

# 發明專利說明書 200418496

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92/3/556

※申請日期：92-11-11

※IPC分類：A61K31/00

**壹、發明名稱：**(中文/英文)

皮膚損傷修復用組合物

A COMPOSITION FOR REPAIRING INJURED SKIN

**貳、申請人：**(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 日商興和股份有限公司

KOWA COMPANY LTD.

2. 日商帝化製藥股份有限公司

TEIKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 三輪 芳弘

YOSHIHIRO MIWA

2. 松井 竹史

TAKESHI MATSUI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國愛知縣名古屋市中區錦3丁目6番29號

6-29, NISHIKI 3-CHOME, NAKA-KU, NAGOYA-SHI AICHI 460-8625,  
JAPAN

2. 日本國富山縣富山市荒川一丁目3番27號

3-27, ARAKAWA 1-CHOME, TOYAMA-SHI, TOYAMA 930-0982,  
JAPAN

國籍：(中文/英文)

1.2. 均日本 JAPAN

**參、發明人：**(共 4 人)

**姓 名：**(中文/英文)

- 1.西村 雅裕  
MASAHIRO NISHIMURA
- 2.仁藤 柴保美  
SHIHOMI NITO
- 3.稻木 敏男  
TOSHIO INAGI
- 4.木村 隆仁  
TAKAHITO KIMURA

**住居所地址：**(中文/英文)

- 1.日本國靜岡縣沼津市原1151-1-3  
HARA 1151-1-3, NUMAZU-SHI, SHIZUOKA 410-0312, JAPAN
- 2.日本國靜岡縣沼津市大諏訪166-307  
166-307, OHZUWA, NUMAZU-SHI, SHIZUOKA 410-0873, JAPAN
- 3.日本國靜岡縣三島市西若町6-10-203  
6-10-230, NISHIWAKACHO, MISHIMA-SHI, SHIZUOKA 411-0038,  
JAPAN
- 4.日本國富山縣富山市太郎丸二區81番地  
81, TAROMARU 2KU, TOYAMA-SHI, TOYAMA 939-8076, JAPAN

**國 籍：**(中文/英文)

- 1.2.3.4.均日本 JAPAN

**肆、聲明事項：**

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 日本；2002年11月11日；特願2002-326535

2.

3.

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本；2002年11月11日；特願2002-326535

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【技術領域】

本發明係關於一種皮膚損傷修復用組合物，其係可抑制含有醣類及普威隆碘(聚乙烯吡咯酮-碘複合物、聚[(2-氧代吡咯啉-1-基)乙烯]碘)之醫藥製劑之濃稠度隨時間升高。

### 【先前技術】

由於醣類，如綿白糖，具有癒合傷口及形成肉芽組織之作用，將醣類與普威隆碘混合可用於醫藥製備物中，以癒合如褥瘡及皮膚潰瘍(例如，參照 JP-B-01-032210、JP-B-06-017299，Southern Medical Journal，1981，74(11)，1329-1335，及 "Byoin Yakugaku"，1984，10(5)，315-322)。

然而，由於大多數皮膚損傷修復用組合物(於下文中有時稱為軟膏製備物)含有以糖組成之醣類及普威隆碘，其具有隨時間硬化之醣類固有特性。因此，當將其以塗覆於紗布之方式用於醫療照顧之領域時，其必須於攪拌及軟化已變硬之軟膏製備物後方可使用，及於協同醫療中需經複雜之過程與時間。

為改善此濃稠度隨時間升高之缺點，已知一種調配多種粉末狀醣類(其平均粒子大小皆不同之)之方法(JP-A-11-171779)、調配不具揮發性之溶劑與低碳烷胺之方法(JP-A-11-228421)等，然而這些方法仍無法令人滿意。

粉末狀調配物亦有不易塗至損傷部位及會於空氣中飛散而導致環境污染之缺點。

另一降低含有醣類及普威隆碘之皮膚損傷修復用組合物

濃稠度之方法包括降低製備物中經混合或不混合之主藥聚合物之含量，但此方法並不佳因製備物之成份會隨時間而分離。

因此，含有醣類及普威隆碘之皮膚損傷修復用組合物，其黏稠度及硬化不隨時間而增加之發展是必要的。

### 【發明內容】

本發明目標之一係提供一種皮膚損傷修復用組合物，其可抑制含醣類及普威隆碘之醫藥製備物之黏稠度隨時間升高。

本發明之發明者將上述之缺點列入考量，持續多方面的研究，結果意外地發現一種具有抑制黏稠度隨時間升高及較高穩定性之含醣類及普威隆碘之組合物，可藉由在含有醣、普威隆碘、及水之系統中調配一特定含量磷脂而獲得；並完成本發明。

因此，本發明之一方面係為提供一皮膚損傷修復用組合物，其含有50至90重量%之醣類、0.5至10重量%之普威隆碘、0.1至20重量%之水及0.01至10重量%之磷脂。

本發明之此含醣類及普威隆碘之皮膚損傷修復用組合物，係容易使用，因其可抑制黏度隨時間升高、溫和之醫藥製備物、及適合用在深的創口及肉芽組織表面。

本發明所使用之醣類包括如綿白糖(包括經純化綿白糖)之非還原糖及還原糖、葡萄糖、蜂蜜、及糖蜜，而以綿白糖較佳。

混合之醣類含量係以醫藥製備物總重量計之50至90%，

較佳為60至80%，最佳為70%。

混合之普威隆碘含量係以醫藥製備物總重量計之0.5至10%，較佳為1至7%，最佳為2至6%。

添加之水含量係以醫藥製備物總重量計之0.1至20%，較佳為0.3至15%，最佳為0.5至12%。

本發明中使用之磷脂係一含有磷酸鹽殘基，如天然磷脂、人造磷脂、及氫化磷脂之共軛脂，其中天然形成之磷脂係經氫化。

天然磷脂包括磷酸醯膽鹼、磷酸醯乙醇胺、磷酸醯絲胺酸、磷酸醯肌醇、脫脂酸磷脂膽鹼、神經鞘磷脂、蛋黃卵磷脂、大豆卵磷脂、及由如大腸桿菌之微生物粹取出之磷脂。市售之產品有，例如，COATSOME NC-50(NOF)及presome(Nippon Seika, Co. Ltd)。

人造磷脂包括二油醯-磷酸醯膽鹼、二月桂醯-磷酸醯膽鹼、二荳蔻醯-磷酸醯膽鹼、二棕櫚醯-磷酸醯膽鹼、二硬脂醯-磷酸醯膽鹼、及棕櫚-油醯-磷酸醯膽鹼。市售之產品有，例如，COATSOME MC-2020、COATSOME MC-4040、COATSOME MC-6060、COATSOME MC-8080、COATSOME MC-8181、及COATSOME MC-6081(NOF)。

氫化磷脂包括氫化大豆磷脂、氫化蛋黃磷脂、氫化磷酸醯膽鹼、及氫化磷酸醯絲胺酸。市售之產品有Lecinol S-10，Lecinol S-10E，Lecinol S-10M，Lecinol S-10EX，Lecinol S-PIE (Nikko Chemicals, Co.)、COATSOME NC-21 (NOF)、Phospholipon及Phosal (Aventis)。

於這些磷脂中，以天然磷脂或氫化磷脂較佳。

於本發明中，磷脂之使用可係單獨、兩種或更多種混合，而其混合之量係醫藥製備物之0.01至10%重量比，較佳為0.01至7%重量比，更佳為0.05至5%重量比，最佳為0.1至5%。若磷脂量低於0.01%重量比即無法獲得足以穩定濃稠度之效果。高於10%重量比之磷脂量亦不佳，因其會惡化製備物之穩定性。

以醣類及普威隆碘之穩定性之觀點而言，本發明之皮膚損傷修復用組合物之pH較佳為3.5至6。pH之測量係將以重量計9份之水加至以重量計1份之皮膚損傷修復用組合物，加以混合，並於25°C下以pH檢測器(例如Horiba Ltd: F-24)測量。

pH之調節可使用如鹽酸、檸檬酸、及氫氧化鈉之酸與鹼，但醫藥製備物可做為pH緩衝系統，亦可使用乳酸緩衝劑、檸檬酸緩衝劑、及磷酸緩衝劑。

在本發明之皮膚損傷修復用組合物中，在不妨礙本發明之效用下，可依需要之劑量將多種其他成份加入其中，例如其他藥物及藥理上可接受之添加物(例如增溶劑、表面活性劑、及增稠劑)。

其他藥物包括如bFGF、EGF、HGF、及IGF之成長激素，及如絲心蛋白之蛋白質。

增溶劑包括碘化鉀、碘化鈉、甘油、聚乙二醇(macrogol) 400、聚乙二醇(macrogol) 1500、聚乙二醇(macrogol) 4000、聚乙二醇(macrogol) 6000、聚丙二醇、丙烯醇、及雙丙烯醇。

表面活性劑包括聚氧乙烯-(105)聚氧丙烯(5)二醇、聚氧乙烯-(120)聚氧丙烯(40)二醇、聚氧乙烯-(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙烯-(196)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯-(20)聚氧丙烯(20)二醇、聚氧乙烯-(200)聚氧丙烯(70)二醇、聚氧乙烯-(3)聚氧丙烯(17)二醇、聚氧乙烯-(42)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯-(54)聚氧丙烯(39)二醇、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚山梨酸脂和山梨醇酐單硬脂酸酯。

增稠劑包括普路蘭、羧甲基纖維素鈉、藻酸鈉、普威隆、乙烯酸聚合體、甲基纖維素、瓊脂、及明膠。

本發明之皮膚損傷修復用組合物之生產可藉將本文上述之成份混合，必要時可加熱攪拌此混合物至均勻狀態，以製成軟膏狀態。

本發明之皮膚損傷修復用組合物較佳之使用方式，係將其塗抹於紗布再與傷口接觸。本發明之皮膚損傷修復用組合物，因其優良之吸水能力，具有如吸收滲出物之優良效果。

在此將以實例按照種類說明本發明，但本發明不限於這些實例。

### 【實施方式】

#### 實例 1

軟膏製劑之製備

本發明 1 之產品：

將含 9.5172 g 純水、0.0828 g 氫氧化鈉、0.7 g 碘化鉀、0.1 g 檸檬酸、0.2 g 普路蘭、1 g 濃縮甘油、1 g 1,3-丁二醇、1 g

丙二醇、70 g 綿白糖、及3g普威隆碘之混合物充分混合及捏合。之後，於此混合物中加入0.3 g 氫化大豆磷脂(Lecinol S-10EX, Nikko Chemicals Co.)並充分捏合。再於此混合物中加入1 g macrogol 300、11 g 聚乙二醇(macrogol) 400、及加熱溶解之1.1 g 聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)-二醇，充分捏合，並攪拌至均勻狀態以製造軟膏製備物(本發明1之產品)。

本發明2至5之產品：

表1中本發明2至4之產品係以與本發明1之產品相同之程序製造，本發明5之產品係使用大豆卵磷脂(COATSOME NC-20, NOF)取代本發明1之產品中之氫化大豆磷脂。

比較產品1：

將9.5172 g 純水、0.0828 g 氫氧化鈉、0.7 g 碘化鉀、0.1 g 檸檬酸、0.2 g 普路蘭、1 g 濃縮甘油、1 g 1,3-丁二醇、1 g 丙二醇、70 g 綿白糖、及3 g 普威隆碘之混合物充分混合及捏合。再於此混合物中加入1 g 聚乙二醇(macrogol) 300、11.3 g 聚乙二醇(macrogol) 400、及加熱溶解之1.1 g 聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)-二醇，充分捏合，並攪拌至均勻狀態以製造軟膏製備物(比較產品1)。

將約30 g 此般製成之各個軟膏製備物以密封狀態及室溫下存放於軟玻璃瓶(配有塑膠內塞及金屬蓋之No.4標準(JIS)瓶)，之後評估隨時間改變之濃稠度、攪拌性、及延展性。結果顯示於表1中。

(pH)

將1 g 初製成之各個軟膏製備物與9 g 之水充分混合，使用

pH檢測器(F-24, Horiba Ltd)於25°C下測量pH。

(濃稠度)

於初製成時、於室溫存放3個月及12個月後測量各個軟膏製備物之濃稠度。

使用結構分析器(TA-XT2i, Stable Micro Systems Inc.)，將10 cm之小球以1 mm/s之速度針入軟膏製備物中2 cm之深度，並測量針入時最大支負荷力(g)。

(攪拌性)

於初製成時、於室溫存放3個月及12個月後測量各個軟膏製備物之攪拌性。

攪拌性之評估係依下列標準4個等級之標準，於使用木製刮鏟攪拌軟膏製備物後，以感覺檢測。

- ◎：十分容易攪拌，及非常容易使用；
- ：容易攪拌，及容易使用；
- △：難以攪拌，但不盡然無法使用；及
- X：非常難以攪拌，及無法使用。

(延展性)

於初製成時、於室溫存放3個月及12個月後測量各個軟膏製備物之延展性。

延展性之評估係依下列標準4個等級之標準，於攪拌軟膏製備物並以木製刮鏟塗於紗布後，以感覺檢測。

- ◎：十分容易延展，及非常容易使用；
- ：容易延展，及容易使用；
- △：難以延展，但不盡然無法使用；及
- X：非常難以延展，及無法使用。

表 1

成份		本發明之產品					比較產品
		1	2	3	4	5	
綿白糖		70	70	70	70	70	70
普威隆碘		3	3	3	3	3	3
聚乙二醇(macrogol) 300		1	1	1	1	1	1
聚乙二醇(macrogol) 400		11	10.8	8.3	6.3	11	11.3
濃縮甘油		1	1	1	1	1	1
1,3-丁二醇		1	1	1	1	1	1
丙二醇		1	1	1	1	1	1
氫化大豆磷脂		0.3	0.5	3	5	-	-
大豆卵磷脂		-	-	-	-	0.3	-
聚氧化乙烯(160)聚氧化丙烯(30) 乙二醇		1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
普路蘭		0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
碘化鉀		0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
檸檬酸		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
氫氧化鈉		0.0828	0.08	0.08	0.076	0.08	0.0828
純水		9.5172	9.52	9.52	9.524	9.52	9.5172
Ph	初製成時	4.6	4.5	4.4	4.6	4.8	4.6
濃稠度	初製成時：g	16.0	8.5	11.5	21.4	48.3	62.6
	於室溫3個月後：g	25.2	13.6	19.4	39.0	48.1	208.9
	於室溫12個月後：g	30.3	14.9	21.9	32.2	45.3	254.9
攪拌性	初製成時	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	於室溫3個月後	◎	◎	◎	◎	◎	X
	於室溫12個月後	◎	◎	◎	◎	◎	X
延展性	初製成時	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	於室溫3個月後	◎	◎	◎	◎	◎	○
	於室溫12個月後	◎	◎	◎	◎	◎	△

含有綿白糖、普威隆碘、及水、但不含磷脂之軟膏製備物(比較產品1)，於室溫存放3個月後，明顯有濃稠度升高及攪拌性惡化之情形。另一方面，本發明1至5之產品顯示其於室溫存放12個月後濃稠度之升高被抑制、有好的攪拌性及延展性、且非常容易使用。

此外，本發明之綿白糖(以HPLC測量)及碘之有效劑量(以滴定法測量)經存化於室溫12個月後依然穩定。

### 伍、中文發明摘要：

本發明提供一皮膚損傷修復用組合物，此含有醣類及普威隆碘之本發明具有抑制黏稠度隨時間升高、容易使用、溫和製備及於深度受創傷口與肉芽組織之高度適用性等特性。

此皮膚損傷修復用組合物含有50至90重量%之醣類、0.5至10重量%之普威隆碘、0.1至20重量%之水及0.01至10重量%之磷脂。

### 陸、英文發明摘要：

The present invention provides a composition for repairing injured skin containing saccharide and povidone-iodine of the present invention having characteristics of suppressing time-dependent increase of consistency, easy to use, soft preparation, and superior applicability to a deep wounded lesion and a granulation tissue.

The composition for repairing injured skin comprises 50 to 90% by weight of saccharide, 0.5 to 10% by weight of povidone-iodine, 0.1 to 20% by weight of water and 0.01 to 10% by weight of phospholipid.

### 拾、申請專利範圍：

1. 一種皮膚損傷修復用組合物，其含有50至90重量%之醣類、0.5至10重量%之普威隆碘、0.1至20重量%之水、及0.01至10重量%之磷脂。
2. 如申請專利範圍第1項之皮膚損傷修復用組合物，其中該醣類為綿白糖。
3. 如申請專利範圍第1或2項之皮膚損傷修復用組合物，其中該磷脂為天然磷脂或氫化磷脂。
4. 如申請專利範圍第1或2項之皮膚損傷修復用組合物，其pH為3.5至6。

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

**捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

(無)