

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015年10月1日(01.10.2015)

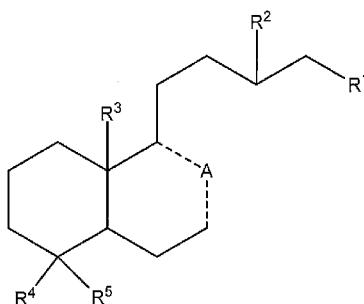


(10) 国際公開番号
WO 2015/145602 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 8/36 (2006.01) *A61L 9/01* (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01) *A61Q 1/02* (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) *A61Q 17/04* (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01) *A61Q 19/10* (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01) *C07C 57/26* (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01) *C07C 229/16* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/058463
- (22) 国際出願日: 2014年3月26日(26.03.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 株式会社コーセー (KOSE CORPORATION) [JP/JP]; 〒1038251 東京都中央区日本橋3丁目6番2号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 五十嵐 啓二 (IGARASHI Keiji); 〒1140005 東京都北区栄町4-8番1-8号 株式会社コーセー研究所内 Tokyo (JP). 田中 章博 (TANAKA Akihiro); 〒1140005 東京都北区栄町4-8番1-8号 株式会社コーセー研究所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
 — 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: COMPOSITION USEFUL AS EXTERNAL PREPARATION FOR SKIN OR COSMETIC PREPARATION

(54) 発明の名称: 皮膚外用剤または化粧品として有用な組成物



(57) Abstract: The present invention provides a composition which contains (A) one or more compounds represented by general formula (1) and (B) one or more compounds selected from the group consisting of diethylenetriaminepentaacetic acid and salts thereof. This composition is useful as an external preparation for the skin, a cosmetic preparation, an air freshener, a food or the like. (In general formula (1), R¹ represents -CH₂OH or -COOR⁶; R⁶ represents a hydrogen atom, a lower alkyl group having 1-3 carbon atoms, or a cation that is capable of forming a salt together with -COO⁻; each of R²-R⁵ independently represents a hydrogen atom or a methyl group; and ---A--- represents =C(CH₃)-, -C(CH₃)=, -C(=CH₂)-, -CH(CH₃)- or -C(OH)(CH₃)-.)

(57) 要約: 本発明は、(A) 下記一般式(1): (一般式(1)中、R¹は-CH₂OHまたは-COOR⁶を表し、R⁶は水素、炭素数が1~3の低級アルキル基または-COO⁻と塩を形成し得るカチオンを表し、R²~R⁵は各々独立して水素原子またはメチル基を表し、---A---は=C(CH₃)-、-C(CH₃)=、-C(=CH₂)-、-CH(CH₃)-または-C(OH)(CH₃)-を表す。)で表される化合物の1種または2種以上と、(B) ジエチレントリアミン五酢酸およびその塩からなる群より選択される1種または2種以上を含有する、組成物を提供する。本発明の組成物は、皮膚外用剤、化粧品、芳香剤または食品等として有用である。



WO 2015/145602 A1

明 細 書

発明の名称：皮膚外用剤または化粧品として有用な組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ラブデン酸類を安定的に含有する組成物に関する。本発明の組成物は、皮膚外用剤、化粧品、芳香剤または食品等として有用である。

従来技術

[0002] ハンニチバナ科に属する *Cistus ladaniferus* L. 等の抽出物には、強いメラニン産生抑制作用、細胞賦活作用、抗菌作用が示唆され、それがラブデン酸に基づく活性であることが見出されている。ラブデン酸のメチルまたはエチルエステル体、さらにはそれらの還元体にも同様の活性のあることが見出されている（特許文献1）。

[0003] そして、ラブデン酸類を皮膚外用剤に用い、美白用または老化防止用として使用することが提案されている（特許文献2および3）。さらにラブデン酸類を含有するコラーゲン産生促進剤が提案されている（特許文献4）。またラブデン酸類の製造に関しては、工業的に有利であり、かつ安価に製造する方法が検討されている（特許文献5）。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：特開平11-302219号公報
特許文献2：特開2003-300859号公報
特許文献3：特開2003-300860号公報
特許文献4：特開2005-8574号公報
特許文献5：特開2004-331571号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] ラブデン酸類の機能が明らかになりつつあるが、機能上有効である量で含有する実用的な製剤例については、十分に検討されていない。本発明者らの

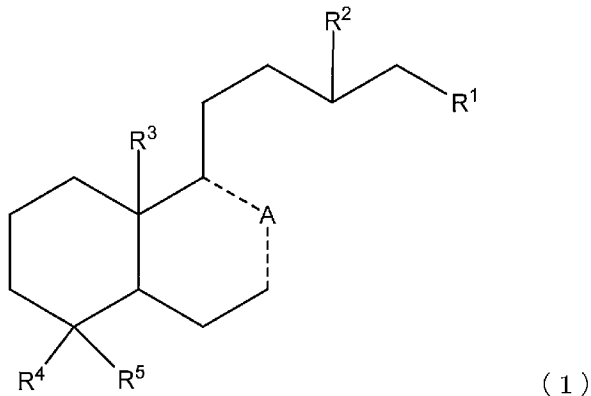
検討によると、ラブデン酸類は、製剤中に安定的に含有させることが非常に困難であることが分かった。特に機能上有効量のラブデン酸類を含有する組成物は、保存時にラブデン酸類が変質し、また変臭や濁度変化、油浮き等が生じることが分かった。

[0006] 本発明者らは、ラブデン酸類を組成物中に安定的に含有させる方法について鋭意検討を重ねた。その結果、特定の物質を安定化剤として配合することにより、ラブデン酸類の経時安定性が向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] 本発明は以下を提供する。

[1] (A) 下記一般式(1)：

[0008] [化1]



[0009] (一般式(1)中、R¹は-CH₂OHまたは-COOR⁶を表し、R⁶は水素、炭素数が1~3の低級アルキル基または-COO⁻と塩を形成し得るカチオンを表し、R²~R⁵は各々独立して水素原子またはメチル基を表し、・・・A・・・は=C(CH₃)-、-C(CH₃)=、-C(=CH₂)-、-CH(CH₃)-または-C(OH)(CH₃)-を表す。)で表される化合物の1種または2種以上と、

(B) ジエチレントリアミン五酢酸およびその塩からなる群より選択される1種または2種以上

を含有する、組成物。

[2] (A) を0.0001~5質量%含有する、[1]に記載の組成物

。

[3] (B) を 0.005～2 質量%含有する、[1] または [2] に記載の組成物。

[4] (A) と (B) の含有質量割合 (B) / (A) が、0.01～40 である、[1] ～ [3] のいずれか 1 項に記載の組成物。

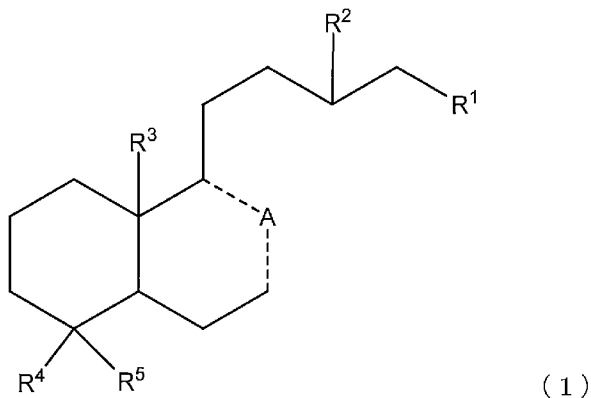
[5] (C) 油剤を 0.01～10 質量%含有する、[1] ～ [4] のいずれか 1 項に記載の組成物。

[6] (D) 低級アルコールを含有する、[1] ～ [5] のいずれか 1 項に記載の組成物。

[7] 皮膚外用剤または化粧品である、[1] ～ [6] のいずれか 1 項に記載の組成物。

[8] (A) 下記一般式 (1) :

[0010] [化2]



[0011] (一般式 (1) 中、 R^1 は $-\text{CH}_2\text{OH}$ または COOR^6 を表し、 R^6 は水素、炭素数が 1～3 の低級アルキル基または COO^- と塩を形成し得るカチオンを表し、 $R^2 \sim R^5$ は各々独立して水素原子またはメチル基を表し、 $\cdots A \cdots$ は $=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ または $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$ を表す。) で表される化合物の 1 種または 2 種以上に対して、

(B) ジエチレントリアミン五酢酸およびその塩からなる群より選択される 1 種または 2 種以上

を用いることを特徴とする、(A)の安定化方法。

[9] 安定化が、(A)の分解抑制または(A)のエステル形成の抑制を含む、[8]に記載の方法。

[10] (B)を含む、(A)の安定化剤。

[11] (A)の分解抑制または(A)のエステル形成の抑制のためのものである、[10]に記載の剤。

発明の効果

[0012] 本発明により、ラブデン酸類が安定化される。具体的には、本発明により、組成物中での経時でのラブデン酸類の残存量を維持することができる。また、ラブデン酸類を含む組成物の、経時による変臭の発生や外観変化が抑制される。

発明を実施するための形態

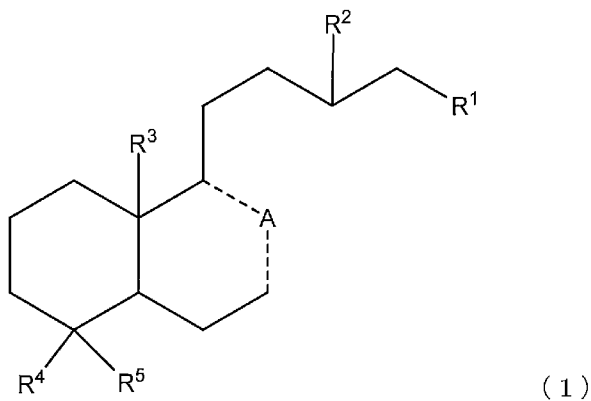
[0013] 本明細書において、「～」を用いて数値範囲を表す際は、その範囲は両端の数値を含む。

本発明の組成物は、成分(A)および成分(B)を含有する。

[0014] [成分(A)]

本発明は成分(A)として、下記一般式(1)で表される化合物の1種または2種以上を含む。

[0015] [化3]

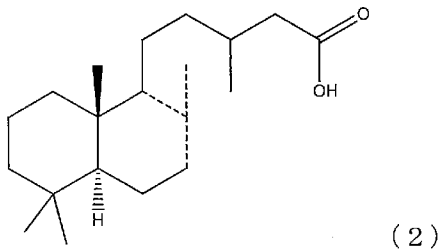


[0016] 一般式(1)中、R¹は-CH₂OHまたは-COOR⁶を表し、R⁶は水素、炭素数が1～3の低級アルキル基または-COO⁻と塩を形成し得るカチオン

を表し、 $R^2 \sim R^5$ は各々独立して水素原子またはメチル基を表し、 $\cdots A \cdot$
 \cdots は $=C(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)=$ 、 $-C(=CH_2)-$ 、 $-CH(CH_3)-$ または $-C(OH)(CH_3)-$ を表す。前記炭素数が1~3の低級アルキル基は、直鎖状であっても分岐状であってもよい。このようなアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基が挙げられる。また、 $-COO^-$ と塩を形成し得るカチオンとしては、 Na^+ 、 K^+ および NH_4^+ 等のカチオンが挙げられる。なお、本発明において「ラブデン酸類」というときは、特に記載した場合を除き、上述の一般式(1)で表される化合物を指す。

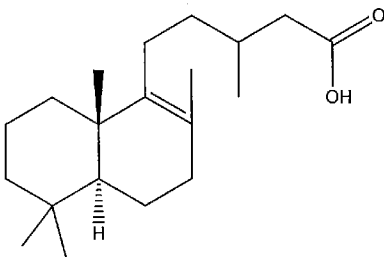
[0017] 成分(A)は、好ましくは、下記一般式(2)で表される、ラブデン酸の1種または2種以上からなる。

[0018] [化4]



[0019] 一般式(2)中、3か所の点線はいずれか1か所が二重結合であり、他は単結合であることを表す。ラブデン酸には、より具体的には下記の化合物が包含される。

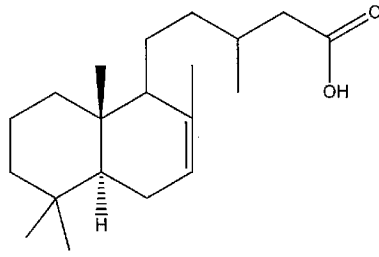
[0020] [化5]



化合物1：ラブド-8-エン-15-オイックアシッド

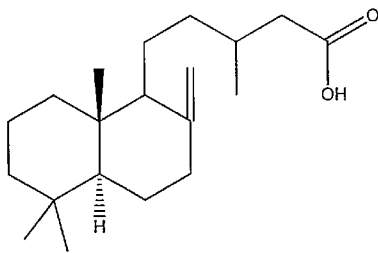
[0021]

[化6]



化合物4：ラブド-7-エン-15-オイックアシッド

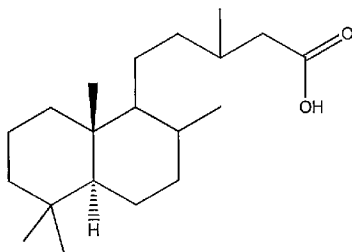
[0022] [化7]



化合物7：ラブド-8(17)-エン-15-オイックアシッド

[0023] 一般式(1)に包含されるラブデン酸以外の他の化合物として、好ましい他の例は、ラブデン酸の還元型である下記の化合物である。

[0024] [化8]



化合物10

[0025] 一般式(1)で表される化合物は、化学合成(例えば、前掲特許文献5参照)や植物からの抽出等によって得ることができる。一般式(1)で表される化合物は、植物抽出物(例えば、ラブダナムアブソリュート、ジボダン社製等)として本発明の組成物に用いてもよい。

[0026] 一般式(1)で表される化合物を抽出する植物の種類については、該化合物を含む植物であるならば何ら限定されるものではないが、特にC i s t u

s l a d a n i f e r u s L.、C i s t u s c r e t i c u s L.、C i s t u s m o n o p e r i e n s i s L.、C i s t u s s a l v i f o l i u s (ハンニチバナ科)の植物体を使用することが有利である。これらを単独で、または2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0027] 本発明の組成物においては、植物体からの粗抽出物または市販の抽出物を、そのまま(A)成分として用いることができ、また粗抽出物または市販の抽出物から、前記一般式(1)で表される化合物を精製して、(A)成分として用いることもできる。例えば、粗抽出物または市販の抽出物について、0.1~0.5 mmHgの減圧下で分子蒸留を行い、160℃~230℃までの留分を集めると、この留分には、ラブド-7-エン-15-オイックアシッド、ラブド-8(17)-エン-15-オイックアシッド、ラブド-8-エン-15-オイックアシッドの混合物が含まれる。(A)成分として、これらの酸混合物をそのまま用いてもよいし、また必要に応じてメチル、エチル等のエステル体、塩、または還元体を調製した後、それらの混合物を用いることもできる。さらに、この酸混合物からラブデン酸を分離することができる。具体的には、この酸の混合物をエタノールにて溶解し、触媒量の硫酸の共存下で反応させてエチルエステル体とし、その後、硝酸銀処理したシリカゲルを用いたシリカゲルクロマトグラフィー処理する。カラムをヘキサンで洗浄し、次いで1%酢酸エチル-ヘキサンで溶出する。はじめにラブド-8-エン-15-オイックアシッドエチルエステルが溶出し、次いでラブド-7-エン-15-オイックアシッドエチルエステル、ラブド-8(17)-エン-15-オイックアシッドエチルエステルの順で溶出される。溶媒を留去し、それぞれのエチルエステル体の純品が得られる。得られたエチルエステル体から、加水分解により遊離の酸を得ることができる。さらに、遊離の酸をジアゾメタンと反応させることによりメチルエステル体を得ることができる。一般式(1)で表される化合物のより詳細な製造方法は、前掲特許文献1~5を参照することができる。

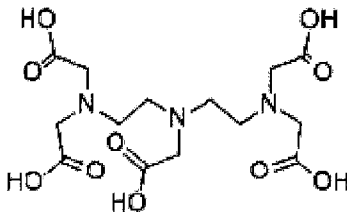
[0028] 本発明の組成物における成分(A)の含有量は、特に限定は無く、他の成

分の含有量がいずれの場合であっても、経済性、溶解性、安定性等に考慮して定めることができ、0.0001～5質量%（本発明では、質量%を「%」と略記することがある。）が好ましく、0.001～1%がより好ましく、0.01～0.5%がさらに好ましい。この量であると、ラブデン酸類の機能を効果的に発揮させることができ、後述の成分（B）により効果的にラブデン酸類の安定化を図ることができるからである。なお、成分（A）として2種以上の化合物を含むときは、特に記載した場合を除き、それらの化合物の総量が、成分（A）としての含有量となる。他の成分についても同様である。

[0029] [成分（B）]

本発明の組成物は、成分（B）として、ジエチレントリアミン五酢酸およびその塩からなる群より選択される1種または2種以上を含む。ジエチレントリアミン五酢酸は、下式で表される化合物である。

[0030] [化9]



[0031] 本発明者らの検討によると、ラブデン酸類に対してジエチレントリアミン五酢酸およびその塩を用いることが、ラブデン酸類の経時での維持、変臭の防止、ならびに濁度変化および油浮きの防止の観点から、特に効果的であった。同様の効果は、ピロ亜硫酸塩、および天然ビタミンE、ジブチルヒドロキシトルエンのような脂溶性の抗酸化剤では見られず、またキレート剤として慣用されているエチレンジアミン四酢酸塩では見られなかった。

[0032] 成分（B）として用いることができるジエチレントリアミン五酢酸の塩としては、医薬、食品、化粧品または皮膚外用剤への添加物として許容されるものであれば特に限定されないが、例としては、アルカリ金属の塩、アルカリ土類金属の塩、第3級アミンの塩等を挙げることができる。特に好ましい

例として、ナトリウム塩、カリウム塩を挙げることができる。成分（B）としては、必要に応じて1種または2種以上用いることができる。なお、本発明で「ジエチレントリアミン五酢酸およびその塩」というときは、特に記載した場合を除き、それらの無水物および溶媒和物（例えばジエチレントリアミン五酢酸カルシウム三ナトリウム水和物）が含まれる。

[0033] 本発明の組成物に成分（B）として用いることのできるジエチレントリアミン五酢酸およびその塩は、市販されており、容易に入手することができる。成分（B）として、市販の、ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウムの約40%水溶液（約1.0mol/L）を用いてもよい。

[0034] 本発明の組成物における成分（B）の含有量は、特に制限は無く、経済性、溶解性、安定性等に考慮し、その成分のキレート能に応じ、適宜設計することができる。0.005～2%が好ましく、0.01～1%がより好ましく、0.02～0.5%がさらに好ましく、0.06～0.2%がさらに好ましい。これらの量的範囲は、成分（B）としてジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウムを用いる場合に特に適している。成分（B）としてジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム以外のものを用いる場合は、上述した量的範囲をジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウムを用いた場合として、その等量を計算して適用してもよい。

[0035] 成分（B）の、成分（A）との含有質量割合に関しては、他の成分量がいずれの場合であっても、 $(B)/(A) = 0.01 \sim 40$ とすることができ、 $0.05 \sim 20$ とすることが好ましく、 $0.1 \sim 10$ とすることがより好ましく、 $0.6 \sim 2$ とすることがより好ましい。この範囲であれば、成分（A）の安定化に成分（B）が十分寄与することができるからである。

[0036] [成分（C）]

本発明の組成物は、成分（C）として、油剤を含有することができる。本発明の成分（C）にはラブデン酸類は包含されない。

[0037] 本発明の組成物に成分（C）として用いることのできる油剤は、医薬、食品、化粧品または皮膚外用剤への添加物として許容されるものであれば特に

限定されず、液状、ペースト状、固形状の油剤のいずれも使用することができる。具体的には、液状油としては、植物油、炭化水素油、合成または半合成エステル油、シリコーン油等があり、具体的には植物油としてはアボガド油、アマニ油、アーモンド油、オリーブ油、キョウニン油、小麦胚芽油、ゴマ油、コメ胚芽油、コメヌカ油、サフラワー油、大豆油、トウモロコシ油、ホホバ油、マカデミアナッツ油、綿実油、ヤシ油等があげられ、炭化水素油としては、スクワラン、流動パラフィン等が挙げられる。合成または半合成エステル油としては、ラノリンアルコール、酢酸ラノリン、ラノリン脂肪酸イソプロピル、2-ヘキシルデシル、モノイソステアリン酸N-アルキルグリコール、イソステアリン酸イソセチル、トリーイソステアリン酸トリメチロールプロパン、ジ-2-エチルヘキサン酸エチレングリコール、2-エチルヘキサン酸セチル、トリー-2-エチルヘキサ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エリスリトール、オクタン酸セチル、オレイン酸オレイル、オレイン酸オクチルドデシル、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、コハク酸2-エチルヘキシル、ステアリン酸イソセチル、ステアリン酸ブチル、セバシン酸ジ-2-エチルヘキシル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、リンゴ酸ジイソステアリル、トリーイソステアリン酸グリセライド、トリー-2-エチルヘキサン酸グリセライド、モノステアリン酸グリセライド、ジ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセライド、スクワラン等があげられ、シリコーン油としてはメチルポリシロキサン、エチルポリシロキサン、エチルメチルポリシロキサン等が挙げられる。またペースト油としては、植物油ではカカオ脂、シアバター、ヒマシ油等、半合成または合成油としては硬化ヒマシ油、硬化ヤシ油、合成ラノリン、モノステアリン酸硬化ヒマシ油、モノヒドロキシステアリン酸硬化ヒマシ油、ヒドロキシステアリン酸コレステリル、ジペンタエリトリット脂肪酸エステル、N-ラウロイル-L-グルタミン酸-ジ(コレステリル・ベヘニル・オクチルドデシル)、マカデミアナッツ油脂肪酸フィトステリル、炭化水素油ではワセリン等が挙げられる。また固形油としては、植物油では、カルナウバロウ、キャンデリラロウ

、ミツロウが挙げられ、炭化水素油としてはセレシン、パラフィン、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス、ステアリン酸、ベヘン酸等が挙げられ、半合成・合成油としては12-ヒドロキシステアリン酸、パルミチン酸セチル、ジステアリン酸ポリエチレングリコール、トリベヘン酸グリセリル等が挙げられ、これらの油剤は必要に応じて一種、または二種以上用いることができる。

[0038] 本発明の組成物において成分(C)の油剤は、ラブデン酸類の安定化に寄与しうるものであるが、本発明の組成物においては成分(B)によりラブデン酸類の安定化が図られているため、成分(C)の含有量を比較的自由に設計することができる。

[0039] 本発明の組成物に成分(C)を含有させる場合、上限値は、他の成分の含有量がいずれの場合であっても、例えば、10%以下とすることができ、1%以下としてもよく、0.5%以下とすることもできる。下限値は、適宜設計することができるが、他の成分の含有量がいずれの場合であっても、例えば、0.01%以上とすることができ、0.05%以上としてもよく、また0.1%以上としてもよい。この範囲であれば、成分(B)による成分(A)の安定化という本発明の効果を損なうことがないからである。

[0040] [成分(D)]

本発明の組成物は、成分(D)として、低級アルコールを含有することができる。低級アルコールは、ラブデン酸類とエステルを形成し得るのでラブデン酸類の安定性にとっては好ましくない可能性があるが、本発明の組成物においては、成分(B)によりラブデン酸類の安定化が図られている。低級アルコールとは炭素数2~5の直鎖または分岐のアルコールをいう。

[0041] 成分(D)として用いることができる低級アルコールは、医薬、食品、化粧品または皮膚外用剤への添加物として許容されるものであれば特に限定されない。例えば、エタノール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等が挙げられる。特に好ましい例は、エタノールである。成分(D)としては、必要に応じて1種または2種以上を混合

して用いることができる。

[0042] 本発明の組成物における成分（D）の含有量は、他の成分の含有量がいずれの場合であっても、例えば、0.5～50%であり、1～30%が好ましく、2～15%がより好ましい。この範囲であれば、成分（B）による成分（A）の安定化という本発明の効果を損なうことがないからである。

[0043] [他の成分]

本発明の組成物には、上述の成分以外に、医薬、食品、化粧品または皮膚外用剤への添加物として許容される各種の成分、例えば、この例は、水（精製水、温泉水、海洋深層水等）、界面活性剤（乳化剤、可溶化剤、懸濁化剤、安定剤等）、酸化防止剤、防腐剤、ゲル化剤、アルコール類、皮膜形成剤、着色料、香料、消臭剤、塩類、pH調整剤、清涼剤、キレート剤、角質溶解剤、酵素、ビタミン類等がある。これらの中から、具体的なものを以下に例示する。

[0044] 界面活性剤は、油剤等の乳化や可溶化等のために用いられ、陰イオン性、陽イオン性、非イオン性および両性の活性剤を用いることができる。

[0045] 増粘剤としては、カルボキシビニルポリマー、カラギーナン、寒天、キサンタンガム、デキストリン脂肪酸エステル、有機変性粘土鉱物等、化学合成品または天然物由来に関わらず用いることが可能である。又、これらの成分を系の粘度調整だけでなく、ゲル化、保湿、皮膜形成等のため等に用いることもができる。

[0046] 粉体としては、形状や粒子の大きさ、多孔性の有無、結晶構造等を問わず、使用性や使用感を良くする為に、複合化や表面処理を行なったものでもよい。タルク、マイカ、セリサイト、無水ケイ酸等の無機粉体、ナイロンパウダー等の有機粉体、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパール顔料、酸化鉄、カーボンブラック、群青等の無機顔料、タール色素およびそのレーキ、天然色素、酸化チタン、微粒子酸化チタン、酸化亜鉛、微粒子酸化亜鉛等が用途に応じて用いられる。特に微粒子酸化チタンや微粒子酸化亜鉛を含有させると、本発明の効果をより高めることができるので好ましい。

[0047] 系中の成分の品質劣化を防ぐ為に、成分（B）のほか、さらにEDTA等のキレート剤、乳酸-乳酸ナトリウム等のバッファーによるpH調整剤を用いることもできる。

[0048] 薬効剤としては、ビタミン、ホルモン、動植物や微生物由来の抽出物を含む種々のものが挙げられるが、例えば、抗菌剤は、ニキビ等を予防、改善する目的で用いられ、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル、パラクロルメタクレゾール、塩化ベンザルコニウム、フェノキシエタノール、イソプロピルメチルフェノール等が挙げられる。これらを配合することにより、ニキビ等、細菌性の皮膚の炎症による色素沈着を抑制し、更に高い美白および／または美肌効果、および老化防止効果を発揮することができる。活性酸素除去剤は、紫外線による過酸化脂質の生成等を抑制する目的で用いられ、スーパーオキシドディスムターゼ、カテキンおよびその誘導体、チアミン類（チアミン塩酸塩、チアミン硫酸塩）、リボフラビン類（リボフラビン、酢酸リボフラビン等）、ピリドキシン類（塩酸ピリドキシン、ピリドキシンジオクタノエート等）、ニコチン酸類（ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル等）等のビタミンB類等が挙げられる。これらの活性酸素除去剤を配合することによって、くすみを抑制し、より高い美白および／または美肌効果、および老化防止効果を発揮することができる。血行促進剤は、皮膚の血流を促すことによってメラニンの排出を促進する目的で用いられ、トウガラシチンキ、γ-オリザノール等が挙げられ、酵素としてはリパーゼ、パパイン等が挙げられる。これらを配合することにより、更に高い美白および／または美肌効果が発揮できる。

[0049] その他、併用することにより本発明の効果をさらに高めるものとして、タンパク質またはそれらの誘導体もしくは加水分解物並びにそれらの塩（コラーゲン、エラスチン、ケラチン等）、ムコ多糖およびその誘導体（ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸等）、アミノ酸およびそれらの誘導体（ヒスチジン、セリン、グリシン、テアニン、アスパラギン酸、アルギニン、ピロリドンカルボン酸等）、糖類（ソルビトール、エリスリトール、トレハロース、

イノシトール、グルコース、キシリトール、蔗糖およびその誘導体、デキストリンおよびその誘導体、ハチミツ等)、D-パンテノールおよびその誘導体、糖脂質、セラミド、アシタバ抽出物、アボカド抽出物、温泉水、ウスベニアオイ抽出物、オドリコソウ抽出物、オノニス抽出物、カラスムギ抽出物、クチナシ抽出物、クマザサ抽出物、ゴボウ抽出物、コムギ抽出物、サボンソウ抽出物、シモツケ抽出物、ショウガ抽出物、セイヨウハッカ(ペパーミント)抽出物、タチジャコウソウ(タイム)抽出物、ツバキ抽出物、トルメンチラ抽出物、パセリ抽出物、ハッカ抽出物、ハマメリス抽出物、バラ抽出物、ヒノキ抽出物、ヒマワリ抽出物、ブッチャーズブルーム抽出物、プルーン抽出物、ヘチマ抽出物、ボダイジュ抽出物、マツ抽出物、マルメロ抽出物、ムチン、ヤグルマソウ抽出物、ラベンダー抽出物、リンゴ抽出物、リンドウ(リュウタン)抽出物等が挙げられる。更に、皮膚表面のシーリング効果のある剤として、ホホバ油、マカデミアナッツ油、オリーブ油、杏仁油、パーシク油、サフラワー油、ヒマワリ油、アボガド油、メドウホーム油、ツバキ油、アーモンド油、エゴマ油、ゴマ油、ポラージ(ルリジサ)油、カカオ脂、シア脂等を配合することによってもより高い美白および/または美肌効果を発揮し、透明感のある肌を実現することが期待できる(尚、かっこ内は、植物の別名、生薬名等を記載した)。

[0050] [製造方法]

本発明の組成物は、常法により製造することができる。典型的には、水溶性の成分の混合物に成分(B)を添加溶解した後に、成分(A)を含む油性の成分を均一混合したものを、攪拌しながら添加することによる。

[0051] [安定性評価方法および評価基準]

本発明により得られた組成物は、長期間保存した場合であっても、成分(A)が変質することなく含有量が維持され、変臭および外観変化が抑制される。安定化の程度は、当業者であれば、化粧品または皮膚外用剤等に適用される既存の手法および判断基準に基づき、適宜判定することができる。例えば50℃1ヶ月保管時のラブデン酸の残存量を初期値と比較することによっ

て評価することができる。この場合、ラブデン酸類が95%以上分解されずに維持されれば、極めて安定であると評価することができる。また、変臭や製剤の安定性（濁度変化、油浮き）は専門家による官能評価で判断することができる。また、比較的透明な剤形である場合には、外観の変化は、吸光度の値で評価することができる。

[0052] 〔組成物形態、用途〕

本発明の組成物は、化粧品または皮膚外用剤とすることができる。また本発明の組成物の形態には特に限定はなく、例えば、化粧水、水中油型または油中水型乳液、美容液、マッサージ料、パック料を例示することができる。本発明の皮膚外用剤は、美肌用皮膚外用剤、特に、美白用皮膚外用剤および／または老化防止用皮膚外用剤として優れている。なお、本明細書において「美肌」の用語は、例えば、色素沈着の抑制、肌のくすみ、日やけなどによる皮膚の黒化、シミ、ソバカスの防止および改善、しわの防止および改善などを含めて最も広義に解釈する必要があり、「美白」および「老化防止」がその範囲に含まれることを理解すべきである。

[0053] 本発明の組成物はまた、その使用目的に応じて、固形剤、半固形剤、液剤等の各種剤形の組成物に調製することができる。従来、粘度の低い液体中では、組成物が流動しやすく、油性の成分が少ないため、成分（A）の安定性が悪かった。しかしながら本発明により、比較的粘度の低い剤形であっても、成分（A）が変質することなく含有量が維持され、変臭および外観変化が抑制される。したがって、本発明の組成物は、比較的粘度の低い化粧水のようなものも含め、種々の剤形とすることができる。より具体的には、本発明の組成物は、基礎化粧品として、クレンジング、洗顔料、化粧水、乳液、クリーム、マッサージ製品、パック製品、美容液・ジェル、リップケア製品等；ベースメイク化粧品として、ファンデーション、フェイスパウダー、化粧下地、コンシーラー等；ポイントメイク化粧品として、口紅、リップグロス・ライナー、チーク製品、アイシャドウ、アイライナー、マスカラ、アイブロウ製品等；ボディ用化粧品として石鹸、液体洗剤、日焼け止めクリーム

、入浴剤等；頭髮用化粧品または頭皮用化粧品としてシャンプー、リンス、ヘアトリートメント、整髪料、ヘアトニック、育毛剤、スカルプトリートメント等とすることができる。また、硬膏剤、軟膏剤、パップ剤、リニメント剤、ローション剤、塗布剤、貼付剤、エアゾール剤（スプレー薬）とすることができる。

[0054] 本発明の組成物はまた、キットまたはパッケージ製品とすることができる。これらの態様は、本発明の組成物以外に、使用方法や上述したような目的の効果・効能が記載されたもの（例えば、箱、容器、ラベル、使用説明書、タグ）を含んでもよい。

[0055] 本発明の組成物は、食品組成物とすることができる。本発明で食品というときは、固形の食品ほか、液状のもの（例えば、スープ、ドリンク剤、飲料）が含まれる。また、特定保健用食品、健康食品、機能性食品が含まれる。食品組成物の具体的な形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤；菓子、パン、ヨーグルト、ゼリー、冷菓、キャンディ、ガム；緑茶、ウーロン茶、紅茶等の茶飲料；リンゴジュース、グレープフルーツジュース、オレンジジュース等のジュース類；果汁配合飲料；野菜汁配合飲料；コーヒー飲料；ココア飲料；牛乳等の乳飲料；コーラ、サイダー等の炭酸飲料；スポーツ飲料；豆乳；ミネラルウォーター；ニアウォーター飲料；ダイエットサポート飲料；栄養補給飲料；ビール、発泡酒、ワイン、日本酒等のアルコール飲料が挙げられる。

[0056] 本発明の組成物は、芳香剤組成物とすることができる。本発明の芳香剤組成物は、液状、半固形状、または固形状とすることができる。芳香剤組成物の具体的な形態としては、練り香水、フレグランススティック、室内芳香剤等が挙げられる。

実施例

[0057] 次に参考例、試験例および実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに何ら制約されるものではない。

[0058] [製造例 1：ラブデン酸の製造]

ラブデン酸は、前掲特許文献5の方法にしたがって、製造することができる。すなわち、市販のスクラレオール（分子式： $C_{20}H_{36}O_2$ 、分子量：308.499、CAS No.：515-03-7、）を出発物質とした。出発物質にホウ酸、1-ブタノール、トルエン、バナジン（V）酸アンモニウムを加え、窒素置換後、攪拌下、炭酸ナトリウム水溶液を加えた。加熱し、生成する水を抜きながら徐々に反応温度を上げ、140℃で数時間反応した。反応終了後、冷却し、NaOH水溶液を加え、生成したホウ酸エステルを、加水分解し、分液した。次に、1-ブタノールとトルエンを減圧下加熱することにより回収した。これに1, 2, 4-トリメチルベンゼンを加え、水で数回洗浄することにより、一級アリルアルコール化合物を得た。

[0059] 得られた一級アリルアルコール化合物の1, 2, 4-トリメチルベンゼン溶液を、反応容器に入れ、窒素置換後、反応液の温度を31℃にして、 $[RuCl_2(p\text{-シメン})]$ とトリス（4-メトキシフェニル）ホスフィンを加えて、窒素置換後、加熱し、170～180℃で数時間反応した。その後、冷却して反応終了とし、アルデヒド化合物を得た。

[0060] アルデヒド化合物の1, 2, 4-トリメチルベンゼン溶液は、酢酸、 H_2NSO_2OH 、水を添加した後、-5℃まで冷却し、次いで80%NaClO₂の水溶液を滴下した。そのまま数時間反応後、20%Na₂SO₃水溶液を滴下した。その後40～50℃で30分攪拌することにより、過酸化物を分解した。分液後、5%食塩水で洗浄して、ヒドロキシカルボン酸化合物を得た。

[0061] 得られたヒドロキシカルボン酸化合物の1, 2, 4-トリメチルベンゼン溶液に20%硫酸水溶液を入れ、加熱還流下170℃～176℃で水を抜きながら数時間脱水反応した。反応終了後、冷却し、28%ナトリウムメチラートメタノール溶液を加え、カルボン酸をナトリウム塩とした。これに水を加え、上層を除去し、下層をヘプタンで数回洗浄した後、ヘプタンと20%硫酸水溶液を入れ、遊離のカルボン酸をヘプタン層へ抽出した。減圧蒸留を行い、ラブド-8-エン-15-オイックアシッド、ラブド-7-エン-15-オイックアシッドおよびラブド-8(17)-エン-15-オイックア

シッドからなる混合物（以下、「製造例1で得られたラブデン酸」というときはこれを指す。）を得た。

[0062] [実施例1～6：化粧料の製造および評価]

1. 製造方法

表1に示す配合で、比較例1～5および実施例1～6を製造した。製造方法は、下記にしたがった。

A. 成分(1)～(7)、成分(8)～(9)をそれぞれ溶解後に、混合する。

B. 成分(10)～(17)を均一混合後、攪拌しながらAに添加する。

C. 脱泡して化粧料を得た。

[0063] 2. 評価方法および評価基準

次に示す方法および基準で、評価した。

(1-1) ラブデン酸の安定性の評価方法

50℃1ヶ月保管時のラブデン酸の残存量を初期値と比較する。HPLCによってピーク強度を測定する。検量線から残存率を算出する。

(1-2) ラブデン酸の安定性の評価基準

- 残存率95%以上
- △ 残存率90%以上95%未満
- × 残存率90%未満

[0064] (2-1) 変臭の評価方法

50℃1ヶ月保管品の匂いを室温1ヶ月保管品の匂いと比較する。香料評価専門パネル1名が評価した。

(2-2) 変臭の評価基準

- 変化なし
- △ わずかに変化あり
- × 変化あり

[0065] (3-1) 製剤安定性の評価方法

化粧料をガラス瓶に入れ、50℃1ヶ月保管した後の製剤の安定性（濁度変

化、油浮き)を観察する。化粧品評価専門パネル1名が評価した。

(3-2) 製剤安定性の評価基準

- 濁度変化も油浮きもなし
- △ 濁度に変化あるが、油浮きなし
- × 油浮きあり

[0066] 3. 結果

結果を表1に示した。

[0067]

[表1]

No.	成分	比較例						実施例							
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6			
1	クエン酸	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
2	クエン酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	
3	ピロ亜硫酸ナトリウム	-	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム	-	-	-	0.1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	
5	ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム 40%水溶液	-	-	-	-	-	0.3	0.15	0.5	0.3	0.3	0.3	0.5	0.5	
6	グリセリン	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
7	精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	
8	パラオキシ安息香酸メチル	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	
9	エタノール	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
10	トリ 2-エチルヘキサノ酸グリセリル	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	
11	ラブデン酸 (製造例 1 で得られたラブデン酸)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.02	
12	天然ビタミン E	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	ジブチルヒドロキシトルエン	-	-	0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
14	セスキオレイン酸ソルビタン	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	
15	モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20 モル)ソルビタン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	
16	ポリオキシエチレン(8 モル)アルキル(12~15)エーテルリン酸	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	
17	エタノール	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
評価項目															
(イ) ラブデン酸の安定性		△	×	△	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○
(ロ) 変臭		△	×	○	△	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○
(ハ) 製剤安定性 (濁度変化、油浮き)		○	△	△	△	△	△	×	○	○	○	○	○	○	○

[0068] 表1から明らかなように、汎用されている抗酸化剤であるピロ亜硫酸ナトリウム、キレート剤であるエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム、脂溶性の抗酸化剤である天然ビタミンEおよびジブチルヒドロキシルエンと比較して、ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウムはラブデン酸の残存率の低下を抑える効果に非常に優れていることがわかった。また、変臭の抑制、濁度変化および油浮きの抑制においても、非常に優れていることがわかった。

[0069] [実施例6：洗顔料]

下記成分(1)～(13)を70℃で加熱混合し洗顔料を得た。

(成分) (%)

- (1) N-ヤシ油脂肪酸アシル-L-グルタミン酸トリエタノールアミン 20.0
- (2) ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン 10.0
- (3) ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド 3.0
- (4) ヤシ油脂肪酸カリウム 5.0
- (5) ステアリン酸 2.0
- (6) グリセリン 20.0
- (7) ポリエチレングリコール400 5.0
- (8) エリスリトール 2.0
- (9) プロピレングリコール 10.0
- (10) 防腐剤 適量
- (11) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 1.0
- (12) 製造例1で得られたラブデン酸 0.5
- (13) 精製水 残量

[0070] [実施例7：乳液]

下記成分(1)～(9)を70℃まで加熱混合した。この混合物に、70℃にて加温混合した(10)～(13)および(18)を添加混合し、冷却し、さらに、(14)～(17)を添加混合し乳液を得た。

(成分) (%)

- (1) 水素添加大豆リン脂質 3.0
- (2) コレステロール 0.2
- (3) ポリオキシエチレン (5) セチルエーテル 0.2
- (4) ポリオキシエチレン (10) 硬化ヒマシ油 1.0
- (5) セトステアリルアルコール 2.0
- (6) オリーブスクワラン 5.0
- (7) ジプロピレングリコール 7.0
- (8) 1, 3-ブチレングリコール 5.0
- (9) 製造例1で得られたラブデン酸 0.1
- (10) ピロリドンカルボン酸ナトリウム 0.1
- (11) トリメチルグリシン 2.0
- (12) ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.1
- (13) カルボキシビニルポリマー 0.2
- (14) 水酸化カリウム 0.1
- (15) 防腐剤 適量
- (16) 香料 適量
- (17) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.2
- (18) 精製水 残量

[0071] [実施例8：乳液]

下記成分(13)～(18)を加熱混合して70℃に保ったものに、成分(1)～(12)を同様に加熱混合したものを加えて乳化する。このものに冷却後成分(19)～(21)を加え、均一に混合して乳液を得た。

(成分) (%)

- (1) モノステアリン酸ソルビタン 0.3
- (2) モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン 0.1
- (3) 親油型モノステアリン酸グリセリル 0.2
- (4) ステアリン酸 0.5
- (5) セタノール 0.5

- (6) スクワラン 3.0
- (7) 流動パラフィン 4.0
- (8) トリー２－エチルヘキサン酸グリセリル 2.0
- (9) ジメチルポリシロキサン 1.0
- (10) 水素添加大豆リン脂質 0.1
- (11) 酢酸-dl- α -トコフェロール*1 0.05
- (12) 防腐剤 適量
- (13) カルボキシビニルポリマー 0.1
- (14) 水酸化ナトリウム 0.05
- (15) グリセリン 5.0
- (16) 1,3-ブチレングリコール 7.0
- (17) 精製水 残量
- (18) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.1
- (19) エチルアルコール 5.0
- (20) 製造例1で得られたラブデン酸 0.05
- (21) 香料 適量

[0072] [実施例9：ジェル化粧品]

下記成分(1)～(5)および(16)を加熱混合して70℃に保ったものに、70℃にて加温混合した(6)～(10)を添加混合し、室温まで冷却した。さらに(11)～(15)を添加混合しジェル化粧品を得た。

(成分) (%)

- (1) メチルセルロース 2.0
- (2) キサンタンガム 1.0
- (3) アルギン酸ナトリウム 0.2
- (4) アルキル変性カルボキシビニルポリマー 0.2
- (5) ヒアルロン酸ナトリウム1%水溶液 2.0
- (6) グリセリン 10.0
- (7) ポリエチレングリコール20000 1.0

- (8) メチルグルコース 2.0
- (9) 水素添加卵黄リン脂質 0.2
- (10) フィトステロール 0.1
- (11) 水酸化ナトリウム 0.1
- (12) 防腐剤 適量
- (13) 香料 適量
- (14) 製造例1で得られたラブデン酸 0.01
- (15) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.05
- (16) 精製水 残量

[0073] [実施例10：オイルゲル化粧品]

下記成分(1)～(9)を70℃で加熱混合し、室温まで冷却した。この混合物に、(10)、(15)、(16)を添加混合し、さらに、(11)～(14)を添加混合してオイルゲル化粧品を得た。

(成分) (%)

- (1) ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテル 1.0
- (2) ポリオキシエチレン(20)トリイソステアリン酸グリセリル 0.2
- (3) アルキル変性カルボキシビニルポリマー 0.2
- (4) グリセリン 10.0
- (5) ジプロピレングリコール 2.0
- (6) 1,3-ブチレングリコール 5.0
- (7) ポリオキシエチレン(10)メチルグルコース 0.2
- (8) トリー-2-エチルヘキサン酸グリセリル 75.0
- (9) スクワラン 2.0
- (10) トリエタノールアミン 0.1
- (11) 防腐剤 適量
- (12) 香料 適量

- (13) ジブチルヒドロキシルエン 0.002
- (14) 製造例1で得られたラブデン酸 0.03
- (15) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.15
- (16) 精製水 残量

[0074] [実施例11：化粧水]

下記成分(1)～(9)および(12)、(17)を混合溶解した混合物を、成分(10)、(11)、(13)～(16)および(18)～(19)を混合溶解した混合物に加え、混合することにより化粧水を得た。

(成分) (%)

- (1) マカデミアンナッツ油 0.01
- (2) 製造例1で得られたラブデン酸 0.1
- (3) オクタン酸セチル 0.01
- (4) トリー2-エチルヘキサン酸グリセリル 0.01
- (5) 酢酸-dl- α -トコフェロール 0.02
- (6) セスキオレイン酸ソルビタン 0.1
- (7) モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン 0.1
- (8) ポリオキシエチレン(8)アルキルエーテルリン酸 0.2
- (9) エタノール 10.0
- (10) ソルビトール(70%水溶液) 5.0
- (11) グリセリン 1.0
- (12) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.2
- (13) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム 0.2
- (14) 乳酸(50%水溶液) 0.1
- (15) 乳酸ナトリウム(50%水溶液) 0.3
- (16) 防腐剤 適量
- (17) 香料 適量
- (18) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.1

(19) 精製水 残量

[0075] [実施例12：化粧水]

成分(1)～(9)を混合溶解した混合物を、(10)～(15)を混合溶解した混合物に加え、混合することによって化粧水を得た。

(成分) (%)

(1) γ -リノール酸シヨ糖エステル 0.05

(2) モノイソステアリン酸ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油 1.0

(3) イソパルミチン酸L-アスコルビル 0.1

(4) ポリオキシエチレン(10)アルキルエーテルリン酸 0.1

(5) メトキシケイ皮酸オクチル 0.05

(6) グリセリン 3.0

(7) 製造例1で得られたラブデン酸 0.05

(8) 1,3-ブチレングリコール 5.0

(9) エタノール 8.0

(10) クエン酸ナトリウム 0.02

(11) クエン酸 0.05

(12) 防腐剤 適量

(13) 香料 適量

(14) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.15

(15) 精製水 残量

[0076] [実施例13：白濁化粧水]

下記成分(1)～(10)を混合溶解した混合物を、混合溶解した成分(11)～(16)に添加混合し白濁の化粧水を得た。

(成分) (%)

(1) ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油 0.7

(2) ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸ナトリウム 0.2

(3) コレステロール 0.01

- (4) 水素添加卵黄リン脂質 0.02
- (5) ジメチルポリシロキサン 0.05
- (6) 酢酸d l- α -トコフェロール 0.5
- (7) パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル 0.2
- (8) 製造例1で得られたラブデン酸 0.1
- (9) エタノール 15.5
- (10) ポリエチレングリコール6000 0.2
- (11) クエン酸 0.01
- (12) リン酸一水素二ナトリウム 0.2
- (13) 防腐剤 適量
- (14) 香料 適量
- (15) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.2
- (16) 精製水 残量

[0077] [実施例14：美容液]

成分(1)～(7)を70℃で混合溶解した混合物と、成分(8)～(13)、(17)を70℃で加温混合し、室温まで冷却した混合物と、成分(14)～(16)とを添加混合し、粘性のある美容液を得た。

(成分) (%)

- (1) イソステアリン酸ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油 0.2
- (2) 水素添加大豆リン脂質 0.5
- (3) グリセリン 7.0
- (4) d l- α -トコフェロール 0.3
- (5) 製造例1で得られたラブデン酸 0.05
- (6) コレステロール 0.1
- (7) エタノール 6.0
- (8) 2-ヒドロキシー-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸 ナトリウム 0.2
- (9) L-アスコルビン酸リン酸マグネシウム 0.5

- (10) クエン酸 0.01
- (11) クエン酸ナトリウム 0.1
- (12) キサンタンガム 0.1
- (13) メチルセルロース 0.1
- (14) 防腐剤 適量
- (15) 香料 適量
- (16) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 1.0
- (17) 精製水 残量

[0078] [実施例15：日焼け止め乳液]

成分(1)～(10)を室温で混合し、スラリー状に分散させた。これに、成分(11)～(16)を室温で溶解したものを混合し、日焼け止め乳液を得た。

(成分) (%)

- (1) ジカプリン酸ネオペンチルグリコール 10.0
- (2) パラメトキシケイ皮酸-2-エチルヘキシル 5.0
- (3) オクタメチルシクロテトラシロキサン 10.0
- (4) デカメチルシクロペンタシロキサン 10.0
- (5) ジメチルポリシロキサン 5.0
- (6) 微粒子酸化チタン 10.0
- (7) 微粒子酸化亜鉛 5.0
- (8) ポリアルキレン変性オルガノポリシロキサン 5.0
- (9) ナイロンパウダー 2.0
- (10) ポリエチレン末 1.0
- (11) グリセリン 5.0
- (12) エタノール 5.0
- (13) 製造例1で得られたラブデン酸 0.01
- (14) 防腐剤 適量
- (15) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.05

(16) 精製水 残量

[0079] [実施例16：油中水型日焼け止めクリーム]

成分(1)～(9)を70℃で加熱混合した。これに、50℃にて加温混合した成分(10)～(16)を添加混合し、油中水型日焼け止めクリームを得た。

(成分) (%)

- (1) ポリオキシアルキレン変性オルガノポリシロキサン 2.0
- (2) パルミチン酸オクチル 15.0
- (3) デカメチルシクロペンタシロキサン 20.0
- (4) トリベヘン酸グリセリル 1.0
- (5) 微粒子酸化亜鉛 12.0
- (6) 微粒子酸化チタン 3.0
- (7) パラメトキシケイ皮酸-2-エチルヘキシル 7.0
- (8) 4-tertブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン 1.0
- (9) エゴマ油 0.05
- (10) ジプロピレングリコール 5.0
- (11) エタノール 5.0
- (12) ポリエチレン末 3.0
- (13) 製造例1で得られたラブデン酸 0.05
- (14) 防腐剤 適量
- (15) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.1
- (16) 精製水 残量

[0080] [実施例17：油中水型クリーム]

成分(1)～(8)を70℃に加熱混合し、これに、50℃にて加温混合した成分(9)～(16)および(17)～(19)を添加混合して油中水型クリームを得た。

(成分) (%)

- (1) 水素添加大豆リン脂質 0.05

- (2) ポリオキシアルキレン変性オルガノポリシロキサン 2.0
- (3) ヒドロキシステアリン酸コレステロール 2.0
- (4) コレステロール 0.2
- (5) スクワラン 2.0
- (6) デカメチルシクロペンタシロキサン 7.0
- (7) ジイソオクタン酸エチレングリコール 15.0
- (8) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸 1.0
- (9) L-アスコルビン酸リン酸マグネシウム 3.0
- (10) クエン酸ナトリウム 0.5
- (11) エデト酸2ナトリウム 0.05
- (12) エタノール 2.0
- (13) 1,3-ブチレングリコール 5.0
- (14) 結晶セルロース 2.0
- (15) 球状ナイロン末 1.0
- (16) 製造例1で得られたラブデン酸 0.03
- (17) 防腐剤 適量
- (18) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.1
- (19) 精製水 残量

[0081] [実施例18：クリーム]

下記成分(1)～(10)を70℃に加熱混合し、この混合物に、70℃にて加温混合した成分(11)～(13)、(20)を添加混合し、さらに、成分(14)、～(19)を添加混合し、室温まで冷却することによりクリームを得た。

(成分) (%)

- (1) セトステアリルアルコール 3.0
- (2) グリセリン脂肪酸エステル 2.0
- (3) モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン 1.0

- (4) モノステアリン酸ソルビタン 1.0
- (5) N-ステアロイル-N-メチルタウリンナトリウム 0.5
- (6) ワセリン 5.0
- (7) ジメチルポリシロキサン 3.0
- (8) トリー-2-エチルヘキサン酸グリセリル 20.0
- (9) 製造例1で得られたラブデン酸 0.5
- (10) 酸化チタン 0.3
- (11) ジプロピレングリコール 10.0
- (12) L-アスコルビン酸リン酸マグネシウム 3.0
- (13) クエン酸ナトリウム 0.5
- (14) グリチルリチン酸ジカリウム 0.1
- (15) 乳酸(50%水溶液) 0.1
- (16) エデト酸2ナトリウム 0.03
- (17) 防腐剤 適量
- (18) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 1.0
- (19) 香料 適量
- (20) 精製水 残量

[0082] [実施例19:パック化粧品]

下記成分(1)~(6)および(15)を70℃加熱混合し、室温まで冷却した混合物に、成分(7)~(14)を添加混合してパック化粧品を得た。

。

(成分) (%)

- (1) ポリビニルアルコール 15.0
- (2) グリセリン 10.0
- (3) ポリオキシエチレン(10)メチルグルコース 3.0
- (4) トリオクタン酸グリセリル 5.0
- (5) ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸ナトリウム 1.0
- (6) 製造例1で得られたラブデン酸 0.1

- (7) エタノール 20.0
- (8) カオリン 2.0
- (9) 酸化チタン 2.0
- (10) 乳酸 (50%水溶液) 0.5
- (11) 乳酸ナトリウム (50%水溶液) 0.5
- (12) 防腐剤 適量
- (13) 香料 適量
- (14) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.25
- (15) 精製水 残量

[0083] [実施例20：リキッドファンデーション]

下記成分(1)～(7)を加熱混合し、この混合物に、成分(13)～(18)を加えて混合し70℃に保つ。成分(8)～(12)を混合し70℃に保ったものに、先の混合物を添加して均一に乳化する。冷却後、成分(19)～(21)を添加してリキッドファンデーションを得た。

(成分) (%)

- (1) ジペンタエリトリット脂肪酸エステル 2.0
- (2) 流動パラフィン 5.0
- (3) ステアリン酸 2.0
- (4) セタノール 1.0
- (5) 自己乳化型モノステアリン酸グリセリル 1.0
- (6) パラメトキシケイ皮酸-2-エチルヘキシル 8.0
- (7) 製造例1で得られたラブデン酸 0.05
- (8) グリセリン 5.0
- (9) トリエタノールアミン 1.0
- (10) カルボキシメチルセルロース 0.2
- (11) ベントナイト 0.5
- (12) 精製水 残量
- (13) 防腐剤 適量

- (14) 酸化チタン 6.0
- (15) 微粒子酸化チタン 2.0
- (16) 微粒子酸化亜鉛 4.0
- (17) マイカ 2.0
- (18) タルク 4.0
- (19) 着色顔料 適量
- (20) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.15
- (21) 香料 適量

[0084] 実施例6～20の各種化粧品は、いずれも経時安定性に優れ、皮膚に適用することにより、日焼け等による肌のくすみ、シミおよびソバカス、ならびに加齢によるしわおよびたるみの、防止および改善効果に優れ、透明感のある美しい肌にすることができる化粧品である。

[0085] [実施例21：油性固形状香料組成物（室内用芳香剤）]

（処方）（質量%）

1. ステアリン酸 5
2. パラフィンワックス 残量
3. ジメチルポリシロキサン（200mm²/s） 0.5
4. 製造例1で得られたラブデン酸 0.1
5. 水添ポリイソブテン 5
6. ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.1
7. 香料 30

[0086]（製法）

- A. 成分（1）～（4）を110℃に加熱し、均一に混合する。
- B. Aに（5）～（7）を添加して均一に混合する。
- C. Bを減圧下にて脱泡後、80℃で容器に充填し冷却して室内用芳香剤を得た。

[0087] [実施例22：軟膏]

下記の組成の軟膏剤を、以下の方法で調製した。

A. 成分(6)～(10)を加熱混合し、75℃に保つ。

B. 成分(1)～(5)を加熱混合し、75℃に保つ。

C. AにBを徐々に加え、軟膏剤を得た。

(成分) (%)

(1) ステアリン酸 18.0

(2) セタノール 4.0

(3) 酢酸d l- α -トコフェロール 0.2

(4) パラオキシ安息香酸メチル 0.1

(5) 製造例1で得られたラブデン酸 0.2

(6) トリエタノールアミン 2.0

(7) グリセリン 5.0

(8) グリチルリチン酸ジカリウム 0.5

(9) ジエチレントリアミン五酢酸五ナトリウム40%水溶液 0.1

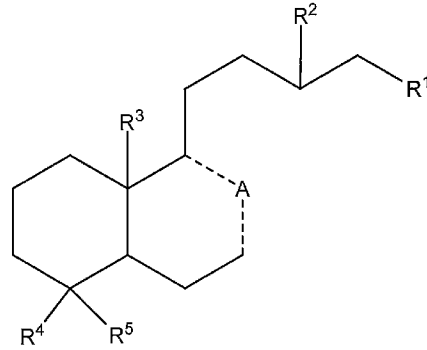
(10) 精製水 残量

[0088] 実施例21で得られる室内用芳香剤、実施例22で得られた軟膏は、いずれもラブデン酸の安定性及び製剤の安定性に優れる。

請求の範囲

[請求項1] (A) 下記一般式 (1) :

[化1]



(1)

(一般式 (1) 中、R¹は $-\text{CH}_2\text{OH}$ または $-\text{COOR}^6$ を表し、R⁶は水素、炭素数が1~3の低級アルキル基または $-\text{COO}^-$ と塩を形成し得るカチオンを表し、R²~R⁵は各々独立して水素原子またはメチル基を表し、 $\cdots A \cdots$ は $=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ または $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-$ を表す。) で表される化合物の1種または2種以上と、

(B) ジエチレントリアミン五酢酸およびその塩からなる群より選択される1種または2種以上を含有する、組成物。

[請求項2] (A) を0.0001~5質量%含有する、請求項1に記載の組成物。

[請求項3] (B) を0.005~2質量%含有する、請求項1または2に記載の組成物。

[請求項4] (A) と (B) の含有質量割合 (B) / (A) が、0.01~40である、請求項1~3のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項5] (C) 油剤を0.01~10質量%含有する、請求項1~4のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項6] (D) 低級アルコールを含有する、請求項1~5のいずれか1項に記

載の組成物。

[請求項7] 皮膚外用剤または化粧品である、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/058463

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K8/36, A23L1/30, A61K8/34, A61K8/37, A61K8/44, A61K31/19, A61K47/18, A61L9/01, A61Q1/02, A61Q17/04, A61Q19/00, A61Q19/10, C07C57/26, C07C229/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/041236 A1 (Kose Corp.), 21 May 2004 (21.05.2004), claims; page 22, lines 12 to 18; page 23, lines 6 to 7; examples 18, 19, 35 & JP 2003-300859 A & JP 2003-300860 A & US 2006/0147397 A1 & EP 1570839 A1 & KR 10-2005-0084971 A & CN 1713889 A	1-7
Y	JP 7-206654 A (Pola Chemical Industries Inc.), 08 August 1995 (08.08.1995), claims; paragraph [0016]; examples (Family: none)	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 02 June, 2014 (02.06.14)	Date of mailing of the international search report 17 June, 2014 (17.06.14)
---------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/058463

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-8574 A (Takasago International Corp.), 13 January 2005 (13.01.2005), claims; paragraphs [0022], [0030]; examples & US 2005/0004217 A1 & DE 102004028805 A1 & FR 2856299 A1	1-7
Y	JP 2003-201228 A (Iwase Cosfa Co., Ltd.), 18 July 2003 (18.07.2003), claims; paragraphs [0001] to [0007]; comparative examples 4, 9; examples 17 to 34 (Family: none)	1-7
Y	JP 6-336420 A (Kose Corp.), 06 December 1994 (06.12.1994), claims; paragraphs [0001], [0016] to [0018]; examples (table 1) (Family: none)	1-7
Y	JP 2013-227264 A (Mikimoto Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 November 2013 (07.11.2013), claims; paragraphs [0001] to [0005]; examples; comparative examples (Family: none)	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/058463

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K8/36(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K8/34(2006.01)i,
A61K8/37(2006.01)i, A61K8/44(2006.01)i, A61K31/19(2006.01)i,
A61K47/18(2006.01)i, A61L9/01(2006.01)i, A61Q1/02(2006.01)i,
A61Q17/04(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i, A61Q19/10(2006.01)i,
C07C57/26(2006.01)i, C07C229/16(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. 特別ページ参照				
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. A61K8/36, A23L1/30, A61K8/34, A61K8/37, A61K8/44, A61K31/19, A61K47/18, A61L9/01, A61Q1/02, A61Q17/04, A61Q19/00, A61Q19/10, C07C57/26, C07C229/16				
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014年				
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)				
C. 関連すると認められる文献				
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号		
Y	WO 2004/041236 A1（株式会社コーセー）2004.05.21, 請求の範囲, 22頁12-18行, 23頁6-7行, 例18,19,35 & JP 2003-300859 A & JP 2003-300860 A & US 2006/0147397 A1 & EP 1570839 A1 & KR 10-2005-0084971 A & CN 1713889 A	1-7		
Y	JP 7-206654 A（ポーラ化成工業株式会社）1995.08.08, 特許請求の範囲, 段落【0016】, 実施例（ファミリーなし）	1-7		
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。				
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献				
国際調査を完了した日 02.06.2014	国際調査報告の発送日 17.06.2014			
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 松本 直子 電話番号 03-3581-1101 内線 3421	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30px; height: 20px;">4D</td> <td style="width: 30px; height: 20px;">9546</td> </tr> </table>	4D	9546
4D	9546			

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2005-8574 A (高砂香料工業株式会社) 2005. 01. 13, 特許請求の 範囲, 段落【0022】, 【0030】, 実施例 & US 2005/0004217 A1 & DE 102004028805 A1 & FR 2856299 A1	1-7
Y	JP 2003-201228 A (岩瀬コスファ株式会社) 2003. 07. 18, 特許請求 の範囲, 段落【0001】 - 【0007】, 比較例 4, 9, 実施例 17-34 (ファミ リーなし)	1-7
Y	JP 6-336420 A (株式会社コーセイ) 1994. 12. 06, 特許請求の範囲, 段落【0001】, 【0016】 - 【0018】, 実施例 (表 1) (ファミリーなし)	1-7
Y	JP 2013-227264 A (御木本製薬株式会社) 2013. 11. 07, 特許請求の 範囲, 段落【0001】 - 【0005】, 実施例, 比較例 (ファミリーなし)	1-7

発明の属する分野の分類

A61K8/36(2006.01)i, A23L1/30(2006.01)i, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/37(2006.01)i,
A61K8/44(2006.01)i, A61K31/19(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61L9/01(2006.01)i,
A61Q1/02(2006.01)i, A61Q17/04(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i, A61Q19/10(2006.01)i,
C07C57/26(2006.01)i, C07C229/16(2006.01)i