

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-290002  
(P2005-290002A)

(43) 公開日 平成17年10月20日(2005.10.20)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>**A61K 7/48****A61K 7/00**

F 1

A 61 K 7/48

A 61 K 7/00

テーマコード(参考)

4 C 0 8 3

D

審査請求 有 請求項の数 17 O L 外国語出願 (全 20 頁)

|              |                              |          |  |
|--------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号    | 特願2005-107104 (P2005-107104) | (71) 出願人 | 391023932<br>ロレアル<br>フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14                      |
| (22) 出願日     | 平成17年4月4日(2005.4.4)          | (74) 代理人 | 100109726<br>弁理士 園田 吉隆   |
| (31) 優先権主張番号 | 0450658                      | (74) 代理人 | 100101199<br>弁理士 小林 義教   |
| (32) 優先日     | 平成16年4月2日(2004.4.2)          | (72) 発明者 | ドミニク フアゴ<br>フランス国 75020 パリ, リュ<br>デ グラン シャン 84                 |
| (33) 優先権主張国  | フランス (FR)                    | (72) 発明者 | パスカル ポルト<br>フランス国 94130 ノジアン シュ<br>ール マルヌ, ブールバール ガンベッ<br>タ 36 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】少なくとも一のRhoAキナーゼの生成及び／又は活性化インヒビターの、皮膚を脱収縮させ及び／又は表情を弛緩させる薬剤としての美容的使用

## (57) 【要約】 (修正有)

【課題】皮膚、特に加齢及び／又はシワのある皮膚を処理するための新規な美容的方法の開発。

【解決手段】少なくとも一の有効量のRhoAキナーゼの生成及び／又は活性化インヒビターの、皮膚を脱収縮させ及び／又は表情を弛緩させる薬剤としての、化粧品用組成物における使用。

【効果】前記化合物は、皮膚の加齢の兆候、特にシワ、好ましくは表情のシワを防止及び／又はこれに抗する。また本発明は、少なくとも一のRhoAキナーゼの生成及び／又は活性化インヒビターを含有する、局部適用される化粧品用組成物、及び皮膚、特に加齢及び／又はシワのある皮膚を処理するための美容的方法にもなる。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

有効量の少なくとも一の R h o A キナーゼ生成及び / 又は活性化インヒビターの、顔の表情の弛緩及び / 又は皮膚の脱収縮のための薬剤としての、化粧品用組成物における使用。

**【請求項 2】**

前記 R h o A キナーゼ活性化インヒビターが、該 R h o A キナーゼの触媒部位に結合する薬剤であることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

**【請求項 3】**

前記インヒビターが、(R)(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-N-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボキシアミド及び 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン及び / 又はその誘導体及び / 又はその類似体から選択されることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の使用。

**【請求項 4】**

前記 R h o A キナーゼ活性化インヒビターが、プロテイン R h o A による R h o A キナーゼの活性化を阻害する薬剤であることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

**【請求項 5】**

プロテイン R h o A による R h o A キナーゼの活性化を阻害する前記薬剤が、ADP-リボシリルトランスフェラーゼ活性を有する薬剤であることを特徴とする、請求項 4 に記載の使用。

**【請求項 6】**

ADP-リボシリルトランスフェラーゼ活性を有する前記薬剤が、C3 エキソトランスフェラーゼ及び / 又は類似体から選択されることを特徴とする、請求項 5 に記載の使用。

**【請求項 7】**

R h o A キナーゼ活性化インヒビターが、  
- テストされる少なくとも一の R h o A キナーゼの活性化インヒビターを含有する適切な培養培地内の支持体上に真皮等価物を調製し ;  
- 真皮等価物の自発的収縮を測定し、該インヒビターと共に調製された真皮等価物の自発的収縮を、該インヒビターを伴わず調製された対照真皮等価物のものと比較し ;  
- インヒビターの存在下における真皮等価物の自発的収縮が、インヒビターを伴わない真皮等価物の自発的収縮に対して少なくとも 3 %、好ましくは少なくとも 8 % 低減しているインヒビターを選択する ;  
という工程を含むテストにより選択されることを特徴とする、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 8】**

前記 R h o A キナーゼの生成及び / 又は活性化インヒビターが、皮膚の平滑化及び / 又は皮膚の微起伏の緩和を意図していることを特徴とする、請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 9】**

前記 R h o A キナーゼの生成及び / 又は活性化インヒビターが、シワの低減及び / 又は平滑化を意図していることを特徴とする、請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 10】**

シワが表情のシワであることを特徴とする、請求項 9 に記載の使用。

**【請求項 11】**

前記組成物が、経口投与又は皮膚への局所適用に適していることを特徴とする、請求項 1 ないし 10 のいずれか 1 項に記載の使用。

**【請求項 12】**

生理学的に許容可能な媒体に、(R)(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-N-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボキシアミド、及び 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペ

10

20

30

40

50

ラジン、その誘導体、又はその類似体から選択される、有効量の少なくとも一のRhoAキナーゼの活性化インヒビターと、酸化防止剤、香料、フィラー、遮蔽剤、顔料、臭気吸収剤、及び染料から選択される少なくとも一のアジュバントとを含有する、皮膚への局所適用のための化粧品用組成物。

#### 【請求項 1 3】

前記インヒビターが、組成物の全重量に対して0.000001%～10%、好ましくは0.00001%～1%、さらに好ましくは組成物の全重量に対して0.0001%～0.1%の量であることを特徴とする、請求項12に記載の化粧品用組成物。

#### 【請求項 1 4】

他の皮膚-脱収縮剤、保湿剤、脱色素剤、抗グリケーション剤、NO-シンターゼインヒビター、真皮又は表皮の高分子の合成を刺激し、及び／又はその分解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、張り付与剤、汚染防止剤及び／又はフリーラジカル捕捉剤、及びそれらの混合物から選択される少なくとも一の親水性又は親油性の活性剤をさらに含有していることを特徴とする、請求項12又は13に記載の化粧品用組成物。

#### 【請求項 1 5】

請求項12ないし14のいずれか1項に記載の組成物を皮膚に局所適用することを含む、シワを低減し、及び／又は顔の表情を弛緩させ、及び／又は皮膚を脱収縮させるための美容方法。

#### 【請求項 1 6】

シワが表情のシワであることを特徴とする、請求項15に記載の方法。

#### 【請求項 1 7】

前記組成物が、表情シワのある顔又は額の領域、及び／又は表情シワのある個人に適用されることを特徴とする、請求項15又は16に記載の方法。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【発明の開示】

#### 【0001】

本発明は、少なくとも一のRhoAキナーゼの生成及び／又は活性化有効量のインヒビターの、皮膚を脱収縮させ及び／又は表情を弛緩させる薬剤としての、化粧品用組成物における使用に関する。

特に前記インヒビターは、RhoAキナーゼ-依存性のRhoA活性化インヒビターである。

また本発明は、少なくとも一のRhoAキナーゼの生成及び／又は活性化インヒビターを含有する局所適用するための化粧品用組成物、及び皮膚、特に加齢及び／又はシワのある皮膚を処置するための美容的方法に関する。

#### 【0002】

現在、女性、また男性ですら、できる限り若く見られたいという願望を有する傾向にあり、その結果、特にシワやコジワに反映される皮膚上の加齢痕を消失することを求めている。この点について、身体の外観は、精神及び／又はモラルに影響するため、若い皮膚の証である、輝きがあってシワのない皮膚を、可能な限り長い間保持することを意図した製品をメディアやファッション界は報告している。

#### 【0003】

シワは全て同じではなく、その原因も多様である：すなわち、そのいくつかは年齢に関連した形態的又は生理的变化によるものであり、他には「悪化」要因、例えば顔の動き、日光への暴露、又はホルモン変化によることが知られている。

よって、顔のシワは、年齢、及び悪化要因の数及び強度に伴い変化する。

#### 【0004】

今まで、シワ及びコジワは、皮膚に作用する活性剤を含有する化粧品を使用し、例えば保湿したり、その細胞再生性を改善したり、あるいは皮膚組織を構成するコラーゲンの合成を促進させたり、又はその劣化を防止することにより処置されている。

10

20

30

40

50

これらの処置は、時間の経過又は内因性の加齢により生じる、及び光加齢により生じるシワ又はコジワに作用させることは可能であるが、表情のシワに対しては何の効果も有さない。

#### 【0005】

特に、表情のシワは、加齢を原因として生じるシワとは異なるメカニズムの結果によるものである。

特にそれらは、顔に表情を付ける皮膚筋肉による皮膚への張りの影響によって生じる。顔の形状、顔の表情及び起こりうるチックの頻度に応じて、それらは幼児期から表れる場合もある。年齢、及びある種の環境要因、例えば日光への暴露は、それらが生じる一因を担っていないが、それらをより深くし、永続的なものにするおそれがある。

10

#### 【0006】

真皮と下層にある筋肉との間の微小解剖学的結合は、多くの場合、顔の種々の領域にあることが記載されている。その解剖学的結合に関し、収縮と弛緩との連続的現象により、真皮の結合組織に張力が生じる。経時的なこれらの張力によって、シワの領域に存在する線維芽細胞の表現型が徐々に変化し、収縮特性が獲得され、また真皮の纖維状マトリックスの再構築が誘発されると考えられている。この結果、永続的なシワとなる表現線の形成が増大する。

表情のシワは、鼻(鼻溝)、口(口囲シワ及び「深い表情」のシワ)、及び目(目尻のシワ)により形成される開口部周囲、皮膚筋肉周囲、及び眉毛(眉間のシワ又はライオンシワ(lion wrinkles))と額との間の溝部に存在することで特徴付けられる。

20

#### 【0007】

これまで、表情シワに作用させるために通常使用されている唯一の手段は、特に眉間のシワに注射されるボツリヌス毒素(J.D. Carrutersら, J. Dermatol. Surg. Oncol., 1992, 18, 17-21頁を参照)、さらにはコラーゲン、ヒアルロン酸、又はポリ乳酸をベースにした分解可能な移植片である。

さらに、医者の診療が必要なこれら医学的技術の代替として、本出願人は、皮膚に局所的に適用する際に皮膚-脱収縮効果を与える種々の化合物を提供しており、よって他の経路を介して、表情のシワに作用させることができる。これらの化合物としては、特にカルシウムチャネルに関連したレセプターのアンタゴニスト(FR-2793681)、特にマンガン及びその塩(FR-2809005)、及びアルベリン(alverine)(FR-2798590)；及びグリシン(EP-0704210)を含む、塩素チャネルに関連したレセプターのアゴニスト、及びイリス・パリダ(Iris Pallida)のある種の抽出物(FR-2746641)を挙げることができる。

30

しかしながら、皮膚の加齢の兆候を防止及び／又はこれに抗し、シワ、特に表情のシワを平滑化又は消失させるために効果的な化合物は、未だ必要とされている。

#### 【0008】

本出願人は、RhôAキナーゼシグナル伝達経路としても公知の、プロテインRhôAにより活性化されたRhôキナーゼのシグナル伝達経路を阻害することにより、この必要性を満足させることができることを見出した。

特に本出願人は、真皮等価物のモデルにおいて、特定のRhôAキナーゼインヒビター、Y-27632として公知の(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドジヒドロクロロリドを使用することにより、表情のシワの発生への関与が推察されている真皮収縮性細胞の弛緩及び／又は脱収縮が可能であることを示している。また本出願人は、他のRhôAキナーゼインヒビター、HA1077又はFasudilとしても公知の1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンが、同様の効果を有していることも示している。RhôAキナーゼの触媒部位に特異的に結合するこれらのインヒビターは、該RhôAキナーゼの活性化を阻害する。

40

よって、真皮における細胞の脱収縮により、皮膚の加齢の兆候を防止及び／又はこれに抗する、特に表情のシワに抗することが可能になる。

#### 【0009】

50

RhoAキナーゼインヒビターは、以前には、平滑筋収縮における阻害効果を有していると文献に記載されており、冠状動脈血栓症、脳及び腎臓の病気の治療的予防及び/又は処置(WO 90/05723)、縫内障(EP 1034793、WO 2000/057914)、喘息(JP 2000/063274)又は肺線維症(EP 1163910)の治療において、抗高血圧剤として使用されることが示唆されている。

しかしながら、従来技術において、横紋筋、特に皮膚筋肉、又は表情のシワの発生に関する真皮収縮性細胞における、これらRhoAキナーゼインヒビターの如何なる効果については、全く示唆されていない。

#### 【0010】

現在、平滑筋において効果的な化合物は、横紋筋においては必ずしも効果を有さない、またその逆であることが文献において知られている(American Journal of Veterinary Research(1996), 57(10), 1497-1500; Planta Medica(1970), 18(3), 222-6; 日本薬理学雑誌(1976), 72(1), 41-52; Drug Development Research(1992), 25(2), 161-9)。

よって、本発明のRhoAキナーゼの生成及び/又は活性化インヒビターが、横紋筋、特に皮膚筋肉、又は表情のシワの発生に関する真皮収縮性細胞において弛緩効果を有しているであろう、また抗加齢化粧品用組成物における皮膚-脱収縮剤としての使用が考慮できるということについては明らかになっていない。

#### 【0011】

しかし、本発明の一主題は、有効量の少なくとも一のRhoAキナーゼ生成及び/又は活性化インヒビターの、表情の弛緩及び/又は皮膚の脱収縮のための薬剤としての、化粧品用組成物における使用にある。

特に「RhoAキナーゼの生成及び/又は活性化インヒビター」なる表現は、(i)RhoAキナーゼの転写又は翻訳に至るシグナル伝達経路、(ii)RhoAキナーゼの翻訳後修飾のプロセス、及び/又は(iii)該RhoAキナーゼの活性化を阻害可能なあらゆる薬剤を意味する。

#### 【0012】

好ましくは、前記インヒビターは、前記RhoAキナーゼ活性化インヒビターである。このRhoAキナーゼ活性化インヒビターは、(a)ATP結合部位に結合して該キナーゼのホスホリル化反応を防止することが可能なインヒビター、(b)該キナーゼの触媒部位に結合してキナーゼが不活性になるように、立体配座変化を誘発させることができないインヒビター、(c)特定の基質の結合部位に結合可能なインヒビター、又は(d)該RhoAキナーゼのRhoA依存性活性化インヒビターとして公知である、該RhoAキナーゼのプロテインRhoAによる活性化インヒビターから選択され得る。

好ましくは、前記RhoAキナーゼ活性化インヒビターは、該RhoAキナーゼの触媒部位に結合する薬剤、及び該RhoAキナーゼのRhoA依存性活性化を阻害する薬剤から選択される。

#### 【0013】

本発明の第1の実施態様においては、RhoAキナーゼの触媒部位に結合可能なインヒビターが使用され得る。

このような化合物の例として挙げができるものには、US 4 997 834に記載されているトランス-4-アミノ(アルキル)-1-ピリジルカルバモイルシクロヘキサン化合物、及びUS 5 478 838に記載されている4-アミノ(アルキル)シクロヘキサン-1-カルボキシアミド化合物及び/又はその誘導体及び/又はその類似体が含まれる。

また、Calbiochem社から販売されているFasudil又はHA1077として公知の、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン及び/又はその誘導体及び/又はその類似体を挙げることもできる。

より好ましくは、化合物は、(R)(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-N-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボキシアミド及び/又はその誘導体及び/又はその類似体から選択されるであろう。

#### 【0014】

10

20

30

40

50

特に「誘導体」なる用語は、該化合物の塩、置換誘導体、光学異性体、及びラセミ混合物を意味する。

挙げることのできる前記化合物の塩には、特に塩酸、硫酸、硝酸、及びリン酸から選択される無機酸、又は特にマロン酸、コハク酸、フマル酸、乳酸、グリコール酸、ケエン酸及び酒石酸から選択される有機酸を、該化合物に添加することにより得られる塩が含まれる。

好ましくは Calbicochem 社から販売されている(R)(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-N-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボキシアミドヒドロクロリド(Y27632)である。

#### 【0015】

「類似体」なる用語は、特に Rh o A キナーゼの触媒部位に結合し、よってそれらの活性化を阻害可能な、前記化合物の酵素的又は生体模倣的類似体を意味する。このような類似体は、酵素学及び生化学において開発された標準的技術に従い、Rh o A キナーゼの結合又は不活性化のテストを介して、インピトロにて選択されてもよい。

#### 【0016】

誘導体及び/又は類似体は、天然又は合成由来のものであってよい。

「天然由来」なる用語は、天然由来の組織(皮膚等)から種々の抽出方法を介して得られる、純粋な形態又は種々の濃度の溶液としての化合物を意味する。

「合成由来」なる用語は、生成に必要な成分を生物体に導入した後にこの生物体内部に生成される、又は化学的又は酵素的に得られる、純粋な形態又は種々の濃度の溶液としての化合物を意味する。

好ましくは前記化合物の合成類似体が使用される。

#### 【0017】

他の実施態様においては、前記 Rh o A キナーゼの Rh o A 依存性活性化インヒビターが使用得る。

このインヒビターは、(a)プロテイン Rh o A の生成及び/又は活性化を阻害可能な薬剤、又は(b)例えば、特異的結合部位への結合による、標的となる Rh o A キナーゼとプロテイン Rh o Aとの相互作用を阻害することが可能なインヒビターであってよい。

#### 【0018】

(a)のプロテイン Rh o A の活性化インヒビターの例としては、プロテイン Rh o A の不活性形態(GDP)の、そのGTP-結合活性形態への転換を阻害することが可能な薬剤、例えばプロテイン Rh o A のリボシリ化に至るADP-リボシリ-トランスフェラーゼ活性を有する薬剤を挙げることができ、それによりGTP結合が不可能になる。

挙げることのできるADP-リボシリ-トランスフェラーゼ活性を有する薬剤の例には、C3として公知の、酵素C3エキソトランスフェラーゼ、又は類似体が含まれる。

「C3エキソトランスフェラーゼ類似体」なる用語は、特にC3エキソトランスフェラーゼ活性を有する細菌又は細胞抽出物、又は任意の無毒の薬剤を意味する。このC3エキソトランスフェラーゼ活性は、それを合成する、C及びD型クロストリジウム・ボツリナム(Clostridium botulinum)の無毒菌株から精製され得る。さらに、このC3活性はこれらC及びD型においてのみ見出され、A、B及びE型の神経毒性菌株によって生成されない(Rubin, E.J.ら., Molecular and Cellular Biology, Jan. 1988, Vol.8, No.1, pp.418-426)。

#### 【0019】

本発明での使用に適切な、化合物Y27632、HA1077又はC3エキソトランスフェラーゼの誘導体及び/又は類似体、一般的にはRh o A キナーゼ活性化インヒビターは：

- 化学的又は酵素的合成、もしくはコンビナトリアルケミストリーを介して調製され、酵素学及び生化学において開発された標準的技術に従い、それぞれRh o A キナーゼ又はプロテイン Rh o A に結合する及び/又は不活性にする能力がテストされ、
- 例えば真皮等価物等における、それらの皮膚-脱収縮活性について選択される、

10

20

40

50

ものであつてよい。

【0020】

本発明のインヒビターの皮膚-脱収縮活性を評価するために、好ましくは以下の工程を含むテストを使用する：

- テストされる少なくとも一の本発明のインヒビターを含有する適切な培養培地中の支持体上に真皮等価物を調製し；
- 真皮等価物の自発的収縮を測定し、該インヒビターと共に調製された真皮等価物の自発的収縮と、該インヒビターを伴わず調製された真皮等価物の自発的収縮(対照皮膚等価物)とを比較し；
- インヒビターの存在下における真皮等価物の自発的収縮が、対照真皮等価物の自発的収縮に対して少なくとも3%、好ましくは少なくとも8%低減している化合物を選択する。

【0021】

「支持体」なる用語は、真皮等価物の調製に適したあらゆる培養支持体を意味する。例えば12-ウェル培養プレート(例えば、Costar参照符号3512)を挙げることができる。

「真皮等価物」なる用語は、例えは培養支持体上でインビトロ分化を介して得られる筋線維芽細胞及び線維芽細胞から少なくとも選択される、皮膚細胞が播種された任意のコラーゲンマトリックスを意味する。

挙げることのできる真皮等価物の調製例には、EP-A-285471、EP-A-285474、EP-A-789074、EP-A-502172、EP-A-418035、WO-A-91/16010、EP-A-197090、EP-A-20753、FR-A-2665175、FR-A-2689904に記載されているプロトコル、又は好ましくは、Asselineauら、1987,(Models in Dermato., Vol. III, Ed. Lower & Maibach, 1-7)に記載されているプロトコルが含まれる。

【0022】

また、以下のものを使用することができる：

- 遊離の真皮等価物：形成した時点で真皮等価物を培養支持体から即座に分離させると、その収縮が開始する、又は
- 付着した真皮等価物：形成した時点で真皮等価物を一定時間、培養支持体に付着させたまま放置し、収縮が開始可能となるように支持体から分離させる。

【0023】

「適切な培養培地」なる用語は、皮膚細胞、特に線維芽細胞又は筋繊維芽細胞の成長及び生存に必要な成分を少なくとも含有する、栄養培養培地を意味する。

当業者によく知られている培養培地の例として、MEM培地(最小必須培地)を挙げることができる。

【0024】

テストされる阻害化合物は、 $10^{-8}$  M ~  $10^{-3}$  M、好ましくは $10^{-7}$  M ~  $10^{-5}$  Mの濃度で使用される。

真皮等価物の「自発的収縮」なる用語は、細胞とそれらの周囲培地との間の張力を成り立てる細胞間退縮の影響を意味する。これらの力は、経時的に、真皮等価物の領域で低下していくもので、特に画像分析により測定することができる。これらの領域の測定から、収縮パーセンテージが推定され、インビトロにおける「微小な張り」の現象を評価することができる。

【0025】

真皮等価物の自発的収縮の測定は、真皮等価物の領域を測定し、そこから自発的収縮の対応するレベルを推定することからなる。それは、当業者に公知の任意のシステムを介して実施されてよい。

好ましくは、画像分析ソフトウェアと組合せたデジタル画像システムが使用されるであろう。特に、デジタル画像はSony D XC-107P CDD-Irisカメラを使用して撮像され、ついで領域を測定し、Zeiss Axiovision 3.0 画像

10

20

30

40

50

分析システムによって収縮パーセンテージに書き換えられる。

【0026】

本発明のRhōAキナーゼの生成及び／又は活性化インヒビターは、特に、真皮の収縮細胞、特に収縮性線維芽細胞を弛緩及び／又は脱収縮させることを意図している。

【0027】

また本発明は、少なくとも一のRhōAキナーゼの生成及び／又は活性化インヒビターの、化粧品用組成物における使用に関し、該インヒビターは皮膚を滑らかにし、皮膚の微起伏を低減させるか又はなくすことを意図している。

本発明における皮膚の微起伏は、皮膚細胞、特に真皮の細胞の収縮により生じる、皮膚表面の微細凹部と定義される。

10

【0028】

また、前記RhōAキナーゼの生成及び／又は活性化インヒビターは、シワを低減し、及び／又はこれを平滑化させることを意図している。

特に、該インヒビターは、表情シワを低減し、及び／又はこれを平滑化させることを意図している。

【0029】

また本発明は、少なくとも一のRhōAキナーゼの生成及び／又は活性化インヒビターの化粧品用組成物における使用に関するもので、該組成物は、経口投与又は局所適用、好ましくは局所適用に適している。

経口経路に適した調製物は、例えば被覆錠剤、ゲルカプセル、ゲル、エマルション、錠剤、カプセル、又は液状溶液、特に飲用バイアルの形態であつてよい。特に、本発明にかかる活性剤は、あらゆる形態の食餌用サプリメント又は強化食品、例えば食餌用バー、又は圧密又は非圧密パウダーに導入されてよい。

20

【0030】

本発明の他の主題は、生理学的に許容可能な媒体に、上述した少なくとも一のRhōAキナーゼの生成及び／又は活性化インヒビターを有効量含有せしめてなる、局所適用される化粧品用組成物にある。

本発明において「生理学的に許容可能な媒体」なる用語は、皮膚、可能であるならば外衣(睫毛、爪又は毛髪)、及び／又は粘膜と融合性のある媒体を意味する。

30

【0031】

特に、組成物は、(R)(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-N-(4-ピリジル)シクロヘキサンカルボキシアミド、及び1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン、その誘導体、又はその類似体から選択される、少なくとも一のRhōAキナーゼの活性化インヒビターを有効量含有している。

前記RhōAキナーゼの生成及び／又は活性化インヒビターの量が、所望する効果に依存することは明らかであり、よって広範囲で変えることができる。

指針を述べると、前記インヒビターは、組成物の全重量に対して0.000001%～10%、好ましくは0.00001%～1%、さらに好ましくは組成物の全重量に対して0.00001%～0.1%の量で、組成物に含まれるのがよい。

40

【0032】

本発明の組成物は、局所経路に適した、化粧品に通常使用されてる任意の生薬形態であつてよい。

組成物は、特にゲル化していてもよい水溶液、2相分散液であつてもよいローション型の分散液、水相に脂肪相を分散させて得られる(O/W)又は逆の(W/O)エマルション、又は3相エマルション(W/O/W又はO/W/Oエマルション)、又はイオン性及び／又は非イオン性の小胞体分散液の形態であつてよい。これらの組成物は常法に従つて調製される。

また、例えば白色又は有色のクリーム、軟膏、ミルク、ローション、ゲル、漿液、ペースト又はムースの外観を有するものであつてもよい。

さらに、固体状の形態、特に棒状の形態であつてもよい。

50

またさらには、皮膚の手入れ用製品及び／又はメークアップ用製品として使用されてもよい。

### 【0033】

また、知られている方法で、本発明で使用される組成物は、化粧品で一般的なアジュバント、例えば親水性又は親油性のゲル化剤、親水性又は親油性の活性剤、防腐剤、酸化防止剤、溶媒、香料、フィラー、遮蔽剤、顔料、臭気吸収剤、及び染料をさらに含有してもよい。これら種々のアジュバントの量は、考慮される分野において、従来より使用されている量、例えば、組成物の全重量に対して0.01%～20%である。これらのアジュバントはその性質に応じて、脂肪相、水相及び／又は脂質小胞体中に取り込まれる。あらゆるケースにおいて、これらのアジュバント及びその割合は、RhoAキナーゼの活性化イシビターに所望される特性が損なわれないように選択されるであろう。10

### 【0034】

本発明で使用される組成物がエマルションである場合、脂肪相の割合は、組成物の全重量に対して5%～80%、好ましくは5%～50%の範囲であってよい。エマルション形態の組成物に使用される油、乳化剤及び共乳化剤は、考慮される分野で従来より使用されているものから選択される。乳化剤及び共乳化剤は、組成物中に、組成物の全重量に対して0.3%～30%、好ましくは0.5%～20%の範囲の割合で存在している。

### 【0035】

本発明において使用可能な油としては、鉱物又は合成由来の炭化水素(流動ワセリン、イソヘキサデカン)、植物由来の油(アクリコット核油、シェアバターの液体留分、アボカド油、又は大豆油)、動物由来の油(ラノリン)、合成油(ペルヒドロスクワレン、ペンタエリトリルテトラオクタノアート)、シリコーン油(シクロ pentasiloxane 及びシクロヘキサシロキサン)及びフルオロ油(ペルフルオロポリエーテル)を挙げることができる。また脂肪物質としては、脂肪アルコール(セチルアルコール又はステアリルアルコール)、脂肪酸(ステアリン酸)、及びロウ(カルナウバロウ、オゾケライト又はミツロウ)を使用してもよい。20

本発明において使用可能な乳化剤及び共乳化剤の例としては、例えばポリエチレングリコールの脂肪酸エステル、例えばPEG-20ステアラート及びPEG-100ステアラート、及びグリセロールの脂肪酸エステル、例えばステアリン酸グリセリルを挙げることができる。30

### 【0036】

挙げることのできる親水性のゲル化剤には、特に、カルボキシビニルポリマー類(カルボマー)、アクリルコポリマー類、例えば、アクリラート／アクリル酸アルキルのコポリマー類、ポリアクリルアミド類、多糖類、天然ガム類及びクレー類が含まれ、また、挙げることのできる親油性のゲル化剤には、変性クレー類、例えばベントーン類、脂肪酸の金属塩、疎水性シリカ及びポリエチレンが含まれる。

挙げることのできる防腐剤には、パラ-ヒドロキシ安息香酸エステル、1,2-オクタンジオール、3-ヨード-2-プロピニルブチルカルバマート、フェノキシエタノール、及びクロルヘキシジングルコナートが含まれる。

### 【0037】

挙げることのできるフィラーの例には、ポリアミド(ナイロン)粒子；ポリメチル-メタクリラートのミクロスフィア；エチレン-アクリラートのコポリマーパウダー；膨張したパウダー、例えば中空のミクロスフィア、特にKemanoord Plastic社からExpancelの名称で販売されている、塩化ビニリデン、アクリロニトリル及びメタクリラートのターポリマーから形成されるミクロスフィア；天然の有機物質のパウダー、例えばデンプンパウダー、特にトウモロコシ、小麦又は米の架橋していくてもしていくなくともよいデンプンのパウダー、例えばコハク酸オクテニル無水物で架橋されたデンプンパウダー；シリコーン樹脂のマイクロビーズ、例えばToshiba Silicione社からTospearlの名称で市販されているもの；シリカ；金属酸化物、例えば二酸化チタン又は酸化亜鉛；マイカ；及びそれらの混合物が含まれる。4050

## 【0038】

親水性又は親油性の活性剤として、他の皮膚-脱収縮剤；保湿剤；色素脱失剤；抗グリケーション剤(anti-glycation agents)；N O -シルターゼインヒビター；真皮又は表皮の高分子の合成を刺激し、及び／又はその分解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；張り剤(tensioning agents)；汚染防止剤及び／又はフリーラジカル捕捉剤；U V 遮蔽剤；及びそれらの混合物から選択される少なくとも一の化合物が、有利には本発明の組成物に導入される。

## 【0039】

このような付加的な化合物の例を以下に付与する。

10

R h o A キナーゼの活性化における本発明のインヒビター以外の皮膚-脱収縮剤としては、カルシウムチャネルに関連したレセプターのアンタゴニスト(F R - 2 7 9 3 6 8 1)、特にマンガンとその塩(F R - 2 8 0 9 0 0 5)、及びアルベリンとその塩(F R - 2 7 9 8 5 9 0)、特にクエン酸アルブリン；及びグリシン(E P - 0 7 0 4 2 1 0)を含む、塩素チャンネルに関連したレセプターのアゴニスト、及びイリス・パリダ(Iris Pallida)のある種の抽出物(F R - 2 7 4 6 6 4 1)；サポゲニン、例えばジオスゲニン、及びそれらを含有する天然抽出物(例えば自然薯)、ある種の第2級及び第3級カルボニルアミン類、金属の有機又は無機塩、特にグルコン酸マンガン、アデノシン、及びL i p o t e c社から販売されているアルギレリン(argirelin)Rヘキサペプチドを挙げることができる。また、ボスウェリアセラータ(Boswellia serrata)の抽出物、及び皮膚-脱収縮効果を有するある種の芳香組成物を挙げることができる。

20

## 【0040】

「保湿剤」なる用語は、以下のものを意味する：

- 角質層の保湿性を保持するために、障壁機能に作用する化合物、又は閉塞化合物。セラミド類、スフィンゴイドベースの化合物、レシチン類、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、フィトステロール類(スティグマステロール、シトステロール、又はキャンペステロール)、必須脂肪酸類、1,2-ジアシルグリセロール、4-クロマノン、五環性トリテルペン類、例えばウルソール酸、ワセリン及びラノリンを挙げることができる；

30

- 角質層の水分含有量を直接増加させる化合物、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類、グリセロール、ペンタンジオール、ナトリウムピドарат(pidolate)、セリン、キシリトール、乳酸ナトリウム、アクリル酸ポリグリセリル、エクトイン及びその誘導体、キトサン、オリゴ糖及び多糖類、環状カルボナート類、N-ラウロイルピロリドンカルボン酸、及びN-ベンゾイル-L-アルギニン；

- あるいは、皮脂腺を活性化する化合物、例えばD H E A、その7-酸化及び／又は17-アルキル誘導体、サポゲニン類、及びビタミンDとその誘導体。

## 【0041】

本発明の組成物に導入され得る脱色素剤には、例えば次の化合物：コウジ酸、エラグ酸；アルブチンとその誘導体、例えばE P - 8 9 5 7 7 9 及びE P - 5 2 4 1 0 9 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W O 9 9 / 1 0 3 1 8 及びW O 9 9 / 3 2 0 7 7 に記載されているもの、特にN-コレステリルオキシカルボニル-パラ-アミノフェノール及びN-エチルオキシカルボニル-パラ-アミノフェノール；イミノフェノール誘導体、特にW O 9 9 / 2 2 7 0 7 に記載されているもの；L-2-オキソチアゾリジン-4-カルボン酸又はプロシステイン、及びその塩及びエステル；アスコルビン酸とその誘導体、特にアスコルビルグルコシド；及び植物抽出物、特に甘草、桑の実及びタツナミソウの抽出物が含まれるが、この列挙に限定されるものではない。

40

## 【0042】

「抗グリケーション剤」なる用語は、皮膚のタンパク質、特に真皮のタンパク質、例えばコラーゲンの糖化を防止及び／又は低減させる化合物を意味する。

抗グリケーション剤の例は、ツツジ科植物の抽出物、例えばブルーベリー(Vaccinium a

50

ngustifolium)の抽出物；エルゴチオネインとそれらの誘導体、ヒドロキシスチルベンとそれらの誘導体、例えばリスペラトロール及び3,3',5,5'-テトラヒドロキシスチルベンである。

#### 【0043】

本発明での使用に適切なNO-シンターゼインヒビターの例には、特にEuromed社から「Leucocyanidines de raisins extra」の名称で、又はIndena社からロイコセレクト(Leucoselect)(登録商標)の名称で、最後にHansen社から「Extrait de marc de raisin」の名称で販売されているブドウ(*Vitis vinifera*)種植物の抽出物；Eurolineの商品名でBiologica & Technologia社から、又は乾燥抽出物の形態でVinya社から販売されており、好ましくはオリーブ木の葉から得られるオリーブ(*Olea europaea*)種植物の抽出物；及びいちょう(*Ginkgo biloba*)種植物の抽出物で、「Ginkgo biloba extract standard」の商品名で、Beaufour社から販売されている、好ましくは該植物の乾燥水性抽出物であるものが含まれる。10

#### 【0044】

真皮の高分子を刺激し、又はそれらの分解を防止する活性剤として以下の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*)の抽出物；アシアチコシド類(asiaticosides)と誘導体；アスコルビン酸すなわちビタミンCとその誘導体；合成ペプチド、例えばイアミン(iamin)、バイオペプチドCL、又はSederma社から販売されているパルミトイロリゴペプチド；植物から抽出されたペプチド類、例えばフィトカイン(Phytokine)(登録商標)の商品名でColetica社から販売されている大豆加水分解物；及び植物ホルモン、例えばオーキシン及びリグナン；

- 又はエラスチンの合成に作用するもの、例えばシトビチン(Cytovitin)(登録商標)の商品名でLSN社から販売されている出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)の抽出物；及び藻のケルパデリ(Kelpadelie)(登録商標)の商品名でSECMA社から販売されている褐藻(*Macrocystis pyrifera*)の抽出物；

- 又はグリコサミノグリカン類の合成に作用するもの、例えばビオミンヨグルス(*Biominyogourt*)(登録商標)の商品名でBrooks社から販売されている、ラクトバシラス・ブルガリス(*Lactobacillus bulgaricus*)によるミルクの発酵生成物；HSP3(登録商標)の商品名でAlban Muller社から販売されている褐藻類のパディナパボニカ(*Padina pavonica*)の抽出物；及び特にシトビチン(Cytovitin)(登録商標)の商品名でLSN社から、又はフィルマリフト(Firmalift)(登録商標)の商品名でSilab社から入手可能な出芽酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)の抽出物；

- 又はフィブロネクチンの合成に作用するもの、例えばGP4G(登録商標)の商品名でSeporga社から販売されている動物性プランクトンサリーナ(Salina)の抽出物；特にドリエリン(Drieline)(登録商標)の商品名でAlban Muller社から入手可能な酵母抽出物；及びマトリキシル(Matrixil)(登録商標)の商品名でSederma社から販売されているパルミトイルペンタペプチド；

- 又はメタロプロテイナーゼ(MMP)の阻害に作用するもの、例えば特にMMP1、2、3、9。また、レチノイド類と誘導体、オリゴペプチド及びリポペプチド、リポアミノ酸、コーラリフト(Collalift)(登録商標)の商品名でColetica社から販売されている麦芽抽出物；ブルーベリー又はローズマリーの抽出物；リコピン；イソフラボン類、これらの誘導体又はそれらを含有する植物抽出物、特に大豆抽出物(例えばフラボステロン(Flavosteron)SB(登録商標)の商品名でIchimaru Pharcos社から販売されているもの)、ムラサキツメクサ、亜麻、葛根(kakkon)又はセージの抽出物を挙げることができる；

- 又はセリンプロテアーゼの阻害に作用するもの、例えば白血球エラスターーゼ、又はカテプシンG。また、パレラスチル(Parelastyl)(登録商標)の商品名でLSN社から販売されているマメ科植物(*Pisum sativum*)の種のペプチド抽出物；ヘパリノイド類(heparinoid

1020304050

s)、及びシュードジペプチド類、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}酢酸を挙げることができる。

#### 【0045】

表皮の高分子、例えばフィラグリン及びケラチンを刺激する活性剤として、特にストラクチュリン(Structurine)(登録商標)の商品名でS i l a b社から市販されているルピナス抽出物；ガチュリン(Gatuline)(登録商標)の商品名でG a t t e f o s s e社から市販されているビーチファガスシルバチカ(beech Fagus sylvatica)抽出物；及びG P 4 G(登録商標)の商品名でS e p o r g a社から市販されている動物性プランクトンセリーナ(Salina)の抽出物を挙げることができる。

#### 【0046】

本発明の組成物に使用され得る纖維芽細胞の増殖を刺激する薬剤は、例えば特に大豆から抽出される植物性タンパク質又はポリペプチド(例えばエレスエリル(Eleseryl)SH-VEG8(登録商標)の名称でL S N社から市販されているか、又はラフェルマイン(Raffermine)(登録商標)の商品名でS i l a b社から市販されている大豆抽出物)；及び植物ホルモン、例えばギベレリン(giberrellins)及びサイトカイニンから選択され得る。

本発明の組成物に使用され得るケラチノサイトの増殖を刺激する薬剤には、特にレチノイド類、例えばレチノール及びそのエステル、パルミチン酸レチニル；フロログルシノール；G a t t e f o s s e社から販売されているウォールナツケーキ(walnut-cake)抽出物；及びS e d e r m a社から市販されているジャガイモ(Solanum tuberosum)抽出物が含まれる。

ケラチノサイトの分化を刺激する薬剤には、例えばミネラル類、特にカルシウム；ホトプレベントン(Photopreventine)(登録商標)の商品名でS i l a b社から販売されているルピナス抽出物；フィトコヘシン(Phytocohesine)(登録商標)の商品名でS e p o r g a社から販売されている-シトステリル硫酸ナトリウム；及びフィトビチル(Phytovityl)(登録商標)の商品名でS o l a b i a社から販売されているトウモロコシ抽出物；及びリグナン類(lignans)、例えばセコイソラリシレシノール(secoisolariciresinol)が含まれる。

#### 【0047】

「張り付与剤」なる用語は、皮膚に張りを与えることのできる化合物を意味し、その効果は、シワ及びコジワ等、皮膚表面の凹凸を一時的に消失させるものである。

本発明の組成物に使用され得る張り剤としては、特に以下のものを挙げることができる：

(1)合成ポリマー、例えばポリウレタンラテックス又はアクリル-シリコーンラテックス、特にE P - 1 0 3 8 5 1 9に記載されているもの、例えばプロピルチオ(ポリメチルアクリラート)、プロピルチオ(ポリメチルメタクリラート)及びプロピルチオ(ポリメタクリル酸)グラフト化ポリジメチルシロキサン、又はプロピルチオ(ポリイソブチルメタクリラート)及びプロピルチオ(ポリメタクリル酸)グラフト化ポリジメチルシロキサン。このようなグラフト化シリコーンポリマーは、V S 8 0 、V S 7 0 又はL O 2 1 の商品名で、3 M社から特に販売されている。

(2)天然由来のポリマー、特に(a)ポリホロシド類、例えば(i)特にコメ、トウモロコシ、ジャガイモ、キャッサバ、エンドウ豆、トリチカムアエスチバム(*Triticum aestivum*)小麦、オーツ麦等から誘導されるデンプン形態のもの、又は(ii)カラギーナン、アルギン酸塩、寒天、ゲラン(gellan)、セルロースベースのポリマー及びペクチン類の形態で、有利にはゲル状微小粒子の水性分散液としてのもの、及び(b)シェラック樹脂、サンダラガム(sandarac gum)及びダンマル樹脂、エレミガム、コーパル樹脂及びセルロースベースの誘導体、及びそれらの混合物。

(3)特にトウモロコシ、ライ麦、トリチカムアエスチバム(*Triticum aestivum*)小麦、そば粉、ゴマ、スペルト、エンドウ豆、豆、レンティル、大豆及びルピナスからの植物性タンパク質及びタンパク質加水分解物。

(3)混合シリカート類、特にフィロケイ酸塩、中でもラポナイト類。

10

20

30

40

50

(4) 例えばカルナウバロウ、キャンデリラロウ、及びアフリカハネガヤロウから選択される口ウの微小粒子。

(5) 例えばシリカ、シリカ-アルミナ合成物、酸化セリン、酸化ジルコニウム、アルミナ、炭酸カルシウム、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、酸化亜鉛、及び二酸化チタンから選択される、0.1～100nm、好ましくは3～30nmの数平均直径を有する、無機フィラーのコロイド状粒子。

#### 【0048】

「汚染防止剤」なる用語は、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/又はニッケルを捕捉可能なあらゆる化合物を意味する。「フリーラジカル捕捉剤」なる用語は、フリーラジカルを捕捉可能なあらゆる化合物を意味する。10

#### 【0049】

本発明の組成物に使用可能なオゾン捕捉剤としては、特にビタミンC、及びアスコルビルグルコシドを含むその誘導体；フェノール類及びポリフェノール類、特にタンニン類、エラグ酸及びタンニン酸；エピガロカテキン及びそれを含有する天然抽出物；オリーブ木の葉の抽出物；茶、特に緑茶の抽出物；アントシアニン類；ローズマリー抽出物；フェノール酸、特にクロロゲン酸；スチルベン類、特にリスペラトロール；硫黄含有アミノ酸の誘導体、特にS-カルボキシメチルシステイン；エルゴチオネチン；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の一つ、金属錯体又はエステル；カロテノイド類、例えばクロセチン(crocetin)；及び種々の出発物質、例えばCPP LS2633-12F(登録商標)の商品名でLaboratoires Serobiologiques社から販売されている、加水分解されたRNA、チロシン、フェニルアラニン、ピリドキシン、アデノシントリホスファート、マンニトール、ヒスチジンリボヌクレアート、アルギニンの混合物、フィトビチル(Phytovityl)(登録商標)の商品名でSolabia社から販売されているトウモロコシの水溶性留分、Induchem社からユニコトロゾン(Unicotrozon)C-49(登録商標)の名称で販売されているレモン抽出物、及びプロナレンビオプロテクト(Pronalen Bioprotect)(登録商標)の商品名でProvital社から販売されている朝鮮人参、リンゴ、桃、小麦及び大麦の抽出物の混合物を挙げることができる。20

#### 【0050】

本発明の組成物に使用され得る単環式又は多環式芳香族化合物を捕捉するための薬剤としては、特にタンニン類、例えばエラグ酸；インドール誘導体、特に3-インドールカルビノール；茶、特に緑茶の抽出物、ホティアオイ又はホティアオイ(Eichhornia crassipes)抽出物；及びフィトビチル(Phytovityl)(登録商標)の商品名でSolabia社から市販されている、トウモロコシの水溶性留分を挙げることができる。30

最後に、本発明の組成物に使用され得る重金属捕捉剤としては、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五ナトリウム塩、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の一つ、金属錯体又はそのエステル；フィチン酸；キトサン誘導体；茶、特に緑茶の抽出物；タンニン類、例えばエラグ酸；硫黄含有アミノ酸、例えばシステイン；ホティアオイ(Eichhornia crassipes)抽出物；及びフィトビチル(Phytovityl)(登録商標)の商品名でSolabia社から市販されている、トウモロコシの水溶性留分を挙げることができる。40

#### 【0051】

さらに、本発明の組成物に使用され得るフリーラジカル捕捉剤には、上述したある種の汚染防止剤の他に、ビタミンEとその誘導体、例えば酢酸トコフェリル；バイオフラボノイド類；コエンザイムQ10又はユビキノン；ある種の酵素、例えばカタラーゼ、スーパーオキシドジスムターーゼ、ラクトペルオキシダーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ及びキノンレダクターゼ；グルタチオン；ベンジリデンショウノウ；ベンジルシクラノン類(benzylcyclanones)；置換されたナフタレノン類；ピドラート類(pidolates)；フィタントリオール；ガンマ-オリザノール；リグナン類；及びメラトニンが含まれる。50

## 【0052】

上述したように、本発明の組成物は、疎水性になるように被覆されていてもよい、有機又は無機化合物の形態である、UVA及び/又はUVB遮蔽剤をさらに含有してよい。

特に好ましい有機光保護剤は次の化合物：エチルヘキシルサリチラート、エチルヘキシリメトキシンナマート、オクトクリレン、フェニルベンゾイミダゾールスルホン酸、ベンゾフェノン-3、ベンゾフェノン-4、ベンゾフェノン-5、4-メチルベンジリデンショウノウ、テレフタリリデンジショウノウスルホン酸、フェニルジベンゾイミダゾールテトラスルホン酸二ナトリウム、2,4,6-トリス(ジイソブチル-4'-アミノベンザルマロナート)-s-トリアジン、アニソトリアジン、エチルヘキシリルトリアゾン、ジエチルヘキシリブタミドトリアゾン、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、ドロメトリゾルトリシロキサン、1,1'-ジカルボキシ(2,2'-ジメチルプロピル)-4,4'-ジフェニルブタジエン、及びそれらの混合物から選択される。10

## 【0053】

また無機光保護剤は、被覆又は非被覆の金属酸化物の顔料又はナノ顔料(一次粒子の平均径：一般的に5nm～100nm、好ましくは10nm～50nm)、例えば、それ自身、全てUV光保護剤としてよく知られている酸化チタン(アモルファス、又はルチル及び/又はアナターゼ型の結晶)、酸化鉄、酸化亜鉛、酸化ジルコニア又は酸化セリウムのナノ顔料から選択される。また、標準的なコーティング剤は、アルミナ及び/又はステアリン酸アルミニウムである。このような、被覆又は非被覆の金属酸化物のナノ顔料は、特に、EP518772及びEP518773に記載されている。20

## 【0054】

光保護剤は、一般的に組成物の全重量に対して0.1重量%～20重量%の範囲、好ましくは組成物の全重量に対して0.2重量%～15重量%の範囲の割合で、本発明の組成物に存在している。

## 【0055】

また本発明は、生理学的に許容可能な媒体に、上述した少なくとも一のRhôAキナーゼの生成及び/又は活性化インヒビターを有効量含有せしめてなる組成物を、皮膚に局所適用することを含む、シワを低減し、及び/又は表情を弛緩させ、及び/又は皮膚を脱収縮させるための美容方法に関する。30

この方法は、シワ及び/又は加齢した皮膚の処置に適しており、表情のシワの予防及び/又は低減化を指向している。

特に組成物は、表情シワのある顔又は額の領域、及び/又は表情のシワのある個人に適用され得る。

処理されるシワは、特に、眉毛の間の空間に位置し、及び/又は額に水平にあり、及び/又は口及び/又は目の周囲に放射状に存在するシワから選択される。

組成物は、表情のシワのある顔又は額の領域に毎日適用してよい。

## 【実施例】

## 【0056】

本発明を、以下の非限定的実施例により例証する。

これらの実施例においては、参照として図面を添付する。40

## 【0057】

実施例1：(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドジヒドロクロリド又はY27632の皮膚-脱収縮効果の例示

## a) テストの原理

このテストの原理は、正常なヒト線維芽細胞が播種されたコラーゲンマトリックスからなる真皮等価物のモデルにおける、(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドジヒドロクロリド(Y-27632)の皮膚-脱収縮効果を研究することからなる。

これらの条件は、顔に表情が生じている間の真皮収縮現象を、インビトロで模倣することを意図している。これらの条件下、特に細胞は、コラーゲンゲルの退縮を誘発する張力50

を、自発的に発現する。これにより、経時的に真皮等価物の全表面領域の低減に帰する。この領域を測定することにより、真皮等価物と予め接触させておいた基質の弛緩効果を評価することができる。

#### 【0058】

##### b) プロトコル

正常なヒトの線維芽細胞を含有する、3の付着した真皮等価物を4シリーズ調製する：何の処理も受けない対照シリーズと、異なる濃度の(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドジヒドロクロリドで処理された3つのシリーズ。実験は3回繰り返す。

真皮等価物を、Asselineauら、Exp. Cell. Res. 1985, 159, 536-539; Models in Dermatology, 1987, Vol.33, pp.1-7に記載されているようにして、以下の割合：

|             |                         |     |
|-------------|-------------------------|-----|
| Y - 27632   | 含有する又は含有しないMEM培地(1.76X) | 45% |
| 子ウシ胎児血清：    |                         | 9%  |
| NaOH(0.1N)： |                         | 5%  |
| 酢酸(1/1000)： |                         | 4%  |
| コラーゲン：      |                         | 26% |
| 線維芽細胞：      |                         | 11% |

で調製する。

#### 【0059】

種々の量の(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドジヒドロクロリドがそこに添加される点において、処理された真皮等価物は、対照真皮等価物とは異なる。

使用したコラーゲンはI型コラーゲン(市販溶液)であるが、II III型又はIV型のコラーゲンを使用してもよい。酸性加水分解により子ウシの皮膚又はラットの尾から抽出し、+4の酸性媒体にて保管し；37への加熱時、及び酸性度レベルの低下時に、自然に重合が生じる。水+酢酸の連続浴で、コラーゲンを前透析する。

#### 【0060】

プロトコルは、以下のようなものである：添加剤(1%のグルタミン、1%の非必須アミノ酸、1%のピルビン酸ナトリウム、1%のフンギゾン(fungizone)及び1%のペニシリン/ストレプトマイシン)を含む1.76×MEM培地、子ウシ胎児血清、及び0.1NのNaOHを、滅菌フラスコチューブに入れる。ついで、ヒト皮膚移植片から単離された線維芽細胞を、1mlの培養培地当たり、1.4×10<sup>5</sup>細胞の濃度で添加する。

ついで、白色がかかった曇った外観を観察するため、チューブの壁部に対して、酢酸中の容量/容量混合物のコラーゲンを1/1000までゆっくりと添加する。

ついで、全体を慎重に混合し、cm<sup>2</sup>当たりの混合物が0.5mlになる比率で、12-ウェル培養プレート(Costarタイプ、参照符号3512)のウェルに分配する。ついで、培養プレートを5%のCO<sub>2</sub>、37のインキュベータに配する。

#### 【0061】

コラーゲンの重合後に形成された時点で、真皮等価物を、培養支持体に3日間付着させて放置し、ついで、収縮が開始可能になるように、支持体から分離する。収縮動態における各点(0、4、8及び24時間)で、表面領域を測定する画像を撮るために、これらの付着した真皮等価物をインキュベータから取り出す。各測定点の間、それらを即座にインキュベータに戻す。

処理された真皮等価物((R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドジヒドロクロリドで処理)、及び対照真皮等価物((R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドを含有しない)における自発的収縮の評価を、自発的収縮の開始後、異なる時点で表面領域を測定することにより実施する。

これを実施するため、カメラ(Sony DXC-107P CDD-Irisカメラ)を使用して、処理又は未処理の真皮等価物それぞれのデジタル画像を取得し、ついで、画像分析システム(Zeiss A

xiovision 3.0)を使用し、前記領域を各画像において算出する。この領域の測定値は、次の式：

$$\text{収縮率 \%} = (\text{S w} - \text{S i}) / \text{S w} \times 100$$

(上式中：

「 $\text{S w}$ 」は培養プレートのウェルの領域を表し；収縮前の真皮等価物の全領域に相当し；「 $\text{S i}$ 」は収縮動態における時点 $i$ での真皮等価物の領域を表す)  
に従い、領域の比率に等しい収縮パーセンテージに相当する。

### 【0062】

#### c) 結果

添付した図面に例証されているように、対照真皮等価物の収縮レベルは、その支持体からの分離4時間後に、30.5%である。これは、8時間後には35.5%まで上昇し、24時間後には44.2%に達する。10

このモデルにおいて、(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドジヒドロクロリドは、真皮等価物の収縮の用量-依存性阻害を誘発し、さらにそれは可逆的でもある。

0.1 μMの濃度で、(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドジヒドロクロリドは、対照に対して、4時間後に6.1%、8時間後に6.4%、24時間後に7.2%まで、この収縮パーセンテージを低下させる。

さらに1 μMの濃度で、(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドジヒドロクロリドは、対照に対して、4時間後に20.6%、8時間後に24.4%、24時間後に29.3%まで、この収縮パーセンテージを低下させる。20

よって、このテストにより、(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドは真皮等価物の収縮を低下させ、ひいては抗加齢化粧品用組成物の調製に利用され得る弛緩又は皮膚-脱収縮効果、特にシワ、さらには表情のシワを低減及び/又は平滑化に帰することが示される。

### 【0063】

実施例2：1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン又はFasudil(HA1077)の皮膚-脱収縮効果の例示

実施例1に記載のプロトコルに従い、異なる濃度で1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンをテストした。

得られた結果は以下の通りである：

対照真皮等価物の収縮レベルは、その支持体からの分離4時間後に、30.5%である。これは、8時間後には35.5%まで上昇し、24時間後には44.2%に達する。

このモデルにおいて、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンは、真皮等価物の収縮の用量-依存性阻害を誘発する。

0.1 μMの濃度で、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンは、対照に対して、4時間後に2.6%、8時間後に2.4%、24時間後に1.5%まで、この収縮パーセンテージを低下させる。40

また1 μMの濃度で、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンは、対照に対して、4時間後に8%、8時間後に9.5%、24時間後に8.2%まで、この収縮パーセンテージを低下させる。

さらに5 μMの濃度で、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンは、対照に対して、4時間後に17%、8時間後に19.4%、24時間後に22.2%まで、この収縮パーセンテージを低下させる。

よって、このテストにより、1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンは、同濃度では(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドジヒドロクロリドより効果が低いが、真皮等価物の収縮低下度合いを上昇させ、ひいては抗加齢化粧品用組成物の調製に利用され得る弛緩又は皮膚-脱収縮、特にシ50

ワ、さらには表情のシワを低減及び／又は平滑化する効果を上げることが示される。

【0064】

実施例3：化粧品用組成物

この組成物は、当業者により、常法で調製される。

クリーム

|                                     |             |    |
|-------------------------------------|-------------|----|
| (R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル) | 0.001%      |    |
| シクロヘキサンカルボキシアミド                     |             |    |
| ステアリン酸                              | 3.00%       |    |
| モノステアリン酸グリセリルとポリエチレングリコールス          | 2.50%       |    |
| テアラート(100EO)の混合物                    |             | 10 |
| ポリエチレングリコールステアラート(20EO)             | 1.00%       |    |
| シクロペニタジメチルシロキサン                     | 10.00%      |    |
| フィラー                                | 3.00%       |    |
| 植物性油                                | 7.00%       |    |
| 合成油                                 | 6.00%       |    |
| 防腐剤                                 | 1.20%       |    |
| メトキシ末端基を有するオキシエチレン化(16EO)され         | 1.00%       |    |
| たジメチルシロキサン                          |             |    |
| シリコーンガム                             | 0.20%       |    |
| 逆相エマルションとしてのアクリルコポリマー               | 1.70%       | 20 |
| (SEPPIC社のSimulgel 600)              |             |    |
| ステアリルアルコール                          | 1.00%       |    |
| 水                                   | 全体を100%にする量 |    |

このクリームは、顔及び額に適用することを意図しており、表情のシワが緩和され、顔が脱収縮される。

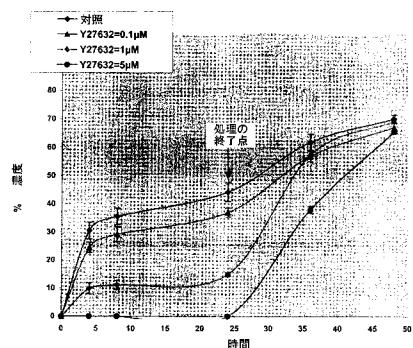
また、(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドが1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジンと置き換られた同様の組成物も調製され得る。

【図面の簡単な説明】

【0065】

【図1】(R)(+)-トランス-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキシアミドジヒドロクロリドで処理された真皮等価物の、経時的な収縮レベルを例証している。

【図1】



---

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C083 AA122 AC072 AC242 AC402 AC422 AC851 AC852 AD092 AD152 AD471  
BB01 BB21 BB41 BB47 CC02 CC05 DD31 EE12

【 外国語明細書 】

2005290002000001.pdf

2005290002000002.pdf

2005290002000003.pdf

2005290002000004.pdf