

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6158219号
(P6158219)

(45) 発行日 平成29年7月5日(2017.7.5)

(24) 登録日 平成29年6月16日(2017.6.16)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 36/88	(2006.01)
A 6 1 K 8/97	(2017.01)
A 6 1 P 17/00	(2006.01)
A 6 1 Q 19/00	(2006.01)
A 6 1 Q 19/02	(2006.01)
	A 6 1 K 36/88
	A 6 1 K 8/97
	A 6 1 P 17/00
	A 6 1 Q 19/00
	A 6 1 Q 19/02

請求項の数 6 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2014-548058 (P2014-548058)
(86) (22) 出願日	平成24年12月21日 (2012.12.21)
(65) 公表番号	特表2015-511211 (P2015-511211A)
(43) 公表日	平成27年4月16日 (2015.4.16)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2012/076589
(87) 國際公開番号	W02013/092973
(87) 國際公開日	平成25年6月27日 (2013.6.27)
審査請求日	平成27年12月18日 (2015.12.18)
(31) 優先権主張番号	61/579,178
(32) 優先日	平成23年12月22日 (2011.12.22)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	391003864 ロンザ リミテッド LONZA LIMTED スイス国、3930 フィスプ、ロンザシ ュトラーセ (番地なし)
(74) 代理人	100108855 弁理士 蔵田 昌俊
(74) 代理人	100103034 弁理士 野河 信久
(74) 代理人	100153051 弁理士 河野 直樹
(74) 代理人	100179062 弁理士 井上 正
(74) 代理人	100189913 弁理士 鶴飼 健

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】皮膚の色素沈着を治療するための組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

局所用組成物であって、

(a) ビリルビンの分解を加速させる成分を含んでいる抽出物であって、前記抽出物は、ストレリチア(Strelitzia)属又はフェナコスペルマム(Phenakospermum)属からのビリルビン生成植物からの仮種皮から抽出することにより得られる抽出物と、

(b) 保存料と、

(c) 皮膚科学的に許容可能なビヒクルとを含んでおり、

ここで、(a)は、組成物の0.05重量%~20重量%の量で存在し、(b)は組成物の0.001重量%~3.0重量%の量で存在し、(c)は組成物の7.5重量%~99.05重量%の量で存在する局所用組成物。

【請求項 2】

濃縮型の組成物であって、

(a) ビリルビンの分解を加速させる成分を含んでいる抽出物であって、前記抽出物は、ストレリチア(Strelitzia)属又はフェナコスペルマム(Phenakospermum)属からのビリルビン生成植物からの仮種皮から抽出することにより得られる抽出物と、

(b) 成分(a)に関して殺菌および生物静止性効果を与えるのに十分な量で存在する保存料とを含み、

ここで(a)は組成物の0.001重量%~20重量%の量で存在する不揮発分(NV)を含み、(b)は組成物の0.001重量%~3重量%の量で存在する不揮発分(NV)を含み、

10

20

VM)を含んでいる濃縮型の組成物。

【請求項3】

前記ビリルビン生成植物は、ストレリチア属からの植物である請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】

前記ビリルビン生成植物の抽出物は、ストレリチアニコライ(nicolai)種からの植物である請求項3記載の組成物。

【請求項5】

請求項1乃至4のいずれか1項記載の局所用組成物に皮膚を接触させることを含んでいる皮膚に蓄積するビリルビンの分解を加速する、化粧方法。

10

【請求項6】

請求項1乃至4のいずれか1項記載の局所用組成物の製造方法であって、

(a) ビリルビンの分解を加速させる成分を含んでいる抽出物であって、前記抽出物は、ストレリチア(Strelitzia)属又はフェナコスペルマム(Phenakospermum)属からのビリルビン生成植物からの仮種皮から抽出することにより得られる抽出物と、

(b) 保存料と、

(c) 皮膚科学的に許容可能なビヒクルとを、
接触させることを含んでいる方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の技術】

20

【0001】

本発明は、皮膚におけるヘム副産物の蓄積の分解、特に傷ついた皮膚或いは目の下の区域に蓄積されるビリルビンの分解を加速することに効果的な組成物に関する。特に、本発明はストレリチア属或いはフェナコスペルマム属の植物に由来する抽出物を含む局所用組成物と、このような組成物の製造および使用方法に関する。

【発明の背景】

【0002】

人体は、ポルフィリン分子の一部として鉄を含むポルフィリン含有成分を含む複数の色素沈着分子を有する。これらはしばしば「ヘム」型分子と呼ばれる。ヘモグロビン、およびより少ないものではミオグロビン、ニューログロビン及びサイトグロビンがよく知られているポルフィリン含有分子である。ヘモグロビンは、皮膚の色調と色を特徴付ける主要な色素のうちの1つであるので、特に皮膚について重要である。皮膚の血管新生も、健康な皮膚に備わる「血色のよい」光沢に重要である。

30

【0003】

ヘモグロビンのようなヘム含有分子が体内で壊れるとき、これらは複数の分解産物に変化され、この分解産物も色素沈着する。例えばヘモグロビンは最初に胆緑素へ、その後、ビリルビンに変化し、最後に肝臓及び腎臓を経て身体から除去される。ヘム分解副産物が蓄積すると、身体はフェリチン及びヘモジデリンのようなある種のタンパク質も生成し、これらは遊離鉄を捕捉して、皮膚中で有毒レベルに達しないように蓄える。大部分のこれらの分解副産物はまた、これらに一般的な色である紺青色、茶色、黄色で、濃色に着色される。これらの分子が皮膚の表面近くで蓄積するとき、これらはあざ、ダークサークル、および他の皮膚の色素沈着疾患のような望ましくないスポットとして現れる。

40

【0004】

目の周りでは、ヘム分解副産物の蓄積は、一般的に「ダークサークル」と呼ばれる症状を起こし得る。目を囲む皮膚上のダークサークルは、目の周囲の血管の血行障害に関連される複数の要因の結果であると考えられている。これは主に、目の周囲の血管漏出、血液及び血液分解副産物の蓄積と、目を囲むリンパ系を通る血液及び血液分解副産物の排出不良を含んでいる。これらの状況は、血流が遅く、静止した頭部が日中のように心臓よりもかなり高い位置にはない夜間に著しい。

【0005】

50

睡眠中、血液及び血液分解副産物は目の下のリッチな血管床に集まる。これらの状況は疲労、ストレス、薬物及びアルコールの使用、その他の外的要因によって著しくなる可能性がある。類似の問題は、通常、皮膚中で血管を漏出させるが、外出血を生じるような皮膚の破損を起こさない程度のある種の鈍力トラウマから打撲された皮膚で生じる可能性がある。これらの状況では、血液は傷の近くに溜り、分解副産物が蓄積する。皮膚が打撲を受けたとき、血液と血液分解副産物の蓄積は、傷の経過時間にしたがって、傷に濃紫色から淡黄色のしみの外観を与える。

【0006】

ダークサークル及び打撲のような状態に対処するように設計された大部分の局所用製品は変色部分を覆うことを意図した色素である。これらの製品は有用であり得るが、これらは、周囲の皮膚の色に合わせて慎重に混合される必要があり、皮膚色は一日を通じて変化するので、問題に対する部分的解決策にすぎない。市販の製品には目の下の色の問題を改善することを提唱しているものもある。特に酵母エキスを含んだ製品、例えば痣の治療を意図した製品であるPreparation-H(商標名)を目の下のダークサークルを治療することに定期的に用いることは十分に定着している。酵母エキスは炎症を抑えることに有用であると考えられているが、これは血管拡張および血液蓄積の増加にも関係する。別の有名な目の下の治療法はスライスされた胡瓜を使用することである。目に胡瓜のスライスを置くことは、腫れと炎症を減少し、目の周りのメラニン蓄積を恐らく減少することが提唱されているが、目の周りの皮膚の黒ずみの原因になり得る非ヘム色素の発生源でもある。

【0007】

目の下の血管の大きさを減少し、よって目の周りの血流を減少すると言われている以下の方法が知られている。例えば、米国特許第7,288,263号は、血管収縮剤としてフェニラミン塩を使用して目の周りの血管新生化を減少することを意図する方法を開示している。同様に、米国特許第6,607,735号は、アルカノールアミンと呼ばれる化学薬品を使用して目の周りの血液溜りを減少することを意図する方法を開示している。理解されているように、目はチクチクする及び刺激のある化学薬品に対して敏感であるので、目の周りの治療にきつい化学薬品を使用することは多くの消費者に歓迎されない。よって、他の特許は、きつさの少ない、目の下の色を制御する方法を開示している。例えば米国特許出願第2009/0263435号はダークサークルの最少化を促すためにカフェインのような天然のキサンチンを含む抽出物を開示している。同様に、米国特許出願第2009/0028826号は目の下のダークサークルの改善を促すと言われている温泉からのバクテリア抽出物の使用を開示している。

【0008】

これら全ての先行発明で開示していないことは、目の下の色を制御する手段として、ヘム副産物の分解を実際に加速する方法である。

【0009】

したがって、天然で植物由来である、皮膚中のビリルビン蓄積に対する解決策が技術上必要とされている。本発明は1つの解決策を与える。

【発明の概要】

【0010】

一側面では、本発明は皮膚中に蓄積されたビリルビンの分解を加速するための局所用組成物を有する。組成物は(a)ストレリチア属或いはフェナコスペルマム属の植物に由来する抽出物と；(b)成分(a)に関して殺菌又は生物静止性効能を与えるのに十分な量で存在する保存料と；(c)皮膚科学的に許容可能なビヒクルとを含んでいる。一態様では、成分(a)は約0.05%～約20%、好ましくは約0.1%～約10%、より好ましくは約0.1%～約5.0%であり、成分(b)は約0.001%～約3.0%、好ましくは約0.01%～約2.0%、より好ましくは約0.1%～約1.0%であり、成分(c)は約75%～約99.05%、好ましくは約80%～約95%、より好ましくは約85%～約90%である。

【0011】

10

20

30

40

50

別の側面では、本発明は(a)ストレリチア属或いはフェナコスペルマム属の植物に由来する抽出物と；(b)成分(a)に関して殺菌又は生物静止性効能を与えるのに十分な量で存在する保存料とを含む組成物濃縮物を有し、ここで成分(a)の不揮発分(NVM)は組成物濃縮物の約0.001重量%～約20重量%、好ましくは0.01%～15%、さらに好ましくは0.1%～15.0%の量で存在し、成分(b)は組成物濃縮物の約0.001重量%～約3重量%、さらに好ましくは0.01%～約2.0%、最も好ましくは0.1%～約1.0%の量で存在する。

【0012】

さらに別の側面では、本発明はこの発明の局所用組成物を調製するプロセスを有する。このプロセスは、ストレリチア属或いはフェナコスペルマム属の植物に由来する植物の抽出物を保存料及び皮膚科学的に許容可能なビヒクルと接触させて、局所用組成物を製造することを含んでいる。

10

【0013】

さらに別の側面では、本発明は皮膚中に蓄積するビリルビンの分解を加速するための方法を有する。この方法は皮膚を本発明の局所用組成物と接触させることを含んでいる。

【0014】

これらおよびその他の側面は本発明の詳細な説明を読み、明白になるであろう。

【0015】

本発明を以下の限定ではない図面及び例によってさらに説明する。

20

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】ビリルビンの分解におけるストレリチアニコライの仮種皮抽出物の効果を示している。特にこの図は治療中に残留したオリジナルのストレリチアニコライの割合を、3つの異なる濃度のストレリチアニコライ抽出物について示している。

【発明の説明】

【0017】

ストレリチア属或いはフェナコスペルマム属の植物からの仮種皮抽出物が、ビリルビン分解を加速する成分を含んでいるという驚くべき発見がなされた。さらに、これらの成分は皮膚に局所的に適用されるとき、皮膚、特に打撲を受けた皮膚や、或いは目の下の領域に蓄積されたビリルビンのようなヘム副産物の分解を加速するという驚くべき発見がなされた。

30

【0018】

本発明の抽出物を任意のビリルビン生成植物から得ることができる。一態様では、抽出物はストレリチア属或いはフェナコスペルマム属、好ましくはストレリチア属、最も好ましくは、ホワイト バード オブ パラダイス(White Bird of Paradise)として一般的に呼ばれているストレリチアニコライ植物に由来する。抽出物は植物全体、植物の一部、植物の種子、又は植物の細胞培養から得られることができる。好ましくは、抽出物は植物の種子、より好ましくは植物の種子の仮種皮から得られる。一態様では、抽出物はストレリチアニコライ植物の種子の仮種皮から採取される。

【0019】

本発明の抽出物は当業者によく知られた方法により製造されることがある。例えばストレリチアニコライのようなストレリチア属或いはフェナコスペルマム属の植物からの植物種子の仮種皮は種子から取り除かれ、溶剤、スチーム、液体CO₂等に限定されない様々の抽出技術を用いて抽出されることがある。好ましい方法は例えば水のような非有機的溶剤を用いる溶剤抽出を含んでいる。水は抽出プロセスを強化するために塩又は界面活性剤の添加により中和又は変化されるが、水は仮種皮の抽出には必須の溶剤である。抽出物の組成物は複雑であり、潜在的に植物、植物の種子、植物の仮種皮に存在することが知られている任意の複数の成分を含んでいる。これらは例えばタンパク質、酵素、サイトカイン、糖タンパク質のようなアミノ酸含有成分、又は例えばオリゴ糖、多糖、二糖のような糖含有部等のような生物的成分を含むことができる。さらに、抽出物は例えばイソブ

40

50

レン含有部、フラボノイド、イソフラボノイド、植物由来の酸及び植物由来の基材等のような簡単な有機分子を含むことができる。

【0020】

植物抽出物から個々の活性成分を精製することは、クロマトグラフィ、蒸留、濾過等のような既知の精製方法を用いて実現することができる。しかし、植物抽出物からの活性成分の除去又は濃縮は、ビリルビンの分解を加速する植物抽出物の効能に必須の要件ではない。

【0021】

ストレリチア属或いはフェナコスペルマム属の植物の仮種皮抽出物によって実証されるビリルビンの分解プロセスは、次のステップを有する方法により測定されることが可能、即ち(a)水にビリルビンを分散又は溶解し；(b)測定された量のビリルビン生成植物の抽出物を添加し；(c)ビリルビンおよびその分解副産物の検出に感度が高い分析方法を用いて、ビリルビンの分解対時間を測定する。ビリルビンの分解はUV、IR、HPLCまたは他の感度の高い測定分析技術を用いて測定されることができる。好ましい方法はビリルビンの分解とビリルビン副産物の蓄積を分析するためのUV分光光度検出を用いる、水溶液中のビリルビンのクロマトグラフィによる方法である。

10

【0022】

無水ベースの固体分の測定は、乾燥した残留物の重量がもはや変わらなくなるまで、熱オーブン中で抽出物から全ての揮発性成分を除去することによって行うことができる。

20

【0023】

これをしばしば不揮発性物質(NVM)と呼ぶ。仮種皮抽出物の組成物は0.001～20%、好ましくは0.01～15%、最も好ましくは0.1～15.0%の無水ベースの固体(NVM)分を含むことができる。

【0024】

有利に、望ましくない浮遊微生物による汚染に対して抽出物を保護するため本発明の抽出物に保存料を添加する。「保存料」はここで使用する場合、望ましくない微生物に対して抽出物を殺菌または生物静止性にする成分として定義する。保存料は当業者によく知られており、例えばアルコール、グリコール、パラベン、ヒダントイン、四級窒素含有化合物、イソチアゾリノン、アルデヒド放出化合物、ハロゲン化合物、その組み合わせを含めることができる。特に効果的な保存料はフェノキシエタノールである。

30

【0025】

よって、1態様では、本発明は(a)ビリルビン生成植物に由来する抽出物と；(b)成分(a)に殺菌および生物静止性効果を与えるのに十分な量で存在する保存料とを含む組成物濃縮物を提供し、ここで成分(a)は組成物の無水(NVM)重量の約0.001%～約20%の量で存在し、成分(b)は組成物全体の0.001重量%～約3.0重量%、有利には約0.01重量%～約2.0重量%、最も有利には約0.1重量～約1.0重量%の量で存在する。好ましい態様では、ビリルビン生成植物からの抽出物はストレリチア属或いはフェナコスペルマム属から選択される。

【0026】

本発明の抽出物は、血液又は血液分解副産物の蓄積による皮膚の黒ずみに対する懸念がある場合の、哺乳類、特に人間の皮膚における局所的或いは治療のための適用を意図している。特にあざ(斑状出血)または目の下のダークサークル(眼窩周囲血色素増加症)、クモ状静脈(毛細血管拡張症)、ポートワイン母斑(火炎状母斑)のような状態は全て、皮膚の変色の要因として過剰な血液発現がある状態として知られている。

40

【0027】

本発明の抽出物は当業者によく知られた形態で皮膚に適用でき、抽出物の皮膚への直接的な適用、或いはクリーム、ローション、ジェル、セラム、ソープ、スティック、パウダー等の、より使用者に使いやすい形態の組成物を含むが、それらに限定されない。組成物は、つけた状態で放置する製品として、または例えばボディ用ソープ、シャンプー等のような適用直後に洗い流すことを意図された製品であってもよい。

50

【0028】

製品の効能は、例えばリポソーム、ニオソーム、ポリメリソーム、デンドリメロソーム等のような伝達系に抽出物を含ませること、または例えばイオントフォレシスのような浸透促進メカニズムを介することによりさらに強化されることができる。別の効率的な伝達形態は、抽出物を含むパッチまたはマスクによって皮膚に長時間抽出物を付けた状態にする方法である。抽出物を当業者に知られた任意の方法、例えば冷凍乾燥、吹付乾燥、ベルト乾燥等により抽出溶剤を除去することによって無水系に含めてもよい。無水形態では、製品を例えばシリコンゲルのような無水ゲル又は例えばファンデーション、固体パウダーのような無水パウダーに含めてもよい。抽出物を単独で使用するか、他の成分、例えばレオロジー改質剤、エマルジョン、柔軟剤、感触変質剤、溶剤、保存料及び他の活性剤と組み合わせて使用することができる。抽出物は発酵媒体の一部を形成することもでき、発酵媒体では、活性剤がブレンドされるか、或いは例えば原核生物、真核生物、カビ、菌類等のような生細胞を使用して発酵物へ直接添加される。10

【0029】

一態様では、本発明はビリルビン分解を制御するための局所的組成物に関する。組成物はさらに、それを局所的に適用するとき、人間の皮膚の暗色の色素を減少できることを意図されている。局所用組成物は (a) ビリルビン生成植物からの抽出物と；(b) 保存料と；(c) 皮膚科学的に許容可能なビヒクルとを含んでいる。

【0030】

本発明の抽出物は、皮膚への適用を意図された最終組成物において、約 0.05% ~ 20% の範囲、より好ましくは約 0.1% ~ 10% の範囲、最も好ましくは約 0.1% ~ 5.0% の範囲である。局所用組成物では、保存料は約 0.001% ~ 約 3.0%、好ましくは約 0.01% ~ 約 2.0%、より好ましくは約 0.1% ~ 約 1.0% の量で存在する。20

【0031】

用語「皮膚科学的に許容可能なキャリア」をここで使用する場合、キャリアが皮膚への局所用適用に好適であり、良好な審美的特性をもち、本発明の活性剤及び任意の他の成分と混合可能であり、安全性又は毒性の問題を起こさないことを意味する。

【0032】

キャリアは広範囲の形態であることができる。例えばエマルジョンキャリアは水中油型、油中水型、水中油中水型、油中水中油型、シリコーン中水中油型のエマルジョンがここでは有用である。これらのエマルジョンは広い範囲の粘性、例えば約 100 mPa · s ~ 約 200,000 mPa · s をカバーしている。これらのエマルジョンは機械的なポンプ容器又は、通常の推進剤を用いる高圧エアゾール容器のいずれかを使用したスプレー形態で伝達されることができる。これらのキャリアはヘアムースの形態でも伝達されることがある。他の好適な局所用キャリアはオイル、アルコール、シリコーン（例えばミネラルオイル、エタノール、イソプロピルアルコール、ジメチコーン、シクロメチコーン等）のような無水液体溶剤と、水性の単相液体溶剤（例えば水アルコール溶剤系）と、濃厚にしたこれらの無水及び水性の単相溶剤を含んでいる（例えばここでは、溶剤の粘性は、適切なゴム、樹脂、ワックス、ポリマー、塩等の添加により増加されて、固体又は半固体を形成する）。本発明で有用な局所用キャリア系は次の参照文献に記載されている。“Sun Products Formulary” Cosmetics & Toiletries, vol. 105, pp. 122 - 139 (1990年12月)；“Sun Products Formulary”, Cosmetics & Toiletries, vol. 102, pp. 117 - 136 (1987年3月)；米国特許第4,960,764号；米国特許第4,254,105号。3040

【0033】

キャリアは本発明の組成物の約 75 重量% ~ 約 99.0 重量%、好ましくは約 80 重量% ~ 約 95 重量%、最も好ましくは約 85 重量% ~ 約 90 重量% である。

【0034】

好適な美容的及び/又は製薬的に許容可能な局所用キャリアは、水アルコール系及び水中油型エマルジョンである。キャリアが水アルコール系であるとき、キャリアはエタノー50

ル、イソプロピルアルコールまたはその混合物約0%～約99%、水約1%～約99%である。より好ましくは、キャリアはエタノール、イソプロピルアルコールまたはその混合物約5%～約60%、水約40%～約95%を有する。特に好ましくは、キャリアはエタノール、イソプロピルアルコールまたはその混合物約20%～約50%、水約50%～約80%を有する。キャリアが水中油型エマルジョンであるとき、キャリアはこれらのエマルジョンの調製に共通した任意の添加剤成分を含むことができる。好適なキャリアのより詳細な説明は米国特許第5,605,894号と米国特許第5,681,852号に見られる。

【0035】

本発明の局所用組成物は、追加的な機能性成分を随意選択的に含むことができ、機能性成分は水、界面活性剤、コンディショナー、軟化剤、ワックス、オイル、ポリマー、増粘剤、固定剤、着色剤、保湿剤、モイスチャライザー、安定剤、希釈剤、溶剤、芳香剤等である。さらに、個人ケア用組成物は、植物剤、栄養補助食品、薬用化粧品、治療剤、薬剤、抗真菌剤、抗菌剤、ステロイド系ホルモン剤、フケ防止剤、抗ニキビ成分、日焼け止め、保存料等を含むことができる。

10

【0036】

本発明の局所用組成物はビリルビン生成植物からの抽出物を保存料および皮膚科学的に許容可能なビヒクルに接触させることにより生成されることができる。

【0037】

皮膚に蓄積されたビリルビンの分解を加速するため、本発明の局所用組成物を任意の適用可能な方法によって、皮膚に適用することができる。

20

【0038】

以下の例は本発明を説明する意図のものであるが、それにより限定するものではない。全ての部分及び割合は、組成物の総重量に基づく重量によるものであり、全ての温度は別途記述しない限り、摂氏温度である。

【0039】

[例1]

ストレリチア ニコライの仮種皮抽出物（抽出濃縮物）

1%の仮種皮溶液を、氷浴中で297mLのpH7.0の水中において、3gのストレリチア ニコライをSilverson L4R均質剤（Chesham, Bucks, 英国）を用いて10分間、4000分⁻¹の速度により均質化することにより生成した。溶液を、Niro Panda 2K（Bedford, NH, 米国）を用いて、100MPa（100バール）圧力下で、Niro均質剤に4回通すことによりさらに均質化した。均質化後、pHは0.1%のNaOH溶液を用いて、7.0まで上昇した。

30

【0040】

均質化された溶液を4つのワットマン（Whatman）フィルタ 41、2、6、5を通して逐次的に濾過し、これらのフィルタの孔径はそれぞれ25μm、8μm、3μm、2.5μmに対応する。最後に、溶液を0.2μmのNalgeneフィルタを通して濾過した。溶液をその後、脱水するために濃縮して、約13%の抽出物濃縮固体をもつストレリチア ニコライ仮種皮の最終NVMを得た。

【0041】

40

[例2]

ストレリチア ニコライの仮種皮のビリルビン分解能力

高圧の液体クロマトグラフィ（HPLC）解析については、pH7.0の水における0.050%のビリルビンの対照（Front Scientific, Logan, UT）を、例1の抽出濃縮物の試料と共に行った。仮種皮抽出物をpH7.0の水で希釈して、各溶液において、ストレリチア ニコライの仮種皮抽出物の最終濃度が0.1%、0.5%または0.95%となり、ビリルビンの濃度が0.050%になった。

【0042】

HPLC溶液をSpivakとYuey, Biochem. J. (1986) 234 (101-109)に記載されているように調製した。HPLC溶剤Aについては、Fisher Scientific (Pittsburgh, PA, 米国)

50

からの 1 0 0 0 m L のメタノールにSigma Chemical Co (St. Louis, MO, 米国)からの 3 . 2 8 2 g の酢酸ナトリウムを溶解して調製した。溶剤 B については、水中に 1 % の酢酸アンモニウムが、Fisher Scientificからの氷酢酸 1 0 m L を蒸留水 9 9 0 m L に加え、Acros Organics (Geel, ベルギー)からの濃縮水性 NH₃ で pH 4 . 5 まで滴定することにより調製された。

【 0 0 4 3 】

Waters 996 フォトダイオードアレイ検出器を備えたWaters 2695 Alliance HPLC (Milford, MA, 米国)をPhenomenex セキュリティガードカートリッジシステムKJ0-4282を備えたWaters Nova-Pak C18 150 × 3.9 mm のカラムと共に使用した。溶剤の流速は 1 . 0 m L / 分であった。溶剤 A 及び B を使用すると、7 分間において 6 5 % の A : 3 5 % の B ~ 9 5 % の A の直線勾配と、1 2 分間において 9 5 % の A ~ 7 5 % の A の線形勾配が、作られた。分離前、HPLC カラムを 1 0 分間、平衡した。1 0 μ L の試料をカラムに注入し、1 0 分間、溶出させておいた。ビリルビンの保持時間は 4 5 0 nm 波長で解析して 1 . 3 ~ 1 . 5 分であった。

【 0 0 4 4 】

試料から HPLC のピーク域を解析した。試料に残された元のビリルビンの割合も測定した。

【 0 0 4 5 】

種々の濃度に希釈されたストレリチア ニコライの仮種皮抽出物についての解析結果を図 1 に示す。図 1 に示されているように、各クロマトグラフィの実行におけるゼロ時点を、初期濃度にかかわりなく 1 0 0 % に正規化し、よって試料を相互に比較でき、分解率を各ラインの勾配から決定することができる。

【 0 0 4 6 】

[例 3]

水中油型エマルジョンにおけるストレリチア ニコライの仮種皮抽出物の調製
例 1 からのストレリチア ニコライの仮種皮抽出物を以下の処方及びプロセスを使用して水中油型エマルジョンへ配合した。

【表1】

成分	INCI 術語	%
相 (A)		
水	水	Q.s to 100
Versene™ 100	4ナトリウム EDTA	0.10
グリセリン	グリセリン	2.00
Carbopol® Ultrez 10	カルボマー	0.20
相 (B)		
Brookswax™ D	セテアリルアルコール及びセテアレス-20	2.00
Liquiwax DIADD**	ドデカン二酸ジオクチルドデシル	5.00
Loronate TMP-TC	トリメチロールプロパントリカプリラート/トリカプラート	2.00
Arlacel™ 60	ステアリン酸ソルビタン	1.50
ステアリル・アルコール	ステアリル・アルコール	0.20
セチルアルコール	セチルアルコール	0.50
ステアリン酸	ステアリン酸	0.50
Myritol® 318	トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル	2.00
DC 200/100 cST	ジメチコーン	0.75
相 (C)		
水	水	5.00
TEA 99	トリエタノールアミン	0.25
相 (D)		
抽出物の例 1	-	1.00
Mikrokill® COS	フェノキシエタノール、カプリリル・グリコール、クロルフェネシン	0.75

【0047】

手順:

1. 相Aを化合させ、75まで加熱する。均質になるまで混合する。

【0048】

2. 相Bを化合させ、75まで加熱する。均質になるまで混合する。

【0049】

3. 相Aをゆっくり混ぜながら相Bを相Aへ添加する。20分間混合する。

【0050】

4. 予備混合した相Cをバッチに添加し、均質になるまで混合する。加熱を止める。

【0051】

5. サイドケトルで、相Dを予備混合し、40に満たない温度に達するまでバッチに添加する。

【0052】

6. Mikrokill(商標)COSと相Eの芳香剤をバッチに添加し、均質になるまで混合する。

【0053】

[例4]

10

20

30

40

50

油中水型エマルジョンにおけるストレリチア ニコライの仮種皮抽出物の調製
例 1 からのストレリチア ニコライの抽出物を以下の処方及びプロセスを使用して油中水型エマルジョンへ配合した。

【表 2】

成分	INCI 術語	%
相 (A)		
水	水	Q.s to 100
グリセリン	グリセリン	3.00
塩化ナトリウム	塩化ナトリウム	1.00
抽出物例 1		1.00
Mikrokil® COS	フェノキシエタノール、カプリリル・グリコール、クロルフェネシン	0.75
相 (B)		
SF1328	シクロロメチコン及びジメチコンコポリオール	10.00
SF 1202	シクロロメチコン	8.50
Gel Base Sil	シクロロメチコン及びジメチコン	1.50
Gel Base BSM-PE	シクロロメチコン、ジメチコン、フェニルトリメチコン、ポリエチレン	1.50

【0054】

手順：

1. 相 A の成分を全て共に混合する。

【0055】

2. 相 B の成分を示されている順序で化合させ、次の成分の添加前に、各成分を均質になるまで徹底的に混合する。

【0056】

3. 十分に混合しながらゆっくりと相 A を相 B に添加する。漸進的に攪拌を増して、高せん断にすると、混合物の粘度が増す。10 分間攪拌を続ける。

【0057】

[例 5]

目のジェル組成物におけるストレリチア ニコライの仮種皮抽出物の調製

例 1 からのストレリチア ニコライの仮種皮抽出物をリポソーム組成物にカプセル封入した。カプセル封入された抽出物を次に、以下のプロセスを使用して目のジェルへ組み込む。

10

20

30

【表3】

成分	INCI 術語	%
水	水	Q.S to 100
Carbopol [®] Ultrez 21 ポリマー	アクリレーツ/ アクリル酸アルキル C10-30 クロスポリマー	0.50
Keltrol [®] CG-SFT	キサンタンゴム	0.10
ブチレン・グリコール	ブチレン・グリコール	5.00
Mikrokill [®] COS	フェノキシエタノール、カブリリル・グリコール、クロルフェネシン	1.00
Dow Corning [®] 193 界面活性剤	ジメチコンコポリオール	0.30
ニナトリウム EDTA	ニナトリウム EDTA	0.10
AMP 95	アミノメチルプロパノール	0.45
例1からの抽出物を含むリポソーム		1.00

10

20

【0058】

手順：

1. CarbopolUltrez 21を50度で水に分散し、Keltrol CG-SFTを添加する。均質になるまで混合する。

【0059】

2. ブチレングリコール、Mikrokill(商標)COS、AMP 95、EDTA、シリコーン193を添加する。均質になるまで混合する。

【0060】

3. 例1からの抽出物を含むリポソームを40においてさっと攪拌しながら添加する。均質になるまで混合する。

30

【0061】

4. 必要ならば、pHを5.5に調節する。

【0062】

[例6]

カプセル封入されたストレリチアニコライの仮種皮抽出物の調製

例1からの抽出物を米国特許出願第2003/0198682 A1号の例1に開示されている技術を使用して、ポリマー・マトリクスへカプセル封入した。

【0063】

[例7]

40

ストレリチアニコライの仮種皮抽出物のリップスティック組成物の調製

例6のポリマー・マトリクスにカプセル封入されたストレリチアニコライの仮種皮抽出物を以下の処方及びプロセスを用いてリップスティックに配合した。

【表4】

成分	INCI 術語	%
相 (A)		
ヒマシ油	トウゴマ (ヒマシ)種油	31.45
Schercemol TM TISC	クエン酸トリイソステアリル	15.00
Liquiwax TM PolyIPL	ダイマージリノール酸ステアリル PPG-3 ミリスチルエーテル	5.00
Liquiwax TM PolyEFA	ダイマージリノール酸オクチルドデシル PPG-3 ミリスチルエーテル	15.00
キャンデリラワックス	エウファルビアケリフェラ (キャンデリラ) ワックス	6.00
オゾケライト 170D	オゾケライト	2.50
Microwax SP 19	微結晶ワックス	3.50
カルナバワックス	ブラジルロウヤシ (カルナバ) ワックス	1.50
メチルパラベン	メチルパラベン	0.20
プロピルパラベン	プロピルパラベン	0.10
相 (B)		
カラーグラインド		
Soft-Tex [®] Red 7 Ca Lake C19-7711	赤色 7 レーキ	0.04
Soft-Tex [®] Red 6 Ba Lake C19-7712	赤色 6 レーキ	0.17
Red Iron Oxide A-1205	酸化鉄	2.00
Titanium Dioxide Ultra Fine 70110	二酸化チタン	2.00
Black Iron Oxide C33-134	酸化鉄	0.05
Liquiwax TM PolyEFA*	ダイマージリノール酸オクチルドデシル PPG-3 ミリスチルエーテル	4.44
相 (C)		
パルミチン酸アスコルビル	パルミチン酸アスコルビル	0.05
Flamenco [®] Red Pearl	雲母及び二酸化チタン	10.00
例 6 からの粉末化された抽出物		1.00

【0064】

手順：

1. ワックス、オイル、保存料(相A)を化合させ、83～87まで加熱する。

【0065】

10

20

30

40

50

2. 温度を保ち、均質になるまでかき混ぜる。

【0066】

3. 温度を75~80まで低下させ、相Bを添加し、均質になるまで混合する。

【0067】

4. Flamenco(商標)Red Pearl、例1からの抽出物、パルミチン酸アスコルビル(相C)を添加する。

【0068】

5. 鑄型に注ぐ。

【0069】

[例8]

ストレリチア ニコライの仮種皮抽出物のトナー(化粧水)組成物の調製

例1の抽出物を以下の処方及びプロセスを用いて水性のアルコールトニックに配合した

。【表5】

10

成分	INCI 術語	%
水	水	Q.s To 100
Betafin® BP-20*	ベタイン	3.00
例1の抽出物		1.00
マンサク w/14% アルコール	水、エタノール、マンサク	25.00
Mikrokill® COS	フェノキシエタノール、カブリリル・グリコール、クロルフェネシン	0.75

20

【0070】

30

手順：

1. 水を加え、Betafin(商標)BP-20と例1からのストレリチア ニコライの仮種皮抽出物を添加する。均質になるまで混合する。

【0071】

2. マンサク(Witch Hazel)とMikrokill(商標)COSを添加する。均質になるまで混合する。

【0072】

[例9]

ストレリチア ニコライの仮種皮抽出物のボディソープ組成物の調製

例1のストレリチア ニコライの仮種皮抽出物を以下の処方及びプロセスを用いてボディソープに配合した。

40

【表6】

成分	INCI 術語	%
水	水	Q.S to 100
Hamp-ene [®] Na2	ニナトリウム EDTA	0.10
グリセリン	グリセリン	2.00
Standapol [®] WAQ-Special	ラウリス硫酸ナトリウム	30.00
Standapol [®] ES-2	ラウレス硫酸ナトリウム	25.00
Cerasynt [®] IP	ステアリン酸グリコール、ステアリン酸、アミノメチルプロパノール	0.50
Velvetex [®] BA-35	コカミドプロピルベタイン	7.00
コカミド MEA	コカミド MEA	2.00
Mikrokill [®] COS	フェノキシエタノール、カプリリル・グリコール、クロルフェネシン	0.75
例1の抽出物		1.00

10

20

【0073】

手順：

1. 水を70まで加熱し、Hamp-ene（商標）Na2、グリセリンを添加し、均質になるまで混合する。

【0074】

2. 70を超える温度に維持し、Standapol（商標）WAQ-Special、Standapol（商標）ES-2、Cerasynt（商標）IP、Cocamide MEA、Velvetex（商標）BA-35を添加し、均質になるまで混合する。

【0075】

3. 45まで冷却し、Mikrokill（商標）COSと例1からの抽出物を添加する。

30

【0076】

4. 均質になるまで混合する。

【0077】

[例10]

酵母におけるストレリチアニコライの仮種皮抽出物／ストレリチアニコライの仮種皮抽出物の発酵品の調製

例1からの抽出物を酵母「サッカロマイセス・セレヴィシウ」を含む発酵媒体の一部として含めた。例1からの抽出物の試料をRed Star Yeast (Milwaukee, WI)から得られるパン酵母培養媒体の水性混合物に入れる。この媒体をRed Starから得られる活性サッカロマイセス・セレヴィシウ酵母培養液で植菌し、混合物を制御された好気状態下で発酵させ、米国特許第2,239,345号の例1に記載されているような、ストレス状態を用いて得られる生酵母細胞誘導体（LYCD）を与える。

40

【0078】

[例11]

サブミクロンのエマルジョン濃縮物におけるストレリチアニコライの仮種皮抽出物の調製

例1に記載されているストレリチアニコライの仮種皮抽出物を含むサブミクロンのエマルジョン濃縮物を調製する。

【表7】

成分	%
相 (A)	
水	Q.S to 100
グリセリン	5.00
相 (B)	
トリメチロールプロパントリカプリラート/トリカプラート	18.0
セチルアルコール	2.0
セテアレス 20	2.0
ステアリン酸グリセリル	2.0
BHT	0.01
相 (C)	
例 1 の抽出物	1.0
フェノキシエタノール、カプリリル・グリコール、クロルフェネシン	0.75

【0079】

手順：

1. 相Aを化合させ、75まで加熱する。均質になるまで混合する。

【0080】

2. 相Bを化合させ、75まで加熱する。均質になるまで混合する。

【0081】

3. 相Bをゆっくり混ぜながら相Aを相Bへ添加する。20分間混合して、加熱を止める。

30

【0082】

4. サイドケトルで、相Cを予備混合し、40に満たない温度に達するまでバッチに添加する。冷めて室温になるまで混合する。

【0083】

5. Niro(高圧均質剤)に2又は3回通す。粒径とpHをチェックする。

以下に、本願発明の実施態様を付記する。

1. 局所用組成物であって、

(a) ビリルビン(bilirubin)生成植物からの抽出物と、

(b) 保存料と、

(c) 皮膚科学的に許容可能なビヒクルとを含んでおり、

ここで、(a)は、組成物の0.05重量%~20重量%の量で存在し、(b)は組成物の0.001重量%~3.0重量%の量で存在し、(c)は組成物の75重量%~99.05重量%の量で存在する局所用組成物。

2. 濃縮型の組成物であって、

(a) ビリルビン生成植物に由来する抽出物と、

(b) 成分(a)に関して殺菌および生物静止性効果を与えるのに十分な量で存在する保存料とを含み、

ここで(a)は組成物の0.001重量%~20重量%の量で存在する不揮発分(NVM)を含み、(b)は組成物の0.001重量%~3重量%の量で存在する不揮発分(NVM)を含んでいる濃縮型の組成物。

10

20

30

40

50

3. 前記抽出物はビリルビンの分解を加速させる成分を含んでいる 1 または 2 記載の組成物。

4. 前記抽出物はビリルビン生成植物全体、その植物の一部、その植物の種子、又はその植物の細胞培養から得られる 1 乃至 3 のいずれか 1 項記載の組成物。

5. 前記ビリルビン生成植物は、ストレリチア(*Strelitzia*)属又はフェナコスペルマム(*Phenakospermum*)属からの植物である 1 乃至 4 のいずれか 1 記載の組成物。

6. 前記ビリルビン生成植物は、ストレリチア属からの植物である 5 記載の組成物。

7. 前記ビリルビン生成植物の抽出物は、ストレリチア ニコライ(*nicolai*)種からの植物である 6 記載の組成物。

8. 前記ビリルビン生成植物の抽出物は、前記ビリルビン生成植物のストレリチア ニコライ種の種子から採取される 7 記載の組成物。 10

9. 前記ビリルビン生成植物の抽出物は、前記ビリルビン生成植物のストレリチア ニコライの種子の仮種皮から採取される 7 記載の組成物。

10. ビリルビン生成植物の抽出物のビリルビンの分解能力の試験方法であって、

(a) 水にビリルビンを分散又は溶解し、

(b) 測定された量のビリルビン生成植物の抽出物を添加し、

(c) ビリルビンおよびその分解副産物の検出に感度が高い分析方法を用いて、ビリルビンの分解対時間を測定することを含んでいる方法。

11. 前記ビリルビン生成植物の抽出物は 0.001% ~ 20% の量で存在する 10 記載の方法。 20

12. ビリルビンの分解は UV、IR 又は HPLC を用いて測定される 10 又は 11 記載の方法。

13. 分析技術は HPLC である 12 記載の方法。

14. 皮膚に蓄積するビリルビンの分解を加速する方法は、1 乃至 9 のいずれか 1 記載の局所用組成物に皮膚を接触させることを含んでいる方法。

15. 1 乃至 9 のいずれか 1 記載の局所用組成物の製造方法であって、

(a) ビリルビン生成植物からの抽出物と、

(b) 保存料と、

(c) 皮膚科学的に許容可能なビヒクルとを、
接觸させることを含んでいる方法。 30

【図1】

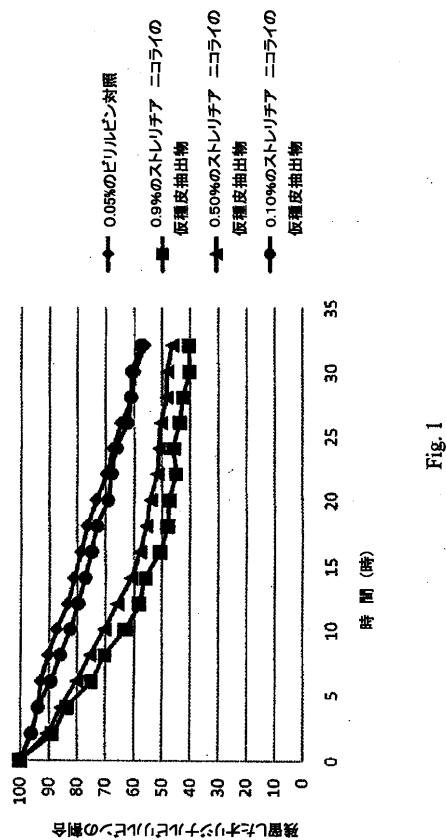


Fig. 1

フロントページの続き

(74)代理人 100199565

弁理士 飯野 茂

(72)発明者 グルーバー、ジェームズ・ピンセント

アメリカ合衆国、ニュージャージー州 07882、ワシントン、ニュー・ハンプトン・ロード
56

(72)発明者 ルートビッヒ、フィリップ・レデット

アメリカ合衆国、ニュージャージー州 08812、ダネレン、マディソン・アベニュー 8、ア
パートメント 4

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表2011-518939 (JP, A)

特開2011-136994 (JP, A)

国際公開第92/009295 (WO, A1)

米国特許出願公開第2008/0277621 (US, A1)

AOB PLANTS, 2010年, Vol.2010, p.plq020-1 - plq020-8

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 36/00 - 36/9068

A61P 1/00 - 43/00

A61K 8/00 - 8/99

A61Q 1/00 - 90/00

JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)

CAPLus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)