

(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2006-500368

(P2006-500368A)

(43) 公表日 平成18年1月5日(2006.1.5)

(51) Int.CI.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 33/06 (2006.01)	A 61 K 33/06	4 C076
A61K 8/19 (2006.01)	A 61 K 7/00	B 4 C083
A61K 8/55 (2006.01)	A 61 K 7/00	E 4 C086
A61K 8/58 (2006.01)	A 61 K 7/00	M
A61K 8/02 (2006.01)	A 61 K 7/00	N

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-529780 (P2004-529780)	(71) 出願人	505061654 アクファーマ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 8232 プレザントヴィル オールド エッグ ハーバー ロード 6840
(86) (22) 出願日	平成15年8月20日 (2003.8.20)	(74) 代理人	100075638 弁理士 倉橋 咲
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月12日 (2005.4.12)	(72) 発明者	クリガーマン, アラン イー アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 8234 エッグ ハーバー タウンシップ パーゲンタウン ロード 3408
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/026194	(72) 発明者	フィネガン, セイラ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O 8330 メイズ ランディング ロンバード ストリート 4689
(87) 國際公開番号	W02004/017901		最終頁に続く
(87) 國際公開日	平成16年3月4日 (2004.3.4)		
(31) 優先権主張番号	60/405,078		
(32) 優先日	平成14年8月21日 (2002.8.21)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】皮膚コンディション処置組成物及び方法

(57) 【要約】

イオン性カルシウムと、皮膚科学的に許容し得る水溶性、水混和性又は水性のキャリアと、を有する皮膚処置組成物が、乾燥皮膚、乾燥頭皮、やけど、日焼け、刺激又は軽症の創傷のような哺乳動物における皮膚コンディションを処置するために提供される。イオン性カルシウムは、好ましくは水溶性グリセロリン酸カルシウム塩として存在する。この組成物は、固形石鹼、液状石鹼、沐浴用媒質、ローション、クリーム、ゲル、又は軟膏のような処方中に存在していてよく、又より若い皮膚細胞を刺激すること、又皮膚の外観を改善することのためにも有用であろう。皮膚コンディションを処置するための方法、及び細胞修復を促進するための方法は、皮膚に有効量のイオン性カルシウム（好ましくはグリセロリン酸カルシウムとして）、及び乳酸のような - ヒドロキシ酸を、局所的に適用することを含む。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

哺乳動物の皮膚を処置するための皮膚処置組成物であって、イオン性カルシウムと、水性キャリア、水溶性キャリア及び水混和性キャリアから成る群より選択される皮膚科学的に許容し得るキャリアと、を有することを特徴とする皮膚処置組成物。

【請求項 2】

前記イオン性カルシウムは、前記皮膚のコンディションを改善するのに有効な量で存在することを特徴とする請求項 1 に記載の皮膚処置組成物。

【請求項 3】

前記イオン性カルシウムは、より若い皮膚細胞を刺激するのに有効な量で存在することを特徴とする請求項 1 に記載の皮膚処置組成物。 10

【請求項 4】

前記イオン性カルシウムは、前記皮膚の外観を改善するのに有効な量で存在することを特徴とする請求項 1 に記載の皮膚処置組成物。

【請求項 5】

前記イオン性カルシウムは、創傷、やけど、又は軽症の皮膚刺激の治癒を促進するのに有効な量で存在することを特徴とする請求項 1 に記載の皮膚処置組成物。

【請求項 6】

更に、グリセロリン酸塩成分を有することを特徴とする請求項 1 に記載の皮膚処置組成物。 20

【請求項 7】

前記グリセロリン酸塩成分は、グリセロリン酸と、グリセロリン酸カルシウム、グリセロリン酸ナトリウム、グリセロリン酸カリウム、グリセロリン酸亜鉛、グリセロリン酸マグネシウム、グリセロリン酸リチウム、グリセロリン酸マンガン、グリセロリン酸第 2 銅、グリセロリン酸第 2 鉄及びグリセロリン酸キニーネから成る群より選択されるグリセロリン酸塩と、から成る群より選択されることを特徴とする請求項 6 に記載の皮膚処置組成物。

【請求項 8】

更に、少なくとも 1 つの緩衝作用物を有することを特徴とする請求項 1 に記載の皮膚処置組成物。 30

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの緩衝作用物は、 - ヒドロキシ酸を有することを特徴とする請求項 8 に記載の皮膚処置組成物。

【請求項 10】

前記 - ヒドロキシ酸は、L - 乳酸及びD , L - 乳酸ラセミ化合物から成る群より選択されることを特徴とする請求項 9 に記載の皮膚処置組成物。

【請求項 11】

前記イオン性カルシウムは、水溶性の有機塩又は無機塩の形態で存在することを特徴とする請求項 1 に記載の皮膚処置組成物。

【請求項 12】

前記水溶性有機塩は、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、アスコルビン酸カルシウム、酢酸カルシウム、マレイン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム及びグリセロリン酸カルシウムから成る群より選択されることを特徴とする請求項 11 に記載の皮膚処置組成物。 40

【請求項 13】

前記水溶性有機塩は、グリセロリン酸カルシウムを有することを特徴とする請求項 12 に記載の皮膚処置組成物。

【請求項 14】

前記水溶性無機塩は、炭酸カルシウム及び塩化カルシウムから成る群より選択されることを特徴とする請求項 11 に記載の皮膚処置組成物。 50

【請求項 15】

固体石鹼、液状石鹼、シャンプー、沐浴用媒質、クリーム、ローション、ゲル、軟膏及びパウダーから成る群より選択される処方中に存在することを特徴とする請求項1に記載の皮膚処置組成物。

【請求項 16】

哺乳動物の皮膚のコンディションを処置するための方法であって、前記コンディションは、乾燥皮膚、乾燥頭皮、軽症の日焼け、軽症のやけど、軽症の刺激及び軽症の創傷から成る群より選択されるものであり、前記皮膚に有効量のイオン性カルシウムを適用することを含むことを特徴とする前記方法。

【請求項 17】

更に、前記皮膚に有効量の - ヒドロキシ酸及びグリセロリン酸塩成分を適用することを含むことを特徴とする請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

前記イオン性カルシウムは、前記皮膚の外面に適用されることを特徴とする請求項16に記載の方法。

【請求項 19】

前記イオン性カルシウムは、水溶性の有機又は無機塩の形態にあることを特徴とする請求項16に記載の方法。

【請求項 20】

前記水溶性有機塩は、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、アスコルビン酸カルシウム、酢酸カルシウム、マレイン酸カルシウム、パントテン酸カルシウム及びグリセロリン酸カルシウムから成る群より選択されることを特徴とする請求項19に記載の方法。

【請求項 21】

前記水溶性無機塩は、炭酸カルシウム及び塩化カルシウムから成る群より選択されることを特徴とする請求項19に記載の方法。

【請求項 22】

前記 - ヒドロキシ酸は、L - 乳酸及びD , L - 乳酸ラセミ化合物から成る群より選択されることを特徴とする請求項17に記載の方法。

【請求項 23】

哺乳動物の皮膚における内部細胞修復を促進するための方法であって、前記皮膚に有効量のイオン性カルシウム、 - ヒドロキシ酸及びグリセロリン酸塩成分を適用することを含むことを特徴とする前記方法。

【請求項 24】

前記 - ヒドロキシ酸は、L - 乳酸及びD , L - 乳酸ラセミ化合物から成る群より選択されることを特徴とする請求項23に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【背景技術】****【0001】**

関連出願の相互参照

本出願は、2002年8月21日出願の米国仮特許出願第60/405,078号の恩典を請求する。

【0002】

発明の背景

ヒト及び動物の表皮は、図1に最も良く示されるように、基底層、有棘層、及び角質層の3層から成っている。最も内側の層である基底層は、活発な細胞分裂が起こる唯一の層である。分裂が起こると、ケラチノサイトと呼ばれる娘細胞が末端分化を受け始める。このプロセスによって、ケラチノサイトは、有棘層の細胞、そして角質層の1つへと順次に変換される。生じる変化のうち、分化の間には、セラミドの合成の増加、核の消失、細胞死、及び細胞質のケラチンでの置換が起こる。ケラチノサイトが角質層の最も外側の層に

10

20

30

40

50

到達すると、それは環境中に脱ぎ落とされる。

【0003】

角質層は、外部環境に対する機械的なバリアを提供し、又この層におけるセラミドの濃度は、保湿力と直接的に相関する。従って、セラミド含有量を増加させる作用物は、保湿力もまた向上させる。更に、ケラチノサイト分化の促進は、角質層の入れ替わり率を増加させ、これによって、乾燥症として知られる過度に乾燥した皮膚の外観（様相）を最小化する。

【0004】

ケラチノサイト分化中の事象の生化学的順序は複雑であり、又十分に理解されていない。細部を考慮しなければ、セラミド（スフィンゴ脂質）の合成を誘発する作用物は、図2に示されるように、ケラチノサイト分化の誘発と関係があるようである。このような作用物には、U V A 放射（マジエレ（Maziere）ら、*Biochemical and Biophysical Research Communications*、281(2)、289-294、2001）、L-乳酸（ローリングス（Rawlings）ら、*Archives of Dermatological Research*、288(7)、383-390、1996）、乳酸菌（ディマルジオ（DiMarzio）ら、*Journal of Investigative Dermatology*、113(1)、98-106、1999）及び細胞外カルシウム（ワタナベら、*J. Biol. Chem.*、273(16)、9651-5、1998）が含まれる。

10

【0005】

L-乳酸（D-乳酸ではない）は、近年、乾燥症の有効な処置として使用されるようになった。これが有効である最大の理由は、L-乳酸がケラチノサイト分化及びセラミド合成を促進する（ローリング（Rawling）ら、*Arch. of Derm. Res.*、288(7)、383-390、1996）ためであると思われる。この立体特異性は、L-乳酸の作用が単なるpH調整ではないことを示唆している。むしろ、L-乳酸からの炭素標識がセラミド内に取り込まれるとの所見は、L-乳酸がセラミド合成のための基質の増加をもたらすことを示唆している。

20

【0006】

角質層の標準的なpHは、男性において5.80、女性において5.54と、若干酸性である（エラーズ（Ehlers）ら、*Skin Research and Technology*、7(2)、90-4、2001）。正常な皮膚叢（生理的寄生菌）の維持はpHに依存し、又pHの小幅な増加（0.1から0.2pH単位）でさえ、*Candida albicans*（カンジダ・アルビカンス）のような望ましくない微生物の成長を助けるのに十分である（ルーネマン（Runeman）ら、*Acta Dermato-Venereologica*、80(6)、421-4、2000）。従って、皮膚に適用するために設計される製品が、慎重にコントロールされたpHレベルを有していることは重要である。

30

【0007】

ヒトケラチノサイトの膜が、細胞外カルシウムの増加に応答することによって末端分化を開始させるカルシウムセンシングタンパク質を有することが発見された（オダ（Oda）ら、*Journal of Biological Chemistry*、275(2)、1183-90、2000）。更に、研究者達は、培地へのカルシウムの添加が、多くのプロテインキナーゼを活性化することによって、培養ヒトケラチノサイトにおけるin vitro分化を開始させること、又カルシウムが分化プロセスの非常に早い段階で作用すると考えられることを示した（シュミット（Schmidt）ら、*Journal of Biological Chemistry*、275(52)、41011-7、2000）。

40

【0008】

より若い皮膚細胞を刺激する（活性化させる）ため、及びより若い皮膚の外観を促進するため現在行われている方法には、グリコール酸を利用するもののような、皮膚剥脱が含まれる。このような剥脱方法において、pHは2.0程度まで低くなり、標準的な皮膚の表面において測定されるものの3000倍を越える水素イオン濃度になることがある。従って、グリコール酸剥脱の使用が、赤み及び刺激（炎症）を伴うことがあることも意外なことではない。或いは、レチノイド化合物が、それがケラチノサイト分化を刺激し、又

50

コラーゲン及びエラスチンの合成を促進することができることから、局所的に用いられてきた。しかしながら、レチノイド化合物もまた、光過敏性を誘発することがあり、敏感な個人においてはその利用は制限される。

【0009】

これらの理由から、斯界においては、望ましくない副作用を生起することなく、より若々しく見える皮膚を刺激するための方法であって、しかも *Candida albicans* (カンジダ・アルビカンス) のような望ましくない生物の生育を助長することなく負傷の治癒を促進するのにも有用であろう方法が未だに必要とされている。

【発明の開示】

【0010】

発明の要約

本発明によれば、イオン性カルシウムと、皮膚科学的に許容し得る水性 (water-based)、水溶性 (water-soluble) 又は水混和性 (water-miscible) のキャリアと、を有する皮膚処置組成物が、哺乳動物の皮膚を処置するために提供される。前記イオン性カルシウムは、前記皮膚のコンディション又は外観を改善し、より若い皮膚細胞を刺激し、及び／又は創傷又はやけどの治癒を促進するのに有効な量で存在させることができる。好ましい実施態様では、前記イオン性カルシウムは、グリセロリン酸カルシウムとして存在し、又前記組成物は更に、緩衝作用物を有する。前記皮膚処置組成物は、固形石鹼、液状石鹼、シャンプー、沐浴用媒質、クリーム、ゲル、ローション、軟膏又はパウダーのような、種々の形態又はビヒクル (媒体、賦形剤) 中に存在していてよい。好ましく用いられるグリセロリン酸カルシウムの中のカルシウムは、この化合物が高い溶解性を有し、水又は水溶液と接触することにより直ちにイオン化するため、容易にイオンの形態にて利用することができる。

【0011】

本発明の他の実施態様によると、乾燥皮膚、日焼け、その他のやけど、乾燥頭皮又は創傷のような哺乳動物の皮膚コンディションを処置するための方法が提供され、この方法は、前記皮膚に有効量のイオン性カルシウムを適用することを含む。好ましい実施態様では、前記方法は更に、前記皮膚に有効量の - ヒドロキシ酸及びグリセロリン酸塩成分を適用することを含む。

【0012】

本発明の更に他の実施態様によると、哺乳動物の皮膚における内部細胞修復を促進するための方法は、前記哺乳動物の前記皮膚に有効量のイオン性カルシウム、グリセロリン酸塩及び - ヒドロキシ酸を適用することを含む。

【0013】

上述の要約並びに以下の発明の詳細な説明は、添付の図面と共に読むことにより、より良く理解されよう。本発明の例示の目的で、現時点で好ましい実施態様が図面中に示されている。しかし、本発明は、図示の正確な配置及び手段に限定されるものではないことを理解されたい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

発明の詳細な説明

本発明は、哺乳動物の皮膚を処置するための、イオン性カルシウムを含有する皮膚処置組成物に関する。イオン性カルシウムは、組成物中に、皮膚のコンディション (健康状態) を改善し、より若い皮膚細胞を刺激し (活性化させ)、及び／又は皮膚の外観を改善するのに有効な量にて存在させることができる。組成物中のカルシウムの上記有効量は、好ましくは約 0.01 ~ 約 3 mM、より好ましくは約 0.03 ~ 約 0.3 mM の、基底層の細胞の周囲の細胞外液中のカルシウム濃度を達成するのに十分な量である。

【0015】

このような濃度を達成するために、より多量のカルシウムを皮膚に適用する必要がある場合がある。なぜなら、例えばいくらかのカルシウムがイオン化されず、血液中に吸収さ

10

20

30

40

50

れることがあるためである。経皮的吸収の結果、皮膚の外面上でのカルシウム濃度は、より深部の組織に存在する細胞外液中の濃度よりも高くなるであろう。このような濃度勾配により、カルシウムはより深部の皮膚層内へと拡散させられ、最終的に血液によって吸収され、それによってイオン化のために利用し得る濃度が低下する。更に、ある割合のプラスに帯電したイオン性カルシウムは、皮膚におけるマイナスに帯電したタンパク質上に非特異的に吸収されることがあり、そのため所望の基底層細胞に対する特異的な結合のために利用可能ではなくなることがある。

【0016】

従って、基底層の細胞の周囲の細胞外液中の所望のカルシウム濃度を達成するためには、より多量のイオン性カルシウムを皮膚に適用する必要があるであろう。そのため、本発明に従う皮膚処置組成物は、好ましくは約0.3～約5mM、より好ましくは約2～約5mMのカルシウム濃度を有する。皮膚処置のための好ましい用量としては、約100cm²の皮膚当たり約1mlの皮膚処置組成物などがある。

【0017】

理論によって束縛されることを意図するものではないが、イオン性カルシウム、好ましくはグリセロリン酸塩及び-D-ヒドロキシ酸をも含有する組成物の局所適用は、ケラチノサイト分化を刺激し、又セラミド合成を増加させ、これによって皮膚のコンディション及び外観を改善するようである。先に説明したように、カルシウムの外用の効果は、シュミット(Schmidt)らによりin vitroで実証された。表皮細胞に対する同様の効果がin vivoで観察されるであろう。

【0018】

皮膚が老化すると、基底層(外側且つ保護用の角化された層内へと細胞を送り込む、生きている内側の再生層)における細胞分裂は、頻度がより少くなり、又セラミドの合成が低減する。角質層の補充速度(率)の低下は、セラミド合成速度(率)の低下を伴って、老化した皮膚に特徴的な、より乾燥した感じ及びより老けた外観の一因となる。基底層から角質層への移行を促進することは、老化した外観を最小化することを助けるであろう。このような促進は、好ましくは乳酸のような少なくとも1つの-D-ヒドロキシ酸、及びグリセロリン酸塩成分(部分)(glycerophosphate moiety)を伴った、イオン性カルシウムの局所適用によって誘発することができる。イオン性カルシウム及び-D-ヒドロキシ酸成分は、皮膚に局所的に適用されると、表皮の角質層及び有棘層を通じて、基底層内へと吸収されるのであると考えられる。

【0019】

本発明に従う組成物中のイオン性カルシウムは、炭酸カルシウム又は塩化カルシウムのような水溶性無機塩中に存在してよい。又、このカルシウムは、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、アスコルビン酸カルシウム、酢酸カルシウム、マレイン酸カルシウム又はパントテン酸カルシウムのような水溶性有機塩の形態にあってよい。このカルシウムは、水中での高い溶解性という利点を有する、グリセロリン酸カルシウムとして存在することが好ましい。

【0020】

グリセロリン酸カルシウム(CGP:calcium glycerophosphate)は、1,2,3-D-ブロパントリオール、モノ(二水素リン酸)カルシウム塩(1:1)、カルシウムグリセリノホスフェート(calcium glycerinophosphate)、ホスホグリセリン酸カルシウム(calcium phosphoglycerate)、及びニューロシン(Neurosin)(登録商標)としても知られている。これは、分子式C₃H₇CaO₆P、式量210.14(無水物)を有する。又、これは一水和物及び二水和物を含む水和物としても存在できる。3つのCGP異性体、即ち、-D-グリセロリン酸のカルシウム塩((HOCH₂)₂CH₂PO₃Ca)、及びD(+)+及びL(-)-D-グリセロリン酸のカルシウム塩(HOCH₂CH(OH)CH₂PO₃Ca)が存在する。いずれの異性体、又は2つ若しくは3つの異性体のいずれの組み合わせも、本発明に従うCGPとして使用することができる。CGPの市販の形態は、-D-及びDL-D-グリセロリン酸カルシウムの混合物であり、これは本発明に従う

10

20

30

40

50

C G P の好ましい形態である。この好ましい形態である C G P は、食品用公定化学品集 (Food Chemicals Codex : F C C) I I I に従う食品用 C G P であり、これはアスサ・ケミカル・カンパニー (Asta Chemical Co.) [ハイデラーバード、インド]、セピック・インコー・ポレイテッド (Seppic Inc.) [フェアフィールド、ニュージャージー州]、並びに、ドクター・ポール・ローマン G m b H K G (Dr. Paul Lohmann GmbH KG) [エマーサル ドイツ] のための代理店であるガラード・シュレジンガー・カンパニー (Gallard Schlesinger Company) [カール ブレイス、ニューヨーク州 11514] から入手することができる。

【0021】

グリセロリン酸カルシウムが水素イオン結合能力、即ち、それによって *in vivo* 及び *in vitro* で食物及び飲物中の酸を中和し、又局所的に適用されて皮膚上の酸性コンディションを中和する手段を有することが知られている。食物及び飲物中の酸を中和するための C G P の使用は、クリガーマン (Kligerman) らの米国特許第 5,665,415 号及び米国特許第 5,869,119 号に開示されている。これらの文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。皮膚の酸性度の中和における C G P の使用は、クリガーマン (Kligerman) らの米国特許第 5,972,321 号に開示されている。この文献もまた、参照により本明細書に組み込まれる。

【0022】

好ましい実施態様では、皮膚処理組成物は更に、グリセロリン酸塩成分を有する。この成分は、グリセロリン酸又はグリセロリン酸の塩として組成物に加えることができる。好ましい皮膚処置組成物は、グリセロリン酸カルシウムを有する。なぜなら、グリセロリン酸カルシウムは、イオン性カルシウムとグリセロリン酸塩成分との両方を含んでおり、又良好な溶解度特性を有するからである。しかし、グリセロリン酸ナトリウム、グリセロリン酸カリウム、グリセロリン酸亜鉛、グリセロリン酸マグネシウム、グリセロリン酸リチウム、グリセロリン酸マンガン、グリセロリン酸第 2 銅、グリセロリン酸第 2 鉄及びグリセロリン酸キニーネを含む、その他のグリセロリン酸塩もまた本発明の範囲内にある。

【0023】

又、C G P は、これが培養細胞に対し特に有効であることが示されていることから、好ましいカルシウム及びグリセロリン酸塩源である。特に、ボウクロート (Boucrout) 及びシュタインシュナイダー (Steinschneider) ("皮質細胞 (星状細胞及びニューロン) に対するグリセロリン酸カルシウムの影響の評価"、免疫病理学研究所、エクスマーセールズ大学 (University of Aix-Marseilles)、医学部、1995；及び "グリセロリン酸カルシウム及びマグネシウム、及びグリセロリン酸、及びカルシウムの、ラットのニューロン (神経細胞) の培養における生存及び分化に対する効果"、エクスマーセールズ大学 (University of Aix-Marseilles)、医学部、1996) は、塩化カルシウム、グリセロリン酸塩単独及びグリセロリン酸カルシウムの、培養ニューロン及びアストロサイトに対する効果を研究した。対照 (コントロール) の培養、又はカルシウム若しくはグリセロリン酸塩単独を追加された培養と比較して、グリセロリン酸カルシウムが追加された培養においては、より多くの細胞が存在したことが報告された。これらの結果は、グリセロリン酸カルシウムが、その構成成分の合計を超える独特の特性を有することを示唆する。

【0024】

イオン性カルシウム及びグリセロリン酸塩に加えて、本発明の組成物は更に、皮膚の pH を安定した、正常なレベルに維持するために、又、正常な皮膚叢を促進するために、少なくとも 1 つの緩衝作用物を有していてよい。好ましい緩衝作用物は、-ヒドロキシ酸であり、より好ましくは L - 乳酸及び D , L - 乳酸ラセミ化合物 (混合物) である。なぜなら、前述のように、乳酸は、ケラチノサイト分化及びセラミド合成を促進するのに有効であることが示されているからである。

【0025】

この好ましく用いられる乳酸と細胞外カルシウムとが、図 3 及び図 4 に最も良く示されるように、直線型又は収束型のいずれのやり方で作用するのかは明らかではない。しかし

10

20

30

40

50

、理論によって束縛されることを意図するものではないが、どちらのシナリオにおいても、2つの化合物の効果は、相乗的ではないとしても、少なくとも加法的であるようである。特に、もし乳酸塩がカルシウムの取り込みを刺激するならば、細胞外カルシウムの増加は乳酸塩の効果を最大化するだろう。しかし、もし2つの作用物が収束型経路によって作用するならば、この同時組み合わせの効果は、この2つの作用物が別々に使用される時の合計よりも大きくなるだろう。

【0026】

多種多様の形態のイオン性カルシウム含有組成物を本発明に従って調製することができる。これらには、限定されるものではないが、固体石鹼、液状石鹼、シャンプー、沐浴用媒質（bath）、クリーム、ローション、ゲル（ジェル）、軟膏、滑石粉（タルカムパウダー）及びベビーパウダーなどのようなパウダーが含まれる。これら全ての形態は、イオン性カルシウムに加えて、皮膚科学的に許容し得る水性、水溶性又は水混和性のキャリアを有する。更に、本発明に従う組成物は、より厚く、よりしなやかで、より若々しく見える、潤いを与えられた皮膚を実現するのを助ける皮膚保湿剤の処方中に組み込むことができる。

【0027】

本発明は更に、乾燥皮膚、日焼け、その他の軽度の、即ち、第1度の熱傷（やけど）、乾燥頭皮、又は創傷のような哺乳動物の皮膚コンディションを、哺乳動物の皮膚に有効量のイオン性カルシウムを適用することによって処置するための方法に関する。好ましい実施態様では、この方法は更に、皮膚に有効量の-ヒドロキシ酸好ましくは乳酸、及びグリセロリン酸塩を適用することを含む。イオン性カルシウムは、皮膚の外面に適用することができ、好ましくは皮膚コンディションを改善するのに有効な量にて皮膚に投与（塗布）される。本発明によれば、如何なる形態の水溶性のイオン性カルシウムをも使用することができるが、イオン性カルシウムは、特にその優れた水溶解性及び上述のような塩化カルシウムを超える優位性の観点から、グリセロリン酸カルシウムとして適用されることが好ましい。理論によって束縛されることを意図するものではないが、イオン性カルシウムは、痛んだ皮膚細胞を標準的な条件下よりも高い比率で置換する、新しい健康な皮膚細胞の成長を刺激することによって、皮膚コンディションを改善するものと考えられる。

【0028】

最後に、哺乳動物の皮膚における内部細胞修復を促進するための方法は、皮膚に有効量のイオン性カルシウム、-ヒドロキシ酸及びグリセロリン酸塩を適用することを含む。カルシウム及びグリセロリン酸塩はCGPの形態で適用されることが好ましく、又-ヒドロキシ酸は乳酸であることが好ましい。

【0029】

グリセロリン酸カルシウムとしてイオン性カルシウムを皮膚に適用する方法は、レチノイン酸のような既知の皮膚処置用の製品で時々起こる悪影響を伴うことがなさそうであることから、非常に有利である。レチノイン酸は、ケラチノサイト分化、コラーゲン及びエラスチンの合成を刺激し、又血管形成（新しい血管の形成）を促進する。これらの作用は、基底層を厚くするが、これらは同時に、角質層の厚さを、その正常な厚さである14細胞から、5細胞へと薄くする（ディピロ（DiPiro）、Pharmacotherapy, A Pathophysiological Approach, 4th edition、アップルトン&ラング（Appleton and Lange）、1494頁（1999））。レチノイン酸処置の後に見られる光過敏性は、レチノイン酸自身の化学的性質の働きであるようである。即ち、レチノイドは、UV光エネルギーの吸収について非常に効率がよい。補足されたエネルギーは周囲の組織へと散らされ、敏感な個人においては、日焼けが増進されることがあるという効果を伴う。グリセロリン酸カルシウムはUV光を非常に少量しか吸収しないので、CGPが光過敏性を引き起こすであろうとは考え難い。

【0030】

当業者は、本発明の広い概念から逸脱することなく、上述の実施態様に変更を加え得ることを理解されよう。従って、本発明は、開示された特定の実施態様に限定されるもので

10

20

30

40

50

はなく、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の精神及び範囲内にある変更を包含するように意図されていること理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】ヒト及び動物の表皮の3層を示す概略図である。

【図2】セラミド合成の反応経路を示す図である。

【図3】乳酸塩とカルシウムとの間の直線型反応経路を示す図である。

【図4】乳酸塩とカルシウムとの間の収束型反応経路を示す図である。

【図1】

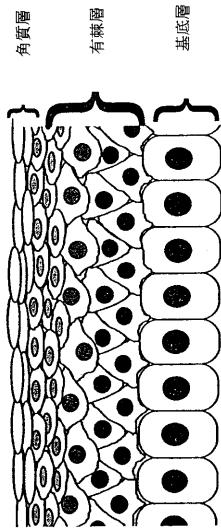


FIGURE 1

【図2】

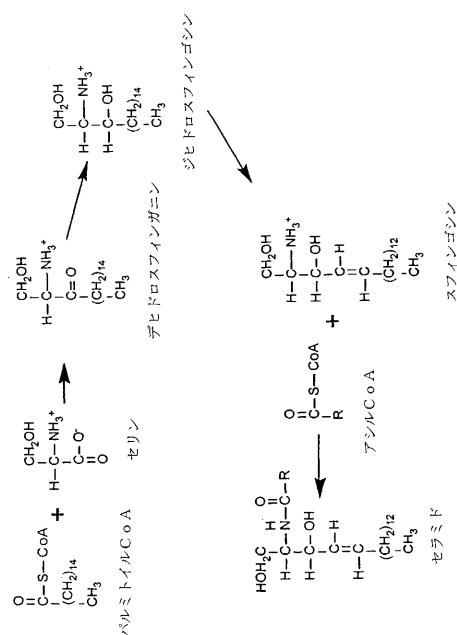


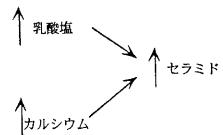
FIGURE 2

【図3】



直線型経路

【図4】



収束型経路

FIGURE 3

FIGURE 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/26194						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 9/107, 33/14, 33/24 US CL : 424/401, 400. 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) U.S. : 424/401, 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) Please See Continuation Sheet								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Y,P</td> <td style="padding: 2px;">US 6,599,512 B1 (BURNIER) 29 July 2003 (29.07.2003), Col. 1line 6 to col. 4, line 11 and claim 7.</td> <td style="padding: 2px;">1-24</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y,P	US 6,599,512 B1 (BURNIER) 29 July 2003 (29.07.2003), Col. 1line 6 to col. 4, line 11 and claim 7.	1-24
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
Y,P	US 6,599,512 B1 (BURNIER) 29 July 2003 (29.07.2003), Col. 1line 6 to col. 4, line 11 and claim 7.	1-24						
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.								
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent 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								
Date of the actual completion of the international search 17 May 2004 (17.05.2004)	Date of mailing of the international search report 17 JUN 2004							
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. (703) 305-3230	Authorized officer Theodore J. Criares Telephone No. 308-1235							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/26194

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
STN
search terms: calcium, glycerophosphate, .alpha. hydroxy, lactic acid, skin

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 K 8/06 (2006.01)	A 6 1 K 7/00	R
A 6 1 K 8/00 (2006.01)	A 6 1 K 7/075	
A 6 1 Q 5/02 (2006.01)	A 6 1 K 7/48	
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 K 7/50	
A 6 1 Q 19/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 7
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		

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

(72)発明者 ワイス , マーガレット

アメリカ合衆国 テキサス州 7 9 1 0 6 アメリ口 ニューポート ドライブ 7 0 0 3

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA12 AA17 AA29 BB31 CC18 CC19 DD43 DD63
 4C083 AB321 AB341 AC241 AC291 AC301 AC641 AC901 AD571 AD641 CC23
 CC25 CC38 DD17 DD21 DD22 DD23 DD27 DD31 DD41 EE13
 4C086 AA01 HA04 MA02 MA05 MA17 MA22 MA28 MA43 MA63 NA14
 ZA89