(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3856908号
(P3856908)
(45)発行日　平成18年12月13日(2006.12.13)　(24)登録日　平成18年9月22日(2006.9.22)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/19	(2006.01)	A61K 31/19	
A61P 17/02	(2006.01)	A61P 17/02	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 43/00	107
C07C 309/58	(2006.01)	C07C 309/58	

請求項の数 4　(全 16 頁)

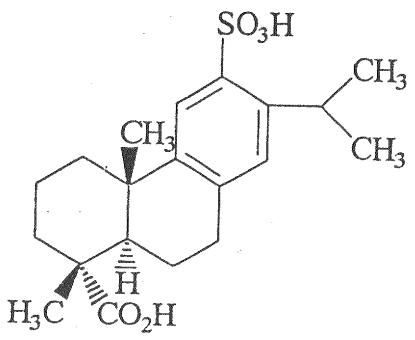
(21)出願番号　特願平9-165324
(22)出願日　平成9年6月6日(1997.6.6)
(65)公開番号　特開平10-338632
(43)公開日　平成10年12月22日(1998.12.22)
審査請求日　平成14年9月12日(2002.9.12)

(73)特許権者　000002956
田辺製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町３丁目２番１０号
(74)代理人　100095832
弁理士　細田　芳徳
(72)発明者　吉田　正紀
大阪府豊能郡豊能町ときわ台１丁目２２－１１
(72)発明者　松田　三郎
京都府京都市中京区二条通西洞院東入ル正行寺町６６５
(72)発明者　尾崎　潤一郎
大阪府堺市百舌鳥梅北町４丁１６－１７－１０３

最終頁に続く

(54)【発明の名称】褥瘡及び／又は創傷治療剤

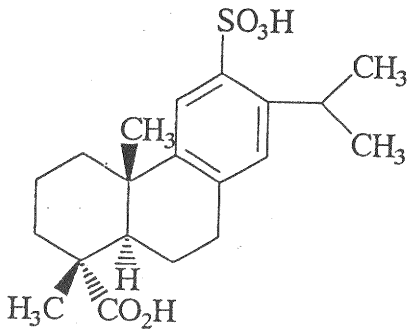
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



（Ｉ）

で表わされるスルホデヒドロアビエチン酸又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有してなる褥瘡及び／又は創傷治療剤。
【請求項２】
スルホデヒドロアビエチン酸又はその薬理的に許容し得る塩がスルホデヒドロアビエチン酸モノナトリウム塩・５水和物である請求項１記載の褥瘡及び／又は創傷治療剤。

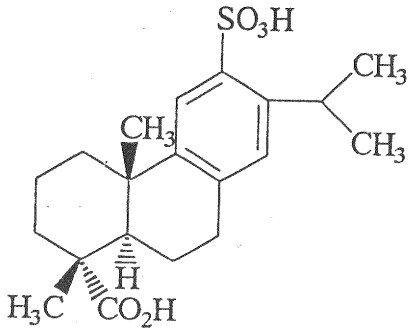
【請求項３】
外用剤として用いられる請求項１又は２記載の褥瘡及び／又は創傷治療剤。
【請求項４】
褥瘡、熱傷又は切傷の治療剤である請求項１～３いずれか記載の褥瘡及び／又は創傷治療剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【発明の属する技術分野】
本発明は、褥瘡及び／又は創傷治療剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】
従来、褥創治療剤としては、有効成分として安全性の高い糖類を５０重量％以上含有したものが知られている（特開平９－２０６６５号公報、特開平９－４０５６３号公報）。
【０００３】
しかしながら、これらの従来の褥創治療剤には、充分な薬効を発現せしめるために、有効成分を多量に使用しなければならないため、経済性に劣るという欠点がある。
【０００４】
【発明が解決しようとする課題】
本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、副作用が小さいことは勿論のこと、有効成分が少量であっても優れた褥瘡及び／又は創傷治癒促進作用を呈する製剤を提供することを目的とする。
【０００５】
【課題を解決するための手段】
本発明者らは、副作用が小さく、優れた褥瘡及び／又は創傷治癒促進作用を呈する製剤を開発するべく鋭意研究を重ねたところ、数ある化合物の中でも、意外なことに、従来、抗消化性潰瘍作用や胃粘膜保護作用を呈する胃潰瘍などの治療薬として用いられているスルホデヒドロアビエチン酸〔化学名：（＋）－（１Ｒ，４ａＳ，１０ａＲ）－１，２，３，４，４ａ，９，１０，１０ａ－オクタヒドロ－１，４ａ－ジメチル－７－（１－メチルエチル）－６－スルホ－１－フェナントレンカルボン酸〕及びその薬理的に許容し得る塩（特開昭５８－７７８１４号公報、特開平６－２７９２７５号公報、特開平７－１６５５７２号公報）が、皮膚に対して優れた褥瘡及び／又は創傷治癒促進作用を呈するというまったく新しい事実を見出した。本発明は、かかる事実に基づいて完成されたものである。
【０００６】
即ち、本発明は、
〔１〕　式（Ｉ）：
【０００７】
【化２】



（Ｉ）

【０００８】
で表わされるスルホデヒドロアビエチン酸又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分とし

て含有してなる褥瘡及び／又は創傷治療剤、
〔２〕　スルホデヒドロアビエチン酸又はその薬理的に許容し得る塩がスルホデヒドロアビエチン酸モノナトリウム塩・５水和物（以下、エカベトナトリウムと称呼する）である前記〔１〕記載の褥瘡及び／又は創傷治療剤、
〔３〕　外用剤として用いられる前記〔１〕又は〔２〕記載の褥瘡及び／又は創傷治療剤、ならびに
〔４〕　褥瘡、熱傷又は切傷の治療剤である前記〔１〕～〔３〕いずれか記載の褥瘡及び／又は創傷治療剤
に関する。
【０００９】
【発明の実施の形態】
本発明の有効成分である式（Ｉ）：
【００１０】
【化３】



（Ｉ）

【００１１】
で表わされるスルホデヒドロアビエチン酸及び薬理的に許容し得る塩は公知の化合物であり、特開昭５８－７７８１４号公報に記載の方法により製造することができる。
【００１２】
本発明の有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸及びその薬理的に許容し得る塩は、後述の実験例における皮膚欠損傷モデルラットを用いた実験結果で示されるように、皮膚欠損傷に対して優れた治癒促進作用を示す。このことから哺乳動物（ヒト、ウマ、イヌ、ネコなど）の褥瘡及び／又は創傷治療剤として有用である。即ち、本発明の治療剤は、ヒトでの褥瘡及び／又は創傷治療剤であるのみならず、動物用の治療剤としても有用である。また、これらの化合物は毒性が極めて低く、副作用がきわめて小さく、安全性が高い化合物であり、例えば、スルホデヒドロアビエチン酸モノナトリウム塩のＬＤ$_{50}$（５０％致死量）をラット経口投与から求めた場合、２０００ｍｇ／ｋｇ以上であることが知られている（特開昭５８－７７８１４号公報）。
【００１３】
本発明の有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸及びその薬理的に許容し得る塩は、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。
【００１４】
本発明の有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸の薬理的に許容し得る塩としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アルミニウムヒドロキシド塩等の金属ヒドロキシド塩；アルキルアミン塩、ジアルキルアミン塩、トリアルキルアミン塩、アルキレンジアミン塩、シクロアルキルアミン塩、アリールアミン塩、アラルキルアミン塩、複素環式アミン塩等のアミン塩；α－アミノ酸塩、ω－アミノ酸塩等のアミノ酸塩；ペプチド塩又はそれらから誘導される第１級、第２級、第３級もしくは第４級アミン塩等が挙げられる。該薬理的に許容し得る塩は、単独で又は２種以上を混合し

て用いることができる。これらの中では、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アルミニウム塩等の金属塩が好ましく、特にナトリウム塩が好ましい。

【００１５】

また、前記アミン塩及びアミノ酸塩は、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アシル基、アシルオキシ基、アミノアルキル基、アルキルアミノ基、アルキル基、グアニジノ基、カルバモイル基、メチルチオ基、メルカプト基、ジアルキルスルホニウム基又はハロゲン原子を有していてもよい。

【００１６】

さらに、本発明の有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸及びその薬理的に許容し得る塩には、その付加物が含まれ、さらにそれらの溶媒和物及び水和物も含まれる。

【００１７】

本発明の有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸の薬理的に許容し得る塩は、特開昭５８－７７８１４号公報に記載されているように、容易に調製することができる。例えば、前記塩が金属塩である場合には、適当な溶媒中に溶解させたスルホデヒドロアビエチン酸を中和させることにより、該金属塩を調製することができる。

【００１８】

前記溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、これらの混合溶媒等が挙げられる。

【００１９】

前記中和の際に、用いられる化合物としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸塩、酢酸ナトリウム等の酢酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素塩等が挙げられる。

【００２０】

前記スルホデヒドロアビエチン酸の金属塩がスルホデヒドロアビエチン酸モノナトリウム塩である場合、スルホデヒドロアビエチン酸を中和することによって該スルホデヒドロアビエチン酸モノナトリウム塩を調製することができる。より詳しくは、例えば、スルホデヒドロアビエチン酸を水に溶解し、該溶液のｐＨを水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等で２～５に調整し、析出した結晶を濾過等の常法で回収することにより、エカベトナトリウムを得ることができる。

【００２１】

また、前記スルホデヒドロアビエチン酸モノナトリウム塩は、スルホデヒドロアビエチン酸ジナトリウム塩を塩酸等の酸で処理することによっても調製することができる。より詳しくは、例えば、スルホデヒドロアビエチン酸ジナトリウム塩を水に溶解し、該溶液のｐＨを塩酸で２～５に調整し、析出した結晶を濾過等の常法で回収することにより、エカベトナトリウムを得ることができる。

【００２２】

前記スルホデヒドロアビエチン酸の金属塩がナトリウム塩以外の金属塩、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩である場合には、水等の水性溶媒にスルホデヒドロアビエチン酸銀塩を溶解させた溶液を、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等のハロゲン化金属で中和することによりアルカリ土類金属塩を調製することができる。

【００２３】

アルミニウムヒドロキシド塩は、前記溶媒中において、スルホデヒドロアビエチン酸をアルミニウムメトキシド、アルミニウムエトキシド、アルミニウムイソプロポキシド等のアルミニウムアルコキシドで中和することにより調製することができる。

【００２４】

前記アミン塩は、前記溶媒中においてスルホデヒドロアビエチン酸をアミンで中和するか、又は前記溶媒中においてスルホデヒドロアビエチン酸銀を塩酸塩等のアミンのハロゲン化水素塩又は第４級塩で中和することにより調製することができる。前記溶媒としては、

例えば、水、メタノール、エタノール等が好ましい。特に、スルホデヒドロアビエチン酸とアミンのハロゲン化水素塩又は第４級塩との反応に用いる溶媒としては、水が好ましい。

【００２５】

本発明の褥瘡及び／又は創傷治療剤、すなわち褥瘡及び／又は創傷外用治療剤における、有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸及びその薬理的に許容し得る塩の投与量は、患者の症状などにより変わりうるが、通常、患部に１～１００ｍｇ程度が好ましく、これを１日に２～３回に分けて塗布して投与する。また、製剤中の含有量は、剤型や基剤成分などによって異なるので一概には限定することができないが、通常、優れた褥瘡及び／又は創傷治癒促進作用を充分に発現させる観点から、０．５重量％以上、好ましくは２重量％以上であることが望ましく、また、副作用が発現され難くする観点から、２０重量％以下、好ましくは１０重量％以下とすることが望ましい。

【００２６】

本発明において適用される褥瘡及び／又は創傷としては、褥瘡、熱傷、切傷等が挙げられ、いずれの症状に対しても治癒の促進効果は顕著である。

【００２７】

本発明の褥瘡及び／又は創傷治療剤には、有効成分であるスルホデヒドロアビエチン酸及びその薬理的に許容し得る塩以外にも必要により、吸収促進剤、ｐＨ調整剤、保存剤、着香料、分散剤、湿潤剤、安定剤、防腐剤、懸濁剤、界面活性剤等の添加剤を配合することができる。

【００２８】

前記吸収促進剤としては、通常、外用剤に使用されているものであればよく、特に限定されないが、例えば、炭素数２０以下の１価アルコール、ピロリドン誘導体、尿素類、シクロデキストリン、メントール、１－ドデシルアザシクロヘプタン２－オン、チオグリコール酸カルシウム、リモネン等が挙げられる。前記吸収促進剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００２９】

前記炭素数２０以下の１価アルコールとしては、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ヘプチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、カプリルアルコール、ノニルアルコール、デシルアルコール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール等が挙げられる。前記炭素数２０以下の１価アルコールは、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００３０】

前記ピロリドン誘導体としては、例えば、２－ピロリドン、１－メチル－２－ピロリドン、５－メチル－２－ピロリドン、１，５－ジメチルピロリドン、１－エチルピロリドン等が挙げられる。前記ピロリドン誘導体は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００３１】

前記尿素類としては、例えば、尿素、チオ尿素等が挙げられる。前記尿素類は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００３２】

シクロデキストリンとしては、例えば、α－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、γ－シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、ジメチル－β－シクロデキストリン等が挙げられる。前記シクロデキストリンは、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００３３】

また、天然のペパーミント、ミントオイル等から得られたメントール、合成されたメントール、１－ドデシルアザシクロヘプタン２－オン等は、吸収促進剤として好ましいものであり、中でも、メントールは、鎮痛性、局所麻酔性、止痒性等にも優れたものであるので、特に好ましいものである。前記メントール類、１－ドデシルアザシクロヘプタン２－オン等は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００３４】

前記吸収促進剤の含有量は、剤型や基剤成分等によって異なるので一概には決定することができないが、通常、優れた吸収促進作用を充分に発現させる観点から、０．１重量％以上、好ましくは０．３重量％以上とすることが望ましく、また、副作用が発現され難くする観点から、１０重量％以下、好ましくは５重量％以下とすることが望ましい。

【００３５】

前記ｐＨ調整剤としては、通常、外用剤に使用されているものであればよく、特に限定されない。前記ｐＨ調整剤の具体例としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、乳酸、グルタル酸、サリチル酸、酒石酸等の有機酸、これら酸の塩等が挙げられる。前記ｐＨ調整剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００３６】

前記ｐＨ調整剤の含有量は、剤型や基剤成分などによって異なるので一概には限定することができない。通常、人体に対する安全性及び優れた褥瘡及び／又は創傷治癒促進作用を充分に発現させる観点から、ｐＨが４～８となるように、前記ｐＨ調整剤の含有量を調整するのが好ましい。

【００３７】

前記保存剤としては、通常、外用剤に使用されているものであればよく、特に限定されない。前記保存剤の具体例としては、例えば、パラオキシ安息香酸、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等のパラオキシ安息香酸アルキルエステル等が挙げられる。前記保存剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００３８】

前記着香料としては、通常、外用剤に使用されているものであればよく、特に限定されない。前記着香料の具体例としては、例えば、メントール、ローズ油、ユーカリ油、ｄ－カンフル等が挙げられる。前記着香料は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００３９】

前記分散剤としては、通常、外用剤に使用されているものであればよく、特に限定されない。前記分散剤の具体例としては、例えば、メタリン酸ナトリウム、ポリリン酸カリウム、無水ケイ酸等が挙げられる。前記分散剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００４０】

前記湿潤剤としては、通常、外用剤に使用されているものであればよく、特に限定されない。前記湿潤剤の具体例としては、例えば、プロピレングリコール、ブチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、乳酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム等が挙げられる。前記湿潤剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００４１】

前記安定剤としては、通常、外用剤に使用されているものであればよく、特に限定されない。前記安定剤の具体例としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、トコフェロール、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、クエン酸等が挙げられる。前記安定剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００４２】

前記防腐剤としては、通常、外用剤に使用されているものであればよく、特に限定されな

い。前記防腐剤の具体例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、塩酸ベンザルコニウム、ソルビン酸等が挙げられる。前記防腐剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００４３】

前記懸濁剤としては、通常、外用剤に使用されているものであればよく、特に限定されない。前記懸濁剤の具体例としては、例えば、トラガント末、アラビアゴム末、ベントナイト、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。前記懸濁剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００４４】

前記界面活性剤としては、通常、外用剤に使用されているものであればよく、特に限定がない。前記界面活性剤の具体例としては、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、セスキオレイン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル等が挙げられる。前記界面活性剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００４５】

本発明の褥瘡及び／又は創傷治療剤の剤型及び基剤には、通常、外用剤として用いるものであれば特に限定がない。かかる剤型としては、例えば、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、リニメント剤、パップ剤、プラスター剤、パッチ剤、硬膏剤、ゲル剤、液剤、テープ剤等が挙げられる。

【００４６】

前記剤型が軟膏剤又はクリーム剤である場合には、基剤として、油脂性基剤又は乳剤性基剤を用いることができる。

【００４７】

前記油脂性基剤としては、例えば、炭化水素、高級アルコール、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、グリコール類、植物油、動物油等が挙げられる。前記油脂性基剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００４８】

前記炭化水素としては、例えば、炭素数１２～３２の炭化水素、種々の炭化水素の混合物である流動パラフィン、分枝状パラフィン、固形パラフィン、白色ワセリン、黄色ワセリン、スクワレン、スクワラン、プラスチベース等が挙げられる。これらの中では、特に白色ワセリンが好適なものとして挙げられる。前記炭化水素は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００４９】

前記高級アルコールとしては、例えば、炭素数１２～３０の脂肪族１価アルコール等が挙げられる。かかる脂肪族１価アルコールの具体例としては、例えば、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール（セタノール）、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、セリルアルコール、メリシルアルコール、セトステアリルアルコール等が挙げられる。これらの中では、ラウリルアルコール、セチルアルコール及びステアリルアルコールが好ましく、特にセチルアルコール及びステアリルアルコールが好ましい。前記高級アルコールは、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００５０】

前記高級脂肪酸としては、例えば、炭素数６～３２の飽和又は不飽和脂肪酸が挙げられる。具体的には、例えば、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリン酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、オレイン酸、ノナデカン酸、アラキン酸、アラキドン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、モンタン酸、メリシン酸、ラクセル酸、エライジン酸、ブラシジン酸等が挙げられる。これらの中では、特に、パルミチン酸及びステアリン酸が好ましい。前記高級脂肪

酸は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００５１】

前記高級脂肪酸エステルとしては、例えば、パルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、ミリスチン酸ミリスチル、リグノセリン酸セリル、セロチン酸ラクセリル、ラクセル酸ラクセリル等の脂肪酸エステル；ラノリン、ミツロウ、クジラロウ、セラックロウ等の動物由来の天然ロウ、カルナウバロウ、カンデリラロウ等の植物由来の天然ロウ等の炭素数１０～３２の脂肪酸と炭素数１４～３２の脂肪族１価アルコールとのエステル；グリセリルモノラウリレート、グリセリルモノミリスチレート、グリセリルモノオレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルジラウリレート、グリセリルジミリスチレート、グリセリルジステアレート、グリセリルトリラウリレート、グリセリルトリミリスチレート、グリセリルトリステアレート等の炭素数１０～２２の飽和又は不飽和脂肪酸とグリセリンとのエステル又はそれらの水素添加物等が挙げられる。前記高級脂肪酸エステルは、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００５２】

前記グリコール類としては、例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、１，３－ブタンジオール、ポリエチレングリコール等が挙げられる。これらは単独で又は２種以上を混合して用いられる。なお、本発明においては、これらの中では、例えば、低重合度のポリエチレングリコールと高重合度のポリエチレングリコールとを混合して用いることが好ましい。前記グリコール類は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００５３】

前記植物油としては、例えば、ツバキ油、ヒマシ油、オリーブ油、カカオ油、ヤシ油、パーム油、マカデミアナッツ油、大豆油、茶実油、ゴマ油、ヘントウ油、サフラワー油、綿実油、テレピン油、これら植物油に水素添加した植物油脂類等が挙げられる。前記植物油は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００５４】

前記動物油としては、例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン、ラノリン、前記動物油の誘導体等が挙げられる。前記動物油は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００５５】

前記高級アルコールの一部は、吸収促進剤としても使用することができるものであり、かかる高級アルコールを基剤として使用する場合には、吸収促進剤を特に添加する必要がない。

【００５６】

前記乳剤性基剤としては、例えば、水中油型基剤、油中水型基剤、懸濁型基剤等が挙げられる。

【００５７】

前記水中油型基剤としては、界面活性剤の存在下又は非存在下で、前記ラノリン、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、ワセリン、シリコン油、流動パラフィン、グリセリルモノステアレート、ポリエチレングリコール等の成分を水相中に乳化、分散せしめた基剤等が挙げられる。該基剤は、クリーム等を調製する際に好適に使用し得るものである。

【００５８】

前記油中水型基剤としては、ワセリン、高級脂肪族アルコール、流動パラフィン等の成分に、非イオン性界面活性剤の存在下で、水を加え、乳化、分散せしめた基剤等が挙げられる。

【００５９】

前記水中油型基剤及び油中水型基剤は、水を含む剤型、例えば、水を含有する液剤、ローション剤、パップ剤、軟膏剤等に使用することが好ましい。

【００６０】

前記懸濁性基剤としては、水にデンプン、グリセリン、高粘度カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマーなどの懸濁化剤を加えてゲル状にした水性基剤等が挙げられる。

【００６１】

本発明の褥瘡及び／又は創傷治療剤は、一般に採用されている外用剤の調製方法によって製造することができる。例えば、前記軟膏剤又はクリーム剤は、それぞれの剤型に応じて基剤の原料を混練、乳化又は懸濁せしめて基剤を調製した後、有効成分及び各種添加剤を加えて混合することにより製造することができる。混合に際しては、スクリューミキサー、ホモミキサー、ニーダー、ロールミル等の一般に用いられている混合機を用いることができる。

【００６２】

前記剤型がローション剤である場合には、懸濁型、乳剤型及び溶液型のいずれのタイプであってもよい。

【００６３】

前記懸濁型ローションの基剤としては、アラビアゴム、トラガントゴム等のゴム類、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルデンプン等のセルロース類、ベントナイト、ビーガムＨＶ等の粘土類の懸濁剤と水の混合物等が挙げられる。前記懸濁型ローションの基剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００６４】

前記乳剤型ローションの基剤としては、水とステアリン酸、ベヘン酸、オレイン酸等の脂肪酸、ステアリルアルコール、セタノール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール等の油性物質を乳化させた基剤等が挙げられる。前記乳剤型ローションの基剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００６５】

前記溶液型ローションの基剤としては水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール等のアルコール等が挙げられる。前記溶液型ローションの基剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００６６】

前記ローション剤は、例えば、精製水に種々の基剤成分を添加して混合、攪拌した後、有効成分及び添加剤を加えて混合し、所望に応じて濾過を行なうことにより、製造することができる。

【００６７】

剤型が前記リニメント剤の場合には、その基剤としては、例えば、オリーブ油、ゴマ油、ヘントウ油、綿実油、テレピン油等の植物油類、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、それらと水との混合物等が挙げられる。前記リニメント剤の基剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００６８】

前記リニメント剤は、基剤に有効成分を溶解し、更に所望の成分を加えて混合することにより、製造することができる。

【００６９】

剤型が前記パップ剤の場合には、その基剤として、例えば、ポリアクリル酸及びその塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の水溶性高分子化合物、該水溶性高分子化合物をミョウバンなどの多価金属塩によって架橋せしめた基剤、該水溶性高分子化合物に放射線照射のような物理的処理を施し架橋せしめた基剤等の架橋体等が挙げられる。前記パップ剤の基剤は、通常、単独で又は２種以上を混合して用いることができる。

【００７０】

前記パップ剤は、有効成分、基剤及び所望の添加物を混合し、加熱後冷却することにより、製造することができる。

【００７１】

前記プラスター剤、パッチ剤及び硬膏剤の場合には、不織布等の支持体、天然ゴム、スチ

レン－ブタジエンゴム（ＳＢＲ）、ブチルゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルアルキルエーテル、ポリウレタン、ジメチルポリシロキサン、スチレン－イソプレン－スチレンゴム、イソプレンゴム等の弾性体、亜鉛華、酸化チタン、シリカ等の充填剤、弾性体との相溶性がよい、テルペン樹脂、ロジン又はそのエステル、フェノール樹脂等の粘着付与剤、酢酸ビニル、シリコーン樹脂、ポリ塩化ビニル等の剥離処理剤、流動パラフィン、プロセスオイル等の軟化剤、ジブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）等の老化防止剤等が挙げられる。これらの成分は単独で又は２種以上を混合して使用することができる。

【００７２】

前記プラスター剤、パッチ剤、硬膏剤等は、溶液法や熱圧法などの常法により製造することができる。具体的には、例えば、熱圧式によるときは、有効成分及び各成分をロール機などで均一に混練し、熱及び圧力を加えたカレンダーを使用して離型紙上に均一の厚さとなるよう塗布して薬物含有層を形成し、これを支持体表面へ積層し、密着させて製造することができる。

【００７３】

前記ゲル剤、液剤、テープ剤等の場合にも、その基剤は、通常の外用剤に使用されているものであればよく、特に限定されない。

【００７４】

以上説明したように、本発明の褥瘡及び／又は創傷治療剤は、副作用が小さく、しかも少量であっても優れた褥瘡及び／又は創傷治癒促進作用を呈するものである。

【００７５】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【００７６】

実施例１～３〔マクロゴール軟膏の調製〕

マクロゴール軟膏は、第十二改正日本薬局方によれば、ポリエチレングリコールであるマクロゴール４００（ＰＥＧ４００）とマクロゴール４０００（ＰＥＧ４０００）を、重量比が４／６から６／４となるように調製した軟膏剤である。本実施例においては、ＰＥＧ４００とＰＥＧ４０００との重量比は、エカベトナトリウムの溶解性を充分に向上させるために、６／４（ＰＥＧ４００／ＰＥＧ４０００）となるように調製した。

【００７７】

各成分の配合比率を表１に示すように変えて、マクロゴール軟膏を調製した。その具体的な調製方法を以下に示す。

【００７８】

（１）予めＰＥＧ４００（日本曹達（株）製）とＰＥＧ４０００（三洋化成工業（株）製）とを重量比（ＰＥＧ４００／ＰＥＧ４０００）が６／４となるように用意し、それぞれを約７０℃に加温した。

（２）次に、前記ＰＥＧ４００にエカベトナトリウムを表１に示す量で添加し、７０℃で加温溶解させた。

（３）そののち、表１に示す量の前記ＰＥＧ４０００を添加し、７０℃で加温しながら、ウルトラミキサーで撹拌を行なった。

（４）さらに撹拌を続け、室温まで徐冷してマクロゴール軟膏を調製した。

【００７９】

【表１】

実施例番号		1	2	3
成分(g)	エカベトナトリウム	2	6	10
	ＰＥＧ４００	58.8	56.4	54
	ＰＥＧ４０００	39.2	37.6	36

【００８０】
以上の結果から、有効成分として、エカベトナトリウムを含有するマクロゴール軟膏を容易に調製することができることがわかる。
【００８１】
実施例４～５〔クリーム剤の調製〕
各成分の配合比率を表２に示すように変えて、クリーム剤を調製した。その具体的な調製方法を以下に示す。
【００８２】
（１）予め表２に示す量のプロピレングリコール（以下、ＰＧと略称する）を７０～８０℃に加温しておき、これにエカベトナトリウムを表２に示す量で添加し、充分に混合した。
（２）次に、（１）で得られた混合物に、７５℃に加温しておいたパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル及び精製水を、それぞれ表２に示す量で添加した。
（３）そののち、（２）で得られた混合物に、７５℃に加温しておいたステアリルアルコール、白色ワセリン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びグリセリルモノステアレートを、表２に示す量でそれぞれ添加し、７５℃で加温しながら、ウルトラミキサーで充分に攪拌し、乳化させた。
（４）さらに撹拌を続け、室温まで徐冷してクリーム剤を調製した。
【００８３】
【表２】

実施例番号		4	5
成分(g)	エカベトナトリウム	2	6
	プロピレングリコール	12	12
	ステアリルアルコール	20	20
	白色ワセリン	25	25
	ポリオキシエチレン（60）硬化ヒマシ油	4	4
	グリセリルモノステアレート	1	1
	パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1
	パラオキシ安息香酸プロピル	0.1	0.1
	精製水	35.1	31.8

【００８４】
以上の結果から、有効成分として、エカベトナトリウムを含有するクリーム剤を容易に調製することができることがわかる。
【００８５】
実施例６～７〔ＦＡＰＧ（脂肪酸アルコール及びプロピレングリコールからなる）基剤の調製〕
各成分の配合比率を表３に示すように変えて、ＦＡＰＧ基剤を調製した。その具体的な調製方法を以下に示す。
【００８６】
（１）予め表３に示す量のステアリルアルコールとステアリン酸をそれぞれ約８０～８５℃に加温した。
（２）次に、表３に示す量のエカベトナトリウムを表３に示す量のＰＧに混合し、７５℃で加温溶解させた。
（３）そののち、（１）で加温しておいたステアリルアルコールとステアリン酸と（２）で得られた混合物を混合し、７５℃で加温しながら、ウルトラミキサーで充分に攪拌を行なった。
（４）さらに撹拌を続け、室温まで急冷してＦＡＰＧ基剤を調製した。
【００８７】
【表３】

実施例番号		6	7
成分(g)	エカベトナトリウム	2	6
	ステアリルアルコール	25	25
	ステアリン酸	5	5
	プロピレングリコール	68	64

【００８８】
以上の結果から、有効成分として、エカベトナトリウムを含有するＦＡＰＧ基剤を容易に調製することができることがわかる。
【００８９】
実施例８～９〔ワセリン軟膏の調製〕
各成分の配合比率を表４に示すように変えて、ワセリン軟膏を調製した。その具体的な調製方法を以下に示す。
【００９０】
（１）予め表４に示す量のミツロウとステアリルアルコールとを混合し、約７０～８０℃に加温した。
（２）次に、表４に示す量のエカベトナトリウムを（１）で得られた混合物に添加混合し、７５℃で加温融解し、約７０～８０℃に保持した。
（３）そののち、約７０～８０℃に加温しておいた白色ワセリンを表４に示す量で（２）で得られた混合物に添加し、７５℃で加温しながらウルトラミキサーで充分に撹拌を行なった。
（４）さらに撹拌を続け、室温まで冷却してワセリン軟膏を調製した。
【００９１】
【表４】

実施例番号		8	9
成分(g)	エカベトナトリウム	2	6
	ミツロウ	8	8
	ステアリルアルコール	3	3
	白色ワセリン	87	83

【００９２】
以上の結果から、有効成分として、エカベトナトリウムを含有するワセリン軟膏を容易に調製することができることがわかる。
【００９３】
実施例１０～１１〔エモリエントベースクリームの調製〕
各成分の配合比率を表５に示すように変えて、エモリエントベースクリームを調製した。その具体的な調製方法を以下に示す。
【００９４】

（１）予め表５に示す量のＰＧ、ステアリルアルコール、セタノール、流動パラフィン、ステアリン酸ポリオキシル、ソルビタン脂肪酸エステル及び精製水を、それぞれ約７０～８０℃に加温した。
（２）次に、表５に示す量のエカベトナトリウムを前記ＰＧに添加混合し、約７０～８０℃で加温融解させた。
（３）そののち、（１）のＰＧを除いた各成分と（２）で得られた混合物とを混合し、７５℃で加温しながらウルトラミキサーで充分に撹拌を行なった。
（４）さらに撹拌を続け、室温まで徐冷してエモリエントベースクリームを調製した。
【００９５】
【表５】

実施例番号		10	11
成分(g)	エカベトナトリウム	2	6
	ステアリルアルコール	6	6
	セタノール	4	4
	プロピレングリコール	30	30
	流動パラフィン	3	3
	ステアリン酸ポリオキシル４０	5	5
	セスキオレイン酸ソルビタン	2	2
	精製水	48	44

【００９６】
以上の結果から、有効成分として、エカベトナトリウムを含有するエモリエントベースクリームを容易に調製することができることがわかる。
【００９７】
実験例
ＳＤ系雄性ラット２０匹（１２～１４週齢）を用い、佐京らの方法（応用薬理、４３巻２号、１１１－１１９頁、１９９２年）に準じ、皮膚欠損傷モデルラットを用意した。欠損傷ラット１群５匹に、前記実施例１～２で用意した２重量％エカベトナトリウム軟膏、６重量％エカベトナトリウム軟膏又は、エカベトナトリウムを含有しない基剤だけ（ＰＥＧ４００／ＰＥＧ４０００（重量比）が６／４である）の軟膏（プラセボ）を毎日２００ｍｇ／ｓｉｔｅ塗布し、欠損傷作製後２日目、５日目の軟膏塗布前の欠損傷面積を計測した。その結果を、表６に示す。但し、表中に示されたデータは、欠損傷作製直後の損傷部面積を１００とした時の欠損傷面積比率の平均値（５匹／群）を表わしたものである。
【００９８】
【表６】

経日数	無処置	実施例１	実施例２	プラセボ
2	85.4	74.0	47.8	82.2
5	64.6	46.2	31.4	70.9

【００９９】
表６に示された結果から、有効成分として、エカベトナトリウムを含有する治療剤は、優れた褥瘡及び／又は創傷治癒促進作用を呈するものであることがわかる。
【０１００】
また、実施例３～１１で得られた治療剤は、いずれも実施例１～２で得られた治療剤と同様に、優れた褥瘡及び／又は創傷治癒促進作用を示した。
【０１０１】
【発明の効果】
本発明のスルホデヒドロアビエチン酸及びその薬理的に許容し得る塩を単独で又は２種以上混合する褥瘡及び／又は創傷治療剤は、副作用が少なく、しかも優れた治癒促進作用を有し、外用剤として用いることにより、褥創及び／又は創傷を効果的に改善することができるという効果を奏する。

フロントページの続き

審査官　大宅　郁治

(56)参考文献　特開平９－１３６８３２（ＪＰ，Ａ）
Sakamoto, S. et al., Oncology Reports, １９９６年, Vol.3, pp.245-247

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K 31/19
A61P 17/02
A61P 43/00
BIOSIS(STN)
CAplus(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)
REGISTRY(STN)