

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5820572号
(P5820572)

(45) 発行日 平成27年11月24日(2015.11.24)

(24) 登録日 平成27年10月9日(2015.10.9)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 8/34	(2006.01)
A 61 K 8/41	(2006.01)
A 61 K 8/49	(2006.01)
A 61 K 8/44	(2006.01)
A 61 K 8/60	(2006.01)
A 61 K	8/34
A 61 K	8/41
A 61 K	8/49
A 61 K	8/44
A 61 K	8/60

請求項の数 20 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-140428 (P2010-140428)
(22) 出願日	平成22年6月21日 (2010.6.21)
(65) 公開番号	特開2012-1519 (P2012-1519A)
(43) 公開日	平成24年1月5日 (2012.1.5)
審査請求日	平成25年6月21日 (2013.6.21)

(73) 特許権者	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
(74) 代理人	100100549 弁理士 川口 嘉之
(74) 代理人	100126505 弁理士 佐貫 伸一
(74) 代理人	100131392 弁理士 丹羽 武司
(74) 代理人	100151596 弁理士 下田 俊明
(72) 発明者	近藤 千尋 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 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】組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1) 下記一般式(3)～(6)の何れかに表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2) 美白成分を含有し、前記美白成分の含有量は皮膚外用剤全量に対して0.000001質量%～15質量%であることを特徴とする、皮膚外用剤。

【化1】

A-X-R₁ ・・・ (3)

[式(3)中、Aは、ジフェニルメチル基又はトリフェニルメチル基を表し、Xは、窒素原子を表し、

10

R₁は、水素原子又は炭素原子が窒素原子又は酸素原子に置換されていてよい炭素数3～8の環状脂肪族炭化水素基を表し、前記の環状脂肪族炭化水素基の環は、R₁のもう一方の末端がXに再び結合して形成される。]

【化2】

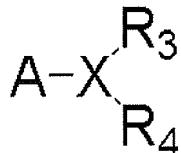
A-X-R₂ ・・・ (4)

[式(4)中、Aは、ジフェニルメチル基又はトリフェニルメチル基を表し、Xは、酸素原子を表し、

R₂は、水素原子又は炭素原子が窒素原子又は酸素原子に置換されていてよい炭素数1～4の脂肪族炭化水素基を表す。]

20

【化3】



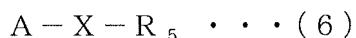
• • • (5)

[式(5)中、Aは、ジフェニルメチル基又はトリフェニルメチル基を表し、

Xは、窒素原子を表し、

R₃及びR₄は、それぞれ独立に、水素原子、又は水素原子若しくは炭素原子が窒素原子若しくは酸素原子に置換されていてもよい炭素数1～8の脂肪族炭化水素基を表す。]

【化4】



[式(6)中、Aは、ジフェニルメチル基又はトリフェニルメチル基を表し、

Xは、窒素原子を表し、

R₅は、水素原子又は炭素原子が窒素原子又は酸素原子に置換されていてもよい炭素数3～8の芳香族炭化水素基を表し、前記の芳香族炭化水素基の環は、R₅のもう一方の末端がXに再び結合して形成される。]

【請求項2】

20

前記一般式(3)で表される化合物が、R₁がピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、又はモルホリノ基であって、R₁のもう一方の末端がXに再び結合して環を形成する化合物から選ばれる1種又は2種以上を含む、請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】

前記一般式(4)で表される化合物が、R₂がヒドロキシエチル基、アミノエチル基、又はメトキシエチル基である化合物から選ばれる1種又は2種以上を含む、請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】

前記一般式(5)で表される化合物が、R₃及びR₄が、それぞれ独立に、水素原子、ヒドロキシエチル基、アミノエチル基、又はメトキシエチル基である化合物から選ばれる1種又は2種以上を含む、請求項1に記載の皮膚外用剤。

30

【請求項5】

前記一般式(6)で表される化合物が、R₅がピリジル基、又はイミダゾリル基であって、R₅のもう一方の末端がXに再び結合して環を形成する化合物から選ばれる1種又は2種以上を含む、請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項6】

前記一般式(3)で表される化合物が、1-(ジフェニルメチル)ピロリジン(化合物9)、1-(トリフェニルメチル)ピロリジン(化合物10)、1-(ジフェニルメチル)ピペリジン(化合物11)、及び1-(トリフェニルメチル)ピペリジン(化合物12)から選ばれる1種又は2種以上を含む、請求項2に記載の皮膚外用剤。

40

【請求項7】

前記一般式(4)で表される化合物が、2-[(ジフェニルメチル)オキシ]エタノール(化合物3)、2-[(トリフェニルメチル)オキシ]エタノール(化合物4)、2-[(ジフェニルメチル)オキシ]エチルアミン(化合物7)、及び2-[(トリフェニルメチル)オキシ]エチルアミン(化合物8)からなる群から選択される1種又は2種以上を含む、請求項3に記載の皮膚外用剤。

【請求項8】

前記一般式(5)で表される化合物が、2-[(ジフェニルメチル)アミノ]エタノール(化合物5)、及び2-[(トリフェニルメチル)アミノ]エタノール(化合物6)からなる群から選択される1種又は2種を含む、請求項4に記載の皮膚外用剤。

50

【請求項 9】

前記一般式(6)で表される化合物が、1-(ジフェニルメチル)イミダゾール(化合物1)、及び1-(トリフェニルメチル)イミダゾール(化合物2)からなる群から選択される1種又は2種を含む、請求項5に記載の皮膚外用剤。

【請求項 10】

前記一般式(3)～(6)の何れかに表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩を、皮膚外用剤全量に対し、0.001質量%～10質量%含有することを特徴とする、請求項1～9の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 11】

前記美白成分が、メラニン産生抑制剤、-MSH抑制剤、メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤、及びプロトンポンプ阻害剤よりなる群から選択される1種又は2種以上を含有することを特徴とする、請求項1～10の何れか一項に記載の皮膚外用剤。 10

【請求項 12】

前記メラニン産生抑制剤は、4-アルキルレゾルシノール及びその塩、アスコルビン酸誘導体及びその塩、ハイドロキノン誘導体及びその塩、トラネキサム酸誘導体及びその塩、ビタミンE誘導体及びその塩、並びにパンテテイン-S-スルホン酸及びその塩から選択される少なくとも1種を含む、請求項11に記載の皮膚外用剤。

【請求項 13】

前記-MSH抑制剤は、マメ科クララ属クララより得られる植物抽出物を含む、請求項11に記載の皮膚外用剤。 20

【請求項 14】

前記メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は、メチルオフィオポゴナノンB、ソフォラフラバノンA、キク科セイヨウノコギリソウより得られる植物抽出物、及びユリ科バクモンドウより得られる植物抽出物から選択される少なくとも1種を含む、請求項11に記載の皮膚外用剤。

【請求項 15】

前記プロトンポンプ阻害剤は、シソ科タチジャコウソウ属タイムより得られる植物抽出物、マメ科クララ属クララより得られる植物抽出物、ショウガ科ショウガ属ショウガより得られる植物抽出物、サイトイモ科ショウブ属ショウブより得られる植物抽出物、ウリ科ヘチマ属ヘチマより得られる植物抽出物、ユキノシタ科アジサイ属アマチャより得られる植物抽出物、サルノコシカケ科マツホド菌核ブクリョウより得られる植物抽出物、マメ科ハギ属キハギより得られる植物抽出物、及びマメ科ハギ属トウクサハギより得られる植物抽出物から選択される少なくとも1種を含む、請求項11に記載の皮膚外用剤。 30

【請求項 16】

化粧料であることを特徴とする、請求項1～15の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 17】

美白用であることを特徴とする、請求項1～16の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 18】

紫外線暴露による色素沈着に対する予防又は改善用であることを特徴とする、請求項1～17の何れか一項に記載の皮膚外用剤。 40

【請求項 19】

メラニン過剰輸送により生じる角化細胞の細胞不活性化が関与する色素沈着異常の予防又は改善用であることを特徴とする、請求項1～18の何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項 20】

水中油乳化剤形であることを特徴とする、請求項1～19の何れか一項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、化粧料(但し、医薬部外品を含む)、食品等に好適な組成物に関し、詳しく 50

は、1)下記一般式(1)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2)美白成分とを含有する組成物に関する。

【0002】

A - B . . . (1)

[式(1)中Aは、ジ又はトリ芳香族メチル基を表し、該芳香族は、無置換又は置換基を有するアリール基、及び無置換又は置換基を有する複素芳香族環よりなる群からそれぞれ独立に選ばれる。式(1)中Bは、Aとの結合部位が複素原子である、水素原子、水素原子若しくは炭素原子が複素原子により置換されていてもよい環状若しくは非環状の脂肪族炭化水素基、又は芳香族炭化水素基を表す。]

【背景技術】

10

【0003】

シワ、しみ、たるみ等の皮膚症状は、遺伝的な要因に加え、温度変化、紫外線及び化学物質暴露などの物理化学的刺激の蓄積により、加齢と共に顕在化する皮膚老化症状である。この様な皮膚症状は、他人が抱く見た目の印象に大きく影響を与えるため、肌の美観を美しく保つことは人々にとって重要な関心事である。これらの皮膚症状の内、しみ、そばかす、日焼け後の色素沈着などの皮膚症状は、皮膚に存在する色素細胞(メラノサイト)の活性化によりメラニン産生が亢進することにより生じることが明らかにされている。また、メラノサイトにおける過剰又は慢性的なメラニン産生亢進は、角化細胞(ケラチノサイト)へのメラニンの過剰輸送、蓄積及び排出遅延などの現象を引き起こし、ケラチノサイトの細胞機能を不活性化させることにより、治り難いしみ、くすみ、重層剥離等の肌症状の悪化を伴う色素沈着を引き起こす。この様なメラニン産生亢進が原因で生じる肌症状の悪化を含む色素沈着を予防又は改善するために、美白剤をはじめとする様々な有効成分の研究開発がなされている。特に、美白作用を有する成分の開発は盛んに行われており、例えば、アスコルビン酸、過酸化水素、コロイド硫黄、グルタチオン、ハイドロキノン、カテコール類などの美白剤が知られ、当該成分を配合した皮膚外用剤も広く使用されている(例えば、非特許文献1及び非特許文献2を参照)。また、美白剤の研究と共に、色素沈着メカニズムに関する詳細な研究もなされ、それらの成果に基づく多様な作用機序を有する美白剤、例えば、メラニン産生抑制剤(例えば、特許文献1を参照)、チロシナーゼ酵素阻害剤(例えば、特許文献2を参照)、チロシナーゼ酵素遺伝子発現抑制剤、-MSH阻害剤(例えば、特許文献3を参照)、抗酸化剤(例えば、特許文献4を参照)等が報告されている。

20

【0004】

30

また、美白剤を含有する組成物、取り分け、皮膚外用剤に美白成分を含有させることにより高い美白効果を達成しようとする試みとしては、新規な美白有効成分の創出(例えば、特許文献5を参照)のほか、複数の美白有効成分を組み合わせること(例えば、特許文献6を参照)、更には、処方成分を工夫することにより皮膚透過性又は貯留性(例えば、特許文献7を参照)を高める研究などが行われている。しかしながら、美白剤を含有する皮膚外用剤、複数の美白剤を含有する皮膚外用剤、更には、美白効果を高める処方設計がなされた皮膚外用剤などにおいても、通常の色素沈着に対しては、一定の美白効果が認められるものの、その効果は、必ずしも満足出来るものとはなっていない。特に、ケラチノサイトの細胞機能低下が関与する色素沈着においては、その美白効果は、十分であるとは言い難い。実際、ケラチノサイトの細胞機能低下が関与する治り難いしみ又はくすみ、重層剥離などの肌荒れ症状を伴う色素沈着を呈する人は、皮膚の外観的にもくすんだ印象を与え、この様なくすみを改善させることは困難であるため、この様な人の色黒を改善させる手段の開発が望まれていた。また、前記の美白剤、並びに、当該成分を配合した皮膚外用剤には、安定性及び安全性に課題を有しているものも存した。さらには、これまでの広範囲にわたる美白成分の探索研究により、天然物又は合成化合物等の素材資源もかなり調査研究され、新規有効成分の創出がこれまで以上に困難な状況になることが予測されるため、従来の美白成分が有する美白作用を効果的に発揮させる技術が注目され、その技術開発が、より一層望まれている。

40

50

【0005】

立体的に嵩高い芳香族基又は複素芳香族基（特に、ジフェニルメチル基またはトリフェニルメチル基）は、有機低分子化合物、ペプチド及び核酸合成における水酸基またはアミノ基の有効な保護基として広く知られている（例えば、非特許文献3及び非特許文献4を参照）。これらの保護基を利用した反応及び中間化合物（例えば、非特許文献5及び非特許文献6を参照）は、実験室から工業生産までの幅広いスケールにおける有機合成に応用されている。また、その化学構造中に、この様な立体的に嵩高い置換基を有する化合物に関しては、抗腫瘍活性（例えば、非特許文献5を参照）、抗真菌作用（例えば、特許文献8を参照）、抗ヒスタミン作用（例えば、非特許文献6を参照）、ドパミン取り込み阻害作用（例えば、非特許文献7を参照）、カルシウム拮抗作用（例えば、非特許文献8を参照）等の薬理活性を示すことが報告されている。しかしながら、前記一般式（1）に表される化合物が、美白成分と共に組成物中に含有させることにより、色素沈着に対する予防又は改善効果が増強されることを全く知られていなかった。さらに、かかる組成物が、メラニン産生亢進によるケラチノサイトへのメラニンの過剰輸送、蓄積及び排出遅延などの現象により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対し有効であることも知られていなかった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

- 【特許文献1】特開2008-208073号公報
 【特許文献2】特開2009-196895号公報
 【特許文献3】特開2001-220347号公報
 【特許文献4】特開2010-037299号公報
 【特許文献5】特開2009-263258号公報
 【特許文献6】特開2004-352630号公報
 【特許文献7】特開2007-332115号公報
 【特許文献8】特開平09-255634号公報

10

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】武田克之ら監修、「化粧品の有用性、評価技術と将来展望」、薬事日報社刊（2001年）

20

【非特許文献2】大森敬之、FRAGRANCE JOURNAL 臨時増刊、No. 14、1995、118-126

【非特許文献3】Theodora W. Green、Protective Groups in Organic Synthesis、A Wiley-Interscience Publication. : 1981、P173-176 and P273-274

30

【非特許文献4】泉屋信夫、加藤哲夫、青柳東彦、脇道典、ペプチド合成の基礎と実験：丸善株式会社、昭和60年、P38

【非特許文献5】Naohisa Ogo et. al.、Bioorganic & Medicinal Chemistry、17(4)、3921-3924(2007)

【非特許文献6】Sasse A. et. al.、Bioorganic & Medicinal Chemistry、8(5)、1139-1149(2000)

40

【非特許文献7】Dutta AK. et. al.、Bioorganic & Medicinal Chemistry、11(17)、2337-2340(2001)

【非特許文献8】Shanklin JR Jr. et al.、J. Med. Chem.、34(10)、3011-3022(1991)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、この様な状況下において為されたものであり、紫外線暴露などによる色素沈着、取り分け、メラニン産生亢進に起因する色素沈着異常、更に言えば、採取された角層

50

細胞においてメラニン存在量が多い人に好適な、皮膚外用剤などの組成物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】

【0009】

この様な状況に鑑みて、本発明者等は、紫外線暴露による色素沈着異常の予防又は改善用、更には、メラニン産生亢進に起因する色素沈着異常の予防又は改善に好適な、皮膚外用剤などの組成物を求め、鋭意努力を重ねた結果、1)後記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2)美白成分とを含有する組成物に、その様な特性が備わっていることを見出し、本発明を完成させるに至った。即ち、本発明は、以下に示す通りである。

10

<1> 1)下記一般式(1)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2)美白成分を含有することを特徴とする、組成物。

【0010】

【化1】

A—B

(1)

[式(1)中Aは、ジ又はトリ芳香族メチル基を表し、該芳香族は、無置換又は置換基を有するアリール基、及び無置換又は置換基を有する複素芳香族環よりなる群からそれぞれ独立に選ばれる。式(1)中Bは、Aとの結合部位が複素原子である、水素原子、水素原子若しくは炭素原子が複素原子により置換されていてもよい環状若しくは非環状の脂肪族炭化水素基、又は芳香族炭化水素基を表す。]

20

【0011】

<2>

前記一般式(1)中、Aがジ又はトリアリールメチル基である、<1>に記載の組成物。

【0012】

【化2】

A—B

30

(2)

【0013】

<3> 前記一般式(1)に表される化合物が、下記一般式(3)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩であることを特徴とする、<2>に記載の組成物。

【0014】

【化3】

A—X—R₁

40

(3)

[式(3)中、Xは、窒素原子又はNH基を表し、R₁は、水素原子又は、水素原子若しくは炭素原子が複素原子で置換されていてもよい炭素数3~8の環状脂肪族炭化水素基を表し、前記の環状脂肪族炭化水素基の環は、R₁のもう一方の末端がXに再び結合して形成される環も包含する。]

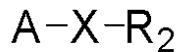
【0015】

<4> 前記一般式(1)に表される化合物が、下記一般式(4)に表される化合物である、<2>に記載の組成物。

【0016】

50

【化4】



(4)

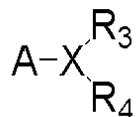
[式(4)中、Xは、酸素原子を表し、R₂は、水素原子又は水素原子若しくは炭素原子が複素原子に置換されていてもよい炭素数1～8の脂肪族炭化水素基を表す。]

【0017】

<5> 前記一般式(1)に表される化合物が、下記一般式(5)に表される化合物である、<2>に記載の皮膚外用剤。

【0018】

【化5】



(5)

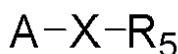
[式(5)中、Xは、窒素原子を表し、R₃及びR₄は、それぞれ独立に、水素原子、又は水素原子若しくは炭素原子が複素原子に置換されていてもよい炭素数1～8の脂肪族炭化水素基を表す。]

【0019】

<6> 前記一般式(1)に表される化合物が、下記一般式(6)に表される化合物である、<2>に記載の組成物。

【0020】

【化6】



(6)

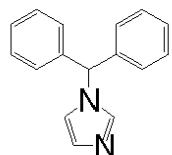
[式(6)中、Xは、窒素原子又はNH基を表し、R₅は、水素原子、又は水素原子若しくは炭素原子が複素原子で置換されていてもよい炭素数3～8の芳香族炭化水素基を表し、前記の芳香族炭化水素基の環は、R₅のもう一方の末端がXに再び結合して形成される環も包含する。]

【0021】

<7> 前記一般式(3)で表される化合物が、1-(ジフェニルメチル)ピロリジン(化合物9)、1-(トリフェニルメチル)ピロリジン(化合物10)、1-(ジフェニルメチル)ピペリジン(化合物11)、1-(トリフェニルメチル)ピペリジン(化合物12)から選ばれる1種又は2種以上を含む、<3>に記載の組成物。

【0022】

【化7】



1-(ジフェニルメチル)イミダゾール(化合物1)

【0023】

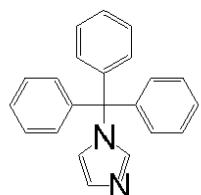
10

20

30

40

【化 8】

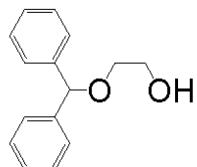


1 - (トリフルオロメチル)イミダゾール (化合物 2)、

【0024】

【化 9】

10

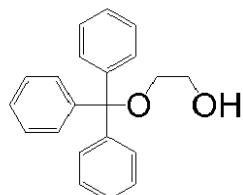


2 - [(ジフェニルメチル)オキシ]エタノール (化合物 3)

【0025】

【化 10】

20

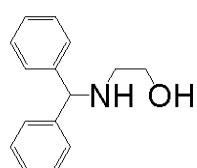


2 - [(トリフルオロメチル)オキシ]エタノール (化合物 4)

【0026】

【化 11】

30



2 - [(ジフェニルメチル)アミノ]エタノール (化合物 5)

【0027】

【化 12】

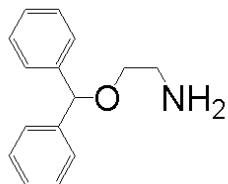


40

2 - [(トリフルオロメチル)アミノ]エタノール (化合物 6)

【0028】

【化13】

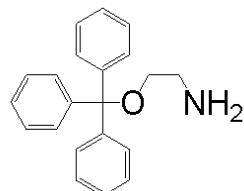


2-[(ジフェニルメチル)オキシ]エチルアミン(化合物7)

【0029】

10

【化14】

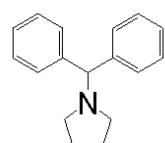


2-[(トリフェニルメチル)オキシ]エチルアミン(化合物8)

【0030】

20

【化15】

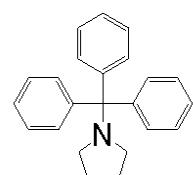


1-[(ジフェニルメチル)ピロリジン(化合物9)

【0031】

【化16】

30

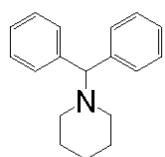


1-[(トリフェニルメチル)ピロリジン(化合物10)

【0032】

【化17】

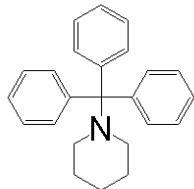
40



1-[(ジフェニルメチル)ピペリジン(化合物11)

【0033】

【化18】



1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (化合物 12)

【0034】

<8> 前記一般式(4)で表される化合物が、2-[(ジフェニルメチル) オキシ]エタノール (化合物3)、2-[(トリフェニルメチル) オキシ]エタノール (化合物4)、2-[(ジフェニルメチル) オキシ]エチルアミン (化合物7)、及び2-[(トリフェニルメチル) オキシ]エチルアミン (化合物8) からなる群から選択される1種又は2種以上を含む、<4>に記載の組成物。

<9> 前記一般式(5)で表される化合物が、2-[(ジフェニルメチル) アミノ]エタノール (化合物5)、及び2-[(トリフェニルメチル) アミノ]エタノール (化合物6) からなる群から選択される1種又は2種を含む、<5>に記載の組成物。

<10> 前記一般式(6)で表される化合物が、1 - (ジフェニルメチル) イミダゾール (化合物1)、及び1 - (トリフェニルメチル) イミダゾール (化合物2) からなる群から選択される1種又は2種を含む、<6>に記載の組成物。

<11> 前記一般式(1)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩を、組成物全量に対し、0.001質量% ~ 10質量%含有することを特徴とする、<1> ~ <10>の何れかに記載の組成物。

<12> 前記美白成分が、メラニン産生抑制剤、-MSH抑制剤、メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤、及びプロトンポンプ阻害剤よりなる群から選択される1種又は2種以上を含有することを特徴とする、<1> ~ <11>の何れかに記載の組成物。

<13> 前記メラニン産生抑制剤は、4 - アルキルレゾルシノール及びその塩、アスコルビン酸誘導体及びその塩、ハイドロキノン誘導体及びその塩、トラネキサム酸誘導体及びその誘導体、ビタミンE誘導体及びその塩、並びにパンテテイン-S-スルホン酸及びその塩から選択される少なくとも1種を含む、<12>に記載の組成物。

<14> 前記-MSH抑制剤は、マメ科クララ属クララより得られる植物抽出物を含む、<12>に記載の組成物。

<15> 前記メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は、メチルオフィオポゴナノンB、ソフォラフラバノンA、キク科セイヨウノコギリソウより得られる植物抽出物、及びユリ科バクモンドウより得られる植物抽出物から選択される少なくとも1種を含む、<12>に記載の組成物。

<16> 前記プロトンポンプ阻害剤は、シソ科タチジャコウソウ属タイムより得られる植物抽出物、マメ科クララ属クララより得られる植物抽出物、ショウガ科ショウガ属ショウガより得られる植物抽出物、サイトイモ科ショウウブ属ショウウブより得られる植物抽出物、ウリ科ヘチマ属ヘチマより得られる植物抽出物、ユキノシタ科アジサイ属アマチャより得られる植物抽出物、サルノコシカケ科マツホド菌核ブクリョウより得られる植物抽出物、マメ科ハギ属キハギより得られる植物抽出物、及びマメ科ハギ属トウクサハギより得られる植物抽出物から選択される少なくとも1種を含む、<12>に記載の組成物。

<17> 前記美白成分を、組成物全量に対し、0.000001質量% ~ 15質量%含有することを特徴とする、<1> ~ <16>の何れかに記載の組成物。

<18> 皮膚外用剤であることを特徴とする、<1> ~ <17>の何れかに記載の組成物。

<19> 化粧料であることを特徴とする、<1> ~ <18>の何れかに記載の組成物。

<20> 美白用であることを特徴とする、<1> ~ <19>の何れかに記載の組成物。

<21> 紫外線暴露による色素沈着に対する予防又は改善用であることを特徴とする、

10

20

30

40

50

< 1 > ~ < 2 0 > の何れかに記載の組成物。

< 2 2 > メラニン過剰輸送により生じる角化細胞の細胞不活性化が関与する色素沈着異常の予防又は改善用であることを特徴とする、< 1 > ~ < 2 1 > の何れかに記載の組成物

。

< 2 3 >

前記皮膚外用剤が水中油乳化剤形であることを特徴とする、< 1 8 > に記載の組成物。

【発明の効果】

【0 0 3 5】

本発明によれば、紫外線暴露などによる色素沈着、取り分け、メラニン産生亢進に起因する色素沈着異常、更に言えば、採取された角層細胞においてメラニン存在量が多い人に好適な、皮膚外用剤などの組成物を提供することが出来る。

10

【発明を実施するための形態】

【0 0 3 6】

< 本発明の前記一般式 (1) に表される化合物及びそれらの薬理学的に許容される塩 >

本発明の組成物は、1) 前記一般式 (1) に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2) 美白成分とを含有することを特徴とする。本発明の前記一般式 (1) に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、後述する美白成分、具体的には、メラニン産生抑制剤、-MSH抑制剤、メラノサイトの денドライト伸長抑制剤、プロトンポンプ阻害剤よりなる群から選択される1種又は2種以上の美白成分と共に組成物に含有させることにより、美白効果を増強する作用を有する。本発明における美白効果を増強する作用とは、具体的には、紫外線暴露などによる色素沈着に対する予防又は改善効果を増強する作用、さらに好ましくは、過剰及び/又は慢性的なメラニン産生亢進によるケラチノサイトへのメラニン過剰輸送、蓄積及び排出遅延などにより生じる治り難いしみ又はくすみ、重層剥離等の肌荒れを伴う色素沈着に対する予防又は改善効果を増強する作用を意味する。本発明の前記一般式 (1) に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、後述する美白成分と共に組成物中に含有させることにより美白効果を増強させる成分であれば特段の限定なく適応することが出来る。

20

【0 0 3 7】

紫外線暴露等の刺激による通常の色素沈着が生じる皮膚においては、メラノサイトにおけるメラニン産生亢進が起こっている。さらに、過度の刺激が皮膚に加えられた場合には、過剰又は慢性的なメラニン産生亢進、さらには、ケラチノサイトへのメラニンの過剰輸送、蓄積及び排出遅延などの現象が起こり、ケラチノサイトの細胞機能不活性化、タニンオーバーの遅延等のダメージが与えられ、最終的に、治り難いしみ、くすみ、重層剥離などの肌荒れ症状を伴う色素沈着などの皮膚症状の悪化が認められることとなる。この様な、ケラチノサイトの細胞機能低下が関与する色素沈着による皮膚症状の悪化が生じている人においては、角層標本を作製した場合には、有核細胞の出現率が平均に比べ高く、皮膚の重層剥離等の皮膚症状が観察される。本発明の組成物は、前記の皮膚症状を呈する人を対象に使用することが特に好ましいため、角層標本の作製による有核細胞の出現率、皮膚の重層剥離等の皮膚症状の観察による症状を指標とし、投与する対象を設定することが好ましい。

30

【0 0 3 8】

ここで前記一般式 (1) に表される化合物について述べれば、式中、Aは、その芳香族が無置換又は置換基を有するアリール基及び/又は無置換又は置換基を有する複素芳香族環よりなる群からそれぞれ独立に選ばれるジ又はトリ芳香族メチル基を表し、Bは、Aとの結合部位が複素原子である、水素原子、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい環状又は非環状の脂肪族又は芳香族炭化水素基を表す。前記Aは、無置換又は置換基を有するアリール基及び/又は無置換又は置換基を有する複素芳香族環よりなる群からそれぞれ独立に選ばれるジ又はトリ芳香族メチル基を表し、前記Aにおける無置換又は置換基を有するアリール基及び/又は無置換又は置換基を有する複素芳香族環に關し具体例を挙げれば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、ピリジル基、フリル基、チ

40

50

エニル基、チアゾリル基、イミダゾール基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、プロピルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、プロピルオキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノフェニル基、N-メチルアミノフェニル基、N-エチルアミノフェニル基、N-プロピルアミノフェニル基、N,N-ジメチルアミノフェニル基、N,N-ジエチルアミノフェニル基、N,N-ジプロピルアミノフェニル基、フルオロフェニル基、ジフルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、メチルピリジル基、エチルピリジル基、プロピルピリジル基、メトキシピリジル基、エトキシピリジル基、プロピルオキシピリジル基、ヒドロキシピリジル基、アミノピリジル基、N-メチルアミノピリジル基、N-エチルアミノピリジル基、N-プロピルアミノピリジル基、N,N-ジメチルアミノピリジル基、N,N-ジエチルアミノピリジル基、N,N-ジプロピルアミノピリジル基、フルオロピリジル基、ジフルオロピリジル基、トリフルオロメチルピリジル基、クロロピリジル基、プロモピリジル基、メチルナフチル基、エチルナフチル基、プロピルナフチル基、メトキシナフチル基、エトキシナフチル基、プロピルオキシナフチル基、ヒドロキシナフチル基、アミノナフチル基、N-メチルアミノナフチル基、N-エチルアミノナフチル基、N-プロピルアミノナフチル基、N,N-ジメチルアミノナフチル基、N,N-ジエチルアミノナフチル基、N,N-ジプロピルアミノナフチル基、フルオロナフチル基、ジフルオロナフチル基、トリフルオロメチルナフチル基、クロロナフチル基、プロモナフチル基、イミダゾリル基、メチルイミダゾリル基、エチルイミダゾリル基、プロピルイミダゾリル基、メトキシイミダゾリル基、エトキシイミダゾリル基、プロピルオキシイミダゾリル基、ヒドロキシイミダゾリル基、アミノイミダゾリル基、N-メチルアミノイミダゾリル基、N-エチルアミノイミダゾリル基、N-プロピルアミノイミダゾリル基、N,N-ジメチルアミノイミダゾリル基、N,N-ジエチルアミノイミダゾリル基、N,N-ジプロピルアミノイミダゾリル基、フルオロイミダゾリル基、ジフルオロイミダゾリル基、トリフルオロメチルイミダゾリル基、クロロイミダゾリル基、プロモイミダゾリル基等が好適に例示出来、より好ましくは、フェニル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基が好適に例示出来る。
10

前記Bは、Aとの結合部位が複素原子である、水素原子、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい環状又は非環状の脂肪族又は芳香族炭化水素基を表し、具体例を挙げれば、水酸基、アミノ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3~8の環状脂肪族炭化水素基を有するモノ又はジ置換アミノ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3~8の環状脂肪族炭化水素基を有するアルキルオキシ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数1~8、より好ましくは、炭素数1~4の脂肪族炭化水素基を有するモノ又はジ置換アミノ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数1~8、より好ましくは、炭素数1~4の脂肪族炭化水素基を有するアルキルオキシ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3~8の芳香族炭化水素基を有するモノ又はジ置換アミノ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3~8の芳香族炭化水素基を有するアルキルオキシ基を表す。尚、前記Bが、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3~8の環状脂肪族炭化水素基を有するジ置換アミノ基、又は、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3~8の芳香族炭化水素基を有するジ置換アミノ基を表す場合には、環状脂肪族炭化水素基又は芳香族基の環に、AとBとの接合部位の複素原子が含まれた構造も包含する。
20

前記一般式(1)に表される化合物の内、より好ましいものとしては、前記一般式(2)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来、さらに好ましいものとしては、前記一般式(3)~(6)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。前記一般式(1)に表される化合物の内、前記一般式(2)~(6)に表される化合物に含まれない化合物を具体的に例示すれば、1-[フェニル(ピリジル)メチル]イミダゾール、1-(ジピリジルメチル)イミダゾール、1-[ジフェニル(ピリジル)メチル]イミダゾール、1-[(ジピリジル)フェニ
30
40
50

ルメチル]イミダゾール、1 - (トリピリジルメチル)イミダゾール、2 - {[フェニル(ピリジル)メチル]オキシ}エタノール、2 - [(ジピリジルメチル)オキシ]エタノール、2 - {[ジフェニル(ピリジル)メチル]オキシ}エタノール、2 - {[ジピリジル(フェニル)メチル]オキシ}エタノール、2 - [(トリピリジルメチル)オキシ]エタノール、2 - {[フェニル(ピリジル)メチル]アミノ}エタノール、2 - [(ジピリジルメチル)アミノ]エタノール、2 - {[ジフェニル(ピリジル)メチル]アミノ}エタノール、2 - {[ジピリジル(フェニル)メチル]アミノ}エタノール、2 - {[フェニル(ピリジル)メチル]オキシ}エチルアミン、2 - [(ジピリジルメチル)オキシ]エチルアミン、2 - {[ジフェニル(ピリジル)メチル]オキシ}エチルアミン、2 - {[ジピリジル(フェニル)メチル]オキシ}エチルアミン、2 - [(トリピリジルメチル)オキシ]エチルアミン、1 - [フェニル(ピリジル)メチル]ピロリジン、1 - [ジピリジルメチル]ピロリジン、1 - [ジフェニル(ピリジル)メチル]ピロリジン、1 - [(ジピリジル)フェニルメチル]ピロリジン、1 - (トリピリジルメチル)ピロリジン、1 - [フェニル(ピリジル)メチル]ピペリジン、1 - [ジピリジルメチル]ピペリジン、1 - [ジフェニル(ピリジル)メチル]ピペリジン、1 - [(ジピリジル)フェニルメチル]ピペリジン、1 - (トリピリジルメチル)ピペリジン及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩等が好適に例示出来る。また、前記一般式(1)に表される化合物の内、好ましいものを具体的に例示すれば、1 - (ジフェニルメチル)イミダゾール(化合物1)、1 - (トリフェニルメチル)イミダゾール(化合物2)、2 - [(ジフェニルメチル)オキシ]エタノール(化合物3)、2 - [(トリフェニルメチル)オキシ]エタノール(化合物4)、2 - [(ジフェニルメチル)アミノ]エタノール(化合物5)、2 - [(トリフェニルメチル)アミノ]エタノール(化合物6)、2 - [(ジフェニルメチル)オキシ]エチルアミン(化合物7)、2 - [(トリフェニルメチル)オキシ]エチルアミン(化合物8)、1 - (ジフェニルメチル)ピロリジン(化合物9)、1 - (トリフェニルメチル)ピロリジン(化合物10)、1 - (ジフェニルメチル)ピペリジン(化合物11)、1 - (トリフェニルメチル)ピペリジン(化合物12)及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。かかる化合物は、後述する美白成分と共に組成物中に含有させることにより、美白成分が有する効果を増強し、優れた美白作用を発揮する。また、かかる化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、優れた安全性、安定性を有し、組成物に安定、且つ、安全に含有させることが出来る。

【0039】

ここで前記一般式(2)に表される化合物について述べれば、式中、Aは、そのアリールが無置換又は置換基を有するアリール基よりなる群からそれぞれ独立に選ばれる又はトリアリールメチル基を表し、Bは、Aとの結合部位が複素原子である、水素原子、水素原子又は炭素原子が複素原子で置換されていてもよい環状又は非環状の脂肪族又は芳香族炭化水素基を表す。前記Aにおける無置換又は置換基を有するアリール基に關し、好ましいものを具体例に挙げれば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、プロピルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、プロピルオキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノフェニル基、N-メチルアミノフェニル基、N-エチルアミノフェニル基、N-プロピルアミノフェニル基、N,N-ジメチルアミノフェニル基、N,N-ジエチルアミノフェニル基、N,N-ジプロピルアミノフェニル基、フルオロフェニル基、ジフルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、メチルナフチル基、エチルナフチル基、プロピルナフチル基、メトキシナフチル基、エトキシナフチル基、プロピルオキシナフチル基、ヒドロキシナフチル基、アミノナフチル基、N-メチルアミノナフチル基、N-エチルアミノナフチル基、N-プロピルアミノナフチル基、N,N-ジメチルアミノナフチル基、N,N-ジエチルアミノナフチル基、フルオロナフチル基、ジフルオロナフチル基、トリフルオロメチルナフチル基、クロロナフチル基、プロモナフチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、フェニル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、ナフチル基が好適に例示出来る。前記Bは、Aとの結合部位が複素原子である、

10

20

30

40

50

水素原子、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい環状又は非環状の脂肪族又は芳香族炭化水素基を表し、具体例を挙げれば、水酸基、アミノ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3～8の環状脂肪族炭化水素基を有するモノ又はジ置換アミノ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3～8の環状脂肪族炭化水素基を有するアルキルオキシ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数1～8、より好ましくは、炭素数1～4の脂肪族炭化水素基を有するモノ又はジ置換アミノ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数1～8、より好ましくは、炭素数1～4の脂肪族炭化水素基を有するアルキルオキシ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3～8の芳香族炭化水素基を有するモノ又はジ置換アミノ基、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3～8の芳香族炭化水素基を有するアルキルオキシ基を表す。尚、前記Bが、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3～8の環状脂肪族炭化水素基を有するジ置換アミノ基、又は、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数3～8の芳香族炭化水素基を有するジ置換アミノ基を表す場合には、環状脂肪族炭化水素基又は芳香族基の環に、AとBとの接合部位の複素原子が含まれた構造も包含する。前記一般式(2)に表される化合物の内、より好ましいものとしては、前記一般式(3)～(6)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来、さらに好ましい化合物を具体的に例示すれば、1-(ジフェニルメチル)イミダゾール(化合物1)、1-(トリフェニルメチル)イミダゾール(化合物2)、2-[ジフェニルメチル]オキシエタノール(化合物3)、2-[トリフェニルメチル]オキシエタノール(化合物4)、2-[ジフェニルメチル]アミノエタノール(化合物5)、2-[トリフェニルメチル]アミノエタノール(化合物6)、2-[ジフェニルメチル]オキシエチルアミン(化合物7)、2-[トリフェニルメチル]オキシエチルアミン(化合物8)、1-(ジフェニルメチル)ピロリジン(化合物9)、1-(トリフェニルメチル)ピロリジン(化合物10)、1-(ジフェニルメチル)ピペリジン(化合物11)、1-(トリフェニルメチル)ピペリジン(化合物12)及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。かかる化合物は、後述する美白成分と共に組成物中に含有されることにより、美白成分が有する効果を増強し、優れた美白作用を発揮する。また、かかる化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、優れた安全性、安定性を有し、組成物に安定、且つ、安全に含有させることが出来る。

【0040】

ここで前記一般式(3)に表される化合物について述べれば、式中、Aは、そのアリールが無置換又は置換基を有するアリール基よりなる群からそれぞれ独立に選ばれるジ又はトリアリールメチル基を表し、Xは、窒素原子又はNH基を表し、R₁は、水素原子、水素原子又は炭素原子が複素原子で置換されていてもよい炭素数3～8の環状脂肪族炭化水素基を表し、前記の環状脂肪族炭化水素基の環は、R₁のもう一方の末端がXに再び結合して形成される環も包含する。前記Aにおける無置換又は置換基を有するアリール基に關し、好ましいものを具体的に例示すれば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、プロピルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、プロピルオキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノフェニル基、N-メチルアミノフェニル基、N-エチルアミノフェニル基、N-プロピルアミノフェニル基、N,N-ジメチルアミノフェニル基、N,N-ジエチルアミノフェニル基、N,N-ジプロピルアミノフェニル基、フルオロフェニル基、ジフルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、メチルナフチル基、エチルナフチル基、プロピルナフチル基、メトキシナフチル基、エトキシナフチル基、プロピルオキシナフチル基、ヒドロキシナフチル基、アミノナフチル基、N-メチルアミノナフチル基、N-エチルアミノナフチル基、N-プロピルアミノナフチル基、N,N-ジメチルアミノナフチル基、N,N-ジエチルアミノナフチル基、フルオロナフチル基、ジフルオロナフチル基、トリフルオロメチルナフチル基、クロロナフチル基、

プロモナフチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、フェニル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、ナフチル基等が好適に例示出来る。前記Xは、窒素原子又はNH基を表す。

10
20
30
40
50

ル]ピペリジン、1-[ビス(アミノフェニル)フェニルメチル]ピペリジン、1-[トリス(アミノフェニル)メチル]ピペリジン、1-[ジフェニル(フルオロフェニル)メチル]ピペリジン、1-[ビス(フルオロフェニル)フェニルメチル]ピペリジン、1-[トリス(フルオロフェニル)メチル]ピペリジン、1-(ジフェニルメチル)モルホリン、1-[メチルフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[ビス(メチルフェニル)メチル]モルホリン、1-[(エチルフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(メトキシフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(エチルフェニル)メチル]モルホリン、1-[(エチルフェニル)メチル]モルホリン、1-[(ヒドロキシフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(ビス(ヒドロキシフェニル)メチル]モルホリン、1-[(アミノフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(フルオロフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(クロロフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(フルオロフェニル)メチル]モルホリン、1-[(クロロフェニル)メチル]モルホリン、1-[(トリフェニルメチル)モルホリン、1-[(ジフェニル(メチルフェニル)メチル]モルホリン、1-[(ビス(メチルフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(トリス(メチルフェニル)メチル]モルホリン、1-[(ジフェニル(エチルフェニル)メチル]モルホリン、1-[(ビス(エチルフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(トリス(エチルフェニル)メチル]モルホリン、1-[(ジフェニル(メトキシフェニル)メチル]モルホリン、1-[(ビス(メトキシフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(トリス(メトキシフェニル)メチル]モルホリン、1-[(ジフェニル(エトキシフェニル)メチル]モルホリン、1-[(ビス(エトキシフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(トリス(エトキシフェニル)メチル]モルホリン、1-[(ジフェニル(ヒドロキシフェニル)メチル]モルホリン、1-[(ビス(ヒドロキシフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(トリス(ヒドロキシフェニル)メチル]モルホリン、1-[(アミノフェニル)ジフェニルメチル]モルホリン、1-[(ビス(アミノフェニル)フェニルメチル]モルホリン、1-[(トリス(アミノフェニル)メチル]モルホリン、1-[(ジフェニル(フルオロフェニル)メチル]モルホリン、1-[(トリス(フルオロフェニル)メチル]モルホリン及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来、
より好ましいものとしては、1-(ジフェニルメチル)ピロリジン(化合物9)、1-(トリフェニルメチル)ピロリジン(化合物10)、1-(ジフェニルメチル)ピペリジン(化合物11)、1-(トリフェニルメチル)ピペリジン(化合物12)及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。かかる化合物は、後述する美白成分と共に組成物中に含有させることにより、美白成分が有する効果を増強し、優れた美白作用を発揮する。また、かかる化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、優れた安全性、安定性を有し、組成物に安定、且つ、安全に含有させることが出来る。

【0041】

ここで前記一般式(4)に表される化合物について述べれば、式中、Aは、そのアリールが無置換又は置換基を有するアリール基よりなる群からそれぞれ独立に選ばれるジ又はトリアリール基を表し、Xは、酸素原子を表し、R₂は、水素原子、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数1~8の脂肪族炭化水素基を表す。前記Aにおける無置換又は置換基を有するアリール基に關し、好ましいものを具体的に例示すれば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、ブロピルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、ブロピルオキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノフェニル基、N-メチルアミノフェニル基、N-エチルアミノフェニル基、N-ブロピルアミノフェニル基、N,N-ジメチルアミノフェニル基、N,N-ジエチルアミノフェニル基、N,N-ジブロピルアミノフェニル基、フルオロフェニル基、ジフルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、メチルナフチル基、エチルナフチル基、ブロピルナフチル基、メトキシナフチル基、エトキシナフチル基、ブロピルオキシナフチル基、ヒドロキシナフチル基、ア

10

20

30

40

50

ミノナフチル基、N-メチルアミノナフチル基、N-エチルアミノナフチル基、N-プロピルアミノナフチル基、N,N-ジメチルアミノナフチル基、N,N-ジエチルアミノナフチル基、N,N-ジプロピルアミノナフチル基、フルオロナフチル基、ジフルオロナフチル基、トリフルオロメチルナフチル基、クロロナフチル基、プロモナフチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、フェニル基、ナフチル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基等が好適に例示出来る。前記Xは、酸素原子を表す。前記R₂は、水素原子又は炭素原子が複素原子により置換されていてもよい炭素数1~8、より好ましくは、炭素数1~4の脂肪族炭化水素基を表し、具体例を挙げれば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基、ヒドロキシヘプチル基、ヒドロキシオクチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、メトキシペンチル基、メトキシヘキシル基、メトキシヘプチル基、メトキシオクチル基、ジヒドロキシメチル基、ジヒドロキシエチル基、ジヒドロキシプロピル基、ジヒドロキシブチル基、ジヒドロキシペンチル基、ジヒドロキシヘキシル基、ジヒドロキシヘプチル基、ジヒドロキシオクチル基、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、アミノブチル基、アミノペンチル基、アミノヘキシル基、アミノヘプチル基、アミノオクチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、ヒロキシエチル基、アミノエチル基、メトキシエチル基が好適に例示出来る。前記一般式(4)に表される化合物の内、好ましい化合物を具体的に例示すれば、1-(ジフェニルメチルオキシ)メタノール、3-(ジフェニルメチルオキシ)プロパノール、4-(ジフェニルメチルオキシ)ブタノール、5-(ジフェニルメチルオキシ)ペンタノール、6-¹⁰(ジフェニルメチルオキシ)ヘキサノール、7-(ジフェニルメチルオキシ)ヘプタノール、8-(ジフェニルメチルオキシ)オクタノール、1-(トリフェニルメチルオキシ)メタノール、3-(トリフェニルメチルオキシ)プロパノール、4-(トリフェニルメチルオキシ)ブタノール、5-(トリフェニルメチルオキシ)ペンタノール、6-(トリフェニルメチルオキシ)ヘキサノール、7-(トリフェニルメチルオキシ)ヘプタノール、8-(トリフェニルメチルオキシ)オクタノール、1-(ジフェニルメチルオキシ)メチルアミン、3-(ジフェニルメチルオキシ)プロピルアミンアミン、4-(ジフェニルメチルオキシ)ブチルアミン、5-(ジフェニルメチルオキシ)ペンチルアミン、6-(ジフェニルメチルオキシ)ヘキシルアミン、7-(ジフェニルメチルオキシ)ヘプチルアミン、8-(ジフェニルメチルオキシ)オクチルアミン、1-(トリフェニルメチルオキシ)メチルアミン、3-(トリフェニルメチルオキシ)プロピルアミン、4-(トリフェニルメチルオキシ)ブチルアミン、5-(トリフェニルメチルオキシ)ペンチルアミン、6-(トリフェニルメチルオキシ)ヘキシルアミン、7-(トリフェニルメチルオキシ)ヘプチルアミン、8-(トリフェニルメチルオキシ)オクチルアミン、1-(ジフェニルメチルアミノ)メタノール、3-(ジフェニルメチルアミノ)プロパノール、4-(ジフェニルメチルアミノ)ブタノール、5-(ジフェニルメチルアミノ)ペンタノール、6-(ジフェニルメチルアミノ)ヘキサノール、7-(ジフェニルメチルアミノ)ヘプタノール、8-(ジフェニルメチルアミノ)オクタノール、1-(トリフェニルメチルアミノ)メタノール、3-(トリフェニルメチルアミノ)プロパノール、4-(トリフェニルメチルアミノ)ブタノール、5-(トリフェニルメチルアミノ)ペンタノール、6-(トリフェニルメチルアミノ)ヘキサノール、7-(トリフェニルメチルアミノ)ヘプタノール、8-(トリフェニルメチルアミノ)オクタノール、2-[²⁰(ジフェニルメチル)オキシ]エタノール(化合物3)、2-[³⁰(メチルフェニル)フェニルメチルオキシ]エタノール、2-[⁴⁰ビス(メチルフェニル)メチルオキシ]エタノール、2-[⁴⁰(エチルフェニル)フェニルメチルオキシ]エタノール、2-[⁴⁰(メトキシフェニル)メチルオキシ]エタノール、2-[⁴⁰(エトキシフェニル)フェニルメチルオキシ]エタノール、2-[⁴⁰(ビス(エトキシフェニル)メチルオキシ]エタノール、2-[⁴⁰(ビス(ヒドロキシフェニル)フェニルメチルオキシ]エタノール、2-[⁴⁰(ビス(ヒドロキシフェニル)メチルオキシ]エタノール、2-[⁴⁰(アミノフェニル)フェニルメチルオキシ]エタノ

合物 8) 及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。かかる化合物は、後述する美白成分と共に組成物中に含有させることにより、美白成分が有する効果を増強し、優れた美白作用を発揮する。また、かかる化合物及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩は、優れた安全性、安定性を有し、組成物に安定、且つ、安全に含有させることが出来る。

【0042】

ここで前記一般式 (5) に表される化合物について述べれば、式中、A は、そのアリールが無置換又は置換基を有するアリール基よりなる群からそれぞれ独立に選ばれるジ又はトリアリールメチル基を表し、X は、窒素原子を表し、R₃及びR₄は、それぞれ独立に、水素原子、水素原子又は炭素原子が複素原子に置換されていてもよい炭素数 1 ~ 8 の脂肪族炭化水素基を表す。前記 A における無置換又は置換基を有するアリール基に關し好ましいものを具体的に例示すれば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、プロピルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、プロピルオキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノフェニル基、N-メチルアミノフェニル基、N-エチルアミノフェニル基、N-プロピルアミノフェニル基、N,N-ジメチルアミノフェニル基、N,N-ジエチルアミノフェニル基、N,N-ジプロピルアミノフェニル基、フルオロフェニル基、ジフルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、メチルナフチル基、エチルナフチル基、プロピルナフチル基、メトキシナフチル基、エトキシナフチル基、プロピルオキシナフチル基、ヒドロキシナフチル基、アミノナフチル基、N-メチルアミノナフチル基、N-エチルアミノナフチル基、N-プロピルアミノナフチル基、N,N-ジメチルアミノナフチル基、N,N-ジエチルアミノナフチル基、N,N-ジプロピルアミノナフチル基、フルオロナフチル基、ジフルオロナフチル基、トリフルオロメチルナフチル基、クロロナフチル基、プロモナフチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、フェニル基、ナフチル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基等が好適に例示出来る。前記 X は、窒素原子を表す。前記 R₃及び R₄は、それぞれ独立に水素原子、水素原子又は炭素原子が複素原子に置換されてもよい炭素数 1 ~ 8 の脂肪族炭化水素基を表し、R₃及び R₄に關し、好ましいものを具体的に例示すれば、水素原子、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基、ヒドロキシヘプチル基、ヒドロキシオクチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシブロピル基、メトキシブチル基、メトキシペンチル基、メトキシヘキシル基、メトキシヘプチル基、メトキシオクチル基、ジヒドロキシメチル基、ジヒドロキシエチル基、ジヒドロキシプロピル基、ジヒドロキシブチル基、ジヒドロキシペンチル基、ジヒドロキシヘキシル基、ジヒドロキシヘプチル基、ジヒドロキシオクチル基、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、アミノブチル基、アミノペンチル基、アミノヘキシル基、アミノヘプチル基、アミノオクチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、ヒドロキシエチル基、アミノエチル基、メトキシエチル基が好適に例示出来る。前記一般式 (5) に表される化合物の内、好ましい化合物を具体的に例示すれば、2 - [(ジフェニルメチル)アミノ]エタノール (化合物 5) 、2 - [(メチルフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2 - [ビス(メチルフェニル)メチルアミノ]エタノール、2 - [(エチルフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2 - [(ビス(エチルフェニル)メチルアミノ]エタノール、2 - [(メトキシフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2 - [(エトキシフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2 - [(ビス(エトキシフェニル)メチルアミノ]エタノール、2 - [(ヒドロキシフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2 - [(アミノフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2 - [(フルオロフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2 - [(ビス(フルオロフェニル)メチルアミノ]エタノール、2 - [(トリフェニルメチル)アミノ]エタノール (化合物 6) 、2 - [ジフェニル(メチルフェニル)メチルアミノ]エタノール、2 - [ビス(メチルフ

10

20

30

40

50

エニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2-[トリス(メチルフェニル)メチルアミノ]エタノール、2-[ジフェニル(エチルフェニル)メチルアミノ]エタノール、2-[ビス(エチルフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2-[トリス(エチルフェニル)メチルアミノ]エタノール、2-[ジフェニル(メトキシフェニル)メチルアミノ]エタノール、2-[ビス(メトキシフェニル)メチルアミノ]エタノール、2-[ジフェニル(エトキシフェニル)メチルアミノ]エタノール、2-[ビス(エトキシフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2-[トリス(エトキシフェニル)メチルアミノ]エタノール、2-[ジフェニル(ヒドロキシフェニル)メチルアミノ]エタノール、2-[ビス(ヒドロキシフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2-[トリス(ヒドロキシフェニル)メチルアミノ]エタノール、2-[(アミノフェニル)ジフェニルメチルアミノ]エタノール、2-[ビス(アミノフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2-[トリス(アミノフェニル)メチルアミノ]エタノール、2-[ジフェニル(フルオロフェニル)メチルアミノ]エタノール、2-[ビス(フルオロフェニル)フェニルメチルアミノ]エタノール、2-[トリス(フルオロフェニル)メチルアミノ]エタノール及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来、より好ましくは、2-[(ジフェニルメチル)アミノ]エタノール(化合物5)、2-[(トリフェニルメチル)アミノ]エタノール(化合物6)及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。かかる化合物は、後述する美白成分と共に組成物中に含有させることにより、美白成分が有する効果を増強し、優れた美白作用を発揮する。また、かかる化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、優れた安全性、安定性を有し、組成物に安定、且つ、安全に含有させることが出来る。
10
20

【0043】

ここで前記一般式(6)に表される化合物について述べれば、式中、Aは、そのアリールが無置換又は置換基を有するアリール基よりなる群からそれぞれ独立に選ばれるジ又はトリアリールメチル基を表し、Xは、窒素原子又はNH基を表し、R₅は、水素原子又は炭素原子が複素原子で置換されていてもよい炭素数3~8の芳香族炭化水素基を表し、前記芳香族炭化水素基は、Xが環内に存在する基も包含する。前記Aにおける、無置換又は置換基を有するアリール基に關し具体例を挙げれば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、プロピルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、プロピルオキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノフェニル基、N-メチルアミノフェニル基、N-エチルアミノフェニル基、N-プロピルアミノフェニル基、N,N-ジメチルアミノフェニル基、N,N-ジエチルアミノフェニル基、N,N-ジプロピルアミノフェニル基、フルオロフェニル基、ジフルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基、メチルナフチル基、エチルナフチル基、プロピルナフチル基、メトキシナフチル基、エトキシナフチル基、プロピルオキシナフチル基、ヒドロキシナフチル基、アミノナフチル基、N-メチルアミノナフチル基、N-エチルアミノナフチル基、N-プロピルアミノナフチル基、N,N-ジメチルアミノナフチル基、N,N-ジエチルアミノナフチル基、N,N-ジプロピルアミノナフチル基、フルオロナフチル基、ジフルオロナフチル基、トリフルオロメチルナフチル基、クロロナフチル基、プロモナフチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、フェニル基、ナフチル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基等が好適に例示出来る。Xは、窒素原子又はNH基を表す。前記R₅は、水素原子又は炭素原子が複素原子で置換されていてもよい炭素数3~8の芳香族炭化水素基を表し、前記芳香族炭化水素基は、Xが環内に存在する基も包含する基を表す。かかる芳香族炭化水素基に關し具体例を挙げれば、フェニル基、さらに、Xが環内に存在する基としては、ピリジル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基等が好適に例示出来、より好ましくは、イミダゾリル基が好適に例示出来る。前記一般式(6)に表される化合物に關し具体例を挙げれば、1-(ジフェニルメチル)イミダゾール(化合物1)、1-[(メチルフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ビス(メチルフェニル)メチル]イミダゾール、1-[(エチルフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ビス(エチルフェニル)メチル]イミダゾール、1-[(メトキシフェニル)メチル]イ
30
40
50

ミダゾール、1-[ビス(メトキシフェニル)メチル]イミダゾール、1-[(エトキシフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ビス(エトキシフェニル)メチル]イミダゾール、1-[(ヒドロキシフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ビス(ヒドロキシフェニル)メチル]イミダゾール、1-[(アミノフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ビス(アミノフェニル)メチル]イミダゾール、1-[(フルオロフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ビス(フルオロフェニル)メチル]イミダゾール、1-(トリフェニルメチル)イミダゾール(化合物2)、1-[ジフェニル(メチルフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ビス(メチルフェニル)フェニルメチル]イミダゾール、1-[トリス(メチルフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ジフェニル(エチルフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ビス(エチルフェニル)フェニルメチル]イミダゾール、1-[トリス(エチルフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ジフェニル(メトキシフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ビス(メトキシフェニル)フェニルメチル]イミダゾール、1-[トリス(メトキシフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ジフェニル(エトキシフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ビス(メトキシフェニル)フェニルメチル]イミダゾール、1-[トリス(エトキシフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ジフェニル(ヒドロキシフェニル)メチル]イミダゾール、1-[トリス(ヒドロキシフェニル)メチル]イミダゾール、1-[アミノフェニル]ジフェニルメチル]イミダゾール、1-[ビス(アミノフェニル)フェニルメチル]イミダゾール、1-[トリス(アミノフェニル)メチル]イミダゾール、1-[ジフェニル(フルオロフェニル)メチル]イミダゾール及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来、より好ましくは、1-(ジフェニルメチル)イミダゾール(化合物1)、1-(トリフェニルメチル)イミダゾール(化合物2)及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。かかる化合物は、後述する美白成分と共に組成物中に含有させることにより、美白成分が有する効果を増強し、優れた美白作用を発揮する。また、かかる化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、優れた安全性、安定性を有し、組成物に安定、且つ、安全に含有させることが出来る。

【0044】

また、前記一般式(1)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、後述する美白成分と共に組成物に含有させることにより、優れた紫外線暴露などによる色素沈着に対する予防又は改善効果の増強作用、取り分け、ケラチノサイトの細胞機能低下により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果への増強効果を発揮する。この様な色素沈着の予防又は改善効果の増強作用は、前記一般式(1)に表される化合物及び/又は薬理学的に許容される塩と、美白成分との薬理学的な相加又は相乗作用に加え、前記一般式(1)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が有するメラニン産生抑制作用(例えば、PCT/JP2009/071279号公報を参照)、さらには、皮膚透過性又は貯留性の向上などの作用による標的部位への美白成分の送達効率向上作用等によるものと考えられる。

【0045】

前記一般式(1)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、市販の相当する試薬を出発原料とし、下記に示す方法に従い又は参考に合成することが出来る。さらに、前記一般式(1)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩の内、下記に記載されていない化合物の合成方法に関しては、本出願人により出願されたPCT/JP2009/071279号公報に記載の合成方法に従い製造することが出来る。かかる化合物は、そのまま後述する美白成分と共に組成物中に含有させることにより、紫外線暴露などによる色素沈着に対する予防又は改善効果の増強作用、取り分け、ケラチノサイトの細胞機能低下により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果への増強効果を発揮させるために使用することも出来るが、薬理学的に許容される酸又は塩基と共に処理し塩の形に変換し、塩として使用することも可

10

20

20

30

40

50

能である。例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩などの鉱酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの有機酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属、トリエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩、アンモニウム塩、モノエタノールアミン塩、ビペリジン塩等の有機アミン塩、リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩などが好適に例示出来る。

【0046】

本発明の前記一般式(1)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が、後述する美白成分と共に働き、紫外線暴露などによる色素沈着に対する予防又は改善効果に対する増強作用、取り分け、メラニンの過剰蓄積及び排出遅延などにより生じるケラチノサイトの細胞機能低下が関与する色素沈着、具体的には、治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果を増強する作用を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.001質量%~10質量%、より好ましくは、0.01質量%~5質量%、さらに好ましくは、0.1質量%~3質量%含有することが好ましい。これは、少なすぎると前記効果を奏さない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、徒に系の自由度を損なう場合が存するためである。

10

【0047】

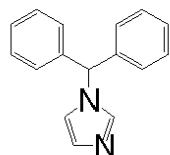
<製造例1：化合物1及び化合物2の製造方法>

化合物1及び化合物2は、特開昭53-16879号公報に記載された方法に従い合成した。尚、化合物2は、和光純薬工業株式会社より試薬として購入することも出来る。

20

【0048】

【化19】

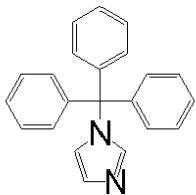


1-(ジフェニルメチル)イミダゾール(化合物1)

30

【0049】

【化20】



1-(トリフェニルメチル)イミダゾール(化合物2)

40

【0050】

<製造例2：化合物3及び化合物4の製造方法>

エチレングリコール(3.10g、49.9mmol)(和光純薬工業株式会社)及びトリフェニルクロロメタン(1.39g、49.9mmol)(和光純薬工業株式会社)をピリジン(6mL)(和光純薬工業株式会社)に溶解し、45℃に加温し、2時間攪拌した。反応液に水(50mL)を注ぎ、トルエン(和光純薬工業株式会社)にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム(和光純薬工業株式会社)で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム(和光純薬工業株式会社):メタノール(和光純薬工業株式会社)=9:1)にて精製し、化合物4(収量0.37g、収率24%)を得た。また、トリフェニルクロロメタンの代わりにジフェニルクロロメタンを使用し同様の操作を行うことにより、化合物3を得ることが出来る。

50

【0051】

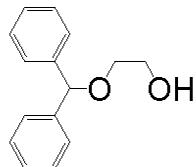
<化合物4の物理恒数>

mp. 103 - 106

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.26 (t, J = 4.5 Hz, 2H)、3.75 (t, J = 4.5 Hz, 2H)、7.23 - 7.54 (m, 15H).IR (cm⁻¹) : 3337、1448、1093、1061.

【0052】

【化21】

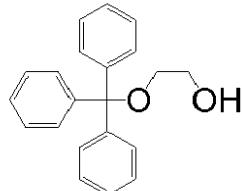


10

2-[[(ジフェニルメチル)オキシ]エタノール(化合物3)

【0053】

【化22】



20

2-[[(トリフェニルメチル)オキシ]エタノール(化合物4)

【0054】

<製造例3：化合物5及び化合物6の製造方法>

トリフェニルクロロメタン(1.00g, 3.58mmol) (和光純薬) 及びアミノエタノール(2.00g, 32.7mmol) をアセトニトリル(5mL) に溶解し、室温にて一晩攪拌した。反応液に水(100mL) を注ぎ、析出物を吸引濾過後、乾燥した。固体物をエタノール(和光純薬) 及び水混合溶媒系にて再結晶することにより化合物6(収量0.43g、収率39%)を得た。また、トリフェニルクロロメタンの代わりにジフェニルクロロメタンを使用し同様の操作を行うことにより、化合物5を得ることが出来る。

30

【0055】

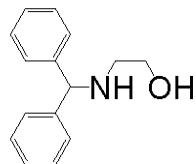
<化合物6の物理恒数>

mp. 94 - 97

¹H-NMR (d₆ - DMSO) : 2.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、3.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、7.15 - 7.42 (m, 15H).IR (cm⁻¹) : 3244、1488、1442、1025.

【0056】

【化23】

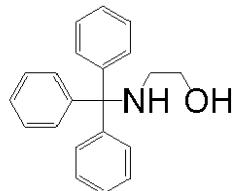


40

2-[[(ジフェニルメチル)アミノ]エタノール(化合物5)

【0057】

【化24】



2-[(トリフルオロメチル)アミノ]エタノール(化合物6)

【0058】

<製造例4：化合物7及び化合物8の製造方法>

トリフルオロメチルクロロメタン(1.00g, 3.58mmol)(和光純薬工業株式会社)及び塩酸エタノールアミン(1.00g, 10.3mmol)(和光純薬工業株式会社)をピリジン(4mL)に溶解し、室温にて3日間攪拌した。反応液に水(200mL)を注ぎ、析出物を吸引濾過した。固体物をジエチルエーテルに懸濁し、3(N)塩酸(和光純薬工業株式会社)を加え、室温にて15分間攪拌した後、不溶物を吸引濾過した。不溶物を酢酸エチル(和光純薬工業株式会社)及び飽和炭酸水素ナトリウム(和光純薬工業株式会社)水溶液の混合溶液に溶解し、振とう後、有機層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウム(和光純薬工業株式会社)にて乾燥した後、吸引濾過、減圧濃縮し、化合物8(収量0.31g、収率28%)を得た。また、トリフルオロメチルクロロメタンの代わりにジフルオロメタンを使用し同様の操作を行うことにより、化合物7を得ることが出来る。

【0059】

<化合物8の物理恒数>

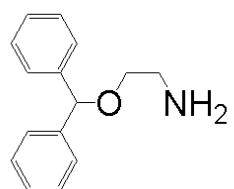
mp. 87-89.

¹H-NMR(CDCl₃) : 2.88(t, J = 5.1Hz, 2H)、3.14(t, J = 5.1Hz, 2H)、7.24-7.51(m, 15H).

IR(cm⁻¹) : 3378、1594、1448、1054.

【0060】

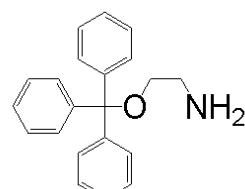
【化25】



2-[(ジフェニルメチル)オキシ]エチルアミン(化合物7)

【0061】

【化26】



2-[(トリフルオロメチル)オキシ]エチルアミン(化合物8)

【0062】

<製造例5：化合物9の製造方法>

クロロジフェニルメタン(0.50g, 2.47mmol)(和光純薬工業株式会社)、ビ

10

20

30

40

50

ロリジン (0.53g, 7.45mmol) (東京化成工業株式会社) 及びヨウ化カリウム (0.10g, 0.60mmol) (和光純薬工業株式会社) をアセトニトリル (20mL) (和光純薬工業株式会社) に加え、2時間還流した。室温まで放却した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム (和光純薬工業株式会社) 水溶液を加え、酢酸エチル (和光純薬工業株式会社) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム (和光純薬工業株式会社) にて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、クロロホルム (和光純薬工業株式会社) : メタノール (和光純薬工業株式会社) = 99:1) に付し、化合物9 (収量0.36g、収率61%)を得た。

【0063】

<化合物9の物理恒数>

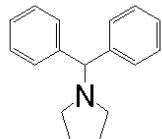
mp. 69-72

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.73-1.79 (m, 4H)、2.40-2.44 (m, 4H)、4.15 (s, 1H)、7.12-7.47 (m, 10H) .

IR(cm⁻¹) : 2793、1452、703 .

【0064】

【化27】



1-(ジフェニルメチル)ピロリジン(化合物9)

【0065】

<製造例6：化合物10の製造方法>

ピロリジン (0.26g, 3.66mmol) (和光純薬工業株式会社)、トリフェニルクロロメタン (1.02g, 3.66mmol) (和光純薬工業株式会社) 及び炭酸カリウム (0.51g, 3.66mmol) (和光純薬工業株式会社) をアセトニトリル (30mL) (和光純薬工業株式会社) に加え、5時間還流した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム (和光純薬工業株式会社) 水溶液を加え、酢酸エチル (和光純薬工業株式会社) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム (和光純薬工業株式会社) にて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒n-ヘキサン (和光純薬工業株式会社) : 酢酸エチル (和光純薬工業株式会社) = 9:1) に付し、化合物10 (収量0.45g、収率80%)を得た。

【0066】

<化合物10の物理恒数>

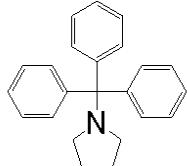
mp. 127-129

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.53-1.65 (m, 4H)、2.00-2.30 (m, 4H)、7.11-7.28 (m, 5H)、7.48-7.52 (m, 10H) .

IR(cm⁻¹) : 2961、2819、1486、1448、711 .

【0067】

【化28】



1-(トリフェニルメチル)ピロリジン(化合物10)

【0068】

10

20

30

40

50

< 製造例 7 : 化合物 1 1 及び化合物 1 2 の製造方法 >

ピペリジン (1.50 g, 17.6 mmol) (和光純薬)、トリフェニルクロロメタン (5.40 g, 19.4 mmol) (和光純薬) 及び炭酸カリウム (2.68 g, 19.4 mmol) (和光純薬) をアセトニトリル (30 mL) (和光純薬) に加え、5 時間還流した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム (和光純薬) 水溶液を加え、酢酸エチル (和光純薬) にて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム (和光純薬) にて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた粗精製物をクロロホルム (和光純薬) 及び *n*-ヘキサン (和光純薬) の混合溶媒を用いて再結晶し、化合物 1 2 (収量 1.80 g、収率 31%) を得た。また、トリフェニルクロロメタンの代わりにジフェニルクロロメタンを使用し同様の操作を行うことにより、化合物 1 1 を得ることが出来る。

10

【0069】

< 化合物 1 2 の物理恒数 >

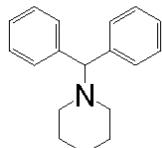
mp. 156 - 158

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.70 - 3.50 (m, 10H)、7.14 - 7.80 (m, 15H)。

IR (cm⁻¹) : 2923、1485、1448、708.

【0070】

【化28】

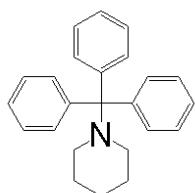


20

1 - (ジフェニルメチル) ピペリジン (化合物 1 1)

【0071】

【化29】



30

1 - (トリフェニルメチル) ピペリジン (化合物 1 2)

【0072】

< 本発明の美白成分 >

本発明の組成物は、1) 前記一般式 (1) に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2) 美白成分を含有することを特徴とする。本発明の美白成分としては、美白作用を有する成分であれば、特段の限定なく適応することが出来、具体例を挙げれば、メラニン産生抑制剤、α-MSH抑制剤、メラノサイトデンドライト伸長抑制剤、プロトンポンプ阻害剤等が好適に例示出来る。本発明の美白成分は、それ自身に美白作用が存するのみならず、前記一般式 (1) に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に組成物に含有させることにより、紫外線暴露による色素沈着に対する予防又は改善効果の増強作用、取り分け、ケラチノサイトの細胞機能低下により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果への増強効果に優れる。この様な、ケラチノサイトの細胞機能低下が関与する色素沈着による皮膚症状の悪化が生じている人においては、角層標本を作製した場合には、有核細胞の出現率が平均に比べ高く、皮膚の重層剥離等の皮膚症状が観察される。本発明の組成物は、前記の皮膚症状を呈する人を対象に使用することが、特に好ましいため、角層標本の作製による有核細胞の出現率、皮膚の重層剥離等の皮膚症状の観察による症状を指標とし、投与する対

40

50

象を設定することが好ましい。また、前記美白成分としては、単純な化学物質、又は、当該化合物を含有する植物由来の抽出物等の形態が好適に例示出来る。ここで、植物由来の抽出物とは、植物抽出物自体、植物抽出物を分画、精製した分画、植物抽出物乃至は分画、精製物の溶媒除去物の総称を意味する。かかる美白成分を前記一般式(1)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に組成物に含有させる場合には、前記美白成分よりなる群から選ばれる美白成分を唯1種のみを含有させることも出来るし、2種以上を組み合わせて含有させることも出来る。

【0073】

本発明における美白成分の内、メラニン産生抑制剤について述べる。本発明のメラニン産生抑制剤は、メラニン産生抑制作用を有する成分であれば特段の限定なく適応することが出来、より好ましくは、例えば、特開2009-155236号公報に記載のメラニン産生抑制作用試験において、細胞毒性を示さない被験物質添加濃度において、50%以上のメラニン産生抑制作用を示す成分が好適に例示出来る。かかるメラニン産生抑制剤の内、好ましいものを具体的に例示すれば、4-アルキルレゾルシノール及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩、アスコルビン酸誘導体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩、ハイドロキノン誘導体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩、トラネキサム酸誘導体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩、ビタミンE、その誘導体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩、パンテテイン-S-スルホン酸及び/又はその薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。また、前記のメラニン産生抑制剤のほか、4-メトキシサリチル酸などの4-アルコキシサリチル酸及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩、5,5'-ジプロピル-ビフェニル-2,2'-ジオールなどのビフェニル誘導体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩、ニコチン酸アミドなどのニコチン酸アミド誘導体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩、リノール酸などの不飽和脂肪酸及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩なども好適に例示出来る。

【0074】

前記の4-アルキルレゾルシノール及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩について述べる。本発明の4-アルキルレゾルシノール誘導体は、メラニン産生抑制作用を有する4-アルキルレゾルシノール及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩であれば、特段の限定なく適応することが出来、より好ましくは、4-アルキルレゾルシノールの4位アルキル基の炭素数が、炭素数1~10の直鎖又は分岐のアルキル基、さらに好ましくは、炭素数3~7の直鎖又は分岐のアルキル基を有する4-アルキルレゾルシノール及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。前記の4-アルキルレゾルシノール及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩に關し好ましいものを具体的に例示すれば、4-メチルレゾルシノール、4-エチルレゾルシノール、4-n-ブロピルレゾルシノール、4-(1-メチルエチル)レゾルシノール、4-n-ブチルレゾルシノール、4-(2-メチルプロピル)レゾルシノール、4-(1-エチルプロピル)レゾルシノール、4-(1-エチル-2-メチルプロピル)レゾルシノール、4-(1-イソプロピル-2-メチルプロピル)レゾルシノール、4-(1-メチルプロピル)レゾルシノール、4-(1-メチルブチル)レゾルシノール、4-tert-ブチルレゾルシノール及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩等が好適に例示出来、より好ましくは、4-n-ブチルレゾルシノール及び/又はその薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。

【0075】

前記の4-アルキルレゾルシノール及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が、前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に働き、紫外線暴露などによる色素沈着に対する予防又は改善作用、取り分け、ケラチノサイトの細胞機能低下により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果への増強効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.0001質量%~5質量%、より好ましくは、0.001質量%~3質量%、さらに好ましくは、0.01質量%~2質量%含有することが好ましい。これは、少なすぎる

10

20

30

40

50

と前記効果を奏さない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、徒に系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0076】

前記の4-アルキルレゾルシノールは、相当するアルキル基を有するカルボン酸とレゾルシンを塩化亜鉛の存在下、縮合し、亜鉛アマルガム／塩酸により還元する方法、又は、相当するアルキル基を有するアルコール及びレゾルシンを200～400の高温下にて縮合させる方法等の公知の合成方法（例えば、Lille, J. ; Bitter, L. A. ; Peiner, V. Trudy-Nauchono-Issledovatel'skii Institut Slantsev (1969)、No. 18、127-134、特開2006-124358号公報、特開2006-124357号公報を参照）に従い製造することも出来るし、市販の試薬として購入することも出来る。

10

【0077】

前記のアスコルビン酸、その誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩について述べる。本発明のアスコルビン酸、その誘導体及びそれらの薬理学的に許容される塩は、メラニン産生抑制作用を有するアスコルビン酸、その誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩であれば特段の限定なく適応することが出来、より好ましくは、水溶性のアスコルビン酸誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。前記のアスコルビン酸誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩に關し、好ましいものを具体的に挙げれば、アスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸エステル、アスコルビン酸-2-グルコシド（単に、アスコルビン酸グルコシドと表記する場合も存する）及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来、より好ましくは、アスコルビン酸、アスコルビン酸-2-グルコシド及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。かかるアルコルビン酸、アスコルビン酸-2-グルコシド及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩は、メラニン産生抑制作用に優れるほか、高い水溶性を有するため、製剤化における汎用性に富む。

20

【0078】

前記のアスコルビン酸、その誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が、前記一般式（1）に表される化合物及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に働き、紫外線暴露による色素沈着に対する予防又は改善効果の増強作用、取り分け、ケラチノサイトの細胞機能低下により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果への増強効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.01質量%～1.0質量%、より好ましくは、0.05質量%～5質量%含有することが好ましい。これは、少なすぎると前記効果を奏さない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、徒に系の自由度を損なう場合が存するためである。

30

【0079】

前記のハイドロキノン誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩について述べる。本発明のハイドロキノン誘導体及びそれらの薬理学的に許容される塩は、メラニン産生抑制作用を有するハイドロキノン誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩導体であれば特段の限定なく適応することが出来、好ましいものを具体的に例示すれば、ハイドロキノン配糖体が好適に例示出来る。前記ハイドロキノン配糖体の糖鎖部分としては、L-アラビノース、D-キシロース、D-リボース、D-キシリロース、D-リキソース、D-リブロース等の五炭糖、D-グルコース、D-ガラクトース、D-マンノース、D-タガロース、D-フルクトース、L-ソルボース等の六炭糖、D-グルコサミン、D-ガラクトサミン、シアル酸、ムラミン酸等のアミノ酸糖が好適に例示出来る。さらに、ウロン酸又はそのメチル化合物、アセチル化合物としては、D-グルクロン酸、D-ガラクツロン酸、D-マンヌロン酸、L-イズロン酸等のウロン酸又はそれらのメチル化合物、アセチル化合物が好適に例示出来る。前記ハイドロキノン誘導体の内、より好ましいものとしては、ハイドロキノンとグルコースが結合した化学構造を有するアルブチン及び／又はその薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。

40

【0080】

前記のハイドロキノン誘導体は、ハイドロキノンと相当する糖より常法により得ること

50

が出来る。例えば、アルブチンは、ハイドロキノンとグルコースよりなる溶液に、-グルコシダーゼを用いた酵素反応により合成することが出来る（例えば、特開平05-176785号公報）。

【0081】

また、前記のハイドロキノン誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が、前記一般式（1）に表される化合物及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に働き、紫外線暴露による色素沈着に対する予防又は改善作用の増強効果、取り分け、ケラチノサイトの細胞機能低下により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果への増強効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.001質量%～5質量%、より好ましくは、0.1質量%～3質量%含有することが好ましい。これは、少なすぎると前記効果を奏さない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、徒に系の自由度を損なう場合が存するためである。

10

【0082】

前記のトラネキサム酸、その誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩について述べる。本発明のトラネキサム酸、その誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩は、メラニン産生抑制作用を有するトラネキサム酸、その誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩であれば特段の限定なく適応することが出来る。前記のトラネキサム酸誘導体及びそれらの薬理学的に許容される塩に関し、好ましいものを具体例に例示すれば、トラネキサム酸、トラネキサム酸メチルアミド及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩等が好適に例示出来、より好ましくは、トラネキサム酸及び／又はその薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。

20

【0083】

また、前記のトラネキサム酸、その誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が、前記一般式（1）に表される化合物及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に働き、紫外線暴露による色素沈着に対する予防又は改善作用の増強効果、取り分け、ケラチノサイトの細胞機能低下により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果への増強効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.01質量%～10質量%、より好ましくは、0.05質量%～5質量%、より好ましくは、0.1質量%～3質量%含有することが好ましい。これは、少なすぎると前記効果を奏さない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、徒に系の自由度を損なう場合が存するためである。

30

【0084】

前記のビタミンE、その誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩について述べる。本発明のビタミンE、その誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩は、メラニン産生抑制作用を有するビタミンE、その誘導体及びそれらの薬理学的に許容される塩であれば特段の限定なく適応することが出来る。前記ビタミンE、その誘導体及びそれらの薬理学的に許容される塩に関し好ましいものを具体的に例示すれば、ビタミンE、ビタミンEアセテート、ビタミンEニコチネート、ビタミンEオロテート及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来、より好ましくは、ビタミンE及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来る。

40

【0085】

また、前記のビタミンE、その誘導体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が、前記一般式（1）に表される化合物及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に働き、紫外線暴露による色素沈着の予防又は改善作用、取り分け、ケラチノサイトの細胞機能低下により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果への増強効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.05質量%～10質量%、より好ましくは、0.2質量%～5質量%、より好ましくは、0.5質量%～3質量%含有することが好ましい。これは、少なすぎると前記効果を奏さない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、徒に系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0086】

50

前記のパンテテイン - S - スルホン酸及び / 又はその薬理学的に許容される塩について述べる。本発明のパンテテイン - S - スルホン酸は、遊離酸の形態のみならず、塩の形態で使用することも出来る。前記のパンテテイン - S - スルホン酸の塩としては、薬理学的に許容される塩であれば、特段の限定なく使用出来る。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塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩等の有機アミン塩、リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が好適に例示できる。中でもアルカリ土類金属塩が好ましく、カルシウム塩が特に好ましい。これは、皮膚外用剤の形態で使用した場合に、特に、生体利用性が高いためである。前記パンテテイン - S - スルホン酸には、光学異性体が存在し、D - 体、DL - 体のいずれも本発明に使用出来るが、好ましくはD - 体である。また、パンテテイン - S - スルホン酸及びその塩は既知化合物であり、既に化粧料原料として市販されているものが存し、かかる市販品を購入して使用することが出来る。この様な市販品としては、パンテテイン - S - スルホン酸のカルシウム塩である「パンテテインSスルホン酸CA - 70」(相互薬工株式会社)が好適に例示できる。

【0087】

また、前記のパンテテイン - S - スルホン酸及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩が、前記一般式(1)に表される化合物及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に働き、紫外線暴露による色素沈着の予防又は改善作用に対する増強効果、取り分け、ケラチノサイトの細胞機能低下により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果への増強効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.001質量% ~ 1.0質量%、より好ましくは、0.005質量% ~ 0.8質量%、より好ましくは、0.01質量% ~ 0.3質量%含有することが好ましい。これは、少なすぎると前記効果を奏さない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、徒に系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0088】

前記の - MSH産生抑制剤について述べる。本発明の - MSH産生抑制剤は、 - MSH産生抑制作用を有する成分であれば特段の限定なく適応することが出来る。本発明の - MSH産生抑制作用を有する成分としては、例えば、特開2009-067804号公報に記載の - MSH産生抑制作用評価系において培養細胞内c - AMP産生量を減少させる作用を有する成分が好適に例示出来る。かかる - MSH産生抑制作用を有する成分としては、マメ科クララ属に属する植物より得られる植物抽出物が好適に例示出来、より好ましくは、マメ科クララ属クララより得られる植物抽出物が好適に例示出来る。 - MSH産生抑制剤は、生体内におけるメラニン産生に関与する重要な情報伝達物質の - MSH産生を抑制する、又は、細胞間の情報伝達を阻害することにより細胞内c - AMP産生を抑制し、メラニン産生を抑制する。

【0089】

前記の - MSH産生抑制剤が、前記一般式(1)に表される化合物及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に働き、紫外線暴露による色素沈着の予防又は改善作用に対する増強効果、取り分け、ケラチノサイトの細胞機能低下により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果への増強効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.0001質量% ~ 15質量%、より好ましくは、0.0001質量% ~ 10質量%、より好ましくは、0.01質量% ~ 5質量%含有することが好ましい。これは、少なすぎると前記効果を奏さない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、徒に系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0090】

前記のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤について述べる。本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は、メラノサイトの伸長抑制作用を有する成分であれば特段の限定なく適応することが出来る。本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制作用を有する成分としては、例えば、特開2009-046503号に記載のメラノサイトのデ

10

20

30

40

50

ドライト伸長抑制作用評価においてデンドライト伸長抑制作用を有する成分が好適に例示出来る。この様な成分を具体的に例示すれば、メチルオフィオポゴナノンB、ソフォラフラバノンA、キク科セイヨウノコギリソウより得られる植物抽出物、ユリ科バクモンドウより得られる植物抽出物等が好適に例示出来る。メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は、メラニン産生亢進に起因する色素沈着に加え、メラニン産生量があまり寄与しないメラノサイトのデンドライトからメラニン顆粒の移動亢進により生じる色素沈着に対しても有効である。

【0091】

前記のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤が、前記一般式(1)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に働き、紫外線暴露による色素沈着の予防又は改善作用に対する増強効果、取り分け、ケラチノサイトの細胞機能低下により生じる治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善効果への増強効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.01質量%~10質量%、より好ましくは、0.05質量%~5質量%含有することが好ましい。これは、少なすぎると前記効果を奏さない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、徒に系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0092】

前記プロトンポンプ阻害剤について述べる。本発明のプロトンポンプ阻害剤は、プロトンポンプ阻害作用を有する成分であれば、特段の限定なく適応することが出来る。プロトンポンプ阻害剤は、生体膜に存在しプロトンを能動輸送する膜H⁺-ATPase、及び/又は、イオンポンプのNa⁺/K⁺-ATPaseと共に働きプロトンを受動輸送するNa⁺/H⁺交換輸送系等に作用し、細胞又は細胞小器官内におけるプロトン濃度を調節する生体機能分子に作用し、プロトン輸送を阻害することにより細胞又は細胞小器官内における酸性化を誘引する作用に優れる。細胞又は細胞小器官内における酸性化作用は、pH依存的に働くイオンチャネル、酵素(例えば、チロシナーゼ等)などの生体機能分子の生物活性又は機能に大きな影響を与える。メラニン産生の鍵酵素であるチロシナーゼ酵素は、pH変動により大きな影響を受けるため、酸性化によりチロシナーゼ活性を低下させメラニン産生が抑制される。本発明のプロトンポンプ阻害作用を有する成分としては、例えば、特願2009-219292号公報に記載のプロトンポンプ阻害作用評価においてプロトンポンプ阻害作用を示す成分が好適に例示出来る。本発明のプロトンポンプ阻害作用を有する成分の内、好ましいものを具体的に例示すれば、シソ科タチジャコウソウ属に属する植物、マメ科クララ属に属する植物、サトイモ科ショウブ属に属する植物、ウリ科ヘチマ属に属する植物、ユキノシタ科アジサイ属に属する植物、サルノコシカケ科マツホド菌核、マメ科ハギ属に属する植物より得られる植物抽出物が好適に例示出来、より好ましくは、シソ科タチジャコウソウ属タイムより得られる植物抽出物、マメ科クララ属クララより得られる植物抽出物、ショウガ科ショウガ属ショウガより得られる植物抽出物、サトイモ科ショウブ属ショウブより得られる植物抽出物、ウリ科ヘチマ属ヘチマより得られる植物抽出物、ユキノシタ科アジサイ属アマチャより得られる植物抽出物、サルノコシカケ科マツホド菌核ブクリョウより得られる植物抽出物、マメ科ハギ属キハギより得られる植物抽出物、マメ科ハギ属トウクサハギより得られる植物抽出物が好適に例示出来る。

【0093】

前記のプロトンポンプ阻害作用を有する成分が、前記一般式(1)に表される化合物及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に働き、前記効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.000001質量%~10質量%、より好ましくは、0.0001質量%~5質量%、さらに好ましくは、0.0001質量%~3質量%含有することが好ましい。これは、少なすぎると前記効果を奏さない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、徒に系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0094】

また、本発明の必須成分にあたるメラニン産生抑制剤、-MSH抑制剤、メラノサイトデンドライト伸長抑制剤、プロトンポンプ阻害剤等の美白成分の内、単純な化学物質に関

10

20

30

40

50

しては、化合物をそのまま使用することも出来るし、薬理学的に許容される塩の形態として利用することも出来る。これらの塩としては、食品、化粧料（皮膚外用剤）、医薬品等で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、アルカリ塩であれば、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塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩等の有機アミン塩、リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が好適に例示できる。又、酸との塩であれば、塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩等が好適に例示できる。

【0095】

かかる美白成分は、組成物中に前記一般式（1）に表される化合物及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩と共に含有させることにより、優れた紫外線暴露による色素沈着の予防又は改善作用の増強効果、取り分け、メラニンの過剰輸送、蓄積及び排出遅延などによるケラチノサイトの細胞機能低下が関与する治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善作用の増強効果を発揮する。この様な色素沈着の予防又は改善作用の増強効果は、前記の美白成分が有する色素沈着に対する予防又は改善作用に加え、前記一般式（1）に表される化合物及び／又は薬理学的に許容される塩と、美白成分との薬理学的な相加又は相乗作用、更には、標的部位への美白成分の送達効率を向上させる作用などによるものと考えられる。

【0096】

<本発明の組成物>

本発明の組成物は、1)前記一般式（1）に表される化合物及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2)美白成分を含有することを特徴とする。本発明の前記一般式（1）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩は、前記の美白成分と共に組成物に含有させることにより、紫外線暴露による色素沈着の予防又は改善作用の増強効果、取り分け、メラニンの過剰輸送、蓄積及び排出遅延などによるケラチノサイトの細胞機能低下が関与する治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を伴う色素沈着に対する予防又は改善作用の増強効果を発揮する。この様な色素沈着の予防又は改善作用の増強効果は、前記一般式（1）に表される化合物及び／又は薬理学的に許容される塩と、美白成分との美白作用における薬理学的な相加又は相乗作用に加え、標的部位への美白成分の送達効率、皮膚貯留又は透過性等を向上させる作用、更には、前記一般式（1）に表される化合物及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩又は美白成分が有する薬理活性によるものと考えられる。また、前記の紫外線暴露により色素沈着が生じている人においては、同時に、メラノサイトにおけるメラニンの過剰産生、並びに、ケラチノサイトへのメラニンの過剰移送によるケラチノサイトの細胞不活性化、ターンオーバー遅延等のダメージによる肌症状の悪化が生じていることが観察されることが多い。本発明の組成物は、色素沈着に対する予防又は改善作用に加え、メラニンの過剰輸送、蓄積及び排出遅延などの現象に起因する治り難いしみ、くすみ、肌荒れ症状を呈する人を対象に使用されることが好ましい。この様な肌症状を有する人を観察した場合には、有核細胞の増加、重層剥離等の現象が観察されるため、これらを指標とし使用する対象を絞り込むことも有効である。

【0097】

また、1)前記一般式（1）に表される化合物及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2)美白成分を含有することを特徴とする組成物の製剤化にあたっては、通常の食品、医薬品、化粧料などの製剤化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、経口投与組成物であれば、例えば、乳糖や白糖などの賦形剤、デンプン、セルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤、マルチトールやソルビトールなどの甘味剤、クエン酸などの酸味剤、リン酸塩などの緩衝剤、シェラックやツエインなどの皮膜形成剤、タルク、ロウ類などの滑沢剤、軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニ

10

20

30

40

50

ウムゲルなどの流動促進剤、生理食塩水、ブドウ糖水溶液などの希釈剤、矯味矯臭剤、着色剤、殺菌剤、防腐剤、香料など好適に例示出来る。

【0098】

本発明の組成物としては、医薬品、化粧品、食品、飲料などが好適に例示出来、日常的に摂取出来ることから、食品、化粧品などに適応することが好ましい。その投与経路も、経口投与、経皮投与の何れもが可能であり、解毒（デトックス）の目的では、関連臓器への到達効率のよい経口投与を採用し、食品などの経口投与組成物の形態を採用することが好ましい。また、かかる成分が連続投与される場合、さらには安全性を考慮した場合、経皮的に投与されることが好ましい。皮膚に外用で適応されるものであれば特段の限定なく応用出来、例えば、医薬部外品を含む化粧料、皮膚外用医薬、皮膚外用雑貨等が好ましく例示できる。本発明の皮膚外用剤としては、皮膚に外用で適用されるものであれば、特段の限定無く使用することができ、例えば、化粧料、皮膚外用医薬、皮膚外用雑貨などが好適に例示でき、化粧料に適用することが特に好ましい。これは本発明の皮膚外用剤が、比類無き使用感の良さを有しているため、使用感が重要な化粧料に特に好適であるためである。化粧料としては、水中油乳化剤形を応用できるものであれば、特段の限定はなく、例えば、エッセンス、乳液、クリーム等の基礎化粧料、アンダーメニクアップ、ファンデーション、チークカラーライン、マスカラ、アイライナーなどのメークアップ化粧料、ヘアクリームなどの毛髪化粧料などが好適に例示できる。

【0099】

本発明の皮膚外用剤においては、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、アボカド油、トウモロコシ油、オリーブ油、ナタネ油、ゴマ油、ヒマシ油、サフラワー油、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；流動パラフィン、スクワラン、ブリスタン、オゾケライト、パラフィン、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、オクチルドデカノール、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール等の高級アルコール等；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、ジカプリン酸ネオベンチルグリコール、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、ポリエニ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、ラウリルアミンオ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

10

20

30

40

50

テアリン酸プロピレングリコール等)、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、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ート、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ート等)、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ート等)、POE脂肪酸エステル類(ポリエチレングリコールモノオレート、POEジステアレート等)、POEアルキルエーテル類(POE2-オクチルドデシルエーテル等)、POEアルキルフェニルエーテル類(POEノニルフェニルエーテル等)、ブルロニック型類、POE・POPアルキルエーテル類(POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル等)、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;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よい、マイカ、タルク、カオリン、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よい、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よい、雲母チタン、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパール剤類;レーキ化されていてもよい赤色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ー等の有機粉体類;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)ベンゾトリアゾール、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;エタノール、イソプロパノー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トリバルミテート、ビタミンB₆ジオクタノエート、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; - トコフェロール、 - トコフェロール、 - トコフェロール、ビタミンEアセテート等のビタミン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;フェノキシエタノール等の抗菌剤;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。
10
20
30
30

【0100】

本発明の皮膚外用剤は前記の必須成分を含有し、好ましくは、乳化剤形をとる。乳化剤形の形態としては、油中水乳化剤形でも、水中油乳化剤形でも構わないが、水中油乳化剤形が特に好ましい。ここで、油中水乳化剤形とは外相に油相を有する乳化剤形を総合して称する言葉であり、内相に水相を含有していてもよいし、水中油エマルションなどの乳化物を有していてもよい。同様に水中油乳化剤形とは、外相に水相を有する乳化物の総称であり、内相に油相を有していてもよいし、油中水エマルションなどの乳化物を有していてもよい。

【0101】

本発明の皮膚外用剤においては、通常の化粧料などの皮膚外用剤で使用されている非界面活性剤を含有することが出来る。更に、乳化状態を安定に保つ意味でアルキル変性カルボキシビニルポリマー及び/又はその塩を含有させることも好ましい。かかる成分の好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対して、0.01質量%~0.5質量%であり、より好ましくは0.05質量%~0.3質量%である。かかる成分は、皮膚に投与後前記必須成分であるアモジメチコンと複合膜を作り、アモジメチコンの効果を増強させるので、その意味でも含有することが好ましい。かかるアルキル変性カルボキシビニルポリマーには市販品が存し、かかる市販品を購入して使用することが出来る。好ましい市販品としては、日本サーファクタント工業株式会社から市販され、炭素数10~30のアルキル基でアル

キル変性されている「ペムレン（P E M U R E N；登録商標）TR-1」、「ペムレン（P E M U R E N；登録商標）TR-2」、B F グッドリッヂ社（米）から市販されている「カーボポール（C A R B O P O L；登録商標）1382」などがあり、アルキル変性されていないカルボキシビニルポリマーとしては、B F グッドリッヂ社（米）から市販されている「カーボポール（C A R B O P O L；登録商標）U1t r e z 1 0」、「カーボポール（C A R B O P O L；登録商標）940」などがある。このような親水性高分子は、唯一種を用いても、二種以上を組み合わせて用いても構わない。本発明の水中油型乳化組成物は、このような親水性高分子を、0.05質量%～1質量%含有することが好ましく、0.08質量%～0.5質量%含有することがより好ましい。これより少ないと乳化系が不安定化するし、これより多いと系の粘度が高くなりすぎて、塗布性が悪くなる。
10

【0102】

また、前記の任意成分の中で特に好ましいものとしては、非イオン界面活性剤であり、中でも、親油性の界面活性剤であって、乳化状態に於いて構造形成性に優れるもの好ましく、かかる非イオン界面活性剤としては、ソルビタンステアリン酸エステル、グリセリンモノステアリン酸エステルなどが特に好適に例示できる。かかる成分の好ましい含有量は0.1質量%～5質量%であり、より好ましくは0.2質量%～3質量%である。かかる成分を加えることにより、皮膚との接着性に優れるようになる。
20

【0103】

本発明の皮膚外用剤は、前記の任意成分や必須成分を常法に従って処理することにより製造することが出来る。

【0104】

以下に、実施例を挙げて、更に詳細に本発明について説明を加える。
30

【実施例1】

【0105】

< 製造例8：本発明の組成物（皮膚外用剤）の製造 1 >

表1及び表2に示す処方に従って、本発明の組成物（皮膚外用剤）を作製した。即ち、イ、ロ及びハの成分を80に加熱し、ロにハを攪拌しながら徐々に加え中和した後、イを徐々に攪拌しながら加え、ホモミキサーにより乳化粒子を均一化し乳液（化粧料1～14）を得た。同様の操作により、化粧料5の処方成分中、「本発明の前記一般式（1）に表される化合物」を「水」に置換した比較例1、「本発明の美白成分」を「水」に置換した比較例2、「本発明の前記一般式（1）に表される化合物」及び「本発明の美白成分」と共に「水」に置換した比較例3を製造した。
40

【0106】

【表1】

成分	重量%
イ	
2-エチルヘキサン酸セチル	15.0
モノステアリン酸ソルビタン	0.3
セラキルアルコール	0.5
「本発明の前記一般式(1)に表される化合物」	1.0
ロ	
1, 3-ブタンジオール	8.0
1, 2-ベンタンジオール	3.0
メチルパラベン	0.1
グリセリン	2.0
キサンタンガム	0.1
ペムレンTR-2	0.2
(アクリル酸-メタクリル酸アルキルコポリマー)	
「本発明の美白成分」	0.5
水	39.7
ハ	
水酸化カリウム	0.2
水	29.4
計	100

【0107】

20

【表2】

化粧料	本発明の前記一般式(1)に表される化合物	本発明の美白成分
化粧料1	化合物2	4-ブチルレゾルシノール
化粧料2	化合物4	4-ブチルレゾルシノール
化粧料3	化合物6	4-ブチルレゾルシノール
化粧料4	化合物10	4-ブチルレゾルシノール
化粧料5	化合物12	4-ブチルレゾルシノール
化粧料6	化合物4	アスコルビン酸グルコシド
化粧料7	化合物12	アスコルビン酸グルコシド
化粧料8	化合物4	アルブチン
化粧料9	化合物12	アルブチン
化粧料10	化合物4	パンテイン-S-スルホン酸
化粧料11	化合物12	トラネキサム酸
化粧料12	化合物4	マメ科ケララ属カララより得られる植物抽出物
化粧料13	化合物12	ショウガ科ショウガ属ショウガより得られる植物抽出物
化粧料14	化合物12	キク科セイヨウコギリソウより得られる植物抽出物

【実施例2】

【0108】

<試験例1：本発明の組成物（皮膚外用剤）の色素沈着抑制作用評価1>

水中油乳化剤形の化粧料（化粧料1～14）及び比較例1～3の化粧料を用い、色素沈着抑制効果を調べた。自由意思で参加したパネラーの背部に、試験初日（1日目）に1.5 cm × 1.5 cmの試験部位を設け、試験部位の皮膚明度（L*値）を色彩色差計（CR-300、コニカミノルタ株式会社）にて測定した。試験初日に皮膚明度を測定した後、試験部位に最少紅斑量の2倍量（2MED）の紫外線を1回照射した。紫外線照射終了直後より1日3回、14日連続して、各試験部位に各検体（化粧料1～14又は比較例1～3の化粧料）を50 μL塗布した。塗布終了24時間後（15日目）に色彩色差計（CR-300、コニカミノルタ株式会社）にて各試験部位の皮膚明度（L*値）を測定し、試験初日のL値に対するL*値を算出した。結果を表3に示す。L*値は色素沈着の程度が強いほど低い値となるため、L*値が大きい程、色素沈着が抑制されたと判断することができる。これにより、本発明の皮膚外用剤である化粧料1～14は優れた色素沈着抑制効果を有することが分かる。また、比較例1及び比較例2も色素沈着抑制作用が認められたが、その効果は、化粧料1～14と比較し弱かった。

【0109】

【表3】

検体	△L*値	10
化粧料1	-2.78	
化粧料2	-2.84	
化粧料3	-2.80	
化粧料4	-2.67	
化粧料5	-2.54	
化粧料6	-2.75	
化粧料7	-2.69	
化粧料8	-2.91	
化粧料9	-2.87	
化粧料10	-3.06	
化粧料11	-2.89	
化粧料12	-3.01	
化粧料13	-2.85	
化粧料14	-2.80	
比較例1	-3.85	
比較例2	-3.71	
比較例3	-4.25	

【実施例3】

【0110】

< 製造例9 : 本発明の組成物(皮膚外用剤)の製造2 >

前記化粧料5に含有される「本発明の前記一般式(1)に表される化合物(化合物12)」及び「本発明の美白成分」の含有量を変化させた化粧料(化粧料15~24)を実施例1に記載の製造方法に従い作製し、紫外線暴露による色素沈着抑制作用を検討した。前記成分の含有量は、表4に示した通りである。また、前記成分の増減による質量%の変化は、水の質量%を増減させることにより調整した。 20

【0111】

【表4】

検体	本発明の前記一般式(1)に表される化合物(含有量)	本発明の美白成分(含有量)	30
化粧料15	化合物12(0.1質量%)	4- <i>n</i> -ブチルレゾルシノール(0.5質量%)	
化粧料16	化合物12(1.0質量%)	4- <i>n</i> -ブチルレゾルシノール(0.1質量%)	
化粧料17	化合物12(1.0質量%)	4- <i>n</i> -ブチルレゾルシノール(1.0質量%)	
化粧料18	化合物12(1.0質量%)	アスコルビン酸グルコシド(0.05質量%)	
化粧料19	化合物12(1.0質量%)	アルブチン(0.05質量%)	
化粧料20	化合物4(0.1質量%)	4- <i>n</i> -ブチルレゾルシノール(0.5質量%)	
化粧料21	化合物4(1.0質量%)	4- <i>n</i> -ブチルレゾルシノール(0.1質量%)	
化粧料22	化合物4(1.0質量%)	4- <i>n</i> -ブチルレゾルシノール(1.0質量%)	
化粧料23	化合物4(1.0質量%)	アスコルビン酸グルコシド(0.05質量%)	
化粧料24	化合物4(1.0質量%)	アルブチン(0.05質量%)	

【実施例4】

【0112】

< 試験例2 : 本発明の組成物(皮膚外用剤)の色素沈着抑制作用評価2 >

実施例3に記載の方法により製造した水中油乳化剤形の化粧料15~24、更には、実施例1に記載の方法に従い製造した比較例3に関し、実施例2に記載の試験方法に従い、化粧料15~24、比較例3の色素沈着抑制作用を評価した。結果を表5に示す。 40

【0113】

【表5】

検体	△L*値
化粧料15	-2.89
化粧料16	-3.01
化粧料17	-2.12
化粧料18	-3.19
化粧料19	-3.29
化粧料20	-3.08
化粧料21	-3.15
化粧料22	-2.32
化粧料23	-3.31
化粧料24	-3.26
比較例3	-4.28

10

【実施例5】

【0114】

<製造例10：本発明の組成物（皮膚外用剤）製造3>

実施例1に記載の化粧料5の処方成分中、「ペムレンTR-2」をPOE(25)ステアリン酸に置換した化粧料25の作製を試みたところ、化粧料25は製造直後に分離しており、乳化物が得られなかった。

【実施例6】

【0115】

20

<試験例3：本発明の組成物（皮膚外用剤）の色素沈着抑制作用評価3>

実施例1に記載の方法に従い製造した化粧料2、化粧料5～9、比較例1～3について、以下の手順に従い色素沈着抑制作用評価を行った。メラニン量が平均より多いパネラーの選択にあたっては、皮膚から粘着テープストリッピングにより採取した角層細胞の標本を、硝酸銀水溶液を用いたメラニン染色を行うことにより可視化し、これを顕微鏡下観察することにより判定した。また、判定にあたっては、平均的な存在状況を中心にスコア化して判別した。さらに、前記パネラーの内、角層標本を用い有核細胞の出現率が平均よりも高い、乃至は、重層剥離の度合いが平均よりも多い人を観察により選択しパネラーとした。前記の特性を有する自由意思で参加したパネラーの両上腕背部に1.5cm×1.5cmの部位を上下2段に分け測定部位を設け、最少紅斑量(1MED)の紫外線照射を1日1回、3日連続して3回照射した。照射終了後1日より、1日1回28日連続してサンプル50μLを塗布した。1部位は無処置部位とした。塗布終了24時間後に色彩色差計(CR-300、コニカミノルタ株式会社)にて各試験部位の皮膚明度(L*値)を測定し、無処置部位のL値に対するL*値を算出した。L*値は、色素沈着の程度が強いほど低い値となる。従って、L*値が大きい程、色素沈着が抑制されたと判断することができる。結果を表6に示す。これにより、本発明の皮膚外用剤である化粧料2、化粧料5～9は、優れた色素沈着抑制効果を示すことが分かる。

30

【0116】

【表6】

検体	△L*値
化粧料2	1.31
化粧料5	1.55
化粧料6	1.22
化粧料7	1.34
化粧料8	1.09
化粧料9	1.22
比較例1	0.62
比較例2	0.53
比較例3	0.11

40

50

【実施例 7】

【0117】

< 製造例 12 : 本発明の組成物 (健康食品) の製造 1 >

表 7 及び表 8 に示す处方に従い、健康食品 (健康食品 1 ~ 8) を作製した。即ち、处方成分を 10 重量部の水と共に転動相造粒 (不二パウダル株式会社製「ニューマルメライザー」) し、打錠して錠剤状の健康食品を得た。尚、表中の数値の単位は、重量部を表す。本健康食品は、優れた色素沈着予防又は改善効果を有することが分かった。

【0118】

【表 7】

成分	重量部
乳糖	20.0
結晶セルロース	41.2
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	8.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
「本発明の前記一般式(1)に表される化合物」	0.3
「本発明の美白成分」	0.1

10

【0119】

【表 8】

健康食品	本発明の前記一般式(1)に表される化合物	本発明の美白成分
健康食品1	化合物12	4-ブチルレノール
健康食品2	化合物4	アスコリビン酸グルコシド
健康食品3	化合物12	アルブチン
健康食品4	化合物4	トラネキサム酸
健康食品5	化合物4	ベンテイン-S-スルホン酸
健康食品6	化合物12	マメ科グラムクララより得られる植物抽出物
健康食品7	化合物4	キク科セイヨウノコギリソウより得される植物抽出物
健康食品8	化合物12	ショウガキショウガ根ショウガより得される植物抽出物

20

【産業上の利用可能性】

【0120】

本発明は、美白用の化粧料、食品等に応用出来る。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	8/67 (2006.01)	A 6 1 K	8/67
A 6 1 K	8/97 (2006.01)	A 6 1 K	8/97
A 6 1 Q	19/02 (2006.01)	A 6 1 Q	19/02

(72)発明者 横山 浩治
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポ-ラ化成工業株式会社 横浜研究所内

審査官 片山 真紀

(56)参考文献 特開2011-241165 (JP, A)
国際公開第2010/074052 (WO, A1)
特開平08-337511 (JP, A)
特開平11-021225 (JP, A)
特開2005-306831 (JP, A)
特開2000-109417 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9、3 1 / 0 0 - 3 2 7
A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)