

## 明 細 書

発明の名称：油性組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、抗老化化粧料の有効成分を、安定に含有する油性組成物に関する。

### 背景技術

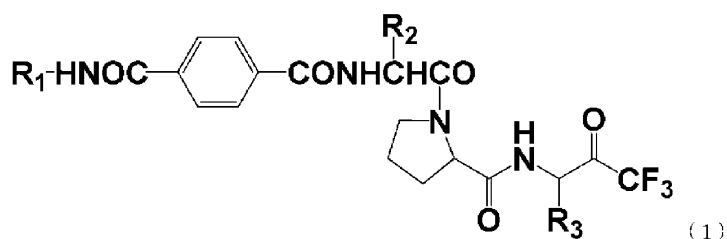
[0002] 加齢による皮膚老化現象の代表的な症状として、シワ形成が挙げられる。シワは、保湿により改善可能な皮膚表面にできる浅いシワと、紫外線暴露や物理的刺激の蓄積により生じる深いシワに大きく分類され、後者の深いシワ形成の予防又は改善は非常に難しい。また、現在に至るまでに様々なシワ改善剤の開発が進められている（例えば、非特許文献1を参照）。この様なシワ改善剤としては、レチノイン酸を有効成分とするものが有名である。レチノイン酸は、米国においてシワ、にきび用の治療医薬品として認可されているが、皮膚刺激をはじめとする安全性面に課題があるため、日本においては、認可されていない。また、その他のシワ改善剤としては、コラーゲン産生促進剤（例えば、特許文献1を参照）、ヒアルロン酸産生促進剤（例えば、特許文献2を参照）等が報告されている。しかしながら、前記のシワ改善剤は、何れも十分な効果が得られているとは言い難く、有効な手段が確立されるには至っていない。

[0003] 前記のシワ改善剤とは異なる作用機序を有するシワ改善剤に、エラスターゼ阻害剤がある。皮膚組織内に存在する構造タンパク質のひとつであるエラスチンは、架橋構造を構築し組織の弾性を維持している。紫外線暴露等の皮膚刺激は、エラスチン分解酵素のエラスターゼを過剰発現・活性化することによりエラスチンを変性・崩壊させ、皮膚のハリ及び弾性の低下を引き起こし、シワ形成を促進することが知られている。エラスターゼ阻害剤は、前述のエラスチン分解酵素を阻害することによりシワ形成に対する予防又は改善効果を発揮する。一方、エラスチン分解酵素及び基質の構造解析、構造活性

相関研究が進められているが、有機低分子による高い酵素阻害活性及び選択性を実現することは難しく、高い酵素阻害作用を有する成分にはペプチド及びその誘導体（例えば、特許文献3を参照）が数多く存在する。

この様なペプチド誘導体のエラスターゼ阻害剤として、WS 7 6 2 2 Aモノ若しくはジ硫酸エステルをはじめとするペプチド誘導体が知られ（例えば、特許文献4を参照）、かかる薬理作用による虚血性疾患への応用が図られている。また、下記一般式（1）に表される化合物は、WS 7 6 2 2 Aと同様に白血球エラスターゼ阻害作用が存することが知られ、皮膚の老化予防又は治療作用（例えば、特許文献5を参照）が報告されている。

[0004] [化1]



[式中、 $R_1$ は、カルボキシル基により置換された炭素数1～4の直鎖若しくは分岐のアルキル基、又は炭素数1～4のアルキル鎖を有するカルボン酸エステル基により置換された炭素数1～4の直鎖若しくは分岐のアルキル基を表し、 $R_2$ 及び $R_3$ は、それぞれ独立に、炭素数1～4の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。]

## 先行技術文献

### 特許文献

[0005] 特許文献1：特開2002-255847号公報

特許文献2：特開2004-123637号公報

特許文献3：国際公開第2001/40263号

特許文献4：国際公開第1998/27998号

特許文献5：国際公開第1999/43352号

### 非特許文献

[0006] 非特許文献1：老化防止・美白・保湿化粧品の開発技術、 CMC出版、 鈴木  
正人 監修、 第2章 老化防止抗シワ）機能性化粧品

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明者らは、前記一般式（1）に表される化合物が分解しやすいために、該化合物を皮膚の抗老化用の組成物に含有させようとする際に、その安定性の課題が存することを見出した。

本発明は、このような状況下においてなされたものであり、前記一般式（1）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩を、化学的安定に組成物に配合する方法を提供することを課題とする。

### 課題を解決するための手段

[0008] この様な状況に鑑みて、本発明者らは鋭意努力を重ねた結果、前記一般式（1）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩を、特定の油剤に分散させて油性組成物とすることにより、前記化合物の分解を抑制することができることに想到した。

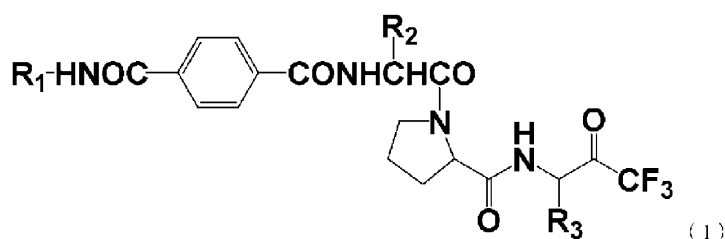
また、分散系の組成物においては一般に時間が経つと分散成分が沈降してしまうところ、本発明者らは、前記組成物にさらに粉体、固形脂及び／又は半固形脂を含有させることにより、前記一般式（1）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩を均一に分散させることができ、経時的な分散安定性を図れることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0009] すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 下記一般式（1）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩と、水酸基を0～2個有する油剤とを含有する、油性組成物。

[0010]

[化2]



[式中、 $R_1$ は、カルボキシル基により置換された炭素数1～4の直鎖若しくは分岐のアルキル基、又は炭素数1～4のアルキル鎖を有するカルボン酸エステル基により置換された炭素数1～4の直鎖若しくは分岐のアルキル基を表し、 $R_2$ 及び $R_3$ は、それぞれ独立に、炭素数1～4の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。]

[2] 前記水酸基を0～2個有する油剤が、炭化水素油、シリコーン油、及びエステル油からなる群から選択される、[1]に記載の組成物。

[3] 前記水酸基を0～2個有する油剤の含有量が、組成物全体の50質量%以上である、[1]又は[2]に記載の組成物。

[4] さらに、油性ゲル化剤を含有する[1]～[3]のいずれかに記載の組成物。

[5] さらに、粉体を含有する、[1]～[4]のいずれかに記載の組成物。

[6] 前記粉体の含有量が、組成物全体の0.5～20質量%である、[5]に記載の組成物。

[7] オイルゲル剤型である、[1]～[6]のいずれかに記載の組成物。

[8] 固形脂及び／又は半固形脂を組成物全体の5質量%以上含む、[7]に記載の組成物。

[9] 実質的に水を含有しない、[1]～[8]のいずれかに記載の組成物。

[10] 皮膚外用剤である、[1]～[9]のいずれかに記載の組成物。

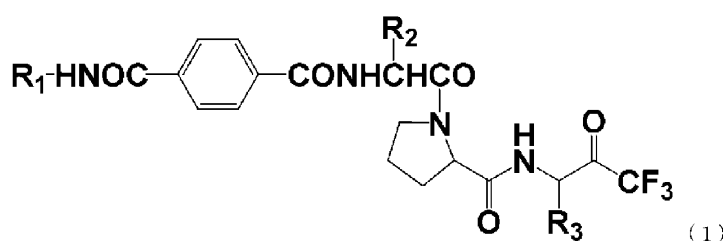
**発明の効果**

[0011] 本発明によれば、前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩の分解が抑制された化学的に安定な組成物を提供することができる。また、時間が経過しても前記化合物が均一に分散された組成物を提供することもできる。

### 発明を実施するための形態

[0012] 本発明の組成物は、一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩と、水酸基を０～２個有する油剤とを含有することを特徴とする。

[化3]



[0013] 前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩は、例えば、特開平０４－２９７４４６号公報に記載の方法により製造することができる。

前記一般式（１）に表される化合物は、その分子構造中に複数の不斉炭素原子を有する光学活性化合物であるため、その異性体としては、エナンチオマー、ジアステレオマーが存在する。さらに、本発明の前記一般式（１）に表される化合物としては、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、更には、前記異性体が任意の比率で混合した化合物が存在する。

[0014] 本発明の前記一般式（１）に表される化合物について述べれば、式中、 $R_1$ は、カルボキシル基により置換された炭素数１～４の直鎖若しくは分岐のアルキル基又は炭素数１～４のアルキル鎖を有するカルボン酸エステル基により置換された炭素数１～４の直鎖若しくは分岐のアルキル基を表し、 $R_2$ 及び $R_3$ は、それぞれ独立に、炭素数１～４の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。

前記 $R_1$ に関し好ましいものを具体的に例示すれば、カルボキシメチル基、

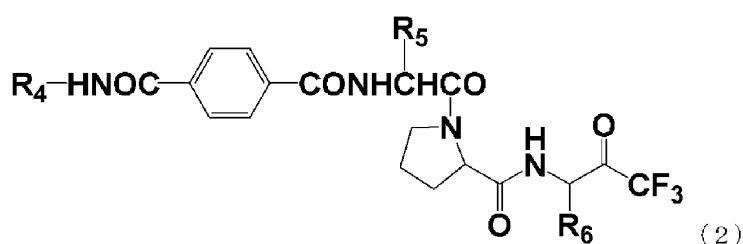
カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基、カルボキシブチル基、メトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、メトキシカルボニルブチル基、エトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルプロピル基、エトキシカルボニルブチル基、プロピルオキシカルボニルメチル基、プロピルオキシカルボニルエチル基、プロピルオキシカルボニルプロピル基、プロピルオキシカルボニルブチル基、ブチルオキシカルボニルメチル基、ブチルオキシカルボニルエチル基、ブチルオキシカルボニルプロピル基、ブチルオキシカルボニルブチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、カルボキシメチル基が例示できる。

前記 $R_2$ 及び $R_3$ は、それぞれ独立に、好ましいものを具体的に挙げれば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、イソプロピル基が好適に例示できる。

[0015] 前記一般式(1)に表される化合物は、ヒト白血球エラスターゼ阻害活性を有し、脳梗塞をはじめとする脳虚血性疾患に対する治療効果が期待される。また、例えば、国際公開1999/43352号パンフレットに記載の通り、皮膚老化の予防又は治療効果を有する。また、本発明の前記一般式(1)に表される化合物は、真皮乳頭部の弾性線維の新生、表皮直下の真皮部位での微細な膠原線維の新生、表皮厚の増加等の作用を有し、かかる作用によりシワ形成に対する予防又は改善効果を発揮する。

[0016] 前記一般式(1)に表される化合物は、好ましくは下記一般式(2)に表される化合物である。

[化4]



[0017] 本発明の前記一般式(2)に表される化合物に付いて述べれば、式中、 $R_4$ は、カルボキシル基により置換された炭素数1～4の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、 $R_5$ 及び $R_6$ は、それぞれ独立に、炭素数1～4の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。前記 $R_4$ は、カルボキシル基により置換された炭素数1～4の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、前記 $R_4$ に関し好ましいものを具体的に挙げれば、カルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシブチル基、2-カルボキシブチル基、3-カルボキシブチル基、4-カルボキシブチル基等が好適に例示出来、さらに好ましいものとしては、カルボキシメチル基が好適に例示できる。

[0018] 前記 $R_5$ 及び $R_6$ は、それぞれ独立に、炭素数1～4の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、前記 $R_5$ 及び $R_6$ に関し好ましいものを具体的に挙げれば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等が好適に例示出来、さらに好ましいものとしては、イソプロピル基が好適に例示できる。さらに、前記一般式(2)に表される化合物としては、3-[[4-(カルボキシメチルアミノカルボニル)フェニルカルボニル]-バリル-プロリル]アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-4-メチル-2-オキソペンタン、N-[4-[[ (カルボキシメチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-アラニル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-メチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、N-[4-[[ (カルボキシエチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-アラニル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-メチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、N-[4-[[ (カルボキシプロピル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-アラニル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-メチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、N-[4-[[ (カルボキシブチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-アラニル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-メチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、N-[4-[[ (カルボキシメチル) ア

ミノ]カルボニル]ベンゾイル]ーLーアラニルーNー[3, 3, 3ートリフル  
オロー1ー(1ーエチル)ー2ーオキソプロピル]ーLープロリンアミド、N  
ー[4ー[[ (カルボキシエチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル]ーLーアラ  
ニルーNー[3, 3, 3ートリフルオロー1ー(1ーエチル)ー2ーオキソプ  
ロピル]ーLープロリンアミド、Nー[4ー[[ (カルボキシプロピル) アミノ]  
カルボニル]ベンゾイル]ーLーアラニルーNー[3, 3, 3ートリフルオロ  
ー1ー(1ーエチル)ー2ーオキソプロピル]ーLープロリンアミド、Nー[4  
ー[[ (カルボキシブチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル]ーLーアラニル  
ーNー[3, 3, 3ートリフルオロー1ー(1ーエチル)ー2ーオキソプロピル  
]ーLープロリンアミド、Nー[4ー[[ (カルボキシメチル) アミノ]カルボ  
ニル]ベンゾイル]ーLーアラニルーNー[3, 3, 3ートリフルオロー1ー(1  
ーメチルエチル)ー2ーオキソプロピル]ーLープロリンアミド、Nー[4ー[[  
(カルボキシエチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル]ーLーアラニルーN  
ー[3, 3, 3ートリフルオロー1ー(1ーメチルエチル)ー2ーオキソプロ  
ピル]ーLープロリンアミド、Nー[4ー[[ (カルボキシプロピル) アミノ]カ  
ルボニル]ベンゾイル]ーLーアラニルーNー[3, 3, 3ートリフルオロー1  
ー(1ーメチルエチル)ー2ーオキソプロピル]ーLープロリンアミド、N  
ー[4ー[[ (カルボキシブチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル]ーLーアラ  
ニルーNー[3, 3, 3ートリフルオロー1ー(1ーメチルエチル)ー2ーオキ  
ソプロピル]ーLープロリンアミド、Nー[4ー[[ (カルボキシメチル) アミ  
ノ]カルボニル]ベンゾイル]ーLーバリルーNー[3, 3, 3ートリフルオロ  
ー1ー(1ーメチル)ー2ーオキソプロピル]ーLープロリンアミド、Nー[  
4ー[[ (カルボキシエチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル]ーLーバリル  
ーNー[3, 3, 3ートリフルオロー1ー(1ーメチル)ー2ーオキソプロピル  
]ーLープロリンアミド、Nー[4ー[[ (カルボキシプロピル) アミノ]カル  
ボニル]ベンゾイル]ーLーバリルーNー[3, 3, 3ートリフルオロー1ー(1  
ーメチル)ー2ーオキソプロピル]ーLープロリンアミド、Nー[4ー[[ (カ  
ルボキシブチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル]ーLーバリルーNー[3,

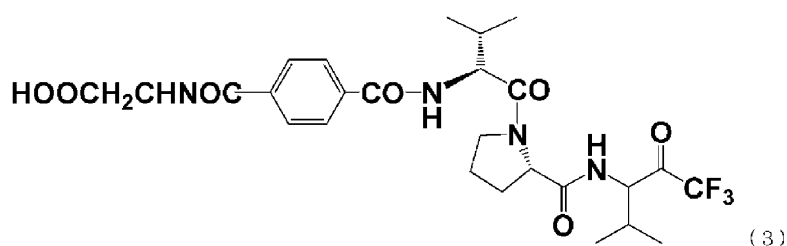
3, 3-トリフルオロ-1-(1-メチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、N-[4-[(カルボキシメチル)アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-バリル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-エチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、N-[4-[(カルボキシエチル)アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-バリル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-エチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、N-[4-[(カルボキシプロピル)アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-バリル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-エチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、N-[4-[(カルボキシブチル)アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-バリル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-エチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、N-[4-[(カルボキシメチル)アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-バリル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド (3 (RS) -N-[4-[(カルボキシメチル)アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-バリル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド)、N-[4-[(カルボキシエチル)アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-バリル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、N-[4-[(カルボキシプロピル)アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-バリル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、N-[4-[(カルボキシブチル)アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-バリル-N-[3, 3, 3-トリフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミドを好適に例示できる。

[0019] 前記一般式(2)に表される化合物のうち、3-[[4-(カルボキシメチルアミノカルボニル)フェニルカルボニル]-バリル-プロリン]アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-4-メチル-2-オキソペンタンがより好ましく挙げられ、さらに好ましくは下記式(3)に表される3(RS)-[[4-(

カルボキシメチルアミノカルボニル) フェニルカルボニル]ーLーバリルーLープロリル]アミノー1, 1, 1ートリフルオロー4ーメチルー2ーオキソペンタンである。そして、本発明の組成物に含有させる化合物としては、前記3 (RS)ー[[4ー(カルボキシメチルアミノカルボニル) フェニルカルボニル]ーLーバリルーLープロリル]アミノー1, 1, 1ートリフルオロー4ーメチルー2ーオキソペンタンのナトリウム塩(以降、「KSK32」とも記す)が特に好ましい。

なお、KSK32は、別の命名法では、N-[4ー[[ (カルボキシメチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル]ーLーバリルーN-[ (RS)ー3, 3, 3ートリフルオロー1ー(1ーメチルエチル)ー2ーオキソプロピル]ーLープロリンアミドとも表記されるが、同一化合物である。

[0020] [化5]



[0021] 本発明において、前記一般式(1)に表される化合物は、そのまま組成物に含有させることもできるが、薬理的に許容される酸又は塩基と共に処理し塩の形に変換し、塩として使用することも可能である。例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩などの無機酸塩；マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩、アンモニウム塩、モノエタノールアミン塩、ピペリジン塩等の有機アミン塩、リジン塩、アルギニン酸塩等の塩基性アミノ酸塩；などが挙げられる。

また、本発明の組成物には、前記一般式(1)に表される化合物、その異

性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩より１種又は２種以上を選択し含有させることができる。

[0022] 本発明の組成物における前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩の含有量は、特に限定されないが、組成物全体に対して０．０１～１０質量％が好ましく、０．１～５質量％がより好ましい。かかる範囲で含有させることにより、前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が発揮するシワ形成予防又は改善効果を発揮させやすくなる。

十分に発揮することが可能となる。

[0023] 本発明の組成物は、水酸基を０～２個有する油剤に、前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩を分散させてなるものである。

かかる油剤は、特に限定されないが、炭化水素油、シリコーン油、及びエステル油からなる群から選択されるものである。また、水酸基の数は、０～１個がより好ましく、０個すなわち水酸基を有しないことがさらに好ましいここで、水酸基の数は一分子あたりの数をいう。

[0024] 炭化水素油としては、例えば、パラフィン、イソパラフィン、流動パラフィン、 $\alpha$ -オレフィンオリゴマー、ポリエチレン、スクワラン、イソドデカン、イソヘキサデカン等が好ましく挙げられる。

[0025] シリコーン油としては、側鎖を有していても有していなくてもよく、また、架橋されていてもされていなくてもよく、例えば、ポリシロキサン、ジメチルポリシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、メチルポリシロキサン、ジフェニルジメチコン等が好ましく挙げられる。

[0026] エステル油としては例えば、トリ２エチルヘキサン酸グリセリル、トリイソステアリン酸グリセリル、２エチルヘキセン酸セチル、トリ（カプリル／カプリン酸）グリセリル、ジステアリン酸エチレングリコール、Ｎ-ラウロイルサルコシン、トリイソステアリン酸グリセリル、リンゴ酸ジイソステアリル、モノステアリン酸エチレングリコール等が好ましく挙げられる。

[0027] 本発明の組成物において油剤は、前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩を分散させることができる。

また、前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩は分解しやすいため、これを含有する組成物において、経時により該化合物の含有量が減少してしまうという問題点が存する。かかる問題点に対して、本発明は水酸基を０～２個有する油剤を分散媒として用いることにより、該化合物を化学的に安定に組成物に配合することができる。

[0028] 本発明の組成物における油剤のうち水酸基を０～２個有する油剤の含有量は、組成物全体に対して５０質量％以上が好ましく、８０質量％がより好ましく、９０質量％以上がさらに好ましい。かかる範囲において、前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩を分散させやすくなる。

また、本発明の組成物における油剤の総含有量は、通常は組成物全体に対して５０質量％以上であり、好ましくは６０質量％以上である。

[0029] また、水酸基を３個以上有する油剤の含有量は、組成物全体に対して５０質量％以下が好ましく、２５質量％以下がより好ましく、５質量％以下がさらに好ましい。これは、水酸基を３個以上有する油剤がある程度以上の量で併存すると、前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が分解されやすくなり、経時で組成物中の該化合物の残存量が減少してしまう場合があるからである。

ここで、水酸基を有する油剤としては、例えば、脂肪酸とポリグリセリンとのモノ又はジエステル、脂肪酸と糖アルコールとのエステル、脂肪酸と多糖アルコールとのエステル等が挙げられるがこれらに限定されない。

[0030] さらに、本発明の組成物における油剤は、固形脂及び／又は半固形脂を含むことが好ましく、水酸基を０～２個有する固形脂及び／又は半固形脂がより好ましく、水酸基を有しない固形脂及び／又は半固形脂がさらに好ましい。

。

固形脂や半固形脂を含有させることにより組成物の粘度が大きくなるため、組成物に分散した前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が、時間が経っても沈降しにくくなり、経時での分散安定性に優れた組成物となり得る。かかる態様は後述のオイルゲル剤型等に好適である。

固形脂及び／又は半固形脂の含有量は総量で、組成物全体の５質量％以上が好ましく、１０質量％がより好ましく、２０質量％以上がさらに好ましい。また、組成物全体の５０質量％以下が好ましく、４０質量％以下がより好ましく、３０質量％以下がさらに好ましい。

[0031] ここで、固形脂には半固形脂も含まれる。なお、固形とは２５℃で流動性がないものをいい、半固形とは１気圧、２０℃で応力の存在しない環境では殆ど変形しないが、若干の応力（１０～１００ｇ／ｃｍ<sup>２</sup>程度）がかかると変形するものをいう。また、融点が５０℃以上のものがより好ましい。

固形脂及び／又は半固形脂としては、植物由来のものとして、カルナウバロウ、モクロウ、キャンデリラロウ、コメヌカロウ、シアバター、アフリカマンゴバター等が挙げられ、動物由来のものとして、ミツロウ、シェラックロウ、イボタロウ等が挙げられ、石油由来のものとして、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス等の精製ワックスが挙げられ、鉱物由来のものとしてオゾケライト、セレシン、モンタンワックス等の精製ワックスが挙げられる。ただし、一般に動植物由来の固形脂や半固形脂は、水酸基を有する成分を含みやすいため、石油又は鉱物由来の精製ワックスがより好ましい。なお、これらの固形脂及び／又は半固形脂は単独で又は２種以上組み合わせる用いることができる。

[0032] 本発明の組成物は、さらに油性ゲル化剤を含有することが好ましい。油性ゲル化剤を含有することで組成物の粘度が大きくなるため、組成物に分散した前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が、時間が経っても沈降しにくくなり、経時での分散安

定性に優れた組成物となり得る。

ここで油性ゲル化剤とは、油剤等の油性成分と相溶性のあるゲル化剤をいい、特に限定されないが、1,2-ヒドロキシステアリン酸、パルミチン酸デキストリン、(パルミチン酸/オクタン酸)デキストリン、ジブチル라우ロイルグルタミド、ジメチコンクロスポリマー等を例示できる。

油性ゲル化剤の含有量は、組成物全体の0.5質量%以上が好ましく、2質量%がより好ましく、5質量%以上がさらに好ましい。また、組成物全体の20質量%以下が好ましく、15質量%以下がより好ましく、10質量%以下がさらに好ましい。

本発明の組成物が後述のオイルゲル剤型である場合は、前述の固形脂や半固形脂に加えて又は替えて、油性ゲル化剤を含有することが好ましい。その場合の含有量は、前述の固形脂や半固形脂との合計で組成物全体の5質量%以上が好ましい。

[0033] 本発明の組成物は、さらに粉体を含有することが好ましい。粉体を含有させることにより組成物の粘度が大きくなるため、組成物に分散した前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩が、時間が経っても沈降しにくくなり、経時での分散安定性に優れた組成物となり得る。かかる態様は後述のオイルゲル剤型等に好適である。

粉体の含有量は、組成物全体の0.5～20質量%が好ましく、1～5質量%がより好ましい。

[0034] 粉体類としては、表面を処理されていてもよい、シリカ(無水ケイ酸)、マイカ、タルク、カオリン、合成雲母、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化アルミニウム、硫酸バリウム等の粉体類、表面を処理されていてもよい、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛の無機顔料類、表面を処理されていてもよい、雲母チタン、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパール剤類、レーキ化されていてもよい赤色202号、赤色228号、赤色226号、黄色4号、青色404号、黄色5号、赤色505号、赤色230号、赤色223号、橙色201号、赤色21

3号、黄色204号、黄色203号、青色1号、緑色201号、紫色201号、赤色204号等の有機色素類、ポリエステル末、ポリアミド末、ポリエチレン末、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン粉末、オルガノポリシロキサンエラストマー等の有機粉体類、が挙げられる。

また、その形状は、特に限定されないが、一般に化粧品等の皮膚外用剤に用いられる球状、半球状、板状などが挙げられ、また多孔性であってもよい。

また、その粒子径は、一般に化粧品等の皮膚外用剤に用いられる程度であればよい。

これらのうち、本発明においては、組成物の分散安定性の観点から、多孔質シリカが特に好ましく挙げられる。

[0035] 本発明の組成物は、油性であり、通常は実質的に水を含有しない。ここで「実質的に含有しない」とは、その含有量が、組成物全体に対して好ましくは0.1質量%以下であり、より好ましくは0.01質量%以下であり、さらに好ましくは0.001質量%以下であることをいう。

組成物中に水が存在すると、前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が分解されやすくなり、経時で組成物中の該化合物の残存量が減少してしまう場合があるからである。

[0036] 本発明の油性組成物は、流動性の有無は問わず、ミルク剤型、クリーム剤型、オイルゲル剤型等任意の剤型とすることができるが、オイルゲル剤型であることが好ましい。

本発明においてオイルゲル剤型は、通常は高い粘度を有し流動性が低い状態のものである。例えば、25℃で流動性がないもの、すなわち固形のものが好ましい。また、25℃における粘度が20,000Pa・s以上であることが好ましい。かかる剤型であることにより、前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩が、時間が経っても沈降しにくくなり、経時での分散安定性に優れた組成物となり得る。

[0037] 本発明の組成物は、前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩の、経時での組成物中の該化合物の残存量が高いものである。具体的には、例えば、６０℃で２週間保存した後の該化合物の含有量が、５℃で２週間保存した後の該化合物の含有量に対して、好ましくは６０％以上、より好ましくは８０％以上、さらに好ましくは９５％以上である。

[0038] 本発明の組成物は、前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩の、経時での組成物中の分散安定性が高いものである。具体的には、例えば、４０℃で１日間静置した後、該化合物の沈降が目視により認められないことをいう。あるいは、４０℃で１日間静置した後、組成物の上方９５ｖ／ｖ％中と下方９５ｖ／ｖ％中との該化合物の濃度の差が、好ましくは１０％以内、より好ましくは５％以内、さらに好ましくは０．５％以内である。

[0039] 本発明の組成物は、前述の通り前記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩がシワ形成に対する予防又は改善作用を発揮し得る。また、本発明の組成物における該化合物の、経時の分解安定性と分散安定性とが優れる。そのため、本発明の組成物は皮膚外用剤に好適に利用でき、化粧品への適用がより好ましく、抗老化用化粧品への適用が特に好ましい。なお、ここで化粧品は医薬部外品を含む。

[0040] 本発明の組成物においては、かかる成分以外に、通常の皮膚外用剤で使用される任意成分を本発明の効果を損なわない限りにおいて任意に含有することができる。この様な任意成分としては、各種有効成分、油性成分、界面活性剤、多価アルコール、増粘剤、紫外線吸収剤等が挙げられる。

[0041] 有効成分としては、美白成分、シワ改善成分、抗炎症成分、動植物由来の抽出物等が挙げられる。

美白成分としては、一般的に化粧品に用いられているものであれば特に限定はない。例えば、４－ｎ－ブチルレゾルシノール、アスコルビン酸グルコシド、３－Ｏ－エチルアスコルビン酸、トラネキサム酸、アルブチン、エラ

グ酸、コウジ酸、リノール酸、ニコチン酸アミド、5, 5'-ジプロピルピフェニル-2, 2'-ジオール、5'-アデニル酸二ナトリウム、トラネキサム酸セチル、4-メトキシサリチル酸カリウム塩、ハイドロキノン、パントテン酸等が挙げられる。

[0042] 他のシワ改善成分としては、一般的に化粧品に用いられているものであれば特に限定はない。例えば、ニコチン酸アミド、ビタミンA又はその誘導体（レチノール、レチナール、レチノイン酸、トレチノイン、イソトレチノイン、レチノイン酸トコフェロール、パルミチン酸レチノール、酢酸レチノール等）、ウルソール酸ベンジルエステル、ウルソール酸リン酸エステル、ベツリン酸ベンジルエステル、ベンジル酸リン酸エステルが挙げられる。

[0043] 動植物由来の抽出物としては、一般的に化粧品に用いられているものであれば特に限定はない。例えば、アケビエキス、アスナロエキス、アスパラガスエキス、アボカドエキス、アマチャエキス、アーモンドエキス、アルニカエキス、アロエエキス、アロニアエキス、アンズエキス、イチョウエキス、インドキノエキス、ウイキョウエキス、ウドエキス、エイジツエキス、エゾウコギエキス、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、オレンジエキス、カキョクエキス、カッコンエキス、カモミラエキス、カロットエキス、カワラヨモギエキス、カンゾウエキス、キウイエキス、キューカンバーエキス、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、グレープフルーツエキス、黒米エキス、クロレラエキス、クワエキス、ケイケツウエキス、ゲットウヨウエキス、ゲンチアナエキス、ゲンノショウコエキス、紅茶エキス、ゴボウエキス、コメエキス、コメ発酵エキス、コメヌカ発酵エキス、コメ胚芽油、コケモモエキス、サルビアエキス、サボンソウエキス、ササエキス、サンザシエキス、サンシャエキス、サンショウエキス、シイタケエキス、ジオウエキス、シコンエキス、シソエキス、シナノキエキス、シモツケソウエキス、シャクヤクエキス、ショウキョウエキス、ショウブ根エキス、シラカバエ

キス、スギナエキス、ステビアエキス、ステビア発酵物、セイヨウキズタエキス、セイヨウサンザシエキス、セイヨウニワトコエキス、セイヨウノコギリソウエキス、セイヨウハッカエキス、セージエキス、ゼニアオイエキス、センキュウエキス、センブリエキス、ソウハクヒエキス、ダイオウエキス、ダイズエキス、タイソウエキス、タイムエキス、タンポポエキス、茶エキス、チョウジエキス、チンピエキス、甜茶エキス、トウガラシエキス、トウキエキス、トウキンセンカエキス、トウニンエキス、トウヒエキス、ドクダミエキス、トマトエキス、納豆エキス、ニンジンエキス、ニンニクエキス、ノバラエキス、ハイビスカスエキス、バクモンドウエキス、ハスエキス、パセリエキス、バーチエキス、ハマメリスエキス、ヒキオコシエキス、ヒノキエキス、ビワエキス、フキタンポポエキス、フキノトウエキス、ブクリョウエキス、ブッチャーブルームエキス、ブドウエキス、ブドウ種子エキス、ヘチマエキス、ベニバナエキス、ペパーミントエキス、ボダイジュエキス、ボタンエキス、ホップエキス、マツエキス、マヨナラエキス、マロニエエキス、ミズバショウエキス、ムクロジエキス、メリッサエキス、モズクエキス、モモエキス、ヤグルマギクエキス、ユーカリエキス、ユキノシタエキス、ユズエキス、ユリエキス、ヨクイニンエキス、ヨモギエキス、ラベンダーエキス、緑茶エキス、リンゴエキス、ルイボス茶エキス、レイシエキス、レタスエキス、レモンエキス、レンギョウエキス、レンゲソウエキス、ローズエキス、ローズマリーエキス、ローマカミツレエキス、ローヤルゼリーエキス、ワレモコウエキス等のエキスが好ましいものとして挙げられる。

[0044] 抗炎症成分としては、クラリノン、グラブリジン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、パントテニルアルコール等が挙げられ、好ましくは、グリチルリチン酸及びその塩、グリチルレチン酸アルキル及びその塩、並びに、グリチルレチン酸及びその塩である。

[0045] 界面活性剤としては、脂肪酸セッケン（ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等）、ラウリル硫酸カリウム、アルキル硫酸トリエタノールアミンエーテル等のアニオン界面活性剤類、塩化ステアリルトリメチルアン

モニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミンオキサイド等のカチオン界面活性剤類、ベタイン系界面活性剤（アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等）、イミダゾリン系両性界面活性剤（2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキサイド-1-カルボキシエチロキシ2ナトリウム塩等）、アシルメチルタウリン等の両性界面活性剤類、

セスキソステアリン酸ポリグリセリル、ソルビタン脂肪酸エステル類（ソルビタンモノステアレート、セスキオレイン酸ソルビタン等）、グリセリン脂肪酸エステル類（モノステアリン酸グリセリル等）、プロピレングリコール脂肪酸エステル類（モノステアリン酸プロピレングリコール等）、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、POEソルビタン脂肪酸エステル類（POEソルビタンモノオレート、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン等）、POEソルビット脂肪酸エステル類（POEソルビットモノラウレート等）、POEグリセリン脂肪酸エステル類（POEグリセリンモノイソステアレート等）、POE脂肪酸エステル類（ポリエチレングリコールモノオレート、POEジステアレート等）、POEアルキルエーテル類（POE2-オクチルドデシルエーテル等）、POEアルキルフェニルエーテル類（POEノニルフェニルエーテル等）、プルロニック型類、POE・POPアルキルエーテル類（POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル等）、テトロニック類、POEヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体（POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油等）、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルグルコシド等の非イオン界面活性剤類、等が挙げられる。

[0046] 多価アルコールとしては、ポリエチレングリコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、イソプレングリコール、1,2-ペンタンジオール、2,4-ヘキシレングリコール、1,2-ヘキサジオール、1,2-オクタジオール等が挙げられる。

[0047] 増粘剤としては、グアーガム、クインシード、カラギーナン、ガラクタ

ン、アラビアガム、ペクチン、マンナン、デンプン、キサンタンガム、カードラン、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、グリコーゲン、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、トラガントガム、ケラタン硫酸、コンドロイチン、ムコイチン硫酸、ヒドロキシエチルグアガム、カルボキシメチルグアガム、デキストラン、ケラト硫酸、ローカストビーンガム、サクシノグルカン、カロニン酸、キチン、キトサン、カルボキシメチルキチン、寒天、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、アルキル変性カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ベントナイト等が挙げられる。

[0048] 紫外線吸収剤としては、パラアミノ安息香酸系紫外線吸収剤、アントラニル酸系紫外線吸収剤、サリチル酸系紫外線吸収剤、桂皮酸系紫外線吸収剤、ベンゾフェノン系紫外線吸収剤、糖系紫外線吸収剤、2-(2'-ヒドロキシ-5'-t-オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、4-メトキシ-4'-t-ブチルジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤類、等が挙げられる。

[0049] 本発明の組成物は、前記必須成分、好ましい成分、任意成分などを常法に従って処理することにより製造することができる。

## 実施例

[0050] 以下に、実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がかかる実施例にのみ限定されないことは言うまでもない。

### [0051] <製造例 1>

下記の表 1 及び 2 に示す処方に従い、オイルゲル剤形の皮膚外用剤を製造した。すなわち、成分イを 95℃にて加熱溶解させ、混合した。さらに 95℃下で 3000 rpm、1 分間ディスパーを用いて攪拌しながら、前記混合物に成分ロを添加した。その後脱泡を行い、容器に充填し、冷却固化させ、油性固形化粧料を得た。

### [0052] <試験例>

(1) K S K 3 2 の分解安定性の評価

調製した各油性固形化粧料を 6 0 °C で 2 週間保存した後の K S K 3 2 の含有量を測定し、5 °C で 2 週間保存した後の K S K 3 2 の含有量を 1 0 0 としたときの割合（残存率）を算出した。残存率が 9 5 % 以上の場合に分解に対する安定性が◎、9 5 % 未満 8 0 % 以上の場合に安定性が○、8 0 % 未満 6 0 % 以上の場合に安定性が△、6 0 % 未満の場合に安定性が×、と評価した。結果を表 1 及び 2 に併せて示す。

なお、K S K 3 2 の含有量は、化粧料約 0. 5 g を量りとり、移動相にて 5 0 m L に希釈したものを試料溶液として高速液体クロマトグラフィー（H P L C）を行い、測定した。

H P L C 条件は、カラム；逆相系カラム（3. 0 × 1 0 0 m m）、カラム温度；室温、移動相；陰イオン系スルホン酸型界面活性剤水溶液／T H F 2 5 %、p H；3、流速；0. 4 m L / m i n.、検知；2 4 0 n m）。

[0053] (2) 分散安定性の評価

調製した各油性固形化粧料を 4 0 °C で 1 日間静置した後、K S K 3 2 の沈降の有無を目視により観察し、均一に分散している場合に分散安定性が○、沈降が認められた場合に分散安定性が×と評価した。結果を表 1 及び 2 に併せて示す。

[0054]



[表2]

| 表 2 | 成分※                     | 実施例11  | 実施例12  | 実施例13  | 実施例14  | 実施例15  | 実施例16  | 実施例17  | 実施例18  | 実施例19 | (質量%)<br>比較例1 |
|-----|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|---------------|
| イ   | トリエチルヘキサノイン (0)         | 69.45  | 69.45  | 67.45  | 52.45  | 69.45  | 89.45  | 49.45  | 24.45  | -     | -             |
|     | スクワラン (0)               | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -     | -             |
|     | ジメチコン (0)               | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -     | -             |
|     | 水添ポリデセン (0)             | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -     | -             |
|     | エチルヘキサノ酸セチル (0)         | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -     | -             |
|     | トリイステアリン酸グリセリル (0)      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | 20.00  | 45.00  | 69.00 | -             |
|     | モノイステアリン酸ポリグリセリル-2 (3)  | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -     | 69.00         |
|     | マイクロクリスタリンワックス          | -      | -      | 22.00  | 22.00  | 25.00  | -      | 22.00  | 22.00  | 22.00 | -             |
|     | ポリエチレン                  | 22.00  | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -     | -             |
|     | パラフィン                   | -      | 22.00  | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -     | -             |
| ロ   | ワセリン                    | 5.00   | 5.00   | 5.00   | 5.00   | 5.00   | 5.00   | 5.00   | 5.00   | 5.00  | -             |
|     | パルミチン酸デキストリン            | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -      | -     | 9.00          |
|     | セスキイステアリン酸ポリグリセリル       | 0.50   | 0.50   | 0.50   | 0.50   | 0.50   | 0.50   | 0.50   | 0.50   | 0.50  | -             |
|     | K S K 3 2               | 0.05   | 0.05   | 0.05   | 0.05   | 0.05   | 0.05   | 0.05   | 0.05   | 0.05  | 0.05          |
|     | 多孔質シリカ                  | 3.00   | 3.00   | -      | -      | -      | 5.00   | 3.00   | 3.00   | 3.00  | 3.00          |
|     | カオリン                    | -      | -      | 5.00   | 20.00  | -      | -      | -      | -      | -     | -             |
|     | 合計                      | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 99.55 | 81.05         |
|     | KSK32残存率                | ⊗      | ⊗      | ⊗      | ⊗      | ⊗      | ⊗      | ⊗      | ○      | △     | ×             |
|     | KSK32分散安定性              | ○      | ○      | ○      | ○      | ×      | ×      | ○      | ○      | ○     | ○             |
|     | ※油剤名のカッコ内の数字は、水酸量の数を示す。 |        |        |        |        |        |        |        |        |       |               |

[0055] <製造例2>

下記の表3に示す処方に従いクリーム剤型の、表4に示す処方に従いミルク剤型の皮膚外用剤をそれぞれ製造した。すなわち、成分イを95℃にて加熱溶解させ、混合した。さらに95℃下で3000rpm、1分間ディスパ

ーを用いて攪拌しながら、前記混合物に成分口を添加して、各油性化粧料を得た。

実施例 20 及び 21 の油性化粧料についても、前述の試験例の方法で K S K 3 2 の分解安定性及び分散安定性が良好であることが確認された。

[0056] [表3]

| 表 3 |                                       | (質量%)  |
|-----|---------------------------------------|--------|
| 成分※ |                                       | 実施例20  |
| イ   | トリエチルヘキサノイン (0)                       | 57.00  |
|     | 2-エチルヘキサン酸セチル (0)                     | 5.00   |
|     | (パルミチン酸/オクタン酸) デキストリン                 | 3.00   |
|     | パルミチン酸デキストリン                          | 7.00   |
| ロ   | K S K 3 2                             | 3.00   |
|     | (ビニルジメチコン/メチコンシルセスキオキサン) クロスポリマー (球状) | 20.00  |
|     | 多孔質シリカ (球状)                           | 5.00   |
| 合計  |                                       | 100.00 |

※油剤名のカッコ内の数字は、水酸基の数を示す。

[0057] [表4]

| 表 4 |                       | (質量%)  |
|-----|-----------------------|--------|
| 成分※ |                       | 実施例21  |
| イ   | トリエチルヘキサノイン (0)       | 5.00   |
|     | スクワラン (0)             | 88.00  |
|     | (パルミチン酸/オクタン酸) デキストリン | 2.00   |
|     | パルミチン酸デキストリン          | 2.00   |
| ロ   | K S K 3 2             | 3.00   |
|     | 合計                    | 100.00 |

※油剤名のカッコ内の数字は、水酸基の数を示す。

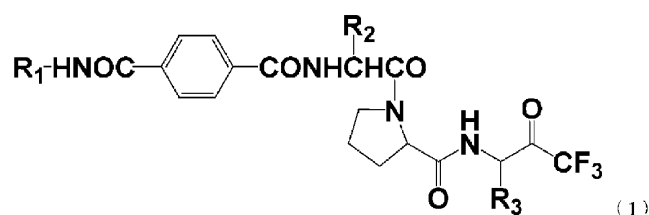
### 産業上の利用可能性

[0058] 本発明は、化粧料などの皮膚外用剤に応用できる。

## 請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（１）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理的に許容される塩と、水酸基を０～２個有する油剤とを含有する、油性組成物。

[化1]



[式中、 $R_1$ は、カルボキシル基により置換された炭素数１～４の直鎖若しくは分岐のアルキル基、又は炭素数１～４のアルキル鎖を有するカルボン酸エステル基により置換された炭素数１～４の直鎖若しくは分岐のアルキル基を表し、 $R_2$ 及び $R_3$ は、それぞれ独立に、炭素数１～４の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。]

[請求項2] 前記水酸基を０～２個有する油剤が、炭化水素油、シリコーン油、及びエステル油からなる群から選択される、請求項１に記載の組成物。

[請求項3] 前記水酸基を０～２個有する油剤の含有量が、組成物全体の５０質量％以上である、請求項１又は２に記載の組成物。

[請求項4] さらに、油性ゲル化剤を含有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項5] さらに、粉体を含有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項6] 前記粉体の含有量が、組成物全体の０．５～２５質量％である、請求項５に記載の組成物。

[請求項7] オイルゲル剤型である、請求項１～６のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項8] 固形脂及び／又は半固形脂を組成物全体の５質量％以上含む、請求

項 7 に記載の組成物。

[請求項9] 実質的に水を含有しない、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項10] 皮膚外用剤である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の組成物。