

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5998211号
(P5998211)

(45) 発行日 平成28年9月28日 (2016. 9. 28)

(24) 登録日 平成28年9月2日 (2016. 9. 2)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 H 11/00 (2006. 01)

C 0 7 H 11/00 C S P

C 0 7 H 1/00 (2006. 01)

C 0 7 H 1/00

A 6 1 K 31/7024 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7024

A 6 1 P 17/02 (2006. 01)

A 6 1 P 17/02

A 6 1 K 8/60 (2006. 01)

A 6 1 K 8/60

請求項の数 16 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-513184 (P2014-513184)
 (86) (22) 出願日 平成24年5月31日 (2012. 5. 31)
 (65) 公表番号 特表2014-515388 (P2014-515388A)
 (43) 公表日 平成26年6月30日 (2014. 6. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/060211
 (87) 国際公開番号 W02012/163997
 (87) 国際公開日 平成24年12月6日 (2012. 12. 6)
 審査請求日 平成27年5月14日 (2015. 5. 14)
 (31) 優先権主張番号 1154752
 (32) 優先日 平成23年5月31日 (2011. 5. 31)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500166231
 ビエール、ファブレ、デルモ - コスメティ
 ーク
 P I E R R E F A B R E D E R M O -
 C O S M E T I Q U E
 フランス国ブローニュ、プラス アベル
 ガンス、4 5
 (74) 代理人 100117787
 弁理士 勝沼 宏仁
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝

最終頁に続く

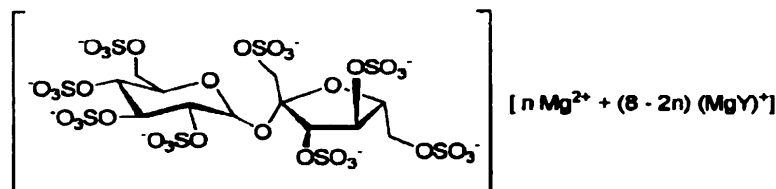
(54) 【発明の名称】 マグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステル、その製造方法およびその医薬的および美容的使
 用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I を有することを特徴とする、化合物。

【化 1】



式 I

(式中、

$n = 4$ 、YはOH、Cl、Br、I、NO₃、BF₄、C₆H₅O₇、CH₃CO₂、CF₃CO₂または-OCH₃を表す。)

【請求項 2】

請求項 1 に係る式 I を有する化合物の製造方法であって、次の段階：

a) 溶液中へ酸性型のスクロースオクタ硫酸エステルを入れ、マグネシウム塩と接触さ

せることでマグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルを形成させること、

b) このようにして形成されたマグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルを沈殿させること

を含むことを特徴とする、方法。

【請求項 3】

溶液中において、前記酸性型のスクロースオクタ硫酸エステルを次の工程：

a 1) スクロースオクタ硫酸エステルの塩を溶液中へ溶解すること、

a 2) そのようにして得られたスクロースオクタ硫酸エステルの塩溶液を脱塩し、溶液中で酸性型のスクロースオクタ硫酸エステルを形成すること

により得る、請求項 2に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記スクロースオクタ硫酸エステルの塩が、カリウムのスクロースオクタ硫酸エステルまたはナトリウムのスクロースオクタ硫酸エステルである、請求項 3に記載の方法。

【請求項 5】

前記スクロースオクタ硫酸エステルの塩溶液の脱塩が、前記溶液にイオン交換カラムを通過させることにより行われる、請求項 3または4に記載の方法。

【請求項 6】

前記マグネシウム塩が、 $Mg(OH)_2$ 、 $MgCl_2$ 、 $MgBr_2$ 、 MgI_2 、 $Mg(NO_3)_2$ もしくは $Mg(BF_4)_2$ からなる群より選択されるマグネシウムの無機塩または $Mg(CH_3COO)_2$ 、 $Mg(CF_3COO)_2$ 、 $Mg_3(C_6H_5O_7)_2$ 、 $Mg(CH_3O)_2$ からなる群より選択されるマグネシウムの有機塩である、請求項 2 ~ 5のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 7】

薬剤製造のための、請求項 1に記載の化合物の使用。

【請求項 8】

瘢痕化を促進させる薬剤製造のための、請求項 7に記載の化合物の使用。

【請求項 9】

前記瘢痕化がやけどおよび急性または慢性の創傷によるものである、請求項 8に記載の化合物の使用。

【請求項 10】

30

前記やけどおよび急性または慢性の創傷が、熱若しくは日焼けによるやけど、放射線皮膚炎、様々な原因による炎症、皮膚炎、擦り傷、引っ掻き傷、切り傷、例えば下肢もしくは胃潰瘍、褥瘡、糖尿病性創傷、口腔内潰瘍、様々な原因による口腔の創傷、瘢痕性座瘡、凍結療法の瘢痕、外科手術後または皮膚形成外科手術後瘢痕、水泡、口唇炎、湿疹、おむつかぶれ、または皮膚粗鬆症によるものである、請求項 9に記載の化合物の使用。

【請求項 11】

微生物感染の予防または治療用薬剤製造のための、請求項 7に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

化粧品組成物を製造するための、請求項 1に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

40

少なくとも 1 つの請求項 1に記載の化合物および少なくとも 1 つの薬学上許容される賦形剤を含む、医薬品組成物。

【請求項 14】

少なくとも 1 つの他の有効成分を含む、請求項 13に記載の医薬品組成物。

【請求項 15】

少なくとも 1 つの請求項 1に係る化合物および美容学上許容される賦形剤を含む化粧品組成物。

【請求項 16】

肌の状態を改善するための、請求項 14に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、マグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステル、その製造方法およびその医薬的および／または美容的使用に関する。

【背景技術】

【0002】

オリゴ糖は、加水分解により単純な糖（単糖）のみを生じる炭水化物である。それらは、結合した少なくとも2分子の単純な糖分子の組み合わせからなる糖類である。オリゴ糖にはスクロースが含まれ、グルコース分子1個とフルクトース分子1個の2つの単糖の縮合により形成される二糖である（一つはグルコース分子、もう一つはフルクトース分子）

10

【0003】

硫酸化オリゴ糖は文献から公知であり、様々な生物活性、美容活性および／または治療活性を有する。

【0004】

例えば、WO2006/017752は、硫酸化オリゴ糖を有効成分として用いて気道の炎症を処置するための方法を開示している。オリゴ糖は、さらに、グルコースの縮合およびフルクトースの縮合により得られる完全に硫酸化されたオリゴ糖を含む

【0005】

US5767104は、硫酸化オリゴ糖、主としてアルミニウムのスクロースオクタ硫酸エステルが脱毛症の処置に使用されることを開示している。

20

【0006】

更に、スクロースオクタ硫酸エステルは、その修復／治癒特性のために、胃潰瘍の処置において有効成分として使用される。FR2646604は、創傷または他の潰瘍性炎症の処置に好適な抗炎症特性および治癒特性を有するアルミニウムのスクロースオクタ硫酸エステルすなわち、スクラルファートの処方を開示している。WO1994/00476は、硫酸化スクロース塩、より詳しくは、カリウムまたはナトリウムのスクロースオクタ硫酸エステルの投与により消化器官の損傷および／または炎症を処置するための方法を開示している。

【0007】

30

FR1390007は、硫酸銅および硫酸亜鉛を組織再生、治癒、および無痛化剤として組み合わせたスクラルファートを含んでなる処方の局所的使用を開示している。

【0008】

そして、EP0230023は、創傷治癒のための薬剤として、ポリ硫酸化オリゴ糖、より詳しくは、カリウムのスクロースオクタ硫酸エステルの使用を開示している。

【0009】

瘢痕化に関する問題が、病理学的、事故またはそれに続く外科的手術において多く認められている。そのため、瘢痕化を改善および／または促進する代替的組成物に対する要求は常に存在している。

【0010】

40

本発明において、発明者らは顕著な回復、抗菌性および抗フリーラジカル特性を有する新規な化合物を得た。

【0011】

事実、驚くべきことに、他の金属スクロースオクタ硫酸エステルとは異なり、これらの化合物がケラチノサイトの遊走、ヒアルロン酸の合成、ケラチノサイトの分化および抗菌性ペプチドの合成を誘発することが示された。したがって、これらの化合物は、極めて効果的に皮膚の修復、創傷の治療および瘢痕化の促進を助ける。

【0012】

更に発明者らは、これらの化合物は皮膚の快適さおよび美しさを維持するための化粧品としても使用できることを示した。

50

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、陰性対照との関係における、 $30\text{ }\mu\text{M}$ のカリウムのスクロースオクタ硫酸エステル（ SOS-K ）、 $30\text{ }\mu\text{M}$ のナトリウムのスクロースオクタ硫酸エステル（ SOS-Na ）または $30\text{ }\mu\text{M}$ のマグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステル（ SOS-Mg ）により72時間処理されたケラチノサイトにより製造されたロリクリンmRNAの相対量を示す。

【図2】図2は、陰性対照との関係における、 $30\text{ }\mu\text{M}$ のカリウムのスクロースオクタ硫酸エステル（ SOS-K ）、 $30\text{ }\mu\text{M}$ のナトリウムのスクロースオクタ硫酸エステル（ SOS-Na ）または $30\text{ }\mu\text{M}$ のマグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステル（ SOS-Mg ）により72時間処理されたケラチノサイトにより製造されたPadil mRNAの相対量を示す。

10

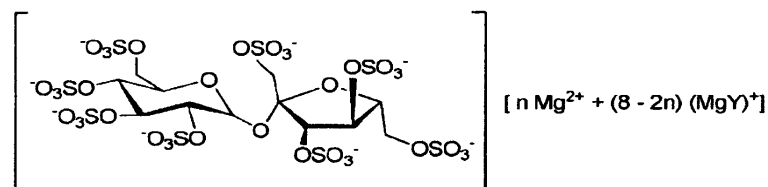
【図3】図3は、陰性対照との関係における、 $30\text{ }\mu\text{M}$ のカリウムのスクロースオクタ硫酸エステル（ SOS-K ）、 $30\text{ }\mu\text{M}$ のナトリウムのスクロースオクタ硫酸エステル（ SOS-Na ）または $30\text{ }\mu\text{M}$ のマグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステル（ SOS-Mg ）により72時間処理されたケラチノサイトにより製造されたhBD2の相対量を表す。

【0014】

本発明は、特に次的一般式Iを有する化合物に関する

【化1】

20



式 I

（式中、

$0 \leq n \leq 4$ 、

n は整数であり、

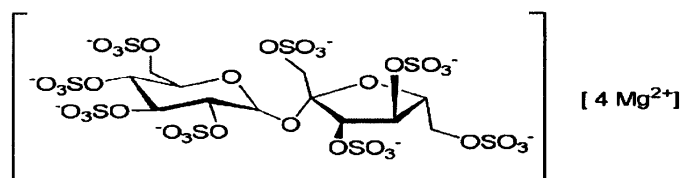
Y は、 OH 、 Cl 、 Br 、 I 、 NO_3 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 、 CH_3CO_2 、 CF_3CO_2 または $-\text{OCH}_3$ を表す）。

30

【0015】

本発明の一実施形態において、本発明に係る式Iの化合物は $n=4$ である。この化合物は次の式IIで表される。

【化2】



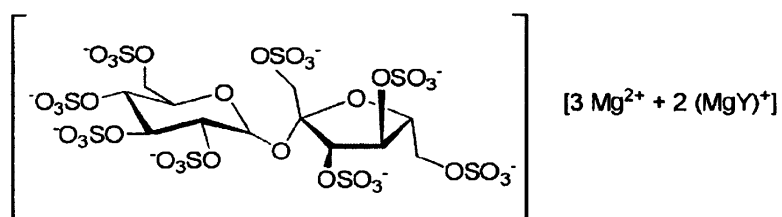
式 II

40

【0016】

本発明の他の実施形態において、本願発明に係る式Iの化合物は、 $n=3$ である。この化合物は次の式IIIで表される。

【化 3】



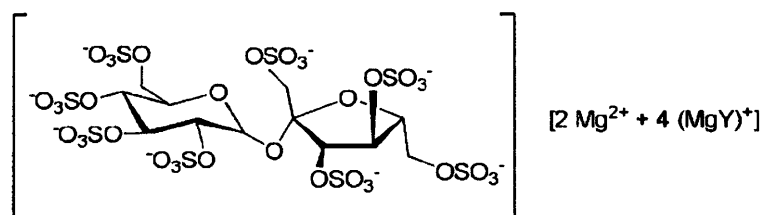
式 III

10

【 0 0 1 7 】

本発明の他の実施形態において、本発明に係る式 I の化合物は $n = 2$ である。この化合物は次の式 I V で表される。

【化 4】



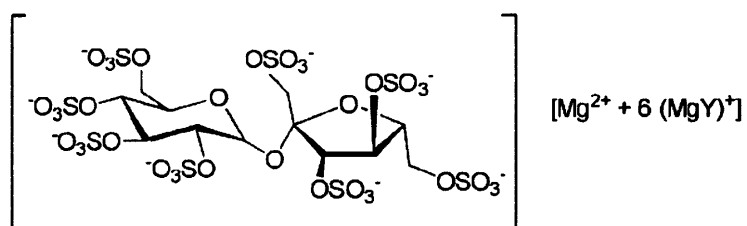
式 IV

20

【 0 0 1 8 】

本発明の他の実施形態において、本発明に係る式 I の化合物は $n = 1$ である。この化合物は次の式 V により表される。

【化 5】



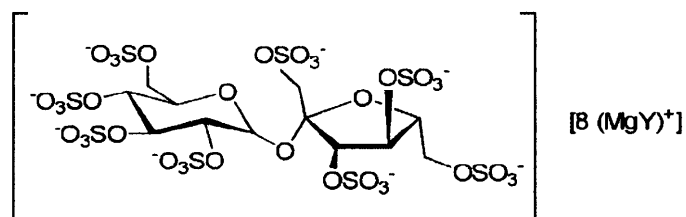
式 V

30

【 0 0 1 9 】

本発明の他の実施形態において、本発明に係る式 I の化合物は $n = 0$ である。この化合物は次の式 V I により表される。

【化 6】



式 VI

50

【 0 0 2 1 】

【 0 0 2 2 】

【 0 0 2 3 】

10

【 0 0 2 4 】

【 0 0 2 5 】

を含む方法に関する。

20

【 0 0 2 6 】

【 0 0 2 7 】

【化 7】



式 VII

【 0 0 2 9 】

40

【 0 0 3 0 】

【 0 0 3 1 】

【 0 0 3 2 】

【 0 0 3 3 】

接触は、優先的には攪拌により行い、例えばマグネチックスターラーを用いる。

【0034】

本発明に係る「マグネシウム塩」は優先的には、例えば、 $Mg(OH)_2$ 、 $MgCl_2$ 、 $MgBr_2$ 、 MgI_2 、 $Mg(NO_3)_2$ もしくは $Mg(BF_4)_2$ のようなマグネシウムの無機塩または $Mg(CH_3COO)_2$ 、 $Mg(CF_3COO)_2$ 、 $Mg_3(C_6H_5O_7)_2$ もしくは $Mg(CH_3O)_2$ のようなマグネシウムの有機塩から選択される。

【0035】

優先的には、本発明に係るマグネシウム塩は水酸化マグネシウム ($Mg(OH)_2$) である。

【0036】

工程aの後に得られた混合物は所望により濾過することができ、特に、残留するマグネシウム塩を除去することが可能である。

【0037】

本発明に係る方法は、工程 a で得られたマグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルを回収する第 2 の工程 b を含む。

【0038】

本発明に関して、優先的には「回収」は、固体物としてマグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルを得ること、所望により結晶として得ることを意味する。

【0039】

固体物などの回収方法は当業者によく知られており、例えば、本発明に係る回収は、工程 a により得られた混合物へ溶媒を加えることによる、抽出 / 沈殿により行うことができる。

【0040】

代替的には、工程 a により得られた水溶液を凍結乾燥することにより固体物を直接回収することができる

【0041】

好ましい実施形態において、工程 a により得られた水溶液に溶媒を加えるとともに混合する。次いで全体をデカントする。

【0042】

次いで、結晶を含む最小の濃密相を回収する。

【0043】

優先的には、この相を水で洗浄し、次いで酸性型のカルシウムのスクロースオクタ硫酸エステルを得るため凍結乾燥する。

【0044】

一実施形態において、工程 a により得られた溶液の pH は塩基性 pH、例えば、pH 8 に調整する。

【0045】

得られた化合物の沈殿および精製収率を増やすため、デカンテーション後に得られた濃密相を水中に溶解し、次いで再度溶媒中に沈殿させることができる。

【0046】

溶媒中におけるこの溶解および再抽出は、マグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルの望ましい純度および収率をうるのに必要とされる回数行うことができる。特に、そのようなカルシウムのスクロースオクタ硫酸エステルの回収方法の一つを実施例に開示する

【0047】

優先的には、溶媒は、例えば、アセトン、エタノール、酢酸エチル、メチルイソブチルケトンもしくはメチルエチルケトン、優先的にはアセトンもしくはエタノールのような有機溶媒または有機溶媒の混合物である。

【0048】

優先的には、工程 a および b は暗所で行う。

【0049】

10

20

30

40

50

本発明に係る方法の工程 a において用いられる溶液中の酸性型スクロースオクタ硫酸エステルは当業者に知られるいずれかの方法により得ることができる。

【 0 0 5 0 】

優先的には、酸性型のスクロースオクタ硫酸エステルはスクロースオクタ硫酸エステルの塩より得ることができる。

【 0 0 5 1 】

好ましい実施形態において、酸性型のスクロースオクタ硫酸エステルはスクロースオクタ硫酸エステルの塩から、次の工程：

a 1 . スクロースオクタ硫酸エステルの塩を溶液中へ、優先的には水のような水溶液中へ溶解すること、

a 2 . そのようにして得られたスクロースオクタ硫酸エステルの塩を脱塩することにより溶液中でスクロースオクタ硫酸エステルの酸性型を形成することを行うことにより得られる。

【 0 0 5 2 】

本発明に係る「スクロースオクタ硫酸エステルの塩」は、例えば、アルカリ金属塩（例えば、カリウム、ナトリウム、リチウム等）のような存在するスクロースオクタ硫酸エステルの塩すべてから選択する。

【 0 0 5 3 】

優先的には、スクロースオクタ硫酸エステルの塩は、カリウムのスクロースオクタ硫酸エステルまたはナトリウムのスクロースオクタ硫酸エステルである。

【 0 0 5 4 】

工程 a 1 はスクロースオクタ硫酸エステル塩の溶液を得ることを可能とする。

【 0 0 5 5 】

スクロースオクタ硫酸エステル塩の「溶解」とは、前記化合物の溶液の形成を意味する。

【 0 0 5 6 】

当業者であれば、完全に溶解する望ましい量のスクロースオクタ硫酸エステルの塩を加えることができ、望ましい濃度（例えば、0 . 0 1 M ~ 1 M）の溶液を得ることができる。溶液、優先的には水のような水溶液の体積を容易に推定することができる。

【 0 0 5 7 】

優先的には、溶解は水のような水溶液中における塩の攪拌（例えば、マグネチックスターラーにより）により行う。

【 0 0 5 8 】

また、本発明に係る方法は、工程 1 により得られた溶解した塩を脱塩する工程 a 2 を含む。

【 0 0 5 9 】

「脱塩」は酸性型スクロースオクタ硫酸エステルおよびカチオンのスクロースオクタ硫酸エステル塩中への電離を意味する。

【 0 0 6 0 】

この脱塩工程に酸性型のスクロースオクタ硫酸エステルの回収が続く。

【 0 0 6 1 】

この工程は、当業者により知られるいずれかの方法、特にイオン交換カラムを通過させることにより行うことができる。

【 0 0 6 2 】

酸性スクロースオクタ硫酸エステルを含む溶液は、イオン交換カラムを数回通過させ、当初結合していたすべてのカチオンを取り除くことができる

【 0 0 6 3 】

優先的には、イオン交換カラムはカチオン交換樹脂を含む。

【 0 0 6 4 】

本発明の一実施形態において、カチオン交換樹脂はスルホン酸タイプの樹脂である（例

10

20

30

40

50

えば、Amberlite™)。

【0065】

好ましい実施例において、本発明に係る方法は次の工程：

a 1．スクロースオクタ硫酸エステル塩を溶液中に溶解すること、

a 2．先ほど得られたスクロースオクタ硫酸エステル塩の溶液を脱塩し、溶液中で酸性型のスクロースオクタ硫酸エステルを形成すること、

a．溶液中で酸性型スクロースオクタ硫酸エステルをマグネシウム塩と接触させ、マグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルを形成すること、および

b．先ほど形成させたマグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルを沈殿させることを含むまたはこれらからなる。

10

【0066】

他の実施形態において、マグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルはスクラルファートから直接得られる。

【0067】

例えば、ピリジン中においてスクラルファートをまず、硫酸化し、次いで、例えば、 $(Mg(OH)_2)$ のような強塩基と合わせる。

【0068】

本発明は更に、1以上の本発明に係る化合物および少なくとも1つの薬学上または美容学上許容される賦形剤を含む組成物に関する。

【0069】

また、本発明は、1以上の本発明に係る化合物および薬学上または美容学上許容される賦形剤を含む医療用品を対象とする。

20

【0070】

優先的には、本発明に係る組成物または医療用品は式Iの化合物を一種のみ含み、優先的には、式IIの化合物である。

【0071】

本発明に係る「賦形剤」は、例えば、単独または1以上の界面活性剤、1以上の溶媒、1以上の水溶性ポリマー、1以上の粘着剤もしくはゲル化剤、1以上の防腐剤、1以上の抗菌剤、1以上の殺菌剤、1以上の治療剤、1以上の抗酸化物質、1以上の皮膚軟化剤および/もしくは保湿剤、1以上の顔料、1以上の香料ならびに/もしくは着色剤、塩、酸、塩基のようなpH調整剤との組み合わせでありうる。

30

【0072】

本発明に関して、「薬学上および/または美容学上許容される」とは、それらが動物またはヒトに投与された場合に、有害な副作用、アレルギーまたは他の望ましくない反応を引き起こさない、分子実体および組成物を意味する。

【0073】

本発明に係る組成物の正確な組成および形成は、該組成物に想定される使用および投与経路に基づいて当業者であれば決定することが可能である。

【0074】

本発明に係る組成物は、優先的には、局所または口腔投与できるように形成される。

40

【0075】

本発明に関して、「局所投与」は、特に、皮膚への塗布、口腔（口腔粘膜）への塗布、生殖器（肛門、膣粘膜）への塗布を含む。

【0076】

本発明に関して、「口腔投与」は、特に、経口摂取（胃を含む）による投与を含む。

【0077】

組成物が局所投与のために形成された場合、優先的には、パウダー、乳液、クリーム、香油、オイル、ローション、ゲル、泡、起泡性ゲル、軟膏、スプレー、ペースト、パッチ等のような塗布が容易になる形態である。

【0078】

50

代替的には、肛門または膣粘膜投与を想定した場合、本発明に係る組成物は、坐薬、膣坐薬またはカプセルの形態とすることができる。

【0079】

組成物を経口剤型により投与できるように形成する場合、優先的には、ガム、トローチ剤、錠剤、ドロップ、ドリンクゲル(drinkable gel)、溶解用粉末、胃用ドレッシング剤(gastric dressing)等のような形態である。

【0080】

組成物中の本発明にかかる化合物の用量は特には、望ましい治療応答および/または美容応答を達成するために必要な有効成分の量、想定される投与方法および望ましい治療期間に基づいて決定される。

【0081】

一実施形態において、本発明に係る組成物は、0.1~30重量%の一般式Iに係るマグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルを有する。

【0082】

優先的には、例えば局所適用のための本発明に係る組成物は0.5~7重量%、より優先的には0.5~5重量%のカルシウムのスクロースオクタ硫酸エステルを含む。

【0083】

本発明に係る組成物は更に、少なくとも1つの有効成分、優先的には他の治療剤、鎮痛剤、抗ラジカル剤、防腐剤および/または抗炎症剤を含む。

【0084】

本発明は更に、本発明に係る化合物または薬剤として用いられる本発明に係る組成物に関する。

【0085】

本発明は更に、本発明に係る化合物または組成物の薬剤製造のための使用に関する。

【0086】

本発明は更に、本発明に係る化合物または組成物の有効量を、それを必要とする患者への投与を含む治療方法に関する。

【0087】

優先的には、本発明に係る化合物または組成物は、皮膚、粘膜または臓器の治療、より優先的には、皮膚、粘膜もしくは臓器の瘢痕形成の促進ならびに/または細菌感染からのそれらの保護ならびに/または細菌感染および/もしくは炎症と戦うために用いられる。

【0088】

本発明に関して、「瘢痕形成」とは特に、患部を覆うことを目的とした再生現象および組織または臓器の硬化を意味する。

【0089】

「瘢痕形成の促進」とは、特に、本発明に係る化合物または組成物の存在下、より早く、より効果的に(傷がなくなるまたは減少するなど)行われる瘢痕形成を意味する。

【0090】

優先的には、本発明に係る使用は急性または慢性の創傷およびやけどの瘢痕化に関するものである。

【0091】

本発明に関して、語句「急性または慢性の創傷」とは、特に、擦り傷、引っ掻き傷、かすり傷、切り傷、潰瘍、口腔環境における様々な創傷、瘢痕性座瘡、水泡、口唇炎、湿疹、おむつかぶれ、皮膚粗鬆症、下肢または胃の潰瘍のような潰瘍、床ずれ、糖尿病性創傷(特に脚)、様々な炎症、皮膚炎または外科または美容皮膚手術(レーザー、脱毛、ピーリング、注入)による傷を含む。

【0092】

本発明に関して、語句「やけど」とは、熱、機械的、化学的または放射線によるやけどが原因となるやけどを含む。本発明に関して、やけどは特に、やけどの原因が太陽または熱である放射線皮膚障害または凍結療法、外科または美容皮膚手術(レーザー、脱毛、

10

20

30

40

50

ピーリング)による傷でありうる。

【0093】

「細菌感染」とは、バクテリア、酵母、菌類またはウイルスが原因となる皮膚または粘膜の感染すべてを意味する。

【0094】

本発明に係る組成物は、予防的には細菌感染を避けるために、治療的には感染した細菌と戦うために使用することができる。

【0095】

「炎症」とは、特には、発赤、はれ、熱および痛みを特徴とする攻撃に対する身体の免疫防御反応を意味する。

【0096】

本発明は、特には、皮膚の炎症状態の治療に関する。

【0097】

患者へ投与するスクラルファートの量は、治療する病態および投与方法により左右される。例えば、胃への適用を想定した場合、カルシウムのスクロースオクタ硫酸エステルを1～10g/日、優先的には2～6g/日の量を投与することができる。

【0098】

本発明は更に、本発明に係る化合物または化粧品組成物の、皮膚の見た目の改善への使用に関する。

【0099】

本発明に関して、「皮膚の見た目の改善」とは皮膚および/または粘膜の状態の美しさまたは快適さの改善を意味する。

【0100】

皮膚の状態の美しさまたは快適さの低下は、例えば年齢、外的状況または体重の変動などが原因となりうる。

【0101】

例えば、本発明に係る化粧品組成物は肌のバリア機能の修復、肌へ潤いを与える、皮膚の弾力および/もしくは張性を増加させるならびに妊娠線もしくはしわを減らし、しみを取り除くことを助ける。

【0102】

代替的に、本発明に係る化合物または組成物は皮膚の老化を防ぐのに用いられる。

【0103】

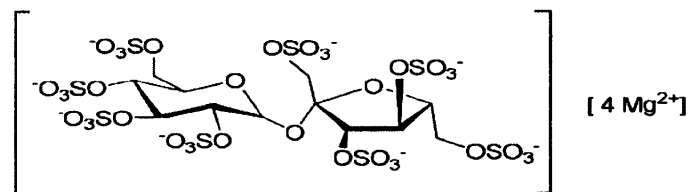
次の実施例は例示的なものであり、これにより発明の範囲は限定されない。

【実施例】

【0104】

実施例1：式IIの化合物の製造

【化8】



式II

【0105】

水中(40ml)のカリウムのスクロースオクタ硫酸エステル溶液(1.50g; 1.16mmol、1.00eq、99%)を100mlの丸底フラスコに入れた。

【0106】

該溶液を250gのイオン交換樹脂アンバーライトIR120Hを含むカラム(40

10

20

30

40

50

× 500 mm) に、流速 1 mL / 分、0 で通過させる。酸性画分 (120 mL ; pH 1.5) を回収し、pH = 10.23 において、水酸化マグネシウムを添加することにより、直ちに中和する。得られた混合物を、室温、pH = 9.84 において、一晚 (約 12 時間) 攪拌する。

【0107】

次に、該混合物を濾過し、700 mL のアセトンに濾液に添加する。得られた混合物を一晚静置する。上清をデカントし、残ったシロップを 15 mL の純水に溶解し、200 mL のアセトンに溶液に加える。

【0108】

得られた混合物を 3 時間静置し、上清をデカントする。この操作を 3 度繰り返す

10

【0109】

次いで、シロップを 30 mL の水に溶解し、混合物を凍結乾燥する。マグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステル白色固体物が得られる (0.50 g ; 40%)。

【0110】

これらの工程は総て、反応媒体をアルミニウムホイルで覆うことにより、暗所で行った。

【0111】

得られた式 I I の化合物の特性評価：

得られた式 I I の化合物の NMR スペクトルは次の通りである。

^1H NMR (D_2O , 300MHz, ppm): : 4.13-4.42 (m, 9 H); 4.52 (m, 1 H); 4.63 (m, 2 H); 5.04 (d, J=8.1Hz, 1 H); 5.73 (d, J=3.3 Hz, 1 H)

20

【0112】

更に、得られた化合物 I I (SOS - Mg) に含まれるスクロースオクタ硫酸エステルおよびマグネシウムのアッセイを行う。同様のアッセイを、既知のマグネシウムまたはスクロースオクタ硫酸エステルの濃度を有する対象試料を用いて行う：MgCl₂ およびカリウムのスクロースオクタ硫酸エステル (SOS - K)。

【0113】

アッセイは次のように行う：

標準溶液および試料の用意：

- 10 mL の目盛り付フラスコ内で、5.2 g の MgCl₂ (純度：97%) を正確に計量し、0.05% TFA の水溶液に完全に溶解させる。最終的な濃度は 0.504 mg / mL である。

30

- 10 mL の目盛り付フラスコ内で、12.1 mg の SOS - K (含水比：8.82%) を正確に計量し、0.05% TFA の水溶液に完全に溶解させる。最終的な濃度は 1.21 mg / mL である。

- 10 mL の目盛り付フラスコ内で、16.1 mg の SOS - Mg を正確に計量し、0.05% TFA の水溶液に完全に溶解させる。最終的な濃度は 1.61 mg / mL である。

【0114】

SOS - Mg 中のスクロースオクタ硫酸エステルの分析のために、10 mL の目盛り付フラスコ内で、8.0 mL の試料を 0.05% TFA の水溶液により希釈する

40

【0115】

HPLC 分析：

このようにして得られた SOS - Ca、SOS - K および CaCl₂ 試料は、次の原料および条件による HPLC により特徴付けられる：

カラム：Atlantis T3 (4.6 × 100 mm、3.0 μm)

カラム温度：30

速度：0.6 mL / 分

注入量：SOS - Mg 中の Mg の分析用に 5 μL、SOS - Mg 中の SOS 分析用に 20 μL

50

検出：E L S D (「移送管」温度 = 50、ガスの速度 = 2.0 l / 分、移動相 A : 0.05 % T F A / 水、移動相 B : 0.05 % / アセトニトリル (勾配 : T 0 A : 100 %、T 2 A : 100 %、T 5 A : 5 %、B : 95 %))

【0116】

マグネシウムおよびスクロースオクタ硫酸エステル濃度に関して得られた結果を次の表1および2に表す。

【表1】

	濃度 (mg / ml)	Mg 濃度 (mg / ml)	ピーク面積 / Mg 含有量
MgCl ₂	0.504	0.1274	1116301
SOS-Mg	1.61	—	1164648

10

表1：MgCl₂標準液からのSOS-Mg試料のマグネシウム濃度の推定

【0117】

SOS-Mg試料中におけるマグネシウム濃度は計算の結果、3.3960 mmol / gである。

【0118】

【表2】

20

	SOS濃度 (mg / ml)	ピーク面積 / SOS 含有量
SOS-K	0.1274	5322294
SOS-Mg	—	6637820

表2：SOS-K標準液からのSOS-Mgのスクロースオクタ硫酸エステル濃度の推定

【0119】

SOS-Mg試料中におけるSOS濃度は計算の結果、0.8304 mmol / gである。

【0120】

先に述べたように、得られた式IIのSOS-Mg化合物におけるマグネシウム / スクロースオクタ硫酸エステル比は3.3961 / 0.8304すなわち4.09であり、これは想定された比と十分一致する。

【0121】

実施例2：マグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルの細胞遊走に対する影響

上皮細胞の遊走は、胚形成および癒着化のような組織の成長および修復工程の重要なステップである。

40

【0122】

細胞遊走の開始、調整および終了の機構は完全には明らかではないが、細胞移動の極めて重要な役割は十分証明されている。

【0123】

皮膚の癒着化の間および皮膚の慢性炎症疾患において、ケラチノサイトは「活性化」され、遊走の工程を開始する。

【0124】

次に、該細胞は、一方では細胞外マトリックスとの相互作用により、また他方では細胞-細胞相互作用により、それらの表現型を支配する。創傷の境界の基底面のケラチノサイトは、移動して創傷を覆う。

50

【 0 1 2 5 】

実際に、ケラチノサイトは、フィブロネクチン、間質皮膚コラーゲン（１型）、コラーゲンⅣ、および基底膜由来のラミニン５との接触により活性化される。それらはまた、一部のポリペプチド増殖因子、例えば、ＴＧＦ、ＴＧＦ、およびＥＧＦによっても制御される。さらに、サイトカイン（ＩＬ１、ＴＮＦ）、およびケモカイン（ＲＡＮＴＥＳおよびＩＬ－８）もまた、ケラチノサイトを活性化することにより創傷の再上皮化の速度を増加させるのを助ける

【 0 1 2 6 】

ＨａＣａＴケラチノサイト細胞株の細胞遊走におけるマグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルの影響を評価するため、Ｏｒｉｓ細胞遊走アッセイキット（Ｐｌａｔｙｐｕｓ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を用いて研究が行われた。この研究は、比較のため、カリウムのスクロースオクタ硫酸エステルおよびナトリウムのスクロースオクタ硫酸エステルについて同時に行われた。

10

【 0 1 2 7 】

- 生体材料

用いられるケラチノサイト細胞株は、ＨａＣａＴヒトケラチノサイト細胞株であり、自然に不死化されている。この株は、文献において頻繁に参照モデルとして参照されている。

【 0 1 2 8 】

- 細胞遊走プロトコル

20

細胞遊走研究に用いられるプロトコルは、９６穴Ｏｒｉｓ細胞遊走アッセイキット（Ｐｌａｔｙｐｕｓ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ－ＴＥＢＵ）の使用により、この細胞プロセスの縮小化および定量化を可能とする。

【 0 1 2 9 】

この実験の原理は、９６穴プレートのウェルの中心部への細胞移動を調査することである。一部のウェルにはストッパーを配置し、直径２ｍｍの検出ゾーンを設ける。次に、細胞が該ストッパー周囲の表面に十分付着した後に該ストッパーを除去し、細胞が検出ゾーンに向かって移動できるようにする。ストッパー無しで活性物質を含むプレートをＤＭＥＭ ０％ＳＶＦ中で３７、２４時間インキュベートする。この後、ストッパーが配置されていたゾーンに位置する細胞量を分析し、細胞移動を評価する。マスクは可視化およびこのゾーンに位置する細胞のみの読み取りを制限する。各条件につき、平均４から８個のウェルを計算する。

30

【 0 1 3 0 】

この研究において実験した製品は、濃度が１０μＭの実施例１で得られたＳＯＳ－Ｍｇ、濃度が１０μＭのＳＯＳ－Ｋ（カリウムのオクタ硫酸スクロース）、濃度が１０μＭのＳＯＳ－Ｎａ（ナトリウムのオクタ硫酸スクロースの濃度）および陽性対象としてのＥＧＦである。陰性対照は培地（対象０％ＦＣＳ）に化合物を加えないことによって用意する。

【 0 1 3 1 】

結果：

40

ＨａＣａＴ細胞の遊走に対する３スクロースの影響を試験した。

結果は次の式により数値化される。

【数１】

$$\frac{\text{処理 I F}}{\text{対象 I F } 0 \% \text{ F C S}} \times 100$$

－ I F（蛍光強度：移動した細胞の量に比例する）
 － 0％ＦＣＳ対照に対する活性百分率

50

【 0 1 3 2 】

得られた結果を表 3 にまとめる。

【表 3】

	対照	EGF	SOS-Mg	SOS-Na	SOS-K
	0 % FCS	33 ng	10 μ M	10 μ M	10 μ M
AVG IF	5044 \pm 1074	16138 \pm 1548	7084 \pm 662	4988 \pm 965	5001 \pm 835
%活性／調整	100	320***	140*	99	99

表 3：ケラチノサイトの遊走に対する 3 スクロースの影響

* $p < 0.05$ および *** $p < 0.001$ (0 % FCS 対照に対する)

10

【 0 1 3 3 】

この表から以下のことが推定される。

- 33 ng / ml における EGF (実施例においては陽性対照) はケラチノサイトの遊走 (および拡散) を非常に大きく顕著に誘発した。

- 10 μ M におけるカリウムのスクロースオクタ硫酸エステルおよびナトリウムのスクロースオクタ硫酸エステルはケラチノサイトの遊走を誘発しない。

- 10 μ M におけるマグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステル (SOS-Mg) はケラチノサイトの遊走を統計学的に有意に誘発した。この遊走は SOS-Na および SOS-K により誘発されたものより 1.4 倍大きい。

20

【 0 1 3 4 】

実施例 3：マグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルの細胞分化に対する影響

上皮は、身体に化学的、機械的バリアを提供することにより主要な保護的役割を担う。それは、水密性を維持、すなわち皮膚保護機能を保証する。

【 0 1 3 5 】

脂質マトリクスに付随するカルネオサイト、角質上皮細胞のケラチノサイトはこの機能のほとんどを提供する。

【 0 1 3 6 】

しかしながら、深層はこの機能の要素を確立させるように働く。上皮のケラチノサイトの分化能は、選択的透過性タイプのバリア機能の確立を保証する。

30

【 0 1 3 7 】

ケラチノサイトの分化プログラムは、上皮の最深層 (上皮角質層へと移動する最小の分化した基底層) により、時空間的に制御されており、最終段階で、ケラチノサイトはカルネオサイトへと分化する。

【 0 1 3 8 】

細胞および分子的观点から、ケラチンフィラメントの形成、ケラチノサイトのカルネオサイトへの分化すなわち「角質化」および層状組織に分類される細胞間脂質セメントの形成 (水密性および皮膚保護機能を保証する) が主に観察される。

【 0 1 3 9 】

タンパク質的观点から、上皮分化は構造タンパク質、ケラチンの進化が中心である (上皮の構築上の完全性に寄与する)。

40

【 0 1 4 0 】

これらの発現はケラチノサイトの成熟の程度により変化する。塩基性ケラチン 1 および酸性ケラチン 10 はケラチノサイトの分化の初期マーカーである (上皮の基底層から存在する)。

【 0 1 4 1 】

ケラチノサイト脂質、トランスグルタミナーゼ 1 (TGM1) または 3 のようなトランスグルタミナーゼとともに構造的タンパク質の架橋化を引き起こす、それらの角質化エンペロープタンパク質、コルネオデスモシン (CDSN)、小さなプロリンリッチタンパク

50

質 1 (S P R R 1 A および S P R R 1 B)、インボルクリン (I V) および主要な特定酵素などを生物学的工程の他マーカーの後の発現に続けさせることができる。

【 0 1 4 2 】

カルネオサイトに存在する繊維マトリクスの形成は粒状ケラチノサイトとカルネオサイトとの間の移行から開始される。

【 0 1 4 3 】

ロリクリン (L O R) は、角質化エンベロープの他のタンパク質と固着可能なグルタミンおよびリジン残査を含む構造的タンパク質である。

【 0 1 4 4 】

前駆体であるプロフィラグリン (粒状のケラトヒアリンに貯蔵される) から製造されたフィラグリン (F L G) の塩基性分子はサイトケラチンのフィラメントに関与し、それらの凝集を可能とする。

【 0 1 4 5 】

次いで、フィラグリンをペプチジルアルギニンデヒミナーゼ (P A D) 酵素、特に P A D 1 および P A D 3 により脱イミン化することができる。

【 0 1 4 6 】

完全に分解される前に、脱イミン化されたフィラグリン (酸性) は次いで中間フィラメントから分離され、天然保湿因子 (N M F) を構成するアミノ酸を生成する。

【 0 1 4 7 】

同時に、ケラチノサイト脂質の合成および移行は、皮膚バリア (その形成が末端上皮分化の最終段階を表す) にとって必須であるカルネオサイト間脂質セメントの源である。

【 0 1 4 8 】

この細胞外脂質マトリクスは水および電解質の経皮的な移動による主要なバリアを提供する。

【 0 1 4 9 】

したがって、一定数の酵素および脂質トランポーターにおいて分化により増加したそれらのケラチノサイトの発現が起こる。

【 0 1 5 0 】

このセメントは 3 つの脂質種 (コレステロール、遊離脂肪酸およびセラミド) 間の平衡に起因する。

【 0 1 5 1 】

これら脂質は、有棘層および顆粒層において合成されたグルコシルセラミド、スフィンゴミエリン、コレステロールおよびリン脂質に由来する。

【 0 1 5 2 】

顆粒層と結合し、顆粒層 / 角質層との接合部においてその内容物を放出する層状体、小分泌細胞を介して、これらは輸送される。

【 0 1 5 3 】

更に、これらの脂質前駆体、層状体は、酸性および中性リパーゼはもちろん、酸性スフィンゴミエリナーゼ (a S m a s e)、ベータ - グルコセレブロシダーゼ (G B A) またはホスホリパーゼ A 2 (s P L A 2) のような脂質加水分解酵素を含む多くの酵素を含有している。

【 0 1 5 4 】

細胞外間隙において、脂質前駆体とともに共輸送され、これらの酵素は、それぞれ、スフィンゴミエリンはセラミドへ、ベータ - グルコセレブロシドはセラミドへ、リン脂質は遊離脂肪酸およびグリセロールへ変換される。

【 0 1 5 5 】

グルコシルセラミド合成酵素 (U G C G) はまた、グルコシルセラミドの合成を可能にすることにより皮膚脂質関門に介在する。

【 0 1 5 6 】

その転写反応は、分化の工程の間増加する。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 7 】

皮膚のバリア機能は、また微生物に対する防御物を含む。

【 0 1 5 8 】

上皮は、ホストの先天的防御物として重要な役割を担う。

【 0 1 5 9 】

皮膚の抗菌システムは数ある中で、特定の表面脂質（皮脂のオレイン酸およびパルミチン酸）およびケラチノサイトの分化（RNase 7、プロテイナーゼ阻害物質）の状態に従い、ますます発現する構成タンパク質の存在に基づく。

【 0 1 6 0 】

RNase 7 およびプロテイナーゼ阻害物質 3（PI 3 またはエラフィン）は、抗菌活性を有している。

10

【 0 1 6 1 】

RNase 7 は、RNase A ファミリーの一つであり、広範囲のスペクトルの抗菌活性を有する。したがって、グラム陽性またはグラム陰性バクテリアに対して作用することができる。

【 0 1 6 2 】

更に、上皮表面の酸性化は、皮膚の抗菌防御物における重要な役割を果たす。したがって、皮膚は物的な関門としてだけでなく、化学的な関門としても働く。

【 0 1 6 3 】

抗菌ペプチドの誘導性分泌に基づく先天性免疫の適応性構成成分も存在する。

20

【 0 1 6 4 】

それらは、様々なバクテリア、ウイルスおよび菌類に対し、それらの成長を阻害することのできる直接的抗菌活性を有する。

【 0 1 6 5 】

更に、それらの走化作用により、これら抗菌ペプチドは先天性免疫と適応免疫との間にリンクを確立する。

【 0 1 6 6 】

これらは、細胞増殖、癒着化、サイトカインおよびケモカインの生成ならびに走化性に影響することにより、上皮細胞および炎症性細胞に対する効果を有することで炎症のメディエーターとして重要な役割を果たす。

30

【 0 1 6 7 】

抗炎症ペプチドは一般的に、有棘層および顆粒層の上層で合成されるが、それらは放出される上皮角質層において活発である。

【 0 1 6 8 】

これらの作用機構は、細胞内代謝を妨げるために感染性微生物の形質膜破壊または微生物の貫通からなる。

【 0 1 6 9 】

皮膚において最も研究されている抗菌ペプチドは、 α -ディフェンシンおよびカテリジンである

【 0 1 7 0 】

ヒト α -ディフェンシンは、ヒト上皮において発見され、そのうちの 4 つが皮膚において検出される（hBD 1 ~ 4）抗菌ペプチドの主要なクラスを構成する

40

【 0 1 7 1 】

それらは同じファミリーに属するが、異なる経路により調製される。

【 0 1 7 2 】

ヒト α -ディフェンシン（hBD - 2 または DEFB 4）、ヘパリンに結合した 4 kDa ペプチドは、主要な皮膚の抗菌ペプチドの一つである。

【 0 1 7 3 】

S. aureus に関してのみ静菌性である hBD - 2 は、本質的にグラム陰性バクテリアに対し向けられる抗菌活性を有する。

50

【0174】

- ディフェンシン3 (hBD-3またはDEFB103A)、5 kDa抗菌ペプチドは、Staphylococcus aureusを含む広範囲のスペクトルの抗菌活性を有する。

【0175】

マグネシウムのスクロースオクタ硫酸エステルならびにカリウムおよびナトリウムのスクロースオクタ硫酸エステルのケラチノサイト分化工程に含まれる分子標的の制御に対する影響を評価した。

【0176】

そのために、正常ヒトケラチノサイト(NHK)を様々な物質と接合、試験し、角化エンベロープのプロテイン構造の設立だけでなく脂質の合成または抗菌ペプチドの発現にも従事する様々なタンパク質コードRNAの発現が測定された。

10

【0177】

- 生体物質

用いられたケラチノサイト細胞株は、美容外科的廃棄物(乳房縮小)からの皮膚のストリップから用意した初期のヒトケラチノサイト細胞株またはNHKsである。細胞は、 $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ の脳下垂体抽出物(BPE)および $1.5 \text{ ng}/\text{ml}$ の上皮成長因子(EGF)が追補された低マグネシウム(0.1 mM)KSFM(インビトロゲン)中で成長する。

【0178】

- 実験プロトコル

試験した製品は、 $10 \mu\text{M}$ のSOS-Mg、 $10 \mu\text{M}$ のSOS-Na、 $10 \mu\text{M}$ のSOS-Kである。同時に、 1.2 mM の CaCl_2 を陽性対照として加える実験を行う。陰性対照は培地に何も加えないことにより用意する。

20

【0179】

試験する製品はケラチノサイトを用いて72時間培養する。

【0180】

次いで、細胞を再生させ、対象のmRNA発現を定量化するために用いられるQuantigene技術を利用して上皮の分化に関わる標的遺伝子の発現の分析を実施する。

【0181】

Quantigeneにより得られた値は、2つの参照遺伝子POL2RAおよびHPRTの幾何平均に関して正規化される。

30

【0182】

相対量は、対照との関連において計算される。

【0183】

目的の遺伝子発現の制御は、 $RQ(\text{相対量}) \geq 1.9$ (誘導)または $RQ \geq 0.5$ (阻害)から考慮される。

【0184】

結果

様々な濃度における3スクロースのケラチノサイトの分化に対する影響を試験した。

【0185】

細胞の分化に関与する14遺伝子の発現に関する第1の研究が行われた。その結果を、表4に要約する。

40

【0186】

得られた値は、発現が $10 \mu\text{M}$ のSOS-Mg、SOS-KまたはSOS-Naを加えることにより改変されている遺伝子のために指定されている。

【0187】

【表 4】

	濃度	DEFB 103a	CDSN	RNASE7	UGCG
CaCl ₂	1.2 nM	18.7	1.3	4.5	3.1
SOS-Mg	10 μM	3.0	1.9	2.9	2.0
SOS-K	10 μM	2.3	1.5	2.4	1.8
SOS-Na	10 μM	0.9	0.7	1.6	1.1

表 4：陰性対照に関する細胞により培養された製品に係る mRNA 発現の相対量 (RQ)

10

この表において記載されるように：

- カルシウム（実施例において陽性対照）は、3 mRNA (DEFB103A、RNA SE7 および UGCG) の発現を誘導した。

- 10 μM の SOS-Mg は、4 mRNA (DEFB103A、NASE7、CDSN および UGCG) の発現を誘導した。コルネオデスモシン (CDSN) 発現に及ぼす SOS-Mg の作用は、プロテインバリアの回復に SOS-Mg が関与することを意味する。UGCG 発現に及ぼす作用は、脂質バリアの回復に関与することを意味する。更に、RNASE7 および DEFB103A の誘導は、SOS-Mg 化合物の抗菌特性を表す。

20

- SOS-Na は mRNA の発現を誘導しない。

- 10 μM の SOS-K は、SOS-Mg より少ない程度に、DEFB103A、RNASE7、UGCG および CDSN の発現を誘導する。

【0188】

第 2 の研究は、同じ条件下であるが、リアルタイム PCR によって、より多くの遺伝子（細胞の分化に関与する 64 対象）の発現を測定することによって実施された。

【0189】

この研究は、7 mRNA (FLG、IVL、SPRR1A、SPRR1B、LOR、Padi1 および hBD2) の発現を 30 μM の SOS-Mg が誘導したことを表している。

30

【0190】

これら誘導は、ケラチノサイトの分化およびその癒痕化 (IVL、SPRR1A、SPRR1B および LOR) の誘導、保湿化 (Padi1) およびその抗菌特性 (hBD2) における SOS-Mg の役割を示している。

【0191】

癒痕形成に重要な 3 つの作用における SOS-Mg、SOS-Na および SOS-K の効果を比較するために：細胞分化、保湿化および抗菌特性、3 遺伝子 (loricrin、Padi1 および hBD2 (DEFB4)) の誘導を SOS-Mg、SOS-Na および SOS-K により比較した。結果は図 1～3 に表す。

40

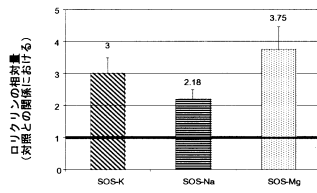
【0192】

SOS-Na および SOS-K よりも多くのロリクリン、Padi1 および hBD2 (DEFB4) が SOS-Mg により誘導されたことに留意されたい。

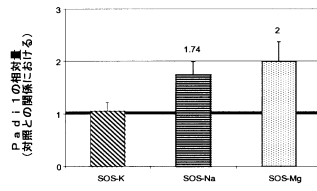
【0193】

したがって、SOS-Mg はケラチノサイトの分化を誘導し、物的な関門の形成および皮膚の保湿化と同様に抗菌機能を促進させる。

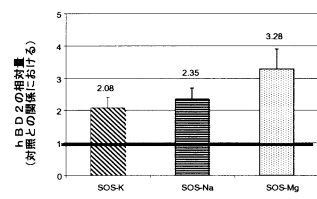
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 Q	19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00

- (72)発明者 セブラン、ジュラン
中華人民共和国上海、シャンシー、ノース、ロード、173、ユニット、301
- (72)発明者 エレーヌ、エルナンデス - ビジョン
フランス国キューノー、リュ、デ、トルバドゥール、14
- (72)発明者 リュック、アギラル
フランス国エスカルカン、アブニュ、ド、クッス、12

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第2006/017752(WO, A1)
特表平05-503280(JP, A)
特表平04-500798(JP, A)
特表平04-506656(JP, A)
特表平04-500797(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 H 1 1 / 0 0
A 6 1 K 8 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 0 0
A 6 1 Q 1 9 / 0 0
C 0 7 H 1 / 0 0
CAplus / REGISTRY (STN)