

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3853363号

(P3853363)

(45) 発行日 平成18年12月6日(2006. 12. 6)

(24) 登録日 平成18年9月15日(2006. 9. 15)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 8/49 (2006. 01)

A 6 1 K 8/49

A 6 1 Q 7/02 (2006. 01)

A 6 1 Q 7/02

A 6 1 K 36/00 (2006. 01)

A 6 1 K 35/78

A 6 1 P 17/00 (2006. 01)

A 6 1 P 17/00

C O 7 D 311/62 (2006. 01)

C O 7 D 311/62

請求項の数 13 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平8-526416
 (86) (22) 出願日 平成8年2月27日(1996. 2. 27)
 (65) 公表番号 特表平11-501036
 (43) 公表日 平成11年1月26日(1999. 1. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1996/002791
 (87) 国際公開番号 W01996/026705
 (87) 国際公開日 平成8年9月6日(1996. 9. 6)
 審査請求日 平成14年9月30日(2002. 9. 30)
 (31) 優先権主張番号 08/396, 426
 (32) 優先日 平成7年2月28日(1995. 2. 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 O 2 1 9 9 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
 (72) 発明者 オールワリア, グルブリート エス.
 アメリカ合衆国メリーランド州、ゲイザズ
 バード、ステイブル ビュー、コート、8
 6 3 2

審査官 天野 貴子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 毛髪成長の減少

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

毛の成長を減少させようとする皮膚区域を選択すること、および前記皮膚区域に、毛の成長を減少させるのに有効な量の、没食子酸エピガロカテキン、没食子酸エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキン、およびそれらの混合物からなる群から選択されるカテキン化合物を含む皮膚科学的に許容される組成物を塗布することからなる、アンドロゲン刺激哺乳動物毛成長を減少させる美容方法。

【請求項 2】

前記方法が、前記カテキン化合物の混合物を緑茶の葉から単離することをさらに含んでなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記組成物中の前記カテキン化合物の濃度が 1 ~ 4 0 重量%である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記組成物を皮膚に、皮膚 1 平方センチメートルあたり前記カテキン化合物 1 0 0 ~ 4 0 0 0 マイクログラムになる量で塗布する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記組成物を前記哺乳動物の顔の皮膚に塗布する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記組成物が、ゴールデンシリアンハムスター検定で試験した時に、毛の成長を少なくと

も 30% 減少させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記組成物が、ゴールデンシリアンハムスター検定で試験した時に、毛の成長を少なくとも 50% 減少させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記組成物が、ゴールデンシリアンハムスター検定で試験した時に、毛の成長を少なくとも 70% 減少させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記哺乳動物が人間である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記組成物が、無毒性の、皮膚科学的に許容されるキャリアーまたはビヒクルをさらに含んでなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

アンドロゲン刺激哺乳動物毛成長を減少させるための医薬品の製造に用いる、請求項 1 に記載のカテキン化合物の使用。

【請求項 12】

没食子酸エピガロカテキン、没食子酸エピカテキン、エピガロカテキン、エピカテキン、およびそれらの混合物からなる群からカテキン化合物を選択すること、および毛の成長を減少させるのに有効な量の前記化合物を、無毒性の、皮膚科学的に許容されるビヒクルまたはキャリアーと組み合わせることからなる、アンドロゲン刺激哺乳動物毛成長を減少させるための組成物の製造方法。

【請求項 13】

毛の成長を減少させるのに有効な量の、請求項 1 に記載のカテキン化合物と、無毒性の、皮膚科学的に許容されるビヒクルまたはキャリアーとを含んでなる、アンドロゲン刺激哺乳動物毛成長を抑制するために使用する組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、哺乳動物における不必要な毛髪成長を減少させる方法に関するものである。哺乳動物の毛髪の主な機能は、環境からの保護にある。しかし、その機能は、人間の場合にはすでに大幅に失われており、人間では、本質的には、美容上の理由により体の様々な部分から毛髪が保存または除去されている。例えば、毛髪を頭皮に有することは一般的に好まれるが、顔面に有することは好まれない。

不必要な毛髪の除去には、髭剃り、電気分解、除毛剤クリームまたはローション、ワックス処理、毛抜き処理、および抗男性ホルモン治療、を含む様々な方法が採用されている。これらの従来の方法には、一般的に固有の欠点がある。例えば、髭剃りは、切込みや切傷を引き起こし、毛髪の再成長速度が増加する感覚を助長することもある。髭剃りはまた、剃り残しを生じることがある。他方、電気分解は、処理した区域から毛髪を長期間なくしておくことができるが、高価であり、痛みがあり、傷跡を残すこともある。除毛剤クリームは、非常に効果的ではあるが、刺激を与える可能性が高いので、頻繁に使用することは一般に推奨されない。ワックス処理および毛抜き処理は、苦痛、不快感を引き起こし、短い毛髪の除去が困難な場合がある。最後に、女性の多毛症治療に使用されている抗男性ホルモンには、望ましくない副作用がある。

緑茶は、世界中、特にアジアの国々で消費されている一般的な飲物である。茶の葉は、フラボノール、フラボノイド、およびフェノール酸、のような化学的に活性な成分を含む。これらの成分は、緑茶の葉の乾燥重量の 1/3 にもなることがある。緑茶の葉の中に存在するカテキンは、化学的な分類ではポリフェノールである。緑茶の葉からは、4 種類の主要カテキン、すなわちエピカテキン、没食子酸エピカテキン、エピガロカテキン、および没食子酸エピガロカテキン、が単離されている。

今回、カテキン化合物を含む皮膚科学的に許容される組成物を、毛髪成長を減少させるのに有効な量で皮膚に塗布することにより、哺乳動物（人間を含む）の不必要な毛髪成長を、特に男性ホルモンの刺激による毛髪成長を、減少させることが見出された。減少される

10

20

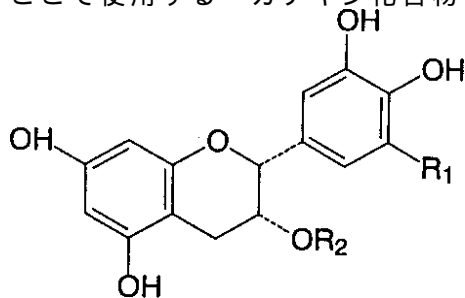
30

40

50

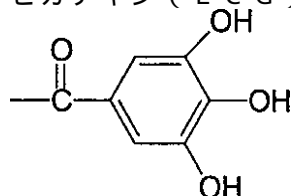
不必要な毛髪成長は、例えば、正常な毛髪成長、または異常なまたは病気の状態から引き起こされる毛髪成長である。好ましいカテキン化合物は、緑茶の葉の中に存在する4種類の主要カテキン化合物である。

ここで使用する「カテキン化合物」は、下記式の環構造を含む化合物である。



10

(-) - エピカテキン (EC) に関して、 R_1 および R_2 は H である。(-) - 没食子酸エピカテキン (ECG) に関して、 R_1 は H であり、 R_2 は下記式で示されるものである。



(-) - エピガロカテキン (EGC) に関して、 R_1 は OH であり、 R_2 は H である。(- 20
-) - 没食子酸エピガロカテキン (EGCG) に関して、 R_1 は OH であり、 R_2 は (-) -
没食子酸エピカテキン (ECG) におけるのと同じである。他のカテキン化合物としては
、アフェレキン、ガロカテキン、カテキンオリゴマー (プロシアニジン)、およびカテキ
ンの酸化的二量体 (テアフラビン、モノ没食子酸テアフラビン、ジ没食子酸テアフラビン
)、がある。さらに、ここで使用する「カテキン化合物」は、上記の環構造中の水酸基の
1 または 2 個以上がエステル基 (例えばメチルおよびエチルエステルの様なアルキルエ
ステル) により置換されている化合物を包含する。

エピカテキン、没食子酸エピカテキン、エピガロカテキン、没食子酸エピガロカテキンは
、R. Agarwal ら、Cancer Research 52:3582-3588(1992)により記載されている手順をある
程度変形することにより、緑茶の葉から単離した。乾燥した緑茶の葉を窒素中、80 の 30
温水で抽出した。この温水抽出を2回繰り返した。残りの葉を、水平のシェーカー上、1
25 rpmで1時間、25 ~ 30 で穏やかに攪拌しながら、80 %エタノールでさらに抽
出した。これらの水およびエタノール抽出液を一つに合わせた。この水 - アルコール (水
- エタノール) 抽出液をクロロホルムで処理し、カフェインおよび色素を除去した。分液
漏斗を使用してクロロホルム層を水 - アルコール層から分離した。水 - アルコール画分を
窒素中、酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチル層を分離し、回転蒸発させて有機溶剤を
除去した。この残渣を水に溶解させ、凍結乾燥させた。これによって、緑茶ポリフェノ
ール (GTP) の灰色がかった白色から僅かに黄色の乾燥残留物が得られた。ポリフェノ
ール画分の総収率は、10 . 3 %であった。混合物中の個々のポリフェノール成分の組成百
分率を逆相 HPLC 系で測定した。この HPLC 分析により、混合物中の4種類の主要カ
40
テキン成分、すなわちエピガロカテキン (4 . 6 %)、没食子酸エピガロカテキン (69 .
6 %)、エピカテキン (6 . 7 %) および没食子酸エピカテキン (19 . 1 %)、が確認
された。

個々のカテキン成分を調製用逆相 HPLC 系でさらに精製した。凍結乾燥させた GTP 画
分を水中に溶解させ、40 x 300 mm の C - 18 逆相カラム上に載せた。カテキン化合物
は、水 (ギ酸で pH 4 . 4 に調節) およびエタノールによる傾斜溶離を使用してカラムから
溶出させた。カラム溶離液を1分間隔で集め、精製されたエピガロカテキン、没食子酸エ
ピガロカテキン、エピカテキンおよび没食子酸エピカテキン (分析用逆相系を使用して確
認)、を含む HPLC 画分をプールして凍結乾燥させた。

カテキン化合物を、好ましくは、皮膚上に塗布しやすい無毒性の、皮膚科学的に許容され 50

るビヒクルまたはキャリアーを含んでなる、局部用組成物に配合する。好適なビヒクルの例は、アセトン、アルコール、または活性化合物、を効果的に配送できるクリーム、ローション、またはゲル、である。その様なビヒクルの 1 種は、同じく出願中の P C T 出願 / U S 9 3 / 0 5 0 6 A 号明細書に記載されている。さらに、ビヒクル中に浸透促進剤を加えて、処方物の効果をさらに強化することができる。

組成物中のカテキン化合物の濃度は、飽和溶液までの広い範囲で変えることができるが、好ましくは 0 . 1 ~ 4 0 重量 %、またはそれ以上であり、皮膚の単位面積あたりに塗布するカテキン化合物の量が増加するにつれて、毛髪成長の減少も増加する。カテキン化合物は、精製した形態で、または混合物として使用できる。例えば、上記の様にして緑茶の葉から分離したカテキン化合物の混合物を、それ以上精製せずに使用することができる。効果的に塗布される最大量は、カテキン化合物が皮膚に浸透する速度によってのみ制限される。一般的に、有効量は、皮膚 1 平方センチメートルあたり 1 0 0 ~ 3 0 0 0 マイクログラムまたはそれを超える量である。

組成物は、毛髪成長を減少させようと思う体の特定区域に局部的に塗布すべきである。例えば、組成物を、顔に、特に顔の髭の生えている区域、すなわち頬、首、上唇、および顎、に塗布することができる。組成物は、脚、腕、胴またはわきの下にも塗布することができる。この組成物は、多毛症または他の症状に悩んでいる女性の不必要な毛髪の成長を減少させるのに特に適している。人間では、知覚できる毛髪成長の減少を達成するのに、この組成物を一日に 1 回または 2 回、またはそれより頻繁に、少なくとも 3 箇月間、塗布すべきである。毛髪成長の減少は、除毛（髭剃り、毛抜き、除毛剤の使用、ワックス処理）の頻度が低下した時に、または本人が処理区域の毛髪が少なくなっていることに気付いた時に、あるいは定量的に、髭剃りにより除去された毛髪の重量（すなわち毛髪質量）が低下した時に立証される。除毛頻度が低下することの利点には、快適さおよび皮膚刺激の減少が含まれる。

雄で健全なゴールデンシリアンハムスターは、両側に各 1 個の、主直径がそれぞれ約 8 mm の楕円形の脇腹器官を有し、そこに人間の顎髭に似た濃い、黒色で粗い毛髪を生やしているので、人間の顎髭成長に適当なモデルと考えられる。これらの器官は、ハムスターにおける男性ホルモンに応答して毛髪を生じる。特定のカテキン化合物、またはカテキン化合物の混合物の効力を評価するために、一群のハムスターのそれぞれの脇腹器官に、チオグリコール酸塩系の化学的除毛剤（Surgex）を塗布して除毛する。各ハムスターの一方の器官に 1 0 ~ 2 5 μ l のビヒクルだけを毎日塗布し、各ハムスターの他方の器官に当量の、カテキン化合物を含むビヒクルを塗布する。1 3 回塗布（1 日 1 回、1 週間に 5 日間塗布）した後、脇腹器官の毛を剃り、それぞれから回収された毛の量（毛髪質量）を計量する。供試化合物で処理した側の毛髪質量値（mg）を、ビヒクルで処理した側の毛髪質量値から差し引き、得られたデルタ値をビヒクルで処理した側の毛髪質量値で割り、得られた数値を 1 0 0 倍することにより、毛髪成長の減少百分率を計算する。

上記の検定を、ここでは「ゴールデンシリアンハムスター検定」と呼ぶ。好ましい組成物は、ゴールデンシリアンハムスター検定で試験した場合に、少なくとも約 3 5 %、より好ましくは少なくとも約 5 0 %、最も好ましくは少なくとも約 7 0 %、毛髪成長を減少させる。

前に説明した様にして緑茶の葉から分離したカテキンの混合物を、ゴールデンシリアンハムスター検定で試験した。この混合物は、投与量に応じて毛髪成長を 4 6 ~ 9 1 % に減少させた。混合物は 5、1 0、2 0 および 3 0 %、の投与量で試験した。結果を表 1 に示す。

10

20

30

40

表1

カテキン化合物の混合物を使用する毛髪成長の減少

<u>毛髪質量 (mg) + S E M</u>						
処理	ビヒクル	投与量	p H	未処理	処理	抑制%
混合物	A ¹	5%	5.0	2.29±0.21	1.25±0.17	46±7
混合物	A	10%	4.5	2.21±0.17	0.58±0.11	73±5
混合物	A	20%	5.0	2.84±0.21	0.42±0.10	85±4
混合物	A	30%	5.0	2.34±0.21	0.25±0.13	91±5
照査基準	A	NA ²	4.6	2.20±0.18	2.35±0.20	NI ³

1 ビヒクルA : 純水 (68%)、エタノール (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%) および炭酸プロピレン (2%)

2 NA : 適用されず

3 NI : 抑制なし

前に説明した様にして精製したエピガロカテキン (EGC)、没食子酸エピガロカテキン (EGCG)、エピカテキン (EC)、および没食子酸エピカテキン (ECG) もゴールデンシリアンハムスター検定で試験した。結果を表2に示す。4種類のカテキンの中で、没食子酸エピガロカテキンが最も効力を有することが見出された。毛髪成長の減少は、58～81%であった。投与量に対する応答の試験では、この化合物は、1%濃度でも極めて効果的であり、毛髪成長を53%減少させることが見出された。

表2

精製したカテキン化合物による毛髪成長の減少

毛髪質量 (mg) + S E M

処理	ビヒクル	投与量	p H	未処理	処理	抑制%	
E G C G	A ¹	1%	3. 5	2. 74±0. 30	1. 26±0. 12	53±47	
E G C G	A	2. 5%	3. 5	2. 32±0. 09	0. 98±0. 14	58±6	10
E G C G	A	5%	3. 5	2. 16±0. 30	0. 45±0. 11	67±15	
E G C G	A	10%	3. 5	2. 62±0. 24	0. 45±0. 25	81±11	
E C G	A	10%	4. 5	2. 94±0. 50	0. 64±0. 14	73±7	
E G C	A	10%	3. 5	2. 15±0. 33	0. 57±0. 17	65±12	
E C	A	10%	3. 5	1. 94±0. 25	0. 74±0. 17	58±9	20
照査基準	A	NA ²	4. 0	2. 39±0. 21	2. 44±0. 38	NI ³	

1 ビヒクルA : 純水 (6 8%)、エタノール (1 6%)、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%) および炭酸プロピレン (2%)

2 NA : 適用されず

3 NI : 抑制なし

当業者に明らかな様に、本発明は、本発明の、またはその実施態様の精神および範囲から逸脱することなく、組成物および条件の広範囲の同様のパラメータの中で実行することができる。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開昭62-084021(JP,A)
特開平01-096126(JP,A)
特開平04-342535(JP,A)
特表昭62-502118(JP,A)
国際公開第94/27563(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 8/49
A61Q 7/02
A61K 36/00
A61P 17/00
C07D311/62
CA(STN)
MEDLINE(STN)