

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2022-521273
(P2022-521273A)

(43)公表日 令和4年4月6日(2022.4.6)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	38/28 (2006.01)	A 6 1 K	38/28	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	38/18 (2006.01)	A 6 1 K	38/18	4 C 0 8 5	
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/498(2006.01)	A 6 1 K	31/498	4 C 2 0 6	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全35頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2021-549187(P2021-549187)	(71)出願人	521367547
(86)(22)出願日	令和2年2月19日(2020.2.19)		エレオス ファーマシューティカルズ エ
(85)翻訳文提出日	令和3年9月9日(2021.9.9)		ルエルシー
(86)国際出願番号	PCT/US2020/018808		E L E O S P H A R M A C E U T I C
(87)国際公開番号	WO2020/172260		A L S , L L C
(87)国際公開日	令和2年8月27日(2020.8.27)		アメリカ合衆国 3 0 6 7 7 ジョージア
(31)優先権主張番号	62/808,037		州 ワトキンズビル オコニー コネクター
(32)優先日	平成31年2月20日(2019.2.20)		1 3 5 7 ビルディング 3 0 0
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100105957
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 恩田 誠
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(74)代理人	100068755
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		弁理士 恩田 博宣
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(74)代理人	100142907
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		弁理士 本田 淳
		(74)代理人	100152489

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 眼の病気の治療の改善のための局所用組成物

(57)【要約】

本開示は、インスリン及び薬学的に許容可能な局所用担体を含む組成物に関する。本開示はまた、かかる組成物を、皮膚の病気、例えば、糖尿病性潰瘍の処置に使用する方法にも関する。本開示はまた、かかる組成物を、眼の病気の処置に使用する方法にも関する。この要約は、特定の分野における調査の目的のためのスキャンツールとして意図されており、本発明を限定することは意図されていない。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼の病気の処置が必要であると既に同定されている対象において前記眼の病気を処置するための方法であって、前記対象の眼に、有効量の、インスリン及び担体を含む組成物を局所的に投与するステップを含む、前記方法。

【請求項 2】

前記組成物が、インスリン及び前記担体から本質的になる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記インスリンが、Humalog（登録商標）、Humilin（登録商標）R、Novolog（登録商標）、Novolin（登録商標）R、Lantus（登録商標）、及びLevemir（登録商標）から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記インスリンが、即効型、短時間作用型、長時間作用型、またはこれらの組み合わせである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記インスリンが、約 1 重量%～約 10 重量%の量で存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記インスリンが、約 5 重量%の量で存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記担体が、塩を含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記塩が、塩化ナトリウムである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記塩が、前記担体の重量を基準にして、約 0.9 重量%の量で存在する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記担体が、生理食塩水である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記担体が、約 90 重量%～約 99 重量%の量で存在する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記担体が、約 95 重量%の量で存在する、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 13】

前記対象が、哺乳動物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記哺乳動物が、ヒトである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記対象が、前記投与ステップの前に糖尿病であると診断されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記対象が：

40

（a）前記対象の眼から生体サンプルを得るステップ；及び

（b）前記生体サンプルにおいて、前記対象の血糖値を測定するステップ；

によって眼疾患の処置が必要であると既に同定されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記眼の病気が、眼疾患である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

前記眼疾患が、糖尿病性網膜症、白内障、緑内障、及び糖尿病性黄斑浮腫（DME）から選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記眼の病気が、角膜上皮創傷である、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 20】

前記有効量が、前記対象の眼の血糖値を減少させるのに有効な量である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 21】

前記有効量が、前記対象の眼の血糖値を少なくとも約 50% 減少させるのに有効な量である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

前記対象に、抗生剤及び抗炎症剤から選択される少なくとも 1 つの剤を投与することをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 23】

前記組成物及び前記剤が、逐次的に投与される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記組成物及び前記剤が、同時に投与される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

対象において眼の病気を処置するための方法であって、前記対象の眼に、有効量の、インスリン及び担体を含む組成物を局所的に投与するステップを含み、前記対象が：

(a) 前記対象の眼から生体サンプルを得るステップ；及び

(b) 前記生体サンプルにおいて、前記対象の血糖値を測定するステップ；

によって前記眼の病気の処置が必要であると既に同定されている、前記方法。

【請求項 26】

前記有効量が、予防有効量である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記有効量が、治療有効量である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記対象が、前記投与ステップの前に糖尿病であると診断されている、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 29】

糖尿病の処置が必要である対象を同定するステップをさらに含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 30】

インスリン及び担体を含む局所用組成物、ならびに：

(a) 眼の病気を処置することが知られている剤；及び

(b) 眼の病気を処置するための説明書；

のうちの 1 つ以上を含むキット。

【請求項 31】

前記剤が、アフリベルセプト、ラニビズマブ、散瞳薬、ブリモニジン、アセタゾールアミド、ピロカルピン、ナドロール、メタゾラミド、アプラクロニジン、カルバコール、マイトマイシン、エコチオパートヨウ化物、デキサメタゾン、及びフルオシノロンから選択される、請求項 30 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

この出願は、2019 年 2 月 20 日に提出された米国特許仮出願第 62/808,037 号の利益を主張し、その内容は、全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

糖尿病は、不十分なインスリン産生（Ⅰ型糖尿病）または血液中のインスリンへの細胞非感受性のいずれかから生じる高血糖を特徴とする。糖尿病性網膜症は、糖尿病の成人の過半数の視力に影響する、糖尿病の重度の合併症であり、米国における成人の失明の主因と

10

20

30

40

50

なっている（非特許文献1。Fongら、Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2004 October; 27 (10): 2540-531）。糖尿病性網膜症のための従来の方法として、レーザー手術、硝子体茎切除術、及びコルチコステロイドの眼内注射が挙げられる。残念ながら、これらの侵襲的技術でさえも、糖尿病性網膜症を完全に治すことはできない。糖尿病性網膜症に罹患している患者は、常に正常血中グルコース値（正常血糖値）を維持するために血中グルコース値を連続的にモニタリングしなければならない。さらに、コルチコステロイドの眼内注射は、ステロイド誘発疾患を含めた副作用を引き起こす可能性がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Fongら、Diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2004 October; 27 (10): 2540-531

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

そのため、眼の病気、例えば、糖尿病性網膜症を処置することが可能である組成物、ならびにこれを作製及び使用する方法が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の目的（複数可）によると、本明細書において具現化されかつ広範に記載されているように、本発明は、一態様において、皮膚の病気、例えば、火傷、疼痛、裂傷、水膨れ、虫刺され、術創、及び潰瘍（例えば、糖尿病性潰瘍）などの処置における、ならびに、眼の病気、例えば、眼疾患（例えば、糖尿病性網膜症、白内障、緑内障、及び糖尿病性黄斑浮腫）ならびに角膜上皮創傷などの処置における使用のための組成物及び方法に関する。

【0006】

眼の病気の処置が必要であると既に同定されている対象において眼の病気を処置するための方法であって、対象の眼に、有効量の、インスリン及び担体を含む組成物を局所的に投与するステップを含む、上記方法を開示する。

【0007】

対象における眼の病気を処置するための方法であって、対象の眼に、有効量の、インスリン及び担体を含む組成物を局所的に投与するステップを含み、対象が：（a）対象の眼から生体サンプルを得るステップ；及び（b）生体サンプルにおいて、対象の血糖値を測定するステップ；によって眼の病気の処置が必要であると既に同定されている、上記方法も開示する。

【0008】

インスリン及び担体を含む局所用組成物、ならびに：（a）眼の病気を処置することが知られている剤；及び（b）眼の病気を処置するための説明書；のうちの1つ以上を含むキットも開示する。

【0009】

インスリン及び薬学的に許容可能な局所用担体を含む局所用組成物も開示する。

（a）少なくとも2つの多糖ポリマーを含む粘膜接着性ポリマー担体；及び（b）インスリンを含む局所用組成物も開示する。

【0010】

対象における皮膚の病気を処置するための方法であって、皮膚の病気に、有効量の開示されている局所用組成物を局所的に投与するステップを含む、上記方法も開示する。

開示されている局所用組成物を作製するための方法であって、粘膜接着性ポリマー担体とインスリンとを合わせるステップを含み、粘膜接着性ポリマー担体が少なくとも2つの多糖ポリマーを含む、上記方法も開示する。

10

20

30

40

50

【0011】

開示されている局所用組成物、ならびに：（a）皮膚の病気を処置することが知られている剤；及び（b）皮膚の病気を処置するための説明書；のうちの1つ以上を含むキットも開示する。

【0012】

対象における外縁を有する皮膚の病気を処置するための方法であって：（a）皮膚の病気から、または、外縁の約1インチ内側にある周囲組織から生体サンプルを得るステップ；（b）生体サンプルにおいて、対象の血糖値を測定するステップ；及び（c）抗生剤の投与、創面切除、オフローディング、血行再建、高圧酸素療法、創傷ケア製品の投与、陰圧創傷療法、またはこれらの組み合わせを介して創傷を管理するステップを含む、上記方法も開示する。

10

【0013】

対象における外縁を有する皮膚の病気を処置するための方法であって、抗生剤の投与、創面切除、オフローディング、血行再建、高圧酸素療法、創傷ケア製品の投与、陰圧創傷療法、またはこれらの組み合わせを介して創傷を管理することを含み、対象が：（a）皮膚の病気から、または、外縁の約1インチ内側にある周囲組織から生体サンプルを得るステップ；及び（b）生体サンプルにおいて、対象の血糖値を測定するステップ；によって皮膚の病気の処置が必要であると既に同定されている、上記方法も開示する。

【0014】

本発明の態様は、特定の法定分類、例えば、システムの法定分類において記載及び特許請求され得るが、これは便宜のためだけであり、当業者は、本発明の各態様がいずれの法定分類においても記載及び特許請求され得ることを理解するであろう。別途明確に記述されていない限り、本明細書に記載されているいずれの方法または態様も、そのステップが特定の順序で実施されることを要求していると解釈されることは決して意図されていない。したがって、方法の請求項が、特許請求の範囲または説明において、ステップが特定の順序に限定されるべきであると具体的に記述していない場合には、いずれの態様においても順序が推測されることは決して意図されていない。このことは、ステップの配列もしくは操作可能なフローに関する論理の問題、文法構成もしくは句読点から誘導される明白な意味、または本明細書に記載されている態様の数もしくは種類を含めた、解釈に関するあらゆる可能な非表記の基準について適用できる。

20

【0015】

本開示の特徴、性質、及び利点は、図と併用されているとき、以下に記載されている詳細な説明からより明らかになり、ここでは、同様の参照文字が明細書及び図を通して対応して同様の要素を識別するように使用されている。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】糖尿病性創傷治癒の提案されたメカニズムを示す代表的なフローチャートを示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明のさらなる利点は、一部が、以下に続く説明において記載されており、一部が、当該説明から自明であり、または、本発明の実用によって習得され得る。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲において具体的に挙げられている要素及び組み合わせによって実現及び達成される。上記の一般的説明及び以下の詳細な説明は、いずれも、例示及び説明のみであり、特許請求の範囲に記載されているように、本発明を制限するものではないことが理解されるべきである。

40

【0018】

詳細な説明

本発明は、本発明の以下の詳細な説明及びこれに含まれる実施例を参照して、より容易に理解され得る。

50

【0019】

本化合物、組成物、物品、システム、デバイス、及び／または方法を開示及び説明する前に、これらは、当然ながら、変形し得るため、別途特定されない限り特定の合成方法にも、または、別途特定されない限り特定の試薬にも限定されないことが理解されるべきである。本明細書において使用されている用語は、特定の態様を説明する目的のみであり、限定的であることは意図されないことも理解されるべきである。本明細書において記載されているものと同様または等価ないずれの方法及び材料が、本発明の実施または試験において使用されてもよいが、例としての方法及び材料をここで説明する。

【0020】

本発明の態様は、特定の法定分類、例えば、システムの法定分類において記載及び特許請求され得るが、これは便宜のためだけであり、当業者は、本発明の各態様がいずれの法定分類においても記載及び特許請求され得ることを理解するであろう。別途明確に記述されていない限り、本明細書に記載されているいずれの方法または態様も、そのステップが特定の順序で実施されることを要求していると解釈されることは決して意図されていない。したがって、方法の請求項が、特許請求の範囲または説明において、ステップが特定の順序に限定されるべきであると具体的に記述していない場合には、いずれの態様においても順序が推測されることは決して意図されていない。このことは、ステップの配列もしくは操作可能なフローに関する論理の問題、文法構成もしくは句読点から誘導される明白な意味、または本明細書に記載されている態様の数もしくは種類を含めた、解釈に関するあらゆる可能な非表記の基準について適用できる。

10

20

【0021】

この出願を通して、種々の公開公報が参照されている。これらの公開公報の開示内容は、全体が、本願が関係する最新技術をより完全に説明するために、参照により本願にここで組み込まれる。開示されている参照文献もまた、当該参照文献に依存する文章において考察されているものに含まれる材料に関して、参照により個々にかつ具体的に本明細書に組み込まれる。本明細書において、先行発明を理由にしてかかる公開公報が先行するために本発明が権利を与えられないという許可として何ら解釈されてはならない。さらに、本明細書において付与されている公開公報の日付は、実際の公開公報の日付とは異なっている場合があり、独立の確認を要求する可能性がある。

30

【0022】

A. 定義

明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されているとき、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。そのため、例えば、「粘膜接着性ポリマー」または「皮膚の病気」への言及は、2つ以上のかかる粘膜接着性ポリマーまたは皮膚の病気などの混合を含む。

【0023】

明細書及び特許請求の範囲において使用されているとき、用語「含む(comprising)」は、態様「からなる(consisting of)」及び「から本質的になる(consisting essentially of)」を含み得る。

40

【0024】

範囲は、「約」1つの特定の値から、及び／または「約」別の特定のまでとして本明細書において表され得る。かかる範囲が表されているとき、別の態様は、当該1つの特定の値から、及び／または当該別の特定の値までを含む。同様に、値が先行詞「約」を使用して近似として表されているとき、かかる特定の値が別の態様を形成することが理解されよう。範囲のそれぞれの終点が、他方の終点に関連して、及び、他方の終点から独立しての両方において有意であることがさらに理解されよう。本明細書に開示されている多くの値が存在すること、及び、各値もまた、当該値自身に加えて、「約」特定の値として本明細書に開示されていることも理解されるべきである。例えば、値「10」が開示されているとき、「約10」も開示する。2つの特定の単数間の各単数も開示されていることも理解される。例えば、10及び15が開示されているとき、11、12、13、及び14も開示

50

する。

【0025】

本明細書において使用されているとき、用語「約」及び「においてまたは約」は、該当する量または値が、およそまたは約同じのいくつかの他の値として表記されている値であり得ることを意味している。本明細書において使用されているとき、上記用語は、別途示唆または推測されない限り $\pm 10\%$ の変動が示唆される公称値であることが一般に理解されている。上記用語は、かかる同様の値が特許請求の範囲において列挙されている等価の結果または効果を助長させることを伝達することが意図されている。すなわち、量、サイズ、製剤、パラメータ、ならびに他の量及び特徴は、正確なものではなく、また、正確である必要はないが、許容差、換算係数、四捨五入、測定誤差など、及び当業者に公知の他の因子を反映して、所望により、およそであるか及び／またはより大きいもしくはより小さい可能性があることが理解される。概して、量、サイズ、製剤、パラメータ、または他の量もしくは特徴は、かかるものと明確に記述されているか否かによらず、「約」または「およそ」である。「約」が定量値の前に使用されている場合、パラメータは、別途特に記述されていない限り、特定の定量値自身も含むことが理解される。

10

【0026】

組成物における特定の要素または構成要素の重量部に対する、本明細書及び結びの特許請求の範囲における言及は、重量部が表されている組成物または物品における、当該要素または構成要素と、いずれか他の要素または構成要素との間の重量関係を表している。そのため、2重量部の構成要素X及び5重量部の構成要素Yを含有する化合物において、X及びYは、2：5の重量比で存在し、当該化合物にさらなる構成要素が含有されているか否かにかかわらず、かかる比で存在する。

20

【0027】

構成要素の重量パーセント（重量％）は、そうでないことが具体的に記述されていない限り、構成要素が含まれている製剤または組成物の合計重量を基準としている。

本明細書において使用されているとき、用語「薬学的に許容可能な局所用担体」は、過度の毒性、刺激、またはアレルギー反応を伴うことなく、皮膚または粘膜表面への適用に好適である材料、組成物、希釈剤、またはビヒクルを指す。薬学的に許容可能な局所用担体の例として、限定されないが、クリーム、ローション、軟膏、ペースト、ゼリー、及びゲルが挙げられる。種々の態様において、薬学的に許容可能な局所用担体は、化粧品及び洗面道具、例えば、日焼け止め剤及び他の日焼け止め製品、老化防止剤、保湿剤、ならびにベビークリームなどにおいて有用であることが知られている。

30

【0028】

本明細書において使用されているとき、用語「粘膜接着性ポリマー」は、良好なインビボでの粘膜吸収率、安全性、及び分解性を有するポリマーを指す。本発明において使用される粘膜接着性ポリマーは、合成されてよく、または天然に存在する材料であってよい。天然に存在する粘膜接着性ポリマーの例として、限定されないが、キトサン、ヒアルロン酸塩、アルギン酸塩、ゼラチン、コラーゲン、及びこれらの誘導体が挙げられる。合成粘膜接着性ポリマーの例として、限定されないが、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、ポリ（ーリシン）、ポリ（エチレンイミン）、ポリ（メタクリル酸2-ヒドロキシエチル）、及びこれらの誘導体またはコポリマーが挙げられる。

40

【0029】

本明細書において使用されているとき、用語「任意選択的な」または「任意選択的に」は、続いて記載されている事象または状況が起こっても起こらなくてもよいこと、ならびに、かかる記載が、上記事象または状況が起こる場合及び起こらない場合を含んでいることを意味している。

【0030】

本明細書において使用されているとき、用語「対象」は、脊椎動物、例えば、哺乳動物、魚類、鳥類、爬虫類、または両生類であってよい。そのため、本明細書に開示されている方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、

50

ネコ、モルモットまたは齧歯動物であってよい。上記用語は、特定の年齢または性別を表してはいない。そのため、雄性であろうと雌性であろうと、成体及び新生児対象、ならびに胎児がカバーされることが意図されている。一態様において、対象は、哺乳動物である。患者は、病気、疾患、または障害に苦しめられている対象を指す。用語「患者」は、ヒト及び獣医対象を含む。

【0031】

本明細書において使用されているとき、用語「処置」は、病気、疾患、病状、または障害を治癒、寛解、安定化または防止するという意図を有する、患者の医学的管理を指す。この用語は、積極的処置、すなわち、皮膚の病気、疾患、病状、または障害の改善を特に対象とする処置を含み、原因処置、すなわち、関連する皮膚の病気、疾患、病状、または障害の原因の除去を対象とする処置も含む。また、この用語は、緩和的処置、すなわち、皮膚の病気、疾患、病状、または障害の治癒よりもむしろ症状の緩解のために設計された処置；予防的処置、すなわち、関連する皮膚の病気、疾患、病状、または障害の発症を最小にするまたは部分的もしくは完全に阻害することを対象とする処置；及び補助的処置、すなわち、関連する皮膚の病気、疾患、病状、または障害の改善を対象とする別の特定の治療を補助するために用いられる処置を含む。種々の態様において、上記用語は、哺乳動物（例えば、ヒト）を含めた対象のいずれの処置もカバーし、（i）皮膚の病気になり易い可能性があるが、それを有するとまだ診断されていない対象において皮膚の病気が生じることを防止すること；（ii）皮膚の病気を阻害すること、すなわち、その発症を阻むこと；または（iii）皮膚の病気を軽減すること、すなわち、皮膚の病気の退行を引き起こすことを含む。一態様において、対象は、哺乳動物、例えば、霊長類であり、さらなる態様において、対象は、ヒトである。用語「対象」はまた、飼育動物（例えば、ネコ、イヌなど）、家畜（例えば、畜牛、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど）、及び実験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモット、ミバエなど）も含む。

10

20

【0032】

本明細書において使用されているとき、用語「防止する」または「防止すること」は、特に、進行する作用によって、何かが起こることを不可能にすること、回避すること、未然に防ぐこと、食い止めること、停止すること、または妨げることを指す。低減する、阻害する、または防止するが本明細書において使用されているとき、別途具体的に示されていない限り、他の2つの語の使用も明確に開示されていることが理解される。

30

【0033】

本明細書において使用されているとき、用語「診断されている」は、熟練者、例えば、医師による身体診察に供されて、診断され得る、または本明細書に開示されている組成物もしくは方法によって処置され得る状態を有することが分かっていることを意味する。

【0034】

本明細書において使用されているとき、用語「投与すること」及び「投与」は、対象に薬学的調製物を付与するあらゆる方法を指す。かかる方法は、当業者に周知であり、限定されないが、経口投与、経皮投与、吸入による投与、経鼻投与、局所投与、経膈投与、眼投与、耳内投与、脳内投与、直腸投与、舌下投与、口腔投与、ならびに、注射物質を含む非経口投与、例えば、静脈内投与、動脈内投与、筋内投与、及び皮下投与を含む。投与は、連続的であっても間欠的であってもよい。種々の態様において、調製物は、治療的に投与され得；すなわち、既存の疾患または状態を処置するために投与され得る。さらなる種々の態様において、調製物は、予防的に投与され得；すなわち、疾患または状態の防止のために投与され得る。

40

【0035】

本明細書において使用されているとき、用語「有効量」及び「有効な量」は、所望の結果を達成するまたは望ましくない状態に対して効果を及ぼすのに十分な量を指す。例えば、「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するまたは望ましくない症状に対して効果を及ぼすのに十分な量であるが、有害な副作用を引き起こすには概して不十分である量を指す。任意の特定の患者に特異的な治療有効用量レベルは、処置されている障害及びその障害

50

の重篤度；用いられている具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別及び食事；投与の時間；投与の経路；用いられている具体的な化合物の排泄速度；処置の持続期間；用いられている具体的な化合物と併用されているまたは同時に使用されている薬物、ならびに、医療分野において周知の類似の因子を含めた様々な因子に左右される。例えば、所望の治療効果を達成するのに必要とされるものよりも低いレベルで化合物の投薬を開始すること、及び所望の効果が達成されるまで投薬量を徐々に増加させることは当業者の範囲内である。所望により、有効な1日用量が、投与の目的で複数回用量に分割されてよい。結果として、単回用量の組成物は、かかる量またはその約数を含んで、1日用量を構成することができる。投薬量は、あらゆる禁忌の事象において個々の医師によって調整され得る。投薬量は、変動し得、1日1回以上の用量投与で、1日または数日間投与され得る。ガイダンスは、所与のクラスの医薬品に関する適切な投薬量についての文献において見出され得る。さらなる種々の態様において、調製物は、「予防有効量」；すなわち、疾患または状態の防止に有効な量で投与され得る。

10

【0036】

本明細書において使用されているとき、「剤形」は、対象への投与に好適な媒体、担体、ビヒクルまたはデバイスにおける薬理的に活性な材料を意味する。剤形は、本発明の、開示されている組成物、または開示されている作製方法の生成物を、薬学的に許容可能な賦形剤、例えば、保存料、緩衝剤、生理食塩水、またはリン酸緩衝生理食塩水と組み合わせ含み得る。剤形は、従来の薬学的製造及び配合技術を使用して作製され得る。剤形は、無機または有機緩衝剤（例えば、リン酸、炭酸、酢酸もしくはクエン酸のナトリウムもしくはカリウム塩）及びpH調整剤（例えば、塩酸、水酸化ナトリウムもしくはカリウム、酢酸もしくはクエン酸の塩、アミノ酸及びその塩）、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸、アルファートコフェノール）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン9-10ノニルフェノール、デオキシコール酸ナトリウム）、溶液及び／または低温／凍結安定剤（例えば、スクロース、ラクトース、マンニトール、トレハロース）、浸透圧調整剤（例えば、塩もしくは糖）、抗菌剤（例えば、安息香酸、フェノール、ゲンタマイシン）、消泡剤（例えば、ポリジメチルシロゾン）、保存料（例えば、チメロサル、2-フェノキシエタノール、EDTA）、ポリマー性安定剤及び粘度調整剤（例えば、ポリビニルピロリドン、ポロキサマー488、カルボキシメチルセルロース）ならびに共溶媒（例えば、グリセロール、ポリエチレングリコール、エタノール）を含み得る。注射可能な用途のために製剤化される剤形は、保存料と一緒に注射用滅菌生理食塩水溶液に懸濁されている、開示されている組成物または開示されている作製方法の生成物を含み得る。

20

30

【0037】

本明細書において使用されているとき、「キット」は、キットを構成する少なくとも2つの構成要素の集合を意味する。当該構成要素は、一緒になって所与の目的の機能性ユニットを構成する。個々のメンバーの構成要素は、一緒になってまたは別個に、物理的にパッケージングされていてよい。例えば、キットを使用するための説明書を含むキットは、他の個々のメンバーの構成要素と共に説明書を物理的に含んでも含んでいなくてもよい。代わりに、説明書は、紙形態、または、コンピュータ読取可能なメモリデバイスにおいて供給され得るもしくはインターネットウェブサイトからダウンロードされ得る電子形態のいずれかで別個のメンバーの構成要素として、あるいは、記録されている提示物として供給されてよい。

40

【0038】

本明細書において使用されているとき、「説明書（複数可）」は、キットに関する該当する材料または方法を説明する文書を意味する。これらの材料は、以下のうちのいずれの組み合わせを含んでもよい：背景情報、構成要素のリスト及びそれらの利用可能な情報（購入情報など）、キットを使用するための簡単または詳細なプロトコル、トラブルシューティング、参考文献、技術サポート、ならびに任意の他の関連文書。説明書は、キットと共に、あるいは、説明書は、紙形態、または、コンピュータ読取可能なメモリデバイス

50

において供給され得るもしくはインターネットウェブサイトからダウンロードされ得る電子形態のいずれかで別個のメンバーの構成要素として、あるいは、記録されている提示物として供給されてよい。説明書は、1つまたは複数の文書を含み得、将来の更新を含むことが意図されている。

【0039】

本明細書において使用されているとき、用語「治療剤」は、生物（ヒトまたは非ヒト動物）に投与されるとき、局所および／または全身作用によって、所望の薬理的、免疫原性、および／または生理的効果を誘発する、任意の合成または天然に生じる生物学的に活性な物質の化合物または組成物を含む。当該用語は、したがって、例えば、タンパク質、ペプチド、ホルモン、核酸、遺伝子構築物などの分子を含む、薬物、ワクチン、ならびに生物製剤と常套的にみなされる化合物または化学物質を包含する。治療剤の例は、周知の文献の参照、例えば、the Merck Index（第14版）、the Physicians' Desk Reference（第64版）、及びThe Pharmacological Basis of Therapeutics（第12版）において記載されており、限定することなく、薬；ビタミン；ミネラル栄養補助食品；疾患もしくは病気の処置、防止、診断、治療もしくは軽減に使用される物質；身体の構造もしくは機能に影響を及ぼす物質、または、生理学的環境に配置された後に生物学的に活性もしくはより活性になるプロドラッグを含む。例えば、用語「治療剤」は、主な治療領域の全てに使用される化合物または組成物、限定されないが、アジュバント；抗感染剤、例えば、抗生剤及び抗ウイルス剤；抗HIV剤、例えば、侵入阻害剤、融合阻害剤、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（NNRTI）、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（NRTI）、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、NCP7阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、及びインテグラーゼ阻害剤；鎮痛剤及び鎮痛剤の組み合わせ、食欲抑制剤、抗炎症剤、抗てんかん薬、局所及び全身麻酔薬、睡眠薬、鎮静薬、抗精神病薬、神経弛緩薬、抗鬱薬、抗不安薬、アンタゴニスト、ニューロン遮断剤、抗コリン及びコリン様作用薬、抗ムスカリン及びムスカリン様作用薬、抗アドレナリン作動薬、抗不整脈薬、抗高血圧剤、ホルモン、及び栄養物、抗関節炎薬、抗ぜんそく剤、抗けいれん薬、抗ヒスタミン剤、制嘔吐剤、抗新生物薬、かゆみ止め薬、解熱薬；鎮痙薬、循環器官用薬（カルシウムチャネル遮断薬、β-遮断薬、β-アゴニスト及び抗不整脈薬を含む）、抗高血圧薬、利尿剤、血管拡張剤；中枢神経系刺激薬；感冒薬；充血除去剤；診断；ホルモン；骨成長刺激薬及び骨吸収阻害剤；免疫抑制剤；筋弛緩薬；精神刺激薬；鎮静薬；精神安定剤；タンパク質、ペプチド、及びこれらのフラグメント（天然に生じる、化学的に合成された、または、組み換え技術によって産生されたもののいずれか）；ならびに核酸分子（2つ以上のヌクレオチドのポリマー形態、二本鎖-及び単鎖の両方の分子を含むリボヌクレオチド（RNA）またはデオキシリボヌクレオチド（DNA）のいずれか、遺伝子構築物、発現ベクター、アンチセンス分子など）、小分子（例えば、ドキシソルピシン）及び他の生物学的に活性な巨大分子、例えば、タンパク質及び酵素などを含む。上記剤は、獣医用途を含めた医療において、及び、例えば植物による農業において、ならびに他の領域において使用される生物学的に活性な剤であってよい。用語「治療剤」はまた、限定することなく、薬；ビタミン；ミネラル栄養補助食品；疾患もしくは病気の処置、防止、診断、治療もしくは軽減に使用される物質；または身体の構造もしくは機能に影響を及ぼす物質；または、所定の生理学的環境に配置された後に生物学的に活性もしくはより活性になるプロドラッグも含む。

【0040】

用語「薬学的に許容可能な」は、生物学的にまたは他の場合に望ましくないということがない、すなわち、許容可能でないレベルの望ましくない生物学的効果を引き起こさない、または有害に相互作用することのない材料を記載する。

【0041】

本明細書において使用されているとき、用語「薬学的に許容可能な担体」は、滅菌された水性または非水性の溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、ならびに、使用直前に滅菌注射可能な溶液または分散液に再構成するための滅菌粉末を指す。好適な水性及び非水性担体

、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例として、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、カルボキシメチルセルロース及びこれらの好適な混合物、植物油（例えば、オリーブ油）及び注射可能な有機エステル、例えば、オレイン酸エチルが挙げられる。適した流動性は、例えば、コーティング材料、例えば、レシチンの使用によって、分散液の場合には所要の粒径の維持によって、及び、界面活性剤の使用によって維持され得る。これらの組成物はまた、アジュバント、例えば、保存料、湿潤剤、乳化剤及び分散剤を含有していてもよい。微生物の作用の防止は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの包含によって確保され得る。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを含むことも望ましい可能性がある。注射可能な薬学的形態の持続的吸収は、剤、例えば、吸収を遅延させるモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンの包含によってもたらされ得る。注射可能なデポー形態は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド-ポリグルコリド、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）中で薬物のマイクロカプセル封入マトリクスを形成することによって作製される。薬物対ポリマー比及び用いられる具体的なポリマーの性質に応じて、薬物放出速度が制御され得る。デポー注射可能な製剤はまた、体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロ乳濁液に薬物を捕捉させることによって調製される。注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルタを通した濾過によって、または、使用直前に滅菌水もしくは他の滅菌注射可能な媒体に溶解もしくは分散され得る滅菌固体組成物の形態での滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。好適な不活性担体として、糖、例えば、ラクトースを挙げることができる。望ましくは、活性成分の粒子の少なくとも95重量%が、0.01～10マイクロメートルの範囲の有効粒径を有する。

10

20

【0042】

別途明確に記述されていない限り、本明細書に記載されているいずれの方法も、そのステップが特定の順序で実施されることを要求していると解釈されることは決して意図されていない。したがって、方法の請求項が、そのステップが続く順序を実際に列挙していない場合、または、他の場合には、特許請求の範囲または説明において、ステップが特定の順序に限定されるべきであると具体的に記述していない場合には、いずれの態様においても順序が推測されることは決して意図されていない。このことは：ステップの配列または操作可能なフローに関する論理の問題；文法構成または句読法に由来する明白な意味；及び本明細書に記載されている態様の数または種類を含めた、解釈に関するあらゆる可能な非表記の基準について適用できる。

30

【0043】

B. 局所用組成物

一態様において、インスリン及び薬学的に許容可能な局所用担体を含む局所用組成物を開示する。いくつかの態様によると、薬学的に許容可能な担体は、シアノアクリレートポリマー担体ではない。

【0044】

一態様において：（a）少なくとも2つの多糖ポリマーを含む粘膜接着性ポリマー担体；及び（b）インスリンを含む局所用組成物を開示する。

40

さらなる態様において、薬学的に許容可能な局所用担体は、粘膜接着性ポリマー担体である。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、少なくとも2つの多糖ポリマーを含む。さらにさらなる態様において、上記組成物は、粘膜接着性ポリマー担体及びインスリンから本質的になる。粘膜接着は、少なくとも一方が粘膜表面である、2つの材料間の接着として一般的に定義されている。過去数十年にわたって、粘膜薬物送達は、大きく注目されてきた。粘膜接着剤の剤形は、適用部位において長期の保持を可能にすることにより、改善された治療結果のための制御された薬物放出速度を付与するように設計されていてよい。粘膜表面への剤形の適用は、経口経路に適さない薬物分子、例えば、酸分解または広範な初回通過代謝を経るものに利益があり得る。剤形の粘膜接着能は、粘膜組織の性質及びポリマー性製剤の物理化学的特性を含めた様々な因子に依る。

50

【0045】

粘膜接着は、薬物送達用途において、種々の粘膜経路を通しての粘膜接着剤の剤形の滞留時間を延長するための新たな関心を最近示している。例えば、粘膜接着剤系の局所及び局部系は、向上した生体利用効率を示している。粘膜接着剤の薬物送達は、そのかなりの表面積及び高い血流量に起因して、迅速な吸収及び良好な生体利用効率を与える。粘膜を横断する薬物送達は、初回肝臓代謝を迂回して、消化管酵素の分解を回避する。そのため、粘膜薬物送達系は、ますます多くの医薬品の送達において価値のあるものとなり得る。

【0046】

さらなる態様において、薬学的に許容可能な局所用担体は、塩化亜鉛の局所用クリームである。塩化亜鉛の局所用クリームは、おむつかぶれを処置及び防止するために、ならびに、おむつ用途に起因して皮膚が刺激されかつ湿潤することから保護するために一般的に使用される。塩化亜鉛の局所用クリームの例として、限定されないが、Ammens Medicated、Balmex、Boudreauxs Butt Paste、Critical-Aid Skin Care Pack、Delazinc、Desitin、Hemorrodil、Lassars Paste、Medi-Paste、Periguard、Perishield、及びPrevacare Personal Protectiveが挙げられる。

【0047】

種々の態様において、本発明の局所用組成物は、局所用途に好適な任意の形態、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布剤、ゲル、ゼリーなどであってよい。これらの製剤は、当業者に公知の従来の加工方法を介して調製され得る。そのため、種々の態様において、薬学的に許容可能な担体は、クリーム、ローション、ゲル、発泡体、乳濁液、粘膜接着性ポリマー担体、スプレー、生理食塩水、水中5%のデキストロース(D5W)、乳酸リンゲル液、及び滅菌水から選択される。

【0048】

さらなる態様において、局所用組成物は、軟膏、ゲル、ゼリー、オイル、クリーム、ペースト、エアロゾルフォーム、エアロゾルスプレー、ローション、または粉末である。なおさらにさらなる態様において、局所用組成物は、ゲルである。

【0049】

さらなる態様において、有効量は、治療有効量である。なおさらにさらなる態様において、有効量は、予防有効量である。

さらなる態様において、局所用組成物は、哺乳動物に投与される。なおさらにさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。なおさらにさらなる態様において、ヒトは、患者である。

【0050】

さらなる態様において、局所用組成物は、皮膚の病気、例えば、火傷、疼痛、裂傷、水膨れ、虫刺され、術創、及び潰瘍などを処置するために使用される。なおさらにさらなる態様において、局所用組成物は、糖尿病性潰瘍を処置するために使用される。

【0051】

さらなる態様において、上記組成物は、添加剤をさらに含む。添加剤の例として、限定されないが、とりわけ、希釈剤、緩衝剤、結着剤、表面活性剤、潤沢剤、保湿剤、pH調整剤、保存料（酸化防止剤を含む）、乳化剤、閉塞剤、乳白剤、酸化防止剤、着色料、香料、ゲル化剤、増粘剤、安定剤、及び界面活性剤が挙げられる。

【0052】

開示されている組成物は、開示されている使用方法において用いられ得ることが理解される。

1. 粘膜接着性ポリマー担体

一態様において、開示されている組成物は、少なくとも2つの多糖ポリマーを含む粘膜接着性ポリマー担体を含む。多糖ポリマーの例として、限定されないが、アミロペクチン、プルラン、ヒアルロン酸ナトリウム、及びタマリンドキシログルカンが挙げられる。さら

10

20

30

40

50

なる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、プルラン、ヒアルロン酸ナトリウム、タマリンドキシログルカン、及びトウモロコシデンプンを含む。

【0053】

粘膜組織へのポリマー性材料の接着は、粘膜接着と称される (Andrewsら、(2009) Eur. J. Pharm. Biopharm. 71 (3): 505-518)。体組織への粘膜接着性ポリマーの付着は、体内への薬物の滞留時間を増加させ、患者のコンプライアンスを改善し易い。粘膜接着性ポリマーは、架橋ポリマーの場合におけるように、溶解するまでまたは粘膜自体が置き換わるまでのいずれかで、ムチンまたは組織層と依然として接触している (Leung and Joseph. Water soluble polymer bioadhesive drug delivery. ACS Symp. Series. 1991; Vol. 467, 350-366)。この概念は、眼の薬物送達系の滞留時間を延長するために元々は利用されていた；しかし、種々の標的となる薬物の送達、例えば、口腔、経口、経鼻、眼内、及び腔内薬物送達などを実施するために、この概念を利用する多くの試みがなされている (Sreenivas and Pai (2008) Trop. J. Pharm. Res. 7 (3): 1077-1088)。生体接着剤は、限定されないが、スプレー、ポンプ、ロゼンジ、錠剤、ゲル、チューインガム、及びパッチを含めた種々の剤形で設計される。粘膜接着性ポリマーは、その部位特異性、増加した滞留時間、改善された生体利用効率、初回の代謝の防止、及び酵素分解に起因して日ごとに関心を得ている (Andrewsら、(2009) Eur. J. Pharm. Biopharm. 71 (3): 505-518)。種々の態様において、粘膜接着性ポリマーは、親水性であり、非刺激性であり、良好な湿潤特性を有し、賦形剤と相溶性であり、保存期間の間の貯蔵において分解せず、安価であり、体からクリアランスされ易い。ゆえに、理論によって拘束されることを望まないが、この送達系の達成は、ムチン及び体組織への生体接着性ポリマーの相互作用の適した知識及び機構、粘膜の生体構造、ならびに粘液の組成に左右され易い。

【0054】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、少なくとも2つの多糖ポリマーを含む。多糖ポリマーの例として、限定されないが、キトサン、メチルセルロース、ヒアルロン酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、キサンタンガム、ジェランガム、グアーガム、及びカラギーナンが挙げられる。セルロース及びその誘導体は、そのフィルム形成能に加えて表面活性特性を有することが報告されている。カチオン性セルロース誘導体 (例えば、カチオン性ヒドロキシエチルセルロース) は、持続送達系の開発のために種々のアニオン性ポリマーと併用されている。

【0055】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、合成粘膜接着性ポリマーを含む。合成粘膜接着性ポリマーの例として、限定されないが、セルロース誘導体、ポリ(アクリル酸)ポリマー、ポリ(ヒドロキシエチルメチルアクリレート)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(ビニルピロリドン)、及びポリ(ビニルアルコール)が挙げられる。

【0056】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、天然粘膜接着性ポリマーを含む。天然粘膜接着性ポリマーの例として、限定されないが、トラガカント、アルギン酸ナトリウム、カラヤゴム、グアーガム、キサンタンガム、可溶性デンプン、ゼラチン、ペクチン、及びキトサンが挙げられる。

【0057】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、親水性ポリマー (すなわち、ポリマーは、水溶性である) を含む。これらのポリマーと共に展開されるマトリクスは、水性媒体中に投入されたときに、マトリクスの続いての溶解によって膨潤する。高分子電解質は、より高い粘膜接着特性を与える。親水性ポリマーの例として、限定されないが、ポロキサマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリ(ビニルアルコール)、及びポリ(ビニルピロリドン)が挙げられる。

【0058】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、ヒドロゲルを含む。ヒドロゲルは、その多孔質構造内に水を保持する能力を有する三次元架橋ポリマー鎖として定義され得る。ヒドロゲルの保水能は、ヒドロキシル、アミノ及びカルボキシル基のような親水性官能基の存在に主に起因する。薬物標的化に加えて、粘膜接着性ヒドロゲル系製剤もまた、水に溶解しにくい薬物の生体利用効率を改善するために使用される。

【0059】

種々の態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、皮膚を通過するインスリンの改善された放出及び改善された接着時間を付与する。そのため、理論によって拘束されることを望まないが、さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体を含む局所用組成物が皮膚組織の壁に一旦付着すると、粘膜接着性ポリマー担体内のポリマー性乳化剤が崩壊してインスリンを放出する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、所望の期間の間、所望の速度で放出される。

10

【0060】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、軟膏、ゲル、ゼリー、オイル、クリーム、ペースト、エアロゾルフォーム、エアロゾルスプレー、ローション、または粉末である。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、ゲルである。

【0061】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、イソマルト、グリセリン、ポロキサマー407、シメチコン、カルボマー、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、及びEDTAナトリウムのうちの1つ以上をさらに含む。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、イソマルト、グリセリン、ポロキサマー407、シメチコン、カルボマー、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、及びEDTAナトリウムをさらに含む。

20

【0062】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、MucLox（商標）である。さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約80重量%～約99重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約85重量%～約99重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約90重量%～約99重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約92重量%～約99重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約95重量%～約99重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約97重量%～約99重量%の量で存在する。

30

【0063】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約80重量%～約97重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約80重量%～約95重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約80重量%～約92重量%の量で存在する。

【0064】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約91重量%～約98重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約92重量%～約97重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約93重量%～約96重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約94重量%～約95重量%の量で存在する。

40

【0065】

さらなる態様において、多糖ポリマーは、プルラン、ヒアルロン酸ナトリウム、タマリンドキシログルカン、及びアミロペクチンから選択される。なおさらにさらなる態様において、多糖ポリマーは、プルラン、ヒアルロン酸ナトリウム、及びタマリンドキシログルカンから選択される。

50

【0066】

a. アミロペクチン

アミロペクチンは、植物において見出される、水溶性の多糖の高度分岐グルコースポリマーである。これは、デンプンの2つの構成要素のうちの1つである。アミロペクチンは、優れた生体接着性を付与する。この化合物を含む賦形剤組成物は、粘膜に付着している間、刺激を生じない。いくつかの態様において、アミロペクチンは、任意の食品用デンプン、例えばトウモロコシデンプン及びワキシージャガイモデンプンなどに由来する。

【0067】

b. プルラン

プルランは、 $\alpha-1, 4$; $\alpha-1, 6$ -グルカンとしても公知である、マルトトリオース単位からなる多糖ポリマーである。マルトトリオース中の3つのグルコース単位が $\alpha-1, 4$ -グリコシド結合によって接続されている一方で、連続したマルトトリオース単位が $\alpha-1, 6$ -グリコシド結合によって互いに接続されている。プルランは、*Aureobasidium pullulans* 菌によってデンプンから生成される。プルランは、多くの場合、フィルム形成剤として、及び、とりわけ、コーティングとして、艶出しのために使用される。プルランは、透明な、水溶性の、耐脂肪性の、低酸素透過性帯電防止フィルムを生じる。プルランはまた、優れた生体接着性も付与する。プルランを含む賦形剤組成物は、粘膜に対して強い付着を生じさせる。

【0068】

c. ヒアルロン酸ナトリウムまたはヒアルロン酸

ヒアルロン酸ナトリウムまたはヒアルロン酸 (HA) は、N-アセチル-d-グルコサミン及び β -グルクロン酸からなる、生分解性、生体適合性、非毒性、非免疫原性、特有の粘弾性、及び非炎症性の線状ポリアニオン系多糖である。これは、広範囲に及ぶ、化粧品、医療、及び薬学的用途を有する。これは、 $(1 \rightarrow 4)$ グリコシド間連結による、d-グルクロン酸及びN-アセチル-d-グルコサミンの二糖単位を含み、また、良好な粘膜接着特性も有する。これは、水と共にゲルを形成し、あらゆる脊椎動物及びいくつかの細菌において見出される。がんの標的化のためのポリマーとして使用されることに加えて、HAはまた、眼内、経肺、経鼻、脳、及び皮膚適用においても使用される (Liaoら、(2005) *Drug Deliv.* 12 (6): 327-342)。HAは、多くの場合、潤沢剤及び保湿剤として、賦形剤組成物内に含まれる。

【0069】

d. タマリンドキシログルカン

キシログルカンは、典型的にはヘミセルロースと称される多糖のグループのメンバーである。ヘミセルロースは、水によって可溶化されない植物細胞壁多糖であり；むしろ、水性アルカリ塩によって可溶化される。*Tamarindus indica* L. (マメ科) のキシログルカンは、粘膜癒着、粘膜接着、及び生体接着活性を示す粘度向上剤として記載されている。ゆえに、賦形剤組成物は、滞留時間を延長するときには、医薬品の全身送達のためのタマリンドキシログルカンを含み、そのため、医薬品の洗い出しを低減する。

【0070】

2. インスリン

一態様において、開示されている組成物は、インスリンを含む。インスリンは、膵臓の β 細胞によって産生されるホルモンであり、体の主な同化ホルモンであるとされている。これは、とりわけ、脂肪、肝臓、及び骨格筋細胞内への血液からのグルコースの吸収を促進することによって、炭水化物、脂肪、及びタンパク質の代謝を調節する。インスリンの攪乱は、インスリノーマ、メタボリックシンドローム、及び多嚢胞性卵巣症候群を含めた様々な障害に関連するが、主として糖尿病 (例えば、1型糖尿病及び2型糖尿病) に関連する。

【0071】

いくつかの異なるタイプのインスリンは、どの程度迅速に作動するか、いつピークになる

か、及び、どのぐらい長く続くかに応じて利用可能となる。具体的には、インスリンは、即効型（例えば、インスリングルリジン、インスリンリスプロ、及びインスリンアスパルト）、レギュラーまたは短時間作用型（例えば、Humulin R及びNovolin R）、中間型（例えば、Humulin N及びNovolin N）、または長時間作用型（例えば、インスリンデテミル及びインスリングラルギン）であり得る。インスリンは、異なるタイプの混合物として（すなわち、前混合されて；同時に）投与されてよい。代替的には、異なるタイプのインスリンは、別個に（すなわち、逐次的に）投与され得る。

【0072】

さらなる態様において、インスリンは、即効型、短時間作用型、長時間作用型、またはこれらの組み合わせである。

10

さらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約20重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約15重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約10重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約8重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約6重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約4重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約2重量%の量で存在する。

【0073】

20

さらなる態様において、インスリンは、約2重量%～約10重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約4重量%～約10重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、インスリンは、約6重量%～約10重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約8重量%～約10重量%の量で存在する。

【0074】

さらなる態様において、インスリンは、約2重量%～約9重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約3重量%～約8重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、インスリンは、約4重量%～約7重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約5重量%～約6重量%の量で存在する。

30

【0075】

3. 任意選択な添加剤

種々の態様において、開示されている組成物は、1つ以上の添加剤をさらに含む。そのため、一態様において、開示されている組成物は、抗感染剤、抗炎症剤、神経因性疼痛剤、及び血管拡張剤のうちの1つ以上をさらに含む。

【0076】

さらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約0.01重量%～約10重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約0.01重量%～約8重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約0.01重量%～約6重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約0.01重量%～約4重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約0.01重量%～約2重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約0.01重量%～約1重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約0.1重量%～約10重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約1重量%～約10重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約2重量%～約10重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約4重量%～約10重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約6重量%～約10重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、添加剤は、上記組成物の約8重量%～約10重量%の量で存在する。

40

50

【0077】

さらなる態様において、開示されている組成物は、抗感染剤をさらに含む。抗感染剤の例として、限定されないが、抗アメーバ薬（例えば、リン酸クロロキン、ヨードキノール、メトロニダゾール、パロモマイシン）、アミノグリコシド（例えば、ネオマイシン、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン）、駆虫薬（例えば、ベンゾイミダゾール、イベルメクチン、プラジカンテル、ピランテル）、抗真菌剤（例えば、テルビナフィン、アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギンナトリウム、フルシトシン、グリセオフルビン、ケトコナゾール、アムホテリシンB、ニスタチン、フルコナゾール、イサブコナゾニウム硫酸塩、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ポリコナゾール）、抗原虫薬（例えば、アトバクオン、ベンズニダゾール、ミルテホシン、ニタゾキサニド、ペンタミジンイセチオン、セクニタゾール、チニダゾール）、抗ウイルス剤（例えば、アシクロビル（アシクログアノシン）（全身）、ファムシクロビル、バラシクロビル、シドフォビル、エンテカビル、ホスカルネットナトリウム（ホスホノギ酸；PFA）、ガンシクロビル（DHPG）、C型肝炎ウイルス直接作用型抗ウイルス薬、レテルモビル、オセルタミビル、ペラミビル、リバビリン、リマンタジン塩酸塩、テルビブジン、バルガンシクロビル、ザナミビル、アデホビルジピボキシル、アマンタジン塩酸塩）、バシトラシン、カルバペネム（例えば、ドリペネム、エルタペネム、イミペネム－シラスタチン、メロペネム）、セファロスポリン（例えば、セファドロキシル、セファゾリン、セファレキシン、セフプロジル、セフロキシム、セフジニル、セフィキシム、セフォタキシム、セフポドキシム、セフトラジウム、セフトチブテン、セフトリアキソン、セフェピム、セフトロリン）、クロラムフェニコール、コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム、フルオロキノロン（例えば、シプロフロキサシン、ゲミフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン）、葉酸アンタゴニスト（例えば、トリメトプリム）、グリシルサイクリン（例えば、チゲサイクリン）、ケトライド（例えば、テリスロマイシン）、抗らい菌薬（例えば、ダブソン）、リンコサミド（例えば、クリンダマイシン、リンコマイシン）、リポ糖ペプチド（例えば、ダルババンシン、オリタババンシン、テラバンシン）、リポペプチド（例えば、ダプトマイシン）、マクロライド（例えば、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、フィダキソマイシン）、メテナミン、メトロニダゾール、モノバクタム（例えば、アズトレオナム）、ニトロフラン（例えば、ニトロフラントイン）、オキサゾリジノン（例えば、リネゾリド、リン酸テジゾリド）、ペニシリン（例えば、ペニシリンG、ペニシリンV、ジクロキサシリン、ナフシリン、オキサシリン、アモキシシリン、アモキシシリン／クラブラン酸カリウム、アンピシリン、アンピシリン／スルバクタム、ピペラシリン／タゾバクタムナトリウム、チカルシリン／クラブラン酸カリウム）、ポリミキシンB硫酸塩、リファキシミン、ストレプトグラミン（例えば、キヌプリスチン／ダルホプリスチン）、スルファジアジン、テトラサイクリン（例えば、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリン）、及びバンコマイシンが挙げられる。

【0078】

さらなる態様において、開示されている組成物は、抗炎症剤をさらに含む。抗炎症剤の例として、限定されないが、糖質コルチコイド（例えば、 β メタゾン、ブデソニド、コルチゾン、デフラザコート、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン）、NSAID（例えば、酢酸、例えば、ジクロフェナク、インドメタシン、スリダク、及びトルメチン；COX-2阻害剤、例えば、セレコキシブ；フェナム酸塩、例えば、メクロフェナム酸塩及びメフェナム酸；ナフチルアルカノン、例えば、ナブメトン；オキシカム、例えば、ピロキシカム及びメロキシカム；プロピオン酸、例えば、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、及びオキサプロジン；ピラノカルボン酸、例えば、エトドラク；ピロリジンカルボン酸、例えば、ケトロラク）、ならびにサリチル酸塩（例えば、アスピリン、トリサリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、サリチル酸マグネシウム、サルサレート）が挙げられる。

【0079】

さらなる態様において、開示されている組成物は、神経因性疼痛薬をさらに含む。神経病薬の例として、限定されないが、三環系抗鬱薬（例えば、アミトリプチリン）、抗けいれん薬（例えば、ガバペンチン）、局所麻酔薬（例えば、リドカイン）、コルチコステロイド、及びカブサイシクリームが挙げられる。

【0080】

さらなる態様において、開示されている組成物は、血管拡張剤をさらに含む。血管拡張剤の例として、限定されないが、アルプロスタジル、亜硝酸アミル、ジピリダモール、エポプロステノール、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、ニモジピン、ニトログリセリン、パパベリン、及びトラゾリンが挙げられる。

10

【0081】

C. 組成物を作製する方法

一態様において、開示されている局所用組成物を作製するための方法であって、インスリン及び薬学的に許容可能な局所用担体を合わせるステップを含む、上記方法を開示する。

【0082】

さらなる態様において、薬学的に許容可能な局所用担体は、粘膜接着性ポリマー担体である。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、少なくとも2つの多糖ポリマーを含む。

【0083】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、プルラン、ヒアルロン酸ナトリウム、タマリンドキシログルカン、及びトウモロコシデンプンを含む。

20

さらなる態様において、多糖ポリマーは、プルラン、ヒアルロン酸ナトリウム、タマリンドキシログルカン、及びアミロペクチンから選択される。なおさらにさらなる態様において、多糖ポリマーは、プルラン、ヒアルロン酸ナトリウム、及びタマリンドキシログルカンから選択される。

【0084】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約80重量%～約99重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約85重量%～約99重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約90重量%～約99重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約92重量%～約99重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約95重量%～約99重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約97重量%～約99重量%の量で存在する。

30

【0085】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約80重量%～約97重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約80重量%～約95重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約80重量%～約92重量%の量で存在する。

【0086】

さらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約91重量%～約98重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約92重量%～約97重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約93重量%～約96重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、粘膜接着性ポリマー担体は、約94重量%～約95重量%の量で存在する。

40

【0087】

さらなる態様において、インスリンは、即効型、短時間作用型、長時間作用型、またはこれらの組み合わせである。

さらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約20重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約15重量%の量で存在する

50

。さらにさらなる態様において、インスリンは、約 1 重量%～約 10 重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約 1 重量%～約 8 重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約 1 重量%～約 6 重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、インスリンは、約 1 重量%～約 4 重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約 1 重量%～約 2 重量%の量で存在する。

【0088】

さらなる態様において、インスリンは、約 2 重量%～約 10 重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約 4 重量%～約 10 重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、インスリンは、約 6 重量%～約 10 重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約 8 重量%～約 10 重量%の量で存在する。

10

【0089】

さらなる態様において、インスリンは、約 2 重量%～約 9 重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約 3 重量%～約 8 重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、インスリンは、約 4 重量%～約 7 重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約 5 重量%～約 6 重量%の量で存在する。

【0090】

一態様において、開示されている局所用組成物を作製するための方法であって、インスリンと担体とを合わせるステップを含む、上記方法を開示する。そのため、例えば、開示されている局所用組成物は、以下のように調製され得る：

20

1. 手を洗い、個人用防護具、例えば、グローブ、実験用白衣、マスク、ゴーグル及びヘアネットを着用する。
2. 配合／分注領域を 70% イソプロピル消毒用アルコールによって清浄する。
3. ボックスからインスリンを除去し、Nuair 粉末封じ込めフード下、70% イソプロピル消毒用アルコールでバイアルをスプレーし、乾燥させる。
4. 清浄な、適切なサイズのボトルに、インスリンを添加する。(インスリンは、シリンジ及びニードルを介して元の容器から取り出されなければならない)
5. 生理食塩水を添加して最終体積にする。
6. 30 秒間軽く振とうすることによって混合する。

30

【0091】

D. 組成物を使用する方法

本発明の開示されている局所用組成物は、皮膚の病気、例えば、火傷、疼痛、裂傷、水膨れ、虫刺され、術創、及び潰瘍など、ならびに眼の病気、例えば、眼疾患（例えば、糖尿病性網膜症、白内障、緑内障、及び糖尿病性黄斑浮腫）及び角膜上皮創傷などを処置または制御するのに有用である。

【0092】

創傷治癒は、典型的には 3 期に分割される：(1) 炎症期（中期から 2～5 日間）；(2) 増殖期（2 日～3 週間）；及び(3) 再生／成熟期（3 週間～2 年）。炎症期の際には、血管が損傷部位で収縮して、血小板が融合して出血を防止する。血小板は、接着性糖タンパク質：フィブリノゲン、フィブロネクチン、トロンボスポンジン、及びフォンヴィレブランド因子を介して、露出されているコラーゲン表面及び他の血小板に付着する。血小板は、他の重要な細胞を損傷部位に引きつける因子を放出する。好中球は、創傷に入って感染と闘い、マクロファージを引きつける。マクロファージは、次いで、壊死片を崩壊させ、創傷治癒に極めて重要である線維芽細胞応答を活性化させる。線維芽細胞は、創傷治癒に極めて重要である細胞外マトリクス（ECM）堆積及び創傷収縮に関与する。

40

【0093】

高いグルコース値は、創傷治癒を害することが示されている。具体的には、高いグルコース値での創傷治癒において、細胞壁は、硬質かつ剛性になり、創傷の表面に位置する小血管を通る血流を害する。この壁が、皮膚組織の発達に必要とされる赤血球の流れ及び浸透

50

を遅らせる。ゆえに、理論によって拘束されることを望まないが、局所部位の血糖を減少させることにより、損傷した部位の酸素との結合を向上させることにより、組織の回復を増大し得る。さらに、具体的には糖尿病性潰瘍に関しては、糖尿病が創傷内にグルコースを漏らしている。そのため、創傷のグルコース値は、全身のグルコース値を超えて著しく上昇する。

【0094】

障害を処置または制御するために、組成物は、これを必要とする対象、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトに投与される。対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモット、または齧歯動物であってよい。上記用語は、特定の年齢または性別を表してはいない。そのため、雄性であろうと雌性であろうと、成体及び新生児対象がカバーされることが意図されている。対象は、好ましくは哺乳動物、例えば、ヒトである。組成物を投与する前に、対象は、皮膚の病気、例えば、火傷、疼痛、裂傷、水膨れ、虫刺され、術創、及び潰瘍の処置の必要があると診断されていてよい。

10

【0095】

化合物または組成物は、局所投与を介して対象に投与され得る。投与は、連続的であっても間欠的であってもよい。調製物は、治療的に投与され得；すなわち、既存の疾患または状態を処置するために投与され得る。調製物はまた、予防的にも投与され得；すなわち、皮膚の病気、例えば、火傷、疼痛、裂傷、水膨れ、虫刺され、術創、及び潰瘍、または眼の病気、例えば、眼疾患（例えば、糖尿病性網膜症、白内障、緑内障、及び糖尿病性黄斑浮腫）ならびに角膜上皮創傷の防止のためにも投与され得る。

20

【0096】

組成物の治療有効量または投薬量は、広範な限界内で変動し得る。かかる投薬量は、投与されている具体的な組成物（複数可）及び処置されている状態、ならびに、処置されている患者を含めて、それぞれの具体的な場合において、個々の要件に調整される。概して、単回用量の組成物は、かかる量またはその約数を含んで、1日用量を構成することができる。投薬量は、あらゆる禁忌の事象において個々の医師によって調整され得る。投薬量は、変動し得、1日1回以上の用量投与で、1日または数日間投与され得る。

【0097】

さらなる態様において、対象は、哺乳動物である。なおさらにさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。

30

さらなる態様において、皮膚の病気は、火傷、疼痛、裂傷、水膨れ、虫刺され、術創、及び潰瘍から選択される。なおさらにさらなる態様において、皮膚の病気は、糖尿病性潰瘍である。

【0098】

さらなる態様において、眼の病気は、眼疾患及び角膜上皮創傷から選択される。なおさらにさらなる態様において、眼の病気は、眼疾患である。さらにさらなる態様において、眼疾患は、糖尿病性網膜症、白内障、緑内障、及び糖尿病性黄斑浮腫から選択される。なおさらにさらなる態様において、眼の病気は、角膜上皮創傷である。

【0099】

1. 処置方法

40

本明細書に開示されている化合物は、皮膚の病気、特に、糖尿病性潰瘍、及び／または眼の病気に関連する傷害を処置または制御するのに有用である。そのため、治療有効量の、開示されている組成物を、対象に投与することを含む方法を提供する。さらなる態様において、上記方法は、皮膚の病気を処置するための方法であってよい。なおさらにさらなる態様において、上記方法は、眼の病気を処置するための方法であってよい。

【0100】

a. 皮膚の病気の処置

一態様において、対象における皮膚の病気を処置するための方法であって、皮膚の病気に、有効量の開示されている局所用組成物を局所的に投与するステップを含む、上記方法を開示する。皮膚の病気の例として、限定されないが、火傷、疼痛、裂傷、水膨れ、虫刺さ

50

れ、術創、及び潰瘍が挙げられる。さらなる態様において、皮膚の病気は、潰瘍である。なおさらにさらなる態様において、皮膚の病気は、糖尿病性潰瘍である。

【0101】

一態様において、対象における外縁を有する皮膚の病気を処置するための方法であって：(a) 皮膚の病気から、または、外縁の約1インチ内側にある周囲組織から生体サンプルを得るステップ；(b) 生体サンプルにおいて、対象の血糖値を測定するステップ；及び(c) 抗生剤の投与、創面切除、オフローディング、血行再建、高圧酸素療法、創傷ケア製品の投与、陰圧創傷療法、またはこれらの組み合わせを介して創傷を管理するステップを含む、上記方法を開示する。

【0102】

一態様において、対象における外縁を有する皮膚の病気を処置するための方法であって、抗生剤の投与、創面切除、オフローディング、血行再建、高圧酸素療法、創傷ケア製品の投与、陰圧創傷療法、またはこれらの組み合わせを介して創傷を管理することを含み、対象が：(a) 皮膚の病気から、または、外縁の約1インチ内側にある周囲組織から生体サンプルを得るステップ；及び(b) 生体サンプルにおいて、対象の血糖値を測定するステップ；によって皮膚の病気の処置が必要であると既に同定されている、上記方法を開示する。

【0103】

そのため、例えば、皮膚の病気は、開示されている組成物を使用して、以下のように処置され得る：

1. 皮膚の病気を、洗浄布またはガーゼスポンジのいずれかによって、石鹼及び温水によって清浄する。清浄は、対象が容認するときには軽く擦ってよい。代替的には、皮膚の病気を、生理食塩水及びハイビクレンズによって湿らせたガーゼによって清浄することができる。また、清浄は、対象が容認するときには軽く擦ってよい。
2. 石鹼残余物が残らないように温水または生理食塩水で病気を完全に濯ぐ。
3. 局所用組成物をQ-Tipアプリケータに適用し病気の表面を当該組成物によって軽く被覆する。病気におけるドロドロしたものには適用しない。痂皮が存在する場合には、上記組成物を痂皮の縁部に及び痂皮の縁部の下に適用する。組成物は、痂皮の上部に適用される必要はない。
4. 病気を乾燥ガーゼで被覆する。ガーゼを、Kling、Kerlexロール、またはAceラップによってラップして固定する。ラップは、包帯を固定するが病気部位に圧力をかけないように緩く適用されるべきである。
5. 周囲の皮膚炎（発赤）があるときには、領域を乾燥させる（ラップを適用する必要はない）。

【0104】

さらなる態様において、対象は、投与ステップの前に、皮膚の病気の処置が必要であると診断されている。さらなる態様において、上記方法は、皮膚の病気の処置が必要である対象を同定するステップをさらに含む。

【0105】

さらなる態様において、対象は、投与ステップの前に、糖尿病の処置が必要であると診断されている。さらなる態様において、上記方法は、糖尿病の処置が必要である対象を同定するステップをさらに含む。

【0106】

さらなる態様において、対象は、哺乳動物である。なおさらにさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。

さらなる態様において、有効量は、対象の血糖値を減少させるのに有効な量である。なおさらにさらなる態様において、有効量は、対象の血糖値を少なくとも約5%減少させるのに有効な量である。さらにさらなる態様において、有効量は、対象の血糖値を少なくとも約10%減少させるのに有効な量である。なおさらにさらなる態様において、有効量は、対象の血糖値を少なくとも約15%減少させるのに有効な量である。なおさらにさらなる態様に

10

20

30

40

50

において、有効量は、対象の血糖値を少なくとも約 25 % 減少させるのに有効な量である。さらにさらなる態様において、有効量は、対象の血糖値を少なくとも約 50 % 減少させるのに有効な量である。なおさらなる態様において、有効量は、対象の血糖値を少なくとも約 75 % 減少させるのに有効な量である。なおさらにさらなる態様において、有効量は、対象の血糖値を少なくとも約 80 % 減少させるのに有効な量である。

【0107】

さらなる態様において、生体サンプルを得ることは、ランシングデバイス、シリンジを介して、または皮膚の病気を削ることを介してである。生体サンプルの例として、限定されないが、血液、血清、及び血漿が挙げられる。さらなる態様において、生体サンプルは、血液である。

10

【0108】

さらなる態様において、対象の血糖値は、対象の指から得られる生体サンプルにおいて測定される対象の血糖値を超える。

さらなる態様において、生体サンプルは、皮膚の病気から単離される。なおさらにさらなる態様において、生体サンプルは、周囲組織から単離される。

【0109】

さらなる態様において、周囲組織は、外縁から約 3 / 4 インチ以内である。なおさらにさらなる態様において、周囲組織は、外縁から約 1 / 2 インチ以内である。さらにさらなる態様において、周囲組織は、外縁から約 1 / 4 インチ以内である。

【0110】

さらなる態様において、対象の血糖値は、約 180 mg / d l 超である。なおさらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 200 mg / d l 超である。さらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 250 mg / d l 超である。なおさらなる態様において、対象の血糖値は、約 300 mg / d l 超である。なおさらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 350 mg / d l 超である。さらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 400 mg / d l 超である。なおさらなる態様において、対象の血糖値は、約 450 mg / d l 超である。なおさらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 500 mg / d l 超である。さらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 550 mg / d l 超である。なおさらなる態様において、対象の血糖値は、約 600 mg / d l 超である。

20

【0111】

さらなる態様において、創傷の管理は、抗生剤の投与、創面切除、オフローディング、血行再建、高圧酸素療法、創傷ケア製品の投与、陰圧創傷療法、先進的な湿潤創傷治療、またはこれらの組み合わせを介して創傷を管理することを介してである。

30

【0112】

さらなる態様において、創傷の管理は、抗生剤の投与を介してである。抗生剤の例として、限定されないが、リポペプチド、フルオロキノロン、リポ糖ペプチド、マクロライド、β-ラクタム、例えば、ペニシリン、セファロスポリン、モノバクタム、及びカルバペネム、リンコサミド、ストレプトグラミン、アミノグリコシド、キノロン、スルホンアミド、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、メトロニダゾール、チニダゾール、ニトロフラントイン、糖ペプチド、リポ糖ペプチド、オキサゾリジノン、リファマイシン、ポリペプチド、ならびにツベラクチノマイシンが挙げられる。

40

【0113】

さらなる態様において、創傷の管理は、創面切除を介してである。創面切除のタイプの例として、限定されないが、自己分解による、酵素による、手術による、機械的、及び、うじを介するものが挙げられる。

【0114】

さらなる態様において、創傷の管理は、オフローディングを介してである。

さらなる態様において、創傷の管理は、血行再建を介してである。

さらなる態様において、創傷の管理は、高圧酸素療法を介してである。

【0115】

50

さらなる態様において、創傷の管理は、創傷ケア製品の投与を介してである。創傷ケア製品の例として、限定されないが、創傷清拭剤、ポリウレタン発泡体、ヒドロゲル、透明フィルム、親水コロイド、親水ファイバ、アルギン酸塩、包帯、コラーゲン、リドカイン、及び血小板由来の成長因子が挙げられる。なおさらにさらなる態様において、創傷ケア製品は：（a）少なくとも2つの多糖ポリマーを含む粘膜接着性ポリマー担体；及び（b）インスリンを含む局所用組成物を含む。

【0116】

さらなる態様において、創傷の管理は、先進的な湿潤創傷治療を介してである。

b. 眼の病気の処置

一態様において、眼の病気の処置が必要であると既に同定されている対象において眼の病気を処置するための方法であって、対象の眼に、有効量の開示されている局所用組成物を局所的に投与するステップを含む、上記方法を開示する。一態様において、眼の病気の処置が必要であると既に同定されている対象において眼の病気を処置するための方法であって、対象の眼に、有効量の、インスリン及び担体を含む組成物を局所的に投与するステップを含む、上記方法を開示する。眼の病気の例として、限定されないが、眼疾患、例えば、糖尿病性網膜症、白内障、緑内障、及び糖尿病性黄斑浮腫（DME）、ならびに角膜上皮創傷などが挙げられる。さらなる態様において、眼の病気は、眼疾患である。なおさらにさらなる態様において、眼疾患は、糖尿病性網膜症、白内障、緑内障、及び糖尿病性黄斑浮腫（DME）から選択される。さらにさらなる態様において、眼の病気は、角膜上皮創傷である。

【0117】

一態様において、対象における眼の病気を処置するための方法であって、対象の眼に、有効量の開示されている局所用組成物を局所的に投与するステップを含み、対象が：（a）対象の眼から生体サンプルを得るステップ；及び（b）生体サンプルにおいて、対象の血糖値を測定するステップによって、眼の病気の処置が必要であると既に同定されている、上記方法を開示する。一態様において、対象における眼の病気を処置するための方法であって、対象の眼に、有効量の、インスリン及び担体を含む組成物を局所的に投与するステップを含み、対象が：（a）対象の眼から生体サンプルを得るステップ；及び（b）生体サンプルにおいて、対象の血糖値を測定するステップによって、眼の病気の処置が必要であると既に同定されている、上記方法を開示する。

【0118】

さらなる態様において、対象は、投与ステップの前に眼の病気の処置が必要であると診断されている。さらなる態様において、上記方法は、眼の病気の処置が必要である対象を同定するステップをさらに含む。

【0119】

さらなる態様において、対象は、投与ステップの前に糖尿病の処置が必要であると診断されている。さらなる態様において、上記方法は、糖尿病の処置が必要である対象を同定するステップをさらに含む。

【0120】

さらなる態様において、対象は：（a）対象の眼から生体サンプルを得るステップ；及び（b）生体サンプルにおいて、対象の血糖値を測定するステップ；によって眼疾患の処置が必要であると既に同定されている。

【0121】

さらなる態様において、対象は、哺乳動物である。なおさらにさらなる態様において、哺乳動物は、ヒトである。

さらなる態様において、上記組成物は、インスリン及び担体から本質的になる。インスリンの例として、限定されないが、Humalog（登録商標）、Humilin（登録商標）R、Novolog（登録商標）、Novolin（登録商標）R、Lantus（登録商標）、及びLevemir（登録商標）が挙げられる。さらなる態様において、インスリンは、即効型、短時間作用型、長時間作用型、またはこれらの組み合わせである。

【0122】

さらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約20重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約15重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約10重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約8重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約6重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約4重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約1重量%～約2重量%の量で存在する。

【0123】

さらなる態様において、インスリンは、約2重量%～約10重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約4重量%～約10重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、インスリンは、約6重量%～約10重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約8重量%～約10重量%の量で存在する。

10

【0124】

さらなる態様において、インスリンは、約2重量%～約9重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、インスリンは、約3重量%～約8重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、インスリンは、約4重量%～約7重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、インスリンは、約5重量%～約6重量%の量で存在する。

20

【0125】

理論によって拘束されることを望まないが、望ましい担体は、眼に刺激を与えない。そのため、許容可能な担体の望ましい特質は、等張であることを含み、低いE-値（例えば、インスリンのナトリウム当量）を有する。

【0126】

さらなる態様において、担体は、塩、例えば、塩化ナトリウムなどを含む。さらなる態様において、塩は、約0.1重量%～約5.0重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、塩は、約0.1重量%～約4.0重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、塩は、約0.1重量%～約3.0重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、塩は、約0.1重量%～約2.0重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、塩は、約0.1重量%～約1.0重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、塩は、約0.5重量%～約5.0重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、塩は、約1.0重量%～約5.0重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、塩は、約2.0重量%～約5.0重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、塩は、約3.0重量%～約5.0重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、塩は、約4.0重量%～約5.0重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、塩は、約0.5重量%～約2.0重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、塩は、約0.5重量%～約1.0重量%の量で存在する。

30

【0127】

さらなる態様において、塩は、担体の重量を基準にして、約0.5重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、塩は、担体の重量を基準にして、約0.6重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、塩は、担体の重量を基準にして、約0.7重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、塩は、担体の重量を基準にして、約0.8重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、塩は、担体の重量を基準にして、約0.9重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、塩は、担体の重量を基準にして、約1.0重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、塩は、担体の重量を基準にして、約1.1重量%の量で存在する。

40

【0128】

さらなる態様において、担体は、生理食塩水である。

50

さらなる態様において、担体は、約 80 重量%～約 99 重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、担体は、約 80 重量%～約 95 重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、担体は、約 80 重量%～約 90 重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、担体は、約 85 重量%～約 99 重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、担体は、約 90 重量%～約 99 重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、担体は、約 95 重量%～約 99 重量%の量で存在する。

【0129】

さらなる態様において、担体は、約 90 重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、担体は、約 91 重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、担体は、約 92 重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、担体は、約 93 重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、担体は、約 94 重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、担体は、約 95 重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、担体は、約 96 重量%の量で存在する。なおさらにさらなる態様において、担体は、約 97 重量%の量で存在する。さらにさらなる態様において、担体は、約 98 重量%の量で存在する。なおさらなる態様において、担体は、約 99 重量%の量で存在する。

10

【0130】

さらなる態様において、有効量は、予防有効量である。なおさらにさらなる態様において、有効量は、治療有効量である。

さらなる態様において、有効量は、対象の眼の血糖値を減少させるのに有効な量である。なおさらにさらなる態様において、有効量は、対象の眼の血糖値を少なくとも約 5 % 減少させるのに有効な量である。さらにさらなる態様において、有効量は、対象の眼の血糖値を少なくとも約 10 % 減少させるのに有効な量である。なおさらなる態様において、有効量は、対象の眼の血糖値を少なくとも約 15 % 減少させるのに有効な量である。なおさらにさらなる態様において、有効量は、対象の眼の血糖値を少なくとも約 25 % 減少させるのに有効な量である。さらにさらなる態様において、有効量は、対象の眼の血糖値を少なくとも約 50 % 減少させるのに有効な量である。なおさらなる態様において、有効量は、対象の眼の血糖値を少なくとも約 75 % 減少させるのに有効な量である。なおさらにさらなる態様において、有効量は、対象の眼の血糖値を少なくとも約 80 % 減少させるのに有効な量である。

20

【0131】

さらなる態様において、生体サンプルを得ることは、ランシングデバイス、シリンジを介して、または皮膚の病気を削ることを介してである。生体サンプルの例として、限定されないが、血液、血清、眼液（例えば、房水、硝子体液）、及び血漿が挙げられる。さらなる態様において、生体サンプルは、眼液である。

30

【0132】

さらなる態様において、対象の血糖値は、対象の指から得られる生体サンプルにおいて測定される対象の血糖値を超える。

さらなる態様において、生体サンプルは、眼の病気から単離される。なおさらにさらなる態様において、生体サンプルは、周囲組織から単離される。

【0133】

さらなる態様において、周囲組織は、外縁から約 3 / 4 インチ以内である。なおさらにさらなる態様において、周囲組織は、外縁から約 1 / 2 インチ以内である。さらにさらなる態様において、周囲組織は、外縁から約 1 / 4 インチ以内である。

40

【0134】

さらなる態様において、対象の血糖値は、約 180 mg / d l 超である。なおさらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 200 mg / d l 超である。さらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 250 mg / d l 超である。なおさらなる態様において、対象の血糖値は、約 300 mg / d l 超である。なおさらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 350 mg / d l 超である。さらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 400 mg / d l 超である。なおさらなる態様において、対象の血糖値は、約 45

50

0 mg / d l 超である。なおさらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 5 0 0 mg / d l 超である。さらにさらなる態様において、対象の血糖値は、約 5 5 0 mg / d l 超である。なおさらなる態様において、対象の血糖値は、約 6 0 0 mg / d l 超である。

【0135】

さらなる態様において、上記方法は、対象に抗生剤及び抗炎症剤から選択される少なくとも1つの剤を投与することをさらに含む。抗生剤の例として、限定されないが、リポペプチド、フルオロキノロン、リポ糖ペプチド、マクロライド、β-ラクタム、例えば、ペニシリン、セファロスポリン、モノバクタム、及びカルバペネム、リンコサミド、ストレプトグラミン、アミノグリコシド、キノロン、スルホンアミド、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、メトロニダゾール、チニダゾール、ニトロフラントイン、糖ペプチド、リポ糖ペプチド、オキサゾリジノン、リファマイシン、ポリペプチド、ならびにツペラクチノマイシンが挙げられる。抗炎症剤の例として、限定されないが、糖質コルチコイド（例えば、βメタゾン、ブデソニド、コルチゾン、デフラザコート、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン）、NSAID（例えば、酢酸、例えば、ジクロフェナク、インドメタシン、スリダク、及びトルメチン；COX-2阻害剤、例えば、セレコキシブ；フェナム酸塩、例えば、メクロフェナム酸塩及びメフェナム酸；ナフチルアルカノン、例えば、ナブメトン；オキシカム、例えば、ピロキシカム及びメロキシカム；プロピオン酸、例えば、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、及びオキサプロジン；ピラノカルボン酸、例えば、エトドラク；ピロリジンカルボン酸、例えば、ケトロラク）、ならびにサリチル酸塩（例えば、アスピリン、トリサリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、サリチル酸マグネシウム、サルサレート）が挙げられる。

10

20

【0136】

さらなる態様において、上記組成物及び剤は、逐次的に投与される。なおさらにさらなる態様において、上記組成物及び剤は、同時に投与される。

2. 対象におけるPAD4及び／またはNET活性を修飾する方法

一態様において、皮膚の病気を有する対象におけるペプチジルアルギニンデイミナーゼ（PAD4）及び／または好中球細胞外捕捉（NET）活性を修飾する方法であって、皮膚の病気に、有効量の開示されている局所用組成物を局所的に投与するステップを含む、上記方法を開示する。

30

【0137】

糖尿病では、好中球が活性化されて、創傷治癒の遅延において重要な因子である、ペプチジルアルギニンデイミナーゼ（PAD4）及び好中球細胞外捕捉（NET）を過剰に産生する。具体的には、NETの構成要素、好中球エラスターゼは、創傷マトリクスの分解を引き起こし得る。そのため、理論によって拘束されることを望まないが、PAD4及びNETの阻害は、創傷治癒への実行可能なアプローチであるはずである。

【0138】

インスリンは、51のアミノ酸からなり、5808DAの分子量を有するペプチドホルモンである。これは、膵臓におけるランゲルハンス島において自然に産生される。加えて、インスリンは、合成で生成され、糖尿病の管理のために世界中において何百万もが使用されている。インスリンは、グルコース制御におけるその役割が主に知られているが、他の効果も有する。例えば、インスリンは、好中球の機能害することによって急性の炎症反応を負に調節し、マクロファージの食作用活性及びマクロファージによるH₂O₂の産生を付随して向上させ、グルコースの代謝を増加させる。また、インスリンは、創傷への好中球遊走を害し、ひいてはNET及びPAD4の減少を引き起こす。研究により、NETの欠失がPAD4欠乏動物において菌血症（感染）を悪化させないことも示されている。このことは、インスリンが、微生物汚染の排除を助ける、マクロファージの食作用能の向上及びH₂O₂の産生の増加を引き起こすことに対する二次的なものであると推測される。研究により、糖尿病における創傷治癒を向上させる正味の阻害が、宿主を細菌感染に脆弱にさせないようにすることが示されている。

40

50

【0139】

インスリン1つのさらなる役割は、グルコースの代謝を増加させること、及び、グルタミナーゼのそれを減少させることである。グルタミナーゼは以下の反応を触媒する：



CNSのニューロンの軸索末端において、グルタミン酸塩は、最も豊富に使用されている興奮性神経伝達物質である。神経伝達のためにシナプスに放出された後、グルタミン酸塩は、星状膠細胞によって迅速に取り込まれ、グルタミンに変換される。グルタミンは、グルタミナーゼがシナプス小胞への投入のために変換してグルタミン酸塩に戻る、ニューロンのシナプス前末端に供給される。

【0140】

本明細書において、創傷に直接インスリンを局所適用することにより、創傷のグルコース値を減少させ、治癒を有意に向上させる。

さらなる態様において、修飾することは、阻害することである。さらなる態様において、修飾することは、減少させることである。

【0141】

さらなる態様において、対象は、哺乳動物である。なおさらにさらなる態様において、対象は、ヒトである。

さらなる態様において、対象は、投与ステップの前に、皮膚の病気の処置が必要であると診断されている。なおさらにさらなる態様において、上記方法は、皮膚の病気の処置が必要である対象を同定するステップをさらに含む。

【0142】

さらなる態様において、対象は、投与ステップの前に、糖尿病の処置が必要であると診断されている。

さらなる態様において、対象は、投与ステップの前に、PAD4及び／またはNET活性機能不全に関連する障害の処置が必要であると診断されている。なおさらにさらなる態様において、上記方法は、PAD4及び／またはNET活性機能不全に関連する障害の処置が必要である対象を同定するステップをさらに含む。さらにさらなる態様において、PAD4及び／またはNET活性機能不全に関連する障害は、糖尿病である。

【0143】

さらなる態様において、対象は、投与ステップの前に、PAD4及び／またはNET活性を修飾することが必要であると診断されている。なおさらにさらなる態様において、対象は、投与ステップの前に、PAD4及び／またはNET活性を阻害することが必要であると診断されている。

【0144】

3. 少なくとも1つの細胞におけるPAD4及び／またはNET活性を修飾する方法
一態様において、少なくとも1つの細胞を有する皮膚の病気におけるペプチジルアルギニンディミナーゼ（PAD4）及び／または好中球細胞外捕捉（NET）活性を修飾する方法であって、少なくとも1つの細胞を、有効量の開示されている局所用組成物と局所的に接触させることを含む、上記方法を開示する。

【0145】

さらなる態様において、修飾することは、阻害することである。なおさらにさらなる態様において、修飾することは、減少させることである。

さらなる態様において、細胞は、哺乳動物のものである。なおさらにさらなる態様において、細胞は、ヒトである。さらにさらなる態様において、細胞は、接触ステップの前に、哺乳動物から単離されている。

【0146】

さらなる態様において、接触させることは、対象への投与を介してである。

さらなる態様において、対象は、投与ステップの前にPAD4及び／またはNET活性の修飾が必要であると診断されている。なおさらにさらなる態様において、対象は、PAD4及び／またはNET活性機能不全に関連する障害の処置が必要であると診断されている

10

20

30

40

50

。

【0147】

4. 化合物の使用

一態様において、本発明は、開示されている組成物または開示されている方法の生成物の使用に関する。さらなる態様において、使用は、対象における皮膚の病気の処置のための薬剤の製造に関する。

【0148】

開示されている組成物及び生成物の使用も提供されている。一態様において、本発明は、少なくとも1つの開示されている組成物の使用に関する。さらなる態様において、使用される上記組成物は、開示されている作製方法の生成物である。

10

【0149】

さらなる態様において、上記の使用は、薬剤としての使用のための、治療有効量の、開示されている組成物または開示されている作製方法の生成物を含む医薬組成物を調製するためのプロセスに関する。

【0150】

さらなる態様において、上記の使用は、治療有効量の、開示されている組成物または開示されている作製方法の生成物を含む医薬組成物を調製するためのプロセスであって、薬学的に許容可能な担体が、治療有効量の組成物または開示されている作製方法の生成物と密に混合される、上記方法に関する。

20

【0151】

種々の態様において、上記の使用は、対象における皮膚の病気の処置に関する。一態様において、上記の使用は、対象がヒトであることを特徴とする。一態様において、上記の使用は、皮膚の病気が糖尿病性潰瘍であることを特徴とする。

【0152】

さらなる態様において、上記の使用は、対象における皮膚の病気の処置のための薬剤の製造に関する。

開示されている使用は、開示されている組成物、開示されている作製方法の生成物、方法、及びキットと併せて用いられ得ることが理解される。さらなる態様において、本発明は、哺乳動物における皮膚の病気の処置のための薬剤の製造における、開示されている組成物または開示されている生成物の使用に関する。さらなる態様において、皮膚の病気は、糖尿病性潰瘍である。

30

【0153】

5. 薬剤の製造

一態様において、本発明は、皮膚の病気を有する対象における皮膚の病気を処置するための薬剤の製造のための方法であって、治療有効量の、開示されている組成物または開示されている方法の生成物を薬学的に許容可能な担体または希釈剤と組み合わせることを含む、上記方法に関する。

【0154】

これらの適用に関しては、本方法は、動物、具体的には哺乳動物、より具体的にはヒトへの、皮膚の病気の処置に有効な治療有効量の組成物の投与を含む。動物、具体的にはヒトに投与される用量は、本発明の文脈において、合理的な時間枠にわたって動物における治療応答に影響するのに十分であるべきである。当業者は、投薬量が、動物の状態及び動物の体重を含めた様々な因子に依ることを認識するであろう。

40

【0155】

用量のサイズはまた、投与の経路、タイミング、及び頻度、ならびに、組成物の投与に不随するであろうあらゆる有害な副作用の存在、性質、及び程度、ならびに、所望の生理的効果によっても決定される。種々の症状または疾患の状態、特に、慢性の症状または疾患の状態が、複数回投与を含む長期の処置を必要とし得ることが当業者によって認識されよう。

【0156】

50

そのため、一態様において、本発明は、開示されている組成物または開示されている作製方法の生成物を、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と組み合わせることを含む、薬剤の製造に関する。

【0157】

6. キット

一態様において、本発明は、インスリン及び担体を含む局所用組成物、ならびに：（a）眼の病気を処置することが知られている剤；及び（b）眼の病気を処置するための説明書；のうちの1つ以上を含むキットに関する。眼の病気の例として、限定されないが、眼疾患、例えば、糖尿病性網膜症、白内障、緑内障、及び糖尿病性黄斑浮腫（DME）、ならびに角膜上皮創傷などが挙げられる。

10

【0158】

眼の病気を処置することが知られている剤の例として、限定されないが、アフリベルセプト、ラニビズマブ、散瞳薬、プリモニジン、アセタゾールアミド、ピロカルピン、ナドロール、メタゾラミド、アプラクロニジン、カルバコール、マイトマイシン、エコチオパートヨウ化物、デキサメタゾン、及びフルオシノロンが挙げられる。

【0159】

一態様において、本発明は、開示されている局所用組成物、ならびに：（a）皮膚の病気を処置することが知られている剤；及び（b）皮膚の病気を処置するための説明書；のうちの1つ以上を含むキットに関する。皮膚の病気の例として、限定されないが、火傷、疼痛、裂傷、水膨れ、虫刺され、術創、及び潰瘍が挙げられる。さらなる態様において、皮膚の病気は、潰瘍である。なおさらにさらなる態様において、皮膚の病気は、糖尿病性潰瘍である。

20

【0160】

皮膚の病気を処置することが知られている剤の例として、限定されないが、皮膚軟化剤、角質溶解薬、局所麻酔薬剤、局所かゆみ止め薬剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗炎症剤、抗寄生虫剤、創傷清拭剤、抗新生物薬剤、火傷処置剤、皮膚炎剤、乾癬剤、及び糖尿病性足潰瘍の処置に関して知られている剤が挙げられる。

【0161】

さらなる態様において、少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの剤は、共製剤化される。さらなる態様において、少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの剤は、共パッケージングされる。

30

【0162】

キットはまた、他の構成要素と共パッケージング、共製剤化、及び／または共送達される化合物及び／または生成物を含むこともできる。例えば、薬物製造業者、薬物再販売業者、医師、調合店、または薬剤師は、開示されている化合物及び／または生成物ならびに患者への送達のための別の構成要素を含むキットを提供することができる。

【0163】

開示されているキットは、開示されている化合物、生成物、及び医薬組成物から調製され得ることが理解される。開示されているキットは、開示されている使用方法と併せて用いられ得ることも理解される。

40

【0164】

上記の説明は、本開示を示して説明している。加えて、本開示は、上記で言及しているように、好ましい実施形態のみを示して説明しているが、種々の他の組み合わせ、変更、及び環境において使用することが可能であり、また、上記の教示及び／または該当する分野の能力もしくは知識に応じて、本明細書において表記されている本発明の概念の範囲内で変形及び変更することが可能であることが理解されるべきである。上記の本明細書に記載されている実施形態は、出願人によって知られている最も良好な形態を説明すること、ならびに、当業者が、かかるまたは他の実施形態において、また、具体的な用途またはその使用によって必要とされる種々の変更によって、本開示を利用することを可能にすることがさらに意図されている。したがって、上記の説明は、本発明を本明細書に開示されてい

50

る形式に限定することは意図されていない。また、添付の特許請求の範囲について、代替の実施形態を含むと解釈されることが意図されている。

【0165】

この明細書において引用されている全ての公開公報及び特許出願は、それぞれ個々の公開公報または特許出願が、参照により組み込まれることが具体的かつ個々に示されているかのごとく、参照により本明細書に組み込まれる。本開示と、参照により本明細書に組み込まれる任意の公開公報または特許出願との間で矛盾する事象においては、本開示が支配する。

【0166】

E. 実施例

以下の例は、ここで特許請求されている化合物、組成物、物品、デバイス及び／または方法がどのようになされかつ評価されるかの完全な開示及び説明を当業者に提供するように提示されており、また、本発明の純粋な例示であることが意図されていて、本発明者らが発明とみなしていることの範囲を限定することは意図されていない。（例えば、量、温度など）数に関する正確性を保証するために努力がなされているが、いくつかの誤差及び偏差が占められているはずである。別途示さない限り、部は重量部であり、温度は℃におけるものであるか、または周囲温度であり、圧力は、大気圧またはその付近である。

【0167】

上記の例は、本発明を説明するために本明細書において提供されており、本発明を限定するとして何ら解釈されるべきではない。実施例は、本発明を説明するために本明細書において提供されており、本発明を限定するとして何ら解釈されるべきではない。

【0168】

1. 局所用組成物の調製

1重量%～10重量%の量で存在する異なるタイプのインスリンを含有する一連の局所用組成物を調製した（以下の表1を参照されたい）。簡潔には、配合／分注領域を70%イソプロピル消毒用アルコールで清浄した。次いで、インスリンをボックスから除去し、バイアルを、Nuair粉末封じ込めフード下、70%イソプロピル消毒用アルコールでスプレーした後、乾燥させた。インスリンを次いでシリンジ及びニードルを介して元の容器から取り出し、清浄な適切なサイズの電子モルタルおよび乳鉢（EMP）の瓶に添加した。Mucolox（商標）を添加して所望の最終重量とした。組成物を低温設定（2）で45秒間、EMPを使用して混合した。

【0169】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

番号	インスリンタイプ	インスリン濃度 (単位／g)	Mucolox (商標) 濃度 (単位／g)
1	Humalog	1	99
2	Humalog	2	98
3	Humalog	3	97
4	Humalog	4	96
5	Humalog	5	95
6	Humalog	6	94
7	Humalog	7	93
8	Humalog	8	92
9	Humalog	9	91
10	Humalog	10	90
11	Humulin R	1	99
12	Humulin R	2	98
13	Humulin R	3	97
14	Humulin R	4	96
15	Humulin R	5	95
16	Humulin R	6	94
17	Humulin R	7	93
18	Humulin R	8	92
19	Humulin R	9	91
20	Humulin R	10	90
21	Lantus	1	99
22	Lantus	2	98
23	Lantus	3	97
24	Lantus	4	96
25	Lantus	5	95
26	Lantus	6	94
27	Lantus	7	93
28	Lantus	8	92
29	Lantus	9	91
30	Lantus	10	90

【0170】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

番号	インスリンタイプ	インスリン濃度 (単位／g)	Mucolox (商標) 濃度 (単位／g)
31	Levemir	1	99
32	Levemir	2	98
33	Levemir	3	97
34	Levemir	4	96
35	Levemir	5	95
36	Levemir	6	94
37	Levemir	7	93
38	Levemir	8	92
39	Levemir	9	91
40	Levemir	10	90
41	Novolin R	1	99
42	Novolin R	2	98
43	Novolin R	3	97
44	Novolin R	4	96
45	Novolin R	5	95
46	Novolin R	6	94
47	Novolin R	7	93
48	Novolin R	8	92
49	Novolin R	9	91
50	Novolin R	10	90
51	Novolog	1	99
52	Novolog	2	98
53	Novolog	3	97
54	Novolog	4	96
55	Novolog	5	95
56	Novolog	6	94
57	Novolog	7	93
58	Novolog	8	92
59	Novolog	9	91
60	Novolog	10	90

10

20

30

40

【0171】

2. 塩化亜鉛及びインスリンを含有する局所用組成物で処置された創傷部位の評価

患者は、下肢に血行不良を有する、57歳の極度の肥満の女性であった。この女性は、左脚に1年間超にわたって存在する創傷を有しており、治癒していなかった。脚自体が青く見え、創傷は、かなりの排膿によって深かった。医師は、持続する感染に起因して、この女性が脚を切断することを以前に薦めていた。フィンガースティックを介してこの患者の血糖値をチェックしたところ、この女性の血糖は創傷の治癒が起こっていることが予測される範囲内であった（すなわち、約110～約170、好ましくは約110～約140）ことを示した；しかし、創傷部位での直接のスティックでは、劇的に異なる血糖値（すな

50

わち、600超)であることが明らかになった。創傷を測定し、次いで、5～8単位のレギュラーインスリン及び約ティースプーン1杯のベビークリームを含有する組成物を創傷に適用した。適用後、ガーゼを上置き、次いで、創傷の周りをラップした。翌日、排膿がましてないかのように目視では見えた。前述同様に、フィンガースティックを介して血糖値をチェックしたところ、満足のいくものと見えたが、創傷部位でスティックを介して血糖値をチェックしたところ、前日より低くはあるが、高かった。5日目に、創傷が治癒し始め、かさぶたになった。局所高圧と同様に、酸素チューブを仮の帯具に適用し、創傷に設置した。帯具を依然としてその場所に1時間維持した。このとき、化合物を創傷に再び適用した。このプロセス(すなわち、酸素チューブによる仮の帯具、続いての組成物の適用)を1日1回継続した。4週目までに、創傷が完全に閉鎖し、創傷の周囲の組織が桃色及び健康に見えた。6週目までに、創傷が小さな傷痕となった。

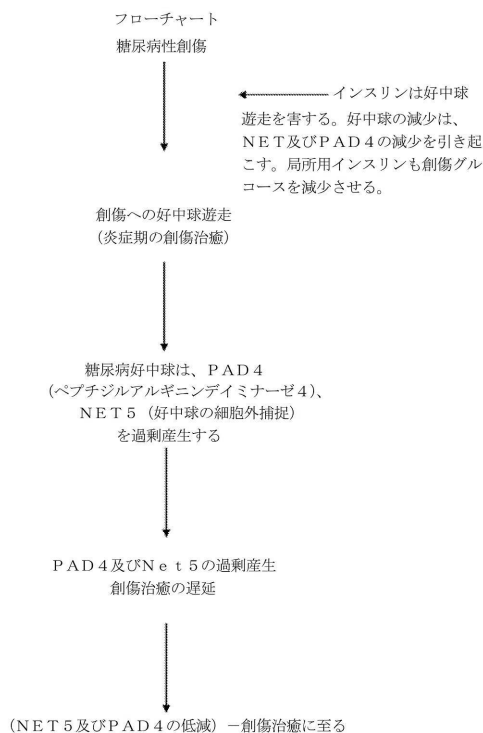
10

【0172】

種々の変更及び変形が本発明の範囲または精神から逸脱することなく本発明においてなされ得ることが当業者に明らかであろう。本発明の他の実施形態は、本明細書に開示されている本発明の明細書及び実施の考慮から当業者に明らかであろう。明細書及び実施例は、例示目的のみであるとされ、本発明の真の範囲及び精神は、以下の特許請求の範囲によって示されていることが意図されている。

【図面】

【図1】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 20/18808

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC - A61K 38/28; A61K 45/00 (2020.01)
 CPC - A61K 38/00; A61K 38/16; A61K 38/22

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)
 See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012/0003296 A1 (Shantha et al.) 5 January 2012 (05.01.2012) entirety of document especially para [0001], [0198]-[0199], [0206], [0221], [0236]	1-14, 19, 22-24
X	US 2015/0094260 A1 (Arava Bio-Tech LTD.) 2 April 2015 (02.04.2015) entirety of document especially para [0003], [0031], [0108], [0144], [0163]	30-31
X	US 2011/0294730 A1 (Shantha et al.) 1 December 2011 (01.12.2011) entirety of document especially para [0001], [0039], [0185], [0186]	1, 15, 17-18, 20-21
Y		16, 25-29
Y	RU 2203500 C2 (Mikrokhirugija et al.) 27 April 2003 (27.04.2003) entirety of document especially pg 2 para 3-4, Claims 2 and 3	16, 25-29
A	Novolog (RXList) 14 July 2017 (14.07.2017) retrieved from <https://web.archive.org/web/20170714054151/https://www.rxlist.com/novolog-drug.htm> entirety of document especially pg 5 para 1	1-31
A	US 2016/0220581 A1 (Komorowski et al.) 4 August 2016 (04.08.2016) entirety of document	1-31
A	Zagon et al. 'Use of Topical Insulin to Normalize Corneal Epithelial Healing in Diabetes Mellitus' Archives Ophthalmology September 2007 Volume 8 pg 1082-1088. Entirety of document.	1-31

☐ 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

"D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent 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

16 April 2020

Date of mailing of the international search report

27 MAY 2020

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Lee Young

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 27/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/12	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 中村 美樹

- (72)発明者 バイス、モナ イー。
アメリカ合衆国 3 0 5 6 5 ジョージア州 ニコルソン ファイアーソーン ポイント 4 0
- (72)発明者 セイラーズ、デイビッド エム。
アメリカ合衆国 3 0 6 0 6 ジョージア州 アセンズ キング アベニュー 1 9 5 ナンバー 2
- (72)発明者 ウッディ、ジョナサン
アメリカ合衆国 3 0 6 0 6 ジョージア州 アセンズ キング アベニュー 1 9 5 ナンバー 2
- (72)発明者 ウッド、ジェームズ ルイス
アメリカ合衆国 3 0 5 6 5 ジョージア州 ニコルソン ファイアーソーン ポイント 5 8
- (72)発明者 グリーソン、ジョシュア ゼット。
アメリカ合衆国 3 0 4 1 5 ジョージア州 ブルックレット アルダーマン ロード 1 7 7 9

F ターム (参考) 4C076 AA12 BB11 CC10 DD23
4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 DB34 DB52 MA02 MA05 NA14 ZA33
4C085 AA14 BB11 EE03
4C086 AA01 AA02 BC38 BC51 BC85 GA02 GA07 MA02 MA04 MA07
NA05 ZA33
4C206 AA01 AA02 FA05 HA22 MA02 MA04 MA11 NA05 ZA33