(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2005-513070
(P2005-513070A)
(43)公表日　平成17年5月12日(2005.5.12)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
A61K 33/04	A61K	33/04	4C076
A61K 47/02	A61K	47/02	4C086
A61K 47/36	A61K	47/36	
A61K 47/46	A61K	47/46	
A61P 17/00	A61P	17/00	

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 20 頁）

(21)出願番号　特願2003-552851 (P2003-552851)
(86)(22)出願日　平成14年12月10日 (2002.12.10)
(85)翻訳文提出日　平成16年6月16日 (2004.6.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2002/039375
(87)国際公開番号　WO2003/051979
(87)国際公開日　平成15年6月26日 (2003.6.26)
(31)優先権主張番号　10/022,482
(32)優先日　平成13年12月18日 (2001.12.18)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　504232147
メデイクス・フアーマシユーチカル・コーポレーシヨン
アメリカ合衆国アリゾナ州８５２５８スコツツデイル・ノースハイドンロード８１２５
(74)代理人　100060782
弁理士　小田島　平吉
(72)発明者　シヤクナイ，ジヨナ
アメリカ合衆国アリゾナ州８５２５８スコツツデイル・ノースハイドンロード８１２５

最終頁に続く

(54)【発明の名称】高皮膚吸収および高硫黄送達のための組成物と方法

(57)【要約】
皮膚に硫黄を送達し、そしてこの皮膚中で刺激物を吸収するための組成物と方法。非膨潤性粘土、ガム、膨潤性粘土およびケイ素を含む高吸収基剤が使用される。刺激物の吸収は皮膚への活性成分の送達を妨げない。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
１つ以上の高吸収基剤、硫黄および１つ以上の硫黄誘導体を含む組成物を塗布すること；
前記組成物により前記皮膚から刺激物を吸収すること；そして
表皮、真皮、および角質層からなる群の１つ以上を含む皮膚に硫黄を送達すること
を含む、皮膚中で刺激物を吸収し、そして皮膚に硫黄を送達するための方法。
【請求項２】
前記高吸収基剤が非膨潤性粘土、ガム、膨潤性粘土およびケイ素からなる群の１つ以上を含む請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記組成物が約６．５～約８．１のｐＨを有する請求項２に記載の方法。
【請求項４】
前記組成物が約７．０～約８．１のｐＨを有する請求項２に記載の方法。
【請求項５】
前記組成物が約７．７～約８．１のｐＨを有する請求項２に記載の方法。
【請求項６】
前記組成物が約７．３～約７．７のｐＨを有する請求項２に記載の方法。
【請求項７】
前記非膨潤性粘土が水和ケイ酸アルミニウムを含む請求項２に記載の方法。
【請求項８】
前記非膨潤性粘土がカオリンを含む請求項２に記載の方法。
【請求項９】
前記非膨潤性粘土が約１８．００％で存在する請求項２に記載の方法。
【請求項１０】
前記硫黄誘導体が１つ以上のカチオン性硫黄化合物を含む請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記硫黄誘導体が有機硫化物、無機硫化物、無機亜硫酸塩、有機メルカプタン、無機メルカプタン、カチオン性硫黄化合物、硫化セレン、硫化カリウム、多硫化カリウム、および多硫化カルシウム、H_2S、硫酸、二硫化物、二酸化硫黄、チオール、有機塩、およびスルファセタミドナトリウムからなる群の１つ以上を含む請求項１、２あるいは３に記載の方法。
【請求項１２】
前記硫黄誘導体がスルファセタミドナトリウム、亜硫酸塩、およびメルカプタンからなる群の１つ以上を含む請求項１、２あるいは３に記載の方法。
【請求項１３】
前記硫黄誘導体がスルファセタミドナトリウムを含む請求項１、２あるいは３に記載の方法。
【請求項１４】
前記硫黄誘導体が約１０％で存在する請求項１に記載の方法。
【請求項１５】
前記硫黄が約５％で存在する請求項１に記載の方法。
【請求項１６】
前記ガムがキサンタンガムを含む請求項２に記載の方法。
【請求項１７】
前記ガムが天然ガムを含む請求項２に記載の方法。
【請求項１８】
前記ガムが人工ガムを含む請求項２に記載の方法。
【請求項１９】
前記ガムが約０．３０％で存在する請求項２に記載の方法。

【請求項２０】
前記膨潤性粘土がモンモリロナイト、ベントナイト、クリノプチロライト、バーミキュライト、マガダイト、スメクタイト、ラポナイト、バイデライト、およびケイ酸マグネシウムアルミニウムからなる群の１つ以上を含む請求項２に記載の方法。
【請求項２１】
前記膨潤性粘土がケイ酸マグネシウムアルミニウムを含む請求項２に記載の方法。
【請求項２２】
前記膨潤性粘土が約１．５０％で存在する請求項２に記載の方法。
【請求項２３】
前記ケイ素がシリカ、コロイド状シリカ、コロイド状水和シリカ、沈降シリカ、シリカゲル、および二酸化ケイ素からなる群の１つ以上を含む請求項２に記載の方法。
【請求項２４】
前記ケイ素が二酸化ケイ素を含む請求項２に記載の方法。
【請求項２５】
前記ケイ素が約５．００％で存在する請求項２に記載の方法。
【請求項２６】
前記組成物が水を更に含む請求項２に記載の方法。
【請求項２７】
前記水が約４０－５０％で存在する請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記水が約４１．７６％で存在する請求項２６に記載の方法。
【請求項２９】
前記水が約４６．７６％で存在する請求項２６に記載の方法。
【請求項３０】
前記刺激物が汗、皮脂、水分、表皮代謝物、化粧品の残渣および医薬品の残渣からなる群の１つ以上を含む請求項１、２あるいは３に記載の方法。
【請求項３１】
硫黄；
１つ以上の硫黄誘導体および
１つ以上の高吸収基剤
を含む高吸収組成物。
【請求項３２】
前記高吸収基剤が非膨潤性粘土、ガム、膨潤性粘土およびケイ素からなる群の１つ以上を含む請求項３１に記載の組成物。
【請求項３３】
約６．５～約８．１のｐＨを有する請求項３１に記載の組成物。
【請求項３４】
約７．０～約８．１のｐＨを有する請求項３１に記載の組成物。
【請求項３５】
約７．７～約８．１のｐＨを有する請求項３１に記載の組成物。
【請求項３６】
約７．３～約７．７のｐＨを有する請求項３１に記載の組成物。
【請求項３７】
前記非膨潤性粘土が水和ケイ酸アルミニウムを含む請求項３２に記載の組成物。
【請求項３８】
前記非膨潤性粘土がカオリンを含む請求項３２に記載の組成物。
【請求項３９】
前記非膨潤性粘土が約１８．００％で存在する請求項３２に記載の組成物。
【請求項４０】
前記硫黄誘導体が１つ以上のカチオン性硫黄化合物を含む請求項３１に記載の組成物。

【請求項４１】
前記硫黄誘導体が有機硫化物、無機硫化物、無機亜硫酸塩、有機メルカプタン、無機メルカプタン、カチオン性硫黄化合物、硫化セレン、硫化カリウム、多硫化カリウム、および多硫化カルシウム、H_2S、硫酸、二硫化物、二酸化硫黄、チオール、有機塩、およびスルファセタミドナトリウムからなる群の１つ以上を含む請求項３１、３２あるいは３３に記載の組成物。
【請求項４２】
前記硫黄誘導体がスルファセタミドナトリウム、亜硫酸塩、およびメルカプタンからなる群の１つ以上を含む請求項３１、３２あるいは３３に記載の組成物。
【請求項４３】
前記硫黄誘導体がスルファセタミドナトリウムを含む請求項３１、３２あるいは３３に記載の組成物。
【請求項４４】
前記硫黄誘導体が約１０％で存在する請求項３１に記載の組成物。
【請求項４５】
前記硫黄が約５％で存在する請求項３１に記載の組成物。
【請求項４６】
前記ガムがキサンタンガムを含む請求項３２に記載の組成物。
【請求項４７】
前記ガムが天然ガムを含む請求項３２に記載の組成物。
【請求項４８】
前記ガムが人工ガムを含む請求項３２に記載の組成物。
【請求項４９】
前記ガムが約０．３０％で存在する請求項３２に記載の組成物。
【請求項５０】
前記膨潤性粘土がモンモリロナイト、ベントナイト、クリノプチロライト、バーミキュライト、マガダイト、スメクタイト、ラポナイト、バイデライト、およびケイ酸マグネシウムアルミニウムからなる群の１つ以上を含む請求項３２に記載の組成物。
【請求項５１】
前記膨潤性粘土がケイ酸マグネシウムアルミニウムを含む請求項３２に記載の組成物。
【請求項５２】
前記膨潤性粘土が約１．５０％で存在する請求項３２に記載の組成物。
【請求項５３】
前記ケイ素がシリカ、コロイド状シリカ、コロイド状水和シリカ、沈降シリカ、シリカゲル、および二酸化ケイ素からなる群の１つ以上を含む請求項３２に記載の組成物。
【請求項５４】
前記ケイ素が二酸化ケイ素を含む請求項３２に記載の組成物。
【請求項５５】
前記ケイ素が約５．００％で存在する請求項３２に記載の組成物。
【請求項５６】
前記組成物が水を更に含む請求項３２に記載の組成物。
【請求項５７】
前記水が約４０－５０％で存在する請求項５６に記載の組成物。
【請求項５８】
前記水が約４１．７６％で存在する請求項５６に記載の組成物。
【請求項５９】
前記水が約４６．７６％で存在する請求項５６に記載の組成物。
【請求項６０】
前記刺激物が汗、皮脂、水分、表皮代謝物、化粧品の残渣および医薬品の残渣からなる群の１つ以上を含む請求項３１、３２あるいは３３に記載の組成物。

【請求項６１】
水；
キサンタンガム；
ケイ酸マグネシウムアルミニウム；
カオリン；
二酸化ケイ素；
スルファセタミドナトリウム；
チオ硫酸ナトリウム；
ステアリン酸グリセリル；
ステアリン酸ＰＥＧ－１００；
キラヤエキス；
ベンジルアルコール；および
硫黄
を含む組成物。
【請求項６２】
水；
キサンタンガム；
カオリン；
二酸化ケイ素；
スルファセタミドナトリウム；
チオ硫酸ナトリウム；
ステアリン酸グリセリル＆ステアリン酸ＰＥＧ－ｌ００；
キラヤエキス；
ベンジルアルコール；および
沈降硫黄
を含む組成物。
【請求項６３】
１つ以上の高吸収基剤、硫黄および１つ以上の硫黄誘導体を含む組成物を塗布すること；
表皮、真皮、および角質層からなる群の１つ以上を含む皮膚中で硫黄を吸収させることを含む、皮膚中で硫黄の吸収を増進する方法。
【請求項６４】
前記高吸収基剤が非膨潤性粘土、ガム、膨潤性粘土およびケイ素からなる群の１つ以上を含む請求項６３に記載の方法。
【請求項６５】
前記組成物が約６．５～約８．１のｐＨを有する請求項６４に記載の方法。
【請求項６６】
前記非膨潤性粘土が水和ケイ酸アルミニウムを含む請求項６４に記載の方法。
【請求項６７】
前記非膨潤性粘土がカオリンを含む請求項６４に記載の方法。
【請求項６８】
前記硫黄誘導体が１つ以上のカチオン性硫黄化合物を含む請求項６３に記載の方法。
【請求項６９】
前記硫黄誘導体がスルファセタミドナトリウム、亜硫酸塩、およびメルカプタンからなる群の１つ以上を含む請求項６３、６４あるいは６５に記載の方法。
【請求項７０】
前記硫黄誘導体がスルファセタミドナトリウムを含む請求項６３、６４あるいは６５に記載の方法。
【請求項７１】
前記硫黄誘導体が約１０％で存在する請求項６３に記載の方法。

【請求項７２】
前記硫黄が約５％で存在する請求項６３に記載の方法。
【請求項７３】
前記ガムが天然ガムを含む請求項６４に記載の方法。
【請求項７４】
前記ガムが人工ガムを含む請求項６４に記載の方法。
【請求項７５】
前記膨潤性粘土がモンモリロナイト、ベントナイト、クリノプチロライト、バーミキュライト、マガダイト、スメクタイト、ラポナイト、バイデライト、およびケイ酸マグネシウムアルミニウムからなる群の１つ以上を含む請求項６４に記載の方法。
【請求項７６】
前記膨潤性粘土がケイ酸マグネシウムアルミニウムを含む請求項６４に記載の方法。
【請求項７７】
前記ケイ素がシリカ、コロイド状シリカ、コロイド状水和シリカ、沈降シリカ、シリカゲル、および二酸化ケイ素からなる群の１つ以上を含む請求項６４に記載の方法。
【請求項７８】
前記ケイ素が二酸化ケイ素を含む請求項６４に記載の方法。
【請求項７９】
前記組成物が水を更に含む請求項６４に記載の方法。
【請求項８０】
前記水が約４０－５０％で存在する請求項７９に記載の方法。
【請求項８１】
１つ以上の高吸収基剤、硫黄および１つ以上の硫黄誘導体を含み、約６．５～約８．１のｐＨを有し、前記高吸収基剤が非膨潤性粘土、ガム、膨潤性粘土およびケイ素を含む組成物を塗布すること；
前記組成物によって汗、皮脂、水分、表皮代謝物、化粧品の残渣および医薬品の残渣からなる群の１つ以上を含む刺激物を前記皮膚から吸収すること；そして
表皮、真皮、および角質層からなる群の１つ以上を含む皮膚に硫黄を送達すること
を含む、皮膚に硫黄を送達し、そして皮膚中の刺激物を吸収するための方法。
【発明の詳細な説明】
【関連出願】
【０００１】
本出願は２０００年６月３０日出願の出願番号０９／６０７，８８１の部分継続出願である。
【技術分野】
【０００２】
本発明は、皮膚上で皮脂、汗、および他の物質を吸収し、そして限定ではないが、表皮、真皮および角質層を含む皮膚に硫黄を送達するための組成物と方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
限定ではないが、皮脂（皮脂線の脂肪の分泌）、汗、化粧、およびほこり、並びに皮膚に塗布される化粧品および医薬品の残渣（総括して、「皮膚材料」）を含む、皮膚上に蓄積する材料によって、皮膚が刺激され、ある皮膚障害が悪化することもある。限定ではないが脂漏症、しゅさ性座瘡および尋常性座瘡を含む皮膚障害を持つ患者が多数の溶液、ローションおよびクリームにより治療される。しかしながら、限定ではないが、皮膚材料を含む皮膚刺激物の問題はこれらの治療物の使用の間および後でも続く。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
本発明は、限定ではないが角質層、表皮、および真皮を含む皮膚に硫黄を送達し、そし

て皮膚刺激物（限定ではないが皮膚材料、例えば汗、皮脂、水分、表皮代謝物の成分、並びに皮膚に塗布される化粧品と医薬品の残渣を含む）も吸収する一方で硫黄を皮膚吸収することに備えるものである。先行技術においては、これらの２つの作用は吸収作用と相互に対抗し、硫黄または硫黄誘導体の送達を阻害することが知られていた。

【０００５】

硫黄（または単体硫黄）は化学的に活性な元素である。元素の形に加えて、硫黄は多数の化合物を形成する。本発明での使用に好適な硫黄の形は、皮膚科学用組成物で有用であることが知られている単体硫黄の形であり、限定ではないが、コロイド状硫黄、コーティングされた硫黄、エンロービングされた硫黄、捕捉された硫黄、ヒュームド硫黄、沈降硫黄、洗浄硫黄および昇華硫黄、硫黄乳および硫黄華を含む。本発明での使用に好ましい形の単体硫黄は沈降硫黄である。

【０００６】

「硫黄誘導体」は、有機あるいは無機硫化物、無機亜硫酸塩、有機あるいは無機メルカプタン、または使用者の皮膚または毛髪に施される以外の任意のものを含有するいかなる組成物も意味し、限定ではないがカチオン性硫黄化合物、例えば硫化セレン、硫化カリウム、多硫化カリウム、多硫化カルシウム、H_2S、硫酸、二硫化物、二酸化硫黄、チオール、有機塩、スルファセタミドナトリウム、またはこれらの組み合わせ物（最も好ましくはスルファセタミドナトリウム）を含む。

【０００７】

本発明に関連する使用に好適な無機硫化物は、皮膚科学用組成物で有用であることが知られている無機硫化物であり、そして限定ではないが、硫化セレン、チオ硫酸ナトリウム並びに式：ＲＳ、ＲＳＨ、R_2S、ＲＳＳＲ、またはＲＳＳＨ（ここで、Ｒは硫黄とイオン的あるいは共有結合的に結合することができる無機元素である）を有する無機硫化物を含む。

【０００８】

本発明に関連する使用に好適な有機硫化物は、皮膚科学用組成物で有用であることが知られている有機硫化物であり、そして式：ＲＳ、R_2S、ＲＳＨ、Ｒ’ＳＳＲ’、またはＲ’ＳＳＨ（ここで、Ｒ’は硫黄とイオン的あるいは共有結合的に結合することができる有機化合物とその塩である）を有する有機硫化物を含む。例示の有機硫化物は、限定ではないがチオグリコール酸ナトリウム（メルカプト酢酸ナトリウム）とグルアチオンを含む。

【０００９】

本発明での使用に好適な無機亜硫酸塩は、皮膚科学用組成物で有用であることが知られている無機亜硫酸塩であり、限定ではないが、亜硫酸塩とメタ重亜硫酸塩を含む。

【００１０】

活性成分（活性成分は、限定ではないが、硫黄と硫黄誘導体を含む）用のキャリアは、活性成分の送達と両立し、そして被験者に対して有害でないという意味で「皮膚科学的に許容し得る」ものでなければならない。キャリアは局所投与に好適なものを含み、そして当業界で既知の方法により製造されるものであってもよい。

【００１１】

皮膚は、哺乳類、好ましくはヒト、ネコまたはイヌの表皮、真皮、角質層またはこれらの組み合わせ物を含むように定義される。

【００１２】

本発明の態様は、硫黄、１つ以上の硫黄誘導体、および１つ以上の高吸収基剤を含む高吸収組成物である。高吸収基剤は、１つ以上の非膨潤性粘土、１つ以上のガム、１つ以上の膨潤性粘土、１つ以上のケイ素、またはこれらの組み合わせ物を含む。この高吸収基剤は、硫黄および硫黄誘導体の浸透と皮膚への送達を可能とせしめ、そしてまた、限定ではないが、皮膚材料を含む皮膚刺激物（または刺激物）も吸収する。

【００１３】

硫黄を単体硫黄として、あるいは硫黄誘導体として治療として有効な方法で皮膚に送達

してもよい。皮膚に送達されると、硫黄または硫黄誘導体は直接に作用してもよく、あるいは最初に別の硫黄含有化学物質に変換されてもよい。

【００１４】

粘土材料は、低嵩密度と層状格子の結晶構造を特徴とする吸収性鉱物である。これらの鉱物はケイ酸、H_4SiO_4の縮合した形から誘導され、ここで各ケイ素原子は４個の酸素原子により取り囲まれ、四面体構造を誘導する。共通の酸素原子を共有することにより、この四面体構造が連結すると、鎖または二次元シートを形成する。粘土材料は、中心のアルミナ八面体シートを含むこのようなシリカ四面体シートから構成される。この非膨潤性粘土は、好ましくはカオリン、近似式$Al_2O_8 \cdot 2SiO_2 \cdot H_2O$の水和ケイ酸アルミニウム、例えばＶａｎｃｌａｙを含む。膨潤性粘土は、この乾燥した粘土を水と接触させた場合、極めて大きく膨潤することが知られており、そしてスメクタイト、例えばモンモリロナイト、ベントナイト、クリノプチロライト、バーミキュライト、マガダイト、スメクタイト、ラポナイト、およびバイデライト、好ましくはケイ酸マグネシウムアルミニウム、例えばＲ．Ｔ．Ｖａｎｄｅｒｂｉｌｔ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｉｎｃ．（Ｎｏｒｗａｌｋ，Ｃｏｎｎｅｃｔｉｃｕｔ）のＶｅｅｇｕｍ Ｕｌｔｒａを含む。

【００１５】

このガムは、天然ガム、人工ガムまたはこれらの組み合わせ物、好ましくはＸａｎｔｈｏｉｎｏｎａｓ ｃａｍｐｅｓｔｒｉｓにより炭水化物の純粋培養発酵することによって製造される高分子量ヘテロポリサッカライドガムであるキサンタンガム、例えばＣａｌｇｏｎ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ（Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ，ＰＡ）のＫｅｌｔｒｏｌ ＣＧＦを含む。

【００１６】

ケイ素は、シリカ、コロイド状シリカ、コロイド状水和シリカ、沈降シリカ、またはシリカゲルを含有する任意の組成物を意味し、限定ではないが、二酸化ケイ素を含む。

【００１７】

もう一つの態様は、水、キサンタンガム、ケイ酸マグネシウムアルミウム、カオリン、二酸化ケイ素、スルファセタミドナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸ＰＥＧ－１００、キラヤエキス、ベンジルアルコール、および硫黄を含む組成物を含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１８】

本発明は、特許請求により定義されているために、本明細書に記述されるいかなる機構によっても限定されるものでない。

【００１９】

本発明の一つの態様は、硫黄、１つ以上の硫黄誘導体、例えばスルファセタミドナトリウム、亜硫酸塩、メルカプタンまたはこれらの組み合わせ物（好ましくはスルファセタミドナトリウム）、および高吸収基剤を含む薬学的に許容し得るキャリアを含む組成物である。この組成物が動物の皮膚、好ましくはヒトの皮膚上で堆積する場合には、硫黄と硫黄誘導体は、皮膚材料、例えば皮脂、水分および汗成分により皮膚表面層上で、皮膚表面層内で、あるいはこの両方で硫黄誘導体に変換されてもよい。これらの硫黄誘導体は、抗菌性、抗真菌性、抗寄生虫性またはこれらメリットの混じったものを有するものであってもよい。この組成物は皮膚材料などの刺激物を吸収する。

【００２０】

もう一つの態様においては、高吸収基剤は、１つ以上の非膨潤性粘土（限定ではないがカオリンを含む）、１つ以上の膨潤性粘土（限定ではないがモンモリロナイト粘土、好ましくはケイ酸マグネシウムアルミニウム、ベントナイト、ヘクトライト、例えば、Ｒｈｅｏｘ，Ｉｎｃ．（Ｈｉｇｈｔｓｔｏｗｎ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ）のジメチルジステアリルアンモニウムヘクトライトであり、そして懸濁剤／非界面活性剤および溶剤／粘度低下剤であるＢｅｎｔｏｎｅ（登録商標）３８、および表面反応性モンモリロナイトを含む）、（限定ではないがステアラアルコニウムヘクトライトを含む）、１つ以上の天然ガム（

限定ではないがキサンタンガム、グアールガム、アラビアゴム、カラギーナンおよびアルギネートを含む）、１つ以上の非イオン性界面活性剤（限定ではないがステアレート、パルミトステアレート、グリセリド、ソルビタンエステル、ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレングリコールエステル、C_{20}－C_{24}グリセリルおよび乳化性ワックスを含む）および１つ以上の親水性溶剤（限定ではないが水、グリセリン、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールを含む）を含む。

【００２１】

本発明の一つの態様は、皮膚から刺激物を吸収し、そして皮膚に硫黄を送達するための方法を含む。約６．５～約８．１のｐＨを持つ、硫黄、１つ以上の硫黄誘導体、例えばスルファセタミドナトリウム、亜硫酸塩、メルカプタンまたはこれらの組み合わせ物（最も好ましくはスルファセタミドナトリウム）、および高吸収基剤の組成物を罹患した皮膚に局所的に塗布する。この高吸収基剤は、非膨潤性粘土、ガム、膨潤性粘土、ケイ素またはこれらの組み合わせ物を含む。この非膨潤性粘土は、好ましくは約１５－２０％（すべてのパーセントは重量パーセントである）で、更に好ましくは約１８．００％で存在する。このガムは、好ましくは約０．２０－１．００％で、更に好ましくは約０．３０％で存在する。この膨潤性粘土は、好ましくは約１．００－２．００％で、更に好ましくは約１．５０％で存在する。このケイ素は、好ましくは約０．００－１０．００％で、更に好ましくは約５．００％で存在する。この組成物は、皮膚に塗布され、皮膚から刺激物を吸収し、そして皮膚に硫黄を送達する。この送達される硫黄は、硫黄、硫黄誘導体またはこれらの組み合わせ物からのものであってもよい。

【００２２】

もう一つの態様は、水、キサンタンガム、ケイ酸マグネシウムアルミウム、カオリン、二酸化ケイ素、スルファセタミドナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸ＰＥＧ－１００、キラヤエキス（例えば、Ｇａｔｔｅｆｏｓｓｅ Ｓ．Ａ．（Ｓａｉｎｔ Ｐｒｉｅｓｔ Ｃｅｄｅｘ，Ｆｒａｎｃｅ）製のプロピレングリコールと水混合物であるＶｅｇｅｔｏｌ（登録商標）Ｂｏｉｓ ｄｅ Ｐａｎａｍａまたは Ｑｕｉｌｌａｉａ Ｖｅｇｅｔｏｌ（登録商標）ＧＲ－０３８Ｈｙｄｒｏ）、ベンジルアルコール、および硫黄を含む組成物を含む。このステアリン酸グリセリルとステアリン酸ＰＥＧ－１００（Ｌｉｐｏ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．（Ｐａｔｅｒｓｏｎ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ）製のＬｉｐｏｍｕｌｓｅ（登録商標）１６５など）は、軟化性、乳化性および界面活性を有する。本発明における高吸収基剤は刺激物の吸収を促進するが、皮膚への活性成分、硫黄誘導体の送達を阻害しない。

【００２３】

本発明のもう一つの態様は皮膚中での硫黄の吸収を増進するための方法である。約６．５～約８．１のｐＨを持つ、硫黄、１つ以上の硫黄誘導体、例えばスルファセタミドナトリウム、亜硫酸塩、メルカプタンまたはこれらの組み合わせ物（最も好ましくはスルファセタミドナトリウム）、および高吸収基剤の組成物を罹患した皮膚に局所的に塗布する。この硫黄誘導体は、好ましくは約１０％－１５重量％で存在する。この硫黄は皮膚中で吸収されてもよく；そして硫黄、硫黄誘導体またはこれらの組み合わせ物からのものでもよい。

【００２４】

本発明のもう一つの態様は、皮膚に硫黄（この組成物中の硫黄、硫黄誘導体、またはこれらの組み合わせ物からの）を送達し、そして限定ではないが皮膚材料を含む刺激物をヒト被験者の顔の皮膚から吸収する方法である。約６．５～約８．１のｐＨを持つ、硫黄、１つ以上の硫黄誘導体、例えばスルファセタミドナトリウム、亜硫酸塩、メルカプタンまたはこれらの組み合わせ物（最も好ましくはスルファセタミドナトリウム）、および高吸収基剤の組成物を罹患した皮膚に局所的に塗布する。この硫黄は好ましくは約５％で存在し、そして更なる硫黄誘導体は好ましくは約１０％で存在する。

【実施例１】

【００２５】

本発明の一つの態様は次の好ましい組成物である。

【００２６】

【表１】

CTFA名	ﾊﾟｰｾﾝﾄw/w
相A	
精製水	41.76
ｷｻﾝﾀﾝｶﾞﾑNF	0.30
相B	
ｶｵﾘﾝUSP	18.00
二酸化ケイ素NF	5.00
ｽﾙﾌｧｾﾀﾐﾄﾞﾅﾄﾘｳﾑUSP	11.29
ﾁｵ硫酸ﾅﾄﾘｳﾑ	0.10
相C	
ｽﾃｱﾘﾝ酸ｸﾞﾘｾﾘﾙ&ｽﾃｱﾘﾝ酸PEG-100	10.00
ｷﾗﾔｴｷｽ	1.00
ﾍﾞﾝｼﾞﾙｱﾙｺｰﾙNF	1.00
相D	
沈降硫黄USP	5.00
相E	
ﾏﾝｻｸ(14%ｱﾙｺｰﾙ)	5.00
芳香剤 27160	0.05

【実施例２】

【００２７】

皮膚浸透セル中に取り付けた濡れた切除したヒト皮膚の表面にスルファセタミドナトリウムに加えて５％の硫黄（放射能標識された）を含有する、本発明による組成物を実生活での使用レベルで塗布した。１２時間後、この皮膚をリンスし、拭き取り、次に２回目の用量を更に１２時間塗布した。次に、この放射能標識された硫黄を（ａ）角膜層の表面と角質層内で；（ｂ）表皮内および真皮内で；そして（ｃ）皮膚を通過した量を表す、皮膚の下のレザバー内（このレザバーは、皮膚の下での血液循環を模倣するように設計されて

いる）で定量した。

【００２８】

本発明をもう一つの態様において使用して、レザバーに関するデータにおいて証明されるように、真皮および表皮の下に、そして全身的に硫黄を送達してもよい。

【００２９】

次の表はこの実施例からの結果を示す。

【００３０】

【表２】

堆積した硫黄のﾏｲｸﾛｸﾞﾗﾑ量

角質層上	角質層内	表皮中	真皮中	ﾚｻﾞﾊﾞｰ中
1344	295	117	27	26

【００３１】

皮膚上で堆積した硫黄の用量の２５％以上が角質層の表面の下で吸収された。角質層、表皮および真皮は、病変および炎症がこれらの中で起こるために重要な領域であり、そしてこの組成物は病変および炎症の治療および予防に有用である。

【実施例３】

【００３２】

皮膚浸透セル中に取り付けた濡れた切除したヒト皮膚の表面にスルファセタミドナトリウムに加えて放射能標識された硫黄（Ｓ３５）を含有する、次の表に示す本発明による４つの高吸収調剤を実生活での使用レベルで塗布した。各治療剤を皮膚上に２０分間放置し、その後すすぎ、一度拭き取った。１２時間後、各調剤の２回目の用量を更に２０分間塗布し、すすぎ、一度拭き取った。

【００３３】

２４時間で、この皮膚を各セルから取り外し、そして放射能標識された硫黄の量を（ａ）角膜層の表面と角質層内で；（ｂ）表皮内および真皮内で；そして（ｃ）皮膚を通過した量を表す、皮膚の下のレザバー内で定量した。

【００３４】

【表３】

調剤A

CTFA名	パーセントw/w
精製水	41.76
キサンタンガムNF	0.30
ケイ酸マグネシウムアルミニウム	1.50
カオリンUSP	18.00
二酸化ケイ素NF	5.00
スルファセタミドナトリウム USP	11.29
チオ硫酸ナトリウム	0.10
ステアリン酸グリセリル&ステアリン酸PEG-100	10.00
キラヤエキス	1.00
ベンジルアルコールNF	1.00
沈降硫黄USP	5.00
マンサク(14%アルコール)	5.00
芳香剤 27160	0.05

【００３５】

【表４】

調剤B

CTFA	パーセントw/w
蒸留水	41.76
キサンタンガムNF	0.30
ケイ酸マグネシウムアルミニウム	1.50
ステアリン酸グリセリル&ステアリン酸PEG-100	10.00
キラヤエキス	1.00
ベンジルアルコール	1.00
カオリンUSP	18.00
二酸化ケイ素	2.00
スルファセタミドナトリウムUSP	11.29
チオ硫酸ナトリウム	0.10
沈降硫黄USP	5.00
二酸化ケイ素	3.00
マンサク(14%アルコール)	5.00
芳香剤 27160	0.05

【００３６】

【表５】

調剤C

CTFA	パーセントw/w
蒸留水	46.76
キサンタンガムNF	0.30
ケイ酸マグネシウムアルミニウム	1.50
ステアリン酸グリセリル&ステアリン酸PEG100	10.00
キラヤエキス(例えば Vegetol® Bois de Panama)	1.00
ベンジルアルコール NF	1.00
カオリンUSP	18.00
スルファセタミドナトリウムUSP	11.29
チオ硫酸ナトリウム	0.10
沈降硫黄	5.00
マンサク(14%アルコール)	5.00
芳香剤 27160	0.50

【００３７】

【表６】

調剤D

CTFA	パーセントw/w
蒸留水	46.76
キサンタンガムNF	0.30
ケイ酸マグネシウムアルミニウム	1.50
ステアリン酸グリセリル&ステアリン酸PEG100	10.00
キラヤエキス(例えばVegetol® Bois de Panama)	1.00
ベンジルアルコールNF	1.00
カオリンUSP	16.00
ヘクトライト(例えばBentone® 38)	2.00
スルファセタミドナトリウムUSP	11.29
チオ硫酸ナトリウム	0.10
沈降硫黄	5.00
マンサク(14%アルコール)	5.00
芳香剤27160	0.05

【００３８】

次の表はこの４つの高吸収調剤から送達される硫黄のマイクログラムでのデータを示す。

【００３９】

【表７】

	角質層上	角質層内	表皮中	真皮中	ﾚｻﾞﾊﾞｰ中
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

【００４０】
この調剤の各々により放出される硫黄は実質的であり、容易に測定可能であった。
【００４１】
終わりに、吸収されないか、あるいは生体利用性でなかった角質層の表面に残った硫黄の量を除いて、調剤Ａと調剤Ｂ、ＣおよびＤの間に殆ど差異がなかった。このように、この高吸収性調剤は硫黄の皮膚の生体利用度を損なわなかった。
【００４２】
本発明を本発明の詳細な説明と一緒に説明したが、前出の説明は本発明を例示することを意図したものものであって、添付の請求の範囲により定義される本発明の範囲を制限することを意図したものでないことが理解される。次の特許請求をよく見れば、他の局面、利点、および改変は明白である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/39375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : A61K 7/48
US CL : 424/ 117, 401, 485; 514/613, 886, 887
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/ 117, 401, 485; 514/613, 886, 887

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Harry's Cosmeticlogy by Ralph Harry

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
West (all data bases)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	LIN ET AL, THERAPY, SULFUR REVISITED, AMERICAN JOURNAL OF DERMATOLOGY, 1988, , PGS. 553-558, SEE TABLES II and IV.	1-15, 20,30-36,41-45,50,56, 60,81 --- 16-19, 21-29, 37-40, 46-19, 21-29,37-39.51-55, 57-59,61-62
Y	US, 4,388,301 A (KLEIN) 14 JUNE 1983 (14.06.1983), ABSTRACT, COLUMNS 2-3, EXAMPLE IV.	16-19, 21-29, 37-40, 46-49,57-59,61-62
Y	MICHALUN, MILADY'S SKIN CARE AND COSMETIC INGREDIENTS DICTIONARY, 1994, page 317, SEE ENTIRE DOCUMENT.	16-19, 21-29, 37-40, 46-49, 51-55, 57-59, 61-62
X --- A	JP 03-002124 (PHONETIC CORP.) 08 JANUARY 1991 (08.01.1991, page 5, lines 5-14, pages 6-12.	63, 65, 71-72 --- 64, 66-70, 73-80

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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

"E" 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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 June 2003 (11.06.2003)	11 AUG 2003
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 JYOTHSNA A VENKAT Telephone No. 703-308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/39375

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

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

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/39375

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

Group I, claim(s) 1-62 and 81, drawn to method for absorbing irritants in the skin and delivering sulfur to the skin.

Group II, claim(s) s 63-80, drawn to method for enhancing absorption of sulfur in the skin.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the technical feature of Group I is absorbing irritants in the skin and the technical feature of Group II is method for enhancing the absorption of sulfur in the skin and both the groups lack the same technical feature and thus they do not relate to single general inventive concept.

フロントページの続き

(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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,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,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ガンズ，ユージーン・エイチ
アメリカ合衆国コネチカット州０６８８０ウエストポート・ハーベストコモンズ５１４

Ｆターム(参考) 4C076 BB31 CC18 DD21 DD27 DD28 DD37 DD46 EE30 EE56 FF34
FF68
4C086 AA01 AA02 HA08 HA17 HA25 MA03 MA05 MA63 NA10 NA11
ZA89