(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2012-509257
(P2012-509257A)
(43)公表日　平成24年4月19日(2012.4.19)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 8/97	(2006.01)	A61K 8/97		4C083
A61Q 17/04	(2006.01)	A61Q 17/04		
A61Q 19/02	(2006.01)	A61Q 19/02		

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 35 頁）

(21)出願番号　特願2011-536292 (P2011-536292)
(86)(22)出願日　平成20年11月19日 (2008.11.19)
(85)翻訳文提出日　平成22年7月20日 (2010.7.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2008/012952
(87)国際公開番号　WO2010/059140
(87)国際公開日　平成22年5月27日 (2010.5.27)

(71)出願人　505437103
スティーフェル　ラボラトリーズ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ティーダブリュ、アレクサンダー、ドライブ、２０
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100101454
弁理士　山田　卓二
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷　道子
(74)代理人　100156100
弁理士　西野　満

最終頁に続く

(54)【発明の名称】局所美白化粧品組成物およびその使用方法

(57)【要約】
フィランサス抽出物、ベリス抽出物、および甘草（グリシリザ）抽出物を含みうる局所化粧品組成物を提供する。これらの組成物は、局所用化粧塗布、特に皮膚美白のために使用される。皮膚を美白する方法も提供され、フィランサス抽出物、ベリス抽出物、および甘草抽出物を含む局所化粧品組成物の治療有効量をそれらを必要とする対象の皮膚に局所投与することを含みうる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
フィランサス抽出物、
ベリス抽出物、および
甘草抽出物
を含む局所化粧品組成物。
【請求項２】
フィランサス抽出物が、フィランサス・エンブリカ抽出物を含む、請求項１記載の局所化粧品組成物。
【請求項３】
フィランサス・エンブリカ抽出物がフィランサス・エンブリカの果実抽出物を含み、ベリス・ペレンニス抽出物がベリス・ペレンニスの花抽出物を含み、甘草抽出物が甘草の根抽出物を含む、請求項２記載の局所化粧品組成物。
【請求項４】
組成物の全重量に基づき、フィランサス・エンブリカ抽出物が約０．５ｗｔ％から約２ｗｔ％の量で存在し、ベリス・ペレンニス抽出物が約１ｗｔ％から約２０ｗｔ％の量で存在し、甘草抽出物が約０．０１ｗｔ％から約１ｗｔ％の量で存在する、請求項２記載の局所化粧品組成物。
【請求項５】
少なくとも１種の日焼け止めをさらに含む、請求項２記載の局所化粧品組成物。
【請求項６】
少なくとも１種の日焼け止めが、局所化粧品組成物の全重量に基づき、約０．５ｗｔ％から３０ｗｔ％の量で存在する、請求項５記載の局所化粧品組成物。
【請求項７】
少なくとも１種の日焼け止めが、
メチレンビス－ベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノール、ジエチルアミノヒドロキシベンゾイルヘキシルベンゾエート、コーティングされた酸化亜鉛およびそれらの組合せからなる群から選択される第１の日焼け止め、ならびに
メトキシ桂皮酸エチルヘキシル、メトキシ桂皮酸イソアミル、ホモサレートサリチル酸エチルヘキシル、オクトクリレン、ポリシリコーン－１５、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、アントラニル酸メンチル、エチルヘキシルジメチルＰＡＢＡおよびそれらの組合せからなる群から選択される第２の日焼け止めを含む、請求項５記載の局所化粧品組成物。
【請求項８】
局所化粧品組成物の全重量に基づき、第１の日焼け止めが約１ｗｔ％から２０ｗｔ％の量で存在し、第２の日焼け止めが約１ｗｔ％から約１０ｗｔ％の量で存在する、請求項７記載の局所化粧品組成物。
【請求項９】
第１の日焼け止めが、メチレンビス－ベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノールであり、第２の日焼け止めがメトキシ桂皮酸エチルヘキシルである、請求項７記載の局所化粧品組成物。
【請求項１０】
水および少なくとも１種の化粧品として許容される賦形剤をさらに含む、請求項２記載の局所化粧品組成物。
【請求項１１】
水が、組成物の全重量に基づき、約３ｗｔ％から約９５ｗｔ％の量で存在する、請求項１０記載の局所化粧品組成物。
【請求項１２】
少なくとも１種の化粧品として許容される賦形剤が、抗酸化剤、キレート化剤、ｐＨ調整剤、皮膚軟化剤、増粘剤、保存剤、乳化剤、湿潤剤、保湿剤、懸濁剤、蛍光美白剤、安

定化剤、浸透促進剤、香料、着色剤およびそれらの組合せからなる群から選択される１種または複数の構成要素を含む、請求項１０記載の局所化粧品組成物。
【請求項１３】
請求項１記載の局所化粧品組成物の治療有効量をそれらを必要とする対象の皮膚に局所投与することを含む、対象の皮膚色素沈着の美白方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本明細書に記載の本発明は、植物抽出物を含む局所化粧品組成物または皮膚科学的組成物に関する。これらの組成物は、局所化粧品塗布のために、特に望ましくない皮膚色素沈着を処置するために用いられる。
【背景技術】
【０００２】
安全で効果的な局所美白化粧品組成物は特に、例えば、妊娠中またはエストロゲン－プロゲステロン避妊の後に生じる特発性肝斑（妊娠性肝斑または褐色斑）などのメラニン形成細胞機能亢進によって引き起こされる部分的色素沈着過剰、肝斑として知られる老年性黒子などの良性のメラニン形成細胞機能亢進および増殖によって引き起こされる局所的色素沈着過剰、損傷後の光感作および瘢痕などの偶発的色素沈着過剰、皮膚加齢（例えば、老年性黒子）および損傷を受けた皮膚が再着色できない場合、皮膚全体を均一な色にするために、正常な皮膚の残部領域を美白するか、または脱色素する、白斑などのある種の形態の白斑症を含む望ましくない皮膚色素沈着の処置のために望ましい。
【０００３】
皮膚を美白する、すなわち、皮膚の色素沈着を抑制するいくつかの活性成分および製剤が現在知られている。現在使用されているこれらの製品は、ヒドロキノンを含有するが、このような製品は近年、毒性学的理由のため許容できないと考えられていた。実際に、ＲＤＣ２１５は、２００７年１２月以降、化粧品製品におけるヒドロキノンの使用を禁止している。
【０００４】
米国特許出願第２００８／００５０４５９号は、フィランサス・エンブリカ（Ｐｈｙｌａｎｔｈｕｓ　Ｅｍｂｉｌｉｃａ）抽出物、ベリス・ペレンニス（Ｂｅｌｌｉｓ　Ｐｅｒｒｅｎｉｓ）抽出物、グリシリザ・グラブラ（Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ　Ｇｌａｂｒａ）抽出物を含み、小皺および縮緬皺の組み合わせた化粧法のその化粧効果を達成するために少なくとも１種のオリゴペプチドを必要とする化粧品組成物、および／または皮膚美白剤を記載している。適切なオリゴペプチドは、フィランサス・エンブリカ抽出物の担体として作用し、その効果が最大限に皮膚に浸透しうるような適切な分子量を有するものとして記載されている。化粧品組成物を達成するのに公開された唯一のオリゴペプチドは、オリゴペプチド－４（プロ－コラーゲンオリゴペプチド）およびオリゴペプチド－５（プロ－エラスチンオリゴペプチド）である。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００５】
【特許文献１】米国特許出願第２００８／００５０４５９号
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
安全かつ効果的に皮膚を美白する薬剤を含有する改善された局所化粧品組成物が当該技術分野では依然として必要とされている。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本発明は、一般的に、望ましくない皮膚色素沈着に関連した様々な皮膚障害または状態

を処置するのに有用な局所用化粧品組成物に関する。さらに、本発明は、皮膚沈着が個体の肌質に適当である皮膚領域を化粧によって美白するのに有用な局所化粧品組成物に関する。

【０００８】

一実施形態において、本発明は、フィランサス（Ｐｈｙｌｌａｎｔｈｕｓ）抽出物、ベリス（Ｂｅｌｌｉｓ）抽出物および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される局所化粧品組成物に関する。一実施形態において、本発明は、フィランサス抽出物、ベリス抽出物および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される、局所化粧品組成物に関する。一実施形態において、化粧品組成物は、少なくとも１種のオリゴペプチドを含まない。別の実施形態において、化粧品組成物は、フィランサス抽出物、ベリス抽出物または甘草抽出物が通常存在しない少なくとも１種のオリゴペプチドを含まない。さらなる実施形態において、化粧品組成物は、オリゴペプチド－４（プロ－コラーゲンオリゴペプチド）およびオリゴペプチド－５（プロ－エラスチンオリゴペプチド）を含まない。別の実施形態において、化粧品組成物は、少なくとも１種のフィランサス・エンブリカ抽出物の担体として作用し、その効果が最大限に皮膚に浸透しうるような適切な分子量を有するオリゴペプチドを含まない。

【０００９】

一実施形態において、本発明は、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス・ペレンニス抽出物および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される局所化粧品組成物に関する。

【００１０】

別の実施形態において、本発明は、フィランサス抽出物、ベリス抽出物および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される皮膚美白活性成分、少なくとも１種の日焼け止め、ならびに化粧品として許容される担体を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される局所化粧品組成物に関する。

【００１１】

別の実施形態において、本発明は、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス・ペレンニス抽出物および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される皮膚美白活性成分、少なくとも１種の日焼け止め、ならびに化粧品として許容される担体を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される局所化粧品組成物に関する。

【００１２】

一実施形態において、本発明は、フィランサス抽出物、ベリス抽出物および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される皮膚美白活性成分、ならびに少なくとも１種の日焼け止めを含む非皮膚美白成分を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される局所化粧品組成物に関する。

【００１３】

一実施形態において、本発明は、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス・ペレンニス抽出物および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される皮膚美白活性成分、ならびに少なくとも１種の日焼け止めを含む非皮膚美白成分を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される局所化粧品組成物に関する。

【００１４】

別の実施形態において、本発明は、対象の皮膚色素沈着を美白する方法であって、本明細書に記載の本発明による局所化粧品組成物の治療有効量をそれを必要とする対象の皮膚に局所投与することを含む、方法に関する。

【００１５】

さらに別の実施形態において、本発明は、対象の皮膚障害または病態を処置する方法で

あって、本明細書に記載の本発明による局所化粧品組成物の治療有効量をそれを必要とする対象の皮膚に局所投与することを含む、方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【００１６】

【図１】２％ヒドロキノンで処置した部位Ｂについて２１日後に統計学的に有意になった進行性の美白を経時的に示す図である。

【図２】本発明の局所用化粧品組成物で処置した部位Ｅについて１４日後に統計学的に有意になった進行性の美白を経時的に示す図である。

【図３】処置していない対照部位（部位Ｆ）について実験時間中の有意性のない、進行性の美白（合成されたメラミンの天然の分解）を示す図である。

【図４】評価時間中の処置１（部位Ｂ）および２（部位Ｅ）および対照（部位Ｆ）の間の比色計の値の平均の比較を示す図である。

【図５】評価時間Ｔ０およびＴ２１を比較する、処置１（部位Ｂ）および２（部位Ｅ）および対照（部位Ｆ）における比色結果を支持する臨床データの写真を示す。

【発明を実施するための形態】

【００１７】

定義

本明細書では、「投与すること」、「投与」などの用語は、健全な医学的または美容上の行為において、皮膚科学的障害、状態または外観に正の効果をもたらすような手段で対象に組成物をデリバリーする任意の方法を意味する。組成物は、処置すべき領域全体を覆うように投与することができる。「直接投与」とは、健全な医学的または美容上の行為において、別の組成物、デリバリー剤、または装置を使用せずに対象に組成物をデリバリーする任意の方法を意味する。「間接投与」とは、健全な医学的または美容上の行為において、少なくとも別の組成物、デリバリー剤、または装置を使用して対象に組成物をデリバリーする任意の方法を意味する。

【００１８】

本明細書では、「水性溶媒」とは、水などの溶媒または水を含有する溶媒を意味する。他の溶解した成分、例えば、塩、緩衝剤および当業者によって水性溶液中に所望により存在することが理解される他の成分などは少量で存在していてもよい。

【００１９】

「無水製剤」とは、水を含有しない本発明の局所化粧品組成物の任意の製剤を意味する。

【００２０】

「化粧品として許容される」とは、非毒性の、不活性な、かつ／または生理学的に適合した組成物を意味する。

【００２１】

本明細書では、本明細書で同義である活性剤または成分の「有効量」または「治療有効量」なる語句は、適用する領域に正の効果を有するのに十分な活性剤の量を意味する。したがって、これらの量は、健全な医学的または皮膚科学的判断の範囲内で、処置すべき皮膚障害、状態または外観を変更するには十分であるが、重篤な副作用を回避するには十分少ない。活性剤の治療有効量は、長時間繰り返し塗布すると徴候の実質的な緩和をもたらす。活性剤の有効量は、特定の状態または処置する状態、状態の重篤度、処置期間、使用する組成物の特定の成分などの要素で変化するであろう。

【００２２】

本明細書では、「抽出物」とは、植物原料から液体または粉末の形態で単離された１種または複数の成分を意味する。植物原料は、植物全体または植物の１種または複数の部分、例えば、植物の果実、花、根、葉、茎および／または樹皮を含むか、またはそれらから構成されうる。液体または液体抽出物は、乾燥、例えば、噴霧乾燥または乾燥させて粉末を形成しうる。抽出物は、液体および／または粉末形態の植物の１種または複数の成分の混合物でありうる。

【００２３】
「非皮膚美白」とは、皮膚に局所投与したとき皮膚を脱色素または美白しない任意の化合物、物質または組成物、あるいは薬剤、あるいは１種または複数の薬剤、物質および組成物を含むか、またはそれらから構成される成分を意味する。このような薬剤は、本明細書に記載するように、例えば、１種または複数の活性剤、例えば、日焼け止め、抗アクネ剤、抗菌剤、抗シワ剤、抗萎縮剤、抗炎症剤、および蛍光増白剤、および／または１種または複数の化粧品として許容される賦形剤、例えば、増粘剤、キレート化剤、保湿剤、皮膚軟化剤、湿潤剤、ゲル化剤、ｐＨ調整剤、界面活性剤、安定化剤、ビタミン、浸透促進剤、香水、着色剤、溶媒、および／またはそれらの組合せを含みうる。

【００２４】
本明細書では、「薬学的に許容される遊離塩基、塩、エステル、または溶媒和物」とは、目的化合物（複数可）と同じ薬理学的活性を有し、生物学的にも、他の点でも望ましくないことがない目的化合物（複数可）の遊離塩基、塩、エステル、または溶媒和物を意味する。塩、エステルまたは溶媒和物は、例えば、有機酸または無機酸で形成されうる。水または油溶性または分散性の製品がそれによって得られる。

【００２５】
本明細書では、「オリゴペプチド」は、フィランサス・エンブリカ抽出物の担体として作用し、皮膚に浸透しうるような適切な分子量を有するペプチドを意味する。フィランサス・エンブリカ抽出物の担体として作用し、皮膚に浸透しうるオリゴペプチドには、オリゴペプチド－４（プロ－コラーゲンオリゴペプチド）およびオリゴペプチド－５（プロ－エラスチンオリゴペプチド）が含まれる。本明細書では、「オリゴペプチド」は、フィランサス抽出物、ベリス抽出物または甘草抽出物が通常存在する任意のペプチドを意味しない。本発明の一実施形態において、化粧品組成物が、フィランサス抽出物、ベリス抽出物または甘草抽出物が通常存在しない少なくとも１種のオリゴペプチドを含まないことを留意すべきである。

【００２６】
本明細書では、「血清」とは、親水性液体製剤を意味する。血清は、所望により１種または複数の皮膚軟化剤、ろうおよびシリコーンを含まなくてもよい。

【００２７】
本明細書では、「皮膚美白剤」とは、皮膚に局所塗布すると皮膚を美白するか、または脱色素する任意の化合物、物質または組成物を意味する。このような皮膚美白剤には、限定されるものではないが、色素沈着阻害剤、チロシナーゼ阻害剤およびメラニン形成細胞のメラニン形成阻害剤が含まれうる。

【００２８】
本明細書では、「相乗的皮膚美白系」または「相乗的皮膚美白成分」とは、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス・ペレンニス抽出物、甘草抽出物を含むか、またはそれらから構成され、それぞれ個々の皮膚美白活性剤の皮膚美白効果と比較して相乗的な皮膚美白効果を示す皮膚美白活性成分を意味する。この点で、これらの成分の組合せは、相加的皮膚美白効果よりも大きい効果をもたらす。

【００２９】
本明細書では、皮膚疾患、障害、または状態の「処置」または「処置すること」には、それらの少なくとも１種の徴候の軽減、それらの重症度の低下、またはそれらの進行の遅延、阻止、または阻害が包含される。処置は、該疾患、障害または状態の完全な治癒を意味する必要はない。本明細書で有用な組成物は、皮膚疾患、障害または状態の重症度を低下させ、それらに関連した徴候の重症度を低下させ、患者の生活の質を改善するか、あるいは皮膚疾患、障害または状態の開始を遅延、阻止または阻害するためのみに必要である。

【００３０】
本明細書および添付の特許請求の範囲で使用したように、単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」は、文脈で特に明確に規定していなければ、複数の指示対象を含むことに留

意する。

【００３１】

特に明記しない限り、本明細書で使用した技術用語および科学用語は全て、本明細書に記載の本発明が関係する当業者によって通常理解されるのと同様の意味を有する。

【００３２】

値の範囲、例えば、濃度範囲、割合の範囲、または比の範囲が提供される場合、その文脈が特に明確に規定しない限り、その範囲の上限と下限の間の個々の介在する値は下限の単位の１０分の１まで、およびその指定された範囲内のその他の指定された値または指定された介在値は、記載された本発明の範囲内に包含されるものと理解される。これらのより小さな範囲の上限および下限は、独立してより小さい範囲に含まれてよく、指定された範囲内の任意の具体的に除外される限界に従って、このような実施形態はまた記載された本発明の範囲内に包含される。指定された範囲が、その限度の一方または両方を含む場合、このような含まれる限界の一方または両方を除外する範囲も、記載された本発明に含まれる。

【００３３】

出願全体を通じて、様々な実施形態の記載には「含んでいる」という言い回しを使用しているが、いくつかの特定の場合において、実施形態は代替的に「から本質的に構成される」または「から構成される」という言い回しを使用して記載できることを当業者であれば理解するであろう。

【００３４】

本発明の教示をより理解し、この教示の範囲を全く制限しないために、他に記載がなければ、本明細書および特許請求の範囲で使用した量、割合または比率を表す数の全ておよびその他の数値は、いずれの場合も「約」という用語によって修飾されていることを理解されたい。したがって、逆の指示のない限り、以下の明細書および添付の特許請求の範囲で記載された数値パラメータは、獲得することが求められる所望の特性に応じて変化可能な概算値である。少なくとも、各数値パラメータは少なくとも、報告された有効桁の数を考慮して、通常の四捨五入法を適用することによって解釈するべきである。

【００３５】

局所化粧品組成物

本発明は、フィランサス抽出物、ベリス抽出物および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される局所化粧品組成物に関する。

【００３６】

主要な皮膚美白活性剤

本明細書に記載の本発明によれば、本発明の局所化粧品組成物は、フィランサス抽出物、すなわち、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス抽出物、すなわち、ベリス・ペレンニス抽出物および甘草抽出物を含むか、またはそれらから構成されうる。

【００３７】

「フィランサス抽出物」とは、例えば、Ｐｈｙｌｌａｎｔｕｓ ｅｍｂｉｌｉｃａ、Ｐｈｙｌｌａｎｔｕｓ ｎｉｒｕｒｉ Ｌ.、Ｐｈｙｌｌａｎｔｕｓ ｅｌｅｇａｎｓ Ｗａｌｌ、Ｐｈｙｌｌａｎｔｕｓ ｉｎｉｒｕｒｉ、Ｐｈｙｌｌａｎｔｕｓ ｒｅｔｉｃｕｌａｔｕｓ、Ｐｈｙｌｌａｎｔｕｓ ｕｒｉｎａｒｉａ Ｌ.、Ｐｈｙｌｌａｎｔｕｓ ｒｅｔｉｃｕｌａｔｕｓ Ｐｏｉｒ、Ｐｈｙｌｌａｎｔｕｓ ｃｏｎａｍｉ Ｓｗ、Ｐｈｙｌｌａｎｔｕｓ ｌａｔｈｙｒｏｉｄｅｓ Ｈ.Ｂ.Ｋ.、Ｐｈｙｌｌａｎｔｕｓ ｃａｓｔｉｃｕｍ Ｓｏｙ－ＷｉｌｌおよびＰｈｙｌｌａｎｔｕｓ ｍｅｄａｇａｓｃａｒｉｅｎｓｉｓを含むフィランサス属の一群の果実から得られた抽出物を意味する。フィランサス抽出物は安全で効果的な天然の抗酸化剤である。

【００３８】

「フィランサス・エンブリカ抽出物」とは、例えば、ＥＭＢＬＩＣＡ（登録商標）（Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡ、Ｄａｒｍｓｔａｄｔ、Ｇｅｒｍａｎｙ ａｎｄ ＥＭ ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ、Ｉｎｃ.、ＵＳＡ、Ｍｅｒｃｋ ＫＧａＡの支社）を含むフィランサス・エ

ンブリカの標準化された抽出物を意味する。フィランサス・エンブリカはまた、「Ｅｍｂｉｌｉｃａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ Ｇａｅｒｔｎ」として通常知られており、「Ｅｕｐｈｏｒｂｉａｃｅａｅ」科の一群である。フィランサス・エンブリカは、ビタミンＣの非常に豊富な原料で、果実１００グラム当たり１０００～１８００ｍｇの範囲のアスコルビン酸含量を有する。フィランサス・エンブリカ抽出物は、酸化誘発活性を有さず、二機能性、すなわち、キレート化および抗酸化を示すことができる安全で効果的な天然の抗酸化剤である。活性型から不活性型になるほとんどの抗酸化剤とは異なり、フィランサス・エンブリカ抽出物は、長時間継続する安定した抗酸化活性を提供するカスケード効果を表すことができる。フィランサス・エンブリカ抽出物は、本明細書に全体を参考として組み込んだ米国特許第６１２４２６８号に記載されたような水をベースにしたプロセスを使用して高品質の果実を抽出することによって生成することができる。フィランサス・エンブリカ抽出物は一般的に、ペデゥンクラジンおよびプニグルコニン、ルチンおよびガローエラギタノイドと共に低分子量タンニン、いわゆるエンブリカニンＡおよびエンブリカニンＢを含有する。

【００３９】

「ベリス抽出物」は、例えば、ベリス属の構成要素の花、例えば、ベリス・ペレンニスの花および／またはベリス・ロツンディフォリア・エル（Ｂｅｌｌｉｓ ｒｏｔｕｎｄｉｆｏｌｉａ Ｌ．）の花から得られた抽出物を含むベリス属の一群から得られた抽出物を意味する。ベリス抽出物は、サポニン（トリテルペングリコシド）、ポリフェノール（フェノール酸）、フラボノイドグリコシド、多糖類およびイヌリンを含む１種または複数の生理活性分子を含むか、またはそれらから構成されうる。

【００４０】

「ベリス・ペレンニス抽出物」は、サポニン（トリテルペングリコシド）、ポリフェノール（フェノール酸）、フラボノイドグリコシド、多糖類およびイヌリンを含む１種または複数の生理活性分子を含むか、またはそれらから構成されうるベリス・ペレンニスの花から得られた抽出物を意味する。適当なベリス・ペレンニス抽出物には、ＣＬＲ Ｃｈｅｍｉｓｃｈｅｓ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｕｍ、Ｂｅｒｌｉｎ、Ｇｅｒｍａｎｙから入手可能なＢＥＬＩＤＥＳ（登録商標）が含まれうる。Ｂｅｌｌｉｓ ｐｅｒｅｎｎｉｓはまた、Ｂｅｌｌｉｓ ａｌｐｉｎａ Ｈｅｇｅｔｓｃｈｗ.、Ｂｅｌｌｉｓ ｈｏｒｔｅｎｓｉｓ Ｍｉｌｌ.、Ｂｅｌｌｉｓ ｈｙｂｒｉｄａ Ｔｅｎ.、Ｂｅｌｌｉｓ ｉｎｔｅｇｒｉｆｏｌｉａ ＤＣ.およびＢｅｌｌｉｓ ｓｃａｐｏｓａ Ｇｉｌｉｂとして通常知られている。

【００４１】

「甘草抽出物」は、グリシリザ（Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ）属の一群から得られた、例えば、グリシリザ属の一群の根から得られた抽出物を意味する。「グリシリザ」属は、「Ｆａｂａｃｅａｅ」科の一構成要素である。適切なグリシリザ抽出物には、Ｂｉｏｌａｎｄ、Ｋｏｒｅａから入手可能な油溶性甘草抽出物が含まれうる。その他の適切なグリシリザ抽出物は、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｅｃｈｉｎａｔａ Ｌ.（チャイニーズ甘草）、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｇｌａｂｒａ Ｌ.（栽培甘草）、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｌｅｐｉｄｏｔａ Ｌ.、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｇｌｕｔｉｎｏｓａ、ｐｏｌｙｐｏｄｉｕｍ Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｂｒａｃｈｙｃａｒｐａ Ｂｏｉｓｓ.、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｇｅｒｍａｎｉｃａ Ｔｏｕｒｎ.、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｇｌａｎｄｕｌｉｆｅｒａ Ｗａｌｄｓｔ. ｅｔ Ｋｉｔ.、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｈｉｒｓｕｔａ Ｌ.、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｌａｅｖｉｓ Ｐａｌｌ.、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｏｆｆｃｉｎａｌｉｓ Ｌｅｐｅｃｈ.、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｐａｌｌｉｄａ Ｂｏｉｓｓ.、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｓｉｌｉｑｕｏｓａ Ｔｏｕｒｎ.、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｖｉｏｌａｃｅａ Ｂｏｉｓｓ.、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｖｉｓｃｏｓｅ Ｔｕｒｃｚ. ｅｘ Ｌｅｄｅｂ.、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ ｖｕｌｇａｒｉｓ Ｇｕｅｌｄｅｎｓｔ. ｅｘ Ｌｅｄｅｂ、Ｌｉｑｕｉｒｉｔｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓ ＭｏｅｎｃｈおよびＬｉｑｕｉｒｉｔｉ

ａ　ｏｆｆｉｃｉｎａｒｕｍ　Ｍｅｄｉｋを含むグリシリザ属の一群の１種または複数から得ることができる。

【００４２】

一実施形態において、本発明の局所化粧品組成物は、フィランサス抽出物、ベリス抽出物および甘草抽出物を含むか、またはそれらから構成されうる皮膚美白活性成分を含むか、またはそれらから構成されうる。

【００４３】

一実施形態において、本発明の局所化粧品組成物は、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス・ペレンニス抽出物および甘草抽出物を含むか、またはそれらから構成されうる皮膚美白活性成分を含むか、またはそれらから構成されうる。

【００４４】

一実施形態において、本発明は、局所皮膚美白活性成分が組成物の全重量に基づき約０．５重量％から約４３重量％、約１重量％から約３０重量％、約１．５重量％から約２３重量％、約１．５重量％から約１５重量％、約３重量％から約１０重量％、約６重量％から約８重量％、または約７．０５重量％の量で局所用化粧品組成物中に存在する、局所化粧品組成物に関する。

【００４５】

別の実施形態において、本発明は、フィランサス抽出物、例えば、フィランサス・エンブリカ抽出物が組成物の全重量に基づき約０．１重量％から約８重量％、約０．２５重量％から約４重量％、約０．５重量％から約３重量％、約０．５重量％から約２重量％、約１重量％から約２重量％または約２重量％の量で局所化粧品組成物中に存在する、局所用化粧品組成物に関する。

【００４６】

他の実施形態において、本発明は、ベリス抽出物、例えば、ベリス・ペレンニス抽出物が組成物の全重量に基づき約０．５重量％から約３０重量％、約１重量％から約２０重量％、約２重量％から約１０重量％、約３重量％から約７重量％、約４重量％から約６重量％または約０．５重量％の量で局所化粧品組成物中に存在する、局所化粧品組成物に関する。

【００４７】

さらに別の実施形態において、本発明は、甘草抽出物が組成物の全重量に基づき約０．００５重量％から約５重量％、約０．０１重量％から約２重量％、約０．０１重量％から約１重量％、約０．０２重量％から約０．０８重量％、約０．０３重量％から約０．０７重量％または約０．０５重量％の量で局所化粧品組成物中に存在する、局所化粧品組成物に関する。

【００４８】

別の実施形態において、本発明は、フィランサス抽出物、例えば、フィランサス・エンブリカ抽出物が約０．５０ｗｔ％から約２ｗｔ％の量で局所化粧品組成物に存在し、ベリス抽出物、例えば、ベリス・ペレンニス抽出物が約１ｗｔ％から約２０ｗｔ％の量で局所化粧品組成物中に存在し、甘草抽出物が約０．０１ｗｔ％から約１ｗｔ％の量で局所化粧品組成物中に存在する、局所化粧品組成物に関する。

【００４９】

さらに別の実施形態において、本発明は、フィランサス・エンブリカ抽出物が約２ｗｔ％の量で局所用化粧品組成物中に存在し、ベリス・ペレンニス抽出物が約５ｗｔ％の量で存在し、甘草抽出物が約０．０５ｗｔ％の量で局所用化粧品組成物中に存在する、局所化粧品組成物に関する。

【００５０】

一実施形態において、本発明は、フィランサス抽出物、例えば、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス抽出物、例えば、ベリス・ペレンニス抽出物、および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される皮膚美白活性成分、少なくとも１種の日焼け止め、および化粧品として許容される担体を含むか、それらか

ら本質的に構成されるか、またはそれらから構成される局所化粧品組成物に関する。化粧品として許容される担体は、１種または複数の化粧として許容される賦形剤を含むか、またはそれらから構成されうる。

【００５１】

別の実施形態において、本発明は、フィランサス抽出物、例えば、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス抽出物、例えば、ベリス・ペレンニス抽出物、および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される皮膚美白活性成分、および非皮膚美白成分を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される局所化粧品組成物に関する。非皮膚美白成分は、本明細書に記載されるように、１種または複数の活性剤、例えば、日焼け止め、化粧品として許容される担体、および／または化粧品として許容される賦形剤を含むか、またはそれらから構成されうる。

【００５２】

他の実施形態において、本発明は、１種または複数の非皮膚美白活性成分を含みうる、本明細書に記載の本発明による局所用化粧品組成物に関する。

【００５３】

さらに別の実施形態において、局所化粧品組成物および／または化粧品として許容される担体および／または１種または複数の化粧品として許容される賦形剤は、フィランサス抽出物、例えば、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス抽出物、例えば、ベリス・ペレンニス抽出物、および甘草抽出物以外のいかなる皮膚美白剤も含まないことができる。局所化粧品組成物および／または化粧品として許容される担体および／または１種または複数の化粧品として許容される賦形剤は、フィランサス抽出物、例えば、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス抽出物、例えば、ベリス・ペレンニス抽出物、および甘草抽出物以外のいかなる植物由来の皮膚美白剤も含まないことができる。局所化粧品組成物および／または化粧品として許容される担体および／または１種または複数の化粧品として許容される賦形剤は、いかなる非植物由来の皮膚美白剤も含まないことができる。

【００５４】

一実施形態において、本発明は、組成物および／または皮膚美白活性成分および／または非皮膚美白成分がヒドロキノンまたはその誘導体を含まず、かつ／またはポリオルガノシロキサン含有イプシロン－ポリリシン化合物を含まず、かつ／またはフラバンを含まない、局所化粧品組成物に関する。

【００５５】

相乗的皮膚美白成分

別の実施形態において、本発明は、フィランサス抽出物、例えば、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス抽出物、例えば、ベリス・ペレンニス抽出物、および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される相乗的皮膚美白活性成分を含むか、または構成されることができ、相乗的皮膚美白活性成分がそれぞれ個々の皮膚美白活性成分の皮膚美白効果と比較して相乗的な皮膚美白効果を表す局所化粧品組成物に関する。

【００５６】

一実施形態において、本発明は、フィランサス抽出物、例えば、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス抽出物、例えば、ベリス・ペレンニス抽出物、および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される局所化粧品組成物において使用するための相乗的皮膚美白成分に関する。

【００５７】

別の実施形態において、本発明は、フィランサス抽出物、例えば、フィランサス・エンブリカ抽出物、ベリス抽出物、例えば、ベリス・ペレンニス抽出物、および甘草抽出物を含むか、それらから本質的に構成されるか、またはそれらから構成される局所用化粧品組成物において使用するための相乗的皮膚美白成分であって、皮膚美白効果の増強を示す相乗的皮膚美白成分に関する。相乗的皮膚美白成分は、ヒドロキノンを含まないことができる。

【００５８】
一実施形態において、本明細書に記載の本発明による局所化粧品組成物は、相乗的皮膚美白効果を表す皮膚美白活性成分を含むか、またはそれらから構成されうる。
【００５９】
他の実施形態において、本明細書に記載の本発明による局所化粧品組成物は、相乗的皮膚美白効果を表す皮膚美白活性成分を含むか、またはそれらから構成され得、局所化粧品組成物はヒドロキノンを含まない。
【００６０】
一実施形態において、本明細書に記載の本発明による局所化粧品組成物または相乗的皮膚美白系は、相乗的皮膚美白効果を表す皮膚美白活性成分を含むか、またはそれらから構成され得、局所化粧品組成物はヒドロキノンおよび／またはフラバンおよび／またはポリオルガノシロキサン含有イプシロン－ポリリシン化合物を含まない。
【００６１】
化粧品として許容される担体
任意の非毒性、不活性で効果的な局所用の化粧品として許容される担体を、本明細書に記載の組成物を製剤化するために使用することができる。ヒトに投与するためのその他の局所治療用組成物を製剤化するために使用される周知の担体は、これらの組成物に有用である。当業者に周知のこれらの成分の例は、その内容全体を出典明示により本明細書の一部とする、Ｔｈｅ Ｍｅｒｃｋ Ｉｎｄｅｘ、１３版、Ｂｕｄａｖａｒｉら編、Ｍｅｒｃｋ ＆ Ｃｏ．，Ｉｎｃ．、Ｒａｈｗａｙ，Ｎ．Ｊ．（２００１）；ｔｈｅ ＣＴＦＡ（Ｃｏｓｍｅｔｉｃ，Ｔｏｉｌｅｔｒｙ，ａｎｄ Ｆｒａｇｒａｎｃｅ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｓｍｅｔｉｃ Ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔ Ｄｉｃｔｉｏｎａｒｙ ａｎｄ Ｈａｎｄｂｏｏｋ、１０版（２００４）；および「Ｉｎａｃｔｉｖｅ Ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔ Ｇｕｉｄｅ」Ｕ．Ｓ． Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ （ＦＤＡ） Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｄｒｕｇ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（ＣＤＥＲ）Ｏｆｆｉｃｅ ｏｆ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ、Ｊａｎｕａｒｙ １９９６に記載されている。このような有用な化粧品として許容される賦形剤、担体および希釈剤の例には、本明細書で使用するために適したものの中で蒸留水、生理学的食塩水、リンゲル溶液、デキストロース溶液、ハンクス溶液およびＤＭＳＯが含まれる。
【００６２】
これらの追加的なその他の不活性成分ならびに効果的な製剤化および投与方法は当技術分野では周知で、いずれも出典明示により本明細書の一部とする、Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｌｍａｎ’ｓ：Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｅｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、，８版、Ｇｉｌｍａｎら編、Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ（１９９０）およびＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、１７版、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ、Ｐａ．（１９９０）などの標準的教科書に記載されている。
【００６３】
日焼け止め
別の実施形態において、本発明は、少なくとも１種の日焼け止めを含みうる局所化粧品組成物に関する。少なくとも１種の日焼け止めは、組成物の全重量に基づき約０．５重量％から約３０重量％、約１重量％から約２０重量％、または約１重量％から約１０重量％の量で存在しうる。
【００６４】
適切な日焼け止めは、ＵＶＡおよびＵＶＢ両方の照射を防御する広域性日焼け止めまたはＵＶＡまたはＵＶＢ照射を防御する日焼け止め剤を含みうる。
【００６５】
一実施形態において、本発明の局所化粧品組成物は、メチレンビスベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノール、ジエチルアミノヒドロキシベンゾイルヘキシルベンゾエート、

コーティングされた酸化亜鉛、メトキシ桂皮酸エチルヘキシル、メトキシ桂皮酸イソアミル、ホモサレートサリチル酸エチルヘキシル、オクトクリレン、ポリシリコーン－１５、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、アントラニル酸メンチルおよびエチルヘキシルジメチルＰＡＢＡの１種または複数を含むか、またはそれらから構成される日焼け止めを含みうる。

【００６６】

さらなる実施形態において、本発明の局所化粧品組成物は、メチレンビス－ベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノール（ＣＩＢＡから入手可能なＴＩＮＯＳＯＲＢ　Ｍ）、ジエチルアミノヒドロキシベンゾイルヘキシルベンゾエートおよびコーティングされた酸化亜鉛の１種または複数を組成物の全重量に基づき約１重量％から約２０重量％、約２重量％から約１０重量％、または約５重量％の量で含む日焼け止めを含みうる。例えば、本発明の局所化粧品組成物は、メチレンビス－ベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノールを組成物の全重量に基づき約１重量％から約２０重量％、約２重量％から約１０重量％、または約５重量％の量で含むか、またはそれらから構成される日焼け止めを含みうる。

【００６７】

他の実施形態において、本発明の局所化粧品組成物は、メトキシ桂皮酸エチルヘキシル（ＢＡＳＦから入手可能）、メトキシ桂皮酸イソアミル、ホモサレートサリチル酸エチルヘキシル、オクトクリレン、ポリシリコーン－１５、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、アントラニル酸メンチルおよびエチルヘキシルジメチルＰＡＢＡの１種または複数を組成物の全重量に基づき約１重量％から約１０重量％、約５重量％から約９重量％、または約７．５重量％の量で含むか、またはそれらから構成される日焼け止めを含みうる。

【００６８】

一実施形態において、本発明の局所化粧品組成物は、１種または複数の日焼け止めを組成物の全重量に基づき約０．５重量％から約３０重量％、約１重量％から約２０重量％、または約１重量％から約１０重量％の量で含みうる。

【００６９】

一実施形態において、少なくとも１種の日焼け止めは、メチレンビスベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノール、ジエチルアミノヒドロキシベンゾイルヘキシルベンゾエート、コーティングされた酸化亜鉛からなる群から選択される第１の日焼け止め、およびメトキシ桂皮酸エチルヘキシル、メトキシ桂皮酸イソアミル、ホモサレートサリチル酸エチルヘキシル、オクトクリレン、ポリシリコーン－１５、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、アントラニレル酸メンチルおよびエチルヘキシルジメチルＰＡＢＡからなる群から選択される第２の日焼け止めを含むか、またはそれらから構成されうる。第１の日焼け止めは、局所化粧品組成物の全重量に基づき、約１重量％から約２０重量％の量で存在し、第２の日焼け止めは約１重量％から約１０重量％の量で存在しうる。第１の日焼け止めは、メチレンビス－ベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノールを含むか、またはそれらから構成され得、第２の日焼け止めはメトキシ桂皮酸エチルヘキシルを含むか、またはそれらから構成されうる。

【００７０】

一実施形態において、本発明は、ＳＰＦが約１０を上回る、ＳＰＦが約１５を上回る、ＳＰＦが少なくとも約１５、ＳＰＦが約１５、ＳＰＦが約１０から約４５、ＳＰＦが約１５から約４５、またはＳＰＦが約１５から約２５である局所化粧品組成物に関する。

【００７１】

水性溶媒

本発明の局所化粧品組成物はさらに水性溶媒を含みうる。一実施形態において、本発明の組成物は、水性溶媒、例えば、水を組成物の全重量に基づき約５重量％から約９５重量％、約１０重量％から約９０重量％、約２５重量％から約８０重量％、約５５重量％から約７５重量％、約６０重量％から約７０重量％または約６３重量％の量で含む。

【００７２】

化粧品として許容される賦形剤

さらに別の実施形態において、本発明は、水および少なくとも１種の化粧品として許容される賦形剤を含みうる局所化粧品組成物に関する。適切な化粧品として許容される賦形剤には、局所用組成物に有用であることが当業者には通常公知のものが含まれる。

【００７３】

一実施形態において、少なくとも１種の化粧品として許容される賦形剤は、抗酸化剤、キレート化剤、ｐＨ調整剤、皮膚軟化剤、増粘剤、ゲル化剤、フリーラジカル捕捉剤、保存剤、乳化剤、湿潤剤、保湿剤、懸濁剤、界面活性剤、安定化剤、ビタミン、浸透促進剤、香水または香料、着色剤、液体アルキルアルコール、ポリシロキサン、修飾ポリシロキサンおよびそれらの組合せからなる群から選択される１種または複数の構成要素を含むか、またはそれらから構成されうる。

局所用製剤

一実施形態において、本発明の局所化粧品組成物は、セラム、ジェルクリーム、ローション、クリーム、軟膏、ジェル、エアロゾル、泡状物質、発泡性液体、溶液（可溶化系）、ペースト、懸濁液、分散液、エマルジョン、皮膚洗浄剤、ミルク、マスク、固形棒、棒（例えば、棒石鹸）、カプセル化製剤、マイクロカプセル化製剤、マイクロ粒子もしくはナノ粒子もしくは小胞分散物、またはその他の化粧品として許容される局所用投薬剤形に製剤化される。小胞分散物の場合、小胞を形成する脂質はイオン性または非イオン性またはそれらの混合物であってもよい。製剤は、１種または複数の水性製剤および／または無水製剤を含みうる。

【００７４】

別の実施形態において、本明細書に記載の本発明による本発明の局所化粧品組成物は、無水製剤、水性製剤またはエマルジョンを含むか、またはそれらから構成されうる。

【００７５】

さらに別の実施形態において、本明細書に記載の本発明による本発明の局所化粧品組成物は、セラムまたはジェルクリーム中に製剤化される。

【００７６】

所望により追加される活性剤

本明細書に記載の局所化粧品組成物は所望によりさらに、記載された皮膚美白活性剤に加えて１種または複数の化粧品活性剤または皮膚科学的活性剤を含みうる。このような薬剤は、例えば、植物由来、および非植物由来の皮膚美白剤を含む追加的皮膚美白活性剤、例えば、色素沈着阻害剤、チロシナーゼ阻害剤、および／またはメラニン形成細胞のメラニン形成阻害剤、および／または非皮膚美白活性剤、例えば、蛍光増白剤、日焼け止め剤、抗炎症剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗シワ剤、萎縮防止剤、抗アクネ剤、フリーラジカル捕捉剤、角質溶解剤、ビタミン、抗エラスターゼおよび／または抗コラゲナーゼ剤、ペプチド、脂肪酸誘導体、ステロイド、微量元素、藻類および／またはプランクトンの抽出物、酵素および／または補酵素、フラボノイドおよび／またはセラミド、α－ヒドロキシ酸ならびにそれらの組合せを含みうる。

【００７７】

処置方法

一実施形態において、本発明は、本明細書に記載の本発明による局所化粧品組成物の治療有効量をそれらを必要とする対象の皮膚に局所投与することを含む、対象の皮膚の処置方法に関する。

【００７８】

一実施形態において、本発明は、本明細書に記載の本発明による局所化粧品組成物の治療有効量をそれらを必要とする対象の皮膚に局所投与することを含む、対象の皮膚色素沈着の美白方法に関する。

【００７９】

別の実施形態において、本発明は、本明細書に記載の本発明による局所化粧品組成物の治療有効量をそれらを必要とする対象の皮膚に局所投与することを含む、対象の皮膚障害または状態の処置方法に関する。この皮膚障害または状態は、望ましくない皮膚色素沈着

に関連した障害または状態でありうる。

【００８０】

別の実施形態において、本発明は、本明細書に記載の本発明による局所化粧品組成物の治療有効量をそれらを必要とする対象の皮膚に１日当たり少なくとも１回少なくとも３日間、少なくとも５日間、または少なくとも７日間局所投与することを含む、対象の皮膚色素沈着の美白方法または対象の皮膚障害または状態の処置方法に関する。この点において、本発明の局所組成物を皮膚に投与して３日後、５日後、または７日後の皮膚はそれぞれ目に見えて変わっている。

【００８１】

一実施形態において、本発明は、本明細書に記載の本発明による局所化粧品組成物の治療有効量をそれらを必要とする対象の皮膚に１日当たり少なくとも１回少なくとも３週間局所投与することを含み、３週間後皮膚が目に見えて美白する、対象の皮膚色素沈着の美白方法または対象の皮膚障害または状態の処置方法に関する。

【００８２】

本発明の局所化粧品組成物は、望ましくない皮膚色素沈着を特徴とする様々な皮膚障害または状態を処置するのに有効である。このような障害および／または状態の非限定的な例は、妊娠中またはエストロゲン－プロゲステロン避妊の後に生じる特発性肝斑（妊娠性肝斑または褐色斑）などのメラニン形成細胞機能亢進によって引き起こされる部分的色素沈着過剰、肝斑として知られる老年性黒子などの良性のメラニン形成細胞機能亢進および増殖によって引き起こされる局所的色素沈着過剰、損傷後の光感作および瘢痕などの偶発的色素沈着過剰、そばかす、色素沈着障害、および損傷を受けた皮膚が再着色できない場合、皮膚全体に均一な色を付与するために正常な皮膚の残部領域を美白するか、または脱色素する白斑などのある種の形態の白斑症を含みうる。皮膚は、色素沈着は所望しないが、個体の皮膚の型に適している皮膚の領域、例えば、大きな領域の純粋な化粧的美白のために本明細書に記載の方法によって処置することができる。一実施形態において、本発明の方法によって処置する皮膚障害または状態は、望ましくない皮膚色素沈着である。本発明の局所化粧品組成物の、望ましくない色素沈着を含有する皮膚の領域への投与は、それらの領域を美白する。したがって、本発明の方法は、本発明の局所用化粧品組成物を投与した皮膚の領域を美白する。

【００８３】

本明細書に記載の本発明による処置および／または美白に適する皮膚領域は、例えば、顔、首および／または手の皮膚の領域を含む薄い皮膚の領域を含みうる。本明細書に記載の本発明の組成物および方法は、男女両方における使用に適しており、乾燥皮膚型、通常の皮膚型、および脂性皮膚型を含む全皮膚型への使用に適している。

【００８４】

他の実施形態において、本発明は、対象の皮膚障害または状態の処置方法、あるいは対象における皮膚色素沈着の美白方法であって、皮膚への局所投与が１日当たり少なくとも１回または１日当たり少なくとも２回、少なくとも２週間、少なくとも３週間または少なくとも４週間投与することを含み、皮膚色素沈着が美白される方法に関する。

【００８５】

製造方法

本明細書に記載の本発明による本発明の局所化粧品組成物の様々な製剤は、例えば、クリーム、ジェル、セラム、ローションまたは本明細書に記載のその他の製剤を含むこのような製剤を製造する公知の方法によって、過度な実験を行うことなく、当業者によって容易に製造することができる。

【００８６】

クリームまたはエマルジョン製剤の製造工程は、水相および油相を別々に製造し、例えば、混合および／またはホモジナイズ（高剪断で）しながら油相を水相に添加し、エマルジョンにすることを含みうる。エマルジョンが生成された後、以下の成分、１種または複数のｐＨ調整剤、１種または複数の皮膚軟化剤、１種または複数の皮膚美白活性剤、１種

または複数の日焼け止め活性剤、１種または複数の増粘剤、１種または複数の抗酸化剤および１種または複数の香料の１種または複数を所望により、例えば、以下の順番でそれらに添加して、最終的なエマルジョンまたはクリームを製造することができる。エマルジョンを形成する前に、水相および油相を別々に約７０℃から約９９℃、約７５℃から約９５℃、約８０℃から約９０℃、または約８５℃の温度まで加熱しうる。加熱後、油相をゆっくり水相に、例えば、混合または高剪断ホモジナイズしながら添加しうる。次に、混合および高剪断ホモジナイズを維持しながら、得られたエマルジョンを、例えば、約４７℃から約２７℃、約４２℃から約３０℃、約３９℃から約３５℃、または約３７℃の温度まで冷却しうる。その後、次いで、前述の任意の成分の１種または複数を、例えば、混合および／または高剪断ホモジナイズしながら、冷却したエマルジョンに添加することができる。生成したエマルジョンまたはクリームのｐＨは約４．５から約６．５であり、かつ／または粘度は約５０００ｃＰから約１５０００ｃＰであり、かつ／または密度は約１．０１から約１．０６でありうる。

【００８７】

さらに、本発明の範囲には前述の工程に従って製造された局所化粧品組成物が企図される。これらの工程によって製造するならば、これらの組成物は局所投与に適した化学的および物理的安定性を示す。

【００８８】

これらの工程によって製造された局所化粧品組成物は、ガラス、プラスティック、鋼鉄、ステンレススチール、アルミニウム、テフロン、ポリマー構造、セラミック構造、合金およびそれらの混合物からなる群から選択される物質からなる製品接触表面を含む適切な密閉容器に入れることができる。これらの密封容器は、前記局所化粧品組成物の製造、取り扱い、加工、包装、保存および投与を容易にするために使用される。この点において適切な密封容器は、プラスティック管、瓶、金属管および任意のそれらの組合せからなる群から選択しうる。

【００８９】

投与経路／投薬量

効果的にするために、本発明の方法で使用した局所化粧品組成物の投与経路は、標的皮膚領域に容易に影響を及ぼさなければならない。ほとんどの場合、効果的な結果は、影響を及ぼす領域、または所望する効果の実現が求められる領域に薄い層を局所的に塗布することによって実現される。効果的な結果は、２日毎または３日毎に１回塗布から１日当たり４回以上塗布までの塗布率で実現することができる。

【００９０】

本発明の局所化粧品組成物および方法で企図した活性薬剤の適切な投薬レベルは、当業者には周知であり、前記の皮膚状態の処置を最大限にするために選択する。体重キログラム当たり皮膚美白活性成分約０．００１ｍｇから約５０００ｍｇの規模の投薬レベルは、本明細書で企図した疾患、障害および状態の処置に有用であることが知られている。一般的に、皮膚美白活性成分のこの有効量は一般的に、１日当たり患者の体重キログラム当たり約０．００１ｍｇから約１００ｍｇを含む。さらに、所望する治療効果をもたらすために、この投薬量の成分を１回または複数回の投薬単位で投与できることを理解されたい。

【００９１】

所望するならば、その他の治療薬を前述の組成物で挙げたものと併用して使用することができる。単回投与形態を生成するために担体物質と一緒にすることができる活性成分の量は、処置する宿主、疾患、障害または状態の性質および活性成分の性質に応じて変化するであろう。

【００９２】

本発明の組成物は、毎日単回投与または複数回投与で投与することができる。一実施形態において、本発明の局所化粧品組成物は毎日１回から４回投与する。必要ならば、低用量で毎日１回または２回で開始し、高用量までゆっくり増量することが一計画である。単回投与形態を生成するために担体物質と一緒にすることができる活性成分の量は、処置す

る宿主、疾患、障害または状態の性質および活性成分の性質に応じて変化するであろう。一実施形態において、この局所化粧品組成物は１日当たり１回または複数回局所塗布することができる。一実施形態において、本発明の局所化粧品組成物は毎日１回から４回局所塗布する。例えば、毎日１回で開始して、必要ならばより頻繁な塗布に増大することが一計画である。

【００９３】

一実施形態において、本発明の局所化粧品組成物は毎日１回から４回、例えば、朝、正午、午後、および／または夜に局所塗布する。

【００９４】

一実施形態において、本明細書に記載の局所化粧品組成物は、１日当たり１回または複数回、少なくとも１週間、少なくとも２週間、少なくとも４週間、または少なくとも８週間投与することができる。この局所化粧組成物は、１日当たり１回または複数回、最高１年、最高６カ月、最高３カ月または最高２カ月投与することができる。

【００９５】

しかし、任意の特定の患者のための特定の用量レベルは、特定の活性剤の活性、患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別および食事、投与時間、排泄率、可能性のある併用薬剤、処置する特定の状態の重症度および投与形態を含む様々な要素に応じて変化することを理解されたい。当業者であれば、このような要素の多様さを理解し、所定の実験しか使用しなくても特定の用量レベルを確立することができよう。

【００９６】

薬理学的パラメータ、例えば、生物学的利用率、吸収率定数、見かけ上の分布量、未結合画分、総クリアランス、変化せずに排泄された画分、初回通過代謝、排出速度定数、半減期および平均滞留時間は当技術分野では周知である。

【００９７】

最適な化粧製剤は、特定の成分および所望する投薬量などの考慮に応じて当業者によって決定することができる。例えば、それぞれの開示全体を出典明示により本明細書の一部とする、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、１８版（１９９０、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ.、Ｅａｓｔｏｎ、ＰＡ １８０４２）１４３５～１７１２頁および「Ｈａｒｒｙ’ｓ Ｃｏｓｍｅｔｉｃｏｌｏｇｙ」、８版（２０００、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ.，Ｉｎｃ.、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、Ｎ.Ｙ. １００１６）を参照のこと。このような製剤は、全身状態、安定性、インビボにおける放出率およびインビボにおけるクリアランス率に影響を及ぼしうる。

【００９８】

一実施形態において、本明細書に記載の本発明による本発明の局所化粧品組成物は、例えば、管に封入されたジェルクリーム、または、例えば、非エアロゾル非発泡ポンプ容器もしくは瓶に封入されたセラムであってもよく、該容器に含有される組成物の量は約１０ｇｍから約６０ｇｍの範囲内、約２０ｇｍと約５０ｇｍの間、または約３０ｇｍ、または約４０ｇｍでありうる。

【００９９】

単回投与キットおよび１日当たり１回量の組成物を含有する包装を準備することができる。本発明の組成物の単回用量、単位用量および１日１回使い捨て容器は、本発明の範囲内として企図される。

【０１００】

本明細書に記載の本発明による本発明の局所化粧品組成物は、包装の安定性を高めるために、実質的に非反応性の積層包装内に保存するために製剤化しうる。この保存方法は、その他の紙をベースにした包装と比較して増強された包装安定性を示す。

【０１０１】

単一包装当たりの組成物の量は、約０．１ｍｌから約２０．０ｍｌ、約０．５ｍｌと約５．０ｍｌの間、または約１ｍｌと約３ｍｌとの間でありうる。

【０１０２】
特に、塗布前に予備混合するか、またはコンパウンドする必要性なく長期保存できる組成物を配合する能力も企図されている。具体的に、本発明の組成物は、約３カ月と約３年の間、約３カ月と約２．５年の間、約３カ月と約２年の間、約３カ月と約２０カ月の間、あるいは約６カ月と約１８カ月の間の任意の期間を含む期間保存しても予期せぬ安定性を維持する。
【０１０３】
一実施形態において、本明細書に記載の本発明による本明細書に記載の局所化粧品製剤は、３０℃未満の温度で少なくとも３年間安定性を維持する。一実施形態において、本明細書に記載の局所化粧品製剤は、３０℃以下の温度で少なくとも２年間安定性を維持する。一実施形態において、本明細書に記載の局所化粧品製剤は、２５℃以下の温度で少なくとも２年間安定性を維持する。
【実施例】
【０１０４】
以下の実施例は、本発明の局所化粧品組成物を例示しており、それらに対する限定を意味するものではない。任意のポリマー分子量は、平均分子量の平均である。特記しない限り、パーセントは全て、最終デリバリー系または調製された製剤の重量パーセントをベースとしており、合計は全て１００重量％に等しい。
【０１０５】
実施例１
以下の実施例は、比色機器法によって測定した、２％ヒドロキノン組成物と比較した本発明の局所用化粧品組成物の明らかな有効性を例示する。
【０１０６】
６週間の期間にわたる単一施設二重盲検比較臨床試験において、２種の局所用製品それぞれの明らかな有効性を１０人の志願者の既に色素沈着した皮膚で評価した。皮膚科学的評価は、試験開始時および終了時に実施した。皮膚の色は、Ｔ０、Ｔ０７、Ｔ１４およびＴ２１に写真記録と共に比色計によって測定した。ＵＶＢ色素沈着は、光放射源、すなわち、Ｓｏｌｏａｒ　Ｌｉｇｈｔ　ＣＯによって製造されたキセノンアーク灯６０１／３００Ｗを備えた太陽シミュレータを使用して、志願者の既に色素沈着した皮膚に誘導した。
【０１０７】
標準色系ＣＩＥによるＭｉｎｏｌｔａ色彩色差計ＣＲ４００（Ｔｈｅ　Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎ　Ｉｎｔｅｒｎａｃｉｏｎａｌ　ｄｅ　Ｉ’Ｅｃｌａｉｒａｇｅ）を使用して皮膚の呈色を測定した。色は、Ｌ＊軸が皮膚明度に対応し、ａ＊軸が緑および赤に対応し、ｂ＊軸が青および黄色に対応する３次元座標系によって表現する。
【０１０８】
Ｓｏｌｏａｒ　Ｌｉｇｈｔ　ＣＯによって製造されたキセノンアーク灯６０１／３００Ｗを備えた太陽シミュレータを光源として使用した。この装置は、２９０と４００ｎｍの範囲のＵＶＢおよびＵＶＡスペクトルにおける連続した光放射を提供する。この装置には、一連のレンズおよび３２０ｎｍより低いか、または４００ｎｍより高い照射を吸収または分散するフィルターが含まれる。照射は、予め確立された個々の照射量を適用するように設定された「ポート」と呼ばれる６個に分岐した光学繊維から行われる。照射のモニターは、ＵＶＢ照射検出器および電子モニターを含む用量制御系（ＤＣＳ）を使用して実施した。この試験では、３個の「ポート」のみを被験組成物の各塗布部位に使用した。
【０１０９】
評価試料

【表１】

１．ヒドロキノン２％（陽性対照）：

成分	機能	％Ｗ／Ｗ
クエン酸	ｐＨ調整剤	0.08
精製水	ビヒクル	67.08
ベンゾフェノン－３	日焼け止め活性剤	1.5
メトキシ桂皮酸オクチル	日焼け止め活性剤	6
ヒドロキノン	美白剤	2
ラネッテ	乳化剤	13
メタ重亜硫酸ナトリウム	抗酸化剤	0.14
パルミチン酸イソプロピル	皮膚軟化剤	5
プロピレングリコール	皮膚軟化剤	5
メチルパラベン	保存剤	0.15
プロピルパラベン	保存剤	0.05
		100.0%

【０１１０】

【表２】

２．以下のものを含む本発明の局所化粧組成物：

成分	機能	％Ｗ／Ｗ
精製水	担体	62.250
セチルアルコール	増粘剤	2.2
ブチル化ヒドロキシトルエン	抗酸化剤	0.050
（$C_{14\sim22}$アルコールおよび$C_{12\sim20}$アルキルグルコシド）	乳化剤	5
シクロペンタシロキサンＰＥＧ／ＰＰＧ－１８／１８ジメチコン	皮膚軟化剤	1
シクロペンタシロキサンジメチコンクロスポリマー	皮膚軟化剤	1
ＥＤＴＡナトリウム	キレート化剤	0.2
ベリス・ペレンニスの花抽出物	抗酸化剤／活性剤	5
フィランサス・エンブリカの果実抽出物	抗酸化剤／活性剤	2
甘草抽出物	抗酸化剤／活性剤	0.050
フェノキシエタノールおよびメチルイソチアゾリノン	保存剤	0.6
香水	香料	0.3
アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウムコポリマー、スクアラン、およびポリソルベート６０	増粘剤	5
メタ重亜硫酸ナトリウム	抗酸化剤	0.3
メチレンビス－ベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノール	日焼け止め活性剤	5
メトキシ桂皮酸エチルヘキシル	日焼け止め活性剤	7.5
プロピレングリコール	皮膚軟化剤	2
トリエタノールアミン	ｐＨ調整剤	0.55
		100%

【０１１１】

製剤

製造方法

１．適切な容器内で、少量の精製水にメチレンビス－ベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノールを分散させる。均一になるまで混合する。

２．適切な容器内で、シクロペンタシロキサンＰＥＧ／ＰＰＧ－１８／１８ジメチコンおよびシクロペンタシロキサンジメチコンクロスポリマーが均一になるまでブレンドする。

３．適切な容器内に、ポリエチレングリコールを入れる。甘草抽出物を添加し、分散させる。均一になるまで混合する。

４．適切な容器内で、少量の精製水にフィランサス・エンブリカの果実抽出物を分散させる。均一になるまで混合する。

５．適切な容器内で、少量の精製水にトリエタノールアミンを分散させる。均一になるまで混合する。

６．適切な容器内で、少量の精製水にメタ重亜硫酸ナトリウムを分散させる。均一になるまで混合する。

７．主要な製造容器に、混合しながら残存する精製水を添加し、エデト酸ナトリウムを

分散させる。内容物を約８５℃まで加熱する。
８．適切な容器に、セチルアルコール、$C_{14\sim22}$アルコールおよび$C_{12\sim20}$アルキルグリコシド、セチルアルコール、メトキシ桂皮酸エチルヘキシルおよびブチル化ヒドロキシトルエンを添加する。約８５℃まで加熱し、均一になるまで混合する。
９．撹拌しながら工程８の混合物を工程７の混合物に添加する。均一になるまで混合する。
１０．混合しながら、バッチを約３７℃まで冷却する。
１１．混合しながら工程４および工程５の混合物を添加する。均一になるまで混合する。
１２．混合しながらフェノキシエタノールおよびメチルイソチアゾリノンを添加する。
１３．混合しながら工程２の混合物、次いで工程３の混合物を添加する。均一になるまで混合する。
１４．ベリス・ペレンニスの花抽出物を添加し、均一になるまで混合する。
１５．混合しながら工程１の混合物を添加し、均一になるまで混合する。
１６．アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウムコポリマー、スクアレンおよびポリソルベート６０を添加する。均一になるまで混合する。
１７．混合しながら工程６の混合物を添加する。均一になるまで混合する。
１８．混合しながら香水を添加する。均一になるまで混合する。
１９．この製剤は、５，０００～１５，０００ｃＰの範囲の粘度、および１．０１～１．０６の範囲の密度を有する。
【０１１２】

【表３】
以下のものを含む別の局所化粧品組成物：

成分	機能	%W／W
０１．　第１精製水	ビヒクル	46.470
０２．　第２精製水	ビヒクル	5.000
０３．　第３精製水	ビヒクル	5.000
０４．　第４精製水	ビヒクル	5.000
０５．　第５精製水	ビヒクル	2.000
０６．　セチルアルコール	増粘剤	2.000
０７．　ブチル化ヒドロキシトルエン	抗酸化剤	0.050
０８．　ＥＤＴＡ二ナトリウム	キレート化剤	0.200
０９．　メタ重亜硫酸ナトリウム	抗酸化剤	0.300
１０．　メトキシ桂皮酸エチルヘキシル	日焼け止め剤	7.500
１１．　プロピレングリコール	可溶化剤	2.000
１２．　トリエタノールアミン９９Ｗ	pH調整剤	0.550
１３．　メチレンビス－ベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノール(および)デシルグルコシド(および)キサンタンガム(および)プロピレングリコール(および)水(Ciba)	日焼け止め剤	5.000
１４．　シクロペンタシロキサンＰＥＧ／ＰＰＧ－１８／１８ジメチコン(Dow Corning)	皮膚軟化剤	2.000
１５．　ジメチコンクロスポリマー(および)シクロメチコン(Dow Corning)	皮膚軟化剤	2.000
１６．　アクリル酸ヒドロキシエチル(および)アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウムコポリマー(および) スクアラン(および)ポリソルベート６０(Chemyunion)	増粘剤	5.000
１７．　フェノキシエタノール（および）メチルイソチアゾリノン(Rohm & Haas)	保存剤	0.570
１８．　C14/C22アルコール(および)C12/C20アルキルグルコシド(Chemyunion)	乳化剤	2.000
１９．　甘草抽出物(Bioland Ltd.)	活性剤	0.060
２０．　ベリス・ペレンニス抽出物(Chemisches Laboratorium Dr. Kurt Richter GmBh)	活性剤	5.000
２１．　エンブリカ(Merck KGaA)	活性剤	2.000
２２．　香水ＦＡＶ　２２０００(FAV105)	香料	0.300
		100%

【０１１３】
別の組成物の製造の別法
　この別法は、４．０～６．５の範囲のｐＨから５．０～６．５の範囲のｐＨの製剤ｐＨの変化を達成した。甘草抽出物、ベリス・ペレンニス抽出物およびエンブリカは、一般に、黄色光に当て続けられおよび／または白色光への曝露から保護された。一実施形態において、包装を含む、全工程は、好ましくは、黄色光下で起こる。別の実施形態において、得られた製剤は、白色光および空気に曝されることなく保存される。
【０１１４】
予混合物
　１．予混合物Ａ：付加的な適切な容器に、Ｔｉｎｏｓｏｒｂ　Ｍ（登録商標）（メチレ

ンビス－ベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノール(および)デシルグルコシド(および)キサンタンガム(および)プロピレングリコール(および)水および第２精製水）を加える。全体に分散させるまで攪拌する。保持する。

２．予混合物Ｂ：付加的な適切な容器に、ＤＣ９０４０（登録商標）（ジメチコンクロスポリマー（および）シクロメチコン）およびＤＣ５２２５Ｃ（登録商標）（シクロペンタシロキサン／ＰＥＧ／ＰＰＧ－１８／１８ジメチコン）を加える。全体に分散させるまで攪拌する。保持する。

３．予混合物Ｃ：付加的な適切な容器に、プロピレングリコールおよび甘草抽出物を加える。全体に分散させるまで攪拌する。保持する。

４．予混合物Ｄ：付加的な適切な容器に、エンブリカおよび第３精製水を加える。全体に分散させるまで攪拌する。保持する。

５．予混合物Ｅ：付加的な適切な容器に、トリエタノールアミン９９Ｗおよび第４精製水を加える。全体に分散させるまで攪拌する。保持する。

６．予混合物Ｆ：付加的な適切な容器に、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび第５精製水を加える。全体に分散させるまで攪拌する。保持する。

【０１１５】

油相の調製

７．適切な容器内で、セチルアルコール、Ｍｏｎｔａｎｏｖ　Ｌ（登録商標）（Ｃ１４／Ｃ２２アルコール　Ｃ１２／Ｃ２０アルキルグルコシド）、メトキシ桂皮酸エチルヘキシルおよびブチル化ヒドロキシトルエンを加えて油相を調製する。攪拌しながら７５℃±２℃に加熱する。

【０１１６】

水相の調製

８．第１精製水およびＥＤＴＡ二ナトリウムを主な反応器に加える。攪拌および均一化しながら７５℃±２℃に加熱する。

【０１１７】

乳剤

９．両方の相が７５℃±２℃に達すると、激しく攪拌および均一化しながら、油相を水相に注ぐ。１５分の均一化の後に、形成された乳剤が均一であるかどうかを確認する。必要に応じて、より長い時間攪拌および均一化する。

１０．３７℃±２℃に冷却する。

１１．予混合物Ｄを加え、完全に均一化するまで攪拌する。

１２．予混合物Ｅを加え、少なくとも１５分間よく攪拌および均一化する。

１３．激しく攪拌しながら、予混合物Ａを加える。

１４．Ｎｅｏｌｏｎｅ　ＰＥ（登録商標）（フェノキシエタノール（および）メチルイソチアゾリノン）、予混合物Ｂ、予混合物Ｃ、およびＢｅｌｉｄｅｓ（登録商標）（ベリス・ペレンニス抽出物）を加える。滑らかになるまで攪拌および均一化する。

１５．激しく均一化しながらＳｉｍｕｇｅｌ　ＮＳ（登録商標）（アクリル酸ヒドロキシエチル（および）アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウムコポリマー（および）スクアラン（および）ポリソルベート６０）を主な反応器に加え、全ての物質がタンク中にある場合には攪拌を組み込む。少なくとも１５分間よく攪拌および均一化する。

１６．香水ＦＡＶ　２２０００（登録商標）を加え、均一化する。

１７．予混合物Ｆを加え、少なくとも１５分間よく攪拌および均一化する。

１８．上部からおよび下部から試料を回収し、ｐＨを測定する（５．０～６．５の範囲）。試料間のｐＨの結果の変化は、均一を示す、０．３以上の任意のｐＨ単位であるべきではない。必要に応じて、前述のパラメータが達成されるまで攪拌し続ける。

【０１１８】

志願者のスクリーニング

１．集団サンプリング：

年齢１８歳から６０歳の男女１０人の志願者を試験実施のためにスクリーニングした。

参加した対象は、名前の最初の４文字および姓の最初の文字、個々の認識番号（電子系によって作成）およびプロトコル番号を付けた。

【０１１９】

２．選択基準

・年齢レベル：１８歳から６０歳
・Ｆｉｔｚｐａｔｒｉｃｋの分類によるフォトタイプＩＩおよびＩＩＩ
・試験部位の皮膚全体
・試験方法に従い、評価のために定められた日時に診療所へ来院することに対する同意
・インフォームドコンセント形式の署名

【０１２０】

３．除外基準

・妊娠または授乳
・抗炎症剤または免疫抑制剤の使用
・アトピーの個人歴
・局所的または全身光感作療法の使用
・光毒性反応または光アレルギー反応の病歴
・局所製品に対する感作または刺激の病歴
・光誘導性病変、例えば、蕁麻疹、エリテマトーデス、光による皮疹、単純ヘルペスの再発
・被験部位の活性のある炎症性皮膚病の存在
・被験部位の神経病変の存在
・活性のある皮膚病変
・局所製品に対する感作または刺激の病歴
・太陽または日焼けベッドへの頻繁な曝露
・過去６カ月以内の新たな開発薬の使用

【０１２１】

方法

１．操作手順：

初期手順の後、各志願者に色素沈着を誘導するのに必要な最小紅斑量を以下に記載のとおりに決定した。

【０１２２】

ａ．最小紅斑量の計算

最小紅斑量（ＭＥＤ）を評価するために、各志願者に予備試験を行った。６種の曝露量を各志願者の保護していない皮膚に塗布し、それぞれの曝露量は、等比数列的に前の曝露量よりも１２％多くした。用量中央値は、Ｆｉｚｐａｔｒｉｃｋ　Ｐｈｏｔｏｔｙｐｅによって既に決定されており、以下の表１に示した。

【０１２３】

【表４】
表Ｉ

タイプ	色	感受性	反応	ＭＥＤ
Ｉ	白－青白淡色の目および髪	非常に敏感	常に火照る、日焼けなし	0.85
ＩＩ	白色	非常に敏感	常に火照る、日焼けなし	1
ＩＩＩ	くすんだ白色	敏感	中程度の火照り、中程度の日焼け	1.3
ＩＶ	淡褐色	少し敏感	火照りは最小限、常に日焼け	1.75
Ｖ	褐色	少し敏感	火照りはほとんどない、常に日焼け	2.3
ＶＩ	黒色	鈍感	火照りなし、常に色素沈着	4.6

【０１２４】
照射後、志願者を退出させ、２４時間後に戻るように指示した。曝露データを各志願者について記録した。
【０１２５】
ｂ．読み取り
照射後、各志願者を解放し、２４時間以内に戻るように指示し、それによって、各志願者の曝露部位は、垂直位置で所定の距離から、各志願者のために一定に維持した照明によって読み取った。次いで、ＭＥＤは、各志願者について決定した。
【０１２６】
個々の最小紅斑量（ｉＭＥＤ）は、曝露部位にはっきりと明瞭な輪郭の紅斑を生じるのに必要な最小限の紫外線（ＵＶ）照射と定義され、試験段階中、参照として使用された。
【０１２７】
したがって、紅斑を示さない亜部位は、試験評価に必要な基準である。これが生じない場合、ｉＭＥＤを決定するために新たに塗布を実施しなければならない。
【０１２８】
ｃ．色素沈着の誘発
ｉＭＥＤ決定後、背中の骨盤と肩胛骨の間の背中の肋骨の中心線の横に位置する各被験部位を、横たわった志願者にマーカーを使用して印を付けた。製品の塗布のために指示された３箇所の範囲を定め、すなわち、部位Ｂ、部位Ｅおよび部位Ｆとした。各部位は、３５ｃｍ^2（０７×０５ｃｍ）であった。範囲を定めた部位それぞれについて、既に各志願者について計算した最小紅斑量の１．５倍と同等の照射を適用した。この適用を２回反復し、それによって各部位は全部で３倍照射された。
【０１２９】
ｄ．製品の塗布
照射後、志願者を退出させ、７２時間後に部位の写真考証および比色評価のために戻るように指示した。被験者は、対象当たり全部で３個の試験部位および９個の指示領域を提供するため、３種の異なる照射領域に対応する部位Ｂ、ＥおよびＦそれぞれについて３連で試験した。評価後、以下の配列に従って、各試験物質２ｍｇを１日１回各対象の被験部位の指示した照射領域に塗布した。
部位Ｂ：ヒドロキノン２％
部位Ｅ：本発明の局所用化粧品組成物
部位Ｆ：陰性対照：製品を塗布しない部位
【０１３０】
製品の浸透を最適にし、製品の移動、手の接触またはＵＶ曝露を回避するために、製品

塗布部位は濾紙で遮蔽し、半透明接着テープで保持した。志願者は、以下の表ＩＩに従って、塗布、読み取りおよび評価のために診療所に戻った。

【０１３１】

【表５】

表ＩＩ

	Fri T-3	Mon T0	Wed T02	Fri T04	Mon T07	Wed T09	Fri T11	Mon T14	Wed T16	Fri T18	Mon T21
皮膚科学的評価	X										X
比色評価		X			X			X			X
写真記録		X			X			X			X
照射部位の読み取り	X	X									
製品塗布		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ＵＶＢ照射	X										

【０１３２】

ｅ．比色評価

比色評価は、色彩色差計を使用して実施した。測定は全て３回実施し、各志願者のＬ＊ａ＊ｂ＊パラメータ平均を記録した。Ｌ＊パラメータは、その値が減少するにつれて、別々に統計分析した。

【０１３３】

ｆ．統計

処置部位と対照部位の間、および実験時点間に統計学的に有意な差があるかどうかを調べるために、パラメータＬ＊を比較した。この比較は、対のデータについてスチューデントｔ検定によって行った。

【０１３４】

結果

処置は、Ｔ７、Ｔ１４およびＴ２１の日に臨床的および比色的に評価した。陽性対照（ヒドロキノン２％）を含有した部位Ｂは、図１に示したように各実験時間について比色的平均を示した。図１は、２１日後に統計学的に有意になった進行性の美白を経時的に例示している。以下の表ＩＩＩは、領域１（部位Ｂ）のＴ０平均とその他の実験時間との間のＬ＊の比較試験の結果を示している。表ＩＶは、Ｔ０、Ｔ０７、Ｔ１４およびＴ２１のそれぞれのＬ＊、ａ＊およびｂ＊による、各志願者の領域１（部位Ｂ）の個々の結果の生データを示している。

【０１３５】

【表６】

表ＩＩＩ

評価した差	ｐ値	結論*
T0およびT7	0.3626	仮説は棄却されない。**
T0およびT14	0.1049	仮説は棄却されない。
T0およびT21	0.0182	仮説は棄却される。

＊　有意性のレベル：５％

＊＊　仮説：処置領域と対照領域の間には有意差はない

【０１３６】
【表７】
表ＩＶ：ヒドロキノン処置領域の個々の結果

Vol	T0			T07			T14			T21		
	L*	a*	b*	L*	a*	b*	L*	a*	b*	L*	a*	b*
1	59.9	7.53	15.73	60.01	7.42	15.69	62.03	5.93	15.68	63.76	4.85	14.48
2	56.0	14.38	10.40	58.96	8.98	11.06	60.53	8.28	12.11	58.87	9.17	13.64
3	60.1	6.66	16.34	61.44	6.39	15.55	61.74	4.86	15.25	61.89	4.71	17.09
4	65.74	7.13	15.32	65.15	7.63	14.16	64.97	7.93	14.44	65.32	6.47	15.01
5	54.45	12.42	17.88	53.77	9.90	19.02	53.77	9.90	19.02	54.39	10.55	18.22
6	61.36	8.21	12.76	61.74	7.53	13.82	62.44	7.00	14.40	62.79	8.74	13.08
7	59.06	10.74	16.83	60.01	8.24	16.84	59.68	8.19	19.00	61.74	8.18	16.55
8	59.16	11.14	15.70	60.07	9.80	16.17	60.95	8.91	15.96	60.96	11.34	16.72
9	57.67	10.24	13.93	59.62	6.99	16.36	58.58	6.76	17.54	61.44	6.63	16.14
10	59.92	12.78	13.45	61.26	9.01	15.86	62.00	8.00	15.53	62.91	9.74	15.37

【０１３７】
図２は、部位Ｅ、すなわち、評価した本発明の局所用化粧品組成物の塗布位置で得られた結果を例示している。図２は、１４日後に統計学的に有意になる進行性の美白を経時的に例示した図である。以下の表Ｖは、領域２（部位Ｅ）のＴ０平均とその他の実験時間との間のＬ＊の比較試験の結果を例示している。表ＶＩは、Ｔ０、Ｔ０７、Ｔ１４およびＴ２１のそれぞれのＬ＊、ａ＊およびｂ＊による、各志願者の領域２（部位Ｅ）の個々の結果の生データを示している。
【０１３８】
【表８】
表Ｖ

評価した差	ｐ値	結論*
T0およびT07	0.2228	仮説は棄却されない。**
T0およびT14	0.0022	仮説は棄却される。
T0およびT21	0.0020	仮説は棄却される。

＊　有意性のレベル：５％
＊＊　仮説：処置領域と対照領域の間には有意差はない

【０１３９】

【表９】

表ＶＩ：本発明の局所用化粧品組成物の個々の結果

Vol	T0			T07			T14			T21		
	L*	a*	b*	L*	a*	b*	L*	a*	b*	L*	a*	b*
1	58.82	10.34	14.33	61.55	6.50	14.68	62.66	7.49	13.97	64.68	4.01	15.29
2	55.96	15.97	11.69	57.50	8.82	10.81	59.20	9.68	12.34	60.17	8.06	12.51
3	61.33	7.02	16.55	61.99	6.41	15.87	61.23	5.78	15.16	62.97	6.00	16.77
4	63.82	8.53	14.95	62.64	9.37	14.60	62.69	9.03	15.85	62.01	9.48	15.40
5	54.76	10.98	18.08	55.08	9.53	18.29	55.08	9.53	18.29	55.22	9.90	18.66
6	60.89	7.76	14.01	60.64	8.61	14.83	61.81	6.78	15.30	62.32	8.39	13.50
7	60.34	9.17	16.28	60.69	7.98	16.54	60.27	7.03	18.05	60.67	9.09	17.34
8	58.65	11.75	15.60	58.64	11.23	15.51	60.90	8.60	16.34	62.28	10.52	14.14
9	57.75	10.59	15.10	59.00	7.54	16.11	61.44	5.36	16.50	63.43	6.39	14.44
10	59.72	10.61	15.83	60.66	8.59	15.77	61.41	7.27	13.70	62.17	9.39	16.58

【０１４０】

図３は、対照位置部位Ｆ、すなわち、照射のために何も処置していないところについて、実験時間中いかなる有意差もない進行性の美白（合成されたメラニンの天然の分解）を例示している。以下の表ＶＩＩは、対照領域（部位Ｆ）のＴ０平均とその他の実験時間との間のＬ＊の比較試験の結果を示している。表ＶＩＩＩは、Ｔ０、Ｔ０７、Ｔ１４およびＴ２１のそれぞれのＬ＊、ａ＊およびｂ＊による、各志願者の対照領域（部位Ｆ）の個々の結果の生データを示している。

【０１４１】

【表１０】

表ＶＩＩ

評価した差	ｐ値	結論*
T0およびT07	0.2220	仮説は棄却されない。**
T0およびT14	0.2386	仮説は棄却されない。
T0およびT21	0.2039	仮説は棄却されない。

＊　有意性のレベル：５％

＊＊　仮説：処置領域と対照領域の間には有意差はない

【０１４２】

【表１１】

表ＶＩＩＩ：対照領域の個々の結果

Vol	T0			T07			T14			T21		
	L*	a*	b*	L*	a*	b*	L*	a*	b*	L*	a*	b*
1	59.14	9.94	18.73	58.38	6.89	17.12	60.71	5.48	15.25	61.01	4.32	16.09
2	57.38	13.43	11.23	57.72	9.40	12.29	58.80	8.28	13.08	57.63	6.68	14.60
3	60.69	7.01	17.36	60.76	5.08	16.74	59.05	4.85	16.93	60.54	3.89	16.60
4	67.55	5.62	16.95	65.16	6.98	15.57	64.54	6.83	16.21	64.12	6.52	16.70
5	53.18	11.24	18.46	54.10	8.04	19.13	54.10	8.04	19.13	54.22	8.53	19.96
6	62.73	8.22	13.81	62.86	6.29	13.85	62.34	5.87	15.20	63.19	7.10	13.15
7	57.51	10.47	18.63	59.11	7.91	17.33	59.67	5.92	19.21	60.97	7.70	18.03
8	58.68	11.31	15.10	59.69	9.20	17.29	61.96	7.41	16.20	59.31	12.23	17.90
9	59.68	8.49	15.60	59.91	7.05	17.01	62.05	5.53	15.59	63.37	7.12	11.30
10	59.33	12.14	14.27	59.60	7.99	16.56	60.29	7.13	16.40	60.15	9.00	17.06

【０１４３】

図４は評価時間中の処置１および２および対照における比色値の平均の間の比較を例示した図である。表ＩＸは、本発明の局所用化粧品組成物のみが対照群で観察された色素沈着の一時的な減少と比較して色素沈着の統計学的軽減を示すことを例示している。

【０１４４】

【表１２】

表ＩＸ

評価した差	ｐ値	結論*
新たな配合およびヒドロキノン	0.13	仮説は棄却されない。**
新たな配合および対照	0.02	仮説は棄却される。
ヒドロキノンおよび対照	0.10	仮説は棄却されない。**tks

＊　有意性のレベル：５％

＊＊　仮説：領域間には有意差はない

【０１４５】

考察

ＵＶ誘導色素沈着（メラニン形成）はあるが、色素性の機能障害は先在していない実験モデルでは、処置領域の臨床的色素沈着は自然に徐々に減少するであろう。未処置対照を含む全箇所で、比色計を使用して評価したところ、Ｔ２１までに色素沈着の有意な減少が示された。

【０１４６】

したがって、この実験は、処置が最も迅速で、最も有意な脱色素沈着を引き起こすことを比較的に評価するために実施された。処置は全て、各志願者に同時に塗布されたので、メラニン形成能力の変動はかなり軽減された。したがって、脱色素沈着は、各志願者の試験箇所の全てにおいて同じ速度で生じたであろう。

【０１４７】

この前提から、美白効果は、既に視覚的評価および比較分析が考慮された、各箇所について経時的に臨床的に観察された。

【０１４８】

これらの観察の精度を高め、客観的で、一貫した、再現可能な評価を可能にするため、比色計を補助的な装置評価として使用し、ヒトの目では検出できない差の検出を可能にした。

【０１４９】

比色計では、比色測定によってもたらされたＬ＊パラメータは皮膚明度に直接関係する指数である。Ｌ＊の値が高ければ高いほど、評価した領域は明るい。

【０１５０】

実験的なメラニン形成現象を扱うので、処置を臨床的および比色計によって評価する場合、脱色素沈着の進行が予測された。照射したが、処置しなかった対照箇所では、ヒドロキノンでＴ２１からＬ＊の有意な比色的改善が表れたが、それにも関わらず、美白レベルは、ヒドロキノンのＴ０７およびＴ１４と比較したとき、統計学的に低かった。

【０１５１】

経時的なデータをさらに考察すると、以下のように結果が異なった。ヒドロキノン：Ｔ２１から有意に改善される。本発明の局所用化粧品組成物：Ｔ１４から有意に改善され、対照と比較したとき、統計学的に有意に高い美白レベルが示された。したがって、本発明の局所用化粧品組成物は、ヒドロキノンと比較して、迅速で、より著しい美白効果（より高い美白指数）をもたらした。

【０１５２】

図５は、比色結果を支持する臨床データの写真を示し、より大きな平均美白効果が新しい処方との位置で得られた。ヒドロキノン処置および新しい処方は、研究末期と同様であったが、新しい処方はより迅速で、より著しい美白の指標を提供する。

【０１５３】

実施例２

以下の実施例は、本明細書に記載の本発明によるクリームの調製を例示する。

【０１５４】

【表１３】

成分	機能	％Ｗ／Ｗ
精製水	担体	62.250
セチルアルコール	増粘剤	2
キサンタンガム	増粘剤	.2
ブチル化ヒドロキシトルエン	抗酸化剤	.050
Ｃ１４～２２アルコールおよびＣ１２～２０アルキルグルコシド	乳化剤	2
セチルリン酸カリウム	乳化剤	1
ステアリン酸グリセリルおよびステアリン酸ＰＥＧ－１００	乳化剤	2
シクロメチコン	皮膚軟化剤	2
エデト酸二ナトリウム	キレート化剤	.2
ベリス・ペレンニスの花抽出物	抗酸化剤／活性剤	5
フィランサス・エンブリカの果実抽出物	抗酸化剤／活性剤	2
甘草抽出物	抗酸化剤／活性剤	.050
フェノキシエタノールおよびメチルイソチアゾリノン	保存剤	.6
香水ＦＡＶ２２０００－精油ブレンド	香料	.3
アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウムコポリマー、スクアラン、およびポリソルベート６０	増粘剤	5
メタ重亜硫酸ナトリウム	抗酸化剤	.3
メチレンビス－ベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノール	日焼け止め活性剤	5
メトキシ桂皮酸エチルヘキシル	日焼け止め活性剤	7.5
プロピレングリコール	皮膚軟化剤	2
トリエタノールアミン	ｐＨ調整剤	.55
		100.0%

【０１５５】

組成物は、実施例１のように調製する。より具体的には、ＰｒｅｍｉｘＥをエマルジョンに添加した後、ネオロンＰＥ（フェノキシエタノールおよびメチルイソチアゾリノン）およびシクロメチコンを高剪断ホモゲナイズの下で添加し、約１５分間混合する。キサンタンガムを含む増粘剤を油相に添加する。

【０１５６】

実施例３

以下の実施例は、本明細書に記載の本発明によるクリームの調製を例示する。

【０１５７】

【表１４】

成分	機能	％Ｗ／Ｗ
精製水	担体	63.43
ブチル化ヒドロキシトルエン	抗酸化剤	0.05
エデト酸二ナトリウム	キレート化剤	0.20
プロピレングリコール	皮膚軟化剤	2.00
フィランサス・エンブリカの果実抽出物	抗酸化剤／活性剤	2.00
アクリル酸ヒドロキシエチル、アクリロイルジメチルタウリン酸ナトリウムコポリマー、スクアラン、およびポリソルベート６０	増粘剤	5.00
メチレンビス－ベンゾトリアゾリルテトラメチルフェノール	日焼け止め活性剤	5.00
ベリス・ペレンニス抽出物	抗酸化剤／活性剤	5.00
シクロペンタシロキサンジメチコンクロスポリマー	皮膚軟化剤	2.00
シクロペンタシロキサンＰＥＧ／ＰＰＧ－１８／１８ジメチコン	皮膚軟化剤	2.00
フェノキシエタノールおよびメチルイソチアゾリノン	保存剤	0.60
トリエタノールアミン	ｐＨ調整剤	0.57
香水	香料	0.30
セチルアルコール	皮膚軟化剤	2.00
Ｃ１４～２２アルコールおよびＣ１２～２０アルキルグルコシド	乳化剤	2.00
メトキシ桂皮酸エチルヘキシル	日焼け止め活性剤	7.50
メタ重亜硫酸ナトリウム	抗酸化剤	0.30
甘草抽出物	抗酸化剤／活性剤	0.05
		100.0%

【０１５８】

この組成物は、実施例１におけるように調製した。

【０１５９】

実施例４

以下の実施例は、本明細書に記載の本発明による組成物を投与するための一般的に塗布可能な方法を例示する。

【０１６０】

局所化粧品組成物は、従来の手段によって処置された対象の皮膚に局所的に投与する。これは、セラムまたはクリームジェル製剤の使用によって実施することが好ましい。したがって、局所製剤は、例えば、指先を使用して、所望する皮膚表面領域に塗布することができる。

【０１６１】

化粧組成物の局所投与のために、被験者にはまず患部を穏やかに清浄にし、軽くたたいて乾燥させるように指示すべきである。次に、局所用化粧品組成物を患部領域に直接塗布するか、あるいは手のひらまたは適切な容器に分配し、そこから物質をとり、手動で処置する皮膚領域に塗布してもよい。

【０１６２】
実施例５
被験者は、望ましくない皮膚色素沈着を有する。本明細書に記載の局所化粧品組成物は、被験者の皮膚の望ましくない色素沈着領域に局所投与する。被験者の皮膚の望ましくない色素沈着領域が美白されることが予測される。
【０１６３】
実施例６
被験者は、白斑を有する。本明細書に記載の局所化粧品組成物は、被験者の正常な皮膚の残部領域に局所投与する。皮膚全体を均一にするために被験者の正常な皮膚の残部領域が美白されることが予測される。
【０１６４】
実施例７
被験者は、年齢によるしみを有する。本明細書に記載の局所化粧品組成物は、被験者の患部皮膚領域に局所投与する。年齢によるしみが美白されることが予測される。
【０１６５】
本明細書で引用した出版物は全て、本明細書に記載の本発明が関与する当業者の技術レベルの指標となる。これらの出版物は全て、それぞれ個々の出版物が参考として組み込まれることを具体的かつ個々に示されたのと同程度に本明細書に参考として組み込まれる。
【０１６６】
したがって、本発明を記載したが、多くの方法で変更または変化できることは明らかであろう。このような変更および変化は、本発明の精神および範囲の逸脱とは見なされず、このような変更および変化は全て、以下の特許請求の範囲内に含まれるものとする。

【図１】

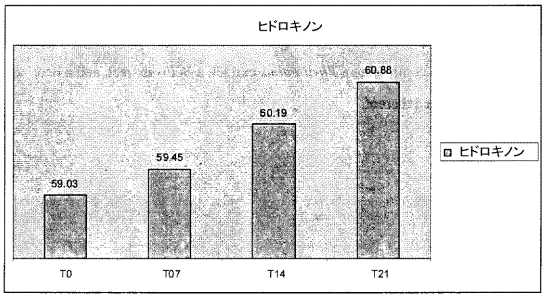

FIG. 1

【図２】

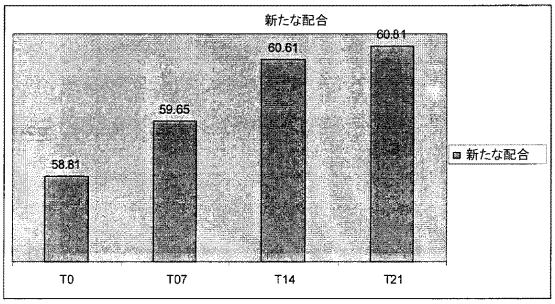

FIG. 2

【図３】

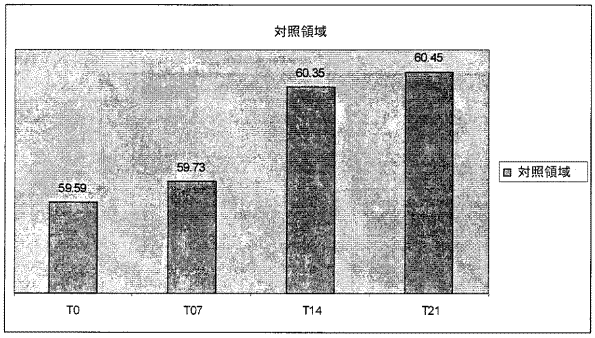

FIG. 3

【図４】

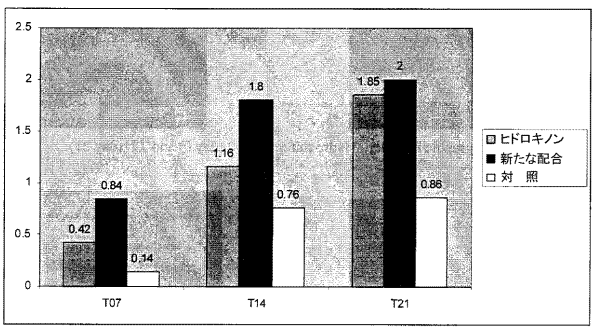

FIG. 4

【図５】

Fig. 5 a & b.　写真による記録　：　T0(0日)およびT21(21日)のヒドロキノン

Fig. 5 c & d.　写真による記録　：　T0およびT21の新たな配合

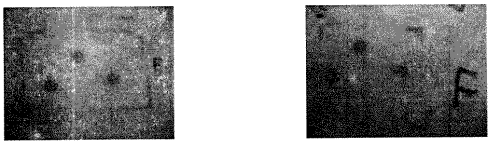

Fig. 5 e & f.　写真による記録　：　T0およびT21の対照

FIG. 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/12952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 8/60, A61Q 19/02 (2009.01)
USPC - 424/769, 514/27, 514/456
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)
USPC - 424/769, 514/27, 514/456
IPC(8) - A61K 8/60, A61Q 19/02 9 (2009.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 424/769, 514/27, 514/456
IPC(8) - A61K 8/60, A61Q 19/02 9 (2009.01) (text delimited)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Google, Google Patent, PubWEST
Search terms used: Phyllanthus, embilica, bellis, licorice, sunscreen, excipient, water, cosmetic, composition

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2006/0018867 A1 (Kawasaki et al.) 26 January 2006 (26.01.2006), para [0004], [0048], [0050], [0086], [0088], [0089], [0090], [0098], [0132], [0108]	1, 2, 4-13 ——— 3
Y	US 2001/0016213 A1 (Singh-Verma) 23 August 2001 (23.08.2001), para [0008]; Claim 2	3
A	WO 2006/053912 A1 (Vielhaber et al.) 26 May 2006 (26.05.2006), pg 9-14	6-9
A	US 20060280704 A1 (John) 14 December 2006 (14.12.2006), entire document	1-5
A	US 2004/0175439 A1 (Cyr) 09 September 2004 (09.09.2004), entire document	1-13
A	US 2007/0122492 A1 (Behr et al.) 31 May 2007 (31.05.2007), entire document	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* 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	Date of mailing of the international search report
05 January 2009 (05.01.2009)	09 JAN 2009
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,IS,JP,KE,KG,KM,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,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．テフロン

(74)代理人 100156155
弁理士 水原 正弘
(72)発明者 ジョアオ・パウロ・カエタノ
ブラジル、セエペ１１０５０ ０７０ボケイラオ－サントス－サン・パウロ、フア・アルマンド・サレス・デ・オリヴェイラ３８アペ１１番
(72)発明者 モニカ・アルヴェス・マリアニ・デ・オリヴェイラ
ブラジル、セエペ０７４００－０００ノヴァ・アルジュ－アルジュ－エシペ、７２７ベ、フア・サント・アントニオ

Ｆターム(参考) 4C083 AA111 AA112 AB211 AB212 AB352 AC022 AC072 AC122 AC172 AC211
AC212 AC341 AC342 AC422 AC442 AC472 AC511 AC512 AC532 AC542
AC621 AC622 AC851 AC852 AC862 AC902 AD092 AD132 AD162 AD172
AD352 AD392 AD531 AD532 BB44 BB45 BB46 BB47 BB48 CC01
CC02 CC03 CC05 DD31 EE07 EE16 EE17