

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3602127号

(P3602127)

(45) 発行日 平成16年12月15日(2004.12.15)

(24) 登録日 平成16年10月1日(2004.10.1)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 7/06

A 6 1 K 7/06

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 31/19

A 6 1 K 31/195

A 6 1 K 31/195

A 6 1 K 31/38

A 6 1 K 31/38

請求項の数 11 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-515292
 (86) (22) 出願日 平成5年12月16日(1993.12.16)
 (65) 公表番号 特表平8-504822
 (43) 公表日 平成8年5月28日(1996.5.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1993/012266
 (87) 国際公開番号 W01994/014428
 (87) 国際公開日 平成6年7月7日(1994.7.7)
 審査請求日 平成12年12月18日(2000.12.18)
 (31) 優先権主張番号 995,037
 (32) 優先日 平成4年12月22日(1992.12.22)
 (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、ブルーデンシャル、タワー、ビルデ
 イング (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】 スルフヒドリル反応性化合物を用いた毛成長の減少

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物の毛成長の速度を減少させるための非脱毛化粧品組成物であって、
 毛成長を減少させるのに有効量のスルフヒドリル活性化合物を含んでなる上記非脱毛化粧品組成物、但し、上記スルフヒドリル活性化合物は、哺乳動物の皮膚の適用領域における毛包に浸透して、新しい毛の形成を妨げることにより哺乳動物の皮膚の上記領域からの毛成長の速度を減少させる。

【請求項 2】

スルフヒドリル活性化合物が、毛包細胞で遊離システインと反応してシステイン - 混合ジスルフィドを形成する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

スルフヒドリル活性化合物が、毛タンパク質中シスチンでジスルフィド結合を減少させる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

スルフヒドリル活性化合物が毛幹タンパク質でシステイン部分の 1 つと混合ジスルフィド結合も形成する、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

スルフヒドリル活性化合物が、チオサリチル酸、D - システイン、システアミン、カプト
 プリル、N - アセチル - L - システイン、システイニルグリシン、2,3 - ジメルカプト -
 1 - プロパンスルホン酸、メソ - 2,3 - ジメルカプトコハク酸、ジメチルシステアミン、

ジエチルジチオカルバミン酸、D - ペニシラミン、L - システインメチルエステル、L - システインエチルエステル、3,3' - チオジプロピオン酸、イセチオン酸、3 - カルボキシプロピルジスルフィド、3,3' - チオジプロピオン酸ジラウリルエステル、スルファサラジン、3 - (メチルチオ)プロピルアミン、5' - デオキシ - 5' - メチルチオアデノシン、アリルスルフィド、リボ酸、DL - メチオニン - S - メチル - スルホニウムクロリド、ホスホシステアミン、ペニシラミンジスルフィド及びS - 2 - アミノエチル - L - システインから選ばれる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

顔に適用する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

スルフヒドリル活性化合物が遊離 - SH基を有している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

スルフヒドリル活性化合物が遊離 - SH基を有しないチオールである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

スルフヒドリル活性化合物が細胞で遊離 - SH基のある分子に変換されうるチオール又はジスルフィドである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 10】

ゴールデン・シリアンハムスタープロトコールに従い試験したとき少くとも30%毛成長を減少させる、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

ゴールデン・シリアンハムスタープロトコールに従い試験したとき少くとも50%毛成長を減少させる、請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

毛成長の減少

本発明は哺乳動物で毛成長を減少させることに関する。

毛タンパク質は、チオール (-SH) 基を有するアミノ酸システインをかなり多量に含んでいる。毛にその強度及び特徴を与えているのは、シスチンを形成する、毛タンパク質中のシステイン残基間のジスルフィド結合の形成である。

例えば足から毛を除くために脱毛組成物を用いることは当業界で公知である。このような組成物は、皮膚に適用されたとき、一部は毛でジスルフィド結合を破壊することにより毛を消化している。このような組成物は、典型的には消化プロセスを助けるチオグリコール酸カルシウムのような化学剤を含有している。

我々は哺乳動物（ヒトを含む）毛成長の速度がスルフヒドリル活性化合物含有の非脱毛組成物を皮膚に適用することにより減少させうることを発見した。本明細書で用いられるスルフヒドリル活性化合物とは、遊離 - SH基を有する化合物、遊離 - SH基を有しないチオール類と、細胞で遊離 - SH基のある分子に変換されうるチオール類又はジスルフィド類である。本明細書で用いられる非脱毛組成物とは、1回の局所適用後に毛除去及び/又は分解を起こさない組成物である。

いかなる理論にも拘束されないならば、スルフヒドリル活性化合物は少くとも一部は1以上の下記メカニズムで毛成長を減少させると考えられる。毛成長時に、システインがタンパク質鎖中に組み込まれる。タンパク質鎖中のシステイン残基の - SH基はジスルフィド結合（及びシスチン）を形成し、正常毛成長の一部としてタンパク質鎖と一緒に結合させる。スルフヒドリル活性化合物は局所適用されると毛包に浸透し、（1）遊離システインと反応して混合システイン - スルフヒドリル活性化合物ジスルフィド結合を形成し、毛タンパク質に存在するジスルフィド結合中への組込みに利用できるシステインが少くなる；（2）毛タンパク質中のシスチンでジスルフィド結合を減少させ、同時に混合システイン - スルフヒドリル活性化合物ジスルフィド結合を形成し；（3）混合ジスルフィド結合の同時形成なしにシスチンでジスルフィド結合を減少させることにより、毛成長を妨げる。

遊離 - SH基を有する好ましいスルフヒドリル活性化合物にはチオサリチル酸、D - システ

10

20

30

40

50

イン、2-メルカプトエチルアミン(システアミン)、カプトプリル、N-アセチル-L-システイン、システイニルグリシン、2,3-ジメルカプト-1-プロパンスルホン酸、メソ-2,3-ジメルカプトコハク酸、ジメチルシステアミン、ジエチルジチオカルバミン酸、D-ペニシラミン、L-システインメチルエステル及びL-システインエチルエステルがある。

遊離-SH基を有しない好ましいスルフヒドリル活性化合物には3,3'-チオジプロピオン酸、イセチオン酸、3-カルボキシプロピルジスルフィド、3,3'-チオジプロピオン酸ジラウリルエステル、スルファサラジン、3-(メチルチオ)プロピルアミン、5'-デオキシ-5'-メチルチオアデノシン、アリルスルフィド、DL- α -リポ酸(還元型)及びDL-メチオニン-S-メチルスルホニウムクロリドがある。

10

細胞で遊離チオール類に変換される好ましいスルフヒドリル活性化合物には、細胞でシステアミンに脱リン酸化されるホスホシステアミン；細胞で遊離ペニシラミンに還元されるペニシラミンジスルフィド；細胞でシステアミン及びセリン(不活性)に加水分解されるS-2-アミノエチル-L-システインがある。

スルフヒドリル活性化合物は高すぎる分子量(約1000ドルトン以上)でないか、又は高荷電リン酸基を有しないか、あるいは皮膚に適切に浸透しない化合物ではない。

組成物は、スルフヒドリル活性化合物に加えて、皮膚上に上げられるように適合される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。化合物の濃度は飽和溶液まで広範囲に変えることができ、好ましくは1~20重量%である。毛成長の減少は、適用されるスルフヒドリル活性化合物の量が皮膚の単位面積当たりで増加するに従い増す；有効に適用できる最大量は、化合物が皮膚に浸透する速度だけで主に制限される。通常、有効量は皮膚 cm^2 当たり100~2000 μg 又はそれ以上の範囲である。

20

下記具体例は本発明の性質をもっと明確に説明するためであり、その範囲の制限として作用するものではない。

スルフヒドリル活性化合物を含有した組成物により示される毛成長の阻害は、Shanderらの米国特許第5,132,293号、Ahluwaliaの米国特許第5,095,007号及びAhluwaliaらの米国特許第5,096,911号明細書で記載されたゴールデン・シリアン(Golden Syrian)ハムスタープロトコルに従い調べた。4群(各群動物8匹)の雄性無処置ゴールデン・シリアン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つずつ各々長径約8mmの卵形側腹器官を示し、ヒトあごひげに似た濃い黒色で粗い毛を生やすという点でヒトあごひげ成長に関して許容されるモデルと考えられた。これらの器官はハムスターにおいて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、各動物の一方の器官には1日1回ビヒクル単独10~25mgを適用し、各動物の他方の器官には等量の阻害剤含有ビヒクルを適用した。このような適用(1週間に5日)の3週間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。毛成長の減少度は、ビヒクル単独で処理された器官と比較して、阻害剤で処理された器官における毛質量の減少率として表示した。コントロールとして、1群の動物8匹では各動物の側腹器官を双方ともビヒクル単独で処理した。結果は下記表1で示されたとおりであった。

30

表1

スルフヒドリル反応性化合物による毛成長の阻害

化合物	用量	ビヒクル	毛質量 処置 (mg)	未処置 (mg)	減少率
チオサリチル酸	20%	B	0.18±0.04	1.64±0.04	89±2%
2-メルカプトエチルアミン (システアミン)	20%	A	0.30±0.09	1.89±0.34	86±3%
L-システインメチルエステル	20%	A	0.28±0.07	1.91±0.30	86±3%
L-システインエチルエステル	20%	A	0.49±0.08	2.73±0.15	82±3%
N-アセチル-L-システイン	15%	A	0.39±0.07	2.13±0.31	80±4%
2, 3-ジメルカプト-1-プロパンスルホン酸	20%	A	0.64±0.08	3.08±0.27	79±3%
ジメチルアミノエタンチオール	20%	A	0.34±0.05	1.77±0.19	78±6%
ホスホシステアミン	25%	E	0.50±0.10	1.94±0.17	74±4%
3-カルボキシプロピルジスルフィド	15%	A	0.70±0.14	2.63±0.26	74±4%
3, 3'-チオジプロピオン酸	20%	A	0.76±0.12	2.80±0.25	73±4%
ジエチルジチオカルバミン酸	15%	A	0.65±0.09	2.28±0.25	68±7%
D-ペニシラミン	15%	A	0.57±0.07	1.87±0.3	65±5%
スルファサラジン	20%	C	0.88±0.14	2.32±0.21	61±6%
D-システイン	10%	A	1.20±0.17	2.92±0.24	60±3%
5'-デオキシ-5'-メチルチオアデノシン	10%	A	1.25±0.17	2.97±0.27	57±6%
カプトプリル	10%	A	1.49±0.20	3.50±0.15	57±5%
DL- α -リボ酸 (還元型)	15%	A	0.74±0.09	1.73±0.19	56±6%
システイニル-グリシン	15%	A	0.93±0.18	2.26±0.26	55±8%
D-ペニシラミンジスルフィド	15%	A	1.09±0.23	2.36±0.30	55±4%
イセチオン酸	15%	A	1.45±0.22	3.03±0.31	50±7%
メソ-2, 3-ジメルカプトコハク酸	20%	C	1.08±0.16	2.23±0.28	50±5%
3, 3'-チオジプロピオン酸ジラウリルエステル	20%	D	1.07±0.10	2.15±0.08	50±4%
S-2-アミノエチル-L-システイン	20%	A	0.99±0.20	2.15±0.35	50±11%
3, 3'-チオジプロピオン酸ジラウリルエステル	5%	D	1.70±0.21	2.39±0.16	30±7%

表1 (つづき)

スルフヒドリル反応性化合物による毛成長の阻害

化合物	用量	ビヒクル	毛質量		
			処置 (mg)	未処置 (mg)	減少率
3-(メチルチオ)プロピルアミン	2%	A	0.97±0.13	1.27±0.10	22±13%
アリルスルフィド	20%	B	1.74±0.16	2.22±0.22	17±10%
DL-α-リボ酸 (還元型)	5%	B	2.67±0.26	3.22±0.32	16±5%

ビヒクルA: 68%蒸留水、16%エタノール(100プルーフ)、5%プロピレングリコール、5%ジプロピレングリコール、4%ベンジルアルコール、2%炭酸プロピレン

ビヒクルB: 80%エタノール(190プルーフ)、17.5%蒸留水、2%プロピレングリコール

ビヒクルC: 乳化剤、界面活性剤及び保存剤を含めた一般化粧品成分を含有したモイスチャライジングローション

ビヒクルD: 75%アセトン、20%炭酸プロピレン、5%ベンジルアルコール、

ビヒクルE: 86%蒸留水、4%プロピレングリコール、4%ジプロピレングリコール、4%炭酸プロピレン、2%エタノール

好ましい組成物は、上記操作に従い試験されたとき、少なくとも30%、更に好ましくは少なくとも50%の毛成長の減少を示した組成物である。

一部のスルフヒドリル反応性化合物の下記生化学的性質: (1) 化合物による毛幹システインの減少率; (2) インビトロでシステイン-混合ジスルフィドを形成する化合物の能力; (3) 毛幹でシステイン-混合ジスルフィドを形成する化合物の能力; (4) シスチンを減少させる化合物の能力について試験した。

スルフヒドリル反応性化合物による毛幹システインの減少率は、下記操作に従い測定した。ハムスター側腹器官毛のアミノ酸分析は、市販アミノ酸分析システム〔ピコ-タグ(Pico-Tag)システム; MA、ミルフォードのウォーターズ・アソシエーツ社(Waters Associates, Inc.)から市販〕を用いて行った。毛を十分に洗浄し、その後115℃で一夜HCl蒸気により加水分解した。加水分解された毛(遊離アミノ酸)をフェニルイソチオシアネート

10

20

30

40

50

で誘導して、各アミノ酸のフェニルチオヒダントイン誘導体を得、次いでこれをC - 18逆相クロマトグラフィー（HPLC）により分離し、インラインUVスペクトロフォトメーターで定量した。スルフヒドリル活性化合物の一部による毛幹中システインレベルの減少は、少くとも一部においてこれらの化合物による毛成長の減少に関与していると考えられる。

毛幹でシステイン - 混合ジスルフィドを形成するスルフヒドリル反応性化合物の能力は、下記操作に従い調べた。ゴールデン・シリアンハムスター 8 匹の群を、一方の側腹器官（処置部位）ではスルフヒドリル活性化合物、他方の側腹器官（コントロール部位）ではスルフヒドリル活性化合物なしにキャリアビヒクルで局所処置した。キャリアビヒクルは表 1 で得られた結果と同様であった。13日間の処置（月～金曜、18日間にわたる）後、処置側腹器官から毛幹を集め、システイン - 混合ジスルフィドの存在について分析した。毛幹でシステイン - 混合ジスルフィドを形成する一部のスルフヒドリル反応性化合物の能力は、毛幹タンパク質が最終翻訳後成熟（ジスルフィド形成）をうけないことから、少くとも一部においてこれらの化合物による毛成長の減少に関与していると考えられる。

インビトロでシステイン - 混合ジスルフィドを形成するスルフヒドリル反応性化合物の能力は、生理学的条件下（即ち、pH7.4及び37 °Cの温度）で試験管中スルフヒドリル反応性化合物をシスチン又はシステインと共にインキュベートすることにより調べた。これら化合物とシステイン又はシスチンとの反応はHPLC分析により評価した。インビトロでシステイン - 混合ジスルフィドを形成するスルフヒドリル反応性化合物の能力は、その化合物が皮膚に局所適用されたとき毛幹のタンパク質中へのシステイン組込み前に毛包球中に存在する遊離システインとシステイン - 混合ジスルフィドを形成できることを示していると考えられる。

シスチンを減少させるスルフヒドリル反応性化合物の能力は、温度及びpHの生理学的条件下（37 °C、pH7.4）で各スルフヒドリル化合物をシスチンと共にインキュベートすることにより調べた。インキュベート後、サンプルを誘導し、前記のようにHPLCで分析した。システアミン、ホスホシステアミン及びジメチルシステアミンについて、サンプルを、アミノ酸分析で用いられたUV検出器の代わりに電気化学検出器を用いて、誘導せずに分析した。化合物によるシスチン減少の測定は、インキュベート混合物中システイン（遊離チオール）の生成に基づいていた。毛タンパク質中シスチンでジスルフィド結合を減少させて、毛成長を減少させていると考えられる。

これら性質の試験の結果は表 2 で記録されている。

10

20

30

表 2

選択されたスルフヒドリル反応剤の生化学的性質

スルフヒドリル反応剤	毛幹システイン		システイン混合		シスチン の減少 [*]
	毛幹 の減少率	システイン	ジスルフィド インビトロ	毛幹 の形成	
D-ペニシラミン	50%	YES	YES	YES	ND [*]
システアミン	50%		YES	YES	YES
ジメチルスステアミン	28%		YES	YES	YES
ホスホスステアミン	24%		YES [*]	YES [*]	ND [*]
ジメルカプトプロパンスルホン酸	40%		YES	NO	YES
メソ-ジメルカプトコハク酸	22%		NO	ND [*]	YES
カプトプリル	26%		YES	ND [*]	YES
5'-デオキシメチルチオアデノシン	11%		NO	ND [*]	NO
ジエチルジチオカルバミン酸	18%		NO	ND [*]	NO
チオサリチル酸	14%		NO	ND [*]	NO
スルファサラジン	(-2%)		NO	ND [*]	NO
システイニル-グリシン	ND [*]		ND [*]	ND [*]	YES
α-リボ酸	ND [*]		NO	ND [*]	NO

ND^{*} : 未決定

他の態様も請求の範囲内にある。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/44	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/60	A 6 1 K 31/60
A 6 1 K 31/655	A 6 1 K 31/655
A 6 1 K 31/66	A 6 1 K 31/66
A 6 1 K 31/70	A 6 1 K 31/70
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00
// C 0 7 D 207/16	C 0 7 D 207/16
C 0 7 D 339/04	C 0 7 D 339/04

(72)発明者 シヤンダー, ダグラス

アメリカ合衆国メリーランド州、ゲイザースバーグ、ハワード、ランディング、ドライブ、1 6 1
1 2

(72)発明者 アールワリア、ガーブリート エス.

アメリカ合衆国メリーランド州、ゲイザースバーグ、ステーブル、ビュー、コート、8 6 3 2

(72)発明者 マークス - デル グロツソ, ダイアナ

アメリカ合衆国メリーランド州、ケンジントン、ウェスト、ブルック、レーン、4 5 1 3

審査官 内藤 伸一

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)

A61K 31/13, 7/06, 31/19, 31/195, 31/38, 31/44, 31/44, 31/60, 31/655, 31/66, 31/70
C07D207/16
C07D339/04
CA(STN)
REGISTRY(STN)