

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5669436号
(P5669436)

(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26日(2014.12.26)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 8/44	(2006.01) A 61 K 8/44
A 61 K 8/06	(2006.01) A 61 K 8/06
A 61 K 8/34	(2006.01) A 61 K 8/34
A 61 K 8/97	(2006.01) A 61 K 8/97
A 61 K 8/67	(2006.01) A 61 K 8/67

請求項の数 2 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-113934 (P2010-113934)
 (22) 出願日 平成22年5月18日 (2010.5.18)
 (65) 公開番号 特開2011-241164 (P2011-241164A)
 (43) 公開日 平成23年12月1日 (2011.12.1)
 審査請求日 平成25年4月25日 (2013.4.25)

(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 戸塚研究所内

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】

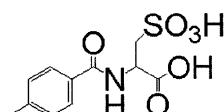
1) 下記化合物3及び/又はその薬理学的に許容される塩と、2) メラニン産生抑制剤、マメ科クララ属クララより得られる植物抽出物、キク科セイヨウノコギリソウより得られる植物抽出物、又は、ショウガ科ショウガ属ショウガより得られる植物抽出物とを含有し、前記メラニン産生抑制剤は、4-n-ブチルレゾルシノール、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、トラネキサム酸、ウルソール酸リン酸エステル、若しくは、パンテイン-S-スルホン酸、及び/又は、それらの薬理学的に許容される塩であることを特徴とする、

又は、

3) 下記化合物4若しくは6、及び/又は、それらの薬理学的に許容される塩と、4) 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とを含有することを特徴とする。

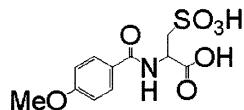
油中水乳化剤形の美白用化粧料。

【化1】

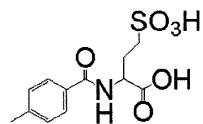


10

N - (p - トルイル) システイン酸 (化合物 3)
【化 2】



N - (p - メトキシベンゾイル) システイン酸 (化合物 4)
【化 3】



10

N - (p - トルイル) ホモシステイン酸 (化合物 6)
【請求項 2】

前記化合物 3、4 又は 6 が、 D 体、 L 体、 又は、 ラセミ化合物 (D L 体) である、 請求項 1 に記載の化粧料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

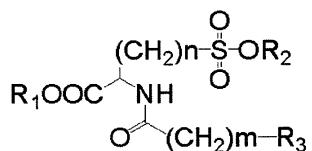
20

【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と、2) 美白成分を含有することを特徴とする、組成物に関する。

【0002】

【化 1】



30

(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た炭素数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】

シワ、シミ、たるみ等の皮膚老化現象は、温度変化、紫外線及び化学物質暴露などの長年に渡る物理化学的刺激の蓄積に加え、遺伝的要因により加齢と共に顕在化する。この様な皮膚老化現象は、他人が抱く見た目の印象に大きく影響を与えるため、人々にとって肌の美観を美しく保つことは重要な関心事である。前記の皮膚老化現象の内、シミ、ソバカス、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著しく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メラニンの過剰産生は、通常の色素沈着症状に加え、角化細胞（ケラチノサイト）に過剰輸送され、蓄積及び排出遅延等によりケラチノサイトを不活性化させ、重層剥離等の肌症状の悪化を引き起す。前述の通り、メラニン産生亢進は、様々な色素沈着により生じる皮膚現象に深く関与するため、色素沈着異常を含む肌症状の悪化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。この様な研究により見出された美白剤としては、例えは、アスコルビン酸、

40

50

過酸化水素、コロイド硫黄、グルタチオン、ハイドロキノン、カテコール類などが知られ、これらを有効成分として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、現在までに創出された美白剤の作用機序は、多岐に渡り、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）、抗酸化剤等が報告されている。

【0004】

また、高い美白作用を有する組成物を目指し、新規な美白有効成分の創出（例えば、特許文献4を参照）のほか、複数の美白有効成分を組み合わせ（例えば、特許文献5を参照）、更には、特定の処方成分と組み合わせることによる皮膚透過性又は貯留性（例えば、特許文献6を参照）を高める検討などが試みられている。しかしながら、複数の美白成分、さらには、美白成分と特定の処方成分との組み合わせにより、美白効果を高める試みには、一定の美白効果が認められるものの、何れも満足出来る美白効果が得られるまでには至っていない。さらに、前記の美白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。一方、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されたことにより、新規有効成分の創出は年々困難な状況になっているため、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には、これまで以上に注目が注がれている。また、前記の美白剤は、通常のメラニン産生による色素沈着異常には効果が期待されるものの、ケラチノサイトにおけるメラニンの過剰蓄積及び排出遅延などにより生じる肌荒れ症状を伴う色素沈着異常、又は、治り難いしみ、くすみなどの色素沈着異常に対しては、ほとんど効果がなく、この様な肌症状を呈する色黒を改善させる手段の開発が望まれていた。

【0005】

生体を構成する必須アミノ酸を含む側鎖の異なる20種類の¹⁰ -アミノ酸には、様々な生物活性が知られている。前記の¹⁰ -アミノ酸の内、メチオニン、システイン、更には、それらの誘導体に関しては、その化学構造中に硫黄原子が存するために、他の²⁰ -アミノ酸とは異なる特徴的な生物活性が期待され、注目されている。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7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8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、システイン酸及びホモシステイン酸には、毛髪のはり、こし改善作用（例えば、特許文献9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10を参照）等が知られている。しかしながら、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化合物に関しては、化合物自身が新規化合物であるため、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有機化合物を化粧料等に応用した場合には、不純物や分解物などによる異臭の発生、安全性、安定性等に関する課題が存することが知られている。一方、前記一般式（1）に表される化合物は、既存の美白成分と共に組成物中に安定に配合出来、美白作用を効果的に増強する作用に優れる。さらに、前記一般式（1）に表される化合物は、皮膚外用剤等の組成物に配合した場合にも分解等による異臭がなく、製剤化に用いる媒体、取り分け、水溶性媒体への溶解性が極めてよく、化合物及び製剤形態においても非常に安定であるため、化粧料等への汎用性に優れる。

【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

10

20

30

40

50

【特許文献 4】特開 2009 - 263258 号公報
 【特許文献 5】特開 2004 - 352630 号公報
 【特許文献 6】特開 2007 - 332115 号公報
 【特許文献 7】特開 2006 - 052152 号公報
 【特許文献 8】特開 1993 - 032533 号公報
 【特許文献 9】特開 2006 - 143649 号公報
 【特許文献 10】特開平 09 - 110627 号公報

【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)。

10

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

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、この様な状況下に為されたものであり、紫外線暴露による色素沈着異常、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を課題とする。

20

【0009】

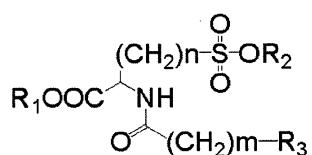
この様な状況に鑑みて、本発明者等は、紫外線暴露による色素沈着異常の予防又は改善用、更には、メラニン産生亢進に起因する色素沈着異常の予防又は改善に好適な、皮膚外用剤などの組成物を求め、鋭意努力を重ねた結果、1)後記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2)美白成分とを含有する組成物に、その様な特性が備わっていることを見出し、本発明を完成させるに至った。即ち、本発明は、以下に示す通りである。

<1> 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と、2)美白成分を含有することを特徴とする、組成物。

【0010】

30

【化2】



(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た炭素数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。]

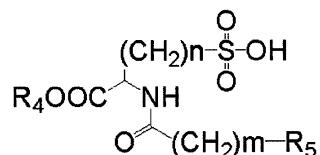
40

【0011】

<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>に記載の組成物。

【0012】

【化3】



(2)

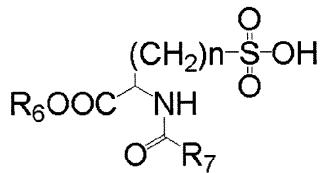
[式中、 R_4 は、水素原子、炭素数1～8の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、 R_5 は、無置換又は置換基を有する芳香族基を表し、nは、1又は2の整数、mは、0～3の整数を表す。] 10

【0013】

<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、<2>に記載の組成物。

【0014】

【化4】



20

(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。]

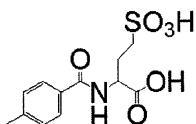
【0015】

<4> 前記一般式(3)に表される化合物が、N-(p-トルイル)ホモシステイン酸(化合物6)であることを特徴とする、<3>に記載の組成物。

【0016】

【化5】

30

N-(p-トルイル)ホモシステイン酸(化合物6)

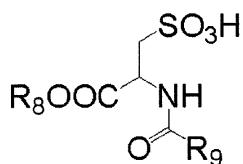
【0017】

<5> 前記一般式(3)に表される化合物が、下記一般式(4)に表される化合物であることを特徴とする、<3>に記載の組成物。

【0018】

40

【化6】



(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。]

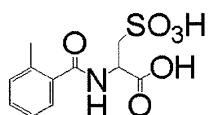
【0019】

50

< 6 > 前記一般式(4)に表される化合物が、N-(o-トルイル)システイン酸(化合物1)、N-(m-トルイル)システイン酸(化合物2)、N-(p-トルイル)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)の何れかであることを特徴とする、<4>に記載の組成物。

【0020】

【化7】

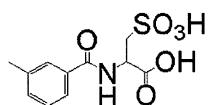


10

N-(o-トルイル)システイン酸(化合物1)

【0021】

【化8】

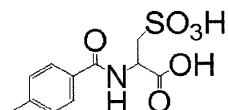


20

N-(m-トルイル)システイン酸(化合物2)

【0022】

【化9】

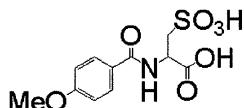


30

N-(p-トルイル)システイン酸(化合物3)

【0023】

【化10】



N-(p-メトキシベンゾイル)システイン酸(化合物4)

【0024】

【化11】



40

N-(ビフェニルカルボニル)システイン酸(化合物5)

【0025】

<7> 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が、組成物全量に対し、0.0001質量%~20質量%含有することを特徴とする、<1>~<6>の何れかに記載の組成物。

<8> 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

50

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>～<7>の何れかに記載の組成物。

<9> 前記メラニン産生抑制剤は、次の何れかから選択される、<8>に記載の組成物。
。

(メラニン産生抑制剤)：4-アルキルレゾルシノール及び／又はそれらの塩、アスコルビン酸誘導体及び／又はそれらの塩、ハイドロキノン及び／又はそれらの塩、トラネキサム酸誘導体及び／又はそれらの塩、ウルソ-ル酸、その誘導体及び／又はそれらの塩、ビタミンE及び／又はその誘導体、パンテイン-S-スルホン酸及び／又はその塩。

<10> 前記-MSH抑制剤が、マメ科クララ属クララより得られる植物抽出物であることを特徴とする、<8>に記載の組成物。

<11> 前記メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は、次の何れかから選択される、<8>に記載の組成物。

(メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤)：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。

<12> 前記プロトンポンプ阻害剤は、次の何れかから選択される、<8>に記載の組成物。

(プロトンポンプ阻害剤)：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。

<13> 前記美白成分が、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>～<12>の何れかに記載の組成物。

<14> 前記組成物が、美白用であることを特徴とする、<1>～<13>の何れかに記載の組成物。

<15> <1>～<13>の何れかに記載の組成物を含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

<16> 前記皮膚外用剤が、油中水乳化剤形であることを特徴とする、<15>に記載の皮膚外用剤。

<17> 前記皮膚外用剤が、化粧料であることを特徴とする、<15>又は<16>に記載の皮膚外用剤。

【発明を実施するための形態】

【0026】

<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>

本発明の組成物は、1)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、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、後述する本発明の美白成分、具体的には、メラニン産生抑制剤、-MSH抑制剤、メラノサイトのデン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作用を増強する作用を発揮する。本発明における美白作用とは、具体的には、紫外線暴露による色素沈着の予防又は改善作用に加え、紫外線暴露等の刺激によりメラノサイトにおけるメラニン産生亢進、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るケラチノサイトの細胞不活性化による生じる重層剥離等の肌荒れを伴う色素沈着異常、治り難いしみ、くすみなどの色素沈着異常の予防又は改善作用を意味する。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

10

20

30

40

50

なく適応することが出来、より好ましくは、紫外線暴露により生じる色素沈着異常の予防又は改善作用を増強させる成分、さらに好ましくは、紫外線暴露等の刺激によるメラニンの過剰産生に起因する色素沈着の予防又は改善作用を増強させる成分が好適に例示出来る。実際、紫外線暴露により色素沈着異常が生じている人においては、紫外線暴露により、皮膚の色素細胞（メラノサイト）において過剰にメラニンが産生され、角化細胞（ケラチノサイト）へのメラニンの過剰移送により角化細胞の不活性化、ターンオーバーの遅延等のダメージを与え、肌荒れ現象として認識される。この様な、紫外線暴露による色素沈着異常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。

【0027】

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、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た炭素数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。前記R₁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た炭素数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、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、ベンジル基が好適に例示出来る。前記R₃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

10

20

30

40

50

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-トルイル)システイン酸(化合物1)、N-(m-トルイル)システイン酸(化合物2)、N-(p-トルイル)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、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、紫外線暴露による色素沈着異常に対する予防又は改善作用を増強する優れた効果を発揮する。また、かかる化合物は、製剤化に用いる媒体、取り分け、極性媒体への溶解性に優れ、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、色素沈着の予防又は改善に優れた効果を発揮する。

[0 0 2 8]

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、R₄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、R₅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R₄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。R₅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、プロモフェニル基、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、水素原子、フェニル基、ベンジル基が好適に例示出来る。前記R₅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、プロモフェニル基、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',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-(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 - (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
10
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 - (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)
20
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' , 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 - (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)
30
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
エル、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 - (プロピルオキシベジルカルボニル)
40
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)
50
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 - トルイル) システイン酸(化合物1)、N - (m - トルイル) システイン酸(化合物2)、N - (p - トルイル) 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、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、紫外線暴露による色素沈着異常に対する予防又は改善作用を増強する優れた効果を発揮する。また、かかる化合物は、製剤化に用いる媒体、取り分け、極性媒体への溶解性に優れ、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、色素沈着の予防又は改善に優れた効果を発揮する。

【0029】

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、 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。 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、プロモフェニル基、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、水素原子、フェニル基、ベンジ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、プロモフェニル基、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を具体例に挙げれば、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-(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-(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-(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-(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-(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

10

20

30

40

50

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 - (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) 10 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 - (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' , 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) 20 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 - (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 - トルイル) システイン酸(化合物1)、N - (m - トルイル) システイン酸(化合物2)、N - (p - トルイル) 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、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、紫外線暴露による色素沈着異常に対する予防又は改善作用を増強する優れた効果を発揮する。また、かかる化合物は、製剤化に用いる媒体、取り分け、極性媒体への溶解性に優れ、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、色素沈着の予防又は改善に優れた効果を発揮する。

【0030】

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、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、無置換又は置換基を有する芳香族基を表す。前記R₁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R₂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、プロモフェニル基、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、水素原子、フェニル基、ベンジ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 40 50

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', N' - ジ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 - (ブチルベンゾイル) 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 - (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 - (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 - トルイル) システイン酸(化合物1)、N - (m - トルイル) システイン酸(化合物2)、N - (p - トルイル) 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、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、優れた色素沈着予防又は改善作用を増強する効果を有する。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、紫外線暴露による色素沈着異常に対する予防又は改善作用を増強する優れた効果を発揮する。また、かかる化
10
20
30
40
50

合物は、製剤化に用いる媒体、取り分け、極性媒体への溶解性に優れ、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、色素沈着の予防又は改善に優れた効果を発揮する。

【0031】

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、優れた美白作用の増強効果、取り分け、紫外線暴露による色素沈着異常に対する予防又は改善作用に対する優れた増強効果を有する。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、その異性体及び／又は薬理学的に許容される塩と、美白成分との色素沈着異常に対する予防又は改善作用への相加又は相乗作用に加え、標的部位への有効成分の送達効率を向上させる作用、更には、前記一般式(1)に表される化合物が有する美白作用等によるものと考えられる。また、前記一般式(1)～(4)に表される化合物には、ラセミ化合物(DL体)に加え、D体及びL体の異性体が存する。これらの異性体は、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、いずれも色素沈着異常の予防又は改善作用に対し優れた増強作用を発揮するが、生体への安全性及び製剤中ににおける安定性等によりL体が好適に例示出来る。10

【0032】

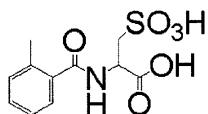
前記一般式(1)～(4)に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩は、市販されているシステイン酸、ホモシステイン酸、並びに、それらの誘導体を出発原料とし、例えば、「ペプチド合成の基礎と実験(丸善)」等に記載の方法に従い、脱保護、カップリング及び保護基の導入反応を行うことにより製造することも出来るし、後記の製造方法により製造することも出来る。かかる化合物は、そのまま後述する美白作用を有する成分と共に組成物中に含有させることにより、紫外線暴露による色素沈着の予防又は改善作用の効果増強、取り分け、紫外線暴露等の刺激によるメラニンの過剰産生に起因する色素沈着の予防又は改善作用を増強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、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩などが好適に例示出来る。20

【0033】

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が、後述する美白成分と共に働き、美白作用、取り分け、紫外線暴露による色素沈着異常の予防又は改善作用に対する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%～20質量%、より好ましくは、0.001質量%～10質量%、さらに好ましくは、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。30

【0034】

【化12】



N-(o-トルイル)-L-システイン酸(化合物1のL異性体)

【0035】

50

< 製造例 1 : 化合物 1 の L 異性体の合成 >

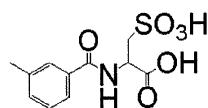
L - システイン酸 3 g (17.7 mmol) (東京化成工業株式会社)、テトラヒドロフラン 18 mL (和光純薬工業株式会社)、水 18 mL を 100 mL 容ナス型フラスコに入れた後、氷浴にて冷却した。十分に冷却した後、炭酸カリウム 4.40 g (31.6 mmol) (和光純薬工業株式会社)を添加した。o - トルオイルクロリド 3.28 g (東京化成工業株式会社)を液温が上昇しないように順次添加した。添加後、氷浴を外し室温にて攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の進行を確認した後、テトラヒドロフランを減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルにて洗浄した後、塩酸にて pH を 2 以下に調整した。濾液を濃縮し、水 20 mL を添加した。析出した結晶を濾取し、結晶をアセトンで懸洗した。濾取した結晶を 60 °C にて乾燥し、上記構造を有する化合物 1 の L 異性体 0.78 g (2.72 mmol)を得た。以下に、示性値を示す。

¹H - NMR (D₂O) : 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]⁻)

【0036】

【化13】



10

20

N - (m - トルイル) - L - システイン酸 (化合物 2 の L 異性体)

【0037】

< 製造例 2 : 化合物 2 の L 異性体の合成 >

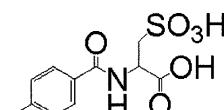
L - システイン酸 3 g (17.7 mmol) (東京化成工業株式会社)、テトラヒドロフラン 18 mL (和光純薬工業株式会社)、および、水 18 mL を 100 mL 容ナス型フラスコに入れた後、氷浴にて冷却した。十分に冷却した後、炭酸カリウム 4.40 g (31.6 mmol) (和光純薬工業株式会社)、m - トルオイルクロリド 2.19 g (東京化成工業株式会社)を液温が上昇しないように順次添加した。氷浴下 1 時間反応させた後、m - トルオイルクロリド 1.09 g (東京化成工業株式会社)を再度添加した。添加後、氷浴を外し室温にて攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反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、塩酸にて pH を 2 以下に調整した。濾液を濃縮し、水 18 mL を添加した。40 °C 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で懸洗し、濾取した。濾取した結晶を 60 °C にて乾燥し、上記構造を有する化合物 2 の L 異性体 1.65 g (5.74 mmol)を得た。以下に、示性値を示す。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 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, bs)。

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

【0038】

【化14】



30

40

N - (p - トルイル) - L - システイン酸 (化合物 3 の L 異性体)

【0039】

< 製造例 3 : 化合物 3 の L 異性体の合成 >

50

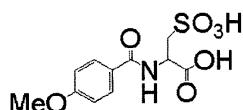
L - システイン酸 1 水和物 5 g (26 . 7 mmol) (シグマ アルドリッヂ社)、1 , 4 - ジオキサン 20 mL (和光純薬工業株式会社)、および、水 10 mL を 100 mL 容ナス型フラスコに入れた後、氷浴にて冷却した。十分に冷却した後、8 (N) 水酸化ナトリウム水溶液 10 . 7 mL 、p - トルオイルクロリド 3 . 36 mL (シグマ アルドリッヂ社) を液温が上昇しないように順次滴下した。滴下終了後、氷浴を外し室温にて攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応の進行を確認した後、1 , 4 - ジオキサンを減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルにて洗浄した後、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 . 79 g (20 . 2 mmol)を得た。以下に示性値を示す。

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

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

【0040】

【化15】



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)

【0041】

< 製造例4 : 化合物4のL異性体の合成 >

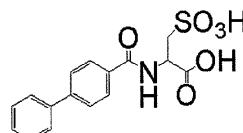
L - システイン酸 2 g (11 . 8 mmol) (東京化成工業株式会社)、テトラヒドロフラン 12 mL (和光純薬工業株式会社)、および、水 12 mL を 100 mL 容ナス型フラスコに入れた後、氷浴にて冷却した。十分に冷却した後、炭酸カリウム 2 . 94 g (21 . 3 mmol) (和光純薬工業株式会社)、4 - メトキシベンゾイルクロリド 1 . 61 g (東京化成工業株式会社)を液温が上昇しないように順次添加した。氷浴下1時間反応させた後、4 - メトキシベンゾイルクロリド 0 . 81 g (東京化成工業株式会社)を再度添加した。添加後、氷浴を外し室温にて攪拌した。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。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 . 47 g (8 . 14 mmol)を得た。以下に示性値を示す。

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

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

【0042】

【化16】



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)

【0043】

< 製造例5 : 化合物5のL異性体の合成 >

10

20

30

40

50

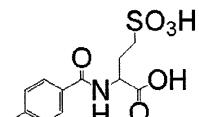
L - システイン酸 2 g (11 . 8 mmol) (東京化成工業株式会社) 、 テトラヒドロフラン 12 mL (和光純薬工業株式会社) 、 および、 水 12 mL を 100 mL 容ナス型フラスコに入れた後、 氷浴にて冷却した。十分に冷却した後、 炭酸カリウム 2 . 94 g (21 . 3 mmol) (和光純薬工業株式会社) 、 4 - フェニルベンゾイルクロリド 2 . 05 g (東京化成工業株式会社) を液温が上昇しないように順次添加した。氷浴下 1 . 5 時間反応させた後、 4 - フェニルベンゾイルクロリド 1 . 02 g (東京化成工業株式会社) を再度添加した。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 . 37 g (6 . 78 mmol) を得た。以下に示性値を示す。
。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2 . 96 (2 H , m) 、 4 . 54 (1 H , q) 、 7 . 42 (1 H , m) 、 7 . 51 (2 H , m) 、 7 . 74 (2 H , d) 、 7 . 80 (2 H , d) 、 7 . 90 (2 H , d) 、 8 . 94 (1 H , d) .

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

【 0044 】

【 化 17 】



20

N - (p - トルイル) ホモシステイン酸 (化合物 6)

【 0045 】

< 製造例 6 : 化合物 6 の合成 >

D L - ホモシステイン酸 2 g (10 . 9 mmol) (シグマ アルドリッヂ社) 、 テトラヒドロフラン 12 mL (和光純薬工業株式会社) 、 および、 水 12 mL を 100 mL 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 . 71 g (19 . 6 mmol) (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 . 49 g (シグマ アルドリッヂ社) 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 . 76 g (シグマ アルドリッヂ社) 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、 塩酸にて pH を 2 以下に調整した。溶液をろ過後、 濾液を濃縮し、 メタノールを添加した。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 . 95 g (6 . 47 mmol) を得た。以下に示性値を示す。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 2 . 12 (2 H , m) 、 2 . 35 (3 H , s) 、 2 . 57 (2 H , t) 、 4 . 37 (1 H , m) 、 7 . 26 (2 H , d) 、 7 . 79 (2 H , d) 、 9 . 02 (1 H , d) .
40

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

【 0046 】

< 本発明の組成物の必須成分である美白成分 >

本発明の組成物は、 1) 前記一般式 (1) に表される化合物、 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、 より好ましくは、 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、 その異性体及び / 又
50

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異常に対する予防又は改善作用を増強する作用、取り分け、紫外線暴露等の刺激によるメラニンの過剰産生に起因する色素沈着の予防又は改善作用を増強させる作用を有する。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 자체、植物抽出物を分画、精製した分画、植物抽出物又は分画、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、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。

10

【0047】

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等が好適に例示出来る。また、これら以外の美白成分としては、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が好適に例示出来る。

20

【0048】

前記のメラニン産生抑制剤の内、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-プ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-メチルエチルレゾルシノール)、1-エチルプロピルレゾルシノール、1-エチル-2-メチルプロピルレゾルシノール、1-イソプロピル-2-メチルプロピルレゾルシノール、1-ブチルペンチルレゾルシノール、1-イソプロピル-2-メチルプロピルレゾルシノール、1-ブチルペンチルレゾルシノール、1-イソブチル-3-メチルブチルレゾルシノール、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。

30

【0049】

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

40

50

塩と共に働き、色素沈着異常の予防又は改善作用を増強する効果を奏するためには、かかる化合物が、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、この系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0050】

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。

【0051】

前記のメラニン産生抑制剤の内、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ついて述べる。本発明のアスコルビン酸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関し具体例を挙げれば、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-グリコシド（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。

【0052】

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、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、色素沈着異常の予防又は改善作用に対する増強効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.1質量%～10質量%、より好ましくは、0.5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、この系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0053】

前記のメラニン産生抑制剤の内、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、より好ましくは、ハイドロキノン配糖体が好適に例示出来る。前記の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。かかる化合物の内、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。

【0054】

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

10

20

30

40

50

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）。

【0055】

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、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、色素沈着異常の予防又は改善作用に対する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、この系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0056】

前記のメラニン産生抑制剤の内、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。

【0057】

また、前記の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、紫外線暴露による色素沈着異常の予防又は改善作用に対する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、この系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0058】

前記のメラニン産生抑制剤の内、ウルソール酸、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。本発明のウルソール酸、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ウルソール酸、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。前記ウルソール酸、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、ウルソール酸、ウルソール酸リン酸エステル（例えば、WO2006132033号公報を参照）、ウルソール酸ベンジルエステル（例えば、再表2007-148474号公報を参照）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。

【0059】

また、前記のウルソール酸、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、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、色素沈着異常の予防又は改善作用に対する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%～10質量%、より好ましくは、0.01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、この系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0060】

前記のメラニン産生抑制剤の内、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

10

20

30

40

50

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。

【0061】

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、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、色素沈着異常の予防又は改善作用に対する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、この系の自由度を損なう場合が存するためである。10

【0062】

前記のメラニン産生抑制剤の内、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付いて述べる。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、アルギン酸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。これは特に、皮膚外用剤の形態で使用した場合に、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。20

【0063】

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、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、色素沈着異常の予防又は改善作用に対する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、この系の自由度を損なう場合が存するためである。30

【0064】

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。前記の-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。この様な成分としては、マメ科クララ科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。40

【0065】

前記の-MSH産生抑制剤が、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、色素沈着異常の予防又は改善作用に対する増強効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.00001質量%～1.5質量%、より好ましくは、0.0001質量%～1.0質量%、より好ましくは、0.01質量%～1.5質量%50

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、この系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0066】

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ン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異常に加え、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異常に對しても有効である。10

【0067】

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、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、色素沈着異常の予防又は改善作用に対する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、この系の自由度を損なう場合が存するためである。20

【0068】

前記の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を抑制する。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。30

【0069】

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、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、色素沈着異常の予防又は改善作用に対する増強効果を奏するためには、組成物全量に対し、総量で0.00040

0.01質量%～1.0質量%、より好ましくは、0.00001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、この系の自由度を損なう場合が存するためである。

【0070】

また、本発明の必須成分にあたる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の美白剤の内、単純な化学物質に関しては、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、皮膚外用剤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、硝酸塩などの鉛酸塩、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。10

【0071】

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、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、紫外線暴露等の刺激によるメラニンの過剰産生に起因する色素沈着の予防又は改善作用を増強させる効果を示す。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、その異性体及び／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、標的部位への美白成分の送達効率を向上させる作用、更には、前記一般式(1)に表される化合物が有する薬理活性によるものと考えられる。20

【0072】

<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、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せることにより、美白作用、具体的には、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、紫外線暴露等の刺激によるメラニンの過剰産生に起因する色素沈着の予防又は改善作用を増強させる効果を示す。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、その異性体及び／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、標的部位への美白成分の送達効率を向上させる作用、更には、前記一般式(1)に表される化合物、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有する美白作用などの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異常が生じている人には、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輸送、蓄積及び排出遅延などの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。本発明の組成物は、色素沈着異常に対する予防又は改善作用に加え、メラニンの過剰産生及び移送に起因する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。3040

【0073】

また、1)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、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50

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、シェラックやツェインなどの皮膜形成剤、タルク、口ウ類などの滑沢剤、軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニ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釀剤、矯味矯臭剤、着色剤、殺菌剤、防腐剤、香料などが好適に例示出来る。

【0074】

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。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、油中水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、アンダーメーカップ、ファンデーション、チークカラー、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。

10

20

【0075】

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、サフラン油、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、プリスタン、オゾケライト、パラフィン、セレン、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、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、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ノ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、ポリエー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、ラウリルアミノ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

30

40

50

(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、P O E ソルビタン脂肪酸エステル類(P O E 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)、P O E ソルビット脂肪酸エステル類(P O E - ソルビットモノラウレート等)、P O E グリセリン脂肪酸エステル類(P O E - グリセリンモノイソステアレート等)、P O E 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、P O E ジステアレート等)、P O E アルキルエーテル類(P O E 2 - オクチルドデシルエーテル等)、P O E アルキルフェニルエーテル類(P O E ノニルフェニルエーテル等)、プルロニック型類、P O E・P O P アルキルエーテル類(P O E・P O P 2 - デシルテトラデシルエーテル等)、テトロニック類、P O E ヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体(P O E ヒマシ油、P O E 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良い、マイカ、タルク、カオリノン、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良い、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良い、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良い赤色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トリパルミテート、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。

【0076】

この様な任意成分の内、特に好ましいものは、有機変性粘土鉱物が例示できる。ここで有機変性とは、粘土鉱物の一部に有機化合物の一部を共有結合又はイオン結合を介して強固又は緩やかな結合を生ぜしめ、有機化合物の性質の一部又は全部を粘土鉱物に付与させることを意味し、この様な変性としては4級アミン基と粘土鉱物のアニオン部分を結合させる方法、カルボキシル基と粘土鉱物のカチオン部分を結合させる方法等が例示でき、4級アミン基と粘土鉱物のアニオン部分を結合させる方法が特に好ましく例示できる。粘土鉱物を変性させる4級アミノ基を有する化合物としては、特に限定されるわけではないが、クオタニウムと称される化合物が例示される。クオタニウムとは、低分子の置換第4級アンモニウム塩であって、国際基準化粧品原材料(INCI)に登録された化粧料原料が好ましい。さらに、粘土鉱物を変性させる4級アミノ基を有する化合物は、クオタニウム化合物のなかでも、従来の皮膚外用剤に含有されるクオタニウム化合物であることが好ましい。従来の皮膚外用剤で使用されているクオタニウム化合物としては、ステアリルトリメチルアンモニウムクロリド、ジメチルジステアリルアンモニウムクロリド等が好ましく例示される。中でも、ジメチルジステアリルアンモニウムクロリドが特に好ましい。これは1分子中に長鎖アルキル基を2つ有するため、立体的に油相を保持する構造を作りやすい

10

20

30

40

50

為である。ステアリルトリメチルアンモニウムクロリド、ジメチルジステアリルアンモニウムクロリド等は、粘土鉱物とともに安定な油中水性成分乳化構造を形成することができる所以好ましい。特に、水性成分が水中油乳化物であった場合には、前記水中油乳化物にあまり影響を与えることなく連続相を油相とする乳化物を形成できるので、油中水中油乳化剤形には好ましい。一方、4級アミノ基を有する化合物で変性される粘土鉱物（未変性粘土鉱物）としては、従来の皮膚外用剤に含有される粘土鉱物であれば特段の限定無く使用することができる。従来の皮膚外用剤に含有される粘土鉱物としては、スメクタイト系のヘクトライト、ベントナイトやモンモリロナイト、カオリナイト、イライト、マリーン粘土鉱物（海泥）、デザートローズ粘土鉱物、パスカライトなどが好ましく挙げられる。これらのうち、油中水乳化構造を安定化させることができるベントナイト、ヘクトライト、モンモリロナイト又はカオリナイトが好ましく例示される。中でも鉱物における層構造が堅固で、ここにカチオン分子を配向させやすい、ヘクトライトやモンモリロナイトが特に好ましい。本発明の皮膚外用剤に含有される4級アミノ基を有する化合物で変性された粘土鉱物の製造方法の一例を以下に説明する。前記未変性粘土鉱物を分散媒に分散させる。該分散剤は水系の溶媒であることが好ましく、水であってもよい。分散未変性粘土鉱物を含む分散液に、さらに4級アミノ基を有する化合物を加え、よく攪拌する。4級アミノ基を有する化合物は、水に溶解されて加えられてもよい。加えられる4級アミノ基を有する化合物の量は、分散未変性粘土鉱物の量に対して0.1～20質量%であることが好ましく、0.5～1.5質量%であることがより好ましい。この様な構成を取ることにより、乳化系において、好ましい使用感を呈するためである。攪拌後、分散質を濾取し、脱水、乾固することにより本発明における変性粘土鉱物を得ることができる。あるいは、分散質を濾取することなく、減圧濃縮することにより分散剤を除去して乾固させることにより、本発明における変性粘土鉱物を得ることもできる。得られた変性粘土鉱物は、好ましくは所望のサイズ（粒径が1～1000μmであることが好ましい）に粉碎され、本発明の皮膚外用剤に含有される。本発明における変性粘土鉱物は、前述したように調製して使用されることもできるが、市販されているものを使用することもできる。市販されている変性粘土鉱物には、化粧料などの皮膚外用剤などとして用いられているものもある。市販されている変性粘土鉱物としては、例えば、エレメンティス社より「ベントン38V」の名称で販売されている、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が好ましく例示される。本発明の皮膚外用剤においては、かかる成分は0.5質量%～10質量%好ましく含有され、より好ましくは1質量%～5質量%含有される。かかる範囲において、前記一般式(1)に表される化合物又は美白成分の溶状を安定させて、油中水乳化剤形へと製剤化することが出来る。ここで、本発明に述べる油中水乳化剤形とは、最外相に油相が存在する乳化剤形の総称であり、油相中に水相滴が分散する形態、油相中に水中油乳化滴が分散する形態の何れも採用しうる。尚、この様な油中水乳化剤形を採用する場合には、補助的な界面活性剤としてポリエーテル変性メチルポリシロキサンを0.1～5質量%含有させることが好ましい。この様なポリエーテル変性メチルポリシロキサンは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。好ましい市販品としては、信越化学工業株式会社製の「シリコーンKF6017」が好適に例示できる。
【0077】

ジグリセリンモノオレート及び／又はトリグリセリンジイソステアレートを乳化剤として含有する場合には、かかる乳化剤の質量の0.5～2倍のマルチトールやソルビトールの様な多価アルコールをともに含有させることが好ましい。前記ジグリセリンモノオレートの化粧料用の原料としては、「ニッコールD G M O - C」（日本サーファクタント株式会社製）が好ましく例示できるし、トリグリセリンジイソステアレートの化粧料用の原料としては、「エメレスト2452」（エメリー社製）などが好ましく例示できる。かかる成分の好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対して、1～10質量%であり、より好ましくは2～7質量%である。これはこの量範囲を逸脱すると乳化できない場合や溶状の安定性が損なわれる場合が存するためである。

【0078】

10

20

30

40

50

本発明の皮膚外用剤においては、前記成分の他に、油性成分、水性成分ともに溶解しにくい成分、取り分け、ジメチコンなどのシリコーン類や流動パラフィンなどの炭化水素類のような非極性成分に難溶な成分を好ましく含有し、該溶解しにくい成分としては、例えば、フィトステロール配糖体、スフィンゴ糖脂質が好適に例示できる。かかる成分は、皮膚に対して、光老化防止効果、ターンオーバー調整効果、保湿効果などの好ましい働きを有する、有効成分であり、前記フィトステロールは、植物性ステロール類の総称であり、植物性のステロール類には、スチグマスタノール、カンペステロール、シトステロールなどが存し、これらを一括して、フィトステロールと総称している。フィトステロール配糖体は、このフィトステロールに糖鎖が結合したもので、該フィトステロール配糖体としては小麦胚芽などの植物体から、複数のフィトステロール配糖体を含有するステロール配糖体分画を取り出して用いる場合が多く、この様な分画のみを精製した化粧料原料も市販されており、本発明のかかる市販原料を購入して利用することができる。通常この様な成分には、スフィンゴ糖脂質も同時に抽出されて含まれていることが多い。この様な市販原料としては、例えば、岡安商店株式会社から販売されている「フィトステサイド」などが存する。かかる「フィトステサイド」は約85質量%がフィトステロールの配糖体であり、約15質量%がスフィンゴ糖脂質である。この様な溶けにくい有効成分、取り分け固形の成分の好ましい含有量は、それぞれ0.05～0.5質量%である。

【0079】

本発明の皮膚外用剤は、油中水乳化剤形に形態を取るため、油中水乳化剤形の使用感、仕上がり感の欠点を補うために、シリコーン、特に好ましくは、シクロメチコン及び／又は粘度1mPa·s以下のジメチコンを含有することが好ましく、該シリコーンの含有量としては、化粧料全量に対しては、10～50質量%含有することが好ましく、より好ましくは、20～40質量%であり、シクロメチコン及び粘度1mPa·s以下のジメチコンの含有量の和が油相全量に対して、50質量%以上、より好ましくは55質量%以上であることが好ましい。

【0080】

乳化剤として前記有機変性粘土鉱物を用いる場合、更に、上記の成分以外の好ましい任意成分としては、乳化状態を安定化できる、多価アルコールが例示できる。特に、グリセリン、ジグリセリン、ジプロピレングリコールが好適に例示できる。かかる成分は唯一種を含有することもできるし、二種以上を組み合わせて含有させることもできる。好ましい含有量は、総量で、皮膚外用剤全量に対して、5～30質量%であり、より好ましくは10～25質量%である。更に加えて、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキサンジオール及び1,2-オクタンジオールから選択される1種乃至は2種以上を3～7質量%含有させることも、防腐力を向上させる見地から好ましい。

【0081】

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。

【0082】

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。

【実施例】

【0083】

< 製造例 7： 本発明の皮膚外用剤の製造方法 1 >

表1及び表2に記載の处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1～11を作製した。同様の操作により、化粧料1の製剤成分中、「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」を共に「水」に置換した比較例3を作製した。

10

20

30

40

50

【0084】

【表1】

成分	質量%	
イ		
「ペントン38V」	2.0	
グリセリン	18.0	
1,2-ベンタジオール	2.0	
フェノキシエタノール	0.4	
ロ		
「シリコーンKF6017」 (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)	3.0	10
「シリコーンKF995」 (信越化学株式会社製:デカルメチルシクロベンタシロキサン)	20.0	
ハ		
水	53.6	
「本発明の前記一式(1)に表される化合物」	0.5	
二		
「本発明の美白成分」	0.5	
計	100	

【0085】

【表2】

化粧料	本発明の前記一式(1)に表される化合物	本発明の美白成分
化粧料1	化合物3	4-ブチルレングルシノール
化粧料2	化合物3	アスコルビン酸グルコシド
化粧料3	化合物3	アルブチン
化粧料4	化合物3	トラネキサム酸
化粧料5	化合物3	ウルソール酸リノリエステル
化粧料6	化合物3	パンテイン-S-スルホン酸
化粧料7	化合物3	マヌカクララより得られる植物抽出物
化粧料8	化合物3	キク科セイヨウノヨウソウより得られる植物抽出物
化粧料9	化合物3	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10	化合物4	4-ブチルレングルシノール
化粧料11	化合物6	4-ブチルレングルシノール

30

【0086】

<試験例1：本発明の皮膚外用剤の色素沈着抑制効果評価1>

油中水乳化剤形の化粧料（化粧料1～11）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1～11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1～11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1～11に比較し弱かった。これにより、本発明の皮膚外用剤である化粧料1～11は、優れた色素沈着抑制効果を示すことが分かる。

40

【0087】

【表3】

検体	ΔL^* 値	
化粧料1	-2.41	
化粧料2	-2.75	
化粧料3	-3.10	
化粧料4	-2.81	
化粧料5	-3.01	
化粧料6	-2.82	
化粧料7	-2.99	10
化粧料8	-2.95	
化粧料9	-2.94	
化粧料10	-2.65	
化粧料11	-2.79	
比較例1	-3.57	
比較例2	-3.58	
比較例3	-4.35	

【0088】

< 製造例8 : 本発明の皮膚外用剤の製造方法2 >

20

前記の化粧料1～3に含有される「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」の含有量を変化させた化粧料を製造例7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効果を検討した。前記成分の含有量は、表4に記載した通りである。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。

【0089】

【表4】

検体	本発明の前記一般式(1)に表される化合物(化合物3)(含有量)	本発明の美白成分(含有量)	
化粧料12	化合物3(0.05質量%)	4-n-ブチルレジルシノール(0.5質量%)	
化粧料13	化合物3(1.0質量%)	4-n-ブチルレジルシノール(0.5質量%)	
化粧料14	化合物3(0.5質量%)	4-n-ブチルレジルシノール(0.05質量%)	30
化粧料15	化合物3(0.5質量%)	4-n-ブチルレンジルシノール(1.0質量%)	
化粧料16	化合物3(0.5質量%)	アスコルビン酸グルコシド(0.05質量%)	
化粧料17	化合物3(0.5質量%)	アルブチン(0.05質量%)	

【0090】

< 試験例2 : 本発明の皮膚外用剤の色素沈着抑制効果評価2 >

製造例8に記載の方法により製造した油中水乳化剤形の化粧料12～17、さらには、製造例7に記載の方法に従い製造した比較例3に関し、試験例1に記載の試験方法に従い色素沈着抑制作用を評価した。結果を表5に示す。表5の結果より、本発明の皮膚外用剤である化粧料12～17は、優れた色素沈着抑制効果を示すことが分かる。

40

【0091】

【表5】

検体	ΔL^* 値
化粧料12	-2.82
化粧料13	-2.05
化粧料14	-2.80
化粧料15	-2.09
化粧料16	-3.02
化粧料17	-3.22
比較例3	-4.22

10

【0092】

<試験例3：本発明の皮膚外用剤の色素沈着抑制効果評価3>

製造例7に記載の化粧料1の処方成分中、「ベントン38V」を「シリコーンKF6017」に置換した化粧料18、「1,2-ペンタンジオール」を「ポリエチレングリコール400」に置換した化粧料19を作製した。さらに、化粧料18、化粧料19及び比較例3に関し、試験例1に記載の方法に従い紫外線暴露による色素沈着抑制作用を評価したところ、化粧料18のL*値は、-4.01、化粧料19のL*値は、-4.03、比較例3のL*値は、-4.11の値を示した。

20

【0093】

<試験例4：本発明の皮膚外用剤の色素沈着抑制作用評価4>

製造例7に記載の方法に従い製造した化粧料1~3、比較例1~3に関し、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、又は、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内側部に1.5cm×1.5cmの部位を上下2段に分け、合計4ヶ所設け、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1~3は、優れた色素沈着抑制効果を示すことが分かる。

30

【0094】

【表6】

40

検体	ΔL^* 値
化粧料1	1.55
化粧料2	1.31
化粧料3	1.27
比較例1	0.47
比較例2	0.52
比較例3	0.14

50

【0095】

< 製造例 9 : 本発明の健康食品の製造 >

表 7 及び表 8 に示す处方に従い、健康食品（健康食品 1 ~ 11）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作用を有していた。

【0096】

【表 7】

成分	重量部	10
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	

【0097】

【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	20
健康食品1	化合物3	4-ブチルレゾルシノール	
健康食品2	化合物3	アスコルビン酸グルコシド	
健康食品3	化合物3	アルブチン	
健康食品4	化合物3	トラネキサム酸	
健康食品5	化合物3	ウルシール酸リン酸エステル	
健康食品6	化合物3	パンテイン-S-スルホン酸	
健康食品7	化合物3	マメ科クララ属クララより得られる植物抽出物	
健康食品8	化合物3	キク科セイヨウノコギリソウより得られる植物抽出物	
健康食品9	化合物3	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	
健康食品10	化合物4	4-ブチルレゾルシノール	
健康食品11	化合物6	4-ブチルレゾルシノール	

【産業上の利用可能性】

【0098】

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	8/60	(2006.01)	A 6 1 K	8/60	
A 6 1 K	8/63	(2006.01)	A 6 1 K	8/63	
A 6 1 Q	19/02	(2006.01)	A 6 1 Q	19/02	
A 6 1 K	31/198	(2006.01)	A 6 1 K	31/198	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

(72) 発明者 近藤 千尋

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 560 ポ - ラ化成工業株式会社 戸塚研究所内

審査官 松本 直子

(56) 参考文献 特開2008-105976 (JP, A)

特開2002-167319 (JP, A)

特開2002-179516 (JP, A)

特開2002-029920 (JP, A)

特開平10-265321 (JP, A)

国際公開第2011/087006 (WO, A1)

特開2011-241166 (JP, A)

特開平09-110627 (JP, A)

国際公開第2010/058730 (WO, A1)

特開2006-052152 (JP, A)

特開平11-343235 (JP, A)

特開2008-088113 (JP, A)

国際公開第00/064926 (WO, A1)

新化粧品ハンドブック、日光ケミカルズ株式会社、2006年10月30日、525~539頁

(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9

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)