(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3727338号
(P3727338)
(45)発行日　平成17年12月14日(2005.12.14)　(24)登録日　平成17年10月7日(2005.10.7)

(51)Int.Cl.[7]	F I
A61K 7/06	A61K 7/06
A61K 31/12	A61K 31/12
A61K 31/19	A61K 31/19
A61K 31/40	A61K 31/40
A61K 31/54	A61K 31/54

請求項の数 4　(全 7 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平7-500713
(86)(22)出願日　平成6年5月16日(1994.5.16)
(65)公表番号　特表平8-510734
(43)公表日　平成8年11月12日(1996.11.12)
(86)国際出願番号　PCT/US1994/005360
(87)国際公開番号　WO1994/027586
(87)国際公開日　平成6年12月8日(1994.12.8)
審査請求日　平成13年3月9日(2001.3.9)
(31)優先権主張番号　068,257
(32)優先日　平成5年5月28日(1993.5.28)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　593093249
ザ　ジレット　カンパニー
アメリカ合衆国　０２１９９　マサチューセッツ州，ボストン，　プルデンシャル　タワー　ビルディング、（番地なし）
(74)代理人　100064285
弁理士　佐藤　一雄
(74)代理人　100091487
弁理士　中村　行孝
(74)代理人　100094640
弁理士　紺野　昭男
(72)発明者　アールワリア，ガープリート　エス.
アメリカ合衆国メリーランド州、ゲイサースバーグ、ステープル、ビュー、コート、８６３２

最終頁に続く

(54)【発明の名称】毛髪成長の抑制

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

毛髪成長を減少させるのに有効な量のシクロオキシゲナーゼの抑制剤と、毒性のない皮膚科学的に許容可能な賦形剤または担体を含んでなる、毛髪成長を抑制するための組成物であって、前記抑制剤が、α－メチル－４－［２－メチルプロピル］ベンゼン酢酸、６－メトキシ－α－メチル－２－ナフタレン酢酸、２－［３－フェノキシフェニル］プロピオン酸、２－［３－ベンゾイルフェニル］プロピオン酸、γ－オキソ－［１，１′－ビフェニル］－４－ブタン酸、６－クロロ－α－メチルカルバゾール－２－酢酸、１－［ｐ－クロロベンゾイル］－５－メトキシ－２－メチルインドール－３－酢酸、５－フルオロ－２－メチル－１－［（４－（メチルスルフィニル）フェニル）メチレン］－１Ｈ－インデン－３－酢酸、１－メチル－５－［ｐ－トルオイル］ピロール－２－酢酸、２－［（２，６－ジクロロフェニル）アミノ］－ベンゼン酢酸、２－アセトキシ安息香酸、５－［２，４－ジフルオロフェニル］サリチル酸、２－［（２，６－ジクロロ－３－メチルフェニル）アミノ］安息香酸、２－［（２，３－ジメチルフェニル）アミノ］安息香酸、４－ヒドロキシ－２－メチル－Ｎ－２－ピリジニル－２Ｈ－チエノ［２，３－ｅ］－１，２－チアジン－３－カルボキサミド＝１，１－ジオキシド、または４－［６－メトキシ－２－ナフチル］－２－ブタノンの１種以上であることを特徴とする組成物。

【請求項２】

前記抑制剤が非ステロイド性の抗炎症薬である、請求の範囲第１項に記載の組成物。

【請求項３】

前記非ステロイド性の抗炎症薬が、請求項１に記載されたシクロオキシゲナーゼの抑制剤であるプロピオン酸、インドール酢酸、サリチレート、アントラニル酸、またはエノール酸の１種以上である、請求の範囲第２項に記載の組成物。

【請求項４】

前記組成物中の前記抑制剤の濃度が１％～３０％の間である、請求の範囲第１項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、毛髪成長の抑制に関する。

傷害または他の刺激に応答して、アラキドン酸が膜脂質から放出される。酵素シクロオキシゲナーゼにより、アラキドン酸がPGG_2およびPGH_2として一般に知られている環状エンドペルオキシドに転換される。続いて、エンドペルオキシドは身体の炎症の主要なメディエイターであるプロスタグランジンに転換される。

（ヒトを含む）哺乳動物の毛髪成長が、シクロオキシゲナーゼの抑制剤を適用面積での毛髪成長を減少させるのに有効な量で含む組成物を皮膚につけることによって抑制することができることを今や見出した。

好ましい抑制剤は、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤｓ）として一般に知られている。これらの薬剤としては、様々な化学薬品群からの化合物が挙げられる。

ＮＳＡＩＤｓの一つの好ましい群は、プロピオン酸類であり、これにはα－メチル－４－［２－メチルプロピル］ベンゼン酢酸（イブプロフェン）、６－メトキシ－α－メチル－ナフタレン酢酸（ナプロキセン）、２－［３－フェノキシフェニル］プロピオン酸（フェノプロフェン）、２－［３－ベンゾイルフェニル］プロピオン酸（ケトプロフェン）、γ－オキソ－［１，１′－ビフェニル］－４－ブタン酸（フェノプロフェン）、および６－クロロ－α－メチルカルバゾール－２－酢酸（カルプロフェン（carprofen））が挙げられる。

ＮＳＡＩＤｓのもう一つの好ましい群は、インドール酢酸類であり、これには１－［ｐ－クロロベンゾイル］－５－メトキシ－２－メチルインドール－３－酢酸（インドメタシン）、５－フルオロ－２－メチル－１－［（４－（メチルスルフィニル）フェニル）メチレン）－１Ｈ－インデン－３－酢酸（スリンダック）、１－メチル－５－［ｐ－トルオイル］ピロール－２－酢酸（トルメチン）、２－［（２，６－ジクロロフェニル）アミノ］ベンゼン酢酸（ジクロフェナック）が挙げられる。

ＮＳＡＩＤｓの第三の好ましい群は、サリチレート類であり、これには２－アセトキシ安息香酸（アセチルサリチル酸）および５－［２，４－ジフルオロフェニル）サリチル酸（ジフルニサール）が挙げられる。

ＮＳＡＩＤｓの第四の好ましい群は、アントラニル酸類であり、これには２－［（２，６－ジクロロ－３－メチルフェニル）アミノ］安息香酸（メクロフェナム酸）および２－［（２，３－ジメチルフェニル）アミノ］安息香酸（メフェナム酸）が挙げられる。

ＮＳＡＩＤｓの第五の好ましい群はエノール酸（enolic acid）、たとえば４－ヒドロキシ－２－メチル－Ｎ－２－ピリジニル－２Ｈ－チエノ［２，３－ｅ］－１，２－チアジン－３－カルボキサミド－１，１－ジオキシド（テノキシカム）である。

他のＮＳＡＩＤｓ、たとえば４－［６－メトキシ－２－ナフチル］－２－ブタノン（ナブメトン）などを用いることもできる。

組成物は、好ましくは、皮膚に塗布するのに適合した毒性のない皮膚科学的に許容可能な賦形剤または担体を含む。好適な賦形剤の例は、アセトン、アルコール類、またはクリーム、ローション、または活性化合物を効果的に放出送達することができるゲルである。また、浸透促進剤を賦形剤に加えて、製剤の有効性を更に高めることもできる。

組成物中の抑制剤の濃度は、飽和溶液までの、好ましくは１～３０重量％またはそれ以上の広範囲に亙って変化させることができ、つける抑制剤の量が皮膚の単位面積当たりで増加するに従って、毛髪成長の減少は強くなる。

効果的に適用される最大量は、抑制剤が皮膚に浸透する速度によってだけ限定される。一般的には、有効量は、皮膚１平方センチメートル当たり１００～３０００マイクログラム

またはそれより多い範囲である。
組成物は、毛髪の成長を抑制することが所望な身体の部位に適用すべきである。典型的には、組成物は顔、特に顔の鬚の部位、すなわち頬、首、上唇および顎につけることができる。組成物は、脚、腕、胴体または腋下につけることもできる。組成物は、多毛症の治療に特に好適である。ヒトでは、組成物は１日１回または２回以上、少なくとも３か月間、適用して毛髪成長の減少が感知されるようにすべきである。
毛髪の除去の頻度が減少するかまたは被験者が治療部位に毛髪が少ないと感じるときに、または定量的には、剃毛によって除かれる毛髪の重量（すなわち、毛髪の質量）が減少するときに、毛髪成長の減少が示される。雄の未処置のGolden Syrianハムスターは、各側部に１個ずつの卵形の側腹部器官がそれぞれ大直径が約８ｍｍのものを示し、これはヒトの鬚毛と類似した太く黒色をした粗い毛髪が成長する。これらの器官は、ハムスターでのアンドロゲンに応答して毛髪が生じる。
毛髪の成長の減少における特定の抑制剤の有効性を評価するため、ハムスターの一群のそれぞれの側腹部器官にチオグリコレートを基剤とする化学脱毛薬(Surgex)を適用することによって脱毛する。それぞれの動物の一方の器官には、賦形剤１０μｌだけを１日１回適用し、それぞれの動物の他方の器官には、抑制剤を含む賦形剤を等量つける。１３回適用（１日１回、１週間に５日間適用）した後、側腹部器官を剃毛し、それぞれから回収した毛髪の量（毛髪質量）を秤量する。毛髪成長の減少率を、賦形剤で処理した側の毛髪質量の値から試験化合物で処理した側の毛髪質量（ｍｇ）値を差し引くことによって計算し、次に、得られたデルタ値を賦形剤で処理した側の毛髪質量の値で割り、得られる数に１００を掛ける。
好ましいシクロオキシゲナーゼ抑制剤を、前記の処理法に従って試験した。結果を表１に示し、抑制剤を放出するのに用いた賦形剤を表２に示す。

表1

毛髪質量

化合物	投与量	賦形剤	ｐＨ	治療群(mg)	コントロール群(mg)	抑制率
プロピオン酸						
イブプロフェン	20%	B	5.0	1.160 ±.16	1.704 ±.15	30.33 ±7.74
ナプロキセン	20%	A	8.5	0.771 ±.11	2.108 ±.15	62.52 ±5.40
フェノプロフェン	20%	D	6.0	0.373 ±.10	1.276 ±.11	70.58 ±7.04
ケトプロフェン	20%	B	4.5	0.895 ±.20	1.293 ±.26	29.70 ±5.10
カルプロフェン	20%	C	6.0	0.776 ±.11	1.274 ±.19	29.69 ±11.06
インドール酢酸						
インドメタシン	20%	A	8.0	0.307 ±.08	1.844 ±.28	83.78 ±3.66
スリンダック	20%	A	9.0	0.517 ±.09	2.539 ±.27	79.90 ±3.27
トルメチン	20%	A	8.5	1.459 ±.16	2.344 ±.24	37.85 ±3.35
ジクロフェナック	20%	B	8.0	0.648 ±.10	1.769 ±.19	63.40 ±5.21
サリチレート						
アセチルサリチル酸	20%	B	5.0	2.126 ±.33	3.194 ±.21	34.89 ±7.91
ジフルニサール	20%	D	5.0	0.985 ±.10	1.779 ±.18	38.32 ±10.73
アントラニル酸						
メクロフェナム酸	20%	A	8.5	0.719 ±.14	2.144 ±.18	67.77 ±4.79
メフェナム酸	10%	A	8.8	0.518 ±.13	1.520 ±.11	67.18 ±6.03
エノール酸						
テノキシカン	15%	B	8.0	0.326 ±.08	2.116 ±0.24	85.38 ±2.91
その他						
ナブメトン	15%	E	6.0	1.267 ±.23	1.684 ±.21	23.23 ±10.41

表２

毛髪質量分析に用いる賦形剤

賦形剤Ａ	６８％精製水、１６％エタノール（２００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％プロピレンカーボネート
賦形剤Ｂ	８０％エタノール（１９０プルーフ）、１７．５％精製水、２％プロピレングリコールジペラルゴネート(dipelargonate)、０．５％プロピレングリコール
賦形剤Ｃ	３０％ジプロピレングリコール、２５％アセトン、１５％エタノール（２００プルーフ）、１０％ベンジルアルコール、１０％ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、１０％プロピレングリコール
賦形剤Ｄ	３５％ジプロピレングリコール、３０％エタノール（２００プルーフ）、２０％アセトン、１０％プロピレングリコール、５％ベンジルアルコール
賦形剤Ｅ	３５％ジプロピレングリコール、３０％エタノール（２００プルーフ）、２５％アセトン、１０％ベンジルアルコール
賦形剤Ｆ	３５％ジプロピレングリコール、３５％エタノール（２００プルーフ）、１５％アセトン、１０％ＤＭＳＯ、５％ベンジルアルコール

好ましい抑制剤であるインドメタシンを、各種処方における毛髪成長の抑制について試験した。結果を、表３に示す。

表3

各種製剤におけるインドメタシンによる毛髪成長の抑制

処方	pH	毛髪質量		抑制率
		治療群(mg)	コントロール群(mg)	
賦形剤A中 5%	7．5	1．248±．20	2．173±．14	43．41±7．75
賦形剤A中10%	7．5	1．084±．11	2．364±．22	53．32±4．17
賦形剤A中15%	7．5	0．768±．10	2．443±．15	68．77±3．02
賦形剤A中20%	8．0	0．307±．08	1．844±．28	83．78±3．66
賦形剤B中20%	7．0	0．261±．01	1．653±．15	83．37±1．46
賦形剤F中10%	5．5	0．679±．08	1．436±．20	49．89±5．54
賦形剤F中20%	5．5	0．324±．08	1．491±．14	78．43±4．39

当業者であれば、本発明は、発明またはその態様の精神または範囲から離反することなく、組成および条件の同等なパラメーターの広汎な範囲内で実施することができることを理解するものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI
Ａ６１Ｋ 45/00	Ａ６１Ｋ 45/00
// Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00

(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 胡田 尚則

(56)参考文献 特開平０３－１８８０１９（ＪＰ，Ａ）
特開平０１－０９６１２６（ＪＰ，Ａ）
特表昭６１－５００９６６（ＪＰ，Ａ）

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