[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A01N 25/32

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02825508.9

[43] 公开日 2005 年 4 月 13 日

[11] 公开号 CN 1606406A

[22] 申请日 2002.12.10 [21] 申请号 02825508.9
[30] 优先权
[32] 2001.12.18 [33] US [31] 10/022,476
[86] 国际申请 PCT/US2002/039379 2002.12.10
[87] 国际公布 WO2003/051294 英 2003.6.26
[85] 进入国家阶段日期 2004.6.18
[71] 申请人 美帝色斯医学制药集团
地址 美国亚利桑那州
[72] 发明人 乔纳·沙克奈 尤金·H·甘斯
[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司
代理人 王允方 刘国伟

权利要求书 7 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 杀螨组合物及方法

[57] 摘要

利用组合物治疗、预防皮肤螨虫以及皮肤螨虫感染相关的哺乳动物皮肤炎症的方法，该组合物含有硫磺、一种或多种硫磺衍生物以及一种皮肤学可接受的载剂。 该组合物较佳为一种洁面剂。

ISSN1008-4274

1. 一种治疗皮肤螨虫感染的方法，其包括：

在皮肤上施用一种组合物，其中该组合物包含硫磺、一种或多种硫磺衍生物以及一种皮肤学可接受的载剂。

2. 根据权利要求第 1 项所述的方法，其进一步包括将所述组合物从皮肤上洗脱。

3. 根据权利要求第 2 项所述的方法，其进一步包括将所述组合物从皮肤上再次洗脱。

4. 根据权利要求第 1 项所述的方法，其中所述组合物包括一种洁面剂。

5. 根据权利要求第 1 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围为 6.5 至 8.1。

6. 根据权利要求第 1、2 或 3 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围为 7.0 至 8.1。

7. 根据权利要求第 1、2 或 3 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围为 7.7 至 8.1。

8. 根据权利要求第 1、2 或 3 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围为 7.3 至 7.7。

9. 根据权利要求第 1、2 或 3 项所述的方法，其中所述组合物包含一种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1。

10. 根据权利要求第 1 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括一种或多种阳离子硫化合物。

11. 根据权利要求第 1 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括选自由下列各物组成的群组中的一种或多种（物质）：硫化硒、硫化钾、硫化多钾和多硫化多钙；硫化氢；硫酸；二硫化物；二氧化硫；硫醇；有机盐；乙酰磺胺钠；亚硫酸盐和硫醇。

12. 根据权利要求第 1 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠。

13. 根据权利要求第 1、2 或 3 项所述的方法，其中所述组合物包含一种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1，并且其中的硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠。

14. 根据权利要求第 11 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物所占范围约为 10%。

15. 根据权利要求第 1、2 或 3 项所述的方法，其中所述组合物包含一种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1，其中的硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠所占范

围约为 10%，并且其中的硫磺所占范围约为 5%。

16. 根据权利要求第 1 项所述的方法，其中所述螨虫属于蠕形螨属。

17. 根据权利要求第 1 项所述的方法，其中所述载剂包括一种水基。

18. 根据权利要求第 1 项所述的方法，其中所述组合物包括一种高吸附性基。

19. 根据权利要求第 18 项所述的方法，其中所述高吸附性基包括选自由下列各物组成的群组中的一种或多种（物质）：非膨胀性粘土、胶、膨胀性粘土和硅。

20. 根据权利要求第 19 项所述的方法，其中所述非膨胀性粘土包括白陶土。

21. 根据权利要求第 19 项所述的方法，其中所述非膨胀性粘土所占比例约为 18.00%。

22. 根据权利要求第 19 项所述的方法，其中所述胶包括黄原酸胶。

23. 根据权利要求第 19 项所述的方法，其中所述胶所占比例约为 0.30%。

24. 根据权利要求第 19 项所述的方法，其中所述膨胀性粘土包括硅酸铝镁。

25. 根据权利要求第 19 项所述的方法，其中所述膨胀性粘土所占比例约为 1.50%。

26. 根据权利要求第 19 项所述的方法，其中所述硅包括二氧化硅。

27. 根据权利要求第 19 项所述的方法，其中所述硅所占比例约为 5.00%。

28. 根据权利要求第 19 项所述的方法，其中所述组合物进一步包含水。

29. 根据权利要求第 19 项所述的方法，其中所述水所占比例约为 40-50%。

30. 一种预防皮肤螨虫感染的方法，其包括：

向皮肤施用一种组合物，其中所述组合物包括硫磺、一种或多种硫磺衍生物及一种皮肤学可接受的载剂。

31. 根据权利要求第 30 项所述的方法，其进一步包括将所述组合物从皮肤上洗脱。

32. 根据权利要求第 31 项所述的方法，其进一步包括将所述组合物从皮肤上再次洗脱。

33. 根据权利要求第 30 项所述的方法，其中所述组合物包括一种洁面剂。

34. 根据权利要求第 30、31 或 32 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围约为 7.0 至 8.1。

35. 根据权利要求第 30、31 或 32 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围约为 7.7 至 8.1。

36. 根据权利要求第 30、31 或 32 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范

围约为 7.3 至 7.7。

37. 根据权利要求第 30、31 或 32 项所述的方法，其中所述组合物包含一种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1。

38. 根据权利要求第 30 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括一种或多种阳离子硫化合物。

39. 根据权利要求第 30 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括选自由下列各物组成的群组中的一种或多种（物质）：硫化硒、硫化钾、硫化多钾和多硫化多钙；硫化氢；硫酸；二硫化物；二氧化硫；硫醇；有机盐；乙酰磺胺钠；亚硫酸盐和硫醇。

40. 根据权利要求第 30 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠。

41. 根据权利要求第 30、31 或 32 项所述的方法，其中所述组合物包含一种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1，并且其中的硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠。

42. 根据权利要求第 39 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物所占范围约为 10%。

43. 根据权利要求第 30、31 或 32 项所述的方法，其中所述组合物包含一种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1，其中的硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠所占范围约为 10%，并且其中的硫磺所占范围约为 5%。

44. 根据权利要求第 30 项所述的方法，其中所述螨虫属于蠕形螨属。

45. 根据权利要求第 30 项所述的方法，其中所述载剂包一种水基。

46. 根据权利要求第 30 项所述的方法，其中所述组合物包括一种高吸附性基。

47. 根据权利要求第 46 项所述的方法，其中所述高吸附性基包括选自由下列各物组成的群组中的一种或多种（物质）:非膨胀性粘土、胶、膨胀性粘土和硅。

48. 根据权利要求第 47 项所述的方法，其中所述非膨胀性粘土包括白陶土。

49. 根据权利要求第 47 项所述的方法，其中所述非膨胀性粘土所占比例约为 18.00%。

50. 根据权利要求第 47 项所述的方法，其中所述胶包括黄原酸胶。

51. 根据权利要求第 47 项所述的方法，其中所述胶所占比例约为 0.30%。

52. 根据权利要求第 47 项所述的方法，其中所述膨胀性粘土包括硅酸铝镁。

53. 根据权利要求第 47 项所述的方法，其中所述膨胀性粘土所占比例约为

1.50%。

54. 根据权利要求第 47 项所述的方法，其中所述硅包括二氧化硅。

55. 根据权利要求第 47 项所述的方法，其中所述硅所占比例约为 5.00%。

56. 根据权利要求第 47 项所述的方法，其中所述组合物进一步包含水。

57. 根据权利要求第 47 项所述的方法，其中所述水所占比例约为 40-50%。

58. 一种用于治疗皮肤螨虫感染的方法，其包括：

在皮肤上施用一种组合物，其中所述组合物包括一种洁面剂，其包括约 5%硫磺、约 10%乙酰磺胺钠及一种皮肤学可接受的载剂，所述组合物 PH 值范围约为 6.5 至 8.1；

从皮肤上洗脱及再次洗脱所述组合物。

59. 一种用于减少皮肤螨虫感染相关皮肤炎症的方法，其包括：

向皮肤施用一种组合物，其中所述组合物包括硫磺、一种或多种硫磺衍生物及一种皮肤学可接受的载剂。

60. 根据权利要求第 59 项所述的方法，其进一步包括将所述组合物从皮肤上洗脱。

61. 根据权利要求第 60 项所述的方法，其进一步包括将所述组合物从皮肤上再次洗脱。

62. 根据权利要求第 59 项所述的方法，其中所述组合物包括一种洁面剂。

63. 根据权利要求第 59、60 或 61 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围约为 7.0 至 8.1。

64. 根据权利要求第 59、60 或 61 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围约为 7.7 至 8.1。

65. 根据权利要求第 59、60 或 61 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围约为 7.3 至 7.7。

66. 根据权利要求第 59、60 或 61 项所述的方法，其中所述组合物包含一种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1。

67. 根据权利要求第 59 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括一种或多种阳离子硫化合物。

68. 根据权利要求第 59 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括选自由下列各物组成的群组中的一种或多种（物质）：硫化硒、硫化钾、硫化多钾和多硫化多钙；硫化氢；硫酸；二硫化物；二氧化硫；硫醇；有机盐；乙酰磺胺钠；亚硫酸盐和硫醇。

69. 根据权利要求第 59 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠。

70. 根据权利要求第 59、60 或 61 项所述的方法，其中所述组合物包含一

种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1，并且其中的硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠。

71. 根据权利要求第 68 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物所占范围约为 10%。

72. 根据权利要求第 59、60 或 61 项所述的方法，其中所述组合物包含一种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1，其中的硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠所占范围约为 10%，并且其中的硫磺所占范围约为 5%。

73. 根据权利要求第 59 项所述的方法，其中所述螨虫属于蠕形螨属。

74. 根据权利要求第 59 项所述的方法，其中所述载剂包含一种水基。

75. 根据权利要求第 59 项所述的方法，其中所述组合物包括一种高吸附性基。

76. 根据权利要求第 75 项所述的方法，其中所述高吸附性基包括选自由下列各物组成的群组中的一种或多种（物质）:非膨胀性粘土、胶、膨胀性粘土和硅。

77. 根据权利要求第 76 项所述的方法，其中所述非膨胀性粘土包括白陶土。

78. 根据权利要求第 76 项所述的方法，其中所述非膨胀性粘土所占比例约为 18.00%。

79. 根据权利要求第 76 项所述的方法，其中所述胶包括黄原酸胶。

80. 根据权利要求第 76 项所述的方法，其中所述胶所占比例约为 0.30%。

81. 根据权利要求第 76 项所述的方法，其中所述膨胀性粘土包括硅酸铝镁。

82. 根据权利要求第 76 项所述的方法，其中所述膨胀性粘土所占比例约为 1.50%。

83. 根据权利要求第 76 项所述的方法，其中所述硅包括二氧化硅。

84. 根据权利要求第 76 项所述的方法，其中所述硅所占比例约为 5.00%。

85. 根据权利要求第 76 项所述的方法，其中所述组合物进一步包含水。

86. 根据权利要求第 85 项所述的方法，其中所述水所占比例约为 40-50%。

87. 一种用于减少皮肤螨虫感染相关皮肤炎症的方法，其包括：

向皮肤施用一种组合物，其中所述组合物包括硫磺、一种或多种硫磺衍生物及一种皮肤学可接受的载剂。

88. 根据权利要求第 87 项所述的方法，其进一步包括将所述组合物从皮肤上洗脱。

89. 根据权利要求第 88 项所述的方法，其进一步包括将所述组合物从皮肤上再次洗脱。

90. 根据权利要求第 87 项所述的方法，其中所述组合物包括一种洁面剂。

91. 根据权利要求第 87、88 或 89 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围约为 7.0 至 8.1。

92. 根据权利要求第 87、88 或 89 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围为约 7.7 至 8.1。

93. 根据权利要求第 87、88 或 89 项所述的方法，其中所述组合物 PH 值范围约为 7.3 至 7.7。

94. 根据权利要求第 87、88 或 89 项所述的方法，其中所述组合物包含一种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1。

95. 根据权利要求第 87 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括一种或多种阳离子硫化合物。

96. 根据权利要求第 87 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括选自由下列各物组成的群组中的一种或多种（物质）：硫化硒、硫化钾、硫化多钾和多硫化多钙；硫化氢；硫酸；二硫化物；二氧化硫；硫醇；有机盐；乙酰磺胺钠；亚硫酸盐和硫醇。

97. 根据权利要求第 87 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠。

98. 根据权利要求第 87、88 或 89 项所述的方法，其中所述组合物包含一种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1，并且其中的硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠。

99. 根据权利要求第 96 项所述的方法，其中所述硫磺衍生物所占范围约为 10%。

100. 根据权利要求第 87、88 或 89 项所述的方法，其中所述组合物包含一种洁面剂，其 PH 值范围为 6.5 至 8.1，其中的硫磺衍生物包括乙酰磺胺钠所占范围约为 10%，并且其中的硫磺所占范围约为 5%。

101. 根据权利要求第 87 项所述的方法，其中所述螨虫属于蠕形螨属。

102. 根据权利要求第 87 项所述的方法，其中所述载剂包含一种水基。

103. 根据权利要求第 87 项所述的方法，其中所述组合物包括一种高吸附性基。

104. 根据权利要求第 103 项所述的方法，其中所述高吸附性基包括选自由下列各物组成的群组中的一种或多种（物质）:非膨胀性粘土、胶、膨胀性粘土和硅。

105. 根据权利要求第 103 项所述的方法，其中所述非膨胀性粘土包括白陶土。

106. 根据权利要求第 103 项所述的方法，其中所述非膨胀性粘土所占比例

约为 18.00%。

107. 根据权利要求第 103 项所述的方法，其中所述胶包括黄原酸胶。

108. 根据权利要求第 103 项所述的方法，其中所述胶所占比例约为 0.30%。

109. 根据权利要求第 103 项所述的方法，其中所述膨胀性粘土包括硅酸铝镁。

110. 根据权利要求第 103 项所述的方法，其中所述膨胀性粘土所占比例约为 1.50%。

111. 根据权利要求第 103 项所述的方法，其中所述硅包括二氧化硅。

112. 根据权利要求第 103 项所述的方法，其中所述硅所占比例约为 5.00%。

113. 根据权利要求第 103 项所述的方法，其中所述组合物进一步包含水。

114. 根据权利要求第 104 项所述的方法，其中所述水所占比例约为 40-50%。

115. 一种预防皮肤螨虫感染的方法，其包括：

向皮肤施用一种组合物，其中所述组合物包括一种洁面剂，其包括约 5%硫磺、约 10%乙酰磺胺钠及一种皮肤学可接受的载剂，该组合物 PH 值范围约为 6.5 至 8.1；

将所述组合物从皮肤上洗脱和再次洗脱。

杀螨组合物及方法

相关申请案

该申请案是2000年6月30日申请的序号为09/607,881的申请案的部分接续申请案。

技术领域

本发明是关于治疗（包括但不限于部分减少）以及预防哺乳动物（尤其是人类）皮肤（螨虫）感染的组合物和方法。这些螨虫通常属于蜱螨目，并包括所有的皮肤螨虫，包括但不限于毛囊螨、食物螨、家禽螨、谷物螨、秋螨、鼠螨和疥螨。本发明尤其与蠕形螨属的螨虫相关。

背景技术

蜱螨目的皮肤螨虫经常出现在皮肤中，包括出现在皮脂腺漏斗，有时也出现在角质层和真皮中。通过皮肤活检可以在皮脂腺和毛囊中发现蠕形螨，尤其是毛囊蠕形螨和皮脂蠕形螨。小群螨虫可以正常寄居在人类皮肤中，但过量螨虫或者（皮肤）对螨虫过敏时将导致皮肤激惹。激惹能加重其他的皮肤病，包括但不限于酒糟鼻和播散性痤疮。螨虫被认为可能是引起皮肤病中皮肤炎症的重要因素。减少螨虫可以减少皮肤炎症的发生，因而减少螨虫被认为具有治疗学优势。

螨虫导致的皮肤炎症通过延伸入皮肤胶原而具有扩展至深层真皮和周围血管的趋向。除疥螨（人类疥螨）外，角质层中几乎没有昆虫成分。

尽管蠕形螨会钻入皮肤，其他非疥螨通常并不这样。对非蠕形螨、非疥螨感染进行的治疗传统上由温肥皂浴组成。先前技艺中对其他螨虫的治疗，包括对疥螨的治疗，都需使用氯菊酯乳膏，继之以林丹，有时也用硫磺。此外，也可用溶角蛋白剂进行预处理。糖皮质激素被用于减轻疥螨的症状和体征，但感染仍持续存在并且螨虫也仍具有传染性。

技术上倾向于避免用硫磺进行治疗，当前较佳治疗为杀虫剂治疗，例如氯菊酯和林丹。然而，杀虫剂治疗存在缺点。许多这类治疗最初用于治疗头虱，但持续使用后对杀虫剂出现耐药。其次，暴露于杀虫剂对人类健康造成的长期影响正得到进一步关注。

用硫磺治疗螨虫被认为并不理想，因为它们发出的异味造成病人的依从

性不佳。而对以硫磺为基础的杀螨剂而言，另一挑战是将足量的硫磺和硫磺衍生物沉积至皮肤中。洁面剂尤其富有挑战性，它和皮肤接触的时间短，而其清洁和漂洗（皮肤）的特性也阻碍了活性物质的沉积，因此用洁面剂来沉积活性物质相当困难。

人们对于另一种有效的杀螨剂组合物期待已久。

发明内容

本发明是关于治疗、预防皮肤螨虫感染以及皮肤螨虫感染相关的哺乳动物皮肤炎症的方法，也是关于促进哺乳动物皮肤吸收硫磺和硫磺衍生物的方法，该方法为局部施用一种组合物，该组合物包含硫磺、一种或多种硫磺衍生物及一种皮肤学可接受的载剂，其较佳 PH 值约为 6.5 至 8.1。

本发明的一个实施例提供了一种有效的杀螨剂组合物，该组合物用于治疗（本文中的治疗定义为包括但不限于部分减少）和预防皮肤螨虫以及皮肤螨虫感染相关的哺乳动物皮肤炎症。

（本发明的）一个实施例中组合物剂型为乳膏中含有局部溶液，该组合物包含硫磺、一种或多种硫磺衍生物以及一种或多种皮肤学可接受的载剂，其较佳 PH 值范围为约 6.5 至 8.1。一较佳实施例中（组合物）包含水、乙酰磺胺钠、丙二醇、异丙基肉豆蔻酸盐、硫磺、轻矿物油、聚山梨醇酯 60、一硬脂酸山梨糖醇酯、正十六烷醇、氢化可可甘油酯、十八烷醇、欧得酮、苯甲醇、丙三基硬脂酸盐和 PEG100 硬脂酸盐、蓖麻醇酸锌、二甲基硅油、黄原酸胶、乙二胺四醋酸钠和硫代硫酸钠。

另一实施例中（组合物）包括油烯基酒石酸酯甲基钠、油酸酰胺磺基琥珀酸酯二钠、PEG55 丙二醇油酸盐、水、椰油基羟乙基磺酸钠、羟苯甲酸甲酯、羟苯甲酸丙酯、乙二胺四醋酸钠、正十六烷醇、十八烷醇、丙三基硬脂酸盐和 PEG100 硬脂酸盐、BHT、硫代硫酸钠、乙酰磺胺钠、硅酸铝镁、黄原酸胶和硫磺。

另一实施例是一种洁面剂组合物，该组合物能沉积足量硫磺和/或硫磺衍生物，它可以在皮肤表面、角质层中及角质层以下转化为硫磺衍生物。足量的硫磺和/或硫磺衍生物被较佳地运送到角质层以下的一层或多层(组织)中，包括但不限于表皮和真皮，在一尤佳实施例中，施药并清洗后保留在皮肤表面的剂量中，有超过约 25%（所给所有百分比均为重量百分比）被吸收。

另一实施例是一种高吸附性组合物，其包含硫磺、一种或多种硫磺衍生物及一种或多种皮肤学可接受的载剂。一较佳实施例的组合物包括水、黄原酸胶、硅酸铝镁、白陶土、二氧化硅、乙酰磺胺钠、硫代硫酸钠、丙三基硬脂酸盐、PEG-100 硬脂酸盐、皂树提取物、苯甲醇和硫磺。

具体实施方式

本发明是一种治疗和预防皮肤螨虫感染的方法，尤其针对感染哺乳动物的蜱螨目螨虫，较佳地，所述哺乳动物系由下列各物组成的群组中选出：狗、猫和人类，最佳为人类。本发明进一步提供了用于治疗和预防哺乳动物皮肤炎症的方法，较佳为皮肤螨虫感染相关的人类皮肤（炎症）。其中包括治疗和预防与皮肤病相关的皮肤炎症的方法，包括但不限于酒 鼻。令人吃惊的是，本发明通过增强哺乳动物皮肤对硫磺和硫磺衍生物的吸收提供了一种治疗和预防皮肤螨虫感染的方法。本发明的实施例较佳地用于治疗和预防蠕形螨虫，例如人类皮肤中的毛 蠕形螨和皮脂蠕形螨。

本发明所述的方法中所使用的组合物是有效的杀螨剂组合物，其包含下列活性成分：硫磺和硫磺衍生物。

本文中所使用的硫磺衍生物代表任何含有有机或无机硫化物、无机亚硫酸盐、有机或无机硫醇的组合物，或者除正被用于皮肤或头发之外的任何组合物，其包括但不限于阳离子硫化合物，例如硫化硒、硫化钾、硫化多钾、多硫化多钙、硫化氢、硫酸、二硫化物、二氧化硫、硫醇、有机盐、乙酰磺胺钠，或者它们的组合（最佳为乙酰磺胺钠）。

硫磺（或者元素硫）是一种具有化学活性的元素，其具有多种存在形式。适用于本发明的元素硫形式是那些已知可用于皮肤学组合物的形式，包括但不限于：胶体的、涂层的、包裹的、包埋的、汽化的、沉淀的、洗涤的和升华的硫、硫乳剂和硫华。适用于本发明的较佳形式为沉淀的硫磺。

已知可用于皮肤学组合物的无机硫化物适合在本发明中使用，它们包括但不限于硫化硒、硫代硫酸钠以及那些符合下列化学式的无机硫化物：RS、RSH、R_2S、RSSR 或 RSSH，其中 R 为一种可以以离子或者共价方式与硫结合的无机元素。

已知可用于皮肤学组合物的有机硫化物适合在本发明中使用，它们包括但不限于具有下列化学式的有机硫化物：RS、R2S、RSH、R’SSR’或 R’SSH，其中 R’为一种有机化合物，该化合物的盐可以以离子或共价方式与硫结合。典型有机硫化物包括但不限于巯基乙酸钠（硫代乙醇酸钠）、和谷胱甘。

已知可用于皮肤学组合物的无机亚硫酸盐适合在本发明中使用，它们包括但不限于亚硫酸盐和焦亚硫酸盐。

活性成分的载剂必须是“皮肤学可接受的”，意即与其输送的活性成分兼容并且不对患者造成伤害。载剂包括那些适合局部用药并可通过本工艺已知的方法制备（的物质）。

在一个实施例中，一种由硫磺、硫磺衍生物和一种皮肤学可接受的载剂

组成的组合物（PH 值范围为约 6.5 至 8.1）被局部应用于效应皮肤。硫磺衍生物通常约占重量百分比的 1%至 20%，较佳为约 2%至约 15%，更佳为约 5%至约 10%（所给全部百分比均为重量比）。硫磺通常约占组合物重量的 0.1%至 20%，较佳为约 0.25%至约 10%，更佳为约 1%至约 5%，最佳为约 5%。

组合物形式可以是洁面剂、粉底、乳膏、洗液、皂条、粉剂、悬液、胶、油剂、乳剂、高吸附性基、乳膏剂型中的溶液、摩丝和泡沫剂。洁面剂包括但不限于面膜、卸妆液、保湿产品、皮层清理剂、洁面泡沫、无泡沫洁面乳、洗液、泡沫去垢剂水 胶和油、 洗清洁无水胶、卸妆乳和泡沫洁面霜（较佳的是以肥皂为基础的）。组合物较佳为一种洁面剂，最佳为一种水基洁面剂，已发现该洁面剂约能杀死皮肤上最初出现的 38%至 45.2%的螨虫。螨虫减少量包括从皮肤上去除的活的和死的螨虫以及残留在皮肤上被杀死的螨虫。

当以洁面剂形式（例如以洁面泡沫或面膜形式）实施时，本发明可以很容易的去除洁面剂和混悬的皮肤残留物，其包括但不限于皮肤螨虫。由于接触时间短，以及洁面剂对皮肤的清洁和 洗作用，所以很难通过洁面剂来沉积活性药物，尽管如此，本发明仍令人吃惊的沉积了足量的活性药物，用以减少皮肤螨虫以及增强硫磺及硫磺衍生物在皮肤中的吸收。

即使在施用后清洗多次，本发明的洁面剂组合物仍能沉积硫磺及硫磺衍生物，并使其被皮肤吸收。此外，洁面剂组合物可以重复施用，例如通过施用、洗去、再次洗去的方法。这种双重应用与单次应用相比可以在皮肤上沉积更多的活性药物，并且可以更有效的减少螨虫。

本发明洁面剂组合物中硫磺的较佳比例为约 5%。通过本方法所输送硫磺和硫磺衍生物的 25%被角质层、表皮、真皮或他们的任何组合所吸收。

我们相信本发明至少可以部分的将皮肤上和皮肤中的硫磺和/或硫磺衍生物转化为硫磺的其他活性形式。这可以发生在角质层或表皮中。

本发明另一实施例中的组合物包含水、黄原 胶、硅 铝镁、白陶土、二氧化硅、乙酰磺胺钠、硫代硫 钠、丙三基硬脂 盐、PEG-100 硬脂 盐、皂树提取物、苯甲醇和硫磺。

下文的实例 1、2 和 3 是本发明实施例。

实例 1

依据下列配方制备本发明所述的包含局部溶液的乳膏剂型：

表 1

CTFA 名	重量百分比

纯化水 USP	50.51
乙酰磺胺钠 USP	11.24
丙二醇	8.00
肉豆蔻酸异丙酯 NF	6.00
沉淀的硫磺 USP	5.00
轻矿物油	5.00
聚山梨酸酯 60	3.40
一硬脂酸山梨糖醇酯	2.10
正十六烷醇 NF	1.80
氢化可可甘油酯	1.30
十八烷醇 NF	1.20
欧得酮	1.00
苯甲醇 NF	1.00
丙三基硬脂酸盐和 PEG-100 硬脂酸盐	0.85
蓖麻醇酸锌	0.50
二甲基硅油	0.50
黄原酸胶 NF	0.30
乙二胺四醋酸钠 USP	0.10
硫代硫酸钠 USP	0.10
香料	0.10

实例 2

依据下列配方制备如本发明的洁面剂

表 2

CTFA 名	重量百分比
油烯基酒石酸酯甲基钠	9.00
油酸酰胺磺基琥珀酸酯二钠	5.00
PEG55 丙二醇油酸盐	0.80
纯化水 USP	51.88
椰油基羟乙基磺酸钠	8.50
羟苯甲酸甲酯 NF	0.15
羟苯甲酸丙酯 NF	0.05
乙二胺四醋酸钠 NF	0.10
正十六烷醇 NF	3.50
十八烷醇	1.50

丙三基硬脂酸盐和 PEG100 硬脂酸盐	2.50
BHT	0.10
硫代硫酸钠 USP	0.10
乙酰磺胺钠 USP	11.24
硅酸铝镁 NF	0.40
黄原酸胶 NF	0.08
沉淀硫磺 USP	5.00
香料 27160	0.10

实例 3

依据下列配方制备高吸附性基实施本发明

表 3

CTFA 名	重量百分比
A 相	
纯化水	41.76
黄原酸胶 NF	0.30
B 相	
白陶土 USP	18.00
二氧化硅 NF	5.00
乙酰磺胺钠 USP	11.29
硫代硫酸钠	0.10
C 相	
丙三基硬脂酸盐和 PEG100 硬脂酸盐	10.00
皂树提取物	1.00
苯甲醇 NF	1.00
D 相	
沉淀硫磺 USP	5.00
E 相	
金缕梅（14%乙醇）	5.00
香料 27160	0.05

每一相分开混合，然后将各相混合在一起以提供终产物。

高吸附性基组合物所含成分（如膨胀性粘土和非膨胀性粘土）能从皮肤中吸收某些刺激物，例如汗和表皮代谢物。

下述实例 4 和 5 描述了本发明的实施例，以说明将硫磺输送到皮肤各层

（的过程）。

实例 4

如实例 1 包含局部溶液的乳膏剂型中除含乙酰磺胺钠之外，还含有 5% 放射性标记的硫磺（S^{35}），按现实生活中的剂量水平将其用于所切除并已湿化的人类皮肤，该皮肤被置于一皮肤渗透容器中。十二小时后，清洗皮肤并将其擦干，第二次给药并再次保持十二小时。然后测定下述部位的放射性标记硫磺：（a）在角质层表面和角质层中；(b)在表皮和真皮中；和（c）在容器中（将容器设计为模拟皮肤下血液循环情况）皮肤以下部位，用以代表穿透皮肤的量。

在另一实施例中，本发明被用于在真皮和表皮以下部位输送硫磺，并且已经通过有关容器的数据系统地加以证实。

在本例中，无法对乙酰磺胺钠进行放射性标记，但人们已熟知乙酰磺胺钠具有微生物皮肤活性。

下表显示了使用本例的组合物进行临床实验所得的结果：

表 4

所沉积的放射性标记硫磺的微克数

在角质层表面	在角质层中	在表皮内	在真皮内	在容器内
1344	295	117	27	26

沉积在皮肤上的硫磺中有超过 25%的量被角质层表面以下的部位吸收。这些部位相当重要，因为病变和炎症发生在角质层、表皮和真皮中，而本组合物就是用于治疗和预防病变和炎症的。由螨虫感染导致的皮肤炎症倾向于到达真皮，因此本实施例中的治疗能深入真皮是有益的。

实例 5

如实例 2 的洁面剂中含有 5%放射性标记的硫磺（S^{35}）和乙酰磺胺钠，将其用于所切除并已湿化的人类皮肤，该皮肤被置于一皮肤渗透容器中。用该洁面剂“按摩皮肤表面”20 秒钟。准备十二个容器。然后在第一批六个容器中，用水洗去洁面剂并擦拭一次。在第二批六个容器中接连用水清洗并擦拭两次，从而给硫磺沉积带来进一步的挑战。在每一容器中，这种两次清洗制度分别在零时刻及十二小时后执行。24 小时时，从每一容器中取出皮肤并测定放射性标记硫磺量：（a）在角质层表面和角质层中；(b)在表皮和真皮中；和（c）在容器中皮肤以下部位，用以代表穿透皮肤的量。

下表显示了使用本例的组合物进行临床实验所得的结果：

表 5

硫-35 微克数

洁面剂 普勒克松	在角质层表面	在角质层中	在表皮内	在真皮内	在容器内
清洗一次	40.3	9.2	9.2	3.3	1.7
清洗两次	5.3	6.7	8.0	1.8	2.1

该数据表明在施用 20 秒之后，即使经过严格清洗，本发明也能有效的将硫磺输送到角质层表面以及角质层、表皮和真皮内。

此外，尽管第二次清洗和 拭减少了角质层表面的硫磺量，但它对渗透的硫磺量影响较小，因而可以在每一皮肤层内发挥功效。

实例 6

如本发明的四种高吸附性配方，除含乙酰磺胺钠之外还含有放射性标记的硫磺（S^{35}），按现实生活中的剂量水平将其用于所切除并已湿化的人类皮肤，该皮肤被置于一皮肤渗透容器中。每一次治疗在皮肤上保持 20 分钟，然后清洗并 干一次。十二小时后，每一配方均第二次给药并再次保持 20 分钟，之后清洗并 拭一次。

24 小时时，从每一容器中取出皮肤并测定放射性标记硫磺量：（a）在角质层表面和角质层中；(b)在表皮和真皮中；和（c）在容器中皮肤以下部位，用以代表穿透皮肤的量。下表显示了通过高吸附性配方沉积和渗透的硫磺微克数。

表 6

配方 A

CTFA 名	重量百分比
纯化水	41.76
黄原酸胶 NF	0.30
硅酸铝镁	1.50
白陶土 USP	18.00
二氧化硅 NF	5.00
乙酰磺胺钠 USP	11.29
硫代硫酸钠	0.10
丙三基硬脂酸盐和 PEG100 硬脂酸盐	10.00
皂树提取物	1.00
苯甲醇 NF	1.00

沉淀硫磺 USP	5.00
金缕梅（14%乙醇）	5.00
香料 27160	0.05

配方 B

CTFA	重量百分比
蒸馏水	41.76
黄原酸胶 NF	0.30
硅酸铝镁	1.50
丙三基硬脂酸盐和 PEG100 硬脂酸盐	10.00
皂树提取物	1.00
苯甲醇	1.00
白陶土 USP	18.00
二氧化硅	2.00
乙酰磺胺钠 USP	11.29
硫代硫酸钠	0.10
沉淀硫磺 USP	5.00
二氧化硅	3.00
金缕梅（14%乙醇）	5.00
香料 27160	0.05

配方 C

CTFA	重量百分比
蒸馏水	46.76
黄原酸胶 NF	0.30
硅酸铝镁	1.50
丙三基硬脂酸盐和 PEG100 硬脂酸盐	10.00
皂树提取物（例如 Vegetol® Bois de Panama）	1.00
苯甲醇 NF	1.00
白陶土 USP	18.00
乙酰磺胺钠 USP	11.29
硫代硫酸钠	0.10
沉淀硫磺	5.00
金缕梅（14%乙醇）	5.00

香料 27160	0.50

配方 D

CTFA	重量百分比
蒸馏水	46.76
黄原酸胶 NF	0.30
硅酸铝镁	1.50
丙三基硬脂酸盐和 PEG100 硬脂酸盐	10.00
皂树提取物（例如 Vegetol® Bois de Panama）	1.00
苯甲醇 NF	1.00
白陶土 USP	16.00
锂皂石(例如 Bentone® 38)	2.00
乙酰磺胺钠 USP	11.29
硫代硫酸钠	0.10
沉淀硫磺	5.00
金缕梅（14%乙醇）	5.00
香料 27160	0.05

下表显示了通过四个高吸附性配方沉积和输送的硫磺微生物数据

	在角质层表面	在角质层中	在表皮内	在真皮内	在容器内
A	9.6	14.4	22.0	5.7	5.5
B	21.5	14.6	13.2	4.5	5.0
C	24.2	10.4	21.0	4.9	5.6
D	9.7	13.3	13.0	3.7	4.5

全部配方所释放的硫磺基本上都可以容易的测得。就相同的硫磺含量而言，这些配方所释放的硫磺水平比洁面剂配方要高。与洁面剂相比，高吸附性基在皮肤上的保留时间要更长，而后才被清除。

总之，除了在角质层表面不能被吸收或被生物利用的硫磺量之外，配方 A 和配方 B、C、D 之间的差异很小。因而，高吸收性的配方 A 并不会损害皮肤对硫磺的生物利用度。

实例 7 显示了与先前技艺组合物相比，本发明实施例在治疗皮肤各层螨虫感染上的功效。

实例 7

在本例中，定量测定蠕形螨感染，方法为用氰丙烯酸酯三次剥脱患者面颊皮肤并计算每次脱落物中的螨虫总量。共检测了四种组合物：本发明实例 1 组合物、本发明实例 2 组合物、Dermik 实验室的 Klaron®和 Galderma 的 Metrogel®。Klaron 的活性药物为乙酰磺胺钠，Metrogel 的活性药物为杀虫剂甲硝唑。每一产品均在十名女性和男性患者中进行测试，在之前的三次皮肤剥脱检测中，他们都被测出至少有 100 条螨虫。大多数患者的螨虫量为 200 至 500 每平方米。

每一产品每天在双侧面颊使用两次。计算一侧面颊三次皮肤剥脱的螨虫量作为基线值，三周后计算另一侧面颊三次皮肤剥脱的螨虫量。左右两侧面颊，哪一侧作为基线，哪一侧作为三周时检测是随机的。数据表示螨虫增加（＋）和减少（－）的百分比。

定量测定蠕形螨的方法如下。将一 3 厘米大小的粘附环置于鼻部面颊，位于鼻尖侧方。滴入一滴氰丙烯酸酯胶并立即盖上一块塑料玻片。聚合几分钟后，轻柔的将玻片抬起以取出角质毛囊脱落物，螨虫就包裹在其中。在同一部位用丙烯酸酯再次取样。在玻片表面滴上一滴浸镜油，并用 29 号针头轻柔的摩擦玻片表面。从而使螨虫从角质茧中释放出来，并可在立体显微镜下计数。计数值为 3 厘米粘附环内两次取样标本中螨虫的总量。

Klaron®组的平均螨虫减少率为 2.6%。Merogel®组的平均螨虫减少率为 11.9%。实例 1 组合物的平均螨虫减少率为 45.2%。实例 2 组合物的平均螨虫减少率为 38.0%。

表 7

产品	平均螨虫减少率（数据点见下表）
Klaron®	2.6%
Metrogel®	11.9%
实例 1	45.2%
实例 2	38.0%

下表反映了本例所获得的真实数据。

表 8

如本发明的洁面剂用于 B.I.D.患者三周后对蠕形螨感染的抑制作用

患者	年龄	蠕形螨计数	蠕形螨计数	减少率%
		之前	之后	

1	38	191	140	27%
2	45	602	433	28%
3	45	448	327	29%
4	50	521	290	44%
5	42	462	314	32%
6	43	524	319	39%
7	37	202	116	42%
8	46	528	315	40%
9	52	456	231	49%
10	56	555	299	46%

表 9

如本发明包含局部溶液的乳膏剂型用于 B.I.D.患者三周后对蠕形螨感染的抑制作用

患者	年龄	蠕形螨计数	蠕形螨计数	减少率%
		之前	之后	
1	64	610	317	48%
2	56	447	273	39%
3	39	530	225	58%
4	44	526	260	51%
5	45	194	98	49%
6	50	423	262	38%
7	48	455	312	31%
8	46	561	315	44%
9	55	522	246	53%
10	49	491	301	39%

表 10

0.75%的 Metrogel 用于 B.I.D.患者三周后对蠕形螨感染的抑制作用

患者	年龄	蠕形螨计数	蠕形螨计数	减少率%
		之前	之后	
1	38	190	132	31%
2	45	341	246	28%
3	52	386	350	10%
4	56	610	594	3%

5	53	527	496	6%
6	44	544	417	23%
7	55	346	352	−2%
8	51	214	195	9%
9	40	377	306	19%
10	39	176	180	−2%

表 11

Klaron 洗液用于 B.I.D. 患者三周后对蠕形螨感染的抑制作用

患者	年龄	蠕形螨计数	蠕形螨计数	减少率%
		之前	之后	
1	61	175	216	−2%
2	58	320	381	19%
3	42	365	363	0.5%
4	44	447	391	13%
5	49	490	433	12%
6	52	526	541	−3%
7	56	568	604	−6%
8	54	424	420	1%
9	51	197	206	5%
10	46	349	333	5%

实例 7 表明本发明通过显著减少或者几乎消除人类皮肤中的螨虫群而提供了治疗螨虫感染的有效方法。

可以发现除了减少或消除螨虫群之外，本发明同样显著减少了常与螨虫感染有关的皮肤炎症和皮肤过敏。

应了解，尽管本发明与其详细说明一起描述，但前述说明只是为了阐述清楚而不是限制本发明的范围，该范围由附加的权利要求范围定义。通过回顾下述权利要求，可以清楚了解（本发明的）其他方面、优势和修正。