

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2016-514085****(P2016-514085A)**(43) 公表日 **平成28年5月19日(2016.5.19)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 8/67 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/67	4 C 0 8 3
<b>A 6 1 K 8/49 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/49	
<b>A 6 1 K 8/97 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/97	
<b>A 6 1 K 8/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/02	
<b>A 6 1 K 8/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-554100 (P2015-554100)	(71) 出願人	590003065 ユニリーバー・ナムローゼ・ベンノート シヤープ
(86) (22) 出願日	平成26年1月9日 (2014.1.9)		オランダ国、3013・エイエル・ロッテ ルダム、ヴェーナ 455
(85) 翻訳文提出日	平成27年8月28日 (2015.8.28)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/050269	(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(87) 国際公開番号	W02014/114496	(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(87) 国際公開日	平成26年7月31日 (2014.7.31)	(74) 代理人	100129713 弁理士 重森 一輝
(31) 優先権主張番号	13152808.5	(74) 代理人	100137213 弁理士 安藤 健司
(32) 優先日	平成25年1月28日 (2013.1.28)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スキンケア組成物

## (57) 【要約】

本発明は、しわおよび目の下のクマの視覚的な減少から明らかである、アンチエイジング上の便益を提供することにより、皮膚の健康の向上をもたらす局所組成物に関する。これは、特定の重量比範囲の葉酸およびガレート型カテキンの相乗的組合せの使用によって達成される。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

( i ) 0 . 1 から 5 % の葉酸 ;

( i i ) 0 . 1 から 5 % のガレート型カテキン ; および

( i i i ) クリーム、ローション、ゲルおよびエマルジョンから成る群より選択される化粧品的に許容される基剤

を含み、ガレート型カテキン：葉酸の重量比が 1 : 1 から 10 : 1 の範囲にある、局所組成物。

## 【請求項 2】

前記ガレート型カテキン：葉酸の重量比が 2 . 5 : 1 から 7 . 5 : 1 の範囲にある、請求項 1 に記載の局所組成物。 10

## 【請求項 3】

前記ガレート型カテキンがエピガロカテキンガレート ( E G C G ) またはエピカテキンガレート ( E C G ) である、請求項 1 または 2 に記載の局所組成物。

## 【請求項 4】

前記ガレート型カテキンが緑茶の抽出物として前記局所組成物中に包含されている、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の局所組成物。

## 【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の局所組成物を皮膚に塗布することを含む、皮膚の微小循環を改善する方法。 20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、しわおよび目の下のクマの視覚的な減少から明らかである、アンチエイジング上の便益を提供することにより、皮膚の健康の向上をもたらす局所組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ライフスタイルの変化や年齢によって、心臓血管リスク因子などの重大な健康上の問題が引き起こされる見込みが高くなる。血管の柔軟性が損なわれることは、高血圧、アンギナおよびアテローム性動脈硬化として反映されるような疾患の発症にとって大きなリスク因子である。ヒトにおいて、内皮機能の検査は、大循環または微小血管系のどちらかを中心としてきた。微小循環は、新鮮な血液を、臓器組織内に埋め込まれた脈管構造に存在する最も細い血管へ送達することである。微小循環は、血液を臓器までおよび臓器から輸送する大循環と対照を成している。微小循環の主な機能としては、1 . 血流および組織内灌流の調節、2 . 血圧の調節、3 . 組織液の調節 ( 膨潤または浮腫 )、4 . 酸素および他の栄養素の送達ならびに二酸化炭素および他の代謝廃棄物の除去、5 . 体温の調節ならびに 6 . 定着性エイジング ( しわ、目の下のクマ ) の低減が挙げられる。微小循環は、健康便益全体についてこれらの機能を維持することに加え、皮膚の健康を向上させる。 30

## 【0003】

皮膚の微小循環は、体温調節、皮膚代謝および経皮浸透にとって重要である、複雑で動的な系である。皮膚への血液供給は、浅神経叢および深神経叢へと組織化される、小動脈、毛細血管および小静脈の網目によって提供される。皮膚は、環境ストレス ( 例えば UV、化学汚染物質および微粒子状物質 ) または生理学的 ( 非環境 ) ストレス ( 心理的ストレス、定着性エイジングおよび炎症 ) にさらされている。このように障害された血流は、生理学的影響、例えば目の下のクマ、しわ、創傷治癒の遅れおよび浮腫につながる。 40

## 【0004】

本発明者らは、より良い皮膚の健康のためにこれらの課題を克服しようと、大血管および微小血管内皮機能を調節する活性物質を組み合わせることによって問題にアプローチしてきた。本発明者らは、ガレート型カテキンおよび葉酸を特定の比で含む組成物が、局所塗布された場合に、相乗的に相互作用して皮膚の健康を向上できることを見出している。 50

## 【0005】

特許文献1は、葉酸、緑茶抽出物および複数のその他のもの、例えば2、3挙げると、チアミン、ヒドロキシカルバミン、マグネシウム、亜鉛、セレンおよびマンガンより選択される複数の微量栄養素を含む、感覚神経性聴力損失を阻止するための栄養サプリメントを開示している。主張される便益は、特に微小循環の改善によってもたらされると考えられる。

## 【0006】

特許文献2は、緑茶葉抽出物、ポリフェノール、エピガロカテキンガレート(EGCG)、ビタミンE、葉酸、銅(アミノ酸キレートとして)、ビタミンB12、亜鉛(オキシドとして)、カルシウムパントテネート、ナイアシン、ピオチン、リボフラビン、チアミンの組合せを含み、ならびにイノシトール、紅茶抽出物およびネトル抽出物を含んでいてもよい、男性、女性および青年期型の脱毛を治療するための天然処方物を開示している。

10

## 【0007】

上述の公開文献で開示された組成物は、本発明者らが相乗的に相互作用して皮膚の健康の向上のために微小循環および大循環を向上させると判断した、ガレート型カテキンおよび葉酸の特定の比を公開していない。

## 【0008】

このため本発明の目的は、皮膚の健康を改善するための微小循環および/または大循環の向上を示す、局所組成物を提供することである。

## 【先行技術文献】

20

## 【特許文献】

## 【0009】

【特許文献1】米国特許出願公開第2009061023号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2005106263号明細書

## 【発明の概要】

## 【0010】

本発明の第1の態様により、局所組成物であって：

(i) 0.1から5%の葉酸；

(ii) 0.1から5%のガレート型カテキン；および

(iii) クリーム、ローション、ゲルおよびエマルジョンから成る群より選択される化粧品的に許容される基剤

30

を含み、ガレート型カテキン：葉酸の重量比が1：1から10：1の範囲にある、局所組成物が提供される。

## 【0011】

本発明のまた別の態様により、皮膚に本発明の組成物を塗布することを含む、皮膚の微小循環を改善する方法が提供される。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0012】

これらおよび他の態様、特徴および利点は、以下の詳細な説明および添付の特許請求の範囲を読めば当業者に明らかとなる。誤解を避けるために、本発明の一態様のいずれの特徴も、本発明のいずれの他の態様においても利用してよい。「含む(comprising)」という語は、「含む(including)」を意味するものであり、必ずしも「から成る(consisting of)」または「から構成される(composed of)」を意味するものではない。すなわち、記載したステップまたはオプションは網羅的である必要はない。以下の説明に示す例は、本発明を明確にするものであって、本発明をこれらの例自体に限定するものでないことに留意されたい。同様に、すべてのパーセンテージは、別途指摘しない限り、重量/重量パーセンテージである。操作例および比較例または別途明示的に指摘する場合を除いて、物質の量もしくは反応の条件、物質の物性および/または使用を示す本明細書および特許請求の範囲におけるすべての数字は、「約」という語によって修飾されていると理解されるものとする。「xからyまで」という形

40

50

式で表現される数値範囲は、xおよびyを含むと理解される。具体的な特徴について複数の好ましい範囲が「xからyまで」という形式で記載される場合、異なる端点を組み合わせるすべての範囲も考慮されることが理解される。

【0013】

「局所組成物」は、本明細書で使用する場合、より良好な皮膚の健康の便益のために、哺乳動物、とりわけヒトの外部表面、例えば皮膚へ塗布するための組成物を含むことを意味するものである。このような組成物は、一般に洗い流さないものまたは洗い流すもの、好ましくは洗い流さないものとして分類されてよく、主として皮膚の健康の向上のために塗布されるが、外観、洗浄、体臭制御または全身の美観を改善するためにも使用され得るいずれの製品も含む。本発明の組成物は、リキッド、ローション、クリーム、泡、スクラブ、ジェル、固形石鹸もしくはトナーの形態であることができ、または器具を用いて、もしくはフェースマスク、パッドもしくはパッチによって塗布することができる。このような局所組成物の非制限的な例としては、洗い流さないスキンローションおよびクリーム、発汗抑制剤、デオドラント、口紅、ファンデーション、マスカラ、サンレスタナーまたは日焼け止めローション、および洗い流し製品、例えばシャンプー、コンディショナー、シャワーゲルまたは化粧石鹸が挙げられる。「皮膚」は、本明細書で使用する場合、顔および体（例えば首、胸、背中、腕、わきの下、手、足、臀部および頭皮）の皮膚ならびにとりわけ顔の目の下の部分を含むことを意味する。本発明の局所組成物は、しわになるまたはよりしわになりやすい皮膚範囲への、とりわけ体の日光に暴露される部分への塗布にとりわけ有用である。

10

20

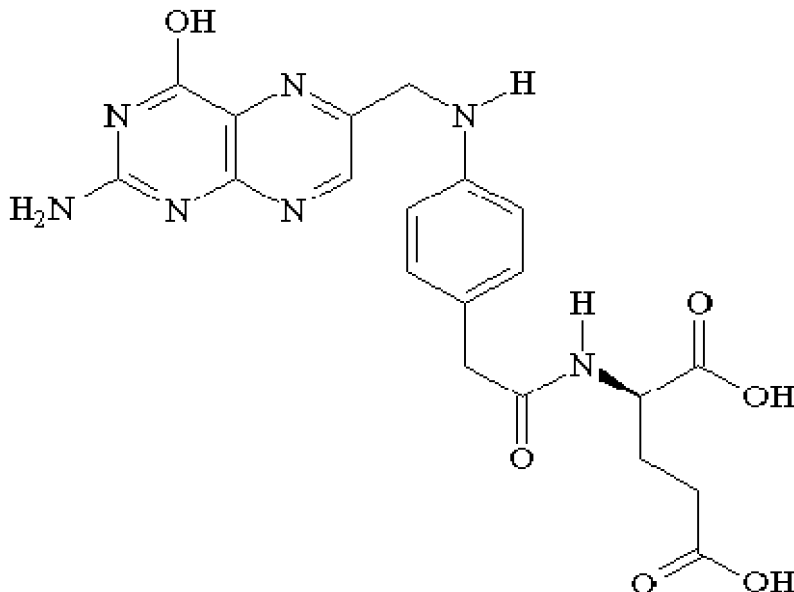
【0014】

本発明の第1の態様は、化粧品的に許容される基剤中に葉酸およびガレート型カテキンを含む局所組成物であって、ガレート型カテキン：葉酸の重量比が1：1から10：1の範囲にある局所組成物を提供する。

【0015】

葉酸は重要な微量栄養素である。葉酸は、以下に示す構造を有する：

【化1】



30

40

【0016】

葉酸（フォレート、ビタミンM、ビタミンB9、ビタミンBc（またはフォラシン）、プテロイル-L-グルタミン酸、プテロイル-L-グルタメートおよびプテロイルモノグルタミン酸としても公知）は、水溶性ビタミンB9の形態である。葉酸は、それ自体生物活性ではないが、その生物学的重要性は、肝臓におけるジヒドロ葉酸へのその変換後のテトラヒドロフォレートおよび他の誘導体によるものである。

50

## 【 0 0 1 7 】

ビタミン B 9 (葉酸およびフォレート) は、多くの身体機能に不可欠である。人体は、DNA を合成、DNA を修復および DNA をメチル化するために、ならびにある生体反応での補因子として作用するために、フォレートを必要とする。フォレートは、幼児期および妊娠期などにおける細胞分割および増殖を補助するためにとりわけ重要である。小児および成人はどちらも、健全な赤血球を産生して貧血を防止するために、葉酸を必要とする。

## 【 0 0 1 8 】

葉菜類は葉酸の主な供給源であるが、欧米の食事では、栄養強化シリアルおよびパンがより大きな食事供給源である。

10

## 【 0 0 1 9 】

フォレートが豊富な食品としては、以下が挙げられる：

- ・ 果物、特にキウイフルーツおよびパイナップル
- ・ 野菜、例えばブロッコリ、芽キャベツ、ホウレンソウ、キャベツ、アスパラガスおよびアメリカボウフウ
- ・ 調理済み腎臓および肝臓
- ・ オレンジ (オレンジジュースを含む)
- ・ 缶詰の調理済み豆
- ・ レタス、エンドウマメおよびカリフラワー
- ・ 卵の黄身
- ・ 牛乳

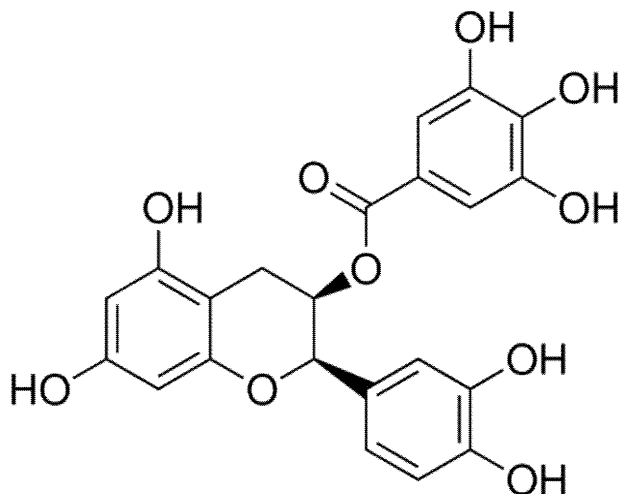
20

葉酸は、本発明の組成物中に 0.1 から 5 %、好ましくは 0.1 から 3 %、より好ましくは 0.1 から 2 % 存在する。

## 【 0 0 2 0 】

ガレート型カテキンが本発明の組成物中に存在する。ガレート型カテキンは、好ましくはエピガロカテキンガレート (EGCG) またはエピカテキンガレート (ECG) またはカテキンガレート (CG) である。EGCG および ECG は、下に示す構造を有する：

## 【 化 2 】



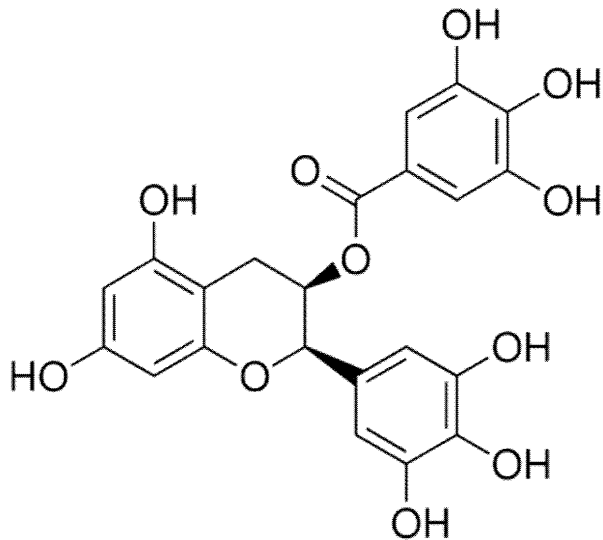
30

40

## 【 0 0 2 1 】

EGCG

## 【化3】



10

## 【0022】

EGCG

これらのカテキンは、これらが好ましくは抽出される緑茶中に大量に見出される。緑茶はチャ植物から作られる。チャは、カメリア・シネンシス・シネンシス変種 (*Camellia sinensis* var. *sinensis*) および/またはカメリア・シネンシス・アッサミカ変種 (*Camellia sinensis* var. *assamica*) の科に属する1つ以上の植物を示す。チャは、世界で2番目に多く消費される飲料である。チャはフラボノイドのモノマー形態およびポリマー形態の豊富な供給源であり、重量で10 - 30%までのフラボノイドを占めることができる。

20

## 【0023】

緑茶は一般に、チャ植物の葉および芽から下記の工程によって調製される。

## 【0024】

チャ(カメリアシネンシス)は、世界で2番目に多く消費される飲料である。収穫時に、チャの葉は、ポリフェノールの特定の種類である、カテキンを高濃度で含有している。収穫後、カテキンは、酵素酸化によって、ウーロン茶および紅茶の特徴的な色の原因となる、他の誘導体であるテアルビジンおよびテアフラビンの複合混合物へと急速に変換されることがある。しかし、緑茶(GT)は、収穫直後に葉を加熱処理することによって産生され、このためカテキンを酸化から保護している。カップ1杯のGT中のカテキンの量は、厳密なチャの種類、乾燥チャの水に対する比および消費前に葉が浸出される時間に応じて、大きく変わる。1杯の平均量である250mlのGTは、50から100mgの間のカテキンを含有する。カテキンは、緑茶葉の主要な生物活性構成要素であり、その乾燥重量の25%から35%を占める。ポリフェノール性フラボノイド型カテキンは、(+)-カテキン(C)、(-)-エピカテキン(EC)、(+)-ガロカテキン(GC)、(-)-エピガロカテキン(EGC)、(+)-カテキンガレート(CG)、(-)-エピカテキンガレート(ECG)、(+)-ガロカテキンガレート(GCG)および(-)-エピガロカテキンガレート(EGCG)である。カテキンは、多くの一般に消費される果物および飲料、例えばリンゴ、クロフサスグリ、アカフサスグリおよびシロスグリ、ブルーベリー、チョコレート、ココア、グレープシードおよび赤ワインにも見出される。

30

40

## 【0025】

緑茶の主構成成分を下の表に示す。

## 【表 1】

表 1-緑茶の主構成成分

	緑茶 (抽出物固形分の重量%)
カテキン	30-42
フラボノール	5-10
他のフラボノイド	2-4
テオガリン	2-3
他のデブシド	1
アスコルビン酸	1-2
没食子酸	0.5
キナ酸	2
他の有機酸	4-5
テアニン	4-6
他のアミノ酸	4-6
メチルキサントシン	7-9
淡水化物	10-15
鉱物	6-8
揮発性物質	0.02

10

20

## 【0026】

カテキンのうち、緑茶中の各種のカテキンの組成は以下の通りである。

## 【表 2】

緑茶のフラボノイド組成:重量パーセント

構成成分	緑茶
総フラボノイド	15-25%
総カテキン	12-18%
(-)エピカテキン	1-3%
(-)エピカテキンガレート	3-6%
(-)エピガロカテキン	3-6%
(-)エピガロカテキンガレート	9-13%
フラボノール	2-3%
テアフラビン	<1%
他のポリフェノール	2-4%

30

## 【0027】

ガレート型カテキンは、本発明の組成物中に 0.1 から 5%、好ましくは 0.1 から 4%、より好ましくは 0.1 から 3% 存在する。

40

## 【0028】

ガレート型カテキンおよび葉酸は、本発明の組成物中に、1:1 から 10:1 の範囲の、好ましくは 2.5:1 から 7.5:1 の範囲のガレート型カテキン:葉酸の重量比で含まれている。

## 【0029】

理論に拘束されることを望むものではないが、目の下のクマ、しわなどの不十分な皮膚の健康の問題につながる不十分な血液循環の問題は、後述する機構のために生じると考えられる。さらに、本発明の組成物が作用して問題を軽減すると考えられる機構について後述する。

## 【0030】

50

皮膚は、環境ストレス（例えばUV、化学汚染物質および微粒子状物質）または生理学的（非環境）ストレス（心理的ストレス、定着性エイジングおよび炎症）にさらされ、連続的変化が生じる；これにより、内皮機能不全または一酸化窒素（NO）障害による皮膚血流の著しい変化が誘発される。このように障害された血流は、生理学的影響、例えば目の下のクマ、しわ、創傷治癒の遅れおよび浮腫につながる。これらすべての生理学的機能は、慢性軽度炎症および末梢抵抗（内皮機能不全）と関連付けられる。

#### 【0031】

本発明者らは、NOシグナル伝達を妨害することにより、またはNO放散フリーラジカルを除去することにより内皮のNO産生を調整することによって、内皮のこの障害された状態が回復され、その正常機能が得られると考えている。

10

#### 【0032】

この効果の基礎を成す機構は、一酸化窒素を増加させて血管拡張をもたらす、内皮一酸化窒素シンターゼ（eNOS）の活性化である。緑茶中の主要なガレート型カテキンであるEGCGは、より高濃度では酸化促進剤として作用するが、より低濃度で存在すると、各種の細胞種において抗酸化効果を与えられている。内皮細胞のEGCG暴露は、インビトロでeNOS活性化を強化するが、EGCGが高濃度で存在すると、酸化促進環境の活性化につながる。酸化促進環境は、スーパーオキシドの産生増加を特徴とする。このスーパーオキシド産生の増加は、eNOS「アンカップリング」と呼ばれる、酵素における立体構造変化によることがある。この酵素は、正常な生理機能の下ではホモダイマーであり、（有益である）刺激によって一酸化窒素を産生し、酸化促進環境の下でそのモノマー形態に変化する。モノマー形態は、一酸化窒素の代わりに、スーパーオキシドを産生する。形成されたスーパーオキシドは、最少量のNOでさえ除去して、パーオキシナイトライトを形成する。パーオキシナイトライトは、タンパク質ニトロシル化を引き起こし、正常なシグナル伝達を妨げると考えられている。

20

#### 【0033】

eNOSのアンカップリングは、微小血管および大血管の両方の病態生理における内皮機能不全の主要な原因である。分子レベルでは、メチルテトラヒドロフォレート（MTHF、eNOSへの補因子）の前駆体である葉酸の投与により、酵素はそのカップリングされた状態（活性形態）を維持する。このため葉酸前処理によって、スーパーオキシド産生が低減され、酵素によるNO合成が向上する。

30

#### 【0034】

本発明者らは、EGCGが内皮細胞中で処理されると、これはeNOS酵素を活性化したが、より高濃度ではスーパーオキシド形成をもたらすことを見出した。葉酸による前処理によりeNOSアンカップリングがなくなるため、EGCG誘発NO産生が向上する。このためガレート型カテキンと葉酸を慎重に選択して組み合わせることにより、選択した濃度比以外では明らかでない、所望の便益が生じる。

#### 【0035】

本発明の組成物は、化粧品的に許容される基剤を含む。本発明による化粧品的に許容される基剤は、クリーム、ローション、ゲルまたはエマルジョンである。化粧品的に許容される基剤は、好ましくは脂肪酸またはシリコン化合物を含む。化粧品的に許容される基剤が脂肪酸を含む場合、脂肪酸は、好ましくは組成物の重量の1から25%存在する。化粧品的に許容される基剤がクリーム、ローションまたはエマルジョン形式の生成物を含むようなものである場合、基剤は一般に脂肪酸を含む。これらの形式のうち、より好ましい形式はクリームまたはローション、さらにより好ましくはクリームである。パニングクリーム基剤は、本発明の組成物の好ましい形式である、3から25%の、より好ましくは5から20%の脂肪酸を含む基剤である。これにおいて、基剤は、好ましくは0.1から10%の、より好ましくは0.1から3%の石鹸を含む。パニングクリーム基剤において、C<sub>12</sub>-C<sub>20</sub>脂肪酸がとりわけ好ましく、C<sub>14</sub>-C<sub>18</sub>脂肪酸はさらにより好ましい。クリームにおいて、脂肪酸は、好ましくは実質的にステアリン酸およびパルミチン酸の混合物である。パニングクリーム基剤中の石鹸としては、脂肪酸のアルカリ金属塩

40

50



、例えばナトリウム塩またはカリウム塩が挙げられる石鹼は、好ましくは脂肪酸混合物のカリウム塩である。パニングクリーム基剤中の脂肪酸は、実質的に（一般に約90から95%の）ステアリン酸およびパルミチン酸の混合物（通常、55%のステアリン酸および45%のパルミチン酸）である、ヒストリック酸を使用して調製することが多い。このため、パニングクリーム基剤を調製するためにヒストリック酸およびその石鹼を包含することは、本発明の範囲内である。組成物が少なくとも6%の、好ましくは少なくとも10%、より好ましくは少なくとも12%の脂肪酸を含むことは特に好ましい。化粧品的に許容される基剤は通常、組成物の重量で10から99.9%、好ましくは50から99%である。別の好ましい基剤は、ローションである。ローションは一般に、1から20%の脂肪酸を含む。化粧品的に許容される基剤は、好ましくは水を含む。水は好ましくは、組成物の重量の35から90%、より好ましくは50から85%、さらにより好ましくは50から80%含まれている。

10

**【0036】**

とりわけ好適な化粧品的に許容される基剤は、連続相としてシリコーン油を含む油中水型エマルジョンを含む基剤である。油中水型エマルジョンは、好ましくは架橋シリコーンエラストマーブレンドを含む。

**【0037】**

油中水型エマルジョン中へのシリコーンエラストマーの包含は、本発明の組成物を調製するための化粧品的に許容される基剤として使用してよい。シリコーン流体を使用してよいが、架橋されているシリコーンエラストマーがとりわけ好ましい。ジメチコンなどの直鎖ポリマー間の架橋の生成によって、直鎖ポリマーはシリコーンエラストマーに変換される。シリコーン流体ポリマーとは対照的に、エラストマーの物理特性は通例、分子量よりもむしろ、架橋数に依存している。シリコーンエラストマーが膨潤する能力によって、シリコーンエラストマーは油相にとって理想的な増粘剤となる。エラストマーは、皮膚または毛髪に塗布すると、非常に滑らかでソフトな感触を有する。エラストマーは、化粧品組成物中の香料、ビタミンおよび他の添加剤の送達剤としても使用できる。

20

**【0038】**

市販されていて、本発明の組成物に包含させるために好適であり、安定性の向上を提供することが見出されている、好適なシリコーンエラストマーブレンドまたはゲルは：ダウコーニング（登録商標）EL-8051 INシリコーン有機エラストマーブレンド [INCI名：イソデシルネオペンタノエート（および）ジメチコン/ビスイソブチルPPG-20クロスポリマー]；EL-8050 [INCI名：イソデカン（および）ジメチコン/ビスイソブチルPPG20クロスポリマー] DC9040、DC9041、DC9045（ジメチコンクロスポリマー）；DC9506、9509（ジメチコンビニルジメチコンクロスポリマー）；信越KSG-15、KSG-16、KSG-17（ジメチコンビニルジメチコンクロスポリマー）である。組成物が組成物の重量の5から50%のシリコーンエラストマーを含むことがさらに好ましい。

30

**【0039】**

有用な太陽光線保護剤、例えば無機太陽光線ブロック剤を、好ましくは本発明で使用してよい。これらとしては例えば、酸化亜鉛、酸化鉄、シリカ、例えばヒュームドシリカまたは二酸化チタンが挙げられる。本発明による組成物に好ましくは包含される太陽光線ブロック剤の総量は、組成物の重量の0.1から5%である。

40

**【0040】**

本発明の組成物はさらに、皮膚美白剤を含んでいてよい。皮膚美白剤は、好ましくはビタミンB3化合物またはその誘導体、例えばナイアシン、ニコチン酸、ナイアシンアミドまたは他の周知の皮膚美白剤、例えばアロエ抽出物、アンモニウムラクテート、アゼライン酸、コウジ酸、クエン酸エステル、エラグ酸、グリコール酸、緑茶抽出物、ヒドロキノン、レモン抽出物、リノール酸、リン酸アスコルビルマグネシウム、ビタミン、例えばビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、ビタミンA、ジカルボン酸、レゾルシノール誘導体、ヒドロキシカルボン酸、例えば乳酸およびその塩、例えばナトリウムラクテート

50

およびその混合物から選ばれる。ビタミン B 3 化合物またはその誘導体、例えばナイアシン、ニコチン酸、ナイアシンアミドは、本発明によるより好ましい皮膚美白剤であり、最も好ましいのはナイアシンアミドである。ナイアシンアミドは、使用する場合、好ましくは組成物の重量の 0.1 から 10% の、より好ましくは 0.2 から 5% の範囲の量で存在する。

#### 【0041】

本発明による組成物は、他の希釈剤も含んでよい。希釈剤は、組成物を皮膚に塗布するときにその分布を促進するように、組成物中に存在する他の材料のための分散剤または担体として作用する。水以外の希釈剤としては、液体または固体保湿剤、溶媒、湿潤剤、増粘剤および粉末が挙げられる。

#### 【0042】

本発明の組成物は、従来のデオドラント基剤を化粧品的に許容される担体として含んでよい。デオドラントとは、個人的な脱臭に関する便益のために、例えばわきの下または他のいずれかの部位への塗布に使用される、発汗抑制活性物質を含んでいてもいなくてもよい、スティック、ロールオンまたはスプレー媒体の製品を意味する。

#### 【0043】

デオドラント組成物は、一般に硬質固体、軟質固体、ゲル、クリームおよび液体の形態であることができ、組成物の物理的特徴に適したアプリケーションを使用して供給される。

#### 【0044】

本発明の組成物は、多種多様の他の必須ではない構成成分を含むことができる。参照により全体が本明細書に組み入れられている *The C T F A Cosmetic Ingredient Handbook, Second Edition, 1992* には、本発明の組成物での使用に好適な、スキンケア業界で一般に使用されている多種多様の非限定的な化粧品および医薬的成分が記載されている。例としては：酸化防止剤、結合剤、生物添加剤、緩衝剤、着色料、増粘剤、ポリマー、収斂剤、香料、湿潤剤、乳白剤、コンディショナー、剥離剤、pH調整剤、保存料、天然抽出物、精油、皮膚知覚剤、皮膚鎮静剤および皮膚治癒剤が挙げられる。

#### 【0045】

本発明の別の態様により、皮膚に本発明の組成物を塗布することを含む、皮膚の微小循環を改善する方法が提供される。このような方法の使用は、好ましくは非治療的である。

#### 【0046】

本発明をここで、以下の非限定的な実施例を用いて説明する。

#### 【0047】

#### [実施例]

以下の手順を使用して実験を行った：

#### 材料

D A F F M - D A をインビトロジェン（ユージーン、オレゴン州）から購入した。

#### 【0048】

D M E M、葉酸（カタログ番号 - F 7 8 7 6）および E G C G（カタログ番号 - 5 0 2 9 9）をシグマ（セントルイス、ミズーリ州、米国）から購入した。

#### 【0049】

#### E A . H y 9 2 6 細胞の調製

培養ヒト内皮細胞系 E A . H y 9 2 6 細胞をアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション（C R L - 2 9 2 2 - A T C C）より調達して、2 m M L - グルタミン、1 0 0 U / m l ペニシリン、1 0 0 μ g / m l ストレプトマイシンおよび 1 0 % 体積 / 体積 F B S（ギブコ、インビトロジェン）を添加した D M E M（シグマ）中で培養した。細胞を 3 7 ° C にて、5 % C O <sub>2</sub> を含む 9 5 % 加湿空気中で培養した。7 0 - 8 0 % コンフルエンスに達した後、細胞をトリプシン処理（0.25% T r y p - E D T A、2 - 3 分間）によって継代培養した。実験の目的のために、細胞を 2 4 ウェル組織培養プレート（C L S 3 5 2 4、シグマ）上に播種した。接着後、細胞をいずれの実験の前にも無血清低グルコー

10

20

30

40

50

スDMEM中で12から14時間にわたって飢餓させて、細胞を静止状態で維持して、NO産生の基底レベルを低下させた。

【0050】

#### フローサイトメトリを使用する細胞内一酸化窒素の測定

##### 実験フロー

1. EAHy926 ( $5 \times 10^5$ )細胞を24ウェル組織培養プレート中に播種して、12-16時間接着させた。

【0051】

2. 接着後、細胞を4.41  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (10  $\mu\text{M}$ )葉酸を用いて、または用いずに処理して、FBSを含まないDMEM中で24時間インキュベートした。

【0052】

3. 24ウェル組織培養プレート中の細胞にDAF-FM-DA (1  $\mu\text{M}$ )を30分間にわたって添加し、無血清培地で2回洗浄した。

【0053】

4. 続いて、細胞を各種濃度のEGCGによって30分間刺激して、無血清培地で2回洗浄した。

【0054】

5. 刺激した細胞を0.25%トリプシン-EDTAでトリプシン処理して、2%PFAで15分間固定した。

【0055】

6. フローサイトメトリを使用して、細胞の懸濁物を得た。10000個の細胞の集団を、FACSキャリバー(BD;サンディエゴ)を使用して、その相対蛍光強度に基づいてゲーティングおよび分離した。2つの別個の集団の平均収率を測定して、未処置細胞のそれぞれの集団と比較した。

【0056】

各種の濃度のガレート型カテキン(EGCG)単独または葉酸単独または葉酸と組み合わせたEGCGであってよい、各種の組成物についての一酸化窒素活性のデータを表1にまとめる。3.0より高い、好ましくは3.8より高いNO活性値を示す組成物は、本発明の微小循環の便益の向上を提供することが期待される。

10

20

【表 3】  
表-1

実施例 番号	EGCG の濃度、 μg	葉酸の濃度、μg	EGCG:葉酸の比	NO 活性
1	0	0	-	1.00
2	2.29	0	-	2.87
3	4.58	0	-	2.98
4	11.45	0	-	3.75
5	22.91	0	-	3.58
6	33.07	0	-	2.32
7	44.1	0	-	1.64
8	110.25	0	-	0.63
9	0	4.41	0	1.00
10	2.29	4.41	0.52	2.73
11	4.58	4.41	1.04	3.27
12	11.45	4.41	2.60	4.37
13	22.91	4.41	5.20	5.59
14	33.07	4.41	7.50	3.96
15	44.1	4.41	10.0	3.50
16	110.25	4.41	25.0	3.09
17	220.5	4.41	50.0	2.29
18	0	1.00	-	1.08
19	0	5.00	-	1.02
20	0	10.00	-	1.03
21	0	25.00	-	1.03

10

20

30

## 【 0 0 5 7 】

表 1 のデータは、葉酸濃度のみを上昇させることによって、NO 活性が改善されないことを示している。EGCG 濃度のみを上昇させることによって、約 11 μg の EGCG 濃度まで NO 活性が上昇し、その後、NO 活性は低下する。さらに、1.0 の NO 活性が未処置サンプルで上昇を示していない（および対照では、実際に無活性を示す）ことに留意すべきである。さらに、葉酸およびガレート型カテキンが相互作用すると考えられる機構は（上記のように）異なり、したがって相乗効果は、個々の寄与の算術和に関して組成物の NO 活性を比較することによって解釈すべきではない。上の表のデータは、約 1 : 1 から約 10 : 1 の、好ましくは 2.5 : 1 から 7.5 : 1 の重量比の組合せによって達成される NO 活性が、個々の成分のいずれの濃度においても達成できないので、組成物が実際に相乗作用を示すことを指摘している。上の表 1 のデータは、重量比が 1 : 1 から 10 : 1 の、好ましくは 2.5 : 1 から 7.5 : 1 である場合、ガレート型カテキン（EGCG）と葉酸との間の最適活性があることを示している。

## 【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平成 27 年 1 月 29 日 (2015.1.29)

## 【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 特 許 請 求 の 範 囲

【 補 正 対 象 項 目 名 】 全 文

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

( i ) 0.1 から 5 % の 葉 酸 ;

( i i ) 0.1 から 5 % の ガ レ ー ト 型 カ テ キ ン ; お よ び

( i i i ) ク リ ー ム 、 ロ ー シ ョ ン 、 ゲ ル お よ び エ マ ル ジ ョ ン か ら 成 る 群 よ り 選 択 さ れ る 化 粧 品 的 に 許 容 さ れ る 基 剤

を含み、ガレート型カテキン：葉酸の重量比が 2 . 5 : 1 から 1 0 : 1 の範囲にある、局所組成物。

【請求項 2】

前記ガレート型カテキン：葉酸の重量比が 2 . 5 : 1 から 7 . 5 : 1 の範囲にある、請求項 1 に記載の局所組成物。

【請求項 3】

前記ガレート型カテキンがエピガロカテキンガレート ( E G C G ) またはエピカテキンガレート ( E C G ) である、請求項 1 または 2 に記載の局所組成物。

【請求項 4】

前記ガレート型カテキンが緑茶の抽出物として前記局所組成物中に含まれている、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の局所組成物。

【請求項 5】

皮膚の微小循環を改善する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の局所組成物。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2014/050269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K8/67 A61K8/49 A61Q19/08 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/148727 A1 (HENDRIX CURT [US]) 6 July 2006 (2006-07-06) table 3	1-4
Y	----- US 2009/061023 A1 (ALBRITTON IV FORD D [US]) 5 March 2009 (2009-03-05) cited in the application tables 4,3 paragraph [0017] claims 1-19	1-4
Y	----- WO 2008/037740 A2 (GENALTA S R L [IT]; BERNASCONI SARA [IT]; BERTINI IVANO [IT]; LUCCIOLA) 3 April 2008 (2008-04-03) claims 1-18 page 8, line 10 - line 28 ----- -/--	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 21 October 2014		Date of mailing of the international search report 03/11/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cismaru, L

4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/050269

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	E. S. G. STROES ET AL: "Folic Acid Reverts Dysfunction of Endothelial Nitric Oxide Synthase", CIRCULATION RESEARCH, vol. 86, no. 11, 9 June 2000 (2000-06-09), pages 1129-1134, XP055068977, ISSN: 0009-7330, DOI: 10.1161/01.RES.86.11.1129 the whole document	1-4
Y	U. HEINRICH ET AL: "Green Tea Polyphenols Provide Photoprotection, Increase Microcirculation, and Modulate Skin Properties of Women", THE JOURNAL OF NUTRITION, vol. 141, no. 6, 27 April 2011 (2011-04-27), pages 1202-1208, XP055068990, ISSN: 0022-3166, DOI: 10.3945/jn.110.136465 the whole document	1-4
Y	FR 2 883 171 A1 (OREAL [FR]) 22 September 2006 (2006-09-22) page 1, line 4 - line 15; claims 1-3	1-4

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/050269

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006148727 A1	06-07-2006	US 2006148727 A1	06-07-2006
		US 2008260868 A1	23-10-2008
-----			
US 2009061023 A1	05-03-2009	EP 2197299 A1	23-06-2010
		US 2009061023 A1	05-03-2009
		US 2012141447 A1	07-06-2012
		WO 2009029887 A1	05-03-2009
-----			
WO 2008037740 A2	03-04-2008	NONE	
-----			
FR 2883171 A1	22-09-2006	NONE	
-----			



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00	
A 6 1 Q 19/08 (2006.01)	A 6 1 Q 19/08	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 100151448  
弁理士 青木 孝博

(74) 代理人 100146318  
弁理士 岩瀬 吉和

(74) 代理人 100127812  
弁理士 城山 康文

(72) 発明者 ダモダラン, アニータ  
インド国、バンガロー・5 6 0・0 6 6、ホワイトフィールド、メイン・ロード・6 4、リサーチ・センター、ヒンダスタン・ユニリーバー・リミテッド

(72) 発明者 デイアス, ポール・マーク  
インド国、バンガロー・5 6 0・0 6 6、ホワイトフィールド、メイン・ロード・6 4、リサーチ・センター、ヒンダスタン・ユニリーバー・リミテッド

Fターム(参考) 4C083 AA111 AC841 AC842 AD611 AD612 CC02 DD27 DD31 DD41 EE12