

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-266276

(P2008-266276A)

(43) 公開日 平成20年11月6日(2008.11.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7016 (2006.01)	A 6 1 K 31/7016	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/79 (2006.01)	A 6 1 K 31/79	4 C 0 8 6
A 6 1 K 33/18 (2006.01)	A 6 1 K 33/18	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 7	
審査請求 未請求 請求項の数 3 書面 (全 42 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-132134 (P2007-132134)
 (22) 出願日 平成19年4月18日 (2007. 4. 18)

特許法第30条第1項適用申請有り 平成18年10月
 24日 ヨウ素利用研究会主催の「第9回ヨウ素利用研
 究国際シンポジウム」に文書をもって発表

(71) 出願人 507098472

久保 忠一

千葉県鴨川市広場1709番地

(72) 発明者 久保 忠一

千葉県鴨川市広場1709番地

Fターム(参考) 4C076 AA17 BB31 CC18 CC19 DD25Z
 DD34A DD37A DD41A EE41A EE42A
 FF11
 4C086 AA01 AA02 FA03 HA09 MA03
 NA14 ZA89 ZB22

(54) 【発明の名称】 損傷皮膚修復用組成物

(57) 【要約】

【課題】ポビドンヨード(以下PVP-I)シュガーはじめPVP-I外用製剤には緩衝液がPH調整の目的で加えられている。しかし、緩衝液に含まれるナトリウムイオンの影響及びKI添加によりKI₃の形で存在するため、PVP-I原型とは異なった性質となる。また、もとよりPVP-Iは水溶液中では除放性であるものの、反応対象物があれば、速やかにヨウ素を放出させるため、細胞毒性等が生じてしまうのは宿命的とも思われる。そして、褥瘡治療用PVP-Iシュガーは水溶性基材であり、創部を乾燥させやすく治癒を遅らせる恐れが高い。

【解決手段】そこで、緩衝液等は用いず、油中水型の乳剤性基材としPVP-Iによる皮膚細胞組織への直接的接触を回避させる。そのために、保湿剤として使用されているヒアルロン酸ナトリウム及びゼラチン又はその誘導体を界面活性目的に用いる。そしてゼラチンの使用により外圧も和らげる。また、PHの調整のために、炭酸水素ナトリウム(以下重曹)を油層に添加する方法を採ることができる。この場合、水層のPVP-Iと重曹が邂逅せず、PVP-I原型に忠実な製剤とすることができる。以上のように、化学的物理的に皮膚への刺激性を改善した。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分が、それぞれ全量に対し白糖 50 ~ 75 % とポビドンヨード（以下 PVP - I）1 ~ 10 % を含有する油中水型の乳剤性基材である損傷皮膚修復用組成物。

【請求項 2】

油層の構成は流動パラフィン 8 ~ 13 %、ステアリン酸 2 ~ 5 %、精製ラノリン又は還元型ラノリン 1 ~ 4 %、セタノール 0.1 ~ 0.2 % を全量に対して含有し、かつ、炭酸水素ナトリウム（重曹）が油層に PH 調整剤として全量の 0.5 % 以下の範囲で添加される請求項 1 記載の損傷皮膚修復用組成物。

【請求項 3】

PVP - I の水層（水溶性基材）中の濃度が 10 % 以上である損傷皮膚修復用組成物であって、かつ、1 水層中にゼラチンが添加され、添加量が全量の 0.1 ~ 1 % の範囲であり、2 界面活性剤としてヒアルロン酸ナトリウムが添加され、添加量が全量の 0.005 % ~ 0.03 % である請求項 1 記載の損傷皮膚修復用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は有効成分が白糖とポビドンヨード（以下 PVP - I）である油中水型外用損傷皮膚修復用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

有効成分が白糖と PVP - I の外用損傷皮膚修復用組成物は十数年来日本の医療現場で、主に褥瘡治療用薬剤として使用され、特に PVP - I の優れた殺菌力により感染のある創において不可欠な薬剤である。

【0003】

ヨードホールの中で代表的な PVP - I の原末は PVP - HI₃ - の状態で存在する。ここから放出される遊離ヨウ素に殺菌作用があり、10 % 以下の濃度となったときに、I₃ - の一部がポリビニルピロリドン（PVP）からヨウ素担体として次第に遊離できるようになる。このような性質により PVP - I 製剤は消毒液はじめ軟膏などの外用剤に安全に有効に使用されている。

ところが、近年、医療現場では漠然とヨウ素製剤には細胞毒性があると考えられており、PVP - I 製剤も忌避する傾向にある。これは一般的には宿命的課題であると考えられているが、真の問題点を追求したのが本発明の真髄である。

【0004】

本題に戻ると、PVP - HI₃ - そのものには殺菌力はなく、遊離した I₂ にのみ殺菌力があるとされる。遊離できる I₂ 濃度は 10 % 溶液ではわずか 1 ppm、0.1 % 溶液まで希薄になると、25 ppm（0.0025 %）である。このように微量でも十分な殺菌力を現す。もちろん、全ての PVP - HI₃ - の状態から遊離ヨウ素が放出されるわけではなく、一部の PVP - HI₃ - が平衡状態（I₃ - I₂ + I⁻）を保ち、それ以外の PVP - HI₃ - は溶液中の新たな平衡状態のヨウ素を生成するためのヨウ素リザーバ（供給体貯蔵庫）として機能していることを意味する。従って PVP - I 中の殺菌作用に利用可能なヨウ素の量は、使用時における溶液中の平衡状態にあるフリーなヨウ素の量である。

尚、I₂ + I⁻ I₃ - の平衡定数 $K = 7.14 \times 10^{-2}$ であり、計算上この時の I₃ - と I₂（I⁻）のモル存在比は約 6.3 % と 93.7 % である。

【0005】

一方滴定可能なヨウ素の量は、ヨウ素リザーバ PVP - HI₃ - のうちの 2/3 + 平衡状態（I₂ + I⁻ I₃ -）の I₃ - のうちの 2/3 + 遊離ヨウ素 I₂ であり、これらを合わせて有効ヨウ素と呼ぶ。

ポビドンヨードの構造は一般的に [化 1] のようになるが、より厳密には [化 2] のよ

10

20

30

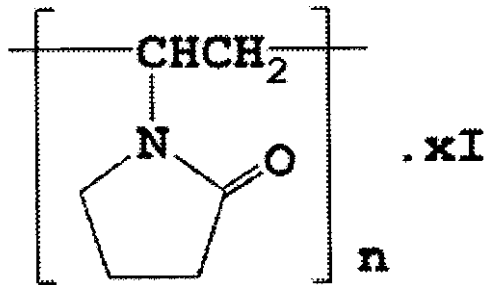
40

50

うになり、すべての5員環に HI_3^- が結合するのではなく、18個に1個の割合でしか結合しない。

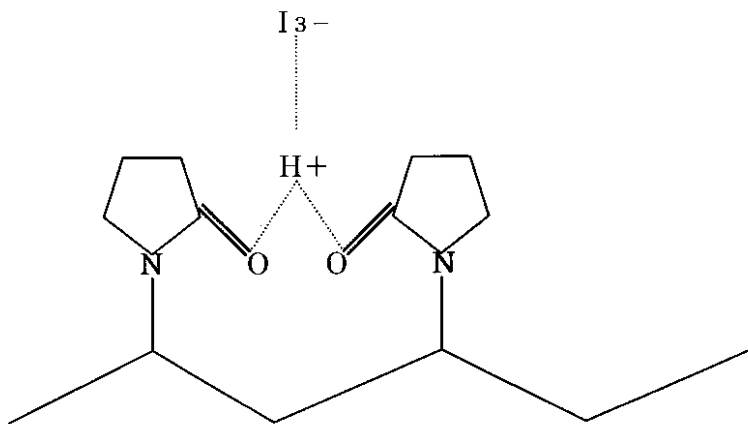
【化1】

ポビドンヨード



10

【化2】



20

【0006】

PVP-Iシュガーの主成分PVP-Iは、強酸性ながら組織に対する傷害性は少ない、とは言え、製剤全体のPHが酸性に傾きすぎて治癒を遅らせないために市場で販売されている軟膏剤には全てPH調整剤又は緩衝液が加えられている。ところが、緩衝液の目的は酸と共役塩基による平衡によって決定付けられている範囲でのPHの変化の阻止であり、 H^+ を加えたとき、酸と共役塩基間の平衡がずれて Na^+ の一部が当初の平衡から疎外され、別の化学種との平衡関係に入るのである。そして一部の Na^+ は、 I_3^- と関係し、 $\text{Na}^+ + \text{I}_3^- \rightarrow \text{NaI}_3$ となり、さらに $\text{NaI}_3 \rightarrow \text{NaI} + \text{I}_2$ となって緩衝液やPH調整剤を加えない時に比べ、より多くのヨウ素リザーバ中の I_3^- が上述の $\text{I}_3^- \rightarrow \text{I}_2 + \text{I}^-$ の平衡状態を保つ I_3^- に移行すると考えられる。この場合、本来全てのPVP-H I_3^- の状態から遊離ヨウ素が放出されるわけではなく、一部のPVP-H I_3^- のみが平衡状態を保つように設定されて、所定の濃度に依存してPVP-Iから遊離ヨウ素が放出されているが、それとは別の I_2 が生じることになる。

30

40

例えば、最大に殺菌力を持つ0.1%では、PVP-I溶液は(10L中10gのPVP-Iだが有効ヨウ素としては1g)25ppm(0.0025% = 10L中0.25gの I_2)が遊離するので、平衡時の存在比を考えてもヨウ素リザーバ中の I_3^- 4個当たり1個強が平衡状態を保つだけなのに、一定以上の緩衝液により全てが平衡状態に移行する。とすれば、0.1%溶液の時には、100ppm近くまでの範囲内で過剰の遊離ヨウ素が存在することになる。また、例えば0.3%の時(3000ml中10gのPVP-Iだが有効ヨウ素としては1g)では、全てが平衡状態となれば、もともと I_2 1gは水2950mlに溶ける(338ppm)ので、ほぼ I_2 の飽和溶液となる。

ただ、有効ヨウ素としては、リザーバ中の I_3^- と遊離した I_2 を区別できず、チオ硫酸ナトリウムでの滴定の結果は同じであり、全体の有効ヨウ素に差は生じない(但しPH

50

が7以上になり、 Na^+ 過剰になれば $2\text{Na}^+ + \text{I}_2 \rightarrow 2\text{NaI}$ となって有効ヨウ素も低下する)。

【0007】

また、既存品のPVP-Iシュガー製剤のほとんどにはKIが添加物として加えられているので $\text{KI} + \text{I}_2 \rightarrow \text{KI}_3 \rightarrow \text{K}^+ + \text{I}_3^-$ という形で溶けるので結局不溶性の遊離ヨウ素はほとんど存在しないことになる。

しかし、この場合の水溶液中での遊離ヨウ素の出現も、前述したようにPVP-Iの濃度に依存するものではなく、0.3%より濃い水溶液中では、全ての I_3^- が Na^+ と反応した場合には、338ppmまで存在することになり、 Na^+ を加えることによりPVP-I本来の特性が失われ、一時的に過剰な殺菌力を持つてしまうことになるのである。

10

【0008】

ヨウ素が他のハロゲンに比べ人体に安全で温和な作用だとしても、遊離ヨウ素が一気に放出されればタンパク質への傷害性が危惧され、PVP-I製剤の細胞毒性と組織障害性については多く論じられている([非特許文献1]岩沢篤郎ほか、ポビドンヨード製剤の使用上の留意点、Infection Control, 11, 2002, 18-24を参照)。当然このイソジン液(明治製菓、登録商標)にも緩衝液は含まれているので、遊離ヨウ素が理論値よりも多く生じており、細胞毒性等がより強く現れている。更にイソジンに添加されている界面活性剤の影響もある。

【0009】

【参照表1】

20

イソジン液の濃度	細胞毒性	組織障害性
10%	+	+++
1%	+	+++
0.1%	++	++
0.01%	—	+

【0010】

30

尚、ヨウ素の作用機序は仮説の段階であるが、明らかなこととしてはイオウを常温でも酸化することが知られ、タンパク質の持つシステインを酸化していると考えられる。

ヨウ素の作用機序に関する主な仮説は以下の通りである。

1. 細菌表面の膜蛋白のうち-SHグループ(例えば、細菌の細胞壁と細胞膜の間で機能する呼吸連鎖酵素のSH基)と反応し酸化して、対応するジスルフィド基(S-S)結合を形成させることにより細菌を不活性化させる。
2. アミノ酸、ヌクレオチド(例えば細菌の膜タンパクのヒスチジン)のN-H結合に作用してN-I誘導体を作り、重要な水素結合を阻害することにより蛋白構造を障害する。またウイルスのDNAにもこのように誘導体を作り不活性化させる。
3. アミノ酸のフェノール群(チロシンなどの細菌表面の膜タンパク)に対し、1または2個のヨウ素誘導体を作り、そのオルト位置に結合したヨウ素により、フェノールの-OH基による結合を阻害する。
4. 不飽和脂肪酸のC=C結合に作用して、脂質を変成させる。
5. 遊離ヨウ素が水に溶けたとき発生する活性酸素により殺菌する。

40

【0011】

また、仔細な部分にはなるが、有効ヨウ素には、上記 $\text{I}_3^- - \text{I}_2$ 以外にも次亜ヨウ素酸(HOI)、次亜ヨウ素酸イオン(OI^-)、ヨウ素酸イオン(IO_3^-)、水和ヨウ素カチオン(H_2OI^+)などが平衡状態を保って水溶液中に存在するが HOI 以外の濃度は極めてわずかで無視できる。

ただ、この HOI の存在については、ヨードホール製剤の宿命的課題として問題になる

50

。この点は特開 2 0 0 4 - 3 4 6 0 4 6 に指摘するように、滴定可能なヨウ素は、水溶液中 H^+ と反応し、 HIO^- を形成し、時間とともに水溶性基材中で次第に主成分が消失していくことが周知の事実である。

【 0 0 1 2 】

医療現場における問題点として、既存 P V P - I 外用製剤等のほとんどの損傷皮膚修復用組成物は水溶性基材のため乾燥しやすく、創傷治癒を遅らす場合がある一方で、乳剤性基材とする場合（ちなみに P V P - I および P V P - I シュガーでは産婦人科用イソジンクリーム（水中油型、明治製菓登録商標）を除き水溶性である）には強力な乳化（界面活性）剤を使用せざるをえなく、これが細胞毒性の原因となるというジレンマが生じるのである。

10

界面活性剤の有害性については、P V P - I の創傷部への影響を研究した論文（〔非特許文献 2〕H 1 5 昭和大学藤が丘病院臨床病理科発表、感染症学会雑誌 7 7 巻 1 1 号より）によると、細胞毒性は製剤中に含まれる有害な合成界面活性剤の影響であり、種類によって毒性は異なる。尚ポビドン自体も界面活性剤に分類されるがほとんど無害である。

【 0 0 1 3 】

本発明の具体例は、損傷皮膚修復用組成物の中でも褥瘡治療用薬剤としては数量ベースで最も使用される P V P - I シュガーについてである。P V P - I シュガーは効果が報告される一方で、症状を悪化させると言う報告も多い。その理由は P V P - I 製剤の持つ強い殺菌力の裏返しと考えられてきたが、と言うよりは、1 上述したように、既存品では緩衝液の影響で P V P - I の本来持つ機能と特性が失われ、単なるヨウ素製剤となっているため、過剰な遊離ヨウ素による細胞毒性等が生ずること、2 P V P - I シュガーは白糖の持つ浸透圧に加え、吸湿性の高い基材を用いており傷が乾燥しやすく治癒を遅らすこと、3 P V P - I シュガーは粘りがなく、乾いてしまうと剥がす時に皮膚に刺激を与えやすいこと、などである。

20

【 0 0 1 4 】

一般的知見では、P V P - I 製剤は、ヨウ素が急速に放出され過ぎる結果、たんぱく質により早く不活性化し枯渇するので殺菌力が劣るとも指摘されている（〔非特許文献 3〕薬理と治療 v o l 2 9 n o . 1 1 2 0 0 1 8 3 9 ~ 8 4 7）。この文献では、P V P - I シュガーの有効ヨウ素が完全に消失する時間が対象のヨウ素カデキソマーに比べ早くなっている点を指摘している。対象となったヨウ素カデキソマーの優位性を主張する立場からは、P V P - I がたんぱく質により不活性化しやすいことの主要な原因として急速に遊離ヨウ素が放出されると指摘している。しかし、なぜ P V P - I からヨウ素が急速に放出されるかについては言及されておらず、P V P - I の持つ宿命的課題と考えられているのである。

30

【 0 0 1 5 】

また、乳剤性基材とすることは、ヨウ素の急速な不活性化の懸念とも関連する。水溶性基材であれば、折角遊離されたヨウ素が直接生体たんぱく質と邂逅する機会が大だからである。

ところで、〔特許文献 1〕特開 2 0 0 5 - 3 0 6 8 0 8 号 公報、〔特許文献 2〕特開 2 0 0 5 - 3 0 6 8 0 9 号 公報、〔特許文献 3〕特開 2 0 0 5 - 3 0 6 8 1 0 号 公報、〔特許文献 4〕国際公開番号 W O 2 0 0 4 - 0 4 3 4 7 3 号 公報は、いずれも当発明の乳剤性基材に関連する明細であるが、その目的やコンセプトは、単に患部への適用性や使用感に関わるものである。

40

また、〔特許文献 5〕特開 2 0 0 2 - 2 4 1 2 8 7 号 公報は、水を全く用いないことにより、乾燥しにくく、展延性に優れ、皮膚への密着性にも優れている製剤であり、従来の水溶性基材の問題点を一部克服していると考えられる。また、この製品は市場に実在する。しかし、当発明品では、あえて水中油型にすることにより、ポビドンヨードの機能をより発揮させようとするものである。

【 0 0 1 6 】

油中水型の乳剤性ポビドンヨード製剤がより安全であるという文献上の根拠は〔非特許

50

文献４] 2002年Antiviral Research; 54、P89~97「脂質粒子でポビドンヨードを包み込むことで毒性が緩和される」という報告による。ここでは、細胞をネクローシス（壊死）ではなく、アポトーシス（自然死）に導く結果になったことが報告されている。

【0017】

一方、[特許文献６]特開2001-122790号では、ゼラチンをヨードホルム及び糖に添加した製剤があるが、この例も、褥瘡に対する圧迫を和らげる意味で当発明品の背景的技術と言えよう。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0018】

必要最小限の遊離ヨウ素を次第に放出する機能を持たせるべくヨードホルム製剤が発明されたのであるから、製剤に緩衝液を用いずPVP-Iの構造の原型を保たせるべきである。PVP-Iは強酸性であるから、長時間の皮膚への接触の場合に、創傷治癒に不利とならないような製剤上の工夫をした剤型となった、PVP-Iを含有した損傷皮膚修復用組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0019】

そこで、緩衝液やPH調整剤をPVP-Iと同じ系には加えず、油中水型の乳剤性基材とした上で油層にPH調整剤として重曹を加えた。あえてこのような特殊なPH調整法をする目的は全体のPHの値の調整というよりも、特に褥瘡などの感染創では細菌が弱酸性のバイオフィルムを形成し膜ができ、それに対して重曹が有効に働くことを意図している。

20

もちろん、重曹を全く加えずに油中水型の乳剤性基材とすることだけで、刺激性は緩和され、本発明の主要なコンセプトは満たされていることになる。

【0020】

尚、本発明実施例はPVP-Iシュガーに於いてであるが、この重曹を用いたPH調整法はPVP-Iシュガーのみならず白糖を含まない他のPVP-I製剤でも応用できる。また、重曹を油脂中にマイクロカプセル状に包むというPH調整の発想は、本発明品のような油中水型の乳剤性軟膏のみならず、水中油型や水溶性基材の軟膏等にも応用は可能であり、例えばポビドンヨードクリーム等にも応用できる。

30

【0021】

具体的に重曹がPVP-Iと配合変化を起こさず共存できる方法として、油中水型の乳剤性基材としたうえで、油層に重曹を用いた。方法は乳化前にあらかじめ油性基材に溶かしておいて油中に粒子となって混和しているように工夫した。

重曹が油層中に存在できる理由は、水溶液中ではアルカリ性を呈しながらも、もともと難溶性で共有結合性が強く、関与する電子の密度は結合軸周辺に分布して、原子に局在することなく分子内にある。従って双極子が異方向性の性質を示めし、構造上も双極子モーメントが小さく分子内の分極は小さくなっている。また、分子が集まった粒子全体では分子の持つ極性を電氣的に打ち消しあい、疎水性のクラスターを形成すると考えられ、全体の極性が少なくなる疎水性によるものである。

40

油層の主体は炭化水素系の流動パラフィンであり、その中に脂肪酸のステアリン酸と（還元型）ラノリン、セタノールなどを加えることにより、重曹とそれぞれ物質の部分的な電荷の偏りから水素結合などのクーロン力が生じて引き合い、より疎水性のクラスターを形成すると考えられる。これは、油層（流動パラフィン）中はほとんど絶縁であるが攪拌により静電気が生じるためである。そして、絶縁ゆえに電子が自由に動き回ることではなく、一度生じた電氣的状態は不変であるため、重力にも抗し続けることができる。

【0022】

本発明の損傷皮膚修復用組成物中の油性基材には、上記の成分以外にも本発明の主旨である安定した油中水型の乳剤性基材であることを妨げない限り他の薬剤や医薬品の添加

50

物として許容される炭化水素系油剤や油脂、脂肪酸、高級アルコール等、例えばオレンジラフィー油やオリーブ油などを適量加えることができる。

【 0 0 2 3 】

留意点として、実際に使用する際、内側にある P V P - I が遊離ヨウ素を放出する前に、外側の油層が壊れて重曹と反応してしまうのではと考えられる点である。確かにこの製剤を水中で強く磨り潰した場合には、マイクロカプセル状の保護が壊れ重曹の Na^+ が全て P V P - I との反応に費やされ、 I_2 が生じたりする。しかし、浸出液は高分子のタンパク質であり非極性部分を持つのでむしろ乳剤性基材と親和性が高く、油層が破壊されて溶けていくのではなく形を保ったまま膨張する。外側の油層はより無極性であることから細胞膜を透過しやすいため皮膚特に脂肪組織まで露出した創傷に親和性が高いのでさらに拡散する。内側の水層は体温によりゼラチンが膨張する一方で、多くの細菌を含む水を吸った白糖を取り込み、次第に遊離ヨウ素を放出する。そして常温で遊離ヨウ素の酸化反応は速やかに起こるので、本発明品の殺菌作用は減じられず、臨床現場で用いても標記の効果を有し、既存 P V P - I シュガーに比べ優れていると考える。

また、油層の部分が脂肪組織に親和した状態を維持するので、創のポケット内部にかかる負荷が小さいと考えられる。

【 0 0 2 4 】

さらに、外側の油層は細胞から放出されたサイトカインをコーティングする形になるので、強酸性の P V P - I による細胞の刺激と遊離ヨウ素によるサイトカインの持つ S H 基の酸化などの変性を防ぐことができる。さらに、二重結合を持つリン脂質で構成される細胞膜はアラキドン酸などの多価不飽和脂肪酸が含まれるためにヨウ素が反応（上述作用機序 4）すると考えられるのであらかじめ細胞膜を保護することができる。これらのことにより既存品よりも安全な形状となる。

【 0 0 2 5 】

尚創傷治癒に関わるサイトカインとは、細胞活性の鍵のような役割を担う生体情報伝達物質（タンパク質）であり、傷が治る過程でそれぞれの細胞が互いにその物質を手段としてメッセージを出し合って細胞膜にある受容体に作用する細胞間の伝達物質である。この刺激により細胞の D N A は活動を始め、m R N A を介し修復作業を営む。創傷治癒に関わるサイトカインは多数あるが繊維芽細胞の増殖に b - F G F , H G F , T G F - が関わっているという報告がある（[非特許文献 5] 褥瘡会誌、4（3）：347～352、2002 鳥取大学医学部保険学科長前田教授）。このほかにも上皮成長因子の E G F が治癒を促進している。

【 0 0 2 6 】

逆に、潜在的アルカリである油層が粘膜部位に刺激を与えないかということも問題になる。しかし、重曹は油の中にある限り中性であり、次第に粘膜に直接接することによりアルカリとしての性質を発揮する。ただしこれは量の問題であって、例えば 5 g 使用する部位に対してわずか 0 . 1 % 以下の 0 . 0 0 5 g 以下であるので通常問題は生じない。

【 0 0 2 7 】

P V P - I が強酸性であるものの、刺激性は比較的弱く、重曹も弱アルカリで刺激性は少ない。ひとつの製剤に強酸とアルカリという相反する物質が隔絶して存在することの必然性は、それぞれが、治癒過程において都合の悪い物質、例えば細菌が生成した弱酸性のバイオフィルムや、時として細菌がたんぱく質を分解して生成するアンモニアに対してそれぞれ有効に働くことに見出される。

【 0 0 2 8 】

前述 [非特許文献 4] は、P V P - I 粒子が脂質粒子に直接囲まれた状態を述べているが、当発明品では、その趣旨を斟酌し、外側に脂質、内側に P V P - I 溶液があることにより脂質が細胞を保護することを意図した。よって、P V P - I の作用の安全性と保湿性向上を両立させ、P V P - I 外用軟膏ならびに P V P - I シュガーの問題点を解決しようとした。

【 0 0 2 9 】

10

20

30

40

50

また、万一糞尿に汚染されても弾いて創部への直接の接着を妨げるところにも利点がある。

【 0 0 3 0 】

また、浸透性が良い乳剤性基材のために、それ自体が硬く厚く密着した壊死組織などを融解することができ、これも、既存品にない特徴である。重曹を添加することにより尚一層効果が強まる。

【 0 0 3 1 】

また、一般にクリーム（乳剤性）基材は浸透性が良く保湿性が高いが潰瘍や糜爛部には禁忌とされる。その理由は乳剤性基材には強力な合成界面活性剤が安定化のために必ずと言っていいほど加えられているからである。本剤も界面においてはもちろん界面活性剤を用いた。しかし有害な合成界面活性剤が細胞毒性の原因なのでそれを取り除く代わりにヒアルロン酸 Na を界面活性剤として使用する。ヒアルロン酸は糖の一種である D - グルクロン酸と N - アセチル D - グルコサミンの結合した単位が、分岐せずに直線的に繰り返す直鎖構造を持っているので親油性がある。一方で多数の水酸基を持ち高度に親水性であり、両親媒性といえる。疎水性の部分で油脂基材の流動パラフィンやステアリン酸などと疎水結合するので界面活性効果も併せ持つ。

また、ゼラチン（新田ゼラチン製 G D K - 2 0 ）も高分子タンパク質で親水性部分と疎水性部分を併せ持つので界面活性効果を持つ。

【 0 0 3 2 】

ヒアルロン酸は上のように単純な構造であることから、数千から数百万という不均一な分子量分布を持つことが可能で、1 g あたり最大約 6 リットルの水を保持できるといわれるほど非常に多量の水を保持してゲルを作る性質もある。

また、ヒアルロン酸ナトリウムは界面活性剤の役割のみならず、グリセリンが浸透圧により内部の水分を吸入する点があるのに対し、ゼラチンとヒアルロン酸 Na は内部から染み出した水分を保持し保湿を高める。本剤の水溶性部分だけを見ても他の剤型と異なり水分保持作用に満ちている。

この、ヒアルロン酸 Na は保湿剤としては医薬品添加物に用いられている。しかし、乳剤性薬剤全般に対して界面活性剤として用いることに応用できる。

尚、ヒアルロン酸 Na に占める Na の高分子ヒアルロン酸に占める割合はわずかであり、PVP - I 活性にほとんど影響を与えない（0.01%のヒアルロン酸 Na を加える場合たとえ Na が完全に電離したとしても理論上 PVP に配位する I_3^- のうち 47 個に 1 個に対して影響を与えるに過ぎない）。

【 0 0 3 3 】

次に PVP - I シュガー製剤の持つ硬さを改善し使いやすくするためにアルカリ処理ゼラチンを加えた。褥瘡の原因は外力からの反作用としての組織内部の応力であるが、ゼラチンは創部へのクッションとして発端となる外力を和らげる。また適度な粘りと柔らかさをもたらす。油中水型で外部が油に覆われている為外気に直接触れず乾燥せず粘性を維持できる。このゼラチンは日本薬局方に掲載されるものを用いており含硫アミノ酸を含まず遊離ヨウ素により酸化されない（上述作用機序 1）。また、ペプチド結合の NH 基の N と遊離ヨウ素が複合体を形成する恐れがある（上述作用機序 2）が、当製剤では水溶性基材に対し PVP - I は 20% 以上の濃度であり遊離ヨウ素は全く発生しないうえ、[0 0 5 2] で詳述するが強酸性下では N - I 結合は極めて起き難いと言われる（参考：特開 2 0 0 1 - 1 2 2 7 9 0 では 3% PVP - I とアルカリ処理した特定ゼラチン 2.5 ~ 5% を用いているが若干の有効ヨウ素減少が見られる）。

【 0 0 3 4 】

水溶液に対して高濃度の PVP - I 製剤とすることは、より主成分の減少が防がれると考える。なぜなら、水溶液中の有効ヨウ素の一部は水中の水素イオンと反応しヨウ化水素酸となるからであるが、濃度が濃いほど水中の水素イオンと反応する確率は少なくなるからである。本発明品の如く水溶性基材中の PVP - I 濃度を高くすることにポイントがあり、これは他の PVP - I 製剤にはない工夫である。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 5 】

本発明の損傷皮膚修復用組成物中の水溶性基材には、上記の成分以外にも本発明の主旨である安定した油中水型の乳剤性基材であることを妨げない限り、他の薬剤や医薬品の添加物として許容される各種の任意成分を、例えばやはり界面活性剤の目的で親油性と親水性を併せ持つ朝鮮人参エキスなどを適量加えることができる。

【発明の効果】

【 0 0 3 6 】

以上のように、PVP-I本来の特性と機能を保つべく、製剤上の創意工夫により解決を図った。

また、この発明により、ヨウ素が組織を傷害せず、なるべく細菌等のみに反応するように製剤を工夫すべきであるという殺菌剤の持つ課題をも解決できると考える。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 3 7 】

本発明は、主成分においてはPVP-Iシュガーの承認時の組成（白糖70%、PVP-I3%）を前提に、それ以外27%の基材添加物の組成について検討する。尚白糖は日本薬局方掲載の精製白糖若しくは白糖（鈴粉末製）を、PVP-I（ISP製）も日本薬局方適合の物を用いる。

【実施例1】

【 0 0 3 8 】

重曹を油層に加えても安定に存在する為には、油層の油性基材をどのような組み合わせにしなければならないのかを、重曹の添加量を0.5%と多目に設定した条件で、流動パラフィン10%、ステアリン酸2.5%、セタノール0.1%に設定し、他の2.5%の油性基材を変えて実験した。

20

この結果油層に電荷を持つレシチンやビタミンE（トコフェロール）を加えると重曹が肉眼による色調変化を容易に起こす。一方、精製ラノリン及び還元型ラノリンであれば、色調変化を起こすことはなかった。

【 0 0 3 9 】

【表1】

実施例各添加物配合組み合わせ

30

重曹0.5%の時の油層の組成の組み合わせと色調変化

流動パラフィン	○	○	○	○
ステアリン酸	○	○	○	○
セタノール	○	○	○	○
精製ラノリン	○			
還元型ラノリン		○		
VE			○	
レシチン				○
色調変化	なし	なし	5日後	7日後

40

【 0 0 4 0 】

前述したように、重曹を加える目的は、バイオフィルムが形成され壊死組織に巣食う現象が多く見られるので、潜在的にアルカリである重曹の添加により融解させることにあり、重曹とPVP-Iが混ざり合うわけではないから、ここで言う全体のPHはあくまで目安でしかない。

50

ただ、一般論としては、細菌はPH 7～8程度で活動が活発になるから、長時間使用し殺菌力が枯渇した場合を考えて全体のPHが7以上になることは適切ではない。そのことも考慮し重曹の添加量を設定した。今後も、皮膚への刺激性の問題もあり、重曹の最適添加量を請求の範囲内でどのように設定するかは、臨床効果を見ながら慎重に検討する必要がある。

また、細胞増殖因子のb-FGFは塩基性で正電荷を持つので重曹による不活性化は想定されないが、他のサイトカインは弱酸性のものも多いので重曹の添加量が多すぎることも問題になりうるからである。

【実施例 2】

【0041】

そこで、還元型ラノリンを用いた[表1]の上記組成において、重曹の量がどのくらいまでであれば、油層中の重曹が水層中に漏れることなく存在できるかを実験した。結果は、最大0.5%までは色調変化が起きずに存在するが、[0040]の理由より実際の製剤では0.05～0.1%が望ましいと考える。

【0042】

【表 2】

重曹の量と色調変化の実験

重曹%	配合変化	PH
0	なし	2.8
0.05	なし	4.2
0.1	なし	5.6
0.18	なし	6.2
0.2	なし	6.4
0.25	なし	6.8
0.3	なし	7.2
0.5	なし	7.4
0.8	14日後白い斑点	7.6
1	5日後白い斑点	7.8
2	5日後白い斑点	8

PHは倍量の水を加え乳鉢で磨り潰した時、肉眼での判定

【実施例 3】

【0043】

油中水型とするためには水溶性基材（含むヒアルロン酸Na）：油性基材（含む重曹）の割合が48：52程度以上なければならない。より好ましくは44：56程度であり、40：60を越えると脂が浮き出る恐れがある。

【実施例 4】

【0044】

実際に標榜するような油中水型になっていることの確認は、オリンパスシステム生物顕微鏡BX41にて1000倍で観測を行い、薄い油膜の中にPVP-Iを含む水層が白糖の粒子を囲む形が見られた。

【0045】

油層の内容は、ステアリン酸（新日本理化製）と還元型ラノリン（新日本理化製リカラノール）又は精製ラノリン（メルクホエイ）及びセタノール（共和テクノス）が流動パラフィンに溶けた状態である。還元型ラノリンとは日本薬局方収載精製ラノリンに水素添加したものである。水素添加するのはヨウ素価を0にするためであるが、遊離ヨウ素が発生

せず、[0 0 2 3] で前述したように、薬効を表す過程でも水層の P V P - I と油層がにわかに混ざり合わないので、本発明品ではこの点にこだわる必要性はなく、むしろ、製剤的に軟らかく使いやすい精製ラノリンを用いても構わない。さらに、精製ラノリンのように油層中にある不飽和脂肪酸を持つ脂質や重曹の存在は、油層と水層が渾然一体となれば P V P - I や遊離ヨウ素と反応性があることは自明であるが、このような存在は遊離ヨウ素が細菌等との反応で消費し切れなかった場合に、皮膚組織への反応を未然に防ぐためにむしろメリットのあることと考えられる。

【実施例 5】

【 0 0 4 6 】

流動パラフィン、ステアリン酸、還元型（精製）ラノリン 3 者のより好ましい比率を決定する実験を行った。

その結果、流動パラフィン 6 7 ~ 7 4 %、ステアリン酸 1 4 ~ 2 0 %、還元型ラノリン又は精製ラノリン 1 0 ~ 1 6 % の範囲が妥当であった。より好ましい 3 者の比率は 6 8 %、1 8 %、1 4 % 程度（全体のそれぞれ 1 0 . 3 %、2 . 7 %、2 . 1 % 程度）である。流動パラフィンが多すぎると油滴が浮き出るし、還元型ラノリンが多すぎると冷えると硬くなる。またステアリン酸が多すぎると脂が浮くおそれがある。

また、油層にセタノールを微量に加える。セタノールを加える目的は硬さの微調整と光沢を出すためである。セタノールは全体の 0 . 2 % 以下である。

そして、製造した軟膏剤約 5 0 g をプラスチック容器に気密充填した状態で室温条件下で保存し、経時的な油分の分離、攪拌性、展延性を測定した。総合評価としては精製ラノリン使用の が極めて軟らかく使いやすいが、還元型ラノリン使用の も若干硬くなるものの充分使いやすかった。また、このいずれも既存市販品にはない優れた使用感を持つ。

本発明品は上記に限定されるわけではなく、油層に更に、オレンジラフィー油やオリーブ油などを加えることもできる。また、油層の防腐剤として酸化亜鉛を加えることもできる。

【 0 0 4 7 】

10

20

【表 3】

成分名	試作品混合比%			
PVP-I	3	3	3	3
白糖	70	70	70	70
流動パラフィン	11.67	10.22	10	10.35
ステアリン酸	2.55	2.66	2.8	2.69
還元型ラノリン	0.48	1.92	2	
精製ラノリン				1.84
セタノール	0.3	0.2	0.2	0.12
重曹	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	6.09	6.09	6.09	6.09
グリセリン	5.17	5.17	5.17	5.17
ゼラチン	0.63	0.63	0.63	0.63
ヒアルロン酸Na	0.01	0.01	0.01	0.01
油分の分離 (7日後)	流動パラフィンが浮く	なし	なし	なし
油分の分離 (5ヶ月後)	—	変化なし	—	変化なし
攪拌性(7日後)	良い	良い	しにくい	良い
攪拌性(5ヶ月後)	—	わずかに攪拌性が落ちるが使用感が良い	—	変化なし
展延性(7日後)	良い	良い	しにくい	良い
展延性(5ヶ月後)	—	変化なし	—	変化なし
評価	×	○	△	◎

【実施例 6】

【0048】

水層ではゼラチン水が主体となる。ゼラチン（新田ゼラチン製）と水は5倍以上が許容されるが、最も望ましいのは1.3倍程度である。ゼラチンは常温では固まるので操作は40度程度で行う。タンパク質の分解は80度程度まで起きない。

また、水層にはグリセリンも加える。グリセリンは無害で保湿効果があり皮膚を保護す

10

20

30

40

50

ることと粘度が増すので必要だが、濃度が濃くなると細胞内外にある水分まで吸着されると言われるので全量の5%程度とする。

ヒアルロン酸Na（紀文フードケミファ製ヒアルロン酸FCH-80LE）も予め水層に加えておく。これはPVP-Iが水層により早く溶けやすくするためでもある。

ゼラチン、グリセリン、ヒアルロン酸Naを[表3]の如く配合することにより、水層においても保湿性に満ち、柔らかく粘りがある基材にするように工夫できた。

【比較実施例1】

【0049】

当発明品の2倍希釈液を、日本薬局方に基づき、チオ硫酸ナトリウムによる酸化還元滴定により確認試験を行なったが、製剤後7ヶ月後に於いても全く有効ヨウ素の減少はなかった。

10

もっとも、チオ硫酸ナトリウムでの滴定では同じ有効ヨウ素としてしか区別ができない I_2 と I_3^- の存在を別々に確認するために、さらに、分析法についてはX線吸収分光分析機器（XANES＝周辺X線吸収微細構造）によって確認した（[非特許文献6]ヨウ素化合物の機能と応用P132～139）。当分析法は、X線の吸収を見た場合、特定の内核電子に対する入射波と散乱波の干渉効果によって配位数、原子間距離、熱振動、構造の欠陥などに関する情報が得られる。さらに、吸収端近傍における電子構造の解析ができる。これらの情報は加えたX線の量と吸収係数のチャートに波形として表れ、波形の特徴を解析しピーク分量に分解することにより、 I_2 と I_3^- の存在の比率も確認できる。ヨウ素の定量分析に滴定法以外を用いることは旧来なかったが、当分析法では少量の立体構造も感知するので、PVP-H I_3^- の原型からI-や I_2 が生じた場合は確認することができる。

20

当分析法の特徴として、ヨウ素の5p非占有軌道の状態について、知ることができ、空きのある I_2 の場合では、遷移があるエネルギーでピークとして表れ、-1価のKIでは I_2 のスペクトルとは大きくことなる。他方 I_3^- の場合では両者の特性を合わせたようなスペクトルとなる。

その結果、当発明品とPVP-I原末のスペクトルのチャートがほぼ一致した。

この分析法ではppm単位までの厳密な定量は困難であるが、当試作品においては、有効ヨウ素が原末と同じPVP-H I_3^- の形で存在し、 I_2 の形では存在しないと推定される。肉眼でも配合変化は起きていないが、実際に重曹等による影響もほとんど無いと結論づけられる。

30

【比較実施例2】

【0050】

一方、ユーパスタ（興和登録商標）においては、多くのI-が測定された。XANESによる分析の結果、トータルのヨウ素原子量は、当発明品の2.5倍にも及ぶ。これは添加物として含まれるKIが多いことを示している。

一方特許文献によれば、市販品にはPVP-I3（有効ヨウ素は0.3だが、ヨウ素原子としては約 $0.3 \times 3 / 2 = 0.45$ ）に対し、KI0.7（ヨウ素原子としては0.53程度）が含まれている。理論上は2.2倍の量を含んでいるが実際ではそれを上回る2.5倍が含まれていた。

40

本来XANES分析法では、 I_2 の存在比が確認できるのであるが、I-がはるかに多いために正確な I_2 の存在比を掴む事はできない。なぜなら、 I_2 の吸収したX線の量と吸収係数はチャートに波形として表れるものの、I-の波形に埋没し波形の特徴を解析しピーク分量に分解することが困難だからである。

もちろん、ヨウ素の多くがヨウ素イオンとして存在しているにもかかわらず、チオ硫酸ナトリウムでの滴定の結果は、有効ヨウ素としては3%を維持している。

【0051】

さらに、滲出液を多く吸い込んだ時を想定し、有効ヨウ素に関しては、水層中のみのPVP-Iを遊離ヨウ素が生じる3%に希釈し、24時間後に酸化還元滴定により測定した結果も全く減弱はなかった。すなわち、ゼラチン中のアミノ酸とのN-I結合により遊離

50

ヨウ素が減弱することはないと言える。

この点に関して〔非特許文献6〕（構造生物 Vol. 2 No. 2、1996年10月発行、「ペルオキシダーゼの活性・基質結合部位の構造と反応」福山恵一大阪大学大学院理学研究科）によれば、遊離ヨウ素が電子供与体によって還元されI⁻となる結果、たんぱく質と結合するのであり、特定のペプチド原子と強い結合はないようであり、ただ、結果的には活性残基のヒスチジンの近くにI⁻が存在しているということである。この文献では別の還元剤も存在する条件を述べているが、結果的にN-I誘導体を作る要件としては、ヒスチジンのイミダゾール基の存在が電子リッチな雰囲気を作ることにより酸化還元反応を促進したと考えられる。よって、すべてのペプチド結合（たんぱく質）に遊離要素がN-I誘導体を作って不活性化するのはなく、特定のアミノ酸とある条件によりN-I誘導体を作って不活性化すると考えるべきである。従って、1000残基あたりヒスチジンが4~5しか存在しない当該アルカリ処理ゼラチンによって遊離ヨウ素が不活性化する確率は極めて少ないと考える。

10

もちろんN原子にはローンペアが存在し、ヨウ素原子の最外郭電子が1個不足する部分に入り込みN-I結合を作ることには知られているが、Nは水素原子が多いときはそちらとの親和性がより高いため、酸性下ではペプチドが優先的にN-I結合は作することは通常起こりえない。

もとよりPVP自身がNを持つ構造となっていながら、PVP-I合成（ヨウ素を水溶液にするのではなく、昇華させ反応させる）時にほとんどのヨウ素は、Nとは反応せず、五員環ピロリドンの持つ酸素と酸素の間を架橋する構造を作っている。尚実際には、PVP-Iでは100%がPVP-HI₃ - となっているのではなく、ごく一部はPVP-I₂やPVP-I⁻の形となって存在する。

20

【実施例7】

【0052】

白糖は高速液体クロマトグラフィーにより確認試験を行った結果は、製造後5ヶ月（還元型ラノリン使用）でショ糖の純度に全く問題なかった。

【実施例8】

【0053】

本発明品と前述ユーパスタの25での水への溶解試験を行なった。どちらも1g秤量し、2mlの水を加え攪拌と遠心分離を繰り返した場合に溶ける時間を測定した。結果は、ユーパスタが3分で完全に溶解したのに対し、本発明品（還元型ラノリン使用）は6分以上かかり、油層の一部が分離した状態で溶け切った。よって、本発明品は乳剤性基材となった分だけ浸透圧が緩やかになり、急激な水分の吸収を妨げることができると言える。

30

尚体温付近での砂糖の溶解度は、水2mlに対して約4.6gの砂糖が溶解する。滲出液が多ければ多いほど既存品PVP-Iシュガーであれば多量の薬剤が必要となるが、当発明品は乳剤性基材であることに加え保水性の高いヒアルロン酸Naやゼラチンを含む基材を用いているので薬剤使用量も既存品に比べて少なく済む。また、感染がひどい場合には1回の使用量を多くするよりも、交換回数を増やすべきである。

【0054】

臨床での使用成績もやや改善以上が78%であり、既存の薬剤に比べ効果が高かった。尚本発明品は千葉県鴨川市医療法人社団宏和会エビハラ病院の院内製剤品であり、臨床成績は当病院の患者から得たものである。

40

これは、市販品の添付文書に書かれている数字（約65%）を上回り、しかも当病院の患者の大半が、終末期でかつ複雑な基礎疾患に罹患し、褥瘡も極めて難治性で、治療半ばで他界されるケースが多いことを考えれば、実質的にはかなり優位な数字である。また、当院ではドレッシング療法が主体であり、通常、感染がなくなれば治療法が移行するので、原則的には当発明品の役割は最終的完治までというより感染期から肉芽形成期においての治療成績であることが念頭にある。

改善しなかったのは、糖尿病性壊死や動脈閉塞症と区別が困難な一部の症例などであった。また、臨床成績を一般型の水溶性PVP-Iシュガーと比較してみた。この水溶性P

50

V P - I シュガーも自家製剤品であり、組成は下記のとおりで市販品よりも界面活性剤や他の添加物も少ないが同等製品であり、下の〔表 4 〕にある製剤は、当発明品である乳剤性 P V P - I シュガーを発明する前に試行錯誤的に製剤した薬剤である。当発明品との正確な比較はできないが、一般型の水溶性 P V P - I シュガーを同じ患者層に使用しても約 40 % の有効率しか得られなかったことを表している。

【比較実施例 3】

【0055】

比較対照となる水溶性 P V P - I シュガーの組成を以下に示す。

【表 4】

水溶性 IS 配合表	%	
白糖	70	70
PVP-I	3	3
精製水	9	10
グリセリン	7	7
マクロゴール 400	5	5
マクロゴール 4000	5	5
0.2mmol クエン酸	0.5	0
0.2mmol クエン酸 Na	0.5	0
PH	5.5	2.8
やや有効以上	約40%	約40%

10

20

【実施例 9】

【0056】

本発明品の臨床成績の内訳は以下の通りである。尚、この実施例では還元型ラノリン使用品と精製ラノリン使用品が混在している。

30

【表 5】

対象	年齢	性	部位	深度	期	成績	他剤との比較	使用期間	発症期間	帰結	備考
A	57	M	仙骨	D4	黄	○	多剤すべて×	5ヶ月	2年半	死	水溶性基材ISで×、ラップも×、2005秋までラップ、その後6年3月までカデックスやケーペンで×、その後当乳剤性ISで改善、常に慢性的下痢続く
B	62	F	臀部	D3	赤	○	水溶性基材 PVP-I シュガー×	2週間	不明	死	
C	79	M	ペニス	D5	黄	○		1週間	不明	死	前立腺がん転移
D	81	F	背部	D4	黒	○	ヨウ素カデキソマー×	1ヶ月	不明	死	
E	75	M	背部	D4	黒	○	スルファジアジン銀×	1週間	不明	死	
F	92	M	内側・小指	D5	黒	△	繊維素溶解酵素剤軟膏×	2ヶ月	不明	死	指全体の壊死
G	93	F	外側・踵部	D4	黒	○	PVP-Iゲル◎	2週間	不明	死	この患者の場合は、デブリ後殺菌力がより強くやや乾燥させる 10%PVP-Iゲルでより改善

10

20

30

対象	年齢	性	部位	深度	期	成績	他剤との比較	使用期間	発症期間	帰結	備考
H	76	F	仙骨	D3	赤	×		1週間	1年	完治	ラップと併用した(薬剤の上をラップで覆う)ので過剰の湿潤を起こす
H	77	F	仙骨	D3	赤	○		1週間	2年	完治	その後ラップで約1年続けるが便が混入し改善しないが当発明品で改善
I	85	M	仙骨	D3	黒	△		1週間	1ヶ月	死	その後はラップで小康状態
J	73	F	仙骨	D5	黄	やや○	スルファジアゾン銀×	3ヶ月	不明	死	一時ラップでやや改善後悪化
K	57	M	仙骨	D4	黄	△	ヨウ素カデキソマー×	1週間	不明	死	一時ラップでやや改善後悪化
L	80	F	踵部	D3	黄	○	PVP-Iシユガ-先発品○	2ヶ月	不明	死	その後はラップで小康状態
M	84	F	右大転子部	D4	黄	やや○		3ヶ月	6ヶ月	死	血色改善、悪臭除去
M	84	F	左大転子部	D4	黄	やや○		3ヶ月	6ヶ月	死	血色改善、悪臭除去
O	91	F	下腿全部	D5	黒	△		2ヶ月	不明	死	壊死ひどすぎて評価不能
P	92	F	肘	D3	黄	◎		50日	3ヶ月	完治	
Q	56	M	肩	D4	黄	○		1週間	5ヶ月	完治	使用後はデブリ、テフロンラップで改善
Q	56	M	臀部	D5	黄	やや○	PVP-Iゲル やや○	2ヶ月	5ヶ月	完治	一時緑膿菌 10%PVP-Iゲル使用、 その後テフロンラップで改善
R	66	M	下腿	D4	赤	○		2週間	3ヶ月	転院	ラップで過剰の湿潤
R	66	M	下腿	D4	黒	×		4日間	3ヶ月	転院	糖尿病壊死防げず

10

20

30

40

対象	年齢	性	部位	深度	期	成績	他剤との比較	使用期間	発症期間	帰結	備考
S	88	F	外側	D3	赤	◎		6ヶ月	8ヶ月	完治	肉芽形成し創縮小後はラップでほぼ完治
T	79	M	仙骨	D4	黒	△		2週間	3ヶ月	死亡	ラップも△
U	75	M	臀部	D3	黒	◎		3ヶ月	4ヶ月	完治	ラップで悪化、デブリ後使用、改善後はテフロンラップで完治
V	54	M	仙骨	D4	黒	○		2週間	1ヶ月	退院	
W	64	M	仙骨	D3	黄	○		2週間	不明	治療中	
X	58	M	下肢	d 2	赤	◎		2週間	3週間	完治	
Y	95	F	背中	D3	赤	○		10日間	2年	完治	ラップ療法中だが時々熱発悪化
Z	64	M	仙骨	D4	黒	○	ラップ×	1ヶ月		死	
a	80	M	右踵	d 2	赤	○		1ヶ月	1ヶ月	完治	改善後はラップ
b	80	M	左踵	d 2	赤	○		1ヶ月	1ヶ月	完治	改善後はラップ
c	76	M	仙骨	D4	黒	×	ラップ×スルファジアジン銀△	1週間	数年	転院	スタッフの指示に従わず自分で新聞紙などを創部に詰める行為のため悪化、手術
d	84	M	脹脛	D4	黄	○	テガダーム悪化	2週間	不明	治療中	デブリ後テフロンラップで改善
d	84	M	踵	D4	黒	○		3週間	3ヶ月	治療中	デブリ後テフロンラップで改善
d	84	M	踵	D3	赤	×	PVPIゲルも×	2週間	2ヶ月	治療中	その後感染症併発全身症状悪化のため使用したが悪化

10

20

30

40

対象	年齢	性	部位	深度	期	成績	他剤との比較	使用期間	発症期間	帰結	備考
e	75	M	仙骨	D4	黒	○	スルファジアジン銀×	2週間	不明	治療中	
g	88	M	右大転子部	d2	黄	◎	ラップ×	1ヶ月	1ヶ月	完治	
g	88	M	脛	d2	赤	◎		1ヶ月	1ヶ月	完治	
h	83	M	右大転子部	d2	黄	◎	ラップ×	1ヶ月	1ヶ月	完治	
h	83	M	肩	d2	赤	◎		1ヶ月	1ヶ月	完治	
d	84	M	膝	D3	赤	○		3週間	3週間	治療中	

10

20

評価： 完治、50%以上の創の縮小 20%以上の創の縮小及び不良肉芽の除去、ポケットの縮小など やや 20%未満の創の縮小又は不良肉芽の減少又はポケットの縮小など ほぼ変化なし、×悪化、

注釈1：d2；真皮までの損傷、D3；皮下組織までの損傷、D4；皮下組織を越える損傷、D5；関節腔、体腔に至る損傷又は深さ判定不能

注釈2：ここで、ラップとはウェットドレッシング療法のうち、傷を調理用ラップなどで閉鎖的に被覆する療法。デブリとは外科的壊死除去処置を言う。尚、褥瘡治療法は大きく分けてi薬剤療法iiウェットドレッシング療法（以下ドレッシング療法）iii外科的療法のうちスタンダードとなりつつあるのがドレッシング療法であり、創部にフィルムドレッシング材等を当てるだけで蓋をし、保湿効果（湿潤環境）を保ち、患部から流れ出る浸出液に再生効果があると考えて放置する（一部のドレッシング材は浸出液を吸収するものもある）方法である。通常処置の時に洗浄する場合も何の薬品も使用しない。一般的に創傷には乾燥させるのではなく保湿が重要であると近年認識され、その長所を認められている。当院ではその代替医療として調理用ラップを使用しており、「ラップ」と称している。

30

【実施例10】

【0057】

当発明品の製剤上の工夫により、外側の油層は細胞から放出されたサイトカインをコーティングする形になるので、強酸性のPVP-Iによる細胞の刺激と遊離ヨウ素によるサイトカインの持つSH基の酸化などの変性を防ぐことができるのではないかという仮説につき、本発明品（精製ラノリン使用）使用中の患者から、実際に浸出液を採取し、SH基を持つb-FGF（[非特許文献7]動脈硬化23（11）：673-677，1996；b-FGFにおいては4つのシステインが存在しこのうちCys-25とCys-92とは他のFGFファミリーメンバーにも保存されているため、これらシステインが分子内S-S結合に関わっていると想定されていたが、三次元構造の解析からは否定された）のたんぱく量当たりの含量をした[表6]。実験方法は浸出液を採取した試験管にPBS（リン酸緩衝液）350μL添加し、希釈混和したものを測定試料とした。各サイトカインは

40

50

酵素免疫測定法で測定し、タンパク質量はBradford法で測定した。実験結果は、本発明品がb-FGFを少なくとも不活性化させていないことを表している。症例2では、3月8日以来使用し続けていたが、創の大きさも3月10日の16.5×8cmから、7月1日では14×6cmに縮小し、壊死組織もほぼ消滅した。

いずれの症例でも、少なくともb-FGF消失は認められず、本発明品においては、ヨウ素による直接的不活性化を回避できていることが証明された。

【0058】

【表6】

		b-FGF pg/mg protein	処置内容	使用 期間	深 さ	大きさcm
症 例1	7/1	74.1	調理用ラッ プ	数ヶ 月	D 4	5×3.5
	7/ 8	51.7	調理用ラッ プ		D 4	5×3.5
	7/ 15	69.1	当発明品	7/14 より	D 4	5×3.5
	7/ 21	117.0	当発明品		D 3	4×3
	7/ 24	455.1	当発明品		D 3	3.7× 2.7
症 例2	6/ 17	246.9	当発明品	3/8よ り	D 3	15×8
	6/ 24	260.9	当発明品		D 3	15×8
	7/1	60.2	当発明品		D 3	14×6

10

20

30

【手続補正書】

【提出日】平成19年11月30日(2007.11.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項3】

PVP-Iの水層(白糖を除く水溶性基材)中の濃度が10%以上である損傷皮膚修復用組成物であって、かつ、1 水層中にゼラチンが添加され、添加量が全量の0.1~2%の範囲であり、2 ヒアルロン酸ナトリウムが添加され、添加量が全量の0.005%~0.1%である請求項1記載の損傷皮膚修復用組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は有効成分が白糖とポピドンヨード（以下PVP-I）である油中水型外用損傷皮膚修復用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

有効成分が白糖とPVP-Iの外用損傷皮膚修復用組成物は十数年来日本の医療現場で、主に褥瘡治療用薬剤として使用され、特にPVP-Iの優れた殺菌力により感染のある創において不可欠な薬剤である。

【0003】

ヨードホールの中で代表的なPVP-Iの原末はPVP-HI₃の状態が存在する。ここから放出される遊離ヨウ素に殺菌作用があり、水溶液中で10%以下の濃度となったときに、HI₃の一部がポリビニルピロリドン（PVP）からヨウ素担体として次第に遊離できるようになる。このような性質によりPVP-I製剤は消毒液はじめ軟膏などの外用剤に安全に有効に使用されている。

ところが、近年、医療現場では漠然とヨウ素製剤には細胞毒性があると考えられており、PVP-I製剤も忌避する傾向にある。これは一般的には宿命的課題であると考えられているが、この点に工夫の余地を発見した。

【0004】

本題に戻ると、PVP-HI₃そのものではなく遊離したI₂に殺菌力があるとされる。言い方を変えれば、PVP-HI₃そのものも、酸化する対象が多くあれば、即座にI₂が遊離され、殺菌力等を現すということである。

端的に、反応する対象のない水中で考えれば、遊離できるI₂濃度は10%溶液ではわずか1ppm、最大で、0.1%溶液まで希薄になると、25ppm（0.0025%）である。このように微量でも十分な殺菌力を現す。もちろん、通常の生体内では酸化する対象はそれほど多くはなく、全てのPVP-HI₃の状態から遊離ヨウ素が放出されるわけではなく、一部のPVP-HI₃が平衡状態（HI₃ ⇌ I₂ + I⁻）を保ち、それ以外のPVP-HI₃は溶液中の新たな平衡状態のヨウ素を生成するためのヨウ素リザーバ（供給体貯蔵庫）として機能していることを意味する。従ってPVP-I中の殺菌作用に利用可能なヨウ素の量は、使用時における溶液中の平衡状態にあるフリーなヨウ素の量である。

尚、I₂ + I⁻ ⇌ HI₃の平衡定数 $K = 7.14 \times 10^{-2}$ であり、計算上この時のHI₃とI₂（I⁻）のモル存在比は約6.3%と93.7%である。

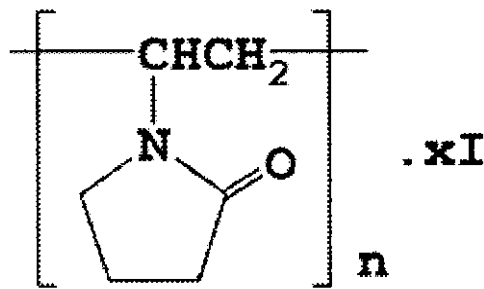
【0005】

一方滴定可能なヨウ素の量は、ヨウ素リザーバPVP-HI₃のうちの2/3 + 平衡状態（I₂ + I⁻ ⇌ HI₃）のHI₃のうちの2/3 + 遊離ヨウ素I₂であり、これらを合わせて有効ヨウ素と呼ぶ。

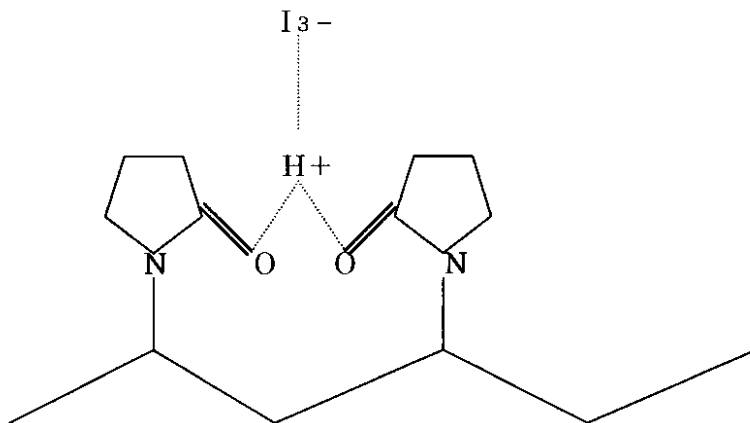
ポピドンヨードの構造は一般的に[化1]のようになるが、より厳密には[化2]のようになり、すべての5員環にHI₃が結合するのではなく、18個に1個の割合でしか結合しない。

【化 1】

ポピドンヨード



【化 2】



【 0 0 0 6 】

PVP-Iは、上記のように、トリヨウ素イオンがむき出しになり、配位結合しているので、反応性が高い反面、添加物の影響も受けやすい欠点を持つ。

例えば、PVP-Iシュガーの主成分PVP-Iは、強酸性ながら組織に対する傷害性は少ない、とは言え、製剤全体のPHが酸性に傾きすぎて治癒を遅らせないために市場で販売されている軟膏剤には全てPH調整剤又は緩衝液が加えられている。緩衝液の目的は酸と共役塩基による平衡によって決定付けられている範囲でのPHの変化の阻止である。ところが、H⁺を加えたとき、酸と共役塩基間の平衡がずれてNa⁺の一部が当初の平衡から疎外され、別の化学種との平衡関係に入るのである。そして一部のNa⁺は、I₃⁻と関係し、Na⁺ + I₃⁻ → NaI₃となり、さらにNaI₃ → NaI + I₂となって緩衝液やPH調整剤を加えない時に比べ、より多くのヨウ素リザーバ中のI₃⁻が上述のI₃⁻ → I₂ + I⁻の平衡状態を保つI₃⁻に移行することになる。この場合、本来全てのPVP-HI₃⁻の状態から遊離ヨウ素が放出されるわけではなく、一部のPVP-HI₃⁻のみが平衡状態を保つように設定されて、所定の濃度に依存してPVP-HI₃⁻から遊離ヨウ素が放出されているが、それとは別のI₂が生じることになる。

例えば、最大に殺菌力を持つ0.1%では、PVP-I溶液は(10L中10gのPVP-Iだが有効ヨウ素としては1g)で25ppm(0.0025% = 10L中0.25gのI₂)が遊離するので、平衡時の存在比を考えてもヨウ素リザーバ中のI₃⁻4個当たり1個強が平衡状態を保つだけなのに、一定以上の緩衝液により多くが平衡状態に移行する。とすれば、不溶性の遊離ヨウ素が存在してしまう恐れもある。

尚、既存品のPVP-Iシュガー軟膏の場合では、KIが添加物として加えられ、KI + I₂ → KI₃ → K⁺ + I₃⁻という形で溶けるので結局不溶性の遊離ヨウ素はほとんど存在しないことにはなる。この場合、KI₃の形でより安定化するので、PVP-I本来の徐放性はなくなる。

また、逆の意味でPVP-Iのもうひとつの機能、すなわち反応性の素早さが失われる

ことになると言える。なぜなら、 $PVP-I$ の結合状態から遊離ヨウ素を取り出すよりも $KI + I_2 \rightleftharpoons KI_3 \rightleftharpoons K^+ + I_3^-$ の平衡状態から遊離ヨウ素を取り出すほうが、エネルギーが必要となり、反応に若干時間がかかるからである。

既存品は、 $PVP-I$ の持つ抜群の反応性の速さによる失活の速さを克服すべく、あえて、 $PVP-I$ の原型に忠実ではないが、より安定な KI_3 の形で有効ヨウ素を存在させることを選択していると考えられる。

もちろん、有効ヨウ素としては、リザーバ中の I_3^- と平衡状態にある I_3^- 及び I_2 、 KI_3 ともそれぞれ区別できず、チオ硫酸ナトリウムでの滴定の結果は同じであり、全体の有効ヨウ素に差は生じない（但し PH が高くなり、 Na^+ 過剰になれば $2Na^+ + I_2 \rightleftharpoons 2NaI$ となって有効ヨウ素も低下する）。

【0008】

ヨウ素が他のハロゲンに比べ人体に安全で温和な作用だとしても、遊離ヨウ素が一気に放出されればタンパク質への傷害性が危惧される。 $PVP-I$ 製剤の細胞毒性と組織障害性については多く論じられている（[非特許文献1]岩沢篤郎ほか、ポビドンヨード製剤の使用上の留意点、*Infection Control*, 11, 2002, 18-24を参照）。当然このイソジン液（明治製菓、登録商標）にも緩衝液が含まれているので、遊離ヨウ素が理論値よりも多く生じており、組織障害性等がより強く現れている。更にイソジンに添加されている界面活性剤の影響もある。尚、細胞毒性は *in vitro* の細胞毒性試験により、組織障害性は *in vivo* での創傷治癒試験により判定している。

【参照表1】

イソジン液の濃度	細胞毒性	組織障害性
10%	+	+++
1%	+	+++
0.1%	++	++
0.01%	—	+

ちなみに、ヨウ素の作用機序は仮説の段階であるが、明らかなこととしてはイオウを常温でも酸化することが知られ、タンパク質の持つシステインを酸化していると考えられる。

ヨウ素の作用機序に関する主な仮説は以下の通りである。

1. 細菌表面の膜蛋白のうち -SH グループ（例えば、細菌の細胞壁と細胞膜の間で機能する呼吸連鎖酵素のSH基）と反応し酸化して、対応するジスルフィド基（S-S）結合を形成させることにより細菌を不活性化させる。
2. アミノ酸、ヌクレオチド（例えば細菌の膜タンパクのヒスチジン）のN-H結合に作用してN-I誘導体を作り、重要な水素結合を阻害することにより蛋白構造を障害する。またウイルスのDNAにもこのように誘導体を作り不活性化させる。
3. アミノ酸のフェノール群（チロシンなどの細菌表面の膜タンパク）に対し、1または2個のヨウ素誘導体を作り、そのオルト位置に結合したヨウ素により、フェノールの-OH基による結合を阻害する。
4. 不飽和脂肪酸のC=C結合に作用して、脂質を変成させる。
5. 遊離ヨウ素が水に溶けたとき発生する活性酸素により殺菌する。

【0009】

有効ヨウ素には、上記 I_3^- 、 I_2 以外にも次亜ヨウ素酸（ HOI ）、次亜ヨウ素酸イオン（ OI^- ）、ヨウ素酸イオン（ IO_3^- ）、水和ヨウ素カチオン（ H_2OI^+ ）などが平衡状態を保って水溶液中に存在するが HOI 以外の濃度は極めてわずかで無視できる。

これらの滴定可能なヨウ素は、水溶液中の H^+ と反応し、ヨウ化水素酸を形成し、時間とともに水溶性基材中で次第に主成分が消失していくことが周知の事実である。

【 0 0 1 0 】

特に低濃度 P V P - I 製剤で、K I を加えざるを得ない一般的理由としては、P V P - I の有効ヨウ素維持のためである。緩衝液を用いれば尚のこと、用いなくとも低濃度水溶液中では遊離ヨウ素が長時間経過することにより僅かずつ遊離され、所定の量以上の遊離ヨウ素や H O I となり、次第に有効ヨウ素も低下していく。そのため、予め K I を添加することにより、有効ヨウ素を維持せざるを得ない。

【 0 0 1 1 】

医療現場における問題点として、既存 P V P - I 外用製剤等のほとんどの損傷皮膚修復用組成物は水溶性基材のため乾燥しやすく、創傷治癒を遅らす場合がある一方で、乳剤性基材とする場合（ちなみに P V P - I および P V P - I シュガーでは産婦人科用イソジンクリーム（水中油型、明治製菓登録商標）を除き水溶性である）には強力な乳化（界面活性）剤を使用せざるをえなく、これが細胞毒性の原因となるというジレンマが生じるのである。

界面活性剤の有害性については、P V P - I の創傷部への影響を研究した論文（〔非特許文献 2〕H 1 5 昭和大学藤が丘病院臨床病理科発表、感染症学会雑誌 7 7 巻 1 1 号より）によると、細胞毒性は製剤中に含まれる有害な合成界面活性剤の影響であり、種類によって毒性は異なる。尚ポピドン自体も界面活性剤に分類されるがほとんど無害である。

【 0 0 1 2 】

本発明の具体例は、損傷皮膚修復用組成物の中でも褥瘡治療用薬剤としては数量ベースで最も使用される P V P - I シュガーについてである。P V P - I シュガーは効果が報告される一方で、症状を悪化させると言う報告も多い。その理由は P V P - I 製剤の持つ強い殺菌力の裏返しと考えられてきたが、と言うよりは、1 上述したように、既存品では緩衝液などの影響で P V P - I の本来持つ機能と特性が失われ易く、単なるヨードチンキのようなヨウ素製剤に近くなっていること、2 P V P - I シュガーは白糖の持つ浸透圧に加え、吸湿性の高い基材を用いており傷が乾燥しやすく治癒を遅らすこと、3 P V P - I シュガーは粘りがなく、乾いてしまうと剥がす時に皮膚に刺激を与えやすいこと、などである。

【 0 0 1 3 】

一般的知見では、P V P - I 製剤は、ヨウ素が急速に放出され過ぎる結果、たんぱく質により早く不活性化し枯渇するので殺菌力が劣るとも指摘されている（〔非特許文献 2〕薬理と治療 v o l 2 9 n o . 1 1 2 0 0 1 8 3 9 ~ 8 4 7）。この文献では、P V P - I シュガーの有効ヨウ素が完全に消失する時間が対象のヨウ素カデキソマーに比べ早くなっている点を指摘している。対象となったヨウ素カデキソマーの優位性を主張する立場からは、P V P - I がたんぱく質により不活性化しやすいことの主要原因として急速に遊離ヨウ素が放出されると指摘しており、P V P - I の持つ宿命的課題と考えられているのである。

しかし、実はこの製剤の P V P - I は K I₃ の形で多く存在するため、P V P - I の問題と言うよりは基材による影響が大である。

尚ヨウ素カデキソマーは構造的に高分子内部にヨウ素分子を包括し、P V P - I に比べ反応性が遅い。

【 0 0 1 4 】

そこで、乳剤性基材とすることは、ヨウ素の急速な不活性化の懸念を払拭する。水溶性基材であれば、遊離されたヨウ素が直接生体たんぱく質と邂逅する機会が大だからである。

ところで、〔特許文献 1〕特開 2 0 0 5 - 3 0 6 8 0 8 号 公報、〔特許文献 2〕特開 2 0 0 5 - 3 0 6 8 0 9 号 公報、〔特許文献 3〕特開 2 0 0 5 - 3 0 6 8 1 0 号 公報、〔特許文献 4〕国際公開番号 W O 2 0 0 4 - 0 4 3 4 7 3 号 公報は、いずれも当発明の乳剤性基材に関連する明細であるが、その目的やコンセプトは、単に患部への適用性や使用感に関わるものである。

また、〔特許文献 5〕特開 2 0 0 2 - 2 4 1 2 8 7 号 公報は、水を全く用いないこと

により、乾燥しにくく、展延性に優れ、皮膚への密着性にも優れている製剤であり、従来の水溶性基材の問題点を一部克服していると考えられる。また、この製品は市場に実在する。しかし、当発明品では、あえて水中油型にすることにより、ポビドンヨードの機能をより発揮させようとするものである。

【 0 0 1 5 】

油中水型の乳剤性ポビドンヨード製剤がより安全であるという文献上の根拠は〔非特許文献 4〕2002 年 *Antiviral Research*; 54、P 89 ~ 97「脂質粒子でポビドンヨードを包み込むことで毒性が緩和される」という報告による。ここでは、細胞をネクロシス（壊死）ではなく、アポトーシス（自然死）に導く結果になったことが報告されている。

【 0 0 1 6 】

一方、〔特許文献 6〕特開 2001-122790 号では、ゼラチンをヨードホルム及び糖に添加した製剤があるが、この例も、褥瘡に対する圧迫を和らげる意味で当発明品の背景的技術と言えよう。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 7 】

水中で必要最小限の遊離ヨウ素を次第に放出する機能を持たせるべくヨードホルム製剤が発明されたのであるにもかかわらず、PVP-I は強酸性であるから、製剤に緩衝液を用いざるを得ず、更に KI 添加により有効ヨウ素の多くが KI_3 の形で存在することになり、PVP-I 本来の徐放性を失ってしまう。また、もとより PVP-I は水溶液中では徐放性であるものの、反応対象物があれば、速やかにヨウ素を放出させるため、殺菌力に非常に優れるので、この観点からも緩衝液や KI などの添加物を加えるべきではない。反面、この特徴ゆえに細胞毒性などが生じてしまうのは宿命的な面もあるが、これを防ぐために外側を油層で守るように乳化するとすると通常有害な恐れのある界面活性剤を用いることになる。これらの問題を解決し、有効で安全な PVP-I を含有した損傷皮膚修復用組成物を提供することにある。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 8 】

上述したように、当発明品の白糖を除いた部分では油中水型の乳剤性基材であり、厳密には、白糖の周りに油中水型の乳剤性基材が覆っており、水層中に主成分 PVP-I が存在する。このような剤型にする理由は、第一に有効ヨウ素の生体たんぱく質等による急激な消滅を防ぐ為であり、第二に緩衝液を用いないため、強酸性の PVP-I からの皮膚への刺激を防ぐ為である。また第三の理由としては、保湿性を高めるためである。

【 0 0 1 9 】

そこで、まず緩衝液を使わないという点に関して、緩衝液や PH 調整剤を PVP-I と同じ系には加えず、油層に PH 調整剤として重曹を加えた。あえてこのような特殊な PH 調整法をする目的は全体の PH の値の調整というよりも、特に褥瘡などの感染創では細菌が弱酸性のバイオフィルムを形成し膜ができ、それに対して重曹が有効に働くことを意図している。

もちろん、重曹を全く加えずに油中水型の乳剤性基材とすることだけで、刺激性は緩和され、本発明の主要なコンセプトは満たされていることになる。

【 0 0 2 0 】

尚、本発明実施例は PVP-I シュガーに於いてであるが、この重曹を用いた PH 調整法は PVP-I シュガーのみならず白糖を含まない他の PVP-I 製剤でも応用できる。また、重曹を油脂中にマイクロカプセル状に包むという PH 調整の発想は、本発明品のような油中水型の乳剤性軟膏のみならず、水中油型や水溶性基材の軟膏等にも応用は可能であり、例えばポビドンヨードクリーム等にも応用できる。

【 0 0 2 1 】

具体的に重曹が PVP-I と配合変化を起こさず共存できる方法として、油中水型の乳

剤性基材としたうえで、油層に重曹を用いた。方法は乳化前にあらかじめ油性基材に溶かしておいて油中に粒子となって混和しているように工夫した。

重曹が油層中に存在できる理由は、水溶液中ではアルカリ性を呈しながらも、もともと難溶性で共有結合性が強く、構造上も双極子モーメントが小さく分子内の分極は小さく、分子が集まった粒子全体では分子の持つ極性を電氣的に打ち消しあい、疎水性のクラスターを形成すると考えられ、全体の極性が少なくなる疎水性によるものである。

油層の主体は炭化水素系の流動パラフィンであり、その中に脂肪酸のステアリン酸と（還元型）ラノリン、セタノールなどを加えることにより、重曹とそれぞれ物質の部分的な電荷の偏りから水素結合などのクーロン力が生じて引き合い、より疎水性のクラスターを形成すると考えられる。これは、油層（流動パラフィン）中はほとんど絶縁であるが攪拌により静電気が生じるためである。そして、絶縁ゆえに電子が自由に動き回ることはなく、一度生じた電氣的状態は不変であるため、重力にも抗し続けることができる。

【0022】

本発明の損傷皮膚修復用組成物中の油性基材には、上記の成分以外にも本発明の主旨である安定した油中水型の乳剤性基材であることを妨げない限り他の薬剤や医薬品の添加物として許容される炭化水素系油剤や油脂、脂肪酸、高級アルコール等、例えばオレンジラフィー油やオリーブ油などを適量加えることができる。

【0023】

留意点として、実際に使用する際、内側にあるPVP-Iが遊離ヨウ素を放出する前に、外側の油層が壊れて重曹と反応してしまうのではと考えられる点である。確かにこの製剤を水中で強く磨り潰した場合には、マイクロカプセル状の保護が壊れ重曹の Na^+ が全てPVP-Iとの反応に費やされ、 I_2 が生じたりする。しかし、浸出液は高分子のタンパク質であり非極性部分を持つのでむしろ乳剤性基材と親和性が高く、油層が破壊されて溶けていくのではなく形を保ったまま膨張する。外側の油層はより無極性であることから細胞膜を透過しやすいため皮膚特に脂肪組織まで露出した創傷に親和性が高いのでさらに拡散する。内側の水層は体温によりゼラチンが膨張する一方で、多くの細菌を含む水を白糖が取り込み、次第に遊離ヨウ素を放出する。そして常温で遊離ヨウ素の酸化反応は速やかに起こるので、本発明品の殺菌作用は減じられず、臨床現場で用いても標記の効果を有し、既存PVP-Iシュガーに比べ優れていると考える。

また、油層の部分が脂肪組織に親和した状態を維持するので、創のポケット内部にかかる負荷が小さいと考えられる。

【0024】

さらに、外側の油層は細胞から放出されたサイトカインをコーティングする形になるので、強酸性のPVP-Iによる細胞の刺激と遊離ヨウ素によるサイトカインの持つSH基の酸化などの変性を防ぐことができる。さらに、二重結合を持つリン脂質で構成される細胞膜はアラキドン酸などの多価不飽和脂肪酸が含まれるためにヨウ素が反応（上述作用機序4）する恐れがあると考えられるのであらかじめ細胞膜を保護することができる。

これらのことにより既存品よりも安全な形状となる。

【0025】

尚創傷治癒に関わるサイトカインとは、細胞活性の鍵のような役割を担う生体情報伝達物質（タンパク質）であり、傷が治る過程でそれぞれの細胞が互いにその物質を手段としてメッセージを出し合って細胞膜にある受容体に作用する細胞間の伝達物質である。この刺激により細胞のDNAは活動を始め、mRNAを介し修復作業を営む。創傷治癒に関わるサイトカインは多数あるが繊維芽細胞の増殖にb-FGF, HGF, TGF- α が関わっているという報告がある（[非特許文献5]褥瘡会誌、4（3）：347～352、2002鳥取大学医学部保険学科長前田教授）。このほかにも上皮成長因子のEGFが治癒を促進させ、血管内皮増殖因子VFGFも重要である。

これらのサイトカインには活性のあるSH基が存在する。

【0026】

逆に、潜在的アルカリである油層が粘膜部位に刺激を与えないかということも問題にな

る。しかし、重曹は油の中にある限り中性であり、次第に粘膜に直接接することによりアルカリとしての性質を発揮する。ただしこれは量の問題であって、例えば5 g使用する部位に対してわずか0.05%の0.0025 gであるので通常問題は生じない。

【0027】

PVP-Iが強酸性であるものの、刺激性は比較的弱く、重曹も弱アルカリで刺激性は少ない。ひとつの製剤に強酸とアルカリという相反する物質が隔絶して存在することの必然性は、それぞれが、治癒過程において都合の悪い物質、例えば細菌が生成した弱酸性のバイオフィルムや、時として細菌がたんぱく質を分解して生成するアンモニアに対してそれぞれ有効に働くことに見出される。

【0028】

前述[非特許文献4]は、PVP-I粒子が脂質粒子に直接囲まれた状態を述べているが、当発明品では、その趣旨を斟酌し、外側に脂質、内側にPVP-I溶液があることにより脂質が細胞を保護することを意図した。よって、PVP-Iの作用の安全性と保湿性向上を両立させ、PVP-I外用軟膏ならびにPVP-Iシュガーの問題点を解決しようとした。

【0029】

また、万一糞尿に汚染されても弾いて創部への直接の接着を妨げるところにも利点がある。

【0030】

また、浸透性が良い乳剤性基材のために、それ自体が硬く厚く密着した壊死組織などをより柔らかくし、融解させることも可能である。これも、既存品にない特徴である。重曹を添加することにより尚一層効果が強まる。

【0031】

また、一般にクリーム(乳剤性)基材は浸透性が良く保湿性が高いが潰瘍や糜爛部には禁忌とされる。その理由は乳剤性基材には強力な合成界面活性剤が安定化のために必ずと言っていいほど加えられているからである。本剤も界面においてはもちろん界面活性剤を用いた。しかし有害な恐れのある合成界面活性剤が細胞毒性の一因なのでそれを取り除く代わりにヒアルロン酸Naを界面活性剤として使用する。ヒアルロン酸は糖の一種であるD-グルクロン酸とN-アセチルD-グルコサミンの結合した単位が、分岐せずに直線的に繰り返す直鎖構造を持っているので親油性がある。一方で多数の水酸基を持ち高度に親水性であり、両親媒性といえる。疎水性の部分で油脂基材の流動パラフィンやステアリン酸などと疎水結合するので界面活性効果も併せ持つ。

また、ゼラチン(新田ゼラチン製GDK-20)も高分子タンパク質で親水性部分と疎水性部分を併せ持つので界面活性効果を持つ。

【0032】

ヒアルロン酸は上のように単純な構造であることから、数千から数百万という不均一な分子量分布を持つことが可能で、1 gあたり最大約6リットルの水を保持できるといわれるほど非常に多量の水を保持してゲルを作る性質もある。

また、ヒアルロン酸Naは界面活性剤の役割のみならず、グリセリンが浸透圧により内部の水分を吸入する点があるのに対し、ゼラチンとヒアルロン酸Naは内部から染み出した水分を保持し保湿を高める。本剤の水溶性部分だけを見ても他の剤型と異なり水分保持作用に満ちている。

この、ヒアルロン酸Naは保湿剤としては医薬品添加物に用いられている。しかし、乳剤性薬剤全般に対して界面活性剤として用いることに応用できる。

尚、ヒアルロン酸Naに占めるNaの高分子ヒアルロン酸に占める割合はわずかであり、PVP-I活性にほとんど影響を与えない(0.01%のヒアルロン酸Naを加える場合たとえNaが完全に電離したとしても理論上PVPに配位する I_3^- のうち40個に1個に対して影響を与えるに過ぎない)。

【0033】

更に、ゼラチンの添加は、PVP-Iシュガー製剤の持つ硬さを改善し使いやすくする

ことも目的としている。褥瘡の原因は外力からの反作用としての組織内部の応力であるが、ゼラチンは創部へのクッションとして発端となる外力を和らげる。また適度な粘りと柔らかさをもたらす。油中水型で外部が油に覆われている為外気に直接触れず乾燥せず粘性を維持できる。このゼラチンは日本薬局方に収載されるものを用いており含硫アミノ酸を含まず遊離ヨウ素により酸化されない(上述作用機序1)。また、ペプチド結合のNH基のNと遊離ヨウ素が複合体を形成する恐れがある(上述作用機序2)が、当製剤では水溶性基材に対しPVP-Iは20%以上の濃度であり遊離ヨウ素は全く発生しないうえ、[0056]で詳述するが強酸性下ではN-I結合は極めて起き難いと言われる(参考:特開2001-122790では3%PVP-IとPH4.5に調整したアルカリ処理した特定ゼラチン2.5~5%を用いているがほとんど有効ヨウ素の減少は見られない)。

【0034】

水溶液に対して高濃度のPVP-I製剤とすることは、より主成分の減少が防がれると考える。[0009][0010]で自然と有効ヨウ素が低下する現象を述べたが、本製剤のように水溶性基材中のPVP-Iに占める濃度を約20%まで高めれば、一般の10%以下の濃度のPVP-I製剤に比べ水中の水素イオンと反応する確率が極めて低く、安定した状態を保つことができる。本発明品の如く水溶性基材中のPVP-I濃度を高くすることにポイントがあり、これも他のPVP-I製剤にはない工夫である。

【0035】

本発明の損傷皮膚修復用組成物中の水溶性基材には、上記の成分以外にも本発明の主旨である安定した油中水型の乳剤性基材であることを妨げない限り、他の薬剤や医薬品の添加物として許容される各種の任意成分を、例えばやはり界面活性剤の目的で親油性と親水性を併せ持つ朝鮮人参エキスなどを適量加えることができる。

【発明の効果】

【0036】

水中では必要最小限の遊離ヨウ素を次第に放出する機能を持たせ、一方で反応対象物があれば、ヨウ素カデキソマーなど他のヨードホルムやKI₃に比べ速やかにヨウ素を放出させるという特徴を生かすため、製剤に緩衝液等を用いずPVP-Iの構造の原型を保たせる必要がある。PVP-Iは強酸性であるから、長時間の皮膚への接触の場合に、外側が油層の乳剤型基材としたことにより創傷治癒に不利とならないようにした。そして何より、ヨウ素のサイトカインや繊維芽細胞などへの直接作用を回避させるためにも必須の剤型である。このことは、ヨウ素が人体をあまり傷害せず、なるべく細菌等のみにシャープに反応するような効果を持ち、極めて画期的である。また、保湿性を向上させ創傷治癒により資するとともに使用感も向上した。かつ、乳化に際し有害な界面活性剤を用いないため、より有効で安全なPVP-Iを含有した損傷皮膚修復用組成物を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0037】

本発明は、主成分においてはPVP-Iシュガーの承認時の組成(白糖70%、PVP-I13%)を前提に、それ以外27%の基材添加物の組成について検討する。尚白糖は日本薬局方収載の精製白糖若しくは白糖(鈴粉末製)を、PVP-I(I&S製)も日本薬局方適合の物を用いる。

【実施例1】

【0038】

重曹を油層に加えても安定に存在する為には、油層の油性基材をどのような組み合わせにしなければならないのかを、重曹の添加量を0.5%と多目に設定した条件で、流動パラフィン10%、ステアリン酸2.5%、セタノール0.1%に設定し、他の2.5%の油性基材を変えて実験した。

この結果油層に電荷を持つレシチンやビタミンE(トコフェロール)を加えると重曹が配合変化を容易に起こす。一方、精製ラノリン及び還元型ラノリンであれば、外見上配合変化を起こすことはなかった。

【 0 0 3 9 】

実施例各添加物配合組み合わせ

【 表 1 】

重曹 0.5%の時の油層の組成の組み合わせと配合変化

流動パラフィン	○	○	○	○
ステアリン酸	○	○	○	○
セタノール	○	○	○	○
精製ラノリン	○			
還元型ラノリン		○		
VE			○	
レシチン				○
配合変化	なし	なし	5日後	7日後

【 0 0 4 0 】

前述したように、重曹を加える目的は、バイオフィルムが形成され壊死組織に巢食う現象が多く見られるので、潜在的にアルカリである重曹の添加により融解させることにあり、重曹とPVP-Iが混ざり合うわけではないから、ここで言う全体のPHはあくまで目安でしかない。

ただ、一般論としては、細菌はPH7～8程度で活動が活発になるから、長時間使用し殺菌力が枯渇した場合を考えて全体のPHが7近くになることは適切ではない。そのことも考慮し重曹の添加量を設定した。

また、細胞増殖因子のb-FGFは塩基性で正電荷を持つので重曹による不活性化は想定されないが、他のサイトカインは弱酸性のものも多いので重曹の添加量が多すぎることも問題になりうるからである。

【 実施例 2 】

【 0 0 4 1 】

そこで、還元型ラノリンを用いた【表1】の上記組成において、重曹の量がどのくらいまでであれば、油層中の重曹が水層中に漏れることなく存在できるかを実験した。結果は、最大0.5%までは配合変化が起きずに存在するが、【0040】の理由より実際の製剤では0.03～0.2%が望ましく、より好ましくは0.05%程度が良いと考える。

【 0 0 4 2 】

PH調整剤重曹の配合組み合わせ実験

【表 2】

重曹%	配合変化	PH
0	なし	2.8
0.05	なし	4.2
0.1	なし	5.6
0.18	なし	6.2
0.2	なし	6.4
0.25	なし	6.8
0.3	なし	7.2
0.5	なし	7.4
0.8	14日後白い斑点	7.6
	15日後白い斑点	7.8
	25日後白い斑点	8

PHは5倍量の水を加え乳鉢で磨り潰した時、色調での判定

【実施例 3】

【0043】

油中水型とするためには水溶性基材（含むヒアルロン酸Na）：油性基材（含む重曹）の割合が48：52程度以上なければならない。より好ましくは44：56程度であり、40：60を越えると脂が浮き出る恐れがある。

【実施例 4】

【0044】

実際に標榜するような油中水型になっていることの確認は、オリンパスシステム生物顕微鏡BX41にて1000倍で観測を行い、薄い油膜の中にPVP-Iを含む水層が白糖の粒子を囲む形が見られた。

【0045】

油層の内容は、ステアリン酸（新日本理化製）と還元型ラノリン（新日本理化製リカラノール）又は精製ラノリン（メルクホエイ）及びセタノール（共和テクノス）が流動パラフィンに溶けた状態である。還元型ラノリンとは日本薬局方収載精製ラノリンに水素添加したものである。水素添加するのはヨウ素価を0にするためであるが、遊離ヨウ素が発生せず、[0023]で前述したように、薬効を表す過程でも水層のPVP-Iと油層がにわかに混ざり合わないのので、本発明品ではこの点に配慮する必要はなく、むしろ、製剤的に軟らかく使いやすい精製ラノリンを用いても構わない。さらに、精製ラノリンのように油層中にある不飽和脂肪酸を持つ脂質や重曹の存在は、油層と水層が渾然一体となればPVP-Iや遊離ヨウ素と反応性があることは自明であるが、このような存在は遊離ヨウ素が細菌等との反応で消費し切れなかった場合に、皮膚組織への反応を未然に防ぐためにむしろメリットのあることと考えられる。

【実施例 5】

【0046】

流動パラフィン、ステアリン酸、還元型（精製）ラノリン3者のより好ましい比率を決定する実験を行った。

その結果、流動パラフィン67～74%、ステアリン酸14～20%、還元型ラノリン又は精製ラノリン10～16%の範囲が妥当であった。より好ましい3者の比率は68%、18%、14%程度（全体のそれぞれ10.3%、2.7%、2.1%程度）である。流動パラフィンが多すぎると油滴が浮き出るし、還元型ラノリンが多すぎると冷えると硬くなる。またステアリン酸が多すぎると脂が浮くおそれがある。

また、油層にセタノールを微量に加える。セタノールを加える目的は硬さの微調整と光

沢を出すためである。セタノールは全体の 0 . 2 % 以下である。

そして、製造した軟膏剤約 5 0 g をプラスチック容器に気密充填した状態で室温条件下で保存し、経時的な油分の分離、攪拌性、展延性を測定した。総合評価としては精製ラノリン使用の が極めて軟らかく使いやすいが、還元型ラノリン使用の も若干硬くなるものの充分使いやすかった。また、このいずれも既存市販品にはない優れた使用感を持つ

。

本発明品は上記に限定されるわけではなく、油層に更に、オレンジラフィー油やオリーブ油などを加えることもできる。また、油層の防腐剤として酸化亜鉛を加えることもできる

。

【 0 0 4 7 】

【表 3】

成分名	試作品混合比%			
PVP-I	3	3	3	3
白糖	70	70	70	70
流動パラフィン	11.67	10.22	10	10.35
ステアリン酸	2.55	2.66	2.8	2.69
還元型ラノリン	0.48	1.92	2	
精製ラノリン				1.84
セタノール	0.3	0.2	0.2	0.12
重曹	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	6.09	6.09	6.09	6.09
グリセリン	5.17	5.17	5.17	5.17
ゼラチン	0.63	0.63	0.63	0.63
ヒアルロン酸Na	0.01	0.01	0.01	0.01
油分の分離 (7日後)	流動パラフィンが浮く	なし	なし	なし
油分の分離 (5ヶ月後)	—	変化なし	—	変化なし
攪拌性(7日後)	良い	良い	しにくい	良い
攪拌性(5ヶ月後)	—	わずかに攪拌性が落ちるが使用感が良い	—	変化なし
展延性(7日後)	良い	良い	しにくい	良い
展延性(5ヶ月後)	—	わずかに落ちる	—	変化なし
評価	×	○	△	◎

【実施例 6】

【0048】

水層ではゼラチン水が主体となる。ゼラチン（新田ゼラチン製）と水は5倍以上が許容されるが、最も望ましいのは1.3倍程度である。ゼラチンは常温では固まるので操作は40度程度で行う。タンパク質の分解は80度程度まで起きない。

また、水層にはグリセリンも加える。グリセリンは無害で保湿効果があり皮膚を保護することと粘度が増すので必要だが、濃度が濃くなると細胞内外にある水分まで吸着すると

言われるので全量の 5 % 程度とする。

ヒアルロン酸 Na (紀文フードケミファ製ヒアルロン酸 F C H - 8 0 L E) も予め水層に加えておく。これは P V P - I が水層により早く溶けやすくするためでもある。

ゼラチン、グリセリン、ヒアルロン酸 Na を [表 3] の如く配合することにより、水層においても保湿性に満ち、柔らかく粘りがある基材にするように工夫できた。

【実施例 7】

【0049】

当発明品 (精製ラノリン使用) 7 g を精秤し、50 ml 0.5 % K I 水溶液を加えて攪拌してほぐし、30 分後、0.02 N チオ硫酸ナトリウムによる酸化還元滴定により確認試験を行なったが、製剤直後で有効ヨウ素の減少は約 1.5 %、製造後 7 ヶ月後に於いて約 3 % であった。

酸化還元滴定を行うために、水を多く加えなければ油層の濁りのために終点を観測できないため、水溶液濃度が薄くなるため (この時の P V P - I 濃度は、0.4 % 以下となるため、おおそ有効ヨウ素のうちの 2.5 % 以上が遊離ヨウ素となっている)、遊離ヨウ素が多く発生し、精製ラノリンを使用した場合二重結合に付加する反応が起こるため、定量法上若干の減弱は不可避的であるが、製剤としては安定である。

【比較実施例 1】

【0050】

ところで、チオ硫酸ナトリウムでの滴定では同じ有効ヨウ素としてしか区別ができない I_2 と I_3^- の存在を別々に確認することができるであろうか。

この点については、10 % P V P - I 水溶液一定量 (1 緩衝液既存品と同等使用品 (白糖を除いた組成で全体の NaOH 0.26 % ・クエン酸 0.33 % 添加 ・ K I 不使用) と、 2 当発明品に準じた緩衝液不使用品) に流動パラフィン適量を加え 8 時間放置後、油層に移動した遊離ヨウ素を確認する方法を採る。放置後、水層と油層をそれぞれ取り出し、まず水層はチオ硫酸ナトリウムによる酸化還元滴定により確認試験を行なう。一方油層は 10 % ヨウ化カリウム溶液を加えて攪拌し、放置後しばらくすると、遊離ヨウ素は $KI + I_2 \rightleftharpoons KI_3$ という形で水層に移るので、水層をチオ硫酸ナトリウムによる酸化還元滴定により確認試験を行なう。最初の滴定は水に溶ける P V P - HI_3 などの形で存在する有効ヨウ素の定量であり、2 回目の滴定は遊離した I_2 の状態の有効ヨウ素の定量である。

測定の結果、 1 の緩衝液使用品は、当初の有効ヨウ素を 100 % とすると、第 1 回目の滴定での有効ヨウ素が 98.0 % に減少し、第 2 回目の滴定で 0.67 % 検出された。残りは実験上のロスである。

他方 2 の緩衝液非使用品は、第 1 回目の滴定では 99.4 % に減少し、第 2 回目の滴定では測定不可能であった。

この方法では測定上の誤差が大きい上に、物理的な攪拌を加えると P V P - HI_3 から物理的に遊離ヨウ素が生じる恐れがあり、反対に静止した系では、遊離ヨウ素が油層に移行するのに時間がかかるため、正確な定量法とはなりえないが、ある程度は遊離ヨウ素の量を量ることはでき、加えた添加物や P V P - I の濃度間での定性的な比較を行なうことは可能である。

もとより 10 % P V P - I 液では遊離ヨウ素は数 P P M に過ぎず、緩衝液非使用品では、矛盾しない結論であるが、緩衝液使用品においては、少なくとも数百 p p m の遊離ヨウ素が存在することになり、Na イオンにより P V P - HI_3 が影響を受けて遊離ヨウ素を多く放出することを裏付けている。

【比較実施例 2】

【0051】

この問題を解決すべく既存品 P V P - I シュガーでは K I を添加している。次に遊離ヨウ素が存在する 3 % に設定し、既存品と同様に、K I を添加したもの (NaOH 0.08 % ・クエン酸 0.1 % ・ K I 0.7 %) については、8 時間後に油層に移動した遊離ヨウ素は 0 であった (72 時間後では肉眼で油層がわずかにヨウ素のピンクに色づくのが確認

できた)。これは、PVP-I中の有効ヨウ素がすべて遊離ヨウ素となり、水溶液中では新たに $KI + I_2 \rightleftharpoons KI_3 \rightleftharpoons K^+ + I_3^-$ という平衡になる結果である。

尚、緩衝液を使用せず、PVP-I水溶液にKIを添加した場合でも同様の状態となる。

【比較実施例3】

【0052】

また、分子量3万以下を濾過できるフィルターに[0051]と同様に緩衝液とKIを含む3%PVP-I液(NaOH0.08%・クエン酸0.1%・KI0.7%)を通して遠心分離した。

このとき、3,000回転30分で、濾液に有効ヨウ素を含む溶液の多くが移行した(ヨウ素デンプン反応で確認)。一方、当発明品に準じて緩衝液等を加えないものは、ヨウ素が高分子のPVP-Iに結合しているため、肉眼で確認するかぎりフィルターを通らない。すなわち、緩衝液とKIによって結合の少なくとも一部が切れ、原型をとどめていないことを示している。

【比較実施例4】

【0053】

上述のKIを添加した緩衝液使用3%PVP-I水溶液と本発明に準じてKI・緩衝液を加えていない3%PVP-I水溶液のそれぞれ1mlに、反応当量のL-システイン2.8mgを溶かした生食7mlを反応させたとき、本発明に準じたPVP-I水溶液はより速やかにヨウ素が消滅した。

このことは、 KI_3 よりもPVP-Iの方がヨウ素の結合状態がより弱い結合で成り立っており、失活しやすい反面、反応性が高いといえるので、当発明品は反応性のより高い状態で油層内部の水層にあることにより、内部の白糖の浸透圧によって水層に親和性の高い細菌を取り込めば、より早い効果を期待できることになる。

ヨウ素は常温でもイオウを酸化し、SH基を対応するジスルフィド基に酸化することは周知の事実である(上述作用機序1)。

PVP-Iの場合、遊離ヨウ素が存在しない場合でも、このような反応性の高い物質が一定より多く存在すれば、すべてのヨウ素リザーバPVP- $H I_3$ は速やかに平衡状態となって、酸化反応を起こすのである。

【実施例8】

【比較実施例5】

【0054】

次に、1 当発明品(製造後6ヶ月経過、精製ラノリン使用)と、2 PVP-Iシュガー先発品ユーパスタ(興和登録商標)、3 後発品ドルミジンパスタ(岩城製薬登録商標)、4 対象品として3%PVP-Iシュガー添加物除去品(組成はPVP-I3%、白糖70%、グリセリン5%、マクロゴール40012%、マクロゴール400010%)及び5 ヨウ素カデキシマーa(カデックススミス&ネヒュー登録商標)、6 ヨウ素カデキシマーb(ヨードコート日本新薬登録商標)の6種類それぞれヨウ素に換算して3mg相当に、ほぼ反応当量のL-システイン2.8mgを溶かした生食7mlを加えたとき、20分でいずれが早く、ヨウ素の消失が起きるかを、実験した。

消失時間は対象品が最も早く(約3時間45分)、次いでユーパスタ及びドルミジンパスタが早く(約5時間10分)、その次に、カデックス(約6時間30分)、その次が当発明品(約7時間30分)、最後まで残ったのはヨードコート(約10時間)、であった。尚ヨードコートは特殊なポリマーの基材を用いている。PVP-Iは同じヨウ素包括体であるヨウ素カデキシマーに比べヨウ素原子が外にむき出しになっている分、消失が早いと考えられるが、油層で覆うことにより、ヨウ素カデキシマーと同等かそれ以上に徐放性を担保できた。この実験は、ヨードホルの性質もさることながら、基材の性質も重要であることを示している。

本発明品は、油層でSH基を含む多くのサイトカインなどの生体タンパク質をコーティ

ングすることにより、急激な反応によって消失することを妨げるが、見方を変えれば乳剤性基材となった分だけ白糖の持つ内向きの浸透圧が緩やかになり、急激な水分の吸収を防ぎ、中のPVP-Iの流出を妨げることができると言える。

【実施例 9】

【0055】

[0033]で、当製剤では水溶性基材に対しPVP-Iは20%以上の濃度にするにより、PVP-Iを安定させている趣旨を述べたが、本発明のPVP-Iを含む水溶性基材のみを[0050][0051]の如く、流動パラフィンを加えて放置した。そして1ヶ月間放置しても油層に移る遊離ヨウ素は皆無であった。

【実施例 10】

【0056】

当発明品が滲出液を多く吸い込んだ時を想定し、有効ヨウ素に関しては、水層中のみの組成で、PVP-Iを遊離ヨウ素が生じる3%に希釈し、24時間後に酸化還元滴定により測定した結果もほとんど減弱はなかった。尚使用したゼラチンは新田ゼラチン製アルカリ処理GDK-20(PH5.4)及び同社製酸処理APH-200(PH4.9)である。すなわち、ゼラチン中のアミノ酸とのN-I結合により遊離ヨウ素が減弱することはほとんどないと言える。

この点に関して[非特許文献6](構造生物 Vol.2 No.2、1996年10月発行、「ペルオキシダーゼの活性・基質結合部位の構造と反応」福山恵一大阪大学大学院理学研究科)によれば、遊離ヨウ素が電子供与体によって還元されI₂となる結果、たんぱく質と結合するのであり、特定のペプチド原子と強い結合はないとされる。しかし、結果的に活性残基のヒスチジンの近くにI₂が存在しているということは、N-I誘導体を作るひとつのファクターとして、ヒスチジンのイミダゾール基の存在が電子リッチな雰囲気を作ることにより酸化還元反応を促進したと考えられる。

従って、1000残基あたりヒスチジンが4~5しか存在しない当該ゼラチンによって遊離ヨウ素が不活性化する確率は極めて少ないと考える。また、使用するゼラチンの種類については、酸処理、アルカリ処理のどちらでもよいが、いずれにせよPH5.5程度以下が望ましい。

もちろんN原子には電子のローンペアが存在し、ヨウ素原子の最外郭電子が1個不足する部分に入り込みN-I結合を作ることには知られているが、Nは水素原子が多いときはそちらとの親和性がより高いため、酸性下ではペプチドが優先的にN-I結合は作ことは通常起こりえない。

もとよりPVP自身がNを持つ構造となっていながら、PVP-I合成(ヨウ素を水溶液にするのではなく、昇華させ反応させる)時にほとんどのヨウ素は、Nとは反応せず、五員環ピロリドンの持つ酸素と酸素の間を架橋する構造を作っている。尚実際には、PVP-Iでは100%がPVP-HI₃となっているのではなく、ごく一部はPVP-I₂やPVP-I₁の形となって存在する。

【実施例 11】

【0057】

白糖は高速液体クロマトグラフィーにより確認試験を行った。方法は、白糖原末500mgを水50mlにメスアップし、これを20倍希釈(500ng/μL)したものを10μL、HPLCに注入し分析した。一方発明品1軟膏1.43gをガラス製ビーカーに秤取し、水を加えてガラス棒で均一に分散させ、100mlにメスアップした。これを20倍希釈(5mlを100mlにメスアップ)した後、0.45μmのメンブランフィルターに通し、10μLをHPLCに注入して分析した。HPLC分析条件は、カラム:Shodex Iopak KS801 8mmID×300mm、温度:80℃、溶離液:純水、流速:0.7ml/分、検出:RI。

結果は、製造後7ヶ月(精製ラノリン使用)でショ糖の純度に全く問題なかった。

【実施例 12】

【0058】

臨床での使用成績もやや改善以上が75% (45 / 60) であり、既存の薬剤に比べ効果が高かった。これは、本発明品を千葉県E病院において、院内製剤品として製剤し臨床成績を得たものである。

この成績は、市販品の添付文書に書かれている数字 (約65%) より若干良い程度と思われるが、同病院の患者の大半が、ベッド上での自力移動も困難な終末期でかつ複雑な基礎疾患に罹患し、褥瘡も極めて難治性で、治療半ばで他界されるケースが多いことを考えれば、実質的にはかなり優位な数字である。また、同病院ではドレッシング療法が主体であり、通常、感染がなくなれば治療法が移行するので、原則的には当発明品の役割は最終的完治までというより感染期から肉芽形成期における治療成績であることが念頭にある。

本発明品の臨床成績の内訳は以下の通りである。尚、この実施例では還元型ラノリン使用品と精製ラノリン使用品が混在している。

【表 4】

対象	年齢	性	部位	深度	期	成績	他剤との比較	使用期間	発症期間	帰結	備考
A	57	M	仙骨	D4	黄	○	他剤すべて×	5ヶ月	2年半	死	水溶性基材PVP-Iシュガーで×、ラップも×、2005秋までラップ、その後6年3月までヨウ素カデキソマーやスルファジアジン銀で×、その後当発明品で改善、常に慢性的下痢続く
B	62	F	臀部	D3	赤	○	水溶性基材PVP-Iシュガー×	2週間	不明	死	
C	79	M	ペニス	D5	黄	○		1週間	不明	死	前立腺がん転移
D	81	F	背部	D4	黒	やや○	ヨウ素カデキソマー×	1ヶ月	不明	死	
E	75	M	背部	D4	黒	○	スルファジアジン銀×	1週間	不明	死	
F	92	M	内側・小指	D5	黒	△	繊維素溶解酵素剤軟膏×	2ヶ月	不明	死	指全体の壊死
G	93	F	外側・踵部	D4	黒	○	PVP-Iジェル◎	2週間	不明	死	この患者の場合は、デブリ後殺菌力がより強くやや乾燥させる10%PVP-Iジェルでより改善
H	76	F	仙骨	D3	赤	×		1週間	1年	完治	ラップと併用した(薬剤の上をラップで覆う)ので過剰の湿潤を起こす
H	77	F	仙骨	D3	赤	○		1週間	2年	完治	その後ラップで約1年続けるが便が混入し改善しないが当発明品で改善
H	77	F	仙骨	D3	赤	×		1週間	2年半	完治後再発治療中	穴あきポリ併用でポケット深まる。その後テフロンで改善中
H	77	F	仙骨	D4	黄	○		1週間	2年半	治療中	当発明品使用しないと繰り返し感染症を起こす
I	85	M	仙骨	D3	黒	△		1週間	1ヶ月	死	その後はラップで小康状態
J	73	F	仙骨	D5	黄	やや○	スルファジアジン銀×	3ヶ月	不明	死	一時ラップでやや改善後悪化
K	57	M	仙骨	D4	黄	△	ヨウ素カデキソマー×	1週間	不明	死	一時ラップでやや改善後悪化
L	80	F	踵部	D3	黄	○	PVP-Iシュガー先発品○	2ヶ月	不明	死	その後はラップで小康状態
M	84	F	右大転子部	D4	黄	やや○		3ヶ月	6ヶ月	死	血色改善、悪臭除去
M	84	F	左大転子部	D4	黄	やや○		3ヶ月	6ヶ月	死	血色改善、悪臭除去
O	91	F	下腿全	D5	黒	△		2ヶ月	不明	死	壊死ひどすぎて評価不能
P	92	F	肘	D3	黄	◎		50日	3ヶ月	完治	
Q	56	M	肩	D4	黄	○		1週間	5ヶ月	完治	使用後はデブリ、テフロンラップで改善
Q	56	M	臀部	D5	黄	やや○	PVP-Iジェルやや○	2ヶ月	5ヶ月	完治	一時緑膿菌10%PVP-Iジェル使用、その後テフロンラップで改善

【表4】続き

対象	年齢	性	部位	深度	期	成績	他剤との比較	使用期間	発症期間	帰結	備考
R	66	M	下腿	D4	赤	○		2週間	3ヶ月	切断	ラップで過剰の湿潤
R	66	M	下腿	D4	黒	×		4日間	3ヶ月	切断	糖尿病による壊死を防げず
R	66	M	仙骨	D4	赤	やや○		3ヶ月	3年	治療中	テフロンで改善はするが滲出液多いため
R	66	M	背中	D3	黄	◎			2週間	完治	带状疱疹後
S	88	F	外側	D3	赤	◎		6ヶ月	8ヶ月	完治	肉芽形成し創縮小後はラップでほぼ完治
T	79	M	仙骨	D4	黒	△		2週間	3ヶ月	死亡	ラップも△
U	75	M	臀部	D3	黒	◎		3ヶ月	4ヶ月	完治	ラップで悪化、デブリ後使用、改善後はテフロンラップで完治
V	54	M	仙骨	D4	黒	○		2週間	1ヶ月	退院	
W	64	M	仙骨	D3	黄	○		2週間	不明	治療中	その後ラップで改善
X	58	M	下肢	d2	赤	◎		2週間	3週間	完治	
Y	95	F	背中	D3	赤	○		10日間	2年	完治	ラップ療法中だが時々熱発悪
Y	95	F	背中	D3	赤	△		2週間	2年半	完治後再発治療中	
Z	64	M	仙骨	D4	黒	○	ラップ×	1ヶ月	不明	死	繰り返し感染症を起こす
a	80	M	右踵	d2	赤	○		1ヶ月	1ヶ月	完治	改善後はラップ
b	80	M	左踵	d2	赤	○		1ヶ月	1ヶ月	完治	改善後はラップ
c	76	M	仙骨	D4	黒	×	ラップ×スルファジアジン銀△	1週間	数年	転院	スタッフの指示に従わず自分で新聞紙などを創部に詰める行為のため悪化、手術
c	76	M	仙骨	D3	赤	○		2週間	数年	転院	テフロンと併用、肉芽改善
d	84	M	脛脛	D5	黄	○	デガダーム悪化	2週間	不明	死亡	デブリ後テフロンラップで改善
d	84	M	踵	D5	黒	○		3週間	3ヶ月	死亡	デブリ後テフロンラップで改善
d	84	M	踵	D4	赤	×	PVPIケルも×	2週間	2ヶ月	死亡	その後感染症併発全身症状悪化のため使用したが悪化
d	84	M	膝	D3	赤	○		3週間	3週間	死亡	
e	75	M	仙骨	D4	黒	○	スルファジアジン銀×	2週間	不明	死亡	
f	89	M	踵	D4	黒	○		3週間	不明	死亡	その後テフロンラップで改善
g	88	M	右大転子部	D3	黄	◎	ラップ×	1ヶ月	1ヶ月	完治	
g	88	M	脛	D3	赤	◎		1ヶ月	1ヶ月	完治	
h	83	M	右大転子部	D3	黄	◎	ラップ×	1ヶ月	1ヶ月	完治	
h	83	M	肩	D3	赤	◎		1ヶ月	1ヶ月	完治	
i	85	F	右腸骨	D4	黄	◎	スルファジアジン銀×	3週間	不明	完治	テフロン治療中に当発明品を一時期使用し完治
i	85	F	右腸骨	D4	黄	◎	スルファジアジン銀×	3週間	不明	完治	テフロン治療中に当発明品を一時期使用し完治
j	84	F	下肢	D3	赤	◎	カルストット○	2週間	1ヶ月	完治	カルストット後当発明品
k	78	M	右外踵	D3	赤	◎	ハイトロサイト○	3週間	40日	完治	ハイトロサイトと同時併用で完治
l	90	M	脛	D4	黒	△		2週間	2週間	死亡	MRSA緑膿菌、全身皮膚状態悪化
l	90	M	踵	D4	黒	◎		3週間	3週間	死亡	MRSA緑膿菌、全身皮膚状態悪化
l	90	M	仙骨	D4	黒	×		10日	10日	死亡	MRSA緑膿菌、全身皮膚状態悪化
m	92	F	仙骨	d2	赤	◎		1週間	2週間	完治	その後デガダームで完治
m	92	F	手指	D3	黄	◎	ハイトロサイト×	1週間	3週間	完治	
n	81	M	仙骨	D5	黒	×	ラップ×	1週間	1ヶ月	死亡	壊死性筋膜炎or糖尿病性壊死
o	82	F	踵	D5	黒	△		1週間	1ヶ月	死亡	壊死性筋膜炎or糖尿病性壊死
p	92	M	仙骨	D3	赤	◎		2週間	3週間	完治	

評価： 完治、50%以上の創の縮小 20%以上の創の縮小及び不良肉芽の除去、ポケットの縮小など やや 20%未満の創の縮小又は不良肉芽の減少又はポケットの縮小など ほぼ変化なし、×悪化、

注釈 1 : d 2 ; 真皮までの損傷、D 3 ; 皮下組織までの損傷、D 4 ; 皮下組織を越える損傷、D 5 ; 関節腔、体腔に至る損傷又は深さ判定不能

注釈 2 : ここで、ラップとはウェットドレッシング療法のうち、傷を調理用ラップなどで閉鎖的に被覆する療法。デブリとは外科的壊死除去処置を言う。尚、褥瘡治療は大きく分けて i 薬剤療法 i i ウェットドレッシング療法 (以下ドレッシング療法) i i i 外科的療法がある。このうち本質的療法は外科的療法 (それでも再発が多い) であるが保存的療法のうちスタンダードとなりつつあるのがドレッシング療法であり、創部にフィルムドレッシング材等を当てるだけで蓋をし、保湿効果 (湿潤環境) を保ち、患部から流れ出る浸出液に再生効果があると考えて放置する (一部のドレッシング材は滲出液を吸収するものもある) 方法である。通常処置の時に洗浄する場合も何の薬品も使用しない。一般的に創傷には乾燥させるのではなく保湿が重要であると近年認識され、その長所を認められている。同院ではその代替医療として調理用ラップやテフロンフィルム、穴あきポリ袋を使用しており、調理用ラップを「ラップ」と称している。

注釈 3 : カルトスタット、ハイドロサイト、テガダームは被覆材の商標名

【比較実施例 6】

【0060】

一方比較品である水溶性 PVP-I シュガーをほぼ同様の患者層に使用した場合、約 40% の有効率しか得られなかった。

比較対照となる水溶性 PVP-I シュガーの組成を以下に示す。

【0061】

【表 5】

水溶性 PVP-I ^S	%	
配合表		
白糖	70	70
PVP-I	3	3
精製水	9.12	10
グリセリン	5	5
マクロール 400	7	7
マクロール 4000	5	5
クエン酸	0.1	0
水酸化 Na	0.08	0
KI	0.7	
PH	5.5	2.8
やや有効以上	約40%	約40%

【実施例 13】

【0062】

当発明品の製剤上の工夫により、外側の油層は細胞から放出されたサイトカインをコーティングする形になるので、強酸性の PVP-I による細胞の刺激と遊離ヨウ素によるサイトカインの持つ SH 基の酸化などの変性を防ぐことができるのではないかと仮説につき、本発明品 (精製ラノリン使用) 使用中の患者から、実際に滲出液を採取し、SH 基を持つ b-FGF ([非特許文献 7] 動脈硬化 23 (11) : 673 - 677, 1996 ; b-FGF においては 4 つのシステインが存在しこのうち Cys - 25 と Cys - 92 とは他の FGF ファミリーメンバーにも保存されているため、これらシステインが分子内 S

- S 結合に関わっていると想定されていたが、三次元構造の解析からは否定された) のたんぱく量当たりの含量を定量した [表 6]。実験方法は滲出液を採取した試験管に P B S (リン酸緩衝液) 3 5 0 μ L 添加し、希釈混和したものを測定試料とした。各サイトカインは酵素免疫測定法で測定し、タンパク質量は B r a d f o r d 法で測定した。実験結果は、本発明品が b - F G F を少なくとも不活性化させていないことを表している。症例 2 では、3 月 8 日以来使用し続けていたが、創の大きさも 3 月 1 0 日の 1 6 . 5 \times 8 c m から、7 月 1 日では 1 4 \times 6 c m に縮小し、壊死組織もほぼ消滅した。

いずれの症例でも、少なくとも b - F G F 消失は認められず、本発明品においては、ヨウ素による直接的不活性化を回避できていると考えられる。

【 0 0 6 3 】

【 表 6 】

		b-FGF pg/mg protein	処置内容	使用 期間	深 さ	大きさcm
症 例1	7/1	74.1	調理用ラッ プ	数ヶ 月	D 4	5 \times 3. 5
	7/8	51.7	調理用ラッ プ		D 4	5 \times 3. 5
	7/ 15	69.1	当発明品	7/14 より	D 4	5 \times 3. 5
	7/ 21	117.0	当発明品		D 3	4 \times 3
	7/ 24	455.1	当発明品		D 3	3. 7 \times 2. 7
症 例2	6/ 17	246.9	当発明品	3/8よ り	D 3	15 \times 8
	6/ 24	260.9	当発明品		D 3	15 \times 8
	7/1	60.2	当発明品		D 3	1 4 \times 6

【 実 施 例 1 4 】

【 0 0 6 4 】

当発明品使用に際し、1 0 % P V P - I 液 (ネグミン液 メルクホエイ登録商標) 原液を併用した群 (1 名 1 部位) としなかった群 (2 名 5 部位) 及び一時的に併用した群 (2 名 2 部位) の 3 群から、それぞれ約 1 ヶ月間に数回採取した b - F G F 値比較の実施例を以下に示す。もちろん個人差や他の因子があるものの、明らかに、当発明品の b - F G F に与える影響は極めて小さいと考えられる一方、ネグミン液により P V P - I が直接創部に触れる影響が大きく、併用しなかった (生理食塩水で洗浄) 群は併用した群に比べ b - F G F が維持されていると考えられる。また、現在の創傷治癒において消毒は不要であると言われることを一面から裏付けている。

【 0 0 6 5 】

【表 7】

	当発明品	当発明品 (ネグミン液 併用)	当発明品 (ネグミン液 一時併用)
b-FGF pg/mg protein	158.9	34.6	123.8
サンプル数	n6	n2	n8

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/42	(2006.01)	A 6 1 K	47/42
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36