

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-500155

(P2020-500155A)

(43) 公表日 令和2年1月9日(2020.1.9)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07K 7/06 (2006.01)	C07K 7/06	Z N A 4 C076
A61K 38/06 (2006.01)	A61K 38/06	4 C083
A61Q 19/00 (2006.01)	A61Q 19/00	4 C084
A61Q 5/00 (2006.01)	A61Q 5/00	4 H045
A61K 8/64 (2006.01)	A61K 8/64	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-519679 (P2019-519679)	(71) 出願人	506347528 ルブリゾル アドバンスド マテリアルズ , インコーポレイテッド アメリカ合衆国 オハイオ 44141- 3247, クリーブランド, ブレック スピル ロード 9911
(86) (22) 出願日	平成29年10月12日 (2017.10.12)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	令和1年6月6日 (2019.6.6)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/056300	(72) 発明者	バン デン ネスト, ウィム スペイン国 エ-08850 バルセロナ , ガバ, セ/イサック ペラル, 1 7, ポリゴン インドウストリアル カ ミ ラル, リポテック, エセ. ア. 最終頁に続く
(87) 国際公開番号	W02018/071640		
(87) 国際公開日	平成30年4月19日 (2018.4.19)		
(31) 優先権主張番号	16382466.7		
(32) 優先日	平成28年10月13日 (2016.10.13)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	歐州特許庁 (EP)		

(54) 【発明の名称】皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の処置および／またはケアにおいて有用な化合物

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) R₁ - W_m - X_n - AA₁ - AA₂ - AA₃ - Y_p - Z_q - R₂ のペプチド、それを含む化粧品的または薬学的組成物、ならびに、例えば、皮膚における脂質蓄積の低減、セルライトの処置および／または皮膚老化の症状の処置におけるその使用に関する。本発明は、皮膚における脂質蓄積を低減するのに有効な化合物、ならびにこの化合物を含む化粧品的および薬学的組成物に関する。この化合物は、皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の治療的な処置および／またはケア、ならびに治療的ではない処置および／またはケアにおいて有用である。特に、化合物は、セルライトによる影響を受けた皮膚の外観を改善するのに有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)



の化合物、その立体異性体および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩であって、

AA₁が、TyrおよびTrpからなる群から選択され、

AA₂が、Val、Ile、LeuまたはMetからなる群から選択され、

AA₃が、Tyr、PheおよびTrpからなる群から選択され、

W、X、YおよびZが、それぞれ独立して、アミノ酸であり、

m、n、pおよびqが、それぞれ独立して、0または1であり、

m+n+p+qが、2未満または2に等しく、

R₁が、H、ポリエチレングリコールに由来するポリマー、非環式脂肪族基、アリシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、アリール、アラルキルおよびR₅-CO-からなる群から選択され、ここで、R₅は、H、非環式脂肪族基、アリシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R₂が、-NR₃R₄、-OR₃、-SR₃からなる群から選択され、ここで、R₃およびR₄は独立して、H、ポリエチレングリコールに由来するポリマー、非環式脂肪族基、アリシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され、

R₁およびR₂が、アミノ酸ではない、

化合物、その立体異性体および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R₁が、HおよびR₅-CO-からなる群から選択され、ここで、R₅は、C₁～C₁₈アルキル、C₂～C₂₄アルケニル、C₃～C₂₄シクロアルキルからなる群から選択され、R₂が、-NR₃R₄または-OR₃であり、ここで、R₃およびR₄は独立して、HおよびC₁～C₁₆アルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 3】

R₁が、Hおよびアセチル、tert-ブタノイル、ブレニル、ヘキサノイル、2-メチルヘキサノイル、シクロヘキサンカルボキシル、オクタノイル、デカノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイyl、ステアロイル、オレオイルおよびリノレオイルからなる群から選択される、請求項2に記載の化合物。

【請求項 4】

R₁が、HおよびR₅-CO-からなる群から選択され、ここで、R₅は、C₁～C₁₆アルキルまたはC₂～C₁₈アルケニルからなる群から選択され、好ましくは、R₁が、H、アセチル、ミリストイルまたはパルミトイylからなる群から選択される、請求項2または3に記載の化合物。

【請求項 5】

R₂が、-NR₃R₄または-OR₃であり、ここで、R₃は、Hであり、R₄は、HおよびC₁～C₁₆アルキルにより形成される群から選択され、好ましくは、R₂が、-OH、-NH₂および-NHR₄からなる群から選択され、ここで、R₄は、C₁～C₁₆アルキルである、請求項2～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

式H-Tyr-Val-Tyr-NH₂を有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアのための、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体および／またはその化粧品的に許容される塩の使用。

10

20

20

30

40

50

【請求項 8】

前記化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアが、被験体の皮膚における脂質蓄積の低減；皮膚における脂肪分解の刺激；セルライトの処置および／もしくは予防；皮膚の老化、特に、セルライトの存在と関連する早期皮膚老化の処置および予防；目の下の隈の処置；皮膚の張りの維持および／もしくは改善；皮膚の弾性の維持および／もしくは改善；皮膚の皺の処置および／もしくは予防；コラーゲン合成の促進もしくは刺激；顔および頸部のモデリング、例えば、二重顎のサイズの低減もしくは除去；ならびに／またはB M I 値の低減である、請求項7に記載の化合物の使用。

【請求項 9】

医薬として使用するため、好ましくは皮膚の炎症の処置において使用するための、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体および／またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 10】

ノクターニンをモジュレートするための、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 11】

化粧品的に有効なまたは薬学的に有効な量の、請求項1～6のいずれか一項に記載の式(I)の化合物、その立体異性体および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩、ならびに少なくとも1種の化粧品的に許容される賦形剤またはアジュバントを含む、化粧品的または薬学的組成物。

20

【請求項 12】

式(I)の前記化合物、その立体異性体および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩が、リポソーム、混合型リポソーム、オレオソーム、ニオソーム、エトソーム、ミリ粒子、マイクロ粒子、ナノ粒子、固体脂質ナノ粒子、ナノ構造脂質キャリア、スponジ、シクロデキストリン、小胞、ミセル、界面活性剤の混合型ミセル、界面活性剤-リン脂質混合型ミセル、ミリスフェア、マイクロスフェア、ナノ球体、リポスフェア、ミリカプセル、マイクロカプセル、ナノカプセル、マイクロエマルションおよびナノエマルションにより形成される群から選択される化粧品的にもしくは薬学的に許容される送達系もしくは持続放出系に取り込まれるか、またはタルク、ベントナイト、シリカ、デンプンおよびマルトデキストリンにより形成される群から選択される固体有機ポリマーもしくは固体無機物支持体上に吸収されている、請求項11に記載の組成物。

30

【請求項 13】

クリーム、多重エマルション、無水組成物、水性分散物、油、ミルク、バルサム、泡状物、ローション、ジェル、クリームジェル、ハイドロアルコール溶液、ハイドログリコール溶液、ハイドロゲル、リニメント、血清、石鹼、シャンプー、コンディショナー、血清、多糖フィルム、軟膏、ムース、ポマード、パウダー、バー、ペンシル、スプレー、エアロゾル、カプセル、ゼラチンカプセル、軟カプセル、硬カプセル、錠剤、糖衣錠、丸剤、散剤、顆粒、チューインガム、溶液、懸濁物、エマルション、シロップ、エリキシル剤、ゼリーおよびゼラチンにより形成される群から選択される製剤において提示される、請求項11または12のいずれかに記載の組成物。

40

【請求項 14】

化粧品的に有効な量の請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または化粧品的に有効な量の前記化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物を被験体に投与するステップを含む、前記被験体の皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアの方法。

【請求項 15】

前記処置および／またはケアが、前記被験体の皮膚における脂質蓄積の低減；皮膚における脂肪分解の刺激；セルライトの処置および／もしくは予防；皮膚の老化、特に、セルライトの存在と関連する早期皮膚老化の処置および予防；目の下の隈の処置；皮膚の皺の

50

処置もしくは予防；皮膚の張りの維持および／もしくは改善；皮膚の弾性の維持および／もしくは改善；コラーゲン合成の促進もしくは刺激；顔および頸部のモデリング、例えば、二重顎のサイズの低減もしくは除去；ならびに／またはB M I 値の低減である、請求項14に記載の化粧品的であり治療的ではない方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、皮膚における脂質蓄積を低減するのに有効な化合物、ならびにこの化合物を含む化粧品的および薬学的組成物に関する。この化合物は、皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の治療的な処置および／またはケア、ならびに治療的ではない処置および／またはケアにおいて有用である。特に、化合物は、セルライトによる影響を受けた皮膚の外観を改善するのに有用である。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

ヒト、および他の動物種において、大部分の社会的行動および生理的機能は、朝から夜まで律動的に変わる。概日時計を定義付ける系は、中枢および末梢構成成分を含む。哺乳動物では、この振動系の中枢構成成分は、視床下部前部の視交叉上核（S C N）に存在する [Boivin D.B.ら、「Circadian clock genes oscillate in human peripheral blood mononuclear cells」、Blood 2003年、12月、102巻（12号）、4143～4145頁]。この核は、主に、特殊化網膜細胞である網膜神経節細胞からの光信号を受信すること、ならびに24時間の周期性を伴う遺伝子発現カスケードをもたらす、C L O C K、B M A L 1、P E R、およびC R Yなどのいくつかの遺伝子を伴う一連の転写、翻訳、および翻訳後の機序を活性化することによって機能する [Green C.B.ら、「The Meter of Metabolism」、Cell、2008年、134巻（5号）、728～742頁]。末梢組織および器官も、自律調節系を有しており、これは、中枢の時計から独立しているが、同じ機構の遺伝子を使用し、組織および器官が受け得る外的刺激との同調を示す [Kawai M.およびRosen C.J.、「PPAR : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis」、Nat. Rev. Endocrinol.、2010年、6巻、629～636頁]。

20

【0003】

概日リズムの調節に介入し、または概日リズムの影響下にあるいくつかの機能は、とりわけホルモン産生、サイトカインレベル、温度調節またはグルコースレベルである [Mehling A.およびFluhr J.W.、「Chronobiology: biological clocks and rhythms of the skin」、Skin Pharmacol. Physiol.、2006年、19巻（4号）、182～9頁]。

30

【0004】

皮膚の機能のいくつかも、概日リズムの影響を受ける。血液循環、皮膚のアミノ酸含有量および経表皮水分喪失（T E W L）などの、女性において研究された様々なパラメータが、夜間に上昇することが観察されている。他方では、セブメーターを使用して前頭部で測定される皮脂産生は、正午頃には最も高い値になる。皮膚のp Hは、夜間を通して低下し、次に日中を通して上昇する傾向がある。皮膚の血液循環は、概日リズムを示し、日中は、早朝の弱い循環から次第に増大して、午後の終わりから夕方には最大値に達する範囲を取る。興味深いことに、概日リズムは、皮膚の細胞レベルに見出すこともでき、例えば、表皮細胞の増殖は、11 p m近くにその最大値を示すことが観察されている。 [Mehling A.およびFluhr J.W.、「Chronobiology: biological clocks and rhythms of the skin」、Skin Pharmacol. Physiol.、2006年、19巻（4号）、182～9頁]。

40

【0005】

50

皮膚は、生物とそれらの環境との間の身体的バリアである。皮膚は、表皮および真皮の2種の組織から構成される。皮膚において、脂肪細胞は、真皮の最も深い層である皮下組織に位置する。脂肪細胞は、小葉において組織化され、血管、神経およびリンパ節を含有する結合組織の中隔によって分離されている。脂肪細胞の主な機能は、トリグリセリドの形態の液胞に脂肪を保存することである。これらの細胞は、このエネルギーに関する機能に加えて、いくつかのホルモン産生、および炎症応答に関わる分子の合成にも関与する。

【0006】

皮下組織の脂肪細胞 (adipose cell) (すなわち脂肪細胞 (adipocyte)) に関する、化粧産業が非常に焦点を当ててきた状態が、セルライトである。セルライトは、脂肪組織に過度に脂質が蓄積し、それによって、周囲上皮組織に相当多量の圧力がかかって、凹みの存在を伴って皮膚が不規則な外観になった結果である。この皮膚の「オレンジピール」のような外観は、審美的な観点から望ましくない。

10

【0007】

セルライトはまた、真皮特性の変化などの皮膚老化特徴の早期発症と関連付けられてきた。これらの特性には、Dermal Torque Meter (登録商標) を使用して、収縮性 (retractability) および弾性の指標の形態で測定される粘弾性特性などの皮膚の生体力学的特性の早期変化が含まれる。セルライトを有する集団が、低年齢で皮膚老化特徴を呈するという研究知見により、セルライトは、皮膚老化に対して影響を及ぼしえることが見出された [J.P. Ortonneら、「Cellulite and skin ageing: is there any interaction?」、Journal of the European Academy of dermatology and Venereology 2008年、22巻、827～834頁]。セルライトの存在に起因する皮膚老化、特に早期皮膚老化の処置または予防が、審美的な観点から望ましい。

20

【0008】

セルライトの処置では、水を排除することによって脂肪組織の体積の低減を刺激し、したがって排出効果を示すいくつかの薬剤が存在する。さらに、セルライトの処置において、皮膚の不規則な外観を修正するファーミング (firming) 効果を有する他の薬剤を使用することもできる。

【0009】

排出効果に加えて、脂肪細胞に対する脂肪分解効果のために広く使用されている抗セルライト剤はカフェインである [Vogelgesang B.ら、「In vitro and in vivo efficacy of sulfo-carrabiose a sugar-based cosmetic ingredients with anti-cellulite properties」、Int. J. Cosmet. Sci.、2011年、33巻(2号)、120～5頁]。さらに、類似の機序を有する多くの代替薬剤も存在する。新しい抗セルライト剤に関する研究における近年の戦略は、他の組織と同様に、日中と夜間との間の変化に起因して機能が変化する、皮膚の概日リズムに関する作用に対する影響に基づくものである [Dupressoir A.ら、「Characterization of a mammalian gene related to the yeast CCR4 general transcription factor and revealed by transposon insertion」、J. Biol. Chem. 1999年、274巻(43号)、31068～75頁；Dupressoir A.ら、「Identification of four families of y CCR4- and M g2+-dependent endonuclease-related proteins in higher eukaryotes, and characterization of orthologs of y CCR4 with a conserved leucine-rich repeat essential for hCAF1/hPOP2 binding」、BMC Genomics、2001年、2巻：9頁；Green C.B.ら、「Loss of Nocturnin, a circadian deadenylase, confers resistance to hepatic steatosis and diet-induced obesity」、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、2007年、104巻(23号)、9888～93頁]。

30

【0010】

脂質蓄積 / 老化と関連する他の審美的に望ましくない状態には、下瞼の隈 (目の下の隈 (eyebag) としても公知) の出現および存在が含まれる。加齢と関連する作用である眼窩脂肪の脱出は、下瞼の隈に寄与する因子である [R.A. Goldbergら、「What Causes Eye

40

50

elid Bags? Analysis of 114 Consecutive Patients」、Plastic and Reconstructive Surgery、2005年4月15日、1395～1402頁】。

【0011】

作用が観察されている夜間機能の1つは、脂肪生成であり（すなわち前駆細胞からの脂肪細胞の成熟）、脂肪生成に対して作用を有する、研究されている遺伝子の1つが、ノクターニンである。概日リズムによって影響を受けた遺伝子を単離することを目的とした、*Xenopus laevis* の網膜を用いて行われた最初の研究の一部では、ノクターニンmRNAの発現が、夜の早い時間帯に高レベルで存在することが観察された [Green C.B. およびBesharse J.C.、「Identification of a novel vertebrate circadian clock-regulated gene encoding the protein Nocturnin」、Proc. Nat. Acad. Sci. USA、1996年、93巻(25号)、14884～8頁]。ノクターニンmRNAは、ラットの網膜に発現することに加えて、肝臓、脳、肺、心臓、卵巣、骨格筋、精巣および骨髄などの数々の組織に発現することが、後に見出された。同様に、大きな日内変動が、ノクターニンmRNAの発現に存在し、その最大レベルが、夜の始まりに生じることが観察された [Dupressoir A.ら、「Characterization of a mammalian gene related to the yeast CCR4 general transcription factor and revealed by transposon insertion」、J. Biol. Chem. 1999年、274巻(43号)、31068～75頁；Dupressoir A.ら、「Identification of four families of yCCR4- and Mg2+-dependent endonuclease-related proteins in higher eukaryotes, and characterization of orthologs of yCCR4 with a conserved leucine-rich repeat essential for hCAF1/hPOP2 binding」、BMC Genomics、2001年、2巻：9頁]。

10

20

30

30

【0012】

ノクターニンの機能に関して、ノクターニンを発現できないノックアウトマウスを用いる研究では、これらの個体が、正常な一般的な概日拳動を示したにもかかわらず、食事誘発性肥満に対する抵抗性を示し、肝臓への脂質蓄積がより少ないなどの他の代謝変化も示したことが実証された。したがって、この代謝表現型は、ノクターニンが、脂質の蓄積および使用と関連する特異的な二次概日チャネルを制御することを示唆している [Green C.B.ら、「Loss of Nocturnin, a circadian deadenylase, confers resistance to hepatic steatosis and diet-induced obesity」、Proc. Nat. Acad. Sci. USA、2007年、104巻(23号)、9888～93頁]。ノクターニンの関与が観察された機能の別の1つは、炎症である。ノクターニンは、炎症促進性転写物であるiNOSを安定化し、ノクターニンの低減は、炎症の低減を意味し得る。[Niu S.ら、「The circadian deadenylase Nocturnin is necessary for stabilization of the iNOS mRNA in mice」PloS one 2011年、6巻(11号)、e26954頁]

。

【0013】

ノクターニンは、脂質の蓄積および使用と関連するマーカーなので、真皮の脂肪細胞への脂質蓄積に対する刺激または低減活性を識別するためのさらなる研究のためのベースとして、また炎症の処置において、使用することができる。

40

【0014】

皮膚における脂質の蓄積と関連する状態の処置および／または予防に有効な、新しい活性薬剤が必要である。特に、皮膚における脂質の蓄積の低減に有効であり、セルライトの処置および／もしくは予防に有用であり、皮膚老化症状の低減および／もしくは予防に有用であり、かつ／または皮膚の炎症の処置に有用な、新しい活性薬剤が必要である。

本発明は、先に同定された問題の一部または全てを解決し、先に同定された必要の一部または全てを満たすことを提示する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0015】

50

- 【非特許文献 1】Boivin D.B.ら、「Circadian clock genes oscillate in human peripheral blood mononuclear cells」、Blood 2003年、12月、102巻(12号)、4143～4145頁
- 【非特許文献 2】Green C.B.ら、「The Meter of Metabolism」、Cell、2008年、134巻(5号)、728～742頁
- 【非特許文献 3】Kawai M.およびRosen C.J.、「PPAR : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis」、Nat. Rev. Endocrinol.、2010年、6巻、629～636頁
- 【非特許文献 4】Mehling A.およびFluhr J.W.、「Chronobiology: biological clocks and rhythms of the skin」、Skin Pharmacol. Physiol. 2006年、19巻(4号)、182～9頁
- 【非特許文献 5】Mehling A.およびFluhr J.W.、「Chronobiology: biological clocks and rhythms of the skin」、Skin Pharmacol. Physiol. 2006年、19巻(4号)、182～9頁
- 【非特許文献 6】J.P. Ortonneら、「Cellulite and skin ageing: is there any interaction?」、Journal of the European Academy of dermatology and Venereology 2008年、22巻、827～834頁
- 【非特許文献 7】Vogelgesang B.ら、「In vitro and in vivo efficacy of sulfo-carrabiose a sugar-based cosmetic ingredients with anti-cellulite properties」、Int. J. Cosmet. Sci.、2011年、33巻(2号)、120～5頁
- 【非特許文献 8】Dupressoir A.ら、「Characterization of a mammalian gene related to the yeast CCR4 general transcription factor and revealed by transposon insertion」、J. Biol. Chem. 1999年、274巻(43号)、31068～75頁
- 【非特許文献 9】Dupressoir A.ら、「Identification of four families of yCCR4- and Mg²⁺-dependent endonuclease-related proteins in higher eukaryotes, and characterization of orthologs of yCCR4 with a conserved leucine-rich repeat essential for hCAF1/hPOP2 binding」、BMC Genomics、2001年、2巻：9頁
- 【非特許文献 10】Green C.B.ら、「Loss of Nocturnin, a circadian deadenylase, confers resistance to hepatic steatosis and diet-induced obesity」、Proc. Nat. Acad. Sci. USA、2007年、104巻(23号)、9888～93頁
- 【非特許文献 11】R.A. Goldbergら、「What Causes Eyelid Bags? Analysis of 114 Consecutive Patients」、Plastic and Reconstructive Surgery、2005年4月15日、1395～1402頁
- 【非特許文献 12】Green C.B.およびBesharse J.C.、「Identification of a novel vertebrate circadian clock-regulated gene encoding the protein Nocturnin」、Proc. Nat. Acad. Sci. USA、1996年、93巻(25号)、14884～8頁
- 【非特許文献 13】Dupressoir A.ら、「Characterization of a mammalian gene related to the yeast CCR4 general transcription factor and revealed by transposon insertion」、J. Biol. Chem. 1999年、274巻(43号)、31068～75頁
- 【非特許文献 14】Dupressoir A.ら、「Identification of four families of yCCR4- and Mg²⁺-dependent endonuclease-related proteins in higher eukaryotes, and characterization of orthologs of yCCR4 with a conserved leucine-rich repeat essential for hCAF1/hPOP2 binding」、BMC Genomics、2001年、2巻：9頁
- 【非特許文献 15】Green C.B.ら、「Loss of Nocturnin, a circadian deadenylase, confers resistance to hepatic steatosis and diet-induced obesity」、JP 2020-500155 A 2020.1.9

Proc. Nat. Acad. Sci. USA、2007年、104巻(23号)、9888~93頁
【非特許文献16】Niu S.ら、「The circadian deadenylase Nocturnin is necessary for stabilization of the iNOS mRNA in mice」PloS one 2011年、6巻(11号)、e26954頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0016】

発明の概要

第1の態様では、本発明は、式(I)



によって表される化合物、その立体異性体および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩であって、

AA₁が、TyrおよびTrpからなる群から選択され、

AA₂が、Val、Ile、LeuまたはMetからなる群から選択され、

AA₃が、Tyr、PheおよびTrpからなる群から選択され、

W、X、YおよびZが、それぞれ独立して、アミノ酸であり、

m、n、pおよびqが、それぞれ独立して、0または1であり、

m+n+p+qが、2未満または2に等しく、

R₁が、H、ポリエチレングリコールに由来するポリマー、非環式脂肪族基、アリシクリル(alicyclic)、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、アリール、アラルキルおよびR₅-CO-からなる群から選択され、ここで、R₅は、H、非環式脂肪族基、アリシクリル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

R₂が、-NR₃R₄、-OR₃、-SR₃からなる群から選択され、ここで、R₃およびR₄は独立して、H、ポリエチレングリコールに由来するポリマー、非環式脂肪族基、アリシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され、

R₁およびR₂が、アミノ酸ではない、

化合物、その立体異性体および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を提供する。

【0017】

本発明は、式(I)の化合物が、皮下前駆脂肪細胞における終夜のノクターニンレベルの低下、および皮下前駆脂肪細胞における脂質蓄積の低減に有効であり、式(I)の化合物が、皮膚、毛髪、爪および/または粘膜の処置において使用され得るという知見に基づく。特に、本発明の化合物は、ノクターニンの存在、脂質蓄積および/または脂肪細胞の機能と関連する皮膚、毛髪、爪および/または粘膜の状態の治療的ではない処置および治療的な処置において有効である。

【0018】

別の態様では、本発明は、一般式(I)の化合物、その立体異性体および/またはその化粧品的もしくは薬学的に許容される塩を、少なくとも1種の化粧品的または薬学的に許容される賦形剤またはアジュバントと一緒に含む、化粧品的または薬学的組成物を提供する。

【0019】

別の態様では、本発明は、皮膚、毛髪、爪および/または粘膜の化粧品的であり治療的ではない処置および/またはケアのための、式(I)の化合物、その立体異性体および/もしくはその化粧品的に許容される塩、または式(I)の化合物、その立体異性体および/もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用を提供する。特に、本発明は、皮膚における脂質蓄積の低減、セルライトの処置および/または皮膚老化の症状の処置における本発明の化合物の使用に関する。

【0020】

10

20

30

30

40

50

別の態様では、本発明は、化粧品的に有効な量の式(I)の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、またはそれを含む化粧品的組成物を被験体に投与するステップを含む、被験体の皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアの方法を提供する。典型的に、化合物は、局所投与され、特にセルライトの処置では、好ましくは、化合物は夜に投与される。

【0021】

別の態様では、本発明は、医薬として使用するための、式(I)の化合物、その立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む薬学的組成物を提供する。特に、本発明は、皮膚におけるノクターニンの存在、脂質蓄積および／または脂肪細胞の機能と関連する疾患または障害の処置または予防において使用するための、式(I)の化合物、その立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む薬学的組成物を提供する。特に、本発明は、皮膚の炎症の処置において使用するための、式(I)の化合物、その立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれを含む薬学的組成物に関する。

10

【0022】

別の態様では、本発明は、疾患または障害の処置または予防のための医薬の製造のための、式(I)の化合物、その立体異性体および／またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。皮膚の炎症などの疾患または障害は、皮膚のノクターニンの存在、脂質蓄積および／または脂肪細胞の機能と関連する。

20

【0023】

別の態様では、本発明は、治療的に有効な量の式(I)の化合物または該化合物を含む薬学的組成物を被験体に投与するステップを含む、被験体の疾患または障害を処置または予防する、方法を提供する。皮膚の炎症などの疾患または障害は、皮膚におけるノクターニンの存在、脂質蓄積および／または脂肪細胞の機能と関連する。

30

【発明を実施するための形態】

【0024】

定義

本発明の文脈において、「皮膚」は、それを構成する、最上層または角質層から最下層または皮下組織までの複数の層（最上層または角質層および最下層または皮下組織の両方を含めて）であると理解される。これらの層は、例えば、とりわけケラチノサイト、線維芽細胞、メラノサイト、マスト細胞、ニューロンおよび／または脂肪細胞等の異なる種類の細胞から構成される。用語「皮膚」は、頭皮も含む。用語「皮膚」は、哺乳動物の皮膚を含み、ヒトの皮膚を含む。同様に用語「毛髪、爪および粘膜」には、哺乳動物、例えばヒトの毛髪、爪および粘膜が含まれる。

40

【0025】

用語「処置」は、疾患もしくは障害を軽減もしくは排除するために、または該疾患もしくは障害に関連する一つもしくは複数の症状を低下させるもしくは排除するために、本発明に係る化合物を投与することを対象とする方法を含む治療的方法を網羅する。用語「処置」は、疾患または障害の生理的結果を軽減または排除することを対象とする治療の方法も網羅する。

【0026】

用語「処置」および「ケア」は、「化粧品的である」および／または「治療的ではない」という但し書きを伴う場合、処置またはケアが、そのようなものであり、例えば皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の審美的な外観を改善または維持する目的を有することを意味する。特に、処置は、皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の化粧上の特性、例えば限定されるものではないが、皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の審美的な外観に影響を及ぼす特性である、水分補給、弾性、張り、つや、色調または質感のレベルを改善する目的を有し得る。本明細書の文脈における用語「ケア」は、皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の特性の維持を指す。上記特性は、健常な被験体と（例えば、炎症ではない皮膚の化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケア、例えば被験体が皮膚の炎症を受けてい

50

ない場合)、皮膚、毛髪、爪および/または粘膜の疾患および/または障害、例えば限定されるものではないが、とりわけ、皮膚における潰瘍および傷害、乾癬、皮膚炎、ざ瘡または酒さ等を呈している被験体との両方において、皮膚、毛髪、爪および/または粘膜の化粧品的処置および/またはケアによって改善または維持されることに左右される。

【0027】

本発明において使用される用語「予防」は、疾患もしくは障害の出現もしくは発症を予防、遅延もしくは妨害し、または皮膚、粘膜および/もしくは毛髪の化粧上の特性の変化を予防、遅延もしくは妨害する、本発明の化合物の能力を指す。本発明において使用される用語「予防」は、用語「阻害」と交換可能であり、すなわち疾患もしくは障害の出現もしくは発症を阻害し、または皮膚、毛髪、爪および/もしくは粘膜の化粧上の特性の変化を阻害する、本発明の化合物の能力を指す。10

【0028】

本発明の文脈において、用語「老化」は、年齢と共に(経年老化(*chronoaging*))または太陽(光老化)または、タバコの煙、寒さもしくは風の極端な気候条件、化学的夾雜物もしくは汚染物質などへの曝露により、皮膚により経験される変化を指し、外側の目に見えるおよび/または触覚により知覚できるあらゆる変化を包含し、例えば、皺、小皺、表情線、ストレッチマーク、深い皺、凹凸または肌理の粗さ、毛穴の大きさの増加、水分補給(*hydration*)の損失、弾力の損失、張りの損失、滑らかさの損失、変形からの回復能の損失、復元力の損失、とりわけ、たるんだ頬、目の下の隈(*bag*)の出現または二重顎の出現等の皮膚のたるみ、しみ、発赤、隈またはとりわけ、年齢による斑もしくはそばかす等の色素沈着過剰区域の出現等の皮膚の色の変化、異常な分化、超角質化(*hyperkeratinization*)、弹性線維症、角化症、抜け毛、オレンジピールスキン(*orange peel skin*)、コラーゲン構造の損失および、とりわけ、角質層、真皮、表皮、血管系の(例えば、くも状静脈または毛細血管拡張症の出現)または皮膚付近の組織の他の組織学的变化等の、皮膚における不連続性の発生が挙げられるがこれらに制限されない。用語「光老化」は、皮膚の早期老化をもたらし、老化と同じ身体的特徴、例えば、弛緩症、たるみ、色素沈着における色の変化またはむら、異常および/または過剰角質化が挙げられるがこれらに制限されない身体的特徴を提示する、紫外線放射への皮膚の長期の曝露による一連のプロセスをまとめる。また、種々の環境要因、例えば煙草の煙への曝露、汚染物への曝露、ならびに気候条件、例えば寒さおよび/または風もまた、全て皮膚の老化の原因になる。20

【0029】

「肥満度指数」(BMI)は、*Quetelet*指数としても公知であり、成人の低体重、体重過多および肥満を分類するために使用される身長体重比の簡単な指数である。肥満度指数は、体重(kg)を、身長(m²)の二乗で割ることによって算出される。一般に許容される範囲のBMI値には、正常体重の被験体については18.5~24.99kg/m²、体重過多の被験体については25.00kg/m²よりも大きいかまたはそれに等しい値が含まれ(世界保健機関による値)、25.00kg/m²よりも大きいかまたはそれに等しい。理想体重は、種および個体により、年齢、身長、体格、骨格および性別に基づいて変わる。30

【0030】

本明細書では、アミノ酸に使用される略語は、Eur. J. Biochem.、(1984年)、138巻、9~37頁に特定される、IUPAC-IUB生化学命名法委員会(Commission of Biochemical Nomenclature)の規則に従う。したがって、例えば、Glyは、NH₂-CH₂-COOHを表し、Gly-は、NH₂-CH₂-CO-を表し、-Glyは、-NH-CH₂-COOHを表し、-Gly-は、-NH-CH₂-CO-を表す。従って、ペプチド結合を表すハイフンが、記号の右側に位置する場合は、アミノ酸の1-カルボキシル基におけるOH(ここでは、従来の非電離型で表される)を排除し、記号の左側に位置する場合は、アミノ酸の2-アミノ基のHを排除する。両方の改変を同一記号に適用してよい(表1を参照)。4050

【表1】

表1

表 1.アミノ酸残基の構造、3 文字コードにおけるそれらの命名法、および 1 文字コードにおけるアミノ酸のための命名法				
名称	残基		記号	残基
チロシル -Tyr- Y			フェニルアラニル -Phe- F	
トリプトフィル -Trp- W			バリル -Val- V	
イソロイシル -Ile- I			ロイシル -Leu- L	
メチオニル -Met- M				

【0031】

本明細書で使用される場合、用語「非環式脂肪族基」は、線状（すなわち直線状および非分枝状）または分枝状の、飽和または不飽和のヒドロカルビル基、例えばアルキル、アルケニルおよびアルキニルを含む。非環式脂肪族基は、置換（一置換または多置換）または非置換であってよい。

【0032】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、飽和の線状および分枝状アルキル基の両方を含み、これは、置換（一置換または多置換）または非置換であってよい。アルキル基は、単結合により分子の残りに結合している。アルキル基は、1～24個、好ましくは1～16個、より好ましくは1～14個、さらにより好ましくは1～12個、さらにより好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する。用語「アルキル」には、例えば、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、2-メチルブチル、ヘプチル、5-メチルヘキシル、2-エチルヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル、ラウリル、ヘキサデシル、オクタデシルおよびアミルが含まれる。

【0033】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」は、1個または複数個の炭素-炭素二重結合を含有し、線状または分枝状であってよく、置換（一置換または多置換）または非置換であってよい基を指す。好ましくは、アルケニルは、1、2または3個の炭素-炭素二重結合を有する。1個より多くの炭素-炭素二重結合が存在する場合、二重結合は、共役されていても共役されていなくてもよい。好ましくは、アルケニル基は、2～24個、好ましくは2～16個、より好ましくは2～14個、さらにより好ましくは2～12個、さらにより好ましくは2、3、4、5または6個の炭素原子を有する。アルケニル基は、単結合により分子の残りと結合している。用語「アルケニル」として、例えば、ビニル(-CH₂=CH₂)、アリル(-CH₂-CH=CH₂)、ブレニル、オレイル、リノレ

10

20

30

40

50

イル基および同様のものが挙げられる。

【0034】

用語「アルキニル」は、1個または複数個の炭素-炭素三重結合を含有し、線状または分枝状であってよく、置換(一置換または多置換)または非置換であってよい基を指す。好ましくは、アルキニル基は、1、2または3個の炭素-炭素三重結合を有する。三重結合は、共役されても共役されてもよい。アルキニル基は、2~24個、好ましくは2~16個、より好ましくは2~14個、さらにより好ましくは2~12個、さらにより好ましくは2、3、4、5または6個の炭素原子を有する。アルキニル基は、単結合により分子の残りと結合している。用語「アルキニル」として、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、ペンチニル、例えば1-ペンチニルおよび同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。アルキニル基は、1個または複数個の炭素-炭素二重結合を含有することもでき、アルキニル基として、例えば、ブタ-1-エン-3-イニルおよびペンタ-4-エン-1-イニル基、ならびに同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

10

【0035】

用語「アリシクリル(alicycyl)」は、例えば、脂肪族環式(アリシクリル)基、例えばシクロアルキルまたはシクロアルケニルまたはシクロアルキニル基を網羅するがこれらに制限されないよう本明細書において用いられる。用語「アリシクリル」は、炭素原子の1個または複数個の環を含有するモノラジカルを指し、それらの環は、飽和(例えば、シクロヘキシル)または不飽和(例えば、シクロヘキセニル)であってよく、ただし芳香族ではない。より具体的にはアリシクリル基は、3個もしくはそれよりも多い、3~24個、3~12個、または6~12個の環炭素原子を含有する。アリシクリル基は、単環式、二環式、または三環式環系であってよく、それらの環は、例えば、単結合、または結合基、例えばメチレンもしくは他のアルキレン基によって縮合または結合していくよい。アリシクリル基は、置換(一置換または多置換)または非置換であってよい。一実施形態では、アリシクリル基は、炭素原子からなり、必要に応じて1個または2個の二重結合を含有する、6~12員の環系である。

20

【0036】

用語「シクロアルキル」は、置換(一置換または多置換)または非置換であってよい、飽和の单環式または多環式アルキル基を指す。シクロアルキル基は、3~24個、好ましくは3~16個、より好ましくは3~14個、さらにより好ましくは3~12個、またさらにより好ましくは3、4、5または6個の炭素原子を有する。シクロアルキル基は、単結合により分子の残りと結合している。シクロアルキル基として、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、メチルシクロヘキシル、ジメチルシクロヘキシル、オクタヒドロインデン、デカヒドロナフタレン、ドデカヒドロフェナレンおよび同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

30

【0037】

用語「シクロアルケニル」は、置換(一置換または多置換)または非置換であってよい非芳香族の单環式または多環式アルケニル基を指す。シクロアルケニル基は、5~24個、好ましくは5~16個、より好ましくは5~14個、さらにより好ましくは5~12個、さらにより好ましくは5または6個の炭素原子を有する。シクロアルケニル基は、単結合により分子の残りと結合している。好ましくは、シクロアルケニル基は、1、2または3個の炭素-炭素二重結合を含有する。1個より多くの炭素-炭素二重結合が存在する場合、二重結合は、共役されても共役されてもよい。シクロアルケニル基として、例えば、シクロペンタ-1-エン-1-イル基および同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

40

【0038】

用語「シクロアルキニル」は、置換(一置換または多置換)または非置換であってよい非芳香族の单環式または多環式アルキニル基を指す。シクロアルキニル基は、8~24個、好ましくは8~16個、より好ましくは8~14個、さらにより好ましくは8~12個

50

、またさらにより好ましくは8または9個の炭素原子を有し、単結合により分子の残りと結合している。好ましくは、シクロアルキニル基は、共役または非共役の1、2または3個の炭素-炭素三重結合を含有する。シクロアルキニル基として、例えば、シクロオクタ-2-イン-1-イル基および同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。シクロアルキニル基は、1個または複数個の炭素-炭素二重結合を含有することもでき、例えば、シクロオクタ-4-エン-2-イニル基および同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

【0039】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、1個または複数個の環の原子のうち1個または複数個が、ヘテロ原子である（すなわち炭素原子ではない）、3～10員の炭化水素環系を指す。したがって、「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環原子が炭素および1個または複数個のヘテロ原子からなる環式基を指す。原子価を満たすために、ヘテロ原子は、Hまたは置換基に結合され得る。好ましくは1、2または3個の環炭素原子は、ヘテロ原子である。各ヘテロ原子は独立して、O、N、S、PおよびBからなる群、またはO、NおよびSからなる群から選択され得る。ヘテロシクリル基は、置換（一置換または多置換）または非置換であってよい。ヘテロシクリル基は、単環式系、二環式系または三環式環系であってよく、環は、例えば、単結合、または結合基、例えばメチレンもしくは他のアルキレン基によって縮合または結合していてよい。ヘテロシクリルラジカルに存在する窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化されていてよく、窒素原子は、必要に応じて四級化されていてよい。ヘテロシクリルラジカルは、不飽和であっても、部分的に飽和していても、または完全に飽和していてよい。ヘテロシクリルラジカルは、脂肪族または芳香族であってよい。一実施形態では、ヘテロシクリルは、脂肪族（ヘテロアリシクリルとしても公知）であり、1個または複数個の環の原子が、炭素原子および1～4個、または1、2もしくは3個のヘテロ原子からなる、3～10員の環系である。一実施形態では、ヘテロシクリル基は、1個または複数個の環の原子が、炭素原子および1～4個のヘテロ原子からなり、環系が、必要に応じて1つまたは2つの二重結合を含有する、6～10員の環系である。一実施形態では、ヘテロシクリルは、芳香族（ヘテロアリールとしても公知）であり、1個または複数個の環の原子が、炭素原子および1～4個、または1、2もしくは3個のヘテロ原子からなる、6～10員の環系である。ヘテロシクリルという用語について最も優先されるべきは、5員または6員の環を指すことである。飽和ヘテロアリシクリル基の例は、ジオキサン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリンおよびチオモルホリンである。芳香族ヘテロシクリル基の例は、ピリジン、ピロール、フラン、チオフェン、ベンゾフラン、イミダゾリン、キノレイン(quinolein)、キノリン、ピリダジンおよびナフチリジンである。

【0040】

用語「アリール基」は、6～30個、好ましくは6～18個、より好ましくは6～10個の間、さらにより好ましくは6または10個の炭素原子を有する芳香族基を指す。アリール基は、炭素-炭素結合により結合または一緒にになって縮合していてよい1、2、3または4個の芳香環を含むことができ、例えば、とりわけ、フェニル、ナフチル、ジフェニル、インデニル、フェナントリルまたはアントラニルが挙げられるがこれらに制限されない。アリール基は、置換（一置換または多置換）または非置換であってよい。

【0041】

用語「アラルキル基」は、7～24個の間の炭素原子を有する、芳香族基により置換されたアルキル基を指し、例えば、-(CH₂)_{1～6}-フェニル、-(CH₂)_{1～6}-(1-ナフチル)、-(CH₂)_{1～6}-(2-ナフチル)、-(CH₂)_{1～6}-CH(フェニル)₂および同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

【0042】

用語「ヘテロアリールアルキル」は、先に定義されている通りヘテロアリール（芳香族複素環式としても公知）基、1～6個の炭素原子を有するアルキル基、ならびに2～24個の炭素原子および1～3個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基によって置換されて

10

20

30

40

50

いるアルキル基を指す。ヘテロアリールアルキル基として、例えば、- (CH₂)_{1~6}-イミダゾリル、- (CH₂)_{1~6}-トリアゾリル、- (CH₂)_{1~6}-チエニル、- (CH₂)_{1~6}-フリル、- (CH₂)_{1~6}-ピロリジニルおよび同様のものが挙げられるがこれらに制限されない。

【0043】

本技術分野で理解されている通り、上述の基には、ある程度の置換度が存在し得る。特に、明確に示されている場合、先に同定されている基のいずれが置換されていてもよい。先に言及されている置換されている基（ラジカル）は、1個または複数個の置換基により、1つまたは複数の利用可能な位置で置換されている基（またはラジカル）である。好ましくは、置換は、1つ、2つまたは3つの位置で、より好ましくは1つまたは2つの位置で、さらにより好ましくは1つの位置にある。適切な置換基として、例えば制限されるものではないが、C_{1~4}アルキル；ヒドロキシル；C_{1~4}アルコキシル；アミノ；アミノ-C_{1~4}アルキル；C_{1~4}カルボニルオキシル；C_{1~4}オキシカルボニル；フルオリド、塩素、臭素およびヨウ素などのハロゲン；シアノ；ニトロ；アジド；C_{1~4}アルキルスルホニル；チオール；C_{1~4}アルキルチオ；アリールオキシ、例えばフェノキシル；-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c（式中、R_bおよびR_cは独立して、H、C_{1~4}アルキル、C_{2~4}アルケニル、アルキニル、C_{3~C10}シクロアルキル、C_{6~C18}アリール、C_{7~C17}アラルキル、3~10員のヘテロシクリルまたはアミノ基の保護基により形成される群から選択される）が挙げられる。

10

【0044】

本明細書で使用される場合、用語「含む」は、包括的であり、または制限がなく、列挙されていない追加の要素または方法ステップを排除せず、代替の実施形態として「から本質的になる」とおよび「からなる」という句を包含することを企図し、ここで「からなる」は、同定されていない任意の要素またはステップを排除し、「から本質的になる」は、考慮される組成物または方法の必須または基本の新規な特徴に実質的に影響を及ぼさない、列挙されていない追加の要素またはステップを含むことができる。

20

本発明の化合物

【0045】

本発明の第1の態様は、式(I)



30

の化合物、その立体異性体、それらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩であって、

AA₁が、TyrrおよびTrpからなる群から選択され、

AA₂が、Val、Ile、LeuまたはMetからなる群から選択され、

AA₃が、Tyrr、PheおよびTrpからなる群から選択され、

W、X、YおよびZが、それぞれ独立して、アミノ酸であり、

m、n、pおよびqが、それぞれ独立して、0または1であり、

m+n+p+qが、2未満または2に等しく、

R₁が、H、ポリエチレングリコールに由来するポリマー、非環式脂肪族基、アリシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、アリール、アラルキルおよびR₅-CO-からなる群から選択され、ここで、R₅は、H、非環式脂肪族基、アリシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、

40

R₂が、-NR₃R₄、-OR₃、-SR₃からなる群から選択され、ここで、R₃およびR₄は独立して、H、ポリエチレングリコールに由来するポリマー、非環式脂肪族基、アリシクリル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールアルキル、アリールおよびアラルキルからなる群から選択され、

R₁およびR₂が、アミノ酸ではない、

化合物、その立体異性体、それらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩に関する。

50

【0046】

式(I)の化合物は、鎖において結合している3、4または5個のアミノ酸を含むペプチドである。R₁は、ペプチドのアミノ末端(N末端)に結合し、R₂は、ペプチドのカルボキシ末端(C末端)に結合している。

【0047】

R₁は、H、200～35000ダルトンの間から構成される分子量を有するポリエチレンギリコールに由来するポリマーおよびR₅-CO-からなる群から選択することができ、ここで、R₅は、C₁～C₂₄アルキル、C₂～C₂₄アルケニル、C₂～C₂₄アルキニル、C₃～C₂₄シクロアルキル、C₅～C₂₄シクロアルケニル、C₈～C₂₄シクロアルキニル、C₆～C₃₀アリール、C₇～C₂₄アラルキル、3～10員のヘテロシクリル環、ならびに2～24個の炭素原子および1～3個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する。一実施形態では、R₁が、HおよびR₅-CO-からなる群から選択され、ここで、R₅は、C₁～C₁₈アルキル、C₂～C₂₄アルケニル、C₃～C₂₄シクロアルキルからなる群、またはC₁～C₁₆アルキル、C₂～C₁₈アルケニル、C₃～C₇シクロアルキルからなる群から選択される。R₅-CO-基には、アルカノイル基、例えばアセチル(CH₃-CO-)、本明細書では「Ac-」と略される)、ミリストイル(CH₃-(CH₂)₁₂-CO-)、本明細書では「Myr-」と略される)およびパルミトイ(30 CH₃-(CH₂)₁₄-CO-)、本明細書では「Palm-」と略される)が含まれる。一実施形態では、R₁は、Hおよびアセチル、tert-ブタノイル、ブレニル、ヘキサノイル、2-メチルヘキサノイル、シクロヘキサンカルボキシリル、オクタノイル、デカノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイ、ステアロイル、オレオイルおよびリノレオイルからなる群から選択される。一実施形態では、R₁は、HおよびR₅-CO-からなる群から選択され、ここで、R₅は、C₁～C₁₆アルキルまたはC₂～C₁₈アルケニルからなる群から選択される。一実施形態では、R₁は、H、アセチル、ミリストイルまたはパルミトイからなる群から選択される。

【0048】

R₂は、-NR₃R₄、-OR₃、-SR₃からなる群から選択することができ、ここで、R₃およびR₄は独立して、H、ポリエチレンギリコールに由来するポリマー、C₁～C₂₄アルキル、C₂～C₂₄アルケニル、C₂～C₂₄アルキニル、C₃～C₂₄シクロアルキル、C₅～C₂₄シクロアルケニル、C₈～C₂₄シクロアルキニル、C₆～C₃₀アリール、C₇～C₂₄アラルキル、3～10員のヘテロシクリル環、ならびに2～24個の炭素原子および1～3個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールアルキルにより形成される群から選択され、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する。必要に応じて、R₃およびR₄は、飽和または不飽和の炭素-炭素結合によって結合して、窒素原子を有する環を形成することができる。一実施形態では、R₂は、-NR₃R₄または-OR₃である。一実施形態では、R₃およびR₄は独立して、H、200～35000ダルトンの間から構成される分子量を有するポリエチレンギリコールに由来するポリマー、メチル、エチル、ヘキシリル、ドデシリルおよびヘキサデシリルからなる群から選択される。一実施形態では、R₃およびR₄は独立して、HおよびC₁～C₁₆アルキルからなる群から選択される。一実施形態では、R₂は、OR₃ではなく、R₃は、メチル基であり、すなわちR₂は、OCH₃ではない。一実施形態では、R₃は、Hであり、R₄は、H、ならびにメチル、エチル、ヘキシリル、ドデシリルおよびヘキサデシリルを含むC₁～C₁₆アルキルにより形成される群から選択される。一実施形態によれば、R₂は、-OH、-NH₂および-NHR₄からなる群から選択され、ここで、R₄は、C₁～C₁₆アルキルである。R₄は、C₆アルキル、すなわち-C₆H₁₃またはC₁₆アルキル、すなわち-C₁₆H₃₃であり得る。

【0049】

一実施形態では、R₁は、HおよびR₅-CO-からなる群から選択され、ここで、R₅は、C₁～C₁₈アルキル、C₂～C₂₄アルケニル、C₃～C₂₄シクロアルキルか

10

20

30

40

50

らなる群から選択され、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ または $-OR_3$ であり、ここで、 R_3 および R_4 は独立して、H および $C_1 \sim C_{16}$ アルキルからなる群から選択される。例示的な実施形態では、 R_3 は、H であり、 R_4 は、H および $C_1 \sim C_{16}$ アルキルにより形成される群から選択され、例えば、 R_2 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-NHR_4$ からなる群から選択され、ここで、 R_4 は、 $C_1 \sim C_{16}$ アルキルである。

【0050】

一実施形態では、 R_1 は、H およびアセチル、tert-ブタノイル、プレニル、ヘキサノイル、2-メチルヘキサノイル、シクロヘキサンカルボキシル、オクタノイル、デカノイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイyl、ステアロイル、オレオイルおよびリノレオイルからなる群から選択され、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ または $-OR_3$ であり、ここで、 R_3 および R_4 は独立して、H および $C_1 \sim C_{16}$ アルキルからなる群から選択される。例示的な実施形態では、 R_3 は、H であり、 R_4 は、H および $C_1 \sim C_{16}$ アルキルにより形成される群から選択され、例えば、 R_2 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-NHR_4$ からなる群から選択され、ここで、 R_4 は、 $C_1 \sim C_{16}$ アルキルである。

10

【0051】

一実施形態では、 R_1 は、H および R_5-CO- からなる群から選択され、ここで、 R_5 は、 $C_1 \sim C_{16}$ アルキルまたは $C_2 \sim C_{18}$ アルケニルからなる群から選択され、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ または $-OR_3$ であり、ここで、 R_3 および R_4 は独立して、H および $C_1 \sim C_{16}$ アルキルからなる群から選択される。例示的な実施形態では、 R_3 は、H であり、 R_4 は、H および $C_1 \sim C_{16}$ アルキルにより形成される群から選択され、例えば、 R_2 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-NHR_4$ からなる群から選択され、ここで、 R_4 は、 $C_1 \sim C_{16}$ アルキルである。

20

【0052】

一実施形態では、 R_1 は、H、アセチル、ミリストイルまたはパルミトイylからなる群から選択され、 R_2 は、 $-NR_3R_4$ または $-OR_3$ であり、ここで、 R_3 および R_4 は独立して、H および $C_1 \sim C_{16}$ アルキルからなる群から選択される。例示的な実施形態では、 R_3 は、H であり、 R_4 は、H および $C_1 \sim C_{16}$ アルキルにより形成される群から選択され、例えば、 R_2 は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ および $-NHR_4$ からなる群から選択され、ここで、 R_4 は、 $C_1 \sim C_{16}$ アルキルである。

30

【0053】

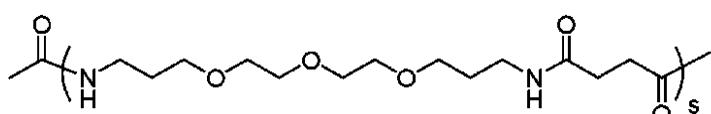
一実施形態では、 R_1 は、置換非環式脂肪族基、置換アリシクリル、置換ヘテロシクリル、置換ヘテロアリールアルキル、置換アリール、置換アラルキルおよび R_5-CO- からなる群から選択され、ここで、 R_5 は、置換非環式脂肪族基、置換アリシクリル、置換アリール、置換アラルキル、置換ヘテロシクリルおよび置換ヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、かつ / または R_2 は、 $-NR_3R_4$ であり、ここで、 R_3 および R_4 の少なくとも 1 つは、置換非環式脂肪族基、置換アリシクリル、置換ヘテロシクリル、置換ヘテロアリールアルキル、置換アリールおよび置換アラルキルからなる群から選択され、または R_2 は、 $-OR_3$ もしくは $-SR_3$ であり、ここで、 R_3 は、置換非環式脂肪族基、置換アリシクリル、置換ヘテロシクリル、置換ヘテロアリールアルキル、置換アリールおよび置換アラルキルからなる群から選択される。

40

【0054】

別の特定の一実施形態によると、ポリエチレングリコールに由来するポリマーの最も好ましい構造は、基 $(-CH_2-CH_2-O)_r-H$ (式中、 r は 4 ~ 795 の間に含まれる数である)、および基

【化1】



(式中、 s は、1 ~ 125 の間に含まれる数である) である。

50

【0055】

一実施形態では、本発明は、R₁の少なくとも1つが、Hではなく、R₂が、OHではない、式(I)の化合物を提供する。

【0056】

本発明の化合物は、一緒にになって結合している3つのアミノ酸AA₁、AA₂およびAA₃のコア基を含む。AA₁は、TyrおよびTrpからなる群から選択される。AA₂は、Val、Ile、LeuまたはMetからなる群から選択される。AA₃は、Tyr、PheおよびTrpからなる群から選択される。R₁およびR₂は、先に定義されている通りである。

【0057】

一実施形態では、本発明は、H-Tyr-Val-Tyr-OCH₃ではない、式(I)の化合物を提供する。

10

【0058】

一実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Val、Ile、LeuまたはMetからなる群から選択され、AA₃は、Tyr、PheおよびTrpからなる群から選択される。

【0059】

一実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Val、Ile、LeuまたはMetからなる群から選択され、AA₃は、Tyrである。

20

【0060】

一実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Valであり、AA₃は、Tyrである。例示的な実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Valであり、AA₃は、Tyrであり、R₁は、H、アセチル、ミリストイルまたはパルミトイールからなる群から選択され、R₂は、-OH、-NH₂および-NHR₄からなる群から選択され、ここで、R₄は、C₁~C₁₆アルキルである。R₄は、C₆アルキルまたはC₁~C₁₆アルキルであり得る。例示的な実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Valであり、AA₃は、Tyrであり、R₁は、Hであり、R₂は、-OH、-NH₂および-NHR₄からなる群から選択され、ここで、R₄は、C₁~C₁₆アルキルである。R₄は、C₆アルキルまたはC₁~C₁₆アルキルであり得る。本発明の化合物は、式H-Tyr-Val-Tyr-NH₂を有することができる。本発明の化合物は、式H-Tyr-Val-Tyr-OHを有することができる。本発明の化合物は、式H-Tyr-Val-Tyr-NHC₆H₁₃を有することができる。本発明の化合物は、式H-Tyr-Val-Tyr-NHC₁~C₁₆H₃₃を有することができる。本発明の化合物は、式H-Tyr-Val-Tyr-Phe-NH₂を有することができる。本発明の化合物は、式H-Tyr-Val-Tyr-Trp-NH₂を有することができる。本発明の化合物は、式H-Phe-Tyr-Val-Tyr-Phe-NH₂を有することができる。本発明の化合物は、式H-Phe-Trp-Tyr-Val-Tyr-NH₂を有することができる。本発明の化合物は、式H-Tyr-Val-Tyr-Trp-NH₂を有することができる。本発明の化合物は、式H-Tyr-Val-Tyr-Phe-Trp-NH₂を有することができる。例示的な実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Valであり、AA₃は、Tyrであり、R₁は、H、アセチル、ミリストイルまたはパルミトイールからなる群から選択され、R₂は、-NH₂である。本発明の化合物は、式Ac-Tyr-Val-Tyr-NH₂を有することができる。本発明の化合物は、式Myr-Tyr-Val-Tyr-NH₂を有することができる。本発明の化合物は、式Palm-Tyr-Val-Tyr-NH₂を有することができる。例示的な実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Valであり、AA₃は、Tyrであり、R₁は、アセチル、ミリストイルまたはパルミトイールからなる群から選択され、R₂は、-NH₂である。

30

【0061】

例えば、上述の実施形態において、AA₁が、Tyrであり、AA₂が、Valであり、AA₃が、Tyrである場合、m、n、pおよびqの合計は、0であり得る。

40

【0062】

50

例えば、上述の実施形態において、AA₁が、Tyrであり、AA₂が、Valであり、AA₃が、Tyrである場合、m、n、pおよびqの合計は、1であり得、W、X、YおよびZは、それぞれ独立して、PheおよびTrpからなる群から選択される。

【0063】

例えば、上述の実施形態において、AA₁が、Tyrであり、AA₂が、Valであり、AA₃が、Tyrである場合、m、n、pおよびqの合計は、2であり得、W、X、YおよびZは、それぞれ独立して、PheおよびTrpからなる群から選択される。

【0064】

一実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Ileであり、AA₃は、Tyrである。例示的な実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Ileであり、AA₃は、Tyrであり、R₁は、Hであり、R₂は、-NH₂または-NHR₄であり、ここで、R₄は、C₁～C₁₆アルキルである。R₄は、C₆アルキルまたはC₁₆アルキルであり得る。本発明の化合物は、式H-Tyr-Ile-Tyr-NH₂を有することができる。本発明の化合物は、式H-Tyr-Ile-Tyr-NHC₆H₁₃を有することができる。本発明の化合物は、式H-Tyr-Ile-Tyr-NHC₁₆H₃を有することができる。例えば、上述の実施形態において、AA₁が、Tyrであり、AA₂が、Ileであり、AA₃が、Tyrである場合、m、n、pおよびqの合計は、0であり得る。

10

【0065】

一実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Leuであり、AA₃は、Tyrである。例示的な実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Leuであり、AA₃は、Tyrであり、R₁は、パルミトイドであり、R₂は、-NH₂または-OHである。本発明の化合物は、式Pal-m-Tyr-Leu-Tyr-NH₂を有することができる。本発明の化合物は、式Pal-m-Tyr-Leu-Tyr-OHを有することができる。例えば、上述の実施形態において、AA₁が、Tyrであり、AA₂が、Leuであり、AA₃が、Tyrである場合、m、n、pおよびqの合計は、0であり得る。

20

【0066】

一実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Metであり、AA₃は、Tyrである。例示的な実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Metであり、AA₃は、Tyrであり、R₁は、Hであり、R₂は、-NH₂である。例えば、本発明の化合物は、式H-Tyr-Met-Tyr-NH₂を有することができる。例えば、上述の実施形態において、AA₁が、Tyrであり、AA₂が、Metであり、AA₃が、Tyrである場合、m、n、pおよびqの合計は、0であり得る。

30

【0067】

一実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Val、Ile、LeuまたはMetからなる群から選択され、AA₃は、Pheである。この実施形態では、AA₂は、ValまたはIleであり得る。

【0068】

一実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Valであり、AA₃は、Pheである。例示的な実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、ValまたはIleであり、AA₃は、Pheであり、R₁は、Hおよびミリストイルからなる群から選択され、R₂は、-NH₂または-NHR₄であり、ここで、R₄は、C₁～C₁₆アルキルである。R₄は、C₆アルキルまたはC₁₆アルキルであり得る。例示的な実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Valであり、AA₃は、Pheであり、R₁は、ミリストイルであり、R₂は、-NH₂である。例えば、本発明の化合物は、式Myr-Tyr-Val-Phe-NH₂を有することができる。例示的な実施形態では、AA₁は、Tyrであり、AA₂は、Ileであり、AA₃は、Pheであり、R₁は、Hであり、R₂は、-NH₂または-NHR₄であり、ここで、R₄は、C₁～C₁₆アルキルである。R₄は、C₆アルキルまたはC₁₆アルキルであり得る。本発明の化合物は、式H-Tyr-Ile-Phe-NH₂を有することができる。本発明の化合物は、

40

50

式 H - T y r - I l e - P h e - N H C₆H₁₃ を有することができる。本発明の化合物は、式 H - T y r - I l e - P h e - N H C₁₆H₃₃ を有することができる。例えば、上述の実施形態において、A A₁ が、T y r であり、A A₂ が、V a l または I l e であり、A A₃ が、P h e である場合、m、n、p および q の合計は、0 であり得る。

【0069】

一実施形態では、A A₁ は、T y r であり、A A₂ は、V a l、I l e、L e u または M e t からなる群から選択され、A A₃ は、T r p である。この実施形態では、A A₂ は、V a l または L e u であり得る。

【0070】

一実施形態では、A A₁ は、T y r であり、A A₂ は、V a l であり、A A₃ は、T r p である。例示的な実施形態では、A A₁ は、T y r であり、A A₂ は、V a l または L e u であり、A A₃ は、T r p であり、R₁ は、H であり、R₂ は、-N H₂ である。本発明の化合物は、式 H - T y r - V a l - T r p - N H₂ を有することができる。本発明の化合物は、式 H - T y r - L e u - T r p - N H₂ を有することができる。例えば、上述の実施形態において、A A₁ が、T y r であり、A A₂ が、V a l または L e u であり、A A₃ が、T r p である場合、m、n、p および q の合計は、0 であり得る。

【0071】

一実施形態では、A A₁ は、T r p であり、A A₂ は、V a l、I l e、L e u または M e t からなる群から選択され、A A₃ は、T y r、P h e および T r p からなる群から選択される。

【0072】

一実施形態では、A A₁ は、T r p であり、A A₂ は、V a l、I l e、L e u または M e t からなる群から選択され、A A₃ は、T y r、P h e および T r p からなる群から選択される。

【0073】

一実施形態では、A A₁ は、T r p であり、A A₂ は、V a l、I l e、L e u または M e t であり、A A₃ は、T y r である。この実施形態では、A A₂ は、V a l であり得る。例示的な実施形態では、A A₁ は、T r p であり、A A₂ は、V a l であり、A A₃ は、T y r であり、R₁ は、アセチルであり、R₂ は、-N H₂ である。例えば、本発明の化合物は、式 A c - T r p - V a l - T y r - N H₂ を有することができる。例えば、上述の実施形態において、A A₁ は、T r p であり、A A₂ は、V a l であり、A A₃ は、T y r である場合、m、n、p および q の合計は、0 であり得る。

【0074】

一実施形態では、A A₁ は、T r p であり、A A₂ は、V a l、I l e、L e u または M e t からなる群から選択され、A A₃ は、P h e である。

【0075】

一実施形態では、A A₁ は、T r p であり、A A₂ は、V a l、I l e、L e u または M e t からなる群から選択され、A A₃ は、T r p である。

【0076】

本発明の化合物には、表 2 に列挙したアミノ酸配列の群から選択される化合物、それらの立体異性体、および / またはそれらの化粧品的もしくは薬学的に許容される塩が含まれ、表 2 では、それらの配列識別子が詳説されている。

10

20

30

40

【表2】

表2

配列	識別子
Tyr-Val-Tyr	PEP-1
Trp-Val-Tyr	PEP-2
Tyr-Ile-Tyr	PEP-3
Tyr-Leu-Tyr	PEP-4
Tyr-Met-Tyr	PEP-5
Tyr-Val-Phe	PEP-6
Tyr-Val-Trp	PEP-7
Tyr-Ile-Phe	PEP-8
Tyr-Leu-Trp	PEP-9
Tyr-Val-Tyr-Phe	配列番号 6
Tyr-Val-Tyr-Trp	配列番号 7
Phe-Tyr-Val-Tyr-Phe	配列番号 8
Phe-Trp-Tyr-Val-Tyr	配列番号 9
Tyr-Val-Tyr-Phe-Trp	配列番号 10

10

20

30

40

【0077】

式(1)による表2のアミノ酸配列において、R₁およびR₂は、それぞれHおよびOHである。本発明の化合物は、式(1)について本明細書で定義されている通り、それらのNおよびC末端が、それぞれその他のR₁およびR₂基により修飾されている、表2の配列のそれぞれを含む。例えば、本発明の化合物は、C末端アミノ酸残基が、式(1)について先に定義されている通り、必要に応じてR₁で終端している(ここで、R₁はHではない)、表2の配列のそれぞれを含む。また、本発明の化合物は、N末端アミノ酸残基が、式(1)について先に定義されている通り、必要に応じてR₂で終端している(ここで、R₂はOHではない)、表1の配列のそれぞれを含む。

【0078】

本発明の化合物は、立体異性体または立体異性体の混合物として存在し得る; 例えば、これらを含むアミノ酸は、配置L-、D-を有することができるか、あるいは互いに独立してラセミとなり得る。従って、不斉炭素の数に応じて、および異性体または異性体混合物が存在するかに応じて、異性体混合物ならびにラセミ混合物またはジアステレオマー混合物、あるいは純粋なジアステレオマーまたはエナンチオマーを得ることが可能である。本発明の化合物の好ましい構造は、純粋な異性体、即ち、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

【0079】

例えば、AA₂が、Valであり得ると記述されている場合、AA₂は、L-Val、D-Valまたはラセミもしくは非ラセミである両者の混合物から選択されることが理解される。本文書に記載されている調製手順により、当業者は、正しい配置を有するアミノ酸を選ぶことにより、本発明の化合物の立体異性体のそれぞれを得ることができる。

【0080】

50

本発明の文脈において、用語「アミノ酸」は、天然であってもなくても、遺伝暗号によりコードされたアミノ酸ならびに、コードされていないアミノ酸を包含する。コードされていないアミノ酸の例は、とりわけ、シトルリン、オルニチン、サルコシン、デスマシン、ノルバリン、4-アミノ酪酸、2-アミノ酪酸、2-アミノイソ酪酸、6-アミノヘキサン酸、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、2-アミノ安息香酸、4-アミノ安息香酸、4-クロロフェニルアラニン、2,3-ジアミノプロピオン酸、2,4-ジアミノ酪酸、シクロセリン、カルニチン、シスチン、ペニシラミン、ピログルタミン酸、チエニルアラニン、ヒドロキシプロリン、アロ-イソロイシン、アロ-スレオニン、イソニペコチン酸、イソセリン、フェニルグリシン、スタチン、-アラニン、ノルロイシン、N-メチルアミノ酸、-アミノ酸および-アミノ酸ならびにこれらの誘導体であるがこれらに制限されない。非天然アミノ酸のリストは、論文「Unusual amino acids in peptide synthesis」、D.C. RobertsおよびF. Vellaccio著、The Peptides、5巻(1983年)、第VII章、Gross E.およびMeienhofer J.編、Academic Press、米国ニューヨーク、またはこの分野に特化した会社の商用カタログに見出すことができる。10

【0081】

本発明の文脈において、W、X、Yおよび/またはZが存在する場合、すなわちn、m、pまたはqの少なくとも1つが0ではない場合、W、X、Yおよび/またはZの性質は、本発明の化合物の活性を妨害せず、むしろその活性に寄与し、またはその活性に作用を及ぼさないことが理解される。一実施形態では、W、X、YおよびZは、それぞれ独立して、PheおよびTrpからなる群から選択される。20

【0082】

本発明の一実施形態では、m、n、pおよびqのそれぞれは、0であり、すなわち式(I)の化合物は、鎖において結合している3つのアミノ酸AA₁、AA₂およびAA₃を含むペプチドである。一実施形態では、m、n、pおよびqの合計は、1であり、すなわち、すなわち式(I)の化合物は、鎖において結合している4つのアミノ酸を含むペプチドである。一実施形態では、m、n、pおよびqの合計は、2であり、すなわち、すなわち式(I)の化合物は、鎖において結合している5つのアミノ酸を含むペプチドである。30

【0083】

特に、本発明の化合物は、表2aに列挙されている化合物、それらの立体異性体、および/またはそれらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の群から選択され得る。

【表 2 a】

表 2a

化合物	
H-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	
H-Tyr-Val-Tyr-OH	
Ac-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	
Palm-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	10
Myr-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	
H-Tyr-Val-Tyr-NHC ₆ H ₁₃	
H-Tyr-Val-Tyr-NHC ₁₆ H ₃₃	
Ac-Trp-Val-Tyr-NH ₂	
H-Tyr-Ile-Tyr-NH ₂	
H-Tyr-Ile-Tyr-NHC ₆ H ₁₃	
H-Tyr-Ile-Tyr-NHC ₁₆ H ₃₃	20
Palm-Tyr-Leu-Tyr-NH ₂	
Palm-Tyr-Leu-Tyr-OH	
H-Tyr-Met-Tyr-NH ₂	
Myr-Tyr-Val-Phe-NH ₂	
H-Tyr-Val-Trp-NH ₂	
H-Tyr-Ile-Phe-NH ₂	30
H-Tyr-Ile-Phe-NHC ₆ H ₁₃	
H-Tyr-Ile-Phe-NHC ₁₆ H ₃₃	
H-Tyr-Leu-Trp-NH ₂	
H-Tyr-Val-Tyr-Phe-NH ₂	
H-Tyr-Val-Tyr-Trp-NH ₂	
H-Phe-Tyr-Val-Tyr-Phe-NH ₂	
H-Phe-Trp-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	40
H-Tyr-Val-Tyr-Phe-Trp-NH ₂	

【0084】

本発明により提供される化合物の化粧品的にまたは薬学的に許容される塩も、本発明の分野内に見出される。用語「化粧品的にまたは薬学的に許容される塩」は、動物、例えば、哺乳動物、より具体的にはヒトにおけるその使用に対して一般に認められた塩を意味し、とりわけ、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、マンガン、銅、亜鉛もしくはアルミニウムが挙げられるがこれらに制限されない、無機物である塩基の付加塩、またはとりわけ、例えばエチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジア

ミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、アルギニン、リシン、ヒスチジンもしくはピペラジンが挙げられるがこれらに制限されない、有機物である塩基の付加塩、あるいはとりわけ、例えは酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、コハク酸塩、オレイン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、バモ酸塩もしくはグルコン酸塩が挙げられるがこれらに制限されない有機酸付加塩、またはとりわけ、例えは塩化物、硫酸塩、ホウ酸塩もしくは炭酸塩が挙げられるがこれらに制限されない無機酸付加塩の形成に使用される塩を含む。上記塩の性質は、化粧品的にまたは薬学的に許容されるのであれば、決定的に重要なものではない。本発明の化合物の化粧品的にまたは薬学的に許容される塩は、先行技術において周知の従来方法により得ることができる [Berge S. M. ら、「Pharmaceutical Salts」、(1977年)、J. Pharm. Sci.、66巻、1~19頁]。
10

本発明の化合物の調製手順

【0085】

本発明の化合物、それらの立体異性体、これらの混合物および/またはそれらの化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩の合成は、固相ペプチド合成方法 [Stewart J. M. and Young J. D.、「Solid Phase Peptide Synthesis」、第2版」、(1984年)、Pierce Chemical Company、Rockford、Illinois; Bodanzsky M. and Bodanzsky A.、「The practice of Peptide Synthesis」、(1994年)、Springer Verlag、ベルリン; Lloyd-Williams P. ら、「Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins」、(1997年)、CRC、USA、フロリダ州ボカラトン]、溶液中の合成、酵素合成 [Kullmann W.「Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides」、(1980年)、J. Biol. Chem.、255巻(17号)、8234~8238頁] またはその任意の組合せ等を使用するなど、先行技術において公知の従来の方法に従って行うことができる。化合物は、改変もしくは未改変の細菌株の発酵により、所望の配列を産生する目的で遺伝子操作することにより、または所望の配列を含有する遊離ペプチド断片を生じる、動物もしくは植物起源、好ましくは植物起源のタンパク質の制御された加水分解により、得ることもできる。
20

【0086】

例えは、式(I)の化合物、それらの立体異性体およびこれらの混合物を得る方法は、
 - 保護されたN末端の端および遊離のC末端の端を有するアミノ酸を、遊離のN末端の端および保護されたかまたは固体支持体と結合したC末端の端を有するアミノ酸とカップリングする段階と、
 - N末端の端の保護基を除去する段階と、
 - 所望のペプチド配列が得られるまで、配列のカップリングおよびN末端の端の保護基の除去を反復する段階と、
 - C末端の端の保護基を除去または固体支持体を開裂する段階と
40
を含む。

【0087】

好ましくは、C末端の端は、固体支持体と結合しており、このプロセスは、固相で行われ、従って、保護されたN末端の端および遊離のC末端の端を有するアミノ酸を、遊離のN末端の端およびポリマー支持体と結合したC末端の端を有するアミノ酸とカップリングすることと、N末端の端の保護基を除去することと、この一連の流れを、所望の長さの化合物を得るために必要な回数反復し、続いて最後に合成された化合物を元のポリマー支持体から開裂することとを含む。

【0088】

50

20

30

40

50

アミノ酸の側鎖の官能基は、合成の間、一時的または永続的な保護基により簡便に保護されて維持され、ポリマー支持体からのペプチドの開裂プロセスと同時にまたは直交的に無保護にされ得る。

【0089】

あるいは、固相合成は、ポリマー支持体とペプチドとを、またはポリマー支持体に予め結合させたペプチドもしくはアミノ酸とペプチドとをカップリングする収束戦略を用いて行うことができる。収束合成戦略は、当業者に広く公知であり、Lloyd-Williams P.ら、「Convergent Solid-Phase Peptide Synthesis」、(1993年)、*Tetrahedron*、49巻(48号)、11065~11133頁に記載されている。10

【0090】

上記プロセスは、先行技術において公知の標準手順および条件を用いて、無差別的な順序でN末端およびC末端の端を脱保護するおよび/またはポリマー支持体からのペプチドを開裂する追加の段階を含むことができ、その後に、これらの端の官能基を改変することができる。N末端およびC末端の端の任意選択の改変は、ポリマー支持体に繫留された式(I)のペプチドを用いて、あるいはポリマー支持体からペプチドが分離されてから行うことができる。

【0091】

必要に応じて、適切な塩基および溶媒の存在下での求核置換反応による、R₁-X化合物と本発明の化合物のN末端の端との反応により、R₁を導入することができ、N-C結合形成に関与しない官能基を有する断片は、一時的または永続的な保護基により適切に保護される。R₁は、先に定義されている通りであり、Xは、脱離基、例えば限定されるものではないが、とりわけトシリル基、メシリル基およびハロゲン基である。20

【0092】

必要に応じて、かつ/またはさらに、適切な溶媒およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)もしくはトリエチルアミン等の塩基または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)もしくは1-ヒドロキシアザベンゾトリアゾール(HOAt)等の添加物およびとりわけカルボジイミド、ウロニウム塩、ホスホニウム塩もしくはアミジニウム塩等の脱水剤の存在下で、化合物HR₂と式(I)(式中、R₂は-OHである)のペプチドに対応する相補的断片との反応により、または例えば塩化チオニルによるアシリハライドの事前の形成により、R₂ラジカルを導入し、それによって、式(I)の本発明に係るペプチドを得ることができ、ここで、N-C結合形成に関与しない官能基を有する断片は、一時的もしくは永続的な保護基により適切に保護される。あるいは、ポリマーキャリアからのペプチド開裂プロセスへの同時取り込みにより、他のR₂ラジカルが導入され得る。R₂は、-OR₃、-NR₃R₄または-SR₃であり、ここで、R₃およびR₄は、先に定義されている通りである。30

【0093】

当業者であれば、C末端およびN末端の端の脱保護/開裂ステップならびにそれらのその後の誘導体化が、先行技術において公知の方法に従い、異なる順序で行われ得ることを容易に理解する。

【0094】

用語「保護基」は、有機官能基をブロックし、制御された条件において除去され得る基に関する。保護基、その相対的な反応性およびそれが不活性のままである条件は、当業者に公知のものである。40

【0095】

アミノ基の代表的な保護基の例は、とりわけ、酢酸アミド、安息香酸アミド、ピバル酸アミド等の、アミド；ベンジルオキシカルボニル(CbzまたはZ)、2-クロロベンジル(C1Z)、パラ-ニトロベンジルオキシカルボニル(pNZ)、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc)、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル(Troc)、2-(トリメチルシリル)エチルオキシカルボニル(Teoc)、9-フルオレニル

メチルオキシカルボニル (Fmoc) またはアリルオキシカルボニル (Allo)、トリチル (Trt)、メトキシトリチル (Mtt)、2,4-ジニトロフェニル (Dnp)、N-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキサ-1-イリデン)エチル (Dde)、1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-シクロヘキシリデン)-3-メチル-ブチル (ivDde)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエトキシカルボニル (Adpoc) 等の、カルバメート、とりわけ、好ましくはBoc または Fmoc である。

【0096】

カルボキシル基の代表的な保護基の例は、とりわけ、tert-ブチルエステル (tBu)、アリルエステル (Allyl)、トリフェニルメチルエステル (Trtエステル)、シクロヘキシルエステル (cHex)、ベンジルエステル (Bzl)、オルト-ニトロベンジルエステル、パラ-ニトロベンジルエステル、パラ-メトキシベンジルエステル、トリメチルシリルエチルエステル、2-フェニルイソプロピルエステル、フルオレニルメチルエステル (Fm)、4-(N-[1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソシクロヘキシリデン)-3-メチルブチル]アミノ)ベンジルエステル (Dmab) 等のエステルであり、本発明の好ましい保護基は、Allyl、tBu、cHex、Bzl および Trt エステルである。

【0097】

三官能性アミノ酸の側鎖は、N末端およびC末端の端の保護基と直交的な、一時的または永続的保護基により、合成プロセスの間、保護することができる。

【0098】

チロシン側鎖のヒドロキシル基は、とりわけ、2-ブロモベンジルオキシカルボニル基 (2-Brz)、tBu、Allyl、Bzl または 2,6-ジクロロベンジル (2,6-diClZ) により保護され得る。好ましい一実施形態では、使用される保護基戦略は、アミノ基が、Boc により保護され、カルボキシル基が、Bzl、cHex または Allyl エステルにより保護され、チロシン側鎖が、2-Brz または Bzl により保護された戦略である。別の好ましい実施形態では、使用される保護基戦略は、アミノ基が、Fmoc により保護され、カルボキシル基が、tBu、Allyl または Trt エステルにより保護され、チロシン側鎖が、tBu により保護された戦略である。

【0099】

トリプトファン側鎖のアミノ基は、例えば、ホルミル基 (For) または Boc によって保護され得る。一実施形態では、アミノ基が、Fmoc によって保護される場合、トリプトファン側鎖は、保護されなくてよく(すなわちアミノ酸は、Fmoc-Trp-OH として組み込まれる)、Boc によって保護されてよく(すなわちアミノ酸は、Fmoc-Trp (Boc)-OH として組み込まれる)、または For によって保護されてもよい(すなわちアミノ酸は、Fmoc-Trp (For)-OH として組み込まれる)。一実施形態では、アミノ基は、Boc によって保護され、トリプトファン側鎖は、For によって保護され得、すなわちアミノ酸は、Boc-Trp (For)-OH として組み込まれる。

【0100】

上述および別の保護基、その導入および除去の例は、文献に見出すことができる [Atherton B. および Sheppard R. C., 「Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach」、(1989年)、IRL Oxford University Press]。用語「保護基」は、固相合成において用いられるポリマー支持体も包含する。

【0101】

合成が固相において全体的にまたは部分的に行われる場合、本発明のプロセスにおいて使用される可能な固体支持体は、ポリスチレン支持体、ポリスチレンにグラフトされたポリエレングリコールおよび同様のものを含み、例えば、p-メチルベンズヒドリルアミン樹脂 (MBHA) [Matsueda G. R. ら、「A p-methylbenz

10

20

30

40

50

hydroxylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides」、(1981年)、Peptides、2巻、45~50頁]、2-クロロトリチル樹脂[Barlos K.ら、「Darstellung geschützter Peptid-Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze」、(1989年)、Tetrahedron Lett.、30巻、3943~3946頁; Barlos K.ら、「Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriethylchlorid zur Synthese von Leu1-Gastrin I」、(1989年)、Tetrahedron Lett.、30巻、3947~3951頁]、TentaGel樹脂(Rapp Polymere GmbH)、ChemMatrix樹脂(Matrix Innovation, Inc)および同様のものが挙げられるがこれらに制限されず、これらは、5-(4-アミノメチル-3,5-ジメトキシフェノキシ)吉草酸(PAL)[Albericio F.ら、「Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethoxy carbonyl)aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy) valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions」、(1990年)、J. Org. Chem.、55巻、3730~3743頁]、2-[4-アミノメチル-(2,4-ジメトキシフェニル)]フェノキシ酢酸(AM)[Rink H.、「Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methyleneester resin」、(1987年)、Tetrahedron Lett.、28巻、3787~3790頁]、Wang[Wang S.S.、「p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyl oxy carbonyl hydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments」、(1973年)、J. Am. Chem. Soc.、95巻、1328~1333頁]および同様のもの等の不安定リンカーを含んでいても含まなくてもよく、リンカーは、同時の脱保護およびポリマー支持体からの化合物の開裂を可能にする。

適用

【0102】

本発明は、式(I)の化合物が、皮膚、毛髪、爪および/または粘膜の処置において使用できるという知見に基づく。処置は、治療的であってよく、または治療的でなくてもよい。本発明の化合物は、ノクターニンのレベルをモジュレートすることができ、特に夜間に皮下前駆脂肪細胞におけるノクターニンの発現レベルを低下させることができ、皮下前駆脂肪細胞における脂質蓄積を低減し得ることが見出された。したがって、本発明はまた、皮膚におけるノクターニンの存在によって影響を受けた皮膚の状態、皮膚における脂質蓄積および/または脂肪細胞の機能の、治療的ではない処置と治療的な処置との両方における式(I)の化合物の使用に関する。本発明はまた、ノクターニンをモジュレートするための式(I)の化合物の使用を提供し、式(I)の化合物は、皮膚のノクターニンのレベル(または量)をモジュレートするために使用され得る。より具体的には、式(I)の化合物は、皮下前駆脂肪細胞におけるノクターニンのレベルをモジュレートするために使用され得る。ノクターニンのモジュレーションは、皮膚におけるノクターニンレベルを低下させること、より具体的には皮下前駆脂肪細胞におけるノクターニンレベルを低下させることを含む。

【0103】

10

20

30

40

50

一態様では、本発明は、皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアにおける、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用を提供する。特に、化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアは、皮膚の処置および／またはケアである。本発明の文脈において、皮膚は、顔（目の周辺の皮膚を含む）、ネックライン、頸部、胸元、腕、手、脚、足、大腿部、腰、臀部、腹部および胴部の皮膚を含む全身の皮膚を含む。化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアは、ノクターニンのモジュレーションを含むことができる。

【0104】

本発明の化合物は、被験体の皮膚における脂質蓄積の低減；セルライトの処置および／もしくは予防；皮膚の脂肪分解の刺激；二重顎のサイズの低減もしくは除去を含む顔および頸部のモデリング；コラーゲン合成の刺激；皮膚の老化の処置および／もしくは予防、特にセルライトの存在と関連する皮膚の早期老化の処置；皮膚の皺の処置および／もしくは予防；目の下の隈の処置もしくは予防；皮膚の張りの維持および改善；皮膚の弾性の維持および改善；コラーゲン合成の促進；炎症の低減；ならびに／またはBMI値の改善を含む、皮膚の化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアにおいて有用である。

10

【0105】

本発明の化合物は、被験体の皮膚における脂質蓄積の低減；セルライトの処置および／もしくは予防；皮膚の脂肪分解の刺激；二重顎のサイズの低減もしくは除去を含む顔および頸部のモデリング；コラーゲン合成の刺激；皮膚の老化の処置および／もしくは予防、特にセルライトの存在と関連する皮膚の早期老化の処置；皮膚の皺の処置および／もしくは予防；目の下の隈の処置もしくは予防；皮膚の張りの維持および改善；皮膚の弾性の維持および改善；コラーゲン合成の促進；ならびに／またはBMI値の改善を含む、皮膚の化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアにおいて有用である。

20

【0106】

特に、本発明の化合物は、皮膚における脂質蓄積の低減；顔の審美的な外観を改善するための、二重顎のサイズの低減または除去を含む顔および頸部のモデリング；セルライトの処置および／または予防；セルライトの存在と関連する皮膚の早期老化の処置；皮膚の張りの維持および改善；皮膚の弾性の維持および／または改善を含む、皮膚の化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアにおいて有用である。

30

【0107】

一実施形態では、皮膚における脂質蓄積の低減のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用が提供される。

【0108】

一実施形態では、皮膚における脂肪分解の刺激のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用が提供される。

40

【0109】

一実施形態では、セルライトの処置および／または予防のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用が提供される。セルライトの処置は、皮膚の平滑化、およびセルライトの存在による皮膚のオレンジピールの出現の低減を含む。

【0110】

一実施形態では、皮膚の炎症の化粧品的処置のための、本発明の化合物、その立体異性

50

体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用が提供される。

【0111】

一実施形態では、皮膚の老化の処置および予防のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用が提供される。本発明のこの実施形態は、皮膚老化の症状の軽減および／または予防のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の化粧品的であり治療的ではない使用を提供する。皮膚老化の症状には、皺の出現、目の下の隈の出現、ならびに皮膚生体力学的特性、例えば張りおよび弾性の喪失を含む。張りおよび弾性の喪失は、加齢に伴う皮膚におけるコラーゲン産生の低減に起因し得る。皮膚老化には、特に、セルライトの存在と関連する早期皮膚老化が含まれる。

【0112】

一実施形態では、皮膚の張りの維持および／または改善のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用が提供される。

【0113】

一実施形態では、皮膚の弾性の維持および／または改善のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用が提供される。

【0114】

一実施形態では、皮膚の皺の処置および／または予防のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の化粧品的であり治療的ではない使用が提供される。

【0115】

一実施形態では、目の下の隈の処置のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の化粧品的であり治療的ではない使用が提供される。目の下の隈は、加齢と共に生じる眼窩脂肪の脱出の結果であり得る。この実施形態では、隈の処置は、目の下の隈の体積の低減または目の下の隈の出現の予防を意味する。

【0116】

一実施形態では、コラーゲン合成の促進または刺激のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用が提供される。

【0117】

一実施形態では、顔および頸部のモデリング、例えば、二重顎のサイズの低減または除去のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用が提供される。

【0118】

一実施形態では、被験体のB M I値の低減のための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物の使用が提供される

10

20

30

40

50

。

【 0 1 1 9 】

別の態様では、本発明は、化粧品的に有効な量の本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩、または化粧品的に有効な量の本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその化粧品的に許容される塩を含む化粧品的組成物を被験体に投与するステップを含む、被験体の皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアの方法を提供する。特に、化粧品的であり治療的ではない処置および／またはケアの方法は、皮膚の処置および／またはケアの方法である。投与は、局所、または例えば経皮であり得る。本発明のこの態様では、本発明の化合物は、化粧品的組成物、例えば本明細書に記載される化粧品的組成物中に存在することができる。一実施形態では、その方法は、夜間に、すなわち日没から日の出までの間に、化粧品的に有効な量の化合物を投与するステップ、または組成物を投与するステップを含む。

10

【 0 1 2 0 】

化粧品的であり治療的ではない方法は、本発明の化合物、および本発明の化合物を含む化粧品的組成物の適用（使用）に関して上述の通り、皮膚、毛髪、爪および／または粘膜の処置および／またはケアのためのものであり得る。

【 0 1 2 1 】

別の態様では、本発明は、医薬として使用するための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または化合物、その立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を提供する。特に、本発明は、皮膚のノクターニンの存在、脂質蓄積、および／または脂肪細胞の機能と関連する疾患または障害の処置において使用するための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または化合物、その立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を提供する。特に、本発明は、皮膚の炎症の処置において使用するための、本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または化合物、その立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を提供する。炎症は、脂肪組織増殖（例えば、過剰栄養または身体的な不活動に起因し得る）の結果として生じる脂肪細胞の機能不全から生じるアディポカイン産生の調節不全の結果であり得る。医薬としての使用または疾患または障害の処置は、ノクターニンのモジュレーションを含み得る。

20

【 0 1 2 2 】

別の態様では、本発明は、疾患または障害の処置または予防のための医薬の製造のための、本発明の化合物、その立体異性体および／またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。特に、本発明は、皮膚のノクターニンの存在、脂質蓄積、および／または脂肪細胞の機能と関連する疾患または障害、例えば皮膚の炎症の処置のための医薬を製造するための、本発明の化合物、その立体異性体および／またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

30

【 0 1 2 3 】

別の態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物、その立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩、または治療有効量の化合物、その立体異性体および／もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を被験体に投与するステップを含む、被験体の疾患または障害を処置または予防する方法を提供する。特に、本発明は、治療有効量の本発明の化合物、その立体異性体および／またはその薬学的に許容される塩を皮膚に投与するステップを含む、皮膚の炎症を処置する方法を提供する。投与は、局所、または例えば経皮であり得る。本発明のこの態様では、本発明の化合物、その立体異性体および／またはその薬学的に許容される塩は、薬学的組成物、例えば本明細書に記載される薬学的組成物中に存在することができる。

40

【 0 1 2 4 】

本発明の上述の方法では、局所または経皮適用は、イオントフォレシス、ソノフォレー

50

シス、エレクトロポレーション、機械的圧力、浸透圧勾配、閉塞治療（occlusive cure）、マイクロインジェクション、圧力による無針注射、微小電気パッチ、フェイスマスクまたはその任意の組合せによって行うことができる。

【0125】

本発明の上述の方法では、適用または投与頻度は、各被験体の必要に応じて大幅に変動し得るが、推奨される適用は、月1回から1日10回、好ましくは週1回から1日4回、より好ましくは週3回から1日2回、さらにより好ましくは1日1回である。一実施形態では、その方法は、夜間に、本発明の化合物を被験体に投与するステップを含み、特に、これは、皮膚におけるノクターニンの存在と関連する状態の処置の場合である。

本発明の化粧品的または薬学的組成物

10

【0126】

本発明の化合物は、該化合物を含有する組成物の形態で、化合物と被験体の身体、好ましくは哺乳動物、好ましくはヒト、の身体における作用部位との間に接触を引き起こすいざれかの手段によって、該化合物を適用するために投与することができる。

【0127】

別の態様では、本発明は、式（I）による化合物、その立体異性体および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含む化粧品的または薬学的組成物を提供する。

【0128】

特に、本発明は、式（I）による化合物、その立体異性体および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を、少なくとも1種の化粧品的にまたは薬学的に許容される添加剤またはアジュバントと一緒に含む化粧品的または薬学的組成物を提供する。これらの組成物は、当業者に公知の従来の手段により調製することができる〔「Harry's Cosmeticology」、第7版、（1982年）、Wilkinson J. B.、Moore R. J.編、Longman House、エセックス、英国〕。

20

【0129】

本発明の化合物は、そのアミノ酸配列、またはN末端および／またはC末端の端におけるいざれかの可能な改変の性質に応じて、水への可変の溶解度を有する。従って、本発明の化合物は、水溶液により組成物に取り込むことができ、水に可溶性でない本発明の化合物は、エタノール、プロパンノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、グリセリン、ブチレングリコールもしくはポリエチレングリコールまたはこれらのいざれかの組み合わせ等が挙げられるがこれらに制限されない、化粧品的にまたは薬学的に許容される従来の溶媒に可溶化することができる。

30

【0130】

投与すべき本発明の化合物の化粧品的にまたは薬学的に有効な量ならびにその投薬量は、年齢、患者の状況、処置および／またはケアされる状態、障害または疾患の性質または重症度、投与の経路および頻度ならびに用いられる化合物の特定の性質を包含する多数の因子に依存する。

40

【0131】

「化粧品的に有効な量」および「薬学的に有効な量」は、本発明の化合物（単数または複数）の非毒性であるが所望の効果をもたらすのに十分な量を意味すると理解される。用語「薬学的に有効な」および「治療的に有効な」は、本明細書において交換可能に使用される。本発明の化合物は、所望の効果を達成するために化粧品的にまたは薬学的に有効な濃度で；例えば、組成物の総重量に対して0.0000001%（重量で）～20%（重量で）、0.000001%（重量で）～15%（重量で）、0.00001%（重量で）～10%（重量で）、または0.0001%（重量で）～5%（重量で）の量で、本発明の化粧品的または薬学的組成物において用いられる。

【0132】

式（I）の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもし

50

くは薬学的に許容される塩は、化粧品的もしくは薬学的送達系および／または持続放出系に取り込むこともできる。

【0133】

用語「送達系」は、それと共に本発明の化合物が投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤またはキャリアに関する。これらの化粧品的または薬学的キャリアは、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、ミネラルオイル、ゴマ油、ヒマシ油、ポリソルベート、ソルビタンエステル、エーテル硫酸塩、硫酸塩、ベタイン、グリコシド、マルトシド、脂肪アルコール、ノノキシノール、ポロキサマー、ポリオキシエチレン、ポリエチレングリコール、デキストロース、グリセロール、ジギトニンおよび同様のものが挙げられるがこれらに制限されない石油、動物、植物または合成起源のものを包含する水、油または界面活性剤等の、液体であり得る。当業者であれば、本発明の化合物を投与することができる様々に異なる送達系において用いることのできる希釈剤、アジュバントまたは賦形剤を知っている。

10

【0134】

用語「持続放出」は、ある期間、好ましくは、必ずしもその必要はないが、ある期間にわたり相対的に一定の化合物放出レベルで本化合物の漸進的放出をもたらす、化合物の送達系に関する従来の意味で用いられる。

【0135】

送達または持続放出系の例として、添加して活性成分 (principle) のより優れた浸透を達成および／またはその薬物動態および薬力学的特性を改善することができる、リポソーム、混合型リポソーム、オレオソーム (oleosome)、ニオソーム (niosome)、エトソーム (ethosome)、ミリ粒子 (milliparticle)、マイクロ粒子、ナノ粒子および固体脂質ナノ粒子、ナノ構造脂質キャリア、スponジ、シクロデキストリン、小胞、ミセル、界面活性剤の混合型ミセル、界面活性剤-リン脂質混合型ミセル、ミリスフェア (millsphere)、マイクロスフェアおよびナノスフェア、リポスフェア (liposphere)、ミリカプセル (millcapsule)、マイクロカプセルおよびナノカプセル、ならびにマイクロエマルションおよびナノエマルション (nanoeulsion) が挙げられるがこれらに制限されない。好ましい送達または持続放出系は、リポソーム、界面活性剤-リン脂質混合型ミセル、マイクロエマルション、より好ましくは、逆ミセルの内部構造を有する油中水型マイクロエマルションおよびマイクロエマルションを含有するナノカプセルである。

20

【0136】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、ならびにクリーム、エマルション、ゲル、リポソーム、ナノ粒子および軟膏からなる群から選択される化粧品的または薬学的に許容される担体を含む化粧品的または薬学的組成物を提供する。

30

【0137】

持続放出系は、先行技術において公知の方法により調製することができ、例えば、接着性パッチ、非接着性パッチ、密封パッチおよび微小電気パッチ (microelectrical patch) を包含する局所または経皮投与により、あるいは全身投与により、これを含有する組成物を投与することができ、例えば、経鼻、直腸もしくは皮下植え込みもしくは注射または特異的身体部分への直接的な植え込みもしくは注射を包含する経口または非経口経路が挙げられるがこれらに制限されず、好ましくは、持続放出系は、本発明の化合物の相対的に一定の含量を放出するべきである。持続放出系に含有される化合物の量は、例えば、組成物が投与される場所、本発明の化合物の放出の動態および持続時間ならびに処置および／またはケアされる状態、障害および／または疾患の性質に依存する。

40

【0138】

本発明の化合物は、とりわけ、タルク、ベントナイト、シリカ、デンプンまたはマルトデキストリン等が挙げられるがこれらに制限されない、固体有機ポリマーまたは固体無機物支持体に吸着することもできる。

【0139】

式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にも

50

しくは薬学的に許容される塩を含有する組成物は、皮膚と直接的に接触する布（*f a b r i c*）、不織布および医療デバイスに取り込み、よって、身体の水分、皮膚のpHまたは体温による、布、不織布または医療デバイスへの結合系の生分解によるものであれ、あるいは布、不織布または医療デバイスと身体との間の摩擦によるものであれ、本発明の化合物を放出することもできる。さらに、本発明の化合物は、身体と直接的に接触する衣類の作製に用いられる布および不織布に取り込むことができる。

【0140】

上記の送達系および／または持続放出系であるものの中で、布、不織布、衣類、医療デバイスおよびそれらに化合物を固定化するための手段の例は、文献に見出すことができ、これは先行技術において公知のものである [Schaab C. K. (1986年) HAPPI 1986年5月; Nelson G.、「Application of microencapsulation in textiles」、(2002年)、Int. J. Pharm.、242巻(1~2号)、55~62頁; 「Biofunctional Textiles and the Skin」(2006年) Curr. Probl. Dermatol.、33巻、Hippler U. C. および Elsner P. 編、S. Karger AG、Basel、スイス; Malcolm R. K. ら、「Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial」、(2004年)、J. Cont. Release、97巻(2号)、313~320頁]。好みしい布、不織布、衣類および医療デバイスは、絆創膏、ガーゼ、Tシャツ、靴下、タイツ、下着、ガードル、手袋、おむつ、生理用ナプキン、包帯材、ベッドカバー(*b e d s p r e a d*)、拭き取り材(*w i p e*)、接着性パッチ、非接着性パッチ、密封パッチ、微小電気パッチおよび／またはフェイスマスクである。

【0141】

本発明の化合物、その立体異性体、これらの混合物および／またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含有する化粧品的または薬学的組成物は、局所または経皮適用の様々に異なる種類の組成物において用いることができ、該組成物は、所望の投与形態の製剤化に必要な化粧品的にまたは薬学的に許容される賦形剤を必要に応じて包含する。

【0142】

局所または経皮適用のための組成物は、任意の固体、液体または半固体製剤に製造することができ、その例として、リープオン型およびリンスオフ型製剤を包含する、クリーム、水中油および／または水中シリコーン型エマルション、油中水および／またはシリコーン中水型エマルション、水／油／水または水／シリコーン／水型エマルションおよび油／水／油またはシリコーン／水／シリコーン型エマルション等が挙げられるがこれらに制限されない多重エマルション、無水組成物、水性分散物、油、ミルク、バルサム、泡状物、ローション、ジェル、クリームジェル、ハイドロアルコール(*h y d r o a l c o h o l i c*)溶液、ハイドログリコール(*h y d r o g l y c o l i c*)溶液、ハイドロゲル、リニメント、血清(*s e r a*)、石鹼、シャンプー、コンディショナー、血清、多糖フィルム、軟膏、ムース、ポマード、パウダー、バー、ペンシルならびにスプレーまたはエアロゾル(スプレー)等が挙げられるがこれらに制限されない。これらの局所または経皮適用製剤は、当業者に公知の技法を用いて、例えば、絆創膏、ガーゼ、Tシャツ、靴下、タイツ、下着、ガードル、手袋、おむつ、生理用ナプキン、包帯材、ベッドカバー、拭き取り材、接着性パッチ、非接着性パッチ、密封パッチ、微小電気パッチまたはフェイスマスクが挙げられるがこれらに制限されない様々に異なる種類の固体アクセサリーに取り込むことができる、あるいは、とりわけ、フルイドファンデーションおよびコンパクトファンデーション等のメイクアップファンデーション、メイクアップ落としローション、メイクアップ落としミルク、アンダーアイコンシーラー、アイシャドウ、リップスティック、リッププロテクター(*l i p p r o t e c t o r*)、リップグロスおよびパウダー等の、様々に異なるメイクアップ製品に取り込むことができる。

10

20

30

40

50

【0143】

本発明の化粧品的または薬学的組成物は、例えば、とりわけ、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、界面活性剤、アゾン(1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン)、アルコール、尿素、エトキシジグリコール、アセトン、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールが挙げられるがこれらに制限されない。本発明の化合物の経皮吸収を増加させる作用剤(*agent*)を包含することができる。さらに、本発明の化粧品的または薬学的組成物は、イオントフォレシス、ソノフォレーション、エレクトロポレーション、微小電気パッチ、機械的圧力、浸透圧勾配、閉塞治療(*occlusive cure*)、マイクロインジェクションもしくは酸素圧による注射等の圧力による無針注射またはこれらのいずれかの組み合わせにより、処置される局部区域に適用して、本発明のペプチドのより優れた浸透を達成することができる。適用区域は、処置および/またはケアされる状態、障害および/または疾患の性質により決定される。

【0144】

さらに、式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含有する化粧品的組成物は、好ましくは、経口化粧品または薬物の形態の、経口投与のための様々に異なる種類の製剤において用いることができ、その例として、ゼラチンカプセル、軟カプセル、硬カプセルを包含するカプセル、糖衣錠を包含する錠剤、錠剤、丸剤、散剤、顆粒、チューリングガム、溶液、懸濁物、エマルジョン、シロップ、エリキシル剤、多糖フィルム、ゼリーまたはゼラチンおよび当業者に公知の他のいずれかの形態等が挙げられるがこれらに制限されない。特定の一実施形態では、本発明の化合物は、いずれかの形態の機能性食品または強化食品に取り込むことができ、その例として、ダイエタリーバーまたはコンパクトパウダーもしくは非コンパクトパウダー等が挙げられるがこれらに制限されない。これらの粉末は、水、ソーダ、乳製品、ダイズ派生製品に溶解させることができる、あるいはダイエタリーバーに取り込むことができる。本発明の化合物は、経口組成物または栄養補助食品のため的一般的な賦形剤およびアジュバントと共に配合することができ、例えば、食品業界において一般的な脂肪構成成分、水性構成成分、保水剤、保存料、食感改良剤(*texturizing agent*)、香味料、芳香、抗酸化剤および着色料が挙げられるがこれらに制限されない。

【0145】

式(I)の化合物、その立体異性体、これらの混合物および/またはその化粧品的にもしくは薬学的に許容される塩を含有する化粧品的または薬学的組成物は、局所または経皮経路と共に、経口または非経口経路等の、他のいずれかの適当な経路により投与することもでき、そのため、該組成物は、所望の投与形態の製剤に必要な薬学的に許容される賦形剤を包含する。本発明の文脈において、用語「非経口」は、鼻、耳、眼、直腸、尿道、膣、皮下、皮内経路、静脈内、筋肉内、眼内、硝子体内、角膜内、脊髄内、髄内、頭蓋内、頸管内、脳内、髄膜内(*intrameningeal*)、関節内、肝内、胸腔内、気管内、くも膜下腔内および腹腔内等の血管内注射、ならびに別のいずれかの同様の注射または注入技法を包含する。当業者であれば、本発明の化合物を含有する化粧品的または薬学的組成物を投与することができる様々に異なる手段を知っている。

【0146】

本発明に記載されている化粧品的または薬学的組成物に含有される化粧品的にまたは薬学的に許容されるアジュバントの中には、化粧品的または薬学的組成物において一般に使用される追加の成分が含まれ、それらは、例えば限定されるものではないが、他のノクターニンをモジュレートする剤、ミトコンドリア代謝を後押しする剤、アディポネクチン放出を増強する剤、細胞間連絡を後押しする剤、皮膚細胞におけるコネキシンを増大する剤、皮膚の自己再生を促進する剤、皮膚の肥厚性瘢痕化を防止する剤、DNA保護剤、DNA修復剤、幹細胞保護剤、神経細胞の開口分泌を阻害する剤、抗コリン剤、筋収縮を阻害する剤、アンチエイジング剤、抗シワ剤、制汗剤、抗炎症剤および/もしくは鎮痛剤、抗しそう痒剤、沈静化剤、麻酔剤、アセチルコリン受容体凝集の阻害剤、アセチルコリンエス

10

20

30

40

50

テラーゼの阻害剤、皮膚弛緩剤、メラニン合成刺激剤もしくは阻害剤、ホワイトニングもしくは脱色素剤、色素沈着促進剤、セルフタンニング剤、N Oシンターゼ阻害剤、5 - 還元酵素阻害剤、リシルおよび / もしくはプロリルヒドロキシラーゼ阻害剤、抗酸化剤、フリー ラジカルスカベンジャーおよび / もしくは大気汚染に対する剤、反応性カルボニル種スカベンジャー、抗グリケーション剤、解毒剤、抗ヒスタミン剤、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤、乳化剤、皮膚軟化薬、有機溶媒、液体噴霧剤、皮膚コンディショナー、保水剤、水分を保持する物質、アルファヒドロキシ酸、ベータヒドロキシ酸、保湿剤、表皮加水分解酵素、ビタミン、アミノ酸、タンパク質、色素もしくは着色剤、染料、バイオポリマー、ゲル化ポリマー、増粘剤、界面活性剤、柔軟剤、乳化剤、結合剤、保存料、目の下の隈を低減させるもしくは処置することができる剤、角質除去剤、角質溶解剤、剥落剤、抗菌剤、抗真菌剤、静真菌剤、殺菌剤、静菌剤、真皮もしくは表皮高分子の合成を刺激し、かつ / またはそれらの分解を阻害もしくは予防することができる剤、コラーゲン合成刺激剤、エラスチン合成刺激剤、デコリン合成刺激剤、ラミニン合成刺激剤、デフェンシン合成刺激剤、シャペロン合成刺激剤、c A M P 合成刺激剤、A Q P - 3 をモジュレートする剤、アクアポリン合成刺激剤、アクアポリンファミリーのタンパク質、ヒアルロン酸合成刺激剤、グリコサミノグリカン合成刺激剤、フィブロネクチン合成刺激剤、サーチュイン合成刺激剤、サーチュイン活性化剤、熱ショックタンパク質、熱ショックタンパク質合成刺激剤、脂質および角質層の構成成分の合成を刺激する剤、セラミド、脂肪酸、コラーゲン分解を阻害する剤、マトリックスメタロプロテアーゼを阻害する剤、エラスチン分解を阻害する剤、セリンプロテアーゼ、例えばカリクレイン、エラスターーゼもしくはカテプシンを阻害する剤、線維芽細胞増殖を刺激する剤、ケラチノサイト増殖を刺激する剤、脂肪細胞増殖を刺激する剤、メラノサイト増殖を刺激する剤、ケラチノサイト分化を刺激する剤、脂肪細胞分化を刺激するもしくは遅延させる剤、抗過角化症剤、コメド溶解剤 (comedo lytic agent)、抗乾癬剤、安定剤、敏感肌の処置および / もしくはケアのための剤、ファーミング剤、抗ストレッチマーク剤 (anti-stretch mark agent)、結合剤、皮脂産生を調節する剤、脂肪分解剤もしくは脂肪分解を刺激する剤、脂肪生成剤、P G C - 1 発現をモジュレートする剤、P P A R の活性をモジュレートする剤、脂肪細胞のトリグリセリド含有量を増加もしくは低下させる剤、抗セルライト剤、P A R - 2 活性を阻害する剤、治癒を刺激する剤、コアジュバント治癒剤 (coadjuvant healing agent)、再上皮化を刺激する剤、コアジュバント再上皮化剤、サイトカイン増殖因子、毛細血管循環および / もしくは微小循環に作用する剤、新脈管形成を刺激する剤、血管透過性を阻害する剤、静脈強壮剤、細胞代謝に作用する剤、真皮 - 表皮接合部を改善するための剤、発毛を誘導する剤、発毛阻害もしくは遅延剤、抜け毛を遅延させる剤、保存料、芳香剤、化粧用および / もしくは吸収用および / もしくは体臭マスキング用デオドラント、キレート剤、植物エキス、エッセンシャルオイル、海産物エキス、生物工学的プロセスから得られる剤、ミネラル塩、細胞エキス、日焼け止めならびに紫外Aおよび / もしくはB光線および / もしくは赤外A光線に対して活性を有する有機もしくはミネラル光防護剤、またはこれらの混合物であり、ただし、これらは、組成物の構成成分の残り、特に本発明の化合物と物理的かつ化学的に適合性であることを条件とする。さらに、これらの追加の成分の性質は、本発明の化合物の利益を受け入れ難いほど変更するべきではない。これらの追加の成分の性質は、植物エキス等、合成であっても天然であってもよく、または生物工学的プロセスに由来しても、合成手順および生物工学的プロセスの組合せに由来してもよい。追加の例は、C T F A I n t e r n a t i o n a l C o s m e t i c I n g r e d i e n t D i c t i o n a r y & H a n d b o o k 、第12版(2008年)に見出すことができる。本発明の文脈において、生物工学的プロセスは、生物またはその一部において活性成分またはその一部を產生する任意のプロセスであると理解される。

【0147】

一実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、および薬学的または化粧品的に有効な量の、以下からなる群から選択されるアジュバントを含む化粧品的または薬学的組成物を提供する：

10

20

30

40

50

(i) 脂肪細胞のトリグリセリド含有量を低減する剤、脂肪細胞分化を遅延させる剤、抗セルライト剤、脂肪分解剤、静脈強壮剤 (venotonic agent)、PGC-1 発現を阻害する剤、またはPPAR の活性を阻害する剤、

(ii) ファーミング剤および／または再高密度化 (redensifying) 剤および／または再構成剤、

(iii) 真皮または表皮高分子の合成を刺激する剤、

(iv) 抗シワ剤および／またはアンチエイジング剤、

(v) 抗炎症剤および／または鎮痛剤、

(vi) UV および IRA 光線を取り除くことができる剤、

(vii) ホワイトニングもしくは脱色素剤、またはメラニン合成を阻害する剤、

(viii) DNA 保護剤、DNA 修復剤、および／または幹細胞保護剤、ならびに

(ix) 反応性カルボニル種スカベンジャー、フリーラジカルスカベンジャーおよび／または抗グリケーション剤、解毒剤、抗酸化剤および／または抗大気汚染剤。

【0148】

化粧品的または薬学的組成物は、例えば限定されるものではないが、以下により形成される群から選択される、脂肪細胞のトリグリセリド含有量を低減する剤、脂肪細胞分化を遅延させる剤、抗セルライト剤、脂肪分解剤、静脈強壮剤、PGC-1 発現を阻害する剤、またはPPAR の活性を阻害する剤をさらに含むことができる。とりわけ、*Alchemilla vulgaris*、*Angelica sinensis*、*Armeniaca* sp.、*Arnica montana* L、*Atractylodis platicodon*、bamboo、*Betula alba*、*Bupleurum chinensis*、*Calendula officinalis*、cangzhu、*Cecropia obtusifolia*、*Celosia cristata*、*Centella asiatica*、*Chenopodium quinoa*、*Chrysanthellum indicum*、*Cimifuga racemosa*、*Citrus aurantium amara*、*Cnicus benedictus*、*Coffea arabica*、*Cola nitida*、*Coleus barbatus*、*Coleus blumei*、*Coleus esquirolii*、*Coleus forskohlii*、*Coleus scutellarioides*、*Coleus* sp.、*Coleus xanthantus*、*Commiphora myrrha*、*Crithmum maritimum*、*Cuminum cyminum*、*Dioscorea coletti*、*Dioscorea villosa*、*Eugenia caryophyllus*、*Filipendula ulmaria* L、*Foeniculum vulgare*、*Fucus vesiculosus*、*Gelidium Cartilagineum*、*Ginkgo biloba*、*ginkgo biloba*、*Glycine max*、*Glycyrrhiza glabra*、*Hedera helix* (セイヨウキヅタのエキス)、*Hibiscus sabdariffa*、*Hordeum vulgare*、*Humulus lupulus*、*Hypericum perforatum*、*Ilex paraguariensis*、*Kigelia africana*、*Laminaria digitata*、*Lupinus perennis*、*Nelumbium speciosum*、*Orthosiphon stamineus* benth、*Panax ginseng*、*Paullinia cupana*、*Peumus boldus*、*Phyllacantha fibrosa*、*Piper methysticum*、*Piper nigrum*、*Prunella vulgaris*、*Prunus amygdalus dulcis*、*Rosmarinus officinalis*、*Rubus idaeus*、*Ruscus aculeatus* (ナギイカダのエキス)、*Salvia officinalis* L、*Sambucus nigra*、*Serenoa repens*、*Smilax aristolochiæfolia*、*Spirulina platensis* algae、*Taraxacum erythrospermum*、*Taraxacum offici*

10

20

30

40

50

nale、緑茶、*Ulmus rubra*、*Uncaria tomentosa*、*Verbena officinalis*、*Vitex agnus-castus*、*Dysmorpheococcus globosus*のエキスもしくは加水分解エキス、とりわけ、アルベリン(alverin)、クエン酸アルベリン、ジヒドロミリセチン、コエンザイムA、リパーゼ、セルレニン、ルチン、グラウシン、エスクリン、ビスナジン、カフェイン、テオフィリン、テオブロミン、アミノフィリン、キサンチン、カルニチン、フォルスコリン、エシン、ルスコゲニン、ヘデリン、トリエタノールアミンヨウ化物、AMPc合成誘導剤、*Lanachrys*(登録商標)[INCI: Chrysanthellum Indicumエキス]、*Atrium/Unipex*により販売；*Slim-Excess*(商標)[INCI: 加水分解カラゲニン、キサンタンガム]、*Svelteine*(商標)[INCI: カルニチン、レシチン、カフェイン、カルボマー、サリチル酸、アテロコラーゲン、*Centella Asiatica*エキス、エスクリン、コンドロイチン硫酸ナトリウム]、*Peru Liana*[INCI: *Uncaria Tomentosa*エキス]、*Flavenger*(商標)[INCI: カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、ジメチルシリル化シリカ、オレイン酸グリセリル、カプリル酸ケルセチン]もしくは*Slimfit*(登録商標)LS 9509[INCI: *Cecropia Obtusifolia*樹皮エキス]、*BASF*により販売；*Scopariane*[INCI: *Sphacelaria Scoparia*]、*Phyco R75*[INCI: *Laminaria Digitata*]、*Pheoslim*[INCI: *Phyllacantha Fibrosa*エキス]、*Buckwheat Wax*[INCI: *Polygonum Fagopyrum*]、*Areaumat Samphira*[INCI: *Crithmum Maritimum*エキス]もしくは*Actiporine 8G*[*Jania Rubens*エキス]、*Codif*により販売；*Slimming Factor Karkade*(商標)[INCI: *Hibiscus Sabdariffa*]、*Cosmetochem*により販売；*Liposuctionine*[アセチルシクロヘキサペプチド-34]、*Infinitec Activos*により販売；*Xantalgosil C*(登録商標)[INCI: マンヌロン酸アセフィリンメチルシラノール]、*Theophyllisilane C*(登録商標)[INCI: アルギン酸メチルシラノールカルボキシメチルテオフィリン]、*Glutrapeptide*(登録商標)[INCI: ピログルタミルアミドエチルインドール]もしくは*Cafeislane C*[INCI: アルギン酸シロキサントリオール、カフェイン]、*Exsymol*により販売；*Timiline*(登録商標)[INCI: ポリグルクロン酸]、*Greentech*により販売；*Visnadinine*[INCI: ビスナジン]もしくは*Ginkgo Biloba*二量体フラボノイドフィトソーム[INCI: リン脂質、*Ginkgo Biloba*葉エキス]、*Indena*により販売；*Silusyne*(登録商標)[INCI: ダイズ(*Glycine Soja*)油、セスキオレイン酸ソルビタン、イソヘキサデカン、ヒアルロン酸ナトリウム、ラウリルジモニウムヒドロキシプロピル加水分解ダイズタンパク質、アセチルヘキサペプチド-39]、*Liporeductyl*(登録商標)[INCI: レシチン、カフェイン、ナギイカダ(*Ruscus Aculeatus*)根エキス、マルトデキストリン、シリカ、ヨウ化水素Tea、セイヨウキヅタ(*Hedera Helix*)エキス、カルニチン、エシン、トリペプチド-1、キサンタンガム、*Chondrus Crispus*(カラゲニン)エキス]、*Actigym*(商標)[INCI: バチルス/ダイズ発酵エキス]もしくは*Nocturshape*(商標)[INCI: 異性化糖]、*Lipotec/Lubrizol*により販売；*Iso-Slim Complex*[INCI: ダイズイソフラボン、カフェイン、カルニチン、*Spirulina Platensis*エキス]、*Happybelieve-P*[INCI: レシチン、*Vitex Agnus Castus*エキス、テトライソパルミチン酸アスコルビル、トコフェロール、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、シクロデキストリン]もしくは*AmaraShape*[INCI: レシチン、カフェイン、*Citrus Aurantium* Amaraエキス]、*Mibelie Bioch*

10

20

30

40

50

emistryにより販売；Regu(登録商標)-Slim[INCI:カフェイン、Paulinia Cupana種子エキス、カルニチン、微結晶性セルロース、システイン酸、パンテテイン(Pantheine)スルホネート]もしくはRegu(登録商標)-Shape[INCI:異性化リノール酸、レシチン]、Pentapharm/DSMにより販売；Provialisim(商標)[INCI:フィセチン、ラズベリーケトン]、Myriceline[INCI:ジヒドロミリセチン]、Drenalip[INCI:Ruscus Aculeatus根エキス、Citrus Medica Limonum果皮エキス、Solidago Virgaureaエキス、Astragalus Membranaceus根エキス]もしくはLipout(商標)[INCI:カプリル酸/カプリン酸グリセリド、プランクトンエキス]、Provitalにより販売；Actisculpt[INCI:Commiphora Myrrhaエキス、Coleus Forskohlii根エキス]、Givaudanにより販売；Perfeline(登録商標)[INCI:カルニチン、カフェイン、Ruscus Aculeatusエキス]もしくはCellActive(登録商標)Shape[INCI:Chlorella Vulgaris/Lupinus Albusタンパク発酵物、Coleus Forskohlii、カフェイン]、Rahnにより販売；ProContour(商標)[INCI:レシチン、カフェイン、カルニチン、Centella Asiatica葉エキス、Coleus Forskohlii根エキス]、Rovi Cosmeticsにより販売；Unislim(商標)[INCI:Ilex Paraguariensis(葉)エキス、Coffea Arabica(コーヒー)種子エキス(マメ)、PEG-60アーモンドグリセリド、セチルヒドロキシエチルセルロース]、Redulite(商標)[INCI:エトキシジグリコール、Sambucus Nigra、ポリアクリル酸ナトリウム]、Pleurimincyl(商標)[INCI:カフェイン、Bupleurum Chinensisエキス]、Phytotail(商標)SL[INCI:Verbena Officinalisエキス、Sambucus Nigra花エキス、Eugenia Caryophyllus(クローブ)花エキス、レシチン]、Phytosonic(商標)[INCI:Euglena Gracilisエキス、カフェイン、Glaucium Flavum葉エキス]、Ovaliss(商標)[INCI:ヤシ油アルキルグルコシド、グラウシン]、Lipocare(商標)[INCI:カフェイン、コエンザイムA、Bupleurum Chinensisエキス]、Cycloolipase(商標)[INCI:ポリメタクリル酸グリセリル、カフェイン、リバーゼ、アデノシンリン酸]、Coaxel(商標)[INCI:カフェイン、コエンザイムA、カルニチン]、Bodyfit(商標)[INCI:ヤシ油アルキルグルコシド、グラウシン]、Vexel[INCI:レシチン、カフェイン、パルミトイールカルニチン]もしくはIntenslim(商標)[INCI:Globularia Cordifolia Callus培養エキス、Zingiber Zerumbetエキス、カフェイン]、Sederma/Crodaにより販売；Voluform[INCI:パルミトイールイソロイシン]、Adipoless[INCI:Chenopodium Quinoa種子エキス]、Seppicにより販売；Slimactive(登録商標)[INCI:Peumus Boldus葉エキス]、Remoduline(登録商標)[INCI:Citrus Aurantium Dulcis(オレンジ)果実エキス]もしくはStemsvelte[INCI:Silybum Marianumエキス]、Pro-Sveltyl[INCI:Nelumbium Sp

eciosumエキス]、Biosculptine(登録商標)[INCI:加水分解Celosia Cristata花/種子エキス、加水分解Prunella Vulgarisエキス]、Affiness(登録商標)[INCI:加水分解Coriandrum Sativum果実エキス、Citrus Aurantium Dulcis(オレンジ)果実エキス]もしくはStemsvelte[INCI:Silybum Marianumエキス]、Silabにより販売；Delipidol[INCI:チ

10

20

30

40

50

ロシルプニケート (Punicate)]、Guarasilim (登録商標) [INCI : カフェイン、Paullinia Cupana 種子エキス、Ptychopetalum olacoides 樹皮エキス]、Caobromine (登録商標) [INCI : Theobroma Cocoa 外皮エキス] もしくは Slimastevia (登録商標) [INCI : Ilex Paraguariensis 葉エキス、Stevia Rebaudiana エキス]、Solabia により販売; Abdoliance [INCI : パルミチン酸スクロース、リノレン酸グリセリル、Paullinia Cupana 種子エキス、Prunus Amygdalus Dulcis (スイートアーモンド) 油、レシチン、Citrus Aurantium Amara (ピターオレンジ) 果皮エキス、トコフェロール]、Betaphroline [INCI : Tephrosia Purpurea 種子エキス] もしくは PRO-DG [INCI : プランクトンエキス]、Soliance により販売; UCPeptide (商標) V [INCI : ペンタペチド] もしくは ATPeptide (商標) IS [INCI : トリペプチド-3]、Vincience / ISP / Ashland により販売、またはこれらの混合物。

【0149】

化粧品的または薬学的組成物は、例えは限定されるものではないが、以下により形成される群から選択される、ファーミング剤および / または再高密度化剤および / または再構成剤をさらに含むことができる。とりわけ、Malpighia punicifolia、Cynara scolymus、Gossypium herbaceum、Aloe Barbadensis、Panicum miliaceum、Morus nigra、Sesamum indicum、Glycine soja、Triticum vulgare のエキス、Pronalen (登録商標) Refirming HSC [INCI : Triticum Vulgare、Silybum Marianum、Glycine Soy、Equisetum Arvense、Alchemilla Vulgaris、Medicago Sativa、Raphanus Sativus] または Polyplant (登録商標) Refirming [INCI : コーンフラワー、ツボクサ (Asiatic Centella)、ヒバマタ (Fucus)、コロハ]、Provital により販売; Lanablue (登録商標) [INCI : ソルビトール、藻類エキス]、Atrium Biotechnologies / Unipex Innovations により販売; Pepha (登録商標) - Nutrixi [INCI : 天然栄養因子]、Pentapharm / DSM により販売; イソフラボン含有植物エキス; Biopeptide EL (商標) [INCI : パルミトイロオリゴペプチド]、Biopeptide CL (商標) [INCI : パルミトイロオリゴペプチド]、Vexel (登録商標) [INCI : レシチン、カフェイン、パルミトイルカルニチン]、Matrixyl (登録商標) [INCI : パルミトイルペンタペプチド-3]、Matrixyl 3000 [INCI : パルミトイルテトラペプチド-3、パルミトイロオリゴペプチド]、Bio-Bustyl (商標) [INCI : ポリメタクリル酸グリセリル、ラネラダイズタンパク質発酵物、パルミトイロオリゴペプチド] または Majestem (商標) [INCI : Leontopodium Alpinum Callus 培養エキス]、Sederma / Croda により販売; Dermosaccharides (登録商標) HC [INCI : グリコサミノグリカン、グリコーゲン]、Aglycal (登録商標) [INCI : マンニトール、シクロデキストリン、グリコーゲン、Aratostaphylos Uva Ursi 葉エキス]、Cytokinol (登録商標) LS [INCI : 加水分解カゼイン、加水分解酵母タンパク質、リシン HCl]、Firmiderm (登録商標) LS9120 [INCI : Terminilia Catappa 葉エキス、Sambucus Negra 花エキス、PVP、タンニン酸]、Ursolosome (登録商標) [INCI : レシチン、ウルソール酸、アテロコラーゲン、キサンタンガム、コンドロイチン硫酸ナトリウム] または Colla lift (登録商標) [INCI : 加水分解麦芽エキス]、BASF により販売; Liftline (登録商標) [INCI : 加水分解コムギタンパク質]、Raaffermi

10

20

30

40

50

e (登録商標) [INCI: 加水分解ダイズ粉]、Riduless C (登録商標) [加水分解ダイズタンパク質] または Volunage (登録商標) [INCI: Paeonia Albilora 根エキス]、Silab により販売; Serilesine (登録商標) [INCI: ヘキサペプチド-10]、Decorinyl (登録商標) [INCI: トリペプチド-10シトルリン]、Trylagen (登録商標) [INCI: シュードアルテロモナス発酵エキス、加水分解コムギタンパク質、加水分解ダイズタンパク質、トリペプチド-10シトルリン、トリペプチド-1]、Silusyne (登録商標) [INCI: ダイズ (Glycine Soja) 油、セスキオレイン酸ソルビタン、イソヘキサデカン、ヒアルロン酸ナトリウム、ラウリルジモニウムヒドロキシプロピル加水分解ダイズタンパク質、アセチルヘキサペプチド-39]、Adifyline (登録商標) [INCI: アセチルヘキサペプチド-38] または Uplevity (商標) [INCI: アセチルテトラペプチド-2]、Lipotec/Lubrizol により販売; Syn - Coll [INCI: パルミトイльтリペプチド-5]、Pentapharm/DSM により販売; Hydriame (登録商標) [INCI: グリコサミノグリカン、スクレロチウムガム]、Atrium Biotechnologies/Unipex Innovations により販売; IP2000 [INCI: デキストラン、トリフルオロアセチルトリペプチド-2]、Institut European de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations により販売; Plantasens (登録商標) Olive Active HP [Olea Europaea (オリーブ) 油不けん化物]、Clariant により販売。
10
20

【0150】

化粧品的または薬学的組成物は、例えば限定されるものではないが、以下により形成される群から選択される、真皮または表皮高分子の合成を刺激する剤をさらに含むことができる。とりわけ、コラーゲン合成刺激剤、エラスチン合成刺激剤、デコリン合成刺激剤、ラミニン合成刺激剤、シャペロン合成刺激剤、サーチュイン合成刺激剤、サーチュイン活性化剤、アクアポリン合成モジュレート剤、フィブロネクチン合成刺激剤、コラーゲン分解を阻害する剤、エラスチン分解を阻害する剤、セリンプロテアーゼを阻害する剤、例えばカリクレイン、白血球エラスターーゼまたはカテプシンG、線維芽細胞増殖を刺激する剤、ならびにDNA修復剤および/もしくはDNA保護剤、例えば限定されるものではないが、Centella asiatica、Saccharomyces cerevisiae、Solanum tuberosum、Rosmarinus officinalis、Vaccinium angustifoliumのエキス、藻類Macrocystis pyrifera、Padina pavonicaのエキス、ダイズ、麦芽、亜麻、セージ、レッドクローバー、葛根、シロバナルーピン植物のエキス、ヘーゼルナッツエキス、トウモロコシエキス、酵母エキス、ブナノキ芽 (beech shoot) エキス、マメ科種子エキス、植物ホルモンエキス、例えばジベレリン、オーキシンもしくはサイトカイニン、またはとりわけ植物プランクトンSalina のエキス、Lactobacillus Bulgaricus を含む乳の発酵生成物、シアチコシドおよびそれらの誘導体、ビタミンCおよびその誘導体、ケイ皮酸およびその誘導体、Matrixyl 1 (登録商標) [INCI: パルミトイペンタペプチド-3]、Matrixyl (登録商標) 3000 [INCI: パルミトイльтラペプチド-3、パルミトイロオリゴペプチド]、Biopeptide CL (商標) [INCI: ポリメタクリル酸グリセリル、パルミトイロオリゴペプチド] もしくは Senestem (商標) [INCI: Plantago Lanceolata 葉エキス]、Sederma/Croda により販売; Antarcticine (登録商標) [INCI: シュードアルテロモナス発酵エキス]、Decorinyl (登録商標) [INCI: トリペプチド-10シトルリン]、Serilesine (登録商標) [INCI: ヘキサペプチド-10]、Lipeptide [INCI: 加水分解植物性タンパク質]、Aldeanine (登録商標) [INCI: 加水分解コムギタンパク質、加水分解ダイズタンパク質、トリペプチド-1]、
30
40
50

Relistase (登録商標) [INCI : アセチルアルギニルトリプトフィルジフェニルグリシン]、Thermostressine (登録商標) [INCI : アセチルテトラペプチド-22]、Peptide AC29 [INCI : アセチルトリペプチド-30シトルリン]、Diffuporine (登録商標) [INCI : アセチルヘキサペプチド-37]、Silusyne (登録商標) [INCI : ダイズ(Glycine Soja)油、セスキオレイン酸ソルビタン、イソヘキサデカン、ヒアルロン酸ナトリウム、ラウリルジモニウムヒドロキシプロピル加水分解ダイズタンパク質、アセチルヘキサペプチド-39]、Adifyline (登録商標) [INCI : アセチルヘキサペプチド-38]もしくはJuvel even (商標) [INCI : アセチルヘキサペプチド-51アミド]、Lipotec/Lubrizolにより販売；Drieline (登録商標) PF [INCI : 酵母ベータグルカン]もしくはRepulpami ER [INCI : Adansonia Digitata果肉エキス、Hibiscus Sabdariffa花エキス]、Alban Mullerにより販売；Phytovityl C (登録商標) [INCI : Zea Maysエキス]、Solabiaにより販売、Collalift (登録商標) [INCI : 加水分解麦芽エキス]、Eperuline (商標) [INCI : Eperua Falcata樹皮エキス]もしくはShadownyl (商標) [INCI : 藻類エキス]、BASFにより販売；Phytocohe sine PSP (商標) [INCI : ベータシトステロール硫酸ナトリウム]もしくはGP4G SP [INCI : アルテミア抽出物]、Vincience / ISP / Ashlandにより販売；Soliberine (登録商標) [INCI : Buddleja Officinalis花エキス]、Greentechにより販売；Citrustem (商標) [INCI : キサンタンガム、グルコノラクトン、グルコン酸カルシウム]もしくはLipout (商標) [INCI : カプリル酸/カプリン酸グリセリド、プランクトンエキス]、Provitalにより販売；Dermcom [INCI : アカシアセネガルガム、Crocus Chrysanthus球根エキス]、Mibeille Biochemistryにより販売；Novhyal (登録商標) Biotech G [INCI : アセチルグルコサミンリン酸二ナトリウム]、Induchem/Givaudanにより販売；Sphingokine (登録商標) NP [INCI : カプロオイル(Caprooyl)フィトスフィンゴシン]、Evonikにより販売；Syn (登録商標) - TC [INCI : トリフルオロ酢酸テトラデシルアミノブチロイルバリルアミノ酪酸ウレア、パルミトイльтリペプチド-5、パルミトイルジペプチド-5ジアミノブチロイルヒドロキシトレオニン]、Pentapharm/DSMにより販売；Body³ Complex (商標) [INCI : ベントナイト、Butyrospermum Parkii (シア)ナツツエキス、Persea Gratissima (アボカド)果実エキス]、Progeline (商標) [INCI : デキストラン、トリフルオロアセチルトリペプチド-2]、Elix-Ir (商標) [INCI : Polygonum Aviculareエキス]もしくはAdipofill'in (商標) [INCI : オルニチン、リン脂質、糖脂質]、Lucas Meyer Cosmetics/Unipexにより販売；Actiporine 8G [Jania Rubensエキス]、Codifにより販売；ProSynergen (商標) DF [INCI : ラクトバチルス/Ulk enia Amoeboidea発酵エキス濾液]、Lonzaにより販売；ミネラル、例えばカルシウム、とりわけレチノイドおよびそれらの誘導体、イソフラボノイド、カロテノイド、特にリコ펜、偽ジペプチド、レチノイドおよびそれらの誘導体、例えばレチノールもしくはパルミチン酸レチニル、またはとりわけヘパリノイド。

【0151】

化粧品的または薬学的組成物は、例えば限定されるものではないが、以下により形成される群から選択される、抗シワ剤および/またはアンチエイジング剤をさらに含むことができる。とりわけ、Vitis vinifera、Rosa canina、Curcuma longa、Theobroma cacao、Ginkgo biloba、Leontopodium alpinumもしくはDunaliella salin

10

20

30

40

50

a のエキスもしくは加水分解エキス、とりわけ Matrixyl (登録商標) [INCI : パルミトイルペンタペプチド-4]、Matrixyl (登録商標) 3000 (登録商標) [INCI : パルミトイルテトラペプチド-7、パルミトイロオリゴペプチド]、Matrixyl (登録商標) Synthe'6 (商標) [INCI : ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、パルミトイльтリペプチド-38]、Essenskin (商標) [INCI : ヒドロキシメチオニンカルシウム]、Renovage [INCI : テプレノン]、Resistem (商標) [INCI : Globularia Cordifolia 発酵物]、Dermaxyl (登録商標) [INCI : パルミトイロオリゴペプチド]、Beautifeye (商標) [INCI : Albizia Julibrissin 樹皮エキス、Darutoside]、Meiritage (商標) [INCI : Astragalus Membranaceus 根エキス、Atractylodes Macrocephala 根エキス、Bupleurum Falcatum 根エキス]、Senestem (商標) [INCI : Plantago Lanceolata 葉エキス]、Venuceane (商標) [INCI : Thermus Thermophilus 発酵物] もしくはMajestem (商標) [INCI : Leontopodium Alpinum Callus 培養エキス]、Sederma/Crodaにより販売; Vialox (登録商標) [INCI : ペンタペプチド-3]、Syn (登録商標) Ake (登録商標) [INCI : 二酢酸ジペプチドジアミノブチロイルベンジルアミド]、Syn (登録商標) - Coll [INCI : パルミトイльтリペプチド-5]、Phytaluronate [INCI : ローカストビーン (Ceratonia Silique) ガム]、Preregen (登録商標) [INCI : Glycine Soja (ダイズ) タンパク質、オキシド還元酵素]、Syn (登録商標) - TC [INCI : トリフルオロ酢酸テトラデシルアミノブチロイルバリルアミノ酪酸ウレア、パルミトイльтリペプチド-5、パルミトイルジペプチド-5ジアミノブチロイルヒドロキシトレオニン]、Syn - Star (商標) [INCI : 二酢酸ジペプチドジアミノブチロイルベンジルアミド] もしくはRegu (登録商標) - Science [INCI : Asparagus Officinalis 茎エキス、グルコノラクトン、グルコン酸カルシウム]、Pentapharm/DSMにより販売; Myoxinol (商標) [INCI : 加水分解Hibiscus Esculentus エキス]、Syniorage (商標) [INCI : アセチルテトラペプチド-11]、Dermican (商標) [INCI : アセチルテトラペプチド-9]、DNA AGE (商標) LS [INCI : Cassia Alata 葉エキス]、Equistat [INCI : Pyrus Malus 果実エキス、Glycine Soja 種子エキス]、Juvenescence [INCI : エトキシジグリコール、カプリル酸トリグリセリド、レチノール、ウルソール酸、フィトナジオン、イロマスタッフ]、Shadownyl (商標) [INCI : 藻類エキス]、Epigenist (商標) [INCI : Voandzeia Subterranea 種子エキス、マルトデキストリン]、LOX-AGE (商標) [INCI : Cichorium Intybus (チコリ) 葉エキス] もしくはPerlaura (商標) [INCI : Polygonum Bistorta 根エキス]、BASFにより販売; Algismus C (登録商標) [INCI : マンヌロン酸メチルシラノール]、Hydroxyproline CN (登録商標) [INCI : アスパラギン酸メチルシラノールヒドロキシプロリン] もしくはExage [INCI : イミダゾリルエチルジアミノプロパンアミド]、Exsymbolにより販売; Argireline (登録商標) [INCI : アセチルヘキサペプチド-8]、SNAP-7 [INCI : アセチルヘプタペプチド-4]、SNAP-8 (商標) [INCI : アセチルオクタペプチド-3]、Leuphasyl (登録商標) [INCI : ペンタペプチド-18]、Inylane (登録商標) [INCI : アセチルヘキサペプチド-30]、Aldeanine (登録商標) [INCI : 加水分解コムギタンパク質、加水分解ダイズタンパク質、トリペプチド-1]、Preventionthelia (登録商標) [INCI : ジアミノプロピオノイルトリペプチド-33]、Decorinyl (登録商標) [INCI : トリペプチド-10シトルリン]、De 10 20 30 40 50

corinol (登録商標) [INCI:トリペプチド-9シトルリン]、Trylagen (登録商標) [INCI:ショードアルテロモナス発酵エキス、加水分解コムギタンパク質、加水分解ダイズタンパク質、トリペプチド-10シトルリン、トリペプチド-1]、Eyeseryl (登録商標) [INCI:アセチルテトラペプチド-5]、Peptide AC29 [INCI:アセチルトリペプチド-30シトルリン]、Relistarase (登録商標) [INCI:アセチルアルギニルトリプトフィルジフェニルグリシン]、Thermos stressine (登録商標) [INCI:アセチルテトラペプチド-22]、Lipochromoman (登録商標) [INCI:ジメチルメトキシクロマノール]、Chromabright (登録商標) [INCI:パルミチン酸ジメチルメトキシクロマニル]、Antarcticicine (登録商標) [INCI:ショードアルテロモナス発酵エキス]、dGlyage (登録商標) [INCI:リシンHCl、レシチン、トリペプチド-9シトルリン]、Vilastene (商標) [INCI:リシンHCl、レシチン、トリペプチド-10シトルリン]、Hyadisine (登録商標) [INCI:ショードアルテロモナス発酵エキス]、Hyannify (商標) [INCI:異性化糖]、Diffuporine (登録商標) [INCI:アセチルヘキサペプチド-37]、Silusyne (登録商標) [INCI:ダイズ(Glycine Soja)油、セスキオレイン酸ソルビタン、イソヘキサデカン、ヒアルロン酸ナトリウム、ラウリルジモニウムヒドロキシプロピル加水分解ダイズタンパク質、アセチルヘキサペプチド-39]、Adifyline (登録商標) [INCI:アセチルヘキサペプチド-38]、Uplevity (商標) [INCI:アセチルテトラペプチド-2]、Juvel eleven (商標) [INCI:アセチルヘキサペプチド-51アミド]、Argirelox (商標) [INCI:アセチルヘキサペプチド-8、ベンタペプチド-18]、Seacode (商標) [INCI:ショードアルテロモナス発酵エキス]、Eyedeline (商標) [INCI:プランクトンエキス]もしくはCelllynkage (商標) [INCI:異性化糖]、Lipotec/Lubrizolにより販売; Kollaren (登録商標) [INCI:トリペプチド-1、デキストラン]、Institut Europeen de Biologie Cellulaireにより販売; Colaxyline IS [INCI:ヘキサペプチド-9]、Laminixyline IS (商標) [INCI:ヘプタペプチド]、Orsirtine (商標) GL [INCI:Oryza Sativa(コメ)エキス]、D'Orientation (商標) IS [INCI:Phoenix Dactylifera(デーツ)種子エキス]、Phytoquintescine (商標) [INCI:ヒトツブコムギ(Triticum Monococcum)エキス]、Quintescine (商標) IS [INCI:ジベプチド-4]、Peptide Q10 (商標) [INCI:トリフルオロ酢酸ペニタペプチド-34]もしくはTelosense (商標) [INCI:加水分解酵母タンパク質、加水分解ダイズタンパク質]、Vincience/ISP/Ashlandにより販売; BONT-L-Peptide [INCI:パルミトイールヘキサペプチド-19]、Infinitec Activosにより販売; Deepaline (商標) PVB [INCI:パルミトイール加水分解コムギタンパク質]、Sepilift (登録商標) DPHP [INCI:ジパルミトイールヒドロキシプロリン]もしくはEphemer (商標) [INCI:カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、Undaria Pinnatifidaエキス]、Seppicにより販売; Gatuline (登録商標) Expression [INCI:Acmeilla Oleraceaエキス]、Gatuline (登録商標) In-Tense [INCI:Spilanthes Acmeilla花エキス]、Gatuline (登録商標) Age Defense 2 [INCI:Juglans Regia(クルミ)種子エキス]もしくはGatuline (登録商標) Renew [INCI:Cryptomeria Japonica芽エキス]、Gattefosséにより販売; Thalassine (商標) [INCI:藻類エキス]、Biotechmarineにより販売; Chronoline (商標) [INCI:カプロオイルテトラペプチド-3]もしくはThymulen-4 [INCI:ア

セチルテトラペプチド-2]、Atrium/Unipex Innovationsにより販売；Ameliox[INCI：カルノシン、トコフェロール、Silybum Marianum果実エキス]、PhytocellTec(商標)Malus Domestica[INCI：Malus Domestica果実細胞培養液]、PhytocellTec(商標)Symphytum[INCI：イソマルト、Symphytum Officinale根細胞培養、レシチン]、PhytocellTec(商標)nunatak(登録商標)[INCI：Saponaria Pumila Callus培養エキス、イソマルト、レシチン]、AnaGain(商標)[INCI：Pisum Sativum(マメ)芽エキス]、Dermcom[INCI：アカシアセネガルガム、Crocus Chrysanthus芽エキス]、Snow Algae Powder[INCI：クラミドカプサエキス、マルトデキストリン、レシチン]、RoyalEpigen P5[INCI：ペンタペプチド-48、水添レシチン、Butyrospermum Parkii(シア)バター]もしくはVin-upLift[INCI：ワイン、Caesalpinia Spinosaガム]、Mibelle Biochemistryにより販売；Bioxilift[INCI：Pimpinella Anisumエキス]、SMS Anti-Wrinkle(登録商標)[INCI：Annona Squamosa種子エキス]Vitagenyl(登録商標)[INCI：Prunus Persica(モモ)葉エキス]、Epigenomyl(登録商標)[INCI：Calendula Officinalis花エキス]、Eternaline(登録商標)[INCI：Helichrysum Stoechasエキス]もしくはFilmezel(登録商標)[INCI：Kappaphycus Alvareziiエキス、Caesalpinia Spinosa果実エキス]、Silabにより販売；Citrustem(商標)[INCI：キサンタンガム、グルコノ

ラクトン、グルコン酸カルシウム]、Melavoid(商標)[INCI：Boerhavia Diffusa根エキス]、Darkout(商標)[INCI：Hypoxis Rooperi根茎エキス、Caesalpinia Spinosaガム]、Linefill(商標)[INCI：カプリル酸/カプリン酸グリセリド、ジメチルイソソルビド、Sesamum Indicum(ゴマ)種子エキス]もしくはLingosystem(商標)[INCI：Vaccinium Vitis-Idaea果実エキス]、Provitalにより販売；Novhyal(登録商標)Biotech G[INCI：アセチルグルコサミンリン酸二ナトリウム]、Rubixyl(登録商標)[INCI：ヘキサペプチド-47]もしくはTightenyl(商標)[INCI：アセチルグルコサミンリン酸二ナトリウム、グルクロン酸ナトリウム]、Induchem/Givaudanにより販売；Sphingokine(登録商標)NP[INCI：カプロオイルフィトスフィンゴシン]、Evonikにより販売；Effipulp(登録商標)[INCI：加水分解アボカドタンパク質、マルトデキストリン]もしくはNeurovity(登録商標)[INCI：Vitex Negundoエキス]、Laboratoires Expansion scienceにより販売；Progeline(商標)[INCI：デキストラン、トリフルオロアセチルトリペプチド-2]、Adipofill'in(商標)[INCI：オルニチン、リン脂質、糖脂質]、Elix-IR(商標)[INCI：Polygonum Aviculareエキス]もしくはSWT-7(商標)[INCI：Swertia Chirataエキス]、Lucas Meyer Cosmetics/Unipexにより販売；Amiperfect[INCI：Gaultheria Procumbens(ウインターブリーン)葉エキス]もしくはRepulpami ER[INCI：Adansonia Digitata果実エキス、Hibiscus Sabdariffa花エキス]、Alban Mullerにより販売；Liftonin(登録商標)-Xpress[INCI：ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン、Porphyridium Cruentumエキス]

もしくはLiftonin(登録商標) - Expert [INCI: Bulbine Frutescens葉汁]、Rahnにより販売; Actiporine 8G [Jania Rubensエキス]、EPS Seafill [INCI: ブランクトンエキス]もしくはNeuroguard [INCI: 加水分解アルギン]、Codifにより販売; Celloxyl(登録商標) [INCI: Uapaca Bojeri葉エキス]もしくはResistress(登録商標) [INCI: Sophora Japonica花エキス]、Solabiaにより販売; ProSynergen(商標) DF [INCI: ラクトバチルス/Ulkenia Amoeboides発酵エキス滤液]、Lonzzaにより販売; SymVital(登録商標) AgeRepair [INCI: Zingiber Officinale(ショウガ)根エキス]、Symriseにより販売; Cernilys(登録商標) [INCI: Cedrus Atlantica樹皮エキス]もしくはReverskin(登録商標) [INCI: フィトステロール]、Greentechにより販売; Clootholine(登録商標) [INCI: クマロイルメトキシトリプタミン、PEG-8カプリル酸/カプリン酸グリセリド]、Sollince Biotechにより販売; Fision(商標) WrinkleFix [INCI: 加水分解コメタンパク質、加水分解マメタンパク質、グリシン、プロリン、加水分解ヒアルロン酸ナトリウム]、TRI-K Industriesにより販売; Ca²⁺チャネルのアンタゴニスト、例えば限定されるものではないが、アルベリン、マンガン塩もしくはマグネシウム塩、ある特定の第二級もしくは第三級アミン、レチノールおよびその誘導体、イデベノンおよびその誘導体、コエンザイムQ10およびその誘導体、ボスウェル酸およびその誘導体、GHKおよびその誘導体および/もしくは塩、カルノシンおよびその誘導体、DNA修復酵素、例えば限定されるものではないが、フォトリアーゼもしくはT4エンドヌクレアーゼV、もしくは塩化物チャネルアゴニスト、ならびに/またはこれらの混合物。
【0152】

化粧品的または薬学的組成物は、例えば限定されるものではないが、以下により形成される群から選択される、抗炎症剤および/または鎮痛剤をさらに含むことができる。とりわけ、マデカソサイドのエキス、エキナセアのエキス、アマランス種子油、サンダルウッド油、桃の木の葉のエキス、Aloe vera、Arnica montana、Artemisia vulgaris、Asarum maximum、Calendula officinalis、Capsicum、Centipeda cunninghamii、Chamomilla recutita、Crinum asiaticum、Hamamelis virginiana、Harpagophytum procumbens、Hypericum perforatum、Lilium candidum、Malva sylvestris、Melaleuca alternifolia、Origanum majorana、Origanum vulgare、Prunus laurocerasus、Rosmarinus officinalis、Salix alba、Silybum marianum、Tanacetum parthenium、Thymus vulgaris、Uncaria guianensisまたはVaccinium myrtillusのエキス、オメガ-3およびオメガ-6脂肪酸、Neutrazen(商標) [INCI: デキストラン、パルミトイльтリペプチド-8]、Atrium Innovations/Unipex Groupにより販売; Delisens(商標) [INCI: アセチルヘキサペプチド-49]、Lipotec/Lubrizolにより販売; Meliprene(登録商標) [INCI: デキストラン、アセチルヘプタペプチド-1]、Institut European de Biologie Cellulaire/Unipex Groupにより販売; Skinasensyl(商標) [INCI: アセチルテトラペプチド-15]もしくはAnasensyl(商標) [INCI: マンニトール、グリチルリチン酸アンモニウム、カフェイン、Hippocastanum(トチノキ)エキス]、BASFにより販売; Calmosensine(商標) [INCI: アセチルジペプチド-1

]、Sederma / Crodaにより販売；コエンザイムQ10もしくはアルキルグリセリルエーテル、またはこれらの混合物。

【0153】

化粧品的または薬学的組成物は、例えば限定されるものではないが、紫外Aおよび/またはB光線に対して活性な有機または無機の性質の光防護剤、例えば置換ベンゾトリアゾール、置換ジフェニルアクリレート、ニッケルの有機錯体、ウンベリフェロン、ウロカニン酸、ビフェニルの誘導体、e-スチルベン、3-ベンジリデンカンファー、およびそれらの誘導体、例えば3-(4-メチルベンジリデン)カンファー；4-アミノ安息香酸の誘導体、4-(ジメチルアミノ)安息香酸2-エチルヘキシル、4-(ジメチルアミノ)安息香酸2-オクチルおよび4-(ジメチルアミノ)安息香酸アミル；ケイ皮酸エステル、例えば4-メトキシケイ皮酸(methoxy cinamate)2-エチルヘキシルもしくはジエチルアミノヒドロキシベンゾイルヘキシルベンゾエート、4-メトキシケイ皮酸プロピル、4-メトキシケイ皮酸イソアミル、2-シアノ-3,3-フェニルケイ皮酸2-エチルヘキシル(オクトクリレン)；サリチル酸エステル、例えばサリチル酸2-エチルヘキシル(ehty1hexyl)、サリチル酸4-イソプロピルベンジル、サリチル酸ホモメンチル；ベンゾフェノンの誘導体、例えば2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン；ベンザルマロン酸エステル、例えば4-メトキシベンザルマロン酸ジ-2-エチルヘキシル；トリアジンの誘導体、例えば2,4,6-トリアニリノ,p-カルボ-2'-エチル-1'-ヘキシルオキシ-1,3,5-トリアジン、オクチルトリアゾンもしくはジオクチルブタミドトリアゾン；プロパン-1,3-ジオン、例えば1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4'-メトキシフェニル)プロパン-1,3-ジオン；ケトトリシクロ(5.2.1.0)デカンの誘導体；2-フェニルベンゾイミダゾール-5-スルホン酸；ベンゾフェノンスルホン酸の誘導体、例えば2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸およびその塩；4-(2-オキソ-3-ボルニリデンメチル)ベンゼンスルホン酸、ベンゾイルメタンの誘導体、例えばベンゾイルメタン2-メチル-5-(2-オキソ-3-ボルニリデン)スルホン酸、例えば1-(4'-tert-ブチルフェニル)-3-(4'-メトキシフェニル)プロパン-1,3-ジオン、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン、1-フェニル-3-(4'-イソプロピルフェニル)プロパン-1,3-ジオン、エナミンの化合物、アントラニレート、シリコーン、ベンゾイミダゾールの誘導体、イミダゾリン、ベンゾアリルの誘導体、Chromabright(登録商標)[INCI:パルミチン酸ジメチルメトキシクロマニル]もしくはPreventheilia(登録商標)[INCI:ジアミノプロピオノイルトリペプチド-33]、共にLipotecにより販売、金属酸化物、例えば酸化亜鉛、酸化チタン、酸化鉄、酸化ジルコニアウム、酸化ケイ素、酸化マンガン、酸化アルミニウムおよび酸化セリウム；シリケート、タルク、硫酸バリウム、ステアリン酸亜鉛、カーボンナノチューブ、ならびに/またはこれらの混合物により形成される群からのUVおよびIRA光線を取り除くことができる剤をさらに含んでもよい。

【0154】

化粧品的または薬学的組成物は、例えば限定されるものではないが、カルノシンおよびその誘導体、GHK[INCI:トリペプチド-1]ならびにその塩および/または誘導体、Quintescine IS[INCI:ジペプチド-4]、Vincience/ISP/Ashlandにより販売；Melitane[INCI:デキストラン、アセチルヘキサペプチド-1]、Homeoxy[INCI:Enteromorpha compressa、Palmaria Palmataエキス]またはLanatellis[INCI:Chrysanthellum Indicumエキス、Camellia Sinensis葉エキス]、Atrium Innovations/Lucas Meyer Cosmeticsにより販売；Protectan[INCI:Lactococcus発酵溶解物]、CLRにより販売；Phycosaccharide

10

20

30

40

50

[INCI : 加水分解アルギン、硫酸マグネシウム、硫酸マンガン] または Algowhite [INCI : Ascophyllum Nodosumエキス]、Codifにより販売 ; Preregen [INCI : Glycine Soja (ダイズ) タンパク質、オキシドレダクターゼ]、Edelweiss GC [INCI : Leontopodium Alpinumエキス]、Lipogard [INCI : スクアラン、ユビキノン]、Nectapure [INCI : Buddleja Davidiiエキス、Thymus Vulgarisエキス]、Alpaflor Nectapure [INCI : Buddleja Davidiiエキス、Thymus Vulgarisエキス] または Dismutin - BT [INCI : スーパーオキシドジスムターゼ]、Pentapharm / DSMにより販売 ; TEGO Turmerone [INCI : Curcuma Longaエキス]、Evonik Goldschmidtにより販売 ; Hierogaline [INCI : Triticum Vulgare (コムギ) 胚芽油不けん化物、Sesamum Indicum (ゴマ) 油不けん化物]、Expanscience Laboratoiresにより販売 ; Glistin [INCI : グルタルアミドエチルインドール]、Glutrapptide [INCI : ピログルタルアミドエチルインドール]、Algisiun C [INCI : マンヌロン酸メチルシラノール]、Silysin C [INCI : リシンシラントリオール]、Exsy - Arl [INCI : プロリンアミドエチルイミダゾール] または OTZ - 10 [INCI : オキソチアゾリジン]、Exsymbolにより販売 ; Gatuline Skin - Repair Bio [INCI : Onopordum Acanthium花 / 葉 / 茎エキス]、Gattefosseにより販売 ; Preventhelia (登録商標) [INCI : ジアミノプロピオノイルトリペプチド - 33]、Aldenine (登録商標) [INCI : 加水分解コムギタンパク質、加水分解ダイズタンパク質、トリペプチド - 1]、Lipochroman (商標) [INCI : ジメチルメトキシクロマノール]、Thermostressine (登録商標) [INCI : アセチルテトラペプチド - 22]、Bodyfensine (登録商標) [INCI : アミノヘキサン酸アセチルジペプチド - 3]、もしくは Pol lushield (商標) [INCI : アジピン酸ジイソプロピル、レシチン、アクリル酸 / アクリルアミドメチルプロパンスルホン酸コポリマー、ジメチルメトキシクロマノール、キサンタンガム]、Lipotec / Lubrizolにより販売 ; Setiline [INCI : 加水分解 Trigoneilla Foenum - Graecum種子エキス]、Greentechにより販売 ; Sunactyl [INCI : マンニトール、Pisum Sativumエキス、ヒスチジンHCl、アルギニン、シクロデキストリン、デキストリン、酵母エキス、アセチルチロシン (Trysoline)、ビリドキシンHCl、Khaya Senegalensis樹皮エキス、ニコチンアミド、アデニンジヌクレオチド、コハク酸二ナトリウム、アスパラギン酸]、Imidinyl [INCI : Tamarindus Indica種子多糖体]、Phystrogene [INCI : Malva Sylvestris (ゼニアオイ) エキス、キサンタンガム] または Purisoft [INCI : Moringa Pterogyssperma種子エキス]、BASFにより販売 ; Aquacacteen [INCI : Opuntia Ficus Indica茎エキス]、Trimoisit (KMF) [INCI : ステアロイル乳酸ナトリウム (sodium stearoyl lactylate)、セチル (Cetyl) アルコール、植物油、酢酸トコフェリル、Glycine Sojaステロール、乳酸ナトリウム、カルボキシメチル (carboxymethyl) グルカンナトリウム、カルノシン]、MelanoBronze [INCI : Vitex Agnus Castusエキス (Monk's pepper berries extract (フィトエンドルフィン))、アセチルチロシン]、CM - Glucan [INCI : カルボキシメチル (Carboxymethyl) グルカンナトリウム、SunActin [INCI : Helianthus Annuus (ヒマワリ) 芽エキス、トコフェロール、レシチン]、GSP - T skin [INCI : PEG - 40 硬化ヒマシ油、Vitis Vinifera (ブドウ) 種子エキス] または De 10 20 30 40 50

toxophane [INCI : L e p i d i u m S a t i v u m 芽エキス、レシチン]、M i b e l l e B i o c h e m i s t r y により販売；B a c o c a l m i n e [INCI : P E G - 8、B a c o p a M o n n i e r a エキス、ヒドロキシエチルセルロース]、K o m b u c h k a [INCI : S a c c h a r o m y c e s / X y l i n u m 紅茶発酵物、ヒドロキシエチルセルロース] または P r o d i z i a [INCI : A l b i z i a J u l i b r i s s i n エキス]、S e d e r m a / C r o d a により販売；E x t r a m e l C [INCI : ヒドロキシプロピルトリモニウムマルトデキストリンクロスポリマー、C u c u m i s M e l o (メロン) 果実エキス]、S e p p i c により販売；D e f e n s i n e [INCI : T r i t i c u m V u l g a r e 胚芽エキス] または A n t i g l y s k i n [INCI : H e l i a n t h u s A n n u u s 種子エキス]、S i l a b により販売；A T P 23 [INCI : アゼロイルテトラペプチド - 23]、S i n e r g i a により販売；G l y c o f i l m [INCI : ビオサッカリドガム - 4]、S o l a b i a により販売、により形成される群から選択される反応性カルボニル種スカベンジャー、フリーラジカルスカベンジャーおよび / または抗糖化剤、解毒剤、抗酸化剤および / または抗汚染剤をさらに含んでもよい。
10

【 0 1 5 5 】

本発明の組成物は、「適用」という見出いで、上で論じられた適用または使用のいずれかにおいて使用するためのものであってよい。

【 0 1 5 6 】

本発明は、以下の非限定的な実施例によって例示される。

20

【 実施例 】

【 0 1 5 7 】

一般方法

全ての試薬および溶媒は、合成品質であり、いかなる追加の処理も行わずに使用する。

【 0 1 5 8 】

略語

アミノ酸に使用される略語は、E u r . J . B i o c h e m . 、(1 9 8 4 年)、1 3 8 卷 : 9 ~ 3 7 頁に概説を述べる、1 9 8 3 年 I U P A C - I U B 生化学的命名法に関する共同委員会の推奨するところに従う。

(R)、樹脂；2 - C l T r t - (R)、2 - クロロトリチル樹脂；A c、アセチル；A c O H、酢酸；A l a、アラニン；A M、2 - [4 - アミノメチル - (2 , 4 - ジメトキシフェニル)] フェノキシ酢酸；B o c、t e r t - ブチルオキシカルボニル；D C M、ジクロロメタン；D I E A、N , N ' - デイソプロピルエチルアミン；D I P C D I 、N , N ' - デイソプロピルカルボジイミド；D M F、N , N - ジメチルホルムアミド；E S I - M S、エレクトロスプレーイオン化質量分析；F m o c、9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (f l u o r e n y l m e t h y l o x y c a r b o n y l) ；H O B t、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール；H P L C、高速液体クロマトグラフィー；I l e、イソロイシン；K O H、水酸化カリウム；L e u、ロイシン；M B H A、p - メチルベンズヒドリルアミン；M e C N、アセトニトリル；M e O H、メタノール；M e t、メチオニン；M y r、ミリストイル；P a l m、パルミトイール；P h e、フェニルアラニン；t B u、t e r t - ブチル；T F A、トリフルオロ酢酸；T r p、トリプトファン；T y r、チロシン；V a l、バリン。

30

化学合成

【 0 1 5 9 】

全合成プロセスは、多孔性ポリエチレンディスクが装着されたポリプロピレンシリングにおいて行う。試薬および溶媒は全て、合成品質であり、いかなる追加の処理も行わずに使用する。溶媒および可溶性試薬は、吸引により除去する。F m o c 基は、ビペリジン - D M F (2 : 8 、v / v) (1 × 1 分間、1 × 5 分間、5 m L / g 樹脂) を用いて除去する [L l o y d - W i l l i a m s P . ら、(1 9 9 7 年) 「 C h e m i c a l A p p r o a c h e s t o t h e S y n t h e s i s o f P e p t i d e s a n 40

40

50

d Proteins」CRC、ボカラトン(米国フロリダ州)】。脱保護、カップリングおよび再度の脱保護段階の間の洗浄は、各回10mL溶媒/gの樹脂を使用してDMF(3×1分間)により行う。カップリング反応は、3mL溶媒/gの樹脂を用いて実施する。カップリングの制御は、ニンヒドリン試験[Kaiser E.ら、「Anal. Biochem」、(1970年)34巻:595~598頁]またはクロラニル試験[Christensen T.「Acta Chem. Scand」、(1979年)、33巻B:763~766頁]の実施により行う。全合成反応および洗浄は、25で行う。

【0160】

HPLCクロマトグラフィー分析は、30に温度自動調節された(thermostatized)逆相カラム(50×4.6mm、Kromasil C18、3.5μm、Akzo Nobel、スウェーデン)を使用してShimadzu装置(日本、京都)により行う。溶出は、流量1.6mL/分で水(+0.1%TFA)中アセトニトリル(+0.07%TFA)の勾配を使用して行い、検出は、220nmにて行う。エレクトロスプレーイオン化質量分析は、WATERS Alliance ZQ 2000検出器において、移動相としてMeCN:H₂Oが4:1(+0.1%TFA)の混合物を使用して流量0.3mL/分で行う。

(実施例1)

H-AA₃-O-2-C1Trt-(R)(式中、AA₃は、L-TyrまたはL-Pheである)の獲得

10

20

【0161】

重量を正規化しておく。DCM 20mLまたは10mLに溶解させた3.2mmol(1当量)のFmoc-L-Tyr(tBu)-OHまたは1.6mmol(1当量)のFmoc-L-Phe-OHに、0.83当量のDIEAを添加し、それを、1.6mmol/gの官能基を付与された乾燥2-クロロトリチル樹脂(3.2mmolまたは1.6mmol)にカップリングさせる。混合物を5分間攪拌した後、1.63当量のDIEAを添加する。混合物を40分間反応させる。残りのクロリド基を、MeOH 1mLまたは2mLで処理することによってブロックする。次に、樹脂を洗浄し、N末端Fmoc基を、一般方法に記載される通り脱保護する。

Fmoc-W_m-X_n-AA₁-AA₂-AA₃-Y_p-Z_q-O-2-C1Trt-(R)(式中、AA₁は、L-Tyrであり、AA₂は、L-IleまたはL-Leuであり、AA₃は、L-TyrまたはL-Pheであり、n、m、pおよびqは、それぞれ0である)の獲得。

30

【0162】

重量を正規化しておく。1.03mmol/gの官能基を付与されたH-L-Tyr(tBu)-2-C1-Trt樹脂220mg(0.23mmol)または0.92mmol/gの官能基を付与されたH-L-Phe-2-C1-Trt樹脂500mg(0.46mmol)を、一般方法に記載されている通り洗浄する。記載されているプロトコールに従い、5当量のFmoc-Leu-OHまたはFmoc-Ile-OHを、5.5当量のDIPCDIおよび5当量のHOBTの存在下で、DMFを溶媒として使用して、90分間、ペプチジル樹脂にカップリングさせる。

40

【0163】

N末端Fmoc基を、一般方法に記載されている通り脱保護し、5当量のFmoc-L-Tyr(tBu)-OHを、5.5当量のDIPCDIおよび5当量のHOBTの存在下で、DMFを溶媒として使用して、90分間、ペプチジル樹脂にカップリングさせる。

(実施例2)

Fmoc-W_m-X_n-AA₁-AA₂-AA₃-Y_p-Z_q-AM-MBHA-(R)(式中、AA₁は、L-Tyr-またはL-Trpであり、AA₂は、L-Ile、L-Leu、L-MetまたはL-Valであり、AA₃は、L-Phe、L-TrpまたはL-Tyrであり、n、m、pおよびqは、それぞれ0である)の獲得。

50

【0164】

重量を正規化しておく。0.52 mmol / g の官能基を付与された350mg (0.18mmol) または250mg (0.13mmol) のFmoc-AM-MBHA樹脂を、Fmoc基を除去するために、記載されている一般プロトコールに従ってピペリジン：DMFで処理する。5当量のFmoc-L-Phe-OHまたはFmoc-L-Trp(Boc)-OHまたはFmoc-L-Tyr(tBu)-OHを、5.5当量のDIPCDIおよび5当量のHOBTの存在下で、DMFを溶媒として使用して、1時間、脱保護した樹脂に組み込む。

【0165】

次に、樹脂を、一般方法に記載されている通り洗浄し、Fmoc基の脱保護処理を反復して、次のアミノ酸をカップリングさせる。既に記載されているプロトコールに従い、5当量のFmoc-L-Ile-OH、Fmoc-L-Leu-OH、Fmoc-L-Met-OHまたはFmoc-L-Val-OH、およびその後、5当量のFmoc-L-Trp(Boc)-OHまたはFmoc-L-Tyr(tBu)-OHを、各カップリングステップにおいて5当量のHOBTおよび5.5当量のDIPCDIの存在下で、順次カップリングさせる。

10

【0166】

合成した後、ペプチジル樹脂をDCM (3×1分) で洗浄する。

(実施例3)

Fmoc-W_m-X_n-AA₁-AA₂-AA₃-Y_p-Z_q-AM-MBHA-(R)
(式中、Xは、L-Pheであり、AA₁は、L-Tyrであり、AA₂は、L-Valであり、AA₃は、L-Tyrであり、Yは、L-Pheであり、mおよびqは、それぞれ0であり、nおよびpは、それぞれ1である)の獲得。

20

【0167】

0.52 mmol / g の官能基を付与されたFmoc-AM-MBHA樹脂400mg (0.21mmol) を、Fmoc基を除去するために、記載されている一般プロトコールに従い、ピペリジン：DMFで処理する。Fmoc-L-Phe-OH 403mg (1.0mmol; 5当量) を、DIPCDI 176μL (1.15mmol; 5.5当量) およびHOBT 159mg (1.0mmol; 5当量) の存在下で、DMFを溶媒として使用して、1時間、脱保護した樹脂に組み込む。

30

【0168】

次に、一般方法に記載されている通りに樹脂を洗浄し、Fmoc基の脱保護処理を反復して、次のアミノ酸をカップリングさせる。既に記載されているプロトコールに従い、Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH 478mg (1.0mmol; 5当量) 、およびその後Fmoc-L-Val-OH 353mg (1.0mmol; 5当量) 、Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH 478mg およびFmoc-L-Phe-OH 353mg (1.0mmol; 5当量) を、各カップリングステップにおいてHOBT 159mg (1.0mmol; 5当量) およびDIPCDI 176μL (1.15mmol; 5.5当量) の存在下で、順次カップリングさせる。

40

【0169】

合成の後、ペプチジル樹脂をDCMで洗浄する(3×1分間)。

(実施例4)

Fmoc N末端保護基の除去のための一般的方法。

【0170】

実施例1、2および3において得られたペプチジル樹脂のN末端Fmoc基を、一般方法に記載されている通りに脱保護する(DMF中20%ピペリジン、1×1分間+1×5分間)。ペプチジル樹脂をDMF(5×1分間)、DCM(3×1分間)、ジエチルエーテル(3×1分間)で洗浄し、真空下で乾燥させる。

(実施例5)

実施例4で得られたペプチジル樹脂にR₁パルミトイル基を導入するための方法。

50

【0171】

D M F (1 m L) に予め溶解させたパルミチン酸 2 3 3 m g (0 . 9 m m o l ; 5 当量) を、実施例 4 において得られた 0 . 1 8 m m o l のペプチジル樹脂のそれぞれに、 H O B t 1 3 9 m g (0 . 9 m m o l ; 5 当量) および D I P C D I 1 5 4 μ L (0 . 9 9 m m o l ; 5 . 5 当量) の存在下で添加する。混合物を 3 時間反応させ、その後、樹脂を D M F (3 × 1 分) 、 D C M (3 × 1 分) 、ジエチルエーテル (3 × 1 分) で洗浄し、真空中で乾燥させる。

(実施例 6)

実施例 4 で得られたペプチジル樹脂に R₁ ミリストイル基を導入するための方法。

【0172】

D M F (1 m L) に予め溶解させたミリスチン酸 2 0 8 m g (0 . 9 m m o l ; 5 当量) を、実施例 4 において得られた 0 . 1 8 m m o l のペプチジル樹脂のそれぞれに、 H O B t 1 3 9 2 m g (0 . 9 m m o l ; 5 当量) および D I P C D I 1 5 4 μ L (0 . 9 9 m m o l ; 5 . 5 当量) の存在下で添加する。混合物を 3 時間反応させ、その後、樹脂を D M F (3 × 1 分) 、 D C M (3 × 1 分) 、ジエチルエーテル (3 × 1 分) で洗浄し、真空中で乾燥させる。

(実施例 7)

実施例 4 で得られたペプチジル樹脂に R₁ アセチル基を導入するための方法。

【0173】

実施例 4 において得られた 0 . 1 3 m m o l のペプチジル樹脂の各々を、溶媒として 2 m L の D M F を使用して、 2 5 当量の D I E A の存在下で 2 5 当量の無水酢酸により処理する。混合物を 3 0 分間反応させ、その後、樹脂を D M F (3 × 1 分間) 、 D C M (3 × 1 分間) 、ジエチルエーテル (3 × 1 分間) で洗浄し、真空中で乾燥させる。

(実施例 8)

実施例 4 、 5 、 6 および 7 において得られたペプチジル樹脂の、ポリマー支持体からの開裂方法。

【0174】

実施例 4 、 5 、 6 および 7 において得られた乾燥ペプチジル樹脂の各々の 2 6 4 m g を、攪拌下、 2 . 5 m L の T F A : H₂O (9 5 : 5 , v / v) で室温において 2 時間処理する。 1 7 m L の冷ジエチルエーテル上に濾液を収集し、次いで、多孔性ポリエチレンディスクを装着したポリプロピレンシリングを通して濾過し、 1 0 m L ジエチルエーテルで 5 回洗浄する。最終沈殿物を真空中で乾燥する。

【0175】

H₂O (+ 0 . 1 % T F A) 中の M e C N (+ 0 . 0 7 % T F A) の勾配で得られたペプチドの H P L C 分析は、全ての場合において 8 0 % を超える純度を示す。得られたペプチドの本質は、 E S I - M S により確認する。

(実施例 9)

【0176】

ポリマー支持体からの開裂方法および R₂ 置換アミンによる官能基付与 : H - W_m - X_n - A A₁ - A A₂ - A A₃ - Y_p - Z_q - N H - (C H₂)₅ - C H₃ (式中、 A A₁ は、 L - T y r であり、 A A₂ は、 L - I l e または L - V a l であり、 A A₃ は、 L - P h e または L - T y r であり、 n 、 m 、 p および q は、それぞれ 0 である) の獲得。

【0177】

完全に保護された側鎖を有するペプチド H - W_m - X_n - A A₁ - A A₂ - A A₃ - Y_p - Z_q - O H を、 K O H の存在下で真空中で既に乾燥させておいた実施例 4 のペプチジル樹脂 H - W_m - X_n - A A₁ - A A₂ - A A₃ - Y_p - Z_q - O - 2 - C l T r t - (R) のそれぞれ 5 9 6 m g を、 A c O H 4 . 2 m L で 2 時間処理することによって得る。液相を、濾過によって分離する。濾液を収集し、次に、樹脂を A c O H 3 m L (1 × 1 分) で洗浄する。収集した全ての液相を合わせ、凍結乾燥させる。

【0178】

10

20

30

40

50

得られた粗ペプチドのそれぞれ 100 mg を、秤量してフラスコに入れ、3 当量のヘキシルアミン・HOBt および無水 DMF 15 mL を添加する。2 当量の DIPCDI を添加し、47 ℃ で磁力により攪拌しながら反応させる。初期生成物が消失するまで HPLC により反応をモニターし、反応は 2 ~ 4 時間後に完了する。溶媒を蒸発乾固させ、DCM で 2 回共蒸発させる。得られた残留物を、TFA : H₂O (95 : 5, v/v) の混合物 25 mL に溶解させ、室温で 2 時間反応させる。冷ジエチルエーテル 175 mL を添加し、溶媒を減圧下で蒸発させ、ジエチルエーテルによる 2 回の追加の共蒸発を行う。残留物を H₂O 中 50% MeCN (v/v) の混合物に溶解させ、凍結乾燥させる。

【0179】

H₂O (+0.1% TFA) 中の MeCN (+0.07% TFA) の勾配で得られたペプチドの HPLC 分析は、全ての場合において 80% を超える純度を示す。得られたペプチドの本質は、ESI-MS により確認する。

(実施例 10)

【0180】

ポリマー支持体からの開裂方法および R₂ 置換アミンによる官能基付与 : H - W_m - X_n - AA₁ - AA₂ - AA₃ - Y_p - Z_q - NH - (CH₂)₁₅ - CH₃ (式中、AA₁ は、L-Tyr であり、AA₂ は、L-Ile または L-Val であり、AA₃ は、L-Phe または L-Tyr であり、n、m、p および q は、それぞれ 0 である) の獲得。

【0181】

完全に保護された側鎖を有するペプチド H - W_m - X_n - AA₁ - AA₂ - AA₃ - Y_p - Z_q - OH を、KOH の存在下で真空下で既に乾燥させておいた実施例 4 のペプチジル樹脂 H - W_m - X_n - AA₁ - AA₂ - AA₃ - Y_p - Z_q - O - 2 - C1Trt - (R) のそれぞれ 596 mg を、AcOH 4.2 mL で 2 時間処理することによって得る。液相を、濾過によって分離する。濾液を収集し、次に、樹脂を AcOH 3 mL (1 × 1 分) で洗浄する。収集した全ての液相を合わせ、凍結乾燥させる。

【0182】

得られた粗ペプチドのそれぞれ 100 mg を、秤量してフラスコに入れ、3 当量のヘキサデシルアミン・HOBt および無水 DMF 15 mL を添加する。2 当量の DIPCDI を添加し、47 ℃ で磁力により攪拌しながら反応させる。初期生成物が消失するまで HPLC により反応をモニターし、反応は 2 ~ 4 時間後に完了する。溶媒を蒸発乾固させ、DCM で 2 回共蒸発させる。得られた残留物を、TFA : H₂O (95 : 5, v/v) の混合物 25 mL に溶解させ、室温で 2 時間反応させる。冷ジエチルエーテル 175 mL を添加し、溶媒を減圧下で蒸発させ、ジエチルエーテルによる 2 回の追加の共蒸発を行う。残留物を H₂O 中 50% MeCN (v/v) の混合物に溶解させ、凍結乾燥させる。

【0183】

H₂O (+0.1% TFA) 中の MeCN (+0.07% TFA) の勾配で得られたペプチドの HPLC 分析は、全ての場合において 80% を超える純度を示す。得られたペプチドの本質は、ESI-MS により確認する。

(実施例 11)

初代ヒト皮下前駆脂肪細胞を使用して脂質含有量を決定するための、蛍光アッセイによる脂質蓄積の百分率の低減に関する研究。

【0184】

完全分化培地（基底対照）におけるヒト前駆脂肪細胞への脂質蓄積の百分率の低減を、本発明のペプチドで細胞を処理することによって研究する。脂質蓄積の定量化を、AdipoRed（商標）アッセイ試薬（Lonza）を用いて評価する。

【0185】

ヒト前駆脂肪細胞（Lonza）を、96 ウェルプレートに 4 通り播種し（10,000 個の細胞 / ウェル）、95% 空気および 5% CO₂ から構成された水飽和した雰囲気中、完全成長培地（PGM2、Lonza）で 37 ℃ において 24 時間インキュベートする。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 6 】

前駆脂肪細胞から脂肪細胞への分化を、完全成長培地（P G M 2、L o n z a）を完全分化培地（P D M 2、L o n z a）に変更することによって誘導する。細胞を、完全分化培地で調製した異なる濃度の本発明のペプチドで処理する。P D M 2 培地中 0 . 2 m g / m l のカフェイン（S i g m a）を、細胞への脂質蓄積の陰性対照として使用する。カフェインは、最も広く使用されている化粧品的抗セルライト剤である。9 5 % 空気および5 % C O₂ から構成された雰囲気中、3 7 ℃ で 8 日間処理した後、脂質蓄積を、A d i p o R e d（商標）アッセイ（L o n z a）を用いて、蛍光によってペプチドおよび濃度ごとに測定する。

【 0 1 8 7 】

A d i p o R e d（商標）アッセイ試薬（L o n z a）の使用については、製造者プロトコールに従う。手短には、細胞を洗浄し、試薬A d i p o R e d（商標）を希釈して添加する（5 / 2 0 0）。室温の暗室で1 5 分間インキュベートした後、相対的蛍光単位（R F U）を、蛍光ブレートリーダー（C L A R I O s t a r、B M G L A B T E C H）を4 8 5 n m の励起フィルタおよび5 7 2 n m の発光フィルタと共に使用して測定する。

【 0 1 8 8 】

脂質蓄積百分率を、完全成長培地（分化の陰性対照としてのP G M 2 処理、0 % 脂質蓄積）および完全分化培地（基底対照としてのP D M 2 処理、1 0 0 % 脂質蓄積）に関して、これらの結果から算出する。結果を、アッセイしたペプチドおよび濃度ごとに各場合において行った、独立な全ての実験の平均として算出する。

【 0 1 8 9 】

得られた結果を、以下の表3に示す。

10

20

【表3】

表3

試料	濃度	脂質蓄積%
カフェイン	0.2 mg/ml	76.07
H-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	0.1 mg/ml	32.65
H-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	0.5 mg/ml	18.60
H-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	1 mg/ml	15.65
H-Tyr-Val-Tyr-OH	0.1 mg/ml	35.14
H-Tyr-Val-Tyr-OH	0.5 mg/ml	33.55
H-Tyr-Val-Tyr-OH	1 mg/ml	22.66
Ac-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	1 mg/ml	20.81
Palm-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	0.1 mg/ml	86.17
Myr-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	1 mg/ml	12.40
H-Tyr-Val-Tyr-NHC ₆ H ₁₃	1 mg/ml	30.79
H-Tyr-Val-Tyr-NHC ₁₆ H ₃₃	1 mg/ml	50.12
Ac-Trp-Val-Tyr-NH ₂	1 mg/ml	63.18
H-Tyr-Ile-Tyr-NH ₂	1 mg/ml	46.63
H-Tyr-Ile-Tyr-NHC ₆ H ₁₃	1 mg/ml	52.82
H-Tyr-Ile-Tyr-NHC ₁₆ H ₃₃	1 mg/ml	23.74
Palm-Tyr-Leu-Tyr-NH ₂	1 mg/ml	25.42
Palm-Tyr-Leu-Tyr-OH	0.005 mg/ml	79.98
H-Tyr-Met-Tyr-NH ₂	1 mg/ml	40.24
Myr-Tyr-Val-Phe-NH ₂	1 mg/ml	37.77
H-Tyr-Val-Trp-NH ₂	1 mg/ml	61.87
H-Tyr-Ile-Phe-NH ₂	1 mg/ml	47.45
H-Tyr-Ile-Phe-NHC ₆ H ₁₃	1 mg/ml	30.72
H-Tyr-Ile-Phe-NHC ₁₆ H ₃₃	1 mg/ml	40.61
H-Tyr-Leu-Trp-NH ₂	1 mg/ml	62.42
H-Tyr-Val-Tyr-Phe-NH ₂	1 mg/ml	86.68
H-Tyr-Val-Tyr-Trp-NH ₂	1 mg/ml	90.32
H-Phe-Tyr-Val-Tyr-Phe-NH ₂	1 mg/ml	64.31
H-Phe-Trp-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	0.005 mg/ml	55.99
H-Tyr-Val-Tyr-Phe-Trp-NH ₂	1 mg/ml	76.47

【0190】

結果は、本発明のペプチドが、試験条件下において、初代ヒト皮下前駆脂肪細胞への脂

10

20

30

40

50

質蓄積の百分率を低減できることを示している。

(実施例 12)

初期ヒト皮下前駆脂肪細胞系を使用する E L I S A (酵素結合免疫吸着 (Immunsorbent) アッセイ) 比色試験によるノクターニンの相対レベルの低下についての研究。

【0191】

いわゆる律動遺伝子であるノクターニンは、その m R N A が、夜早い時間帯に最高レベルで転写されるので、脂質の取り込みおよび / または利用に関係する特異的な概日経路を制御する。セルライトは、周辺の皮膚組織にかなりの圧力をかけ、凹みがある不規則な外観をもたらす、脂肪組織への過度の脂質保存から生じる。したがって、ノクターニンタンパク質レベルを阻害する生成物は、夜間にセルライトを処置するのに良好な候補となり得る。

10

【0192】

本発明のペプチドで処理した場合の、脂肪組織を形成する細胞であるヒト前駆脂肪細胞におけるノクターニンタンパク質の相対的レベルの低下を、完全分化培地 (基底状態) において研究する。

【0193】

ヒト前駆脂肪細胞を、96 ウェルプレートに播種し (10,000 個の細胞 / ウェル、条件 1つ当たり 4 つのウェル)、完全成長培地 (P G M 2、L O N Z A) 上で、37 において 5 % C O₂ レベルの雰囲気で 24 時間インキュベートする。

20

【0194】

インキュベーション後、細胞を、0.1、0.5 および 1 m g / m l のペプチドで処理し、そのそれぞれのビヒクルを、完全分化培地 (P D M 2、L O N Z A) 中で調製する。37 および 5 % C O₂ レベルの雰囲気で 6 日間処理した後、ノクターニンレベルを、E L I S A 試験を使用して測定し、総タンパク質濃度を、B C A (ビシンコニン酸) アッセイを使用して測定する。濃度ごとに、E L I S A の結果を、B C A の結果で正規化する。相対的ノクターニンレベルを、基底状態 (完全分化培地で処理した細胞) に関して、これらの結果から算出する。値は、3 回の独立な実験の平均を表す。

E L I S A (酵素結合免疫吸着アッセイ) 試験を用いるノクターニンレベル (C C R N 4 L) の測定

30

【0195】

カーボンカタボライト抑制 4 様タンパク質 (C C R N 4 L) (U s c n L i f e S c i e n c e I n c) についての E L I S A キットの製造者のプロトコールに従う。手短には、細胞を溶解させ、細胞エキスを C C R N 4 L に特異的な抗体でコーティングした 96 ウェルプレート上でインキュベートする。その後、ウェルを、ビオチンとコンジュゲートした C C R N 4 L に特異的な抗体でコーティングする。次に、酵素セイヨウワサビペルオキシダーゼ (H R P) とコンジュゲートしたアビジンを、プレートに添加する。最後に、3, 3', 5, 5' - テトラメチルベンジジン基質をプレートに添加し、各濃度におけるノクターニンの量と比例する色の変化を観察する。最後に、硫酸溶液を添加して酵素基質反応を停止させ、450 および 570 nm において吸光度リーダー (C L A R I O s t a r、B M G L A B T E C H) を用いて色の変化を定量する。

40

B C A アッセイ (ビシンコニン酸) による総タンパク質の決定

【0196】

B C A タンパク質アッセイキット (P i e r c e) の製造者のプロトコールに従う。溶解細胞の総タンパク質濃度を、比色反応によりタンパク質標準物質を使用して測定する。手短には、標準物質および試料を、96 ウェルプレート上に分配する。次に、プレートをキットの試薬と共にインキュベートし、最後に色の変化を、吸光度リーダー (C L A R I O s t a r、B M G L A B T E C H) を用いて 570 nm で測定する。

【0197】

得られた結果を、以下の表 4 に示す。

【表4】

表4

ペプチド	濃度	基底状態に対する
		ノクターニンレベル(%)
H-Tyr-Val-Tyr-NH ₂	0.1 mg/mL	0.76
	0.5 mg/mL	0.62
	1 mg/mL	0.48
H-Tyr-Val-Tyr-OH	0.1 mg/mL	0.67
	0.5 mg/mL	0.87
	1 mg/mL	0.83

10

20

30

40

【0198】

結果は、本発明のペプチドが、研究した全ての濃度でノクターニンの相対的レベルを低下し、PEP-1-NH₂について用量応答関係が観察されることを示している。

(実施例13)

ペプチドH-Tyr-Val-Tyr-NH₂(PEP-1-NH₂)を含むエマルションの調製

【0199】

適切な容器内で、ペプチドH-Tyr-Val-Tyr-NH₂(PEP-1-NH₂)を、水[INCI:水(AQUA)](相A1)に溶解させ、次に、別個の受容器内で予め混合しておいた相A2の成分の混合物(2-フェノキシエタノール[INCI:フェノキシエタノール]、Structure(登録商標)XL[INCI:ヒドロキシプロピルデンプンリン酸]、Zemea(商標)[INCI:プロパンジオール]、Amigee1(登録商標)[INCI:スクレロチウムガム]、およびヒアルロン酸ナトリウム[INCI:ヒアルロン酸ナトリウム];表5参照)を導入する。得られた混合物を、穏やかに攪拌しながら70°で加熱し、次にColla(登録商標)Fax CPE-K[INCI:セチルリン酸カリウム]を添加する(相A3)。

【0200】

別の受容器内で、相Bの構成成分:Schercemol(商標)DISエステル[INCI:セバシン酸ジイソプロピル]およびMontanov(商標)68[INCI:セテアリルアルコール;セテアリルグルコシド]を導入し、それらを80°で加熱し、混合物を攪拌する。相Bを、激しく攪拌しながら相Aにゆっくり導入する。

【0201】

3回の顕微溶液化サイクルを、70~80°の混合物で、80バールの入口圧力および15000バールの出口圧力により行う。

【表5】

表5

相	成分	重量%
A1	水(AQUA)	100にするのに 十分な量
A1	H-Tyr-Val-Tyr-NH ₂ (PEP-1-NH ₂)	0.0547
A2	フェノキシエタノール	2.7382
A2	ヒドロキシプロピルデンプンリン酸	0.6570
A2	プロパンジオール	5.4764
A2	スクレロチウムガム	0.3285
A2	ヒアルロン酸	0.0109
A3	セチルリン酸カリウム	0.5476
B	セバシン酸ジイソプロピル	10.9500
B	[セテアリルアルコール;セテアリルグルコシド]	4.3811

10

20

30

(実施例14)

実施例13のエマルションを含む脂質ナノ粒子組成物の調製

【0202】

実施例13で調製したエマルションを、適切な受容器に導入する(相A)。

【0203】

別個に、相B(表6参照)を、N-Hance(登録商標)CG-17カチオン性グア-[INCI:グアーヒドロキシプロピルトリモニウムクロリド；水(AQUA)]を水[INCI:水(AQUA)]に溶解させることによって調製する。相Bを、激しく攪拌しながら相Aに添加する。

【0204】

相Cの構成成分(S tr u c t u r e(登録商標)XL[INCI:ヒドロキシプロピルデンプンリン酸]およびAmigel(登録商標)[INCI:スクレロチウムガム]および相D(Heliogel(商標)[INCI:アクリル酸ナトリウムコポリマー；水素化ポリイソブテン；レシチン；ステアリン酸ポリグリセリル-10；ヒマワリ(HELIANTHUS ANNUUS)種子油；トコフェロール])を、激しく攪拌しながら一つずつゆっくり添加する。

【表6】

表6

相	成分	重量%
A	実施例13のエマルション	100%にするのに十分な量
B	[グアーヒドロキシプロピルトリモニウムクロリド;水(AQUA)]	0.20
B	水(AQUA)	6.0
C	ヒドロキシプロピルデンプンリン酸	1.50
C	スクレロチウムガム	0.75
D	[アクリル酸ナトリウムコポリマー;水素化ポリイソブテン;レシチン;ステアリン酸ポリグリセリル-10;ヒマワリ(HELIANTHUS ANNUUS)種子油;トコフェロール]	0.25

10

20

(実施例15)

ペプチドH-Tyr-Val-Tyr-NH₂(PEP-1-NH₂)を含むリポソームの調製

【0205】

適切な容器内で、相Aを、ペプチドH-Tyr-Val-Tyr-NH₂(PEP-1-NH₂)を水[INC1:水(AQUA)]に溶解させることによって調製する。Zemea(商標)[INC1:プロパンジオール]および2-フェノキシエタノール[INC1:フェノキシエタノール](相B)を相Aに添加する。

【0206】

先の全ての構成成分が溶解したら、レシチン[INC1:レシチン](相C)を、完全に分散するまで激しく攪拌しながら少しづつ添加する。最後に得られた組成物を、表7に示す。

30

【表7】

表7

相	成分	重量%
A	水(AQUA)	100%にするのに十分な量
A	H-Tyr-Val-Tyr-NH ₂ (PEP-1-NH ₂)	0.0526
B	プロパンジオール	8.5000
B	フェノキシエタノール	0.9050
C	レシチン	0.5000

40

【0207】

試料を、チタンプローブを用いて30秒間ホモジナイズする。

50

(実施例 16)

カチオン性ポリマーに結合した実施例 15 のリポソームの調製

【0208】

実施例 15 で得られたリポソームを、ゆっくり攪拌しながら、SENSOMER (商標) CT-50 ポリマー [INCI: 水 (AQUA); 塩化ヒドロキシプロピルトリモニウムデンプン; 尿素; 乳酸ナトリウム; 塩化ナトリウム; 安息香酸ナトリウム] に、リポソーム：カチオン性ポリマー比 95:5 (w/w) で添加する。

(実施例 17)

H-Tyr-Val-Tyr-NH₂ (PEP-1-NH₂) を含有する化粧品的組成物 (クリーム) の調製

10

【0209】

適切な容器内で、相 A の成分 (水 [INCI: 水]、Zemea (商標) [INCI: プロパンジオール]、EDTA ニナトリウム [INCI: EDTA ニナトリウム]、およびソルビン酸カリウム [INCI: ソルビン酸カリウム]) を、回転攪拌しながら溶解させる。

【0210】

次に、相 A 1 (Carbopol (登録商標) Ultrez 10 ポリマー [INCI: カルボマー]) を添加し、湿潤させ、混合物中に分散させる。その後、相 A 2 (Cola (登録商標) Fax CPE-K [INCI: セチルリン酸カリウム]) を添加し、また分散させる。次に、混合物を 70~75 で加熱する。

20

【0211】

別個の容器内で、相 B の成分 (Schercemol (商標) DIAエステル [INCI: アジピン酸ジイソプロピル]、Phytocream 2000 (登録商標) [INCI: ステアリン酸グリセリル、セテアリルアルコール; カリウムパルミトイール加水分解コムギタンパク質]、2-エチルヘキシルココエート [INCI: エチルヘキシルココエート]、ビタミン E 酢酸エステル [INCI: 醋酸トコフェロール]、および 2-フェノキシエタノール [INCI: フェノキシエタノール]) を秤量し、混合物を 70~75 で加熱する。

【0212】

両方の混合物が、対応する温度に達したら、相 B を相 A の混合物上にターピンで攪拌しながらゆっくり添加することによって、エマルションを作製する。

30

【0213】

混合物を 40 に冷却したら、相 C 1 (グリセリン [INCI: グリセリン]、水 [INCI: 水]、および H-Tyr-Val-Tyr-NH₂ (PEP-1-NH₂)) および C 2 (ジメチコン [INCI: ジメチコン])、その後、相 D (Novemer (商標) EC-2 ポリマー [INCI: 水; アクリル酸ナトリウム/ベヘネス-25 メタクリレートクロスポリマー; 水素化ポリデセン; ラウリルグルコシド]) を、先の混合物に順次添加する。

【0214】

最後に、先の混合物に相 E (芳香剤 [INCI: 香料]) を添加し、次に、pH を 6.0~6.5 に調整するために、相 F (水 [INCI: 水] および水酸化ナトリウム [INCI: 水酸化ナトリウム]) を組み込む。

40

【0215】

成分の全一覧は、表 8 に見出すことができる。

【表8】

表8

相	成分	重量%
A	水	72.0000
A	プロパンジオール	10.0000
A	EDTAニナトリウム	0.2000
A	ソルビン酸カリウム	0.1000
A1	カルボマー	0.5000
A2	セチルリン酸カリウム	0.5000
B	アジピン酸ジイソプロピル	5.0000
B	[ステアリン酸グリセリル;セテアリルアルコール;カリウムパルミトイ加水分解コムギタンパク質]	5.0000
B	エチルヘキシルココエート	2.5000
B	酢酸トコフェロール	0.5000
B	フェノキシエタノール	0.5000
C1	グリセリン	0.8000
C1	水	0.1995
C1	H-Tyr-Val-Tyr-NH ₂ (PEP-1-NH ₂)	0.0005
C2	ジメチコン	1.0000
D	[水;アクリル酸ナトリウム/ベヘネス-25 メタクリレートクロスポリマー;水素化ポリデセン;ラウリルグルコシド]	1.0000
E	香料	0.2000
F	[水(AQUA);水酸化ナトリウム]	適量

(実施例18)

H-Tyr-Val-Tyr-NH₂ (PEP-1-NH₂)を含有する化粧品的組成物
(クリーム)の調製

【0216】

適切な容器内で、相Aの成分(水[INCI:水]、Zemea(商標)[INCI:プロパンジオール]、EDTAニナトリウム[INCI:EDTAニナトリウム]、およびソルビン酸カリウム[INCI:ソルビン酸カリウム])を、回転攪拌しながら溶解させる。

【0217】

次に、相A1(Carboapol(登録商標)Ultrez 10ポリマー[INCI:カルボマー])を添加し、湿潤させ、混合物中に分散させる。その後、相A2(Cola(登録商標)Fax CPE-K[INCI:セチルリン酸カリウム])を添加し、また分散させる。次に、混合物を70~75で加熱する。

10

20

30

40

50

【0218】

別個の容器内で、相Bの成分（Schercemol（商標）DIAエステル[INC I：アジピン酸ジイソプロピル]、Phyto cream 2000（登録商標）[INC I：ステアリン酸グリセリル、セテアリルアルコール；カリウムパルミトイール加水分解コムギタンパク質]、2-エチルヘキシルココエート[INC I：エチルヘキシルココエート]、ビタミンE酢酸エステル[INC I：酢酸トコフェロール]、および2-フェノキシエタノール[INC I：フェノキシエタノール]）を秤量し、混合物を70～75で加熱する。

【0219】

両方の混合物が、対応する温度に達したら、相Bを相Aの混合物上にタービンで攪拌しながらゆっくり添加することによって、エマルションを作製する。

【0220】

混合物を40に冷却したら、相C1（グリセリン[INC I：グリセリン]、水[INC I：水]、およびH-Tyr-Val-Tyr-NH₂（PEP-1-NH₂）]）、およびC2（ジメチコン[INC I：ジメチコン]）、その後、相D（Novemer（商標）EC-2ポリマー[INC I：水；アクリル酸ナトリウム/ベヘネス-25メタクリレートクロスポリマー；水素化ポリデセン；ラウリルグルコシド]）を、先の混合物に順次添加する。

【0221】

最後に、先の混合物に相E（芳香剤[INC I：香料]）を添加し、次に、pHを6.0～6.5に調整するために、相F（水[INC I：水]および水酸化ナトリウム[INC I：水酸化ナトリウム]）を組み込む。

【0222】

成分の全一覧は、表9に見出すことができる。

10

20

【表9】

表9

相	成分	重量%
A	水	71.000
A	プロパンジオール	10.000
A	EDTA ニナトリウム	0.200
A	ソルビン酸カリウム	0.100
A1	カルボマー	0.500
A2	セチルリン酸カリウム	0.500
B	アジピン酸ジイソプロピル	5.000
B	[ステアリン酸グリセリル;セテアリルアルコール;カリウムパルミトイ加水分解コムギタンパク質]	5.000
B	エチルヘキシルココエート	2.500
B	酢酸トコフェロール	0.500
B	フェノキシエタノール	0.500
C1	グリセリン	1.600
C1	水	0.399
C1	H-Tyr-Val-Tyr-NH ₂ (PEP-1-NH ₂)	0.001
C2	ジメチコン	1.000
D	[水;アクリル酸ナトリウム/ベヘネス-25 メタクリレートクロスポリマー;水素化ポリデセン;ラウリルグルコシド	1.000
E	香料	0.200
F	[水(AQUA);水酸化ナトリウム]	適量

(実施例19)

H-Tyr-Val-Tyr-NH₂ (PEP-1-NH₂) を含有する化粧品的組成物
(クリーム) の調製

【0223】

適切な容器内で、相Aの成分(水[INCI:水]、Microcare(登録商標) Emollient PTG [INCI:ペンチレングリコール]、グリセリン[INCI:グリセリン]、GENENCARE OSMS BA [INCI:ベタイン]、Microcare(登録商標) BNA [INCI:ベンジルアルコール] および2-フェノキシエタノール[INCI:フェノキシエタノール])を、回転攪拌しながら溶解させる。

【0224】

次に、相A1(Carboapol(登録商標) Ultrez 10ポリマー[INCI:カルボマー])を添加し、湿潤させ、混合物中に分散させる。その後、相A2(Col

10

20

30

40

50

a (登録商標) F a x C P E - K [I N C I : セチルリン酸カリウム])を添加し、また分散させる。次に、混合物を 70 ~ 75 度加熱する。

【0225】

別個の容器内で、相Bの成分 (M a s s o c a r e (登録商標) H D [I N C I : イソヘキサデカン]、L i n c o l B a s [I N C I : C 1 2 ~ 1 5 アルキルベンゾエート]、G a n d a k C [I N C I : セチルアルコール]、S o r b i t a l T 2 0 P [I N C I : ポリソルベート-20]、植物性ステアリン酸 50 / 50 [I N C I : ステアリン酸、パルミチン酸])を秤量し、混合物を 70 ~ 75 度加熱する。

【0226】

両方の混合物が、対応する温度に達したら、相Bを相Aの混合物上にタービンで攪拌しながらゆっくり添加することによって、エマルションを作製する。

【0227】

混合物を 40 に冷却したら、相C (シクロメチコン [I N C I : シクロメチコン] および (Z e m e a (商標) [I N C I : プロパンジオール]、および H - T y r - V a l - T y r - N H₂ (P E P - 1 - N H₂)])を、先の混合物に順次添加する。

【0228】

最後に、先の混合物に相D (芳香剤 [I N C I : 香料])を添加し、次に、pHを6.0 ~ 6.5に調整するために、相E (水 [I N C I : 水] および水酸化ナトリウム [I N C I : 水酸化ナトリウム])を組み込む。

【0229】

成分の全一覧は、表10に見出すことができる。

10

20

【表 10】

表 10

相	成分	重量%
A	水	76.150
A	ペンチレングリコール	5.000
A	グリセリン	3.000
A	ベタイン	3.000
A	ベンジルアルコール	0.400
A	フェノキシエタノール	0.500
A1	カルボマー	0.350
A2	セチルリン酸カリウム	0.400
B	イソヘキサデカン	2.000
B	C12~15 アルキルベンゾエート	2.000
B	セチルアルコール	1.800
B	ポリソルベート-20	0.800
B	[ステアリン酸、パルミチン酸]	0.500
C	プロパンジオール	1.990
C	H-Tyr-Val-Tyr-NH ₂ (PEP-1-NH ₂)	0.010
C	シクロメチコン	2.000
E	香料	0.200
F	[水(AQUA);水酸化ナトリウム]	適量

(実施例 20)

白人の皮膚タイプの女性ボランティアにおける in vivo 研究。

【0230】

皮膚老化は、内因性因子と外因性因子の組合せによって影響を受ける、複雑な生物学的プロセスである。皮膚老化は、結合組織の衰弱（すなわち張りおよび弾性の喪失）と関連する。さらに、四肢の結合組織の加齢性衰弱は、セルライトと呼ばれる化粧的に目障りな皮膚欠陥を引き起こすおそれがある。この研究は、特にセルライトに関して、皮膚の外観の改善を評価するために設計される。研究は、本発明の組成物の in vivo 利益を評価するために、8週間にわたって行われる。白人の女性ボランティア 20 人が含まれる。被験体は、実施例 19 に記載の組成物（活性なクリーム）を一方の臀部（左または右）に適用し、プラセボクリームを他方の臀部に適用する。プラセボは、本発明のペプチドを含んでいない以外は、活性なクリームと同じ組成を有する。活性なクリームおよびプラセボを、1日 2 回（朝および夜）、8週間にわたって適用する。被験体は、被験体自身の基準としての役割を担い、8週目に得られた結果を、初期の時間に得られた結果と比較する。さらに、活性なクリームを用いて得られた結果を、プラセボクリームで得られた結果と比

10

20

30

40

50

較する。

【0231】

生成物の皮膚の外観の改善を、張りおよび弾性の評価、ならびに自己質問票（Self-Questionnaires）によって評価する。

張りおよび弾性の評価

【0232】

張りおよび弾性の測定を、各臀部で、C ut o m e t e r（登録商標）（Courage & Khazaka、K ol n、ドイツ）を用いて、ベースラインおよび生成物を8週間適用した後に行う。

【0233】

表11は、生成物を8週間適用した後の、皮膚の張りおよび弾性の増大を示している。
 - R0パラメータは、陰圧を使用して皮膚に吸引を適用した後の、最大振幅を指す。陰圧に対する皮膚の抵抗性が高いほど、皮膚に張りがある。R0パラメータの低下は、皮膚の張りの増大を意味する。
 - R5パラメータは、陰圧を使用して皮膚に吸引を適用した後の、正味の弾性を指す。R5パラメータの上昇は、皮膚の弾性の増大を意味する。

【表11】

表11

	R0	R5
活性なクリーム(%)	-1.69	4.78
プラセボクリーム(%)	1.99	-2.77

【0234】

結果は、活性なクリームを8週間適用した後、プラセボおよび初期の時間と比較して、皮膚の張りが増大することを実証している。さらに、プラセボおよび初期の時間と比較して、皮膚の弾性が増大する。

自己質問票

【0235】

活性なクリームおよびプラセボの生成物を8週間適用した後、ボランティアは、両方の生成物の有効性を評価するために、自己質問票に答えた。

【0236】

生成物を8週間適用した後の、皮膚およびセルライトに関する質問に対する肯定的な答えの百分率を、表12にまとめる。

【表12】

表12

	活性なクリームに対する肯定的な答え%	プラセボクリームに対する肯定的な答え%
セルライトの出現が低減する	70.83	50.00
オレンジピールスキンが、見えにくくなる	70.83	58.33
皮膚の小結節の存在が低減する	41.67	37.50
皮膚に張りが生じる	62.50	45.83
皮膚の全体的な外観が改善される	75.00	70.83

10

20

30

40

50

【 0 2 3 7 】

ボランティアの答えによれば、結果は、8週間適用した後、活性なクリームは、プラセボよりも有効性があることを実証している。

【 0 2 3 8 】

結論として、本発明の組成物は、皮膚の張りおよび弾性を増大する能力を有しており、したがって、皮膚の全体的な外観を改善することが示される。結合組織の張りの増強は、皮膚の質感および構造を改善することができ、それによって、セルライトおよびオレンジピールスキンの出現も低減される。

【配列表】

2020500155000001.app

10

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/056300

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K5/087 A61K38/04 C07K7/06 C07K5/107 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) C07K A61K
--

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, CHEM ABS Data, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/068601 A2 (K M SKUBITZ & A P SKUBITZ) 6 September 2002 (2002-09-06) compound ylw -----	1
A	M KAWAI ET AL.: "A circadian-regulated gene, nocturnin, promotes adipogenesis by stimulating PPAR-gamma nuclear translocation", PROCEEDINGS NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES PNAS, vol. 107, no. 23, 8 June 2010 (2010-06-08), pages 10508-10513, XP002769219, National Academy of Sciences ISSN: 0027-8424 the whole document sequence 20 ----- -/-	1-15

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input checked="" type="checkbox"/> 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	Date of mailing of the international search report
---	--

20 November 2017	27/11/2017
------------------	------------

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
--	--------------------

Masturzo, Pietro

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/056300

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2017/056300

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/065686 A1 (QUEENSLAND UNIVERSITY ET AL.) 21 July 2005 (2005-07-21) sequence 20 -----	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/056300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02068601 A2	06-09-2002	EP 1472276 A2 US 2004214184 A1 WO 02068601 A2	03-11-2004 28-10-2004 06-09-2002
WO 2005065686 A1	21-07-2005	NONE	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 Q 19/06 (2006.01)	A 6 1 Q 19/06	
A 6 1 K 38/08 (2019.01)	A 6 1 K 38/08	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/113 (2006.01)	A 6 1 K 9/113	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 Q 5/02 (2006.01)	A 6 1 Q 5/02	
A 6 1 Q 5/12 (2006.01)	A 6 1 Q 5/12	
A 6 1 Q 5/06 (2006.01)	A 6 1 Q 5/06	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	
A 6 1 K 9/68 (2006.01)	A 6 1 K 9/68	
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 K 38/07 (2006.01)	A 6 1 K 38/07	

(81) 指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,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,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72) 発明者 ドメネク , ヌリア アルミニニヤナ

スペイン国 工 - 0 8 8 5 0 バルセロナ , ガバ , セ / イサック ペラル , 17 , ポリゴン インドウストリアル カミ ラル , リポテック , エセ . ア .

(72) 発明者 ガルシア , コンスエロ

スペイン国 工 - 0 8 8 5 0 バルセロナ , ガバ , セ / イサック ペラル , 17 , ポリゴン インドウストリアル カミ ラル , リポテック , エセ . ア .

(72) 発明者 フェレール モンティエル , アントニオ ヴィセンテ

スペイン国 工 - 0 3 5 4 0 アリカンテ , 2 オエネ , エエセセ . 3 , ベエレク イグリエガ , セ / ペリオディスタ アスンシオン バルデス エネオ 3

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA12 AA16 AA17 AA18 AA24 AA30 AA31

AA36 AA53 AA54 AA56 AA69 AA71 BB31 CC18 DD27 DD29

DD37 DD38 DD39 DD47 DD63 DD68 EE37 EE38 EE39 EE57

FF01 FF11

4C083 AA032 AA122 AB032 AB431 AB432 AC012 AC072 AC122 AC152 AC172

AC232 AC372 AC422 AC532 AC712 AC902 AD022 AD092 AD152 AD172

AD202 AD241 AD242 AD251 AD252 AD332 AD411 AD412 AD572 AD662

CC02 CC05 CC31 CC32 CC33 CC38 CC39 DD08 DD11 DD12

DD14	DD15	DD16	DD17	DD22	DD23	DD27	DD31	DD39	DD41	
EE11	EE12	EE13	EE21	EE28						
4C084	AA02	AA03	BA01	BA08	BA15	BA16	BA17	BA23	MA13	MA16
	MA17	MA21	MA22	MA23	MA28	MA32	MA35	MA37	MA41	MA43
	MA47	MA63	NA14	ZA89						
4H045	AA10	AA30	BA14	EA15	FA33					