



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111032010 A

(43)申请公布日 2020.04.17

(21)申请号 201980004029.8

(22)申请日 2019.03.18

(30)优先权数据

2018-062833 2018.03.28 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.02.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2019/011137 2019.03.18

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/188486 JA 2019.10.03

(71)申请人 株式会社漫丹

地址 日本大阪府

申请人 国立大学法人大阪大学

(72)发明人 中岛辉惠 仓田隆一郎 藤田郁尚

冈田文裕

(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 王博 褚瑶杨

(51)Int.Cl.

A61K 8/63(2006.01)

A61K 31/56(2006.01)

A61K 31/704(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

A61P 17/16(2006.01)

A61Q 15/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书14页 附图8页

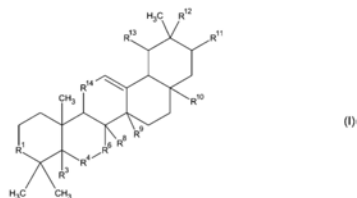
(54)发明名称

止汗剂

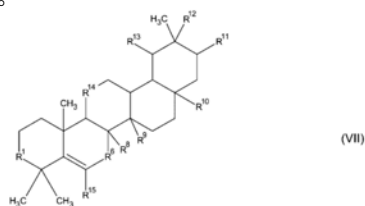
(57)摘要

提供一种用于控制汗腺引起的汗分泌的止汗剂,该止汗剂不会堵塞汗孔,能够作用于汗腺而控制汗的分泌,其中,该止汗剂含有选自由式(I)所表示的化合物、其衍生物、式(VII)所表示的化合物及其衍生物组成的组中的至少一种五环式化合物作为用于控制汗腺引起的汗分泌的

有效成分。



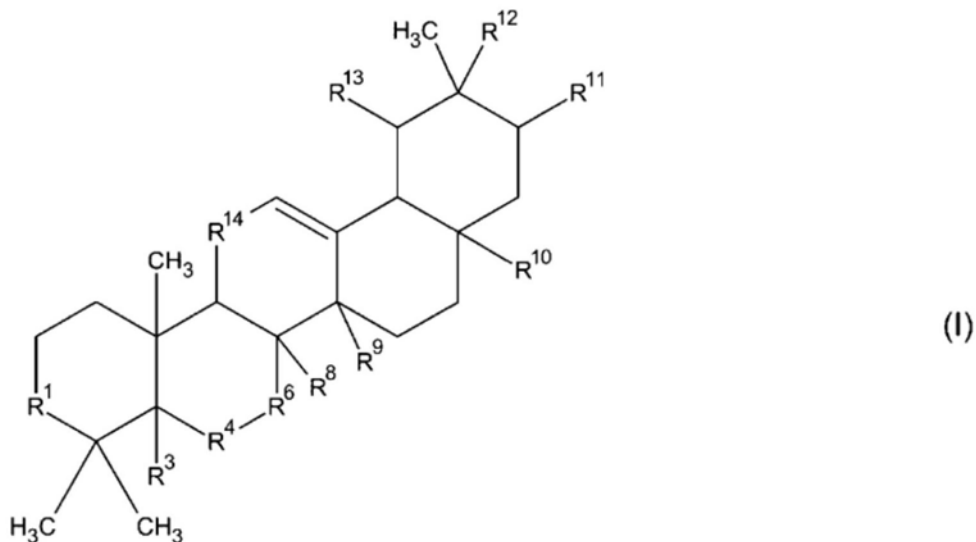
(I)



(VII)

1. 一种止汗剂, 其为用于抑制汗的分泌的止汗剂, 其特征在于, 其含有选自由式 (I) 所表示的五环式化合物、所述式 (I) 所表示的五环式化合物的衍生物、式 (VII) 所表示的五环式化合物和所述式 (VII) 所表示的五环式化合物的衍生物组成的组中的至少一种五环式化合物作为用于抑制汗分泌的有效成分,

[化1]



式中, R^1 表示式 (II) 所表示的基团或式 (III) 所表示的基团,

[化2]



式中, R^2 表示氢原子、羟基、具有或不具有取代基的碳原子数为 1~12 的烷氧基、具有或不具有取代基的碳原子数为 1~12 的烷酰基、具有或不具有取代基的碳原子数为 1~12 的烷酰基氧基或具有或不具有取代基的吡喃葡萄糖酸基氧基,

[化3]



R^3 表示氢原子或羟基, R^4 表示所述式 (III) 所表示的基团或式 (IV) 所表示的基团,

[化4]



式中, R^5 表示氢原子、卤原子、羟基或碳原子数为 1~6 的烷基,

R^6 表示所述式 (III) 所表示的基团或式 (V) 所表示的基团,

[化5]

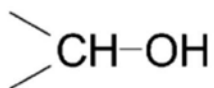


式中, R^7 表示氢原子、羟基或碳原子数为 1~6 的烷基,

R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、羟基或碳原子数为 1~6 的烷基, R^{10} 表示碳原子数为 1~6

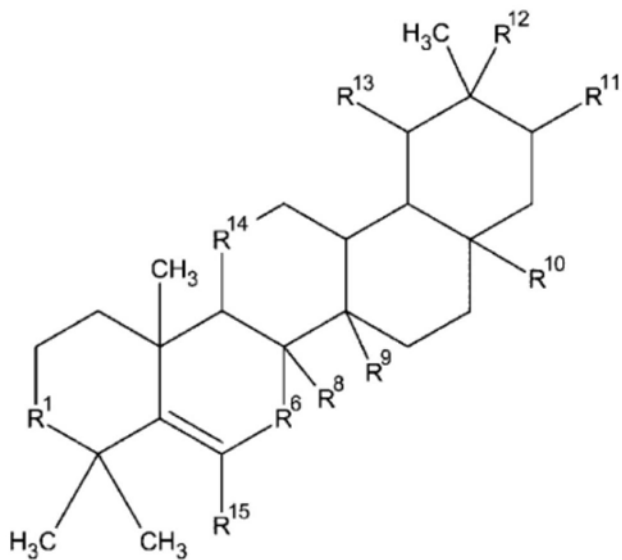
的烷基或羧基, R^{11} 表示氢原子、羟基、碳原子数为1~6的烷基或羧基, R^{12} 表示氢原子、碳原子数为1~6的烷基或羧基, R^{13} 表示氢原子或碳原子数为1~6的烷基, R^{14} 表示式 (III) 所表示的基团或式 (VI) 所表示的基团,

[化6]



(VI)

[化7]



(VII)

式中, R^1 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 与前述相同, R^{15} 表示氢原子、卤原子或羟基。

止汗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及止汗剂。更详细而言,本发明涉及对化妆用途中所用的止汗剂、医疗用途中所用的止汗剂等有用的止汗剂。

背景技术

[0002] 据认为,人的汗腺通过分泌汗而参与体温的调节和废物的排泄。另外,汗的过度分泌有时会导致皮肤发粘。因此,正在开发一种堵塞汗腺的汗孔而以物理方式抑制汗分泌的止汗剂(例如参见专利文献1)。

[0003] 但是,若堵塞汗腺的汗孔,可能会不必要地抑制汗的分泌。近年来,由于消费者日益提高的安全意识,迫切需要一种即便不堵塞汗孔也能作用于汗腺而控制汗分泌的新型止汗剂。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:日本特开平5-814号公报

发明内容

[0007] 发明所要解决的课题

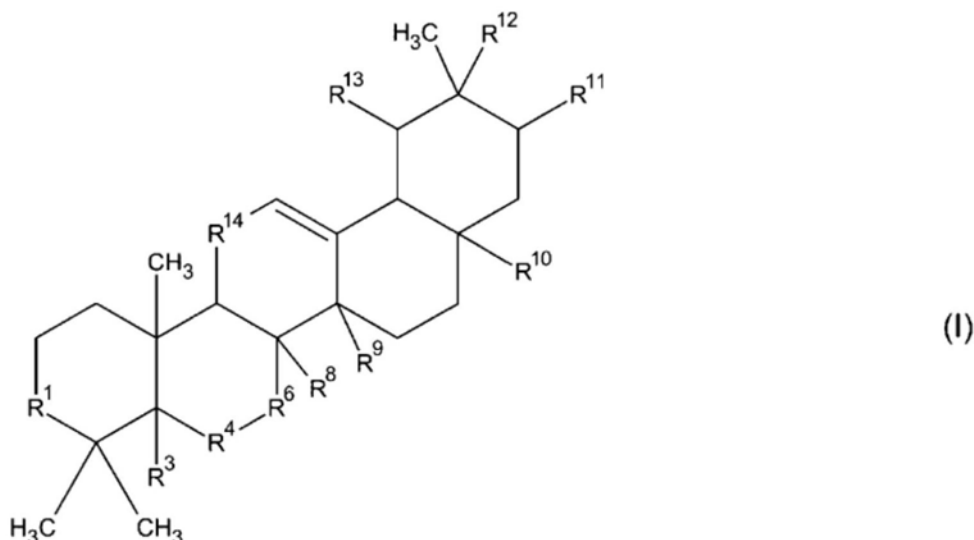
[0008] 本发明是鉴于上述现有技术而进行的,其目的在于提供一种即便不堵塞汗孔也能作用于汗腺而控制汗分泌的止汗剂。

[0009] 用于解决课题的手段

[0010] 本发明涉及一种止汗剂,其为用于控制汗腺引起的汗分泌的止汗剂,其特征在于,其含有选自由式(I)所表示的化合物、上述式(I)所表示的化合物的衍生物、式(VII)所表示的化合物和上述式(VII)所表示的化合物的衍生物组成的组中的至少一种五环式化合物作为用于控制汗腺引起的汗分泌的有效成分。

[0011] [化1]

[0012]

[0013] [式中, R^1 表示式(II):

[0014] [化2]

[0015]



[0016] (式中, R^2 表示氢原子、羟基、具有或不具有取代基的碳原子数为1~12的烷氧基、具有或不具有取代基的碳原子数为1~12的烷酰基、具有或不具有取代基的碳原子数为1~12的烷酰基氧基或具有或不具有取代基的吡喃葡萄糖酸基氧基)

[0017] 所表示的基团或式(III):

[0018] [化3]

[0019]

[0020] 所表示的基团, R^3 表示氢原子或羟基, R^4 表示上述式(III)所表示的基团或式(IV):

[0021] [化4]

[0022]

[0023] (式中, R^5 表示氢原子、卤原子、羟基或碳原子数为1~6的烷基)[0024] 所表示的基团, R^6 表示上述式(III)所表示的基团或式(V):

[0025] [化5]

[0026]

[0027] (式中, R^7 表示氢原子、羟基或碳原子数为1~6的烷基)

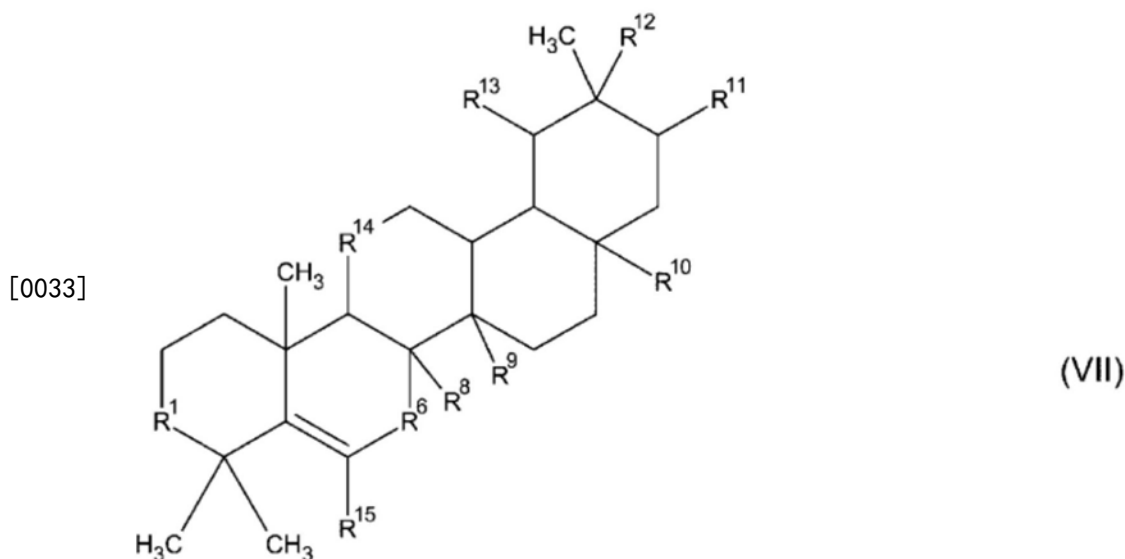
[0028] 所表示的基团, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、羟基或碳原子数为1~6的烷基, R^{10} 表示碳原子数为1~6的烷基或羧基, R^{11} 表示氢原子、羟基、碳原子数为1~6的烷基或羧基, R^{12} 表示氢原子、碳原子数为1~6的烷基或羧基, R^{13} 表示氢原子或碳原子数为1~6的烷基, R^{14} 表示上述式(III)所表示的基团或式(VI):

[0029] [化6]



[0031] 所表示的基团。]

[0032] [化7]



[0034] (式中, R^1 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 与上述相同, R^{15} 表示氢原子、卤原子或羟基。)

[0035] 发明的效果

[0036] 根据本发明, 可以提供一种即便不堵塞汗孔也能作用于汗腺而控制汗分泌的止汗剂。

附图说明

[0037] 图1中, (A) 是在试验例1中与实施例1中得到的止汗剂和制造例3中得到的汗腺刺激剂两者接触后的总汗腺的一部分的延时拍摄图像的附图代用照片, (B) 是示出对 (A) 中的框包围部分中所包含的细胞的核的运动进行观察的结果的附图代用照片。

[0038] 图2中, (A) 是示出在试验例1中对使实施例1中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果的曲线图, (B) 是示出对使比较例1的对照试样与总汗腺接触时的汗腺的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果的曲线图。

[0039] 图3是示出在试验例2中对使实施例2中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果的曲线图。

[0040] 图4是示出在试验例2中对使实施例3中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果的曲线图。

[0041] 图5是示出在试验例2中对使实施例4中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果的曲线图。

[0042] 图6是示出在试验例2中对使实施例5中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果的曲线图。

[0043] 图7是示出在试验例2中对使实施例6中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分

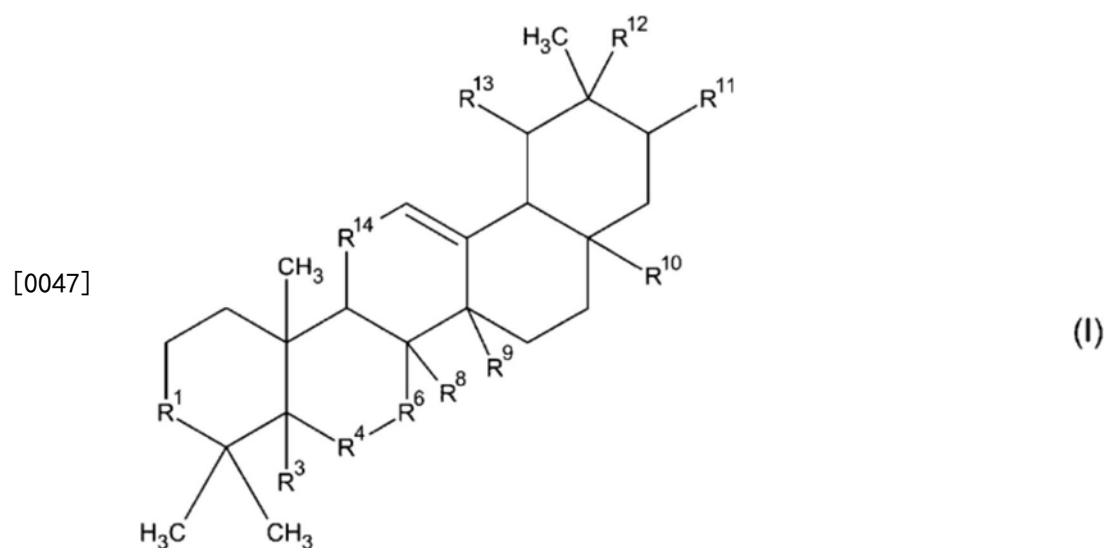
泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果的曲线图。

[0044] 图8是示出在试验例2中对使实施例7中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果的曲线图。

具体实施方式

[0045] 本发明的止汗剂为用于控制汗的分泌的止汗剂,其特征在于,其含有选自由式(I)所表示的化合物、式(I)所表示的化合物的衍生物、式(VII)所表示的化合物和式(VII)所表示的化合物的衍生物组成的组中的至少一种五环式化合物作为用于控制汗腺引起的汗分泌的有效成分。

[0046] [化8]



[0048] [式中, R¹表示式(II):

[0049] [化9]



[0051] (式中, R²表示氢原子、羟基、具有或不具有取代基的碳原子数为1~12的烷氧基、具有或不具有取代基的碳原子数为1~12的烷酰基、具有或不具有取代基的碳原子数为1~12的烷酰基氧基或具有或不具有取代基的吡喃葡萄糖酸基氧基。)

[0052] 所表示的基团或式(III):

[0053] [化10]



[0055] 所表示的基团, R³表示氢原子或羟基, R⁴表示式(III)所表示的基团或式(IV):

[0056] [化11]



[0058] (式中, R⁵表示氢原子、卤原子、羟基或碳原子数为1~6的烷基)

[0059] 所表示的基团, R^6 表示式(III)所表示的基团或式(V):

[0060] [化12]



[0062] (式中, R^7 表示氢原子、羟基或碳原子数为1~6的烷基)

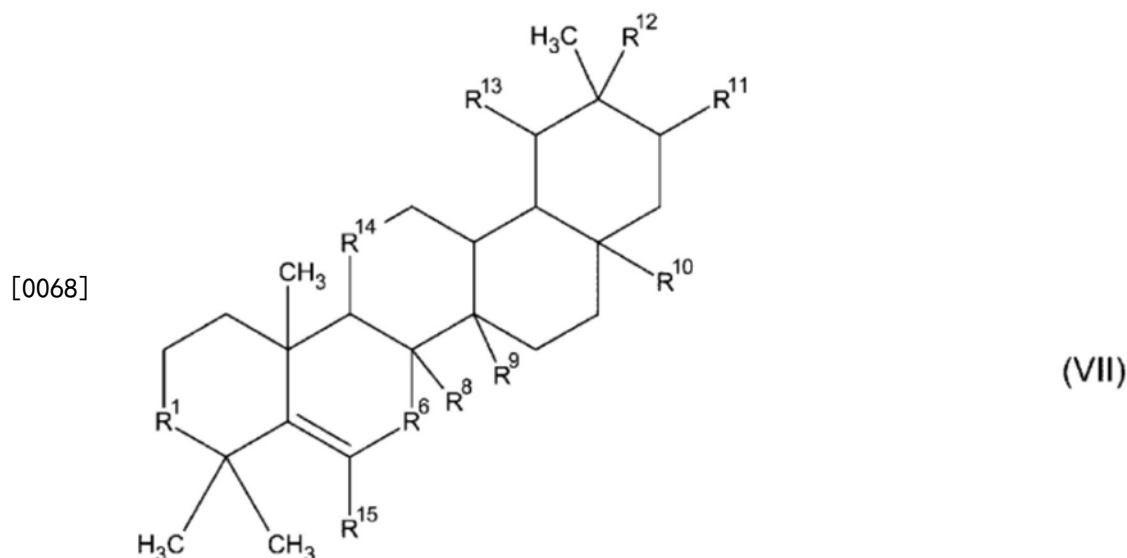
[0063] 所表示的基团, R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、羟基或碳原子数为1~6的烷基, R^{10} 表示碳原子数为1~6的烷基或羧基, R^{11} 表示氢原子、羟基、碳原子数为1~6的烷基或羧基, R^{12} 表示氢原子、碳原子数为1~6的烷基或羧基, R^{13} 表示氢原子或碳原子数为1~6的烷基, R^{14} 表示式(III)所表示的基团或式(VI):

[0064] [化13]



[0066] 所表示的基团。]

[0067] [化14]



[0069] (式中, R^1 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 与上述相同, R^{15} 表示氢原子、卤原子或羟基。)

[0070] 式(I)所表示的化合物、式(I)所表示的化合物的衍生物、式(VII)所表示的化合物和式(VII)所表示的化合物的衍生物作用于人的汗腺的分泌管,对汗分泌时的汗腺的分泌管的运动进行控制。因此,根据本发明的止汗剂,即使不堵塞汗孔也能作用于汗腺而控制汗的分泌。

[0071] 式(I)所表示的化合物中, R^1 为式(II)所表示的基团或式(III)所表示的基团。

[0072] 式(II)所表示的基团中, R^2 为氢原子、羟基、具有或不具有取代基的碳原子数为1~12的烷氧基、具有或不具有取代基的碳原子数为1~12的烷酰基、具有或不具有取代基的碳原子数为1~12的烷酰基氧基或具有或不具有取代基的吡喃葡萄糖酸基氧基。

[0073] 作为碳原子数为1~12的烷氧基,可以举出例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、环丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正庚氧基、正辛氧基、正

壬氧基、正癸氧基、正十二烷氧基、2-乙基己氧基、环己氧基、环辛氧基等,但本发明并不仅限于上述示例。作为碳原子数为1~12的烷氧基可以具有的取代基,可以举出例如卤原子;甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等碳原子数为1~6的烷基;羟基;氨基;羧基;氰基;硝基;巯基等,但本发明并不仅限于上述示例。

[0074] 作为碳原子数为1~12的烷酰基,可以举出例如甲酰基、乙酰基、正丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、正戊酰基、叔丁基羧基、正己酰基等,但本发明并不仅限于上述示例。作为碳原子数为1~12的烷酰基可以具有的取代基,可以举出例如卤原子、碳原子数为1~6的烷基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、巯基等,但本发明并不仅限于上述示例。烷酰基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基与碳原子数为1~12的烷氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基相同。

[0075] 作为碳原子数为1~12的烷酰基氧基,可以举出例如甲酰基氧基、乙酰基氧基、正丙酰基氧基、正丁酰基氧基、异丁酰基氧基、正戊酰基氧基、叔丁基羧氧基、正己酰基氧基等,但本发明并不仅限于上述示例。作为碳原子数为1~12的烷酰基氧基可以具有的取代基,可以举出例如卤原子、碳原子数为1~6的烷基、羟基、氨基、羧基、氰基、硝基、巯基、具有或不具有取代基的杂环基等,但本发明并不仅限于上述示例。烷酰基氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基与碳原子数为1~12的烷氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基相同。作为杂环基,可以举出例如呋喃基、吡啶基、噻吩基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基等,但本发明并不仅限于上述示例。作为杂环基可以具有的取代基,可以举出例如碳原子数为1~6的烷基、羟基、硝基、氰基等,但本发明并不仅限于上述示例。杂环基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基与碳原子数为1~12的烷氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基相同。

[0076] 作为吡喃葡萄糖酸基氧基可以具有的取代基,可以举出例如碳原子数为1~6的烷基、羟基、硝基、氰基、吡喃葡萄糖酸基等,但本发明并不仅限于上述示例。吡喃葡萄糖酸基氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基与碳原子数为1~12的烷氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基相同。

[0077] 在 R^1 中,从提高止汗作用的方面考虑,优选式(II)所表示的基团。这种情况下,从提高止汗作用的方面考虑,式(II)的 R^2 优选为羟基、具有或不具有取代基的碳原子数为1~12的烷酰基氧基或者具有或不具有取代基的吡喃葡萄糖酸基氧基,更优选为羟基、具有羧基作为取代基的碳原子数为1~12的烷酰基氧基或具有吡喃葡萄糖基作为取代基的吡喃葡萄糖酸基氧基。

[0078] R^3 为氢原子或羟基。在 R^3 中,从提高止汗作用的方面考虑,优选氢原子。

[0079] R^4 为式(III)所表示的基团或式(IV)所表示的基团。在式(IV)所表示的基团中, R^5 为氢原子、卤原子、羟基或碳原子数为1~6的烷基。 R^5 中使用的碳原子数为1~6的烷基与碳原子数为1~12的烷氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基相同。在 R^4 中,从提高止汗作用的方面考虑,优选式(IV)所表示的基团。这种情况下,式(IV)的 R^5 优选为氢原子。

[0080] R^6 为式(III)所表示的基团或式(V)所表示的基团。在式(V)所表示的基团中, R^7 为氢原子、羟基或碳原子数为1~6的烷基。 R^7 中使用的碳原子数为1~6的烷基与碳原子数为1

~12的烷氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基相同。从提高止汗作用的方面考虑, R^6 优选为式(V)所表示的基团。这种情况下, 式(V)的 R^7 优选为氢原子。

[0081] R^8 和 R^9 各自独立地为氢原子、羟基或碳原子数为1~6的烷基。 R^8 和 R^9 中使用的碳原子数为1~6的烷基与碳原子数为1~12的烷氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基相同。从提高止汗作用的方面考虑, R^8 优选为氢原子和碳原子数为1~6的烷基, 更优选为碳原子数为1~6的烷基。从提高止汗作用的方面考虑, R^9 优选为氢原子和碳原子数为1~6的烷基, 更优选为碳原子数为1~6的烷基。

[0082] R^{10} 为碳原子数为1~6的烷基或羧基。 R^{10} 中使用的碳原子数为1~6的烷基与碳原子数为1~12的烷氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基相同。从提高止汗作用的方面考虑, R^{10} 优选为碳原子数为1~6的烷基、优选为甲基。

[0083] R^{11} 为氢原子、羟基、碳原子数为1~6的烷基或羧基。 R^{11} 中使用的碳原子数为1~6的烷基与碳原子数为1~12的烷氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基相同。从提高止汗作用的方面考虑, R^{11} 优选为氢原子或羟基, 更优选为氢原子。

[0084] R^{12} 为氢原子、碳原子数为1~6的烷基或羧基。 R^{12} 中使用的碳原子数为1~6的烷基与碳原子数为1~12的烷氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基相同。从提高止汗作用的方面考虑, R^{12} 优选为羧基。

[0085] R^{13} 为氢原子或碳原子数为1~6的烷基。 R^{13} 中使用的碳原子数为1~6的烷基与碳原子数为1~12的烷氧基可以具有的取代基中使用的碳原子数为1~6的烷基相同。从提高止汗作用的方面考虑, R^{13} 优选为氢原子。

[0086] R^{14} 为式(III)所表示的基团或式(VI)所表示的基团。从提高止汗作用的方面考虑, R^{14} 优选为式(III)所表示的基团。

[0087] 作为式(I)所表示的化合物的衍生物, 可以举出例如式(I)所表示的化合物的金属盐、式(I)所表示的化合物的无机碱盐、式(I)所表示的化合物的有机胺盐、式(I)所表示的化合物的酯等, 但本发明并不仅限于上述示例。作为金属盐, 可以举出例如钠盐、钾盐等碱金属盐; 镁盐、钙盐等碱土金属盐等, 但本发明并不仅限于上述示例。作为无机碱盐, 可以举出例如铵盐等, 但本发明并不仅限于上述示例。作为有机胺盐, 可以举出例如三乙醇胺盐、三乙胺盐等, 但本发明并不仅限于上述示例。作为式(I)所表示的化合物的酯, 可以举出例如式(I)所表示的化合物与碳原子数为1~24的醇的酯、式(I)所表示的化合物与吡哆醇的酯等, 但本发明并不仅限于上述示例。作为碳原子数为1~24的醇, 可以举出例如甲醇、丁醇、丙醇等低级醇; 肉豆蔻醇、鲸蜡醇、硬脂醇、山嵛醇、油醇等高级醇; 甘油等多元醇等, 但本发明并不仅限于上述示例。

[0088] 作为式(I)所表示的化合物及其衍生物, 能够使用商业上可容易获得的化合物。作为商业上可容易获得的化合物, 可以举出例如甘珀酸、甘珀酸二钠、甘草次酸、甘草酸、INI-0602、熊果酸、齐墩果酸、齐墩果酮酸、 α -胰淀素、 β -胰淀素等, 但本发明并不仅限于上述示例。另外, 式(I)所表示的化合物及其衍生物能够容易地合成。甘草次酸可以为18 α -甘草次酸, 也可以为18 β -甘草次酸。

[0089] 在式(VII)所表示的化合物中, R^1 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 与式(I)所表示的化合物中的 R^1 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 相同。 R^{15} 为氢原子、卤原子或羟基。

[0090] 作为式(VII)所表示的化合物的衍生物, 可以举出例如式(VII)所表示的化合物的

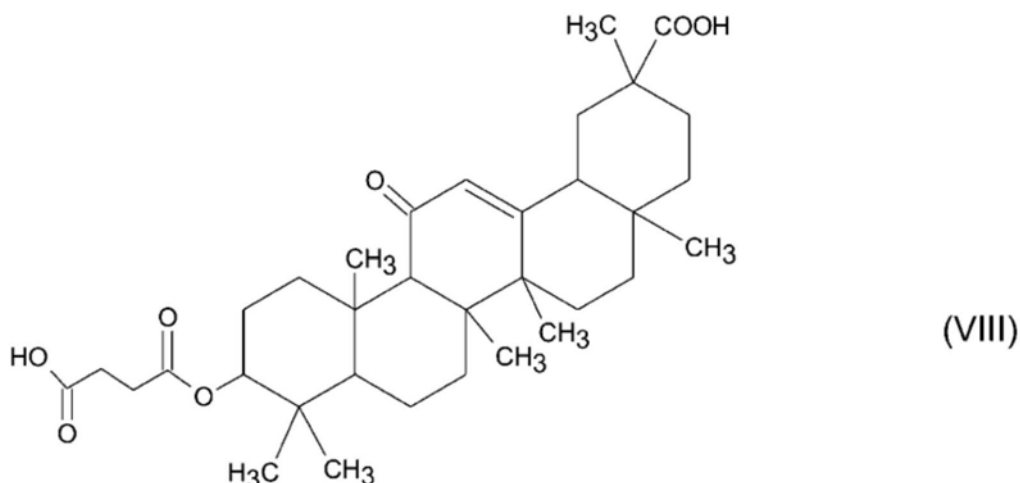
金属盐、式 (VII) 所表示的化合物的无机碱盐、式 (VII) 所表示的化合物的有机胺盐、式 (VII) 所表示的化合物的酯等,但本发明并不仅限于上述示例。作为金属盐,可以举出例如钠盐、钾盐等碱金属盐;镁盐、钙盐等碱土金属盐等,但本发明并不仅限于上述示例。作为无机碱盐,可以举出例如铵盐等,但本发明并不仅限于上述示例。作为有机胺盐,可以举出例如三乙醇胺盐、三乙胺盐等,但本发明并不仅限于上述示例。作为式 (VII) 所表示的化合物的酯,可以举出例如式 (VII) 所表示的化合物与碳原子数为1~24的醇的酯、式 (VII) 所表示的化合物与吡哆醇的酯等,但本发明并不仅限于上述示例。作为碳原子数为1~24的醇,可以举出例如甲醇、丁醇、丙醇等低级醇;肉豆蔻醇、鲸蜡醇、硬脂醇、山嵛醇、油醇等高级醇;甘油等多元醇,但本发明并不仅限于上述示例。

[0091] 作为式 (VII) 所表示的化合物及其衍生物,能够使用商业上可容易获得的化合物。另外,式 (VII) 所表示的化合物及其衍生物能够容易地合成。

[0092] 五环式化合物可以单独使用,也可以合用两种以上。在五环式化合物中,从提高止汗作用的方面考虑,优选式 (I) 所表示的化合物及其衍生物,更优选式 (I) 中 R^1 为式 (II) 所表示的基团、 R^3 为氢原子、 R^4 为式 (IV) 所表示的基团、 R^6 为式 (V) 所表示的基团、 R^8 和 R^9 为碳原子数为1~6的烷基、 R^{10} 为甲基、 R^{11} 为氢原子或羟基、 R^{12} 为羧基、 R^{13} 为氢原子、 R^{14} 为式 (III) 所表示的基团的化合物及其衍生物,进一步优选式 (VIII) :

[0093] [化15]

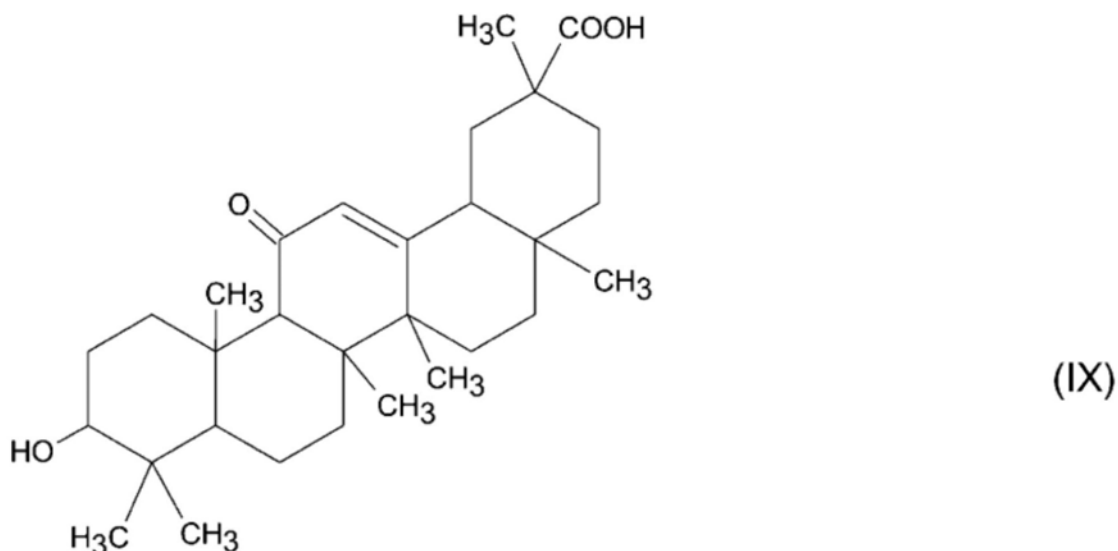
[0094]



[0095] 所表示的化合物、式 (VIII) 所表示的化合物的碱金属盐、式 (IX) :

[0096] [化16]

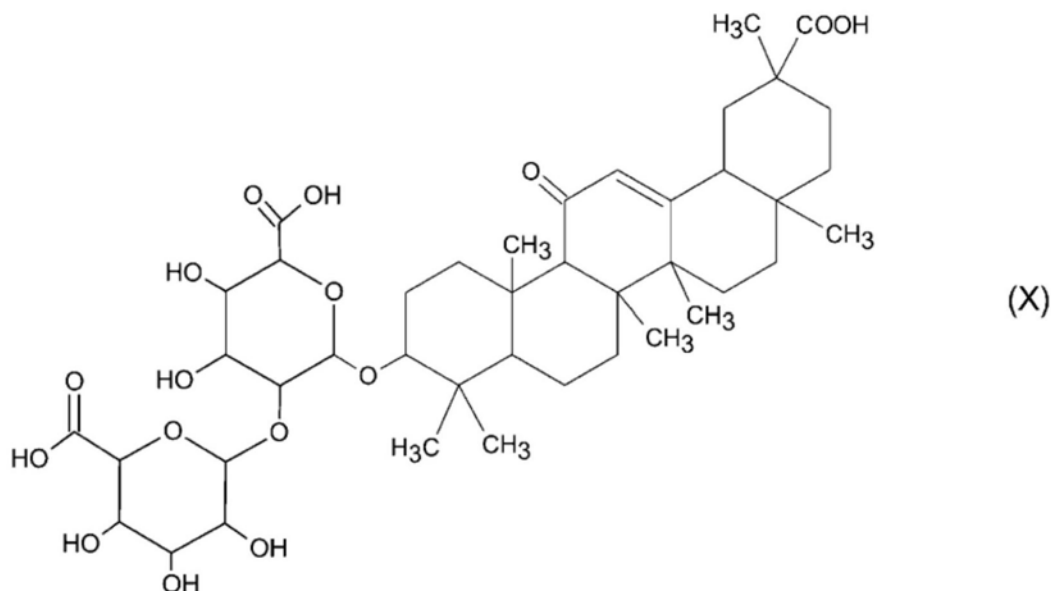
[0097]



[0098] 所表示的化合物、式 (IX) 所表示的化合物的碱金属盐、式 (IX) 所表示的化合物与碳原子数为1~24的醇的酯、式 (IX) 所表示的化合物与吡哆醇的酯、式 (X) :

[0099] [化17]

[0100]



[0101] 所表示的化合物、式 (X) 所表示的化合物的碱金属盐和式 (X) 所表示的化合物的铵盐,更进一步优选式 (VIII) 所表示的化合物和式 (VIII) 所表示的化合物的碱金属盐。

[0102] 从充分表现出止汗作用的方面考虑,本发明的止汗剂中的五环式化合物的含量优选为0.0000001质量%以上、更优选为0.0001质量%以上,从降低对使用者的负担的方面考虑,优选为10质量%以下、更优选为0.6质量%以下。

[0103] 在不妨碍本发明目的的范围内,可以在本发明的止汗剂中混配助剂。作为助剂,可以举出例如表面活性剂、醇、清凉剂、植物提取物、香料、螯合剂、抗氧化剂、防腐剂、增稠剂等,但本发明并不仅限于上述示例。

[0104] 如上所述,根据本发明的止汗剂,由于含有上述五环式化合物作为用于控制汗腺引起的汗分泌的有效成分,因此能够作用于汗腺的分泌管而对汗分泌时的汗腺的分泌管的运动进行控制。由此,根据本发明的止汗剂,即使不堵塞汗孔也能作用于汗腺而控制汗的分

泌。因此,本发明的止汗剂被期待用于例如化妆用途中使用的止汗剂、医疗用途中使用的止汗剂等。另外,本发明的止汗剂被期待用作用于完全阻碍汗分泌的止汗剂、用于缓和汗分泌的止汗剂等与使用者的要求相应的止汗剂。

[0105] 实施例

[0106] 以下通过实施例来更详细地说明本发明,但本发明并不仅限于这些实施例。需要说明的是,在下述实施例等中,简称的含义如下所述。

[0107] <简称的说明>

[0108] HEPES:2-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]乙烷磺酸

[0109] PBS:磷酸缓冲生理盐水

[0110] 5×PBS:5倍浓度的磷酸缓冲生理盐水

[0111] 制造例1

[0112] 在500μL PBS中添加细胞骨架染色试剂[Cytoskeleton公司制造、商品名:Acti-stain 488、Acti-stain 488的浓度:14μM]3.5μL、细胞膜染色试剂[Thermo Fisher Scientific(Thermo Fisher Scientific)公司制造、商品名:CellMask]4μL、和核染色试剂[Hoechst33342]1μL,得到染色试剂混合液。

[0113] 制造例2

[0114] 将胶原蛋白I-A型液(胶原蛋白I-A型的含有率:3质量%)[新田明胶株式会社制造]700μL、5×PBS[组成:685mM氯化钠、13.5mM氯化钾、50mM磷酸氢二钠十二水合物和9mM磷酸二氢钾、pH7.4]200μL、和胶原蛋白再构成缓冲液[组成:50mM氢氧化钠、260mM HEPES和200mM碳酸氢钠、pH10.0]100μL混合,由此得到胶原蛋白含有液。

[0115] 制造例3

[0116] 按照其浓度为100mM的方式,将作为汗腺收缩诱导试剂的毛果芸香碱添加到PBS中,得到汗腺刺激剂。

[0117] 实施例1

[0118] 按照其浓度为100mM的方式,将式(VIII)所表示的化合物添加到PBS中,得到止汗剂。

[0119] 比较例1

[0120] 以下,将PBS用作比较例1的对照试样。

[0121] 试验例1

[0122] (1) 总汗腺的分离

[0123] 作为皮肤组织,使用从生物体摘除后立即冷藏并在4℃下保存15小时的皮肤组织。将皮肤组织浸渍到含有10μM染色剂[中性红(Neutral Red)]的PBS中,由此使染色剂进入该皮肤组织中的汗腺。接下来,将引入了染色剂的皮肤组织的真皮部分细小地剪裁,得到真皮碎片。在光学显微镜下使用镊子,从真皮碎片采集总汗腺。

[0124] (2) 染色

[0125] 将试验例1(1)中得到的总汗腺在制造例1中得到的染色试剂混合液中于室温(24℃)下浸渍30分钟,由此将总汗腺染色。用PBS对染色后的总汗腺进行清洗。

[0126] (3) 被染色的总汗腺在支撑体上的位置固定

[0127] 在立体显微镜[Leica公司制造、商品名:M125]下,将试验例1(2)中得到的清洗后

的总汗腺静置于玻璃培养皿中。对静置于玻璃培养皿中的总汗腺滴加制造例2中得到的胶原蛋白含有液A。接着,将上述玻璃培养皿在37℃下培育5分钟,由此在上述总汗腺中使胶原蛋白含有液中包含的胶原蛋白I-A型凝胶化。之后,在上述总汗腺上添加PBS300μL,以使总汗腺不发生干燥。由此,按照总汗腺不发生位置偏移的方式,利用胶原蛋白I-A型将上述总汗腺保持于作为支撑体的玻璃培养皿,得到观察试样。

[0128] (4) 观察

[0129] 在观察试样中,在立体显微镜下确认通过凝胶化的胶原蛋白I-A型使总汗腺粘接于玻璃培养皿,同时将适量的Dulbecco磷酸缓冲液[Gibco公司制造、商品目录编号:14190-144]添加到作为支撑体的玻璃培养皿中。

[0130] 使实施例1中得到的止汗剂3μL与观察试样中的玻璃培养皿上的总汗腺接触,使用生物用共聚焦激光扫描型显微镜[搭载有奥林巴斯株式会社制造的商品名:FV1200的倒置显微镜(奥林巴斯株式会社制造、商品名:IX-83)],开始玻璃培养皿上的总汗腺的基于延时拍摄的观察。此时,对来源于与核结合的核染色试剂的荧光、和来源于与细胞骨架结合的细胞骨架染色试剂的荧光进行检测,由此将总汗腺视觉化。观察开始时经过600秒时,使制造例3中得到的汗腺刺激剂30μL与观察试样中的玻璃培养皿上的总汗腺接触,继续总汗腺的基于延时拍摄的观察。延时拍摄的条件如下所述。

[0131] <延时拍摄条件>

[0132] X:634.662μm

[0133] Y:634.662μm

[0134] Z:30μm

[0135] Z间隔:1.5μm

[0136] Z片数:21片

[0137] 时间间隔:30秒

[0138] 总帧数:61帧

[0139] 总观察时间:1800秒

[0140] 接下来,从总汗腺的延时拍摄图像中的分泌管的管腔内的细胞组与分泌管的外缘部的细胞组各选择5个细胞,使用图像分析软件[美国国立卫生研究院(NIH)制造、商品名:ImageJ],对各细胞的核的移动距离的经时变化进行调查。为了求出细胞的核的移动距离,首先使用各细胞的核的x坐标和y坐标,根据式(XI)和(XII)求出连续的帧间的坐标的变化(差异)。

[0141] $X_{n+1} - X_n$ (XI)

[0142] (式中,n表示1~61的整数)

[0143] $Y_{n+1} - Y_n$ (XII)

[0144] (式中,n与上述相同)

[0145] 接下来,根据勾股定理($a^2 + b^2 = c^2$),计算出式(XIII)的平方根,

[0146] $(X_{n+1} - X_n)^2 + (Y_{n+1} - Y_n)^2$ (XIII)

[0147] (式中,n与上述相同)

[0148] 由此求出连续的每帧间的细胞的核之间的移动值。进而,为了求出实际的移动距离,由取得图像的尺寸[634.662μm×634.662μm]和像素(512×512)求出一个像素的长度(μ

m/像素)。将移动值和一个像素的长度相乘,计算出实际的细胞的核的移动距离(μm)。接下来,使用各细胞的核的移动距离,调查分泌管的管腔内的细胞的核的移动距离的平均值和分泌管的外缘部的细胞的核的移动距离的平均值。

[0149] 另外,上述中,除了使用比较例1的对照试样代替使用实施例1中得到的止汗剂以外,进行与上述同样的操作,调查分泌管的管腔内的细胞的核的移动距离的平均值和分泌管的外缘部的细胞的核的移动距离的平均值。

[0150] 在试验例1中,与实施例1中得到的止汗剂和制造例3中得到的汗腺刺激剂两者接触后的总汗腺的一部分的延时拍摄图像示于图1(A),对图1(A)中的框包围部分中包含的细胞的核的运动进行观察的结果示于图1(B)。图1(A)中的比例尺表示 $50\mu\text{m}$,图1(B)中的比例尺表示 $50\mu\text{m}$ 。图中,1表示肌上皮细胞的代表例,2表示管腔细胞的代表例。

[0151] 另外,在试验例1中,对使实施例1中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果示于图2(A),对使比较例1的对照试样与总汗腺接触时的汗腺的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果示于图2(B)。图中,白色三角表示汗腺的分泌管的外缘部的细胞的移动距离的平均值的经时变化,白色圆表示汗腺的分泌管的管腔内的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化。另外,图中,“核的移动距离的平均值”表示汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值。

[0152] 由图1和图2(A)所示的结果可知,使实施例1中得到的止汗剂与总汗腺预先接触的情况下,汗腺的分泌管的管腔内的细胞的核[图2(A)中,白色圆]和汗腺的分泌管的外缘部的细胞的核[图2(A)中,白色三角]即使在使制造例3中得到的汗腺刺激剂与总汗腺接触后也几乎不移动。

[0153] 与此相对,由图2(B)所示的结果可知,使比较例1的对照试样与总汗腺接触的情况下,汗腺的分泌管的管腔内的细胞的核[图2(B)中,白色圆]和汗腺的分泌管的外缘部的细胞的核[图2(B)中,白色三角]两者在制造例3中得到的汗腺刺激剂与总汗腺的接触后发生移动。

[0154] 另外,由延时拍摄图像中的汗腺的分泌管的观察结果可以确认,通过使实施例1中得到的止汗剂与总汗腺接触,汗腺的分泌管的运动被抑制。

[0155] 由这些结果可知,实施例1中得到的止汗剂作用于汗腺的分泌管,抑制该分泌管的细胞的运动,由此抑制了该分泌管的运动。因此,可知,实施例1中得到的止汗剂控制汗腺的运动,控制汗的分泌。

[0156] 需要说明的是,代替实施例1中得到的止汗剂而使用含有式(IX)所表示的化合物、式(X)所表示的化合物、以及式(IX)和式(X)所表示的化合物之外的式(I)所表示的化合物、式(I)所表示的化合物的衍生物、式(VII)所表示的化合物、或式(VII)所表示的化合物的衍生物的止汗剂的情况下,观察到与使用实施例1中得到的止汗剂时同样的倾向。

[0157] 由以上结果可知,本发明的止汗剂能够作用于汗腺的分泌管而控制汗分泌时的汗腺的分泌管的运动。因此,可知,本发明的止汗剂即使不堵塞汗孔也能控制汗腺的运动,控制汗的分泌。

[0158] 实施例2

[0159] 按照其浓度为 10mM 的方式,将 18α -甘草次酸添加到PBS中,得到止汗剂。

[0160] 实施例3

[0161] 按照其浓度为10mM的方式,将18 β -甘草次酸添加到PBS中,得到止汗剂。

[0162] 实施例4

[0163] 按照其浓度为10mM的方式,将熊果酸添加到PBS中,得到止汗剂。

[0164] 实施例5

[0165] 按照其浓度为100 μ M的方式,将齐墩果酸添加到PBS中,得到止汗剂。

[0166] 实施例6

[0167] 按照其浓度为2mM的方式,将 α -胰淀素添加到PBS中,得到止汗剂。

[0168] 实施例7

[0169] 按照其浓度为2mM的方式,将 β -胰淀素添加到PBS中,得到止汗剂。

[0170] 制造例4

[0171] 按照其浓度为10mM的方式,将毛果芸香碱添加到PBS中,得到汗腺刺激剂。

[0172] 试验例2

[0173] 在试验例1中,代替使用实施例1中得到的止汗剂而使用实施例2~7中得到的各止汗剂,代替使用制造例3中得到的汗腺刺激剂而使用制造例4中得到的汗腺刺激剂,并且代替从总汗腺的延时拍摄图像中的分泌管的管腔内的细胞组和分泌管的外缘部的细胞组各选择5个细胞而从总汗腺的延时拍摄图像中的分泌管的细胞组选择5个细胞,除此以外进行与试验例1同样的操作,对使实施例2~7中得到的各止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查。

[0174] 在试验例2中,对使实施例2中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果示于图3,对使实施例3中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果示于图4,对使实施例4中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果示于图5,对使实施例5中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果示于图6,对使实施例6中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果示于图7,对使实施例7中得到的止汗剂与总汗腺接触时的汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的经时变化进行调查的结果示于图8。另外,图中,“核的移动距离的平均值”表示汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值。

[0175] 基于图3~8所示的结果和以下的评价基准,判断汗腺的分泌管的细胞的核是否移动。

[0176] <<评价基准>>

[0177] 汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的最大值为1 μ m以下:汗腺的分泌管的细胞的核未移动。

[0178] 汗腺的分泌管的细胞的核的移动距离的平均值的最大值超过1 μ m:汗腺的分泌管的细胞的核移动。

[0179] 其结果,使含有18 α -甘草次酸(实施例2)、18 β -甘草次酸(实施例3)、熊果酸(实施例4)、齐墩果酸(实施例5)、 α -胰淀素(实施例6)或 β -胰淀素(实施例7)的止汗剂与总汗腺接触的情况下,汗腺的分泌管的细胞的核几乎未移动。由这些结果可知,实施例2~7中得到的

止汗剂作用于汗腺的分泌管,抑制该分泌管的细胞的运动,由此抑制分泌管的运动。因此可知,实施例2~7中得到的止汗剂控制汗腺的运动,控制汗的分泌。

[0180] 试验例3

[0181] 将实施例1中得到的止汗剂涂布到评价技能熟练度相同的10名专业评委各自的腋下,之后使专业评委进行轻度运动。之后,基于下述评价基准,使专业评委对出汗的程度进行评分。另外,上述中,除了代替使用实施例1中得到的止汗剂而使用比较例1的对照试样以外,与上述同样地,使专业评委对出汗的程度进行评分。求出由专业评委所做出的评分的平均值。

[0182] <评价基准>

[0183] 0分:出了大量的汗。

[0184] 1分:出了汗。

[0185] 2分:略微出汗。

[0186] 3分:几乎未出汗。

[0187] 4分:未出汗。

[0188] 其结果,使用实施例1中得到的止汗剂时的得分的平均值具有高于使用比较例1的对照试样时的得分的平均值的倾向。需要说明的是,代替实施例1中得到的止汗剂而使用含有式(IX)所表示的化合物、式(X)所表示的化合物、以及式(IX)和式(X)所表示的化合物之外的式(I)所表示的化合物、式(I)所表示的化合物的衍生物、式(VII)所表示的化合物、或式(VII)所表示的化合物的衍生物的止汗剂的情况下,也观察到与使用实施例1中得到的止汗剂时同样的倾向。因此可知,本发明的止汗剂控制汗腺的运动,控制汗的分泌。

[0189] 如上所述,根据本发明的止汗剂,由于含有上述五环式化合物作为用于控制汗腺引起的汗分泌的有效成分,因此能够作用于汗腺的分泌管而对汗分泌时的汗腺的分泌管的运动进行控制。由此,根据本发明的止汗剂,即使不堵塞汗孔也能作用于汗腺而控制汗的分泌。因此,本发明的止汗剂被期待用于例如化妆用途中使用的止汗剂、医疗用途中使用的止汗剂等。另外,本发明的止汗剂被期待用作例如用于完全阻碍汗分泌的止汗剂、用于缓和汗分泌的止汗剂等与使用者的要求相应的止汗剂。

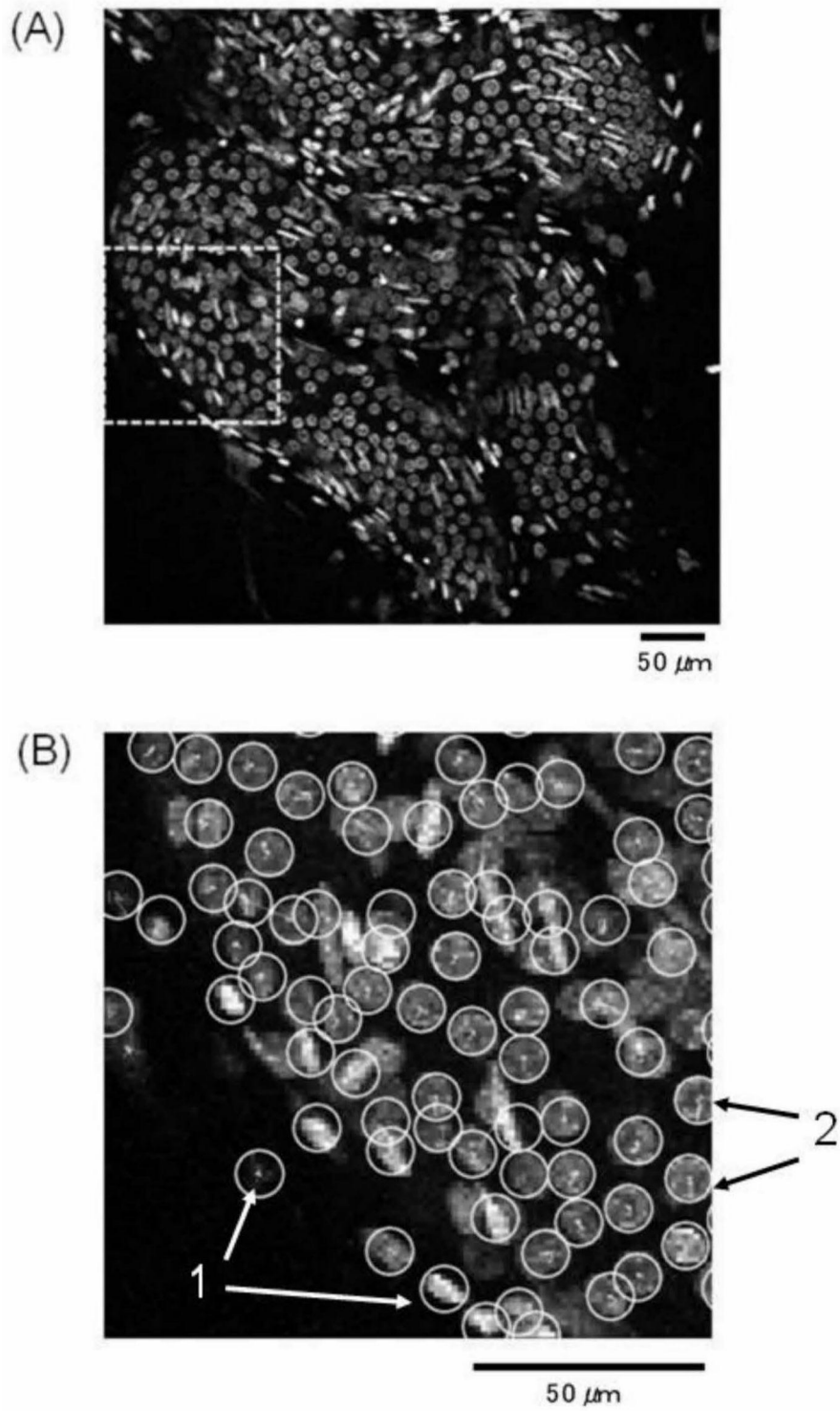


图1

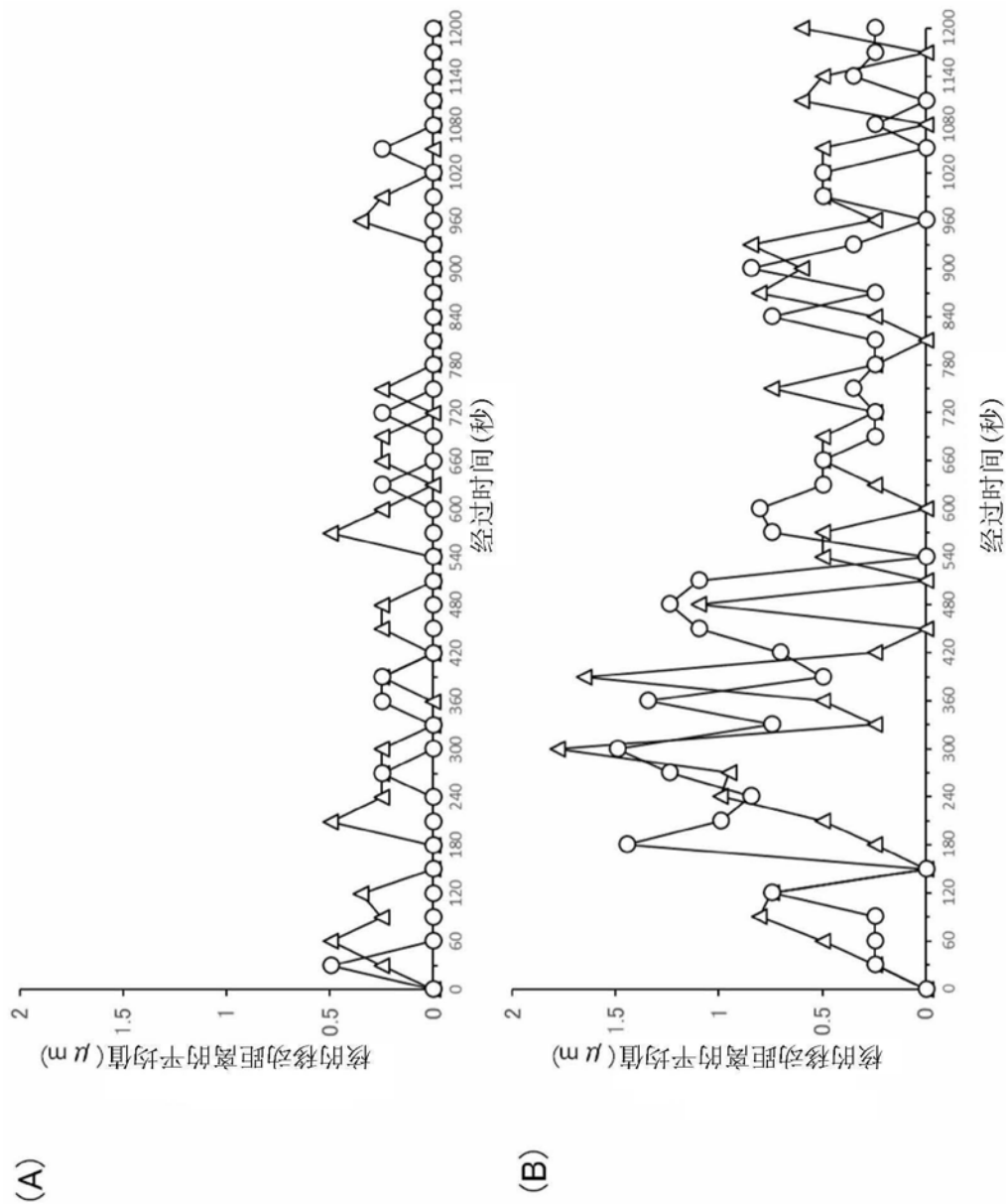


图2

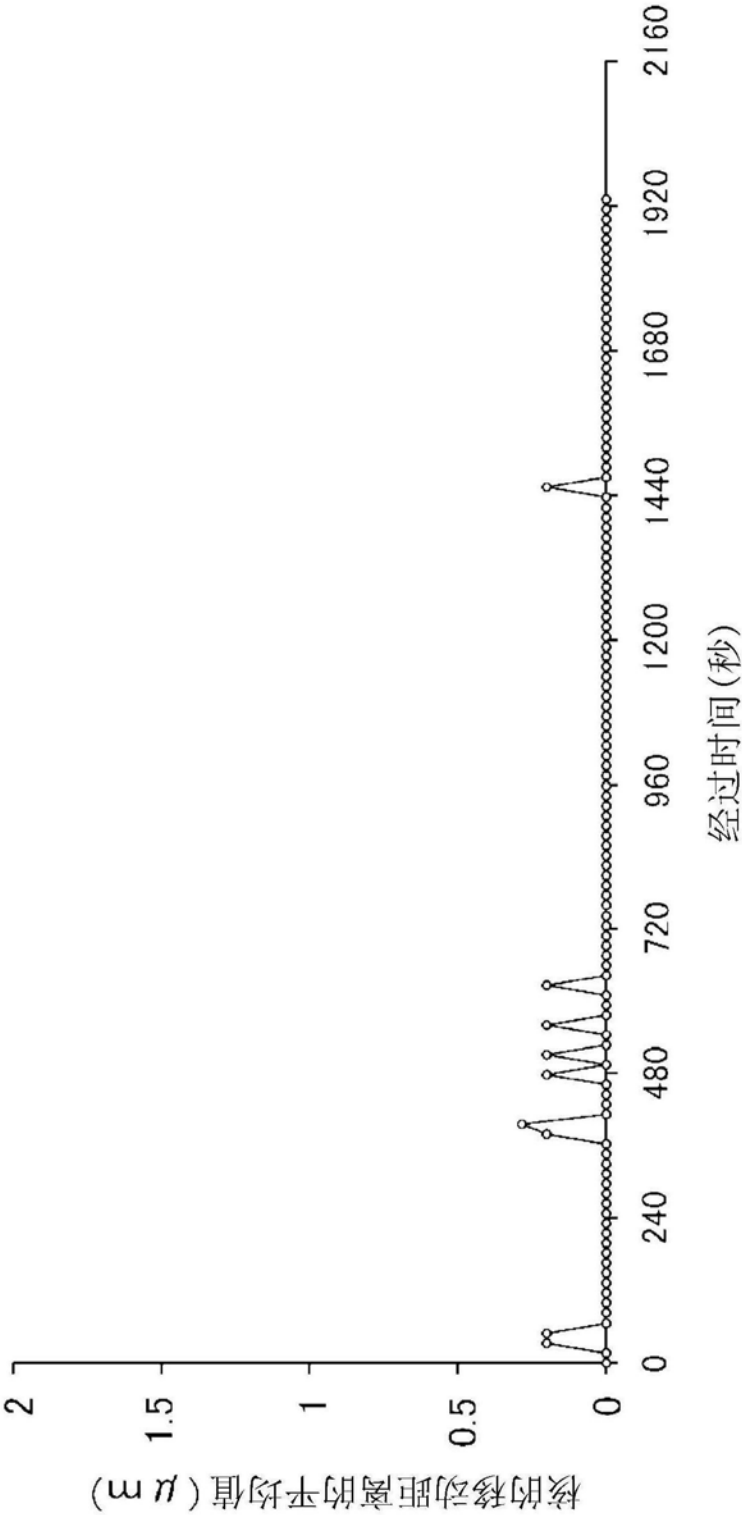


图3

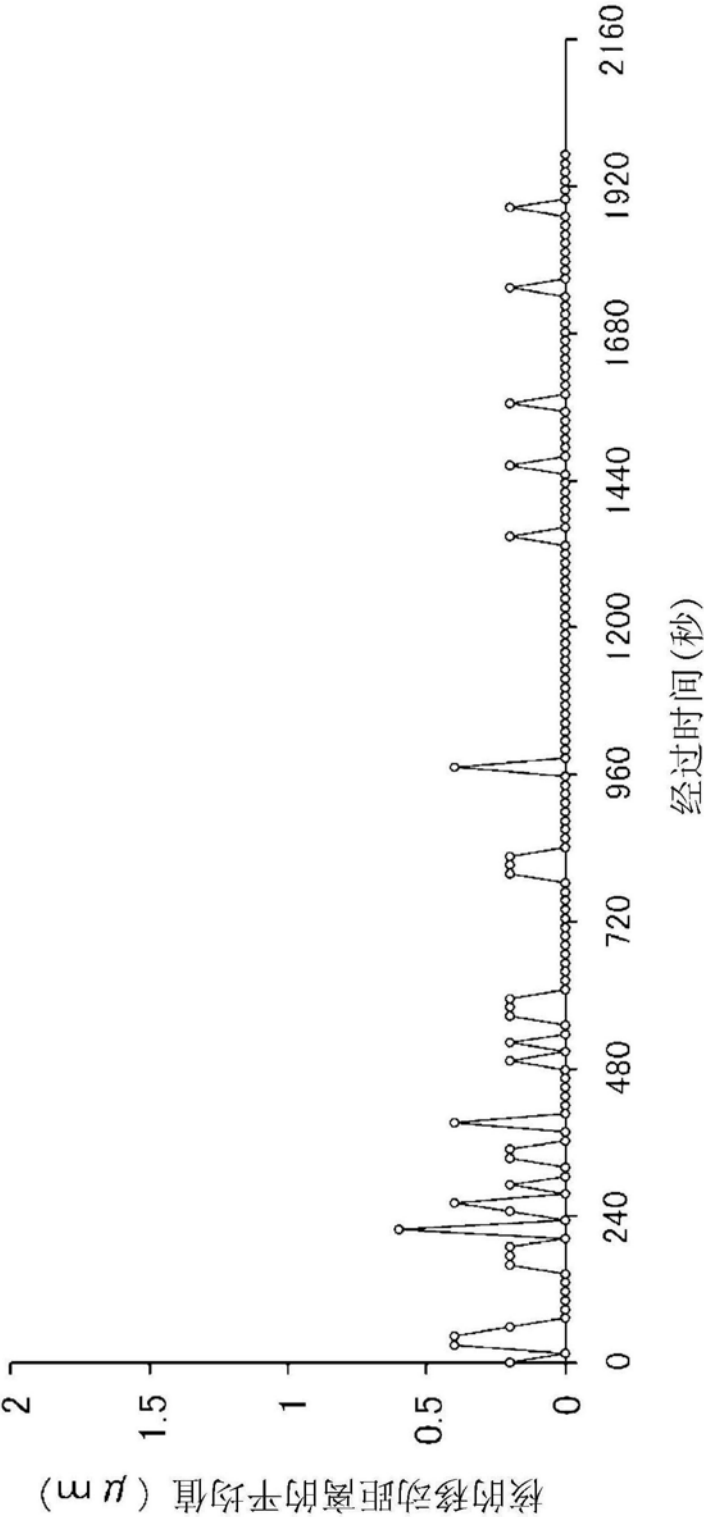


图4

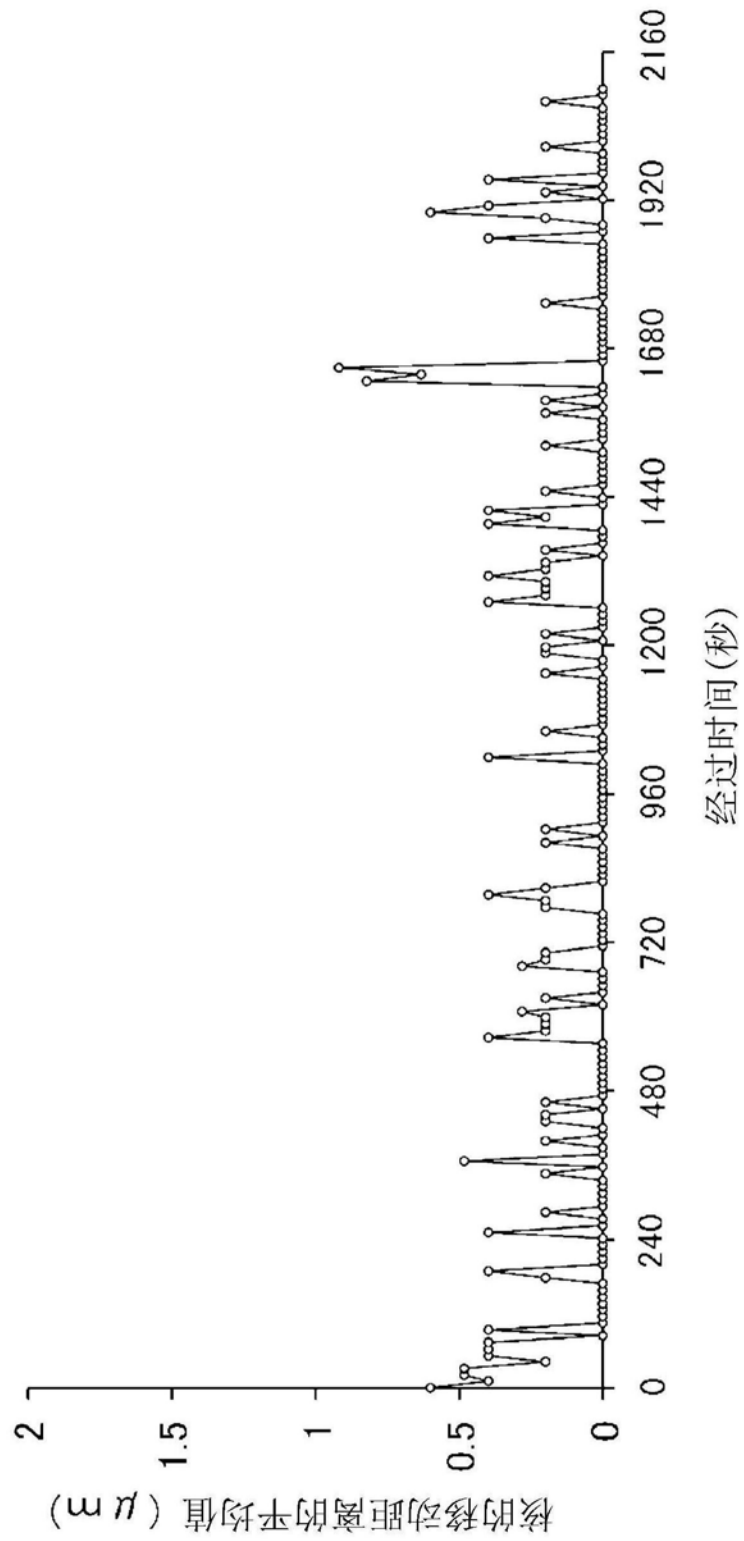


图5

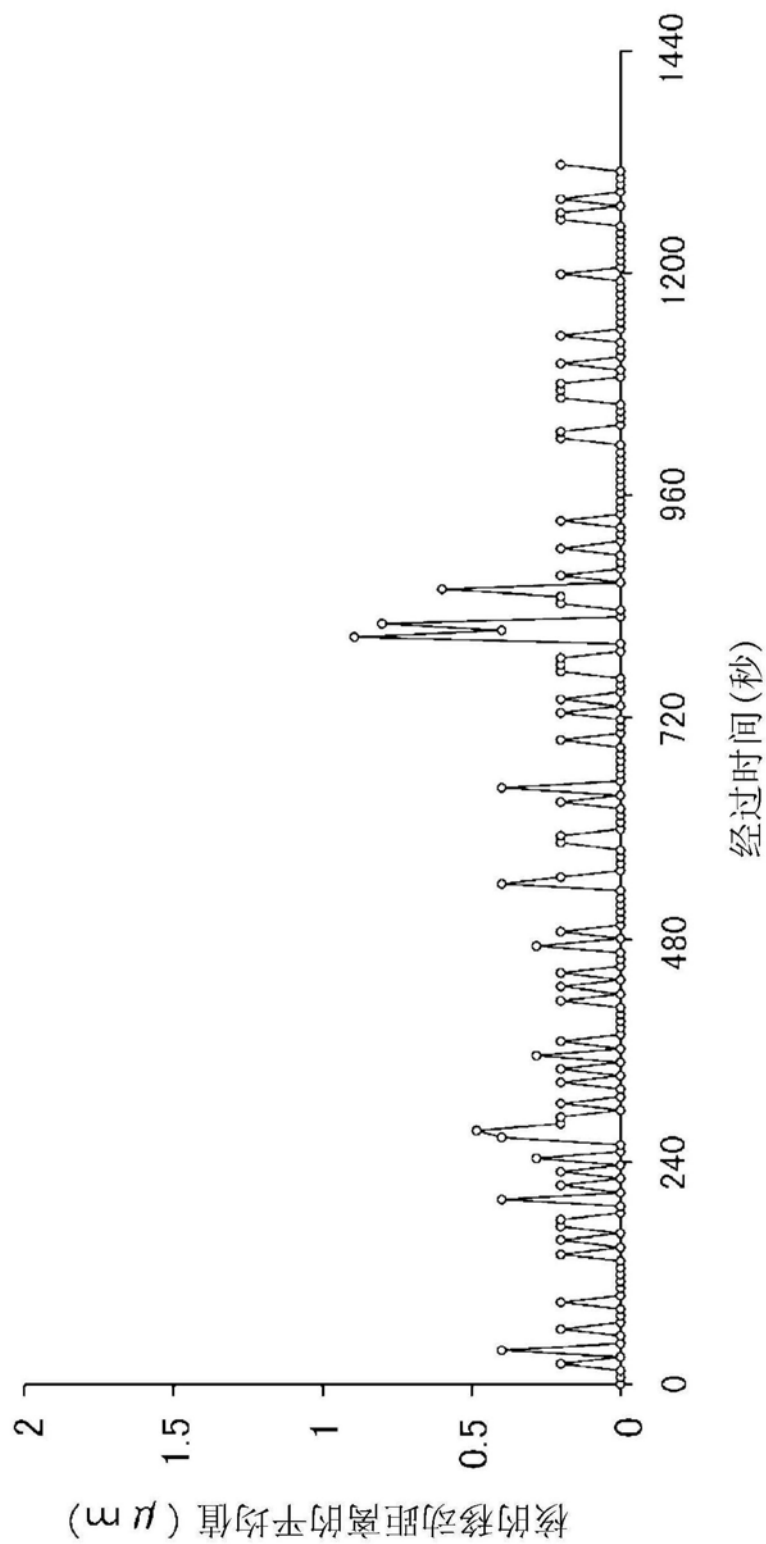


图6

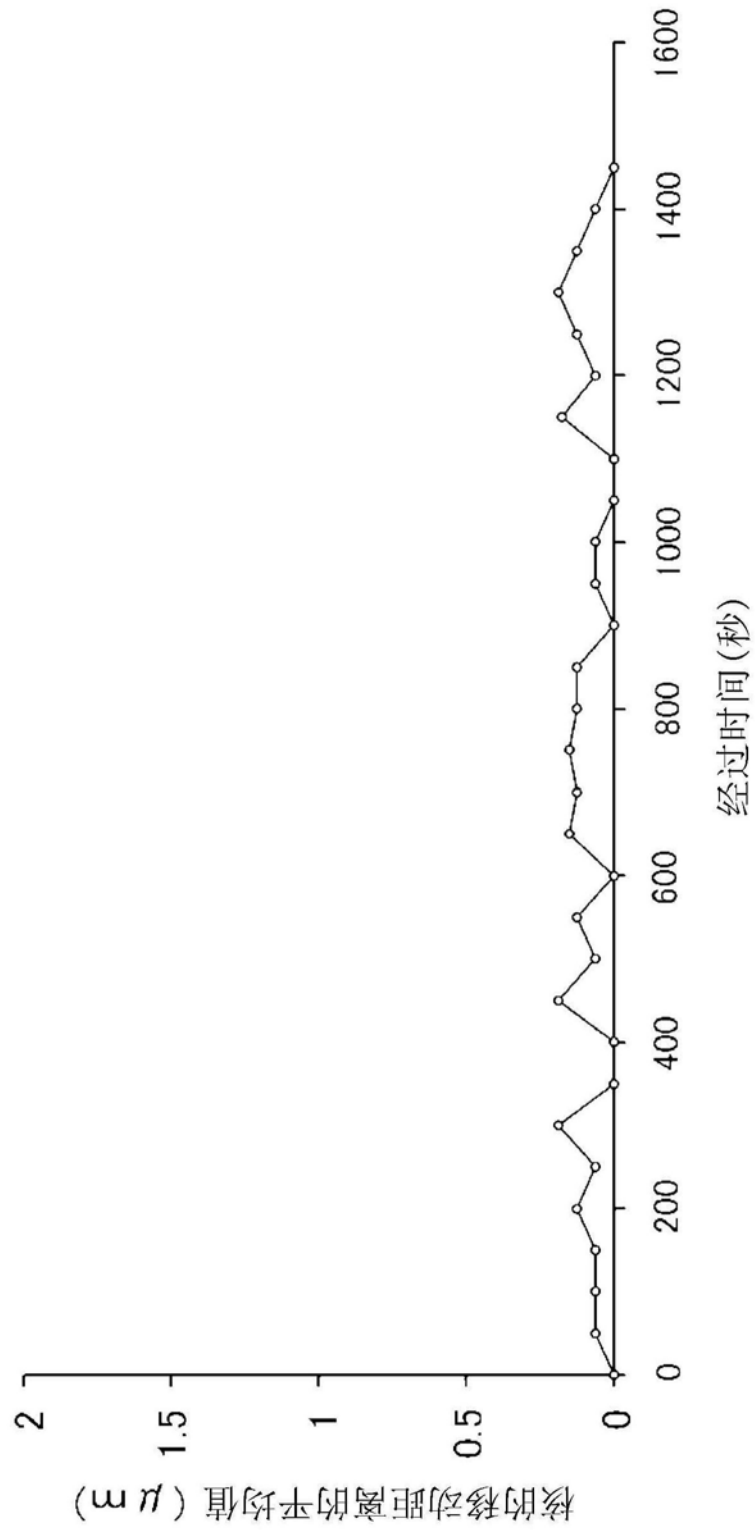


图7

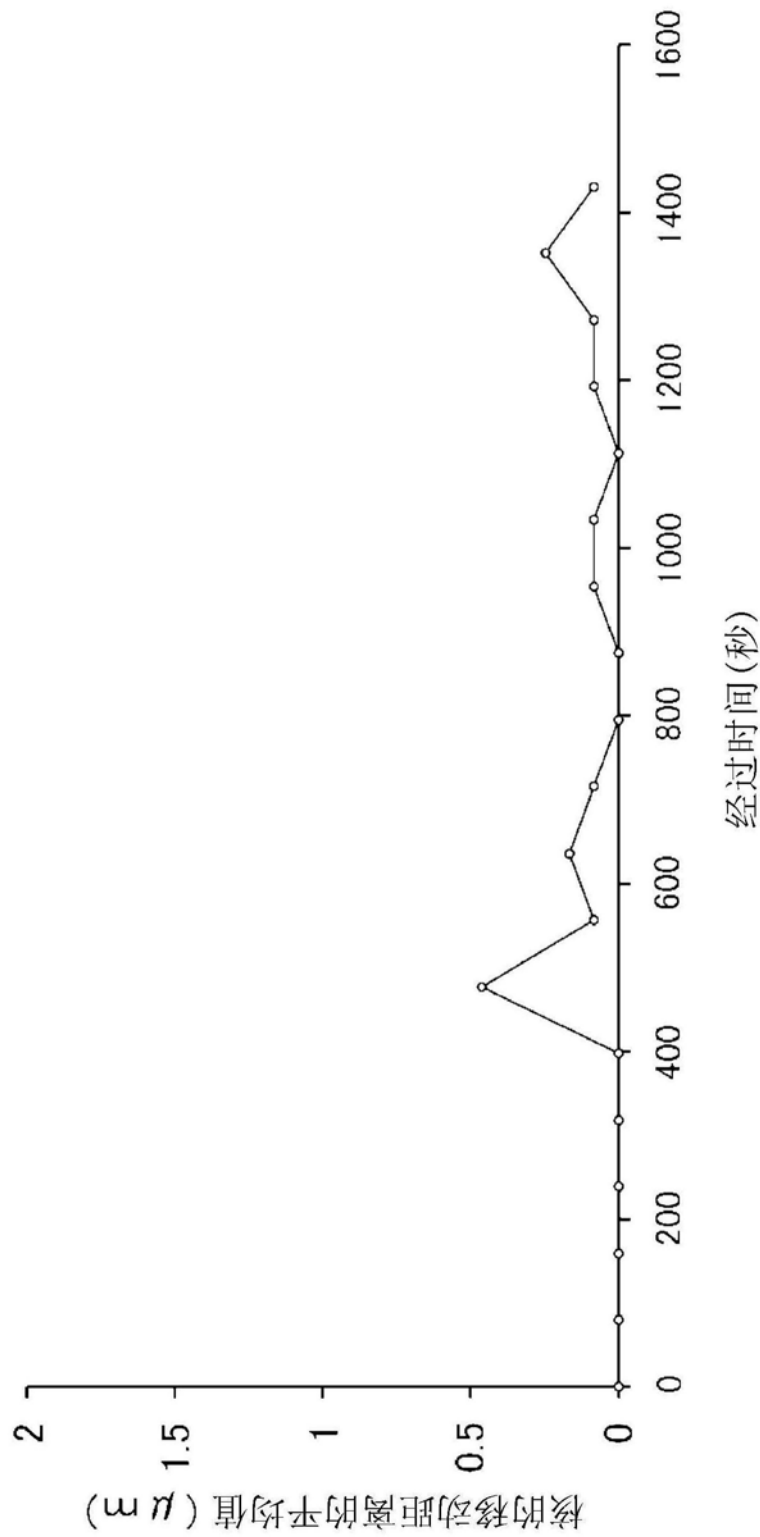


图8