

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4745608号
(P4745608)

(45) 発行日 平成23年8月10日 (2011. 8. 10)

(24) 登録日 平成23年5月20日 (2011. 5. 20)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/355 (2006. 01)	A 6 1 K 31/355
A 6 1 K 31/07 (2006. 01)	A 6 1 K 31/07
A 6 1 K 31/545 (2006. 01)	A 6 1 K 31/545
A 6 1 K 31/60 (2006. 01)	A 6 1 K 31/60
A 6 1 K 31/7048 (2006. 01)	A 6 1 K 31/7048

請求項の数 12 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-516533 (P2003-516533)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月26日 (2002. 7. 26)
 (65) 公表番号 特表2004-538308 (P2004-538308A)
 (43) 公表日 平成16年12月24日 (2004. 12. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2002/001003
 (87) 国際公開番号 W02003/011303
 (87) 国際公開日 平成15年2月13日 (2003. 2. 13)
 審査請求日 平成17年7月5日 (2005. 7. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/308, 496
 (32) 優先日 平成13年7月27日 (2001. 7. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/308, 506
 (32) 優先日 平成13年7月27日 (2001. 7. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503129590
 バイタル ヘルス サイエンス プロブ
 ライアタリー リミティド
 オーストラリア国, ビクトリア 3000
 , メルボルン, ウィリアム ストリート
 90, レベル 2
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 電子伝達剤のリン酸誘導体を用いた皮膚治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚の紅斑を処置するための医薬用局所組成物であって、有効な皮膚浸透量のラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートを活性成分として含んで成る医薬用局所組成物。

【請求項 2】

局所的に許容される担体を更に含んで成る、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記紅斑が、炎症、座瘡、日焼け、脂漏性皮膚炎を含む皮膚炎、虫刺され、酒さ、創傷、湿疹、ふけ、歯肉炎、又は乾癬を伴う、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

有効な皮膚浸透量が全組成物の重量当たり 0.01 ~ 30% である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

有効な皮膚浸透量が全組成物の重量当たり 1 ~ 15% である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

有効な皮膚浸透量が全組成物の重量当たり 1 ~ 3% である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

抗生物質、抗ヒスタミン剤、殺菌剤、抗菌剤、サリチル酸、ビタミンA誘導体、抗炎症

剤、角質分解剤及び日焼け止め、から成る群から選択される少なくとも1つのほかの活性成分を更に含んで成る、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

抗生物質が、エリスロマイシン、リンコマイシンファミリー、セファロスポリン、テトラサイクリンファミリー、及びそれらの組み合わせから成る群から選択され、且つ全組成物の重量当たり0.01~5.0%の量で存在する、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

(a)全組成物の重量当たり1~10%のラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート；

(b)全組成物の重量当たり0.1~10%のカルボマー3%；

(c)全組成物の重量当たり0.1~10%のトリエタノールアミン；

(d)任意の着色剤及び防腐剤；並びに

(e)全組成物のバランス用の水、
を含んで成る、請求項1に記載の組成物。

【請求項10】

約3%(w/w)のラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートを含んで成る、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】

(a)全組成物の重量当たり0.1~10%のラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート；

(b)全組成物の重量当たり0.1~10%のグリセリン；

(c)全組成物の重量当たり0.01~5%のEDTA三ナトリウム；

(d)全組成物の重量当たり0.01~5%のカルボマー；

(e)全組成物の重量当たり0.1~10%のセテアリルアルコール；

(f)全組成物の重量当たり0.1~5%のグリセリルステアレート；

(g)全組成物の重量当たり0.1~10%のイソプロピルミリステート；

(h)全組成物の重量当たり0.1~10%のセチルエチルヘキサノエート；

(i)全組成物の重量当たり0.1~10%のイソセチルベヘナート；

(j)全組成物の重量当たり0.1~10%のオレイルエルカート(oleyl erucate)；

(k)全組成物の重量当たり0.01~5%のジメチコン；

(l)全組成物の重量当たり0.01~5%のトリエタノールアミン；

(m)全組成物の重量当たり0.1~10%のプロピレングリコール、ジアゾリジニルウレア、メチルパラベン、及びプロピルパラベン；並びに

(n)全組成物のバランス用の水、
を含んで成る、請求項1に記載の組成物。

【請求項12】

対象者の皮膚の紅斑を処置するための医薬用局所組成物の製造における、活性成分としての有効な皮膚浸透量のラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートと、局所的に許容される担体の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、局所製剤を用いる皮膚の症候を処置し、予防し、緩和し、又は皮膚の状態を処置するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

皮膚の健康

皮膚は身体の最大の器官であり、そして中でも、外部の化学的、物理的及び病理学的危険から内部の器官を保護する機能を果たす。正常な皮膚は、皮下層を覆う外側の表皮から構成され、ここで、各層は異なる区分を含んで成る。表皮の外側の角化層は、強度、柔軟

10

20

30

40

50

性、高い電気インピーダンス及び、微生物の侵入と増殖を遅らせる乾燥性の統制を有する。角化された保護層は、真皮と表皮の接合部で形成される、成熟しているケラチノサイトの移行によって形成される。

【0003】

ビタミンE(トコフェロール)は、皮膚代謝の必須の構成要素であり、そして、皮膚の健康、角化した鱗状の繊細な皮膚として顕在する欠損による肥厚した表皮、落屑、病変、慢性感染、炎症及び紅斑、にとって重要であることが知られている。ビタミンEは、ストレスから皮膚を保護する主要な天然の脂質の可溶性物質であり、そして過酸化から細胞膜の脂質を保護する主要な脂質の可溶性物質である。

【0004】

皮膚は、日々太陽、風及び水の因子に対する曝露による一定のストレスを受けている。その結果、多くの化粧品、例えばローション、モイスチャー、シャンプー及びコンディショナーが、皮膚の健康を維持するのを補助するビタミンEを含むことは一般的である。皮膚の健康を維持するのを補助するためには、ビタミンEが標的領域に達することが必要である。この標的とすることを達成する最も直接的な方法は、罹患した領域に対して局所製剤を適用することである。しかしながら、現状の製剤を用いた皮膚に対する局所的な適用は、多くの外的要因に対する貫通不可能な障壁を構築する皮膚の能力によって成功するかが変化する。重要なのは、角質層から表皮及び真皮のほかの部分へのビタミンEの通過を提供することである。

【0005】

酢酸トコフェロールを用いた局所製剤は、表皮及び真皮にとって適切なトコフェロールを送達することができず、それ故にほとんど利益をもたらさないと考えられている。酢酸トコフェリルは水中油の乳濁液を含む製剤に必要とされる脂質材料であるので、そのような製剤からの吸収は不適當である。

【0006】

皮膚の損傷

皮膚は、細菌、外傷、老化、フリーラジカル、肉体的ストレス及び化学物質による損傷を受けやすい。この損傷から生じる症候には、炎症、紅斑、光による老化、表皮の肥厚、座瘡、及び皺の形成、が含まれる。

【0007】

ストレスに応じて、皮膚における様々な形が活性化されると考えられており、そして更に皮膚の厚さを制御するとも考えられている。表皮-真皮の接点にある細胞は、表皮の厚さを維持する。これらの細胞の核は、ストレスに対する反応を調節する。外傷が生じた場合、酸素が表皮及び真皮に浸透し、そしてフリーラジカルを産生する。表皮が取り除かれ、又は損傷して酸素の浸透を増大させると、保護機構が新規表皮を産生すると考えられている。そのような機構は、酸素濃度が真皮/表皮の境界線で上昇した場合に生成するタンパク質のリン酸化に関与すると考えられている。リン酸化され、そして炎症反応と相互作用するメッセンジャーになるタンパク質とトコフェリルホスフェートが関係しているという幾つかの証拠が存在する。

【0008】

多くの皮膚疾患が、炎症及び真皮から表皮への変換の増大を伴う。細胞がフリーラジカル、肉体的ストレス又は化学物質によって損傷を受けた場合、損傷は、典型的に4つの基礎的な症候を特徴とする防護的な炎症反応；紅化、痛み、発熱及び腫れ、を引き起こす。炎症反応は、損傷部位にある有害微生物、毒素及び外来物質を除去し、そして組織の恒常性を回復することを務める保護的且つ防護的な役割を有する。損傷の維持から数分以内に、紅化又は膨疹を伴う顕著な血管拡張が見られる。損傷した組織に対する血流が改善され、そしてそれによって炎症性の免疫モジュレーター放出に反応することができる利用可能な炎症メディエーター、例えば炎症の維持に有意に寄与する白血球を増大させる。この過程の間、フリーラジカル、病原及び異物のレベルは増大して、過酸化によってアラキドン酸から合成されたプロスタグランジンE₂の産生を招く。これは、続いて、インターロイ

10

20

30

40

50

キン2の産生を抑制し、紅化又は紅斑として観察される血管拡張を増大させる。

【0009】

表皮の肥厚を伴う皮膚の症候の一例は、強皮症である。強皮症の処置は主に、症候、例えば表皮の肥厚を対処し、そしてコルチコステロイド、ペニシラミン、コルヒチン及び種々の免疫抑制薬の投与を伴う。強皮症に伴う表皮の肥厚を減少させるために使用される薬物は、しばしば慢性的な理由で使用されることを必要とし、そして副作用を伴う。例えば、コルヒチンは、胃腸障害及び吐き気を伴い、コルチコステロイドは、体液、電解質、筋骨格、胃腸、皮膚、神経、内分泌、眼、代謝及び精神の障害を伴い、そしてペニシラミンは、腎臓及び肝臓の障害、血液障害、胃腸障害、味覚の変化、鉄欠乏症、筋肉障害、皮膚のもろさ、及び視覚の変化を伴う。

10

【0010】

座瘡

尋常性座瘡は、顔、胸及び背中の上に排他的に存在する特定の小胞の一般的な炎症性疾患であり、外観を損ない、且つ閉塞性の炎症性病変、傷跡又は小胞をもたらす。更に典型的には、座瘡として知られており、そして青年期及び成人初期の者の85%以上を冒す。はっきりとは定義されていないが、基本的に、ホルモン、過剰な皮脂及び細菌(プロピオニバクテリウム・アクネ(propionibacterium acne))が一緒に、一緒に感受性のある個体において皮膚の小胞を塞ぎ、そして紅斑様の丘疹、膿包又は小結節として臨床的に顕在する炎症過程を導く。最初に、小胞内での閉塞は臨床的に検出不可能であり、そして微小面皰(microcomedones)と称される。面皰は拡大するので、それらは黒色面皰(開いた面皰(open comedones))又は白色面皰(閉じた面皰(closed comedones))としてはっきりと明らかになる。これらの面皰は破裂し、炎症が解決するにつれて陥凹癬痕又はmoleculesを形成しうる紅斑様の丘疹、膿包又は小結節を形成する。

20

【0011】

典型的な座瘡の周期は、以下のように説明されうる：(i)毛包脂腺における皮脂の産生の増大；(ii)過角化による栓を形成する小胞内でのケラチノサイトの凝集；(iii)微生物のコロニー形成による抗原及び炎症の産生；(iv)脂質の酸化/加水分解によるフリーラジカル及び脂肪酸の増大、更に化学的走化性に起因する炎症の増大、多形核白血球の促進；(v)小胞内でのケラチン及び皮脂の構築による、表皮及び真皮内への小胞の穿破(微視的なオリフィスが当該材料を皮膚表面から排出させるのに小さすぎる場合)；(v)表皮及び真皮層ないへのケラチン及び皮脂の放出による、上述の高度に炎症した丘疹の産生。

30

【0012】

報告されている進展

ビタミンE、A、C及びK、トコトリエノール、及びコピキノンのような化合物は、皮膚の状態の管理における支持療法として価値のある物質であると考えられている。ビタミンEがリソソームを安定化し、エイコサノイドと相互作用してプロスタグランジンE₂の合成を低下させ、そしてインターロイキン2の産生を増大させ、抗炎症及び免疫刺激作用をもたらすことが立証されている。インターロイキン(IL-2)の産生は、有糸分裂及びサイトカインを含む活性化T細胞を増大させ、それによって特定の抗原に対する迅速な免疫反応を拡大させる。この現象は開始から48~72時間以内に測定可能であり、そしてビタミンEにとって知られている臨床的な利益の有望な原因である。これらの効果は、必要な利益を生むために皮膚に対して送達されるべき適切な形態の適性レベルのビタミンEを必要とする。

40

【0013】

しかしながら、多くの皮膚科学的な状態にとって、ビタミンE治療は人体研究によって実証されていない。トコフェロール及び有益な効果を開始するために必要とされる他のほとんど吸収されない、又はほとんど可溶性でない化合物の効果的な送達は達成が困難であると思われ、そして任意な再現性のある利益の送達は、有効濃度の当該化合物の蓄積を必要とする。更に、ビタミンEは、丘疹性皮膚炎及び小胞性皮膚炎を含む局所的な有害反応とも関連している。ビタミンE酢酸誘導体である酢酸トコフェロールの局所的な及び経

50

口からの適用は、UV損傷、皮膚ガン形成、動物の免疫抑制、付随の紅斑、浮腫及び日焼けの皮膚感度、肌荒れ、顔の皺の線、皺の深さ及び創傷治癒の処置及び/又は予防の一貫していない結果をもたらしてきた。

【0014】

現在使用することができる座瘡処置は、1又は複数の以下の因子、すなわち(i)皮脂の増大、(ii)過角化、並びに(iii)炎症及び微生物の阻害、を阻害するよう設計される。現在の活性成分の例は、酸化剤、過酸化ベンゾイル(抗菌剤)、レチノイド(細胞のターンオーバーを促進し、毛包脂腺小胞の角化を正常化し、閉塞を防ぎ、炎症の病変及び面皰形成を間接的に縮小することによる角化の減少)、アゼライン酸(角化を阻害し、細胞のターンオーバーを促進し、且つ微生物に対して軽度に有効である)、サリチル酸(抗菌性、10 10

【0015】

組成物内に組み込まれる例示的な抗生物質には、リンコマイシンファミリー、エリスロマイシン及びテトラサイクリンが含まれる。過酸化ベンゾイルを含む座瘡処置組成物も知られている。抗生物質含有組成物は、更に抗炎症性ステロイドを含むものが知られている。座瘡の処置における使用のための局所性抗生物質の組成物の有効性を向上させる試みは、多くのアプローチを採用してきた。1つのアプローチは、伝えられるところによれば、20 20

【0016】

報告されている局所的な抗座瘡の方法及び組成物は、限定された有効性としばしば過剰の有害な皮膚反応という欠点を示す。これらの処置は全てそれらの欠点を有する。例えば、過酸化ベンゾイル(フリーラジカル源)が座瘡の処置において適用される場合、落屑を生じ、これはフリーラジカルが追加の表皮ストレスを生じさせ得ることを示唆している。30 30

【0017】

日焼けによる損傷

紫外光及び環境ストレスに対する曝露並びにそれらの組み合わせによる皮膚、更には髪に対する有害作用はかねてから知られている。UV光との組み合わせによる環境ストレスは、組織細胞を損傷させ、多くの皮膚の症候、例えば発ガン及び光による老化をもたらす、強力で且つ高度に反応性のペルオキシダーゼ毒素であるフリーラジカルを産生する。光生物学及び光皮膚学の分野における現在の知識は、UV光(290~400nmの範囲内)の作用に対する保護は、日焼けの作用、色素沈着(日光性弾性線維変性)、日光性角化症、皮膚ガン(メラノーマ及び癌腫)並びに免疫抑制を回避するのに必須であることを証明している。40 40

【0018】

290~400nmの範囲のUV光を吸収する広域スペクトルの日焼け止めの一般的な使用は、市場で入手可能な無数の製品において反映されている。多くの製剤に酢酸エステルとしてトコフェロールが含まれているが、どのように酢酸基が除去されて、遊離トコフェロールを皮膚代謝において関与するようにさせているかは知られていない。遊離トコフェロールは炎症性であり得ることが知られており、そしてトコフェロールの食物からの摂取が少ないと日光感受性の皮膚に至ることが明らかとなっている。

【0019】

新規産物

我々の同時継続国際特許出願PCT/AU01/01476において、我々は

(a) 1 又は複数のヒドロキシル化された活性成分の 1 又は複数のリン酸誘導体；及び
 (b) 両性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、窒素の官能基を有するアミノ酸及びこれらのアミノ酸に富むタンパク質から成る群から選択される 1 又は複数の錯化剤、
 の反応産物を含んで成る組成物を開示している。

【 0 0 2 0 】

ヒドロキシル化された活性成分は、電子伝達剤のサブグループを含む。PCT/AU01/01476
 の内容は本明細書で引用され、そして本明細書に組み入れられる。

【 発 明 の 開 示 】

【 0 0 2 1 】

本発明は、電子伝達剤のリン酸誘導体が、良性(benign)の化合物を用いて皮膚の症候を
 処置し、予防し、緩和し、又は皮膚の状態を処置することができる特性を有するという我
 々の驚くべき発見に関する。

10

【 0 0 2 2 】

本発明の第一の観点により、皮膚の症候を予防し、緩和し、又は皮膚の状態を処置する
 ための方法であって、有効な皮膚浸透量の、1 又は複数の電子伝達剤の 1 又は複数のリン
 酸誘導体を含んで成る化粧用又は医薬用局所製剤を対象者の皮膚に局所的に投与するこ
 とを含んで成る方法が提供される。

【 0 0 2 3 】

典型的には、当該局所製剤は更に局所的に許容される担体を含んで成る。

【 0 0 2 4 】

20

用語「皮膚の状態」は、本明細書では、皮膚の構造、機能及び/又は外観における障害
 、又はそれらに対する損傷を言及するために使用され、そのような障害は、酸化性的な又は
 フリーラジカルの供給源によって媒介されうる。そのような障害又は損傷は、典型的には
 、限定しないが表皮の肥厚、紅斑、炎症、面皰形成、落屑、火傷、腫脹、痛み及び過剰な
 皮脂の産生を含む種々の兆候として現れる。皮膚の状態は、皮膚の恒常性の悪化、炎症、
 紅斑、創傷、火傷、日光感受性、ふけ、酒さ、皮膚炎、歯肉炎、日焼け、熱傷、乾癬、虫
 刺され、脂漏性皮膚炎、皮膚肥厚、角膜炎、湿疹、光による老化、皺、尋常性疣贅、足底
 疣贅、表皮層の肥厚及び色素沈着を含む。

【 0 0 2 5 】

そのような処置は単独で有効であることもあれば、あるいは他の活性化化合物、例えば抗
 生物質、消毒剤、抗ヒスタミン剤、殺菌剤、抗炎症剤、角質分解剤及び日焼け止めと一緒
 に使用されることがある。適当な殺菌剤の一例はティーツリー油である。

30

【 0 0 2 6 】

この方法が使用され得る皮膚には、ヒト及びヒトの皮膚に類似の型を有する動物、例え
 ば哺乳類の皮膚が含まれる。いくつかの状況のもとでは、効率を改善するために、本発明
 に従う方法の使用前に動物の皮膚にかみそりをつけることも有用であると思われる。

【 0 0 2 7 】

用語「電子伝達剤」は、本明細書では、リン酸化することができ、且つ(リン酸化され
 てない形態で)電子を受け取って比較的安定な分子ラジカルを生成することができ、又は
 2つの電子を受け取って化合物を可逆性の酸化還元系に参加させることができる化学物質
 のクラスを言及するために使用される。リン酸化されうる電子伝達剤化合物のクラスの例
 には、鏡像体及びラセミ体のアルファ、ベータ及びガンマのトコール及びトコフェロール
 を含むヒドロキシクロマン；ビタミンK1及びユビキノンの還元型のキノール；レチノール
 を含むヒドロキシカロテノイド；カルシフェロール及びアスコルビン酸、を含む。

40

【 0 0 2 8 】

用語「ヒドロキシクロマン」は、本明細書では、コアのジヒドロベンゾ - -ピランの
 二環構造を含む化合物のクラスを言及する。好ましいヒドロキシクロマンは、ピラニルの
 酸素に対してアルファ位にあるピラニルの炭素に共有結合したイソプレノイド側鎖を含む
 。イソプレノイドジヒドロピランの化合物クラスの最も好ましいメンバーはトコフェロー
 ルを含み、これらは全てピラニルの酸素に対しバラ位にヒドロキシル基を含み、そして縮

50

合ベンゾ環についてのそれらのメチルの置換パターンが異なる。これらの型は、トコフェロールのアルファ、ベータ、ガンマ及びデルタ型と言及される。他の関連化合物には、トコトリエノールが含まれる。

【 0 0 2 9 】

用語「電子伝達剤のリン酸誘導体」は、リン酸基のリン原子に対し酸素が共有結合し、それによって炭素 - 酸素 - リン結合を形成する化合物を含んで成る。当該酸素原子は、典型的に電子伝達剤上のヒドロキシル基に由来する。リン酸誘導体は、遊離リン酸、その塩、二分子の電子伝達剤を含むことによる二リン酸エステル、電子伝達剤から選択される2つの化合物を含む混合エステル、ホスファチジル化合物の形態で存在していてもよく、ここで、遊離リン酸の酸素はアルキル又は置換アルキルと結合を形成し、そして両性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、窒素の官能基を有するアミノ酸及びこれらのアミノ酸に富むタンパク質との錯体を形成する。

10

【 0 0 3 0 】

例えば、トコフェリルホスフェートは、アスコルビルホスフェートと混合して、又はアスコルビル/トコフェリルホスフェートとして準備されうる。同様に、アスコルビルホスフェートは、トコトリエノールホスフェート及び/又はユビキノールホスフェートと組み合わせられ得る。同様に、レチニルホスフェートは、トコフェリルホスフェート及び/又はアスコルビルホスフェートと組み合わせられ得る。リン酸化は、任意の適当な方法で達成される。好ましくは、ヒドロキシル基含有電子伝達剤は、国際特許出願PCT/AU00/00452の方法に従い、 P_4O_{10} を用いてリン酸化される。過剰な二リン酸誘導体は、当業者に知られてい

20

【 0 0 3 1 】

本発明の方法において使用され得る電子伝達剤の好ましいリン酸誘導体には、

- (a)トコフェリルホスフェート；
- (b)アスコルビルホスフェート；
- (c)P:トコフェリルP:アスコルビルホスフェートジエステル、
- (d)ユビキニルホスフェート；
- (e)トコトリエノールホスフェート；
- (f)レチニルホスフェート；及び
- (g)それらの混合物、

30

が含まれる。

【 0 0 3 2 】

電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体と、両性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、窒素の官能基を有するアミノ酸及びこれらのアミノ酸に富むタンパク質から成る群から選択される1又は複数の錯化剤との反応産物が、皮膚の恒常性の悪化を低下させ、あるいは皮膚の状態を緩和又は処置するのに好ましいことが更に明らかとなっている。

【 0 0 3 3 】

好ましくは、当該局所製剤は、全組成物の重量当たり約0.01~30%の1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含んで成る。当該製剤は、全組成物の重量当たり約1~15%、約1~5%、又は約1~3%の1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含んで成ることもある。所定の製剤中の1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体の量が、皮膚の状態、処置され得る皮膚の面積及び型、並びに当該製剤の型又は組成に依存して変化し得ることは理解されよう。

40

【 0 0 3 4 】

本発明の第二の観点により、皮膚の症候を処置し、予防し、緩和し、又は皮膚の状態を処置するための方法であって、有効な皮膚浸透量の、1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含んで成る化粧用又は医薬用局所製剤を対象者の皮膚に局所的に投与することを含んで成る方法が提供される。

【 0 0 3 5 】

50

典型的には、当該局所製剤は更に局所的に許容される担体を含んで成る。

【0036】

用語「1又は複数の電子伝達剤のリン酸誘導体の錯体」は、1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体と、両性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、窒素の官能基を有するアミノ酸及びこれらのアミノ酸に富むタンパク質から成る群から選択される1又は複数の錯化剤との反応産物であって、国際特許出願PCT/AU01/01476に開示されているようなものを言及する。

【0037】

本発明の方法において使用され得る1又は複数の電子伝達剤のリン酸誘導体の好ましい錯体は、アスコルビルホスフェート、レチニルホスフェート、トコフェリルホスフェート、トコトリエノールホスフェート及びP:トコフェリルP:アスコルビルホスフェートジエステル；ユビキニルホスフェート又はそれらの混合物から成る群から選択される電子伝達剤のリン酸塩と、アルギニン、ヒスタジン及び第三級置換アミン、例えば以下の式：



(ここで、 R^1 はC6～C22の直鎖又は分枝鎖の混合アルキル遊離基及びそれらのカルボニル誘導体を含んで成る群から選択され；

R^2 及び R^3 は、H、 CH_2COOX 、 $CH_2CHOHCH_2SO_3X$ 、 $CH_2CHOHCH_2OPO_3X$ 、 CH_2CH_2COOX 、 CH_2COOX 、 $CH_2CH_2CHOHCH_2SO_3X$ 又は $CH_2CH_2CHOHCH_2OPO_3X$ から成る群から独立して選択され、そしてXはH、Na、K又はアルカノールアミンであり、但し R^2 と R^3 は共にHであることはなく；そしてここで、 R^1 がRCOである場合、 R^2 は CH_3 であることもあり、且つ R^3 は $(CH_2CH_2)_N(C_2H_4OH)-H_2CHOPO_3$ であることもあり、あるいは R^2 と R^3 は共に $N(CH_2)_2N(C_2H_4OH)CH_2COO-$ であることもあり)に従うもの、との反応産物を含む。

【0038】

1又は複数の電子伝達剤のリン酸誘導体の前記錯体の例は、ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート、ユビキニルホスフェートアルギニン錯体及びレチニルホスフェートヒスタジン錯体である。

【0039】

用語「有効な皮膚浸透量」は、本明細書では、皮膚の状態に苦しんでいる患者によって提示される1又は複数の症状の軽減において測定可能なほどに有効である量における、角質層に浸透し、皮膚の表皮層及び皮層に達する量を言及するために使用される。

【0040】

用語「局所的に許容される担体」は、本明細書では、医薬、食品又は化粧品分野に精通している者によって、ヒト又は他の動物の皮膚上で局所的に使用された場合に非毒性であると考えられる担体を言及する。

【0041】

いくつかの皮膚の状態に関しての、症状、例えば炎症又は紅斑を緩和又は処置することは、当該皮膚の状態の処置をもたらさだろう。例えば、座瘡、湿疹、皺の形成、日焼け、熱傷、角化症及び創傷修復は、本発明の方法によって処置されうる。

【0042】

他の皮膚の状態に関しての、症状を緩和又は処置することが、当該皮膚の状態を部分的にしか緩和し得ないのは、根本的な原因となる医学的状态が本方法によって解決されないためである。例えば、アレルギー反応から生じる炎症の処置は、当該反応を起こすヒスタミンの影響を解決しない。他のそのような皮膚の状態は、乾癬、腸性先端皮膚炎、表皮剥離、歯肉炎、苔癬化、生理的組織変性、皮膚炎、強皮症、膿瘡、魚鱗癬、ケロイド及び角皮症を含む。これらの皮膚の状態の完全な処置又は治療は、アレルギー反応の原動力を標的とするために、追加の処置、例えば抗ヒスタミン剤の使用を必要とすることがある。

【0043】

本発明の方法の使用にとって典型的な製剤は：

(a)全組成物の重量当たり0.1～10%のラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート；

10

20

30

40

50

- (b)全組成物の重量当たり0.1～10%のグリセリン；
 (c)全組成物の重量当たり0.01～5%のEDTA三ナトリウム；
 (d)全組成物の重量当たり0.01～5%のカルボマー(Carbopol Ultez 10)；
 (e)全組成物の重量当たり0.1～10%のセテアリルアルコール(及び)Cetareth-20(Phenoxyol T)；
 (f)全組成物の重量当たり0.1～5%のグリセリルステアラート；
 (g)全組成物の重量当たり0.1～10%のイソプロピルミリステート；
 (h)全組成物の重量当たり0.1～10%のセチルエチルヘキサノエート；
 (i)全組成物の重量当たり0.1～10%のイソセチルベヘナート；
 (j)全組成物の重量当たり0.1～10%のオレイルエルカート(oleyl erucate)；
 (k)全組成物の重量当たり0.01～5%のジメチコン；
 (l)全組成物の重量当たり0.01～5%のトリエタノールアミン；
 (m)全組成物の重量当たり0.1～10%のプロピレングリコール、ジアゾリジニルウレア、メチルパラベン、及びプロピルパラベン(Germaben II)；並びに
 (n)全組成物のバランス用の水、
 を含んで成る。

10

【0044】

本発明の方法において使用される局所製剤は、更に他の活性成分を含んで成ることもある。他の活性成分は、限定しないが、抗生物質、抗ヒスタミン剤、抗菌剤、殺菌剤、抗炎症剤、角質分解剤、ステロイド、抗アンドロゲン、レチノイド、サリチル酸、酸化亜鉛及び日焼け止めを含む。適当な殺菌剤の例は、ティーツリー油である。

20

【0045】

本発明の第三の観点において、皮膚の症候に関連する紅斑及び炎症の局所的処置のための医薬キットであって、一次成分及び二次成分を含んで成り、前記一次成分が抗生物質、抗ヒスタミン剤、殺菌剤、抗菌剤、サリチル酸、ビタミンA誘導体、抗炎症剤、角質分解剤、日焼け止め、及びそれらの混合物から成る群から選択され；そして前記二次成分が1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含んで成り、前記一次成分と二次成分は、一緒に混合された場合、皮膚の状態の局所的処置のための組成物を形成するキット、が提供される。

30

【0046】

用語「抗生物質」は、本明細書では、座瘡に苦しむ患者の皮膚において通常見られる微生物、例えばプロピオニバクテリウム・アクネス(*Propionibacterium acnes*)に対する殺菌及び/又は静菌特性を含む、「抗菌」活性を有する化合物を言及する。例示的な抗生物質には、エリスロマイシン、リンコマイシンファミリーの抗生物質、セファロsporin、例えばセファレキシン、7-(d-a-アミノ-a-フェニルアセトアミド)-3-メチル-3-セフェム-4-カルボン酸一水和物、及びテトラサイクリンが含まれる。

【0047】

用語「リンコマイシンファミリーの抗生物質」は、本明細書では、ストレプトミセス・リンコルネンシス(*Streptomyces lincolnensis*)から最初に回収された抗生物質のクラスを言及する。例示的な抗生物質には、リンコマイシン及びクリンダマイシン並びにそれらの医薬として許容される塩及びエステル、例えばそれらの塩酸塩及びリン酸塩が含まれる。リンコマイシンは、メチルメルカプチル基で置換されたオクトース誘導体と結合した、アミノ酸誘導体であるトランス-L-4-アルファ-プロピル-ヒグリン酸である。クリンダマイシンは、リンコマイシンの7-デオキシ、7-クロロ誘導体であり、そして別名メチル7-クロロ-6,7,8,トリデオキシ-6-[[(1-メチル-4-プロピル-2-ピロリジニル)カルボニル]アミノ]-1-チオ-L-トレオ-アルファ-D-ガラクト-オクトピラノシドとして知られている。

40

【0048】

用語「テトラサイクリンファミリーの抗生物質」は、本明細書では、ストレプトミセス・アウレオファシエンス(*Streptomyces aureofaciens*)から最初に回収された抗生物質の

50

クラスを言及するために使用される。例示的なテトラサイクリンには、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、デメクロサイクリン、ロリテトラサイクリン、メタサイクリン及びドキシサイクリン並びにそれらの医薬として許容される塩、例えば酸付加塩、例えばそれらの塩酸塩が含まれる。テトラサイクリンは、別名(ジメチルアミノ)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-3,6,12,12a-ペンタヒドロキシ-6-メチル-1,11ジオキソ-2-ナフトセン-カルボキサミドとして知られている。

【0049】

本発明の第四の観点において、対象者の皮膚の症候を処置し、予防し、緩和し、又は皮膚の状態を処置するための、有効な皮膚浸透量の、1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体の使用が提供される。

10

【0050】

本発明の第五の観点において、対象者の皮膚の症候を処置し、予防し、緩和し、又は皮膚の状態を処置するための薬剤の製造における、有効な皮膚浸透量の、1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体の使用が提供される。

【0051】

本発明の利点は、有効性の驚くべき早さでの開始及び臨床上の利益の再現性に関連する。

【0052】

本発明の詳細な説明

20

本発明は、皮膚の症候を処置し、予防し、緩和し、又は皮膚の状態を処置するための一般的且つ良性的処置を提供する。当該処置は、炎症又は紅斑反応を示す広範な皮膚の状態に使用されており、そしてそれは原因物質が除去された場合には成功をおさめてきた。また、当該処置が外傷前に又は紅斑若しくは炎症を避けるための予防として使用される場合には優れた結果が示されている。当該処置は、痛み及び傷も制限し得る皮膚軟化剤である点で普通と異なる。また、通常の修復が起きた後に見られるように、表皮が肥厚しないこと言及される。

【0053】

本発明に従う、座瘡に苦しむ対象者に対する電子伝達剤のリン酸誘導体の局所適用は、角質から表皮及び真皮への電子伝達剤のリン酸錯体の迅速な輸送をもたらし、座瘡に起因する紅斑(紅化)の軽減、面皰の軽減、特に座瘡病変の隆起及び炎症の軽減、丘疹性座瘡から斑(末期の座瘡に関連するピンク色の平らな若干隆起した座瘡病変)への変化、並びに表皮の薄化及び軟化を伴う。本発明に従う方法及び組成物はまた、表皮生物学、すなわち角化の制御において補助するために予防的に使用されることがあり、その結果座瘡の面皰の出現を防ぐ。

30

【0054】

座瘡の処置又は予防のために、本発明の方法は典型的に、1~3%の範囲内の量の、1又は複数の電子伝達剤の1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体を含む本発明に従う製剤の毎日の使用を包含する。好ましくは、当該製剤は、1~3%の、1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体を含む。クリームとしての製剤は、多少の紅斑を示す領域に特に注意を払いながら、面皰になりやすい領域に対し、洗浄の後十分に適用されることが推奨される。クリームが皮膚の外層内に吸収されるまで優しくこすことは、服などの拭き取り作用によって無意識のうちに除去されないことを保証することによって効果を増大させることが明らかとなっている。同様に、ゲル組成物が使用される場合、無意識に除去されることを回避するためにゲルが乾燥するまで待つこと。面皰の感染を疑う理由が存在する場合、1又は複数の電子伝達剤のリン酸誘導体が有意な抗生物質活性を有するとは考えられないので、抗生物質又は殺菌剤を当該クリームの使用前に適用することが推奨される。ティーツリー油が適当な殺菌剤であることが明らかとなっている。

40

【0055】

酒さの処置の場合、本方法は典型的に、1~3%の範囲内の量の、1又は複数の電子伝

50

達剤の1又は複数のリン酸誘導体を含む本発明に従う製剤の毎日の使用を包含するであろう。好ましくは、当該製剤は、1～3%の、1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含むであろう。

【0056】

太陽又は化学性刺激物、例えばウレア又はウレア産物に対する焼け付くような又は過剰な曝露に苦しむ対象者に対する電子伝達剤のリン酸誘導体の局所的な作用は、当該曝露直後に適用される場合、表皮から真皮内への電子伝達剤のリン酸錯体の迅速な輸送をもたらす、紅斑及び痛みの軽減、使用のわずかに2～3日後の表皮の薄化及軟化、及びその後の皺の深さの軽減を伴う。

【0057】

広範な損傷、例えば日焼けが存在すると考えられる理由が存在する場合には、3%の、1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含んで成る製剤が使用され、あるいは、予防が必要とされる場合には、1%の、1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含んで成る製剤が使用されることが推奨される。クリームは、皮膚内に効果的に吸収されるまで優しくこすって適用されるべきである。紅斑は3分以内に有意に減衰するはずであることに注意すべきであり、場合によっては、追加のクリームが、紅斑が視覚的に減衰するまで適用されることも提案されている。

【0058】

予防的な使用の場合（例えば日焼けからの防護）、3%の、1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含んで成る製剤が、太陽への曝露の少なくとも30分前に適用されることが推奨される。当該クリームは、大まかに且つUV曝露のそれらの領域に対して適用されるべきである。日焼けに対する処置後も有効であるように、1～3%の、1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含んで成る製剤が、少なくとも3日間又は炎症の症状、例えば痛み及び紅斑が適当に軽減されるまで、罹患した領域全体に大まかに繰り返し適用されるべきである。

【0059】

虫刺され及び咬傷の処置の場合、3%以上の1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含んで成る、十分な量の製剤が、損傷を受けた後出来る限り早く適用されることが推奨される。

【0060】

皮膚炎の処置の場合、3%以上の1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含んで成る製剤が、局所的な炎症症候の提示時に適用されることが推奨される。クリームは、罹患した領域に対して十分に適用され、そして吸収を促進するために皮膚に適当にこすりつけられるべきである。処置の有効な添加物として、3%以上の1又は複数の電子伝達剤の1又は複数のリン酸誘導体の1又は複数の錯体を含んで成る製剤が、症候が適当に緩和するまで罹患した領域を処置するために使用されるべきである。

【0061】

1又は複数の電子伝達剤のリン酸誘導体は、単独で、又は現在知られている酸化的な組織のストレス要因の多くの形態からの全体的な保護の増強を示す組成物を製造するための化学的及び物理的日焼け止めとの組み合わせで使用され得る。本発明の組成物は、前述のストレス因子のいずれからの酸化ストレスに曝露された皮膚に対する前処理及び後処理のいずれか又はその両方として使用され得る。更に、1又は複数の電子伝達剤のリン酸誘導体は、更に健康な皮膚を促進するために、アスコルビルホスフェート（すなわち、ビタミンC）を含んでもよい。

【0062】

我々は、トコフェリルホスフェート錯体又は他の適当なリン酸錯体の浸透の増大が、紅斑の減少をもたらす、且つ表皮の肥厚を減少させる可能性があることを発見した。理論に束縛されることを望まずに、我々は、紅斑の減少が皮膚内のプロスタグランジンの機能及

10

20

30

40

50

び新規皮膚が外傷後に生成する機構に関連していると考えている。このことは、損傷した細胞を迅速に交換し、そして強度を回復させるための一般的な免疫系と同様に、様々な生化学的過程を包含する。皮膚の厚さの制御は全体的に明らかではないが、当該過程は、T細胞増殖因子の、それらの受容体に対する結合に依存していることは知られている。このことは、分裂活性又は皮膚の成長に至る、あまり理解されていない一連の事象を開始させる。興味深いことに、当該過程は、複数の異なるT細胞膜及び細胞質の第二メッセンジャータンパク質のリン酸化を包含する。トコフェリルホスフェートは、膜のメッセンジャー又はシグナルタンパク質のリン酸化を制御することが証明されてきた。前記ホスフェートは、続いて過剰な遊離トコフェロールをトコフェリルホスフェートに変換し、酸化の促進を防ぐ。この自動制御フィードバック機構は、より急な酸素勾配及びより薄い表皮をもたらす。

10

【0063】

ビタミンA、C、E、ユビキノール及び生物活性化合物は、生じたフリーラジカルの化学エネルギーを漸次低下させ、そして最終的にそれらをカウンターフリーラジカルで撃滅させるためのカスケード内で相互作用する。我々はまた、トコフェリルホスフェートの追加が、レチニルホスフェートの活性を刺激し、それらを再生させ、そして/あるいはそれらの移動を促し、皮膚におけるビタミンAの全ての利益、例えば毛包脂腺小胞の角質化の減少及び座瘡と一緒に生じる炎症の減少、を生み出す。ビタミンEのように、ビタミンAの膜吸収は活性な過程であるようである。食事由来のレチノイドは、膜伝達タンパク質(ホスファターゼ)についてより高い活性を有する、レチニルホスフェートとして腸膜を通過して輸送される。局所的に送達されるレチノイドも、本発明に従うレチニルホスフェート誘導体の錯体として送達される場合、より良く吸収され、且つより迅速に作用するであろう。

20

【0064】

我々は、トコフェロールが、前述のホスファターゼ反応の重要な保護者の1つであると考えている。それ故に、我々は、本発明の製剤に起因する皮膚におけるトコフェロールの利用可能性の増大は、治癒過程を増強し、又は正常な恒常性を制御すると考えている。本発明の実施によって、トコフェロールのより高度な皮膚の通過の結果として観察される臨床上的有用性は、皮膚の外観を改善し、表皮の厚さ又はかさぶたを減らし、そして皮膚の柔軟性を増大させる、紅斑の迅速な減少、腫れの緩和、及びケラチノシス(keratinosis)の制御として明らかである。

30

【0065】

電子伝達剤は、真皮が表皮にかぶる界面領域において生理学的に重要であり、我々は、そのような伝達剤の濃度の上昇は、表皮の薄化及び可塑性をもたらすことを発見した。この表皮のより大きな可塑性は、光による老化による皮膚の硬化の緩和をもたらす、そして重要なことには皺の除去をもたらす。

【0066】

当業者は、どの成分が、本発明の組成物のために、局所的に許容される担体として使用され得るかが分かるだろう。これらは、賦形剤、例えば溶媒、界面活性剤、皮膚軟化剤、防腐剤、着色剤、香料等を含む。

40

【0067】

本発明で使用される局所製剤は、追加の界面活性剤又は活性成分を均一に分散させるための分散剤を含んでもよい。好ましい組成物は、第二の界面活性剤を含む。そのような界面活性剤は、ポリオールと糖類のエステル、エチレンオキサイドと脂肪酸との縮合産物、脂肪アルコール、長鎖アルキルフェノール、長鎖メルカプタン、長鎖アミド、ポリヒドロキシル化脂肪アルコールのポリエーテル及びアルキルポリグリコールエーテルを含み、これらは重量当たり約2%~約6%の量で含まれる。

【0068】

局所製剤は、制汗スティック、デオドラントスティック、日焼け止め、洗顔クレンザー、メーキャップリムーバー、ヘアポマード、洗顔用ゲル、水中油の保湿液、コンディシ

50

ヨナー、シャンプー、コンディショニングシャンプー、歯磨き粉、及び泡状のボディウォッシュ、を含む種々の化粧品の形態で存在してもよい。

【0069】

油性肌にとって好ましい組成物は水性ゲルの形態であり、そして最も好ましい組成物は、水性アルコールのゲルである。水性ゲルは、座瘡を典型的に伴う油性肌上での使用に好ましい。しかしながら、液体の懸濁液及び乳濁液は、クリーム、軟膏及び粉末と同様に許容される。

【0070】

本発明の方法は、パッチ、ゲル、デポー、プラスター、エアロゾル及び吸収動態を変化させるために設計された徐放系又は遅放系を含む、皮膚に適用される任意の適当な医薬送達系を介する局所製剤の送達を包含することがある。

10

【0071】

当該方法において使用される局所製剤は、抗生物質、抗ヒスタミン剤、消毒剤、抗炎症剤、角質分解剤、日焼け止め及びそれらの混合物から成る群から選択される別の活性成分の適用と同時に、その直前に、又はその後に、そのいずれかで、皮膚の状態に付随する紅斑又は炎症に苦しむ患者の皮膚に対して適用され得る。他の活性成分は、本発明の方法において使用される局所製剤の一部として適用されることがあり、あるいはそれらは別々に皮膚に対して適用されることがある。後者の実施において、他の活性成分は皮膚に最初に適用され、そしてその後すぐ又はその直後に、電子伝達剤であるリン酸錯体が適用され、あるいはその順番は逆転される。

20

【0072】

本発明の方法において使用される局所製剤が抗生物質を含む場合、当該抗生物質は、全組成物の約0.01~約5重量%の量で存在することもあり、そして好ましくは約0.1~約3重量%である。好ましい抗生物質はエリスロマイシン、又はリンコマイシン若しくはテトラサイクリンファミリー由来の抗生物質を含み、組成物の好ましい形態はトコフェリルホスフェート錯体とエリスロマイシン又はクリンダマイシン又はテトラサイクリンあるいは医薬として許容されるそれらの塩又はエステルを含んで成る。

【0073】

本発明の方法において使用される好ましい組成物中で使用されるゲル化剤は、種々の粘性の製品を提供するために、型及び量の両方について選択されうる。好ましいゲル化剤は、純粋なマイクロクリスタリンセルロース、コロイドケイ酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びいわゆるヒドロキシル化ビニールポリマー、特に米国特許第2,798,053号において開示されているものである。本明細書で特別な関心が持たれるそれらのヒドロキシル化ビニールポリマーは、概してモノオレフィン-アクリル酸及び、アシル基でエーテル化されるヒドロキシル基を有するオリゴ糖のポリエーテルのモノマー混合物中約0.1重量%~約10重量%の他のモノマーを含んで成るモノマー混合物から調製されるインターポリマーとして記載されることがあり、前記オリゴ糖はオリゴ糖分子当たり少なくとも2つのアシル基を含む。この型の市販のインターポリマーは、商標Carbopols(商標)のもの販売されている。これらは、各スクロース分子につき平均約5.8個のアルキル基を有する、約1%のスクロースのポリアルキルエーテルと架橋されたアクリル酸のポリマーであると記載される。これらのポリマーは、1,000,000の規模の分子量を有する。そのようなポリマーは、B. F. Goodrich Chemical Companyから入手可能であり、そしてCarbopol(商標).940及びCarbopol(商標).941の商標のもとで販売されている。密接に関連しているコポリマー、例えばCarbopol(商標).1342も許容される。

30

40

【0074】

本発明のゲル組成物中に含まれるゲル化剤の量は、組成物の全重量に基づき、約0.1~約15重量%、好ましくは約0.5~約3重量%に及ぶことがある。

【0075】

調製の1つの型は、二成分系を含んで成ることもあり、ここで、一方の成分が安定な形態の抗生物質を含んで成り、そして他方の成分が電子伝達剤であるリン酸錯体成分を含ん

50

で成る。別の調製の型は、2つの活性成分が上述のように安定化され、そしてクリンダマイシン又はテトラサイクリン溶液の保存に常用される温度で比較的未変化で共存しうる。従来の医薬の工程は、局所組成物のこれらの一般的な形態を作り出すのに使用され得る。

【実施例】

【0076】

以下の実施例は本発明の例示である。尚、我々の同時継続国際特許出願番号PCT/AU01/01476の実施例中の製剤も本発明に従う方法において使用され得る。

【0077】

研究例 1

この臨床的研究は、座瘡を有する患者の本発明に従う処置方法において使用される場合の、トコフェリルホスフェート錯体製剤の有効性を例示した。

【0078】

トコフェリルホスフェート両性錯体製剤(TPC2)は、以下のように調製された：

【表1】

ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート (30%)	10.00	
カルボマー ultrez 3%	12.00	
防腐剤 DMDMH	0.10	20
トリエタノールアミン 99%	0.25	
D&C レッド 33 (0.4) %	0.02	
蒸留水	77.63	

【0079】

コントロール製剤は、ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートを含まない担体とした。

【0080】

座瘡の処置における使用に適した医薬製剤は、

- (a)全組成物の重量当たり1～10%のラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート；
 - (b)全組成物の重量当たり0.1～10%のCarbomer ultez 3%；
 - (c)全組成物の重量当たり0.1～10%のトリエタノールアミン
 - (d)任意な着色剤及び防腐剤；並びに
 - (e)全組成物の水のバランス、
- を含むことがある。

【0081】

方法

スクリーニング時に(第一回訪問)、予想されるヒトの患者は、顔の上の炎症性丘疹の存在について試験された。患者は、顔の上に少なくとも4つの同等の炎症性丘疹(顔のそれぞれの側に2つ)、及びModified Cook Acne grading scale(下記参照)上で3～5のスコアを有することによって研究への参加の条件を満たした。条件を満たした患者は、健康及び有資格の質問表を漏れなく記入し、そしてインフォームドコンセントの同意書にサインした。

【0082】

基準線では(第二回訪問)、患者は、最低4つの同等の炎症性丘疹を評価された(有効性は色及び上昇を基にした)。患者の各丘疹は、病変の紅斑及び病変の上昇について、ア

10

20

30

40

50

ナログのスケール（ここで、0 = 無し / 平らであり、そして10 = 深刻 / 非常に上昇）を用いて格付けされた。各病変を覆う刺激（紅斑及び落屑）は、5点のスケール（以下のClinical Grading Scalesを参照のこと）を用いて評価され、そして採点者は、病変が斑になるまで解消されたか否かについて記録した。患者は、製品利便の彼等の知覚を評価するために、自己評価の質問表を漏れなく記入し、そして2つの試験材料（トコフェリルホスフェート錯体処置及び担体コントロール）を受け取り、1つは顔の右側に使用し、そして1つは顔の左側に使用し、これは既定の無作為化にしたがった。患者は更に、洗顔クレンジングのためのDove(商標)（米国のLever Brothersによって製造）の棒状石鹸及び日誌を受け取った。患者は、病院を出る前に、どのように当該製品を使用するかについて示され、そしてきれいな指先上に当該製品を分散させ、そして指定の傷に対し毎晩適用するように指示された。患者は、製品使用の1日（第三回訪問）、2日（第四回訪問）、及び5日（第五回訪問）後に病院に戻り、そして基準線について記載したような臨床的な格付け手順に参加した。最後の研究の訪問時に、患者はあらゆる未使用の製品を返品し、そして日誌を漏れなく記入した。

10

【0083】

臨床的な格付けの尺度

(a)改良版Cook Acne 格付け尺度

【表 2】

0	顔の皮膚は完全にきれいである必要はない。いくつかの散在した面皰又は丘疹が存在することもあるが、これらは厳密な試験でのみ見えるはずである。	
1	面皰又は小さな丘疹が存在し、30.48~91.44センチメートル（1~3フィート）離れた距離から知覚可能である。	
2	約1/4の顔の領域が、小さな丘疹（約6~12）及び面皰を伴う。いくつかの膿疱又は大きく目立った丘疹が存在することがある。	10
3	約30%（26~49%）の顔の領域が、小さな丘疹（約13~20）及び小さな面皰を伴う。いくつかの膿疱又は大きく目立った丘疹が存在することがある。	
4	約半分の顔の領域が、小さな丘疹及び大きな又は小さな面皰を伴う。いくつかの膿疱又は大きく目立った丘疹が通常存在する。（病変が概して大きい場合、顔の領域の半分未満が伴っているが、対象者は第四等級の深刻度を有する場合がある）。	
5	半分以上（51~74%）の顔の領域が大小の丘疹及び面皰を伴う。（炎症性の病変が大きい場合、より少ない顔の領域が許容される）。中程度の数の膿疱が通常存在し、これらの幾つかは大きくてもよい。	20
6	約3/5の顔の領域が丘疹及び大きく開いた面皰を伴う。（炎症性の病変が大きい場合、より少ない顔の領域が許容される）。多くの膿疱が通常存在し、これらの幾つかは大きくてもよい。	
7	75%超85%未満の顔の領域が、大部分の病変を伴い、これらは丘疹及び大きく開いた面皰である。膿疱は大きくて目立つことがある。	
8	事実上全ての顔の領域が伴っている。大きく目立った膿疱は通常眼に見える。病変は通常高度に炎症性である。他の座瘡の型（例えば、膿瘻及び嚢胞性の型を含む凝塊形成）も存在し得る。	30

【0084】

(b)周囲の皮膚の紅斑（個体群はこれに関してスクリーニングされていない）

【表 3】

0	無し	40
1	非常に軽度（わずかに知覚可能な紅化／浮腫）	
2	軽度（知覚可能であるが、軽度の紅化／浮腫）	
3	中程度（明白な紅化／浮腫）	
4	深刻（顕著な、均一の紅化／浮腫）	

【 0 0 8 5 】

(c)周囲の皮膚の落屑

【表 4】

0	乾燥／落屑無し	
1	軽度の乾燥（多少持ち上がっている縁を有する細かい粉末状の外観）	
2	軽度／中程度の乾燥（多少持ち上がっている縁を有する、はっきりと粉末状の外観）	10
3	中程度の乾燥（格付け部位の大部分にわたり縁が持ち上がっており、やや大きな、ゆるく付着した薄片）	
4	深刻な乾燥（格付け部位の大部分にわたる大きなゆるく付着した薄片であり、おそらく亀裂している）	

【 0 0 8 6 】

(d)病変の採点（アナログの尺度）

【表 5】

上昇	0 = 平面	10 = 非常に上昇
紅斑	0 = 無し	10 = 深刻

【 0 0 8 7 】

各訪問の格付けパラメーターは、対応のある t 検定を用いて基準線と比較された。処置間の比較は、ANOVAを用い、フィッシャーの L S D により行われた。丘疹から斑への移行を示す度数分布表は、各試験材料ごとに、時間を超えて作られた。自己評価質問表は集計され、そしてANOVAを用いて、フィッシャーの L S D により処置間で比較された。全ての統計的な比較は、 $p = 0.05$ の有意水準で実施された。

【 0 0 8 8 】

結果

基準線で、そして試験材料の使用から 1 日、2 日、及び 5 日後に、患者は病変の上昇及び紅斑、並びに周囲の皮膚の落屑及び紅斑について評価された。以下の表は、臨床的な格付けの結果を提示する。平均のスコアは、各格付け時点での各パラメーターにつき示される。

【 0 0 8 9 】

顔の試験結果

【表 6】

	TPC2				コントロール			
	基準線 (第2回 訪問)	第2日目 (第3回 訪問)	第3日目 (第4回 訪問)	第6日目 (第5回 訪問)	基準線 (第2回 訪問)	第2日目 (第3回 訪問)	第3日目 (第4回 訪問)	第6日目 (第5回 訪問)
周囲の紅斑	0.90	0.40 †	0.60 †	0.45 †	1.00	0.20 †	0.40 †	0.55 †
周囲の落屑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
病変の上昇	4.05	3.56 †	2.80 †	0.94 †	4.08	3.88	3.24 †	2.36 †
病変の紅斑	3.93	3.55 †	2.84 †	1.08 †	4.14	3.89 †	3.15 †	2.31 †

† 基準線と比較して統計学的に有意な ($P \leq 0.05$) 低下

【0090】

丘疹から斑への移行の頻度

この表は、各処理についての丘疹から斑への移行の頻度を示す。丘疹から斑への移行は、処置の反応性 / 座瘡の解決動態を示す。

【表 7】

		第2回訪問 (基準線)	第3回訪問 (第2日目)	第4回訪問 (第3日目)	第5回訪問 (第6日目)
TPC2	丘疹	20	20	19	11
	斑	0	0	1	9
コントロール	丘疹	20	20	20	19
	斑	0	0	0	1

【0091】

本研究の結果は、TPC2が、炎症性座瘡（丘疹及び膿疱）の上昇を低下させるのに担体よりも有意に優れていることを示す。病変の上昇の低下におけるこの有意差は、本研究の第2日目及び第6日目に観察された。TPC2はまた、処置期間の第6日目までに炎症性の病変の紅化を減少させることにおいて、担体よりも有意に優れていた。

【0092】

処置期間の第6日目までに、TPC2で処置した20個の病変のうち9個（45%）が斑に移行し、一方、担体で処置した20個の病変のうちわずかに1個（5%）が斑に移行した。斑は、解決前の炎症性の病変の最終段階であると考えられる。TPC2は、丘疹及び膿疱の斑への移行を容易にするのを助けるようである。自己評価の質問表の結果は、第6日目までに、90%の対象者が、TPC2が丘疹及び膿疱の外観の改善においてコントロールを凌いでいると感じたことを示した。

【0093】

本研究結果は、本発明の有効性を支持する。TPC2を含む組成物の繰り返しの局所適用は

、発症の急性期における炎症性座瘡の病変の上昇、紅化及び感染を低下させるのに有効な治療である。現在の局所的な座瘡の治療は、殺菌活性（例えば、過酸化ベンゾイル）又は角質分解活性（例えば、サリチル酸又はレチノイド）を促進することのいずれかによって炎症性座瘡の病変を改善する。本発明に従うトコフェロールホスフェート両性錯体は、伝統的な意味では抗菌活性を持たない。本発明の組成物は、濾胞細胞壁上での角質化の過程を遅らせ、そして固液界面（皮脂 - 濾胞細胞壁）の解膠作用を介しえケラチンの融合を防ぎ、又は阻害しうる、ケラチン線維の表面活性及び実質性を有する。尚、本発明の製剤は、皮脂の産生を阻害し、又は制御することができ、そしてフリーラジカルの産生及び/又は脂肪酸のレベルを阻害することができ、これらは間接的に微生物のための栄養素の欠乏を招く。トコフェリルホスフェート両性錯体の皮膚内に対する高度な浸透が、ポジティブな免疫反応を誘発し、皮膚内の恒常性を回復させ、そして丘疹を生み出す病理を緩和している可能性もある。

10

【0094】

本発明に従う方法は、丘疹段階から、座瘡の最終段階である斑段階への病変のサイズの減少において有効である。

【0095】

これらの結果に基づき、電子伝達剤のリン酸誘導体の他の錯体、例えばラウリルイミノジプロピオン酸ユビキニルホスフェート；ユビキニルホスフェートアルギニン錯体；レチニルホスフェートヒスチジン錯体；オレイルイミノジペンタン酸アスコルビルホスフェート；リノレイルイミノジブタン酸トコトリエノールホスフェート；及びパルミルイミノジプロピオン酸P：トコフェリルP：アスコルビルホスフェートジエステル、についても類似の結果が予想されうる。

20

【0096】

研究例2

本研究は、トコフェリルアセテート、プラシーボ、及びリファレンスコントロールと比較した場合の、患者の上の紅斑の臨床的症候の改善におけるトコフェリルホスフェート錯体の有効性を決定するために実施された。

【0097】

方法

5人の雌性のヒトの患者が本研究の条件を満たしていた。表1は、各患者の民族性、誕生日、及びFitzpatrickの皮膚分類^{*}を示す。民族性の情報は、各患者の健康及び適格性の質問表から入手した。

30

【0098】

【表8】

表1：患者の情報

対象者番号	民族性	誕生日	Fitzpatrick 分類
002	白人	05/19/68	II
003	白人	12/21/58	II
004	白人	05/03/78	II
006	ベトナム人	04/20/63	II
007	白人	01/24/65	II

40

50

*Fitzpatrickの皮膚分類は、日光曝露の無い冬季の後の日光曝露の最初の30～45分間の皮膚の無防備の反応を基にしている。

【0099】

- I 常に容易に日焼けする；全く褐色にならない。
- II 常に容易に日焼けする；徐々に褐色になる。
- III 穏やかに日焼けする；徐々に褐色になる。

【0100】

MEDの決定（第1日目及び第2日目）

第1回訪問時に、予想される患者は、癬痕、母斑、ほくろ、白斑、ケロイド、皮膚の異常、日焼け、紅斑、又は他のあらゆる皮膚の点の存在について背中を試験された。本研究に干渉しないであろう皮膚の状態を示さない患者が、研究の参加に適していた。患者は健康及び適格性の質問表を漏れなく記入し、そしてインフォームドコンセントの同意書及び写真の公開承諾書にサインした。

10

【0101】

各患者の固有又は非保護のMED（最小紅斑量）は、下背上で決定された。MEDを決定するために、各患者は、下背上の7個の隣接した非保護の皮膚部位に対する約7回の放射線曝露を受けた。各曝露は、その前の曝露を超える、エネルギーの25%の増大を示した。当該部位は、各曝露の完了直後の紅斑及び直後の色素の暗化について、臨床的な採点者によって試験された。

【0102】

紫外光は、天然の太陽のスペクトルのものに匹敵する紫外範囲内のスペクトルのアウトプットを有する人工的な供給源によって供給された。150ワットのキセノンアークランプ(Model 16S, Solar Light Co., Philadelphia)を持つシングルポートのソーラースティミュレーターが、照射に使用された。UVA光及びUVB光は、ソーラースティミュレーターの放射線進路内に据えられたUG-5又はUG-11とWG-320フィルター(Schott Glass Technologies)の組み合わせを用いることによって得た。ランプハウジングから7.62センチメートル(3インチ)の距離で(放射線が皮膚にぶつかる距離)、ランプは放射線の1cmの直径の「スポット」を放射した。キセノンランプの放射線は、3D-600メーター(Solar Light Co.)を用いて測定し、そして測定はランプのウォームアップから少なくとも30分後に行った。UVA/UVB光のアウトプットは、MEDの決定及び照射のそれぞれの日の前のMED/時間/cm²で記録された。

20

30

【0103】

第1回訪問時の完了から約22～24時間後の第2回訪問時に、照射された部位は、以下の尺度を用いて紅斑について試験された：

- 眼に見えない紅斑
- ? 疑問のある反応；不明瞭
- + 境界線(MED)に達している紅斑
- ++ 浮腫が存在しているか、又は存在していない紅斑

【0104】

明確に規定された境界線(+)を有する最初の知覚可能な紅化反応を生み出した、最低量のUVを受けている部位は、患者のMEDとして選択された。

40

【0105】

続いて、前処置及び後処置の期間の間、患者は、下背の反対側状に1セットの以下の試験材料で閉塞パッチされた：

【表 9】

90/1 (3%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート)	以下の実施例3の通りに調製した組成物	
90/2 (1%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート)	水で1%の活性成分に希釈した実施例3の組成物	
90/3 (0.5%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート)	水で0.5%の活性成分に希釈した実施例3の組成物	10
90/4 (3%トコフェリルアセテート)	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートをトコフェリルアセテートで置き換えた実施例3の組成物	
90/5 (プラシーボ)	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートを含まない実施例3の組成物	
ステロイドクリーム0.1%-リファレンスコントロール	1gのクリームが、クリームベースのヘキシレングリコール、リン酸、プロピレングリコールステアラート、ステリルアルコール及びセテアレス-20、二酸化チタン、オクテニルコハク酸アルミニウムスターチ、白ロウ、白色ワセリン及び精製水中に1mgのフロノン酸モメタゾンを含む、市販の抗炎症性の製品	20
Banana Boat (商標) アロエベラゲル-リファレンスコントロール	米国のSun Pharmaceuticals社の市販の製品	
未投薬パッチ-未処置のコントロール		30

【0106】

処置前の評価段階(第2日目~第10日目)

パッチは、第3日目、第4日目及び第5日目にパッチされたBanana Boat(商標)アロエベラゲルを含むパッチを除き、3日間連続(第2日目、第3日目、及び第4日目)で適用された。全てのパッチは約24時間で使い古され、そして臨床担当者によって取り除かれた。第6日目に、パッチは臨床の担当者によって取り除かれ、そして部位は乾燥したガーゼで拭かれた。試験部位及び未処置部位は、1.0MEDのUVA/UVB光を受けた。

【0107】

第7日目(UV曝露から約24時間後)に、そして第8日目、第9日目、及び第10日目に、各試験部位は、紅斑について臨床的に格付けされ、そしてMinoltaのクロマメーター(a*)の測定は、皮膚の色を評価するために採用された。紅斑の格付けの結果は、0=紅化無し、そして10=はっきりとした紅化、であるアナログの尺度を用いて記録された。Minoltaのクロマメーター a*の測定は、皮膚の赤/緑の成分を測定するために採用された。a*値の増大は、血管新生に起因する紅斑又は紅化のトーンの増大の指標とされた。対象者の背中は、第7日目、第8日目、及び第10日目に写真撮影された。

【0108】

処置後の評価段階(第3日目~第7日目)

第3日目に、患者は2.0MEDのUVA/UVB光を背中の片方の側に受けた(処置

10

20

30

40

50

前の反対側)。UVA / UVB 曝露の直後に、対象者は、下背の処置後側を閉塞パッチされた。当該パッチは、3日連続（第3日目、第4日目、及び第5日目）に適用された。パッチは約24時間で使い古され、そして臨床担当者によって取り除かれた。紅斑及びクロマメーター a* の測定の臨床的格付けは、第4日目、第5日目、第6日目、及び第7日目に各試験部位で実施された。患者の背中は、第4日目、第5日目、及び第7日目に写真撮影された。

【0109】

結果

Minoltaのクロマメーター(a*)の測定は、皮膚の色(紅斑)を評価するために採用され、そして紅斑の臨床的格付けは、所定の日各試験部位について実施された：

- ・前処置：第7日目、第8日目、第9日目、第10日目
- ・後処置：第4日目、第5日目、第6日目、及び第7日目

【0110】

以下の表は、紅斑の格付け及びクロマメーター測定の結果を提示する。平均スコアは、各時点での各試験材料を提示する。平均値の低下は、紅斑及び紅化の改善/低下を示す。

【表10】

処置前の評価										
	紅斑の臨床的格付け					カロメーター (a*)				
	第7日目	第8日目	第9日目	第10日目	第10日目	第7日目	第8日目	第9日目	第9日目	第10日目
90/1	1.10	0.80	0.30	0.30	0.30	9.13	9.40	7.66	7.66	8.35
90/2	1.10	0.80	0.40	0.40	0.40	11.69	8.69	8.17	8.17	8.42
90/3	1.30	0.90	0.60	0.50	0.50	12.04	10.11	9.87	9.87	9.47
Banana Boatアロエベラゲル	1.60	1.20	0.70	0.70	0.70	12.31	9.02	9.04	9.04	8.45
90/4	1.50	1.10	0.70	0.70	0.70	11.81	10.42	9.08	9.08	9.82
90/5	1.60	1.20	0.90	0.90	0.90	13.57	11.32	9.66	9.66	10.52
ステロイドクリーム	1.10	0.80	0.60	0.50	0.50	11.87	10.45	10.19	10.19	9.53
未投薬パッチ	1.60	1.20	0.90	0.80	0.80	11.64	10.32	9.64	9.64	9.61

10

20

30

40

【表 1 1】

処置後の評価									
	紅斑の臨床的格付け				カロメーター (a ⁺)				
	第4日目	第5日目	第6日目	第7日目	第4日目	第5日目	第6日目	第7日目	第7日目
90/1	2.60	1.70	1.20	1.10	12.23	10.98	11.45	10.54	
90/2	2.60	1.70	1.40	1.20	14.94	13.36	9.20	8.92	
90/3	2.60	1.90	1.70	1.50	13.67	11.62	10.64	10.75	
Banana Boatアロエベラゲル	2.80	2.50	2.63	1.80	13.54	12.00	12.59	12.60	
90/4	2.60	2.70	2.50	1.80	15.09	13.12	12.07	10.30	
90/5	2.80	2.80	2.50	1.80	14.99	12.11	11.03	9.68	
ステロイドクリーム	1.40	1.10	0.80	0.80	9.45	6.67	7.57	8.55	
未投薬パッチ	2.60	2.50	2.25	1.75	14.84	10.76	8.20	9.22	

10

20

30

40

【0 1 1 1】

考察

処置前

1.0MEDのUV光の曝露前の3日間の、3%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート(トコフェリルホスフェート錯体)、1%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート(トコフェリルホスフェート錯体)、0.5%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート(トコフェリルホスフェート錯体)及びス

50

テロイドクリームによる背中の皮膚の処置は、Banana Boat(商標)のアロエベラゲル、ブラシーボ、3%トコフェリルアセテート、及びUV光で曝露された未処置のコントロールと比較して、より低い紅斑のスコアをもたらした。試験材料間の紅化の程度の差異は、第7日目(UV曝露から24時間後)から第10日目ほどで知覚可能であった。3%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート及び1%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートは、第9日目(UV曝露から72時間後)での紅斑の低下において、0.5%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート及びステロイドを凌いだ。

【0112】

3%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート及び1%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートで処置した試験部位は、アロエベラゲル、ブラシーボ、3%トコフェリルアセテート、0.5%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート、ステロイドクリーム並びに未処置部位と比較して、第9日目により低い平均クロマメーター a^* の測定値を示した。

【0113】

処置後

2.0MEDのUV光の曝露後の3日間の、3%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート、1%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート、0.5%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート及びステロイドクリームによる背中の皮膚の処置は、アロエベラゲル、ブラシーボ、3%トコフェリルアセテート、及び未処置のコントロールと比較して、より低い紅斑のスコアをもたらした。試験材料間の紅化の程度の差異は、早くも第4日目には知覚可能であった。3%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート及び1%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートは、第4~7日目での紅斑の低下において、0.5%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート及びステロイドを凌いだ。ステロイドクリーム及び1%トコフェリルホスフェート錯体で処置した試験部位は、処置部位及び未処置部位と比較して、第4日目及び第9日目により低い平均クロマメーター a^* の測定値を示した。

【0114】

結論

本実施例は、電子伝達剤のリン酸誘導体錯体、例えばラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートが、紫外光誘導型の紅斑を予防し、且つ処置することができることを示している。

【0115】

これらの結果に基づき、電子伝達剤のリン酸誘導体の他の錯体、例えばラウリルイミノジプロピオン酸ユビキニルホスフェート；ユビキニルホスフェートアルギニン錯体；レチニルホスフェートヒスチジン錯体；オレイルイミノジペンタン酸アスコルビルホスフェート；リノレイルイミノジタン酸トコトリエノールホスフェート；及びパルミルイミノジプロピオン酸P：トコフェリルP：アスコルビルホスフェートジエステル、についても類似の結果が予想されうる。

【0116】

実施例3

本発明に従う、日焼けに伴う紅斑又は炎症の処置又は予防の方法における使用の前後のための皮膚用の抗紅斑製品を以下のように調製した。

10

20

30

40

【表 1 2】

	成 分	%WW	供給業者
A)	ラウリルイミノジプロピオン酸 トコフェリルホスフェート	10.00	Vital Personal Care Specialties, Inc.
	Ultrez カルボポール-3%	12.00	B. F. Goodrich
	蒸留水	100%に達する量	
B)	トリエタノールアミン-99%	0.25	Union Carbide
	蒸留水、防腐剤及び色素	40.13	

10

【0117】

実施例 4

本発明に従う方法における使用のためのクリームを以下のように調製した：

【表 1 3】

フェーズA	W/W
脱イオン水	61.95%
グリセリン	5.00
EDTA三ナトリウム	0.05
カルボマー (Carbopol Ultrez 10) ²	0.50
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート ¹	7.50
フェーズB	
セテアリルアルコール (及び) Cetareth-20 (Phoenoxol T) ³	2.00
グリセリルステアレート (Emerest 2400) ⁴	1.00
イソプロピルミリステート (Pelemol IPM) ³	5.00
セチルエチルヘキサノエート (Pelemol 168) ³	3.50
イソセチルベヘナート (Pelemol ICB) ³	3.50
オレイルエルカート (Cetiol J-600) ⁴	3.00
ジメチコン (Dow 200, 100 cSt.) ⁵	0.50
フェーズC	
蒸留水	5.00
トリエタノールアミン (99%)	0.50
フェーズD	
プロピレングリコール (及び) ジアゾリジニルウレア (及び) メチルパラベン (及び) プロピルパラベン (Germaben II) ⁶	1.00
	100.00%

10

20

30

【 0 1 1 8 】

手順：

手順：カルボマー及びラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート以外のフェーズAの品目を混合する。溶液が得られたら、この溶液中にカルボマーを分散させる。フェーズAを適当に振とうしながら70～75 に加熱し始める。ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートをカルボマーの粘液中に分散させ、同時に軽く振とうさせる。フェーズBの品目を混合し、そして適当に振とうしながら75～80 に加熱する。フェーズAを均一且つ70～75 にし、そしてフェーズBを均一且つ75～80 にする。フェーズBをフェーズAに対し、適当に振とうしながら添加する。A Bを50に冷却し、そして次にフェーズCの溶液をA Bに添加する。A B Cの適当な振とうを45に達するまで続ける。フェーズDをA B Cに添加する。適当な振とうを35に達するまで続ける。

40

1. Vital PC, Incorporated
2. B.F. Goodrich, Incorporated
3. Phoenix Chemical, Incorporated

50

4. Cognis, Incorporated
5. Dow-Corning, Incorporated
6. ISP Corporation

【0119】

研究例 5

8週間の二重盲検担体の条件付予備試験は、光によって損傷を受けた皮膚の外観の改善に対する、トコフェリルホスフェート錯体を含んで成る局所的処置の作用を評価するために実施された。10人の雌性の対象者が当該予備試験について適格であった。

【0120】

手順及び方法

第1回訪問時(スクリーニング)に、予想される患者は、健康及び適格性の質問表を漏れなく記入し、そしてインフォームドコンセントの同意書及び写真の公開承諾書にサインした。対象者は、以下の分類に従い、研究の適格性の基準について試験された：

【0121】

Fitzpatrickの皮膚分類(I~IV型が適格である)

日光曝露の無い冬季の後の日光曝露の最初の30~45分間の皮膚の無防備の反応を基にした。

- | | | |
|-----|------------------------|----|
| I | 常に容易に日焼けする；全く褐色にならない。 | |
| II | 常に容易に日焼けする；徐々に褐色になる。 | |
| III | 穏やかに日焼けする；徐々に褐色になる。 | 20 |
| IV | 最小限日焼けする；常に十分なほど褐色である。 | |
| V | ほとんど日焼けしない；過剰に褐色である。 | |
| VI | 全く日焼けしない；深く色素沈着している。 | |

【0122】

改良型Glogau分類[顔の光による損傷](I~IIIの分類が適格である)

- | | | |
|-----|---|----|
| I | 軽度：角化症又は落屑無し；小さな皺の形成 | |
| II | 中程度：初期の光線性角化症 - 若干黄色い皮膚；変色；初期の皺の形成 - 笑顔の線に類似 | |
| III | 進行性：光線性角化症 - 明らかに黄色い皮膚；毛細血管拡張症による変色；皺の形成 - 安定して存在 | 30 |
| IV | 重症：光線性角化症；皮膚ガンが生じている；皺の形成 - 光線、重力、及び動きによる過度の皮膚弛緩症 | |

【0123】

研究の適格性の基準に従い適格とされた対象者は、3~7日のウォッシュアウト期間に参加した。この期間中、保湿製品は顔の上に使用されなかった。

【0124】

適格の対象者は、第2回訪問(基準線)のために病院に戻った。対象者は、以下の臨床的な格付け及び器具の使用手続きに参加した。

【0125】

・他覚的な刺激作用(紅斑、浮腫、落屑/皮膚の乾燥、発疹)及び自覚的な刺激作用(灼熱痛、掻痒、刺痛、疼き、圧迫感)が顔全体で評価された。結果は、以下の尺度を用いて記録された：0 = 無し、1 = 軽度、2 = 中程度、及び3 = 重症。

【0126】

・以下の有効性(老化)のパラメーターが、アナログの尺度(当該尺度の両極端を括弧内に列記した)。

- | | | |
|--------------------|-------------------|----|
| ・はっきりとした線 - 左眼周辺領域 | (0 = 無し、10 = 重症) | |
| ・皺 - 左眼周辺領域 | (0 = 無し、10 = 重症) | |
| ・毛穴のサイズ - 頬 | (0 = 小、10 = 大) | |
| ・まだらな色素沈着 - 顔 | (0 = 無し、10 = 重症) | |
| 全体的な皮膚の外観 - 顔 | (0 = 健康、10 = 不健康) | 50 |

【 0 1 2 7 】

・三回一組のピンチリコイル測定は、皮膚の弾性を測定するために行われた。定期的な測定は、直近の100分の1秒に記録された。

【 0 1 2 8 】

・皮膚のきめの変化を評価するために、左眼周辺（カラスの足跡）からシリコンレプリカを採取した。

【 0 1 2 9 】

・各対象者の顔の左側の写真を撮った。

【 0 1 3 0 】

対象者は、規定の無作為化に従い、試験材料の製品A（実施例4由来のクリーム）又は製品B（担体コントロール；乳濁液系）を使用するために割り当てられた。適当な試験材料が対象者に分配され、そして彼等は、毎朝及び毎晩、クレンジング後に顔に当該試験材料を適用するよう指導された。試験製品Aを使用するよう割り当てられた対象者は更に、各試験材料の適用後に適用するための保湿剤を提供された。対象者は、試験材料の適用時間及びコメントを記録するための日誌を提供された。

10

【 0 1 3 1 】

対象者は、試験材料の使用から4週後（第3回訪問）及び8週後（第4回訪問）に病院に戻った。各訪問時に、全ての臨床的格付け、写真撮影、及びシリコンレプリカが基準線について記載したように実施された。対象者は、自己評価質問表を漏れなく記入した。第4回訪問完了時に、対象者は未使用の試験材料及び漏れなく記入した日誌を病院に返却した。

20

【 0 1 3 2 】

第4週及び第8週時の臨床的格付けのパラメーター及びピンチリコイル測定の平均スコアは、 $p = 0.05$ を有意水準とする、対応のあるt検定を用い統計的に比較された。基準線からの平均変化率（%）は、全ての属性について計算された。比較は、ANOVAを用いて、一対比較（フィッシャーのLSD）により、試験製品と担体コントロールとの間で行われた。大4週及び第8週時の自己評価質問表の反応については、平均反応値及び標準偏差が各質問について算出された。

【 0 1 3 3 】

結果

30

基準線の際、並びに試験材料の使用から4週及び8週後、対象者は顔の臨床的な格付け及びピンチリコイル測定に参加した。表2は、ピンチリコイル測定を含む、有効性の格付けの結果、及び刺激作用のパラメーターの格付けの結果を提示する。平均スコアは、各格付けの時点について提示する。

【 0 1 3 4 】

刺激作用のパラメーターは、0 = 無し、1 = 軽度、2 = 中程度、及び3 = 重症の四点の尺度に従い格付けされた。有効性のパラメーターは、0がポジティブなスコアを表し、そして10がネガティブなスコアを表す、アナログの尺度に従い格付けされた。

【 0 1 3 5 】

表2：臨床的格付け及びピンチリコイル測定についての平均スコア

40

【表 1 4】

	製品A (n=7)			製品B (n=3)		
	基準線	第4週	第8週	基準線	第4週	第8週
刺激作用						
紅斑	0.14	0.00	0.14	0.33	0.33	0.33
浮腫	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
落屑	0.00	0.00	0.00	0.00	0.67	0.00
火傷	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
刺痛	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
掻痒	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
圧迫感	0.14	0.00	0.00	0.00	0.33	0.00
疼き	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
発疹	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00	0.00
有効性						
はっきりとした線	4.07	3.14 _⊖	2.43 _⊖	3.50	3.33	3.25
皺	3.39	2.96 _⊖	2.36 _⊖	3.67	3.58	3.25
孔径	6.18	5.57	4.68 _⊖	4.25	4.08	4.00
まだらな色素沈着	3.82	3.57	3.14	3.50	3.50	3.58
全体的な皮膚の外観	5.46	4.68 _⊖	3.68 _⊖	6.67	6.58	6.17
ピンチリコイル(秒)	1.89	1.56 _⊖	1.46 _⊖	1.87	1.94	1.81

【0136】

基準線と比較した平均変化に基づいた統計的な比較は、以下の試験材料間の有為差を明らかにした：

・製品Aは、製品Bと比較して、第4週及び第8週時の全体の皮膚の概観についてのより大きく有意な減少を示した。

【0137】

第4週及び第8週時に、対象者は自己評価質問表を漏れなく記入した。各質問についての回答の平均値は、各回答の選択肢を以下のように数値に割り振ることによって計算した：1 = 強力に反対する；2 = やや反対する；3 = 同意も反対もしない；4 = やや同意する；及び5 = 強力に同意する。

【0138】

表3は、質問表の回答の平均値の計算結果を提示する。3.0以上の平均値が、平均的なポジティブな回答を示すことに注意すること。

【 0 1 3 9 】

表 3 : 質問表の回答についての平均スコア

【表 1 5】

	製品 A (n=7)		製品 B (n=3)	
	第 4 週	第 8 週	第 4 週	第 8 週
製品が研究の開始時と比較してはっきりとした線及び皺の全体的な外観を改善した。	4.00	4.00	2.67	3.33
製品が研究の開始時と比較してまだらな皮膚の色を改善した。	4.00	3.71	3.00	3.33
製品が研究の開始時と比較して私の毛穴のサイズを低下させた。	4.00	3.71	3.33	3.00

10

20

【 0 1 4 0 】

平均スコアを基にした統計的な比較は、質問表の回答について、2つの試験材料間に統計学的な有為差が無いことを明らかにした。

【 0 1 4 1 】

考察及び結論

本研究結果は、前記試験製品（製品 A）が第 4 週及び第 8 週時にはっきりとした線の外観、皺、及び健康的な皮膚の外観における有意な改善を示したことを示した。有意な変化は、まだらな色素沈着においては観察されなかった。前記試験製品は、基準線の値と比較して、第 8 週の訪問時の顔の毛穴の外観を改善した。担体のコントロール（製品 B）は、いずれかの訪問時にこれらのパラメーターのいずれかにおいて有意な改善を示さなかった。

30

【 0 1 4 2 】

ピンチリコイル試験は、皮膚の柔軟性の変化を評価するために使用された。製品 A は、第 4 週及び第 8 週の訪問時の基準線の値と比較して、ピンチリコイル試験における有意な改善を生み出した。製品 B は、基準線と比較して、いずれの訪問時にもピンチリコイルの時間を改善しなかった。前記製品のいずれも、いずれかの訪問時の他覚的な刺激作用及び自覚的な刺激作用における有意な増大を生み出さなかった。

【 0 1 4 3 】

製品 A ははっきりとした線の外観及び皺の臨床的な改善を生み出したが、基準線の第 4 週及び第 8 週時に採られたシリコンレプリカは、これらの変化を検出するほど感度がよくはなかった。この矛盾は、製品 A が最も末梢の縁におけるはっきりとした線の外観及び皺を軟化させるという事実によって説明される。これは、拡大鏡を有するリングライトを用いた臨床的観察において検出される。対照的に、レプリカ解析プログラムは、はっきりとした線又は皺の全長以上に生じる変化を検出するために設計される。製品 A によって生み出されたはっきりとした線又は皺の適当な改善は、シリコンレプリカ法を用いて検出することはできない。

40

【 0 1 4 4 】

更に、基準線の第 4 週及び第 8 週時に撮られた顔の半分の写真は、製品 A の使用によるはっきりとした線又は皺の改善を捕らえない。カメラと対象者との間の焦点距離は、製品

50

Aの使用による末端の縁において生じた適当な改善を捕らえるには遠すぎた。

【0145】

この予備試験の好ましい結果は、ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートが、光で損傷した皮膚におけるはっきりとした線の外観、皺及び皮膚の柔軟性を改善したことを示唆している。基準線のスコアと比較して、ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートは、試験群の毛穴の外観を改善した。更に、ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェートは、使用者の他覚的又は自覚的な皮膚の刺激作用を生み出さなかった。

【0146】

これらの結果に基づき、電子伝達剤のリン酸誘導体の他の錯体、例えばラウリルイミノジプロピオン酸ユビキニルホスフェート；ユビキニルホスフェートアルギニン錯体；レチニルホスフェートヒスチジン錯体；オレイルイミノジペンタン酸アスコルビルホスフェート；リノレイルイミノジブタン酸トコトリエノールホスフェート；及びパルミルイミノジプロピオン酸P：トコフェリルP：アスコルビルホスフェートジエステル、についても類似の結果が予想されうる。

【0147】

実施例6

本実施例において、本発明の方法は、熱傷に伴う紅斑及び炎症症候を処置するために使用される。

【0148】

対象者は、熱い排気管の上を自身のわきの下が軽くかすめたことで、約100mm x 40mmの、痛みのある赤い膨疹を形成した。彼は10分以内に実施例4のクリームを適用し、周辺から中心にかけてそれを優しく広げた。驚いたことに、痛みは30秒以内に緩和し、そして水腫は形成しなかった。2日以内に、火傷は焼けた領域を裸眼で同定するのが困難なほど治癒した。

【0149】

実施例7

本実施例において、本発明の方法は、皮膚炎に伴う紅斑及び炎症症候を処置するために使用される。

【0150】

腕、首及び腰を冒している皮膚炎を有する対象者が、実施例4のクリームで処置された。驚いたことに、掻痒、炎症及び落屑は、適用から1日以内に有意に減少した。当該対象者は、前記症状が引き起こしていた、ひび割れた表皮の場所に特に著しい改善を知覚した。毎日の使用から1週間以内に、前記症状は、全領域を覆う皮膚の炎症及び紅斑がもはや視認できないほど完全に処置された。当該対象者は、皮膚の非常に煩わしい炎症及びひび割れの数年後に、彼女の症状の症候が驚くべきことになくなったことを大いに喜んだ。

【0151】

実施例8

本実施例において、本発明の方法は、脂漏性皮膚炎に伴う紅斑及び炎症症候を処置するために使用される。

【0152】

3週にわたり漸進的により広がってきた脂漏性皮膚炎を有する対象者は、0.5mlのティーツリー油と30gの実施例4のクリームの大量の混合物を罹患した領域に対し塗布器を用いて適用した。前記クリームは、傷みを生じさせることなく罹患した領域内に塗布器でやさしく、しかし吸着を促進するには十分なほど適当にこすられた。一晩で掻痒、落屑及び感染は取り除かれた。驚いたことに、紅斑を含む炎症の他の症候も取り除かれた。再発性の症候は数週間現れなかった。前記症候が現れた場合、それらは上記混合物で一晩処置すると再びすぐにおさまった。

【0153】

実施例9

10

20

30

40

50

本実施例において、本発明の方法は、虫刺されに伴う紅斑及び炎症症候を処置するために使用される。

【0154】

対象者は刺傷に苦しみ、これは約60mm×50mmの下肢上の領域を覆う深刻な水疱及び炎症をもたらした。経口からの抗ヒスタミン剤(180mgの塩酸フェキソフェナジンを毎晩)及び局所用コルチコステロイドクリーム(0.5%酢酸ヒドロコルチゾン)による処置の後、若干の改善が知覚された。第2日目に、当該対象者は、局所用コルチゾンクリームの代わりに実施例4のクリームを代用し、そして毎日の治療を続けた。実施例4のクリームの適用から1日後、水疱の縮小を知覚した。重要なことに、外傷周辺の搔痒(治癒の証拠及び血流の改善)は有意に増大し、そして実施例4のクリームの最初の適用から3日以内に水疱及び炎症は和らいだ。その後水疱は乾燥し、そして更に7日以内に損傷した皮膚は剥がれ落ち、皮膚の色素の淡い変色を残した。

10

【0155】

実施例10

本実施例において、本発明の方法は、熱傷に伴う紅斑及び炎症症候を処置するために使用される。

【0156】

対象者は、融解したプラスチックが皮膚に付着したことから、12mmの直径を有する3~4mmの深さの火傷に苦しんでいた。形成した膨疹は直径が25mmであった。対象者は腕を流水に3~5分間浸し、続いて、水を除去した後に、実施例4のクリームを適用した。3分以内に、全ての痛みの感覚がなくなり、そして6時間以内に紅斑が消失した。火傷は、3日間包帯で覆い、実施例4のクリームで保湿した。水疱は傷を覆って形成しなかったが、くぼみが残り、そしてかさぶたが最終的に形成した。当該クリームは、次の2週間時折適用され、そしてその2週間の間かさぶたは消失し、そして傷跡が残った。傷跡はケロイドでもなく、又はほとんど知覚可能でもなく、そして表皮の肥厚が存在した。

20

【0157】

実施例11

本実施例において、本発明の方法は酒さに伴う紅斑及び炎症を処置するために使用される。

【0158】

第一の対象者は、少なくとも5年間の間、頬の上の持続性の酒さに苦しんでいた。実施例4のクリームを、当該症候が最も深刻な夏季の間2週間にわたり適用され、そして当該症状は尚も顕在していたが、非常に著しい改善が起こった。同様の原因論による第二の対象者は、実施例4のクリームの6週間毎日の適用後に眼に見える症候が完全になくなったことを報告した。

30

【0159】

実施例12

本実施例において、本発明の方法は、日焼けの症候を処置するために使用される。

【0160】

対象者は、外傷の15分後には実施例4のクリームを手にして適用するほど、著しい感作による皮膚の極度の日焼けによる損傷に曝露され、そして痛みが1分以内に緩和したことに驚いたが、通常そのような外傷の後に続く表皮の予想される表皮の薄利が怒らなかったことに更に驚いた。

40

【0161】

実施例13

本実施例において、本発明の方法はそばかすを処置するために使用される。

【0162】

対象者は、頬の上の大きなそばかすに苦しんでおり、そして1ヶ月にわたり実施例4のクリームをそばかすに局所的に適用し、そして当該処置の後、そばかすの周囲は背景の皮膚からちょっとだけ識別可能となったが、色は略式の試験ではもはや明らかでないぐらい

50

にまで落ちた。このことは、問題のそばかすが20年以上存在したことからも驚くべきことであった。

【0163】

実施例4

本実施例において、浅黒い皮膚で覆われた対象者は、約30mmの激しく且つ出血している裂傷を有しており、そして、傷の縁を包帯と一緒に引っ張る前に実施例4のクリームを傷に適用した。驚いたことに、次の日には、傷は典型的な紅化をみせず、そしてもはや包帯を傷に合わせておく必要が無かった。更に驚いたことに、炎症反応後の典型的な落屑はなく、そしてそのような落屑周辺の色素沈着もなかった。

【0164】

以下の医薬組成物が調製され、そして本発明に従う使用に適していた。以下の実施例において、「VCP S」はバイタルパーソナルケアサービスを言及する。

【0165】

医薬組成物例15

本発明に従う、座瘡に伴う紅斑及び炎症の処置の方法における使用のためのローションが以下のように調製された。以下の成分が混合された。

【表16】

成分	W/Wパーセント
セチルアルコール	0.75
C12-15 アルコールベンゾエート	5
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.1
PEG-100 ステアラート	0.25
脱イオン水又は蒸留水	70.4
プロピレングリコール	3.0
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート	10.5
アセトン	10.0

【0166】

任意に、前記組成物は更に、抗生物質、約1重量%量の塩酸クリンダマイシンを含んでもよい。更なる選択肢は、塩酸クリンダマイシン(全組成物の全重量の1重量%)の適切な溶媒、好ましくは水又はエタノールの溶液を含む第二容器を調製することである。使用する溶媒量は、約30ml(3cc)の溶媒中に約2gの塩酸クリンダマイシンを溶解する量を含んで成る。両容器は、2つの容器の中身が皮膚に対する当該組成物の適用前に徹底的に混合されることの指示を含む1つの市販のパッケージ中に入れられてもよい。

【0167】

第二容器中の各30mlの溶液については、第一容器は約20gの組成物を含む。代わりの方法は、2組成物が皮膚上で混合されるような、第一容器中の組成物と第二容器中のクリンダマイシン溶液との段階的な適用を含んで成る。

【0168】

医薬組成物例16

本発明に従う、座瘡に伴う紅斑及び炎症の処置の方法における使用のためのクリームが、以下の成分を混合することによって製造された：

【表 17】

成分	W/Wパーセント
セチルステアリルアルコール	1.25
C12-15 アルコールベンゾエート	5
ブチル化ヒドロキシアニソール	0.01
PEG-100 ステアラート	0.85
脱イオン水又は蒸留水	69.1
プロピレングリコール	3
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート	10.5
アセトン	10

10

【0169】

任意に、当該組成物は更に角質分解剤、例えばサリチル酸を約1重量%含んでもよい。

20

【0170】

医薬組成物例 17

本発明に従う、座瘡に伴う紅斑及び炎症の処置の方法における使用のためのゲルは、以下の成分を組み合わせることによって調製された：

【表 18】

成分	W/Wパーセント
脱イオン水又は蒸留水	50.65
Veegum. RTM. (R. T. Vanderbilt Co.)	1.5
カルボキシビニルポリマー (酸)	1
ジイソプロパノールアミン	0.75
エチルアルコール (200°C)	30.1
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート	15

30

40

【0171】

任意に、トコフェリルホスフェート錯体のゲル組成物は更に、抗生物質、例えば塩酸クリンダマイシンを2重量%の量で含んでもよい。更なる選択肢は、リン酸クリンダマイシン(全ゲル重量の3重量%)が第二容器中に含まれているものを調製することである。

【0172】

医薬組成物例 18

リンコマイシンは、実施例15~17の組成物中のクリンダマイシン又はサリチル酸の代りに使用された。

【0173】

医薬組成物例 19

50

テトラサイクリンは、実施例 15 ~ 17 の組成物中のクリンダマイシン又はサリチル酸の代りに使用された。

【0174】

医薬組成物例 20

15 mg のカルボマー (15 mg) が蒸留水 (495 mg) に攪拌しながら添加された。攪拌は 45 分続けた。水酸化ナトリウム (4.09 g) の蒸留水 (4.9 mL) 溶液を添加し、そして 10 分間攪拌した。エチルアルコール (150 mL) 及びサリチル酸メチル (1 mg) を攪拌した溶液に添加し、続いてラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート (50% 水溶液中) (400 mg)、及び蒸留水 (80 mL) を添加した。生じた混合物は、なめらかなゲルが得られるまで攪拌した。20 g のゲルのサンプルを、塩酸クリンダマイシン (800 mg) の蒸留水 (3 mL) 溶液と混合することで、ゲル 1 g あたり約 17 g の TPC 及び 34.4 mg の塩酸クリンダマイシンを含むゲルが生成する。当該ゲルは、本発明に従う、座瘡に伴う紅斑及び炎症の処置の方法における使用にとって適していた。

10

【0175】

医薬組成物例 21

テトラサイクリンを含む、本発明に従う座瘡に伴う紅斑及び炎症の処置の方法における使用のための以下のゲル調製物は、実施例 20 の手順に従い調製した。

【表 19】

20

成分	W/Wパーセント
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート	20
テトラサイクリン	2
エチルアルコール	20
カプリン酸 PEG-8	6
コロイド性ケイ酸アルミニウムマグネシウム	2.5
ヒドロキシエチルメチルセルロース	0.75
クエン酸	0.05
水	十分量

30

【0176】

生じた生成物は良好な安定性を有し、そして座瘡に伴う紅斑及び炎症の処置における使用にとって有効であった。

【0177】

医薬組成物例 22

本発明に従う座瘡に伴う紅斑及び炎症の処置方法における使用のための水性ゲル組成物は、以下の処方に従い調製された：

40

【表 20】

成 分	W/Wパーセント
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート	15
レチンA	0.5
カルボマー RTM. 940	1
所望のpHにするための水酸化ナトリウム	十分量
水	十分量

10

【0178】

本発明の組成物は、座瘡に伴う紅斑及び炎症が鎮火するように一定期間、座瘡に苦しむ者の罹患した皮膚に適用され得る。好ましい処置計画は、1日約1～約4回の前記組成物の適用を含んで成る。

【0179】

化粧用組成物例 23

20

本発明に従う、日焼けに伴う紅斑及び炎症の処置又は予防における使用のための日焼け止めを含むローションが、以下のように調製された。

【表 2 1】

	成 分	%W/W	供給業者	
A)	Brij 72 (POE 2 ステアリルエーテル)	0.5	Unichema Americas	10
	Emerest 132 (ステアリン酸)	2.0	Cognis	
	Pelemol PDD (プロピレングリコールジカプリラート/ジカプラート)	10.0	Phoenix	
	Drakeol 9 (LT 鉱油)	9.0	Penreco	
	Brij 721 (POE 21 ステアリルエーテル)	1.0	Uniqema Americas	
	ケイ皮酸オクチルメトキシ	7.0		
	Benzophenane-3	2.0		
	Dicorning 200 Fluid (ジメチコン)	1.0		
	プロピルパラベン	0.1		
B)	Carbopol Ultrez 10 Slurry 3%	5.0		20
	水	10.0		
C)	TEA 99%	1.2		30
	蒸留水	10.0		
	メチルパラベン	0.25		
	DMDMHを含むラウリルイミノジプロピオン酸 トコフェリルホスフェート-40%	7.5		
	十分量の蒸留水	33.45		

【 0 1 8 0 】

A 及び C は別々に 80 に加熱された。A は、2 ~ 3 分間ホモジェナイザーで混合しながら C に添加された。混合物をホモジェナイザーから取り出し、そして B (70 に加熱された) を添加し、そして次に生成物を室温にまで低下させた。

【 0 1 8 1 】

化粧用組成物例 2 4

本発明に従う歯肉炎に伴う紅斑及び炎症の処置及び予防の方法における使用のための歯磨き粉は、以下のように調製された：

10

20

30

40

【表 2 2】

	成 分	%W/W	供給業者
A)	ソルビトール USP	15.0	
	40%ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェ リルホスフェート	7.5	
B)	グリセリン USP 96%	10.0	
	トリクロサン	0.3	
	Na-サッカリン USP 40/60 Mesh	0.2	
	Veegum D-Granular	2.0	
	ペパーミント油	1.1	Firmenich
	Stepanol WA/100 (ラウリル硫酸ナトリウム)	2.2	
C)	Veegum HF-6% (Ag/Alケイ酸塩)	16.64	
	Blue #1 FD+C (0.6%)	0.06	
D)	Na-CMC 7H 5%	45.0	

10

20

【 0 1 8 2 】

Aの成分は一緒に混合され、そして次にBの全成分がAに添加され、そして均一になるまで混合された。最後に、Dがゆっくりと添加され、同時に均一になるまで混合された。pH 5.9 ~ 6.3 に十分なクエン酸

30

【 0 1 8 3 】

AとBは別々に70℃に加熱され、そして次にAがBに添加された。混合物は25℃に冷却され、そして次にCが添加された。pHが調節された。

【 0 1 8 4 】

実施例 2 5

上記実施例 1 9 の手順が、本発明に従う炎症の処置又は予防の方法における使用のための以下の抗炎症ハンド及びボディーローション組成物を製造するのに使用された。

【表 2 3】

成 分	%WW	供給業者
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	5.0	VPCS
リン酸アスコルビルナトリウム (SAP) 95-99%	1.5	BASF
ヒドロキシエチルセルロース	0.5	HERCULES
防腐剤、色素及び脱イオン水	100%に達 するよう に十分量 添加する	

10

【 0 1 8 5】

実施例 2 6

本発明に従う紫外光誘導型紅斑の処置又は予防の方法における使用のための抗炎症性顔
顔用ローションが以下のように調製された。

20

【表 2 4】

成 分	%WW	供給業者
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	3.0	VPCS
リン酸アスコルビルナトリウム (SAP) 99%	2.1	BASF
カルボキシメチルセルロースナトリウム-7 HF 5%	35.0	DOW
防腐剤、色素及び脱イオン水	100%に達 するよう に十分量 添加する	

30

【 0 1 8 6】

実施例 2 7

本発明に従う処置又は予防の方法における使用のための顔用クリームは、以下のように
調製された。

40

【表 2 5】

成 分	%WW	供給業者
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	7.0	VPCS
ラウリルイミノジプロピオン酸アスコルビルホスフェート (LAAP) 6%	15.0	VPCS
ナトラゾール 250 HHR-4%	42.00	
防腐剤、色素 (Fragrance DEI)、脱イオン水	100%に達 するよう に十分量 添加する	

10

【 0 1 8 7】

実施例 2 8

本発明に従う、日焼けに伴う紅斑及び炎症の処置又は予防の方法における使用のための
日焼け止めを含むローションは、以下のように調製された。

20

【表 2 6】

	成 分	%WW	供給業者
A)	Brij 72-POE 2 ステアリルエーテル	0.5	Uniqema Americas
	Emerest 132-ステアリン酸	2.0	Cognis
	Pelemol PDD-プロピレングリコールジカブリラート/ジカプラート	10.0	Phoenix
	Drake oil 9-LT 鉱油	9.0	Penreco
	Brij 721-POE 21 ステアリルエーテル	1.0	Uniqema Americas
	ケイ皮酸オクチルメトキシ	7.0	ISP
	ベンゾフェノン-3	2.0	ISP
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
	プロピルパラベン	0.1	Clariant Corp.
B)	Carbopol Ultrez 10-スラリー 3%	5.0	B. F. Goodrich
	蒸留水	7.5	
C)	TEA-99%	1.2	Union Carbide
	メチルパラベン	0.25	Clariant Corp.
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	10.0	VPCS
	蒸留水	100%に達する十分な量	

10

20

30

【 0 1 8 8 】

AとCは別々に80 に加熱された。Bは70 に加熱された。Aは、2～3分間ホモジェナイザーで混合しながらCに添加された。混合物をホモジェナイザーから取り出し、そして普通に攪拌し、同時にBを添加した。続いて、生成物が室温に冷却された。

【 0 1 8 9 】

実施例 2 9

本発明に従う、フリーラジカルに起因する皮膚の損傷に伴う紅斑及び炎症の処置又は予防の方法における使用のためのハンドローション及びボディーローションは、以下のように調製した。

40

【表 27】

	成分	%WW	供給業者
A)	Brij 72-POE 2 ステアリルエーテル	0.5	Uniqema Americas
	Emerest 132-ステアリン酸	2.0	Cognis
	Pelemol PDD-プロピレングリコールジカプリラート/ジカプラート	10.0	Phoenix
	Drake oil 9-LT 鉱油	9.0	Penreco
	Brij 721-POE 21 ステアリルエーテル	1.0	Uniqema Americas
	ケイ皮酸オクチルエトキシ	5.0	ISP
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
	プロピルパラベン	0.1	Clariant Corp.
B)	Carbopol Ultrez 10-スラリー 3%	5.0	B. F. Goodrich
	Escalol 577	5.0	ISP
	蒸留水	7.5	
C)	TEA-99%	1.2	Union Carbide
	蒸留水	12.5	
	メチルパラベン	0.25	Clariant Corp.
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	10.0	VPCS
	蒸留水	100%に達する十分な量	

10

20

30

【0190】

AとCは別々に80 に加熱された。Bは70 に加熱された。Aは、2～3分間ホモジェナイザーで混合しながらCに添加された。混合物をホモジェナイザーから取り出し、そして普通に攪拌し、同時にBを添加した。続いて、生成物が室温に冷却された。

【0191】

実施例30

本発明に従う、日焼けに伴う紅斑及び炎症の処置又は予防の方法における使用のための保護ローションは、以下のように調製された。

40

【表 2 8】

	成 分	%WW	供給業者
A)	Brij 72-POE 2 ステアリルエーテル	0.5	Uniqema Americas
	Emerest 132-ステアリン酸	2.0	Cognis
	Pelemol PDD-プロピレングリコールジカブリラート/ジカプラート	10.0	Phoenix
	Drake oil 9-LT 鉱油	9.0	Penreco
	Brij 721-POE 21 ステアリルエーテル	1.0	Uniqema Americas
	Escalol 567	6.0	ISP
	ベンゾフェノン-3	2.0	ISP
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
	プロピルパラベン	0.1	Clariant Corp.
B)	Carbopol Ultrez 10-スラリー 3%	5.0	B. F. Goodrich
	蒸留水	7.5	
C)	TEA-99%	1.2	Union Carbide
	蒸留水	12.5	
	メチルパラベン	0.25	Clariant Corp.
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	10.0	VPCS
	蒸留水	100%に達する十分な量	

10

20

30

【 0 1 9 2 】

手順

AとCは別々に80 に加熱された。Bは70 に加熱された。Aは、2～3分間ホモジェナイザーで混合しながらCに添加された。混合物をホモジェナイザーから取り出し、そして普通に攪拌し、同時にBを添加した。続いて、生成物が室温に冷却された。

【 0 1 9 3 】

実施例 3 1

本発明に従う処置の方法における使用のための皮膚用ローションは、以下のように調製した。

40

【表 29】

	成分	%WW	供給業者
A)	Brij 72-POE 2 ステアリルエーテル	0.5	Uniqema Americas
	Emerest 132-ステアリン酸	2.0	Cognis
	Pelemol PDD-プロピレングリコールジカプリラート/ジカプラート	10.0	Phoenix
	Drake oil 9-LT 鉱油	9.0	Penreco
	Brij 721-POE 21 ステアリルエーテル	1.0	Uniqema Americas
	Escalol 587	5.0	ISP
	ベンゾフェノン-3	2.0	ISP
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
	プロピルパラベン	0.1	Clariant Corp.
B)	Carbopol Ultrez 10-スラリー 3%	5.0	B. F. Goodrich
	蒸留水	7.5	
C)	TEA-99%	1.2	Union Carbide
	蒸留水	12.5	
	メチルパラベン	0.25	Clariant Corp.
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	10.0	VPCS
	蒸留水	100%に達する十分な量	

10

20

30

【0194】

手順

AとCは別々に80 に加熱された。Bは70 に加熱された。Aは、2～3分間ホモジェナイザーで混合しながらCに添加された。混合物をホモジェナイザーから取り出し、そして普通に攪拌し、同時にBを添加した。続いて、生成物が室温に冷却された。

【0195】

実施例32

本発明に従う処置方法における使用のための水中油乳濁液は、以下のように調製された。

40

【表 3 0】

	成 分	%WW	供給業者
A)	Brij 72-POE 2 ステアリルエーテル	0.5	Uniqema Americas
	Emerest 132-ステアリン酸	2.0	Cognis
	Pelemol PDD-プロピレングリコールジカブリラート/ジカプラート	10.0	Phoenix
	Drake oil 9-LT 鉱油	9.0	Penreco
	Brij 721-POE 21 ステアリルエーテル	1.0	Uniqema Americas
	Escalol 557	5.0	ISP
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
	プロピルパラベン	0.1	Clariant Corp.
B)	Carbopol Ultrez 10-スラリー 3%	5.0	B. F. Goodrich
	蒸留水	7.5	
C)	TEA-99%	1.2	Union Carbide
	TiO ₂	2.0	Tayka
	蒸留水	12.5	
	メチルパラベン	0.25	Clariant Corp.
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	10.0	VPCS
	蒸留水	100%に達する十分な量	

10

20

30

【 0 1 9 6 】

AとCは別々に80 に加熱された。Bは70 に加熱された。Aは、2～3分間ホモジェナイザーで混合しながらCに添加された。混合物をホモジェナイザーから取り出し、そして普通に攪拌し、同時にBを添加した。続いて、生成物が室温に冷却された。

【 0 1 9 7 】

実施例 3 3

本発明に従う皺の処置又は予防の方法における使用のための水中油乳濁液は、以下のよう調製された。

40

【表 3 1】

	成 分	%WW	供給業者
A)	Brij 72-POE 2 ステアリルエーテル	0.5	Uniqema Americas
	Emerest 132-ステアリン酸	2.0	Cognis
	Pelemol PDD-プロピレングリコールジカブリラート/ジカプラート	10.0	Phoenix
	Drake oil 9-LT 鉱油	9.0	Penreco
	Brij 721-POE 21 ステアリルエーテル	1.0	Uniqema Americas
	Escalol 597	10.0	ISP
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
	プロピルパラベン	0.1	Clariant Corp.
B)	Carbopol Ultrez 10-スラリー 3%	5.0	B. F. Goodrich
	蒸留水	7.5	
C)	TEA-99%	1.2	Union Carbide
	酸化亜鉛	2.0	Z-COTE--BASF
	蒸留水	12.5	
	メチルパラベン	0.25	Clariant Corp.
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	10.0	VPCS
	蒸留水	100%に達する十分な量	

10

20

30

【 0 1 9 8 】

AとCは別々に80 に加熱された。Bは70 に加熱された。Aは、2～3分間ホモジェナイザーで混合しながらCに添加された。混合物をホモジェナイザーから取り出し、そして普通に攪拌し、同時にBを添加した。続いて、生成物が室温に冷却された。

【 0 1 9 9 】

実施例 3 4

本発明に従う、老化による線の処置又は予防の方法における使用のための油中水乳濁液が以下のように調製された。

40

【表 3 2】

	成分	%WW	供給業者
A)	Cetiol OE-Di-N-オクチルエーテル	23.0	Cognis
	Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
	ミツロウ	0.5	Stahl & Pitsch
	ステアリン酸亜鉛	0.5	Whittaker
	パディメート O	7.0	ISP
	アボベンゾン	2.0	
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
B)	硫酸マグネシウム	0.3	
	グリセリン 96%	5.0	Dow Chemical
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリ ルホスフェート-30%	6.67	VPCS
	リン酸アスコルビルナトリウム (SAP) - 95-99%	1.0	BASF
	蒸留水	100%になる までの十分 な量	
C)	Germall II	1.0	Sutton Lab, ISP

10

20

30

【0200】

AとBは別々に80 に加熱した。BはホモジェナイズしながらAに添加された。乳化後、混合物をホモジェナイザーから取り出し、そしてプロペラスターラーを使用してバッチを冷却した。30 又は28 で、Cを添加し、そして当該バッチをcap 8~10の厳しい設定値でコロイドミルを通過させた。

【0201】

実施例 35

本発明に従う、乾燥して荒れた皮膚に伴う、又はそれに至る紅斑及び炎症の処置又は予防の方法における使用のための油中水ハンドローション及びボディーローションを以下のように調製した。

40

【表 3 3】

	成 分	%WW	供給業者
A)	Cetiol OE-Di-N-オクチルエーテル	23.0	Cognis
	Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
	ミツロウ	0.5	Stahl & Pitsch
	ステアリン酸亜鉛	0.5	Whittaker
	サリチル酸トロールアミン	7.0	ISP
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
B)	硫酸マグネシウム	0.3	
	MT 150W	5.0	Tayca
	グリセリン 96%	5.0	Dow Chemical
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリ ルホスフェート-30%	3.33	VPCS
	ラウリルイミノジプロピオン酸アスコルビ ルホスフェート-6%	33.33	VPCS
	リン酸アスコルビルナトリウム (SAP) - 95-99%	1.0	BASF
	蒸留水	100%に達す る十分な量	
C)	Germall II	1.0	Sutton Lab, ISP

10

20

30

【 0 2 0 2 】

AとBは別々に80 に加熱した。BはホモジェナイズしながらAに添加された。乳化後、混合物をホモジェナイザーから取り出し、そしてプロペラスターラーを使用してバッチを冷却した。30 又は28 で、Cを添加し、そして当該バッチをcap 8~10の厳しい設定値でコロイドミルを通過させた。

【 0 2 0 3 】

実施例 3 6

本発明に従う処置の方法における使用のための皮膚の保護のための油中水乳濁液を以下のように調製した。

40

【表 3 4】

	成 分	%WW	供給業者
A)	Cetiol OE-Di-N-オクチルエーテル	23.0	Cognis
	Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
	ミツロウ	0.5	Stahl & Pitsch
	ステアリン酸亜鉛	0.5	Whittaker
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
B)	硫酸マグネシウム	0.3	
	酸化亜鉛	5.0	Z-COTE-BASF
	グリセリン 96%	5.0	Dow Chemical
	ラウリルイミノジプロピオン酸アスコルビルホスフェート-6%	10.00	VPCS
	蒸留水	100%に達する十分な量	
C)	Germall II	1.0	Sutton Lab. ISP

10

20

【 0 2 0 4 】

AとBは別々に80 に加熱した。BはホモジェナイズしながらAに添加された。乳化後、混合物をホモジェナイザーから取り出し、そしてプロペラスターラーを使用してバッチを冷却した。30 又は28 で、Cを添加し、そして当該バッチをcap 8 ~ 10の

30

【 0 2 0 5 】

実施例 3 7

本発明に従う処置の方法における使用のための皮膚の保護のための油中水乳濁液を以下のように調製した。アスコルビルホスフェート錯体は、美白化(skin lightening)を提供する。

【表 3 5】

	成 分	%WW	供給業者
A)	Cetiol OE-Di-N-オクチルエーテル	23.0	Cognis
	Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
	ミツロウ	0.5	Stahl & Pitsch
	ステアリン酸亜鉛	0.5	Whittaker
	アミノ安息香酸	7.0	ISP
	ホモサレート	1.0	Witco
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
B)	硫酸マグネシウム	0.3	
	グリセリン 96%	5.0	Dow Chemical
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリ ルホスフェート-30%	5.0	VPCS
	ラウリルイミノジプロピオン酸アスコルビ ルホスフェート-6%	5.0	VPCS
	蒸留水	100%に達す る十分な量	
C)	Germall II	1.0	Sutton Lab. ISP

10

20

30

【0206】

AとBは別々に80 に加熱した。BはホモジェナイズしながらAに添加された。乳化後、混合物をホモジェナイザーから取り出し、そしてプロペラスターラーを使用してバッチを冷却した。30 又は28 で、Cを添加し、そして当該バッチをcap 8~10の厳しい設定値でコロイドミルを通過させた。

【0207】

実施例38

本発明に従う、湿疹を含む最も一般的な皮膚の状態に伴う紅斑及び炎症の処置又は予防の方法における使用のための日射よけのための油中水乳濁液を以下のように調製した。

【表 3 6】

	成 分	%WW	供給業者
A)	Cetiol OE-Di-N-オクチルエーテル	23.0	Cognis
	Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
	ミツロウ	0.5	Stahl & Pitsch
	ステアリン酸亜鉛	0.5	Whittaker
	フェニルベンズイミダゾールスルホン酸	7.0	ISP
	シノキサート	2.0	ISP
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
B)	硫酸マグネシウム	0.3	
	グリセリン 96%	5.0	Dow Chemical
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリ ルホスフェート及びラウリルイミノジプロ ピオン酸アスコルビルホスフェート-6%	10.0	VPCS
	蒸留水	44.7	
C)	Germall II	1.0	Sutton Lab. ISP

10

20

【 0 2 0 8 】

AとBは別々に80 に加熱した。BはホモジェナイズしながらAに添加された。乳化後、混合物をホモジェナイザーから取り出し、そしてプロペラスターラーを使用してバッチを冷却した。30 又は28 で、Cを添加し、そして当該バッチをcap 8~10の厳しい設定値でコロイドミルを通過させた。

30

【 0 2 0 9 】

実施例 3 9

本発明に従う、健康的な皮膚を促進する方法における使用のための油中水乳濁液を以下のように調製した。

【表 3 7】

	成 分	%WW	供給業者
A)	Cetiol OE-Di-N-オクチルエーテル	23.0	Cognis
	Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
	ミツロウ	0.5	Stahl & Pitsch
	ステアリン酸亜鉛	0.5	Whittaker
	Padimate O	7.0	ISP
	ジオキシベンゾン	2.0	ISP
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
B)	硫酸マグネシウム	0.3	
	グリセリン 96%	5.0	Dow Chemical
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリ ルホスフェート-30%	10.0	VPCS
	蒸留水	44.7	
C)	Germall II	1.0	Sutton Lab, ISP

10

20

【 0 2 1 0 】

AとBは別々に80 に加熱した。BはホモジェナイズしながらAに添加された。乳化後、混合物をホモジェナイザーから取り出し、そしてプロペラスターラーを使用してバッチを冷却した。30 又は28 で、Cを添加し、そして当該バッチをcap 8 ~ 10の

30

厳しい設定値でコロイドミルを通過させた。

【 0 2 1 1 】

実施例 4 0

本発明に従う、酒さの処置又は予防の方法における使用のための全身保護のための油中水乳濁液を以下のように調製した。

【表 3 8】

	成 分	%WW	供給業者
A)	Cetiol OE-Di-N-オクチルエーテル	23.0	Cognis
	Dehymuls PGPH	5.0	Cognis
	ミツロウ	0.5	Stahl & Pitsch
	ステアリン酸亜鉛	0.5	Whittaker
	メトキシケイ皮酸オクチル	7.0	ISP
	アントラニル酸メチル	2.0	
	Dow Corning 200 Fluid-ジメチコン	1.0	Dow Corning
B)	硫酸マグネシウム	0.3	
	グリセリン 96%	5.0	Dow Chemical
	ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリ ルホスフェート-30%	10.0	VPCS
	蒸留水	44.7	
C)	Germall II	1.0	Sutton Lab, ISP

10

20

【 0 2 1 2 】

AとBは別々に80に加熱した。BはホモジェナイズしながらAに添加された。乳化後、混合物をホモジェナイザーから取り出し、そしてプロペラスターラーを使用してバッチを冷却した。30又は28で、Cを添加し、そして当該バッチをcap 8~10の厳しい設定値でコロイドミルを通過させた。

30

【 0 2 1 3 】

実施例 4 1

本発明に従う、日焼けに伴う紅斑及び炎症の予防又は処置の方法における使用のためのシリコンを含む日焼け止めを以下のように調製した。

【表 3 9】

成 分	%WW	供給業者
ポリグリセロール-4 イソステアリン酸及びセチルジメチコンコポリオール及びラウリル酸ヘキシル	10.00	BASF
クレモフォール GS32	0.60	
Glyceryl Tribehenate	3.00	
セチルメチコン	2.00	
C ₁₂ -C ₁₅ アルキルベンゾエート	5.00	
シクロメチコン	8.85	Dow Corning
Z-Cote HP-酸化亜鉛及びジメチコン	5.00	BASF
フェニルトリメチコン	7.00	Dow Corning
Uvinol TiO ₂	3.00	BASF
キサントガム	0.10	
グリセリン	3.00	
脱イオン水	100%に達する十分な量	
EDTA二ナトリウム	0.10	Dow Corning
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	3.33	VPCS
ラウリルイミノジプロピオン酸アスコルビルホスフェート-30%	6.67	VPCS
香料及び防腐剤	十分量	

10

20

30

【 0 2 1 4 】

実施例 4 2

本発明に従う処置の方法における使用のための保護用シャンプー及びコンディショナーを以下のように調製した。

【表 4 0】

成分	%WW	供給業者
ラウリル（1）エーテル硫酸ナトリウム	5.00	
ココミドプロピルベタイン	1.50	
Merquat 550	5.00	
ココミドMEA	2.00	
シンアミドプロピル塩化トリモニウム（catc）	4.00	
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	2.00	VPCS
香料及び防腐剤	所望な十分量	
脱イオン水	100%に達するまで十分な量を添加する	

10

20

【 0 2 1 5】

クエン酸でpHを6.0～6.5に調節する。

【 0 2 1 6】

実施例 4 3

本発明に従う、ふけに伴う紅斑及び炎症の処置又は予防の方法における使用のための保護用のリンスオフヘアコンディショナーを以下のように調製した。

【表 4 1】

成分	%WW	供給業者
ジステアリルジメチルアンモニウムクロリド	2.0	
Brij 721-POE 21 ステアリルエーテル	1.0	Uniqema Americas
ステアリルアルコール	1.0	
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート及びラウリルイミノジプロピオン酸アスコルビルホスフェート-30%	2.0	VPCS
香料、防腐剤	所望な十分量	
脱イオン水	100%に達するまで十分な量を添加する	

30

40

【 0 2 1 7】

実施例 4 4

50

本発明に従う、ふけに伴う紅斑及び炎症の処置又は予防の方法における使用のための髪及び皮膚のための保護用スプレーを以下のように調製した。

【表 4 2】

成 分	%WW	供給業者
Univol MS-40	2.00	BASF
Masil SF 19	1.00	BASF
DL パンテノール	2.00	BASF
ラウリルイミノジプロピオン酸トコフェリルホスフェート-30%	3.00	VPCS
Peg 40 ヒマシ油	0.50	BASF
クエン酸	所望な十分量	
防腐剤、香料	所望な十分量	
エタノール/水 50/50	100%に達するまで十分な量を添加する	

【 0 2 1 8 】

医薬組成物例 4 5

本発明に従う処置方法における使用のための水性ゲル組成物を以下のように調製した：

【表 4 3】

成 分	W/Wパーセント
オレイルイミニペンタン酸 (oleyliminipentanoic acid) レチニルホスフェート	15
カルボマー. RTM. 940	1
所望のpHにするための水酸化ナトリウム	十分量
水	十分量

【 0 2 1 9 】

実施例 4 6

本発明に従う方法における使用のためのクリームを、実施例 4 の手順に従い以下のように調製した。

【表 4 4】

フェーズA	W/W
脱イオン水	59.00%
グリセロール	5.00
遊離塩基としてのアルギニン	1.74
EDTA三ナトリウム	0.05
カルボマー (Carbopol Ultrez 10) ²	0.50
ラウリルイミノジプロピオン酸ユビキニルホスフェート ¹	8.64
フェーズB	
セテアリアルアルコール (及び) Cetareth-20 (Phenoxtol T) ³	2.00
ステアリン酸グリセリル (Emerest 2400) ⁴	1.00
ミリスチン酸イソプロピル (Pelemol IPM) ³	5.00
エチルヘキサン酸セチル (Pelemol 168) ³	3.50
ベヘン酸イソセチル (Pelemol ICB) ³	3.50
オレイルエルカート (Cetiol J-600) ⁴	3.00
ジメチコン (Dow 200, 100 cSt.) ⁵	0.50
フェーズC	
脱イオン水	5.00
トリエタノールアミン (99%)	0.50
フェーズD	
プロピレングリコール (及び) ジアゾリジニルウレア (及び) メチルパラベン (及び) プロピルパラベン (Germaben II) ⁶	1.00
	100.00%

10

20

30

【 0 2 2 0 】

実施例 4 7

本発明に従う方法における使用のためのクリームを、実施例 4 に従い以下のように調製した。

40

【表 4 5】

フェーズA	W/W
脱イオン水	65.00%
グリセロール	5.00
EDTA三ナトリウム	0.05
遊離塩基としてのアルギニン	1.74
カルボマー (Carbopol Ultrez 10) ²	0.50
ラウリルイミノジプロピオン酸ユアスコルビルホスフェート ¹	2.60
フェーズB	
セテアリルアルコール (及び) Cetareth-20 (Phoexol T) ³	2.00
ステアリン酸グリセリル (Emerest 2400) ⁴	1.00
ミリスチン酸イソプロピル (Pelemol IPM) ³	5.00
エチルヘキサン酸セチル (Pelemol 168) ³	3.50
ベヘン酸イソセチル (Pelemol ICB) ³	3.50
オレイルエルカート (Cetiol J-600) ⁴	3.00
ジメチコン (Dow 200, 100 cSt.) ⁵	0.50
フェーズC	
脱イオン水	5.00
トリエタノールアミン (99%)	0.50
フェーズD	
プロピレングリコール (及び) ジアゾリジニルウレア (及び) メチルパラベン (及び) プロピルパラベン (Germaben II) ⁶	1.00
	100.00%

10

20

30

【 0 2 2 1 】

医薬組成物例 4 8

本発明に従う処置方法における使用のための水性ゲルを、以下の処方に従い調製した。

40

【表 4 6】

成 分	W/Wパーセント
トコトリエノールホスフェートヒスタジン錯体	15
レチンA	0.5
カルボマー. RTM. 940	1
所望のpHにするための水酸化ナトリウム	十分量
水	十分量

10

【 0 2 2 2 】

医薬組成物例 4 9

本発明に従う処置方法における使用のための水性ゲルを、以下の処方に従い調製した。

【表 4 7】

成 分	W/Wパーセント
パルミルイミノジプロピオン酸P：トコフェリルP：アスコルビル ホスフェートジエステル	15
レチンA	0.5
カルボマー. RTM. 940	1
所望のpHにするための水酸化ナトリウム	十分量
水	十分量

20

30

【 0 2 2 3 】

要約

上記実施例は、本発明の方法が皮膚の状態の処置及び予防的特性を提供することを例示する。

【 0 2 2 4 】

用語「含んで成る」及び用語「含んで成る」の活用形は、本明細書及び特許請求の範囲で使用する場合、特許に係る発明をあらゆる変化又は付加を排除するように限定しない。

【 0 2 2 5 】

本発明に対する変更及び改良は、当業者に自明であろう。そのような変更及び改善は、本発明の範囲内にあると意図される。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ウエスト, シモン マイケル

オーストラリア国, ビクトリア 3 0 1 6 , ウィリアムズタウン, パードン ストリート 3

(72)発明者 カナー, デイビッド

オーストラリア国, ビクトリア 3 1 6 0 , ベルグレイブ サウス, ベルグレイブ ホーラム ロード 1 8 2

(72)発明者 バーディッチオ, ロバート

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 8 7 6 , スカスナ, タニア コート 8

(72)発明者 ミルズ, オット エイチ. ジュニア

アメリカ合衆国, ペンシルベニア 1 8 9 0 1 , ドイルスタウン, サウス フランクリン ストリート 1 2 3

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特表2004-513183(JP, A)

特開平09-309813(JP, A)

国際公開第97/002803(WO, A1)

特開平04-208209(JP, A)

特開平08-325594(JP, A)

特開平08-311489(JP, A)

特開平07-207298(JP, A)

NAKAYAMA, S. et al, Protective effects of a stable, water-soluble vitamin E on photodamage induced by UVB irradiation in cultured mouse skin, Photomedicine and Photobiology, 1998年, Vol.20, p.99-100

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-33/44

A61K 8/00- 8/99