

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5080249号
(P5080249)

(45) 発行日 平成24年11月21日 (2012.11.21)

(24) 登録日 平成24年9月7日 (2012.9.7)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 J 63/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/661 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 K 8/63 (2006.01)

C O 7 J 63/00 C S P
 A 6 1 K 31/661
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 K 8/63

請求項の数 6 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-520036 (P2007-520036)
 (86) (22) 出願日 平成18年4月13日 (2006.4.13)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2006/307818
 (87) 国際公開番号 W02006/132033
 (87) 国際公開日 平成18年12月14日 (2006.12.14)
 審査請求日 平成21年4月9日 (2009.4.9)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-170220 (P2005-170220)
 (32) 優先日 平成17年6月10日 (2005.6.10)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(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 4 8 号
 (74) 代理人 100100549
 弁理士 川口 嘉之
 (74) 代理人 100090516
 弁理士 松倉 秀実
 (74) 代理人 100089244
 弁理士 遠山 勉
 (72) 発明者 落合 道夫
 日本国神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 5 6 0
 番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究
 所内

最終頁に続く

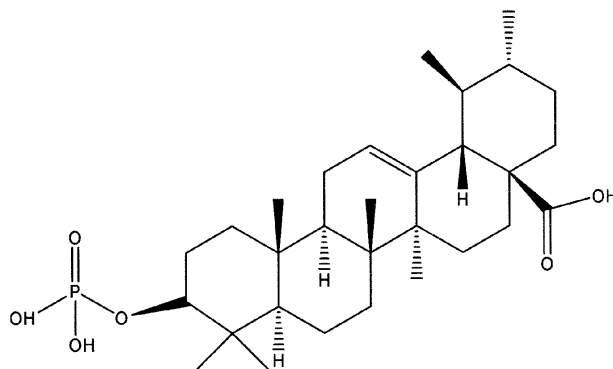
(54) 【発明の名称】 新規トリテルペン酸誘導体及びそれを含有してなる皮膚外用剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ウルソール酸リン酸エステル及び／又はその塩。

【化 1】



ウルソール酸リン酸エステル

【請求項 2】

請求項 1 に記載のウルソール酸リン酸エステル及び／又はその塩を含有する皮膚外用剤

。

【請求項 3】

化粧品であることを特徴とする、請求項2に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】

化粧品が医薬部外品であることを特徴とする、請求項3に記載の皮膚外用剤。

【請求項5】

抗炎症用であることを特徴とする請求項4に記載の皮膚外用剤。

【請求項6】

メラニン産生抑制用であることを特徴とする請求項4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、新規トリテルペン酸誘導体及びそれを含有する皮膚外用剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ウルソール酸などのトリテルペン酸は抗酸化作用、抗炎症作用、メラニン産生抑制作用などの多種の生理作用が知られ、化粧品等の皮膚外用剤に含有せしめる技術が既に知られている（例えば、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5を参照）。しかしながら、これらの成分は、油性成分に対する溶解性も水性成分に対する溶解性も十分ではなく、製剤の長期間の保存下では、トリテルペン酸が析出するなどの問題があった。また、溶解性が十分でないゆえに、トリテルペン酸の生理活性が減少し、生理作用が十分に発揮されていないという懸念もある。このような状況において、例えばトリテルペン酸をエステル化するなど誘導体化することにより、トリテルペン酸の油性成分に対する溶解性の改善が行われている。しかしながら、このような方法もトリテルペン酸の析出を防ぐには十分とはいえなかった（例えば特許文献6を参照）。すなわち、多種の生理活性が知られているウルソール酸などのトリテルペン酸の生理活性を損なうことなく、製剤中での溶解性をさらに改善する手段が求められていた。

【0003】

一方、水酸基を有する化合物の該水酸基をリン酸化してリン酸エステルへ誘導する技術は既に知られており、化粧料の分野ではアスコルビン酸などの糖乃至は糖類縁体を安定化する目的でリン酸エステル誘導体への化学修飾が行われている（例えば、特許文献7、特許文献8を参照）が、溶解性の改善を目的にリン酸化を行っている例は存しないし、トリテルペン酸のリン酸化物は、文献未記載の新規化合物である。

【0004】

【特許文献1】特開平08-165231号公報

【特許文献2】特開平08-208424号公報

【特許文献3】再表01/072265号公報

【特許文献4】特開平11-012122号公報

【特許文献5】特開2000-302659号公報

【特許文献6】特開2004-331593号公報

【特許文献7】特開平11-158197号公報

【特許文献8】特開2001-354513号公報

【発明の開示】

【0005】

本発明は、このような状況下為されたものであり、多種の生理活性が知られているウルソール酸などのトリテルペン酸において、生理活性を損なうことなく、溶解性を改善する技術を提供することを課題とする。

【0006】

このような状況に鑑みて、本発明者らは、多種の生理活性が知られているウルソール酸などの水酸基を有するトリテルペン酸において、生理活性を損なうことなく、溶解性を改善する技術を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、トリテルペン酸の水酸基の少なくとも1つをリン酸化してなる、リン酸化トリテルペン酸が、その様な特性を備えていることを見

10

20

30

40

50

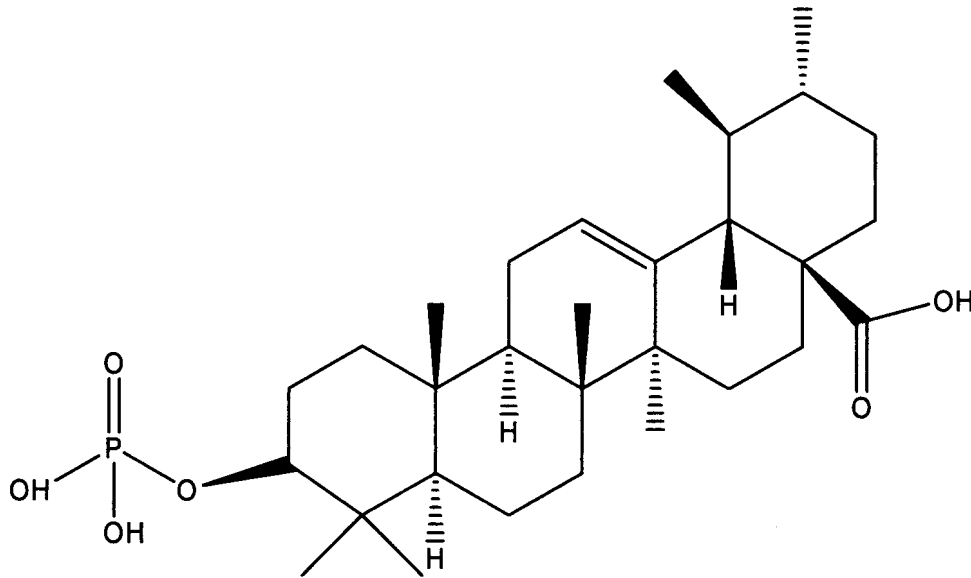
出し、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は以下に示すとおりである。

(1) 水酸基を有するトリテルペン酸の該水酸基の少なくとも1つをリン酸化してなる、リン酸化トリテルペン酸及び／又はその塩。

(2) ウルソール酸リン酸エステル及び／又はその塩であることを特徴とする、請求項1に記載のリン酸化トリテルペン酸及び／又はその塩。

【0007】

【化1】



ウルソール酸リン酸エステル

【0008】

(3) (1) 又は (2) に記載のリン酸化トリテルペン酸及び／又はその塩を含有する皮膚外用剤。

(4) 化粧料であることを特徴とする、(3)に記載の皮膚外用剤。

(5) 化粧料が医薬部外品であることを特徴とする、(4)に記載の皮膚外用剤。

(6) 抗炎症用であることを特徴とする請求項(5)に記載の皮膚外用剤。

(7) メラニン産生抑制用であることを特徴とする請求項(5)に記載の皮膚外用剤。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

(1) 本発明の化合物

本発明の化合物は、水酸基を有するトリテルペン酸（以下、単にトリテルペン酸という場合もある）の該水酸基の少なくとも1個をリン酸化してなるリン酸化トリテルペン酸である。水酸基を有するトリテルペン酸としては、化粧料など皮膚外用剤の分野で使用されているものであれば特段の限定無く適用することができ、例えば、ウルソール酸、オレアノール酸、ベツリン酸、アジア酸 (asiatic acid、(2 α , 3 β , 4 α)-2, 3, 23-トリヒドロキシ-12-エン-ウルソール酸 ((2 α , 3 β , 4 α)-2, 3, 23-Trihydroxyurs-12-en-28-oic acid)) などが好ましく例示でき、これらの中ではウルソール酸が特に好ましく例示できる。これは、既に試薬として市販されており、入手が容易であることと、皮膚外用剤としての生理活性が特に著しいためである。

トリテルペン酸のリン酸エステルへの誘導は、通常知られているリン酸化の方法に準じて行えば良い。例えば、トリテルペン酸を1～3倍当量のジエチル-N, N-ジエチルホスホロアミデートで、テトラゾールの存在下処理し、トープチルヒドロパーオキシサイドを反応させ、トリテルペン酸のメチルホスフェートとなし、更に、プロモトリメチルシラ

10

20

30

40

50

ンを作用させることにより製造することが出来る。

この様な方法で、ウルソール酸を処理して得られたウルソール酸リン酸エステルは、前記に示した構造を有する。斯くして得られたリン酸化トリテルペン酸は、通常医薬、化粧品で用いられているアルカリと反応させて塩と為すことも出来る。この様な塩としては、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、トリエタノールアミン塩、トリエチルアミン塩等の有機アミン塩類、リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が好ましく例示できる。斯くして得られたリン酸化トリテルペン酸又はその塩は、水性担体に対して、著しい溶解性を示すようになり、その薬物活性が、元のトリテルペン酸に比較して著しく向上する。本発明のリン酸化トリテルペン酸を皮膚外用剤などに含有させる場合、その含有量は、皮膚外用剤全量に対して、0.001～0.1質量%が適当である。これは、少なすぎると薬物活性を発現しない場合が存し、多すぎると、薬物活性が頭打ちになる場合が存するからである。

【0010】

(2) 本発明の皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は、前記本発明のリン酸化トリテルペン酸及び／又はその塩を含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤としては、化粧品、皮膚外用医薬などが挙げられ、この中でも、化粧品が好適に例示できる。また、化粧品の中でも医薬部外品に好適である。医薬部外品とは、日本国薬事法によって、特定の効能、効果が認められる製品であって、医薬より緩和な作用を示す製品をいう。本発明においては、美容のみではなく特定の症状の予防や改善を目的とした化粧品をいう。また、日本国における医薬部外品に類似し、同様の目的に用いられる化粧品も含む概念である。このような化粧品として、例えば、韓国における薬用化粧品や中国における含薬化粧品等の化粧品が挙げられる。

本発明の皮膚外用剤は、必須成分であるリン酸化トリテルペン酸及び／又はその塩が抗炎症効果、メラニン産生抑制作用を有することから、抗炎症用の皮膚外用剤、メラニン産生抑制用や美白用の皮膚外用剤とすることが好ましい。この中でも、抗炎症用の医薬部外品、メラニン産生抑制用の医薬部外品とすることが好ましく、このような医薬部外品の包装や添付書類に抗炎症効果又はメラニン産生抑制効果があることを表示する形態が好ましい。この様な形態を取るにより、その使用態様を明示でき、適切な使用を使用者に促すことが出来るからである。

【0011】

本発明の皮膚外用剤は、前述のリン酸化トリテルペン酸及び／又はその塩の他に、医薬品、化粧品などに一般に用いられる各種成分、即ち水性成分、油性成分、粉末成分、界面活性剤、保湿剤、増粘剤、色剤、香料、抗酸化剤、pH調整剤、キレート剤、防腐剤、あるいは紫外線防御剤、抗炎症剤、創傷治癒剤、新陳代謝促進剤、美白剤等の薬剤を1種又はそれ以上配合することができる。

【0012】

水性成分としては、例えば水、低級アルコール（エタノール、プロパノール、イソプロパノール）等が挙げられる。

【0013】

油性成分としては、例えば高級脂肪酸類（ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸、およびそれらのエステル等）、高級アルコール類（セタノール、ラノリンアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）及びワックス類（固形パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、セレシンワックス、ポリエチレンワックス、蜜ロウ、木ロウ、カルナウバロウ、キャンデリラロウ等）、天然又は合成油状物質（スクワラン、流動パラフィン、ラノリン又はその誘導体、オリーブ油、椿油、綿実油、オレイルアルコール、ひまし油、ワセリン、アジピン酸ジエトキシエチルエステル、シリコンオイル、フッ化炭化水素等）が挙げられる。

【0014】

粉体成分としては、例えば酸化アルミニウム、二酸化チタン、酸化亜鉛、ベンガラ、黄

色酸化鉄、群青、紺青、アクリル樹脂粉体、シリカ、タルク、セリサイト、マイカ、チタンマイカ等が挙げられる。

【0015】

界面活性剤としては、例えば、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、ラウリルアミノ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2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エート、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）、プルロニック（登録商標）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（登録商標）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等が挙げられる。

10

20

【0016】

保湿剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、エチレングリコール、1,4-ブチレングリコール、ジグリセリン、トリグリセリン、ポリエチレングリコール等の多価アルコール；グルコース、マルトース、マルチトール、ショ糖、フルクトース、スレイトール、エリスリトール、ソルビット又はその誘導体、澱粉分解糖、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、加水分解コラーゲン、加水分解エラスチン、カルボキシメチルキチン、カゼインソーダ、ムチン、スフィンゴ糖脂質等が挙げられ、全体に対して0.1～30重量%の範囲で配合される。

30

【0017】

増粘剤としては、例えばカルボキシビニルポリマー、CPゼリー、カルボキシメチルセルロース、カラギーナン、アルギン酸ナトリウム、ベントナイト、ビーガム、合成ヘクトライト等が挙げられる。

【0018】

抗酸化剤としては、例えばジブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、トコフェロールピロ亜硫酸ナトリウム、ソジウムビスルフェート、酢酸トコフェロール等が挙げられる。

【0019】

pH調整剤としては、例えばクエン酸、乳酸、酒石酸、燐酸等が挙げられる。

40

【0020】

キレート剤としては、例えばEDTA（エチレンジアミンテトラ酢酸）等が挙げられる。

【0021】

防腐剤としては、例えばp-オキシ安息香酸のメチル、エチル、プロピル、ブチルエステル、フェノキシエタノール、o-フェニルフェノール、デヒドロ酢酸又はその塩、p-クレゾール、m-クレゾール、o-クロル-m-キシレノール等が挙げられる。

【0022】

紫外線防御剤としては、例えばウロカニン酸又はその誘導体、イソフェルラ酸又はその

50

塩、オキシベンゾン又はその誘導体、p-アミノ安息香酸又はその誘導体、ジベンゾイルメタン又はその誘導体、p-メトキシ桂皮酸又はその誘導体等が挙げられ、全体に対して0.01～30重量%の範囲で配合される。

【0023】

抗炎症剤としては、例えばグリチルレチン酸又はグリチルレチン酸ステアシルなどのグリチルレチン酸の誘導体、グリチルリチン酸又はその塩、マロニエ抽出物、アロエ抽出物等が挙げられ、全体に対して0.01～5重量%の範囲で配合される。

【0024】

創傷治癒剤としては、ローヤルゼリー抽出物、当帰エキス、ローズマリー抽出物、ローズマリン酸等が挙げられ、全体に対して0.01～5重量%の範囲で配合される。

10

【0025】

新陳代謝促進剤としては、胎盤抽出物、γ-オリザノール、アミノ酸又はその誘導体、ビタミンE又はその誘導体等が挙げられ、全体に対して0.01～5重量%の範囲で配合される。

【0026】

美白剤としては、パンテテイン-S-スルホン酸、アスコルビン酸又はその燐酸マグネシウム塩、アルブチン、コウジ酸、リノール酸、トラネキサム酸、エスクリン等が挙げられる。

【0027】

上記任意成分のうち、抗炎症用の医薬部外品には、特に抗炎症のための有効成分を用いることが好ましい。このような有効成分としては、グリチルレチン酸ステアシル、グリチルリチン酸ジカリウム等が好適に例示できる。また、このような有効成分の含有量は0.01～5質量%であることが好ましい。

20

また、メラニン産生抑制用の医薬部外品には、特にメラニン産生抑制や美白のための有効成分を用いることが好ましい。このような有効成分としては、アスコルビン酸とその塩、アスコルビン酸リン酸エステルとその塩、アスコルビン酸グルコシドとその塩、アルブチンとその塩、エラグ酸とその塩、トラネキサム酸とその塩、4-メトキシサリチル酸とその塩等が例示できる。また、このような有効成分の含有量は0.01～5質量%であることが好ましい。

【0028】

30

本発明の皮膚外用剤は、前記必須成分と任意の成分と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。

【0029】

以下に、実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がかかる実施例にのみ、限定されないことは言うまでもない。

【実施例】

【0030】

<実施例1>

ウルソール酸(48.1g、0.105mol)、ジメチル-N,N-ジエチルホスホロアミデート(Dimethyl N,N-diethylphosphoramidate; 34.82g、0.211mol)、乾燥テトラヒドロフラン(1250ml)の混合物を35℃に加熱して澄清溶液としたのち、内温27℃で1H-テトラゾール(44.25g、0.632mol)を一度に加え、室温(22℃)で1時間かき混ぜた。ジメチルホスファイトの生成をTLCで確認後、反応液をアセトン・ドライアイスで冷却し、-20℃で70% t-ブチルヒドロパーオキシド水溶液(84ml、0.607mol)を滴下した。冷浴を除き徐々に室温に戻し、TLCでジメチルホスファイトの消失とジメチルホスフェートの生成を確認したのち、0℃で10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液(300ml)で反応を停止した。反応液に酢酸エチル(1250ml)を加え有機層を分離した。有機層を10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(100ml×3)、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml×3)、飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸

40

50

マグネシウムで乾燥した。次いで、有機層にシリカゲル（400 mL）を加え、減圧下に濃縮乾固した。この有機層を吸着したシリカゲルをカラムに詰め、ヘキサンを充填した。さらに、カラムにヘキサンを充填し、非吸着物質を溶出した後、ヘキサン／酢酸エチル（2：1）で展開した。溶出画分のうち、単一組成の画分を濃縮して標記化合物の35 gをゲル状粉末として得た。このものは、NMRで酢酸エチルと洗いこみに用いたジクロロメタンの吸収が認められた。またわずかに不純物を含む画分として6 gを得た。この様に合成した、ウルソール酸-3-メチルホスフェート（Ursolic acid 3-methylphosphate；35 g 62 mmol）を乾燥ジクロロメタン（350 mL）に溶解し、アルゴン気流下、プロモトリメチルシラン（25 mL、186 mmol）を加え、室温で1時間反応させた。TLC確認後減圧下に濃縮し、残留部を乾燥したトルエンに溶解濃縮（200 mL×2）して、過剰のプロモトリメチルシランを完全に除去した。濃縮物の95%メタノール（300 mL）を加えて溶解し、室温で1時間かき混ぜると結晶が析出した。これを減圧下に濃縮した後、無水リン酸上50℃で、一夜減圧乾燥に付し、ウルソール酸リン酸エステルの23.5 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (ppm) : 5.23 (m, 1H)、3.87 (m, 1H)、2.20 (d, 1H)、2.05~1.25 (m, 25H)、1.12 (s, 3H)、1.02 (s, 3H)、0.99 (s, 3H)、0.97 (d, 3H)、0.87 (d, 3H)、0.85 (s, 3H) Mass : 535 (M^+) IR (cm^{-1}) : 2948、1694、1456、1378、1028、661、566

【0031】

<試験例1>

この様にして得られた、ウルソール酸リン酸エステルについて、ウルソール酸を対照に溶解性の比較を行った。ウルソール酸リン酸エステルもしくはウルソール酸20 mgを2 mLガラス容器に入れ、表1に示す溶媒を加え、16時間攪拌後、0.45 μm フィルターに通した。その後、HPLCにて濃度測定を行った。結果を表1に示す。これより、本発明のウルソール酸リン酸エステルは、ウルソール酸に比較して溶解性が向上していることが判る。

【0032】

10

20

【表 1】

表1:溶解性の比較

飽和濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		
溶媒	pUA	UA
EtOH	>100000	<1
8%EtOH/DW	134. 9	<1
DW	20. 1	<1
8%EtOH/0. 1Mリン酸Buffer (pH9)	7. 5	<1
0. 1Mリン酸Buffer(pH9)	119. 7	<1
8%EtOH/0. 1Mリン酸Buffer (pH7. 0)	31. 1	<1

pUA(ウルソール酸リン酸エステル)

UA(ウルソール酸)

【0033】

<試験例2>

ウルソール酸リン酸エステルのモルモットに対する皮膚感作性の有無を検討するため、ハートレー系白色種のモルモット10匹を用いて、モルモット・マキシマイゼーションテスト (Guineapig Maximization Test) を実施した。同容量の蒸留水とフロイント完全アジュバント (FCA) の乳化物、被験物質 (オリーブ油溶解液、5%)、同容量の被験物質とFCAの混合物をそれぞれ5匹のモルモットの皮内に0. 1mLずつ2ヶ所に注射した。翌日に皮内注射部位を刈毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム・ワセリン混合物を塗布した。その翌日、前記剃毛部位に5%ウルソール酸リン酸エステル (オリーブ油溶解液) を0. 1mL、48時間閉鎖貼付し、感作誘導を完了した。感作誘導完了から10日間休止期間を設け、休止終了後背部未処置部位を剃毛し、それぞれの個体に3部位を設け、5%、0. 5%、0%ウルソール酸リン酸エステル (オリーブ溶液) を0. 1mLを24時間閉塞貼付し、惹起した。閉塞解除後30分、24時間に皮膚反応を観察した。皮膚反応の観察はドレーズの基準 (－：無反応、±：疑わしい紅斑を伴う反応、＋：明瞭な紅斑を伴う反応、++：浮腫、丘疹又は落屑を伴う反応) を用いて行った。その結果、検体投与群とコントロール群の間の皮膚反応の差は認められず、ウルソール酸リン酸エステルは、本検討に於いては感作性が認められなかった。

【0034】

<実施例2>

以下に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、抗炎症用のローションを作製し

た。即ち、処方成分を80℃に加熱し、良く混合した後、攪拌冷却してローション1を得た。このもののウルソール酸リン酸エステルをウルソール酸に置換した比較例1も同様の操作で作製した。ローション1は、5℃、20℃及び40℃で3ヶ月保存しても透明であり、安定であったが、比較例1は製造直後に既に濁りを生じていた。

【0035】

1, 3-ブタンジオール	8	質量%
1, 2-ペンタンジオール	2	質量%
フェノキシエタノール	0.5	質量%
グリチルリチン酸ジカリウム1%水溶液	5	質量%
グリセリン	3	質量%
ウルソール酸リン酸エステル1%水溶液	1	質量%
POE(60)硬化ヒマシ油	0.1	質量%
水	80.4	質量%

10

【0036】

<試験例3>

肌荒れに悩むパネラー20名を10名ずつ2群に分けて、1群にはローション1を、もう1群には比較例1を渡し、2週間連続使用してもらい、肌荒れの状態の変化を調べた。肌荒れの状態は、頬部をビデオマイクロスコープにて拡大した映像を専門家3人が、次の基準に従って、スコアをつけて判定した。又、使用試験中、肌に異常を感じた人には異常を感じた時点で試験を中止してもらい、脱落例とした。結果を表2に示す。これより、本発明の医薬部外品は、ウルソール酸含有のものと同等以上の抗炎症効果を有することが判る。ローション1には脱落例が存しなかったが、比較例1では1名の脱落があった。

20

【0037】

(判定基準)

スコア1：著しい肌荒れ
スコア2：明瞭な肌荒れ
スコア3：軽微な肌荒れ
スコア4：健常肌

【0038】

【表2】

30

表2:評価結果

	スコア1	スコア2	スコア3	スコア4
ローション1 試験前	2	8		
試験後		6	2	2
比較例1 試験前	2	8		
試験後		7	1	1

40

【0039】

<実施例3>

次に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、抗炎症用のローションを作製した。即ち、処方成分を80℃に加熱し、良く混合した後、イ)にロ)を加え中和し、強攪拌

50

下、これにハ)を加えて乳化し、攪拌冷却して乳液1を得た。このもののウルソール酸リン酸エステルをウルソール酸に置換した比較例2も作製した。これらを5℃、20℃、40℃で1ヶ月間保存したところ、乳液1では全く変化はなかったが、比較例2では不溶性の「つぶ」の析出が全ての温度条件で観察された。

【0040】

イ)

アクリル酸アルキル(炭素数10～30)・アクリル酸コポリマー

(「ペムレンTR-2」：グッドリッチ社製) 0.4質量%

ポリエチレングリコール1500 0.5質量%

1,3-ブタンジオール 5 質量%

グリセリン 8 質量%

マルチトール 0.4質量%

ヒドロキシプロリン1%水溶液 0.2質量%

セリン1%水溶液 0.2質量%

グリシン1%水溶液 0.2質量%

異性化糖 0.1質量%

(「ペンタバイテイン」；ペンタファーム社製)

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油 0.3質量%

メチルグルセス-20 0.5質量%

POP(23)POE(34)ステアリル 0.2質量%

ウルソール酸リン酸エステル 0.3質量%

水 77.1質量%

ロ)

10%水酸化カリウム水溶液 3 質量%

水 7 質量%

ハ)

流動パラフィン 5 質量%

ベヘニルアルコール 1 質量%

セラキルアルコール 0.5質量%

グリチルレチン酸ステアリル 0.1質量%

【0041】

<実施例4>

以下に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、メラニン産生抑制用のローションを作製した。即ち、処方成分を80℃に加熱し、良く混合した後、攪拌冷却してローション2を得た。このもののウルソール酸リン酸エステルをウルソール酸に置換した比較例3も同様の操作で作製した。ローション2は、5℃、20℃及び40℃で3ヶ月保存しても透明であり、安定であったが、比較例3は製造直後に既に濁りを生じていた。

【0042】

1,3-ブタンジオール 8 質量%

1,2-ペンタンジオール 2 質量%

フェノキシエタノール 0.5質量%

アスコルビン酸グルコシド 5 質量%

グリセリン 3 質量%

ウルソール酸リン酸エステル1%水溶液 1 質量%

POE(60)硬化ヒマシ油 0.1質量%

水 80.4質量%

【0043】

<実施例5>

以下に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、メラニン産生抑制用のローションを作製した。即ち、処方成分を80℃に加熱し、良く混合した後、攪拌冷却してローシ

10

20

30

40

50

ョン3を得た。このもののウルソール酸リン酸エステルをウルソール酸に置換した比較例4も同様の操作で作製した。ローション3は、5℃、20℃及び40℃で3ヶ月保存しても透明であり、安定であったが、比較例4は製造直後に既に濁りを生じていた。

【0044】

1, 3-ブタンジオール	8	質量%
1, 2-ペンタンジオール	2	質量%
フェノキシエタノール	0.5	質量%
アスコルビン酸リン酸2マグネシウムカリウム	5	質量%
グリセリン	3	質量%
ウルソール酸リン酸エステル1%水溶液	1	質量%
POE(60)硬化ヒマシ油	0.1	質量%
水	80.4	質量%

10

【0045】

<実施例6>

以下に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である、メラニン産生抑制用のローションを作製した。即ち、処方成分を80℃に加熱し、良く混合した後、攪拌冷却してローション4を得た。このもののウルソール酸リン酸エステルをウルソール酸に置換した比較例5も同様の操作で作製した。ローション4は、5℃、20℃及び40℃で3ヶ月保存しても透明であり、安定であったが、比較例5は製造直後に既に濁りを生じていた。

【0046】

1, 3-ブタンジオール	8	質量%
1, 2-ペンタンジオール	2	質量%
フェノキシエタノール	0.5	質量%
アルブチン	2	質量%
グリセリン	3	質量%
ウルソール酸リン酸エステル1%水溶液	1	質量%
POE(60)硬化ヒマシ油	0.1	質量%
水	83.4	質量%

20

【産業上の利用可能性】

【0047】

本発明によれば、多種の生理活性が知られているウルソール酸などの水酸基を有するトリテルペン酸において、生理活性を損なうことなく、溶解性を改善する技術を提供することができる。本発明の皮膚外用剤は、抗炎症用又はメラニン生成抑制用の化粧料（医薬部外品）に好適に応用できる。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 Q 19/00 (2006.01) A 6 1 Q 19/00
 A 6 1 Q 19/02 (2006.01) A 6 1 Q 19/02

(72)発明者 後藤 健一
 日本国神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
 (72)発明者 徳留 嘉寛
 日本国神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
 (72)発明者 廣川 重成
 日本国神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内

審査官 清水 紀子

(56)参考文献 米国特許第03454613 (US, A)
 特開平11-012122 (JP, A)
 特開2004-131403 (JP, A)
 特開2000-302659 (JP, A)
 国際公開第2001/072265 (WO, A1)
 特開2004-331593 (JP, A)
 ZHANG,X. et al., Application of uniform design to synthesis of oleanolic acid phosphate monosodium salt, Shenyang Yaoke Daxue Xuebao, 1996年, Vol.13, No.4, p.282-4
 LIU,M. et al, Synthesis of monosodium oleanolic acid phosphate, Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi, 1993年, Vol.3, No.1, p.42-3
 TOYOSHIMA,T. et al., J. Oleo. Sci., 2002年, Vol.51, No.5, p.313-21
 YANO,S. et al., Chem. Pharm. Bull., 1989年, Vol.37, No.9, p.2500-4

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C07J 63/00
 A61K 8/63
 A61K 31/661
 A61P 17/00
 A61P 29/00
 A61Q 19/00
 A61Q 19/02
 CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)