(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年9月3日(03.09.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/175703 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 8/35 (2006.01)　*A61K 31/12* (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)　*A61P 17/18* (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)　*A61P 43/00* (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01)　*A61Q 19/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号：　PCT/JP2020/008526

(22) 国際出願日：　2020年2月28日(28.02.2020)

(25) 国際出願の言語：　日本語

(26) 国際公開の言語：　日本語

(30) 優先権データ：
特願 2019-036652　2019年2月28日(28.02.2019)　JP

(71) 出願人:株式会社日本触媒(**NIPPON SHOKUBAI CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒5410043 大阪府大阪市中央区高麗橋４丁目１番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 堀 川　洋 (**HORIKAWA Hiroshi**); 〒5640034 大阪府吹田市西御旅町５番８号 株式会社日本触媒内 Osaka (JP). 中之庄 正弘 (**NAKANOSHO Masahiro**); 〒5640034 大阪府吹田市西御旅町５番８号 株式会社日本触媒内 Osaka (JP).

(74) 代理人:長谷川 芳樹，外(**HASEGAWA Yoshiki** et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目１番１号丸の内 ＭＹ ＰＬＡＺＡ（明治安田生命ビル） ９階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
— 国際調査報告（条約第21条(3)）

WO 2020/175703 A1

(54) **Title:** AQUEOUS DISPERSION FOR COSMETIC PREPARATION, COSMETIC PREPARATION COMPOSITION, AND METHOD FOR PRODUCING COSMETIC PREPARATION

(54) 発明の名称： 化粧料用水性分散体、化粧料組成物、及び化粧料の製造方法

(57) **Abstract:** An aqueous dispersion for cosmetic preparations which contains curcuminoid particles having an average particle diameter of 200 nm or smaller. After the aqueous dispersion for cosmetic preparations is stored at 4 ° C for one year, the curcuminoid particles have a change in average particle diameter of 15% or less and a change in polydispersity index of 60% or less.

(57) 要約：化粧料用水性分散体であって、平均粒子径が２００ｎｍ以下のクルクミノイドの粒子を含み、化粧料用水性分散体を４℃で１年間保管した場合、保管後のクルクミノイドの粒子の平均粒子径の変化率が１５％以内であり、多分散指数の変化率が６０％以内である、水性分散体。

明　細　書

発明の名称 ：

化粧料用水性分散体、化粧料組成物、及び化粧料の製造方法

技術分野

[0001] 本開示は、化粧料用水性分散体、化粧料組成物、及び化粧料の製造方法に関する。

背景技術

[0002] ウコン抽出物に含まれるクルクミノイドは、癌細胞の成長、炎症等を制御する細胞内情報伝達を調製する物質として知られており、医薬品として応用が期待され、皮膚透過性、薬力学的な特性について研究が進められている（非特許文献１及び２）。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：Ｙａｎ　Ｃｈｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，　ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ，　２０１２年，　ｖｏｌ．１７，　ｐｐ．５９７２－５９８７

非特許文献2：Ｈａｍｉｄ　Ｒｅｚａ　Ｒａｈｉｍｉ　ｅｔ　ａｌ．，　Ａｖｉｃｅｎｎａ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｄｈｙｔｏｍｅｄｉｃｉｎｅ，　２０１５年，　Ｖｏｌ．６，　Ｎｏ．４，　ｐｐ．３８３－３９８

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 上記の特性から、クルクミノイドの化粧料に対する応用が期待される。しかしながら、本発明者が鋭意検討したところによれば、クルクミノイドの水性分散体は、化粧料として使用する際の配合性又は皮膚透過性について検討する余地があった。また、特許文献１の分散体はリン脂質を多量に含むリポソームを使用しているため、化粧料を製造する際に配合する脂質の選択の自由度が低い。

[0005] 本開示は、このような事情に鑑みてなされたものであり、化粧料に配合し

た際に保存安定性に優れる化粧料用水性分散体及び当該化粧料用水性分散体を配合した化粧料組成物を提供することを目的とする。また、本開示は、そのような化粧料用水性分散体を用いた化粧料の製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本開示の化粧料用水性分散体は、平均粒子径が２００ｎｍ以下のクルクミノイドの粒子を含み、当該化粧料用水性分散体を４℃で１年間保管した場合、保管後のクルクミノイドの粒子の平均粒子径の変化率が１５％以内であり、多分散指数の変化率が６０％以内である。当該化粧料用水性分散体において、クルクミノイドとリン脂質との合計量に対するリン脂質の含有量が、９５質量％以下であってもよい。

[0007] また、本開示の化粧料用水性分散体は、平均粒子径が２００ｎｍ以下のクルクミノイドの粒子を含み、化粧料用水性分散体におけるクルクミノイドとリン脂質との合計量に対するリン脂質の含有量が、９５質量％以下であってもよい。

[0008] 上記化粧料用水性分散体は、非イオン性界面活性剤を更に含み、水性分散体における、非イオン性界面活性剤に対するクルクミンの質量比が５５以上であると好ましい。

[0009] 上記化粧料用水性分散体は、水性分散体の総量に対して１～５０質量％の非イオン性界面活性剤を更に含むと好ましい。

[0010] 上記化粧料用水性分散体は、１価又は２価のアルコールと脂肪酸とのエステルを含むと好ましい。

[0011] 上記化粧料用水性分散体は、モノ脂肪酸エステル又はジ脂肪酸エステルを含むを含むと好ましい。

[0012] 本開示の化粧料組成物は、上記化粧料用水性分散体を含む。

[0013] 本開示の化粧料の製造方法は、上記化粧料用水性分散体を他の原料に配合する工程を含む。

発明の効果

[0014] 本開示によれば、化粧料に配合した際に保存安定性に優れる化粧料用水性分散体及び当該化粧料用水性分散体を配合した化粧料組成物を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0015] 本実施形態の水性分散体は、平均粒子径が２００ｎｍ以下のクルクミノイドの粒子を含む。本実施形態の水性分散体は、当該水性分散体を４℃で１年間保管した場合、保管後のクルクミノイドの粒子の平均粒子径の変化率が１５％以内であり、多分散指数の変化率が６０％以内であるとの条件、及び化粧料用水性分散体におけるクルクミノイドとリン脂質との合計量に対するリン脂質の含有量が、９５質量％以下であるとの条件の少なくとも一方を満たす。

このような水性分散体は、化粧料に配合した際に、化粧料に配合される各種添加剤との相性も良く、様々な化粧料処方において凝集物の発生を抑制することができ、広いｐＨ、温度等の範囲でも、凝集物の発生が抑制できる。そのため、本実施形態の水性分散体は、保存安定性に優れ、配合性、水性分散体の外観等にも優れる。加えて様々な化粧料処方においても本実施形態の水性分散体は化粧料処方中における安定性、配合性および外観が改善できる点で優れている。また、本実施形態の水性分散体は、広いｐＨ、温度等の範囲で、抗酸化活性の低下を抑制することができる傾向にある。また、本実施形態の水性分散体は、抗酸化活性及び皮膚透過性に優れる傾向にある。

本実施形態の水性分散体は、上記のとおり、化粧料に配合される成分として優れており、化粧料用水性分散体として使用することができる。また、後述のとおり、本実施形態の水性分散体は、ＩＬ６、ＩＬ８、又はＭＭＰ１の産生を抑制する作用があるため、ＩＬ６産生抑制剤、ＩＬ８産生抑制剤又はＭＭＰ１産生抑制剤としても使用できる。更に、後述のとおり、本実施形態の水性分散体は、Ｉ型プロコラーゲン又はヒアルロン酸の産生を促進する作用があるため、Ｉ型プロコラーゲン産生促進剤又はヒアルロン酸産生促進剤として、好ましくはＩ型プロコラーゲン産生促進剤としても使用できる。こ

れらの特定の物質の産生に関する促進剤又は抑制剤としての用途は、二つ以上の用途を組み合わせたものであってもよい。

[0016] 上記クルクミノイドの粒子の平均粒子径は、２００ｎｍ以下であり、更に保存安定性を高める観点から、１７０ｎｍ以下であると好ましく、１５０ｎｍ以下であるとより好ましく、１２０ｎｍ以下であると更に好ましく、１００ｎｍ以下であると特に好ましい。上記粒子の平均粒子径の下限は、特に制限はないが、保存安定性の観点から５ｎｍ以上とすることができる。粒子の平均粒子径は、動的光散乱法により測定することができ、具体的な装置としては、Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ（Ｍａｌｖｅｒｎ社製）等を挙げることができる。粒子の平均粒子径は、個数基準での累積粒度分布における累積５０％となる粒子径（ｄ５０）であってよい。また、同様に動的光散乱法により、粒子のクルクミノイドの多分散指数も測定することができる。

本実施形態の水性分散体を４℃で１年間保管した場合に、保管後の上記クルクミノイドの粒子の平均粒子径の変化率は１５％以内であってよく、保管後の多分散指数の変化率が６０％以内であってよい。保管条件としては、更に暗所、振動などがない場所で静置であってよい。

保管後のクルクミノイドの粒子の平均粒子径の変化率は、保管終了時点での平均粒子径と保管開始時点の平均粒子径との差の絶対値を、保管開始時点の平均粒子径で除したものである。

同様に保管後のクルクミノイドの粒子の多分散指数の変化率は、保管終了時点での多分散指数と保管開始時点での多分散指数との差の絶対値を、保管開始時点での多分散指数で除したものである。

なお、「以内」とは、０から所定の上限までの範囲を指すものとする。保管後の平均粒子径の変化率は、実質的に０％であってもよいが、０％より大きくてもよく、０．１％以上であってもよい。また、保管後の多分散指数の変化率は、実質的に０％であってもよいが、０％より大きくてもよく、０．１％以上であってもよい。

保管開始時点は、水性分散体の製造直後であってもよく、製造後の任意の

時点であってもよい。保管終了時点は、保管開始から１年時点であり、１年２か月時点であってもよく、１年５か月時点であってもよい。

４℃で１年間保管後のクルクミノイドの粒子の平均粒子径の変化率は、１３％以内であってもよい。４℃で１年間保管後のクルクミノイドの粒子の平均粒子径の変化率は、５８％以内であってもよい。

保管は、水性分散体の水分の蒸散を防ぐことができる環境下で行われ、例えば、水性分散体を密閉した容器内に保管することが好ましい。

水性分散体におけるクルクミノイド粒子の多分散指数は、０．５以下であってよく、０．４以下であってもよい。

[0017] また、上記クルクミノイドの粒子の個数基準での累積粒度分布における累積９０％となる粒子径（ｄ９０）は、４００ｎｍ以下であると好ましく、３５０ｎｍ以下であるとより好ましく、３００ｎｍ以下であると更に好ましい。

[0018] クルクミノイドとしては、クルクミン又はクルクミンの類似体が挙げられ、クルクミンの類似体としては、デメトキシクルクミン、ビスデメトキシクルクミン、テトラヒドロクルクミン等が挙げられ、抗酸化活性又はシワ改善効果が期待されるクルクミンが好ましい。粒子は、クルクミン又はクルクミンの類似体の一種又は二種以上を含んでいてもよい。

[0019] クルクミノイドの粒子は、クルクミノイド以外の成分を含んでいてもよい。クルクミノイドの粒子におけるクルクミノイドの含有量は、クルクミノイドの粒子の総量に対して７０質量％以上であると好ましく、８０質量％以上であるとより好ましい。また、クルクミノイドの粒子におけるクルクミノイドの含有量の上限は、特に制限されず、クルクミノイドの粒子の総量に対して実質的に１００質量％であってもよいが、９５質量％であってもよい。

[0020] 上記粒子は、リン脂質を含んでいてもよいが、含まなくてもよい。上記粒子におけるリン脂質の含有量は、化粧料組成物を製造する際に添加する脂質の選択の自由度を確保する観点から、水性分散体におけるクルクミノイドとリン脂質との合計量に対するリン脂質の含有量が、９５質量％以下であって

よく、９０質量％以下であってよく、８５質量％以下であってよく、８０質量％以下であってよく、７０質量％以下であってよく、５０質量％以下であってよく、３０質量％以下であってよく、１０質量％以下であってよい。上記水性分散体が、リン脂質を含む場合、リン脂質の含有量は、１質量％以上であると好ましく、５質量％以上であるとより好ましい。

[0021] リン脂質とは分子内にリン酸エステル構造を有するものあり、例えば、ダイズリン脂質、水添ダイズリン脂質、卵黄リン脂質、水添卵黄リン脂質等が挙げられる。

[0022] 水性分散体は、界面活性剤を含有していてもよい。界面活性剤としては、特に限定されず、一般的に化粧品で使用されるようなアニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン性界面活性剤が使用できる。

アニオン性界面活性剤としては、アルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキル硫酸塩、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）脂肪酸アミドモノエタノールアミド（ＭＥＡ）硫酸塩、アルキルメチルタウリン塩、オレフィンスルホン酸塩、アルキルスルホコハク酸塩、アルキルリン酸エステル塩、脂肪酸塩、アシルアミノ酸塩、アルキル乳酸塩、アルキルイセチオン酸塩等が挙げられる。

カチオン性界面活性剤としては、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム、塩化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベヘニルトリメチルアンモニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ジポリオキシエチレンオレイルメチルアンモニウム、塩化ポリオキシエチレンベヘニルリルメチレンアンモニウム、メチル硫酸ベヘニルトリメチルアンモニウム、塩化ステアリルヒドロキシプロピルトリメチルアンモニウム、塩化ジココイルジメチルアンモニウム、塩化ジアルキル（Ｃ１２－１８）ジメチルアンモニウム、塩化ジセチルジメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、エチル硫酸ラノリン脂肪酸アミノプロピルジメチルアンモニウム、メチル

硫酸ジココイルエチルヒドロキシエチルアンモニウム、ヤシ油アルキルプロピレングリコール（ＰＧ）ジモニウムクロリドリン酸、リノール酸アミドプロピルプロピレングリコール（ＰＧ）ジモニウムクロリドリン酸、ステアラミドプロピルメチルアミン、ジメチルステアラミン、ポリエチレンオキサイド（ＰＯＥ）ヤシ油アルキルアミン等が挙げられる。

両性界面活性剤としては、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン等のアルキルベタイン型両性界面活性剤、ラウリン酸アミドプロピルベタイン等のアミドベタイン型両性界面活性剤、ヒドロキシアルキル（Ｃ１２－１４）ヒドロキシエチルサルコシン等のカルボイシベタイン型の両性界面活性剤、ラウリン酸アミドプロピルヒドロキシスルホベタイン等のアミドスルホベタイン型の両性界面活性剤、ココアンホジ酢酸ナトリウム等のイミダゾリニウムベタイン型の両性界面活性剤、ラウラミノプロピオン酸ナトリウム等のプロピオン酸型の両性界面活性剤、ラウリルジメチルアミンオキシド等のアミンオキシド型の両性界面活性剤、Ｎ－［３－アルキル（１２，１４）オキシ－２－ヒドロキシプロピル］－Ｌ－アルギニン塩酸塩等のアミノ酸型の界面活性剤等が挙げられる。

非イオン性界面活性剤としては、モノグリセリン脂肪酸エステル型の非イオン性界面活性剤、ポリグリセリン脂肪酸エステル型の非イオン性界面活性剤、ソルビタン及びポリオキシエチレンソルビタン型の非イオン性界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル）、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット型の非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油型の非イオン性界面活性剤、ピロリドンカルボン酸（ＰＣＡ）イソステアリン酸ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油型の非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸型の非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリン型の非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル型の非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンアルキルエーテル型の非イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー型の非イオン性界面

活性剤、アルカノールアミド型の非イオン性界面活性剤、ショ糖エステル型の非イオン性界面活性剤、アルキルグリコシド型の非イオン性界面活性剤、ジステアリン酸ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）型の非イオン性界面活性剤等が挙げられる。

これらは、１種又は２種以上を用いてもよい。水性分散体中における界面活性剤の含有量は、皮膚への刺激性及び配合性等の観点から、水性分散体の総量に対して０．０１～８０質量％であることが好ましく、０．１～５０質量％であるとより好ましく、０．５～４０質量％であると更に好ましい。また、水性分散体が、非イオン性界面活性剤を含む場合、皮膚刺激性や化粧料処方中での配合性等の観点から、非イオン性界面活性剤の含有量は、水性分散体の総量に対して１～５０質量％であると好ましく、１０～５０質量％であると好ましく、１５～４０質量％であるとより好ましい。

水性分散体が、非イオン性界面活性剤を含む場合、皮膚刺激性や化粧料処方中での配合性等の観点から、水性分散体における、非イオン性界面活性剤に対するクルクミンの質量比が５５以上であると好ましい。非イオン性界面活性剤は、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含んでいてもよく、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルに対するクルクミンの質量比が５５以上であってもよい。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、ｔｗｅｅｎ　２０（モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン）、ｔｗｅｅｎ　８０（モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）等が挙げられる。

[0023] 水性分散体は、可溶化剤を含んでいてもよい。可溶化剤としては、１価又は２価のアルコールと脂肪酸とのエステルであってもよい。１価又は２価のアルコールとしては、炭素数２～６のアルコールが挙げられ、具体的には、エチレングリコール、１，３－プロピレングリコール、１，２－プロピレングリコール等が挙げられる。脂肪酸としては、炭素数４～２０の脂肪酸が好ましく、炭素数６～１８の脂肪酸がより好ましく、具体的には、カプリル酸が挙げられる。１価又は２価のアルコールと脂肪酸とのエステルは、好まし

くは、２価のアルコールと脂肪酸とのジエステルであることが好ましい。

また、可溶化剤は、モノ脂肪酸エステル又はジ脂肪酸エステルであってもよい。モノ脂肪酸エステル又はジ脂肪酸エステルに含まれる脂肪酸としては、炭素数４～２０の脂肪酸が好ましく、炭素数６～１８の脂肪酸がより好ましく、具体的には、カプリル酸が挙げられる。モノ脂肪酸エステル又はジ脂肪酸エステルは、脂肪酸と１価又は２価のアルコールとのエステル、又はモノグリセリド若しくはジグリセリドであってもよい。

可溶化剤の具体例としては、ジカプリル酸プロピレングリコールが挙げられる。可溶化剤の含有量は、水性分散体の総量に対して０．０１～５質量％であってよく、０．１～１質量％であってよい。

[0024] 水性分散体におけるクルクミノイドの粒子の含有量は、配合性等の観点から、水性分散体の総量に対して０．０１～５０質量％であると好ましく、０．０５～３０質量％であるとより好ましく、０．１～１０質量％であると更に好ましい。

[0025] 上記クルクミノイドの粒子におけるクルクミンの含有量の下限は、特に制限されないが、抗酸化等の生理機能を付与する観点から、クルクミノイドの粒子の総量に対して、７０質量％であると好ましく、８０質量％であるとより好ましい。上記クルクミノイドの粒子におけるクルクミンの含有量の上限は、特に制限されないが、クルクミノイドの粒子がクルクミンからなるものであってもよく、クルクミノイドの粒子が、９９．５質量％以下のクルクミンを含んでいてもよい。

[0026] 水性分散体は、上記クルクミノイドの粒子と共に、連続相である水性媒体を含む。水性媒体としては、水自体であってもよいが、水と共に有機溶媒、添加剤等の他の成分等を含んでいてもよい。添加剤としては、酸化防止剤や防腐剤等を含んでいてもよい。酸化防止剤としては、例えばアスコルビン酸等が挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル、１，２ヘキサンジオール、クエン酸、フェノキシエタノール等が挙げられる。

[0027] 本実施形態の水性分散体は、マイクロ流体デバイス等により、クルクミノ

イドを含む原料を水性媒体に分散させることにより製造することができる。クルクミノイドを含む原料としては、クルクミノイド自体であってもよいが、ウコン抽出物等のクルクミノイドを含む原料であってもよい。例えば、Ｅｕｒ．　Ｊ．　Ｐｈａｒｍ．　Ｂｉｏｐｈａｒｍ．１１７，　２８６～２９１　（２０１７）記載の方法や、Ｅｕｒ．　Ｊ．　Ｐｈａｒｍ．　Ｂｉｏｐｈａｒｍ．６３，　１２８～１３３　（２００６）記載のマイクロ流体デバイスを用いた水性分散体の調製方法が利用できる。

[0028] 本実施形態の水性分散体は、ＦＲＡＰ法により水性分散体の抗酸化力を測定した際に、没食子酸を２１質量ｐｐｍ含む没食子酸水溶液の抗酸化力の５０％の抗酸化力を有する水性分散体におけるクルクミノイドの濃度が９５μｍｏｌ／ｌ以下であると好ましい。すなわち、本実施形態の水性分散液は、抗酸化力に優れるため、水性分散体に含まれるクルクミノイドの粒子（すなわち、クルクミノイド）の濃度が比較的小さい９５μｍｏｌ／ｌ以下であっても、没食子酸を２１質量ｐｐｍ含む水溶液の抗酸化力の５０％程度の抗酸化力を有する。なお、本明細書において、水性分散体におけるクルクミノイドのモル濃度は、水性分散体の全体積に対する水性分散体のモル量である。

[0029] 本明細書で言う抗酸化力は、ＦＲＡＰ法により測定したものである。ＦＲＡＰ法では、試料に含まれる抗酸化物質により、試験用試薬に含まれるFe^{3+}が還元され、Fe^{2+}が生じる。生じたFe^{2+}と比色プローブとが反応すると５４０～６００ｎｍの波長で検出可能な暗青色の生成物を形成する。５４０～６００ｎｍの吸光度を測定することで還元されたFe^{3+}を定量することができ、これを抗酸化力の指標とすることができる。比色プローブとしては、２，４，６－トリス（２－ピリジル）－１，３，５－トリアジンが挙げられる。

[0030] また、抗酸化力の評価の指標としては、没食子酸を使用することができる。水性分散体の抗酸化力の評価基準は、没食子酸を２１質量ｐｐｍ含む没食子酸水溶液についてＦＲＡＰ法による測定を行い、当該水溶液の抗酸化力の５０％の抗酸化力に等しい抗酸化力とすることができる。また、使用するＦ

ＲＡＰ法の試験用試薬で測定可能な没食子酸水溶液の最大抗酸化力を基準とすることもできる。この場合、予め複数の濃度の没食子酸水溶液を用意し、同条件でＦＲＡＰ法の測定を行い、水溶液における没食子酸の濃度に対する抗酸化力をプロットし、検量線を作成する。当該水溶液における没食子酸の濃度が使用する試験用試薬の測定可能量を超えると測定される抗酸化力は一定となるため、検量線において、抗酸化力が一定となる直前の没食子酸の濃度（すなわち、検量線の傾きが正から０に転じる濃度）を求め、かかる濃度を没食子酸水溶液の最大抗酸化力とする。そして、最大抗酸化力の５０％の抗酸化力に等しい抗酸化力を水性分散体の抗酸化力の評価基準とすることができる。本実施形態の水性分散体の抗酸化力は、１００μｍｏｌ／ｌ以下の濃度で上述のいずれかの評価基準を満たすとより好ましく、９０μｍｏｌ／ｌ以下の濃度で上述のいずれかの基準を満たすと更に好ましい。水性分散体の抗酸化力の評価基準としては、なお、１０．６質量ｐｐｍ含む没食子酸水溶液の抗酸化力の５０％の抗酸化力に等しい抗酸化力としてもよい。

[0031] また、本実施形態の水性分散体は、水性分散体を含む反応液をＬ９２９細胞に添加し、細胞内抗酸化活性アッセイを行った際に、比較対象として１０００μｍｏｌ／ｌの濃度でケルセチンを含む反応液を添加して細胞内抗酸化活性アッセイを行った場合の抗酸化活性値の５０％の抗酸化活性値を示す水性分散体におけるクルクミノイドの濃度が１００μｍｏｌ／ｌ以下のものであると好ましい。すなわち、本実施形態の水性分散体は、抗酸化力に優れるため、本実施形態の水性分散体を用いてＬ９２９細胞に対して細胞内抗酸化活性アッセイを行った際に、クルクミノイドの濃度が比較的小さい１００μｍｏｌ／ｌ以下であっても、１０００μｍｏｌ／ｌの濃度でケルセチンを含む反応液の抗酸化活性値の５０％の抗酸化活性値を示す傾向にある。

[0032] 本実施形態において、抗酸化活性値は、以下の細胞内抗酸化活性アッセイにより求められたものである。

まず、上記水性分散体（試料）及び蛍光プローブを含む反応液をＬ９２９細胞に添加し、細胞内に試料及び蛍光プローブを取り込ませた測定試料を用

意する。蛍光プローブとしては、細胞透過性の高い蛍光プローブ（2’，7’－ジクロロフルオレシンジアセテート（ＤＣＦＨ－ＤＡ）等）を使用する。その後、細胞内で活性酸素種を生成させるため、フリーラジカル開始剤溶液を添加し、３分間隔で合計６０分間、測定試料の蛍光強度を測定する。各時刻での蛍光強度を測定開始時点（０分時点）の蛍光強度で除したものの総和を計算し、ＡＵＣ（ａｒｅａ　ｕｎｄｅｒ　ｃｕｒｖｅ、時間に対する蛍光強度をプロットした曲線下の部分を積分した面積に対応）を求め、これを抗酸化活性値とする。試料濃度を変更した測定試料を用いて同様にＡＵＣを求め、検量線を作成する。

比較対象として、上記試料に代えてケルセチンを１０００μｍｏｌ／ｌの濃度となるように配合した反応液をＬ９２９細胞に添加した測定試料について、同様にＡＵＣを算出する。そして、上記検量線を用いて、比較対象の測定試料の抗酸化活性値の５０％（抗酸化活性値の評価基準とする）の抗酸化活性値に対応する試料濃度を求める。

このような測定を行うための市販のキットとしては、ＯｘｉＳｅｌｅｃｔ　Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ａｎｔｉｏｘｉｄａｎｔ　Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ａｓｓａｙ　Ｋｉｔ（Ｇｒｅｅｎ　Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ）（セルバイオラボ社製）が挙げられる。

[0033] 本実施形態の水性分散体の抗酸化活性値は、９０μｍｏｌ／ｌ以下の濃度で上述の評価基準を満たすとより好ましく、８０μｍｏｌ／ｌ以下の濃度で上述の評価基準を満たすと更に好ましい。

[0034] 本実施形態の水性分散体は、クルクミノイドの皮膚透過性にも優れる傾向にあるため、表皮層及び真皮層を含む三次元皮膚モデルを用いた抗酸化力評価についても優れた結果が得られる傾向にある。より具体的には、本実施形態の水性分散体は、以下の（Ａ）及び（Ｂ）のそれぞれの条件で、それぞれ表皮層及び真皮層を含む三次元皮膚モデルを培養した後、培地中のインターロイキン６の含有量を、インターロイキン６に対するモノクローナル抗体を用いたサンドイッチＥＬＩＳＡ法で測定した際に、条件（Ａ）の培地に対す

る条件（Ｂ）の培地に含まれるインターロイキン６の含有量が９０％以下のものであると好ましい。

（Ａ）０．４質量％アスコルビン酸水溶液を三次元皮膚モデルの表皮層上に三次元皮膚モデル１ｃｍ^{2}当たり１ｍＬ添加し、３７℃、二酸化炭素濃度５体積％の雰囲気下で、酸化ストレスを与えた後に、２４時間培養する。

（Ｂ）水性分散液をアスコルビン酸水溶液と同濃度、及び同量で三次元皮膚モデルの表皮層上に添加し、３７℃、二酸化炭素濃度５体積％の雰囲気下で、酸化ストレスを与えた後に、２４時間培養する。

なお、条件（Ａ）では、上記アスコルビン酸水溶液に代えて、塩化カリウム０．０２ｗ／ｖ％、リン酸二水素カリウム０．０２ｗ／ｖ％、塩化ナトリウム０．８ｗ／ｖ％、リン酸水素二ナトリウム０．１１５ｗ／ｖ％を含有するリン酸緩衝液を使用してもよい。

条件（Ａ）の培地に対する条件（Ｂ）の培地におけるインターロイキン６の含有量は、８７％以下であるとより好ましい。なお、ＵＶＡ照射を行って酸化ストレスを与えた場合、条件（Ａ）の培地に対する条件（Ｂ）の培地におけるインターロイキン６の含有量は、３０％以下であると好ましく、１５％以下であるとより好ましく、１０％以下であると更に好ましく、６％以下であると特に好ましい。

[0035] 上述の培養後の条件（Ａ）の培地に対する条件（Ｂ）の培地におけるマトリックスメタロプロテアーゼ１の含有量は、６０％以下であると好ましく、５５％以下であるとより好ましく、５０％以下であると更に好ましい。本実施形態では、培地におけるマトリックスメタロプロテアーゼ１の含有量は、マトリックスメタロプロテアーゼ１に対するモノクローナル抗体を用いたサンドイッチＥＬＩＳＡ法により測定する。

[0036] 本実施形態の水性分散体は、クルクミノイドの皮膚透過性にも優れる傾向にあるため、酸化ストレスを与えた後の表皮層及び真皮層を含む三次元皮膚モデルを用いた細胞外マトリックス生成量において優れる傾向にある。上述の培養後の条件（Ａ）の培地に対する条件（Ｂ）の培地におけるＩ型プロコ

ラーゲンの含有量は、１５０％以上であると好ましく、２００％以上であるとより好ましく、２５０％以上であると更に好ましい。本実施形態では、培地におけるＩ型プロコラーゲンの含有量は、Ｉ型プロコラーゲンに対するモノクローナル抗体を用いたサンドイッチＥＬＩＳＡ法により測定する。

[0037] また、上述の培養後の条件（Ａ）の培地に対する条件（Ｂ）の培地におけるヒアルロン酸の含有量は、１２０％以上であると好ましく、１５０％以上であるとより好ましく、１８０％以上であると更に好ましい。本実施形態では、培地におけるヒアルロン酸の含有量は、ヒアルロン酸に対するモノクローナル抗体を用いたサンドイッチＥＬＩＳＡ法により測定する。

[0038] 上述の培養後の条件（Ａ）の培地に対する条件（Ｂ）の培地におけるインターロイキン８の含有量は、９０％以下であると好ましく、８５％以下であるとより好ましく、８０％以下であると更に好ましい。本実施形態では、培地におけるインターロイキン８の含有量は、インターロイキン８に対するモノクローナル抗体を用いたサンドイッチＥＬＩＳＡ法により測定する。

[0039] インターロイキン６とインターロイキン８は、炎症反応に関与する物質であり、三次元皮膚モデルに与えた酸化ストレスにより生成する活性酸素種により炎症が生じるとその量が増加する。そのため、炎症した三次元皮膚モデルを培養した培地で多く検出されることとなる。マトリックスメタロプロテアーゼ１は、炎症部位においてコラーゲン等の細胞外マトリックスを分解する酵素であり、インターロイキン６やインターロイキン８の量が増加すると、生成量が上昇する。本実施形態の水性分散体を表皮層上に添加した酸化ストレスを与えた三次元皮膚モデルを培養した場合には、リン酸緩衝液を表皮層上に添加した酸化ストレスを与えた三次元皮膚モデルを培養した場合に比べ、三次元皮膚モデルの酸化ストレスによる活性酸素種の発生を抑制することで炎症が抑制される傾向があり、炎症が生じたときに増加するインターロイキン６、インターロイキン８、及びマトリックスメタロプロテアーゼ１が減少する傾向にある。また、コラーゲンの前駆体であるＩ型プロコラーゲンの量も増加するため、コラーゲンの生成量が増加する傾向にある。

[0040] 酸化ストレスとしては、ＵＶＡ照射、ＵＶＢ照射等が挙げられ、ＵＶＡ照射であってよい。ＵＶＡ照射の場合、総照射量は、３００ｍＪ／ｃｍ^{2}以上であると好ましい。ＵＶＢ照射の場合、総照射量は、１２０ｍＪ／ｃｍ^{2}以上であると好ましい。ＵＶＡ又はＵＶＢ照射後の培養は、２４時間以上行ってもよい。

[0041] このように、本実施形態の水性分散体は、酸化ストレスによる皮膚の老化、特に光老化を効果的に抑制できる傾向にあるため、しわ改善剤等に使用することもできる。

[0042] 本実施形態の水性分散体は、クルクミノイドの皮膚透過性にも優れる傾向にあるため、ＵＶ照射等の故意の酸化ストレスを与えなかった場合の表皮層及び真皮層を含む三次元皮膚モデルを用いた細胞外マトリックスの生成量の評価についても優れた結果が得られる傾向にある。より具体的には、本実施形態の水性分散体は、以下の（Ｃ）及び（Ｄ）のそれぞれの条件で、表皮層及び真皮層を含む三次元皮膚モデルを培養した後、培地中のＩ型プロコラーゲンの含有量を、Ｉ型プロコラーゲンの含有量に対するモノクローナル抗体を用いたサンドイッチＥＬＩＳＡ法で測定した際に、条件（Ｃ）の培地に対する条件（Ｄ）の培地に含まれるＩ型プロコラーゲンの含有量が１２０％以上のものであると好ましい。

（Ｃ）０．４質量％アスコルビン酸水溶液を三次元皮膚モデルの表皮層上に三次元皮膚モデル１ｃｍ^{2}当たり１ｍＬ添加し、３７℃、二酸化炭素濃度５体積％の雰囲気下で４８時間培養する。

（Ｄ）水性分散液をアスコルビン酸水溶液と同濃度、及び同量で三次元皮膚モデルの表皮層上に添加し、３７℃、二酸化炭素濃度５体積％の雰囲気下で４８時間培養する。

なお、条件（Ｃ）では、上記アスコルビン酸水溶液に代えて、塩化カリウム０．０２ｗ／ｖ％、リン酸二水素カリウム０．０２ｗ／ｖ％、塩化ナトリウム０．８ｗ／ｖ％、リン酸水素二ナトリウム０．１１５ｗ／ｖ％を含有するリン酸緩衝液を使用してもよい。

条件（Ｃ）の培地に対する条件（Ｄ）の培地におけるＩ型プロコラーゲンの含有量は、１５０％以上であるとより好ましく、１７０％以上であると更に好ましい。

[0043] 上述の培養後の条件（Ｃ）の培地に対する条件（Ｄ）の培地におけるヒアルロン酸の含有量は、１２０％以上であると好ましく、１５０％以上であるとより好ましく、１７０％以上であると更に好ましい。本実施形態では、培地におけるヒアルロン酸の含有量は、ヒアルロン酸に対するモノクローナル抗体を用いたサンドイッチＥＬＩＳＡ法により測定する。

[0044] 上述のとおり、本実施形態の水性分散体は、細胞外マトリックスの生成量の増加を促す傾向にあるため、しわ予防剤等に使用することもできる。

[0045] 本実施形態の水性分散体は所望に応じて、クルクミノイドの粒子以外の粒子（「その他の粒子」という）を適宜含んでいても良い。その他の粒子は１種または２種以上含んでいても良く、例えば平均粒子径が５０ｎｍ以下のビタミンＥの粒子、平均粒子径が２００ｎｍ以下の金粒子、及び平均粒子径が２００ｎｍ以下のセラミド類の粒子の少なくとも一つを含んでいてもよい。上記ビタミンＥの粒子はビタミンＥ以外の成分を含んでいてもよく、ビタミンＥの粒子の総量に対してビタミンＥを７０質量％以上含有することが好ましい。上記金の粒子は金以外の成分を含んでいてもよく、金の粒子の総量に対して金を７０質量％以上含有することが好ましい。上記セラミド類の粒子はセラミド類以外の成分を含んでいてもよく、セラミド類の粒子の総量に対してセラミド類を７０質量％以上含有することが好ましい。

[0046] ＜化粧料組成物＞

本実施形態の水性分散体は、通常化粧料に配合される成分（化粧料用添加剤）を配合することにより、化粧料組成物とすることができる。化粧料組成物における、上記クルクミノイドの粒子の含有量は、化粧料組成物におけるクルクミノイドの粒子の保存安定性をより高める観点から、好ましくは０．００１質量％以上、より好ましくは０．０１質量％以上、さらに好ましくは０．０５質量％以上である。また、化粧料としての性能を確保する観点から

、好ましくは５０質量％以下である。各種成分としては、以下に説明するものが挙げられる。

[0047] 上記化粧料用添加剤としては、例えば、油性成分、粉体成分、油ゲル化剤、水性成分、水溶性高分子、紫外線吸収剤、酸化防止剤、美容成分、防腐剤などが挙げられ、これらの添加剤は、各種の効果を付与するために適宜配合することができる。また、化粧料組成物には、界面活性剤を添加することもできる。化粧料組成物に添加してもよい界面活性剤としては、上述の水性分散体に配合してもよい界面活性剤と同じものを例示でき、非イオン性界面活性剤が好ましく、ポリグリセリン脂肪酸エステル型の非イオン性界面活性剤がより好ましい。

[0048] 油性成分としては、動物油、植物油、合成油等の起源及び、固形、半固形油、液体油、揮発性油等の性状を問わず、炭化水素類、油脂類、ロウ類、エステル油類、硬化油類、脂肪酸類、高級アルコール類、シリコーン油類、ラノリン誘導体類、油性ゲル化剤類等が挙げられる。具体的には、パラフィンワックス、セレシンワックス、マイクロクリスタリンワックス、モンタンワックス、フィッシャートロプシュワックス、流動パラフィン、スクワラン、ワセリン等の炭化水素類、モクロウ、ミンク油、オリーブ油、アボカド油、ヒマシ油、マカデミアンナッツ油、メドウフォーム油等の油脂類、ミツロウ、カルナウバワックス、キャンデリラワックス、ゲイロウ等のロウ類、ロジン酸ペンタエリスリットエステル、ホホバ油、トリ２－エチルヘキサン酸グリセリル、イソノナン酸イソトリデシル、２－エチルヘキサン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、トリオクタン酸グリセリル、ジイソステアリン酸ポリグリセリル、トリイソステアリン酸グリセリル、トリイソステアリン酸ジグリセリル、トリイソステアリン酸ポリグリセリル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジエチルヘキサン酸ネオペンチルグリコール等のエステル類、オレイン酸、イソステアリン酸、ステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ベヘニン酸等の脂肪酸類、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウリルアルコール

、ベヘニルアルコール、オレイルアルコール等の高級アルコール類、メチルポリシロキサン、ジメチルポリシロキサン（ジメチコン）、メチルフェニルポリシロキサン、トリメチルシロキケイ酸、架橋型ポリエーテル変性メチルポリシロキサン、メタクリル変性メチルポリシロキサン、オレイル変性メチルポリシロキサン、ポリビニルピロリドン変性メチルポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン等のシリコーン油類、ラノリン、酢酸ラノリン、ラノリン脂肪酸イソプロピル、ラノリンアルコール等のラノリン誘導体類、イソステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、１２－ヒドロキシステアリン酸等の油性ゲル化剤類等が挙げられ、これらの１種又は２種以上用いることができる。これらの中でもトリ２－エチルヘキサン酸グリセリル、イソノナン酸イソノニル、ジエチルヘキサン酸ネオペンチルグリコール等の低分子量エステル油が、伸び広がりや付着性の観点から好ましい。油性成分は、例えば、化粧料組成物の総量に対して０．１～２０質量％含まれていてよい。

[0049] 粉体成分としては、球状、板状、針状等の形状、煙霧状、微粒子、顔料級等の粒子径、多孔質、無孔質等の粒子構造等により特に限定されず、無機粉体類、光輝性粉体類、有機粉体類、色素粉体類、金属粉体類、複合粉体類等が挙げられる。具体的には、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化セリウム、硫酸バリウム等の白色無機顔料、酸化鉄、カーボンブラック、酸化クロム、水酸化クロム、紺青、群青等の有色無機顔料、タルク、白雲母、金雲母、紅雲母、黒雲母、合成雲母、絹雲母（セリサイト）、合成セリサイト、カオリン、炭化珪素、ベントナイト、スメクタイト、酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、酸化ジルコニウム、酸化アンチモン、珪ソウ土、ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸バリウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ヒドロキシアパタイト、窒化ホウ素、シリカ等の白色体質粉体、二酸化チタン被覆雲母、二酸化チタン被覆オキシ塩化ビスマス、酸化鉄被覆雲母チタン、酸化鉄雲母、紺青処理雲母チタン、カルミン処理雲母チタン、オキシ塩化ビスマス、魚

鱗箔等の光輝性粉体、ポリアミド系樹脂、ポリエチレン系樹脂、ポリアクリル系樹脂、ポリエステル系樹脂、フッ素系樹脂、セルロース系樹脂、ポリスチレン系樹脂、スチレン－アクリル共重合体等のコポリマー樹脂、ポリプロピレン系樹脂、シリコーン樹脂、ウレタン樹脂等の有機高分子樹脂粉体、ステアリン酸亜鉛、Ｎ－アシルリジン等の有機低分子性粉体、澱粉、シルク粉末、セルロース粉末等の天然有機粉体、赤色２０１号、赤色２０２号、赤色２０５号、赤色２２６号、赤色２２８号、橙色２０３号、橙色２０４号、青色４０４号、黄色４０１号等の有機顔料粉体、赤色３号、赤色１０４号、赤色１０６号、橙色２０５号、黄色４号、黄色５号、緑色３号、青色１号等のジルコニウム、バリウム又はアルミニウムレーキ等の有機顔料粉体あるいは更にアルミニウム粉、金粉、銀粉等の金属粉体、微粒子酸化チタン被覆雲母チタン、微粒子酸化亜鉛被覆雲母チタン、硫酸バリウム被覆雲母チタン、酸化チタン二酸化珪素、酸化亜鉛二酸化珪素等の複合粉体、ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・エポキシ積層末、ポリエチレンテレフタレート・ポリオレフィン積層フィルム末、ポリエチレンテレフタレート・ポリメチルメタクリレート積層フィルム末のラメ剤、タール色素、天然色素等が挙げられ、これら粉体はその１種又は２種以上を用いることができ、更に複合化したものを用いても良い。尚、これら粉体成分は、フッ素系化合物、シリコーン系化合物、金属石鹸、レシチン、水素添加レシチン、コラーゲン、炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、エステル、ワックスクワランス、ロウ、界面活性剤等の１種又は２種以上を用いて表面処理を施してあっても良い。

[0050] 油ゲル化剤としては、デキストリン脂肪酸エステル、蔗糖脂肪酸エステル、デンプン脂肪酸エステル、ヒドロキシステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、疎水性煙霧状シリカ、有機変性ベントナイト等が挙げられ、これらは１種又は２種以上を用いてもよい。

[0051] 水性成分としては、水及び水に可溶な成分であれば何れでもよく、水の他に、例えば、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジプロ

ピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類、グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン等のグリセロール類、アロエベラ、ウイッチヘーゼル、ハマメリス、キュウリ、レモン、ラベンダー、ローズ等の植物抽出液等が挙げられる。

[0052] 水溶性高分子としては、グアーガム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、ムコ多糖、コラーゲン、エラスチン、ケラチン、キサンタンガム等の天然系のもの、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等の半合成系のもの、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸ナトリウム等の合成系のものを挙げることができる。水溶性高分子は、例えば、化粧料組成物の総量に対して１～３０質量％含まれていてよい。

[0053] 紫外線吸収剤としては、例えばベンゾフェノン系、ＰＡＢＡ系、ケイ皮酸系、サリチル酸系、４－ｔｅｒｔ－ブチル－４’－メトキシジベンゾイルメタン、オキシベンゾン等が挙げられる。

[0054] 酸化防止剤としては、例えば、トコフェロール等のビタミンＥ、アスコルビン酸等が挙げられる。

[0055] 美容成分としては、例えばビタミン類、タンパク質、消炎剤、生薬等が挙げられる。

[0056] 防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル、フェノキシエタノール等が挙げられる。

[0057] また、上記以外の各種成分としては、例えば、保湿剤、皮膜形成剤、褪色防止剤、消泡剤、香料、パーフルオロポリエーテル、パーフルオロデカリン、パーフルオロオクタンなどのフッ素系油剤；多価アルコール、糖類、アミノ酸、各種ポリマー、エタノール、増粘剤、ｐＨ調整剤、血行促進剤、冷感剤、殺菌剤、皮膚賦活剤なども、本開示の効果を損なわない範囲内で配合可能である。

[0058] また本実施形態の化粧料組成物は、その剤形や製品形態が特に限定される

ものではなく、油中水型、水中油型、水分散型、プレス状、固形剤、パウダーなどの剤形とすることができ、また製品形態（化粧料）としては、洗顔フォーム・クリーム、クレンジング、マッサージクリーム、パック、化粧水、乳液、クリーム、美容液、化粧下地、日焼け止めなどの皮膚用化粧料、ファンデーション、水白粉、アイシャドウ、アイライナー、マスカラ、アイブロウ、コンシーラー、口紅、リップクリーム等の仕上げ用化粧料、ヘアミスト、シャンプー、リンス、トリートメント、ヘアトニック、ヘアクリーム、ポマード、チック、液体整髪料、セットローション、ヘアスプレー、染毛料等の頭髪用化粧料、パウダースプレー、ロールオン等の制汗剤などを例示することができる。この中でも、ファンデーション、フェースパウダーなど固形状製剤等が本開示の効果が発揮されやすい化粧料である。

[0059] 上記化粧料組成物、又は化粧料を製造する方法としては、特に限定されず、本実施形態の水性分散体を、化粧料を作製するための他の原料（化粧料用添加剤等）に配合する工程を含むものであればよい。

実施例

[0060] 以下、実施例に基づいて、本発明についてさらに詳細に説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。

[0061] ［実施例１］

＜クルクミン水性分散体の調製＞

公知のマイクロ流体デバイスを用いた水性分散体の調製方法により、クルクミンを、界面活性剤を含む水溶液に分散させて、クルクミンの粒子を含む透明な水性分散体を得た。得られた水性分散体について動的光散乱測定装置（商品名：Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ、Ｍａｌｖｅｒｎ社製）を用いて測定したところ、クルクミンの粒子の平均粒子径（個数基準）は、９５．８ｎｍであり、多分散指数は０．３７４であった。なお、動的光散乱法による測定は、室温（２５℃）で、分散媒体の屈折率＝１．３３、試料の屈折率＝１．４６、試料の粘度（ｃＰ）＝０．８９の実験条件で行った。

なお、クルクミン水性分散体における各成分の配合量は、０．３質量％の

クルクミン（天然物由来）、２５質量％のポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（非イオン性界面活性剤、Ｔｗｅｅｎ　８０）、０．０５質量％のクエン酸（防腐剤）、０．３５質量％のジカプリル酸プロピレングリコール（可溶化剤）、及び残部の水である。

[0062] ＜クルクミンの粒子の安定性試験＞

上記水性分散体について表１に示す条件で安定性を確認した。表１における評価基準は、水性分散体を表１に記載の安定性試験の各条件に曝した後、５日間保存し、水性分散体が目視による透明性を維持できていれば「Ａ」、目視により析出物が確認された場合は「Ｂ」とする。

[0063] [表1]

安定性試験の条件	評価
塩酸によりｐＨを１．７に調整	Ａ
５０℃で１０分間加熱	Ａ
４℃で３０分間冷却	Ａ
エタノールを添加*	Ａ
１，３－ブチレングリコールを添加*	Ａ
ナタネ油を添加*	Ａ
１質量％ラウリル硫酸ナトリウム水溶液を添加*	Ａ

＊水性分散体５ｍｌに対して各添加剤を０．１ｍｌ添加した。

[0064] ＜クルクミン水性分散体の経時安定性試験＞

上記クルクミン水性分散体について、４℃で１年５か月間、冷蔵庫内で保管した後に、上記と同様の方法で平均粒子径及び多分散指数を測定した。冷蔵庫内は暗所であり、保管中、振動を極力避けた。粒子の平均粒子径（個数基準）は、１０７．４ｎｍであり、多分散指数は０．５８４であった。また、上記クルクミン水性分散体は保管後にも透明性を維持していた。クルクミンの粒子の保管後の平均粒子数及び多分散指数の変化率は、それぞれ１２．１％、及び５６．１％であった。

[0065] ［実施例２］

＜ＦＲＡＰ法による抗酸化活性評価＞

ＦＲＡＰ（Ｆｅｒｒｉｃ　Ｒｅｄｕｃｉｎｇ　Ａｎｔｉｏｘｉｄａｎｔ

Ｐｏｗｅｒ）法による抗酸化活性の評価用キット（Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌａｂｓ社製、商品名「ＯｘｉＳｅｌｅｃ　Ｆｅｒｒｉｃ　Ｒｅｄｕｃｉｎｇ　Ａｎｔｉｏｘｉｄａｎｔ　Ｐｏｗｅｒ　（ＦＲＡＰ）Ａｓｓａｙ　Ｋｉｔ」）を用いて、３価の鉄イオンに対する還元力を指標とした抗酸化活性の評価を行った。抗酸化活性評価には、以下のクルクミン水性分散体及びクルクミン混合液を調製して用いた。

[0066] クルクミン水性分散体

上記実施例１と同様に、クルクミンの粒子を含む水性分散体を調製した。

[0067] クルクミン混合液の調製

クルクミン（ナカライテスク株式会社製）と超純水を混合し、磁気撹拌子により５分間攪拌し、０．２８質量％のクルクミン混合液を調製した。クルクミン混合液は、クルクミンが２００ｎｍよりも相当に大きい粒子として存在する濁った液であり、攪拌後、しばらく時間を置くとクルクミンが凝集し、水と分離する不安定な系であった。クルクミン混合液は、攪拌後、直ちに評価に用いられた。

[0068] 上述のとおり調製したクルクミン水性分散体と、クルクミン混合液とを超純水で希釈し、表２及び表３に示す濃度の各サンプル希釈液を調製した。

[0069] [表2]

	濃度（質量ｐｐｍ）
クルクミン水性分散体	１４０．０
	４６．７
	１４．０
	４．７
	１．４
クルクミン混合液	１４０．０
	４６．７
	１４．０
	４．７
	１．４

[0070] また、抗酸化活性の比較対象として以下の濃度の没食子酸（ナカライテス

ク株式会社製）水溶液を調製した。

[0071] [表3]

	濃度（質量ｐｐｍ）
没食子酸水溶液	２１．３
	１０．６
	５．３
	２．７
	１．３
	０．７

[0072] 上記サンプル希釈液及び没食子酸水溶液を使用して、添付のプロトコルに従って上記評価用キットを用いた抗酸化活性評価を行った。より具体的には、まず、上記評価用キットにより上記各没食子酸水溶液の抗酸化力を測定し、検量線を作成し、検量線から抗酸化力が飽和する直前の濃度を求めたところ、１０．６質量ｐｐｍ（２１．９μｍｏｌ／ｌ）であった。次に、上記評価用キットにより上記サンプル希釈液の抗酸化力を測定し、クルクミン水性分散体及びクルクミン混合液のそれぞれについて検量線を作成し、１０．６質量ｐｐｍの没食子酸水溶液の５０％の抗酸化力に相当する抗酸化力を示す濃度を算出した。結果を以下の表４に示す。なお、クルクミン水性分散体の製造に使用した界面活性剤は抗酸化活性を示さないものである。

[0073] [表4]

	濃度（μｍｏｌ／ｌ）
クルクミン水性分散体	８０．２
クルクミン混合液	９６．４

[0074] 表４から、クルクミンを２００ｎｍ以下の平均粒子径の粒子として分散することで抗酸化活性が向上することがわかった。

[0075] ［実施例３］

＜細胞内抗酸化活性評価＞

Ｌ９２９細胞はケー・エー・シー社より購入した。終濃度１０（ｖ／ｖ）％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）（ＤＳファーマバイオメディカル株式会社）、及

び終濃度２ｍｍｏｌ／ｌグルタミン溶液（富士フイルム和光純薬株式会社製）を添加したＤ－ＭＥＭ（高グルコース）（（富士フイルム和光純薬株式会社製）（血清添加Ｄ－ＭＥＭ培地）を用いて、Ｌ９２９細胞の培養を行った。Ｌ９２９細胞を、５．０×１０^{3}ｃｅｌｌｓ／ｃｍ^{2}となるように、１００ｍｍセルカルチャーディッシュ（ＢＤ　Ｆａｌｃｏｎ社製）に播種し、３７℃、５体積％CO_2条件下で培養した。１００ｍｍセルカルチャーディッシュで８０％コンフルエントの状態まで培養したＬ９２９細胞を、０．２５質量％のトリプシン／５０ｍｍｏｌ／ｌのＥＤＴＡ溶液で処理した後、上記と同様の血清添加Ｄ－ＭＥＭ培地を添加してトリプシン反応を停止させ、Ｌ９２９細胞の浮遊細胞懸濁液を得た。０．４（ｗ／ｖ）％のトリパンブルー溶液（富士フイルム和光純薬株式会社製）を用いてＬ９２９細胞の浮遊細胞懸濁液中の生細胞数を測定し、５．０×１０^{3}ｃｅｌｌｓ／ｃｍ^{2}となるように、マルチウェルセルカルチャープレート　９６ｗｅｌｌ（ＢＤ　Ｆａｌｃｏｎ社製、ポリスチレン製）に播種した。

３７℃、５体積％CO_2条件下で、９０～１００％コンフルエントとなるまでＬ９２９細胞を培養後、以下組成のサンプル添加液を用いて、ＯｘｉＳｅｌｅｃｔ　Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ａｎｔｉｏｘｉｄａｎｔ　Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ａｓｓａｙ　Ｋｉｔ（Ｇｒｅｅｎ　Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ）（セルバイオラボ社製）を使用した細胞内抗酸化活性測定を行った。測定は、ＯｘｉＳｅｌｅｃｔ　Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ａｎｔｉｏｘｉｄａｎｔ　Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ａｓｓａｙ　Ｋｉｔ（Ｇｒｅｅｎ　Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ）（セルバイオラボ社製）添付のプロトコルに準じて実施した。

[0076]（サンプル添加液）

実施例１記載のクルクミン水性分散体又はクルクミン混合液と、上記血清添加Ｄ－ＭＥＭ培地を用いて以下濃度の各サンプル添加液を調製し、検量線を作成した。

・７３．３μｍｏｌ／ｌクルクミン水性分散液

・７．３μｍｏｌ／ｌクルクミン水性分散液

・７３．３μｍｏｌ／ｌクルクミン混合液

・７．３μｍｏｌ／ｌクルクミン混合液

[0077] ＯｘｉＳｅｌｅｃｔ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ａｎｔｉｏｘｉｄａｎｔ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ（Ｇｒｅｅｎ Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ）（セルバイオラボ社製）添付のプロトコルに準じて各サンプルの抗酸化活性を算出し、ＯｘｉＳｅｌｅｃｔ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ａｎｔｉｏｘｉｄａｎｔ Ａｃｔｉｖｉｔｙ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ（Ｇｒｅｅｎ Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ）（セルバイオラボ社製）の付属品であるケルセチンを１０００μｍｏｌ／ｌの濃度で含む反応液の抗酸化活性値を１００％とした場合の、５０％の抗酸化活性値を示すクルクミン水性分散体の濃度は１５μｍｏｌ／ｌであった。

一方、クルクミン混合液では抗酸化活性は検出されなかった。

[0078] ［実施例４］

アスコルビン酸水溶液（比較対象）の調製

アスコルビン酸（富士フイルム和光純薬株式会社製）と超純水を混合し、０．４質量％アスコルビン酸水溶液を調製した。

[0079] ＜三次元皮膚モデルを用いた抗酸化活性評価＞

ヒト皮膚全層モデルであるＴ－ｓｋｉｎ（ニコダームリサーチ社製）を用いて、クルクミン水性分散体の抗酸化活性評価を実施した。６－ｗｅｌｌ Ｍｕｌｔｉｗｅｌｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｐｌａｔｅ（ＣＯＲＮＩＮＧ社製）にＴ－ｓｋｉｎ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｕｍ（ニコダームリサーチ社製）を２ｍＬ／ｗｅｌｌで添加した。Ｔ－ｓｋｉｎ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｕｍを添加した６－ｗｅｌｌ Ｍｕｌｔｉｗｅｌｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｐｌａｔｅにニコダームリサーチ社から納品されたＴ－ｓｋｉｎを移し、３７℃、５体積％CO_2条件下で２４時間培養した。２４時間培養後、各ｗｅｌｌのＴ－ｓｋｉｎの表皮層上に、１．１３ｍＬ／ｗｅｌｌ（Ｔ－ｓｋｉｎの１ｃｍ^{2}当たり１ｍＬ）となるように、リン酸緩衝食塩水（Ｄ－ＰＢＳ（－）、富士フイルム和光純薬株式会社製）、アスコルビン酸

水溶液、クルクミンナノ分散体及びクルクミン水溶液をそれぞれ添加し、３７℃、５体積％CO_2条件下で２４時間培養した。培養２４時間後にＵＶＢランプ（ＧＬ１５　殺菌ランプ１５ｗ：東芝）又はＵＶＡランプ（ＴＬ２０Ｗ／１２ＲＳ：フィリップス社製）を用いてＴ－ｓｋｉｎの上方からＵＶＢ（照射量：１２０ｍＪ／ｃｍ^2）、又はＵＶＡ（照射量：３００ｍＪ／ｃｍ^2）を照射した。ＵＶ照射後、３７℃、５体積％CO_2条件下で２４時間培養し、培地を回収して各分析に供した。なお培地交換は２４時間間隔で実施した。

培地中のインターロイキン６（ＩＬ６）の定量はＩＬ６　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ，　Ｈｕｍａｎ　（ＰｒｏｔｅｉｎＴｅｃｈ社製）を用いて、メーカー開示のプロトコルに準じて実施した。また培地中のマトリックスメタロプロテアーゼ１（ＭＭＰ１）の定量はＭＭＰ－１，　Ｈｕｍａｎ，　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ　（ＲａｙＢｉｏｔｅｃｈ社製）を用いて、メーカー開示のプロトコルに準じて実施した。培地中のインターロイキン８（ＩＬ８）はＩＬ８　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ，　Ｈｕｍａｎ　（ＰｒｏｅｉｎＴｅｃｈ社製）を用いて、メーカー開示のプロトコルに準じて実施した。地中のＩ型プロコラーゲンの定量はＰｒｏｃｏｌｌａｇｅｎ　Ｔｙｐｅ　Ｉ　Ｃ－ｐｅｐｔｉｄｅ　ＥＩＡ　Ｋｉｔ（タカラバイオ社製）を用いて、メーカー開示のプロトコルに準じて実施した。また培地中のヒアルロン酸の定量はＨｙａｌｕｒｏｎａｎ　Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ　（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ社製）を用いて、メーカー開示のプロトコルに準じて実施した。

各培地におけるＩＬ６、ＭＭＰ１、ＩＬ８及びＩ型プロコラーゲンの含有量を、Ｄ－ＰＢＳ（－）緩衝液を添加した培地におけるＩＬ６、ＭＭＰ１、ＩＬ８及びＩ型プロコラーゲンの含有量を１００％とした場合の相対値としてそれぞれ表５及び表６に示す。

またＵＶＢ照射を照射した場合のＩ型プロコラーゲン及びヒアルロン酸の含有量を、アスコルビン酸を添加した培地におけるＩ型プロコラーゲン及びヒアルロン酸の含有量を１００％とした場合の相対値としてそれぞれ表７に示す。

[0080] [表5]

ＵＶＡ照射後

	ＩＬ６（%）	ＭＭＰ１（%）	Ｉ型プロコラーゲン（%）
Ｄ－ＰＢＳ（－）	１００．０	１００．０	１００．０
アスコルビン酸	７４．５	８７．６	１１４．７
クルクミン水性分散体	０．５	１５．１	２２５．２
クルクミン混合液	８１．５	１５０．２	９４．２

[0081] [表6]

ＵＶＢ照射後

	ＩＬ６（%）	ＩＬ８（%）
Ｄ－ＰＢＳ（－）	１００．０	１００．０
アスコルビン酸	６４．１	９０．２
クルクミン水性分散体	５４．５	７１．１

[0082] [表7]

ＵＶＢ照射後

	Ｉ型プロコラーゲン（%）	ヒアルロン酸（%）
アスコルビン酸	１００．０	１００．０
クルクミン水性分散体	２３７．１	２０６．９

[0083] クルクミン水性分散体を使用した場合に、ＩＬ６、ＩＬ８、及びＭＭＰ１の生成量の低下が確認されたことから、ナノ化処理により皮膚透過性が向上し、ＵＶ照射により生じた酸化ストレスを軽減する効果が促進されたと考えられる。加えてクルクミン水性分散体を使用した場合に、Ｉ型プロコラーゲン生成量の増加が確認されたことから、ナノ化処理により皮膚透過性が向上し細胞外マトリックスの生成が増加されることがわかった。

[0084] ［実施例５］

＜三次元皮膚モデルを用いた細胞外マトリックス生成評価＞

ヒト皮膚全層モデルであるＴ－ｓｋｉｎ （ニコダームリサーチ社製）を用いて、クルクミン水性分散体の細胞外マトリックス生成量の評価を行った。６－ｗｅｌｌ Ｍｕｌｔｉｗｅｌｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｐｌａｔｅ（ＣＯＲＮＩＮＧ社製）にＴ－ｓｋｉｎ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｕｍ（ニコダームリサーチ社製）を２ｍＬ／ｗｅｌｌで添加した。納品された

Ｔ－ｓｋｉｎ をＴ－ｓｋｉｎ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｕｍを添加した６－ｗｅｌｌ Ｍｕｌｔｉｗｅｌｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｐｌａｔｅに移し、３７℃、５体積％CO_2条件下で２４時間培養した。２４時間培養後、各ｗｅｌｌのＴ－ｓｋｉｎの表皮層上に、１．１３ｍＬ／ｗｅｌｌ（Ｔ－ｓｋｉｎの１ｃｍ^{2}当たり１ｍＬ）の量で、Ｄ－ＰＢＳ（－）（富士フイルム和光純薬株式会社製）、アスコルビン酸水溶液、及びクルクミン水性分散体をそれぞれ添加し、３７℃、５体積％CO_2条件下で４８時間培養し、培地中のＩ型プロコラーゲン量及びヒアルロン酸量の定量を行った。なお培地交換は２４時間間隔で実施した。

培地中のＩ型プロコラーゲンの定量はＰｒｏｃｏｌｌａｇｅｎ Ｔｙｐｅ Ｉ Ｃ－ｐｅｐｔｉｄｅ ＥＩＡ Ｋｉｔ（タカラバイオ社製）を用いて、メーカー開示のプロトコルに準じて実施した。また培地中のヒアルロン酸の定量はＨｙａｌｕｒｏｎａｎ Ｑｕａｎｔｉｋｉｎｅ ＥＬＩＳＡ Ｋｉｔ （Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ社製）を用いて、メーカー開示のプロトコルに準じて実施した。

各培地におけるＩ型プロコラーゲン及びヒアルロン酸の含有量を、Ｄ－ＰＢＳ（－）緩衝液を添加した培地におけるＩ型プロコラーゲン及びヒアルロン酸の含有量を１００％とした場合の相対値として表８に示す。

[0085] [表8]

	Ｉ型プロコラーゲン（％）	ヒアルロン酸（％）
Ｄ－ＰＢＳ（－）	１００．０	１００．０
アスコルビン酸	１２１．０	７１．２
クルクミン水性分散体	２３２．６	１３０．８

[0086] クルクミン水性分散体を使用した場合に、Ｉ型プロコラーゲン及びヒアルロン酸の生成量が向上していることから、ナノ化処理により皮膚透過性が向上し細胞外マトリックスの生成が増加されることがわかった。

[0087] ＜クルクミン水性分散体配合乳液の調製＞

表９に示す組成でクルクミン水性分散体を配合した乳液を調製した。

[0088] [表9]

原料名		購入先	配合量（質量%）
PolyAquol 2W	非イオン性界面活性剤	Innovacos 社	3.0
グリセリン	水性成分	阪本薬品工業社	4.0
1,3-ブチレングリコール	水性成分	KH ネオケム社	6.0
メドウフォーム油	油性成分	日光ケミカルズ社	3.0
スクワラン	油性成分	日光ケミカルズ社	3.0
ジメチコン	油性成分	信越化学工業社	0.5
キサンタンガム	水溶性高分子	三晶社	20.0
フェノキシエタノール	防腐剤	四日市合成社	0.3
クルクミン水性分散体	－	－	1.0
精製水	－	－	59.2

[0089] ＜三次元皮膚モデルを用いたクルクミン水性分散体配合乳液の抗酸化活性評価＞

ヒト皮膚全層モデルであるＴ－ｓｋｉｎ（ニコダームリサーチ社製）を用いて、上記で調製した乳液（以下、単に乳液とも呼ぶ。）の抗酸化活性評価を実施した。６－ｗｅｌｌ Ｍｕｌｔｉｗｅｌｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｐｌａｔｅ（ＣＯＲＮＩＮＧ社製）にＴ－ｓｋｉｎ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｕｍ（ニコダームリサーチ社製）を２ｍＬ／ｗｅｌｌで添加した。Ｔ－ｓｋｉｎ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｕｍを添加した６－ｗｅｌｌ Ｍｕｌｔｉｗｅｌｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｐｌａｔｅにニコダームリサーチ社から納品されたＴ－ｓｋｉｎを移し、３７℃、５体積％CO_2条件下で２４時間培養した。２４時間培養後、各ｗｅｌｌのＴ－ｓｋｉｎの表皮層上に、１．１３ｍＬ／ｗｅｌｌ（Ｔ－ｓｋｉｎの１ｃｍ^{2}当たり１ｍＬ）となるように、リン酸緩衝食塩水（Ｄ－ＰＢＳ（－）、富士フイルム和光純薬株式会社製）、及びアスコルビン酸水溶液（アスコルビン酸濃度：４０００質量ｐｐｍ）、又は上記で調製した乳液をそれぞれ添加し、３７℃、５体積％CO_2条件下で２４時間培養した。培養２４時間後に表皮上に添加した各サンプルを除去、Ｄ－ＰＢＳ（－）を用いた３回表皮上を洗浄後、ＵＶＡランプ

（ＴＬ２０Ｗ／１２ＲＳ：フィリップス社製）を用いてＴ－ｓｋｉｎの上方からＵＶＡ（照射量：１．５ｍＪ／ｃｍ^2）を照射した。ＵＶＡ照射後、新しい各サンプルを表皮上に１．１３ｍＬ／ｗｅｌｌ（Ｔ－ｓｋｉｎの１ｃｍ^{2}当たり１ｍＬ）となるように添加して、３７℃、５体積％CO_2条件下で２４時間培養した。２４時間培養後、培地を回収して各分析に供した。なお培地交換は２４時間間隔で実施した。

培地中のインターロイキン８（ＩＬ８）の定量は、ＩＬ８　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ，　Ｈｕｍａｎ　（ＰｒｏｅｉｎＴｅｃｈ社製）を用いて、メーカー開示のプロトコルに準じて実施した。また培地中のマトリックスメタロプロテアーゼ１（ＭＭＰ１）の定量は、ＭＭＰ－１，　Ｈｕｍａｎ，　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ　（ＲａｙＢｉｏｔｅｃｈ社製）を用いて、メーカー開示のプロトコルに準じて実施した。

各培地におけるＩＬ８、ＭＭＰ１の含有量を、Ｄ－ＰＢＳ（－）緩衝液を添加した培地におけるＩＬ８、ＭＭＰ１の含有量を１００％とした場合の相対値として表１０に示す。

[0090] [表10]

	IL8 (%)	MMP1 (%)
D-PBS(－)	100	100.0
アスコルビン酸水溶液	74.5	80.5
乳液	52.3	69.8

[0091] クルクミン水性分散体配合乳液を用いた実験では、ＩＬ８、及びＭＭＰ１の生成量の低下が確認されたことから、化粧品処方中でもクルクミンの粒子は安定に保持され、抗酸化活性を発揮したと考えられる。

請求の範囲

[請求項1] 化粧料用水性分散体であって、

平均粒子径が２００ｎｍ以下のクルクミノイドの粒子を含み、

前記化粧料用水性分散体を４℃で１年間保管した場合、保管後の前記クルクミノイドの粒子の平均粒子径の変化率が１５％以内であり、多分散指数の変化率が６０％以内である、水性分散体。

[請求項2] 前記化粧料用水性分散体におけるクルクミノイドとリン脂質との合計量に対するリン脂質の含有量が、９５質量％以下である、請求項１に記載の水性分散体。

[請求項3] 化粧料用水性分散体であって、

平均粒子径が２００ｎｍ以下のクルクミノイドの粒子を含み、化粧料用水性分散体におけるクルクミノイドとリン脂質との合計量に対するリン脂質の含有量が、９５質量％以下である、水性分散体。

[請求項4] 非イオン性界面活性剤を更に含み、

前記水性分散体における、非イオン性界面活性剤に対するクルクミンの質量比が５５以上である、請求項１～３のいずれか一項に記載の水性分散体。

[請求項5] 水性分散体の総量に対して１～５０質量％の非イオン性界面活性剤を更に含む、請求項１～４のいずれか一項に記載の水性分散体。

[請求項6] １価又は２価のアルコールと脂肪酸とのエステルを更に含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の水性分散体。

[請求項7] モノ脂肪酸エステル又はジ脂肪酸エステルを更に含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の水性分散体。

[請求項8] Ｉ型コラーゲン産生促進剤である、請求項１～７のいずれか一項に記載の水性分散体。

[請求項9] 請求項１～８のいずれか一項に記載の水性分散体を含む、化粧料組成物。

[請求項10] 請求項１～８のいずれか一項に記載の水性分散体を他の原料に配合

する工程を含む、化粧料の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/008526

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K 8/35(2006.01)i; A61K 8/04(2006.01)i; A61K 8/37(2006.01)i; A61K 8/55(2006.01)i; A61K 31/12(2006.01)i; A61P 17/18(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61Q 19/00(2006.01)i
FI: A61K8/35; A61K8/04; A61K8/55; A61K8/37; A61K31/12; A61P43/00 105; A61P17/18; A61Q19/00
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)
A61P43/00; A61P17/18; A61Q19/00; A61K8/04; A61K8/35; A61K8/37; A61K8/55; A61K31/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2009-263638 A (SANEI GEN FFI INC.) 12.11.2009 (2009-11-12) claims 1-2, 8-9, paragraphs [0005], [0031], [0038]-[0042], [0062]-[0065], [0072]-[0082], in particular, see table 1	1-3, 9-10 4-8
X Y	JP 2009-249370 A (FUJIFILM CORPORATION) 29.10.2009 (2009-10-29) claims 1-11, paragraphs [0018], [0026]-[0027], [0038]-[0039], [0070]-[0080] paragraphs [0056]-[0067]	1-7, 9-10 8
Y	JP 2018-510860 A (AVON PRODUCTS, INC.) 19.04.2018 (2018-04-19) paragraphs [0020]-[0021]	8
X	JP 2015-522810 A (SIGNPATH PHARMA, INC.) 06.08.2015 (2015-08-06) paragraphs [0026], [0056]	1
A	JP 2010-222293 A (FUJIFILM CORPORATION) 07.10.2010 (2010-10-07)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
☒ 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	Date of mailing of the international search report
23 April 2020 (23.04.2020)	12 May 2020 (12.05.2020)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/008526

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2009-263638 A	12 Nov. 2009	(Family: none)	
JP 2009-249370 A	29 Oct. 2009	(Family: none)	
JP 2018-510860 A	19 Apr. 2018	US 2016/0256368 A1 paragraphs [0020]-[0021] WO 2016/141315 A1 KR 10-2017-0122815 A CN 107405281 A	
JP 2015-522810 A	06 Aug. 2015	US 2015/0377894 A1 paragraphs [0029], [0051] WO 2013/188767 A1 CA 2875094 A1	
JP 2010-222293 A	07 Oct. 2010	US 2012/0003288 A1 WO 2010/110220 A1 EP 2412431 A1 CN 102341166 A KR 10-2012-0010226 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/008526

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 8/35(2006.01)i; A61K 8/04(2006.01)i; A61K 8/37(2006.01)i; A61K 8/55(2006.01)i; A61K 31/12(2006.01)i; A61P 17/18(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61Q 19/00(2006.01)i
FI: A61K8/35; A61K8/04; A61K8/55; A61K8/37; A61K31/12; A61P43/00 105; A61P17/18; A61Q19/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61P43/00; A61P17/18; A61Q19/00; A61K8/04; A61K8/35; A61K8/37; A61K8/55; A61K31/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	JP 2009-263638 A (三栄源エフ・エフ・アイ株式会社) 12.11.2009 (2009-11-12) 請求項1-2,8-9、段落[0005],[0031],[0038]-[0042],[0062]-[0065],[0072]-[0082]、特に表1参照	1-3,9-10
A		4-8
X	JP 2009-249370 A (富士フイルム株式会社) 29.10.2009 (2009-10-29) 請求項1-11、段落[0018], [0026]-[0027],[0038]-[0039],[0070]-[0080]	1-7,9-10
Y	段落[0056]-[0067]	8
Y	JP 2018-510860 A (エイボン　プロダクツ　インコーポレーテッド) 19.04.2018 (2018-04-19) 段落[0020]-[0021]	8
X	JP 2015-522810 A (サインパス　ファルマ，インク．) 06.08.2015 (2015-08-06) 段落[0026],[0056]	1
A	JP 2010-222293 A (富士フィルム株式会社) 07.10.2010 (2010-10-07)	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
23.04.2020	12.05.2020

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
小川　慶子 4D 8014

電話番号 03-3581-1101 内線 3468

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/008526

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2009-263638 A	12.11.2009	（ファミリーなし）	
JP 2009-249370 A	29.10.2009	（ファミリーなし）	
JP 2018-510860 A	19.04.2018	US 2016/0256368 A1 段落[0020]-[0021] WO 2016/141315 A1 KR 10-2017-0122815 A CN 107405281 A	
JP 2015-522810 A	06.08.2015	US 2015/0377894 A1 段落[0029],[0051] WO 2013/188767 A1 CA 2875094 A1	
JP 2010-222293 A	07.10.2010	US 2012/0003288 A1 WO 2010/110220 A1 EP 2412431 A1 CN 102341166 A KR 10-2012-0010226 A	