(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5666158号
(P5666158)

(45)発行日　平成27年2月12日(2015.2.12)　(24)登録日　平成26年12月19日(2014.12.19)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 8/44	(2006.01)	A61K	8/44
A61Q 19/00	(2006.01)	A61Q	19/00
A61K 31/198	(2006.01)	A61K	31/198
A61P 17/16	(2006.01)	A61P	17/16

請求項の数 10　(全 24 頁)

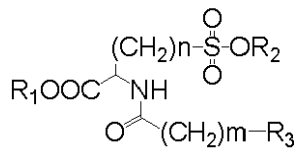
(21)出願番号　特願2010-81777(P2010-81777)
(22)出願日　平成22年3月31日(2010.3.31)
(65)公開番号　特開2011-213632(P2011-213632A)
(43)公開日　平成23年10月27日(2011.10.27)
審査請求日　平成25年3月28日(2013.3.28)

(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　山崎　貴史
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】肌荒れ予防又は改善剤

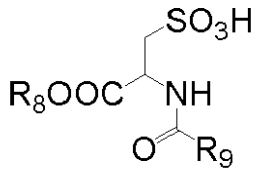
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記一般式（１）に表される化合物、及び／又はその薬理学的に許容される塩よりなる、肌荒れ予防又は改善剤。
【化１】



（１）
[式中、R_1は、水素原子、炭素数１～８の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、
R_2は、水素原子を表し、
R_3は、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、またはビフェニル基を表し、
ｎは、１又は２の整数、ｍは、０を表す。]
【請求項２】

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ことを特徴とする、請求項１に記載の肌荒れ予防又は改善剤。

【化４】



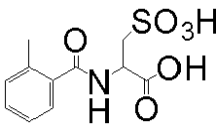
（４）

[式中、R_8は、水素原子、炭素数１～８の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、
R_9は、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、またはビフェニル基を表す。]

【請求項３】

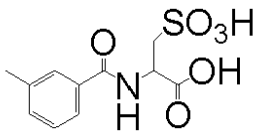
前記一般式（１）又は（４）に表される化合物が、Ｎ－（ｏ－トルオイル）システイン酸（化合物１）、Ｎ－（ｍ－トルオイル）システイン酸（化合物２）、Ｎ－（ｐ－トルオイル）システイン酸（化合物３）、Ｎ－（ｐ－メトキシベンゾイル）システイン酸（化合物４）、Ｎ－（ビフェニルカルボニル）システイン酸（化合物５）、Ｎ－（p－トルオイル）ホモシステイン酸（化合物６）であることを特徴とする、請求項１または２に記載の肌荒れ予防又は改善剤。

【化５】



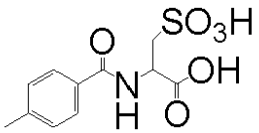
Ｎ－（ｏ－トルオイル）システイン酸（化合物１）

【化６】



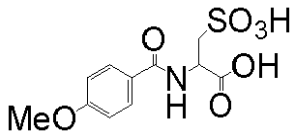
Ｎ－（ｍ－トルオイル）システイン酸（化合物２）

【化７】



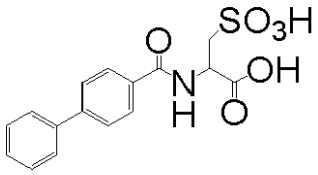
Ｎ－（ｐ－トルオイル）システイン酸（化合物３）

【化８】



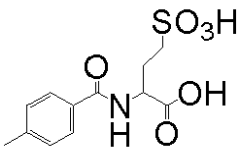
Ｎ－（ｐ－メトキシベンゾイル）システイン酸（化合物４）

【化９】



Ｎ－（ビフェニルカルボニル）システイン酸（化合物５）

【化１０】



Ｎ－（ｐ－トルオイル）ホモシステイン酸（化合物６）

【請求項４】

前記一般式（１）に表される化合物が、Ｌ異性体であることを特徴とする、請求項１～３に記載の何れか一項に記載の肌荒れ予防又は改善剤。

【請求項５】

前記一般式（１）に表される化合物が、Ｄ異性体であることを特徴とする、請求項１～３に記載の何れか一項に記載の肌荒れ予防又は改善剤。

【請求項６】

前記肌荒れ予防又は改善作用が、経皮水分蒸散量（ＴＥＷＬ：Ｔｒａｎｓｅｐｉｄｅｒｍａｌ　ｗａｔｅｒ　ｌｏｓｓ）の亢進を抑制することとして定義されるものであることを特徴とする、請求項１～５の何れか一項に記載の肌荒れ予防又は改善剤。

【請求項７】

請求項１～６の何れか一項に記載の肌荒れ予防又は改善剤を含有することを特徴とする、肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤。

【請求項８】

請求項１～６の何れか一項に記載の肌荒れ予防又は改善剤を、皮膚外用剤全量に対し０．０５質量％～１０質量％含有することを特徴とする、請求項７に記載の肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤。

【請求項９】

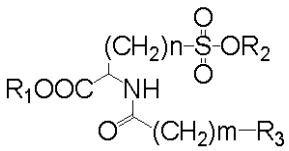
前記皮膚外用剤が化粧料（但し、医薬部外品を含む）であることを特徴とする、請求項７又は８記載の肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤。

【請求項１０】

更に、抗炎症成分を含有することを特徴とする、請求項７～９の何れか一項に記載の肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤。

【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）に好適な肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤に関し、詳しくは、１）下記一般式（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よりなる、肌荒れ予防又は改善剤、並びに、当該成分を含有する皮膚外用剤に関する。
【０００２】
【化１】



（１）
[式中、Ｒ１は、水素原子、炭素数１～８の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、Ｒ２は、水素原子、無置換又は置換基を有する芳香族基、無置換又は置換基を有する芳香族基により置換されていてもよい炭素数１～４の脂肪族炭化水素基を表し、Ｒ３は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、ｎは、１又は２の整数、ｍは、０～３の整数を表す。]
【背景技術】
【０００３】
皮膚は、生体と外部環境の境界に位置し、生体内部への衝撃、温度、紫外線及び化学物質の暴露等の外部刺激から生体を保護するバリア機能に加え、生体内の水分蒸散を防ぐ保湿機能等の生体機能を発揮することにより、生体維持活動に重要な役割を果たしている。皮膚バリア及び保湿等の皮膚機能の低下は、紫外線暴露等の長年に渡る物理的刺激の蓄積、更には、遺伝的要因により加齢と共に常態化し、炎症性の痒みや色素沈着、皮膚症状の悪化を経由し、乾燥肌、角質細胞の剥離、しわ、たるみ、しみ等の肌荒れ、皮膚老化現象等として顕在化することが知られている。また、この様な肌荒れ症状は、花粉症の様なアレルギー症状に伴って表されることもあり、自己免疫疾患の一発現形態であるとの説も存する。この様な多面的な側面を有する肌荒れ症状は、その発症要因の複雑さ等のために、これまで十分な治療効果が得られているとは言い難い。このため、肌荒れは、難治性の疾患と言えなくもない。
【０００４】
この様な肌荒れ症状は、皮膚バリア及び保湿機能の低下と密接に関係していることが知られている。このため、肌荒れ発症の作用機序及び肌荒れ症状を定量的に評価する方法に関する研究も盛んに行われている。実際、肌荒れ症状は、皮膚生理学的には経皮水分蒸散量（TEWL：Transepidermal water loss）（例えば、特許文献１を参照）、経上皮電気抵抗値（TER値：Transepitherial electrical resistance）（例えば、特許文献２を参照）等の物性値を測定により評価することにより定量的に評価出来る。また、前記の肌荒れ状態の測定方法は、肌荒れ予防又は改善剤の開発のための有用な評価方法として広く使用されている。
【０００５】
生体における様々な機能を担う蛋白質は、必須アミノ酸を含む側鎖の異なる２０種類のα－アミノ酸により構成されている。また、生体成分の前記α－アミノ酸及びその誘導体には、高い生物活性及び安全性が期待され、化粧品、食品等に配合され幅広い分野に活用されているほか、医薬品をはじめとする生理活性物質の基本骨格として利用されている。特に、メチオニン、システイン及びそれらの誘導体は、その化学構造中に硫黄原子を含有するため、他のα－アミノ酸とは異なる生物活性が期待される。実際、メチオニンのアシル化誘導体には、抗酸化作用（例えば、特許文献３を参照）、メチオニンを含むジペプチドには、美白作用（例えば、特許文献４を参照）等が知られている。また、システインの

硫黄原子が酸化されたシステイン酸、その誘導体であるホモシステイン酸に付いては、生体内における代謝物として注目され、アミノ酸自身には、毛髪のはり、こし改善作用（例えば、特許文献５を参照）等が存することが知られている。さらに、システイン酸及びホモシステイン酸誘導体に付いては、窒素原子上に水素原子、直鎖又は分岐のアルキル又はアルケニル基を有する誘導体に、皮膚剥離若しくは表皮更新作用（例えば、特許文献６を参照）等が知られている。しかしながら、アミノ酸を基本骨格とした構造修飾による活性化合物の創出においては、構造変換により活性が様々に変化するために、その活性を予測することが難しい。特に、システイン酸及びホモシステイン酸の窒素原子が芳香族基を有する脂肪族炭化水素基により置換された誘導体は、化合物自身が新規化合物であり、その生物活性及び構造活性相関は全く知られていない。また一般的に、硫黄原子を分子構造中に含むα－アミノ酸誘導体を化粧料、食品等に応用した場合には、アミノ酸それ自身、又は、皮膚外用剤をはじめとする組成物の安定性、更には、アミノ酸分解物による異臭が発生する等の課題が存するため、高い有効性を有する反面、課題も存し、実際の使用は困難であった。本出願人は、新規な化学構造を有する前記一般式（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に、肌荒れ改善作用が存することを見出した。また、かかる化合物は、水性又は油性媒体への溶解性がよく、化合物及び製剤形態においても非常に安定であり、皮膚外用剤等の化粧料に配合した場合に異臭がほとんどしないため、新規な肌荒れ予防又は改善剤として非常に有用である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００６】

【特許文献１】特開２００７－１６１６１２号公報

【特許文献２】特開２００７－１７４９３１号公報

【特許文献３】特開２００６－０５２１５２号公報

【特許文献４】特開１９９３－０３２５３３号公報

【特許文献５】特開２００６－１４３６４９号公報

【特許文献６】特開平０９－１１０６２７号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

本発明は、この様な状況下において為されたものであり、新規な肌荒れ予防又は改善作用を有する成分、並びに、当該成分を含有する肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤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】

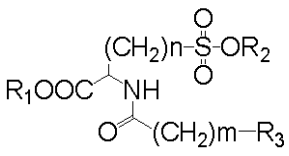
【０００８】

この様な状況に鑑みて、本発明者等は、肌荒れを予防又は改善する技術を求めて鋭意努力、研究を重ねた結果、下記一般式（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に優れた肌荒れ予防又は改善作用が存することを見出し、本発明を完成させるに至った。本発明は、以下に示す通りである。

＜１＞　下記一般式（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よりなる、肌荒れ予防又は改善剤。

【０００９】

【化１】



（１）

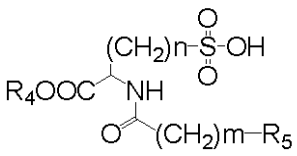
[式中、R_1は、水素原子、炭素数１～８の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、R_2は、水素原子、無置換又は置換基を有する芳香族基、無置換又は置換基を有する芳香族基により置換されていてもよい炭素数１～４の脂肪族炭化水素基を表し、R_3は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、ｎは、１又は２の整数、ｍは、０～３の整数を表す。]

【００１０】

＜２＞　前記一般式（１）に表される化合物が、下記一般式（２）に表される化合物であることを特徴とする、＜１＞に記載の肌荒れ予防又は改善剤。

【００１１】

【化２】



（２）

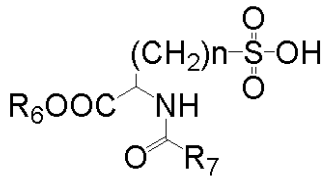
[式中、R_4は、水素原子、炭素数１～８の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、R_5は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、ｎは、１又は２の整数、ｍは、０～３の整数を表す。]

【００１２】

＜３＞　前記一般式（２）に表される化合物が、下記一般式（３）に表される化合物であることを特徴とする、＜１＞又は＜２＞に記載の肌荒れ予防又は改善剤。

【００１３】

【化３】



（３）

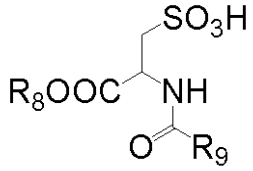
[式中、R_6は、水素原子、炭素数１～８の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、R_7は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、ｎは、１又は２の整数を表す。]

【００１４】

＜４＞　前記一般式（３）に表される化合物が、下記一般式（４）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であることを特徴とする、＜１＞～＜３＞の何れかに記載の肌荒れ予防又は改善剤。

【００１５】

【化４】



（４）

[式中、R_8は、水素原子、炭素数１～８の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、R_9は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表す。]

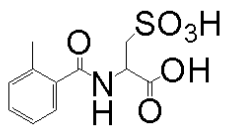
【００１６】

＜５＞　前記一般式（１）～（３）に表される化合物が、Ｎ－（ｏ－トルオイル）システイ

ン酸（化合物１）、N－（m－トルオイル）システイン酸（化合物２）、N－（p－トルオイル）システイン酸（化合物３）、N－（p－メトキシベンゾイル）システイン酸（化合物４）、N－（ビフェニルカルボニル）システイン酸（化合物５）、N－（p－トルオイル）ホモシステイン酸（化合物６）、その異性体及び／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、＜１＞～＜３＞の何れかに記載の肌荒れ予防又は改善剤。

【００１７】

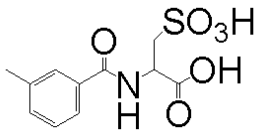
【化５】



N－（o－トルオイル）システイン酸（化合物１）

【００１８】

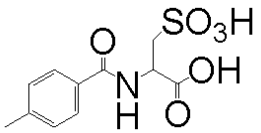
【化６】



N－（m－トルオイル）システイン酸（化合物２）

【００１９】

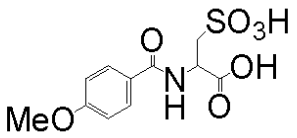
【化７】



N－（p－トルオイル）システイン酸（化合物３）

【００２０】

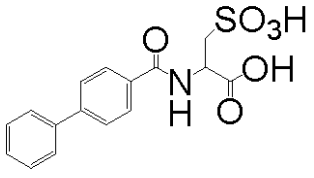
【化８】



N－（p－メトキシベンゾイル）システイン酸（化合物４）

【００２１】

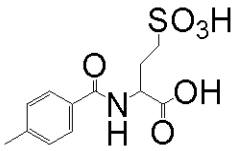
【化９】



N－（ビフェニルカルボニル）システイン酸（化合物５）

【００２２】

【化１０】



Ｎ－（ｐ－トルオイル）ホモシステイン酸（化合物６）

【００２３】

＜６＞　前記肌荒れ予防又は改善作用が、経皮水分蒸散量（TEWL：Transepidermal water loss）の亢進を抑制することとして定義されるものであることを特徴とする、＜１＞～＜５＞の何れかに記載の肌荒れ予防又は改善剤。

＜７＞　＜１＞～＜６＞の何れかに記載の肌荒れ予防又は改善剤を含有することを特徴とする、肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤。

＜８＞　＜１＞～＜６＞の何れかに記載の肌荒れ予防又は改善剤を、皮膚外用剤全量に対し０．０５質量％～１０質量％含有することを特徴とする、＜７＞に記載の肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤。

＜９＞　化粧料（但し、医薬部外品を含む）であることを特徴とする、＜７＞又は＜８＞に記載の肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤。

＜１０＞　更に、抗炎症成分を含有することを特徴とする、＜７＞～＜９＞の何れかに記載の肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤。

【発明を実施するための形態】

【００２４】

＜本発明の肌荒れ改善剤＞

本発明の肌荒れ予防又は改善剤は、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よりなることを特徴とする。本発明の肌荒れ予防又は改善剤は、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の内、肌荒れ改善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。本発明の肌荒れ予防又は改善作用には、保湿作用も包含される。また、本発明の肌荒れ予防又は改善剤は、皮膚バリア機能の低下による経皮水分蒸散量（TEWL：Transepidermal water loss）の亢進により生じる肌荒れ症状を対象とすることが好ましく、より好ましくは、経皮水分蒸散量の亢進による肌表面形状の異常による肌荒れを対象とした肌荒れ予防又は改善剤であることがより好ましい。皮膚バリア機能の低下による肌表面形状の異常による肌荒れとしては、痂皮形成、落屑等を伴うことのある肌荒れ等が好適に例示出来、この様な肌荒れにおいては、皮膚微小循環の不全等により皮膚表面形態の維持が困難になるほか、インターロイキン等の炎症因子が放出され、二次的炎症を生じる場合も存する。かかる炎症は、皮膚表面形状の変化異常を改善させないままでは治癒し難いとされるため、この様な炎症症状を伴う肌荒れの予防又は改善の意味においても、肌荒れを予防又は改善することは重要である。また、前記の肌荒れは、経皮水分蒸散量（TEWL：Transepidermal water loss）の亢進により生じる肌荒れと定義することが出来るため、本発明の肌荒れ改善剤は、経皮水分蒸散量により定義される肌荒れを対象とすることが好ましい。本発明における経皮水分蒸散量により定義される肌荒れとは、通常のTEWLの値に対し１５％以上、より好ましくは、２５％以上の亢進を以て、本発明では肌荒れ状態にあると定義する。また、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よりなる肌荒れ予防又は改善剤は、前記の肌荒れに対し肌荒れ予防又は改善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。前記の肌荒れ予防又は改善作用を有する成分の内、より好ましいものを具体的に例示すれば、後述する実施例１に記載の「肌荒れ予防及び改善試験」において、５質量％ラウリル硫酸ナトリウム（SDS）水溶液処置による経皮水分蒸散量の亢進が、コントロール群に比較し抑制される成分、即ち、五日目の被験サンプル投与群のTEWL測定値が、五日目

のコントロール群のTEWL測定値に比較し低い値を示す成分が好適に例示出来、さらに好ましくは、一日目のコントロール群及び被験サンプル投与群の５質量％SDS水溶液処置前のTEWL値と、五日目のTEWL値の差に相当する△TEWL値を算出した場合に、被験物質投与群の△TEWL値が、コントロール群の△TEWL値と比較し、９０％以下に抑制される成分が好適に例示出来る。また、自然治癒による経皮水分蒸散量の抑制効果が肌荒れ予防又は改善作用評価に影響を及ぼさない時期であれば、肌荒れ予防又は改善作用評価のための試験期間及びTEWL測定日に付いては特段の限定はない。また、肌荒れの如何に関わらず、△TEWL値を低下させる作用を有する成分を肌荒れ改善作用と定義する。

【００２５】

ここで前記一般式（１）に表される化合物に付いて述べれば、式中、R_1は、水素原子、炭素数１～８の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、R_2は、水素原子、無置換又は置換基を有する芳香族基、無置換又は置換基を有する芳香族基により置換されていてもよい炭素数１～４の脂肪族炭化水素基を表し、R_3は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、ｎは、１又は２の整数、mは、０～３の整数を表す。前記R_1は、水素原子、炭素数１～８、より好ましくは、炭素数１～４、の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、具体例を挙げれば、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基が好適に例示出来る。前記R_2は、水素原子、無置換又は置換基を有する芳香族基、無置換又は置換基を有する芳香族基により置換されていてもよい炭素数１～４の脂肪族炭化水素基を表し、具体例を挙げれば、水素原子、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、ブチルフェニル基、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、ブチ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－メチルフェニル基、N－エチルフェニル基、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、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、フルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、ビフェニル基、ベンジル基、メチルベンジル基、エチルベンジル基、メトキシベンジル基、エトキシベンジル基、ヒドロキシベンジル基、アミノベンジル基、N－メチルアミノベンジル基、N－エチルアミノベンジル基、クロロベンジル基、フルオロベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、ナフチルメチル基、ビフェニルメチル基、フェニルエチル基、ナフチルエチル基、ビフェニルエチル基、フェニルプロピル基、ナフチルプロピル基、ビフェニルプロピル基、フェニルブチル基、ナフチルブチル基、ビフェニルブチル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、水素原子、フェニル基、ベンジル基、メチル基、エチル基が好適に例示出来る。前記R_3は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、具体例を挙げれば、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、ブチルフェニル基、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、ブチ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－メチルフェニル基、N－エチルフェニル基、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、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、フルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、ビフェニ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。前記ｎは、１又は２の整数を表し、より好ましくは、n＝１が好適に例示出来る。前記mは、０～３の整数を表し、m＝０の場合がより好ましい。前記一般式（１）に表される化合物の内、好ましいものとしては、前記一般式（２）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が好適に例示出来、より好ましくは、前記一般式（３）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が好適に例示出来、さらに好ましくは、前記一般式（４）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、好ましい化合物を具体的に例示すれば、N－ベンゾイルシステイン酸、N－（o－トルオイル）システイン酸（化合物１）、N－（m－トルオイル）システイン酸（化合

物２）、Ｎ－（ｐ－トルオイル）システイン酸（化合物３）、Ｎ－（ｐ－メトキシベンゾイル）システイン酸（化合物４）、Ｎ－（ビフェニルカルボニル）システイン酸（化合物５）、Ｎ－（ｐ－トルオイル）ホモシステイン酸（化合物６）、その異性体及び／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。かかる化合物は、経皮水分蒸散量（TEWL値）測定による優れた肌荒れ改善作用、保湿作用を有する。また、かかる化合物は、親水性又は親油性媒体に対する溶解性に優れ、皮膚外用剤等への製剤化が容易であり、さらに、製剤中における安定性及び皮膚貯留性に優れ、皮膚外用剤等に配合した場合には、高い肌荒れ改善作用、保湿作用を発揮する。加えて、後述する抗炎症成分と共に皮膚外用剤に配合することにより、肌の肌表面形状の異常による肌荒れを対象とした肌荒れ予防又は改善に対し優れた効果を発揮する。

【００２６】

ここで前記一般式（２）に表される化合物に付いて述べれば、式中、R_4は、水素原子、炭素数１～８の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、R_5は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、nは、１又は２の整数、mは、０～３の整数を表す。前記R_4は、水素原子、炭素数１～８、より好ましくは、炭素数１～４の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、具体例を挙げれば、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基が好適に例示出来る。前記R_5は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、具体例を挙げれば、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、ブチルフェニル基、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、ブチ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－メチルフェニル基、Ｎ－エチルフェニル基、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、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、フルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、ビフェニ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。前記ｎは、１又は２の整数を表し、より好ましくは、ｎ＝１が好適に例示出来る。前記mは、０～３の整数を表し、ｍ＝０の場合がより好ましい。前記一般式（２）に表される化合物の内、前記一般式（３）又は（４）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、Ｎ－（ベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（メチルベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（エチルベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（プロピルベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（ブチルベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（メトキシベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（エトキシベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（プロピルオキシベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（ブチルオキシベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（ヒドロキシベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（アミノベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（Ｎ’－メチルアミノベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（Ｎ’－エチルアミノベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジエチルアミノベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（クロロベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（フルオロベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（ジフルオロベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（トリフルオロメチルベンジルカルボニル）システイン酸、Ｎ－（ベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（メチルベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（エチルベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（プロピルベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（ブチルベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（メトキシベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（エトキシベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（プロピルオキシベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（ブチルオキシベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（ヒドロキシベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（アミノベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（Ｎ’－メチルアミノベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、Ｎ－（Ｎ’

－エチルアミノベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、N－（N’，N’－ジメチルアミノベンジルカルボニル）システイン酸エチルエスエル、N－（N’，N’－ジエチルアミノベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、N－（クロロベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、N－（フルオロベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、N－（ジフルオロベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、N－（トリフルオロメチルベンジルカルボニル）システイン酸エチルエステル、N－（ベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（メチルベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（エチルベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（プロピルベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（ブチルベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（メトキシベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（エトキシベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（プロピルオキシベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（ブチルオキシベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（ヒドロキシベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（アミノベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（N’－メチルアミノベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（N’－エチルアミノベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（N’，N’－ジメチルアミノベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（N’，N’－ジエチルアミノベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（クロロベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（フルオロベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（ジフルオロベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（トリフルオロメチルベンジルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（ベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（メチルベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（エチルベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（プロピルベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（ブチルベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（メトキシベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（エトキシベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（プロピルオキシベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（ブチルオキシベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（ヒドロキシベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（アミノベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（N’－メチルアミノベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（N’－エチルアミノベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（N’，N’－ジメチルアミノベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（N’，N’－ジエチルアミノベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（クロロベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（フルオロベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（ジフルオロベンジルカルボニル）ホモシステイン酸]エチルエステル、N－（トリフルオロメチルベンジルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、その異性体及び／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。前記一般式（２）に表される化合物の内、好ましいものとしては、N－ベンゾイルシステイン酸、N－（o－トルオイル）システイン酸（化合物１）、N－（m－トルオイル）システイン酸（化合物２）、N－（p－トルオイル）システイン酸（化合物３）、N－（p－メトキシベンゾイル）システイン酸（化合物４）、N－（ビフェニルカルボニル）システイン酸（化合物５）、N－（p－トルオイル）ホモシステイン酸（化合物６）、その異性体及び／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。かかる化合物は、経皮水分蒸散量（TEWL値）測定による優れた肌荒れ改善作用、保湿作用を有する。また、かかる化合物は、親水性又は親油性媒体に対する溶解性に優れ、皮膚外用剤等への製剤化が容易であり、さらに、製剤中における安定性及び皮膚貯留性に優れ、皮膚外用剤等に配合した場合には、高い肌荒れ改善作用、保湿作用を発揮する。加えて、後述する抗炎症成分と共に皮膚外用剤に配合することにより、肌の肌表面形状の異常による肌荒れを対象とした肌荒れ予防又は改善に対し優れた効果を発揮する。

【００２７】

ここで前記一般式（３）に表される化合物に付いて述べれば、式中、R_6は、水素原子

、炭素数１～８の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、R_7は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、nは、１又は２の整数を表す。前記R_6は、水素原子、炭素数１～８、より好ましくは、炭素数１～４の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、具体例を挙げれば、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基が好適に例示出来る。前記R_7は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、具体例を挙げれば、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、ブチルフェニル基、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、ブチ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－メチルフェニル基、N－エチルフェニル基、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、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、フルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、ビフェニル基等が好適に例示出来、より好ましくは、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。前記ｎは、１又は２の整数を表し、より好ましくは、n＝１が好適に例示出来る。前記一般式（３）に表される化合物の内、前記一般式（４）に表される化合物に含まれない化合物に関し具体例を挙げれば、N－（ベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（メチルベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（エチルベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（プロピルベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（ブチルベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（メトキシベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（エトキシベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（プロピルオキシベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（ブチルオキシベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（ヒドロキシベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（アミノベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（N’－メチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（N’－エチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（N’，N’－ジメチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（N’，N’－ジエチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（クロロベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（フルオロベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（ジフルオロベゾイル）ホモシステイン酸、N－（トリフルオロメチルベンゾイル）ホモシステイン酸、N－（ナフチルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（ビフェニルカルボニル）ホモシステイン酸、N－（ベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（メチルベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（エチルベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（プロピルベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（ブチルベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（メトキシベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（エトキシベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（プロピルオキシベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（ブチルオキシベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（ヒドロキシベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（アミノベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（N’－メチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（N’－エチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（N’，N’－ジメチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（N’，N’－ジエチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（クロロベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（フルオロベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（ジフルオロベゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（トリフルオロメチルベンゾイル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（ナフチルカルボニル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（ビフェニルカルボニル）ホモシステイン酸メチルエステル、N－（ベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（メチルベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（エチルベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（プロピルベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（ブチルベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（メトキシベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（エトキシベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（プロピルオキシベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（ブチルオキシベンゾイル）ホモシステイン酸エチル

エステル、N－（ヒドロキシベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（アミノベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（N’－メチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（N’－エチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（N’，N’－ジメチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（N’，N’－ジエチルアミノベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（クロロベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（フルオロベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（ジフルオロベゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（トリフルオロメチルベンゾイル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（ナフチルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、N－（ビフェニルカルボニル）ホモシステイン酸エチルエステル、その異性体及び／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。前記一般式（３）に表される化合物の内、好ましいものとしては、N－ベンゾイルシステイン酸、N－（o－トルオイル）システイン酸（化合物１）、N－（m－トルオイル）システイン酸（化合物２）、N－（p－トルオイル）システイン酸（化合物３）、N－（p－メトキシベンゾイル）システイン酸（化合物４）、N－（ビフェニルカルボニル）システイン酸（化合物５）、N－（p－トルオイル）ホモシステイン酸（化合物６）、その異性体及び／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。かかる化合物は、経皮水分蒸散量（TEWL値）測定による優れた肌荒れ改善作用、保湿作用を有する。また、かかる化合物は、親水性又は親油性媒体に対する溶解性に優れ、皮膚外用剤等への製剤化が容易であり、さらに、製剤中における安定性及び皮膚貯留性に優れ、皮膚外用剤等に配合した場合には、高い肌荒れ改善作用、保湿作用を発揮する。加えて、後述する抗炎症成分と共に皮膚外用剤に配合することにより、肌の肌表面形状の異常による肌荒れを対象とした肌荒れ予防又は改善に対し優れた効果を発揮する。

【００２８】

ここで前記一般式（４）に表される化合物に付いて述べれば、式中、R_8は、水素原子、炭素数１～８の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、R_9は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表す。前記R_8は、水素原子、炭素数１～８、より好ましくは、炭素数１～４の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、具体例を挙げれば、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基が好適に例示出来る。前記R_9は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、具体例を挙げれば、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、ブチルフェニル基、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、ブチ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－メチルフェニル基、N－エチルフェニル基、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、クロロフェニル基、ブロモフェニル基、フルオロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ピリジル基、ナフチル基、ビフェニル基等が好適に例示出来、より好ましくは、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。前記一般式（４）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、N－（ベンゾイル）システイン酸、N－（メチルベンゾイル）システイン酸、N－（エチルベンゾイル）システイン酸、N－（プロピルベンゾイル）システイン酸、N－（ブチルベンゾイル）システイン酸、N－（メトキシベンゾイル）システイン酸、N－（エトキシベンゾイル）システイン酸、N－（プロピルオキシベンゾイル）システイン酸、N－（ブチルオキシベンゾイル）システイン酸、N－（ヒドロキシベンゾイル）システイン酸、N－（アミノベンゾイル）システイン酸、N－（N’－メチルアミノベンゾイル）システイン酸、N－（N’－エチルアミノベンゾイル）システイン酸、N－（N’，N’－ジメチルアミノベンゾイル）システイン酸、N－（N’，N’－ジエチルアミノベンゾイル）システイン酸、N－（クロロベンゾイル）システイン酸、N－（フルオロベンゾイル）システイン酸、N－（ジフルオロベゾイル）システイン酸、N－（トリフルオロメチルベンゾイル）システイン酸、N－（ナフチルカルボニル）システイン酸、N－（ビフェニルカルボニル）システイン酸、N－（ベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（メチルベンゾイル）システイ

ン酸メチルエステル、N－（エチルベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（プロピルベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（ブチルベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（メトキシベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（エトキシベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（プロピルオキシベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（ブチルオキシベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（ヒドロキシベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（アミノベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（N’－メチルアミノベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（N’－エチルアミノベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（N’，N’－ジメチルアミノベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（N’，N’－ジエチルアミノベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（クロロベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（フルオロベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（ジフルオロベゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（トリフルオロメチルベンゾイル）システイン酸メチルエステル、N－（ナフチルカルボニル）システイン酸メチルエステル、N－（ビフェニルカルボニル）システイン酸メチルエステル、N－（ベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（メチルベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（エチルベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（プロピルベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（ブチルベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（メトキシベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（エトキシベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（プロピルオキシベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（ブチルオキシベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（ヒドロキシベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（アミノベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（N’－メチルアミノベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（N’－エチルアミノベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（N’，N’－ジメチルアミノベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（N’，N’－ジエチルアミノベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（クロロベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（フルオロベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（ジフルオロベゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（トリフルオロメチルベンゾイル）システイン酸エチルエステル、N－（ナフチルカルボニル）システイン酸エチルエステル、N－（ビフェニルカルボニル）システイン酸エチルエステル、その異性体及び／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。前記一般式（４）に表される化合物の内、好ましいものとしては、N－ベンゾイルシステイン酸、N－（o－トルオイル）システイン酸（化合物１）、N－（m－トルオイル）システイン酸（化合物２）、N－（p－トルオイル）システイン酸（化合物３）、N－（p－メトキシベンゾイル）システイン酸（化合物４）、N－（ビフェニルカルボニル）システイン酸（化合物５）、その異性体及び／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。かかる化合物は、経皮水分蒸散量（TEWL値）測定による優れた肌荒れ改善作用、保湿作用を有する。また、かかる化合物は、親水性又は親油性媒体に対する溶解性に優れ、皮膚外用剤等への製剤化が容易であり、さらに、製剤中における安定性及び皮膚貯留性に優れ、皮膚外用剤等に配合した場合には、高い肌荒れ改善作用、保湿作用を発揮する。

【００２９】

前記一般式（１）～（４）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、市販されているシステイン酸、ホモシステイン酸、並びに、それらの誘導体を出発原料とし、例えば、「ペプチド合成の基礎と実験（丸善）」等に記載の方法に従い、脱保護、カップリング及び保護基の導入反応を行うことにより製造することも出来るし、下記の製造方法により製造することも出来る。かかる化合物は、そのまま肌荒れ予防又は改善剤として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

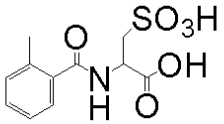
塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属、トリエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩、アンモニウム塩、モノエタノールアミン塩、ピペリジン塩等の有機アミン塩、リジン塩、アルギン酸塩等の塩基性アミノ酸塩などが好適に例示出来る。

【００３０】

斯くして得られた前記一般式（１）～（４）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、優れた肌荒れ予防又は改善作用を有するため、肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤における有効成分として有用である。この様な作用を奏するには、前記一般式（１）～（４）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から選択される１種乃至は２種以上を、皮膚外用剤全量に対し総量で０．０１質量％～１０質量％、より好ましくは、０．０５質量％～５質量％、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、皮膚外用剤全量に対する前記一般式（１）～（４）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の含有量が０．０１質量％より少ないと、肌荒れ予防又は改善作用が低下し、また１０質量％を超える量を配合しても、効果が頭打ちになるので、皮膚外用剤全量に対する前記の含有量が好ましい。

【００３１】

【化１１】



＜製造例１：　化合物１のＬ異性体の合成＞

Ｎ－（ｏ－トルオイル）－Ｌ－システイン酸（化合物１のL異性体）

【００３２】

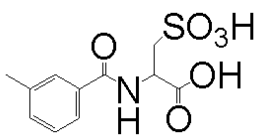
Ｌ－システイン酸　３ｇ（１７．７mmol）（東京化成工業株式会社）、テトラヒドロフラン　１８（mL）（和光純薬工業株式会社）、水　１８mLを１００mL容ナス型フラスコに入れた後、氷浴にて冷却した。十分に冷却した後、炭酸カリウム　４．４０ｇ（３１．６mmol）（和光純薬工業株式会社）を添加した。ｏ－トルオイルクロリド　３．２８ｇ（東京化成工業株式会社）を液温が上昇しないように順次添加した。添加後、氷浴を外し室温にて攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の進行を確認した後、テトラヒドロフラン（和光純薬工業株式会社）を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル（和光純薬工業株式会社）にて洗浄した後、塩酸にてｐＨを２以下に調整した。濾液を濃縮し、水　２０mLを添加した。析出した結晶を濾取し、結晶をアセトン（和光純薬工業株式会社）で懸洗した。濾取した結晶を６０℃にて乾燥し、上記構造を有する化合物１のＬ異性体　０．７８ｇ（２．７２mmol）を得た。以下に、示性値を示す。

^{1}Ｈ－NMR（D_2O）：δ　２．３１（３H, s）、３．４２（２H, m）、４．８６（１H, m）、７．２４（２H, m）、７．３５（２H, m）．

FAB－MS（negative ion mode）：Ｍ／ｚ＝２８６（$[M-H]^-$）

【００３３】

【化１２】



＜製造例２：　化合物２のＬ異性体の合成＞

Ｎ－（ｍ－トルオイル）－Ｌ－システイン酸（化合物２のＬ異性体）

【００３４】

Ｌ－システイン酸　３ｇ（１７．７mmol）（東京化成工業株式会社）、テトラヒドロフ

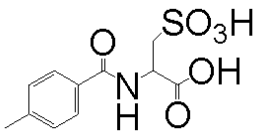
ラン　１８mL（和光純薬工業株式会社）、および、水　１８mLを１００mL容ナス型フラスコに入れた後、氷浴にて冷却した。十分に冷却した後、炭酸カリウム　４．４０g（３１．６mmol）（和光純薬工業株式会社）、m－トルオイルクロリド　２．１９g（東京化成工業株式会社）を液温が上昇しないように順次添加した。氷浴下１時間反応させた後、m－トルオイルクロリド １．０９g（東京化成工業株式会社）を再度添加した。添加後、氷浴を外し室温にて攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の進行を確認した後、テトラヒドロフラン（和光純薬工業株式会社）を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル（和光純薬工業株式会社）にて洗浄した後、塩酸にてｐＨを２以下に調整した。濾液を濃縮し、水　１８mLを添加した。４℃にて熟成した後、析出した結晶を濾別した。得られた結晶をアセトン（和光純薬工業株式会社）で懸洗し、濾取した。濾取した結晶を６０℃にて乾燥し、上記構造を有する化合物２のＬ異性体　１．６５g(５．７４mmol)を得た。以下に、示性値を示す。

^{1}Ｈ－NMR（DMSO－d_6）：δ　２．３６（3H, s）、２．９４（2H, m）、４．４１（1H, m）、７．３６（2H、d）、７．５８（2H, t）、８．８４（1H, d）、１２．５（1H, brs）.

FAB－MS（negative ion mode）：M／z＝２８６（$[M-H]^-$）

【００３５】

【化１３】



＜製造例３：　化合物３のＬ異性体の合成＞

Ｎ－（p－トルオイル）－Ｌ－システイン酸（化合物３のＬ異性体）

【００３６】

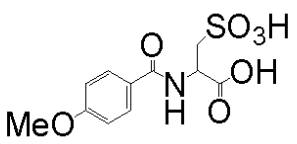
Ｌ－システイン酸１水和物　５g（２６．７mmol）（シグマ アルドリッチ社）、１，４－ジオキサン　２０mL（和光純薬工業株式会社）、および、水　１０mLを１００mL容ナス型フラスコに入れた後、氷浴にて冷却した。十分に冷却した後８（Ｎ）水酸化ナトリウム水溶液　１０．７mL、ｐ－トルオイルクロリド　３．３６mL（シグマ アルドリッチ社）を液温が上昇しないように順次滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温にて攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の進行を確認した後、１，４－ジオキサン（和光純薬工業株式会社）を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル（和光純薬工業株式会社）にて洗浄した後、塩酸にてｐＨを２以下に調整した。得られた水溶液を凍結乾燥し、メタノール（和光純薬工業株式会社）で目的物を抽出した。メタノールを減圧留去した後、結晶化し、ろ過した。濾取した結晶を乾燥し、上記構造を有する化合物３のＬ異性体　５．７９g（２０．２mmol）を得た。以下に示性値を示す。

^{1}Ｈ－NMR（D_2O）：δ　２．３２（3H, s）、３．４６（2H, m）、４．８７（1H, m）、７．２５（2H, d）、７．６４（2H, d）.

FAB－MS（negative ion mode）：M／z＝２８６（$[M-H]^-$）、３０８（$[M+Na-H]^-$）

【００３７】

【化１４】



＜製造例４：　化合物４のＬ異性体の合成＞

Ｎ－（p－メトキシベンゾイル）－Ｌ－システイン酸（化合物４のＬ異性体）

【００３８】

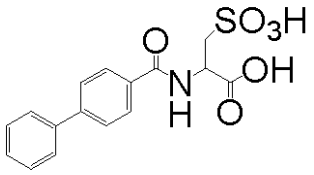
Ｌ－システイン酸　２ｇ（１１．８mmol）（東京化成工業株式会社）、テトラヒドロフラン　１２mL（和光純薬工業株式会社）、および、水　１２mLを１００mL容ナス型フラスコに入れた後、氷浴にて冷却した。十分に冷却した後、炭酸カリウム　２．９４ｇ（２１．３mmol）（和光純薬工業株式会社）、４－メトキシベンゾイルクロリド　１．６１ｇ（東京化成工業株式会社）を液温が上昇しないように順次添加した。氷浴下１時間反応させた後、４－メトキシベンゾイルクロリド　０．８１ｇ（東京化成工業株式会社）を再度添加した。添加後、氷浴を外し室温にて攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の進行を確認した後、テトラヒドロフラン（和光純薬工業株式会社）を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル（和光純薬工業株式会社）にて洗浄した後、塩酸にてｐＨ２を以下に調整した。析出した結晶をろ過し、水で洗浄した。濾液を濃縮し、再度析出した結晶をろ過した。得られた結晶をあわせた後、アセトン（和光純薬工業株式会社）で懸洗した。結晶をろ過した後、濾取した結晶を６０℃にて乾燥し、上記構造を有する化合物４のＬ異性体　２．４７g(８．１４mmol)を得た。以下に示性値を示す。

^{1}Ｈ－NMR（D_2O）：δ　３．４５（2H, m）、３．８１（3H, s）、４．８５（1H, m）、７．００（2H, d）、７．７２（2H, d）．

FAB－MS（negative ion mode）：Ｍ／ｚ＝３０２（$[M-H]^-$）

【００３９】

【化１５】



＜製造例５：　化合物５のＬ異性体の合成＞

Ｎ－（ビフェニルカルボニル）－Ｌ－システイン酸（化合物５のＬ異性体）

【００４０】

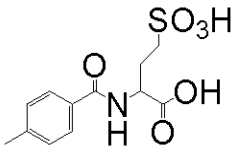
Ｌ－システイン酸　２ｇ（１１．８mmol）（東京化成工業株式会社）、テトラヒドロフラン　１２mL（和光純薬工業株式会社）、および、水　１２mLを１００mL容ナス型フラスコに入れた後、氷浴にて冷却した。十分に冷却した後、炭酸カリウム　２．９４ｇ（２１．３mmol）（和光純薬工業株式会社）、４－フェニルベンゾイルクロリド　２．０５ｇ（東京化成工業株式会社）を液温が上昇しないように順次添加した。氷浴下１．５時間反応させた後、４－フェニルベンゾイルクロリド　１．０２ｇ（東京化成工業株式会社）を再度添加した。添加後、氷浴を外し室温にて攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の進行を確認した後、テトラヒドロフランを減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルにて洗浄した後、塩酸（和光純薬工業株式会社）にてｐＨを２以下に調整した。析出した結晶をろ過し、水で洗浄した。得られた結晶をアセトン（和光純薬工業株式会社）で懸洗した後、ろ過した。濾取した結晶を６０℃にて乾燥し、上記構造を有する化合物５のＬ異性体　２．３７ｇ(６．７８　ｍｍｏｌ)を得た。以下に示性値を示す。

^{1}Ｈ－NMR（DMSO－d_6）：δ　２．９６（2H, m）、４．５４（1H, q）、７．４２（1H, m）、７．５１（2H, m）、７．７４（2H, d）、７．８０（2H, d）、７．９０（2H, d）、８．９４（1H, d）．

FAB－MS（negative ion mode）：Ｍ／ｚ＝３４８（$[M-H]^-$）

【００４１】

【化１６】



＜製造例６：　化合物６の合成＞

Ｎ－（ｐ－トルオイル）ホモシステイン酸（化合物６）

【００４２】

ＤＬ－ホモシステイン酸　２ｇ（１０．９mmol）（シグマ アルドリッチ社）、テトラヒドロフラン　１２mL（和光純薬工業株式会社）、および、水　１２mLを１００mL容ナス型フラスコに入れた後、氷浴にて冷却した。十分に冷却した後、炭酸カリウム　２．７１ｇ（１９．６mmol）（和光純薬工業株式会社）を添加した。ｐ－トルオイルクロリド　１．４９ｇ(シグマ アルドリッチ社）を液温が上昇しないように順次添加した。氷浴下１時間反応させた後、ｐ－トルオイルクロリド　０．７６ｇ(シグマ アルドリッチ社）を再度添加した。添加後、氷浴を外し室温にて攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の進行を確認した後、テトラヒドロフラン（和光純薬工業株式会社）を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル（和光純薬工業株式会社）にて洗浄した後、塩酸にてｐＨ２を以下に調整した。溶液をろ過後、濾液を濃縮し、メタノール（和光純薬工業株式会社）を添加した。析出した結晶を濾別後、水で懸洗した。結晶をろ過し、濾取した結晶を６０℃にて乾燥し、上記構造を有する化合物６　１．９５g(６．４７mml)を得た。以下に示性値を示す。

^{1}Ｈ－NMR（DMSO－d_6）：δ　２．１２（2H, m）、２．３５（3H, s）、２．５７（2H, t）、４．３７（1H, m）、７．２６（2H, d）、７．７９（2H, d）、９．０２（1H, d）.

FAB－MS（negative ion mode）：Ｍ／ｚ＝３００（$[M-H]^-$）

【００４３】

＜本発明の抗炎症成分＞

本発明の肌荒れ予防又は改善用の皮膚外用剤は、１）前記一般式（１）で表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩を含有することを特徴とする。また、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、抗炎症成分を共に配合することにより、肌荒れ予防又は改善作用、取り分け、皮膚バリア機能の低下による肌表面形状の異常による肌荒れに対する予防又は改善作用に優れる。前記の肌表面形状の異常を伴う肌荒れとしては、痂皮形成、落屑等を伴うことのある肌荒れ等が好適に例示出来、この様な肌荒れにおいては、皮膚微小循環の不全等により皮膚表面形態の維持が困難になるほか、インターロイキン等の炎症因子が放出され、二次的炎症を生じる場合も存する。かかる炎症は、皮膚表面形状の変化異常を改善させないままでは治癒し難いとされるため、この様な炎症症状を伴う肌荒れの予防又は改善の意味においても、肌荒れを予防又は改善することは重要である。

【００４４】

本発明の皮膚外用剤に用いられる抗炎症成分としては、抗炎症作用を有する物質であれば特段の限定なく適応出来、例えば、キク科カミツレ属カミツレ（カモミール）の抽出物、キク科ゴボウ属ゴボウの抽出物、マメ科クララ属クジンの抽出物、カバノキ科カバノキ属シラカバの抽出物、クルミ科コウキの抽出物、マメ科カンゾウ属カンゾウの抽出物など、抗炎症作用を有する植物抽出物、クラリノン、グラブリジン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸などの抗炎症植物抽出物の主要な成分などが好ましく例示出来、より好ましくは、キク科ゴボウ属ゴボウの抽出物、マメ科クララ属クジンの抽出物、カバノキ科カバノキ属シラカバの抽出物、クルミ科コウキの抽出物、グリチルレチン酸誘導体及びその誘導体から選択されるものが好適に例示出来、さらに好ましくは、グリチルリチン酸及びその塩、グリチルレチン酸アルキル及びその塩、並びに、グリチルレチン酸及びその塩が好

適に例示出来る。植物の抽出物は、水やエタノールなどの低級アルコールを溶媒として、植物体又はその加工物に１～２０倍量加え、攪拌を適宜加え、室温であれば数日間、沸点付近の温度であれば数時間浸漬し、不溶物を濾過などで除去した後、減圧溜去等で溶媒を除去し、場合によっては「ダイアイオンHP２０」等を担体としてカラムクロマトグラフィー等で精製分画し、使用することができる。植物抽出物を作製するのに好ましい部位としては、キク科カミツレ属カモミールであれば、花蕾、キク科ゴボウであれば根部、マメ科クララ属クジンであれば、地下茎部、カバノキ科カバノキ属シラカバであれば樹皮、クルミ科コウキであれば葉部、マメ科カンゾウ属カンゾウであれば、地下茎が好ましく例示出来る。グリチルリチン酸及びその塩、グリチルレチン酸アルキル及びその塩、グリチルリチン酸及びその塩などのグリチルレチン酸誘導体は、抗炎症作用のほかに、メラニン産生抑制作用、保湿作用等を有する。本発明は、肌荒れ予防又は改善に優れた作用を有する皮膚外用剤に関するが、この様な用途に対し皮膚外用剤を使用する際には、紫外線暴露による炎症を惹起する可能性が高く、炎症反応及びそれに付随する種々の皮膚反応により、メラニン生成が亢進する。従って、この様な抗炎症作用を有する成分を含有させることにより、炎症が沈静化する又は更なる炎症を抑えると共に、経皮的水分蒸散量の増加が抑制される。即ち、炎症後の肌荒れの出現も抑制される。また、色素沈着も重篤化することを防ぐことが出来る。

【００４５】

前記グリチルレチン酸誘導体は、医薬部外品の有効成分として知られている成分であり、グリチルレチン酸アルキル及びその塩としては、例えば、グリチルレチン酸ステアリル、グリチルレチン酸ラウリル等が好適に例示出来、グリチルリチン酸及びその塩としては、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸アンモニウム等が好適に例示出来、これらの内、グリチルレチン酸ステアリル、グリチルリチン酸ジカリウムが好ましい。これは、使用例が豊富で安全性が高いことが既に知られているからである。かかる成分の好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対し０．０１質量％～３質量％であり、より好ましくは、０．０３質量％～１質量％であり、さらに好ましくは、０．０５質量％～０．５質量％である。これは少なすぎると前記効果を奏しない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、この系の自由度を損なう場合が存するためである。かかる成分は、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皮膚外用剤に配合することにより、優れた肌荒れ予防又は改善作用を発現する。

【００４６】

本発明の抗炎症成分は、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皮膚外用剤に含有させることにより、優れた肌荒れ予防又は改善作用を発揮する。かかる成分は、取り分け、経皮水分蒸散量（TEWL：Transepidermal water loss）の亢進により生じる肌荒れ症状を予防又は改善する。経皮水分蒸散量の亢進により生じる肌荒れには、皮膚バリア機能の低下による肌表面形状の異常による痂皮形成、落屑等を伴うことのある肌荒れ等が存する。この様な肌荒れにおいては、皮膚微小循環の不全等により皮膚表面形態の維持が困難になるほか、インターロイキン等の炎症因子が放出され、二次的炎症を生じる場合も存する。かかる炎症は、皮膚表面形状の変化異常を改善させないままでは治癒し難いとされるため、この様な炎症症状を伴う肌荒れの予防又は改善の意味においても、肌荒れを予防又は改善することは重要である。

【００４７】

＜本発明の皮膚外用剤＞

本発明の皮膚外用剤は、前記一般式（１）～（４）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よりなる肌荒れ予防又は改善剤を含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤においては、前記必須成分以外に、通常化粧料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、スクワラン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックスなどの炭化水素類、ホホバ油、カルナウバワックス、オレイン酸オクチルドデシルなどのエステル類、オリーブ油、牛脂、椰子油などのトリグ

リセライド類、ステアリン酸、オレイン酸、レチノイン酸などの脂肪酸、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、スルホコハク酸エステルやポリオキシエチレンアルキル硫酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤類、アルキルベタイン塩等の両性界面活性剤類、ジアルキルアンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、これらのポリオキシエチレン付加物、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤類、ポリエチレングリコール、グリセリン、１，３－ブタンジオール等の多価アルコール類、増粘・ゲル化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色剤、防腐剤、粉体等を含有することができる。製造は、常法に従い、これらの成分を処理することにより、困難なく、為しうる。

【００４８】

前記の任意成分の内、特に好ましい成分としては、肌荒れ予防又は改善に従前より使用されてきた、ヒアルロン酸及び／又はその薬理学的に許容される塩、（メタ）アクリロイルオキシエチルホスホリルコリンなどの保湿性高分子類、トレハロース、硫酸化トレハロース、プルラン、マルトース、カルボキシメチルデキストランなどの糖類誘導体などが好適に例示出来る。前記（メタ）アクリロイルオキシエチルホスホリルコリンとは、メタアクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと、アクリロイルオキシエチルホスホリルコリンとを統括した用語であり、この様な、（メタ）アクリル酸のアミノ酸又はアミン誘導体を構成モノマーとする、ホモポリマー又はコポリマーとしては、例えば、（メタ）アクリロイルオキシエチルホスホリルコリンホモポリマー、（メタ）アクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・（メタ）アクリル酸ブチルコポリマー、（メタ）アクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・（メタ）アクリル酸ステアリルコポリマー、ポリ（メタ）アクリロイルリジン、ポリ（メタ）アクリロイルグリシンなどが好適に例示できる。この様なものには、既に市販されているものが存し、この様な市販品を購入して利用することが出来る。好ましい市販品としては、例えば、リピジュアＨＭ（メタアクリロイルオキシエチルホスホリルコリンホモポリマー（分子量１０００００）；日本油脂株式会社製）、リピジュアＰＭＢ（メタアクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・（メタ）アクリル酸ブチルコポリマー（分子量６０００００）；日本油脂株式会社製）、ＰＭリジン（ポリメタアクリロイルリジン；岐阜シェラック株式会社製）等が好適に例示できる。かかる成分は、それぞれ０．００１質量％～３質量％、より好ましくは、０．０５質量％～１質量％、さらに好ましくは、０．０１質量％～０．１質量％含有することが好ましい。さらに、保湿性油剤、例えば、N－アシルグルタミン酸エステルなどを含有することも好ましい。かかる成分の含有量は、０．０１質量％～１０質量％、より好ましくは、０．１質量％～５質量％含有することが好ましい。

【００４９】

これらの必須成分、任意成分を常法に従って処理し、ローション、乳液、エッセンス、クリーム、パック化粧料、洗浄料などに加工することにより、本発明の皮膚外用剤は製造できる。皮膚に適応させることの出来る剤型であれば、いずれの剤型でも可能であるが、有効成分が皮膚に浸透して効果を発揮することから、皮膚への馴染みの良い、ローション、乳液、クリーム、エッセンスなどの剤型がより好ましい。

【００５０】

以下に、本発明に付いて、実施例を挙げて更に詳しく説明を加えるが、本発明がかかる実施例のみに限定されないことは言うまでもない。

【実施例１】

【００５１】

＜試験例１：　肌荒れ改善試験＞

男子従業員（年齢２５～４５歳）５名を用いて、５質量％ラウリル硫酸ナトリウム（SDS）水溶液で誘発させた肌荒れモデルを用い、被験サンプル（化合物３のＬ異性体　０．５質量％含有１０％含水エタノール溶液、化粧料１）及びコントロール（１０％含水エタノール）を表１に示すスケジュールに従い投与し、本発明の肌荒れ予防又は改善剤の肌荒

れに対する改善効果を評価した。即ち、前腕内側部に１．５cmφの部位を２つ設け、インテグラル社製の「テヴァメータ」で経皮的散逸水分量（TEWL）を測定した後、５質量%SDS水溶液を絆創膏にしみこませ１日目、２日目、３日目及び４日目に３０分間貼付した。被験サンプル（１～４回目）は、１日目から４日目の５質量%SDS水溶液貼付後にSDS水溶液と同じ部位に塗布した。５日目にTEWLを測定した。５日目のTEWL値から試験開始日のTEWL値を差し引いた値を「ΔTEWL」とし、この値を評価対象とした。表１に、前記の作業手順を、表２に、試験結果を示す。表２の結果より、本発明の前記一般式（１）に表される化合物（化合物３のＬ異性体）は、顕著な肌荒れ予防又は改善効果を有することが判る。尚、表２中の△TEWL比（%）は、肌荒れ改善度合いを表し、具体的には、コントロール群及び被験サンプル投与群の一日目の５質量%SDS水溶液処置前のTEWL測定値と、五日目の５質量%SDS水溶液処置後のTEWL値の差に相当する△TEWL値を算出し、コントロール群の△TEWL値に対する被験サンプル投与群の△TEWL値として算出される。

【００５２】

【表１】

	作業内容
一日目	TEWLの測定 → 5質量%SDS水溶液貼付 → 被験サンプル塗布
二日目	5質量%SDS水溶液貼付 → 被験サンプル塗布
三日目	5質量%SDS水溶液貼付 → 被験サンプル塗布
四日目	5質量%SDS水溶液貼付 → 被験サンプル塗布
五日目	TEWLの測定

【００５３】

【表２】

サンプル	ΔTEWL値(平均値)	ΔTEWL比(%)
コントロール	33.0	−
化粧料1	21.1	63.9

【００５４】

表２の結果より、本発明の前記一般式（１）に表される化合物（化合物３のＬ異性体）を、０．５%含有する１０%含水エタノール溶液には、コントロール（１０%含水エタノール）に比較し、顕著な肌荒れ予防又は改善作用が認められた。表２の結果より、化合物３には、肌荒れ予防又は改善作用が存することが確認された。

【実施例２】

【００５５】

＜製造例７：　本発明の皮膚外用剤の製造方法１＞

表３及び表４に記載の処方に従い油中水乳化剤形の化粧料（クリーム）を作製した。即ち、イ、ロ、ハの成分をそれぞれ８０℃に加温し、イの中にニを加えて溶解させ、混練してゲルを形成させ、これにロを加え希釈し、これに攪拌下徐々にハを加えて乳化し、攪拌冷却し、本発明の皮膚外用剤である、油中水乳化剤形の化粧料２及び化粧料３を作製した。同様の操作により、化粧料２の製剤成分中、「本発明の前記一般式（１）に表される化合物」及び「本発明の抗炎症成分」を共に「水」に置換した比較例１を作製した。

【００５６】

【表３】

成分	質量%
イ	
「ベントン38V」	2.0
グリセリン	18.0
1,2－ペンタンジオール	2.0
フェノキシエタノール	0.4
ロ	
「シリコーンKF6017」	3.0
（信越化学株式会社製;ポリオキシエチレン変性メチルポリシロキサン）	
「シリコーンKF995」	20.0
（信越化学株式会社製;デカメチルシクロペンタシロキサン）	
ハ	
水	53.6
「本発明の前記一般式(1)に表される化合物」	0.5
ニ	
「本発明の抗炎症成分」	0.5
計	100

【００５７】
【表４】

検体	前記一般式(1)に表される化合物	本発明の抗炎症成分
化粧料2	化合物3のL異性体	グリチルリチン酸ジカリウム
化粧料3	化合物3のL異性体	グリチルレチン酸ステアリル

【実施例３】
【００５８】
＜試験例２：　本発明の皮膚外用剤の肌荒れ改善試験２＞
前記の実施例２に記載の方法に従い作製した化粧料２及び化粧料３、比較例１に付いて、実施例１に記載の方法に従い肌荒れ改善試験を実施した。結果を表５に示す。本発明の化粧料２及び化粧料３は、優れた肌荒れ予防又は改善作用を示した。かかる作用は、「前記一般式（１）に表される化合物」及び「抗炎症成分」を含有させた効果による。また、炎症による痂皮形成、落屑等を伴う被験者においては、炎症の抑制により肌荒れ改善が良好であることが目視により確認出来た。
【００５９】
【表５】

サンプル	ΔTEWL値(平均値)
化粧料2	18.5
化粧料3	17.6
比較例1	31.5

【実施例４】
【００６０】
＜製造例８：　本発明の皮膚外用剤の製造方法２＞
表６に記載の処方成分よりなる皮膚外用剤（化粧料４）を製造した。さらに、化粧料４の処方成分中、「本発明の前記一般式（１）に表される化合物」（化合物３のＬ異性体）の含有量を表７に記載の含有量に変更した化粧料５及び６を製造した。さらに、化粧料４の処方成分である前記一般式（１）に表される化合物である「化合物３のＬ異性体」を、「化合物４のＬ異性体」に置換した化粧料７を作製した。また、化粧料４の処方成分中、「本発明の前記一般式（１）に表される化合物」（化合物３のＬ異性体）を「水」に置換

した比較例２を同様に作製した。

【００６１】

【表６】

成分	質量%
「本発明の前記一般式(1)に表される化合物」(化合物3のＬ異性体)	0.5
POE(60)硬化ヒマシ油	0.1
1,3－ブタンジオール	5.0
グリセリン	2.0
ポリエチレングリコール400	3.0
1,2－ペンタンジオール	3.0
キサンタンガム	0.1
水酸化カリウム	0.05
メチルパラベン	0.2
水	残余
計	100

【００６２】

【表７】

化粧料	前記一般式(1)に表される化合物(質量%)
化粧料4	化合物3のＬ異性体(0.5質量%)
化粧料5	化合物3のＬ異性体(1.0質量%)
化粧料6	化合物3のＬ異性体(0.05質量%)
化粧料7	化合物4のＬ異性体(0.5質量%)

【実施例５】

【００６３】

＜試験例３：　本発明の皮膚外用剤の肌荒れ改善試験３＞

前記の実施例１に記載の方法に従い、化粧料４～６及び比較例２の肌荒れ改善試験を実施した。化粧料４～７は、何れも肌荒れ改善効果を示した。結果を表８に示す。これは、化粧料４～７に含有される本発明の前記一般式（１）に表される化合物の肌荒れ改善作用によるものである。

【００６４】

【表８】

サンプル	ΔTEWL値(平均値)
化粧料4	18.3
化粧料5	14.9
化粧料6	22.3
化粧料7	19.4
比較例2	30.3

【産業上の利用可能性】

【００６５】

本発明は、肌荒れ予防又は改善用の化粧料等に応用することが出来る。

フロントページの続き

(72)発明者　坂田　綾
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
(72)発明者　島貫　智匡
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

審査官　松本　直子

(56)参考文献　国際公開第２０１０／０５８７３０（WO，Ａ１）
国際公開第２０１１／０８７００６（WO，Ａ１）
特開２００６－０５２１５２（ＪＰ，Ａ）
特開平０９－１１０６２７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　　８／００－　８／９９
Ａ６１Ｑ　　１／００－　９０／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）