

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3717516号

(P3717516)

(45) 発行日 平成17年11月16日(2005.11.16)

(24) 登録日 平成17年9月9日(2005.9.9)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 7/06

F I

A 6 1 K 7/06

請求項の数 7 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平7-524077	(73) 特許権者	593093249
(86) (22) 出願日	平成7年3月10日(1995.3.10)		ザ ジレット カンパニー
(65) 公表番号	特表平9-510448		アメリカ合衆国 02199 マサチュー
(43) 公表日	平成9年10月21日(1997.10.21)		セッツ州, ボストン, プルデンシャル
(86) 国際出願番号	PCT/US1995/002902		タワー ビルディング、(番地なし)
(87) 国際公開番号	W01995/024885	(74) 代理人	100064285
(87) 国際公開日	平成7年9月21日(1995.9.21)		弁理士 佐藤 一雄
審査請求日	平成14年2月27日(2002.2.27)	(74) 代理人	100091487
(31) 優先権主張番号	213,954		弁理士 中村 行孝
(32) 優先日	平成6年3月16日(1994.3.16)	(74) 代理人	100094640
(33) 優先権主張国	米国(US)		弁理士 紺野 昭男
		(72) 発明者	アルワリア, グアブリート エス.
			アメリカ合衆国メリーランド国、ゲイザズ
			バード、ステイブル、ビュー、コート、8
			632

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 毛の成長抑制

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

哺乳類の毛の成長を抑制するための組成物であって、塗布する皮膚の1平方センチメートル当たり少なくとも100マイクログラムの量のシステイン経路酵素の抑制物質と、皮膚科学的に許容される毒性のない賦形剤もしくはキャリアとを含み、該抑制物質が、3-デアザネプラノシン、イソニコチン酸ヒドラジド、O-スクシニルセリン、6-アザウリジン-2', 3', 5'-トリアセテート、アデノシン、D, L-プロパルギルグリシン、もしくは3, 3, 3-トリフルオロ-D, L-アラニンである上記組成物。

【請求項2】

該組成物中の該抑制物質の濃度が、1～30%である、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項3】

ゴールドンシリアハムスター評価法でテストした場合、組成物が毛の成長を少なくとも30%低下させる、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

組成物が毛の成長を少なくとも50%低下させる、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

組成物が毛の成長を少なくとも70%低下させる、請求項3に記載の組成物。

【請求項6】

該抑制物質の量が、抑制物質を、皮膚1平方センチメートル当たり100～3,000マイクログラムの量で皮膚に塗布するのに充分である、請求項1に記載の組成物。

20

【請求項 7】

化粧用組成物である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、哺乳類に於ける不要な毛の成長を低下させる方法に関する。

哺乳動物の毛の主な機能は、動物を環境から守ることである。しかしながら、そのような機能は、人間に於いては殆ど失われてしまっている。人間の身体の様々な部分の毛は、実質的には美容上の理由により、生やしたままにしたり、除去したりする。例えば、一般的には頭皮上に毛があるのが好ましく、顔にあるのは好ましくない。

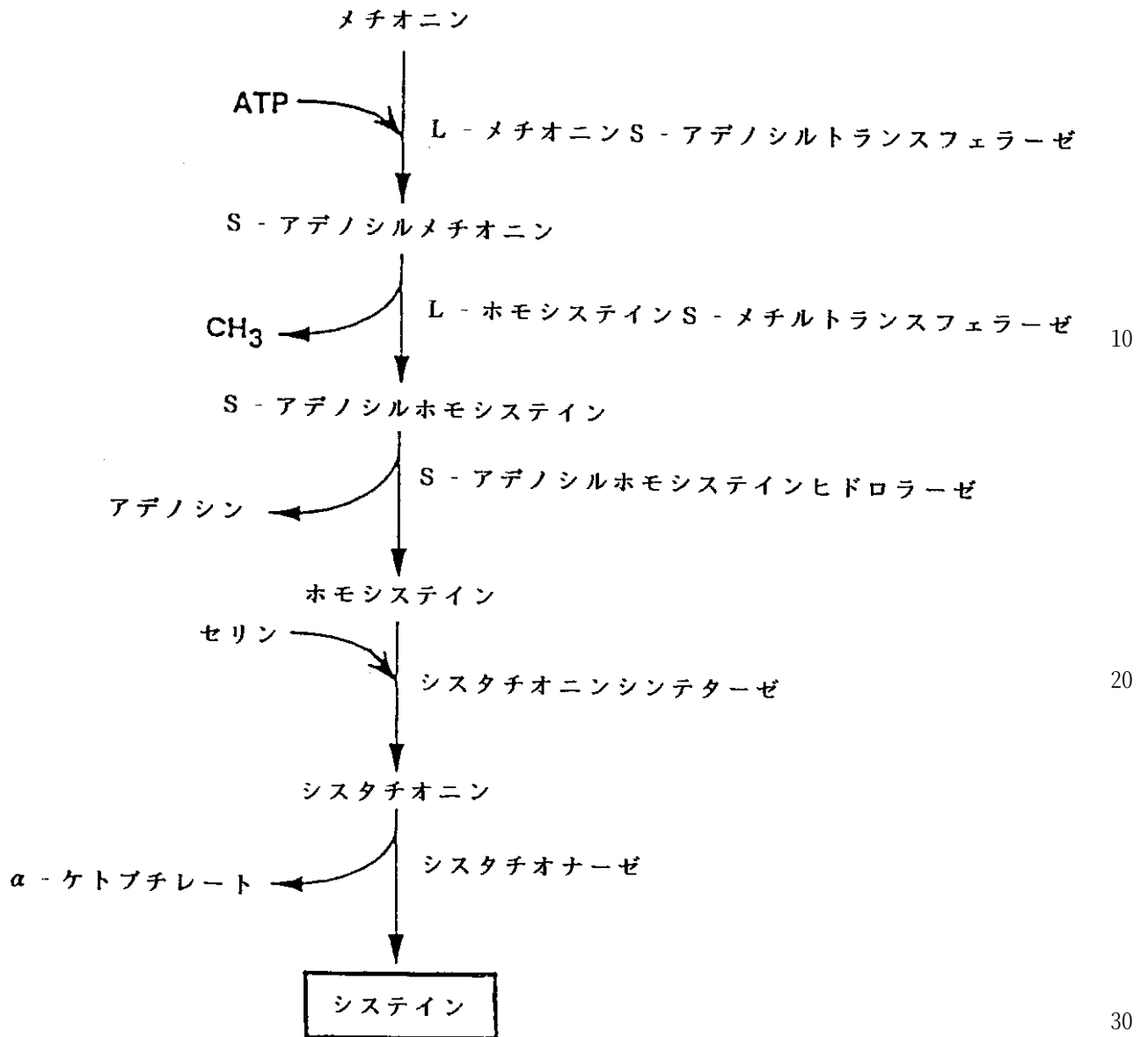
不要な毛を除去する為に、シェービング、電気分解法、脱毛クリームやローション、ワックス塗布、引き抜き、及びその他の美容的処置、並びに抗男性ホルモン療法を含む、様々な方法が用いられてきた。これらの従来からの方法には、通常、欠点に伴う。例えばシェービングの場合には、剃り跡が付いたり切り傷ができたりすることがあり、また毛の再成長速度が増すような感じを与えることがある。シェービングでは、望ましくない剃り残しができることもある。一方、電気分解法の場合、処理した部分は長期にわたり毛のない状態に保たれるが、高価であり、痛みを伴い、また時には傷跡が残ることがある。脱毛クリームは非常に効果的ではあるが、刺激性が強いので、一般的には頻繁に使用することは勧められない。ワックス塗布や引き抜きは痛みや不快感を生じ、また短い毛は余り良く除去できないことがある。最後に、女性の多毛症の治療に用いられている抗男性ホルモンには、望ましくない副作用のあることがある。

或る種の酵素の阻害物質を皮膚に塗布することで、毛の成長速度や成長の特性を変えられることが既に開示されている。これらの阻害物質には、5-アルファレダクターゼ、オルニチンデカルボキシラーゼ、S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ、ガンマーグルタミルトランスペプチダーゼ、及びトランスグルタミナーゼの阻害物質が含まれる。例えば、Breuer等の米国特許第 4, 885, 289 号、Shanderの米国特許第 4, 720, 489 号、Ahluwaliaの米国特許第 5, 095, 007 号、Ahluwalia等の米国特許第 5, 096, 911 号、Shander等の米国特許第 5, 132, 293 号、及びShander等の米国特許第 5, 143, 925 号各明細書を参照のこと。

システインは、以下の生化学的経路に従って、細胞中でメチオニンから合成される。

10

20



経路の最初の段階で、L-メチオニン S-アデノシルトランスフェラーゼにより、ATP のアデノシル部が L-メチオニンに移動して、L-メチオニンが S-アデノシルメチオニンに転換される。第二段階で、L-ホモシステイン S-メチルトランスフェラーゼにより、S-アデノシルメチオニンのメチル基が細胞中に存在する受容体分子に移動して、S-アデノシルメチオニンが S-アデノシル-L-ホモシステインに転換される。次に、S-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ（アデノシルホモシステイナーゼ）により、プロセス中にアデノシンが放出されて、S-アデノシル-L-ホモシステインが L-ホモシステインに転換される。その後、シスタチオニンシンターゼが、L-ホモシステインと L-セリンの縮合に触媒作用を及ぼして、L-シスタチオニンが形成される。最後に、シスタチオナーゼ（シスタチオニンガンマリアーゼ）により L-シスタチオニンが加水分解されて、L-システインが形成される。

上記の生化学的経路に於ける酵素を、以下、「システイン合成経路酵素」という。今般、哺乳類（ヒトを含む）の不要な毛の成長、特に男性ホルモンにより刺激された毛の成長が、システイン合成経路酵素の抑制物質を含む組成物を、毛の成長を低下させるのに効果的な量、皮膚に塗布することによって抑制可能なことが見出された。低下させる不要な毛の成長は、美容上低下させようとする正常な毛の成長であってもよいし、異常な、もしくは疾患のある状態による毛の成長であってもよい。

使用できる抑制物質には、L-メチオニン S-アデノシルトランスフェラーゼの抑制物質、たとえばシクロロイシン、セロメチオニン、L-2-アミノ-4-メトキシシスーブ

テン(3)酸、及び2-アミノピシクロ〔2. 1. 1〕ヘキサン-2-カルボン酸、S-アデノシルホモシステインヒドロラーゼの抑制物質、たとえば3-デアザネブラノシン、アデノシン-5'-カルボキシアルデヒド、3-デアザアデノシン、及びS-3-デアザアデノシル-L-ホモシステイン、シスタチオニンシンターゼの抑制物質、たとえばイソニコチン酸ヒドラジド、O-スクシニルセリン、アデノシン、及び6-アザウリジン-2', 3', 5'-トリアセテート、並びにシスタチオナーゼの抑制物質、たとえばD, L-2-アミノ-4-ペンチン酸(D, L-プロパルギルグリシン)、 β , β -ジクロロ-D, L-アラニン、 β , β , β -トリフルオロアラニン、及びL-アミノエトキシビニルグリシン、がある。これらの化合物は全て公知であり、多くは市販されている。非可逆的な抑制物質が好ましい。可逆的な抑制物質(競合性、及び非競合性)も使用できる。

システイン合成経路酵素の阻害物質は、皮膚に塗るのに適した、皮膚科学的に許容される毒性のない賦形剤もしくはキャリアを含む、局所用組成物もしくは化粧用組成物に配合するのが好ましい。適当な賦形剤の例は、アセトン、アルコール、又は有効な化合物を効果的に導出させることのできるクリーム、ローション、もしくはジェルである。このような賦形剤の一つは、同時係属中のPCT/US出願第93/05068号明細書に開示されている。また、製剤の効果を更に高める為に、賦形剤に浸透増進剤を添加してもよい。

組成物中の阻害物質の濃度は、飽和溶液となる迄、広い範囲で変えることができるが、好ましくは0.1~30重量%、もしくはそれ以上である。毛の成長は、皮膚の単位面積当たりの阻害物質の塗布量が増すに連れて低下する。効果的な最大塗布量は、阻害物質が皮膚に浸透する率によってのみ決まる。通常、効果的な量は、皮膚1平方センチメートル当たり100~3,000マイクログラム、もしくはそれ以上である。

組成物は、毛の成長を抑制しようとする身体の選ばれた部分に、局所的に塗布すべきである。例えば、組成物を顔、特に顔の髭の生える部分、すなわち頬、首、上唇、及び下顎に塗布することができる。組成物を足、腕、胴、もしくは腋の下に塗布することも可能である。組成物は、多毛症の、もしくはその他の状態の女性に於ける不要な毛の成長を低下させるのに特に適している。ヒトの場合、毛の成長をはっきりと分かるように低下させる為には、組成物を一日に一回もしくは二回、又はそれ以上の頻度で、少なくとも三ヵ月間塗布すべきである。毛の成長の低下は、毛を除去する頻度が減少するか、もしくは被験者が処理した部位の毛が少ないと感じるか、もしくは定量的には、シェービングにより除去した毛の重量(すなわち毛の質量)が減少することにより明らかになる。

雄の無傷のゴールデンシリアハムスターは、それぞれが長径約8mmの卵形の側腹部器官を両側にそれぞれ一個づつ有していて、それがヒトの顎鬚の毛に似た、太くて黒く、粗い毛を生やすので、ヒトの顎鬚の毛の成長のモデルにすることができると考えられている。この器官は、ハムスターの男性ホルモンに反応して毛を生やす。抑制物質を含む組成物の効果を評価する為に、それぞれのハムスター群の側腹部器官を、チオグリコレートをベースとした化学的な脱毛剤(サージェックス)を塗布して脱毛する。それぞれの動物の一方の器官に、賦形剤のみを一日に一回25 μ l塗布し、それぞれの動物のもう一方の器官に、システイン合成経路酵素の抑制物質を含む賦形剤を同量塗布する。13回塗布した後(一日に一回、一週間に五日塗布)、側腹部器官の毛を剃り、それぞれの器官から回収した毛の量(毛の質量)を測る。毛の成長のパーセント低下を、賦形剤で処理した側の毛の質量(mg)の値から、テスト化合物で処理した側の毛の質量の値を引き、得られたデルタ値を賦形剤で処理した側の毛の質量の値で割り、得られた数に100を掛けることにより求める。

上記の評価法を、以下、「ゴールデンシリアハムスター」評価法という。好ましい組成物は、ゴールデンシリアハムスター評価法でテストした場合、毛の成長を少なくとも約32%、より好ましくは少なくとも約50%、最も好ましくは少なくとも約70%、抑制する。幾つかのシステイン合成経路酵素の抑制物質を、ゴールデンシリアハムスター評価法によりテストした。その結果を表1に示す。

表 1

抑制物質	投与量	賦形剤	pH	毛の質量	
				処理したもの (mg平均±SEM)	コントロール (mg平均±SEM)
3-デアザネプラノシン	5%	A	4.5	0.357±0.15	2.363±0.35
6-アザウリジン-2',3',5'- トリアセテート	20%	A	7.0	0.455±0.05	2.372±0.14
0-スクシニルセリン	15%	A	8.0	0.710±0.07	2.043±0.18
アデノシン	10%	A	4.5	1.140±0.12	2.619±0.24
イソニコチン酸ヒドラジド	20%	A	8.5	1.344±0.18	2.139±0.22
DL-プロパルギルグリシン	15%	B	9.5	1.401±0.14	2.148±0.19
3,3,3'-トリフルオロ-DL- アラニン	20%	A	7.5	1.110±0.13	1.681±0.13
イソニコチン酸ヒドラジド+	10%+	B	9.0	0.920±0.29	2.385±0.74
DL-プロパルギルグリシン	10%				60.72±4.69

賦形剤 A : 純水(68%)、エタノール(16%)、プロピレングリコール(5%)、ジプロピレングリコール(5%)、
ベンジルアルコール(4%)、及び炭酸プロピレン(2%)

賦形剤 B : 純水(73%)、プロピレングリコール(20%)、ベンジルアルコール(5%)、及び
N-メチル-2-ピロリドン(2%)

3-デアザネプラノシンを含む組成物を局所的に塗布した場合、抑制物質の投与量のレベルが増すと、毛の成長抑制が増すことが分かる。この結果を、表 2 に示す。

表 2

	投与量	賦形剤	pH	毛 の 質 量		抑制パーセント (平均±SEM)
				処理したもの (m g)	コントロール (m g)	
3 - デアザネプラノシン	0.25%	A	4.5	1.889±0.15	2.213±0.08	86.65±4.81
3 - デアザネプラノシン	0.50%	A	5.0	1.487±0.16	2.366±0.26	35.49±4.62
3 - デアザネプラノシン	1.00%	A	5.0	1.113±0.08	2.303±0.11	50.94±4.77
3 - デアザネプラノシン	5.00%	A	5.0	0.357±0.15	2.363±0.35	86.65±4.81

システイン経路酵素の抑制物質、もしくはこの抑制物質を含まないキャリア（コントロール）のいずれかで処理した側腹部器官から、毛包を分離した。システイン合成の経路に
 与するL-シスタチオニン、ホモシステイン、及びS-アデノシルホモシステインを、ア

10

20

30

40

50

ミノ酸分析法により測定した。ハムスターの側腹部器官の毛包のアミノ酸分析は、市販のシステム（ピコータッグ、ウォーターズアソシエーツ社、ミルフォード、MA）を用いて行った。毛包のアミノ酸を0.1 NのHClで抽出し、フェニルイソチオシアネートで誘導化して、それぞれのアミノ酸のフェニルチオヒダントニン誘導体を得た。それをその後、C-18逆相クロマトグラフィーで分離し、インラインUV分光測光法により定量化した。

より詳しくは、250～500 μ lの0.1 NのHClを、側腹部器官の毛包の各サンプルに添加し、次いで音波粉碎器で処理して細胞抽出物を得た。この細胞抽出物を12,000 x gで5分間、遠心分離器にかけ、回収した上澄み液を0.45 μ のフィルターを通してろ過した。ろ液を、ピコータッグワークステーションを用いて、窒素下で真空乾燥させた。その後、ウォーターズアソシエーツのピコータッグのマニュアルに記載されている方法に従って、サンプルをフェニルイソチオシアネート試薬で誘導化した。誘導化されたサンプルのアリコートはC-18逆相カラム（ピコータッグカラム）に注入し、勾配緩衝液系を用いて溶離を行った。この方法により、アミノ酸L-シスタチオン、ホモシステイン、及びS-アデノシルホモシステインが、毛包の抽出物中に存在している他のアミノ酸から分離された。アミノ酸の濃度を、インラインUV分光光度計、及び専用のHPLCコントロールデータ分析システム（ウォーターズアソシエーツ）を用い、UV波長254 nmで測定した。その結果を、表3に示す。

表 3

賦形剤コントロール	投与量	賦形剤	pH	処理されていないコントロールのパーセント (100%)		
				L-シスタチオニン	ホモシステイン	S-アデノシル ホモシステイン
3-デアザネプラノシン	--	A	4.5	100	100	100
3-デアザネプラノシン	0.125%	A	4.5	49	--	144
3-デアザネプラノシン	0.250%	A	4.5	29	--	149
3-デアザネプラノシン	0.500%	A	5.0	12	--	218
6-デアザウリジン-2',3',5'- トリアセテート	20%	A	7.0	60	--	--
0-スクシニルセリン	15%	A	8.0	66	228	--

組成物及び条件の同等のパラメータの広い範囲内で、本発明の精神もしくは範囲、又は本発明のいずれの態様からも逸脱しない限りにおいて、本発明を実施することができるということが、当業者に分かるであろう。

10

20

30

40

フロントページの続き

(72)発明者 シャンダー, ダグラス

アメリカ合衆国メリーランド州、ゲイザズバーグ、ハワード、ランディング、ドライブ、1611
2

審査官 福井 美穂

(56)参考文献 特表平9-510447 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 7/00 - 7/50