(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2001 年4 月26 日 (26.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/28571 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 33/18, 47/48, 47/38, 47/42, 47/26, A61P 17/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/07335

(22) 国際出願日: 2000 年10 月20 日 (20.10.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平 11/300330
1999 年10 月22 日 (22.10.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社ニッピ (NIPPI, INCORPORATED) [JP/JP]; 〒120-0044 東京都足立区千住緑町1丁目1番1号 Tokyo (JP).

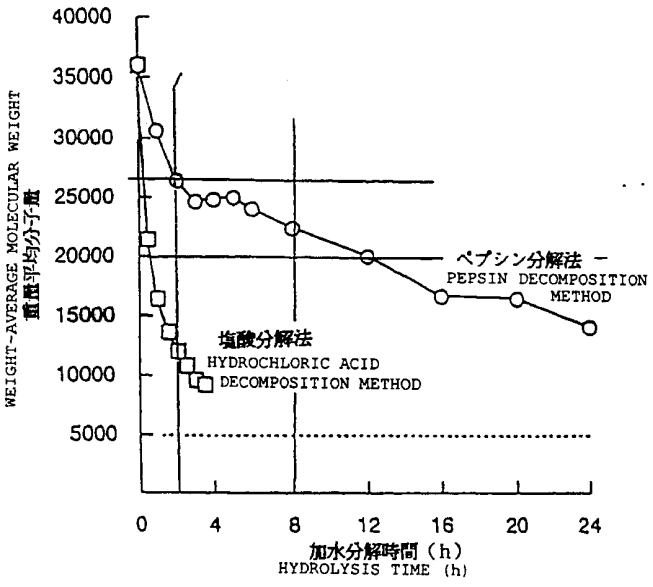
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 波羅 進 (HARA, Susumu) [JP/JP]; 〒116-0013 東京都荒川区西日暮里2丁目30-2 Tokyo (JP). 蛯原哲也 (EBIHARA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒123-0873 東京都足立区扇1-36-9 Tokyo (JP). 小山洋一 (KOYAMA, Yohichi) [JP/JP]; 〒300-0121 茨城県新治郡霞ヶ浦町穴倉6147-158 Ibaraki (JP). 西澤優 (NISHIZAWA, Masaru) [JP/JP]; 〒273-0031 千葉県船橋市西船6-3-3 Chiba (JP). 入江伸吉 (IRIE, Shinkichi) [JP/JP]; 〒227-0033 神奈川県横浜市青葉区つつじが丘2-1-A211 Kanagawa (JP). 佐藤利明 (SATO, Toshiaki) [JP/JP]; 〒115-0055 東京都北区赤羽西4-3-8 Tokyo (JP). 田中良弘 (TANAKA, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒270-0021 千葉県松戸市小金原4-36-23 Chiba (JP). 瀧川朋哲 (TAKIGAWA, Tomoaki) [JP/JP]; 〒339-0003 埼玉県岩槻市小溝26-255 Saitama (JP). 吉田 聡 (YOSHIDA, Satoshi) [JP/JP]; 〒350-1165 埼玉県川越市南台2-9-4-302 Saitama (JP). 水野敬三 (MIZUNO,

[続葉有]

(54) Title: STABLE PREPARATIONS FOR TREATING BEDSORE, SKIN ULCER AND WOUND

(54) 発明の名称: 安定な褥瘡・皮膚潰瘍および創傷治療用製剤




(57) Abstract: Highly stable and safe preparations for bedsore, skin ulcer and wound. These preparations are obtained by blending saccharides with an iodophor and gelatin having an iodine consumption of 15 mg/g or less measured at pH 4.5.

(57) 要約:

高い安定性と安全性をもつ褥瘡・皮膚潰瘍および創傷治療用製剤を提供する。糖類およびヨードホールにｐＨ４．５で測定したヨウ素の消費量が１５ｍｇ／ｇ以下のゼラチンを組合せて製剤化する。

WO 01/28571 A1

**Keizo)** [JP/JP]; 〒359-1152 埼玉県所沢市北野315-3 Saitama (JP).

**(74)** 代理人: 斉藤武彦, 外(**SAITO, Takehiko et al.**); 〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目1番18号 赤坂大成ビル Tokyo (JP).

**(81)** 指定国 (国内): CN, RU, US.

**(84)** 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

# 明　　細　　書

## 安定な褥瘡・皮膚潰瘍および創傷治療用製剤

〔発明の属する技術分野〕

本発明は褥瘡・皮膚潰瘍および創傷治療用製剤に関し、特に床ずれの治療等に有用な褥瘡・皮膚潰瘍および創傷治療用製剤に関する。

〔従来の技術〕

従来から、褥瘡・皮膚潰瘍治療用製剤の一つとして、白糖とポビドンヨード製剤を混練した製剤を院内製剤として調剤し、投与する例が知られていた。しかしこの製剤は安定性が悪く用時調製する必要があると共に、調剤に手間がかかり、長期間の保存や使用には不適当であった。

これを改善するものとして、白糖とポビドンヨードを、水、緩衝剤およびある種の多糖類（保形剤）と共に軟膏剤とする技術が提案され（特公平１－３２２１０号公報）、実用化されている。

白糖とポビドンヨードを有効成分とする褥瘡・皮膚潰瘍治療用製剤を開示した公知例としては、軟膏について上記の特公平１－３２２１０号公報の他に特開平９－４０５６３号公報があり、また粉末状の製剤について開示した特開平８－１２５８２号公報および特開平９－１６９６５５号公報がある。

また上記の特公平１－３２２１０号公報には、保形剤のうちアルブミンやゼラチンは緩衝液でｐＨを調整しても有効ヨウ素残存率が低く安定性がむしろ悪化し、実用し得ないものであることが具体的データをもって比較例として記載されている。

上記した従来技術においては、使用する保形剤等の補助成分に応じて製剤形態が制限されたり、軟膏剤においては経時的に凝集して硬くなり、臨床において使用しにくくなる問題があり、また補助成分として長期間にわたる治療において生体適合性が懸念される合成高分子を使用する必要があるもの等があり、更なる改善が望まれる。

〔発明が解決しようとする課題〕

本発明の目的は上記した従来技術の問題点を解決することにあり、特に高い安定性と生体適合性をもつと共に、主要補助成分を変更することなく種々の製剤形

態に調製可能な新規褥瘡・皮膚潰瘍および創傷治療用製剤を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

本発明は、ｐＨ４．５で測定したヨウ素の消費量が１５ｍｇ／ｇ以下であるゼラチン、糖類およびヨードホールを必須成分としてなる褥瘡・皮膚潰瘍および創傷治療用製剤である。

本発明者等の検討により、従来一般的に使用不可能とされていたゼラチン（前記特公平１－３２２１０号公報）のなかに、糖類およびヨードホールとの組合せにおいて顕著な効果を発現するものがあり、その結果として、高い安定性と生体適合性をもつと共に、スポンジ、シート、粒状ないし粉末状、軟膏等の種々の製剤形態に適宜に調製可能で患者の治療部位の状態等に応じ長期間にわたり安定且つ安全に適切の治療を行いうる褥瘡・皮膚潰瘍および創傷治療用製剤を提供しうることを見出した。

〔発明の実施の形態〕

本発明で用いるゼラチンはｐＨ４．５で測定したヨウ素の消費量が１５ｍｇ／ｇ以下のものである。通常のゼラチンは上記のヨウ素消費量が１５ｍｇ／ｇをかなり超えるため、これらを用いる場合には予めヨウ素の消費量を低減させる必要がある。その手段は用いるゼラチンに応じて適宜選択しうる。たとえば、次亜塩素酸ナトリウム、過酸化水素、水素化ホウ素ナトリウム等でゼラチンを化学的に処理する方法、酸または酵素により加水分解し低分子化する方法等がある。またウシ胎児など若い動物組織から得たゼラチン等のなかには上記のヨウ素消費量を満足するものもあり、これらを選択して本発明に用いることもできる。酸または酵素によりゼラチンを加水分解して低分子化する方法は周知である。例えば塩酸中で分解する塩酸分解法又はプロテアーゼで分解する酵素分解法等が周知であるが、ペプシンで分解する酵素分解法が好ましい（同一出願人による特願平１１－２２８１０５号明細書参照）。低分子化されたゼラチンは重量平均分子量が少なくとも約１０．０００以上のものであり、約２０，０００以上のものが好ましく、約２０，０００～約３０．０００のものが特に好ましい。

ゼラチンを分解（低分子化）させるのに使用するペプシンは当業界で入手でき

るいずれのペプシンでもよい。たとえば、シグマ社から市販されているブタ胃粘膜由来のもの等がある。分解は以下に示すような条件が好ましい。

ゼラチンに対するペプシンの濃度は、通常、当業界でプロテアーゼを使用して蛋白質を加水分解するような濃度であり、例えば、基質と酵素の重量比は１０，０００：１～１００：１、好ましくは5，０００：１～５００：１，より好ましくは1，０００：１である。

溶液は０．０５～０．５モル濃度の酢酸もしくは塩酸溶液で、好ましくは０．１～０．３モル濃度の塩酸溶液である。ゼラチン濃度は０．０１～数１０％、より好ましくは５～３０％である。分解温度は３７℃～６０℃が好ましく、分解時間は好ましくは１～１２時間、より好ましくは２時間～８時間である。

ペプシン処理ゼラチンの重量平均分子量は２０，０００を越えるものであり、好ましくは２０，０００を越え３０，０００までのものである。このペプシン処理ゼラチンはアレルゲン性が出発ゼラチンの１／５以下であり、しかもゲル化能をもつ。

本発明のゼラチンを添加することにより製剤のｐＨが一定の範囲におさまり、ｐＨの変動も小さく、糖およびヨードホールからなる有効成分も安定化するという効果を示す。

具体的には、白糖とポビドンヨード製剤を混練した製剤はｐＨが１付近で非常に酸性が強く、有効成分であるヨウ素も白糖も速やかに消失してしまう。またｐＨ調整剤を加えて中和しても時間とともにｐＨは急速に低下し、やはりヨウ素と白糖は消失する。しかし、本発明のゼラチンを配合すると製剤のｐＨは４～６となり、このｐＨは長期間安定でヨウ素と白糖の含量もほとんど低下しないという効果を示すことが判明した。

本発明で用いるゼラチンのｐＨ４．５でのヨウ素消費量は１５ｍｇ／ｇ以下であることを要するが、通常１～１２ｍｇ／ｇの範囲のヨウ素消費量をもつものが好ましく用いられる。

糖類としては、配合するヨードホール中の有効ヨウ素を安定に保つために、還元性のない糖が望ましい。たとえば、ショ糖・トレハロース・グルコン酸・ソルビトール・デキストリンなどがあげられる。

ヨードホールとしては、ヨウ素とポリビニルピロリドンの複合体であるポビドンヨードや、ヨウ素とポリデキストロースの複合体等があげられる。

糖類は通常５０～９０w/w %含有可能であるが、好ましくは６０～８０w/w %が望ましい。

ヨードホールは通常０．５～１０w/w %含有可能であるが、好ましくは１～６w/w %が望ましい。

本発明のゼラチンは通常０．５～２０w/w %含有可能であるが、好ましくは１～１５w/w %、さらに好ましくは１．５～５．０w/w %が望ましい。

また本発明の製剤は前記した特公平１－３２２１０号公報等に記載されている従来例とは異なり、実質上無水の状態でも調製することが可能である。このように本発明による製剤は水分の有無による差はないことを見出した。

本発明の製剤には必要に応じ製剤学上許容される適宜の添加成分を配合することができる。これらの任意成分としては、製剤学上通常用いられる基剤、添加剤、溶剤等がある。具体的には例えば親水軟膏や吸水軟膏をはじめとする乳剤性基剤、ポリエチレングリコール等の水溶性基剤、ワセリン、ミリスチン酸イソプロピル、流動パラフィン、高級アルコール等の油脂性基剤、アラビアゴム、アルギン酸およびその塩類等の増粘剤、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、ポリビニルアルコールおよびその塩類等の水溶性高分子、ポロクサマー、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム塩、水添レシチン等の乳化剤、ヨウ化カリウム等の安定化剤、低級アルコール、グリセリン、１，３－ブチレングリコール、プロピレングリコール等の溶剤等があげられる。製剤形態によっては水を併用することもできる。これらは適宜一種または二種以上を配合することができる。これら任意成分の量は通常４０w/w %以下である。

本発明の製剤は基本的には特段のｐＨ調整を要しないが、必要に応じ塩酸・水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム等のｐＨ調整剤を用いて、ｐＨの調整を行うこともできる。

さらに本発明の製剤にはゼラチンを配合しているため、必要に応じホルムアルデヒド、グルタールアルデヒド等の架橋剤や、蛋白質を架橋する酵素であるトランスグルタミナーゼを用いることにより、製剤の崩壊と有効成分の放出速度を調節することもできる。

本発明の製剤は周知の手段を用いてスポンジ、シート、粒、粉末、半固形状等の適宜の製剤形態に調製することができる。またマイクロカプセル化も可能である。

近年、体の動かせない長期入院患者等の床ずれが社会問題化している。いわゆるポケットと呼ばれる皮膚がずれてできるすき間の大小等床ずれ部位の状態もさまざまだが、本発明の製剤は長期間安定且つ安全に作用し、また有効成分の放出のコントロールや各種製剤形態の選択も容易であることから、特にこれら床ずれの治療に有効である。

〔実施例〕

実施例１

ヨウ素に対するゼラチンの作用を明らかにする目的で、ゼラチンＡ～Ｆについて下記の試験例１の実験を行った。

Ａ，Ｂ及びＥは成牛の骨から得たアルカリ処理ゼラチンであり、Ａ，Ｂはさらに過酸化水素で化学的処理を施したゼラチンである。

ＣはＥをペプシンで処理したゼラチンである（重量平均分子量約２０，０００～約３０，０００。同一出願人による特願平１１－２２８１０５号明細書に記載したゼラチンに相当する）。

また、Ｄは牛胎児の骨から得たアルカリ処理ゼラチン、Ｆは成牛の皮から抽出した粗コラーゲンを加熱して溶解したものである。

ゼラチンＡ～Ｆはいずれも亜硫酸などの不純物を含有していない。

〔ペプシン処理によるゼラチンの分解〕

成牛の骨から得たアルカリ処理ゼラチン１００ｇに精製水３００ｍｌを加えて、沸騰水浴中で加熱溶解した。液温を３７℃まで下げてから、濃塩酸（試薬特級、１２規定濃度）１０ｇを添加し、よく攪拌しながらペプシン（シグマ社製ブタ胃粘膜由来）０．１ｇを加えて、そのまま３７℃で限定的に加水分解を行った。

すなわち、濃度２５％（ｗ／ｖ）のウシゼラチンをペプシン処理（塩酸０．２８モル濃度、ｐＨ３．０、ペプシン０．０２５％、温度３７℃）によって加水分解を行い、所定時間のペプシン処理におけるペプシン処理ゼラチンの重量平均分子量を求めた。重量平均分子量は、得られたペプシン処理物を高速液体クロマトグラフィーにより以下の方法によって測定した。分離用カラムはＳｈｏｄｅｘ Ｏｈｐａｋ ＳＢ８０３とＳｈｏｄｅｘ Ｏｈｐａｋ ＳＢ８０２．５（昭和電工）を直列につないだものを使用した。溶媒にはリン酸カルシウム緩衝液（ｐＨ６．９）を使用し、流速は１ｍｌ／分で、カラム温度は４０℃とした。分子量はポリエチレンオキサイド分子量マーカーを標準として算定した。比較として、同じ濃度のウシゼラチンを使用して塩酸で処理（塩酸０．４モル濃度、ｐＨ１．５、温度７６℃）をした分解ゼラチンの重量平均分子量も求めた。

図１に加水分解時間（横軸）に対する重量平均分子量（縦軸）を示す。

図１から分かるように、１～１２時間のペプシン処理では分解ゼラチンの重量平均分子量は２０．０００以下に低下しなかったのに対し、塩酸による分解では２時間の処理で重量平均分子量は約１５．０００となり４時間で１０．０００以下となった。

〔ペプシン処理ゼラチンの残存アレルゲン活性の検定〕

上記のペプシン処理ゼラチンの残存アレルゲン活性を、ゼラチンに対してアレルギー反応を示す患者の血清を用いて、蛍光エライザ法（ＥＬＩＳＡ法）により求めた。すなわち、ペプシン処理したゼラチンをＥＬＩＳＡ用プレートに吸収させ、ＥＬＩＳＡ法によって、患者血清のゼラチンに対するＩｇＥ抗体価を測定した。その結果を図２に示す。図２に明記されているように、１～１２時間のペプシン処理では分解ゼラチンの残存アレルゲン活性は出発ゼラチンの２０％以下に低下したのに対し、塩酸による分解では３０％までしか低下しなかった。

〔試験例１〕

Ｍｃｌｌｖａｉｎｅ緩衝液でｐＨ４．５としたゼラチンＡ～Ｆの１％溶液各２０ｍｌに、０．０１Ｎヨウ素標準液１０ｍｌを加え５０℃で３０分間置いた後に、０．００５Ｎチオ硫酸ナトリウム標準液で滴定し、ヨウ素の消費量を算出した。

〔表　1〕

| ゼラチン | A | B | C | D | E | F |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ヨウ素消費量（ｍｇ／ｇ） | 1.27 | 7.80 | 12.39 | 10.72 | 28.55 | 27.60 |

化学的に処理を施したゼラチンＡ，Ｂ、ペプシンで処理して低分子化したゼラチンＣ、及び牛胎児から得たゼラチンＤの方が、ゼラチンＥ、Ｆよりもヨウ素の消費量が低かった。

実施例２

実施例１で使用したゼラチンＢの配合量を変えて、ポビドンヨード、白糖その他の成分を表２に記載する割合で混合し、シート状に成形した。

〔表　2〕

| | W/W % | |
|---|---|---|
| ポビドンヨード | 3 | |
| ショ糖 | ７０ | |
| ゼラチンＢ | x | （x＝0，1.5，2.5，3.5，5，10） |
| ヨウ化カリウム | 1 | |
| ＰＥＧ４０００ | 5 | |
| 精製水 | x | |
| グリセリン | 適量 | |

ゼラチンＢを配合しない試作品は、ポリエチレンのフィルムにはさむと糊状に付着してまったく剥がれなかった。また室温に置いても、試作直後から液が表面に滲むような状態であった。さらにシート状に成形しても、３０℃以上では流動して形態を保てなかった。

それに対して、ゼラチンＢを配合したものは室温では液の滲みは見られず、崩れずにフィルムから剥離して、シート状の形態を保っていた。

有効成分の安定性を評価するために、上記で試作した製剤を６０℃に置き、１日後に有効ヨウ素の含量を定量して残存率を算出した。また、調製直後と６０℃で一日経過したものについてｐＨを比較した。その結果を表３に示す。

さらに、試作品と市販の白糖、ポビドンヨード含有軟膏剤を６０℃に置いて、１４日後のｐＨの変動を比較した結果を表４に示す。

〔表　3〕

| ゼラチンB（%） | 0 | 1.5 | 2.5 | 3.5 | 5.0 | 10.0 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 残存率（%）1日後 | ND | 98.9 | 92.9 | 95.0 | 95.1 | 92.6 |
| pH 製造直後 | 1.0 | 4.2 | 4.9 | 4.9 | 5.2 | 5.1 |
| 60℃，1日後 | 0.7 | 4.1 | 4.7 | 4.9 | 5.0 | 5.0 |

（ND：検出できず）

〔表　4〕

| | 試作品 ゼラチンB3.5 % | 市販品 軟膏 |
|---|---|---|
| pH 製造直後 | 4.9 | 5.6 |
| 60℃，14日後 | 4.2 | 3.9 |

上記の結果から、ゼラチンBの配合量が有効ヨウ素の定量値とpHの変化に大きく影響することがわかった。

すなわち、ゼラチンBを含有しない製剤ではヨウ素が検出できなくなった。またシート状に成形した製剤は水飴状に流動し、色も黒褐色に着色した。一方、ある範囲の量のゼラチンを配合すると、有効ヨウ素は安定に保持され、外見も変わらなかった。またこの製剤は市販の軟膏よりもpHの変動の幅が小さかった。

このようにゼラチンBを配合することにより製剤の性状が改善されるとともに、有効成分の安定性が高まることがわかった。

実施例3，4，5，比較例1

実施例1で使用したゼラチンBまたはEおよびポビドンヨード、白糖その他の成分を表5に記載する割合で混合しスポンジまたはシート状に成形し、試験例2の試験を行った。

〔試験例2〕

各試料を40℃の恒温槽に入れ、14日後に製剤中の有効ヨウ素の含量をチオ硫酸ナトリウムによる滴定法により測定し、残存率を求めた。その結果を表5に示す。

〔表　5〕

w/w %

| | 実施例3 | 実施例4 | 実施例5 | 比較例1 |
|---|---|---|---|---|
| ゼラチンB | 3.5 | 5.0 | 2.5 | − |
| ゼラチンE | − | − | − | 5.0 |
| ポビドンヨード | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 白糖 | 70.0 | 70.0 | 70.0 | 70.0 |
| グリセリン | 21.0 | − | 16.5 | − |
| ヨウ化カリウム | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| ホルマリン | 0.1 | − | − | − |
| ＰＥＧ４００ | − | − | 4.5 | − |
| 精製水 | 適量 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 有効ヨウ素（残存率%） | 98.2 | 98.5 | 90.0 | 63.3 |

表5にみられるように、スポンジ状・シート状の製剤の有効ヨウ素の安定性は、ゼラチンBを使用した製剤（実施例3，4，5）のほうがゼラチンEを使用した製剤（比較例1）よりも高かった。

実施例6，7，比較例2

実施例1で使用したゼラチンBまたはゼラチンEと、ポビドンヨード、白糖その他の成分を表6に記載する割合で混合練合し半固形状に調製して、試験例3の試験をおこなった。

〔試験例3〕

有効ヨウ素は各試料を８０℃の恒温槽に入れ、２時間加熱した後、室温まで放冷し、チオ硫酸ナトリウムによる滴定法により含量を測定し、残存率を求めた。その結果を表6に示す。

〔表　6〕

w/w %

| | 実施例6 | 実施例7 | 比較例2 |
|---|---|---|---|
| ゼラチンB | 3.5 | 5.0 | − |
| ゼラチンE | − | − | 3.5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ポビドンヨード | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 白糖 | 70.0 | 70.0 | 70.0 |
| ヨウ化カリウム | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| グリセリン | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| プルラン | − | 0.2 | − |
| 精製水 | 適量 | 適量 | 適量 |
| 有効ヨウ素（残存率%） | 90.7 | 89.9 | 80.5 |

表6にみられるように、半固形剤においても有効ヨウ素の安定性は、ゼラチンBを使用した製剤（実施例6，7）のほうがゼラチンEを使用した製剤（比較例2）よりも高かった。また、プルランの有無による安定性への影響はみられなかった。

実施例8，9，比較例3，4

実施例1で使用したゼラチンBまたはゼラチンEと、ポビドンヨード、白糖その他の成分を表7に記載する割合で混合し、乾燥した後に粉砕して粒状または粉末状に調製して、試験例4の試験を行った。

〔試験例4〕

各試料を80℃の恒温槽に入れ、2時間加熱した後、室温まで放冷し、外観の変化を観察した。その結果を表7に示す。

〔表　7〕

w/w %

| | 実施例8 | 実施例9 | 比較例3 | 比較例4 |
|---|---|---|---|---|
| ゼラチンB | 4.5 | 4.8 | − | − |
| ゼラチンE | − | − | 3.0 | 5.0 |
| ポビドンヨード | 3.9 | 3.9 | 3.0 | 4.0 |
| 白糖 | 90.0 | 90.0 | 84.0 | 90.0 |
| ヨウ化カリウム | 1.3 | 1.3 | − | 1.0 |
| プルラン | 0.3 | − | − | − |
| プルロニック | − | − | 10.0 | − |
| 80℃加熱前 | 粉末 | 粉末 | 粉末 | 粉末 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 80℃加熱後 | 変化なし | 変化なし | 褐変・固化 | 褐変・固化 |

表7にみられるように、粉末剤においてはゼラチンBを使用した製剤（実施例8，9）は加熱後も製造直後の状態を保っていたが、ゼラチンEを使用した製剤（比較例3，4）では加熱後に褐変・固化し製造直後の形状を保てなかった。

実施例10、11、12

実施例1で使用したゼラチンB、Cと、ポビドンヨードその他の成分を表8に記載する割合で混合し、水分をまったく添加することなく、柔軟なシート状の製剤を得た。

これらの製剤を60℃に置き、1日後に有効ヨウ素の含量を定量して残存率を算出した。その結果を表8に示す。

〔表 8〕

w/w %

| | 実施例10 | 実施例11 | 実施例12 |
|---|---|---|---|
| ゼラチンB | 1.8 | 1.8 | − |
| ゼラチンC | − | − | 1.8 |
| ポビドンヨード | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 白糖 | 70.0 | 70.0 | 70.0 |
| ヨウ化カリウム | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| PEG4000 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 精製水 | − | − | − |
| プロピレングリコール | − | 19.2 | − |
| グリセリン | 19.2 | − | 19.2 |
| 有効ヨウ素（残存率%） | 99.5 | 99.2 | 99.2 |

精製水をグリセリンまたはプロピレングリコールに置き換えた場合も有効ヨウ素の安定な製剤を調製することができた。

また、ゼラチンBに代えて低分子化したゼラチンCを配合しても、同程度の有効ヨウ素の安定性が得られた。

実施例12

実施例1で使用したゼラチンBと、ポビドンヨード、ソルビトールおよびその

他の成分を表9に記載する割合で混合し、柔軟なシート状の製剤を得た。

〔表　9〕

| | W/W % |
|---|---|
| | 実施例12 |
| ゼラチンB | 3.5 |
| ポビドンヨード | 3.0 |
| ソルビトール | 70.0 |
| ヨウ化カリウム | 1.0 |
| グリセリン | 10.0 |
| 精製水 | 適量 |

〔図面の簡単な説明〕

図1はペプシンによるゼラチンの加水分解時間と重量平均分子量の関係を示すグラフである。

図2はペプシンによるゼラチンの加水分解と残存アレルゲン活性の関係を示すグラフである。

# 請求の範囲

1．ｐＨ４．５で測定したヨウ素の消費量が１５ｍｇ／ｇ以下であるゼラチン、糖類およびヨードホールを必須成分としてなる褥瘡、皮膚潰瘍および創傷治療用製剤。

2．ゼラチン０．５～２０ｗ／ｗ％、糖類５０～９０ｗ／ｗ％、ヨードホール０．５～１０ｗ／ｗ％、および必要に応じて製剤学上許容される他の成分４０ｗ／ｗ％以下からなる請求項１記載の製剤。

3．スポンジ状またはシート状の形状をもつ請求項１または請求項２記載の製剤。

4．半固体形状である請求項１または請求項２記載の製剤。

5．粒状もしくは粉末状である請求項１または請求項２記載の製剤。

6．実質上無水の状態で調製した請求項１または請求項２記載の製剤。

7．糖類がショ糖、トレハロース、グリコン酸、ソルビトールおよびデキストリンの少なくとも１種である請求項１～６のいずれか１項記載の製剤。

8．ヨードホールがヨウ素とポリビニルピロリドンとの複合体またはヨウ素とポリデキストロースとの複合体である請求項１～６のいずれか１項記載の製剤。

9．製剤学上許容される他の成分が乳剤性基剤、水溶性基剤、油脂性基剤、増粘剤、水溶性高分子、乳化剤、安定剤および溶剤の少なくとも１種である請求項１～６のいずれか１項記載の製剤。

１０．ゼラチンが化学的に処理されたゼラチンである請求項１～６のいずれか１項記載の製剤。

１１．ゼラチンが過酸化水素で化学的に処理されたゼラチンである請求項１０記載の製剤。

１２．ゼラチンが酸または酵素により化学的に処理されたゼラチンである請求項１～６のいずれか１項記載の方法。

１３．ゼラチンが酵素により化学的に処理されたゼラチンであるである請求項１２記載の製剤。

１４．酵素がペプシンである請求項１３記載の製剤。

１５．ゼラチンの重量平均分子量が１０，０００以上である請求項１２～１４の

いずれか1項記載の製剤。

16．ゼラチンの重量平均分子量が20，000以上である請求項15項記載の製剤。

17．ゼラチンの重量平均分子量が20，000～30，000である請求項15項記載の製剤。

図1

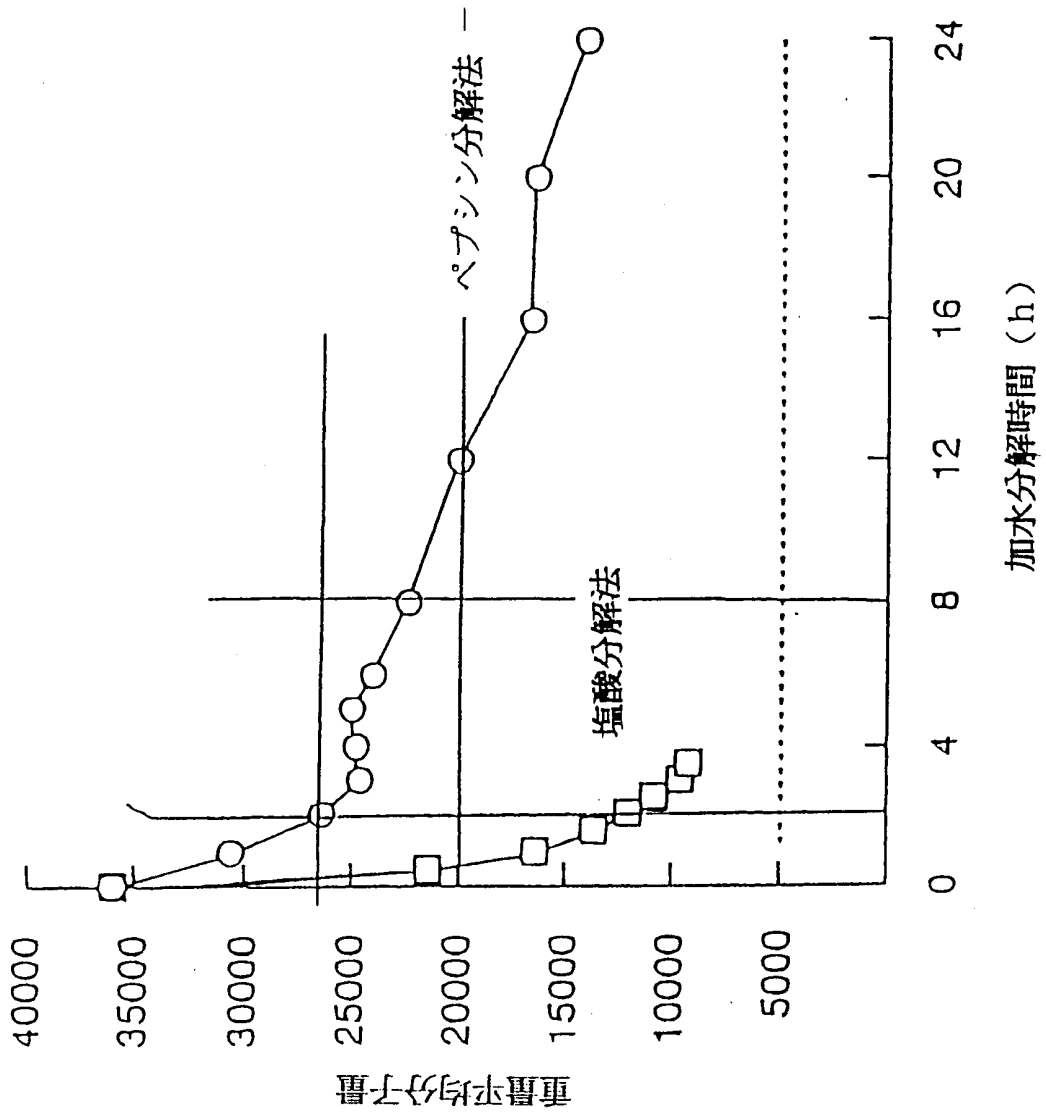
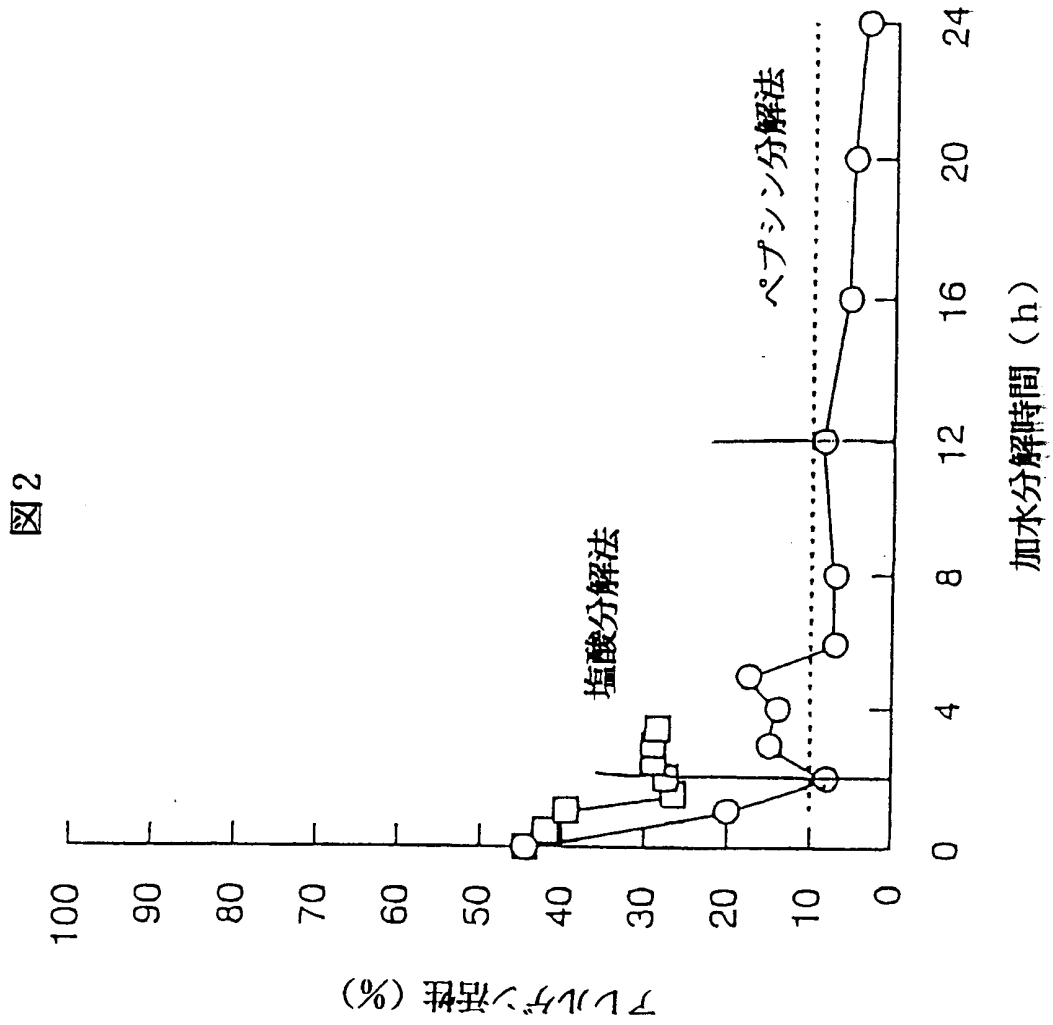

ペプシン分解法
塩酸分解法
重量平均分子量
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
4
8
12
16
20
24
加水分解時間（h）

図2


ペプシン分解法
塩酸分解法
アレルゲン活性（%）
加水分解時間（h）
0
4
8
12
16
20
24
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP00/07335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K33/18, 47/48, 47/38, 47/42, 47/26, A61P17/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] A61K33/18, 47/48, 47/38, 47/42, 47/26, A61P17/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | JP, 10-338638, A (ToaY akuhin K.K.), 22 December, 1998 (22.12.98) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.130:71550 | 1-17 |
| A | JP, 4-321627, A (Ise Kagaku Kogyo K.K.), 11 November, 1992 (11.11.92) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.118:116734 | 1-17 |
| A | JP, 63-10731, A (KOWA COMPANY, LTD), 29 June, 1989 (29.06.89) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.109:197194 | 1-17 |
| A | US, 4401651, A (Knutson, Richard A.), 30 August, 1983 (30.08.83) & JP, 55-141409, A & GB, 2048070, A & FR, 2454303, A | 1-17 |
| A | JP, 10-17596, A (Miyagi Kagaku Kogyo K.K.), 20 January, 1998 (20.01.98) (Family: none) | 1-17 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 18 December, 2000 (18.12.00) | 26 December, 2000 (26.12.00) |
| Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office<br>Facsimile No. | Authorized officer<br>Telephone No. |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP00/07335

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| | & Database CAPLUS on STN,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS),(Columbus,OH,USA),DN.128:164710 | |

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ００／０７３３５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl[7] A61K33/18, 47/48, 47/38, 47/42, 47/26, A61P17/02

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl[7] A61K33/18, 47/48, 47/38, 47/42, 47/26, A61P17/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求の範囲の番号 |
|---|---|---|
| A | JP, 10-338638, A (東亜薬品株式会社) 22.12月.1998 (22.12.98) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.130:71550 | 1-17 |
| A | JP, 4-321627, A (伊勢化学工業株式会社) 11.11月.1992 (11.11.92) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.118:116734 | 1-17 |

☒ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

| 国際調査を完了した日 | 国際調査報告の発送日 |
|---|---|
| １８．１２．００ | 26.12.00 |

| 国際調査機関の名称及びあて先 | 特許庁審査官（権限のある職員） | 4C | 9455 |
|---|---|---|---|
| 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）<br>郵便番号１００－８９１５<br>東京都千代田区霞が関三丁目４番３号 | 森井　隆信　印 | | |
| | 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５１ | | |

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ００／０７３３５

C（続き）．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求の範囲の番号 |
|---|---|---|
| A | JP,63-10731,A(興和株式会社) 29.6月.1989(29.06.89)<br>(ファミリーなし)<br>& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS),<br>(Columbus, OH,USA), DN.109:197194 | 1-17 |
| A | US,4401651,A(Knutson, Richard A.) 30.8月.1983(30.08.83)<br>& JP,55-141409,A & GB,2048070,A & FR,2454303,A | 1-17 |
| A | JP,10-17596,A(宮城化学工業株式会社) 20.1月.1998(20.01.98)<br>(ファミリーなし)<br>& Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS),<br>(Columbus, OH,USA), DN.128:164710 | 1-17 |