

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5162064号
(P5162064)

(45) 発行日 平成25年3月13日 (2013. 3. 13)

(24) 登録日 平成24年12月21日 (2012. 12. 21)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4166	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4166
A 6 1 K 31/421	(2006. 01)	A 6 1 K 31/421
A 6 1 K 47/18	(2006. 01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/14	(2006. 01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/32	(2006. 01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 8 (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-577977 (P2000-577977)	(73) 特許権者	301014948
(86) (22) 出願日	平成11年10月12日 (1999. 10. 12)		アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノ ニム
(65) 公表番号	特表2002-528401 (P2002-528401A)		フランス国92160アントニー・アヴェ ニュー・レモン・アロン20
(43) 公表日	平成14年9月3日 (2002. 9. 3)	(74) 代理人	100127926
(86) 国際出願番号	PCT/EP1999/007660		弁理士 結田 純次
(87) 国際公開番号	W02000/024366	(74) 代理人	100140132
(87) 国際公開日	平成12年5月4日 (2000. 5. 4)		弁理士 竹林 則幸
審査請求日	平成18年10月6日 (2006. 10. 6)	(72) 発明者	カール・テオドーア・クレマー
(31) 優先権主張番号	198 48 856.4		ドイツ連邦共和国デー63225ランゲ ン、イム・ブーヘンハイン37
(32) 優先日	平成10年10月23日 (1998. 10. 23)	(72) 発明者	マンフレート・ボーン
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		ドイツ連邦共和国デー65719ホーフ ハイム、シュヴェリーナーヴェーク10
(31) 優先権主張番号	199 00 749.7		最終頁に続く
(32) 優先日	平成11年1月12日 (1999. 1. 12)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		
前置審査			

(54) 【発明の名称】 抗アンドロゲン作用を有する物質を局所適用するための処方物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 少なくとも一種の生理学的に許容し得るフィルム形成剤、

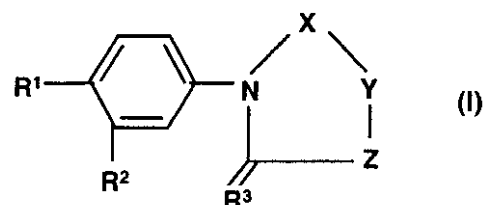
b) 少なくとも一種の生理学的に許容し得る溶剤、

c) 少なくとも一種の可塑剤および

d) 下記式 I の化合物および / または式 I の化合物の立体異性体および / または式 I の化合物の生理学的に許容し得る塩、

を包含し、ここで上記フィルム形成剤と可塑剤との組み合わせが、ビニルイミダゾリウムメトクロリド / ビニル - ピロリドンコポリマーとポリエトキシル化水素添加ひまし油との組み合わせ、エトキシル化コレステロールとポリビニルピロリドンと部分加水分解コラーゲンとの組み合わせ、またはメチルビニルエーテル / マレイン酸ブチルエステルコポリマーとパンテノールとの組み合わせから選択される頭皮処置組成物であって、乾燥後に、頭皮に付着する柔軟なフィルムを形成する上記組成物：

【化 1】



ここで、式(I)中、

R¹は、

- 1) - C N、
- 2) - N O₂、
- 3) ハロゲンまたは
- 4) (C₁ ~ C₄) - アルキル - C(O) - OH、であり、

R²は、

- 1) - C F₃、
- 2) ハロゲンまたは
- 3) - C N、であり、

10

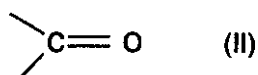
R³は、

- 1) = O、
- 2) = S または
- 3) = N H、であり、

X は、

- 1) 部分式IIの基

【化2】



20

または

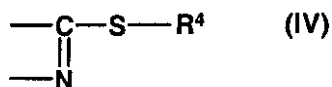
- 2) 部分式IIIの基

【化3】



であるか、またはXおよびYは一緒になって部分式IV

【化4】



30

を形成し[ここで、

R⁴は、

- 1) 水素原子、
- 2) (C₁ ~ C₆) - アルキル - 、
- 3) (C₂ ~ C₆) - アルケニル - または
- 4) (C₁ ~ C₆) - アルキル - (ここで、アルキルは
 - 4.1. - OH、
 - 4.2. ハロゲン、
 - 4.3. - O - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、
 - 4.4. - C N または
 - 4.5. S H

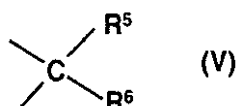
40

で一置換ないし三置換されている)である]、

Y は、

- 1) 部分式Vの基

【化5】



50

〔ここで、 R^5 は水素原子または($C_1 \sim C_4$)-アルキル(ここで、アルキルは置換されていないかまたはハロゲンで一置換ないし四置換されている)であり、そして R^6 は($C_1 \sim C_4$)-アルキル(ここで、アルキルは置換されていないかまたは、互いに独立して以下の基、

a) ハロゲン、

b) フェニル-(CH_2) $_m$ -(ここで、フェニルは置換されていないかまたは、互いに独立して-COOH、-CNまたは- CF_3 で一置換ないし三置換されていて、そしてmは0、1、2、3、4、5または6の整数である)、

c) -COOH、

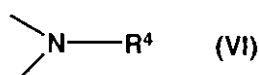
d) -CNまたは

e) - CF_3

で一置換ないし三置換されている〕であるか、または

2) 部分式VIの基

【化6】

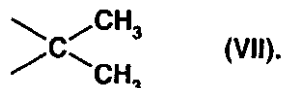


(ここで、 R^4 は上記の意義を有する)であり、そしてZは、

1) -O-または

2) 部分式VIIの基

【化7】



である。

【請求項2】

式I〔式中、 R^1 は、1) -CN、2) - NO_2 または、3) ハロゲンであり； R^2 は、1) - CF_3 または、2) ハロゲンであり； R^3 は、1) =Oまたは、2) =Sであり；Xは、部分式IIまたはIIIの基であるか、またはXおよびYは一緒になって部分式IVを形成し(ここで、 R^4 は上記の意義を有する)；Yは部分式VIの基であり(ここで、 R^4 は上記の意義を有する)；Zは部分式VIIの基である〕の化合物を包含する請求項1記載の頭皮処置組成物。

【請求項3】

式I〔式中、 R^1 は -CNであり； R^2 は - CF_3 であり； R^3 は =Oであり；Xは部分式IIの基であり；Yは部分式VIの基であり(ここで、 R^4 は水素原子である)；Zは -O-または部分式VIIの基である〕の化合物を包含する請求項1記載の頭皮処置組成物。

【請求項4】

式Iの化合物として、4-[3-(4-ヒドロキシブチル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルまたは4-(5-メチル-2,4-ジオキソ-5-トリフルオロメチル)-オキサゾリジン-3-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリルを包含する請求項1または2に記載の頭皮処置組成物。

【請求項5】

溶剤として、水または($C_1 \sim C_6$)アルコール、またはこれらの溶剤の混合物を包含する請求項1～4のいずれかに記載の頭皮処置組成物。

【請求項6】

さらなる添加剤として、

少なくとも一種の循環促進化合物、またはカルシウム拮抗剤、6-アミノ-4-ピペリジノー1、2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノピリミジン(ミノキシジル)、ア

10

20

30

40

50

ンギオテンシン変換酵素阻害剤、メチルキサンチン化合物、またはこれらの混合物を包含するか、または少なくとも一種のナトリウムチャンネルオープナー、または5- α -レダクターゼ阻害剤、または少なくとも一種の毛髪生長促進化合物、またはピリジン-1-オキシド誘導体、または2,6-ジアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体、またはこれらの混合物、

を包含する請求項1～5のいずれかに記載の頭皮処置組成物。

【請求項7】

アンドロゲン性脱毛症の治療のための、また脂漏症およびアクネの治療のための医薬を製造するための請求項1～6のいずれかに記載の頭皮処置組成物の使用。

【請求項8】

化粧品を製造するための請求項1～6のいずれかに記載の頭皮処置組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【技術分野】

アンドロゲン性脱毛症は、男性および女性の両方で起こり得る最も頻繁に起こる形態の毛髪の喪失である。用語「アンドロゲン性脱毛症」とは、その原因が遺伝的に予測できる5 α -ジヒドロテストステロンに対する毛根の過敏症にある毛髪の欠落状態を意味するものと解される。

【0002】

【背景技術】

アンドロゲン性脱毛症の典型的な例は男性での普通の禿頭である。しかしながら、アンドロゲン性脱毛症は性的に成熟した女性でも起こり得るものであり、男性の禿頭の臨床的特徴を示しているかまたは示していない。

【0003】

アンドロゲン性毛髪の喪失に対する治療の必須手段は、毛嚢の変性を生じる病因プロセスの早期中断にある。毛髪サイクルの正常化、すなわち毛髪の生長期の延長を達成するためには、毛嚢でのアンドロゲンの生物学的に活性な量を低減させることが必要である。内分泌障害が取り除かれ、またテストステロンまたはアンドロゲン作用を有するその他の物質を含む医薬が中断したときには、標的器官でのアンドロゲン刺激の抑制が必要である。この目的を達成するためには、理論的には二つのルートが考えられる。一つは、5 α -レダクターゼの活性の阻害、ひいては例えばエストロゲンによるテストステロンの5 α -ジヒドロテストステロンへの変換を低下させることであり、そして二つ目は例えば抗アンドロゲン物質によるジヒドロテストステロン感受性受容体タンパク質の遮断にある。

【0004】

アンドロゲン性脱毛症に対する全身的な治療手段はいずれもアンドロゲン作用に対抗するものであるので、これらの手段は同時避妊を伴う妊娠可能年齢の女性のみを使用することができる。経口避妊薬の導入後、アンドロゲン性脱毛症の進行およびそれに付随する症候は、エストロゲン増強製剤または残留アンドロゲン作用を有する製剤を投与するか否かによって、有利にまたは不利に影響を受けることがわかった。

【0005】

さらに強力な作用を示す危険の無い別の代替手段が存在しないので、エストロゲン含有ヘヤーローションは男性のアンドロゲン性脱毛症の治療についてこれまでは述べられていた。女性では、この局所治療は補助手段として推奨され、そして主要な重点は全身的な治療におかれている。

【0006】

患者はいずれもいまだに毛髪で覆われている頭皮領域を処置するように指示されていて、すでに禿頭になっている領域を処置しないように指示されている。多くの場合、これらの局所手段の助けで毛髪の喪失の症状を軽減または停止させることができる。

【0007】

局所作用を有する抗アンドロゲン物質は、フランス特許第2 6 9 3 4 6 1号および米国特

10

20

30

40

50

許第 5,411,981 号 (4-[3-(4-ヒドロキシブチル)-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル) また PCT 出願 WO 98/05654 (3-アリール-2,4-ジオキソ-オキサゾリジン) から知られているが、現在では治療の目的のためには一般には利用されていない。両方の群の物質は局所適用後毛根でのアンドロゲン受容体に対して高い結合親和性を示し、事実上全身的な活性を有していない。

【0008】

妊娠後期での性分化に影響を及ぼす抗アンドロゲン物質の催奇性(これらの物質に本来備わっている)のために、上述の物質は通常の水性またはアルコール性ヘヤーローションの形態では使用することができない。それは適用部位で溶剤の蒸発後に物質の沈殿が生じ、そして物質が妊婦に移行する毒性学的な危険が伴うからである。さらには、活性物質の高い全身濃度を避け全身的な抗アンドロゲン物質効果が付随して生じるのを避けるために、頭皮に適用するための通常の処方物では、比較的長時間にわたって活性化合物を遅延放出させることが保証されてはいない。

10

【0009】

それゆえ、上述した特許の抗アンドロゲン活性化合物を信頼性のある、有効な治療に利用可能とするために、通常の頭皮処置組成物について述べられている不利なところを有していない処方物を見つけ出すことが必要とされていた。

【0010】

この目的は、本発明の処方物によって達成され、本発明の処方物は、米国特許第 5,411,981 号または WO 98/05654 による局所抗アンドロゲン物質の一種または二種以上、生理学的に許容し得る揮発性溶剤または溶剤混合物、可塑剤および生理学的に許容し得るフィルム形成剤の一種または二種以上からなり、そしてこのフィルム形成剤は、処方物の乾燥後に、頭皮に付着しそして制御された方式でかつ一定の期間にわたって使用した活性化合物を放出し得る柔軟なフィルムを形成する。さらに、適用部位での活性化合物の望ましくない沈殿形成が本発明の処方物では防止される。

20

【0011】

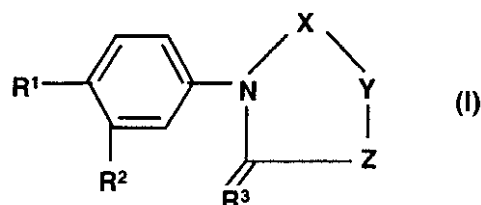
【発明の開示】

従って、本発明は、少なくとも一種の生理学的に許容し得るフィルム形成剤、少なくとも一種の生理学的に許容し得る溶剤、少なくとも一種の可塑剤および式 I の化合物および / または式 I の化合物の立体異性体および / または式 I の化合物の生理学的に許容し得る塩を包含する医薬処方物に関する：

30

【0012】

【化 8】



40

ここで、式 (I) 中、

R¹ は、

- 1) -CN、
- 2) -NO₂、
- 3) ハロゲンまたは
- 4) (C₁ ~ C₄) - アルキル - C(O) - OH、であり、

R² は、

- 1) -CF₃、
- 2) ハロゲンまたは
- 3) -CN、であり、

50

【 0 0 1 3 】

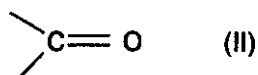
R³は、

- 1) = O、
- 2) = S または
- 3) = NH、であり、

Xは、

- 1) 部分式IIの基

【 化 9 】

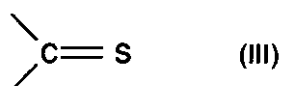


10

または

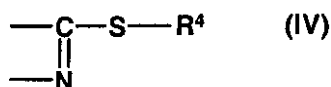
- 2) 部分式IIIの基

【 化 1 0 】



であるか、またはXおよびYは一緒になって部分式IV

【 化 1 1 】



20

を形成し [ここで、

R⁴は

- 1) 水素原子、
- 2) (C₁ ~ C₆) - アルキル - 、
- 3) (C₂ ~ C₆) - アルケニル - または
- 4) (C₁ ~ C₆) - アルキル - (ここで、アルキルは
 - 4.1. - OH、
 - 4.2. ハロゲン、
 - 4.3. - O - (C₁ ~ C₄) - アルキル - 、
 - 4.4. - CN または
 - 4.5. - SH

30

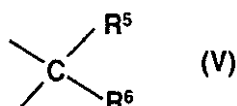
で一置換ないし三置換されている)である]、

【 0 0 1 4 】

Yは、

- 1) 部分式Vの基

【 化 1 2 】



40

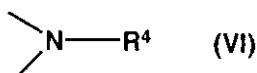
[ここで、R⁵は水素原子または(C₁ ~ C₄) - アルキル - (ここで、アルキルは置換されていないかまたはハロゲンで一置換ないし四置換されている)であり、そしてR⁶は(C₁ ~ C₄) - アルキル(ここで、アルキルは置換されていないかまたは、互いに独立して、以下の基で一置換ないし三置換されている)であり、

a) ハロゲン、

b) フェニル - (CH₂)_m - (ここで、フェニルは置換されていないかまたは、互いに独立して - COOH、 - CN または - CF₃で一置換ないし三置換されていて、そしてmは0、1、2、3、4、5または6の整数である)、

50

- c) - C O O H、
 d) - C Nまたは
 e) - C F₃] であるか、または
 2) 部分式VIの基
 【化 1 3】



[ここで、R⁴は上記の意義を有する] であり、

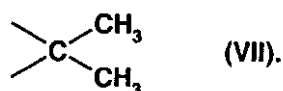
【 0 0 1 5 】

10

Zは、

- 1) - O - または
 2) 部分式VIIの基

【化 1 4】



である。

【 0 0 1 6 】

好ましい医薬処方物は式 I の化合物を包含するものであり、式中、

20

R¹は 1) - C N、2) - N O₂または、3) ハロゲンであり、

R²は 1) - C F₃または、2) ハロゲンであり、

R³は 1) = Oまたは、2) = Sであり、

Xは 1) 部分式IIまたはIIIの基であるか、または

XおよびYは一緒になって部分式IVを形成し [ここで、R⁴は上記の意義を有する]、

Yは部分式VIの基であり [ここで、R⁴は上記の意義を有する]、

Zは部分式VIIの基である。

【 0 0 1 7 】

特に好ましい医薬処方物は式 I の化合物を包含するものであり、式中、

R¹は - C Nであり、

30

R²は - C F₃であり、

R³は = Oであり、

Xは部分式IIの基であり、

Yは部分式VIの基であり [ここで、R⁴は水素原子である]、

Zは - O - または部分式VIIの基である。

【 0 0 1 8 】

式 I の化合物、例えば 4 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルまたは 4 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 5 - トリフルオロメチル) - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルを特に好ましいとして挙げるこ
 40
 ができる。

【 0 0 1 9 】

「ハロゲン」なる用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味するものと解される。

「アルキル」または「アルケニル」なる用語は、炭素鎖が直鎖または分枝鎖である炭化水素基を意味するものと解される。アルケニル基はさらに数個の二重結合を含有していよい。「生理学的に許容し得る溶剤」なる用語は、例えば、水または (C₁ ~ C₆) アルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ペンタノール、またはヘキサノールを意味するものと解される。しかし、溶剤の混合物も使用し得る。

【 0 0 2 0 】

50

可塑剤は脆い組成物、例えば、フィルム形成性物質に、柔軟性および可撓性を与える物質である。さらに、フィルムからの物質の放出プロフィールは、添加する可塑剤の性質および量によって制御することができる。多種多様な群の物質が使用可能な適当な可塑剤であり、特にエトキシシル化合物、パンテノールおよびアジピン酸またはセバシン酸のエステルである。

【0021】

フィルム形成剤は、水またはその他の適当な溶剤に溶解したときに、水または溶剤が蒸発した後皮膚にフィルムを形成する特徴を有する組成が変わる物質であり、これらのフィルムは、とりわけ、一定の期間にわたって制御された方法で添加された活性化合物を放出することができる。

10

【0022】

一定の粘度を確立するために液体組成物に添加される増粘剤とは対照的に、フィルム形成剤は液体の粘度に対してわずかな程度だけしか影響しない。増粘剤の不利なところは、適用形態の分散性が乏しいことである。

【0023】

本発明の処方物は、処方物を適用後に形成し、そして皮膚に対して強固に接着する弾性フィルムから式Iの化合物が、一定の期間にわたって進行する均一な放出をすることを主な特徴とする。これによって、治療上活性な抗アンドロゲン濃度が、短期間で高い血液レベル濃度を生じる（言うまでもなく、これは患者に全身的なストレスとなる）ことなく、比較的長い期間にわたって標的器官 - 毛根で得られることを確実なものとする。

20

【0024】

医薬処方物は好ましくは液体処方物、例えばヘアローションまたはヘアトニックであり、これらは主要成分として水または水性（ $C_1 \sim C_6$ ）アルコール、例えば、エタノール、プロパノールまたはイソプロパノールを包含することができ、そしてまたローションおよび半固体処方物、例えば、乳剤、クリーム、ゲルまたは軟膏であってもよい。適当であれば、処方物はエアゾルの形態であってもよい。

【0025】

適当なフィルム形成剤は、例えば天然物質、例えばアルギン酸/アルギネート、コラーゲン/コラーゲン誘導体、加水分解小麦タンパク質、カラゲナン、セルロース/セルロース誘導体、キトサン/キトサン誘導体、ケラチン加水分解物、タンパク質加水分解物、ゼラチン、グアーガム/グアーガム誘導体、加水分解エラスチン、加水分解牛乳タンパク質、加水分解絹タンパク質、加水分解大豆タンパク質、加水分解からす麦タンパク質、ヒドロキシエチルセルロースとジメチルジアリルアンモニウムクロリドとのコポリマー、ヒアルロン酸/ヒアルロネート、トラガカントおよびキサンタン、ならびに合成物質、例えば、アクリレート/アクリルアミドコポリマー、アクリレートコポリマー、アクリレート/オクチルアクリルアミドコポリマー、アクリル酸エステルコポリマー、メタクリル酸コポリマー、アジピン酸/ジメチルアミノヒドロキシプロピルジエチレントリアミンコポリマー、2-アミノ-2-メチルプロパノールで中和されたメタクリル酸/メタクリル酸エステルコポリマー、ペンタエリスリトールエーテルまたは糖アリルエーテルと架橋されたポリアクリル酸、ポリシロキサン/ポリアルキルポリエーテルコポリマー、ポリシロキサン、エチレン/アクリル酸エステルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、メタクリロイルエチルベタイン/メタクリル酸コポリマー、オクチルアクリルアミド/アクリル酸エステル/ブチルアミノエチルメタクリル酸コポリマー、四級化ポリビニルピロリドン-ジメチルアミノエチルメタクリル酸エステル、ポリビニルピロリドン/イミダゾリニウムメトクロリドコポリマー、アクリル酸ナトリウム/ジメチルジアリルアンモニウムクロリドコポリマー、ジメチルジアリルアンモニウムクロリド/アクリル酸ナトリウム/アクリルアミドターポリマー、ポリ（ジメチルシロキサン-コポリオール-ホスホパンテノエート）、ポリ（メチルビニルエーテル-無水マレイン酸）、ポリ（メチルビニルエーテル-マレイン酸モノアルキルエステル）、ポリ（ビニルピロリドン）、ピロリドンおよびアクリル酸化合物を基にするターポリマー、ポリ（ビニルピロリドン-ジメチルアミノメチルエ

30

40

50

タクリル酸)、ポリビニルピロリドン/エイコセンコポリマー、ポリビニルピロリドン/メタクリル酸エステル/メタクリル酸ターポリマー、ポリビニルピロリドン/ヘキサデセンコポリマー、ポリビニルピロリドン/ポリカルバミルポリグリコールエステル、ポリビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー、ビニルイミダゾリウムメトクロリド/ビニルピロリドンコポリマー、アクリル酸/アクリル酸エステルコポリマーおよびビニルピロリドン、酢酸ビニルおよびプロピオン酸ビニルのターポリマーがある。

【0026】

添加剤として、本発明の処方物はまた少なくとも一種の循環促進化合物、例えば、ジヒドララジン、ジイソプロピルアミンまたはジアゾキシド、またはカルシウム拮抗剤、例えば、ニフェジピン、ニカルジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニバルジピン、イスラジピン、フェロジピン、ニモジピン、ガロパミル、フェンジリン、フルナリジン、アムロジピン、ジベルジピン、フルスピリレン、プリモジド、ファントファロン、ニセルゴリンまたはシ克蘭デレート、6-アミノ-4-ピペリジノ-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノピリミジン(ミノキシジル)、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、例えば、キナプリル、リシノプリル、ベンズアゼプリル、カプトプリル、ラミプリル、フォシノプリル、シファザプリルまたはトランドラプリル、メチルキサンチン化合物、例えば、ペントキシフィリン、プロペントフィリン、またはトルバフィリン、またはこれらの混合物を包含している。

【0027】

適当な添加剤はまた少なくとも一種のナトリウムチャンネルオープナー、例えば、1-シアノ-2-(1,1-ジメチル-プロピル)-3-(3-ピリジル)グアニジン、または5- α -レダクターゼ阻害剤、例えば、N-tert-ブチル-3-オキソ-4-アザ-5 α -アンドロスタン-1-エン-17 β -カルボキサミドの少なくとも一種である。その他の適当な添加剤は毛髪生長促進化合物、例えば、EP0427625に記載されているようなアルコキシ基に1~6個の炭素原子を有する2,4-ジアミノ-6-アルコキシ-3-スルホキシピリミジン水酸化物の内部塩；例えば、2,4-ジアミノ-6-ブトキシ-3-スルホキシピリミジン水酸化物の内部塩、またはWO9221317に記載のピリジン-1-オキシド誘導体、例えば、WO9119701に記載の2,6-ジアミノ-4-ピペリジノピリジンまたは2,6-ジアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体、例えば、2,6-ジアミノ-4-ブトキシ-1,3,5-トリアジン1-オキシドの少なくとも一種であってよい。上述の添加剤の混合物もまた適当である。

【0028】

本発明の処方物は、さらにそれ以上の添加剤として、化粧品で通常のヘアケアおよび頭皮ケア物質および医療上活性な化合物を包含してよい。これらの物質および化合物には、例えば、ふけ防止剤、抗脂漏作用を有する製剤、角質溶解性および角質軟化性作用を有する物質、例えば、サリチル酸、アラントイン、硫黄製剤、尿素およびセラミド、抗微生物剤、ビタミン、植物または臓器抽出物、ホルモン、コルチコイド、充血剤、例えば、ニコチン酸およびその誘導体、有機酸、例えば、クエン酸、オロト酸、リポ酸(liponic acid)およびアミノ酸、ポリエトキシル化脂肪族アルコール、脂肪酸、ソルビタン脂肪酸エステル、アルキルホスフェート、およびオイル、例えば、脂肪酸エステル、そしてさらに保存剤、色素、および香油がある。添加剤は抗アンドロゲン性物質と相容性を有し、そしてその毛髪生長作用を阻害しないことが必須である。

【0029】

アンドロゲン性脱毛症の治療が本発明の処方物によって信頼性がありかつ有効に実施することができる。今日までの治療結果が不十分であることからみて、このことは極めて重要な知見である。

【0030】

本発明の処方物はまた多毛症の治療、すなわち、望ましくない毛髪の生長を避けるのにまた脂漏症およびアクネの治療にも適している。

本発明の処方物は一般には0.01重量%ないし10重量%、好ましくは0.1重量%ない

10

20

30

40

50

し 5 重量%の量で活性化化合物を包含している。

液体処方物では、溶剤の量は 8 5 重量%ないし 9 7.5 重量%であり、可塑剤の量は 0.0 5 重量%ないし 2.5 重量%である。半固体処方物は溶剤 5 0 重量%ないし 7 5 重量%を包含し、そして可塑剤の量は 0.0 5 重量%ないし 2.5 重量%である。

【 0 0 3 1 】

本発明はさらに本発明による処方物の化粧品での使用に関する。

本発明の処方物は一般には抗アンドロゲン作用を有する物質を本願の特別なビヒクルに溶解することによってそれ自体既知の方法により調製する。

【 0 0 3 2 】

【 発明を実施するための最良の形態 】

本発明の処方物は例えば以下の組成を有している：

実施例 1

4 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル	5 . 0 %	
ビニルイミダゾリウムメトクロリド / ビニル - ピロリドンコポリマー (Luviquart ^(R) FC550)	2 . 5 %	
ポリエトキシ化水素添加ひまし油 (Cremophor ^(R) RH410)	2 . 5 %	
エタノール	9 6 %	6 3 . 0 %
脱イオン水		2 7 . 0 %

記述した%量は重量基準である。

処方物は種々の成分を水に溶解して調製する。

【 0 0 3 3 】

実施例 2

4 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル	1 . 0 %	
エトキシ化コレステロール (Solulan ^(R) C-24)	1 . 0 %	
ポリビニルピロリドン K 3 0	2 . 0 %	
部分加水分解コラーゲン (Lanasan CL ^(R))	1 . 5 %	30
エチルアルコール	9 6 %	2 0 . 0 %
保存剤		
脱イオン水		7 4 . 5 %

【 0 0 3 4 】

実施例 3

4 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル	0 . 5 %	
エチルアルコール	2 5 . 0 %	
メチルビニルエーテル / マレイン酸ブチルエステル		40
コポリマー (Gantrez ^(R) ES-425)	1 . 5 %	
トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン	0 . 0 3 %	
パンテノール	0 . 5 %	
脱イオン水		7 2 . 4 7 %

【 0 0 3 5 】

実施例 4

4 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 4 , 4 - ジメチル - 2 , 5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリル	2 . 0 %	
ビニルイミダゾリウムメトクロリド / ビニル - ピロリドン		50

コポリマー (Luviquart ^(R) FC550)	2.0 %
ポリエトキシ化水素添加ひまし油 (Cremophor ^(R) RH410)	2.0 %
エタノール 96 %	40.0 %
脱イオン水	54.0 %

【0036】

実施例 5

4 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 5 - トリフルオロ - メチル) - オキサゾリジン - 3 - イル) - 2 - (トリフル オロ - メチル) - ベンゾニトリル	2.0 %
ビニルイミダゾリウムメトクロリド / ビニル - ピロリドン	
コポリマー (Luviquart ^(R) FC550)	2.0 %
ポリエトキシ化水素添加ひまし油 (Cremophor ^(R) RH410)	2.0 %
エタノール 96 %	40.0 %
脱イオン水	54.0 %

10

【0037】

本発明の処方物からの活性化化合物の遅延放出は、ヘアで覆われたヒトの皮膚およびヘアカバーのないヒトの皮膚での浸透試験で実証される。使用した測定方法によって、特別な処方物からの活性化化合物の放出およびその次のヒトの皮膚での浸透を試験することができる。

【0038】

20

比較対照例として、

4 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル] - 2 - (トリ フルオロメチル) ベンゾニトリル	5.0 %
--	-------

を次のものに溶解する：

エタノール 96 %	66.5 %、および
脱イオン水	28.5 %

【0039】

ヘアで覆われた皮膚およびヘアカバーのない皮膚での浸透試験

活性化化合物の浸透を時間分解 ATR 技術 (時間分解赤外線全反射減衰法 - Th. M. Bayerl 等; J. Invest. Dermatol. 105: 291 ~ 295, 1995) を用いて測定する：

30

試験処方物 (比較対照例) 100 μ l を、測定結晶上に載せたヘアで覆われたまたヘアカバーのないヒトの皮膚の上側の一定領域に適用する。活性化化合物の浸透を、4 - [3 - (4 - ヒドロキシブチル) - 4, 4 - ジメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル] - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルの特徴である 1323 cm^{-1} での IR バンドによって観察することができる。

【0040】

ここでは、適用した活性化化合物の量の約 90 % が、ヘアで覆われたヒトの皮膚またヘアカバーのない皮膚両方共に 24 時間以内に浸透することがわかった。

しかしながら、二つの皮膚片の間に浸透速度の差がある。ヘアで覆われた皮膚を使用したときは、約 7 時間後には既に浸透した活性化化合物の量は漸近的に終末点の数値に近づくが、ヘアカバーのない皮膚では物質は実際には均一に 24 時間にわたって浸透する。

40

例えば、実施例 1 の本発明の処方物を毛嚢を有する皮膚、例えばアンドロゲン性脱毛症が存在する皮膚に適用した後では、ヘアカバーのない皮膚に比較対照処方物を適用した後と同様に、24 時間にわたって活性化化合物の均一な浸透が達成された。

さらには、本発明の処方物を使用した場合、比較対照処方物とは対照的に、溶剤の蒸発後に適用部位での活性化化合物の沈殿が生じなかった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/10
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 K 8/49 (2006.01)	A 6 1 K 8/49
A 6 1 K 8/64 (2006.01)	A 6 1 K 8/64
A 6 1 K 8/81 (2006.01)	A 6 1 K 8/81
A 6 1 K 8/84 (2006.01)	A 6 1 K 8/84
A 6 1 Q 7/00 (2006.01)	A 6 1 Q 7/00
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 0 5 6 5 4 (W O , A 1)

特開平 0 8 - 0 1 2 5 2 9 (J P , A)

特開平 0 6 - 0 4 0 8 4 4 (J P , A)

特開平 0 6 - 0 3 2 7 2 6 (J P , A)

特開平 0 2 - 0 6 2 8 1 8 (J P , A)

特開昭 6 3 - 1 9 2 7 1 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00-33/44

A61K 47/00-47/48

A61K 9/00- 9/72

A61K 8/00- 8/99