

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-511532

(P2012-511532A)

(43) 公表日 平成24年5月24日 (2012.5.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/49 (2006.01)	A 6 1 K 8/49	4 C 0 8 3
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 C 0 8 6
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-540027 (P2011-540027)	(71) 出願人	590003065
(86) (22) 出願日	平成21年12月3日 (2009.12.3)		ユニリーバー・ナームローゼ・ベンノート
(85) 翻訳文提出日	平成23年8月5日 (2011.8.5)		シヤープ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/066349		オランダ国、3 0 1 3・エイエル・ロッテ
(87) 国際公開番号	W02010/066639		ルダム、ヴェーナ 4 5 5
(87) 国際公開日	平成22年6月17日 (2010.6.17)	(74) 代理人	110001173
(31) 優先権主張番号	12/332, 002		特許業務法人川口国際特許事務所
(32) 優先日	平成20年12月10日 (2008.12.10)	(72) 発明者	マデイソン, ステイブ・アラン
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国、コネチカット・0 6 6 1
			1、トランブル、メリット・ブルバード
			・4 0、コノプコ・インコーポレイテッド
			・ドゥーイング・ビジネス・アズ・ユニリ
			ーバー
		F ターム (参考)	4C083 AC851 AC852 CC04 CC05 DD32
			DD33 EE16
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む皮膚明色化組成物

(57) 【要約】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を有する皮膚明色化添加剤および皮膚明色化組成物について記載する。組成物は局所塗布に好適であり、ガラントミン、タスピンまたは両方などの阻害薬を含み得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚明色化添加剤として使用するための、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬。

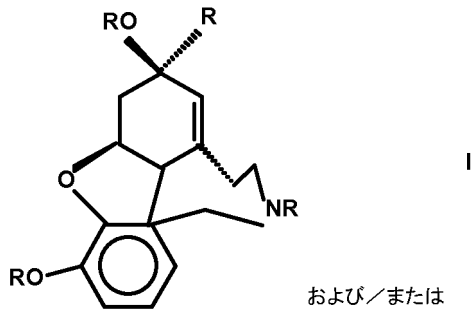
【請求項 2】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬がナイアシンアミドと組合された、請求項 1 に記載のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬。

【請求項 3】

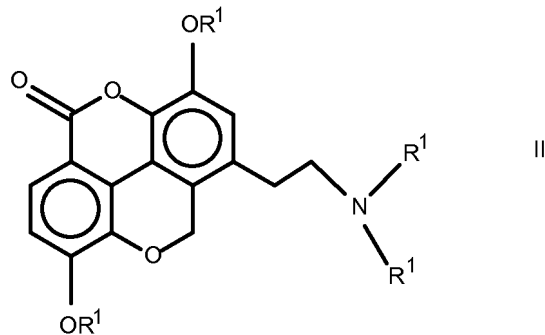
アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が式：

【化 1】



10

【化 2】



20

(式中、

各 R は独立して H または C₁ - C₆ 直鎖、分枝もしくは環式アルキル置換基であり、各 R¹ は独立して、H、C₁ - C₆ 直鎖、分枝もしくは環式アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、またはアリール置換基である。)

によって表されるまたはこの混合物である、請求項 1 または請求項 2 に記載のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬。

【請求項 4】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬がロウサリトール (lawsaritol)、フェンセリン、コリダリン、フィゾスチグミン、タクリン、イコペジル、ドネペジル、リバスチグミン、メトリフォネート、シサンドロール B、ゴミシン A、ゴミシン C、ゴミシン D、ゴミシン G、エンサクリン、リナリン、フペラジン (huperazine) A、フペリン (huperine) X、フペリン (huperine) Y、O-アセチルリコリン、ルチジンおよびこの混合物から成る群より選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬。

40

【請求項 5】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が植物由来である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬。

【請求項 6】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬がガラントミン、もしくはタスピンまたはこの混合物である、請求項 3 および 5 のいずれか一項に記載のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬

50

。

【請求項 7】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が式 I および／または I I の塩である、請求項 3 に記載のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬。

【請求項 8】

(a) アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む皮膚明色化剤；および

(b) 化粧用に許容される担体；

を含む化粧用組成物。

【請求項 9】

皮膚明色化剤がアセチルコリンエステラーゼ阻害薬から本質的に成るまたはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬から成る、請求項 8 に記載の化粧用組成物。

10

【請求項 10】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が皮膚明色化剤の重量で 25 から 100 % を構成する、請求項 8 または請求項 9 に記載の化粧用組成物。

【請求項 11】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が化粧用組成物の重量で 0.01 から 15 % を構成する、請求項 8 から 10 のいずれか一項に記載の化粧用組成物。

【請求項 12】

化粧用組成物が抗酸化剤、共役リノール酸、ペトロセレン酸、 α -および／または β -ヒドロキシ酸、レチノイドおよびこの混合物から成る群のいずれか 1 つをさらに含む、請求項 8 から 11 のいずれか一項に記載の化粧用組成物。

20

【請求項 13】

化粧用組成物が局所塗布に好適である、請求項 8 から 12 のいずれか一項に記載の化粧用組成物。

【請求項 14】

化粧用組成物がサンスクリーンもしくはナイアシンアミドまたはこの混合物をさらに含む、請求項 8 から 11 および 13 のいずれか一項に記載の化粧用組成物。

【請求項 15】

皮膚に請求項 8 から 14 のいずれか一項に記載の化粧用組成物を局所塗布するステップを含む、皮膚を明色化する方法。

30

【請求項 16】

化粧用組成物がナイアシンアミドをさらに含む、請求項 15 に記載の皮膚を明色化する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮膚明色化添加剤およびこれを含む組成物に関する。さらに詳細には、本発明は、皮膚明色化添加剤を含み、それにより皮膚明色化添加剤がアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む、化粧用組成物に関する。皮膚明色化添加剤は、化粧用組成物中で使用されるときに、これを使用する消費者に、皮膚明色化の利点を驚くべきことに提供することができる組成物を生じる。

40

【背景技術】

【0002】

多くの消費者はこの皮膚の特徴に関心がある。例えば消費者は、この皮膚の色素沈着の程度、そばかすおよび／またはしみに関心がある。他の消費者は、太陽光への曝露による皮膚の黒ずみを低減することを望んでいる。消費者の要求を満たすために、皮膚の特徴を改善する製品を開発するための多くの試みが行われてきた。しかしこれまで開発された製品はしばしば、低い効率、望ましくない副作用またはこの両方を有する傾向を有する。

【0003】

新たな皮膚明色化添加剤を含む化粧用組成物を開発することへの興味が高まっている。

50

従って本発明は、新たな皮膚明色化添加剤を含む化粧用組成物に関する。本発明の化粧用組成物は、好ましくは明色化添加剤としてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む。本発明の化粧用組成物は驚くべきことに、局所塗布後に皮膚明色化を生じることができる。

【0004】

(追加情報)

スキンケア化粧用組成物を作製する取り組みが開示されている。US 6 875 425において、4置換レゾルシノール誘導体化合物を含む皮膚明色化剤が開示されている。

【0005】

皮膚処置組成物を作製する他の取り組みも開示されている。US 7 250 158およびUS 7 247 294には、皮膚明色化剤によって処置する方法が記載されている。

10

【0006】

皮膚を処置するまた他の取り組みが開示されている。US 5 998 423には、多環式窒素複素環を含む組成物について記載されている。

【0007】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を使用するなお他の取り組みが開示されている。US 2 701 225、US 4 895 841、US 4 948 807およびUS 5 538 984には、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の使用が記載されている。

【0008】

上の追加情報のいずれも、明色化添加剤としてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む皮膚明色化組成物について記載していない。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】米国特許第6 875 425号明細書

【特許文献2】米国特許第7 250 158号明細書

【特許文献3】米国特許第7 247 294号明細書

【特許文献4】米国特許第5 998 423号明細書

【特許文献5】米国特許第2 701 225号明細書

【特許文献6】米国特許第4 895 841号明細書

【特許文献7】米国特許第4 948 807号明細書

【特許文献8】米国特許第5 538 984号明細書

30

【発明の概要】

【0010】

第1の態様において、本発明は皮膚明色化添加剤に関し、該皮膚明色化剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む。

【0011】

第2の態様において、本発明は皮膚明色化のための化粧用組成物に関し、該化粧用組成物は本発明の第1の態様の皮膚明色化添加剤を含む皮膚明色化剤を含む。

【0012】

第3の態様において、本発明は、本発明の第2の態様の化粧用組成物によって皮膚を明色化する方法に関する。

40

【0013】

本発明の他のすべての態様は、続いての詳細な説明および実施例を考慮したときにより容易に明らかになる。

【0014】

化粧用組成物は、本明細書で使用する場合、哺乳動物、とりわけヒトの皮膚への局所塗布のための組成物を含むことを意味する。このような組成物は概して、洗い流さない組成物または洗い流す組成物として分類されて、何らかの方法で最低限でもケラチノサイトに対するメラニンの影響を低下させる、コンディショナまたはトニック、口紅、着色化粧品

50

、および一般に局所用の組成物を含むことを意味する。明色化および美白は、本明細書で使用する場合、同じことを意味して、明色化および美白は、皮膚の直接明色化ならびにしみおよびそばかすなどの皮膚斑の明色化を含む。皮膚明色化剤は、物理的な、しかしとりわけ生物学的な美白（即ちメラニン産生の低減）を生じるのに好適な構成要素を意味し、それにより該皮膚明色化剤は皮膚明色化添加剤を含む、本質的に皮膚明色化添加剤から成るまたは皮膚明色化添加剤から成ることでき、従って皮膚明色化源（即ち皮膚明色化添加剤以外の皮膚明色化化合物）を含有することもできる。「含むこと」とは、本明細書で使用する場合、本質的に成ることおよび成ることを含むことを意味する。

【0015】

本発明の化粧用組成物は、液剤、ローション、クリーム、美容液、ゲル、ソープバーもしくはトナー形であることができるか、またはフェイスマスクもしくはパッチによって塗布することができる。本発明の組成物は、皮膚が顔、頸、胸部、背中、腕、臀部、手、脚および頭皮を含むことを意味するときに、最低限でも皮膚を明色化する組成物である。本明細書に示すすべての範囲は、この中に包含されるすべての範囲を、例えばこの範囲が明示的に言及されていない場合に、暗黙的に含むことを意味する。

【発明を実施するための形態】

【0016】

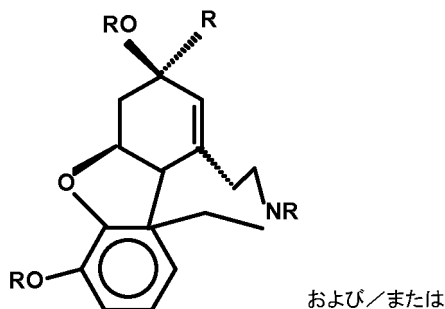
本発明で使用され得る皮膚明色化添加剤に関する唯一の制限は、該皮膚明色化添加剤がヒトへの使用に好適な局所組成物に使用され得ることである。本発明で使用する好ましい添加剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬である。

【0017】

本発明での使用に好適な、例証的でしばしば好ましい皮膚明色化添加剤（即ちアセチルコリンエステラーゼ阻害薬）は、式：

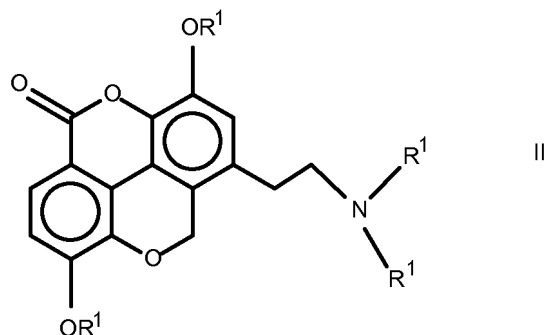
【0018】

【化1】



【0019】

【化2】



を有する化合物として表され、
式中、

各Rは独立してHまたはC₁ - C₆ 直鎖、分枝もしくは環式アルキル置換基であり、各

R¹ は独立して、H、C₁－C₆ 直鎖、分枝もしくは環式アルキル、C₂－C₆ アルケニル、またはアリール置換基である。

【0020】

本発明で使用するのに好適な皮膚明色化添加剤の他の例証的であるが非制限的な例は、ロウサリトール (lawsaritol)、フェンセリン、コリダリン、フィゾスチグミン、タクリン、イコベジル、ドネベジル、リバスチグミン、メトリフォネート、シサンドロール B、ゴミシン A、ゴミシン C、ゴミシン D、ゴミシン G、エンサクリン、リナリン、フペラジン (huperazine) A、フペリン (huperine) X、フペリン (huperine) Y、O-アセチルリコリン、およびルチジンを含む。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬のいずれかの中和された誘導体が存在する程度まで、このような誘導体 (例えばこの塩) は本発明で使用され得る。例証的な塩は、アンモニウム硫酸塩、リン酸塩および炭酸塩ならびにアンモニウムハロゲン塩およびこの混合物を含む。

10

【0021】

所望の化粧用組成物の皮膚明色化剤中で皮膚明色化添加剤または添加剤の混合物を使用することは、本発明の範囲内である。とりわけ好ましい実施形態において、使用される皮膚明色化添加剤は、ガランタミン (式 I によって表される。)、タスピン (式 II によって表される。) またはこの混合物である。

【0022】

通例、皮膚明色化添加剤は、皮膚明色化剤の重量で約 25 から約 100 %、好ましくは約 50 から約 100 %、および最も好ましくは約 75 から約 100 % を構成し、そこに含まれるすべての範囲が含まれる。さらに本発明の皮膚明色化添加剤は通例、化粧用組成物の総重量に基づいて、化粧用組成物の重量で約 0.01 から約 15 %、好ましくは約 0.1 から約 10 %、最も好ましくは約 0.5 から約 6 % を構成して、そこに含まれるすべての範囲が含まれる。皮膚明色化剤は通例、化粧用組成物の総重量に基づいて、化粧用組成物の重量で約 0.0025 から約 15 % を構成して、そこに含まれるすべての範囲が含まれる。

20

【0023】

本発明で使用され得るアセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、Indofine Chemical Company、Rubamin Limited ならびに Sigma Aldrich などの供給者から入手され得る。このような阻害薬は通例、植物から単離された天然生成物である。

30

【0024】

本明細書に記載する皮膚明色化剤および添加剤ならびにその他の任意ではあるが好ましいことが多い他の成分のための希釈剤、分散化剤および／または担体として作用する、商業的に許容されるおよび従来のビヒクルが使用され得ることが公知であるはずである。従って本発明での使用に好適な化粧用として許容されるビヒクルは、水性ベース、無水またはエマルションであり得て、それにより油中水型または水中油型エマルションが概して好ましい。水の使用が所望である場合、水は通例、化粧用組成物の残りを構成し、好ましくは化粧用組成物の重量で約 5 から約 99 %、最も好ましくは約 40 から約 80 % を構成して、そこに含まれるすべての範囲が含まれる。

40

【0025】

水に加えて場合により有機溶媒が含まれて、本発明の化粧用組成物内で担体として作用し得るまたは担体を補助し得る。本発明での使用に好適な有機溶媒の種類の例証的および非制限的な例は、エチルおよびイソプロピルアルコールなどのアルカノール、この混合物などを含む。

【0026】

使用に好適な他の任意の添加剤は、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ヘキサデシル、ミリスチン酸 2-オクチルドデシル、アボカド油、アーモンド油、オリーブ油、ネオペンチルグリコールジカプラートなどのエステル油、この混合物などを含む。通例、このようなエステル油は本発明の化粧用組成物の乳化を補助し、有効量がしばしば利用され

50

て安定な最も好ましくは油中水型エマルジョンが得られる。

【0027】

所望ならば皮膚軟化薬も、本発明の化粧用組成物内で担体として使用され得る。1-ヘキサデカノール（即ちセチルアルコール）などのアルコールは、シリコン油および合成エステルとして概して分類される皮膚軟化薬と同様に所望であることが多い。使用のために好適なシリコン油は、3から9個の、好ましくは4から5個のシリコン原子を含有する環式または直鎖ポリジメチルシロキサンを含む。本明細書に記載する本発明の化粧用組成物中の皮膚軟化物質として有用な不揮発性シリコン油は、ポリアルキルシロキサン、ポリアルキルアリールシロキサンおよびポリエーテルシロキサンコポリマーを含む。本明細書で有用な、本質的に不揮発性のポリアルキルシロキサンは、例えばポリジメチルシロキサンを含む。

10

【0028】

場合により使用され得るエステル皮膚軟化薬は以下の通りである：

(1) 10から20個の炭素原子を有する脂肪酸のアルケニルまたはアルキルエステル。この例はネオペンタン酸イソアラキジル、イソノナン酸 (isononanoate) イソノニル、ミリスチン酸オレイル、ステアリン酸オレイルおよびオレイン酸オレイルを含む。

(2) エトキシ化脂肪アルコールの脂肪酸エステルなどのエーテルエステル。

(3) 多価アルコールエステル。エチレングリコールモノおよびジ脂肪酸エステル、ジエチレングリコールモノおよびジ脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール (200-6000) モノおよびジ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノおよびジ脂肪酸エステル、モノオレイン酸ポリプロピレングリコール2000、モノステアリン酸ポリプロピレングリコール2000、エトキシ化モノステアリン酸プロピレングリコール、グリセリルモノおよびジ脂肪酸エステル、ポリグリセロールポリ脂肪酸エステル、モノステアリン酸エトキシ化グリセリル、モノステアリン酸1, 3-ブチレングリコール、ジステアリン酸1, 3-ブチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルは、満足な多価アルコールエステルである。

20

(4) ろうエステル、例えばミツろう、鯨ろう、ステアリン酸ステアリルおよびベヘン酸アラキジル。

30

(5) このコレステロール脂肪酸エステルが例である、ステロールエステルである。

【0029】

皮膚軟化薬は使用時に、通例、化粧用組成物の重量で約0.1から約50%を構成して、そこに含まれるすべての範囲が含まれる。

【0030】

10から30個の炭素原子を有する脂肪酸も、本発明の組成物内に化粧用として許容される担体として含まれ得る。このような脂肪酸の例証的な例は、ペラルゴン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、アラキドン酸、ベヘン酸またはエルカ酸、およびこの混合物を含む。ジメチルスルホキシドなどの皮膚浸透を向上させると考えられる化合物は、任意の担体として使用され得る。

40

【0031】

多価アルコール型の保湿剤も、本発明の化粧用組成物で使用され得る。保湿剤はしばしば、皮膚軟化薬の有効性の向上を助け、鱗屑形成を減少させ、蓄積した鱗屑の除去を刺激して、皮膚の感触を改善する。代表的な多価アルコールは、グリセロール、ポリアルキレングリコールならびにさらに好ましくは、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびこの誘導体を含むアルキレンポリオールおよびこの誘導体、ソルビトール、ヒドロキシプロピルソルビトール、ヘキシレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、1, 2, 6-ヘキサントリオール、エトキシ化グリセロール、プロポキシ化グリセロールおよびこの混合物を含む。最良な結

50

果のために、保湿剤は好ましくはプロピレングリコールまたはヒアルロン酸ナトリウムである。保湿剤の量は、化粧用組成物の総重量に基づいて、化粧用組成物の重量で概して0.2から25%、および好ましくは約0.5から約15%に及び得て、そこに含まれるすべての範囲が含まれる。

【0032】

増粘剤も本発明の化粧用組成物中で化粧用として許容される担体の一部として利用され得る。代表的な増粘剤は、架橋アクリレート（例えばカルボポール982）、疎水性修飾アクリレート（例えばカルボポール1382）、セルロース系誘導体および天然ゴムを含む。有用なセルロース系誘導体には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロースおよびヒドロキシメチルセルロースがある。本発明に好適な天然ゴムは、グアー、キサントラン、菌核、カラゲナン、ペクチンおよびこれらのゴムの組合せを含む。増粘剤の量は、化粧用組成物の重量で0.0から5%、通常0.001から1%、最適には0.01から0.5%に及び得る。

【0033】

水、溶媒、シリコン、エステル、脂肪酸、保湿剤および／または増粘剤は集合的に、化粧用組成物の重量で1から99.9%、好ましくは80から99%の量で化粧用として許容される担体を構成する。

【0034】

界面活性剤も本発明の化粧用組成物中に存在し得る。界面活性剤の総濃度は、化粧用組成物の重量で約0から約40%、および好ましくは約0から約20%、最適には約0から約5%に及び得る。界面活性剤は、アニオン性、非イオン性、カチオン性および両性活性物質から選択され得る。特に好ましい非イオン性界面活性剤は、疎水性物質1モル当たり2から100モルのエチレンオキシドまたはプロピレンオキシドと縮合された $C_{10}-C_{20}$ 脂肪アルコールまたは酸疎水性物質；エチレングリコールのモノおよびジ脂肪酸；脂肪酸モノグリセリド；ソルビタン、モノおよびジ C_8-C_{20} 脂肪酸；ブロックコポリマー（エチレンオキシド／プロピレンオキシド）；ならびにポリオキシエチレンソルビタンならびにこの組合せを有するものである。アルキルポリグリコシドおよびサッカライド脂肪アミド（例えばメチルグルコンアミド）も好適な非イオン性界面活性剤である。

【0035】

好ましいアニオン性界面活性剤は、石鹼、アルキルエーテル硫酸およびスルホン酸、アルキル硫酸およびスルホン酸、アルキルベンゼンスルホン酸、スルホコハク酸アルキルおよびジアルキル、 C_8-C_{20} アシルイセチオン酸、アシルグルタミン酸、 C_8-C_{20} アルキルエーテルリン酸およびこの組合せを含む。

【0036】

香料は本発明の化粧用組成物で使用され得る。使用され得る例証的および非制限的な香料の種類の例は、Bauer, K., et al., Common Fragrance and Flavor Materials, VCH Publishers (1990)に記載されている香料のような、テルペンおよびテルペン誘導体を含む香料を含む。

【0037】

本発明で使用され得る例証的であるが、非制限的な芳香剤の種類の例は、ミルセン、ジヒドロミレノール（dihydromyrenol）、シトラール、タゲトン、シスーゲラン酸、シトロネール酸、この混合物などを含む。

【0038】

好ましくは、本発明の化粧用組成物で使用される芳香剤の量は、化粧用化合物の重量で約0.0%から約10%、さらに好ましくは約0.00001%から約5%、最も好ましくは約0.0001%から約2%の範囲内にある。

【0039】

多様な種類の任意の追加の活性成分が本発明の化粧用組成物で使用され得る。活性成分は、皮膚軟化薬以外のおよび組成物の物理的特徴を改善するだけの成分以外の皮膚有益剤

10

20

30

40

50

として定義される。このカテゴリに限定されないが、一般的な例は、タルクおよびシリカ、ならびに α ヒドロキシ酸、 β ヒドロキシ酸、亜鉛塩、およびサンスクリーンを含む。

【0040】

β ヒドロキシ酸は、例えばサリチル酸を含む。ジンクピリチオンは、本発明の化粧用組成物で有用な亜鉛塩の例である。

【0041】

サンスクリーンは、紫外線光を遮断するために普通に使用される物質を含む。例証的な化合物は、PABA、けい皮酸塩およびサリチル酸塩の誘導体である。例えばアボベンゾフェノン（パルソール1789（登録商標））メトキシけい皮酸オクチルおよび2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン（オキシベンゾンとしても公知）が使用できる。メトキシけい皮酸オクチルおよび2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンはそれぞれ、商標名パルソールMCXおよびベンゾフェノン-3で市販されている。組成物で使用されるサンスクリーンの正確な量は、太陽の紫外線放射から所望の程度の保護に応じて変化することがある。太陽光線を反射または散乱する添加剤も使用され得る。これらの添加剤は酸化亜鉛および2酸化チタンなどの酸化物を含む。

【0042】

多くの化粧用組成物、とりわけ水を含有する化粧用組成物は、潜在的に有害な微生物の増殖から保護されるべきである。従って抗菌化合物、例えばトリクロサン、および保存料は通例必要である。好適な保存料は、p-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステル、ヒダントイン誘導体、プロピオン酸塩、多種多様の4級アンモニウム化合物を含む。本発明の特に好ましい保存料は、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェノキシエタノールおよびベンジルアルコールである。保存料は通常は、化粧用組成物の重量で約0.1%から2%に及ぶ量で使用される。

【0043】

本発明の化粧用組成物と共に使用され得るまた他の任意の成分は、2酸（例えばマロン酸およびセバシン酸）、ビタミンEなどの抗酸化剤、レチノイン酸、レチナール、レチノールおよびレチニルエステルを含むレチノイド、共役リノール酸、ペトロセリン酸およびこの混合物、ならびにしわ低減、抗座瘡効果および皮脂の影響の低減で周知のその他の従来の成分を含む。

【0044】

本発明の化粧用組成物で使用され得るなお他の任意の成分は、本明細書に記載する皮膚明色化添加剤に加えて皮膚明色化源である。本発明の皮膚明色化添加剤と共に使用され得る皮膚明色化源の例証的であるが、非制限的な例は、皮膚明色化添加剤に加えて、ナイアシナミド、ビタミンCおよびこの誘導体、12-ヒドロキシステアリン酸、レゾルシノールおよびこの誘導体（例えばフェルラ酸、バニリン酸などによってエステル化されたものを含む。）、クズ、カモミールおよびノコギリソウの抽出物ならびに皮膚明色化源の任意の混合物である。

【0045】

本発明の化粧用組成物は、ヒト皮膚への局所塗布のための生成物、とりわけおよび少なくとも皮膚を明色化する生成物として主に使用することを意図している。それゆえ本発明者らは、記載した添加剤が予想外に皮膚明色化能力を有し、それにより該添加物が明色化または美白が所望である皮膚の範囲に塗布される局所化粧用組成物中で皮膚明色化添加剤として使用され得ることを発見した。本発明の化粧用組成物を使用する他の利点は、皮膚保湿、皮膚に対する皮脂の影響の低減および皮膚のしわの低減を含み得る。本発明の化粧用組成物は、約30℃から約45℃の融点を有することが多く、そこに含まれるすべての範囲が含まれる。とりわけ好ましい実施形態において、本発明の化粧用組成物は、約4.5から約7.5のpHを有し、そこに含まれるすべての範囲が含まれる。

【0046】

本発明の化粧用組成物が作製されるとき、所望の成分は順不同で、通常約70から約80℃の温度にて、大気圧下で混合される。

【0047】

本発明の組成物の包材は、パッチ、ボトル、チューブ、ロール・ボール・アプリータ、噴射剤駆動エアゾール装置、圧搾容器または蓋つきビンであることができる。

【0048】

続いての実施例は、本発明の理解を例証および促進するために提供される。実施例は、請求項の範囲を制限することを意図するものではない。

【実施例】

【0049】

実験：

単層培養物は、製造者の説明書に従って、黒色ヒト新生児包皮（HEMn-DP；C-202-5C；Cascade Biologics（商標））によるヒト表皮メラニン細胞の凍結保存培養物から開始した。ヒトメラニン細胞増殖サプリメント（HMG S；S-0002-5，Cascade Biologics）を添加した培地254（M-254-500，Cascade Biologics）で細胞を培養した。これらの培養物のストックを生成して、継代2回目で液体窒素下のSyt h n-a-Freeze（登録商標）凍結保存培地（R-005-50，Cascade Biologics）中に貯蔵した。

【0050】

アッセイで使用するために、製造者の説明書に従って細胞を解凍し、継代培養して必要に応じて細胞数を増加させた。次に細胞を6ウェルプレートに約200，000細胞／ウェルで播種して、37℃、5%CO₂にてインキュベートし、継代4回目でアッセイに使用した。

【0051】

メラニン細胞を6ウェルプレートに接着させたら（約4から6時間）、活性物質による処置の前に、無PMAヒトメラニン細胞増殖サプリメントを含有する培地254（HMG S-2；S-016-5、以下欠乏培地と呼ぶ）によって約16時間、または一晩にわたって培地を置き換えた。

【0052】

（スクリーニングアッセイの開発）

スクリーニングアッセイを開発するために、多種多様の細胞濃度およびインキュベーション時間を試験して、メラニンの最適化された測定可能なレベルを得た。このプロセスの間に、細胞に添加した物質はなかった。標準メラニン（M8631，Sigma Aldrich）に加えて、ストック溶液をソルバブル（商標）試薬（5NE9100，Perkin Elmer）中で調製して、分光光度計を使用して細胞から抽出したメラニンのレベルを評価するための標準曲線を得た。方法の開発を行って、劣化または退色なしにメラニンを溶液中に可溶化するために必要な最適時間を得た。

【0053】

（試験溶液の添加）

活性物質のストックすべてをジメチルスルホキシド（DMSO）、エタノールまたは培地で希釈してから、欠乏培地でさらに希釈した。3通りの6ウェルプレート中の細胞に72時間にわたって処置を加え、その後、細胞を収集した。各アッセイに3通りの適切な溶媒対照を含めた。

【0054】

（細胞の収集および細胞溶解物の調製）

72時間後、細胞から培地を除去して、細胞をダルベッコリン酸緩衝溶液（PBS）で1回洗浄した。PBS洗浄液を除去および廃棄して、過剰なPBSすべてが可能な限り除去されるように注意を払った。トリプシン-エチレンジアミン4酢酸（EDTA）溶液（R-001-100，Cascade Biologics（商標））1mLを添加して、細胞を室温にて約1分間インキュベートした。すべての細胞がプレートから剥離するように、微視的観察を行った。得られた細胞懸濁液を1.5mLエッペンドルフ管に移し、

50 μ l を細胞カウント（ベックマン・コールター・カウンタ）のために除去して、残りの懸濁液を13,000 rpmにて5分間遠心分離した。上清を廃棄して、細胞ペレットを-20℃にて凍結させた。

【0055】

（総メラニンの定量）

細胞ペレットを室温にて解凍し、各ペレットをソルバブル（商標）試薬（6NE9100, Perkin Elmer）75 μ L中に再懸濁させた。各管を短時間ボルテックス処理してから、60℃の水浴で1時間インキュベートした。1時間のインキュベーションの後、各管をボルテックス処理して、次に13,000 rpmで15分間遠心分離した。抽出されたメラニンを含む上清を96ウェルプレートに移し、490 nmでの吸光度をダイネックスMRX-IIプレートリーダーで記録した。

10

【0056】

（データの統計解析）

各成分は3通りずつ試験を行って、関連するビヒクル対照と比較した。抽出したメラニンの総量をメラニン標準曲線から計算した。得られたデータすべてを試料中の細胞の総数に正規化した。データは、分散についてF検定を、続いてStudentのt検定（F検定の結果に応じて等分散または不等分散を仮定して）を行った。

【0057】

【表1】

表

20

処置	量	mgメラニン/100K細胞	平均mgメラニン/100K細胞
水ビヒクル*	1 μ L	26.5	27.4 ^a
水ビヒクル*	1 μ L	26.1	
水ビヒクル*	1 μ L	29.4	
未処置*	---	25.6	25.0 ^b
未処置*	---	24.4	
ガラントミン	10 μ M	23.3	23.4 ^c
ガラントミン	10 μ M	23.7	
ガラントミン	10 μ M	23.0	
ガラントミン	1 μ M	21.0	19.4 ^d
ガラントミン	1 μ M	18.6	
ガラントミン	1 μ M	18.5	
ガラントミン	0.1 μ M	21.2	24.0 ^e
ガラントミン	0.1 μ M	26.7	
ガラントミン	0.1 μ M	23.9	

30

* 対照

a - 水ビヒクル処置の平均値；b - 未処置の平均値；c、dおよびe - 10 μ M、1 μ Mおよび0.1 μ Mそれぞれにおけるガラントミン処置の平均値。

40

【0058】

表中のデータは予想外に、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の使用により、培養した細胞中のメラニン産生の低減が生じることを示している。

【手続補正書】

【提出日】平成23年1月14日(2011.1.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

皮膚明色化添加剤として使用するためのガランタミンまたはこの塩。

【請求項 2】

ガランタミンまたはこの塩がナイアシンアミドと組合される、請求項 1 に記載のガランタミンまたはこの塩。

【請求項 3】

(a) アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を含む皮膚明色化剤；および

(b) 化粧用に許容される担体；

を含み、前記アセチルコリンエステラーゼ阻害薬がガランタミンまたはこの塩である、化粧用組成物。

【請求項 4】

皮膚明色化剤がガランタミンもしくはこの塩から本質的に成るまたはガランタミンもしくはこの塩から成る、請求項 3 に記載の化粧用組成物。

【請求項 5】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が皮膚明色化剤の重量で 25 から 100 % を構成する、請求項 3 または請求項 4 に記載の化粧用組成物。

【請求項 6】

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が化粧用組成物の重量で 0.01 から 15 % を構成する、請求項 3 から 5 のいずれか一項に記載の化粧用組成物。

【請求項 7】

化粧用組成物が抗酸化剤、共役リノール酸、ペトロセレン酸、 α -および/または β -ヒドロキシ酸、レチノイドおよびこの混合物から成る群のいずれか 1 つをさらに含む、請求項 3 から 6 のいずれか一項に記載の化粧用組成物。

【請求項 8】

化粧用組成物が局所塗布に好適である、請求項 3 から 7 のいずれか一項に記載の化粧用組成物。

【請求項 9】

化粧用組成物がサンスクリーンもしくはナイアシンアミドまたはこの混合物をさらに含む、請求項 3 から 6 および 8 のいずれか一項に記載の化粧用組成物。

【請求項 10】

皮膚に請求項 3 から 9 のいずれか一項に記載の化粧用組成物を局所塗布するステップを含む、皮膚を明色化する方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/066349

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K8/49 A61Q19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61Q

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/040688 A2 (SNORRASON) 20 April 2006 (2006-04-20) example 1 page 2, line 19 - line 30 page 4, line 22 - page 9, line 5	1-3,5-16
X	WO 2005/044289 A2 (COGNIS) 19 May 2005 (2005-05-19) page 4, paragraph 5 - page 6, paragraph 3 page 24, paragraph 2 - page 25, paragraph 1 claims 1,2,5 ----- -/-	1-3,5-16

☒ 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 document 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.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2010

Date of mailing of the international search report

03/12/2010

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Irwin, Lucy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/066349

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCARPA A ET AL: "Depigmenting procedures and drugs employed by melanoderm populations" JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHERS LTD, IE LNKD- DOI:10.1016/0378-8741(87)90136-X, vol. 19, no. 1, 1 January 1987 (1987-01-01), pages 17-66, XP025544451 ISSN: 0378-8741 [retrieved on 1987-01-01] page 43, paragraph 2	1-3,5
A	US 6 436 378 B1 (COLGATE-PALMOLIVE) 20 August 2002 (2002-08-20) claim 1 page 1, column 18 - column 26 example 2	1-3,5-16
A	WO 2005/051343 A1 (UNILEVER) 9 June 2005 (2005-06-09) page 1, line 3 - line 7 page 5, line 13 - line 19 page 5, line 29 - page 6, line 3 claims	1-3,5-16
A	WO 01/41778 A1 (SAMYANG GENEX) 14 June 2001 (2001-06-14) page 5, line 1 - line 5 claims	1-3,5-16
A	GB 2 213 061 A (HAYASHIBARA BIOCHEM) 9 August 1989 (1989-08-09) page 1 - page 2	1-3,5-16
A,P	FR 2 920 089 A1 (GREENTECH) 27 February 2009 (2009-02-27) example 1 page 1 - page 2	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/066349**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 5-16

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2009 /066349

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 5-16

An acetylcholinesterase inhibitor (for use in skin whitening) according to formula (I).

2. claims: 1-3, 5-16

An acetylcholinesterase inhibitor (for use in skin whitening) according to formula (II)

3. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Lawsaritol (for use in skin whitening)

4. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Phenserine (for use in skin whitening)

5. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Corydaline (for use in skin whitening)

6. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Physostigmine (for use in skin whitening)

7. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Tacrine (for use in skin whitening)

8. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Icopezil (for use in skin whitening)

9. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Donepezil (for use in skin whitening)

International Application No. PCT/EP2009 /066349

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

10. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Rivastigmine (for use in skin whitening)

11. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Metrifonate (for use in skin whitening)

12. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Schisandrol B (for use in skin whitening)

13. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Gomisin A, Gomisin C, Gomisin D and Gomisin G (for use in skin whitening)

14. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Ensaculin (for use in skin whitening)

15. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Linarin (for use in skin whitening)

16. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Huperazine A (for use in skin whitening)

17. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Huperine X and Huperine Y (for use in skin whitening)

18. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, O-Acetyllycorine (for use in skin whitening)

International Application No. PCT/EP2009/066349

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

19. claims: 1, 2, 4, 5, 7-16

An acetylcholinesterase inhibitor, Luteidine (for use in
skin whitening) ____

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/066349

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006040688 A2	20-04-2006	EP 1807087 A2 EP 2008660 A1 US 2007287733 A1	18-07-2007 31-12-2008 13-12-2007
WO 2005044289 A2	19-05-2005	EP 1699475 A2 JP 2007510000 T KR 20060114328 A US 2007128302 A1 US 2010260697 A1	13-09-2006 19-04-2007 06-11-2006 07-06-2007 14-10-2010
US 6436378 B1	20-08-2002	AR 032872 A1 BR 0207654 A CN 1602183 A EP 1383478 A2 MX PA03007693 A WO 02067886 A2 ZA 200306797 A	26-11-2003 01-06-2004 30-03-2005 28-01-2004 04-12-2003 06-09-2002 08-09-2004
WO 2005051343 A1	09-06-2005	AU 2004292747 A1 BR PI0416433 A CA 2547554 A1 CN 1886116 A EP 1718272 A1 MX PA06005956 A ZA 200604061 A	09-06-2005 21-02-2007 09-06-2005 27-12-2006 08-11-2006 06-07-2006 28-11-2007
WO 0141778 A1	14-06-2001	AU 2026801 A JP 2003516358 T KR 20010054727 A	18-06-2001 13-05-2003 02-07-2001
GB 2213061 A	09-08-1989	JP 1174389 A US 5077059 A	10-07-1989 31-12-1991
FR 2920089 A1	27-02-2009	EP 2190403 A1 WO 2009027330 A1 KR 20100068258 A	02-06-2010 05-03-2009 22-06-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 Q 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
		A 6 1 Q 19/02		

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

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC19 CB22 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA89
ZC20 ZC75