

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4589663号
(P4589663)

(45) 発行日 平成22年12月1日(2010.12.1)

(24) 登録日 平成22年9月17日(2010.9.17)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	8/97	(2006.01)	A 6 1 K	8/97	
A 6 1 Q	7/00	(2006.01)	A 6 1 Q	7/00	
A 6 1 K	36/18	(2006.01)	A 6 1 K	35/78	C
A 6 1 P	5/24	(2006.01)	A 6 1 P	5/24	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	

請求項の数 1 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-178865 (P2004-178865)
(22) 出願日	平成16年6月16日(2004.6.16)
(65) 公開番号	特開2006-1869 (P2006-1869A)
(43) 公開日	平成18年1月5日(2006.1.5)
審査請求日	平成19年3月22日(2007.3.22)

(73) 特許権者	390011442 株式会社マンダム 大阪府大阪市中央区十二軒町5番12号
(74) 代理人	100082072 弁理士 清原 義博
(72) 発明者	橋垣 智至 大阪市中央区十二軒町5番12号 株式会 社マンダム中央研究所内

審査官 吉岡 沙織

(56) 参考文献	特開平02-048528 (JP, A) 特開2004-129663 (JP, A)
-----------	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗男性ホルモン剤原料

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ハマナツメモドキ (*Ximenia americana* L.) の抽出物からなる、抗男性ホルモン剤組成物の有効成分として配合されることを特徴とする抗男性ホルモン剤原料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗男性ホルモン剤原料に関し、さらに詳しくは、男性ホルモンであるテストステロンを活性型男性ホルモンであるジヒドロテストステロン(以下、DHTと記載する)に代謝する還元酵素である5 α -リダクターゼの活性を阻害する抗男性ホルモン剤原料に関する。

【背景技術】

【0002】

DHTとは、男性ホルモンであるテストステロンが還元酵素である5 α -リダクターゼにより代謝されて生成する活性型男性ホルモンであり、この還元反応は人体内における代謝反応の一つである。テストステロンは、主に睾丸のライジッヒ細胞、あるいは、副腎皮質、精細管、肝、前立腺、骨格筋で生成される。テストステロンの作用機序は複雑であり、本来のホルモンとして作用するだけでなく、プロホルモンとしても作用する。すなわち、還元酵素である5 α -リダクターゼにより、還元されDHTとなり、また、芳香化され

てエストラジオールとなる。活性型男性ホルモンであるDHTのホルモン作用の一つとして、毛母細胞への栄養供給を阻害し、脱毛を促進することが挙げられる。また、他の作用として、アンドロゲン依存症である良性前立腺過形成（以下、BPTと記載する）を強く刺激する作用を有する。また、その他の作用として、ざ瘡を進行させることが挙げられる。これらの知見から、テストステロンをDHTに代謝する還元酵素である5-リダクターゼの活性を阻害することにより脱毛症の防止、BPTの治療、ざ瘡の治療が可能であると考えられている（例えば、特許文献1～4参照）。

【0003】

【特許文献1】特開平5-140062号公報

【特許文献2】特開平5-320189号公報

【特許文献3】特開平6-128169号公報

【特許文献4】特開平9-249669号公報

【0004】

従来、還元酵素5-リダクターゼの活性を阻害する化学的性質を有する合成物質として、2-メチル-5-イソプロペニルシクロヘキセン-3-オン（以下、1-カルボンと記載する）が一般に用いられている。

【0005】

しかしながら、上記した1-カルボンは、その含有量が低いとき、5-リダクターゼの活性阻害効果が著しく低下するという問題点が存在する。一方、1-カルボンの含有率を高くすると、その効果は高くなるが、1-カルボン特有の香りが強くなりすぎ、また、粘調性があるため、化粧品等に添加すると、その使用感が悪くなるという問題点が生じ、1-カルボンの含有量を多量にすることも、少量にすることも好ましくなかった。

【0006】

既に、本発明者らは、特開平10-17486号公報において、レモングラス（*Cymbopogon flexuosus* (D.C.) Stapf）の精油またはエキスが優れた5-リダクターゼの活性阻害効果を有すること、特開平11-21235号公報において、シトラール及びゲラニウム酸が優れた5-リダクターゼの活性阻害効果を有すること、特開平11-180819号公報において、ドロセラ ラメンタセア（*Drosera aramentacea*）、ドロセラ ロツンディフォリア（*Drosera rotundifolia*）、コミフォラ ムクリ（*Commiphora mukul*）、イペー（*Tabebuia* sp.）及び1,4-ナフトキノとその誘導体が優れた5-リダクターゼの活性阻害効果を有することを提案している。

本発明者らは、5-リダクターゼ活性阻害物質に関する研究を更に続けたところ、ハマナツメモドキ（*Ximenia americana* L.）の抽出物が、低含有率でも優れた5-リダクターゼ活性阻害効果を発揮することを見出し、本発明の完成に至った。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、低含有率でも優れた5-リダクターゼの活性阻害効果を発揮する抗男性ホルモン剤原料を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

即ち、請求項1に係る発明は、ハマナツメモドキ（*Ximenia americana* L.）の抽出物からなる、抗男性ホルモン剤組成物の有効成分として配合されることを特徴とする抗男性ホルモン剤原料に関する。

【発明の効果】

【0009】

ハマナツメモドキ（*Ximenia americana* L.）の抽出物からなる抗男性ホルモン剤原料は、その含有率が高い場合のみならず、含有率が低い場合においても

10

20

30

40

50

1 - カルボンよりも優れた 5 - リダクターゼ活性阻害効果を奏する。よって、これら抗男性ホルモン剤原料が含有されている化粧品、医薬部外品、医薬品は、脱毛症の防止、BPTの治療、ざ瘡の治療に優れた効果を奏する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明で用いられるハマナツメモドキ (*Ximenia americana* L.) は、ボロボロノキ科ハマナツメモドキ属の双子葉植物である。常緑半寄生の刺のある低木で熱帯に広く分布し、果実は食され、不乾性油である種子油を料理用とすることがある。

【0011】

本発明においては、ハマナツメモドキ (*Ximenia americana* L.) の地上部、地下部の全部位が使用可能だが、特に、茎部、葉部、種子部を使用することが望ましい。

【0012】

抽出物を得る際に使用する溶媒としては、水の他に、極性溶媒としてメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n - プロピルアルコール、イソブタノール、n - ヘキサノール、メチルアミルアルコール、2 - エチルブタノール、n - オクタノール等の炭素数 1 ~ 8 の一価アルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル等の炭素数 2 ~ 6 の多価アルコール、或いはその誘導体、アセトン、メチルアセトン、エチルメチルケトン、イソブチルメチルケトン、メチル - n - プロピルケトン等の炭素数 3 ~ 6 のケトン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、n - ブチルエーテル等の炭素数 4 ~ 8 のエーテル等を例示することが出来る。また、非極性溶媒としては、石油エーテル、或いは n - ブタン、n - ペンタン、n - ヘキサン、n - オクタン等の炭素数 4 ~ 8 の脂肪族炭化水素、四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエチレン等の炭素数 1 ~ 2 の脂肪族炭化水素のハロゲン化物、ベンゼン、トルエン等の炭素数 6 ~ 7 の芳香族炭化水素等を例示することが出来る。尚、上記した有機溶媒の中でも、特にエタノールが好ましく用いられる。また、抽出方法は特に限定されない。

【0013】

抗男性ホルモン剤原料としてハマナツメモドキ (*Ximenia americana* L.) の抽出物を用い、抗男性ホルモン剤組成物を製造する場合、抽出物の配合量は特に限定されないが、全組成物中において 0.01 ~ 10.0 重量% が好ましい。0.01 重量% 未満では抽出配合による効果が十分発揮されず、また、10.0 重量% を超えてもそれ以上の効果は期待できず、いずれの場合も好ましくないからである。

【0014】

ハマナツメモドキ (*Ximenia americana* L.) の抽出物が抗男性ホルモン剤原料として配合されてなる抗男性ホルモン剤組成物は化粧品、医薬部外品或いは医薬品として用いることが出来る。例えば、育毛、養毛を目的とするヘアトニック、ヘアクリーム、ヘアトリートメント等の化粧品或いは薬用化粧品 (医薬部外品)、にきびの予防、しみ、そばかすの緩和等、特定の使用目的を有した化粧用クリーム、乳液等の化粧品或いは薬用化粧品 (医薬部外品)、更には、にきびや良性前立腺過形成の治療を目的とした医薬品として用いることが出来る。

【0015】

本発明に係る抗男性ホルモン剤組成物には、ハマナツメモドキ (*Ximenia americana* L.) からなる抗男性ホルモン剤原料以外に、以下のような物質が適宜配合される。例えば、育毛、養毛成分として、ビタミン E 及びその誘導体、センブリエキス、ニンクエエキス、セファランチン、塩化カルプロニウム、アセチルコリン等の血行促進剤、トウガラシチンキ、カンタリスチンキ、ショウキョウチンキ、ノニル酸バニルアミド等の局所刺激剤、サリチル酸、レゾルシン、乳酸等の角質溶解剤、プラセンタエキス

10

20

30

40

50

、ペンタデカン酸グリセリド、パントテニルエチルエーテル、ビオチン、ヒノキチオール、アラントイン等の代謝賦活剤、グリチルリチン酸、グチリルレチン酸等の消炎剤、イソプロピルメチルフェノール、トリクロサン、ジンクピリチオン、ヒノキチール等の殺菌剤、メントール、カンフル等の清涼剤、その他、女性ホルモン等を組合せてもよいが、特に限定されない。また、本発明では、前述した以外に、本発明の効果や系を損なわない範囲内で、通常の成分、すなわちアルコール、多価アルコール、水溶性高分子、酸化防止剤、pH調整剤、紫外線防止剤、金属イオン封鎖剤、増粘剤、界面活性剤、精製水、香料、防腐剤、抗菌剤、油剤、高級脂肪酸、脂肪酸エステル、保湿剤、清涼剤、色素等の通常の化粧品成分或いは、ホルモン剤、ビタミン剤、アミノ酸類、収斂剤及び胎盤抽出物、エラスチン、コラーゲン、ムコ多糖、アロエ抽出物、ヘチマ水、ローヤルゼリー、バーチ、ニンジンエキス、カモミラエキス、甘草エキス、サルビアエキス、アルテアエキス、セイヨウノコギリソウエキス等の生薬成分をはじめとする動植物由来の抽出成分等、特殊配合成分を目的に応じて適宜任意に配合してもよい。更に、本発明において最終形態である抗男性ホルモン剤としては、美容を目的とした健康皮膚に使用する化粧品であっても或いは、しみ、そばかすの緩和、日焼け後の肌の回復等、特定の使用目的を有した薬用化粧品（医薬部外品）であっても、更には、しみ等の治療を目的とした医薬品であってもよく、いずれの形態も任意に採用することが出来る。また、これら剤型に調整する際、イオウ製剤、グルタチオン等或いは、保湿剤、紫外線吸収剤、ビタミン類等、通常使用されている公知の添加物を本発明を損なわない範囲内で適宜併用して用いることも出来る。

10

【実施例】

20

【0016】

次に、本発明を、実施例及び試験例を用いて詳細に説明する。

【0017】

（実施例1）ハマナツメモドキ（*Ximenia americana* L.）に対して容積比で7倍のエタノールに、ハマナツメモドキ（*Ximenia americana* L.）を室温下で密閉して、7日間浸漬した後、エタノールを除去してハマナツメモドキ抽出物を得た。

【0018】

（比較例1）1-カルボンと比較例とした。

【0019】

（試験例1）以下の試験方法に基づき、実施例1のハマナツメモドキ抽出物と比較例1の1-カルボンの5-リダクターゼ活性阻害率を調べた。

30

【0020】

（試験方法）5-リダクターゼ液として、商品名S-9ラット肝ホモジネート（オリエンタル酵母工業社製）（以下、S-9と記載する）を用いた。また、0.576mg/mLのテストステロン/プロピレングリコール溶液1.5mLに、適宜調製した5-NADPH/5mM-Tris-HCl緩衝液を5.0mL加えた溶液（以下、溶液Aと記載する）を準備した。

【0021】

実施例1のハマナツメモドキ抽出物15.5mgに、全体量が0.5mLとなるように純度99%のエタノールを加えたものを試料溶液とした。この試料溶液0.25mLを前述の溶液Aに添加し、更にS-9を1.0mL加えたものを反応液とした。このときのハマナツメモドキ抽出物の重量%は反応液中で0.1%である。また、ハマナツメモドキ抽出物15.5mgに全体量が5.0mLとなるように純度99%のエタノールを加えたものを試料溶液とした。この試料溶液0.25mLを溶液Aに添加し、更にS-9を1.0mL加えたものを反応液とした。このときのハマナツメモドキ抽出物の重量%は反応液中で0.01%である。

40

【0022】

さらに、比較例1の1-カルボン15.5mgに、全体量が0.5mLとなるように純度99%のエタノールを加えたものを試料溶液とした。この試料溶液0.25mLを溶液

50

Aに添加し、更にS-9を1.0 mL加えたものを反応液とした。このときの1-カルボンの重量%は反応液中で0.1%である。また、1-カルボン15.5 mgに全体量が5.0 mLとなるように純度99%のエタノールを加えたものを試料溶液とした。この試料溶液0.25 mLを溶液Aに添加し、更にS-9を1.0 mL加えたものを反応液とした。このときの1-カルボンの重量%は反応液中で0.01%である。

【0023】

上記の反応液を十分攪拌し、37℃で30分間インキュベートした。その後、ジクロロメタン5.0 mLを反応停止剤として加え、酵素反応を止め、内部標準物質として、5.0 mg/mLのプロゲステロン/エタノール溶液を0.1 mL加え、十分に攪拌した。攪拌後、ジクロロメタン層を分取し、遠心エバポレーターにて濃縮後、試料中の残存テストステロン、反応生成物であるDHT及びアンドロスタンジオールをガスクロマトグラフィーを用いて定量分析した。このガスクロマトグラフィーによる定量分析の条件は、DB-17HTをカラムに用い、カラム温度を240℃から330℃とした。また、検出はFIDを用いて行った。

10

【0024】

次に、実施例1のハマナツメモドキ抽出物と比較例1の1-カルボンの5 α -リダクターゼ活性阻害率を算出した。算出には、ガスクロマトグラム各成分のピーク面積から、その成分量を求め、以下に示す(数1)で、実施例1のハマナツメモドキ抽出物と比較例1の1-カルボンの5 α -リダクターゼ活性阻害率を定義した。

【0025】

20

【数1】

$$\text{阻害率} = \frac{\frac{b}{a} - \frac{b'}{a'}}{\frac{b}{a}} \times 100$$

30

a; 検体を添加しないときの残留テストステロン量

b; 検体を添加しないときのDHT、アンドロスタンジオールの総量

a'; 検体添加時の残留テストステロン

b'; 検体添加時のDHT、アンドロスタンジオールの総量

上記の定義から、検体添加時における酵素反応の阻害効果が高いほど、阻害率が高くなる。

以上の試験結果を表1に示す。尚、表中の数値は阻害率(%)である。

【0026】

40

【表 1】

試料	濃度	
	0.01重量%	0.1重量%
実施例1 (ハマナツメモドキ抽出物)	50.76%	82.67%
比較例1 (1-カルボン)	28.86%	45.56%

10

【0027】

表1から、実施例1のハマナツメモドキ抽出物は、5-リダクターゼ活性阻害能を有しており、低濃度領域においても、比較例1の1-カルボンより、はるかに5-リダクターゼ活性阻害効果を発揮することがわかる。

【0028】

以下、本発明に係る抗男性ホルモン剤原料を配合した抗男性ホルモン剤組成物を示す。

20

(実施例2)

育毛剤	(重量%)
実施例1のハマナツメモドキ抽出物	0.1
酢酸トコフェロール	0.1
ニコチン酸ベンジル	0.1
ニコチン酸アミド	0.1
パントテニルアルコール	0.2
ポリオキシエチレン(E060)	
硬化ヒマシ油	0.3
香料	0.1
1,3-ブチレングリコール	1.5
エタノール	55.0
精製水	残部
合計	100.0

30

【0029】

(実施例3)

エアゾール式育毛剤

原液	(重量%)
実施例1のハマナツメモドキ抽出物	0.1
酢酸トコフェロール	0.1
ニコチン酸ベンジル	0.1
メントール	0.1
香料	0.1
1,3-ブチレングリコール	1.0
エタノール	65.0
精製水	残部
合計	100.0
噴霧剤	(重量%)
LPG	
(20、1.5kg/cm ²)	86.2

40

50

窒素	1 3 . 8
合 計	1 0 0 . 0
原液	9 7 . 1 1
噴霧剤	2 . 8 9
合 計	1 0 0 . 0

【産業上の利用可能性】

【0030】

本発明の抗男性ホルモン剤原料は、低含有率でも優れた5 α -リダクターゼの活性阻害効果を奏する。よって、これら抗男性ホルモン剤原料が含有されている化粧品、医薬部外品、医薬品は、脱毛症の防止、BPTの治療、ざ瘡の治療に優れた効果を奏する。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

A 6 1 P 17/10 (2006.01)
A 6 1 P 17/14 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 17/10
A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 8, 3 1 - 3 3, 3 6

A 6 1 P

A 6 1 Q