

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6848018号
(P6848018)

(45) 発行日 令和3年3月24日(2021.3.24)

(24) 登録日 令和3年3月5日(2021.3.5)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/506 (2006.01) A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 47/14 (2006.01) A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/10 (2006.01) A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/32 (2006.01) A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38

請求項の数 10 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-136051 (P2019-136051)
(22) 出願日 令和1年7月24日(2019.7.24)
(62) 分割の表示 特願2016-575951 (P2016-575951)
の分割
原出願日 平成27年6月30日(2015.6.30)
(65) 公開番号 特開2019-178174 (P2019-178174A)
(43) 公開日 令和1年10月17日(2019.10.17)
審査請求日 令和1年7月24日(2019.7.24)
(31) 優先権主張番号 62/019,163
(32) 優先日 平成26年6月30日(2014.6.30)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31) 優先権主張番号 62/019,151
(32) 優先日 平成26年6月30日(2014.6.30)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73) 特許権者 515233487
ジョンソン・アンド・ジョンソン・コンシ
ューマー・インコーポレイテッド
J o h n s o n & J o h n s o n C
o n s u m e r I n c .
アメリカ合衆国、08558 ニュージャ
ーキー州、スキルマン、グランドビュー・
ロード 199
199 Grandview Road,
Skillman, NJ 0855
8, United States of
America
(74) 代理人 100088605
弁理士 加藤 公延

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ミノキシジル含有の育毛組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

育毛組成物であって、

a. ミノキシジルと、

b. 乳酸セチル、乳酸ミリスチル又はこれらの混合物と、

c. ステアレスー10と、

d. ポリクアテルニウム37、カルボキシメチルセルロース、ポロキサマー407又は
これらの混合物からなる群から選択される粘度調整剤と、

e. 薬学的に許容される局所的担体であって、

i. エタノール、

i i. プロピレングリコール、

i i i. グリセリン、及び

i v. 乳酸、

を含む、薬学的に許容される局所的担体と、を含み、

前記育毛組成物が、液体小胞を含む、育毛組成物。

【請求項 2】

前記育毛組成物が、約0.1重量%～約15重量%のミノキシジルを含む、請求項1に
記載の育毛組成物。

【請求項 3】

前記育毛組成物が、約0.5重量%～約10重量%のミノキシジルを含む、請求項2に

記載の育毛組成物。

【請求項 4】

前記薬学的に許容される局所的担体が、ミノキシジルを含む、請求項 1 に記載の育毛組成物。

【請求項 5】

前記育毛組成物が、ブルックフィールド RV により、スピンドル 5、速度 10 RPM で測定して、約 50 cps ～ 約 30000 cps の粘度を有する、請求項 1 に記載の育毛組成物。

【請求項 6】

前記育毛組成物が、ブルックフィールド RV により、スピンドル 5、速度 10 RPM で測定して、約 100 cps ～ 約 15000 cps の粘度を有する、請求項 5 に記載の育毛組成物。

10

【請求項 7】

前記育毛組成物が、T A インスツルメンツ A R E S G 2 レオメータを使用して、約 0.01 Pa. s ～ 約 5 Pa. s の降伏応力値を有する、請求項 5 に記載の育毛組成物。

【請求項 8】

前記育毛組成物が、10 以上のずり減粘指数を有する、請求項 5 に記載の育毛組成物。

【請求項 9】

前記液体小胞が、非リン脂質の液体小胞である、請求項 1 に記載の育毛組成物。

【請求項 10】

前記液体小胞が、約 0.05 μm ～ 約 20 μm の平均直径を有する、請求項 1 に記載の育毛組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2014 年 6 月 30 日に提出された米国特許仮出願第 62/019,163 号、及び 2014 年 6 月 30 日に提出された米国特許仮出願第 62/019,151 号、及び 2014 年 6 月 30 日に提出された米国特許仮出願第 62/019,141 号、及び 2014 年 6 月 30 日に提出された米国特許仮出願第 62/019,176 号、及び 2014 年 6 月 30 日に提出された米国特許仮出願第 62/019,169 号の利益を主張し、その全体が、あたかも完全に本明細書に明示されるかのように、これらが本出願に矛盾しない範囲において、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

(発明の分野)

本発明は、育毛活性物質及びカルボン酸の C₈ ～ C₂₄ アルコールエステルを含む、脱毛を遅延させるか又は育毛を促進する組成物及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】

多様な形態の脱毛症、つまり脱毛は、人類及び動物を苦しめる進行中の問題である。男性、女性、及び子供は全て、遺伝因子、ホルモン因子、外科手術、外傷、化学療法、老化、特定の薬物の副作用及びストレス等の要因のうちの 1 つ又はこれらの組み合わせの結果生じ得る脱毛症を患う可能性がある。脱毛症の発症の普遍性により、育毛を刺激しかつ脱毛を防止するための組成物を発見するため、歴史を通じた継続的な努力がもたらされた。

40

【0004】

薬草及び植物抽出物のみに基づいた脱毛症のための多くの「自然」療法が提案されてきた。しかしながら、そうした化合物は、効果があるとしてもごくわずかであることが臨床的に証明されている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【0005】

したがって、本発明の一態様は、脱毛を低減させ育毛を促進し、かつ／又はより太く、より濃いか若しくはより豊かな被毛状態をもたらす方法を提供することである。

【0006】

本開示の別の態様は、少なくとも1つの育毛刺激剤と、少なくとも1つのカルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルとを含む組成物を使用する方法に関する。

【0007】

本開示の別の態様は、哺乳類における育毛の成長期の開始を速めるために、本開示の組成物を使用することに関する。

【0008】

本開示のまた更に別の態様は、哺乳類の皮膚に硬毛が出現する速度を増加させるために、本開示の組成物を使用することに関する。

【0009】

本発明の別の態様は、薄毛化及び脱毛を低減するか又は防止する方法を提供することである。

【0010】

本開示の更なる他の態様及び利点は、以下の詳細な説明から当業者には容易に明らかになるであろうし、最良の形態の単に例示として、好ましい実施形態においてのみ示され、記述される。理解されるように、本開示は、他の異なる実施形態も可能であり、また、そのいくつかの詳細は、本開示の趣旨から逸脱せずに、種々の明らかな観点で変更が可能である。したがって、本説明は、単なる例示に過ぎず、本発明をそれに限定するものではないと見なされるべきである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

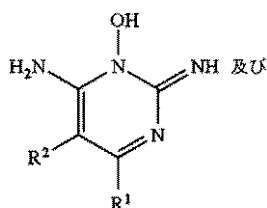
特定の実施形態において、本発明は、組成物であって、

a. 1つ又は2つ以上の多層小胞であって、

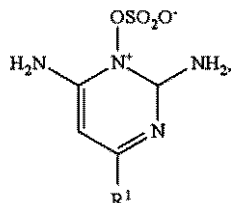
i. 式I又はII:

【化1】

式I



式II



(式中、 R^1 は、式-N(R^3)(R^4)の部分からなる群から選択される部分である；各 R^3 及び R^4 は、個々に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アラルキル、及び低級シクロアルキルからなる群から選択され、 R^3 及び R^4 は、一緒になって、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサヒドロアゼピニル、ヘプタメチレンイミノ、オクタメチレンイミノ、モルホリノ、及び4-低級アルキルピペラジニルからなる群から選択される複素環部分であってもよく、前記複素環部分のそれぞれは、炭素原子上の置換基として0～3個の低級アルキル基、ヒドロキシ、又はアルコキシを結合しており、 R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシアルキル、低級シクロアルキル、低級アリール、低級アラルキル、低級アルカリル、低級アルカラ

10

20

30

40

50

ルキル、低級アルコキシアラルキル、及び低級ハロアラルキル、並びに薬理学的に許容されるこれらの酸付加塩からなる群から選択される)で表される育毛化合物及びこれらの混合物、並びに

i i. カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルであって、任意に前記カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルはセチルアルコールのエステルであるか、又は任意に前記カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルは乳酸エステルである、カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステル、を含む、1つ又は2つ以上の多層小胞と、

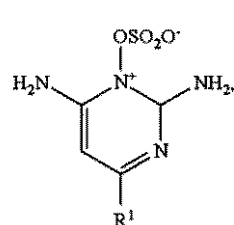
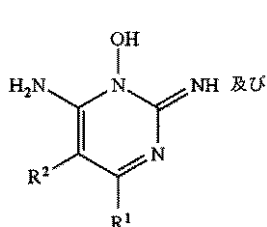
b. 1つ若しくは2つ以上の可溶化剤、1つ若しくは2つ以上の可溶性酸又はこれらの混合物を含む、薬学的に許容される局所的担体と、を含む、組成物に関する。

【0012】

特定の実施形態において、本発明は、組成物であって、

a. 式 I 又は I I :

【化2】



(式中、 R^1 は、式-N(R^3)(R^4)の部分からなる群から選択される部分である；各 R^3 及び R^4 は、個々に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アラルキル、及び低級シクロアルキルからなる群から選択され、 R^3 及び R^4 は、一緒になって、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサヒドロアゼピニル、ヘプタメチレンイミノ、オクタメチレンイミノ、モルホリノ、及び4-低級アルキルピペラジニルからなる群から選択される複素環部分であってもよく、前記複素環部分のそれぞれは、炭素原子上の置換基として0~3個の低級アルキル基、ヒドロキシ、又はアルコキシを結合しており、 R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシアラルキル、低級シクロアルキル、低級アリール、低級アラルキル、低級アルカリル、低級アルカラルキル、低級アルコキシアラルキル、及び低級ハロアラルキル、並びに薬理学的に許容されるこれらの酸付加塩からなる群から選択される)で表される育毛化合物及びこれらの混合物と、

b. カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルと、

c. 1つ若しくは2つ以上の可溶化剤、1つ若しくは2つ以上の可溶性酸又はこれらの混合物を含む、薬学的に許容される局所的担体と、を含み、

組成物は、多層小胞を含む、組成物に関する。

【0013】

特定の実施形態において、本発明は、組成物であって、

a. ミノキシジルと、

b. 乳酸セチル、乳酸ミリスチル又はこれらの混合物と、

c. ステアレスー10と、

d. 粘度調整剤であって、

i) ポリクアテルニウム-37、ポリクアテルニウム-7、ポリクアテルニウム-10、ポリクアテルニウム-11、ポリクアテルニウム-86、又はこれらの混合物からな

10

20

30

40

50

る群から選択されるポリマー第4級アンモニウム塩、

i i) 多糖又は多糖誘導体、詳細には、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セチルヒドロキシエチルセルロース等のヒドロキシアルキルセルロースポリマー及びアルキルヒドロキシアルキルセルロースポリマー等のセルロース並びにこれらの誘導体；カルボキシメチルセルロース等のメチルセルロース及びその誘導体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシブチルメチルセルロース等のヒドロキシメチルセルロース誘導体；第4級セルロース及びヒドロキシエチルセルロース；天然又は合成のガム及びこれらの誘導体、詳細にはキサンタンガム、グアルガム、及びグアルヒドロキシプロピルトリモニウムクロリド；デンプン及びデンプン誘導体、

i i i) カルボキシメチルモノマーのホモポリマー及びコポリマー、詳細には、ポリアクリル酸、アクリル酸／アクリル酸エチルのコポリマー、アクリル酸／ポリアリルスクロースのコポリマー等の（メタ）アクリル酸のホモポリマー及びコポリマー、並びに

i v)、ポロキサマー407、ポロキサマー338又はこれらの混合物等のポロキサマー、からなる群から選択され、

任意に、粘度調整剤は、ポリクアテルニウム37、カルボキシメチルセルロース、ポロキサマー407又は混合物から選択される、粘度調整剤と、

e. 薬学的に許容される局所的担体であって、

i. エタノール、

i i. 乳酸、

i i i. ペンチレングリコール、及び

i v. グリセリン、

を含む、薬学的に許容される局所的担体と、を含み、

組成物は、多層小胞を含む、組成物にする。

【0014】

特定の実施形態において、本発明は、薬学的に許容される液体担体内に懸濁する液体小胞を含む組成物に関し、

液体小胞は、

i. ミノキシジル又は薬学的に許容されるその塩、及び

i i. カルボン酸のC₈～C₂₄アルコールエステル、を含み、

薬学的に許容される液体担体は、1つ若しくは2つ以上の可溶化剤、1つ若しくは2つ以上の可溶性酸又はこれらの混合物を含む。

【0015】

特定の実施形態において、本発明は、組成物であって、

a. ミノキシジル又は薬学的に許容されるその塩と、

b. カルボン酸のC₈～C₂₄アルコールエステルと、

c. 1つ若しくは2つ以上の可溶化剤、1つ若しくは2つ以上の可溶性酸又はこれらの混合物を含む薬学的に許容される液体担体と、を含み、

組成物は、液体小胞を含む、組成物に関する。

【0016】

特定の実施形態において、本発明は、組成物であって、

a. ミノキシジルと、

b. 乳酸セチル、乳酸ミリスチル又はこれらの混合物と、

c. ステアレスー10と、

d. 粘度調整剤であって、

(i) ポリクアテルニウム-37、ポリクアテルニウム-7、ポリクアテルニウム-10、ポリクアテルニウム-11、ポリクアテルニウム-86、又はこれらの混合物からなる群から選択されるポリマー第4級アンモニウム塩、

(i i) 多糖又は多糖誘導体、詳細には：ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セチルヒドロキシエチルセルロース等のヒドロキシアルキルセルロースポリマー及びアルキルヒドロキシアルキルセルロースポリマー等のセルロース並びに

10

20

30

40

50

これらの誘導体；カルボキシメチルセルロース等のメチルセルロース及びその誘導体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシブチルメチルセルロース等のヒドロキシメチルセルロース誘導体；第4級セルロース及びヒドロキシエチルセルロース；天然又は合成のガム及びこれらの誘導体、詳細にはキサンタンガム、グアルガム、及びグアルヒドロオキシプロピルトリモニウムクロリド；デンプン及びデンプン誘導体、

(i i i) カルボキシメチルモノマーのホモポリマー及びコポリマー、詳細には、ポリアクリル酸、アクリル酸／アクリル酸エチルのコポリマー、アクリル酸／ポリアリルスクロースのコポリマー等の(メタ)アクリル酸のホモポリマー及びコポリマー、並びに

(i v)、ポロキサマー407、ポロキサマー338又はこれらの混合物等のポロキサマー、からなる群から選択され、

任意に、粘度調整剤は、ポリクアテルニウム37、カルボキシメチルセルロース、ポロキサマー407又は混合物から選択される、粘度調整剤と、

e. 薬学的に許容される局所的担体であって、

i. エタノール、

i i. 乳酸、

i i i. ペンチレングリコール、及び

i v. グリセリン、

を含む、薬学的に許容される局所的担体と、を含み、

組成物は、液体小胞を含む、組成物に関する。

【0017】

特定の実施形態において、本発明は、育毛治療を必要とする対象における育毛方法に関し、対象の育毛が所望される領域に、上述の任意の組成物を局所的に適用することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】以下に記載のオリンパスBX51顕微鏡を使用して得た顕微鏡視野の写真である。

【図2】実施例I(以下)の組成物に含有される液体小胞の1つの部分断面図の凍結切断SEM(走査電子顕微鏡)写真である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明の組成物は、本明細書に記載される本発明の必須要素、工程及び制限事項、並びに本明細書に記載される追加若しくは任意の成分、構成要素、又は制限事項を含む、これらからなる、又はこれらから本質的になることができる。

【0020】

本明細書で使用する時、用語「含む(comprising)」(及びその文法的変形)は、「有する(having)」又は「含む(including)」を包括する意味で用いられ、「のみからなる(consisting only of)」とする排他的な意味では用いられない。本明細書で使用する時、用語「a」及び「the」は、単数に加えて複数も包含すると理解される。

【0021】

参照により全体が本明細書に組み込まれる全ての文書は、これらが本明細書に矛盾しない範囲においてのみ本明細書に組み込まれる。

【0022】

百分率、部及び比率は全て、特に指定しない限り、本発明の組成物の総重量に基づいている。列挙された成分に関連するこのような重量は全て活性レベルに基づいているので、特に指定しない限り、市販の物質に含まれることがある担体又は副産物を含まない。

【0023】

本明細書で毛髪に関して使用する時、用語「成長する」又は「成長」は、育毛又は発毛を意味する。したがって、用語「育毛」及び「発毛」は、育毛に関して又は育毛用の活性物質に関して互換的に使用される。

【0024】

本明細書で使用する時、用語「安全かつ有効な量」は、当業者の適切な判定範囲内で、明白な利益、例えば、育毛を有意に生じさせるのに十分な局所的又は全身活性であるが、深刻な副作用を回避するよう十分に少ない、即ち合理的な利益対危険比を提供する、化合物又は組成物の量を意味する。

【0025】

本明細書で使用する時、用語「目視検査」は、約0.25メートルの距離における標準75ワットの白熱光を発する白熱電球の照度に少なくとも等しい照明において、観察するヒトが肉眼で（近視、遠視、若しくは乱視を補うように適応した標準的な補正レンズ、又は他の矯正視力を除く）毛髪又は育毛の存在を視覚的に識別することができることを意味する。

10

【0026】

特定の実施形態において、本明細書に述べる本発明は、本明細書に具体的に開示されていない何らかの化合物若しくは要素（又は、化合物群若しくは要素群）がなくとも実施し得るものである。

【0027】

本発明の組成物は、育毛に対して有用である。この組成物は、育毛活性物質及びカルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルを含む。

【0028】

本発明の組成物はまた、脱毛及び薄毛化の防止にも有用である。

20

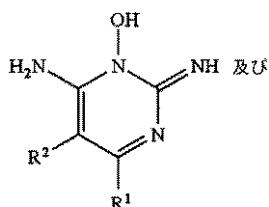
【0029】

育毛化合物

本発明の組成物は、少なくとも、式I又はII：

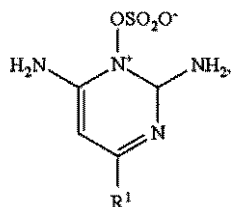
【化3】

式I



30

式II



で表わされる育毛化合物及びこれらの混合物を更に含む。

【0030】

R^1 は、式-N(R^3)(R^4)の部分からなる群から選択される部分である。各 R^3 及び R^4 は、個々に、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アラルキル、及び低級シクロアルキルからなる群から選択され、 R^3 及び R^4 は、一緒になって、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ヘキサヒドロアゼピニル、ヘプタメチレンイミノ、オクタメチレンイミノ、モルホリノ、及び4-低級アルキルピペラジニルからなる群から選択される複素環部分であってもよく、前記複素環部分のそれぞれは、炭素原子上の置換基として0～3個の低級アルキル基、ヒドロキシ、又はアルコキシを結合しており、 R^2 は、水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシアラルキル、低級シクロアルキル、低級アリール、低級アラルキル、低級アルカリル、低級アルカラルキル、低級アルコキシアラルキル、及び低級ハロアラルキル、並びに薬理学的に許容されるこれらの酸付加塩（これらの硫酸塩等）からなる群から選択される。

40

50

【0031】

上記式 I 及び／又は式 I I の化合物の量は、育毛を促進するのに安全かつ有効な量である。特定の実施形態において、式 I 及び／又は式 I I の化合物は、製剤の 0.1 重量%（又は約 0.1 重量%）～15 重量%（又は約 20.0 重量%）の濃度、又は任意に、組成物の 0.5 重量%（又は約 0.5 重量%）～10 重量%（又は約 10 重量%）、又は任意に、0.5 重量%（又は約 0.5 重量%）～5 重量%（又は約 5 重量%）の濃度で存在する。

【0032】

以下に列挙したのは、式 I 及び／又は式 I I の化合物を記述するために使用される様々な用語の定義である。

10

【0033】

用語「低級アルキル」は、典型的には 1～6 個の炭素原子、より典型的には 1～3 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を指す。

【0034】

好適な低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、及びプロピルが挙げられる。分枝状のアルキル基の例としては、イソプロピル及びトールが挙げられる。好適なアルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、及びプロポキシである。

【0035】

「低級シクロアルキル」基は、典型的には、3～6 個の炭素原子を有し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを包含する。

20

【0036】

「低級アルケニル」基は、典型的には、2～6 個の炭素原子を有し、エテニル、プロペニル、及びブテニルを包含する。「低級シクロアルケニル」基は、典型的には、3～6 個の炭素原子を有し、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、及びシクロヘキセニルを包含する。

【0037】

用語「低級アリール」は、典型的には環部分に 6～14 個の炭素原子を有する単環式又は多環式芳香族炭化水素基を指し、例えばフェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、4-ビフェニル、3-ビフェニル、2-ビフェニル、及びジフェニル基などである。

【0038】

ハロ基の例は、Cl、F、Br、及び I である。

30

【0039】

カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステル

本発明の組成物はまた、カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステル、任意にカルボン酸の $C_{10} \sim C_{22}$ アルコールエステル、又は任意にカルボン酸の $C_{10} \sim C_{18}$ アルコールエステルも含む。以下は、カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルの非限定的な例である： $C_{12} \sim C_{18}$ 乳酸アルキル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、ステアリン酸乳酸グリセリル等の $C_8 \sim C_{24}$ （任意に $C_{10} \sim C_{18}$ ）乳酸アルキル；液体脂肪族アルコール（例えば、オレイルアルコール）、 $C_6H_5-R(OH)$ の化学構造を有するフェニルアルコール等の芳香族アルコール、式中、R は、ベンジルアルコール及びフェネチルアルコール等の脂肪族ラジカルである；エチレングリコールフェニルエーテル等の芳香族グリコールエーテル；プロピレングリコールメチルエーテル等のプロピレンオキシド又はブチレンオキシドベースのグリコールエーテル並びに参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 5,133,967 号に開示されているもの。特定の実施形態において、本発明のカルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルは、 $C_{12} \sim C_{18}$ 乳酸アルキルからなる群から選択される。特定の実施形態において、 $C_8 \sim C_{24}$ アルコールは、ミリスチルアルコール又はセチルアルコールである。特定の実施形態において、カルボン酸は乳酸である。特定の実施形態において、本発明のカルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルは、乳酸ミリスチル、乳酸セチル及びこれらの混合物からなる群から選択される。特定の実施形態において、カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルは

40

50

、乳酸セチルである。

【0040】

特定の実施形態において、カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルは、組成物の0.5重量%（又は約0.5重量%）～5重量%（又は約5重量%）、任意に1.0重量%（又は約1.0重量%）～4重量%（又は約4重量%）、又は任意に1.5重量%（又は約1.5重量%）～3重量%（又は約3重量%）の量で組成物中に存在する。

【0041】

本発明の一実施形態において、育毛活性物質とカルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルとの比は、10:1（又は約10:1）～1:1（又は約1:1）、任意に5:1（又は約5:1）～1:1（又は約1:1）、任意に3:1（又は約3:1）～1:1（又は約1:1）、又は任意に2:1（又は約2:1）である。

【0042】

薬学的に許容される局所的担体

本発明で有用な局所適用組成物は、皮膚及び頭皮への局所適用に適した製剤を含有する。用語「局所適用」は、本明細書で使用される場合、組成物を好適な製薬学的担体と共に使用し、局所作用を発揮させるために、脱毛、育毛低下、又は禿頭症の部位に本発明の方法に従って適用することを指す。したがって、本発明の方法に有用なこのような局所適用組成物は、治療されるべき皮膚表面と直接接触させることによって化合物が外部から適用される薬学的に許容される形態を包含する。

【0043】

本発明の組成物は、薬学的に許容される局所的担体内に、カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステル及び育毛化合物を含有する。本明細書で使用する時、「薬学的に許容される」というフレーズは、育毛活性物質を含む本明細書で意図する活性物質との適合性を示す。薬学的に許容される局所的担体はまた、皮膚、頭皮及び任意のケラチン基質と適合性がある。

【0044】

したがって、薬学的に許容される局所的担体は、カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルとの混合時に、結合した混合物が、1相を形成するカルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステルと、分離相を形成する薬学的に許容される局所的担体との多相混合物であるように配合される。特定の実施形態において、多相混合物は二相混合物である。

【0045】

特定の実施形態において、本発明の薬学的に許容される局所的担体は、育毛化合物用の1つ又は2つ以上の可溶化剤を含む。好適な可溶化剤として、水、 $C_1 \sim C_3$ アルコール（メタノール、エタノール、 n -プロパノール、イソプロパノール等）、1-ブタノール等の n -ブタノール、 n -ヘキサンノール、2-エチル-1-ヘキサノール、多価アルコール（エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール [例えば、ポリエチレングリコール200（PEG 200）、ポリエチレングリコール400（PEG 400）]、ペンチレングリコール、ブタンジオール異性体、1,5-ペンタンジオール、1,2,6-トリヒドロキシヘキサン、1,2-エチル-1,3-ヘキサンジオール、1,7-ヘパタンジオール、又はグリセリン等）；例えば、1-メトキシ-2-プロパノール、3-エチル-3-ヒドロキシメチルオキセタン、テトラヒドロフルフリルアルコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコール又はジプロピレングリコール等のエーテルアルコール；キシレン、クロロベンゼン、酢酸エチル、酢酸ブチル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジプロピレングリコールジメチルエーテル、酢酸エチレングリコールモノメチルエーテル又は酢酸エチレングリコールモノエチルエーテル、酢酸ジエチレングリコールエチルエーテル及び酢酸ジエチレングリコールブチルエーテル、酢酸プロピレングリコールモノメチルエーテル、1-メトキシプロピル-2-酢酸、3-メトキシ- n -ブチル酢酸、ブ

ロピレングリコール二酢酸、N-メチルピロリドン及びN-メチルカプロラクタム、ジメチルスルホキシド（DMSO）、コハク酸トコフェリルポリエチレングリコール（TPGS）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMA）、カプリル-カプロイルマクロゴール8-グリセリド（Labrasol）等の可溶化剤又は上述の可溶化剤の任意の混合物を含むが、これらに限定されない一価又は多価の単純アルコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0046】

特定の実施形態において、本発明の可溶化剤は、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等の1つ又は2つ以上のC₁～C₃アルコール；プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ペンチレングリコール、グリセリン等の1つ又は2つ以上の多価アルコール；酢酸エチル及びこれらの混合物から選択される。特定の実施形態において、本発明の可溶化剤は、エタノール、イソプロパノール、ペンチレングリコール、プロピレングリコール、酢酸エチル、ポリエチレングリコール及びこれらの混合物を含む。

10

【0047】

特定の実施形態において、1つ又は2つ以上の可溶化剤は、総組成物の約0.1重量%～約60重量%、任意に、約0.1重量%～約50重量%、又は任意に、約0.1重量%～約40重量%の量で組成物中に存在する。

【0048】

特定の実施形態において、1つ又は2つ以上のC₁～C₃アルコールは、総組成物の約0.1重量%～約60重量%、任意に、約1重量%～約30重量%、又は任意に、約10重量%～約25重量%の量で組成物中に存在する。

20

【0049】

特定の実施形態において、1つ又は2つ以上の多価アルコールは、総組成物の約0.1重量%～約60重量%、任意に、約1重量%～約30重量%、又は任意に、約5重量%～約25重量%の量で組成物中に存在する。

【0050】

特定の実施形態において、育毛化合物は、1つ又は2つ以上の可溶性酸に溶解するか、又は1つ又は2つ以上の可溶性酸を補助成分として含有する。好適な可溶性酸の例として、リン酸等の無機酸；又は有機酸のクエン酸、硫酸、塩酸、乳酸、α-ケト酸、コハク酸、メチルコハク酸、グリコール酸、ジグリコール酸、グルタル酸（即ち、ペンタン二酸）、3,5,5-トリメチルペンタン二酸、ヘキサン二酸、3,5,5-トリメチルヘキサン二酸、2,4,4-トリメチルヘキサン二酸、デカン二酸、ウンデカン二酸、ドデカン二酸、1,4-シクロヘキサジカルボン酸、シクロヘキサン-1,4-二酢酸、リンゴ酸、酢酸、マレイン酸、シトラコン酸、イタコン酸、フマル酸、シュウ酸、テレフタル酸、フタル酸、及びイソフタル酸、ヒドロキシコハク酸、マロン酸、アジピン酸、セバシン酸、及び酒石酸、イソクエン酸、アコニット酸、トリメシン酸、プロパン-1,2,3-トリカルボン酸（トリカルバリル酸又はカルバリル酸としても知られる）、これらの塩、並びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、可溶性酸は、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、これらの塩、及びこれらの混合物から選択される。

30

40

【0051】

例えば、本開示の組成物は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第5,652,274号に開示されているように、育毛化合物用に可溶性酸を任意に含むことができる。

【0052】

使用する場合、乳酸又は乳酸塩は、乳酸、乳酸の塩、乳酸のプロドラッグ、及びこれらの混合物からなる群から選択され得る。乳酸の塩としては、アルカリ塩及びアルカリ土類塩を挙げることができるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、乳酸塩は、乳酸、乳酸リチウム、乳酸ナトリウム、乳酸カリウム、乳酸マグネシウム、乳酸カルシウム、乳酸亜鉛、乳酸マンガン等、及びこれらの混合物からなる群から選択される。他の実施

50

形態において、乳酸塩は、乳酸、乳酸ナトリウム、乳酸カリウム、乳酸マグネシウム、乳酸カルシウム、乳酸亜鉛、乳酸マンガン、及びこれらの混合物からなる群から選択される。また更なる実施形態において、乳酸塩は乳酸である。追加的に又は代替的に、補助成分の酸として α ケト酸を使用してもよい。特定の実施形態において、 α ケト酸は、ピルビン酸、ピルビン酸リチウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウム、ピルビン酸マグネシウム、ピルビン酸カルシウム、ピルビン酸亜鉛、ピルビン酸マンガン、ピルビン酸メチル、これらの塩、これらのプロドラッグ、及びこれらの混合物からなる群から選択されるピルビン酸である。

【0053】

本発明の組成物中に存在する場合、1つ又は2つ以上の可溶性酸は、育毛化合物を溶解するのに好適な量で存在する。特定の実施形態において、1つ又は2つ以上の可溶性酸は、組成物の約0.1重量%～約10重量%、任意に、約0.5重量%～約7.5重量%、又は任意に、約1.0重量%～約5.0重量%の量で組成物中に存在する。

【0054】

特定の実施形態において、本発明の薬学的に許容される局所的担体は、1つ又は2つ以上の乳化剤を含む。乳化剤は、非イオン性、アニオン性、カチオン性、及び／又はポリマー性であってもよい。好適な乳化剤の例として、パーソナルケア及び化粧用製剤の技術分野等で典型的に確認されているもの、例えば、塩化ジステアリルジモニウム等のカチオン性乳化剤、ステアレスー2、ステアレスー21、ステアリン酸グリセリル、ラウリン酸グリセリル、レシチン、ステアリン酸グリコール、ステアリン酸グリコールSE、ジステアリン酸グリコール等の非イオン性乳化剤、トリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸ソルビタン、ステアリン酸ソルビタン等のソルビタンエステル、セテスー2、PEG-30ジポリヒドロキシステアリン酸、PEG-4ジラウリン酸、ラウレスー4、PEG-7ココ酸グリセリル、ポリソルビン酸85、PEG-100ステアリン酸、PEG-8ラウリン酸、PEG-8オレイン酸、ポリソルビン酸60、ポリソルビン酸80、セテアリルグルコシド、オレスー20、セテスー20、PEG-25水素化カストルオイルステアルアミドMEA、ステアリルアルコール、セチルアルコール；セチルリン酸カリウム等のアニオン性乳化剤；アクリロイルジメチルタウリン酸／VPコポリマー等のポリマー性乳化剤等及び任意の上記乳化剤の混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

特定の実施形態において、本発明の乳化剤は、ステアレスー2、ステアリン酸グリセリル、ポリソルビン酸60、ポリソルビン酸80、ステアリルアルコール、セチルアルコール及びこれらの混合物からなる群から選択される。特定の実施形態において、本発明の乳化剤は、ステアレスー2、ポリソルビン酸60及びこれらの混合物である。

【0056】

特定の実施形態において、1つ又は2つ以上の乳化剤は、総組成物の約0.1重量%～約15重量%、任意に、約0.1重量%～約10重量%、又は任意に、約0.1重量%～約5重量%の量で組成物中に存在する。

【0057】

特定の実施形態において、薬学的に許容される局所的担体は、軟膏、ペースト、ゲル、ゼリー、セラム、エアロゾル及び非エアロゾルのスプレー、発泡体、クリーム、ローション液、溶液、化粧液、懸濁液、リープオンコンディショナー等を含む任意の製品形態であり得る。用語「軟膏」は、油性基剤、吸収基剤、水溶性及び乳化基剤を有する製剤（クリームを含む）、例えば、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、及びこれらの混合物を包含する。本発明の組成物に有用である具体的な担体及び追加成分のより詳細な考察は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2008/0145331号（Bruningら）に見出すことができる。一実施形態において、薬学的に許容される局所的担体は、組成物の約50重量%～約99.99重量%、又は任意に、組成物の約80重量%～約95重量%を構成する。

【0058】

代替的に、シャンプー、クリームリンス、コンディショナー、クレンザー及び拭き取りローション等の濯ぎ落としの担体形態も使用してよい。

【0059】

小胞

本発明の組成物はまた、1つ又は2つ以上の小胞も含む。特定の実施形態において、小胞は液体小胞である。特定の実施形態において、小胞は非リン脂質の小胞である。図1は、オリンパスBX51顕微鏡（以下に記載）を使用して得た顕微鏡視野の写真であり、実施例1（以下）の組成物に含有される液体小胞を示している。

【0060】

（図1）

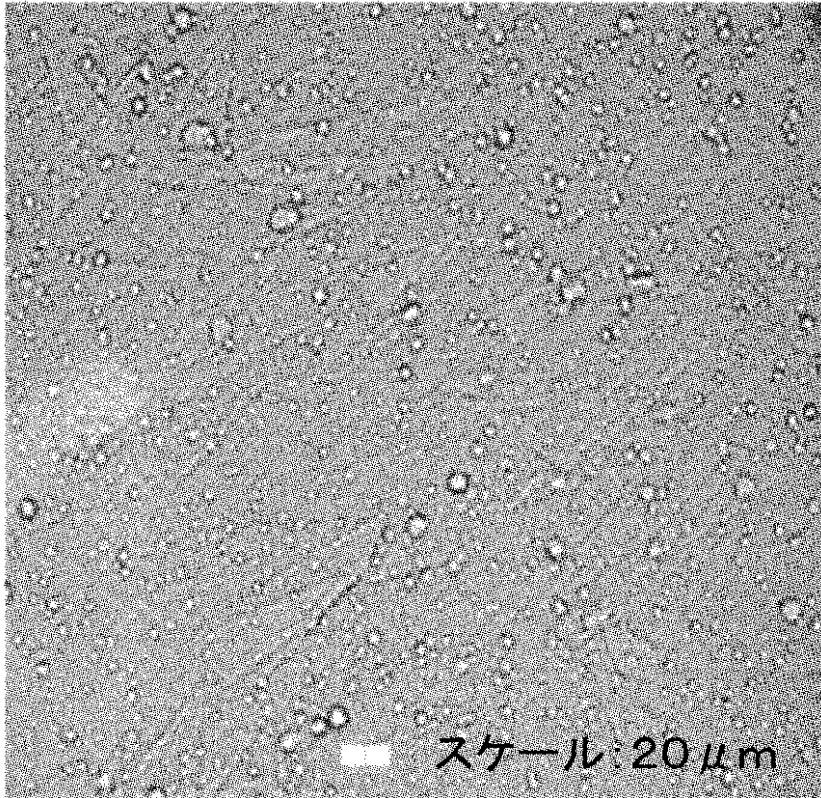


図1

【0061】

特定の実施形態において、小胞は、約0.05 μm～約20 μm、任意に約0.1 μm～約15 μm、又は任意に約0.3 μm～約10 μmの平均直径を有する。本発明の小胞の平均直径の測定は、以下により詳細に記載する。特定の実施形態において、小胞は、多層（即ち、少なくとも2層を有する）であり、この層は、約0.01 μm～約2 μm、好ましくは約0.05 μm～約1 μmの層厚さを有する。

【0062】

図1に示した顕微鏡視野における小胞の平均直径を決定するために、以下の手順を使用することができる：

従来のCCDカメラ技術を装備した透過顕微鏡（即ち、オリンパスBX51顕微鏡、倍率100×）を使用して、拡大視野を得て、小胞の顕微鏡画像を取得した。顕微鏡の拡大視野内の小胞を検出し、顕微鏡に付随の画像解析ソフトウェア（即ち、analySIS画像ソフトウェア、Olympus Soft Imaging Solutions GmbH）により、その対応する直径を測定した。

【0063】

上述の画像解析ソフトウェアを使用して得られた図1の拡大視野に関する統計解析結果を、以下の表Aに示す。図1の拡大視野の小胞の平均直径は、約0.7 μm±0.83 μ

10

20

30

40

50

mであることが見出された。

【0064】

【表1】

表A

パラメータ	値
カウント(図1の拡大視野で検出された小胞の総数)	2918
平均直径	0.70 μm
最小直径	0.13 μm
最大直径	10.81 μm
平均直径の標準偏差	0.83 μm

10

【0065】

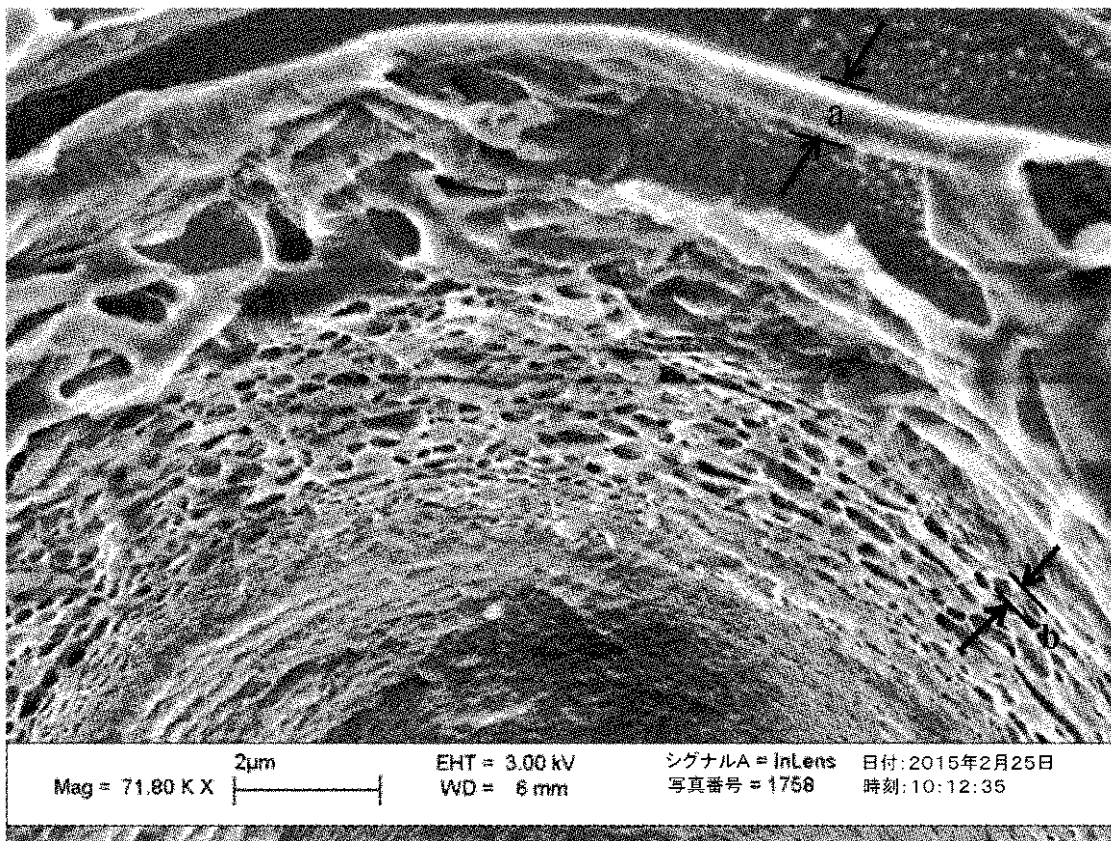
図1に示される小胞は、0.13 μm の最小直径及び10.8 μm の最大直径と共に0.7 μm の平均直径を有する。

【0066】

図2は、実施例I(以下)の組成物に含有される液体小胞の1つの部分断面図の凍結割断SEM(走査電子顕微鏡)写真を示す。

【0067】

(図2)



20

30

40

図2

【0068】

図2はまた、液体小胞の多層も示し、層厚さを「a」及び「b」で示す。図2の写真の最下部に示す「2 μm 」測定スケールを使用して測定して、層厚さ「a」は約0.4 μm であり、層厚さ「b」は約0.2 μm である。

【0069】

カルボン酸のC₈～C₂₄アルコールエステル及び／又は育毛化合物は、小胞が若しくは薬学的に許容される局所的担体のいずれかの中か、又は小胞と薬学的に許容される局所

50

的担体の両方の中に存在し得る。

【0070】

任意成分

追加的な活性物質

特定の実施形態において、本発明の組成物は、任意に、追加的育毛活性物質、抗アクネ剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗生物質又は消毒剤、乾癬治療剤、抗ウイルス剤、抗セボレア剤、フケ防止剤、毛孔性苔癬の治療用活性剤、抗炎症剤、血管拡張剤、UV吸収剤及び抗癌剤からなる群から選択される活性剤を更に含んでもよい。

【0071】

特定の実施形態において、本発明の組成物は、追加的育毛活性物質を含む。特定の実施形態において、追加的育毛活性物質は、ジアゾキシド、ピナシジル、ビマトプロスト、フィナステリド、2-5型-アルファー還元酵素阻害剤、及びデュタステリド、1-及び2-5型-アルファー還元酵素阻害剤、並びにフルタミド、ビカルタミド、プレグナン誘導体、プロゲステロン誘導体、FCE 28260等の実験的薬剤等の、育毛を促進し、薬剤として入手可能であることが周知の化合物の群から選択される。スピロノラクトン及びその他の利尿薬もまた、症例によって女性の治療に適応される場合に利用することができる（アルダクトン：アルドステロン受容体拮抗薬としても知られている）。育毛剤としても有用な薬剤は、以下に述べるアゾール抗真菌薬である。好適なアゾール抗真菌薬の例として、ミコナゾール、ケトコナゾール、エコナゾール、イトラコナゾール、セルタコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール、クリオキノール、ビフォコナゾール、テルコナゾール、ブトコナゾール、チオコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、サベルコナゾール、クロトリマゾール、ウンデシレン酸、ハロプロジン、ブテナフィン、トルナフテート、ナイスタチン、シクロピロクスオラミン、テルビナフィン、アモロルフィン、ナフチフィン、エルピオール、グリセオフルビン、これらの薬学的に許容される塩及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

特定の実施形態において、追加的育毛活性物質としてまた有用なのは、5-アルファー還元酵素阻害作用を有し得る薬草剤、若しくはジヒドロテストステロン（DHT）に対する阻害活性を有する活性物質、又は別の方法で育毛を促すことができる活性物質であり、ノコギリヤシ、β-シトステロール及びアフリカプルーンを挙げることができる。そのような活性を有し得る他の追加的育毛活性物質は、β-システロール、セピコントロール及び甘草、γ-リノレン酸及びその他の不飽和脂肪酸、亜鉛、銅及びこれらの塩、ハグマノキ（*Cotinus coggygia*）抽出物、緑茶カテキン（-）-エピガロカテキン没食子酸塩（EGCG）、並びにその他のポリフェノール等である。ブドウ種子、リンゴ種子、リンゴ果汁、ブラックベリー、アワ種子、マリオネ（marione）抽出物、システイン、コノテガシワ（*THUJA ORIENTALIS*）抽出物、ポリゴナムマルチフロラムツンベルグ（*POLYGONUM MULTIFLORUM* Thunberg）抽出物、エスピノシーラ（*Espinosilla*）抽出物、ブッソウゲ（*Hibiscus rosa sinensis*）の花、オオバゲッキツ（*murraya koenigii*）、ヒノキチオール、及びオオムギ抽出物もまた、可能性のある追加的育毛活性物質であり得るが、これらは、良好な育毛結果を実現するうえで非常に一般的であり又は満足できるものとは考えられていない。

【0073】

追加的育毛活性物質はまた、バルプロ酸（VPA）、リチウム塩、ジヒドロクエルセチン-グルコシド（DHQG）、エピガロカテキンガラート-グルコシド等のWnt経路又はベーターカテニン経路を活性化するか又は阻害する薬剤又は天然抽出物、胎盤増殖因子（PIGF）、リフレкса（C. reflexa）等、上皮増殖因子（EGF）、血管上皮増殖因子（VEGF）、FGF5又はFGF9等の線維芽細胞増殖因子（FGF）、6-（4-（2-（ピペリジン-1-イル）エトキシ）フェニル）-3-（ピリジン-4-イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、ドルソモルフィノール（dorsomorphinor）等のBMP（骨形成タンパク質）阻害剤等の毛嚢成長を促進することができる薬剤又は天然

抽出物、これらの混合物も含んでもよい。フラボノイドからのプロシアニジン B のようなプロアントシアニジン等の TGF- β 阻害剤もまた、使用することができる。

【0074】

追加的育毛活性物質はまた、プロスタグランジン D₂ 阻害剤、又は抗アンドロゲン特性を有する薬剤コルテキソロン 17 α -プロピオン酸を含んでもよい。

【0075】

他の追加的育毛活性物質は、プロスタグランジン類似体リックブスプロストール (lick e vsprostol)、若しくはラタノプロスト、ビマトプロスト又はこれらの誘導体、アカシカの枝角、ホウライシダ (*Adiantum capillus-veneris* Linn.) (*A. capillus-veneris*)、ジンセノサイド F2) の抽出物及びこれらの混合物を含む。

10

【0076】

上述の追加的育毛活性物質の任意の混合物もまた、使用することができる。

【0077】

抗アクネ剤は、アクネの局所治療用に米国食品医薬品局により承認されている化合物である。好適な抗アクネ剤の例として、サリチル酸、過酸化ベンゾイル、硫黄、レチノイン酸、カンジダボンビコーラ (*candida bombicola*) / グルコース / ラペセエド酸メチル発酵体、ピート水、レソルシノール、沈泥、ピート、ペルメチン、アゼライン酸、クリンダマイシン、アダパレン、エリスロマイシン、ナトリウムスルファセトアミド、ミノサイクリン、テトラサイクリン、オキシサイクリン、ナトリウムスルファセトアミド、ダブソン、イソトレチノイン、トレチノイン等のレチノイド、エチルエストラジオール、ノルゲスチム酸、ニコチンアミド及びこれらの誘導体、並びにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0078】

抗菌剤は、微生物を死滅させるか、又は微生物の成長若しくは繁殖を防止する若しくは阻害する化合物である。好適な抗菌剤の例として、エタノール、プロパノール、ベタイン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ラウリン酸アルギナイト (*lauric arg inayte*)、糖クアット (*sugarquat*)、塩化ベンゼトニウムメチル、塩化セチピリジウム、2, 4, 4'-トリクロロ-2-ヒドロキシジフェニルエーテル (トリクロサン)、パラクロロメタキシレノール (PCMX)、ブチルカルバミン酸ヨードプロピニル、ジアゾリジニル尿素、ジグルコン酸クロルヘキシデン、酢酸クロルヘキシデン、イセチオン酸クロルヘキシデン、クロルヘキシデン塩酸塩、ヘキセチジン、クオタニウム 15、トリクロ炭素、ポリヘキサメチレンピグアニド、塩化セチルピリジウム、イミダゾリジニル尿素、ジアゾリジニル尿素、3-ヨード-2-プロピニル-N-ブチルカルバミン酸、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、ジメチルジメチルヒダントイン、5-クロロ-2-(2, 4-ジクロロフェノキシ) フェノール、ラウリン酸モノラウリングリセリル、チャノキ (*camellia sinensis*)、カンジダボンビコーラ (*candida bombicola*) / グルコース / ラペセエド酸メチル発酵体、過酸化水素、フェノール、ポロキサマー 188、PVP-ヨウ素、チオ尿素、桂皮油、桂皮アルデヒド、レモンガラス油、丁子油、ノコギリヤシ抽出物、タイム油ホワイト、タイム油レッド、チモール、ティートリー油、フランスカイガンショウ (*pinus pinaster*) の樹皮抽出物、ローズマリーの葉抽出物、ブドウの種子抽出物、及びキンマ油等の天然抗菌性剤、硝酸銀、乳酸銀、クエン酸銀、及び銀ゼオライト等の銀含有化合物、多価アルコールの抗菌脂肪酸エステル、多価アルコールの脂肪エーテル、及びこれらのアルコキシル化誘導体、並びにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0079】

抗菌剤は、アゾール等の抗真菌剤を含む。例として、ミコナゾール、ケトコナゾール、エコナゾール、イトラコナゾール、セルタコナゾール、フルコナゾール、ポリコナゾール、クリオキノール、ビフォコナゾール、テルコナゾール、ブトコナゾール、チオコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、サベルコナゾール、クロトリマゾール、ウンデシレン酸、ハロプロジン、ブテナフィン、トルナフテート、ナイスタチン、シクロピロク

50

スオラミン、テルビナフィン、アモロルフィン、ナフチフィン、エルビオール、グリセオフルビン、これらの薬学的に許容される塩及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0080】

抗菌剤は、抗生物質又は消毒剤を含む。抗生物質又は消毒料の例として、ムピロシン、硫酸ネオマイシン、バシトラシン、ポリミキシンB、1-オフロキサシン、クロルテトラサイクリン塩酸塩、オキシテトラサイクリン-10塩酸塩及びテトラサイクリン塩酸等のテトラサイクリン、リン酸クリンダマイシン、硫酸ゲンタマイシン、メトロニダゾール、ヘキシルレゾルシノール、塩化メチルベンゼトニウム、フェノール、第四級アンモニウム化合物、ティートリー油並びにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0081】

乾癬治療剤の例として、コルチコステロイド（例えば、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、二酢酸ジフロラゾン、プロピオン酸ハロベタゾール、トリウムシノニド、デキサメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ハルシノニド、酢酸トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン (aclometasone dipropionate)、フルランドレノリド、フロ酸モメタゾン、及び酢酸メチルプレドニゾロン)、メトトレキサート、シクロスポリン、カルシボトリエン、アントラリン (anthraline)、シェール油、エルビオール、ケトコナゾール、石炭タール、サリチル酸、亜鉛ピリチオン、硫化セレン、ヒドロコルチゾン、硫黄、2, 2'-スルファンジイルビス(4, 6-ジクロロフェノール) (ピチオノール)、6-ヒドロキシ-1, 3-ベンゾオキサチオール-2-オン (チオキソロン)、2, 7-ジメチルチアントレン (メスルフェン)、メントール、及び塩酸プラモキシム、並びにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0082】

抗ウイルス剤の例として、イミキモド、ポドフィロックス、ポドフィリン、インターフェロンアルファ、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、レチクロス (reticulos) 及びシドホビルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0083】

エルビオール等の抗セボレア剤又は皮脂阻害剤。

【0084】

フケ防止剤の例として、亜鉛ピリチオン、エルビオール、石炭タール、サリチル酸又は硫化セレン、硫黄、ケトコナゾール、フルオシノロンアセトニド、カフェイン等のコルチコステロイド、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0085】

毛孔性苔癬の治療用活性剤。毛孔性苔癬の治療用活性剤の例として、フルオラシル (fluoracil)、イミキモド、アミノレブリン酸及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0086】

抗炎症剤の例として、ヒドロコルチゾン等のコルチコステロイド、ヒドロキシトリウムシノロン、アルファメチルデキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、二プロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デソキシメタゾン、酢酸デソキシコルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、二酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン、フルクラロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル、フルオコルトロン、酢酸フルプレドニデン (フルプレドニリデン)、フルランドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、トリウムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロゾン、フルアドレナロンアセトニド、メドリゾン、ア

50

ムシアフェル、アムシナフィド、ベタメタゾン、クロルプレドニゾン、酢酸クロルプレドニゾン、クロコルテロン、クレスシノロン、ジクロリゾン、ジフルプレドネート、フルクロロニド、フルニソリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルプレドニゾロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、シクロペンチルプロピオン酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルタメート、メプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、ニプロピオン酸ベタメタゾン、及びトリアムシノロン、並びにこれらの組み合わせ等の非ステロイド性及びステロイド性抗炎症剤が挙げられるが、これらに限定されない。非ステロイド性抗炎症剤の例として、COX阻害剤、LOX阻害剤、及びp38キナーゼ阻害剤、シクロスポリン、及びサイトカイン合成阻害剤等の免疫抑制剤が挙げられるが、これらに限定されない。他の天然抗炎症剤として、ナツシロギク（feverfew）、ボスウェリア（boswellia）、アロエベラ、カモミール、ラベンダー、大豆、又はカラス麦、ベータグルカン、及びトタロール（totarol）の抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。他の活性剤として、アルギン酸カルシウム、コラーゲン、ヒト組み換え血小板由来増殖因子（PDGF）、及び他の増殖因子等の創傷治癒増強剤、ケタンセリン、イロprost、プロスタグランジンE₁及びヒアルロン酸（架橋ヒアルロン酸を含む）；マンノース-6-リン酸等の瘢痕減少剤；鎮痛剤；パパイン、及び酵素清拭剤等の清拭剤；リドカイン及びベンゾカイン等の麻酔剤が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、組成物は、1つ又は2つ以上のメントール、カンファー、抗ヒスタミン剤、又はテトラカイン、リドカイン、プリロカイン、ベンゾカイン、ブピバカイン、メピバカイン、ジブカイン、エチドカイン、ブタカイン、シクロメチカイン、ヘキシルカイン、プロパラカイン、及びロピバカイン等の局所麻酔剤、カプサイシン、又はひき割りオート麦を含む。

【0087】

血管拡張剤の例として、メチルニコチン酸、アルギニン、ヘキシルニコチン酸、パパベリン、トラゾリン、アセチルコリン、ナトリウムニトロプルシド、ニトログリセリン、アデノシン（adenosine）又はこれらの組み合わせが挙げられる。

【0088】

好適なUV吸収剤の例として、ベンゾフェノン、ボルネロン、ブチルパバ、塩化アンモニウムトリメチルシニアミドプロピル、ジスルホン酸ジスチリルビフェニル二ナトリウム、パバ、メトキシケイ皮酸カリウム及びこれらの混合物が挙げられる。

【0089】

抗癌剤の例として、AG-490；アルデスロイキン；アレムツズマブ；アリトレチニン；アロプリノール；アルトレタミン；アミホスチン；An-238；アナストロゾール；亜ヒ酸；アスパラギナーゼ；BCG生（カルメット-ゲラン菌）；ベバジズマブ（bevacizumab）；ベキサロテン；ブレオマイシン；ブスルファン；カルステロン；カペシタビン；カペシタビン；カルボプラチン；カルムスチン；セレコキシブ；セツキシマブ；クロラムブシル；シスプラチン；クラドリピン；シクロホスファミド；シクロホスファミド；シタラビン；ダクチノマイシン；ダルベポエチンアルファ；ダサチニブ；ダウノルビシン；ダウノルビシン、ダウノマイシン；デニロイキンジフチトクス；デクスラゾキサ；ドセタキセル；ドキソルビシン；プロピオン酸ドロモスタノロン；エリオットB溶液；エンドスタチン；エピルビシン；エポエチンアルファ；エストラムスチン；リン酸エトポシド；エトポシド、VP-16；エキセメスタン；フィルグラスチム；フロクスウリジン；フルダラビン；フルオロウラシル；FTI-2777；フルベストラント；ゲフィチニブ；ゲムシタビン；ゲムシタビン；ゲムツズマブオゾガマイシン；GGTI-298；酢酸ゴセレリン；ゴシポール；ヒドロキシ尿素；イブリツモマブ；イダルビシン；イダルビシン；イホスファミド；メシル酸イマチニブ；インターフェロンアルファ-2a；インターフェロンアルファ-2b；IL-2；IL-12；イリノテカン；レトロゾール；ロイコポリン；レバミソール；ロムスチン；メクロレタミン；ナイトロジェンマスタード；酢酸メゲストロール；メルファラン、L-PAM；メルカプトプリン、6-MP；メスナ；メトトレキサート；メトキサレン；マイトマイシンC；ミトタン；ミトキサントロン；フェ

10

20

30

40

50

ンプロピオン酸ナンドロロン；ノフェツモマブ（nofetumomab）；オブレルベキン；オキサリプラチン；パクリタキセル；パミドロネート；ペガデマラーゼ；ペグアスパルガーゼ；ペグフィルグラスチム；ペントスタチン；ペントスタチン；ピポブロマン；プリカマイシン；ミスラマイシン；ポルフィマーナトリウム；PP2；プロカルバジン；キナクリン；ラスブリカーゼ；RC3095；リツキシマブ；サルグラモスチム；ストレプトゾシン；タルク；タモキシフェン；テモゾロミド；テニポシド、VM-26；テストラクトン；チオグアニン、6-TG；チオテパ；トポテカン；トレミフェン；トシツモマブ；トラスツズマブ；トレチノイン、ATRA；UO126；ウラシルマスタード；バルルビシン；ビンブラスチン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ワートマニン；及びゾレドロネートが挙げられる。

10

【0090】

特定の実施形態において、活性物質は、水溶性の活性物質である。好適な例として、例えば、硫酸ナトリウム等のスルホン酸塩分子、チアミン、リボフラビン（B2）、ニコチン酸、ナイアシン、ビオチン（B7）、葉酸（B9）、コバラミン、パンテノール、パントテン酸、コリン、アスコルビン酸等の水溶性ビタミン（又はこれらの誘導体）；セラチン、コラーゲン、エラスチン、小麦胚芽タンパク質、小麦タンパク質、大豆タンパク質、プロテアーゼ、セラムタンパク質、毛髪タンパク質等の水溶性タンパク質；米国特許第6,419,913号に記載され、参照により本明細書に組み込まれるもの等のタンパク質加水分解に由来するアミノ酸等の水溶性ペプチド及びポリペプチド；ナツシロギク抽出物及び大豆抽出物等の水抽出プロセスから得られる植物抽出物；チオグリコール酸カルシウム、チオグリコール酸カリウム等の除毛剤及び外用鎮痛薬、並びにベンゾカイン等の局所麻酔剤を含むエタノール可溶性活性物質が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0091】

特定の実施形態において、活性物質は油溶性である。好適な例として、ビタミンE、ビタミンD₃、ビタミンA、レチノール、レチノイド等のビタミン若しくはこれらの誘導体又はメラトニンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0092】

上記追加的活性物質の混合物もまた、使用することができる。

【0093】

本発明のいくつかの実施形態は、色安定剤を更に含む。好適な色安定剤として、ブチル化ヒドロキシトルエン又はCiba-Geigy（Hawthorne, N. Y., U. S. A.）から入手可能なIRGANOX（登録商標）1010、ヒンダードフェノールが挙げられるが、これらに限定されない。IRGANOX（登録商標）1010は、テトラキス〔メチレン（3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシヒドロケイ皮酸）〕メタンである。特定の実施形態において、色安定剤は、本発明の組成物の総重量に基づいて約0.05重量％～約1.0重量％の量で使用される。

30

【0094】

非イオン性脂質

特定の実施形態において、本発明の組成物は、非イオン性脂質を更に含む。非イオン性脂質は、水中油型（o/w）、油中水型（w/o）シリコーン中の水中油型等の任意の型の乳濁液中にミクロ小胞又はナノ小胞を形成することができる。

40

【0095】

特定の実施形態において、非イオン性脂質は、約3～約50個の炭素原子、及び任意に約10～約18個の炭素原子を有する脂肪酸鎖を有するグリセリルモノエステル等の非イオン性脂質；約5個の炭素原子～約25個の炭素原子、及び任意に約10個の炭素原子～約18個の炭素原子を有する脂肪酸鎖を有するグリセリルジエステル；アルコキシル化アルコール；アルコキシル化アルキルフェノール；アルコキシル化酸；アルコキシル化アミド；アルコキシル化糖誘導体；天然油又はワックスのアルコキシル化誘導体；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー；約10個の炭素原子～約18個の炭素原子を有する脂肪酸鎖を有するポリオキシエチレンエーテル脂肪酸；ステロイド；脂肪

50

酸が約 10 個の炭素原子～約 20 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖であり、アルコールが 1～10 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖であるアルコールの脂肪酸エステル；並びにこれらの混合物を含み、任意にアルコキシル化脂質は、エチレンオキシド若しくはプロピレンオキシドとアルコキシル化されるか、又は任意にエチレンオキシドとアルコキシル化される。

【0096】

好適なグリセリルモノエステルの非限定的な例として、カプリン酸グリセリル、カプリル酸グリセリル、コク酸グリセリル、エルカ酸グリセリル、ヒドロキシステアリン酸グリセリル、イソステアリン酸グリセリル、ラノリン酸グリセリル、ラウリン酸グリセリル、グリセリルリノレート、ミリスチン酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、グリセリル PABA、パルミチン酸グリセリル、リシノール酸グリセリル、ステアリン酸グリセリル、グリセリルチグリコレート、及びこれらの混合物、任意にラウリン酸グリセリル、ミリスチン酸グリセリル及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0097】

好適なグリセリルジエステルの非限定的な例として、ジラウリン酸グリセリル、ジオレイン酸グリセリル、ジミリスチン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、セスイオレイン酸グリセリル、ステアリン酸乳酸グリセリル、及びこれらの混合物、任意にジラウリン酸グリセリル、ジミリスチン酸グリセリル及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0098】

好適なポリオキシエチレン脂肪エーテルの非限定的な例として、ポリオキシエチレンセチル／ステアリルエーテル、ポリオキシエチレンコレステロールエーテル、ラウリン酸又はジラウリン酸ポリオキシエチレン、ステアリン酸又はジステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリオキシエチレンラウリル又はステアリルエーテル、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されず、ポリオキシエチレンヘッド基は、約 2～約 100 基の範囲である。特定の実施形態において、ポリオキシエチレン脂肪エーテルとして、約 3～約 10 個のオキシエチレン単位を有するポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンミリスチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、及びこれらの混合物が挙げられる。

30

【0099】

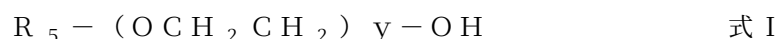
好適なステロイドの非限定的な例として、コレステロール、βシトステロール、ビサボロール、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0100】

好適なアルコールの脂肪酸エステルの非限定的な例として、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪族 n-酪酸イソプロピル、n-ヘキサン酸イソプロピル、n-デカン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチドデシル及びこれらの混合物が挙げられる。

【0101】

特定の実施形態において、本発明の組成物の非イオン性脂質は、以下の式 I：



40

(式中、 R_5 は、約 6～約 22 個の炭素原子を有する分枝状又は非分枝状のアルキル基であり、 y は、約 4～約 100、好ましくは約 10～約 100 である) に示される構造を有する。好ましいアルコキシル化アルコールは、 R_5 がラウリル基であり、 y が平均値 23 を有する種であり、これは CTF A 名「ラウレス 23」で知られ、商品名「BRIJ 35」で、ICI Americas, Inc. (Wilmington, Del.) から入手可能である。

【0102】

他の実施形態において、アルコキシル化アルコールは、ラノリンアルコールのエトキシル化誘導体である。ラノリンアルコールは、ラノリンの加水分解から得られる有機アルコールの混合物である。ラノリンアルコールのエトキシル化誘導体の例はラネスー 10 であ

50

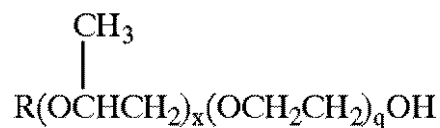
り、これは、平均エトキシ化値が10のラノリンアルコールのポリエチレングリコールエーテルである。

【0103】

一実施形態において、アルコキシ化アルコールは、ポリオキシプロピレンポリオキシエチレンアルキルエーテルであり、その構造を以下の式II：

【化4】

式II



10

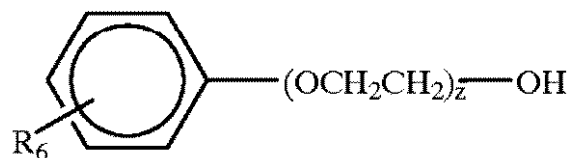
(式中、x：qは約2：2～約38：37である)に図式的に示す。このクラスの方法の例示的なメンバーは、CTFA名「PPG-12-ブテス-16」で知られる材料であり、上記構造IIと一致しており、式中、Rはブチル基であり、xは平均値12を有し、yは平均値16を有する。この材料は、商品名「UCON Fluid 50-HB-660」でAmerchol Corp. (Edison, N. J.) から入手可能である。

【0104】

別の種類の非イオン性脂質として、アルコキシ化アルキルフェノールが挙げられ、これは、式III：

【化5】

式III



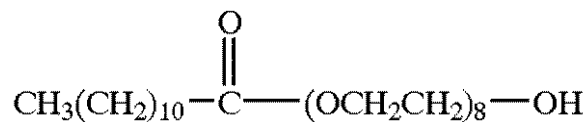
(式中、R₆は、約6～約22個の炭素原子を有する分枝状又は非分枝状のアルキル基であり、zは、約7～約120、好ましくは約10～約120である)の構造に一致する。このクラスの方法の特に好ましいメンバーは、R₆がノニル基であり、zが平均値約14を有する種である。この材料は、CTFA名「nonoxynol-14」で知られ、商品名「MAKON 14」でStepan Company (Northfield, Ill.) から入手可能である。

【0105】

別の種類の非イオン性脂質として、アルコキシ化酸が挙げられ、これは、大半は一般的に脂肪酸である酸と、ポリアルキレングリコールとのエステルである。このクラスの例示的な材料は、CTFA名「PEG-8 laurate」で、以下の式IV：

【化6】

式IV



40

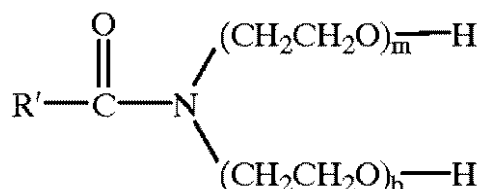
に示す構造を有する。

【0106】

別の種類の非イオン性脂質として、アルコキシ化アミドが挙げられ、これは、以下に示す構造V又はVI：

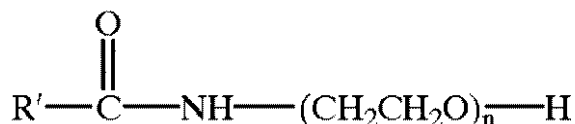
【化 7】

式V



式VI

10



(式中、nは約8～約100であり、mプラスbの合計は約8～約100である)のうちの1つ又は両方に一致し得る。このクラスの例示的なメンバーは、CTFA名「PEG-6 Cocoamide」で知られ、一般に構造Vに一致し、ここで、R'COはコナツオイル由来の脂肪酸を表し、nは平均値約6を有する。

【0107】

別の種類の非イオン性脂質として、アルコキシル化糖誘導体が挙げられる。CTFA名「Polysorbate 20」で知られる、このクラスの例示的なメンバーは、ソルビトールのラウリン酸エステルとソルビトール無水物との混合物であり、約20モルのエチレンオキシドと縮合されたモノエステルから主になる。この材料は、商品名「TWEEN 20」でICI Americas (Wilmington, Del) から入手可能である。

20

【0108】

本発明の組成物に有用なアルコキシル化糖誘導体の別の例は、PEG-20セスキステアリン酸メチルグルコースであり、これは、メチルグルコースとステアリン酸とのセスキエステルのポリエチレングリコールエーテルであり、平均20モルのエチレンオキシドを含み、商品名「Glucamate SSE-20」で、Amerchol Corp. (Edison, N. J) から入手可能である。

30

【0109】

別の種類の非イオン性脂質として、天然油及びワックスのアルコキシル化誘導体が挙げられる。このクラスの材料の例として、PEG-40ラノリン、PEG-40ヒマシ油、及びPEG-40硬化ヒマシ油が挙げられる。

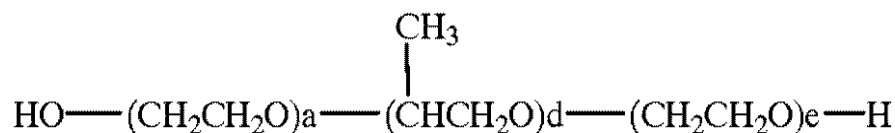
【0110】

別の種類の非イオン性脂質として、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーが挙げられる。これらの材料は、一般に、CTFA名「Poloxamer」で知られ、構造VII:

【化 8】

式VII

40



(式中、a:d:eは約2:16:2～約98:67:98である)に一致する。本発明の組成物に有用なこのクラスの材料の例示的なメンバーは、「Poloxamer 101」及び「Poloxamer 182」であり、ここでa、d、及びeは、それぞれ平均値2、16、及び2並びに8、30及び8を有する。

50

【0111】

特定の実施形態において、非イオン性脂質として、ポリオキシエチレン $C_4 \sim C_{26}$ 脂肪エーテル、グリセリルジエステル、及びこれらの混合物が挙げられる。任意に、非イオン性脂質として、ポリオキシエチレンステアリルエーテル（ステアレスー10）、ポリオキシエチレンミリスチルエーテル、及びポリオキシエチレンラウリルエーテル、ジラウリン酸グリセリル、ジミスト酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル等のポリオキシエチレン $C_{10} \sim C_{18}$ 脂肪エーテル並びにこれらの混合物が挙げられ、任意に各エーテルは、約5～約10個のオキシエチレン単位を有する。任意に、非イオン性脂質はポリオキシエチレンステアリルエーテル（ステアレスー10）である。

【0112】

10

特定の実施形態において、非イオン性脂質は、組成物の約0.1重量%～約20重量%、任意に、約0.2重量%～約15重量%、又は任意に、約0.5重量%～約10重量%の量で組成物中に存在する。

【0113】

存在する場合、ポリオキシエチレン $C_4 \sim C_{26}$ 脂肪エーテルの濃度は、組成物の約0.1重量%～約15重量%、任意に、約0.2重量%～約10重量%、又は任意に、約0.3重量%～約5重量%である。

【0114】

混和物

特定の実施形態において、本発明の組成物は、1) クレブス回路 (Kreb cycle) の中間体、クレブス回路の中間体でない (non-Kreb cycle intermediate) α ケト酸、これらの誘導体、及びこれらの混合物からなる群から選択される酸；並びに／又は2) 酸化防止剤並びに3) 飽和及び不飽和の脂肪酸の混合物、若しくはこのような飽和及び不飽和の脂肪酸の混合物の供給源を含む混和物を更に含む。

20

【0115】

特定の実施形態において、混和物は、混和物の0.1重量%（又は約0.1重量%）～20重量%（又は約20重量%）、任意に0.1重量%（又は約0.1重量%）～30重量%（又は約30重量%）、任意に0.5重量%（又は約0.5重量%）～20重量%（又は約20重量%）、又は任意に0.5重量%（又は約0.5重量%）～10重量%（又は約10重量%）の濃度で組成物中に存在する。

30

【0116】

混和物の酸成分

特定の実施形態において、本発明の混和物の酸成分は、クレブス回路の中間体、クレブス回路でない (non-Kreb cycle) α ケト酸、これらの誘導体、及びこれらの混合物からなる群から選択される。

【0117】

本明細書で有用なクレブス回路（又はクエン酸回路）の中間体として、2-オキソグルタル酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、オキサロ酢酸塩、クエン酸塩、シスアコニット酸塩、イソクエン酸塩、オキサロコハク酸塩、 α -ケトグルタル酸塩、L-リンゴ酸塩、これらのエステル、これらのエーテル、又はこれらの塩、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0118】

他の実施形態において、酸成分は、クレブス回路の中間体でない α ケト酸（又は2-オキソ酸）である。 α ケト酸（又は2-オキソ酸）は、カルボン酸に隣接したケト基を有する。「クレブス回路の中間体でない」とは、本明細書で使用する時、クレブス回路又はクエン酸回路で生成されない化学物質、化合物、又は中間体を意味する。特定の実施形態において、好適なクレブス回路でない α ケト酸として、ピルビン酸（ α -ケトプロピオン酸）、 α -ケトイソ吉草酸、 α -ケトイソカプロン酸、これらの塩、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。しかしながら、これらの α ケト酸に加えて、非限定的用語「 α ケト酸」には、 α ケトグルタル酸が含まれるが、これに限定されないこと

50

を理解すべきである。

【0119】

特定の実施形態において、酸成分として有用な α ケト酸はピルビン酸である。本発明における使用に適しているピルビン酸は、ピルビン酸、ピルビン酸の塩、ピルビン酸のプロドラッグ、及びこれらの混合物からなる群から選択され得る。特定の実施形態では、ピルビン酸の塩は、アルカリ塩及びアルカリ土類塩であり得る。特定の実施形態では、ピルビン酸は、ピルビン酸、ピルビン酸リチウム、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウム、ピルビン酸マグネシウム、ピルビン酸カルシウム、ピルビン酸亜鉛、ピルビン酸マンガン、ピルビン酸メチル、及びこれらの混合物からなる群から選択される。

【0120】

他の実施形態では、ピルビン酸は、ピルビン酸ナトリウム、ピルビン酸カリウム、ピルビン酸マグネシウム、ピルビン酸カルシウム、ピルビン酸亜鉛、ピルビン酸マンガン等、及びこれらの混合物からなる塩の群から選択される。更に他の実施形態では、ピルビン酸はピルビン酸ナトリウムである。

【0121】

理論によって制限されないが、酸成分は、混和物のエネルギー源成分としての役割を果たすと考えられている。特定の実施形態では、酸は、混和物の0.01重量%（又は約0.01重量%）～99.98重量%（又は約99.98重量%）、又は任意に10重量%（又は約10重量%）～90重量%（又は約90重量%）、又は任意に20重量%（又は約20重量%）～70重量%（又は約70重量%）、又は任意に25重量%（又は約25重量%）～50重量%（又は約50重量%）、又は任意に30重量%（又は約30重量%）～40重量%（又は約40重量%）、又は任意に約33重量%の量で組成物中に存在する。

【0122】

混和物の酸化防止剤成分

酸化防止剤もまた、前述のように、本発明の混和物の構成成分として存在する。一般に、酸化防止剤は、酸化を防止する、又は酸素若しくは過酸化物によって促進される反応を抑制する物質である。理論によって制限されないが、酸化防止剤、又は任意に脂溶性酸化防止剤は、細胞膜に吸収されて酸素ラジカルを中和し、それによって酸化的損傷から毛嚢を保護することができると考えられている。特定の実施形態において、酸化防止成分は、リコピン、ルテイン、レチナール及び3,4-ジデヒドロレチナール等のビタミンAの全ての形態、 α -カロチン、 β -カロチン（ β , β -カロチン）、 γ -カロチン、 δ -カロチン等のカロチンの全ての形態、ビタミンC（D-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸）の全ての形態、ビタミンE（ α -トコフェロール、3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2-（4,8,12-トリメチルトリデシル）-2H-1-ベンゾピラン-6-オール）、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール等のトコフェロールの全ての形態、トコキノン、トコトリエノール、及び酢酸ビタミンE及びコハク酸ビタミンE等の容易に加水分解されてビタミンEになるビタミンEエステル、並びにリン酸ビタミンE等のビタミンE塩、ビタミンA、カロチン、ビタミンC及びビタミンEのプロドラッグ、ビタミンA、カロチン、ビタミンC及びビタミンEの塩等、フラボノイド、並びにこれらの混合物からなる群から選択され得る。本発明において有用なフラボノイドは、参照によって本明細書に組み込まれる、Bissettに付与された米国特許第6,051,602号に見出すことができる。他の実施形態において、酸化防止剤は、ビタミンA、 β -カロチン、トコフェロール、及びこれらの混合物からなる脂溶性酸化防止剤の群から選択される。更に他の実施形態において、酸化防止剤は、トコフェロールビタミンE又は酢酸ビタミンEである。更に他の実施形態において、酸化防止剤は、レスベラトロール又はエピガロカテキン没食子酸塩などのポリフェノールである。

【0123】

特定の実施形態において、酸化防止剤成分は、混和物の0.01重量%（又は約0.01重量%）～99.98重量%（又は約99.98重量%）、又は任意に10重量%（又は約10重量%）～90重量%（又は約90重量%）、又は任意に20重量%（又は約20重量%）～70重量%（又は約70重量%）、又は任意に25重量%（又は約25重量%）～50重量%（又は約50重量%）、又は任意に30重量%（又は約30重量%）～40重量%（又は約40重量%）、又は任意に約33重量%の量で組成物中に存在する。

は約 10 重量%) ~ 90 重量% (又は約 90 重量%)、又は任意に 20 重量% (又は約 20 重量%) ~ 70 重量% (又は約 70 重量%)、又は任意に 25 重量% (又は約 25 重量%) ~ 50 重量% (又は約 50 重量%)、又は任意に 30 重量% (又は約 30 重量%) ~ 40 重量% (又は約 40 重量%)、又は任意に約 33% の量で組成物中に存在する。

【0124】

混和物の脂肪酸混合物成分又は脂肪酸混合物の供給源成分

本発明の混和物はまた、容易に入手可能な栄養源を毛嚢に提供するのにも有用である、遊離又は結合している、飽和及び不飽和脂肪酸の混合物、又はこのような飽和及び不飽和脂肪酸の供給源もこれらの成分として含有する。

【0125】

飽和及び不飽和脂肪酸の好適な混合物は、動物性及び植物性脂肪及びワックス、哺乳類又は魚の卵物質、本発明の組成物に有用である飽和及び不飽和脂肪酸のプロドラッグ、並びにこれらの混合物から誘導され得る。脂肪酸混合物中の脂肪酸は、モノー、ジー、若しくはトリグリセリド、又は遊離脂肪酸、あるいはこれらの混合物の形態であり得る。

【0126】

一実施形態において、飽和及び不飽和脂肪酸の脂肪酸混合物は、ヒトの脂肪の組成と同様の組成を有し、以下の脂肪酸を含む：酪酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキジン酸、ジホモリノール酸、アラキドン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸及びガドレイン酸。典型的には、酪酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキジン酸、及びガドレイン酸は、それぞれ、およそ以下の重量百分率で混合物中に存在する：約 0.2% ~ 0.4% の酪酸、約 0.1% のカプロン酸、約 0.3% ~ 0.8% のカプリル酸、約 2.2% ~ 3.5% のカプリン酸、約 0.9% ~ 5.5% のラウリン酸、約 2.8% ~ 8.5% のミリスチン酸、約 0.1% ~ 0.6% のミリストレイン酸、約 23.2% ~ 24.6% のパルミチン酸、約 1.8% ~ 3.0% のパルミトレイン酸、約 6.9% ~ 9.9% のステアリン酸、約 36.0% ~ 36.5% のオレイン酸、約 20% ~ 20.6% のリノール酸、約 7.5% ~ 7.8% のリノレン酸、約 1.1% ~ 4.9% のアラキジン酸、約 2% ~ 3% のジホモリノレン酸、約 7% ~ 9% のアラキドン酸、約 3% ~ 4% のベヘン酸、約 11% ~ 13% のリグノセリン酸、及び約 3.3% ~ 6.4% のガドレイン酸。

【0127】

別の実施形態において、飽和及び不飽和脂肪酸の脂肪酸混合物は、ニワトリの脂肪と同様の組成を有し、以下の脂肪酸を含む：ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、マルガリン酸、マルガロレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキジン酸、及びガドレイン酸。任意に、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、マルガリン酸、マルガロレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキジン酸、及びガドレイン酸は、それぞれ、およそ以下の重量百分率で混合物中に存在する：約 0.1% のラウリン酸、約 0.8% のミリスチン酸、約 0.2% のミリストレイン酸、約 0.1% のペンタデカン酸、約 25.3% のパルミチン酸、約 7.2% のパルミトレイン酸、約 0.1% のマルガリン酸、約 0.1% のヘプタデセン酸、約 6.5% のステアリン酸、約 37.7% のオレイン酸、約 20.6% のリノール酸、約 0.8% のリノレン酸、約 0.2% のアラキジン酸、及び約 0.3% のガドレイン酸。

【0128】

他の特定の実施形態において、飽和及び不飽和脂肪酸の脂肪酸混合物は、レシチンと同様の組成を有する。レシチン (ホスファチジルコリン) は、全ての生きている生物 (植物及び動物) において見出されるホスファチドであり、神経組織及び脳内物質の重要な成分

10

20

30

40

50

である。レシチンは、リン酸のコリンエステルに結合した、ステアリン酸、パルミチン酸、及びオレイン酸のジグリセリドの混合物である。商業製品は、主として、大豆油の製造において副産物として得られる大豆レシチンである。大豆レシチンは、重量百分率でパルミチン酸 11.7%、ステアリン酸 4.0%、パルミトレイン酸 8.6%、オレイン酸 9.8%、リノール酸 55.0%、リノレン酸 4.0%、 $C_{20} \sim C_{22}$ 酸（アラキドン酸を含む）5.5%を含有する。レシチンは、式 $C_8H_{17}O_5NR^9R^{10}$ （式中、 R^9 及び R^{10} はそれぞれ、独立して、ステアリン酸、パルミチン酸及びオレイン酸からなる群から選択される）により表され得る。

【0129】

他の特定の実施形態において、飽和及び不飽和脂肪酸の脂肪酸混合物は、卵黄と同様の組成を有する。卵黄中の最も一般的な脂肪酸混合物の組成物（重量百分率で）は、次の重量百分率に分けることができる：

A. オレイン酸（約 47%）、リノール酸（約 16%）、パルミトレイン酸（約 5%）、及びリノレン酸（約 2%）等の不飽和脂肪酸；並びに

B. パルミチン酸（約 23%）、ステアリン酸（約 4%）、及びミリスチン酸（約 1%）等の飽和脂肪酸。

【0130】

卵黄はまた、レシチンの供給源でもある。

【0131】

上記脂肪酸混合物（又は脂肪酸混合物の供給源）及び様々な脂肪酸混合物（又はその供給源）中に存在する脂肪酸の割合は、一例として示されている。脂肪酸混合物（又は混合物の供給源）中に存在する脂肪酸の正確な種類及び脂肪酸混合物（又は混合物の供給源）中で用いられる脂肪酸の正確な量は、最終製品で望まれる結果が得られるように変更ことができ、このような変更は、過度の実験を必要とすることなく当業者の能力の範囲内である。

【0132】

本発明の特定の実施形態において、脂肪酸混合物又は脂肪酸混合物の供給源は、酪酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキジン酸、ガドレイン酸、ペンタデカン酸、マルガリン酸、マルガロレイン酸、ベヘン酸、ジホモリノレイン酸、アラキドン酸、及びリグノセリン酸からなる群から選択されるがこれらに限定されない、少なくとも 7 種、任意に少なくとも 14 種、及び任意に少なくとも 22 種の不飽和又は飽和脂肪酸を含む。他の有用な脂肪酸は、参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第 4,874,794 号（Adachi ら）に見出すことができる。

【0133】

特定の実施形態において、混合物中の脂肪酸混合物は、油混合物から得られるか又は供給される。例えば、綿実油は、多価不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸とを 2：1 の比で有する。その脂肪酸プロファイルは、一般に、18%の単不飽和（オレイン酸の）脂肪酸と、52%の多価不飽和（リノール酸の）脂肪酸と、26%の飽和（主としてパルミチン酸及びステアリン酸の）脂肪酸とを含む、70%の不飽和脂肪酸からなる。より詳細には、綿実油は、それぞれ、およそ以下の重量百分率で混合物中に存在する脂肪酸を有する：約 0.5～2.0%のミリスチン酸、約 17.0～29.0%のパルミチン酸、約 1.5%未満のパルミトレイン酸、約 1.0～4.0%のステアリン酸、約 13.0～44.0%のオレイン酸、約 40.0～63.0%のリノール酸、及び約 0.1～2.1%のリノレン酸。

【0134】

カカオ脂は、それぞれ、およそ以下の重量百分率で混合物中に存在する脂肪酸を有する：少なくとも約 0.1%のミリスチン酸、約 0.5～26.3%のパルミチン酸、少なくとも約 0.4%のパルミトレイン酸、約 0.5～33.8%のステアリン酸、約 0.5～34.4%のオレイン酸、及び約 0.5～3.1%のリノール酸。

【0135】

オリーブ油は、それぞれ、一研究において、およそ以下の重量百分率で混合物中に存在する脂肪酸を有することが決定された：約0.5～9.0%のパルミチン酸、少なくとも約0.4%のパルミトレイン酸、約0.5～2.7%のステアリン酸、約0.5～8.0.3%のオレイン酸、約0.5～6.3%のリノール酸及び約0.5～0.7%のリノレン酸。

【0136】

脂肪酸混合物の供給源としての使用に好適な油として、バオバブ (*Adansonia digitata*) 油、アプリコット (*Prunus armeniaca*) 核油、アルガニアスピノサ油、アルゲモンメキシカーナ油、アボカド (*Persea gratissima*) 油、パ
 10 バス (*Orbignya oleifera*) 油、バームミント (*Melissa officinalis*) 種子油、ビターアーモンド (*Prunus amygdalus amara*) 油、ビターチェリー (*Prunus cerasus*) 油、ブラックカラント (*Ribes nigrum*) 油、ルリヂサ (*Borago officinalis*) 種子油、ブラジル (*Bertholletia excelsa*) ナッツ油、ゴボウ (*Arctium lappa*) 種子油、バター、カロフィラムタカマハカ油、カメリアキ
 ッシ油、カメリアオレイフェラ種子油、キャノーラ油、ヒメウイキョウ (*Carum carvi*) 種子油、ニンジン (*Daucus carota sativa*) 油、カシュ
 ー (*Anacardium occidentale*) ナッツ油、ヒマシ油ベンゾエート、ヒマシ (*Ricinus communis*) 油、セファリンズ、ダイフウシノキ (*T
 20 araktogenos kurzii*) 油、チア (*Salvia hispanica*) 油、ココア (*Theobroma cacao*) バター、ココナッツ (*Cocos nucifera*) 油、タラ肝油、コーヒー (*Coffea arabica*) 油、コー
 ン (*Zea mays*) 胚芽油、コーン (*Zea mays*) 油、綿実 (*Gossypium*) 油、キュウリ (*Cucumis sativus*) 油、ドッグローズ (*Rosa canina*) ヒップ油、卵油、エミュー油、エポキシ化大豆油、月見草 (*Oenothera biennis*) 油、魚肝油、ゲブイナアベラナ油、ゴートバター、ブドウ (*Vit
 30 itis vinifera*) 種子油、ヘーゼル (*Corylus americana*) ナッツ油、ヘーゼル (*Corylus avellana*) ナッツ油、ヒト胎盤脂質、ハイブリッドベニバナ (*Carthamus tinctorius*) 油、ハイブリッド
 ひまわり (*Helianthus annuus*) 種子油、ホソバタイセイ油、ジュズダ
 マ (*Coix lacryma-jobi*) 油、ホホバ油、キーウィ (*Actinidia chinensis*) 種子油、ククイ (*Aleurites moluccana*) ナッツ油、ラード、亜麻仁 (*Linum usitatissimum*) 油、ルーピン
 (*Lupinus albus*) 油、マカダミアナッツ油、マカデミアターニフォリア種
 子油、マカデミアインテグリフォリア種子油、マレイン化大豆油、マンゴー (*Mangifera Indica*) 種子油、マーモット油、メドウフォーム (*Limnanthes
 40 fragraalba*) 種子油、メンハーデン油、乳脂質、ミンク油、ワサビノキ (*moringa pterygosperma*) 油、モルティエラ油、ジャコウバラ (*Rosa moschata*) 種子油、牛脚油、インドセンダン (*Melia azadirachta*) 種子油
 、オート麦 (*Avena sativa*) 核油、オリーブ (*Olea europaea*) 殻油、オリーブ (*Olea europaea*) 油、大網脂質、オレンジラフィー油、
 ダチョウ油、酸化トウモロコシ油、パーム (*Elaeis guineensis*) 核油、
 パーム (*Elaeis guineensis*) 油、トウケイソウ (*Passiflora edulis*) 油、杏 (*Prunus persica*) 核油、ラッカセイ (*Arachis hypogaea*) 油、ペカン (*Carya illinoensis*) 油、
 タカワラビ (*Cibotium barometz*) 油、ピスタチオ (*Pistacia vera*) ナッツ油、胎盤脂質、ケシ (*Papaver orientale*) 油、
 カボチャ (*Cucurbita pepo*) 種子油、キノア (*Chenopodium quinoa*) 油、菜種 (*Brassica campestris*) 油、米 (*Oryz
 50*

a s a t i v a) ぬか油、米 (O r y z a s a t i v a) 胚芽油、ベニバナ (C a r t h a m u s t i n c t o r i u s) 油、サーモン油、ビャクダン (S a n t a l u m a l b u m) 種子油、沙棘 (H i p p o p h a e r h a m n o i d e s) 油、ゴマ (S e s a m u m i n d i c u m) 油、サメ肝油、シアバター (B u t y r o s p e r m u m p a r k i i)、カイコ脂質、皮膚脂質、大豆 (G l y c i n e s o j a) 油、大豆脂質、スフィンゴ脂質、ヒマワリ (H e l i a n t h u s a n n u u s) 種子油、甘扁桃 (P r u n u s a m y g d a l u s d u l c i s) 油、セイヨウミザクラ (P r u n u s a v i u m) ピット油、ターリ油、獣脂、ティートリー (M e l a l e u c a a l t e r n i f o l i a) 油、テルファリアペダータ油、トマト (S o l a n u m l y c o p e r s i c u m) 油、トリコデスマゼイラニカム油、マグロ油、植物油、クルミ (J u g l a n s r e g i a) 油、小麦ふすま脂質、及び小麦 (T r i t i c u m v u l g a r e) 麦芽油、並びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0137】

特定の実施形態において、油は、混和物の0.01重量%（又は約0.01重量%）～99.98重量%（又は約99.98重量%）、任意に10重量%（又は約10重量%）～90重量%（又は約90重量%）、任意に20重量%（又は約20重量%）～70重量%（又は約70重量%）、任意に25重量%（又は約25重量%）～50重量%（又は約50重量%）、任意に30重量%（又は約30重量%）～40重量%（又は約40重量%）、又は任意に約33重量%の総量で、本発明の組成物中に存在する。

20

【0138】

特定の実施形態において、脂肪酸混合物の供給源として使用される油混合物は、以下の脂肪酸組成物を提供するように選択される油から形成される：0.3%（又は約0.3%）のミリスチン酸、19%（又は約19%）のパルミチン酸、0.5%（又は約0.5%）のパルミトレイン酸、13%（又は約13%）のステアリン酸、44.4%（又は約44.4%）のオレイン酸、21.3%（又は約21.3%）のリノール酸、及び0.5%（又は約0.5%）のリノレン酸。特定の実施形態において、脂肪酸混合物の供給源として使用される油混合物は、カカオバター、オリーブ油、綿実油、及びこれらの混合物からなる群から選択される油から形成される。

【0139】

30

特定の実施形態において、脂肪酸混合物又は脂肪酸混合物の供給源は、混和物の0.01重量%（又は約0.01重量%）～99.98重量%（又は約99.98重量%）、又は任意に10重量%（又は約10重量%）～90重量%（又は約90重量%）、又は任意に20重量%（又は約20重量%）～70重量%（又は約70重量%）、又は任意に25重量%（又は約25重量%）～50重量%（又は約50重量%）、又は任意に30重量%（又は約30重量%）～40重量%（又は約40重量%）、又は任意に約33重量%の量で本発明の組成物中に存在する。

【0140】

特定の実施形態において、酸成分と脂肪酸混合物成分との重量比は、0.01：1（又は約0.01：1）～1：0.01（又は約1：0.01）、任意に1：1（又は約1：1）～1：0.1（又は約1：0.1）、任意に1：1（又は約1：1）～1：0.5（又は約1：0.5）、又は任意に1：1（又は約1：1）である。

40

【0141】

特定の実施形態では、脂肪酸混合物成分と酸化防止剤成分との重量比は、0.01：1（又は約0.01：1）～1：0.01（又は約1：0.01）、任意に1：1（又は約1：1）～1：0.1（又は約1：0.1）、任意に1：1（又は約1：1）～1：0.5（又は約1：0.5）である。

【0142】

特定の実施形態では、ピルビン酸成分又は脂肪酸混合物成分と酸化防止剤成分との重量比は、1：1（又は約1：1）～1：0.01（又は約1：0.01）である。

50

【0143】

粘度調整剤

特定の実施形態において、本発明の組成物は、粘度調整剤を更に含む。有用な粘度調整剤は、本発明の組成物にずり減粘特性も付与する。好適な増粘剤として、

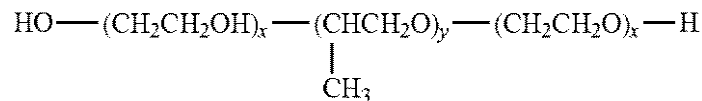
(a) ポリクアテルニウムー37、ポリクアテルニウムー7、ポリクアテルニウムー10、ポリクアテルニウムー11、ポリクアテルニウムー86、及びこれらの混合物からなる群から選択されるポリマー第4級アンモニウム塩；

(b) 多糖類又は多糖類誘導体、詳細には：ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セチルヒドロキシエチルセルロース等のヒドロキシアルキルセルロースポリマー及びアルキルヒドロキシアルキルセルロースポリマー等のセルロース並びにこれらの誘導体；カルボキシメチルセルロース等のメチルセルロース及びその誘導体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシブチルメチルセルロース等のヒドロキシメチルセルロース誘導体；第4級セルロース及びヒドロキシエチルセルロース；天然又は合成のガム及びこれらの誘導体、詳細にはキサンタンガム、グアルガム、及びグアルヒドロオキシプロピルトリモニウムクロリド；デンプン及びデンプン誘導体；

(c) カルボキシメチルモノマーのホモポリマー及びコポリマー、詳細にはポリアクリル酸、アクリル酸／アクリル酸エチルのコポリマー、アクリル酸／ポリアリルスクロースのコポリマー等の（メタ）アクリル酸のホモポリマー及びコポリマー並びにこれらの混合物；並びに

(d) 以下の式：

【化9】



（式中、「x」は、PEO単位の平均数を表し、約80～約140、任意に約90～約120、又は任意に約95～約110の整数であり；「y」は、PPO単位の平均数を表し、約40～約80、任意に約50～約70の整数であり、「x」の「y」に対する比は、4：1（又は約4：1）、任意に3：1（又は約3：1）、任意に2.8：1（又は約2.8：1）、任意に2：1（又は約2：1）、又は任意に1：1（又は約1：1）以下であるが、「x」の「y」に対する比は、少なくとも2：1（又は約2：1）、又は任意に3：1（又は約3：1）である）を有するポロキサマーが挙げられるが、これらに限定されない。このようなポロキサマーの好適な例を以下に記載する：

【0144】

【表2】

ポロキサマー	Pluronic (BASFから供給)	「y」(平均 PPO単位の数)	「x」(平均 PEO単位の数)
338	F108	50.3	132.7
407	F127	65.2	100.2

【0145】

特定の実施形態において、粘度調整剤はポリクアテルニウムー37である。このような粘度調整剤は、例えば、商品名Ultrage1 300でCognisから、及び商品名SalcareでCibaから市販されている。

【0146】

特定の実施形態において、粘度調整剤は、カルボキシメチルセルロースである。このような粘度調整剤は、例えば、商品名FinnFixでCP Kelcoから、又は商品名Walocel（商標）でDow Chemicalから市販されている。

【0147】

特定の実施形態において、粘度調整剤はポロキサマーである。このような粘度調整剤は、例えば、商品名PluronicでBASFから市販されている。

【0148】

特定の実施形態において、粘度調整剤は、ポリクアテルニウム37、カルボキシメチルセルロース、ポロキサマー407又はこれらの混合物からなる群から選択される。

【0149】

特定の実施形態において、粘度調整剤は、ポリクアテルニウム37、カルボキシメチルセルロース、及びポロキサマー407のうちの2つ以上の混合物である。

【0150】

粘度調整剤は、本発明の組成物を頭皮及び／又は毛髪に適用するとき、その組成物が液体状のように頭皮又は毛髪の繊維から容易に垂れ落ちることがないように、また処置又は適用期間中に繊維をまとめることができるような粘度を、本発明の組成物に提供するの10

【0151】

同時に、本発明の組成物の粘度は、同様のやり方で毛髪繊維に広げるか又は適用するのが容易であり、並びに毛髪を容易にくしで梳くのを可能にするようになっている。

【0152】

粘度調整剤は、組成物全体の約0.1重量%～約10.0重量%、任意に約0.5重量%～約5.0重量%、又は任意に約1.0重量%～5.0重量%の範囲の濃度で使用され得る。

【0153】

特定の実施形態において、本発明の組成物は、ブルックフィールドRV粘度計を使用し、適切なスピンドル及び速度の選択に関して付随の操作マニュアル指示（マニュアル番号M/85-150-P700）に従って、25℃±1℃で測定して、約50cps（又はセンチポアズ）～約30000cps、任意に約100cps～約30000cps、任意に約500cps～約30000cps、任意に約1000cps～約30000cps、任意に約2000cps～約30000cps、又は任意に約2000cps～約15000cpsの粘度を有する。2000cps～30,000cpsの範囲の粘度を有する組成物の粘度を決定するために（ブルックフィールドRVを使用）、スピンドル5を速度10RPMで使用する（温度平衡25℃±1℃後1分で）。30cps～2000cps未満の範囲の粘度を有する組成物の粘度を決定するために（ブルックフィールドRVを使用）、スピンドル4を速度150RPMで使用する（温度平衡25℃±1℃後1分20

【0154】

特定の実施形態において、粘度調整剤は、本発明の組成物にずり減粘特性も付与する。ずり減粘とは、レオロジーにおいて使用される用語であり、剪断歪を施された場合に粘度が減少した非ニュートン性流体を表す。本明細書で使用するとき、本発明の組成物の「ずり減粘粘度」とは、ずり応力の適用時に（例えば、組成物の製造又は流通／適用中の、ポンプによる吸い上げ又は注入、分注から）、組成物の粘度が変化し、粘性が弱まり水のように流動するような組成物の擬塑性状の特性を表す。本明細書で使用するとき、「降伏応力値」とは、組成物の流動が開始する前に必要なずり応力の最小量（組成物のポンプによる吸い上げ又は注入若しくは他の流通／適用による適用の結果として等）、又はあるいは、組成物の粘性弾性率 G' が貯蔵弾性率 G'' より大きくなる点を表す。特定の実施形態において、本発明の組成物は、この組成物が哺乳動物の皮膚、例えば頭皮に適用されたとき、適用動作（例えば、指又はローラー若しくはスポイト等のアプリケーション、又はブラシのいずれか）により生み出されたずりにより、組成物が処置表面にわたり均等に薄く広がる40

【0155】

本発明の組成物のずり減粘特性は、組成物のずり減粘指数（以下に記載）という用語でも記載され得る。

【0156】

ずり減粘測定手順

レオロジー測定を実施した（T A インスツルメンツ A R E S G 2 レオメータ）。1 rad／秒で歪掃引を実施することにより降伏応力値を測定し、振動性応力の増加時に、粘性弾性率 G' が貯蔵弾性率 G'' より大きくなる点として降伏応力値を捉えた。線形粘弾性域内における応力で、100～0.1 rad／秒で周波数掃引を実施した。剪断速度を0.1～1000 秒⁻¹でステップさせ、各点においてトルクが一定値に到達することを可能にすることにより、流動曲線ステップを実施した。

【0157】

ずり減粘指数＝第1粘度／第2粘度

式中、第1粘度は1 秒⁻¹の第1剪断速度から得られた測定値であり、第2粘度は450 秒⁻¹の第2剪断速度から得られた測定値である。

【0158】

実施例1の組成物に関する上述のレオロジー特性を、以下のように決定した：

【0159】

【表3】

	降伏応力値 (Pa. s)	1 秒 ⁻¹ における粘度 (Pa. s)	450 秒 ⁻¹ における粘度 (Pa. s)	ずり減粘指数
実施例1の組成物	0.93	7.3	0.33	22.1

【0160】

特定の実施形態において、本発明の組成物は、1 秒⁻¹の剪断速度で、約0.1 Pa. s～約15 Pa. s、又は任意に約1 Pa. s～約10 Pa. sの粘度を有する。

【0161】

特定の実施形態において、本発明の組成物は、450 秒⁻¹の剪断速度で、約0.01 Pa. s～約1 Pa. s、又は任意に約0.1 Pa. s～約0.5 Pa. sの粘度を有する。

【0162】

特定の実施形態において、本発明の組成物は、約0.01 Pa. s～約5 Pa. s、任意に約0.1 Pa. s～約2.0 Pa. s、又は任意に約0.1 Pa. s～約0.95 Pa. sの降伏応力値を有する。

【0163】

特定の実施形態において、本発明の組成物は、10以上、任意に20以上、任意に約10～約500、任意に約20～約100、又は任意に約20～約50のずり減粘指数を有する。

【0164】

他の材料

種々の他の材料もまた、本発明に有用な組成物中に存在してもよい。これらには、保湿剤、タンパク質及びポリペプチド、保存料、アルカリ性剤、並びにこれらの混合物が挙げられる。本発明の組成物はまた、キレート剤（例えば、EDTA、クエン酸、フィチン酸）及び保存料（例えば、パラベン）を含んでもよい。これに加えて、本明細書で有用な局所適用組成物は、従来の化粧用アジュバント、例えば、染料、日焼け止め剤（例えば、二酸化チタン）、顔料、及び香料などを含有し得る。これら及び他の材料のより詳細な考察は、先に組み込まれた米国特許出願公開第2008/0145331号（Bruningら）、並びに参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第5,658,956号（Martinら）に見出すことができる。

【0165】

上記保存料の混合物もまた、使用することもできる。

【0166】

特定の実施形態において、本発明の組成物は、4.0（又は約4.0）～7.0（又は約7.0）、任意に4.0（又は約4.0）～6.0（又は約6.0）、任意に4.5（

又は約 4.5) ~ 5.5 (又は約 5.5) の見かけの PH を有する。特定のすすぎ落とし又は洗い落としの実施形態において、本発明の組成物は、3.0 (又は約 3.0) ~ 8.0 (又は約 8.0)、任意に 4.0 (又は約 4.0) ~ 6.0 (又は約 6.0) の見かけの PH を有する。

【0167】

使用方法

本発明の組成物の局所適用によって哺乳類の育毛の成長期の開始を速める及び／又は皮膚上に硬毛が現れる速度を高めるための、本発明の組成物の使用は、以下に記載されるマウスの研究により判定された。

【0168】

特定の実施形態において、本発明の組成物は、哺乳類又はヒトの身体の所望の領域に、少なくとも 11 週間、任意に少なくとも 9 週間、又は任意に少なくとも 7 週間の間少なくとも 1 日 1 回、局所的に適用される必要がある。本発明の育毛メリットは、本発明の組成物の長期投与によって無期限に維持され得る。

【実施例】

【0169】

以下の実施例で示される本発明の組成物は、本発明の組成物の特定の実施形態を示すものであって、本発明を限定するものではない。その他の変更は、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、当業者によって実行される。

【0170】

(実施例 1)

治療剤 # 1 (表 1) を、従来の混合技術を使用して以下に記載するように調製する。

【0171】

【表 4】

表 1 - 治療剤 # 1

成分	本発明の治療剤 # 1
	% (重量 / 重量)
エタノール	20.00
ペンチレングリコール ¹	4.00
グリセリン	12.00
乳酸	3.20
ミノキシジル	5.07
ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)	0.10
水	45.13
乳酸セチル ⁴	3.00
ピルビン酸ナトリウム	1.00
酢酸トコフェリル	0.50
ステアレス-10 ³	1.50
ステアレス-2 ³	2.00
ポリクアテルニウム 37 ²	1.50
合計	100.00
見かけの PH	4.6
粘度 ⁵	9500cps

¹ · Symrise (Teterboro, NJ) から供給される Hydrolite 5

² · BASF (Florham Park, NJ) から供給される Cosmedia Ultra 300

³ · Croda (Edison, NJ) から供給される

⁴ · Ashland Inc. (Covington, KY) から供給される

10

20

30

40

50

5・ブルックフィールドRVを使用して測定（スピンドル5、温度平衡 $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 後1分で速度10RPM）

【0172】

治療製剤#1を以下の手順に従って調製する：

（1）オーバーヘッドミキサーを装備した好適な大きさの第1ビーカーにエタノールを添加する。

（2）ペンチレングリコール、グリセリン、クエン酸（該当する場合）及び乳酸をビーカーに添加し、混合物を約2分間混合する。

（3）ミノキシジル及びBHTをビーカーに添加し、約10分間又は溶解するまで攪拌する。

（4）水をゆっくり添加し、混合物を約2分間混合する。

（5）ホットプレート及び磁気攪拌子を装備した別の第2ビーカー内で、ステアレスー10、ステアレスー2、乳酸セチル及び酢酸トコフェールを予混合して、油相を形成する。

（6）予混合物を約 60°C に加熱し、溶解するか又は融解し、油相が均一になるまで磁気攪拌棒で攪拌する。

（7）予混合物を、第1ビーカー内のミノキシジル含有の水相に攪拌しながら添加し、約5分間混合する。

（8）ピルビン酸ナトリウムを、第1ビーカーに添加し、約3分間混合する。

（9）ポリクアテルニウム37を、第1ビーカーに添加し、第1ビーカー内の混合物を、Silver son L4RTホモジナイザー（Silver son（Birmingham, UK））を使用して7,000rpmで約5分間均質化する。

【0173】

（実施例2）

インビトロでの死亡したヒトの皮膚による、5%ミノキシジル組成物の皮膚浸透性。

【0174】

皮膚透過性研究により、市販のWalgreenの5%ミノキシジル局所適用溶液を比較治療製剤#2として使用した場合と対比して、実施例1の本発明の治療製剤#1実施例1の本発明の治療製剤#1に関して、異なる皮膚層へのミノキシジルの透過性を評価した。Walgreenの5%ミノキシジル局所適用溶液のPHは、測定して8.1であった。

【0175】

周知のフランツ拡散セル法（参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願第20020006418 A1号において教示されているとおり）を使用した。フランツセルは、直径 0.5cm^2 及び液体受容器体積5mLを有した。供与体用区画に磁気攪拌子を加えた。液体受容器を、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）溶液で満たした。供与体用区画内の気泡を除去した。システムは、実験中の液体受容器の均一性を確保とするよう、 37°C 超で、磁気攪拌器で恒温にした。商業的な組織バンク（Ohio Valley Tissue and Skin Center（Cincinnati, OH）約0.4mmに皮膚採取）からの死体の皮膚試料をガラス製拡散セルに適合するよう裁断し、フランツセルに皮膚をマウントした。20マイクロリットルの試験試料を皮膚表面に適用した。試料を、0、1、3及び6時間という計画した時間点において、受容器区画から採集した。

【0176】

研究の最後に、皮膚表面を液体受容器（PBS）の綿製スワブを用いて洗浄した。洗浄後、表皮及び真皮の皮膚全体又は分離した皮膚層のいずれかに関して、皮膚抽出を実施した。Watersの高速液体クロマトグラフィー（HPLC）システムを用いて、以下に列挙した手順により、受容器区画から及び皮膚抽出から採集した試料をミノキシジルレベルについて分析した。結果を表2に示す。異なる皮膚層における最終的な平均ミノキシジルレベルを、異なる三連についてマイクログラム（ μg ）で報告した。ミノキシジルの質

量バランス研究も行い、ミノキシジルの回収率は、対照及び本発明の製剤の両方について、95%よりも良好であった。

【0177】

ミノキシジル定量に関するHPLC手順

HPLCシステム (Waters Alliance (登録商標) HPLCシステム) を使用して、286 nmのUV吸収応答を用いてミノキシジルを測定した。Luna 5 μ M C18 (2) 250 $\times$ 4.6 mm HPLCカラム (Phenomenex) を使用して、表面洗液、剥がしたテープ、表皮、真皮及び受容器溶液に関して、ミノキシジル被検物質と抽出した試料中の他の不純物とを分離した。移動相は、定組成80% (70 : 29 : 1 水/メタノール/酢酸-pH 3.3) : 20%メタノールとした。

10

【0178】

【表5】

表 2

	時間 (hr)	比較治療製剤 #2 (マイクログラム)	本発明の治療製剤 #1 (マイクログラム)	本発明の治療製剤 #1の 比較治療製剤 #2 に対する比
受容器中の 累積ミノキシジル	3	25.6	24.72132	0.97
	6	53.1	74.66605	1.40
	24	142	380.7399	2.68
真皮	24	15.4	64.68762	4.21
表皮	24	119.7	203.5053	1.70
テープ	24	64.7	19.93	0.31
%回収		95.5	95.3	

20

【0179】

局所ミノキシジル送達のための標的組織は、真皮深くに存在している毛嚢（又は毛「根」）であるので、真皮層に浸透し通過したミノキシジルしか毛嚢に到達せず、したがって、実際に重要である。表2の結果により実証されるように、乳酸セチル（又はカルボン酸のC₈~C₂₄アルコールエステル）を含有する本発明の治療製剤 #1 は、比較治療製剤 #2 と対比して、ヒトの皮膚内のより深くへ、特に皮膚組織内へ、著しく強化されたミノキシジル送達を提供した（即ち、毛球が位置する場所である真皮内へ約400%）。その上、比較治療製剤 #2 はかなりの量の2つの周知の皮膚浸透強化剤、即ち、エタノール（30%）及びプロピレングリコール（50%）を含有するにもかかわらず、本発明の治療製剤 #1 は、上述の、より高度な透過を提供した (Williams AC1, Barry BW, 「Penetration enhancers」 Adv Drug Deliv Rev. 2004 May 27; 56 (5) : 603~18を参照されたい)。本発明の治療製剤 #1 は、対照的に、20%のエタノールと4%のグリコールのみを含有する。

30

【0180】

（実施例3）

以下に詳細を記述した本発明の育毛組成物を使用して、マウスの育毛研究を実施をした。

40

【0181】

手順：

インビボによる、参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第6419913 B1号に記載されるものと同様のマウスモデルにおいて育毛研究を行った。5匹の雌マウス (C3Hマウス、Charles River Breeding Laboratories (Kingston, NY)) を各被験物質に含めた（即ち、実施例1及び2の本発明の試験製剤及び比較試験製剤）。

50

【0182】

C3Hマウスにおける成長期の開始促進を決定するために、6～7週齢のC3H雌マウスをTaconic Farms (Germantown, N. Y.) から購入した。C3Hマウスの毛周期は、同様の成長期、退行期、及び休止期を有する。(Miyamoto I.; Hamada K., Journal of Dermatological Science, Volume 10, Number 1, July 1995, pp. 99-99 (1))。毛周期を表3に示す。

【0183】

【表6】

表3

週齢	育毛段階
第0週	形態形成
第2週	退行期
第3週	休止期
第4週	成長期
第6週	退行期
第7週	休止期
第15週	成長期

【0184】

各期は、ヒトにおける対応する期より短く、かつ同じ進行である。このため、C3Hマウスは、活性物質による発毛の誘発活性を研究するための有用なモデルとなる。C3Hマウスは、第7週から第15週まで長い休止時期を有する。したがって、発毛研究は典型的には、第7週目に開始し、第15週目に終了する、即ち、研究期間は約8週間である。

【0185】

マウスは、12時間明るく12時間暗くなる光周期の環境調節室内にある、適切に寸法設定されたケージに入れられ、餌と水は不断給餌された。動物の世話は、「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」、NIH Publication No. 85-23に基づいた。全てのマウスが毛周期の長期の休止期／休息期に入った時点で、背部領域約1.5×5cmを刈り込んだ(Wahl Clippers 8900 Series, Blade #1086)。群ごとに5匹の雌マウスを刈り込むと同時に、2%の誘発及び維持用のイソフルラン及び0.5Lの酸素で鎮静させた。データに表示されるマウスの実際の数、研究中の1匹又は2匹以上のマウスの不慮の死により変化し得る。

【0186】

速められた成長期の開始の判定

マウスは、研究開始時に、目視検査により決定されるように、ショートヘアクリッパーで背中を無毛まで剃毛した(2×5cm²領域)被験物質を上述のように調製した。被験物質を、マウスの剃毛領域に、1日に投与当たり0.2mLで、毎日適用した。毛髪成長期及び毛髪被覆度の両方を目視検査により観察し、各マウスの毛髪状態を1週間に5日記録した(休止期：毛周期における休息期－剃毛した皮膚に黒い毛球／毛根が見られない；成長期：毛嚢の成長期、即ち、毛周期の成長状態にある毛嚢－剃毛した皮膚には黒い毛球／毛根が見られる)。マウスが成長期に入る(灰色の皮膚、新しい育毛の最初の視覚的な手掛かり)毎日の観察を記述した研究日誌(又は、成長期日誌)を記録した。治療は8週間継続した。

【0187】

治療群及び治療製剤は、次のように選択された。

【0188】

10

20

30

40

【表 7】

群	治療製剤
A	未処置
B	実施例2に記載される比較治療製剤 # 2
C	実施例1の本発明の治療製剤 # 1

【0189】

以下の表4に示すように、本発明の治療製剤 # 1 は、毛嚢が休息状態（休止期）から成長状態（成長期）に変わるのが、比較治療製剤 # 2 より約4日早いという結果をもたらした。

10

【0190】

【表 8】

表4－成長期開始日誌

治療後の期間	未処置	実施例2に記載される比較治療製剤 # 2	実施例1の本発明の治療製剤 # 1
1日目	休止期	休止期	休止期
2日目	休止期	休止期	成長期
3日目	休止期	休止期	成長期
6日目	休止期	成長期	成長期
第2週目	休止期	成長期	成長期
第3週目	休止期	成長期	成長期
第4週目	休止期	成長期	成長期
第5週目	休止期	成長期	成長期
第6週目	休止期	成長期	成長期

20

【0191】

表5は、成長期日誌に記録されるように、未処置、比較治療製剤 # 2 及び本発明の治療製剤 # 1 に関する成長期開始を示す。

【0192】

30

【表 9】

表5 成長期開始

群	治療製剤	成長期開始（治療後の日数）
A	未処置	41
B	実施例2に記載される比較治療製剤 # 2	6
C	本発明の治療製剤 # 1	2

【0193】

表5のデータにより、成長期の開始が、C群（試験製剤2）においてB群（試験製剤1）より4日早く起きたことが実証される。C群は未処置のA群より39日早い。

40

【0194】

各群におけるマウスの硬毛の平均被覆度は、週に1回撮影された画像の目視検査によって判定された。マウスの育毛段階記録において、毛髪被覆度指数を使用した。「硬毛の被覆度」というフレーズは、硬毛によって覆われた治療部位の観察されたおよその平均割合を意味する。

【0195】

「硬毛の被覆度が速い」というフレーズは、硬毛の被覆度が時間的により速く達成されることを意味する。用語「平均」とは、各群のマウス全体の平均を意味する。用語「観察」又は「目視観察」とは、目視検査を意味する。

50

【0196】

次に、群を、以下の毛髪被覆度評価システムに従って、最も高い硬毛被覆度から最も低い硬毛被覆度までの順番でランク付けした。

【0197】

【表10】

毛髪被覆度評価システム

等級 説明

- 0 完全に無毛
- 1 少しの部分の育毛、背部領域の1/4未満
- 2 背部領域の約1/4を覆う育毛
- 3 背部領域の約1/2を覆う育毛
- 4 背部領域の3/4超を覆う育毛
- 5 治療領域を完全に覆う育毛

10

【0198】

表6は、異なる時間点で撮影された画像に基づいた、試験製剤1、試験製剤2及び未処置に対する硬毛被覆度の順位である。

【0199】

0週目（マウスを剃毛した日）に撮影された画像の目視観察は、この研究段階において、試験群の全てのマウスの全ての硬毛が除去されていることを示した。

20

【0200】

【表11】

表6－剃毛したマウスに対する毛髪被覆度スコア表（n＝5試験開始時のセル当たり）

週	未処置		実施例2に記載される 比較治療製剤#2		本発明の治療製剤#1	
	個々のスコア	平均スコア	個々のスコア (マウス当たり)	平均スコア	個々のスコア (マウス当たり)	平均スコア
1	0, 0, 0	0	0	0	1, 1, 1, 1, 1	1
2	0, 0, 0	0	1, 1, 1, 1, 1	1	2, 2, 2, 2, 2	2
3	0, 0, 0	0	1, 1, 1, 1, 1	1	3, 3, 3, 3, 3	3
4	0, 0, 0	0	1, 1, 1, 1, 1	1	5, 5, 5, 5, 5	5
5	0, 0,	0	1, 1, 1, 1, 1	1	5, 5, 5, 5, 5	5
6	0, 0, 0	0	1, 2, 3*	2	5, 5, 5, 5, 5	5
7	1, 1, 1	1	1, 4, 4*	3	5, 5, 5, 5, 5	5

30

* 第5週評価の後、組織診断のため、2匹の試験マウスを屠殺した

【0201】

表6の順位は、カルボン酸のC₈～C₂₄アルコールエステル（即ち、乳酸セチル）を含有する本発明の治療製剤#1で治療されたマウスの皮膚は、比較治療製剤#2よりはるかに早い硬毛被覆度を示したことを示している。

40

【0202】

（実施例4）

本発明の育毛組成物を組み込んでいるセラム（例えば、油中水型乳剤）又はゲルを、従来の混合技術を使用して調製し、表7で比較製剤A（カルボン酸のC₈～C₂₄アルコールエステルを含まない）及び本発明の治療製剤B（カルボン酸のC₈～C₂₄アルコールエステルを含む）として説明する。

【0203】

【表 1 2】

表 7

化学名	比較製剤A	本発明の治療製剤B
	% (w/w)	% (w/w)
エチルアルコール	21.00	21.00
ペンチレングリコール	4.00	4.00
グリセリン	12.00	12.00
クエン酸	0.20	0.20
乳酸	3.00	3.00
ミノキシジル	5.07	5.07
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.10	0.10
ステアレス-10	1.50	1.50
乳酸セチル	非適用	1.50
水	50.63	49.13
ポリクアテルニウム-37	2.50	2.50
pH=4.50	100.00	100.00

10

【0204】

比較製剤A及び本発明の治療製剤Bを以下の手順に従って調製した：

(1) オーバーヘッドミキサーを備えた好適な大きさの第一ガラス容器にエチルアルコールを添加する。

20

(2) ペンチレングリコール、グリセリン、クエン酸及び乳酸を容器に添加し、混合物を約2分間混合する。

(3) ミノキシジル及びBHTをビーカーに添加し、約10分間又は溶解するまで攪拌する。

(4) 水をゆっくり添加し、混合物を約2分間混合する。

(5) ホットプレート及び磁気攪拌子を装備した別の第2ビーカー内で、ステアレス-10及び乳酸酢酸セチルを予混合する。

(6) 予混合物を約60℃に加熱し、完全に融解し、かつ均一な油相が形成されるまで磁気攪拌棒で攪拌する。

30

(7) 予混合物を、第1容器内のミノキシジル含有の水相に攪拌しながら添加し、約5分間混合する。

(9) ポリクアテルニウム37を第1容器に添加し、第1容器内の混合物を、Silver son L4RTホモジナイザー (Silver son (Birmingham, UK)) を使用して7,000rpmで約5分間均質化する。

【0205】

(実施例5)

インビトロでの死亡したヒトの皮膚による、5%ミノキシジル組成物の皮膚浸透性。

【0206】

実施例2に記載される皮膚透過性研究を使用して、本発明の治療製剤B対比較製剤Aに関して、異なる皮膚層へのミノキシジルの透過性を評価した。

40

【0207】

商業的な組織バンク (All source (Centenia, CO) 約0.4mmに皮膚採取) からの死体の皮膚試料をガラス製拡散セルに適合するよう裁断し、フランチセルに皮膚をマウントした。20マイクロリットルの試験試料を皮膚表面に適用した。試料を、0、2、4及び6時間という計画した時間点において、受容器区画から採集した。

【0208】

研究の最後に、皮膚表面を液体受容器 (PBS) の綿製スワブを用いて洗浄した。洗浄後、表皮及び真皮の皮膚全体又は分離した皮膚層のいずれかに関して、皮膚抽出を実施した。Watersの高速液体クロマトグラフィー (HPLC) システムを用いて、以下に

50

列挙した手順により、受容器区画から及び皮膚抽出から採集した試料をミノキシジルレベルについて分析した。結果を表 8 に示す。異なる皮膚層における最終的な平均ミノキシジルレベルを、異なる三連についてマイクログラム (μg) で報告した。ミノキシジルの質量バランス研究も行い、ミノキシジルの回収率は、対照及び本発明の製剤の両方について、95%よりも良好であった。

【0209】

ミノキシジル定量に関する HPLC 手順

実施例 2 のミノキシジル定量に関する HPLC 手順を使用して、ミノキシジル定量を実施した。

【0210】

【表 13】

表 8

	時間 (hr)	比較治療製剤 A (マイクログラム)	本発明の治療製剤 B (マイクログラム)	本発明の治療製剤 B の 比較治療製剤 A に対する比
受容器中の 累積ミノキシジル	2	58.6	56.4	0.96
	4	128.8	117.1	0.91
	6	185.1	173.5	0.94
皮膚(真皮+表皮)	6	67.4	138.5	2.06
テープ	6	24.4	56.2	2.31
%回収		95.5	95.3	

【0211】

局所ミノキシジル送達のための標的組織は、真皮深くに存在している毛嚢（又は毛「根」）であるので、皮膚層に浸透し通過したミノキシジルしか毛嚢に到達せず、したがって、実際に重要である。表 8 の結果により実証されるように、乳酸セチル（又はカルボン酸の $\text{C}_8 \sim \text{C}_{24}$ アルコールエステル）を含有する本発明の治療製剤 B は、比較治療製剤 A と対比して、ヒトの皮膚内のより深くへの著しく強化されたミノキシジル送達を提供した（即ち、皮膚組織内へ約 206%）。

【0212】

（実施例 6）

比較製剤 X（カルボン酸の $\text{C}_8 \sim \text{C}_{24}$ アルコールエステルを含まない）及び本発明の製剤 Y（カルボン酸の $\text{C}_8 \sim \text{C}_{24}$ アルコールエステルを含む）のための組成物

【0213】

本発明の組成物を組み込んでいるゲル又はセラム（例えば、水中油型乳剤）を、従来の混合技術を使用して調製することができ、表 9 で比較例 X 及び本発明の例 Y として説明する。

【0214】

10

20

30

【表 1 4】

表 9

化学名	比較製剤X	本発明の製剤Y
	組成% (w/w)	組成% (w/w)
エチルアルコール	21.00	21.00
ペンチレングリコール	4.00	4.00
グリセリン	12.00	12.00
クエン酸	0.20	0.20
乳酸	3.00	3.00
ミノキシジル	5.00	5.00
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.10	0.10
水	52.70	49.70
ポリクアテルニウム-37	2.00	2.00
乳酸セチル	非適用	3.00
合計	100.00	100.00

【0215】

比較製剤X及び本発明の製剤Yを以下の手順に従って調製した：

(1) オーバーヘッドミキサーを備えた好適な大きさのガラス容器にエチルアルコールを添加する。

(2) ペンチレングリコール、グリセリン、クエン酸及び乳酸を工程(1)の容器に添加し、混合物を約2分間混合する。

(3) ミノキシジル及びBHTを容器に添加し、約10分間又は完全に溶解するまで攪拌する。比較製剤に関して、プロセス(5)及び(6)を省略する。

(4) 上記混合物容器に水を添加する。次に、ポリクアテルニウム-37を混合物容器にゆっくり添加し、完全に溶解するまで混合する。

(5) ホットプレート及び磁気攪拌子を装備した別の第2ガラス容器内で、乳酸セチルの予混合物を秤量し、約45℃まで加熱し、完全に融解するまで磁気攪拌棒で攪拌する。

(6) 予混合物を、第1容器内のミノキシジル含有の水相に攪拌しながら添加し、約5分間混合する。

【0216】

(実施例7)

インビトロでの死亡したヒトの皮膚による、5%ミノキシジル組成物の皮膚浸透性。

【0217】

皮膚透過性研究により、比較製剤X及び本発明の製剤Yに関して、異なる皮膚層へのミノキシジルの透過性を評価した。

【0218】

実施例2に記載される皮膚透過性研究を使用して、比較製剤X及び本発明の製剤Yに関して、異なる皮膚層へのミノキシジルの透過性を評価した。

【0219】

商業的な組織バンク(Allosource(Centenia, CO)約0.4mmに皮膚採取)からの死体の皮膚試料をガラス製拡散セルに適合するよう裁断し、フランツセルに皮膚をマウントした。20マイクロリットルの試験試料を皮膚表面に適用した。試料を、0、6及び24時間という計画した時間点において、受容器区画から採集した。

【0220】

研究の最後に、皮膚表面を液体受容器(PBS)の綿製スワブを用いて洗浄した。洗浄後、表皮及び真皮の皮膚全体又は分離した皮膚層のいずれかに関して、皮膚抽出を実施した。Watersの高速液体クロマトグラフィー(HPLC)システムを用いて、以下に列挙した手順により、受容器区画から及び皮膚抽出から採集した試料をミノキシジルレベルについて分析した。結果を表10に示す。異なる皮膚層における最終的な平均ミノキシジルレベルを、異なる三連についてマイクログラム(μg)で報告した。ミノキシジルの

10

20

30

40

50

質量バランス研究も行い、ミノキシジルの回収率は、比較製剤及び本発明の製剤の両方について、92.5%よりも良好であった。

【0221】

ミノキシジル定量に関するHPLC手順

実施例2のミノキシジル定量に関するHPLC手順を使用して、ミノキシジル定量を実施した。

【0222】

【表15】

表10

累積ミノキシジル	時間(hr)	比較製剤X (マイクログラム)	本発明の製剤Y (マイクログラム)	本発明の製剤Yの 比較製剤Xに対する比
受容器内	0.00	0	0	非適用
	6.00	1000	1149	1.1
	24.00	2423	2851	1.2
真皮	24.00	16	77	4.7
表皮+テープ	24.00	49	236	4.8
%回収		92.5	97.5	

10

【0223】

局所ミノキシジル送達のための標的組織は、真皮深くに存在している毛嚢（又は毛「根」）であるので、皮膚層に浸透し通過したミノキシジルしか毛嚢に到達せず、したがって、実際に重要である。表10の結果により実証されるように、乳酸セチル（又はカルボン酸のC₈～C₂₄アルコールエステル）を含有する本発明の製剤Yは、比較製剤Xと対比して、ヒトの皮膚内深くへの著しく強化されたミノキシジル送達を提供した（即ち、真皮内へ約470%）。

20

【0224】

（実施例8）

本発明の組成物を組み込んでいるセラム（例えば、油中水型乳剤）を、従来の混合技術を使用して調製することができ、表11で説明する。

【0225】

30

【表16】

表11

化学名	理論%(w/w)
エチルアルコール	53.50
グリセリン	3.00
クエン酸	0.20
乳酸	1.20
ミノキシジル	5.00
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.10
水	31.50
ヒドロキシエチルセルロース	1.00
乳酸セチル	3.0
pH=5.69	100.00

40

【0226】

（実施例9）

比較治療製剤A及び本発明の治療製剤B（表15）を、従来の混合技術を使用して以下に記載するように調製する。

【0227】

【表 17】

表 12

成分	比較治療製剤A	本発明の治療製剤B
	% (重量/重量)	% (重量/重量)
エタノール	21.00	21.00
ペンチレングリコール ¹	4.00	4.00
グリセリン	12.00	12.00
クエン酸	0.20	0.20
乳酸	3.00	3.00
ミノキシジル	5.00	5.00
ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)	0.10	0.10
水	43.71	40.71
乳酸セチル	非適用	3.00
ビルビン酸ナトリウム	1.0	1.00
酢酸トコフェリル	0.50	0.50
ステアレスー10	1.50	1.50
ステアレスー2	2.00	2.00
綿実油	1.33	1.33
カカオバター油	1.33	1.33
オリーブ油	1.33	1.33
ポリクアテルニウム37	2.00	2.00
合計	100.00	100.00
見かけのPH	4.6	4.6

¹・ (Symrise (Teterboro, NJ)) から供給されるHydrolyte 5

²・ (BASF (Florham Park, NJ)) から供給されるCosmedia Ultra 300

【0228】

比較治療製剤A及び本発明の治療製剤Bを以下の手順に従って調製する：

(1) オーバーヘッドミキサーを備えた好適な大きさの第1ビーカーにエタノールを添加する。

(2) ペンチレングリコール、グリセリン、クエン酸及び乳酸、ミノキシジル、並びにBHTをビーカーに添加し、混合物を約10分間又は溶解するまで混合する。

(3) 水をゆっくり添加し、混合物を約2分間混合する。

(4) ホットプレート及び磁気攪拌子を装備した別の第2ビーカー内で、ステアレスー10、ステアレスー2、酢酸トコフェラール、植物油及び又は乳酸セチルを予混合して、約60℃まで加熱しながら油相を形成し、溶解するか又は融解し、かつ油相が均一になるまで磁気攪拌棒で攪拌する。

(5) 予混合物を、第1ビーカー内のミノキシジル含有の水相に攪拌しながら添加し、約5分間混合する。

(6) ビルビン酸ナトリウムを、第1ビーカーに添加し、約3分間混合する。

(7) ポリクアテルニウム37を第1ビーカーに添加し、第1ビーカー内の混合物を、Silverson L4RTホモジナイザー (Silverson (Birmingham, UK)) を使用して7,000rpmで約5分間均質化する。

【0229】

(実施例10)

インビトロでの死亡したヒトの皮膚による、5%ミノキシジル組成物の皮膚浸透性。

【0230】

実施例5に記載される皮膚透過性研究を使用して、本発明の治療製剤Bと比較製剤Aに関して、異なる皮膚層へのミノキシジルの透過性を評価した。

【0231】

商業的な組織バンク（Allosource（Centenia、CO）約0.4mmに皮膚採取）からの死体の皮膚試料をガラス製拡散セルに適合するよう裁断し、フランチセルに皮膚をマウントした。20マイクロリットルの試験試料を皮膚表面に適用した。試料を、6及び24時間という計画した時間点において、受容器区画から採集した。

【0232】

研究の最後に、皮膚表面を液体受容器（PBS）の綿製スワブを用いて洗浄した。洗浄後、表皮及び真皮の皮膚全体又は分離した皮膚層のいずれかに関して、皮膚抽出を実施した。Watersの高速液体クロマトグラフィー（HPLC）システムを用いて、以下に列挙した手順により、受容器区画から及び皮膚抽出から採集した試料をミノキシジルレベルについて分析した。結果を表13に示す。異なる皮膚層における最終的な平均ミノキシジルレベルを、異なる三連についてマイクログラム（ μg ）で報告した。ミノキシジルの質量バランス研究も行い、ミノキシジルの回収率は、対照及び本発明の製剤の両方について、95%よりも良好であった。

10

【0233】

ミノキシジル定量に関するHPLC手順

実施例2のミノキシジル定量に関するHPLC手順を使用して、ミノキシジル定量を実施した。

【0234】

【表18】

20

表13

部位	時間(hr)	比較治療製剤A (マイクログラム)	本発明の治療製剤B (マイクログラム)	本発明の治療製剤Bの 比較治療製剤Aに対する比
累積ミノキシジル 受容器	6	12	53.2	4.4
	24	23	95	4.1
真皮	24	50.1	75	1.5
Epi+テープ	24	200	235	1.2

【0235】

局所ミノキシジル送達のための標的組織は、真皮深くに存在している毛嚢（又は毛「根」）であるので、皮膚層に浸透し通過したミノキシジルしか毛嚢に到達せず、したがって、実際に重要である。表13の結果により実証されるように、乳酸セチル（又はカルボン酸の $\text{C}_8 \sim \text{C}_{24}$ アルコールエステル）を含有する本発明の治療製剤Bは、比較治療製剤Aと対比して、ヒトの皮膚内深くへの著しく強化されたミノキシジル送達を提供した（即ち、真皮内へ約150%）。

30

【0236】

（実施例11）

本発明の組成物を組み込んでいるセラム（例えば、油中水型乳剤）を、従来の混合技術を使用して調製することができ、表14で説明する。

【0237】

【表 19】

表 14

成分	セラム製剤
	% (重量/重量)
エタノール	20.00
ペンチレングリコール ¹	4.00
グリセリン	12.00
乳酸	3.20
ミノキシジル	5.07
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	0.10
水	49.36
カカオバターNF	1.33
オリーブ油NF	1.33
綿実油NF	1.33
乳酸セチル ⁴	2.00
ピルビン酸ナトリウム	1.0
酢酸トコフェリル	0.5
ステアレス-2 ³	1.00
ポリクアテルニウム37 ²	2.5
合計	100.00

¹・Symrise (Teterboro, NJ) から供給されるHydrolite 5

²・BASF (Florham Park, N. J.) から供給されるCosmedia Ultra 300

³・Croda (Edison, NJ) から供給される

⁴・Ashland Inc. (Covington, KY) から供給される

【0238】

セラム製剤を以下の手順に従って調製する：

(1) オーバーヘッドミキサーを備えた好適な大きさの第1ビーカーにエタノールを添加する。

(2) ペンチレングリコール、グリセリン、及び乳酸をビーカーに添加し、混合物を約2分間混合する。

(3) ミノキシジル及びBHTをビーカーに添加し、約10分間又は溶解するまで攪拌する。

(4) 水をゆっくり添加し、混合物を約2分間混合する。

(5) ホットプレート及び磁気攪拌子を装備した別の第2ビーカー内で、ステアレス-2、乳酸セチル及び酢酸トコフェリルを予混合して、油相を形成する。

(6) 予混合物を約60℃に加熱し、溶解するか又は融解し、かつ油相が均一になるまで磁気攪拌棒で攪拌する。

(7) 予混合物を、第1ビーカー内のミノキシジル含有の水相に攪拌しながら添加し、約5分間混合する。

(8) ピルビン酸ナトリウムを、第1ビーカーに添加し、約3分間混合する。

(9) ポリクアテルニウム37を第1ビーカーに添加し、第1ビーカー内の混合物を、Silverson L4RTホモジナイザー (Silverson (Birmingham, UK)) を使用して7,000rpmで約5分間均質化する。

【0239】

(実施例12)

比較治療製剤P及び本発明の治療製剤Q (表15) を、従来の混合技術を使用して以下に記載するように調製する。

【0240】

【表 20】

表 15

成分	比較治療製剤P %(重量/重量)	本発明の治療製剤Q %(重量/重量)
エタノール	20.00	20.00
ペンチレングリコール ¹	4.00	4.00
グリセリン	12.00	12.00
乳酸	3.20	3.20
ミノキシジル	5.07	5.07
ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)	0.10	0.10
水	48.63	45.14
乳酸セチル ⁴	非適用	3.00
ピルビン酸ナトリウム	1.0—	1.00
酢酸トコフェリル	0.5—	0.50
ステアレスー10 ³	3.0	1.50
ステアレスー2 ³	非適用	2.00
ポリクアテルニウム37 ²	2.5	2.50
合計	100.00	100.00
見かけのPH	4.6	4.6

10

¹・Symrise (Teterboro, NJ) から供給されるHydrolite 205

²・BASF (Florham Park, N. J.) から供給されるCosmedia Ultra 300

³・Croda (Edison, NJ) から供給される

⁴・Ashland Inc. (Covington, KY) から供給される

【0241】

製剤P及びQを以下の手順に従って調製する：

(1) オーバーヘッドミキサーを備えた好適な大きさの第1ビーカーにエタノールを添加する。

(2) ペンチレングリコール、グリセリン、クエン酸(該当する場合)及び乳酸をビーカーに添加し、混合物を約2分間混合する。 30

(3) ミノキシジル及びBHTをビーカーに添加し、約10分間又は溶解するまで攪拌する。

(4) 水をゆっくり添加し、混合物を約2分間混合する。

(5) ホットプレート及び磁気攪拌子を装備した別の第2ビーカー内で、ステアレスー10、ステアレスー2(該当する場合)、乳酸セチル(該当する場合)及び酢酸トコフェリルを予混合して、油相を形成する。

(6) 予混合物を約60℃に加熱し、溶解するか又は融解し、かつ油相が均一になるまで磁気攪拌棒で攪拌する。

(7) 予混合物を、第1ビーカー内のミノキシジル含有の水相に攪拌しながら添加し、約5分間混合する。 40

(8) ピルビン酸ナトリウムを、第1ビーカーに添加し、約3分間混合する。

(9) ポリクアテルニウム37を第1ビーカーに添加し、第1ビーカー内の混合物を、Silverson L4RTホモジナイザー(Silverson (Birmingham, UK))を使用して7,000rpmで約5分間均質化する。

【0242】

(実施例13)

インビトロでの死亡したヒトの皮膚による、5%ミノキシジル組成物の皮膚浸透性。

【0243】

実施例10に記載される皮膚透過性研究を使用して、市販のWalgreenの5%ミ 50

ノキシジル局所適用溶液を比較治療製剤Rとして使用した場合と対比して、実施例12の本発明の治療製剤Qに関して、異なる皮膚層へのミノキシジルの透過性を評価した。Walgreenの5%ミノキシジル局所適用溶液の見かけのPHは、測定して8.1であった。実施例10に記載されるように、別の研究により、市販のWalgreenの5%ミノキシジル局所適用溶液（比較治療製剤R）と対比して、実施例12の比較治療製剤Pに関して、異なる皮膚層へのミノキシジルの透過性を比較した。

【0244】

商業的な組織バンク（Allsource（Centenia、CO）約0.4mmに皮膚採取）からの死体の皮膚試料をガラス製拡散セルに適合するよう裁断し、フランチセルに皮膚をマウントした。20マイクロリットルの試験試料を皮膚表面に適用した。試料を、0、3、6及び24時間という計画した時間点において、受容器区画から採集した。

10

【0245】

研究の最後に、皮膚表面を液体受容器（PBS）の綿製スワブを用いて洗浄した。洗浄後、表皮及び真皮の皮膚全体又は分離した皮膚層のいずれかに関して、皮膚抽出を実施した。Watersの高速液体クロマトグラフィー（HPLC）システムを用いて、以下に列挙した手順により、受容器区画から及び皮膚抽出から採集した試料をミノキシジルレベルについて分析した。

【0246】

上記のように、本発明の治療製剤Qと比較治療製剤Rとを比較する試験を実施し、同一の商業的な組織バンク（Allsource（Centenia、CO）約0.4mmに皮膚採取）からの異なる死体の皮膚を使用して試験を再び実施し、比較治療製剤Pと比較治療製剤Rとを比較した。本発明の治療製剤Qと比較治療製剤Pとの比較を、記載した試験の結果から推定する。

20

【0247】

試験の結果及び推定比較を表16及び17に示す。異なる皮膚層における最終的な平均ミノキシジルレベルを、異なる三連についてマイクログラム（ μg ）で報告した。ミノキシジルの質量バランス研究も行い、ミノキシジルの回収率は、対照及び本発明の製剤の両方について、95%よりも良好であった。

【0248】

ミノキシジル定量に関するHPLC手順

実施例2のミノキシジル定量に関するHPLC手順を使用して、ミノキシジル定量を実施した。

30

【0249】

【表21】

表16.

	時間 (hr)	比較治療製剤P (マイクログラム)	比較治療製剤R (マイクログラム)	本発明の治療製剤Q (マイクログラム)
受容器中の 累積ミノキシジル	6	13.7	53.2	0.9
	24	115.0	142.2	6.5
真皮	24	24.2	15.4	73.2
表皮	24	118.1	119.7	163.5
テープ	24	31.5	64.7	67.3

40

【0250】

【表 2 2】

表 1 7 本発明の治療製剤 Q と比較治療製剤 R、及び比較治療製剤 P と比較治療製剤 R とを別々に比較したミノキシジル皮膚透過性の試験結果

	時間 (hr)	比較治療製剤 P の比較 治療製剤 R に対する比	本発明の治療製剤 Q の比較 治療製剤 R に対する比	本発明の治療製剤 Q の比較 治療製剤 P に対する比
受容器中の 累積 ミノキシジル	6	0. 3	0. 02	0. 1
	24	0. 8	0. 05	0. 1
真皮	24	1. 6	4. 8	3. 0
表皮	24	0. 9	1. 4	1. 5
テープ	24	0. 5	1. 0	2. 1

10

【0 2 5 1】

局所ミノキシジル送達のための標的組織は、真皮深くに存在している毛嚢（又は毛「根」）であるので、真皮層に浸透し通過したミノキシジルしか毛嚢に到達せず、したがって、実際に重要である。表 1 7 の結果により実証されるように、比較治療製剤 P 及び本発明の治療製剤 Q は、比較治療製剤 R と対比して、ヒトの皮膚内深くへ、特に皮膚組織内への強化されたミノキシジル送達を提供した（即ち、毛球が位置する場所である真皮内へ約 4 8 0 % [本発明の治療製剤 Q に関して] 及び 1 6 0 % [比較治療製剤 P に関して]）。追加的に、本発明の治療製剤 Q の比較治療製剤 P（マイクログラム）に対する試験結果（マイクログラム）の比は、推定により、カルボン酸の $C_8 \sim C_{24}$ アルコールエステル（即ち、乳酸セチル）を使用して、真皮及び表皮内へのミノキシジルのより高い透過を実証している。

20

【0 2 5 2】

（実施例 1 4）

以下に詳細を記述した本発明の育毛組成物を使用して、マウスの育毛研究を実施をした。

【0 2 5 3】

手順：

インビボによる、実施例 3 に記載されるものと同様のマウスモデルにおいて育毛研究を行った。5 匹の雌マウス（C 3 H マウス、Charles River Breeding Laboratories (Kingston, NY)）を、各被験物質に含めた。

30

【0 2 5 4】

C 3 H マウスにおける成長期の開始促進を決定するために、6 ～ 7 週齢の C 3 H 雌マウスを Taconic Farms (Germantown, N. Y.) から購入した。C 3 H マウスの毛周期は、同様の成長期、退行期、及び休止期を有する。(Miyamoto I.; Hamada K., Journal of Dermatological Science, Volume 10, Number 1, July 1995, pp. 99-99 (1))。毛周期を表 1 8 に示す。

【0 2 5 5】

【表 2 3】

表 1 8

40

週齢	育毛段階
第 0 週	形態形成
第 2 週	退行期
第 3 週	休止期
第 4 週	成長期
第 6 週	退行期
第 7 週	休止期
第 15 週	成長期

【0 2 5 6】

各期は、ヒトにおける対応する期より短く、かつ同じ進行である。このため、C 3 H マ

50

ウスは、活性物質による発毛の誘発活性を研究するための有用なモデルとなる。C 3 H マウスは、第 7 週から第 15 週までの間が長い休止時期となる。したがって、発毛研究は典型的には、7 週目に開始し、15 週目に終了する、即ち、研究期間は約 8 週間である。

【0257】

マウスは、12 時間明るく 12 時間暗くなる光周期の環境調節室内にある、適切に寸法設定されたケージに入れられ、餌と水は不断給餌された。動物の世話は、「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」、NIH Publication No. 85-23 に基づいた。全てのマウスが毛周期の長期の休止期／休息期に入った時点で、背部領域約 $1.5 \times 5 \text{ cm}$ を刈り込んだ (Wahl Clippers 8900 Series、Blade #1086) 。群ごとに 5 匹の雌マウスを刈り込むと同時に、2% の誘発及び維持用のイソフルラン及び 0.5 L の酸素で鎮静させた。データに表示されるマウスの実際の数、研究中の 1 匹又は 2 匹以上のマウスの不慮の死により変化し得る。

10

【0258】

速められた成長期の開始の判定

マウスは、研究開始時に、目視検査により決定されるように、ショートヘアクリッパーで背中を無毛まで剃毛した ($2 \times 5 \text{ cm}^2$ 領域) 被験物質を上述の手順のように調製した。被験物質を、マウスの剃毛領域に、1 日に投与当たり 0.2 mL で、毎日適用した。毛髪成長期及び毛髪被覆度の両方を目視検査により観察し、各マウスの毛髪状態を 1 週間に 5 日記録した (休止期：毛周期における休息期—黒い毛球／毛根が見られない剃毛した皮膚；成長期：毛嚢の成長期、即ち、毛周期の成長状態にある毛嚢—剃毛した皮膚には黒い毛球／毛根が見られる)。マウスが成長期に入る (灰色の皮膚、新しい育毛の最初の視覚的な手掛かり) 毎日の観察を記述した研究日誌 (又は、成長期日誌) を記録した。治療は 8 週間継続した。

20

【0259】

治療群及び治療製剤は、次のように選択された。

【0260】

【表 24】

群	治療製剤
A	未処置
B	比較治療製剤 R
C	比較治療製剤 P
D	本発明の治療製剤 Q

30

【0261】

以下の表 19 に示すように、本発明の組成物製剤 Q は、毛嚢が休息状態 (休止期) から成長状態 (成長期) に変わるのが、比較治療製剤 R より約 3 日早いという結果をもたらした。本発明の組成物製剤 Q は、毛嚢が休息状態 (休止期) から成長状態 (成長期) に変わるのが、比較治療製剤 R より約 4 日早いという結果をもたらした。

40

【0262】

【表 2 5】

表 1 9 成長期開始日誌

治療後の期間	未処置	比較治療製剤R	比較治療製剤P	本発明の組成物製剤Q
1日目	休止期	休止期	休止期	休止期
2日目	休止期	休止期	休止期	成長期
3日目	休止期	休止期	成長期	成長期
6日目	休止期	成長期	成長期	成長期
第2週目	休止期	成長期	成長期	成長期
第3週目	休止期	成長期	成長期	成長期
第4週目	休止期	成長期	成長期	成長期
第5週目	休止期	成長期	成長期	成長期
第6週目	休止期	成長期	成長期	成長期

10

【0 2 6 3】

表 2 0 は、成長期日誌に記録されるように、未処置、比較治療製剤 R、比較治療製剤 P 及び本発明の治療製剤 Q に関する成長期開始時間を示す。

【0 2 6 4】

【表 2 6】

表 2 0 成長期開始

群	治療製剤	成長期開始(治療後の日数)
A	未処置	41
B	比較治療製剤R	6
C	比較治療製剤P	3
D	本発明の治療製剤Q	2

20

【0 2 6 5】

表 2 0 のデータにより、成長期の開始が、B 群（比較治療製剤 R）より、C 群（比較治療製剤 P）において 3 日早く、D 群（本発明の治療製剤 Q）において 4 日早く起きたことが実証される。未処置の A 群より、C 群は 3 8 日早く、一方、D 群は 3 9 日早い。

【0 2 6 6】

30

各群におけるマウスの硬毛の平均被覆度は、週に 1 回撮影された画像の目視検査によって判定された。マウスの育毛段階記録において、毛髪被覆度指数を使用した。「硬毛の被覆度」というフレーズは、硬毛によって覆われた治療部位の観察されたおよその平均割合を意味する。

【0 2 6 7】

「硬毛の平均被覆度が速い」というフレーズは、硬毛の被覆度が時間的により速く達成されることを意味する。用語「平均」とは、各群のマウス全体の平均を意味する。用語「観察」又は「目視観察」とは、目視検査を意味する。

【0 2 6 8】

次に、以下の毛髪被覆度評価システムに従って、最も高い硬毛被覆度から最も低い硬毛被覆度の順番で、群をランク付けした。

40

【0 2 6 9】

【表 27】

毛髪被覆度評価システム

等級 説明

- 0 完全に無毛
 1 少しの部分の育毛、背部領域の1/4未満
 2 背部領域の約1/4を覆う育毛
 3 背部領域の約1/2を覆う育毛
 4 背部領域の3/4超を覆う育毛
 5 治療領域を完全に覆う育毛

【0270】

表21は、異なる時間点で撮影された画像に基づいた、比較治療製剤P、比較治療製剤R、本発明の治療製剤Q及び未処置に対する硬毛被覆度の順位である。

【0271】

0週目（マウスを剃毛した日）に撮影された画像の目視観察は、研究のこの段階において、試験群の全てのマウスの全ての硬毛が除去されていることを示している。

【0272】

【表 28】

表21 剃毛したマウスに対する毛髪被覆度スコア表（n = 5 試験開始時のセル当たり）

週	未処置		比較治療製剤R		比較治療製剤P		本発明の組成物治療製剤Q	
週	個々のスコア	平均スコア	個々のスコア（マウス当たり）	平均スコア	個々のスコア（マウス当たり）	平均スコア	個々のスコア（マウス当たり）	平均スコア
1	0, 0, 0	0	0, 0, 0, 0, 0	0	2, 1, 2, 3, 3	2	1, 1, 1, 1, 1	1
2	0, 0, 0	0	1, 1, 1, 1, 1	1	0, 1, 1, 1, 2	1	2, 2, 2, 2, 2	2
3	0, 0, 0	0	1, 1, 1, 1, 1	1	3, 3, 3, 3	3	3, 3, 3, 3, 3	3
4	0, 0, 0	0	1, 1, 1, 1, 1	1	4, 4, 5, 5*	4.5	5, 5, 5, 5, 5	5
5	0, 0,	0	1, 1, 1, 1, 1	1	—	—	5, 5, 5, 5, 5	5
6	0, 0, 0	0	1, 2, 3*	2	5, 5, 5, 5*	5	5, 5, 5, 5, 5	5
7	1, 1, 1	1	1, 4, 4*	3	5, 5, 5, 5**	5	5, 5, 5, 5, 5	5

* 第4週評価の後、組織診断のため、1匹の試験マウスを屠殺した

【0273】

表6の順位は、非イオン性脂質（ステアレスー10）及びカルボン酸のC₈～C₂₄アルコールエステル（即ち、乳酸セチル）を含有する本発明の治療製剤Qで治療されたマウスの皮膚は、非イオン性脂質（ステアレスー10）を含有し、カルボン酸のC₈～C₂₄アルコールエステル（即ち、乳酸セチル）を含有しない比較治療製剤Rよりはるかに早い硬毛被覆度を示したことを示している。しかしながら、比較治療製剤Rの治療を受けた新しい成長領域から毛髪が脱落し始めたことは驚くべきことであった。非イオン性脂質（ステアレスー10）に加えてカルボン酸のC₈～C₂₄アルコールエステル（即ち、乳酸セチル）を含有する本発明の治療製剤Qは、この毛髪脱落結果を示さず、マウスの毛髪は最も早く成長した。

【0274】

（実施例15）

本発明の育毛組成物を組み込んでいるセラム（例えば、油中水型乳剤）又はゲルを、従来の混合技術を使用して調製し、例示の製剤I及びIIを表22で説明する。

【0275】

【表 2 9】

表 2 2－比較製剤 I 及び本発明の治療製剤 I I

化学名	比較製剤I	本発明の治療製剤II
	% (w/w)	% (w/w)
エチルアルコール	21.00	21.00
ペンチレングリコール	4.00	4.00
グリセリン	12.00	12.00
クエン酸	0.20	0.20
乳酸	3.00	3.00
ミノキシジル	5.07	5.07
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.10	0.10
ステアレスー10	1.50	1.50
乳酸セチル	非適用	1.50
水	50.63	49.13
ポリクアテルニウムー37	2.50	2.50
ph=4.50	100.00	100.00

10

【0 2 7 6】

比較製剤 I 及び本発明の治療製剤 I I を以下の手順に従って調製した：

(1) オーバーヘッドミキサーを備えた好適な大きさの第 1 ガラス容器にエチルアルコールを添加する。

20

(2) ペンチレングリコール、グリセリン、クエン酸及び乳酸を容器に添加し、混合物を約 2 分間混合する。

(3) ミノキシジル及び B H T をビーカーに添加し、約 1 0 分間又は溶解するまで攪拌する。

(4) 水をゆっくり添加し、混合物を約 2 分間混合する。

(5) ホットプレート及び磁気攪拌子を装備した別の第 2 ビーカー内で、ステアレスー 1 0、及び乳酸酢酸セチルを予混合する。

(6) 予混合物を約 6 0 °C に加熱し、完全に融解し、かつ均一な油相が形成されるまで磁気攪拌棒で攪拌する。

30

(7) 予混合物を、第 1 容器内のミノキシジル含有の水相に攪拌しながら添加し、約 5 分間混合する。

(9) ポリクアテルニウム 3 7 を第 1 容器に添加し、第 1 容器内の混合物を、S i l v e r s o n L 4 R T ホモジナイザー (S i l v e r s o n (B i r m i n g h a m, U K)) を使用して 7, 0 0 0 r p m で約 5 分間均質化する。

【0 2 7 7】

(実施例 1 6)

インビトロでの死亡したヒトの皮膚による、5 % ミノキシジル組成物の皮膚浸透性。

【0 2 7 8】

実施例 5 に記載される皮膚透過性研究を使用して、本発明の治療製剤 I I 対比較製剤 I I に関して、異なる皮膚層へのミノキシジルの透過性を評価した。

40

【0 2 7 9】

商業的な組織バンク (A l l o s o u r c e (C e n t e n i a, C O)) 約 0. 4 m m に皮膚採取) からの死体の皮膚試料をガラス製拡散セルに適合するよう裁断し、フランチセルに皮膚をマウントした。2 0 マイクロリットルの試験試料を皮膚表面に適用した。試料を、0、2、4 及び 6 時間という計画した時間点において、受容器区画から採集した。

【0 2 8 0】

研究の最後に、皮膚表面を液体受容器 (P B S) の綿製スワブを用いて洗浄した。洗浄後、表皮及び真皮の皮膚全体又は分離した皮膚層のいずれかに関して、皮膚抽出を実施した。W a t e r s の高速液体クロマトグラフィー (H P L C) システムを用いて、以下に

50

列挙した手順により、受容器区画から及び皮膚抽出から採集した試料をミノキシジルレベルについて分析した。結果を表 2 3 に示す。異なる皮膚層における最終的な平均ミノキシジルレベルを、異なる三連についてマイクログラム (μg) で報告した。ミノキシジルの質量バランス研究も行い、ミノキシジルの回収率は、対照及び本発明の製剤の両方について、95%よりも良好であった。

【0281】

ミノキシジル定量に関する HPLC 手順

実施例 2 のミノキシジル定量に関する HPLC 手順を使用して、ミノキシジル定量を実施した。

【0282】

【表 30】

表 2 3

	時間 (hr)	比較製剤I (マイクログラム)	本発明の治療製剤II (マイクログラム)	本発明の治療製剤IIの 比較製剤IIに対する比
受容器中の 累積ミノキシジル	2	58.6	56.4	0.96
	4	128.8	117.1	0.91
	6	185.1	173.5	0.94
皮膚	6	67.4	138.5	2.06
テープ	6	24.4	56.2	2.31
%回収		95.5	95.3	

【0283】

局所ミノキシジル送達のための標的組織は、真皮深くに存在している毛嚢（又は毛「根」）であるので、皮膚層に浸透し通過したミノキシジルしか毛嚢に到達せず、したがって、実際に重要である。表 2 3 の結果により実証されるように、乳酸セチル（又はカルボン酸の $\text{C}_8 \sim \text{C}_{24}$ アルコールエステル）を含有する本発明の治療製剤 I I は、比較製剤 I と対比して、ヒトの皮膚内のより深くへの著しく強化されたミノキシジル送達を提供した（即ち、皮膚組織内へ約 206%）。

【0284】

（実施例 17）

本発明の組成物を組み込んでいる追加的セラム（例えば、油中水型乳剤）を、従来の混合技術を使用して（又は、実施例 1 に記載されるように）調製することができ、表 2 4 の例 L ~ O で説明する。

【0285】

10

20

30

【表 3 1】

表 2 4

化学名	$\frac{L}{\% (w/w)}$	$\frac{M}{\% (w/w)}$	$\frac{N}{\% (w/w)}$	$\frac{O}{\% (w/w)}$
エチルアルコール	53.5	30	25	15
ペンチレングリコール	—	10	3	—
プロピレングリコール	—	1	1	5
ステアレート-10	—	1	1	—
ステアリン酸グリセリル	—	1	0.5	—
グリセリン	3	10	12	10
クエン酸	0.2	0.1	0.1	0.1
乳酸	1.2	1	2.4	3.2
ミノキシジル	5	10	5	3
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.1	0.1	0.1	0.1
水	33	34.3	46.9	59.6
ヒドロキシエチルセルロース	1	1	1	1
C _{12~16} 乳酸アルキル	1.5	1.5	—	—
乳酸セチル	1.5	—	3	3
	100	100	100	100

10

【0 2 8 6】

20

〔実施の態様〕

(1) 薬学的に許容される液体担体内に懸濁する液体小胞を含む組成物であって、

a. 前記液体小胞が、

i. ミノキシジル又は薬学的に許容されるその塩、及び

i i. カルボン酸の C₈ ~ C₂₄ アルコールエステル、を含み、

b. 前記薬学的に許容される液体担体が、1つ若しくは2つ以上の可溶化剤、1つ若しくは2つ以上の可溶性酸又はこれらの混合物を含む、組成物。

(2) 前記可溶化剤が、1つ若しくは2つ以上の C₁ ~ C₃ アルコール、1つ若しくは2つ以上の多価アルコール又はこれらの混合物を含む、実施態様 1 に記載の組成物。

(3) 前記組成物が、約 0.1 重量% ~ 約 15 重量% のミノキシジル又は薬学的に許容されるその塩を含む、実施態様 1 に記載の組成物。

30

(4) 前記組成物が、約 0.5 重量% ~ 約 10 重量% のミノキシジル又は薬学的に許容されるその塩を含む、実施態様 3 に記載の組成物。

(5) 前記薬学的に許容される担体が、ミノキシジル又は薬学的に許容されるその塩を含む、実施態様 1 に記載の組成物。

【0 2 8 7】

(6) 前記組成物が、約 0.1 重量% ~ 約 15 重量% の前記カルボン酸の C₈ ~ C₂₄ アルコールエステルを含む、実施態様 1 に記載の組成物。(7) 前記カルボン酸の C₈ ~ C₂₄ アルコールエステルが、セチルアルコールのエステルである、実施態様 6 に記載の組成物。

40

(8) 前記カルボン酸の C₈ ~ C₂₄ アルコールエステルが、乳酸エステルである、実施態様 6 に記載の組成物。(9) 前記カルボン酸の C₈ ~ C₂₄ アルコールエステルが、乳酸セチルである、実施態様 7 に記載の組成物。(10) 前記組成物が、ポリオキシエチレン C₄ ~ C₂₆ 脂肪エーテルを更に含む、実施態様 1 に記載の組成物。

【0 2 8 8】

(11) 前記組成物が、ポリオキシエチレン C₁₀ ~ C₁₈ 脂肪エーテルを更に含む、実施態様 1 に記載の組成物。(12) 前記組成物が、約 0.1 重量% ~ 約 15 重量% の前記ポリオキシエチレン C₄

50

～C₂₆ 脂肪エーテルを含む、実施態様10に記載の組成物。

(13) 前記組成物が、ポリクアテルニウム37、カルボキシメチルセルロース、ポロキサマー407又はこれらの混合物からなる群から選択される粘度調整剤を更に含む、実施態様1に記載の組成物。

(14) 前記組成物が、ブルックフィールドRV (Brookfield RV) により、スピンドル5、速度10RPMで測定して、約50cps～約30000cpsの粘度を有する、実施態様13に記載の組成物。

(15) 前記組成物が、ブルックフィールドRVにより、スピンドル5、速度10RPMで測定して、約100cps～約15000cpsの粘度を有する、実施態様14に記載の組成物。

【0289】

(16) 前記組成物が、TAインスツルメンツARES G2 レオメータ (TA Instruments ARES G2 Rheometer) を使用して、本明細書に記載される方法に従って測定して、約0.01Pa・s～約5Pa・sの降伏応力値を有する、実施態様14に記載の組成物。

(17) 前記組成物が、10以上のずり減粘指数を有する、実施態様14に記載の組成物。

(18) 前記組成物が、約0.1重量%～約40重量%の、前記1つ若しくは2つ以上のC₁～C₃ アルコールを含む、実施態様1に記載の組成物。

(19) 前記1つ若しくは2つ以上のC₁～C₃ アルコールが、エタノールを含む、実施態様18に記載の組成物。

(20) 前記液体小胞が、非リン脂質の液体小胞である、実施態様1に記載の組成物。

【0290】

(21) 前記液体小胞が、約0.05μm～約20μmの平均直径を有する、実施態様1に記載の組成物。

(22) 組成物であって、

- a. ミノキシジル又は薬学的に許容されるその塩と、
 - b. カルボン酸のC₈～C₂₄ アルコールエステルと、
 - c. 水、1つ若しくは2つ以上のC₁～C₃ アルコール、1つ若しくは2つ以上の多価アルコール又はこれらの混合物を含む薬学的に許容される液体担体と、を含み、
- 前記組成物が、液体小胞を含む、組成物。

(23) 組成物であって、

- a. ミノキシジルと、
- b. 乳酸セチル、乳酸ミリスチル又はこれらの混合物と、
- c. ステアレスー10と、
- d. ポリクアテルニウム37、カルボキシメチルセルロース、ポロキサマー407又はこれらの混合物からなる群から選択される粘度調整剤と、
- e. 薬学的に許容される局所的担体であって、

- i. エタノール、
- ii. ペンチレングリコール、
- iii. グリセリン、及び
- iv. 乳酸、

を含む、薬学的に許容される局所的担体と、を含み、

前記組成物が、液体小胞を含む、組成物。

(24) 育毛治療を必要とする対象における育毛方法であって、前記対象の育毛が所望される領域に、実施態様1に記載の組成物を局所的に適用することを含む、方法。

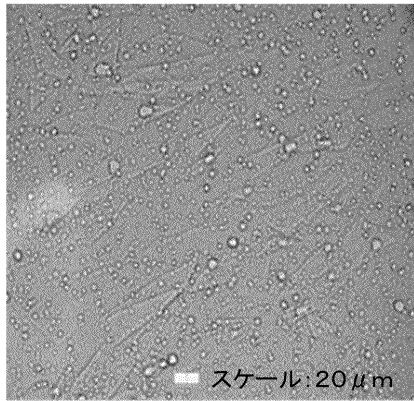
10

20

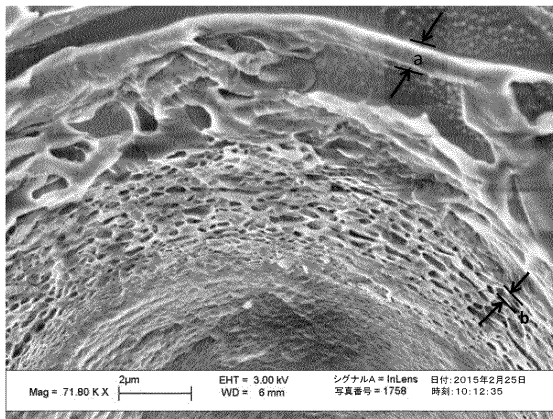
30

40

【図 1】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/34	(2017.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 9/10	(2006.01)	A 6 1 K 9/10
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 8/37	(2006.01)	A 6 1 K 8/37
A 6 1 K 8/86	(2006.01)	A 6 1 K 8/86
A 6 1 K 8/81	(2006.01)	A 6 1 K 8/81
A 6 1 K 8/73	(2006.01)	A 6 1 K 8/73
A 6 1 K 8/90	(2006.01)	A 6 1 K 8/90
A 6 1 K 8/34	(2006.01)	A 6 1 K 8/34
A 6 1 K 8/36	(2006.01)	A 6 1 K 8/36
A 6 1 K 8/04	(2006.01)	A 6 1 K 8/04
A 6 1 Q 7/00	(2006.01)	A 6 1 Q 7/00

(31)優先権主張番号 62/019,141

(32)優先日 平成26年6月30日(2014.6.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/019,176

(32)優先日 平成26年6月30日(2014.6.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/019,169

(32)優先日 平成26年6月30日(2014.6.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(74)代理人 100130384

弁理士 大島 孝文

(72)発明者 ウ・ジェフリ・エム

アメリカ合衆国、08558 ニュージャージー州、スキルマン、グラントビュー・ロード 199

審査官 古閑 一実

(56)参考文献 米国特許第06284234 (US, B1)

韓国公開特許第10-2008-0038710 (KR, A)

国際公開第2004/041270 (WO, A1)

特開平11-092378 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00-33/44

A 6 1 K 9/00-9/72

A 6 1 K 47/00-47/69

A 6 1 K 8/00-8/99

A 6 1 Q 1/00-99/00

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)