

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-501783
(P2025-501783A)

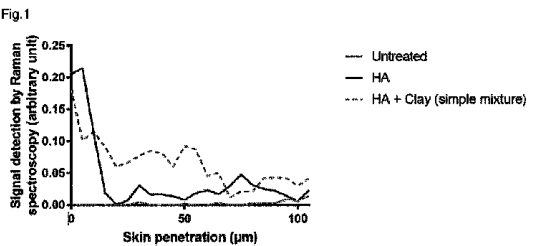
(43)公表日 令和7年1月23日(2025.1.23)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/73 (2006.01)	A 6 1 K 8/73	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/25 (2006.01)	A 6 1 K 8/25	
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全16頁)			
(21)出願番号	特願2024-542141(P2024-542141)	(71)出願人	501105842
(86)(22)出願日	令和5年1月11日(2023.1.11)		ジボダン エス エー
(85)翻訳文提出日	令和6年9月13日(2024.9.13)		スイス国 1 2 1 4 ヴェルニエ、シュ
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/050544		マン ド ラ パルフュムリー 5番
(87)国際公開番号	WO2023/135170	(74)代理人	110003971
(87)国際公開日	令和5年7月20日(2023.7.20)		弁理士法人葛和国際特許事務所
(31)優先権主張番号	2200421.2	(72)発明者	スカンドレラ, アマディン
(32)優先日	令和4年1月13日(2022.1.13)		フランス共和国 5 1 1 1 0 ポマクル、
(33)優先権主張国・地域又は機関			ルート デ バザンクール
	英国(GB)	(72)発明者	ド トレネレ, モルガーヌ
(31)優先権主張番号	2213932.3		フランス共和国 5 1 1 1 0 ポマクル、
(32)優先日	令和4年9月23日(2022.9.23)		ルート デ バザンクール
(33)優先権主張国・地域又は機関		(72)発明者	レノー, ロマン
	英国(GB)		フランス共和国 3 1 4 0 0 トゥールー
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		ズ、ル デ サテリット 3、パティマン
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 組成物

(57)【要約】
活性スメクタイト粘土中へ吸収された10～1000KDaの分子量を有するヒアルロン酸を含み、ヒアルロン酸-粘土の組み合わせが3～10M²/gの非細孔比表面積および250～500nmの粒子サイズ(VSSA)を有する、皮膚処置用調製物。かかる処置の皮膚への適用は、ヒアルロン酸単独、または単純なヒアルロン酸-粘土配合物のいずれより、著しく深い皮膚中への浸透を可能にする。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性スメクタイト粘土中へ吸収された $10 \sim 1000 \text{ KDa}$ の分子量を有するヒアルロン酸を含み、ヒアルロン酸-粘土配合物が、 $3 \sim 10 \text{ M}^2/\text{g}$ の非細孔比表面積および $250 \sim 500 \text{ nm}$ の粒子サイズ (VSSA) を有する、皮膚処置用調製物。

【請求項 2】

比表面積が $4 \sim 9 \text{ M}^2/\text{g}$ であり、粒子サイズ (VSSA) が、 $280 \sim 45 \text{ nm}$ 、具体的には $300 \sim 430 \text{ nm}$ である、請求項 1 に記載の皮膚処置用調製物。

【請求項 3】

比表面積が $4 \sim 9 \text{ M}^2/\text{g}$ であり、粒子サイズ (VSSA) が、 $280 \sim 45 \text{ nm}$ 、具体的には $300 \sim 430 \text{ nm}$ である、請求項 1 に記載の皮膚処置用調製物。

【請求項 4】

ヒアルロン酸の分子量が、 $20 \sim 1500 \text{ KDa}$ 、具体的には $50 \sim 1400 \text{ KDa}$ 、より具体的には $100 \sim 1100 \text{ KDa}$ 、さらにより具体的には $300 \sim 1000 \text{ KDa}$ である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の皮膚処置用調製物。

【請求項 5】

活性化スメクタイト粘土が、モンモリロナイト、より具体的にはベントナイトである、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の皮膚処置用調製物。

【請求項 6】

活性化スメクタイト粘土が、未修飾の形態において使用される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の皮膚処置用調製物。

【請求項 7】

活性化スメクタイト粘土が、脂肪性物質で修飾される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の皮膚処置用調製物。

【請求項 8】

脂肪性物質が、動物、植物または鉱物由来の油脂およびワックス、シリコーン油、ならびにこれらの混合物からなる群より選択される、請求項 7 に記載の皮膚処置用調製物。

【請求項 9】

皮膚にヒアルロン酸を提供する方法であって、ヒアルロン酸が、請求項 1 に記載のヒアルロン酸-粘土の組み合わせの一部を含む、前記方法。

【請求項 10】

ヒアルロン酸がその中に配合された活性化スメクタイト粘土であって、ヒアルロン酸-粘土配合物が、 $3 \sim 10 \text{ M}^2/\text{g}$ の非細孔比表面積および $250 \sim 500 \text{ nm}$ の粒子サイズ (VSSA) を有する、前記活性化スメクタイト粘土。

【請求項 11】

請求項 10 に記載のスメクタイト粘土-ヒアルロン酸配合物を調製する方法であって、高剪断力の条件下におけるヒアルロン酸の粘土中への配合を含む、前記方法。

【請求項 12】

幸福感および積極性の感覚を増強する方法であって、請求項 1 に記載の皮膚処置用調製物の適用を含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、皮膚処置の方法およびかかる処置をもたらすための組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒアルロン酸は、身体の結合組織全体を通して見出される、天然に存在するグリコサミノグリカンである。それは、皮膚の構造を生じる主要な構成要素であり、ふっくらとして潤いのある外観を提供する要因である。結果として、近年、相当数のヒアルロン酸ベースの皮膚処置調製物が出現している。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【0003】

最良の結果のために、ヒアルロン酸が皮膚中へ深く浸透することが所望される。従来の皮膚クリームによっては、このことは、常に可能というわけではなかった。今や、驚くべきことに、特定の送達手段が、著しく深い皮膚浸透を提供することができ、これは、同時の皮膚の状態の改善を伴うことが見出された。したがって、活性スメクタイト粘土中へ吸収された10～1000 KDaの分子量を有するヒアルロン酸を含み、ヒアルロン酸-粘土の組み合わせが3～10 M²/gの非細孔比表面積および250～500 nmの粒子サイズ(VSSA)を有する、皮膚処置用調製物が提供される。

【0004】

加えて、ヒアルロン酸を皮膚に提供する方法が提供されており、ヒアルロン酸は、本明細書に記載のとおりヒアルロン酸-粘土の組み合わせの一部を含む。

【0005】

加えて、ヒアルロン酸がその中に配合された活性スメクタイト粘土が提供され、ヒアルロン酸-粘土配合物は、3～10 M²/gの非細孔比表面積および250～500 nmの粒子サイズ(VSSA)を有する。

体積比表面積(Volume Specific Surface-Area: VSSA)は、粒子サイズの間接的な表現を提供する積分測定方法である。

【0006】

スメクタイト粘土は、2:1層の板状のフィロケイ酸塩材料の、式単位あたり約-0.2～-0.6の層電荷のグループである。それらは、大きな比表面積を有し、水中で高度な膨潤を呈する。スメクタイト粘土の具体的な例は、モンモリロナイト、より具体的にはベントナイトである。

【0007】

ヒアルロン酸(「HA」)と粘土との組み合わせは、スキンケアトリートメントの一部として知られており、市販されている。しかしながら、驚くべきことに、本明細書において上で定義されたとおりの組み合わせは、HAと粘土との単純な混合物がなし得るより、はるかにより深く皮膚中へ浸透し得ることを見出した。

【0008】

本開示のHA-粘土配合物のパラメータは、単純な混合によっては達成し得ない。本開示のHA-粘土配合物の調製は、押出機リアクターにおいて生じる剪断力と同様の、極めて高い剪断力を、ローター/ステータミキサーにおいて適用することによって行われる。任意のかかるミキサー、例えば、ボールミル、リボンブレンダー、パドルブレンダー、スクリュブレンダー、およびダブルコーンブレンダーを用いてもよい。

【0009】

配合に先立ち、スメクタイト粘土が活性化される。これは、当該技術分野に公知の任意の種類の活性化であってよく、典型的な例は、例えば、Maged et alにより、Environmental Science and Pollution Research, 27, pp.32980-32997 (2020)、において記載されたとおりの酸活性化(acid activation)である。乾燥およびふるい分けの後、活性化されたスメクタイト粘土は、高剪断力にかけられる。剪断時間は、使用する特定の材料および剪断方法に依存するであろうが、当業者は、簡単な実験により、各場合において好適な期間を容易に確認することができる。典型的な、非制限的な剪断時間は、15分～2時間、特に30分～1時間であろう。

【0010】

本開示を決して制限することなく、圧力および剪断力は、粘土とHAとの間の相互作用を増大させる能力を有すると考えられる。その上、圧力(>1バール)と剪断力とのかかる組み合わせ下において、粘土の層状構造が開き、粘土の板状晶(platelet)の端のヒドロキシル基をより利用可能にすると考えられる。繰り返しになるが、本開示を決して制限することなく、相互作用の機構は、HA中の親水性部分(カルボン酸またはヒドロキシル基など)と粘土上のヒドロキシル基との間の水素結合を通したものであると考えられる

10

20

30

40

50

。

【0011】

繰り返しになるが、本開示を決して制限することなく、HAと粘土との間の相互作用は、HAに、HA単独の特性とは顕著に異なる、ゼータ電位で測定された場合により低い電位を有する強力なアニオン性の特質を与えると考えられる。この電氣的挙動は、生体表皮層との皮膚親和性をより良好なものとし、HAの皮膚浸透をもたらすと考えられるが、一方、HAは、単独ではまったく浸透することができない。皮膚においては天然のpHの勾配が存在し、これが、表面においてより多くの正電荷の存在をもたらすことが知られている。結果として、単独で適用されるヒアルロン酸は、皮膚の表面またはその近くに留まる傾向がある。

10

【0012】

具体的な態様において、比表面積は、4～9、より具体的には $5 \sim 8 \text{ M}^2/\text{g}$ である。他の具体的な態様において、粒子サイズ(VSSA)は、280～450から、より具体的には300～430nmからである。

これらの数値は、本開示のHA-粘土配合物の製造の方法に起因して、(比表面積について)より低く、かつ(粒子サイズについて)より高い。

【0013】

活性スメクタイト粘土は、未修飾で用いてもよいが、具体的な態様において、それは、皮膚中への吸収を増強するために、脂肪性の物質で修飾されてもよい。代表的な物質として、動物、植物または鉱物由来の油脂および炭化水素系ワックス、シリコン油またはこれらの混合物が挙げられる。炭化水素ベースの修飾剤の具体例として、植物性および動物性の油脂、より詳細にはトリグリセリド；合成エーテル；鉱物または合成由来の、直鎖状または分岐状の炭化水素、例えばワセリン；ミリスチン酸イソプロピルおよび安息香酸脂肪アルコールなどの合成エステル；アルコールまたは多価アルコールの、ヘプタノアート、オクタノアート、デカノアート、またはリシノレアート(ricinoleate)；乳酸イソステアリルなどのヒドロキシ化エステル、ポリオールのエステル；オクチルドデカノールなどの脂肪アルコール；リノレン酸などの高級脂肪酸；ポリメチルシロキサン型のシリコン油、およびこれらの混合物が挙げられる。

20

【0014】

植物性ワックスの例として、カルナバ、キャンデリラ、ホホバワックス、または、エチレングリコールと2つの脂肪酸とのエステル、もしくは脂肪酸と長鎖アルコールとのモノエステルからなる任意の他の植物性化合物；ミツロウなどの動物性ワックスが挙げられる。他の脂肪性物質および親油性添加物として、精油；天然の芳香族化合物および親油性合成物；天然または合成の脂溶性ビタミン、例えばトコフェロールまたはアルファトコフェリルアセテートが挙げられる。

30

【0015】

粘土中の脂肪性物質の割合は、典型的には0.05～14.5重量%で変化する。

本開示のヒアルロン酸は、10～1000kDa、具体的には20～1500kDa、より具体的には50～1400kDa、より具体的には100～1100kDa、さらにより具体的には300～1000kDaの分子量を有する。それは、酸として、またはクエン酸などの好適な酸によるアルカリ金属塩(典型的にはナトリウム)として、酸の生成のために添加されてもよい。

40

【0016】

修飾された粘土は、任意の公知の手段により皮膚処置用調製物に加工されてもよい。調製物は、かかる調製物のすべての通常の成分を、当該分野において認識される割合において含んでもよい。非限定的な例としては、ビタミン、酸化防止剤、増粘剤、微量元素、軟化剤、金属イオン封鎖剤(sequestering agent)、香料、塩基性化剤(basifying agent)または酸性化剤、防腐剤、UVフィルター、親水性または親油性の有効成分、およびこれらの混合物が挙げられる。

【0017】

50

ヒアルロン酸は、かかる調製物において、5～15%、具体的には8～12%、より具体的には9～11%の重量割合において存在する。

【0018】

スメクタイト粘土とヒアルロン酸とのこの特別な組み合わせの驚くべき効果は、それが皮膚中へ特に深く浸透することである。本開示を決して制限することなく、粘土は、ヒアルロン酸のゼータ電位を修飾し、組み合わせをより負に帯電させると考えられる。皮膚においては天然のpHの勾配が存在し、これが、表面においてより多くの正電荷の存在をもたらすことが知られている。結果として、ヒアルロン酸は、皮膚の表面またはその近くに留まる傾向がある。しかしながら、粘土によって付与される負の電荷は、皮膚中へのより深い浸透を可能にし、結果として有益な効果をもたらす。

10

【0019】

追加の予想外かつ驚くべき利点は、本開示による調製物が皮膚に適用された人々の間の幸福感 (well-being) の増強である。この利点は、例においてさらに記載される試験手順により、科学的に検証されている。

【0020】

本開示は、以下の非限定的な図および例を参照して、さらに記載される。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】図1は、単独で塗布した場合、および市販されているような粘土との単純な配合物中で塗布した場合の、ヒアルロン酸の皮膚中への浸透の深さのグラフ表示である。

20

【図2】図2は、図1の繰り返しであるが、単純な粘土-ヒアルロン酸配合物が、本開示において記載されるヒアルロン酸-粘土配合物により置き換えられている。

【発明を実施するための形態】

【0022】

例1

皮膚クリームにおける試験

(a) ヒアルロン酸-粘土の配合物の調製

ヒアルロン酸-粘土の配合物は、市販のベントナイト粘土を取得し、それを、Magedらによる、Environmental Science and Pollution Research, 27, pp. 32980-32997 (2020)における方法により活性化し、それを、乾燥し、100 μmのフィルターを用いてふるいにかけて、それに、ヒアルロン酸ナトリウムを添加し、次いで、この混合物を、高剪断力リボンブレンダーにおいて1時間にわたり剪断することにより調製した。

30

【0023】

(b) 試験皮膚クリームの調製

以下の成分を配合することにより、2つの試験皮膚クリームを調製した。

40

50

【表 A】

	クリーム 1	クリーム 2
水	87.1	88.1
EMULIUM™ DELTA MD*	5.0	5.0
ネオペンタン酸イソデシル	4.5	4.5
HA 粘土	–	1
グリセリン	1	1
フェノキシエタノール	1	1
ジメチコン	0.3	0.3
フレグランス	0.1	0.1

*市販の乳化剤 (Gattefossé 製)

【0024】

(c) クリームの試験

試験対象は、35～55歳の年齢の範囲における女性20人であり、その全員が、乾燥肌を有し、浅いしわおよび目じりのしわ (crow's feet) を有した。彼らを、グループ A およびグループ B と名付けられた2つのグループに分けた。グループ A は、クリーム 1 を適用し、グループ B は、クリーム 2 を適用した。

【0025】

すべての対象は、クリームを1日2回、朝および夕方に、顔に適用した。皮膚を、1回目の適用の直前に検査し、次いで、1時間、6時間、7日間、および28日間において検査した。検査は、Visia (商標) CR2.3 ビジュアルスキャナー (Canfield Scientific 製) により行い、これにより目じりのしわの面積を測定した。結果を以下の表において示す：

【0026】

【表 B】

対象	その後の目じりのしわの面積の減少率			
	1 時間	6 時間	7 日間	28 日間
グループ A	1.1	5	6.9	4.6
グループ B	18.5	21.5	16.1	27.3

【0027】

したがって、クリーム 1 により提供された改善は、1 時間後では 17.4%、6 時間後では 16.5%、28 日後では 22.7% である。

【0028】

例 2

本開示に従って調製された配合において使用された場合のヒアルロン酸の皮膚浸透性の実証。

【0029】

以下の材料を試験した。

- 未処理の粘土 (「未処理」)
- ヒアルロン酸 (HA)

- － H A + 粘土（「単純な混合物」）
- － 本説明による H A - 粘土配合物（「H A 粘土」）

【0030】

H A は、蒸留水中 1 重量 % で使用し、単純な混合物および H A 粘土は、蒸留水中 10 % で使用し、いずれも、1 重量 % のヒアルロン酸を含有した。

【0031】

47 歳のドナーからのヒト皮膚外植片を調製し、生存培地（MIL215001、Biopredic）中で 37℃ および 5% CO₂ で 24 時間にわたり保持した。翌日、H A 粘土および H A を局所的に適用し、8 時間にわたり 37℃ および 5% CO₂ でインキュベートし、その後、皮膚浸透分析を行った。未処置の試料を、対照として用いた。インキュベーションの終了後、任意の過剰な生成物を除去するために、皮膚表面を洗浄した。次いで、皮膚外植片を、-80℃ で凍結しクライオトームを用いて、20 μm の厚みで長軸方向に薄切した。各々の外植片について、3 つの組織切片を選択し、条件ごとに合計 9 枚のラマン画像のためのラマンイメージング分析のために、CaF₂ 支持体上に置いた。7 μm の厚みの 3 枚の他の隣接する切片を、ヘマトキシリン・エオシン染色のために調製した。

10

【0032】

ラマン画像は、Y : 10 μm / X : 100 μm のサイズを有し、X は 5 μm、Y は 5 μm のステップであった。各々のラマン画像は、3 Y スペクトルおよび 21 X スペクトル（画像 1 枚あたり 63 スペクトル）を有する。

20

- ・レーザー波長：600 nm
- ・対物：100×、長焦点距離、開口数 0.75
- ・取得時間：25 秒
- ・アキュムレーション：1 X
- ・スペクトル範囲：400 ~ 4000 cm⁻¹
- ・グレーティング：950 T
- ・共焦点ホール：300 μm
- ・スリット幅：150 μm（スペクトル分解能 6.5 cm⁻¹）
- ・X におけるステップ：5 μm、Y におけるステップ：5 μm

【0033】

測定の再現性を確保するために、毎回使用する前に、ラマン分光計を、520.7 cm⁻¹ でラマンピークを生じるケイ素により校正した。試料レベルでのレーザー出力の連続的な制御が達成された。

30

【0034】

ラマン画像の前処理は、異常なスペクトル（蛍光、燃焼、飽和）を除去し、ベースラインを修正し、スペクトルの平滑化および脱スパイク（despike）ならびにスペクトルの正規化を適用することによって行われた。

【0035】

補正データマップの処理は、Matlab ソフトウェアにより動作する最小二乗フィッティング法に基づくソフトウェアを用いて実施した。この方法は、スペクトル画像全体における参照スペクトルの数学的モデリングにより、画像内のこれらのスペクトルの寄与および分布を決定することを含む。本研究においては、ヒアルロン酸および粘土の平均スペクトルを、参照スペクトルとして用いた。

40

【0036】

図 1 および 2 から、H A 粘土の皮膚中への浸透は、H A 単独または単純な混合物より、相当に深いことを観察することができる。粘土は、単独では、皮膚中への浸透性がほとんどなく、このことは、結論的に、本開示に従って製造された H A 粘土の組み合わせが、はるかに深い皮膚浸透性を生じることを示している。

【0037】

例 3

本明細書において上で記載されるとおりの組成物のレシピエントにより経験される増強さ

50

れた幸福感の感覚の実証。

【 0 0 3 8 】

(a) スキンクリームの調製

2つのスキンクリームを調製し、一方は、実施例1に従って調製されたヒアルロン酸／粘土の配合物を含み、他方は、当該配合物を含まず、プラセボとして用いられた。処方は以下に示され、クリーム3は、ヒアルロン酸／粘土の配合物を含むクリームであり、クリーム4は、プラセボである。

【 0 0 3 9 】

【表 C - 1】

		クリーム 3	クリーム 4
A	水	100%まで	100%まで
	架橋ポリアクリル酸ホモポリマー ¹	0.5	0.5
	1,2-ヘキサンジオール/1,2-オクタンジオールブレンド ¹	0.3	0.3
	フェノキシエタノール	0.5	0.5
B	30.5%水酸化ナトリウム	pH7 まで	pH7 まで
C	カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド ²	1	1

10

20

【表 C - 2】

	C8/C10 中鎖トリグリセリド ³	5	5
D	ヒアルロン酸/粘土	1	0
	水	4	0
粘度 ⁵		15,000	8,000

30

【 0 0 4 0 】

1 Carbopol (商標) ETD 2050、Lubrizol製

2 Symdiol (商標) 68、Symrise製

3 Dubcare (商標) GPE 810、Stearinerie Dubois製

4 Miglyol (商標) 812N、IOI Oleo GmbH製

5 mPa.sにおける粘度 (Brookfield DVIII Ultra、Spindle F、速度 12 @ 20 °C)

【 0 0 4 1 】

(b) スキンクリームの試験

試験は、女性42人および男性17人、平均年齢38歳の、59人の対象に対して実施し、全員が一般人であった。試験は、二重盲検試験であり、試験者もまた、クリーム3およびクリーム4のいずれが試験対象に提示されているのか知らなかった。

40

【 0 0 4 2 】

試験は、対象により、連続した2日間、手に製品を適用することにより実施された。試験対象は、試験の前後に、次のページに示される質問事項を完成させるよう求められた。質問事項は、コンピューターのスクリーンに提示され、各質問には、「まったく感じない」(値=0)と「とても感じている」(値=10)との間の位置を示すために移動させることができるスライダーが付随した。スクリーンの表示を以下に示す。

【 0 0 4 3 】

50

【表 D - 1】

	[まったく感じない]	[とても感じている]
あなたは今どれくらいやる気があると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい興味があると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい満足していると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい楽天的であると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい欲求不満であると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい元気であると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい疲労していると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい落ち着かないと感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい幸せであると感じていますか？	●	●

10

20

【表 D - 2】

あなたは今どれくらい退屈していると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい穏やかであると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらいリラックスしていると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい興奮していると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい悲しいと感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい精神的に機敏であると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらいストレスを受けていると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい不安であると感じていますか？	●	●
あなたは今どれくらい忍耐強いと感じていますか？	●	●

30

40

【0044】

本研究のために、試験対象の幸福感に対する試験クリームの効果を測定するために、幸福感の計量（well-being metric）が使用された。参照が行われ得る国際公開WO 2020/165463において詳細に記載される幸福感の計量は、幸福感を評価するために最も適切な特質（dimensions）を同定するために、実験心理学、および幸福感の言語属性の教師なしクラスタリング（unsupervised clustering）を適用することにより定義された。幸福感属性は、情緒的側面、ユーダイモニック（eudaimonic）な側面、社会的

50

側面、および物質的側面などの、幸福感の様々な側面を考慮する。これらの側面は、情緒的（感情的）な構成要素および認知的（合理的）な構成要素の両方を含んでもよい。

【0045】

幸福感属性の重み付けは、以下のように決定された：

- a) 1人以上のヒト対象に、WB-18属性の各々について幸福感スコア w_{bi} を提供させることにより、試験クリームの不在下におけるその幸福感を評価させること；
- b) 各々の幸福感属性の全体的な幸福感に対する影響を決定して M 幸福感因子 F_j をもたらしするために、因子分析、特に主成分分析を、ステップ a) において得られた幸福感スコアに適用すること；

i) ここで、幸福感因子 F_j の各々は、すべての幸福感因子の分散の合計のパーセンテージとして表される、分散 v_i を有し；

ii) ここで、幸福感因子 F_j の各々は、有限数 n_j の幸福感属性を含み、これは、 n_j 個の負荷量の合計のパーセンテージとして表される負荷量 l_i を有し；および

iii) ここで、幸福感属性のいずれも、1つより多くの幸福感因子においては現れない；ならびに

- c) 以下の式に従って、試験香料の不在下における幸福感スコアを計算すること

【数1】

$$WB_0 = \sum_1^M v_j F_{j,0} = \sum_1^M v_j \sum_1^{n_j} l_i w_{bi}$$

【0046】

主成分分析から、以下のことが明らかとなった：

- 「不安ではない」、「悲しくない」、「落ち着かなくはない」、「欲求不満ではない」、「ストレスを受けていない」という幸福感属性は、分散 v_1 を有する第1の幸福感因子 F_1 と関連している；
- 「幸せである」、「楽天的である」、「興奮している」、「満足している」、「やる気がある」、「元気である」という幸福感属性は、分散 v_2 を有する第2の幸福感因子 F_2 と関連している；
- 「興味がある」および「退屈していない」という幸福感属性は、分散 v_3 を有する第3の幸福感因子 F_3 と関連している；
- 「疲労していない」と「精神的に機敏である」という幸福感属性は、分散 v_4 を有する第4の幸福感因子 F_4 と関連している；
- 幸福感属性の「穏やかである」、「リラックスしている」、「忍耐強い」は、分散 v_5 を有する第5の幸福感因子 F_5 と関連している；
- 分散 v_1 は、すべての幸福感因子の分散の合計の48%であり；
- 分散 v_2 は、すべての幸福感因子の分散の合計の24%であり；
- 分散 v_3 は、すべての幸福感因子の分散の合計の12%であり；
- 分散 v_4 は、すべての幸福感因子の分散の合計の9%であり；および
- 分散 v_5 は、すべての幸福因子の分散の合計の7%である。

【0047】

さらに、表1において列記されたとおり、各々の属性は、各々の因子（ F_1 、 F_2 、 F_3 、 F_4 、 F_5 ）内に負荷量を有することが見出された。

10

20

30

40

50

【表 1】

表1

幸福感属性	重み	幸福感属性	重み
「不安ではない」	10.65%	「やる気がある」	3.34%
「悲しくはない」	10.32%	「元気である」	3.31%
「落ち着かなくはない」	9.84%	「興味がある」	6.12%
「欲求不満ではない」	9.65%	「退屈していない」	5.88%
「ストレスを受けていない」	7.54%	「疲れていない」	4.59%
「幸せである」	4.70%	「精神的に機敏である」	4.41%
「楽天的である」	4.61%	「穏やかである」	2.66%
「興奮している」	4.13%	「リラックスしている」	2.24%
「満足している」	3.91%	「忍耐強い」	2.10%

10

【0048】

この方法論を用いて、試験からの数値結果を合計して、各々のクリームについての各々の属性についての平均値を提供し、次いで、これらの個々の属性スコアを合計して、各々のクリームについての全体的な幸福感スコアを提供した。

20

【0049】

全体的な幸福感の結果を、表2において示す。

【表 2】

表2

全体的な幸福感					
クリーム	時間	人数	幸福感	デルタ幸福感	p 値*
4	前	59	6.62767	.	
4	後	59	7.03020	.40253	0.0002
3	前	59	6.78831	.	
3	後	59	7.36640	.57809	<.0001

30

*この試料についての時点の間の平均の幸福感における5%レベルでの有意差(製品ごと(per product)ANOVAモデルを用いた場合)。

【0050】

適用前後の肯定的(positive)な幸福感属性(興奮している、幸せである、元気である、やる気がある、楽天的である、満足している)についての結果を、表3に示す。

40

50

【表 3】
表3

			肯定的な幸福感属性の平均スコア 因子2					
クリーム	時間	人数	興奮して いる	幸せで ある	元気で ある	やる気が ある	楽天的 である	満足して いる
4	前	59	3.01695	6.87797	4.68644	6.52373	6.75763	6.57627
4	後	59	2.96610	7.01695	5.52542	6.66949	6.76271	6.58305
3	前	59	3.71695	7.08475	5.15763	7.18814	6.99492	6.74068
3	後	59	3.28136	7.29153	6.42034	7.64407	7.52373	7.72712

10

クリーム 3 は、塗布の前と後の両方において、すべての個々の肯定的属性について、より高い平均スコアを有する。

【 0 0 5 1】

表 3 の全体的なスコアを、表 4 においてまとめる。

【表 4】

表4

クリーム	時間	人数	因子 2	デルタ因子 2	Tukey 有意性
4	前	59	5.78873		
4	後	59	5.94533	0.15660	b
3	前	59	6.17936		
3	後	59	6.64491	0.46555	a

20

これは、クリーム 3 が、クリーム 4 よりも有意に高い幸福感の認識の変化を提供することを示す。

30

【 0 0 5 2】

全体的な結果として、59 人の試験対象のうち、46 人が、クリーム 3 により試験された場合に、増強された幸福感の感覚を経験したこと、すなわち、対象のうちの 78 % が、本明細書において上で記載されたとおりのヒアルロン酸を含有するクリームへの暴露の結果として、増強された幸福感の感覚を経験した。試験対象についての、クリーム 3 に関する前後の全体的なスコアを、表 5 において示す。

【 0 0 5 3】

40

50

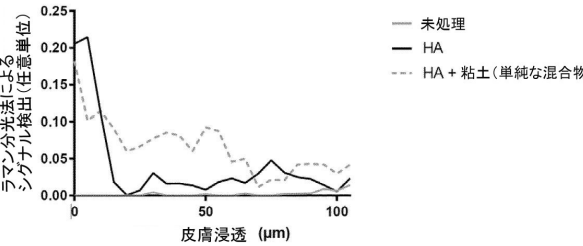
【表 5】

表5

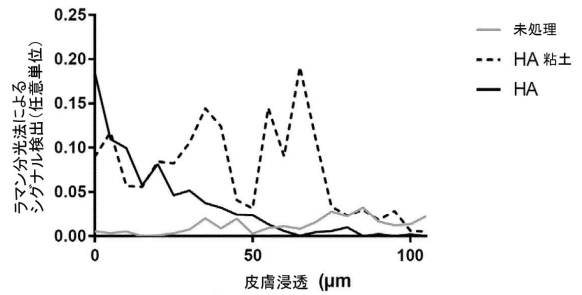
id	時間	幸福感
2	前	5.57092
2	後	7.94589
3	前	5.99631
3	後	7.69726
4	前	5.65649
4	後	5.79497
5	前	7.76163
5	後	8.25730
6	前	7.87110
6	後	8.44446
7	前	8.64540
7	後	9.06027
8	前	6.34506
8	後	6.87326
9	前	6.78824
9	後	7.18967
10	前	4.31721
10	後	5.23760
11	前	5.58852
11	後	5.78647
12	前	8.43674
37	後	7.37346
38	前	4.92260
38	後	6.91941
40	前	6.15231
40	後	7.06477
41	前	8.31633
41	後	8.54854
42	前	5.22997
42	後	6.08023
43	前	5.16520
43	後	9.00050

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/050544

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K8/26 A61K8/73 A61Q19/08 A61Q19/00 ADD.		
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) A61K A61Q A61L		
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) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 111 494 252 A (INST OF VOLCANO AND SPRING OF HEILONGJIANG ACADEMY OF SCIENCES) 7 August 2020 (2020-08-07)	12
A	claim 1	1-11
A	CN 105 213 267 A (CHONGQING PELLETS SCIENCE AND TRADE CO LTD) 6 January 2016 (2016-01-06)	1-12
A	claim 1	
A	JP 2015 189707 A (FANCL CORP) 2 November 2015 (2015-11-02)	1-12
A	paragraph [0005]; claim 3	
A	US 5 165 915 A (TOKUBO KAZUO [JP] ET AL) 24 November 1992 (1992-11-24)	1-12
	example 16	
☐ 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 March 2023		Date of mailing of the international search report 05/04/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Siebum, Bastiaan

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No PCT/EP2023/050544	
Information on patent family members					
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
CN 111494252	A	07-08-2020	NONE		
CN 105213267	A	06-01-2016	NONE		
JP 2015189707	A	02-11-2015	JP 6267034 B2		24-01-2018
			JP 2015189707 A		02-11-2015
US 5165915	A	24-11-1992	DE 3750576 T2		27-04-1995
			EP 0277244 A1		10-08-1988
			US 5165915 A		24-11-1992
			WO 8800572 A1		28-01-1988

10

20

30

40

50

フロントページの続き

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL
,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. M A T L A B

カナル ビオテーク 1

F ターム (参考) 4C083 AA081 AA121 AA161 AB032 AB052 AB441 AB442 AC112 AC122 AC152
AC352 AC422 AD092 AD151 AD152 AD331 AD332 BB11 BB51 CC02 DD31
EE06