

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-522083

(P2015-522083A)

(43) 公表日 平成27年8月3日 (2015. 8. 3)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/49 (2006.01)	A 6 1 K 8/49	4 C 0 8 3
A 6 1 Q 7/00 (2006.01)	A 6 1 Q 7/00	4 C 0 8 6
A 6 1 Q 19/08 (2006.01)	A 6 1 Q 19/08	4 C 0 8 8
A 6 1 Q 5/12 (2006.01)	A 6 1 Q 5/12	
A 6 1 Q 5/02 (2006.01)	A 6 1 Q 5/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2015-521871 (P2015-521871)
 (86) (22) 出願日 平成25年7月12日 (2013. 7. 12)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年2月18日 (2015. 2. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/050399
 (87) 国際公開番号 W02014/012075
 (87) 国際公開日 平成26年1月16日 (2014. 1. 16)
 (31) 優先権主張番号 61/671, 624
 (32) 優先日 平成24年7月13日 (2012. 7. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

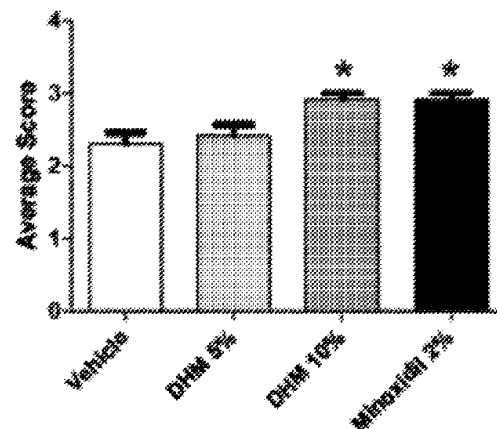
(71) 出願人 314007348
 ファイト テック コーポレーション
 米国 カリフォルニア州 ランチョ サン
 タ マルガリータ、トーマス 3 0 1 1 1
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74) 代理人 230113332
 弁理士 山本 健策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脱毛の処置および皮膚の加齢の遅延

(57) 【要約】

本発明は、脱毛の処置、または新たな毛髪増殖を誘発する方法、ならびに脱毛を防止する方法を提供し、上記方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物を頭皮に適用する工程を包含する。本発明はまた、皮膚の加齢の徴候を遅らせるかもしくは逆転する方法を提供し、上記方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物を皮膚に適用する工程を包含する。ジヒドロミリセチン化合物を含む美容用製品（例えば、皮膚用および毛髪用製品）および上記化合物を製造する方法もまた提供される。

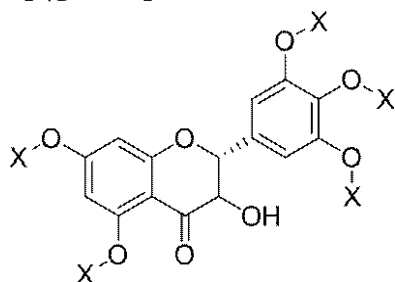


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脱毛を処置するかもしくは毛髪増殖を誘導するための方法であって、該方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物を個体の頭皮に適用する工程を包含し、ここで該ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

【化 3 2】



10

の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニル、またはそれらの塩から独立して選択される、

方法。

20

【請求項 2】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、毛髪用製品の中に提供される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記毛髪用製品は、シャンプー、コンディショナー、もしくはヘアスプレーである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記毛髪用製品中の前記ジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 5 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 5 % (w / w - %) の濃度にある、請求項 2 または 3 に記載の方法。

30

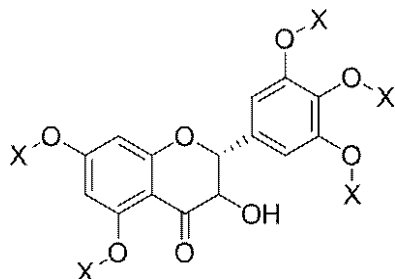
【請求項 5】

前記毛髪用製品中の前記ジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 10 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 10 % (w / w - %) の濃度にある、請求項 2 または 3 に記載の方法。

【請求項 6】

脱毛を防止するための方法であって、該方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物を個体の頭皮に適用する工程を包含し、ここで該ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

【化 3 3】



40

の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニル、またはそれらの塩から独立

50

して選択される、
方法。

【請求項 7】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、毛髪用製品の中に提供される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記毛髪用製品は、シャンプー、コンディショナー、もしくはヘアスプレーである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記毛髪用製品中の前記ジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $250 \mu\text{M}$ の濃度にある、請求項 6 または 7 に記載の方法。

10

【請求項 10】

前記毛髪用製品中の前記ジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.5 \mu\text{M}$ ~ 約 $10 \mu\text{M}$ の濃度にある、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、合成であるか、または *Hovenia dulcis* の植物体全体もしくは植物組織から精製される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、*Leptarrhena pyrolifolia*、*Pinus contorta*、*Ampelopsis grossedentata*、*Glochidion sumatranum*、*Rhododendron ferrugineum*、*Erica arborea*、*Salix hulteni*、*Manilkara zapota*、*Catharanthus roseus*、*Myrica rubra* または *Xanthoceras sorbifolia* の植物体全体もしくは植物組織から精製される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 13】

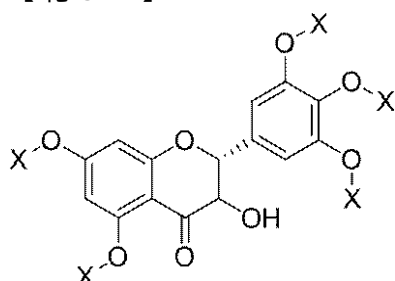
前記個体は、慢性ストレス、脱毛症、および / もしくは禿頭症を有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

皮膚の加齢の徴候を遅らせるかまたは逆転するための方法であって、該方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物を個体の皮膚に適用する工程を包含し、ここで該ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

30

【化 34】



40

の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニル、またはそれらの塩から独立して選択される、
方法。

【請求項 15】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、合成であるか、または *Hovenia dulcis*

50

の植物体全体もしくは植物組織から精製される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、*Leptarrhena pyrolifolia*、*Pinus contorta*、*Ampelopsis grossedentata*、*Glochidion sumatranum*、*Rhododendron ferrugineum*、*Erica arborea*、*Salix hulteni*、*Manilkara zapota*、*Catharanthus roseus* または *Xanthoceras sorbifolia* の植物体全体もしくは植物組織から精製される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、皮膚用製品の中に提供される、請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記皮膚用製品は、保湿用品、フェイシャルポリッシャー、フェイシャルクリーナー、サンスクリーン、もしくは皮膚パッチである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記皮膚用製品中の前記ジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $250 \mu\text{M}$ の濃度にある、請求項 17 または 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記皮膚用製品中の前記ジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.5 \mu\text{M}$ ~ 約 $10 \mu\text{M}$ の濃度にある、請求項 17 または 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記皮膚用製品中の前記ジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 5% (w/v-%) もしくは少なくとも約 5% (w/w-%) の濃度にある、請求項 17 または 18 に記載の方法。

【請求項 22】

前記皮膚用製品中の前記ジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 10% (w/v-%) もしくは少なくとも約 10% (w/w-%) の濃度にある、請求項 17 または 18 に記載の方法。

【請求項 23】

前記個体は、慢性ストレスを有する、請求項 14 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記個体は、皮膚の発疹、皮膚の乾燥、または慢性ストレスに関連する精神的・感情的変化を有する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

X は、水素である、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

X は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ からなる群より独立して選択される、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (II) :

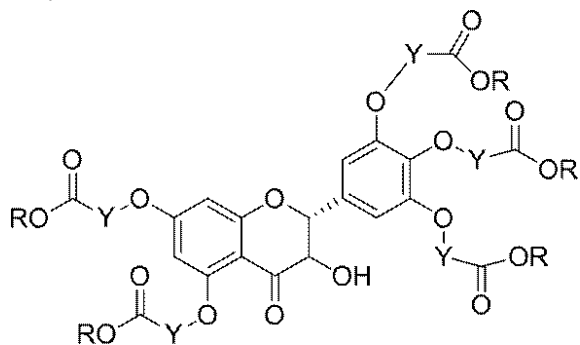
10

20

30

40

【化 3 5】



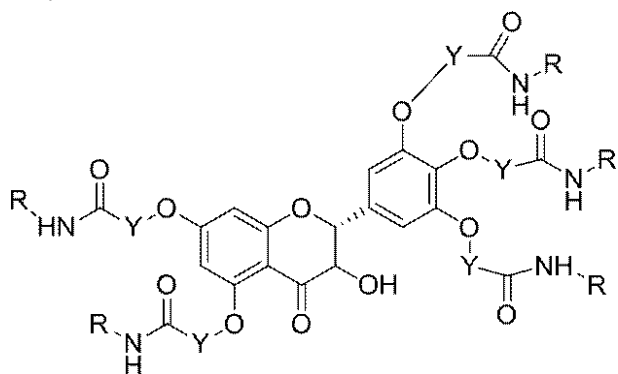
10

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (III) :

【化 3 6】



20

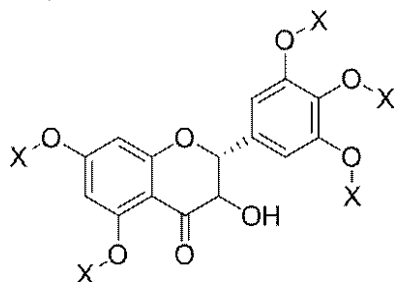
の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 29】

ジヒドロミリセチン化合物もしくはその塩を含む美容用製品であって、ここで該ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

【化 3 7】



40

の化合物であって、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニルから独立して選択され、そして

50

該製品中の前記ジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 $0.01 \mu\text{M}$ である、美容用製品。

【請求項 30】

前記製品中の前記ジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $250 \mu\text{M}$ である、請求項 29 に記載の美容用製品。

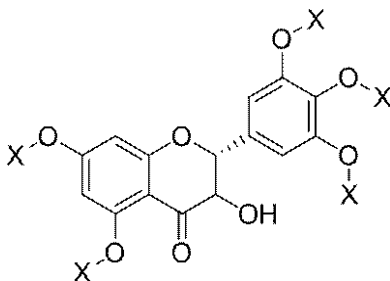
【請求項 31】

前記製品中の前記ジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.5 \mu\text{M}$ ~ 約 $10 \mu\text{M}$ である、請求項 29 に記載の美容用製品。

【請求項 32】

ジヒドロミリセチン化合物もしくはその塩を含む美容用製品であって、該ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

【化 38】



の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニルから独立して選択され、そして

精製されたジヒドロミリセチンは、該美容用製品または該美容用製品が作製されるその材料に添加されている、美容用製品。

【請求項 33】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、合成であるか、または *Hovenia dulcis* の植物体全体もしくは植物組織から精製され、前記美容用製品もしくは前記美容用製品が作製されるその材料に添加される、請求項 29 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の美容用製品。

【請求項 34】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、*Leptarrhena pyrolifolia*、*Pinus contorta*、*Ampelopsis grossedentata*、*Glochidion sumatranum*、*Rhododendron ferrugineum*、*Erica arborea*、*Salix hulteni*、*Manilkara zapota*、*Catharanthus roseus*、*Myrica rubra* または *Xanthoceras sorbifolia* の植物体全体もしくは植物組織から精製され、前記美容用製品もしくは前記美容用製品が作製されるその材料に添加される、請求項 29 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の美容用製品。

【請求項 35】

前記精製されたジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 95% 純粋である、請求項 32 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の美容用製品。

【請求項 36】

前記美容用製品は、毛髪用製品である、請求項 29 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の美容用製品。

【請求項 37】

前記毛髪用製品は、シャンプー、コンディショナー、もしくはヘアスプレーである、請求

10

20

30

40

50

項 3 6 に記載の美容用製品。

【請求項 3 8】

前記美容用製品は、皮膚用製品である、請求項 2 9 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の美容用製品。

【請求項 3 9】

前記皮膚用製品は、保湿用品、フェイシャルポリッシャー、フェイシャルクリーナー、サンスクリーン、もしくは皮膚パッチである、請求項 3 8 に記載の美容用製品。

【請求項 4 0】

X は、水素である、請求項 2 9 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の美容用製品。

【請求項 4 1】

X は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ からなる群より独立して選択される、請求項 2 9 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の美容用製品。

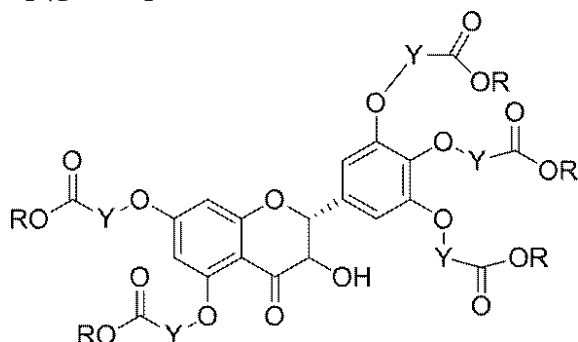
10

【請求項 4 2】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I I) :

20

【化 3 9】



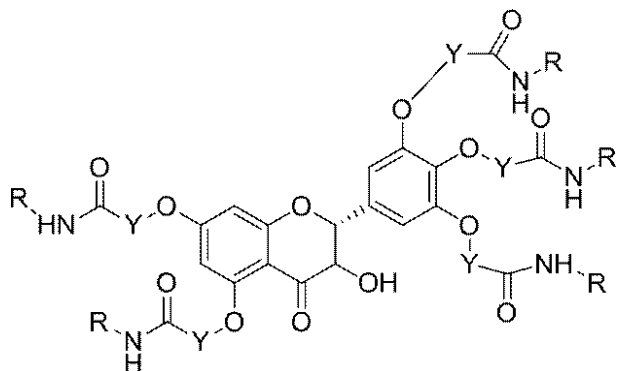
30

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である、請求項 2 9 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の美容用製品。

【請求項 4 3】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I I I) :

【化 4 0】



40

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレン

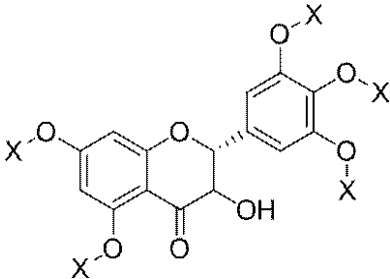
50

から独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である、請求項 29～39 のいずれか 1 項に記載の美容用製品。

【請求項 44】

美容用製品を作製する方法であって、該方法は、ジヒドロミリセチン化合物もしくはその塩を、美容用製品もしくは該美容用製品が作製されるその材料に添加する工程を包含し、ここで該ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I)：

【化 41】



10

の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニルから独立して選択され、そして

20

該美容用製品中のヒドロミリセチンの最終濃度は、少なくとも約 $0.01 \mu M$ である、方法。

【請求項 45】

前記美容用製品中のジヒドロミリセチン化合物の最終濃度は、約 $0.01 \mu M$ ～ 約 $250 \mu M$ である、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

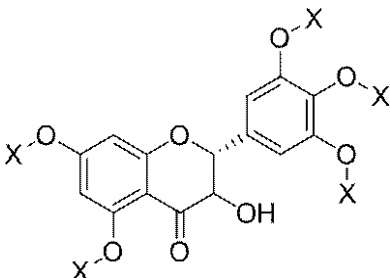
前記美容用製品中のジヒドロミリセチン化合物の最終濃度は、約 $0.5 \mu M$ ～ 約 $10 \mu M$ である、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 47】

美容用製品を作製する方法であって、該方法は、精製されたジヒドロミリセチン化合物もしくはその塩を、美容用製品もしくは該美容用製品が作製されるその材料に添加する工程を包含し、ここで該ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I)：

30

【化 42】



40

の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニルから独立して選択される、方法。

【請求項 48】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、合成であるか、または *Hovenia dulcis* の植物体全体もしくは植物組織から精製される、請求項 44～47 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 49】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、*Leptarrhena pyrrolifolia*、*Pinus contorta*、*Ampelopsis grossedentata*、*Glochidion sumatranum*、*Rhododendron ferrugineum*、*Erica arborea*、*Salix hulteni*、*Manilkara zapota*、*Catharanthus roseus*、*Myrica rubra*または*Xanthoceras sorbifolia*の植物体全体もしくは植物組織から精製される、請求項 44～47のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 50】

前記精製されたジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも 95% 純粋である、請求項 47～49のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 51】

前記美容用製品は、毛髪用製品である、請求項 44～50のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 52】

前記毛髪用製品は、シャンプー、コンディショナー、もしくはヘアスプレーである、請求項 51に記載の方法。

【請求項 53】

前記美容用製品は、皮膚用製品である、請求項 44～50のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 54】

前記皮膚用製品は、保湿用品、フェイシャルポリッシャー、フェイシャルクリーナー、サンスクリーン、もしくは皮膚パッチである、請求項 53に記載の方法。

20

【請求項 55】

X は、水素である、請求項 44～54のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 56】

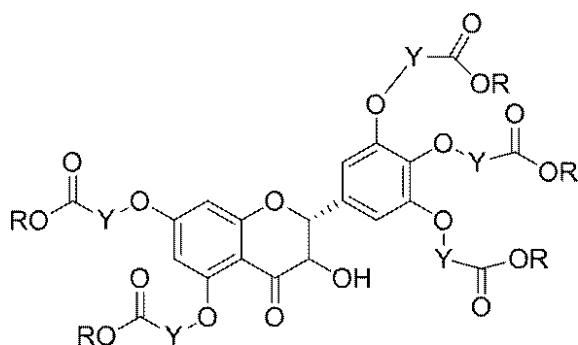
X は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ からなる群より独立して選択される、請求項 44～54のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 57】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (II) :

【化 43】



40

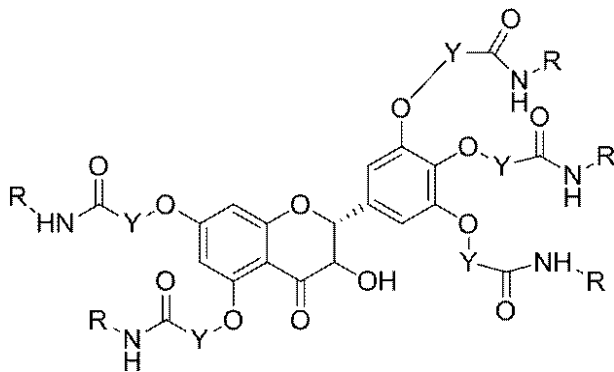
の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である、請求項 44～54のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 58】

前記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (III) :

【化 44】



10

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である、

請求項 44 ~ 54 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 59】

ジヒドロミリセチンを植物体全体もしくは植物組織から抽出および精製する方法であって、該方法は、(a) ジヒドロミリセチンを含む植物体全体もしくは植物組織を、第 1 のエタノール水溶液で抽出する工程；(b) 工程 (a) の抽出物中の化合物を濃縮および結晶化する工程；(c) 結晶化した化合物を、第 2 のエタノール水溶液で再度抽出する工程；ならびに (d) 工程 (c) の抽出物中の化合物を濃縮および結晶化する工程を包含し、ここで工程 (d) において結晶化した物質は、精製されたジヒドロミリセチンを含む、方法。

20

【請求項 60】

前記第 1 のエタノール水溶液は、約 70 % のエタノールを含む、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記第 2 のエタノール水溶液は、約 80 % のエタノールを含む、請求項 59 または 60 に記載の方法。

30

【請求項 62】

前記植物体全体もしくは植物組織は、*Hovenia dulcis*、*Leptarrhena pyrolifolia*、*Pinus contorta*、*Ampelopsis grossedentata*、*Glochidion sumatranum*、*Rhododendron ferrugineum*、*Erica arborea*、*Salix hulteni*、*Manilkara zapota*、*Catharanthus roseus*、*Myrica rubra* または *Xanthoceras sorbifolia* の植物体全体もしくは植物組織である、請求項 59 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 63】

工程 (d) において結晶化した物質は、少なくとも 98 % のジヒドロミリセチンを含む、請求項 59 ~ 62 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、2012 年 7 月 13 日に提出された米国仮特許出願第 61/671,624 号の利益を主張する。米国仮特許出願第 61/671,624 号の開示は、その全体が本明

50

細書に参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、脱毛を処置するか、毛髪増殖を促進するか、または皮膚の加齢の徴候を遅らせるかもしくは逆転する組成物および方法、ならびに関連製品を作製する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

脱毛は、全世界で全ての年齢の男性および女性に影響を及ぼす一般的問題である。オーストラリアビクトリア州のメアリボロでの1つの大規模研究から、M型脱毛(mid-frontal hair loss)の発生頻度が年齢とともに増大し、80歳以上の年齢の男性のうちの73.5%および女性のうちの57%に影響を及ぼすことが示された(Gan et al. (2005) 「Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough.」 J Invest Dermatol Symp Proc. 10:184-189)。Medem Medical Libraryのウェブサイトによれば、男性型脱毛症もしくは禿頭症(MPB)は、米国で約4000万人の男性に影響を及ぼしている。男性のうちの約25%は30歳までに禿げ始め; 2/3は60歳までに禿げ始める。

10

【0004】

毛髪増殖は、代表的には、休眠、抜け落ち(shedding)、および再増殖に関する連続反復サイクルをたどる。しかし、種々の要因(ホルモン変化、貧栄養、病気、服薬、およびストレスが挙げられる)がこのサイクルを妨害し得、過剰な脱毛、薄毛、もしくは禿頭症をもたらし得る。例えば、ホルモンであるジヒドロテストステロンもしくはDHTは、男性型禿頭症の主な原因であると広く受け入れられている。甲状腺疾患、糖尿病、および狼瘡は、しばしば、一般的な脱毛の原因である。ストレスは、円形脱毛症(これは、25セント硬貨ほどのサイズの円もしくは楕円の形に突然脱毛することによって特徴付けられる)を悪化させ得る。第2の形態であるストレス誘発性脱毛は、休止期脱毛(TE)であり、これは、突然のもしくは重度のストレスが毛髪の抜け落ちの急激な増加を引き起こす場合に起こる。

20

30

【0005】

現在利用可能な脱毛の処置は、毛髪増殖を再生することにおいてそれなりに成功していることが示された。しかし、脱毛の処置のための医薬(例えば、ミノキシジル、プロカイン、およびフィナスチド)は、望ましくない副作用(刺激、重篤なアレルギー反応、および男性では前立腺癌のリスクの増大が挙げられる)を引き起こす薬剤を含み得る。フィナスチドはまた、妊娠可能年齢の女性には顕著な危険性を引き起こし、妊婦が取り扱うべきではない。さらに、外科的手順は、高価で、疼痛を伴い、そして合併症(例えば、感染症、瘢痕化、もしくは外見からして毛髪増殖の方向が不自然)のリスクがあるという可能性がある。

【0006】

必要なのは、脱毛を防止および/もしくは逆転するか、または新たな毛髪増殖を誘発し得るために局所投与され得る安全で、有効な、自然な処置である。

40

特許出願および刊行物を含め、本明細書で引用される全ての参考文献は、それらの全体において本明細書に参考として援用される。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Gan et al. (2005) 「Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough.」 J Invest Dermatol Symp Pro

50

c . 10 : 184 - 189

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

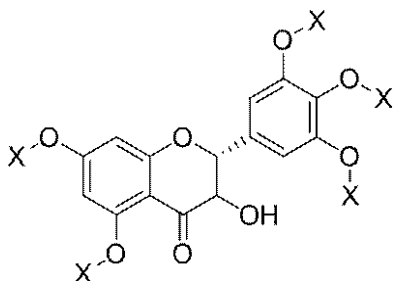
【0008】

(発明の簡単な要旨)

一局面において、本発明は、脱毛を処置するか、または毛髪増殖（例えば、新たな毛髪増殖）を誘発するための方法を提供し、上記方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物を個体の頭皮に適用する工程を包含し、ここで上記ジヒドロミリセチン化合物は、式（I）：

【化1】

10

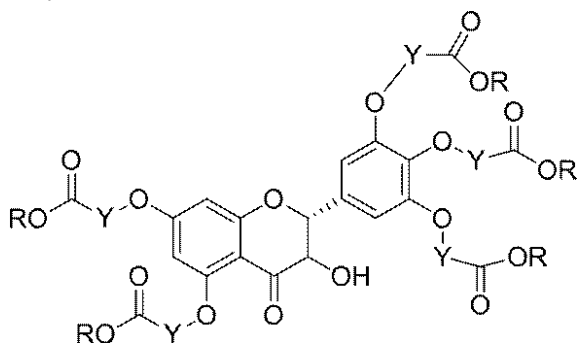


の化合物であり、ここで各Xは、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニル、またはそれらの塩から独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記Xは、水素である（すなわち、上記ジヒドロミリセチン化合物は、ジヒドロミリセチンである）。いくつかの実施形態において、上記Xは、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ からなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式（II）：

20

30

【化2】



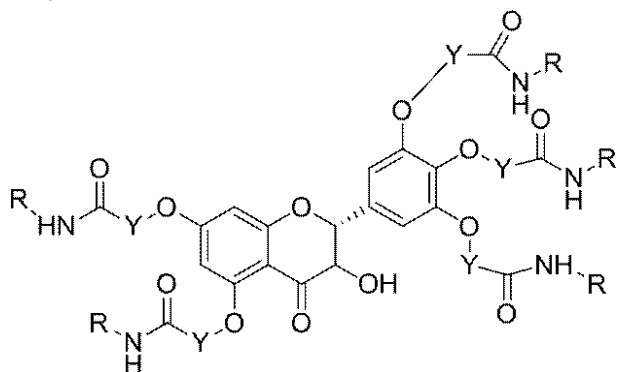
40

の化合物であり、ここで各Yは、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各Rは、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【0009】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式（III）：

【化 3】



10

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【0010】

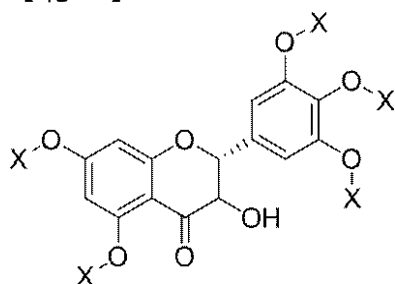
いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、毛髪用製品（例えば、シャンプー、コンディショナー、もしくはヘアスプレーなど）の中に提供される。いくつかの実施形態において、上記毛髪用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 5 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 5 % (w/w - %) の濃度にある。いくつかの実施形態において、上記毛髪用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 10 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 10 % (w/w - %) の濃度にある。

20

【0011】

別の局面において、本発明は、脱毛を防止するための方法を提供し、上記方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物を個体の頭皮に適用する工程を包含し、ここで上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

【化 4】



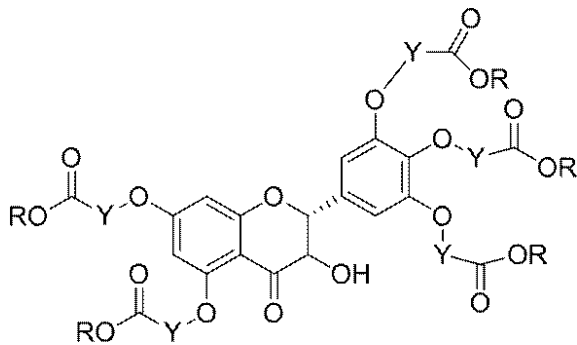
30

の化合物であり、ここで X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニル、またはこれらの塩である。いくつかの実施形態において、上記 X は、水素である（すなわち、上記ジヒドロミリセチン化合物は、ジヒドロミリセチンである）。いくつかの実施形態において、上記 X は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ からなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (II) :

40

50

【化 5】



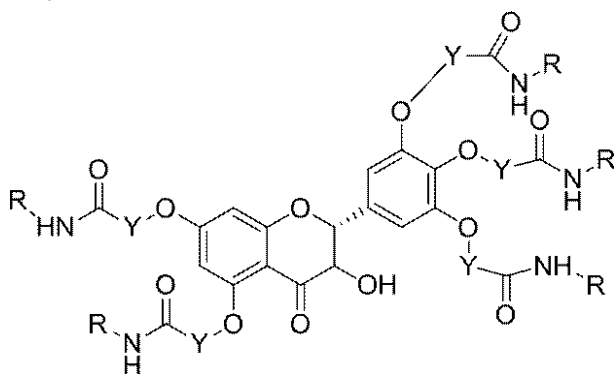
10

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【0012】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (III) :

【化 6】



20

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

30

【0013】

上記方法のいくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、毛髪用製品（例えば、シャンプー、コンディショナー、もしくはヘアスプレーなど）の中に提供される。いくつかの実施形態において、上記毛髪用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.01 \mu M$ ~ 約 $250 \mu M$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、上記毛髪用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.5 \mu M$ ~ 約 $10 \mu M$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、合成であるか、または *Hovenia dulcis*、*Leptarrhena pyrolifolia*、*Pinus contorta*、*Ampelopsis grossedentata*、*Glochidion sumatranum*、*Rhododendron ferrugineum*、*Erica arborea*、*Salix hulteni*、*Manilkara zapota*、*Catharanthus roseus*、*Myrica rubra* または *Xanthoceras sorbifolia* の植物体全体もしくは植物組織から抽出および精製される。

40

【0014】

上記方法のいくつかの実施形態において、上記個体は、ヒトである。いくつかの実施形態において、上記個体は、慢性ストレス、脱毛症、および/もしくは禿頭症を有する。

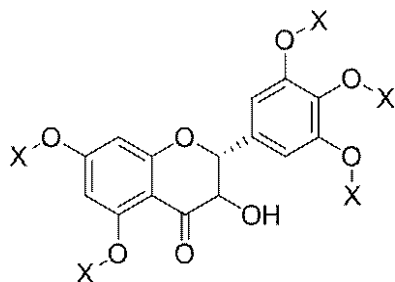
【0015】

別の局面において、本発明は、皮膚の加齢の徴候を遅らせるかもしくは逆転するための

50

方法を提供し、上記方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物を個体の皮膚に適用する工程を包含し、ここで上記ジヒドロミリセチン化合物は、式（I）：

【化 7】

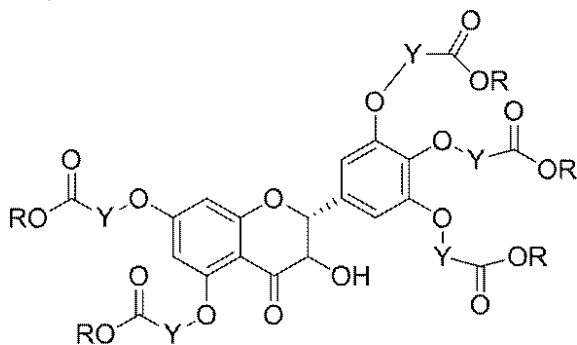


10

の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニル、またはそれらの塩から独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記 X は、水素である（すなわち、上記ジヒドロミリセチン化合物は、ジヒドロミリセチンである）。いくつかの実施形態において、上記 X は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ からなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式（II）：

20

【化 8】



30

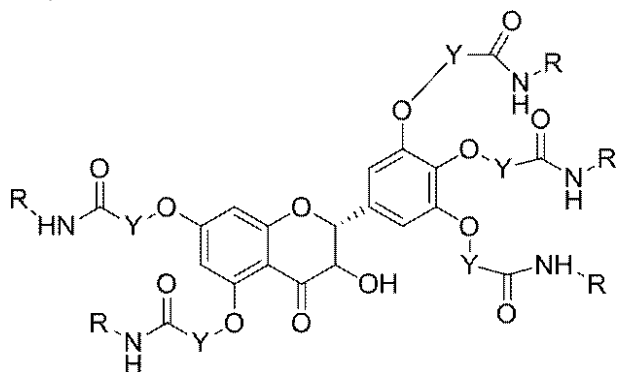
の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

40

【0016】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式（III）：

【化 9】



10

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【0017】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、*Hovenia dulcis*、*Leptarrhena pyrolifolia*、*Pinus contorta*、*Ampelopsis grossedentata*、*Glochidion sumatranum*、*Rhododendron ferrugineum*、*Erica arborea*、*Salix hulteni*、*Manilkara zapota*、*Catharanthus roseus*、または *Xanthoceras sorbifolia* の植物体全体もしくは植物組織から抽出および精製される。

20

【0018】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、皮膚用製品（例えば、保湿用品、フェイシャルポリッシャー、洗顔料、サンスクリーン、もしくは皮膚パッチなど）の中に提供される。いくつかの実施形態において、上記皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.01 \mu M$ ~ 約 $250 \mu M$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、上記皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.5 \mu M$ ~ 約 $10 \mu M$ の濃度にある。いくつかの実施形態において、上記皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 5 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 5 % (w/w - %) の濃度にある。いくつかの実施形態において、上記皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 10 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 10 % (w/w - %) の濃度にある。

30

【0019】

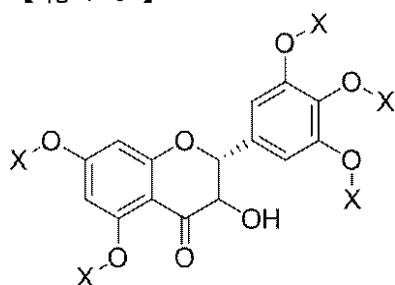
いくつかの実施形態において、上記個体は、ヒトである。いくつかの実施形態において、上記個体は、慢性ストレスを有する。いくつかの実施形態において、上記個体は、皮膚の発疹、皮膚の乾燥、もしくは慢性ストレスに関連する精神的・感情的変化を有する。

【0020】

別の局面において、本発明は、ジヒドロミリセチン化合物もしくはその塩を含む美容用製品を提供し、ここで上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

40

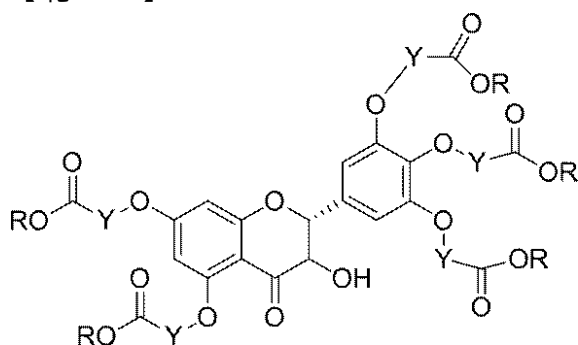
【化 10】



50

の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニルから独立して選択され、上記製品中のジヒドロミリセチンは、少なくとも約 0.01 μ M である。いくつかの実施形態において、上記 X は、水素である（すなわち、上記ジヒドロミリセチン化合物は、ジヒドロミリセチンである）。いくつかの実施形態において、上記 X は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ からなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (II) :

【化 11】

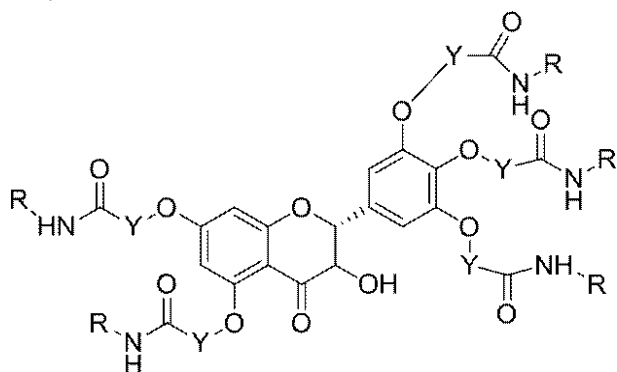


の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【0021】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (III) :

【化 12】



の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【0022】

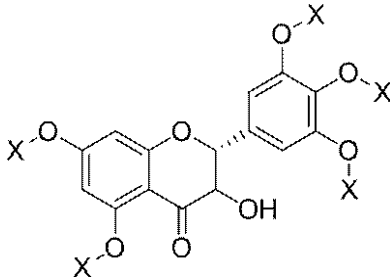
いくつかの実施形態において、上記製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 0.01

μM ~ 約 250 μM である。いくつかの実施形態において、上記製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 0.5 μM ~ 約 10 μM である。

【0023】

別の局面において、本発明は、ジヒドロミリセチン化合物もしくはその塩を含む美容用製品を提供し、ここで上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

【化13】



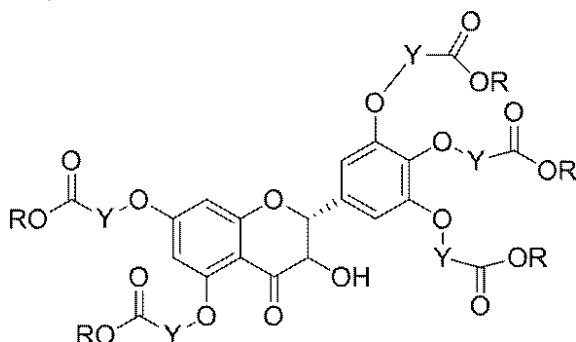
10

の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニルから独立して選択され、そしてここで精製されたジヒドロミリセチンは、上記美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に添加されている。いくつかの実施形態において、上記 X は、水素である (すなわち、上記ジヒドロミリセチン化合物は、ジヒドロミリセチンである)。いくつかの実施形態において、上記 X は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ からなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (II) :

20

30

【化14】



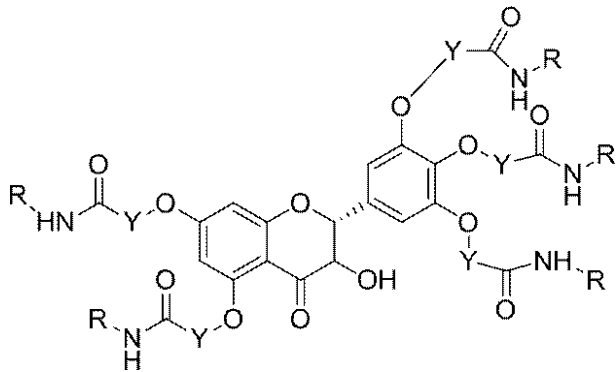
40

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【0024】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (III) :

【化 15】



10

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【0025】

上記美容用製品のいくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、合成であるか、または *Hovenia dulcis*、*Leptarrhena pyrrolifolia*、*Pinus contorta*、*Ampelopsis grossedentata*、*Glochidion sumatranum*、*Rhododendron ferrugineum*、*Erica arborea*、*Salix hulteni*、*Manilkara zapota*、*Catharanthus roseus*、*Myrica rubra* または *Xanthoceras sorbifolia* の植物体全体もしくは植物組織から抽出及び精製され、上記美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に添加される。上記美容用製品のいくつかの実施形態において、上記精製されたジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 90% 純粋、少なくとも約 95% 純粋、少なくとも約 98% 純粋、もしくは少なくとも約 99% 純粋である。

20

【0026】

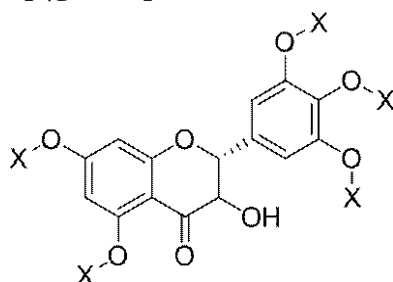
上記美容用製品のいくつかの実施形態において、上記美容用製品は、毛髪用製品（例えば、シャンプー、コンディショナー、もしくはヘアスプレーなど）である。上記美容用製品のいくつかの実施形態において、上記美容用製品は、皮膚用製品（例えば、保湿用品、フェイシャルポリッシャー、洗顔料、サンスクリーン、もしくは皮膚パッチなど）である。

30

【0027】

別の局面において、本発明は、美容用製品を作製する方法を提供し、上記方法は、ジヒドロミリセチン化合物もしくはその塩を、美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に添加する工程を包含し、ここで上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

【化 16】



40

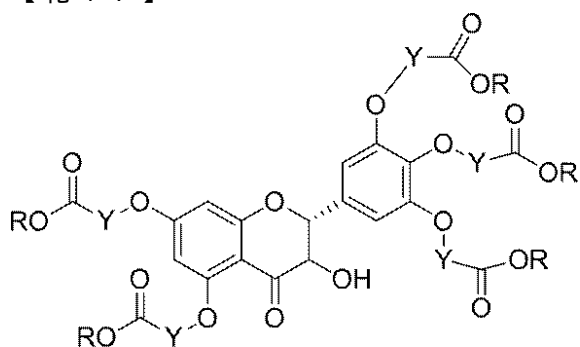
の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置

50

換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニルから独立して選択され、ここで上記美容用製品中のジヒドロミリセチン化合物の最終濃度は、少なくとも約 $0.01 \mu\text{M}$ である。いくつかの実施形態において、上記 X は、水素である（すなわち、上記ジヒドロミリセチン化合物は、ジヒドロミリセチンである）。いくつかの実施形態において、上記 X は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ からなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I I) :

10

【化 17】



20

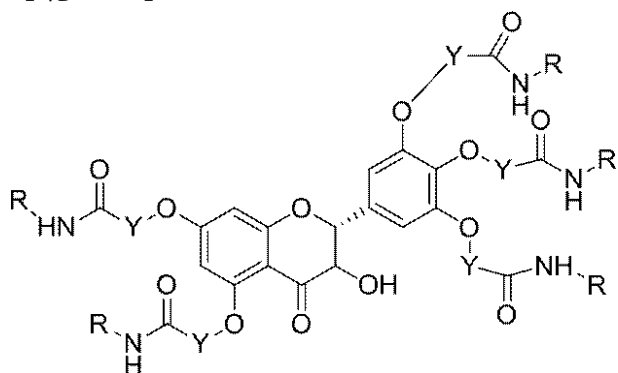
の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【0028】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I I I) :

30

【化 18】



40

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【0029】

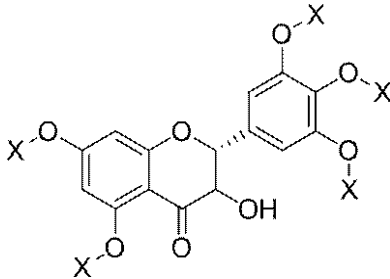
いくつかの実施形態において、上記美容用製品中のジヒドロミリセチン化合物の最終濃度は、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $250 \mu\text{M}$ である。いくつかの実施形態において、上記美容用製品中のジヒドロミリセチン化合物の最終濃度は、約 $0.5 \mu\text{M}$ ~ 約 $10 \mu\text{M}$ である。

【0030】

50

別の局面において、本発明は、美容用製品を作製する方法を提供し、上記方法は、精製されたジヒドロミリセチン化合物もしくはその塩を、美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に添加する工程を包含し、ここで上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

【化 19】



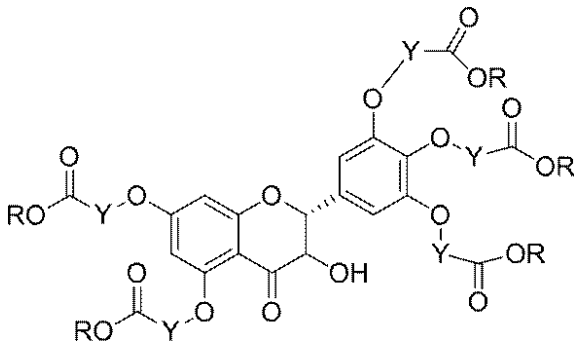
10

の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニルから独立して選択され、上記美容用製品中のジヒドロミリセチン化合物の最終濃度は、少なくとも約 0.01 μM である。いくつかの実施形態において、上記 X は、水素である（すなわち、上記ジヒドロミリセチン化合物は、ジヒドロミリセチンである）。いくつかの実施形態において、上記 X は、
 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₃、-C(CH₃)₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃ および -CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃ からなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (II) :

20

30

【化 20】



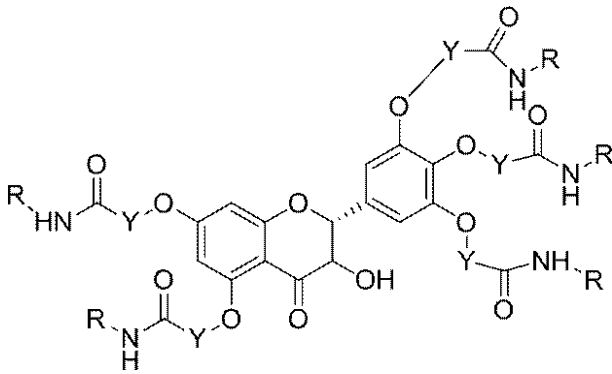
40

の化合物であり、ここで各 Y は、C₁-₁₂ アルキレンもしくは C₁-₁₂ アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、C₁-₁₂ アルキル、もしくはその塩である。

【0031】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (III) :

10



20

30

40

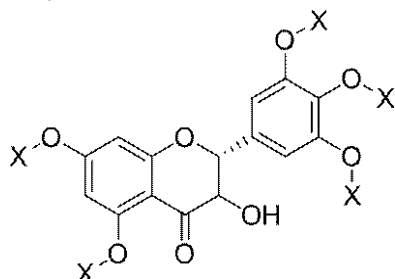
50

i a の植物体全体もしくは植物組織からである。いくつかの実施形態において、上記工程 (d) において結晶化された物質は、少なくとも 95% もしくは少なくとも 98% のジヒドロミリセチンを含む。

【0035】

別の局面において、本発明は、キットまたは製造物品を提供し、このキットまたは製造物品は、(a) ジヒドロミリセチン化合物を含む組成物であって、ここで上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

【化 2 2】



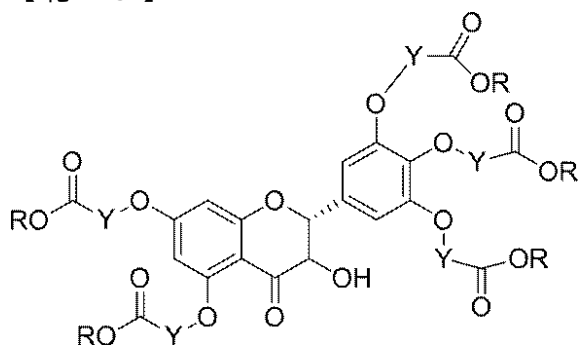
10

の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニル、またはそれらの塩から独立して選択される、ジヒドロミリセチン化合物を含む組成物、ならびに (b) 上記製品が、毛髪増殖を促進するか、脱毛 (もしくは禿げてくること) を逆転するか、自然な毛髪再増殖を促進するか、毛の濃さ (thickness) (もしくは薄毛化) を増大するか、または脱毛 (もしくは禿げてくること) を防止するために有用であることを示すパッケージ挿入物もしくはラベル、を含む。いくつかの実施形態において、上記 X は、水素である (すなわち、上記ジヒドロミリセチン化合物は、ジヒドロミリセチンである)。いくつかの実施形態において、上記 X は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ からなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I I) :

20

30

【化 2 3】



40

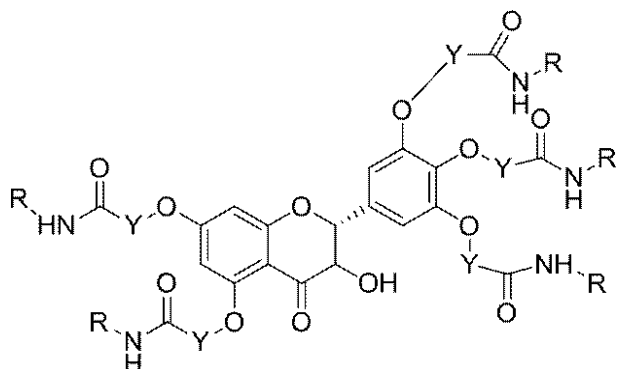
の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

50

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I I I) :

【 化 2 4 】



10

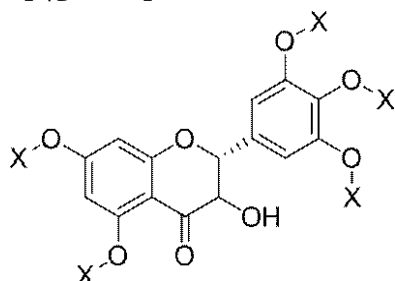
の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【 0 0 3 7 】

別の局面において、本発明は、キットまたは製造物品を提供し、このキットまたは製造物品は、(a) ジヒドロミリセチン化合物を含む組成物であって、ここで上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

20

【 化 2 5 】

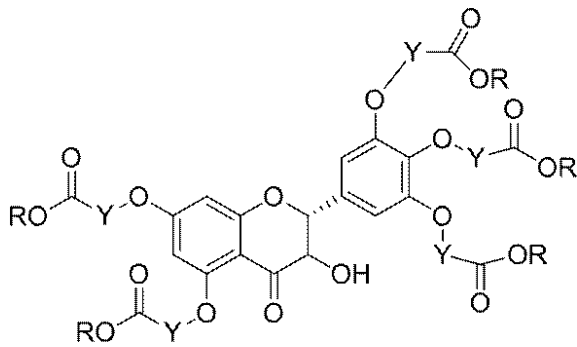


30

の化合物であり、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニル、またはそれらの塩から独立して選択される、ジヒドロミリセチン化合物を含む組成物；ならびに (b) 上記製品が、皮膚の加齢を遅らせるか、または皮膚の加齢の徴候を逆転するために有用であることを示すパッケージ挿入物もしくはラベル、を含む。いくつかの実施形態において、上記 X は、水素である (すなわち、上記ジヒドロミリセチン化合物は、ジヒドロミリセチンである)。いくつかの実施形態において、上記 X は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ および $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ からなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I I) :

40

【化 2 6】



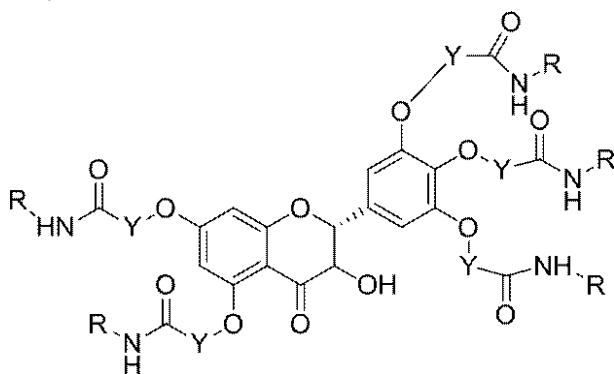
10

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

【0038】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式 (III) :

【化 2 7】



20

の化合物であり、ここで各 Y は、 C_{1-12} アルキレンもしくは C_{1-12} アルケニレンから独立して選択され、各 R は、独立して、 C_{1-12} アルキル、もしくはその塩である。

30

【0039】

いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物を含む組成物は、美容用製品である。いくつかの実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物を含む組成物は、上記挿入物もしくはラベルを有する容器中にパッケージされる。いくつかの実施形態において、上記ラベルは、上記製品がストレス軽減効果、鎮静効果、および / もしくは緩和効果を有することをさらに示す。

【0040】

本明細書で記載される種々の実施形態の特性のうちの 1 つ、いくつか、もしくは全てが、本発明の他の実施形態を形成するために組み合わせられ得ることは、理解されるべきである。本発明のこれらおよび他の局面は、当業者に明らかになる。

40

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図 1】図 1 は、慢性的にストレスを受けているマウスが脱毛を示したことを示す。

【0042】

【図 2】図 2 は、慢性的にストレスを受けているマウスが不安行動 (behavioral anxiety) を示したことを示す。図 2 A は、高架式十字迷路行動試験のオープンアーム (EPM - オープン) で観察されたマウスの結果を示す。図 2 B は、高架式十字迷路のクローズドアーム (EPM - クローズド) で観察されたマウスの結果を示す。図 2 C は、オープンフィールドテスト (OFT) 行動試験においてマウスがオープンな中心部

50

を回避した時間量の結果を示す。図 2 D は、O F T 行動試験における自発運動 (locomotor activity) の結果を示す。

【 0 0 4 3 】

【図 3】図 3 は、 $1 \mu\text{M}$ ジヒドロミリセチンでの毎日の処置を 6 週間の期間にわたって受けた、慢性的にストレスを受けているマウスでの毛髪の新増殖を示す。

【 0 0 4 4 】

【図 4】図 4 は、 $1 \mu\text{M}$ ジヒドロミリセチンでの毎日の処置を 6 週間の期間にわたって受けた、慢性的にストレスを受けているマウスにおいて、不安行動が減少したことを示す。図 4 A は、高架式十字迷路行動試験のオープンアーム (E P M - オープン) で観察されたマウスの結果を示す。図 4 B は、高架式十字迷路のクローズドアーム (E P M - クローズド) で観察されたマウスの結果を示す。図 4 C は、オープンフィールドテスト (O F T) 行動試験においてマウスがオープンな中心部を回避した時間量の結果を示す。図 4 D は、O F T 行動試験における自発運動の結果を示す。

10

【 0 0 4 5 】

【図 5】図 5 は、8 日間の局所適用後のマウス皮膚上の成長期誘発に対するビヒクル (陰性コントロール)、D H M 5 %、D H M 10 %、および陽性コントロール (ミノキシジル 2 %) の効果を示す。ノンパラメトリック・K r u s k a l - W a l i s 検定、続いて、D u n n 多重比較検定で統計的有意性を評価した。* $P < 0.05$ 。N = 10 / 群。

【 0 0 4 6 】

20

【図 6】図 6 は、12 日間の局所適用後のマウスの毛髪増殖に対するビヒクル (陰性コントロール)、D H M 5 %、D H M 10 %、および陽性コントロール (ミノキシジル 2 %) の効果を示す。ノンパラメトリック・K r u s k a l - W a l i s 検定、続いて、D u n n 多重比較検定で統計的有意性を評価した。* $P < 0.05$ 。N = 10 / 群。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 7 】

(発明の詳細な説明)

本発明は、特に、有効量のジヒドロミリセチンもしくはその誘導体を投与することによって、脱毛を処置する方法、毛髪増殖を誘発する方法、脱毛を防止する方法、皮膚の加齢の徴候を遅らせる方法、および慢性ストレスを処置する方法を提供する。本発明はまた、少なくとも $0.5 \mu\text{M}$ ジヒドロミリセチンおよび / または精製されたジヒドロミリセチンもしくはその誘導体を含む美容用製品 ; ならびにこのような美容用製品を作製する方法を提供する。

30

【 0 0 4 8 】

本発明の方法および組成物は、ジヒドロミリセチン (植物から抽出された天然フラボノール) を、脱毛の部位に適用すると、新たな毛髪増殖が誘発されるという予測外の所見に基づく。しかし、ジヒドロミリセチンの使用は、他の局所的毛髪増殖処置には関連する不愉快な副作用 (例えば、乾燥、刺激、およびアレルギー反応) を生じない。

【 0 0 4 9 】

(A . 定義)

40

本明細書で使用される場合、「ジヒドロミリセチン化合物」とは、ジヒドロミリセチン、ジヒドロミリセチン誘導体、もしくはその塩をいう。

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用される場合、「脱毛を処置するかもしくは防止する」とは、以下と関連する、脱毛症、脱毛、薄毛、一様でない毛髪の濃さ、および / もしくは禿げた部分が挙げられるが、これらに限定されない、脱毛の症状を減少させるか、逆転するか、遅らせるか、または防止する能力をいう : 例えば、男性型脱毛症、休止期脱毛、円形脱毛症、外傷性脱毛症、成長期脱毛、ならびに栄養不足、代謝障害、顕著な体重減少、および慢性ストレスと関連した脱毛。脱毛の処置もしくは防止はまた、脱毛部位における増殖の促進を含む。

50

【0051】

本明細書で使用される場合、「毛髪増殖を誘発する」ことは、毛髪増殖もしくは再増殖を促進するか、または毛量（例えば、新たな毛髪増殖）を増大させることを意味する。例えば、毛髪増殖を誘発することは、全般に（例えば、自然の薄毛もしくは薄毛化を濃くする（*thicken*）こと）、または禿頭症もしくは脱毛の部位において、毛髪増殖の促進もしくは刺激することを包含する。

【0052】

本明細書で使用される場合、「皮膚の加齢の徴候を遅らせるかもしくは逆転する」とは、皺の出現、皮膚のたるみ、皮膚の菲薄化、角質化、弾性線維症、しみ（*hyperpigmented spots*）（すなわち、そばかす、年齢によるしみ、もしくは「肝斑」）の出現、および／または乾燥が挙げられるが、これらに限定されない、皮膚の加齢の症状の発生を延ばすか、妨げるか、遅らせるか、妨害するか、安定化させるか、そして／または延期することを意味する。この遅れは、処置されている皮膚および／もしくは個体の状態に依存して、種々の長さの時間の遅れであり得る。

【0053】

本明細書で使用される場合、「有効量」とは、少なくとも、所望の結果（例えば、毛髪増殖の誘発、脱毛の防止、皮膚の加齢の徴候を遅らせるかもしくは逆転すること、またはストレスの低減）を達成するために、必要な投与量において、および必要な期間にわたって有効な量をいう。有効量は、1回またはそれより多くの投与で提供され得る。

【0054】

本明細書で使用される場合、「アルキル」とは、1個の水素原子を除去することによって飽和炭化水素から誘導される一価の基をいう。飽和炭化水素は、ノルマル、二級、もしくは三級の炭素原子を含み得る。これら炭素原子は、直鎖もしくは分枝鎖で、または環式環で、あるいはこれらの組み合わせで準備され得る。例えば、アルキル基は、1～20個の炭素原子（すなわち、C₁-C₂₀アルキル）、1～12個の炭素原子（すなわち、C₁-C₁₂アルキル）、もしくは1～6個の炭素原子（すなわち、C₁-C₆アルキル）を有し得る。適切なアルキル基の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メチル（Me、-CH₃）、エチル（Et、CH₂CH₃）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、-CH₂CH₂CH₃）、2-プロピルQ-Pr、i-プロピル、-CH(CH₃)CH₂CH₃）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、-CH₂CH₂CH₂CH₃）、2-メチル-1-プロピルQ-Bu、i-ブチル、-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、-CH(CH₃)CH₂CH₃）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、-C(CH₃)₃）、1-ペンチル（n-ペンチル、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃）、2-ペンチル（-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃）、3-ペンチル（-CH(CH₂CH₃)CH₂CH₃）、2-メチル-2-ブチル（-C(CH₃)₂CH₂CH₃）、3-メチル-2-ブチル（-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃）、3-メチル-1-ブチル（-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃）、2-メチル-1-ブチル（-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃）、1-ヘキシル（CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃）、2-ヘキシル（-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃）、3-ヘキシル（CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-メチル-2-ペンチル（-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃）、3-メチル-2-ペンチル（CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃）、4-メチル-2-ペンチル（-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)CH₃）、3-メチル-3-ペンチル（C(CH₃)(CH₂CH₃)₂）、2-メチル-3-ペンチル（-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH₃）、2,3-ジメチル-2-ブチル（C(CH₃)₂CH(CH₃)CH₃）、3,3-ジメチル-2-ブチル（-CH(CH₃)C(CH₃)₃）およびオクチル（-(CH₂)₇CH₃）。

【0055】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」とは、1個の水素原子を除去することによってアルキルから誘導される二価の基をいう。すなわち、「アルキレン」は、親アルカンの同じかもしくは2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによって誘導

10

20

30

40

50

される 2 個の一価ラジカル中心を有する飽和の、分枝鎖もしくは直鎖もしくは環式の炭化水素ラジカルであり得る。例えば、アルキレン基は、1 ~ 20 個の炭素原子、1 ~ 12 個の炭素原子、もしくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有し得る。代表的なアルキレンラジカルとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：メチレン（ $-\text{CH}_2-$ ）、1, 1 - エチル（ $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ）、1, 2 - エチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、1, 1 - プロピル（ $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ）、1, 2 - プロピル（ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ）、1, 3 - プロピル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、1, 4 - ブチル（ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）など。

【0056】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」とは、1 個の水素原子を除去することによって炭化水素から誘導される一価の基であって、ここで上記炭化水素は、少なくとも 1 個の炭素間二重結合を含むものをいう。例えば、アルケニル基は、1 ~ 20 個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}1 - \text{C}20$ アルケニル）、1 ~ 12 個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}1 - \text{C}12$ アルケニル）、もしくは 1 ~ 6 個の炭素原子（すなわち、 $\text{C}1 - \text{C}6$ アルケニル）を有し得る。代表的なアルケニル基としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：エテニル、プロパ - 1 - エン - 1 - イル、プロパ - 1 - エン - 2 - イル、プロパ - 2 - エン - 1 - イル（アリル）、シクロプロパ - 1 - エン - 1 - イル；シクロプロパ - 2 - エン - 1 - イル、ブタ - 1 - エン - 1 - イル、ブタ - 1 - エン - 2 - イル、2 - メチル - プロパ - 1 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 2 - イル、ブタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イル、ブタ - 1, 3 - ジエン - 2 - イル、シクロブタ - 1 - エン - 1 - イル、シクロブタ - 1 - エン - 3 - イル、シクロブタ - 1, 3 - ジエン - 1 - イルなど。

【0057】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン」とは、1 個の水素原子を除去することによってアルケニルから誘導される二価の基をいう。すなわち、「アルケニレン」は、親アルケンの同じもしくは 2 個の異なる炭素原子から 2 個の水素原子を除去することによって誘導される 2 個の一価ラジカル中心を有する、不飽和の、分枝鎖もしくは直鎖もしくは環式の不飽和炭化水素ラジカルであり得る。

【0058】

本明細書で使用される場合、「アルコキシル」とは、一価のラジカル - OR であって、ここで R がアルキルもしくはアルケニルであるものをいう。

【0059】

本明細書で使用される場合、「ハロ」とは、ハロゲン元素（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素およびアスタチンが挙げられるが、これらに限定されない）から誘導される一価の基をいう。

【0060】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」もしくは「ヘテロアルケニル」とは、それぞれ、その炭素原子（および必要に応じて、任意の関連する水素原子）のうちの 1 個またはそれより多くが互いに各々独立して、同じかもしくは異なるヘテロ原子もしくはヘテロ原子の基で置換されているアルキルもしくはアルケニルをいう。同様に、「ヘテロアルキレン」もしくは「ヘテロアルケニレン」とは、それぞれ、その炭素原子（および必要に応じて、任意の関連する水素原子）のうちの 1 個またはそれより多くが互いに各々独立して、同じかもしくは異なるヘテロ原子もしくはヘテロ原子の基で置換されているアルキレンもしくはアルケニレンをいう。上記炭素原子と置き換わり得る代表的なヘテロ原子もしくはヘテロ原子の基としては、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{Si}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ など、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。上記ヘテロ原子もしくはヘテロ原子の基は、上記アルキルもしくはアルケニルの任意の内部位置に位置し得る。これらの基に含まれ得る代表的なヘテロ原子の基としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2-$ 、 $=\text{N}-$

$N =$ 、 $-N=N-$ 、 $-N=N-N(R^a)_2$ 、 $-PR^a-$ 、 $-P(O)_2-$ 、 $-POR^a-$ 、 $-O-P(O)_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-Sn(R^a)_2-$ など（ここで各 R^a は、独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、アリールアルキル、置換されたアリールアルキル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、置換されたシクロヘテロアルキル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアリール、置換されたヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルもしくは置換されたヘテロアリールアルキル、または保護基である）。

【0061】

本明細書で使用される場合、「保護基」とは、分子中の反応性官能基に結合された場合に、上記官能基の反応性をマスクするか、低下させるかまたは妨げる原子のグループをいう。代表的なアミノ保護基としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジロキシカルボニル（「CBZ」）、tertブトキシカルボニル（「Boc」）、トリメチルシリル（「TMS」）、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル（「SES」）、トリチルおよび置換されたトリチル基、アリロキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（「FMOC」）、ニトロベラトリルオキシカルボニル（「NVOC」）など。代表的なヒドロキシ保護基としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ヒドロキシ基がアシル化されるかもしくはアルキル化されるかのいずれかであるもの（例えば、ベンジル、およびトリチルエーテル、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテルおよびアリルエーテル）。

【0062】

本明細書で使用される場合、「置換された」とは、特定の基もしくはラジカルを修飾するために使用される場合、上記特定の基もしくはラジカルの中の1個またはそれより多くの水素原子が、互いに各々独立して、同じかもしくは異なる置換基で置換されているものをいう。上記特定の基もしくはラジカル中の飽和炭素原子を置換するために有用な置換基としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない： $-R^0$ 、ハロ、 O^n 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^n$ 、 $=S$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $=NR^b$ 、 $=N-OR^b$ 、トリハロメチル（*trihalomethyl*）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 NO 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2NR^b$ 、 $-S(O)_2O^n$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2O^n$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(O)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^n)$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $C(O)O^n$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(NR^b)N(R^d)_2$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-OC(S)R^b$ 、 $-OC(O)O^n$ 、 $OC(O)OR^b$ 、 $-OC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(S)R^b$ 、 $-NR^bC(O)O^n$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)N(R^d)_2$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ および $-NR^bC(NR^b)N(R^d)_2$ （ここで R^c は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルから選択され；各 R^b は、独立して、水素、保護基、もしくは R^0 であり；そして各 R^d は、独立して、 R^b であるか、または代わりに、上記2個の R^d はこれらが結合される窒素原子と一緒にあって、 O 、 N 、および S から選択される同じかもしくは異なる1～4個のさらなるヘテロ原子を必要に応じて含み得る4員、5員、6員もしくは7員のシクロヘテロアルキルを形成し得る）。具体例としては、 $-N(R^d)_2$ は、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ アルキル、 $N-$ ピロリジニル、および $N-$ モルホリニルを含むことが意味される。別の具体例としては、置換されたアルキルは、 $-アルキレン-O-アルキル$ 、 $-アルキレン-ヘテロアリール$ 、 $-アルキレン-シクロヘテロアルキル$ 、 $-アルキレンC(O)OR^b$ 、 $-アルキレン-C(O)N(R^d)_2$ 、および $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$ を含むことが意味される。上記1個またはそれより多くの置換基は、それらが結合される原子と一緒にあって、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルを包含する環式環を形成し得る。

【 0 0 6 3 】

本明細書で使用される場合、用語「w / v - %」とは、化合物（例えば、ジヒドロミリセチン）を含む本開示の液体製品（例えば、毛髪用製品もしくは他の美容用製品）100 mlあたりのこの化合物の重量（グラム単位）をいう。

【 0 0 6 4 】

本明細書で使用される場合、用語「w / w - %」とは、化合物（例えば、ジヒドロミリセチン）を含む本開示の製品（例えば、毛髪用製品もしくは他の美容用製品）1グラムあたりのこの化合物の重量（グラム単位）をいう。

【 0 0 6 5 】

「個体」もしくは「被験体」とは、哺乳動物、より好ましくは、ヒトである。哺乳動物としてはまた、家畜、競技用動物、ペット（例えば、ネコ、イヌ、ウマ）、霊長類、マウスおよびラットが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 6 6 】

本明細書で使用される場合、単数形「a（1つの、ある）」、「an（1つの、ある）」および「the（上記、この、その）」は、別段示されなければ、複数形への言及を含む。

【 0 0 6 7 】

本明細書中の値もしくはパラメーターの「約」への言及は、この技術分野の当業者に容易に公知のそれぞれの値に対する通常の誤差範囲をいう。本明細書中の値もしくはパラメーターの「約」への言及は、その値もしくはパラメーター自体に関する局面を含む（および記載する）。例えば、「約X」という記載は、「X」の記載を含む。

20

【 0 0 6 8 】

本明細書で記載される本発明の局面および実施形態が、「含む（comprising）」、「からなる（consisting）」および「から本質的になる（consisting essentially of）」の局面および実施形態を含むことは、理解される。

【 0 0 6 9 】

（B．脱毛を処置もしくは防止するか、毛髪増殖を促進するか、皮膚の加齢の徴候を遅らせるか、または皮膚の加齢の徴候を逆転するための方法）

一局面において、本発明は、脱毛を処置するか、または毛髪増殖を誘発するための方法、および脱毛を防止する方法を提供し、上記方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物（例えば、ジヒドロミリセチン）を個体の頭皮に適用する工程を包含する。上記方法の特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、任意の公知の方法によって上記個体の頭皮に適用され、上記方法としては、局所的に拡げる、スプレーする、蒸気をあてる、浸す、洗浄するなどが挙げられるが、これらに限定されない。上記方法はまた、脱毛の他の部位もしくは毛髪増殖が所望される部位（例えば、あご先（あごひげの成長を促進するか、均一にするか、または濃くするため）、顔の側面（もみあげの成長を促進するか、均一にするか、または濃くするため）、鼻とくちびるとの間（口ひげの成長を促進するか、均一にするか、または濃くするため）、胸部など）に有用であり得る。有効量の上記ジヒドロミリセチン化合物は、これらの部位に適用され得る。

30

40

【 0 0 7 0 】

本発明の別の局面は、脱毛を処置するか、もしくは毛髪増殖を誘発するための方法、および脱毛を防止する方法を提供し、上記方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物（例えば、ジヒドロミリセチン）を動物の皮膚に適用する工程を包含する。上記方法の特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、任意の公知の方法によって上記動物の皮膚に適用され、上記方法としては、局所的に拡げる、スプレーする、蒸気をあてる、浸す、洗浄するなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、上記動物は、ペットとしての動物であり、イヌ、ネコ、ウマ、ウサギ、ハムスター、モルモット、ハムスターなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 1 】

50

上記方法の特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、毛髪用製品の中に提供される。上記方法の特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物を含む毛髪用製品としては、例えば、シャンプー、コンディショナー、マスク、スプレーもしくはミスト、ゲル、ムース、フォーム、セラム、パスタ、ボマード、パウダー、オイル、エマルジョン、クリーム、ワックス、つや出し (glaze)、バーム、トニック、ローション、軟膏、ポリッシュ、脱色剤 (lightening agent)、縮毛矯正剤、リラクサー (relaxing agent)、カール形成剤 (curling agent)、または染料が挙げられるが、これらに限定されない。上記方法の特定の実施形態において、上記毛髪用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $250 \mu\text{M}$ の濃度にある。例えば、上記毛髪用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.01 \mu\text{M}$ 、約 $0.05 \mu\text{M}$ 、約 $0.1 \mu\text{M}$ 、約 $0.2 \mu\text{M}$ 、約 $0.3 \mu\text{M}$ 、約 $0.4 \mu\text{M}$ 、 $0.5 \mu\text{M}$ 、約 $0.6 \mu\text{M}$ 、約 $0.7 \mu\text{M}$ 、約 $0.8 \mu\text{M}$ 、約 $0.9 \mu\text{M}$ 、約 $1 \mu\text{M}$ 、約 $2 \mu\text{M}$ 、約 $3 \mu\text{M}$ 、約 $4 \mu\text{M}$ 、約 $5 \mu\text{M}$ 、約 $6 \mu\text{M}$ 、約 $7 \mu\text{M}$ 、約 $8 \mu\text{M}$ 、約 $9 \mu\text{M}$ 、約 $10 \mu\text{M}$ 、約 $25 \mu\text{M}$ 、約 $50 \mu\text{M}$ 、約 $100 \mu\text{M}$ 、約 $150 \mu\text{M}$ 、約 $200 \mu\text{M}$ 、もしくは約 $250 \mu\text{M}$ (これらの値の間の任意の範囲を含む) の濃度にある。

10

20

30

40

【0072】

上記方法の特定の実施形態において、上記毛髪用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 5% (w/v-%) もしくは少なくとも約 5% (w/w-%) ~ 少なくとも約 25% (w/v-%) もしくは少なくとも約 25% (w/w-%) の濃度にある。例えば、上記毛髪用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約少なくとも約 5% (w/v-%) もしくは少なくとも約 5% (w/w-%)、少なくとも約 6% (w/v-%) もしくは少なくとも約 6% (w/w-%)、少なくとも約 7% (w/v-%) もしくは少なくとも約 7% (w/w-%)、少なくとも約 8% (w/v-%) もしくは少なくとも約 8% (w/w-%)、少なくとも約 9% (w/v-%) もしくは少なくとも約 9% (w/w-%)、少なくとも約 10% (w/v-%) もしくは少なくとも約 10% (w/w-%)、少なくとも約 11% (w/v-%) もしくは少なくとも約 11% (w/w-%)、少なくとも約 12% (w/v-%) もしくは少なくとも約 12% (w/w-%)、少なくとも約 13% (w/v-%) もしくは少なくとも約 13% (w/w-%)、少なくとも約 14% (w/v-%) もしくは少なくとも約 14% (w/w-%)、少なくとも約 15% (w/v-%) もしくは少なくとも約 15% (w/w-%)、少なくとも約 16% (w/v-%) もしくは少なくとも約 16% (w/w-%)、少なくとも約 17% (w/v-%) もしくは少なくとも約 17% (w/w-%)、少なくとも約 18% (w/v-%) もしくは少なくとも約 18% (w/w-%)、少なくとも約 19% (w/v-%) もしくは少なくとも約 19% (w/w-%)、少なくとも約 20% (w/v-%) もしくは少なくとも約 20% (w/w-%)、少なくとも約 21% (w/v-%) もしくは少なくとも約 21% (w/w-%)、少なくとも約 22% (w/v-%) もしくは少なくとも約 22% (w/w-%)、少なくとも約 23% (w/v-%) もしくは少なくとも約 23% (w/w-%)、少なくとも約 24% (w/v-%) もしくは少なくとも約 24% (w/w-%)、または少なくとも約 25% (w/v-%) もしくは少なくとも約 25% (w/w-%) (これらの値の間の任意の範囲を含む) の濃度にある。

【0073】

特定の実施形態において、比較的高濃度の上記化合物は、脱毛を処置するかもしくは毛髪増殖を誘発するために適用され、比較的低濃度の上記化合物は、毛量を維持するために適用される。いくつかの実施形態において、「脱毛を防止する」は、毛髪増殖を維持すること、および/または毛髪増殖 (例えば、誘発された毛髪増殖) から生じる毛量を維持することを含む。毛量を維持する方法もまた、本明細書で提供され、上記方法は、本明細書で記載される有効量のジヒドロミリセチン化合物を個体の頭皮もしくは別の部位に適用する工程を包含する。

【0074】

上記方法の特定の実施形態において、上記個体は、慢性ストレス、脱毛症、薄毛、禿げ

50

た部分、および／もしくは禿頭症に苦しんでいる。特定の実施形態において、脱毛症、薄毛、脱毛、禿げた部分、および／もしくは禿頭症は、慢性ストレスおよび／もしくは不安と関連する。上記方法の特定の実施形態において、上記個体は、休止期脱毛 (TE) もしくは円形脱毛症を有する。

【0075】

別の局面において、本発明は、皮膚の加齢の徴候を遅らせるかもしくは逆転するための方法を提供し、上記方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物 (例えば、ジヒドロミリセチン) を個体の皮膚 (例えば、顔、首、デコルテ、手、腕、肩、脚などが挙げられるが、これらに限定されない) に適用する工程を包含する。特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、皺および皺襞、鱗状 (scaliness)、薄片状 (flakiness)、粗さおよび／もしくは一様でない皮膚の肌理の他の形態、皮膚のたるみ、皮膚の菲薄化、角質化、弾性繊維症もしくは皮膚の弾力の喪失、変色 (discoloration) (例えば、目の下のクマ)、大きなしみ (blotching)、黄ばみ (sallowness)、しみのある皮膚領域 (例えば、年齢によるしみ、「肝斑」、および／もしくはそばかす)、角化症、日光性紫斑 (solar purpura)、過剰角質化 (hyperkeratinization)、毛細管拡張症 (すなわち、「クモ状血管」)、ならびに／または乾燥の出現を遅らせるかまたは逆転する。

【0076】

上記方法の特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、皮膚用製品の中に提供される。上記方法の特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物を含む皮膚用製品は、ローション、保湿用品、フェイシャルポリッシャー、洗顔料、サンスクリーン、皮膚パッチ、スクラブもしくは角質除去 (exfoliating) 製品、収斂剤、トナー (toner)、マスク、皮膚剥離剤 (peel)、ゲル、クリーム、バーム、ワックス、オイル、軟膏剤 (salve)、化粧落とし、防虫剤、石鹸、メイクアップ製品 (例えば、ファンデーション、下地、コンシーラーもしくはコントロールカラー (color corrector)、頬紅 (blusher) もしくは口紅 (rouge)、リップスティック、リップグロス、リップバーム、ブロンザー、パウダー、化粧崩れ防止スプレー (setting spray) など)、ミストもしくはスプレー、軟膏 (ointment)、リニメント剤、局所鎮痛剤、局所抗ヒスタミン剤、またはエマルジョンである。上記方法の特定の実施形態において、上記皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.01 \mu\text{M}$ ~ 約 $250 \mu\text{M}$ の濃度にある。例えば、上記皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 $0.01 \mu\text{M}$ 、約 $0.05 \mu\text{M}$ 、約 $0.1 \mu\text{M}$ 、約 $0.2 \mu\text{M}$ 、約 $0.3 \mu\text{M}$ 、約 $0.4 \mu\text{M}$ 、 $0.5 \mu\text{M}$ 、約 $0.6 \mu\text{M}$ 、約 $0.7 \mu\text{M}$ 、約 $0.8 \mu\text{M}$ 、約 $0.9 \mu\text{M}$ 、約 $1 \mu\text{M}$ 、約 $2 \mu\text{M}$ 、約 $3 \mu\text{M}$ 、約 $4 \mu\text{M}$ 、約 $5 \mu\text{M}$ 、約 $6 \mu\text{M}$ 、約 $7 \mu\text{M}$ 、約 $8 \mu\text{M}$ 、約 $9 \mu\text{M}$ 、約 $10 \mu\text{M}$ 、約 $25 \mu\text{M}$ 、約 $50 \mu\text{M}$ 、約 $100 \mu\text{M}$ 、約 $150 \mu\text{M}$ 、約 $200 \mu\text{M}$ または約 $250 \mu\text{M}$ (これらの値の間の任意の範囲を含む) の濃度にある。上記方法の特定の実施形態において、上記皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 5% (w/v-%) もしくは少なくとも約 5% (w/w-%) ~ 少なくとも約 25% (w/v-%) もしくは少なくとも約 25% (w/w-%) の濃度にある。例えば、上記皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約少なくとも約 5% (w/v-%) もしくは少なくとも約 5% (w/w-%)、少なくとも約 6% (w/v-%) もしくは少なくとも約 6% (w/w-%)、少なくとも約 7% (w/v-%) もしくは少なくとも約 7% (w/w-%)、少なくとも約 8% (w/v-%) もしくは少なくとも約 8% (w/w-%)、少なくとも約 9% (w/v-%) もしくは少なくとも約 9% (w/w-%)、少なくとも約 10% (w/v-%) もしくは少なくとも約 10% (w/w-%)、少なくとも約 11% (w/v-%) もしくは少なくとも約 11% (w/w-%)、少なくとも約 12% (w/v-%) もしくは少なくとも約 12% (w/w-%)、少なくとも約 13% (w/v-%) もしくは少なくとも約 13% (w/w-%)、少なくとも約 14% (w/v-%) もしくは少なくとも約 14% (w/w-%)、少なくとも約 15% (w/v-%) もしくは少なくとも約 15% (w/w-%)、少なくとも約 16% (w/v-%) もしくは少なくとも約 16% (w/w-%) の濃度にある。

v - %) もしくは少なくとも約 16 % (w / w - %)、少なくとも約 17 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 17 % (w / w - %)、少なくとも約 18 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 18 % (w / w - %)、少なくとも約 19 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 19 % (w / w - %)、少なくとも約 20 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 20 % (w / w - %)、少なくとも約 21 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 21 % (w / w - %)、少なくとも約 22 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 22 % (w / w - %)、少なくとも約 23 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 23 % (w / w - %)、少なくとも約 24 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 24 % (w / w - %)、または少なくとも約 25 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 25 % (w / w - %) (これらの値の間の任意の範囲を含む) の濃度にある。

10

【0077】

上記方法の特定の実施形態において、上記個体は、慢性ストレスに苦しんでいる。上記方法の特定の実施形態において、上記個体は、皮膚の発疹を有するか、乾燥肌を有するか、または慢性ストレスの物理的症状、心理的症状、もしくは感情的症状を示す。特定の実施形態において、上記皮膚の発疹および/もしくは皮膚の乾燥は、慢性ストレスおよび/もしくは不安に関連する。

【0078】

別の局面において、本発明は、慢性ストレスに関連する心理的、物理的、もしくは感情的変化を処置する方法を提供し、上記方法は、有効量のジヒドロミリセチン化合物 (例えば、ジヒドロミリセチン) を、上記個体の皮膚および/もしくは頭皮に適用する工程を包含する。上記方法の特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、本明細書の他の箇所で詳細に記載される毛髪用製品もしくは皮膚用製品の中に提供される。上記方法の特定の実施形態において、上記毛髪用製品もしくは皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 0.01 μ M ~ 約 250 μ M の濃度にある。例えば、上記毛髪用製品もしくは皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 0.01 μ M、約 0.05 μ M、約 0.1 μ M、約 0.2 μ M、約 0.3 μ M、約 0.4 μ M、0.5 μ M、約 0.6 μ M、約 0.7 μ M、約 0.8 μ M、約 0.9 μ M、約 1 μ M、約 2 μ M、約 3 μ M、約 4 μ M、約 5 μ M、約 6 μ M、約 7 μ M、約 8 μ M、約 9 μ M、約 10 μ M、約 25 μ M、約 50 μ M、約 100 μ M、約 150 μ M、約 200 μ M、もしくは約 250 μ M (これらの値の間の任意の範囲を含む) の濃度にある。上記方法の特定の実施形態において、上記毛髪用製品もしくは皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約 5 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 5 % (w / w - %) ~ 少なくとも約 25 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 25 % (w / w - %) の濃度にある。例えば、上記毛髪用製品もしくは皮膚用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約 少なくとも約 5 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 5 % (w / w - %)、少なくとも約 6 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 6 % (w / w - %)、少なくとも約 7 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 7 % (w / w - %)、少なくとも約 8 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 8 % (w / w - %)、少なくとも約 9 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 9 % (w / w - %)、少なくとも約 10 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 10 % (w / w - %)、少なくとも約 11 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 11 % (w / w - %)、少なくとも約 12 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 12 % (w / w - %)、少なくとも約 13 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 13 % (w / w - %)、少なくとも約 14 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 14 % (w / w - %)、少なくとも約 15 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 15 % (w / w - %)、少なくとも約 16 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 16 % (w / w - %)、少なくとも約 17 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 17 % (w / w - %)、少なくとも約 18 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 18 % (w / w - %)、少なくとも約 19 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 19 % (w / w - %)、少なくとも約 20 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 20 % (w / w - %)、少なくとも約 21 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 21 % (w / w - %)、少なくとも約 22 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 22 % (w / w - %)

20

30

40

50

、少なくとも約 23 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 23 % (w / w - %) 、少なくとも約 24 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 24 % (w / w - %) 、または少なくとも約 25 % (w / v - %) もしくは少なくとも約 25 % (w / w - %) (これらの値の間の任意の範囲を含む) の濃度にある。

【 0079 】

上記方法の特定の実施形態において、上記個体は、脱毛症、薄毛、および / もしくは禿頭症を有する。上記方法の特定の実施形態において、上記個体は、休止期脱毛 (TE) もしくは円形脱毛症を有する。上記方法の特定の実施形態において、上記個体は、皮膚の加齢の徴候 (例えば、本明細書の他の箇所で記載される皮膚の加齢の症状) を示す。特定の実施形態において、上記個体は、慢性ストレスの物理的、心理的および / もしくは感情的症状 (例えば、歯肉炎、胸やけもしくは他の消化器系不快感、目眩および / もしくは背部痛、不眠症、胸部不快感、不機嫌、不安、神経質、攻撃性、激しい気分変動、発疹、集中力の不足、ストレスの多い状況での高められた動揺、任務を完遂できないこと、不安定な血圧、痔、静脈瘤、パニック発作、ならびに自殺念慮が挙げられるが、これらに限定されない) を示し得る。

10

【 0080 】

上記のいずれかの方法のうちの特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、植物体全体もしくは植物組織から精製される。特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、*Hovenia dulcis*、*Leptarrhena pyrolifolia*、*Pinus contorta*、*Ampelopsis grossedentata*、*Glochidion sumatranum*、*Rhododendron ferrugineum*、*Erica arborea*、*Salix hulteni*、*Manilkara zapota*、*Catharanthus roseus*、*Myrica rubra* または *Xanthoceras sorbifolia* から精製される。上記のいずれかの方法のうちの特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、当該分野で公知の方法を使用して合成され、さらに精製され得る。特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、化学合成される。特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチンは、業者から購入される。

20

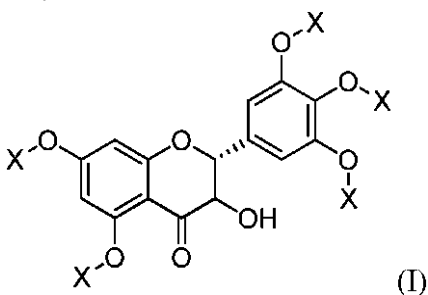
【 0081 】

(ジヒドロミリセチン化合物)

30

本明細書で使用される場合、ジヒドロミリセチン化合物は、式 (I) :

【 化 28 】



40

を有するフラボノイドを包含するが、これに限定されず、ここで各 X は、水素、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、ハロ、アルコキシル、ヘテロアルキル、置換されたヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、もしくは置換されたヘテロアルケニルから独立して選択される。

【 0082 】

式 (I) の特定の実施形態において、X は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2C$

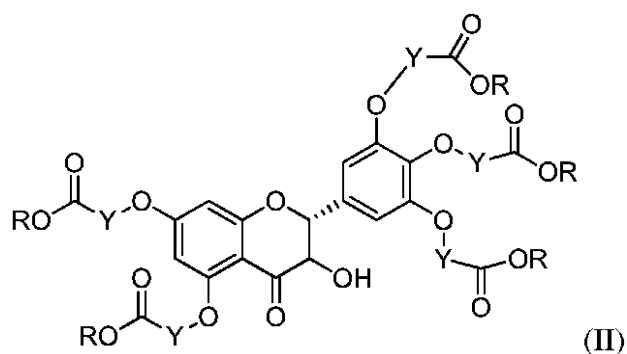
50

(CH₃)₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃ および -CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃ から独立して選択される。

【0083】

特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式(II)：

【化29】



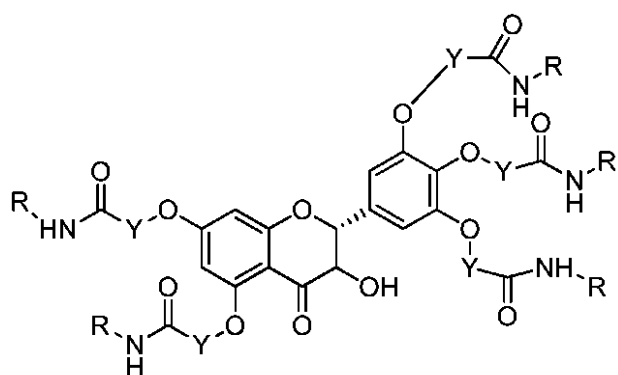
(II)

の化合物であり、ここで各Yは、C₁-₁₂アルキレンもしくはC₁-₁₂アルケニレンから独立して選択され；そして各Rは、独立して、C₁-₁₂アルキルである。

【0084】

特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、式(III)：

【化30】



(III)

の化合物であり、ここで各Yは、C₁-₁₂アルキレンもしくはC₁-₁₂アルケニレンから独立して選択され；そして各Rは、独立して、C₁-₁₂アルキルである。

【0085】

特定の実施形態において、式(I)を有する上記ジヒドロミリセチン化合物は、位置Xにおいて水素を有する。Xが水素であるこのような実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、ジヒドロミリセチンである。

【0086】

ジヒドロミリセチン化合物(例えば、ジヒドロミリセチン)は、ジヒドロミリセチンを塩基などと混合することによって生成される塩の形態にあり得る。本開示は、ジヒドロミリセチン化合物のこのような塩を提供する。

【0087】

用語「塩」とは、本明細書で使用される場合、ジヒドロミリセチン化合物(例えば、ジヒドロミリセチン)の化粧品として受容可能なもしくは薬学的に受容可能な塩基付加塩の形態をいう。化粧品として受容可能な塩は、局所適用に受容可能なものであり、薬学的に受容可能な塩は、局所的医薬用に受容可能なものである。上記塩は、非毒性である。上記塩基付加塩形態は、特に、アルカリ金属(例えば、ナトリウムもしくはカリウム)、またはアンモニウム、または置換されたアンモニウム塩形態、またはアミノ酸(例えば、アルギニン、リジンなど)との塩である。置換されたアンモニウムとは、本明細書で使用される場合、塩を形成するものとして当該分野で公知であるかもしくは使用される任意の非毒

10

20

30

40

50

性の置換されたアンモニウムイオンをいい、一置換、二置換、および特に、三置換もしくは第四級置換アンモニウム塩（単環式系もしくは多環式系を含む）を含む。アンモニウム上の置換基は、例えば、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、置換されたアルキル（例えば、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシアルキル、（シクロアルキル）アルキル、アリールアルキル（例えば、ベンジル）などである。

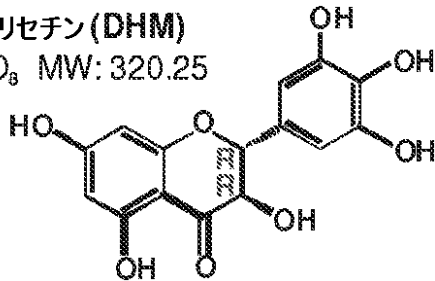
【0088】

本明細書で使用される場合、ジヒドロミリセチン[(2R, 3R) - 3, 5, 7 - トリヒドロキシ - 2 - (3, 4, 5 - トリヒドロキシフェニル) - 2, 3 - ジヒドロクロメン - 4 - オン]はまた、アンペロプシンとしても公知であり、以下に示される構造を有するフラボノイド化合物である：

【化31】

ジヒドロミリセチン(DHM)

C₁₅H₁₂O₈ MW: 320.25



【0089】

ジヒドロミリセチンは、種々の植物（例えば、*Hovenia dulcis* (Ding et al. (1997) 「Study on flavonoids in seeds of *Hovenia dulcis*.」 Yao Xue Xue Bao. 32: 600 - 2)、*Leptarrhena pyrolifolia*および*Pinus contorta* (Stafford, et al. (1985) 「Flavan - 3 - ol Biosynthesis: The Conversion of (+) - Dihydromyricetin to Its Flavan - 3, 4 - Diol (Leucodelphinidin) and to (+) - Gallocatechin by Reductases Extracted from Tissue Cultures of *Ginkgo biloba* and *Pseudotsuga menziesii*.」 Plant Physiol. 78: 791 - 4)、*Ampelopsis grossedentata* (Du et al. (2002) 「Purification of (+) - dihydromyricetin from leaves extract of *Ampelopsis grossedentata* using high - speed counter current chromatograph with scale - up triple columns.」 J. Chromatogr. A. 973: 217 - 20)、*Glochidion sumatranum* (Yin et al. (2010) 「New galloylated flavanoneols from the Australian plant *Glochidion sumatranum*.」 Planta Med. 76: 1877 - 1881)、*Rhododendron ferrugineum* (Louis et al. (2010) 「Phytochemical characterization of *Rhododendron ferrugineum* and in vitro assessment of an aqueous extract on cell toxicity.」 Planta Med. 76: 1550 - 7)、*Erica arborea* (Nazimiye et al. (2008) 「Antioxidant phenolic compounds from the leaves of *Erica arborea* (Ericaceae).」 Nat Prod Res. 22: 1385 - 92)、*Salix hulteni* (Jeon et al.

10

20

30

40

50

(2008) 「Cytotoxic constituents from the bark of *Salix hulteni*.」 Arch Pharm Res. 31: 978 - 982)、*Manilkara zapota* (Ma et al. (2003) 「Bioactive novel polyphenols from the fruit of *Manilkara zapota* (Sapodilla).」 J Nat Prod. 66: 983 - 986)、*Catharanthus roseus* (Cacace et al. (2003) 「A flavonol O-methyltransferase from *Catharanthus roseus* performing two sequential methylations.」 Phytochemistry. 62: 127 - 137) および *Xanthoceras sorbifolia* (Ni et al. 2009) 「Studies on the chemical constituents of *Xanthoceras sorbifolia*.」 Zhong Yao Cai. 32: 702 - 704) が挙げられる)において見いだされてきた。ジヒドロミリセチンの他の天然供給源としては、以下が挙げられる：*Myrica Rubra* (ヤマモモ：*Chinese bayberry*、*Japanese bayberry*、*red bayberry*、*yumberry*、*waxberry*、もしくは *Chinese strawberry* とみられる)。

【0090】

ジヒドロミリセチンは、当該分野で周知の技術を使用して、これらおよび他の植物から抽出され得る。例えば、ジヒドロミリセチンの抽出法および精製法は、Yoo et al. (2006) 「Recovery and pre-purification of (+)-dihydromyricetin from *Hovenia dulcis*.」 Process Biochem 41: 567 - 570; Li et al. (2008) 「Comparison of refluxing, ultrasonic- and microwave-assisted extraction of dihydromyricetin from *Ampelopsis grossedentata*.」 J AOAC Int. 91: 1278 - 83; Du et al. (2002) 「Purification of (+)-dihydromyricetin from leaves extract of *Ampelopsis grossedentata* using high-speed countercurrent chromatograph with scale-up triple columns.」 J Chromatog A 973: 217 - 220; および他に記載される。実施例1に記載される抽出法がまた、使用され得る。

【0091】

以下の方法はまた、ジヒドロミリセチンを植物体全体もしくは植物組織から抽出および精製するために使用され得る：

バイオマス抽出： 植物バイオマスを、1：10 (w/v) の比で熱水に添加する。抽出を、上記バイオマスと熱水とを混合することで始め、100 で6時間攪拌する。上記混合物を、真空下で、プフナー漏斗で濾紙を通すことによって濾過する。これら手順を少なくとも3回繰り返す。各水抽出物を集め、プールし、40 において減圧下で濃縮して、上記水抽出物の体積をその元の体積の20%まで減らす。

液液抽出： 濃縮した水抽出物を、液液抽出のために4：1の体積比で有機溶媒（エチルエーテル、クロロホルム、酢酸エチル、メチル-t-ブチルエーテル、ブタノール）に添加し、これを、室温で30分間抽出する。上記抽出を少なくとも3回繰り返す。粗製抽出物をプールし、室温において減圧下で乾燥させた。

粗製抽出物の吸着剤処理： 液液抽出物からの乾燥粗製抽出物を、20 (v/w) のメタノール-対-乾燥粗製抽出物の比でメタノール中に溶解する。数種類の合成吸着剤（アクティブクレイ P-1 および P-1 G (Mizukalife Chemical Co

、Japan)、活性炭CA-1およびSX-PLUS(Norit, The Netherlands)、ならびにサイロピュート(Fuji Silysia Chemical Ltd., Japan)を含む)を、乾燥粗製抽出物に対して合成吸着剤が0.5(w/w)の比で添加し、個々に試験した。上記混合物を、室温で30分間攪拌し、濾過して、濾過溶液を得た。このようにして得た吸着剤ケーキを、エチルエーテル/メタノール(1:1, v/v)で数回洗浄し、その洗浄物を、上記濾過溶液と合わせる。上記溶液を、クロマトグラフィーのために、40において減圧下で乾燥させる。

シリカゲル低圧クロマトグラフィー：上記吸着剤処理後に得た乾燥粗製抽出物を、メタノール中に、乾燥粗製抽出物に対してメタノールが10(v/w)の比で溶解し、次いで、珪藻土(Fuji Silysia Chemical Ltd., Japan)を通して濾過する。濾過助剤をメタノールで5回洗浄し、上記洗浄物を合わせる。得られた溶液を、エチルエーテルで平衡化したシリカゲル60N(Merck, Germany)を充填した25mm×400mmカラムに適用する。上記カラムを、アイソクラティック法を使用して、同じ溶媒で溶離する。(+) - ジヒドロミリセチンを含む画分を集め、ロータリーエバポレーションによって乾燥させる。

【0092】

抽出されたジヒドロミリセチンの純度を、当該分野で公知の方法を使用してアッセイする。例えば、HPLCは、ジヒドロミリセチン抽出物の純度を試験するために使用され得る。HPLCシステム(Waters, Milford, USA)は、中間生成物および最終生成物の分析的特徴付けのために使用され得る。精製されたジヒドロミリセチン抽出物は、C18カラム(4.6mm×250mm, 5mm, Shiseido, Japan)を使用して分析され得る。上記カラムを、流速1.0mL/分で、90:10(v/v)から30:70(v/v)への水/アセトニトリル勾配で溶離する。注入体積は20mlであり、溶離液は、UV検出器で254nmにおいてモニターされる。その乾燥させた残渣を、水に溶かし、(+) - ジヒドロミリセチンの定量分析に使用する。本物の(+) - ジヒドロミリセチン(純度: 98%)は、Biopurify Phytochemicals Ltd (China)から購入され得、標準物質として使用され得る。

【0093】

ジヒドロミリセチンはまた、種々の製造業者(例えば、Selleckchem, 2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054, USA; Shaanxi Huisheng Medicament Technology Co., Ltd., No. 78 Ping An Road, Yanglin High & New Technology Area, Shaanxi, China; Hunan 3W Botanical Extract Inc., C401, BLDG 1, International Enterprise Center, No.188 Middle Huanbao Rd., Hunan, China; Phyto Nutraceu tical Inc., Taijia R, Wangcheng Xian, Changsha City, Hunan, China; および他が挙げられる)から市販されている。

【0094】

ジヒドロミリセチン化合物は、当業者に周知の方法を使用して、ジヒドロミリセチンを化学的に改変することによって生成され得る。あるいは、ジヒドロミリセチン化合物は、当業者に周知の方法を使用して、化学合成され得る。

【0095】

(C. ジヒドロミリセチン化合物を含む美容用製品)

別の局面において、本発明は、ジヒドロミリセチン化合物(例えば、ジヒドロミリセチン)を含む美容用製品を提供する。いくつかの実施形態において、上記美容用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約0.01μM~約250μMの濃度にある。特定の実施形態において、精製されたジヒドロミリセチン化合物(例えば、精製ジヒドロミリセチン)

は、上記美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に添加される。特定の実施形態において、上記美容用製品は、毛髪用製品もしくは皮膚用製品（例えば、本明細書の他の箇所で記載される毛髪用製品もしくは皮膚用製品が挙げられるが、これらに限定されない）であり得る。

【0096】

特定の実施形態において、上記精製されたジヒドロミリセチン化合物は、上記美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に直接添加されている。美容用製品を作製するために使用される材料は、例えば、単一の成分もしくは複数の成分（これらに、上記ジヒドロミリセチン化合物の添加後に、さらなる成分が添加される）を含み得る。上記材料は、上記美容用製品を作製するために使用される成分の部分セットであり得る。上記材料は、上記ジヒドロミリセチン化合物の添加の前もしくは後に、処理（すなわち、加熱、濾過、エバポレート、混合、液化、エアロゾル化など）され得る。

10

【0097】

特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、植物体全体もしくは植物組織（例えば、果実）から精製される。特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、*Hovenia dulcis*、*Leptarrhena pyrolifolia*、*Pinus contorta*、*Ampelopsis grossedentata*、*Glochidion sumatranum*、*Rhododendron ferrugineum*、*Erica arborea*、*Salix hulteni*、*Manilkara zapota*、*Catharanthus roseus*、*Xanthoeceras sorbifolia*または*Myrica rubra*から精製される。特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、化学合成される。特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、業者から購入される。

20

【0098】

特定の実施形態において、上記美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に添加されているジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約80%純粋、少なくとも約85%純粋、少なくとも約90%純粋、少なくとも約91%純粋、少なくとも約92%純粋、少なくとも約93%純粋、少なくとも約94%純粋、もしくは少なくとも約95%純粋である。特定の実施形態において、上記美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に添加されているジヒドロミリセチン化合物は、95%より高く純粋、例えば、少なくとも約96%純粋、少なくとも約97%純粋、少なくとも約98%純粋、少なくとも約99%純粋、もしくは約99%純粋である。

30

【0099】

特定の実施形態において、上記美容用製品（例えば、毛髪用製品もしくは皮膚用製品）中のジヒドロミリセチン化合物は、約0.01 μ M～約250 μ Mの濃度にある。例えば、上記美容用製品中のジヒドロミリセチン化合物は、約0.01 μ M、約0.05 μ M、約0.1 μ M、約0.2 μ M、約0.3 μ M、約0.4 μ M、0.5 μ M、約0.6 μ M、約0.7 μ M、約0.8 μ M、約0.9 μ M、約1 μ M、約2 μ M、約3 μ M、約4 μ M、約5 μ M、約6 μ M、約7 μ M、約8 μ M、約9 μ M、約10 μ M、約25 μ M、約50 μ M、約100 μ M、約150 μ M、約200 μ Mまたは約250 μ M（これらの値の間の任意の範囲を含む）の濃度にある。特定の実施形態において、上記美容用製品（例えば、毛髪用製品もしくは皮膚用製品）中のジヒドロミリセチン化合物は、約少なくとも約5%（w/v-%）もしくは少なくとも約5%（w/w-%）、少なくとも約6%（w/v-%）もしくは少なくとも約6%（w/w-%）、少なくとも約7%（w/v-%）もしくは少なくとも約7%（w/w-%）、少なくとも約8%（w/v-%）もしくは少なくとも約8%（w/w-%）、少なくとも約9%（w/v-%）もしくは少なくとも約9%（w/w-%）、少なくとも約10%（w/v-%）もしくは少なくとも約10%（w/w-%）、少なくとも約11%（w/v-%）もしくは少なくとも約11%（w/w-%）、少なくとも約12%（w/v-%）もしくは少なくとも約12%（w/w-%）、少なくとも約13%（w/v-%）もしくは少なくとも約13%（w/w-%）、少

40

50

なくとも約 14 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 14 % (w/w - %)、少なくとも約 15 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 15 % (w/w - %)、少なくとも約 16 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 16 % (w/w - %)、少なくとも約 17 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 17 % (w/w - %)、少なくとも約 18 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 18 % (w/w - %)、少なくとも約 19 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 19 % (w/w - %)、少なくとも約 20 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 20 % (w/w - %)、少なくとも約 21 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 21 % (w/w - %)、少なくとも約 22 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 22 % (w/w - %)、少なくとも約 23 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 23 % (w/w - %)、少なくとも約 24 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 24 % (w/w - %)、または少なくとも約 25 % (w/v - %) もしくは少なくとも約 25 % (w/w - %) (これらの値の間の任意の範囲を含む) の濃度にある。

【0100】

特定の実施形態において、上記美容用製品は、毛髪用製品 (以下が挙げられるが、これらに限定されない: 例えば、シャンプー、コンディショナー、マスク、スプレーもしくはミスト、ゲル、ムース、フォーム、セラム、パスタ、ボマード、パウダー、オイル、エマルジョン、クリーム、ワックス、つや出し、バーム、トニック、ローション、軟膏、ポリッシュ、脱色剤、縮毛矯正剤、リラクサー、カール形成剤、または染料) である。特定の実施形態において、上記美容用製品は、皮膚用製品 (以下が挙げられるが、これらに限定されない: 例えば、ローション、保湿用品、フェイシャルポリッシャー、フェイシャルクリーナーもしくはフェイシャルクレンザー (facial cleaner or cleanser)、サンスクリーン、皮膚パッチ、スクラブもしくは角質除去製品、収斂剤、トナー、マスク、皮膚剥離剤、ゲル、クリーム、バーム、ワックス、オイル、軟膏剤、化粧落とし、防虫剤、石鹸、メイクアップ製品 (例えば、ファンデーション、コンシーラーもしくはコントロールカラー、頬紅もしくは口紅、リップスティック、リップグロス、リップバーム、ブロンザー、化粧崩れ防止スプレー、パウダーなど)、ミスト、スプレー、軟膏、リニメント剤、局所鎮痛剤、局所抗ヒスタミン剤、またはエマルジョン) である。

【0101】

本発明はまた、本明細書に記載される美容用製品を個体の皮膚もしくは毛髪領域に適用して、脱毛を処置するか、毛髪増殖を促進するか、皮膚の加齢の徴候を遅らせるかもしくは逆転するか、または慢性ストレスもしくは不安を処置する方法を提供する。

【0102】

(D. ジヒドロミリセチン化合物を含む美容用製品を作製する方法)

さらに別の局面において、本発明は、美容用製品 (例えば、毛髪用製品もしくは皮膚用製品) を作製する方法を提供し、上記方法は、ジヒドロミリセチン化合物 (例えば、ジヒドロミリセチン) を上記美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に添加する工程を包含する。いくつかの実施形態において、精製されたジヒドロミリセチン化合物 (例えば、精製ジヒドロミリセチン) は、本明細書に記載されるように、上記方法において例えば、少なくとも約 80 % 純粋 ~ 少なくとも約 99 % 純粋の間、または約 99 % より高く純粋という純度で使用される。特定の実施形態において、上記方法は、本明細書の他の箇所で記載されるように、毛髪用製品もしくは皮膚用製品を作製するために使用される。特定の実施形態において、上記美容用製品中のジヒドロミリセチン化合物の最終濃度は、約 0.01 μ M ~ 約 250 μ M の間である。

【0103】

特定の実施形態において、上記精製されたジヒドロミリセチン化合物は、上記美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に直接添加されている。美容用製品を作製するために使用される材料は、例えば、単一の成分もしくは複数の成分 (これらに、上記ジヒドロミリセチン化合物の添加後に、さらなる成分が添加される) を含み得る。上記材料は、上記美容用製品を作製するために使用される成分の部分セットであり得る。上記

材料は、上記ジヒドロミリセチン化合物の添加の前もしくは後に、処理（すなわち、加熱、濾過、エバポレート、混合、液化、エアロゾル化など）され得る。

【0104】

特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、植物体全体もしくは植物組織から精製される。特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、*Hovenia dulcis*、*Leptarrhena pyrolifolia*、*Pinus contorta*、*Ampelopsis grossedentata*、*Glochidion sumatranum*、*Rhododendron ferrugineum*、*Erica arborea*、*Salix hulteni*、*Manilkara zapota*、*Catharanthus roseus*、*Myrica rubra*または*Xantheoceras sorbifolia*から精製される。特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、化学合成される。特定の実施形態において、上記ジヒドロミリセチン化合物は、業者から購入される。

10

【0105】

特定の実施形態において、上記美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に添加されているジヒドロミリセチン化合物は、少なくとも約80%純粋、少なくとも約85%純粋、少なくとも約90%純粋、少なくとも約91%純粋、少なくとも約92%純粋、少なくとも約93%純粋、少なくとも約94%純粋、もしくは少なくとも約95%純粋である。特定の実施形態において、上記美容用製品もしくは上記美容用製品が作製されるその材料に添加されているジヒドロミリセチン化合物は、95%より高く純粋、例えば、少なくとも約96%純粋、少なくとも約97%純粋、少なくとも約98%純粋、少なくとも約99%純粋、もしくは約99%純粋である。

20

【0106】

上記方法の特定の実施形態において、上記美容用製品（例えば、毛髪用製品もしくは皮膚用製品）中のジヒドロミリセチン化合物は、約0.01 μ M、約0.05 μ M、約0.1 μ M、約0.2 μ M、約0.3 μ M、約0.4 μ M、0.5 μ M、約0.6 μ M、約0.7 μ M、約0.8 μ M、約0.9 μ M、約1 μ M、約2 μ M、約3 μ M、約4 μ M、約5 μ M、約6 μ M、約7 μ M、約8 μ M、約9 μ M、約10 μ M、約25 μ M、約50 μ M、約100 μ M、約150 μ M、約200 μ Mまたは約250 μ M（これらの値の間の任意の範囲を含む）の最終濃度にある。上記方法の特定の実施形態において、上記美容用製品（例えば、毛髪用製品もしくは皮膚用製品）中のジヒドロミリセチン化合物は、約少なくとも約5%（w/v-%）もしくは少なくとも約5%（w/w-%）、少なくとも約6%（w/v-%）もしくは少なくとも約6%（w/w-%）、少なくとも約7%（w/v-%）もしくは少なくとも約7%（w/w-%）、少なくとも約8%（w/v-%）もしくは少なくとも約8%（w/w-%）、少なくとも約9%（w/v-%）もしくは少なくとも約9%（w/w-%）、少なくとも約10%（w/v-%）もしくは少なくとも約10%（w/w-%）、少なくとも約11%（w/v-%）もしくは少なくとも約11%（w/w-%）、少なくとも約12%（w/v-%）もしくは少なくとも約12%（w/w-%）、少なくとも約13%（w/v-%）もしくは少なくとも約13%（w/w-%）、少なくとも約14%（w/v-%）もしくは少なくとも約14%（w/w-%）、少なくとも約15%（w/v-%）もしくは少なくとも約15%（w/w-%）、少なくとも約16%（w/v-%）もしくは少なくとも約16%（w/w-%）、少なくとも約17%（w/v-%）もしくは少なくとも約17%（w/w-%）、少なくとも約18%（w/v-%）もしくは少なくとも約18%（w/w-%）、少なくとも約19%（w/v-%）もしくは少なくとも約19%（w/w-%）、少なくとも約20%（w/v-%）もしくは少なくとも約20%（w/w-%）、少なくとも約21%（w/v-%）もしくは少なくとも約21%（w/w-%）、少なくとも約22%（w/v-%）もしくは少なくとも約22%（w/w-%）、少なくとも約23%（w/v-%）もしくは少なくとも約23%（w/w-%）、少なくとも約24%（w/v-%）もしくは少なくとも約24%（w/w-%）、または少なくとも約25%（w/v-%）もしくは少なくとも約25

30

40

50

% (w/w - %) (これらの値の間の任意の範囲を含む) の濃度にある。

【0107】

特定の実施形態において、上記美容用製品は、毛髪用製品（以下が挙げられるが、これらに限定されない：例えば、シャンプー、コンディショナー、マスク、スプレーもしくはミスト、ゲル、ムース、フォーム、セラム、パスタ、ボマード、パウダー、オイル、エマルジョン、クリーム、ワックス、つや出し、バーム、トニック、ローション、軟膏、ポリッシュ、脱色剤、縮毛矯正剤、リラクサー、カール形成剤、または染料）である。特定の実施形態において、上記美容用製品は、皮膚用製品（以下が挙げられるが、これらに限定されない：例えば、ローション、保湿用品、フェイシャルポリッシャー、フェイシャルクリーナーまたはフェイシャルクレンザー (facial cleaners or cleansers)、サンスクリーン、皮膚パッチ、スクラブもしくは角質除去製品、収斂剤、トナー、マスク（例えば、フェイシャルマスク）、パッド、皮膚剥離剤、ゲル、クリーム、バーム、ワックス、オイル、軟膏剤、化粧落とし、防虫剤、石鹸、バスソルト、メイクアップ製品（例えば、ファンデーション、コンシーラーもしくはコントロールカラー、頬紅もしくは口紅、リップスティック、リップグロス、リップバーム、ブロンザー、化粧崩れ防止スプレー、パウダーなど）、ミスト、スプレー、軟膏、リニメント剤、局所鎮痛剤、局所抗ヒスタミン剤、エマルジョン、またはフェイシャルトリートメントキットである。

10

【0108】

(E. キットおよび製造物品)

20

本発明はまた、上記製品が毛髪増殖を促進するか、脱毛（もしくは禿げてくること）を逆転するか、天然の毛髪再増殖を促進するか、毛髪の濃さ（もしくは薄毛化）を増大させるか、または脱毛（もしくは禿げてくること）を防止するために有用であることを示すラベルを有する容器中にパッケージされた本発明の美容用製品を含む、キットおよび製造物品を提供する。本発明はまた、上記製品が皮膚の加齢を遅らせるかもしくは皮膚の加齢の徴候を逆転するために有用であることを示すラベルを有する容器中にパッケージされた本発明の美容用製品を含むキットおよび製造物品を提供する。特定の実施形態において、上記ラベルは、上記製品がストレス軽減効果、鎮静効果、および/もしくは緩和効果を有することをさらに示し得る。特定の実施形態において、上記ラベルは、上記美容用製品の成分がジヒドロミリセチン化合物（例えば、ジヒドロミリセチン）を含むことを示す。

30

【実施例】

【0109】

以下の実施例は、本願発明を例証するために提供されるのであって、限定するために提供されるのではない。本明細書に記載される例および実施形態は、例示目的に過ぎず、種々の改変もしくは変更がこれらに鑑みて当業者に示唆され、本願の趣旨および範囲内および添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれるべきであることは、理解される。

【0110】

(実施例1：ストレス誘発性脱毛の処置におけるジヒドロミリセチン(DHM)の使用)

ジヒドロミリセチン(DHM)を *Hovenia dulcis* から抽出および精製した。その抽出プロセスは、以下の工程を包含した。*Hovenia dulcis* 植物（例えば、果実）を、その植物組織の10倍体積の70% エタノールで、80~85において、ソックスレー抽出（装置）を使用して抽出した。抽出を、2回行った。第1の抽出は2時間であり、第2の抽出は1.5時間であった。その抽出物を室温まで冷却し、濾過した。その濾液を濃縮して、反応器中の化合物を結晶化し、次いで、遠心分離して、沈殿物を単離した。その沈殿物を、8倍体積の80% エタノールで1時間、80~85においてソックスレー抽出（装置）を使用してさらに抽出した。その抽出物を室温へと冷却し、濾過した。その濾液を濃縮して、反応器中の化合物を再結晶化した。その濾過されたものを遠心分離して、沈殿物を単離し、次いで、その沈殿物を75~80において通常の大気圧下で乾燥させた。上記乾燥させた物質を粉末状にすり潰した。これが最終生成物 (BluCetinTM) である。生成物 BluCetinTM は、HPLCによって

40

50

試験したところ、 98% DHMを含む。

【0111】

DHMの局所適用が毒性であるか、またはアレルギー反応を引き起こすかを決定するために、1g DHMと混合したヴァセリン(Vaseline)を、c57BL/6Jマウスの剃毛した皮膚に6週間にわたって適用した。上記動物は、発疹も、赤みも、アレルギー反応と関連する他の応答も示さなかった。さらに、上記動物は、体重においても代謝速度においても何ら変化を示さなかった。

【0112】

ストレス誘発性脱毛の処置におけるDHMの有効性を、8週齢のC57BL/6Jマウスの2群を使用して試験した。試験群の各マウスを、1日あたり3時間、21連続日にわたって換気用に複数の空気孔を設けた改変50ml 透明ポリスチレン円錐形遠心分離チューブの中に拘束することによって、慢性ストレスを第1の群(n=20)において誘発した。第2群のマウス(n=10)は、それらのホームケージの中で通常どおりのままであった(Fernandex-Vozmediano et al. (1994) 「Contact dermatitis due to topical spironolactone.」 Contact Dermatitis 30: 118-9; Tresch, et al. (2011) 「T cell-mediated acute localized exanthematous pustulosis caused by finasteride.」 J Allergy Clin Immunol 129: 589-94)。21日間のストレス誘発サイクルが完了したら、その後2日間中止した。円錐形チューブの中に拘束されたマウスは、慢性ストレスの症状であるびまん性の脱毛を示した(図1)。齧歯類のストレスレベルを、高架式十字迷路(EPM)およびオープンフィールド試験(OFT)によっても評価した。EPMおよびOFTは、マウスの自発運動および喜んで探索することを測定することによって、不安を評価するために通常使用される行動試験である。不安な場合、齧歯類は、開けた明るく照らされた空間より囲まれた暗い空間を自然に好む。EPM試験では、各群の個々のマウスを、高架式の、2本のオープンアームおよび2本のクローズドアームを有する十字型の装置に置いた。EPMの状況では、不安関連行動を、マウスが、迷路の囲まれていないアームを回避した程度によって測定した。図2Aおよび図2Bに示されるように、ストレスを受けていないマウスは、オープンアームを探索したのに対して、慢性的にストレスを受けたマウスは、オープンアームを回避し、彼らの動きをクローズドアームに制限した。OFTでは、壁で周りを囲んだ何もないテーブルに各マウスを置き、マウスの動きおよび彼らが動いて過ごす時間をモニターした。OFTの状況では、不安関連行動を、マウスが広い中心部を回避し、壁の近くに留まっていた程度によって測定した。図2Cおよび図2Dに示されるように、ストレスを受けていないマウスは、テーブルの中心を探索したのに対して、慢性的にストレスを受けているマウスは、中心を回避し、隅に留まったままであった。まとめると、上記結果は、慢性的にストレスを受けているマウスを観察したところ、脱毛および不安と関連する行動の両方を示したことを示す。

【0113】

次いで、慢性的にストレスを受けているマウスを、2群に分けた：一方の群(n=10)は、DHM(1オンス ヴァセリン中に1μM DHM)での処置、他方の群(n=10)は、ヴァセリン単独での処置であった。簡潔には、ヴァセリン(すなわち、1μM DHMありもしくはなし)を、マウスの禿げた部分に1日あたり1回、6週間にわたって適用した。処置後、毛髪再増殖が、DHMで処置したマウスにおいて観察された(図3)。EPMおよびOFTを全てのマウス(すなわち、ストレスを受けていない；ストレスを受けてDHMで処置した；およびストレスを受けてヴァセリン単独で処置した)について繰り返した。図4Aおよび図4Bに示されるように、ストレスを受けて、ヴァセリン+DHMで処置したマウスは、ストレスを受けていないコントロールマウスと同じように、EPM装置のオープンアームを喜んで探索した。対照的に、ストレスを受けて、ヴァセリン単独で処置したマウスは、オープンアームを回避し続け、それらの動きをクローズドアー

ムに制限した。類似の行動パターンがOPTで観察された。ストレスを受けて、ヴァセリン+DHMで処置したマウスは、ストレスを受けていないマウスに匹敵する、有意に増大した自発運動およびより長い走行距離を示し、このことは、慢性ストレスからの回復を示した(図4Cおよび図4D)。ストレスを受けて、ヴァセリン単独で処置したマウスは、不安関連行動(例えば、運動活動性の有意な欠如)を示し続けた(図4Cおよび図4D)。従って、脱毛および不安行動はともに、DHM処置したストレスを受けたマウスにおいて逆転されることが観察された。

【0114】

(実施例2：毛髪増殖に対するジヒドロミリセチン(DHM)処置の効果)

7週齢の野生型C57BL/6J雄性マウス合計40匹を、研究に使用した。上記マウスを個々に飼育した(1匹のマウス/ケージ)。上記マウスを、1群あたり10匹のマウスを含む4つの処置群のうちの1つに無作為に割り当てた。処置群は、ビヒクルコントロール、陽性コントロール(ミノキシジル 2%)、DHM 5%(w/w-%)、およびDHM 10%(w/w-%)を含んだ。

10

【0115】

全ての処置群に使用したビヒクルは、変性アルコール、プロパンジオール、水、エチルヘキシルグリセリン、およびフェノキシエタノールの混合物であった。DHM処置群に使用したDHMは、98%の純度を有する。

【0116】

上記ビヒクルコントロールは、以下のパーセンテージの濃度(w/w-%)を含んだ： 20% 変性アルコール、50% プロパンジオール、29.5% 水、ならびに0.5% エチルヘキシルグリセリンおよびフェノキシエタノール。

20

【0117】

ミノキシジル 2%陽性コントロールは、以下のパーセンテージの濃度(w/w-%)を含んだ： 20% 変性アルコール、2% ミノキシジル、50% プロパンジオール、27.5% 水、ならびに0.5% エチルヘキシルグリセリンおよびフェノキシエタノール。

【0118】

DHM 5%処置は、以下のパーセンテージの濃度(w/w-%)を含んだ： 20% 変性アルコール、5% DHM、50% プロパンジオール、24.5% 水、ならびに0.5% エチルヘキシルグリセリンおよびフェノキシエタノール。

30

【0119】

DHM 10%処置は、以下のパーセンテージの濃度(w/w-%)を含んだ： 20% 変性アルコール、10% DHM、50% プロパンジオール、19.5% 水、ならびに0.5% エチルヘキシルグリセリンおよびフェノキシエタノール。

【0120】

全てのマウスの背部皮膚(2×5cm)の毛を、刈り込んでチオグリコール酸カルシウムを局所適用して、刈り込んだ領域から脱毛することによって、除去した。翌日、目に見える創傷のないマウスを、研究に使用した。マウスは、1日あたり彼らのそれぞれの処置1mlの毎日の局所適用を受けた。毛の再増殖を、合計で21日間の局所的処置の後に、4日ごと(0日目、4日目、8日目、12日目、16日目、および21日目)に各マウスを撮影した写真を分析することによって定量した。各マウスに関して、背部の3cm²の領域を分析した。全ての実験を、21日間継続した。

40

【0121】

成長期の誘発の評価を、単純な等級付けシステムを使用して8日間処置したマウスに対して行った： 0 = 成長期なし； 1 = 全領域のうちの<50%が成長期にある； 2 = >50%かつ<100%が成長期にある；および3 = 全領域のうちの100%が成長期にある。毛の再増殖の評価を、単純な等級付けシステムを使用して12日間処置したマウスに対して行った： 0 = 毛なし； 1 = 全領域のうちの<50%が毛で覆われている； 2 = 全領域のうちの>50%かつ<100%が毛で覆われている；および3 = 全領域のう

50

ちの 100% が毛で覆われている。

【0122】

成長期誘発が DHM によって促進されたか否かを決定するために、C57BL/6 マウスを使用した。なぜなら、C57BL/6 マウスの背部の毛は、時間が同期化した毛の増殖サイクルを有することが公知である。C57BL/6 マウスの剃毛した皮膚はピンク色であり、その後、成長期誘発とともに濃くなる。脱毛の 8 日後、黒い皮膚の領域は、上記マウスで明らかに目に見えた。

【0123】

図 5 に示されるように、DHM 10% での処置は、ビヒクルコントロールでの処置とは有意に異なり、成長期の誘発において陽性コントロール（ミノキシジル 2%）での処置に類似であった。DHM 10% での処置はまた、ビヒクルコントロールでの処置と比較して、毛の再増殖において統計的に有意な増大を示した（図 6）。DHM 10% での処置の結果はまた、ミノキシジル 2% 陽性コントロールで観察された効果と類似であった（図 6）。

10

【図 1】

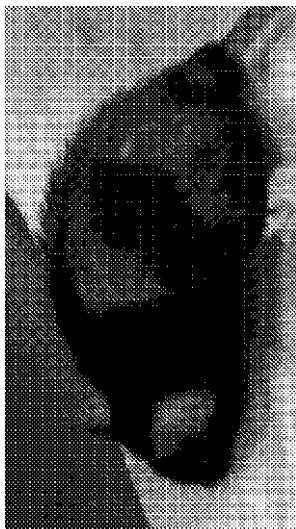
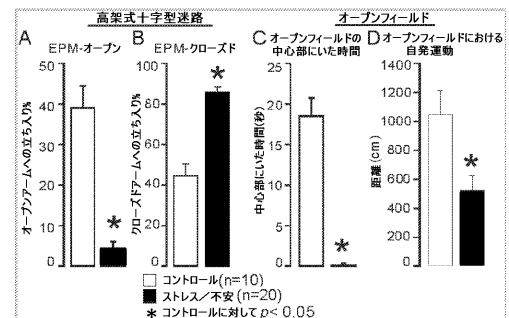


FIG. 1

【図 2】

FIG. 2



【 図 3 】

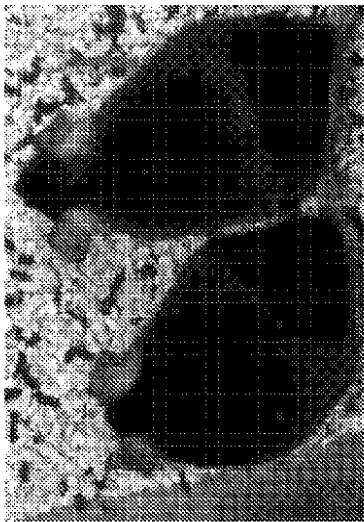
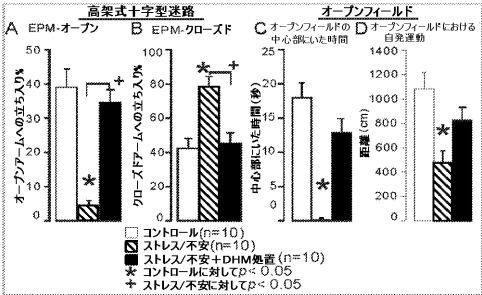


FIG. 3

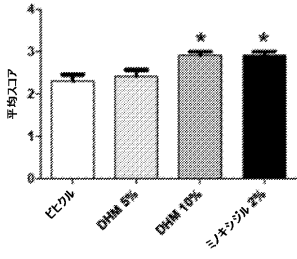
【 図 4 】

FIG. 4



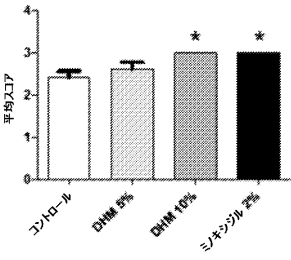
【 図 5 】

FIG. 5



【 図 6 】

FIG. 6



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US13/50399
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/352 (2013.01) USPC - 514/456 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/352; C07D 311/32 (2013.01) USPC: 514/456; 549/400 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); ProQuest; Google; Google Scholar; Scirus; PubMed; PubChem; dihydromyricetin; ampelopsin; hair; skin; cosmetic; dermatologic; Hovenia dulcis; Ampelopsis grossedentata		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/0165636 A1 (HASEBE, K et al.) 27 July 2006; abstract; paragraphs [0012] [0024]-[0025] [0030]-[0032] and [0065]	1-3, 4/2-3, 5/2-3, 6-8, 9/8-7, 10, 29-32, 33/29-32, 44-47, 48/44-47

Y		34/29-32, 49/44-47
X	EP 2356980 A2 (HEUSER, S et al.) 17 August 2011; machine translation; abstract; paragraphs [0002], [0010]-[0013], [0027]	14-15, 17/14-15, 18/17/14-15

Y		16, 17/16, 18/17/16
X	CN 102225923 A (CAO, H) 26 October 2011; machine translation; abstract; paragraphs [0004]-[0005].	59-60, 61/59-60

Y		16, 17/16, 18/17/16, 34/29-32, 49/44-47
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 December 2013 (13.12.2013)		Date of mailing of the international search report 20 DEC 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US13/50399

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 11-13, 19-28, 35-43, 50-58, 62-63
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)		A 6 1 Q 19/00	
A 6 1 K 31/353 (2006.01)		A 6 1 K 31/353	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/16 (2006.01)		A 6 1 P 17/16	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)		A 6 1 P 17/14	
A 6 1 K 36/72 (2006.01)		A 6 1 K 36/72	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(72)発明者 チェン , スティーブン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 6 8 8 , ランチョ サンタ マルガリータ , トーマス
3 0 1 1 1

F ターム(参考) 4C083 AC102 AC112 AC172 AC422 AC841 AC842 CC19 CC23 CC33 CC37
CC38 EE12 EE17 EE22
4C086 AA01 AA02 BA08 MA01 MA04 MA63 NA14 ZA89 ZA92
4C088 AB12 AC01 BA10 BA14 BA31 CA06 MA63 ZA89 ZA92