

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4994397号  
(P4994397)

(45) 発行日 平成24年8月8日(2012.8.8)

(24) 登録日 平成24年5月18日(2012.5.18)

(51) Int.Cl.	F 1
B 01 J 13/00	(2006.01)
A 61 K 8/67	(2006.01)
A 61 K 8/68	(2006.01)
A 61 K 8/36	(2006.01)
A 61 K 8/34	(2006.01)
B 01 J	13/00
A 61 K	8/67
A 61 K	8/68
A 61 K	8/36
A 61 K	8/34

請求項の数 10 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-433 (P2009-433)
(22) 出願日	平成21年1月5日(2009.1.5)
(65) 公開番号	特開2010-155815 (P2010-155815A)
(43) 公開日	平成22年7月15日(2010.7.15)
審査請求日	平成23年9月8日(2011.9.8)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	306037311 富士フィルム株式会社 東京都港区西麻布2丁目26番30号
(74) 代理人	100079049 弁理士 中島 淳
(74) 代理人	100084995 弁理士 加藤 和詳
(74) 代理人	100085279 弁理士 西元 勝一
(74) 代理人	100099025 弁理士 福田 浩志
(72) 発明者	森 久容 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フィルム株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アスタキサンチン含有分散物及びその製造方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(1) アスタキサンチン及びセラミド類を含有し、油相成分として水相中に分散されると共に 1 nm 以上 100 nm 以下の体積平均粒径を有する分散粒子と、

(2) (a) 炭素数が 12 以上 20 以下の脂肪酸及び (b) 脂肪酸塩の少なくとも一方の脂肪酸成分と、

を含むと共に、前記脂肪酸成分以外の界面活性剤が、前記セラミド類及びアスタキサンチンを含む油成分の全質量に対して 0 であり、pH が 6 以上 8 以下であるアスタキサンチン含有分散物。

## 【請求項 2】

(3) 前記油成分の質量に対して 5 倍量以上 20 倍量以下の多価アルコールを更に含む請求項 1 記載のアスタキサンチン含有分散物。

## 【請求項 3】

前記脂肪酸成分が、前記油成分の全質量に対して 0.01 倍量以上 1.0 倍量以下の範囲で含有される請求項 1 又は請求項 2 に記載のアスタキサンチン含有分散物。

## 【請求項 4】

前記脂肪酸成分が、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノレン酸、リノール酸及びそれらの塩からなる群より選択された少なくとも 1 つである請求項 1 ~ 請求項 3 のいずれか 1 項に記載のアスタキサンチン含有分散物。

10

20

## 【請求項 5】

更に酸化防止剤を含む請求項 1 ~ 請求項 4 のいずれか 1 項記載のアスタキサンチン含有分散物。

## 【請求項 6】

請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載のアスタキサンチン含有分散物の製造方法であって、

少なくともセラミド類及びアスタキサンチンを含む前記油成分を水溶性有機溶媒に溶解して得られた油相と、水相とを混合して、油相成分として水相中に分散される分散粒子を含むアスタキサンチン含有分散物の製造方法。

## 【請求項 7】

前記油相成分と前記水相成分との混合が、最も狭い部分の断面積が  $1 \mu m^2 \sim 1 mm^2$  であるマイクロ流路にそれぞれ独立して通過させた後に組み合わせて混合するものである請求項 6 に記載のアスタキサンチン含有分散物の製造方法。

## 【請求項 8】

前記水相と油相との混合を 40 以下の温度条件で行う請求項 6 又は請求項 7 記載のアスタキサンチン含有分散物の製造方法。

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載のアスタキサンチン含有分散物を含有する化粧品。

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 請求項 5 のいずれか 1 項に記載のアスタキサンチン含有分散物を含有する医薬品。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明はアスタキサンチン含有分散物及びその製造方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

アスタキチンサンは、酸化防止効果、抗炎症効果などの機能を有することも知られている天然のカロテノイドであり、食品、化粧品、医薬品及びその他の加工品等に添加使用される際、多くの場合、分散性の高いエマルジョン組成物として添加されている。しかしながら、天然物由来のカロテノイドは、不安定な構造であり、その上、エマルジョン粒子の粒子径が満足できる範囲内で、比較的長期にわたって高い分散安定性を維持することが容易でなかった。

## 【0003】

これを解消するために、例えば、約 12 ~ 約 20、好ましくは約 15 ~ 18 の親水性 / 親油性バランス (HLB) を有する陽イオン性、陰イオン性及び非イオン性乳化剤類から選択される特定の乳化剤を特定量用いることによりカロテノイド系色素の分散安定性を検討した技術が知られている ( 例えば、特許文献 1 ) 。

しかしながら、近年の低刺激性化粧料などの観点から、界面活性剤を使用しない処方が求められているが、少ない配合量の界面活性剤では、アスタキサンチンを含有するエマルジョンの分散粒子 ( 乳化粒子 ) の分散安定性を良好に保ことは困難であった。

## 【0004】

一方、化粧料などに配合する場合に分散安定性や透明性を確保することが困難な天然の機能性成分としてセラミドが知られており、セラミドを透明に可溶化し、安定に配合する技術として、特定の脂肪酸や特定の界面活性剤を配合する技術が知られている ( 例えば、特許文献 2、3 参照 ) 。

また特許文献 4 には、 - リノレン酸とセラミドとを組み合わせて投与することにより、優れた保湿効果が得られるカプセル剤が開示されている。ここにアスタキサンチンなどの抗酸化剤と組み合わせたカプセル剤も開示されているが、この技術はカプセル剤として

10

20

30

40

50

処方していることから、エマルション組成物の分散安定性について何ら示唆するものではない。

【0005】

このように、機能性天然成分であるアスタキサンチンを含有するアスタキサンチン含有分散物において、分散安定性に優れると共に界面活性剤の使用量を抑えたアスタキサンチン含有分散物を得ることはできていないのが現状である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特表2005-506841号公報

10

【特許文献2】特開2001-139796号公報

【特許文献3】特開2001-316217号公報

【特許文献4】特開2007-51084号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、微小な粒径を有する分散粒子が安定に分散されると共に優れた経時安定性を示すアスタキサンチン含有分散物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

20

前記課題を解決するための具体的手段は以下の通りである。

<1> (1) アスタキサンチン及びセラミド類を含有し、油相成分として水相中に分散されると共に1nm以上100nm以下の体積平均粒径を有する分散粒子と、(2)(a)炭素数が12以上20以下の脂肪酸及び(b)脂肪酸塩の少なくとも一方の脂肪酸成分と、を含むと共に、前記脂肪酸成分以外の界面活性剤が、前記セラミド類及びアスタキサンチンを含む油成分の全質量に対して0であり、pHが6以上8以下のアスタキサンチン含有分散物。

<2> (3) 前記油成分の質量に対して5倍量以上20倍量以下の多価アルコールを更に含む<1>記載のアスタキサンチン含有分散物。

<3> 前記脂肪酸成分が、前記油成分の全質量に対して0.01倍量以上1.0倍量以下の範囲で含有される<1>又は<2>に記載のアスタキサンチン含有分散物。

<4> 前記脂肪酸成分が、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノレン酸、リノール酸及びそれらの塩からなる群より選択された少なくとも1つである<1>～<3>のいずれかに記載のアスタキサンチン含有分散物。

<5> 更に酸化防止剤を含む<1>～<4>のいずれかに記載のアスタキサンチン含有分散物。

<6> 前記<1>～<5>のいずれかに記載のアスタキサンチン含有分散物の製造方法であって、少なくともセラミド類及びアスタキサンチンを含む前記油成分を水溶性有機溶媒に溶解して得られた油相と、水相とを混合して、油相成分として水相中に分散される分散粒子を含むアスタキサンチン含有分散物の製造方法。

<7> 前記油相成分と前記水相成分との混合が、最も狭い部分の断面積が1μm<sup>2</sup>～1mm<sup>2</sup>であるマイクロ流路にそれぞれ独立して通過させた後に組み合わせて混合するものである<6>に記載のアスタキサンチン含有分散物の製造方法。

<8> 前記水相と油相との混合を40以下の温度条件で行う<6>又は<7>記載のアスタキサンチン含有分散物の製造方法。

<9> 前記<1>～<5>のいずれかに記載のアスタキサンチン含有分散物を含有する化粧品。

<10> 前記<1>～<5>のいずれかに記載のアスタキサンチン含有分散物を含有する医薬品。

40

50

## 【発明の効果】

## 【0009】

本発明によれば、微小な粒径を有する分散粒子が安定に分散されると共に優れた経時安定性を示すアスタキサンチン含有分散物を提供することができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0010】

【図1】マイクロミキサーの一例としてのマイクロデバイスの分解斜視図である。

【図2】T字型マイクロリアクターによる混合機構の一例を示すT字型マイクロリアクターの概略断面図である。

【図3】T字型マイクロリアクターによる混合機構の一例を示すT字型マイクロリアクターの概念図である。 10

## 【発明を実施するための形態】

## 【0011】

## 【アスタキサンチン含有分散物】

本発明のアスタキサンチン含有分散物は、(1)アスタキサンチン及びセラミド類を含有し、油相成分として水相中に分散されると共に1nm以上100nm以下の体積平均粒径を有する分散粒子と、(2)(a)炭素数が12以上20以下の脂肪酸及び(b)脂肪酸塩の少なくとも一方の脂肪酸成分と、を含むと共に、前記脂肪酸成分以外の界面活性剤が、前記セラミド類及びアスタキサンチンを含む油成分の全質量に対して0又は0.1倍量以下であり、pHが6以上8以下であるアスタキサンチン含有分散物である。 20

## 【0012】

本発明のアスタキサンチン含有分散物では、アスタキサンチンと脂肪酸成分を含むと共に、油相成分としてセラミド類を含有した分散粒子が水相中に分散されているので、脂肪酸成分以外の界面活性剤が、前記油相に含まれる油成分の全質量に対して0又は0.1倍量以下で含む場合であっても、微細な分散粒子が安定して分散され、経時安定性に優れる。

## 【0013】

本発明におけるアスタキサンチン含有分散物は、アスタキサンチン及びセラミド類を含有する分散粒子が油相成分として水相に分散されたエマルションの形態を探るものである。ここで、油相成分としての本分散粒子は、本発明で規定する粒子径の範囲内であれば、セラミド類が完全に溶解した油滴の状態であっても部分的に不溶の固形物であってもよい。このような油滴及び固形物を総称して、本明細書では分散粒子と称する。 30

## 【0014】

また、分散粒子が分散される分散媒である水相には、水など水性媒体を主成分とする水溶液を用いることができ、水以外に多価アルコールや高級アルコールや、本発明の効果を損なわない範囲の水溶性抗酸化剤及び植物抽出液等の水溶性機能性成分をさらに添加することが可能である。

以下、本発明のアスタキサンチン含有分散物に含まれる各種成分について順次説明する。

## 【0015】

## (1) 分散粒子

本発明における分散粒子は、アスタキサンチン及びセラミド類を含有し、油相成分として水相に分散されているものである。本発明のアスタキサンチン含有分散物では、アスタキサンチンと共にセラミド類を含有する分散粒子を含むものとすることによって、良好な分散安定性及び経時安定性とを備えたアスタキサンチン含有分散物とすることができます。

なお、本発明のアスタキサンチン含有分散物は、上述したセラミド類及びアスタキサンチンを含む分散粒子が油相成分として水相に分散されていればよく、別途、セラミド類を含まないアスタキサンチンの分散粒子又はアスタキサンチンを含まない分散粒子が、本発明の効果に影響しない量で存在することを排除するものではない。

## 【0016】

10

20

30

40

50

本発明におけるセラミド類は、セラミド及びその誘導体を包含するものであり、合成品、抽出品等の由来は問わない。本発明における「セラミド類」とは、後述する天然型セラミド及びこれを基本骨格として有する化合物並びに、これらの化合物を派生しうる前駆物質を有し、天然型セラミド、スフィンゴ糖脂質などの糖修飾セラミド、セラミド類似体、スフィンゴシン及びフィトスフィンゴシン、これらの誘導体を総称したものである。

【0017】

(天然型セラミド)

本発明において、天然型セラミドとは、ヒトの皮膚に存在するものと同じ構造を有するセラミドのことを意味する。また、天然型セラミドのより好ましい態様は、スフィンゴ糖脂質を包含せず、且つその分子構造中に水酸基を3個以上有する態様である。

10

以下、本発明に用いうる天然型セラミドについて詳細に説明する。

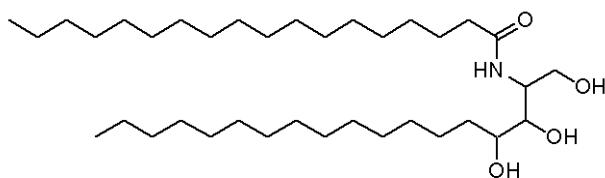
【0018】

本発明に好適に用いうる天然型セラミドとしては、セラミド1、セラミド9、セラミド4、セラミド2、セラミド3、セラミド3B、セラミド5、セラミド6、セラミド7、セラミド8等を挙げることができる。これらの構造の一例を以下に示す。

【0019】

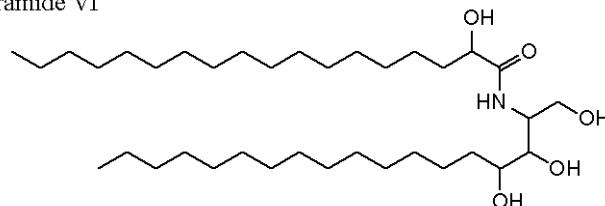
【化1】

Ceramide III



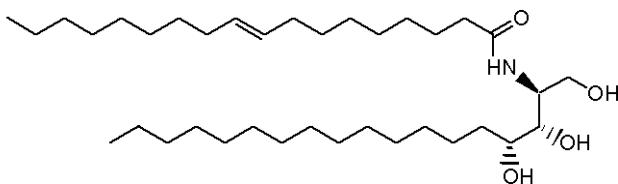
20

Ceramide VI



30

Ceramide IIIIB



【0020】

前記構造式は、それぞれのセラミドについての一例を示しているが、天然物であるために、実際にヒトや動物等に由来するセラミドは、上記アルキル鎖の長さには様々な変形例が存在し、上記骨格を有するものであれば、アルキル鎖長については、いかなる構造のものでもよい。

40

また、製剤化などの目的で溶解性を付与するために分子内に二重結合を導入することや、浸透性を付与するために疎水基を導入することなど、上記セラミド類に目的に応じて、修飾をえたものを用いることもできる。

【0021】

これら天然型と称される一般的な構造を有するセラミドは、天然物(抽出物)、微生物発酵法で得られたものあるが、合成功物、動物由来のものをさらに含んでもよい。

これらのセラミドは天然型(D(-)体)の光学活性体を用いるが、さらに必要に応じ

50

て非天然型 (L (+) 体) の光学活性体を用いても、更に天然型と非天然型の混合物を用いてもよい。上記化合物の相対立体配置は、天然型の立体配置のものでも、それ以外の非天然型の立体配置のものでも良く、また、これらの混合物によるものでもよい。

なお、ナノセラミド分散物、組成物を皮膚のエモリエントなどの目的に使用する場合には、バリア効果の観点から、天然型の光学活性体をより多く使用するのが好ましい。

【0022】

このような天然型セラミドは、市販品としても入手可能であり、例えば、Ceramide I、Ceramide III、Ceramide IIIA、Ceramide IIIB、Ceramide IIIC、Ceramide VI (以上、コスモファーム社製)、Ceramide TIC-001 (高砂香料社製)、CERAMIDE II (Quest International社製)、DS-Ceramide VI、DS-CLA-Phytoceramide、C6-Phytoceramide、DS-ceramide Y3S (DOOSAN社製)、CERAMIDE 2 (セダーマ社製)等が挙げられ、また、セラミド3は商品名、エボニック (旧デグサ) 社製として、セラミド6は商品名、エボニック (旧デグサ) 社製として入手可能である。

【0023】

分散粒子が含有する天然型セラミドは、1種であっても、2種以上を併用してもよいが、セラミド類は一般に融点が高く、結晶性が高いことから、2種以上併用すると、乳化安定・取り扱い性の観点で好ましい。

【0024】

(糖修飾セラミド)

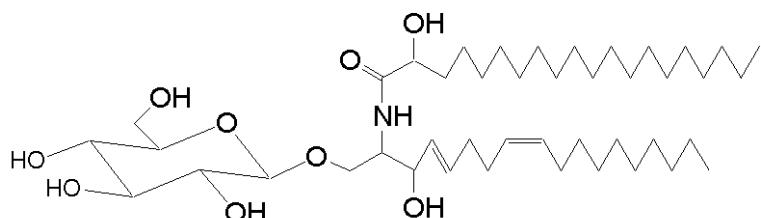
糖修飾セラミドは、分子内に糖類を含むセラミド化合物である。該セラミド化合物の分子内に含まれる糖類としては、例えば、グルコース、ガラクトースなどの单糖類、ラクトース、マルトースなどの二糖類、さらには、これらの单糖類や二糖類をグルコシド結合により高分子化したオリゴ糖類、多糖類などが挙げられる。また、糖類としては、糖の単位におけるヒドロキシル基を他の基で置き換えた糖誘導体であっても構わない。このような糖誘導体としては、例えば、グルコサミンやクルクロン酸、N-アセチルグルコサミンなどがある。

中でも、分散安定性の観点から、糖単位の数が1～5である糖類が好ましく、具体的には、グルコース、ラクトースが好ましく、グルコースがより好ましい。

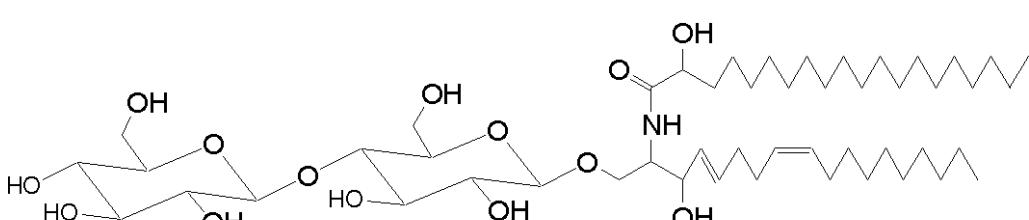
糖修飾セラミドの具体例としては、例えば、以下のものを挙げることができる。

【0025】

【化2】



(4-1)



(4-2)

【0026】

糖修飾セラミドは、合成によっても、市販品としても入手可能である。例えば、上記例示化合物(4-1)は、岡安商店、「コメスフィンゴ糖脂質」(商品名)として入手可能

10

20

30

40

50

である。

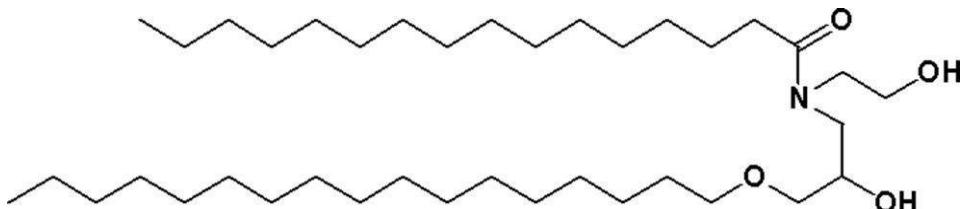
【0027】

(セラミド類似体)

セラミド類似体は、セラミド類の構造を模倣して合成されたものである。このようなセラミド類似体の公知の化合物としては、例えば、下記一般式に示されるようなセラミド類似体を使用することもできる。

【0028】

【化3】



10

【0029】

セラミド類似体を適用する場合、例えば、本発明のアスタキサンチン含有分散物を化粧品として使用した際の使用感と保湿感等の観点から、天然型セラミドや糖修飾セラミドの類似体であることが好ましく、天然型セラミドの類似体であることがより好ましい。

【0030】

(スフィンゴシン、フィトスフィンゴシン)

20

スフィンゴシン、フィトスフィンゴシンとしては、合成品、天然品を問わず、天然型のスフィンゴシン、スフィンゴシン類縁体を使用することができる。

【0031】

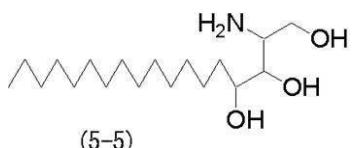
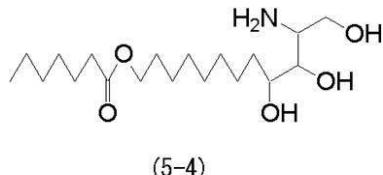
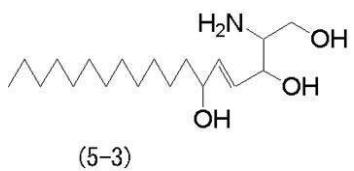
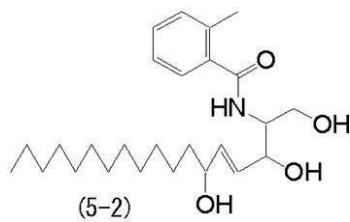
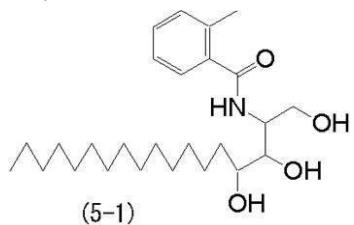
天然型スフィンゴシンとしては、具体的には、スフィンゴシン、ジヒドロスフィンゴシン、フィトスフィンゴシン、スフィンガジエニン、デヒドロスフィンゴシン、デヒドロフィトスフィンゴシン、及びこれらのN-アルキル体（例えばN-メチル体）、アセチル化体等が挙げられる。

これらのスフィンゴシンは天然型（D（-）体）の光学活性体を用いても、非天然型（L（+）体）の光学活性体を用いても、更に天然型と非天然型の混合物を用いてもよい。上記化合物の相対立体配置は、天然型の立体配置のものでも、それ以外の非天然型の立体配置のものでもよく、また、これらの混合物によるものでもよい。具体例としては、例えば、PHYTOSPHINGOSINE (INCI名；8th Edition)及び以下に記載の例示化合物を挙げることができる。

【0032】

30

## 【化4】



## 【0033】

フィトスフィンゴシンとしては、天然からの抽出品、合成品のいずれを用いてもよい。また、合成によっても、市販品としても入手可能である。

天然型スフィンゴシン類の市販のものとしては、例えば、D-Sphingosine(4-Sphingenine)(SIGMA-ALDRICH社)、DSphytosphingosine(DOOSAN社)、phytosphingosine(コスモファーム社)が挙げられ、さらに、前記例示化合物(5-5)は、エボニック(旧デグサ)社製、「フィトスフィンゴシン」(商品名)として入手可能である。

## 【0034】

## - 酸 -

本発明において、スフィンゴシン、フィトスフィンゴシンなどのスフィンゴシン類を使用する場合には、その化合物と塩を形成しうる酸性残基を有する化合物を併用することが好ましい。酸性残基を有する化合物としては、無機酸又は炭素数5以下の有機酸が好ましい。

無機酸としては、リン酸、塩酸、硝酸、硫酸、過塩素酸、炭酸等が挙げられ、リン酸、塩酸が好ましい。

有機酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸等のモノカルボン酸；コハク酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、マロン酸、グルタル酸等のジカルボン酸；グリコール酸、クエン酸、乳酸、ピルビン酸、リンゴ酸、酒石酸等のオキシカルボン酸；グルタミン酸、アスパラギン酸等のアミノ酸等が挙げられる。これらの化合物としては、リン酸、塩酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等が好ましく、特に乳酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等が好ましい。

10

20

30

40

50

併用される酸は、スフィンゴシン類とあらかじめ混合して用いてもよく、セラミド類縁体含有粒子の形成時に添加してもよく、分散粒子形成後にpH調整剤として添加して使用してもよい。

酸を併用する場合、添加量としては、用いられるスフィンゴシン類100質量部に対して、1~50質量部程度であることが好ましい。

#### 【0035】

##### -セラミド類の含有量-

本発明のアスタキサンチン含有分散物において、分散粒子は、セラミド類を油相に含まれる油成分の全質量に対して50質量%以上含有することが好ましく、50質量%以上100質量%以下含有することがより好ましく、75質量%以上100質量%以下含有することが更に好ましく、100質量%であることが最も好ましい。このように、セラミド類全質量に対するセラミドの比率が高いことは分散粒子の微細化の観点から好ましい。

また、アスタキサンチン含有分散物の分散安定性の観点から、セラミド類は、アスタキサンチンに対してモル比で、等倍以上が好ましく、2.0倍以上が更に好ましい。

#### 【0036】

ここで、本発明のアスタキサンチン含有分散物において、油相中に含まれる油成分とは、油相に含まれる成分のうち、本発明における天然型セラミド及びアスタキサンチンと、これらと併用しうる後述のセラミド類縁体等のセラミド類とカロテノイド類はもとより、後述される他の油成分を含む各種油成分（例えば、脂溶性カロテノイド、脂溶性ビタミン、ユビキノン類、脂肪酸類、油脂類）などのアスタキサンチン含有分散物の適用目的に応じた物性や機能性を有する油成分を意味する。但し、油相を調製するために用いられる成分のうち、界面活性剤、水溶性有機溶媒は、本発明における油成分には包含されない。

#### 【0037】

なお、アスタキサンチン含有分散物中におけるセラミド類の含有量としては、0.01質量%以上5質量%以下の範囲であることが好ましく、0.1質量%以上3質量%以下の範囲であることより好ましい。アスタキサンチン含有分散物中に、セラミド類を上記範囲で含有することで、分散粒子を微細化して、アスタキサンチン含有分散物の安定性を良好なものとする。

#### 【0038】

##### (2)アスタキサンチン

本発明のアスタキサンチン含有分散物は、油相成分としてアスタキサンチンを含む。

本発明において用いられるアスタキサンチンは、酸化防止効果、抗炎症効果、皮膚老化防止効果、美白効果などを有し、優れたエモリエント効果、皮膚の老化防止効果や酸化防止効果に付与することができると知られている。本発明におけるアスタキサンチンとしては、アスタキサンチン及びアスタキサンキチンのエステル等の誘導体の少なくとも一方（以下、「アスタキサンチン類」と総称する。）である。

#### 【0039】

本発明で用いられるアスタキサンチンは、植物類、藻類及びバクテリア等の天然物のものの他、常法に従って得られるものであれば、いずれのものも使用することができる。

前記天然物とは、例えば、赤色酵母ファフィア、緑藻ヘマトコッカス、海洋性細菌、オキアミ等が挙げられる。また、その培養物からの抽出物等からの抽出物を挙げができる。

前記アスタキサンチン類は、アスタキサンチン類を含有する前記他の天然物から分離・抽出（さらに必要に応じて適宜精製）したアスタキサンチン含有オイルとして、本発明のエマルジョン組成物に含まれていてもよい。

前記アスタキサンチン類としては、ヘマトコッカス藻から抽出されたもの（ヘマトコッカス藻抽出物ともいう。）が、品質、生産性の点から特に好ましい。

#### 【0040】

前記アスタキサンチン及びそのエステル（アスタキサンチン類）の少なくとも一方は、アスタキサンチン及びそのエステルの少なくとも一方を含有する天然物から分離・抽出し

10

20

30

40

50

たアスタキサンチン含有オイルとして、本発明の外用組成物に含まれていてもよい。このようなアスタキサンチン含有オイルとして、例えば、赤色酵母ファフィア、緑藻ヘマトコッカス、海洋性細菌等を培養し、その培養物からの抽出物、南極オキアミ等からの抽出物を挙げることができる。

ヘマトコッカス藻抽出物（ヘマトコッカス藻由来色素）は、オキアミ由来の色素や、合成されたアスタキサンチンとはエステルの種類、及び、その含有率の点で異なることが知られている。

#### 【0041】

本発明において用いることができるアスタキサンチン類は、前記抽出物、また更にこの抽出物を必要に応じて適宜精製したものでもよく、また合成品であってもよい。

10

前記アスタキサンチン類としては、ヘマトコッカス藻から抽出されたもの（ヘマトコッカス藻抽出物ともいう。）が、品質、生産性の点から特に好ましい。

#### 【0042】

本発明に使用できるヘマトコッカス藻抽出物の由来としては、具体的には、ヘマトコッカス・プルビアリス (*Haematococcus pluvialis*)、ヘマトコッカス・ラキュストリス (*Haematococcus lacustris*)、ヘマトコッカス・カペニシス (*Haematococcus capensis*)、ヘマトコッカス・ドロエバゲンシス (*Haematococcus droebakensis*)、ヘマトコッカス・ジンバビエンシス (*Haematococcus zimbabwensis*) 等が挙げられる。

20

#### 【0043】

また、本発明において、広く市販されているヘマトコッカス藻抽出物を用いることができる、例えば、武田紙器（株）製のASTOTS-S、同-2.5O、同-5O、同-10O等、富士化学工業（株）製のアスタリールオイル50F、同5F等、東洋酵素化学（株）製のBioAstin SCE7等として入手できる。

#### 【0044】

本発明に使用できるヘマトコッカス藻抽出物中のアスタキサンチン類の色素純分としての含有量は、外用組成物製造時の取り扱いの観点から、好ましくは0.001~50質量%が好ましく、より好ましくは0.01~25質量%である。

なお、本発明に使用できるヘマトコッカス藻抽出物は、特開平2-49091号公報記載の色素同様色素純分としてはアスタキサンチンもしくはそのエステル体を含むが、エステル体を、一般的には50モル%以上、好ましくは75モル%以上、より好ましくは90モル以上含むものである。

30

さらに詳細な説明は「アスタキサンチンの化学」、平成17年、インターネット URL : <http://www.astaxanthin.co.jp/chemical/basic.htm> に記載されている。

#### 【0045】

##### -粒径-

分散粒子は、その体積平均粒径が1nm以上100nm以下であり、1nm以上75nm以下が好ましく、1nm以上50nm以下がより好ましく、1nm以上30nm以下が最も好ましい。

40

分散粒子の粒径を、1nm以上100nm以下とすることにより、アスタキサンチン含有分散物の透明を確保することができ、本発明のアスタキサンチン含有分散物を、例えば、化粧品、医薬品、食品等の組成物に用いた場合、該組成物の透明性が確保されると共に、皮膚吸収性などの所望とされる効果を良好に発揮することができる。

#### 【0046】

分散粒子の粒径は、市販の粒度分布計等で計測することができる。

粒度分布測定法としては、光学顕微鏡法、共焦点レーザー顕微鏡法、電子顕微鏡法、原子間力顕微鏡法、静的光散乱法、レーザー回折法、動的光散乱法、遠心沈降法、電気バルス計測法、クロマトグラフィー法、超音波減衰法等が知られており、それぞれの原理に対

50

応した装置が市販されている。

本発明における分散粒子の粒径測定では、粒径範囲及び測定の容易さから、動的光散乱法を適用すること好ましい。

動的光散乱を用いた市販の測定装置としては、ナノトラックUPA（日機装（株））、動的光散乱式粒径分布測定装置LB-550（（株）堀場製作所）、濃厚系粒径アナライザーフィルターPAR-1000（大塚電子（株））等が挙げられる。

#### 【0047】

本発明における分散粒子の粒径は、動的光散乱式粒径分布測定装置LB-550（（株）堀場製作所）を用いて測定した値であり、具体的には、以下のように計測した値を採用する。

10

即ち、粒径の測定方法は、本発明のアスタキサンチン含有分散物から分取した試料に含まれる油成分の濃度が1質量%になるように純水で希釈を行い、石英セルを用いて測定を行う。粒径は、試料屈折率として1.600、分散媒屈折率として1.333（純水）、分散媒の粘度として純水の粘度を設定した時のメジアン径として求めることができる。

#### 【0048】

本発明のアスタキサンチン含有分散物に、分散粒子を含有させる態様としては、1) 分散粒子（油相）を予め固体粒子として形成した後、分散媒（水相）に分散させる態様の他、2) セラミド類を加熱して溶融状態とするか、或いは、適切な溶剤に溶解して液状とした後、水相に添加して分散させ、その後、常温に降温するか、或いは、溶剤を除去することで、分散粒子を系中で形成する態様が挙げられる。また、天然型セラミド等は、他の油成分と相溶させるか、有機溶剤に溶解して調製する方が好ましい。

20

#### 【0049】

##### 〔他の油成分〕

本発明のアスタキサンチン含有分散物は、水相に、分散粒子を分散させて油相として構成されるものであるが、油相中に前記したセラミド等のセラミド類及びアスタキサンチンとは異なる油成分（本明細書においては、適宜、他の油成分と称する。）及び／又は溶媒を含有させて、該油成分及び／又は溶媒中に、セラミドを含む油滴様の分散粒子が、分散粒子として存在する形態を探ることもできる。なお、かかる形態を探る場合、本発明における分散粒子の平均粒径とは、分散粒子を含む油滴様の分散粒子の平均粒径を意味する。

#### 【0050】

30

なお、本発明における「他の油成分」とは、常温では、セラミド類とは分離しない油成分を指し、「溶媒」とはセラミド類を溶解できる溶媒のことをいい、たとえばアルコール類が挙げられる。

ここで、本発明において併用しうる他の油成分には特に制限はない。他の油成分としては、例えば、アスタキサンチン含有分散物の使用目的に応じて添加される有効成分としての油成分であってもよく、また、分散安定性や皮膚に対する使用感の改善やアスタキサンチン含有分散物を含む組成物の物性制御のために用いられる油成分であってもよい。以下、本発明に使用しうる他の油成分について述べる。

#### 【0051】

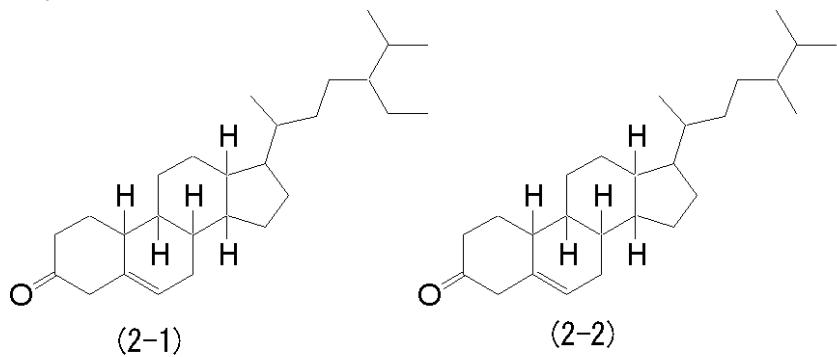
##### （ステノン、ステロール）

40

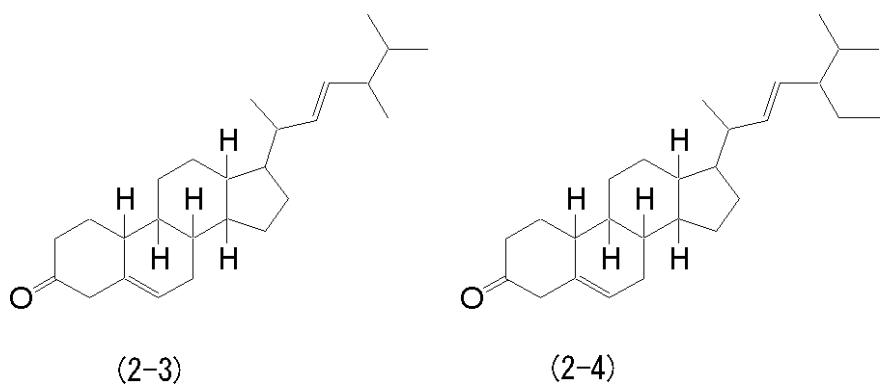
本発明のアスタキサンチン含有分散物には、他の油成分として、ステノン、ステロールの少なくとも一つを含むことができる。これらの化合物は、アスタキサンチン含有分散物の分散安定性向上に有用である。本発明において他の油成分として用いられるステノンの具体例として、例えば、以下のものを挙げることができる。

#### 【0052】

【化5】



10



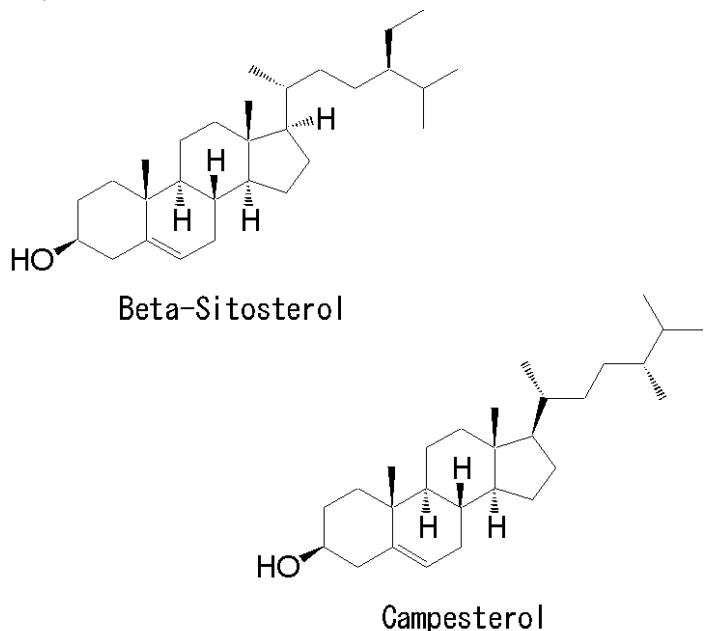
20

【0053】

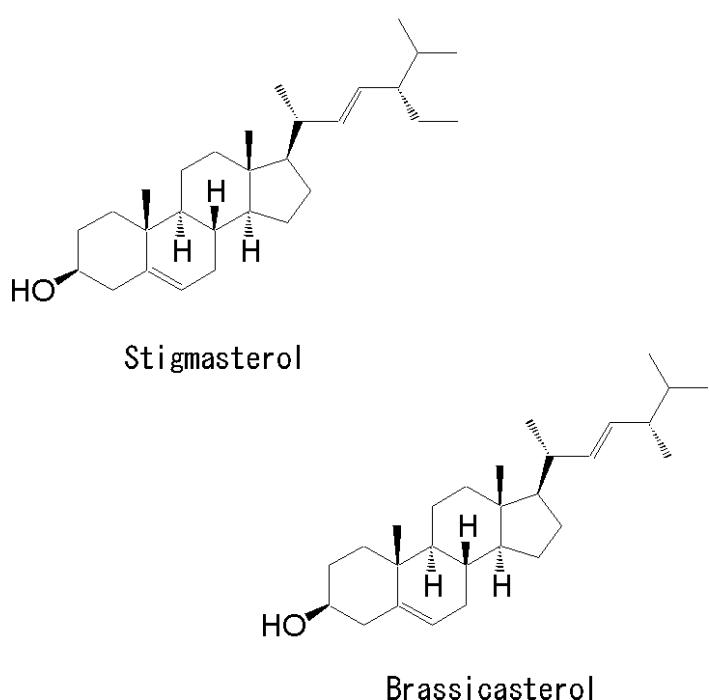
また、ステロールの具体例としては、例えば、以下のものやウルソル酸などを挙げることができる。

【0054】

## 【化6】



10



20

30

## 【0055】

ステノン化合物やステロール化合物は、合成によっても、市販品としても入手可能である。

例えば、フィトステノンは、東洋発酵社製UNIFETHとして、PEO-ステロールは、日光ケミカルズ社製NIKKOL BPS-20として入手可能である。

前記ステノン化合物、及び前記ステロール化合物は、それぞれ単独種で又は複数種用いてもよい。

前記ステノン化合物を単独で用いる場合には、分散粒子の分散安定性の観点から、アスタキサンチン含有分散物に含まれる油成分の全質量に対して、50質量%以下であることが好ましく、30質量%以下であることがより好ましい。

## 【0056】

(有効成分としての油成分)

本発明のアスタキサンチン含有分散物を、化粧品用途、医薬品用途に用いる場合は、水

40

50

性媒体、特に水に不溶又は難溶の、化粧品用機能性材料や医薬品用機能性材料を他の油成分として含むことが好ましい。

本発明で使用することのできる他の油成分としては、水性媒体、特に水に不溶又は難溶の、油性媒体に溶解する成分であれば、特に限定は無いが、アスタキサンチン以外のカロテノイド類、トコフェロール等の油溶性ビタミンを含むラジカル捕捉剤、またココナッツ油等の油脂類が好ましく用いられる。

なお、水性媒体に不溶とは、水性媒体 100 mL に対する溶解度が、25 において、0.01 g であることをいい、水性媒体に難溶とは、水性媒体 100 mL に対する溶解度が、25 において、0.01 g を超え 0.1 g 以下であることをいう。

#### 【0057】

10

##### (カロテノイド類)

有効成分としての油成分としては、上述したアスタキサンチン以外の天然色素を含むカロテノイド類を好ましく用いることができる。

本発明の外用組成物に使用可能なカロテノイド類は、黄色から赤のテルペノイド類の色素であり、植物類、藻類、及びバクテリア等の天然物のものを含む。

また、天然由来のものに限定されず、常法に従って得られるものであればいずれのものも、本発明におけるカロテノイドに含まれる。例えば、後述のカロテノイド類のカロチン類の多くは合成によっても製造されており、市販の - カロチンの多くは合成により製造されている。

#### 【0058】

20

カロテノイド類としては、炭化水素類（カロチン類）及びそれらの酸化アルコール誘導体類（キサントフィル類）が挙げられる。

カロテノイド類としては、アクチニオエリスロール、ビキシン、カンタキサンチン、カプサンチン、カプソルビン、 - 8' - アポ - カロテナール（アポカロテナール）、 - 12' - アポ - カロテナール、 - カロチン、 - カロチン、"カロチン"（ - 及び - カロチン類の混合物）、 - カロチン、 - クリプトキサンチン、ルテイン、リコピン、ビオラキサンチン、ゼアキサンチン、及びそれらのうちヒドロキシル又はカルボキシルを含有するもののエステル類が挙げられる。

#### 【0059】

30

カロテノイド類の多くは、シス及びトランス異性体の形で天然に存在するが、合成物はしばしばシス・トランス混合物である。

カロテノイド類は一般に植物素材から抽出することができる。これらのカロテノイド類は種々の機能を有しており、例えば、マリーゴールドの花弁から抽出するルテインは家禽の餌の原料として広く使用され、家禽の皮フ及び脂肪並びに家禽が産む卵に色を付ける機能がある。

#### 【0060】

##### (油脂類)

他の油成分として用いられる油脂類としては、常温で、液体の油脂（脂肪油）及び固体の油脂（脂肪）が挙げられる。

前記液体の油脂としては、例えばオリーブ油、ツバキ油、マカデミアナッツ油、ヒマシ油、アボガド油、月見草油、タートル油、トウモロコシ油、ミンク油、ナタネ油、卵黄油、ゴマ油、パーシック油、小麦胚芽油、サザンカ油、アマニ油、サフラワー油、綿実油、エノ油、大豆油、落花生油、茶実油、カヤ油、コメヌカ油、シナギリ油、日本キリ油、ホホバ油、胚芽油、トリグリセリン、トリオクタン酸グリセリン、トリイソパルチミン酸グリセリン、サラダ油、サフラワー油（ベニバナ油）、パーム油、ココナッツ油、ピーナッツ油、アーモンド油、ヘーゼルナッツ油、ウォルナッツ油、グレープシード油等が挙げられる。

また、前記固体の油脂としては、牛脂、硬化牛脂、牛脚脂、牛骨脂、ミンク油、卵黄油、豚脂、馬脂、羊脂、硬化油、カカオ脂、ヤシ油、硬化ヤシ油、パーム油、パーム硬化油、モクロウ、モクロウ核油、硬化ヒマシ油等が挙げられる。

40

50

上記の中でも、外用組成物の分散粒子径、安定性の観点から、中鎖脂肪酸トリグリセライドである、ココナッツ油が、好ましく用いられる。

【0061】

本発明において、前記油脂は市販品を用いることができる。また、本発明において、前記油脂は1種単独で用いても混合して用いてもよい。

【0062】

前記フェノール性OHを有する化合物として、ポリフェノール類（例えば、カテキン）、グアヤク脂、ノルジヒドログアヤレチック酸（NDGA）、没食子酸エステル類、BHT（ブチルヒドロキシトルエン）、BHA（ブチルヒドロキシアニソール）、ビタミンE類及びビスフェノール類等が挙げられる。没食子酸エステル類として、没食子酸プロピル、没食子酸ブチル及び没食子酸オクチルが挙げられる。

10

【0063】

アミン系化合物としてフェニレンジアミン、ジフェニル-p-フェニレンジアミン又は4-アミノ-p-ジフェニルアミンが挙げられ、ジフェニル-p-フェニレンジアミン又は4-アミノ-p-ジフェニルアミンがより好ましい。

【0064】

アスコルビン酸、エリソルビン酸の油溶化誘導体としては、ステアリン酸L-アスコルビルエステル、テトライソパルミチン酸L-アスコルビルエステル、パルミチン酸L-アスコルビルエステル、パルミチン酸エリソルビルエステル、テトライソパルミチン酸エリソルビルエステル、などが挙げられる。

20

【0065】

以上の中でも、安全性、及び、酸化防止の機能に優れる観点から、特にビタミンE類が好ましく用いられる。

ビタミンE類としては、特に限定されず、例えばトコフェロール及びその誘導体からなる化合物群、並びにトコトリエノール及びその誘導体からなる化合物群から選ばれるものを挙げることができる。これらは単独で用いても、複数併用して用いてもよい。またトコフェノール及びその誘導体からなる化合物群とトコトリエノール及びその誘導体からなる化合物群からそれぞれ選択されたものを組み合わせて使用してもよい。

【0066】

トコフェロール及びその誘導体からなる化合物群としては、d1-トコフェロール、d1-トコフェロール、d1-トコフェロール、d1-トコフェロール、酢酸d1-トコフェロール、ニコチン酸-d1-トコフェロール、リノール酸-d1-トコフェロール、コハク酸d1-トコフェロール等が含まれる。これらの内で、d1-トコフェロール、d1-トコフェロール、d1-トコフェロール、d1-トコフェロール、及び、これらの混合物（ミックストコフェロール）がより好ましい。また、トコフェロール誘導体としては、これらの酢酸エステルが好ましく用いられる。

30

トコトリエノール及びその誘導体からなる化合物群としては、-トコトリエノール、-トコトリエノール、-トコトリエノール、-トコトリエノール等が含まれる。また、トコトリエノール誘導体としては、これらの酢酸エステルが好ましく用いられる。トコトリエノールは麦類、米糠、パーム油等に含まれるトコフェロール類似化合物で、トコフェロールの側鎖部分に二重結合が3個含まれ、優れた酸化防止性能を有する。

40

【0067】

これらのビタミンE類は、油溶性酸化防止剤として本外用組成物の特に油相に含まれていることが、効果的に油成分の酸化防止機能を発揮することができるため好ましい。上記ビタミンE類の中でも酸化防止効果の観点から、トコトリエノール及びその誘導体からなる化合物群から選択されたものを少なくとも1種を含有することが更に好ましい。

【0068】

本発明のアスタキサンチン含有分散物において、このような他の油成分を用いる場合の含有量としては、例えば、医薬品、化粧料への応用を考慮すれば、分散粒子径・乳化安定

50

性の観点から、好ましくは分散物の全質量の 0.1 質量% ~ 5.0 質量%、より好ましくは 0.2 質量% ~ 2.5 質量%、更に好ましくは 0.5 質量% ~ 1.0 質量% である。

油成分の含有量を前記 0.1 質量% 以上とすると、有効成分の効能を充分に発揮できることから、アスタキサンチン含有分散物を、医薬品、化粧品へ応用し易くなる。一方、5.0 質量% 以下であると、分散粒子径の増大や乳化安定性の悪化を抑制し、安定な組成物が得られる。

#### 【0069】

##### (3) 脂肪酸成分

本発明における脂肪酸成分は、(a) 脂肪酸の炭素数が 12 以上 20 以下の脂肪酸及び (b) 脂肪酸塩の少なくとも一方である。このような脂肪酸成分であれば油相成分及び水相成分の混合工程において容易に溶解するので、微細な分散粒子を含有するアスタキサンチン含有分散物の透明性を損なうことなく、分散安定性を良好なものにすることができる。

なお、本発明において、後述する「界面活性剤」には、脂肪酸成分は含まれない。

#### 【0070】

(a) 成分の脂肪酸としては、脂肪酸の炭素数が 12 以上 20 以下であれば使用することができる。その中でラウリン酸、オレイン酸、イソステアリン酸等の常温もしくは分散時の温度で溶液状であることがより望ましい。炭素数 12 以上 20 以下の脂肪酸の例としてラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、リノール酸、 $\alpha$ -リノレン酸、 $\beta$ -リノレン酸等が挙げられる。(a) 成分の脂肪酸は、油相成分としてアスタキサンチン含有分散物に含まれる。

#### 【0071】

(b) 成分の脂肪酸塩は、本発明での油相成分及び水相成分の混合工程における溶解性の観点からいずれの融点の脂肪酸から構成されたものであってもよく、また飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸のいずれであってもよい。脂肪酸塩を構成する塩としては、ナトリウム、カリウム等の金属塩や、L-アルギニン、L-ヒスチジン、L-リジン等の塩基性アミノ酸塩、トリエタノールアミン等のアルカノールアミン塩等が挙げられる。塩の種類は、用いられる脂肪酸の種類等により適宜選択されるが、溶解性及び分散液の安定性の観点から、ナトリウムなどの金属塩が好ましい。(b) 成分の脂肪酸塩は、水性媒体に可溶であるのでアスタキサンチン含有分散物の水相成分とすることができる。

#### 【0072】

本発明のアスタキサンチン含有分散物中の脂肪酸成分としては、炭素数が 12 以上 20 以下の脂肪酸であればよく、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、トール酸、イソステアリン酸、リノール酸、 $\alpha$ -リノレン酸、 $\beta$ -リノレン酸等、及びこれらの塩を例示することができ、これらを単独で又は 2 種以上を組み合わせて使用することができる。中でも、常温もしくは分散時の温度で溶液状であるとの観点から、本発明における脂肪酸成分としては、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、 $\alpha$ -リノレン酸、 $\beta$ -リノレン酸、リノール酸及びそれらの塩からなる群より選択された少なくとも 1 種であることが好ましく、オレイン酸であることが特に好ましい。

#### 【0073】

本発明のアスタキサンチン含有分散物における脂肪酸成分は、セラミド類を良好に分散可能にする量で含有されればよく、セラミド分散液の保存安定性、透明性の観点から油相に含まれる油成分全質量に対して 0.01 倍量以上 1.0 倍量以下であることが好ましく、保存安定性の観点から 0.05 倍量以上、0.5 倍量以下であることがより好ましい。油相に含まれる油成分全質量に対して 1.0 倍量以下とすることにより過剰な脂肪酸の分離、析出を抑制することができ、一方、0.01 倍量以上とすることによりセラミドへの定着が十分となって好ましい。

#### 【0074】

10

20

30

40

50

また、アスタキサンチン含有分散物における脂肪酸成分の含有量は、アスタキサンチン含有分散物の分散安定性の観点から、油相に含まれる油成分全質量量に対して0.01倍量以上0.5倍量以下とすることが更に好ましい。0.01倍量以上とすることにより、セラミド類を充分に分散させて析出を抑制すると共にアスタキサンチン含有分散物の安定性を向上させることができ、一方、0.5倍量以下とすることによりアスタキサンチン含有分散物の過剰な脂肪酸の遊離を抑制できるので、それぞれ好ましい。

また、分散安定性の観点から、油相に含まれる油成分全質量の0.01倍量以上0.3倍量以下であることが更に好ましく、0.03倍量以上0.2倍量以下であることが更により好ましい。保存安定性の観点から、油相に含まれる油成分全質量の0.05倍量以上0.5倍量以下であることが更に好ましく、0.03倍量以上0.2倍量以下であることが更により好ましい。

#### 【0075】

##### (4) 多価アルコール

本発明のアスタキサンチン含有分散物は、更に多価アルコールを含有してもよい。

多価アルコールは、保湿機能や粘度調整機能等を有している。また、多価アルコールは、水と油脂成分との界面張力を低下させ、界面を広がりやすくし、微細で、かつ、安定な微粒子を形成しやすくする機能も有している。

以上より、アスタキサンチン含有分散物が多価アルコールを含有することは、アスタキサンチン含有分散物の分散粒子径をより微細化でき、かつ該粒子径が微細な粒子径の状態のまま長期に亘り安定して保持できるとの観点から好ましい。

また、多価アルコールの添加により、アスタキサンチン含有分散物の水分活性を下げる

ことができ、微生物の繁殖を抑えることができる。

#### 【0076】

本発明に使用できる多価アルコールとしては、二価以上のアルコールであれば特に限定されず用いることができる。

多価アルコールとしては、例えば、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ポリグリセリン、3-メチル-1,3-ブタンジオール、1,3-ブチレングリコール、イソブレングリコール、ポリエチレングリコール、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキサンジオール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ペニタエリスリトール、ネオペンチルグリコール、マルチトール、還元水あめ、蔗糖、ラクチトール、パラチニット、エリスリトール、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、キシロース、グルコース、ラクトース、マンノース、マルトース、ガラクトース、フルクトース、イノシトール、ペニタエリスリトール、マルトトリオース、ソルビタン、トレハロース、澱粉分解糖、澱粉分解糖還元アルコール等が挙げられ、これらを、単独又は複数種の混合物の形態で用いることができる。

#### 【0077】

また、多価アルコールとしては、その1分子中における水酸基の数が、3個以上であるものを用いるのが好ましい。これにより、水系溶媒と油脂成分との界面張力をより効果的に低下させることができ、より微細で、かつ、安定な微粒子を形成させることができる。その結果、本発明のアスタキサンチン含有分散物を、例えば、食品用途とする場合は、腸管吸収性を、経皮医薬品用途や化粧品用途の場合は皮膚吸収性をより高いものとすることができます。

#### 【0078】

上述したような条件を満足する多価アルコールの中でも、グリセリン及び1,3-ブタンジオール並びにこれらの組み合わせのいずれかを用いた場合、濾過容易性がより良好で、アスタキサンチン含有分散物中の分散粒子の粒径がより小さくなり、かつ該粒径が小さいままで長期に亘り安定して保持されるため、特に好ましい。

#### 【0079】

多価アルコールの含有量は、油相に含まれる油成分全質量に対して5倍量以上20倍量

10

20

30

40

50

以下であることが好ましい。5倍量以上とすることにより、前述の粒子径、安定性、防腐性、濾過性を高めることができ、20倍量以下とすることにより化粧料としたときのベトツキ感を抑制することができ、含有量に応じた効果を期待することができると共に、分散物の粘度を適度な範囲とすることができます。濾過性を高めることにより、分散物の製造の濾過工程の時間を短縮することができ、製造効率を向上させることができる。油成分全質量に対する多価アルコールの量比は、アスタキサンチン含有分散物の透明性、経時安定性の観点から、7.5倍量以上15倍量以下であることがより好ましい。

#### 【0080】

また多価アルコールのアスタキサンチン含有分散物全質量に対する含有量は、分散安定性及び保存安定性、分散物及び組成物の粘度の観点から、アスタキサンチン含有分散物全質量に対して5~60質量%が好ましく、より好ましくは5~55質量%、さらに好ましくは5~50質量%である。

多価アルコールの含有量が5質量%以上であると、油脂成分の種類や含有量等によっても、充分な保存安定性が得られ易い点で好ましい。一方、多価アルコールの含有量が60質量%以下であると、最大限の効果が得られ、アスタキサンチン含有分散物の粘度が高くなるのを抑え易い点で好ましい。

#### 【0081】

##### (5) 界面活性剤

本発明のアスタキサンチン含有分散物は、前記脂肪酸成分以外の界面活性剤を、前記油相に含まれる油成分の全質量に対して0又は0.1倍量以下で含むものである。

本発明のアスタキサンチン含有分散物では上述したような脂肪酸成分を含有するため、脂肪酸成分以外の界面活性剤は、前記油相に含まれる油成分の全質量に対して0又は0.1倍量以下とすることができます。ここで、「前記油相に含まれる油成分の全質量に対して0」とは本アスタキサンチン含有分散物に、脂肪酸成分以外の界面活性剤が含まれないことを意味する。このような本発明における脂肪酸成分以外の界面活性剤としては、カチオン性、アニオン性、両性、非イオン性の各界面活性剤が該当する。

#### 【0082】

このような界面活性剤が非イオン性界面活性剤である場合には、透明性、安定性の観点から非イオン性界面活性剤は、前記油相に含まれる油成分の全質量に対して0.1倍量以下で本アスタキサンチン含有分散物に含まれてもよい。これに対して非イオン性界面活性剤以外の界面活性剤は、アスタキサンチン含有分散物の保存安定性の観点から、前記油相に含まれる油成分の全質量に対して0.01倍量以下であることが好ましく、0、すなわち含まれないことが最も好ましい。

#### 【0083】

本アスタキサンチン含有分散物に含有可能な非イオン性界面活性剤の例としては、グリセリン脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリド、ポリグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、およびショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルなどが挙げられる。これらの非イオン性界面活性剤は、本発明のアスタキサンチン含有分散物の油相成分として含有することができる。

#### 【0084】

このような非イオン性界面活性剤は、中でも、乳化安定性の観点からポリグリセリン酸脂肪酸エステルであることが好ましく、特にHLBが10以上16以下のポリグリセリン酸脂肪酸エステル（以下、適宜、「特定ポリグリセリン脂肪酸エステル」と称する。）であることがより好ましい。該ポリグリセリン脂肪酸エステルは油相に含有してもよい。

#### 【0085】

本発明における特定ポリグリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤は、アスタキサンチン含有分散物中の油相／水相の界面張力を大きく下げることができ、その結果、分散粒子の粒径を細かくすることができる点で好ましい。

#### 【0086】

10

20

30

40

50

ここで、H L B は、通常界面活性剤の分野で使用される親水性 - 疎水性のバランスで、通常用いる計算式、例えば川上式等が使用できる。本発明においては、下記の川上式を採用する。

【0087】

$$H L B = 7 + 11.71 \log (M_w / M_o)$$

ここで、 $M_w$  は親水基の分子量、 $M_o$  は疎水基の分子量である。

【0088】

また、カタログ等に記載されている H L B の数値を使用してもよい。

また、上記の式からも分かるように、H L B の加成性を利用して、任意の H L B 値の界面活性剤を得ることができる。

10

【0089】

好みしいポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、その少なくとも一つが、平均重合度が 10 のポリグリセリンと、炭素数 8 ~ 18 の脂肪酸、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、又はリノール酸とのエステルであることが特に好みしい。

【0090】

このようなポリグリセリン脂肪酸エステルの好みしい例としては、ヘキサグリセリンモノオレイン酸エステル、ヘキサグリセリンモノパルミチン酸エステル、ヘキサグリセリンモノミリスチン酸エステル、ヘキサグリセリンモノラウリン酸エステル、デカグリセリンモノオレイン酸エステル、デカグリセリンモノステアリン酸エステル、デカグリセリンモノパルミチン酸エステル、デカグリセリンモノミリスチン酸エステル、デカグリセリンモノラウリン酸エステル等が挙げられる。これらの H L B は 10 以上 16 以下である。

20

これらの中でも、より好みしくは、デカグリセリンモノオレイン酸エステル (H L B = 12)、デカグリセリンモノステアリン酸エステル (H L B = 12)、デカグリセリンモノパルミチン酸エステル (H L B = 13)、デカグリセリンモノミリスチン酸エステル (H L B = 14)、デカグリセリンモノラウリン酸エステル (H L B = 16) などである。

本発明においては、これらの特定ポリグリセリン脂肪酸エステルを、単独又は 2 種以上用いることができる。

【0091】

ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、デカグリセリンオレイン酸エステルが最も好みしく、その例としては例えば、デカグリセリンモノリノール酸エステル (H L B = 12)、デカグリセリンモノオレイン酸エステル (H L B = 12)、デカグリセリンモノステアリン酸エステル (H L B = 12)、デカグリセリンモノミリスチン酸エステル (H L B = 14)、デカグリセリンモノラウリン酸エステル (H L B = 15.5) が挙げられる。

30

【0092】

本発明における界面活性剤としては、H L B が 10 以上 16 以下のポリグリセリン脂肪酸エステルから選択される 1 種と、それとは分子構造の異なる H L B が 5 以上 15 以下のポリグリセリン脂肪酸エステルから選択される 1 種以上とを組み合わせてもよい。なお、該 H L B が 5 以上 15 以下のポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、上述したポリグリセリン脂肪酸エステルに包含されるポリグリセリン脂肪酸エステルあってもよいし、それ以外のポリグリセリン脂肪酸エステルであってもよい。

40

【0093】

さらに、本発明においては、界面活性剤として、デカグリセリンオレイン酸エステル、及び、グリセリンの重合度が 10 未満であり、且つ脂肪酸の炭素数が 12 ~ 18 のポリグリセリン脂肪酸エステルを含有する態様が好みしい。該グリセリンの重合度が 10 未満であり、且つ脂肪酸の炭素数が 12 ~ 18 のポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、ヘキサグリセリン脂肪酸エステル及びテトラグリセリン脂肪酸エステルから選ばれた少なくとも 1 種であり、且つその H L B が 5.0 以上 15 以下のポリグリセリン脂肪酸エステルであることがより好みしい。

【0094】

50

デカグリセリンオレイン酸エステルと好適に併用される、ヘキサグリセリン脂肪酸エステル及びテトラグリセリン脂肪酸エステルとしては、例えば、テトラグリセリンモノステアリン酸エステル（HLB = 6）、テトラグリセリンモノオレイン酸エステル（HLB = 6）、ヘキサグリセリンモノラウリン酸エステル（HLB = 14.5）、ヘキサグリセリンモノミリスチン酸エステル（HLB = 11）、ヘキサグリセリンモノステアリン酸エステル（HLB = 9）、ヘキサグリセリンモノオレイン酸エステル（HLB = 9）が挙げられる。

## 【0095】

本発明において、デカグリセリンオレイン酸エステルと、ヘキサグリセリン脂肪酸エステル及び/又はテトラグリセリン脂肪酸エステルとを併用する場合、その含有比率は、アスタキサンチン含有分散物の適用形態に応じて、適宜に設定することができるが、（デカグリセリン脂肪酸エステル）/（テトラグリセリン脂肪酸エステル及び/又はヘキサグリセリン脂肪酸エステル）= 1/0 ~ 1/1 の範囲が好ましく、より好ましくは 1/0.5 であり、更に好ましくは 1/0.25 である。

## 【0096】

特定ポリグリセリン脂肪酸エステル等のポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、市販品を適用することもできる。

ポリグリセリン脂肪酸エステルの市販品としては、例えば、日光ケミカルズ（株）社製、NIKKOL DGMS, NIKKOL DGMO-CV, NIKKOL DGMO-90V, NIKKOL DGDO, NIKKOL DGMIS, NIKKOL DGTI S, NIKKOL Tetraglyn 1-SV, NIKKOL Tetraglyn 1-O, NIKKOL Tetraglyn 3-S, NIKKOL Tetraglyn 5-S, NIKKOL Tetraglyn 5-O, NIKKOL Hexaglyn 1-L, NIKKOL Hexaglyn 1-M, NIKKOL Hexaglyn 1-SV, NIKKOL Hexaglyn 1-O, NIKKOL Hexaglyn 3-S, NIKKOL Hexaglyn 4-B, NIKKOL Hexaglyn 5-S, NIKKOL Hexaglyn 5-O, NIKKOL Hexaglyn PR-15, NIKKOL Decaglyn 1-L, NIKKOL Decaglyn 1-M, NIKKOL Decaglyn 1-SV, NIKKOL Decaglyn 1-50SV, NIKKOL Decaglyn 1-ISV, NIKKOL Decaglyn 1-O, NIKKOL Decaglyn 1-OV, NIKKOL Decaglyn 1-LN, NIKKOL Decaglyn 2-SV, NIKKOL Decaglyn 2-ISV, NIKKOL Decaglyn 3-SV, NIKKOL Decaglyn 3-OV, NIKKOL Decaglyn 5-SV, NIKKOL Decaglyn 5-HS, NIKKOL Decaglyn 5-IS, NIKKOL Decaglyn 5-OV, NIKKOL Decaglyn 5-O-R, NIKKOL Decaglyn 7-S, NIKKOL Decaglyn 7-O, NIKKOL Decaglyn 10-SV, NIKKOL Decaglyn 10-IS, NIKKOL Decaglyn 10-OV, NIKKOL Decaglyn 10-MAC, NIKKOL Decaglyn PR-20

‘

## 【0097】

三菱化学フーズ（株）社製リヨートーポリグリエステル、L-7D、L-10D、M-10D、P-8D、SWA-10D、SWA-15D、SWA-20D、S-24D、S-28D、O-15D、O-50D、B-70D、B-100D、ER-60D、LOP-120DP、DS13W、DS3、HS11、HS9、TS4、TS2、DL15、DO13、太陽化学（株）社製サンソフトQ-17UL、サンソフトQ-14S、サンソフトA-141C、理研ビタミン（株）社製ポエムDO-100、ポエムJ-0021などが挙げられる。

## 【0098】

10

20

30

40

50

上記の中でも、好ましくは、NIKKOL Decaglyn 1-L, NIKKOL Decaglyn 1-M, NIKKOL Decaglyn 1-SV, NIKKOL Decaglyn 1-50SV, NIKKOL Decaglyn 1-ISV, NIKKOL Decaglyn 1-O, NIKKOL Decaglyn 1-OV, NIKKOL Decaglyn 1-LN, リヨートーポリグリエステル L-7D、L-10D、M-10D、P-8D、SWA-10D、SWA-15D、SWA-20D、S-24D、S-28D、O-15D、O-50D、B-70D、B-100D、ER-60D、LOP-120DPである。

#### 【0099】

さらに、本発明における他の非イオン性界面活性剤の例としては、他のグリセリン脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリド、ポリグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、及びショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルなどが挙げられる。より好ましくは、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである。また、これらの界面活性剤は蒸留などで高度に精製されたものであることは必ずしも必要ではなく、反応混合物であってもよい。

#### 【0100】

ソルビタン脂肪酸エステルとしては、脂肪酸の炭素数が8以上のものが好ましく、12以上のものがより好ましい。ソルビタン脂肪酸エステルの好ましい例としては、モノカブリル酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、イソステアリン酸ソルビタン、セスキイソステアリン酸ソルビタン、オレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

本発明においては、これらのソルビタン脂肪酸エステルを、単独又は混合して用いることができる。

#### 【0101】

ソルビタン脂肪酸エステルの市販品としては、例えば、日光ケミカルズ(株)社製、NIKKOL SL-10, SP-10V, SS-10V, SS-10MV, SS-15V, SS-30V, SI-10RV, SI-15RV, SO-10V, SO-15MV, SO-15V, SO-30V, SO-10R, SO-15R, SO-30R, SO-15E X, 第一工業製薬(株)社製の、ソルゲン30V、40V、50V、90、110、花王(株)社製の、レオドールAS-10V、AO-10V、AO-15V、SP-L10、SP-P10、SP-S10V、SP-S30V、SP-O10V、SP-O30Vなどが挙げられる。

#### 【0102】

ショ糖脂肪酸エステルとしては、脂肪酸の炭素数が12以上のものが好ましく、12~20のものがより好ましい。

ショ糖脂肪酸エステルの好ましい例としては、ショ糖ジオレイン酸エステル、ショ糖ジステアリン酸エステル、ショ糖ジパルミチン酸エステル、ショ糖ジミリスチン酸エステル、ショ糖ジラウリン酸エステル、ショ糖モノオレイン酸エステル、ショ糖モノステアリン酸エステル、ショ糖モノパルミチン酸エステル、ショ糖モノミリスチン酸エステル、ショ糖モノラウリン酸エステル等が挙げられ、これらの中でも、ショ糖モノオレイン酸エステル、ショ糖モノステアリン酸エステル、ショ糖モノパルミチン酸エステル、ショ糖モノミリスチン酸エステル、ショ糖モノラウリン酸エステルがより好ましい。

本発明においては、これらのショ糖脂肪酸エステルを、単独又は混合して用いることができる。

#### 【0103】

ショ糖脂肪酸エステルの市販品としては、例えば、三菱化学フーズ(株)社製リヨートーシュガーエステル S-070、S-170、S-270、S-370、S-370F

10

20

30

40

50

、S-570、S-770、S-970、S-1170、S-1170F、S-1570  
 、S-1670、P-070、P-170、P-1570、P-1670、M-1695  
 、O-170、O-1570、OWA-1570、L-195、L-595、L-1695、LWA-1570、B-370、B-370F、ER-190、ER-290、POS-135、第一工業製薬(株)社製の、DKエステルSS、F160、F140、F110、F90、F70、F50、F-A50、F-20W、F-10、F-A10E、コスメライクB-30、S-10、S-50、S-70、S-110、S-160、S-190、SA-10、SA-50、P-10、P-160、M-160、L-10、L-50、L-160、L-150A、L-160A、R-10、R-20、O-10、O-150等が挙げられる。

上記の中で、好ましくは、リュートーシュガーエステルS-1170、S-1170F、S-1570、S-1670、P-1570、P-1670、M-1695、O-1570、L-1695、DKエステルSS、F160、F140、F110、コスメライクS-110、S-160、S-190、P-160、M-160、L-160、L-150A、L-160A、O-150である。

#### 【0104】

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、脂肪酸の炭素数が8以上のものが好ましく、12以上のものがより好ましい。また、ポリオキシエチレンのエチレンオキサイドの長さ(付加モル数)としては、2~100が好ましく、4~50がより好ましい。

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの好ましい例としては、ポリオキシエチレンモノカブリル酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンモノステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンセスキステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレントリステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンイソステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンセスキイソステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンセスキオレイン酸ソルビタン、ポリオキシエチレントリオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

これらのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを、単独又は混合して用いることができる。

#### 【0105】

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルの市販品としては、例えば、日光ケミカルズ(株)社製、NIKKOL TL-10、NIKKOL TP-10V、NIKKOL TS-10V、NIKKOL TS-10MV、NIKKOL TS-106V、NIKKOL TS-30V、NIKKOL TI-10V、NIKKOL TO-10V、NIKKOL TO-10MV、NIKKOL TO-106V、NIKKOL TO-30V、花王(株)社製の、レオドールTW-L106、TW-L120、TW-P120、TW-S106V、TW-S120V、TW-S320V、TW-O106V、TW-O120V、TW-O320V、TW-IS399C、レオドールスーパーSP-L10、TW-L120、第一工業製薬(株)社製の、ソルゲンTW-20、TW-60V、TW-80V等が挙げられる。

#### 【0106】

##### (6) リン脂質

更に、本発明においては、上記界面活性剤とは別に、レシチンなどのリン脂質を含有してもよい。リン脂質を含有する場合、リン脂質は分散安定性の観点から、前記油相に含まれる油成分の全質量に対して0.01倍量以上0.3倍量以下で含むことができる。

本発明に用いるリン脂質は、グリセリン骨格と脂肪酸残基及びリン酸残基を必須構成成分とし、これに、塩基や多価アルコール等が結合したもので、レシチンとも称されるものである。リン脂質は、分子内に親水基と疎水基を有しているため、従来から、食品、医薬品、化粧品分野で、広く乳化剤として使用されている。

#### 【0107】

10

20

30

40

50

産業的にはレシチン純度 60 % 以上のものがレシチンとして利用されており、本発明でも利用できるが、微細な油滴粒径の形成及び機能性油成分の安定性の観点から、好ましくは一般に高純度レシチンと称されるものであり、これはレシチン純度が 80 % 以上、より好ましくは 90 % 以上のものである。

【0108】

リン脂質としては、植物、動物及び微生物の生体から抽出分離された従来公知の各種のものを挙げることができる。

このようなリン脂質の具体例としては、例えば、大豆、トウモロコシ、落花生、ナタネ、麦等の植物や、卵黄、牛等の動物及び大腸菌等の微生物等から由来する各種レシチンを挙げることができる。

このようなレシチンを化合物名で例示すると、ホスファチジン酸、ホスファチジルグリセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルメチルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ビスホスアチジン酸、ジホスファチジルグリセリン（カルジオリピン）等のグリセロレシチン；スフィンゴミエリン等のスフィンゴレシチン等を挙げることができる。

また、本発明においては、上記の高純度レシチン以外にも、水素添加レシチン、酵素分解レシチン、酵素分解水素添加レシチン、ヒドロキシレシチン等を使用することができる。本発明で用いることができるこれらのレシチンは、単独又は複数種の混合物の形態で用いることができる。

【0109】

(7) セラミド類の良溶媒

本発明のアスタキサンチン含有分散物は、セラミド類の良溶媒を更に含んでいてもよい。この良溶媒は、本明細書における「油成分」には包含されない。

セラミド類の良溶媒は、例えば、セラミド類を 25 % において少なくとも 0.1 質量 % 以上溶解可能な常温で液状の溶媒であればよい。本発明において、良溶媒はセラミド類が 0.1 質量 % 以上溶解する油脂・溶媒であれば、いかなる物質でも構わない。

【0110】

本発明における良溶媒は、水溶性有機溶媒であることが好ましい。

本発明における水溶性有機溶媒は、天然成分を含む油相として、本発明における水相としての水性溶液との混合の際に用いられる。この水性有機溶媒は同時に、天然成分を抽出する抽出液の主成分である。即ち、本発明において天然成分は、水溶性有機溶媒を主成分とする抽出液へ抽出された状態で、水性溶液との混合に使用されてもよい。

【0111】

本発明に用いられる水溶性有機溶媒とは、水に対する 25 % での溶解度が 10 質量 % 以上の有機溶媒を指す。水に対する溶解度はできあがった分散物の安定性の観点から 30 質量 % 以上が好ましく、50 質量 % 以上が更に好ましい。

水溶性有機溶媒は、単独で用いてもよく、複数の水溶性有機溶媒の混合溶媒でもよい。また、水との混合物として用いてもよい。水との混合物を用いる場合には、上記水溶性有機溶媒は、少なくとも 50 容量 % 以上含まれていることが好ましく、70 容量 % 以上であることがより好ましい。

【0112】

水溶性有機溶媒は、後述するアスタキサンチン含有分散物の製造方法で、油相成分を混合して油相を調製するために好ましく用いられ、水相との混合後には除去されることが好ましい。

【0113】

このような水溶性有機溶媒の例としては、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、2 - ブタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、メチルエチルケトン、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、酢酸メチル、アセト酢酸メチル、N - メチルピロリドン、ジメチルスルフォキシド、エチレングリコール、1,3 ブタンジオール、1,4 ブタンジオール、プロピレングリコール、ジエチレングリ

10

20

30

40

50

コール、トリエチレングリコール等及びそれらの混合物を挙げられる。これらの中でも、食品への用途に限定した場合、エタノール、プロピレングリコール、又はアセトンが好ましく、エタノール、又はエタノールと水との混合液が特に好ましい。

【0114】

(8) その他の成分

本発明のアスタキサンチン含有分散物には、本発明の効果を損なわない限りにおいて、本発明のアスタキサンチン含有分散物の用途に応じて、例えば、種々の薬効成分、防腐剤、着色剤など、通常、その用途で使用される他の添加物を併用することができる。

例えば皮膚外用剤などの外用組成物に使用される場合には、その他の成分として、例えば、グリシンベタイン・キシリトール・トレハロース・尿素・中性アミノ酸・塩基性アミノ酸等の保湿剤、アラントイン等の薬効剤、セルロースパウダー・ナイロンパウダー・架橋型シリコーン末・架橋型メチルポリシロキサン・多孔質セルロースパウダー・多孔質ナイロンパウダー等の有機粉体、無水シリカ・酸化亜鉛・酸化チタン等の無機粉体、メントール・カンファー等の清涼剤などの他、植物エキス、pH緩衝剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、防腐剤、香料、殺菌剤、色素等が挙げられる。

【0115】

本発明のアスタキサンチン含有分散物において、分散粒子を、油相に他の油成分とともに用いる場合には、油相として含有される分散粒子の粒子径は、アスタキサンチン含有分散物に含有される成分による因子以外に、後述するセラミド分散の製造方法における攪拌条件（剪断力・温度・圧力）やマイクロミキサーの使用条件、油相と水相比率、などの要因によって目的とする100nm以下の微細化された油相粒子を得ることができる。

【0116】

本発明のアスタキサンチン含有分散物の透明性は、外観を目視することによって概略判断することができるが、一般に、アスタキサンチン含有分散物の濁度により判断することができる。アスタキサンチン含有分散物の濁度は、UV-VIBL EスペクトルフォトメーターUV-2550（（株）島津製作所製）を使用し、10mmセルにて、25における660nmの吸光度として測定することができる。本発明におけるアスタキサンチン含有分散物が透明であることは、660nmの吸光度による測定で0.050以下とする。アスタキサンチン含有分散物の透明性としては、好ましくはセラミド類がアスタキサンチン含有分散物全質量の0.1質量%以上3質量%以下のときに、同一の条件で0.005以上0.040以下である。

【0117】

本発明のアスタキサンチン含有分散物のpHは6以上8以下であり、好ましくはpH6.5以上7.5以下である。アスタキサンチン含有分散物のpHはこの範囲内にすることにより、良好な分散安定性及び保存安定性を示すアスタキサンチン含有分散物となる。アスタキサンチン含有分散物のpHをこの範囲に調整するために、各種pH調整剤を用いてもよい。

pH調整剤は、アスタキサンチン含有分散物のpHを所定の範囲内となるように油相又は水相を調製する際に添加・配合してもよく、得られたアスタキサンチン含有分散物に対して直接添加してもよい。使用可能なpH調整剤としては、塩酸、リン酸などの酸や水酸化ナトリウムなどのアルカリ等、この分野で通常用いられる各種無機塩類や、乳酸・乳酸ナトリウム、クエン酸・クエン酸ナトリウム、コハク酸・コハク酸ナトリウム等の緩衝剤等を用いることができる。

【0118】

本発明のアスタキサンチン含有分散物は、濾過容易性に優れたものである。本発明における濾過容易性は、直径90mmのメンブレンフィルター5μmを使用して0.03MPa～0.05MPaの吸引力で吸引濾過した後の濾過液100gを、更に直径90mmのメンブレンフィルター0.45μmに0.03MPa～0.05MPaの吸引力で吸引させたときの濾過時間で評価する。この評価方法により10秒以内で分散液100gがすべてフィルターを通過した場合に、濾過容易性であると評価する。本発明のアスタキサンチン

10

20

30

40

50

含有分散物は、生産効率の観点から、この評価方法により 5 秒以内で 100 g すべてを通過できることが好ましい。

【 0 1 1 9 】

<アスタキサンチン含有分散物の製造方法>

本発明のアスタキサンチン含有分散物は、油相成分として水相中に分散された分散粒子と、油相成分としてのアスタキサンチン類と、油相成分又は水相成分である脂肪酸成分と、を含み、界面活性剤が微量又はこれを含まないアスタキサンチン含有分散物であり、少なくとも前記セラミド類及びアスタキサンチンを含む油相成分を、水溶性有機溶媒に溶解して得られた油相と、セラミド類の貧溶媒で構成された水相とを混合することを含む製造方法により得られる。

10

【 0 1 2 0 】

油相を調製する際には、セラミドを溶解させるための前述した水溶性有機溶媒が用いられる。この目的で使用される水溶性有機溶媒としては前述したものをそのまま例示することができる。

【 0 1 2 1 】

水相成分と油相成分との混合は、100 MPa 以上の剪断力を付加する高压乳化法や、水相成分に油相成分を直接注入するジェット注入法などを公知の方法を用いてもよいが、油相成分及び水相成分を各々独立に、最も狭い部分の断面積が  $1 \mu m^2 \sim 1 mm^2$  であるマイクロ流路に通過させた後に、各相を組み合わせて混合するマイクロミキサーを用いた方法を用いることが、分散粒子の粒子径、分散安定性、保存安定性の観点からこのましい。

20

このとき、水相の粘度は  $30 mPa \cdot s$  以下であることが、分散粒子の微粒子化の観点から好ましい。

【 0 1 2 2 】

本発明における貧溶媒は、前記セラミド化合物が貧溶、すなわち、前記セラミド化合物が溶解しにくい、または溶解しない溶媒をいい、例えば、水性媒体、例えば水を好ましく挙げることができる。

なお、本発明における「水相」とは、貧溶媒の種類にかかわらず「油相」に対する語として使用する。また本発明のアスタキサンチン含有分散物における水相には、セラミド類の貧溶媒、例えば水に溶解する他の成分が水相成分として含有されていてもよい。

30

【 0 1 2 3 】

本発明において油相成分と水相成分との混合時の温度は 40 以下であることが好ましい。この混合時の 40 以下の温度は、油相成分と水相成分とを混合する際に達成できればよいが、適用される混合（乳化）方法によって設定される領域を適宜変更することができる。マイクロミキサーを用いた方法では、少なくとも混合直前から、分散直後までの領域における温度を 40 以下とすればよく、例えば混合直前の水相成分と油性成分のそれぞれの温度と分散直後の場所での温度を測定したときの温度と基準として判定することができる。またアスタキサンチン含有分散物の経時安定性の観点から混合時の温度は 35 以下であることが好ましい。

【 0 1 2 4 】

本発明のアスタキサンチン含有分散物の製造方法としては、例えば、a ) 脂肪酸塩（存在する場合）を含むセラミド類の貧溶媒（水等）を用いて水相を調製し、b ) 少なくともセラミド及びカロテノイド類を含む油相成分を用いて油相を調製し、c ) 前記油相と、前記水相とを、マイクロミキサーを用いて、後に詳述する方法にて混合して分散を行い、体積平均粒径が  $1 nm$  以上  $100 nm$  以下の分散粒子を含むアスタキサンチン含有分散物（エマルション）を得るステップが挙げられる。

40

【 0 1 2 5 】

前記乳化分散における油相と水相との比率（質量）は、特に限定されるものではないが、油相 / 水相比率（質量 %）として  $0.1 / 99.9 \sim 50 / 50$  が好ましく、 $0.5 / 99.5 \sim 30 / 70$  がより好ましく、 $1 / 99 \sim 20 / 80$  が更に好ましい。

50

油相 / 水相比率を上記範囲とすることにより、有効成分を充分に含み、実用上充分な乳化安定性が得られるため好ましい。

【 0 1 2 6 】

本発明における多価アルコールは、本発明のアスタキサンチン含有分散物に含まれる場合、アスタキサンチン含有分散物に含まれていればその添加時期に限定はなく、水相成分として水相を調製する際に用いられて、水相と油相との混合（分散）時に存在していてもよく、また水相と油相との混合後の分散物に別途添加してもよい。経時安定性、保存安定性をより高度で発現させる観点から水相と油相との混合（分散）の時期であることが好ましい。

【 0 1 2 7 】

本発明のアスタキサンチン含有分散物を用いて粉末状態の組成物を得たい場合は、上記により得られたエマルション状態のアスタキサンチン含有分散物を噴霧乾燥等により乾燥させるステップを追加することで、粉末状態の組成物を得ることができる。

アスタキサンチン含有分散物の製造方法における油相、水相に含有される成分は、前述の本発明のアスタキサンチン含有分散物の構成成分と同様であり、好ましい例及び好ましい量も同様であり、好ましい組合せがより好ましい。

【 0 1 2 8 】

[マイクロミキサー]

本発明のアスタキサンチン含有分散物の製造に適用される製造方法においては、1 nm以上100 nmの分散粒子を安定に形成するため、油相と、水相とを、各々独立に、最も狭い部分の断面積が $1 \mu m^2 \sim 1 mm^2$ であるマイクロ流路に通過させた後、各相を組み合わせて混合する製造方法をとることが好ましい。

油相と水相との前記混合は、より微小な分散粒子を得るとの観点から、対向衝突による混合であることが好ましい。

対向衝突により混合させる最も適切な装置は、対抗衝突型マイクロミキサーである。マイクロミキサーは、主に2つの異なる液を微小空間中で混合するもので、一方の液が機能性油成分を含有する有機溶媒相であり、もう一方が水性溶液とする水相である。

マイクロ化学プロセスの一つである粒径が小さなエマルション調製にマイクロミキサーを適用した場合、比較的低エネルギーで発熱が少なく、通常の攪拌乳化分散方式や高圧ホモジナイザー乳化分散に比べて、粒径が揃っていて、保存安定性にも優れる良好なエマルション又はディスパージョンを得易い。熱劣化し易い天然成分を含む乳化に最適な方法である。

【 0 1 2 9 】

マイクロミキサーを用いて乳化又は分散する方法の概要は、水相と油相とをそれぞれ微小空間に分け、それぞれの微小空間同士を接触、あるいは衝突させることにある。これは、片方だけを微小空間に分け、もう一方がバルクであるような方法である、膜乳化法やマイクロチャネル乳化法とは明らかに異なるものであり、実際に片方だけを微小空間に分けても本発明のような効果は得られない。公知となっているマイクロミキサーとしては、種々の構造のものがある。マイクロ流路中の流れと混合に着目すると、層流を維持してミキシングする方法と、流れを乱して、すなわち乱流でミキシングする方法の2種を挙げることができる。層流を維持してミキシングする方法では、流路幅より流路深さの寸法を大きくとることで、2液の界面積をなるべく大きくし、両層の厚さを薄くすることで混合の効率化を図っている。また、2液の入り口を多数に分割して交互に流す多層流にする方法も考案されている。

【 0 1 3 0 】

一方、乱流でミキシングする方法では、それぞれの液を狭い流路に分けて比較的高速で流す方法が一般的である。アレイ化したマイクロノズルを用いて片方の液を、微小空間に導入されたもう一方の液中に噴出させる方法も考案されている。また、高速で流れる液同士を種々の手段を用いて強制的に接触させる方法は特に混合効果が良好である。前者の層流を用いた方法は一般に、できる粒子は大きいが比較的分布が揃ったものになるが、後者

の乱流を用いた方法は、非常に微細なエマルションが得る可能性があり、安定性及び透明性の点では乱流を用いた方法が好ましい場合が多い。乱流を用いた方法としては、櫛歯型と衝突型が代表的なものである。前記櫛歯型マイクロミキサーとしては、IMM社製に代表されるように、2つの櫛歯状の流路が対面して交互に入り組むように配置された構造となっている。

【0131】

KMミキサーに代表される衝突型マイクロミキサーでは、運動エネルギーを利用して強制接触をはかる構造となっている。具体的には、長澤ら（「H. Nagasawa et al., Chem. Eng. Technol., 28, No. 3, 324-330 (2005)」、特開2005-288254号公報）によって開示された、中心衝突型マイクロミキサーが挙げられる。水相と有機溶媒相とを対向衝突させる方法は、混合時間が極めて短く、瞬時に油相滴が形成されるため、極めて微細なエマルション又はディスパージョンを形成し易い。

【0132】

本発明において、衝突型マイクロミキサーでミクロ混合して乳化する場合、乳化時の温度（乳化温度）は、得られるエマルションの粒径均一性の観点からマイクロミキサーの前記別な微小空間の温度（マイクロミキサーのミクロ混合部の温度）を40以下としてミクロ混合することが好ましく、0～40がより好ましく、5～30が特に好ましい。前記乳化温度0以上とすることにより、分散媒の主体が水であるため、乳化温度管理でき好ましい。一方、マイクロミキサーの前記微小空間の保温温度は50以下であることが好ましい。前記保温温度を50以下とすることにより、保温温度の管理が容易に制御でき、また、乳化性能に悪影響があるミクロな突沸現象を無くすことができる。前記保温温度は40以下の温度で制御することがさらに好ましい。

【0133】

本発明において、マイクロミキサーの微小空間に分けられる前後の水相、油相、及びマイクロミキサーの前記微小空間及び前記別な微小空間の保温温度を室温より高くして、ミクロ混合して乳化した後は、マイクロミキサーにより得られた水中油滴型エマルションは採取後、冷却して常温にすることは特に好ましい。

【0134】

本発明におけるマイクロミキサーの微小空間（流路）の最も狭い部分の断面積は、1 $\mu$ m<sup>2</sup>～1mm<sup>2</sup>であり、エマルション粒径の微細化及び粒径分布のシャープネス化の観点から、500 $\mu$ m<sup>2</sup>～50,000 $\mu$ m<sup>2</sup>が好ましい。

本発明における水相に用いるマイクロミキサーの微小空間（流路）の最も狭い部分の断面積は、混合安定性の観点から、1,000 $\mu$ m<sup>2</sup>～50,000 $\mu$ m<sup>2</sup>が特に好ましい。

油相に用いるマイクロミキサーの微小空間（流路）の最も狭い部分の断面積は、エマルション粒径の微細化及び粒径分布のシャープネス化の観点から、500 $\mu$ m<sup>2</sup>～20,000 $\mu$ m<sup>2</sup>が特に好ましい。

【0135】

また、マイクロミキサーで混合（乳化分散）する場合、乳化分散時の油相と水相の流量としては、用いるマイクロミキサーによても異なるが、エマルション粒径の微細化及び粒径分布のシャープ化の観点から、水相の流量としては、10ml/min～500ml/minが好ましく、20ml/min～350ml/minがより好ましく、50ml/min～200ml/minが特に好ましい。

油相の流量としては、エマルション粒子径の微細化及び粒子径分布のシャープ化の観点から、1ml/min～100ml/minが好ましく、さらには3ml/min～50ml/minがより好ましく、5ml/min～50ml/minが特に好ましい。

【0136】

両相の流量をマイクロチャンネルの断面積で割った値、すなわち両相の流速比（V<sub>o</sub>/V<sub>w</sub>）は、粒子の微細化とマイクロミキサーの設計上、0.05以上5以下の範囲である

10

20

20

30

40

50

ことが好ましい。但し、 $V_o$  は水不溶性天然成分を含む有機溶媒相の流速であり、 $V_w$  は水相の流速である。また、流速比 ( $V_o / V_w$ ) が 0.1 以上 3 以下であることが、さらなる粒子の微細化の観点から最も好ましい範囲である。

#### 【0137】

また、水相及び油相の送液圧力としては、水相と油相は 0.030 MPa ~ 5 MPa と 0.010 MPa ~ 1 MPa が好ましく、さらには、0.1 MPa ~ 2 MPa と 0.02 MPa ~ 0.5 MPa がより好ましく、0.2 MPa ~ 1 MPa と 0.04 MPa ~ 0.2 MPa が特に好ましい。前記水相の送液圧力を 0.030 MPa ~ 5 MPa とすることにより、安定な送液流量を維持できる傾向となり、油相の送液圧力を 0.010 MPa ~ 1 MPa とすることにより、均一な混合性が得られる傾向となり好ましい。

本発明において、前記流量、送液圧力及び保温温度はそれぞれ好ましい例の組み合せがより好ましい。

#### 【0138】

次に、前記水相、油相がマイクロミキサーに導入され、水中油滴型エマルションとして排出されるまでの経路について、本発明におけるマイクロミキサーの一例としてマイクロデバイスの例（図 1）を用いて説明する。

図 1 に示されるようにマイクロデバイス 100 は、それぞれが円柱状の形態の供給要素 102、合流要素 104 及び排出要素 106 により構成されている。

供給要素 102 の合流要素 104 に対向する面には、本発明における油相又は水相の流路としての断面が矩形の環状チャネル 108 及び 110 が同心状に形成されている。供給要素 102 にはその厚さ（又は高さ）方向に貫通してそれぞれの環状チャンネルに至るボア 112 及び 114 が形成されている。

合流要素 104 には、その厚さ方向に貫通するボア 116 が形成されている。このボア 116 は、マイクロデバイス 100 を構成するために要素を締結した場合、供給要素 102 に対向する合流要素 104 の面に位置するボア 116 の端部 120 が環状チャンネル 108 に開口するようになっている。図示した態様では、ボア 116 は 4 つ形成され、これらが環状チャンネル 108 の周方向で等間隔に配置されている。

#### 【0139】

合流要素 104 には、ボア 116 と同様にボア 118 が貫通して形成されている。ボア 118 も、ボア 116 と同様に、環状チャンネル 110 に開口するよう形成されている。ボア 118 も環状チャンネル 110 の周方向で等間隔に配置され、かつ、ボア 116 とボア 118 が交互に位置するように配置されている。

合流要素 104 の排出要素 106 に対向する面 122 には、マイクロチャンネル 124 及び 126 が形成されている。このマイクロチャンネル 124 又は 126 の一端はボア 116 又は 118 の開口部であり、他方の端部は、面 122 の中心 128 であり、全てのマイクロチャンネルはこの中心 128 に向かってボアから延在し、中心で合流している。マイクロチャンネルの断面は、例えば矩形であってよい。

#### 【0140】

排出要素 106 は、その中心を通過して厚さ方向に貫通するボア 130 が形成されている。従って、このボアは、一端にて合流要素 104 の中心 128 に開口し、他端にてマイクロデバイスの外部に開口している。

本マイクロデバイス 100 では、ボア 112 及び 114 の端部にてマイクロデバイス 100 の外部から供給される流体 A 及び B は、それぞれボア 112 及び 114 を経由して環状チャンネル 108 及び 110 に流入する。

#### 【0141】

環状チャンネル 108 とボア 116 が連通し、環状チャンネル 108 に流入した流体 A は、ボア 116 を経由してマイクロチャンネル 124 に入る。また、環状チャンネル 110 とボア 118 が連通し、環状チャンネル 110 に流入した流体 B は、ボア 118 を経由してマイクロチャンネル 126 に入る。流体 A 及び B は、それぞれマイクロチャンネル 124 及び 126 に流入した後、中心 128 に向かって流れて合流する。

10

20

30

40

50

前記合流した流体は、ボア 130 を経由してマイクロデバイスの外部にストリーム C として排出される。

【0142】

このようなマイクロデバイス 100 は、下記のような仕様とすることができます。

環状チャンネル 108 の断面形状、幅 / 深さ / 直径：矩形、1.5 / 1.5 / 25 mm

環状チャンネル 110 の断面形状、幅、深さ、直径：矩形、1.5 / 1.5 / 20 mm

ボア 112 の直径、長さ：1.5 / 10 mm (円形断面)

ボア 114 の直径、長さ：1.5 / 10 mm (円形断面)

ボア 116 の直径、長さ：0.5 / 4 mm (円形断面)

ボア 118 の直径、長さ：0.5 / 4 mm (円形断面)

10

マイクロチャンネル 124 の断面形状、幅、深さ、長さ：矩形、断面積、

350 μm / 100 μm / 12.5 mm / 35000 μm<sup>2</sup>

マイクロチャンネル 126 の断面形状、幅、深さ、長さ：矩形、断面積、

50 μm / 100 μm / 10 mm / 5000 μm<sup>2</sup>

ボア 130 の直径、長さ：500 μm、10 mm (円形断面)

【0143】

水相と油相が衝突するマイクロチャンネル (図 1 中、124 及び 126) の寸法は、水相及び油相の流量との関係において好ましい範囲が規定される。

【0144】

本発明においては、特開 2004-33901 号公報に示されるマイクロミキサーも好ましく用いることができる。

20

図 2 は、T 字型マイクロリアクターによる混合機構の一例を示す T 字型マイクロリアクターの概略断面図である。図 3 は、T 字型マイクロリアクターによる混合機構の一例を示す T 字型マイクロリアクターの概念図である。

図 2 には、T 字型マイクロリアクターの T 字型流路 200 の断面が示されている。T 字型流路 200 は、流入口 202a から矢印 D の方向に流入した流体と、流入口 202b から矢印 E の方向に流入した流体は、T 字型流路 200 の流路内中央部で衝突し、混合して微細な流体粒子となる。微細な流体粒子は、流出口 204 から矢印 F の方向へ流出する。この T 字型マイクロリアクターは、流路の容積が小さいときには混合するのに有用である。

30

【0145】

図 3 には、他の T 字型マイクロリアクターの流体混合機構 (概念) 300 が示されている。図 3 に示す流体混合機構は、2 つの流路 302a と 302b から流出した流体が互いに衝突・混合して、微細な流体粒となるものである。すなわち、流体は、一方で、矢印 G の方向に流路 302a に流入し、矢印 H の方向に流出する。他方で、矢印 I の方向に流路 302b に流入し、矢印 J の方向に流出する。流路 302a と 302b からそれぞれ流出した流体は、衝突し、混合して、矢印 G ~ J の方向とおよそ直交する方向に飛散する。このように図 3 に記載した流体混合機構は、霧化等の手法により拡散させた流体を衝突・混合させるものである。この衝突・混合により、流体はより微細となり、大きな接触面を得ることができる。

40

【0146】

本発明のアスタキサンチン含有分散物に適用しうる製造方法では、用いられた水溶性有機溶媒は、マイクロ流路を通して乳化又は分散後、除去することが好ましい。溶媒を除去する方法としては、ロータリーエバボレーター、フラッシュエバボレーター、超音波アトマイザー等を用いた蒸発法、限外濾過膜、逆浸透膜等の膜分離法が知られているが、特に限外濾過膜法が好ましい。

【0147】

限外濾過 (Ultra Filter : 略して UF) とは、原液 (水、高分子物質、低分子物質、コロイド物質等の混合水溶液) を加圧し、UF 装置に注水することにより、原液を透過液 (低分子物質) と濃縮液 (高分子物質、コロイド物質) 2 系統の溶液に分離し、取り出すこと

50

ができる装置である。

【0148】

限外濾過膜は、ロブ・スリーラーヤン法により作製される典型的な非対称膜である。使用される高分子素材は、ポリアクリロニトリル、ポリ塩化ビニル・ポリアクリロニトリル共重合体、ポリスルfonyl、ポリエーテルスルfonyl、フッ化ビニリデン、芳香族ポリアミド、酢酸セルロースなどである。最近ではセラミックス膜も使われるようになってきた。限外濾過法では逆浸透法等と異なり、前処理をおこなわないので、膜面に高分子などが堆積するファウリングがおこる。そのため膜を薬品や温水で定期的に洗浄するのが普通である。このため膜素材は薬品に対する耐性や耐熱性が求められる。限外濾過膜の膜モジュールは平膜型、管状型、中空糸型、スパイラル型と各種ある。限外濾過膜の性能指標は分子量であり、これが1,000～300,000まで各種の膜が市販されている。市販の膜モジュールとしては、マイクローザーU F (旭化成ケミカルズ(株))、キャピラリーモジュールエレメントN T U - 3306 (日東電工(株))等があるがこれに限定されるものではない。

【0149】

得られた乳化物からの溶媒除去には、膜の材質は溶媒耐性の観点から、ポリスルfonyl、ポリエーテルスルfonyl、芳香族ポリアミドが特に好ましい。膜モジュールの形態としては、実験室スケールでは平膜が主に用いられるが工業的には中空糸型、スパイラル型が用いられるが、中空糸型が特に好ましい。また、分子量は有効成分の種類によって異なるが、通常、5,000～100,000の範囲のものが用いられる。

操作温度は0～80まで可能であるが、有効成分の劣化を考慮すると10～40の範囲が特に好ましい。

【0150】

ラボスケールの限外濾過装置としては、平膜型モジュールを用いる、ADVANTEC-UHP (アドバンテック(株))、フロータイプラボテストユニットRUM-2 (日東電工(株))等がある。工業的にはそれぞれの膜モジュールを必要能力に応じた大きさと本数を任意に組み合わせてプラントを構成することができる。ベンチスケールのユニットとしては、RUW-5A (日東電工(株))等が市販されている。

【0151】

本発明のアスタキサンチン含有分散物に適用しうる製造方法では、溶媒除去に引き続き、得られた乳化物を濃縮化する工程を加えてもよい。濃縮方法としては、蒸発法、濾過膜法等溶媒除去と同じ方法、装置を用いることができる。濃縮の場合も限外濾過膜法が好ましい方法である。溶媒除去と同一膜を使うことができれば好ましいが、必要に応じて、分子量の異なる限外濾過膜を使用することもできる。また、溶媒除去とは異なる温度で運転し、濃縮効率を高めることも可能である。

【0152】

上記マイクロミキサーによる混合により得られたアスタキサンチン含有分散物(乳化物)は、水中油滴型エマルションである。本発明の外用組成物の製造方法では、前記乳化物の分散粒子の体積平均粒径(メジアン径)を、1nm～100nmとするものである。得られた乳化物の透明性の観点から、より好ましくは1nm～50nmである。

以上説明した製造方法により得られた分散粒子の粒径は、市販の粒度分布計等で計測することができ、その詳細は、既述のとおりである。

【0153】

<用途>

本発明のアスタキサンチン含有分散物は、アスタキサンチンに起因した各種機能性に優れるだけではなく、分散安定性に寄与するセラミドに起因したエモリエント効果もそうすることができるや微細なエマルションとして形成しうる。このため、アスタキサンチン及びセラミドの機能に応じた種々の用途にそのまま又は成分材料として好ましく用いられる。

このような用途としては、例えば、医薬品(外用剤、皮膚製剤)、化粧品、食品などに

10

20

30

40

50

広く使用することができる。ここで、医薬品としては、坐剤、塗布剤等（皮膚外用剤）の非経口剤など、化粧品としてはスキンケア化粧料（化粧水、美容液、乳液、クリームなど）、日焼け止め化粧料、口紅やファンデーションなどのメーカアップ化粧料などを挙げることができるが、これらに制限されるものではない。

本発明のアスタキサンチン含有分散物を、皮膚外用剤、化粧品に使用する場合、必要に応じて、医薬品や化粧品に添加可能な成分を適宜添加することができる。

【0154】

本発明のアスタキサンチン含有分散物を、化粧水、美容液、乳液、クリームパック・マスク、パック、洗髪用化粧品、フレグランス化粧品、液体ボディ洗浄料、UVケア化粧品、防臭化粧品、オーラルケア化粧品等、鎮痛剤や消炎剤含有ゲル、消炎剤含有貼付剤の薬効成分含有層などの水性製品に使用した場合には、透明感のある製品が得られ、且つ、長期保存又は滅菌処理などの苛酷条件下での不溶物の析出、沈殿又はネックリングなどの不都合な現象の発生を抑制することができる。

10

【実施例】

【0155】

以下、本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はその主旨を越えない限り、以下の実施例に限定されるものではない。なお、特に断りのない限り、「部」は質量基準である。

なお、下記実施例9及び実施例10は、本発明の参考例である。

【0156】

20

(実施例1)

下記油相液1組成物に記載の各成分を室温にて1時間攪拌し、油相液1及び水相液1をそれぞれ調製した。なおアスタキサンチン類としては、ヘマトコッカス藻抽出物（武田紙器（株）製ASTOTS-S）を用いた。

<油相液1組成>

セラミド3B〔天然型セラミド〕	1.00部	
セラミド6〔天然型セラミド〕	1.00部	
オレイン酸	0.20部	
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部	30
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部	

【0157】

<水相液1組成>

純水	703.1部	
0.1モル水酸化ナトリウム	適量	

(最終のアスタキサンチン含有分散物のpH = 7.5)

【0158】

得られた油相液1（油相）と水相液1（水相）をそれぞれ25℃に加温し、それぞれ衝突型であるKM型マイクロミキサ100/100を用いてミクロ混合（分散）して、25℃の分散液1を得た。なお、マイクロミキサーの使用条件は、下記のとおりである。

40

【0159】

-マイクロチャンネル-

油相側マイクロチャンネル

断面形状/幅/深さ/長さ = 矩形/70μm/100μm/10mm

水相側マイクロチャンネル

断面形状/幅/深さ/長さ = 矩形/490μm/100μm/10mm

-流量-

外環に水相を56.0ml/min.の流量で導入し、内環に油相を8.0ml/min.の流量で導入してミクロ混合した。

【0160】

50

繰り返し調整して得られたセラミド分散液1を大川原製作所製の「エバポール(CEP-1ab)」を使用し、エタノール濃度が0.1質量%以下になるまで脱溶媒することで、ヘマトコッカス藻抽出物の濃度が0.00375質量%になるように濃縮、調整し、pH=7.5のアスタキサンチン含有分散物Aを得た。なおヘマトコッカス藻抽出物の濃度は、アスタキサンチン含有分散物全質量の全質量を基準としたときのヘマトコッカス藻抽出物の濃度をいい、以下、単に「アスタキサンチン濃度」という。

## 【0161】

## (実施例2)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液2及び水相液2に変更したそれ以外は実施例1と同じとして、25の分散液2を得た。次いで分散液2を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH=7.5のアスタキサンチン含有分散物Bを得た。

なお、ミックストコフェロールは理研ビタミン(株)製の理研Eオイル800を使用した。

## 【0162】

## &lt;油相液2組成&gt;

セラミド3B〔天然型セラミド〕	1.00部	
セラミド6〔天然型セラミド〕	1.00部	
オレイン酸	0.20部	
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部	20
ミックストコフェロール	0.0025部	
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部	

## &lt;水相液2組成&gt;

純水	703.1部	
0.1モル水酸化ナトリウム (最終のアスタキサンチン含有分散物のpH=7.5)	適量	

## 【0163】

## (実施例3)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液3及び水相液3に変更した以外は実施例1と同じとし、25の分散液3を得た。次いで分散液3を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH=7.5のアスタキサンチン含有分散物Cを得た。

## 【0164】

## &lt;油相液3組成&gt;

セラミド3B〔天然型セラミド〕	1.00部	
セラミド6〔天然型セラミド〕	1.00部	
ステアリン酸	0.20部	
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部	20
ミックストコフェロール	0.0025部	
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部	40

## &lt;水相液3組成&gt;

純水	703.1部	
0.1モル水酸化ナトリウム (最終のアスタキサンチン含有分散物のpH=7.5)	適量	

## 【0165】

## (実施例4)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液4及び水相液4に変更した以外は実施例1と同じとし、25の分散液4を得た。次いで分散液4を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH=7.5のアスタキサンチン含有分散物Dを得た。

## 【0166】

## &lt;油相液4組成&gt;

セラミド3B〔天然型セラミド〕	1.00部
セラミド6〔天然型セラミド〕	1.00部
オレイン酸	0.20部
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部
ミックストコフェロール	0.0025部
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部

## &lt;水相液4組成&gt;

純水	703.1部	10
グリセリン	5.00部	
0.1モル水酸化ナトリウム (最終のアスタキサンチン含有分散物のpH=7.5)	適量	

## 【0167】

## (実施例5)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液5及び水相液5に変更し、アスタキサンチン濃度が0.622質量%になるように濃縮、調整したそれ以外は実施例1と同じとして、25の分散液5を得た。次いで分散液5を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH=7.5のアスタキサンチン含有分散物Eを得た。

## 【0168】

20

## &lt;油相液5組成&gt;

セラミド3B〔天然型セラミド〕	0.22部
セラミド6〔天然型セラミド〕	0.22部
オレイン酸	0.44部
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	1.24部
ミックストコフェロール	0.0830部
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部

## &lt;水相液5組成&gt;

純水	703.1部	30
グリセリン	5.00部	
0.1モル水酸化ナトリウム (最終のアスタキサンチン含有分散物のpH=7.5)	適量	

## 【0169】

## (実施例6)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液6及び水相液6に変更したそれ以外は実施例1と同じとして、25の分散液6を得た。次いで分散液6を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH=7.5のアスタキサンチン含有分散物Fを得た。

## 【0170】

40

## &lt;油相液6組成&gt;

セラミド3B〔天然型セラミド〕	1.00部
セラミド6〔天然型セラミド〕	1.00部
オレイン酸	0.20部
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部
ミックストコフェロール	0.0005部
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部

## &lt;水相液6組成&gt;

純水	703.1部
グリセリン	10.00部

50

1, 3 - ブチレングリコール	10.00部
0.1モル水酸化ナトリウム	適量
(最終のアスタキサンチン含有分散物のpH = 7.5)	

## 【0171】

(実施例7)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液7及び水相液7に変更し、アスタキサンチン濃度が0.828質量%になるように濃縮、調整したそれ以外は実施例1と同じとして、25の分散液7を得た。次いで分散液7を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH = 7.5のアスタキサンチン含有分散物Gを得た。

## 【0172】

&lt;油相液7組成&gt;

セラミド3B〔天然型セラミド〕	0.110部
セラミド6〔天然型セラミド〕	0.110部
オレイン酸	0.221部
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	1.66部
ミックストコフェロール	0.110部
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部

&lt;水相液7組成&gt;

純水	703.1部	20
グリセリン	10.00部	
1, 3 - ブチレングリコール	10.00部	
0.1モル水酸化ナトリウム	適量	
(最終のアスタキサンチン含有分散物のpH = 7.5)		

## 【0173】

(実施例8)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液8及び水相液8に変更したそれ以外は実施例1と同じとして、25の分散液8を得た。次いで分散液8を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH = 7.5のアスタキサンチン含有分散物Hを得た。

## 【0174】

&lt;油相液8組成&gt;

セラミド3B〔天然型セラミド〕	1.00部
セラミド6〔天然型セラミド〕	1.00部
オレイン酸	0.20部
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部

&lt;水相液8組成&gt;

純水	703.1部	40
グリセリン	16.00部	
1, 3 - ブチレングリコール	30.00部	
0.1モル水酸化ナトリウム	適量	
(最終のアスタキサンチン含有分散物のpH = 7.5)		

## 【0175】

(実施例9)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液9及び水相液9に変更したそれ以外は実施例1と同じとして、25の分散液9を得た。次いで分散液9を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH = 7.5のアスタキサンチン含有分散物Iを得た。

## 【0176】

&lt;油相液9組成&gt;

50

セラミド3B〔天然型セラミド〕	0.90部	
セラミド6〔天然型セラミド〕	0.90部	
オレイン酸	0.20部	
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部	
ショ糖ラウリン酸エステル	0.20部	
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部	
<水相液9組成>		
純水	703.1部	
0.1モル水酸化ナトリウム (最終のアスタキサンチン含有分散物のpH=7.5)	適量	10

## 【0177】

(実施例10)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液10及び水相液10に変更したそれ以外は実施例1と同じとして、25%の分散液10を得た。次いで分散液10を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH=7.5のアスタキサンチン含有分散物Jを得た。

## 【0178】

<油相液10組成>		
セラミド3B〔天然型セラミド〕	1.00部	20
セラミド6〔天然型セラミド〕	1.00部	
オレイン酸Na	0.20部	
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部	
ショ糖ラウリン酸エステル	0.20部	
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部	
<水相液10組成>		
純水	703.1部	
0.1モル水酸化ナトリウム (最終のアスタキサンチン含有分散物のpH=7.5)	適量	30

## 【0179】

(比較例1)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液11及び水相液11に変更した以外は、実施例1と同じとし、25%の分散液11を得た。次いで分散液11を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH=7.5のアスタキサンチン含有分散物Kを得た。

## 【0180】

<油相液11組成>		
オレイン酸	0.20部	
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部	40
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部	
<水相液11組成>		
純水	685.4部	
0.1モル水酸化ナトリウム (最終のアスタキサンチン含有分散物のpH=7.5)	適量	

## 【0181】

(比較例2)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液12及び水相液12に変更した以外は実施例1と同じとし、25%の分散液12を得た。次いで分散液12を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH=7.5の分散物Lを得た。

## 【0182】

&lt;油相液12組成&gt;

ステアリン酸	0.20部	
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部	
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部	
<水相液12組成>		
純水	685.4部	
0.1モル水酸化ナトリウム (最終のアスタキサンチン含有分散物のpH=7.5)	適量	10

## 【0183】

(比較例3)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液13及び水相液13に変更した以外は実施例1と同じとし、25の分散液13を得た。次いで分散液13を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH=7.5の分散物Mを得た。

## 【0184】

&lt;油相液13組成&gt;

ラウリン酸	0.20部	
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部	20
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部	
<水相液13組成>		
純水	685.4部	
0.1モル水酸化ナトリウム (最終のアスタキサンチン含有分散物のpH=7.5)	適量	

## 【0185】

(比較例4)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液14及び水相液14に変更した以外は実施例1と同じとし、25の分散液14を得た。次いで分散液14を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH=7.5の分散物Nを得た。

30

## 【0186】

&lt;油相液14組成&gt;

オレイン酸	0.40部	
ヘマトコッカス藻抽出物 (アスタキサンチン類含有率20質量%)	0.0075部	
ミックストコフェロール	0.0025部	
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	77.14部	
<水相液14組成>		
純水	687.2部	
0.1モル水酸化ナトリウム (最終のアスタキサンチン含有分散物のpH=7.5)	適量	40

## 【0187】

(比較例5)

実施例1において油相液1及び水相液1を下記油相液15及び水相液15に変更し、それ以外は実施例1と同じとし、25の分散液15を得た。次いで分散液15を実施例1と同様にして濃縮し、調整して、pH=7.5のアスタキサンチン含有分散物Oを得た。

## 【0188】

&lt;油相液15組成&gt;

セラミド3B〔天然型セラミド〕	1.00部	
セラミド6〔天然型セラミド〕	1.00部	50

ヘマトコッカス藻抽出物	0 . 0 0 7 5 部	
(アスタキサンチン類含有率 20 質量 %)		
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	7 7 . 1 4 部	
<水相液 1 5 組成>		
純水	7 0 1 . 3 部	
0 . 1 モル水酸化ナトリウム	適量	
(最終のアスタキサンチン含有分散物の pH = 7 . 5)		
【0189】		10
(比較例 6)		
実施例 1 において油相液 1 及び水相液 1 を下記油相液 1 6 及び水相液 1 6 に変更し、セラミド類及び脂肪酸の合計の濃度が 1 . 1 質量 % になるように濃縮、調整したそれ以外は実施例 1 と同じとし、25 の分散液 1 6 を得た。次いで分散液 1 6 を実施例 1 と同様にして濃縮し、調整して、pH = 7 . 5 の分散物 P を得た。		
【0190】		
<油相液 1 6 組成>		
セラミド 3 B 〔天然型セラミド〕	1 . 0 0 部	
セラミド 6 〔天然型セラミド〕	1 . 0 0 部	
オレイン酸	0 . 2 0 部	
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	7 7 . 1 4 部	
<水相液 1 6 組成>		20
純水	7 0 3 . 0 部	
0 . 1 モル水酸化ナトリウム	適量	
(最終の分散物の pH = 7 . 5)		
【0191】		
(比較例 7)		
実施例 1 において油相液 1 及び水相液 1 を下記油相液 1 7 及び水相液 1 7 に変更した以外は実施例 1 と同じとし、25 の分散液 1 7 を得た。次いで分散液 1 7 を実施例 1 と同様にして濃縮し、調整して、pH = 7 . 5 の分散物 Q を得た。		
【0192】		30
<油相液 1 7 組成>		
オレイン酸	0 . 2 0 部	
ヘマトコッカス藻抽出物		
(アスタキサンチン類含有率 20 質量 %)	0 . 0 0 7 5 部	
ミックストコフェロール	0 . 0 0 2 5 部	
エタノール〔水溶性有機溶媒〕	7 7 . 1 4 部	
<水相液 1 7 組成>		
純水	6 8 5 . 4 部	
グリセリン	5 . 0 0 部	
0 . 1 モル水酸化ナトリウム	適量	
(最終のアスタキサンチン含有分散物の pH = 7 . 5)		40
【0193】		
(比較例 8)		
実施例 1 の油相液 1 及び水相液 1 と同一の成分による油相液 1 8 及び水相液 1 8 について最終のアスタキサンチン含有分散物の pH が 9 . 5 となるように 0 . 1 モル水酸化ナトリウムの量を調整した以外は実施例 1 と同じとし、25 の分散液 1 8 を得た。次いで分散液 1 8 を実施例 1 と同様にして濃縮し、調整して、pH = 9 . 5 の分散物 R を得た。		
【0194】		
(比較例 9)		
実施例 1 の油相液 1 及び水相液 1 と同一の成分による油相液 1 9 及び水相液 1 9 について最終のアスタキサンチン含有分散物の pH が 5 . 1 となるように 0 . 1 モル水酸化ナト		50

リウムの量を調整した以外は実施例 1 と同じとし、25 の分散液 19 を得た。次いで分散液 19 を実施例 1 と同様にして濃縮し、調整して、pH = 5.1 の分散物 S を得た。

#### 【0195】

##### (比較例 10)

実施例 1 の油相液 1 及び水相液 1 と同一处方の油相液 20 及び水相液 20 について、外環の水相について 14 ml/min. に、内環の油相について 2.0 ml/min. にそれぞれ流量を変更してミクロ混合した以外は、実施例 1 と同じとし、25 の分散液 20 を得た。次いで分散液 20 を実施例 1 と同様にして濃縮し、調整して、pH = 7.5 の分散物 T を得た。

#### 【0196】

10

##### <評価>

##### 1. 分散粒子の粒径

調製直後の各分散物 A ~ T 中における分散粒子（或いはそれを含む油滴様の分散粒子）の粒径を、動的光散乱式粒径分布測定装置 LB-550（（株）堀場製作所）を用いて測定した。該粒径の測定は、分散粒子の濃度が 1 質量% になるように純水で希釀を行い、石英セルを用いて行った。粒子径は、試料屈折率として 1.600、分散媒屈折率として 1.333（純水）、分散媒の粘度として純水の粘度を設定した時のメジアン径として求めた。結果を表 1 及び表 2 に示す。なお、表 1 及び表 2 において各成分の量は、得られた分散物の全質量を 100 としたときの質量% を示す。

#### 【0197】

20

##### 2. アスタキサンチン含有分散物の経時安定性の評価

経時安定性の評価として、濁度を用いて以下の方法で評価を行った。

実施例及び比較例のアスタキサンチン含有分散物 A ~ アスタキサンチン含有分散物 T の濁度を、UV-VIBLE スペクトルフォトメーター UV-2550（（株）島津製作所製）を使用し、10 mm セルにて 660 nm の吸光度として測定した。（測定温度：温度 25 ）

さらに、各アスタキサンチン含有分散物を 50 の恒温槽に 1 週間保管した後、25 に戻して再度濁度を測定した。結果を表 1 及び表 2 に示す。

#### 【0198】

【表1】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
アスタツツィS (wt%)	0.00375	0.00375	0.00375	0.00375	0.622	0.00375	0.828	0.00375	0.00375	0.00375
オレイン酸 (wt%)	0.1	0.1			0.22	0.1	0.110375	0.1	0.1	
ステアリン酸 (wt%)		0.1								
ラウリル酸 (wt%)			0.1							
オレイン酸Na (wt%)										0.1
ミックストコフェロノール (wt%)	0.00025	0.00025	0.00025	0.041	0.00025	0.054762	0.054762			
セラミド3B (wt%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.1104	0.5	0.055188	0.5	0.45	0.5
セラミド6 (wt%)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.1104	0.5	0.055188	0.5	0.45	0.5
グリセリン (wt%)				2.5	2.5	5	5	8		
1,3-BG (wt%)						5	5	15		
ショ糖ラウリン酸エステル									0.1	0.1
NaOH	少量	少量	少量	少量	少量	少量	少量	少量	少量	少量
油相/水相 流量 (ml/min)	8/56	8/56	8/56	8/56	8/56	8/56	8/56	8/56	8/56	8/56
粒子径(D50)-分散直後	5.2nm	8.6nm	6.8nm	7.1nm	31.0nm	6.2nm	51.2nm	6.8nm	6.3nm	7.3nm
$\lambda = 660$ 吸光度-分散直後	0.012	0.020	0.015	0.011	0.016	0.014	0.019	0.021	0.016	0.017
pH-分散直後	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
粒子径(D50)-40°C2W	5.3nm	8.9nm	6.7nm	7.3nm	33.5nm	6.5nm	52.3nm	52.3nm	7.1nm	9.2nm
$\lambda = 660$ 吸光度-40°C2W	0.018	0.024	0.021	0.019	0.014	0.015	0.023	0.232	0.019	0.02
pH-40°C2W	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3

【0199】

【表2】

	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10
アスタチツS (wt%)	0.00375	0.00375	0.00375	0.00375	0.00375		0.00375	0.00375	0.00375	0.00375
オレイン酸 (wt%)	0.1			0.2		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ステアリン酸 (wt%)		0.1								
ラウリル酸 (wt%)			0.1							
ミックストコフェロノール (wt%)				0.00125		0.00125				
セラミド3B (wt%)					0.5	0.5		0.5	0.5	0.5
セラミド6 (wt%)					0.5	0.5		0.5	0.5	0.5
グリセリン (wt%)						2.5				
1,3-BG (wt%)										
NaOH	少量									
油相/水相 流量ml/min	8/56	8/56	8/56	8/56	8/56	8/56	8/56	8/56	8/56	2/14
粒子径(D50)-分散直後	117.1nm	154.2nm	105.3nm	131.2nm	分散不良	5.6nm	84.7nm	252.1nm	析出	185.0nm
$\lambda = 660$ 吸光度-分散直後	0.185	0.216	0.162	0.192		0.016	0.102	0.685		0.485
pH-分散直後	7.5	7.5	7.5	7.5		7.5	7.5	9.5	5.1	7.5
粒子径(D50)-40°C2W	165.3nm	198.7nm	175.2nm	193.2nm	分散不良	7.8nm	104.4nm	析出		
$\lambda = 660$ 吸光度-40°C2W	0.236	0.312	0.242	0.241		0.028	0.141			
pH-40°C2W	7.3	7.3	7.3	7.3		7.3	7.3	9.4		7.2

## 【0200】

表1及び表2に明らかなように、アスタキサンチン及びセラミド類を分散粒子として含有する本発明のアスタキサンチン含有分散物は、含有される分散粒子の粒径が小さく、且

つ分散安定性及び経時安定性にも優れることがわかった。

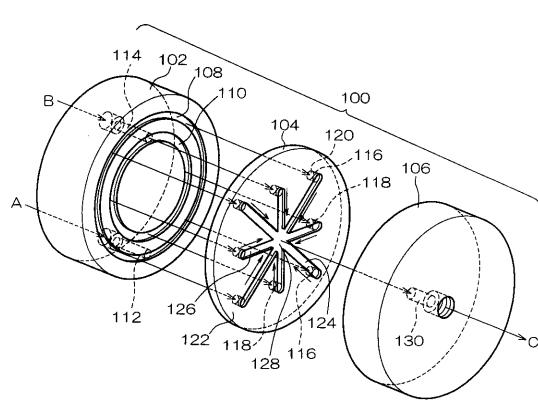
【符号の説明】

【0201】

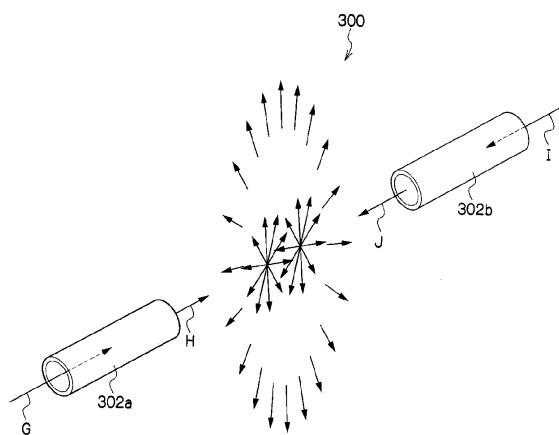
- 100 マイクロデバイス
- 102 供給要素
- 104 合流要素
- 106 排出要素
- 124 マイクロチャンネル
- 126 マイクロチャンネル
- 128 中心

10

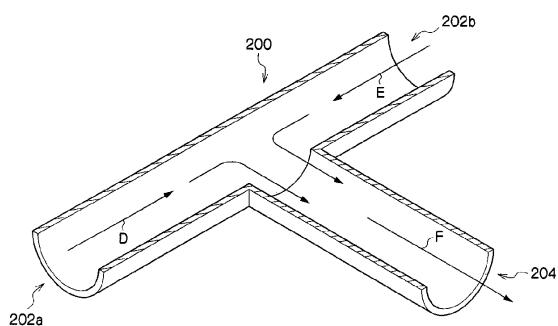
【図1】



【図3】



【図2】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 Q	19/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/122	(2006.01)
A 6 1 K	31/164	(2006.01)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/16	(2006.01)
		A 6 1 Q 19/00
		A 6 1 K 31/122
		A 6 1 K 31/164
		A 6 1 K 47/12
		A 6 1 K 9/10
		A 6 1 P 43/00 1 1 1
		A 6 1 P 29/00
		A 6 1 P 17/16

(72)発明者 芹澤 慎一郎  
神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フィルム株式会社内

審査官 谷水 浩一

(56)参考文献 特開平04-327563 (JP, A)  
特開2008-255069 (JP, A)  
特開2008-142588 (JP, A)  
特開2010-090092 (JP, A)  
特開2007-269749 (JP, A)  
特開2004-161655 (JP, A)  
特開平07-149612 (JP, A)  
特開平08-208519 (JP, A)  
特表2010-527332 (JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B 0 1 J 1 3 / 0 0  
A 6 1 K 8 / 0 0 - 9 / 7 2  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8  
A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0  
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 3 2 7  
A 2 3 L 1 / 2 7 - 1 / 3 0 8  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0