

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4194115号
(P4194115)

(45) 発行日 平成20年12月10日 (2008.12.10)

(24) 登録日 平成20年10月3日 (2008.10.3)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 F 7/18 (2006.01)
A 6 1 K 8/58 (2006.01)
A 6 1 K 31/695 (2006.01)
A 6 1 P 3/00 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)

C O 7 F 7/18 Y
 C O 7 F 7/18 U
 C O 7 F 7/18 K
 A 6 1 K 8/58
 A 6 1 K 31/695

請求項の数 19 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-511463
 (86) (22) 出願日 平成7年9月29日 (1995.9.29)
 (65) 公表番号 特表平9-505835
 (43) 公表日 平成9年6月10日 (1997.6.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR1995/001266
 (87) 国際公開番号 W01996/010575
 (87) 国際公開日 平成8年4月11日 (1996.4.11)
 審査請求日 平成14年6月11日 (2002.6.11)
 (31) 優先権主張番号 94/12088
 (32) 優先日 平成6年9月30日 (1994.9.30)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 593043772
 エクシモル
 E X S Y M O L
 モナコ公国 98000 モナコ アベニ
 ュ プリンス エレディテール アルペ
 ル 4
 (74) 代理人 100068685
 弁理士 斎下 和彦
 (74) 代理人 100068685
 弁理士 小川 信一
 (74) 代理人 100068654
 弁理士 野口 賢照

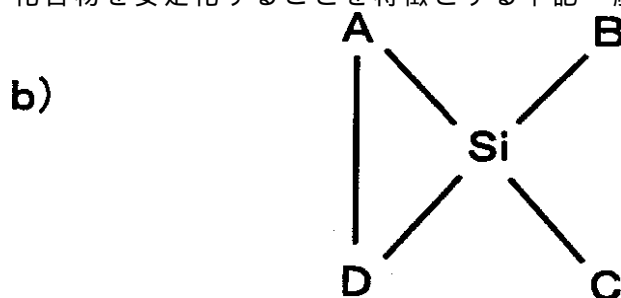
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的活性を有するケイ素を含む化合物とその利用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体内で加水分解を受けて、生物学的活性なシリル化合物及び少なくとも一つの安定化剤を生成するケイ素化合物であって、前記安定化剤が、生体内で前記生物学的活性なシリル化合物を安定化することを特徴とする下記一般式で示されるケイ素化合物：



(式中、

A - D は、独立に Si との結合が加水分解されて安定化剤を生成する基であり、該安定化剤は、5 個より多い炭素原子を含む炭素鎖を有する単純カルボン酸、フェノール、ヒドロキシカルボン酸、グルクロニド、複数のアルコール基若しくはフェノール基を有する化合物（但し、カテコール、カテコールアミンを除く）、単糖類、フェノール酸、二酸（但し、マロン酸を除く）、及びトロポロンからなるグループから選択され、

B は、前記 Si との結合が加水分解されて安定化剤を生成する基又はアルキル基であり、

C は、炭化水素基である)。

【請求項 2】

前記ヒドロキシカルボン酸が、 α または β ヒドロキシ酸である請求の範囲 1 に記載のケイ素化合物。

【請求項 3】

前記複数のアルコール基若しくはフェノール基を有する化合物が、隣接するアルコール又はフェノール官能基を有する化合物である請求の範囲 1 に記載のケイ素化合物。

【請求項 4】

前記隣接するアルコール又はフェノール官能基を有する化合物が、グリコール、ポリエチレングリコール又は多価アルコールである請求の範囲 3 に記載のケイ素化合物。

10

【請求項 5】

前記多価アルコールが、グリセロールである請求の範囲 4 に記載のケイ素化合物。

【請求項 6】

前記単糖類が、L - トレオース、L - リボース又はソルビトールである請求の範囲 1 に記載のケイ素化合物。

【請求項 7】

前記フェノール酸が、没食子酸、3, 4 - ジヒドロキシ安息香酸若しくはコーヒー酸、又はこれらのエステル化された誘導体である請求の範囲 1 に記載のケイ素化合物。

【請求項 8】

前記式中 C の炭化水素基が、アルキル基、アルケニル基、アリールアルキル基、又はフェニル基と異なるアリール基のいずれかである請求の範囲 1 に記載のケイ素化合物。

20

【請求項 9】

生体内で加水分解を受けて、生物学的活性なシリル化合物及び少なくとも一つの安定化剤を生成するケイ素化合物であって、2 - オキシ - ベンジルオキシ - エトキシメチルシラン、2 - オキシ - ベンジルオキシ - ジメチルシラン、エトキシメチルシリル - 2 - オキシ - オクタノエート、2, 2 - エトキシメチル - 4 - オキシ - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキサ - 2 - シクロシラン、2, 2 - メチル, tert ブトキシ - 4 - オキシ - 1, 3 - ジオキサ - 2 - シラン、2, 2 - メチル - 4 - オキシベンゾ - 1, 3 - ジオキサ - 2 - シラン、2, 2 - エトキシ, n - オクチル - 4 - オキシベンゾ - 1, 3 - ジオキサ - 2 - シラン、及びジメチルシリル - 2, 3, 5, 6 アスכולベートからなるグループから選択されることを特徴とするケイ素化合物。

30

【請求項 10】

抗炎症、再生、抗変性、正常化剤、代謝刺激剤、抗フリーラジカルおよび抗グリケーション、または一般的にヒトまたは動物の防御作用の刺激活性を持つ治療、栄養または化粧品組成物を得るための、請求の範囲 1 から 9 のいずれか 1 項に記載のケイ素化合物の利用。

【請求項 11】

2 - オキシ - ベンジルオキシ - ジメチルシランにより紅斑を治療するための、抗炎症、抗浮腫、鎮痛、および修復活性を有する、請求の範囲 10 に記載の利用による治療用組成物。

【請求項 12】

2 - オキシ - ベンジルオキシ - ジメチルシランが油性ゲルの形態で使用される、請求の範囲 11 に記載の利用による治療用組成物。

40

【請求項 13】

2 - オキシ - ベンジルオキシ - ジメチルシランによるスポーツマンの腱炎を治療するために抗炎症活性を有する、請求の範囲 10 に記載の利用による治療用組成物。

【請求項 14】

2 - オキシ - ベンジルオキシ - ジメチルシランがマッサージ用油性クリームに使用されている、請求の範囲 13 に記載の治療用組成物。

【請求項 15】

ジメチルシリル - 2, 3, 5, 6 アスכולベートによる白内障治療のために、抗フリーラ

50

ジカル及び抗グリケーション活性を有する、請求の範囲 10 に記載の利用による治療用組成物。

【請求項 16】

ジメチルシリル - 2, 3, 5, 6 アスコルベートが眼軟膏に含まれている、請求の範囲 15 に記載の治療用組成物。

【請求項 17】

ジメチルシリル - 2, 3, 5, 6 アスコルベートによる、体調回復、老化防止、一時的疲労感のための正常化活性を有する、請求の範囲 10 に記載の利用による栄養組成物。

【請求項 18】

ジメチルシリル - 2, 3, 6 アスコルベートがカプセルの形態で投与される、請求の範囲 17 に記載の栄養組成物。

10

【請求項 19】

エトキシメチルシリル - 2 - オキシオクタノエートを含むマスカラまたはリップスティックとして使用される、抗フリーラジカル活性を有する、請求の範囲 10 に記載の利用による化粧品組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、特に生体組織との接触時に、生物学的活性を示すケイ素を含む化合物と、これらの化合物の治療および化粧品への利用に関する。

技術の現状

20

ケイ素は、自然界に非常に多く存在する元素で、一般にシリカおよびケイ酸塩等の天然無機物として知られ、また合成ポリマーであるシリコンとしても知られている。これらのケイ素化合物は水性媒質に僅かに溶けるか、あるいは全く溶けず、これによって、これらが生体レベルでは僅かしか存在しない事を説明する事ができる。特にシリコンは、生体媒質に対する活性が極めて低いという特徴を有するため、生体適合性が高い。

しかし、ケイ素は微量であっても、重要な生物学的役割を果たし、生体の必須元素と見なさなくてはならない。多くの生物種の正常な成長に特に必要である。ケイ素が、グリコサミノグリカンおよびタンパク質との相互作用により、結合組織の形成に介在していた事が証明されている。これは、これらの組織の細胞外基質に認められるタンパク質 - グリコサミノグリカン複合体の構成元素の1つである。ケイ素は、軟骨組織の発育においてもグリ

30

コサミノグリカンと相互作用する。ケイ素が骨形成においても重要な役割を果たし、無機質化過程を促す事も知られている。

更に、ケイ素はコラーゲン成分とも見なされ、コラーゲン繊維の細胞化に重要な役割を果たしていると考えられている。

ケイ素は細胞代謝にも関与しており、特に骨芽細胞の代謝活性を促すものと思われる。ケイ素の橋かけ結合力と特定の細胞の代謝活性に橋かけ結合力が関与している以上に、ケイ素の組織含有量が高い事がグリコサミノグリカン含有量と共に、健康な代謝活性を有する組織の特徴となっている。

現在の研究は、ケイ素が多くの生物学的機構に介在しているという考えを強化する傾向にある。最近の研究は更に、ケイ素が生物学的システムによるアルミニウムの除去に重要な役割を果たしている事も証明している。

40

本出願人の研究は、低分子量の可溶性オリゴマーとして水溶液中に存在する場合には、(無機ケイ素またはシリコンと異なり) ケイ素化合物が生物により同化可能な形態を構成し得る事を証明した。更に、水溶液中でオリゴマー活性を示すために必要なもう1つの特徴は、多くのSi-OH官能基を持つ事である。従って、これらの生物により同化可能な化合物の生物学的特徴は、水溶液中に可溶性のオリゴマーを形成する場合にのみ観察され、これはSi-OH官能基に富むシロキサン結合Si-O-Si鎖に由来する。

極性が高いSi-OH官能基がオリゴマーの水溶性に寄与しているという事実とは別に、現時点において我々は、観察される特徴の一部は、上記の生物学的機構の大部分に関与している化学種がケイ素の一形態、化学式Si(OH)₄で示されるケイ酸であるという事実によるも

50

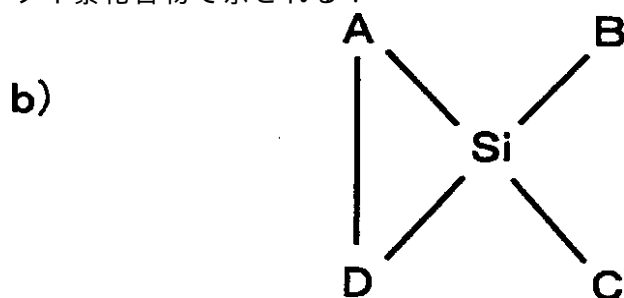
のであると考えている。この化合物は、重縮合してシリカを形成する傾向が非常に強い
ため、水中に極めて低濃度に存在しているに過ぎない。

そこで、我々はSi-OH官能基を化学的に修飾する事によって、ケイ酸類似のより安定性の
高い生成物を検討した。これらの官能基が生物学的活性に不可欠である事は直ちに明らか
となった。他の点では、我々は、一連の天然化合物、その中でもとりわけタンニンとカテ
コールアミンがケイ酸およびその類似物と複合体を形成し、溶液中でその安定性を増大さ
せる事が可能である事を見いだした。これらの複合体は、生体内のケイ酸輸送経路であり
、この形態で細胞がケイ素を導入するものと思われる。それにもかかわらず、これらの複
合体の安定性は、薬理学的活性を有する生成物を実現するにはなお弱すぎる。

発明の概要

それゆえ、本発明の主な目的は、特に生体組織に接触した時に生物学的に加水分解可能な
結合を持ち、かつ生物学的活性を有するSi-OH官能基を持つオリゴマーを得る事ができる
ケイ素含有化合物を提供する事である。

この要求を満たす化合物は、生体内で加水分解を受けて、生物学的活性なシリル化合物及
び少なくとも一つの安定化剤を生成するケイ素化合物であって、前記安定化剤が、生体内
で前記生物学的活性なシリル化合物を安定化することを特徴とする下記一般式で示される
ケイ素化合物で示される：



(式中、

A - Dは、独立にSiとの結合が加水分解されて安定化剤を生成する基であり、該安定化
剤は、5個より多い炭素原子を含む炭素鎖を有する単純カルボン酸、フェノール、ヒドロ
キシカルボン酸、グルクロニド、複数のアルコール基若しくはフェノール基を有する化合
物（但し、カテコール、カテコールアミンを除く）、単糖類、フェノール酸、二酸（但し
、マロン酸を除く）、及びトロボロンからなるグループから選択され、

Bは、前記Siとの結合が加水分解されて安定化剤を生成する基又はアルキル基であり、
Cは、炭化水素基である）。

発明の説明

従って、上記で定義された本発明の化合物において、生物学的に加水分解可能な基は酸素
原子によってSiに直接結合された基である。ケイ素原子が直接酸素原子に結合されている
場合には、これらの基は好ましくはアシルオキシ基またはアリールオキシ基（フェノキシ
基の様な）が好ましく、あるいはビニルオキシ基でも好ましい。これらが好ましいのは、
加水分解可能な結合の加水分解後に少なくとも1つの安定化剤を遊離させる必要があるか
らである。最良の安定化剤は、アシルオキシ基の加水分解によって得られるカルボン酸、
アリールオキシ基の加水分解によって得られるフェノール、ビニルオキシ基の加水分解に
よって得られるエノールである。

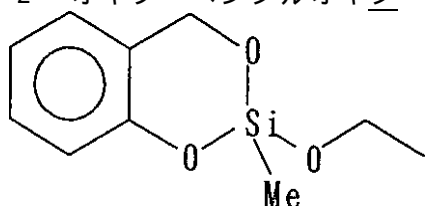
Siに結合されている基で、加水分解不可能な基は、Si-C結合を有する基で、アルキル基、
アルケニル基、アリールアルキル、アリール基等の炭化水素基が可能であるが、フェニル
タイプのアリール基は除外される。この除外理由は、加水分解可能な結合を加水分解後に
得られるフェニル-Si-OHタイプの化合物が、生体に対し副作用を持ち、肝臓、脾臓、骨髓
、心筋に対し特に毒性を示すためである（R.R.LeVierによる論文“生体活性シランおよび
シロキサン”、Chemical Bulletin, 1986年3月、89 - 91ページ参照）。加水分解不可能な
基としては、フルオロアルキルまたはフルオロアルケニルタイプのフルオロカーボン基も
可能である。

生物学的に加水分解不可能な他のタイプの結合の全て、特に化学的不活性と生体媒質に関する反応性の欠如が知られているSi-O-Si結合が除外される事は明らかである。

本発明の化合物の実施例を下記に示す：

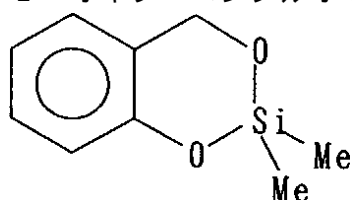
サリチルアルコール誘導体（または2 - ヒドロキシベンジルアルコール）：

2 - オキソ - ベンジルオキシ - エトキシメチルシラン



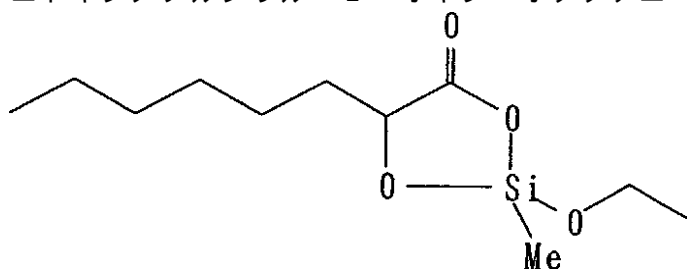
10

2 - オキソ - ベンジルオキシ - ジメチルシラン



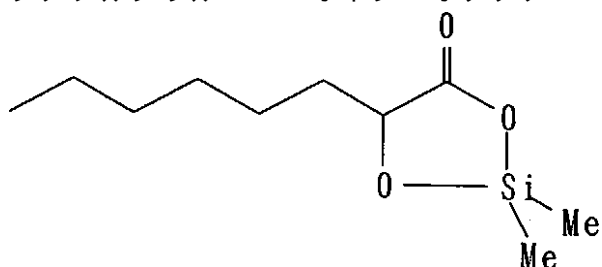
α - ヒドロキシ酸誘導体：

エトキシメチルシリル - 2 - オキソ - オクタノエート



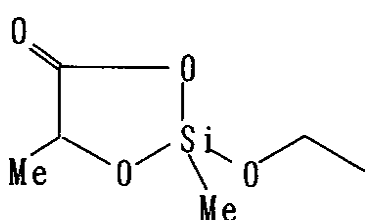
20

ジメチルシリル - 2 - オキソ - オクタノエート



30

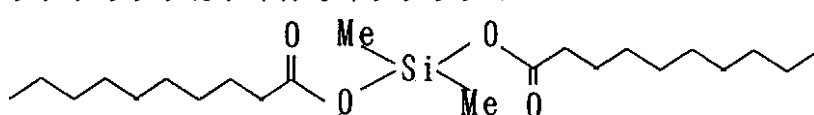
2, 2 - エトキシメチル - 4 - オキソ - 5 - メチル - 1, 3 - ジオキサ - 2 - シクロシランまたはエトキシメチルシリル - ラクテート：



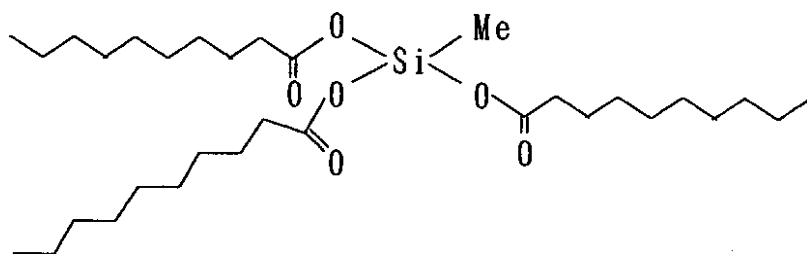
40

長鎖酸誘導体：

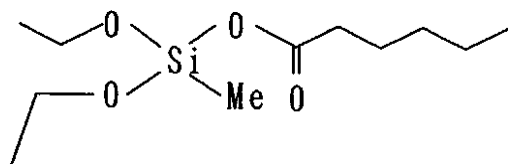
ジメチリジデカノイルオキシシラン：



メチルシラントリデカノイルエステル：



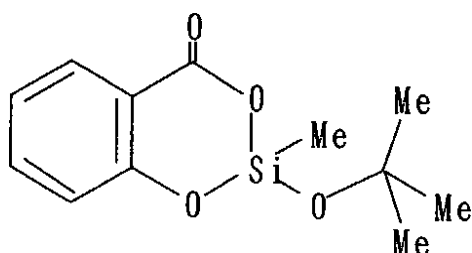
カプロイルジエトキシシラン：



10

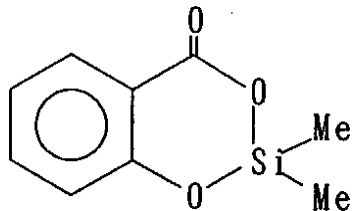
サリチル酸誘導体：

2, 2 - メチル, tertブトキシ - 4 - オキソ - 1, 3 - ジオキソ - 2 - シラン：



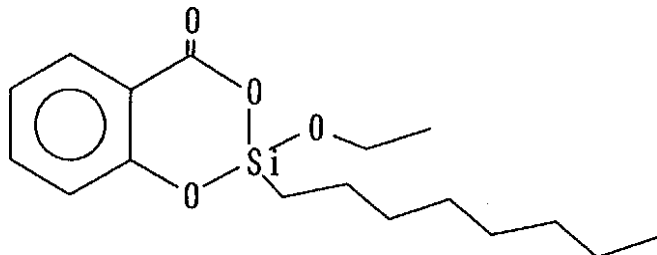
20

2, 2 - メチル - 4 - オキソベンゾ - 1, 3 - ジオキサ - 2 - シラン：



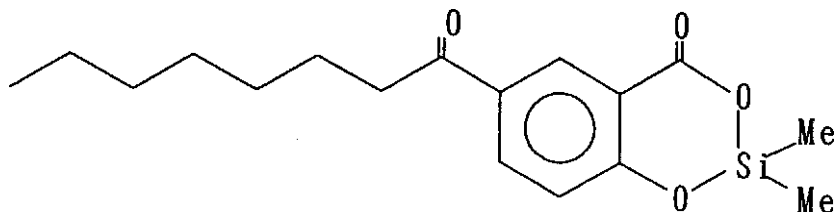
2, 2 - エトキシ, n - オクチル - 4 - オキソベンゾ - 1, 3 - ジオキサ - 2 - シラン：

30



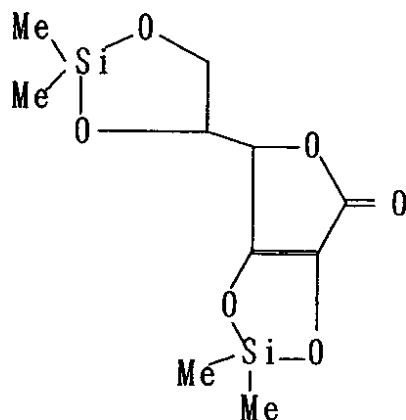
2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - (3 - オクタノイルベンゾ) - 1, 3 - ジオキサ - 2 - シラン：

40



その他：

ジメチルシリル - 2, 3 - 5, 6 - アルコルベート：



10

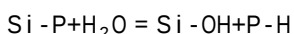
後に、我々は2個ないし3個のSi-OH結合を含む生物学的活性を有する化合物をシリルと呼び、また本発明の対象である化合物が本説明の残りの部分で単に前駆体と呼ばれるシリル“前駆体”である事を認めるものである。

本発明の化合物の調製方法は複数ある。これらの方法は、出発物質として、テトラクロロシラン SiCl_4 等のクロロシラン、テトラアルコキシシラン SiOR_4 等のアルコキシシラン、トリクロロシラン Cl_3SiH 等の異種官能基が付いたシランまたは、合成工程数を減らすためにジメチルジクロロシラン、メチルトリエトキシシラン等の官能基が付いたアルキルシラン等の市販の“官能基化”シランを使用している。

従って、本発明の前駆体は、生物学的に不活性な化合物で、局所、経口または全身投与後に、生物学的活性を有する化合物に自然に、あるいはシリカーゼ等の特異的酵素触媒により変化する事が可能である。

20

もしも、前駆体に加水分解可能な結合が1つあるとすると(2つないし3つの結合が同様に加水分解される事は明白である)、皮膚、粘膜または体液等の生体組織に接触すると、以下の変化が起こる。



前述の様に、水性媒質中の-Si-OH化合物は、2-3個ないし数個の分子の縮合により、可溶性オリゴマーを形成する傾向がある。もし、この化合物が1つしかOH結合を含んでいないとすると、この様な縮合は二量体を形成して完了し、Si-OH結合は消失する。従って、本発明の前駆体は、加水分解可能な結合を少なくとも2個は持っていないとてはならない。前記の反応で得られるP-H生成物は、不活性で毒性をもたない化合物か、あるいはシリル作用を促進、強化、あるいは完成するものが可能である。

30

本発明の実行に不可欠な、前駆体の総合的特徴の1つは、加水分解後に得られるP-H生成物が、安定化剤の役割を果たす事である。これは、水に不溶性の不活性な化合物の形成を引き起こす、前駆体の重縮合を抑制して、シリル活性を保護する。

加水分解後、安定化剤が媒質中に遊離され、その弱い結合(水素結合)によりシリルの形成を安定化する。これらの安定化剤の幾つかの安定化力は、それらが過渡的共有結合を形成できる事によっても説明できる。そこで、結合の幾つかは“混合特性”(水素結合、共有結合)を有する動的構造が得られる。

加水分解後、上記の基準を満たす安定化剤は、シリルを安定化する事が可能なミセル構造を形成できる事から好ましくは炭素原子を5つより多く含む単純カルボン酸(エステルが前駆体)、特に過渡的共有結合を形成する傾向が高いフェノール(フェノキシ基が前駆体)、および特別な多官能化合物である。多官能化合物には、ヒドロキシカルボン酸化合物および特に α または β ヒドロキシ酸、グルクロニド、幾つかのアルコール(またはフェノール)官能基、とりわけ隣接するアルコール(またはフェノール)官能基を持つ化合物(但し、カテコール、カテコールアミンを除く)等が挙げられる。この範疇にグリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等の多価アルコール、単糖類(L-トレオース、L-リボース、ソルビトール等)、没食子酸、3,4-ジヒドロキシ安息香酸またはコーヒー酸等のフェノール酸、およびこれらのエステル化された誘導体、二酸(但し、マロン酸を除く)、トロポロン(例:ツジャプリシン)等の水性媒質中でシリル複合体を安定さ

40

50

せる様に改変された特別な幾何構造を持つ化合物を引用する事ができる。

従って、本発明の重要な特徴は、ケイ素原子に結合された基の少なくとも1個が、加水分解により、上記に定義された安定化作用を持つ化合物を遊離する事ができるという事である。

生体内で、加水分解反応は触媒無しで自発的に発生し得る。この時、シリル形成速度は、以下の幾つかの因子により左右される：

- pH：酸性または塩基性の環境は反応速度を高度に上昇させる。
- 酵素触媒の存在は、加水分解可能な結合の加水分解速度を特異的に上昇させる。
- 前駆体の化学構造
- 媒質中の水の量、温度
- 活性水素を有する塩または生体分子の存在。

10

前駆体の特徴の1つは、非極性媒質である有機溶媒、油、シリコーン等に溶解する点である。これは、水性相に溶解し、油に不溶の“シリル”の極性が高い形態と反対である。前駆体の大部分が水に接触後直ちにシリルを形成する限り、これらの生成物は、調合上、特にエマルジョンに含めるのに極めて有用である。

従って、我々は前駆体を無水処方中に使用する。シリルは、標的器官に接触した時点で、in situでのみ形成される。これは、親油性生成物が生体バリアーを横断し易いため、有利である。

活性シリルが加水分解後にも非極性媒質に対する親和性を維持する事によって、極性の調節も可能である。2, 2 - エトキシ, n - オクチル - 4 - オキソベンゾ - 1, 3 - ジオキサ - 2 - シランがその例である。

20

親油性前駆体の形態は、無水の場合、広範囲の温度と全濃度において安定である。これらは、純粋な状態で利用できるが、対応するシリルの形態は安定化剤または錯化剤を必要とし、より狭い範囲の温度で高度に希釈した状態でのみ安定である。

これらの生成物の重要な特徴の1つは、前駆体の化学構造を変える事によって、加水分解に対する前駆体の感受性を調節する事が可能な点である。事実、前駆体の中には、大気中の湿気に1回接触させる事によって、加水分解されるものがあれば、反対に中性付近のpH条件で、水性媒質中で安定な前駆体を得る事も全く可能である。後者は、例えば胃レベルでの加水分解の時点で、活性成分の選択的放出を研究する場合には、有用な可能性がある。

30

前駆体の加水分解が迅速でない場合には、加水分解作用を延長する事が可能である。この“遅延効果”は、特に前駆体の連続的脱保護に当てはまる（加水分解可能な結合が異なる化学的性質を有する。）

ついでながら、前駆体の構造によっては、シリルのP保護基として使用され、幾つかの化合物を安定化できる場合がある。これはP-Hが生物学的活性を持つ場合に有用となり得る。

従って、前駆体はエマルジョンの油性相に、治療および化粧品用の塗布用油性ゲル、クリームまたは軟膏の形態で、あるいは治療用の経口投与カプセルの形態で、あるいは筋肉内投与形態でも、利用する事が可能である。

一般に、本発明の化合物は、“シリル”形態の特性、すなわち、抗炎症、再生、抗変性、正常化剤、代謝刺激剤、抗フリーラジカルおよび抗グリケーション活性あるいはより一般的な生成防御機構刺激作用の結果として得られる、治療、栄養、化粧品としての特性を必要とする多数の応用例に利用できる。

40

以下の実施例は、上記の活性を証明するために、医薬品または化粧品として使用される処方方を説明するものであるが、本発明を限定するものではない。

実施例 1：

再生活性

微小血管の再生

本実施例において、毛細血管被膜に作用させる事により、静脈およびリンパの微小循環を改善するために、11.5%のSi-OHに相当するジメチルジデカノイルオキシシラン（分子量

50

： = 400.64) を用いて、経口投与カプセルを調製した。

我々は、40%の活性物質をピーナツオイルに溶解して、数個のカプセルNo.5を調製した。これは、カプセル1個あたり0.03 gのシリルの摂取に相当する。これらのカプセルは、脚が重いと訴える人々が食事中に利用した。投与は、1日1 - 2カプセルであった。70才以上の15人に試験を実施した。

12人が、足首の痛みが消失し、夜間の浮腫が軽快したと報告した。この12人の内3人が(彼らの言葉によれば)20代の脚を取り戻した。

これに反して、この試験に含まれた他の3人は、全く成果が得られなかった。これは20%の失敗に相当する。

実施例 2 :

抗炎症、抗浮腫、鎮痛、修復活性

皮膚用薬剤組成物

分子量： = 180.28の2 - オキシ - ベンジルオキシ - ジメチルシランを使用して、重度の紅斑に対し実験を行った。これは、25%のSi-OHに相当する。

2 - オキシ - ベンジルオキシ - ジメチルシランを、安息香酸イソステアリルの中に25%の濃度で希釈した。後者は前もって油性ゲルの中に10%の濃度で含ませておいた。これは、保護用のハイドロリピッド性(hydrolipidic)薄層を再構成するためで、またケイ素によって皮膚の再生を促すためである。このケイ素の補給は非常に重要で、若干“浮腫”性の紅斑と、皮膚組織の障害の結果生じる疼痛に有効に作用する事ができる。

被験ゲルの処方を下記に示す

25%の2 - オキシ - ベンジルオキシ - ジメチルシラン	10.00
ラノリン酸ナトリウム	12.00
ステアリン酸アルミニウム	1.00
ワセリン油	100.00

重度の日光紅斑に冒された10人に、必要に応じて自由に塗布させて、試験を実施した。80%の症例において、我々は疼痛の消失、6時間以内の浮腫の軽快、24時間以内に50%以上の発赤の減少を認めた。後者は非常に明確なものであった。

一方、この油性ゲルを、粘膜に対する一連のコバルト療法後に使用した。

これらの粘膜に表面保護作用が認められ、疼痛と炎症は減少した。

実施例 3 :

抗炎症作用

スポーツマン腱炎の治療

マッサージ用油性クリームに関して実施された。マッサージは、マッサージ運動療法専門家によって実施され、テニス肘に関して試験が行われた。

被験化合物は、分子量： = 180.28の2 - オキシ - ベンジル - オキシ - ジメチルシランで、これは25%のSi-OHに相当する。

8%の純粹生成物を、ラノワセリンに含めただけである。後者は非常に油性で、殆ど全てが浸透するまで、長時間のマッサージを可能にする。

テニス肘の12人を対象とした実験結果を下記に示す。

患者は、14 - 21日間安静にしなくてはならず、その間1日3回、痛い部分をクリームでマッサージしなくてはならなかった。

12人の患者の内4人が6日目の最期に疼痛の消失を認め、日常生活に復帰する事ができた。12日目の最後に5人、14日目の最後に1人、16日目の最後に2人が同様の結果を認めた。

このクレームを用いて、肩甲下筋、または棘上筋または二頭筋の腱障害を治療する事が可能である。

これらの腱障害は、単純な疼痛に伴う肩と鋭い痛みを伴う痛覚過敏の肩に出現していた。

実験は、1日3回の治療を受けた12人の患者を対象に実施された。

腱障害の患者2人が、5日目の最後に軽快化し、同様に3人が9日目の最後に、肩に痛覚過敏の鋭い疼痛を持つ1人が7日目の最後に、1人が12日目の最後に、3人が15日目の最

10

20

30

40

50

後に軽快化し、2人は状態に何ら変化を認めなかった。

実施例 4：

正常化作用

無力症の治療

本実施例において、我々はアスコルボシルすなわちジメチルシリル - 2, 3, 5, 6 - アスコルベートを使用した。これは、化学式 $C_{10}H_{16}O_6Si_2$ 、すなわちSi 24.56%を含み、これはSi-OH 32%に相当する。

体調回復、老化防止、一時的疲労感に関して、この化合物を検討した。

処方は、0.5gの活性成分を含むカプセルを経口投与する事によって実行された。

関心事は、影響を及ぼす量のシリル、すなわちカプセルあたり0.19 gのSi-OHと0.31 gのアスコルビン酸を投与する事である。

我々は、大豆油にアルコルボシルを20%の濃度で希釈した。これによって、1回の摂取毎に、0.04 gのシリルと0.07 gのアスコルビン酸が投与される。投与は1日あたり1 - 3カプセルである。

この化合物により、錯化により得られる従来のシリルの場合には不可能な経口投与量を投与する事ができる。

このカプセルの摂取により、数例の症例においてはきわめて迅速な成績が得られ、8日目から健康回復が認められた。別の症例では、3 - 4カ月後にしか反応が認められなかったが、全例において行動に変化が認められ、健康感を取り戻し、日常生活に更に十分な状態となった。

実施例 5：

抗フリーラジカル活性

カラーメーキャップ製品における利用

被験化合物は、分子量：= 246.7のエトキシメチルシリル - 2 - オキソオクタノエートで、これは19%のSi-OHに相当する。

この化合物を45%の濃度でマツヨイグサ油に希釈した。

この溶液を、マスカラおよびリップスティックに7%の濃度で使用した。これは1%のSi-OH補給に相当する。

これらの化粧品の目標は、粘膜と敏感な表皮の再生と保護を確実にする事であった。

これは、対照の酸化度の抑制率(%)を測定する以下の試験によって証明された。

試験は、酵素性(アセトアルデヒドに対するキサンチンオキシダーゼ作用)により酸素が添加されたフリーラジカルを生成し、これらのフリーラジカルに接触した時の細胞の抵抗性を比較するものである(エトキシメチルシリル - 2 - オキソ - オクタノエートを添加あるいは無添加で培養した場合)。細胞培養中にフリーラジカルを添加すると細胞毒性が誘発される。この毒性は、細胞溶解を引き起こし、細胞の乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)が上昇する。この細胞へのストレスに対する細胞の抵抗性は、UV分光光度計によるLDH活性量によって評価される。我々は、下記に示す比：

対照標準OD - 被検物OD

$\times 100$

被検物OD

(式中ODは光学濃度を示す)

を用いて、LDH活性を測定する。

結果：

シリルに極めて顕著な防御効果を認めた。利用した過酸化系は、スーパーオキシドイオンと過酸化水素を生成した。試験結果は、シリルが自然の細胞溶解に対する防御効果を誘発する事を示している(LDH活性が73%低下)。この防御効果は持続性で、ラジカルのストレスが誘発されると更に増強する(LDHが77%低下)。

実施例 6：

抗グリケーションおよび抗フリーラジカル活性

白内障の治療

化学式 $C_{10}H_{16}O_6Si_2$ 、分子量： $=288.4$ のジメチルシリル - 2 , 3 , 5 , 6 , アスコルベート（またはアスコルボシリル）を白内障治療薬として眼科に使用した。この式は24.56%のSiを含む事を示しており、これはSi-OH 32%に相当する。

アスコルボシリルは、ワセリンとワセリン油の混合物から成る眼軟膏に6.5%の濃度で含まれる。

流涙に接触し加水分解された後のアスコルボシリルと、角膜は、徐々に抗フリーラジカルとしての作用を発揮し、細胞膜脂質の過酸化を抑制する。

アスコルボシリルは、角膜のプロテオグリカンとムコ多糖成分の再生にも寄与する。

アスコルビン酸が眼の本来の成分である事を考慮すると、アスコルビン酸が存在する事により抗フリーラジカル作用が強化される事に注意すべきである。

10

抗フリーラジカル活性が白内障治療薬として適合した事は、以下の試験によって実証された。

試験は、酵素法（アセトアルデヒドに対するキサンチンオキシダーゼ作用）により酵素が添加されたフリーラジカルを生成し、これらのフリーラジカルに接触した時の細胞の抵抗性を（ジメチルシリル - 2 , 3 , 5 , 6 , アスコルベートを添加あるいは無添加で培養して）比較するものである。

細胞培養中にフリーラジカルを添加すると細胞毒性が誘発される。この毒性は、細胞溶解を引き起こし、細胞の乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）が上昇する。フリーラジカルのストレスに対する細胞の抵抗性は、UV分光光度計によるLDH活性量によって評価される。

20

結果：

ジメチルシリル - 2 , 3 , 5 , 6 , アスコルベートに極めて顕著な防御効果を認めた。シリル活性は、対照実験と比較したLDH活性の変化によって評価される。過酸化系は、スーパーオキシドイオンと過酸化水素を生成した。試験結果は、ジメチルシリル - 2 , 3 , 5 , 6 , アスコルベートが自然の細胞溶解に対する防御効果を誘発する事を示している（LDH活性は67%低下）。この防御効果は持続性で、ラジカルのストレスが誘発されると更に増強する（LDHが79%低下）。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
			A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	43/00	
			A 6 1 P	43/00	1 0 7

(72)発明者 スジュアン, マリー - クリスチヌ

モナコ公国、エムシー—9 8 0 0 0 モナコ、ブルバール ディタリー、4 4、“シャトー ダ
ズール”

(72)発明者 ゲイネ, ジャン

モナコ公国、エムシー—9 8 0 0 0 モナコ、ブルバール ディタリー、4 4、“シャトー ダ
ズール”

(72)発明者 ニコライ, ジャン - フランソワ

フランス、エフ—0 6 2 3 0 ヴィレフランシュ—シュル—メール、アヴニユ レオボルド ド
ゥ、レジダーンズ ブラジリア

(72)発明者 フランコ, アンドレー

フランス、エフ—0 6 5 0 0 マントン、アヴニユ ローレンチ、9

審査官 近藤 政克

(56)参考文献 特開平0 1 - 1 5 6 9 8 7 (J P , A)

ソ連国特許発明第0 1 6 8 4 2 9 6 (S U , A)

欧州特許第0 0 4 8 3 4 6 5 (E P , B 1)

Tetrahedron Letters, 1 9 9 1年, 32(4),p.475-478

Azerbaidzhanskii Khimicheskii Zhurnal, 1 9 7 4年, (4),p.76-81

Journal of Organometallic Chemistry, 1 9 8 5年, 282,p.1-7

Chemical Abstracts, 1965,Vol.63,第1812欄a

Chemical Abstracts, 1965,Vol.62,第16353欄h

Tetrahedron Letters, 1 9 8 3年, 24(12),p.1273-1276

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07F 7/18

A61K 8/58

A61K 31/695

A61P 3/00

A61P 3/04

A61P 9/10

A61P 17/00

A61P 25/04

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)