(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107847522 B
(45)授权公告日 2021.07.09

(21)申请号 201680031330.4
(22)申请日 2016.06.10
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107847522 A
(43)申请公布日 2018.03.27
(30)优先权数据
2015-119548 2015.06.12 JP
2016-042644 2016.03.04 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.11.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2016/067416 2016.06.10
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/199907 JA 2016.12.15

(73)专利权人 杰富意矿物股份有限公司
地址 日本东京都
(72)发明人 宇田川悦郎 越前谷木绵子
三浦千佐喜 中田圭美 山本修
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 苗堃 金世煜

(51)Int.Cl.
A61K 9/70(2006.01)
A61K 33/30(2006.01)
A61K 8/27(2006.01)
A61L 15/22(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61Q 19/00(2006.01)

审查员 王斯慧

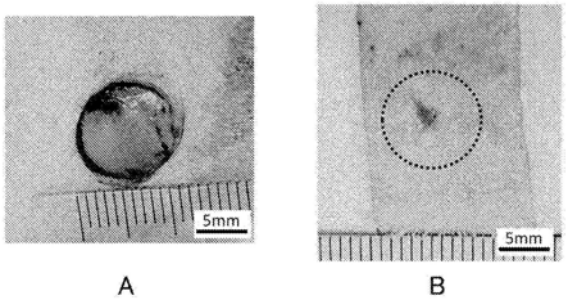
权利要求书2页 说明书16页 附图7页

(54)发明名称

皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂

(57)摘要

一种皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，对组织再生有效，该皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂含有选自硫酸锌、氯化锌、碳酸锌、氢氧化锌和氧化锌中的至少一种，可以含有制药学上容许的载体。



A B

CN 107847522 B

1.一种皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物在基于搅拌法的溶出试验后，Zn^{2+}离子溶出量为0.1μg/m^2～7.33μg/m^2，pH为7.2以上且小于8.3，所述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物选自含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、通过至少一部分SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换而以S计含有0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、以及通过至少一部分Cl^-离子与碳酸根离子置换而以Cl计含有0.05质量%以上且小于1质量%的氯的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物中的至少一种，

这里，溶出试验是指：所述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物的BET比表面积为10～150m^2/g，所述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物与生理盐水的质量比为1:50，在37℃下使用转子以500rpm搅拌的搅拌时间为3小时，

所述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物由下述式(1)表示，且Zn与CO_3的摩尔比为Zn/CO_3＝2.5～3.3，

$$Zn_{4\sim6}(CO_3)_{1\sim3}(OH)_{5\sim6}\cdot nH_2O \qquad (1)$$

n为0～6，

所述含有水锌矿和以S计为0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的碱式碳酸锌水合物由下述式(2)表示，且Zn与$((1-x)CO_3+x(SO_4))$的摩尔比为Zn/$((1-x)CO_3+x(SO_4))$＝2.5～3.3，

$$Zn_{4\sim6}((1-x)CO_3+x(SO_4))_{1\sim3}(OH)_{5\sim6}\cdot nH_2O \qquad (2)$$

n为0～6，x为0.005～0.1，

所述含有水锌矿和以Cl计为0.05质量%以上且小于1质量%的氯的碱式碳酸锌水合物由下述式(3)表示，且Zn与$((1-x)CO_3+xCl)$的摩尔比为Zn/$((1-x)CO_3+xCl)$＝2.5～3.3，

$$Zn_{4\sim6}((1-x)CO_3+xCl)_{1\sim3}(OH)_{5\sim6}\cdot nH_2O \qquad (3)$$

n为0～6，x为0.005～0.1。

2.根据权利要求1所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其特征在于，在由权利要求1所述的组成式表示的所述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、通过至少一部分SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换而以S计含有0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的碱式碳酸锌水合物、或通过至少一部分Cl^-离子与碳酸根离子置换而以Cl计含有0.05质量%以上且小于1质量%的氯的碱式碳酸锌水合物的XRD衍射峰中，主导性的分别是$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6\cdot nH_2O$、$Zn_5((1-x)CO_3+xSO_4)_2(OH)_6\cdot nH_2O$、或$Zn_5((1-x)CO_3+xCl)_2(OH)_6\cdot nH_2O$的结构，在各化学式中x为0.005～0.1，n为0～6，此时a轴为13.3～13.8，b轴为6.2～6.4，c轴为5.25～5.5，β为94.9～97.5。

3.根据权利要求1或2所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，将权利要求1或2所述的治疗剂溶解于生理盐水使用时，在治疗剂与生理盐水之比为0.1g/L～100g/L、治疗剂由所述(1)～(3)式中的任一者表示且n＝0即无水时，相对于治疗剂总量的锌浓度以金属锌计为45质量%～75质量%，且治疗剂的生理盐水溶液中的锌浓度为0.045g/L～75g/L。

4.根据权利要求1或2所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，所述皮肤创伤或皮肤粗糙为经由表皮到达真皮的皮肤创伤或皮肤粗糙。

5.根据权利要求3所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，所述皮肤创伤或皮肤粗糙为经由表皮到达真皮的皮肤创伤或皮肤粗糙。

6.一种皮肤创伤或皮肤粗糙治疗用医疗器械，具有：适用于皮肤创伤或皮肤粗糙的权利要求1～5中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂、和将所述皮肤创伤或皮肤粗糙保

持于封闭环境的创伤被覆材料。

7.根据权利要求6所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗用医疗器械，其中，所述创伤被覆材料为选自聚氨酯膜敷料、水胶体敷料、聚氨酯泡沫敷料、藻酸盐被覆材料、水凝胶敷料、氢化聚合物、纤维素膜和丝素膜中的至少一种。

8.根据权利要求6或7所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗用医疗器械，其中，在创伤被覆材料上涂布、含有或附着权利要求1～5中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂。

9.一种皮肤创伤或皮肤粗糙治疗用医疗套装，组合具有权利要求1～5中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂和创伤被覆材料。

10.一种用于医药组合物的添加物，包含含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物作为有效成分，所述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物在基于搅拌法的溶出试验后，单位表面积的Zn^{2+}离子溶出量为0.1μg/m^2～7.33μg/m^2，pH为7.2以上且小于8.3，所述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物为含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、通过至少一部分SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换而以S计含有0.1质量％以上且小于1.5质量％的硫的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、或通过至少一部分Cl^-离子与碳酸根离子置换而以Cl计含有0.05质量％以上且小于1质量％的氯的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物，

这里，溶出试验是指：所述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、所述以S计含有0.1质量％以上且小于1.5质量％的硫的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、或所述以Cl计含有0.05质量％以上且小于1质量％的氯的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物的BET比表面积为10～150m^2/g，各含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物与生理盐水的质量比为1:50，在37℃下使用转子以500rpm搅拌的搅拌时间为3小时。

11.一种用于化妆品的添加物，包含含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物作为有效成分，所述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物在基于搅拌法的溶出试验后，单位表面积的Zn^{2+}离子溶出量为0.1μg/m^2～7.33μg/m^2，pH为7.2以上且小于8.3，所述碱式碳酸锌水合物为含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、通过至少一部分SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换而以S计含有0.1质量％以上且小于1.5质量％的硫的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、或者通过至少一部分Cl^-离子与碳酸根离子置换而以Cl计含有0.05质量％以上且小于1质量％的氯的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物，

这里，溶出试验是指：所述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、所述以S计含有0.1质量％以上且小于1.5质量％的硫的碱式碳酸锌水合物、或者所述以Cl计含有0.05质量％以上且小于1质量％的氯的碱式碳酸锌水合物的BET比表面积为10～150m^2/g，各含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物与生理盐水的质量比为1:50，在37℃下使用转子以500rpm搅拌的搅拌时间为3小时。

皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂以及使用该治疗剂的医疗用器械。

背景技术

[0002] 很早以前就已知锌是人体中第二大金属，锌所发挥的重要性有包括皮炎、厌食症、脱发和整体性生长障碍的饮食性缺乏症状等。

[0003] 在专利文献1的权利要求1中记载了“一种创伤治愈用膜制剂，其特征在于，将具有创伤治愈促进活性的生理活性物质与选自明胶、果胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚丙烯酸钠中的水溶性高分子基质配合”。作为在膜制剂中使用的粘合剂，记载了将铝盐、难溶性金属盐和/或难溶性金属氧化物混合的形态，在金属盐和/或金属氧化物的例示中有碳酸锌、氧化锌等的记载(段落[0026])。

[0004] 在专利文献2的权利要求1中记载了“一种皮肤接触用材料，含有0.01～5mmol/g的选自羧酸(盐)基、磺酸(盐)基和磷酸(盐)基中的至少1种酸性官能团的酸改性共轭二烯系聚合物”。在酸改性共轭二烯系聚合物中可以含有共价键用交联剂、离子键用交联剂作为交联剂，作为离子交联剂，有碳酸锌、氧化锌的记载(段落[0022])。

[0005] 但是，任一种现有技术中都没有将水锌矿(hydrozincite)作为有效成分的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂的记载。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:日本特开2004-161684号公报

[0009] 专利文献2:日本特开2005-6995号公报

[0010] 非专利文献

[0011] 非专利文献1:正札研一，宫崎香，化学与生物，Vol35，No12，1997年

[0012] 非专利文献2:Kruger et al.,Journal of Orthopaedic Surgery and Research,7:10(2012)

发明内容

[0013] 本发明提供经由表皮到达真皮的皮肤创伤或皮肤粗糙这样的深度损伤、皮肤粗糙的治疗剂。

[0014] 即本发明提供以下内容。

[0015] (1)一种皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂(以下有时称为本发明的治疗剂)，含有选自硫酸锌、氯化锌、碳酸锌、氢氧化锌和氧化锌中至少一种，可以含有制药学上容许的载体。

[0016] (2)根据(1)所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，上述碳酸锌含有选自碳酸锌、碱式碳酸锌和碱式碳酸锌水合物中的至少一种。

[0017] (3)根据(2)所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其特征在于，在上述(2)所述的碱式碳酸锌水合物中，通过至少一部分SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换，从而以S计含有0.1质

量%以上且小于1.5质量%的硫。

[0018] (4)根据(2)所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其特征在于，在上述(2)所述的碱式碳酸锌水合物中，通过至少一部分Cl^-离子与碳酸根离子置换，从而以Cl计含有0.05质量%以上且小于1质量%的氯。

[0019] (5)一种皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，在下述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物的基于搅拌法的溶出试验后，Zn^{2+}离子溶出量为0.1μg/m^2以上，pH为7.2以上且小于8.3，上述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物选自含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、通过至少一部分SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换而以S计含有0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、和通过至少一部分Cl^-离子与碳酸根离子置换而以Cl计含有0.05质量%以上且小于1质量%的氯的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物中的至少一种，

[0020] 这里，溶出试验是指：上述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物的BET比表面积为10～150m^2/g，上述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物与生理盐水的质量比为1:50，在37℃下使用转子以500rpm搅拌的搅拌时间为3小时。

[0021] (6)根据(2)～(5)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物由下述式(1)表示，且Zn与CO_3的摩尔比为Zn/CO_3＝2.5～3.3，

[0022] $Zn_{4\sim6}(CO_3)_{1\sim3}(OH)_{5\sim6}\cdot nH_2O$ (1)

[0023] n为0～6。

[0024] (7)根据(3)或(5)所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，上述含有水锌矿和以S计为0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的碱式碳酸锌水合物由下述式(2)表示，且Zn与$((1-x)CO_3+x(SO_4))$的摩尔比为$Zn/((1-x)CO_3+x(SO_4))$＝2.5～3.3，

[0025] $Zn_{4\sim6}((1-x)CO_3+x(SO_4))_{1\sim3}(OH)_{5\sim6}\cdot nH_2O$ (2)

[0026] n为0～6。x为0.005～0.1。

[0027] (8)根据(4)或(5)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，上述含有水锌矿和以Cl计为0.05质量%以上且小于1质量%的氯的碱式碳酸锌水合物由下述式(3)表示，且Zn与$((1-x)CO_3+xCl)$的摩尔比为$Zn/((1-x)CO_3+xCl)$＝2.5～3.3，

[0028] $Zn_{4\sim6}((1-x)CO_3+xCl)_{1\sim3}(OH)_{5\sim6}\cdot nH_2O$ (3)

[0029] n为0～6。x为0.005～0.1。

[0030] (9)根据(3)～(8)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其特征在于，由上述(6)～(8)中任一项所述的组成式表示的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、通过至少一部分SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换而以S计含有0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、或通过至少一部分Cl^-离子与碳酸根离子置换而以Cl计含有0.05质量%以上且小于1质量%的氯的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物的XRD衍射峰中，主导性的分别是$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6\cdot nH_2O$、$Zn_5((1-x)CO_3+xSO_4)_2(OH)_6\cdot nH_2O$或$Zn_5((1-x)CO_3+xCl)_2(OH)_6\cdot nH_2O$的结构，各化学式中x为0.005～0.1、n为0～6的，此时a轴为13.3～13.8，b轴为6.2～6.4，c轴为5.25～5.5，β为94.9～97.5。

[0031] (10)根据上述(6)～(9)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，将上述(6)～(9)中任一项所述的治疗剂溶于生理盐水使用时，治疗剂与生理盐水之比为0.1g/L～100g/L，治疗剂由上述(1)～(3)式中的任一者表示，且n＝0(无水)时，相对于治疗剂总量的锌浓度以金属锌计为45质量%～75质量%，且治疗剂的生理盐水溶液中的锌浓度为

0.045g/L～75g/L。

[0032] (11)根据上述(1)～(10)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，上述碱式碳酸锌水合物由锌盐水溶液与碱性水溶液的沉淀物生成反应而生成。

[0033] (12)根据上述(11)所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，上述(11)所述的沉淀物生成反应中，在Zn^{2+}离子、$(CO_3)^{2-}$离子、和OH^-离子的反应被控制在pH6.5以上且小于9.5的反应场中得到沉淀物。

[0034] (13)根据上述(11)所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，上述(11)所述的沉淀物生成反应中，在Zn^{2+}离子、$(CO_3)^{2-}$离子、$(SO_4)^{2-}$离子、和OH^-离子的反应被控制在pH7.0以上且小于9.5的反应场中得到沉淀物。

[0035] (14)根据上述(11)所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，上述(11)所述的上述沉淀物生成反应中，在Zn^{2+}离子、$(CO_3)^{2-}$离子、Cl^-离子和OH^-离子的反应被控制在pH7.0以上且小于9.5的反应场中得到沉淀物。

[0036] (15)根据(2)～(5)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，作为上述(12)所述的沉淀物的碱式碳酸锌水合物含有由(1)式表示的水锌矿，

[0037] $Zn_{4\sim6}(CO_3)_{1\sim3}(OH)_{5\sim6}\cdot nH_2O$ (1)

[0038] M:表示锌元素，n表示0～6。

[0039] (16)根据上述(3)或(5)所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，作为上述(13)所述的沉淀物的水锌矿和以S计为0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的碱式碳酸锌水合物由(2)式表示，且Zn与$((1-x)CO_3+x(SO_4))$的摩尔比为$Zn/((1-x)CO_3+x(SO_4))=2.5\sim3.3$，

[0040] $Zn_{4\sim6}((1-x)CO_3+x(SO_4))_{1\sim3}(OH)_{5\sim6}\cdot nH_2O$ (2)

[0041] n为0～6。x为0.005～0.1。

[0042] (17)根据(4)或(5)所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，含有作为上述(14)所述的沉淀物的水锌矿和以Cl计为0.05质量%以上且小于1质量%的氯的碱式碳酸锌水合物由(3)式表示，且Zn与$((1-x)CO_3+xCl)$的摩尔比为$Zn/((1-x)CO_3+xCl)=2.5\sim3.3$，

[0043] $Zn_{4\sim6}((1-x)CO_3+xCl)_{1\sim3}(OH)_{5\sim6}\cdot nH_2O$ (3)

[0044] n为0～6。x为0.005～0.1。

[0045] (18)根据(1)～(17)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，上述皮肤创伤或皮肤粗糙为经由表皮到达真皮的皮肤创伤或皮肤粗糙。

[0046] (19)一种皮肤创伤或皮肤粗糙治疗用医疗器械，具有将适用于皮肤创伤或皮肤粗糙的上述(1)～(18)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂和将上述皮肤创伤或皮肤粗糙保持于封闭环境的创伤被覆材料。

[0047] (20)根据(19)所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗用医疗器械，其中，上述创伤被覆材料为选自聚氨酯膜敷料、水胶体敷料、聚氨酯泡沫敷料、藻酸盐被覆材料、水凝胶敷料、氢化聚合物、纤维素膜和丝素膜中的至少一种。

[0048] (21)根据上述(19)或(20)所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗用医疗器械，其中，在创伤被覆材料上涂布、含有或附着上述(1)～(19)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂。

[0049] (22)一种皮肤创伤或皮肤粗糙治疗用医疗套装，具有上述(1)～(18)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂和创伤被覆材料。

[0050] (23)根据上述(1)～(18)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂的制造方法，其中，得到使锌盐水溶液与碱性水溶液优选以pH7.0以上且小于9.5反应而生成的沉淀物。

[0051] (24)一种无机抗菌性组合物，包含氧化锌，上述氧化锌是将使锌盐水溶液与碱性水溶液反应而生成的沉淀物在700℃以上的温度进行热处理而得到的。

[0052] (25)根据上述(1)～(18)中任一项所述的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，其中，包含上述(24)所述的无机抗菌性组合物。

[0053] (26)一种皮肤创伤或皮肤粗糙的治疗方法，以单位表面积的Zn^{2+}离子溶出量为指标选择含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物的化学结构作为有效成分。

[0054] (27)一种方法，以单位表面积的Zn^{2+}离子溶出量为指标选择含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物的化学结构并添加到医药组合物中而促进上述医药组合物的治疗效果、特别是皮肤治疗效果。

[0055] (28)一种方法，以单位表面积的Zn^{2+}离子溶出量为指标选择含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物的化学结构并添加到化妆品中而促进上述化妆品的美容效果。

[0056] 认为本发明的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂不引发炎症地进行皮肤的再生或发根的再生。因此本发明的治疗剂具有未经由表皮到达真皮的皮肤创伤或皮肤粗糙的治疗效果、对经由表皮到达真皮的皮肤创伤或皮肤粗糙具有治疗效果、或者对经由表皮到达真皮的皮肤整层缺损的皮肤创伤或皮肤粗糙具有治疗效果。

附图说明

[0057] 图1是由本发明的制剂例的制造方法得到的水锌矿的XRD(X-射线衍射法)的图。

[0058] 图2是表示对皮肤整层缺损涂布制剂例1的粉末并在涂布后用被覆材料被覆的情况的示意图。

[0059] 图3是表示创伤形成时和经过后的再上皮化率的示意图。

[0060] 图4是对再上皮化率的测定方法进行说明的图。

[0061] 图5是表示创伤形成时和经过后的组织学观察结果的皮肤剖面的显微镜照片的图。图5中的A为在使用制剂例1的实验例2所述的创伤形成的治疗2周后的皮肤剖面的染色显微镜照片，图5中的B是A的放大图。

[0062] 图6中的A和B作为图5的对照，为在与图5相同的时机拍摄到的相同倍率的正常皮肤的照片。

[0063] 图7是对创伤、烫伤的治愈过程进行说明的示意图。

[0064] 图8是表示水锌矿的合成时的pH与溶出试验后的pH的关系的图。

[0065] 图9是表示水锌矿的合成时的pH与溶出试验后的Zn^{2+}离子溶出量的关系的图。

[0066] 图10是本发明的含有硫的碱式碳酸锌水合物和含有氯的碱式碳酸锌水合物的合成时的pH与溶出试验后的pH的关系的图。

[0067] 图11是本发明的含有硫的碱式碳酸锌水合物和含有氯的碱式碳酸锌水合物的合成时的pH与溶出试验后的Zn^{2+}离子溶出量的关系的图。

具体实施方式

[0068] 1.本发明的治疗剂

[0069] 本发明的治疗剂为含有选自硫酸锌、氯化锌、碳酸锌、氢氧化锌和氧化锌中的至少一种的治疗剂。

[0070] 碳酸锌(zinc carbonate)是作为碱式碳酸锌或碳酸·氢氧化锌的简称使用的锌的碳酸盐。化学式为$ZnCO_3$,但组成不稳定,在工业领域一般由代表性的化学式$2ZnCO_3 \cdot 3Zn(OH)_2 \cdot H_2O$表示。一般指碱式碳酸锌。在自然界中以菱锌矿的形式存在。碳酸锌为碳酸锌、碱式碳酸锌和/或碱式碳酸锌水合物,由$Zn_{4\sim6}(CO_3)_{1\sim3}(OH)_{5\sim6} \cdot nH_2O$…式(1)表示,n为0～6,作为化学式,有时也由$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$表示。

[0071] 本发明的治疗剂为含有选自硫酸锌、氯化锌、碳酸锌、氢氧化锌和氧化锌中的至少一种的治疗剂,碳酸锌为含有选自碳酸锌、碱式碳酸锌和碱式碳酸锌水合物中的至少一种的治疗剂。

[0072] 本发明的治疗剂可以使用天然的或市售的碳酸锌、硫酸锌、氯化锌、氢氧化锌、氧化锌,也可以合成,还可以为它们的混合物。氧化锌作为医药品被记载在日本药典中。

[0073] 对于本发明的治疗剂,可以利用碱性沉淀法由锌盐水溶液生成沉淀物并使用该沉淀物。优选将在以下阐述的沉淀物生成反应中在Zn^{2+}离子、$(CO_3)^{2-}$离子和OH^-离子的反应被控制在pH优选为6.5以上且小于9.5、更优选为7.0以上且小于9.5的反应场中得到的沉淀物作为本发明的治疗剂使用。更优选为含有下述式(1)表示的水锌矿的碱式碳酸锌水合物的治疗剂。

[0074] $Zn_{4\sim6}(CO_3)_{1\sim3}(OH)_{5\sim6} \cdot nH_2O$ (1)

[0075] n为0～6。

[0076] 或者,在Zn^{2+}离子、$(CO_3)^{2-}$离子、$(SO_4)^{2-}$离子和OH^-离子的反应被控制在pH为7.0以上且小于9.5的反应场中将沉淀物作为本发明的治疗剂使用。更优选为含有下述式(2)表示的水锌矿和以S计为0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的碱式碳酸锌水合物的治疗剂。

[0077] $Zn_{4\sim6}((1-x)CO_3+x(SO_4))_{1\sim3}(OH)_{5\sim6} \cdot nH_2O$ (2)

[0078] n为0～6。x为0.005～0.1。

[0079] 此外,将在Zn^{2+}离子、$(CO_3)^{2-}$离子、Cl^-离子和OH^-离子的反应被控制在pH控制为7.0以上且小于9.5的反应场中得到的沉淀物作为本发明的治疗剂使用。更优选为含有下述式(3)表示的水锌矿和以Cl计为0.05质量%以上且小于1质量%的氯的碱式碳酸锌水合物的治疗剂。

[0080] $Zn_{4\sim6}((1-x)CO_3+xCl)_{1\sim3}(OH)_{5\sim6} \cdot nH_2O$ (3)

[0081] n为0～6。x为0.005～0.1。

[0082] 本发明的治疗剂在实施例中说明的基于搅拌法的溶出试验后优选Zn^{2+}离子溶出量为0.1μg/m^2以上,pH为7.2以上且小于8.3,更优选Zn^{2+}离子溶出量为0.5μg/m^2,pH为7.2以上且小于8.3。

[0083] (基于搅拌法的溶出试验)

[0084] 对于本说明书中测定的Zn^{2+}离子溶出量,预先利用BET法对在与之后说明的实施例的制剂例2同样的工序中改变制造时的pH而制造的各样品的表面积进行测定(BET比表面积计:Kanta Chrome Instruments Japan制高精度·多样品气体吸附量测定装置)。是利用

ICP发光分析装置(岛津制作所制ICPE-9000)对将各样品在生理盐水中搅拌后的Zn^{2+}离子浓度进行测定而得到Zn^{2+}离子溶出量,除以预先测定得到的表面积而得的值。各样品与生理盐水的质量比为1:50,在37℃下使用转子以500rpm搅拌3小时后,测定在生理盐水中溶出的Zn^{2+}离子量。

[0085] 2.本发明的治疗剂的制造方法

[0086] 作为在碱性沉淀法中使用的碳酸源,优选的是向NaH(CO_3)水溶液中以该NaH(CO_3)水溶液的pH优选维持6.5以上且小于9.5、更优选维持7.0以上且小于9.5的方式滴加NaOH作为矿化剂,从而滴加酸性的硝酸锌等锌水溶液而生成沉淀物,搅拌10～30小时后,利用抽滤或离心分离进行固液分离,使用蒸馏水等进行清洗后,进行真空干燥,由此得到以水锌矿为主成分的碱式碳酸锌水合物。在得到的碱式碳酸锌水合物的粒度没有限定,作为治疗药使用时,可以利用公知的方法而制成适当的粒径。

[0087] 原料的碳酸源、锌源和矿化剂不限于上述的物质。在碳酸源中,可举出(NH_4)CO_3、Na_2CO_3,优选举出NaH(CO_3)水溶液,锌源从硫酸锌、氯化锌、乙酸锌、硝酸锌中选择,作为矿化剂,可举出NH_3或NaOH的水溶液的使用。优选碳酸源和锌源水溶液中的碳酸与锌的浓度比(摩尔比)以2:5进行反应,优选锌源水溶液的浓度为0.1～1M的范围。反应温度在40℃以下、优选在25℃进行。得到的以水锌矿为主成分的碱式碳酸锌水合物是由锌盐水溶液与碱性水溶液的沉淀物生成反应而得到的反应物、作为未反应物的原料、副产物以及从原料中混入的杂质的混合物。

[0088] 在图1中示出利用本发明中的制剂例的制造方法改变如制剂例2所示的pH条件而制造的水锌矿的XRD图。XRD装置使用Bruker Corporation制的D8ADVANCE。

[0089] 如图1的pH7.0～10.0时的图所示,在含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物的XRD衍射峰中,主导性的是在pH8.0时的图中标记了峰的水锌矿的$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6 \cdot nH_2O$[式(1)]的结构,此时优选a轴为13.6～14.0,b轴为6.25～6.4,c轴为5.3～5.4,β为95.0～97.5。另外,在水锌矿的结构中,$SO4^{2-}$离子或Cl-离子与碳酸根离子置换时分别由上述的式(2)或式(3)表示,优选a轴为13.3～13.8,b轴为6.2～6.4,c轴为5.25～5.5,β为94.9～97.5。XRD衍射峰中的晶体在该范围时作为皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂的效果好。

[0090] 另外,将由制剂例3、4中记载的制造方法制造的通过SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换等而以S计含有0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的碱式碳酸锌水合物和通过Cl-离子与碳酸根离子置换等而以Cl计含有0.05质量%以上且小于1质量%的氯的碱式碳酸锌水合物的XRD衍射结果与图1的XRD图中示出的水锌矿的XRD衍射结果一起以确定为合成时的pH的矿物相的关系的形式示于表1。

[0091] [表1]

[0092]

合成时的pH	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10
制剂例2	-	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿
制剂例3	-	$Zn_{12}(CO_3)_3(SO_4)(OH)_{16}$ 硫酸水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿		
制剂例4	-	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿	$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6$ 水锌矿		

[0093] 得到水锌矿作为主成分的制造条件根据使用的碳酸源、锌源的种类或浓度而变化，但是如果改变pH条件，使各条件的pH一定而进行制造，就能够找出最佳pH条件。这里，主成分是指混合物中最多的成分，优选为80质量％以上，更优选为95质量％以上。

[0094] 3.氧化锌的制造方法

[0095] 将由上述的碱性沉淀法得到的沉淀物在700℃以上、优选1000℃～1300℃的温度进行热处理而得到氧化锌，得到的氧化锌作为无机抗菌性组合物具有耐热性、耐久性、安全性优异的特征，作为在暗处也体现效果的便宜的无机系抗菌剂，抗菌效果好。可以在本发明的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂中混合使用。氧化锌具有干燥作用，也具有抗菌性，因此刺激强。因此，在本发明的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物中混合使用时，换算成金属锌量优选为总金属锌量的30质量％以下，更优选为10质量％以下。

[0096] 目前为止，进行了大量的对实验动物上形成的创伤部位应用$ZnSO_4$、$ZnCl_2$和ZnO等锌化合物来评价创伤治愈效果的研究。这些化合物是对创伤部位供给Zn^{2+}离子的物质。但是，对Zn^{2+}离子的创伤治愈效果，报告了存在Zn^{2+}离子的最佳浓度。已知如果为500μmol/L以下，则不显示对成纤维细胞的毒性，但高水平(15mmol/L以上)的锌离子的存在会增加皮肤的炎症性细胞浸润，显著延缓再上皮化。

[0097] 另外，以生理盐水为主成分的体液的pH维持在约7.4～7.5，如果使本发明品的以水锌矿为主成分的碱式碳酸锌等溶解于生理盐水，则可以预料到在Zn^{2+}离子的生成・溶出时pH发生变动。另外，确认了供给Zn^{2+}离子和/或$(CO_3)^{2-}$离子的pH环境、用于对介由水分子的OH^-离子来分解基质蛋白的基质金属蛋白酶(MMPs)进行高效的活化的OH^-离子供给这2点，由此能够进一步促进治疗且不形成痂皮等妨碍治疗的组织，可以抑制留下伤疤，因此可以期待患者的生活质量(QOL，Quality of Life)的提高。

[0098] 在创伤治愈过程中，已知会发生细胞的活跃的增殖和移动。细胞在组织内或组织间游走时，需要局部地破坏原有的细胞外基质。另外，为了在创伤部位重建组织，也同时进行新的细胞外基质的形成。在这些过程中涉及各种的蛋白质分解酶。

[0099] 基质金属蛋白酶(MMPs)与组织抑制性金属蛋白酶(TIMPs)的活性平衡，与创伤治愈、组织修复、血管新生、浸润、肿瘤形成和转移等正常事象・病理学事象这两者有关。

[0100] MMPs是分解细胞外的胶原的酶，利用结缔组织和存在于结缔组织中的细胞合成。MMPs在中心具有锌离子，在活性部位存在Zn^{2+}离子的结合部位。表皮的再生通过表皮细胞从创伤边缘、皮肤附属物(发根、汗腺等)中游走而达成。因此，通过使来自锌化合物的Zn^{2+}离子

与MMPs结合，从而引起细胞外基质的破坏，促进表皮细胞的游走。

[0101] TIMPs是由成纤维细胞、内皮细胞等产生且对MMPs具有抑制作用的酶。MMPs和TIMPs通过形成1:1的复合体来抑制MMPs的胶原分解。根据该机理，通过抑制MMPs的I、II和III型胶原的螺旋部位的特异性切断，可以促进创伤部位的纤维化，增加再生组织的胶原量。

[0102] 根据以上，认为本发明的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂可以通过适当地对创伤部位供给锌离子来促进细胞游走，增大胶原积蓄，促进创伤治愈。

[0103] 另外，通过确认供给锌离子和/或碳酸根离子的pH环境，能够进一步促进治疗且不形成痂皮等妨碍治愈的组织而抑制留下伤疤，因此可以期待患者的QOL(Quality of life)的提高。

[0104] 4.本发明的治疗剂可以作为医药组合物用的添加物、化妆品用的添加物使用。

[0105] (1)本发明的治疗剂与氧化锌相比不具有干燥作用、抗菌性，作为添加剂是有用的。包含含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物作为有效成分，适用于在医药组合物中使用的添加物或化妆品用的添加物，上述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物在基于搅拌法的溶出试验后，单位表面积的Zn^{2+}离子溶出量为0.1μg/m^2以上、pH为7.2以上且小于8.3，上述含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物为含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、通过SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换等而以S计含有0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、或者通过Cl^-离子与碳酸根离子置换等而以Cl计含有0.05质量%以上且小于1质量%的氯的含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物。

[0106] (2)另外，适用于将碱式碳酸锌水合物作为有效成分含有的化妆品中使用的添加物，上述碱式碳酸锌水合物在基于搅拌法的溶出试验后，单位表面积的Zn^{2+}离子溶出量为0.1μg/m^2以上，pH为7.2以上且小于8.3，上述碱式碳酸锌水合物为含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、通过SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换等而以S计含有0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的碱式碳酸锌水合物、以及通过Cl^-离子与碳酸根离子置换等而以Cl计含有0.05质量%以上且小于1质量%的氯的碱式碳酸锌水合物。

[0107] 这里，溶出试验是指：含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、通过SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换等而以S计含有0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的碱式碳酸锌水合物、以及通过Cl^-离子与碳酸根离子置换等而以Cl计含有0.05质量%以上且小于1质量%的氯的碱式碳酸锌水合物的BET比表面积为10～150m^2/g，含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物、通过SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换等而以S计含有0.1质量%以上且小于1.5质量%的硫的碱式碳酸锌水合物、以及通过Cl^-离子与碳酸根离子置换等而以Cl计含有0.05质量%以上且小于1质量%的氯的碱式碳酸锌水合物与生理盐水的质量比为1:50，在37℃下使用转子以500rpm搅拌的搅拌时间为3小时。

[0108] 5.皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂及其制药学上容许的载体

[0109] 本发明的治疗剂可以为皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，根据需要可以包含制药学上容许的载体。载体为有机溶剂、无机溶剂，具体而言，可以例示水、生理盐水、醇、多元醇或它们的混合物。作为该治疗剂的形态，除增稠剂等以外，也可以加工成凝胶状、糊状以使操作性提高。

[0110] 作为载体，例如可举出α-烯烃低聚物、石蜡、地蜡、微晶蜡等烃、杏仁油、橄榄油、牛

油、貂油等动植物油、辛酸鲸蜡酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸鲸蜡酯等合成酯、荷荷巴油、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、日本蜡、蜂蜡等天然动植物蜡、山梨糖醇酐硬脂酸酯、聚氧乙烯甘油三硬脂酸酯、聚氧乙烯月桂醚、三油酸十甘油酯、蔗糖单月桂酸酯、二甲基聚硅氧烷、甲基苯基聚硅氧烷等硅油及其衍生物。

[0111] 也可以使用全氟聚醚等氟系树脂、乙醇、1,3-丁二醇、丙二醇、二甘油醇等醇类、卡拉胶、黄原胶、羧甲基纤维素钠、胶原、弹性蛋白、丝、纤维素、乳铁蛋白等蛋白及其水解物、无水硅酸、尼龙粉、聚丙烯酸烷基酯、氧化铝、氧化铁等粉体。

[0112] 另外，可举出紫外线吸收剂、维生素类、脲、海水干燥物、抗炎剂、氨基酸类及其衍生物、卵磷脂、着色剂、香料、防腐剂等，作为油分，可举出蛋黄油、澳洲坚果油、棉籽油、鳄梨油、椰子油、棕榈油、棕榈仁油、玉米油、花生油、牛油、巴西棕榈油。

[0113] 此外，作为其它，可举出蜂蜡、流动石蜡、羊毛脂、角鲨烷、硬脂酸、月桂酸酯类、肉豆蔻酸酯类、异硬脂醇、精制水、电解水、乙醇等。即，通常与化妆品、医药部外用品通用配合的物质可以用于本发明的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂的载体。载体也可以不使用。

[0114] 例如，作为其它的可以加入本发明的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂中的成分，可以根据实际上添加于化妆品、医药部外用品中的物质而取舍选择。虽然不是严格区分，但作为保湿剂，可举出甘油、山梨糖醇、聚乙二醇、吡咯烷酮羧酸及其盐、胶原、1,3-丁二醇、透明质酸及其盐、硫酸软骨素及其盐、黄原胶等。

[0115] 作为抗氧化剂，可举出抗坏血酸、α-生育酚、二丁基羟基甲苯、对羟基苯甲醚等。作为表面活性剂，可举出硬脂硫酸钠、鲸蜡基硫酸二乙醇胺、单硬脂酸聚乙二醇、单硬脂酸乙二醇、聚氧乙烯硬化蓖麻油、大豆溶血磷脂质液、聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯等。

[0116] 作为防腐剂，可举出苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯、以氧化锌为代表的无机颜料等。

[0117] 作为消炎剂，可举出甘草酸衍生物、水杨酸衍生物、桉木醇、氧化锌、尿囊素等。

[0118] 作为美白剂，可举出胎盘提取物、谷胱甘肽、虎耳草提取物、抗坏血酸衍生物、熊果苷等。

[0119] 作为血液循环促进剂，可举出γ-谷维素、葡聚糖硫酸钠等。

[0120] 作为抗脂溢剂，可举出硫、二甲噻蒽等。

[0121] 作为增稠剂，可举出羧基乙烯基聚合物等。

[0122] 作为pH调节剂，可举出乳酸、柠檬酸、苹果酸、乙醇酸、氢氧化钠、水滑石等。

[0123] 治疗剂的浓度没有特别限定，相对于上述治疗剂总量的锌浓度以金属锌计可以例示0.000001g/L～10g/L。上述治疗剂中的固体成分以碱式碳酸锌水合物或水锌矿计(作为$Zn_5(CO_3)_2(OH)_6 \cdot H_2O$)优选为0.00000173g/L～17.3g/L。更优选为0.000173g/L～1.73g/L。如果浓度为该范围，则治疗效果高。

[0124] 优选将治疗剂溶解于生理盐水使用时，治疗剂与生理盐水之比为0.1g/L～100g/L，治疗剂由上述(1)～(3)式表示，且n＝0(无水)时，相对于治疗剂总量的锌浓度以金属锌计为45质量％～75质量％，且治疗剂的生理盐水溶液中的锌浓度为0.045g/L～75g/L的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂。

[0125] 6.皮肤创伤或皮肤粗糙治疗用医疗器械和其中使用的创伤被覆材料

[0126] 本发明的治疗剂没有限定，但对经由表皮到达真皮的皮肤创伤或皮肤粗糙的治愈

有效。本发明的治疗剂适用于皮肤创伤或皮肤粗糙，可以进一步制成用创伤被覆材料将上述皮肤创伤或皮肤粗糙保持于封闭环境的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗用医疗器械。这里，“适用于皮肤创伤或皮肤粗糙”是指可以直接涂布于皮肤创伤或皮肤粗糙，也可以在皮肤创伤或皮肤粗糙的周边的皮肤应用。创伤被覆材料是将上述皮肤创伤或皮肤粗糙保持于封闭环境的医疗器械。另外，作为其它方式，也可以是在创伤被覆材料上涂布、含有或附着本发明的治疗剂，涂布、含有或附着有本发明的治疗剂的创伤被覆材料将上述皮肤创伤或皮肤粗糙保持于封闭环境的医疗器械。

[0127] 本发明的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂、皮肤创伤或皮肤粗糙治疗用医疗器械(以下有时称为本发明的医疗器械)没有限定，但可以治疗作为表皮和真皮的(皮肤整层的)缺损的皮肤创伤或皮肤粗糙。使用图7中示出的示意图对其进行说明。

[0128] 图7中的A为表示皮肤的剖面的示意图，将经由表皮到达真皮的皮肤创伤或皮肤粗糙由1表示。在创伤干了的干燥环境下，在创伤的内表面涂布本发明的治疗剂，可以形成疮痂这样的痂皮，或者用透气性良好的创可贴等保护创伤的上表面。在创伤的内表面如图7中的B所示随着创伤的治愈，开始形成表皮细胞。治愈进一步进展时，如图7中的C所示成纤维细胞覆盖伤口在创伤的上表面形成瘢痕组织而治愈。

[0129] 存在图7中的D所示的渗出液而创伤湿润的湿润环境下，用后述的吸水性的创伤被覆材料覆盖创伤的上表面部，在创伤的表面涂布本发明的治疗剂。在这样的环境下，本发明的医疗器械能够提供对肉芽增生、上皮细胞的移动而言最佳的环境。在创伤的表面或内表面伴随着图7中的D所示的创伤治愈而开始形成表皮细胞。治愈进一步进展时，如图7中的E所示成纤维细胞覆盖伤口在创伤的上表面形成皮肤组织而治愈。

[0130] 创伤被覆材料

[0131] 对于皮肤创伤或皮肤粗糙的治愈，有在干燥环境下治愈的情况和在湿润环境下治愈的情况。在干燥环境下治愈的情况下有时也不做任何创伤被覆材料，但通常为了保护伤口、皮肤粗糙部而用透气性良好的创伤被覆材料覆盖。有纱布、绷带、有透气性的膜状创伤被覆材料。

[0132] 本发明的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂用创伤被覆材料制造封闭环境，进而可以保持为适当的湿润环境，因此对治疗有效。通过组合无机系的材料的本发明的治疗剂和有机系的材料的创伤被覆材料，将有机系·无机系的材料杂化，从而得到较大的协同效应。

[0133] 使用本发明的治疗剂时，以生理盐水等作为溶剂而制成液剂的情况和在创伤内有渗出液而创伤湿润的情况下可以以粉体的剂型使用。需要的话也可以制成其中间的增稠状态、凝胶剂。对于本发明的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂，用创伤被覆材料制造封闭环境，进而以各创伤可维持为适当的湿润状态的方式将剂型调整为液剂或粉体，因此对湿润环境下的治疗有效。无论是液剂、粉体中的任何剂型，只要将本发明的治疗剂与创伤被覆材料一起使用，就都不会形成痂皮等妨碍治愈的组织，可以抑制留下伤疤，因此患者的QOL(Quality of life)高。

[0134] 另外，可以使用以下的创伤被覆材料提供湿润环境来促进创伤治愈。

[0135] 1)聚氨酯膜敷料

[0136] 可以例示商品名TEGADERM(3M公司制)、Opsite wound(Smith&Nephew公司制)、IV3000(Smith&Nepnew公司制)、BIOCLUSIVE(Johnson&Johnson公司制)等。是单面构成粘合

面的透明的膜，水蒸气、氧能透过，内部不会产生蒸气的聚氨酯膜敷料。用于不伴有出血的创面、浅的褥疮(仅发红)、或者水泡的保护、褥疮的预防等，对后述的藻酸盐被覆材料、水凝胶的密封用是有用的。

[0137] 2)水胶体敷料

[0138] 可以例示商品名Duoactive(Convatec公司制)、Comfeel(Coloplast公司制)、Tegasorb(3M公司制)、Abscure(Nitto Medical公司制)等。为片状，外侧构成防水层、内侧构成包含亲水性胶体粒子的粘合面。大小、形状各种各样，对于厚度，有使用聚氨酯泡沫而具有缓冲性的厚的制品(Duoactive，CGF)、非常薄且柔软的制品(Duoactive ET公司制)。通常使用片状的制品，但糊状的制品(Comfeel•Paste公司制)、颗粒状的制品(Duoactive)用于凹陷的创口、形成为袋装的褥疮。因外侧的防水层阻挡外部空气，所以尤其是对于腰椎骨部褥疮，可以保护创面而免受尿便失禁等的损害。内侧的亲水性胶体粒子通过吸收渗出液而成为湿润的凝胶，提供湿润环境。应予说明，阻挡户外空气中的氧。创面的胶体粒子凝胶化，因此创面没有粘连。对于新鲜外伤的使用，有薄的Duoactive。

[0139] 3)聚氨酯泡沫敷料

[0140] 有商品名Hydrosite(Smith&Nephew公司制)。最外侧为无法通过水分的聚氨酯膜，最内侧为非固着性的薄的聚氨酯，其中夹持有厚的亲水性吸收泡沫。中层具有高的吸水性，吸收渗出液，且保持适度的水分，保持创面的湿润环境。因此，用于渗出液多的创面。有时对渗出液多的褥疮使用水胶体时会立即溶解，周围的皮肤过度地浸软，在这样的情况下，易于使用聚氨酯。另外，由于敷料本身不溶解，因此在创面不会残留敷料，操作也非常简单。

[0141] 可以用于新鲜外伤中的所有的皮肤缺损伤，但优选适用于指尖部损伤。指尖部是通常容易碰撞到的部位，指尖部损伤中对创伤部的打击伴随有巨大的疼痛。但是，如果用Hydrosite覆盖指尖部，则敷料本身具有厚度和缓冲性，碰撞时的冲击较弱，因而优选。基本上敷料自身没有固着性，因此需要用创可贴等进行固定，但对于皮肤极其脆弱的老人，在皮肤“如撕开用水湿润的障子纸那样”裂开时，可以不进行创可贴的固定而仅用绷带缠绕。

[0142] 4)藻酸盐被覆材料

[0143] 有商品名Cartostat(Convatec公司制)、Sobusan(Arukea公司制)、Algoderm(Medicon公司制)、Clavio AG(Kuraray公司制)等。将从海草的海带提取的藻酸盐(Sobusan、Algoderm中为钙盐，Cartostat中为钙盐和钠盐的混合)制成纤维状而制成无纺布。海藻酸吸收自重的15～20倍的水分，但如果吸收渗出液等包含钠离子的水分，则会凝胶化。该凝胶保持创面的湿润环境。另外，具有非常强力的止血效果。这是因为在凝胶化时释放钙离子。通常用膜敷料密封而使用。有几个制品，Cartostat的纤维粗且硬，因此凝胶化率低，容易崩坏，Sobusan的纤维细且柔软而成为凝胶，容易崩坏，但在实际使用中没有显著差异。挫伤等而擦伤创面时的出血也可以用藻酸盐被覆材料应对。根据如上的特性，该被覆材料适于“伴有出血的皮肤缺损伤”。

[0144] 5)水凝胶敷料

[0145] 有商品名JELLY BALM(竹虎公司制)、New Gel(Johnson&Johnson公司制)、Intrasite(Smith&Nephew公司制)、Granugel(Convatec公司制)、Clear site(NIPPON SIGMAX公司制)等。乍看貌似是“透明的软膏”，但亲水性聚合物分子发生交联，成为基质结构，其中包含水分。聚合物的种类不同，或加入增稠剂，每个制品的水分量不同。水分量从

97％到60％左右，存在各种各样。通常用膜敷料密封而利用。对“干燥的开放性创口”，即渗出液少的创面有效。另外，也可以用于形成深的凹陷的开放性创口。如果将黑的痴皮所覆盖的黑色期的褥疮用该被覆材料密封，则自我融解加快，容易清创。创口周围的皮肤脆弱时，难以用膜敷料密封，但这种情况下，将凝胶直接用纱布覆盖也有足够的效果。

[0146] 6)氢化聚合物

[0147] 有商品名Thiers(Johnson&Johnson公司制)。适用于创口的氢化聚合物吸收垫具有吸收渗出液而朝向渗出液的方向膨胀(体积增加)的性质。主成分是包含少量的丙烯酸聚合物的亲水性聚氨酯泡沫。如果存在渗出液，则朝向其方向膨化。即，如果对凹陷的创口使用该被覆材料，则配合其下陷的形状而突出，柔软地贴合于创面。可以适用于伴随着手术后的创口开裂、皮瓣坏死等的广泛且深层的皮肤软组织缺损伤。

[0148] 7)丝素膜

[0149] 丝纤蛋白一直作为生丝而被使用，其强度、生物相容性、生物降解性优异，可以将丝作为促进牙齿、骨、软骨、眼组织、血管等的再生的支架材料使用。认为如果将丝素膜、无纺布等作为创伤被覆材料与本发明的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂组合使用，则对成纤维细胞的游走和增殖有效。为了在封闭环境下成为湿润环境，可以将聚氨酯膜贴合于丝素膜的表面。

[0150] 实施例

[0151] 以下使用实施例对本发明进行具体说明，但本发明不限于实施例。

[0152] (制剂例1)

[0153] 在反应容器中制备0.08M碳酸氢钠水溶液500mL，另外，作为滴加反应溶液，另行准备0.1M硝酸锌水溶液1000mL。作为pH调节液，准备30wt％氢氧化钠水溶液。

[0154] 使用连接有泵的pH控制器，在一边将上述碳酸氢钠溶液的pH维持在9.0一边进行搅拌的状态下，滴加硝酸锌水溶液和氢氧化钠水溶液。

[0155] 在滴加了所有的硝酸锌水溶液后，反应液搅拌16小时，进行熟化。

[0156] 其后，将反应液通过离心分离进行固液分离，对得到的固体重复3次水洗、离心分离。对这样清洗的沉淀物进行真空干燥而得到具有式(1)所示的组成范围的水锌矿。

[0157] (制剂例2)

[0158] 使合成时的pH为6.0～10，利用与制剂例1同样的工序制造使包含制造例1(pH9.0)的制造时的pH变化而成的各样品。pH小于6.5时，由于pH过低，因此沉淀物的回收量明显降低。

[0159] (制剂例3)

[0160] 在反应容器中制备0.08M碳酸氢钠水溶液500mL，另外，作为滴加反应溶液，另行准备0.1M硫酸锌水溶液1000mL。作为pH调节液，准备30wt％氢氧化钠水溶液。

[0161] 使用连接有泵的pH控制器，在一边将上述的碳酸氢钠溶液的pH维持在9.0一边进行搅拌的状态下，滴加硫酸锌水溶液和氢氧化钠水溶液。

[0162] 滴加了所有的硫酸锌水溶液后，反应液搅拌16小时，进行熟化。

[0163] 其后，将反应液通过离心分离进行固液分离，对得到的固体重复3次的水洗、离心分离。对这样清洗的沉淀物进行真空干燥得到具有式(2)所示的组成范围的水锌矿。

[0164] (制剂例4)

[0165] 在反应容器中制备0.08M碳酸氢钠水溶液500mL，另外，作为滴加反应溶液，另行准备0.1M氯化锌水溶液1000mL。作为pH调节液，准备30wt％氢氧化钠水溶液。

[0166] 使用连接有泵的pH控制器，在一边将上述碳酸氢钠溶液的pH维持在9.0一边进行搅拌的状态下，滴加氯化锌水溶液和氢氧化钠水溶液。

[0167] 滴加了所有的氯化锌水溶液后，反应液搅拌16小时，进行熟化。

[0168] 其后，将反应液通过离心分离进行固液分离，对得到的固体重复3次的水洗、离心分离。对这样清洗的沉淀物进行真空干燥得到具有式(3)所示的组成范围的水锌矿。

[0169] (溶出试验)

[0170] 对制剂例2中得到的各干燥粉0.6g使用生理盐水30g进行基于搅拌法的溶出试验，进行Zn^{2+}离子溶出量和pH的测定。对于溶出试验的方法，含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物的BET比表面积为10～150m^2/g，含有水锌矿的碱式碳酸锌水合物与生理盐水的质量比为1：50，将使用转子在500rpm下的搅拌时间设为3小时，测定溶出试验后的pH和Zn^{2+}离子浓度。将结果示于图8、图9和表2。

[0171] 另外，对通过SO_4^{2-}离子与碳酸根离子置换等而以S计含有0.1质量％以上且小于1.5质量％的硫的碱式碳酸锌水合物以及通过Cl^-离子与碳酸根离子置换等而以Cl计含有0.05质量％以上且小于1质量％的氯的碱式碳酸锌水合物的以与上述同样的条件得到的溶出试验后的pH和Zn^{2+}离子浓度进行测定，将结果示于图10、图11、表3和表4。

[0172] [表2]

[0173]

合成时的pH	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10
溶出试验后的pH	-	7.80	7.82	7.94	8.07	8.07	8.07	8.41	8.78
溶出试验后的Zn^{2+}离子溶出量(μg/m^2)	-	0.61	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.05	0.05

[0174] [表3]

[0175]

合成时的pH	7	7.5	8	8.5	9
溶出试验后的pH	7.36	7.51	7.73	8.01	8.15
溶出试验后的Zn^{2+}离子溶出量(μg/m^2)	7.33	4.32	1.02	0.63	0.42

[0176] [表4]

[0177]

合成时的pH	7	7.5	8	8.5	9
溶出试验后的pH	8.07	8.07	8.08	8.09	8.09
溶出试验后的Zn^{2+}离子溶出量(μg/m^2)	0.38	0.37	0.35	0.31	0.30

[0178] 作为比较，使用试剂级的锌白(氧化锌)进行溶出试验。Zn^{2+}离子溶出量充分，但氧化锌有干燥作用，还具有抗菌性，因此用于皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂时刺激强。使用氢氧化锌进行溶出试验时，溶出量小于0.1μg/m^2，为明显低的值。

[0179] (实施例1)

[0180] 通过肌肉注射对约500g的SD大鼠以0.2mL/500g给药2％Sederac(赛拉嗪)使其镇

静，用2％的七氟烷吸入麻醉药进行全身麻醉。在大鼠腹侧部给药木卡因(利多卡因+2％肾上腺素)进行局部麻醉后，造成表皮～皮下组织的直径10mm的全层缺损伤，将0.01g的上述制剂例1的粉末涂布于制成的全层缺损伤(图2左)，进一步用作为医疗用创伤被覆材料的Duoactive被覆(图2右)。将制作时的创伤用图3中的A表示，用创伤被覆材料被覆后，将饲养2周后的治愈状态用图3中的B表示。对创伤部位的治愈状况和利用组织染色所观察到的皮肤形成状态进行调查。

[0181] 创伤部位的再上皮化率利用图3、图4中示出的方法进行测定，约为96％。与此相对，不使用制剂例1而仅用医疗用创伤被覆材料覆盖的情况下约为78％。因此，可以说本发明的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂的涂布对创伤治愈的效果非常高。

[0182] 从大鼠上切除再生的皮肤组织，进行苏木精-曙红(H-E)染色。在自体皮肤(图6)中观察到发根部位、成纤维细胞，健康性高。与此相对，涂布有制剂例1的粉末时，如图5所示，观察到发球(变为发根的前一阶段)和旺盛的成纤维细胞，观察不到属于炎症性细胞的多形核白细胞、淋巴细胞。即，认为通过本发明的皮肤创伤或皮肤粗糙治疗剂的涂布而进行的治疗不引起炎症，不仅进行皮肤的再生，还进行发根的再生。因此，本发明的治疗剂不仅对实施例中示出的皮肤创伤，还对由严重的皮肤粗糙引起的同样的损伤也有治愈效果。

[0183] (实施例2)

[0184] 与实施例1同样地制成全层缺损伤，将制剂例2的各粉末分别涂布于制作的全层缺损伤，进一步用作为医疗用创伤被覆材料的Duoactive被覆。再上皮化率为80～90％之间，制造条件pH6.5以上且小于9.5的范围内得到的本发明的治疗剂的治愈效果优异。

[0185] (实施例3)

[0186] 与实施例1同样地制成全层缺损伤，将制剂例3、4的各粉末分别涂布于制作的全层缺损伤，进一步用作为医疗用创伤被覆材料的Duoactive被覆。再上皮化率为80～90％之间，制造条件pH6.5以上且小于9.5的范围内得到的本发明的治疗剂的治愈效果优异。

[0187] (实施例4)

[0188] 将制剂例1中得到的具有式(1)所示的组成范围的水锌矿和将该水锌矿在煅烧温度1200℃下煅烧的氧化锌混合，得到制剂。

[0189] (再上皮化率的测定方法)

[0190] 如图3所示，将创伤形成时(图3中的A)和治疗后(图3中的B)的皮肤放大进行拍摄。测定创伤形成时的初期创伤部位用实线记入治疗后的照片中，测定图4中示出的初期创伤部位W_0的面积，将治疗后的未治愈部位(Wt)的面积用Image J“网络上公开的公开资源：Wayne Rasband(NIH)”进行测定，使用下述式由测定的面积以％计算出再上皮化率。图3和图4中示出的实施例1的测定中的再上皮化率为95.8％。

[0191] 再上皮化率(％)＝$(W_0-Wt)/W_0\times100\%$

[0192] (组织染色、苏木精-曙红(H-E)染色)

[0193] 组织染色的方法是创伤部位修整(切除)→用福尔马林固定→脱脂处理(在二甲苯中浸渍24小时)→进行脱水处理。

[0194] 脱水处理是在70％乙醇中浸渍12小时而挥发除去乙醇，用80％乙醇、90％乙醇和95.5％乙醇分别脱水各30分种，用二甲苯清洗2次。

[0195] 其后将试料在石蜡中进行包埋处理→制成切片→进行H-E染色。将细胞核用苏木

精染色成蓝紫色，将细胞质、胶原纤维、肌纤维用曙红染色成红色。→将染色后的试料封入切片中，将显微镜观察的实施例1的结果示于图5。

[0196] 为了比较，将对正常皮肤进行同样的处理、同样的染色而观察到的结果示于图6。

[0197] 在下述表5中示出对溶出试验后的pH和实施例2中得到的2周后的创伤治愈效果(再上皮化率、胶原的再生、发球的再生、肉芽的形成)进行评价的结果。对照是不使用制剂例而仅用作为医疗用创伤被覆材料的Duoactive被覆的情况。

[0198] [表5]

[0199]

合成时的pH	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	-
溶出试验后的pH	-	7.80	7.82	7.94	8.07	8.07	8.07	8.41	8.78	-
溶出试验后的Zn^{2+}离子溶出量($\mu g/m^2$)	-	0.61	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.05	0.05	-
2周后的治愈状况										对照
再上皮化的程度	-	1.1	1.1	1.6	1.4	1.3	1.4	-	-	1
胶原粗度	-	○	○	○	○	○	○	-	-	△
胶原取向性	-	○	○	○	○	○	○	-	-	×
发球	-	○	○	△	△	△	×	-	-	×
肉芽形成		○	○	○	○	○	○	-	-	○

[0200] 在下述表6和表7中示出分别对溶出试验后的pH以及实施例3和4中得到的2周后的创伤治愈效果(再上皮化率、胶原的再生、发球的再生、肉芽的形成)进行评价的结果。

[0201] [表6]

[0202]

合成时的pH	7	7.5	8	8.5	9	-
溶出试验后的pH	7.36	7.51	7.73	8.01	8.15	-
溶出试验后的Zn^{2+}离子溶出量($\mu g/m^2$)	7.33	4.32	1.02	0.63	0.42	-
2周后的治愈状况						对照
再上皮化的程度	1.1	1.08	1.05	1	0.95	1
胶原粗度	○	○	○	○	△	△
胶原取向性	○	○	△	△	△	×
发球	△	△	△	×	×	×
肉芽形成	○	○	○	○	○	○

[0203] [表7]

[0204]

合成时的pH	7	7.5	8	8.5	9	-
溶出试验后的pH	8.07	8.07	8.08	8.09	8.09	-
溶出试验后的Zn^{2+}离子溶出量($\mu g/m^2$)	0.38	0.37	0.35	0.31	0.30	-
2周后的治愈状况						对照
再上皮化的程度	1.05	1.05	1.02	1.02	1.01	1
胶原粗度	○	○	○	○	○	△
胶原取向性	○	○	○	○	△	×
发球	△	△	×	×	×	×
肉芽形成	○	○	○	○	○	○

[0205] 在表5～7中作为比较，也一起示出对照的结果。本发明品的水锌矿在再生的组织中，尤其是胶原的外观上看到明显的效果。

[0206] 由此，认为本发明品通过对有机系的市售的创伤被覆材料使用作为本发明的治疗剂的无机系的材料，进行有机系·无机系的材料的杂化，从而得到较大的协同效应，创伤治

愈能力大幅提高。

[0207] 表5～7的评价方法是基于将再上皮化率在对照中设为1的上述测定方法的评价。对于胶原，观察粗的胶原纤维在一个方向延伸的样子。对于发球，以能否看到发球为观察结果。对于肉芽形成，是可否观察到由毛细血管、成纤维细胞构成的组织的评价。

[0208] 胶原：对于胶原，与健康的皮肤细胞相比，评价胶原纤维的粗度和取向性。

[0209] 胶原粗度：×：非常细

[0210] △：细

[0211] ○：稍差

[0212] ◎：同程度

[0213] 胶原取向性：×：杂乱

[0214] △：非常差

[0215] ○：稍差

[0216] ◎：同程度

[0217] 发球：×：看不到发球的形成。

[0218] △：看到发球的形成。

[0219] ○：形成了发球。

[0220] ◎：明显看到发球的形成。

[0221] 肉芽形成：×：看不到肉芽。

[0222] ○：看到肉芽。

[0223] ◎：明显看到肉芽。

[0224] 本发明的治疗剂对经由表皮到达真皮的皮肤创伤或皮肤粗糙具有治疗效果。因此，不仅对这样严重的创伤或皮肤粗糙，对各种大小的伤或皮肤粗糙均有治疗效果，可以作为创伤药广泛使用。

[0225] 符号说明

[0226] 1…经由表皮到达真皮的皮肤创伤或皮肤粗糙

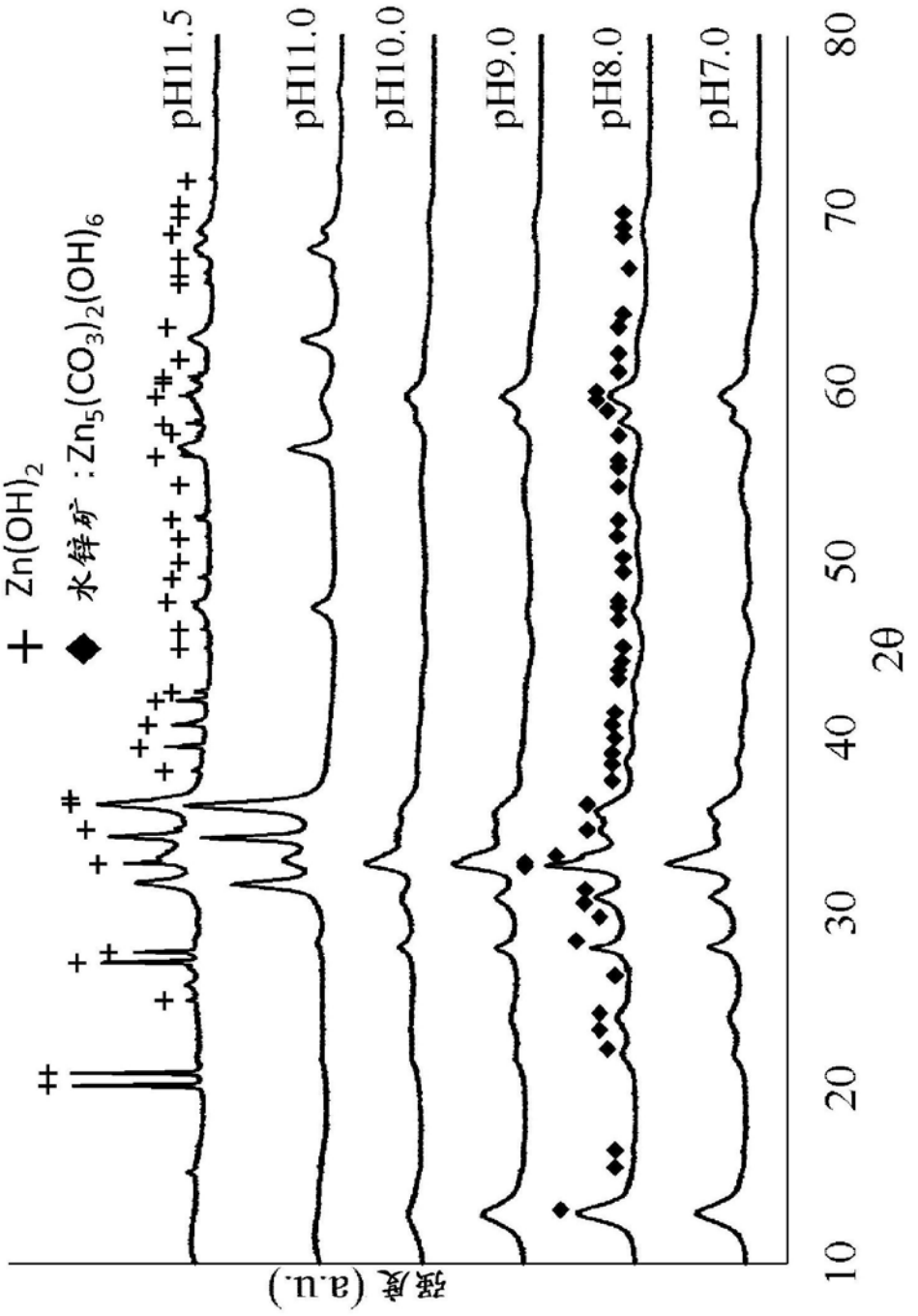
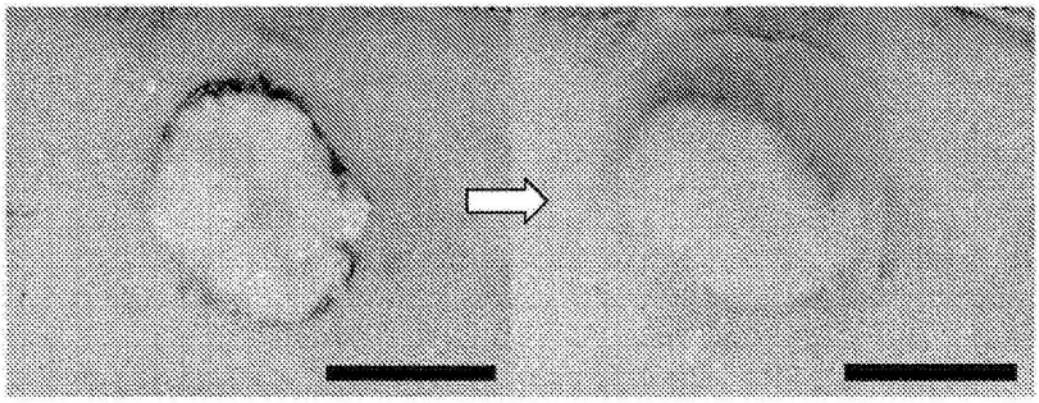

+ Zn(OH)2
◆ 水锌矿：Zn5(CO3)2(OH)6
pH11.5
pH11.0
pH10.0
pH9.0
pH8.0
pH7.0
强度 (a.u.)
10
20
30
40
50
60
70
80
2θ

图1



对10mm的皮肤全层缺损
涂布了制剂例1的粉末的照片

涂布制剂例1的粉末后用医疗
用Duoactive被覆的照片

图2

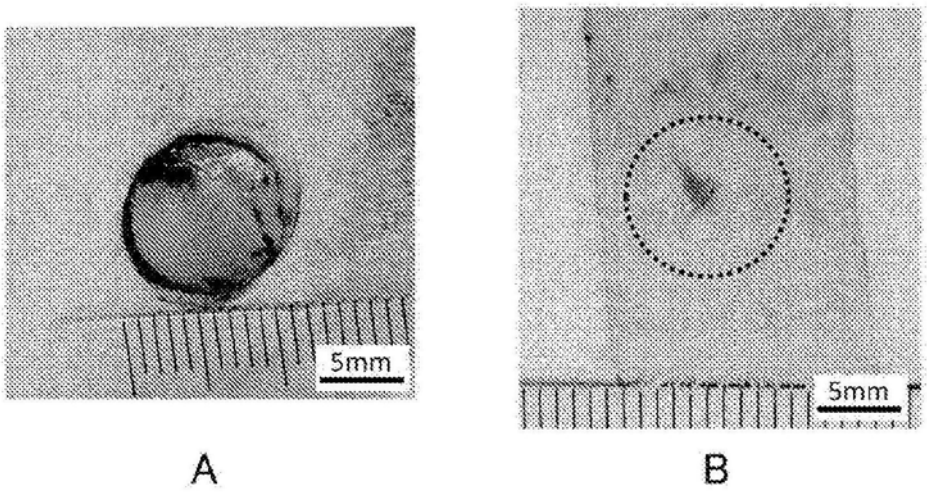


图3

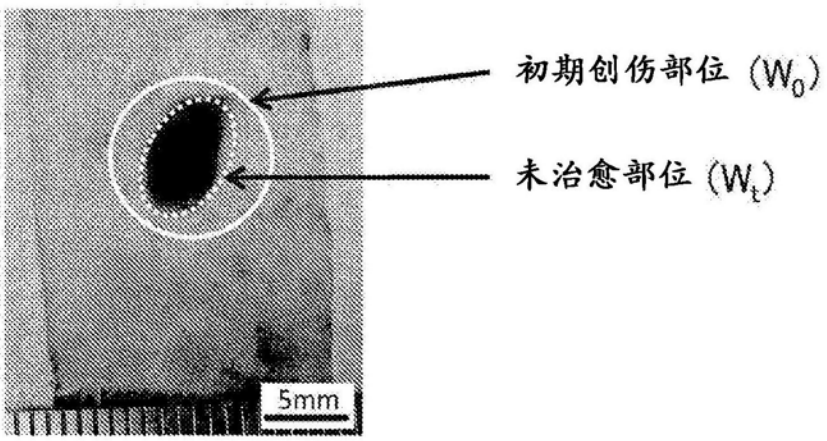


图4

实施例1

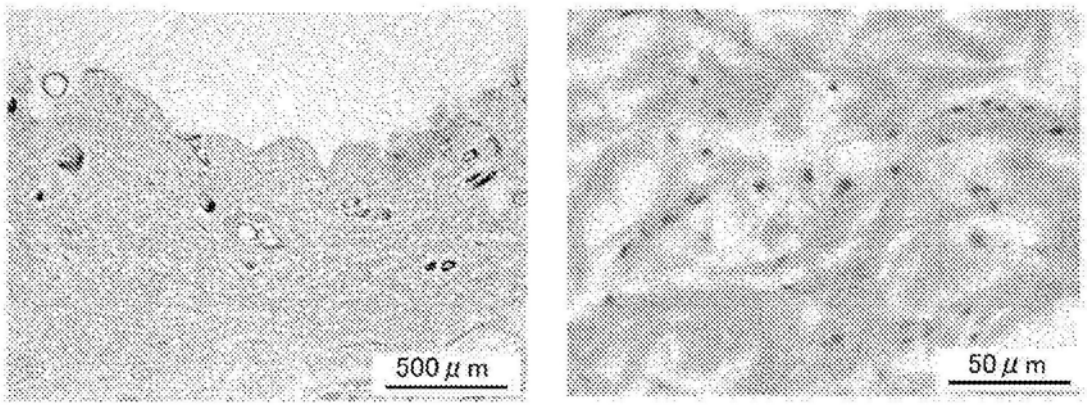


图5

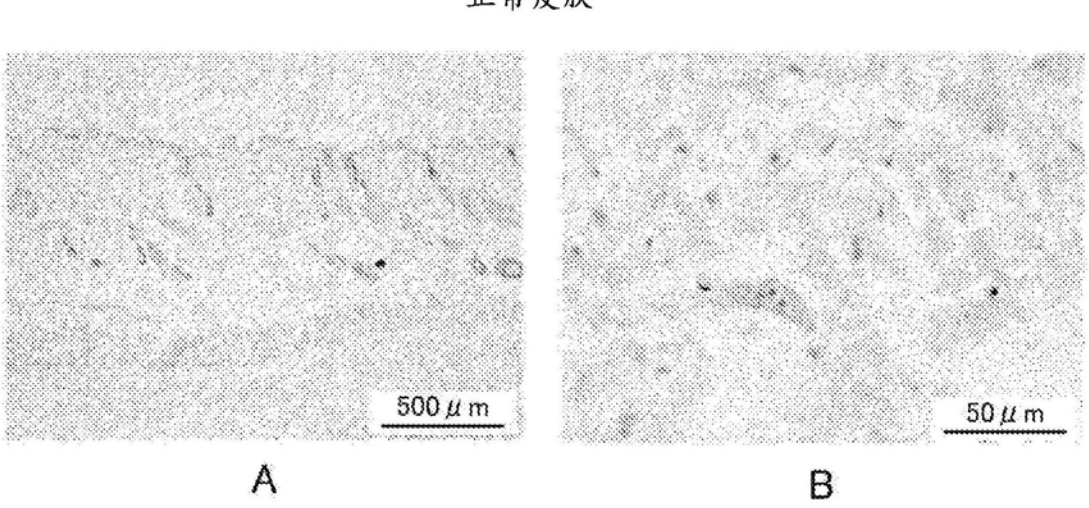


图6

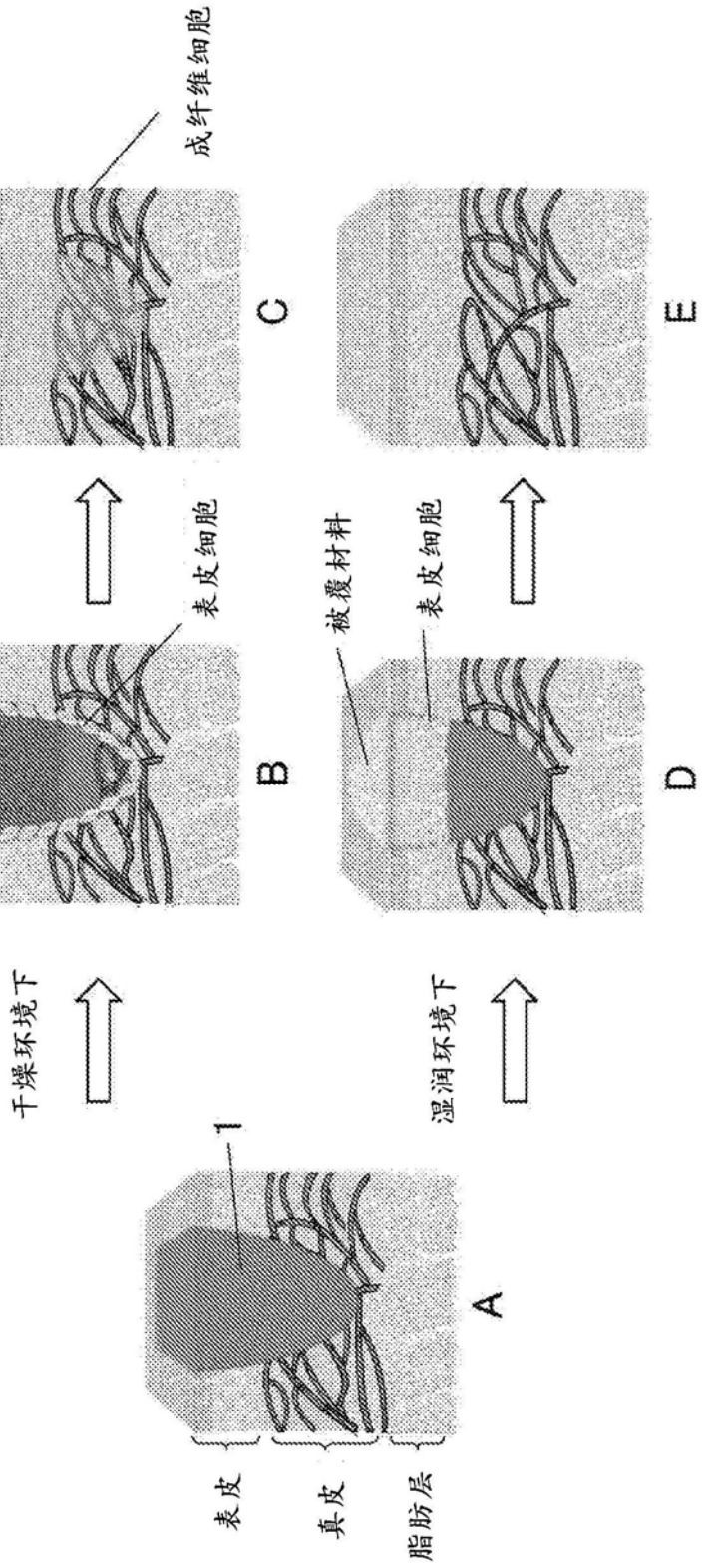


图7

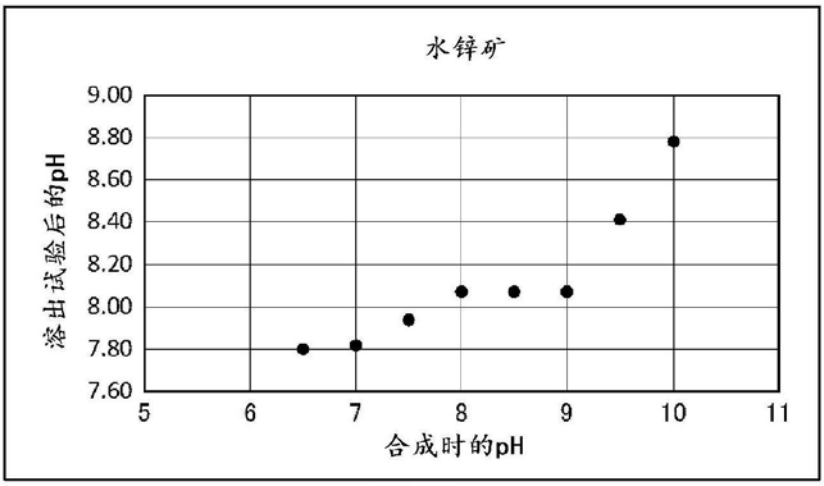

水锌矿
溶出试验后的pH
9.00
8.80
8.60
8.40
8.20
8.00
7.80
7.60
5
6
7
8
9
10
11
合成时的pH

图8

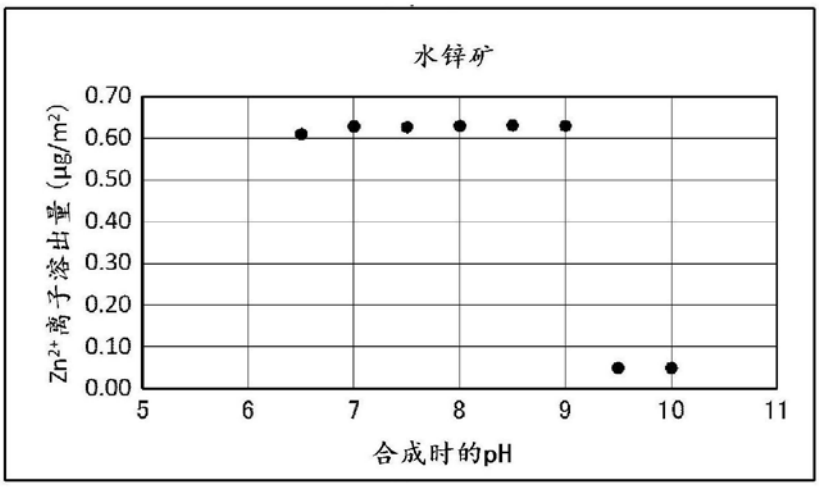

水锌矿
Zn²⁺离子溶出量 (μg/m²)
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
5
6
7
8
9
10
11
合成时的pH

图9

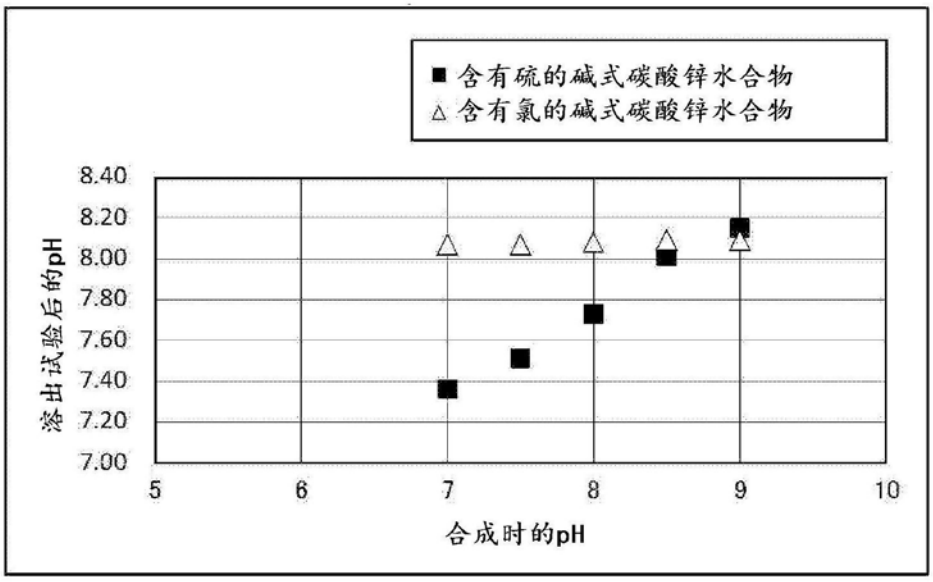

■ 含有硫的碱式碳酸锌水合物
△ 含有氯的碱式碳酸锌水合物
溶出试验后的pH
8.40
8.20
8.00
7.80
7.60
7.40
7.20
7.00
5
6
7
8
9
10
合成时的pH

图10

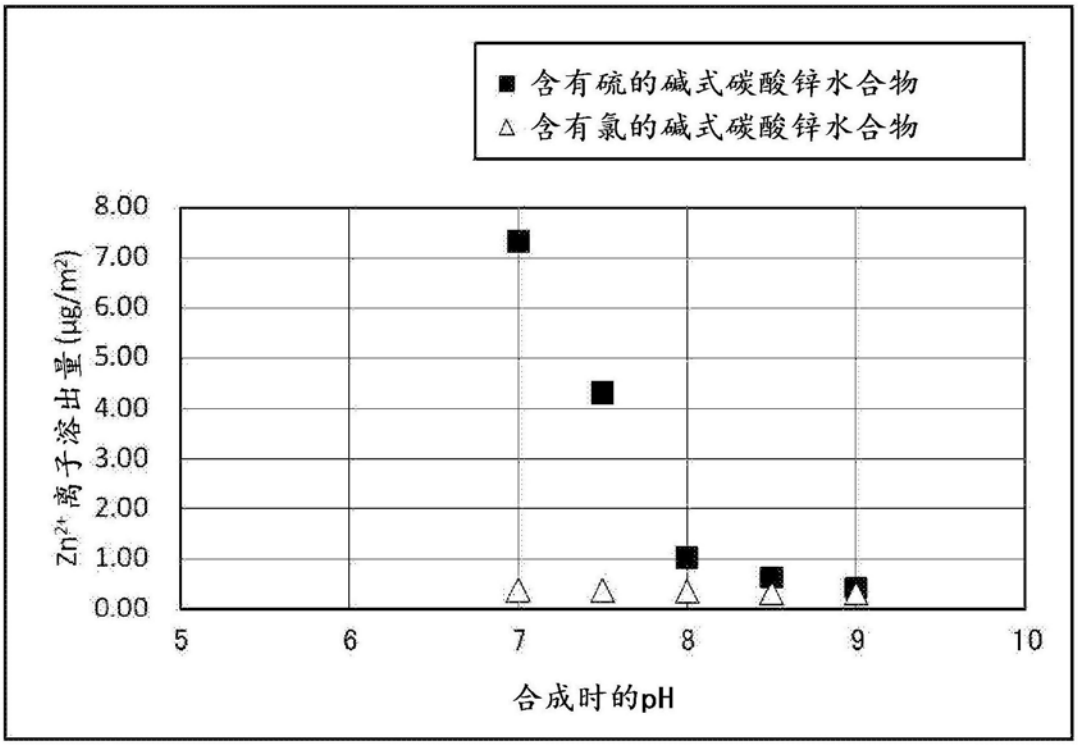

■ 含有硫的碱式碳酸锌水合物
△ 含有氯的碱式碳酸锌水合物
Zn2+离子溶出量(μg/m2)
8.00
7.00
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
5
6
7
8
9
10
合成时的pH

图11