(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2010-155834
(P2010-155834A)
(43)公開日　平成22年7月15日(2010.7.15)

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| ***A61K 8/60*** | ***(2006.01)*** | A61K | 8/60 | 4C083 |
| ***A61K 8/49*** | ***(2006.01)*** | A61K | 8/49 | |
| ***A61K 8/19*** | ***(2006.01)*** | A61K | 8/19 | |
| ***A61K 8/63*** | ***(2006.01)*** | A61K | 8/63 | |
| ***A61Q 19/00*** | ***(2006.01)*** | A61Q | 19/00 | |

審査請求 未請求　請求項の数 14　ＯＬ　外国語出願　（全 83 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-298271 (P2009-298271)
(22)出願日　平成21年12月28日 (2009.12.28)
(31)優先権主張番号　0859151
(32)優先日　平成20年12月30日 (2008.12.30)
(33)優先権主張国　フランス(FR)
(31)優先権主張番号　61/144,756
(32)優先日　平成21年1月15日 (2009.1.15)
(33)優先権主張国　米国(US)

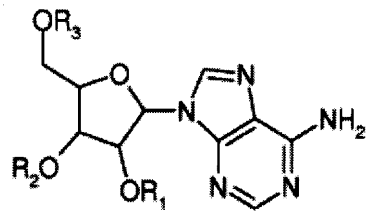
(71)出願人　391023932
ロレアル
フランス国パリ，リュ　ロワイヤル　１４
(74)代理人　100078662
弁理士　津国　肇
(74)代理人　100113653
弁理士　束田　幸四郎
(74)代理人　100116919
弁理士　齋藤　房幸
(72)発明者　ジュリアン・ラブロー
フランス国、９２１３０　イシ・レ・ムリノー、リュ・デュ・ムーラン・ドゥ・ピエール　１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】単糖とアデノシンとの組合せ及びその美容的使用

(57)【要約】　（修正有）
【課題】皮膚又はその外皮の加齢の兆候を軽減又は防止するための、化粧品組成物及び／又は皮膚科学組成物の提供。
【解決手段】生理学的に許容しうる媒体中に、マンノース、ラムノース及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの単糖と、アデノシン、その類似体及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの追加の化合物との組合せを含む化粧品組成物であって、該追加の化合物は、アデノシン、２’－デオキシアデノシン、２’，３’－イソプロピリデンアデノシン、トヨカマイシン、１－メチルアデノシン等である。
【選択図】なし

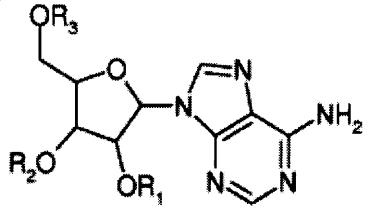
【特許請求の範囲】
【請求項１】
生理学的に許容しうる媒体中に、マンノース、ラムノース及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの単糖と、アデノシン、その類似体及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの追加の化合物との組合せを含む化粧品組成物であって、ここで該追加の化合物の量が、組成物の総重量に対して０．０１～１０重量％の間であり、かつ
ここで、アデノシン又はその類似体が、アデノシン、２’－デオキシアデノシン、２’，３’－イソプロピリデンアデノシン、トヨカマイシン、１－メチルアデノシン、Ｎ－６－メチルアデノシン、アデノシンＮ－オキシド、６－メチルメルカプトプリンリボシド、６－４クロロプリンリボシド、フェニルイソプロピルアデノシン（ＰＩＡ）、１－メチルイソグアノシン、Ｎ６－シクロヘキシルアデノシン（ＣＨＡ）、Ｎ６－シクロペンチルアデノシン（ＣＰＡ）、２－クロロ－Ｎ６－シクロペンチルアデノシン、２－クロロアデノシン、Ｎ６－フェニルアデノシン、２－フェニルアミノアデノシン、ＭＥＣＡ、Ｎ６－フェネチルアデノシン、２－ｐ－（２－カルボキシエチル）フェネチルアミノ－５’－Ｎ－エチルカルボキサミドアデノシン（ＣＧＳ－２１６８０）、Ｎ－エチルカルボキサミドアデノシン（ＮＥＣＡ）、５’－（Ｎ－シクロプロピル）カルボキサミドアデノシン、ＤＰＭＡ（ＰＤ１２９，９４４）、メトリフジル、エリトロ－９－（２－ヒドロキシ－３－ノニル）－アデニン（ＥＨＮＡ）、ヨードツベルシジン、式（Ｉ）：
【化３】



(I)

［式中、
$R_1$及び$R_2$は、同一であって、直鎖の飽和$C_1$－$C_6$若しくは不飽和$C_2$－$C_6$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_6$炭化水素ベースの基を意味するか、あるいはこれらが結合している酸素原子と一緒にイソプロピリデン基を形成し；
$R_3$は、以下：
（ｉ）場合により－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ”、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮＲ’Ｒ”、－$CF_3$、－Ｆ、－$OCF_3$、－ＣＮ及び－$NO_2$から選択される少なくとも１つの基で置換されている、直鎖の飽和$C_1$－$C_{10}$若しくは不飽和$C_2$－$C_{10}$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_{10}$炭化水素ベースの基、あるいは
（ii）－$COR_4$基（$R_4$は、場合により－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ”、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮＲ’Ｒ”、－$CF_3$、－Ｆ、－$OCF_3$、－ＣＮ及び－$NO_2$から選択される少なくとも１つの基で置換されている、直鎖の飽和$C_1$－$C_9$若しくは不飽和$C_2$－$C_9$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_9$炭化水素ベースの基を意味する）、あるいは
（iii）ビオチン系エステル基
を意味し；
Ｒ’及びＲ”は、水素原子；場合により－ＯＺ、－ＮＺＺ’及び－ＣＯＯＺ（Ｚ及びＺ’は、互いに独立に、水素原子、あるいは直鎖の飽和$C_1$－$C_6$若しくは不飽和$C_2$－$C_6$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_6$炭化水素ベースの基を意味する）から選択される少なくとも１つの基で置換されている、直鎖の飽和$C_1$－$C_6$若しくは不飽和$C_2$－$C_6$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_6$炭化水素ベースの基を意味する］で示される化合物；並びにその塩、光学異性体及び溶媒和物から選択される組成物。
【請求項２】
少なくとも１つのマグネシウム塩及び少なくとも１つのカリウム塩をも含む、請求項１

に記載の組成物。
【請求項３】
マグネシウム塩が、硫酸マグネシウムであることを特徴とする、請求項２に記載の組成物。
【請求項４】
カリウム塩が、グリチルリチン酸二カリウムであることを特徴とする、請求項２に記載の組成物。
【請求項５】
アデノシン類似体が、２’－デオキシアデノシン、２’，３’－イソプロピリデンアデノシン、トヨカマイシン、１－メチルアデノシン、Ｎ－６－メチルアデノシン、アデノシンＮ－オキシド、６－メチルメルカプトプリンリボシド及び６－４クロロプリンリボシドにより形成される群から選択されることを特徴とする、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項６】
アデノシン類似体が、フェニルイソプロピルアデノシン（ＰＩＡ）、１－メチルイソグアノシン、Ｎ６－シクロヘキシルアデノシン（ＣＨＡ）、Ｎ６－シクロペンチルアデノシン（ＣＰＡ）、２－クロロ－Ｎ６－シクロペンチルアデノシン、２－クロロアデノシン、Ｎ６－フェニルアデノシン、２－フェニルアミノアデノシン、ＭＥＣＡ、Ｎ６－フェネチルアデノシン、２－ｐ－（２－カルボキシエチル）フェネチルアミノ－５’－Ｎ－エチルカルボキサミドアデノシン（ＣＧＳ－２１６８０）、Ｎ－エチルカルボキサミドアデノシン（ＮＥＣＡ）、５’－（Ｎ－シクロプロピル）カルボキサミドアデノシン、ＤＰＭＡ（ＰＤ１２９，９４４）及びメトリフジルにより形成される群から選択されることを特徴とする、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項７】
アデノシン類似体が、エリトロ－９－（２－ヒドロキシ－３－ノニル）アデニン（ＥＨＮＡ）及びヨードツベルシジンにより形成される群から選択されることを特徴とする、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項８】
アデノシン類似体が、以下の式（Ｉ）：
【化４】




(I)

［式中、
$R_1$及び$R_2$は、同一であって、直鎖の飽和$C_1$－$C_6$若しくは不飽和$C_2$－$C_6$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_6$炭化水素ベースの基を意味するか、あるいはこれらが結合している酸素原子と一緒にイソプロピリデン基を形成し；
$R_3$は、以下：
（ｉ）場合により－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ”、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮＲ’Ｒ”、－$CF_3$、－Ｆ、－$OCF_3$、－ＣＮ及び－$NO_2$から選択される少なくとも１つの基で置換されている、直鎖の飽和$C_1$－$C_{10}$若しくは不飽和$C_2$－$C_{10}$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_{10}$炭化水素ベースの基、あるいは
（ii）－$COR_4$基（$R_4$は、場合により－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ”、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮＲ’Ｒ”、－$CF_3$、－Ｆ、－$OCF_3$、－ＣＮ及び－$NO_2$から選択される少なくとも１つの基で置換されている、直鎖の飽和$C_1$－$C_9$若しくは不飽和$C_2$－$C_9$、又

は分岐の飽和若しくは不飽和Ｃ$_3$－Ｃ$_9$炭化水素ベースの基を意味する）、あるいは
（iii）ビオチン系エステル基
を意味し；
Ｒ’及びＲ”は、水素原子；場合により－ＯＺ、－ＮＺＺ’及び－ＣＯＯＺ（Ｚ及びＺ’は、互いに独立に、水素原子、あるいは直鎖の飽和Ｃ$_1$－Ｃ$_6$若しくは不飽和Ｃ$_2$－Ｃ$_6$、又は分岐の飽和若しくは不飽和Ｃ$_3$－Ｃ$_6$炭化水素ベースの基を意味する）から選択される少なくとも１つの基で置換されている、直鎖の飽和Ｃ$_1$－Ｃ$_6$若しくは不飽和Ｃ$_2$－Ｃ$_6$、又は分岐の飽和若しくは不飽和Ｃ$_3$－Ｃ$_6$炭化水素ベースの基を意味する］で示される化合物；並びにその塩、光学異性体及び溶媒和物から選択されることを特徴とする、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項９】
追加の化合物が、アデノシンであることを特徴とする、請求項１～４のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１０】
単糖の量が、組成物の総重量に対して０．００１～３０重量％の間、特に組成物の総重量に対して０．１～１０重量％の間、そして更に特に０．５～６重量％の間である、請求項１～９のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１１】
皮膚若しくはその外皮への局所投与、経口投与又は皮膚注射に適していることを特徴とする、請求項１～１０のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１２】
皮膚又はその外皮の加齢の兆候を軽減又は防止するための、請求項１～１１のいずれか１項に記載の組成物の美容的使用。

【請求項１３】
しわ及び／又は小じわの特徴を軽減又は防止するための、請求項１２に記載の使用。

【請求項１４】
マンノース、ラムノース及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの単糖と、アデノシン、その類似体、及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの追加の化合物との組合せを少なくとも含む器具であって、表皮内及び／又は真皮内及び／又は皮下注射に適した器具。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、生理学的に許容しうる媒体中に、マンノース、ラムノース及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの単糖と、アデノシン、その類似体及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの追加の化合物との組合せを含む組成物、特に化粧品組成物及び／又は皮膚科学組成物に関する。

【背景技術】
【０００２】
ヒトの皮膚は、２つの主要な層（即ち、真皮、及び真皮の表面を覆う表皮）からなる。自然なヒトの表皮は主に３つのタイプの細胞（即ち、大部分を占めるケラチン細胞、メラニン細胞、及びランゲルハンス細胞）からなる。これらの３つのタイプの細胞のそれぞれは、その内因性機能を介して、皮膚が体で果たす本質的な役割、特に外的な攻撃因子（気候、紫外線、タバコなど）から体を防御するという役割（これはまた「バリア機能」としても知られている）に寄与する。

【０００３】
表皮は、９０％がケラチン細胞から形成される角質化した重層扁平上皮である。真皮を表皮から分ける基底膜の細胞の、表皮の表面に向かう漸進的分化は、特に皮膚の表面（ここでケラチン細胞は剥離する）に向かって移動するケラチン細胞の分化を包含する。

【０００４】

表皮の加齢は、主としてその厚さの減少に現れる。表皮の萎縮は、ケラチン細胞増殖の減速と、老化ケラチン細胞の蓄積との結果である。角質層はくすみになる。

【０００５】

真皮は表皮に固体支持体を提供する。これはまた表皮の栄養要素である。これは主に繊維芽細胞及び細胞外マトリックス（主に、コラーゲン、エラスチン及び基質として知られている物質からなる）から構成される。これらの成分は繊維芽細胞により合成される。表皮と真皮の間の結合は、真皮表皮接合部により与えられる。これは、約１００nmの厚さの複雑な領域であって、基底ケラチン細胞の基底極、表皮膜及び真皮浅層の基底下帯を含む。

【０００６】

コラーゲンは皮膚の細胞外マトリックスの主要なタンパク質である。今日まで２０種類のコラーゲンが同定されており、Ｉ～XXと表されている。表皮全体に優勢に存在するコラーゲンは、全真皮の細胞外マトリックスを形成するＩ型及びIII型のコラーゲンである（これらのコラーゲンは真皮の乾燥重量の７０～８０％を占める）。更にコラーゲンは、必ずしも全てが同じタイプの細胞により合成される訳ではない：Ｉ型及びIII型のコラーゲンは基本的に真皮繊維芽細胞により産生されるが、VII型コラーゲンは２種類の細胞（ケラチン細胞及び繊維芽細胞）によって産生される。これらの発現の制御はコラーゲン毎に異なり、例えば、コラーゲンＩ及びVIIは、ある種のサイトカインにより同様には調節されない：具体的には、ＴＮＦ－α及びロイコレグリン（leukoregulin）はコラーゲンVIIを刺激して、コラーゲンＩを負に調節する。最後に、全てのコラーゲン分子は、共通の前駆体（これはプロコラーゲンのα鎖である）の変種である。

【０００７】

加齢により、コラーゲンは薄くなり、皮膚の表面にしわが現れる。皮膚の加齢は、遺伝的にプログラムされた機構である。

【０００８】

更には、喫煙及び何より日光への曝露のようなある種の環境因子がこれを加速させる。よって皮膚は、手の甲や顔のような日光に曝される領域ではるかに加齢の進んだ外観を有する。こうして、これらの他の因子もまた、皮膚の生得のコラーゲンに対して負の影響を有する。

【０００９】

したがって、皮膚の完全性及び機械的なタイプの外部攻撃因子に対するその抵抗性におけるコラーゲンの重要な役割を考慮すると、これらのコラーゲン（特にＩ型コラーゲン）合成の刺激は、皮膚の加齢の兆候を克服するための有効な手段であると考えられる。暦年加齢及び／又は光線加齢の間に、表皮はまた多くの修飾や分解を受けるが、これらは加齢にともなって、皮膚のバリア機能の障害に関連する微細な凹凸（microrelief）の障害、しわや小じわの出現、皮膚の機械的性質の障害（特に皮膚の弾力性の欠如）、及び肌の色つやの消失に反映される。

【００１０】

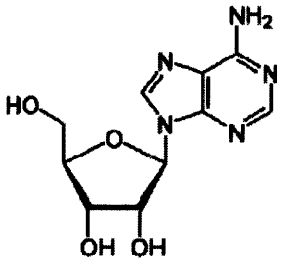
表情じわは、加齢によって起こるしわを発生させる機構とは異なる機構の結果である。具体的には、これらは、顔の表情を与える皮筋により皮膚に加えられる変形の作用によって生じる。顔の形、顔の表情及び（もしあれば）チックの頻度に応じて、これらは子供の頃から現れることさえある。表情じわは、鼻（鼻溝）、口（口腔周囲のしわ及び「渋い顔の（sour-face）」しわ）及び目（カラスの足跡）により形成される開口部の周りの溝（これらの周りには皮筋がある）、そしてまた眉毛の間（眉間のしわ又はライオンじわ）及び額上の溝の存在を特徴とする。

【００１１】

これまで、表情じわに作用させるために通常使用される唯一の手段は、先ず、ボツリヌス毒素［これは特に眉毛の間のしわである眉間のしわに注射される（J.D. Carruters et al., J. Dermatol. Surg. Oncol., 1992, 18, pp. 17-21を参照のこと）］があり、次にコラーゲン、ヒアルロン酸又はポリ乳酸に基づく分解性インプラントである。

【００１２】
ケラチン細胞の増殖を上昇させ、そして繊維芽細胞の増殖及び／又は代謝を刺激すること、特にプロコラーゲン及びコラーゲンの合成を刺激することを介して、その作用により皮膚組織を再生し、かつまた表情じわの生成の原因である皮膚収縮と闘うことを目指す組成物を利用可能にすることの重要性は理解されよう。
【００１３】
ケラチン細胞増殖を促進し、表皮再生を刺激することができ、そして表皮の厚さを維持及び／又は上昇させることができる、レチノールのような物質を使用することは、文献から公知の実務である：そしてこれは直接生物学的作用と呼ばれる。しかしレチノールは、化粧品組成物として使用すると、幾つかの欠点がある。具体的には、これは酸化に対して安定性が低く、使用者に、特に皮膚刺激のような有害な副作用を引き起こす。よって容易に入手でき、かつその効力が化粧品における最適使用について許容しうるものである、直接生物学的作用を持つ他の化合物を見つける必要がある。
【００１４】
本出願人は、驚くべきことにかつ予想外に、マンノース、ラムノース及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの単糖と、アデノシン、その類似体及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの追加の化合物との組合せが、皮膚の微小凹凸に及ぼす作用（特に表情じわの生成と闘うことを可能にする）と、代謝及び表皮再生の過程を刺激することによる真皮及び／又は表皮の再生の刺激に及ぼす作用（暦年加齢及び光線加齢の兆候の出現の減少をもたらす）との両方の相補性をもたらすことを発見した。よって本発明の組合せは、表情じわの発生に関与する真皮収縮細胞、特に皮筋の収縮の作用下で作り出される割線（tension line）に沿って位置する繊維芽細胞の弛緩、脱収縮、及び分化の減少を引き起こす。本発明の組合せはまた、真皮繊維芽細胞によるＩ型プロコラーゲンの産生を相乗的に刺激することを可能にする。
【００１５】
本出願人は、マンノース又はラムノースによる、ケラチン細胞及び繊維芽細胞の増殖の活性化、並びにプロコラーゲンＩ合成の刺激を実際に証明した。よってこれらを含有する組成物の使用により、皮膚の加齢、特に年齢による表皮及び又は真皮萎縮の兆候に対抗することが可能になる。
【００１６】
上に略述される直接生物学的作用のためにこれらの単糖類を使用することは、これまで知られていなかった。しかし特許出願WO 2007/128939は、糖化合物と組合せたテンショニング剤の生体力学的作用を介して得られる抗加齢活性（これは、皮膚細胞の機械受容器の発現を上昇させることを可能にする）について記載する。機械受容器発現のこの上昇は、テンショニング剤の作用に応答するための皮膚細胞の感作を上昇させると記載されている。同様に、特許出願FR 2900572は、皮膚のホメオスタシスを改善するために、糖化合物を含む化粧品組成物と、皮膚へ機械的圧迫を加えることを目的とする器具との併用を記載している。上述のようにこれは、生物学的作用と機械的作用との組合せ（後者は皮膚を緊張させ圧迫することを目的とする）である。
【００１７】
特許出願WO 2005/063194は、特にマンノース又はラムノースを含む、非常に高い忍容性を有するガレヌス基剤を記載する。このようなガレヌス基剤は、そのガレヌス基剤が単にビヒクルである活性物質と組合せるときのみ機能できると明記されている。開示された皮膚用及び／又は化粧品用ガレヌス基剤は、基本的に２つのポリオール（即ち、マンニトール及びキシリトール）の存在に基づく。
【００１８】
更に、皮膚の外観の改善へのアデノシン及びアデノシン類似体の影響は、特許出願EP 1,424,064及びEP 1,428,522に記載されている。特にそこには、アデノシンが、表情じわの発生に関与すると推定される真皮収縮細胞を弛緩又は脱収縮させることを可能にすると記載されている。

【００１９】
よって本発明は、生理学的に許容しうる媒体中に、マンノース、ラムノース及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの単糖と、アデノシン、その類似体及びこれらの混合物から選択される少なくとも１つの追加の化合物との組合せを含む組成物、特に化粧品組成物及び／又は皮膚科学組成物に関する。
【００２０】
本発明の単糖類は、Ｄ又はＬ型のマンノース及び／又はラムノースであり、それぞれの型自体は、α及び／又はβ－アノマーであってよい。本発明で好ましい型は、Ｄ－マンノース及びＬ－ラムノースである。
【００２１】
Ｄ－マンノースは、植物、特にクランベリーを包含するある種の果実、又は硬木（ブナ及びカバノキ）中に存在する。ラムノースは天然にはＬ型で存在する。Ｄ－マンノース及びＬ－ラムノースは、例えば、Danisco Sweeteners（登録商標）社又はSymrise社から市販されている。
【００２２】
本発明において、単糖は好ましくはモノマーとして存在する。
【００２３】
本発明の目的には、アデノシンは、β－Ｎ$_9$グルコシド結合を介してリボース（リボフラノース型）とのアデニンの縮合から得られるヌクレオシドである。アデノシンは、生化学的プロセス［これが例えば、アデノシン三リン酸（ＡＴＰ）及び／又はアデノシン二リン酸（ＡＤＰ）の形であるときにはエネルギー移動；そしてまた、これが例えば、環状アデノシン一リン酸、即ち、ｃＡＭＰの形であるときにはシグナル伝達など］において重要な役割を果たす。アデノシンは以下の構造式を有する：
【００２４】
【化１】




【００２５】
本発明で使用することができるアデノシン類似体としては、特にアデノシン受容体アゴニスト及びアデノシンの細胞内又は細胞外レベルを上昇させる化合物が挙げられる。
【００２６】
アデノシン類似体の例には以下がある：２’－デオキシアデノシン；２’，３’－イソプロピリデンアデノシン；トヨカマイシン；１－メチルアデノシン；Ｎ－６－メチルアデノシン；アデノシンＮ－オキシド；６－メチルメルカプトプリンリボシド及び６－４クロロプリンリボシド。
【００２７】
他のアデノシン類似体には、フェニルイソプロピルアデノシン（ＰＩＡ）、１－メチルイソグアノシン、Ｎ６－シクロヘキシルアデノシン（ＣＨＡ）、Ｎ６－シクロペンチルアデノシン（ＣＰＡ）、２－クロロ－Ｎ６－シクロペンチルアデノシン、２－クロロアデノシン、Ｎ６－フェニルアデノシン、２－フェニルアミノアデノシン、ＭＥＣＡ、Ｎ６－フェネチルアデノシン、２－ｐ－（２－カルボキシエチル）フェネチルアミノ－５’－Ｎ－エチルカルボキサミドアデノシン（ＣＧＳ－２１６８０）、Ｎ－エチルカルボキサミドアデノシン（ＮＥＣＡ）、５’－（Ｎ－シクロプロピル）カルボキサミドアデノシン、ＤＰＭＡ（ＰＤ１２９，９４４）及びメトリフジルを含むアデノシン受容体アゴニストが包含

される。

【００２８】

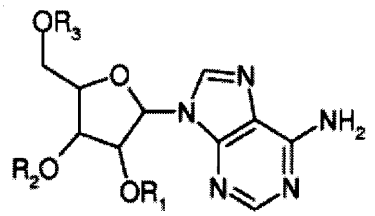
本発明の組成物中の細胞内アデノシン濃度を上昇させるアデノシン類似体としては、エリトロ－９－（２－ヒドロキシ－３－ノニル）－アデニン（ＥＨＮＡ）及びヨードツベルシジンにより形成される群に含まれる化合物が好ましい。

【００２９】

アデノシン類似体はまた、以下の式（Ｉ）：

【００３０】

【化２】




(I)

［式中、

$R_1$及び$R_2$は、同一であって、直鎖の飽和$C_1$－$C_6$若しくは不飽和$C_2$－$C_6$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_6$炭化水素ベースの基を意味するか、あるいはこれらが結合している酸素原子と一緒にイソプロピリデン基を形成し；

$R_3$は、以下：

（ｉ）場合により－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ”、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮＲ’Ｒ”、－$CF_3$、－Ｆ、－$OCF_3$、－ＣＮ及び－$NO_2$から選択される少なくとも１つの基で置換されている、直鎖の飽和$C_1$－$C_{10}$若しくは不飽和$C_2$－$C_{10}$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_{10}$炭化水素ベースの基、あるいは

（ii）－$COR_4$基（$R_4$は、場合により－ＯＲ’、－ＮＲ’Ｒ”、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮＲ’Ｒ”、－$CF_3$、－Ｆ、－$OCF_3$、－ＣＮ及び－$NO_2$から選択される少なくとも１つの基で置換されている、直鎖の飽和$C_1$－$C_9$若しくは不飽和$C_2$－$C_9$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_9$炭化水素ベースの基を意味する）、あるいは

（iii）ビオチン系エステル基

を意味し；

Ｒ’及びＲ”は、水素原子；場合により－ＯＺ、－ＮＺＺ’及び－ＣＯＯＺ（Ｚ及びＺ’は、互いに独立に、水素原子、あるいは直鎖の飽和$C_1$－$C_6$若しくは不飽和$C_2$－$C_6$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_6$炭化水素ベースの基を意味する）から選択される少なくとも１つの基で置換されている、直鎖の飽和$C_1$－$C_6$若しくは不飽和$C_2$－$C_6$、又は分岐の飽和若しくは不飽和$C_3$－$C_6$炭化水素ベースの基を意味する］で示される化合物；並びにその塩、光学異性体及び溶媒和物であってもよい。

【００３１】

これらの化合物は、特にL'Orealにより出願された特許出願FR 2,899,584に記載されている。

【００３２】

炭化水素ベースの基は、有利には置換又は非置換の、直鎖又は分岐のアルキル基である。本発明での使用に適したアルキル基として、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ル基が挙げられる。

【００３３】

更に優先的には、式（Ｉ）の化合物［ここで、$R_1$及び$R_2$は、これらが結合している酸素原子と一緒にイソプロピリデン基を形成し；$R_3$は、－$COR_4$基（$R_4$は、直鎖$C_1$－$C_9$炭化水素ベースの基を示す）、又はビオチン系エステル基を意味する］が使用さ

れる。

【００３４】

２’，３’－イソプロピリデン－５－アセチルアデノシンは、肥満を治療するための医薬組成物中の公知の化合物であり、特に特許出願WO-A-2004/037159（化合物265、page 203）に記載されている。該文献は、特にしわを処置するための、皮膚への組成物の局所適用を記載していない。

【００３５】

式（Ｉ）の化合物の一部は、先行技術において知られており、そして以下の文献に記載されている：

【００３６】

【表１】

- WO-A-2004/037159;

- Poppe, L et al.; "Synthesis and characterization of (5'-deoxyadenosin-5'-yl)cobalamin (='adenosylcobalamin') analogues mimicking the transition-state geometry of coenzyme-B12-dependent rearrangements"; Helvetica Chimica Acta (1993), 76(6), 2367-83;

- Jones, A. S. et al.; "Synthetic analogues of polynucleotides. VII. Syntheses of 5'-O-acryloylnucleosides and copolymers of these with other acryloyl compounds"; Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic (1971), (19), 3183-7;

- Mornet, D. et al.; "The reaction of myosin with a bromoalkyl analogue of adenosine 40 triphosphate"; FEBS Letters (1977), 84(2), 362-6; 4 25 30 - Huber Gerhard; "esters of adenosine with organic and inorganic" acids; Chem. Ber. 89, 2853-62 (1956) - ref CA52:2027g.

- Takemoto, K. et al.; "Nucleic acid analogues: their specific interaction and applicability"; 5 Polymeric Materials Science and Engineering (1988), 58, 250-3;

- Purkayastha, Bhupesh C.; Bhattacharyya, S. N; "Use of Ca oxalate monohydrate in the investigation of rare earth and thorium activities"; J. Indian. Chem. Soc. 34, 427-33 (1957) – ref. CA52:2627h;

- Peterli, Stefan et al.; "Nitrostyrene derivatives of adenosine 5'-glutarates as selective inhibitors of the epidermal growth factor receptor protein tyrosine kinase"; Helvetica Chimica Acta (1992). 75(3), 696-706.

【００３７】

式（Ｉ）の化合物として、特に以下の化合物が挙げられる：２’，３’－イソプロピリデン－５’－ブタノイルアデノシン、２’，３’－イソプロピリデン－５’－オクタノイルアデノシン、２’，３’－イソプロピリデン－５’－ビオチノイルアデノシン、２’，３’－イソプロピリデン－５’－エチルアデノシン、２’，３’－イソプロピリデン－５’－オクチルアデノシン、２’，３’－ジメチル－５’－エチルアデノシン、２’，３’－ジメチル－５’－ブタノイルアデノシン、又は２’，３’－イソプロピリデン－５’－

アセチルアデノシン（CAS No. 15888-38-7）。

【００３８】

アデノシンは、本発明において好ましい。これは特に、粉末型でPharma Waldhof社から市販されている。

【００３９】

本発明はまた、特に皮膚及び／又は頭皮ケアのために、経口投与、局所投与又は皮膚注射で投与される、前記に定義した本発明の組成物の使用に関する。

【００４０】

前記に定義した本発明の組成物は、特に毛髪成長を刺激するための、抜け毛と闘うための、抜け毛を遅らせるための、又は毛髪のつやを強化するための、ヘアケア用化粧品組成物であってもよい。

【００４１】

本発明の別の目的は、前記と同義の少なくとも１つの追加の化合物の有効量と組合せた、前記と同義の少なくとも１つの単糖の有効量を、個体、好ましくはヒトに投与することにより、皮膚又はその外皮（毛髪、睫毛、爪など）の加齢の兆候を軽減又は防止するための処置法、特に美容的又は治療的方法である。本発明の主題は、特にしわのある皮膚、特に顔及び／又は額の皮膚の美容的処置方法であって、生理学的に許容しうる媒体中に、前記と同義の少なくとも１つの単糖の有効量と、前記と同義の少なくとも１つの追加の化合物の有効量との組合せを含む組成物の、該皮膚への局所適用を含む方法である。

【００４２】

本発明の組成物は、更に特に、しわのある体の部位、顔若しくは額、及び／又はしわのある人への適用を目的とする。

【００４３】

本発明はまた、皮膚又はその外皮の加齢の兆候を軽減又は防止するための、そして特に皮膚のしわを軽減又は防止するための、本発明の組成物又は組合せの使用に関する。

【００４４】

しわには、表情じわと加齢が引き起こすしわとが含まれる。表情じわは、好ましくはカラスの足跡、鼻溝、眉毛の間のしわ及び額のしわから選択される。

【００４５】

本発明の組成物又は組合せはまた、皮膚又はその外皮の表皮及び真皮細胞（特にケラチン細胞及び繊維芽細胞）の再生を、特にそれらの増殖を上昇させることにより刺激することを可能にする。したがってこれは、暦年加齢及び／又は光線加齢の兆候と闘うのに特に有効な方法、特に美容法を提供する。

【００４６】

光線加齢の兆候は、紫外線への曝露による皮膚の内部分解（光線性加齢）に対応する。暦年加齢の兆候は、個体の内因性加齢による皮膚の内部分解に対応する。

【００４７】

１つの好ましい実施態様において、本発明の使用は、肌の色つやを改善すること、しわ及び／又は小じわの特徴を軽減又は防止すること、皮膚の微小凹凸を改善及び／又は軽減すること、及び／又は皮膚をなめらかにすること、及び／又は皮膚の機械的性質を改善すること、及び／又は表情じわの発生に関与する真皮収縮細胞を弛緩若しくは脱収縮させることを目的とする。

【００４８】

本発明の別の態様において、本発明の組成物又は組合せの使用は、皮膚の密度、その締まり及び／又はその種々のコンパートメントの結合、特に真皮と表皮との結合を改善することを可能にする。

【００４９】

本発明はまた、紫外線への曝露により引き起こされた、しわ及び／又は小じわ、しわの寄った皮膚、皮膚の弾力性及び／又は張りの欠如、真皮の菲薄化、コラーゲン繊維の分解、皮膚のたるみ、菲薄化皮膚、及び／又は皮膚の内部分解を、予防的又は治療的に処置す

るための、本発明の組成物又は組合せの使用に関する。
【００５０】
本発明はまた、皮膚を脱収縮させるための、及び／又は皮膚のしわを弛緩させるための、本発明の組成物又は組合せの使用に関する。
【００５１】
本発明の組成物又は組合せはまた、コラーゲン、好ましくはプロコラーゲンＩの合成を上昇させる作用を有する。
【００５２】
本発明で使用される、前記と同義の単糖類並びにアデノシン及び類似体から選択される活性成分の量は、所望の美容効果又は治療効果に依存し、よって広範囲に変動しうる。当業者であれば、その一般的知識に基づいて、適切な量を容易に決定することができる。
【００５３】
こうして、１つの好ましい実施態様において、本発明の組成物は、上記と同義の少なくとも１つの単糖を、組成物の総重量に対して０．００１～３０重量％の間、そして特に組成物の総重量に対して０．１～１０重量％の間、更に特に０．５～６重量％の間の量で含む。
【００５４】
別の好ましい実施態様において、本発明の組成物は、上記と同義の少なくとも１つの単糖を、組成物の総重量に対して１～１０重量％の間、そして更に特に１～６重量％の間の量で含む。
【００５５】
１つの好ましい実施態様において、本発明の組成物は、アデノシン及び／又は少なくとも１つのその類似体を、組成物の総重量に対して０．００１～１０重量％の間、特に組成物の総重量に対して０．０１～３重量％の間、そして更に特に０．０１～１重量％の間の量で含む。
【００５６】
別の好ましい実施態様において、本発明の組成物は、アデノシン及び／又は少なくとも１つのその類似体を、組成物の総重量に対して０．０１～１０重量％の間、そして特に組成物の総重量に対して０．０１～２重量％の間の量で含む。
【００５７】
上記と同義の組成物中に存在する単糖類、及びアデノシン、その誘導体又はその類似体は、組成物の活性物質である。
【００５８】
本発明において「活性物質」及び「活性成分」という用語は、更に具体的には、個体、特にヒト個体に投与されると、特に本発明の組成物中に存在する別の化合物の生物学的又は機械的作用を改善することなく、体、特に皮膚又はその外皮に対して直接の生物学的役割を演じる化合物を意味する。
【００５９】
好ましくは、本発明の組成物はまた、少なくとも１つのマグネシウム塩及び少なくとも１つのカリウム塩を含む。
【００６０】
アデノシンとマグネシウム塩及びカリウム塩との組合せは、特許出願EP 1,428,522に記載されている。
【００６１】
挙げ得るマグネシウム塩及びカリウム塩は、これらの金属の有機塩及び無機塩である。
【００６２】
有機マグネシウム塩及びカリウム塩の例には、クエン酸、シュウ酸、酢酸、グルコン酸、乳酸、酒石酸、マレイン酸、安息香酸、プロピオン酸、サリチル酸、アスコルビン酸、ギ酸、コハク酸、ホリン酸、アスパラギン酸、フタル酸、オレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ラウリル硫酸、ラノリン酸、ミリスチン酸、ベヘン酸、カゼイン塩、シクラ

ミン酸、パントテン酸、ポリアミノポリカルボン酸、チオグリコール酸、ラウリン酸、リシノール酸、ピドロ酸（pidolate）、ソルビン酸又はグリチルリチン酸陰イオンから選択される対陰イオンから形成される塩が含まれる。

【００６３】

無機マグネシウム塩及びカリウム塩の例には、硝酸、硫酸、ハロゲン化物、炭酸、重炭酸、水酸化物、過酸化物、窒化物、硫化物、重硫酸、過硫酸、グリセロリン酸、次リン酸又はホウ酸陰イオンが含まれる。硫酸マグネシウム及びグリチルリチン酸二カリウムは、本発明での使用に好ましい。

【００６４】

本発明の組成物中に導入され得るアデノシン及び塩の量は、所望の効果と相関関係によって広範囲に変動しうる。一例として、マグネシウム塩は、組成物の総重量の０．００１％～１％、そして好ましくは０．０１％～０．１％に相当してよい。カリウム塩は、組成物の総重量の０．００１％～１％、そして好ましくは０．０１％～０．１％に相当してよい。

【００６５】

本発明は特に、皮膚又はその外皮への局所投与、経口投与又は皮膚注射に適した、前記と同義の組成物の１つに関する。

【００６６】

本発明はまた、有利にはクリーム、ゲル、ローション、ミルク、オイル、軟膏、ワックス、ムース、ペースト、セラム、ポマード又はシャンプーの形の、局所投与に適したマンノース及び／又はラムノースを含む組成物に関する。

【００６７】

本発明の組成物が経口投与されるとき、これは、有利にはゲルカプセル剤、錠剤又は丸剤の形であってよい。本発明の組成物が皮膚注射により投与されるとき、これは特に無菌溶液の形であってよい。

【００６８】

一般に、前記と同義の組成物の活性成分が含まれる媒体は、生理学的に許容しうる媒体、特に化粧品として又は薬学的に許容しうる媒体であり、無水であっても水性であってもよい。よってこれは、水相及び／又は脂肪相を含む。

【００６９】

本発明の化合物が使用されてもよい生理学的に許容される媒体、及びまたその成分、それらの量、組成物のガレヌス型、その調製の態様、及びその投与の態様は、当業者によって、その者の一般的な知識に基づいて所望のタイプの組成物との相関関係で選択することができる。

【００７０】

組成物が局所投与用の組成物であるとき、有利にはこれは水溶液又は水性アルコール溶液、水中油型（Ｏ／Ｗ）若しくは油中水型（Ｗ／Ｏ）エマルション、又は多成分エマルション（３成分：Ｗ／Ｏ／Ｗ又はＯ／Ｗ／Ｏ）、ナノエマルション、特にＯ／Ｗナノエマルション（ここで液滴のサイズは１００nm未満である）、水性ゲル、あるいは球状体を用いた水相中の脂肪相の分散液［これらの球状体は、ナノ粒子及びナノカプセルのようなポリマーナノ粒子、又は例えば、イオン型及び／又は非イオン型の脂質小胞（リポソーム、ニオソーム又はオレオソーム）である］の形である。

【００７１】

これらの組成物は常法により調製する。

【００７２】

更に、本発明で使用できる組成物は、大体が液体であって、白色若しくは着色クリーム、ポマード、ミルク、ローション、セラム、ペースト又はムースの外観を有してよい。これらは場合により、エアロゾルの形で皮膚に適用してもよい。これらはまた、固体型、例えば、スティック型であってもよい。

【００７３】

毛髪又は頭皮への局所適用のために、本組成物は、水溶液、アルコール溶液又は水性アルコール溶液の形でも；クリーム、ゲル、エマルション又はムースの形でも；加圧噴射剤をも含むエアロゾルの形であってもよい。

【００７４】

組成物が水性型、特に水性分散液、水性エマルション又は水溶液の形であるとき、これは水相（これは、水、フローラルウォーター、及び／又はミネラルウォーターを含んでもよい）を含んでもよい。

【００７５】

組成物がエマルションであるとき、脂肪相の比率は、組成物の総重量に対して約５～８０重量％、好ましくは約２～５０重量％の範囲であってよい。エマルション型の組成物で使用されるオイル、ワックス、乳化剤、及び共乳化剤は、化粧品で従来から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、組成物の総重量に対して約０．３～３０重量％、好ましくは約０．５～２０重量％の範囲の比率で存在する。エマルションはまた、脂質小胞を含んでもよい。

【００７６】

組成物が油性溶液又はゲルであるとき、この脂肪相は組成物の総重量の９０％を超えてもよい。

【００７７】

油相はまた、本明細書に後述のように、一般な任意の脂溶性又は脂質分散性添加剤を含んでもよい。

【００７８】

これは特に、ロウ、ペースト状化合物、脂肪アルコール又は脂肪酸のような脂肪性物質を含んでもよい。油相は、少なくとも１つの油、更に特に少なくとも１つの化粧品用油を含有する。「油」という用語は、室温（２５℃）で液体である脂肪物質を意味する。

【００７９】

本発明の組成物に使用できる油として、以下の例が挙げられる：

－　動物由来の炭化水素ベースの油（ペルヒドロスクアレンなど）；

－　植物由来の炭化水素ベースの油（４～１０個の炭素原子を含有する脂肪酸の液体トリグリセリド、例えば、ヘプタン酸若しくはオクタン酸トリグリセリド、又は代替に例えば、ヒマワリ油、コーン油、大豆油、マロー（marrow）油、ブドウ種子油、ゴマ油、ヘーゼルナッツ油、アンズ油、マカダミア油、アララ（arara）油、コエンドロ油、ヒマシ油、アボカド油、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド、例えば、Stearineries Dubois社から販売されているもの、又はDynamit Nobel社により商品名Miglyol 810、812及び818の下で販売されているもの、ホホバ油、シアバター油、及びカプリリルグリコールなど）；

－　合成エステル及びエーテル類、特に脂肪酸のもの、例えば、式：$R^1COOR^2$及び$R^1OR^2$（ここで、$R^1$は、８～２９個の炭素原子を含有する脂肪酸又は脂肪アルコール残基を表し、そして$R^2$は、３～３０個の炭素原子を含有する分岐又は非分岐の炭化水素ベースの鎖を表す）の油、例えば、Purcellin油、ステアリン酸２－オクチルドデシル、エルカ酸２－オクチルドデシル、イソステアリン酸イソステアリル；水酸化エステル類、例えば、乳酸イソステアリル、ヒドロキシステアリン酸オクチル、ヒドロキシステアリン酸オクチルドデシル、リンゴ酸ジイソステアリル又はクエン酸トリイソセチル；ヘプタン酸、オクタン酸又はデカン酸脂肪アルコール類；ポリオールエステル類、例えば、ジオクタン酸プロピレングリコール、ジヘプタン酸ネオペンチルグリコール及びジイソノナン酸ジエチレングリコール；並びにペンタエリトリトールエステル類、例えば、テトライソステアリン酸ペンタエリトリトール、又はサルコシン酸イソプロピルラウロイル（特にAjinomoto社により商品名Eldew SL 205の下で販売されている）；

－　鉱物又は合成由来の線状又は分岐炭化水素（揮発性若しくは不揮発性流動パラフィン、及びその誘導体、ワセリン、ポリデセン類、イソヘキサデカン、イソドデカン、水素化ポリイソブテン（Parleam油など）、又はｎ－ウンデカン（Ｃ１１）とｎ－トリデカン

（Ｃ１３）との混合物（Cognis社により参照コードCetiol UTの下で販売されている）など）；

－　部分的に炭化水素ベースの及び／又はシリコーンベースのフッ素オイル、例えば、文献JP-A-2295912に記載されているもの；

－　シリコーン油、例えば、線状又は環状シリコーン鎖を有する、揮発性若しくは不揮発性ポリメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）（これらは室温で液体又はペースト状である）、特に揮発性シリコーン油、特にシクロポリジメチルシロキサン（シクロメチコン類）（シクロヘキサジメチルシロキサン及びシクロペンタジメチルシロキサンなど）；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類（これらはペンダントであるか又はシリコーン鎖の末端にあり、これらの基は２～２４個の炭素原子を含む）；フェニルシリコーン類、例えば、フェニルトリメチコン類、フェニルジメチコン類、フェニルトリメチルシロキシジフェニルシロキサン類、ジフェニルジメチコン類、ジフェニルメチルジフェニルトリシロキサン類又は２－フェニルエチルトリメチルシロキシケイ酸塩、及びポリメチルフェニルシロキサン類；

－　これらの混合物。

【００８０】

上述の油のリストにおいて「炭化水素ベースの油」という用語は、主として炭素原子及び水素原子を含み、そしてエステル、エーテル、フルオロ、カルボン酸及び／又はアルコール基を含んでよい任意の油を意味する。

【００８１】

油相中に存在してもよい他の脂肪物質は、例えば、８～３０個の炭素原子を含有する脂肪酸、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；ロウ、例えば、ラノリンロウ、蜜ロウ、カルナウバロウ又はカンデリラロウ、パラフィンロウ、亜炭ワックス又はミクロクリスタリンワックス、セレシン若しくはオゾケライト、及び合成ロウ、例えば、ポリエチレンロウ及びFischer-Tropschロウ；シリコーン樹脂（トリフルオロメチル－$C_{1\sim4}$－アルキルジメチコン及びトリフルオロプロピルジメチコンなど）；並びにシリコーンエラストマー、例えば、Shin-Etsu社により商品名KSGの下で販売されている製品、Dow Corning社により商品名Trefil、BY29若しくはEPSXの下で販売されている製品、又はGrant Industries社により商品名Gransilの下で販売されている製品である。

【００８２】

これらの脂肪物質は、当業者により種々のやり方で所望の性質（例えば、粘稠度又はテクスチャーに関して）を有する組成物を調製するために選択してもよい。

【００８３】

エマルションは一般に、両親媒性、陰イオン性、陽イオン性及び非イオン性乳化剤から選択される少なくとも１つの乳化剤を含有し、単独で又は混合物として、及び場合により共乳化剤として使用される。乳化剤は、得られるエマルション（Ｗ／Ｏ又はＯ／Ｗ）により、適切なやり方で選択される。乳化剤及び共乳化剤は一般に、組成物の総重量に対して０．３％～３０重量％、そして好ましくは０．５％～２０重量％の範囲の比率で組成物中に存在する。

【００８４】

Ｗ／Ｏエマルションについて、挙げ得る乳化剤の例には、ジメチコンコポリオール類（Dow Corning社により商品名DC5225Cの下で販売されているシクロメチコンとジメチコンコポリオールとの混合物など）、及びアルキルジメチコンコポリオール類（Dow Corning社により商品名Dow Corning 5200 Formulation Aidの下で販売されているラウリルジメチコンコポリオール、及びGoldschmidt社により商品名Abil EM90（登録商標）の下で販売されているセチルジメチコンコポリオールなど）が含まれる。少なくとも１つのオキシアルキレン基を含む架橋弾性固体オルガノポリシロキサン［特許US-A-5,412,004の実施例３、４及び８、及び特許US-A-5,811,487の実施例の手順にしたがって得られるもの、特に特許US-A-5,412,004の実施例３（合成例）の生成物（Shin-Etsu社により参照コードKSG21の下で販売されている製品）など］もまた、Ｗ／Ｏエマルション用の界面活性物質として使用す

ることができる。

【００８５】

Ｏ／Ｗエマルションについて、挙げ得る乳化剤の例には、非イオン性乳化剤、例えば、グリセロールのオキシアルキレン化（更に特にポリオキシエチレン化）脂肪酸エステル；ソルビタンのオキシアルキレン化脂肪酸エステル；オキシアルキレン化（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（オキシエチレン化及び／又はオキシプロピレン化）脂肪アルコールエーテル；ステアリン酸スクロースのような糖エステル；及びこれらの混合物（ステアリン酸グリセリルとステアリン酸ＰＥＧ－４０との混合物など）が含まれる。

【００８６】

これらの組成物はまた、粒子（例えば、特許FR 2,760,641に記載されたポリマー粒子）、又は特許出願FR 2,853,543及びFR 2,819,175に記載されるような、架橋若しくは非架橋両親媒性ポリマーを用いて安定化されるＯ／Ｗエマルションであってもよい。

【００８７】

既知の方法で、化粧品組成物はまた、化粧品で一般的な補助剤、例えば、親水性若しくは親油性ゲル化剤、親水性若しくは親油性活性物質、保存剤、抗酸化剤、溶媒、香料、充填剤、臭気吸収剤及び色素などを含有してもよい。これらの種々の補助剤の量は、化粧品分野で従来から使用されるものであり、例えば、組成物の総重量の約０．０１％～１０％の範囲である。その性質に応じて、これらの補助剤は、脂肪相、水相及び／又は脂質球状体中に導入することができる。

【００８８】

本発明に使用できる溶媒として、低級アルコール、例えば、エタノール、イソプロパノール、ジプロピレングリコール、ブチレングリコール及びプロピレングリコールが挙げ得る。

【００８９】

本発明に使用できる親水性ゲル化剤として、非限定例には、カルボキシビニルポリマー類（Carbomer（登録商標））、アクリルコポリマー類（アクリレート／アルキルアクリレートコポリマーなど）、ポリアクリルアミド類、ヒドロキシプロピルセルロースのような多糖類、天然ゴム及び粘土があり、そして親油性ゲル化剤には、ベントンのような改質粘土、脂肪酸の金属塩、例えば、ステアリン酸アルミニウム、疎水性シリカ、エチルセルロース及びポリエチレンが含まれる。

【００９０】

本発明の組成物は、他の親水性又は親油性活性物質を含有してもよい。これらの活性物質は特に、抗酸化剤、皮膚弛緩剤若しくは皮膚脱収縮剤、抗加齢剤、抗糖化剤、真皮若しくは表皮の高分子の合成を刺激するための、かつ／又はこれらの分解を防止するための物質、繊維芽細胞若しくはケラチン細胞の増殖及び／又はケラチン細胞の分化を刺激するための物質、角質肥厚膜の成熟を促進するための物質、ＮＯシンターゼインヒビター、及び細胞のエネルギー代謝を刺激するための物質から選択される。これらの活性物質のリストを例として以下に示すが、これらは決して本発明を限定するものと考えてはならない。

【００９１】

抗加齢剤：

加齢の兆候、特に皮膚の加齢と闘うことが知られている活性物質の中で、特に以下が挙げられる：

ビタミンＢ３、補酵素Ｑ１０（又はユビキノン）、ビタミンＢ９、ビタミンＥ、リン酸塩誘導体のようなビタミンＥ誘導体、例えば、Showa Denko社により販売されているTPNA（登録商標）、レスベラトロール又はその誘導体、例えば、Estee Lauder社により販売されているResveratrate（登録商標）、レチノール又はその誘導体、及びこれらの混合物。

【００９２】

抗糖化剤：

「抗糖化剤」という用語は、皮膚タンパク質、特にコラーゲンのような皮膚タンパク質

の糖化を防止及び／又は軽減する化合物を意味する。

【００９３】

特に挙げられる抗糖化剤には、ツツジ科（Ericacea）の植物エキス［Vaccinium angustifolium又はVaccinium myrtillusエキス、例えば、Cosmetochem社により商品名Blueberry Herbasol Extract PGの下で販売されている製品など］、エルゴチオネイン及びその誘導体、ヒドロキシスチルベン類及びその誘導体［レスベラトロール及び３，３’，５，５’－テトラヒドロキシスチルベン（これらの抗糖化剤は、それぞれ特許出願FR 2,802,425、FR 2,810,548、FR 2,796,278及びFR 2,802,420に記載されている）など］、ジヒドロキシスチルベン類及びその誘導体、アルギニン及びリジンのポリペプチド類［Solabia社により商品名Amadorine（登録商標）の下で販売されている製品など］、塩酸カルシニン（Exsymolにより商品名Alistin（登録商標）の下で販売されている）、Helianthus annuusエキス、例えば、SilabからのAntiglyskin（登録商標）、ワインエキス［Givaudan社により商品名Vin blanc deshydrate 2Fの下で販売されているマルトデキストリン支持体上の粉末白ワインエキスなど］、チオクト酸（又はα－リポ酸）、クマコケモモ（bearberry）と海産グリコーゲン（marine glycogen）エキスの混合物、例えば、Laboratoires SerobiologiquesからのAglycal LS 8777（登録商標）、及び紅茶エキス、例えば、SedermaからのKombuchka（登録商標）、並びにこれらの混合物が含まれる。

【００９４】

挙げられる好ましい抗糖化剤には、Vaccinium myrtillusエキス及び紅茶エキスが含まれる。

【００９５】

真皮及び／又は表皮の高分子の合成を刺激するための、かつ／あるいはそれらの分解を防止するための物質

真皮の高分子を刺激するか又はそれらの分解を防止するための活性物質の中で、以下のものが挙げられる：

－　コラーゲン合成に作用するもの、例えば、Centella asiaticaエキス、アジアチコシド類及びこれらの誘導体；合成ペプチド［イアミン（iamin）、Sederma社により販売されているバイオペプチドCL又はパルミトイルオリゴペプチドなど］；植物から抽出されるペプチド［Coletica社により商品名Phytokine（登録商標）の下で販売されているダイズ加水分解物など］；米ペプチド［SilabからのNutripeptide（登録商標）など］；マンヌロン酸メチルシラノール［Exsymolにより販売されているAlgisium C（登録商標）など］；植物ホルモン（オーキシン及びリグナンなど）；葉酸；及びMedicago sativa（アルファルファ）エキス［Silabにより商品名Vitanol（登録商標）の下で販売されている製品など］；ヘーゼルナッツのペプチドエキス［Solabia社により商品名Nuteline C（登録商標）の下で販売されている製品など］；及びアルギニン；あるいは

－　コラーゲン分解の阻害に作用するもの、特にメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）、更に特に、ＭＭＰ１、２、３及び９などの阻害に作用する物質。次のものを挙げることができる：レチノイド及び誘導体、Medicago sativaエキス［SilabからのVitanol（登録商標）など］、Atrium Biotechnologiesにより商品名Lanablue（登録商標）の下で販売されているAphanizomenon flos-aquae（藍藻類）のエキス、オリゴペプチド及びリポペプチド、リポアミノ酸、Coletica社により商品名Collalift（登録商標）の下で販売されているモルトエキス；ブルーベリー又はローズマリーのエキス；リコピン；イソフラボン類、これらの誘導体又はこれらを含有する植物エキス、特にダイズエキス（例えば、Ichimaru Pharcos社により商品名Flavosterone SB（登録商標）の下で販売されている）、レッドクローバーエキス、亜麻エキス又は葛根エキス；ライチエキス；SEPPICにより商品名Sepilift DPHP（登録商標）の下で販売されているジパルミトイルヒドロキシプロリン（Dipalmitoyl Hydroxyproline）；Baccharis genistelloides又はSilabにより販売されているBacchARine、モリンガエキス［CognisからのArganyl LS 9781（登録商標）など］；特許出願FR-A-2,812,544に記載のシソ科（Flacksmann社からのSalvia officinalis）からのセージエキス、シャクナゲ（rhododendron）エキス、ブルーベリーエキス、及びVaccinium myrtillu

sエキス（特許出願FR-A-2,814,950に記載のものなど）；あるいは
－　エラスチン類（エラスチン及びフィブリリン）に属する分子の合成に作用するもの、例えば：レチノール及び誘導体、特にパルミチン酸レチニル；LSN社により商品名Cytovitin（登録商標）の下で販売されているSaccharomyces cerevisiaeエキス；及びSecma社により商品名Kelpadelie（登録商標）の下で販売されている藻類Macrocystis pyriferaエキス；ヘーゼルナッツのペプチドエキス［Solabia社により商品名Nuteline C（登録商標）の下で販売されている製品など］；あるいは
－　エラスチン分解の阻害に作用するもの、例えば、LSN社により商品名Parelastyl（登録商標）の下で販売されているPisum sativumの種子のペプチドエキス；ヘパリン類似物質；及び特許出願WO 01/94381に記載のＮ－アシルアミノアミド化合物［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（またＮ－［Ｎ－アセチル－Ｎ’－（３－トリフルオロメチル）フェニルバリル］グリシン、又はＮ－アセチル－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］バリルグリシン若しくはアセチルトリフルオロメチルフェニルバリルグリシンとしても知られている）又は$C_1$－$C_6$アルコールとのこのエステルなど］；米ペプチドエキス［PentapharmからのColhibin（登録商標）など］、又はPhyllanthus emblicaエキス［RonaからのEmblica（登録商標）など］；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、Brooks社により商品名Biomin Yoghurt（登録商標）の下で販売されている、Lactobacillus vulgarisによる発酵乳製品；Alban Mueller社により商品名HSP3（登録商標）の下で販売されている褐藻Padina pavonicaエキス；特にSilab社から商品名Firmalift（登録商標）の下で、又はLSN社から商品名Cytovitin（登録商標）の下で入手可能なSaccharomyces cerevisiaeエキス；Laminaria ochroleucaエキス［SecmaからのLaminaine（登録商標）など］；Lucas MeyerからのMamakuエッセンス、及びカラシナ（Cress）エキス（SilabからのOdraline（登録商標））；あるいは
－　フィブロネクチンの合成に作用するもの、例えば、Seporga社により商品名GP4G（登録商標）の下で販売されている動物プランクトンのSalinaエキス；特にAlban Mueller社から商品名Drieline（登録商標）の下で入手可能な酵母エキス；及びSederma社から商品名Matrixyl（登録商標）の下で販売されているパルミトイルペンタペプチド。

【００９６】
フィラグリン及びケラチンのような表皮高分子を刺激するための活性物質の中で、特にSilab社により商品名Structurine（登録商標）の下で販売されているルピナス（lupin）エキス；Gattefosse社により商品名Gatuline（登録商標）RCの下で販売されているFagus sylvaticaブナの花芽のエキス；及びSeporga社により商品名GP4G（登録商標）の下で販売されている動物プランクトンSalinaエキス；Procyteからの銅トリペプチド；バンバラマメ（Voandzeia subterranea）のペプチドエキス［Laboratoires Serobiologiques社により商品名Filladyn LS 9397（登録商標）の下で販売されている製品など］を挙げることができる。

【００９７】
好ましくは、グリコサミノグリカンの合成を刺激する物質、エラスチン分解を阻害する物質、フィブロネクチン合成を刺激する物質、表皮高分子の合成を刺激する物質、及びこれらの混合物から選択される、真皮及び／又は表皮高分子の合成を刺激するか、かつ／又はこれらの分解を防止する活性物質が用いられよう。

【００９８】
更に優先的には、褐藻Padina pavonicaエキス、Saccharomyces cerevisiaeエキス、Laminaria ochroleucaエキス、Mamakuエッセンス、及びカラシナエキス、並びにこれらの混合物から選択される、グリコサミノグリカンの合成を刺激する活性物質が使用されよう。

【００９９】
真皮及び／又は表皮高分子の合成を刺激するための、かつ／又はこれらの分解を防止するための好ましい物質として、次のものを挙げることができる：

合成ペプチド、例えば、イアミン、Sederma社により販売されているバイオプチドCL又は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［Coletica社により商品名Phytokine（登録商標）の下で販売されているダイズ加水分解物など］；米ペプチド［SilabからのNutripeptide（登録商標）など］；マンヌロン酸メチルシラノール［Exsymolにより販売されているAlgisium C（登録商標）など］；葉酸；Medicago sativa（アルファルファ）エキス［Silabにより商品名Vitanol（登録商標）の下で販売されている製品など］；ヘーゼルナッツのペプチドエキス［Solabia社により商品名Nuteline C（登録商標）の下で販売されている製品など］；アルギニン；Atrium Biotechnologiesにより商品名Lanablue（登録商標）の下で販売されているAphanizomenon flos-aquae）（藍藻類）エキス、Coletica社により商品名Collalift（登録商標）の下で販売されているモルトエキス、リコピン；ライチエキス；モリンガエキス［CognisからのArganyl LS 9781（登録商標）など］；Vaccinium myrtillusエキス（特許出願FR-A-2,814,950に記載のものなど）；レチノール及びその誘導体、特にパルミチン酸レチニル；LSN社により商品名Cytovitin（登録商標）の下で販売されているSaccharomyces cerevisiaeエキス；ヘーゼルナッツのペプチドエキス［Solabia社により商品名Nuteline C（登録商標）の下で販売されている製品など］；｛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（またＮ－［Ｎ－アセチル－Ｎ’－（３－トリフルオロメチル）フェニルバリル］グリシン、又はＮ－アセチル－Ｎ－［３－（トリフルオロメチル）フェニル］バリルグリシン若しくはアセチルトリフルオロメチルフェニルバリルグリシンとしても知られている）又は$C_1$－$C_6$アルコールとのこのエステル；米ペプチドエキス［PentapharmからのColhibin（登録商標）など］、又はPhyllanthus emblicaエキス［RonaからのEmblica（登録商標）など］；Alban Mueller社により商品名HSP3（登録商標）の下で販売されている褐藻Padina pavonicaエキス；特にSilab社から商品名Firmalift（登録商標）の下で、又はLSN社から商品名Cytovitin（登録商標）の下で入手可能なSaccharomyces cerevisiaeエキス；Laminaria ochroleucaエキス［SecmaからのLaminaine（登録商標）など］；Lucas MeyerからのMamakuのエッセンス、Silab社により商品名Structurine（登録商標）の下で販売されているルピナスエキス；Gattefosse社により商品名Gatuline（登録商標）RCの下で販売されているFagus sylvaticaブナの花芽のエキス。

【０１００】

繊維芽細胞若しくはケラチン細胞の増殖及び／又はケラチン細胞の分化を刺激する物質

本発明の組成物に使用できる繊維芽細胞の増殖を刺激する物質は、例えば、植物タンパク質又はポリペプチド、特にダイズから抽出されたもの（例えば、LSN社により商品名Eleseryl SH－VEG 8（登録商標）の下で販売されているか又はSilab社により商品名Raffermine（登録商標）の下で販売されているダイズエキス）；加水分解されたダイズタンパク質のエキス［SilabからのRidulisse（登録商標）など］；並びにジベレリン及びサイトカイニンのような植物ホルモン；ヘーゼルナッツのペプチドエキス［Solabia社から商品名Nuteline C（登録商標）の下で販売されている製品など］から選択することができる。

【０１０１】

好ましくは、ケラチン細胞の増殖及び／又は分化を促進する物質が用いられよう。

【０１０２】

本発明の組成物において使用できるケラチン細胞の増殖を刺激する物質には、特にフロログルシノール、Hydrangea macrophyllaの葉のエキス、例えば、Ichimaru PharcosからのAmacha Liquid E（登録商標）、CLRからのStimoderm（登録商標）のような酵母エキス；Larrea divaricataエキス［SedermaからのCapislow（登録商標）など］、パパイア、オリーブの葉及びレモンのエキスの混合物［VincienceからのXyleine（登録商標）など］、レチノール及びそのエステル（パルミチン酸レチニルを包含する）、Gattefosseにより販売されているナッツケーキエキス、並びにSolanum tuberosumエキス［Sedermaにより販売されているDermolectine（登録商標）など］が含まれる。

【０１０３】

ケラチン細胞の分化を刺激する物質の中には、例えば、カルシウムのような鉱物；ルピ

ナスのペプチドエキス［Silab社により商品名Structurine（登録商標）の下で販売されている製品など］；β－シトステリル硫酸ナトリウム［Seporga社により商品名Phytocohesine（登録商標）の下で販売されている製品など］；及びトウモロコシの水溶性エキス［Solabia社により商品名Phytovityl（登録商標）の下で販売されている製品など］；Voandzeia substerraneaのペプチドエキス［Laboratoires Serobiologiques社により商品名Filladyn LS 9397（登録商標）の下で販売されている製品など］；及びセコイソラリシレシノール（secoisolariciresinol）のようなリグナン類、並びにレチノール及びそのエステル（パルミチン酸レチニルを包含する）がある。

【０１０４】

ケラチン細胞の増殖及び／又は分化を刺激する物質として、エストラジオール及び同族体のようなエストロゲン類；又はサイトカイン類も挙げることができる。

【０１０５】

繊維芽細胞若しくはケラチン細胞の増殖、及び／又はケラチン細胞の分化を刺激するための好ましい活性物質として、植物タンパク質又はポリペプチド、特にダイズから抽出されたもの（例えば、LSN社により商品名Eleseryl SH－VEG 8（登録商標）の下で販売されているか、又はSilab社により商品名Raffermine（登録商標）の下で販売されているダイズエキス）；加水分解されたダイズタンパク質のエキス［SilabからのRidulisse（登録商標）など］；ヘーゼルナッツのペプチドエキス［Solabia社により商品名Nuteline C（登録商標）の下で販売されている製品など］；アデノシン、フロログルシノール、酵母エキス［CLRからのStimoderm（登録商標）など］；ルピナスのペプチドエキス［Silab社により商品名Structurine（登録商標）の下で販売されている製品など］；水溶性トウモロコシエキス［Solabia社により商品名Phytovityl（登録商標）の下で販売されている製品など］；Voandzeia subterraneaのペプチドエキス［Laboratoires Serobiologiques社により商品名Filladyn LS 9397（登録商標）の下で販売されている製品など］；レチノール及びそのエステル（パルミチン酸レチニルを包含する）を挙げることができる。

【０１０６】

角質肥厚膜の成熟を促進する物質

角質肥厚膜（これは、加齢によって損なわれ、トランスグルタミナーゼ活性の低下を招く）の成熟に関与する物質を、本発明の組成物に使用してもよい。挙げることができる例には、尿素及びその誘導体、そして特にNational StarchからのHydrovance（登録商標）及びロレアル（L'Oreal）の特許出願FR 2,877,220に挙げられている他の活性物質が含まれる。

【０１０７】

ＮＯシンターゼ阻害剤

ＮＯシンターゼに対して阻害作用を有する物質は、ＰＣＯ（プロシアニドールオリゴマー）；特にEuromed社により商品名「Leucocyanidines de raisins extra」の下で、又はIndena社により商品名Leucoselect（登録商標）の下で、又は最後にHansen社により商品名「Extrait de marc de raisin」の下で販売されているVitis vinifera種の植物エキス；好ましくはオリーブの木の葉から得られ、そして特にVinyals社からドライエキス状で、又はBiologia & Technologia社により商品名Eurol（登録商標）BTの下で販売されているOlea europaea種の植物エキス；及びGingko biloba種の植物エキス、好ましくはBeaufour社により商品名「Ginkgo biloba extrait standard」の下で販売されているこの植物の水性ドライエキス、並びにこれらの混合物から選択することができる。

【０１０８】

細胞のエネルギー代謝を刺激する物質

細胞のエネルギー代謝を刺激する活性物質は、例えば、ビオチン、Saccharomyces cerevisiaeエキス［SedermaからのPhosphovital（登録商標）など］、ピロリドンカルボン酸のナトリウム、マンガン、亜鉛及びマグネシウム塩の混合物、例えば、SolabiaからのPhysiogenyl（登録商標）、グルコン酸亜鉛、銅及びマグネシウム塩の混合物［SEPPICからのSepitonic M3（登録商標）など］、及びこれらの混合物；Saccharomyces cerevisiaeに由

来するβ－グルカン［Mibelle AG Biochemistry社により販売されている製品など］から選択することができる。

【０１０９】

本発明はまた、前記と同義の少なくとも１つの組成物を皮膚に適用することからなる少なくとも１つの工程を含む、皮膚又はその外皮（毛髪、睫毛、爪など）の加齢の兆候を軽減又は防止するための皮膚の処置用の美容法に関する。

【０１１０】

更に特に本発明の方法は、その皮膚が前記の皮膚加齢の兆候の少なくとも１つを示す個体の皮膚に、前記と同義の少なくとも１つの組成物を適用することからなる少なくとも１つの工程を含む。

【０１１１】

更に特に本発明は、老化した、しわのある、あるいはゆるんだ及び／又はたるんだ皮膚又は皮膚の部位を有する個体の皮膚に、あるいは弾力性及び／又は堅さ及び／又は張りの消失を示す体の部位に、前記と同義の少なくとも１つの組成物を適用することからなる少なくとも１つの工程を含む。

【０１１２】

本発明の組成物は、処置すべき皮膚又は外皮の一部に、特に顔、体、首、手、毛髪又は頭皮に、好ましくは毎日又は１日数回適用される。適用は、例えば、望まれる効果に応じて可変期間（一般的には３～６週間）毎日繰り返されるが、連続的に延長するか又は継続してもよい。

【０１１３】

１つの代替法では、本発明の組成物は、場合により充填物と合わせて注射によって投与される。具体的には、しわ及び／又は軟組織の容量の消失と闘うために採用される解決策の１つは、充填物（又は充填剤）の使用である。この充填は、ポリアクリルアミドゲル又はポリメチルメタクリレート（ＰＭＭＡ）粒子のような、再吸収が不可能な生成物を使用することにより達成されてもよい。しかしこれらの化合物は、炎症又は過敏症のようなタイプの不耐性反応を引き起こす場合がある。

【０１１４】

タンパク質、脂肪、コラーゲン又はヒアルロン酸のような、再吸収可能な成分の使用が好ましい。しかし、これらの化合物は体内で比較的急速に分解されるため、その効力は低下する。これを克服するために、これらの成分の多少費用のかかる架橋を実行しなければならない。現在、薬剤で又は医療器具で使用されるヒアルロン酸は、ヒアルロン酸ナトリウムゲルの形である。本発明の単糖又はこれを含有する組成物はまた、メソセラピー（mesotherapy）により適用してもよい。メソセラピーは、活性物質、例えば、微量栄養物質、ビタミン及び／又はヒアルロン酸の表皮内及び／又は真皮内及び／又は皮下注射を介する処置法である。本組成物はこの手法により注射を介して多数の小滴の形で、表皮、真皮表皮接合部及び／又は真皮に、特に皮下層形成を実行するために投与される。メソセラピー法は、特にJacques Le Cozにより刊行物"Traite de mesotherapie"（Massonにより発行、2004年）に記載されている。顔に行われるメソセラピーはまた、メソリフト（mesolift）又はメソグロー（mesoglow）と呼ばれる。

【０１１５】

よって本発明の別の目的は、前記と同義の少なくとも１つの有効量の単糖を、有効量のアデノシン又はその類似体と組合せて含む器具、特に医療器具であってよい。この器具は表皮内及び／又は真皮内及び／又は皮下注射に適したものであってよい。上記と同義の活性物質の組合せは、無菌媒体に溶解される。該器具は、少なくとも１つの他の化合物、例えば、少なくとも１つの再吸収可能な又は再吸収不可能な物質（上述のものなど）を含んでもよいが、これは場合により架橋されていてもよい。

【０１１６】

該器具は、例えば、針の付いたシリンジ又は針のない注入器具［メソセラピーとして知られているケア法で使用されるものなど］であってもよい。器具を含むキットもまた想定

してよく、該キットは、器具（特にシリンジ又は注入器具）、並びに上記と同義の活性物質、単糖及びアデノシン又は類似体の少なくとも１つの組合せを含む。該キットはまた針を含んでもよい。該器具は、即時使用型、即ち、プレフィルドであっても、又は使用前に充填する必要があってもよい。後者の場合、組成物又は別の器具（バイアルなど）は、活性物質、単糖及びアデノシン又は類似体の該組合せを、場合により少なくとも１つの他の活性化合物、例えば、少なくとも１つの再吸収可能な又は再吸収不可能な物質（上述の充填物など、これは場合により架橋されている）と合わせて含む。

【０１１７】

本発明の組合せの注入は、皮膚又は外皮への、生理学的に許容しうる支持体中に少なくとも１つの上述のような他の活性物質を含む、別の化粧品組成物又は医薬組成物、好ましくは皮膚科学組成物の適用と同時に、又はその前若しくは後に実行することができる。

【０１１８】

別の態様において、本発明はまた、ｉ）少なくとも１つのコンパートメントを区切る容器（該容器は閉鎖部材により閉じられる）；及びii）該コンパートメント内に入れられた、前記と同義の組成物を含む、化粧品アセンブリーに関する。

【０１１９】

この容器はあらゆる適切な型であってよい。これは特に、瓶、管、ジャー、ケース、カン、サシェ又は箱の形であってよい。閉鎖部材は、取り外し可能なストッパー、フタ、カバー、切り取りストリップ又はキャップの形（特に容器に固定された本体と本体に連結したキャップとを含むタイプ）であってよい。これはまた、容器の選択的閉鎖を確実にする部材の形（特に、ポンプ、弁又はクラッパ）の形であってもよい。

【０１２０】

この容器は、アプリケータと組合せてもよい。アプリケータは、例えば、特許FR 2,722,380に記載されたような細いブラシの形であってよい。生成物は、直接容器内に、又は間接的に入れられる。一例として、生成物は、特にワイプ若しくはパッドの形で含浸支持体上に配置し、箱又はサシェ中に（個別に又は複数で）配置することができる。生成物を組み込んだ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。

【０１２１】

閉鎖部材は、ネジにより容器に連結してもよい。

【０１２２】

あるいは、閉鎖部材と容器との間の連結は、ネジ以外の方法、特に差し込み機構を介して、クリック固定、つかみ、溶接、ボンディング又は磁気引力により行われる。「クリック固定」という用語は、詳細には、特に閉鎖部材の一部の弾性変形による材料のビード又はコードとの交差と、これに続く、ビード又はコードとの交差後の弾性による拘束のない位置への該一部の戻りとを伴う、任意のシステムを意味する。

【０１２３】

この容器は少なくとも一部は、熱可塑性材料から作ることができる。挙げることができる熱可塑性材料の例は、ポリプロピレン又はポリエチレンを包含する。

【０１２４】

あるいは、この容器は、非熱可塑性材料、特にガラス又は金属（又は合金）から作ることができる。

【０１２５】

この容器は、特に管又は管瓶の形の、剛性の又は変形性の壁を有してもよい。この容器は、組成物の分配を開始又は促進するための手段を含んでもよい。一例として、この容器は、容器内の正の圧力（この正の圧力は、容器の壁の弾性（又は非弾性）絞り出しにより生じる）に応じて、組成物を排出させるように、変形性の壁を有してもよい。

【０１２６】

前述の特許又は特許出願の内容は、引用例として本特許出願に取り込まれる。

【０１２７】

１つの特定の態様において、本発明は、以下：

－　アデノシン、その類似体及びこれらの混合物から選択される、少なくとも１つの化合物を含む組成物Ａ、
－　組成物Ａとは別にコンディショニングされた、マンノース、ラムノース及びこれらの混合物から選択される、少なくとも１つの単糖を含む組成物Ｂ、
を含む化粧品アセンブリーに関する。
【０１２８】
最後に、本発明は、皮膚及び／又はその外皮への組成物Ａの投与（特に局所適用）の少なくとも１つの工程と、皮膚及び／又はその外皮への組成物Ｂの投与（特に局所適用）の少なくとも１つの工程とを含む、美容的又は皮膚科学処置法に関する。
【０１２９】
本発明の組成物Ａの投与は、組成物Ｂの投与と同時に、又は前若しくは後に実行することができる。前に特定されたように、組成物Ａ及び組成物Ｂの投与は、局所的に、経口的に又は注射を介して実行することができる。
【０１３０】
１つの代替法では、先ず組成物Ａを投与し、次に組成物Ｂを投与する。別の代替法では、先ず組成物Ｂを投与し、次に組成物Ａを投与する。
【０１３１】
組成物Ａ及びＢは、２つの別の容器によるか又は単一の器具内でのいずれかで形成された、２つのコンパートメント内で別々にコンディショニングすることができる。「単一の器具」という用語は、これを介して２つのコンパートメントが強固に取り付けられた器具を意味する。このような器具は、特に熱可塑性材料で作られた、２つのコンパートメントの一体成形法により得られる。これはまた、特に密着、溶接又は他のクリック固定により、任意の型のアセンブリーから得られてもよい。
【０１３２】
第１の実施態様において、２つの容器は互いに独立である。このような容器は種々の形であってよい。これらは特に、管、瓶又はドラムであってよい。
【０１３３】
容器の一方及び／又はもう一方には、ポンプを作動させ、そして少なくとも１つの供給オリフィスを介して組成物を供給するための押しボタンが搭載された、手動操作ポンプを取り付けてもよい。
【０１３４】
あるいは、容器の一方及び／又はもう一方は、特に噴射剤（詳しくは噴射ガス）を用いて加圧される。この場合、容器には、生成物を供給するためのノズル又は他の任意の拡散手段を取り付けた押しボタンが搭載された弁を装備していてもよい。
【０１３５】
噴射剤は、特に容器内をスライドできるピストンを介して、又は中に組成物が入ったバッグの柔軟な壁を介して、供給又は分離すべき組成物との混合物であってもよい。
【０１３６】
この容器は、種々の材料（プラスチック、ガラス又は金属）で作ることができる。
【０１３７】
あるいはまた、２つのコンパートメントは、管内に形成された２つの同心性コンパートメントから形成され、そしてそこには空気の再取り込みのないポンプが搭載され、そして１つ又は２つの供給オリフィスを有する押しボタンが取り付けられる。管の中にはピストンが備えられており、そしてこれは、組成物が容器内から引き出される際に、ポンプの方向に上がる。このような供給モードは、特に練り歯磨きを供給するのに使用される。
【図面の簡単な説明】
【０１３８】
【図１】対照の存在下で、異なるマーカーの存在下で、成長因子欠損培地中で、及び異なる濃度のＬ－ラムノース（ｘ軸に記載）を添加しての、ケラチン細胞増殖について得られた結果を概略的に表す図である。ｙ軸に記載した値は、対照に対する測定した標識細胞の

割合（％）に対応する。
【図２】対照の存在下で、異なるマーカーの存在下で、成長因子欠損培地中で、及び異なる濃度のＤ－マンノース（ｘ軸に記載）を添加しての、ケラチン細胞増殖について得られた結果を概略的に表す図である。ｙ軸に記載した値は、対照に対する測定した標識細胞の割合（％）に対応する。
【図３】左側の未処理の対照の全再構成皮膚と、右側の５mMのラムノースで処置した全再構成皮膚との間で測定した繊維芽細胞の数を表す図である。繊維芽細胞は処理の異なる段階で計数した。よって、各タイプの皮膚について、左側の柱は４８時間の処理で得られた数に相当し、右側の柱は１２０時間の処理で得られた数に相当する。
【図４】７μmの厚さの再構成皮膚の凍結切片の写真。蛍光レベルは、白黒写真上の白い点として現れる；これはＩ型プロコラーゲンの量に比例する。対照皮膚は左側であり、１mMのラムノースで処理した皮膚は右側である。
【発明を実施するための形態】
【０１３９】
本発明は、以下の実施例で更に詳細に説明するが、これらは本発明の分野の非限定例として示すものである。
【０１４０】
実施例
実施例１
ケラチン細胞の増殖
【０１４１】
プロトコール
ケラチン細胞（HaCat系）を２つの条件下で培養した：全成分培地（標準条件）及び成長因子欠損培地。この欠損培地は、細胞増殖の制御された遅延を引き起こす。そしてこれらの条件下では、培地の成長因子の欠損を補い、よって細胞増殖を再開させ、かつ／又は細胞代謝を刺激することができる化合物の作用を測定することが可能である。
【０１４２】
ケラチン細胞増殖は、同じ細胞集団で３つのマーカーを用いて測定した：ＤＮＡレベル（これは細胞の数に比例する）（Cyquantプローブ）、細胞膜の構成極性脂質のレベル（Nile redプローブ）及びミトコンドリア呼吸（これは一般的細胞代謝を反映する）（XTTプローブ）。
【０１４３】
結果
結果を図１及び２に示す。
【０１４４】
ケラチン細胞を、成長因子を枯渇させた培地で培養（これらの細胞増殖を有意に遅延させる培養条件）したとき、ラムノース及びマンノースの２つの単糖は、ケラチン細胞増殖を活性化できることを証明した。
【０１４５】
この２つの化合物による細胞増殖の活性化は、未処理対照と比較して細胞の数が多いことにより明らかになった。
【０１４６】
この細胞数の増加は、単糖を１mMで評価するとき、有意に上昇した、ＤＮＡレベル（Cyquant）、極性脂質のレベル（Nile redシグナル）及びミトコンドリア呼吸（XTTシグナル）により現れた。５００μMで２つの分子はすでに効力を示した。
よってラムノース及びマンノースの２つの単糖は、ケラチン細胞増殖に影響を及ぼした。これらは、成長因子を枯渇させた培地中で培養したケラチン細胞の増殖を活性化したが、このことは未処理対照と比較して細胞の数が多いことにより明らかになった。
【０１４７】
よってラムノース及びマンノースは、表皮再生を助長し、そして加齢にともなう表皮萎

縮に対抗することにより、抗加齢効力を示した。
【０１４８】
実施例２
繊維芽細胞の増殖
プロトコール
皮膚コンパートメントに及ぼす抗加齢効力を測定するために、全再構成皮膚のモデルでラムノースを試験した。
【０１４９】
簡単に述べると、使用した再構成皮膚のモデルは、Bellらにより記載されたものである（Bell E. et al., The reconstitution of living skin, J. Invest. Dermatol., 1983, July; 81）：これは、多層化した表皮がその上に再構成された皮膚同等物を包含する；皮膚同等物は、酸可溶性コラーゲン、血清含有培地及び正常な成人繊維芽細胞から製造した。５日間の収縮後、この同等物にケラチン細胞を接種し、次に浸漬して６日間培養し、そして角質層を有する多層化及び分化した表皮を得るために、外に出して７日間培養した。
【０１５０】
再構成した皮膚は、５mMラムノースにより培地中で２日間及び５日間処理した；処理後、再構成皮膚をTissue Tekに入れることにより、クリオスタットを用いて７μm厚さの凍結切片を作成した。次に作成した切片は、ヨウ化プロピジウムで染色して、繊維芽細胞の核のＤＮＡを計数するために、これらを標識した。各再構成皮膚について、３つの凍結切片をランダムに調製した；各切片について２つの顕微鏡視野（２５×対物レンズ）を蛍光顕微鏡により分析して写真を撮った。こうして真皮繊維芽細胞は、検討した６つの顕微鏡視野である全部で６つの画像上で、各再構成皮膚について計数した。真皮繊維芽細胞の数を、２点の動的段階で対照皮膚及びラムノースで処理した皮膚の間で比較した。
【０１５１】
結果
結果を図３に示す。
【０１５２】
ラムノースは、処理の４８時間以内に再構成皮膚の真皮繊維芽細胞増殖の刺激を誘導することが判ったが、この刺激は、処理１２０時間の時点で３０％～３５％の間の増加細胞として確認した（図３を参照のこと）。この刺激は、５mM（及び１mMでも）でのプロコラーゲンＩ合成の刺激（これはまた、細胞外マトリックスのこの主要タンパク質の分泌に関与する繊維芽細胞数の増加にも由来しうる）をともなうことに注目すべきである。
【０１５３】
これらの２つの作用は、真皮コンパートメントの主要な細胞である繊維芽細胞の増殖及び代謝を刺激することにより、表皮コンパートメントで既に測定されたラムノースの抗加齢活性を補完する。
【０１５４】
実施例３
プロコラーゲンＩの合成
再構成皮膚の真皮におけるＩ型プロコラーゲンの間接免疫蛍光法による従来の検出法もまた、他のシリーズの凍結切片について実行した［抗procoll 1抗体（MAB 1912 Millipore）＋ＦＩＴＣ－結合複合体（112-095-068 Jackson Immunoresearch）］。切片の顕微鏡検査中に皮膚構造内の相対的位置を取得するために、ケラチン細胞及び繊維芽細胞の細胞核は、上述のようにヨウ化プロピジウムで染色することにより局在化させた。各再構成皮膚について３つの凍結切片をランダムに調製し、そして各切片について、２つの顕微鏡視野（２５×対物レンズ）を蛍光顕微鏡により分析して写真を撮った。Ｉ型プロコラーゲンの量に比例する蛍光レベルを、対照皮膚及びラムノースで処理した皮膚の間で比較した。
【０１５５】
１２０時間の培養時の対照再構成皮膚の切片に相当する画像１（図４）では、真皮繊維

芽細胞により合成されたＩ型プロコラーゲンの存在が、画像の下の部分に位置する緑色の蛍光により現れた。多くのケラチン細胞核により視覚化しうる表皮の基底部分（密な細胞組織）は、画像の上の部分に見分けることができた。真皮（あまり密ではない細胞組織）もまた、真皮細胞外マトリックス内の繊維芽細胞のランダムな分布を明らかにした。例えば、１mMラムノースで１２０時間処理した再構成皮膚の切片に相当する画像２（図４）では、対照皮膚（画像１）で観察されたものと比較すると、緑色の蛍光の顕著な上昇に気づき、また蛍光シグナルの分布には、新たに合成されたＩ型プロコラーゲンの繊維性が明瞭に現れた。緑色の蛍光のこの上昇は、ラムノース処理が繊維芽細胞によるＩ型プロコラーゲンの合成を強く刺激したことを示している。

【０１５６】

これらの結果は、ラムノースが繊維芽細胞代謝を刺激できることを明瞭に示しているが、この代謝は、加齢の過程で、その再生よりも細胞外マトリックスの分解の方へとバランスが傾くようになる。

【０１５７】

真皮繊維芽細胞の代謝及び増殖の両方を刺激することにより、ラムノースは明らかに真皮に対してその抗加齢効力を実証しており、この効力は表皮コンパートメントに関して測定されたものを補完している。

【０１５８】

実施例４

ラムノース＋アデノシンの組合せ：皮膚生理機能（真皮繊維芽細胞によるプロコラーゲンＩ合成の刺激）に及ぼすアデノシンとラムノースの抗加齢作用の相補性の証明

１．使用した細胞

ヒト真皮繊維芽細胞は、乳房又は腹部手術により入手した（真皮乳頭層又は真皮網状層から得られる繊維芽細胞の間で差は無い）。これらは９代継代で使用し、以下を補足したＤＭＥＭ培地（Invitrogen 21969035）中で３７℃及び５％　$CO_2$でコンフルエンスになるまで培養した：

－　１０％ウシ胎仔血清（ＦＣＳ）、
－　２mM　Ｌ－グルタミン（Invitrogen 25030024）、
－　ペニシリン、５０IU/mL、
－　ストレプトマイシン、５０μg/mL（Invitrogen 15070063）、
－　ピルビン酸ナトリウム（Invitrogen 11360039）、
－　非必須アミノ酸（Invitrogen 11140035）。

活性成分のための試験培地は、上記したものと同じとした。

【０１５９】

２．事前の細胞傷害性

化合物の細胞傷害性は、同じ繊維芽細胞細胞について、ＭＴＴを用いる試験と細胞単層の形態分析により５日間にわたって評価した。

－　プレート：　４８ウェル
－　前培養：　２４時間
－　細胞／ウェル（１$cm^2$）：　$10^4$細胞／$cm^2$
－　レプリカ：　6
－　接触時間：　５日間
－　パラメータ：　ＭＴＴ及び形態

【０１６０】

３．処置及びプロコラーゲンＩのアッセイ

繊維芽細胞は、事前の細胞傷害性と同じ細胞密度で、１０％ＤＭＥＭ培地中で継代培養（Ｄ０）し、３７℃及び５％　$CO_2$でインキュベートした。細胞の接着（Ｄ１）後、培地を除去し、試験生成物を含有するか又は含有しない（対照）培地と交換した。次にＤＭＥＭ培地は、血清の存在による過度に高いベースシグナルを避けるために１％　ＦＣＳを含有させた。

【０１６１】
アデノシン／ラムノースの組合せは、ウェル中それぞれ１０μM及び１mMの用量で使用した。
【０１６２】
プロコラーゲンＩの産生について繊維芽細胞の一般的応答を観察するために、細胞を３７℃で５日間インキュベートした。
【０１６３】
各実験条件は三重測定で行った。
【０１６４】
インキュベーション後、培地を取り出し、培地中に存在するプロコラーゲンＩの量を、特異的ＥＬＩＳＡアッセイキット（Procollagen Type I C-Peptide EIA Kit, Bio-Whittaker MK101）を使用して測定した。
【０１６５】
細胞形態の観察及びＭＴＴを用いる生存度試験は、対応する細胞叢で行った。
【０１６６】
結果
ラムノース／アデノシンの組合せは、真皮繊維芽細胞によるプロコラーゲンＩの産生を刺激した。
【０１６７】
実施例５
本発明の化粧品組成物の調製例
【０１６８】
【表２】

| **総合的抗加齢クリーム**(Total anti-ageing cream)：**水中油型エマルジョン** | |
|---|---|
| アンモニウムポリアクリルジメチルタウルアミド (Clariant からの Hostacerin AMPS) | 1.00% |
| シクロヘキサシロキサン | 5.0% |
| アンズ核油 | 7% |
| イソノナン酸イソノニル | 7% |
| ステアリルアルコール | 0.30% |
| ステアリン酸グリセリル / ステアリン酸 PEG-100 | 0.70% |
| 酒石酸ジミリスチル / セテアリルアルコール / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25 | 0.50% |
| キサンタンガム | 0.20% |
| ラムノース | 5% |
| アデノシン | 0.1% |
| 保存剤 | 0.3% |
| 水 | 適量～100 |

【０１６９】
組成物は、１日に２回で６ヶ月間適用すると、顔の見かけの年齢の全体的改善、特に表情じわの出現の減少と肌の色つやの改善を介しての改善を観察した。

【０１７０】
実施例６
本発明の化粧品組成物の調製例
【０１７１】
【表３】

| **抗加齢クリーム：水中油型エマルジョン** | |
|---|---|
| アンモニウムポリアクリルジメチルタウルアミド (Clariant からの Hostacerin AMPS) | 1.00% |
| シクロヘキサシロキサン | 5.0% |
| アンズ核油 | 7% |
| イソノナン酸イソノニル | 7% |
| ステアリルアルコール | 0.30% |
| ステアリン酸グリセリル / ステアリン酸 PEG-100 | 0.70% |
| 酒石酸ジミリスチル / セテアリルアルコール / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25 | 0.50% |
| キサンタンガム | 0.20% |
| マンノース | 5% |
| アデノシン | 0.1% |
| 保存剤 | 0.50% |
| 水 | 適量～100 |

【０１７２】
実施例７
本発明の化粧品組成物の調製例
【０１７３】

【表４】

| 抗加齢クリーム：水中油型エマルジョン | |
|---|---|
| アンモニウムポリアクリルジメチルタウルアミド (Clariant からの Hostacerin AMPS) | 1.00% |
| シクロヘキサシロキサン | 5.0% |
| アンズ核油 | 7% |
| イソノナン酸イソノニル | 7% |
| ステアリルアルコール | 0.30% |
| ステアリン酸グリセリル / ステアリン酸 PEG-100 | 0.70% |
| 酒石酸ジミリスチル / セテアリルアルコール / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25 | 0.50% |
| キサンタンガム | 0.20% |
| マンノース | 2.5% |
| ラムノース | 2.5% |
| アデノシン | 0.1% |
| 保存剤 | 0.50% |
| 水 | 適量～100 |

【０１７４】

実施例８

本発明の化粧品組成物の調製例

抗加齢顔用デイクリーム

フェーズA1：

－　Stearinerie Dubois社から販売されているジステアリン酸スクロース　1.75％

－　ICI社から商品名Tween 61の下で販売されている、４molのエチレンオキシドでオキシエチレン化したステアリン酸ソルビタン　1.15％

－　ステアリン酸　0.75％

－　ヘプタン酸ステアリル　4.00％

－　ワセリン（コーデックス規格）　1.50％

－　アボカド油　3.20％

－　ホホバ油　3.00％

－　揮発性シリコーン油　2.70％

－　酢酸ビタミンＥ　1.00％

－　ビタミンＦグリセリド　3.00％

【０１７５】

フェーズA2：

－　Dow Corningから商品名Q2-1403 Fluidの下で販売されているシリコーンゴム　3.00％

－　プロピルパラベン　0.2％

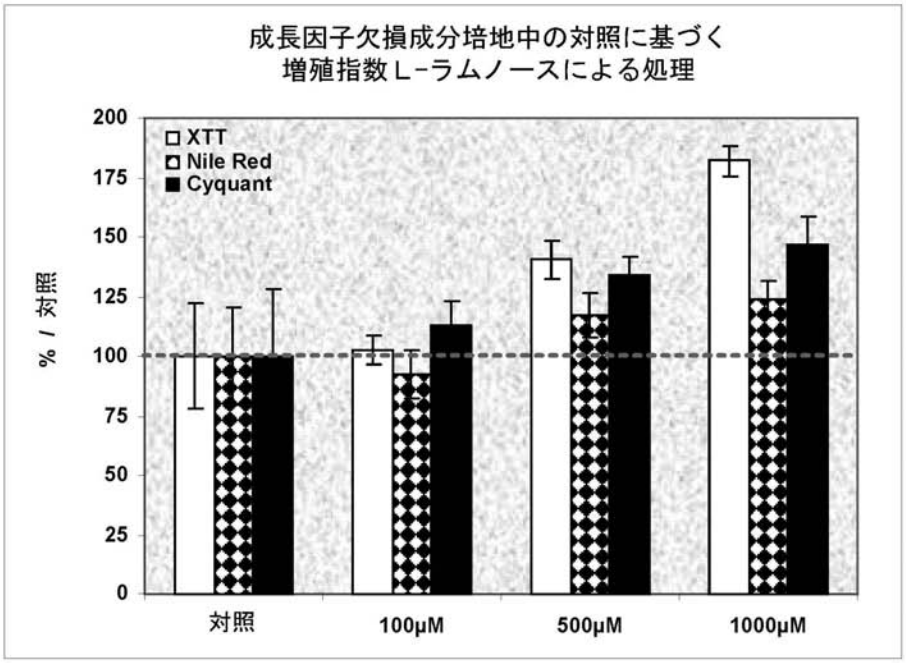
－　香料　0.3％

フェーズＢ：

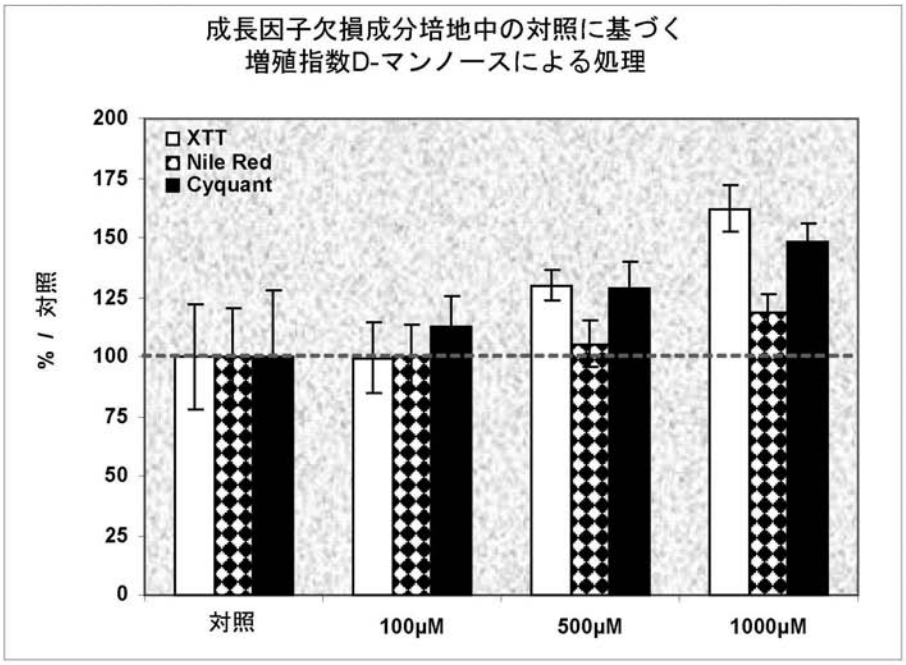
－　グリセロール　3.00％

－　ヒドロキシプロリン　1.00％
－　Ｄ－パンテノール　1.00％
－　トリエタノールアミン　0.35％
－　ラムノース　3.00％
－　アデノシン　0.2％
－　メチルパラベン　0.3％
－　脱塩水　適量　100％
フェーズＣ：
－　アンモニウムポリアクリルジメチルタウルアミド（ClariantからのHostacerin AMPS）　1％

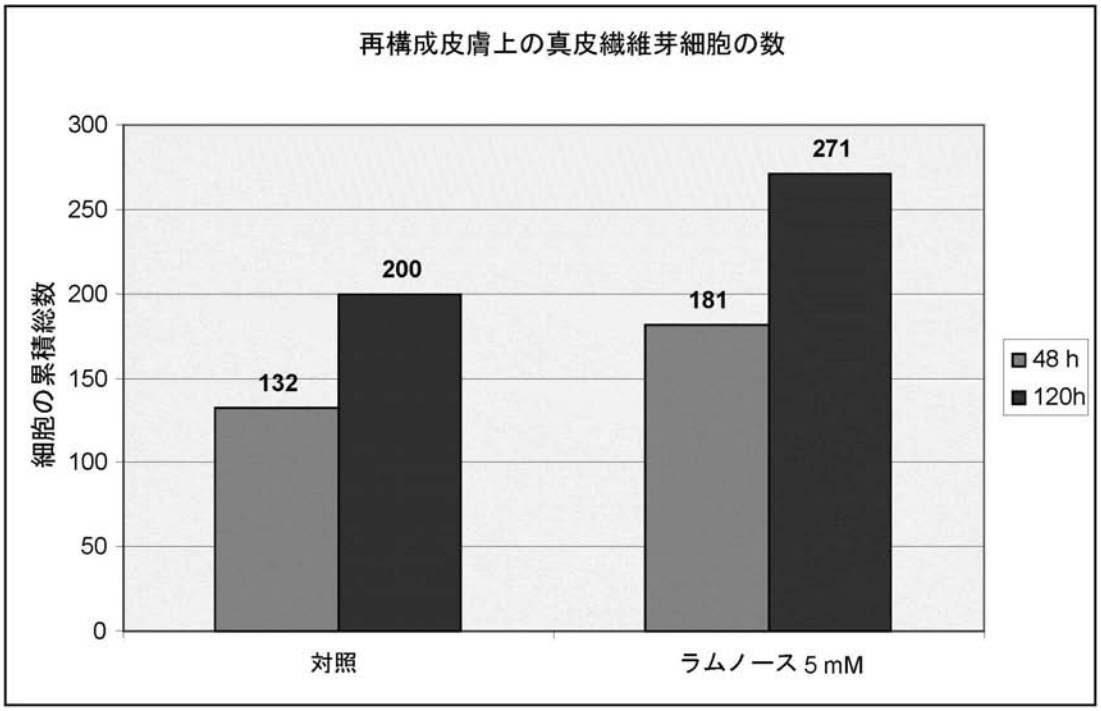
【図１】



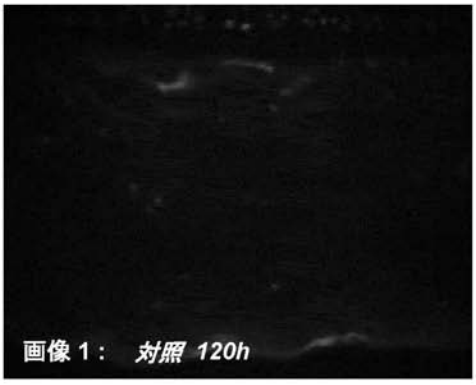
【図２】

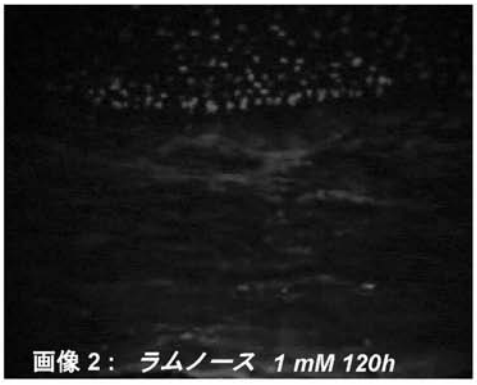

成長因子欠損成分培地中の対照に基づく
増殖指数D-マンノースによる処理
XTT
Nile Red
Cyquant
% / 対照
200
175
150
125
100
75
50
25
0
対照
100μM
500μM
1000μM

【図３】


再構成皮膚上の真皮繊維芽細胞の数
細胞の累積総数
300
250
200
150
100
50
0
132
200
181
271
対照
ラムノース５mM
48 h
120h

【図４】



フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｑ 19/08* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｑ | 19/08 | |
| *Ａ６１Ｋ 8/06* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 8/06 | |

(72)発明者　ジャン－ティエリー・シモネ
フランス国、９４２３０　カシャン、アヴニュー・カルノー、５３ビス
(72)発明者　パスカル・ポルテ
フランス国、９４１３０　ノジャン・シュール・マルヌ、アヴニュー・シモーヌ　１４

Ｆターム(参考) 4C083 AA112 AC022 AC072 AC122 AC242 AC352 AC482 AC542 AC642 AC851
AC852 AD092 AD152 AD172 AD201 AD202 AD211 AD212 AD352 AD491
AD492 AD662 CC02 DD33 EE12

【外国語明細書】

1. Title of the Invention

**Combination of monosaccharides and adenosine and cosmetic use thereof**

2. Detailed Description of the Invention

The present invention relates to a composition, especially a cosmetic and/or dermatological composition, comprising, in a physiologically acceptable medium, a combination of at least one monosaccharide selected from mannose, rhamnose and a mixture thereof, and of at least one additional compound selected from adenosine, an analogue thereof and a mixture thereof.

Human skin is made up of two main layers, namely the dermis and the epidermis that superficially covers the dermis. Natural human epidermis is composed mainly of three types of cells, namely keratinocytes, which form the vast majority, melanocytes and Langerhans cells. Each of these three types of cells contributes, via its intrinsic functions, to the essential role played in the body by the skin, especially the role of protecting the body against external attacking factors (the climate, ultraviolet rays, tobacco, etc.), which is also known as the "barrier function".

The epidermis is a keratinized, stratified pavement epithelium 90% made up of keratinocytes. The gradual differentiation of the cells of the basal membrane, which separates the dermis from the epidermis, towards the surface of the epidermis especially includes the differentiation of keratinocytes, which migrate towards the surface of the skin, where they desquamate.

Ageing of the epidermis is manifested mainly by a reduction in its thickness. Atrophy of the epidermis is the consequence of the slowing down of keratinocyte proliferation and of the accumulation of senescent keratinocytes. The horny layer becomes dull.

The dermis provides the epidermis with a solid support. It is also its nourishing element. It is made up mainly of fibroblasts and an extracellular matrix composed mainly of collagen, elastin and a substance known as

ground substance. These components are synthesized by the fibroblasts. The cohesion between the epidermis and the dermis is provided by the dermo-epidermal junction. This is a complex region about 100 nm thick, which comprises the basal pole of the basal keratinocytes, the epidermal membrane and the sub-basal zone of the superficial dermis.

Collagens are the major proteins of the extracellular matrices of the skin. To date, 20 types of collagen have been identified, and are noted from I to XX. The collagens predominantly present throughout the epidermis are collagens of the type I and III that form the extracellular matrix of the entire dermis (these collagens constitute 70-80% of the dry weight of the dermis). Moreover, collagens are not all synthesized by the same cell types: collagens of type I and III are essentially produced by the dermal fibroblasts, whereas type VII collagen is produced by two categories of cell, keratinocytes and fibroblasts. Regulation of their expression differs from one collagen to another, for example collagens I and VII are not regulated in the same way by certain cytokines; specifically, TNF-$\alpha$ and leukoregulin stimulate collagen VII and negatively regulate collagen I. Finally, all collagen molecules are variants of a common precursor, which is the $\alpha$ chain of procollagen.

With age, collagen becomes thinner and wrinkles appear on the surface of the skin. Cutaneous ageing is a genetically programmed mechanism.

Moreover, certain environmental factors such as smoking and above all exposure to sunlight accelerate it. The skin thus has a much more aged appearance on the areas exposed to sunlight, such as the back of the hands or the face. Thus, these other factors also have a negative impact on the natural collagen of the skin.

Consequently, given the important role of collagen in the integrity of the skin and in its resistance to external attacking factors of mechanical type, stimulation of the synthesis of these collagens, and in particular of type I collagen, appears to be an effective means for overcoming the signs of ageing of the skin. During chronological and/or actinic ageing, the epidermis also

undergoes many changes and degradations that are reflected, with age, by an impairment in the microrelief, impairment in the barrier function of the skin, the appearance of wrinkles and fine lines, an impairment in the mechanical properties of the skin, especially lack of elasticity of the skin, and loss of radiance of the complexion.

Expression wrinkles are the result of mechanisms different from those that generate the wrinkles caused by ageing. Specifically, they are produced due to the effect of the strain exerted on the skin by the skin muscles that allow facial expressions. Depending on the shape of the face, the frequency of facial expressions and possible tics, they may appear even from childhood. Expression wrinkles are characterized by the presence of grooves around the orifices formed by the nose (nasal grooves), the mouth (perioral wrinkles and "sour-face" wrinkles) and the eyes (crow's-feet wrinkles), around which are the skin muscles, and also between the eyebrows (glabella wrinkles or lion wrinkles) and on the forehead.

Hitherto, the only means commonly used for acting on expression wrinkles are, firstly, botulinum toxin, which is especially injected into the wrinkles of the glabella which are wrinkles between the eyebrows (see J.D. Carruters et al., J. Dermatol. Surg. Oncol., 1992, 18, pp. 17-21), and, secondly, degradable implants based on collagen, hyaluronic acid or polylactic acid.

The importance of having available compositions whose effects are directed towards regenerating skin tissue via increasing keratinocyte proliferation and stimulating fibroblast proliferation and/or metabolism, and especially stimulating the synthesis of procollagens and collagens, and also for combating cutaneous contractions that are responsible for the formation of expression wrinkles, may thus be appreciated.

It is known practice from the literature to use agents such as retinol, which promote keratinocyte proliferation and can stimulate epidermal renewal and maintain and/or increase the thickness of the epidermis: this is then

referred to as a direct biological effect. However, retinol has a certain number of drawbacks when it is used in a cosmetic composition. Specifically, it has low stability towards oxidation and gives rise to adverse side effects on consumers, especially such as skin irritation. There is thus a need to find other compounds with a direct biological effect, which are readily available and whose efficacy is acceptable for optimal use in cosmetics.

The Applicant has discovered, surprisingly and unexpectedly, that a combination of at least one monosaccharide selected from mannose, rhamnose and a mixture thereof, and of at least one additional compound selected from adenosine, an analogue thereof and mixtures thereof, leads to a complementarity of action both on the microrelief of the skin, making it possible especially to combat the formation of expression wrinkles, and also on the stimulation of dermal and/or epidermal regeneration by stimulating the metabolism and the process of epidermal renewal, leading to a reduction in the appearance of the signs of chronological ageing and photoageing. Thus, the combination according to the invention causes relaxation, decontraction and a reduction in the differentiation of the dermal contractile cells involved in the generation of expression wrinkles, especially of the fibroblasts located along the tension lines created under the effect of contraction of the skin muscles. The combination according to the invention also makes it possible to synergistically stimulate the production of type I procollagen by the dermal fibroblasts.

The Applicant has in fact demonstrated the activation of keratinocyte and fibroblast proliferation and the stimulation of procollagen I synthesis by mannose or rhamnose. The use of compositions containing them thus makes it possible to counter the signs of ageing of the skin, and in particular age-related epidermal and/or dermal atrophy.

The use of these monosaccharides for the direct biological effects outlined above was hitherto unknown. Patent application WO 2007/128 939 mentions, however, anti-ageing activity obtained via a biomechanical effect of a tensioning agent in combination with saccharide compounds, which make it

possible to increase the expression of the skin cell mechanoreceptors. This increase in the expression of mechanoreceptors is described as increasing the sensitization of skin cells to respond to the effects of tensioning agents. Similarly, patent application FR 2 900 572 describes the combined use of a cosmetic composition comprising saccharide compounds and a device for applying mechanical constraints to the skin, in order to improve the homeostasis thereof. As described previously, this is the combination of a biological action and a mechanical action, the latter being intended to tighten and constrain the skin.

Patent application WO 2005/063194 describes a galenical base with very high tolerance especially comprising mannose or rhamnose. It is specified that such a galenical base can function only in combination with an active agent of which it is only the vehicle. The dermal and/or cosmetic galenical bases disclosed are based essentially on the presence of the two polyols, namely mannitol and xylitol.

Moreover, the influence of adenosine and adenosine analogues on improving the appearance of the skin is described in patent applications EP 1 424 064 and EP 1 428 522. In particular, it is specified therein that adenosine makes it possible to relax or decontract the dermal contractile cells that are assumed to be involved in the generation of expression wrinkles.

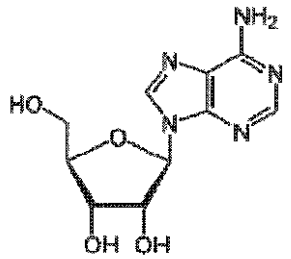
The present invention thus relates to a composition, especially a cosmetic and/or dermatological composition, comprising, in a physiologically acceptable medium, a combination of at least one monosaccharide chosen from mannose, rhamnose and a mixture thereof, and of at least one additional compound chosen from adenosine, an analogue thereof and a mixture thereof.

The monosaccharides according to the invention are in the D or L form of mannose and/or rhamnose, each form itself possibly being the alpha and/or beta anomer. The forms that are preferred according to the invention are D-mannose and L-rhamnose.

D-Mannose is present in plants, in particular certain fruit, including cranberries, or in hardwood (beech and birch). Rhamnose is found in nature in L form. D-Mannose and L-rhamnose are commercially available, for example from the companies Danisco Sweeteners® and Symrise.

In the present invention, the monosaccharide is preferably present as a monomer.

For the purposes of the present invention, adenosine is the nucleoside derived from the condensation of adenine with ribose (in ribofuranose form) via a β-$N_9$glucoside bond. Adenosine plays an important role in biochemical processes, such as energy transfer when it is, for example, in the form of adenosine triphosphate (ATP) and/or adenosine diphosphate (ADP); and also in signal transduction when it is, for example, in the form of cyclic adenosine monophosphate or cAMP. Adenosine has the following structural formula:




Among the adenosine analogues that may be used according to the invention, mention will be made especially of adenosine receptor agonists and compounds that increase the intracellular or extracellular levels of adenosine.

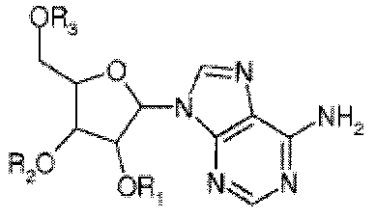
Examples of adenosine analogues include: 2'-deoxyadenosine; 2',3'-isopropylideneadenosine; toyocamycin; 1-methyladenosine; N-6-methyladenosine; adenosine N-oxide; 6-methylmercaptopurine riboside and 6-4 chloropurine riboside.

Other adenosine analogues include adenosine receptor agonists, including phenylisopropyladenosine (PIA), 1-methylisoguanosine, N6-

cyclohexyladenosine (CHA), N6-cyclopentyladenosine (CPA), 2-chloro-N6-cyclopentyladenosine, 2-chloroadenosine, N6-phenyladenosine, 2-phenylaminoadenosine, MECA, N6-phenethyladenosine, 2-p-(2-carboxyethyl)phenethylamino-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine (CGS-21680), N-ethylcarboxamidoadenosine (NECA), 5'-(N-cyclopropyl)carboxamidoadenosine, DPMA (PD 129,944) and metrifudil.

Among the adenosine analogues that increase the intracellular adenosine concentration in the composition according to the invention, the compounds included in the group formed by erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)-adenine (EHNA) and iodotubercidine are preferred.

The adenosine analogues may also be compounds of formula (I) below:



(I)

in which:

R1 and R2, which are identical, denote a linear saturated C1-C6 or unsaturated C2-C6, or branched saturated or unsaturated C3-C6 hydrocarbon-based radical, or alternatively form, together with the oxygen atoms to which they are attached, an isopropylidene radical;

R3 denotes:

(i) a linear saturated C1-C10 or unsaturated C2-C10, or branched saturated or unsaturated C3-C10 hydrocarbon-based radical, optionally substituted with at least one group chosen from -OR', -NR'R", -COOR', CONR'R", -CF3, -F, -OCF3, -CN and -NO2, or

(ii) a group -COR4 with R4 denoting a linear saturated C1-C9 or unsaturated C2-C9, or branched saturated or unsaturated C3-C9 hydrocarbon-based radical, optionally substituted with at least one group chosen from -OR', -NR'R", -COOR', -CONR'R", -CF3, -F, -OCF3, -CN and -NO2; or

(iii) a biotin-based ester group;

R' and R" denoting a hydrogen atom, a linear saturated C1-C6 or unsaturated C2-C6, or branched saturated or unsaturated C3-C6 hydrocarbon-based radical, optionally substituted with at least one group chosen from -OZ, -NZZ' and -COOZ, Z and Z' denoting, independently of each other, a hydrogen atom or a linear saturated C1-C6 or unsaturated C2-C6, or branched saturated or unsaturated C3-C6 hydrocarbon-based radical; and

the salts, optical isomers and solvates thereof.

These compounds are described especially in patent application FR 2 899 584 filed by L'Oréal.

A hydrocarbon-based radical is advantageously a saturated or unsaturated, linear or branched alkyl radical. Among the alkyl groups that are suitable for use in the invention, mention may be made especially of methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, t-butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl, n-hexyl, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl and allyl groups.

More preferentially, use is made of compounds of formula (I) for which: R1 and R2 form, together with the oxygen atoms to which they are attached, an isopropylidene radical, R3 denotes: a group -COR4 with R4 denoting a linear C1-C9 hydrocarbon-based radical; or a biotin-based ester group.

2',3'-Isopropylidene-5'-acetyladenosine is a known compound, which is described especially in patent application WO-A-2004/037 159 (compound 265, page 203) in a pharmaceutical composition for treating obesity. The said document does not describe the application of the composition topically to the skin, especially for treating wrinkles.

Some of the compounds of formula (I) are known in the prior art and described in the following documents:

- WO-A-2004/037159;

- Poppe, L et al.; "Synthesis and characterization of (5'-deoxyadenosin-5'-yl)cobalamin (='adenosylcobalamin') analogues mimicking the transition-

state geometry of coenzyme-B12-dependent rearrangements"; Helvetica Chimica Acta (1993), 76(6), 2367-83;

- Jones, A. S. et al.; "Synthetic analogues of polynucleotides. VII. Syntheses of 5'-O-acryloylnucleosides and copolymers of these with other acryloyl compounds"; Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic (1971), (19), 3183-7;

- Mornet, D. et al.; "The reaction of myosin with a bromoalkyl analogue of adenosine 40 triphosphate"; FEBS Letters (1977), 84(2), 362-6; 4 25 30 - Huber Gerhard; "esters of adenosine with organic and inorganic" acids; Chem. Ber. 89, 2853-62 (1956) - ref CA52:2027g.

- Takemoto, K. et al.; "Nucleic acid analogues: their specific interaction and applicability"; 5 Polymeric Materials Science and Engineering (1988), 58, 250-3;

- Purkayastha, Bhupesh C.; Bhattacharyya, S. N; "Use of Ca oxalate monohydrate in the investigation of rare earth and thorium activities"; J. Indian. Chem. Soc. 34, 427-33 (1957) – ref. CA52:2627h;

- Peterli, Stefan et al.; "Nitrostyrene derivatives of adenosine 5'-glutarates as selective inhibitors of the epidermal growth factor receptor protein tyrosine kinase"; Helvetica Chimica Acta (1992). 75(3), 696-706.

As compounds of formula (I), mention may be made especially of the following compounds: 2',3'-isopropylidene-5'-butanoyladenosine, 2',3'-isopropylidene-5'-octanoyladenosine, 2',3'-isopropylidene-5'-biotinoyl-adenosine, 2',3'-isopropylidene-5'-ethyladenosine, 2',3'-isopropylidene-5'-octyladenosine, 2',3'-dimethyl-5'-ethyladenosine, 2',3'-dimethyl-5'-butanoyl-adenosine, or 2',3'-isopropylidene-5'-acetyladenosine (CAS No. 15888-38-7).

Adenosine is preferred in the present invention. It is especially commercially available in powder form from the company Pharma Waldhof.

The present invention also relates to the use of a composition according to the invention as defined previously, administered orally, topically or via cutaneous injection, especially for skin and/or scalp care.

A composition in accordance with the invention as defined previously may especially be a cosmetic composition for haircare, in particular for stimulating hair growth, combating hair loss, slowing down hair loss or reinforcing the radiance of the hair.

Another object of the present invention is a treatment method, in particular a cosmetic or therapeutic method, for reducing or preventing the signs of ageing of the skin or its integuments (hair, eyelashes, nails, etc.), by administration to an individual, preferably a human being, of an effective amount of at least one monosaccharide as defined previously in combination with an effective amount of at least one additional compound as defined previously. A subject of the invention is in particular a cosmetic process for treating wrinkled skin, in particular the skin of the face and/or the forehead, comprising the topical application to the said skin of a composition comprising, in a physiologically acceptable medium, a combination of an effective amount of at least one monosaccharide as defined previously and of an effective amount of at least one additional compound as defined previously.

The composition according to the invention is more particularly intended to be applied to the areas of the body, the face or the forehead marked with wrinkles, and/or to people with wrinkles.

The present invention also relates to the use of the compositions or of the combination according to the invention for reducing and/or preventing the signs of ageing of the skin or its integuments, and in particular for reducing and/or preventing skin wrinkles.

Wrinkles include expression wrinkles and those caused by ageing. The expression wrinkles are preferably chosen from: crow's feet wrinkles, the nasal grooves, wrinkles between the eyebrows and wrinkles on the forehead.

The composition or combination according to the invention also makes it possible to stimulate the regeneration of epidermal and dermal cells, in the skin or the integuments, in particular keratinocytes and fibroblasts, particularly

by increasing their proliferation. This therefore provides a method, especially a cosmetic method, which is especially effective for combating the signs of chronological ageing and/or photoageing.

The signs of photoageing correspond to internal degradations of the skin due to exposure to ultraviolet radiation (actinic ageing). The signs of chronological ageing correspond to internal degradations of the skin due to the intrinsic ageing of the individuals.

According to one preferred embodiment, the use according to the present invention is intended for improving the radiance of the complexion, for reducing and/or preventing the characteristics of wrinkles and/or fine lines, for improving and/or reducing the microrelief of the skin, and/or for making the skin smooth and/or for improving the mechanical properties of the skin and/or for relaxing or decontracting the dermal contractile cells involved in the generation of expression wrinkles.

According to another aspect of the invention, the use of the composition or of the combination according to the invention makes it possible to improve the density of the skin, its firmness and/or the cohesion of its various compartments, in particular the cohesion of the dermis with the epidermis.

The present invention also relates to the use of the composition or combination according to the invention for preventively or curatively treating wrinkles and/or fine lines, withered skin, lack of skin elasticity and/or tonicity, thinning of the dermis, degradation of collagen fibres, flaccid skin, thinned skin and/or any internal degradation of the skin caused by exposure to ultraviolet radiation.

The present invention also relates to the use of the composition or combination according to the invention for decontracting the skin and/or relaxing the lines of the skin.

The compositions or the combination according to the invention also

have the effect of increasing the synthesis of collagens, preferably procollagen I.

The amount of active ingredients, chosen from monosaccharides and adenosine and analogues as defined previously, to be used according to the invention depends on the desired cosmetic or therapeutic effect, and may thus vary within a wide range. A person skilled in the art can, on the basis of his general knowledge, readily determine the appropriate amounts.

Thus, and according to one preferred embodiment, the composition according to the invention comprises at least one monosaccharide as defined above in an amount of between 0.001% and 30% by weight relative to the total weight of the composition, and in particular between 0.1% and 10% by weight and more particularly between 0.5% and 6% by weight relative to the total weight of the composition.

According to another preferred embodiment, the composition according to the invention comprises at least one monosaccharide as defined above in an amount of between 1% and 10% by weight, and more particularly between 1% and 6% by weight relative to the total weight of the composition.

According to one preferred embodiment, the composition according to the invention comprises adenosine and/or at least one analogue thereof in an amount of between 0.001% and 10% by weight relative to the total weight of the composition, in particular between 0.01% and 3% by weight, and more particularly between 0.01% and 1% by weight relative to the total weight of the composition.

According to another preferred embodiment, the composition according to the invention comprises adenosine and/or at least one analogue thereof in an amount of between 0.01% and 10% by weight relative to the total weight of the composition, and in particular between 0.01% and 2% by weight relative to the total weight of the composition.

The monosaccharides, and the adenosine, a derivative thereof or analogues thereof, present in the composition defined above are active agents of the composition.

The terms "active agent" and "active ingredient" more specifically mean according to the invention a compound which, when administered to an individual, in particular a human individual, plays a direct biological role on the body, in particular on the skin or its integuments, in particular without improving the biological or mechanical effect of another compound present in the composition according to the invention.

Preferably, the composition according to the present invention also comprises at least one magnesium salt and at least one potassium salt.

A combination of adenosine with a magnesium salt and a potassium salt has been described in patent application EP 1 428 522.

The magnesium and potassium salts that may be mentioned are the organic and inorganic salts of these metals.

Examples of organic magnesium and potassium salts include the salts formed from a counteranion chosen from: a citrate, oxalate, acetate, gluconate, lactate, tartrate, maleate, benzoate, propionate, salicylate, ascorbate, formate, succinate, folinate, aspartate, phthalate, oleate, palmitate, stearate, lauryl sulfate, lanolate, myristate, behenate, caseinate, cyclamate, pantothenate, polyaminopolycarboxylate, thioglycolate, laurate, ricinoleate, pidolate, sorbate or glycyrrhizinate anion.

Examples of inorganic magnesium and potassium salts include the salts formed from a counteranion chosen from: a nitrate, sulfate, halide, carbonate, bicarbonate, hydroxide, peroxide, nitride, sulfide, bisulfate, persulfate, glycerophosphate, hypophosphate or borate anion. The magnesium sulfate and dipotassium glycyrrhizinate are preferred for use in the present invention.

The amounts of adenosine and salts that may be introduced into the composition according to the invention may vary within a wide range as a function of the desired effect. By way of example, the magnesium salt may represent from 0.001% to 1% and preferably from 0.01% to 0.1% of the total weight of the composition. The potassium salt may represent from 0.001% to 1% and preferably from 0.01% to 0.1% of the total weight of the composition.

The present invention relates especially to one of the compositions as defined previously, suitable for topical administration to the skin or its integuments, oral administration or cutaneous injection.

The present invention also relates to a composition according to the invention, which is suitable for topical administration, advantageously in the form of a cream, a gel, a lotion, a milk, an oil, an ointment, a wax, a mousse, a paste, a serum, a pomade or a shampoo.

When the composition according to the present invention is administered orally, it may advantageously be in the form of a gel capsule, a tablet or pills. When the composition according to the present invention is administered via cutaneous injection, it may in particular be in the form of a sterile solution.

In general, the medium in which the active principles of the composition as defined previously are included is a physiologically acceptable medium, in particular a cosmetically or pharmaceutically acceptable medium, and may be anhydrous or aqueous. It may thus comprise an aqueous phase and/or a fatty phase.

The physiologically acceptable medium in which the compounds according to the invention may be employed, and also the constituents thereof, their amount, the galenical form of the composition, its mode of preparation and its mode of administration, may be chosen by a person skilled in the art on the basis of his general knowledge, as a function of the desired

type of composition.

When the composition is a composition intended for topical administration, it may advantageously be in the form of aqueous or aqueous-alcoholic solutions, oil-in-water (O/W) or water-in-oil (W/O) emulsions or multiple emulsions (triple: W/O/W or O/W/O), nanoemulsions, in particular O/W nanoemulsions, in which the size of the drops is less than 100 nm, aqueous gels, or dispersions of a fatty phase in an aqueous phase with the aid of spherules, these spherules possibly being polymer nanoparticles such as nanospheres and nanocapsules or lipid vesicles of ionic and/or nonionic type (liposomes, niosomes or oleosomes).

These compositions are prepared according to the usual methods.

In addition, the compositions that may be used according to the invention may be more or less fluid and may have the appearance of a white or coloured cream, a pomade, a milk, a lotion, a serum, a paste or a mousse. They may optionally be applied to the skin in aerosol form. They may also be in solid form, for example in stick form.

For local application to the hair or the scalp, the composition may be in the form of aqueous, alcoholic or aqueous-alcoholic solutions; in the form of creams, gels, emulsions or mousses; in the form of aerosol compositions also comprising a propellant under pressure.

When the composition is in aqueous form, especially in the form of an aqueous dispersion, emulsion or solution, it may comprise an aqueous phase, which may comprise water, a floral water and/or a mineral water.

When the composition is an emulsion, the proportion of the fatty phase may range from about 5% to 80% by weight and preferably from about 2% to 50% by weight relative to the total weight of the composition. The oils, waxes, emulsifiers and co-emulsifiers used in the composition in emulsion form are chosen from those conventionally used in cosmetics. The emulsifier and the

co-emulsifier are present in the composition in a proportion ranging from 0.3% to 30% by weight and preferably from 0.5% to 20% by weight relative to the total weight of the composition. The emulsion may also contain lipid vesicles.

When the composition is an oily solution or gel, the fatty phase may represent more than 90% of the total weight of the composition.

The oily phase may also comprise any common liposoluble or lipodispersible additive, as indicated hereinbelow.

It may especially comprise fatty substances such as waxes, pasty compounds, fatty alcohols or fatty acids. The oily phase contains at least one oil, more particularly at least one cosmetic oil. The term "oil" means a fatty substance that is liquid at room temperature (25°C).

As oils that may be used in the composition of the invention, examples that may be mentioned include:

- hydrocarbon-based oils of animal origin, such as perhydrosqualene;
- hydrocarbon-based oils of plant origin, such as liquid triglycerides of fatty acids containing from 4 to 10 carbon atoms, for instance heptanoic or octanoic acid triglycerides, or alternatively, for example, sunflower oil, corn oil, soybean oil, marrow oil, grapeseed oil, sesameseed oil, hazelnut oil, apricot oil, macadamia oil, arara oil, coriander oil, castor oil, avocado oil, caprylic/capric acid triglycerides, for instance those sold by the company Stearineries Dubois or those sold under the names Miglyol 810, 812 and 818 by the company Dynamit Nobel, jojoba oil, shea butter oil and caprylyl glycol;
- synthetic esters and ethers, especially of fatty acids, for instance the oils of formulae $R^1COOR^2$ and $R^1OR^2$ in which $R^1$ represents a fatty acid or a fatty alcohol residue containing from 8 to 29 carbon atoms and $R^2$ represents a branched or unbranched hydrocarbon-based chain containing from 3 to 30 carbon atoms, for instance Purcellin oil, 2-octyldodecyl stearate, 2-octyldodecyl erucate, isostearyl isostearate; hydroxylated esters, for instance isostearyl lactate, octyl hydroxystearate, octyldodecyl hydroxystearate, diisostearyl malate or triisocetyl citrate; fatty alcohol

heptanoates, octanoates or decanoates; polyol esters, for instance propylene glycol dioctanoate, neopentyl glycol diheptanoate and diethylene glycol diisononanoate; and pentaerythritol esters, for instance pentaerythrityl tetraisostearate, or isopropyl lauroyl sarcosinate, sold especially under the trade name Eldew SL 205 by the company Ajinomoto;

- linear or branched hydrocarbons, of mineral or synthetic origin, such as volatile or non-volatile liquid paraffins, and derivatives thereof, petroleum jelly, polydecenes, isohexadecane, isododecane, hydrogenated polyisobutene such as Parleam oil, or the mixture of n-undecane (C11) and of n-tridecane (C13) sold under the reference Cetiol UT by the company Cognis;
- fluoro oils that are partially hydrocarbon-based and/or silicone-based, for instance those described in document JP-A-2 295 912;
- silicone oils, for instance volatile or non-volatile polymethylsiloxanes (PDMS) with a linear or cyclic silicone chain, which are liquid or pasty at room temperature, in particular volatile silicone oils, especially cyclopolydimethylsiloxanes (cyclomethicones) such as cyclohexadimethylsiloxane and cyclopentadimethylsiloxane; polydimethylsiloxanes comprising alkyl, alkoxy or phenyl groups, which are pendent or at the end of a silicone chain, these groups containing from 2 to 24 carbon atoms; phenyl silicones, for instance phenyl trimethicones, phenyl dimethicones, phenyltrimethylsiloxydiphenyl-siloxanes, diphenyl dimethicones, diphenylmethyldiphenyltrisiloxanes or 2-phenylethyl trimethylsiloxy silicates, and polymethylphenylsiloxanes;
- mixtures thereof.

In the list of oils mentioned above, the term "hydrocarbon-based oil" means any oil mainly comprising carbon and hydrogen atoms, and possibly ester, ether, fluoro, carboxylic acid and/or alcohol groups.

The other fatty substances that may be present in the oily phase are, for example, fatty acids containing from 8 to 30 carbon atoms, for instance stearic acid, lauric acid, palmitic acid and oleic acid; waxes, for instance lanolin wax, beeswax, carnauba wax or candelilla wax, paraffin wax, lignite wax or microcrystalline waxes, ceresin or ozokerite, and synthetic waxes, for instance polyethylene waxes and Fischer-Tropsch waxes; silicone resins such

as trifluoromethyl-C1-4-alkyl dimethicone and trifluoropropyl dimethicone; and silicone elastomers, for instance the products sold under the name KSG by the company Shin-Etsu, under the name Trefil, BY29 or EPSX by the company Dow Corning, or under the name Gransil by the company Grant Industries.

These fatty substances may be chosen in a varied manner by a person skilled in the art so as to prepare a composition having the desired properties, for example in terms of consistency or texture.

The emulsions generally contain at least one emulsifier chosen from amphoteric, anionic, cationic and nonionic emulsifiers, used alone or as a mixture, and optionally a co-emulsifier. The emulsifiers are chosen in an appropriate manner according to the emulsion to be obtained (W/O or O/W). The emulsifier and the co-emulsifier are generally present in the composition in a proportion ranging from 0.3% to 30% by weight and preferably from 0.5% to 20% by weight relative to the total weight of the composition.

For W/O emulsions, examples of emulsifiers that may be mentioned include dimethicone copolyols, such as the mixture of cyclomethicone and dimethicone copolyol sold under the trade name DC 5225 C by the company Dow Corning, and alkyl dimethicone copolyols such as the lauryl dimethicone copolyol sold under the name Dow Corning 5200 Formulation Aid by the company Dow Corning, and the cetyl dimethicone copolyol sold under the name Abil EM 90® by the company Goldschmidt. A crosslinked elastomeric solid organopolysiloxane comprising at least one oxyalkylene group, such as those obtained according to the procedure of Examples 3, 4 and 8 of patent US-A-5 412 004 and of the examples of patent US-A-5 811 487, especially the product of Example 3 (synthesis example) of patent US-A-5 412 004, such as the product sold under the reference KSG 21 by the company Shin-Etsu, may also be used as surfactants for W/O emulsions.

For O/W emulsions, examples of emulsifiers that may be mentioned include nonionic emulsifiers such as oxyalkylenated (more particularly

polyoxyethylenated) fatty acid esters of glycerol; oxyalkylenated fatty acid esters of sorbitan; oxyalkylenated (oxyethylenated and/or oxypropylenated) fatty acid esters; oxyalkylenated (oxyethylenated and/or oxypropylenated) fatty alcohol ethers; sugar esters such as sucrose stearate; and mixtures thereof, such as the mixture of glyceryl stearate and PEG-40 stearate.

These compositions may also be O/W emulsions stabilized with particles, for instance the polymer particles described in patent FR 2 760 641, or crosslinked or non-crosslinked amphiphilic polymers, as described in patent applications FR 2 853 543 and FR 2 819 175.

In a known manner, the cosmetic composition may also contain adjuvants that are common in cosmetics, such as hydrophilic or lipophilic gelling agents, hydrophilic or lipophilic active agents, preserving agents, antioxidants, solvents, fragrances, fillers, odour absorbers and dyestuffs. The amounts of these various adjuvants are those conventionally used in the cosmetics field, and range, for example, from about 0.01% to 10% of the total weight of the composition. Depending on their nature, these adjuvants may be introduced into the fatty phase, into the aqueous phase and/or into lipid spherules.

As solvents that may be used in the invention, mention may be made of lower alcohols, for instance ethanol, isopropanol, dipropylene glycol, butylene glycol and propylene glycol.

As hydrophilic gelling agents that may be used in the invention, non-limiting examples that may be mentioned include carboxyvinyl polymers (Carbomer®), acrylic copolymers such as acrylate/alkylacrylate copolymers, polyacrylamides, polysaccharides such as hydroxypropylcellulose, natural gums and clays, and lipophilic gelling agents that may be mentioned include modified clays such as bentones, metal salts of fatty acids, for instance aluminium stearates, hydrophobic silica, ethylcellulose and polyethylene.

The compositions of the invention may contain other hydrophilic or

lipophilic active agents. These active agents are chosen especially from antioxidants, dermo-relaxing or dermo-decontracting agents, anti-ageing agents, anti-glycation agents, agents for stimulating the synthesis of dermal or epidermal macromolecules and/or for preventing their degradation, agents for stimulating fibroblast or keratinocyte proliferation and/or keratinocyte differentiation, agents for promoting maturation of the horny envelope, NO-synthase inhibitors, and agents for stimulating the energy metabolism of cells. Lists of these active agents are given hereinbelow as illustrations, and should not in any way be considered as limiting.

**Anti-ageing agents**:

Among the active agents that are known for combating the signs of ageing, especially ageing of the skin, mention may be made especially of:

vitamin B3, coenzyme Q10 (or ubiquinone), vitamin B9, vitamin E, vitamin E derivatives, such as the phosphate derivative, for instance TPNA® sold by the company Showa Denko, resveratrol or derivatives thereof, for instance Resveratrate® sold by the company Estée Lauder, retinol or derivatives thereof, and a mixture thereof.

**Anti-glycation agents**:

The term "anti-glycation agent" means a compound that prevents and/or reduces the glycation of skin proteins, in particular dermal proteins such as collagen.

Anti-glycation agents that may especially be mentioned include extracts of plants of the Ericacea family, such as an extract of blueberry (*Vaccinium angustifolium* or *Vaccinium myrtillus*), for example the product sold under the name Blueberry Herbasol Extract PG by the company Cosmetochem, ergothioneine and derivatives thereof, hydroxystilbenes and derivatives thereof, such as resveratrol and 3,3',5,5'-tetrahydroxystilbene (these anti-glycation agents are described in patent applications FR 2 802 425, FR 2 810 548, FR 2 796 278 and FR 2 802 420, respectively), dihydroxystilbenes and

derivatives thereof, polypeptides of arginine and of lysine such as the product sold under the name Amadorine® by the company Solabia, carcinine hydrochloride (sold by Exsymol under the name Alistin®), an extract of *Helianthus annuus*, for instance Antiglyskin® from Silab, wine extracts such as the extract of powdered white wine on a maltodextrin support sold under the name Vin blanc déshydraté 2F by the company Givaudan, thioctic acid (or alpha-lipoic acid), a mixture of extract of bearberry and of marine glycogen, for instance Aglycal LS 8777® from Laboratoires Sérobiologiques, and an extract of black tea, for instance Kombuchka® from Sederma, and mixtures thereof.

Preferred anti-glycation agents that will be mentioned include extracts of blueberry (*Vaccinium myrtillus*) and extracts of black tea.

**Agents for stimulating the synthesis of dermal and/or epidermal macromolecules and/or for preventing their degradation:**

Among the active agents for stimulating the dermal macromolecules or for preventing their degradation, mention may be made of those acting:

- either on collagen synthesis, such as extracts of *Centella asiatica*, asiaticosides and derivatives thereof; synthetic peptides such as iamin, biopeptide CL or palmitoyl oligopeptide sold by the company Sederma; peptides extracted from plants, such as the soybean hydrolysate sold by the company Coletica under the trade name Phytokine®; rice peptides such as Nutripeptide® from Silab, methylsilanol mannuronate such as Algisium C® sold by Exsymol; plant hormones such as auxins and lignans; folic acid; and an extract of *Medicago sativa* (alfalfa) such as the product sold by Silab under the name Vitanol®; a peptide extract of hazelnut such as the product sold by the company Solabia under the name Nuteline C®; and arginine;

- or on the inhibition of collagen degradation, in particular agents acting on the inhibition of metalloproteases (MMP) more particularly such as MMP 1, 2, 3 and 9. Mention may be made of: retinoids and derivatives, extracts of *Medicago sativa* such as Vitanol® from Silab, an extract of *Aphanizomenon flos-aquae* (Cyanophyceae) sold under the name Lanablue® by Atrium Biotechnologies, oligopeptides and lipopeptides, lipoamino acids, the malt

extract sold by the company Coletica under the trade name Collalift®; blueberry or rosemary extracts; lycopene; isoflavones, derivatives thereof or plant extracts containing them, in particular extracts of soybean (sold, for example, by the company Ichimaru Pharcos under the trade name Flavosterone SB®), of red clover, of flax or of kakkon; an extract of lychee; Dipalmitoyl Hydroxyproline sold by SEPPIC under the name Sepilift DPHP®; *Baccharis genistelloides* or Baccharine sold by Silab, an extract of moringa such as Arganyl LS 9781® from Cognis; the sage extract described in patent application FR-A-2 812 544 from the Labiatae family (*Salvia officinalis* from the company Flacksmann), an extract of rhododendron, a blueberry extract, and an extract of *Vaccinium myrtillus* such as those described in patent application FR-A-2 814 950;

- or on the synthesis of molecules belonging to the elastin family (elastin and fibrillin), such as: retinol and derivatives, in particular retinyl palmitate; the extract of *Saccharomyces cerevisiae* sold by the company LSN under the trade name Cytovitin®; and the extract of the alga *Macrocystis pyrifera* sold by the company Secma under the trade name Kelpadelie®; a peptide extract of hazelnut such as the product sold by the company Solabia under the trade name Nuteline C®;

- or on inhibition of elastin degradation, such as the peptide extract of seeds of *Pisum sativum* sold by the company LSN under the trade name Parelastyl®; heparinoids; and the N-acylamino amide compounds described in patent application WO 01/94381, such as {2-[acetyl(3-trifluoromethylphenyl)amino]-3-methylbutyrylamino}acetic acid, also known as N-[N-acetyl, N'-(3-trifluoromethyl)phenylvalyl]glycine, or N-acetyl-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]valylglycine or acetyl trifluoromethylphenylvalylglycine, or an ester thereof with a $C_1$-$C_6$ alcohol; an extract of rice peptides such as Colhibin® from Pentapharm, or an extract of *Phyllanthus emblica such as* Emblica® from Rona;

- or on the synthesis of glycosaminoglycans, such as the product of fermentation of milk with *Lactobacillus vulgaris*, sold by the company Brooks under the trade name Biomin Yoghurt®; the extract of the brown alga *Padina pavonica* sold by the company Alban Müller under the trade name HSP3®; the *Saccharomyces cerevisiae* extract available especially from the company

Silab under the trade name Firmalift® or from the company LSN under the trade name Cytovitin®; an extract of *Laminaria ochroleuca* such as Laminaine® from Secma; essence of Mamaku from Lucas Meyer, and an extract of Cress (Odraline® from Silab);

- or on the synthesis of fibronectin, such as the extract of the zooplankton Salina sold by the company Seporga under the trade name GP4G®; the yeast extract available especially from the company Alban Müller under the trade name Drieline®; and the palmitoyl pentapeptide sold by the company Sederma under the trade name Matrixyl®.

Among the active agents for stimulating epidermal macromolecules, such as fillagrin and keratins, mention may be made especially of the extract of lupin sold by the company Silab under the trade name Structurine®; the extract of *Fagus sylvatica* beech buds sold by the company Gattefosse under the trade name Gatuline® RC; and the extract of the zooplankton Salina sold by the company Seporga under the trade name GP4G®; the copper tripeptide from Procyte; a peptide extract of *Voandzeia substerranea* such as the product sold by the company Laboratoires Sérobiologiques under the trade name Filladyn LS 9397®.

Preferably, an active agent that stimulates the synthesis of dermal and/or epidermal macromolecules and/or that prevents their degradation, chosen from agents for stimulating the synthesis of glycosaminoglycans, agents for inhibiting elastin degradation, agents for stimulating fibronectin synthesis, agents for stimulating the synthesis of epidermal macromolecules, and mixtures thereof, will be used.

Even more preferentially, an active agent that stimulates the synthesis of the glycosaminoglycans, chosen from an extract of the brown alga *Padina pavonica*, an extract of *Saccharomyces cerevisiae*, an extract of *Laminaria ochroleuca*, essence of Mamaku, and an extract of cress, and mixtures thereof, will be used.

As preferred active agents for stimulating the synthesis of dermal

and/or epidermal macromolecules and/or for preventing their degradation, mention may be made of: synthetic peptides such as iamin, the biopeptide CL or palmitoyloligopeptide sold by the company Sederma; peptides extracted from plants, such as the soybean hydrolysate sold by the company Coletica under the trade name Phytokine®; rice peptides such as Nutripeptide® from Silab, methylsilanol mannuronate such as Algisium C® sold by Exsymol; folic acid; an extract of *Medicago sativa* (alfalfa), such as the product sold by Silab under the name Vitanol®; a peptide extract of hazelnut, such as the product sold by the company Solabia under the name Nuteline C®; arginine; an extract of *Aphanizomenon flos-aquae* (Cyanophyceae) sold under the name Lanablue® by Atrium Biotechnologies, the malt extract sold by the company Coletica under the trade name Collalift®, lycopene; an extract of lychee; an extract of moringa such as Arganyl LS 9781® from Cognis; an extract of *Vaccinium myrtillus* such as those described in patent application FR-A-2 814 950; retinol and derivatives thereof, in particular retinyl palmitate; the extract of *Saccharomyces cerevisiae* sold by the company LSN under the trade name Cytovitin®; a peptide extract of hazelnut such as the product sold by the company Solabia under the name Nuteline C®; {2-[acetyl(3-trifluoromethylphenyl)amino]-3-methylbutyrylamino}acetic acid, also known as N-[N-acetyl, N'-(3-trifluoromethyl)phenylvalyl]glycine, or N-acetyl-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]valylglycine or acetyl trifluoromethylphenylvalylglycine, or an ester thereof with a $C_1$-$C_6$ alcohol; an extract of rice peptides such as Colhibin® from Pentapharm, or an extract of *Phyllanthus emblica such as* Emblica® from Rona; the extract of the brown alga *Padina pavonica* sold by the company Alban Müller under the trade name HSP3®; the extract of *Saccharomyces cerevisiae* available especially from the company Silab under the trade name Firmalift® or from the company LSN under the trade name Cytovitin®; an extract of *Laminaria ochroleuca* such as Laminaine® from Secma; the essence of Mamaku from Lucas Meyer, the extract of lupin sold by the company Silab under the trade name Structurine®; the extract of *Fagus sylvatica* beech buds sold by the company Gattefosse under the trade name Gatuline® RC.

**Agents for stimulating fibroblast or keratinocyte proliferation and/or keratinocyte differentiation**

The agents for stimulating fibroblast proliferation that may be used in the composition according to the invention may be chosen, for example, from plant proteins or polypeptides, extracted especially from soybean (for example a soybean extract sold by the company LSN under the name Eleseryl SH-VEG 8® or sold by the company Silab under the trade name Raffermine®); an extract of hydrolysed soybean proteins such as Ridulisse® from Silab; and plant hormones such as gibberellins and cytokinins; a peptide extract of hazelnut such as the product sold by the company Solabia under the name Nuteline C®.

Preferably, an agent that promotes keratinocyte proliferation and/or differentiation will be used.

The agents for stimulating keratinocyte proliferation that may be used in the composition according to the invention especially comprise phloroglucinol, the extract of *Hydrangea macrophylla* leaves, for instance Amacha Liquid E® from Ichimaru Pharcos, a yeast extract such as Stimoderm® from CLR; the extract of *Larrea divaricata* such as Capislow® from Sederma, mixtures of extract of papaya, of olive leaves and of lemon, such as Xyleine® from Vincience, retinol and esters thereof, including retinyl palmitate, the nut cake extracts sold by Gattefosse and the extracts of *Solanum tuberosum* such as Dermolectine® sold by Sederma.

Among the agents for stimulating keratinocyte differentiation are, for example, minerals such as calcium; a peptide extract of lupin, such as the product sold by the company Silab under the trade name Structurine®; sodium beta-sitosteryl sulfate, such as the product sold by the company Seporga under the trade name Phytocohesine®; and a water-soluble extract of corn, such as the product sold by the company Solabia under the trade name Phytovityl®; a peptide extract of *Voandzeia substerranea* such as the product sold by the company Laboratoires Sérobiologiques under the trade

name Filladyn LS 9397®; and lignans such as secoisolariciresinol, and retinol and esters thereof, including retinyl palmitate.

As agents for stimulating keratinocyte proliferation and/or differentiation, mention may also be made of oestrogens such as oestradiol and homologues; cytokines.

As preferred active agents for stimulating fibroblast or keratinocyte proliferation and/or keratinocyte differentiation, mention will be made of plant proteins or polypeptides, extracted especially from soybean (for example a soybean extract sold by the company LSN under the name Eleseryl SH-VEG 8® or sold by the company Silab under the trade name Raffermine®); an extract of hydrolysed soybean proteins such as Ridulisse® from Silab; a peptide extract of hazelnut such as the product sold by the company Solabia under the name Nuteline C®; adenosine, phloroglucinol, a yeast extract such as Stimoderm® from CLR; a peptide extract of lupin such as the product sold by the company Silab under the trade name Structurine®; a water-soluble corn extract, such as the product sold by the company Solabia under the trade name Phytovityl®; a peptide extract of *Voandzeia substerranea*, such as the product sold by the company Laboratoires Sérobiologiques under the trade name Filladyn LS 9397®; retinol and esters thereof, including retinyl palmitate.

**Agents for promoting the maturation of the horny envelope**

Agents that participate in the maturation of the horny envelope, which becomes impaired with age and induces a decrease in transglutaminase activity, may be used in the compositions of the invention. Examples that may be mentioned include urea and derivatives thereof and in particular Hydrovance® from National Starch and the other active agents mentioned in L'Oréal patent application FR 2 877 220.

**NO-synthase inhibitors**

The agent with an inhibitory action on NO synthase may be chosen

from OPCs (procyannidol oligomers); plant extracts of the species *Vitis vinifera* sold especially by the company Euromed under the name "Leucocyanidines de raisins extra", or by the company Indena under the name Leucoselect®, or finally by the company Hansen under the name "Extrait de marc de raisin"; plant extracts of the species *Olea europaea* preferably obtained from olive tree leaves and sold especially by the company Vinyals in the form of a dry extract, or by the company Biologia & Technologia under the trade name Eurol® BT; and plant extracts of the species *Gingko biloba*, preferably a dry aqueous extract of this plant sold by the company Beaufour under the trade name "Ginkgo biloba extrait standard", and mixtures thereof.

**Agents for stimulating the energy metabolism of cells**

The active agent for stimulating the energy metabolism of cells may be chosen, for example, from biotin, an extract of *Saccharomyces cerevisiae* such as Phosphovital® from Sederma, the mixture of sodium, manganese, zinc and magnesium salts of pyrrolidonecarboxylic acid, for instance Physiogenyl® from Solabia, a mixture of zinc, copper and magnesium gluconate, such as Sepitonic M3® from SEPPIC, and mixtures thereof; a beta-glucan derived from *Saccharomyces cerevisiae*, such as the product sold by the company Mibelle AG Biochemistry.

The invention also relates to a cosmetic process for treating the skin, for reducing or preventing the signs of ageing of the skin or its integuments (hair, eyelashes, nails, etc.), comprising at least one step that consists in applying to the skin at least one composition as defined previously.

The process according to the invention more specifically comprises at least one step that consists in applying at least one composition as defined previously to the skin of individuals whose skin shows at least one of the signs of cutaneous ageing recalled previously.

More particularly, it comprises at least one step that consists in applying at least one composition as defined previously to the skin of

individuals having skin or an area of skin that is aged, wrinkled, or flabby and/or flaccid, or to areas of the body showing a loss of elasticity and/or firmness and/or tonicity.

The composition according to the invention may be applied to the part of the skin or integuments to be treated, in particular to the face, the body, the neck, the hands, the hair or the scalp, preferably daily or several times a day. The application may, for example, be repeated every day over a variable period according to the desired effects, generally from 3 to 6 weeks, but may be prolonged or pursued continuously.

According to one alternative, the composition according to the invention may be administered by injection optionally in combination with filling products. Specifically, one of the solutions adopted for combating wrinkles and/or the loss of volume of soft tissue is the use of filling products (or filler). This filling may be achieved by using non-resorbable products, such as polyacrylamide gels or polymethyl methacrylate (PMMA) particles. However, these compounds may lead to intolerance reactions of the type such as inflammation or hypersensitivity.

The use of resorbable components, such as proteins, fats, collagen or hyaluronic acid, is preferred. However, these compounds are degraded relatively quickly in the body, which reduces their efficacy. To overcome this, more or less expensive crosslinking of these components must be performed. At the present time, the hyaluronic acid used in pharmaceutical forms or medical devices is in the form of a sodium hyaluronate gel. The monosaccharide according to the invention or the compositions containing it may also be applied by mesotherapy. Mesotherapy is a technique of treatment via intraepidermal and/or intradermal and/or subcutaneous injection of active product(s), for instance micronutrients, vitamins and/or hyaluronic acid. The compositions are administered according to this technique via injection in the form of multiple small droplets into the epidermis, the dermo-epidermal junction and/or the dermis in order especially to perform subcutaneous layering. The mesotherapy technique is especially described in the publication

"Traité de mésothérapie" by Jacques Le Coz, published by Masson, 2004. Mesotherapy performed on the face is also referred to as a mesolift or a mesoglow.

Thus, another object of the present invention may be a device, in particular a medical device, comprising an effective amount of at least one monosaccharide as defined previously, in combination with an effective amount of adenosine or an analogue thereof. This device may be suitable for intraepidermal and/or intradermal and/or subcutaneous injection. The combination of active agents as defined above is dissolved in a sterile medium. The said device may comprise at least one other compound, for instance at least one resorbable or non-resorbable product, such as those mentioned above, which is optionally crosslinked.

The said device may be, for example, a syringe with a needle or an injection device without a needle, such as those used in the care technique known as mesotherapy. A kit comprising a device may also be envisaged, the said kit comprising a device, in particular a syringe or an injection device, and at least the combination of active agents, monosaccharide(s) and adenosine or analogue, as defined above. The said kit may also comprise a needle. The said device may be in ready-to-use form, i.e. prefilled, or may need to be filled before use. In the latter case, a composition or another device (such as a vial) comprises the said combination of active agents, monosaccharide(s) and adenosine or analogue, optionally in combination with at least one other active compound, for instance at least one resorbable or non-resorbable product, such as the filling products mentioned above, which is optionally crosslinked.

The injection of the combination according to the invention may be performed simultaneously with, or before or after, the application to the skin or its integuments of another cosmetic or pharmaceutical composition, preferably a dermatological composition, comprising, in a physiologically acceptable support, at least one other active agent, as mentioned above.

According to another aspect, the invention also relates to a cosmetic

assembly comprising: i) a container delimiting at least one compartment, the said container being closed by a closing member; and ii) a composition as defined previously, placed inside the said compartment.

The container may be in any suitable form. It may especially be in the form of a bottle, a tube, a jar, a case, a can, a sachet or a box. The closing member may be in the form of a removable stopper, a lid, a cover, a tear-off strip or a cap, especially of the type comprising a body fixed to the container and a cap articulated on the body. It may also be in the form of a member ensuring the selective closure of the container, especially a pump, a valve or a clapper.

The container may be combined with an applicator. The applicator may be in the form of a fine brush, as described, for example, in patent FR 2 722 380. The product may be contained directly in the container, or indirectly. By way of example, the product may be arranged on an impregnated support, especially in the form of a wipe or a pad, and arranged (individually or in plurality) in a box or in a sachet. Such a support incorporating the product is described, for example, in patent application WO 01/03538.

The closing member may be coupled to the container by screwing.

Alternatively, the coupling between the closing member and the container is done other than by screwing, especially via a bayonet mechanism, by click-fastening, gripping, welding, bonding or by magnetic attraction. The term "click-fastening" in particular means any system involving the crossing of a bead or cord of material by elastic deformation of a portion, especially of the closing member, followed by return to the elastically unconstrained position of the said portion after the crossing of the bead or cord.

The container may be at least partially made of thermoplastic material. Examples of thermoplastic materials that may be mentioned include

polypropylene or polyethylene.

Alternatively, the container is made of non-thermoplastic material, especially glass or metal (or alloy).

The container may have rigid or deformable walls, especially in the form of a tube or a tube bottle. The container may comprise means for initiating or facilitating the distribution of the composition. By way of example, the container may have deformable walls so as to allow the composition to exit in response to a positive pressure inside the container, this positive pressure being caused by elastic (or non-elastic) squeezing of the walls of the container.

The contents of the patents or patent applications mentioned previously are incorporated by reference into the present patent application.

According to one particular mode, the invention relates to a cosmetic assembly comprising:

- a composition A containing at least one compound chosen from adenosine, an analogue thereof and mixtures thereof,
- a composition B, conditioned separately from composition A, comprising at least one monosaccharide chosen from mannose, rhamnose and a mixture thereof.

Finally, the invention relates to a cosmetic or dermatological treatment process comprising at least one step of administration, in particular of topical application, to the skin and/or its integuments, of composition A and at least one step of administration, in particular of topical application to the skin and/or its integuments, of composition B.

The administration of composition A according to the invention may be performed simultaneously with, or before or after, the administration of composition B. As specified previously, the administration of composition A and of composition B may be performed topically, orally or via injection.

According to one alternative, composition A is administered first and composition B is administered second. According to another alternative, composition B is administered first and composition A is administered second.

Compositions A and B may be conditioned separately in two compartments, formed either by two separate containers, or inside a single device. The term "single device" means a device via which the two compartments are solidly attached. Such a device may be obtained via a process of monobloc moulding of the two compartments, especially made of a thermoplastic material. It may also result from any form of assembly, especially by bonding, welding or other click-fastening.

According to a first embodiment, the two containers are independent of each other. Such containers may be in various forms. They may especially be tubes, bottles or drums.

One and/or the other of the containers may be fitted with a manually operated pump on which is mounted a push button for actuating the pump and dispensing the composition via at least one dispensing orifice.

Alternatively, one and/or the other of the containers is pressurized, especially by means of a propellant, in particular a propellant gas. In this case, the container(s) is (are) equipped with a valve on which is mounted a push button equipped with a nozzle or any other diffusion means for dispensing the product.

The propellant may be in a mixture with the composition to be dispensed or separated, especially via a piston that can slide inside the container, or via the flexible walls of a bag inside which the composition is placed.

The containers may be made of various materials: plastic, glass or metal.

Alternatively also, the two compartments are formed from two concentric compartments formed inside a tube, and mounted thereon is a pump with no air reuptake, and equipped with a push button with one or two dispensing orifices. Provided inside the tube is a piston that rises in the direction of the pump as and when the compositions are withdrawn from inside the containers. Such dispensing modes are especially used for dispensing toothpastes.

**Key to the figures**

**Figure 1**: Diagram schematically representing the results obtained for the keratinocyte proliferation, in the presence of a control, in the presence of different markers, in medium deficient in growth factors, and with addition of different concentrations of L-rhamnose reported on the x-axis. The values reported on the y-axis correspond to the percentages of labelled cells measured relative to the control.

**Figure 2**: Diagram schematically representing the results obtained for the keratinocyte proliferation, in the presence of a control, in the presence of different markers, in medium deficient in growth factors, and with addition of different concentrations of D-mannose reported on the x-axis. The values reported on the y-axis correspond to the percentages of labelled cells measured relative to the control.

**Figure 3**: Diagram representing the number of fibroblasts measured between an untreated control whole reconstructed skin, on the left, and a whole reconstructed skin treated with 5 mM of rhamnose, on the right. The fibroblasts are counted at different stages of the treatment. Thus, for each skin type, the left-hand column corresponds to the count obtained at 48 hours and the right-hand column corresponds to the count obtained at 120 hours of treatment.

**Figure 4**: Photographs of frozen sections of reconstructed skin 7 µm

thick. The level of fluorescence is materialized by the white marks on the black and white photograph; it is proportional to the amount of type I procollagen. The control skin is on the left, and skin treated with 1 mM of rhamnose is on the right.

The invention is illustrated in greater detail in the examples that follow, which are given as non-limiting illustrations of the field of the invention.

## Examples

### Example 1: Proliferation of keratinocytes

#### Protocol

The keratinocytes (HaCat line) are cultured under two conditions: whole defined culture medium (standard condition) and culture medium deficient in growth factors. This deficient medium gives rise to a controlled delay in cell proliferation. Under these conditions, it is then possible to measure the effects of compounds capable of compensating for the deficiency in growth factors of the culture medium and thus of relaunching the cell multiplication and/or of stimulating cell metabolism.

The keratinocyte proliferation is measured by means of three markers on the same cell population: the level of DNA, which is proportional to the number of cells (Cyquant probe), the level of constituent polar lipids of cell membranes (Nile red probe) and the mitochondrial respiration, which reflects the general cell metabolism (XTT probe).

#### Results

The results are given in Figures 1 and 2.

The two monosaccharides rhamnose and mannose demonstrate their capacity to activate keratinocyte proliferation when the keratinocytes are

cultured in medium depleted in growth factors, a culturing condition that significantly delays their cell growth.

This activation of cell proliferation by the two compounds is manifested by a higher number of cells when compared with the untreated control.

This increased number of cells is materialized by a level of DNA (Cyquant), a level of polar lipids (Nile red signal) and a mitochondrial respiration (XTT signal) that are significantly increased when the monosaccharides are evaluated at 1 mM. At 500 µM, the two molecules already show efficacy.

The two monosaccharides mannose and rhamnose thus exert an influence on keratinocyte proliferation. They activate the proliferation of keratinocytes cultured in medium depleted in growth factor, which is manifested by a higher number of cells when compared with an untreated control.

Rhamnose and mannose thus show anti-ageing efficacy by boosting epidermal renewal and combating age-related epidermal atrophy.

**Example 2: Proliferation of fibroblasts**

**Protocol**

Rhamnose was studied on a model of whole reconstructed skin in order to measure its anti-ageing efficacy on the dermal compartment.

Briefly, the model of reconstructed skin used is that described by Bell et al. (*Bell E. et al., The reconstitution of living skin, J. Invest. Dermatol., 1983, July; 81*): it includes a dermal equivalent on which is reconstructed a multistratified epidermis; the dermal equivalent is manufactured from acid-soluble collagen, culture medium containing serum and normal adult human fibroblasts. After 5 days of shrinkage, this equivalent is inoculated with

keratinocytes and then cultured for 6 days in immersion and for 7 days in emersion in order to obtain a multistratified and differentiated epidermis having a horny layer.

The reconstructed skin is treated with 5 mM rhamnose for 2 days and 5 days in the culture medium; after the treatment, the reconstructed skins are included in Tissue Tek in order to produce frozen sections 7 µm thick with a cryostat. The sections produced are then stained with propidium iodide to label the DNA of the nuclei of the fibroblasts in order to count them. Three frozen sections are prepared at random on each reconstructed skin; on each section, two microscopic fields (25× objective lens) are analysed by fluorescence microscopy and photographed. The dermal fibroblasts are thus counted for each reconstructed skin on six images in total representing the six microscopic fields considered. The number of dermal fibroblasts is compared between the control skin and that treated with rhamnose at the two kinetic stages.

**Results**

The results are given in Figure 3.

It was found that rhamnose induces stimulation of growth of the dermal fibroblasts of the reconstructed skin within 48 hours of treatment, this stimulation being confirmed at 120 hours of treatment, with between 30% and 35% additional cells (see Figure 3). It should be noted that this stimulation is accompanied by a stimulation of procollagen 1 synthesis at 5 mM, and also at 1 mM, which may also result from the increased number of fibroblasts responsible for the secretion of this major protein of the extracellular matrix.

These two effects complement the anti-ageing activity of rhamnose already measured on the epidermal compartment, by stimulating the proliferation and metabolism of the fibroblast, which is a major cell of the dermal compartment.

**Example 3: Synthesis of procollagen 1**

Conventional detection via indirect immunofluorescence of type I procollagen in the dermis of the reconstructed skin was also performed on other series of frozen sections (anti-procoll 1 antibody (*MAB 1912 Millipore*) + FTIC-coupled conjugate (*112-095-068 Jackson Immunoresearch*)). In order to obtain bearings within the cutaneous architecture during the microscopic examination of the sections, the cell nuclei of the keratinocytes and fibroblasts are localized by staining them with propidium iodide, as described above. Three frozen sections are prepared at random on each reconstructed skin and on each section, and two microscopic fields (25× objective lens) are analysed by fluorescence microscopy and photographed. The levels of fluorescence proportional to the amount of type I procollagen are compared between the control skin and the skin treated with rhamnose.

In image 1, Figure 4, corresponding to a section of control reconstructed skin at 120 hours of culture, the presence of type 1 procollagen synthesized by the dermal fibroblasts is materialized by the green fluorescence located in the bottom part of the image. The basal part of the epidermis, highly cellular tissue, which may be visualized by the numerous keratinocyte nuclei, can be made out in the top part of the image. The dermis, much less cellular tissue, also reveals the random distribution of the fibroblasts within the dermal extracellular matrix. In image 2, Figure 4, corresponding, for example, to a section of reconstructed skin treated with 1 mM rhamnose for 120 hours, a marked increase in green fluorescence is noted when compared with that observed for the control skin (image 1), and also a distribution of the fluorescent signal clearly materializing the fibrillar aspect of the newly synthesized type I procollagen. This increase in general fluorescence indicates that the rhamnose treatment has greatly stimulated the synthesis of type I procollagen by the fibroblasts.

These results clearly show the capacity of rhamnose to stimulate fibroblast metabolism, which metabolism, in the course of ageing, becomes more imbalanced towards degradation of the extracellular matrix than towards

its renewal.

By stimulating both the metabolism and growth of dermal fibroblasts, rhamnose clearly demonstrates its anti-ageing efficacy on the dermis, this efficacy being complementary to that measured with respect to the epidermal compartment.

**Example 4: Rhamnose + adenosine combination: demonstration of the complementarity of anti-ageing action of adenosine and rhamnose on the cutaneous physiology (stimulation of procollagen I synthesis by the dermal fibroblasts)**

**1. Cells used**

Human dermal fibroblasts are obtained from mammary or abdominal surgeries (no differences between the fibroblasts derived from the papillary or reticular dermis). They are used at the ninth passage and cultured to confluence at 37°C and 5% $CO_2$ in DMEM medium (Invitrogen 21969035) supplemented with:

- 10% foetal calf serum (FCS),
- 2 mM L-glutamine (Invitrogen 25030024)
- penicillin at 50 IU/mL
- streptomycin at 50 µg/mL (Invitrogen 15070063)
- sodium pyruvate (Invitrogen 11360039)
- non-essential amino acids (Invitrogen 11140035)

The test medium for the active principles is the same as previously.

**2. Prior cytotoxicity**

The cytotoxicity of the compounds is evaluated on the same fibroblast cells over 5 days via a test with MTT and by morphological analysis of the cell monolayers.

- plates: 48 wells
- preculture : 24 hours

| | |
|---|---|
| - cells/well (1 $cm^2$) : | $10^4$ cells/$cm^2$ |
| - replicates : | 6 |
| - contact time: | 5 days |
| - parameters : | MTT and morphological |

**3. Treatment and assay of procollagen I**

The fibroblasts are subcultured (D0), at the same cell density as for the prior cytotoxicity, in 10% DMEM medium, and incubated at 37°C and 5% $CO_2$. After adhesion of the cells (D1), the culture medium is removed and replaced with medium containing or not containing (control) the test products. The DMEM medium then contains 1% FCS to avoid an excessively high base signal due to the presence of serum.

The adenosine/rhamnose combination is used, respectively, at doses of 10 µM and 1 mM in the well.

The cells are incubated at 37°C for 5 days in order to observe a general response of the fibroblasts as regards their production of procollagen I.

Each experimental condition is performed in triplicate.

After incubation, the culture media were removed and the amount of procollagen I present in the culture media was measured using a specific ELISA assay kit (Procollagen Type I C-Peptide EIA Kit, Bio-Whittaker MK101).

Observation of the cell morphology and a viability test with MTT were performed on the corresponding cell lawns.

**Results**

The rhamnose/adenosine combination the production of procollagen I by the dermal fibroblasts.

**Example 5: Example of preparation of a cosmetic composition according to the invention**

| ***Total anti-ageing creams: oil-in-water emulsion*** | |
|---|---|
| Ammonium Polyacryldimethyltauramide (Hostacerin AMPS from Clariant) | 1.00% |
| Cyclohexasiloxane | 5.0% |
| Apricot kernel oil | 7% |
| Isononyl isononanoate | 7% |
| Stearyl alcohol | 0.30% |
| Glyceryl stearate / PEG-100 stearate | 0.70% |
| Dimyristyl tartrate / cetearyl alcohol / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25 | 0.50% |
| Xanthan gum | 0.20% |
| Rhamnose | 5% |
| Adenosine | 0.1% |
| Preserving agents | 0.3% |
| Water | qs 100 |

When applied twice daily for 6 months, an overall improvement of the apparent age of the face is observed, in particular via a reduction in the appearance of expression wrinkles and an improvement in the radiance of the complexion.

**Example 6: Example of preparation of a cosmetic composition according to the invention**

| ***Anti-ageing creams: oil-in-water emulsion*** | |
|---|---|
| Ammonium Polyacryldimethyltauramide (Hostacerin AMPS from Clariant) | 1.00% |
| Cyclohexasiloxane | 5.0% |

| | |
|---|---|
| Apricot kernel oil | 7% |
| Isononyl isononanoate | 7% |
| Stearyl alcohol | 0.30% |
| Glyceryl stearate / PEG-100 stearate | 0.70% |
| Dimyristyl tartrate / cetearyl alcohol / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25 | 0.50% |
| Xanthan gum | 0.20% |
| Mannose | 5% |
| Adenosine | 0.1% |
| Preserving agents | 0.50% |
| Water | qs 100 |

**Example 7: Example of preparation of a cosmetic composition according to the invention**

| ***Anti-ageing creams: oil-in-water emulsion*** | |
|---|---|
| Ammonium Polyacryldimethyltauramide (Hostacerin AMPS from Clariant) | 1.00% |
| Cyclohexasiloxane | 5.0% |
| Apricot kernel oil | 7% |
| Isononyl isononanoate | 7% |
| Stearyl alcohol | 0.30% |
| Glyceryl stearate / PEG-100 stearate | 0.70% |
| Dimyristyl tartrate / cetearyl alcohol / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25 | 0.50% |
| Xanthan gum | 0.20% |
| Mannose | 2.5% |
| Rhamnose | 2.5% |
| Adenosine | 0.1% |
| Preserving agents | 0.50% |
| Water | qs 100 |

**Example 8: Example of preparation of a cosmetic composition according to the invention**

**Anti-ageing facial day cream**

*Phase A1:*

| | |
|---|---|
| - Sucrose distearate sold by the company Stéarinerie Dubois | 1.75% |
| - Sorbitan stearate oxyethylenated with 4 mol of ethylene oxide, sold by the company ICI under the name Tween 61 | 1.15% |
| - Stearic acid | 0.75% |
| - Stearyl heptanoate | 4.00% |
| - Petroleum jelly codex | 1.50% |
| - Avocado oil | 3.20% |
| - Jojoba oil | 3.00% |
| - Volatile silicone oil | 2.70% |
| - Vitamin E acetate | 1.00% |
| - Vitamin F glycerides | 3.00% |

*Phase A2:*

| | |
|---|---|
| - Silicone gum sold by Dow Corning under the name Q2-1403 Fluid | 3.00% |
| - Propyl paraben | 0.2% |
| - Fragrance | 0.3% |

*Phase B:*

| | |
|---|---|
| - Glycerol | 3.00% |
| - Hydroxyproline | 1.00% |
| - D-Panthenol | 1.00% |
| - Triethanolamine | 0.35% |
| - Rhamnose | 3.00% |
| - Adenosine | 0.2% |
| - Methyl paraben | 0.3% |

- Demineralized water qs 100%

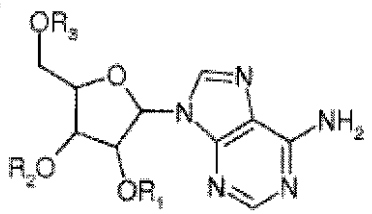
*Phase C:*

- Ammonium Polyacryldimethyltauramide (Hostacerin AMPS from Clariant) 1%

1. Claims

1. Cosmetic composition comprising, in a physiologically acceptable medium, a combination of at least one monosaccharide chosen from mannose, rhamnose and a mixture thereof, and of at least one additional compound chosen from adenosine, an analogue thereof and a mixture thereof, in which the amount of the said additional compound is between 0.01% and 10% by weight relative to the total weight of the composition,

and in which the adenosine or analogue thereof is chosen from adenosine, 2'-deoxyadenosine, 2',3'-isopropylideneadenosine, toyocamycine, 1-methyladenosine, N-6-methyladenosine, adenosine N-oxide, 6-methylmercaptopurine riboside, 6-4 chloropurine riboside, phenylisopropyladenosine (PIA), 1-methylisoguanosine, N6-cyclohexyladenosine (CHA), N6-cyclopentyladenosine (CPA), 2-chloro-N6-cyclopentyladenosine, 2-chloroadenosine, N6-phenyladenosine, 2-phenylaminoadenosine, MECA, N6-phenethyladenosine, 2-p-(2-carboxyethyl)phenethylamino-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine (CGS-21680), N-ethylcarboxamidoadenosine (NECA), 5'-(N-cyclopropyl)carboxamidoadenosine, DPMA (PD 129,944), metrifudil, erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine (EHNA), iodotubercidine, the compounds of formula (I):



(I)

in which:

R1 and R2, which are identical, denote a linear saturated C1-C6 or unsaturated C2-C6, or branched saturated or unsaturated C3-C6 hydrocarbon-based radical, or alternatively form, together with the oxygen atoms to which they are attached, an isopropylidene radical;

R3 denotes:

(i) a linear saturated C1-C10 or unsaturated C2-C10, or branched saturated or unsaturated C3-C10 hydrocarbon-based radical, optionally

substituted with at least one group chosen from -OR', -NR'R", -COOR', CONR'R", -CF3, -F, -OCF3, -CN and -NO2, or

(ii) a group -COR4 with R4 denoting a linear saturated C1-C9 or unsaturated C2-C9, or branched saturated or unsaturated C3-C9 hydrocarbon-based radical, optionally substituted with at least one group chosen from -OR', -NR'R", -COOR', -CONR'R", -CF3, -F, -OCF3, -CN and -NO2; or

(iii) a biotin-based ester group;

R' and R" denoting a hydrogen atom, a linear saturated C1-C6 or unsaturated C2-C6, or branched saturated or unsaturated C3-C6 hydrocarbon-based radical, optionally substituted with at least one group chosen from -OZ, -NZZ' and -COOZ, Z and Z' denoting, independently of each other, a hydrogen atom or a linear saturated C1-C6 or unsaturated C2-C6, or branched saturated or unsaturated C3-C6 hydrocarbon-based radical; and

the salts, optical isomers and solvates thereof.

2. Composition according to Claim 1, also comprising at least one magnesium salt and at least one potassium salt.

3. Composition according to Claim 2, characterized in that the said magnesium salt is magnesium sulfate.

4. Composition according to Claim 2, characterized in that the said potassium salt is dipotassium glycyrrhizinate.

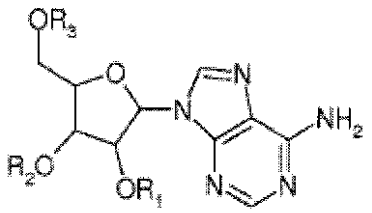
5. Composition according to any one of the preceding claims, characterized in that the said adenosine analogues are chosen from the group formed by 2'-deoxyadenosine, 2',3'-isopropylideneadenosine, toyocamycin, 1-methyladenosine, N-6-methyladenosine, adenosine N-oxide, 6-methylmercaptopurine riboside and 6-4 chloropurine riboside.

6. Composition according to any one of Claims 1 to 4, characterized in that the said adenosine analogues are chosen from the group formed by phenylisopropyladenosine (PIA), 1-methylisoguanosine, N6-

cyclohexyladenosine (CHA), N6-cyclopentyladenosine (CPA), 2-chloro-N6-cyclopentyladenosine, 2-chloroadenosine, N6-phenyladenosine, 2-phenylaminoadenosine, MECA, N6-phenethyladenosine, 2-p-(2-carboxyethyl)phenethylamino-5'-N-ethylcarboxamidoadenosine (CGS-21680), N-ethylcarboxamidoadenosine (NECA), 5'-(N-cyclopropyl)carboxamidoadenosine, DPMA (PD 129,944) and metrifudil.

7. Composition according to any one of Claims 1 to 6, characterized in that the said adenosine derivatives are chosen from the group formed by erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenine (EHNA) and iodotubercidine.

8. Composition according to any one of Claims 1 to 6, characterized in that the said adenosine analogues are chosen from compounds of formula (I) below:



(I)

in which:

R1 and R2, which are identical, denote a linear saturated C1-C6 or unsaturated C2-C6, or branched saturated or unsaturated C3-C6 hydrocarbon-based radical, or alternatively form, together with the oxygen atoms to which they are attached, an isopropylidene radical;

R3 denotes:

(i) a linear saturated C1-C10 or unsaturated C2-C10, or branched saturated or unsaturated C3-C10 hydrocarbon-based radical, optionally substituted with at least one group chosen from -OR', -NR'R", -COOR', CONR'R", -CF3, -F, -OCF3, -CN and -NO2, or

(ii) a group -COR4 with R4 denoting a linear saturated C1-C9 or unsaturated C2-C9, or branched saturated or unsaturated C3-C9 hydrocarbon-based radical, optionally substituted with at least one group

chosen from -OR', -NR'R", -COOR', -CONR'R", -CF3, -F, -OCF3, -CN and -NO2; or

(iii) a biotin-based ester group;

R' and R" denoting a hydrogen atom, a linear saturated C1-C6 or unsaturated C2-C6, or branched saturated or unsaturated C3-C6 hydrocarbon-based radical, optionally substituted with at least one group chosen from -OZ, -NZZ' and -COOZ, Z and Z' denoting, independently of each other, a hydrogen atom or a linear saturated C1-C6 or unsaturated C2-C6, or branched saturated or unsaturated C3-C6 hydrocarbon-based radical; and

the salts, optical isomers and solvates thereof.

9. Composition according to any one of Claims 1 to 4, characterized in that the said additional compound is adenosine.

10. Composition according to any one of the preceding claims, in which the amount of the said monosaccharides is between 0.001% and 30% by weight relative to the total weight of the composition, in particular between 0.1% and 10% by weight and more particularly between 0.5% and 6% by weight relative to the total weight of the composition.

11. Composition according to any one of the preceding claims, characterized in that it is suitable for topical administration to the skin or its integuments, oral administration or cutaneous injection.

12. Cosmetic use of a composition according to any one of the preceding claims, for reducing and/or preventing the signs of ageing of the skin or its integuments.

13. Use according to Claim 12, for reducing and/or preventing the characteristics of wrinkles and/or fine lines.

14. Device comprising at least a combination of at least one monosaccharide chosen from mannose, rhamnose and a mixture thereof, and of at least one additional compound chosen from adenosine, an analogue

thereof and a mixture thereof, the device being suitable for intraepidermal and/or intradermal and/or subcutaneous injection.

1. Abstract

The present invention relates to a composition, especially a cosmetic and/or dermatological composition, comprising, in a physiologically acceptable medium, a combination of at least one monosaccharide chosen from mannose, rhamnose and a mixture thereof, and of at least one additional compound chosen from adenosine, an analogue thereof and a mixture thereof.

2. Representative Drawing
None

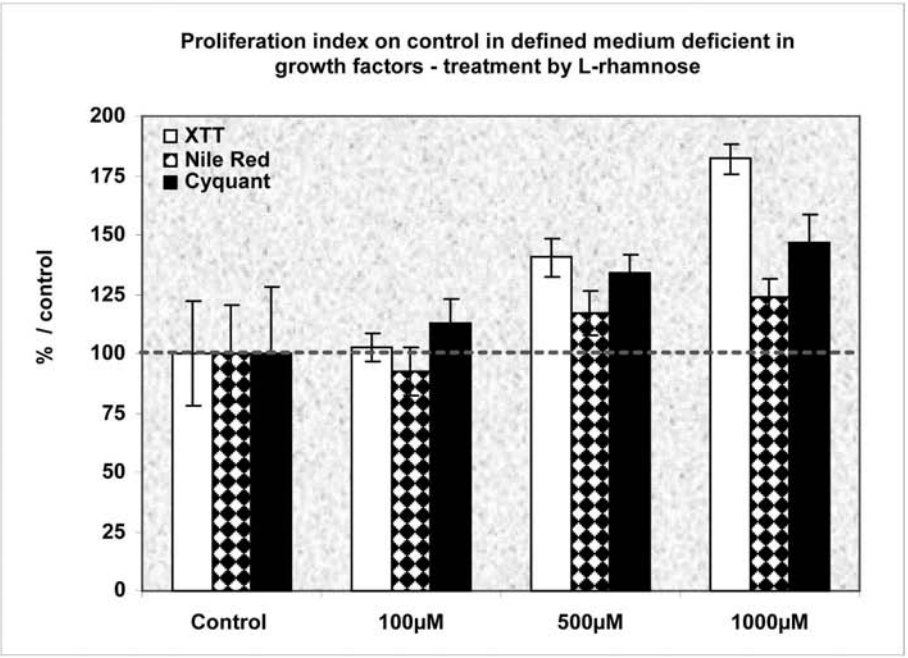



FIGURE 1

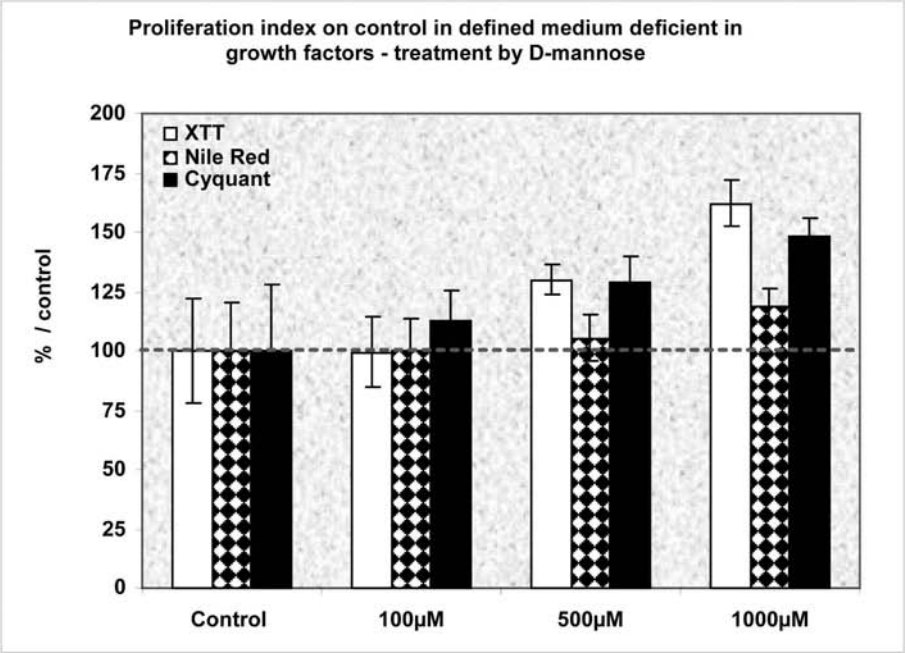



FIGURE 2

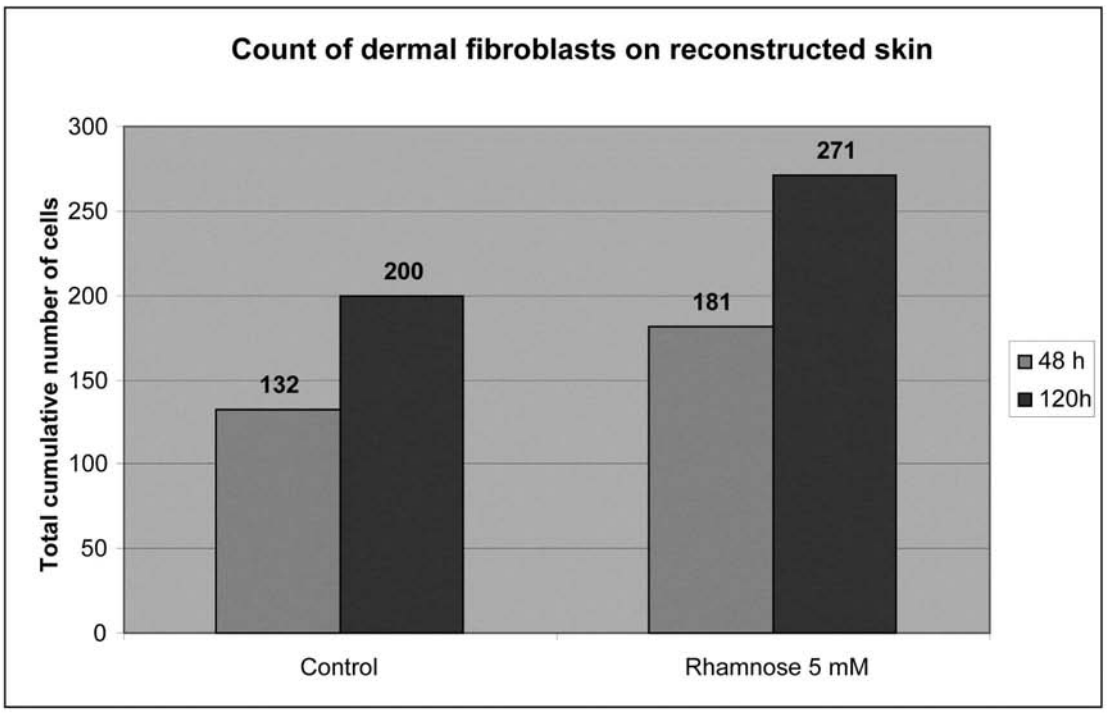



FIGURE 3

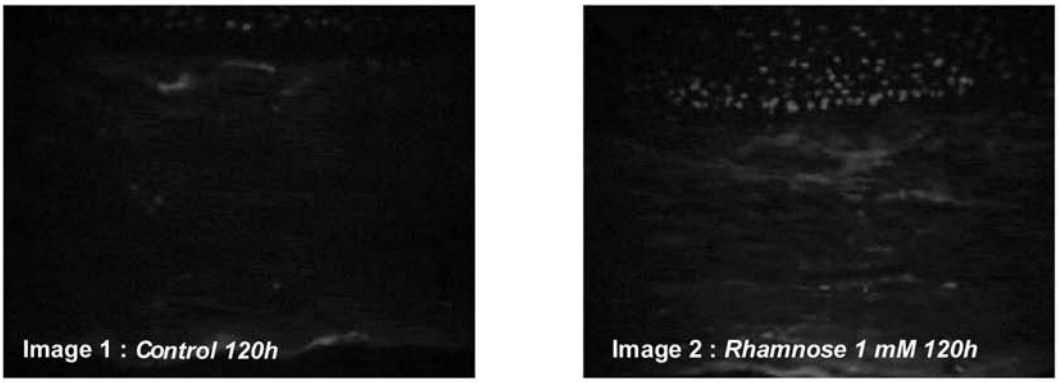



FIGURE 4