

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6275296号
(P6275296)

(45) 発行日 平成30年2月7日(2018.2.7)

(24) 登録日 平成30年1月19日(2018.1.19)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/22 (2006.01)	A 6 1 K 31/22
A 6 1 K 31/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/16
A 6 1 K 31/255 (2006.01)	A 6 1 K 31/255
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 31/661
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5

請求項の数 9 (全 50 頁)

(21) 出願番号 特願2017-8866 (P2017-8866)
 (22) 出願日 平成29年1月20日(2017.1.20)
 (62) 分割の表示 特願2016-550279 (P2016-550279)
 の分割
 原出願日 平成27年10月20日(2015.10.20)
 (65) 公開番号 特開2017-66167 (P2017-66167A)
 (43) 公開日 平成29年4月6日(2017.4.6)
 審査請求日 平成29年1月20日(2017.1.20)
 (31) 優先権主張番号 特願2014-220578 (P2014-220578)
 (32) 優先日 平成26年10月29日(2014.10.29)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000002004
 昭和電工株式会社
 東京都港区芝大門1丁目13番9号
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100094400
 弁理士 鈴木 三義
 (74) 代理人 100163496
 弁理士 荒 則彦
 (72) 発明者 佐伯 夕子
 東京都港区芝大門一丁目13番9号 昭和
 電工株式会社内

審査官 岩下 直人

最終頁に続く

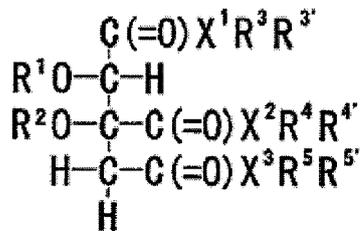
(54) 【発明の名称】 ミトコンドリア機能改善剤、及び製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)で示されるヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を有効成分として含有するミトコンドリア機能改善剤(ただし、皮膚外用剤を除く);

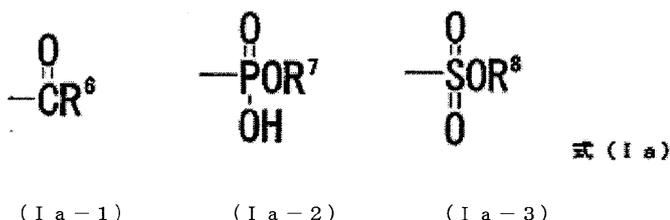
【化1】



式(I)

(式(I)中、R¹及びR²は、それぞれ独立に水素原子、又は下記式(Ia)で示される群から選択されるいずれかの基を表し(但し、R¹及びR²が同時に水素原子になることはない。)、X¹~X³は、それぞれ独立に窒素又は酸素原子を表し、R³, R⁴, R⁵, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}は、それぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1~30の鎖状炭化水素基を表す(但し、X¹, X², X³がそれぞれ酸素原子の場合は、対応するR^{3'}, R^{4'}, R^{5'}は存在しない。))。

【化2】



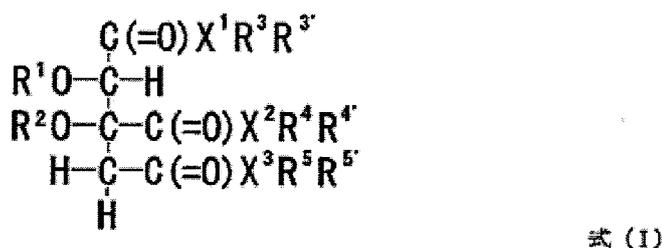
(式(I a)中、 $R^6 \sim R^8$ はそれぞれ独立に水素原子、アリアル基、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1~30の鎖状炭化水素基を表す。)

10

【請求項2】

下記式(I)で示されるヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を有効成分として含有する、ミトコンドリア機能低下が関連する疾患の予防又は治療に用いられるミトコンドリア機能改善剤;

【化3】

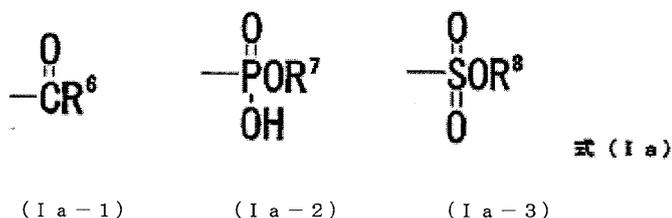


20

(式(I)中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、又は下記式(I a)で示される群から選択されるいずれかの基を表し(但し、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子になることはない。)、 $X^1 \sim X^3$ は、それぞれ独立に窒素又は酸素原子を表し、 $R^3, R^4, R^5, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$ は、それぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1~30の鎖状炭化水素基を表す(但し、 X^1, X^2, X^3 がそれぞれ酸素原子の場合は、対応する $R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$ は存在しない。)

【化4】

30



(式(I a)中、 $R^6 \sim R^8$ はそれぞれ独立に水素原子、アリアル基、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1~30の鎖状炭化水素基を表す。)

【請求項3】

40

前記式(I a)中、 R^6 が、分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数7~23の鎖状炭化水素基であり、 R^7 及び R^8 が、それぞれ独立に、水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数8~24の鎖状炭化水素基である請求項1又は2に記載の剤。

【請求項4】

前記式(I)中、 $X^1 \sim X^3$ がすべて酸素原子であり、 $R^3 \sim R^5$ が、それぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1~30の鎖状炭化水素基であり、且つ、前記式(I a)中、 R^6 が、分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数7~23の鎖状炭化水素基であり、 R^7 及び R^8 が、それぞれ独立に、水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数8~24の鎖状炭化水

50

素基である請求項 1 又は 2 に記載の剤。

【請求項 5】

前記式 (I) 中、 R^2 が水素原子であり、 $X^1 \sim X^3$ がすべて酸素原子であり、 $R^3 \sim R^5$ がすべて水素原子であり、且つ、前記式 (I a) 中、 R^6 が、分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数 13 ~ 21 の鎖状炭化水素基である請求項 1 又は 2 に記載の剤。

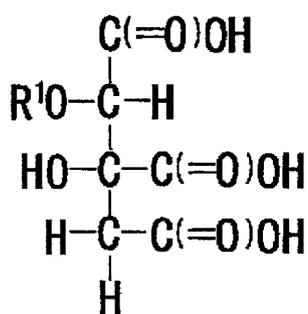
【請求項 6】

前記式 (I) 中、 R^2 が水素原子であり、 $X^1 \sim X^3$ がすべて酸素原子であり、 $R^3 \sim R^5$ がそれぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数 1 ~ 30 の鎖状炭化水素基であり (但し、 $R^3 \sim R^5$ が同時に水素原子となることはない。)、且つ、前記式 (I a) 中、 R^6 は、分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数 13 ~ 21 の鎖状炭化水素基である請求項 1 又は 2 に記載の剤。

【請求項 7】

前記式 (I) が、下記式 (II a) で示されるヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩である請求項 1 又は 2 に記載の剤；

【化 5】



式 (II a)

(式 (II a) 中、 R^1 は、下記式 (I a-1) で示される基を表す。)

【化 6】



式 (I a-1)

(式 (I a-1) において、 R^6 は、分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数 7 ~ 23 の鎖状炭化水素基である。)

【請求項 8】

前記ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を、ヒドロキシクエン酸及び/又はそのアルカリ金属塩及び/又はそのアルカリ土類金属塩と、炭素数 14 ~ 22 の、カルボン酸、アシルクロライド、若しくはアルキルニトリル、又は、アシル基の炭素数 14 ~ 22 の、カルボン酸無水物、若しくはカルボン酸エステルと、を溶媒中で反応させることによって製造することを含む請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の剤の製造方法。

【請求項 9】

前記ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を、ヒドロキシクエン酸及び/又はそのアルカリ金属塩及び/又はそのアルカリ土類金属塩を溶媒中でアルコールと反応させ、ヒドロキシクエン酸 (トリ) エステルを製造する第一工程と、

炭素数 14 ~ 22 の、カルボン酸、アシルクロライド、若しくはアルキルニトリル、又は、アシル基の炭素数 14 ~ 22 の、カルボン酸無水物、若しくはカルボン酸エステルと、前記第一工程で得られた化合物とを反応させ、前記第一工程で得られた化合物の水酸基をエステル化する第二工程と、

前記第二工程で得られた化合物のエステル結合部位のうち、第一工程で形成されたエス

10

20

30

40

50

テル結合部位の一部または全部を切断する第三工程とを有する方法により製造する請求項1～7のいずれか一項に記載の剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ミトコンドリア機能改善剤、及び製造方法に関する。本願は、2014年10月29日に、日本に出願された特願2014-220578号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

【背景技術】

【0002】

ミトコンドリアは、細胞内のエネルギー産生を担う細胞小器官であり、電子伝達系で酸化リン酸化反応により酸素を消費してATPを産生する。この反応過程で生じたプロトンがミトコンドリア外膜と内膜の間（膜間隙）に汲み出され、電位差（ミトコンドリア膜電位）が生じる。次いで、膜間隙のプロトンがATP合成酵素により利用され、ATPが産生される。また、紫外線照射によるDNA損傷などのストレスはp53やBCLファミリータンパク質を介してミトコンドリア膜電位を変化させ、アポトーシスとよばれる細胞死を誘導する。老化した細胞や紫外線によるダメージを受けた細胞では活性酸素や、これによる脂質過酸化産物が生成し（非特許文献1、2）、ミトコンドリアでのエネルギー産生の低下とともにアポトーシスの増大が起きていることが報告されている（非特許文献3）。

従って、ミトコンドリアは老化や光老化と密接な関わりがあると考えられている。老化した細胞や紫外線などのストレスによりダメージを受けた細胞において、ミトコンドリアの機能を改善することにより、細胞の賦活化が出来ると考えられる。これまで、ミトコンドリア機能改善剤としてはスフィンゴミエリンや抗酸化物質としてグルタチオンなどが報告されているが（特許文献1、非特許文献4）、その効果はまだ十分ではない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】特開2011-157328

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Journal of Dermatological Science 14 (1997) 207-216

【非特許文献2】Free Radic Res. 2001 Jun;34(6):583-94.

【非特許文献3】Ageing Research Reviews,5 (2006) 179-195

【非特許文献4】A Toxicology in Vitro 18 (2004) 71-77

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明においては、ミトコンドリア機能を改善可能なミトコンドリア機能改善剤、及び製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

上記の課題を達成するために、本発明は以下の手段を提供する。

[1] 下記式(I)で示されるヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を有効成分として含有するミトコンドリア機能改善剤（ただし、皮膚外用剤を除く）；

【0007】

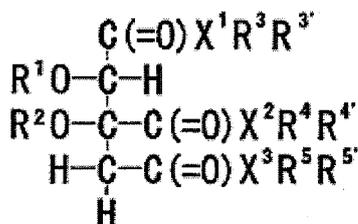
10

20

30

40

【化1】



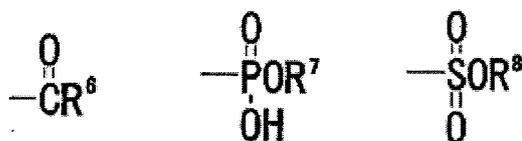
式(I)

(式(I)中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、又は下記式(Ia)で示される群から選択されるいずれかの基を表し(但し、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子になることはない。)、 $\text{X}^1 \sim \text{X}^3$ は、それぞれ独立に窒素又は酸素原子を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $\text{R}^{3'}$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{5'}$ は、それぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1~30の鎖状炭化水素基を表す(但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 がそれぞれ酸素原子の場合は、対応する $\text{R}^{3'}$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{5'}$ は存在しない。)

10

【0008】

【化2】



式(Ia)

20

(Ia-1)

(Ia-2)

(Ia-3)

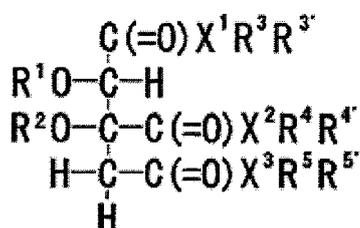
【0009】

(式(Ia)中、 $\text{R}^6 \sim \text{R}^8$ はそれぞれ独立に水素原子、アリール基、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1~30の鎖状炭化水素基を表す。)

[2]下記式(I)で示されるヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を有効成分として含有する、ミトコンドリア機能低下が関連する疾患の予防又は治療に用いられるミトコンドリア機能改善剤;

30

【化3】

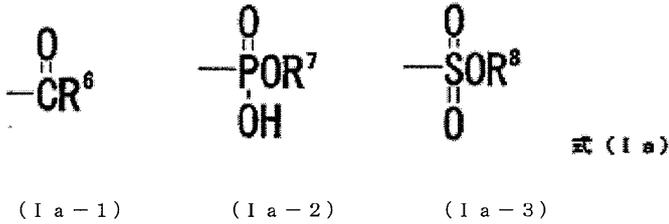


式(I)

(式(I)中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、又は下記式(Ia)で示される群から選択されるいずれかの基を表し(但し、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子になることはない。)、 $\text{X}^1 \sim \text{X}^3$ は、それぞれ独立に窒素又は酸素原子を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $\text{R}^{3'}$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{5'}$ は、それぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1~30の鎖状炭化水素基を表す(但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 がそれぞれ酸素原子の場合は、対応する $\text{R}^{3'}$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{5'}$ は存在しない。)

40

【化4】



(式(I a)中、 $R^6 \sim R^8$ はそれぞれ独立に水素原子、アール基、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1～30の鎖状炭化水素基を表す。)

10

【0010】

[3]前記式(I a)中、 R^6 が、分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数7～23の鎖状炭化水素基であり、 R^7 及び R^8 が、それぞれ独立に、水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数8～24の鎖状炭化水素基である前記[1]又は[2]に記載の剤。

【0011】

[4]前記式(I)中、 $X^1 \sim X^3$ がすべて酸素原子であり、 $R^3 \sim R^5$ が、それぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1～30の鎖状炭化水素基であり、且つ、前記式(I a)中、 R^6 が、分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数7～23の鎖状炭化水素基であり、 R^7 及び R^8 が、それぞれ独立に、水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数8～24の鎖状炭化水素基である前記[1]又は[2]に記載の剤。

20

【0012】

[5]前記式(I)中、 R^2 が水素原子であり、 $X^1 \sim X^3$ がすべて酸素原子であり、 $R^3 \sim R^5$ がすべて水素原子であり、且つ、前記式(I a)中、 R^6 が、分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数13～21の鎖状炭化水素基である前記[1]又は[2]に記載の剤。

【0013】

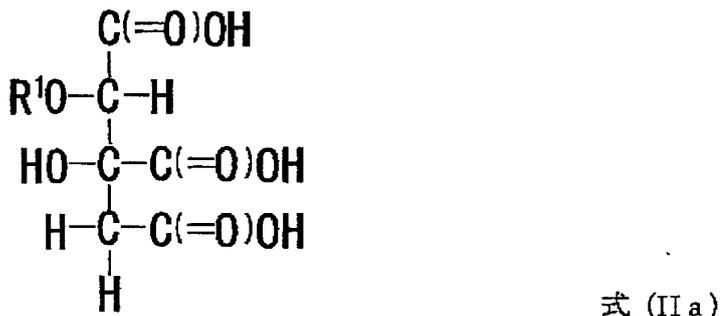
[6]前記式(I)中、 R^2 が水素原子であり、 $X^1 \sim X^3$ がすべて酸素原子であり、 $R^3 \sim R^5$ がそれぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1～30の鎖状炭化水素基であり(但し、 $R^3 \sim R^5$ が同時に水素原子となることはない。)、且つ、前記式(I a)中、 R^6 は、分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数13～21の鎖状炭化水素基である前記[1]又は[2]に記載の剤。

30

【0014】

[7]前記式(I)が、下記式(II a)で示されるヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩である前記[1]又は[2]に記載の剤；

【化5】



40

(式(II a)中、 R^1 は、下記式(I a-1)で示される基を表す。)

【化6】



式 (I a-1)

(式 (I a-1) において、 R^6 は、分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数 7 ~ 23 の鎖状炭化水素基である。)

【0015】

[8] 前記ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を、ヒドロキシクエン酸及び/又はそのアルカリ金属塩及び/又はそのアルカリ土類金属塩と、炭素数 14 ~ 22 の、カルボン酸、アシルクロライド、若しくはアルキルニトリル、又は、アシル基の炭素数 14 ~ 22 の、カルボン酸無水物、若しくはカルボン酸エステルと、を溶媒中で反応させることによって製造することを含む前記 [1] ~ [7] のいずれか一つに記載の剤の製造方法。

10

【0016】

[9] 前記ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を、ヒドロキシクエン酸及び/又はそのアルカリ金属塩及び/又はそのアルカリ土類金属塩を溶媒中でアルコールと反応させ、ヒドロキシクエン酸(トリ)エステルを製造する第一工程と、

炭素数 14 ~ 22 の、カルボン酸、アシルクロライド、若しくはアルキルニトリル、又は、アシル基の炭素数 14 ~ 22 の、カルボン酸無水物、若しくはカルボン酸エステルと、前記第一工程で得られた化合物とを反応させ、前記第一工程で得られた化合物の水酸基をエステル化する第二工程と、

20

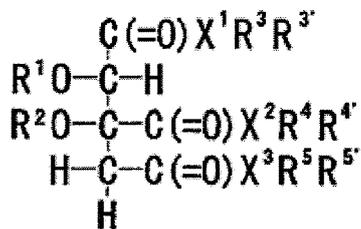
前記第二工程で得られた化合物のエステル結合部位のうち、第一工程で形成されたエステル結合部位の一部または全部を切断する第三工程とを有する方法により製造する前記 [1] ~ [7] のいずれか一つに記載の剤の製造方法。

【0017】

また、本発明は、

下記式 (I) で示されるヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を有効成分として含有する線維芽細胞のミトコンドリア機能改善による線維芽細胞賦活化剤；

【化7】



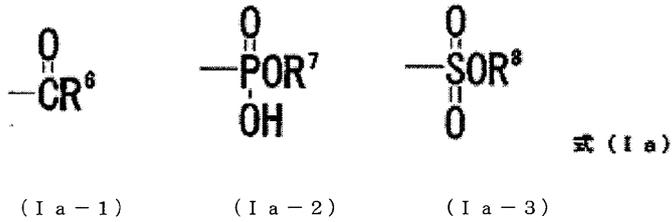
式 (I)

(式 (I) 中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、又は下記式 (I a) で示される群から選択されるいずれかの基を表し(但し、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子になることはない。)、 $X^1 \sim X^3$ は、それぞれ独立に窒素又は酸素原子を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^3' 、 R^4' 、 R^5' は、それぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数 1 ~ 30 の鎖状炭化水素基を表す(但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 がそれぞれ酸素原子の場合は、対応する R^3' 、 R^4' 、 R^5' は存在しない。)

30

40

【化 8】



(式 (I a) 中、 $R^6 \sim R^8$ はそれぞれ独立に水素原子、アール基、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数 1 ~ 30 の鎖状炭化水素基を表す。) に関する。

10

【発明の効果】

【0018】

本発明のミトコンドリア機能改善剤によれば、ミトコンドリア機能を改善できる。

また、本発明の老化防止用組成物によれば、シワ、タルミの形成等をはじめとする細胞や皮膚組織の老化の防止又は改善に有用である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

ミトコンドリア機能改善剤

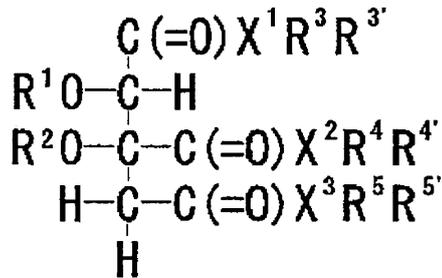
<ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩>

本発明のミトコンドリア機能改善剤は、下記式 (I) で示されるヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を有効成分として含有する。

20

【0020】

【化 9】



30

式 (I)

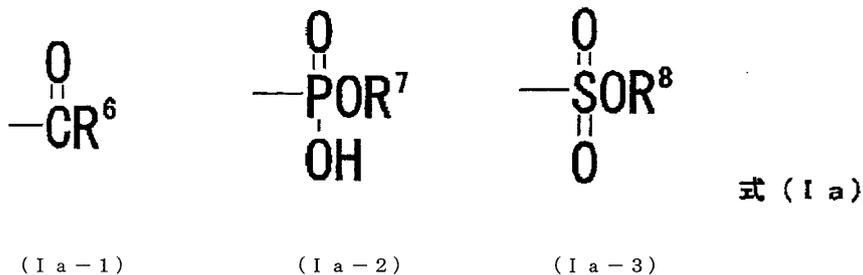
【0021】

(式 (I) 中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、又は下記式 (I a) で示される群から選択されるいずれかの基を表し (但し、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子になることはない。)、 $X^1 \sim X^3$ は、それぞれ独立に窒素又は酸素原子を表し、 $R^3, R^4, R^5, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$ は、それぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数 1 ~ 30 の鎖状炭化水素基を表す (但し、 X^1, X^2, X^3 がそれぞれ酸素原子の場合は、対応する $R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$ は存在しない。)

【0022】

40

【化 10】



【0023】

50

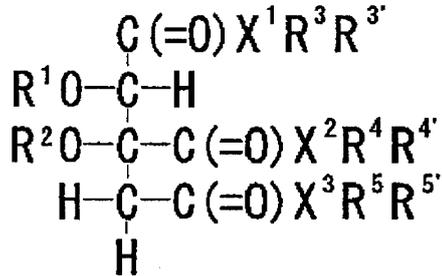
(式(I a)中、 $R^6 \sim R^8$ はそれぞれ独立に水素原子、アリール基、又は分岐、不飽和結合もしくは置換基を有していてもよい、炭素数1～30の鎖状炭化水素基を表す。)

【0024】

本発明のミトコンドリア機能改善剤に係るヒドロキシクエン酸誘導体は、下記式(I)で示される化合物である。

【0025】

【化11】



10

式(I)

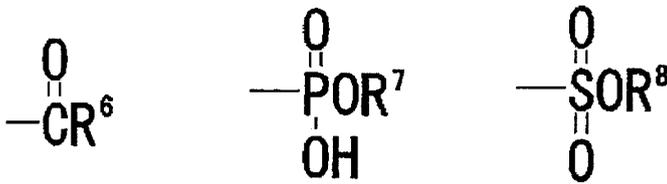
【0026】

前記式(I)中、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立に水素原子、又は下記式(I a)で示される群から選択されるいずれかの基を表している(但し、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子になることはない。)

20

【0027】

【化12】



式(I a)

(I a-1)

(I a-2)

(I a-3)

30

【0028】

具体的には、前記 R^1 及び R^2 の少なくとも1つは、上記式(I a)で示される群から選択されるいずれかの基であることが好ましく、 R^1 及び R^2 の一方がこれらの基であってもよく、双方がこれらの基であってもよい。これらのうちでは、 R^1 及び R^2 の一方がこれらの基である態様が好ましく、なかでも R^1 が上記式(I a)で表される群から選択されるいずれかの基であり、 R^2 が水素原子である態様がより好ましい。

【0029】

上記式(I a)中、 $R^6 \sim R^8$ はそれぞれ独立に水素原子、アリール基、又は分岐、不飽和結合もしくは置換基を有していてもよい、炭素数1～30の鎖状炭化水素基を表している。

40

【0030】

アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、フリル基、チエニル基、ピリジル基が挙げられる。分岐、不飽和結合又は置換基を有していてもよい、炭素数1～30の鎖状炭化水素基としては、たとえば、 R^1 及び/又は R^2 の例として後述するアシル基の一部を構成するものなどが挙げられる。

【0031】

これらのうちでは、 $R^6 \sim R^8$ は、それぞれ独立に水素原子、又は分岐、不飽和結合もしくは置換基を有していてもよい、炭素数1～30の鎖状炭化水素基であることが好ましい。

【0032】

50

より具体的には、 R^6 は、分岐、不飽和結合、もしくは置換基を有していてもよい、炭素数7～23、好ましくは13～21の鎖状炭化水素基、より好ましくは分岐を有していてもよい炭素数13～21の鎖状飽和炭化水素基であり、 R^7 および R^8 は、それぞれ独立に水素原子、又は分岐、不飽和結合、もしくは置換基を有していてもよい、炭素数8～24の鎖状炭化水素基、好ましくは、水素原子又は炭素数14～22の鎖状炭化水素基、より好ましくは水素原子である。

これらのうち、上記式(I a)で示される群から選択されるいずれかの基は、炭素数8～24、好ましくは炭素数14～22の基であることが望ましい。

R^6 、 R^7 、 R^8 としては、後に記載の R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ として具体的に示される基を例示できる。

10

【0033】

ここで、置換基としては、たとえば、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、アルコキシ基、ニトロ基などが挙げられる。

分子中の水酸基が修飾された誘導体の例としては、具体的には、上記式(I)中の R^1 及び/又は R^2 が、ヘキサノイル基、2-メチルペンタノイル基、3-メチルペンタノイル基、4-メチルペンタノイル基、2-エチルプタノイル基、ヘプタノイル基、2-メチルヘキサノイル基、3-メチルヘキサノイル基、4-メチルヘキサノイル基、2-エチルペンタノイル基、3-エチルペンタノイル基、オクタノイル基、2-メチルヘプタノイル基、3-メチルヘプタノイル基、4-メチルヘプタノイル基、5-メチルヘプタノイル基、6-メチルヘプタノイル基、2-エチルヘキサノイル基、3-エチルヘキサノイル基、

20

ヘプタデカノイル基、オクタデカノイル基、イソステアリル基、シス-9-オクタデセノイル基、11-オクタデセノイル基、シス、シス-9,12-オクタデカジエノイル基、9,12,15-オクタデカトリエノイル基、6,9,12-オクタデカトリエノイル基、9,11,13-オクタデカトリエノイル基、ノナデカノイル基、2,6,10,14-テトラメチルペンタデカノイル基、イコサノイル基、8,11-イコサジエノイル基、5,8,11-イコサトリエノイル基、5,8,11,14-イコサテトラエノイル基、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカノイル基、ヘンイコサノイル基、ドコサノイル基のいずれかである化合物が挙げられる。

30

【0034】

これのうち、好ましい例としては、式(I)中の R^1 及び/又は R^2 が、オクタノイル基、デカノイル基、ウンデカノイル基、ドデカノイル基、ヘキサデカノイル基、オクタデカノイル基、イソステアリル基のいずれかである化合物が挙げられる。

【0035】

さらに好ましい例としては、 R^1 がオクタノイル基、デカノイル基、ウンデカノイル基、ドデカノイル基、ヘキサデカノイル基、オクタデカノイル基、イソステアリル基のいずれかであって、 R^2 が水素原子である化合物が挙げられる。

40

【0036】

次に、前記式(I)中、 $X^1 \sim X^3$ は、それぞれ独立に窒素又は酸素原子を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ は、それぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1～30の鎖状炭化水素基を表す(但し、 X^1 、 X^2 、 X^3 がそれぞれ酸素原子の場合は、対応する $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ は存在しない。)

$X^1 \sim X^3$ のいずれかが窒素原子の場合は、 $-CONR^mR^{m'}$ (m および m' は、 $X^1 \sim X^3$ に対応して3,4,5のいずれか同じ数を表す。)は置換又は無置換のアミド基を表し、また $X^1 \sim X^3$ のいずれかが酸素原子の場合は、 $-COOR^m$ (m は、 $X^1 \sim X^3$ に対応して3,4,5のいずれかの数を表す。)は、カルボキシル基又はエステル基を表す。

【0037】

50

前記 R^3 , R^4 , R^5 , $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ は、上述した但し書きを満たすことを条件として、それぞれ独立に水素原子、又は炭素原子数 1 ~ 30、好ましくは 8 ~ 24、より好ましくは 14 ~ 22 の分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい鎖状炭化水素基であり、さらに好ましくは水素原子又は炭素数 14 ~ 22 の分岐を有していてもよい鎖状飽和炭化水素基である。また、その他、単糖及び多糖から誘導される糖残基であってもよい。

【0038】

例えば、具体的には、 R^3 , R^4 , R^5 , $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ としては、それぞれ独立に、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、4-メチルヘプチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、1-プロピルペンチル基、2-プロピルペンチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、10-ウンデセニル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、9-ヘキサデセニル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、イソステアリル基、シス-9-オクタデセニル基、11-オクタデセニル基、シス、シス-9, 12-オクタデカジエニル基、9, 12, 15-オクタデカトリエニル基、6, 9, 12-オクタデカトリエニル基、9, 11, 13-オクタデカトリエニル基、ノナデシル基、2, 6, 10, 14-テトラメチルペンタデシル基、イコサニル基、8, 11-イコサジエニル基、5, 8, 11-イコサトリエニル基、5, 8, 11, 14-イコサテトラエニル基、3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシル基、ヘンイコサニル基、ドコサニル基のいずれかが挙げられる。

【0039】

これらのうち、好ましい例としては、上述した但し書きを満たすことを条件として、 R^3 , R^4 , R^5 , $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ がそれぞれ独立に、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、イソステアリル基のいずれかである態様が挙げられる。

【0040】

さらに好ましい例としては、 R^3 , R^4 , R^5 , $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ のうち、1 ~ 2つがメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、イソステアリル基のいずれかであり、他が水素原子である態様が挙げられる。

【0041】

前記 $X^1 \sim X^3$ は、それぞれ独立に窒素または酸素原子であるが、全てが同一原子でも混在でもよく、好ましい例としては同一原子であり、さらに好ましい例としては酸素原子である。

【0042】

前記 $X^1 \sim X^3$ がすべて酸素原子である場合には、修飾されたカルボキシル基部位は、 $-COOR^m$ (m は、 $X^1 \sim X^3$ に対応して 3, 4, 5 のいずれかの数を表す。) となり、カルボキシル基又はエステル基を表す。この場合には、 $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ は存在しない。

【0043】

本発明のミトコンドリア機能改善剤に係るヒドロキシクエン酸誘導体としては、ヒドロキシクエン酸の 2 位または 3 位の水酸基の少なくとも一方が修飾された化合物およびさらに該化合物のカルボキシル基の少なくとも 1 つが修飾された化合物が好ましく挙げられる

また、分子中のカルボキシル基が修飾された誘導体の例としては、既に述べた分子中の水酸基が修飾された誘導体のカルボキシル基部位の少なくとも1つが、置換又は無置換のアミド基、又はエステル基となっている化合物が挙げられる。

【0044】

すなわち、本発明のミトコンドリア機能改善剤に係るヒドロキシクエン酸誘導体としては、既述したように水酸基の少なくとも一方が修飾され且つカルボキシル基の修飾がされていない化合物、及び、既述したように水酸基の少なくとも一方とカルボキシル基の少なくとも1つとがともに修飾された化合物が挙げられる。これらの化合物として、具体的には、上記 R^1 、 R^2 、 $X^1 \sim X^3$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ の例を組み合わせた化合物が好ましく挙げられる。

10

【0045】

以上のように、分子中の官能基は様々に組み合わせて修飾することが出来るが、特に、 R^2 が水素原子であり、 $R^3 \sim R^5$ がすべて水素原子であり、且つ $X^1 \sim X^3$ がすべて酸素原子である下記式(IIa)に示す化合物、または、

R^2 が水素原子であり、 $R^3 \sim R^5$ がそれぞれ独立に水素原子又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1~30の鎖状炭化水素基であり(但し、 $R^3 \sim R^5$ が同時に水素原子となることはない。)、且つ $X^1 \sim X^3$ がすべて酸素原子である下記式(IIb)に示す化合物が好ましい例として挙げられる。

これらの場合、すなわち本発明のミトコンドリア機能改善剤に係るヒドロキシクエン酸誘導体が、下記式(IIa)に示す化合物又は下記式(IIb)に示す化合物である場合、 R^1 は上記式(Ia)で示される群から選択されるいずれかの基を表し、上記式(Ia)で示される基のなかでは、上記式(Ia-1)で示される基であることが好ましい。さらに式(Ia)において、 R^6 は、分岐、不飽和結合もしくは置換基を有していてもよい、炭素数7~23の鎖状炭化水素基であることが好ましく、炭素数10~22の鎖状炭化水素基であることが好ましく、炭素数13~21の鎖状炭化水素基であることがより好ましく、炭素数13~18の鎖状炭化水素基であることがさらに好ましい。

20

鎖状炭化水素基としては鎖状飽和炭化水素基であることが好ましく、置換基を有さないことがより好ましい。 R^6 は、置換基を有さない炭素数7~23の鎖状飽和炭化水素基であることが好ましく、置換基を有さない炭素数10~22の鎖状飽和炭化水素基であることが好ましく、置換基を有さない炭素数13~21の鎖状飽和炭化水素基であることがより好ましく、置換基を有さない炭素数13~18の鎖状飽和炭化水素基であることがさらに好ましい。

30

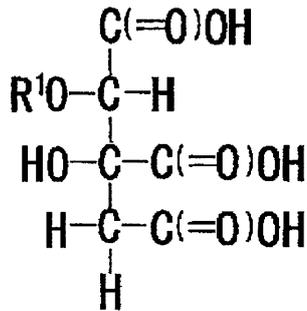
鎖状炭化水素基としては、直鎖状飽和炭化水素基であることが好ましく、置換基を有さないことがより好ましい。 R^6 は、置換基を有さない炭素数7~23の直鎖状飽和炭化水素基であることが好ましく、置換基を有さない炭素数10~22の直鎖状飽和炭化水素基であることが好ましく、置換基を有さない炭素数13~21の直鎖状飽和炭化水素基であることがより好ましく、置換基を有さない炭素数13~18の直鎖状飽和炭化水素基であることがさらに好ましい。

R^1 としては、炭素数14~22のアシル基が望ましい。

40

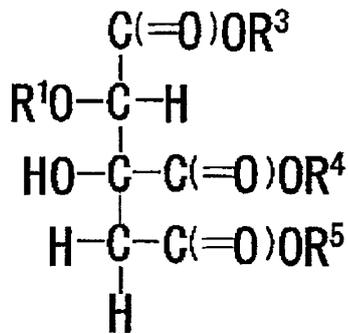
【0046】

【化 1 3】



式 (II a)

10



式 (II b)

20

【0047】

本発明のミトコンドリア機能改善剤に係るヒドロキシクエン酸誘導体の具体例としては、ヒドロキシクエン酸 - 2 - オクタノエート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - カプレート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ラウレート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ミリスレート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - パルミテート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ステアレート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ベヘノエート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - イソパルミテート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - イソステアレート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ヘキシルデカノエート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - リノレート、ヒドロキシクエン酸モノメチルエステル - 2 - ミリスレート、ヒドロキシクエン酸モノメチルエステル - 2 - パルミテート、ヒドロキシクエン酸モノメチルエステル - 2 - ステアレートなどが挙げられる。

30

【0048】

これらのうち、好ましい例としては、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ラウレート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ミリスレート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - パルミテート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ステアレート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ベヘノエート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - イソパルミテート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - イソステアレート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ヘキシルデカノエート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - リノレートが挙げられる。

【0049】

さらに好ましい例としては、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ミリスレート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - パルミテート、ヒドロキシクエン酸 - 2 - ステアレートが挙げられる。

40

【0050】

本発明のミトコンドリア機能改善剤に係るヒドロキシクエン酸誘導体の塩としては、上記ヒドロキシクエン酸誘導体のアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩が挙げられる。

アルカリ金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等が挙げられ、アルカリ土類金属塩としては、カルシウム塩等が挙げられる。

【0051】

本発明のミトコンドリア機能改善剤は、細胞内のミトコンドリア機能改善効果を有する。このことは、本発明のミトコンドリア機能改善剤が、ミトコンドリアの機能低下によ

50

て誘導されるアポトーシスを抑制することによるものと考えられる。

【0052】

本発明のミトコンドリア機能改善剤に係るヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の投与方法としては、例えば経口投与、動脈内注射、静脈内注射など当業者に公知の方法を選択できる。本発明のミトコンドリア機能改善剤に係るヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を培養細胞等に投与する場合、培養細胞の培地へ添加して、使用することもできる。

前記ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の投与量は、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の血中濃度又は培養液中濃度によって定めてもよい。例えば、前記ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の血中濃度又は培養液中濃度（モル比）としては、例えば、 $0.001 \mu\text{M} \sim 100 \mu\text{M}$ 程度とすることが好ましく、 $0.005 \mu\text{M} \sim 50 \mu\text{M}$ 程度とすることがより好ましく、 $0.005 \mu\text{M} \sim 20 \mu\text{M}$ 程度とすることがさらに好ましい。

10

【0053】

別の実施形態において、本発明は、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の有効量を、培養細胞に接触させることを含む、ミトコンドリア機能改善方法を提供する。

【0054】

別の実施形態において、本発明は、ミトコンドリア機能低下が関連する疾患の予防又は治療のための、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を提供する。

【0055】

別の実施形態において、本発明は、ミトコンドリア機能低下が関連する疾患の予防又は治療のための、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の使用を提供する。

20

【0056】

別の実施形態において、本発明は、ミトコンドリア機能低下が関連する疾患の予防又は治療剤の製造のための、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の使用を提供する。

【0057】

別の実施形態において、本発明は、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含む、ミトコンドリア機能低下が関連する疾患の予防又は治療方法を提供する。

【0058】

ミトコンドリア機能低下が関連する疾患としては、ミトコンドリア異常症、ミトコンドリア病等が挙げられる。

30

【0059】

ミトコンドリア機能の改善は、後述の実施例において記載される方法により、ミトコンドリア膜電位を指標として、アポトーシスを起こした細胞を測定することにより確認できる。例えば、ミトコンドリア機能改善剤と接触させた細胞群と、ミトコンドリア機能改善剤と接触させていない細胞群とを比較して、ミトコンドリア機能改善剤と接触させた細胞群の方が、ミトコンドリア膜電位を指標として得られたアポトーシスを起こした細胞の割合が低い場合、ミトコンドリア機能改善剤がミトコンドリア機能の改善効果を有すると判断できる。

【0060】

ミトコンドリア機能改善剤は、ヒドロキシクエン酸の誘導体またはその塩自体として提供されてもよいし、適宜の添加剤と混合した組成物として提供されてもよい。添加剤としては、後述の油性基剤、保湿剤、感触向上剤、界面活性剤、高分子、増粘・ゲル化剤、溶剤、噴射剤、酸化防止剤、還元剤、酸化剤、防腐剤、抗菌剤、キレート剤、pH調整剤、酸、アルカリ、粉体、無機塩、紫外線吸収剤、美白剤、ビタミン類及びその誘導体類、消炎剤、抗炎症剤、育毛用薬剤、血行促進剤、刺激剤、ホルモン類、抗しわ剤、抗老化剤、ひきしめ剤、冷感剤、温感剤、創傷治癒促進剤、刺激緩和剤、鎮痛剤、細胞賦活剤、植物・動物・微生物エキス、鎮痒剤、角質剥離・溶解剤、制汗剤、清涼剤、収れん剤、酵素、核酸、香料、色素、着色剤、染料、顔料、水、金属含有化合物、不飽和単量体、多価アルコール、高分子添加剤、消炎鎮痛剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、催眠鎮静剤、精神安定剤、抗高血圧剤、降圧利尿剤、抗生物質、麻酔剤、抗菌性物質、抗てんかん剤、冠血管拡

40

50

張剤、生薬、補助剤、湿潤剤、収れん剤、増粘剤、粘着付与物質、止痒剤、角質軟化剥離剤、油性原料、紫外線遮断剤、防腐殺菌剤、抗酸化物質、液状マトリックス、脂溶性物質、高分子カルボン酸塩、添加剤、金属セッケン等を例示できる。

【0061】

(ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の製造方法)

次に、本発明のミトコンドリア機能改善剤に係るヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の製造方法について説明する。

本発明のミトコンドリア機能改善剤に係るヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の製造方法には特に制限はなく、ヒドロキシクエン酸及び/又はそのアルカリ金属塩及び/又はそのアルカリ土類金属塩と、カルボン酸誘導体又はリン酸誘導体又はスルホン酸誘導体とを、適当な溶媒中で反応させることによって製造することが可能である。

10

【0062】

例えば、市販されているヒドロキシクエン酸を原料として、

- (1) ヒドロキシクエン酸の水酸基を直接エステル化する方法、
- (2) ヒドロキシクエン酸のカルボキシル基をエステル化してから、水酸基をエステル化し、前者のエステル結合部位を切断してカルボキシル基に戻す方法、
- (3) ヒドロキシクエン酸のカルボキシル基をエステル化してから、水酸基をエステル化する方法、
- (4) ヒドロキシクエン酸の水酸基をエステル化してから、カルボキシル基をエステル化する方法、
- (5) ヒドロキシクエン酸のカルボキシル基をアミド化してから、水酸基をエステル化する方法、
- (6) ヒドロキシクエン酸のカルボキシル基をアミド化してから、水酸基をエステル化し、前者のアミド結合部位を切断してカルボキシル基に戻す方法、
- (7) ヒドロキシクエン酸の水酸基をエステル化してから、カルボキシル基をアミド化する方法等を挙げることができる。

20

【0063】

また、本発明のミトコンドリア機能改善剤に係る化合物のなかで好ましい化合物である、 R^1 が炭素数14~22のアシル基であって、 R^2 が水素原子であり、 $R^3 \sim R^5$ がすべて水素原子であり、且つ $X^1 \sim X^3$ がすべて酸素原子である前記式(IIa)に示す化合物の製造方法にも、特に制限はない。例えば、市販されているヒドロキシクエン酸を原料として、上記(1)または(2)の方法で製造することができる。

30

【0064】

上記(1)の製造方法の場合、ヒドロキシクエン酸のエステル体はヒドロキシクエン酸(もしくはそのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩)を常法に従ってエステル化することにより得られる。より具体的には、例えば、長鎖アシルヒドロキシクエン酸については、対応する長鎖カルボン酸とヒドロキシクエン酸(ヒドロキシクエン酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩でもよい)とを適当な溶媒と触媒下で反応させ製造することができる(例えば、テトラヘドロンレターズ、1970年、4011頁)。また、対応する長鎖アシルクロライドとヒドロキシクエン酸(ヒドロキシクエン酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩でもよい)とを、適当な溶媒環境で反応させることにより製造することもできる(例えばChem. Rev., 52巻、239頁、1953年)。また、対応する長鎖カルボン酸無水物とヒドロキシクエン酸(ヒドロキシクエン酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩でもよい)とを用いて製造することもできる(例えばオーガニックシンセシス、4巻、560頁)。また、対応する長鎖カルボン酸を活性化できる種々のエステル化剤とヒドロキシクエン酸(ヒドロキシクエン酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩でもよい)とを用いて製造することもできる(例えばオーガニックシンセシス、63巻、183頁)。また、対応する長鎖アルキルニトリルとヒドロキシクエン酸(ヒドロキシクエン酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩でもよい)とを用いて製造することもできる(例えばオーガニックシンセシス、1巻、27頁)。

40

50

【 0 0 6 5 】

また、上記(2)の製造方法の場合、より具体的には、例えば、ヒドロキシクエン酸(ヒドロキシクエン酸のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩でもよい)を適当な溶媒中でアルコール(たとえば、ベンジルアルコール)と反応させ、ヒドロキシクエン酸のトリカルボン酸部位をいったん保護(たとえば、ベンジルエステルで保護)する第一工程と、第一工程で得られた化合物の水酸基を上記方法のいずれかでエステル化する第二工程と、第二工程で得られた化合物の第一工程で製造したエステル部位を脱保護(エステル結合部位を切断)する第三工程とを実施することによって形成することができる。

【 0 0 6 6 】

第一工程で用いられるアルコールとしては、ヒドロキシクエン酸のカルボキシル基部位のみを選択的に保護・脱保護できるものであれば、特に制限はないが、たとえば、ベンジルアルコール、置換ベンジルアルコール、tert-ブタノール、2,2,2-トリクロロエタノールなどが挙げられる。これらのうちでは、ベンジルアルコール、置換ベンジルアルコールが好ましい。なお、第一工程でベンジルエステルで保護した場合は、第三工程において接触還元等の反応で脱保護できる。

10

【 0 0 6 7 】

また、本発明ミトコンドリア機能改善剤に係る化合物のなかで好ましい化合物である、 R^1 が炭素数14~22のアシル基であって、 R^2 が水素原子であり、 R^3 ~ R^5 がそれぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1~30の鎖状炭化水素基であり(但し、 R^3 ~ R^5 が同時に水素原子となることはない。)、且つ X^1 ~ X^3 がすべて酸素原子である前記式(IIb)に示す化合物の製造方法にも、特に制限はない。例えば、市販されているヒドロキシクエン酸を原料として、上記(2)~(4)の方法で製造することができる。

20

【 0 0 6 8 】

この場合、上記(2)の製造方法では、脱保護の第三工程において、第二工程で得られた化合物の第一工程で形成したエステル部位の一部を脱保護(一部のエステル結合部位を切断)することによって製造することができる。

【 0 0 6 9 】

前記のミトコンドリア機能改善剤に係るヒドロキシクエン酸の誘導体又は塩の製造方法(上記製造方法(2))は、上記3つの工程を含んでいればその間に他の工程があってもよい。例えば、第一工程と第二工程の間、第二工程と第三工程の間に生成物を分離・精製するための蒸留、抽出、結晶化等の工程があっても良い。

30

これらの製造方法では試薬の使用量を適当に調節し、ヒドロキシクエン酸の2位の水酸基と3位の水酸基の反応性の違いを利用して、2位の水酸基のみを修飾することも可能である。

【 0 0 7 0 】

ヒドロキシクエン酸、そのアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩を出発物質とする場合、用いられる溶媒は、これらの出発物質を溶解もしくは懸濁するものであれば特に限定はないが、ジメチルホルムアミド(以下、「DMF」ということもある。)、ジメチルスルホキシド、トリスジメチルアミノホスフィン、水等の極性溶媒が好ましい。これらの溶媒は1種単独であるいは2種以上を混合して用いることもできる。

40

【 0 0 7 1 】

ヒドロキシクエン酸エステルまたはアミドを出発物質とする場合、用いられる溶媒はこれらの出発物質を溶解もしくは懸濁するものであれば特に限定はないが、テトラヒドロフラン(以下、「THF」ということもある。)、クロロホルム、ジクロロメタン、ジオキサン等が好ましい。これらの溶媒は1種単独であるいは2種以上を混合して用いることもできる。

【 0 0 7 2 】

反応温度はとくに限定されず、使用する溶媒の沸点以下であればよい。具体的には、例えば、-20~100の範囲が好ましく、0~60の範囲がさらに好ましい。

50

反応濃度はとくに限定はないが、0.0001 mol/dm³ ~ 10 mol/dm³の範囲が好ましく、0.1 mol/dm³ ~ 1 mol/dm³の範囲がさらに好ましい。

【0073】

なお、ヒドロキシクエン酸は、酸性下で環化物を与えるので、反応系はアルカリ性で行うことが望ましい。

また、このようなpH調節を行うことにより、ヒドロキシクエン酸誘導体の塩を容易に製造することができる。たとえば、pH調整剤としてNaOHを用いれば、ヒドロキシクエン酸誘導体のNa塩を得ることができる。

【0074】

反応終了後は、再結晶、またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの公知の手段で精製できる。

10

【0075】

一実施形態として、本発明のミトコンドリア機能改善剤は、ヒドロキシクエン酸の誘導体またはその塩が、ヒドロキシクエン酸及び/又はそのアルカリ金属塩及び/又はそのアルカリ土類金属塩と、カルボン酸誘導体又はリン酸誘導体又はスルホン酸誘導体とを溶媒中で反応させることによって製造されたものであってもよい。

【0076】

一実施形態として、本発明のミトコンドリア機能改善剤は、ヒドロキシクエン酸の誘導体またはその塩が、ヒドロキシクエン酸及び/又はそのアルカリ金属塩及び/又はそのアルカリ土類金属塩を溶媒中でアルコールと反応させ、ヒドロキシクエン酸(トリ)エステルを製造する第一工程と、

20

脂肪族カルボン酸誘導体と前記第一工程で得られた化合物とを反応させ、前記第一工程で得られた化合物の水酸基をエステル化する第二工程と、

前記第二工程で得られた化合物のエステル結合部位のうち、第一工程で形成されたエステル結合部位の一部または全部を切断する第三工程とを有することを特徴とするヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を製造する方法により製造されたものであってもよい。

【0077】

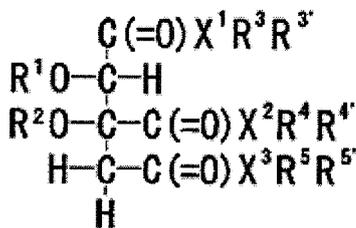
老化防止用組成物

本発明の老化防止用組成物は、

下記式(I)で示されるヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を有効成分として含有する老化防止用組成物；

30

【化14】

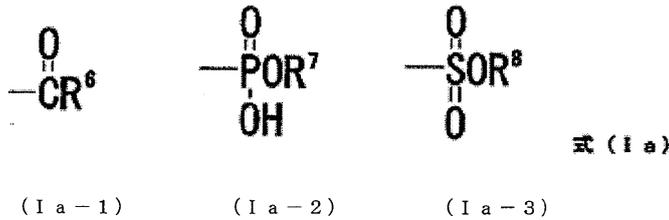


式(I)

40

(式(I)中、R¹及びR²は、それぞれ独立に水素原子、又は下記式(Ia)で示される群から選択されるいずれかの基を表し(但し、R¹及びR²が同時に水素原子になることはない。)、X¹~X³は、それぞれ独立に窒素又は酸素原子を表し、R³, R⁴, R⁵, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}は、それぞれ独立に水素原子、又は分岐もしくは不飽和結合を有していてもよい、炭素数1~30の鎖状炭化水素基を表す(但し、X¹, X², X³がそれぞれ酸素原子の場合は、対応するR^{3'}, R^{4'}, R^{5'}は存在しない。))。

【化 15】



(式(I a)中、R⁶ ~ R⁸はそれぞれ独立に水素原子、アール基、又は分岐、不飽和結合もしくは置換基を有していてもよい、炭素数1 ~ 30の鎖状炭化水素基を表す。)

【0078】

老化防止用組成物において、ヒドロキシクエン酸の誘導体またはその塩としては、上記ミトコンドリア機能改善剤で例示したものと同一であるので、説明を省略する。

【0079】

下記式(I)で示されるヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩は上記ミトコンドリア機能改善剤に含有されるものであるので、本発明の老化防止用組成物は、上記ミトコンドリア機能改善剤を有効成分として含有するものであってもよい。

【0080】

本発明の老化防止用組成物は、ヒドロキシクエン酸の誘導体またはその塩自体として提供されてもよいし、必要に応じて、本発明の効果を損なわない範囲で、皮膚外用剤に通常用いられる成分、たとえば皮膚外用剤として薬学的に許容され得る担体、添加剤等を含有してもよい。このような成分としては、例えば、油性基剤、保湿剤、感触向上剤、界面活性剤、高分子、増粘・ゲル化剤、溶剤、噴射剤、酸化防止剤、還元剤、酸化剤、防腐剤、抗菌剤、キレート剤、pH調整剤、酸、アルカリ、粉体、無機塩、紫外線吸収剤、美白剤、ビタミン類及びその誘導体類、消炎剤、抗炎症剤、育毛用薬剤、血行促進剤、刺激剤、ホルモン類、抗しわ剤、抗老化剤、ひきしめ剤、冷感剤、温感剤、創傷治癒促進剤、刺激緩和剤、鎮痛剤、細胞賦活剤、植物・動物・微生物エキス、鎮痒剤、角質剥離・溶解剤、制汗剤、清涼剤、収れん剤、酵素、核酸、香料、色素、着色剤、染料、顔料、水、金属含有化合物、不飽和単量体、多価アルコール、高分子添加剤、消炎鎮痛剤、抗真菌剤、抗ヒスタミン剤、催眠鎮静剤、精神安定剤、抗高血圧剤、降圧利尿剤、抗生物質、麻酔剤、抗菌性物質、抗てんかん剤、冠血管拡張剤、生薬、補助剤、湿潤剤、収れん剤、増粘剤、粘着付与物質、止痒剤、角質軟化剥離剤、油性原料、紫外線遮断剤、防腐殺菌剤、抗酸化物質、液状マトリックス、脂溶性物質、高分子カルボン酸塩、添加剤、金属セッケンが挙げられる。

【0081】

油性基剤としては、例えば、セタノール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、ラウリルアルコール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、アラキルアルコール、ベヘニルアルコール、ホホバアルコール、キミルアルコール、セラキルアルコール、パチルアルコール、ヘキシルデカノール、イソステアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ダイマージオール等の高級アルコール類；ベンジルアルコール等のアラキルアルコール及び誘導体；ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ペヘン酸、ウンデシレン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレイン酸、エルカ酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸、イソヘキサデカン酸、アンテイソヘンイコサン酸、長鎖分岐脂肪酸、ダイマー酸、水素添加ダイマー酸等の高級脂肪酸類及びそのアルミニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、カリウム塩等の金属石けん類、及びアミド等の含窒素誘導体類；流動パラフィン(ミネラルオイル)、重質流動イソパラフィン、軽質流動イソパラフィン、 α -オレフィンオリゴマー、ポリイソブテン、水添ポリイソブテン、ポリブテン、スクワラン、オリーブ由来スクワラン、スクワレン、ワセリン、固型パラフィン等の炭化水素類；キャンデリラワックス、カルナウバワックス、ライスワックス、木ろ

10

20

30

40

50

う、みつろう、モンタンワックス、オゾケライト、セレシン、パラフィンワックス、マイクrokristalinワックス、ペトロラタム、フィッシュアトロブシュワックス、ポリエチレンワックス、エチレン・プロピレンコポリマー等のワックス類；ヤシ油、パーム油、パーム核油、サフラワー油、オリーブ油、ヒマシ油、アボカド油、ゴマ油、茶油、月見草油、小麦胚芽油、マカデミアナッツ油、ヘーゼルナッツ油、ククイナッツ油、ローズヒップ油、メドウフォーム油、パーシック油、ティートリー油、ハッカ油、トウモロコシ油、ナタネ油、ヒマワリ油、小麦胚芽油、アマニ油、綿実油、大豆油、落花生油、コメヌカ油、カカオ脂、シア脂、水素添加ヤシ油、水素添加ヒマシ油、ホホバ油、水素添加ホホバ油等の植物油脂類；牛脂、乳脂、馬脂、卵黄油、ミンク油、タートル油等の動物性油脂類；鯨ロウ、ラノリン、オレンジラフイー油等の動物性ロウ類；液状ラノリン、還元ラノリン、吸着精製ラノリン、酢酸ラノリン、酢酸液状ラノリン、ヒドロキシラノリン、ポリオキシエチレンラノリン、ラノリン脂肪酸、硬質ラノリン脂肪酸、ラノリンアルコール、酢酸ラノリンアルコール、酢酸（セチル・ラノリル）エステル等のラノリン類；レシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジリンシトール、スフィンゴミエリン等のスフィンゴリン脂質、ホスファチジン酸、リゾレシチン等のリン脂質類；水素添加大豆リン脂質、部分水素添加大豆リン脂質、水素添加卵黄リン脂質、部分水素添加卵黄リン脂質等のリン脂質誘導体類；コレステロール、ジヒドロコレステロール、ラノステロール、ジヒドロラノステロール、フィトステロール、コール酸等のステロール類；サボゲニン類；サボニン類；酢酸コレステリル、ノナン酸コレステリル、ステアリン酸コレステリル、イソステアリン酸コレステリル、オレイン酸コレステリル、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）、N - ラウロイル - L - グルタミン酸ジ（コレステリル / オクチルドデシル）、N - ラウロイル - L - グルタミン酸ジ（フィトステリル / ベヘニル / オクチルドデシル）、N - ラウロイル - L - グルタミン酸ジ（フィトステリル / オクチルドデシル）、N - ラウロイルサルコシンイソプロピル等のアシルサルコシナルキルエステル、12 - ヒドロキシステアリン酸コレステリル、マカデミアナッツ油脂肪酸コレステリル、マカデミアナッツ油脂肪酸フィトステリル、イソステアリン酸フィトステリル、軟質ラノリン脂肪酸コレステリル、硬質ラノリン脂肪酸コレステリル、長鎖分岐脂肪酸コレステリル、長鎖 - ヒドロキシ脂肪酸コレステリル等のステロールエステル類；リン脂質・コレステロール複合体、リン脂質・フィトステロール複合体等の脂質複合体；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸ヘキシルデシル、イソステアリン酸オクチルドデシル、パリミチン酸セチル、パルミチン酸オクチルドデシル、オクタン酸セチル、オクタン酸ヘキシルデシル、イソノナン酸イソトリデシル、イソノナン酸イソニル、イソノナン酸オクチル、イソノナン酸イソトリデシル、ネオペンタン酸イソデシル、ネオペンタン酸イソトリデシル、ネオペンタン酸イソステアリル、ネオデカン酸オクチルドデシル、オレイン酸オレイル、オレイン酸オクチルドデシル、リシノレイン酸オクチルドデシル、ラノリン脂肪酸オクチルドデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、エルカ酸オクチルドデシル、イソステアリン酸硬化ヒマシ油、オレイン酸エチル、アボカド油脂肪酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸オクチル、イソステアリン酸イソプロピル、ラノリン脂肪酸イソプロピル、セバチン酸ジエチル、セバチン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジオクチル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジブチルオクチル、アジピン酸ジイソブチル、コハク酸ジオクチル、クエン酸トリエチル等のモノアルコールカルボン酸エステル類；乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、モノイソステアリン酸水添ヒマシ油等のオキシ酸エステル類；トリオクタン酸グリセリル、トリオレイン酸グリセリル、トリイソステアリン酸グリセリル、ジイソステアリン酸グリセリル、トリ（カプリル酸 / カプリン酸）グリセリル、トリ（カプリル酸 / カプリン酸 / ミリスチン酸 / ステアリン酸）グリセリル、水添ロジントリグリセリド（水素添加エステルガム）、ロジントリグリセリド（エステルガム）、ベヘン酸エイコサン二酸グリセリル、トリオクタ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、ジオクタン酸ネオペンチルグリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリ

10

20

30

40

50

コール、ジオクタン酸 2 - ブチル - 2 - エチル - 1 , 3 - プロパンジオール、ジオレイン酸プロピレングリコール、テトラオクタン酸ペンタエリスリチル、水素添加ロジンペンタエリスリチル、トリエチルヘキサン酸ジトリメチロールプロパン、(イソステアリン酸/セバシン酸)ジトリメチロールプロパン、トリエチルヘキサン酸ペンタエリスリチル、(ヒドロキシステアリン酸/ステアリン酸/ロジン酸)ジペンタエリスリチル、ジイソステアリン酸ジグリセリル、テトライソステアリン酸ポリグリセリル、ノナイソステアリン酸ポリグリセリル - 10、デカ(エルカ酸/イソステアリン酸/リシノレイン酸)ポリグリセリル - 8、(ヘキシルデカン酸/セバシン酸)ジグリセリルオリゴエステル、ジステアリン酸グリコール(ジステアリン酸エチレングリコール)等の多価アルコール脂肪酸エステル類；ダイマージリノール酸ジイソプロピル、ダイマージリノール酸ジイソステアリル、ダイマージリノール酸ジ(イソステアリル/フィトステリル)、ダイマージリノール酸(フィトステリル/ベヘニル)、ダイマージリノール酸(フィトステリル/イソステアリル/セチル/ステアリル/ベヘニル)、ダイマージリノール酸ダイマージリノレイル、ジイソステアリン酸ダイマージリノレイル、ダイマージリノレイル水添ロジン縮合物、ダイマージリノール酸硬化ヒマシ油、ヒドロキシアルキルダイマージリノレイルエーテル等のダイマージ酸若しくはダイマージオールの誘導体；ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド(コカミドMEA)、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド(コカミドDEA)、ラウリン酸モノエタノールアミド(ラウラミドMEA)、ラウリン酸ジエタノールアミド(ラウラミドDEA)、ラウリン酸モノイソプロパノールアミド(ラウラミドMIPA)、パルミチン酸モノエタノールアミド(パルミタミドMEA)、パルミチン酸ジエタノールアミド(パルミタミドDEA)、ヤシ油脂肪酸メチルエタノールアミド(コカミドメチルMEA)等の脂肪酸アルカノールアミド類；ジメチコン(ジメチルポリシロキサン)、高重合ジメチコン(高重合ジメチルポリシロキサン)、シクロメチコン(環状ジメチルシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン)、フェニルトリメチコン、ジフェニルジメチコン、フェニルジメチコン、ステアロキシプロピルジメチルアミン、(アミノエチルアミノプロピルメチコン/ジメチコン)コポリマー、ジメチコノール、ジメチコノールクロスポリマー、シリコーン樹脂、シリコーンゴム、アミノプロピルジメチコン及びアモジメチコン等のアミノ変性シリコーン、カチオン変性シリコーン、ジメチコンコポリオール等のポリエーテル変性シリコーン、ポリグリセリン変性シリコーン、糖変性シリコーン、カルボン酸変性シリコーン、リン酸変性シリコーン、硫酸変性シリコーン、アルキル変性シリコーン、脂肪酸変性シリコーン、アルキルエーテル変性シリコーン、アミノ酸変性シリコーン、ペプチド変性シリコーン、フッ素変性シリコーン、カチオン変性及びポリエーテル変性シリコーン、アミノ変性及びポリエーテル変性シリコーン、アルキル変性及びポリエーテル変性シリコーン、ポリシロキサン・オキシアルキレン共重合体等のシリコーン類；パーフルオロデカン、パーフルオロオクタン、パーフルオロポリエーテル等のフッ素系油剤類が挙げられる。

【0082】

保湿剤・感触向上剤としては、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、ソルビトール、ポリグリセリン、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール等の多価アルコール類；乳酸ナトリウム等のNMF成分、ヒアルロン酸、コラーゲン、ムコ多糖類、コンドロイチン硫酸等の水溶性高分子；グリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、3-メチル-1,3-ブタンジオール、1,3-プロパンジオール、2-メチル-1,3-プロパンジオール、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、ヘキシレングリコール、ジグリセリン、ポリグリセリン、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレングリコール・プロピレングリコール共重合体等のポリオール類及びその重合体；ジエチレングリコールモノエチルエーテル(エトキシジグリコール)、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル等のグリコールアルキルエーテル類；ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、マンニトール、マルチトール等の糖アルコール類；グ

10

20

30

40

50

ルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、トレオース、キシロース、アラビノース、フコース、リボース、デオキシリボース、マルトース、トレハロース、ラクトース、ラフィノース、グルコン酸、グルクロン酸、シクロデキストリン類（ α -、 β -、 γ -シクロデキストリン、及び、マルトシル化、ヒドロキシアルキル化等の修飾シクロデキストリン）、 α -グルカン、キチン、キトサン、ヘパリン及び誘導体、ペクチン、アラビノガラクトタン、デキストリン、デキストラン、グリコーゲン、エチルグルコシド、メタクリル酸グルコシルエチル重合物若しくは共重合物等の糖類及びその誘導体類；ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム；コンドロイチン硫酸ナトリウム；ムコイチン硫酸、カロニン硫酸、ケラト硫酸、デルマタン硫酸；シロキクラゲ抽出物、シロキクラゲ多糖体；フコイダン；チューベロース多糖体、天然由来多糖体；クエン酸、酒石酸、乳酸等の有機酸及びその塩；尿素；2-ピロリドン-5-カルボン酸及びそのナトリウム等の塩；ベタイン（トリメチルグリシン）、プロリン、ヒドロキシプロリン、アルギニン、リジン、セリン、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、チロシン、 β -アラニン、スレオニン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、トリプトファン、ヒスチジン、タウリン等のアミノ酸類及びその塩；コラーゲン、魚由来コラーゲン、アテロコラーゲン、ゼラチン、エラスチン、コラーゲン分解ペプチド、加水分解コラーゲン、塩化ヒドロキシプロピルアンモニウム加水分解コラーゲン、エラスチン分解ペプチド、ケラチン分解ペプチド、加水分解ケラチン、コンキオリン分解ペプチド、加水分解コンキオリン、シルク蛋白分解ペプチド、加水分解シルク、ラウロイル加水分解シルクナトリウム、大豆蛋白分解ペプチド、小麦蛋白分解ペプチド、加水分解小麦蛋白、カゼイン分解ペプチド、アシル化ペプチド等の蛋白ペプチド類及びその誘導体；パルミトイルオリゴペプチド、パルミトイルペンタペプチド、パルミトイルテトラペプチド等のアシル化ペプチド類；シリル化ペプチド類；乳酸菌培養液、酵母抽出液、卵殻膜タンパク、牛顎下腺ムチン、ヒポタウリン、ゴマリグナン配糖体、グルタチオン、アルブミン、乳清；塩化コリン、ホスホリルコリン；胎盤抽出液、エラスチン、コラーゲン、アロエ抽出物、ハマメリス水、ヘチマ水、カモミラエキス、カンゾウエキス、コンフリーエキス、シルクエキス、イザヨイバラエキス、セイヨウノコギリソウエキス、ユーカリエクス、メリロートエキス等の動物・植物抽出成分、天然型セラミド（タイプ1、2、3、4、5、6）、ヒドロキシセラミド、疑似セラミド、スフィンゴ糖脂質、セラミド及び糖セラミド含有エキス等のセラミド類が挙げられる。

10

20

30

【0083】

界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルリン酸、N-アシルアミノ酸塩、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸カリウム、セチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、パルミチン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンラウリルリン酸ナトリウム、アシルグルタミン酸ナトリウム、サーファクチン等のアニオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム等のカチオン界面活性剤；塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、レシチン等の両性界面活性剤；ポリオール脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリン、親油型モノオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸プロピレングリコール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェノールエーテル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、N-アシルアミノ酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、脂肪酸アルキロールアミド、ポリオキシエチレン化ステロール、ポリオキシエチレン化ラノリン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン性界面活性剤；ラウリン酸カリウム、ミリスチン酸カリウム等の脂肪酸塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸

40

50

トリエタノールアミン、ラウリル硫酸アンモニウム等のアルキル硫酸エステル塩；ラウレス硫酸ナトリウム、ラウレス硫酸トリエタノールアミン等のポリオキシエチレンアルキル硫酸塩；ココイルメチルタウリンナトリウム、ココイルメチルタウリンカリウム、ラウロイルメチルタウリンナトリウム、ミリストイルメチルタウリンナトリウム、ラウロイルメチルアラニンナトリウム、ラウロイルサルコシンナトリウム、ラウロイルサルコシントリエタノールアミン、ラウロイルグルタミン酸メチルアラニンナトリウム等のアシルN-メチルアミノ酸塩；ココイルグルタミン酸ナトリウム、ココイルグルタミン酸トリエタノールアミン、ラウロイルグルタミン酸ナトリウム、ミリストイルグルタミン酸ナトリウム、ステアロイルグルタミン酸ナトリウム、パルミトイルアスパラギン酸ジトリエタノールアミン、ココイルアラニントリエタノールアミン等のアシルアミノ酸塩；ラウレス酢酸ナトリウム等のポリオキシエチレンアルキルエーテル酢酸塩；ラウロイルモノエタノールアミドコハク酸ナトリウム等のコハク酸エステル塩；脂肪酸アルカノールアミドエーテルカルボン酸塩；アシル乳酸塩；ポリオキシエチレン脂肪アミン硫酸塩；脂肪酸アルカノールアミド硫酸塩；硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン硫酸ナトリウム等の脂肪酸グリセリド硫酸塩；アルキルベンゼンポリオキシエチレン硫酸塩； - オレフィンスルホン酸ナトリウム等のオレフィンスルホン酸塩；スルホコハク酸ラウリル2ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム等のアルキルスルホコハク酸塩；スルホコハク酸ラウレス2ナトリウム、モノラウロイルモノエタノールアミドポリオキシエチレンスルホコハク酸ナトリウム、ラウリルポリプロピレングリコールスルホコハク酸ナトリウム等のアルキルエーテルスルホコハク酸塩；テトラデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、テトラデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミン等のアルキルベンゼンスルホン酸塩；アルキルナフタレンスルホン酸塩；アルカンスルホン酸塩； - スルホ脂肪酸メチルエステル塩；アシルイセチオン酸塩；アルキルグリシジルエーテルスルホン酸塩；アルキルスルホ酢酸塩；ラウレスリン酸ナトリウム、ジラウレスリン酸ナトリウム、トリラウレスリン酸ナトリウム、モノオレスリン酸ナトリウム等のアルキルエーテルリン酸エステル塩；ラウリルリン酸カリウム等のアルキルリン酸エステル塩；カゼインナトリウム；アルキルアリアルエーテルリン酸塩；脂肪酸アミドエーテルリン酸塩；ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジン酸等のリン脂質類；カルボン酸変性シリコーン、リン酸変性シリコーン、硫酸変性シリコーン等のシリコーン系陰イオン性界面活性剤等の陰イオン界面活性剤；ラウレス（ポリオキシエチレンラウリルエーテル）類、セテス（ポリオキシエチレンセチルエーテル）類、ステアレス（ポリオキシエチレンステアリルエーテル）類、ベヘネス類（ポリオキシエチレンベヘニルエーテル）、イソステアレス（ポリオキシエチレンイソステアリルエーテル）類、オクチルドデセス（ポリオキシエチレンオクチルドデシルエーテル）類等の種々のポリオキシエチレン付加数のポリオキシエチレンアルキルエーテル類；ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油モノイソステアレート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油トリイソステアレート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油モノピログルタミン酸モノイソステアリン酸ジエステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油マレイン酸等のヒマシ油及び硬化ヒマシ油誘導体；ポリオキシエチレンフィトステロール；ポリオキシエチレンコレステロール；ポリオキシエチレンコレスタノール；ポリオキシエチレンラノリン；ポリオキシエチレン還元ラノリン；ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンセチルエーテル、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン2-デシルテトラデシルエーテル、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンモノブチルエーテル、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン水添ラノリン、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリセリンエーテル等のポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレングリコール；PPG-9ジグリセリル等の（ポリ）グリセリンポリオキシプロピレングリコール；ステアリン酸グリセリル、イソステアリン酸グリセリル、パルミチン酸グリセリル、ミリスチン酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、ヤシ油脂肪酸グリセリル、モノ綿実油脂肪酸グリセリン、モノエルカ酸グリセリン、セスキオレイン酸グリセリン、 - オレイン酸ピログ

10

20

30

40

50

ルタミン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリンリンゴ酸等のグリセリン脂肪酸部分
 エステル類；ステアリン酸ポリグリセリル - 2、同3、同4、同5、同6、同8、同10
 、ジステアリン酸ポリグリセリル - 6、同10、トリステアリン酸ポリグリセリル - 2、
 デカステアリン酸ポリグリセリル - 10、イソステアリン酸ポリグリセリル - 2、同3、
 同4、同5、同6、同8、同10、ジイソステアリン酸ポリグリセリル - 2（ジイソステ
 アリン酸ジグリセリル）、同3、同10、トリイソステアリン酸ポリグリセリル - 2、テ
 トライソステアリン酸ポリグリセリル - 2、デカイソステアリン酸ポリグリセリル - 10
 、オレイン酸ポリグリセリル - 2、同3、同4、同5、同6、同8、同10、ジオレイン
 酸ポリグリセリル - 6、トリオレイン酸ポリグリセリル - 2、デカオレイン酸ポリグリセ
 リル - 10等のポリグリセリン脂肪酸エステル；モノステアリン酸エチレングリコール等
 のエチレングリコールモノ脂肪酸エステル；モノステアリン酸プロピレングリコール等の
 プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル；ペンタエリスリトール部分脂肪酸エステル；
 ソルビトール部分脂肪酸エステル；マルチトール部分脂肪酸エステル；マルチトールエー
 テル；ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラ
 ウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセス
 キオレエート、ソルビタントリオレエート、ペンタ - 2 - エチルヘキシル酸ジグリセロ
 ールソルビタン、テトラ - 2 - エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン等のソルビタン
 脂肪酸エステル；ショ糖脂肪酸エステル、メチルグルコシド脂肪酸エステル、ウンデシレ
 ン酸トレハロース等の糖誘導体部分エステル；カプリリルグルコシド等のアルキルグルコ
 シド；アルキルポリグリコシド；ラノリンアルコール；還元ラノリン；ポリオキシエチレ
 ンジステアレート、ポリエチレングリコールジイソステアレート、ポリオキシエチレンモ
 ノオレエート、ポリオキシエチレンジオレエート等のポリオキシエチレン脂肪酸モノ及び
 ジエステル；ポリオキシエチレン・プロピレングリコール脂肪酸エステル；ポリオキシエ
 チレングリセリンモノステアレート、ポリオキシエチレングリセリンモノイソステアレー
 ト、ポリオキシエチレングリセリントリイソステアレート等のポリオキシエチレンモノオ
 レエート等のポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビ
 タンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチ
 レンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンテトラオレエート等のポリ
 オキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビトールモノラウレ
 ート、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビト
 ールペンタオレエート、ポリオキシエチレンソルビトールモノステアレート等のポリオキシ
 エチレンソルビトール脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンメチルグルコシド脂肪酸エス
 テル；ポリオキシエチレンアルキルエーテル脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビ
 トールミツロウ等のポリオキシエチレン動植物油脂類；イソステアリン酸グリセリルエー
 テル、キミルアルコール、セラキルアルコール、バチルアルコール等のアルキルグリセリル
 エーテル類；多価アルコールアルキルエーテル；ポリオキシエチレンアルキルアミン；テ
 トラポリオキシエチレン・テトラポリオキシプロピレン - エチレンジアミン縮合物類；サ
 ポニン、ソホロリピッド等の天然系界面活性剤；ポリオキシエチレン脂肪酸アミド；ヤシ
 油脂肪酸モノエタノールアミド（コカミドMEA）、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド（
 コカミドDEA）、ラウリン酸モノエタノールアミド（ラウラミドMEA）、ラウリン酸
 ジエタノールアミド（ラウラミドDEA）、ラウリン酸モノイソプロパノールアミド（ラ
 ウラミドMIPA）、パルミチン酸モノエタノールアミド（パルミタミドMEA）、パル
 ミチン酸ジエタノールアミド（パルミタミドDEA）、ヤシ油脂肪酸メチルエタノールア
 ミド（コカミドメチルMEA）等の脂肪酸アルカノールアミド類；ラウラミンオキシド、
 コカミンオキシド、ステアラミンオキシド、ベヘナミンオキシド等のアルキルジメチルア
 ミンオキシド；アルキルエトキシジメチルアミンオキシド；ポリオキシエチレンアルキル
 メルカプタン；ジメチコンコポリオール等のポリエーテル変性シリコーン、ポリシロキサ
 ン・オキシアルキレン共重合体、ポリグリセリン変性シリコーン、糖変性シリコーン等の
 シリコーン系非イオン性界面活性剤等の非イオン界面活性剤；

陽イオン性界面活性剤では、ベヘントリモニウムクロリド、ステアルトリモニウムクロ

10

20

30

40

50

リド、セトリモニウムクロリド、ラウリルトリモニウムクロリド等のアルキルトリメチルアンモニウムクロリド；ステアリルトリモニウムブロミド等のアルキルトリメチルアンモニウムブロミド；ジステアリルジモニウムクロリド、ジココジモニウムクロリド等のジアルキルジメチルアンモニウムクロリド；ステアラミドプロピルジメチルアミン、ステアラミドエチルジエチルアミン等の脂肪酸アミドアミン及びその塩；ステアロキシプロピルジメチルアミン等のアルキルエーテルアミン及びその塩または四級塩；エチル硫酸長鎖分岐脂肪酸（12～31）アミノプロピルエチルジメチルアンモニウム、エチル硫酸ラノリン脂肪酸アミノプロピルエチルジメチルアンモニウム等の脂肪酸アミド型四級アンモニウム塩；ポリオキシエチレンアルキルアミン及びその塩または四級塩；アルキルアミン塩；脂肪酸アミドグアニジウム塩；アルキルエーテルアンモニウム塩；アルキルトリアルキレングリコールアンモニウム塩；ベンザルコニウム塩；ベンゼトニウム塩；塩化セチルピリジニウム等のピリジニウム塩；イミダゾリニウム塩；アルキルイソキノリニウム塩；ジアルキルモリホニウム塩；ポリアミン脂肪酸誘導体；アミノプロピルジメチコン及びアモジメチコン等のアミノ変性シリコーン、カチオン変性シリコーン、カチオン変性及びポリエーテル変性シリコーン、アミノ変性及びポリエーテル変性シリコーン等のシリコーン系陽イオン性界面活性剤等；ラウリルベタイン（ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン）等のN-アルキル-N,N-ジメチルアミノ酸ベタイン；ココミドプロピルベタイン、ラウラミドプロピルベタイン等の脂肪酸アミドアルキル-N,N-ジメチルアミノ酸ベタイン；ココアンホ酢酸ナトリウム、ラウロアンホ酢酸ナトリウム等のイミダゾリン型ベタイン；アルキルジメチルタウリン等のアルキルスルホベタイン；アルキルジメチルアミノエタノール硫酸エステル等の硫酸型ベタイン；アルキルジメチルアミノエタノールリン酸エステル等のリン酸型ベタイン；ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリン等のスフィンゴリン脂質、リゾレシチン、水素添加大豆リン脂質、部分水素添加大豆リン脂質、水素添加卵黄リン脂質、部分水素添加卵黄リン脂質、水酸化レシチン等のリン脂質類；シリコーン系両性界面活性剤等の両性界面活性剤；ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、デンプン誘導体、トラガントガム、アクリル酸・メタアクリル酸アルキル共重合体；シリコーン系各種界面活性剤等の高分子界面活性剤が挙げられる。

【0084】

高分子・増粘・ゲル化剤としては、例えば、グアーガム、ローカストビーンガム、クィーンズシード、カラギーナン、ガラクトタン、アラビアガム、タラガム、タマリンド、ファーセラン、カラヤガム、トロロアオイ、キャラガム、トラガントガム、ペクチン、ペクチン酸及びナトリウム塩等の塩、アルギン酸及びナトリウム塩等の塩、マンナン；コメ、トウモロコシ、バレイショ、コムギ等のデンプン；キサンタンガム、デキストラン、サクシノグルカン、カードラン、ヒアルロン酸及びその塩、ザンサンガム、プルラン、ジェランガム、キチン、キトサン、寒天、カッソウエキス、コンドロイチン硫酸塩、カゼイン、コラーゲン、ゼラチン、アルブミン；メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びそのナトリウム等の塩、メチルヒドロキシプロピルセルロース、セルロース硫酸ナトリウム、ジアルキルジメチルアンモニウム硫酸セルロース、結晶セルロース、セルロース粉末等のセルロース及びその誘導体；可溶性デンプン、カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシプロピルデンプン、メチルデンプン等のデンプン系高分子、塩化ヒドロキシプロピルトリモニウムデンプン、オクテニルコハク酸トウモロコシデンプンアルミニウム等のデンプン誘導体；アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル等アルギン酸誘導体；ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール（PVA）、ビニルピロリドン・ビニルアルコール共重合体、ポリビニルメチルエーテル；ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合体；（メタクリロイルオキシエチルカルボキシベタイン/メタクリル酸アルキル）コポリマー、（アクリレート/アクリル酸ステアリル/メタクリル酸エチルアミンオキシド）コポリマー等の両性メタクリル酸エステル共重合体；（ジメチコン/ビニルジメチコ

10

20

30

40

50

ン) クロスポリマー、(アクリル酸アルキル/ジアセトンアクリルアミド) コポリマー、(アクリル酸アルキル/ジアセトンアクリルアミド) コポリマーAMP; ポリ酢酸ビニル部分けん化物、マレイン酸共重合体; ビニルピロリドン・メタクリル酸ジアルキルアミノアルキル共重合体; アクリル樹脂アルカノールアミン; ポリエステル、水分散性ポリエステル; ポリアクリルアミド; ポリアクリル酸エチル等のポリアクリル酸エステル共重合体、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸及びそのナトリウム塩等の塩、アクリル酸・メタアクリル酸エステル共重合体; アクリル酸・メタアクリル酸アルキル共重合体; ポリクオタニウム - 10 等のカチオン化セルロース、ポリクオタニウム - 7 等のジアリルジメチルアンモニウムクロリド・アクリルアミド共重合体、ポリクオタニウム - 22 等のアクリル酸・ジアリルジメチルアンモニウムクロリド共重合体、ポリクオタニウム - 39 等のアクリル酸・ジアリルジメチルアンモニウムクロリド・アクリルアミド共重合体、アクリル酸・カチオン化メタアクリル酸エステル共重合体、アクリル酸・カチオン化メタアクリル酸アミド共重合体、ポリクオタニウム - 47 等のアクリル酸・アクリル酸メチル・塩化メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウム共重合体、塩化メタクリル酸コリンエステル重合体; カチオン化オリゴ糖、カチオン化デキストラン、グアーヒドロキシプロピルトリモニウムクロリド等のカチオン化多糖類; ポリエチレンイミン; カチオンポリマー; ポリクオタニウム - 51 等の2 - メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンの重合体及びメタクリル酸ブチル共重合体等との共重合体; アクリル樹脂エマルジョン、ポリアクリル酸エチルエマルジョン、ポリアクリルアルキルエステルエマルジョン、ポリ酢酸ビニル樹脂エマルジョン、天然ゴムラテックス、合成ラテックス等の高分子エマルジョン; ニトロセルロース; ポリウレタン類及び各種共重合体; 各種シリコーン類; アクリル - シリコーングラフト共重合体等のシリコーン系各種共重合体; 各種フッ素系高分子; 12 - ヒドロキシステアリン酸及びその塩; 、デキストリンパルミチン酸エステル、デキストリンステアリン酸エステル、デキストリン2 - エチルヘキサン酸パルミチン酸エステル等のデキストリン脂肪酸エステル; ミリスチン酸デキストリン等のデキストリン脂肪酸エステル; 無水ケイ酸、煙霧状シリカ(超微粒子無水ケイ酸)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸ナトリウムマグネシウム、金属石炭、ジアルキルリン酸金属塩、ベントナイト、ヘクトライト、ジメチルベンジルドデシルアンモニウムモンモリロナイトクレー、ジメチルジオクタデシルアンモニウムモンモリロナイトクレー等の有機変性粘土鉱物、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステル等のショ糖脂肪酸エステル、N - ラウロイル - L - グルタミン酸、 γ - ジ - n - ブチルアミン等のアミノ酸誘導体、モノベンジリデンソルビトール、ジベンジリデンソルビトール等のソルビトールのベンジリデン誘導体、フラクトオリゴ糖脂肪酸エステルが挙げられる。

【0085】

溶剤・噴射剤としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソブチルアルコール、ヘキシルアルコール、2 - エチルヘキサノール、シクロヘキサノール、オクチルアルコール、ブタノール、ペンタノール等の1価アルコール; アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類; エタノール、2 - プロパノール(イソプロピルアルコール)、ブタノール、イソブチルアルコール等の低級アルコール類; プロピレングリコール、1,3 - ブチレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、イソペンチルジオール等のグリコール類; ジエチレングリコールモノエチルエーテル(エトキシジグリコール)、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジブチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテル等のグリコールエーテル類; エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート、ジエチレングリコールモノエチルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノエチルエーテルアセテート等のグリコールエーテルエステル類; コハク酸ジエトキシエチル、エチレングリコールジサクシネート等のグリコールエステル類; ベンジルアルコール、ベンジルオキシエタノール、炭酸プロピレン、炭酸ジアルキル、

10

20

30

40

50

アセトン、酢酸エチル、N - メチルピロリドン；トルエン；フルオロカーボン、次世代フロン；LPG、ジメチルエーテル、炭酸ガス、セロソルブ、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロタミトンが挙げられる。

【0086】

酸化防止剤・還元剤・酸化剤としては、例えば、トコフェロール（ビタミンE）、酢酸トコフェロール等のトコフェロール誘導体；BHT、BHA；没食子酸プロピル等の没食子酸誘導体；ビタミンC（アスコルビン酸）および/またはその誘導体；エリソルビン酸及びその誘導体；亜硫酸ナトリウム等の亜硫酸塩；亜硫酸水素ナトリウム等の亜硫酸水素塩；チオ硫酸ナトリウム等のチオ硫酸塩；メタ亜硫酸水素塩；チオタウリン、ヒポタウリン；チオグリセロール、チオ尿素、チオグリコール酸、システイン塩酸塩、チオグリコール酸、システイン、システアミン；過酸化水素水、過硫酸アンモニウム、臭素酸ナトリウム、過炭酸、ノルジヒドログアヤレチン酸、グアヤク脂、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシルエン（BHT）、2,2'-メチレンビス（4-メチル-6-t-ブチル）フェノールが挙げられる。

【0087】

防腐剤・抗菌剤・キレート剤としては、例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン等のヒドロキシ安息香酸及びその塩若しくはそのエステル；サリチル酸；安息香酸ナトリウム；フェノキシエタノール；1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキサジオール等の1,2-ジオール；メチルクロロイソチアゾリノン、メチルイソチアゾリノン等のイソチアゾリノン誘導体；イミダゾリニウムウレア；デヒドロ酢酸及びその塩；フェノール類；トリクロサン等のハロゲン化ビスフェノール類、酸アミド類、四級アンモニウム塩類；トリクロロカルバニリド、ジンクピリチオン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ソルビン酸、クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、ハロカルバン、ヘキサクロロフェン、ヒノキチオール；フェノール、イソプロピルフェノール、クレゾール、チモール、パラクロロフェノール、フェニルフェノール、フェニルフェノールナトリウム等のその他フェノール類；フェニルエチルアルコール、感光素類、抗菌性ゼオライト、銀イオン；EDTA、EDTA2Na、EDTA3Na、EDTA4Na等のエデト酸塩（エチレンジアミン四酢酸塩）；HEDTA3Na等のヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸塩；ペンテト酸塩（ジエチレントリアミン五酢酸塩）；フィチン酸；エチドロン酸等のホスホン酸及びそのナトリウム塩等の塩類；シュウ酸ナトリウム；ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸等のポリアミノ酸類；ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸；クエン酸ナトリウム、クエン酸、アラニン、ジヒドロキシエチルグリシン、グルコン酸、アスコルビン酸、コハク酸、酒石酸、ピロリン酸塩、ヘキサメタリン酸塩が挙げられる。

【0088】

pH調整剤・酸・アルカリとしては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール、アルギニン、炭酸グアニジン、炭酸アンモニウム、アンモニア、アンモニア水、トリエタノールアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリスプロパノールアミン、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、イソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン、ポリエタノールアミンなどのアルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、第1級、第2級もしくは第3級のアルキルアミン、または第1級、第2級もしくは第3級のアルカノールアミンなどのアルカリ、さらにクエン酸、酒石酸、乳酸、グリコール酸、塩酸、硝酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、コハク酸、酢酸、酢酸ナトリウム、フマル酸、硫酸、リンゴ酸、リン酸などの酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、デンブン-アクリル酸グラフト重合体、ポリアクリル酸、ポリビニルアセテート-クロトン酸共重合体、酢酸ビニル-(メタ)アクリル酸共重合体、酢酸ビニル-クロトン酸共重合体、ポリビニルスルホン酸、ポリイタコン酸、スチレ

10

20

30

40

50

ン・マレイン酸無水物共重合体、アクリルアミド・アクリル酸共重合体等の酸性またはアルカリ性を示す高分子が挙げられる。

【 0 0 8 9 】

粉体・無機塩としては、例えば、マイカ、タルク、カオリン、セリサイト、モンモリロナイト、カオリナイト、雲母、白雲母、金雲母、合成雲母、紅雲母、黒雲母、パーミキュライト、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸バリウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸ストロンチウム、タングステン酸金属塩、マグネシウム、ゼオライト、硫酸バリウム、焼成硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、弗素アパタイト、ヒドロキシアパタイト、セラミックパウダー、ベントナイト、スメクタイト、粘土、泥、金属石鹼(例えば、ミリスチン酸亜鉛、パルミチン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム)、炭酸カルシウム、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、群青、紺青、カーボンブラック、酸化チタン、微粒子及び超微粒子酸化チタン、酸化亜鉛、微粒子及び超微粒子酸化亜鉛、アルミナ、シリカ、煙霧状シリカ(超微粒子無水ケイ酸)、雲母チタン、魚鱗箔、窒化ホウ素、ホトクロミック顔料、合成フッ素金雲母、微粒子複合粉体、金、アルミニウム等の各種の大きさ・形状の無機粉体、及び、これらをハイドロジェンシリコーン、環状ハイドロジェンシリコーン等のシリコーン若しくはその他のシラン若しくはチタンカップリング剤等の各種表面処理剤で処理を行って疎水化若しくは親水化した粉体等の無機粉体；デンプン、セルロース、ナイロンパウダー、ポリエチレン粉末、ポリメタクリル酸メチル粉末、ポリスチレン粉末、スチレンとアクリル酸の共重合体樹脂粉末、ポリエステル粉末、ベンゾグアナミン樹脂粉末、ポリエチレンテレフタレート・ポリメチルメタクリレート積層粉末、ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・エポキシ積層粉末等、ウレタン粉末、シリコーン粉末、テフロン(登録商標)粉末等の各種の大きさ・形状の有機系粉体及び表面処理粉体、有機無機複合粉体；食塩、並塩、岩塩、海塩、天然塩等の塩化ナトリウム含有塩類；塩化カリウム、塩化アルミニウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、にがり、塩化亜鉛、塩化アンモニウム；硫酸ナトリウム、硫酸アルミニウム、硫酸アルミニウム・カリウム(ミョウバン)、硫酸アルミニウム・アンモニウム、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム、硫酸亜鉛、硫酸鉄、硫酸銅；リン酸 $1Na \cdot 2Na \cdot 3Na$ 等のリン酸ナトリウム類、リン酸カリウム類、リン酸カルシウム類、リン酸マグネシウム類、酸化マグネシウム、リチア雲母、ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、パーミキュライト、ハイジライト、セラミックスパウダー、第二リン酸カルシウム、水酸化アルミニウム、窒化ボロン等；有機粉体としては、ポリアミドパウダー、ポリエステルパウダー、ポリエチレンパウダー、ポリプロピレンパウダー、ポリスチレンパウダー、ポリウレタン、ベンゾグアナミンパウダー、ポリメチルベンゾグアナミンパウダー、テトラフルオロエチレンパウダー、ポリメチルメタクリレートパウダー、シルクパウダー、ナイロンパウダー、12ナイロン、6ナイロン、スチレン・アクリル酸共重合体、ジビニルベンゼン・スチレン共重合体、ビニル樹脂、尿素樹脂、フェノール樹脂、フッ素樹脂、ケイ素樹脂、アクリル樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、ポリカーボネイト樹脂、微結晶繊維粉体、ラウロイルリジン等；有色顔料としては、酸化鉄、水酸化鉄、チタン酸鉄の無機赤色顔料、 γ -酸化鉄等の無機褐色系顔料、黄酸化鉄、黄土等の無機黄色系顔料、黒酸化鉄、カーボンブラック等の無機黒色顔料、マンガンバイオレット、コバルトバイオレット等の無機紫色顔料、水酸化クロム、酸化クロム、酸化コバルト、チタン酸コバルト等の無機緑色顔料、紺青、群青等の無機青色系顔料、タール系色素をレーキ化したもの、天然色素をレーキ化したもの、及びこれらの粉体を複合化した複合粉体等；酸化チタン被覆雲母、酸化チタン被覆マイカ、オキシ塩化ビスマス、酸化チタン被覆オキシ塩化ビスマス、酸化チタン被覆タルク、魚鱗箔、酸化チタン被覆着色雲母等のパール顔料；アルミニウムパウダー、銅パウダー、ステンレスパウダー等の金属粉末顔料；赤色3号、赤色104号、赤色106号、赤色201号、赤色202号、赤色204号、赤色205号、赤色220号、赤色226号、赤色227号、赤色228号、赤色230号、赤色401号、赤色505号、黄色4号、黄色5号、黄色202号、黄色203号、黄色204号、黄色401号、青色1号、青色2号、青色201号、青色40

10

20

30

40

50

4号、緑色3号、緑色201号、緑色204号、緑色205号、橙色201号、橙色203号、橙色204号、橙色206号、橙色207号等のタール色素；カルミン酸、ラッカイン酸、カルサミン、ブラジリン、クロシン等の天然色素、から選ばれる粉体で、これらの粉体を複合化又は油剤、シリコーン、若しくはフッ素化合物で表面処理を行なった粉体、モンモリロライト、無水ケイ酸、石コウ、珪藻土、炭酸カルシウム、ヒドロタルサイト、タルク、ガラス、カオリン、金属石鹸、エーロジル、オキシ塩化ビスマス、魚鱗箔等、亜鉛華、二酸化チタンが挙げられる。

【0090】

紫外線吸収剤としては、例えば、パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸モノグリセリンエステル、N,N-ジプロポキシパラアミノ安息香酸エチルエステル、N,N-ジエトキシパラアミノ安息香酸エチルエステル、N,N-ジメチルパラアミノ安息香酸エチルエステル、N,N-ジメチルパラアミノ安息香酸ブチルエステル、N,N-ジメチルパラアミノ安息香酸エチルエステル等の安息香酸系紫外線吸収剤；ホモメンチル-N-アセチルアントラニレート等のアントラニル酸系紫外線吸収剤；サリチル酸及びそのナトリウム塩、アミルサリシレート、メンチルサリシレート、ホモメンチルサリシレート、オクチルサリシレート、フェニルサリシレート、ベンジルサリシレート、p-イソプロパノールフェニルサリシレート等のサリチル酸系紫外線吸収剤；オクチルシナメート、エチル-4-イソプロピルシナメート、メチル-2,5-ジイソプロピルシナメート、エチル-2,4-ジイソプロピルシナメート、メチル-2,4-ジイソプロピルシナメート、プロピル-p-メトキシシナメート、イソプロピル-p-メトキシシナメート、イソアミル-p-メトキシシナメート、2-エチルヘキシルp-メトキシシナメート（パラメトキシケイヒ酸オクチル）、2-エトキシエチル-p-メトキシシナメート（シノキサート）、シクロヘキシル-p-メトキシシナメート、エチル-シアノ-フェニルシナメート、2-エチルヘキシル-シアノ-フェニルシナメート（オクトクリン）、グリセリルモノ-2-エチルヘキサノイル-ジパラメトキシシナメート、フェルラ酸及びその誘導体等の桂皮酸系紫外線吸収剤；2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシベンゾフェノン、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン（オキシベンゾン-3）、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸塩、4-フェニルベンゾフェノン、2-エチルヘキシル-4'-フェニル-ベンゾフェノン-2-カルボキシレート、2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、4-ヒドロキシ-3-カルボキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤；3-(4'-メチルベンジリデン)-d,1-カンファー、3-ベンジリデン-d,1-カンファー；2-フェニル-5-メチルベンゾキサゾール；2,2'-ヒドロキシ-5-メチルフェニルベンゾトリアゾール；2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニルベンゾトリアゾール)ベンゾトリアゾール；2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニルベンゾトリアゾール)；ジベンザラジン；ジアニソイルメタン；5-(3,3-ジメチル-2-ノルボルニリデン)-3-ペンタン-2-オン；4-t-ブチルメトキシジベンゾイルメタン等のジベンゾイルメタン誘導体；オクチルトリアゾン；ウロカニン酸及びウロカニン酸エチル等のウロカニン酸誘導体；2-(2'-ヒドロキシ-5'-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-1,3-ペンタンジオン、ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸2-エチルヘキシル等のヒダントイン誘導体、フェニルベンズイミダゾールスルホン酸、テレフタリリデンジカンフルスルホン酸、ドロメトリゾールトリシロキサン、アントラニル酸メチル、ルチン及びその誘導体、オリザノール及びその誘導体が挙げられる。

【0091】

美白剤としては、例えば、アルブチン、-アルブチン等のヒドロキノン配糖体及びそのエステル類；アスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム塩及びアスコ

10

20

30

40

50

ルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩等のアスコルビン酸リン酸エステル塩、アスコルビン酸テトライソパルミチン酸エステル等のアスコルビン酸脂肪酸エステル、アスコルビン酸エチルエーテル等のアスコルビン酸アルキルエーテル、アスコルビン酸 - 2 - グルコシド等のアスコルビン酸グルコシドおよびその脂肪酸エステル類、アスコルビン酸硫酸エステル、リン酸トコフェリルアスコルビル等のアスコルビン酸誘導体；コウジ酸、エラグ酸、トラネキサム酸及びその誘導体、フェルラ酸及びその誘導体、ブラセンタエキス、グルタチオン、オリザノール、ブチルレゾルシノール、油溶性カモミラエキス、油溶性カンゾウエキス、西河柳エキス、ユキノシタエキス、グラブリジン、グラブレン、リクイリチン、イソリクイリチン及びこれらを含むカンゾウ抽出物、胎盤抽出物、カロチノイド類及びこれらを含む動植物抽出物、ネオアガロピオース、アガロースオリゴサッカライド、アスパラガス抽出物、イブキトラノオ抽出物、エンドウ豆抽出物、エイジツ抽出物、オウゴン抽出物、オノニス抽出物、海藻抽出物、キイチゴ抽出物、クジン抽出物、ケイケットウ抽出物、ゴカヒ抽出物、リノール酸を含む植物油、サイシン抽出物、サンザシ抽出物、サンペズ抽出物、シラユリ抽出物、シャクヤク抽出物、センブクカ抽出物、ソウハクヒ抽出物、大豆抽出物、茶抽出物、トウキ抽出物、糖蜜抽出物、ビャクレン抽出物、ブナノキ抽出物、ブドウ種子抽出物、フロデマニータ抽出物、ホップ抽出物、マイカイカ抽出物、モッカ抽出物、ユキノシタ抽出物、ヨクイニン抽出物及び羅漢果抽出物、アスパラガス、アカネ、アカブドウ、アカメガシワ、アケビ、アサ、アサガオ、アズキ、アセンヤク、アマチャ、アマチャヅル、イタドリ、イチジク、イチヨウ、イランイラン、ウツボグサ、ウメ、ウワウルシ、ウンシュウミカン、エゾウコギ、エビスグサ、エンジュ、エンドウ、オオバコ、オクラ、オグルマ、オニグルミ、オミナエシ、オランダイチゴ、カキ、カキドウシ、カシュウ、カシュー、カノコソウ、カラスウリ、カリン、ガラナ、キキョウ、クク、キササゲ、ギシギシ、ギムネマ・シルベスタ、キンミズヒキ、グアバ、クコ、クズ、クスノキ、クリ、ケイケットウ、ゲッケイジュ、ケイヒ、ゴシヨイチゴ、コシヨウ、コーヒー、ゴマノハグサ、コロンボ、サザンカ、サンショウ、サフラン、サクラ、ザクロ、サンズコン、サンペズ、シオン、ショウブ、スイカ、ステビア、スモモ、セイヨウキズタ、セイヨウナシ、セイヨウノコギリソウ、セイヨウネズ、セイヨウワサビ、セキショウ、セリ、セネガ、センナ、ダイオウ、ダイダイ、タマリンド、タラノキ、タンポポ、チコリ、チョウジ、チョウセンゴミシ、チョレイ、ツクミソウ、ツボクサ、ツユクサ、ツルナ、テウチグルミ、トウガン、トチュウ、トロロアオイ、ナズナ、ナツミカン、ナンテン、ニガキ、ノコギリソウ、パイナップル、ハイビスカス、パパイヤ、バジル、ハス、ハダカムギ、ヒオウギ、ピーナツ、ヒキオコシ、ヒシ、ピスタチオ、ヒバ、ヒメマツタケ、ビャクシ、ビワ、フキタンポポ、フキノキ、フジバカマ、ブルーベリー、ボウフウ、ホオズキ、ホオノキ、ボケ、マイカイ、マオウ、マンゴー、マンネンタケ、ミシマサイコ、ミソハギ、ミツバ、ミモザ、メリロート、メロン、モクレン、モモルディカ・グロスベノリィ、モロヘイヤ、モヤシ、ヤクチ、ヤクモソウ、ヤグルマソウ、ヤシ、ヤシャジツ、ヤドリギ、ヤナギタデ、ヤマゴボウ、ヤマモモ、ユズリハ、ヨモギ、ライムギ、ラン、リュウガン、リンゴ、レイシ、レンギョウ植物エキスが挙げられる。

【 0 0 9 2 】

ビタミン類及びその誘導体類としては、例えば、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等のビタミンA類；チアミン塩酸塩、チアミン硫酸塩、リボフラビン、酢酸リボフラビン、リボフラビン酪酸エステル、塩酸ピリドキシン、ピリドキシンジオクタノエート、ピリドキシンジバルミテート、フラビニアデニンジヌクレオチド、シアノコバラミン、葉酸類、ニコチン酸アミド・ニコチン酸ベンジル等のニコチン酸類、コリン類等のビタミンB群類；アスコルビン酸及びそのナトリウム等の塩等のビタミンC類；ビタミンD； 、 、 、 - トコフェロール等のビタミンE類；パントテン酸、ピオチン等のその他ビタミン類；アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム塩及びアスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム塩等のアスコルビン酸リン酸エステル塩、アスコルビン酸テトライソパルミチン酸エステル・ステアリン酸アスコルビル・パルミチン酸アスコルビル・ジパルミチン酸アスコルビル等のアスコルビン酸脂肪酸エステル、アスコルビン酸エチル

10

20

30

40

50

エーテル等のアスコルビン酸アルキルエーテル、アスコルビン酸 - 2 - グルコシド等のアスコルビン酸グルコシド及びその脂肪酸エステル、リン酸トコフェリルアスコルビル等のアスコルビン酸誘導体；ニコチン酸トコフェロール、酢酸トコフェロール、リノール酸トコフェロール、フェルラ酸トコフェロール、トコフェロールリン酸エステル等のトコフェロール誘導体等のビタミン誘導体、トコトリエノールが挙げられる。

【 0 0 9 3 】

消炎剤、抗炎症剤、育毛用薬剤、血行促進剤、刺激剤、ホルモン類、抗しわ剤、抗老化剤、ひきしめ剤、冷感剤、温感剤、創傷治癒促進剤、刺激緩和剤、鎮痛剤、細胞賦活剤としては、例えば、グリチルリチン酸及びその誘導体、グリチルレチン酸誘導体、サリチル酸誘導体、ヒノキチオール、グアイアズレン、アラントイン、インドメタシン、酸化亜鉛、酢酸ヒドロコチゾン、プレドニゾン、塩酸ジフェドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン；桃葉エキス、蓬葉エキス等の植物エキス；センブリエキス、トウガラシチンキ、ショウキョウチンキ、ショウキョウエキス、カンタリスチンキ等の植物エキス・チンキ類；カプサイシン、ノニル酸ワレニルアミド、ジンゲロン、イクタモール、タンニン酸、ボルネオール、シ克蘭デレート、シンナリジン、トラゾリン、アセチルコリン、ペラパミル、セファランチン、 α -オリザノール、セファランチン、ビタミンE及びニコチン酸トコフェロール・酢酸トコフェロール等の誘導体、 α -オリザノール、ニコチン酸及びニコチン酸アミド・ニコチン酸ベンジルエステル・イノシトールヘキサニコチネート、ニコチンアルコール等の誘導体、アラントイン、感光素301、感光素401、塩化カプロニウム、ペンタデカン酸モノグリセリド、フラバノノール誘導体、スチグマステロール又はスチグマスタノール及びその配糖体、ミノキシジル；エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン；レチノール類、レチノイン酸類、レチノイン酸トコフェリル；乳酸、グリコール酸、グルコン酸、フルーツ酸、サリチル酸及びその配糖体・エステル化物等の誘導体、ヒドロキシカプリン酸、長鎖 α -ヒドロキシ脂肪酸、長鎖 β -ヒドロキシ脂肪酸コレステリル等の α -又は β -ヒドロキシ酸類及びその誘導体類； α -アミノ酪酸、 β -アミノ α - β -ヒドロキシ酪酸；カルニチン；クレアチン；セラミド類、スフィンゴシン類；カフェイン、キサンチン等及びその誘導体；コエンザイムQ10、カロチン、リコピン、アスタキサンチン等の抗酸化・活性酸素消去剤；カテキン類；ケルセチン等のフラボン類；イソフラボン類；没食子酸及びエステル糖誘導体；タンニン、セサミン、プロトアントシアニジン、クロロゲン酸、リンゴポリフェノール等のポリフェノール類；ルチン及び配糖体等の誘導体；ヘスペリジン及び配糖体等の誘導体；リグナン配糖体；グラブリジン、グラブレン、リクイリチン、イソリクイリチン等のカンゾウエキス関連物質；ラクトフェリン；ショウガオール、ジンゲロール；メントール、カンファー、セドロール等の香料物質及びその誘導体；カプサイシン、バニリン等及び誘導体；ジエチルトルアミド等の昆虫忌避剤；生理活性物質とシクロデキストリン類との複合体が挙げられる。

【 0 0 9 4 】

植物・動物・微生物エキスとしては、例えば、アイリスエキス、アシタバエキス、アスナロエキス、アスパラガスエキス、アボガドエキス、アマチャエキス、アーモンドエキス、アルテアエキス、アルニカエキス、アロエエキス、アンズエキス、アンズ核エキス、イチヨウエキス、インチコウエキス、ウイキョウエキス、ウコンエキス、ウーロン茶エキス、ウワウルシエキス、エイジツエキス、エチナシ葉エキス、エンメイソウエキス、オウゴンエキス、オウバクエキス、オウレンエキス、オオムギエキス、オタネニンジンエキス、オトギリソウエキス、オドリコソウエキス、オノニスエキス、オランダカラシエキス、オレンジエキス、海水乾燥物、海藻エキス、カキ葉エキス、カキョクエキス、加水分解エラスチン、加水分解コムギ粉末、加水分解シルク、カッコンエキス、カモミラエキス、油性カモミラエキス、カロットエキス、カワラヨモギエキス、カラスムギエキス、カルカデエキス、カンゾウエキス、油性カンゾウエキス、キウイエキス、キオウエキス、キクラゲエキス、キナエキス、キューカンパーエキス、キリ葉エキス、グアノシン、グアバエキス、クジンエキス、クチナシエキス、クマザサエキス、クララエキス、クルミエキス、ク

10

20

30

40

50

リエキス、グレープフルーツエキスを、クレマチスエキスを、黒米エキスを、黒砂糖抽出物、黒酢、クロレラエキスを、クワエキスを、ゲンチアナエキスを、ゲンノショウコエキスを、紅茶エキスを、酵母エキスを、コウボクエキスを、コーヒーエキスを、ゴボウエキスを、コメエキスを、コメ発酵エキスを、コメヌカ発酵エキスを、コメ胚芽油、コンフリーエキスを、コラーゲンを、コケモモエキスを、サイシンエキスを、サイコエキスを、サイタイ抽出液、サフランエキスを、サルビアエキスを、サボンソウエキスを、ササエキスを、サンザシエキスを、サンシャエキスを、サンショウエキスを、シイタケエキスを、ジオウエキスを、シコンエキスを、シソエキスを、シナノキエキスを、シモツケソウエキスを、ジャトバエキスを、シャクヤクエキスを、ショウキユウエキスを、ショウブ根エキスを、シラカバエキスを、白キクラゲエキスを、スギナエキスを、ステビアエキスを、ステビア発酵物、西河柳エキスを、セイヨウキズタエキスを、セイヨウサンザシエキスを、セイヨウニワトコエキスを、セイヨウノコギリソウエキスを、セイヨウハッカエキスを、セージエキスを、ゼニアオイエキスを、センキュウエキスを、センブリエキスを、ソウハクヒエキスを、ダイオウエキスを、ダイズエキスを、タイソウエキスを、タイムエキスを、タンポポエキスを、地衣類エキスを、茶エキスを、チョウジエキスを、チガヤエキスを、チンピエキスを、ティートリー油、甜茶エキスを、トウガラシエキスを、トウキエキスを、トウキンセンカエキスを、トウニンエキスを、トウヒエキスを、ドクダミエキスを、トマトエキスを、納豆エキスを、ニンジンエキスを、ニンニクエキスを、ノバラエキスを、ハイビスカスエキスを、バクモンドウエキスを、ハスエキスを、パセリエキスを、パーチエキスを、蜂蜜、ハマメリスエキスを、パリエタリアエキスを、ヒキオコシエキスを、ピサボロール、ヒノキエキスを、ピフィズス菌エキスを、ピウエキスを、フキタンポポエキスを、フキノトウエキスを、ブクリョウエキスを、ブッチャーブルームエキスを、ブドウエキスを、ブドウ種子エキスを、プロポリスを、ヘチマエキスを、ベニバナエキスを、ペパーミントエキスを、ポダイジュエキスを、ボタンエキスを、ホップエキスを、マイカイカエキスを、マツエキスを、マロニエエキスを、ミズバショウエキスを、ムクロジエキスを、メリッサエキスを、モズクエキスを、モモエキスを、ヤグルマギクエキスを、ユーカリエキスを、ユキノシタエキスを、ユズエキスを、ユリエキスを、ヨクイニンエキスを、ヨモギエキスを、ラベンダーエキスを、緑茶エキスを、卵殻膜エキスを、リンゴエキスを、ルイボス茶エキスを、レイシエキスを、レタスエキスを、レモンエキスを、レンギョウエキスを、レンゲソウエキスを、ローズエキスを、ローズマリーエキスを、ローマカミツレエキスを、ローヤルゼリーエキスを、ワレモコウエキスを挙げられる。

10

20

【0095】

鎮痒剤、角質剥離・溶解剤、制汗剤、清涼剤、収れん剤、酵素、核酸としては、例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、カンファー、サブスタンス-P阻害剤；サリチル酸、イオウ、レゾルシン、硫化セレン、ピリドキシン；クロルヒドロキシアルミニウム、塩化アルミニウム、酸化亜鉛、パラフェノールスルホン酸亜鉛；メントール、サリチル酸メチル等；クエン酸、酒石酸、乳酸、硫酸アルミニウム・カリウム、タンニン酸；スーパーオキシサイドディスムターゼ、カタラーゼ、塩化リゾチーム、リパーゼ、パパン、パンクレアチン、プロテアーゼ；リボ核酸及びその塩、デオキシリボ核酸及びその塩、アデノシン三リン酸二ナトリウムが挙げられる。

30

【0096】

香料としては、例えば、芥子油、オレンジ油、胡椒油、ジャスミン油、杉油、ショウブ油、テルピン油、橙花油、バラ油、ユーカリ油、ライム油、レモン油、和種ハッカ油、ローズマリー油等の植物性香料；ムスク、レイビョウコウ、カイリコウ、リュウゼンコウ等の動物性香料；プロモスチロール、ピネン、リモネンなどの炭化水素系香料；ベンジルアルコール、1-メントールなどのアルコール系香料；酢酸エチル、サリチル酸メチル等のエステル類系香料；ベンズアルデヒド、サリチルアルデヒド等のアルデヒド類系香料；カンファー、ムスコン、ムスクケトン、1-メントン等のケトン類系香料；サフロール等のエーテル類系香料；チモール等のフェノール類系香料；ラクトン類系香料；フェニル酢酸等の酸系香料；インドール等の窒素化合物系香料；アセチルセドレン、アミルシンナムアルデヒド、アリルアミルグリコレート、イオノン、イソイースーパー、イソブチルキノリン、イリス油、イロン、イランイラン油、ウンデカナール、ウンデセナール、ウンデカラクトン、エストラゴール、オークモス、オポボナックスレジノイド、オイゲノー

40

50

ル、オーランチオール、ガラクソリッド、カルバクロール、L-カルボン、キャノン、キャロットシード油、クローブ油、ケイヒ酸メチル、ゲラニオール、ゲラニルニトリル、酢酸イソボルニル、酢酸ゲラニル、酢酸ジメチルベンジルカルビニル、酢酸スチラリル、酢酸セドリル、酢酸テレピネル、酢酸p-t-ブチルシクロヘキシル、酢酸ベチベリル、酢酸ベンジル、酢酸リナリル、サリチル酸イソペンチル、サリチル酸ベンジル、サンダルウッド油、サンタロール、シクラメンアルデヒド、シクロペンタデカノリド、ジヒドロジャスモン酸メチル、ジヒドロミルセノール、ジャスミンアブソリュート、ジャスミンラクトン、cis-ジャスモン、シトラール、シトロネノール、シトロネラール、シナモンバーク油、1,8-シネオール、シンナムアルデヒド、スチラックスレジノイド、セダーウッド油、セドレン、セドロール、セロリシード油、タイム油、ダマスコン、ダマセノン、チュベローズアブソリュート、デカナール、デカラクトン、テルピネオール、 α -テルピネン、トリプラー、ネロール、ノナール、2,6-ノナジエノール、ノナラクトン、パチョリアルコール、バニラアブソリュート、バニリン、バジル油、パチョリ油、ヒドロキシシトロネラール、 β -ピネン、ピペリトン、フェネチルアルコール、フェニルアセトアルデヒド、プチグレン油、ヘキシルシンナムアルデヒド、cis-3-ヘキセノール、ペルーバルサム、ベチパー油、ベチペロール、ペパーミント油、ペパー油、ヘリオトロピン、ベルガモット油、ベンジルベンゾエート、ボルネオール、ミルレジノイド、メチルノニルアセトアルデヒド、 α -メチルヨノン、メントール、 β -ヨノン、ラベンダー油、D-リモネン、リナロール、リラール、リリアール、ローズアブソリュート、ローズオキシド、ローズ油、各種精油等の合成香料及び天然香料並びに各種調合香料が挙げられる。

10

20

【0097】

色素・着色剤・染料・顔料としては、例えば、褐色201号、黒色401号、紫色201号、紫色401号、青色1号、青色2号、青色201号、青色202号、青色203号、青色204号、青色205号、青色403号、青色404号、緑色201号、緑色202号、緑色204号、緑色205号、緑色3号、緑色401号、緑色402号、赤色102号、赤色104-1号、赤色105-1号、赤色106号、赤色2号、赤色201号、赤色202号、赤色203号、赤色204号、赤色205号、赤色206号、赤色207号、赤色208号、赤色213号、赤色214号、赤色215号、赤色218号、赤色219号、赤色220号、赤色221号、赤色223号、赤色225号、赤色226号、赤色227号、赤色228号、赤色230-1号、赤色230-2号、赤色231号、赤色232号、赤色3号、赤色401号、赤色404号、赤色405号、赤色501号、赤色502号、赤色503号、赤色504号、赤色505号、赤色506号、橙色201号、橙色203号、橙色204号、橙色205号、橙色206号、橙色207号、橙色401号、橙色402号、橙色403号、黄色201号、黄色202-1号、黄色202-2号、黄色203号、黄色204号、黄色205号、黄色4号、黄色401号、黄色402号、黄色403-1号、黄色404号、黄色405号、黄色406号、黄色407号、黄色5号等の法定色素；Acid Red 14等のその他酸性染料；Arianor Sienna Brown、Arianor Madder Red、Arianor Steel Blue、Arianor Straw Yellow等の塩基染料；HC Yellow 2、HC Yellow 5、HCRed 3、4-hydroxypropylamino-3-nitrophenol、N,N'-bis(2-hydroxyethyl)-2-nitro-p-phenylenediamine、HC Blue 2、Basic Blue 26等のニトロ染料；分散染料；二酸化チタン、酸化亜鉛等の無機白色顔料；酸化鉄(ベンガラ)、チタン酸鉄等の無機赤色系顔料； α -酸化鉄等の無機褐色系顔料；黄酸化鉄、黄土等の無機黄色系顔料；黒酸化鉄、低次酸化チタン等の無機黒色系顔料；マンゴバイオレット、コバルトバイオレット等の無機紫色系顔料；

30

40

酸化クロム、

水酸化クロム、チタン酸コバルト等の無機緑色系顔料；群青、紺青等の無機青色系顔料；酸化チタンコーテッドマイカ、酸化チタンコーテッドオキシ塩化ビスマス、酸化チタンコーテッドタルク、着色酸化チタンコーテッドマイカ、オキシ塩化ビスマス、魚鱗箔等のパール顔料；アルミニウムパウダー、銅パウダー、金等の金属粉末顔料；表面処理無機及び金属粉末顔料；赤色201号、赤色202号、赤色204号、赤色205号、赤色

50

220号、赤色226号、赤色228号、赤色405号、橙色203号、橙色204号、黄色205号、黄色401号、青色404号、赤色3号、赤色104号、赤色106号、赤色227号、赤色230号、赤色401号、赤色505号、橙色205号、黄色4号、黄色5号、黄色202号、黄色203号、緑色3号、青色1号等のジルコニウム、バリウム又はアルミニウムレーキ等の有機顔料；表面処理有機顔料；アスタキサンチン、アリザリン等のアントラキノン類、アントシアニン、 β -カロチン、カテナール、カプサンチン、カルコン、カルサミン、クエルセチン、クロシン、クロロフィル、クルクミン、コチニール、シコニン等のナフトキノロン類、ピキシン、フラボン類、ベタシアニン、ヘナ、ヘモグロビン、リコピン、リボフラビン、ルチン等の天然色素・染料；p-フェニレンジアミン、トルエン-2,5-ジアミン、o-, m-, 若しくはp-アミノフェノール、m-フェニレンジアミン、5-アミノ-2-メチルフェノール、レゾルシン、1-ナフトール、2,6-ジアミノピリジン等及びその塩等の酸化染料中間体及びカップラー；インドリン等の自動酸化型染料；ジヒドロキシアセトンが挙げられる。

10

【0098】

水としては、例えば、常水、精製水の他、硬水、軟水、天然水、海洋深層水、電解アルカリイオン水、電解酸性イオン水、イオン水、クラスター水が挙げられる。

【0099】

金属含有化合物としては、例えば、酸化リチウム、ブチルリチウム、エチルリチウム、臭化リチウム、炭化リチウム、ヨウ化リチウム、硝酸リチウム、窒化リチウム、硫化リチウム、メチルリチウム、硫酸リチウム、塩化リチウム、水素化リチウム、プロピルリチウム、炭酸リチウム、フッ化リチウム、ニオブ酸リチウム、過酸化リチウム、水酸化リチウム、モリブデン酸リチウム、過塩素酸リチウム、酢酸リチウム、ギ酸リチウム、タングステン酸リチウム、次亜塩素酸リチウム、酢酸リチウム二水和物、ヨウ化リチウム二水和物、硫酸水素リチウム、酢酸リチウム二水和物、臭化リチウム一水和物、硫酸リチウム一水和物、炭酸二リチウム、シュウ酸ジリチウム、硫酸二リチウム、クロム酸リチウム二水和物、水酸化リチウム一水和物、クエン酸リチウム四水和物、過塩素酸リチウム三水和物、六フッ化リン酸リチウムなどのリチウム化合物、ナトリウムアミド、酸化ナトリウム、アジ化ナトリウム、酢酸ナトリウム、ナトリウムアセチリド、臭化ナトリウム、ギ酸ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、乳酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、硝酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫化ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、金属ナトリウム、臭素酸ナトリウム、塩化ナトリウム、水素化ナトリウム、亜硝酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ヨウ素酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、エカベトナトリウム、酪酸ナトリウム、ヘパリンナトリウム、塩素酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シアン酸ナトリウム、シアン化ナトリウム、フッ化ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、シュウ酸ナトリウム、過酸化ナトリウム、ケイ酸ナトリウム、スズ酸ナトリウム、ナトリウム-t-ブトキシド、炭酸ナトリウム、スラミンナトリウム、安息香酸ナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、クロム酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、セレン酸ナトリウム、セレン化ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、イノシン酸（以下、IMPと略す。）ジナトリウム、アルギン酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム、過硫酸ナトリウム、亜リン酸ナトリウム、ロダン化ナトリウム、ヒ酸二ナトリウム、亜セレン酸ナトリウム、アンフェナクナトリウム、トルメチンナトリウム、ビルビン酸ナトリウム、サッカリンナトリウム、アルミン酸ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、多硫化ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、パルプロ酸ナトリウム、イオポダートナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸二ナトリウム、過ヨウ素酸ナトリウム、レビパリンナトリウム、ポルフィマーナトリウム、カルモナムナトリウム、セフミノクスナトリウム、フロモキセフナトリウム、セファロチンナトリウム、セファゾリンナトリウム、ラタモキセフナトリウム、グルタミン酸ナトリウム、モリブデン酸ナトリウム、過炭酸ナトリウム、過塩素酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、チアミラールナトリウム、トリクロホスナトリウム、炭酸水素ナトリウム、重クロム酸ナトリウム、ニクロム酸ナトリウム、ホウフッ化ナトリウム、酸性硫化ナトリウム、リン酸二ナトリウム、ベラプロストナトリウム、セフォテタンナトリウム、セフテゾールナトリウム、ファロペ

20

30

40

50

ネムナトリウム、クエン酸三ナトリウム、セファピリンナトリウム、アンピシリンナトリウム、セフォキシチンナトリウム、セフスロジンナトリウム、セフロキシムナトリウム、ダントロレンナトリウム、アンチモン酸ナトリウム、亜二チオン酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、タングステン酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、リン酸三ナトリウム、三リン酸ナトリウム、ダルテパリンナトリウム、パルナパリンナトリウム、ダナバロイドナトリウム、セフォジジムナトリウム、カルメロースナトリウム、イオタラム酸ナトリウム、ホスカルネットナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフピラミドナトリウム、シクラム酸ナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、チオシアン酸ナトリウム、チオペンタールナトリウム、チカルシリンナトリウム、ホスホマイシンナトリウム、ヒ酸ナトリウム、二塩基性ホスフィン酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、イミトロダストナトリウム、ブクラデシンナトリウム、水酸化ホウ素ナトリウム、グルクロン酸ナトリウム、硫酸ナトリウムアルミニウム、セフメタゾールナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、クロキサシリンナトリウム、シクラミン酸ナトリウム、フルオレセインナトリウム、リオチロニンナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、ピペラシリンナトリウム、ヒドロ亜硫酸ナトリウム、次亜リン酸ナトリウム、ナフチオン酸ナトリウム、過マンガン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、フルバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ラベプラゾールナトリウム、メタクリル酸ナトリウム、5'-IMPジナトリウム、アモバルピタールナトリウム、セファマンドールナトリウム、セフォペラゾンナトリウム、フェロシアン化ナトリウム、硫化水素ナトリウム、メタバナジン酸ナトリウム、ケイフッ化ナトリウム、キサントゲン酸ナトリウム、フルオロ酢酸ナトリウム塩、ラウリル硫酸ナトリウム、クロモグリク酸ナトリウム、ピコスルファートナトリウム、フルオロ酢酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、セリバスタチンナトリウム、酢酸ナトリウム三水和物、セフトリアキソンナトリウム、カルベニシリンナトリウム、セフブペラゾンナトリウム、フマル酸一ナトリウム、レボチロキシナトリウム、デヒドロ酢酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、スルベニシリンナトリウム、ホウ酸ナトリウム十水和物、メタバナジウム酸ナトリウム、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、コール酸ナトリウム水和物、硫酸ナトリウム十水和物、ドデシル硫酸ナトリウム、セコバルピタールナトリウム、ロベンザリット二ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、ニトロプルシドナトリウム、ジクロキサシリンナトリウム、フタロシアニンナトリウム、チオグリコール酸ナトリウム、硫酸二ナトリウム、ナトリウムジヒドロナフタレニジル、金チオリンゴ酸ナトリウム、2-ピフェニロールナトリウム、コール酸ナトリウムn水和物、スズ酸ナトリウム三水和物、硫化ナトリウム九水和物、エデト酸二ナトリウムカルシウム、エポプロステノールナトリウム、クエン酸第一鉄ナトリウム、無水炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム七水和物、ケイアルミン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウムカフェイン、ヒ酸水素二ナトリウム、サッカリンナトリウム二水和物、二塩基性リン酸ナトリウム、トリクロロ酢酸ナトリウム、トリポリリン酸ナトリウム、ペルオキソ二硫酸ナトリウム、プロムフェナクナトリウム水和物、モリブデン酸ナトリウム二水和物、塩基性リン酸ナトリウム、三塩基性リン酸ナトリウム、トリフルオロ酢酸ナトリウム、ピロリン酸四ナトリウム、クロム酸ナトリウム四水和物、コハク酸ナトリウム六水和物、クエン酸二水素ナトリウム、ステアシルフマル酸ナトリウム、酒石酸アンチモンナトリウム、シアノボロ水素化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、プラスチック硫酸ナトリウム、亜セレン酸ナトリウム五水塩、ジピクリルアミンナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウム、過ホウ酸ナトリウム四水和物、テトラヒドロホウ酸ナトリウム、アシル - アラニンナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、過塩素酸ナトリウム一水和物、(+)-パントテン酸ナトリウム、メタケイ酸ナトリウム(無水)、テトラフルオロホウ酸ナトリウム、スルファニル酸ナトリウム二水和物、セルロース硫酸ナトリウム、パントプラゾールナトリウム水和物、コンドロイチン硫酸ナトリウム、メチルアルソン酸二ナトリウム、ヘキサフルオロケイ酸ナトリウム、リン酸リボフラビンナトリウム、デキストラン硫酸ナトリウムイオウ、リン酸三ナトリウム十二水和物、5'-グアニル酸ジナトリウム、5'-イノシン酸ジナトリウム、デキストラン硫酸ナト

10

20

30

40

50

リウムイオウ 18、スルホプロモフタレインナトリウム、5'-シチジル酸ジナトリウム、ラウリルスルホン酸ナトリウム塩、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、リン酸プレドニゾロンナトリウム、ペンタクロロフェノールナトリウム塩、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム塩、リン酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸エストラムスチンナトリウム、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、フマル酸水素ナトリウム、ヘキサシアノ鉄(II)酸ナトリウム、1-ドデカンスルホン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム二水和物、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、2-ヒドロキシプロパン酸ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム十水和物、ピロリン酸二水素二ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム十二水和物、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、コハク酸クロラムフェニコールナトリウム、2-ヒドロキシプロピオン酸ナトリウム、(Z)-9-オクタデセン酸ナトリウム、2-ヒドロキシコハク酸二ナトリウム、シクロヘキシルスルファミン酸ナトリウム、フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム、ウリジン-5'-ニリン酸二ナトリウム、ジフェニルアミン-4-スルホン酸ナトリウム、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、イノシン5'-モノホスファートナトリウム塩、イノシン-5'-リン酸ジナトリウム、N-シクロヘキシルスルファミン酸ナトリウム、シチジン5'-リン酸二ナトリウム、グアノシン-5'-リン酸ジナトリウム、(E)-2-プテン二酸水素1-ナトリウム、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸ナトリウム塩、(2,4-ジクロロフェノキシ)酢酸ナトリウム、1,5-ナフタレンジスルホン酸二ナトリウム、ペンタクロロフェノール、ナトリウム塩(工業用)、ナトリウム4-(2,4-ジクロロ-m-トルオイル)-1,3-ジメチルピラゾール-5-オラート、2-メチル-4-クロロフェノキシ酢酸ナトリウム、(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)酢酸ナトリウム、[(4-クロロ-2-メチルフェニル)オキシ]酢酸ナトリウム、硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン硫酸ナトリウム、ナトリウム5-エチル-5,8-ジヒドロ-8-オキソフロ[3,2-b][1,8]ナフチリジン-7-カルボキシラート、2-ヒドロキシ-1,2,3-プロパントリカルボン酸三ナトリウム、1-フェニルアゾ-2-ナフトール-4',6-ジスルホン酸ジナトリウム、1-(p-ソジオスルホフェニルアゾ)-2-ヒドロキシナフタレン-6-スルホン酸ナトリウム、6-ヒドロキシ-5-[(4-スルホフェニル)アゾ]-2-ナフタレンスルホン酸ジナトリウム、2-ヒドロキシ(1,1'-アゾビスナフタレン)-3,4',6-トリスルホン酸トリナトリウム、(+)-N-[(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチルブチリル]-アラニンナトリウム、4-[(2,4-ジメチルフェニル)アゾ]-3-ヒドロキシ-2,7-ナフタレンジスルホン酸ジナトリウム、(+)-3-[[(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチルブチリル]アミノ]プロピオン酸ナトリウム、[メチル(2,3-ジヒドロ-1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ]メタンスルホン酸ナトリウムなどのナトリウム化合物、

カリウムミョウバン、酸化カリウム、臭化カリウム、ヨウ化カリウム、硝酸カリウム、硫酸カリウム、硫化カリウム、酢酸カリウム、臭素酸カリウム、塩化カリウム、亜硝酸カリウム、亜硫酸カリウム、ヒ酸カリウム、ヨウ素酸カリウム、水素化カリウム、カリウムt-プトキシド、炭酸カリウム、塩素酸カリウム、シアン酸カリウム、シアン化カリウム、フッ化カリウム、シュウ酸カリウム、ケイ酸カリウム、亜ヒ酸カリウム、スズ酸カリウム、クロム酸カリウム、水酸化カリウム、リン酸カリウム、ソルビン酸カリウム、重硫酸カリウム、セレン酸カリウム、過硫酸カリウム、ロダン化カリウム、ロサルタンカリウム、亜セレン酸カリウム、亜テルル酸カリウム、ワルファリンカリウム、過ヨウ素酸カリウム、グルコン酸カリウム、カンレノ酸カリウム、過塩素酸カリウム、チオ硫酸カリウム、重クロム酸カリウム、ホウフッ化カリウム、ニクロム酸カリウム、モリブデン酸カリウム、ピロ亜硫酸カリウム、アスパラギン酸カリウム、ペミロラストカリウム、次亜塩素酸カリウム、チオシアン酸カリウム、クラブラン酸カリウム、硫酸カリウムアルミニウム、硫シアン化カリウム、水酸化ホウ素カリウム、次亜リン酸カリウム、メタリン酸カリウム、

10

20

30

40

50

過マンガン酸カリウム、ピロリン酸カリウム、フェリシアン化カリウム、フェロシアン化カリウム、ケイフッ化カリウム、硫酸水素カリウム、メタバナジン酸カリウム、キサントゲン酸カリウム、シュウ酸水素カリウム、クロラゼブ酸二カリウム、セレノシアン酸カリウム、シュウ酸二カリウム、フルオロケイ酸カリウム、スズ酸カリウム三水和物、炭酸水素カリウム、ペルオキシ二硫酸カリウム、硫酸アルミニウムカリウム、ピロリン酸四カリウム、ベンジルペニシリンカリウム、カリウム（メチルスルフィニル）メタニド、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二カリウム、グリチルリチン酸二カリウム、テトラフルオロホウ酸カリウム、グアヤコールスルホン酸カリウム、ヘキサフルオロケイ酸カリウム、硫酸カリウムアルミニウム十二水和物、ジチオ炭酸 *o*-エチルカリウム、ヘキサシアノ鉄(III)カリウム、フェノキシメチルペニシリンカリウム、(2E, 4E)-2, 4-ヘキサジエン酸カリウムなどのカリウム化合物、酸化ルビジウム、臭化ルビジウム、ヨウ化ルビジウム、硫酸ルビジウム、塩化ルビジウム、フッ化ルビジウム、酢酸ルビジウム、硫酸水素ルビジウム、炭酸ジルビジウムなどのルビジウム化合物、セシウムシアニド、酸化セシウム、臭化セシウム、ヨウ化セシウム、硝酸セシウム、硫酸セシウム、塩化セシウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、炭酸ジセシウム、シュウ酸ジセシウム、硫酸二セシウム、L-酒石酸ジセシウム、水酸化セシウム一水和物、トリフルオロ酢酸セシウム、2, 3-ジヒドロキシブタン二酸 1-セシウム、2, 3-ジヒドロキシブタン二酸水素 1-セシウムなどがのセシウム化合物、酸化ベリリウム、臭化ベリリウム、炭化ベリリウム、ヨウ化ベリリウム、硝酸ベリリウム、窒化ベリリウム、硫化ベリリウム、塩化ベリリウム、フッ化ベリリウム、ケイ酸ベリリウム、ジステアリン酸ベリリウム、硫酸ベリリウム四水塩、アセチルアセトンベリリウム塩などのベリリウム化合物、酸化マグネシウム、マグネシウムオロテート、アリアルマグネシウム、酢酸マグネシウム、ホウ化マグネシウム、臭化マグネシウム、炭化マグネシウム、ヨウ化マグネシウム、硝酸マグネシウム、窒化マグネシウム、硫酸マグネシウム、硫化マグネシウム、マグネシウム（粉末）、塩化マグネシウム、炭酸マグネシウム、塩素酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、フッ化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ化マグネシウム、水酸化マグネシウム、リン化マグネシウム、オロチン酸マグネシウム、硝酸マグネシウム(II)、ステアリン酸マグネシウム、過塩素酸マグネシウム、ミリスチン酸マグネシウム、シュウ酸マグネシウム、炭酸水素マグネシウム、ケイフッ化マグネシウム、フルオロケイ酸マグネシウム、臭化フェニルマグネシウム、硝酸マグネシウム六水和物、フタロシアンマグネシウム、酢酸マグネシウム四水和物、安息香酸マグネシウム三水和物、炭酸カルシウムマグネシウム、クロム酸マグネシウム五水和物、ヘキサフルオロケイ酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウムピスマス、水酸化アルミニウムマグネシウム炭酸塩水和物などのマグネシウム化合物、カルシウムカーバイド、酸化カルシウム、臭化カルシウム、炭化カルシウム、カルシウムシアナミド、ヨウ化カルシウム、乳酸カルシウム、硝酸カルシウム、窒化カルシウム、硫酸カルシウム、硫化カルシウム、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、亜硝酸カルシウム、亜硫酸カルシウム、ヒ酸カルシウム、水素化カルシウム、砒酸カルシウム、ヨウ素酸カルシウム、炭酸カルシウム、塩素酸カルシウム、フッ化カルシウム、シュウ酸カルシウム、過酸化カルシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ化カルシウム、シアン化カルシウム、亜ヒ酸カルシウム、ヘパリンカルシウム、亜塩素酸カルシウム、クロム酸カルシウム、水酸化カルシウム、リン酸カルシウム、リン化カルシウム、ホリナートカルシウム、グルコン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、アスパラギン酸カルシウム、次亜塩素酸カルシウム、ホスホマイシンカルシウム、メタケイ酸カルシウム、チオシアン酸カルシウム、次亜リン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、過マンガン酸カルシウム、フェノプロフェンカルシウム、塩化カルシウム二水和物、炭酸カルシウムマグネシウム、ポリカルボフィルカルシウム、ムピロシンカルシウム水和物、リン酸水素カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、ジヨードステアリン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、エデト酸二ナトリウムカルシウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、(+)-パントテン酸カルシウム、パラアミノサリチル酸カルシウム、コハク酸トコフェロールカルシウム、ポリスチレンスルホン酸カルシウム、(+)-パントテン酸カルシウム塩

10

20

30

40

50

(2 : 1)、アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム、3 - ヒドロキシ - 4 - [(4 - メチル - 2 - スルホフェニル)アゾ] - 2 - ナフタレンカルボン酸カルシウム塩などのカルシウム化合物、酸化バリウム、アジ化バリウム、酢酸バリウム、臭化バリウム、ヨウ化バリウム、硝酸バリウム、窒化バリウム、硫酸バリウム、硫化バリウム、ギ酸バリウム、乳酸バリウム、塩化バリウム、亜硫酸バリウム、炭酸バリウム、塩素酸バリウム、フッ化バリウム、過酸化バリウム、シアン化バリウム、クロム酸バリウム、水酸化バリウム、チタン酸バリウム、セレン酸バリウム、リン酸バリウム、硝酸バリウム(II)、亜セレン酸バリウム、マンガン酸バリウム、シュウ酸バリウム、ステアリン酸バリウム、過塩素酸バリウム、チオ硫酸バリウム、次亜塩素酸バリウム、過マンガン酸バリウム、クロラニル酸バリウム、塩化バリウム二水和物、二酢酸バリウム、臭化バリウム二水和物、ジプロピオン酸バリウム、塩素酸バリウム一水和物、水酸化バリウム八水和物、チオシアン酸バリウム二水和物、チオ硫酸バリウム一水和物、アセチルアセトンバリウム二水和物などのバリウム化合物が挙げられる。

10

【0100】

不飽和単量体としては、例えば、アクリル酸系重合体、マレイン酸、無水マレイン酸、フマル酸、クロトン酸、イタコン酸、ビニルスルホン酸、スチレンスルホン酸、2 - (メタ)アクリルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸、2 - (メタ)アクリロイルエタンスルホン酸、2 - (メタ)アクリロイルプロパンスルホン酸などの酸基含有の親水性不飽和単量体及びその塩；N - ビニルアセトアミド、N - メチル - N - ビニルアセトアミド、アクリルアミド、メタアクリルアミド、N - エチル(メタ)アクリルアミド、N - n - プロピル(メタ)アクリルアミド、N - イソプロピル(メタ)アクリルアミド、N, N - ジメチル(メタ)アクリルアミド、2 - ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、2 - ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、メトキシポリエチレングリコール(メタ)アクリレート、ポリエチレングリコールモノ(メタ)アクリレート、ビニルピリジン、N - ビニルピロリドン、N - アクリロイルピペリジン、N - アクリロイルピロリジンなどのノニオン性の親水性不飽和単量体；N, N - ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート、N, N - ジエチルアミノエチル(メタ)アクリレート、N, N - ジメチルアミノプロピル(メタ)アクリレート、N, N - ジメチルアミノプロピル(メタ)アクリルアミド及びその四級塩などのカチオン性の親水性不飽和単量体、スチレン、塩化ビニル、ブタジエン、イソブテン、エチレン、プロピレン、ステアリル(メタ)アクリレート、ラウリル(メタ)アクリレートが挙げられる。

20

30

【0101】

多価アルコールとしては、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、1, 4 - ブチレングリコール(2価アルコール)、グリセリン、トリオキシソブタン(3価アルコール)、エリトリット、ペンタエリトリット(4価アルコール)、キシリット、アドニット(5価アルコール)、アロズルシット、ソルビトール、ソルビット液、マンニトール(6価アルコール)、ポリグリセリン、ジプロピレングリコールが挙げられる。

【0102】

高分子添加剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、架橋型ポリアクリル酸であるカルボキシビニルポリマー、ビニルピロリドン - アクリル酸エチル共重合体、N - ビニルアセトアミド - アクリル酸ナトリウム共重合体のときN - ビニルアセトアミド系共重合体、N - ビニルアセトアミド単独重合体、ポリビニルスルホン酸、N - ビニルアセトアミド架橋物、ポリイタコン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。

40

【0103】

消炎鎮痛剤としては、例えば、サリチル酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸メチル、1 - メントール、カンファー、スリダック、トリメチンナトリウム、ナプロキセン、フェンブフェン、ピロキシカム、トリアムシノロン、酢酸ヒドロコルチゾン、インドメタ

50

シン、ケトプロフェン、アセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、ロキソプロフェン、チアプロフェン、プラノプロフェン、フェンブフェン、ジクロフェナック、ジクロフェナクナトリウム、アルクロフェナック、ロルノキシカム、プラノプロフェン、オキシフェンブタゾン、イブプロフェン、フェルピナク、ケトロラック、ベルモプロフェン、ナブメトン、ナブロキセン、フルルビプロフェン、フルオシノニド、プロピオン酸クロベタゾール、COX-2阻害剤（セレコキシブ、ロフェコキシブ、バレコキシブ、パレコキシブ、パレデコキシブ、エトドラッグ、ニメスライド、メロキシカム）が挙げられる。

【0104】

抗真菌剤としては、例えば、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール、硝酸オモコナゾール、硝酸チオコナゾール、硝酸ケトコナゾール、硝酸ミコナゾール、硝酸イソコナゾール、トルナフテート、硝酸スルコナゾール、ピロールニトリン、ピマフシン、ウンデシレン酸、サリチル酸、シッカニン、ナイスタチン、ノルナフテート、エキサラミド、フェニルヨードウンデシノエート、チアントール、シクロピロクスオラミン、ハロプロジン、トリコマイシン、バリオチン、ペンタマイシン、アムホテリシンBが挙げられる。

10

【0105】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、塩酸テトラサイクリン、塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダゾール、クロラムフェニコール等の抗生物質、ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダゾールが挙げられる。

20

【0106】

催眠鎮静剤としては、例えば、フェノバルビタール、アモバルビタール、シクロバルビタール、ロラゼパム、ハロペリドールが挙げられる。

【0107】

精神安定剤としては、例えば、フルフェナジン、チオリダジン、ジアゼパム、フルニトラゼパム、クロルプロマジンが挙げられる。

【0108】

抗高血圧剤としては、例えば、クロニジン、塩酸クリニジン、ピンドロール、プロプラノール、塩酸プロプラノール、ブフラノール、インデノロール、ブクモロール、ニフェジピンが挙げられる。

30

【0109】

降圧利尿剤としては、例えば、ハイドロサイアザイド、シクロペンチアザイドが挙げられる。

【0110】

抗生物質としては、例えば、ペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコールが挙げられる。

【0111】

麻酔剤としては、例えば、リドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチル、ジブカインが挙げられる。

【0112】

抗菌性物質としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾン、ナイスタチン、アセトスルフアミン、クロトリマゾールが挙げられる。

40

【0113】

抗てんかん剤としては、例えば、ニトラゼパム、メプロバメート、クロナゼパムが挙げられる。

【0114】

冠血管拡張剤としては、例えば、ニトログリセリン、ニトログリコール、イソソルビジナイトレート、エリスルトールテトラナイトレート、ペンタエリスリトールテトラナイトレート、プロパチルナイトレートが挙げられる。

【0115】

50

生薬としては、例えば、オウバク、オウヒ、オンジ、ガジュツ、カミツレ、カロニン、カンゾウ、キキョウ、キョウニン、ゴオウ、ゴミシ、サイカチ、サイコ、サイシン、シヤゼンシ、ショウマ、セネガ、ソウジュツ、ソウハクヒ、チョウジ、チンピ、トコン、ナンテンジュツ、パイモ、バクモンドウ、ハンゲ、ビヤクジュツ、ヒヨス、ボウフウ、マオウが挙げられる。

【0116】

補助剤としては、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、ブタノール、1,3ブタンジオール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール#400、グリセリン、クロタミトン、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、炭酸プロピレン、ヘキシルドデカノール、プロパノール、サリチル酸、アラントイン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアジペート、ジエチルセバケート、エチルラウレート、ラノリン、エイゾン、1-ゲラニルアザシクロヘプタン-2-オン(GACH)、脂肪酸ジアルキロールアミド、サリチル酸、サリチル酸誘導体、尿素、イオウ等の角質軟化剤、ピロリドンカルボン酸等の保湿剤、プロピレングリコールモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノステアレート、グリセリンモノステアレート等の界面活性剤、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル等のエステル類、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸、ヘキサ酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、オレイン酸、リノール酸等の脂肪酸、メントール、メントン、リモネン、ピネン、ピペリトン、テルピネン、テルピノレン、テルピノロール、カルベオールなどのテルペン系化合物及び界面活性剤、アラントイン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアジペート、ジエチルセバケート、エチルラウレート、ラノリン、エイゾン等の助剤、またその他必要に応じてメントール、カンフル等の清涼化剤、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ハッカ油、ゴマ油、ダイズ油、ミンク油、綿実油、トウモロコシ油、サフラワー油、ヤシ油、ユーカリ油、ヒマシ油、流動パラフィン、ワセリン、スクワレン、スクワラン、ラノリン等の油成分、カルボキシビニルポリマー等のゲル化剤、ジイソプロパノールアミン等の中和剤が挙げられる。

【0117】

湿潤剤としては、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビット、1,3-ブチレングリコール、d1-ピロリドンカルボン酸、乳酸ナトリウムが挙げられる。

【0118】

収れん剤としては、例えば、クエン酸、酒石酸、乳酸、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、アラントインクロロヒドロキシアリミニウム、アラントインジヒドロキシアリミニウム、アルミニウムフェノールスルホン酸、パラフェノールスルホン酸亜鉛、硫酸亜鉛、アルミニウムクロロヒドロオキシドが挙げられる。

【0119】

増粘剤としては、例えば、アラビアガム、トラガントガム、ローカストビーンガム、グアーガム、エコーガム、カラヤガム、寒天、デンプン、カラゲナン、アルギン酸、アルギン酸塩(例えばアルギン酸ナトリウム)、アルギン酸プロピレングリコール、デキストラン、デキストリン、アミロース、ゼラチン、コラーゲン、プルラン、ペクチン、アミロペクチン、スターチ、アミロペクチンセミグリコール酸ナトリウム、キチン、アルブミン、カゼインなどの天然の高分子、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルスターチ、アルカリ金属カルボキシメチルセルロース、アルカリ金属セルロース硫酸塩、セルロースグラフト重合体、架橋ゼラチン、セルロースアセテートフタレート、デンプン-アクリル酸グラフト重合、無水フタル酸変性ゼラチン、コハク酸変性ゼラチンなどの半合成の高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシビニルポリマー、ビニルピロリドン-アクリル酸エチル

10

20

30

40

50

共重合体、ビニルピロリドン - スチレン共重合体、ビニルピロリドン - 酢酸ビニル共重合体、ビニルアセテート - (メタ)アクリル酸共重合体、ポリビニルアセテート - クロトン酸共重合体、N - ビニルアセトアミド - アクリル酸ナトリウム共重合体などのN - ビニルアセトアミド系共重合体、ポリビニルスルホン酸、N - ビニルアセトアミド架橋物、ポリイタコン酸、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ポリアクリルアミド、スチレン - マレイン酸無水物共重合体、アクリルアミド - アクリル酸共重合体が挙げられる。

【0120】

粘着付与物質としては、例えば、シリコーンゴム、ポリイソプレンゴム、スチレン - ブロック共重合体ゴム、アクリルゴム、天然ゴムが挙げられる。

【0121】

止痒剤としては、例えば、カンフル、チモール、メントール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、抗ヒスタミン剤、アミノ安息香酸エチルが挙げられる。

【0122】

角質軟化剥離剤としては、例えば、イオウ、チオキソロン、硫化セレン、サリチル酸、レゾルシンが挙げられる。

【0123】

油性原料としては、例えば、アーモンド油、オリーブ油、硬化油、つばき油、ヒマシ油、モクロウ油、ヤシ油、ミツロウ、鯨ロウ、ラノリン、カルナバロウ、キャンデリラロウ、流動パラフィン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス、セレシン、スクワレン、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、ラウリルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、オクチルドデカノール、コレステロール、ヘキシルデカノール、ホワイトステロール、乳酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデカノール、ステアリン酸ブチル、カカオ油、木ロウ、ホホバ油、グレープシード油、アボカド油、ミンク油、卵黄油、蜜ロウ、鯨ロウ、ラノリン、カルナウバロウ、キャンデリラロウ、流動パラフィン、セレシンワックス、パラフィンワックス、ベヘニン酸、アジピン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸オクチルドデシル、コレステロールオレートが挙げられる。

【0124】

紫外線遮断剤としては、例えば、ASL - 24、Cyasorb UV - 9、Uvinul M - 40等のベンゾフェノン系、Salol等の安息香酸系、Tinuvin P等のアゾール系、Uvinul N - 35等のニトリル系、Ancour UA等の尿素系、Neo Heliopan Give tan F、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾフェノン、オクチルジメチルパラアミノベンゾエート、エチルヘキシルパラメトキシサイナメート等のパラアミノ酸系、サリチル酸系、ベンゾフラン系、クマリン系、アゾール系のものが挙げられる。

【0125】

防腐殺菌剤としては、例えば、安息香酸、サリチル酸、デヒドロ酢酸、ソルビン酸、ホウ酸等の酸類及びその塩類、フェノール、クロロクレゾール、クロルキシレノール、イソプロピルメチルフェノール、レゾルシン、オルトフェニルフェノール、パラオキシ安息香酸エステル、フェノキシエタノール、チモール、ヒノキチオール、チオキソロンなどのフェノール類、ヘキサクロロフェン、2, 4, 4' - トリクロロ - 2' - ヒドロキシジフェニルエーテル等のハロゲン化ビスフェノール類、トリクロロカルバニリド、ハロカルバン、ウデシレン酸モノエタノールアミド等のアミド化合物類、塩化ベンザルコニウム、臭化アルキルイソキノリニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の4級アンモニウム化合物類、ラウリルジ(アミノエチル)グリシン等の両性界面活性剤、2 - ピリジンチオール - 1 - オキシド亜鉛塩、グルコン酸、クロルヘキシジン、チラム、N - トリクロロメチルチオ - 4 - シクロヘキセン - 1, 2 - ジカルボキシイミド、クロロブタノールが挙げられる。

【0126】

10

20

30

40

50

抗酸化物質としては、例えば、L-アスコルビン酸メチル、L-アスコルビン酸エチル、L-アスコルビン酸プロピル、L-アスコルビン酸ブチル、L-アスコルビン酸ペンチル、L-アスコルビン酸-2-パルミテート、L-アスコルビン酸-2-イソパルミテート、L-アスコルビン酸-2-ステアレート、L-アスコルビン酸-2-イソステアレート、L-アスコルビン酸-6-パルミテート、L-アスコルビン酸-6-イソパルミテート、L-アスコルビン酸-6-ステアレート、L-アスコルビン酸-6-イソステアレート、L-アスコルビン酸-2,6-ジパルミテート、L-アスコルビン酸-2,6-ジイソパルミテート、L-アスコルビン酸-2,6-ジステアレート、L-アスコルビン酸-2,6-ジイソステアレート、L-アスコルビン酸-2-グルコシド-6-パルミテート、L-アスコルビン酸-2-グルコシド-6-イソパルミテート、L-アスコルビン酸-2-グルコシド-6-ステアレート、L-アスコルビン酸-2-グルコシド-6-イソステアレート、L-アスコルビン酸-2-グルコシド-6-トコフェリル、L-アスコルビン酸-2-硫酸-6-パルミテート、L-アスコルビン酸-2-硫酸-6-イソパルミテート、L-アスコルビン酸-2-硫酸-6-ステアレート、L-アスコルビン酸-2-硫酸-6-イソステアレート、L-アスコルビン酸-2-硫酸-6-トコフェリル、L-アスコルビン酸-2-マレイン酸-6-パルミテート、L-アスコルビン酸-2-マレイン酸-6-イソパルミテート、L-アスコルビン酸-2-マレイン酸-6-ステアレート、L-アスコルビン酸-2-マレイン酸-6-イソステアレート、L-アスコルビン酸-2-マレイン酸-6-トコフェリル、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-パルミテート、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-イソパルミテート、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-ステアレート、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-イソステアレート、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-トコフェリル、パルミトイル2-0-L-アスコルビン酸、イソパルミトイル2-0-L-アスコルビン酸リン酸、ステアリル2-0-L-アスコルビン酸リン酸、イソステアリル2-0-L-アスコルビン酸リン酸、トコフェリル2-0-L-アスコルビン酸リン酸、レチノイル2-0-L-アスコルビン酸リン酸、トコフェリルリン酸、トコトリエノールリン酸、トコフェリルグルコシド、トコフェリル硫酸、トコフェリルジメチルグリシン、レチノイルリン酸、レチノイルグルコシド、レチノイル硫酸、レチノイルジメチルグリシンが挙げられる。

【0127】

液状マトリックスとしては、例えば、グリセリン、多価アルコール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ゲル化剤、グリセリン、ラウリン酸メチル、ラウリルアルコール、モノラウリン酸グリセロール、オレイン酸、オレイルアルコール、モノオレイン酸グリセロール、ジオレイン酸グリセロール及びトリオレイン酸グリセロール、ニコチン酸、2-ピラジンカルボン酸、シナピン酸(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイ皮酸)、2,5-ジヒドロキシ安息香酸、5-メトキシサリチル酸、シアノ-4-ヒドロキシケイ皮酸、3-ヒドロキシピコリン酸、ジアミノナフタレン、2-(4-ヒドロキシフェニルアゾ)安息香酸、ジスラノール、コハク酸、5-(トリフルオロメチル)ウラシル、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブタンジオール、ソルビトール、マルチトール、エリスリトール、ペンタエリスリトール、グルコース、サッカロース、マルトース、キシロース、トレハロースが挙げられる。

【0128】

脂溶性物質としては、例えば、アスコルビン酸イソパルミチン酸、アスコルビン酸-2-リン酸-6-パルミテート、アスコルビン酸-2-リン酸-6-イソパルミテート、アスコルビン酸テトラヘキシルデカン酸、アスコルビン酸-6-パルミテート、アスコルビン酸-2,6-ジパルミテート、アスコルビン酸-6-ステアレート、レチノール、レチノイン酸、レチノールパルミテート、トコフェリルレチノエート、レチノイン酸パルミテート、レチノイン酸イソパルミテート、レチノイン酸ステアレート、レチノールステアレート、アスタキサンチン、ルテイン、リコピン、カロチン、カロチン、トコフェロ

10

20

30

40

50

ール、 トコフェロール、 トコフェロール、ジメチルグリシントコフェロール、ユビキノ
 ノン、コエンザイム A、トコトリエノール、ミネラル油、流動パラフィン、スクアラン、
 パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソオクチル、ミ
 リスチン酸イソトリデシル、ミリスチン酸オクタデシル、ミリスチン酸オクチルドデシル
 、イソステアリルコレステリルエステル、2 - エチルヘキサノ酸トリグリセリド、2 - エ
 チルヘキサノ酸セチル、ヒマワリ油、オリーブ油、ホホバ油、ツバキ油、グレープシード
 油、アボガド油、マカダミアナッツ油、アーモンド油、米胚芽油、丁字油、オレンジ油、
 トウヒ油、ピクノジェノール、コエンザイム A、アイリス抽出オイル、アシタバ抽出オイ
 ル、アスナロ抽出オイル、アスパラガス抽出オイル、アボガド抽出オイル、アマチャ抽出
 オイル、アーモンド抽出オイル、アルテア抽出オイル、アルニカ抽出オイル、アロエ抽出
 オイル、アンズ抽出オイル、アンズ核抽出オイル、イチヨウ抽出オイル、インチコウ抽出
 オイル、ウイキョウ抽出オイル、ウコン抽出オイル、ウーロン茶抽出オイル、ウワウルシ
 抽出オイル、エイジツ抽出オイル、エチナシ葉抽出オイル、エンメイソウ抽出オイル、オ
 ウゴン抽出オイル、オウバク抽出オイル、オウレン抽出オイル、オオムギ抽出オイル、オ
 タネニンジン抽出オイル、オトギリソウ抽出オイル、オドリコソウ抽出オイル、オノニス
 抽出オイル、オランダカラシ抽出オイル、オレンジ抽出オイル、海水乾燥物、海藻抽出オ
 イル、カキ葉抽出オイル、カキョク抽出オイル、加水分解エラスチン、加水分解コムギ粉
 末、加水分解シルク、カッコン抽出オイル、カモミラ抽出オイル、カロット抽出オイル、
 カワラヨモギ抽出オイル、カラスムギ抽出オイル、カルカデ抽出オイル、カンゾウ抽出オ
 イル、油溶性カンゾウ抽出オイル、キウイ抽出オイル、キオウ抽出オイル、キクラゲ抽出
 オイル、キナ抽出オイル、キューカンパー抽出オイル、キリ葉抽出オイル、グアノシン、
 グアバ抽出オイル、クジン抽出オイル、クチナシ抽出オイル、クマザサ抽出オイル、クラ
 ラ抽出オイル、クルミ抽出オイル、クリ抽出オイル、グレープフルーツ抽出オイル、クレ
 マティス抽出オイル、黒米抽出オイル、脂溶性黒砂糖抽出物、脂溶性黒酢抽出物、クロレ
 ラ抽出オイル、クワ抽出オイル、ゲンチアナ抽出オイル、ゲンノショウコ抽出オイル、紅
 茶抽出オイル、酵母抽出オイル、コウボク抽出オイル、コーヒー抽出オイル、ゴボウ抽出
 オイル、コメ抽出オイル、コメ発酵抽出オイル、コメヌカ発酵抽出オイル、コメ胚芽油、
 コンフリー抽出オイル、コラーゲン、コケモモ抽出オイル、サイシン抽出オイル、サイコ
 抽出オイル、サイタイ抽出液、サフラン抽出オイル、サルビア抽出オイル、サボンソウ抽
 出オイル、ササ抽出オイル、サンザシ抽出オイル、サンシャ抽出オイル、サンショウ抽
 出オイル、シイタケ抽出オイル、ジオウ抽出オイル、シコン抽出オイル、シソ抽出オイル、
 シナノキ抽出オイル、シモツケソウ抽出オイル、ジャトバ抽出オイル、シャクヤク抽出オ
 イル、ショウキウ抽出オイル、ショウブ根抽出オイル、シラカバ抽出オイル、白キクラ
 ゲ抽出オイル、スギナ抽出オイル、ステビア抽出オイル、ステビア発酵物、西河柳抽出オ
 イル、セイヨウキズタ抽出オイル、セイヨウサンザシ抽出オイル、セイヨウニワトコ抽出
 オイル、セイヨウノコギリソウ抽出オイル、セイヨウハッカ抽出オイル、セージ抽出オイ
 ル、ゼニアオイ抽出オイル、センキュウ抽出オイル、センブリ抽出オイル、ソウハクヒ抽
 出オイル、ダイオウ抽出オイル、ダイズ抽出オイル、タイソウ抽出オイル、タイム抽出オ
 イル、タンポポ抽出オイル、地衣類抽出オイル、茶抽出オイル、チョウジ抽出オイル、チ
 ガヤ抽出オイル、チンピ抽出オイル、ティートリー油、甜茶抽出オイル、トウガラシ抽出
 オイル、トウキ抽出オイル、トウキンセンカ抽出オイル、トウニン抽出オイル、トウヒ抽
 出オイル、ドクダミ抽出オイル、トマト抽出オイル、納豆抽出オイル、ニンジン抽出オイ
 ル、ニンク抽出オイル、ノバラ抽出オイル、ハイビスカス抽出オイル、バクモンドウ抽
 出オイル、ハス抽出オイル、パセリ抽出オイル、バーチ抽出オイル、蜂蜜、ハマメリス抽
 出オイル、パリエタリア抽出オイル、ヒキオコシ抽出オイル、ピサボロール、ヒノキ抽出
 オイル、ピフィズス菌抽出オイル、ピワ抽出オイル、フキタンポポ抽出オイル、フキノト
 ウ抽出オイル、ブクリョウ抽出オイル、ブッチャーブルーム抽出オイル、ブドウ抽出オイ
 ル、ブドウ種子抽出オイル、プロポリス、ヘチマ抽出オイル、ペニバナ抽出オイル、ペバ
 ーミント抽出オイル、ボダイジュ抽出オイル、ボタン抽出オイル、ホップ抽出オイル、マ
 イカイカ抽出オイル、マツ抽出オイル、マロニエ抽出オイル、ミズバショウ抽出オイル、

10

20

30

40

50

ムクロジ抽出オイル、メリッサ抽出オイル、モズク抽出オイル、モモ抽出オイル、ヤグルマギク抽出オイル、ユーカリ抽出オイル、ユキノシタ抽出オイル、ユズ抽出オイル、ユリ抽出オイル、ヨクイニン抽出オイル、ヨモギ抽出オイル、ラベンダー抽出オイル、緑茶抽出オイル、卵殻膜抽出オイル、リンゴ抽出オイル、ルイボス茶抽出オイル、レイシ抽出オイル、レタス抽出オイル、レモン抽出オイル、レンギョウ抽出オイル、レンゲソウ抽出オイル、ローズ抽出オイル、ローズマリー抽出オイル、ローマカミツレ抽出オイル、ローヤルゼリー抽出オイル、ワレモコウ抽出オイル、オクタメチルトリシロキサン、デカメチルトetraシロキサン、メチルポリシロキサン、高重合メチルポリシロキサン等のジメチルシリコーン油；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シロキサン、メチルシクロポリシロキサン、メチルポリシクロシロキサン等の環状シリコーン油；ポリエーテル変性シリコーン油、メチルフェニルポリシロキサン等のメチルフェニルシリコーン油が挙げられる。

10

【0129】

高分子カルボン酸塩としては、例えば、ポリアクリル酸、アクリル酸 - アクリルニトリルコポリマー、アクリル酸カリウム - アクリロニトリルコポリマー、酢酸ビニル - アクリル酸エステルコポリマー及びアクリル酸 - アクリル酸アルキルエステルコポリマーのようなアクリル樹脂、スチレン - アクリル酸コポリマー、スチレン - メタクリル酸コポリマー、スチレン - メタクリル酸 - アクリル酸アルキルエステルコポリマー、スチレン - - メチルスチレン - アクリル酸コポリマー及びスチレン - - メチルスチレン - アクリル酸 - アクリル酸アルキルエステルコポリマーのようなスチレンアクリル樹脂；スチレン - マレイン酸コポリマー、スチレン - 無水マレイン酸コポリマー；ビニルナフタレン - アクリル酸コポリマー、酢酸ビニル - エチレンコポリマー、酢酸ビニル - 脂肪酸ビニルエチレンコポリマー、酢酸ビニル - マレイン酸エステルコポリマー、酞酸ビニル - クロトン酸コポリマー及び酢酸ビニル - アクリル酸コポリマーのような酢酸ビニル樹脂；並びに任意のポリエステルまたはセルロースポリマーの塩が挙げられる。

20

【0130】

添加剤としては、例えば、炭化水素類、ロウ類、脂肪酸類、高級アルコール類、エステル油、シリコーン油類、フッ素系油類等、オゾケライト、スクワラン、スクワレン、セレシン、パラフィン、パラフィンワックス、流動パラフィン、プリスタン、ポリイソブチレン、マイクロクリスタリンワックス、ワセリン等の炭化水素類、ミツロウ、カルナウバロウ、キャンデリラロウ、鯨ロウ等のロウ類、牛脂、牛脚脂、牛骨脂、硬化牛脂、硬化油、タートル油、豚脂、馬脂、ミンク油、肝油、卵黄油等の動物油、ラノリン、液状ラノリン、還元ラノリン、ラノリンアルコール、硬質ラノリン、酢酸ラノリン、ラノリン脂肪酸イソプロピル、リン脂質、ホスファジルコリン、POEラノリンアルコールエーテル、POEラノリンアルコールアセテート、ラノリン脂肪酸ポリエチレングリコール、POE水素添加ラノリンアルコールエーテル等のラノリン誘導体、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、オレイン酸、リノール酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、イソステアリン酸、12-ヒドロキシステアリン酸等の脂肪酸類、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、パルミチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ヘキサデシルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、ヘキシルドデカノール、オクチルドデカノール、セトステアリルアルコール-2-デシルテトラデシノール、コレステロール、フィトステロール、シトステロール、ラノステロール、POEコレステロールエーテル、モノステアリルグリセリンエーテル(パチルアルコール)等の高級アルコール、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸2-ヘキシルデシル、アジピン酸ジ-2-ヘプチルウンデシル、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-エチルヘキサ酸エチレングリコール-2-エチルヘキサ酸セチル、トリ-2-エチルヘキサ酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキサ酸ペンタエリスリトール、オクタン酸セチル、オクチルドデシルガムエステル、オレイン酸オレイル、オレイン酸オクチルド

30

40

50

デシル、オレイン酸デシル、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、クエン酸トリエチル、コハク酸 2 - エチルヘキシル、酢酸アミル、酢酸エチル、酢酸ブチル、ステアリン酸イソセチル、ステアリン酸ブチル、セバシン酸ジイソプロピル、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、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸 2 - エチルヘキシル、パルミチン酸 2 - ヘキシルデシル、パルミチン酸 2 - ヘプチルウンデシル、12 - ヒドロキシステアリン酸コレステリル、ジペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸 2 - ヘキシルデシル、ミリスチン酸ミリスチル、ジメチルオクタノ酸ヘキシルデシル、ラウリン酸エチル、ラウリン酸ヘキシル、N - ラウロイル - L - グルタミン酸 2 - オクチルドデシルエステル、リンゴ酸ジイソステアリン酸等のエステル油、アセトグリセライド、トリエソオクタノ酸グリセライド、トリエソステアリン酸グリセライド、トリエソパルミチン酸グリセライド、トリ - 2 - エチルヘキサノ酸グリセライド、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、トリミリスチン酸グリセライド等のグリセライド油、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、メチルヒドロジェンポリシロキサン、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シロキサン、テトラメチルテトラヒドロジェンシクロテトラシロキサン、ステアロキシシリコーン等の高級アルコキシ変性シリコーン、高級脂肪酸変性シリコーン、シリコーン樹脂、シリコンゴム、シリコーンレジン等のシリコーン油、パーフルオロポリエーテル、パーフルオロデカリン、パーフルオロオクタノ等のフッ素系油剤が挙げられる。

10

20

【0131】

金属セッケンとしては、例えば、12 - ヒドロキシステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、セチルリン酸亜鉛、セチルリン酸カルシウム、セチルリン酸亜鉛ナトリウム、ラウリン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛が挙げられる。

【0132】

本発明の老化防止用組成物としては、化粧品、皮膚外用剤、医薬品等が挙げられる。

本発明の老化防止用組成物が化粧品である場合、さらに、既存の化粧品原料を一般的な濃度で添加することもできる。たとえば、化粧品原料基準第二版注解、日本公定書教会編、1984（薬事日報社）、化粧品原料基準外成分規格、厚生省薬務局審査課監修、1993（薬事日報社）、化粧品原料基準外成分規格追補、厚生省薬務局審査課監修、1993（薬事日報社）、化粧品種別許可基準、厚生省薬務局審査課監修、1993（薬事日報社）、化粧品種別配合成分規格、厚生省薬務局審査課監修、1997（薬事日報社）、および化粧品原料辞典、平成3年（日光ケミカルズ）等に記載されている全ての化粧品原料を使用することができる。

30

【0133】

本発明の老化防止用組成物の種類としては、シャンプー、オイルシャンプー、クリームシャンプー、コンディショニングシャンプー、ふけ用シャンプー、ヘアカラー用シャンプー、リンス一体型シャンプー、リンス、トリートメント、ヘアパック、ヘアフォーム、ヘアムース、ヘアスプレー、ヘアミスト、ヘアワックス、ヘアジェル、ウォーターグリース、セットローション、カラーローション、ヘアトニック、ヘアリキッド、ポマード、チック、ヘアクリーム、ヘアブロー、枝毛コート、ヘアオイル、パーマネントウェーブ用剤、ストレートパーマ剤、酸化染毛剤、ヘアブリーチ、ヘアカラープレトリートメント、ヘアカラーアフタートリートメント、パーマプレトリートメント、パーマアフタートリートメント、ヘアマニキュア、育毛剤から選ばれる毛髪用化粧品；洗顔料、クレンジングフォーム、洗粉、洗顔パウダー、クレンジングクリーム、クレンジングミルク、クレンジングローション、クレンジングジェル、クレンジングオイル、クレンジングマスク、化粧水、柔軟化粧水、収れん化粧水、洗浄用化粧水、多層式化粧水、乳液、エモリエントローション、モイスチャーローション、ミルクローション、ナリシグローション、ナリシグ

40

50

ミルク、スキンモイスチャー、モイスチャーエマルジョン、マッサージローション、クレンジングローション、プロテクトエマルジョン、サンプロテクト、サンプロテクター、UVケアミルク、サンスクリーン、メーキャップローション、角質スムーザー、エルボーローション、ハンドローション、ボディローション、クリーム、エモリエントクリーム、栄養クリーム、ナリシングクリーム、バニシングクリーム、モイスチャークリーム、ナイトクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、メーキャップクリーム、ベースクリーム、プレメーキャップクリーム、サンスクリーンクリーム、サンタンククリーム、除毛クリーム、デオドラントクリーム、シェービングクリーム、角質軟化クリーム、ジェル、クレンジングジェル、モイスチャージェル、石鹸、化粧石鹸、透明石鹸、薬用石鹸、液状石鹸、ひげそり石鹸、合成化粧石鹸、パック、マスク、ピールオフパック、粉末パック、ウォッシングパック、オイルパック、クレンジングマスク、エッセンス、保湿エッセンス、美白エッセンス、紫外線防止エッセンス、リボソーム美容液、リボソーム化粧水から選ばれる基礎化粧料；白粉・打粉類、ファンデーション類、化粧下地、口紅類、リップグロス、頬紅類、アイライナー、マスカラ、アイシャドー、眉墨、アイブロー、ネイルエナメル、エナメルリムーバー、ネイルトリートメントから選ばれるメーキャップ化粧料；香水、パフューム、パルファム、オールドパルファム、オールドトワレ、オーデコロン、練香水、芳香パウダー、香水石鹸、ボディローション、バスオイルから選ばれる芳香化粧料；ボディシャンプー、ボディ洗剤、ボディパウダー、デオドラントローション、デオドラントパウダー、デオドラントスプレー、デオドラントスティック、防臭化粧料、脱色剤、脱毛・除毛剤、浴用剤、虫よけスプレー、インセクトリペラーから選ばれるボディ化粧料；軟膏剤、貼付剤、ローション剤、リニメント剤、液状塗布剤に適用することが出来る。

10

20

【0134】

本発明の老化防止用組成物の剤型としては、使用時に皮膚に接触させて用いられるものであれば特に制限はなく、用途に応じて適宜設定される。たとえば水中油（O/W）型、油中水（W/O）型、W/O/W型、O/W/O型等の乳化型、乳化高分子型、油性、固形、液状、練状、スティック状、揮発性油型、粉状、ゼリー状、ジェル状、ペースト状、クリーム状、シート状、フィルム状、ミスト状、スプレー型、多層状、泡状、フレック状の剤型として適用することができる。

本発明の老化防止用組成物のpHは、6～9であることが好ましく、pH7～8.5であるとさらに好ましい。pHがこの範囲内であると、ヒドロキシクエン酸誘導体の安定性が良好で、製剤安定性もより良好となる。なお該pHは、約2.5における値である。

30

【0135】

本発明の老化防止用組成物中に含まれるヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の配合量は、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の老化防止用組成物中の割合（質量%）として、例えば、0.01質量%～20質量%程度とすることが好ましく、0.05質量%～10質量%程度とすることがより好ましく、0.1質量%～5質量%程度とすることがさらに好ましい。

【0136】

本発明の老化防止用組成物は、ミトコンドリア機能改善剤による細胞内のミトコンドリア機能改善効果により、細胞賦活化又は細胞機能改善の効果を奏すると考えられ、シワ、タルミの形成等をはじめとする細胞や皮膚の老化の予防又は改善に有用である。

40

【0137】

別の実施形態において、本発明は、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の有効量を、培養細胞に接触させることを含む、細胞の老化防止方法を提供する。

【0138】

別の実施形態において、本発明は、皮膚の老化の予防又は改善のための、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩を提供する。

【0139】

別の実施形態において、本発明は、皮膚の老化の予防又は改善のための、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の使用を提供する。

50

【0140】

別の実施形態において、本発明は、老化防止用組成物の製造のための、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の使用を提供する。

【0141】

別の実施形態において、本発明は、ヒドロキシクエン酸誘導体又はその塩の有効量を、治療を必要とする患者の皮膚に接触させることを含む、皮膚の老化の予防又は改善方法を提供する。

【0142】

皮膚の老化の予防又は改善は、後述の実施例において記載される方法により、細胞のエラスチン生産量を指標として、確認できる。例えば、老化防止用組成物と接触させた細胞群と、老化防止用組成物と接触させていない細胞群とを比較して、老化防止用組成物と接触させた細胞群の方が、細胞のエラスチン生産量が高い場合、老化防止用組成物が皮膚の老化の予防又は改善効果を有すると判断できる。

【0143】

皮膚の老化の予防又は改善は、後述の実施例において記載される方法により、皮膚状態を指標として確認できる。例えば、老化防止用組成物と接触させた皮膚と、老化防止用組成物と接触させていない皮膚とを比較して、老化防止用組成物と接触させた皮膚の方が、皮膚の水分量が高い、皮膚の平滑度合が高い、皮膚の弾力性が高いのいずれかの差異が生じた場合、老化防止用組成物が皮膚の老化の予防又は改善効果を有すると判断できる。

【実施例】

【0144】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

【0145】

[実施例1]

本発明に係るヒドロキシクエン酸誘導体を含む製剤は、処方例として下記(表1)に示す処方に沿って、製剤化を行うことができる。

処方例1 クリーム

【0146】

【表1】

(表1)

	処方1	処方2	処方3	
A	ヒドロキシクエン酸-2-パルミテート	1.0	-	-
	ヒドロキシクエン酸-2-ミリステート	-	1.0	-
	水添ナタネ油アルコール	4.2	4.2	4.2
	イソノナン酸イソノニル	6.0	6.0	6.0
	スクワラン	9.6	9.6	9.6
	ミリスチン酸オクチルドデシル	4.8	4.8	4.8
	ステアリン酸ポリグリセリル-10	2.0	2.0	2.0
	ステアリン酸グリセリル	1.0	1.0	1.0
	トコフェロール	0.2	0.2	0.2
	メチルパラベン	0.1	0.1	0.1
B	プロピルパラベン	0.05	0.05	0.05
	キサントガム	0.1	0.1	0.1
	BG	4.8	4.8	4.8
	グリセリン	4.8	4.8	4.8
	クエン酸 Na	0.4	0.4	0.4
	精製水	60.95	60.95	61.95

(表中の単位は、AとBの合計を100としたときの質量%)

【0147】

(製造方法)

成分Aを85 に加温、混合後、ホモミキサーにかけながら、成分Bを85 に加温、混合したものを徐々に添加した。60 まで放冷し、その後冷却し、30 まで攪拌した。

【0148】

[比較例1] 従来のクリーム

処方例1において、ヒドロキシクエン酸誘導体を精製水に置き換えた処方3を従来のクリームとした。

【0149】

[実施例2] ミトコンドリア機能改善効果の確認

ヒト皮膚由来線維芽細胞NB1-RGB細胞におけるミトコンドリア機能改善効果を、ミトコンドリア膜電位を指標に下記の条件にて測定した。

コンフルエントな状態のNB1-RGB細胞に600 μ M 過酸化水素水を含む10%ウシ胎児血清を含むDMEEM培地にて1時間培養する操作を4日間行うことで、人工的に酸化的老化を誘導した細胞を老化細胞とした。この老化細胞と未処理の正常細胞を、4000個/cm²の播種密度で準備し10%ウシ胎児血清を含むDMEEM培地にて24時間培養した。10%ウシ胎児血清を含むDMEEM培地に、試料として、終濃度0 μ M(コントロール)、又は10 μ Mとなるように50%エタノールに溶かした本発明に係るヒドロキシクエン酸誘導体添加して48時間培養した。蛍光物質5,5',6,6'-tetrachloro-1,1',3,3'-tetraethylbenzimidazolilcarbocyanine iodide(JC-1)は、膜電位が高いほどミトコンドリアに多く取り込まれ、生細胞では赤色の蛍光を発し、膜電位が低いとミトコンドリアに取り込まれず、アポトーシスによる死細胞では緑色の蛍光を発する。このCayman社が提供するJC-1 Mitochondrial Membrane Potential Assay Kitを用い、JC-1を培地に10%濃度で添加し、15分間培養した後、400gで5分間遠心した。さらに、キット添付のアッセイ溶液に培地を置換した後、400gで5分間遠心することを2回繰り返した。新たな、キット添付のアッセイ溶液に置換後、励起520 ~ 570 nm / 蛍光570 ~ 610 nmで生細胞を、励起485 nm / 蛍光535 nmで死細胞の蛍光強度を測定した。

【0150】

試験結果を表2、表3に示す。表2は、アポトーシスを起こした死細胞の割合を求めるため、測定対象の細胞集団の緑色蛍光強度のみを測定し、正常細胞を対象とした測定値を1として、相対化した値を示す表である。

表2に示す結果を参照すると、表2に示す本発明に係るヒドロキシクエン酸誘導体の添加によって、アポトーシスを起こした死細胞由来の蛍光強度(相対値)が低下したことから、過酸化水素による酸化ストレスで人工的に老化を誘導した繊維芽細胞において増加するアポトーシスに対する抑制作用が確認された。

【0151】

【表2】

(表2) アポトーシスを起こした細胞の測定結果

細胞	試料	相対蛍光強度
正常細胞	50%エタノール	1.00
老化細胞	50%エタノール	1.39
	ヒドロキシクエン酸-2-パルミテート	1.04
	ヒドロキシクエン酸-2-ミリステート	1.13

【0152】

表3は、ミトコンドリア膜電位の状態を求めるため、測定対象の細胞集団の赤色蛍光強度及び緑色蛍光強度を測定し、赤色蛍光強度/緑色蛍光強度の値を算出し、その値を正常

10

20

30

40

50

細胞を対象とした測定値を1として、相対化した値を示す表である。

ここでは、老化により下がるミトコンドリア膜電位の回復効果を見ており、膜電位差が大きいほどミトコンドリアでのエネルギー生産量が多く細胞の状態が健康であるといえることから、この値を「ミトコンドリア機能改善効果」とした。

【0153】

表3に示す結果を参照すると、表3に示す本発明に係るヒドロキシクエン酸誘導体の添加によって、老化細胞におけるミトコンドリア機能が向上したことから、ミトコンドリア機能改善効果が確認された。

【0154】

【表3】

10

(表3) ミトコンドリア機能改善効果

細胞	試料	相対蛍光強度
正常細胞	50%エタノール	1.00
老化細胞	50%エタノール	0.52
	ヒドロキシクエン酸-2-パルミテート	0.72
	ヒドロキシクエン酸-2-ミリステート	0.66

【0155】

[実施例3] エラスチン産生の促進効果の確認

20

エラスチンは、主にコラーゲン同士を結びつける働きを持つ繊維状のたんぱく質で、皮膚の真皮や血管、靭帯などに存在し、肌にハリや弾力を与えることが知られている。このエラスチンの産生に対するヒドロキシクエン酸誘導体の効果を以下の方法で検証した。

実験例1で作製した老化細胞と未処理の正常細胞を、4000個/cm²の播種密度で準備し10%ウシ胎児血清を含むDMEM培地にて24時間培養した。10%ウシ胎児血清を含むDMEM培地に、終濃度0μM(コントロール)、0.01μM、又は0.1μMとなるように50%エタノールに溶かした本発明に係るヒドロキシクエン酸誘導体を添加して48時間培養した。その後細胞を回収し、Biocolor社製のエラスチン測定キットにてエラスチンを抽出し、抽出液の波長513nmの吸光度を測定した。

【0156】

30

表4に示す結果から、表4に示す本発明に係るヒドロキシクエン酸誘導体が、老化細胞において低下するエラスチン産生を促進する作用を有することが認められた。

【0157】

【表4】

(表4) エラスチン産生促進効果

細胞	試料	相対蛍光強度
正常細胞	50%エタノール	1.00
老化細胞	50%エタノール	0.53
	0.01μM ヒドロキシクエン酸-2-パルミテート	1.11
	0.1μM ヒドロキシクエン酸-2-パルミテート	1.06
	0.01μM ヒドロキシクエン酸-2-ミリステート	0.93
	0.1μM ヒドロキシクエン酸-2-ミリステート	0.94

40

【0158】

[実施例4] 使用試験

処方例1のクリームにある処方AおよびBと比較例1の処方Cを用いて、各々女性20人(35~55才)の肌に試料を1日2回(朝、夕)連続2ヶ月間塗布した。判定は使用開始前と2ヶ月連続塗布後の試験部位の評価点との差が2点以上の場合を「有効」、1

50

点の場合を「やや有効」、0点の場合を「無効」とし、「有効」または「やや有効」となった被験者の人数を「改善効果」とした。それぞれ老化防止効果の典型的な官能指標と考えられる皮膚の湿潤性、平滑性、弾力性の各項目に対して、「皮膚の潤い」、「皮膚の滑らかさ」、「皮膚のハリ」について表5にあるそれぞれの項目に回答した人数で、効果を判定した。

【0159】

【表5】

(表5) 判定基準

評点	判定
1	皮膚の潤い、滑らかさ、ハリを非常に感じる
2	皮膚の潤い、滑らかさ、ハリを感じる
3	皮膚の潤い、滑らかさ、ハリを少し感じる
4	皮膚の潤い、滑らかさ、ハリを少し感じない

10

【0160】

試験結果は表6の通りである。表1に示す本発明に係るミトコンドリア機能改善剤を含有した組成物は優れた皮膚の老化防止効果を示した。なお、試験期間中皮膚トラブルは一人もなく、安全性においても問題なかった。

【0161】

【表6】

(表6) 皮膚使用試験結果

	改善効果		
	皮膚の潤い	皮膚の滑らかさ	皮膚のハリ
処方例1	12	15	17
処方例2	10	12	12
処方例3	8	5	3

20

【0162】

各実施形態における各構成及びそれらの組み合わせ等は一例であり、本発明の趣旨から逸脱しない範囲内で、構成の付加、省略、置換、およびその他の変更が可能である。本発明は実施形態によって限定されることはなく、クレームの範囲によってのみ限定される。

【産業上の利用可能性】

【0163】

ミトコンドリア機能を改善可能なミトコンドリア機能改善剤、及び皮膚の老化の予防、症状の改善に効果を発揮する老化防止用組成物を提供することができる。

30

フロントページの続き

(56)参考文献 特開2007-254387(JP,A)
特開2007-031415(JP,A)
特開2014-114291(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/22

A61K 31/16

A61K 31/255

A61K 31/661

A61P 43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/REGISTRY(STN)