

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93114466

※申請日期：93.5.21

※IPC 分類：C03L 5/04, A61L 13/28,

壹、發明名稱：(中文/英文)

A61K 13/02, A61K 7/48, 9/10,

31/134

製造含褐藻酸鹽的多孔成形物件之方法

PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF ALGINATE-CONTAINING POROUS
SHAPED ARTICLES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

蘇威萊克博士皮膚及健康關懷公司/DR. SUWELACK SKIN & HEALTH CARE AG

代表人：(中文/英文)

伍樂 尼可拉斯/ULEER, NIKOLAUS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國畢雷貝克·喬瑟夫-蘇威萊克街

Josef-Suwelack-Strasse, D-48727 Billerbeck, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

參、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

瑪雷莎 萊夫/MALESSA, RALF

住居所地址：(中文/英文)

德國艾森·法薩內街 38 號

Fasanenstrasse 38, D-45134 Essen, Germany

國 籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

肆、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 德國；2003/05/23；103 23 794.1

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於製造含褐藻酸鹽的多孔及/或似海綿狀成形物件之方法，以及關於由此可獲得之成形物件及其等之用途。

【先前技術】

發明背景

已知鹼褐藻酸鹽（諸如褐藻酸鈉）係水溶性的，但是鹼土褐藻酸鹽（諸如褐藻酸鈣）係水不溶性的。因此，薄的水不溶層可被製造，例如，藉由以一有 CaCl_2 之溶液來噴霧薄褐藻酸鈉薄膜。然而，若欲求製造較厚的層係困難的，起因於將游離鈣離子均質地併入一褐藻酸鈉溶液係因該溶液的黏度大幅增加而顯得困難，使得未接合的褐藻酸鈣集塊產生而取代了均勻的產品。

為了克服此問題，US 5,718,916建議，例如，添加一水溶性錯合劑（諸如檸檬酸鈉）至該褐藻酸鹽組成物的水性溶液中。若，例如，一易於溶解之鈣鹽（諸如氯化鈣）係被接續地添加，藉由該錯合劑存在下防止了該褐藻酸鈣之立即沉澱，此係被認為防止了不可溶的褐藻酸鈣球粒形成於該產品中。然而，該US公開案之實例係以幾毫米的規模為基礎。該褐藻酸鹽溶液的膠化時間僅僅30至60秒。若某人試著將此方法轉換成較大規模，明顯的該所欲藉由添加錯合劑至褐藻酸鹽溶液中之延遲作用係不足夠

的，以及一具有高度均質性之相對地大型產品不能被獲得。並且，於該上述方法中，為了使該等組份達致一足夠分散，界面活性劑之應用係絕對的。然而，此等界面活性劑之使用可導致不耐受性，如當
5 施用至皮膚時。US 5,718,916之方法無法藉由先前錯合劑之添加達致一足夠的沉澱延緩作用之事實，亦被該相同的發明者在GB 2357765中確認，其中該US 5,718,916之方法係因此被描述係不利的。GB 2357765揭露一用於製造供用以製造創絆膏(adhesive
10 plasters)或外科產品之水不溶性褐藻酸鹽海綿或泡沫產品，其中水溶性褐藻酸鹽也被交聯，其藉由在一發泡劑存在下添加多價金屬離子。目的係一錯合劑不存在。在一較佳的變化，為了減少褐藻酸鈣之黏度，氫氧化銨係存在。該實例中，例如，鈣被加入，
15 隨後酸被加入。此方法也具有缺點，在酸被加入後藉由鈣離子進行之褐藻酸鹽交聯之形成係相當快的，所以均質的厚層不能被獲得。並且，該方法必須有一發泡劑、界面活性劑、一硼酸鹽緩衝劑以及上述銨化合物存在。此使得該方法難以控制，以及
20 該所獲得之產品含有數個組份，其等生理影響必須被考慮。

在DE 202 19 666 U中，襯墊被描述為用於皮膚科用途，其包含一載體材料於一聚合物基底上，特別是在一褐藻酸基底上。關於此等襯墊製造之具體的

實例無法從此新型專利取得。

甚者，DE 43 28 329揭露經冷凍乾燥的生物基質用於皮膚之濕潤作用以及用於含天然多醣及經改質的多醣之藥妝學活性物質之局部穿皮施用。此公開
5 案也已提及藉由添加鈣離子使褐藻酸鈣骨架形成來促成生物基質穩定作用。從此公開案無法獲知均質的較厚褐藻酸鹽層如何能被產生。

用於口服使用之小規模的褐藻酸鹽海綿之製造，其藉由添加鈣鹽（葡萄糖酸鈣）至一褐藻酸鈉
10 溶液係被描述於WO 01/17377。然而，因為其述原因（鈣離子之不均質納入），此方法係不適於大型褐藻酸鹽海綿之製造。由於其所引起之不均質性，於此所建議之活性物質施用亦難以做到。

用以製造多醣泡沫體之方法，特別是一褐藻酸
15 鹽基底者，係已知於WO 94/00512。一具體例中，此專利說明書亦揭露一變化，其中一不溶的碳酸鹽或碳酸氫鹽係藉由多價金屬陽離子被分散於經發泡的多醣中以及為了釋放二氧化碳及藉所形成之陽離子來交聯該多醣，該發泡體接著被以一強酸處理，使
20 一立體穩定的泡沫體結構係被形成。根據該公開案，一厚度達5 mm之泡沫體可被以此方式來穩定。然而，該厚度係不足夠的，特別是將由泡沫體作成的成形物件裁剪成較薄的層係所欲的。並且，在製造期間產生的氣體使得難以控制孔洞尺寸且造成該

泡沫體之不均質性。

製造褐藻酸鹽海綿之另一方法係已知於 US 3,653,383。於此，褐藻酸鈣係先從褐藻酸及碳酸鈣製得，之後該經形成的褐藻酸鈣被沉降，且產生的膠被冷凍乾燥。相對地大型似海綿材料可被以此方式產生，然而，該獲得的產品相對地在水中很快地崩解。因此，該褐藻酸鹽海綿-特別是當裁切成薄層時-具有不足以用於美容品或醫藥襯墊之濕強度，特別是關於濕斷裂強度。

10

【發明內容】

發明概要

因此，本發明的目的係提供相對地大型的、高度均質的成形物件，該成形物件係以褐藻酸鹽化合物及多價金屬離子為基底者，其具有高程度濕強度，特別是關於濕斷裂強度，且其可使用普遍使用之裁切裝置被裁切成薄層，以及其具有一吸引人的表觀，亦即，特別是一高程度白色，以及其因此可被用於美容或醫藥應用，諸如美容皮膚襯墊或醫藥石膏等。進而，其使得均質的厚多孔褐藻酸鹽層之製造係可能的，該褐藻酸鹽層輕易地經由壓製及/或衝打係適於美容品或醫藥形式之應用且亦可被口服地投予，例如，用於植入物之成形的物件、飽足的壓縮物 (satiation comprimates)、用於活性物質之控制 (特別是，延遲)

釋放的工具或相似者。

驚人地，本專利申請案之發明人成功地提供均質的、相對地厚的、大型的成形物件，其係以多價金屬鹽之褐藻酸鹽為基底，其可經由特別的方法獲得，該等方法亦是本發明之目的，以及該成形物件解決了上述習知技藝成形物件的問題，以及該成形物件因此優良地適於美容品或醫藥產品之製造。

發明之詳細說明

因此，本專利申請案提供一製造含褐藻酸鹽的多孔成形物件之方法，其包含以下步驟：

- a) 製備一水溶性褐藻酸鹽之水性溶液，
- b1) 將一或更多的具有多牙基錯合性陰離子之多價金屬離子鹽類添加至該水溶性褐藻酸鹽之水性溶液中，以及偏移該多價金屬離子與該多牙基錯合性陰離子的錯合物之形成平衡，此時該褐藻酸鹽溶液中可獲得之多價金屬離子濃度增加時，且因此該褐藻酸鹽與前述多價金屬離子之鹽類形成，或者，
- b2) 將一多價金屬離子之多牙基錯合劑添加至該水溶性褐藻酸鹽之水性溶液中且摻合一或更多多價金屬離子的水難溶性鹽類，
- c) 將該(仍然)可流動的水性褐藻酸鹽組成物倒入一模型，
- d) 當一多孔含褐藻酸鹽之成形物件經形成期間，將該水性褐藻酸鹽組成物乾燥。

步驟a)

該使用於步驟a)中之水溶性褐藻酸鹽較佳地係鹼金屬褐藻酸鹽，諸如：鈉、鉀之褐藻酸鹽…等等。

該基本的褐藻酸係一天然的酸多醣，其基本上係萃取自所謂的褐藻 (Phaeophyceae)，該多醣具有一高分子量波動於30,000至200,000道耳吞之間，其含有由D-甘露糖醛酸與L-葡萄糖醛酸形成之鏈。該聚合度隨著所用於萃取之藻種類而變化，也隨著該藻被採收的季節、藻的地理來源以及藻植物的年齡而變化。該獲取褐藻酸之主要褐藻種類係，例如，大浮藻 (*Macrocystis pyrifera*)、克氏褐藻 (*Laminaria cloustoni*)、亥波褐藻 (*Laminaria hyperborean*)、指狀褐藻 (*Laminaria flexicaulis*)、曲莖 (*Laminaria digitata*)、大型褐藻 (*Ascophyllum nodosum*) 以及齒緣墨角藻 (*Fucus serratus*)。然而，褐藻酸或鹼褐藻酸鹽也可被以微生物學地獲得，例如藉由綠膿假單胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 或惡臭假單胞菌 (*Pseudomonas putida*)、螢光假單胞菌 (*Pseudomonas fluorescens*) 或門多薩假單胞菌 (*Pseudomonas mendocina*) 等突變株之發酵作用 (參見，如，EP-A-251905 以及 Römpp Chemie Lexikon „Naturstoffe“ Thieme Verlag, 1997 以及於此載錄之文件)。

依據本發明，褐藻酸鹽較佳係具有平均顆粒尺寸高達約0.2 mm及在水性溶液之黏度為1%溶液，pH 7，20°C下係

於其等係生理上及特別是美容品上可接受的，且相較於褐藻酸鹽，其具有一強的交聯及/或膠化作用。此外，如：鋇、鋇、鋅、錳、鐵、鋁也可被使用。

依據本發明，該多價金屬離子錯合鹽中之多牙

5 基錯合性陰離子較佳地係一多元羧酸之羧酸根。脂族二羧酸至四羧酸之羧酸根，例言之，諸如：檸檬酸（2-羥-1,2,3-丙烷三羧酸）、蘋果酸、草酸、1,3-丙烷四羧酸、蘑菇酸、乙烯二胺四醋酸(EDTA)、1,2,3-丙烷三羧酸等等係較佳的。

10 生理上耐受的，特別是皮膚耐受的，多元羧酸係特佳的。特定地，包括 α -羥基多元羧酸之羧酸根，諸如檸檬酸。

檸檬酸根、蘋果酸根以及EDTA陰離子係特佳的多牙基錯合陰離子。檸檬酸根係最佳的。

15 依據本發明，檸檬酸鈣（化學計量學：
Ca₃Citrate₂）係較佳作為該步驟b1)所添加之具有多牙基
錯合性陰離子之多價金屬離子鹽類者。

步驟 b1) 中，將一具有多牙基錯合性陰離子之多價金屬離子鹽類添加之步驟，可以固態或溶解態進行摻合。

20 將該錯合鹽添加至該褐藻酸鹽溶液之步驟有利地於5至80°C溫度範圍下進行，然而，較佳地，於室溫下(20°C)進行。

該步驟 b1) 中加入的錯合物量有利地選擇係使得該產生的溶液中錯合物鹽類的濃度量約 0.1 至 500

較佳的酸係，例如，無機礦物酸，諸如氫氯酸、硫酸、磷酸或脂族羧酸（如：醋酸等等）。

該被添加的酸量依隨所使用的錯合物鹽以及其錯合物形成常數於水性溶液中。例如，其量可為約
5 該錯合物鹽濃度的0.1至20倍(mol/mol)。特定地，該檸檬酸鈣對一酸（如，檸檬酸）之比率較佳地介於0.1至20，更佳地從0.5至10。

原則上，該pH調整到少於約6.0係足以偏移該錯合物形成常數以供該多價金屬鹽濃度增加足夠，使
10 得超越該褐藻酸鹽產物的溶解度，意即，該不溶的多價金屬褐藻酸鹽沉澱或該溶液膠化。

驚人地，已發現此步驟中pH值調整影響所獲得之多孔成形物件的斷裂強度。為了獲取一更高的斷裂強度，少於6之pH值係較佳的，更佳的少於5。這
15 些小pH值係特佳的與一小褐藻酸濃度組合，該濃度係經調整於步驟b)者為少於2%(wt/wt)於整體懸浮液中。

該不溶的褐藻酸鹽形成速率可被非常精確地且容易地控制，藉由該酸的添加量及速率，以及若有
20 必要可藉由溫度控制（特別是因為該水性溶液中質子的高擴散速率），以及因此該褐藻酸鹽溶液或懸浮液之可流動性或可傾倒性係可控制的。因此在乾燥後可獲致高厚度係至少約1 cm之均質的成形物件，其具有一足夠的濕強度，特別是關於濕斷裂強度，

使得其等可作為美容品或醫藥海綿狀濕強度材料，如以下所述，若有需要在後續裁切成更薄的層或藉由壓製及/或衝打。

步驟 b2)

- 5 本發明方法的進一步具體例（步驟 b2）中，相較於習知技藝，進一步延遲該褐藻酸鹽溶液中不可溶的褐藻酸鹽之形成，促使該多價金屬鹽納入該褐藻酸鹽溶液係更均質，因此，一均質品質之多孔成形物件產生。本發明不是（如習知技藝）藉由將一
- 10 可溶的多價金屬離子鹽類（諸如氯化鈣）添加至該步驟 a) 的褐藻酸鹽溶液俾使與褐藻酸鹽形成難溶的鹽類，而是藉由添加此等多價金屬之難溶的鹽類，如 CaSO_4 。

- 首先，在步驟 b2) 將一多價金屬離子之多牙基錯合劑
- 15 添加至該水溶性褐藻酸鹽之水性溶液中。自然地，該多牙基錯合劑係以一離子化合物或一共價化合物的形式被添加，例如，以一共軛酸的形式。該多牙基錯合劑可以固態或溶解態被添加入該褐藻酸鹽溶液中。原則上，以上述及之錯合劑可以是多價金屬離子的鹽類，該多價金屬離子會
- 20 形成難溶的褐藻酸鹽，也可以是不會與褐藻酸鹽形成難溶的化合物之單價或多價鹽類。此等金屬鹽類之混合物也可被使用。不會與褐藻酸鹽形成難溶的化合物之單價或多價金屬離子鹽類（諸如：檸檬酸鈉，或其共軛酸，諸如檸檬酸）係較佳的，因為該多牙基陰離子對於游離多價金屬離

子（係可供形成難溶性褐藻酸鹽）形成之延遲作用，係更顯明的。原則上，然而，該用於步驟b1)之具有多牙基錯合性陰離子之多價金屬離子鹽類，諸如檸檬酸鈣，也可被添加。

- 5 在此處以及其他變異，若需要，於摻合一多價金屬離子之難溶金屬鹽（諸如，磷酸鈣）之後或該期間，酸係被添加，為了增加該可與褐藻酸鹽形成難溶化合物之游離金屬離子的濃度以及促進該褐藻酸鹽的均質交聯。較佳的酸係，例如，無機礦物酸，諸如：氫氯酸、硫酸、磷酸或脂族羧酸，諸如：醋酸。特定地較佳者係氫氯酸。

- 10 並且在步驟b2)的變異中，可預見的是訂定pH值對所獲得的多孔成形物件之破裂強度具有影響。因此，為了獲得一更高的破裂強度，一少於6的pH值係較佳的，更佳的少於5，於步驟2)中也是。再者，此等小pH值特佳地係組合一小褐藻酸鹽濃度為經調整的在步驟b)整體懸浮液中係小於2%(wt/wt)。該pH值之調整，原則上，也可藉由先添加酸來進行，諸如將HCl添加至該褐藻酸鹽溶液，或者將HCl添加至已添加有一錯合劑（諸如，檸檬酸鈉或檸檬酸）之褐藻酸鹽溶液，以及後續添加該難溶的金屬鹽類，如CaSO₄。

- 20 該經添加的供用於一多價金屬離子之多牙基錯合劑量係約0.0001至1莫耳/升，較佳的從0.001至0.5莫耳/升。該水溶性褐藻酸鹽量相對於該經添加的供用於一多價金屬離子之多牙基錯合劑莫耳量之莫耳比率較佳係0.0001比1，更佳係0.001至0.5。

該被以難溶鹽類形式而在步驟b2)的第二添加步驟被
添加之多價金屬離子，其係可與褐藻酸鹽或交聯的褐藻酸
鹽形成難溶鹽類之金屬離子，以及在此方面，我們可參照
至”步驟b1)”提及之鹽類。原則上，該對應的陰離子可任意
5 地選擇，然而，在水中其等必須與該多價金屬離子或陽離
子形成難溶的鹽類。在此，鈣鹽係較佳的，特別是硫酸鈣。
 CaCO_3 ，其他類似的碳酸鹽係較不佳的，因為在該製備難
溶褐藻酸鹽之較佳的酸條件下可能會形成 CO_2 ，其使得更
難控制該反應或該含褐藻酸鹽的多孔形成物件體之品質。

10 在步驟b2)中被添加之多價金屬離子的水難溶性鹽類
之溶解度，於 20°C 水中，較佳地係小於10 g/升，更佳地5 g/
升，更佳地0.1至3 g/升。若溶解度係較高，更快的難溶性
褐藻酸鹽之形成作用可能會發生而導致一可能加工時間之
減低，且因此導致一不均質的產物。若溶解度係小於上述
15 範圍，該難溶性或交聯的褐藻酸鹽之形成作用可能進行太
慢，此係非所欲的。

藉由摻合其他鹽類，特別是不會形成難溶性褐藻酸鹽
之鹽類，諸如：硫酸鈉、氯化鈉等，該水難溶的多價金屬
離子鹽類可被進一步減少，且於是，該加工性或均質性可
20 被增強。

該難溶的多價金屬離子鹽類的量係視需要地選擇，使
得該鹽類在經產生的溶液中之濃度係約介於0.1至500
mmol/升，因此，在此狀況中，係指該鹽類整體量相對於該
溶液之體積，甚至若該鹽類非完全地溶解。

該經添加的難溶性多價金屬離子鹽類量相對於該可溶解之褐藻酸鹽量較佳地係經選擇，使得該褐藻酸鹽對該難溶性多價金屬離子鹽類的莫耳比率係介於0.001至1。

5 該經添加的難溶性多價金屬離子鹽類量相對於該經提供的多牙基錯合劑量較佳地係經選擇，使得該難溶性多價金屬離子鹽類對於該多牙基錯合劑的莫耳比率係介於0.1至10。

10 依據該變異的b1)及b2)製程，該難溶性褐藻酸鹽之形成作用係視所需地被控制，使得該未經錯合的雙價金屬離子濃度之增加係小的，使得該褐藻酸鹽溶液的流動性能在室溫下(20°C)呈現至少1分鐘，較佳地約2分鐘，更佳地約3分鐘之黏度係低於約1000 mPas。

15 依據步驟b1)及b2)之褐藻酸鹽膠的形成作用或混合，個別地，較佳進行於具有定子/轉子系統之混合器，諸如：一膠態碾磨機。

步驟c)

20 將該（仍）可流動的褐藻酸鹽組成物傾倒入一所欲用來後續乾燥的模子中，可以一已知方式進行。在此，該可流動的褐藻酸鹽組成物層之厚度能達到50 cm。較佳的形狀係具有一直角格式的盒形。傾倒可在本方法之任何合適的階段進行。例如，源自步驟a)之水溶性褐藻酸鹽溶液已經可被傾倒入該用來後續乾燥的模子中，若確實能在此作一充分完全之混合。較佳地，傾倒發

生在交聯之後或該步驟 b1) 或 b2) 中難溶性褐藻酸的沉澱作用已被起始之後。

步驟 d)

5 步驟 d) 之乾燥以一已知方式進行。冷凍乾燥係特佳地。此也能以一已知方式進行，以及，例如，DE 4328329 C2 或 DE 4028622 C2 可被參照於本內容中，其等能清楚地被參照於依據本發明方法步驟 d)，以及其等係因此係本發明方法之一部份。

10 依據本發明方法之一較佳具體例中，至少另一其他組份之添加係進行在步驟 d) 之前，特別是在步驟 c) 之前，該組份係選自於一由下所構成之組群：美容或醫藥活性的物質，其他天然或合成的水膠體成形聚合物以及美容或醫藥的佐劑或添加劑。

15 其他天然或合成的水膠體成形聚合物包括（部份地）水溶性、天然或合成的聚合物，其在水性系統中形成膠狀或黏稠的溶液。其等視需要地選自其他天然多醣、其等合成的經改質之衍生物或合成的聚合物。其他多醣包括，如：同元聚醣或異元聚醣，
20 諸如：紅藻膠、果膠、黃耆膠、瓜耳豆膠、角豆膠、洋菜膠、三仙膠、天然及經改質的澱粉、類糊精、糊精、麥芽糊精、幾丁聚醣、葡萄糖聚醣（諸如： β -1,3-葡萄糖聚醣、 β -1,4-葡萄糖聚醣）、纖維素、黏多醣（如：特別是，玻尿酸等）。合成的聚合物包括：如，纖維

素醚、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯酮、合成的纖維素衍生物，諸如：甲基纖維素、羧基纖維素、羧甲基纖維素，特別是，羧甲基纖維素鈉、纖維素酯、纖維素醚，諸如：羥丙基纖維素、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚甲基丙烯酸酯、聚乙二醇等。5 此等聚合物之混合物也可被使用。然而，水膠體成形蛋白質，諸如：膠原蛋白係不佳的，因為有些消費者增強地偏好使用純植物來源的產品，特別是於美容品中。

依據本發明，特定地，玻尿酸及/或其鹽類及/或其等衍生物較佳的係被添加。玻尿酸係一高度黏稠的多醣葡萄糖胺，其具有交替的 $\beta_{1,3}$ 葡萄糖醛酸以及葡萄糖胺部份；其分子量介於50000與數百萬之間。玻尿酸通常係以一鈉鹽被使用於，例如，治療法，主要於眼科、外科以及美容品。該等玻尿酸之鹽類，其中係與鹼金屬離子、15 鹼土金屬離子、鎂離子、鋁離子、銨離子或經取代的銨離子形成者，可被用作為載劑用以增加醫藥之吸收作用（參見，. Römpp Chemie Lexikon „Naturstoffe“ Thieme Verlag, 1997以及於此所載述之文件）。依據本發明，具有分子量約1,000,000 至 2,500,000道耳吞之玻尿酸鈉者係特佳的。依據本發明方法，玻尿酸之添加會導致，20 完全出人意料的，所獲得之含褐藻酸鹽多孔成形物件的白晳度增加，特別是添加在變異b1)製程中，而在變異b2)製程中也是。為了美觀的原因，此係非常偏好於美容品應用中。並且，玻尿酸也被發展，特別是，於局部或區域施用之療

效，諸如皮膚濕潤或傷口癒合之支持。

依據本發明，該玻尿酸或其鹽類係被添加至該含褐藻酸鹽多孔成形物件以一量約0.1至90重量%，較佳地高達約70重量%，相對於該經乾燥的成形物件。

在另一較佳的具體例中，依據本發明之含褐藻酸鹽多孔成形物件包含羧甲基纖維素，特別是羧甲基纖維素鈉。依據本發明，羧甲基纖維素鈉之添加驚人地導致該含褐藻酸鹽多孔成形物件的光學密度之改良，但不增加該成形物件的硬度或脆性。相反地，該羧甲基纖維素鈉之添加導致所獲得之含褐藻酸鹽多孔成形物件的撓性之改良。並且，該羧甲基纖維素之添加，特別是羧甲基纖維素鈉之添加導致該成形物件之穩定性。在該含羧甲基纖維素之成形物件製造期間，該羧甲基纖維素，特別是羧甲基纖維素鈉，驚人地防止該難溶性鹽類（特別是 CaSO_4 ）之沉降。依據本發明，該羧甲基纖維素，特別是羧甲基纖維素鈉，可存在於該成形物件中的量係高達約90重量%，相對於該經乾燥的成形物件內容。此對應於被設定在該水性懸浮液中的較佳範圍係高達3重量%，較佳地0.2至3重量%。

依據本發明，一較佳的成形物件之具體例包含羧甲基纖維素，特別是羧甲基纖維素鈉，以及玻尿酸及/或其等之鹽類及/或其等之衍生物。

特定地，經添加的活性物質包括美容或治療或藥學活性物質，特定地適於外部施用之活性物質。較佳地，依據本發明製造之成形物件含有至少美容及/或藥學活性物質。據此，依據本發明之較佳的成形物件係美容或治療活性的物質。屬於本發明概念下之美容用成形物件或使用美容活性物質製成之成形物件，基本上係屬於德國食品暨日用品法規 *Lebensmittel-und Bedarfsgegenstandegesetzes (LMBG)* 者，亦即，物質或衍生自物質之製備物係欲被外用在人體上用以清潔、清理目的者，或用於影響身體外觀者，或用於傳達外表印象者，除了其等明顯地係欲用以解除或減輕疾病、不適、生理缺陷或病理苦痛。此概念中，依據本發明而製造之美容用成形物件係，例如，美容品應用諸如面膜等等，其能作為皮膚清洗與皮膚清潔劑、皮膚保養產品、嘴唇保養產品、指甲保養產品、足部保養產品以及毛髮或牙齒保養產品。

美容有效的化合物，或任擇地，如皮膚科、治療上有效的化合物，包括：抗痘劑、抗微生物劑、抗出汗劑、收斂劑、去味劑、脫毛劑、用於皮膚之調節劑、皮膚柔順劑、增加皮膚水份劑，諸如：甘油、尿素、防曬劑、角質溶解劑、自由基的截收劑、抗菌物質、皮膚老化的徵狀之治療劑及/或皮膚分化及/或增生及/或色素作用之調節劑、維生素（如：維

生素C)、具有刺激副作用之藥劑，諸如： α -羥酸、 β -羥酸、 α -酮酸、 β -酮酸、維生素A類（視網醇、視網醛、視網酸）、蒽酚(anthralines)（二氧蒽酚(dioxyanthranol)）、類蒽酚(anthranoids)、過氧化物

5 （特別是，過氧化苯甲醯）、米諾地爾(minoxidil)、鋰鹽、抗代謝藥、維生素D及其衍生物；兒茶酚(catechols)、類黃酮(flavonoids)、神經醯胺(ceramides)、脂肪物質，諸如：礦物油（如：石蠟油或凡士林油、聚矽氧油），植物油，諸如：椰子油、甜杏仁油、

10 杏子油、玉米油、荷荷巴油、橄欖油、酪梨油、芝麻油、棕櫚油、尤加利油、迷迭香油、薰衣草油、松油、百里香油、薄荷油、荳蔻油、柑橘花油、黃豆油、米糠油、油菜籽油、蓖麻油、小麥胚芽油及由此分離出之維生素E、月見草油、植物卵磷脂（如，黃豆卵磷脂）、分離自植物之神經

15 脂質/神經醯胺、動物油或脂肪，諸如：牛脂、羊毛脂、丁酸油、脂肪酸酯、脂醇類的酯，以及具有一對應於皮膚溫度的熔點之蠟（動物蠟(如，蜂蠟)、棕櫚蠟及堪地里蠟、礦物蠟(如，微晶蠟))以及合成蠟(如，聚乙烯蠟或聚矽氧蠟)，以及所有適用於美容品目的之油，例如，被提及於CFTA論

20 文” *Cosmetic Ingredient Handbook*, 1st edition, 1988, The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington”者，多不飽和脂肪酸、必要脂肪酸（如： γ -次亞麻油酸）、酵素、輔酶、酵素抑制劑、保濕劑、皮膚舒緩劑、清潔劑或產泡劑，以及非有機的或合成的磨光

填補劑、研磨劑。並且，植物活性物質萃取液或獲取自其等之精華或可能提及之個別物質，皆可被添加入依據本發明而製造之多孔性成形物體中。一般地，原則上，該植物活性物質萃取物係經選擇自以下所構成之組群：固態植物

5 萃取物、液態植物萃取物、親脂性植物萃取物、個別的植物組成份，以及其等之混合物，諸如：類黃酮及其等之配醣基(aglycones)：芸香(rutin)、槲皮素(quercetin)、地奧明(diosmin)、(新)橙皮苷((neo)hesperidin)、橙皮素(hesperitin)、銀杏（如：銀杏黃酮醣）、山楂(*Crataegus*)

10 萃取物（如：寡聚原花青素(oligomeric procyanidines)）、蕎麥（如：芸香(rutin)）、槐樹(*Sophora japonica*)（如：芸香(rutin)）、樺木葉（如：槲皮素糖苷、金絲桃苷(hyperoside)以及芸香）、接骨木花(elderflowers)（如：芸香）、萊姆(lime blossoms)（如：

15 有槲皮素及金合歡醇(farnesol)之芳香油）、金絲桃油(hypericum oil)（如：橄欖油精華）、金盞花、山金車菊（如：有芳香油的花之脂肪性精華、有類黃酮之極性精華）、蜂花（如：黃酮、芳香油）；免疫刺激劑：紫錐菊（如：醇性精華、新鮮植物汁、壓榨汁）、刺五加(*Eleutherokokkus senticosus*)；生物鹼：羅夫素(*rauwolfia*)（如：普拉馬林(prajmaline)）、桃金娘(myrtle)（如：長春蔓胺(vincamine)）；其他植物藥劑(phytopharmacons)：蘆薈、西洋栗樹（如：七葉皂苷(aescin)）、大蒜（如：大蒜油）、鳳梨（鳳梨蛋白(bromelain)）、人蔘（如：人蔘皂苷

20

(ginsenosides)、薊果實(如：相對於水飛薊素(silymarine)之標準化萃取物)、金雀花根(如：魯斯可皂原(ruscogenine))、纈草(如：纈草酞(valepotriates)、tct、纈草萃取物(valerianae))、卡瓦卡瓦(如：卡瓦內酯(kavalactones))、啤酒花(如：啤酒苦酞(hop bitters))、西番蓮(extr. passiflorae)、龍膽(如：乙醇萃取物)、含蔥醌之酞劑，如：含蘆薈素之蘆薈汁、花粉萃取物、藻類萃取物、甘草根萃取物、棕櫚萃取物、金英樹(如：母酞劑)、槲寄生(mistletoe)(如：水性乙醇性精華)、植物固醇(如： β -麥胚固醇(sitosterol))、毛蕊花(mullen flowers)(如：水性乙醇性精華)、毛氈苔(Drosera)(如：甜露酒(liqueur-wine)萃取物)、海鼠李(sea-buckthorn)果實(如：從此獲取之果汁或海鼠李油)、蜀葵根、櫻草根萃取物、來自黃耆、康福利草、長春藤、木賊草、鋸葉草、篔簹大葉子(如：壓榨汁)、蕁麻、白屈菜、香芹、的新鮮植物萃取物；來自諾拉那(Norolaena lobata)、萬壽菊、剔歐麻(Teeoma siems)、苦瓜以及庫拉索蘆薈的植物萃取物。

較佳的美容活性物質係天然的以及合成的保濕因子諸如，例如，甘油、尿素及神經醯胺、皮膚保護劑、皮膚明亮劑、維生素、抗氧化劑、所謂的抗老化劑、抗紅腫劑、陽光隔絕劑等等。

更佳的美容活性物質係天然的脂肪與油，即，天然脂肪酸之三酸甘油酯，因為其等對皮膚的保濕作用。

一特佳的美容活性物質係尿素，其被認為具有局部麻醉作用。

不同於上述基本上用於美容品領域之成形物件，在用於治療上（醫藥）的成形物件中，其有一問題係其含有至少一藥學的或治療（特別是皮膚科的）活性物質以及阿內(Arzneimittelgesetz)的認知適所欲的，其間用以治療、減輕或預防疾病、不適、生理缺陷或病理困擾。此等藥劑或活性物質係所欲用於外部施用，此狀況中需要皮膚上活性物質但也有穿皮活性物質。其等包括，例如，用於治療皮膚疾病之藥劑、外部施用的鎮痛劑，如，右旋普帕西芬(Dextropropoxyphene)、潘他唑新(Pentazocine)、配西汀(Pethidine)、丁基原啡因(Buprenorphine)；抗風濕藥/消炎藥(NSAR)，如，美洒辛(Indomethacin)、雙氯芬酸(Diclofenac)、奈普生(Naproxen)、酮洛芬(Ketoprofen)、依洛芬(ibuprofen)、氟比洛芬(Flurbiprofen)、水楊酸以及水楊酸衍生物(諸如：乙醯水楊酸、窩羅可類(oxicam))；類固醇激素(如：貝他美剎松(betamethasone)、)甲基培尼松隆醇(methylprednisolone)、乙炔基雌二醇(ethynyl estradiol)、甲麥角胺(medroergotamine)、二氫麥角鹼(dihydroergotoxine)、痛風治療藥(如：本補麻隆(benzbromarone)、別普林醇(Allopurinol))；外用皮膚科藥劑，包括：抗菌劑、抗黴劑、抗病毒活性物質、抗發炎活性物質、止癢活性物質、麻醉活性物質(如：苯佐卡因

(Benzocaine))、腎上腺皮質素、抗痘劑、抗寄生蟲活性物質；外用激素；靜脈治療劑；免疫抑制劑等等，所有外部施用者。

較佳的治療劑係鎮痛劑，如免疫抑制劑、激素、
5 用於皮膚疾病（諸如：神經性皮膚炎、異位性皮膚鹽等）治療之藥劑，以及抗皰疹劑。

並且，依據本發明製造之多孔成形物件可含有一或多個輔助物質。輔助物質包括：填充劑、pH調整劑（諸如：緩衝物質）、安定劑、助溶劑、藥學上
10 及美容品上傳統的或其他染料以及色素、保存劑、塑化劑、潤滑劑以及潤滑添加劑等等。鯊烷(Squalane)係一特佳的輔助物質。鯊烷對皮膚具有舒緩及柔順作用。

並且，本發明關於一具有多牙基錯合性陰離子之多
15 價金屬離子鹽類用於製造含褐藻酸鹽成形物件之用途。此意指此一鹽類係在此成形物件形成期間被添加，且非在該成形物件的任何製造階段被部份地或完整地形成。

藉由本發明手段，含有多價金屬離子褐藻酸鹽之多
孔成形物件可被製造，該物件具有至少一公分之厚
20 度，較佳地至少2 cm，以及其係藉由下述而獲得：含褐藻酸鹽水性溶液與多價金屬離子之交聯（或沉澱），以及後續乾燥所獲得之經交聯的褐藻酸之水性懸浮液。於此，該成形物件的厚度意指該成形物件兩點間最短的距離。在此之前，習知技藝無法製造

此厚度之大型成形物件且具有所欲的濕強度，特別是所欲的濕破裂強度，而可被裁剪。這些多孔成形物件較佳地係由依據本發明的製程而獲得。包括將不可溶的褐藻酸鹽基質冷凍乾燥之製程，其導致輕易地分解之多孔或似海綿材料係不適用於此所欲之用途。

當將該成形的物件 1 g 懸浮於 100 g 的 20 °C 水中，依據本發明之該多孔成形物件於該水相中具有一 pH 值係少於 7，較佳地少於 6。特別於美容皮膚上施用，此一酸性 pH 係較佳的。

依據本發明，該多孔成形物件較佳地具有一密度為 0.005 至 1 g/cm³，較佳地自 0.01 至 0.5 g/cm³（依據 DIN 53420 測定）。

依據本發明，該多孔成形物件較佳地具有一濕強度為至少約 10 mN/mm 層厚度（依據 DIN 53328 測定）。

依據本發明，該多孔成形物件不含有或基本上不含有螺旋褐藻酸鹽纖維，諸如：褐藻酸鈣纖維。

上述及之依據本發明的多孔成形物件，如上已提及者，可額外地含有至少一另一選自以下組群之成分，包括：美容或醫藥活性物質、其他天然或合成的水膠體成形聚合物以及美容或醫藥佐劑或添加劑。依據本發明，這些可被含納於該多孔成形物件者的量係達至 0.75 g/g，較佳地少於 0.5 g/g 之該多孔

成形物件。

依據本發明，上提及之多孔成形物件係優良地適合用於製造層狀成形物件，其係藉由已知手段來裁切依據本發明之多孔成形物件。例言之，藉由冷
5 凍乾燥該不可溶的褐藻酸鹽而獲得之似海綿材料係無法被如上述裁切手段來製造。藉裁切依據本發明之多孔成形物件，例如，厚度為0.5至20 mm之層係被獲得。本發明亦關於由此獲得之層狀多孔成形物件。此等層狀多孔成形物件係特別適於外部施用，
10 諸如美容品或醫藥墊，諸如：用於傷口敷料之材料、初級傷口敷料、植入材料、細胞培養基材。

並且，依據本發明之多孔成形物件係優良地適於以膠原為基底之壓縮的、可擴展的、似海綿狀物件之製造，例如，描述於EP 0901792申請案者。其
15 等可輕易地從該大型多孔成形物件製得，其特別是在冷凍乾燥後，藉由衝打及/或壓製來製得，而且特別是工業規模的；目前為止無能避免習知方法之問題。

此類壓縮物(comprimates)係特別適於口服、口腔的、鼻腔的施用，諸如，例如，可額外地含有活性物質、用於飲食補給的物質或維生素之飽足的壓縮物(satiation comprimates) (如：DE 19942417)。

此外，因為依據本發明的多孔性成形物件之難溶性質，其等係適於製造經載負有活性物質之形

式，其中該活性物質係以一經控制的，特別是延遲的，方式來釋放。此等形式包括含有活性物質之海綿，諸如：植入物、陰道栓劑，以及可被口服地投予之形式，之後，特別是壓縮物其在一潮濕狀態下可擴張至其經壓製的體積之數倍，且自其似海綿基質釋放所含之活性物質(如：WO 98/09617)。

並且，本發明關於多孔性成形物件，其含有多價金屬離子的褐藻酸鹽及玻尿酸及/或其等鹽類及/或其等衍生物。如上說明，這些成形物件，完全令人驚訝地，具有一增加的白皙度，此係非常所欲地於美容品，於醫藥應用也是。關於該含有玻尿酸之多孔性成形物件之組成物，我們可參考上述說明。該含玻尿酸之多孔性成形物件較佳係依據本發明方法來製造。

並且，本發明關於如本發明之多孔性成形物件之用途或藉由本發明方法獲得之成形物件作為美容劑之用途。較佳地，例如，用於美容品應用該多孔性成形物件含有多價金屬離子之褐藻酸鹽，以及羥基羧酸（特別是，檸檬酸）可被添加於前提及之多牙基錯合劑中，在依據本發明之多孔性成形物件製造期間。

本發明多孔性成形物件之使用較佳地發生於美容皮膚墊，其於潮濕形式被施用至皮膚上且在一特定曝露時間後（例如，在該含納於其中之活性物質

已被吸收後)被取下。該褐藻酸鹽本身也已具有一美容作用，諸如：皮膚之保水及柔順作用。

並且，本發明關於如本發明之多孔性成形物件之用途或藉由本發明方法獲得之成形物件作為製造一醫藥產品之用途。此等醫藥產品包括，例如，傷口敷料、穿皮敷料、傷口石膏、植入物、用於培養細胞之基質、用於控制(特別是延遲)投予活性物質之植入物形式，也作為可被口服地投與之延遲製備物，或所謂的飽足的壓縮物其具有飽足作用，因為該經壓縮的多孔性成形物件在胃中會擴張。後者也可被載負有飲食補給、維生素、礦物質或其他活性物質。

依據本發明之多孔性成形物件或由本發明方法所獲得之成形物件，較佳地作為外部施用，諸如，特別是，美容或醫藥墊。此外，如已提及者，口服、口腔、陰道、鼻腔施用等等係可能的。如已述及，依據本發明提供之由褐藻酸鹽製成的均質厚的多孔性成形物件，使得任何施用形式的工業規模之製造係可行的，其藉由已知方法，諸如：裁切、壓製或壓縮及/或衝打。

特佳的成形物件，相對於該經乾燥的物質(即，無殘餘的溼度)，含有：

約6至100%褐藻酸鹽重量，

0至約90重量%的羧甲基纖維素，特別是其鈉鹽，

0至約70重量%的玻尿酸及/或其鹽類及/或其衍生物，

0至約90重量%的天然或合成的油，

0至約70重量%的檸檬酸或其鹽類，

5 之後對應於步驟c)水性懸浮液（欲被冷凍乾燥）

之較佳的範圍，係約0.2至3%褐藻酸鹽，

0至約3重量%的羧甲基纖維素，特別是其鈉鹽，

0至約1重量%的玻尿酸及/或其鹽類及/或其衍生物，

10 0至約3重量%的天然或合成的油，

0至約1重量%的檸檬酸或其鹽類。

依據本發明之成形物件，較佳地具有一層形狀，亦即，該成形物件的長度及寬度係至少10倍，較佳地20倍，於該成形物件之厚度。此層也可被裁
15 切成某些形狀，如：面罩之形式。該層較佳地具有一面積至少25 cm²，更佳地至少50 cm²，再佳地至少約100 cm²。

本發明亦關於含有至少一上述層之疊層物(laminates)，其係至少一側為該層之疊層與至少一另
20 外的載層。較佳地，依據本發明之層係只有疊層在一側，較佳地只有一載層。該載層較佳地含有一Rayon網（膠絲）。此等疊層較佳地係被用作為傷口敷料或石膏，以及特佳地作為美容面罩。

本發明亦關於一組合物，其含有至少一如本發

明之成形物件以及至少一含有一或更多活性物質及/
或佐劑之水性溶液，於一符合的空間配置（施用包
裝、套組、部件之套件等等）。該等活性物質之溶液
可為，如：易於揮發的活性物質或佐劑之溶液，因
5 為該冷凍乾燥的製程，某些物質不應或不能被導入
該成形物件，諸如：某些精油、香精等等。並且，
該溶液亦可包含藥學或美容活性物質。

參考隨後的實例，本發明將被更詳細地描述。

【實施方式】

10 較佳實施例之詳細說明

實例 1

[製造方法 1：鈣，其係與多牙配位基錯合，此
後藉添加檸檬酸來偏移平衡]

步驟 1：

- | | | |
|----|--------|-----------------|
| 15 | 2500 g | RO 水（去鹽化的水，逆滲透） |
| | 32.5 g | 褐藻酸鈉 |
| | 10.0 g | 檸檬酸鈣 |

將該褐藻酸鹽粉末加入該 RO 水，以一混合器作
用直到一均質的混合物被產生。之後，將該檸檬酸
20 鈣攪入（在此階段，美容及/或醫藥活性的物質及/
或油或其他的物質可有利地被加入該溶液，若有需
要）

步驟 2：

- | | | |
|--|-------|------|
| | 100 g | RO 水 |
|--|-------|------|

12.5 g 檸檬酸

該檸檬酸係在攪動下被添加至該 100 ml RO 水。

步驟 3：

該等步驟 1 及步驟 2 之溶液係被親密地混合約 30

5 秒

步驟 4：

該步驟 3 之混合物係被導入一模子中且讓其反應約 2h。

步驟 5：

10 該膠態成形物件係經快速冷凍及經冷凍乾燥。

步驟 6：

該經冷凍乾燥的，大型多孔或似海綿成形物件，若需要的，其係經載負有額外的物質，其可依上述方式被製備。

15 實例 2

[製造方法 2：使用一多牙基錯合劑以及之後添加水難溶性鈣鹽]

步驟 1：

2500 g RO 水（去鹽化的水，逆滲透）

20 32.5 g 褐藻酸鈉

10.0 g 檸檬酸

將該褐藻酸鹽粉末加入該 RO 水，以一混合器作用直到一均質的混合物被產生。之後，將該檸檬酸攪入（在此階段，美容及/或醫藥活性的物質及/或油

或其他的物質可有利地被加入該溶液，若有需要）

步驟 2：

50 g RO 水

10.0 g 硫酸鈣

5 該硫酸鈣係在攪動下被添加至該 50 ml RO 水。

步驟 3：

該等步驟 1 及步驟 2 之溶液係被親密地混合約 30 秒

步驟 4：

10 該步驟 3 之混合物係被導入一模子中且讓其反應約 1h。

步驟 5：

該膠態成形物件係經快速冷凍及經冷凍乾燥。

步驟 6：

15 該經冷凍乾燥的，大型多孔或似海綿成形物件，若需要的，其係經載負有額外的物質，其可依上述方式被製備。

【圖式簡單說明】

（無）

20 【圖式之主要元件代表符號表】

（無）

伍、中文發明摘要：

本發明關於製造含褐藻酸鹽的多孔及/或似海綿狀成形物件之方法，以及關於由此可獲得之成形物件及其等之用途。

陸、英文發明摘要：

The invention concerns processes for the production of alginate-containing porous or sponge-like shaped articles, as well as the shaped articles obtained thereafter and their use.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：（無）

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

（無）

300 至 800 mPas。

97.4月23日修(更)正替換頁

依據本發明，褐藻酸鈉係特別佳者。

該使用於步驟 a) 中之水溶性褐藻酸鹽較佳地具有一濃
度，其在依據步驟 b) 所形成的水性懸浮液中係被形成有 0.2
5 至 3% (wt/wt)，較佳地 0.3 至 2.5%，且更佳地 0.4 至 1.2%
之褐藻酸鹽（相對於所使用的水量）。該溶液可藉由
將所欲的量之褐藻酸鹽懸浮於，例如蒸餾水中來製
備。該水性懸浮液之褐藻酸鹽濃度影響經形成的多
孔性成形物件之硬度。高於 2% (wt/wt) 的濃度分別地
10 導致相對地硬且脆之成形物件，此係較不佳的。小
於 2% (wt/wt) 的濃度導致較不脆的成形物件，此係較
佳的。

步驟 b1)

15 步驟 b1) 中，一或更多的具有多牙基錯合性陰離子之
多價金屬離子鹽類係被添加至該步驟 a) 所獲得之水溶性褐
藻酸鹽之水性溶液中。

此等適合之多價金屬離子係與該使用之褐藻酸鹽形
成難溶的化合物，意即，其作用如交聯性金屬離子。

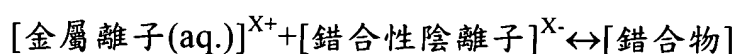
20 此等多價金屬離子包括，例如，鹼土金屬離子以及過
渡金屬離子，其與褐藻酸鹽形成難溶的化合物。鹼土金屬
離子諸如：鈹、鎂或鈣係較佳的。鈣係特佳的。鈹及鎂係
較不佳的，因為該前者係不可接受於一美容品觀點以及鎂
的交聯作用係小的。因此，依據本發明鈣鹽係特佳地，由

mmol/升。

97年4月27日修(更)正替換頁

該被添加的錯合物鹽量相關於該溶液中褐藻酸鹽量較佳地係經選擇，使得該錯合物鹽對該褐藻酸鹽的莫耳比率係約 0.001 至 0.1。

- 5 該錯合物鹽添加後，該多價金屬離子與該多牙基錯合性陰離子之錯合物形成平衡作用在該褐藻酸鹽水性溶液中發生偏移：



- 當然，不相等價數的金屬離子以及錯合性陰離子係可能提供適當化學計量，如檸檬酸鈣系統。
- 10

此平衡係普遍地由所謂的錯合物形成常數描述：

$$K_a = [\text{錯合物}] / [\text{Me}^+] \cdot [\text{A}^-]$$

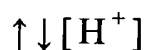
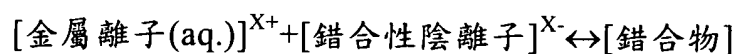
- 其中 $[\text{Me}^+]$ 、 $[\text{A}^-]$ 以及 $[\text{錯合物}]$ 係分別是溶液中該多價金屬離子、該多牙基錯合性陰離子以及該錯
- 15 合物之濃度（活性）。該錯合物形成常數係該解離常數之倒數。

- 該錯合物形成常數提供該錯合物在各別化學環境中穩定性之訊息，所以也稱為該錯合物的穩定性
- 20 常數。該常數的值越大，該錯合物越穩定。

依據本發明而進行於步驟 b1) 的該上述平衡之偏移藉由，例如，減少該溶液中錯合性陰離子的濃度而發生。依據該平衡常數，該溶液中未錯合的多價金屬陰離子因而增加。該平衡之偏移可受一變化

(特別是溫度之增加) 影響，因為該平衡常數係依隨溫度以及其他。並且，另一金屬鹽之添加係可想像的，其將對該平衡的錯合化陰離子/游離性陰離子有一影響，然而，不形成不可溶的褐藻酸鹽。

- 5 然而，該平衡之偏移較佳的係受該溶液中游離的錯合性陰離子濃度之減少而影響，特佳地藉由添加至少一酸：



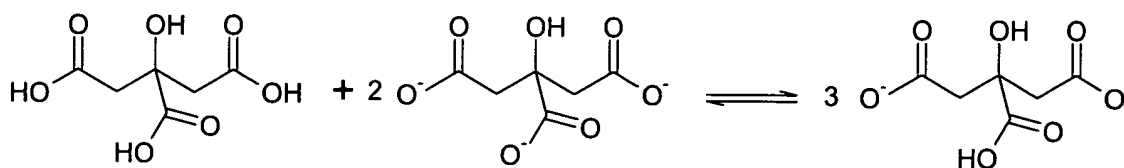
10

質子化或酸式

- 較佳地，該被添加的酸係一比該錯合性陰離子的共軛酸更強，以及因此係能令其質子化。然而，該共軛酸本身也可被添加，例如本例中檸檬酸根為一陰離子則檸檬酸係其共軛酸。因為檸檬酸根，其係產生自該多價陽離子（如： Ca^{2+} ）的鹽類之解離作用，被形成為 Citrate³⁻ 型式，其在一水性溶液中藉由添加檸檬酸而被質子化，此時氫檸檬酸根係形成，且因此係被從該錯合物形成平衡中屏除。

例如：

20



拾、申請專利範圍：

08.10.26 修正
孔性成形物補充

1. 一種製造含褐藻酸鹽之多孔性成形物方法，其包含以下步驟：

- a) 製備一水溶性褐藻酸鹽之水性溶液，
- 5 b1) 將一或更多的具有多牙基錯合性陰離子之多價金屬離子鹽類添加至該水溶性褐藻酸鹽之水性溶液中，以及偏移該多價金屬離子與該多牙基錯合性陰離子的錯合物之形成平衡，同時增加該褐藻酸鹽溶液中可獲得之多價金屬離子濃度，且因此形成該
- 10 褐藻酸鹽與前述多價金屬離子之鹽類，或者，
- b2) 將一多價金屬離子之多牙基錯合劑添加至該水溶性褐藻酸鹽之水性溶液中，以及加入一或更多多價金屬離子之水難溶性鹽類，
- c) 將該可流動的水性褐藻酸鹽組成物倒入一模型，
- 15 d) 在一多孔含褐藻酸鹽之成形物件之形成期間，將該水性褐藻酸鹽組成物乾燥；
- 其中該多價金屬離子係選自一包含鹼土金屬離子、鐵及鋁之群組，而該多牙基錯合性陰離子或多牙基錯合劑係選自一含有二牙基至四牙基之陰離子性錯合性陰離子
- 20 或陰離子性錯合劑之群組。
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該步驟a)之水溶性褐藻酸鹽係一鹼金屬褐藻酸鹽。
3. 如申請專利範圍第1或2項之方法，其中該多價金屬離子係選自於鹼土金屬離子。

4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該多價金屬離子係一鈣離子。
5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該多牙錯合性陰離子或該錯合劑係分別地為一多元碳酸之羧酸根。
- 5 6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該多牙錯合性陰離子或該錯合劑係分別地為一 α -羥基多元碳酸之羧酸根。
7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該多牙錯合性陰離子或該錯合劑係分別地選自一檸檬酸根及一蘋果酸根。
8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該多牙錯合性陰離子或該錯合劑係分別地為一檸檬酸根。
- 10 9. 如申請專利範圍第1項之方法，其中步驟b1)中該多價金屬離子及該多牙錯合性陰離子之錯合物形成作用的平衡之調節係藉由添加至少一酸而達成。
10. 如申請專利範圍第1項之方法，其中步驟b2)中該經添加的一多價金屬離子之難溶性金屬鹽呈現一溶解度係於15 20°C下在水中少於10 g/升。
11. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該經添加的一多價金屬離子之難溶性金屬鹽係硫酸鈣。
12. 如申請專利範圍第1項之方法，其中依據步驟d)之乾燥係冷凍乾燥。
- 20 13. 如申請專利範圍第1項之方法，其額外地在步驟d)之前，包含添加至少另一組份，該組份係分別地選自於以下組群：美容或醫藥的物質，其他天然或合成的水膠體成形聚合物以及美容或醫藥的佐

劑或添加劑。

14. 如申請專利範圍第13項之方法，其中該另一組份係至少一天然的多醣或一經改質的多醣。
15. 如申請專利範圍第13項之方法，其中該另一組份係一玻璃尿酸或其鹽類。
16. 如申請專利範圍第13項之方法，其中羧甲基纖維素或其鹽類係被添加作為另外的組份。
17. 如申請專利範圍第13項之方法，其中尿素係被添加作為另外的組份。
18. 如申請專利範圍第13項之方法，其中鯊烷係被添加作為另外的組份。
19. 一種多孔性含褐藻酸多價金屬離子鹽之成形物件，其具有一厚度為至少一公分，且其係依據如申請專利範圍第1項之方法來獲得。
20. 如申請專利範圍第19項之多孔性成形物件，在20°C 下1 g的該成形物件被懸浮於100 g水中之懸浮液，達致該水相之一pH值為少於7。
21. 如申請專利範圍第19項之多孔性成形物件，其呈現一密度依據DIN 53420係為0.005至1 g/cm³。
22. 如申請專利範圍第19項之多孔性成形物件，其呈現一濕斷裂強度依據DIN 53328係為至少10 mN/mm層厚度。
23. 如申請專利範圍第19項之多孔性成形物件，其包含額外至少另一組份，該組份係分別地選自於以下組

群：美容或醫藥的物質，其他天然或合成的水膠體成形聚合物以及美容或醫藥的佐劑或添加劑。

24. 如申請專利範圍第19項之多孔性成形物件，其包含玻尿酸或其鹽類。

5 25. 如申請專利範圍第19項之多孔性成形物件，其包含羧甲基纖維素或其鹽類。

26. 如申請專利範圍第19項之多孔性成形物件，其包含尿素。

10 27. 如申請專利範圍第19項之多孔性成形物件，其包含鯊烷。

28. 一種生產層狀成形物件之方法，其藉由裁切如申請專利範圍第1項之方法所獲得之成形物件。

29. 一種生產壓製的成形物件之方法，其藉由壓製如申請專利範圍第1項之方法所獲得之成形物件。

15 30. 如申請專利範圍第29項之方法，其係製造口服地投予之製備物。

31. 如申請專利範圍第29項之方法，其係製造口服地投予之飽足的壓縮物(satiation comprimates)。

20 32. 如申請專利範圍第29項之方法，其係製造用於控制活性物質釋放之口服地投予之製備物。

33. 一種多孔性成形物件於生產一美容製備物之用途，其中該多孔性成形物件係為如申請專利範圍第19項之多孔性成形物件。

34. 一種多孔性成形物件於生產一醫藥產品之用途，其中該

多孔性成形物件係為如申請專利範圍第19項之多孔性成形物件。

- 5 35. 如申請專利範圍第33或34項之用途，其係用於分別地製造一用於局部、口服、口腔、陰道或鼻腔施用之產品，或用於施用作為一植入物或傷口敷料或傷口石膏或活性物質中之石膏之產品。