

(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2005-513055**(P2005-513055A)**(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)
A 6 1 K 31/63	A 6 1 K 31/63	4 C O 7 6
A 6 1 K 31/095	A 6 1 K 31/095	4 C O 8 6
A 6 1 K 33/04	A 6 1 K 33/04	4 C 2 O 6
A 6 1 K 47/04	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/36	A 6 1 K 47/36	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-552227 (P2003-552227)	(71) 出願人	504232147
(86) (22) 出願日	平成14年12月10日 (2002.12.10)		メデイクス・ファーマシューチカル・コー
(85) 翻訳文提出日	平成16年6月16日 (2004.6.16)		ポレーション
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/039379		アメリカ合衆国アリゾナ州85258スコ
(87) 国際公開番号	W02003/051294		ッツデイル・ノースハイドンロード812
(87) 国際公開日	平成15年6月26日 (2003.6.26)		5
(31) 優先権主張番号	10/022,476	(74) 代理人	100060782
(32) 優先日	平成13年12月18日 (2001.12.18)		弁理士 小田島 平吉
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	シヤクナイ, ジョナ
			アメリカ合衆国アリゾナ州85258スコ
			ッツデイル・ノースハイドンロード812
			5
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 殺ダニ剤組成物および方法

(57) 【要約】

硫黄、1つ以上の硫黄誘導体および皮膚科学的に許容し得るキャリアを含む組成物を使用する、皮膚ダニを処置し、予防し、そして皮膚ダニの侵襲に関連する哺乳類の皮膚炎症を治療し、予防するための方法。この組成物は好ましくはクレンザーである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

硫黄、1つ以上の硫黄誘導体および皮膚科学的に許容し得るキャリアを含む組成物を皮膚に塗布することを含む皮膚ダニの侵襲を処置するための方法。

【請求項 2】

前記皮膚から前記組成物を洗い流すことを更に含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記皮膚から前記組成物を再度洗い流すことを更に含む請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記組成物がクレンザーを含む請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 5】

前記組成物が 6.5～8.1 の pH を有する請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記組成物が約 7.0～約 8.1 の pH を有する請求項 1、2、あるいは 3 に記載の方法。

【請求項 7】

前記組成物が約 7.7～約 8.1 の pH を有する請求項 1、2、あるいは 3 に記載の方法。

【請求項 8】

前記組成物が約 7.3～約 7.7 の pH を有する請求項 1、2、あるいは 3 に記載の方法。

20

【請求項 9】

前記組成物が 6.5～8.1 の pH のクレンザーを含む請求項 1、2、あるいは 3 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；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 に記載の方法。

30

【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を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記組成物が 6.5～8.1 の pH のクレンザーを含み、そして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% の範囲で存在する請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

前記組成物が 6.5～8.1 の pH のクレンザーを含み、そして前記硫黄誘導体が約 10% の範囲で存在するスルファセタミドナトリウムを含み、そして前記硫黄が約 5% の範囲で存在する請求項 1、2、あるいは 3 に記載の方法。

40

【請求項 16】

前記ダニが *Demodex* 属のものである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記キャリアが水性基剤を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記組成物が高吸収基剤を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

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

50

を含む請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記非膨潤性粘土がカオリンを含む請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記非膨潤性粘土が約 18.00% で存在する請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

前記ガムがキサントガムを含む請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

前記ガムが約 0.30% で存在する請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

前記膨潤性粘土がケイ酸マグネシウムアルミウムを含む請求項 19 に記載の方法。

【請求項 25】

前記膨潤性粘土が約 1.50% で存在する請求項 19 に記載の方法。

【請求項 26】

前記ケイ素が二酸化ケイ素を含む請求項 19 に記載の方法。

【請求項 27】

前記ケイ素が約 5.00% で存在する請求項 19 に記載の方法。

【請求項 28】

前記組成物が水を更に含む請求項 19 に記載の方法。

【請求項 29】

前記水が約 40-50% で存在する請求項 19 に記載の方法。

【請求項 30】

硫黄、1つ以上の硫黄誘導体および皮膚科学的に許容し得るキャリアを含む組成物を皮膚に塗布することを含む皮膚ダニの侵襲を予防するための方法。

【請求項 31】

前記皮膚から前記組成物を洗い流すことを更に含む請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記皮膚から前記組成物を再度洗い落すことを更に含む請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記組成物がクレンザーを含む請求項 30 に記載の方法。

【請求項 34】

前記組成物が約 7.0~約 8.1 の pH を有する請求項 30、31、あるいは 32 に記載の方法。

【請求項 35】

前記組成物が約 7.7~約 8.1 の pH を有する請求項 30、31、あるいは 32 に記載の方法。

【請求項 36】

前記組成物が約 7.3~約 7.7 の pH を有する請求項 30、31、あるいは 32 に記載の方法。

【請求項 37】

前記組成物が 6.5~8.1 の pH のクレンザーを含む請求項 30、31、あるいは 32 に記載の方法。

【請求項 38】

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 30 に記載の方法。

【請求項 39】

前記硫黄誘導体が硫化セレン、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；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 30 に記載の方法。

【請求項 40】

10

20

30

40

50

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 30 に記載の方法。

【請求項 41】

前記組成物が 6.5～8.1 の pH のクレンザーを含み、そして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 30、31、あるいは 32 に記載の方法。

【請求項 42】

前記硫黄誘導体が約 10 % の範囲で存在する請求項 39 に記載の方法。

【請求項 43】

前記組成物が 6.5～8.1 の pH のクレンザーを含み、そして前記硫黄誘導体が約 10 % の範囲で存在するスルファセタミドナトリウムを含み、そして前記硫黄が約 5 % の範囲で存在する請求項 30、31、あるいは 32 に記載の方法。

10

【請求項 44】

前記ダニが Demodex 属のものである請求項 30 に記載の方法。

【請求項 45】

前記キャリアが水性基剤を含む請求項 30 に記載の方法。

【請求項 46】

前記組成物が高吸収基剤を含む請求項 30 に記載の方法。

【請求項 47】

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 46 に記載の方法。

【請求項 48】

20

前記非膨潤性粘土がカオリンを含む請求項 47 に記載の方法。

【請求項 49】

前記非膨潤性粘土が約 18.00 % で存在する請求項 47 に記載の方法。

【請求項 50】

前記ガムがキサントガムを含む請求項 47 に記載の方法。

【請求項 51】

前記ガムが約 0.30 % で存在する請求項 47 に記載の方法。

【請求項 52】

前記膨潤性粘土がケイ酸マグネシウムアルミウムを含む請求項 47 に記載の方法。

【請求項 53】

30

前記膨潤性粘土が約 1.50 % で存在する請求項 47 に記載の方法。

【請求項 54】

前記ケイ素が二酸化ケイ素を含む請求項 47 に記載の方法。

【請求項 55】

前記ケイ素が約 5.00 % で存在する請求項 47 に記載の方法。

【請求項 56】

前記組成物が水を更に含む請求項 47 に記載の方法。

【請求項 57】

前記水が約 40－50 % で存在する請求項 47 に記載の方法。

【請求項 58】

40

約 5 % の硫黄、約 10 % のスルファセタミドナトリウムおよび皮膚科学的に許容し得るキャリアを含むクレンザーを含み、約 6.5～8.1 の pH を有する組成物を皮膚に塗布すること；

前記皮膚から前記組成物を洗い落とし、再度洗い落とすこと
を含む皮膚ダニの侵襲を処置するための方法。

【請求項 59】

硫黄、1 つ以上の硫黄誘導体および皮膚科学的に許容し得るキャリアを含む組成物を皮膚に塗布することを含む皮膚ダニの侵襲に関連する皮膚炎症を低減するための方法。

【請求項 60】

前記皮膚から前記組成物を洗い落とすことを更に含む請求項 59 に記載の方法。

50

【請求項 6 1】

前記皮膚から前記組成物を再度洗い落すことを更に含む請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記組成物がクレンザーを含む請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記組成物が約 7. 0 ～約 8. 1 の pH を有する請求項 5 9、6 0、あるいは 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記組成物が約 7. 7 ～約 8. 1 の pH を有する請求項 5 9、6 0、あるいは 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記組成物が約 7. 3 ～約 7. 7 の pH を有する請求項 5 9、6 0、あるいは 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記組成物が 6. 5 ～8. 1 の pH のクレンザーを含む請求項 5 9、6 0、あるいは 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 7】

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 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記硫黄誘導体が硫化セレン、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；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 5 9 に記載の方法。

【請求項 6 9】

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 5 9 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記組成物が 6. 5 ～8. 1 の pH のクレンザーを含み、そして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 5 9、6 0、あるいは 6 1 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記硫黄誘導体が約 1 0 % の範囲で存在する請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記組成物が 6. 5 ～8. 1 の pH のクレンザーを含み、そして前記硫黄誘導体が約 1 0 % の範囲で存在するスルファセタミドナトリウムを含み、そして前記硫黄が約 5 % の範囲で存在する請求項 5 9、6 0、あるいは 6 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記ダニが *Demodex* 属のものである請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記キャリアが水性基剤を含む請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記組成物が高吸収基剤を含む請求項 5 9 に記載の方法。

【請求項 7 6】

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 7 5 に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記非膨潤性粘土がカオリンを含む請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記非膨潤性粘土が約 1 8. 0 0 % で存在する請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記ガムがキサントガムを含む請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 8 0】

10

20

30

40

50

前記ガムが約 0.30 % で存在する請求項 76 に記載の方法。

【請求項 81】

前記膨潤性粘土がケイ酸マグネシウムアルミウムを含む請求項 76 に記載の方法。

【請求項 82】

前記膨潤性粘土が約 1.50 % で存在する請求項 76 に記載の方法。

【請求項 83】

前記ケイ素が二酸化ケイ素を含む請求項 76 に記載の方法。

【請求項 84】

前記ケイ素が約 5.00 % で存在する請求項 76 に記載の方法。

【請求項 85】

前記組成物が水を更に含む請求項 76 に記載の方法。

【請求項 86】

前記水が約 40 - 50 % で存在する請求項 85 に記載の方法。

【請求項 87】

硫黄、1 つ以上の硫黄誘導体および皮膚科学的に許容し得るキャリアを含む組成物を皮膚に塗布することを含む皮膚ダニの侵襲に関連する皮膚炎症を低減するための方法。

【請求項 88】

前記皮膚から前記組成物を洗い落すことを更に含む請求項 87 に記載の方法。

【請求項 89】

前記皮膚から前記組成物を再度洗い落すことを更に含む請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記組成物がクレンザーを含む請求項 87 に記載の方法。

【請求項 91】

前記組成物が約 7.0 ~ 約 8.1 の pH を有する請求項 87、88、あるいは 89 に記載の方法。

【請求項 92】

前記組成物が約 7.7 ~ 約 8.1 の pH を有する請求項 87、88、あるいは 89 に記載の方法。

【請求項 93】

前記組成物が約 7.3 ~ 約 7.7 の pH を有する請求項 87、88、あるいは 89 に記載の方法。

【請求項 94】

前記組成物が 6.5 ~ 8.1 の pH のクレンザーを含む請求項 87、88、あるいは 89 に記載の方法。

【請求項 95】

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 87 に記載の方法。

【請求項 96】

前記硫黄誘導体が硫化セレン、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；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 87 に記載の方法。

【請求項 97】

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 87 に記載の方法。

【請求項 98】

前記組成物が 6.5 ~ 8.1 の pH のクレンザーを含み、そして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 87、88、あるいは 89 に記載の方法。

【請求項 99】

前記硫黄誘導体が約 10 % の範囲で存在する請求項 96 に記載の方法。

【請求項 100】

前記組成物が 6.5 ~ 8.1 の pH のクレンザーを含み、そして前記硫黄誘導体が約 1

10

20

30

40

50

0 %の範囲で存在するスルファセタミドナトリウムを含み、そして前記硫黄が約 5 %の範囲で存在する請求項 87、88、あるいは89に記載の方法。

【請求項 101】

前記ダニが *Demodex* 属のものである請求項 87に記載の方法。

【請求項 102】

前記キャリアが水性基剤を含む請求項 87に記載の方法。

【請求項 103】

前記組成物が高吸収基剤を含む請求項 87に記載の方法。

【請求項 104】

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 103に記載の方法。 10

【請求項 105】

前記非膨潤性粘土がカオリンを含む請求項 103に記載の方法。

【請求項 106】

前記非膨潤性粘土が約 18.00 %で存在する請求項 103に記載の方法。

【請求項 107】

前記ガムがキサントガムを含む請求項 103に記載の方法。

【請求項 108】

前記ガムが約 0.30 %で存在する請求項 103に記載の方法。

【請求項 109】

前記膨潤性粘土がケイ酸マグネシウムアルミウムを含む請求項 103に記載の方法。 20

【請求項 110】

前記膨潤性粘土が約 1.50 %で存在する請求項 103に記載の方法。

【請求項 111】

前記ケイ素が二酸化ケイ素を含む請求項 103に記載の方法。

【請求項 112】

前記ケイ素が約 5.00 %で存在する請求項 103に記載の方法。

【請求項 113】

前記組成物が水を更に含む請求項 103に記載の方法。

【請求項 114】

前記水が約 40 – 50 %で存在する請求項 104に記載の方法。 30

【請求項 115】

約 5 %の硫黄、約 10 %のスルファセタミドナトリウムおよび皮膚科学的に許容し得るキャリアを含むクレンザーを含み、約 6.5 ~ 8.1 の pH を有する組成物を皮膚に塗布すること；

前記皮膚から前記組成物を洗い落とし、そして再度洗い落とすこと
を含む皮膚ダニの侵襲を予防するための方法。

【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09/647, 881の部分継続出願である。 40

【技術分野】

【0002】

本発明は、哺乳類、特にヒトの皮膚の侵襲を処置（限定ではないが、部分的な縮小を含む）し、予防するための組成物と方法に関する。これらのダニは、通常、*Acarina* 目のものであり、そして限定ではないが小胞ダニ、食物ダニ、ニワトリダニ、穀物ダニ、ツツガムシダニ、ネズミダニ、および疥癬を含む、すべての皮膚ダニを含む。本発明は、特に *Demodex* 属のダニに関する。

【背景技術】

【0003】

Acarina目の皮膚ダニは、しばしば毛包脂線漏斗を含む表皮中に、また時には角質層および真皮中に存在する。Demodexダニ、特にDemodex folliculorumおよびDemodex brevisは、皮膚生検により脂線および毛囊中で検出可能である。通常、小生息数のダニがヒト皮膚に生息しているが、過剰のダニまたはダニに対する特別な感受性が皮膚に対する過敏を生じる。この過敏は、限定ではないが、しゅさ性座瘡および尋常性座瘡を含む、他の皮膚障害を悪化させる可能性がある。ダニは皮膚障害における皮膚炎症を著しく助長することがあると考えられてきた。ダニの低減は皮膚炎症の低減と関連付けがなされてきて、そしてダニの低減は治療の利点であると考えられる。

10

【0004】

ダニによる皮膚炎症は深真皮の中に延び、そして真皮のコラーゲンの中に若干延びて血管を包囲する。疥癬(Sarcoptes scabiei var. humanus)を例外として、昆虫部分は角質層内に滅多に見られない。

【0005】

Demodexダニは皮膚の中に掘り進むが、他の非疥癬ダニは一般にそうではない。非Demodexの非疥癬の侵襲の処置は慣用的に温石けん浴からなる。先行技術における疥癬治療を含む他のダニ治療は、ペルメトリンクリームとそれに続くリンデンおよび時には硫黄を含むものであった。加えて、角質溶解剤による予備治療も使用されてきた。疥癬の症状と兆候を隠すために、グルココルチコイド投与が使用されてきたが、侵襲が続き、そしてダニがなお透過可能である。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

当該技術は硫黄治療を避ける傾向があり、そして現在好まれる治療は殺虫剤治療、例えばペルメトリンおよびリンデンである。しかしながら、殺虫剤治療は難点を有する。これらの治療の多くは、殺虫剤への耐性が強くなり続けているアタマジラミ治療に主として有用である。第2に、ヒトの健康に及ぼす殺虫剤への暴露の長期の影響についての懸念が高まってきた。

【0007】

ダニに対する硫黄治療は臭気があり、それゆえ患者のコンプライアンスが最適でないために望ましくないと考えられてきた。硫黄ベースの殺ダニ剤に対する更なる問題は、十分な硫黄と硫黄誘導体を皮膚に堆積させることである。クレンザーと皮膚との短い接触時間および活性物質の堆積を阻止する洗浄およびすすぎ作用の固有の傾向を前提とするならば、クレンザーは、活性物質を堆積させることが困難であるために特に問題である。

30

【0008】

代替の有効な殺ダニ剤組成物に対する必要性は長い間存在した。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、硫黄、1つ以上の硫黄誘導体および皮膚科学的に許容し得るキャリアを含み、好ましくは約6.5～約8.1のpHの組成物を局所的に塗布することにより、皮膚ダニを処置、予防し、そして皮膚ダニの侵襲に関連する哺乳類の皮膚炎症を治療、予防するための方法、並びに哺乳類の皮膚の中への硫黄と硫黄誘導体の吸収を増進するための方法を指向する。

40

【0010】

本発明の態様は、皮膚ダニを治療（治療は本明細書では限定ではないが部分的な縮小を含むと定義される）、予防し、そして皮膚ダニの侵襲に関連する哺乳類の皮膚炎症を治療、予防するための有効な殺ダニ剤組成物を提供する。

【0011】

一つの態様は、硫黄、1つ以上硫黄誘導体および1つ以上皮膚科学的に許容し得るキャ

50

リアを含み、好ましくは約 6.5～約 8.1 の pH を有するクリーム形組成物の局所用溶液である。好ましい態様は、水、スルファセタミドナトリウム、プロピレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、硫黄、軽質鉱油；ポリソルベート 60、モノステアリン酸ソルビタン、セチルアルコール、水素化ココグリセリド、ステアリルアルコール、オルデノン、ベンジルアルコール、ステアリン酸グリセリル&ステアリン酸 PEG 100、リシノレイン酸亜鉛、ジメチコン、キサンタンガム、EDTA 二ナトリウム、およびチオ硫酸ナトリウムを含む。

【0012】

もう一つの態様は、メチルオレイルタウリンナトリウム、二ナトリウムオレオアミド MEA スルホスクシネート、PEG-55 プロピレングリコールオレエート、水、ココイルイセチオン酸ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベン、EDTA 二ナトリウム、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ステアリン酸グリセリル&ステアリン酸 PEG-100、BHT、チオ硫酸スルファセタミドナトリウム、ケイ酸マグネシウムアルミウム、キサンタンガムおよび硫黄を含む。 10

【0013】

もう一つの態様は、角質層およびその下に十分な量の硫黄および／または硫黄誘導体を堆積させるクレンザー組成物であり、これは、皮膚表面で硫黄誘導体に変換されたものでもよい。限定ではないが、表皮と真皮を含む角質層の下に 1 つ以上の層に十分な量の硫黄および／または硫黄誘導体を好ましくは送達し、特に好ましい態様においては、塗布後皮膚上に保持された用量の約 25%（示されるすべてのパーセントは重量パーセントである） 20

【0014】

もう一つの態様は、硫黄、1 つ以上の硫黄誘導体、および 1 つ以上の皮膚科学的に許容し得るキャリアを含む高吸収組成物である。好ましい態様は、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】

【0015】

本発明は、皮膚ダニ、特に好ましくはイヌ、ネコおよびヒト、最も好ましくはヒトからなる群から選択される哺乳類上の Acarina 目のダニの侵襲を治療および予防する方法である。更には、本発明は、哺乳類の皮膚、好ましくは皮膚ダニ侵襲に関連するヒト皮膚の皮膚炎症の治療および予防に備えるものである。これは、限定ではないが、しゅさ性座瘡を含む皮膚障害に関連する皮膚炎症の治療および予防を含む。驚くべきことには、本発明は、また、哺乳類の皮膚の中への硫黄と硫黄誘導体の吸収を増進することにより、皮膚ダニ侵襲を治療し、予防するための方法も提供する。好ましくは、本発明の態様は、ヒト皮膚上の Demodex ダニ、例えば Demodex folliculorum と Demodex brevis の治療および予防に有用である。 30

【0016】

本発明の方法において有用な組成物は、次の活性成分：硫黄および硫黄誘導体を含む有効な殺ダニ剤組成物である。 40

【0017】

本明細書で使用されるような硫黄誘導体は、有機あるいは無機の硫化物、無機亜硫酸塩、有機あるいは無機のメルカプタン、または使用者の皮膚または毛髪に施される以外のいかなるものも含有する任意の組成物を意味し、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、H₂S、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。

【0018】

硫黄（または単体硫黄）は化学的に活性な元素であり、そしていくつかの形の単体硫黄 50

がある。本発明での使用に好適な単体硫黄の形は、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、エンローピングされた硫黄、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硫黄は沈降硫黄である。

【0019】

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 は硫黄とイオンの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。

10

【0020】

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' は硫黄とイオンの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。

【0021】

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。

20

【0022】

活性成分用のキャリアは、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。

【0023】

一つの態様においては、約6.5～約8.1のpHの硫黄、硫黄誘導体、および皮膚科学的に許容し得るキャリア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、一般に約1%～約20%で存在し、好ましくは約2%～約15%で存在し、そして更に好ましくは約5%～約10重量%（すべてのパーセントは重量により示される）で存在してもよい。一般に、硫黄は、この組成物の約0.1%～約20%で、好ましくは約0.25%～約10%で、更に好ましくは約1%～約5%、そして最も好ましくは約5%で存在する。

30

【0024】

この組成物は、クレンザー、ファンデーション、クリーム、ローション、バー、パウダー、サスペンション、ゲル、オイル、乳液、高吸収基剤、クリーム形溶液、ムース、およびフォームの形をとってもよい。このクレンザーは、限定ではないが、マスク、化粧落とし剤、水和製品、剥脱剤、発泡性クレンザー、非発泡性クレンザー、ローション、発泡性洗浄剤水性ゲルおよびオイル、すすぎ形洗浄用無水ゲル、化粧落とし用乳液、および発泡性クリーム（好ましくは石けんベースの）を含む。この組成物は、好ましくはクレンザー、最も好ましくは水性基剤を含むクレンザーであり、これは、皮膚上に初期に存在するダニの約38%～45.2%を殺すことが判明した。この減少量は、生きているダニと死んだダニを皮膚から除去すること、皮膚上に残存するダニを殺すことの両方を含む。

40

【0025】

クレンザー、例えば発泡性クレンザーあるいはマスク中で本発明を実施する場合には、本発明は、クレンザーおよび、限定ではないが、皮膚ダニを含む懸濁する皮膚残渣の容易な除去を提供する。短い接触時間、クレンザーの使用に固有の洗浄作用およびすすぎ落ちのために、クレンザーにより活性薬剤を堆積させることは困難であるが、驚くべきことには、本発明は皮膚ダニを低減させるのに十分な活性薬剤を堆積させ、そして皮膚の中への硫黄と硫黄誘導体の増進された吸収をもたらす。

50

【0026】

本発明のクレンザー組成物は硫黄と硫黄誘導体を堆積させることができ、そして塗布後一度以上リンスした場合でも塗布したクレンザーの皮膚の中への吸収をもたらす。更には、例えば使用、リンスおよび再リンスすることによってクレンザー組成物を繰り返し塗布してもよい。クレンザーのこの二重の塗布は、単一の塗布よりも皮膚上に更に多くの活性薬剤を堆積させ、ダニを低減させるのに更に有効であることもある。

【0027】

本発明のクレンザー組成物中の硫黄は、好ましくは約5%で存在する。この方法によって、送達される組成物の硫黄と硫黄誘導体の約25%は、角質層、表皮、真皮、またはこれらの組み合わせ物に吸収される。

10

【0028】

硫黄および／または硫黄誘導体が皮膚上あるいは内で硫黄の他の活性形に変換することによって、本発明が少なくとも一部作用してもよいと考えられる。これは角質層または表皮中で起こってもよい。

【0029】

本発明のもう一つの態様は、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である。

【0030】

次に述べる実施例1、2および3は本発明の態様である。

20

【実施例1】

【0031】

本発明によるクリーム形の局所用溶液を次の組成により製造した。

【0032】

【表 1】

表1

CTFA 名	パーセントw/w
精製水USP	50.51
スルファセタミドナリウムUSP	11.24
プロヒレングリコール	8.00
ミリスチン酸イソプロピルNF	6.00
沈降硫黄USP	5.00
軽質鉱油	5.00
ホリスルベート60	3.40
モノステアリン酸ソルビタンNF	2.10
セチルアルコールNF	1.80
水素化コグリセリド	1.30
ステアリルアルコールNF	1.20
オルテン	1.00
ベンジルアルコールNF	1.00
ステアリン酸グリセリル & ステアリン酸PEG-100	0.85
リシレイン酸亜鉛	0.50
ジメチコン	0.50
キサンタンガムNF	0.30
EDTA二ナトリウム USP	0.10
チオ硫酸ナトリウムUSP	0.10
芳香剤	0.10

10

20

30

40

50

【実施例 2】

【0033】

本発明によるクレンザーを次の組成により製造した。

【0034】

【表 2】

表2

CTFA名	パーセントw/w
メチルオレイルタウリンナトリウム	9.00
二ナトリウムオレアミド MEAスルホサクシネート	5.00
オレイン酸PEG-55プロピレングリコール	0.80
精製水USP	51.88
ココイルイセチオン酸ナトリウム	8.50
メチルパラベン NF	0.15
プロピルパラベン NF	0.05
EDTA二ナトリウム NF	0.10
セチルアルコールNF	3.50
ステアリルアルコール	1.50
ステアリン酸グリセリル & ステアリン酸PEG-100	2.50
BHT	0.10
チオ硫酸ナトリウム USP	0.10
スルファセタミドナトリウムUSP	11.24
ケイ酸マグネシウムアルミニウムNF	0.40
キサントガムNF	0.08
沈降硫黄USP	5.00
芳香剤 27160	0.10

10

20

30

40

50

【実施例 3】

【0035】

本発明を次の組成の高吸収基剤で実施した。

【0036】

【表 3】

表3

CTFA名	パーセントw/w
相A	
精製水	41.76
キサンタンガムNF	0.30
相B	
カオリンUSP	18.00
二酸化ケイ素NF	5.00
スルファセタミドナリウム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
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

10

20

30

40

【0037】

各相を別々に混合し、次にこの相と一緒に混合して、完成品を得た。

50

【0038】

高吸収基剤は、皮膚からのある刺激物、例えば汗および表皮性代謝産物を吸収するように作用する成分（例えば、膨潤性粘土および非膨潤性粘土）を含有する組成物である。

【0039】

以下に述べる実施例4および5は、皮膚層への硫黄の送達を実証する本発明の使用態様を述べる。

【実施例4】

【0040】

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%の放射能標識された硫黄（ S^{35} ）を含有する、実施例1によるクリーム形の局所用溶液を実生活での使用レベルで塗布した。12時間後、この皮膚をすすぎ、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リザーバー内（このリザー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。 10

【0041】

もう一つの態様において本発明を使用して、リザーバーに関するデータで証明されるように、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。

【0042】

この実施例においては、放射能標識されたスルファセタミドナトリウムは入手不能であったが、スルファセタミドナトリウムが微生物皮膚活性を有することは既知である。 20

【0043】

次の表はこの実施例の組成物を用いた臨床試験の結果を示す。

【0044】

【表4】

表4

堆積した放射能標識された硫黄のマイクログラム量

角質層 表面上	角質層内	表皮中	真皮中	リザーバー中
1344	295	117	27	26

30

【0045】

皮膚上に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。ダニ侵襲による真皮性炎症は真皮の中に達する傾向があり、それゆえこの態様における治療剤は真皮の中に浸透することが有益である。

40

【実施例5】

【0046】

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放射能標識された硫黄（ S^{35} ）とスルファセタミドを含有する、実施例2によるクレンザーを塗布した。この塗布したクレンザーを20秒間「表面でマッサージ」した。20個のセルを作製した。次に 50

、6個のセルの第1の組においては、クレンザーを水ですすぎ落とし、一度拭き取った。6個のセルの第2の組においては、水のすすぎ落としと拭き取りを2回続けて行って、硫黄の堆積に更に挑んだ。時間ゼロと12時間後にこれらの2回のすすぎ落としのプログラムを各セルにおいて再び行った。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。

【0047】

次の表はこの実施例の組成物を用いた臨床試験の結果を示す。

【0048】

【表5】

10

表5

硫黄-35のマイクログラム量

Plexion クレンザー	角質層上	角質層内	表皮中	真皮中	レザバー中
すすぎ落とし 1回	40.3	9.2	9.2	3.3	1.7
すすぎ落とし 2回	5.3	6.7	8.0	1.8	2.1

20

【0049】

このデータは、塗布の20秒後に、激しくすすいだ後でも本発明が角質層、表皮および真皮に、そしてこれらの内に硫黄を有効に送達することを示す。

【0050】

30

更には、2回目のすすぎ落としと拭き取りは、角質層の表面上の硫黄の量を低下させるが、各皮膚区画の中に浸透し、効能として使用される硫黄の量にはより少ない影響を及ぼした。

【実施例6】

【0051】

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(S^{35})を含有する、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。各治療物を皮膚上に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。

40

【0052】

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。次の表は高吸収調剤から堆積し、浸透した硫黄のマイクログラムでのデータを示す。

【0053】

【表 6】

表6

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

10

20

30

【 0 0 5 4 】

【表 7】

調剤B

CTFA	パーセントw/w
蒸留水	41.76
キサントガム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リウムUSP	11.29
チオ硫酸ナリウム	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

10

20

30

40

【表 8】

調剤C

CTFA	パーセントw/w
蒸留水	46.76
キサントガム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
キラヤエクス(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

10

20

30

【 0 0 5 6 】

【表 9】

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PEG-100	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
ヘクトライン(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

10

20

30

【0057】

次の表はこの4つの高吸収調剤により堆積され、送達された微生物中の硫黄のデータを示す。

40

【0058】

【表 10】

	角質層上	角質層内	表皮中	真皮中	レザバー中
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

10

【0059】

このすべての調剤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。これらの調剤から放出される硫黄レベルは、同一の硫黄含量のクリーナーに対する調剤におけるよりも高い。この高吸収基剤はすすぎ落とす前のクレンザーよりも皮膚上で長い滞留時間を有する。

20

【0060】

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い。このように、高吸収性調剤 A は硫黄の皮膚の生体利用度を損なうことはなかった。

【0061】

実施例 7 は、先行技術の組成物の効能に比較した、皮膚層のダニ侵襲の治療における本発明の態様の効能を実証する。

【実施例 7】

30

【0062】

この実施例においては、ヒト被験者の頬からシアノアクリレートにより 3 回皮膚細片を採り、そして各細片中の全ダニを計数することにより Demodex の侵襲を定量的に求めた。実施例 1 の本発明の組成物、実施例 2 の本発明の組成物、Dermik Laboratories の Klaron（登録商標）および Galderma の Metrogel（登録商標）の 4 つの組成物を試験した。Klaron の活性薬剤はスルファセタミドナトリウムであり、そして Metrogel の活性薬剤は殺虫剤のメトロニダゾールである。前の試験で 3 つの皮膚細片中に最少で少なくとも 100 匹のダニを有していた 10 人の男女被験者について各製品を試験した。大多数の被験者は 1 平方メートル当り 200 と 500 匹の間のダニを有していた。

40

【0063】

各製品を 1 日に 2 回両方の頬領域に塗布した。ダニを 3 つの皮膚細片から片側で基線において、次に 3 週間後反対側で計数した。左右の基線および 3 週間の頬をランダム化した。このデータはダニのパーセント増加（+）あるいは減少（-）を表す。

【0064】

Demodex を定量化するための方法は次の通りであった。3 cm の接着性環を鼻の先端の横の鼻部の頬に貼り付けた。1 滴のシアノアクリレート接着剤を塗布し、プラスチックスライドで直ちに覆う。数分内の重合の後、このスライドを静かに持ち上げ、ダニが入った角質小胞キャスト物を取り出す。第 2 のシアノアクリレート試料を同一の部位から採取する。1 滴の浸漬オイルをスライドに塗布し、そしてこの表面を 29 ゲージの針によ

50

り静かに擦る。このことによって、ダニを角質コクーンから遊離させ、立体顕微鏡下で計数することが可能になる。全計数値は3cm接着性環内に収められた2つの試料上のダニの合計である。

【0065】

Klaron（登録商標）群に対しては、ダニの平均の減少は2.6%であった。Metrogel（登録商標）群に対しては、ダニの平均の減少は11.9%であった。実施例1の組成物に対しては、ダニの平均の減少は45.2%であった。実施例2の組成物に対しては、ダニの平均の減少は38.0%であった。

【0066】

【表11】

10

表7

製品	ダニの平均減少量(下記の表中にデータを掲げた)
Klaron®	2.6%
Metrogel®	11.9%
実施例1	45.2%
実施例2	38.0%

20

【0067】

下記の表はこの実施例において収集された実際にデータを反映する。

【0068】

【表 1 2】

表8

患者B.I.D.に3週間塗布した本発明のクレンザーによるDemodexの侵襲の抑制

被験者	年齢	Demodex計数値	Demodex計数値	%減少値
		前	後	
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%

10

20

30

【0069】

【表 1 3】

表9

患者B.I.D.に3週間塗布した本発明のクリーム形の局部用溶液によるDemodexの侵襲の抑制

被験者	年齢	Demodex計数值	Demodex計数值	%減少値
		前	後	
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%

10

20

30

【0 0 7 0】

【表 1 4】

表10

患者B.I.D.に3週間塗布した0.75%MetrogelによるDemodexの侵襲の抑制

被験者	年齢	Demodex計数値		%減少量
		前	後	
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%

10

20

30

【0 0 7 1】

【表 1 5】

表11

患者B.I.D.に3週間塗布したKlaronローションによるDemodexの侵襲の抑制

被験者	年齢	Demodex計数値	Demodex計数値	%減少量
		前	後	
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%

10

20

30

【0072】

実施例7は、ヒト皮膚中のダニ生息数を劇的に低減するか、あるいは単に無くすることにより、本発明がダニ侵襲に対する有効な処置を提供することを示す。

【0073】

ダニ生息数を低減するか、あるいは無くすることに加えて、本発明は、また、ダニ侵襲にしばしば関連する炎症と皮膚感作の顕著な低減も生じることが観察される。

40

【0074】

本発明の詳細な説明と一緒に本発明を説明したが、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は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、および改変が明白である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/39379												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : AOIN 25/32 US CL : 424/406,405 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. : 424/406,405 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X --- Y</td> <td>US 3,434,264 A (PENCE) 11 JANUARY 1972, column 3-5</td> <td>1,2,4,10,16- 18,30,31,33,38,44- 46,87,88,90,95,101- 103 ----- 1-115</td> </tr> <tr> <td>X --- Y</td> <td>US 4,587,123 A (PRICE) 06 MAY 1986 See columns 5-8, example 5,</td> <td>1,2,4,10,11,16,30,31, 33,38,39,44- 45,87,88,90,95,96,,10 1-102 ----- 1-10,13-17,30,31- 39,42-45,58-68,71- 75,87- 96,98,99,101,102</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 92/05764 A1 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 16 APRIL 1992 See pages 5,612,13,2023,example 3</td> <td>1-115</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X --- Y	US 3,434,264 A (PENCE) 11 JANUARY 1972, column 3-5	1,2,4,10,16- 18,30,31,33,38,44- 46,87,88,90,95,101- 103 ----- 1-115	X --- Y	US 4,587,123 A (PRICE) 06 MAY 1986 See columns 5-8, example 5,	1,2,4,10,11,16,30,31, 33,38,39,44- 45,87,88,90,95,96,,10 1-102 ----- 1-10,13-17,30,31- 39,42-45,58-68,71- 75,87- 96,98,99,101,102	Y	WO 92/05764 A1 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 16 APRIL 1992 See pages 5,612,13,2023,example 3	1-115
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X --- Y	US 3,434,264 A (PENCE) 11 JANUARY 1972, column 3-5	1,2,4,10,16- 18,30,31,33,38,44- 46,87,88,90,95,101- 103 ----- 1-115												
X --- Y	US 4,587,123 A (PRICE) 06 MAY 1986 See columns 5-8, example 5,	1,2,4,10,11,16,30,31, 33,38,39,44- 45,87,88,90,95,96,,10 1-102 ----- 1-10,13-17,30,31- 39,42-45,58-68,71- 75,87- 96,98,99,101,102												
Y	WO 92/05764 A1 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 16 APRIL 1992 See pages 5,612,13,2023,example 3	1-115												
☒ 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 "I" 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 25 February 2003 (25.02.2003)		Date of mailing of the international search report 09 JUL 2003												
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Neil Levy <i>Valerie Bell-Harris for</i> Telephone No. 703-308-1235												

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 33/14	A 6 1 P 33/14	

(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,CO,CR,CU,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,N Z,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 AA06 AA16 BB31 CC34 DD04 DD08 DD09 DD27 DD28 DD29
EE30 FF34 GG44
4C086 AA01 AA02 DA19 HA08 HA17 HA21 HA25 MA03 MA05 MA07
MA63 NA14 ZA89 ZB37
4C206 AA01 AA02 JA52 MA03 MA05 MA83 NA14 ZA89 ZB37