

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 7/48, 7/00	A1	(11) 国際公開番号 WO98/42308
		(43) 国際公開日 1998年10月1日(01.10.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01143		(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 1998年3月18日(18.03.98)		(81) 指定国 US, 歐州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) 優先権データ 特願平9/71698 1997年3月25日(25.03.97) JP 特願平9/71699 1997年3月25日(25.03.97) JP 特願平9/71700 1997年3月25日(25.03.97) JP		(添付公開書類 国際調査報告書)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 花王株式会社(KAO CORPORATION)[JP/JP] 〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号 Tokyo, (JP)		
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 辻 尚子(TSUJI, Naoko)[JP/JP] 森脇 繁(MORIWAKI, Shigeru)[JP/JP] 芋川玄爾(IMOKAWA, Genji)[JP/JP] 鈴木康人(SUZUKI, Yasuto)[JP/JP] 西澤義則(NISHIZAWA, Yoshinori)[JP/JP] 〒321-3426 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社 研究所内 Tochigi, (JP)		

(54) Title: PREVENTIVES FOR SKIN AGING

(54) 発明の名称 皮膚老化予防剤



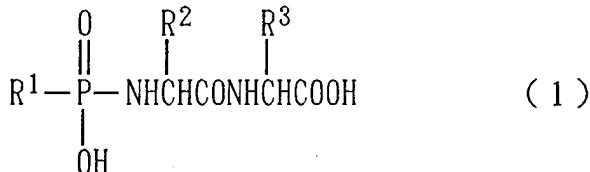
(57) Abstract

Preventives for skin aging, whereby changes in the appearance caused by skin aging, for example, formation of wrinkles and sags and lessened tension can be prevented or ameliorated. Specifically, preventives for skin aging, which contain phosphonic acid derivatives represented by general formula (1), wherein R¹, R² and R³ represent each hydrogen, etc.; or mercaptopropionamide derivatives represented by general formula (2), wherein R⁴, R⁵ and R⁶ represent each hydrogen, etc.; or salts thereof, whereby formation of wrinkles and lessened tension which cannot be sufficiently prevented by the conventional methods can be efficaciously prevented.

(57)要約

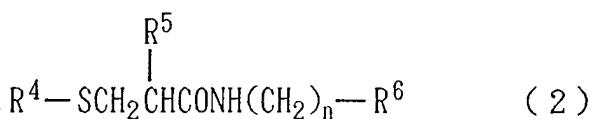
本発明は皮膚の老化によって生じるしわ、たるみの発生やはりの減少等の外観変化を防止又は改善する皮膚老化予防に関する。すなわち本発明は次の一般式

(1)



(式中、R¹、R²及びR³は水素原子等を示す。)

で表されるホスホン酸誘導体、もしくは次の一般式(2)



(式中、R⁴、R⁵及びR⁶は水素原子等を示す。)

で表されるメルカプトプロピオンアミド誘導体、又はこれらの塩を含有する皮膚老化予防剤であり、しわ発生やはりの減少は従来不十分にしか防止できなかったが、これにより有効に防止することが可能となった。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

A L	アルバニア	F I	フィンランド	L R	リベリア	S K	スロヴェニア
AM	アルメニア	F R	フランス	L S	レソト	S L	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	G A	ガボン	L T	リトアニア	S N	セネガル
AU	オーストラリア	G B	英國	LU	ルクセンブルグ	S Z	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	G D	グレナダ	LV	ラトヴィア	T D	チャード
BA	ボズニア・ヘルツェゴビナ	G E	グルジア	MC	モナコ	T G	トーゴー
BB	バルバドス	G H	ガーナ	MD	モルドヴァ	T J	タジキスタン
BE	ベルギー	G M	ガンビア	MG	マダガスカル	T M	トルクメニスタン
B F	ブルガリア	G N	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	T R	トルコ
B G	ブルガリア	G W	ギニア・ビサオ	共和国	共和国	T T	トリニダッド・トバゴ
B J	ベナン	G R	ギリシャ	ML	マリ	U A	ウクライナ
B R	ブラジル	H R	クロアチア	MN	モンゴル	U G	ウガンダ
B Y	ベラルーシ	H U	ハンガリー	MR	モーリタニア	U S	米国
C A	カナダ	I D	インドネシア	MW	マラウイ	U Z	ウズベキスタン
C F	中央アフリカ	I E	アイルランド	MX	メキシコ	V N	ヴィエトナム
C G	コンゴー	I L	イスラエル	NE	ニジェール	Y U	ユーロースラビア
C H	スイス	I S	イスランド	N L	オランダ	Z W	シンパブエ
C I	コートジボアール	I T	イタリア	N O	ノルウェー		
C M	カ梅ルーン	J P	日本	N Z	ニュージーランド		
C N	中国	K E	ケニア	P L	ポーランド		
C U	キューバ	K G	キルギスタン	P T	ポルトガル		
C Y	キプロス	K P	北朝鮮	R O	ルーマニア		
C Z	チエシコ	K R	韓国	R U	ロシア		
D E	ドイツ	K Z	カザフスタン	S D	スーダン		
D K	デンマーク	L C	セントルシア	S E	スウェーデン		
E E	エストニア	L I	リヒテンシュタイン	S G	シンガポール		
E S	スペイン	L K	スリランカ	S I	スロヴェニア		

明細書

皮膚老化予防剤

技術分野

本発明は皮膚老化予防剤に関し、さらに詳細には皮膚の老化によって生じるしわ、たるみの発生やはりの減少などの外観変化を防止又は改善することのできる皮膚老化予防剤に関する。

背景技術

しわ、たるみの発生、はりの減少などの皮膚の形態的変化については、充分に研究が進んでいるとはいえないのが現状である。例えばコラーゲンを配合した化粧料が用いられているが、充分なしわ発生防止効果やはりの減少防止効果は得られていない。

しわなどの発生については、特に紫外線との関連性が強いとされており、紫外線照射により生じた皮膚の老化を光老化と称して、種々研究されている。しかし、未だ紫外線吸収剤又は紫外線防禦剤に代わる化粧料が開発されていないのが現状である。

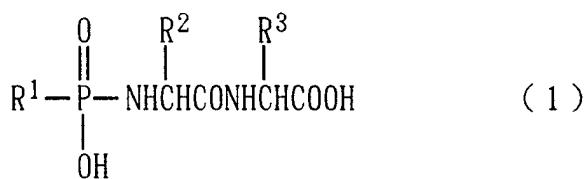
従って、本発明の目的はしわに代表される皮膚の老化によって生じる症状を予防又は改善することのできる薬剤又は化粧料を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、これまで高血圧治療剤、心・脳循環疾患治療剤、腎疾患治療剤等として知られていた特定のホスホン酸誘導体（特開平5-105698号公報）及びコラゲナーゼ抑制剤として知られていた特定のメルカプトプロピオニアミド誘導体（特開昭57-24354号公報）に着目した。そして意外にもこれらの

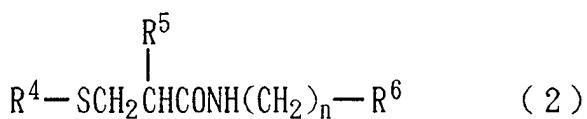
化合物及びその塩がしわに代表される皮膚の老化によって生じる症状を予防、改善できることを見出した。また金属依存型エラスチン分解酵素に対する阻害剤がしわ形成の予防に有効であり、さらに前記メルカプトプロピオニアミド誘導体及びその塩が前記金属依存型エラスチン分解酵素を有効に阻害することを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は次の一般式（1）



（式中、R¹、R² 及びR³ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい糖残基を示す）

で表されるホスホン酸誘導体もしくはその塩、又は次の一般式（2）



（式中、R⁴ は水素原子又はアシル基を示し、R⁵ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R⁶ は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環式基又はアシル基を示し、n は1～20 の数を示す）

で表されるメルカプトプロピオニアミド誘導体もしくはその塩を含有する皮膚老化予防剤を提供するものである。

本発明はまた前記メルカプトプロピオニアミド誘導体又はその塩を有効成分とする金属依存型エラスチン分解酵素阻害剤及び金属依存型エラスチン分解酵素阻害剤を有効成分とするしわ形成予防剤を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

上記式(1)及び(2)中、R¹、R²、R³、R⁵及びR⁶で示される置換基を有していてもよい炭化水素基は、飽和炭化水素基及び不飽和炭化水素基のいずれでもよく、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、環状アルキル基、環状アルケニル基、芳香族炭化水素基、アラルキル基等が挙げられる。これらの炭化水素基は、炭素数が1～24のもの、特に1～18のものが好ましい。

前記炭化水素基のうち、アルキル基、環状アルキル基、芳香族炭化水素基又はアラルキル基が好ましい。ここで、アルキル基は直鎖状又は分枝状の炭素数1～12のアルキル基が好ましく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソアミル基、tert-アミル基、n-ヘキシル基、n-オクチル基、n-デシル基、n-ドデシル基などが挙げられる。環状アルキル基は5～7員環の脂環状アルキル基が好ましく、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。芳香族炭化水素基は、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～14の芳香族炭化水素基が好ましい。アラルキル基は炭素数6～12の芳香族炭化水素基で置換された炭素数1～5のアルキル基が好ましく、例えば、フェニルメチル(=ベンジル)基、2-フェニルエチル(=フェネチル)基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基、3-フェニルプロピル基などが挙げられる。

また、これらの炭化水素基に置換し得る基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシル基、アシリル基、保護されていてもよいアミノ基、複素環式基等が挙げられる。ここでハロゲン原子は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。アルコキシル基は、炭素数1～12のアルコキシル基が好ましく、例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。アシリル基は、炭素数

1～12のアルカノイル基が好ましく、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル等が挙げられる。保護されていてもよいアミノ基は、アミノ基、アシルアミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基等が挙げられる。複素環式基は、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を1～3個有する5～14員の単環又は縮合環の基が好ましく、例えばピリジル基、ピリダジニル基、フリル基、チエニル基、インドリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

R¹、R²及びR³で示される糖残基は、单糖残基又はオリゴ糖残基が挙げられる。またこれらの糖残基に置換し得る基は、アルキル基、アシル基、アラルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基、アシル基、アラルキル基は前記と同様のものが挙げられる。

R⁴及びR⁶で示されるアシル基は、アルカノイル基及びアリールカルボニル基が挙げられる。当該アルカノイル基は炭素数1～12のアルカノイル基が好ましく、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。またアリールカルボニル基は、炭素数7～15のアリールカルボニル基が好ましく、例えばベンゾイル基、置換ベンゾイル基、ナフチルカルボニル基、置換ナフチルカルボニル基等が挙げられる。ここでベンゾイル基やナフチルカルボニル基に置換する基はアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン基、アミノ基、ヒドロキシ基、アルカノイルオキシ基等が挙げられる。

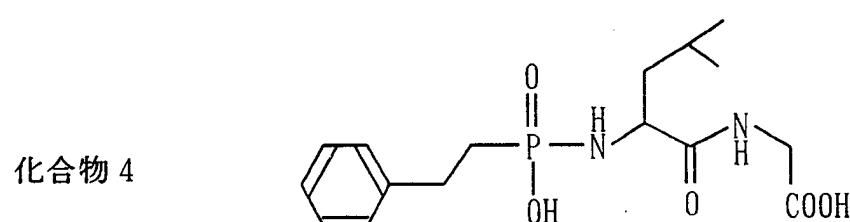
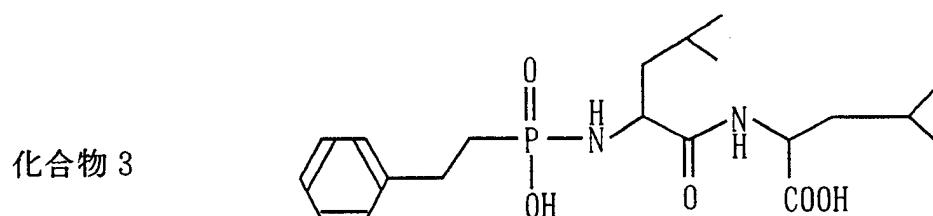
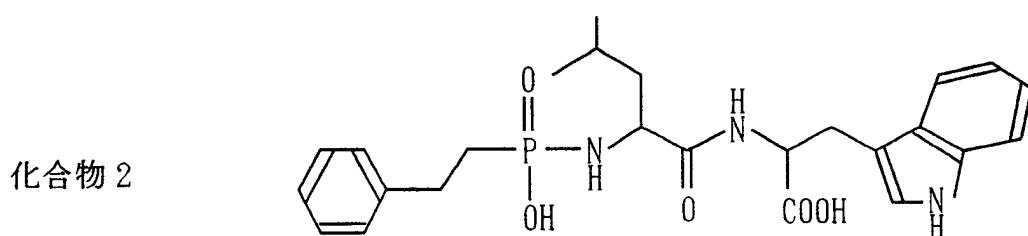
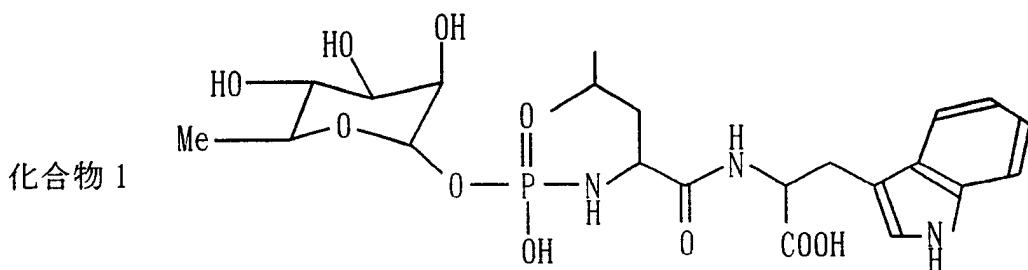
R⁶で示される複素環式基は、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子及び／又は硫黄原子を1～3個有する5～14員の単環又は縮合環の基が好ましく、例えばピリジル基、ピリダジニル基、フリル酸、チエニル基、インドリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基が挙げられる。また、当該複素環式基に置換し得る基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシル基、アシル基、保護されていてもよいアミノ基等が挙げられる。これらの置換基の具

体例は前記 R⁵ 及び R⁶ の炭化水素基の置換基と同様のものが挙げられる。

R⁶ で示されるアルコキシカルボニル基は、炭素数 1 ~ 12 のアルコキシカルボニル基が挙げられ、その具体例はメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

n は 1 ~ 20 の数を示し、1 ~ 10 が好ましく、2 が特に好ましい。

これらのホスホン酸誘導体（1）の具体例は、次の化合物が挙げられる。

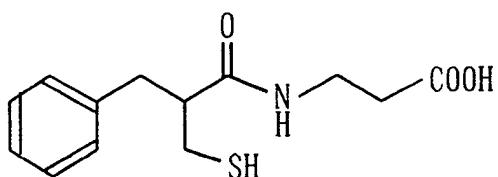


ホスホン酸誘導体（1）の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩のアルカリ

金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アルキルアミン塩等が挙げられる。またホスホン酸誘導体（1）は水和物としても使用できる。

またメルカプトプロピオンアミド誘導体（2）の具体例は、次の化合物が挙げられる。

化合物 5



メルカプトプロピオンアミド誘導体（2）の塩は塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、酢酸塩等の有機酸塩が挙げられる。またメルカプトプロピオンアミド誘導体（2）は、水和物としても使用できる。

ホスホン酸誘導体（1）又はその塩は、例えば特開平5-105698号公報に記載の方法によって製造することができる。

またこれらのメルカプトプロピオンアミド誘導体（2）は、例えば特開昭57-24354号公報に記載の方法によって製造することができる。

本発明の皮膚老化防止剤は、皮膚の老化により生じる形態的変化、例えばしわ、たるみの発生やはりの減少に対して予防又は改善作用を有するが、特にしわの発生やはりの減少に対する予防又は改善作用が優れている。

本発明のしわ形成予防剤は、金属依存型エラスチン分解酵素に対する阻害剤を有効成分とするものである。

本発明のしわ形成予防剤に用いられる金属依存型エラスチン分解酵素阻害剤は、金属依存型エラスター阻害剤、特に真皮線維芽細胞由来の金属依存型エラスター阻害剤が好ましい。このような阻害剤は、例えば培養ヒト線維芽細胞から0.1%トリトンX-100/0.2Mトリス-塩酸緩衝液(pH 8.0)で抽出した酵素液を用い、N-サクシニル-A1a-A1a-A1a-p-ニトロ

アニリドを基質とした酵素活性測定系において 1 mM で 50 % 以上の阻害活性を示す物質が挙げられる。

このような金属依存型エラスチン分解酵素阻害剤の例は、例えば前記したホスホン酸誘導体（1）、メルカプトプロピオニアミド誘導体（2）及びそれらの塩等が挙げられる。このうちメルカプトアミド誘導体及びその塩が特に好ましい。

本発明皮膚老化予防剤又はしわ形成予防剤の投与形態としては皮膚外用剤、経口剤などが挙げられるが、皮膚外用剤とするのが好ましい。皮膚外用剤とする場合のホスホン酸誘導体（1）、メルカプトプロピオニアミド誘導体（1）又はそれらの塩の配合量は、特に制限されないが、全組成に対し 0.00001 ~ 10 重量%、特に 0.0001 ~ 5 重量% とするのが好ましい。

本発明の皮膚老化予防剤及びしわ形成予防剤には、ホスホン酸誘導体（1）、メルカプトプロピオニアミド誘導体もしくはそれらの塩又は金属依存型エラスチン分解酵素阻害剤以外に紫外線吸収剤、紫外線防禦剤、コラーゲン、保湿剤、抗炎症剤、抗酸化剤等の成分を配合することができるが、特に紫外線吸収剤及び／又は紫外線防禦剤を配合するのが好ましい。

ここで、紫外線吸収剤としては、p-メトキシ桂皮酸 2-エチルヘキシリル、4-t-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン等が挙げられる。紫外線防禦剤としては、酸化チタン、酸化亜鉛等が挙げられる。保湿剤としては、ヒアルロン酸、セラミド類等が挙げられる。また抗炎症剤としては、アラントイン、グリチルリチン等が挙げられる。

これらの紫外線吸収剤、紫外線防禦剤、コラーゲン、保湿剤、抗炎症剤、抗酸化剤等は、本発明の皮膚老化予防剤中に 0.001 ~ 99 重量%、特に 0.001 ~ 50 重量% 配合するのが好ましい。

本発明の皮膚老化予防剤の具体的な剤型は、クリーム、軟膏、ゲル、ローション、溶液、パック、ファンデーション等が挙げられ、これらの剤型とするにあたって各種油剤、界面活性剤、ゲル化剤、防腐剤、酸化防止剤、溶剤、アルコール、

キレート剤、増粘剤、色素、香料、水等を配合することができる。

実施例

次に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

実施例 1

ヘアレスマウスによるしわ形成抑制試験

ヘアレスマウス (HR / ICR, 実験開始時 6 週齢) の背部に、健康線用ランプ (東芝製、SE 20) で、1 回の照射量が 1 MED 以下となるように調節して UV-B 光の照射を行い、直後に前記した化合物 1、5 又は 2 を含む 80% エタノール溶液を 100 μl を塗布した。この作業を 20 週間にわたって行った。比較例としてエラスタチナール (化合物 6) を用いた。照射エネルギー量は UV-Radiometer (TOKYO OPTICAL 社製、UVR-305 / 365D) を用いて測定した。また、コントロールとして 80% エタノールのみを塗布したものをサンプルと同様に試験した。試験終了後、形成されたしわの度数を肉眼により下記の基準 (しわ指数) で評価した。結果を表 1 に示す。

<しわ指数>

0 : しわが無形成

1 : しわがかすかに形成

2 : しわが微量形成

3 : しわが若干形成

4 : しわが強固に形成

表 1

	塗布濃度	スコア
コントロール	—	3.06±0.12
化合物 1	1mM	1.30±0.15
化合物 2	10mM	1.75±0.05
化合物 5	1mM	2.69±0.08
化合物 6	100mM	3.05±0.10

表 1 より明らかなように、ホスホン酸誘導体（1）及びメルカプトプロピオンアミド誘導体（2）はしわ形成抑制作用を示したが、化合物 6 はしわ形成抑制作用を示さなかった。

実施例 2

培養ヒト線維芽細胞のエラスター活性抑制試験

大日本製薬社より市販されている正常ヒト線維芽細胞は 10 % 牛胎児血清を含む DME 培地で継代培養し、本試験に供した。ラバーポリスマンを用いてシャーレからはがした細胞は、生理食塩水中に浮遊させ、低速の遠心分離器を使って細胞を集め、生理食塩水で、3 回洗浄した。細胞は 0.1 % トリトン X-100 / 0.2 M トリス-塩酸緩衝液 (pH 8.0) に浮遊させ、超音波破碎し、酵素液とした。

酵素活性測定の基質には 125 mM N-スクシニル A1a-A1a-A1a-p-ニトロアニリドを用い、酵素液 + 前記化合物 1、5 又は 2 100 μl に 1 μl 添加し、37 °C で 1 時間反応させ、5 μl の酢酸を加えて反応を停止させた。生成したニトロアニリン量は分光光度計で、405 nm における吸光度を測定し、求めた。対照として化合物 6 を用いた。

サンプル濃度を変えて、酵素活性抑制率をプロットし、50 % 抑制濃度 (IC₅₀) を求めた。結果を表 2 に示す。

表 2

化合物	エラスター阻害活性 I C ₅₀ (μM)
1	0.019
2	0.050
5	0.042
6	100 μMで2.9%阻害

表 2 から明らかなように好中球由来のセリンプロテアーゼ型エラスター阻害剤として知られている化合物 6 は、金属依存型エラスターをあるヒト線維芽細胞由来の酵素に対しては抑制作用を示さなかった。これに対し、化合物 1、5 及び 2 は金属依存型エラスターを強力に抑制した。

実施例 3

皮膚老化予防剤のはりに及ぼす効果を検討するために、以下の方法で皮膚の弾力性を機械的に測定した。（方法）3 週令の SD 系雄性ラットの両足底を 3 群に分け、5 mM 化合物 2 塗布群、80% エタノール（溶媒）塗布群、無処理群とした。健康線用ランプ（東芝 SE 20）を用いて、UV-B（1 MED 以下）照射を特定時刻に 1 日おきに週 3 回、6 週間行った。塗布は、照射直後及び非照射日は照射日と同時刻に、毎日 10 μl / 片足底行った。

皮膚の弾力性測定はキュートメーター SES 575（クレージュ・カザカ社製）を用い、500 mb で 3 秒間吸引後、解放し、その後 3 秒間の計 6 秒間の変位を測定した。測定は 1 足底に対して 5 回ずつ行い、Ue（瞬間弾性変位）及び Uf（最終変位）値を求めた。Ue 値は弾力性の指標、Uf 値は柔軟性の指標であり、いずれも紫外線老化により低下する。結果を表 3 に示す。

表 3

	Ue 値	Uf 値
無処理群	0.034±0.008*	0.056±0.011*
エタノール塗布群	0.021±0.007#	0.034±0.008#
化合物 2 塗布群	0.030±0.010*	0.045±0.014**#

* : p<0.05 (vs エタノール群) # : p<0.05 (vs 無処理群)

表 3 から明らかなように、エラスター阻害活性を有する化合物 2 は UV-B による皮膚の弾力性低下を強く予防する効果が認められ、皮膚のはりを保持することが可能である。

次にホスホン酸誘導体（1）又はメルカプトプロピオンアミド誘導体（2）を配合した、皮膚老化防止用の外用剤の処方例を示す。

実施例 4

クリーム

(成分)	(重量%)
化合物 1	2
スクワラン	5
ステアリン酸	2
グリセリンモノステアレート	1.0
エタノール	2
パラオキシ安息香酸メチル	0.2
セタノール	2
オリーブ油	4
ワセリン	5
グリチルリチン酸	1
ビタミン E	0.5

セラミド	5
香料	微量
色素	微量
精製水	残量
計	100.0

実施例 5

スキンローション

(成分)	(重量%)
化合物 5	1
グリセリンモノステアレート	1
エタノール	1.5
プロピレングリコール	4
イソプロピルパルミテート	3
ラノリン	1
パラオキシ安息香酸メチル	0.1
セラミド	1
香料	微量
色素	微量
精製水	残量
計	100.0

実施例 6

パック剤

(成分)	(重量%)
化合物 2	3
ポリビニルアルコール	20
グリセリン	5

エタノール	1 6
香料	微量
色素	微量
精製水	残量
計	1 0 0 . 0

実施例 7

ファンデーション

(成分)	(重量%)
化合物 1	1
球状シリカビース	2 0
シリカ被覆セリサイト	4 5
超微粒子酸化チタン	1 0
黄酸化鉄	3
タルク	5
マイカ	5
ベンガラ	1
グンジョウ	1
パラベン	0 . 2
流動パラフィン	4 . 8
スクワラン	4
計	1 0 0 . 0

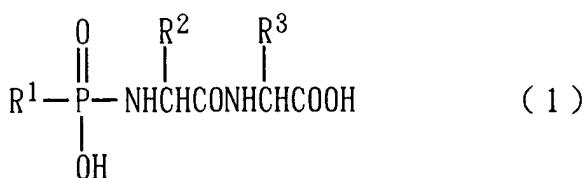
産業上の利用可能性

本発明の皮膚老化予防剤、しわ形成予防剤及び金属依存型エラスチン分解酵素阻害剤はいずれも工業的に量産可能であり、化粧品業界等において利用可能である。

日本国特許出願番号 9-71698号、9-71699号及び9-71700号明細書に記載の内容を本明細書の一部としてここに引用する。

請求の範囲

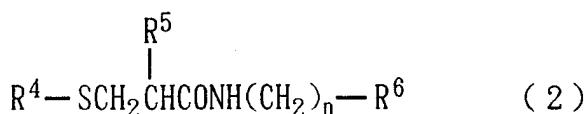
1. 次の一般式(1)



(式中、R¹、R²及びR³は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい糖残基を示す)

で表されるホスホン酸誘導体又はその塩を含有する皮膚老化予防剤。

2. 次の一般式(2)



(式中、R⁴は水素原子又はアシル基を示し、R⁵は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示し、R⁶は水素原子、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環式基又はアシル基を示し、nは1～20の数を示す)

で表されるメルカプトプロピオニアミド誘導体又はその塩を含有する皮膚老化予防剤。

3. 皮膚のしわ予防・改善剤である請求項1又は2記載の皮膚老化予防剤。

4. 投与形態が、皮膚外用剤である請求項1～3のいずれか1項記載の皮膚老化予防剤。

5. さらに、紫外線吸収剤又は紫外線防禦剤を含有するものである請求項1～4のいずれか1項記載の皮膚老化予防剤。

6. 請求項2記載のメルカプトプロピオニアミド誘導体又はその塩を有効成分と

する金属依存型エラスチン分解酵素阻害剤。

7. 金属依存型エラスチン分解酵素に対する阻害剤を有効成分とするしわ形成予防剤。

8. 金属依存型エラスチン分解酵素が、真皮線維芽細胞由来のエラスチン分解酵素である請求項 7 記載のしわ形成予防剤。

9. 投与形態が、皮膚外用剤である請求項 7 又は 8 記載のしわ形成予防剤。

10. さらに、紫外線吸収剤又は紫外線防禦剤を含有するものである請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項記載のしわ形成予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K7/48, 7/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ A61K7/48, 7/00

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 5-168493, A (Sumitomo Chemical Co., Ltd., et al.), July 2, 1993 (02. 07. 93), Particularly refer to claims (Family: none)	1, 3-5
Y	L. Poncz et al., Inhibition of the elastase of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> by N ^a -phosphoryl dipeptides and kinetics of spontaneous hydrolysis of the inhibitors. Biochemistry, 23[12] (1984) pp.2766-2772, Particularly refer to ABSTRACT	1, 3-5
Y	K. Morihara et al., Phosphoramidon as an inhibitor of elastase from <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Jpn. J. Exp. Med., 48[1] (1978) pp.81-84, Particularly refer to page 81	1, 3-5
Y	E. Kessler et al., In vitro inhibition of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> elastase by metal-chelating peptide derivatives. Infect. Immun., 38[2] pp.716-723, Particularly refer to Table 1	1, 3-5

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
June 10, 1998 (10. 06. 98)Date of mailing of the international search report
June 23, 1998 (23. 06. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01143

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 57-24354, A (E.R. Squibb & Sons, Inc.), February 8, 1982 (08. 02. 82), Particularly refer to claims ; page 2, lower left column & US, 4263293, A	2-6
PY	R. Armengol et al., Anti-elastase activity and refirming properties of a plant complex. SOFW J., 123[13] (1997) pp.890, 892, 894-895, Particularly refer to Introduction	1, 3-5
Y	N. Mekideche et al., Aosaine a marine elastase inhibitor and substitute of elastin against skin ageing. SOWF J., 120[1] (1994) pp.20-22, Particularly refer to Introduction	1, 3-5, 7-10
Y	WO, 96-28008, A (GUERLAIN S.A.), September 19, 1996 (19. 09. 96), Particularly refer to Abstract, page 3 & AU, 9662277, A & FR, 2746316, A	1, 3-5, 7-10
PY	US, 5614489, A (Fatemeh Mohammadi et al.), March 25, 1997 (25. 03. 97), Particularly refer to ABSTRACT (Family: none)	1-6
Y	JP, 7-309740, A (L'Oreal), November 28, 1995 (28. 11. 95), Particularly refer to Abstract & EP, 661037, A & US, 5629015, A	1-6
Y	JP, 8-507506, A (Groupe Celbert S.A.), August 13, 1996 (13. 08. 96), Particularly refer to pages 3, 4 & WO, 94-20541, A & EP, 687273, A	2-6
Y	JP, 6-345636, A (Yugen Kaisha Nonokawa Shoji), December 20, 1994 (20. 12. 94), Particularly refer to column 1 (Family: none)	2-6
Y	F.R. Burns et al., Inhibition of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> elastase and <i>Pseudomonas</i> keratitis using a thiol-based peptide. Antimicrob. Agents Chemother., 34[11] pp.2065-2069, Particularly refer to Abstract	6
Y	JP, 9-40540, A (Noevir Co., Ltd.), February 10, 1997 (10. 02. 97), Particularly refer to column 1 (Family: none)	5, 7-10
Y	JP, 8-283122, A (Kao Corp.), October 29, 1996 (29. 10. 96), Particularly refer to Abstract (Family: none)	5, 7-10
Y	JP, 9-20639, A (Shiseido Co., Ltd.), January 21, 1997 (21. 01. 97), Particularly refer to Abstract & EP, 688559, A	5, 7-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01143

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 5-105698, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), April 27, 1993 (27. 04. 93) & EP, 518299, A & US, 5330978, A	1-10

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. C16 A61K7/48, 7/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. C16 A61K7/48, 7/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 5-168493, A (住友化学工業株式会社 外1名) 2. 7月. 1993 (02. 07. 93) 特に、特許請求の範囲 参照 (ファミリーなし)	1, 3-5
Y	L. Poncz et al., Inhibition of the elastase of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> by N ^ε -phosphoryl dipeptides and kinetics of spontaneous hydrolysis of the inhibitors. Biochemistry, 23[12] (1984) pp. 2766-2772 特に、ABSTRACT参照	1, 3-5
Y	K. Morihara et al., Phosphoramidon as an inhibitor of elastase from <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Jpn. J. Exp. Med., 48[1] (1978) pp. 81-84 特に、第81頁参照	1, 3-5

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 10.06.98	国際調査報告の発送日 23.06.98
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 富永 保 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C(続き) .	関連すると認められる文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	E. Kessler et al., In vitro inhibition of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> elastase by metal-chelating peptide derivatives. Infect. Immun., 38[2]pp. 716-723 特に、表1参照	1, 3-5
Y	J P, 57-24354, A (イー・アル・スカイプ・アンド・サンズ・インコーポレイテッド) 8. 2月. 1982 (08. 02. 82) 特に、特許請求の範囲、第2頁左下欄参照 & US, 4263293, A	2-6
P Y	R. Armengol et al., Anti-elastase activity and refirming properties of a plant complex. SOFW J., 123[13] (1997) pp. 890, 892, 894-895 特に、Introduction参照	1, 3-5
Y	N. Mekideche et al. Aosaine a marine elastase inhibitor and substitute of elastin against skin ageing. SOFW J., 120[1] (1994) pp. 20-22 特に、Introduction参照	1, 3-5, 7-10
Y	WO, 96-28008, A (GUERLAIN S.A.) 19. 9月. 1996 (19. 09. 96) 特に、Abstract、第3頁参照 & AU, 9662277, A & FR, 2746316, A	1, 3-5, 7-10
P Y	US, 5614489, A (Fatemeh Mohammadi et al.) 25. 3月. 1997 (25. 03. 97) 特に、ABSTRACT参照 (ファミリーなし)	1-6
Y	J P, 7-309740, A (ロレアル) 28. 11月 1995 (28. 11. 95) 特に、要約参照 & EP, 661037, A & US, 5629015, A	1-6
Y	J P, 8-507506, A (グループ・セルベル・ソシエテ・アノニム) 13. 8月. 1996 (13. 08. 96) 特に、第3-4頁参照 & WO, 94-20541, A & EP, 687273, A	2-6
Y	J P, 6-345636, A (有限会社野々川商事) 20. 12月. 1994 (20. 12. 94) 特に、第1欄参照 (ファミリーなし)	2-6
Y	F.R. Burns et all, Inhibition of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> elastase and <i>Pseudomonas</i> keratitis using a thiol-based peptide. Antimicrob. Agents Chemother., 34[11]pp. 2065-2069 特に、要約参照	6
Y	J P, 9-40540, A (株式会社ノエビア) 10. 2月. 1997 (10. 02. 97) 特に、第1欄参照 (ファミリーなし)	5, 7-10
Y	J P, 8-283122, A (花王株式会社) 29. 10月. 1996 (29. 10. 96) 特に、要約参照 (ファミリーなし)	5, 7-10
Y	J P, 9-20639, A (株式会社資生堂) 21. 1月. 1997 (21. 01. 97) 特に、要約参照 & EP, 688559, A	5, 7-10
A	J P, 5-105698, A (武田薬品工業株式会社) 27. 4月. 1993 (27. 04. 93) & EP, 518299, A & US, 5330978, A	1-10