

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5469455号
(P5469455)

(45) 発行日 平成26年4月16日 (2014. 4. 16)

(24) 登録日 平成26年2月7日 (2014. 2. 7)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	8/60	(2006. 01)	A 6 1 K	8/60
A 6 1 K	8/73	(2006. 01)	A 6 1 K	8/73
A 6 1 Q	19/00	(2006. 01)	A 6 1 Q	19/00
A 6 1 Q	19/08	(2006. 01)	A 6 1 Q	19/08
A 6 1 K	31/728	(2006. 01)	A 6 1 K	31/728

請求項の数 11 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-517358 (P2009-517358)
(86) (22) 出願日	平成19年7月2日 (2007. 7. 2)
(65) 公表番号	特表2009-541476 (P2009-541476A)
(43) 公表日	平成21年11月26日 (2009. 11. 26)
(86) 国際出願番号	PCT/FR2007/051579
(87) 国際公開番号	W02008/020140
(87) 国際公開日	平成20年2月21日 (2008. 2. 21)
審査請求日	平成22年7月2日 (2010. 7. 2)
(31) 優先権主張番号	60/817, 683
(32) 優先日	平成18年7月3日 (2006. 7. 3)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	60/894, 254
(32) 優先日	平成19年3月12日 (2007. 3. 12)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	391023932
	ロレアル
	フランス国パリ, リュ ロワイヤル 1 4
(74) 代理人	100082005
	弁理士 熊倉 禎男
(74) 代理人	100084009
	弁理士 小川 信夫
(74) 代理人	100084663
	弁理士 箱田 篤
(74) 代理人	100093300
	弁理士 浅井 賢治
(74) 代理人	100114007
	弁理士 平山 孝二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 少なくとも1種のC-グリコシド誘導体及び少なくとも1種のヒアルロン酸を含む組成物及びその化粧料としての使用

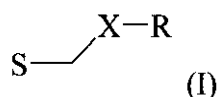
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生理的に許容される媒体中に、少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体及び少なくとも1種のC-グリコシド誘導体、又はその化粧学的に許容される塩、その溶媒和物、又はその異性体を含むことを特徴とする、局所的化粧料及び/又は皮膚科学的組成物であって、

前記C-グリコシド誘導体が、以下の一般式(I)：

【化 1】



10

ここで、

- ・ RはC₁ ~ C₄の無置換の直鎖アルキル基を表し、
 - ・ Xは -CH(OH)- 基を表し、
 - ・ SはD-キシロースを表し、
 - ・ S-CH₂-X結合は、α-又はβ-であり得る、C-アノマー特性を持つ結合を表し、
- で表される誘導体である、組成物。

【請求項 2】

20

前記ヒアルロン酸又はその誘導体が、前記組成物の全質量に対して、0.01～5質量%なる範囲の該ヒアルロン酸又はその誘導体含有率にて存在する、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

前記Rが、 C_1 - C_3 の無置換の直鎖アルキル基である、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項4】

前記C-グリコシド誘導体が、C- β -D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン及びC- α -D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパンから選択される、請求項1～3の何れか1項に記載の組成物。

【請求項5】

前記C-グリコシド誘導体が、前記組成物の全質量に対して、0.05～5質量%なる範囲の該C-グリコシド誘導体の活性物質含有率にて存在する、請求項1～4の何れか1項に記載の組成物。

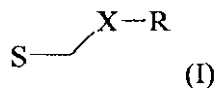
【請求項6】

前記C-グリコシド誘導体に対する前記ヒアルロン酸又はその誘導体の質量基準での比が、0.02～0.5なる範囲にある、請求項1～5の何れか1項に記載の組成物。

【請求項7】

- 少なくとも1種のC-グリコシド誘導体、又はその化粧学的に許容される塩、その溶媒和物、又はその異性体を含有する組成物Aであって、前記C-グリコシド誘導体が、以下の一般式(I)：

【化2】



ここで、

・Rは C_1 ～ C_4 の無置換の直鎖アルキル基を表し、

・Xは-CH(OH)-基を表し、

・SはD-キシロースを表し、

・S-CH₂-X結合は、 α -又は β -であり得る、C-アノマー特性を持つ結合を表し、
で表される誘導体である前記組成物A；及び

- 少なくとも1種のヒアルロン酸誘導体又はその誘導体を含有する組成物B；
を含むことを特徴とする、化粧料アセンブリー。

【請求項8】

皮膚のバリア機能を改善し及び/又は強化するための、請求項1～6の何れか1項に記載の組成物又は請求項7記載の化粧料アセンブリーの、化粧料としての使用。

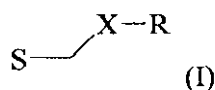
【請求項9】

皮膚老化の徴候を消去するための、請求項1～6の何れか1項に記載の組成物又は請求項7記載の化粧料アセンブリーの、化粧料としての使用。

【請求項10】

有効量の、以下の一般式(I)：

【化3】



ここで、

・Rは C_1 ～ C_4 の無置換の直鎖アルキル基を表し、

・Xは-CH(OH)-基を表し、

・SはD-キシロースを表し、

・S-CH₂-X結合は、 α -又は β -であり得る、C-アノマー特性を持つ結合を表し、

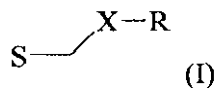
で表される誘導体である少なくとも1種のC-グリコシド誘導体、又はその化粧学的に許容される塩、その溶媒和物、又はその異性体、及び少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体を、皮膚及び/又はその付属器に適用することを特徴とする、皮膚及び/又はその付属器のバリア機能及び/又は水和作用及び/又は外部からの攻撃に対する抵抗性を改善及び/又は強化し、及び/又は皮膚老化の徴候を排除するための、化粧学的処置方法。

【請求項 1 1】

組成物Aを、皮膚及び/又はその付属器に適用する少なくとも一つの工程、及び組成物Bを、皮膚及び/又はその付属器に適用する少なくとも一つの工程を含むことを特徴とする、化粧学的処置方法であって、

前記組成物Aが、以下の一般式(I)で表される少なくとも1種のC-グリコシド誘導体、又はその化粧学的に許容される塩、その溶媒和物、又はその異性体を含有し、

【化 4】



ここで、

・ RはC₁~C₄の無置換の直鎖アルキル基を表し、

・ Xは -CH(OH)- 基を表し、

・ SはD-キシロースを表し、

・ S-CH₂-X結合は、α-又はβ-であり得る、C-アノマー特性を持つ結合を表し、

前記組成物Bが、少なくとも1種のヒアルロン酸誘導体又はその誘導体を含有する、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スキンケア及び/又は皮膚付属器ケアの分野に関連する。

本発明の課題は、生理的に許容される媒体中に、少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体及び少なくとも1種のC-グリコシド誘導体を含む、局所的化粧料及び/又は皮膚科学的組成物を提供することにある。

本発明は、またバリア機能の改善を意図した、皮膚及び/又はその付属器の化粧学的処置法に関連し、該方法は、上で定義した如き組成物の少なくとも1種を、皮膚に適用することからなる、少なくとも一つの工程を含む。

特に、本発明の組成物は、皮膚のバリア機能を改善するためのものである。従って、本発明の組成物は、皮膚を水和し、皮膚の柔軟性を改善し、皮膚の微細な剥れ(microrelief)を改善し及び/又は減じ、さらにまた皮膚老化の徴候を除去する際に使用することができる。

【背景技術】

【0002】

ヒトの皮膚は、2つの区画、即ち深部の区画である真皮及び表層部の区画である表皮からなっている。

該真皮は、表皮に中実の支持体を与える。これは、また該表皮の供給要素でもある。これは、主として線維芽細胞及び細胞外マトリックスからなっており、該マトリックスは、それ自身主としてコラーゲン、エラスチン及び基質物質として知られている物質で構成されており、これら成分は、線維芽細胞によって合成されている。白血球、マスト細胞又は組織マクロファージも、この真皮内に見出される。これは、また血管及び神経線維をも含んでいる。

該表皮は、外部環境と接している。

自然のヒトの表皮は、主として3種の型の細胞で構成されており、該3種の細胞は、その大部分を形成しているケラチノサイト、メラノサイト及びランゲルハンス(Langerhans)細胞

10

20

30

40

50

胞である

該表皮を構成している細胞の境界は、細胞間脂質ドメインによって定められている。

【0003】

これら細胞型の各々は、それ自身の機能によって、生物における皮膚の演じる本質的な役割に寄与している。特に、ケラチノサイトは、継続的で志向性のある熟成を行い、該熟成は該表皮の基底層におけるケラチノサイトから、角質細胞の生成を結果し、該角質細胞は、分化の最終段階におけるケラチノサイトからなる、完全に角質化した死細胞である。

分化の際に、該表皮の生きた層の細胞膜の、流動性構造を生成する役割を持つリン脂質は、次第に支配的に脂肪酸、コレステロール及びスフィンゴ脂質(セラミド)で構成される混合物と置換される。組織化されて特定の層状の液晶相となった、これらの脂質は、角質層の細胞内接着剤を形成し、また該表皮の水分交換及びバリア機能にとって必須である。従って、該表皮及び角質細胞の該脂質ドメインの該脂質の層状構造は、該表皮の該バリア機能に関連している。

10

かくして、皮膚は、外部からの攻撃、特に化学的、機械的又は感染性の攻撃に対してバリアを構築し、またこの点に関連して、環境的ファクタ(気象、紫外線、タバコ等)及び/又は非生体内物質、例えば微生物に対する幾つかの防御反応を、そこで引起す。

【0004】

バリア機能と呼ばれるこの特性は、主として、該表皮の最も表層に近い層、即ち角質層と呼ばれるホーニー層によって与えられる。

該皮膚バリア及び粘膜の特性、及びこれらの間の平衡は、多くの成長因子、接着分子、ホルモン及び脂質代謝酵素を含む、複雑な内因性生物学的メカニズムに依存していることは明白である。

20

従って、該皮膚バリアの損傷は、外部からの攻撃、例えば刺激(洗浄剤、酸、塩基、酸化剤、還元剤、濃厚な溶媒、有害なガス又は煙)、機械的なストレス(摩擦、衝撃、磨耗、表面の裂け、埃又は粒子の投射、髭剃り又は毛髪の除去)、熱及び気候的な不均衡(寒冷、乾燥、輻射)、非生体内物質(望ましからぬ微生物、アレルゲン)、又は内面的な攻撃、例えば精神的なストレスの存在下において発生する可能性がある。

【0005】

外部からの攻撃による該バリア機能のこのような損傷に関連する個体は、以下に列挙するものであり得る：

30

- ・ 温度及び相対湿度における大きな変動があった際に、急速に不釣り合いな状態になる、「弱い」又は「繊細な」及び傷を受けやすい皮膚を持つ個体(例えば、赤子の皮膚の場合)；

- ・ 特に以下のものと集団をなす、「弱化された」皮膚を持つ個体：
 - ・ 齢60を越える個人、特に高齢者(少なくとも75歳)の場合におけるような、汗、皮脂及び自然の湿潤ファクタで構成される防御的水性-脂質膜が乏しくなっている個体；
 - ・ 糖尿病を被った個体の場合の如く、該水性-脂質膜の組成が変更される個体、透析を受けている個体、又はある種の疾患に罹患している個体；
 - ・ 神経性活動亢進のために低い反応性閾値を持つ個体；この個体の皮膚は、従って他の型の皮膚よりも、一層迅速かつ高頻度にて、これらの知覚及びこれら臨床的な徴候を呈し；

これらは敏感な皮膚を持つ個体である。

40

【0006】

例えば、髭剃りした皮膚等の、「ストレスを受けた」皮膚を持つ個体を挙げることもできる。

皮膚のバリア機能の悪化は、特に水和作用、皮膚の柔軟性の喪失、肌の色の艶、皮膚の荒れの出現、及びより一般的には皮膚老化の兆候の現れによって反映される。

従って、皮膚のバリア機能を増強するために、表皮の分化性を高める手段を探求することが、得策である。

特に、以下のような目的のために、皮膚のバリア機能を改善し及び/又は強化する方法を探求する：

50

【 0 0 0 7 】

・皮膚及び/又はその付属器、特に粘膜の水和作用の問題を克服し、及び特に乾燥肌を治療するため；
 ・皮膚の柔軟性を改善するため；
 ・肌の色の艶を維持し及び/又は改善するため；
 ・水痘又はニキビ跡として現れる可能性のある、皮膚の荒れ又は微細な剥れを防止し及び/又は治療するため；
 ・皮膚の老化に関連する皮膚の徴候及び/又は皮膚の欠陥の低減のため、特に皮膚の粘弾性又は生体力学的諸特性の悪化、組織凝集性の低下、皮膚の薄化、皺及び/又は微細な線(fine lines)の出現、皮膚の褐変及び/又は黄変の出現、及び老化又は老衰斑点又はホクロの出現を例示することができる。

10

該皮膚老化の徴候は、光化学作用に起因するものであり得る。

糖及び糖誘導体は、スキンケア及びケラチン繊維のケア及び/又は洗浄両者のための、化粧料組成物を処方する様々な目的にとって益あるものとして、既に使用されている製品である。

【 0 0 0 8 】

従って、文献WO 99/24009において、D-キシロース及びその誘導体が、表皮細胞の機能性を改善するための化粧料又は薬理製品の調製のために提案されている。

この分野において使用することのできる糖としては、C-グリコシド誘導体が、最も有利であることが立証されている。これらC-グリコシド誘導体は、特に表皮の老化を低減し、及び/又は皮膚の乾燥を低減するために、有利な生物学的諸特性を持つことが立証されている。このような化合物は、特に文献WO 02/051828に記載されている。

20

これら化合物は、D-グルコサミン及び/又はN-アセチル-D-グルコサミン残基を含むグリコサミノグリカンの合成を刺激することによって作用し、また以下の式で表される：

【 0 0 0 9 】

【化1】



【 0 0 1 0 】

30

該一般式において、Sは単糖又は多糖を表し、Rは様々な直鎖又は環式基を表し、該基Xは、-CO-、-CH(NR₁R₂)-、-CHR'-、又はC(=CHR₃)-から選択される基を表すことができ、R₁、R₂、R'及びR₃は、様々な基を表すことができ、R₁、R₂及びR₃に対しては、ヒドロキシル基を含むことができる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 1 】

しかし、これらの誘導体は、これまで、皮膚のバリア機能の改善及び/又は強化の目的で使用され、またさらにはヒアルロン酸との組合せで使用されることはなかった。

ヒアルロン酸は、皮膚において見出される、支配的なグルコサミノグリカンである。即ち、線維芽細胞は、支配的にコラーゲン、コラーゲン以外のマトリックス糖タンパク質(フィブロンネクチン、ラミニン)、プロテオグリカン及びエラスチンを合成する。ケラチノサイト自体としては、支配的に硫酸化グリコサミノグリカン及びヒアルロン酸を合成する。ヒアルロン酸は、またヒアルロナン(HA)とも呼ばれる。

40

ヒアルロン酸は、表皮中及び真皮中において、遊離状態で存在し、また皮膚の膨張の原因となる。この多糖は、事実大容積の水を保持し、その容量は、その質量の1000倍にも相当する。この意味において、ヒアルロン酸は、組織中で結合する水の量の増大、また皮膚の機械的な特性及び皺の形成において、重要な役割を演じる。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

50

本発明者等は、ヒアルロン酸又はその誘導体と組合せた、幾つかのC-グリコシド誘導体が、皮膚のバリア機能の改善及び/又は強化を可能とすることを見出した。

本発明者等は、特に本発明によるこの組合せが、ケラチノサイトトランスグルタミナーゼ(TGK)の活性に対して相乗作用を持つことを明らかにした。即ち、この組み合わせは、表皮のホメオスタシスの改善を可能とする。

本発明による該組合せは、ケラチノサイト及びその角質化の最終的分化における必須のファクタである、TGKを活性化する性質を持つ。

TGKは、トランスペプチダーゼ群に属する酵素である。これは、カルシウム-依存性酵素であり、該酵素は、表皮タンパク質間に、 ϵ (γ -グルタミル)リジンイソペプチドブリッジの形成を触媒し、結果として角質化した外被の形成を促進する。

10

【発明を実施するための形態】

【0013】

従って、本発明の第一の局面によれば、本発明は、生理的に許容される媒体中に、少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体及び少なくとも1種のC-グリコシド誘導体を含む、局所的化粧料及び/又は皮膚科学的組成物に関するものである。

本発明のもう一つの局面によれば、本発明は、また本発明の組成物の、あるいはまた局所的組成物における、少なくとも1種のC-グリコシド誘導体及び少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体の、皮膚のバリア機能を改善し及び/又は強化するための化粧料としての使用にも関連する。

本発明のもう一つの局面によれば、本発明は、また本発明の組成物の、あるいはまた局所的組成物における、少なくとも1種のC-グリコシド誘導体及び少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体の、外部からの攻撃に対する、皮膚の防御性を改善し及び/又は強化するための化粧料としての使用にも関連する。

20

【0014】

本発明のさらに別の局面によれば、本発明は、また本発明の組成物の、あるいはまた局所的組成物における、少なくとも1種のC-グリコシド誘導体及び少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体の、皮膚及び/又はその付属器の水和作用を改善し、皮膚及び/又はその付属器の荒れ又は微細な剥れを防止及び/又は治療し、及び/又は肌の艶の輝きを改善し、及び/又は皮膚及び/又はその付属器の柔軟性を改善し、及び/又は皮膚老化の徴候を消去するための化粧料としての使用にも関連する。

30

本発明は、また皮膚及び/又はその付属器のバリア機能及び/又は水和作用及び/又は外部からの攻撃に対する抵抗性を改善及び/又は強化し、及び/又は皮膚老化の徴候を除去するための、化粧学的処置方法にも関連し、該方法は、有効量の少なくとも1種のC-グリコシド誘導体及び少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体、あるいはまた本発明による組成物を、該皮膚及び/又はその付属器に適用することを特徴とする。

【0015】

より特定的には、本発明の方法は、光化学作用に起因する、皮膚老化の徴候を減じることが目的とするものである。

本発明は、特に成熟した皮膚、又はより一層成熟度の高い皮膚を有する個体を意図するものである。

40

本発明による、該用語「成熟した皮膚」とは、特に少なくとも40歳の個体を意味するものとする。

本発明による、該用語「一層成熟度の高い皮膚」とは、特に少なくとも50歳、特に少なくとも60歳、又はさらに少なくとも65歳の個体を意味するものとする。

他の態様においては、該組成物は、脆弱な皮膚、弱化された皮膚、ストレスを受けた皮膚及び/又は過敏性の皮膚から選択される皮膚のバリア機能を改善し、及び/又は強化するためのものであり得る。

【0016】

本発明の趣旨において、本発明の組成物は、正常な皮膚に対して使用することができ、該正常な皮膚は、上記の如く、外部からの攻撃を受ける、又は外部からの攻撃を受ける可

50

能性のあるものである。その他の特別な場合において、本発明の組成物は、皮膚バリア性欠損の臨床的な徴候を示した場合に、皮膚に適用することができる。

従って、本発明の課題は、少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体及び少なくとも1種のC-グリコシド誘導体を、皮膚のバリア機能を改善し及び/又は強化するための、局所的組成物、特に皮膚科学的組成物の製造において使用することにある。

本発明のもう一つの局面は、従って、少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体及び少なくとも1種のC-グリコシド誘導体を、損傷を受けた皮膚、特に組織の修復及び/又は再生を必要とする皮膚の、バリア機能を改善し及び/又は強化するための、局所的組成物、特に皮膚科学的組成物の製造において使用することにある。

【0017】

10

最後に、本発明の課題は、損傷を受けた皮膚、特に組織の修復及び/又は再生を必要とする皮膚の、バリア機能を改善し及び/又は強化するための、少なくとも1種のヒアルロン酸又は少なくとも1種のその誘導体と、少なくとも1種のC-グリコシド誘導体との組合せにある。

本発明の組成物は、特に組織の修復及び/又は再生を改善し、治癒させ又は刺激するためのものであり得る。

任意の原因により、特にUV輻射光、あるいは汚染型の又はストレスによる外部からの攻撃によって引起される損傷により、皮膚が病変を示すあらゆる場合において、組織の修復が必要であることは明らかであろう。

【0018】

20

本発明の趣旨において、上記表現「皮膚の粘弾性又は生体力学的特性」とは、皮膚の伸張性、張性、堅牢性、柔軟性、及び/又は弾性特性を意味するものとする。粘弾性又は生体力学的特性におけるこのような悪化を示す皮膚は、軟質の皮膚、弛んだ皮膚、堅牢性の劣る皮膚、弾性の劣る皮膚、又は張りのないその他の皮膚として記載することができる。

上記「組織凝集性の悪化」は、それ自体、皮膚の生体力学的特性の低下、皮膚の薄化及び皮膚の細胞代謝の減少を通して現れる。

上記の用語「皮膚及び/又はその付属器」とは、特に皮膚、粘膜、口唇、頭皮、睫毛、眉毛、及び毛髪を意味するものとする。

上記の用語「有効量」とは、上記所望の相乗効果の顕示を可能とする、2種の活性薬剤の各量を意味するものとする。

30

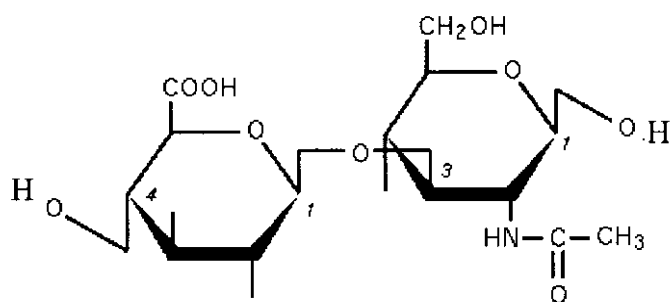
本発明の組合せは、同一の局所的組成物として処方又は2つの別の局所的組成物として処方することができ、該組合せは、皮膚及び/又はその付属器に、同時に、継続的に又は周期的に、ある期間に渡り適用することができる。

ヒアルロン酸

本発明の趣旨において、上記用語「ヒアルロン酸又はその誘導体」とは、特に以下の式で表されるヒアルロン酸の塩基性単位を包含する：

【0019】

【化2】



40

【0020】

二糖ダイマー、即ち、D-グルクロン酸及びN-アセチルグルコサミンを含む、ヒアルロン

50

酸の最少の部分である。

該用語「ヒアルロン酸又はその誘導体」とは、また本発明に関しては、交互の β (1,4) 及び β (1,3)グリコシド結合を介して、上記した、連鎖内に一緒に結合したポリマー単位を含み、380~13,000,000Daなる範囲内であり得る分子量(MW)を有する線状ポリマーをも含む。この分子量は、該ヒアルロン酸の由来とする源及び/又はその製法に大きく依存する。

該用語「ヒアルロン酸又はその誘導体」とは、また本発明に関しては、ヒアルロン酸の塩、及び特にそのアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩及びカリウム塩をも含む。

天然の状態において、ヒアルロン酸は、脊椎動物器官の結合組織の基礎物質、例えば真皮及び上皮組織、及び特に表皮、関節の滑液、ガラス体液、ヒトの臍帯及び鶏冠突起中において、ゲルとして存在する。

10

【0021】

従って、該用語「ヒアルロン酸又はその誘導体」とは、特に上で指定したような分子量範囲内の分子量をもつ、ヒアルロン酸の部分又はサブユニット全てを含む。

本発明に関しては、炎症性活性を持たないヒアルロン酸部分が、好ましく使用される。

様々なヒアルロン酸部分の例としては、分子量に応じたヒアルロン酸の掲載された生物学的活性を論評している文献：「ヒアルロナンフラグメント：情報に富むシステム(Hyaluronan fragments: an information-rich system)」, R. Stern等, European Journal of Cell Biology, 58 (2006) 699-715を参照することができる。

本発明の好ましい一態様によれば、本発明において含まれる、使用するのに適した、該ヒアルロン酸部分は、50,000~5,000,000 Daなる範囲、特に100,000~5,000,000 Daなる範囲、とりわけ400,000~5,000,000 Daなる範囲の分子量をもつ。この場合、使用する該用語は、高分子量ヒアルロン酸である。

20

あるいはまた、本発明において含まれる、使用に適したものであり得る、該ヒアルロン酸部分は、50,000~400,000 Daなる範囲の分子量をもつ。この場合、使用する該用語は、中分子量ヒアルロン酸である。

【0022】

さらにまた、本発明において含まれる、使用に適したものであり得る、該ヒアルロン酸部分は、50,000 Da未満の分子量をもつ。この場合、使用する該用語は、低分子量ヒアルロン酸である。

30

最後に、該用語「ヒアルロン酸又はその誘導体」とは、またヒアルロン酸エステル、特に酸性官能基のカルボキシル基の全て又は幾つかが、炭素原子数1~20のオキシエチレン化アルキル又はアルコールでエステル化されたものであって、特に該ヒアルロン酸のD-グルクロン酸レベルにおける置換度が、0.5~50%なる範囲にあるものを含む。

特に、ヒアルロン酸のメチル、エチル、n-プロピル、n-ペンチル、ベンジル及びドデシルエステルを挙げることができる。このようなエステルは、特にD. Campoccia等の、「ヒアルロナンエステル化由来の半-合成再吸収性物質(Semisynthetic resorbable materials from hyaluronan esterification)」, Biomaterials, 19 (1998) 2101-2127に記載されている。

上に示した分子量は、また該ヒアルロン酸エステルに対しても正しい。

40

【0023】

該ヒアルロン酸は、特にハイアクティブ(Hyactive)社により、CPN (MW: 10~150 kDa)なる商品名にて供給されるヒアルロン酸；ソリアンス(Soliance)社により、クリスタルハial (Cristalhyal)(MW: 1.1×10^6)なる商品名にて供給されるヒアルロン酸；バイオランド(Bioland)社により、ヌトラ(Nutra)HA(MW: 820 000 Da)なる商品名にて供給されるヒアルロン酸；バイオランド社により、ヌトラ(Nutra)AF(MW: 69 000 Da)なる商品名にて供給されるヒアルロン酸；バイオランド社により、オリゴ(Oligo) HA(MW: 6100 Da)なる商品名にて供給されるヒアルロン酸；あるいはまたバンファーマコスメチカ(Vam Farmacos Metica)社により、Dファクタ(Factor)(MW: 380 Da)なる商品名にて供給されるヒアルロン酸であり得る。

50

【 0 0 2 4 】

一態様において、該ヒアルロン酸は、球形状で存在する。特に、このような球は、バسف(BASF)社により、スフェールダシッドヒアルロニック[ヒアルロン酸の球(hyaluronic acid sphere)]なる名称の下で市販されている。これは、様々な分子量、即ち $MW1.5 \times 10^6$ 、400 000及び600 000 Daをもつヒアルロン酸の混合物である。

該ヒアルロン酸又はその誘導体は、本発明による組成物中に、該組成物の全質量を基準として、0.001～20質量%なる範囲、好ましくは0.01～10質量%なる範囲、及びより好ましくは0.01～5質量%なる範囲の含有率にて存在する。

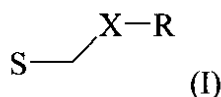
C-グリコシド誘導体

本発明にとって適したC-グリコシド誘導体は、以下の一般式(I)で表される化合物：

10

【 0 0 2 5 】

【化 3】



【 0 0 2 6 】

ここで、Rは

・ $C_1 \sim C_{20}$ 、特に $C_1 \sim C_{10}$ の飽和、又は $C_2 \sim C_{20}$ 、特に $C_2 \sim C_{10}$ の不飽和、直鎖アルキル基、又は $C_3 \sim C_{20}$ 、特に $C_3 \sim C_{10}$ の飽和又は不飽和の、分岐又は環式アルキル基；

20

・ $C_1 \sim C_{20}$ 、特に $C_1 \sim C_{10}$ の飽和、又は $C_2 \sim C_{20}$ 、特に $C_2 \sim C_{10}$ の不飽和で直鎖の、又は $C_3 \sim C_{20}$ 、特に $C_3 \sim C_{10}$ の飽和又は不飽和の、分岐又は環式ヒドロフルオロ-又はパーフルオロアルキル基；

ここで、該基を構成する、該炭化水素を基本とする鎖は、適当な場合には、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、及びケイ素原子から選択される、1、2、3又はそれ以上のヘテロ原子によって中断されていてよく、

また、該鎖は、場合により、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-COOR_4$ 、 $-CONHR_4$ 、 $-CN$ 、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロフルオロ-又はパーフルオロアルキル基、及び/又は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基から選択される少なくとも一つの基で置換されていてよく、

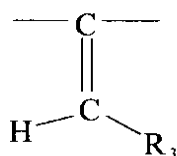
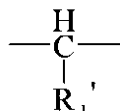
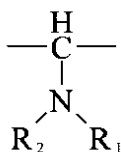
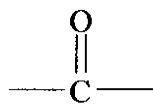
30

R_4 及び R_5 は、夫々独立に、水素原子、又は $C_1 \sim C_{30}$ 、特に $C_1 \sim C_{12}$ の飽和、又は $C_2 \sim C_{30}$ 、特に $C_2 \sim C_{12}$ の不飽和、直鎖、又は $C_3 \sim C_{30}$ 、特に $C_3 \sim C_{12}$ の飽和又は不飽和の、分岐又は環式アルキル基、パーフルオロアルキル基又はヒドロフルオロアルキル基；又は $C_6 \sim C_{10}$ アリール基を表すことができ、

・Xは、以下に列挙する基を表し：

【 0 0 2 7 】

【化 4】



10

20

【 0 0 2 8 】

ここで、 R_1 、 R_2 及び R_3 は、夫々独立に、水素原子、又は上で定義された如き基 R を表し、及び R'_1 は、水素原子、 $-\text{OH}$ 基又は上で定義された如き基 R を表し、 R_1 は、また $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール基を表すことができ、

・ S は、 L 及び/ 又はD- シリーズのピラノース及び/ 又はフラノース 形状にある、20個までの糖単位、特に6個までの糖単位を含む、単糖又は多糖を表し、該単糖又は多糖は、当然遊離状態にあるヒドロキシル基、及び場合により、1又はそれ以上の、場合により保護されているアミン官能基で置換されていてもよく、及び

・前記 $\text{S-CH}_2\text{-X}$ 結合は、 α -又は β -であり得る、 C-アノマー 特性を持つ結合を表す、及びその化粧品学的に許容される塩、その溶媒和物、例えば水和物、及びその異性体であり得る。

30

本発明に関連して、上記用語「ハロゲン(原子)」とは、塩素、フッ素、臭素又はヨウ素を意味するものとする。

上記用語「アリール(基)」とは、場合により1又はそれ以上の $\text{C}_1\text{-C}_4$ アルキル基で置換された、フェニル基等の芳香族リングを表す。

【 0 0 2 9 】

上記用語「 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル基」とは、3～8個の炭素原子を含む脂肪族リングを表し、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル基を含む。

本発明を実施するのに適した上記アルキル基としては、特にメチル、エチル、イソプロピル、 n -プロピル、 n -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、 sec- ブチル、ペンチル、 n -ヘキシル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びアリール基を挙げることができる。

40

本発明の一態様によれば、上記式(1)に相当する C-グリコシド誘導体 であって、該式(1)において、 S が L 及び/ 又はD- シリーズのピラノース及び/ 又はフラノース 形状にある、6個までの糖単位を含む単糖又は多糖を表し、該単糖又は多糖は、当然遊離状態にある少なくとも一つのヒドロキシル基、及び/ $\text{又は場合により、1又はそれ以上の、必然的に保護されているアミン官能基を持ち、かつX及びRが、上記定義の全てを維持する、該C-グリコシド誘導体を使用することができる。}$

有利には、本発明の単糖は、 D-グルコース 、 D-ガラクトース 、 D-マンノース 、 D-キシロース 、 D-リキソース 、 L-フコース 、 L-アラビノース 、 L-ラムノース 、 D-グルクロン酸 、 D-

50

ガラクトuron酸、D-イズロン酸、N-アセチル-D-グルコサミン、及びN-アセチル-D-ガラクトサミンから選択することができ、また有利には、D-グルコース、D-キシロース、N-アセチル-D-グルコサミン、又はL-フコース、及び特にD-キシロースを表す。

【0030】

より具体的には、6個までの糖単位を含む本発明の多糖は、D-マルトース、D-ラクトース、D-セロピオース、D-マルトトリオース、D-イズロン酸及びD-グルクロン酸から選択されるuron酸と、D-ガラクトサミン、D-グルコサミン、N-アセチル-D-ガラクトサミン及びN-アセチル-D-グルコサミンから選択されるヘキソースアミンとを結合して得られる二糖、及び有利にはキシロピオース、メチル-β-キシロピオシド、キシロトリオース、キシロテトラオース、キシロペンタオース、及びキシロヘキサオースから選択することができ

10

る少なくとも1種のキシロース、及び特に1-4結合によって結合されたキシロース2分子で構成される、キシロピオースを含むオリゴ糖、から選択することができる。

より詳しくは、SはD-グルコース、D-キシロース、L-フコース、D-ガラクトース及びD-マルトースから選択される単糖、及び特にD-キシロースを表すことができる。

【0031】

本発明のもう一つの態様によれば、上記式(1)に相当するC-グリコシド誘導体であって、該式(1)において、Xが-CO-、-CH(OH)-、-CH(NR₁R₂)-及びCH(R)-、特に-CO-、-CH(OH)-、-CH(NH₂)-、-CH(NHCH₂CH₂CH₂OH)-、-CH(NHPh)-、-CH(CH₃)-、及びより具体的には-CO-、-CH(OH)-又はCH(NH₂)-から選択される基、及び好ましくは-CH(OH)-を表し、さらにS及びRが、上記定義の全てを維持する、該C-グリコシド誘導体を使用することができる。

20

本発明の他の態様によれば、上記式(1)に相当するC-グリコシド誘導体であって、該式(1)において、Rが、C₁~C₂₀、特にC₁~C₁₀の飽和、又はC₂~C₂₀、特にC₂~C₁₀の不飽和、直鎖アルキル基、又はC₃~C₂₀、特にC₃~C₁₀の飽和又は不飽和の、分岐又は環式アルキル基を表し、これら基は場合により上記の如く置換されていてもよく、S及びXが、上記定義の全てを維持する、C-グリコシド誘導体を使用することができる。好ましくは、Rは、場合により-OH、-COOH、又はCOOR''₂(ここで、R''₂はC₁-C₄飽和アルキル基、特にエチル基を表す)によって置換された、C₁-C₄、特にC₁-C₃直鎖基を表す。

好ましくは、Rは無置換のC₁-C₄、特にC₁-C₂直鎖アルキル基、特にエチル基を表す。

【0032】

上記式(1)で表される上記C-グリコシド誘導体としては、該式(1)において、

30

- ・Rが、C₁~C₂₀、特にC₁~C₁₀の飽和、又はC₂~C₂₀、特にC₂~C₁₀の不飽和、直鎖アルキル基、又はC₃~C₂₀、特にC₃~C₁₀の飽和又は不飽和の、分岐又は環式アルキル基を表し、これら基は場合により上記の如く置換されており；
- ・Sは、上記のような単糖を表し；
- ・Xは、上記の如く、-CO-、-CH(OH)-、-CH(NR₁R₂)-及びCH(R)-を表す、

該C-グリコシド誘導体を使用することが好ましい。

好ましくは、該式(1)で表されるC-グリコシド誘導体であって、該式(1)において、

- ・Rが、場合により-OH、-COOH、又はCOOR''₂(ここで、R''₂はC₁-C₄飽和アルキル基、特にエチル基を表す)によって置換された、C₁-C₄、特にC₁-C₃直鎖基を表し；

40

- ・Sは、上記のような単糖を表し；
- ・Xは、-CO-、-CH(OH)-、-CH(NH₂)-、-CH(NHCH₂CH₂CH₂OH)-、-CH(NHPh)-、-CH(CH₃)-、及びより具体的には-CO-、-CH(OH)-又はCH(NH₂)-から選択される基、及び好ましくは-CH(OH)-を表す、

該C-グリコシド誘導体を使用する。

好ましくは、該式(1)で表されるC-グリコシド誘導体であって、該式(1)において、

- ・Rが、無置換のC₁-C₄、特にC₁-C₂直鎖アルキル基、特にエチル基を表し；
- ・Sは、上記のような単糖、及び特にD-グルコース、D-キシロース、N-アセチル-D-グルコサミン又はL-フコース、特にD-キシロースを表し；
- ・Xは、-CO-、-CH(OH)-及びCH(NH₂)-から選択される基、及び好ましくは-CH(OH)-基を表す、

50

該C-グリコシド誘導体を使用する。

【0033】

本発明において記載される化合物の、非-治療的用途に適した該塩は、該化合物の公知の非-毒性の塩、例えば有機又は無機酸から生成される塩を含む。その例としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸又はホウ酸等の無機酸の塩を挙げることができる。また、1又はそれ以上のカルボン酸、スルホン酸、又はホスホン酸基を含むことができる、有機酸の塩を挙げることができる。これらは、直鎖、分岐又は環式脂肪族酸又は芳香族酸であり得る。これらの酸は、またO及びNから選択される、1又はそれ以上のヘテロ原子を、例えばヒドロキシル基として含むことができる。これら有機酸としては、特にプロピオン酸、酢酸、テレフタル酸、クエン酸及び酒石酸を挙げることができる。

10

上記式(I)の化合物が、酸基を含む場合、該酸基の中和は、無機塩基、例えばLiOH、NaOH、KOH、Ca(OH)₂、NH₄OH、Mg(OH)₂又はZn(OH)₂等、あるいは有機塩基、例えば第一、第二又は第三アルキルアミン、例えばトリエチルアミン又はブチルアミンを用いて行うことができる。この第一、第二又は第三アルキルアミンは、1又はそれ以上の窒素原子及び/又は酸素原子を含むことができ、また結果として、例えば1又はそれ以上のアルコール官能基を含むことができ、該アルキルアミンの例としては、2-アミノ-2-メチルプロパノール、トリエタノールアミン、2-(ジメチルアミノ)-プロパノール又は2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオールを挙げることができる。また、リジン又は3-(ジメチルアミノ)プロピルアミンを例示することもできる。

【0034】

20

本発明において記載する該化合物にとって許容される上記溶媒和物は、従来公知の溶媒和物、例えば溶媒の存在のために、前記化合物製造の最終段階において形成されるものを含む。その例としては、水あるいは直鎖又は分岐アルコール、例えばエタノール又はイソプロパノールの存在により生成される、溶媒和物を挙げることができる。

本発明に従って使用される前記式(I)で表される該C-グリコシド誘導体としては、以下に列挙するものが最も格別なものと考えられる：

1. C-β-D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン；
2. C-α-D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン；
3. 1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C-β-D-キシロピラノース；
4. 1-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)プロピル]-C-α-D-キシロピラノース；
5. C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
6. C-α-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
7. C-β-D-キシロピラノシド-2-アミノプロパン；
8. C-α-D-キシロピラノシド-2-アミノプロパン；
9. C-β-D-キシロピラノシド-2-(フェニルアミノ)プロパン；
10. C-α-D-キシロピラノシド-2-(フェニルアミノ)プロパン；

30

【0035】

11. 3-メチル-4-(C-β-D-キシロピラノシド)酪酸エチルエステル；
12. 3-メチル-4-(C-α-D-キシロピラノシド)酪酸エチルエステル；
13. 6-(C-β-D-キシロピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
14. 6-(C-α-D-キシロピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
15. 6-(C-β-D-キシロピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
16. 6-(C-α-D-キシロピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
17. 6-(C-β-D-キシロピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
18. 6-(C-α-D-キシロピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
19. 6-(C-β-D-キシロピラノシド)-5-(フェニルアミノ)ヘキサン酸；
20. 6-(C-α-D-キシロピラノシド)-5-(フェニルアミノ)ヘキサン酸；
21. 1-(C-β-D-キシロピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
22. 1-(C-α-D-キシロピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
23. 5-(C-β-D-キシロピラノシド)-4-ケトペンタン酸；

40

50

- 24. 5-(C- α -D-キシロピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
- 25. 5-(C- β -D-キシロピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 26. 5-(C- α -D-キシロピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
- 27. 5-(C- β -D-キシロピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 28. 5-(C- α -D-キシロピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
- 29. 5-(C- β -D-キシロピラノシド)-4-(フェニルアミノ)ペンタン酸；
- 30. 5-(C- α -D-キシロピラノシド)-4-(フェニルアミノ)ペンタン酸；

【 0 0 3 6 】

- 31. 1-(C- β -D-キシロピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 32. 1-(C- α -D-キシロピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
- 33. 1-(C- β -D-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
- 34. 1-(C- α -D-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
- 35. 1-(C- β -L-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
- 36. 1-(C- α -L-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
- 37. 1-(C- β -D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン；
- 38. 1-(C- α -D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン；
- 39. 1-(C- β -L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン；
- 40. 1-(C- α -L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン；
- 41. 1-(C- β -D-フコピラノシド)-2-アミノプロパン；
- 42. 1-(C- α -D-フコピラノシド)-2-アミノプロパン；
- 43. 1-(C- β -L-フコピラノシド)-2-アミノプロパン；
- 44. 1-(C- α -L-フコピラノシド)-2-アミノプロパン；
- 45. 1-(C- β -D-フコピラノシド)-2-(フェニルアミノ)プロパン；
- 46. 1-(C- α -D-フコピラノシド)-2-(フェニルアミノ)プロパン；
- 47. 1-(C- β -L-フコピラノシド)-2-(フェニルアミノ)プロパン；
- 48. 1-(C- α -L-フコピラノシド)-2-(フェニルアミノ)プロパン；
- 49. 3-メチル-4-(C- β -D-フコピラノシド)酪酸エチルエステル；
- 50. 3-メチル-4-(C- α -D-フコピラノシド)酪酸エチルエステル；

【 0 0 3 7 】

- 51. 3-メチル-4-(C- β -L-フコピラノシド)酪酸エチルエステル；
- 52. 3-メチル-4-(C- α -L-フコピラノシド)酪酸エチルエステル；
- 53. 6-(C- β -D-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
- 54. 6-(C- α -D-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
- 55. 6-(C- β -L-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
- 56. 6-(C- α -L-フコピラノシド)-5-ケトヘキサン酸；
- 57. 6-(C- β -D-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 58. 6-(C- α -D-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 59. 6-(C- β -L-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 60. 6-(C- α -L-フコピラノシド)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
- 61. 6-(C- β -D-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 62. 6-(C- α -D-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 63. 6-(C- β -L-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 64. 6-(C- α -L-フコピラノシド)-5-アミノヘキサン酸；
- 65. 1-(C- β -D-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 66. 1-(C- α -D-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 67. 1-(C- β -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 68. 1-(C- α -L-フコピラノシド)ヘキサン-2,6-ジオール；
- 69. 5-(C- β -D-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
- 70. 5-(C- α -D-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸；

【 0 0 3 8 】

10

20

30

40

50

71. 5-(C-β-L-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
 72. 5-(C-α-L-フコピラノシド)-4-ケトペンタン酸；
 73. 5-(C-β-D-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
 74. 5-(C-α-D-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
 75. 5-(C-β-L-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
 76. 5-(C-α-L-フコピラノシド)-4-ヒドロキシペンタン酸；
 77. 5-(C-β-D-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
 78. 5-(C-α-D-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
 79. 5-(C-β-L-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸；
 80. 5-(C-α-L-フコピラノシド)-4-アミノペンタン酸； 10
 81. 1-(C-β-D-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
 82. 1-(C-α-D-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
 83. 1-(C-β-L-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
 84. 1-(C-α-L-フコピラノシド)ペンタン-2,5-ジオール；
 85. 1-(C-β-D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
 86. 1-(C-α-D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
 87. 1-(C-β-D-グルコピラノシル)-2-アミノプロパン；
 88. 1-(C-α-D-グルコピラノシル)-2-アミノプロパン；
 89. 1-(C-β-D-グルコピラノシル)-2-(フェニルアミノ)プロパン；
 90. 1-(C-α-D-グルコピラノシル)-2-(フェニルアミノ)プロパン； 20
 【 0 0 3 9 】
 91. 3-メチル-4-(C-β-D-グルコピラノシル)酪酸エチルエステル；
 92. 3-メチル-4-(C-α-D-グルコピラノシル)酪酸エチルエステル；
 93. 6-(C-β-D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
 94. 6-(C-α-D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
 95. 6-(C-β-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
 96. 6-(C-α-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
 97. 6-(C-β-D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
 98. 6-(C-α-D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
 99. 6-(C-β-D-グルコピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ヘキサン酸； 30
 100. 6-(C-α-D-グルコピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ヘキサン酸；
 101. 1-(C-β-D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
 102. 1-(C-α-D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
 103. 6-(C-β-D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
 104. 6-(C-α-D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
 105. 6-(C-β-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
 106. 6-(C-α-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
 107. 6-(C-β-D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
 108. 6-(C-α-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
 109. 6-(C-β-D-グルコピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ペンタン酸； 40
 110. 6-(C-α-D-グルコピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ペンタン酸；
 【 0 0 4 0 】
 111. 1-(C-β-D-グルコピラノシル)ペンタン-2,5-ジオール；
 112. 1-(C-α-D-グルコピラノシル)ペンタン-2,5-ジオール；
 113. 1-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
 114. 1-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
 115. 1-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン；
 116. 1-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-2-アミノプロパン；
 117. 1-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-2-(フェニルアミノ)プロパン；
 118. 1-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-2-(フェニルアミノ)プロパン； 50

119. 3-メチル-4-(C-β-D-ガラクトピラノシル)酪酸エチルエステル；
 120. 3-メチル-4-(C-α-D-ガラクトピラノシル)酪酸エチルエステル；
 121. 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
 122. 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
 123. 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
 124. 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
 125. 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
 126. 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
 127. 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ヘキサン酸；
 128. 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ヘキサン酸； 10
 129. 1-(C-β-D-ガラクトピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
 130. 1-(C-α-D-ガラクトピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
 【 0 0 4 1 】
 131. 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
 132. 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
 133. 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
 134. 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
 135. 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
 136. 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
 137. 6-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ペンタン酸； 20
 138. 6-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ペンタン酸；
 139. 1-(C-β-D-ガラクトピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；
 140. 1-(C-α-D-ガラクトピラノシル)ペンタン-2,6-ジオール；
 141. 1-(C-β-D-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
 142. 1-(C-α-D-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
 143. 1-(C-β-L-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
 144. 1-(C-α-L-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
 145. 3'-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン；
 146. 3'-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)プロパン-2'-オン；
 147. 1-(C-β-D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン； 30
 148. 1-(C-β-D-グルコピラノシル)-2-アミノプロパン；
 149. 1-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)-2-(フェニルアミノ)プロパン；
 150. 1-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)-2-(フェニルアミノ)プロパン；
 【 0 0 4 2 】
 151. 3-メチル-4-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)酪酸エチルエステル；
 152. 3-メチル-4-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)酪酸エチルエステル；
 153. 6-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
 154. 6-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-ケトヘキサン酸；
 155. 6-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸；
 156. 6-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシヘキサン酸； 40
 157. 6-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
 158. 6-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-アミノヘキサン酸；
 159. 6-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ヘキサン酸；
 160. 6-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ヘキサン酸；
 161. 1-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
 162. 1-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)ヘキサン-2,6-ジオール；
 163. 6-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
 164. 6-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-ケトペンタン酸；
 165. 6-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸；
 166. 6-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-ヒドロキシペンタン酸； 50

167. 6-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
 168. 6-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-アミノペンタン酸；
 169. 6-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ペンタン酸；
 170. 6-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)-5-(フェニルアミノ)ペンタン酸；
 171. 1-(アセタミド-C-β-D-グルコピラノシル)ペンタン-2,5-ジオール；
 172. 1-(アセタミド-C-α-D-グルコピラノシル)ペンタン-2,5-ジオール。

【0043】

本発明にとって最も格別に適している、該C-グリコシド誘導体の非-限定的な例としては、特に以下に列挙する誘導体：

- C-β-D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン； 10
 - C-α-D-キシロピラノシド-n-プロパン-2-オン；
 - C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
 - C-α-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
 - 1-(C-β-D-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
 - 1-(C-α-D-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
 - 1-(C-β-L-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
 - 1-(C-α-L-フコピラノシド)プロパン-2-オン；
 - 1-(C-β-D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン；
 - 1-(C-α-D-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン；
 - 1-(C-β-L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン； 20
 - 1-(C-α-L-フコピラノシド)-2-ヒドロキシプロパン；
 - 1-(C-β-D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
 - 1-(C-α-D-グルコピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
 - 1-(C-β-D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
 - 1-(C-α-D-ガラクトピラノシル)-2-ヒドロキシプロパン；
 - 1-(C-β-D-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
 - 1-(C-α-D-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
 - 1-(C-β-L-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
 - 1-(C-α-L-フコフラノシル)プロパン-2-オン；
 - C-β-D-マルトピラノシド-n-プロパン-2-オン； 30
 - C-α-D-マルトピラノシド-n-プロパン-2-オン；
 - C-β-D-マルトピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；
 - C-α-D-マルトピラノシド-2-ヒドロキシプロパン；及び
- これらの異性体及びこれらの混合物を挙げることができる。

【0044】

本発明の一態様によれば、C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン又はC-α-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン及びより好ましくはC-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパンが、本発明による組成物を製造するために、有利に使用できる。

特定の態様によれば、該C-グリコシド誘導体は、水/プロピレングリコール混合物(60/40質量%)中に活性物質に関して30質量%なる溶液としての、C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン、例えばチメックス(Chimex)社から、「メキシソリル(Mexoryl) SBB™」なる商品名の下で製造されている製品であり得る。 40

勿論、本発明によれば、上記式(I)に相当するC-グリコシド誘導体は、単独で又は他のC-グリコシド誘導体との任意の割合の混合物として、使用することができる。

本発明にとって適したC-グリコシド誘導体は、特に文献WO 02/051828に記載されている合成法によって得ることができる。

【0045】

本発明の組成物において使用すべきC-グリコシド誘導体の量は、所望の化粧学的又は治療的效果に依存しており、従ってかなりの程度にて変えることができる。

当業者は、その一般的な知見に基いて、適当な量を容易に決定することができる。 50

本発明の組成物は、該組成物の全質量を基準として、約0.0001～約25質量%なる範囲の割合の活性物質を、及び特に約0.001～約10質量%なる範囲の割合の活性物質を、及びより具体的には該組成物の全質量に対して約0.05～約5質量%なる範囲の割合のC-グリコシド誘導体の活性物質を含むことができる。

本発明に関連して、該組成物中の、該ヒアルロン酸又はその誘導体対該C-グリコシド誘導体の質量基準での比は、0.001～1000なる範囲、特に1～10なる範囲、及び最も特定のには2～4なる範囲であり得る。

【0046】

製剤

本発明による、少なくとも1種のC-グリコシド誘導体と、少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体との組合せは、好ましくは局所投与のために処方され、例えば化粧学的又は皮膚科学的に許容される媒体、即ち皮膚、爪、粘膜、組織、頭皮及び/又は毛髪と適合性の媒体を含む。

該活性薬剤の有効量は、該所望の結果を得るのに必要な量に相当し、また本発明による組成物の処方は、これら組成物が意図された用途に依存する。

特に、本発明の局所的組成物は、該組成物が皮膚に適用される条件に従って、主な2つのカテゴリーに区分される。

その第一のカテゴリーは、化粧品組成物、即ち正常な皮膚の美学的改善、及び特にその快適性を改善するために、正常な皮膚に適用するための組成物に相当する。正常な皮膚は、感染、炎症、紅斑、又は傷害、例えば火傷又は切傷等の病理的状态がないことによって定義される。

【0047】

特に、正常な皮膚は、外来性の原因(皮膚は、例えば乾燥した、また極めて冷たい空気に暴露された際に乾燥する)、又は内因性の生理的な原因(例えば、更年期に関連するホルモンレベルの低下する時期における)であり得る乾燥の徴候を示す可能性がある。

従って、該化粧品組成物は、皮膚及び/又はその付属器に適用すべく処方され、また少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体及び少なくとも1種のC-グリコシド誘導体を含み、該組成物は、そのバリア機能を改善することを可能とする。

本発明によれば、該C-グリコシド誘導体と、ヒアルロン酸又はその誘導体との組合せは、また損傷を受けた皮膚、例えば真皮、表皮及び真皮-表皮接合部レベルにおける組織の修復及び/又は再生を要する皮膚の状態を改善するための、治療的な、より具体的には皮膚科学的な組成物の製造のために使用できる。

考察中の該損傷は、任意の起源、例えば感染、アレルギー、神経関連又は外傷的な起源のものであり得る。治療組成物は、該損傷を受けた部位又はその周辺領域に直接適用することができる。

【0048】

従って、本発明は、また少なくとも1種のC-グリコシド誘導体と、少なくとも1種のヒアルロン酸又は少なくとも1種のその誘導体との組合せを、例えば、真皮、表皮及び真皮-表皮接合部レベルにおける組織の修復を要する皮膚等の損傷を受けた皮膚に、治療の目的で使用するために処方される、局所的投与組成物の製造における使用にも関連する。

従って、該組成物は、製薬的に許容される担体と共に処方されるであろう。

本発明の好ましい態様によれば、該組成物は、皮膚のpHに近いpH、即ち4～7なる範囲のpHを持つ。

該組成物を局所に適用する場合、本発明の組成物は、顔面、首、頭皮、粘膜及び爪又は手及び足を含む、身体の任意の他の皮膚領域に適用することができる。

上記用語「生理的に許容される媒体」とは、皮膚及び/又はその付属器又はケラチン物質及び/又はヒトの繊維、例えば非-限定的に、皮膚、粘膜、爪、頭皮及び/又は毛髪と適合性の媒体を意味するものとする。

この生理的に許容される媒体は、水、場合によりC₁-C₈アルコール、特にエタノール、イソプロパノール、t-ブタノール、n-ブタノール、ポリオール、例えばグリセロール、ブ

10

20

30

40

50

ロピレングリコール又はブチレングリコール、及びポリオールエーテル等との混合物としての水を含む。

【0049】

該組成物は、特に水性、水性-アルコール性又は油性溶液、ローション又はシラム(乳漿: serum)型の分散液、無水又は油性ゲル、水性相中に脂肪相を分散(O/W)又はその逆(W/O)によって得られる、乳液型の液状又は半-液状コンシステンシーを持つエマルジョン、多重エマルジョン(三成分: W/O/W又はO/W/O)、クリーム又はゲル型の軟質、半-固体又は固体コンシステンシーを持つ懸濁液又はエマルジョン特に水性クリーム又はゲル型のもの、マイクロエマルジョン、ポリマーナノ粒子、例えばナノ球及びナノカプセル等による、水性相中の脂肪相からなる分散液、イオン性及び/又は非イオン性型の脂質ビヒクル(リボソーム、ニオソーム、オレオソーム(oleosomes))、ナノエマルジョン、又は薄膜、又はその他のマイクロカプセル又はマイクロ粒子の形状にある。本発明の組成物は、また二重の水相及び油相の形状で使用することもできる。

本発明に従って使用される、該組成物の様々な構成成分の量は、ここで考察中の分野において、従来から使用されている量である。

これらの組成物は、通常の方法に従って製造される。

【0050】

さらに、本発明に従って使用される組成物は、多かれ少なかれ流体であり、また白色又は着色されたクリーム、軟膏、乳液、ローション、シラム、ペースト又はフォームの外観を持つことができる。これらは、場合によりエアゾールとして皮膚に適用することも可能である。これらは、また固体形状、例えばスティックの形状であってもよい。

本発明の特定の一態様によれば、該組成物は、透明なゲルの状態にある。特に、この透明なゲルは、該活性薬剤と、スルホン酸基を含むモノマーのホモポリマーとを組み合わせることによって得られる。より詳しくは、該ゲルは、0~1%のオイルを含む。

該少なくとも一つのスルホン酸基を含むモノマーを含有する、この種の透明ゲルにおいて使用されるポリマーは、有利には水溶性又は水分散性又は水膨潤性である。この型の透明ゲルに対して使用される該ポリマーは、遊離形状又は部分的に若しくは完全に中和された形状であり得る、少なくとも1種のスルホン酸基を含むエチレン性不飽和モノマーから得ることのできるホモポリマーである。

【0051】

好ましくは、この種の透明ゲルに対して使用される該ポリマーは、無機塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア水)又は有機塩基、例えばモノ-、ジ-又はトリ-エタノールアミン、アミノメチルプロパンジオール、N-メチルグルカミン、塩基性アミノ酸、例えばアルギニン及びリジン、及びこれら化合物の混合物によって、部分的に若しくは完全に中和されていてもよい。これらは、一般的に中和されている。本発明において、該用語「中和(されている)」とは、完全に又は殆ど完全に中和されている、即ち少なくとも90%中和されているポリマーを意味するものとする。

これらのポリマーは、一般に1,000~20,000,000g/モルなる範囲、好ましくは20,000~5,000,000g/モルなる範囲、及びより一層好ましくは100,000~1,500,000g/モルなる範囲の数平均分子量をもつ。

本発明によるこれらポリマーは、架橋されていても、また架橋されていなくてもよい。

これらの透明ゲルにおいて使用される、該ポリマーのスルホン酸基を含むモノマーは、特にビニルスルホン酸、スチレンスルホン酸、(メタ)アクリルアミド(C_1-C_{22})アルキルスルホン酸、N-(C_1-C_{22})アルキル(メタ)アクリルアミド(C_1-C_{22})アルキルスルホン酸、例えばウンデシルアクリルアミドメタンスルホン酸またさらにこれらの部分的に又は完全に中和された形状のもの、及びこれらの混合物から選択される。

【0052】

本発明の好ましい一態様によれば、該スルホン酸基を含むモノマーは、(メタ)アクリルアミド(C_1-C_{22})アルキルスルホン酸、例えばアクリルアミドメタンスルホン酸、アクリルアミドエタンスルホン酸、アクリルアミドプロパンスルホン酸、2-アクリルアミド-2-メ

10

20

30

40

50

チルプロパンスルホン酸、2-メタクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、2-アクリルアミド-n-ブタンスルホン酸、2-アクリルアミド-2,4,4-トリメチルペンタンスルホン酸、2-メタクリルアミド-ドデシルスルホン酸、及び2-アクリルアミド-2,6-ジメチル-3-ヘブタンスルホン酸、さらにまたこれらの部分的に又は完全に中和された形状のもの、及びこれらの混合物から選択される。

より詳しくは、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸(AMPS)及びその部分的に又は完全に中和された形状のものを使用することができる。

この型のゲルにとって適した他のポリマーとしては、特に架橋され、かつ中和された、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸のホモポリマー、例えばクラリアント(Clarient)社により、商品名「ホスタセリン(Hostacerin™) AMPS」(CTFA名：アンモニウムポリアクリルジメチルタウラミド、INCI名：アンモニウムポリアクリロイルジメチルタウレート)を挙げることができる。

【0053】

該スルホン酸基を含むモノマーのホモポリマーは、該透明ゲル中に、該組成物の全質量に対して、例えば0.05～5質量%なる範囲、好ましくは0.1～5質量%なる範囲、優先的には0.05～2質量%なる範囲、例えば0.1～4質量%なる範囲、特に0.25質量%なる、活性物質に関する含有率にて、該透明ゲル中に存在することができる。

本発明により使用する該組成物が、その性質とは無関係に、油相を含む場合、後者は、好ましくは少なくとも1種のオイルを含む。これは、また他の脂肪物質を含むことも可能である。

本発明の該組成物において使用できるオイルとしては、例えば以下に列挙するものを挙げることができる：

- ・動物起源の炭化水素を主成分とするオイル、例えばパーヒドロスクアレン；
- ・植物起源の炭化水素を主成分とするオイル、例えば4～10個の炭素原子を含む脂肪酸の液状トリグリセライド、例えばヘプタン酸又はオクタン酸のトリグリセライド等、例えばヒマワリ油、トウモロコシ油、大豆油、マロー油、グレープシード油、ゴマ油、ヘーゼルナッツ油、キョウニン油、マカダミア油、アララ(arara)油、紅花油、ヒマシ油及びアボカド油、カプリル/カプリン酸トリグリセライド、例えばステアリナリーデュボア(Stearinerie Dubois)社により市販されているもの、又はミグリオール(Miglyol)810、812及び818なる名称の下で、ダイナマイトノーベル(Dynamit Nobel)社によって市販されているもの、ホホバ油、及びシアバターオイル；

【0054】

- ・特に脂肪酸の、合成エステル及びエーテル、例えば式： R^1COOR^2 及び R^1OR^2 (ここで、 R^1 は、8～29個の炭素原子を含む脂肪酸の残基を表し、また R^2 は3～30個の炭素原子を含む分岐又は不飽和の炭化水素を主成分とする鎖を表す)で表されるオイル、例えばパーセルリン(purcellin)油、イソノニルイソノナノエート、イソプロピルミリステート、2-エチルヘキシルパルミテート、2-オクチルドデシルステアレート、2-オクチルドデシルエルケート、イソステアリルイソステアレート；ヒドロキシル化エステル、例えばイソステアリルラクテート、オクチルヒドロキシステアレート、オクチルドデシルヒドロキシステアレート、ジイソステアリルマレート、トリイソセチルシトレート、脂肪アルコールのヘプタノエート、オクタノエート及びデカノエート；ポリオールエステル、例えばプロピレングリコールジオクタノエート、ネオペンチルグリコールジヘプタノエート及びジエチレングリコールジイソノナノエート；及びペンタエリスリトールエステル、例えばペンタエリスリルテトライソステアレート；

- ・無機又は合成起源の直鎖又は分岐炭化水素、例えば揮発性又は不揮発性流動パラフィン、及びその誘導体、石油ゼリー、ポリデセン、水添ポリイソブテン、例えばパーリーム(parleam)油；

【0055】

- ・8～26個の炭素原子を含む脂肪アルコール、例えばセチルアルコール、ステアリルアルコール及びこれらのブレンド(セチルステアリルアルコール)、オクチルドデカノール、2-

ブチルオクタノール、2-ヘキシルデカノール、2-ウンデシルペンタデカノール、オレイルアルコール又はリノレイルアルコール；

- ・部分的に炭化水素を主成分とし、及び/又はシリコーンを主成分とするフルオロオイル、例えば文献JP-A-2-295912に記載されているもの；
- ・シリコーン油、例えば周囲温度において液体又はペースト状の、直鎖又は環式のシリコーンを基本とする鎖を持つ、揮発性又は不揮発性ジポリジメチルシロキサン(PDMS)、特にシクロポリジメチルシロキサン(シクロメチコーン)、例えばシクロヘキサシロキサン；ペンダント又は該シリコーンを基本とする鎖の末端にある、2~24個の炭素原子を持つアルキル、アルコキシ又はフェニル基を含む、ポリジメチルシロキサン；フェニルシロキサン、例えばフェニルトリメチコーン、フェニルジメチコーン、フェニルトリメチルシロキシジフェニルシロキサン、ジフェニルジメチコーン、ジフェニルメチルジフェニルトリシロキサン、2-フェニルエチルトリメチルシロキシシリケート、及びポリメチルフェニルシロキサン；及び
- ・これらの混合物。

【0056】

上に列挙したオイルにおける用語「炭化水素を主成分とするオイル」とは、主として炭素原子及び水素原子を含み、場合によりエステル、エーテル、フルオロ、カルボン酸及び/又はアルコール基をも含む任意のオイルを意味するものとする。

上記油相中に存在し得るその他の脂肪物質は、例えば8~30個の炭素原子を含む脂肪酸、例えばステアリン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、及びオレイン酸；ワックス、例えばミツロウ、カルナウバロウ及びキャンデリラロウ、パラフィン及びリグナイト(lignite)ワックス又はマイクロクリスタリンワックス、セレシン又はオゾケライト、合成ワックス、例えばポリエチレンワックス、フィッシャー-トロプシュ(Fischer-Tropsch)ワックス；シリコーン樹脂、例えばトリフルオロメチル-C₄-4-アルキルジメチコーン及びトリフルオロプロピルジメチコーン；及びシリコーンエラストマー、例えばシンエツ(Shin-Etsu)社により「KSG」なる名称の下で市販されている製品、ダウコーニング(Dow Corning)社により、「トレフィル(Trefil)」、「BY29」又は「EPSX」なる名称の下で市販されている製品、又はグラントインダストリーズ(Grant Industries)社により、「グランシル(Gransil)」なる名称の下で市販されている製品である。

【0057】

これらの脂肪物質については、所望の特性、例えばコンシステンシー又はテクスチャーを持つ組成物を製造するために、当業者は様々な様式で選択することができる。

本発明の特定の態様によれば、本発明の組成物は、油中水(W/O)又は水中油(O/W)型のエマルジョンである。該エマルジョンにおける該油相の割合は、該組成物の全質量に対して、5~80質量%なる範囲、及び好ましくは5~50質量%なる範囲とすることができる。

該エマルジョンは、一般に両性、アニオン性、カチオン性又はノニオン性乳化剤から選択される少なくとも1種の乳化剤(これらは単独で、又は混合物として使用される)、また場合により補助的乳化剤を含む。該乳化剤は、生成しようとするエマルジョン(W/O又はO/W)に従って、適当な様式で選択することができる。該乳化剤及び補助的乳化剤は、一般的に該組成物の全質量に対して、0.3~30質量%なる範囲、及び好ましくは0.5~20質量%なる範囲の量で、該組成物中に存在する。

【0058】

W/Oエマルジョンに関する乳化剤としては、例えばジメチコーンコポリオール、例えばダウコーニング(Dow Corning)社から、「DC 5225 C」なる商品名の下に市販されている、シクロメチコーンとジメチコーンコポリオールとの混合物、及びアルキルジメチコーンコポリオール、例えばダウコーニング社から、「ダウコーニング5200フォーミュレーションエイド(Dow Corning 5200 Formulation Aid)」なる商品名の下に市販されている、ラウリルメチコーンコポリオール及びゴールドシュミット(Goldschmidt)社により、アビルEM 90(Abil EM 90TM)なる商品名の下に市販されている、セチルジメチコーンコポリオールを挙げることができる。

W/Oエマルジョンに対する界面活性剤としては、少なくとも1つのオキシアルキレン化された基を含む、架橋された固形オルガノポリシロキサンエラストマー、例えば文献US-A-5,412,004の実施例3、4及び8及び文献US-A-5,811,487の実施例に記載されている手順に従って得られるもの、特に特許US-A-5,412,004の実施例3(合成例)の生成物及びシンエツ(Shin Etsu)社により参照符号KSG 21の下で市販されているもの等を使用することができる。シンエツ(Shin Etsu)社により市販されているKSGの他の型、例えばKSG-16も使用することができる。

【0059】

O/W型エマルジョンに関する乳化剤としては、例えばノニオン性乳化剤、例えばオキシアルキレン化された(より具体的には、ポリオキシエチレン化された)グリセロール脂肪酸エステル；オキシアルキレン化された(オキシエチレン化及び/又はオキシプロピレン化)脂肪酸エステル；オキシアルキレン化された(オキシエチレン化及び/又はオキシプロピレン化)脂肪アルコールエステル；糖エステル、例えばスクロースステアレート；及び混合物、例えばグリセリルステアレートとPEG-40ステアレートとの混合物を挙げることができる。

公知の如く、本発明の化粧料又は皮膚科学的組成物は、また該化粧料又は皮膚科学的分野においては習慣的なものである佐剤、例えば親水性又は親油性ゲル化剤、保存剤、溶剤、香料、フィラー、UV遮断剤、殺菌剤、臭気吸収剤、色素、植物抽出物、塩、酸化防止剤、塩基性薬剤、酸、及びノニオン性、アニオン性又はカチオン性界面活性剤をも含むことができる。

これら様々な佐剤の量は、考察中の当分野において、従来使用されている値であり、例えば該組成物の全質量に対して、0.01~20質量%なる範囲にある。その性質に依存して、これらの佐剤は、該脂肪相に、該水性相に及び/又は脂質ビヒクル中に配合することができる。

【0060】

本発明の組成物において使用できるフィラーとしては、顔料に加えて、例えばシリカ粉末、アモルファスコロイド状シリカ；タルク；ポリアミド粒子、及び特にアトケム(Atochem)社によりオルガゾル(Orgasol)なる名称の下で市販されているもの；ポリエチレン粉末；アクリル系コポリマーを主成分とする微小球、例えばダウコーニング社によりポリトラップ(Polytrap)なる名称の下で市販されている、エチレングリコールジメタクリレート/ラウリルメタクリレートコポリマーで作られているもの；発泡性粉末、例えば中空微小球、及び特にケマノードプラスト(Kemanord Plast)社から、イクспанセル(Expancel)なる名称の下に市販されている微小球又はマツモト(Matsumoto)社から、マイクロパール(Micropearl) F 80 EDなる名称の下に市販されている微小球；シリコーン樹脂マイクロビーズ、例えばトウシバシリコーン(Toshiba Silicone)社から、トスパール(Tospearl)なる名称の下で市販されているもの；及びこれらの混合物を挙げることができる。これらのフィラーは、該組成物の全質量に対して、0~20質量%なる範囲、及び好ましくは1~10質量%なる範囲の量で存在し得る。

【0061】

親水性又は親油性ゲル化剤としては、特にカルボボール、ルビゲル(luvigel)、ホスタセリン(Hostacerin) AMPS、シマルゲル(Simulgel)、セピゲル(Sepigel)型のアクリルアミドゲル化剤、例えばセピック(Seppic)から入手できるセピゲル(Sepigel) 305TM、ザンタン、グアー、及びセルロースガム、アルギネート、及びこれらの混合物を例示することができる。また、ヘクトライトを挙げることにもできる。

酸化防止剤としては、特にポリフェノール、タンニン酸、エピガロカテキン及びこれらを含む天然抽出物、アントシアニン、ローズマリー抽出物、オリーブ樹の葉の抽出物、緑茶、レスベラトロール(resveratrol)及びその誘導体、ピクノゲノール(Pycnogenol)、エルゴチオネイン、N-アセチルシステイン、ビオチン、キレート剤、イデベノン(idebenone)、植物抽出物、例えばプロビタール(Provital)社から、プロナレンバイオプロテクト(Pronalen Bioprotect) TMとして入手できるもの、遊離基捕獲剤、例えばビタミンE、

補酵素Q10、ピオフラボノイド、SODs、フィタントリオール、リグナン、メラトニン、ピドレート、グルタチオンを例示することができる。

本発明の好ましい一態様によれば、本発明に従って使用する該組成物は、化学的遮断剤又は物理的遮断剤、又はこれら遮断剤の混合物であり得る、少なくとも1種のUV遮断剤(又はサンスクリーン)を含む。

例示としてまた限定することなしに、以下に列挙する遮断剤群(名称は、CTFA遮断剤の命名法に対応する)を挙げることができる：

【0062】

アンスラニレート、特にメンチルアンスラニレート；ベンゾフェノン、特にベンゾフェノン-1、ベンゾフェノン-3、ベンゾフェノン-5、ベンゾフェノン-6、ベンゾフェノン-8、ベンゾフェノン-9、ベンゾフェノン-12、及び好ましくはベンゾフェノン-2(オキシベンゾン)、又はベンゾフェノン-4[バسف(BASF)社から入手できるユビヌル(Uvinul) MS40]；ベンジリデンカンファー、特に3-ベンジリデンカンファー、ベンジリデンカンファースルホン酸、カンファーベンザルコニウムメトサルフェート、ポリアクリルアミドメチルベンジリデンカンファー、テレフタリリデンジカンファースルホン酸、及び好ましくは4-メチルベンジリデンカンファー[メルク(Merck)社から入手できるユーソレックス(Eusolex) 6300]；ベンズイミダゾール、特にベンズイミダジレート[ハーマン & ライマー(Haarmann and Reimer)社から入手できるネオヘリオパン(Neo Heliopan) AP]、又はフェニルベンズイミダゾールスルホン酸[メルク(Merck)社から入手できるユーソレックス(Eusolex) 232]；ベンゾトリアゾール、特にドロメトリゾール(drometrizole)トリシロキサン又はメチレンビス[(ベンゾトリアゾリル)(テトラメチルブチル)フェノール][チバ(Ciba)社から入手できるチノソルブ(Tinosorb) M]；シンナメート、特にシノキセート(cinoxate)、DEAメトキシシンナメート、ジイソプロピルメチルシンナメート、グリセリルエチルヘキサノエートジメトキシシンナメート、イソプロピルメトキシシンナメート、イソamilシンナメート、及び好ましくはエトクリレン(ethocrylene)[バسف(BASF)社から入手できるユビヌル(Uvinul) N35]、オクチルメトキシシンナメート[ホフマンラロッシュ(Hoffmann La Roche)社から入手できるパーソル(Parsol) MCX]又はオクトクリレン(octocrylene)[バسف社から入手できるユビヌル(Uvinul) 539]；ジベンゾイルメタン、特にブチルメトキシジベンゾイルメタン[パーソル(Parsol) 1789]；イミダゾリン、特にエチルヘキシルジメトキシベンジリデンジオキシイミダゾリン；PABA s、特にエチルジヒドロキシプロピルPABA、エチルヘキシルジメチルPABA、グリセリルPABA、PABA、PEG-25 PABA、及び好ましくはジエチルヘキシルブタミドトリアゾン[3Vシグマ(Sigma)社から入手できるウバソープ(Uvasorb) HEB]、エチルヘキシルトリアゾン[バسف(BASF)社から入手できるユビヌル(Uvinul) T150]、又はエチルPABA(ベンゾカイン)；サリチレート、特にジプロピレングリコールサリチレート、エチルヘキシルサリチレート、ホノサレート(homosalate)、又はTEAサリチレート；トリアジン、特にアニソトリアジン[チバ(Ciba)社から入手できるチノソルブ(Tinosorb) S]；被覆、あるいは未被覆の何れでもよい、ドロメトリゾールトリシロキサン、酸化亜鉛、二酸化チタン、酸化亜鉛、酸化鉄、酸化ジルコニウム、及び酸化セリウムを挙げる
ことができる。

【0063】

遮断剤の量は、所望する最終用途に依存する。これは、例えば該組成物の全質量に対して、1~20質量%なる範囲、及びより好ましくは2~10質量%なる範囲であり得る。

本発明の組成物は、皮膚に直接適用することができ、あるいはまた局所的に皮膚に適用するための、密閉型又は非-密閉型の化粧学的又は皮膚科学的支持体に適用することができる。

該支持体は、「密閉型」の支持体であり得る。その例として、該支持体は、高-及び低-密度ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、エチレン酢酸ビニルコポリマー、ポリエステル及びポリウレタンから選択される熱可塑性樹脂から、あるいはこのような材料の複合体から作られる。これらの材料は、また少なくとも一つの金属シート、例えばアルミニウムホイルとの積層体として存在し得る。

該支持体層は、所定の支持及び保護機能を与えるであろう、任意の適当な厚みを持つものであり得る。好ましくは、該支持体層厚みは、約20 μm ~ 約1.5mmなる範囲内にある。有利には、該支持体層は、皮膚の輪郭に完全に適合し、しかもユーザーに如何なる不快感をも生じないように、十分に可撓性である。

しかし、好ましくは、該支持体層は、「非-密閉型」である。この後者の仮定において、有利には、紙、多孔質又は有孔熱可塑性物質、織布、不織又は有孔不織布から製造された支持体を使用することができる。

本発明のもう一つの態様によれば、本発明による該組成物は、経口的に投与される組成物であって、皮膚の外観に有益な作用を及ぼす、付随的に化粧学的に活性な薬剤、例えば皮膚老化の徴候を低減するための付随的な活性薬剤、あるいは油性肌を排除するための付随的な活性薬剤を含む該組成物と、組み合わせることができる。

【0064】

付随的な活性薬剤

本発明による組成物は、また他の活性薬剤、及び特に湿潤剤；脱色剤；老化防止/皺防止剤(抗-グリケーション剤；NO-シンターザ阻害剤；真皮又は表皮巨大分子合成を刺激し、及び/又はその劣化を防止するための薬剤；線維芽細胞及び/又はケラチノサイトの増殖を刺激し、又はケラチノサイトの分化を刺激するための薬剤；筋肉弛緩剤)；皮膚のバリア機能に再構築作用を及ぼす薬剤；角質化した外被の熟成を促進する薬剤；皮膚の微小循環性を促進する薬剤、細胞の細胞性エネルギー代謝を刺激する薬剤；張力発生剤(tensioning agent)；酸化防止剤；汚染防止剤及び/又は遊離基捕獲剤、落屑防止剤、サンスクリーン、及びこれらの混合物から選択される、少なくとも1種の化合物をも含むことができる。

【0065】

該用語「湿潤剤」とは、以下に列举するものを意味するものとする：

- ・角質層の湿潤状態を維持するための、該バリア機能に作用する化合物、又は吸蔵性の化合物の何れか。その例としては、セラミド、スフィンゴイドを主成分とする化合物、レシチン、グリコスフィンゴ脂質、リン脂質、コレステロール及びその誘導体、フィトステロール(ステイグマステロール、 β -シトステロール、カンペステロール)、必須脂肪酸、1,2-ジアクリルグリセロール、4-クロマノン、ペンタサイクリックトリテルペン、ウルソール酸、石油ゼリー及びラノリン；

- ・又は該角質層の含水率を直接高める化合物、例えばトレハロース及びその誘導体、ヒアルロン酸及びその誘導体、グリセロール、ペンタンジオール、ナトリウムピドレート(pidolate)、セリン、キシリトール、乳酸ナトリウム、ポリグリセリルアクリレート、エクトイン及びその誘導体、キトサン、オリゴ糖及び多糖、環式カーボネート、N-ラウロイルピロリドンカルボン酸、及びN- α -ベンゾイル-L-アルギニン；

- ・又は皮脂腺を活性化する化合物、例えばDHEA、その7-オキシド及び/又は17-アルキル誘導体、サボゲニン、及びビタミンD及びその誘導体。

【0066】

本発明の組成物に配合し得る上記「脱色剤」は、例えば以下に列举する化合物を含む：コウジ酸、エラグ酸、アルブチン及びその誘導体、例えば特許出願：EP-895 779及びEP-524 109に記載されているもの；ヒドロキノン；アミノフェノール誘導体、例えば特許出願：WO 99/10318及びWO 99/32077に記載されているもの、及び特にN-コレステリルオキシカルボニル-p-アミノフェノール及びN-エチルオキシカルボニル-p-アミノフェノール；意味のフェノール誘導体、特に特許出願：WO 99/22707に記載されているもの；L-2-オキシソチアゾリジン-4-カルボン酸又はプロシステイン、及びさらにその塩並びにそのエステル；アスコルビン酸及びその誘導体、特にアスコルビルグルコシド；及び植物抽出物、特にカンゾウ、クワ又はタツナミソウの抽出液。このリストは限定的なものではない。

前記用語「抗-グリケーション剤」とは、皮膚タンパク質、特にコラーゲン等の皮膚タンパク質のグリケーションを防止及び/又は軽減する化合物を意味する。

【0067】

抗-グリケーション剤の例は、ツツジ科植物の抽出液、例えばブルーベリー[バクシニウム・アングスチフォリウム(Vaccinium angustifolium)]の抽出液；エルゴチオネイン及びその誘導体；ヒドロキシシスチルベン及びその誘導体、例えばレスベラトロール及び3,3',5,5'-テトラ-ヒドロキシシスチルベンである。

本発明において使用するのに適した「NO-シンターゼ阻害剤」は、特に以下に列挙するものを含む：ブドウ(Vitis vinifera)科植物の抽出液、これは特にユーロメド(Euromed)社によりロイコシアニジンドウレーズンエクストラ(Leucocyanidines de raisins extra)なる名称、あるいはインデナ(Indena)社により、ロイコセレクト(LeucoselectTM)なる名称、最後にハンセン(Hansen)社によりエクストレドゥマールドウレーズン(Extrait de marc de raisin)なる名称の下で市販されている；オリーブ(Olea europaea)科植物の抽出液、これは、好ましくはオリーブ樹の葉から得られ、また特に乾燥抽出物としてビニャルズ(Vinyals)社により、あるいはバイオロジア&テクノロジー(Biologia & Tecnologia)社によりユーロール(Eurol) BTなる商品名で市販されている；及びイチョウ(Ginkgo biloba)科植物の抽出液、これは、好ましくはポフル(Beaufour)社により、ギンコーピロバエクストスタンダード(Ginkgo biloba extrait standard)なる商品名で市販されている。

【0068】

上記「皮膚巨大分子合成を刺激し、又はその劣化を防止するための薬剤」とは、以下のような作用を奏するものを挙げることができる：

- ・コラーゲンの合成に作用するもの、例えばツボクサ(Centella asiatica)の抽出液；アジアチコシド(asiaticosides)及びその誘導体；アスコルビン酸又はビタミンC及びその誘導体；合成ペプチド、例えばイアミン(iamin)、バイオペプチドCL又はセデルマ(Sederma)社により市販されているパルミトイルオリゴペプチド；植物から抽出されたペプチド、例えばコレチカ(Coletica)社により、フィトカイン(PhytokineTM)なる商品名で市販されている大豆水解物；及び植物ホルモン、例えばオーキシン及びリグナン；

- ・あるいはエラスチンの合成に作用するもの、例えばLSN社によりシトビチン(CytovitinTM)なる商品名で市販されている酵母(Saccharomyces cerevisiae)の抽出液；及びセクマ(Secma)社により、ケルパデリー(KelpadellieTM)なる商品名で市販されている藻類(Macrocytis pyrifera)の抽出液；

【0069】

- ・あるいはグリコサミノグリカンの合成に作用するもの、例えばブルック(Brooks)社によりピオミンヨグース(Biomin yogourthTM)なる商品名で市販されている、ラクトバチルス・ブルガリス(Lactobacillus vulgaris)によるミルクの発酵生成物；アルバンミュラー(Alban Muller)社により、HSP3TMなる商品名で市販されている、褐色藻類(Padina pavonica)の抽出液；及び特にシラブ(Silab)社によりファーマリフト(FirmaliftTM)なる商品名で、又はLSN社により、シトビチン(CytovitinTM)なる商品名で市販されている、酵母(Saccharomyces cerevisiae)の抽出液；

- ・フィブロネクチンの合成に作用するもの、例えばセポルガ(Seporga)社によりGP4GTMなる商品名で市販されている、動物プラントン(Salina)の抽出液；特にアルバンミュラー(Alban Muller)社により、ドリーライン(DrielineTM)なる商品名の下で入手できる酵母抽出液；及びセデルマ(Sederma)社により、マトリキシル(MatrixilTM)なる商標の下で市販されている、パルミトイルペンタペプチド；

【0070】

- ・メタロプロテイナーゼ(MMPs)の阻害に作用するもの、例えばより具体的にはMMP 1、2、3、又は9。その例としては、レチノイド及びその誘導体、オリゴペプチド及びリポペプチド、リポアミノ酸、コレチカ(Coletica)社からコラリフト(CollaliftTM)なる商品名で市販されている、モルト抽出液；ブルーベリー又はローズマリーの抽出液；イソフラボン、その誘導体又はこれらを含む植物抽出液、特に大豆(例えば、イチマルファルコス(Ichimarum Pharcos)社により、フラボステロンSB(Flavosterone SBTM)なる商品名で市販されている)、アカツメクサ、アマ、カッコン又はセージの抽出液；

- ・セリンプロテアーゼの阻害に作用するもの、例えばロイコサイトエラストターゼマカテブ

10

20

30

40

50

シンG。その例は、以下に挙げるものであり得る：LSN社により、パレラスチル(ParelastylTM)なる商品名で市販されている、マメ科植物の種子(Pisum sativum)のペプチド抽出物；ヘパリノイド；及びシュードジペプチド、例えば{2-[アセチル(3-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-3-メチルブチリルアミノ}酢酸。

【0071】

上記「表皮巨大分子を刺激するための活性薬剤」、例えばフィラグリン(filaggrin)及びケラチンとしては、シラブ(Silab)社により、商品名ストラクチュリン(StructurineTM)の下で市販されている、ルピナスの抽出液；ガットフォッセ(Gattefosse)社により、ガツリン(GatulineTM)なる商品名で市販されている、ファグスシルバチカ(Fagus sylvatica)ピーチバツズ(beech buds)の抽出液；及びセボルガ(Seporga)社によりGP4GTMなる商品名で市販されている、動物プランクトン(Salina)の抽出液を挙げることができる。

10

本発明による組成物において使用できる「線維芽細胞の増殖を刺激するための薬剤」とは、例えば植物タンパク質又はポリペプチド、抽出物、特に大豆(例えば、LSN社によりエレサーリル(Eleseryl)SH-VEG 8TMなる名称の下で市販されている、あるいはシラブ(Silab)社により、商品名ラフェルミン(RafferminTM)の下で市販されている大豆抽出液)；及び植物ホルモン、例えばジベレリン及びサイトカイニンから選択することができる。

本発明による組成物において使用できる「ケラチノサイトの増殖を刺激するための薬剤」とは、特にレチノイド、例えばレチニルパルミテートを含む、レチノール及びそのエステル；フロログルシノール；ガットフォッセ(Gattefosse)社により市販されているウォルナットケーキの抽出物；及びセデルマ(Sederma)社により市販されているジャガイモ(Solanum tuberosum)の抽出物を含む。

20

【0072】

上記の「ケラチノサイトの分化を刺激するための薬剤」とは、例えばカルシウム；シラブ(Silab)社によりフォトプレバンタン(PhotopreventineTM)なる商品名の下で市販されている、ルピナスの抽出物；セボルガ(Seporga)社により、フィトコエサン(PhytocohesineTM)なる商品名の下で市販されている、ナトリウムβ-ステリルサルフェート；及びソラビア(Solabia)社からフィトビチル(PhytovitylTM)なる商品名の下で市販されている、コーン抽出物を包含する。

本発明の組成物は、「皮膚収縮防止剤」を含むことができ、その例としては、特にアルベリン及びその塩、特にクエン酸アルベリン、サポゲニン、例えばジオスゲニン及びこれを含む天然の抽出物(例えば、野生のヤマノイモ属植物の抽出物)、幾つかのカルボニル化第二及び第三アミン、有機又は無機金属塩、特にマンガングルコネート、アデノシン、及びさらにリポテック(Lipotec)社により市販されているヘキサペプチドアルジレリン(argireline)Rを挙げることができる。また、皮膚収縮防止作用を持つ幾つかの香味組成物を挙げることにも可能である。

30

【0073】

上記の「皮膚バリア性に再構成作用を及ぼす薬剤」としては、テルムスサーモフィルス(Thermus thermophilus)の抽出物、例えばセデルマ(Sederma)社から入手できるベヌセアン(VenucdaneTM)、野生のヤマノイモ属植物(Dioscorea villosa)根茎の抽出物、例えばアクティブオーガニックス(Active Organics)社から入手できるアクチゲン(Actigen)^YTM、プランクトン抽出物、例えばセクマ(Secma)社から入手できるオメガプランクトン(omega planktonTM)、酵母抽出物、例えばコレチカ(Coletica)社から入手できるレリピジウム(RelipidiumTM)、クリ抽出物、例えばシラブ(Silab)社から入手できるリカバリン(RecoverineTM)、ヒマラヤスギの芽の抽出物、例えばガットフォッセ(Gattefosse)社から入手できるガツリンゼン(Gatuline ZenTM)、デグッサ(Degussa)社から入手できるフィトスフィンゴシン(Phytosphingosine SLC)、セピック(Seppic)社から入手できるアクアキシル(AquaxylTM)、及びコレチカ(Coletica)社から入手できるリピデセンス(LipidessenceTM)を挙げることができる。

40

同様に、特にセラミド及びその誘導体、スフィンゴイドを主成分とする化合物、グリコスフィンゴ脂質、リン脂質、コレステロール及びその誘導体、フィステロール、必須脂

50

肪酸、ジアシルグリセロール、4-クロマノン及びクロモン誘導体、石油ゼリー、ラノリン、シアバター、ココアバター等をも例示することができる。

【0074】

皮膚バリア機能を促進するための、好ましい追加の薬剤としては、テルムスサーモフィルス(*Thermus thermophilus*)の抽出物、野生のヤマノイモ属植物(*Dioscorea villosa*)根茎の抽出物、酵母抽出物、クリ抽出物、ヒマラヤスギの芽の抽出物、及びこれらの混合物を挙げることができるであろう。

上記の「角質化された外被の熟成を促進するための薬剤」としては、加齢に伴って損なわれ、またトランスグルタミナーゼ活性における減少を誘発する、角質化された外被の熟成に関与する薬剤を、本発明の組成物において使用することができる。その例は、例えば

10

【0075】

上記の「皮膚の微小循環性を刺激するための薬剤」としては、本発明の組成物においては、肌の色の濁り及び/又はポケットの形成を防止するために、皮膚の微小循環性に作用する薬剤を組み合わせることができ、該薬剤の例は紅茶抽出物、例えばセデルマ社からのコンバック(*Kombuchka*)、ピクノゲノール(*Pycnogenol*)、マンガングルコネート(セピック(*Seppic*)社からのギボピオ(*Givobio*) GMn)、インデナ(*Indena*)社からのビスナジン(*Visnadine*)、ルピナス抽出物(シラブ(*Silab*)社からのエクラリン(*Eclalaine*))、ラボラトワールカリレン(*Laboratoires Carilene*)社からのエパリン(*Epaline*) 100、ダイダイ花の抽出物(シラブ(*Silab*)社からのレモジュリン(*Remoduline*))、ビタミンP及びその誘導体、例えばソチピオス(*Sochibios*)社からのペルメトール(*Permethol*)、及び他の抽出物(ラスカス(*ruscus*)、マロニエ、キズタ、朝鮮ニンジン、シナガワハギ等の)及び同様にカフェイン、エシン(*escin*)、ヘスペリチン(*hesperitine*)ラウレート、デキストランサルフェート、ニコチネート及びその誘導体、リジン及びその誘導体(例えば、ソラビア(*Solabia*)社からのアスパルリン(*Asparlyne*))等を含む。

20

皮膚の微小循環性を促進するための好ましい追加の薬剤としては、コンバック、マンガングルコネート、及びビタミンP及びその誘導体を挙げることができるであろう。

【0076】

30

上記「細胞のエネルギー代謝を刺激するための薬剤」に関しては、同様に、老化の際に低下するエネルギー代謝を刺激するための薬剤を組み合わせることができ、その例としては、酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)の抽出物、例えばセデルマ(*Sederma*)社からのホスホバイタル(*Phosphovital*TM)、ソラビア(*Solabia*)社からのフィジオゲニル(*Physiogenyl*TM)、亜鉛、銅及びマグネシウムのグルコネートの混合物、例えばセピック(*Seppic*)社からのセピトニック(*Sepitonic*)M3TMを例示することができる。

上記「張力発生剤(*tensioning agent*)」は、皮膚に引張り力を及ぼすことのできる化合物を意味するものとし、その作用は、皮膚表面の不規則性、例えば皺及び微細な線を、経時的に低下させることにある。

上記の「酸化防止剤」としては、特にトコフェロール及びその誘導体、殊にトコフェリルアセテート；BHT及びBHAを挙げることができる。

40

【0077】

同様に、ポリフェノール、タンニン酸、エピガロカテキン(*epigallocatechins*)及びこれらを含む天然の抽出物、アントシアニン、ローズマリー抽出物、オリーブ樹の葉の抽出物、緑茶、レスベラトロール及びその誘導体、ピクノゲノール、エルゴチオネイン、N-アセチルシステイン、ピオチン、キレート剤、イデベノン、植物抽出物、例えばプロビタール(*Provital*)社からのプロナレンバイオプロテクト(*Pronalen Bioprotect*)TM、遊離基捕獲剤、例えばビタミンE、コエンザイムQ10、バイオフラボノイド、SODs、フィタントリオール(*phytantriol*)、リグナン、メラトニン、ピドレート、及びグルタチオンを例示することができる。

50

上記の「汚染防止剤」なる表現は、オゾン、単環式又は多環式芳香族化合物、例えばベンゾピレン及び/又は重金属、例えばコバルト、水銀、カドミウム及び/又はニッケルを捕獲することのできる任意の化合物を意味するものとする。上記用語「遊離基捕獲剤」とは、遊離基を捕獲できる任意の化合物を意味するものとする。

【0078】

本発明の組成物において使用することのできる「オゾン捕獲剤」としては、特にアスコルビルグルコシドを含むビタミンC及びその誘導体；フェノール及びポリフェノール、特にタンニン、エラグ酸及びタンニン酸；エピガロカテキン及びこれらを含む天然の抽出物；オリーブ樹の葉の抽出物；茶、特に緑茶の抽出物；アントシアニン；ローズマリー抽出物；フェノール酸、特にクロロゲン酸；スチルベン、特にレスベラトロール；硫黄-含有アミノ酸誘導体、特にS-カルボキシメチルシステイン；エルゴチオネイン；N-アセチルシステイン；キレート剤、例えばN,N'-ビス(3,4,5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミン、又はその塩、金属錯体又はエステル的一种；カロチノイド、例えばクロセチン(crocetin)；及び様々な出発物質、例えばアルギニン、ヒスチジンリボヌクレオチド(ribonucleate)、マニトール、アデノシン三リン酸、ピリドキシン、フェニルアラニン、チロシン及び水解RNA(CPP LS 2633-12FTMなる商品名の下で、ラボラトリーズセロビオロジックス(Laboratoires Serobiologiques)により市販されているもの)の混合物、ソラビア(Solabia)社からフィトビチル(PhytovitylTM)なる商品名で市販されているコーンの水溶性画分、インダケム(Induchem)社によりユニコトロゾン(Unicotrozon) C-49TMなる商品名で市販されている、カラクサケマンの抽出物と、レモン抽出物との混合物、及びプロビタル(Provital)社により、プロナレンバイオプロテクト(Pronalen BioprotectTM)なる商品名で市販されている、朝鮮ニンジン、リンゴ、桃、小麦、オオムギの抽出物の混合物を例示することができる。

【0079】

本発明の組成物で使用するすることのできる「単環式又は多環式芳香族化合物を捕獲するための薬剤」としては、特にタンニン、例えばエラグ酸；インドール誘導体、特にインドール-3-カルビノール；茶、特に緑茶の抽出物、ホテイアオイ、即ちエイコルニアクラシプス(Eichornia crassipes)の抽出物；及びソラビア(Solabia)社からフィトビチル(PhytovitylTM)なる商品名で市販されているコーンの水溶性画分を挙げることができる。

最後に、本発明の組成物において使用することのできる「重金属を捕獲するための薬剤」としては、特にキレート剤、例えばEDTA、エチレンジアミンテトラメチレンホスホン酸及びN,N'-ビス(3,4,5-トリメトキシベンジル)エチレンジアミン又はその塩、金属錯体又はエステル的一种；フィチン酸；キトサン誘導体；茶、特に緑茶の抽出物；タンニン、例えばエラグ酸；硫黄-含有アミノ酸、例えばシステイン；ホテイアオイ(Eichornia crassipes)の抽出物；及びソラビア(Solabia)社からフィトビチル(PhytovitylTM)なる商品名で市販されているコーンの水溶性画分を挙げることができる。

【0080】

本発明の組成物において使用することのできる上記「遊離基捕獲剤」は、上で述べた幾つかの汚染防止剤に加えて、ビタミンE及びその誘導体、例えばトコフェリルアセテート；バイオフラボノイド；コエンザイムQ10又はユビキノリン；幾つかの酵素、例えばカタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、ラクトパーオキシダーゼ、グルタチオンパーオキシダーゼ及びキノンリダクターゼ；グルタチオン；ベンジリデンカンファー；ベンジルシクラノン；置換ナフタレノン；ピドレート；フィタントリオール；γ-オリザノール；リグナン；及びメラトニンを含む。

上記「落屑剤」とは、以下のように作用し得る、任意の化合物を意味するものとする：
・剥離を促進することにより、落屑に直接作用する化合物、例えばβ-ヒドロキシ酸、特にサリチル酸及びその誘導体(5-n-オクタノイルサリチル酸を含む)；α-ヒドロキシ酸、例えばグリコール酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸又はマンデル酸；尿素；ゲンチシン酸；オリゴフコース；桂皮酸；サフォラジャポニカ(Saphora japonica)の抽出物；レスベラトロール；

・あるいは、落屑又は角質デスモソームの劣化に關与する酵素に作用を及ぼす化合物、例えばグリコシダーゼ、角質層キモトリプシン酵素(SCCE)、又はさらには他のプロテアーゼ(トリプシン、キモトリプシン-様酵素)。その例は、無機塩をキレート化する薬剤：EDTA；N-アシル-N,N',N'-エチレンジアミントリ酢酸；アミノスルホン酸化合物、及び特にN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(HEPES)；2-オキシチアゾリジン-4-カルボン酸の誘導体(プロシステイン)；グリシン型の α -アミノ酸誘導体(EP-0 852 949に記載されているもの、及びバسف(BASF)社により、トリロン(Trilon) Mなる商品名の下で市販されているナトリウムメチルグリシンジアセテート)；蜂蜜；及び糖の誘導体、例えばO-オクタノイル-6-D-マルトース及びN-アセチルグルコサミンを挙げることができる。

10

【0081】

本発明は、また皮膚のバリア機能を改善及び/又は強化するための、皮膚の化粧学的な処置方法にも係わり、該方法は、少なくとも1種の上で定義したような組成物を皮膚に適用することからなる、少なくとも一つの段階を含む。

第一の態様によれば、本発明の方法は、上で考察した皮膚老化の少なくとも一つの徴候を示す皮膚を有する個体の皮膚に、少なくとも1種の上で定義したような組成物を適用することからなる、少なくとも一つの段階を含む。

もう一つの態様によれば、ストレスを被った皮膚及び/又はその付属器、特に身体又は顔面の髭剃りをした皮膚を有する個体の皮膚に、少なくとも1種の上で定義したような組成物を適用することからなる、少なくとも一つの段階を含む。

20

【0082】

化粧料アセンブリー

もう一つの局面によれば、本発明は、さらに化粧料アセンブリーにも係わり、該化粧料アセンブリーは、以下の成分を含む：

- i) 少なくとも一つの区画を画成する容器、ここで該容器は、密閉部材によって閉じられている；及び
- ii) 上記のような、また該区画内に配置された組成物。

該容器は、任意の適当な形状のものであり得る。これは、特にビン、チューブ、ジャー、ケース、ボックス、袋(包み)又はカーターの形状であり得る。

該密閉部材は、着脱可能な密栓、蓋、キャップ、引裂ストリップ又はカプセル、特に該容器に取り付けられた本体と、該本体に連結されたカバーキャップとを含む型のものであり得る。また、該部材は、該容器を選択的に閉じるための部材、特にポンプ、バルブ、まフラップ弁の形状であり得る。

30

【0083】

該容器は、アプリケーションと組合せることができる。該アプリケーションは、例えばFR 2 22 380に記載されているようなブラシの形状であり得る。該アプリケーションは、発泡体又は弾性体のブロック、フェルト又はスパチュラの形状であり得る。該アプリケーションは、自由な状態(タフト又はスポンジ)又は例えば米国特許第5 492 426号に記載されているように、該密閉部材により支持されたロッドにしっかりと固定された状態であり得る。該アプリケーションは、例えばFR 2 761 959に記載されているように、該容器にしっかりと固定された状態であり得る。

40

該製品は、該容器に直接又は間接的に収容することができる。一例として、この製品は、特にワイパー又はパッドの形状にある含浸支持体上に配列することができ、またボックス又は袋内に(単独で又は複数で)配列することも可能である。該製品を収納するこのような支持体は、例えば特許出願WO 01/03538に記載されている。

【0084】

該密閉部材は、ネジによって該容器に結合することができる。あるいはまた、該密閉部材と該容器との間の結合は、ネジ以外の手段、特に差込メカニズム、クリック締め、グリップping、溶接、結合又は磁気引力によって行われる。該用語「クリック締め(click-fastening)」とは、特に該密閉部材の一部の弾性変形による、材料のビード又はコードの交

50

又、及び該ビード又はコードの交叉後の、該部分の、束縛のない位置への弾性的な復帰を伴う、任意の系を、特に意味するものとする。

該容器は、少なくとも部分的に熱可塑性物質で作ることができる。熱可塑性物質の例としては、ポリプロピレン又はポリエチレンを挙げることができる。

あるいはまた、該容器は、非-熱可塑性物質、特にガラス又は金属(又は合金)で作ることもできる。

該容器は、剛性の壁又は変形性の壁を持つことができ、特にチューブ又は管状のボトル形状であり得る。

【0085】

該容器は、上記組成物の分配を開始又は容易にするための手段を含むことができる。一例として、該容器は、その内部への正の圧力に応答して、該組成物を押出すことを可能とするために、変形性の壁を持つことができ、この正の圧力は、該容器の壁の弾性(又は非弾性の)絞りによって発生する。

該容器は、該組成物を収容する少なくとも一つのハウジングを画成する、底部を備えたカートン、蓋、特に該底部に関節式に結合した、かつ少なくとも部分的に該底部を覆う蓋からなるものであり得る。このようなカートンは、例えば特許出願WO 03/018423又は特許FR 2 791 042に記載されている。

該容器は、その開口部領域に配置された排出手段を備えていてもよい。該排出手段は、上記アプリケーションを拭い、また恐らく該ロッド拭うことを可能とする。ここで、該排出手段は、該ロッドにしっかり取付けることができる。このような排出手段は、例えば特許FR 2 792 618に記載されている。

【0086】

上記特許又は特許出願の内容を、参考として本特許出願に組入れる。

特定の態様によれば、本発明は、

- ・ 少なくとも1種のC-グリコシド誘導体を含有する組成物A；
- ・ 該組成物Aとは別途に包装された、少なくとも1種のヒアルロン酸又はその誘導体を含有する組成物B、

を含有する化粧品アセンブリーに関する。

最後に、本発明は、化粧品学的処理方法に係り、該方法は、皮膚及び/又はその付属器に、組成物Aを適用する少なくとも一つの段階と、皮膚及び/又はその付属器に、組成物Bを適用する少なくとも一つの段階を含む。好ましい一態様によれば、組成物Aが、まず適用され、次いで組成物Bが適用される。

如何なる理論にも拘泥するものではないが、本発明者等は、該C-グリコシド誘導体が、かなりの程度まで、該ヒアルロン酸又はその誘導体に応答するように、該皮膚及び/又はその付属器を整えるという事実のために、この適用順序において、ある利点を示すことを理解した。

この場合において、組成物A及びBは、2つの別々の容器により、あるいは単一のデバイス内部に形成された、2つの区画内に別々に包装することができる。

【0087】

該用語「単一のデバイス」とは、それによって該2つの区画が相互にしっかりと締結されるデバイスを意味するものとする。このようなデバイスは、特に熱可塑性物質で作られた、該2つの区画を単一の部品に成型する方法により得ることができる。これは、また組立の任意の形式、特に結合、溶接、又は他のクリック締めによって得ることもできる。

第一の態様によれば、該2つの容器は、相互に独立である。このような容器は、様々な形状を持つことができる。これらは、特にチューブ、ボトル又はフラスコ形状であり得る。

該容器の一方及び/又は他方は、手動で作動するポンプを、その上部に備えていてもよく、該ポンプはその上に、該ポンプを作動させ、また少なくとも一つの分配オリフィスを介して、該組成物を分配させるための、プッシュボタンを備えている。

あるいはまた、該容器の一方及び/又は他方は、とりわけ噴射剤、特に噴射ガスにより

10

20

30

40

50

、加圧される。この場合、該容器は、上部にプッシュボタンを備え、また該製品を分配するためのノズル又は任意の他の拡散手段を備えている。

【0088】

該噴射剤は、分配すべき該組成物との混合物であっても、又は特に該容器内部を摺動することができるピストンを介して、あるいは内部に該組成物が配置されている、ポケットの可撓性壁を介して、分離されていてもよい。

該容器は、様々な材料：プラスチック、ガラス又は金属からなるものであり得る。

さらにまた、該2つの区画は、チューブ内部に形成された2つの同心円状の区画から形成され、また上部に逆止め式エアポンプを備え、該ポンプは、1又は2つの分配オリフィスを備えたプッシュボタンを備えている。

該チューブ内には、ピストンが設けられており、該ピストンは、該組成物が、該容器から取出される際に、該ピストンの方向に沿って戻る。このような分配法は、特に練歯磨きに対して使用される。

例

【0089】

使用する該C-グリコシド誘導体は、チメックス(Chimex)社により、メキシソリル(MexorylTM)なる名称の下で市販されている、C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパンである。これは、60/40比の水/1,2-プロパンジオール混合物中の、活性物質に関して、30質量%なる濃度の溶液状態にある。使用する該ヒアルロン酸は、ソリアンス(Solliance)社により市販されている、クリスタルヒアル(CrystalhyalTM)ALである。

例1：実施したテスト：ケラチノサイトトランスグルタミナーゼ(TGK)活性のアッセイ

ケラチノサイトの分化に及ぼす、2種の活性薬剤のインビトロでの効果を検討した(60/40比の水/1,2-プロパンジオール混合物中の、活性物質に関して、30質量%なる濃度のC-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン及びヒアルロン酸)。このために、40%の枯湯SFM培地及び60%のイーグルの平衡化塩溶液(EBSS)バッファーを補充した、欠乏培地中で、増殖を防止するためにマイトマイシンで予め処理した、正常なヒト表皮ケラチノサイト(NHEKs)を培養した。かくして、これら細胞の代謝は、低下されているので、その分化能を、標準的な放射性化学アッセイを利用して、該活性薬剤で予め処理した、該NHEKsのケラチノサイトトランスグルタミナーゼ(TGK)活性についてアッセイすることにより定量する。

【0090】

ケラチノサイトの分化を刺激することが知られている分子である、塩化カルシウム(CaCl₂)を、このアッセイの基準分子として使用する。

手順：

正常なヒトケラチノサイトを、37℃、及び5%CO₂において、24時間、完全SFM培地中で培養した。次いで、細胞分裂を、37℃、及び5%CO₂において、2時間、マイトマイシンC(10μg/mL)で処理することによって遮断させた。次いで、該細胞を、様々な濃度の該テスト物質又は基準製品を含有する、又はこれらを含まない、欠乏又は非-欠乏(コントロール)培地中で、96時間インキュベートした。並行して、C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパンに対する溶媒である1,2-プロパンジオールをテストした。該処理は、3回(n=3)に渡り行った。

該インキュベーションの終了時点において、該TGK膜酵素を、トライトン(Triton) X-100の存在下で抽出し、該TGK活性を、最終濃度2μCi/mLにおける、トリチウム化プトレシンとカゼイン(アクセプタタンパク質；最終濃度2mg/mL)との共有結合的な付加量を測定することによって決定した。

該カゼインは、トリクロロ酢酸(TCA)の添加により析出させ、該沈殿を、フィルタ及びコレクタ上に回収し、次いで乾燥フィルタを液体シンチレーションによってカウントした。

結果：TGK活性-マイトマイシン含有媒体

【0091】

【表 1】

処理	濃度	コントロールに対する活性(%)	コントロールに対する有意な変動
欠乏コントロール媒体 (40% SFM [+ Ep + EGF] + 60% E BSS [+ Ca + Mg])	-	100	-
正常媒体コントロール (100% SFM [+ Ep + EGF])	-	209	+ 109%
CaCl ₂	1.5 mM	557	+ 457%
ヒアルロン酸 ⁽¹⁾	0.02%	88	NS
C-β-D-キシロピラノシド-2- ヒドロキシプロパン ⁽²⁾	0.06%	128	NS
1,2-プロパンジオール	0.16%	87	NS
ヒアルロン酸 ⁽¹⁾ 及び C-β-D-キ シロピラノシド-2- ヒドロキシプロパン ⁽²⁾	0.02%及び 0.06%	222	+122%

10

(NS=有意にあらず)

(1) ソリアンス(Solliance)社により市販されているクリスタルヒアル(Cristalhyal)AL (20
MW: 1.1×10^6 Da)。

(2) チメックス(Chimex)社により製造されているメキシソリル(Mexoryl) SBB™。

【 0 0 9 2 】

このアッセイにおいて、基準分子として使用した、1.5mMの塩化カルシウムは、該ケラチノサイトの活性を、明らかに増大させた。この結果は、予想された効果と一致しており、またこのアッセイを正当化することを可能とした。

0.06%にてテストした該C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパンは、該TGK活性に何ら有意な作用を及ぼさない。これに対する溶媒である、0.8%においてテストされた1,2-プロパンジオールも、またこの酵素の活性を変更しなかった。

0.02%において単独でテストされたヒアルロン酸も、該ケラチノサイトトランスグルタミナーゼの活性に何ら作用を及ぼさない。 30

それぞれ0.06%及び0.02%においてテストされた、C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパンとヒアルロン酸との組合せは、単独でまた該濃度において、テストされた該各製品が、該TGK活性を変更しないにも拘らず、相乗効果を呈し、一方この組合せは、該活性を著しく刺激した。同一の効果が、該活性を該タンパク質の量と関連付けた場合にも、観測された。

【 0 0 9 3 】

結論：

該C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン/ヒアルロン酸混合物は、欠乏培地において培養された、正常なヒトの表皮ケラチノサイトにおける、ケラチノサイトトランスグルタミナーゼの活性を高める。 40

C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパンの効果は、ヒアルロン酸によって増強され、また該細胞を正常な培地で培養した場合に観測される効果と、類似している。

この活性薬剤の組合せに対して観測されたこれらの結果は、表皮の分化における増加に反映される。

【 0 0 9 4 】

例2：処方の例

以下の表において含有率は、質量%で示されている。

組成物A及びBは、カーボマー及び/又はアンモニウムポリアクリロイルジメチルタウレートによってゲル化された、O/Wエマルジョンであり、通常の技術に従って製造される。 50

組成物Bは、極めて高度にケイ素化されている。組成物Cは、通常の技術に従って製造された、高度にケイ素化されているW/Oエマルションである。組成物Dは、高濃度のヒアルロン酸を含む透明なゲルであり、またアンモニウムポリアクリロイルジメチルタウレートによってゲル化されている。

【 0 0 9 5 】

【表 2】

	A	B	C	D
硫酸マグネシウム			0.70	
水酸化ナトリウム	0.08			
トリエタノールアミン		1.23	0.01	0.02
ヒドロキシエチルピペラジン-エタンスルホン酸	1.00			1.00
C-β-D-キシロピラノシド-2-ヒドロキシプロパン ⁽¹⁾	1.00	1.00	1.00	1.00
藻類抽出物	1.00	0.20	0.20	0.20
ジステアラジモニウムヘクトライト			0.20	
シリカ		2.00	3.00	
アクリレートコポリマー			0.30	
トリステアリン(及び)アセチル化グリコールステアレート			1.00	
カプリル/カプリン酸トリグリセライド		3.00		
フェノキシエタノール	0.60		0.70	
メチルパラベン	0.20			
クロルフェネシン	0.30			
エチルヘキシルメトキシシンナメート	1.00		1.00	
フェニルベンズイミダゾールスルホン酸		1.80		
エチルヘキシルメトキシシンナメート		7.50		
二酸化チタン(及び)マイカ	1.00	1.00	1.00	
ヒドロキシエチルセルロース				0.12
ヒアルロン酸ナトリウム ⁽²⁾	0.02	0.02	0.02	0.50
カーボマー	0.15			
アンモニウムポリアクリロイルジメチルタウレート	1.00	1.60		0.25
ポリ(メチルメタクリレート)		2.00		
HDI/トリメチロールヘキシルラクトンクロスポリマー		1.00		
シクロヘキサシロキサン		3.00	22.00	
セチルPEG/PPG-10/1 ジメチコーン			3.00	
ジメチコーン(及び)ジメチコーン/ビニルジメチコーンクロスポリマー	10.00			
ビス-PEG-18メチルエーテルジメチルシラン				3.00
ステアリルジメチコーン	2.00			
シクロペンタシロキサン(及び)ジメチコノール		2.00		

10

20

30

40

ジメチコーン(及び)ジメチコノール		3.00		
シクロペンタシロキサン(及び)ジメチコーンクロスポリマー	25.00			
ジビニルジメチコーン/ジメチコーンクロスポリマー(及び)C12-13 パレス(pareth)-23(及び) C12-13 パレス-3		0.50		
ジメチコーン(及び)セテス(ceteth)-10(及び)ラウレス(Laureth)-4	3.50			
変性アルコール		5.00	5.00	7.00
水	38.15	55.15	45.87	79.41
グリセロール	7.00	7.00	10.00	7.00
プロピレングリコール	6.00		4.00	
カプリリルグリコール				0.50
ポリソルベート(Polysorbate)80	1.00			
メチルグルコースセスキステアレートPEG-20		2.00		
ポリグリセリル-4 イソステアレート			1.00	

10

- (1) チメックス(Chimex)社により製造された、メキシリル(Mexoryl)SBB™
- (2) ソリアンス(Solliance)社市販のクリスタルヒアル(Cristalhyal)AL™

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/7028 (2006.01) A 6 1 K 31/7028
A 6 1 P 17/16 (2006.01) A 6 1 P 17/16
A 6 1 P 17/00 (2006.01) A 6 1 P 17/00

(72)発明者 ビセイ ロール
フランス エフ - 7 5 0 1 3 パリ ブールヴァール ド ロピタル 6 8
(72)発明者 ラブロー ジュリアン
フランス エフ - 7 5 0 1 1 パリ アベニュー パルマンティエ 2 3
(72)発明者 セネー ジェローム
フランス エフ - 9 1 5 1 0 ラルディ リュー フランソワ ミッテラン 6 9
(72)発明者 ソセー ソフィー
フランス エフ - 9 5 4 7 0 スュールヴィリエル リュー コスト エ ブロント 2 8

審査官 吉岡 沙織

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 0 8 2 3 2 7 (W O , A 1)
特表 2 0 0 4 - 5 2 5 8 7 7 (J P , A)
特開 2 0 0 6 - 1 3 7 7 5 5 (J P , A)
特開 2 0 0 5 - 0 6 0 2 3 4 (J P , A)
特表 2 0 0 2 - 5 4 0 1 2 6 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K 8
A 6 1 Q