

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3636473号  
(P3636473)

(45) 発行日 平成17年4月6日(2005.4.6)

(24) 登録日 平成17年1月14日(2005.1.14)

(51) Int.C1.<sup>7</sup>

F 1

A 61 K 45/00	A 61 K 45/00
A 61 K 7/48	A 61 K 7/48
A 61 K 31/00	A 61 K 31/00
A 61 K 31/135	A 61 K 31/135

請求項の数 6 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願平9-516331
(86) (22) 出願日	平成8年10月1日(1996.10.1)
(65) 公表番号	特表2000-503628 (P2000-503628A)
(43) 公表日	平成12年3月28日(2000.3.28)
(86) 國際出願番号	PCT/FR1996/001530
(87) 國際公開番号	W01997/015281
(87) 國際公開日	平成9年5月1日(1997.5.1)
審査請求日	平成10年1月20日(1998.1.20)
審判番号	不服2001-16566 (P2001-16566/J1)
審判請求日	平成13年9月17日(2001.9.17)
(31) 優先権主張番号	95/12447
(32) 優先日	平成7年10月23日(1995.10.23)
(33) 優先権主張国	フランス(FR)

(73) 特許権者	391023932 ロレアル フランス国パリ、リュ ロワイヤル 14
(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(72) 発明者	ブレトン、ライオネル フランス国 78000 ヴェルサイユ リュ ドゥ サトリー 14
(72) 発明者	ドゥ ラシャリエール、オリヴィエ フランス国 75015 パリ リュ エ ドモン-ロジエ 6
(72) 発明者	レクレール、ジャック フランス国 91300 マスィ リュ ドゥ ルパン-モンテン 1

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】サブスタンスPアンタゴニストとしての少なくとも1つのペーターアドレナリンアゴニストの使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

イソプロテレノール、CGP12177、及びナイリドリンからなる群より選択されるサブスタンスPアンタゴニストを含む敏感肌用化粧品組成物。

## 【請求項2】

サブスタンスPアンタゴニストを、組成物の全重量に対して $10^{-8}$ 重量%～10重量%の量で含有することを特徴とする請求項1記載の組成物。

## 【請求項3】

サブスタンスPアンタゴニストを、組成物の全重量に対して $10^{-5}$ 重量%～4重量%の量で含有することを特徴とする請求項1記載の組成物。 10

## 【請求項4】

請求項1から3のいずれか一項に記載の化粧品組成物を敏感肌に適用することを含む敏感肌の美容処理方法。

## 【請求項5】

化粧品として許容可能な媒体中に、有機溶媒または有効成分から選択される刺激作用を有する少なくとも一の生成物を含み、さらに

イソプロテレノール、CGP12177、及びナイリドリンからなる群より選択されるサブスタンスPアンタゴニストを含む敏感肌用化粧品組成物。

## 【請求項6】

刺激作用を有する生成物が、 - ヒドロキシ酸、 - ケト酸、 - ケト酸、レチノイド、 20

アントラリン、アントラノイド、過酸化物、ミノキシジル、リチウム塩、代謝拮抗物質、ビタミンDおよびその誘導体、髪用染料または着色剤、芳香を有するアルコール溶液、制汗剤、除毛剤、またはパーマネントウェーブ用有効成分、及び色素脱失有効成分からなる群より選択されることを特徴とする請求項5に記載の化粧品組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、サブスタンスPの過度の放出および/または合成に関連した疾患の治療を意図した製薬用組成物、特に皮膚病用組成物の調製、または化粧品組成物への、サブスタンスPアンタゴニストとしての少なくとも1つの-アドレナリンアゴニストの使用に関する。

また、本発明は、少なくとも1つの-アドレナリンアゴニストを含有する、局所使用用の、化粧品用または製薬用組成物に関する。 10

最後に、本発明は、-アドレナリンアゴニストを含有する組成物を、皮膚、髪および/または粘膜に付与することを特徴とする、サブスタンスPの過度の放出および/または合成に関連した痛みの低減、または化合物の刺激作用の低減を目的とした美容処理方法に関する。

哺乳動物には、平滑筋纖維の急激な収縮を誘発する、タキキニン族に属する、ポリペプチドが存在する。この種の化合物としては、ニューロキニン、ニューロキニン、およびサブスタンスPを挙げることができる。

サブスタンスPは、神経末端により生成および放出される、ポリペプチド（ウンデカペプチド）化学成分である。サブスタンスPの局在性は、中枢神経系および末梢器官の両方のニューロンに特異的である。よって、非常に多くの器官または組織、特に、唾液腺、胃、脾臓、腸〔後者において、サブスタンスPの分布はメイスナー（Meissner's）およびオーエルバッハ（Auerbach's）の内因性神経叢に重なる〕、心臓血管系、甲状腺、皮膚、虹彩および纖毛体、膀胱、および非末梢および中枢神経系においては非常に際だって、サブスタンスPを含むニューロン求心体（neurone afferences）を受容する。 20

サブスタンスPの分布が偏在的であるため、非常に多くの疾患が、サブスタンスPの過度の合成および/または放出に関連している。

サブスタンスPは、特に、痛みの伝達および中枢神経系の病気〔例えば、不安感、精神病、神経障害、エイズに関連した痴呆、アルツハイマー老人性痴呆症型の神経退化性疾患、パーキンソン病、ダウント症候群、コルサコフ（Korsakoff's）症候群、多発性硬化症、または精神分裂症〕、呼吸障害（例えば、気管支肺炎）、および炎症性の病気〔例えば、リュウマチ性多関節炎（rheumatoid polyarthritis）〕、アレルギー症候群（例えば、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性咽頭炎、蕁麻疹、または湿疹様皮膚炎）、胃腸の病気（潰瘍、大腸炎、またはクローン病）、皮膚疾患〔例えば、乾癬、湿疹性の病気、疱疹、光性皮膚病（photodermatoses）、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、苔蘚、痒疹、そう痒、紅斑、特に、サンバーン、または虫さされ〕、纖維症および他のコラーゲンの成長疾患（例えば、硬皮症）、心臓血管系疾患、血管痙攣疾患（例えば、片頭痛、またはレイノーニ病）、免疫疾患、尿管疾患（例えば、尿失禁、または膀胱炎）、リュウマチ性疾患、ある種の皮膚病、および眼病（例えば、結膜炎、ブドウ膜炎、眼の痒み、眼の痛みまたは炎症）〕に関係している。 30

サブスタンスPアンタゴニストの使用は、上述した全ての病状において、有効な治療の選択肢の一つである。

サブスタンスPアンタゴニストとは、サブスタンスPの生物学的効力を、部分的に、または実際に完全に抑制することのできる全ての化合物を意味すると理解される。特に、ある物質が、サブスタンスPアンタゴニストと認められるには、特に、次のテスト：

- 拮抗物質は、逆行性の神経刺激、またはカプサイシンにより誘発される、血管壁を通しての血漿の血管外遊出を低減させなければならない、または、

- 拮抗物質は、サブスタンスPの投与により誘発される平滑筋の収縮を抑制しなければならない、

の一つに対してコヒーレントな薬理学的応答を起こさなければならない。 50

今まで、サブスタンスPアンタゴニストは、上述した疾患の治療に使用されている。本出願人は、 - アドレナリンアゴニストがサブスタンスPアンタゴニストの判定基準に対応することを見出した。

よって、本発明は、化粧品用組成物における、サブスタンスPアンタゴニストとしての、少なくとも1つの - アドレナリンアゴニストの使用に関する。

また、本発明は、サブスタンスPの過度の放出および / または合成に関連した疾患の治療を意図した製薬用組成物の調製への、少なくとも1つの - アドレナリンアゴニストの使用に関する。好ましくは、製薬用組成物において、 - アドレナリンアゴニストは、サブスタンスPアンタゴニストとして使用される。

本発明の組成物は、好ましくは、局所使用用である。

また、本発明において定義した化粧品用組成物を使用することを特徴とする、美容処理方法に関する。

- アドレナリンアゴニストは交感神経を刺激する効果を生じせしめる交感神経興奮分子である。

交感神経興奮剤は、平滑筋纖維に作用する。その原型はアドレナリンである。異なる種類 ( または ) のレセプターおよびある種のレセプターに対しては、他のレセプターに対するよりも、より活性のある交感神経興奮剤は、識別される。その名が示すように、 - アドレナリンレセプター ( それら自身、主に2つのサブタイプ、B<sub>1</sub> および B<sub>2</sub> に細別される ) に対して特異的である - アドレナリンアゴニストの場合がしかりである。

人体における過剰な脂肪の処置用 ( 欧州特許公開第120165号 ) 、または乾癬の治療用 ( 米国特許第4038417号 ) 、または皮膚に爽快感を付与し、体が暖まった感じにする、入浴に使用可能な薬剤 ( 日本国特許公開第07258067号 ) として、 - アドレナリンアゴニストを含有する組成物が記載されている。しかしながら、いずれの従来技術の公報においても、記載されている組成物が抗することを意図する病気に、サブスタンスPが関連していることも、ましてや、サブスタンスPと - アドレナリンアゴニストとの関係についても、全く記載も示唆もされていない。また、サブスタンスPアンタゴニストとして、 - アドレナリンアゴニストを使用することについては、何ら記載されていない。

本発明で使用可能な - アドレナリンアゴニストとしては、サルブタモール ( salbutamol ) 、イソプロテレノール、CGP12177、ナイリドリン ( nylidrin ) 、サルメテロール ( salmeterol ) 、フェノテロール ( fenoterol ) 、テルブタリン ( terbutaline ) 、またはピルブテロール ( pirbuterol ) を挙げることができる。

サルブタモールが、本発明において好ましく使用される。

もちろん、本発明において使用可能な - アドレナリンアゴニストの量は、使用されるアゴニストの性質および所望の効果と相関関係にある。

例として、本発明におけるアゴニストは、組成物の全重量に対して 10<sup>-8</sup> 重量 % ~ 10 重量 % の量、好ましくは、組成物の全重量に対して 10<sup>-5</sup> 重量 % ~ 4 重量 % の量で使用することができる。

サブスタンスPの過度の放出および / または合成に関連した皮膚疾患の具体例は、本文中において上述している。

よって、本発明のより詳細な主題は、皮膚疾患、例えば、乾癬、痒疹性の病気、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、纖維症、コラーゲンの成長疾患、一般的な痒み、および / または紅斑の治療を意図した製薬用組成物の調製、または化粧品用組成物への、少なくとも1つの - アドレナリンアゴニストの使用にある。

さらに、皮膚疾患の分野において、ある種の皮膚が、他のものより、より過敏であることが知られている。皮膚刺激、および / または赤皮、および / または紅斑、および / または皮膚および / または粘膜のそう痒、および / または暖温感 ( warming sensations ) 、および / または知覚不全 ( dysaesthetic sensations ) のような現象は、多くの場合、敏感度が増大することに関連している。

しかしながら、敏感肌の徵候は、未だ十分には特徴付けられているものではなく、このため、これらの皮膚問題も十分に定義されているものではない。実際、皮膚の敏感性に関連

10

20

30

40

50

したプロセスを正確に知るものはいない。敏感肌とは、化粧品に反応する皮膚であると考えている者もいれば、必ずしも化粧品に関連しているのではなく、種々の外的要因に反応する皮膚の問題であるとする者もいる。また、敏感肌は、アレルギー性皮膚として分類されてもいる。

敏感肌を定義付けるためのテスト、例えば刺激性物質であることが知られているDMSOおよび乳酸によるテストが開発されており：例えば、ケー・ラミントースタ（K.Lammintausta）らの「皮膚病（Dermatoses）」、1988、36、頁45 - 49、およびティー・アグナー（T.Agnér）およびジェイ・セルプ（J.Serup）の論文である「臨床および実験の皮膚科学（Clinical and Experimental Dermatology）」、1989、14、頁214 - 217が参照される。

敏感肌の特徴に無知であるため、今だ、それらを治療することは、非常に困難で、実際には不可能である。事実、それは、例えば刺激性のある生成物、例えば界面活性剤、防腐剤または香料を有する化粧品用または皮膚病用組成物の使用、並びにある種の化粧品用または皮膚病用有効成分の使用を制限することによって、間接的に治療されていた。

多くの臨床検査を行った結果、本出願人は、敏感肌に関連した徵候を決定することができた。これらの徵候は、特に、本質的に知覚不全という主観的な症候である。知覚不全とは、皮膚領域における、多かれ少なかれ痛みを伴う感覚、例えば、ずきずきとした痛み（smarting）、チクチクする感じ（pins and needles）、痒みまたはむずむずするような痒み（itching）、火傷感（burning sensations）、暖温感、不快感、刺すような痛み（stabbing pains）等を意味すると理解されるものである。

さらに、本出願人は、敏感肌がアレルギー性皮膚でないことを示すことができた。実際、アレルギー性皮膚は、アレルギー反応を引き起こすアレルゲン、外的要因に反応する皮膚である。これは、アレルゲンが存在する場合にのみ生じ、また敏感なヒトにのみ影響を及ぼす免疫学的プロセスに関連している。これに対し、本出願人によれば、敏感肌の本質的な特徴は、外的要因に反応するメカニズムにあり、敏感肌のヒトは他のヒトよりも早く反応したとしても、いかなるヒトにも関与するおそれがある。このメカニズムは免疫学的なものではなく：非特異的である。

本出願人は、敏感肌は主に2つの臨床形態：刺激および／または反応性皮膚（irritable and/or reactive skins）および／または不耐性皮膚（intolerant skins）に分けることができるを見出した。

刺激および／または反応性皮膚とは、種々の要因、例えば、環境、感情、食物、風、摩擦、シェーピング、石鹼、界面活性剤、カルシウム濃度の高い硬水、温度変化、または羊毛に反応し、痒み、すなわちむずむずするような痒み、またはずきずきとした痛みを感じる皮膚のことである。一般的に、これらの症候は、紅斑を示す皮膚、または赤皮があるにしろないにしろ、乾燥肌に関連している。

不耐性皮膚とは、種々の要因、例えば、環境、感情、食物、およびある種の化粧品に反応し、暖温感、刺すような痛み、チクチクする感じ、および／または赤らんでくる皮膚のことである。一般的に、これらの症候は、紅斑、および赤皮のあるなしにかかわらず、過漏脂症（hyperseborrhoeic）もしくはざ瘡性の皮膚に関連している。

「過敏」な頭皮は、あまり不明瞭ではない臨床的徵候：局所的要因、例えば摩擦、石鹼、界面活性剤、カルシウム濃度の高い硬水、シャンプー、またはローションにより本質的に誘発される痒み、および／またはずきずきとした痛み、および／または暖温感を有する。また、これらの感覚は、時折、環境、感情、および／または食物のような要因によっても誘発される。多くは、頭皮の過漏脂症および紅斑、およびフケの状態も、上述した症候に関連している。

さらに、所定の解剖学的領域、例えば大きなヒダ〔鼠蹊、生殖器、腋か、膝か、肛門、および補乳房（submammary）、および肘の曲部〕、および脚において、敏感肌は、特に、汗、摩擦、羊毛、界面活性剤、ある種の化粧品用調製物、カルシウム濃度の高い硬水、および／または温度変化に関連した痒疹感（pruriginous sensations）および／または知覚不全（暖温感、またはずきずきとした痛み）として反映されている。

また、本出願人は、皮膚が敏感であるか否かを決定するためのテストを見出した。実際、

10

20

30

40

50

敏感肌を定義する目的で、多くのテストを行ったところ、敏感肌を有するヒトと、カプサイシンの局所適用に反応するヒトとの間に、関連性があることを見出した。

カプサイシンを用いるテストは、約4cm<sup>2</sup>の皮膚に0.075%のカプサイシンを含有するクリームを、0.05ml適用し、この適用に起因する主観的な症候、例えば、ずきずきとした痛み、火傷感、およびむずむずするような痒みの出現に注目することからなる。敏感肌を有する患者では、適用後、3～20分でこれらの症候が現れ、続いて、適用した領域の周辺部から、紅斑が出現し始める。

今日まで、カプサイシンは、特に帯状疱疹からの痛みを治療するための薬剤として使用されている。カプサイシンは、神経ペプチド、特に、表皮および真皮の神経終末から生じるタキキニン放出の原因となる。本出願人は、全ての敏感肌の状態に共通する生理病理学機構が、皮膚におけるタキキニン、特にサブスタンスPの放出能力の高さに関連していることを見出した。それらの放出により生じる知覚不全の発現は「神経性」として知られている。

誰も、サブスタンスPと敏感肌との関連を確立したものはいなかった。敏感肌の臨床的症候は、本質的に主観的な：ずきずきとした痛み、チクチクする感じ、痒み、刺すような痛み、または暖温感であり、それらは、時折、紅斑に関連している。これらの症候は、非特異的な外的要因によるものである。徴候は、本質的に、顔、首、および頭皮に局在して現れるが、ボディのどこにでも現れる可能性はある。

このように、本出願人は、敏感肌の本質的な特徴の一つはサブスタンスPの放出に関連しており、よって、サブスタンスPアンタゴニストの使用により、敏感肌に対する予防および/または治療効果を得ることを見出した。

このように、本出願人は、敏感肌の治療へのサブスタンスPアンタゴニストの使用を考えた。実際、驚くべきことに、局所使用用の組成物に、サブスタンスPアンタゴニストを導入することで、皮膚の痒み、および/または知覚不全、および/または刺激を防止できることが見出された。

よって、本発明は、特に、敏感肌の治療を意図した製薬用組成物の調製、または化粧品用組成物への、少なくとも1つの -アドレナリンアゴニストの使用に関する。

さらに本発明の主題は、特に、皮膚および/または粘膜の痒み、および/または知覚不全、および/または暖温感、および/または紅斑、および/または赤皮、および/または皮膚刺激に抗する、および/または防止することを意図した製薬用組成物の調製、または化粧品用組成物への、少なくとも1つの -アドレナリンアゴニストの使用にある。

-アドレナリンアゴニストは、摂取、注射、または好ましくは皮膚（ボディの任意の皮膚領域）、髪、爪、または粘膜（頬、頬骨、歯肉、生殖器、肛門、または結膜）へ塗布される組成物に使用することができる。投与方法により、この組成物は、通常使用される、全ての製薬的投与形態で提供することができる。

注射用として、組成物は水性ローション、または油性の懸濁液の形態、もしくは漿液の形態で提供することができる。眼用には、点眼剤の形態で、摂取用にはカプセル、顆粒、シロップ、または錠剤の形態で提供することができる。

-アドレナリンアゴニストは、特に、局所使用用の組成物において用いられる。本発明の他の主題は、少なくとも1つの -アドレナリンアゴニストを含有する、局所使用される化粧品用または製薬用組成物にある。

皮膚への局所適用用として、組成物は、特に、水溶液、または油性の懸濁液、またはローションまたは漿液型の分散液、水相に油相を分散させる(O/W)、または逆(W/O)によって得られるミルク型の液体または半液体状の濃度のエマルション、クリームまたは水性もしくは無水ゲル型の希薄な濃度のエマルションまたは懸濁液、またはマイクロカプセル、または微小粒子、またはイオン性および/または非イオン性の小胞分散液の形態とすることができます。これらの組成物は、通常の方法で調製される。

またそれらは、水性、アルコールまたは水性/アルコール溶液の形態、またはクリーム、ゲル、エマルションまたはフォームの形態、または加圧された噴霧剤をさらに含有するエゾール組成物の形態で、髪に使用することもできる。

10

20

30

40

50

本発明の組成物の種々の成分の量は、考慮される分野において従来より使用されている量である。

これらの組成物は、特に、顔、手、脚、主要な解剖学上のヒダまたはボディ用の、クレンジング、保護、トリートメントまたは手入れ用クリーム（例えば、デイクリーム、ナイトクリーム、メークアップ除去用クリーム、クリームファンデーション、または抗日光用クリーム）、リキッド・ファンデーション、メークアップ除去用ミルク、保護または手入れ用のボディミルク、抗日光用ミルク、皮膚の手入れ用のフォーム、ゲル、またはローション、例えば、クレンジングローション、抗日光用ローション、または人工的日焼け用ローション、入浴用組成物、殺菌剤を含有する脱臭用組成物、アフターシェービング用ゲルまたはローション、除毛用クリーム、虫さされ防止用組成物、鎮痛（pain-control）用組成物、またはある種の皮膚病、例えば湿疹、ざ瘡、しゅさ、乾癬、苔蘚、または激しい痒みを治療する組成物を構成する。  
10

また、組成物は、石鹼またはクレンジングバーからなる固体状の調製物を含有することもできる。

さらに、組成物は、加圧された噴霧剤をさらに含有するエアゾール組成物の形態に包装することもできる。

またさらに、本発明で使用される - アドレナリンアゴニストは、髪の手入れ用の種々の組成物、特に、シャンプー、髪型のセット用ローション、トリートメントローション、スタイリングクリームまたはゲル、染色用組成物（特に、酸化染料）、色調を高める形態であってもよいシャンプー、髪型の再生用ローション、パーマネントウェーブ用組成物（特に、パーマネントウェーブ処理の第1工程用の組成物）、抜け毛防止用ローションまたはゲル、駆虫用シャンプー等に導入することもできる。  
20

また、組成物は、経口使用用、例えば練り歯磨きにすることもできる。この場合、組成物は、頬に使用される組成物用の通常のアジュバントおよび添加剤、特に、界面活性剤、増粘剤、湿潤剤、研磨剤、例えばシリカ、種々の有効成分、例えばフッ化物、特にフッ化ナトリウム、および任意に甘味料、例えば糖酸ナトリウム（sodium saccharinate）を含有してもよい。

組成物がエマルションである場合、脂肪相の割合は、組成物の全重量に対して5重量%～80重量%、好ましくは5重量%～50重量%である。エマルションの形態の組成物に使用される油、乳化剤、共乳化剤（coemulsifiers）は、従来より化粧品の分野で使用されているものから選択される。乳化剤と共乳化剤は、組成物の全重量に対して0.3重量%～30重量%、好ましくは0.5～20重量%の範囲内の割合で組成物中に存在する。エマルションは、さらに、脂質小胞体を含有してもよい。  
30

組成物が、油性ゲルまたは溶液の場合、脂肪相は組成物の全重量に対して90重量%より多くすることができる。

また、知られている方法で、化粧品用組成物は、化粧品の分野で通常のアジュバント、例えば、親水性または親油性のゲル化剤、親水性または親油性の添加剤、防腐剤、酸化防止剤、溶媒、香料、フィラー、スクリーン剤、臭気吸収剤および着色物質を含有してもよい。これら種々のアジュバントの量は、化粧品の分野において、従来より使用されている量、例えば、組成物の全重量に対して0.01重量%～10重量%である。これらのアジュバントは、その性質により、脂肪相、水相および/または脂質小球体に取り込まれる。  
40

本発明で使用可能な油またはロウとしては、鉱物性油（流動ワセリン）、植物性油（カリテバターの液状留分、ヒマワリ油）、動物性油（ペルヒドロスクワレン）、合成油（ブルセリン油：purcellin oil）、シリコーン油またはロウ（シクロメチコーン）およびフッ化油（ペルフルオロポリエーテル）、ミツロウ、カルナウバロウ、またはパラフィンロウを挙げることができる。また、脂肪アルコールおよび脂肪酸（ステアリン酸）を、これらの油に加えることができる。

本発明で使用可能な乳化剤としては、例えば、ステアリン酸グリセリル、ポリソルベイト（polysorbate）・60、およびガッテフォセ（Gattefosse）社からテフオース（Tefose）・63（登録商標）の名称で販売されているPEG-6/PEG-32/ステアリン酸グリコールの混  
50

合物を挙げることができる。

本発明で使用可能な溶媒としては、低級アルコール、特に、エタノール、イソプロパノール、およびプロピレングリコールを挙げることができる。

本発明で使用可能な親水性のゲル化剤としては、カルボキシビニルポリマー（カーボマー：carbomer）、アクリルコポリマー、例えば、アクリラート／アルキルアクリラートのコポリマー、ポリアクリルアミド、多糖類、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、天然ガムおよびクレー類を挙げることができ、また、親油性のゲル化剤としては、変性クレー類、例えば、ベントーン、脂肪酸の金属塩、例えば、ステアリン酸アルミニウム、および疎水性シリカ、エチルセルロース、またはポリエチレンを挙げができる。

10

また組成物は、他の親水性の有効成分、例えば、タンパク質またはタンパク質の加水分解物、アミノ酸、多価アルコール、尿素、アラントイン、糖類および糖類誘導体、水溶性ビタミン類、植物抽出物、およびヒドロキシ酸を含有してもよい。

親油性の有効成分としては、レチノール（ビタミンA）およびその誘導体、トコフェロール（ビタミンE）およびその誘導体、必須脂肪酸、セラミド、精油、またはサリチル酸およびその誘導体を使用することができる。

本発明においてはとりわけ、特に皮膚病の治療および／または防止を意図した、他の活性剤と、少なくとも1つの-アドレナリンアゴニストとを組合せることが可能である。

これらの活性剤としては、例えば：

- 皮膚の分化および／または増殖および／または色素沈着を調節する薬剤、例えば、レチノイン酸およびその異性体、レチノールおよびそのエステル類、ビタミンDおよびその誘導体、エストロゲン、例えば、エストラジオール、コウジ酸またはヒドロキノン；

20

- 抗菌剤、例えば、リン酸クリンダマイシン、エリスロマイシンまたはテトラサイクリン類の抗生物質；

- 駆虫剤、特に、メトロニダゾール、クロタミトンまたはピレスロイド；

- 抗真菌剤、特に、イミダゾール類に属する化合物、例えば、エコナゾール、ケトコナゾールまたはミコナゾールまたはその塩類、ポリエン化合物、例えば、アンホテリシンB、アリルアミン類の化合物、例えば、テルビナфин（terbinafine）、またはオクトピロックス（octopirox）；

30

- 抗ウィルス剤、例えば、アシクロビル（acyclovir）；

- ステロイド系の抗炎症剤、例えば、ヒドロコルチゾン、吉草酸ベタメタゾンまたはプロピオン酸クロベタゾール、または非ステロイド系の抗炎症剤、例えば、イブプロフェンおよびその塩類、ジクロフェナック（diclofenac）およびその塩類、アセチルサリチル酸、アセトアミノフェン、またはグリシルレチン酸；

- 麻酔剤、例えば、塩酸リドカインおよびその誘導体；

- 止痒剤、例えば、テナルジン、トリメプラジンまたはシプロヘプタジン；

- 角質溶解剤、例えば、-および-ヒドロキシカルボン酸、または-ケトカルボン酸、その塩類、アミド類またはエステル類、特に、ヒドロキシ酸、例えば、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸および一般的な果実の酸、および5-(n-オクタノイル)サリチル酸；

40

- 抗フリー-ラジカル剤、例えば、-トコフェロールまたはそのエステル類、スーパー-オキシド-ジスマターゼ、ある種の金属キレート剤、またはアスコルビン酸およびそのエステル類；

- 抗脂漏剤、例えば、プロゲステロン；

- 抗フケ剤、例えば、オクロピロックスまたはピリチオン（pyrithione）亜鉛；

- 抗ざ瘡剤、例えば、レチノイン酸、または過酸化ベンゾイル；

を挙げることができる。

よって、特定の実施態様において、本発明は、少なくとも1つの-アドレナリンアゴニストと、抗菌剤、駆虫剤、抗真菌剤、抗ウィルス剤、抗炎症剤、止痒剤、麻酔剤、角質溶解剤、抗フリー-ラジカル剤、抗脂漏剤、抗フケ剤、抗ざ瘡剤、および／または皮膚の分化

50

および／または増殖および／または色素沈着を調節する薬剤から選択される少なくとも1つの薬剤を含有する組成物に関する。

有利には、本発明において、少なくとも1つの<sup>-</sup>アドレナリンアゴニストは、化粧品または製薬の分野で通常使用されている刺激作用を有する生成物、場合によっては、化粧品用または製薬用有効成分である生成物と組合せることができる。刺激作用を有する生成物を含有する化粧品用または製薬用組成物中に、少なくとも1つの<sup>-</sup>アドレナリンアゴニストの形態でサブスタンスPアンタゴニストが存在することにより、刺激作用をかなり低減させるか、または実際には除去することが可能になる。これにより、有効性をさらに改善する目的で通常使用される有効成分の量、刺激作用を有する生成物の量を増加させることもできる。

よって、本発明は、化粧品的または製薬的に許容可能な媒体に、少なくとも1つの刺激作用を有する生成物を含有する、好ましくは局所使用される化粧品用または製薬用組成物において、少なくとも1つの<sup>-</sup>アドレナリンアゴニストをさらに含有することを特徴とする組成物に関する。

刺激作用を有する生成物としては、例えば、界面活性剤（イオン性または非イオン性）、防腐剤、有機溶媒、または有効成分、例えば<sup>-</sup>ヒドロキシ酸（クエン酸、リンゴ酸、グリコール酸、酒石酸、マンデル酸、または乳酸）、<sup>-</sup>ヒドロキシ酸（サリチル酸およびその誘導体）、<sup>-</sup>ケト酸、<sup>-</sup>ケト酸、レチノイド（レチノール、レチナール、またはレチノイン酸）、アントラリン[ジオキシアントラノール(dioxyanthranol)]、アントラノイド、過酸化物（特に、過酸化ベンゾイル）、ミノキシジル(minoxidil)、リチウム塩、代謝拮抗物質、ビタミンDおよびその誘導体、髪用染料または着色剤（パラ-フェニレンジアミンおよびその誘導体、またはアミノフェノール）、芳香を有するアルコール溶液（香料、化粧水、アフターシェービング、または脱臭剤）、制汗剤（ある種のアルミニウム塩）、除毛剤、またはパーマネントウェーブ用有効成分（チオール）、または色素脱失有効成分（ヒドロキノン）を挙げることができる。

サブスタンスPアンタゴニストの使用により、上述したような不快感を全く感じさせることなく、従来のものに比べて、刺激作用のある有効成分の量に2ないし10の係数を乗じることが可能になった。よって、それらの刺激性をかなり低減させながら、ヒドロキシ酸は組成物の重量の50%まで、レチノイド類は5%まで使用することができる。

これらの組成物において、<sup>-</sup>アドレナリンアゴニストは、好ましくは、組成物の全重量に対して $10^{-8}$ 重量%～10重量%の範囲内の量で、特に、組成物の全重量に対して $10^{-5}$ 重量%～4重量%の範囲内の量で使用することができる。

化粧品的または製薬的に許容可能な媒体に、少なくとも1つの刺激作用を有する生成物と、少なくとも1つの<sup>-</sup>アドレナリンアゴニストを含有する本発明の組成物は、任意の公知の製薬的投与形態、例えば本文中にて上述した形態で提供できることは明らかである。本発明のさらなる主題は、少なくとも1つの<sup>-</sup>アドレナリンアゴニストを含有する組成物を、皮膚、髪、および／または粘膜に適用することを特徴とする、化合物の刺激作用を低減することを目的とした美容処理方法にある。

本発明の他の主題は、少なくとも1つの<sup>-</sup>アドレナリンアゴニストを含有する組成物を、皮膚、髪、および／または粘膜に適用することを特徴とする、サブスタンスPの過度の放出および／または合成に関連する痛みを低減させることを目的とした美容処理方法にある。

これら本発明の美容処理方法は、特に、これらの組成物の使用における通常の技術で、上述した化粧品用組成物を適用することにより行うことができる。例えば：皮膚または乾燥した髪への、抗日光用組成物、またはメークアップ除去用ミルク、ローション、漿液、ゲル、またはクリームの適用、濡れた髪への髪用ローション、またはシャンプーの適用、または歯肉への練り歯磨きの適用。

次に実施例にて本発明を例証するが、何ら本発明を限定するものではない。組成物において、特に記載している場合を除いて、割合は重量%で示している。

実施例1： <sup>-</sup>アドレナリンアゴニストの薬理学的活性：

10

20

30

40

50

in vivoにおける、神経性炎症モデルに関する機能性テスト：

in vivoにおける機能性テストは、Xu X.J.および共同研究者により記載されている方法(ニューロサイエンス、1991、42、731-737)に従い、-アドレナリンアゴニストの一つの、サブスタンスPアンタゴニストの性質を示すために、神経性炎症モデルに関して行う。

テストは、麻酔をかけられた動物の伏在静脈神経を逆行性刺激し、神経性の炎症を起こさせることからなる。この神経は、後脚(hind paws)の皮膚領域を刺激する。刺激により神経終末から、部分的に、神経性炎症の原因となるサブスタンスPが放出される。

神経性炎症は、炎症中に生じる血漿アルブミンの組織的管外遊出のマーカーであるエバンスブルーを用いた、組織的浸透率の測定により定量される。

この基準モデルは、in vivoにおけるサブスタンスPアンタゴニストの探査に使用される。

この調査の研究を次の表に要約する：

これらの結果は、8回の実験結果の平均を表している。

生成物	A	B	C	D	E	F
濃度★	5.98±0.65	2.44±0.56	n.d.	n.d.	1.37±0.32	0.32±0.62
阻害度%	0%	59%	100%	100%	77%	95%
統計		p<0.01	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

10

20

A = 対照体(何の阻害剤も存在しない)

B = スパンタイド(Spantide) II: 30 nmol (基準S Pアンタゴニスト)

C = サルブタモール: 1 μmol

D = イソプロテレノール: 1 μmol

E = CGP 12177 · HCl: 1 μmol

F = ナイリドリン · HCl: 1 μmol

30

★: エバンスブルーを μg / ml で表す

n.d.: 検出せず

これらの結果には、-アドレナリンアゴニスト族の種々の化合物が、いかなる化学的構造のものであっても、これらの全ての分子が、常に、比較的大きな範囲で、サブスタンスPアンタゴニスト型活性を作用させている。

実施例2:

実施例1に呈されている逆行性の刺激モデルにおけるサルブタモールの投与効果

生成物	サルブタモール				スパンタイド II
	0.1nmol	1nmol	10nmol	100nmol	
阻害度%	17%	65%	80%	100%	67%
統計	n.s.	p<0.05	p<0.01	p<0.01	p<0.01

40

n.s.: 有意の差はない

結果には、サブスタンスPの放出に対するサルブタモールの活性が、投与量に依存してい

50

ることが示されている。

また、基準分子であるスパンタイドIIの約30倍の、非常に高い活性を有していることも示されている。

実施例3：

本発明を例証する調製物の実施例。これらの組成物は種々の成分を単に混合することにより得られた。

組成物1：止痒ローション：

サルブタモール	0.10%
酸化防止剤	0.05%
イソプロパノール	40.00%
防腐剤	0.30%
水	全体を100%にする量

組成物2：乾癬の治療用ゲル：

サルブタモール	0.10%
ヒドロキシプロピルセルロース [ヘルクレス (Hercules) 社から販売されているクルーセル (Klucel) · H ]	1.00%
酸化防止剤	0.05%
イソプロパノール	40.00%
防腐剤	0.30%
水	全体を100%にする量

組成物3：顔の手入れ用クリーム（水中油型エマルション）

イソプロテレノール	0.50%
ステアリン酸グリセリル	2.00%
ポリソルベイト60 [アイシーアイ (ICI) 社から販売されているトゥイーン (Tween) · 60 ]	1.00%
ステアリン酸	1.40%
トリエタノールアミン	0.70%
カーボマー	0.40%
カリテバターの液状留分	12.00%
ペルヒドロスクワレン	12.00%
酸化防止剤	0.05%
香料	0.50%
防腐剤	0.30%
水	全体を100%にする量

組成物4：シャンプー

サルブタモール	0.05%
ラウリルエーテル硫酸ナトリウム (2.2E0)	12.00%
ヒドロキシプロピルセルロース (ヘルクレス社から販売されているクルーセル · H )	1.00%
香料	0.50%
防腐剤	0.30%
水	全体を100%にする量

組成物5：鎮痛ゲル

サルブタモール	0.25%
ヒドロキシプロピルセルロース (ヘルクレス社から販売されているクルーセル · H )	1.00%
酸化防止剤	0.05%
塩酸リドカイン	2.00%
イソプロパノール	40.00%
防腐剤	0.30%

水	全体を100%にする量	
組成物6:日焼けの手入れ用クリーム(水中油型エマルション)		
イソプロテレノール	0.001 %	
ステアリン酸グリセリル	2.00%	
ポリソルベイト60(アイシーアイ社から販売されているトウイーン・60)	1.00%	
ステアリン酸	1.40%	
グリシルレチン酸	2.00%	
トリエタノールアミン	0.70%	
カーボマー	0.40%	10
カリテバターの液状留分	12.00%	
ヒマワリ油	10.00%	
酸化防止剤	0.05%	
香料	0.50%	
防腐剤	0.30%	
水	全体を100%にする量	
組成物7:顔の皮膚のトリートメントを意図したO/Wエマルション		
<u>脂肪相:</u>		
アプリコット核油(オレイン/リノール酸のトリグリセリド)	14.50%	20
カリテバターの液状留分(パルミチン/ステアリン/オレイン/リノール酸のトリグリセリド)	7.00%	
パラ-ヒドロキシ安息香酸プロピル(防腐剤)0.10%		
脂肪アルコールの混合物(ステアリルアルコール、アラキデルアルコール、ベヘニルアルコール)	1.00%	
モノステアリン酸ソルビタン[アイシーアイ社のスパン(Span)・60]	2.50%	
セチルステアリル-2-エチルヘキサノアートとミリスチン酸イソプロピルの混合物(ブルセリン油)	2.00%	
<u>水相:</u>		30
防腐剤	0.50%	
エチレンジアミン四酢酸・2H <sub>2</sub> Oの二ナトリウム塩(錯化剤)	0.05%	
中和剤	0.50%	
ゲル化剤	0.70%	
グリセロール	5.00%	
オキシエチレン化(20EO)モノステアリン酸ソルビタン(アイシーアイ社のトウイーン・60)(界面活性剤)2.50%		
5-(n-オクタノイル)サリチル酸	1.00%	
サルブタモール	0.05%	40
脱塩または脱イオン水	全体を100%にする量	
組成物8:顔の皮膚のトリートメントを意図したO/Wエマルション		
<u>脂肪相:</u>		
アプリコット核油(オレイン/リノール酸のトリグリセリド)	14.50%	
カリテバターの液状留分(パルミチン/ステアリン/オレイン/リノール酸のトリグリセリド)	7.00%	
パラ-ヒドロキシ安息香酸プロピル(防腐剤)0.10%		
脂肪アルコールの混合物(ステアリルアルコール、アラキデルアルコール、ベヘニルアルコール)	1.00%	50

モノステアリン酸ソルビタン（アイシーアイ社のスパン・60）	
	2.50%
セチルステアリル - 2 - エチルヘキサノアートとミリスチン酸イソプロピルの混合物（ペルセリン油）	2.00%
水相：	
防腐剤	0.50%
エチレンジアミン四酢酸・2H <sub>2</sub> Oのニナトリウム塩（錯化剤）	0.05%
中和剤	0.50%
ゲル化剤	0.70%
グリセロール	5.00%
オキシエチレン化（20EO）モノステアリン酸ソルビタン（アイシーアイ社のトゥイーン・60）（界面活性剤）	2.50%
レチノイン酸	0.025%
サルブタモール	0.05%
脱塩または脱イオン水	全体を100%にする量

---

フロントページの続き

合議体

審判長 竹林 則幸

審判官 深津 弘

審判官 渕野 留香

(56)参考文献 特開平5 - 163234 (JP, A)

特開昭62 - 116515 (JP, A)

特開平7 - 157438 (JP, A)

特開平3 - 133946 (JP, A)

特開平4 - 234318 (JP, A)

特開平5 - 255114 (JP, A)

特開平7 - 258067 (JP, A)

特開平7 - 157438 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

A61K 45/00

A61K 7/48

A61K 31/00

A61K 31/135