

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4162490号  
(P4162490)

(45) 発行日 平成20年10月8日(2008.10.8)

(24) 登録日 平成20年8月1日(2008.8.1)

(51) Int. Cl. F I  
**A 6 1 F 13/00 (2006.01)** A 6 1 F 13/00 3 0 0  
**A 6 1 L 15/44 (2006.01)** A 6 1 F 13/00 3 0 1 G  
 A 6 1 L 15/03

請求項の数 8 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2002-552602 (P2002-552602)	(73) 特許権者	503228907
(86) (22) 出願日	平成13年8月8日(2001.8.8)		ヘルスポイント, リミティッド
(65) 公表番号	特表2004-523266 (P2004-523266A)		アメリカ合衆国、テキサス州 78215
(43) 公表日	平成16年8月5日(2004.8.5)		、サン アントニオ、イー. ジョセフィー
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/024800		ン ストリート 307番地
(87) 国際公開番号	W02002/051461	(74) 代理人	100060759
(87) 国際公開日	平成14年7月4日(2002.7.4)		弁理士 竹沢 荘一
審査請求日	平成15年7月18日(2003.7.18)	(74) 代理人	100087893
(31) 優先権主張番号	09/749,003		弁理士 中馬 典嗣
(32) 優先日	平成12年12月27日(2000.12.27)	(72) 発明者	ホブソン, デーヴィッド, ダブリュ.
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国、テキサス州 78215
			、サン アントニオ、イー. ジョセフィー
			ン ストリート 307番地

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 無水の親水性吸収性創傷用包帯

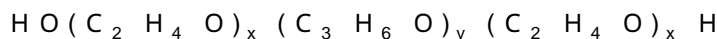
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ディスペンシング・チューブに收容されそしてそこから排出され得る粘性の無水の親水性超吸収性創傷用包帯であって、ポロキサマー類 (poloxamers) 及びポリオール類からなる群より選択される無水の親水性ゲルをベースとする担体、有効量の抗微生物薬、及び超吸収性ポリマーを含む創傷用包帯。

【請求項 2】

ポロキサマーが下記の構造のエチレンオキシド及びプロピレンオキシドの共重合体であり、



上式中、x は 1 1 から 1 2 8 までであり、y は 2 1 から 6 7 までである、請求項 1 記載の創傷用包帯。

【請求項 3】

超吸収性ポリマーが超吸収性デンブンプリマー及び超吸収性非デンブンプリマーからなる群より選択されるものである、請求項 1 記載の創傷用包帯。

【請求項 4】

超吸収性ポリマーがデンブンプリマーである、請求項 3 記載の創傷用包帯。

【請求項 5】

超吸収性ポリマーがデンブンプリアクリロニトリル及びポリアクリロニトリルの非デンブンプリホモポリマーのグラフト共重合体である、請求項 3 記載の創傷用包帯。

## 【請求項 6】

超吸収性ポリマーがポリ(2-プロペンアミド-co-2-プロペン酸ナトリウム塩)  
である、請求項 3 記載の創傷用包帯。

## 【請求項 7】

超吸収性ポリマーが該組成物の 5 重量% から 25 重量% までである、請求項 6 記載の創傷用包帯。

## 【請求項 8】

活性薬物が水溶性の抗微生物薬からなる群より選択されるものである、請求項 1 記載の創傷用包帯。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は創傷用包帯、とりわけ dispensing tube 中に納められうる創傷用包帯に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

第 I ~ IV 期のプレッシャー潰瘍、静脈鬱血性潰瘍、動脈潰瘍、糖尿病潰瘍、ドナー部位、剥離、裂傷、表皮熱傷、外科手術後の創傷、及び他の外的創傷などの排膿性創傷はしばしば医学的問題となってきた。このような創傷はしばしば壊死組織を含み、そして同時に血液、血清、などの排出部位をも含む。このような物質が蓄積させられそしてこの創傷が規則的に清潔にされないときは、それはもちろん感染を助長する細菌の増殖のための理想的な場所となる。

20

## 【0003】

もちろん、過去において、壊死組織や創傷滲出液の除去が感染の危険なしにより早い回復を促進することが認識されてきた。過去に、他の者が超吸収性デンプンポリマーなどの水吸収性ポリマーを含む創傷用包帯を作成しようと試みたが、このような過去の構成物は限られた商業的成功しか得られなかった。

## 【0004】

この限定された成功の主なものと考えられた理由の一つは、知られた過去の処方が全て水を含んでいたということである。このような処方中に存在する場合、水は粘性を下げ、安定性の問題を増加させ、そして水溶性の活性な薬物を選択的に保持するため該薬物は創傷滲出液中に容易に放出されない。

30

## 【特許文献 1】記載なし

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

従って、超吸収性ポリマーに創傷滲出液を効果的に吸収させる一方、同時に活性な薬物を該創傷に選択的に徐々に放出して該創傷を清潔にし、乾燥し、感染を防止させる、超吸収性ポリマーを含む改良された処方に対する変わらぬ需要がある。本発明はこの需要を満たすことを第 1 の目的としている。

40

## 【0006】

本発明の別の一目的は、スクイズチューブ・ディスペンシング・コンテナ中に効果的に納められそこから分配され得る、又はガーゼパッド上に浸漬され得る無水の親水性吸収性創傷用包帯を提供することである。

## 【0007】

本発明の別の一目的は、抗生物質などの活性な薬物を含む無水の親水性吸収性創傷用包帯であって、ディスペンシングチューブから創傷部位に適用されると、創傷液を無水の親水性ベース中に吸収させる一方で、同時に抗菌性の又は薬学的に活性な成分を該創傷に置き換える創傷用包帯を提供することである。

## 【0008】

50

さらなる目的は、感染の温床となる創傷に薬学的に活性な物質を徐々に放出する一方で、同時に超吸収性ポリマーに微生物を含む水性滲出液を吸収することを可能とする無水の親水性吸収性創傷用包帯を提供することである。

【0009】

上記の目的のそれぞれを達成する方法は以下に述べる本発明の詳細な説明から明らかとなるであろう。

【課題を解決するための手段】

【0010】

ディスペンシング・チューブの中に收容され且つそれから放出され得る又はガーゼパッドの上に浸漬され得る粘性を有する無水の親水性超吸収性創傷用包帯が調製される。それは、超吸収性ポリマーと組み合わせたポロキサマー (poloxamer) 又はポリエチレングリコールのいずれかである無水の親水性ゲルに基づく担体及び抗菌剤などの活性な薬物から構成される。それは微生物を含む滲出液を該生産物中に吸収し、同時に抗菌活性のある薬物を、例えば冒された創傷部位に徐々に放出するように働く。これらの二つの事象は、この共同作用機構を発生させる処方組成の独特の無水性のため、同時に起こる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

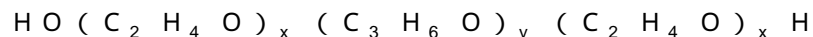
本発明の独特の共同作用の組み合わせは、創傷部位中に、例えば抗微生物活性物質を徐々に放出しながら創傷から発生する微生物を含む滲出液の同時吸収を可能とする。この組み合わせは、ポロキサマー又はポリエチレングリコールでありうる無水の親水性ゲルをベースとする担体とデンプンポリマー、ホモポリマー、又はセルロースがベースの超吸収性ポリマーでありうる超吸収性ポリマーとの組み合わせである。最初の組成物が無水性であることの重要性は、それがこの処方が創傷開口部と接するときこの処方の可溶性活性物質の有効な濃度を絶えず放出させるために本質的であり決定的に重要であるというものである。このようなことはその処方が最初に水を含む場合は、起こる可能性が小さい。

【0012】

無水のゲルをベースとする担体はポロキサマーゲルベース又はポリエチレングリコールゲルベースのいずれかであることができる。両者は過去において創傷用包帯の製造に使用されたが、本明細書で記述される処方とは異なるタイプの処方である。

【0013】

ポロキサマー類はBASF社からPluronic (登録商標) 及び Lutrol (商標) Fの登録商標名で市販されているブロック共重合体である。これらは、式



の化学構造により表されるエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロック共重合体と記述される。この式でxとyは、分子量従ってポリマーの粘性を制御する全整数を表す。一般に、xは2から150までであり、yは15から70までである。xは12から141まで、yは20から56までであることが好ましい。後述の実施例から明らかであるように、これらのポロキサマー類又はプルロニック・ポリオール類はBASFから入手可能であり、技術報告(Pluronic (登録商標) ブロック共重合体NFグレード (ポロキサマー-NFグレード)、著作権1992、ニュージャージー07054、パーシパニ、チェリヒルロード 100のBASF社から入手可能) などのBASFの入手可能な出版物に十分に記載されている。

【0014】

一般的に言えば、このポリマーのポリオキシエチレン部分は10%の低さから85%の高さまで変動しうる。ポリオキシエチレンのパーセンテージが高ければ高い程、全体の分子即ちポリマーの水溶性は増加する。約1000と約1,6000の間の分子量範囲にある実質的に水溶性のポリマーが好ましい。これらの物質はPluronic (登録商標) ポリオール又はLutrol (商標) Fポリオールの商標名で容易に入手可能である。本発明の組成物に使用するための好ましいこのクラスの物質はPluronic F68の商標名で入手可能であり、これは約7680と9510の間の範囲で変動するが約8350

10

20

30

40

50

の平均分子量を有する。この物質は、上の式で「x」が、例えば80であることができ、「y」が27であることができる。

【0015】

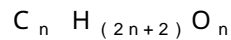
無水の親水性ゲルをベースとする担体に適当なゲル物質の他の、又は第2の一般的クラスは、一般的にポリオール類であり、この用語に含まれることが意図されるものには、ポリマー性エーテル類、ポリマー性脂肪族アルコール類の単独若しくは混合、そしてポリアルコキシル化アルコール類がある。

【0016】

本発明に使用するのに適したポリオール類には、3から4までの炭素原子を有するグリコール類などのジヒドロキシアルカン類が含まれる。

【0017】

nが3から6までの数である下記の一般式



で表されるポリヒドロキシアルカン類は本発明の包帯の調製に適しており、例えば、グリセリン、ソルビトール、及びマンニトールである。

【0018】

本発明の包帯の調製用にポリオールとして適しているポリエチレングリコールは200から8000までの範囲の分子量を有する水溶性のものである。使用されうるポリプロピレングリコールは水溶性であり、400から4000までの範囲の分子量を有することが好ましい。このようなポリマー性エーテル及びポリエチレングリコールはユニオンカーバイドによりCarbowax（登録商標）という商標名の下で販売されており、技術報告（Carbowax（登録商標）ポリエチレングリコール，著作権1981）に一般的に記述されている。

【0019】

ベースの量は、選択する場合はいつでも、創傷用包帯の約25重量%から約99重量%までであり得るが、約50重量%から90重量%までの範囲内であることが好ましい。次に超吸収性ポリマーになると、成分は超吸収性デンブンプリマー又は超吸収性非デンブンプリマーであることができる。例えば、この成分は超吸収性デンブンプリマー又は超吸収性セルロースポリマーであることができ、両者は等しく満足すべき結果を与える。

【0020】

デンブンプリマー - ポリアクリロニトリルとポリアクリロニトリルの非デンブンプリマーのグラフト共重合体それ自体は知られており、それらの製造方法も知られている。

【0021】

こうして、アクリロニトリルは、触媒としてセリウム塩を用いてデンブンプリマーにグラフトされデンブンプリマー - アクリロニトリルのグラフト共重合体を形成することが知られている。例えば、米国特許第2,922,768号公報を参照せよ。このようなグラフト共重合体はガンマ線若しくは電子線でデンブンプリマーを照射することにより調製される予め照射されたデンブンプリマーとアクリロニトリルを反応させることにより調製することもできる。レイズ，クラーク，コマス，ラッセル及びライズ，Nuclear Applications 6,509-517（1969）を参照せよ。そのようなグラフト共重合体では、デンブンプリマーはアクリロニトリルがその上に移植される骨格若しくは建築ブロックとして役立つ。従って、デンブンプリマーはポリアクリロニトリル部分と比べ極めて小さな割合でしか必要でない。

【0022】

大量の水を吸収する能力を有する水不溶性物質としてそれを貴重なものとするようにデンブンプリマー・ポリアクリロニトリル・グラフト共重合体を製造した後、それは鹸化される。例えば、米国特許第3,425,971号公報は水酸化カリウム水溶液中でのグラフト共重合体の鹸化を取り扱っている。

【0023】

米国特許第4,558,100号公報に記述されたように、非デンブンプリマーホモポリマーは、アクリロニトリル（又はメタクリロニトリル）と多官能性モノマー架橋剤の水性混合物

10

20

30

40

50

を重合開始剤で処理して重合及びアクリロニトリルの架橋を行なわせることにより調製される。得られた架橋したポリアクリロニトリルを次にアルカリ金属塩基の水性アルコール溶液を用いて鹸化し、アルコールで洗浄し、濾過することにより回収し、最後に乾燥して固体の顆粒状の超吸収剤を得る。この非デンブンホモポリマーは、ポリ(2-プロペンアミド-co-2-プロペン酸, ナトリウム塩)として分類される。

【0024】

適当な架橋セルロース誘導体には、アルキル基が1から6までの炭素原子を含むことが好ましいヒドロキシ低級アルキルセルロース、例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及びカルボキシセルロース、例えば、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースが含まれる。

10

【0025】

カルボキシセルロースなどのイオン性セルロース誘導体が適当である。ナトリウム塩の形のカルボキシメチルセルロースは好ましいセルロース誘導体である。それは容易に入手可能であり、カルボキシメチルセルロースの最も安価な形態である。しかしながら、他の塩、例えば、リチウム塩及びカリウム塩も使用しうる。

【0026】

カルボキシメチルセルロースは従来法により調製しうる。こうして、それは水性アルカリ性有機スラリー中でクロロ酢酸のナトリウム塩とセルロースを反応させることにより調製しうる。こうして、セルロースを水酸化ナトリウム溶液中に浸漬し、このアルカリセルロースをモノクロロ酢酸ナトリウムで制御された条件の下で処理してカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩と塩化ナトリウムを形成させる。

20

【0027】

カルボキシメチルセルロースは、製造の方式に応じて、例えば、エステル架橋若しくはエーテル架橋又は熱的架橋などの化合物を形成することにより架橋されうる。

【0028】

最も好ましい超吸収性ポリマーは、アイオア州ムスカチンのグレイン・プロセッシング・コーポレーションによりWater Lock(登録商標)超吸収性ポリマーの商標名で販売されているものである。これらは、グレイン・プロセッシング技術報告TB20-021296中に記載されており、同時に好ましいWater Lock(登録商標)ポリマーがポリ(2-プロペンアミド-co-2-プロペン酸, ナトリウム塩)として分類されるホモポリマー物質であるWater Lock(登録商標)G400シリーズであることも記載されている。それはプロダクト・データ・シート081297中に記載されている。最も好ましいWater Lock(登録商標)はG-460である。G-460の粒子サイズはG-400よりも小さく、組成物により滑らかな感触を与える。該組成物中の超吸収剤の量は変化し得るが、組成物総量のうちの1重量%から50重量%までの一般的範囲内である。このようなレベルは望ましい吸収速度を与えることが見出された。好ましい重量レベルは5%から25%までである。

30

【0029】

上記に加え、本組成物は、もちろん、活性薬物を含み、そして構造を形成するポリマー成分を含みうる。この構造形成ポリマー類は0%から10%のレベルで存在しうるであろう。これらはポリビニルピロリドン又はポリアクリルアミドなどの合成ポリマー物質を含み得る。適当な構造形成ポリマーはポビドンとして知られる合成ポリマーである。別のものは、セピック・コーポレーションにより販売されているSepigel(登録商標)である。これらのものは安定な粘稠度の確保に役立てるために使用される。

40

【0030】

活性な薬物は一般的に組成物の約0~20重量%までとなるであろう。それはしばしばメチルパラベン、プロピルパラベン、イミドウレア又はベンジルアルコールなどの安定化用の保存料と組み合わせられる。本発明の最も好ましい組成物について、活性薬物は水溶性の抗微生物薬である。硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾールなどの抗真菌薬も使用しうる。同様に、ネオマイシン、バシトラシン、ポリミキシンなどの抗生物質も使用できる。

50

有用な抗微生物薬は必ずしも限定されず、下記のリストから選択することができる。即ち、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸、又はこれらの塩、ベンゾイルペルオキシド、ベンジルアルコール、ビスピリチオン塩、ポリジ油、ホウ酸、カデクソマー - ヨウ素、カンホレーテッドメタクレゾール、カンホレーテッドフェノール、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロフルカルバン、ダブソーン、デヒドロ酢酸又はその塩、エチルアルコール、オイカリプトール、ラベンダー油抽出物、炭素原子6～18個を含有する遊離脂肪酸、ラウリン酸グリセリル、ヘキサクロロフェン、ヘキセチジン、ヘキシルレゾルシノール、過酸化水素、ヒドロキシ安息香酸又はその塩、アルキルアリールオキシポリエチレンリン酸エステルとのヨウ素複合体、ヨードチンキ、ヨウ素局所溶液、ヨードキノール、イソプロピルアルコール、リパサイドCG、酢酸マフェナイド、ピリチオンマグネシウム、メントール、メルプロミン、塩化マーキュフェノール、サリチル酸メチル、塩化メチルベンゼトニウム、メトロニダゾール、メトロニダゾール誘導体、ニトロフラゾン、ノニルフェノキシポリエタノール - ヨウ素、n - プロパノール、有機過酸化物、p - クロロ - m - キシレノール、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルアルコール、ポロクサマー - ヨウ素複合体、ポビドンヨウ素 (又はPVP - ヨウ素)、ローズヒップス油、サリチル酸、2級アミルトリクレゾール、硫化セレン、銀又はその塩、スルファジアジン銀、オキシクロロセンナトリウム、スルファセタミドナトリウム、ソルビン酸又はその塩、硫黄、テトラクロロサリチルアニリド、チモール、トリブロンサラン、トリクロカーボン、トリクロサン、塩化ウンデコイリウム - ヨウ素複合体、亜鉛ピリチオンである。さらに、最近開発された抗微生物性ペプチド及びタンパク質も使用できよう。

10

20

## 【0031】

上のリストは、その長さによって例示されるように、局所的に活性な物質又は薬学的に活性な物質は無限であることを示す。その唯一の基準はそれが超吸収性ポリマーと適合性があり、無水の親水性ゲルをベースとする担体と適合性があり、且つそれが水溶性であることである。

## 【0032】

この無水の吸収性創傷用包帯の組成物は下記の実施例により例示される。これらの実施例は例示と受け取られるべきであり、限定的な意味ではない。

## 【実施例1】

30

## 【0033】

成分	% w / w
ポロクサマー 124	61.5
ポロクサマー 338	17.0
アクリルアミド / ソジウムアクリレート共重合体 (ウォーターロック G - 460)	20.0
ポビドン	0.5
シルバースルファジアジン	1.0

## 【実施例2】

40

## 【0034】

成分	% w / w
ポロクサマー 124	60.0
ポロクサマー 338	11.0
アクリルアミド / ソジウムアクリレート共重合体 (ウォーターロック G - 460)	20.0
ポビドン	0.50
マフェニドアセテート	8.5

## 【実施例3】

50

## 【 0 0 3 5 】

成分

	<u>%</u>	<u>w / w</u>
ポロクサマー 1 2 4	5 7 . 2	
ポロクサマー 3 3 8	2 1 . 7	
ポビドン	0 . 5	
アクリルアミド/ソジウムアクリレート共重合体 (ウォーターロック G - 4 6 0 )	2 0 . 0	
クロロブタノール	0 . 6	

## 【 実施例 4 】

10

## 【 0 0 3 6 】

成分

	<u>%</u>	<u>w / w</u>
ポリエチレングリコール 4 0 0	6 4 . 2 5	
ポリエチレングリコール 3 3 5 0	2 3 . 0	
アクリルアミド/ソジウムアクリレート共重合体 (ウォーターロック G - 4 6 0 )	1 0 . 0	
ポビドン	2 . 0 0	
メトロニダゾール	0 . 7 5	

## 【 実施例 5 】

20

## 【 0 0 3 7 】

成分

	<u>%</u>	<u>w / w</u>
ポリエチレングリコール 4 0 0	5 9 . 4 2	
ポリエチレングリコール 3 3 5 0	2 7 . 4 8	
アクリルアミド/ソジウムアクリレート共重合体 (ウォーターロック G - 4 6 0 )	1 0 . 0	
ポビドン	0 . 8 5	
ゼラチン	2 . 0	
メチラパラベン	0 . 2 5	

## 【 実施例 6 】

30

## 【 0 0 3 8 】

成分

	<u>%</u>	<u>w / w</u>
プロピレングリコール	8 4 . 4	
S e p i g e l ( 登 録 商 標 ) 3 0 5	5 . 0	
アクリルアミド/ソジウムアクリレート共重合体	1 0 . 0	
クロロブタノール	0 . 6	

## 【 実施例 7 】

## 【 0 0 3 9 】

40

成分

	<u>%</u>	<u>w / w</u>
ポロクサマー 4 0 7	1 4 . 0	
ポロクサマー 3 3 8	5 . 5	
ポロクサマー 1 2 4	3 4 . 2 5	
プロピレングリコール	2 5 . 5	
アクリルアミド/ソジウムアクリレート共重合体 (ウォーターロック G - 4 6 0 )	2 0 . 0	
メトロニダゾール	0 . 7 5	

## 【 0 0 4 0 】

50

1～7に例示した処方は、実験室におけるイン・ビトロ液体吸収研究において及び薬学的成分安定性研究において、有効な超吸収材料であることが証明された。これらはディスペンシング・スクイズ・チューブ中で安定であることも証明された。

【0041】

実施例7で提供したメトロニダゾール含有処方のイン・ビトロ液体吸収試験の結果は、市販されているメトロニダゾール・カーボマーをベースとするゲルを創傷に使用した対照的な結果と共に図1に示した。この創傷液体吸収性は市販のメトロニダゾールゲルのそれと比べ、実施例7で示した処方については有意に大きかった。試験に使用した人工創傷液は、リン酸緩衝化食塩水(pH 7.5)に0.2% w/v 脂肪酸、4.0% w/v アルブミン、2.5% w/v グロブリン、0.05% w/v トリグリセリドを溶解したもので、蒸留水や生理的食塩水よりも天然の創傷液をより良くシミュレートする。

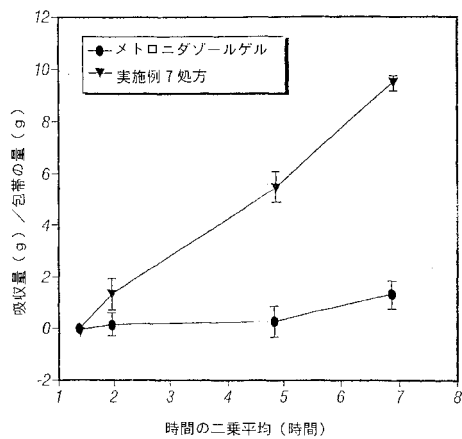
10

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】図1は実施例7の吸収用ベースへの人工創傷液のイン・ビトロ吸収を示す。

【図1】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 ジョーンズ,デーヴィッド,ピー.  
アメリカ合衆国、テキサス州 78215、サン アントニオ,イー.ジョセフイー ンストリー  
ト 307番地
- (72)発明者 デュクエ,ピラー,ピー.  
アメリカ合衆国、テキサス州 78215、サン アントニオ,イー.ジョセフイー ンストリー  
ト 307番地

審査官 島田 信一

- (56)参考文献 特開平06-225932(JP,A)  
特開平02-043231(JP,A)  
特開平05-220209(JP,A)  
特開平01-135717(JP,A)  
特開平08-208507(JP,A)  
特開2003-501215(JP,A)  
特表2000-514811(JP,A)  
米国特許第04885161(US,A)  
米国特許第05902600(US,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61F 13/00  
A61L 15/44