

(19)日本国特許庁(JP)

**(12)特許公報(B2)**

(11)特許番号  
**特許第7126943号**  
**(P7126943)**

(45)発行日 令和4年8月29日(2022.8.29)

(24)登録日 令和4年8月19日(2022.8.19)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	8/49 (2006.01)	F I	A 6 1 K	8/49
A 6 1 Q	19/02 (2006.01)		A 6 1 Q	19/02
A 2 3 L	33/10 (2016.01)		A 2 3 L	33/10

請求項の数 10 (全60頁)

(21)出願番号 特願2018-538625(P2018-538625)  
 (86)(22)出願日 平成29年1月19日(2017.1.19)  
 (65)公表番号 特表2019-506404(P2019-506404  
 A)  
 (43)公表日 平成31年3月7日(2019.3.7)  
 (86)国際出願番号 PCT/SG2017/050030  
 (87)国際公開番号 WO2017/127025  
 (87)国際公開日 平成29年7月27日(2017.7.27)  
 審査請求日 令和2年1月17日(2020.1.17)  
 (31)優先権主張番号 10201600391R  
 (32)優先日 平成28年1月19日(2016.1.19)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 シンガポール(SG)

(73)特許権者 518255547  
 アクロマズ、プライベート、リミテッド  
 A C H R O M A Z P T E . L T D .  
 シンガポール国シンガポール、クリーン  
 テク、ワン、ナンバー03-13、クリ  
 ーンテク、ループ、1  
 (74)代理人 100091982  
 弁理士 永井 浩之  
 (74)代理人 100091487  
 弁理士 中村 行孝  
 (74)代理人 100082991  
 佐藤 泰和  
 (74)代理人 100105153  
 弁理士 朝倉 悟  
 (74)代理人 100120617

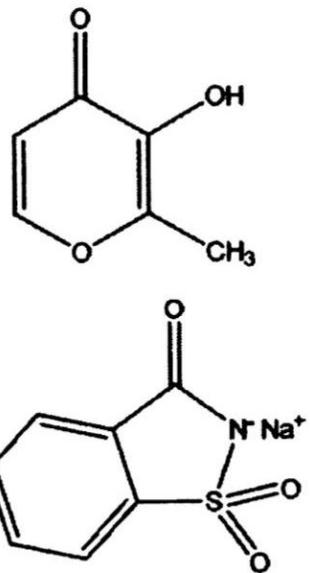
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 化粧組成物および肌質を整えるためのその使用

**(57)【特許請求の範囲】****【請求項1】**

以下の構造を有する、サッカリソナトリウム及びマルトール、またはそれらの塩を含んで  
 なり、美白のために用いられる、化粧組成物であって、

## 【化1】



10

20

30

40

50

以下からなる組み合わせである、組成物：  
等量のサッカリンナトリウムおよびマルトール。

## 【請求項2】

組成物の総重量に基づき0.01～10wt%の量でマルトールを含んでなる、請求項1に記載の化粧組成物。

## 【請求項3】

組成物の総重量に基づき0.01～70wt%の量でサッカリンナトリウムを含んでなる、請求項1または2に記載の化粧組成物。

## 【請求項4】

前記マルトールが植物材料または酵母に由来する抽出物の形態で提供される、請求項1に記載の化粧組成物。

## 【請求項5】

前記2種類の化合物のヘテロダイマーを形成する亜鉛または銅陽イオンをさらに含んでなる、請求項1または2に記載の化粧組成物。

## 【請求項6】

美白が、内因性および/またはUV誘発性のメラニン形成の低減；メラニン形成代謝経路および/またはメラニン形成代謝経路の活性を制御する1以上のシグナル伝達経路の活性の低減；対象の皮膚のメラニン含量の低減；対象の、皮膚、色素斑、そばかす、しみおよび目の周りのくまの美白を含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の化粧組成物。

## 【請求項7】

2種類以上の化合物が、組成物に配合された場合に抗菌特性および減粘特性を有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の化粧組成物。

## 【請求項8】

美白のための美白剤として使用するための請求項1～5のいずれか一項に記載の化粧組成物であって、前記美白が、内因性および/またはUV誘発性のメラニン形成の低減；メラニン形成代謝経路および/またはメラニン形成代謝経路の活性を制御する1以上のシグナル伝達経路の活性の低減；対象の皮膚のメラニン含量の低減；対象の、皮膚、色素斑、そばかす、しみおよび目の周りのくまの美白を含む、組成物。

## 【請求項9】

美白のために、対象の皮膚に請求項1～5のいずれか一項に記載の化粧組成物を有効量

局所適用する工程を含んでなる、対象の美白化粧方法。

【請求項 10】

前記美白が、内因性および／またはUV誘発性のメラニン形成の低減、メラニン形成代謝経路および／またはメラニン形成代謝経路の活性を制御する1以上のシグナル伝達経路の活性の低減、対象の皮膚のメラニン含量の低減、ならびに対象の皮膚、色素斑、そばかす、しみおよび目の周りのくまの美白を含む、請求項9に記載の化粧方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、肌質を整えるための化粧組成物および方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景についての以下の考察は、本発明の理解を助けることを意図する。しかしながら、当然のことではあるが、この考察は、言及されるいずれの材料も本願の優先日においていずれの管轄権においても、公開されている、既知である、または共通の一般知識の一部であったことを承認または容認するものではない。

【0003】

世界、特にアジアの多くの国々で、皮膚を美白する化粧品およびパーソナルケア製品が重要である。美白製品は、日光の作用および内因性ホルモンによる皮膚のくすみを防ぐことによって働く。皮膚の日焼けおよびくすみは、フェニルアラニン、次いでチロシンで始まる代謝経路による皮膚の真皮層のメラノサイトにおけるメラニンの形成によるものであり、メラニンはメラノソームの形態でケラチノサイトへ移行し、ケラチノサイトはそれらの下の細胞に紫外線からの保護を与えるために表皮に移動する。一定の範囲のメラニンが産生可能であり、それらの遺伝的特徴および日光暴露に応じて人によって色が異なる。黒～褐色のユーメラニン、そして褐色～赤またはさらにはシステインならびに時にはグルタチオンおよびシステインなどのその他の化合物のメラニンポリマーへの組込みによって形成されるより明るい色であるフェオメラニンの2つの遺伝子型が存在する。

20

【0004】

メラニン形成代謝経路はメラノサイト細胞内で行われ、チロシンで始まり、クレゾラーゼ、次に、酵素チロシナーゼのカテコラーゼ活性によってL-3，4-ジヒドロキシフェニルアラニン（L-ドーパ）を経てドーパキノンに変換される。ドーパキノンは、2系統の反応を行い、例えばシステインまたはグルタチオンを組み込んでシステイニルドーパを形成し、フェオメラニンの形成に至るか、またはドーパキノンはチロシナーゼ様タンパク質2（TL P 2 - DHICAイソメラーゼまたはトートメラーゼ）によってジヒドロキシインドールカルボン酸（DHICAまたはロイコドーパクロム）に変換される。次に、DHICAはチロシナーゼ様タンパク質1（TL P 1 - DHICAオキシダーゼ）と反応してドーパクロムを形成し、これはその後自発的に脱カルボン酸化してジヒドロキシインドールを形成し、その後、酸化されて5，6-ジヒドロキシキノロンとなる。これらの様々なインドールが重合し、前述のように産生した様々なインドール中間体に応じて様々な形態のメラニンを形成する。

30

【0005】

美白剤はこの経路の様々な段階で働き得る。美白の最も多い作用部位の1つは、チロシンをL-ドーパに変換するチロシナーゼ酵素の阻害である。化粧品の慣用されている美白有効成分としてコウジ酸（KA）が挙げられ、これはチロシナーゼおよび可能性として、メラニン形成経路の次の段階で働く他のチロシナーゼ様タンパク質を阻害する。他の美白有効成分は異なる作用機序を持ち、例えば、ナイアシンアミドは、メラノソームからケラチノサイトへのメラニンの移行を阻害し、ヒドロキノンのグリコシドである-および-アルブチンはメラニン自体に対して漂白作用を有する。

40

【0006】

美白を達成するための別のアプローチは、メラニン形成を制御するシグナル伝達経路に

50

影響を及ぼす材料を使用することである。グアニル酸キナーゼを活性化して、メラニン形成を刺激するサイクリックグアノシンーリン酸（cGMP）を産生する酸化窒素、およびUV照射により形成され、かつ、リン酸化しそれによりチロシナーゼを活性化するタンパク質キナーゼC（PKC）を活性化するジアシルグリセリドなどの化合物を含むいくつかのシグナル伝達経路が同定されている。

#### 【0007】

メラニン形成代謝経路は、内因的またはUV誘発性の2つの主要な経路で開始される。前者では、下垂体が、前駆体ペプチドであるプロオピオメラノコルチン（POMC）および次いで副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の選択的切断によって-Melanocyte-stimulating hormone（-MSH）を産生する。-MSHおよびACTHは、メラノサイトの膜表面に位置するメラノコルチン受容体1（MC1-R）と結合し、これがアデニリルシクラーゼを活性化してサイクリックアデノシンーリン酸（cAMP）を産生し、cAMPはタンパク質キナーゼAを活性化して転写因子cAMP応答エレメント結合タンパク質（CREB）を活性化し、また、アデニリルシクラーゼは小眼球症関連転写因子（MITF）を刺激し、これは次に、Rab27a遺伝子はもちろんメラニンの産生に関与するチロシナーゼおよびその他のタンパク質の合成およびメラノサイトの樹状突起に沿ったメラノソームの形態でのメラニンの輸送に関するメラノフィリンタンパク質の産生を刺激し、メラニンはメラノサイトからGPCR（Gタンパク質共役受容体）プロテアーゼ活性化受容体2（PAR-2）により制御されるプロセスである貪食によってケラチノサイトに運ばれる。

10

#### 【0008】

メラニン形成におけるMC1-Rの役割は複雑である。-MSHによる刺激の不在下では、それはフェオメラニンを産生し、異なる人々に存在するMC1-Rには相当な不均質性が存在し、これもまた異なるメラニンの形成、ひいては異なる色調ならびにくすみおよび美白の程度の皮膚の所有をもたらすと思われる。

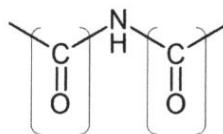
20

#### 【0009】

メラニン形成が開始されるもう1つの経路は、日光中のUV光子によるものである。これらは3つの主要な効果を有する。UVは、皮膚において、特に、皮膚上でポルフィリンなどの光増感剤を介して二原子酸素の反応性の高い形態である一重項酸素を生成する。また、UVBも、特に、皮膚細胞のDNAを破壊し、結果として、除去修復がビリミジン塩基チミンのダイマー分解産物を生成する。2つの主要なタイプが形成され、最も多いのがシクロブタンドイマー（CBD）であり、量は少ないが報告によると、より活性の高い6,4-光産物を伴い、これらは両方とも共通のアミドベースの部分構造-C(=O)-NH-C(=O)-、

30

#### 【化1】



40

を含み、CBD形成とメラニン形成は同じ作用域を有するので、UVはメラニン形成を開始させることが示される。CBDは、ケラチノサイトでp53腫瘍サプレッサー系をアップレギュレートおよび活性化することによってメラニン形成を刺激し、このp53は、選択的に異化されて-MSH、ACTHおよびエンドルフィンを形成するPOMCの形成を刺激するPOMCプロモーターと結合する転写因子として働く。MC1-Rと結合する-MSHはまた、上記のようなサイトカインと同様にMITF系を活性化する効果も有する。加えて、-MSHはまた、メラノサイト表面のMC1-Rなどの受容体と結合し、これは次にアデニリルシクラーゼ、および結局上記のようにMITFを活性化し、チロ

50

シナーゼおよびメラニン形成に不可欠なチロシナーゼ様タンパク質1および2などの他の酵素の活性化をもたらす。UVがメラニン形成を刺激する別の経路は、それが皮膚のケラチノサイトおよび線維芽細胞を直接刺激することによるものであり、これは次に応答して幹細胞因子(SCF)を産生し、これは次にそのcKit受容体(cKitR)と結合し、マイトジエン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)を誘導し、MAPKはMITFをリン酸化および従って活性化し、MITFは上記のようにメラニン形成経路を活性化する。

#### 【0010】

MC1-Rを含むこれらのプロセスは、アグーチシグナル伝達ペプチドによって拮抗作用を受けることが知られ、アグーチシグナル伝達ペプチドは-MSHとMC1-Rとの結合に対するアンタゴニストとして働き、メラニン形成を低減し、かつ、-MSHの不在下で產生されるフェオメラニンの割合を高め、従って、人々の皮膚の色調をより赤味の強い色調に変える効果を有する。

10

#### 【0011】

一重項酸素は、ケラチノサイトおよび線維芽細胞を刺激して、サイトカイン、特に、エンドセリン受容体B-1型(ETB1)、SCFおよび肝細胞増殖因子(HGF)を產生する。これらは、それぞれ受容体としてのエンドセリン受容体B-2型(ETB2)およびcKitRに結合するETB1およびSCFとともにメラノサイト上の受容体に結合する。ひと度活性化されれば、これらの受容体は、メラノサイトの核内のMITF系を刺激し、例えば、SCFとそのcKitRとの結合は、MITFをリン酸化し、それによりそれを活性化合物するマイトジエン活性化タンパク質キナーゼを誘導する。活性化されたMITFは、メラニン形成代謝経路において不可欠な段階を触媒するチロシナーゼ、チロシナーゼ様タンパク質1(TLP1)およびチロシナーゼ様タンパク質2(TLP2)、ならびにそれらのRab27aへの結合ミオシン微細線維を介するメラノサイトの樹状突起に沿った移動を含む、メラソームの形態でのメラニンのケラチノサイトへの輸送に関するタンパク質の1つであるメラノフィリンを含むいつかのタンパク質の產生をアップレギュレートする。加えて、プロスタグラジンPGE2の形成は一重項酸素によって刺激され、これは炎症を引き起こすことに加え、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の產生を刺激し、このMMPは、極めて多数回の太陽暴露にわたって障害を受けた皮膚タンパク質の、それらの不完全な修復のために、またより具体的には、皮膚の基底膜においてコラーゲンIVを分解してそばかす(老人性色素斑)の形成をもたらすことによって、皮膚の老化に重要な役割を果たす。

20

#### 【0012】

市場には入手可能な多くの化粧品およびパーソナルケア製品があるが、美白、肌質用の化粧品およびパーソナルケア製品における改良された有効な配合物の開発は多大な公衆の関心を受け続けている。これとともに、良好な皮膚適合性、特に、低刺激性、増強された活性、低減された粘度、付加的保存剤がなくても増強された抗微生物活性および延長された保存可能期間といった特徴を提供する化粧組成物を確立することが望まれている。加えて、これらの特徴および特性は、安全に、合法的にかつ費用効果のよい方法で提供される必要がある。

30

#### 【0013】

従って、上記の問題の少なくともいくつかに取り組もうとする、または少なくとも既存のものに代わるものを見出しあうとする、肌質を整えるための、既存のものに代わる組成物および方法を提供する必要がある。

40

#### 【発明の概要】

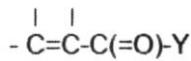
#### 【0014】

本発明の1つの面によれば、肌質を整えるまたは美白のための化粧またはパーソナルケア組成物が提供される。上記組成物は、2種類以上の化合物、それらの誘導体、異性体、塩および/またはそれらの組合せと美容上許容可能なビヒクリとを含んでなり、前記2種類以上の化合物のそれぞれが(each compound)、下記の構造Iを有するアリルまたは部

50

分アリルカルボニル部分構造 :

【化 2】



[ 式中、

Y は、前記アリルまたは部分アリルカルボニル部分構造に直接隣接する第 2 の部分構造であり、かつ、

- ( i ) - OH または - C ( = ) - ( OH ) を含むヒドロキシルベース基 ;
- ( i i ) - C ( = ) - C ( = O ) - CH<sub>3</sub> を含むカルボニルベース基 ;
- ( i i i ) エーテル基、 - O - ;
- ( i v ) スルタム基、 - N ( H ) - S ( = O )<sub>2</sub> - ;
- ( v ) ラクタム基、 - N ( H ) - C ( = O ) - ;
- ( v i ) メントールまたはカロテノイドに基づく環式構造を含む無極性基 ;
- ( v i i ) - N ( H ) - C ( NH<sub>2</sub> ) = N - または - N ( H ) - C ( H ) = N - を含む第二級アルジミン含有基 ;
- ( v i i i ) アミン基、 - NH<sub>2</sub> ;
- ( i x ) 第二級アミンベース基、 - N ( H ) - ; および
- ( x ) - N ( H ) - C ( = O ) - または - N ( H ) - C ( = O ) - N ( H ) - を含むアミドベース基

からなる群の 1 つから選択される ]

を含む。

【 0 0 1 5 】

本発明の実施態様によれば、2 種類以上の化合物は、以下の群 :

( a ) ヒドロキシル基またはヒドロキシルベース基からなる第 2 の部分構造 Y に直接隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を有する - ピロン化合物およびその塩 (their salts thereof) ;

( b ) カルボニル基またはカルボニルベース基からなる第 2 の部分構造 Y に直接隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を有する - ピロン化合物およびその塩 ;

( c ) スルタム環構造を形成するスルホンアミド基からなる第 2 の部分構造 Y に直接隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含むスルタム化合物およびその塩 ;

( d ) アミド基からなりラクタム構造を形成する第 2 の部分構造 Y に直接隣接するアリルカルボニル部分構造を含む二環式芳香族および複素環式 5 員環から構成されるインドール様化合物およびその塩 ;

( e ) 化合物をジアリルまたは部分的ジアリルにする第 2 の不飽和結合を含む第 2 の部分構造 Y に直接隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を有するシクロヘクス - 2 - エノン様化合物およびその塩 ;

( f ) 1 以上の第二級アルジミン基と 1 以上の第二級アミン基とからなる第 2 の部分構造 Y に隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む 5 員および 6 員ヘテロ二環式構造を有するアデニン様化合物およびその塩 ; および

( g ) 第二級アミン基または N ( H ) - C ( = O ) - N ( H ) - 基からなる第 2 の部分構造 Y に直接隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含むプリン様またはキサンチン様化合物およびその塩  
のうち 1 以上から選択される。

【 0 0 1 6 】

本発明の実施態様によれば、2 種類以上の化合物はそれぞれ異なる Y 部分構造を含む。本発明の他の実施態様によれば、2 種類以上の化合物はそれぞれ異なる Y 部分構造を含み、これらの Y 部分構造のそれぞれは異なる群 ( i ) ~ ( x ) から選択される。

10

20

30

40

50

## 【0017】

本発明のさらに他の実施態様によれば、本組成物は、同じまたは異なる群( i ) ~ ( x )から選択される同じまたは異なるY部分構造を含む2種類以上の化合物と1種類以上の他の美白剤を含んでなる。

## 【0018】

本発明の実施態様によれば、2種類以上の化合物は、サッカリン、マルトール、テオブロミン、それらの誘導体、異性体、塩およびそれらの組合せからなる群から選択される。

## 【0019】

本発明の別の面によれば、対象の肌質を整える方法が提供される。本方法は、対象の皮膚に有効量の本発明の化粧またはパーソナルケア組成物を局所適用する工程を含んでなる。

10

## 【0020】

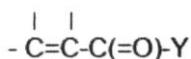
本発明のさらなる面によれば、皮膚の美白のために、対象の皮膚に有効量の本発明の化粧またはパーソナルケア組成物を局所適用する工程を含んでなる美白法が提供される。

## 【0021】

本発明のさらに別の面によれば、対象の肌質を整えるまたは改善する上で使用するための組成物を決定する方法が提供される。本方法は、対象の肌質を測定すること；2種類以上の化合物を選択することによりメラニン形成阻害活性を有する2種類以上の化合物を同定することであって、各化合物が下記の構造Iを有するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含むこと：

## 【化3】

20



## [式中、

Yは、前記アリルまたは部分アリルカルボニル部分構造に直接隣接する第2の部分構造であり、かつ、

( i ) - OHまたは- C(=) - ( OH )を含むヒドロキシルベース基；

( i i ) - C(=) - C(=O) - CH<sub>3</sub>を含むカルボニルベース基；

30

( i i i ) エーテル基、- O - ；

( i v ) スルタム基、- N(H) - S(=O) <sub>2</sub> - ；

( v ) ラクタム基、- N(H) - C(=O) - ；

( v i ) メントールまたはカロテノイドに基づく環式構造を含む無極性基；

( v i i ) - N(H) - C(NH<sub>2</sub>) = N - または- N(H) - C(H) = N - を含む第二級アルジミン含有基；

( v i i i ) アミン基、- NH<sub>2</sub> ;

( i x ) 第二級アミンベース基、- N(H) - ；および

( x ) - N(H) - C(=O) - または- N(H) - C(=O) - N(H) - を含むアミドベース基

40

からなる群の1つから選択される]；

および同定された化合物を用い、肌質を改善するために、測定された肌質に基づいて配合物を調製すること

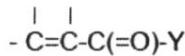
を含んでなる。

## 【0022】

本発明のなおさらなる面によれば、美白剤として使用するための組成物を決定する方法が提供される。本方法は、対象の皮膚のタイプを決定すること；2種類以上の化合物を選択することによりメラニン形成阻害活性を有する2種類以上の化合物を同定することであって、各化合物が下記の構造Iを有するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含むこと：

50

## 【化4】



[式中、

Yは、前記アリルまたは部分アリルカルボニル部分構造に直接隣接する第2の部分構造であり、かつ、

(i) -OHまたは-C(=)-(-OH)を含むヒドロキシルベース基；

(ii) -C(=)-C(=O)-CH<sub>3</sub>を含むカルボニルベース基；

(iii) エーテル基、-O-；

(iv) スルタム基、-N(H)-S(=O)<sub>2</sub>-；

(v) ラクタム基、-N(H)-C(=O)-；

(vi) メントールまたはカロテノイドに基づく環式構造を含む無極性基；

(vii) -N(H)-C(NH<sub>2</sub>)=N-または-N(H)-C(H)=N-を含む第二級アルジミン含有基；

(viii) アミン基、-NH<sub>2</sub>；

(ix) 第二級アミンベース基、-N(H)-；および

(x) -N(H)-C(=O)-または-N(H)-C(=O)-N(H)-を含むアミドベース基

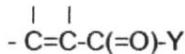
からなる群の1つから選択される]；および

同定された化合物を用い、決定された対象の皮膚のタイプに基づいて配合物を調製することを含んでなる。

## 【0023】

本発明のさらなる面によれば、メラニン形成阻害活性を有する化合物を同定する方法が提供される。本方法は、下記の構造I：

## 【化5】



30

[式中、

Yは、前記アリルまたは部分アリルカルボニル部分構造に直接隣接する第2の部分構造であり、かつ、

(i) -OHまたは-C(=)-(-OH)を含むヒドロキシルベース基；

(ii) -C(=)-C(=O)-CH<sub>3</sub>を含むカルボニルベース基；

(iii) エーテル基、-O-；

(iv) スルタム基、-N(H)-S(=O)<sub>2</sub>-；

(v) ラクタム基、-N(H)-C(=O)-；

(vi) メントールまたはカロテノイドに基づく環式構造を含む無極性基；

(vii) -N(H)-C(NH<sub>2</sub>)=N-または-N(H)-C(H)=N-を含む第二級アルジミン含有基；

(viii) アミン基、-NH<sub>2</sub>；

(ix) 第二級アミンベース基、-N(H)-；および

(x) -N(H)-C(=O)-または-N(H)-C(=O)-N(H)-を含むアミドベース基

からなる群の1つから選択される]

を有するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む化合物を選択することを含んでなる。

40

50

**【0024】**

本発明の他の面は、以下の本発明の特定の実施態様の記載を添付の図面とともに検証すれば当業者には明らかとなる。

**【図面の簡単な説明】****【0025】**

図では、単に例として本発明の実施態様を示す。

**【0026】**

**【図1】**図1は、臨床試験で得られた結果を示すチャートである。このチャートは、ナイアシンアミドを含有する製品組成物とマルトールおよびサッカリンナトリウムを含有する製品組成物の間の使用コスト(cost-in-use)の比較を示す。  
10

**【図2】**図2は、マルトールおよびサッカリンナトリウムを含有する製品組成物の試験塗布中の皮膚の色調の経時的改善の関係を示す。

**【図3】**図3は、塗布28日後の目の周りのくまおよび小じわに対する、マルトール(1.5%)およびサッカリンナトリウム(1.5%)を含有する製品組成物の効果を示す。

**【図4】**図4は、マルトールおよびサッカリンの抗微生物活性を、28日間にわたる様々な組成物の保存可能期間安定性とともに示す。

**【図5】**図5は、45で30日の保存後の様々な試験サンプル色およびエマルションの安定性を示す。

**【図6】**図6は、様々な配合組成物の粘度に対するマルトールおよびサッカリンナトリウムの粘度に対する効果を示す。

**【図7】**図7は、14日および28日間の皮膚メラニン指数変化に対する様々な組成物の改善を示す。

**【図8】**図8は、マルトールおよびサッカリンナトリウム(M+SS)の使用に伴う皮膚メラニン指数(SMI)の減少の程度を、MまたはSS単独を用いたものに関する平均SMI減少と比較する線形回帰グラフである。M+Sと平均(MまたはS)の間の人数の差は、28日の時点での各SMI減少カテゴリー、すなわち(<0、<5、<10、<15、<20、<25、<30、<35、<40、<45、<50、<55)に関して計算した。

**【図9】**図9は、マルトールおよびサッカリンナトリウム(M+SS)の使用に伴う皮膚メラニン指数(SMI)の減少の程度を、M単独を用いたものに関する平均SMI減少と比較する線形回帰グラフである。M+SとMの間の人数の差は、28日の時点での各SMI減少カテゴリー、すなわち(<0、<5、<10、<15、<20、<25、<30、<35、<40、<45、<50、<55)に関して計算した。  
30

**【図10】**図10は、マルトールおよびサッカリンナトリウム(M+SS)の使用に伴う皮膚メラニン指数(SMI)の減少の程度を、SS単独を用いたものに関する平均SMI減少と比較する線形回帰グラフである。M+SとSSの間の人数の差は、28日の時点での各SMI減少カテゴリー、すなわち(<0、<5、<10、<15、<20、<25、<30、<35、<40、<45、<50、<55)に関して計算した。

**【図11】**図11は、本発明の化合物のいくつかについて75μM、100μMおよび300μMの様々な濃度で行った、蛍光に基づく細胞傷害性試験の結果を示すチャートである。  
40

**【発明の具体的説明】****【0027】****(A) 定義**

そうではないことが定義されない限り、本明細書で使用される総ての技術用語および科学用語は、本明細書において対象に属する当業者によって共通に理解されているものと同じ意味を有する。本明細書で使用する場合、以下の定義は本発明の理解を助けるために示される。

**【0028】**

本明細書で使用する場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」

10

20

30

40

50

は、文脈がそうではないことを明示しない限り、複数の指示語を含む。

**【 0 0 2 9 】**

本明細書で使用する場合、用語「アルキル」は、炭素原子および水素原子を含んでなる飽和または不飽和基を意味する。

**【 0 0 3 0 】**

本明細書で使用する場合、接頭辞「シクロ」は、環形態の構造を意味する。

**【 0 0 3 1 】**

本明細書を通じ、そうではないことが特に示されない限り、用語「含んでなる」、「からなる」などは、非網羅的として、または言い換えれば、「限定されるものではないが含む」を意味すると解釈されるべきである。

10

**【 0 0 3 2 】**

**( B ) スクリーニング法**

比較的最近まで顧客は、皮膚の美白においてできる限り効果的な製品を必要としたに過ぎなかった。しかし今では、新たな需要が生じた。より美しい皮膚をつくるまたはより迅速に働く、より有効な美白化合物または材料を探索するだけではもはや十分でなく、つやがあり(the radiant)若々しい皮膚の特徴へと有意な改善も与え、皮膚感触および塗布の均一性などの優れた化粧品利益も有する化合物または材料が求められる。天然のまたは伝統的な供給源の成分の使用および合成保存剤の不含などの他の市場関連の利点も望まれる。加えて、これらの利益および特性は、便宜に、安定に、安全に、合法的および費用効果の良い方法で提供される必要がある。従って、上記の必要に対する解決策は、チロシナーゼをより効果的に阻害する化合物などの有効成分だけでなく、皮膚の抗老化と一般に呼ばれる顧客の要求を満たす成分も含有するより活性の高い美白剤である。

20

**【 0 0 3 3 】**

皮膚の老化は、自然な加齢、いわゆる加齢による老化の結果として起こる。これは日光および特に、UVA線への暴露の結果として起こり、光老化と呼ばれる。これらのタイプの老化の一般的な原因は、それらが両方とも1以上の不対電子を有する活性酸素種への暴露の結果として起こるというものである。加齢による老化では、ROSが代謝により產生され、光老化では、UV光子の作用により產生される。皮膚老化の視覚的徵候としては、小じわやしわ、「老人斑」などの色素斑、および皮膚の弾力性および堅牢性の全般的低下が含まれる。生理学的には、皮膚の老化は、細胞外マトリックスの分解および表皮-真皮接合部の平坦化に関連する。皮膚の老化の機構には、UV光がエラスターーゼおよびコラゲナーゼなどの、マトリックスメタロプロテイナーゼの形成を刺激するサイトカインの產生をどれくらい刺激するかが含まれる。これは細胞外マトリックスを分解し、表皮-真皮接合部を傷害し、これが老人間の形成をもたらし得る。

30

**【 0 0 3 4 】**

これらの複数の要求に応じて、皮膚の外観および皮膚の老化に寄与する多くの異なる生理的プロセスのために多くの異なる有効成分が必要とされること、また、現在ではメラニン形成が複雑なプロセスであることが知られているので、いずれの場合にも、関与する代謝経路およびそれを制御するシグナル伝達経路における工程の数に関して理解することから始め、以下のアプローチを探った。従って、極めて有効とするためには、美白剤は、酵素および受容体など、メラニン形成代謝経路およびシグナル伝達経路の工程のできる限り多くを阻害または拮抗する必要がある。このためには、複数の有効成分が必要であるが、理想的には、各有効成分は、メラニン形成代謝経路およびシグナル伝達経路の工程の多くを阻害する、ならびに美白された皮膚の色調を高めるように皮膚を美白すること、および皮膚の滑らかさの改善およびしわや小じわの減少などの他の肌質の改善を達成することにより肌質を高めるという両方のために複数の異なる作用機序を有する。

40

**【 0 0 3 5 】**

結論として、美白および肌質改善活性のうち最低2種類以上、ならびに高い比活性を有する多機能性化合物が探索および同定された。これは同時配合する必要のある化合物の数および皮膚上で起こる皮膚刺激作用などの望ましくない影響の機会を低減するために配合

50

しなければならない有効成分の濃度の両方を減らすためである。その後、ここでもまた香氣および芳香へのそれらの寄与、皮膚感触および配合製品の塗布の容易さなどのさらなる肌質利益を求めるために、異なる構造および従って異なる活性を有する化合物の相補的な組合せを考案した。

#### 【 0 0 3 6 】

次に、特定の消費者群の特定の必要、最終的には個々の顧客の必要を満たすために、高い比活性と多機能性化合物の組合せに対する変形形態を作出することができる。その後、同定された化合物をカプセル剤またはジャー(jars)などの単回または多回使用形態として、肌質を迅速にまたはより速やかに改善したい、また、達成された所望の肌質を維持したい顧客に適当な種々の活性で包装または配合することができる。

10

#### 【 0 0 3 7 】

このような多機能性有効成分を得るために、選択された化合物は、顧客にとっての消費市場に許容可能かつ入手可能なものとし、かつ、それを一般大衆ならびに高級ブランドにも同様に使用可能とする天然、伝統的、安全、合法的および費用効果のよい特徴および特性を有するべきである。これらの化合物は次に、皮膚の抗老化効果に寄与するつや、皮膚の色調、しわおよび老人斑の少なさ、抗刺激性、および改善された柔軟性、滑らかさ、色調および弾力性の均一性、ならびに赤味があり若々しい外界などの肌質因子に対する有益な効果とともに、メラニン形成経路自体および/またはメラニンの合成および分布を制御するシグナル伝達経路における1以上の段階であり得る複数の作用機序を有するかどうかスクリーニングされた。皮膚上の微生物増殖の減少もまた、ポルフィリンなどのUV線の影響を悪化させる物質を皮膚に堆積する微生物のための、UV光による傷害を軽減するに望ましい。

20

#### 【 0 0 3 8 】

本発明で使用されるスクリーニング法は、化合物の完全な化学構造には比較的依存せずに起こる化合物の作用機序に関連し、また、少なくとも部分的にそれを指示する構造的特徴および/または部分構造を理解することによって補助される。いずれの単一構造または部分構造も2種類以上の異なる作用機序を発揮し得る。例えば、特定の部分構造は、以下の一般的タイプを含む1以上の作用機序を担う傾向がある：皮膚上でUV光の作用によって生成された活性酸素種の除去；アゴニストに対してシグナル伝達経においてアンタゴニストとしての作用、例えば、M C 1 - R 受容体における - M S H ; チロシナーゼもしくはT L P 1 およびT L P 2 などの酵素の阻害；またはサイトカインおよびメラニン形成に、特にM I T Fなどの転写因子を介して関与する酵素などのタンパク質の合成のダウンリギュレーション；ならびにメラノソーム中のメラニンのパッケージングおよびケラチノサイトへの輸送。このアプローチの利点は、それが、単一の酵素の阻害に基づく単純なスクリーニングでは検出されないであろう、またはUV誘発性経路の試験を可能としない有効化合物を選択するということである。

30

#### 【 0 0 3 9 】

スクリーニング法は、配合した場合に、製品を脱色しない、製品を異なる相に分離しない、微生物による汚染、酸化または纖維染色を受けない安定な製品を与える能力などの付加的な化粧品利益を有する化合物をスクリーニングすることをさらに含んでなる。他の利益としては、配合物の安定性、化粧品の塗布の容易さおよび皮膚感触を低下させずに付加的有効成分が添加可能なように配合物の粘度を低減することが含まれる。

40

#### 【 0 0 4 0 】

次に、同定された化合物の使用が、メラニン形成経路および/もしくはシグナル伝達経路または他の生理学的プロセスのいくつかの段階を部分的にのみ阻害することによって最も良く達成されるものよりも軽く穏やかな方法で達成される、従って、皮膚の美白および質に対する全体的な累積効果が単一の作用機序を有するいずれの単一有効成分を用いた場合よりも高い、迅速かつ効果的な美白を達成する能力、および美白された皮膚の高い質に関する組合せにおいて評価された。ところが、異なる美白有効成分の組合せを使用する場合、それらは上記で詳説したような他の利益とともに高い質の視覚的に美白された皮膚を

50

もたらすように迅速に働く。

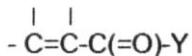
【0041】

美白および肌質増強において使用するための好適な候補の選択にこのアプローチを使用し、美白、皮膚色調および肌質改善および／または配合利益を有する構造的に多様な一定範囲の化合物が同定された。これらの化合物は複数の異なる相補的な作用機序を有する。

【0042】

よって、本発明の1つの面では、メラニン形成阻害活性を有する化合物を同定する方法が提供される。この方法は、下記の構造Iを有するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む化合物：

【化6】



[式中、

Yは、前記アリルまたは部分アリルカルボニル部分構造に直接隣接する第2の部分構造であり、かつ、

(i) - OHまたは- C(= ) - (OH)を含むヒドロキシルベース基；

(ii) - C(= ) - C(= O) - CH<sub>3</sub>を含むカルボニルベース基；

(iii) エーテル基、- O - ；

(iv) スルタム基、- N(H) - S(= O) <sub>2</sub> - ；

(v) ラクタム基、- N(H) - C(= O) - ；

(vi) メントールまたはカロテノイドに基づく環式構造を含む無極性基；

(vii) - N(H) - C(NH<sub>2</sub>) = N - または- N(H) - C(H) = N - を含む第二級アルジミン含有基；

(viii) アミン基、- NH<sub>2</sub>；

(ix) 第二級アミンベース基、- N(H) - ；および

(x) - N(H) - C(= O) - または- N(H) - C(= O) - N(H) - を含むアミドベース基

からなる群の1つから選択される]

を選択することを含んでなる。

【0043】

美白および肌質の改善の有効性は、各化合物が構造Iのアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造と上記のような群(i)～(x)の1つから選択される第2の部分構造Yを含む化合物の組合せを使用することにより最大化され得ることが見出された。これらの化合物は、互いに組み合わせて使用した場合に、特に、異なる部分構造Yを有する化合物を組み合わせる場合に、これらの異なる部分構造Yを有する各化合物は異なる作用機序を有すると思われ、従って、これらの化合物を複数のメラニン形成経路を阻害し得るので最も良く働くことが見出された。

【0044】

本発明の化合物の美白活性を決定付けるとして同定された部分構造は、メラニン形成阻害活性を有する組成物を同定および設計する上で不可欠である。これらの部分構造がなければ、費用のかかる、時間および労力を消費するハイスループットスクリーニングが必要となるが、これに対して、これらの部分構造は極めて生産的なロースループットスクリーニングの実施を可能とする。

【0045】

本発明の化合物は、皮膚色調および肌質を改善する活性を有し、配合利点を有する。これらの化合物は、互いに組み合わせた場合に、特に、表皮浸透促進剤などのそれらの美白活性を増強する、または現在使用されている美白剤とともにUV吸収剤、UV遮断剤などの皮膚色素沈着を減らす、また、若返りおよび抗老化活性および／または保存可能期間延

10

20

30

40

50

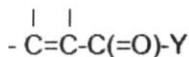
長活性などの配合利点を有する相補的化合物および材料と組み合わせて化粧品およびパーソナルケア製品として配合した場合に有利に使用することができる。

【0046】

(C) 化合物および組成物

本発明の1つの面によれば、肌質を整えるまたは美白のための化粧またはパーソナルケア組成物が提供される。本組成物は、2種類以上の化合物、それらの誘導体、異性体、塩および/またはそれらの組合せと美容上許容可能なビヒクルとを含んでなり、上記2種類以上の化合物のそれぞれが下記の構造Iを有するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む：

【化7】



[式中、

Yは、前記アリルまたは部分アリルカルボニル部分構造に直接隣接する第2の部分構造であり、かつ、

(i) -OHまたは-C(=)-(-OH)を含むヒドロキシルベース基；

(ii) -C(=)-C(=O)-CH<sub>3</sub>を含むカルボニルベース基；

(iii) エーテル基、-O-；

(iv) スルタム基、-N(H)-S(=O)<sub>2</sub>-；

(v) ラクタム基、-N(H)-C(=O)-；

(vi) メントールまたはカロテノイドに基づく環式構造を含む無極性基；

(vii) -N(H)-C(NH<sub>2</sub>)=N-または-N(H)-C(H)=N-を含む基を含む第二級アルジミン；

(viii) アミン基、-NH<sub>2</sub>；

(ix) 第二級アミンベース基、-N(H)-；および

(x) -N(H)-C(=O)-または-N(H)-C(=O)-N(H)-を含むアミドベース基

からなる群の1つから選択される]。

【0047】

アリルまたは部分アリルカルボニル部分構造(ACSS)を含む2種類以上の化合物ならびに/またはそれらの誘導体、異性体、塩および/もしくはそれらの組合せは、以下からなる群の1以上から選択される：

(a) ヒドロキシル基またはヒドロキシルベース基からなる第2の部分構造Yに直接隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む-ピロン化合物およびその塩。この群に属する化合物は、一重項酸素などの活性酸素種のスカベンジャーを含む抗酸化剤として、チロシナーゼを阻害すること、およびサイトカインの形成を阻害することによって働く。このような化合物の例としては、限定されるものではないが、マルトール、エチルマルトール、アセチルサリチル酸、アコニット酸およびプロトカテク酸が挙げられる；

(b) カルボニル基またはカルボニルベースからなる第2の部分構造Yに直接隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む-ピロン化合物およびその塩。このような化合物の例としては、限定されるものではないが、デヒド酢酸が挙げられる；

(c) スルタム環構造を形成するスルホニアミド基からなる第2の部分構造Yに直接隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含むスルタム化合物およびその塩。この群に属する化合物は、MC1-R受容体においてアンタゴニストとして働く。このような化合物の例としては、限定されるものではないが、サッカリン、サッカリンナトリウムおよびカリウムアセスルファムが挙げられる；

(d) アミド基からなりラクタム構造を形成する第2の部分構造Yに直接隣接するアリルカルボニル部分構造を含む二環式芳香族および複素環式5員環から構成されるインドー

10

20

30

40

50

ル様化合物およびその塩。この群に属する化合物は、チロシン様タンパク質 1 および / または 2 を阻害する。このような化合物の例としては、限定されるものではないが、フタルイミドが挙げられる；

( e ) 化合物をジアリルまたは部分的ジアリルにする第 2 の不飽和結合を含む第 2 の部分構造 Y に直接隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を有するシクロヘクス - 2 - エノン様化合物およびその塩。この群に属する化合物は、一重項酸素などの活性酸素種を除去する、およびサイトカインの形成を阻害する作用機序を有する。このような化合物の例としては、限定されるものではないが、カンタキサンチンが挙げられる；

( f ) 1 以上の第二級アルジミン基と 1 以上の第二級アミン基とからなる第 2 の部分構造 Y に隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む 5 員および 6 員ヘテロ二環式構造を有するアデニン様化合物およびその塩。この群に属する化合物は、アデニリルシクラーゼの阻害を含む機構により働く。このような化合物の例としては、限定されるものではないが、グアニン、グアノシン、グアノシンーリン酸、イノシン、イノシンーリン酸(inosine monophosphate)が挙げられる；および

( g ) 第二級アミン基または N ( H ) - C ( = O ) - N ( H ) - 基からなる第 2 の部分構造 Y に直接隣接するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含むプリン様またはキサンチン様化合物およびその塩。この群に属する化合物は、アデノシン結合受容体のアンタゴニストとして知られる。これらの化合物は、アデニリルシクラーゼの阻害を介するものを含む、またはアデニリルシクラーゼを阻害し得る、従って、環式 A M P のそれらを奪い取ることによりタンパク質キナーゼの間接的阻害剤として働くか、もしくはチミンダイマーと複合体を形成し、それらをそれらの受容体と結合しないようにする機構によって働く。このような化合物の例としては、限定されるものではないが、テオプロミン、ヒポキサンチン、キサンチンおよびウラシルが挙げられる。

#### 【 0 0 4 8 】

いくつかの実施態様では、2 種類以上の化合物は、以下からなる群

10

20

30

40

50

【表 1】

化合物名	化学構造	
マルトール		10
サッカリン ナトリウム		20
テオプロミン		30
グアニン		
イノシン 一リン酸 (IMP)		
エチル マルトール		40
サッカリン		
デヒドロ酢酸 (DHA)		
イソデヒドロ 酢酸		
イノシン		
ヒポキサンチン		
エリソルビン 酸		

シトラジン酸		イサト 酸無水物	
プロトカテク酸 (PCA)		ヌートカトン	
クリプト タンシノン		アセスルファ ム K (アセスルファ ムカリウム)	
S-カルボン		R-カルボン	
アントラニル アミド		β-ダマセノン	
キサンチン		アントラニル 酸メンチル	

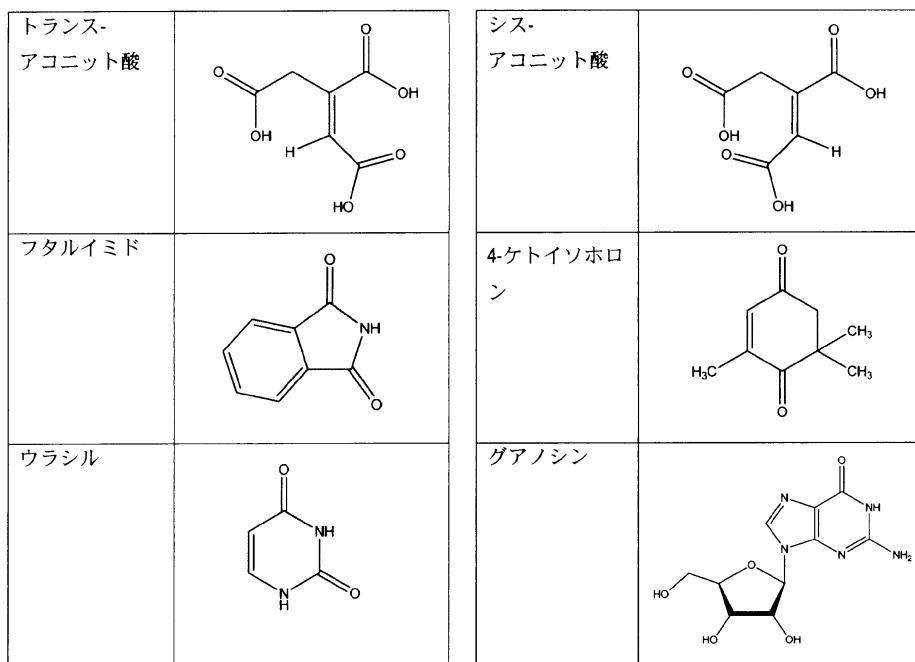
10

20

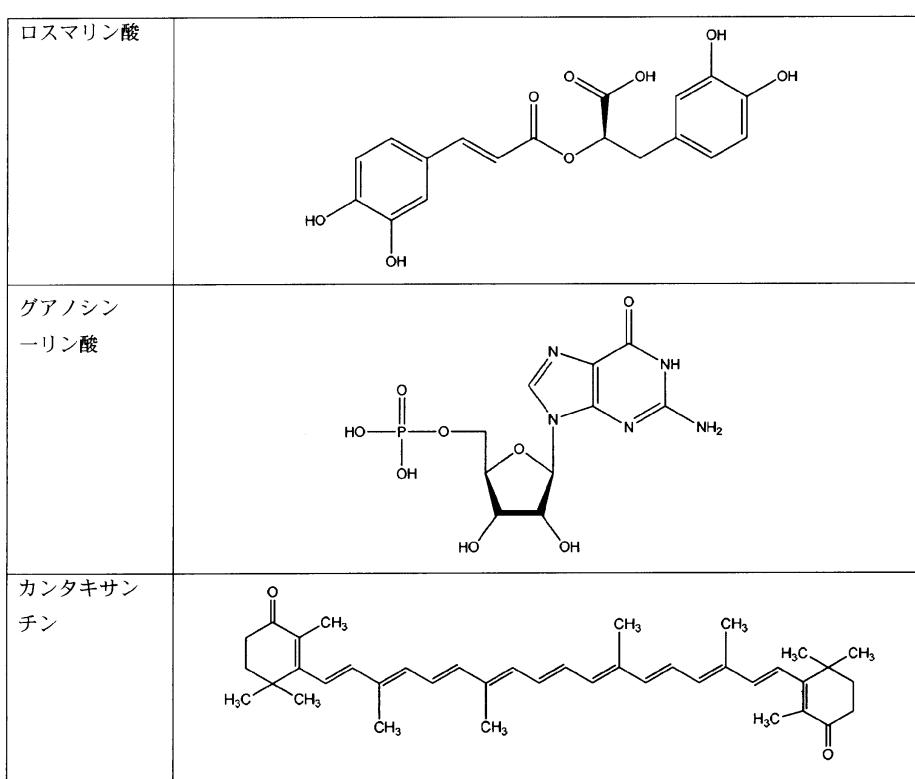
30

40

50



10



20

30

40

50

桂皮酸イソアミル	
アセチル サリチル酸	 または 

およびそれらの誘導体、異性体、塩ならびに / またはそれらの組合せから選択される。

【0049】

本発明の化合物は、植物材料または酵母に由来する抽出物の形態で提供され得る。このような化合物の例としては、限定されるものではないが、マルトール、テオブロミン、ホップ抽出物および酵母抽出物（イノシン、グアノシンーリン酸および / またはプリンを含有する）が挙げられる。

【0050】

いくつかの実施態様では、2種類以上の化合物はそれぞれ異なるY部分構造を含む。他の実施態様では、これら2種類以上の化合物はそれぞれ異なるY部分構造を含み、Y部分構造のそれぞれは異なる群（i）～（x）から選択される。

【0051】

本発明のさらなる実施態様では、本組成物は、同じまたは異なるY部分構造を含む2種類以上の化合物（Y部分構造のそれぞれは同じまたは異なる群（i）～（x）から選択される）と1種類以上の他の美白剤とを含んでなる。

【0052】

上記のような化合物には、UV誘発性メラニン形成が、皮膚に対する、UV線および特に、UVB線などの日光の作用によって産生されるメラニン形成シグナル伝達経路のイニシエーターを不活性化するいくつかの組合せによって、メラニン形成経路または1以上のメラニン形成シグナル伝達経路の段階の1以上を阻害することによって、および前駆体アミノ酸からケラチノサイトに移行されるメラニンまでのメラニン形成経路の1以上の段階を阻害することによって低減される化合物が含まれる。

【0053】

上記のような化合物には、メラニン形成阻害、皮膚色調改善、皮膚の滑らかさの増進または目の周りのしわまたはくまの低減などの肌質の1以上の側面に対する増進効果と、微生物汚染の増殖を防ぐことによる化粧品の保存可能期間を延長するなどの1以上の配合利益とのいくつかの組合せを有する化合物が含まれる。

【0054】

本発明の2種類以上の化合物は、メラニン形成プロセスの複雑さおよび所望の肌質効果および特性の範囲のために異なる有用な作用機序を有する2種類以上の異なる肌質改善活性の異なる組合せを有し得る。望ましい肌質効果および特性としては、美白、皮膚色調の改善、および滑らかさ、目の周りのしわおよびくまの低減などの他の望ましい皮膚特徴ならびにそれらが保存可能期間を延長するためまたはクリームの粘度を低減して皮膚への拡げやすさを改善することにより使用される化粧品にとっての配合利点が含まれ、従って、各化合物は異なる多機能性肌質改善特性を有する。

**【 0 0 5 5 】**

上記のような 2 種類以上の化合物を含んでなる本発明の組成物は、皮膚色調の改善、それぞれ a \* ( バラ色の赤の色調(rosy-red tone) ) 成分の増強および / もしくは b \* ( 黄色い肌の色調(yellow skin ton) ) 成分の低減、ならびに / または小じわおよびしわ、色素斑強度または微生物傷害の低減 ; および / または皮膚のつや、抗刺激性、柔軟性、滑らかさ、弾力性、皮膚細胞再生および外観の均一性、および若々しい皮膚のその他の特徴の改善によるなどの 2 種類以上の美白および肌質改善効果を有する。これらの効果は以下の実施例 5 、 6 および 7 で証明および例示する。

**【 0 0 5 6 】**

上記のような 2 種類以上の化合物を含んでなる本発明の組成物は、それらの化合物が化粧またはパーソナルケア製品で使用される場合に配合利点の形で質的効果を与える 1 以上の特徴または特性を有する。本組成物は、保存可能期間延長特性、プラスの芳香を有し、本組成物が添加される製品でクリームの粘度を低減し、従って、皮膚へのクリームの拡げやすさまたは保存時の着色耐性を改善する。これらの特徴または特性は、以下の実施例 8 、 9 および 10 に例示する。

10

**【 0 0 5 7 】**

本発明の組成物は高い比活性を有し、従って、本組成物は、低濃度で、また表皮浸透促進剤などの活性を改善するため、および保存剤不含の要求を生み出し、それにより使用されている化学保存剤による皮膚刺激または他望ましくない影響を最小限とし得るなど、それらが使用される消費者製品を改善するための付加的成分を用いずに使用した場合でも、たった 1 ~ 2 週間で視覚的に改善された皮膚を生成し得る。これらの特徴または特性は実施例 1 および 17 に例示する。

20

**【 0 0 5 8 】**

本発明の組成物は、クリームに溶かしてまたは他のいくつかの類似の形態で、 1 % w / w 未満の用量で 1 日に 2 回塗布した場合に 1 4 日以内にヒト皮膚の色素沈着の程度を、クリーム中に存在する、浸透促進成分などの化合物の活性を増強し得る、または UV 吸収剤などの UV 誘発性皮膚色素沈着を低減し得る、本発明の化合物よりも一般に入手しにくく、従ってより高価な他のいずれの有効材料も用いずに、視覚的に低減することができ、従って、配合が容易で低コストの最終製品が製造できる。この効果は以下の実施例に例示する。

30

**【 0 0 5 9 】**

いくつかの実施態様では、本発明の組成物は、内因性および / または UV 誘発性のメラニン形成を低減する美白活性を有する化合物を、付加的な皮膚色調、肌質改善および / または化粧品および配合利点のいくつかの組合せとともに含む。本発明の例示的実施態様は、サッカリン、マルトール、テオプロミン、それらの誘導体、異性体、塩および / またはそれらの組合せからなる群から選択される 2 種類以上の化合物を含んでなる組成物を含む。1 つの実施態様では、本組成物は、サッカリンおよび / またはその塩およびマルトール、好ましくは、サッカリンナトリウムおよびマルトールを含んでなる。別の実施態様では、本組成物は、マルトールおよびテオプロミンを含んでなる。さらに別の実施態様では、本組成物は、サッカリンおよび / もしくはその塩、マルトールならびにテオプロミンを含んでなる。

40

**【 0 0 6 0 】**

マルトールはまた、抗酸化活性、皮膚色調および肌質改善活性とともに ex - vivo メラニン形成低減活性を有する in - vivo 美白剤であることも証明された。

**【 0 0 6 1 】**

以下の実施例 3 では、マルトール ( 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4 H - ピラン - 4 - オン ) は、培養メラノサイトに対するマルトールの美白効果を試験する結果として、メラニン形成活性を効果的に低減し得ることが示され ( 実施例 3 の表 X 参照 ) 、 B 16 培養メラノサイトアッセイでは IC 50 は 0 . 0 6 5 g / l であった。

**【 0 0 6 2 】**

50

マルトールを含んでなる組成物は、化粧品またはパーソナルケア製品中に2%未満の濃度で配合される場合、有意な脱色傾向はない。本組成物は、他のいずれの保存剤成分の必要もなく、配合された化粧品またはパーソナルケア製品の保存可能期間を延長するのに十分な抗微生物および抗酸化剤活性を有する。上記のようなマルトールの活性は、以下の表I、II、III、V、VIおよびXおよび実施例1および3に記載する。

#### 【0063】

サッカリンナトリウムは、皮膚のつや - 明るさ付与特性を含む皮膚色調および肌質改善活性を、製品に配合した際の減粘特性、他のいずれの保存剤成分も必要とせずに配合された製品の保存可能期間を延長するに十分な抗微生物活性、およびサッカリンが水酸化亜鉛または酸化亜鉛などの亜鉛源とともに配合された場合に亜鉛糖類を形成する能力とともに有すること、in-vivo美白活性とともに、B16培養メラノサイトアッセイにおいてIC<sub>50</sub> 0.055g/lのex-vivoメラニン形成低減活性を有すること（表Xおよび実施例3参照）が証明された。上記のようなサッカリンナトリウムの活性は、以下の表I、II、III、V、VI、Xおよび実施例1、3および16に示す。

10

#### 【0064】

サッカリンナトリウムは、マルトールと組み合わせて使用する場合、個々に使用されるサッカリンナトリウムまたはマルトールではなく組成物の重量に基づいてより良好な抗微生物活性をもたらし、それによりその組合せが配合された化粧品またはパーソナルケア製品の保存可能期間を延長する化粧組成物を形成する。以下の実施例3では、サッカリンナトリウムは、マルトールと組み合わせて使用する場合、培養メラノサイトに対するその組合せの美白効果を試験した結果として、メラニン形成活性を効果的に低減し得ることが示され（実施例3の表X参照）、B16培養メラノサイトアッセイにおけるIC<sub>50</sub>は、マルトールまたはサッカリンナトリウムがそれ単独で使用された場合よりも低い0.046g/lであった。上記のようなマルトールと組み合わせて使用する場合のサッカリンナトリウムの活性は、関連の表および以下の実施例で示す。

20

#### 【0065】

マルトールおよびサッカリン（サッカリンナトリウム）は両方とも良好な抗微生物活性を有するが、B16アッセイまたはヒト皮膚で（臨床試験）で使用する場合、微生物細胞よりも感受性が高いと思われる哺乳類細胞に曝される。しかしながら、哺乳類細胞は影響を受けにくい。マルトールおよびサッカリンの両方またはマルトールとサッカリンの組合せは、B16細胞にも完全なヒト皮膚にも実質的な細胞傷害活性を示さない。

30

#### 【0066】

そのメラニン形成阻害活性に関して、マルトールはチロシナーゼ阻害剤であり、また皮膚に対する日光の作用により生成される一重項酸素の除去を含む、抗酸化剤でもある。対照的に、サッカリン（2H-1,6,2-ベンゾチアゾール-1,1,3-トリオン）はチロシナーゼ阻害活性も抗酸化活性も持たないが、それはそのアミドおよびスルホンアミド基と合わさったその芳香環の形態で親油基を含み、フェニルアラニンおよびその関連アミド結合を含むアグーチシグナル伝達ペプチド（ASP）の「ファーマコフォア」と類似の構造をそれに与える。ASPはMC1-Rと結合する-MSHの内因性アンタゴニストとして同定されているのでメラニン合成の生理学的阻害剤として働き、サッカリンは、特にその親油基とそのアミド基またはそのスルホンアミド基の両方との組合せと同様のアンタゴニストおよびメラニン形成阻害活性を有し、ASPファーマコフォアのアンタゴニスト活性を模倣し得る可能性がある。マルトールおよびサッカリンの相補的肌質増進活性も同様に説明することができる。一重項酸素はサイトカインを刺激し、サイトカインはメラニン形成だけではなく、皮膚老化および老人斑の形成に重要な役割を果たすコラゲナーゼおよびエラスターーゼなどの MMP の形成も活性化する。同様に、MC1-Rと結合する-MSHの拮抗作用はメラニン形成を阻害するだけでなく、ユーメラニンよりも産生されるフェオメラニンの割合を高め、皮膚により赤味があり、若々しい外観を与える。

40

#### 【0067】

異なるが相補的な作用機序および特徴を有する有効化合物の使用は、本発明の化合物の

50

組合せの配合利益に及ぶ。マルトールは殺菌活性を有するが、サッカリンは葉酸合成に干渉する静菌性がある。サッカリンおよびマルトールは異なる水溶解度を有し、従って、それらは乳化製品の異なる相を保護する傾向があり、異なる表皮浸透特性を有する。サッカリンナトリウムまたはサッカリンのマルトールを伴う使用は化粧品およびパーソナルケア製品の粘度を有意に低減することが示された。低粘度は他の化合物（例えば、二酸化チタンまたは酸化亜鉛などの粒子を含むカリウムアセスルファム）の添加を可能とし、従って、塗布の容易さおよび製品の皮膚感触を低下させることなく配合剤により柔軟性を与えるのでこのことは有利である。さらに、マルトールと組み合わせて使用されるサッカリンナトリウムはまた、個々に使用されるいづれの有効成分とも対照的により快い香気も提供する。

10

#### 【0068】

様々な実施態様で、化粧またはパーソナルケア組成物中に存在する2種類以上の化合物は、マルトールを組成物の総重量に基づき0.01～10wt%の範囲の量で含む。他の実施態様では、マルトールは、組成物の総重量に基づき0.02～5wt%の量で存在する。さらなる実施態様では、マルトールは、組成物の総重量に基づき0.01～1wt%または約0.25wt%の量で存在する。

#### 【0069】

様々な実施態様では、化粧またはパーソナルケア組成物中に存在する2種類以上の化合物は、サッカリンおよび/またはサッカリンナトリウムなどのその美容上許容可能な塩を含むその誘導体を含む。様々な実施態様で、サッカリンまたはサッカリンナトリウムは、組成物の総重量に基づき0.01～70wt%の範囲の量で存在する。他の実施態様では、サッカリンまたはサッカリンナトリウムは、組成物の総重量に基づき0.01～60wt%の量で存在する。他の実施態様では、サッカリンまたはサッカリンナトリウムは、組成物の総重量に基づき0.01～50wt%の量で存在する。さらに他の実施態様では、サッカリンまたはサッカリンナトリウムは、組成物の総重量に基づき0.01～40wt%の量で存在する。さらなる実施態様では、サッカリンまたはサッカリンナトリウムは、組成物中に組成物の総重量に基づき0.01～30wt%の量で存在する。さらなる実施態様では、サッカリンまたはサッカリンナトリウムは、組成物中に組成物の総重量に基づき0.01～20wt%の量で存在する。なおさらなる実施態様では、サッカリンまたはサッカリンナトリウムは、組成物中に組成物の総重量に基づき0.01～10wt%の量で存在する。なおさらなる実施態様では、サッカリンまたはサッカリンナトリウムは、組成物の総重量に基づき0.02～5wt%の量で存在する。様々な実施態様で、サッカリンまたはサッカリンナトリウムは、組成物中に組成物の総重量に基づき0.01～1wt%または約0.25wt%の量で存在する。

20

#### 【0070】

テオブロミンは、表Xおよび実施例3に記載されるようにB16培養メラノサイトアッセイにおいてIC<sub>50</sub> 0.037g/lのメラニン形成低減活性を有する。テオブロミンはカカオ抽出物の形態で使用することもできる。

30

#### 【0071】

マルトールと類似の構造を有する他の化合物としては、エチルマルトール、アセチルサリチル酸、シトラジン酸およびデヒドロ酢酸を含む。これらの化合物のIC<sub>50</sub>値は、B16培養メラノサイト細胞メラニン形成阻害アッセイにおいて0.059～0.262g/lの範囲である（表V I、実施例2参照）。これらの化合物はまた、殺菌および殺真菌活性を有する傾向があり、従って、前記化合物を含有する配合製品の保存可能期間を延長することができる。さらなる化合物としては、カンタキサンチン、アコニット酸、プロトカテク酸、クリプトタンシノン、ユビキノン、ユビセミキノン、酸フムロン、コフムロンおよびアドフムロン、酸ルプロン、コルプロンおよびアドルプロン、ならびにそれらを含有するホップ抽出物（イソフムロン、フムリン酸およびイソフムリン酸を含有する煮沸抽出物を含む）が含まれ、それらはまたキサントフモールも含有する場合があり、MMPエラスターーゼおよびコラゲナーゼの阻害剤である。

40

50

**【 0 0 7 2 】**

1つの実施態様では、本組成物は、サッカリン、マルトール、テオプロミン、カリウムアセスルファムおよびデヒドロ酢酸を含む化合物の組合せを含んでなる。

**【 0 0 7 3 】**

環式スルファミド／オキサチアゾリノンジオキシド、例えば、アセスルファムおよびその塩、特に、カリウムアセスルファムは、以下の表Xおよび実施例3に示されるようにB16培養メラノサイトアッセイにおいてIC<sub>50</sub> 0.058g/lでメラニン形成阻害活性を有する。

**【 0 0 7 4 】**

本発明の化合物としてはまた、フタルイミドおよびその塩、特に、インドール様構造を有するフタル酸カリウムが含まれる。特に、フタルイミドは、下の表Xおよび実施例3に示されるようにB16培養メラノサイトアッセイにおいてIC<sub>50</sub> 0.089g/lでメラニン形成阻害活性を有する。

10

**【 0 0 7 5 】**

類似のプリン構造を有する化合物としては、ヒポキサンチン（IC<sub>50</sub> 0.07g/l、表X、実施例3）、キサンチン、プリンヌクレオシドおよびヌクレオチド誘導体、例えば、イノシンーリン酸（IMP）（IC<sub>50</sub> 0.227g/l、表X、実施例3）およびグアノシンーリン酸（GMP）（IC<sub>50</sub> 0.07g/l、表X、実施例3）およびそれらの代謝産物、例えば、グアニン（IC<sub>50</sub> 0.056g/l、表X、実施例3）、ヒポキサンチンおよびキサンチンが含まれ、これらはまた酵母抽出物の形態で使用可能である。また、類似の部分構造を有する化合物としては、シトラジン酸（IC<sub>50</sub> 0.077g/l、表X、実施例3）およびイサト酸無水物（IC<sub>50</sub> 0.132g/l、表X、実施例3）、およびその水和生成物アントラニル酸N-カルボン酸が含まれる。

20

**【 0 0 7 6 】**

本発明の化合物の肌質増進活性はまた、ホモダイマーまたはヘテロダイマー塩の形態の亜鉛および銅などの証明された局所的健康および質的利益を有する陽イオンとの塩としてのそれらの使用により増強され得る。本発明の化合物のホモダイマー性およびヘテロダイマー性の亜鉛塩、特に、マルトール、デヒドロ酢酸、サッカリン、テオプロミンおよびアセスルファムの例としては、ホモダイマーとしてのZn（サッカリン）<sub>2</sub>、Zn（マルトール）<sub>2</sub>、Zn（テオプロミン）<sub>2</sub>、Zn（デヒドロ酢酸）<sub>2</sub>、Zn（アセスルファム）<sub>2</sub>；およびヘテロダイマーとしてのサッカリン-Zn-マルトール、サッカリン-Zn-アセスルファム、サッカリン-Zn-デヒドロ酢酸、サッカリン-Zn-テオプロミン；マルトール-Zn-デヒドロ酢酸、マルトール-Zn-テオプロミン、マルトール-Zn-アセスルファム；デヒドロ酢酸-Zn-テオプロミン(dehydrocetic acid-Zn-theobromine)、デヒドロ酢酸-Zn-アセスルファムおよびテオプロミン-Zn-アセスルファムが含まれる。亜鉛塩は、前記化合物が酸化亜鉛、水酸化亜鉛またはグルコン酸亜鉛などの亜鉛化合物とともに配合された場合に得られ、従って、これらの亜鉛塩は化合物がひどく配合されると形成される（実施例16参照）。

30

**【 0 0 7 7 】**

本発明の化合物のホモダイマー性およびヘテロダイマー性の銅塩、特に、マルトール、デヒドロ酢酸、サッカリン、テオプロミンおよびアセスルファムとしては、ホモダイマーCu（サッカリン）<sub>2</sub>、Cu（マルトール）<sub>2</sub>、Cu（テオプロミン）<sub>2</sub>、Cu（デヒドロ酢酸）<sub>2</sub>、Cu（アセスルファム）<sub>2</sub>；およびヘテロダイマーサッカリン-Cu-マルトール、サッカリン-Cu-アセスルファム、サッカリン-Cu-デヒドロ酢酸、サッカリン-Cu-テオプロミン；マルトール-Cu-デヒドロ酢酸、マルトール-Cu-テオプロミン、マルトール-Cu-アセスルファム；デヒドロ酢酸-Cu-テオプロミン(dehydrocetic acid-Cu-theobromine)、デヒドロ酢酸-Cu-アセスルファムおよびテオプロミン-Cu-アセスルファムが含まれる。

40

**【 0 0 7 8 】**

本発明の化合物には、本発明の化合物の上記の亜鉛塩と銅塩の組合せ、およびまた本明

50

細書に記載の化合物から選択される 1 つの陰イオン、例えば、サッカリンと、美白および / または肌質改善活性を有することが知られる化合物から選択される第 2 の陰イオン、例えばコウジ酸から構成されサッカリン - Zn / Cu - コウジ酸などのヘテロダイマー塩を形成したヘテロダイマー塩、サッカリンまたはマルトールなどの 1 つの陰イオンと、アスコルビン酸などの既知の抗老化または肌質改善活性剤、または剥離活性を有するグリコール酸および乳酸などの - ヒドロキシ酸である第 2 の陰イオンからなる亜鉛 / 銅ヘテロダイマー、ならびに上記のような既知の美白活性剤である 1 つの陰イオンと、既知の抗老化有効成分である第 2 の陰イオンからなる亜鉛 / 銅ヘテロダイマーが含まれる。様々な実施態様で、塩は、亜鉛陽イオンが 2 つの同じまたは異なる陰イオンを架橋しているホモダイマーおよび / またはヘテロダイマー塩を含んでなる。他の実施態様では、塩は、銅陽イオンが 2 つの同じまたは異なる陰イオンを架橋しているホモダイマーおよび / またはヘテロダイマー塩を含んでなる。

#### 【 0 0 7 9 】

本発明の化合物にはさらに、美白機構または作用機序が、活性酸素種などのメラニン形成を開始させる皮膚への UV 傷害の産物、もしくはサイトカインおよびその他のシグナル伝達化合物の生成の不活性化、シグナル伝達経路におけるアンタゴニストもしくは逆アゴニストとしての作用、酵素の阻害、転写因子の活性への影響、またはメラニン形成に関するタンパク質の合成のダウンレギュレーションのうち 1 以上を含む化合物が含まれる。

#### 【 0 0 8 0 】

本発明の化合物にはさらに、メラニン形成代謝経路の阻害および / または 1 以上のメラニン形成シグナル伝達経路の阻害、および加えて、望ましくないプロセスを阻害することにより、および / または望ましいプロセスを刺激することにより皮膚色調の質および / または肌質を改善するための 1 以上の作用機序を含み、また、1 以上の配合利益も含む、美白の機構または作用機序を与える構造または 1 または複数の部分構造を有する化合物が含まれる。

#### 【 0 0 8 1 】

本発明の化合物にはさらに、M C 1 - R 受容体においてアンタゴニストまたは逆アゴニストとして働く、およびそれを行う上で、メラニン形成を阻害し、生成されたメラニンの色を修正する化合物が含まれる。これは次に皮膚色調をより桃色 - 赤の色調に修正し、従って、どのような単一の作用機序かを示すことで、美白および肌質に極めて明瞭に異なる改善をもたらし得る。

#### 【 0 0 8 2 】

本発明の化合物には、UV 誘発性 MMP 形成を低減すること、従って、皮膚の質を改善し、ならびにメラニン形成を阻害することによって、小じわやしわ、老人斑および炎症の形成を刺激することが知られるサイトカインの形成を低減する化合物が含まれ、この場合にも、どのような単一の作用機序かを示すことで、美白および肌質に 2 つの明瞭に異なる改善をもたらし得る。

#### 【 0 0 8 3 】

本発明の化合物には、例えばコラーゲン 4 異化作用を防ぐことを介して、一重項酸素により刺激されたサイトカインの產生に拮抗する、従って、プロスタグランジンにより刺激される炎症および刺激性、マトリックスマタロプロテイナーゼの形成、よって、しわの形成および老人斑の発生を低減することによって、一重項酸素などの活性酸素種を不活性化する、従って、皮膚老化効果を阻害する化合物が含まれる。

#### 【 0 0 8 4 】

本発明の化合物には、チミンダイマー光分解産物と拮抗または不活性化する、従って、それらのメラニン形成の開始を低減する化合物が含まれる。

#### 【 0 0 8 5 】

#### ( D ) 化粧組成物

様々な実施態様で、本発明の化粧またはパーソナルケア組成物は、2 種類以上の化合物の相補的組合せを含んでなり、それらの化合物は総て、構造 I の共通のアリルまたは部分

アリルカルボニル部分構造(ACSS)を有する。化合物の組合せは、美白活性を、皮膚色調改善、肌質増進、および配合利益のうち1以上、ならびに異なる物理化学的特徴とともに有する。構造Iの共通のアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を、異なる第2の部分構造Yとともに含むそれぞれの化合物を用いれば、それらの化合物は異なる作用機序を有する。これは2種類以上の化合物の各組合せがメラニン形成の複数の異なる段階を阻害し、従って、1つだけの化合物を用いた場合に比べてそれらの有効性および達成される有益な効果の範囲を最大化することを可能とする。この組合せは、それらの化合物が低濃度で使用される場合でも、その組成物の効果を改善するためにいずれの付加的成分の使用も必要とすることなく、それにより、いずれの望ましくない効果も最小化して、良好な効果を可能とする。以下の実施例15にこれらの効果を例示する。

10

#### 【0086】

様々な実施態様で、肌質を整える上で使用するための化粧またはパーソナルケア組成物は、本発明の2種類以上の化合物の相補的組合せを含んでなり、ここで、物理化学的特徴は、限定されるものではないが、可溶性およびlog P値を含み；メラニン形成の複数の異なる段階は、限定されるものではないが、メラニン形成代謝経路の阻害、メラニン形成を開始させる化合物の阻害、サイトカインの形成などのメラニン形成シグナル伝達経路の様々な段階の阻害、メラニン形成シグナル伝達経路の異なる段階の拮抗作用、転写因子の活性の修正、および転写因子MITFを介するものなどの共有される作用機序を含むメラニン形成代謝またはシグナル伝達経路に関するタンパク質または酵素の形成のダウンリギュレーションを含む。物理化学的特徴はさらに、表皮浸透促進化合物、材料および保存料化学物質などのいずれの付加的成分を添加する必要もないことを含む。これにより、皮膚の刺激性および増感を含む、付加的成分が皮膚に引き起こし得る望ましくない効果がなくなる。以下の実施例15はこれらの効果を例示する。

20

#### 【0087】

いくつかの実施態様では、本発明の化粧またはパーソナルケア組成物は、マルトールおよび/またはデヒドロ酢酸からなる化合物と、サッカリン、サッカリンナトリウム、亜鉛糖類または銅糖類および/またはカリウムアセスルファムおよび/またはテオブロミンとの組合せの1つから洗濯される2種類以上の化合物を含んでなる。1つの実施態様では、本組成物は、マルトールとサッカリンナトリウムの組合せを含んでなる。この実施態様では、美白、皮膚色調および質改善、芳香、および保存可能期間延長活性は、配合物中のそれらの異なるが相補的な個々の活性により増強される。例えば、サッカリンがマルトールと組み合わせて使用されるが、これは、両方が異なるが相補的なメラニン形成阻害、皮膚色調および質改善特性、ならびにより有効な効果を与えるマルトールおよびサッカリンナトリウムの異なる抗微生物活性および異なる溶解度特性などの異なる配合特徴を有するからである（以下の実施例を参照）。

30

#### 【0088】

いくつかの実施態様では、化粧またはパーソナルケア組成物は、上記のような化合物の亜鉛塩と銅塩の組合せを含んでなる。これらの塩としては、マルトール、デヒドロ酢酸、サッカリン、テオブロミンおよびアセスルファムの塩を含む、本発明の化合物のホモダイマーおよびヘテロダイマー亜鉛塩が含まれる。このような塩の例としては、限定されるものではないが、ホモダイマーとしてのZn(サッカリン)<sub>2</sub>、Zn(マルトール)<sub>2</sub>、Zn(テオブロミン)<sub>2</sub>、Zn(デヒドロ酢酸)<sub>2</sub>、Zn(アセスルファム)<sub>2</sub>；およびヘテロダイマーとしてのサッカリン-Zn-マルトール、サッカリン-Zn-アセスルファム、サッカリン-Zn-デヒドロ酢酸、サッカリン-Zn-テオブロミン；マルトール-Zn-デヒドロ酢酸、マルトール-Zn-テオブロミン、マルトール-Zn-アセスルファム；デヒドロ酢酸-Zn-テオブロミン(dehydrocetic acid-Zn-theobromine)、デヒドロ酢酸-Zn-アセスルファムおよびテオブロミン-Zn-アセスルファム、ならびに本発明の化合物の対応する銅塩の組合せが挙げられる。

40

#### 【0089】

いくつかの実施態様では、化粧またはパーソナルケア組成物は、異なる皮膚タイプ、異

50

なる年齢もしくは人種、またはその他の個人または群の局所的 requirement を有する顧客の特定の要求のために具体的に組み合わせた 2 種類以上の化合物を含んでなる。これは、活性が集団または個人の特定の群の具体的な requirement を満たすために修正される必要がある酵素、タンパク質、転写因子などにだけ働く、またはそれらに主として働く化合物の組合せを選択することによって行われる（実施例 5 参照）。配合物の変形形態の実例は、実施例 14 および 15 に示す。

#### 【 0090 】

##### ( E ) 使用

1 つの実施態様では、本発明は、肌質を整えるための化粧またはパーソナルケア組成物を配合するための本発明の 2 種類以上の化合物の使用に関する。肌質を整えることには、内因性および / または UV 誘発性のメラニン形成の低減；メラニン形成代謝経路の活性および / またはメラニン形成代謝経路の活性を制御するシグナル伝達経路の 1 以上の低減；対象の皮膚のメラニン含量の低減；対象の皮膚、色素斑、そばかす、目の周りのしみおよびくまの美白が含まれる。使用はさらに、a \*（バラ色の赤の色調）成分を増しつつ / または b \*（黄色い肌の色調）成分を減らすことにより対象の美白された皮膚の色調および滑らかさを改善すること、皮膚のつや、抗刺激性、柔軟性、滑らかさ、弾力性、および皮膚の外観の均一性を改善することにより対象の小じわおよびしわを減らすことを含め、肌質の活性を高めることをさらに含んでなる。

#### 【 0091 】

別の実施態様では、本発明は、上記のような化粧またはパーソナルケア組成物の美白剤としての使用に関する。

#### 【 0092 】

1 つの実施態様では、上記のような化合物およびそれらの組合せの使用は、化合物、特に、マルトール、デヒドロ酢酸、サッカリン、テオプロミンおよびアセスルファムのホモダイマーおよびヘテロダイマー亜鉛塩の組合せを含む。このような塩の例としては、限定されるものではないが、ホモダイマーとしての Zn (サッカリン) 2、Zn (マルトール) 2、Zn (テオプロミン) 2、Zn (デヒドロ酢酸) 2、Zn (アセスルファム) 2；およびヘテロダイマーとしてのサッカリン - Zn - マルトール、サッカリン - Zn - アセスルファム、サッカリン - Zn - デヒドロ酢酸、サッカリン - Zn - テオプロミン；マルトール - Zn - デヒドロ酢酸、マルトール - Zn - テオプロミン、マルトール - Zn - アセスルファム；デヒドロ酢酸 - Zn - テオプロミン (dehydrocetic acid-Zn-theobromine)、デヒドロ酢酸 - Zn - アセスルファムおよびテオプロミン - Zn - アセスルファムが挙げられる。使用はまた、上記のような化合物の対応する銅塩および前記化合物の亜鉛塩と銅塩の組合せの使用を含む。ホモダイマー性およびヘテロダイマー性の亜鉛 / 銅塩は、座瘡の低減などのしみに対する潜在的効果を含み、美白し、皮膚の色調および質を改善し、製品の保存可能期間延長などの配合利点を達成する。これらの効果を（実施例 11、実施例 16）例示する。

#### 【 0093 】

いくつかの実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造 I のアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む 2 種類以上の化合物の組合せを、UV 光のメラニン形成刺激を防ぐ他の化合物および材料など、前記 2 種類以上の化合物の活性を増強する他の化合物および材料と組み合わせて含んでなる、肌質の調整または美白において使用するための化粧またはパーソナルケア組成物に関する。いくつかの実施態様では、2 種類以上の化合物の組合せは、マルトールおよびサッカリン；マルトールおよびサッカリンナトリウム；マルトールおよび亜鉛糖類；およびマルトールおよび銅糖類からなる群から選択される。

#### 【 0094 】

いくつかの実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造 I のアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む 2 種類以上の化合物の組合せを、それもまたメラニン形成阻害活性を有する他の化合物、植物抽出物および材料と組み合わせて含んでなる、肌

10

20

30

40

50

質の調整または美白において使用するための化粧またはパーソナルケア組成物に関する。いくつかの実施態様では、2種類以上の化合物の組合せは、マルトールとサッカリン；マルトールとサッカリンナトリウム；マルトールと亜鉛糖類；およびマルトールと銅糖類からなる群から選択される。植物抽出物および材料の例としては、限定されるものではないが、ナイアシンアミド、甘草抽出物、クマコケモモ抽出物、-および-アルブチン、ならびにアスコルビン酸およびその誘導体、例えば、アスコルビル-2グルコシドおよびリン酸マグネシウムアスコルビルが挙げられる（実施例1、実施例7、実施例12参照）。

#### 【0095】

さらなる実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造Iのアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む2種類以上の化合物の組合せを、UV光のメラニン形成刺激を防ぐ他の化合物および材料（実施例12）と組み合わせて含んでなる、肌質の調整または美白において使用するための化粧またはパーソナルケア組成物に関する。このような他の化合物および材料としては、紫外線B吸収剤（例えば、メトキシ桂皮酸オクチル）および/または紫外線A吸収剤（例えば、ブチルメトキシジベンゾイルメタン）および/または二酸化チタンおよび酸化亜鉛などのUV遮断材料、トコフェロール、酢酸トコフェロール、アスコルビン酸またはパルミチン酸アスコルビル、ならびにアスコルビン酸およびその誘導体などの抗酸化剤が含まれる。いくつかの実施態様では、2種類以上の化合物の組合せは、マルトールとサッカリン；マルトールとサッカリンナトリウム；マルトールと亜鉛糖類；およびマルトールと銅糖類からなる群から選択される。

#### 【0096】

いくつかの実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造Iのアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む2種類以上の化合物の組合せを、皮膚若返りおよび抗老化活性を有する他の化合物（実施例11および13）と組み合わせて含んでなる、肌質調整または美白において使用するための化粧またはパーソナルケア組成物に関する。このような他の化合物としては、限定されるものではないが、UV吸収および遮断化合物および材料；抗酸化剤；コラゲナーゼおよびエラスターーゼの阻害剤；グリセロール、ヒアルロン酸およびその塩などの保湿剤；フィトスフィンゴシンおよびセラミド；抗座瘡およびセラミド刺激活性を有するナイアシンアミド；剥離活性を有する乳酸、クエン酸およびグリコール酸などの-ヒドロキシ酸；ガルシノール、アルギニンおよびピロリドンカルボン酸などの抗糖化剤；レチノールおよびパルミチン酸レチニルなどの抗しわ有効成分；ならびにUV吸収剤および遮断剤；ならびに上記のような抗酸化剤が挙げられる。前記化合物を含んでなる組成物は、美白された皮膚に、より滑らかな、より柔らかい感触およびつやのある外観などのより若々しく老化の少ない特徴を与える（実施例14）。

#### 【0097】

いくつかの実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造Iのアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む2種類以上の化合物の組合せを、保存可能期間延長特性（実施例8）などのそれらの使用と相補的な配合特徴を有する他の化合物および/または材料と組み合わせて含んでなる化粧またはパーソナルケア組成物に関する。

#### 【0098】

他の実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造Iのアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む2種類以上の化合物の組合せを、異なる色調のメラニンを產生する、従って、美白された皮膚に望ましい皮膚色調を作り出す、または美白された皮膚の色調を維持する上で使用するための他の化合物と組み合わせて含んでなる化粧またはパーソナルケア組成物に関する。このような化合物の例としては、限定されるものではないが、ジヒドロキシアセトンなどのセルフタンニング剤が挙げられる。

#### 【0099】

いくつかの実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造Iのアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む2種類以上の化合物の組合せを、メラニン形成代謝経路によって代謝されて、異なる色調のメラニンを產生する、従って、美白された皮膚に望ましい皮膚色調を作り出す、または美白された皮膚の色調を維持する別の1または複数の

10

20

30

40

50

化合物と組み合わせて含んでなる化粧またはパーソナルケア組成物に関する。

**【0100】**

いくつかの実施態様では、本発明は、美白クリーム、ローション、保湿剤、フェイシャルミスト、ボディースプレー、サンスクリーン製品、スポットおよびプレミッシュクリーム、アイクリーム、エマルジョン、セラム、プレスセラム、ペースト、アプリケータースティック、エッセンス、軟膏、エアロゾル、スプレー、ミスト、ロールオン、バーム、ゲル、フェイスマスク、フェイシャルフォーム、トナー、濃縮液、アンプル、カプセル、化粧水、化粧コンパクトおよびフェンデーション、ソープおよびボディーウォッシュなどの化粧品およびパーソナルケア製品配合物中、または若返り、抗老化もしくは肌質改善特性を有する製品（例えば、実施例11、12、13および14）中での、特に、一定の範囲の利益を提供するためには10%までの濃度での（特に、異なる群および個人の具体的な要請を満たすために異なる活性を有する一定の範囲の製品を提供するためには異なる絶対的および相対的濃度で化合物の組合せを使用する）、上記のような本発明の化合物および化合物の組合せの使用に関する。

10

**【0101】**

1つの実施態様では、本発明は、上記のような本発明の化合物および化合物の組合せの、可食サプリメント、可食食品および飲料、可食薬用化粧品、栄養補助食品、可食錠剤および可食ビタミン類などの化粧品およびパーソナルケア目的の可食形態での使用に関する。

**【0102】**

いくつかの実施態様では、本発明は、相補的な美白、皮膚色調および質改善効果ならびに配合利点を有する一定の範囲の化粧品配合物に関し、各配合物は異なる組合せと絶対的および相対的濃度の上記のような本発明の化合物を含み、その結果、その範囲の各化粧品配合物は、美白、皮膚色調および肌質活性および利益の異なる組合せを提供する。

20

**【0103】**

いくつかの実施態様では、本発明は、それらの異なる皮膚タイプ、年齢、人種、および日光に曝される程度などの生活様式に応じて、また、季節、時期およびファッショントレンド、望まれる美白および肌質増進の程度、それらの改善が必要とされる速度および即時性などの因子に応じて、また、ひと度所望の皮膚の色白さおよび質が達成されたらその増進の維持を必要とする程度に応じて使用者に必要とされる皮膚の色白さ、色調および質に望まれる改善を達成し、次いで維持するための、それらの塩、特にそれらの亜鉛塩および/または銅塩を含む、上記のような本発明の化合物の一定の範囲の異なる化粧品配合物の使用に関する。これは、本発明の異なる化合物の異なる組合せを含有する一定の範囲の異なる化粧品配合物を使用することによって達成され、いずれの群または個人によって使用される特定の配合物もその群または個人により必要とされる肌質の変化に最も良く適合する成分の作用機序に基づいて選択される。加えて、各配合物は、例えば、改变プロセスの終わりには、達成された所望の肌質を維持するためだけに低活性の配合物が使用継続され得るように、皮膚の質の改変が必要とされる程度および改変プロセスにおける段階に応じて使用される、活性の異なる少なくとも2つの形態で利用可能である。

30

**【0104】**

いくつかの実施態様では、本発明は、美白および皮膚の色調および質の改善、座瘡などの病態の治療、皮膚の健康の提供、亜鉛の創傷治癒および抗真菌利益、ならびに保存可能期間延長などの配合利点の達成において使用するための、上記のようなホモおよびヘテロダイマー亜鉛塩/銅塩を含んでなる化粧またはパーソナルケア組成物に関する。

40

**【0105】**

いくつかの実施態様では、本発明は、必要とされる個々のホモまたはヘテロダイマー塩を製品に添加することによる、上記のようなホモおよびヘテロダイマー亜鉛塩/銅塩を含有する新規化粧品に関し、または新規化粧品は、マルトール、サッカリン/サッカリンナトリウム、デヒドロ酢酸、アセスルファムおよびテオプロミンのうち1以上を含有するクリームの配合に従って、美容上許容可能な可溶性または不溶性の亜鉛源、例えば、それぞれ水酸化亜鉛もしくは硫酸亜鉛、または酸化亜鉛の添加により作製される（実施例16）。

50

**【 0 1 0 6 】**

いくつかの実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造Ⅰのアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む2種類以上の化合物の組合せを、1以上の植物抽出物と組み合わせて含んでなる化粧またはパーソナルケア組成物に関する。植物抽出物としては、限定されるものではないが、麦芽、チョウセンニンジン、ダイズ、マツ、マルトールを含有するコーヒー抽出物およびテオプロミンを含有するカカオ抽出物が挙げられる。

**【 0 1 0 7 】**

いくつかの実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造Ⅰのアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む2種類以上の化合物の組合せを、アーユルベーダ、ジヤウム、伝統的な漢方薬または他の伝統的な東洋医薬から採取した1以上の植物抽出物と組み合わせて含んでなる化粧またはパーソナルケア組成物に関する。

10

**【 0 1 0 8 】**

1つの実施態様では、本発明は、カプセル剤またはジャーもしくはチューブ容器などの単回または多回使用形態の、肌質改善計画中に使用するための異なる効力を有する、本明細書に記載されるような化合物の一定の範囲の化粧品配合物の使用に関する(実施例14)。

**【 0 1 0 9 】**

1つの実施態様では、本発明は、色素斑の美白を含む、美白するおよび/または皮膚の質を改善することが意図される製品における、本明細書に記載されるような製品における化合物および化合物の組合せの使用に関する。

20

**【 0 1 1 0 】**

いくつかの実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造Ⅰのアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む2種類以上の化合物の組合せを、化粧品またはパーソナルケア製品の香気を増強するために化粧品またはパーソナルケア製品において使用するために含んでなる化粧またはパーソナルケア組成物に関する。1つの実施態様では、本化合物は、水中油型クリーム中でそれぞれ0.16%、0.09%および0.11%の芳香閾値を有するサッカリンナトリウム、マルトールおよびサッカリンナトリウムとマルトールの50:50w/wブレンドを含む。別の実施態様では、無芳香製品が、本明細書に記載されるような化合物および化合物の組合せをそれらの芳香閾値未満の濃度で使用するか、または本明細書に記載されるような化合物および化合物の組合せを含有する製品の香気の特徴を、他の抽出物、香気、または1-メントール、もしくは芳香化学物質もしくは芳香材料、例えば、リモネン、ゲラニオールまたはローズオイル精油の添加を含む化合物の添加により改変することによって配合され得る。

30

**【 0 1 1 1 】**

1つの実施態様では、本発明は、色素斑、しみおよび老人斑(senile lentigo)などの領域の美白ならびに/または $a^*$ バラ色皮膚色調成分を増しつつ/もしくは $b^*$ 黄味皮膚色調成分を減らすことにより(by increasing  $a^*$  and/or  $b^*$  rosy and yellow skin tone components)、および/もしくは小じわやしわ、色素斑の強度を低減することによる、および/もしくは皮膚のつや、柔軟性、滑らかさおよび弾力性を改善することによる皮膚色調の改善を含む美白および他の肌質利益の両方を備えた製品を製造するための、本明細書に記載されるような化合物および化合物の組合せの使用に関する(実施例5、6および7)。

40

**【 0 1 1 2 】**

1つの実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造Ⅰのアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む2種類以上の化合物の組合せを、脱臭剤および/または制汗剤と組み合わせて含んでなる、皮膚上の微生物活性を低減する上で使用するための化粧またはパーソナルケア組成物に関する。

**【 0 1 1 3 】**

1つの実施態様では、本発明は、化粧品またはパーソナルケア製品の保存可能期間を延長する上で使用するための、各化合物が上記のような構造Ⅰのアリルまたは部分アリルカ

50

ルボニル部分構造を含む 2 種類以上の化合物の組合せを含んでなる化粧またはパーソナルケア組成物に関する（実施例 8 ）。

【 0 1 1 4 】

1 つの実施態様では、本発明は、化粧品またはパーソナルケア製品の粘度を低減する上で使用するための、各化合物が上記のような構造 I のアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む 2 種類以上の化合物の組合せを含んでなる化粧またはパーソナルケア組成物に関する。これは、抗濃度のメラニンを含有する色素斑に対して活性を有するように、高濃度の本明細書に記載されるような美白化合物の配合物など、高濃度の有効成分を含むことができるようになるためである（実施例 10 ）。

【 0 1 1 5 】

1 つの実施態様では、本発明は、各化合物が上記のような構造 I のアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む 2 種類以上の化合物の組合せを、特に、本明細書に記載されるようなそれらの亜鉛塩として含んでなる、化粧品またはパーソナルケア製品において色の形成を低減する上で使用するための化粧またはパーソナルケア組成物に関する（実施例 16 ）。

【 0 1 1 6 】

いくつかの実施態様では、本発明は、本発明の化合物、特に、各化合物が構造 I のアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む 2 種類以上の化合物の組合せを含んでなる、化粧品、パーソナルケア、食品、飲料および他の製品を保存するための組成物に関する。特に、本組成物は、マルトール、デヒドロ酢酸、カンタキサンチン、サッカリン、アセスルファム、フムロン、コフムロン、アドフムロン、イソフムロン、フムリン酸、ルプロン、コルプロンおよびアドルプロンおよびそれらの塩ならびにそれらの組合せを含んでなる。本発明はさらに、安全な製品としてのそれらの安定性、従ってそれらの保存可能期間を長期化するように微生物の増殖および／または酸化、ならびに微生物汚染および／または酸敗などによる製品の結果的な損傷を防ぐため、ならびに化粧品およびパーソナルケア製品中に使用されているパラベンなどの合成化学保存剤、および食品および飲料中の安息香酸の代用するために、保存される製品中で、必ずしも必要ではないが特に味覚および芳香閾値を下回る濃度で組成物を使用することを含む（実施例 8 ）。

【 0 1 1 7 】

本発明の 1 つの面によれば、対象の肌質を整える方法が提供される。本方法は、有効量の本発明の化粧またはパーソナルケア組成物を対象の皮膚に局所適用する工程を含んでなる。

【 0 1 1 8 】

本発明の別の面によれば、美白の方法が提供される。本方法は、皮膚の美白のために対象の皮膚に有効量の本発明の化粧またはパーソナルケア組成物を局所適用する工程を含んでなる。

【 0 1 1 9 】

様々な実施態様で、本方法は、各化合物が構造 I のアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含む、サッカリン誘導体および／または他の化合物を含む 2 種類以上の化合物を含んでなる化粧組成物を、1 回当たり塗布皮膚  $\text{cm}^2$  当たり  $0.001 \text{ mg} / \text{cm}^2$  ~  $0.38 \text{ mg} / \text{cm}^2$  の範囲の有効剤の量で塗布することを含んでなる。様々な実施態様で、塗布皮膚  $\text{cm}^2$  当たりの有効剤の量は、1 回当たり  $0.001 \text{ mg} / \text{cm}^2$  ~  $0.30 \text{ mg} / \text{cm}^2$  の範囲である。様々な実施態様で、塗布皮膚  $\text{cm}^2$  当たりの有効剤の量は、1 回当たり  $0.001 \text{ mg} / \text{cm}^2$  ~  $0.20 \text{ mg} / \text{cm}^2$  の範囲である。様々な実施態様で、塗布皮膚  $\text{cm}^2$  当たりの有効剤の量は、1 回当たり  $0.001 \text{ mg} / \text{cm}^2$  ~  $0.10 \text{ mg} / \text{cm}^2$  の範囲である。様々な実施態様で、塗布皮膚  $\text{cm}^2$  当たりの有効剤の量は、1 回当たり  $0.001 \text{ mg} / \text{cm}^2$  ~  $0.05 \text{ mg} / \text{cm}^2$  の範囲である。様々な実施態様で、塗布皮膚  $\text{cm}^2$  当たりの有効剤の量は、1 回当たり  $0.001 \text{ mg} / \text{cm}^2$  ~  $0.01 \text{ mg} / \text{cm}^2$  の範囲である。

【 0 1 2 0 】

10

20

30

40

50

様々な実施態様で、本方法は、本発明の化粧またはパーソナルケア組成物を対象の皮膚に1日1回、1日2回、1日3回または2日毎に1回塗布することを含んでなる。

【0121】

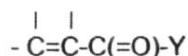
1つの実施態様では、肌質を整えることは、内因性および／またはUV誘発性のメラニン形成の低減、メラニン形成代謝経路の活性および／またはメラニン形成代謝経路の活性を制御するシグナル伝達経路の1以上の低減、対象の皮膚のメラニン含量の低減、ならびに対象の皮膚、色素斑、そばかす、目の周りのしみおよびくまの美白を含む。

【0122】

(F) 方法

本発明の1つの面によれば、対象の肌質を整えるまたは改善するための組成物を決定する方法が提供される。本方法は、対象の肌質を測定すること；2種類以上の化合物を選択することによりメラニン形成阻害活性を有する2種類以上の化合物を同定することであって、各化合物が下記の構造Iを有するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含むこと：

【化8】



[式中、

Yは、前記アリルまたは部分アリルカルボニル部分構造に直接隣接する第2の部分構造であり、かつ、

- (i) - OHまたは- C(= ) - (OH)を含むヒドロキシルベース基；
- (ii) - C(= ) - C(= O) - CH<sub>3</sub>を含むカルボニルベース基；
- (iii) エーテル基、- O - ；
- (iv) スルタム基、- N(H) - S(= O) <sub>2</sub> - ；
- (v) ラクタム基、- N(H) - C(= O) - ；
- (vi) メントールまたはカロテノイドに基づく環式構造を含む無極性基；
- (vii) - N(H) - C(NH<sub>2</sub>) = N - または- N(H) - C(H) = N - を含む第二級アルジミン含有基；
- (viii) アミン基、- NH<sub>2</sub>；
- (ix) 第二級アミンベース基、- N(H) - ；および
- (x) - N(H) - C(= O) - または- N(H) - C(= O) - N(H) - を含むアミドベース基

からなる群の1つから選択される]；および

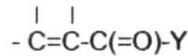
同定された化合物を用い、肌質を改善するために、測定された肌質に基づいて配合物を調製すること

を含んでなる。

【0123】

本発明の別の面によれば、美白剤として使用するための組成物を決定する方法が提供される。本方法は、対象の皮膚のタイプを決定する工程；2種類以上の化合物を選択することにより、メラニン形成阻害活性を有する2種類以上の化合物を同定することであって、各化合物が下記の構造Iを有するアリルまたは部分アリルカルボニル部分構造を含むこと：

【化9】



[式中、

Yは、前記アリルまたは部分アリルカルボニル部分構造に直接隣接する第2の部分構造

10

20

30

40

50

であり、かつ、

( i ) - O H または - C ( = ) - ( O H ) を含むヒドロキシルベース基；  
 ( i i ) - C ( = ) - C ( = O ) - C H 3 を含むカルボニルベース基；  
 ( i i i ) エーテル基、 - O - ；  
 ( i v ) スルタム基、 - N ( H ) - S ( = O ) 2 - ；  
 ( v ) ラクタム基、 - N ( H ) - C ( = O ) - ；  
 ( v i ) メントールまたはカロテノイドに基づく環式構造を含む無極性基；  
 ( v i i ) - N ( H ) - C ( N H 2 ) = N - または - N ( H ) - C ( H ) = N - を含む  
 第二級アルジミン含有基；

( v i i i ) アミン基、 - N H 2 ；  
 ( i x ) 第二級アミンベース基、 - N ( H ) - ；および  
 ( x ) - N ( H ) - C ( = O ) - または - N ( H ) - C ( = O ) - N ( H ) - を含むア  
 ミドベース基

からなる群の 1 つから選択される] ；および

同定された化合物を用い、決定された対象の皮膚のタイプに基づいて配合物を調製すること  
 を含んでなる。

#### 【 0 1 2 4 】

本発明の 2 種類以上の化合物と二価陽イオン、特に、亜鉛およびまたは銅の 1 以上の供  
 給源、例えば、硫酸亜鉛、塩化亜鉛、グルコン酸亜鉛、酢酸亜鉛、ピロリドンカルボン酸  
 亜鉛、グリシン酸亜鉛またはグルコン酸銅(copper glucanate)などの 1 以上の可溶性亜  
 鉛塩；あるいは特に、本発明の 1 または複数の化合物の亜鉛塩または塩の緩慢な形成が必  
 要とされる場合、および / または粒子形態で UV 保護効果を有する酸化亜鉛もしくは脱臭  
 効率を有するリシンオレイン酸亜鉛など、難溶性亜鉛塩もまたそれ自体化粧品利益を有  
 する場合には、酸化亜鉛などの難溶性亜鉛塩との、本明細書に記載の 2 種類以上の化合物  
 の 1 以上のホモダイマー性および / またはヘテロダイマー性亜鉛塩 / 銅塩が、本明細書に  
 記載されるような所望の効果または効果の組合せを達成するのに好適な濃度で形成される  
 ような組合せ。

#### 【 0 1 2 5 】

あるいは本明細書に記載され、式 1 により定義される 1 または複数の化合物と二価陽イ  
 オンの 1 以上の供給源の組合せの、化粧品またはパーソナルケア配合物への、本明細書に  
 記載されるような所望の効果または効果の組合せを達成するために好適な濃度での添加。

#### 【 0 1 2 6 】

本発明のより良い理解を助けるために、特定の実施態様の以下の例を示す。以下の例は  
 、本発明の全範囲を限定または定義するために読まれるべきではない。当業者ならば、以  
 下に示される例が本発明の実施態様を網羅するものではないことを認識するであろう。

#### 【 実施例 】

#### 【 0 1 2 7 】

##### 実施例 1

28 名の東南アジアの女性に対し、自己評価、訓練を受けたスーパーバイザーによる評  
 価、および機器による評価によってモニタリングする in - vivo 美白試験を行った。  
 この二重盲検 C R O 試験は、特に 0 . 25 % マルトールおよび 0 . 25 % サッカリンナト  
 リウムのブレンドを含有するクリーム ( N Z W 0 6 、表 I ~ I I I ) として使用した場合  
 に、美白剤としてのマルトールおよびサッカリンナトリウムの有効性を証明した。皮膚色  
 調および他の肌質特徴の両方に関して高い質の美白された皮膚が生成された。マルトール  
 およびサッカリンの代わりに 3 . 0 % ナイアシンアミドを含有すること以外は同じ組成の  
 クリーム ( N Z W 0 1 、表 I I ) を陽性対照として使用した。

#### 【 0 1 2 8 】

有効成分をブレンドするために使用したクリーム基剤は以下のようないわゆる成分を含有した：  
 水 (Aqua) 、シアバターノキ(Butyrospermum parkii)、カプリル酸 / カプリン酸トリ  
 グリセリド、 C 12 - 15 アルキルベンゾエート、イソノナン酸セテアリル、シクロメチ

10

20

30

40

50

コン、ブチレングリコール、アクリル酸ヒドロキシエチル、ジメチルタウリン酸ナトリウムコポリマー、アロエベラ(*Aloe barbadensis*)葉汁。クリーム基剤は、白色で、pH範囲は4.5～5.5であった。

#### 【0129】

選択基準および除外基準、ならびに試験プロトコールにおいて定義された禁止および制限コンセプトに従って被験者を動員および選別した。本試験では、28名の女性被験者が治験責任医師によって選択された。被験者の年齢は20～46歳の間であり、平均年齢は32.5歳であった。

#### 【0130】

選択された被験者の両側の腕に供試製品を処置した。供試製品は、どちら側の腕の皮膚にそれらが提供されるべきかで識別および判定した。被験者は28日間、使用が必要とされた供試製品を自分自身でどのように使用するか指示を受けた。被験者は、長袖の服を着て試験部位を覆うことによって試験期間に腕に日光が当たらないように、また、試験開始前7日間もそうすることを要求された。試験前7日間は、被験者はまたスキンケア製品または化粧品の塗布を控えるように言われた。

10

#### 【0131】

供試製品の塗布前に、各被験者の腕の皮膚の総ての試験部位で皮膚メラニン指数を測定した。測定領域を次の塗布および次の測定のためにマークした。供試製品は、所定の部位に従い各部位に、朝に1回、晩に1回の1日2回、28日間塗布した。この期間中、被験者に毎週、3つの方法でその製品の使用についてモニタリングを行った。

20

#### 【0132】

皮膚メラニン指数は14日の塗布後と28日の塗布後に測定した。Mexameter MX 18を用い、同じ部位で3回測定値を求め、平均値を計算した。加えて、被験者に14日目および28日目にそれらの知覚に関する質問紙に記入してもらった。また、治験責任医師には、被験者が診療所に来るたびに診察をしてもらった（すなわち、7日目、14日目、21日目および28日目）。総ての測定値からの平均データを、SPSS Statistic 20を用いるスチューデントのt検定を用いて統計的に分析し、3つの形で結果を得た。

a. D0、D14およびD28の各試験部位（各試験製品に対応する）に関する皮膚メラニン指数、

30

b. 試験製品と陽性対照の間の比較結果、および

c. 試験製品間の比較；どれが $p < 0.001$ 水準で統計的に有意であるか分かったか。

#### 【0133】

主要な結果は、マルトールおよび/またはサッカリンナトリウムを0.25%～0.50%w/wの量で含有するクリーム配合物が、3.0%w/wナイアシンアミドを含有する陽性対照配合物に比べて被験者の皮膚の美白に等しく活性があったことであった。0.25%マルトールと0.25%サッカリンのブレンドを含有するクリーム（NZW 06）は被験者に好まれ、3.0%ナイアシンアミドを含有するサンプル（NZW 01）は最も好まれなかった。

#### 【0134】

マルトールとサッカリンを含有するサンプル（NZW 06）を用いた場合、試験14日までに100%の被験者が皮膚の美白を認めて報告し、74%が7日までに美白に気づいた。これに対し、6倍の有効成分濃度を使用したにもかかわらず、試験14までにナイアシンアミドによる視覚的美白を報告した被験者は82%に過ぎなかった。この結果は、Mexameterを用いて皮膚メラニン指数測定を行った場合に、0.25%マルトールと0.25%サッカリンのブレンドを含有するサンプル（NZW 06）は、14日の使用の後に3%ナイアシンアミドを含有するサンプル（NZW 01）の7.6倍、28日間使用した場合には6.6倍の比活性を有したことから確認され（表V I）、これらの結果は $p < 0.001$ 水準で統計的に有意であった。しかしながら、それぞれ14日および28日で最も活性のあるサンプルは、0.25%マルトールと1.5%ナイアシンアミドの

40

50

ブレンド( N Z W 0 4 )、および 0 . 2 5 % サッカリンナトリウムと 1 . 5 % ナイアシンアミドのブレンド( N Z W 0 2 、表 I ~ I I I )であった。

【 0 1 3 5 】

加えて、被験者的好みも評価した。 0 . 2 5 % マルトールと 0 . 2 5 % サッカリンのブレンド( N Z W 0 6 )は、 8 2 % が好ましい、 1 8 % がどちらでもないと評価され、好ましくないという回答はなく、 3 % ナイアシンアミドサンプル( N Z W 0 1 )は、 6 4 % が好ましい、 2 5 % がどちらでもない、 1 1 % が好ましくないと評価された。

【 0 1 3 6 】

表 I ~ I I I は、 1 4 日および 2 8 日での皮膚メラニン指数( S M I )の差を測定することによる様々な組成物の美白効果を示す。表 I V は、化粧組成物を含有する化粧品を塗布する方法を示す。表 I I に示されるように、 N Z W 0 1 とマルトールおよび / またはサッカリンナトリウムを含有する製品の他の 3 つの組合せを比較することにより、 3 つ総ての組成物が 2 8 日の塗布後に 3 % のナイアシンアミドから得られたものに匹敵する S M I 定価をもたらした。これは、 3 w t % の N Z W 0 1 に比べ、マルトールおよび / またはサッカリンナトリウムをわずか 0 . 2 5 w t % ~ 0 . 5 w t % の範囲の量で含有する製品の優れた比活性を統計的に示している。

10

【 0 1 3 7 】

これらの結果から、 N Z W 0 6 の化粧組成物は、ナイアシンアミドの 4 倍の使用コストという利点を与えると計算された( 図 1 参照 )。

【 0 1 3 8 】

20

30

40

50

## 【表2】

表1

ベースラインと比較したマルトール、サッカリンナトリウム、ナイアシンアミド、またはこれらの化合物の組合せを含有する製品の皮膚メラニン指数に対する製品の効果(n=28)

製品コード	製品	皮膚メラニン指数(単位)^\wedge		
		ベースライン	14日塗布後	28日塗布後
NZW 01	ナイアシンアミド 3% を含有するクリーム基剤	280.68 ± 6.680	273.43 ± 6.369***	258.96 ± 5.920****
NZW 02	サッカリンナトリウム 0.25%とナイアシンアミド 1.5%を含有するクリーム基剤	293.07 ± 7.360	287.71 ± 7.433**	266.21 ± 7.352****
NZW 03	マルトール 0.5%を含有するクリーム基剤	282.96 ± 7.583	274.96 ± 7.128 **	263.00 ± 6.921 ****
NZW 04	マルトール 0.25%とナイアシンアミド 1.5%を含有するクリーム基剤	269.75 ± 5.795	260.11 ± 5.735 ****	249.75 ± 5.376 ****
NZW 05	サッカリンナトリウム 0.5%を含有するクリーム基剤	286.86 ± 6.714	277.64 ± 6.618 ****	260.93 ± 6.218 ****
NZW 06	マルトールとサッカリンナトリウム各 0.25%を含有するクリーム基剤	287.46 ± 7.469	278.29 ± 6.932 **	263.39 ± 6.686 ****
ctrl neg	陰性対照(無処置、他の供試製品に対する被験者および条件と同じ被験者および同じ条件で測定)	258.07 ± 7.294	259.89 ± 7.338	277.82 ± 8.379

^\wedge 3回の測定値の平均±SEM(平均の標準誤差)

\* p < 0.05 でベースラインから統計的に有意

\*\* p < 0.01 でベースラインから統計的に有意

\*\*\* p < 0.005 でベースラインから統計的に有意

\*\*\*\* p < 0.001 でベースラインから統計的に有意

10

20

30

40

## 【0139】

50

## 【表3】

表II

3%ナイアシンアミドを含有する陽性対照に対するマルトール、サッカリンナトリウム、ナイアシンアミド、またはそれらの化合物の組合せを含有する製品に関する皮膚メラニン指数の改善

製品コード	製品	皮膚メラニン指数(単位) <sup>▲</sup>			10
		ベースライン	14日塗布後	28日塗布後	
NZW 01	ナイアシンアミド3%を含有するクリーム基剤	280.68 ± 6.680	-7.250 ± 2.625 ***	-21.714 ± 3.473 ****	
NZW 02	サッカリンナトリウム0.25%とナイアシンアミド1.5%を含有するクリーム基剤	293.07 ± 7.360	-5.357 ± 2.159 **	-26.857 ± 2.379 ****	
NZW 03	マルトール0.5%を含有するクリーム基剤	282.96 ± 7.583	-8.000 ± 3.092 **	-19.964 ± 2.980 ****	20
NZW 04	マルトール0.25%とナイアシンアミド1.5%を含有するクリーム基剤	269.75 ± 5.795	-9.643 ± 2.410 ****	-20.000 ± 2.238 ****	
NZW 05	サッカリンナトリウム0.5%を含有するクリーム基剤	286.86 ± 6.714	-9.214 ± 2.756 ****	-25.929 ± 3.188 ****	
NZW 06	マルトールとサッカリンナトリウム各0.25%を含有するクリーム基剤	287.46 ± 7.469	-9.179 ± 3.500 **	-24.071 ± 3.852 ****	30

- 負の符号は、皮膚メラニン指数の減少、すなわち、美白が生じたことを意味する。

<sup>▲</sup> 3回の測定値の平均±SEM(平均の標準誤差)

\* p < 0.05 でベースラインから統計的に有意

\*\* p < 0.01 でベースラインから統計的に有意

\*\*\* p < 0.005 でベースラインから統計的に有意

\*\*\*\* p < 0.001 でベースラインから統計的に有意

40

## 【0140】

50

【表4】

表 III

3%ナイアシンアミドを含有する陽性対照に対するマルトール、サッカリンナトリウム、ナイアシンアミド、またはそれらの化合物の組合せを含有する製品間の皮膚メラニン指数の変化の比較

製品コード	製品	陽性対照	皮膚メラニン指数の差(単位)	
			製品(14日-0日)-陽性対照(14日-0日)	製品(28日-0日)-陽性対照(28日-0日)
NZW 02	NZW02 -サッカリンナトリウム 0.25%とナイアシンアミド 1.5%を含有するクリーム基剤		1.89 ± 2.68	-5.11 ± 3.84
NZW 03	マルトール 0.5%を含有するクリーム基剤		-0.78 ± 3.25	1.78 ± 3.46
NZW 04	マルトール 0.25%とナイアシンアミド 1.5%を含有するクリーム基剤	ナイアシンアミド 3%を含有するクリーム基剤	-2.39 ± 3.12	1.75 ± 3.54
NZW 05	サッカリンナトリウム 0.5%を含有するクリーム基剤		-1.96 ± 3.83	-4.18 ± 4.25
NZW 06	マルトールとサッカリンナトリウム各 0.25%を含有するクリーム基剤		-1.93 ± 4.39	-2.32 ± 4.83

- 負の符号は、陽性対照と比較した場合により大きい皮膚メラニン指数減少を達成した製品を示す。

【0141】

10

20

30

40

50

## 【表 5】

表 IV

## 化粧用組成物を含有する製品を塗布する方法

塗布領域	体の内側に面する左腕および右腕の皮膚
塗布量	0.16g～0.21g/使用量/試験領域
塗布濃度	そのまま(100%、希釈無し)
頻度	1日2回、朝と晩 注:被験者が朝または晩にシャワーをする場合には、試験材料の塗布は常にシャワー後に行うべきである。
用法	事前に定められた各試験領域に各製品を塗布
塗布期間	28日
試験領域	約60cm <sup>2</sup>

10

## 【0142】

20

表Vは、使用者の満足度に基づき最も良いから最も悪いまで様々な組成物のランク付けを示す。質問紙は、1)様々な組成物の塗布後の第一印象は? 2)美白効果を感じるまでどのくらいの早さを期待しますか? 3)達成された美白の質に満足していますか? 4)美白効果が見られたのは様々な組成物の最初の塗布の何日後ですか? 5)達成された美白の質に満足していますか? 6)美白効果が見られたのは試験製品の最初の塗布の何日後ですか?などの質問を含むように設定した。

## 【0143】

30

40

50

【表 6】

表 V

様々な組成物を塗布した後の使用者の満足度の測定の結果

ランク	様々な組成物に対して答えた被験者の数(%)					
	NZW 06 マルトルとサッカリンナトリウム0.5%を含有するクリーム基剤	NZW 05 サッカリントナトリウム0.5%を含有するクリーム基剤(ream base)	NZW 04 マルトール0.25%とナイアシンアミド1.5%を含有するクリーム基剤	NZW 03 マルトル0.5%を含有するクリーム基剤	NZW 02 サッカリンナトリウム0.25%とナイアシンアミド1.5%を含有するクリーム基剤	NZW 01 陽性対照ナイアシンアミド3%を含有するクリーム基剤
1	29	14	7	11	14	25
2	7	39	18	18	14	4
3	18	7	29	14	11	21
4	21	11	14	32	14	7
5	14	21	11	4	39	11
6	11	7	21	21	7	32
Total	100	100	100	100	100	100

10

20

30

## 【0 1 4 4】

比活性は以下のように得た。比活性は、ある時点で塗布された累積活性剤 1 グラム当たりの皮膚メラニン指数 ( S M I ) の減少である。それは以下のように計算された。

## 【数 1】

$$\text{比活性} = \frac{\Delta SMI}{\sum \text{活性化合物}_{mg} T_x}$$

## 【0 1 4 5】

40

50

## 【表 7】

表 VI

3% ナイアシンアミドを含有する陽性対照に対するマルトール、サッカリンナトリウム、ナイアシンアミド、またはそれらの化合物の組合せを含有する製品間の  
比活性の比較

製品コード	製品	皮膚メラニン指数(単位) ^			
		14日		28日	
		塗布された累積活性剤(g)	比活性	塗布された累積活性剤(g)	比活性
NZW 01	ナイアシンアミド 3%を含有するクリーム基剤	0.148	49.04 ± 17.76	0.319	68.03 ± 10.88
NZW 02	サッカリンナトリウム 0.25%とナイアシンアミド 1.5%を含有するクリーム基剤	0.089	59.74 ± 24.08	0.189	142.00 ± 12.58
NZW 03	マルトール 0.5%を含有するクリーム基剤	0.025	315.71 ± 122.02	0.053	371.35 ± 55.43
NZW 04	マルトール 0.25%とナイアシンアミド 1.5%を含有するクリーム基剤	0.080	120.00 ± 29.99	0.171	117.29 ± 13.12
NZW 05	サッカリンナトリウム 0.5%を含有するクリーム基剤	0.024	378.24 ± 113.14	0.052	503.28 ± 61.88
NZW 06	マルトールとサッカリンナトリウム各 0.25%を含有するクリーム基剤	0.025	370.42 ± 141.24	0.052	464.69 ± 74.36

## 【0146】

実施例 2

実施例 1 で行った同じ試験の一部として、データを収集し、28名の被験者に関する美白効果を以下のように認めた。

## 【0147】

28日間 (i) マルトール (「M」) ; (ii) サッカリンナトリウム (「S」) ; および (iii) マルトールとサッカリンナトリウムの組合せ (「M + S」) からなる3つの試験サンプルでそれぞれ処置した28名の被験者からデータを収集した。データは1日目、14日目および28日目に収集した。

10

20

30

40

50

## 【0148】

28名の被験者をまず3つのカテゴリー：「色が濃くなった(Got darker)」[SMI > 0]；「変化無し」[SMI = 0]；「色が薄くなった(Got lighter)」[SMI < 0])に分類した。得られた結果は以下の通りであった。

## 【0149】

## 【表8】

表VII

製品コード	「色が濃くなつた」 [SMI>0]	「変化無し」 [SMI=0]	「色が薄くなつた」 [SMI<0>)
M14	7	0	21
M28	3	0	25
S14	4	2	22
S28	0	0	28
M+S14	9	1	18
M+S28	2	0	26

10

20

## 【0150】

皮膚の色が薄くなつた被験者について、SMI減少の程度も得、カテゴリーに細分し、ここで値はSMIを表す。以下に表すデータは累積であり、すなわち、SMI減少の規模が増した場合、被験者の数は前のカテゴリー(より低いSMI減少)の被験者のサブセットであった。得られた結果を以下の表VIIIに示した。

## 【0151】

## 【表9】

表VIII

30

SMI 減少	<0	<5	<10	<15	<20	<25	<30	<35	<40	<45	<50	<55
M14	21	14	11	6	5	3	3	2	2	1	0	0
M28	25	25	21	17	13	10	5	4	2	2	2	1
S14	22	16	10	8	6	4	2	2	0	0	0	0
S28	28	28	22	18	15	14	9	8	5	5	3	3
M+S14	18	14	9	9	6	6	5	3	2	2	1	0
M+S28	26	24	19	18	14	10	9	7	7	6	3	3

40

## 【0152】

上の結果は、マルトール(M)、サッカリンナトリウム(S)およびマルトールとサッカリンナトリウムの組合せ(M+S)に関して、SMI減少は14日時点よりも28日時点で大きかったことを示す。次に、28日時点のデータについてさらなる分析を行った。この分析の目的は、2つの有効成分、マルトールとサッカリンナトリウムの組合せが個々

50

の有効成分よりも S M I の減少により有効であったかどうかを決定することであった。

#### 【 0 1 5 3 】

直線回帰分析法を分析のために選択した。R<sup>2</sup>統計量は、個々のデータ点の線形回帰(ベストフィットライン)からの距離に基づき、0~1の間の値を有する。R<sup>2</sup>は、対象とする因子が考慮するデータのばらつきの割合の尺度を提供する。有意水準は5%に設定した(すなわち、P値<0.05が群間の有意差を示すと見なされる)。

#### 【 0 1 5 4 】

最初の比較はマルトールとサッカリンナトリウムの組合せを用いた場合のS M I 減少の程度とマルトールまたはサッカリンナトリウム単独で処置した場合の平均S M I 低下の間で行った。マルトール(M)またはサッカリンナトリウム(S)の場合の平均値は次の通りである。

#### 【 0 1 5 5 】

#### 【表 10】

10

表 IX

マルトール(M)またはサッカリンナトリウム (S)の場合の平均値		
<0: 26.5	<20: 14	<40: 3.5
<5: 26.5	<25: 12	<45: 3.5
<10: 21.5	<30: 7.0	<50: 2.5
<15: 17.5	<35: 6.0	<55: 2.0

20

#### 【 0 1 5 6 】

平均(MまたはS)と比べたM+Sの人数の差を各S M I 減少カテゴリーに関して計算した。これらのデータの線形回帰は正の傾き、R<sup>2</sup>値0.44およびP値0.020を持つ直線を描いた(図8参照)。この回帰直線のx切片はS M I = 23.4にあった。

30

#### 【 0 1 5 7 】

M+SとM単独またはS単独の間のS M I 減少を比較するためにさらなる分析を行った。

#### 【 0 1 5 8 】

図9は、M+SとM単独の間の比較を示し、M+SとM単独の間の人数の差をS M I 減少の大きさに対してプロットした。これらのデータの線形回帰は、正の傾き、R<sup>2</sup>値0.26およびP値0.038を持つ直線を描いた。この回帰直線のx切片はS M I = 5.1にあった。

30

#### 【 0 1 5 9 】

図10は、M+SとS単独の間の比較を示す。各S M I 減少カテゴリーに関してM+SとS単独の間の人数の差をプロットする。これらのデータの線形回帰は、正の傾き、R<sup>2</sup>値0.44およびP値0.019を有する直線を描いた。この回帰直線のx切片はS M I = 41.8にあった。

40

#### 【 0 1 6 0 】

#### 結論

直線回帰分析のP値は、S M I 減少に関してM+Sと平均(MまたはS)の間に有意差があることを示す。S M I = 23.4におけるこの線形回帰のx切片は、より多くの人がMまたはS単独の平均に比べてM+Sでより大きいS M I 減少を示したことを見た。

#### 【 0 1 6 1 】

これをM+SとM単独またはS単独の比較に分解すると、この場合にもMまたはSに比べてM+Sに有意差が存在した。M+SとMの間の比較では、線形回帰のx切片はS M I

50

= 5 . 1 にあり、より多くの人が M 単独よりも M + S でより大きい S M I 減少を示したことと示す。これに対して、M + S と S 単独の比較では、線形回帰は 4 1 . 8 の x 切片を有し、より少ない人が S 単独よりも M + S でより小さい S M I 減少を示したことを示す。全体的に見れば、上記の分析は、マルトール (M) とサッカリン (S) は S M I 減少に対して相加作用を持ち得ることを示唆する。

【 0 1 6 2 】

実施例 3

i n - v i t r o メラニン形成阻害評価

B 1 6 培養メラノサイト細胞で測定した場合に次点の化合物コホートのメラニン形成阻害活性を、陽性対照としてコウジ酸を用いて評価し、i n - v i v o 活性が実施例 1 ですでに分かっているマルトールおよびサッカリンナトリウムと比較した。

【 0 1 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 11】

表 X

## B16 細胞メラニン形成阻害アッセイで試験した美白活性の IC50

	IC50 (g/l)	
アセチルサリチル酸	0.262	10
イノシン一リン酸(IMP)	0.227	
ウラシル	0.143	
SS + グアニン	0.141	
SS + シトラジン酸	0.137	
イサト酸無水物	0.132	
TB + ASK	0.131	
SS + ASK	0.119	
IMP + SS	0.117	
SS + TB	0.108	
M + SS + TB	0.101	20
フタルイミド	0.089	
IMP + M	0.086	
シトラジン酸	0.077	
エリソルビン酸	0.073	
デヒドロ酢酸(DHAA)	0.073	
ヒポキサンチン	0.07	
マルトール(M)	0.065	
エチルマルトール	0.059	
アセスルファム K(ASK)	0.058	
SS + DHAA	0.057	30
グアニン	0.056	
サッカリソルブトライウム(SS)	0.055	
M + SS	0.046	
テオブロミン(TB)	0.037	
M + TB	0.037	
コウジ酸(標準)	0.051	

40

【0164】

メラニン形成阻害活性は以下のように得た。B16 メラノサイトを T75 フラスコで培養し、高密集まで増殖させた。適当な容量の化合物を 24 ウェルプレートに加えた。細胞を T75 フラスコから出し、血球計算板を用いて計数した。10% FBS を含有する新鮮な DMEM (フェノールレッド不含) を加えて細胞を適当な密度に希釈した (24 ウェルプレートでは  $0.025 \times 10^6$  細胞)。細胞を吸引し、それぞれ様々な濃度、具体的には、 $25 \mu\text{M}$ 、 $75 \mu\text{M}$ 、 $100 \mu\text{M}$ 、 $200 \mu\text{M}$  および  $300 \mu\text{M}$  の異なる化合物を含有するウェルに相応に移した。次に、24 ウェルプレートを 3 日間インキュベートした。処置後、ウェルを PBS で洗浄し、1M NaOH 溶液を各ウェルに加え、37 度 2 時

50

間インキュベートして細胞を溶解させ、メラニンを完全に放出させた。 BioTek Synergy HTX マルチモードリーダーを用い、480 nm で光学密度 (OD) を測定した。結果はエクセルスプレッドシートで自動的に記録した。

#### 【0165】

##### 実施例4

細胞生存率を決定するための細胞傷害活性は以下のように得た。B16 メラノサイト細胞を実際のアッセイの1日前に24ウェルプレートに播種した。10% FBS を含有する新鮮な DMEM (フェノールレッド含有) を加えて細胞を適当な密度に希釈した (24ウェルプレートでは  $0.025 \times 10^6$  細胞)。10% FBS を含む DMEM 1 ml を各ウェルに加えた。各ウェルの細胞を適当な濃度の化合物 (すなわち、75 μM、100 μM および 300 μM) で処理した。次に、処置細胞を含むウェルプレートを 37、5% CO<sub>2</sub> のインキュベーター内におよそ 16 時間、一晩置いた。培地を除去し、1 ml の PBS 溶液を各ウェルに加えて洗浄し、DMEM 中のフェノールレッドの色を除去した。次に、1 ml の新鮮な PBS を各個のウェルに加えた。15 μl の調製済みレサズリン保存溶液を、化合物を含有する各ウェルに加えた (8 μg / ml)。レサズリン保存溶液は、800 μg のレサズリンナトリウム塩を 10 ml の PBS (pH 7.4) に加えて濃度を 80 μg / ml とし、これをさらに 0.1 ml の 80 μg / ml 溶液を 0.9 ml の PBS に加えて希釈し 8 μg / ml の保存溶液とすることによって調製した。ウェルプレートを 37 で 2 時間インキュベートした。2 時間後すぐに、BioTek Synergy HTX マルチモードリーダーを用い、発光および励起波長それぞれ 600 nm および 528 nm で、ゲイン 35 としてプレートを読み取った。結果はエクセルスプレッドシートで自動的に記録した。

10

20

30

#### 【0166】

図 11 は、B16 メラノサイトに対する化合物の細胞傷害性試験の結果を示す。様々な濃度の化合物と反応させた際の B16 細胞の十分な生存率を評価するためには、50 より大きい蛍光値が必要である。得られた結果から、100 μM より高い濃度で細胞毒性をもたらしたエチルマルトールを除き、ほとんどの化合物が 50 以上の蛍光値を有した。このことは、これらの化合物が細胞生存率に大きな損失を生じないこと、およびメラニンの減少が細胞生存率の損失によるものではなく、メラニン形成阻害によるものであることを示唆する。

30

#### 【0167】

##### 実施例5

##### 皮膚色調の測定

図 2 は、0.25% マルトールと 0.25% サッカリンを含有するクリームを 1 日 2 回、28 日間塗布した後の皮膚色調の改善を示す。皮膚色調の a\* (赤味) および b\* (黄味) 成分をモニタリングした。

#### 【0168】

有効成分をブレンドするために使用したクリーム基剤は以下のようないかだを含有した：水、シアバターノキ(Butyrospermum parkii)、カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド、C12 - 15 アルキルベンゾエート、イソノナン酸セテアリル、シクロメチコン、ブチレングリコール、アクリル酸ヒドロキシエチル、ジメチルタウリン酸ナトリウムコポリマー、アロエベラ(Aloe barbadensis)葉汁。クリーム基剤は、白色で、pH 範囲は 4.5 ~ 5.5 であった。

40

#### 【0169】

28 日間にわたり、インド人の皮膚の a\* (バラ色の赤の色調) 成分は増し、インド人および中国人の皮膚の b\* (黄色い肌の色調) 成分は減った。比較のため、広く用いられている美白剤ナイアシンアミドは、中国人の皮膚および特にインド人皮膚に正反対の効果を示した。試験開始前に、総ての被験者のメラニン指数、L\* a\* b\* およびITA 値を試験部位において、Mexameter MX18 および Courage + Hazak a (CK) Colorimeter CL 400 を用いて測定した。写真撮影および機

50

器測定は、試験開始時（0日目）、試験中（D2、D5、D7、D9、D12）および試験後（D14、D21およびD28）に行った。材料は、腕の健全な皮膚に、14日間、朝1回、晩1回の1日2回、塗布した（被験者が朝または晩にシャワーをする場合には、試験材料はシャワー後に塗布した）。各被験者は5つの製品を左腕に塗布した。被験者は、2つの陰性対照（1つは、光およびUV線の遮蔽（右腕）、1つは、光が透過しない場合のメラニン形成の効果を理解するために布で覆う（左腕））を提供するため、右腕の一部に遮蔽部位としてアームスリーブを装着した。塗布D2、D5、D7、D9、D12、D14、D21およびD28後に、試験領域をそれらの皮膚メラニン指数、L\*a\*b\*およびITAに関して、Mexameter MX 18およびCK Colorimeter CL400を用いて評価した。

10

#### 【0170】

#### 実施例6

#### 肌質分析

同じ上記の試験の一部として、全般的な肌質効果も観察した。28日にわたって、インド人および中国人被験者の皮膚の色はより薄く、より滑らかに、かつ、より若々しく見えるようになった。

#### 【0171】

#### 実施例7

#### さらなる肌質分析試験

この分析は、皮膚の状態を写真により分析するためにIOMA（商標）Micro Electro Mechanical Systems (MEMS) 技術を用いて行った。これにより、水和、剥離、小じわ、しわ、たるみ、発赤、UV傷害、細菌活性、詰まつ毛穴、涙袋および瞼、ならびに目の周りのくまおよびラインの、12の異なる属性が得られる。各状態を1～15の尺度で測定し、1が理想的である。このさらなる分析の原理は、顔面に塗布した1.5%マルトールと1.5%サッカリンナトリウムを含有するクリームの有効性に関して独立に評価されたデータを得ることであった。これは、過去数年間日常的に高品質の市販化粧品を使用していた被験者と、この製品とともに試験中の1.5%マルトールと1.5%サッカリンを含有するクリームを使用し続けた被験者を用いて行った。市販製品（SK-II（商標）フェイシャルウォッシュ）は、水、グリセリン、ガラクトミセス培養液、ナイアシンアミド、ブチレングリコール、スクロースポリコットンシードート、イソステアリンイソプロピル、イソヘキサデカン、ジメチコン、セチルアルコール、ポリアクリルアミド、パンテノール、ポリメチルシルセスキオキサン、酢酸トコフェニル、ステアリルアルコール、C13-14イソパラフィン、ベンジルアルコール、メチルパラベン、ジメチコノール、PEG-100ステアレート、ステアリン酸、二ナトリウムEDTA、ラウレス-7、プロピルパラベン、セテアリルアルコール、セテアリルグルコシド、エチルパラベン、香料、水酸化ナトリウム、サッカロミセス・セレビシエ(Saccharomyces cerevisiae)抽出物、パルミトイルジペプチド-7およびヘキサペプチド-3を含有した。

20

#### 【0172】

試験中、1.5%マルトールと1.5%サッカリンを含有するクリームを顔面、特に目の下の皮膚に毎朝塗布した。顔面の左側に0.5gのクリームを塗布し、顔面の右側に0.4gを塗布した。被験者はまずクリームを顔の側部に平らに載せた後、顔の側部、頬、特に頬骨上部および目の下にクリームをマッサージするように塗り、残りのクリームを額に塗布するが、鼻には塗布しない。有効成分をブレンドするために使用したクリーム基剤は以下の成分を含有した：水、二ナトリウムEDTA、Ultrez-20、グリセリン、メチルグルセス-20、PEG-20メチルグルコースセスキステアレート、イソステアリン酸イソプロピル/ミリスチン酸イソプロピル、Tween 20、およびNaOH。クリーム基剤は、白色で、pH範囲は6～7の間であった。OMA機器評価は0日目、14日目、28日目および135日目に行い、午後遅くにイメージングを行った。28日後、目の周りのくまに60%の減少、目の周りの小じわに54%の減少が見られた。4.

30

40

50

5か月のクリーム使用の後、再検査は、目の周りのくまおよび小じわの減少の改善が継続していたことを示した。小じわの減少は皮膚の他の場所でも明白であった。顔面の細胞再生が促進され、UV傷害が減少した。

#### 【0173】

図3は、塗布28日後の目の周りのくまおよび小じわに対する1.5%マルトールと1.5%サッカリンナトリウムを含有するクリームの効果を示す。これらの試験結果は、目の周りのくまの減少に60%の改善および目の周りの小じわの減少に54%の改善があつたことを示す。これは被験者がSK-IIフェイシャルウォッシュの定期的な長期使用者であることに関わらなかった。見られた有意な改善は、すでに達成されていた改善に加えてのものであった。

#### 【0174】

#### 【表12】

表 XI

100 = 理想的	0日目	14日目	28日目		全体的改善
くま	27 / 100	73 / 100 ↑	87 / 100 ↑	→	↑ 60%
目の小じわ	13 / 100	67 / 100 ↑	67 / 100 ↔	→	↑ 54%

データは市販の装置を用いて収集したt; 100は理想的な皮膚状態である。

10

20

#### 【0175】

#### 実施例8

#### 抗微生物活性

図4は、サンプルの抗微生物活性を示す。

#### 【0176】

微生物汚染に対する耐性を評価するために、0.25%マルトールと0.25%サッカリンナトリウムを含有するクリーム(NZW 06)に105~106CFU/m1の緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)を接種し、37度で28日間インキュベートした(ISO 11903法を参照)。有効成分をブレンドするために使用したクリーム基剤は以下のようないくつかの成分を含有した:水、二ナトリウムEDTA、Ultrez-20、グリセリン、メチルグルセス-20、PEG-20メチルグルコースセスキステアレート、イソステアリン酸イソプロピル/ミリスチン酸イソプロピル、Tween 20、およびNaOH。クリーム基剤は白色で、pH範囲は6~7の間であった。化学保存剤を含有する市販のサンプル(ニベア)を対照として選択した。

30

#### 【0177】

この期間の終了時に、対照サンプルは3.9×105CFU/m1を含有したが、マルトールとサッカリンナトリウムを含有するクリーム(NZW 06)および化学保存剤を含有する市販サンプルは両方とも微生物コロニーを全く含まなかつことが見出された。これは、NZW 06を含有する製品が付加的な化学保存剤を必要としないことを示唆する。従って、これは配合コストを節約し、保存剤不含の消費者要求を生み出すことを可能とする。

40

#### 【0178】

サッカリンナトリウムおよびマルトールは両方とも、個々に0.05%で試験した場合、緑膿菌の増殖を完全に阻害した。

#### 【0179】

#### 実施例9

#### 色および安定性試験

1wt%マルトールと1wt%サッカリンナトリウムを含有する製品の色などの外観を

50

色および物理家基安定性試験で評価した(図5)。ブレンドした組成物(1wt%マルトールと1wt%サッカリンナトリウムを含有する2wt%BC)を炉内で45にて30日間、2wt%のコウジ酸(KA)を含有する対照とともに保存した。加速化された着色を、RGB(赤、緑、青)分析とともに画像取得によりモニタリングしたところ、純白を呈する(255、255、255)。

#### 【0180】

有効成分をブレンドするために使用したクリーム基剤は以下のような成分を含有した:水、シアバターノキ、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、C12-15アルキルベンゾエート、イソノナン酸セテアリル、シクロメチコン、ブチレングリコール、アクリル酸ヒドロキシエチル、ジメチルタウリン酸ナトリウムコポリマー、アロエベラ葉汁。クリーム基剤は、白色で、pH範囲は4.5~5.5であった。試験の開始時に、試験クリームはRGB値(188、187、167)を有した。

10

#### 【0181】

試験の終了時に、2wt%KAを含有するクリームは、白色から暗黄色に暗くなり、最後にはRGB値(87、40、27)の暗褐色となったことが見出された。また、45で保存を延長すると水っぽくなつた。一方、2wt%BCを含有するクリームの外観および質感は、若干の脱色だけで十分に維持され、RGB測定値は(167、160、142)であった。このことは、美白および肌質製品に高い要求が存在する熱帯気候または夏期におけるクリームの販売および保存に利点を提供する。

20

#### 【0182】

##### 実施例10

異なる化粧組成物を含むクリームのレオロジー特性を、粘度測定に基づいて評価した。個々に供試したサンプルを25,000mPa·sの粘度を有するベースクリーム(対照)に溶解させた。有効成分をブレンドするために使用したクリーム基剤は以下のような成分を含有した:水、シアバターノキ、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、C12-15アルキルベンゾエート、イソノナン酸セテアリル、シクロメチコン、ブチレングリコール、アクリル酸ヒドロキシエチル、ジメチルタウリン酸ナトリウムコポリマー、アロエベラ葉汁。クリーム基剤は、白色で、pH範囲は4.5~5.5であった。

#### 【0183】

マルトールおよびサッカリンナトリウムを等比で加えて0.5wt%溶液とした場合、そのクリームの粘度は22,000mPa·sに低下した。マルトールおよびサッカリンナトリウムを2wt%にて等比で溶解させた場合、そのクリームの粘度は11,000mPa·sに低下した。比較として、アスコルビン酸-2-グルコシド(AA2G)を加えて0.5wt%クリームを作製した場合、得られたクリームの粘度は26,000mPa·sに増加した。これらの結果は図6に示される通りである。

30

#### 【0184】

この試験により、0.5wt%から増加するマルトールおよびサッカリンナトリウムの添加は、2%AA2Gの添加とは反対に、クリームの粘度を低下させたことが示された。マルトールおよびサッカリンナトリウムの量を2wt%まで増すと、有意な粘度低下が見られた。粘度の低下(質感はクリーミー)は、適当な分散性、クリームの皮膚への塗布および吸収の容易さを確保するために利点を提供する。さらに、粘度の低下は、より有効な化合物または機能的成分(例えば、乳化剤、保湿剤など)の添加の可能性が見込めるところから、柔軟な配合利点も提供する。

40

#### 【0185】

##### 実施例11

0.25%マルトールと0.25%サッカリンナトリウムを含有するブレンド(NZW06)は、水、シクロペンタシロキサン、メトキシ桂皮酸エチルヘキシル、4-メチルベンジリデンカンファー、セテアレス-12、グリセリン、セチルアルコール、メタクリル酸ポリメチル、セバシン酸ジイソプロピル、ネオペンタン酸イソデシル、乳酸ラウリル、ステアリン酸グリセリル、PEG-100ステアレート、ブドウ(*Vitis vinifera*)種子油

50

、カルボマー、フェノキシエタノール、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、酢酸トコフェリル、トリエタノールアミン、芳香剤(香料)、クロルフェネシン、加水分解コムギタンパク質、テトラナトリウムEDTA、アスパラギン酸マグネシウム、グルコン酸亜鉛、BHT、Faex抽出物(酵母抽出物)、サリチル酸ベンジル、ヒドロキシイソヘキシル3-シクロヘキセンカルボキシアルデヒド、グルコン酸銅、ヘキシルシンナマル、メチルイソチアゾリノン、ヒアルロン酸ナトリウム、エチルヘキシルグリセリン、リナロール、-イソメチルイオノン、塩化ナトリウム、ゲラニオール、リモネン、ブチルフェニルメチルプロピオナールを含有する以下の市販の美白兼抗老化配合物に、配合物の色、稠度、または物理的外観に変化無く、上手く配合された。

## 【0186】

10

実施例12

0.25%マルトールと0.25%サッカリンナトリウムを含有するブレンド(NZW06)は、以下の2つの市販美白配合物に、配合物の色、稠度、または物理的外観に変化無く、上手く配合された。

## 【0187】

20

(i) 水、パルミチン酸およびステアリン酸、ナイアシンアミド、グリセリン、エチルヘキサン酸セテアリルおよびミリスチン酸イソプロピル、メトキシ桂皮酸エチルヘキシル、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、ヒドロキシステアリン酸、アスコルビルリン酸ナトリウム、酢酸トコフェリル、アラントイン、塩酸ピリドキシン、セチルアルコール、ジメチコン、二酸化チタンおよび水酸化アルミニウムおよびステアリン酸、フェノキシエタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、水酸化カリウム、二酸化チタンおよびジメチコン、ニナトリウムEDTA、CI77491、トリイソステアリン酸イソプロピルチタン、トリエトキシリルエチルポリジメチルシロキシエチルジメチコン、CI15510、CI17200、および香料を含有する市販美白配合物；

(ii) 水、ステアリン酸、メトキシ桂皮酸エチルヘキシル、グリセリン、ミリスチン酸イソプロピル、ナイアシンアミド、香料、水酸化カリウム、フェノキシエタノール、メチルイソチアゾリノン、セチルアルコール、ココカプリレート/カブレート、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、サフラン(Crocus sativus)花抽出物、二酸化チタン(および)カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(および)ポリヒドロキシステアリン酸(および)アルミナ、アクリレート/C10-30アルキルアクリレートクロスポリマー、ジナトリウムEDTA、酢酸トコフェリル、アルファルファ(Medicago sativa)抽出物、およびCI15985を含有する市販美白配合物。

30

## 【0188】

40

実施例13

0.25%マルトールと0.25%サッカリンナトリウムを含有するブレンド(NZW06)は、オクチノキサート7.5%、オキシベンゾン5.0%、オクチサレート5.0%、オクトクリレン2.2%、アボベンゾン2.0%；不活性成分：水、ジメチコン、C12-15アルキルベンゾエート、ブチレングリコール、シクロペニタシロキサン、ネオペンタン酸イソステアリル、カカオ(Theobroma cacao)シードバター、ジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマー、シアバター抽出物、Ppg-2イソセテス-20アセテート、グリセロール、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、セラミド1、セラミド3、セラミド6、ゲットウ(Alpinia speciosa)葉抽出物、ハイビスカス(Hibiscus abelmoschus)種子抽出物、アカツメクサ(Trifolium pratense)(クローバー)花抽出物、ヒアルロン酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル、リノレン酸レチニル、パルミチン酸レチニル、トコフェロール、酢酸トコフェリル、セテアリルジメチコンクロスポリマー、イソキサデカン、アセチルオクタペプチド-3、プロピレングリコール、ナトリウムPCA、トレハロース、尿素、水素化レシチン、レシチン、リン脂質、フィトスフィンゴシン、ポリホスホリルコリングリコールアクリレート、スクロース、セテアリルアルコール、コレステロール、ラウロイルラクチル酸ナトリウム、ヒドロキシエチルアクリレート/ナトリウムアクリロイルジメチルタウレートコポリマー、ポリソルベート80、トリデセス

50

- 6、アクリルアミド / ナトリウムアクリレートコポリマー、ポリクオタニウム - 5 1、P E G - 8、アクリレート / C 1 0 - 3 0 アルキルアクリレートクロスポリマー、カルボマー、キサンタンガム、水酸化ナトリウム、B H T、鉱油 / 流動パラフィン / 鉱油、ジメチコノール、フェニルトリメチコン、芳香剤 / 香料、- イソメチルイオノン、安息香酸ベンジル、ブチルフェニルメチルプロピオナール、シトラール、シトロネロール、オイゲノール、ゲラニオール、ヘキシルシンナマル、ヒドロキシイソヘキシル 3 - シクロヘキセンカルボキシアルデヒド、リモネン、リナロール、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、イソブチルパラベン、メチルパラベン、フェノキシエタノール、ソルビン酸カリウム、プロピルパラベン、クロルフェネシン、レッド 4 ( C i 1 4 7 0 0 ) およびイエロー - 6 ( C i 1 5 9 8 5 ) を含んでなる以下の市販抗老化配合物に上手く配合された。

10

#### 【 0 1 8 9 】

##### 実施例 1 4

カプセル剤またはジャーもしくはチューブ容器などの単回または多回使用形態で使用可能な、肌質改善計画中に使用するための異なる効力を有すマルチブルセラム配合物は、以下のように調製した：

a ) 水 9 6 . 3 %、3 %のブレンド粉末 ( 1 0 % マルトールと 9 0 % サッカリンナトリウムを含有)、0 . 6 % キサンタンガム、0 . 1 % D S - ヒドロセラミド 5 0

b ) 水 9 6 . 3 %、3 %のブレンド粉末 ( 9 . 9 % マルトール、8 9 . 5 % サッカリンナトリウム、0 . 6 % メントールを含有)、0 . 6 % キサンタンガム、0 . 1 % D S - ヒドロセラミド 5 0

c ) 水 9 6 . 3 %、1 . 5 %のブレンド粉末 ( 9 . 9 % マルトール、8 9 . 5 % サッカリンナトリウム、0 . 6 % メントールを含有)、0 . 6 % キサンタンガム、0 . 1 % D S - ヒドロセラミド 5 0

d ) 水 9 6 . 3 %、6 %のブレンド粉末 ( 9 . 9 % マルトール、8 9 . 5 % サッカリンナトリウム、0 . 6 % メントールを含有)、0 . 6 % キサンタンガム、0 . 1 % D S - ヒドロセラミド 5 0

#### 【 0 1 9 0 】

##### 実施例 1 5

複数の有効成分を含有するクリームを以下のように調製した：

アセスルファム K、サッカリンナトリウム、マルトール、デヒドロ酢酸およびテオブロミン各 0 . 2 5 % 濃度を一緒にベースクリームにブレンドした。有効成分をブレンドするために使用したクリーム基剤は以下のようない分を含有した：水、二ナトリウム E D T A、U l t r e z - 2 0、グリセリン、メチルグルセス - 2 0、P E G - 2 0 メチルグルコースセスキステアリレート、イソステアリン酸イソプロピル / ミリスチン酸イソプロピル、T w e e n 2 0、および N a O H。クリーム基剤は、白色で、p H 範囲は 6 ~ 7 であった。得られたブレンドクリームは均一、滑らかであり、元の非ブレンドクリーム基剤に比べて優れた皮膚感触を持っていた。

20

#### 【 0 1 9 1 】

##### 実施例 1 6

0 . 5 % サッカリンナトリウム、0 . 5 % マルトールおよび 2 % 酸化亜鉛を含有するクリームを以下のように調製した：

0 . 0 5 % の二ナトリウム E D T A を、7 8 . 5 5 % の水に加え、完全に溶解するまで攪拌した。この混合物を絶えず攪拌しながら、この混合物に 0 . 5 % の U l t r e z 2 0 を加えた。次に、この混合物を絶えず攪拌しながら 7 0 ~ 8 0 ℃ に加熱しつつ、2 % グリセリン、1 % メチルグルセス - 2 0、0 . 7 5 % P E G - 2 0 メチルグルコースセスキステアレート、0 . 5 % マルトール、0 . 5 % サッカリンナトリウムを加えた。油相は、2 % 酸化亜鉛、0 . 5 % メチルグルコースセスキステレート、4 % ミリスチン酸イソプロピルおよび 1 . 6 5 % T w e e n 2 0 を含有する 1 0 g のペトロラタム / 密蠅 / ワセリンブレンドを、このブレンドを 7 0 ~ 8 0 ℃ の温度に加熱しつつブレンドすることにより調製した。これらの 2 相の温度が等しくなったところで、2 相を合わせ、混合物の温度が

30

40

50

60 に下がるまで攪拌した。次に、この混合物の pH を水酸化ナトリウムで pH 6 ~ 7 の間に調整した。

#### 【0192】

##### 実施例 17

83名のインド人女性被験者（4群に分けた）に対し、自己評価、皮膚科医による評価、および機器による評価によってモニタリングする *in-vivo* 美白試験を行った。この二重盲検臨床研究機関（C R O）試験は、4つの試験製品間の美白および肌質の有効性を証明した。群Aの被験者は、クリーム基剤中の市販のサンプルを試験した（TP 3M）。群Bの被験者は、ゲルに0.5%マルトールおよび0.5%サッカリンナトリウムを後添加したピンクウォーターゲルモイスチャライザーシャーシを試験した（TP 21）。群Cの被験者は、群Bと同じ組成のピンクウォーターゲルモイスチャライザーシャーシを、他の添加剤を後添加せずにプラセボとして試験した（TP 4P）。群Dの被験者は、群Cと同じ組成のピンクウォーターゲルモイスチャライザーシャーシを、ゲルに3%ナイアシンアミドを後添加して試験した（TP 13）。マルトールおよびサッカリンの代わりに3.0%ナイアシンアミドを含有すること以外は同じ組成のクリーム（TP 13、表VII-I）を陽性対照として使用した。

#### 【0193】

TP 21、TP 4P および TP 13 で使用したピンクウォーターゲルモイスチャライザーシャーシ（U S I N C I 名の通り）は、以下の成分を含有すると定義される：ジメチコン、水素化ポリデセン、ペンタエリスリチルテトライソステアレート、D C 1403（ジメチコン；ジメチコノール）、酢酸トコフェリル、水、二ナトリウムEDTA、グリセリン、ブチレングリコール、ペンチレングリコール、ヒアルロン酸ナトリウム、キサンタンガム、カルボマー、メチルパラベン、水酸化ナトリウム、ダマスクバラオーガニック蒸留液(Rose Damascena Organic Distillate) 1 : 20 S B 721033（ダマスクバラ花水；クエン酸、水、安息香酸ナトリウム；ソルビン酸カリウム）、蜂蜜、フェノキシエタノール、香料、着色剤。ナイアシンアミドおよび1%マルトールとサッカリンナトリウム混合物をそれぞれピンクウォーターゲルモイスチャライザーシャーシに後添加した。

#### 【0194】

TP 3Mラベルのクリーム基剤中の市販サンプルは、以下の有効成分を含有すると定義される：水、ステアリン酸、ナイアシンアミド、グリセリン、エチルヘキサン酸セテアリル、メトキシ桂皮酸エチルヘキシル、二酸化チタン、セチルアルコール、ジメチコン、水酸化カリウム、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、香料、酢酸トコフェリル、アスコルビルリン酸ナトリウム、フェノキシエタノール、メチルパラベン、アラントイン、プロピルパラベン、ヒドロキシステアリン酸、ミリスチン酸イソプロピル、二ナトリウムEDTA、水酸化アルミニウム、トリエトキシシリルエチルポリジメチルシロキシエチルジメチコン、ジメチコン、トリイソステアリン酸イソプロピルチタン、塩酸ピリドキシン、BHT、CI 77491、CI 17200、CI 15510。

#### 【0195】

選択基準および除外基準、ならびに試験プロトコールにおいて定義された禁止および制限コンセプトに従って被験者を動員および選別した。本試験では、83名の女性被験者が治験責任医師によって選択された。被験者の年齢は18 ~ 25歳の間であり、4群の各平均年齢はそれぞれ21.3歳、21.41歳、20.83歳、および21.35歳であった。

#### 【0196】

選択された被験者の顔面全体を供試製品で処置した。被験者は56日間、使用が必要とされた供試製品を自分自身でどのように使用するか指示を受けた。被験者は、試験中は顔面に直接日光を浴びないように指示された。被験者はまた、臨床試験前および試験中に新しいスキンケア製品もしくは化粧品の使用、または既存の銘柄の変更を控えるように言われた。

#### 【0197】

10

20

30

40

50

供試製品の塗布前に、各被験者の頬の総ての試験部位において皮膚メラニン指数を測定した。供試製品を1日2回、朝に1回、晩に1回、56日間、顔面全体に塗布した。この期間中、被験者に毎週、3つの方法で製品の使用についてモニタリングを行った。

#### 【0198】

皮膚メラニン指数は、塗布7、14、28および56日後に測定した。Me x a m e t e r MX 18および色彩色差計を用い、同じ部位で3回測定値を求め、平均値を計算した。加えて、被験者に0日目、7日目、14日目、28日目および56日目に、自己評価質問紙に従って、自分の皮膚を評価し、皮膚の属性をスコア化してもらった。また、治験責任医師には、被験者が診療所に来るたびに診察をしてもらった（すなわち、7日目、14日目、21日目、28日目および56日目）。総ての測定値からの平均データを、Rソフトウェアを用い、対応のあるt検定を用いて統計的に分析し、3つの形で結果を得た。

a. D0、D7、D14、D28およびD56の各試験部位（各試験製品に対応する）に関する皮膚メラニン指数、

b. 試験製品と陽性対照の間の比較結果、および

c. 試験製品間の比較；どれが  $p < 0.05$  水準で統計的に有意であるか分かったか。

#### 【0199】

主要な結論は、マルトールとサッカリンナトリウムを1%w/wの量で含有するクリーム配合物は、3.0%w/wナイアシンアミドを含有する陽性対照配合物に比べて美白に等しく活性があったことであった。0.5%マルトールと0.5%サッカリンのブレンドを含有するクリーム（TP21）は被験者に好まれ、3.0%ナイアシンアミドを含有するサンプル（TP13）は最も好まれなかった（表XV I参照）。

#### 【0200】

マルトールとサッカリンを含有するサンプル（TP21）を用いた場合、95%の被験者が試験7日までに自分の皮膚の美白を認めて報告した。この結果は、皮膚メラニン指数の測定がMe x a m e t e rを用いてなされた場合に、0.5%マルトールと0.5%サッカリンのブレンドを含有するサンプル（TP21）は、7日の使用の後に3%ナイアシンアミドを含有するサンプル（TP13）の8.4倍、14日および28日間使用した場合には4.6倍の比活性を有していたことから確認され、これらの結果は  $p < 0.05$  水準で統計的に有意であった（表XIV参照）。

#### 【0201】

表XII～XIIIは、14日目と56日目に皮膚メラニン指数（SMI）の差を測定することによる様々な組成物の美白効果を示す。表XIVは、TP21およびTP13に関して見られた比活性およびそれらを互いにどのように比較すればよいかを示す。表XVは、化粧組成物を含有する化粧品を塗布する方法を示す。表XIIに示されるように、TP21の結果は、56日の塗布後に、他の3つの組成物（TP3M、TP4P、TP13）に比べて同等かまたは良好なSMI減少を一貫してもたらした。このことは、TP13の3wt%ナイアシンアミドに比べて、マルトールとサッカリンナトリウムを1%マルトールおよびサッカリンナトリウムの量でしか含有しない製品の優れた比活性を統計的に示す。

#### 【0202】

これらの結果から、TP21の化粧組成物は、ナイアシンアミドの2倍の使用コストという利点を与えると計算された。

#### 【0203】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 XII  
ベースラインと比較した製品の皮膚メラニン指数

群	製品コード	製品	皮膚メラニン指数(単位) <sup>▲</sup>				
			ベース ライン	塗布 7日後	塗布 14日後	塗布 28日後	塗布 56日後
A (N=20)	TP3M	(HPLC によ り外部測定 された他の 活性物質の 中で)ナイ アシンアミ ド 1.21% を 含有するク リーム基剤	443.12 ± 127.83	434.1 ± 133.19	433.18 ± 136.08	431.40 ± 132.43	426.11 ± 143.61
B (N=20)	TP21	サッカリン ナトリウム 0.5%とマル トール 0.5% を含有する クリーム基 剤	492.90 ± 104.81	482 ± 104.03	483.88 ± 106.70	480.04 ± 100.74	470.47 ± 96.14
C (N=22)	TP4P	ゲルシャー シ(対照)	443.39 ± 97.86	437.67 ± 95.95	439.23 ± 95.03	436.14 ± 95.47	430.40 ± 92.22
D (N=21)	TP13	ナイアシン アミド 3% を含有する クリーム基 剤	450.10 ± 116.15	446.26 ± 117.84	440.41 ± 118.43	441.85 ± 117.45	440.13 ± 117.11

【0 2 0 4】

10

20

30

40

50

【表14】

表 XIII

**TP3M、TP4P および TP13 と比較した 0.5% マルトールと 0.5% サッカリンナトリウムを含有する TP21 の皮膚メラニン指数の改善**

製品コード	製品	皮膚メラニン指数(単位)▲					
		ベースライン	塗布7日後	塗布14日後	塗布28日後	塗布56日後	
A (N=20)	TP3M	(HPLC により外部測定された他の活性物質の中で)ナイアシンアミド 1.21%を含有するクリーム基剤	443.12 ± 127.83	-9.02 ± 15.79	-9.93 ± 18.42	-11.72 ± 20.26	-17.01 ± 15.78
B (N=20)	TP21	サッカリンナトリウム 0.5%とマルトール 0.5%を含有するクリーム基剤	492.90 ± 104.81	-10.73 ± 9.57	-9.02 ± 14.46	-12.86 ± 13.81	-22.43 ± 8.67
C (N=22)	TP4P	ゲルシャーシ(対照)	443.39 ± 97.86	-5.71 ± 12.77	-4.16 ± 21.16	-7.24 ± 22.31	-12.99 ± 5.64
D (N=21)	TP13	ナイアシンアミド 3%を含有するクリーム基剤	450.10 ± 116.15	-3.83 ± 9.58	-5.85 ± 11.04	-8.25 ± 15.19	-9.97 ± 0.96

10

20

30

## 【0205】

比活性は以下のように得た。比活性は、ある時点で塗布された累積活性剤 1 グラム当たりの皮膚メラニン指数 (SMI) の減少である。それは以下のように計算された。

## 【数2】

$$\text{比活性} = \frac{\Delta SMI_{T_x}}{\sum \text{活性化合物}_{mg T_x}}$$

## 【0206】

40

50

【表 15】

表 XIV

7、14 および 28 日目の TP13 と比較した TP21 の比活性

群	製品コード	製品	皮膚メラニン 指数(単位) <sup>▲</sup>						10	
			7 日目		14 日目		28 日目			
			塗布さ れた累 積活性 剤(g)	比活性	塗布さ れた累 積活性 剤(g)	比活性	塗布さ れた累 積活性 剤(g)	比活性		
B (N=20)	TP21	サッカリ ンナトリ ウム 0.5% とマルト ール 0.5% を含有す るクリー ム基剤	0.084	127.74 ± 113.93	0.168	53.68 ± 86.06	0.336	38.27 ± 41.10	20	
D (N=21)	TP13	ナイアシ ンアミド 3%を含有 するクリー ム基剤	0.252	15.21 ± 38.03	0.504	11.61 ± 21.9	1.01	8.16 ± 15.04	30	

【0207】

40

50

50

【表 1 6】

表 XV

## 化粧用組成物を含有する製品を塗布する方法

塗布領域	顔面全体
塗布量	各塗布で $1\text{mg}/\text{cm}^2$ に相当する量のサンプルを 顔面全体に塗布する(すなわち、1 日 $2\text{mg}/\text{cm}^2$ )。  従って、1~1.2g/日の範囲で各塗布で 0.5g~ 0.6g の間の範囲の量を顔面に適用するべきで ある。
塗布濃度	被験者に渡された製品による
頻度	1日 2回、朝と晩 注:被験者が朝または晩にシャワーをする場合 には、試験材料の塗布は常にシャワー後に行 うべきである。
用法	各製品を顔面全体に塗布する
塗布期間	56 日

10

20

30

40

50

【0208】

表 X I は、7 ~ 28 日目に製品に満足した被験者のパーセンテージを示す。

【0209】

【表 17】

表 XVI

## 様々な製品を塗布した後の使用者満足度の測定結果

Q: 達成された美白の質に満足していますか?			
A: 選択1: 非常に満足、満足、どちらでもない、満足していない			
製品	7日目	14日目	28日目
TP3M	85	75	80
TP21	76	90	85
TP4P	68	77	82
TP13	62	57	80
Q: この製品が市場で手に入るとしたら、使用しますか?			
A: はい/いいえ			
Product	はい%	いいえ%	
TP3M	95	5	
TP21	100	0	
TP4P	91	9	
TP13	90	10	

## 【0210】

以上、理解を明瞭にするために説明および例により、また1以上の実施態様に関する程度詳細に発明を記載してきたが、当業者には、本発明の教示に照らして、本発明の範囲から逸脱することなく発明に特定の変更、変形および修正が行えることが容易に明らかである。

## 【0211】

当業者には当然のことながら、上記の特徴の変形および組合せは、代替または置換ではなく、組み合わせて、意図される本発明の範囲内にあるなおさらなる実施態様をなし得る。

10

20

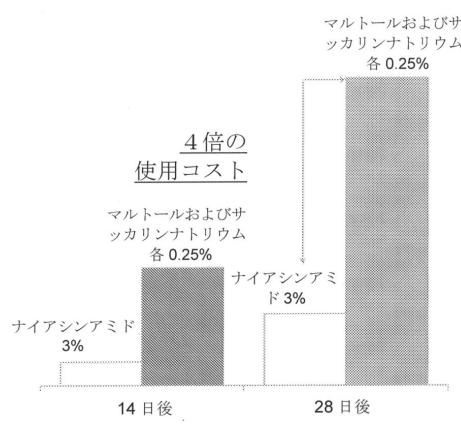
30

40

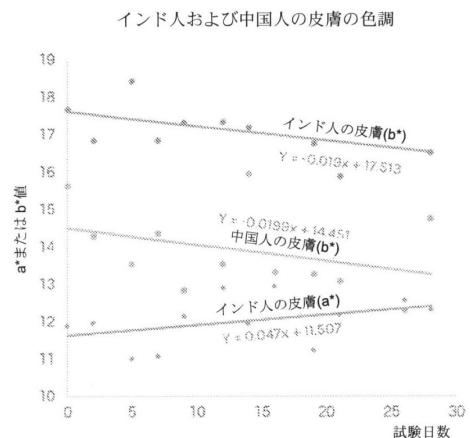
50

## 【図面】

## 【図 1】



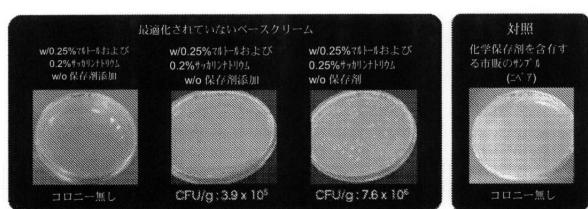
## 【図 2】



## 【図 3】



## 【図 4】



10

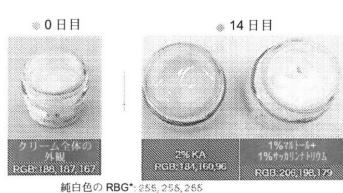
20

30

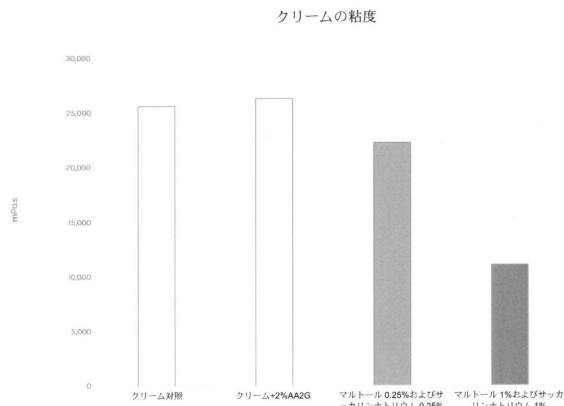
40

50

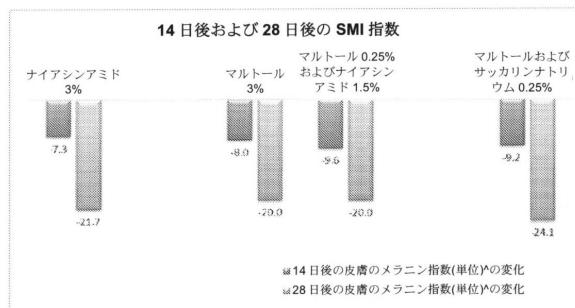
【図 5】



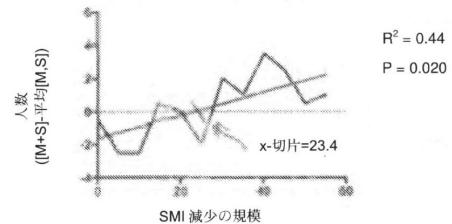
【図 6】



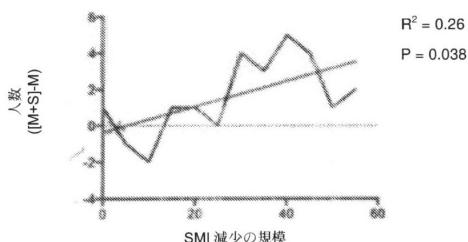
【図 7】



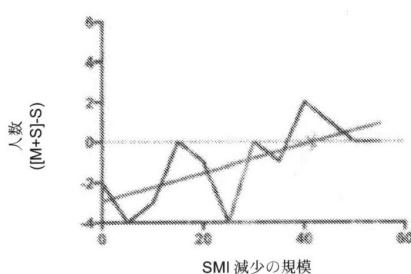
【図 8】



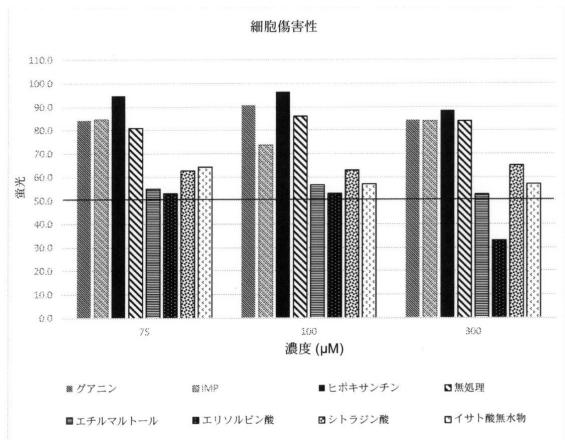
【図 9】



【図 10】



【図 1 1】



10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

弁理士 浅野 真理  
(74)代理人 100126099  
弁理士 反町 洋  
(74)代理人 100188651  
弁理士 遠藤 広介  
(72)発明者 ピーター、サミュエル、ジェームズ、チータム  
イギリス国ウォリックシャー、エヌアール、ウォリック、ハットン、パーク、チャーリングワース、  
ドライブ、3  
(72)発明者 クリストフ、ラングウォルナー  
シンガポール国シンガポール、ナンバー05-19、ザ、セントリス、ジュロン、ウエスト、セン  
トラル、3、73  
(72)発明者 マルギット、ラングウォルナー  
シンガポール国シンガポール、ナンバー05-19、ザ、セントリス、ジュロン、ウエスト、セン  
トラル、3、73  
(72)発明者 ウエン、ジェ、アメリカ、タン  
シンガポール国シンガポール、ナンバー08-500、クレメンティ、アベニュ、3、426  
審査官 駒木 亮一  
(56)参考文献 特開昭61-109716 (JP, A)  
特開2012-097034 (JP, A)  
国際公開第00/038648 (WO, A1)  
国際公開第03/051325 (WO, A1)  
特開2006-016343 (JP, A)  
特開2006-342120 (JP, A)  
特開2015-205913 (JP, A)  
特開平09-315960 (JP, A)  
特開昭61-197506 (JP, A)  
特表2015-521658 (JP, A)  
特開昭64-029301 (JP, A)  
Pigment Cell Res, 1997年, Vol.10, pp.139-149  
Perfect Essence, (ID#):1343015, Mintel GNPD, 2010年06月, 商品説明  
Whitening Night Cream, (ID#):3338203, Mintel GNPD, 2015年10月, 商品説明  
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
A 61 K 8 / 00 - 8 / 99  
A 61 Q 1 / 00 - 90 / 00  
A 23 L 5 / 40 - 5 / 49, 31 / 00 - 33 / 29  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )  
J a p i o - G P G / F X  
M i n t e l G N P D