

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-181208

(P2014-181208A)

(43) 公開日 平成26年9月29日(2014.9.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/60 (2006.01)	A 6 1 K 8/60	4 C 0 8 3
A 6 1 K 31/7032 (2006.01)	A 6 1 K 31/7032	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2013-56181 (P2013-56181)
 (22) 出願日 平成25年3月19日 (2013.3.19)

(71) 出願人 000003160
 東洋紡株式会社
 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号
 (72) 発明者 山本 周平
 福井県敦賀市東洋町10番24号 東洋紡株式会社内
 (72) 発明者 柳谷 周作
 福井県敦賀市東洋町10番24号 東洋紡株式会社内
 Fターム(参考) 4C083 AD201 AD202 CC02 EE07 EE12
 4C084 AA17 NA14 ZA892
 4C086 AA01 AA02 EA05 MA01 MA04
 NA14 ZA89

(54) 【発明の名称】 皮膚刺激緩和剤

(57) 【要約】

【課題】 刺激物質による毛髪、皮膚、粘膜などへの刺激に対し、これを有効に緩和できる刺激緩和剤およびそれを含有してなる低刺激性組成物を提供する。

【解決手段】

バイオサーファクタント、特にマンノシルエリスリトールリピッド(MEL)、マンノシルマンニトールリピッド(MML)、マンノシルエリスリトールリピッド(MEL)のトリアシル体およびマンノシルマンニトールリピッド(MML)のトリアシル体からなる群より選択された少なくとも1種以上を有効成分として配合する刺激性緩和剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚に対して化学的刺激を与える刺激性物質による刺激を緩和する刺激緩和剤であって、少なくとも1つのバイオサーファクタントを含有してなることを特徴とする刺激緩和剤。

【請求項 2】

皮膚に対して化学的刺激を与える刺激性物質による刺激を緩和する刺激緩和剤であって、請求項 1 に記載のバイオサーファクタントが糖脂質型バイオサーファクタントであることを特徴とする刺激緩和剤。

【請求項 3】

上記糖脂質型バイオサーファクタントが、マンノシルエリスリトールリピッド (MEL)、マンノシルマンニトールリピッド (MML)、マンノシルエリスリトールリピッド (MEL) のトリアシル体およびマンノシルマンニトールリピッド (MML) のトリアシル体からなる群より選択された少なくとも1種であることを特徴とする請求項 2 に記載の刺激緩和剤。

【請求項 4】

前記刺激性物質が、界面活性剤であることを特徴とする請求項 1 ~ 3 に記載の刺激緩和剤。

【請求項 5】

前記刺激性物質が、アニオン性、カチオン性、ノニオン性、又は両性界面活性剤であることを特徴とする請求項 4 に記載の刺激緩和剤。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の刺激緩和剤を刺激性物質に添加することを特徴とする、刺激性物質の刺激性低下方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 5 いずれかに記載の刺激緩和剤を含有することを特徴とする低刺激性組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、界面活性剤等の皮膚への化学的刺激を与える刺激性物質による刺激を緩和する皮膚刺激緩和剤に関する。

【背景技術】

【0002】

スキンケア製品等には界面活性剤が含まれ化粧品組成物として重要な役割を果たしている。界面活性剤は、角層に浸透し、角質細胞のケラチンに吸収され、そして細胞間脂質と混和する。更に、界面活性剤は、脂肪酸、脂肪酸グリセリド、コレステリルエステル等の皮膚脂質を除去することで、皮膚に損傷を与えることが知られている。近年、アレルギー患者や敏感肌の人が増加し、化粧品等で刺激を感じる人が多くなってきており、より低刺激の製品が求められ、例えば特許文献 1 で開示されるように杜仲抽出物を基材とした低刺激性界面活性剤を用いた製品の開発が進められているが、未だ十分ではない。そこで、界面活性剤等の機能に影響を与えることなく、刺激性物質に対する刺激緩和機能を有する皮膚を保護する製剤の開発が熱望されてきた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】特開 2001 - 302437 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

10

20

30

40

50

本発明は、かかる従来技術の課題を背景になされたものである。すなわち、本発明の目的は、界面活性剤等の刺激性物質に対して優れた緩和作用を有し、皮膚を保護する製剤と、該製剤を、刺激性物質を皮膚に適用する前および/または適用した後に適用する皮膚を保護する方法の提供をすることにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは鋭意検討した結果、以下に示す手段により、上記課題を解決できることを見出し、本発明に到達した。

すなわち、本発明は、以下の構成からなる。

1. 皮膚に対して化学的刺激を与える刺激性物質による刺激を緩和する刺激緩和剤であって、少なくとも1つのバイオサーファクタントを含有してなることを特徴とする刺激緩和剤。

2. 皮膚に対して化学的刺激を与える刺激性物質による刺激を緩和する刺激緩和剤であって、1に記載のバイオサーファクタントが糖脂質型バイオサーファクタントであることを特徴とする刺激緩和剤。

3. 上記糖脂質型バイオサーファクタントが、マンノシルエリスリトールリピッド(MEL)、マンノシルマンニトールリピッド(MML)、マンノシルエリスリトールリピッド(MEL)のトリアシル体およびマンノシルマンニトールリピッド(MML)のトリアシル体からなる群より選択された少なくとも1種であることを特徴とする2に記載の刺激緩和剤。

4. 前記刺激性物質が、界面活性剤であることを特徴とする1~3に記載の刺激緩和剤。

5. 前記刺激性物質が、アニオン性、カチオン性、ノニオン性、又は両性界面活性剤であることを特徴とする4に記載の刺激緩和剤。

6. 1~5のいずれかに記載の刺激緩和剤を刺激性物質に添加することを特徴とする、刺激性物質の刺激性低下方法。

7. 1~5いずれかに記載の刺激緩和剤を含有することを特徴とする低刺激性組成物。

【発明の効果】

【0006】

本発明により、界面活性剤等の化学的刺激に対する優れた刺激緩和剤を提供するとともに、それを含有してなる低刺激性の組成物をも提供することができる。

【0007】

バイオサーファクタントが界面活性剤等による皮膚への化学的刺激を緩和するメカニズムとして、次のようなメカニズムを考えられる。すなわち、界面活性剤等は皮膚に接触すると、皮膚の角質層に存在する脂質二重膜を破壊し、表皮角質細胞や真皮層に直接的に刺激を与えるため、皮膚に損傷を与えることになる。しかし、(1)バイオサーファクタントが皮膚角質層と類似の脂質二分子膜構造(ラメラ構造)を単独で容易に(自発的に)形成する性質を有しており、角質層でバリアを形成するため、界面活性剤等が角質層に浸透できず、皮膚への刺激が緩和される。(2)バイオサーファクタントがミセルもしくはベシクルを形成する性質を有しており、バイオサーファクタントと界面活性剤等を混合すると、界面活性剤等がミセルもしくはベシクルの中に取り込まれ、さらにバイオサーファクタントの方が角質層への浸透性が高いため、角質層ですばやくバリアを形成できる。これら2つの効果の組み合わせにより、優れた皮膚刺激緩和効果を有すると考えられる。

【発明を実施するための形態】

【0008】

「バイオサーファクタント」とは生物によって生み出される界面活性能力や乳化能力を有する物質の総称であり、優れた界面活性や、高い生分解性を示すばかりでなく、様々な生理作用を有していることから合成界面活性剤とは異なる挙動・機能を発現する可能性がある。バイオサーファクタントとしては、微生物が生産する界面活性物質が代表的なものとして挙げられる。現在、上述した微生物が生産する界面活性物質としては、糖型、アシルペプチド型、リン脂質型、脂肪酸型及び高分子化合物型の5つに大別されている。

【0009】

本発明に用いられるバイオサーファクタントとしては、マンノシルエリスリトールリピッド(MEL)、MEL以外のマンノシルアルジトールリピッド(MAL)としては、マンノシルマンニトールリピッド(MML)、マンノシルソルビトールリピッド(MSL)、マンノシルアラビトールリピッド(MArAL)、マンノシルリビトールリピッド(MRL)などが挙げられ、なかでも、MELが好ましい。

【0010】

(MEL)

MELは、ウスチラゴヌーダ(*Ustilago nuda*)とシゾネラメラノグラマ(*Shizoneella melanogramma*)から発見された物質である。その後、イタコン酸生産の変異株であるキャンデダ(*Candida*)属酵母、キャンデダアンタークチカ(*Candida antarctica*) (現在はシュードザイマアンタークチカ(*Pseudozyma antarctica*))、クルツマノマイセス(*Kurtzmanomyces*)属等の酵母らによっても生産されることが報告されている。

10

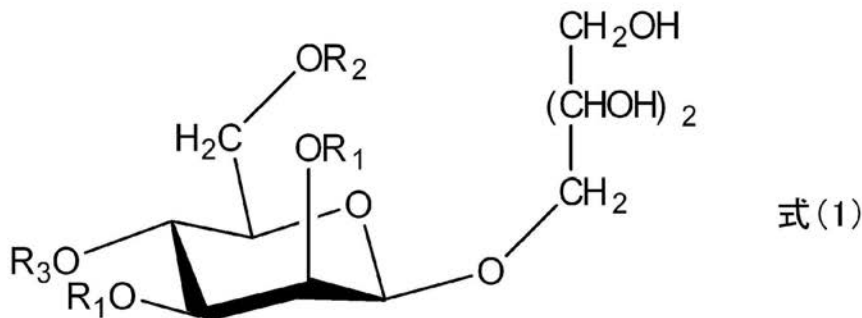
【0011】

MELの構造を一般式(1)に示す。一般式(1)中、置換基R1は、同一でも異なってもよい炭素数4~24の脂肪族アシル基である。MELは、マンノースの4位及び6位のアセチル基の有無に基づいて、MEL-A、MEL-B、MEL-C及びMEL-Dの4種類に分類される。

20

【0012】

【化1】



30

【0013】

具体的には、MEL-Aは、一般式(1)中、置換基R2およびR3がともにアセチル基である。MEL-Bは、一般式(1)中、置換基R2はアセチル基であり、置換基R3は水素である。MEL-Cは、一般式(1)中、置換基R2が水素であり、置換基R3はアセチル基である。MEL-Dは、一般式(1)中、置換基R2及びR3がともに水素である。

【0014】

上記MEL-A~MEL-Dにおける置換基R1の炭素数は、MEL生産培地に含有させる油脂類であるトリグリセリドを構成する脂肪酸の炭素数、および、使用するMEL生産菌の脂肪酸の資化の程度によって変化する。また、上記、トリグリセリドが不飽和脂肪酸残基を有する場合、MEL生産菌が上記不飽和脂肪酸の二重結合部分まで資化しなければ、置換基R1として不飽和脂肪酸残基を含ませることも可能である。以上の説明から明らかかなように、得られるMELは、通常、置換基R1の脂肪酸残基部分が異なる化合物の混合物の形態である。

40

【0015】

本発明の組成物には一般式(2)または一般式(3)に示されている構造を有するマンノシルエリスリトールリピッドが含まれている。尚、一般式(2)中、置換基R1は同一

50

でも異なってもよい炭素数 4 ~ 24 の脂肪族アシル基であり、置換基 R₂ は同一でも異なってもよい水素またはアセチル基であり、置換基 R₃ は水素または炭素数 2 ~ 24 の脂肪族アシル基である。また、一般式 (3) 中、置換基 R₁ は同一でも異なってもよい炭素数 4 ~ 24 の脂肪族アシル基であり、置換基 R₂ は同一でも異なってもよい水素またはアセチル基であり、置換基 R₃ は水素または炭素数 2 ~ 24 の脂肪族アシル基である。

【0016】

一般式 (2) 及び一般式 (3) における置換基 R₁ は、同一でも異なってもよい炭素数 4 ~ 24 の脂肪族アシル基である。置換基 R₁ の炭素数は上記範囲内であれば特に限定されないが、8 個 ~ 14 個であることがさらに好ましい。

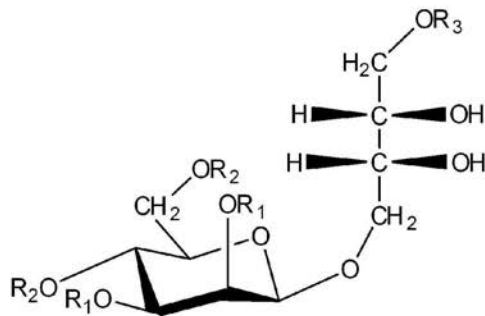
10

【0017】

また、上記一般式 (2) 及び一般式 (3) 中の置換基 R₁ は、飽和脂肪族アシル基であっても不飽和脂肪族アシル基であってもよく、特に限定されるものではない。不飽和結合を有している場合、例えば、複数の二重結合を有していても良い。炭素鎖は直鎖であっても分岐鎖状であってもよい。また、酸素原子含有炭化水素基の場合、含まれる酸素原子の数及び位置は特に限定されない。

【0018】

【化 2】

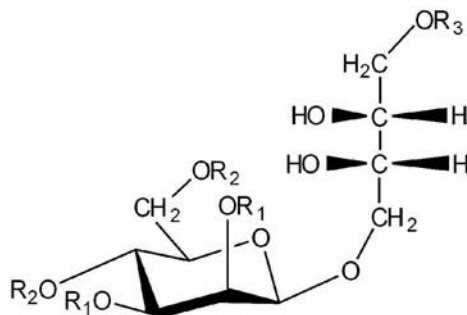


式(2)

20

【0019】

【化 3】



式(3)

30

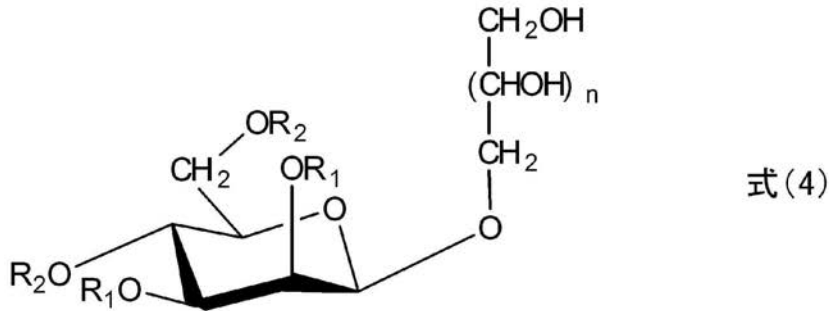
【0020】

MEL 以外の MAL (マンノシルアルジトールリピッド) の構造は一般式 (4) に示す。エリスリトール以外の糖アルコール (アルジトール) としては、マンニトール、アラビトール、リビトール、ソルビトールが付加している (n=4 : マンニトール、ソルビトール、n=3 : アラビトール、リビトール)。一般式 (4) に対応させれば、MAL はマンノースの 2 位、3 位に炭素数 2 ~ 20、好ましくは炭素数 4 ~ 18、より好ましくは炭素数 6 ~ 14 の飽和又は不飽和の直鎖又は分枝を有するアルカノイル基を有する。

40

【0021】

【化 4】



式(4)

10

【0022】

(式中、置換基 R₁ は同一でも異なってもよい炭素数 2 ~ 20、好ましくは炭素数 4 ~ 18、より好ましくは炭素数 6 ~ 14 の飽和又は不飽和の直鎖又は分枝を有するアルカノイル基を有し、式中、置換基 R₂ は同一でも異なってもよい水素またはアセチル基である。好ましくは、式中、置換基 R₂ のどちらもアセチル基である化合物である。)

【0023】

(トリアシル体)

本発明に用いられるバイオサーファクタントは、MEL のトリアシル体及び MEL 以外の MAL のトリアシル体でもよい。トリアシル体のバイオサーファクタントは、MEL や MEL 以外の MAL よりもさらに高い疎水性を有するバイオサーファクタントである。例えば、MEL 生産菌の培養液にも存在するし、大量に得る時は、酵素を用いて MEL を種々の植物油と反応することによって製造することもできる。

20

【0024】

MEL のトリアシル体、すなわちトリアシルマンノシルエリスリトールリピッド(以下、トリアシル MEL と称することがある。)は、一般式(2)または一般式(3)中、置換基 R₁ および R₃ がいずれも脂肪族アシル基であればトリアシル MEL となり、置換基 R₂ は同一でも異なってもよい水素またはアセチル基である。トリアシル MEL も MEL と同様、マンノースの 4 位及び 6 位のアセチル基の有無に基づいて、トリアシル MEL - A、トリアシル MEL - B、トリアシル MEL - C 及びトリアシル MEL - D の 4 種類に分類される。

30

【0025】

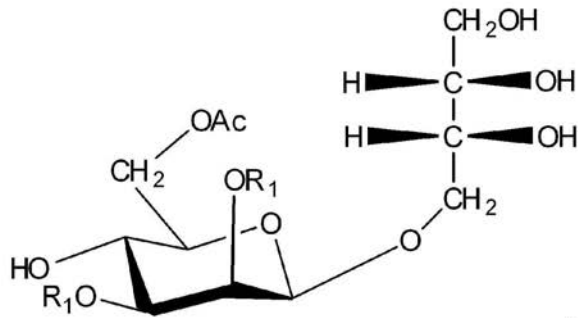
トリアシル MEL は、ジアシル MEL とは異なった性質を示す。具体的には、高い疎水性を有することからエモリエント剤として従来の MEL と比べても種々のオイル成分と馴染みやすい点で優れている。

【0026】

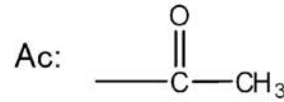
本発明に好ましく用いられるバイオサーファクタントは、MEL - A と、一般式(5)または一般式(6)にて示される構造を有する MEL - B である。

【0027】

【化5】



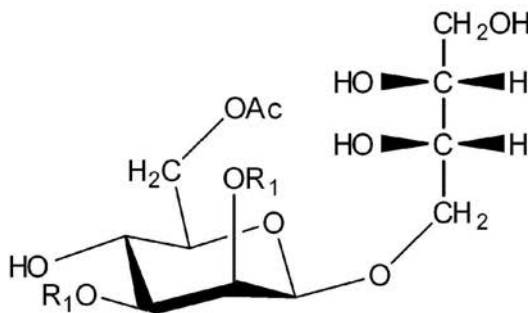
式(5)



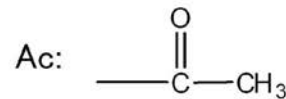
10

【0028】

【化6】



式(6)



20

【0029】

(一般式(5)及び一般式(6)中、置換基R1は同一でも異なってもよい炭素数4~24の脂肪族アシル基である)

【0030】

なお、バイオサーファクタントは、単独で使用してもよいが、2種以上のバイオサーファクタントを併用することもできる。

【0031】

(バイオサーファクタントの製造方法)

バイオサーファクタントの製造方法は特に制限されるものはないが、微生物を用いた発酵方法を任意に選択して行えば良い。例えばMEL (MEL-A、MEL-B、MEL-C)の培養生産は常法に従って、*Pseudozyma antarctica* (NBR C 1073)により生産することができ、微生物としては*Pseudozyma antarctica*、*Pseudozyma* sp.等を用いることができる。いずれの微生物でも容易にMEL混合物が得られることは周知の事実である。MEL混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、MEL-A、MEL-B及びMEL-Cを単離することが出来る。また、MEL-Bを生産する菌としては、*Pseudozyma antarctica*、及び*Pseudozyma tsukubaensis*が知られており、その菌を用いてもよい。MEL-Cを生産する菌としては、*Pseudozyma hubeiensis*、*Pseudozyma graminicola*等が知られており、その菌を用いてもよい。MELを生産する能力を有する微生物としては特に限定するものではなく、目的に応じて適宜使用することができる。

30

40

50

【0032】

バイオサーファクタントを生産するときの発酵培地は、酵母エキス、ペプトン等のN源、グルコース、グリセロール、フルクトース等のC源、及び硝酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、硫酸マグネシウム7水塩等の無機塩類からなる一般的な組成の培地を用いることができ、これにオリーブ油、ダイズ油、ヒマワリ油、トウモロコシ油、キャノーラ油、ココナッツ油等の油脂類、並びに、流動パラフィン、テトラデカン等の炭化水素等の非水溶性基質の単独或いは2種以上を添加したものを使用することができる。

【0033】

pHや温度等の発酵条件や培養時間等は任意に設定でき、発酵後の培養液をそのまま本発明のバイオサーファクタントとして使用することが可能である。また、発酵後の培養液を必要に応じて濾過、遠心分離、抽出、精製、滅菌等の任意の操作を適宜加えることも可能であり、得られたエキスを希釈、濃縮、乾燥することもできる。

10

【0034】

原料とする油脂類としては植物油脂が好ましい。植物油脂は特に限定されず、目的に応じて適宜選定することができる。例えば、大豆油、菜種油、コーン油、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、パーム油などが挙げられ、これらの中でも、大豆油、オリーブ油がバイオサーファクタント（特にMEL）の生産効率（生産量、生産速度、及び収率）を向上させることができる点で特に好ましい。これらは、1種を単独で、または2種以上を併用しても構わない。

【0035】

無機窒素源としては特に制限はなく、目的に応じて適宜選定することができるが、例えば、硝酸アンモニウム、尿素、硝酸ナトリウム、塩化アンモニウム、硫酸等が挙げられる。

20

【0036】

バイオサーファクタントの回収、精製方法には特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。例えば、培養液を遠心分離して油分を回収し、酢酸エチル等の有機溶媒で抽出濃縮することにより回収することができる。

【0037】

抽出溶媒としては、水、アルコール類（例えば、メタノール、無水エタノール、エタノールなどの低級アルコール、またはプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどの多価アルコール）、アセトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、酢酸エチルなどのエステル類、キシレン、ベンゼン、クロロホルムなどの有機溶媒を、単独であるいは2種類以上の混液を任意に組み合わせて使用することができる。また、各々の溶媒抽出物が組み合わされたものでも使用することができる。

30

【0038】

抽出方法は特に制限されるものはないが、通常、常温から常圧下での溶媒の沸点の範囲であればよく、抽出後は濾過またはイオン交換樹脂を用い、吸着・脱色・精製して溶液状、ペースト状、ゲル状、粉末状とすればよい。多くの場合は、そのままの状態を利用できるが、必要であれば、その効力に影響のない範囲でさらに脱臭、脱色などの精製処理を加えてもよい。脱臭・脱色等の精製処理手段としては、活性炭カラムなどを用いればよく、抽出物質により一般的に適用される通常的手段を任意に選択して行えばよい。必要に応じて、シリカゲルカラムを用いて精製することにより、純度の高いバイオサーファクタントを得ることができる。

40

【0039】

こうして得られる本発明の刺激緩和剤は、その形態は液体状、固体状、ゲル状、ペースト、スラリー、ミスト状等の目的に応じて種々の形態で用いることができる。但し、この形態に限定されることはない。

【0040】

本発明の刺激緩和剤の配合量は特に制限はないが、例えば化粧品組成物、洗浄剤組成物または外用薬組成物等の製品中において、バイオサーファクタント含量が0.001~5

50

0重量%であり、目的に応じて調節することができる。好ましくは、組成物中において0.01~30重量%であり、より好ましくは0.05~20重量%である。

【0041】

本発明の刺激緩和剤は、界面活性剤のような刺激性物質の刺激性を緩和する効果に優れることから、アニオン、カチオン、ノニオンまたは両性の界面活性剤等の刺激性物質を配合する全ての組成物に適用することができ、例えば皮膚や粘膜等に接触する可能性のある用途に用いることで、低刺激性組成物として使用することができる。

【0042】

例えば、このような低刺激性組成物としては、洗浄剤組成物(衣料用、台所用、住居用、硬質表面用、食器用、身体用、頭髪用、食品用、工業用等)、化粧品組成物、コンタクトレンズ用剤(洗浄液、保存液等)および外用薬剤(点眼剤、眼軟膏、点鼻剤、点耳剤、座剤、湿布剤、口腔用剤、腔洗浄剤、皮膚用剤等)等の人に接触する組成物等に幅広く適用することができ、低刺激性組成物として使用することができる。

10

本発明の刺激緩和剤を含有する低刺激性組成物は、その形態は液体状、固体状、ゲル状、ペースト、スラリー、ミスト状、液晶、粉体、エアゾール等の目的に応じて種々の形態で用いることができる。但し、この形態に限定されることはない。

【0043】

本発明に於ける化粧品とは、薬事法に言う医薬部外品および化粧品の総称であり、具体的には、医薬部外品としては口中清涼剤、腋臭防止剤、てんか粉類、養毛剤、除毛剤、染毛剤、パーマントウェーブ用剤、浴用剤、薬用化粧品、薬用歯磨き類などを列挙することができ、化粧品としては、化粧石鹸、洗顔料(クリーム・ペースト状、液・ジェル状、顆粒・粉末状、エアゾール使用など)、シャンプー、リンスなどの清浄用化粧品；

20

染毛料、ヘアトリートメント剤(クリーム状、ミスト状、オイル状、ジェル状その他の形態の物および枝毛コート剤を含む)、ヘアセット剤(髪油、セットローション、カラーローション、ポマード、チック、びんつけ油、ヘアスプレー、ヘアミスト、ヘアリキッド、ヘアフォーム、ヘアジェル、ウォーターグリース)などの頭髪用化粧品；

一般クリーム、乳液(クレンジングクリーム、コールドクリーム、パニングクリーム、ハンドクリームなど)、ひげ剃り用クリーム(アフターシェービングクリーム、シェービングクリームなど)、化粧水(ハンドローション、一般化粧水など)、オーデコロン、ひげ剃り用ローション(アフターシェービングローション、シェービングローションなど)、化粧油、パックなどの基礎化粧品；

30

【0044】

おしろい(クリームおしろい、固形おしろい、粉おしろい、タルカムパウダー、練りおしろい、ベビーパウダー、ボディパウダー、水おしろいなど)、パウダー、ファンデーション(クリーム状、液状、固形など)、ほお紅、まゆずみ、アイクリーム、アイシャドウマスカラなどのメイクアップ化粧品；

一般香水、練り香水、粉末香水などの香水類；ゲルタイプ、液体タイプ、陶器タイプ等の芳香剤、消臭剤、脱臭剤；

日焼け・日焼け止めクリーム、日焼け・日焼け止めローション、日焼け・日焼け止めオイルなどの日焼け・日焼け止め化粧品；

40

爪クリーム、エナメル、エナメル除去液などの爪化粧品；

アイライナー化粧品；

口紅、リップクリームなどの口唇化粧品；

歯磨きなどの口腔化粧品；

バスソルト、バスオイル、バブルバスなどの浴用化粧品などを列挙することができる。

【0045】

また本発明の低刺激性組成物においては、本発明の目的が損なわれない限り、用途、目的に応じて各種の基材と併用することができる。

具体的には、アラビアゴム、トラガントゴム等の天然ゴム類、サポニン等のグルコシド類、メチルセルロース、カルボキシセルロース、ヒドロキシメチルセルロース等のセルロー

50

ス誘導体、リグニンスルホン酸塩、セラック等の天然高分子、ポリアクリル酸塩、スチレン-アクリル酸共重合物の塩、ビニルナフタレン-マレイン酸共重合物の塩、 β -ナフタレンスルホン酸ホルマリン縮合物のナトリウム塩、リン酸塩などの陰イオン性高分子やポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール等のノニオン性高分子等の分散剤；

【0046】

高級脂肪酸塩（石鹼）；疎水基部の炭素数8～20の高級脂肪酸またはそれらの塩、N-アシルアミノ酸型アニオン界面活性剤；アシル基としては、炭素数8～20のもので前記したようなものが挙げられ、構成アミノ酸としては、グルタミン酸やアスパラギン酸等の前記した酸性アミノ酸類、またはグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、メチオニン、システイン、トリプトファン、チロシン、フェニルアラニン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、オキシプロリン、 β -アミノプロピオン酸、 β -アミノ酪酸、アントラニル酸、m-アミノ安息香酸、p-アミノ安息香酸、等のアミノ酸等；アルキルエーテルカルボン酸塩、アミドエーテルカルボン酸塩等、アルキル硫酸エステル塩（AS）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸エステル塩（AES）、アルキルエーテル硫酸塩、高級脂肪酸エステルの硫酸塩、高級脂肪酸アルキロールアミドの硫酸塩、硫酸化油脂、ポリオキシエチレンスチレン化フェニルエーテル硫酸塩、アルファ-オレフィンスルホン酸塩（AOS）、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、アルキルスルホン酸塩（SAS）、ジアルキルスルホコハク酸塩、アルファ-スルホン化脂肪酸塩、アルカンスルホン酸塩、高級脂肪酸エステルのスルホン酸塩、アルファ-スルホン化脂肪酸塩、高級脂肪酸アミドのスルホン酸塩、N-アシル-N-アルキルタウリン塩、N-アシル-N-メチルタウリン塩、アルキルリン酸塩、アルキルエーテルリン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルリン酸塩、ナフタリンスルフォン酸塩ホルマリン縮合物などのアニオン性界面活性剤；

10

20

【0047】

アルキルベタイン類、アルキルアミドベタイン類、アルキルスルホベタイン類、イミダゾリニウムベタイン類、レシチン類などの両性界面活性剤；
 ポリオキシエチレンアルキルエーテル（AE）、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリスチリルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシアルキレン脂肪酸エステル、ポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシアルキレン脂肪酸アルカノールアミド、ポリオキシアルキレンアルキルグルコシド、ポリオキシアルキレン硬化ひまし油、ポリオキシアルキレンアルキルアミン、ポリオキシアルキレンアルキルフェニルエーテル、等の酸化エチレン縮合型、多価アルコール脂肪酸部分エステル、ポリオキシエチレン多価アルコール脂肪酸部分エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、（ポリ）グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンアルキルアミン、トリエタノールアミン脂肪酸部分エステル、アルキルポリグルコシド、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ等脂肪酸エステル等の多価アルコールエステル、などのノニオン性界面活性剤；脂肪酸アルカノールアミド、糖アミンアシル化物、トリエタノールアミン脂肪酸部分エステル、脂肪酸アルキロールアミド、アルキルアミンオキサイド、等が挙げられる。

30

40

【0048】

第1～第3級脂肪アミン塩、塩化アルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩、トリアルキルベンジルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルヒドロキシエチルイミダゾリニウム塩、ジアルキルモルフォリニウム塩、アルキルイソキノリウム塩、ベンゼトニウム塩、ベンザルコニウム塩などのカチオン性界面活性剤；
 アルギン酸ナトリウム、デンプン誘導体、トラガントゴムなどの高分子界面活性剤；
 レシチン、ラノリン、コレステロール、サポニンなどの天然界面活性剤；

50

アボガド油、アーモンド油、オリーブ油、カカオ油、ゴマ油、サフラワー油、大豆油、椿油、パーシク油、ひまし油、ミンク油、綿実油、モクロウ、ヤシ油、卵黄油、パーム油、パーム核油、合成トリグリセライド、ホホバ油等の油脂；

流動パラフィン、ワセリン、セレシン、マイクロクリスタリンワックス、イソパラフィン等の炭化水素；

ミツロウ、鯨ロウ、ラノリン、カルナバロウ、キャンデリラロウおよびその誘導体等のロウ；

【0049】

ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、ベヘニン酸、ウンデシレン酸、ラノリン脂肪酸、硬質ラノリン脂肪酸、軟質ラノリン脂肪酸等の高級脂肪酸；

ラウリルアルコール、セタノール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ベヘニルアルコール、ラノリンアルコール、水添ラノリンアルコール、ヘキシルデカノール、オクチルドデカノール等の高級アルコール；

ミリスチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル等のその他のエステル油；

金属石鹸、ジメチルポリシロキサン、ポリエーテル変性シリコーン、アルコール変性シリコーン、メチルフェニルポリシロキサン、エポキシ変性シリコーン、フッ素変性シリコーン、アルキル変性シリコーン、アルコキシ変性シリコーン、アミノ変性シリコーン、揮発性シリコーン等のシリコーン類等の揮発性および不揮発性の油分；

グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン、1, 3 - ブタンジオール、プロパンジオール、ポリエチレングリコールなどのポリオール類；

トリメチルグリシン、ソルビトール、ラフィノース、ピロリドンカルボン酸塩類、乳酸塩類、ヒアルロン酸塩類、セラミド類などの保湿剤；

【0050】

ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースヒドロキシプロピルトリメチルアンモニウムクロリドエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、可溶性デンプン、カルボキシメチルデンプン、メチルデンプン、

アルギン酸プロピレングリコールエステル、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸塩、グアーガム、ローカストビンガム、クインシード、カラギーナン、ガラクトン、

アラビアガム、ペクチン、マンナン、デンプン、キサンタンガム、デキストラン、サクシノグルカン、カードラン、ヒアルロン酸、ゼラチン、カゼイン、アルブミン、コラーゲン、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、両性メタクリル酸エステル共重合体、ポリ塩化ジメチルメチレンピペリジニウム、ポリアクリル酸エステル共重合体、ポリ酢酸ビニル、ニトロセルロース、シリコーンレジン等の水溶性および油溶性高分子；

カチオン化セルロース誘導体、カチオン性澱粉、カチオン化グアーガム誘導体、ジアリル第4級アンモニウム塩/アクリルアミド共重合体、4級化ポリビニルピロリドン誘導体、4級化ビニルピロリドン/ビニルイミダゾールポリマー、ポリグリコール/アミン縮合物、4級化コラーゲンポリペプチド、ポリエチレンイミン、カチオン性シリコーンポリマー、アジピン酸/ジメチルアミノヒドロキシプロピルジエチレントリアミンコポリマー、ポリアミノポリアミド、カチオン性キチン誘導体、4級化ポリマー等のカチオン性高分子；

【0051】

ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルメチルグリコシド、テトラデセンシルホン酸塩等の増粘、増泡成分；

エチレンジアミン四酢酸およびその塩類、ヒドロキシエチレンジアミン3酢酸およびその塩類、リン酸、アスコルビン酸、コハク酸、グルコン酸、ポリリン酸塩類、メタリン酸塩、ヒノキチール類などの金属イオン封鎖剤；

パラオキシ安息香酸エステル類、安息香酸およびその塩類、フェノキシエタノール、ヒノキチール等の防腐剤；

10

20

30

40

50

クエン酸、リンゴ酸、アジピン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等のpH調整剤；
 その他トリクロロカルバニリド、サリチル酸、ジंकピリチオン、イソプロピルメチル
 フェノールなどのふけ・かゆみ防止剤；
 ベンゾフェノン誘導体、パラアミノ安息香酸誘導体、パラメトキシ桂皮酸誘導体、サリチ
 ル酸誘導体その他の紫外線吸収剤；
 アルブチン、コウジ酸、アスコルビン酸、ヒノキチールおよびその誘導体などの美白剤；

【0052】

センブリエキス、セファランチン、ビタミンEおよびその誘導体、ガンマーオリザノール
 などの血行促進剤；

トウガラシチンキ、ショウキョウチンキ、カンタリスチンキ、ニコチン酸ベンジルエス
 テルなどの局所刺激剤；

各種ビタミンやアミノ酸などの栄養剤；

女性ホルモン剤；

毛根賦活剤；

グリチルレチン酸、グリチルリチン酸誘導体、アラントイン、アズレン、アミノカプロン
 酸、ヒドロコルチゾンなどの抗炎症剤；

酸化亜鉛、硫酸亜鉛、アラントインヒドロキシアルミニウム、塩化アルミニウム、スルホ
 石炭酸亜鉛、タンニン酸などの収斂剤；

メントール、カンフルなどの清涼剤；

抗ヒスタミン剤；

高分子シリコーン、環状シリコーン等のシリコーン系物質、トコフェロール類、BHA、
 BHT、没食子酸、NDGAなどの酸化防止剤；

【0053】

精製水、その他、カキョクエキス、N-メチル-L-セリン、ホエイ、ニコチン酸アミド
 、ジイソプロピルアミンジクロロ酢酸、メバロン酸、 α -アミノ酪酸(β -アミノ- β -
 ヒドロキシ酪酸を含む)、アルテアエキス、アロエエキス、アンズ核エキス、ウコンエキ
 ス、ウーロン茶エキス、海水乾燥物、加水分解コムギ末、加水分解シルク、カロットエキ
 ス、キューカンパエキス、ゲンチアナエキス、酵母エキス、米胚芽油、コンフリーエキス
 、サボンソウエキス、ジオウエキス、シコンエキス、シラカバエキス、セイヨウハッカエ
 キス、センブリエキス、ピサポロ-ル、プロポリス、ヘチマエキス、ボダイジュエキス、
 ホップエキス、マロニエエキス、ムクロジエキス、メリッサエキス、ユーカリエキス、ユ
 キノシタエキス、ローズマリーエキス、ローマカミツレエキス、ローヤルゼリーエキス、
 海藻、米ヌカ、カンゾウ、チンピ、トウキ、モモノハの粉碎物、スフィンゴ脂質、グアイ
 アズレン、ビタミンC等を含むことができる。

【実施例】

【0054】

以下に実施例を示して本発明を具体的に説明するが、本発明は実施例に限定されるもの
 ではない。

【0055】

実施例1 MEL-Aの製造

種菌培養はPseudozyma antarctica NBRC 10736のコロニーを種培地(20ml/500ml坂口フ
 ラスコ)に1 loop植菌して実施した。30℃にて一晚培養した。得られた培養液を種菌とし
 た。種培地組成は4% Glucose、0.3% NaNO₃、0.02% MgSO₄ · 7H₂O、0.02% KH₂PO₄、0.1% ye
 ast extractであった。培養は上記種菌75mlを生産培地1.5L(5L-jar)に植菌し、30℃、
 300rpm(攪拌回転)、0.5L/min(Air)の条件で5L-jarを用いて培養した。生産培地組成
 は、5% オリーブ油、0.02% MgSO₄ · 7H₂O、0.02% KH₂PO₄、0.1% yeast extractであった。
 培養液250mlを遠心(6500rpm、30min)し、上清を取り除き、沈殿(菌体)を回収した。
 沈殿に、50mlの酢酸エチルを加え、十分攪拌後、遠心(8500rpm、30min)し、沈殿と上清に
 分け、上清をエバポレーターで濃縮した。シリカゲルを用いて、クロロホルム：アセト
 ン = 1 : 0、クロロホルム：アセトン = 9 : 1、クロロホルム：アセトン 1 : 1、クロロ

10

20

30

40

50

ホルム：アセトン = 3 : 7、クロロホルム：アセトン = 0 : 1 で溶出し M E L - A 画分を得た。

【 0 0 5 6 】

実施例 2 M E L - B の製造

0.2mlの*Pseudozyma tsukubaensis* フロースストックを20mlのYM培地/500ml容坂口フラスコに植菌し、26℃、180rpm、1晩培養させ、種菌とした。0.2mlの種菌を再度、20mlのYM種培地/500ml容坂口フラスコに植菌し、26℃、180rpm、1晩培養させ、種菌とした。20mlの種菌を2LのYM培地/5L Jarに植菌し、26℃ 300rpm (1/4 VVM、0.5L air /min) で8日間培養した。培養液を7,900rpm 60min 4 で遠心し、菌体 (M E L - Bを含む) と上清に分離した。菌体画分にそれぞれ80mlの酢酸エチルを加え、菌体が十分懸濁するように上下に攪拌した後、7,900rpm 30min 4 で遠心した。得られた上清に等量の飽和食塩水を加え攪拌し酢酸エチル層を得た。酢酸エチル層に無水硫酸Naを適量加え、30分間精置させた後、エバポレートしM E L - B粗精製品を得た。得られたM E L - B粗精製品をシリカゲルカラムを用いて、ヘキサン：アセトン = 5 : 1、ヘキサン：アセトン = 1 : 1 で溶出しM E L - B画分精製品を得た。

10

【 0 0 5 7 】

実施例 3 M E L - C の製造

0.2mlの*Pseudozyma hubeiensis* フロースストックを20mlのYM培地/500ml容坂口フラスコに植菌し、26℃、180rpm、1晩培養させ、種菌とした。0.2mlの種菌を再度、20mlのYM種培地/500ml容坂口フラスコに植菌し、26℃、180rpm、1晩培養させ、種菌とした。20mlの種菌を2LのYM培地/5L Jarに植菌し、26℃ 300rpm (1/4 VVM、0.5L air /min) で8日間培養した。培養液を7,900rpm 60min 4 で遠心し、菌体 (M E L - Cを含む) と上清に分離した。菌体画分にそれぞれ80mlの酢酸エチルを加え、菌体が十分懸濁するように上下に攪拌した後、7,900rpm 30min 4 で遠心した。得られた上清に等量の飽和食塩水を加え攪拌し酢酸エチル層を得た。酢酸エチル層に無水硫酸Naを適量加え、30分間精置させた後、エバポレートしM E L - C粗精製品を得た。得られたM E L - C粗精製品をシリカゲルカラムを用いて、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 3、酢酸エチルで溶出しM E L - C画分精製品を得た。

20

【 0 0 5 8 】

実施例 4 ~ 1 2、比較例 1 M E L の皮膚刺激性緩和効果

健常男子5名の前腕屈曲部皮膚に、5w/v %ラウリル硫酸ナトリウムを調製し、本溶液を刺激性溶媒とした。実施例として、刺激性溶媒に表1に示す配合濃度でM E L - A、M E L - BおよびM E L - Cを添加したものをそれぞれ調製した。比較例として、5w/v %ラウリル硫酸Naのみの水溶液で試験を実施した。皮膚刺激性試験は、Finn Chamber on scanpor (Smart practice社製) に各溶液を20μl添加し、皮膚へのパッチテストとして3時間閉塞後に取り除き、1時間後に皮膚刺激性の有無を目視で評価した。判定結果は、下記評価点の平均で示す。

30

【 0 0 5 9 】

(判定基準と評価点数)

紅斑、浮腫、水泡 (4点)
 紅斑、浮腫 (3点)
 紅斑 (2点)
 軽微な紅斑 (1点)
 無紅斑、無浮腫 (0点)

40

【 0 0 6 0 】

【 表 1 】

	比較例1	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	実施例11	実施例12
ラウリル硫酸ナトリウム (wt%)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
MEL-A (wt%)	—	0.1	0.2	0.5	0.8	1.1	1.4	1.7	2	2.3
MEL-B (wt%)	—	—	—	—	0.8	1.1	1.4	1.7	2	2.3
MEL-C (wt%)	—	—	—	—	0.8	1.1	1.4	1.7	2	2.3
判定(平均値)	2.2	1.0	0.6	0.0	0.8	0.4	0.0	1.0	0.6	0.0

10

20

30

40

50

【産業上の利用可能性】**【0061】**

本発明により、界面活性剤等の刺激に対する優れた刺激緩和剤を提供するとともに、それを含有してなる低刺激性の組成物をも提供でき、化粧品、医薬部外品等の化粧品組成物、外用薬組成物、洗浄剤組成物等の分野で可能となることから、産業界に大きく寄与することが期待される。