

(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2010-37203

(P2010-37203A)

(43) 公開日 平成22年2月18日(2010.2.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/55 (2006.01)	A 6 1 K 8/55	4 C 0 8 3
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/16	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2008-197958 (P2008-197958)
 (22) 出願日 平成20年7月31日 (2008.7.31)

(71) 出願人 000000918
 花王株式会社
 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番1
 〇号
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫
 (74) 代理人 100117156
 弁理士 村田 正樹

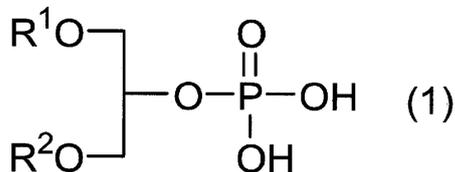
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セラミド産生促進剤

(57) 【要約】

【課題】皮膚のバリア機能及び保湿機能を回復又は維持し得る化粧品又は医薬品の提供。

【解決手段】下記式(1)



(式中、R¹は炭素数8～24のアルキル基を示し、R²は炭素数1～24のアルキル基を示す。)

で表される化合物又はその塩を有効成分とするセラミド産生促進剤。

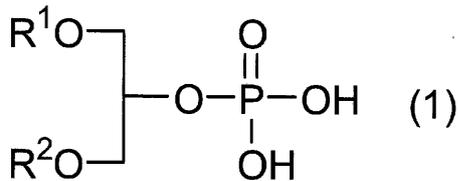
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (1)

【化 1】



10

(式中、 R^1 は炭素数 8 ~ 24 のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数 1 ~ 24 のアルキル基を示す。)

で表される化合物又はその塩を有効成分とするセラミド産生促進剤。

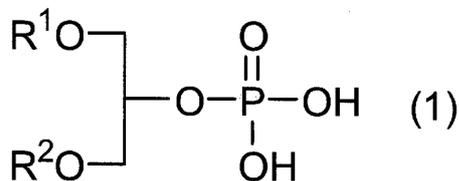
【請求項 2】

R^1 が、 n -テトラデシル基であり、 R^2 がエチル基である請求項 1 記載のセラミド産生促進剤。

【請求項 3】

下記式 (1)

【化 2】



20

(式中、 R^1 は炭素数 8 ~ 24 のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数 1 ~ 24 のアルキル基を示す。)

で表される化合物又はその塩を有効成分とする保湿剤。

30

【請求項 4】

請求項 1 又は 2 に記載のセラミド産生促進剤を製造するための式 (1) で表される化合物の使用。

【請求項 5】

請求項 3 に記載の保湿剤を製造するための式 (1) で表される化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、表皮角層中のセラミドを増加させ、皮膚のバリア機能及び保湿機能を回復させることのできるセラミド産生促進剤及び保湿剤に関する。

40

【背景技術】

【0002】

スフィンゴ脂質の一つであるセラミドは、生体全体の中では微量な脂質であるが、皮膚の最も外側の層である角層中では、脂質の半分以上を占め、皮膚の保湿機構、バリア機構に重要な役割を果たしている。当該セラミドは、表皮細胞中において産生、分泌された後に角層中の細胞間においてラメラ構造を構築することにより機能している。

【0003】

しかし、乾燥肌、荒れ肌、アトピー性皮膚炎、老人性乾皮症、乾癬等の皮膚疾患においては、セラミドの健全な代謝が妨げられ、角層中のセラミド量が減少し、皮膚の保湿機能やバリア機能の低下等を引き起こしていることが数多く報告されている。

50

このような皮膚疾患に対し、減少したセラミドを外部から補給する方法も試みられているが、長期的な効果が認められない、安定性が低い等の問題がある。

【0004】

一方、1, 3 - ジアルキルグリセル 2 - リン酸又はその塩は、皮膚洗浄効果を有することが知られている（特許文献 1）。

しかし、1, 3 - ジアルキルグリセル 2 - リン酸又はその塩にセラミド産生促進効果及び保湿効果があることは、これまで知られていない。

【特許文献 1】特開平 7 - 268387 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0005】

本発明は、皮膚のバリア機能及び保湿機能を回復又は維持し得る化粧品又は医薬品を提供することに関する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、安全性の高い化合物について探索したところ、リン脂質誘導体にセラミド産生促進作用があり、1, 3 - ジアルキルグリセル 2 - リン酸又はその塩が角層の高いバリア機能及び保湿機能を回復又は維持し得る医薬品又は化粧品として有用であることを見出した。

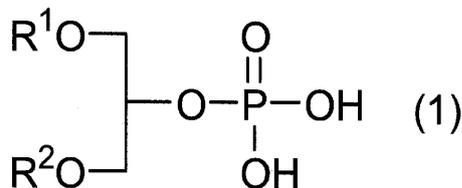
【0007】

20

すなわち、本発明は、下記式（1）

【0008】

【化 1】



30

【0009】

（式中、 R^1 は炭素数 8 ~ 24 のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数 1 ~ 24 のアルキル基を示す。）

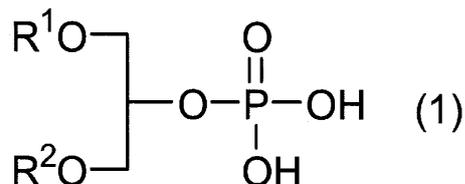
で表される化合物又はその塩を有効成分とするセラミド産生促進剤に係るものである。

【0010】

また、本発明は、下記式（1）

【0011】

【化 2】



40

【0012】

（式中、 R^1 は炭素数 8 ~ 24 のアルキル基を示し、 R^2 は炭素数 1 ~ 24 のアルキル基を示す。）

で表される化合物又はその塩を有効成分とする保湿剤に係るものである。

【発明の効果】

50

【0013】

本発明のセラミド産生促進剤は、角層中のセラミドを増加させ、皮膚のバリア機能及び保湿機能を回復又は維持するための化粧品、医薬品等として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

式(1)中、 R^1 で示される、炭素数8~24のアルキル基としては、直鎖又は分岐鎖の何れでもよく、好ましくは炭素数10~24、より好ましくは炭素数12~20のアルキル基が挙げられる。

R^1 の具体例としては、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、ドコシル基、トリコシル基、テトラコシル基、2-ヘプチルウンデシル基、イソステアリル基、12-メチルヘプタデシル基、2-オクチルドデシル基、3,7-ジメチルオクチル基、3,7-ジメチルオクタン-3-イル基、2-ヘキシルデシル基、3,7,11-トリメチルドデシル基、1,1,3,3-テトラメチルブチル基、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシル基、3,5,5-トリメチルヘキシル基、1-イソプロピル-1,2-ジメチルプロピル基、1-イソプロピル-1,2,4,4-テトラメチルペンチル等が挙げられ、

このうち、テトラデシル基、ヘキサデシル基、オクタデシル基、イソステアリル基が好ましく、テトラデシル基がより好ましい。

【0015】

式(1)中、 R^2 で示される、炭素数1~24のアルキル基としては、直鎖又は分岐鎖の何れでもよく、好ましくは炭素数1~10、より好ましくは炭素数1~6のアルキル基が挙げられる。

R^2 の具体例としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、ドコシル基、トリコシル基、テトラコシル基、2-ヘプチルウンデシル基、イソステアリル基、12-メチルヘプタデシル基、2-オクチルドデシル基、3,7-ジメチルオクチル基、3,7-ジメチルオクタン-3-イル基、2-ヘキシルデシル基、3,7,11-トリメチルドデシル基、1,1,3,3-テトラメチルブチル基、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデシル基、3,5,5-トリメチルヘキシル基、1-イソプロピル-1,2-ジメチルプロピル基、1-イソプロピル-1,2,4,4-テトラメチルペンチル基等が挙げられ、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、が好ましく、エチル基がより好ましい。

【0016】

また、本発明において、式(1)で表される化合物の塩は、薬学上許容しうる塩であればよく、例えば、リチウム塩、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、トリメチルアミン、トリエチルアミン等のアルキルアミン塩及び4級アンモニウム塩、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン等のアルカノールアミン塩又は、リジン、ヒスチジン、アルギニン等アミノ酸塩が挙げられるが、ナトリウム塩、カリウム塩、アルギニン塩が好ましく、アルギニン塩がより好ましい。

【0017】

本発明における式(1)で表される化合物又はその塩は、公知の方法により製造することができる。

例えば1,3-ジアルキルグリセロールをリン酸エステル化し、必要に応じて適宜上記の塩を形成するようなアルカリで中和することにより得ることができる。リン酸エステル化試薬としては、例えばオキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、ポリリン酸、水と無

10

20

30

40

50

水リン酸、リン酸と無水リン酸等を用いることができる（実験化学講座1，有機化合物の合成I，p 206 - 210，化学同人社）。得られた化合物は、適宜公知の方法により分離精製を行ってもよい。尚、1，3 - ジアルキルグリセロールは、公知化合物であり、その原料であるアルキルグリシジルエーテルは公知の方法により製造することができ（特開昭56-63974号公報）、例えば、アルキルグリシジルエーテルとアルコールとの適当な酸又は塩基の存在下の反応により得ることができる。

【0018】

本発明の式(1)で表される化合物又はその塩は、後記実施例に示すように、正常ヒト角化細胞において、セラミド量を増加させる作用を有する。セラミドは、皮膚の保湿機構、バリア機構に重要な役割を果たしている（芋川玄爾：化粧品誌、1(4)、250 - 253、1991）。ここで、保湿機能とは、適度な水分を含有することによって皮膚に柔軟性を持たせ、なめらかな美しい肌にする働きを意味し、バリア機能とは、体内の水分が出ていくのを防ぎ、身体が干からびないようにするとともに、外部からの異物が体内に侵入するのを防ぐ働きを意味する。

従って、本発明の式(1)で表される化合物又はその塩は、セラミド産生促進剤或いは保湿剤として使用でき、またセラミド産生促進剤或いは保湿剤を製造するために使用できる。当該セラミド産生促進剤或いは保湿剤は、角層中のセラミドを増加させ、皮膚のバリア機能及び保湿機能を回復又は維持するための医薬品、医薬部外品、化粧品等として使用できる。また、当該セラミド産生促進剤或いは保湿剤は、セラミド産生促進或いは保湿をコンセプトとし、必要に応じてその旨を表示した医薬部外品、化粧品として使用することもできる。

【0019】

本発明のセラミド産生促進剤及び保湿剤を医薬品として用いる場合の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与又は注射剤、軟膏、クリーム等の外用剤、坐剤、経皮吸収剤等による非経口投与のいずれでもよい。当該医薬製剤を調製するには、本発明の式(1)で表される化合物又はその塩を単独で、又は他の薬学的に許容される賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被膜剤、担体、希釈剤等を適宜組み合わせる用いることができる。

該製剤中の本発明の式(1)で表される化合物又はその塩の含有量は、0.001 ~ 20質量%とするのが好ましく、0.01 ~ 5質量%とするのがより好ましい。

また、本発明のセラミド産生促進剤及び保湿剤を医薬品として使用する場合、成人1人当たりの1日の投与量は、本発明の式(1)で表される化合物又はその塩として、例えば0.1 ~ 2000mgとすればよく、1 ~ 500mgとするのが好ましい。

【0020】

また、本発明のセラミド産生促進剤及び保湿剤を医薬部外品や化粧品として用いる場合は、皮膚外用剤、洗浄剤、メイクアップ化粧料とすることができ、使用方法に応じて、美容液、化粧水、マッサージ剤、ローション、乳液、ゲル、クリーム、軟膏剤、粉末、パック、顆粒、ファンデーション、口紅、入浴剤、シャンプー、ヘアコンディショナー、ヘアトニック、錠剤、カプセル、吸収性物品、シート状製品等の種々の剤型で提供することができる。このような種々の剤型の医薬部外品や化粧料は、本発明の式(1)で表される化合物又はその塩を単独で、又は医薬部外品、皮膚化粧料及び洗浄料に配合される、油性成分、保湿剤、粉体、色素、乳化剤、可溶化剤、洗浄剤、紫外線吸収剤、増粘剤、薬効成分、香料、樹脂、防菌防黴剤、植物抽出物、アルコール類等を適宜組み合わせることにより調製することができる。尚、薬効成分としては、ヒアルロン酸ナトリウム等の他の保湿成分が挙げられる。

当該医薬部外品、化粧料中の本発明の式(1)で表される化合物又はその塩の含有量は、0.001 ~ 20質量%とするのが好ましく、0.1 ~ 5質量%とするのがより好ましい。

【実施例】

【0021】

製造例1：1-n-テトラデシル-3-エチルグリセリル-2-リン酸アルギニン塩（化合物1）の製造

エタノール851.8g(18.5mol)中に、窒素気流下、ナトリウムエトキシド30gを投入し、80に昇温した後、テトラデシルグリシジルエーテル500g(1.85mol)を滴下した。同温度にて18時間攪拌した。その後、エタノールを留去し、85%リン酸10.8gを投入し、3回水洗した。水洗後、減圧蒸留して、1-テトラデシル-3-エチルグリセロール446g（収率76.2%）を得た。

トルエン200mlにオキシ塩化リン232g（1.51mol）を溶解し、窒素雰囲気下、10以下に冷却したのち、得られた1-テトラデシル-3-エチルグリセロール400.0g（1.26mol）及びトルエン400mlの混合溶液を滴下し、更に、トリエチルアミン140.6g（1.39mol）及びトルエン100mlの混合溶液を30分間かけて滴下した。同温度にて4時間攪拌後、水800gを徐々に投入し、50にて1時間攪拌した。トルエン、イソプロピルアルコールを加え、水層を分離後、上層を洗浄し、溶媒留去して、無色透明油状物511gを得た。このうち、200gをエタノール-ヘキサン混合溶媒に溶解し、L-アルギニン86.5g(0.496mol)を加え、60にて均一になるまで攪拌後、冷却して、アセトン中に投入し、析出した結晶をろ過後、減圧乾燥して1-n-テトラデシル-3-エチルグリセリル-2-リン酸アルギニン塩266g（収率94%）を得た。

IR (cm⁻¹,ATR法) : 3159, 2922, 2853, 1632, 1110, 1053, 919

¹H-NMR(D₂O,ppm) : 0.67-1.73(m,32H),3.03(t,J=6Hz,2H),3.28-3.59(m,11H),4.11(m,1H)

【0022】

製造例2：1-i-オクタデシル-3-ブチルグリセリル-2-リン酸ナトリウム塩（化合物2）の製造

テトラヒドロフラン10mlにオキシ塩化リン2.10g（13.7mmol）を溶解し、窒素雰囲気下、10以下に冷却したのち、1-i-オクタデシル-3-ブチルグリセロール5.00g（12.5mmol）及びテトラヒドロフラン10mlの混合溶液を滴下し、更に、トリエチルアミン1.26g（12.5mmol）及びテトラヒドロフラン10mlの混合溶液を30分間かけて滴下した。同温度にて2時間攪拌後、水1gを投入し、50にて5時間攪拌した。ジエチルエーテルを加え、水層を分離後、上層を洗浄し、溶媒留去して、無色透明油状物6.18gを得た。これに炭酸水素ナトリウム1.05gを水50gに溶解したものを加え、50にて均一になるまで攪拌後、冷却して、ジエチルエーテルを加え、水層を分離後、減圧乾燥して1-i-オクタデシル-3-ブチルグリセリル-2-リン酸ナトリウム塩3.49g（収率55.5%）を得た。尚、1-i-オクタデシル-3-ブチルグリセロールは、1-i-オクタデシルグリシジルエーテル及びブタノールを用いて製造例1と同様に合成した。

IR (cm⁻¹,ATR法) : 2956, 2923, 2854, 1653, 1464, 1377, 1105, 985

¹H-NMR(D₂O,ppm) : 0.65-1.73(m,42H),3.02(t,J=6Hz,2H),3.28-3.59(m,11H),4.10(m,1H)

【0023】

実施例1 セラミド産生促進試験

<培養条件>

正常ヒト表皮角化細胞（NHEK(F)）をEpiLife-KG2（KURABO社）6well Plateに播種し、コンフルエントの状態になるまで培養した。その後、EpiLife-KG2（増殖添加因子無し）に換え、製造例において調製した化合物1（5mM）、化合物2（1mM）、control溶液（10%エタノール）を1%量添加した。3日間培養した後、各々の細胞を1wellごとに回収した。

【0024】

<脂質抽出>

回収した細胞からBligh and Dyer法によって脂質を抽出した。抽出液を窒素乾固した後、クロロホルム、メタノール、に再溶解したものを脂質サンプルとした。なお、タンパク量はBCA法により定量した。

【0025】

<セラミド量解析>

抽出した脂質中を薄膜クロマトグラフィー（TLC）でクロロホルム：メタノール：酢酸

10

20

30

40

50

= 190:9:1で2回水平展開した。硫酸銅液をスプレーで噴霧した後、ホットプレートで焼き付けセラミドを検出した。その後、各々の蛋白量で割り、セラミド量とした。結果を表1に示す。表の数値はControlのセラミド量を1とした時の相対値を示す。

【0026】

【表1】

試験化合物	セラミド量 (相対値)
化合物1	3.3
化合物2	1.5

10

【0027】

実施例2 ヒト角層水分量改善効果試験

1 試験内容

1.1 被験者

男性10名(25~40歳:平均年齢30.5歳)

1.2 サンプル

塗布サンプルは化合物1を1%含む溶液と溶媒のみのプラセボ溶液を用いた。溶媒は95.0%エタノール:1,3-BG:精製水=20:10:70を用いた。

サンプル塗布は1日2回、週5日塗布。1回の塗布量は点眼瓶から2滴分(約100 μ l)とした。

1.3 試験方法

試験は片側頬部に1%化合物1配合サンプルを、他方にプラセボ溶液を4週間塗布した後Corneoメーターによって角層水分量の測定を行った。測定は塗布前、4週間塗布後で頬部の同じ領域を測定し、1%化合物1配合サンプル側、プラセボ側で比較した。

【0028】

2 結果

結果を図1に示す。

1%化合物1配合サンプル塗布群では、4週間の塗布によりプラセボ塗布側と比較し、角層水分量が上昇した。(P<0.1:t-test 両側)

【図面の簡単な説明】

【0029】

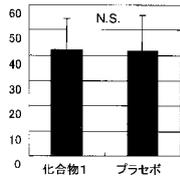
【図1】1%化合物1配合サンプル塗布後の角層水分量を示す図である。

20

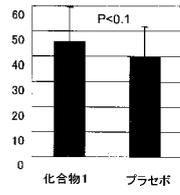
30

【 図 1 】

塗布前(角層水分量)



塗布4週間後(角層水分量)



フロントページの続き

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(72)発明者 菅井 由也

栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 橋本 宙

栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 天野 新哉

栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 伊藤 正太郎

栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 下豊留 芳枝

栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

(72)発明者 中桐 頼子

栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所内

Fターム(参考) 4C083 AC881 AC882 CC02 EE12

4C086 AA01 AA02 DA34 MA01 MA04 MA63 NA14 ZA89 ZA91 ZC02