(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3615758号
(P3615758)
(45)発行日　平成17年2月2日(2005.2.2)　(24)登録日　平成16年11月12日(2004.11.12)

(51)Int.Cl.[7]　F I
A61K 7/06　A61K 7/06
A61K 7/155　A61K 7/155

請求項の数 3　(全 6 頁)

(21)出願番号　特願平6-512359
(86)(22)出願日　平成5年11月10日(1993.11.10)
(65)公表番号　特表平8-503220
(43)公表日　平成8年4月9日(1996.4.9)
(86)国際出願番号　PCT/US1993/010920
(87)国際公開番号　WO1994/010967
(87)国際公開日　平成6年5月26日(1994.5.26)
審査請求日　平成12年11月8日(2000.11.8)
(31)優先権主張番号　976,446
(32)優先日　平成4年11月13日(1992.11.13)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者
ザ、ジレット、カンパニー
アメリカ合衆国マサチューセッツ州、ボストン、プルーデンシャル、タワー、ビルディング　(番地なし)
(74)代理人
弁理士　佐藤　一雄
(74)代理人
弁理士　小野寺　捷洋
(74)代理人
弁理士　中村　行孝
(74)代理人
弁理士　紺野　昭男

最終頁に続く

(54)【発明の名称】毛成長の抑制

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
毛成長を減少させるために有効な量で、パントテン酸及びパントテニルアルコールからなる群より選択される抑制剤を含有してなる、哺乳動物の毛成長を抑制するための化粧品組成物。
【請求項２】
組成物中の抑制剤の濃度が１～30%である、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
無毒性の皮膚科学上許容されるキャリアを含んでなる、請求項１に記載の組成物。
【発明の詳細な説明】
本発明は化粧目的による哺乳動物毛成長の抑制に関する。
米国特許第4,039,669号明細書は、アクネのようなアンドロゲン媒介症状に関連する皮膚科系のコントロールのために、17－α－Ｒ－アンドロスター４－エン－17－β－オール－３－オン又はそのエステル（Ｒはｎ－プロピル又はｎ－ブチルである）の局所使用について記載している。
米国特許第4,139,638号及び第4,161,540号明細書は、女性多毛症及びアクネのようなアンドロゲン依存症患者の治療のために、ある４′－置換及び３′,4′－二置換アニリドの使用について記載している。
米国特許第4,191,775号明細書は、ある3,4－二置換分岐鎖フッ素化アシルアニリドがアクネ、女性多毛症及び脂漏症のようなアンドロゲン依存症疾患症状の局所治療で用いられる

ことを開示している。
米国特許第4,344,941号明細書は、アクネ、脂漏症、脱毛症及び女性多毛症のような疾患の治療について、17－β－ヒドロキシ－１－α－メチル－17－α（１－メチル－２－プロペニル）－５－α－アンドロスタン－３－オンで例示されるあるアンドロゲン性17－α－置換ステロイドの局所使用について記載している。
西独特許公開第2,840,144号明細書は、脱毛症、女性多毛症及びアクネのようなアンドロゲン誘導性ホルモン障害の局所治療で、プロゲステロンと酢酸シプロテロン又は酢酸クロルマジノンとの併用について記載している。
特許技術文献では、カッティング、シェービング又は脱毛による慣用的除去とは反対に、人毛の成長を減少させるいくつかの方法について開示している。１つのこのような方法は米国特許第3,426,137号明細書で記載され、２－アミノ－５－クロロベンゾフェノンのような置換ベンゾフェノンを含有した組成物の脱毛される皮膚領域への局所適用により毛の成長を抑制するプロセスに関する。その特許の例ではウサギの背面と男性の腕における毛成長の減少について示している。
脱毛期間を伸ばすもう１つの方法は米国特許第4,370,315号明細書で記載されている。その方法はリノール酸又はその誘導体と一緒にリポキシゲナーゼを含有した組成物の局所適用からなる。その特許明細書では女性の様々な体部分へのこのような組成物の適用について記載しており、その大部分において毛の再成長が６週間以上も後ではっきりと認められた。
米国特許第4,439,432号において、プロゲステロンを含有した局所用組成物はアンドロゲン過剰に起因する異常毛成長を含めたプロゲステロン欠乏及び関連症状の治療で使用が報告されている。この点に関する別の観察が関連文献から得られ、その中ではSimponら，"The Effect of Topically Applied Progesterone on Sebum Excretion Rate"（皮脂排出速度に関する局所適用プロゲステロンの効果）,Br.J.Derm.,Vol.100,p.687（1979）の言及があり、その場合にプロゲステロンは雌性において皮脂排出速度を減少させる上で有効と報告されたが、雄性では無効果であった。Goosら，"An Improved Method for Evaluating Antiandrogens"（抗アンドロゲン剤を評価するために改善された方法）,Arch.Dermatol.Res.,Vol.273,pp.333－341（1982）において、無処置雄性で毛成長の抑制に関するプロゲステロンの効果は疑わしいように思える（第340頁、表３、VI群vs.X群）。Burdickら，"The Topical Effect of the Antiandrogen Chlormadinone Acetate and Some of Its Chemical Modifications on the Hamster Costovertebral Organ"（ハムスター肋器官における抗アンドロゲン剤酢酸クロルマジノン及びその化学修正物の一部の局所効果）,Br.J.Derm.,Vol.82,Supplement 6,p.19（1970）において、抗アンドロゲン剤は正常無処置雄性ハムスターの側腹器官機能を抑制する上で無効果であるか又は効果が疑わしかった。同様に、Girardら，"Inhibition of Testosterone Metabolism and Lipogenesis in Animal Sebaceous Glands by Progesterone"（プロゲステロンによる動物皮脂腺でのテストステロン代謝及び脂質生成の抑制）,Arch.Dermatol.Res.,Vol.269,pp.281－290（1980）において、プロゲステロンは雌性で有効とわかったが、雄性では無効である。上記実験のすべてにおいて、局所抗アンドロゲン剤はアンドロゲン性機能を抑制する上で雄性で無効であった。雌性及び雄性応答はヒト及びハムスター双方で比較されたとき、雌性のみが局所処置に応答した。
米国特許第4,269,831号明細書において、ハムスター側腹器官の毛成長に関する実質的減少が17β－ヒドロキシ－17α－プロピルアンドロスター－４－エン－３－オンの局所適用から報告された効果の中にある。しかしながら、側腹器官の大きさの減少についても記載され、毛が成長できる領域が小さくなっている。したがって、毛成長の減少は毛の特徴の変化よりもむしろ側腹器官の領域の減少の結果かもしれない。
米国特許第4,885,289号明細書は５α－レダクターゼ阻害剤及び／又は細胞質アンドロゲンレセプター結合剤の局所適用による毛成長の速度及び特徴の変化について記載しており、米国特許第4,720,489号明細書は単独で又は米国特許第4,885,289号の物質と組合せて類似目的のためにオルニチンデカルボキシラーゼ阻害剤の局所適用について記載している。

米国特許第5,095,007号明細書はアデニロコハク酸シンテターゼ又はアスパラギン酸トランスカルバニラーゼの阻害剤を適用することによる毛成長の抑制について記載している。米国特許第5,096,911号明細書はγ－グルタミルトランスペプチダーゼの阻害剤を適用することによる哺乳動物毛成長の抑制について記載している。米国特許第5,132,293号明細書は５－アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼの阻害剤を適用することによる哺乳動物毛成長の抑制について記載している。

パントテン酸は毛処置法で以前用いられていた。しかしながら、以前の方法はヘアモイスチャライザー及び頭皮毛成長の刺激剤としてのパントテン酸の使用に集中していた。例えば、J.Am.ollege Toxicology,139（1987）及び日本特許公開第2,430,170号明細書参照。

哺乳動物（ヒトを含む）毛成長は、適用面で毛成長を減少させるために有効な量で、パントテン酸又はパントテン酸のアナログを含有した組成物を皮膚に適用することにより、化粧品学上抑制できることがわかった。

パントテン酸は遊離（－COOH）又は塩（－COOX、Xは対イオンである）いずれかの形でカルボン酸基を有している。したがって、本明細書で用いられる“パントテン酸”とは、遊離及び塩形双方を包含した意味である。

パントテン酸のアナログにはパントテン酸の誘導体、複合体及びホモログと、それらの塩を含む。パントテン酸の誘導体の例にはパントテニルアルコール、４－ホスホンパントテン酸カルシウム及び４′－アミノ－４′－デオキシパントテン酸があり、パントテン酸の複合体の例にはＤ－パンテチン（パントテン酸及びシステアミンの複合体）、パンテテイン－Ｓ－スルホネート、４－ホスホ－Ｓ－ベンゾイルパンテテインがあり、パントテン酸のホモログの例にはホパンテネート〔４－（2,4－ジヒドロキシ－3,3－ジメチルブチルアミド）酪酸カルシウムヘミ水和物〕がある。

化粧品組成物は、皮膚上に広がるように適合化させた無毒性の皮膚科学上許容されるビヒクル又はキャリアを含有していることが好ましい。適切なビヒクルの例は、活性化合物を適用部位に有効に送達できる、ヒドロアルコールビヒクル、クリーム、ローションはゲルである。加えて、浸透増強剤も処方の有効性を更に高めるためにビヒクルに加えてよい。

組成物中の抑制剤の濃度は飽和溶液までの広範囲にわたり、好ましくは１～30重量％又はそれ以上と様々であり、毛成長の減少は適用される抑制剤の量が皮膚の単位面積当たりで増加するに従い増える。有効に適用される最大量は、抑制剤が皮膚に浸透する速度のみによって制限される。通常、有効量は100～3000μｇ以上/cm^2皮膚である。

組成物は化粧品学上毛成長を抑制することが望まれる体の領域に適用されるべきである。典型的には、組成物は顔、特にほお及びあごのような顔のひげ領域に適用できる。組成物は足、腕、胴又は腋窩にも適用できる。ヒトの場合、組成物は毛成長で認められる減少を果たすために少なくとも３月間にわたり１日２回又はそれ以上頻繁に適用されるべきである。

毛成長の減少は、毛除去の頻度が減少するか、又は被験者が処置部位で毛の減少を認めたとき、あるいは量的にシェービングで除去される毛の重量（即ち、毛質量）が減少したときに、証明される。

下記具体例は、本発明の範囲について制限として作用せずに、その性質をより明確に説明するためにある。

例１

下記組成を有するビヒクル又はキャリアを製造した：

成　　分	Wt.％濃度
蒸留水	68％
エタノール（100プルーフ）	16％
プロピレングリコール	５％
ジプロピレングリコール	５％
ベンジルアルコール	４％
炭酸プロピレン	２％

パントテン酸ヘミカルシウム塩（PTA）を別々の前記ビヒクル部分と混合して、各々５、１

0、20及び30重量％を含有した標品を作り、これら処方剤のpHをpH7～８の範囲にした。
一群の雄性無処置ゴールデン・シリアン（Golden Syrian）ハムスターを用意した。これらの動物は、それらが各側に１つずつ主直径約8mmの卵形側腹器官を有して、ヒトのひげに似た濃い黒色で粗い毛を生やすという点で、ヒトひげ成長に関して許容されるモデルと考えられる。これらの器官はハムスターでアンドロゲンに応答して毛を生やす。各ハムスターの側腹器官はチオグリコール酸ベース化学脱毛剤〔サージェックス（Surgex）〕を適用することにより脱毛して、各動物の一方の器官には１日１回ビヒクル単独10～25μｌを適用し、各動物の他方の器官には等量のアナログ含有ビヒクルを適用した。13週間の適用（１週間のうち５日間１日１回の適用）後に、側腹器官を剃毛し、各々から再生した毛の量（毛質量）を秤量した。毛成長の減少率は、ビヒクル処置側の毛質量値から試験化合物処置側の毛質量（mg）値を差し引き、得られたデルタ値をビヒクル処置側の毛質量値で割り、得られた数に100を掛けることにより計算した。結果は表１に示したとおりである。

例２

Ｄ－パントテン酸一ナトリウム塩（PTAss）を例１の別々のビヒクル部分と混合して、各々５、10、20及び30重量％のアナログを含有した標品を作り、これら処方剤のpHをpH7～８の範囲にした。
一群の雄性無処置ゴールデン・シリアンハムスターを例１のように処理し、抑制率を調べた。結果は表１に示したとおりである。

例３

パントイルアルコール（PTYA）を例１の別々のビヒクル部分と混合して、各々５、10、20及び30重量％のアナログを含有した品を作り、pHをpH7～８の範囲にした。
二群の雄性無処置ゴールデン・シリアンハムスターを例１のように処置し、抑制率を調べた。結果は表１に示したとおりである。

例４

米国特許第4,720,480号明細書で記載された毛成長の既知抑制剤との比較として、１群８匹の動物を例１のビヒクル中10％DFMO（α－ジフルオロメチルオルニチン）含有の組成物で処置した。この処方剤のpHは4.0であった。処置法は例１で記載されたとおりであった。結果は表１に示したとおりである。

例５

コントロールとして、１群８匹の動物において各動物の双方の側腹器官をビヒクル単独で処置した。結果は表１に示したとおりである。

表1

パントテン酸アナログによる毛成長の抑制

ハムスター側腹器官毛質量

(mg±SEM)

処　置	(n)	処　置	無処置	抑制% (±SEM)
5%PTA	8	.738±.13	2.281±.23	67.35±5.81
10%PTA	7	.424±.11	1.716±.23	71.27±8.96
20%PTA	7	.270±.12	1.777±.23	85.85±5.75
30%PTA	8	.160±.06	2.326±.25	92.74±2.76
5%PTAss	8	.644±.15	2.345±.23	72.57±5.18
10%PTAss	7	.364±.10	1.713±.20	80.11±4.38
20%PTAss	7	.500±.10	1.944±.10	74.17±4.83
30%PTAss	8	.396±.95	1.868±.28	79.78±4.75
5%D-PTYA	7	1.069±.15	2.416±.23	55.87±4.32
10%D-PTYA	8	1.095±.32	2.120±.20	48.27±10.96
20%D-PTYA	8	.899±.30	1.481±.32	31.38±13.84
30%D-PTYA	8	1.069±.26	1.625±.30	34.75±8.49
5%DL-PTYA	8	2.670±.23	2.516±.24	<-8.28±7.51>
10%DL-PTYA	7	1.490±.30	2.463±.28	40.30±7.35
20%DL-PTYA	8	1.450±.21	3.075±.21	51.14±7.49
30%DL-PTYA	8	.708±.13	2.567±.19	70.83±5.95
10%DFMO	8	.631±.12	2.115±.37	66.10±7.05
コントロール	8	1.938±.16	2.191±.18	9.72±6.46

PTA　：D-パントテン酸ヘミカルシウム塩

PTAss：D-パントテン酸一ナトリウム塩

PTYA　：D-又はDL-パントテニルアルコール

本発明が、本発明又はそのいずれの態様の精神又は範囲からも逸脱せずに、組成及びについて広範囲の相当パラメーター内で実施できることは明らかであろう。

フロントページの続き

(72)発明者　アールワリア，ガープレット　エス.
アメリカ合衆国メリーランド州、ゲイサースバーグ、ステーブル、ビュー、コート、８６３２
(72)発明者　シャンダー，ダグラス
アメリカ合衆国メリーランド州、ゲイサースバーグ、ハワード、ランディング、ドライブ、１６１１２

審査官　福井　悟

(56)参考文献　特表平０５－５０５８１９（ＪＰ，Ａ）
特公昭３８－０２６４９７（ＪＰ，Ｂ１）
特公昭４５－０１８９９７（ＪＰ，Ｂ１）
特開昭６２－００４２１５（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
A61K 7/00 - 7/50