(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-522932
(P2023-522932A)
(43)公表日　令和5年6月1日(2023.6.1)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*35/60*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	35/60		４Ｃ０８３
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		４Ｃ０８７
Ａ６１Ｐ	*17/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02		４Ｃ０８８

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全169頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-563997(P2022-563997)
(86)(22)出願日　令和3年4月20日(2021.4.20)
(85)翻訳文提出日　令和4年12月19日(2022.12.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/028056
(87)国際公開番号　WO2021/216480
(87)国際公開日　令和3年10月28日(2021.10.28)
(31)優先権主張番号　63/013,167
(32)優先日　令和2年4月21日(2020.4.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522408016
オメザ・ホールディングズ・インコーポレイテッド
ＯＭＥＺＡ ＨＯＬＤＩＮＧＳ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国３４２３６フロリダ州サラソタ、サウス・オスプリー・アベニュー２５
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100150500
弁理士　森本 靖
(74)代理人　100176474
弁理士　秋山 信彦
(72)発明者　ベトル，グリスコム，ザ サード
アメリカ合衆国３４２３２フロリダ州サ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　海産油から構成される新規な無水組成物

(57)【要約】
本開示は、魚油または海藻油のような海産油；麻実油、キャノーラ油、亜麻仁油、またはカンナビジオールのような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪分を有する植物油；モノラウリン、セチルエステル、またはワックス；ならびに中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、適宜魚コラーゲンから構成される新規な局所用無水医薬組成物を記載する。組成物は、創傷、火傷、および皮膚状態を処置するのに有用である。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
海産油；９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油；１２～５０個の炭素原子を有する直鎖脂肪酸エステル；式Ｒ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ　CH_2－ＣＨ（ＯＨ）－CH_2ＯＨのモノグリセリド（式中、Ｒは、７～１１個の炭素原子のアルキル基である）；および中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、適宜コラーゲンから構成される局所用無水医薬組成物であって、前記植物油が、ＡＬＡ、ＳＤＡ、ＥＰＡ、およびＤＨＡから構成される９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有し、組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比が、約０．５～約１．５の範囲であり、加えて、コラーゲン不在下で、組成物がオイルまたはゲルである場合、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和が、４２ｗｔ％以上である、または、コラーゲン存在下で、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和が、２０ｗｔ％以上である、局所用無水医薬組成物。
【請求項２】
海産油が、魚油である、請求項１に記載の局所用組成物。
【請求項３】
魚油が、タラ肝油、海藻油、またはサケ油である、請求項２に記載の局所用組成物。
【請求項４】
モノグリセリドが、モノラウリンである、請求項１から３のいずれかに記載の局所用組成物。
【請求項５】
９ｗｔ％超のオメガ３脂肪含量を有する植物油が、麻実油、キャノーラ油、亜麻仁油、またはカンナビジオールである、請求項１から３のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項６】
９ｗｔ％超のオメガ３脂肪含量を有する植物油が、麻実油である、請求項５に記載の局所用組成物。
【請求項７】
直鎖脂肪酸エステルが、式：Ｒ１ＣＯＯＲ２を有し、Ｒ１およびＲ２が、直鎖である各アルキル基であり、Ｒ１およびＲ２の炭素原子数の和が、１１～４９の範囲である、請求項１から６のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項８】
直鎖脂肪酸エステルが、セチルエステルもしくはワックス、またはその組合せである、請求項１から６のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項９】
ワックスが、蜜蝋である、請求項８に記載の局所用組成物。
【請求項１０】
コラーゲンを含まず、透過因子が３．０以上であり、不透過因子が８．０超である、請求項１から９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項１１】
海産油含量が、約７ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約４ｗｔ％～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．５ｗｔ％～約３ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、２５ｗｔ％～７５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項１０に記載の局所用組成物。
【請求項１２】
海産油含量が、約９ｗｔ％～約２０ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約６ｗｔ％～約１５ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約６ｗｔ％～約１４ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約２８ｗｔ％～約７３ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．７５ｗｔ％～約２．５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項１１に記載の局所用組成物。

【請求項１３】
海産油が、約１０ｗｔ％～約１９ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約７ｗｔ％～約１４ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約８ｗｔ％～約１３ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約３１ｗｔ％～約６８ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約１ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項１２に記載の局所用組成物。
【請求項１４】
ＭＣＴが、海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量パーセントの和の約１倍～約５倍の量で存在する、請求項１０から１３のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項１５】
ＭＣＴが、海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量パーセントの和の約１倍～約４倍の量で存在する、請求項１４に記載の局所用組成物。
【請求項１６】
コラーゲンを含まず、透過因子が３．０以上であり、不透過因子が８．０以下である、請求項１から９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項１７】
海産油が、約８ｗｔ％～約３５ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約１０ｗｔ％～約３３ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約０．１ｗｔ％～約１ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約３０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．５ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項１６に記載の局所用組成物。
【請求項１８】
海産油が、約１０ｗｔ％～約３３ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約１１ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約０．３ｗｔ％～約０．８ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約３５ｗｔ％～約５５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．８ｗｔ％～約１．５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項１７に記載の局所用組成物。
【請求項１９】
海産油が、約１１．５ｗｔ％～約３０ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約１１．５ｗｔ％～約２８ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約０．５ｗｔ％～約０．７ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約３７ｗｔ％～約５３ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．９ｗｔ％～約１．１ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項１８に記載の局所用組成物。
【請求項２０】
ＭＣＴが、海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量パーセントの和の約１倍～約２倍の量で存在する、請求項１６から１９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項２１】
ＭＣＴが、海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量パーセントの和の約１．５倍～約２倍の量で存在する、請求項２０に記載の局所用組成物。
【請求項２２】
コラーゲンを含まず、透過因子が１．０未満であり、不透過因子が８．０以下である、請求項１から９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項２３】
海産油が、約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約０．１ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約２５ｗｔ％～約５０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．５ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲である、請求項２２に記載の局所用組成物。

【請求項２４】
海産油が、約２２ｗｔ％～約２８ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約２２ｗｔ％～約２８ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約０．３ｗｔ％～約１ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約２８ｗｔ％～約４５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．７ｗｔ％～約１．５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項２３に記載の局所用組成物。
【請求項２５】
海産油が、約２３ｗｔ％～約２７ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約２３ｗｔ％～約２７ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約０．５ｗｔ％～約０．７ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約３０ｗｔ％～約４２ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．８ｗｔ％～約１．２ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項２４に記載の局所用組成物。
【請求項２６】
海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油のｗｔ％の和が、ＭＣＴの重量％の約１倍～約２倍である、請求項２２から２５のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項２７】
海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油のｗｔ％の和が、ＭＣＴの重量％の約１．２倍～約１．８倍である、請求項２６に記載の局所用組成物。
【請求項２８】
海産油の９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油に対する重量比が、約０．５：１～約１．５：１の範囲である、請求項１０から２７のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項２９】
海産油の９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油に対する重量比が、約１：１．３～約１．３：１の範囲である、請求項２８に記載の局所用組成物。
【請求項３０】
透過因子が１未満であり、不透過因子が８超である、請求項１から９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項３１】
海産油が、約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約７ｗｔ％～約１４ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約２０ｗｔ％～約４０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．８ｗｔ％～約１．７ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項３０に記載の局所用組成物。
【請求項３２】
海産油が、約２２ｗｔ％～約２８ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約２２ｗｔ％～約２８ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約８ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約２５ｗｔ％～約３５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約９ｗｔ％～約１３ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項３１に記載の局所用組成物。
【請求項３３】
海産油が、約２４ｗｔ％～約２７ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪含量を有する植物油が、約２４ｗｔ％～約２７ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約９ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約２８ｗｔ％～約３３ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約１０ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項３２に記載の局所用組成物。
【請求項３４】
海産油の９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油に対する重量比が、約１：１．５～約１．５：１の範囲である、請求項３１から３３のいずれか一項に記載の局所用組

成物。
【請求項３５】
１０個超の炭素原子を有する飽和脂肪酸を含み、組成物に存在する量が、１０ｗｔ％超である、請求項１から３４のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項３６】
組成物に存在するオメガ３脂肪酸の和が、１０ｗｔ％超である、請求項１から３５のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項３７】
コラーゲンが存在し、透過因子が１．０以上である、請求項１から９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項３８】
不透過因子が８．０以上である、請求項３７に記載の局所用組成物。
【請求項３９】
海産油が、約３ｗｔ％～約１５ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約３ｗｔ％～約１５ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約２ｗｔ％～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約１０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．３ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲンが、約３５ｗｔ％～約４５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項３７または３８に記載の局所用組成物。
【請求項４０】
海産油が、約４ｗｔ％～約１４ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約４ｗｔ％～約１４ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約３ｗｔ％～約１３ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約１３ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．６ｗｔ％～約８ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲンが、約３８ｗｔ％～約４３ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項３７から３９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項４１】
海産油が、約５ｗｔ％～約１２ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約５ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約４ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約１５ｗｔ％～約２５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．８ｗｔ％～約６ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲンが、約４０ｗｔ％～約４３ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項４０に記載の局所用組成物。
【請求項４２】
コラーゲンが存在し、透過因子が１．０以上であり、不透過因子が８．０未満である、請求項３７に記載の局所用組成物。
【請求項４３】
コラーゲンが存在し、透過因子が１．０以上であり、不透過因子が１０．０以上である、請求項１から９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項４４】
海産油が、約８ｗｔ％～約１６ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約２～約１６ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約２ｗｔ％～１８ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約１０～約２５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．５～約９ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲンが、約３０～約５０ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項４３に記載の局所用組成物。
【請求項４５】
海産油が、約９～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、約３．５～約１４ｗｔ％の範囲の量で存在し、モノグリセリドが、約３ｗｔ％～約１５ｗｔ％の範囲であり、ＭＣＴが、約１２～約２２ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．８～約７．０ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲ

ンが、約３５～約４５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項４４に記載の局所用組成物。
【請求項４６】
海産油が、約１０ｗｔ％～約１３ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、製剤の約４．５～１３ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドが、約４～約１３ｗｔ％の範囲であり、ＭＣＴが、約１４～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルが、約０．９～約６ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲンが、約３８～約４３ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項４５に記載の局所用組成物。
【請求項４７】
海塩もしくはアスコルビン酸（ａｓｃｏｒｂｉｃ）パルミテート、またはその両方が、さらに存在する、請求項３７から４６のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項４８】
１０個超の炭素原子を有する飽和脂肪酸を含み、組成物に存在する量が、１０ｗｔ％超である、請求項３７から４７のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項４９】
存在するオメガ３脂肪酸の和が、１０ｗｔ％超である、請求項３７から４８のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項５０】
９ｗｔ％未満のオメガ３脂肪酸含量を有する１つまたは複数の植物油が、さらに存在する、請求項１から４９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項５１】
９ｗｔ％未満のオメガ３脂肪酸を有する１つまたは複数の植物油が、パーム油、ヤシ油、もしくはコロイド状オートミール、またはその組合せである、請求項５０に記載の局所用組成物。
【請求項５２】
鎮痛剤が、さらに存在する、請求項１から５１のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項５３】
鎮痛剤が、ベンゾカイン、リドカイン、ブピバカイン、クロロプロカイン、ジブカイン、エチドカイン、メピバカイン、テトラカイン、ジクロニン、ヘキシルカイン、プロカイン、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルベンゼトニウム、および塩化ベンザルコニウム、コカイン、ケタミン、プラモキシン、フェノール、または薬学的に許容されるその塩である、請求項５２に記載の局所用組成物。
【請求項５４】
タラ肝油、麻実油、モノラウリン、セチルエステル、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、ゲル化局所用組成物であって、前記混合物が、３ｗｔ％以下のＣ１８：０トリグリセリド濃度を有し、前記組成物が、無水物で均質であり、１～３の範囲で組成物に存在する飽和（Ｃ８＋Ｃ１０）トリグリセリドの重量の和／不飽和トリグリセリドの重量の総和の重量比を有し、組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡの重量の和）の比が、約０．５～約１．５の範囲であり；モノラウリンの量が、組成物の６ｗｔ％超であり、存在するＭＣＴの量が、３０ｗｔ％超である、ゲル化局所用組成物。
【請求項５５】
組成物に存在する飽和（Ｃ８＋Ｃ１０）トリグリセリドの重量の和／Ｃ１０超の不飽和トリグリセリドの重量の総和の重量比が、約１．２～約３である、請求項５４に記載の局所用組成物。
【請求項５６】
組成物に存在する飽和（Ｃ８＋Ｃ１０）トリグリセリドの重量の和／Ｃ１０超の不飽和トリグリセリドの重量の総和の重量比が、約１．５～約２．１である、請求項５５に記載の局所用組成物。
【請求項５７】
組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡの重量の和）

の比が、０．６～約１．３の範囲である、請求項５４から５６のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項５８】
組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡの重量の和）の比が、０．９～約１．１の範囲である、請求項５４から５７のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項５９】
組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡの重量の和）の比が、約１である、請求項５４から５８のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項６０】
Ｃ：１８．０の脂肪酸が、３ｗｔ％未満の量で組成物に存在する、請求項５４から５９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項６１】
Ｃ：１８．０トリグリセリドの脂肪酸が、２．５ｗｔ％未満の量で組成物に存在する、請求項５４から６０のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項６２】
Ｃ：１８．０トリグリセリドの脂肪酸が、１ｗｔ％未満の量で組成物に存在する、請求項５４から６１のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項６３】
タラ肝油が、約５ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から６２のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項６４】
タラ肝油が、約８～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から６３のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項６５】
タラ肝油が、約１０～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から６４のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項６６】
アサ油が、約５ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から６５のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項６７】
アサ油が、約８～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から６６のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項６８】
アサ油が、約１０～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から６７のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項６９】
ＭＣＴが、６０ｗｔ％未満の量で存在する、請求項５４から６８のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項７０】
ＭＣＴが、約３０ｗｔ％～約６５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から６９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項７１】
ＭＣＴが、約３５～約５５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から７０のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項７２】
ＭＣＴが、約４０～約５０ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から７１のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項７３】
セチルエステルが、約０．５重量％～３重量％の範囲の量で存在する、請求項５４から

７２のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項７４】
セチルエステルが、組成物の約０．８重量％～２．２重量％の範囲の量で存在する、請求項５４から７３のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項７５】
セチルエステルが、約１．０～約２．０ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から７４のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項７６】
セチルエステルが、約２ｗｔ％で存在する、請求項５４から７５のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項７７】
モノラウリンが、約７～約１２ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から７６のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項７８】
モノラウリンが、約８．５～約１０．５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から７７のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項７９】
モノラウリンが、約９～約１０ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から７８のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項８０】
モノラウリンが、組成物の約９．５ｗｔ％で存在する、請求項５４から７９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項８１】
パーム油が、約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から８０のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項８２】
パーム油が、約８～約１８ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から８１のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項８３】
パーム油が、約１０～１５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から８２のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項８４】
ヤシ油が、約３ｗｔ％～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から８３のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項８５】
ヤシ油が、約５～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から８４のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項８６】
ヤシ油が、約１０～約１３ｗｔ％の範囲の量で存在する、請求項５４から８５のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項８７】
パーム油のヤシ油に対する重量比が、約４：１～約０．５：１の範囲である、請求項５４から８６のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項８８】
パーム油のヤシ油に対する重量比が、約３．５：１～約０．８：１の範囲である、請求項５４から８７のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項８９】
パーム油のヤシ油に対する重量比が、約２：１～約１：１の範囲である、請求項５４から８８のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項９０】

パーム油のヤシ油に対する重量比が、約１：１である、請求項５４から８９のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項９１】
タラ肝油が、約５ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、アサ油が、約５ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、パーム油が、約５～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在し、ヤシ油が、約３～２０ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴが、約３０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の範囲の量で存在し、セチルエステルが、約０．５～約３．０ｗｔ％の範囲の量で存在し、モノラウリンが、約７ｗｔ％～約１１ｗｔ％の範囲の量で存在し、タラ肝油、麻実油、モノラウリン、セチルエステル、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油の重量の和が、組成物に対して約８０ｗｔ％～１００ｗｔ％の範囲である、請求項５４に記載の局所用組成物。
【請求項９２】
約２６ｍＮ／ｍ～約３０ｍＮ／ｍの範囲の表面張力を有する、請求項５４から９１のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項９３】
約２７ｍＮ／ｍ～約２９ｍＮ／ｍの範囲の表面張力を有する、請求項５４から９２のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項９４】
約３１～約３２ｍＮ／ｍの範囲の表面張力を有する、請求項５４から９３のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項９５】
タラ肝油、麻実油、モノラウリン、セチルエステル、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油の重量の和が、約９０～１００ｗｔ％の範囲である、請求項５４から９４のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項９６】
タラ肝油、麻実油、モノラウリン、セチルエステル、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油の重量の和が、約９５～１００ｗｔ％の範囲である、請求項５４から９５のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項９７】
パーム油のヤシ油に対する重量比が、およそ３：１である、請求項５４から９６のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項９８】
香料が、さらに存在する、請求項１から９７のいずれか一項に記載の局所用組成物。
【請求項９９】
オイルＤ、ＯｍｅｚａゲルＣＳ１、ＯｍｅｚａゲルＣＳ１ｃ、ＯＭＥＺＡゲルＡＦ、コラーゲンマトリックスＤＦ、ＯＭＥＺＡ乾癬寛解ゲル－ＣＳ３ａ、ＯＭＥＺＡ局所用鎮痛ゲル－ＣＳ４、ＯＭＥＺＡ深部疼痛寛解剤－ＣＮ、ＯＭＥＺＡ睡眠補助剤－ＰＭ、ＯＭＥＺＡ局所用補給剤－Ｄスプレー、コラーゲンマトリックスＤＤ、コラーゲンアクネマトリックスＤＥスキンポリッシュ、ＯＭＥＺＡアクネ－Ｆ、ＯＭＥＺＡ経皮用ホメオパシー剤－ＲＧ４、ＯＭＥＺＡ皮内用ホメオパシー剤－ＲＧ５、ＯＭＥＺＡ　ＧＯＪＯ　Ｅ、Ｏｍｅｚａ創傷周囲保護剤Ａ８、Ｏｍｅｚａ創傷面洗浄剤－Ｃスプレー、Ｏｍｅｚａ創傷面洗浄剤－Ｄリドカインスプレー、Ｏｍｅｚａバンドル、コラーゲンマトリックスＣＺ、コラーゲンマトリックスＣＺ３、コラーゲンマトリックスＣＺ４、ＨＭ２、ＨＭ３、またはＫ１ａである、局所用無水組成物。
【請求項１００】
重量で、

【表１】

MCTオイル	32.14%
C8 FFA	0.79%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
ヤシ油	29.70%
アサ油	13.20%
タラ肝油	12.64%
香料	0.03%.

を含む、局所用無水組成物。

【請求項１０１】

重量で、

【表２】

MCTオイル	29.05%
C8 FFA	1.20%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
RBDパーム油 - CP6	19.00%
ヤシ油	13.00%
アサ油	13.15%
タラ肝油	13.00%
香料-B	0.10%.

を含む、局所用無水組成物。

【請求項１０２】

重量で、

【表３】

MCTオイル	47.97%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
RBDパーム油 - CP6	16.10%
ヤシ油	5.24%
アサ油	10.09%
タラ肝油	10.00%
香料-B	0.10%.

を含む、局所用無水組成物。

【請求項１０３】

重量で、

【表４】

MCTオイル	39.34%
C8 FFA	0.68%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
RBDパーム油 - CP6	9.00%
ヤシ油	13.00%
アサ油	13.38%
タラ肝油	13.00%
香料-B	0.10%

を含む、局所用無水組成物。

【請求項１０４】

重量で、

【表５】

MCTオイル	32.14%
C8 FFA	0.79%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
ヤシ油	29.70%
アサ油	13.20%
タラ肝油	12.64%
香料-B	0.03%.

を含む、局所用無水組成物。

【請求項１０５】

重量で、

【表６】

MCTオイル	47.00%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
粗製ヤシ油	5.24%
RBDパーム油 - CP6	16.10%
アサ油	10.09%
タラ肝油	10.00%
香料-B	0.07%.

を含む、局所用無水組成物。

【請求項１０６】

高粘度ゲルである、請求項５４から１０４または１００から１０５のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項１０７】

低粘度ゲルである、請求項５４から１０４または１００から１０５のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項１０８】
対象の皮膚の火傷または皮膚状態を処置する方法であって、請求項１から１０７のいずれか一項に記載の局所用組成物を、火傷または皮膚状態を有する皮膚の領域およびその創傷周囲に局所塗布することを含む、方法。
【請求項１０９】
皮膚を保湿する方法であって、対象の皮膚に、請求項１から１０７のいずれか一項に記載の局所用組成物を毎日塗布することを含む、方法。
【請求項１１０】
請求項１から１０７のいずれか一項に記載の局所用組成物を含む、化粧品組成物。
【請求項１１１】
ドライアイ症候群を処置する方法であって、ドライアイの基部に、請求項１から１０７のいずれか一項に記載の組成物を塗布することを含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、魚油または海藻油のような海産油、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油、ＭＣＴ（中鎖トリグリセリド）、モノラウリンのようなモノグリセリド、ならびにセチルエステルおよび／またはワックスのような直鎖脂肪酸エステル、適宜、創傷、火傷、および皮膚状態を処置するためのコラーゲンから構成される局所用無水組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
タラ肝油、サケ油、および海草のような海藻由来の油を含む海産油は、構成要素の中でもオメガ３脂肪酸を含有するが、オメガ３脂肪酸は、炎症が根本原因である疾患および状態の処置に関連し得る様々な抗炎症効果および免疫調節効果を有する。炎症は、有害な刺激を除去し、治癒プロセスを開始することを目的とする自己防衛での身体の試みである。炎症は、２種類の炎症：急性炎症および慢性炎症に分けることができる。急性炎症は、組織損傷に応答して速やかで迅速に開始する短期的な炎症である。急性炎症の例として、急性気管支炎および急性虫垂炎が挙げられる。慢性炎症は、炎症プロセスの間に同時に起こる組織の破壊と修復を特徴とする炎症の部位に存在する細胞の種類の進行するずれを含む緩慢で長期的な炎症応答である。慢性炎症の例として、限定されないが、原因である薬剤の排出不全、自己抗原への自己免疫応答、および持続する低強度の慢性刺激が挙げられる。しかし、慢性炎症は、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、がん、アテローム性動脈硬化症、アルツハイマー病（ＡＤ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）などのような重度の疾患に成熟し得る。
【０００３】
オメガ３脂肪酸は、誕生する前も含めて、いかなる段階で生命に必須である。これらは、体内の各細胞の膜の必須な構築物であり、その存在は、適切な細胞膜を保持する必要性がある。これらはまた、多くの生物学的機能の調節に寄与する。
【０００４】
超長鎖オメガ３ポリ不飽和脂肪酸（ＰＵＦＡ）の最も豊富な食事源は、魚油および海藻油のような海産油に由来する。脂肪酸は、食事脂肪の構築物であり、トリグリセリドの形態において実質的に貯蔵される。しかし、体は、ポリ不飽和脂肪酸を産生することはできず、これらを食事源または栄養補助食品から得る必要がある。オメガ３ファミリーに存在する４つの脂肪酸は、アルファ－リノレン酸（ＡＬＡ）、ステアリドン酸（ＳＤＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、およびドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）を含む。ＡＬＡは、例えば、クルミ、いくつかの種類のマメ、麻実油、およびオリーブ油で見出される。ＥＰＡ、ＳＤＡ、およびＤＨＡは、魚油を含む魚および海藻、ならびに栄養補助食品で見出される。これらのオメガ３脂肪酸は、創傷、火傷、および皮膚状態を処置するのに有用である。

【０００５】
ＢｏｓｔｏｎのＢｒｉｇｈａｍ ａｎｄ Ｗｏｍｅｎ’ｓ Ｈｏｓｐｉｔａｌでの最近の研究により、オメガ３脂肪酸が、本来の脂肪酸自体より１０，０００倍強力である化合物に実際には変換することが明らかになった。これらの化合物はレゾルビンを含むが、これは、体内の炎症応答を終了させる助けとなる。レゾルビンおよびプロテクチンは、ＥＰＡおよびＤＨＡに由来する酸化した代謝物であり、炎症応答は必要がなくなると炎症性細胞を除去し、組織を回復するのに寄与する分子機構の一部は終了する。アスピリン処置が、ＥＰＡおよびＤＨＡが強力な抗炎症シグナルを担持するレゾルビンに変換することを向上させること示している。その効果が発揮される機構は、まだ論争の主題であるが、これは、ナノモルおよびピコモルの範囲での濃度でさえ、これらの酸化した代謝物が強力な抗炎症作用および免疫調節作用を有するという重要な役割を担う可能性がある。組織が正常に回復するので、レゾルビンおよびプロテクチンは、リポイドおよびマレシンのようなさらなる酸化した代謝物と共に、白血球および細胞片を除去することを通して炎症の解消を促進する。

【０００６】
創傷、火傷、および皮膚状態を治癒することが、火傷または皮膚状態の場所では起こらないが、鋭利な創面切除または血液が駆動する酸化バースト（「呼吸バースト」としても知られる）のいずれかから、広義の創傷周囲（ｐｅｒｉｗｏｕｎｄ）および大きな血流からの支援も必要とすることを認識することが重要である。

【０００７】
治癒の過程で、好中球は、傷害部位に動員されて、病原性生物を破壊する。マクロファージは、傷害部位に達し、組織片および死細胞を飲み込む。傷害が起こる領域は、通常、炎症を起こす。この炎症相は、炎症細胞がおそらくアポトーシスを介して能動的に除去される場合に終了する。続く相において、角化細胞は増殖して、表皮を再形成する。線維芽細胞は、傷害部位に移動し、刺激されて血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）および他の増殖因子により増殖する。この相の間、線維芽細胞およびその誘導された筋線維芽細胞は、プラスミノーゲンをプラスミンに変換するプラスミノーゲン活性化物質を分泌することによりフィブリン血餅を破壊し、フィブリンを切断して血餅を溶解する。線維芽細胞および筋線維芽細胞はまた、肉芽組織を形成するコラーゲンおよび他の細胞外マトリックスタンパク質も分泌する。肉芽組織の形成は、新しい血管の発生、傷害の部位での再上皮化、および、傷害がより近接して起こった皮膚の端をもたらす肉芽組織の収縮を伴う。最終相において、線維芽細胞、マクロファージ、および内皮細胞は、肉芽組織を再構築する細胞外マトリックスタンパク質およびマトリックスメタロプロテアーゼを分泌し、ＩＩＩ型コラーゲンマトリックスをより強力でより組織化したＩ型コラーゲンマトリックスに置き換える。

【０００８】
活性酸素種（ＲＯＳ）は、正常な治癒応答の組織化において中心的な役割を担う。これらは、多くの免疫細胞および非リンパ系細胞への二次メッセンジャーとして作用し、これは、修復プロセスに関連し、リンパ細胞の傷害部位および効果的な組織修復への動員を調整することで重要であることが明らかである。ＲＯＳはまた、傷害部位での血管の形成（血管形成）および傷害治癒領域への血液の最適な灌流を調節する能力を有する。ＲＯＳは、その破壊をもたらす、傷害部位に存在する病原体へのＲＯＳバーストを誘発する食細胞を通して宿主の防御において作用する。さらに、この期間、周りの環境への過剰なＲＯＳ漏出は、さらに静菌性の効果を有する。治癒におけるＲＯＳの重要な役割ならびに火傷および皮膚状態を処置する治療戦略に対する継続する要求を考慮して、ＲＯＳの操作は、失速する場合、その応答を改善する有望な方法を表す。

【０００９】
創傷、火傷、および皮膚状態の処置には、細胞、真菌、およびウイルスを死滅させる活性酸素種（ＲＯＳ）を形成するために酸素を必要とする。しかし、過剰なＲＯＳはまた細胞を損傷し得る。創傷、火傷、または皮膚状態を除菌するのに十分なＲＯＳを可能にする

が、過剰なＲＯＳのフリーラジカルをクエンチして組織損傷を防止する機構が存在する必要がある。

【００１０】

非炎症性マクロファージＭ２は、ＲＯＳ衛生から組織片を浄化する。ＥＰＡおよびＤＨＡは、細胞の脂質二重層シェルに浸潤する。過剰なＲＯＳが細胞壁を攻撃するので、ＥＰＡ、ＳＤＡ、ＡＬＡ、およびＤＨＡのようなポリ不飽和脂肪酸（ＰＵＦＡ）の抗酸化能力は、フリーラジカルをクエンチし、創傷、火傷、または処置した皮膚状態の消毒、改善したシグナル伝達、肉芽および上皮形成の開始、ならびに治癒を促進するような、ＲＯＳに関してチェックおよびバランスをもたらす。

【００１１】

ＲＯＳ衛生に対する皮膚マクロファージは、周りの結合組織鞘において毛嚢に近接して位置する。

【００１２】

マクロファージが高度な表現型可変性を有するので、これらは、導入される処置だけでなく、存在する微小環境にも反応し、これは、処置に応答するその能力に影響を及ぼす可能性がある。これは、療法が対処すべき重要な考慮事項である。

【００１３】

いくつかの最近の研究により、ミトコンドリアのエネルギー代謝が、マクロファージ分極化を含む免疫応答と強い相関があることが示されている。具体的には、古典的に活性化したＭ１マクロファージは、細胞質での過剰な酸素の存在においても、糖分解およびさらなる乳酸発酵に依存する。一方、代替的に活性化したＭ２マクロファージは、酸化的リン酸化（ＯＸＰＨＯＳ）を利用するようであり、このために、食事性脂質に由来する脂肪酸が、β－酸化を通して基材アセチル－ＣｏＡの供給を助けとなり得る。

【００１４】

詳細には、Ｍ１マクロファージのエネルギー代謝は、炎症性ラクテートを放出する糖分解経路に主に依存する一方、Ｍ２マクロファージは、酸化的リン酸化に対する基材である非炎症性アセチル－ＣｏＡを提供する脂肪酸酸化（ＦＡＯ）に依存する。したがって、Ｍ１マクロファージは、Ｍ０マクロファージより低い細胞酸素を必要とすることを示す一方、Ｍ２マクロファージは、高速で酸素を消費する。すなわち、抗炎症性Ｍ２マクロファージを産生するのにより多くの血中酸素を要する。

【００１５】

ＭＣＴは、エネルギーに対して細胞により（単糖に対して）優先的に消費される。ＭＣＴ供給細胞は、毛嚢に隣接する無傷の皮膚において抗炎症性マクロファージＭ２を産生する。

【００１６】

ＭＣＴオイルは、マクロファージを駆動して、ミトコンドリア呼吸を向上することにより抗炎症性機能を呈する。ＭＣＴオイルは、非刺激性Ｍ０様状態において酸素消費に効果を呈しなかった。しかし、興味深いことに、ＬＰＳ（リポ多糖、内毒素）刺激に続くＭ１様炎症条件下、ＭＣＴオイルは、基本的な呼吸、最大呼吸、およびＡＴＰ産生に対してＯＣＲ（酸素消費速度）を著しく高め、ＭＣＴが、Ｍ１状態において炎症応答を抑制するだけでなく、Ｍ２様の再分極に対してマクロファージ機能のスイッチを能動的に上方制御することを示した。ＭＣＴは、先の報告にしたがって上方制御したミトコンドリア呼吸を介してマクロファージの抗炎症性応答を向上させ、中鎖脂肪酸（ＭＣＦＡ）により高められたエネルギー消費は、マクロファージを駆動して、抗肥満および抗炎症の表現型を呈する。

【００１７】

全体として、ＭＣＴにより上方制御したβ－酸化は、マクロファージの抗炎症性Ｍ２様状態に寄与し、炎症の予防および／または改善の助けとなり得る。

【００１８】

ＭＣＴはまた、間接的に疼痛を軽減する。リドカイン、ノボカイン、および類似の「～

カイン」のように疼痛を能動的に軽減することによるのではなく、炎症性ラクテートを産生しないことによる。例えば、合計６０ｗｔ％で製剤に存在するカンフル、リドカイン、およびＭＣＴの組合せを含む組成物が、筋肉組織の深部の疼痛を軽減することが見出された。カンフルは、蒸発することで皮膚表面を冷却し、リドカインは、真皮の疼痛を一時的に軽減し、高レベルのＭＣＴは、炎症性ラクテートを産生しないことにより深部疼痛を軽減する。合わせて、患者は、数時間疼痛を感じない。

【００１９】

そのため、ＭＣＴは、抗炎症性マクロファージを刺激して、炎症を軽減し、ＲＯＳを作製する助けとなるが、過剰なＲＯＳは、クエンチしなければならない。フリーラジカルをクエンチすることは、植物および海産の供給源に由来するＰＵＦＡにより行われる。

【００２０】

特に、ＰＵＦＡの親油性構造および分子空間の寸法は、ＥＰＡ脂肪酸がリポタンパク質粒子およびフリーラジカルを捕捉する細胞の脂質膜に効果的に挿入することを可能にする。ＥＰＡとは対照的に、ＤＨＡは、ＤＨＡが豊富に存在する神経組織において必須の機能を提供し、ニューロンおよび網膜の組織化に明らかな効果を有する。

【００２１】

数条のエビデンスは、ＥＰＡおよびＤＨＡが、その抗酸化特性、ならびに脂質膜構造および動力学に対するその明らかな効果が異なることを示す。ＥＰＡの抗酸化効果は、細胞膜およびリポタンパク質に関連する活性酸素種をクエンチするその能力に寄与する。脂質粒子または膜への挿入に続いて、ＥＰＡに関連する多数の二重結合は、フリーラジカルの伝播を阻害する電子安定化機構を容易にする。ＥＰＡの抗酸化効果は、インビトロ（ｉｎｖｉｔｒｏ）での正常条件または高血糖条件下、ビタミンＥまたは他のＦＤＡで承認されたトリグリセリド低下剤で再現することはできない。ＥＰＡの抗酸化活性は、リポタンパク質粒子においてＤＨＡで経時的に再現することはできない。

【００２２】

傷害の部位に局所塗布される創傷、火傷、および皮膚障害を処置するための多くの製剤は、オイル、ゲル、膏薬、またはペーストであり、オメガ３脂肪酸を含有する。処置をもたらすために、製剤のオメガ３脂肪は、皮膚を通過する必要がある。しかし、これらの製剤は、これらが不透過留分および透過留分に分離するので、局所的に使用することが困難である。透過分は、角質層を通して真皮に、次いで血流に通過する（経皮的）。不透過分は、多くの場合、皮膚表面に油っぽく感じる残留物を残す。熟練した技術者は、皮膚表面に残留するオイルのモル分率を低減する効果を有する油中水型乳剤（または水中油型）にオイルを混合することによりこの欠陥を克服する。

【００２３】

経皮用組成物は周知されており、促進剤は、角質層のバリアを改変し、オメガ３脂肪酸を含む低分子量の脂溶性医薬品有効成分（ＡＰＩ）が真皮を通過した後、血流に入ることを可能にする。ＡＰＩが血流に入るために、ＡＰＩは、皮膚を通過しなければならない。皮膚は複雑である。最初に、薄い外側のバリア層である角質層（表皮の一部）が存在する。真皮は表皮の下である。基底膜（波線）は、表皮と真皮を隔てる。表皮は血流を有さず、真皮は強い血流を有する。真皮は、脂肪層である皮下組織の上に存在する。加えて、毛嚢は、真皮に根付き、表皮を通して上方に延びる。

【００２４】

表皮を通過する局所用組成物に対して、２つの実用的な経路が存在する：

角質層を通過（細胞間ルート）

毛嚢を下降（濾胞間ルート）

【００２５】

細胞間ルートの沈着物は、表皮と真皮を隔てる基底膜で透過する（皮内）。消費されない毛嚢ルートの沈着物は、真皮の下の皮膚の脂肪層で透過する（経皮）。細胞間ルートまたは毛嚢ルートを介して表皮を通過するＡＰＩの効果および細分化は異なる。

【００２６】

局所用オメガ３脂肪酸の効果についてのごくわずかな調査がある。オメガ３脂肪酸の局所塗布は、必要に応じた用量で部位を標的化する非常に大きな利益を有する。他方で、オメガ３脂肪酸を希釈する場合、その用量は、希釈されるだけでなく、加えて、オメガ３脂肪酸は、体中に播種される。しかし、魚油から単離されるオメガ３脂肪酸の局所塗布の問題は、臭い（魚臭さ、酸敗臭の脂肪）、油っぽい皮膚、および表皮の最外層である角質層に関連するバリアである。長鎖脂肪は、このバリアを通して容易に移動せず、これらが外側のバリアを通過したとしても、表皮の残り、および表皮と真皮を隔てる「基底膜」を通して移動しなければならない。真皮においてのみ、オメガ３脂肪は血流に入ることができる。

【発明の概要】

【００２７】

本発明者は、創傷、火傷、および皮膚状態を治癒し、濾胞間経路および／または細胞間経路を通して血流に入るオメガ３脂肪酸から構成される新規な医薬組成物を見出した。本開示は、塩水もしくは真水のような非塩水中で成長しようと、養殖されようとまたは植木鉢もしくは海藻のための他の育成面で成長しようと関係のない、魚油または海藻油；麻実油、キャノーラ油、亜麻仁油、またはカンナビジオールのような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油；セチルエステルまたはワックスのような１２～５０個の炭素原子を有する直鎖脂肪酸エステル；モノラウリンのような式Ｒ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ　CH_2－ＣＨ（ＯＨ）－CH_2ＯＨのモノグリセリド（式中、Ｒは、７～１１個の炭素原子のアルキル基である）；および中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、適宜コラーゲンから構成される局所用無水医薬組成物であって、前記植物油が、ＡＬＡ、ＳＤＡ、ＥＰＡ、およびＤＨＡから構成される９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有し、組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比が、約０．５～約１．５の範囲であり、加えて、コラーゲン不在下で、組成物が油である場合、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和が、４２ｗｔ％以上である、または、コラーゲン存在下で、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和が、２０ｗｔ％以上である、局所用無水医薬組成物を記載する。本組成物の実施形態は、魚コラーゲンまたは任意の他の供給源に由来するいかなるコラーゲンも含有しない。本開示の実施形態は、コラーゲンを含有する。本明細書に記載される医薬組成物は、コラーゲンを含まないかコラーゲンを含有するかにかかわらず、透過因子（ｐｅｒｍｅａｔｅ　ｆａｃｔｏｒ）および不透過因子（ｒｅｔｅｎｔａｔｅ　ｆａｃｔｏｒ）を有する。コラーゲンを含まない組成物の一実施形態において、透過因子は３．０以上であり、不透過因子は８．０以下である。コラーゲンを含まない組成物の別の実施形態において、透過因子は３．０以上であり、不透過因子は８．０超である。コラーゲンを含まない組成物のさらに別の実施形態において、透過因子は３．０未満であり、不透過因子は８．０以下である。コラーゲンを含まない組成物の第４の実施形態において、透過因子は３．０未満であり、不透過因子は８．０超である。本明細書の組成物は、オイル、ゲル、膏薬、クリーム、ペースト、またはホイップの形態である。本明細書に記載されるコラーゲンから構成される組成物に関して、一実施形態において、透過因子は１．０以上である。コラーゲン含有組成物の一実施形態において、透過因子は１．０以上であり、不透過因子は８．０以上である。コラーゲンから構成される医薬組成物の一実施形態において、透過因子は１．０以上であり、不透過因子は８．０以上である。

【００２８】

一実施形態において、本開示はまた、タラ肝油、麻実油、モノラウリン、セチルエステル、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含むゲルの形態での局所用医薬組成物を記載し、前記組成物は、３ｗｔ％以下のＣ１８：０トリグリセリド濃度を有し、無水物で均質であり、約０．５～約１．５の範囲の組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡの重量の和）の重量比を有し；飽和（Ｃ８＋Ｃ１０飽和トリグリセリド）の重量の和／Ｃ１０超の不飽和トリグリセリドの重量の和の重量比は、約１．０～約３．０の範囲であり、モノラウリンの量は、組成物の６ｗｔ％

超であり、存在するＭＣＴの量は、３０ｗｔ％超である。このようなゲル化した製剤は、低粘度ゲルまたは高粘度ゲルのいずれかとして存在する。ゲル化は、モノラウリンにより形成され、液状油の濃度に依存しない。本明細書に記載されるゲル組成物の一実施形態において、タラ肝油は、約５ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、アサ油は、約５ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、パーム油は、約０ｗｔ％～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在し、ヤシ油は、約０ｗｔ％～２０ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約３０ｗｔ％～約６５ｗｔ％の範囲の量で存在し、セチルエステルは、約０．５～約３．０ｗｔ％の範囲の量で存在し、モノラウリンは、約７ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＡＬＡ＋ＳＤＡの重量の和／ＥＰＡおよびＤＨＡの重量の和の重量比は、約０．５～約１．５の範囲であり、組成物は、３ｗｔ％以下のＣ１８：０濃度を有する。一実施形態において、パーム油のヤシ油に対する重量比は、約４：１～約１：１の範囲である。

【００２９】

本明細書に記載される製剤の上記の構成要素の全てのｗｔ％の和は、約８０ｗｔ％～１００ｗｔ％の範囲である。一実施形態において、組成物は、コラーゲンまたは海塩を含有しない。別の実施形態において、Ｃ８／Ｃ１０を含まない脂肪酸は、組成物に添加されない。別の態様において、本開示の組成物は、リドカインおよびアスピリンのような鎮痛剤を含む油溶性薬物に対する薬物担体である。一実施形態において、医薬を含まない本開示の組成物は、鎮痛剤のような薬物に対する担体であり、担体として本開示の組成物に存在する薬物の量は、組成物の約０．５％～約４％の範囲である。

【００３０】

加えて、本開示の態様は、対象の創傷、火傷、または皮膚状態を、有効量の本明細書に記載される医薬組成物を局所塗布することにより処置することを対象とする。加えて、本発明の組成物は、化粧品として、保湿剤として、および乾燥肌の処置に有用である。さらに、ゲル化組成物は、高粘度ゲルおよび低粘度ゲルとして存在し、両粘度のゲル化組成物は、皮膚を保湿し、滑らかな絹のような仕上がりにする化粧品として有用である。

【００３１】

本開示の別の態様は、ドライアイ症候群を有する対象を処置する方法であって、有効量の本明細書に記載される医薬組成物を、眼に隣接する皮膚に局所塗布することを含む、方法を対象とする。一実施形態において、ドライアイ症候群を処置するための組成物は、ゲル化組成物である。別の実施形態において、ドライアイ症候群を処置するための組成物は、オイルである。ゲル化製剤および非ゲル化製剤の両方とも、ドライアイ症候群を処置するのに効果的であるが、ゲル化製剤は、柔らかい眼周囲の皮膚に塗布することがより容易である。コラーゲン含有製剤は、組成物を吸収した後、皮膚の上でコラーゲンが固まるのでドライアイ症候群を処置するのに有用ではない。拘束されることは望まないが、ＭＣＴと組み合わせたオメガ３脂肪酸が、オメガ３脂肪酸をドライアイに隣接する皮膚に送り込むと考えられる。ゲルは、その粘度により、組成物が眼球に直接滴下するのを抑えるので利点がある。眼への直接的な塗布は、眼を刺激する。経皮用組成物は、眼に間接的に供給する血流に移動する。ゆえに、オメガ３脂肪酸は、眼に間接的に入る。

【００３２】

オイルかゲルかの決定は、使用者の個人的な決定である。ゲルは垂れないが、一様に塗布することがより難しい。多くの使用者は、オイルを塗布する「指でタップする」方法を使用する（すなわち、指にオイルを塗布し、次に眼周囲の皮膚にタップして剪断せずに皮膚にオイルを移す）。

【００３３】

組成物は、３つの群：ゲル、オイル、およびコラーゲン生成物に分割する。これらは非常に異なる。ゲルは、ゲルが形成されるまで組成物の６．０ｗｔ％以上に、ワックスのレベルを高めることにより作製される、またはモノラウリンレベルのようなモノグリセリドレベルを高めることにより作製される。ゲルは、製剤を分化するために様々な添加物質を機械的に支持することができる。ゲルは、皮膚によりゆっくり吸収され、表皮を通して移動させるべき添加物質に時間を与える。

【００３４】
オイルは、特に開放創において、細菌が皮膚の上に足場を得ることができない油っぽい膜を皮膚の上に残すことによりバイオフィルムの形成を阻害する助けとなるのに使用される。リドカインのような油溶性添加物質は、オイルに溶解し、真皮内に移動させることができる。
【００３５】
コラーゲン生成物は、ほぼ１００％の配合物がコラーゲンにより消費されるので本質的にほとんどオイルを含まない。コラーゲン生成物は、コラーゲンが最終的に吸収されて、開放創を治癒し、皮膚状態を処置する助けとなる場合、いずれも残留する製剤である。一実施形態において、コラーゲン生成物は、古い皮膚を生きている皮膚から機械的に擦り落とすことにより死んだ皮膚および瀕死の皮膚を剥離するために、スキンポリッシュ（ｓｋｉｎ　ｐｏｌｉｓｈ）として局所的に使用される（透過因子が１．０未満の場合）。別の実施形態において、透過因子が１．０以上の場合、コラーゲン生成物は、滲出液を吸収し、塩化ベンゼトニウムなどの抗菌剤で細菌増殖を阻害することにより小さな創傷を処置するのに使用される。
【００３６】
目的、特徴、および利点は、添付した図面と組み合わせて得られる以下の詳述の観点から当業者には明らかになるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００３７】
【図１】図１は、オイルＢＶおよびオイルＤをヒト対象の掌にそれぞれ別々に局所塗布する場合、時間の関数として掌温度での上昇を描画する比較グラフ表示である。
【図２】図２は、オイルＤおよびゲルＣＳ１Ｃをヒト対象の掌に別々に局所塗布した後、時間の関数として掌温度の変化の比較グラフ表示である。
【図３】図３は、低用量および高用量のオイルＤをヒト対象の掌に局所塗布する場合、掌温度の変化の比較グラフ表示である。
【図４】図４は、ヒト対象の脚に局所塗布する場合、リドカイン洗浄液ＡＡおよびＯｍｅｚａゲルＡＦの表面酸素飽和度を比較する、比較グラフ表示である。
【図５】図５は、ヒト対象の脚に局所塗布する場合、リドカイン洗浄液ＡＡおよびＯｍｅｚａゲルＡＦの表面下の細網真皮の平均ヘモグロビン酸素飽和度を比較する、比較グラフ表示である。
【図６】図６は、女性の頭皮の化学火傷した大きな穴のコラーゲンマトリックスＤＦでの処置の前、ならびに塗布の２０日後および３４日後に、撮影した写真である。
【図７】図７は、Ｏｍｅｚａアクネ Ｆの塗布の前、および局所塗布の４日後の、女性の上背部の重度のざ瘡の問題を描画した写真である。
【図８】図８は、Ｏｍｅｚａアクネ Ｆの塗布の前、および局所塗布の４日後の、女性の頸部直下の重度のざ瘡の問題を描画した写真である。
【図９】図９は、Ｏｍｅｚａバンドルでの局所処置の前ならびに１日後および１４日後の男性のヒト対象の足指の糖尿病性潰瘍を描画した写真を示す。
【図１０】図１０は、Ｏｍｅｚａバンドルでの局所処置の前ならびに１日後および５日後のヒト対象の足指の糖尿病性潰瘍を描画した写真を示す。
【図１１】以下、図１１～１９は、高齢患者の創傷の処置におけるＯｍｅｚａバンドルの有効性を表にし、図式的に示し、処置の前後に撮影された写真で効果を説明する。各場合のｙ軸は、ｃｍ^{2}単位での創傷の表面積であり、ｘ軸は、Ｏｍｅｇａバンドルの塗布後の時間（日数）を示す。図１１において、創傷は、９８歳の患者の左踵のステージ３の褥瘡（ｐｒｅｓｓｕｒｅ　ｗｏｕｎｄ）であった。図１１ａは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置の前後の創傷のサイズを表にし、図１１ｂは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置後の創傷のサイズの変化を図式的に示し、図１１ｃは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置前の創傷の写真であり、図１１ｄは、処置が完了した後の創傷の写真である。
【図１２－１】図１２－１において、創傷は、９３歳の患者の左臀筋のステージ２の褥瘡

であった。図１２ａは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置の前後の創傷のサイズを表にし、図１２ｂは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置後の創傷のサイズの変化を図式的に示す。
【図１２－２】図１２－２において、図１２ｃは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置前の創傷の写真であり、図１２ｄは、処置が完了した後の創傷の写真である。
【図１３】図１３において、創傷は、８６歳の患者の左坐骨のステージ２の褥瘡であった。図１３ａは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置の前後の創傷のサイズを表にし、図１３ｂは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置後の創傷のサイズの変化を図式的に示し、図１３ｃは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置前の創傷の写真であり、図１３ｄは、処置が完了した後の創傷の写真である。
【図１４】図１４において、創傷は、９７歳の患者の左肘の裂傷である。図１４ａは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置の前後の創傷のサイズを表にし、図１４ｂは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置後の創傷のサイズの変化を図式的に示し、図１４ｃは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置前の創傷の写真であり、図１４ｄは、処置が完了した後の創傷の写真である。
【図１５】図１５において、創傷は、９７歳の患者の頭皮の裂傷である。図１５ａは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置の前後の創傷のサイズを表にし、図１５ｂは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置後の創傷のサイズの変化を図式的に示し、図１５ｃは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置前の創傷の写真である。
【図１６－１】図１６は、図１５の９７歳の患者の左肘の創傷でのＯｍｅｚａバンドルの有効性を表にし、図式的に示し、処置の前後に撮影された写真で効果を説明する。図１６－１において、図１６ａは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置の前後の創傷のサイズを表にし、図１６ｂは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置後の創傷のサイズの変化を図式的に示す。
【図１６－２】図１６－２において、図１６ｃは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置前の創傷の写真であり、図１６ｄは、処置が完了した後の創傷の写真である。
【図１７－１】図１７は、８７歳の患者の臀部の創傷でのＯｍｅｚａバンドルの有効性を表にし、図式的に示し、処置の前後に撮影された写真で効果を説明する。図１７－１において、図１７ａは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置の前後の創傷のサイズを表にし、図１７ｂは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置後の創傷のサイズの変化を図式的に示す。
【図１７－２】図１７－２において、図１７ｃは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置前の創傷の写真であり、図１７ｄは、処置が完了した後の創傷の写真である。
【図１８】図１８は、８６歳の患者の右脇脚の裂傷でのＯｍｅｚａバンドルの有効性を表にし、図式的に示し、処置の前後に撮影された写真で効果を説明する。図１８ａは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置の前後の創傷のサイズを表にし、図１８ｂは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置後の創傷のサイズの変化を図式的に示し、図１８ｃは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置前の創傷の写真であり、図１８ｄは、処置が完了した後の創傷の写真である。
【図１９】図１９において、創傷は、９４歳の患者の右臀部のステージ３の褥瘡であった。図１９ａは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置の前後の創傷のサイズを表にし、図１９ｂは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置後の創傷のサイズの変化を図式的に示し、図１９ｃは、Ｏｍｅｚａバンドルでの処置前の創傷の写真であり、図１９ｄは、処置が完了した後の創傷の写真である。
【図２０】図２０は、実施例に詳述した様々なコラーゲンを含まないオイルおよびゲルの不透過因子対透過因子のグラフィカルプロットである。
【図２１】図２１は、様々なコラーゲン含有実施形態の不透過因子対透過因子のグラフィカルプロットである。
【図２２】図２２は、処置後の著しく傷害した親指の経時的な治癒を描画する写真のコラージュである。
【図２３】図２３は、実施例６のゲル化組成物および先行技術の組成物を対象の皮膚に塗布する場合、時間の関数として温度の上昇を描画する、比較グラフ表示である。
【図２４】図２４は、１分間、掌の付け根にゲル化組成物を擦り付ける場合と比較した、本開示のゲル化組成物を１５秒間、対象の掌の付け根に擦り付ける場合の温度変化のグラフ表示である。

【図２５】図２５は、およそ１グラムのＲＧ４を皮膚に擦り付けた後の３名のヒト対象の動脈血に存在する平均全トリグリセリドを、時間の関数として図式的に示す。
【図２６】図２６は、ゲルＨＭ２およびゲルＪをヒト対象の右手の掌に擦り付けた後の経時的な掌温度の変化を図式的に示す。
【発明を実施するための形態】
【００３８】
前述した通り、一実施形態において、本開示は、魚油または海藻油のような海産油；麻実油、キャノーラ油、亜麻仁油、またはカンナビジオールのような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油；セチルエステルまたはワックスのような１０～５０個の炭素原子を有する直鎖脂肪酸エステル；モノラウリンのような式Ｒ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ　CH_2－ＣＨ（ＯＨ）－CH_2ＯＨのモノグリセリド（式中、Ｒは、７～１１個の炭素原子のアルキル基である）；および中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、適宜コラーゲンから構成される局所用無水医薬組成物であって、組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比が、約０．５～約１．５の範囲であり、前記植物油が、ＡＬＡ、ＳＤＡ、ＥＰＡ、およびＤＨＡから構成される９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有し、組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比が、約０．５～約１．５の範囲であり、加えて、組成物がオイルであり、コラーゲンを含まない場合、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和が、４２ｗｔ％以上である、または、組成物がコラーゲンを含有する場合、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和が、２０ｗｔ％以上である、局所用無水医薬組成物を対象とする。
【００３９】
本明細書で使用される場合、本開示の実施形態の説明を含む本明細書に記載される説明は、本明細書に記載される新規な組成物を指す。
【００４０】
用語「オメガ３脂肪酸」、ならびに「オメガ３脂肪」、「オメガ３」、および「オメガ３のもの」は、複数形であろうと単数形であろうと、同義であり、互換的に使用される。
【００４１】
本明細書に記載される組成物は、無水物であり、均質である。さらに、これらは、魚油で見出される魚臭さである酸敗臭を呈しない。さらに、人の皮膚に塗布した場合、人の皮膚は保湿される。また、創傷、火傷、または皮膚状態を処置するのに皮膚に塗布した場合、瘢痕化なし、裸眼で見える瘢痕化の識別なし、またはわずかな量の瘢痕化のいずれかとなる。
【００４２】
オメガ３脂肪酸は、様々な海洋生物から単離することができる。本明細書に定義される通り、「魚油」とは、魚の死骸または甲殻類または任意の他の海洋動物から抽出されたオイルを指す。そのオイルにオメガ３脂肪酸を含有する魚の例として、サケ、マグロ、メカジキ、オヒョウ、アマダイ、タラ、カタクチイワシ、ミドリイガイ、およびイワシが挙げられる。冷間プレスされた魚油および加熱処置された魚油は、用語「魚油」に包摂される。オイルを使用することができる甲殻類の例として、南極における甲殻類であるオキアミ（オキアミ油の供給源）およびニュージーランドパーナガイ［モエギイガイ（Ｐｅｒｎａ　ｃａｎａｌｉｃｕｌｕｓ）としても知られている］が挙げられる。
【００４３】
用語「コラーゲンを含まない」および「コラーゲン不在」、「非コラーゲン」、またはその同義語は、互換的に使用され、組成物が検出可能な量のコラーゲンを含有しないことを意味する。
【００４４】
用語「海藻油」および「藻類油」は、同義であり、本明細書で使用される場合、これらの用語は、温室で成長する藻類または任意の他の供給源で成長する藻類のような、ある特定の海藻類または淡水藻類または養殖された藻類から作製されるオイルを指す。藻類の産

業的な供給源は、典型的には、開放型の再循環する池またはガラスを多用した育成容器（温室と類似するが、多くの場合、光を取り入れるのに良好な垂直型である）から得られる。開放型の池は、安価であるが、野生の藻類により汚染される。ガラスを多用した育成領域は、特殊で高効率な藻類株で使用される。有用なオイルは、海藻類、養殖された藻類、ガラスで育成された藻類、および植物プランクトンのような海水植生に由来する。

【００４５】

これら魚油および藻類油の全ては、オメガ３脂肪酸の供給源である。これらのオイルは、当該技術分野で知られている技術を使用して、魚の肝臓または藻類から抽出される。

【００４６】

例えば、タラ肝油は、タラ、例えばタイセイヨウダラ（Ｇａｄｕｓ　ｍｏｒｈｕａ）またはマダラ［Ｇａｄｕｓ　ｍａｃｒｏｃｅｐｈａｌｕｓ（Ｇａｄｕｓ　ｍｉｃｒｏｃｅｐｈａｌｕｓ）］から得られる。タイセイヨウダラおよびマダラの両方のタラ肝油は許容されるが、マダラのタラ肝油が好ましく、それは、ベーリング海の水が本来、重金属の非常に少ない水であるからである。タイセイヨウダラのタラ肝油は、一本釣りで捕らえた野生の成体のタラから得られる。タイセイヨウダラのタラ肝油またはマダラのタラ肝油のいずれかから直ちに取り出された肝臓は、その栄養を保持するために船上で凍結させる。凍結した肝臓は、沿岸の加工工場に移され、精製し、臭いのほとんどない市販のタラ肝油に圧入される。

【００４７】

魚油および海藻油に存在する栄養学的に重要なオメガ３脂肪酸は、ステアリドン酸（ＳＤＡ、Ｃ１８：４）（１８個の炭素、４個のポリ不飽和脂肪酸）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ、Ｃ２０：５）（２０個の炭素、５個のポリ不飽和脂肪酸）、およびドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ、Ｃ２２：６）（２２個の炭素、６個のポリ不飽和脂肪酸）を含む。

【００４８】

用語「９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油」とは、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸を有する植物油を指す。多くの植物油の組成物が知られている。例えば、キャノーラ油は、９．１ｗｔ％のアルファ－リノレン酸含量を有する。亜麻仁油は、５３ｗｔ％のアルファ－リノレン酸含量を有し、麻実油は、２２ｗｔ％のアルファ－リノレン酸含量を有する。高いオメガ３脂肪含量を有する別の植物油は、カンナビジオールであり、これはアサ属（ｃａｎｎａｂｉｓ）の植物から分離される。

【００４９】

用語「麻実油」および「アサ油」は、本明細書で使用される場合、同義である。アサ油は、アサの種子、とりわけ冷間プレスされたアサの種子をプレスすることにより調製される。未精製のアサ油は、ナッツの風味を伴う暗緑色から透明な明緑色である。しかし、一実施形態において、本明細書で使用されるアサ油は、実質的にテトラヒドロカナビノールを含まないように精製される。これは、実質的にテトラヒドロカナビノール（ＴＨＣ）を含まない種々のアサ（Ｃａｎｎａｂｉｓ　ｓａｔｉｖａ）から製造する。製造プロセスにおいて、ＴＨＣは、アサ油をプレスする前に除去される。一実施形態において、アサ油は、多くとも１重量％のＴＨＣを含有し、別の実施形態においては、０．１重量％以下のＴＨＣを含有し、さらにさらなる実施形態においては、もし存在すれば０．０１重量％未満のＴＨＣを含有する。別の実施形態において、ＴＨＣは、例えば１０ｐｐｍ未満で、検出することができない。アサ油は、オメガ６脂肪酸であるガンマ－リノレン酸（ＧＬＡ）、ならびにオメガ３脂肪酸であるアルファ－リノレン酸（ＡＬＡ）を含有する。アサ油はまた、約１４％のオレイン酸（Ｃ１８：１）であるオメガ９オイルを含有する。

【００５０】

用語「Ｃ８／Ｃ１０飽和脂肪酸の中鎖トリグリセリド」、「飽和Ｃ８／Ｃ１０脂肪酸の中鎖トリグリセリド」、「飽和Ｃ８およびＣ１０脂肪酸の混合物の中鎖トリグリセリド」、「飽和Ｃ８／Ｃ１０トリグリセリド」、または「Ｃ８／Ｃ１０ＭＣＴ」および「ＭＣＴ」は、互換性があり、飽和Ｃ８脂肪酸のトリグリセリド、飽和Ｃ１０脂肪酸のトリグリセリド、もしくは飽和Ｃ１２脂肪酸のトリグリセリド、またはその混合物を指す。加え

て、用語、Ｃ８トリグリセリドとは、飽和Ｃ８脂肪酸のトリグリセリドを指し、用語、Ｃ１０トリグリセリドとは、飽和Ｃ１０脂肪酸のトリグリセリドを指す。一実施形態において、ＭＣＴは、飽和Ｃ８およびＣ１０脂肪酸のトリグリセリドの混合物であり、存在するＣ８飽和脂肪酸のトリグリセリドの重量は、存在する飽和Ｃ１０脂肪酸のトリグリセリドの重量より大きい。ＭＣＴが飽和Ｃ８およびＣ１０トリグリセリドに加えてさらなるトリグリセリドを含むことは理解すべきである。ＭＣＴは、当業者に理解される通り、より短い鎖またはより長い鎖が異なる文脈における用語内に含まれ得るとはいえ、一般に約Ｃ６～Ｃ１２の長さである、結合した３つの飽和脂肪酸鎖を有するトリグリセリド主鎖を含み得るが、これらのより長い鎖またはより短い鎖が無視できる量、例えば通常は３重量％未満のＭＣＴで存在する。ＭＣＴのトリグリセリド主鎖に結合した３つの中鎖脂肪酸は、同一であり得るが、必ずしもそうである必要はない。本明細書に記載される中鎖トリグリセリドを含む中鎖脂肪酸の例として、Ｃ６（カプロン脂肪酸）、Ｃ８（カプリル脂肪酸）、Ｃ１０（カプリン脂肪酸）、およびＣ１２（ラウリン脂肪酸）、ならびにその混合物が挙げられる。一実施形態において、ＭＣＴは、約６０ｗｔ％の飽和Ｃ８トリグリセリドおよび約４０ｗｔ％のＣ１０飽和トリグリセリドの混合物から、約７０ｗｔ％の飽和Ｃ８トリグリセリドおよび約３０ｗｔ％の飽和Ｃ１０トリグリセリドの混合物までを含む。別の実施形態において、これは、重量で、約５１ｗｔ％の飽和Ｃ８トリグリセリドおよび約４９ｗｔ％の飽和Ｃ１０トリグリセリドから、約７０ｗｔ％の飽和Ｃ８トリグリセリドおよび約３０ｗｔ％の飽和Ｃ１０トリグリセリドまでの混合物を含み、別の実施形態において、これは、重量で、約５５ｗｔ％の飽和Ｃ８トリグリセリドおよび約４５ｗｔ％の飽和Ｃ１０トリグリセリドから、約６５ｗｔ％の飽和Ｃ８トリグリセリドおよび約３５ｗｔ％のＣ１０トリグリセリドまでを含む。さらに、上記で示した通り、本開示のＭＣＴは、Ｃ６もしくはＣ４脂肪酸またはＣ１２もしくはＣ１４もしくはＣ１６脂肪酸のような短鎖または長鎖脂肪酸の微量のトリグリセリドを含み得るが、短鎖または長鎖脂肪酸は、重量で、微量、例えば約３ｗｔ％未満のＭＣＴで存在する。別の実施形態において、ＭＣＴは、Ｃ１２脂肪酸のトリグリセリドを含有しない。

【００５１】

Ｃ８／Ｃ１０脂肪酸の中鎖トリグリセリド（ＭＣＴ）は、飽和脂肪酸をグリセロールでエステル化することによる当該技術分野に知られている化学技術により調製される。ＭＣＴは、例えばＰＧ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，　Ｉｎｃから市販されている。

【００５２】

用語「モノグリセリド」は、本明細書で使用される場合で、別段反対が示されない限り、式Ｒ－Ｃ（Ｏ）－Ｏ　CH_2－ＣＨ（ＯＨ）－CH_2ＯＨのモノグリセリド（式中、Ｒは、７～１１個の炭素原子を含有するアルキル基である）である。アルキル基は、直鎖または分岐鎖であり得る。アルキル基は、炭素－炭素二重結合または炭素－炭素三重結合のような任意の炭素－炭素多重結合を含有しない。一実施形態において、アルキル基は直鎖である。別の実施形態において、アルキル基は、７個の炭素、９個の炭素、または１１個の炭素である。このモノグリセリドの例はモノラウリンである。

【００５３】

モノラウリンは、本明細書で使用される場合、モノラウリン酸グリセロール、ラウリン酸グリセリル、または１－ラウロイル－グリセロールとしても知られている。これは、モノグリセリドである。これは、グリセロールおよびラウリン酸から形成されるモノエステルである。その化学式は、$C_{15}H_{30}O_4$である。

【００５４】

本開示の組成物は全て、モノラウリンのようなモノグリセリドを含有する。しかし、モノグリセリドの量は様々である。いくつかの組成物は、３ｗｔ％未満のモノラウリンのようなモノグリセリドを含有する。これらの組成物はオイルである。６ｗｔ％以上のモノラウリンのようなモノグリセリドを含有する組成物はゲルである。本開示の他の組成物は、３ｗｔ％超のモノラウリンのようなモノグリセリドを含有するが、６ｗｔ％未満のモノラウリンのようなモノグリセリドを含有する。

【００５５】
用語「直鎖脂肪酸エステル」は、本明細書で使用される場合、式Ｒ１ＣＯＯＲ２を有し、Ｒ１およびＲ２は、独立して直鎖アルキル基であり、Ｒ１およびＲ２の炭素原子の数の和は、９～４９の範囲である。一実施形態において、Ｒ１およびＲ２は、Ｒ１およびＲ２の和が１１～４９の範囲である限り、独立して１～４９個の炭素原子を含有する。例として、セチルエステルおよびワックスが挙げられる。
【００５６】
用語「セチルエステル類」および「セチルエステル」は、互換的に使用される。これらの用語は、本明細書に定義される場合、セチルアルコールおよびＣ１４、Ｃ１６もしくはＣ１８脂肪酸、またはその混合物から形成される非分岐エステルである。脂肪酸は、飽和または不飽和であり得る。本明細書に使用される場合、用語、セチルエステルとは、Ｃ１４、Ｃ１６もしくはＣ１８脂肪酸、またはその混合物、およびセチルアルコールのエステルを指す。セチルエステルは、マッコウクジラの鯨蝋（ｓｐｅｒｍａｃｅｔｔｉ）で見出される天然ワックスに類似した組成および化学特性を有する合成ワックスである。セチルエステルで見出されるエステルは、パルミチン酸セチル、ステアリン酸セチル、ミリスチン酸ミリスチル、ステアリン酸ミリスチル、ミリスチン酸セチル、およびステアリン酸ステアリルを含む。一実施形態において、セチルエステルは、Ｒｉｔａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｃｒｙｓｔａｌ　Ｌａｋｅ、ＩＬから典型的に供給される、セチルエステルＮＦ、ＣＡＳ５４０－１０－３、２５９８－９９－４、ＥＩＮＥＣＳ２０８－７３６、２２０－０００－６である。ゆえに、本明細書で使用される場合、用語「セチルエステル」とは、１つまたは複数のセチルエステルワックスを指す。
【００５７】
ワックスは、４０℃（１０４°Ｆ）超の融点を有する親油性で展性のある固体である多様なクラスの有機化合物である。これらは、１２～５０個の炭素原子を含有する高級アルカンおよび脂質を含む。ワックスは、水に不溶であるが、非極性有機溶媒に可溶である。ワックスの例は蜜蝋であり、これは、ミツバチの巣を作製するミツバチにより使用される。他のワックスは、マッコウクジラの頭腔で見出される鯨蝋、および羊毛から得られるワックスであるラノリンを含む。用語、ワックスに含まれる植物ワックスは、ブラジルのパームであるコペルニキア・プルニフェラ（Ｃｏｐｅｒｎｉｃｉａ　ｐｒｕｎｉｆｅｒａ）から得られる硬蝋である、カルナウバワックスを含む。他のワックスは、ホホバ油、キャンデリラワックスおよびオウリカリワックス、石油由来のワックス、パラフィンワックス、ならびに微晶質ワックスを含む。用語「ワックス」内のワックスの他の例として、モンタンワックスおよびポリエチレンワックスが挙げられる。
【００５８】
本明細書に定義される場合、用語「Ｃ８／Ｃ１０脂肪酸の混合物」、「Ｃ８／Ｃ１０脂肪酸」、および「Ｃ８／Ｃ１０脂肪酸」または「遊離脂肪酸」もしくは「ＦＦＡ」は、互換的であるが、Ｃ８脂肪酸もしくはＣ１０脂肪酸、またはその混合物を指す。本明細書で使用される場合、脂肪酸は、カプリル酸（Ｃ８脂肪酸）、カプリン酸（Ｃ１０脂肪酸）、またはその組合せである。一実施形態において、用語は、カプリル酸およびカプリン酸の混合物である脂肪酸を指す。一実施形態において、Ｃ８脂肪酸およびＣ１０脂肪酸の混合物において、存在するＣ８脂肪酸の重量は、存在するＣ１０脂肪酸の重量より大きい。例えば、一実施形態において、Ｃ８脂肪酸のＣ１０脂肪酸に対する重量比は、約１．８～約１．１の範囲である一方、別の実施形態において、これは約１．６～約１．３の範囲である。カプリン／カプリル脂肪酸は、典型的には、ヤシ油由来の天然物である。市販品は、約５３重量％～約６３重量％のＣ８および約４７重量％～約３７重量％のＣ１０の範囲である。ゆえに、一実施形態において、Ｃ８脂肪酸のＣ１０脂肪酸に対する重量比は、約５３：４７～約６３：３７の範囲であり、これは約１．１３～約１．７１の範囲の比である。
【００５９】
遊離脂肪酸とは、本明細書に定義される場合、任意の添加されたＦＦＡ、ならびにトリ

グリセリドが遊離脂肪酸およびグリセリンに、または遊離脂肪酸およびモノグリセリドまたはジグリセリドに加水分解された後に形成される直鎖カルボン酸を指す。産業的な加水分解は、完全である（すなわち、遊離脂肪酸およびグリセリン）。酵素加水分解（例えば、体内で）は、不完全である（モノラウリンまたはジグリセリドなどの遊離脂肪酸およびグリセリルモノエステル）。

【００６０】

海塩は、本明細書で使用される場合、海水の蒸発で生成される塩である。本明細書で使用される海塩は、精製または未精製であり得る。海塩の色および様々な風味は、塩を収集する水で見出される局所的な粘土および海藻によるものである。例えば、韓国およびフランス産のいくつかのブティック塩は、ピンクがかった灰色であり、インド産のものは黒色である。海塩の化学組成は、典型的には、海水に溶解したイオンと同じである。一実施形態において、以下のイオンは、乾燥重量パーセント：ナトリウム、３０．８；カリウム、１．１；マグネシウム、３．７；カルシウム、１．２；塩化物、５５．５；スルフェート、７．７で存在する。ゆえに、海塩は、この用語を本明細書で使用する場合、最小限として、前記したこれらのイオンを含有する。しかし、試験では、合成海塩中のチタン、銀、コバルト、および鉛のような微量元素の量が海水中のものより極めて大きいことを見出された。その差の大きさは、10^4倍大きい。未精製の海塩は、少量のハロゲン化マグネシウムおよびハロゲン化カルシウムならびに硫酸マグネシウムおよび硫酸カルシウム、微量の藻類生成物、耐塩性細菌、ならびに沈殿粒子を含有する。カルシウム塩およびマグネシウム塩は、わずかに苦いオーバートーンをもたらし、これらは、未精製の海塩に吸湿性をもたらす（すなわち、カバーしないで貯蔵する場合に空気から徐々に水分を吸収する）。海藻生成物は、マイルドな「海の空気」の臭いに寄与し、後者は、有機臭素化合物由来である。沈殿物は、その割合が供給源により異なるが、塩に鈍灰色の外観をもたらす。これらの異なる種類の海塩の全ては、用語、海塩により意図される。

【００６１】

コラーゲンは、動物内の結合組織を構成する主なタンパク質の構成要素であり、コラーゲン螺旋三重構造を有することを特徴とする。合計で３０種類以上のコラーゲンが報告されており、これらは、それぞれＩ型、ＩＩ型などで称される。Ｉ型コラーゲンは、真皮、靭帯、腱、骨等の主な構成要素であり、ＩＩ型コラーゲンは、関節軟骨の主な構成要素である。ＩＩＩ型コラーゲンは、皮膚、肺、腸壁、および血管の壁で見出される。さらに、ＩＶ型コラーゲンは、基底膜に主に含有され、全ての上皮組織の下毛である。Ｉ型コラーゲンは、体内で最も豊富なコラーゲンである。用語、コラーゲンは、様々な種類のコラーゲンを含む。

【００６２】

本開示において、使用される魚コラーゲンは、コラーゲン加水分解物（以下、時にはコラーゲンペプチドと呼ばれる）であり、魚皮由来のコラーゲンを酸、アルカリ、または酵素で加水分解することにより得られる低分子量（６～８ｋＤａ）のコラーゲンを指す。例えば、魚コラーゲン加水分解物は、魚の皮を酸またはアルカリ溶液に浸漬してゼラチンを抽出し、抽出したゼラチンを酵素または酸で処置することにより得ることができる。ゼラチンは、酸またはアルカリで予め処置し、次いで熱加水分解により可溶化したコラーゲンを指す。一実施形態において、コラーゲンは、冷水の魚のような海洋生物に由来する。冷水の魚は、汚染のない水で得られ、陸生動物に関連する疾患は有さない。

【００６３】

本開示で使用されるコラーゲンは、３７℃（正常な体温）未満のＴｇ（ガラス転移温度）を有する。実質的に、これは、冷水源に由来する任意の海洋コラーゲンが許容されることを意味する。例は、魚コラーゲンである。一方、ウシ、ブタ、ウマのコラーゲンは、有用でなく、本明細書で使用されるコラーゲンの定義に含まれない。

【００６４】

用語「オイル」とは、単独で使用される場合、本明細書に記載される組成物の各々に存在するオイルの全てを指す。

【００６５】
用語「植物油」は、「９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油」とは区別されるが、本明細書で使用される場合、組成物で使用される各植物油中に、９．０重量％以下のオメガ３脂肪酸を含有しない、または９．０重量％以下のオメガ３脂肪酸を含有する植物油を指す。例として、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、ブドウ種子油、オリーブ油、パーム油、ラッカセイ油、ダイズ油、ヒマワリ油、綿実油等が挙げられる。
【００６６】
本明細書で使用される場合、用語「ヤシ油」は、粗製ヤシ油および精製されているヤシ油を含む総称である。ヤシ油は、ヤシに由来する生の最小限加工されたオイルであり、本明細書で使用される場合、「粗製ヤシ油」または、時には「バージンヤシ油」と本明細書で称される。精製ヤシ油は、精製され、脱色および脱臭されているヤシ油であり、精製ヤシ油または「ＲＢＤヤシ油」と本明細書で称される。精製ヤシ油は、粗製ヤシ油より高い融点を有する。別段反対が示されない限り、用語「ヤシ油」は、粗製ヤシ油および精製ヤシ油の両方を含む。
【００６７】
本明細書で使用される場合、用語「パームオレイン」は、用語「パーム油」と同義であり、両方とも互換的に使用される。用語「パーム油」は、分留により半固体のパーム油から分離された液体部分である。本明細書で使用される場合、この用語は、レッドパームオレイン、およびレッドパームスーパーオレインを含む。液体部分は、調理油として販売されており、固体部分は、「パームステアリン」として知られている。パームオレインを再び分留して、例えば冷やし、Ｃ１８：０（飽和Ｃ１８脂肪酸）および一部のＣ１６：０（飽和Ｃ１６脂肪酸）の固体留分を除去することにより、より多くの液体留分が得られる場合、これは、「パームスーパーオレイン」または「ＣＰ６」（曇点６℃、６℃で行われる分留を意味する）として知られている。パームスーパーオレインは、固体になった後、パームオレインと比べてより低い温度に耐えることが可能になる。パームオレインは、熱帯の国で調理油として通常使用される。しかし、温帯気候の国での問題は、寒冷気象により、濁り、結晶化する傾向があることである。この問題を克服するために、パームオレインは、より不飽和の植物油とブレンドする。このブレンドした形態は、広範囲の気候で使用することができ、より良好な低温安定性を有する。これらのブレンドはまた、非ブレンドの形態より安価である。米ぬか、アメリカホドイモ、およびブドウ種子由来の植物油は、パーム油とブレンドして、質と安定性について優れた形態を得られる。
【００６８】
レッドパーム油を含むパーム油は、パーム果実の内果皮から得られ（柔らかい肉質）、パーム核油は、種子から得られる（パーム核油）。オイルは、非常に大きく異なっている。レッドパーム油は、任意の種子作物の最高レベルの抗酸化剤を有する。それに存在するカロテノイド（ベータカロテン留分はビタミンＡ前駆体である）、トコフェロール、およびトコトリエノール（ビタミンＥ）は、レッドパーム油にその独特の色をもたらす。カロテノイドは明赤色であり、トコフェロールおよびトコトリエノールは黄色であり、これらは合わせて、レッドパーム油に橙色／赤色をもたらす。これらの高発色の化合物は、皮膚に容易に吸収されないが、接触している皮膚表面および任意の衣類または寝具の表面を染色する。パーム油を精製する場合、カロテノイド（主にベータカロテンおよびリコペン）は除去され、ＲＢＤ（精製、脱色、脱臭）パーム油である残留するパーム油は、ビタミンＥが残留し、カロテノイドが除去されているので黄色である。
【００６９】
用語、パーム油およびパームオレインが、限定されないが、レッドパーム油、またはレッドパームオレイン、ＲＢＤパーム油、レッドパーム濃縮液、レッドパームスーパーオレインを含むパームスーパーオレイン等を含む、様々な種類のパーム油を含むことは理解される。
【００７０】
一実施形態において、パーム油、レッドパームオレイン、ならびにレッドパームスーパ

ーオレインおよびＲＢＤパーム油は、低量の飽和Ｃ１６およびＣ１８脂肪酸を含有する。低量とは、３重量％未満を意味する。

【００７１】

用語「無水」とは、本明細書で使用される場合、本開示の組成物の含水量を指す。本明細書に定義される場合、本組成物の含水量は、自由水、すなわち基材に化学的に結合していない水を指す。定義される通り、組成物は、５重量％未満の自由水または本明細書の任意の範囲を含有する。本発明の組成物は、組成物の重量で５、４．５、４、３．５、３、２．５、２、１．５、１、０．５％未満、またはこれらの間の任意の値の含水量を有し得る。含水量は、限定されないが、カールフィッシャー滴定のような当業者に知られている方法で測定することができる。

【００７２】

本明細書に定義される場合、用語「均質」とは、本明細書に記載される組成物に関する場合、本組成物の構成要素が、組成物を通して実質的に均一分布されることを意味する。

【００７３】

用語「共晶組成」は、同じ成分から構成される任意の他の組成物より低い温度で融解する単一の化学組成を有する、化学化合物または成分の混合物である。共晶混合物を含む組成物は、共晶組成として知られており、その融解温度は、共晶温度として知られている。

【００７４】

用語「融点」は、本明細書で使用される場合、３つの意味として使用される。１つの意味において、通常の意味、すなわち、固体が融解し、液体を形成する温度を有する。しかし、本明細書に記載される油性組成物の多くで、具体的な融点の決定または測定することが困難である。この場合、特定の組成物に応じて、以下の定義の１つが適切である。例えば、魚コラーゲン不在のアサ油から構成される油性組成物のような、いくつかの場合、融点は、油性組成物が、温度がより下がると濁る場合を定義する。油性組成物がアサ油およびコラーゲンを含む組成物のような他の例において、融点は、温度が上昇する場合に粘度の目に見える変化がある場合を定義する。３つの定義全ては、潜在的に適切であるが、用語、融点は、本明細書で議論される組成物に関して、本出願の目的で、組成物が、伝統的な定義の通り、融解するか、または濁る、もしくは粘度の目に見える変化になるかのいずれかである、最低温度である。

【００７５】

上記で示した通り、一実施形態において、本開示の組成物は、コラーゲンを含まない。本開示のコラーゲンを含まない組成物の実施形態は、オイルとして存在し得る。これらのコラーゲンを含まない組成物において、組成物に存在するモノラウリンのようなモノグリセリドの量は、０％（０％を除く）～３ｗｔ％の範囲である。例えば、一実施形態において、モノラウリンのようなモノグリセリドの量は、約０．１ｗｔ～３ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約０．５ｗｔ％～約２．５ｗｔ％の範囲である。本開示の他のコラーゲンを含まない実施形態は、ゲルとして存在する。これらのコラーゲンを含まない実施形態において、組成物に存在するモノラウリンのようなモノグリセリドのｗｔ％は、６ｗｔ％以上である。一実施形態において、コラーゲンを含まない組成物に存在するモノラウリンのようなモノグリセリドの量は、６ｗｔ％～約１４ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約７ｗｔ％～約１１ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約８ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約９．５ｗｔ％である。いくつかのコラーゲンを含まない実施形態において、本開示の組成物に存在するモノグリセリドの量は、３ｗｔ％～６ｗｔ％の範囲である。本開示の他の実施形態において、モノラウリンのようなモノグリセリドの量がこの範囲で存在する場合、組成物はコラーゲンを含有する。コラーゲン含有組成物の実施形態において、モノラウリンのようなモノグリセリドの量は、約３．５ｗｔ％～約５．５ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約３．７５ｗｔ％～約４．５０ｗｔ％の範囲である。本開示の他のコラーゲンを含有する実施形態において、存在するモノラウリンのようなモノグリセリドの量は、６ｗｔ％以上、例えば６ｗｔ％～約１５ｗｔ％であり、他の実施形態においては、約８ｗｔ％～

約１４ｗｔ％であり、一方、他の実施形態においては、約９ｗｔ％～約１２ｗｔ％である。

【００７６】

本明細書で使用される場合、本開示の態様は、コラーゲン不在では、組成物がオイルの場合、医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、４２ｗｔ％以上である、または組成物がコラーゲンを含む場合、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、２０ｗｔ％以上である。この値を決定するために、製剤中の前記した成分の各々の百分率の和は加算される。例えば、製剤が、４０％ｗｔ％のＭＣＴ、１０ｗｔ％のモノラウリン、および１ｗｔ％のセチルエステルを含有する場合、３つの成分の和は５１％である。

【００７７】

コラーゲンを含まない組成物において、コラーゲンを含まない組成物がオイルである、すなわち３ｗｔ％以下のモノラウリンのようなモノグリセリドを含有する場合、医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、組成物の４２ｗｔ％以上である。一実施形態において、オイルの形態である本開示のコラーゲンを含まない組成物は、例えばモノラウリンのようなモノグリセリドの量が３ｗｔ％以下である場合、医薬組成物中のＭＣＴ、モノラウリンのようなモノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、４２ｗｔ％～約８５ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、４２ｗｔ％～約８０ｗｔ％の範囲である。しかし、この限定は、例えば６ｗｔ％以上のモノラウリンのようなモノグリセリドを含有するゲルの形態での本開示のコラーゲンを含まない実施形態には適用しない。これらのコラーゲンを含まないゲル化組成物において、医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、４２ｗｔ％未満であり得、例えば、このような実施形態において、和は、２５ｗｔ％以下と低くなり得る。例えば、これらのコラーゲンを含まないゲル化組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、約２５ｗｔ％～約８５ｗｔ％の範囲であり得、別の実施形態においては、約３５ｗｔ％～約８５ｗｔ％の範囲であり得る。しかし、一実施形態において、コラーゲンを含まないゲル化組成物では、和は、４２ｗｔ％～約８５ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、４２ｗｔ％～約８０ｗｔ％の範囲である。本開示のコラーゲン含有組成物に関して、医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、２０ｗｔ％以上である。例えば、一実施形態において、本開示のコラーゲン含有組成物では、ＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、約２２ｗｔ％～約４０ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約２４ｗｔ％～約３５ｗｔ％の範囲である。

【００７８】

用語「透過因子」とは、本明細書に定義される場合、本開示の製剤に存在する、Ｃ８およびＣ１０飽和脂肪酸（トリグリセリドとして）のトリグリセリドの重量に対する和／Ｃ１０超の飽和脂肪酸のトリグリセリドの重量に対する和を指す。脂肪酸は、主にカルボキシル基で終端する長鎖の炭化水素から構成される。定義上、脂肪酸は、偶数の炭素原子であり、少なくとも６個の炭素原子、最大３０個の炭素原子を含有する、カルボキシル基ＣＯＯＨに結合した、式R_4ＣＯＯＨ（R_4は、ヒドロカルビル基のような有機基である）の分子である。炭素原子は、直鎖もしくは分岐鎖もしくは芳香族、または芳香族および直鎖もしくは分岐鎖の組合せであり得る。脂肪酸は、炭素原子間の結合が全て単結合である場合は飽和しており、炭素原子間の結合が不飽和である、例えば炭素－炭素二重結合もしくは三重結合である場合、または脂肪酸が芳香官能性を含有する場合は不飽和である。トリグリセリドは、定義上、グリセロール分子の３つのヒドロキシル基にエステル化した３つの脂肪酸である（トリアシルグリセロール）。グリセロール分子にエステル化した脂肪酸は、同じであっても異なってもよい。本明細書で使用される構成要素が、天然生成物である、および／または市販されているので、各組成物中の飽和脂肪酸のトリグリセリドおよび不飽和脂肪酸のトリグリセリドのｗｔ％は、製剤の各々に存在する様々な構成要素の飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸のトリグリセリドの重量百分率を積算することにより容易

に決定することができる。この決定法の例は、実施例６に示される。略記法として、透過因子は、［（Ｃ８：０＋Ｃ１０：０トリグリセリド）／（和　不飽和トリグリセリド）］または（Ｃ８＋Ｃ１０）／和　不飽和と記載され得、これらの略記法が透過因子を意味することは理解すべきである。

【００７９】

一実施形態において、例えば、コラーゲンを含まない組成物では、飽和（Ｃ８＋Ｃ１０トリグリセリド）の重量の和／Ｃ１０超の不飽和トリグリセリドの重量の和の重量比は、約０．３～約２５．０の範囲であり、別の実施形態においては、約０．４～約２０．０の範囲であり、別の実施形態においては、約０．４５～約１８．０の範囲である。例えば、飽和（Ｃ８＋Ｃ１０）の重量の和／Ｃ１０超の不飽和脂肪の重量の和の重量比は、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２．０、２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、３．０、３．１．、３．２、３．３、３．４、３．５、３．６、３．７、３．８、３．９、４．０、４．１、４．２、４．３、４．４、４．５、４．６、４．７、４．８、４．９、５．０、５．１、５．２、５．３、５．４、５．５、５．６、５．７、５．８、５．９、６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６．９、７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、７．９、８．０、８．１、８．２、８．３、８．４、８．５、８．６、８．７、８．８、８．９、９．０、９．１、９．２、９．３、９．４、９．５、９．６、９．７、９．８、９．９、１０．０、１０．１、１０．２、１０．３、１０．４、１０．５、１０．６、１０．７、１０．８、１０．９、１１．０、１１．１、１１．２、１１．３、１１．４、１１．５、１１．６、１１．７、１１．８、１１．９、１２．０、１２．１、１２．２、１２．３、１２．４、１２．５、１２．６、１２．７、１２．８、１２．９、１３．０、１３．１、１３．２、１３．３、１３．４、１３．５、１３．６、１３．７、１３．８、１３．９、１４．０、１４．１、１４．２、１４．３、１４．４、１４．５、１４．６、１４．７、１４．８、１４．９、１５．０、１５．１、１５．２、１５．３、１５．４、１５．５、１５．６、１５．７、１５．８、１５．９、１６．０、１６．１、１６．２、１６．３、１６．４、１６．５、１６．６、１６．７、１６．８、１６．９、１７．０、１７．１、１７．２、１７．３、１７．４、１７．５、１７．６、１７．７、１７．８、１７．９、１８．０、１８．１、１８．２、１８．３、１８．４、１８．５、１８．６、１８．７、１８．８、１８．９、１９．０、１９．１、１９．２、１９．３、１９．４、１９．５、１９．６、１９．７、１９．８、１９．９、２０．０、２０．１、２０．２、２０．３、２０．４、２０．５、２０．６、２０．７、２０．８、２０．９、２１．０、２１．１、２１．２、２１．３、２１．４、２１．５、２１．６、２１．７、２１．８、２１．９、２２．０、２２．１、２２．２、２２．３、２２．４、２２．５、２２．６、２２．７、２２．８、２２．９、２３．０、２３．１、２３．２、２３．３、２３．４、２３．５、２３．６、２３．７、２３．８、２３．９、２４．０、２４．１、２４．２、２４．３、２４．４、２４．５、２４．６、２４．７、２４．８、２４．９、２５．０であり得、またはこれらの間の任意の値は、本明細書に記載される局所用組成物の範囲内が意図される。この値は、透過値として本明細書で同定されている。

【００８０】

本製剤の構成要素が知られているので、当業者は、透過因子を所望される任意の値に操作することができる。例えば、当業者は、存在するＣ８およびＣ１０飽和トリグリセリドの量を増加させる、または、Ｃ１０超の不飽和トリグリセリドの量を減少させることにより値を増加させることができる。例えば、透過因子の増加は、ＭＣＴの量を増加させることにより容易に行うことができる。あるいは、当業者は、存在するＣ８およびＣ１０飽和トリグリセリドの量が減少させる、または、Ｃ１０超の不飽和トリグリセリドの量を増加させることにより透過因子を減少させることができる。例えば、透過因子の減少は、ＭＣＴの量を減少させることにより容易に行うことができる。組成物が呈する透過因子の値が

増加すると、皮膚を通して吸収される組成物の傾向が大きくなる。

【００８１】

透過因子の計算は容易であり、実施例６の説明で説明する。スプレッドシートは、当該技術分野で認識された技術を使用して開発する。例えば、各トリグリセリド成分は、各構成脂肪酸の重量パーセントで列挙される。全ての成分（トリグリセリド＋他の構成成分）の和は、１００％に等しい必要がある。容易に利用可能な文献元から、各トリグリセリド原料に対する脂肪酸の分布は、原料の表にコピーする。各原料の重量パーセントは、特定の成分の文献の平均鎖長パーセントで乗算して、全製剤への特定の成分のトリグリセリドの相対寄与を決定する。次いで、スプレッドシートは、全ての成分の相対寄与を合計して、特定の鎖長のトリグリセリドの総重量パーセントを計算する。熟練した技術者は、一部の成分、例えば香料が、トリグリセリドの加重和に寄与しないことは直ちに理解する。実施例６の説明は、１７個の可能な原料（縦に列挙）、６個の可能なトリグリセリド含有原料（横に列挙）、および２８個の可能なトリグリセリドの鎖長（飽和、モノ不飽和、およびポリ不飽和）を有する。５６個の可能な和および比を計算して、もしあれば、和および／または比が、製剤間の差を記述する何が関連するかを決定する。実施例６の説明に関して、熟練した技術者は、可能な和および比の数が、上述した５６個より大きいか小さい可能性があることを認識する。透過因子および不透過因子を使用して、関連した臨床的な差を示す生成物を分離した。

【００８２】

不透過因子は、本明細書に定義される場合、創傷、火傷、および／または皮膚状態の表面に留まるワックスを表す。これは、本開示の製剤に存在する飽和したワックスの和として定義され、蜜蝋、セチルエステル、モノラウリン、およびパルミチン酸アスコルビル等を含む。不透過因子の値が高くなると、皮膚表面に留まる組成物に対する時間の長さは長くなる。

【００８３】

一実施形態において、不透過因子は、約０．５～約４８の範囲であり得、別の実施形態においては、約０．８～約４５の範囲であり得、別の実施形態においては、約１．０～約３０の範囲であり得る。例えば、不透過因子は、０．５、１．０、１．５、２．０、２．５、３．０、３．５、４．０、４．５、５．０、５．５、６．０、６．５、７．０、７．５、８．０、８．５、９．０、９．５、１０．０、１０．５、１１．０、１１．５、１２．０、１２．５、１３．０、１３．５，１４．０、１４．５、１５．０、１５．５、１６．０、１６．５、１７．０、１７．５、１８．０、１８．５、１９．０、１９．５、２０．０、２０．５、２１．０、２１．５、２２．０、２２．５、２３．０、２３．５、２４．０、２４．５、２５．０、２５．５、２６．０、２６．５、２７．０、２７．５、２８．０、２８．５、２９．０、２９．５、３０．０、３０．５、３１．０、３１．５、３２．０、３２．５、３３．０、３３．５、３４．０、３４．５、３５．０、３５．５、３６．０、３６．５、３７．０、３７．５、３８．０、３８．５、３９．０、３９．５、４０．０、４０．５、４１．０、４１．５、４２．０、４２．５、４３．０、４３．５、４４．０、４４．５、４５．０、４５．５、４６．０、４６．５、４７．０、４７．５、もしくは４８．０、またはこれらの間の任意の値であり得る。本明細書に記載されるゲル化非コラーゲン組成物に対して、一実施形態において、不透過値（ｒｅｔｅｎｔａｔｅ　ｖａｌｕｅ）は、約６～約４８の範囲であり得、別の実施形態においては、約８．０～約４５の範囲であり得、別の実施形態においては、約１０～約３０の範囲であり得る。

【００８４】

製剤の不透過値はまた、当業者が操作することができる。定義される通り、不透過値は、ワックスおよびＣ１２：０～Ｃ：３８：０を有するエステル、モノラウリン、セチルエステル、ならびにワックスの化合物の重量％の和として定義される。例えば、より多くのモノラウリン、もしくはより多くのセチルエステル、もしくはより多くのワックス、またはその組合せを添加することにより、この値を増加させることができ、Ｃ１２：０～Ｃ：３８：０を有するエステルを除去する、もしくはモノラウリンを除去する、もしくはセチ

ルエステルを除去する、もしくはワックスを除去する、またはその組合せにより、この値を低減することができる。

【００８５】

本明細書で使用される場合、用語、ワックスとは、脂肪酸のエステルを指し、ワックスは、１３～４０個の炭素原子を含有し、脂肪酸は、８～２４個の炭素原子を含有する式R_5COOHの有機酸である、すなわち、R_5はＣ７～Ｃ２３である。本明細書で使用される場合、ワックスは、飽和している、すなわち、アシル基（Ｃ＝Ｏ）を除き、ワックスは、単一の共有結合（炭素－炭素の単結合および炭素酸素の単結合）のみを含有する。本明細書で使用される場合、製剤に存在する多数の炭素－炭素結合はない。本製剤の構成要素が、天然生成物である、および／または市販されているので、製剤内の様々な構成要素での飽和ワックスの重量は、本明細書に記載される製剤の各々に存在する飽和ワックスの重量パーセントを加算することにより決定することができる。この決定法の例は、実施例６に示される。

【００８６】

本開示の組成物の実施形態、コラーゲンを含まない組成物、およびコラーゲンを含む組成物は、「美容的に優雅である」べたつかない表面の肌触りを呈するのと同時に、重要な成分を皮膚の標的とする層に移すことが可能である。「美容的に優雅である」とは、組成物が、

１．油っぽい質感は有しないが、滑らかなローションを皮膚に塗布したように感じること；

２．追加の水分不在で（ＴＥＷＬを低減することにより）保湿すること；

３．「魚」臭さ（トリメチルアミン）のような臭い［酸敗臭の脂肪（酸化）］が少ないまたは臭いがないこと；

４．擦り込みの間、表皮に浸透すること；

５．「絹のような滑らかな」擦り込み後の肌触りであること；

６．持続する肌触りを有すること；および

７．べたつきが少ないまたはべたつきがないこと

を意味する。

【００８７】

本明細書に定義される場合、用語「経皮」とは、単独でまたは組み合わせて使用される場合、皮膚の三層を通して、全身の分布に対する循環系への吸収のような完全な通過を指す。

【００８８】

本明細書に定義される場合、用語「皮内」とは、単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される場合、皮膚の表面から、皮下組織ではなく表皮および真皮への吸収のような通過を指す。皮膚の三層：皮膚の最外層であり、防水バリアをもたらし、肌色を創出する、表皮；表皮の真下にあり、強靭な結合組織、毛嚢、皮膚の脂肪細胞（ｆａｔ　ｃｅｌｌ、ａｄｉｐｏｃｙｔｅ）、および汗腺を含有する、真皮；ならびに、皮下の脂肪（脂肪細胞とも）および結合組織から構成される、より深い皮下の組織（皮下組織）が存在する。皮膚の脂肪細胞は、毛嚢球に移動して、毛嚢を活性化する助けとなり［テロゲン（休止）からアナゲン（成長）へ］、皮下の脂肪細胞は移動しない。皮膚の三層を通して、全身の分布に対する循環系への吸収のような完全な通過を指す「経皮」とは異なり、皮内は、皮膚の皮下組織への通過を含まないので、全身の分布に対する循環系への通過までに延びない。熟練した技術者は、皮内流体が移動し、最終的に全身に分布することを認識する。皮内流体は、皮内領域において有限の滞留時間を有し、経皮流体は、ほぼ急速に全身に分布する。拘束されることは望まないが、皮内領域での滞留の間、オメガ３脂肪が、多くの生物学的活性な化合物（例えば、プロスタグランジン、マレシンなど）に生物学的に変換されることが考えられる。

【００８９】

本明細書に定義される場合、本明細書に提供される様々な範囲の数または比が存在する

。範囲が、端点のみだけでなく（用語、約で修飾される場合±５％）、整数およびこれらの間の分数の全ても含むことは理解されたい。ゆえに、例えば、範囲が、５ｗｔ％～１０ｗｔ％の範囲として定義される場合、値が、端点５ｗｔ％および１０ｗｔ％を含み、全ての整数ならびにこれらの間の分数および実数、ならびにこれらの値の各々１つが、本明細書に記載される開示の技術の目的で、本開示の範囲内であることは理解される。構成要素が０％からある特定の値に存在するように列挙される場合のみが除外される。これは、本開示の目的で、構成要素が存在し、０％超のある量で存在することを意味する。さらに、別段反対が示されない限り、本開示がある特定の％未満で存在する構成要素を指す場合、構成要素が０％であるが、０％超（すなわち０％を除く）からある特定の％の範囲の量で存在することは理解される。ゆえに、例えば、構成要素が３ｗｔ％未満で存在するように記載される場合、構成要素は、０ｗｔ％であるが、０ｗｔ％超から３ｗｔ％以下の範囲の量で存在することを意味することが理解される。構成要素が存在しない場合、本出願は、「このような構成要素不在」、「このような構成要素を含まない」、または任意の同様の用語のような、特定の構成要素が不在であることを意味する用語を使用して記述する。

【００９０】

本明細書で使用される場合、Ｃ１８：０などの炭素原子の数と続くコロン、次に数値を列挙する用語は、化合物中の、例えば局所用組成物中のトリグリセリドの炭素原子の数および炭素－炭素二重結合の数を指す。トリグリセリドは、グリセロールおよび３つの脂肪酸基から形成されるエステルである。「Ｃ」の後の数値は、脂肪酸中の炭素原子の数を指し、コロンの後の数は、脂肪酸中の炭素－炭素二重結合の数を指す。ゆえに、例えば、Ｃ１８：０は、グリセロール部分に結合した脂肪酸が１８個の炭素原子を含有し、炭素－炭素二重結合を有さないトリグリセリドを指し、Ｃ１８：１は、グリセロールに結合した脂肪酸が１８個の炭素原子を含有し、１個の炭素－炭素二重結合を有するトリグリセリドを指し、Ｃ１８：２は、グリセロール部分に結合した脂肪酸が１８個の炭素原子を含有し、２個の炭素－炭素二重結合を有するトリグリセリドを指す。

【００９１】

別段反対が示されない限り、直鎖脂肪酸エステルのような構成要素の分類がある特定の範囲に存在することが示される場合、その分類の総量がその範囲に存在することは理解される。例えば、組成物が、約１０～約２０ｗｔ％の範囲の直鎖脂肪酸エステルを含有する場合、組成物に存在する直鎖脂肪酸エステルの重量の総量が約１０～約２０ｗｔ％の範囲であることは理解される。例えば、セチルエステルおよび／または蜜蝋のような他のワックスは、本明細書に定義される場合、直鎖脂肪酸エステルの例であり、用語、約１０～約２０ｗｔ％の範囲の直鎖脂肪酸エステルとは、約１０ｗｔ％～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在するものはいずれでも、セチルエステルおよびワックスの重量の和を意味することが理解される。しかし、これは、組成物がセチルエステルまたは他のワックスのいずれか１つのみを含有する必要があることを意味しておらず、セチルエステルもしくは他のワックス、またはその両方を含有することができる。

【００９２】

別段反対が示されない限り、単独のまたは他の用語、例えば局所用と組み合わせた用語「組成物」および「製剤」は、同義であり、互換的に使用することができる。

【００９３】

別段反対が示されない限り、用語「薬物」および「医薬」は、同義である。

【００９４】

「処置」または「処置すること」とは、本明細書で使用される場合、創傷または皮膚状態または火傷の症状の完全な除去ならびに任意の臨床的なまたは定量的に測定される治癒または改善を指す。

【００９５】

「治療有効量」とは、創傷、火傷、または皮膚状態を処置するために対象に投与される場合、それぞれ、創傷、火傷、または皮膚状態に対して所望の処置を行うのに十分な組成物の量を意味する。「治療有効量」は、特定の組成物、処置されるべき対象の状態ならび

にその種類および重症度および年齢、体重などに応じて様々である。「有効量」を含む実際の量は、限定されないが、処置される特定の障害、障害の重症度、患者の体格および健康、ならびに投与経路を含む、いくつかの条件に応じて様々である。熟練した医師は、医学分野で知られている方法を使用して適切な量を容易に決定することができる。

【００９６】

「患者」または「対象」とは、動物を指し、任意の哺乳動物、例えばヒト、ラット、マウス、ネコ、イヌ、ヤギ、ヒツジ、ウマ、サル、類人猿、ウサギ、ウシ、クマなどを含み得る。哺乳動物対象は、成体、小児、乳児、および新生児を含むいずれの発達段階であり得る。

【００９７】

別段反対が示されない限り、百分率は重量に対してであり、比は重量比である。

【００９８】

用語「約」とは、本明細書で使用される場合、本明細書の一実施形態において、数値または数値範囲の前で使用される場合、数値または範囲の値の±５％の量を指す。例えば、約９～約１１の範囲を参照する場合、この量は、８．６５～１１．４５の範囲であることが理解される。

【００９９】

本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、別段文脈で他が明らかに指示されない限り、複数の指示対象を含む。

【０１００】

さらに、別段反対が明白に記述されない限り、「または」とは、包括的な「または」を指し、排他的な「または」を指さない。例えば、条件ＡまたはＢは、以下のいずれか１つを満たす：Ａは真（または存在する）でありＢは偽（または存在しない）である、Ａは偽（または存在しない）でありＢは真（または存在する）である、ならびにＡおよびＢは両方とも真（または存在する）である。

【０１０１】

さらに、本明細書で使用される場合、用語「構成要素」および「成分」は、同義であり、互換的に使用される。加えて、用語「増粘剤」および「増粘化剤」は、同義であり、互換的に使用される。

【０１０２】

さらに、本明細書で使用される場合、別段反対が示されない限り、用語「組成物」および「製剤」ならびに「本開示の組成物」および「本開示の製剤」ならびに「本明細書に記載される組成物」および「本明細書に記載される製剤」ならびに「局所用組成物」および「局所用製剤」ならびに「本開示の局所用製剤」および「本開示の局所用組成物」等は、互換的かつ同義的に使用されている。

【０１０３】

本開示は、コラーゲンを含まない組成物およびコラーゲン含有組成物を指す。本明細書に記載される場合、組成物は、コラーゲンを含有するか、いずれのコラーゲンも含有しないかのいずれかである。用語「コラーゲン含有組成物」は、５ｗｔ％超のコラーゲン含有するこれらの組成物である一方、用語「コラーゲンを含まない組成物」とは、コラーゲンを含有しない組成物、または組成物中に２．０ｗｔ％以下のコラーゲンを含有する組成物を指す。本明細書で使用される場合、用語、コラーゲン不含組成物またはコラーゲンを含まない（ｃｏｌｌａｇｅｎ　ｆｅｅ）組成物は、同義であり、互換的に使用される。加水分解コラーゲンは、水溶性であり、油溶性ではない。しかし、少量のコラーゲンはゲルに組み込むことができ、機械的に安定化して、均質させることができる。低量の懸濁させたコラーゲンは、例えば、非常に穏やかなフェイシャルスクラブまたは救急消毒薬に利点があり得る。

【０１０４】

一実施形態において、本開示は、魚油または海藻油のような海産油；麻実油、キャノーラ油、亜麻仁油、またはカンナビジオールのような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有

する植物油；モノラウリンのようなモノグリセリド；セチルエステル、ワックス等のような直鎖脂肪酸エステル；および中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）から構成される局所用無水医薬組成物であって、組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比は、約０．５～約１．５の範囲であり、加えて、コラーゲン不在下、組成物がオイルの場合、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、４２ｗｔ％以上である、または、コラーゲン存在下、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、２０ｗｔ％以上である、局所用無水医薬組成物を対象とする。

【０１０５】

本明細書に記載される組成物、例えばゲル化組成物の実施形態において、組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比は、約０．１～約１．５の範囲であり、別の実施形態においては、約０．７～約１．３の範囲であり、別の実施形態においては、０．９～約１．１の範囲であり、別の実施形態においては、約１．０であり、別の実施形態においては、約０．７５である。例えば、０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、もしくは１．５、またはこれらの間の任意の値の（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比は、本明細書に記載される局所用組成物の範囲内が意図される。

【０１０６】

本明細書に記載される様々な構成要素から、本開示の組成物は、異なる鎖長の様々な有機分子を含有し、その一部は飽和しており、他は不飽和である。例えば、ＡＬＡ（アルファ－リノレン酸）およびＧＬＡ（ｇ－リノレン酸）は、麻実油で見出される一方、タラ肝油は、ＥＰＡ（エイコサペンタエン酸）、ＳＤＡ（ステアリドン酸）、およびＤＨＡ（ドコサヘキサエン酸）を含有する。さらに、アサ油は、ＧＬＡ（ガンマ－リノレン酸）のようなオメガ６脂肪酸を含有する。結果として、存在する構成要素は、限定されないが、以下の長さ：Ｃ８：０、Ｃ１０：０、Ｃ１２：０、Ｃ１４：０、Ｃ１６：０、Ｃ１８：０、Ｃ２０：０、Ｃ２２：０、Ｃ２４：０、Ｃ１６：１、Ｃ１８：１、Ｃ２０：１、Ｃ２２：１、Ｃ１８：２、Ｃ２０：２、Ｃ１８：３、Ｃ１８：４、Ｃ２０：５、Ｃ２２：６、および他の鎖長の飽和および不飽和有機化合物、ならびに微量（＜１ｗｔ％）での異性体を含み得る。列挙した鎖長は、グリセロール骨格に結合した３つの個別の脂肪酸を記載する。２番目の数値（コロンの後）は、任意の特定の脂肪酸上の不飽和二重結合の数を指す。

【０１０７】

コラーゲンを含まない組成物の一実施形態において、透過因子は３．０以上であり、不透過因子は８．０以下である。本実施形態において、これはオイルであり得るが、吸収は非常に速やかである。コラーゲンを含まない組成物の別の実施形態において、透過因子は３．０以上であり、不透過因子は８．０超である。本実施形態において、これはゲルであり得るが、吸収は完全であるが、速やかではない。代替的なコラーゲンを含まない実施形態において、透過因子は３．０未満であり、不透過因子は８．０以下である。本実施形態において、これはオイルであり得るが、吸収はゆっくりであり、グリースは皮膚表面に意図的に残る。さらに代替的なコラーゲンを含まない実施形態において、透過因子は３．０未満であり、不透過因子は８．０超である。本実施形態において、これはゲルであり得るが、吸収はゆっくりであり、グリース／ワックスのような不透過分は、「ローションを塗布した」肌触りを伴う。コラーゲン含有組成物に関して、いくつかの実施形態において、透過因子は１．０未満であり、他方において、透過因子は１．０以上である。透過性が低いコラーゲンの実施形態は、日数をかけてゆっくりとオイルを放出し、速やかな創傷治癒の助けとなる。透過性が高いコラーゲンの実施形態は、スキンスクラブで使用され、オイルは速やかに浸透し、柔らかい「やすり」としてコラーゲン造粒物を残して、死んだ皮膚および瀕死の皮膚を剥離する。透過因子が１．０未満のコラーゲン含有組成物は、低い透過因子を有すると言われる一方、透過因子が１．０以上のコラーゲン含有組成物は、高い透過因子を有すると言われる。本開示の一実施形態において、本開示のコラーゲン含有組

成物は、８．０未満の不透過因子を有する一方、本開示のコラーゲン含有組成物の別の実施形態において、不透過因子は８．０以上である。一般に、透過レベルは、速やかな吸収（高い透過性）または遅延放出（低い透過性）に対して調節される。不透過性が低いコラーゲンの実施形態は、８未満の不透過因子を有し、不透過性が高いコラーゲンの実施形態は、８以上の不透過因子を有する。差は、通常、実施形態の安定性に関する（高い不透過性は、経時的にオイルが垂れるのを防ぐ必要がある）。

【０１０８】

コラーゲンを含まない組成物の透過因子が３．０未満である場合、本明細書では低い透過因子と呼ぶべきであり、３．０以上である場合は、本明細書では高い透過因子であると呼ばれる。本明細書に記載される製剤の透過因子が、常に０超であることは理解すべきである。コラーゲンを含まない組成物の不透過因子に関して、８．０以下である場合、低い不透過因子と呼ばれるが、８．０超である場合は、高い不透過因子であると呼ばれる。再び、本明細書に記載される組成物では、不透過値は、常に０超であることは理解すべきである。

【０１０９】

コラーゲンを含まない製剤において、低い透過因子は、約０（０超）から最大で３．０（３．０を除く）の範囲である。一実施形態において、コラーゲンを含まない組成物の低い透過因子は、約１．０～３．０（３．０を除く）の範囲である。コラーゲンを含まない製剤の別の実施形態において、高い透過因子は、２５．０未満、３．０以上である。別のコラーゲンを含まない組成物において、高い透過因子は、３．０以上、最大で約２０．０の範囲である。

【０１１０】

コラーゲンを含まない組成物の不透過因子に関して、低い不透過因子は、約０（但し０超）から８．０以下の範囲である。コラーゲンを含まない組成物の一実施形態において、低い不透過因子は、約１．０から８．０以下の範囲であり、別の実施形態においては、約１．４から８．０以下の範囲である。さらに、一実施形態において、コラーゲンを含まない組成物の高い不透過因子は、１６以下である。コラーゲンを含まない組成物の一実施形態において、高い不透過因子は、８．０（８．０を除く）～約１２．０の範囲である。

【０１１１】

一実施形態において、ＭＣＴの濃度が製剤の６０ｗｔ％未満である場合、製剤中の海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量％の和は、コラーゲンを含まない製剤において２０ｗｔ％超である。一実施形態において、ＭＣＴの濃度が製剤の６０ｗｔ％未満である場合、製剤中の海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量％の和は、コラーゲンを含まない製剤において２２ｗｔ％超である。一実施形態において、ＭＣＴの濃度が製剤の６０ｗｔ％未満である場合、製剤中の海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量％の和は、コラーゲンを含まない製剤において２０ｗｔ％超であるが、５５ｗｔ％未満である。

【０１１２】

本開示の製剤において、本明細書に記載される製剤に存在する場合のモノラウリンのようなモノグリセリドの機能は、タラ肝油のような海産油の望ましくない酸敗臭を軽減する助けとなることである。拘束されることは望まないが、モノラウリンのようなモノグリセリドはまた、海産油が無傷の皮膚で吸収される助けとなると考えられる。より速く海産油が吸収されると、酸化臭はより発生しないと考えられる。

【０１１３】

モノラウリンのようなモノグリセリドはまた、ゲルであるコラーゲンを含まない組成物の実施形態において、本明細書に記載されるゲル化製剤の組成物に存在する他の構成要素に関してゲル化剤としても作用している。これらの実施形態において安定したゲルを形成するために、モノラウリンのようなモノグリセリドは、６ｗｔ％以上の量で存在する。一実施形態において、これは、約７～約１４ｗｔ％で存在し、別の実施形態においては、約８．５～約１０．５ｗｔ％で存在し、別の実施形態においては、約９～約１０ｗｔ％で存

在する。一実施形態において、これは、組成物の約９．５ｗｔ％で存在する。例えば、モノラウリンのようなモノグリセリドは、６．０ｗｔ％、６．１ｗｔ％、６．２ｗｔ％、６．３ｗｔ％、６．４ｗｔ％、６．５ｗｔ％、６．６ｗｔ％、６．７ｗｔ％、６．８ｗｔ％、６．９ｗｔ％、７．０ｗｔ％、７．１ｗｔ％、７．２ｗｔ％、７．３ｗｔ％、７．４ｗｔ％、７．５ｗｔ％、７．６ｗｔ％、７．７ｗｔ％、７．８ｗｔ％、７．９ｗｔ％、８．０ｗｔ％、８．１ｗｔ％、８．２ｗｔ％、８．３ｗｔ％、８．４ｗｔ％、８．５ｗｔ％、８．６ｗｔ％、８．７ｗｔ％、８．８ｗｔ％、８．９ｗｔ％、９．０ｗｔ％、９．１ｗｔ％、９．２ｗｔ％、９．３ｗｔ％、９．４ｗｔ％、９．５ｗｔ％、９．６ｗｔ％、９．７ｗｔ％、９．８ｗｔ％、９．９ｗｔ％、１０．０ｗｔ％、１０．１ｗｔ％、１０．２ｗｔ％、１０．３ｗｔ％、１０．４ｗｔ％、１０．５ｗｔ％、１０．６ｗｔ％、１０．７ｗｔ％、１０．８ｗｔ％、１０．９ｗｔ％、１１．０ｗｔ％、またはこれらの間の任意の値で存在し得る。

【０１１４】

本明細書に記載されるコラーゲンを含まないゲル製剤に関して、拘束されることは望まないが、６ｗｔ％以上の濃度でのモノラウリンのようなモノグリセリドが、著しく、例えば７５％も（ＷＯ２０１９／０３６５７８に記載される非コラーゲンのタラ肝油組成物に対して）吸収速度を遅延させるが、加えて、角質層および表皮の残りを通過すると、実際には透過促進剤であると考えられる。換言すれば、これらのゲル化製剤は、角質層を通って、表皮の残りにゆっくりと吸収される。すなわち、ゲルは、緩徐放出性であるが、表皮に入ると、モノラウリンのようなモノグリセリドは、タラ肝油およびアサ油を真皮に移動させる助けとなる。これは、２％～３．５ｗｔ％のモノラウリンのようなモノグリセリドがべたつくゲルであるので予期しなかった。モノラウリンのようなモノグリセリドの濃度が、組成物の６ｗｔ％以上である場合のみ、べたつくゲルは、優雅なゲルに変換する。３．５ｗｔ％と６ｗｔ％との間で、ゲルは、強度が増すが、適度な剪断に対してさえも不安定である。６ｗｔ％以上になると、ゲルは、準安定性である、すなわち、厚い形態では安定するが、わずかに混合すると、薄いゲルになり得る。極度に混合すると、ゲルは崩壊する。崩壊したゲルを透明に再加熱すると、プロセスは再び開始する。換言すれば、濃いゲルは、融解したゲルの全てにおいて再生可能である。

【０１１５】

加えて、本明細書に記載される組成物の魚臭さを除去する助けとなる別の成分は、直鎖脂肪酸エステル、とりわけセチルエステルである。一実施形態において、セチルエステルは、約０．５重量％～３重量％の範囲の量で存在する。別の実施形態において、セチルエステルは、組成物の約０．８重量％～２．２重量％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約１．０～約２．０ｗｔ％の範囲の量で存在する。一実施形態において、これは、約２ｗｔ％で存在する。例えば、セチルエステルは、０．５ｗｔ％、０．６ｗｔ％、０．７ｗｔ％、０．８ｗｔ％、０．９ｗｔ％、１．０ｗｔ％、１．１ｗｔ％、１．２ｗｔ％、１．３ｗｔ％、１．４ｗｔ％、１．５ｗｔ％、１．６ｗｔ％、１．７ｗｔ％、１．８ｗｔ％、１．９ｗｔ％、２，０ｗｔ％、２．１ｗｔ％、２．２ｗｔ％、２．３ｗｔ％、２．４ｗｔ％、２．５ｗｔ％、２．６ｗｔ％、２．７ｗｔ％、２．８ｗｔ％、２．９ｗｔ％、３．０ｗｔ％、またはこれらの間の任意の値で存在し得る。さらに、製剤にセチルエステルを添加することが、非常に手触りがよい絹のような滑らかな皮膚表面（仕上がり）を創出すると考えられる。

【０１１６】

本明細書に記載される製剤に関して、拘束されることは望まないが、モノラウリンのようなモノグリセリドが、角質層を通してオメガ３脂肪酸を送り込む助けとなり、皮膚表面に低残量の潜在的な酸化性脂肪のみを留めると考えられる。セチルエステルは、拘束されることは望まないが、任意の潜在的な酸化性脂肪の上に乾燥しにくい臭いを閉塞する層をもたらす。正味の結果は、約３０分後、臭いがない。

【０１１７】

本明細書に記載される組成物中の酸敗臭の魚油を低減するさらなる手法は、タラ肝油の

ような海産油をより少なく使用することである。アサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、オメガ３脂肪酸の別の供給源である。タラ肝油のような海産油は、超長鎖オメガ３脂肪酸（Ｃ＞１８）を提供し、アサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、長鎖オメガ３脂肪酸（Ｃ＝１８）を提供する。身体は、酵素的にオメガ３脂肪酸を摂取し、鎖長を短くまたは長くして、例えばプロスタグランジンを作製する。オメガ３脂肪酸が、Ｃ１８以下である場合、延長プロセスにより、炎症性および抗炎症性の両方の化合物が生成される。オメガ３脂肪酸が、Ｃ＞１８である（すなわち、Ｃ２０以上である）場合、生成される生成物は全て抗炎症性である。創傷は、例えば出血を制御するいくつかの炎症性化合物、ならびに、例えば血液排出に対する耐性を低減することにより血流を高める抗炎症性化合物を必要とする。

【０１１８】

本開示の組成物において、タラ肝油のような海産油に加えて、アサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油を使用する利点がある。この組合せは、Ｃ１８＋Ｃ＞１８のオメガ３脂肪酸の最も有効な比をもたらす。しかし、臭いを制御した、炎症性副生成物と抗炎症性生成物との間のトレードオフも存在する。それにもかかわらず、本明細書に記載される組成物において、Ｃ１８＋Ｃ＞１８のオメガ３脂肪酸の組合せは、腐敗した魚の悪臭を軽減する。ゆえに、より多くの量のアサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油を使用することにより、必要となるタラ肝油のような海産油はより少なくなる。したがって、前述した通り、より多くのアサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油を利用し、タラ肝油のような海産油の量を低減することにより、本製剤は、タラ肝油のような海産油の酸敗臭を軽減する。しかし、本明細書に存在するモノラウリンのようなモノグリセリドおよびセチルエステルのような直鎖脂肪酸エステルの量で、タラ肝油のような海産油のあらゆる魚の酸敗臭は、大幅に軽減または除去される。本明細書に記載される通り、本明細書に記載される量でのアサ油のような海産油、セチルエステルのような直鎖脂肪酸エステル、およびＭＣＴ、およびモノラウリンのようなモノグリセリドの魚油組成物への添加は、魚の酸敗臭を軽減または完全に除去し、組成物が患者の皮膚に塗布される場合、火傷または皮膚状態または創傷は小さくなり、患者の皮膚は保湿される。

【０１１９】

本開示の製剤は、本明細書に定義される通り、魚コラーゲンを含有するか、コラーゲンを含まないかのいずれかである。コラーゲン含有組成物は、コラーゲンを含まない製剤に続いて議論される。

【０１２０】

コラーゲンを含まず、オイルであるがゲルではない本開示の製剤において、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、４２ｗｔ％以上である。別の実施形態において、コラーゲンを含まず、オイルであるがゲルではない本開示の製剤では、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、４２．３ｗｔ％以上であり、さらなる実施形態において、コラーゲンを含まず、オイルであるがゲルではない本開示の製剤では、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、４２．６ｗｔ％以上である。コラーゲンを含まず、オイルであるがゲルではない本開示の製剤では、一実施形態において、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の最大の和は、８５．０ｗｔ％以下である。

【０１２１】

コラーゲンを含まず、ゲルである本開示の製剤において、医薬組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、４２ｗｔ％未満であり得、例えば、このような実施形態において、和は、２５ｗｔ％以下と低くなり得る。例えば、これらのコラーゲンを含まないゲル化組成物中のＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、約２５ｗｔ％～約８５ｗｔ％の範囲であり得、別の実施形態においては、約３５ｗｔ％～約８５ｗｔ％の範囲であり得る。しかし、一実施形態において

、コラーゲンを含まないゲル化組成物では、和は、４２ｗｔ％～約８５ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、４２ｗｔ％～約８０ｗｔ％の範囲である。

【０１２２】

一実施形態において、本製剤のコラーゲン不含組成物に関して、透過因子は３．０以上であり、不透過因子は８．０超である、すなわち、透過因子および不透過因子が高い。本組成物の一実施形態において、海産油含量は、製剤の約５ｗｔ％～約２４ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約９～約２０ｗｔ％の範囲であり、さらなる実施形態においては、約１０ｗｔ％～約１９ｗｔ％の範囲である。一実施形態において、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、製剤の約５～約２０ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約６～約１５ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約７～約１４ｗｔ％の範囲である。非コラーゲン組成物の一実施形態において、モノグリセリド、例えばモノラウリンは、製剤の約４ｗｔ％～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約６～約１４ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態においては、約８～約１３ｗｔ％の範囲の量で存在する。非コラーゲン組成物の一実施形態において、ＭＣＴは、製剤の約２５～約７５ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約２８～約７３ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約３１～約６８ｗｔ％の範囲の量で存在する。非コラーゲン組成物の一実施形態において、ＭＣＴは、組成物において海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量パーセントの和の約１倍～約５倍の量で存在し、別の実施形態においては、海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量パーセントの和の約１倍～約４倍の量で存在する。非コラーゲン組成物の一実施形態において、直鎖脂肪酸エステルは、製剤の約０．５ｗｔ％～約３ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、製剤の約０．７５～約２．５ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、製剤の約１～約２ｗｔ％の範囲である。

【０１２３】

透過因子および不透過因子が高い（すなわち、吸収が実質的に完全であるが、速やかではない）コラーゲン不含製剤の実施形態において、海産油含量は、約７ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約４ｗｔ％～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約２５ｗｔ％～約７５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．５ｗｔ％～約３ｗｔ％の範囲の量で存在する。この非コラーゲン組成物の別の実施形態において、海産油含量は、約９ｗｔ％～約２０ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約６ｗｔ％～約１５ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約６ｗｔ％～約１４ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約２８ｗｔ％～約７３ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．７５ｗｔ％～約２．５ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態において、海産油は、約１０ｗｔ％～約１９ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約７ｗｔ％～約１４ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約８ｗｔ％～約１３ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約３１ｗｔ％～約６８ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約１ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１２４】

一実施形態において、本製剤のコラーゲン不含組成物に関して、透過因子は３．０以上であり、不透過因子は８．０以下である、すなわち、透過因子が高く不透過因子が低い（吸収が速やか）。本組成物の一実施形態において、海産油含量は、製剤の約８ｗｔ％～約３５ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約１０～約３３ｗｔ％の範囲であり、さらなる実施形態においては、約１１．５ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲である。この非コラーゲン組成物の一実施形態において、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、製剤の約１０～約３３ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約１１～約３０ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約１１．５～２８ｗｔ％の範囲であ

る。非コラーゲン組成物の一実施形態において、モノラウリンのようなモノグリセリドは、製剤の約０．１ｗｔ％～約１ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約０．３～約０．８ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態においては、約０．５～約０．７ｗｔ％の範囲の量で存在する。非コラーゲン組成物の一実施形態において、ＭＣＴは、製剤の約３０～約６０ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約３５～約５５ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約３７～約５３ｗｔ％の範囲の量で存在する。非コラーゲン組成物の一実施形態において、ＭＣＴは、製剤において海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量パーセントの和の約１倍～約２倍の量で存在し、別の実施形態においては、海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量パーセントの和の約０．８倍～約２倍の量で存在する。非コラーゲン組成物の一実施形態において、直鎖脂肪酸エステルは、製剤の約０．５ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、製剤の約０．８～約１．５ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、製剤の約０．９～約１．１ｗｔ％の範囲である。

【０１２５】

透過因子が高く不透過因子が低い（すなわち、吸収が非常に速やか）コラーゲン不含製剤において、海産油は、約８ｗｔ％～約３５ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約１０ｗｔ％～約３３ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約０．１ｗｔ％～約１ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約３０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．５ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲の量で存在する。非コラーゲン組成物の別の実施形態において、海産油は、約１１ｗｔ％～約３３ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約１１ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約０．３ｗｔ％～約０．８ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約３５ｗｔ％～約５５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．８ｗｔ％～約１．５ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態において、海産油は、約１１．５ｗｔ％～約３０ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約１１．５ｗｔ％～約２８ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約０．５ｗｔ％～約０．７ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約３７ｗｔ％～約５３ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．９ｗｔ％～約１．１ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１２６】

一実施形態において、本製剤のコラーゲン不含組成物に関して、透過因子は３．０未満であり、不透過因子は８．０以下である、すなわち、透過因子および不透過因子が低い（すなわち、バイオフィルムの損傷した皮膚への付着が困難となる油っぽく、べたつきがない（ｎｏｎ－ｓｔｉｃｋ）表面が残る）。本組成物において、海産油含量は、製剤の約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約２２～約２８ｗｔ％の範囲であり、さらなる実施形態においては、約２３ｗｔ％～約２７ｗｔ％の範囲である。一実施形態において、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、製剤の約２０～約３０ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約２２～約２８ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約２３～２７ｗｔ％の範囲である。非コラーゲン組成物の一実施形態において、モノラウリンのようなモノグリセリドは、製剤の約０．１ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約０．３～約１ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態においては、約０．５～約０．７ｗｔ％の範囲の量で存在する。非コラーゲン組成物の一実施形態において、ＭＣＴは、製剤の約２５～約５０ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約２８～約４５ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約３０～４２ｗｔ％の範囲の量で存在する。非コラーゲン組成物の一実施形態において、海産油および９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油のｗｔ％の和は、ＭＣＴの重量％の約１倍～約２倍であり、別の実施形態においては、ＭＣＴの重量％の約１．２倍～約１．８倍である。非コラーゲン組成物の一実

施形態において、直鎖脂肪酸エステルは、製剤の約０．５ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、製剤の約０．７～約１．５ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、製剤の約０．８～約１．２ｗｔ％の範囲である。透過因子および不透過因子が低い非コラーゲン組成物の一組成物において、アサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油のタラ肝油のような海産油に対する重量比は、１：１～約１．５：１の範囲であり、別の実施形態においては、１：１～約１．３：１の範囲である。換言すれば、本実施形態において、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の重量は、海産油の重量以上である。

【０１２７】

例えば、残留する臭いが、例えば創傷した動物の処置に対して懸念ではない場合、非コラーゲン組成物の透過性が低い／不透過性が低い製剤を使用する。この状況において、その目的は、一定のＰＵＦＡが皮膚に染み込む場合でさえ、創傷部位でＰＵＦＡを飽和させることである（表皮がＰＵＦＡで飽和されるから）。あらゆる残留するＰＵＦＡは、表面に留まるが、処置した皮膚は、最大可能量でＰＵＦＡを吸収する。表面残余は、酸化され、処置した動物には不快ではない酸化した臭いを発生するが、創傷はより迅速に治癒する。これは、例えば、ウマの脚の包帯をしていない表面の創傷［「夏季潰瘍」（例えば、包帯は、ウマの膝に留まらない）］で重要である。

【０１２８】

透過因子および不透過因子が低いコラーゲン不含製剤において、海産油は、約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約０．１ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約２５ｗｔ％～約５０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．５ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲である。この非コラーゲン組成物の別の実施形態において、海産油は、約２２ｗｔ％～約２８ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約２２ｗｔ％～約２８ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約０．３ｗｔ％～約１ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約２８ｗｔ％～約４５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．７ｗｔ％～約１．５ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態において、海産油は、約２３ｗｔ％～約２７ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約２３ｗｔ％～約２７ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約０．５ｗｔ％～約０．７ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約３０ｗｔ％～約４２ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．８ｗｔ％～約１．２ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１２９】

一実施形態において、本製剤のコラーゲン不含組成物に関して、透過因子は３．０未満であり、不透過因子は８．０超である、すなわち、透過因子が低く、不透過因子が高く、一実施形態において、これはゆっくり吸収されるゲルである。このような実施形態は、夜間の睡眠補助剤として使用することができる。一実施形態において、これはまた、カプリル酸などのこのような揮発性酸を含有し得る。

【０１３０】

透過因子が低く、不透過因子が高い組成物において、海産油含量は、製剤の約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約２２～約２８ｗｔ％の範囲であり、さらなる実施形態においては、約２４ｗｔ％～約２７ｗｔ％の範囲である。非コラーゲン組成物の一実施形態において、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、製剤の約２０～約３０ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約２２～約２８ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約２４～２７ｗｔ％の範囲である。非コラーゲン組成物の一実施形態において、モノラウリンのようなモノグリセリドは、製剤の約７ｗｔ％～約１４ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約８～約１２ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態においては、約９～約１０ｗｔ％の範囲の量で存在する。非コラーゲン組成物の一実施形態において、ＭＣＴは、製剤の約２０～

約４０ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約２５～約３５ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約２８～３３ｗｔ％の範囲の量で存在する。非コラーゲン組成物の一実施形態において、セチルエステルおよび／またはワックスのような存在する直鎖脂肪酸エステルの和は、製剤の約８ｗｔ％～約１７ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、製剤の約９～約１３ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、製剤の約１０～約１２ｗｔ％の範囲の量で存在する。一実施形態において、透過因子が低く、不透過因子が高い組成物は、セチルエステルを含有するが、蜜蝋のような任意の他のワックスを含有しない。一実施形態において、モノラウリンおよびセチルエステルの組合せは、組成物に絹のような滑らかな仕上がりをもたらす。

【０１３１】

別の実施形態において、低い透過因子／高い不透過因子は、高レベルのカプリル酸（１ｗｔ％超３ｗｔ％未満）および／またはカンフル（約４ｗｔ％～７ｗｔ％）を含有する。本製剤において、生成物は、表皮に浸透しないが、むしろ最大２時間皮膚に留まるために設計される。カンフルおよびカプリル酸は、身体により加熱され、蒸発する。蒸気は、鼻に吹き込まれ、鼻腔および肺をきれいにする。喘鳴は、喘息のような呼吸の問題、ウイルス感染、および気管支感染を有するものに対して除去される。カンフルからはかなりの臭いがあるので、利益は、呼吸の問題または鼻腔感染を有する使用者を標的とする。カプリル酸は、ＣＯＶＩＤ１９および院内感染などのエンベロープウイルス上の脂肪層を破壊する。一実施形態（ＰＭ３、実施例１０）において、生成物は、有効成分としてのカンフルを含む睡眠補助剤として調整される。

【０１３２】

透過因子が低く不透過因子が高いコラーゲン不含製剤において、海産油は、約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約２０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約７ｗｔ％～約１４ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約２０ｗｔ％～約４０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステル、例えばセチルエステルおよび／またはワックスは、約８ｗｔ％～約１７ｗｔ％の範囲の量で存在する。別の実施形態において、海産油は、約２２ｗｔ％～約２８ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約２２ｗｔ％～約２８ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約８ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約２５ｗｔ％～約３５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステル、例えばセチルエステルおよび／またはワックスは、約９ｗｔ％～約１３ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態において、海産油は、約２４ｗｔ％～約２７ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約２４ｗｔ％～約２７ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約９ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約２８ｗｔ％～約３３ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステル、例えばセチルエステルおよび／またはワックスは、約１０ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１３３】

本明細書に記載される非コラーゲン製剤の各々において、タラ肝油のような海産油のアサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油に対する重量比は、約０．５：１～約１．５：１の範囲であり、別の実施形態においては、約１：１．３～約１．３：１の範囲であり、別の実施形態においては、約１：１～約１．３の範囲であり、さらなる実施形態においては、１：１．３～約１：１の範囲である。別の実施形態において、アサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油およびタラ肝油のような海産油は、それぞれ約１：１～約２：１の重量比で存在し、別の実施形態においては約１：１～約１．５：１の重量比で存在し、さらに別の実施形態において、これら両方は、大体等しい重量、すなわち、重量で約１：１で存在する。例えば、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油、例えばアサ油の海産油、例えばタラ肝油に対する重量比は、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２．０、またはこれらの間の任意の値であり得る。

【０１３４】
本明細書に記載される組成物において、アサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油の相対量は、海産油超の（対、未満の）量で、より炎症を促進する、またはより炎症を促進しない組成物に対する必要性に依存する。既に炎症を起こした皮膚に対して、より炎症が少ないことが望ましい。正常な皮膚に対して、炎症と抗炎症とのバランスは、身体が、より多くの生物学的活性な化合物への変換が必要である脂肪酸鎖長を選び取り、選択する（酵素的に）ことから好ましい。これは、予測が不可能な複雑度のレベルであるので、脂肪酸鎖長の「ビュッフェ式の表」を提供する。身体は、何が特定の個体に必要であるかを選択する。より多くのアサ油（オメガ６が豊富）は、炎症を高め、より多くの魚油（超長鎖オメガ３が豊富）は、炎症を軽減する。

【０１３５】
非コラーゲン製剤の中で、効果を有すると示している別の因子は、１４個以上の炭素原子を有する飽和脂肪の和である。和が１０ｗｔ％超である場合、組成物は、油っぽい質感を皮膚に与え、バイオフィルムの付着を阻害するが、これは、細菌およびウイルスが皮膚の外装に付着することができないためである。

【０１３６】
本製剤の組成物は、一実施形態においては、オイルであり得る、または別の実施形態においては、ゲルであり得る、または他の実施形態においては、泡状物、もしくは膏薬（膏薬は、０．８ｌｂｓ／ｆｔ^{3}超の比重を有する）、もしくはローション、もしくはホイップ（ホイップ製剤は、０．８ｌｂｓ／ｆｔ^{3}以下の比重を有する）であり得る。前述した通り、ゲルを形成するために、モノグリセリドは、本開示のコラーゲン不含製剤において組成物の少なくとも６ｗｔ％で存在する。

【０１３７】
本製剤の別の実施形態は、コラーゲンが存在する局所用無水医薬組成物を含む。コラーゲンが存在する実施形態において、局所用無水組成物は、魚油または海藻油のような海産油；麻実油、キャノーラ油、亜麻仁油、またはカンナビジオールのような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油；モノラウリンのようなモノグリセリド；セチルエステルおよびワックスのような直鎖脂肪酸エステル；中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ならびに魚コラーゲンから構成され、組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比は、約０．５～約１．５の範囲であり、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノラウリンのようなモノグリセリド、およびセチルエステルのような直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、本開示の製剤の２０ｗｔ％以上である。例えば、一実施形態において、本開示のコラーゲン含有組成物では、ＭＣＴ、モノグリセリド、および直鎖脂肪酸エステルのｗｔ％の和は、約２２ｗｔ％～約４０ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約２４ｗｔ％～約３５ｗｔ％の範囲である。

【０１３８】
コラーゲンから構成される本開示の組成物は、４つの分類：高い透過因子／低い不透過因子、高い透過因子／高い不透過因子、低い透過因子／低い不透過因子、ならびに低い透過因子および低い不透過因子に分けることができる。しかし、一般に、透過因子が低い組成物は不安定である。ゆえに、実施形態において、コラーゲンを含む本組成物は、高い透過因子を含む、すなわち、これらの組成物の透過因子は１．０以上である。コラーゲンから構成される一実施形態において、透過因子は１．０以上であり、不透過因子は８以下である。コラーゲンから構成される別の実施形態において、透過因子は１．０以上であり、不透過因子は８以上である。

【０１３９】
コラーゲンを伴う透過因子および不透過因子のこのような変化の理由は、一部の塗布が傷付いた皮膚（表皮を含まない）を意図し、一部が無傷の皮膚（表皮を含む）を意図しているからである。傷付いた皮膚では、透過因子は低く、不透過因子は高い。これは、高い不透過性がトリグリセリドで「保持し」、ゆっくりと放出されるのみであるので、数日にわたって曝露した真皮にトリグリセリドを「滴下する」。トリグリセリドが真皮に速く入

り込んだ場合、これらは、経皮的となり、限局性の創傷に失われる。

【０１４０】

逆に、コラーゲンを含む無傷の皮膚において、透過因子は高くなり、表皮を通してトリグリセリドを送り込む。この戦略の例は、死んだ皮膚および瀕死の皮膚（例えば、角質細胞）を剥離するために設計されたスキンポリッシュである。コラーゲンは、「穏やかなやすり」（「穏やかなやすり」は、死んだ皮膚および瀕死の皮膚を除去するスクラブの行為が穏やかであるが、効果的であることを意味する用語である）として作用し、トリグリセリドは、剥離後の皮膚が治癒する助けとなる。

【０１４１】

コラーゲンがより大きな成分の１つであるので、他の成分の各々の量はまた、コラーゲンが存在しない場合の組成物に対して変化する。コラーゲンを含む組成物で、一実施形態において、コラーゲンは、製剤に存在する任意の他の成分より大きいｗｔ％で存在する。魚コラーゲンが存在する場合、一実施形態において、海塩は、存在しても存在しなくてもよい。海塩が存在する場合、約０．７～約１．７ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約０．８～約１．０ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらに別の実施形態においては、約０．９ｗｔ％の量で存在する。海塩は、存在する場合、無水マトリックスにおいて加工助剤である。本製剤において、存在する場合、これは、粉砕した海塩として添加される。海塩結晶の平均サイズは、約０．７４ミクロン未満であり、別の実施形態において、平均サイズは、約３７ミクロン未満である。以下に記載した通り、粉砕した海塩は、コラーゲンをオイル／ワックス混合物と混合し、室温まで冷却した後に添加する。海塩は、窒素ブランケット起泡の間に添加する。海塩は、乾燥コラーゲン／オイル／窒素ガスを、凍結／解凍の安定した突出するパテに混合させるために作用する。

【０１４２】

海塩は、無水マトリックスにおいて驚くべき加工助剤である。海塩は、粉砕し、次いで、コラーゲンを添加し、２９℃未満（すなわち、モノラウリンが最初にゲルを形成する温度未満）まで冷却した後、後混合すべきである。海塩は、乾燥コラーゲン／オイルを、突出するパテに混合させるために作用する。この流動性は、非治癒性創傷を処置するのに重要である。非治癒性創傷は、予測不可能な裂け目および亀裂を有する。創傷面全てに流れ込むことができる無水混合物は、創傷治癒に特に有利である。

【０１４３】

コラーゲン含有組成物の一実施形態において、透過因子は１．０以上であり、不透過因子は８．０未満であり（高い透過因子／低い不透過因子）、モノラウリンのようなモノグリセリドの濃度は６ｗｔ％未満である。コラーゲン含有組成物の別の実施形態において、透過因子は１．０以上であり、不透過因子は８．０以上であり、モノラウリンのようなモノグリセリドの濃度は６ｗｔ％超である。

【０１４４】

コラーゲン含有組成物は、オイル、ゲル、膏薬、ペースト、またはホイップの形態であり得る。

【０１４５】

コラーゲンを含む実施形態およびコラーゲンを含まない実施形態は、異なる透過因子および不透過因子を有するが、これは、コラーゲンが、１００％の製剤容量の最大でおよそ４０％を使用し、オイル、ワックス、および加工助剤に対して６０％のみを残すからである。

【０１４６】

本製剤のコラーゲン含有組成物に関して、透過因子が１．０以上であり、不透過因子が８．０未満である、すなわち透過因子が高く不透過因子が低い実施形態は、約１０分より長く皮膚に留まらないリンスオフ製品として有用である。このコラーゲン含有組成物において、海産油は、製剤の約４ｗｔ％～約１６ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約５～約１４ｗｔ％の範囲であり、さらなる実施形態においては、約６ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲である。コラーゲン含有組成物の一実施形態において、ＭＣＴは、約１５

ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約２０ｗｔ％～約２７ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約２２ｗｔ％～約２５ｗｔ％の範囲の量で存在する。一実施形態において、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、製剤の約４～約１６ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約５～約１２ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、約６～１３ｗｔ％の範囲である。コラーゲン含有組成物の一実施形態において、モノラウリンのようなモノグリセリドは、製剤の約２ｗｔ％～約６ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約３～約５ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態においては、約４～約６ｗｔ％の範囲の量で存在する。コラーゲン含有組成物の一実施形態において、直鎖脂肪酸エステルは、２ｗｔ％～約８ｗｔ％の量で存在し、別の実施形態においては、約３ｗｔ％～約７ｗｔ％の量で存在し、別の実施形態においては、約４ｗｔ％～約６ｗｔ％の量で存在する。例えば、蜜蝋は、約１ｗｔ％～約１０ｗｔ％で存在し、別の実施形態においては、約２ｗｔ％～約６ｗｔ％で存在し、第３の実施形態においては、約２ｗｔ％～約５ｗｔ％で存在する。一実施形態において、コラーゲンは、約３５ｗｔ％～約４５ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約３８ｗｔ％～約４３ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらに別の実施形態においては、約４０ｗｔ％～約４２ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１４７】

高い透過因子を有するコラーゲン含有組成物の別の実施形態において、不透過因子は８以上であり、例えば９～１０である。コラーゲン含有組成物の別の実施形態は、１．０以上の透過因子および１０．０以上の不透過因子を含む。

【０１４８】

コラーゲン含有組成物の一実施形態において、ＭＣＴは、製剤の約１５～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約１８～約２８ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約２０～２５ｗｔ％の範囲の量で存在する。透過因子が高いコラーゲン含有組成物の一実施形態において、直鎖脂肪酸エステルは、製剤の約３ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、製剤の約４～約８ｗｔ％の範囲であり、別の実施形態においては、製剤の約４．５～約６ｗｔ％の範囲である。一実施形態において、コラーゲンは、製剤の約３８ｗｔ％～約４５ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、製剤の約４０～約４３ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、製剤の約４１～約４２ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１４９】

一実施形態において、海産油は、約８ｗｔ％～約１６ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約２～約１６ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドは、約２ｗｔ％～１８ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約１０～約２５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．５～約９ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲンは、約３０～約５０ｗｔ％の範囲の量で存在する。別の実施形態において、海産油は、約９～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約３．５～約１４ｗｔ％の範囲の量で存在し、モノグリセリドは、約３ｗｔ％～約１５ｗｔ％の範囲であり、ＭＣＴは、約１２～約２２ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．８～約７．０ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲンは、約３５～約４５ｗｔ％の範囲の量で存在する。さらなる実施形態において、海産油は、約１０ｗｔ％～約１３ｗｔ％の範囲であり、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、製剤の約４．５～１３ｗｔ％の範囲であり、モノグリセリドは、約４～約１３ｗｔ％の範囲であり、ＭＣＴは、約１４～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．９～約６ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲンは、約３８～約４３ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１５０】

透過因子が低いコラーゲンから構成される組成物が、漏出するので、一般に不安定であることを発見している。しかし、全てが不安定ではない。透過因子が高く不透過因子が低いコラーゲンから構成される組成物は、皮膚の断裂の修復に特に好適である。例として、

前述したコラーゲンマトリックスＤＦが挙げられる。皮膚の断裂は、摩擦が表皮を真皮から分離する場合の高齢の皮膚で起こり、痛みのある出血性の開放創となる。海産油を低減して、必要な炎症が出血を止めることを可能にする。コラーゲンは、血液および滲出液を吸収する止血剤として使用する。セチルエステルは、改善した肌触りが皮膚の断裂の修復に必要ないので、必要ではない。リドカインは、典型的には、一時的に疼痛を軽減するために添加する。ＭＣＴは増加する。ＭＣＴは、細胞に摂取され、抗炎症性Ｍ２マクロファージを産生する（炎症の後、滲出液吸収が出血を止めている）。Ｍ２マクロファージは、創傷を浄化し、剥離した表皮を自己分解して消化する。

【０１５１】

透過因子および不透過因子が高い［高い透過因子は曝露した皮膚の裂けた真皮を覆うワックスのような保護層を創出する（さらに高濃度のリドカインを有する）］、すなわち透過因子が１．０以上であり、不透過因子が８．０以上であるコラーゲン含有製剤において、海産油は、約４ｗｔ％～約１５ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約４ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、６ｗｔ％（６ｗｔ％を含む）～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約１０ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．３ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲンは、約３５ｗｔ％～約４５ｗｔ％の範囲の量で存在する。別の実施形態において、海産油は、製剤の約５ｗｔ％～約１３ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約４ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約７ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約１３ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．６ｗｔ％～約８ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲンは、約４０ｗｔ％～約４３ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態において、海産油は、約６ｗｔ％～約１２ｗｔ％で存在し、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は、約５ｗｔ％～約９ｗｔ％の範囲であり、モノラウリンのようなモノグリセリドは、約９ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約１５ｗｔ％～約２５ｗｔ％の範囲の量で存在し、直鎖脂肪酸エステルは、約０．９ｗｔ％～約６ｗｔ％の範囲の量で存在し、コラーゲンは、製剤の約３８ｗｔ％～約４３ｗｔ％の範囲の量で存在する。本実施形態は、病院の設定において皮膚の断裂に特に好適である［非常に弱い患者、寝具により引き起こされる大きな断裂に感受性が高い（例えば、患者が、回転して床ずれを防止するように）］。これらの皮膚の断裂は、虚弱な患者の苦痛が大きく、適切な疼痛寛解のために広範囲な塗布（すなわち、ワックスのような層からの緩徐放出）を伴い、より多くのリドカインを必要とする。

【０１５２】

さらなる構成要素は、本明細書に記載される製剤に存在し得る。

【０１５３】

コラーゲン含有組成物の別の実施形態において、パルミチン酸アスコルビル（「ＡＰ」）は、さらに存在し得る。これは、接着剤のように作用する、安定した高融点のワックスである。コラーゲン含有組成物において、パルミチン酸アスコルビルが存在する場合、これは、組成物の約０．３～約０．６ｗｔ％で存在し、別の実施形態においては、約０．５ｗｔ％で存在する。パルミチン酸アスコルビルは、蜜蝋のような増粘化剤に対してより高い融点を有する。これは、パルミチン酸アスコルビルが沈殿する場合、立体障害がコラーゲン孔を塞ぐのを防止するような大きな頭基を有する。代わりに、パルミチン酸アスコルビル、モノラウリンのようなモノグリセリド、セチルエステルのような直鎖脂肪酸エステル、およびコラーゲン含有組成物の他の無水構成要素は、緻密なゲルを形成する（モノラウリンおよびワックスのため）。ゲルは、コラーゲン孔に浸透しない。拘束されることは望まないが、沈殿したＡＰがコラーゲン粒子の外側をコーティングすると考えられる。モノラウリン／セチルエステルは、低温まで冷却した後に沈殿し、ＡＰコーティングしたコラーゲン粒子の間にゲル架橋を形成する。合わせて、堅い多相マトリックスを形成する。充填した孔は、共に付着して、均一なペーストの外観を与える。

【０１５４】
加えて、拘束されることは望まないが、パルミチン酸アスコルビルが、コラーゲンマトリックスに由来する無水構成要素の液体漏出を停止するまたは抑えると考えられる。ＡＰ混合物は、１６０°Ｆ（７１．１℃）で清浄にする。魚コラーゲンを添加する場合、混合物は、ＡＰ凝固点未満にクエンチされる。ＡＰは、Ｔｏｏｔｓｉｅ　Ｐｏｐのような形状であるので、コラーゲン孔に入るのを立体的に妨げる。代わりに、ＡＰ脂肪酸エステルが、各コラーゲン粒子の外側をコーティングする（外側に沈殿する）と考えられる。ＡＰとは異なり、蜜蝋または他の増粘化剤および他の直鎖エステルが沈殿する場合、これらは、移動グリースであり、コラーゲン粒子の孔内に浸透し、空気と置き換わる。ＡＰは、不透過因子に影響を及ぼす化合物の１つである。

【０１５５】
さらに任意の成分は、海塩であり、存在する場合、コラーゲン含有製剤に存在する。魚コラーゲンが存在する場合、一実施形態において、海塩は、約０～約１．７ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態において、約０．８～約１．０ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらに別の実施形態においては、約０．９ｗｔ％の量で存在する。海塩は、無水マトリックスにおいて加工助剤である。本製剤において、粉砕した海塩として添加される。海塩結晶の平均サイズは、約０．７４ミクロン未満であり、別の実施形態において、平均サイズは、約３７ミクロン未満である。以下に記載した通り、粉砕した海塩は、コラーゲンをオイル／ワックス混合物と混合し、室温まで冷却した後に添加する。海塩は、モノラウリンがゲル化した後、窒素ブランケット起泡の間に添加する。海塩は、乾燥コラーゲン／オイル／窒素ガスを、凍結／解凍の安定した突出するパテに混合するために作用する。この流動性は、非治癒性創傷を処置するのに重要である。非治癒性創傷は、予測不可能な裂け目および亀裂を有する。創傷面全てに流れ込み、流れ出ることができる無水混合物は、創傷治癒に特に有利である。

【０１５６】
拘束されることは望まないが、海塩が、コラーゲン孔からの無水構成要素の液体漏出を防ぐ役割を担うと考えられる。拘束されることは望まないが、本明細書に記載される量で海塩を添加することで、パルミチン酸アスコルビル（ＡＰ）と組み合わせるのみであるが、コラーゲンマトリックスからの構成要素の浸出を防ぐ機械的な助けとなると考えられる。微粉砕した塩が、隣接したコラーゲン球体間の間隙に嵌入し、「穴を塞ぐ」と考えられる。塩は、ＡＰがコラーゲン表面に付着するので間隙に付着し、浸出を停止する。ＡＰなしに、塩は、マトリックスを通して底に移動し、結果として浸潤が起こる。ＡＰの存在がこれを防ぐ。しかし、過少な塩（０．３ｗｔ％未満）は、コラーゲン組成物の液体の無水構成要素が浸潤することを可能にする一方、過多な塩（１．８ｗｔ％超）もまた、液体の無水構成要素が浸潤することを可能にする。一実施形態において、塩濃度は、約０．９±０．３ｗｔ％である。拘束されることは望まないが、過少な塩が存在する場合、「穴」が完全に塞がれないと考えられる。過多な塩が存在する場合、穴は「引き伸ばされ」、新しい経路が、隣接した球体間で創出される。海塩が０．９±０．３ｗｔ％でコラーゲン製剤に存在する場合、穴は塞ぎ、経路は形成されず、ＡＰは塩結晶を定位置に接着し続ける。

【０１５７】
ゆえに、ＡＰおよび海塩は、熱ストレスのコラーゲンマトリックスを間接的に安定にする機械的な加工助剤である。発泡する小バッチ（０．８ｋｇ／３．５クォート、ミキシングボウルの容量の約２５％で）は、海塩ならびに沈殿した脂肪およびワックスを密に混合し、間隙を塞ぐための時間および添加したエネルギーを可能にする。

【０１５８】
加えて、海塩は、存在する場合、粉砕される。塩結晶の平均サイズは、約２００タイラーメッシュスクリーン（約７４ミクロン）～約３００タイラーメッシュスクリーン（約３７ミクロン）の範囲である。このサイズ範囲の塩粒子はまた、コラーゲンマトリックスの間隙を塞ぐ。より大きな塩粒子は、貯蔵および流通の間、包装容器の底に移動し、使い捨てバイアルを空にする排出を防ぐ。

【０１５９】
別の例として、ＦＦＡは、組成物がコラーゲンを含有するかコラーゲンを含まないかにかかわらず、本明細書に記載される製剤のいずれかに存在し得る。存在する場合、製剤の３ｗｔ％未満で存在する。一実施形態において、コラーゲンは、約０．１ｗｔ％～約２．５ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約０．２ｗｔ％～約２．２ｗｔ％の範囲の量で存在する。しかし、いくつかの実施形態において、約０．１ｗｔ％～約０．９ｗｔ％で存在する。
【０１６０】
植物油は、本明細書に定義される場合、記載される製剤のいずれかにさらに存在し得る。本開示の目的に対して定義される通り、用語「９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油」は、前述した通り、用語「植物油」とは異なる。９ｗｔ％以下のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油が、本明細書に記載される製剤のいずれかに存在し得るが、一実施形態において、これらの植物油は、パーム油（限定されないが、レッドパーム油およびＲＢＤパーム油、ならびにレッドパーム濃縮液を含む）、精製ヤシ油を含むヤシ油、ならびにその組合せからなる群から選択される。植物油（２種類以上の植物油が製剤に存在する場合は合計で）は、約０．２ｗｔ％～約３５ｗｔ％の範囲の量で存在し得、別の実施形態においては、約０．３ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し得る。一実施形態において、ヤシ油は、レッドパーム濃縮液と組み合わせて存在する。この組合せは、オレイン脂肪酸（パーム油由来）の量を低減し、両方とも粗製ヤシ油に由来するラウリン酸（Ｃ１２：０）およびミリスチン酸（Ｃ１４：０）と置き換わる。本来高濃度のビタミンＥを含むパーム油をビタミンＥを有さないヤシ油で置き換えることは、ビタミンＥが頑健な皮膚の健康に対する必須ビタミンと広くみなされることから逆に直感的である。高濃度のビタミンＥを含むパーム油が皮膚を保湿する特質を有するが、見出されるものは、ヤシ油およびレッドパームの存在が創傷治癒する生成物において病原体の成長を崩壊させることである。加えて、Ｃ１４：０はまた、Ｃ１４：０が流通温度で固体であるので、コラーゲン含有物において貯蔵の間、植物油、モノラウリン、魚油、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸を有する植物油、およびコラーゲンマトリックスに由来する他の液体構成要素のような、液体の無水構成要素生成物の浸出を防ぐ。
【０１６１】
それにもかかわらず、本開示の実施形態において、実施形態がコラーゲンを含むか否かにかかわらず、製剤がヤシ油を含有する場合、製剤の１０ｗｔ％未満で存在する。無水液体におけるヤシ油は、貯蔵および流通の間、白濁を起こし得る。
【０１６２】
本製剤の別の実施形態において、コラーゲンを含まないかコラーゲンから構成されるかにかかわらず、組成物に存在する植物油は、ＲＢＤパーム油で含み得、これは、本明細書で示す量で存在する。いくつかの実施形態において、植物油は、ＲＢＤパーム油のみを含み得、レッドパーム濃縮液を含まない。レッドパーム濃縮液は、カロテノイドを含有する。拘束されることは望まないが、カロテノイドが、異なる条件下で抗酸化剤および酸化促進剤の両方として作用し得ると考えられる。カロテノイドの抗酸化特性は周知されている。さらに、カロテノイドが、酸素濃度の関数として抗酸化剤から酸化促進剤にスイッチすることができると考えられる。ゆえに、酸素バリア性の包装における組成物のカロテノイドは、抗酸化剤として働き、海産油を保護する。次いで、組成物が空気に曝された創傷に広がると、カロテノイドは酸化促進剤となる。酸化したカロテノイドの一部は、活性酸素種（ＲＯＳ）となる。ＲＯＳは、フリーラジカルの抗菌化合物であるが、順に感染した創傷の病原体濃度を低減する助けとなる。カロテノイドは、組成物が、ＭＣＴなどの吸収の速い化合物と、海産油、モノラウリンのようなモノグリセリド、ならびにセチルエステルおよびワックスのような直鎖遊離脂肪酸エステルのような吸収の遅い化合物との混合物である場合、抗酸化剤および酸化促進剤の両方として作用する。ＭＣＴが吸収される場合、カロテノイドおよび海産油の不透過留分は、皮膚表面で濃縮し、感染部位でカロテノイドのマイクロ濃度は上昇する。観察されるものは、より速い創傷床の肉芽およびより速い創

傷閉鎖である。

【０１６３】

異なる抗酸化剤、例えばビタミンＥおよびパルミチン酸アスコルビルの追加が、各々が作用のそれ自体の機構を有するので、組成物の抗酸化能を高めると考えられる。ゆえに、ビタミンＥが豊富なパーム油を、有意な濃度のビタミンＥを含有しないビタミンＥを含まないヤシ油で置き換え、レッドパーム濃縮液を添加することは、インビトロでの抗酸化能を高める（酸素バリア性の包装と組み合わせて）が、インビボ（ｉｎ　ｖｉｖｏ）での抗酸化能を低減し、感染が治癒速度に悪影響を及ぼさないで制御するのに十分である酸化促進ＲＯＳを高める。ＭＣＴを粗製ヤシ油およびカロテノイドに添加することで、感染であり得る表面でのＲＯＳを濃縮することにより治癒プロセスは加速する。本製剤において、組成物が創傷に塗布される場合、貯蔵および流通の間の抗酸化剤、ならびに酸化促進剤である抗菌性ＲＯＳの供給源であるのと同じ組成物を使用するのは直観に反する。

【０１６４】

パーム油がレッドパーム濃縮液と共に使用される場合、パーム油のビタミンＥおよびカロテノイドは、共に作用して、抗酸化モードのカロテノイドを保持する。ビタミンＥは、任意の死滅が起こり、フリーラジカルの伝播を終了する前に、ＲＯＳを吸収する。ゆえに、細菌の死滅は観察されない。しかし、ヤシ油がパーム油と置き換わる場合、混合物中にビタミンＥは存在しない。カロテノイドは、酸素バリア性の包装中の抗酸化剤であり、次いで、皮膚に塗布し、空気に曝される場合は酸化促進剤である。ビタミンＥが存在しないので、カロテノイド産生性ＲＯＳは、クエンチされず、細菌を死滅させる。多対数の細菌死滅が観察される。

【０１６５】

一実施形態において、コラーゲンが存在するかコラーゲンを含まないかにかかわらず、レッドパーム濃縮液は、１重量％未満で存在する。一実施形態において、レッドパーム濃縮液は、約０．０５ｗｔ％～約０．７５ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約０．１～約０．３ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１６６】

別の実施形態において、コラーゲンが存在するかコラーゲンを含まないかにかかわらず、植物油は、ＲＢＤパーム油であり、レッドパーム油またはレッドパーム濃縮液は存在しない。本実施形態において、ＲＢＤパーム油は、約１８ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲で存在し、別の実施形態においては、約１６ｗｔ％～約３ｗｔ％の範囲で存在し、別の実施形態においては、約１５ｗｔ％～約４ｗｔ％の範囲で存在する。本実施形態は、無傷の皮膚での使用に対して示される。パーム油のビタミンＥは、無傷の皮膚で有利に使用され、レッドパーム濃縮液の皮膚への塗布による皮膚の任意の赤色／橙色の残色は、欠陥として消費者が認識する。臭いを閉塞する絹のような滑らかな膜を伴う前述した速やかな吸収は、これを消費者に許容される組成物とし、海産油およびアサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油に由来する局所用オメガ３脂肪酸を無傷の皮膚にもたらす。

【０１６７】

保湿剤は、コラーゲンを含まない組成物またはコラーゲンから構成される組成物にさらに存在し得る。例えば、ラウリン酸トリグリセリドおよび／またはオレイン酸トリグリセリドは、本明細書に記載される製剤のいずれかに添加され得る保湿剤である。しかし、ラウリン酸トリグリセリドは、オレイン酸トリグリセリドより良好な皮膚保湿剤である。

【０１６８】

コロイド状オートミールは、本明細書に記載される製剤のいずれかにさらに存在し得る。コロイド状オートミールは、オーツムギ穀粒またはエンバク（Ａｖｅｎａ　ｓａｔｉｖａ）を微粉末に粉砕することにより作製される。これは市販されている。これは皮膚軟化剤であり、濃度が０．０７ｗｔ％超である場合、皮膚保護剤として２００３年にＦＤＡにより分類されている（上限は規制されない）。抗炎症および抗酸化の特性も有する。一実施形態において、これは、コラーゲン不含製剤に存在する。オートミールは、貯蔵の間の分離によりオイル組成物に含まれない。存在する場合、１ｗｔ％未満、例えば、約０．０

７ｗｔ％～約０．８ｗｔ％の量で、別の実施形態においては、約０．４～約０．６ｗｔ％の量で、別の実施形態においては、約０．５ｗｔ％の量でゲルに存在する。別の実施形態において、これは、約０．０８％で存在する。

【０１６９】

本開示の実施形態において、コロイド状オートミールから構成される組成物は、オートミールがセチルエステルと同じ戦略的な肌触りの滑らかさをもたらすのでセチルエステルを含有しない。本開示の他の実施形態において、本開示の組成物は、アサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油を含まない。いくつかの実施形態において、コロイド状オートミールを含む組成物は、いかなるセチルエステル、またはアサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油も含有しない。

【０１７０】

例えば、一実施形態において、コラーゲンを含まない組成物は、約３０ｗｔ％～約５２ｗｔ％の範囲の量のＭＣＴ、約４０ｗｔ％～約５５ｗｔ％の範囲の海産油、約８ｗｔ％～約１４ｗｔ％のモノラウリンのようなモノグリセリド、約０ｗｔ％（但し０ｗｔ％超）～約３ｗｔ％の範囲の蜜蝋（例えば黄蝋）のような直鎖脂肪酸エステル、および約０ｗｔ％（但し０ｗｔ％超）～約０．３ｗｔ％の範囲のコロイド状オートミールを含む。別の実施形態において、このようなコラーゲンを含まない組成物は、約３５ｗｔ％～約４５ｗｔ％の範囲の量のＭＣＴ、約４５ｗｔ％～約５０ｗｔ％の範囲の海産油、約８ｗｔ％～約１２ｗｔ％のモノラウリンのようなモノグリセリド、約０．５ｗｔ％～約１．５ｗｔ％の範囲の蜜蝋（例えば黄蝋）のような直鎖脂肪酸エステル、および約０．１ｗｔ％～約０．２ｗｔ％の範囲のコロイド状オートミールを含む。さらに別の実施形態において、このようなコラーゲンを含まない組成物は、約３８ｗｔ％～４２ｗｔ％の範囲の量のＭＣＴ、約４６ｗｔ％～約４８ｗｔ％の範囲の海産油、約９ｗｔ％～約１１ｗｔ％のモノラウリンのようなモノグリセリド、約０．８ｗｔ％～約１．２ｗｔ％の範囲の蜜蝋（例えば黄蝋）のような直鎖脂肪酸エステル、および約０．１１ｗｔ％～約０．１３ｗｔ％の範囲のコロイド状オートミールを含む。本実施形態は、アサ油を含有しない。

【０１７１】

コラーゲンを含まない実施形態において、（ＥＰＡ＋ＤＨＡ）の和は、６ｗｔ％超、例えば約１０ｗｔ％である。他のコラーゲンを含まない組成物は、６ｗｔ％未満の総（ＥＰＡ＋ＤＨＡ）和を有する。この後者の実施形態において、アサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油は存在しない。この後者のコラーゲンを含まない実施形態は、透過因子が低い（１．１８）組成物／不透過因子が高い（１１）組成物（Ａ８、実施例２０）であるが、これは、アサ油由来のオレイン酸（Ｃ１８：１）が海産油由来のＥＰＡおよびＤＨＡで大きく置き換えられているからである。このようにして、低い透過因子は、大量の超長鎖オメガ３脂肪酸をゆっくり送達する。不透過因子が高い（１１）「過剰な」非常に長いオメガ３化合物は、濾胞性経路を介した通過に対して選択する。これらのオメガ３脂肪酸が毛嚢に入る場合（低い絶対レベルであろうと）、濾胞幹細胞は刺激され、その子孫は、毛嚢球を出て、固有の生物学的プロセスによりシグナリングされる表皮と真皮を隔てる基底膜を通って移動する。結果として、過剰な幹細胞の子孫は、創傷に入って、創傷閉鎖を刺激する。異なることは、１０超の不透過因子を伴うトリグリセリドの高い（６ｇ／１００ｇ超の）絶対量の組合せである。この高い不透過因子により、７日間にわたって処置した領域に放出される。（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）／（ＥＰＡ＋ＤＨＡ）の比＝０．１１は、０．５～１．５の正常範囲から外れて良好である。

【０１７２】

アサ油のような９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油を含まない、コラーゲンを含まない組成物である一実施形態において、実施形態は、約３０ｗｔ％～５２ｗｔ％の範囲の量のＭＣＴ、約４０ｗｔ％～約５５ｗｔ％の範囲の海産油、約８ｗｔ％～約１４ｗｔ％のモノラウリンのようなモノグリセリド、約０ｗｔ％（但し０ｗｔ％超）～約３ｗｔ％の範囲の蜜蝋（例えば黄蝋）のような直鎖脂肪酸エステル、および約０ｗｔ％～約０．３ｗｔ％の範囲のコロイド状オートミールを含む。別の実施形態において、このような

コラーゲンを含まない組成物は、約３５ｗｔ％～４４ｗｔ％の範囲の量のＭＣＴ、約４５ｗｔ％～約５０ｗｔ％の範囲の海産油、約８ｗｔ％～約１２ｗｔ％のモノラウリンのようなモノグリセリド、約０．５ｗｔ％～約１．５ｗｔ％の範囲の蜜蝋（例えば黄蝋）のような直鎖脂肪酸エステル、および約０．０７ｗｔ％～約０．２ｗｔ％の範囲のコロイド状オートミールを含む。

【０１７３】

一実施形態において、本開示は、ヤシ油およびパーム油の両方を含有するゲルの形態でのコラーゲンを含まない局所用組成物に関する。このような製剤は、タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含み、モノラウリンは、ゲルを形成する有効量で存在し、前記組成物は、３ｗｔ％以下のＣ１８：０トリグリセリド濃度を有し、無水物で均質であり、約０．５～約１．５の範囲である組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比を有し、飽和したＣ８＋Ｃ１０飽和トリグリセリドの重量の和／Ｃ１０超の不飽和トリグリセリド、すなわち、脂肪酸構成要素がＣ１０超である全ての不飽和トリグリセリドの重量の和の重量比は、約１．０～約３．０の範囲であり、モノラウリンは、ゲルを形成し、６ｗｔ％超１２ｗｔ％未満である有効量で存在する。

【０１７４】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルのさらなる実施形態において、局所用組成物は、約０．５～約１．５の範囲であり、別の実施形態においては、約０．７～約１．３の範囲であり、別の実施形態においては、０．９～約１．１の範囲であり、別の実施形態においては、約１．０である組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比を有する。例えば、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、もしくは１．５、またはこれらの間の任意の値の組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比は、本明細書に記載される局所用組成物の範囲内が意図される。

【０１７５】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含むゲルの形態でのコラーゲンを含まない局所用組成物のさらなる実施形態において、飽和（Ｃ８＋Ｃ１０トリグリセリド）の重量の和／Ｃ１０超の不飽和トリグリセリドの重量の和の重量比は、一実施形態においては、約１．０～約３．０の範囲であり、別の実施形態においては、約１．２～約２．１の範囲であり、別の実施形態においては、約１．５～約２．１の範囲である。例えば、本実施形態において、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２．０、２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、および３．０、ならびにこれらの間の任意の値の飽和（Ｃ８＋Ｃ１０）の重量の和／Ｃ１０超の不飽和脂肪の重量の和の重量比は、本明細書に記載される局所用組成物の範囲内が意図される。

【０１７６】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含むゲルの形態での局所用組成物のさらなる実施形態において、Ｃ１８：０の脂肪酸の重量は、３ｗｔ％未満で存在し、別の実施形態においては、２ｗｔ％未満で存在し、別の実施形態においては、１ｗｔ％未満で存在する。例えば、本実施形態において、Ｃ１８：０の化合物の重量は、０ｗｔ％超、例えば０．１ｗｔ％、０．２ｗｔ％、０．３ｗｔ％、０．４ｗｔ％、０．５ｗｔ％、０．６ｗｔ％、０．７ｗｔ％、０．８ｗｔ％、０．９ｗｔ％、１．０ｗｔ％、１．１ｗｔ％、１．２ｗｔ％、１．３ｗｔ％、１．４ｗｔ％、１．５ｗｔ％、１．６ｗｔ％、１．７ｗｔ％、１．８ｗｔ％、１．９ｗｔ％、２．０ｗｔ％、２．１ｗｔ％、２．２ｗｔ％、２．３ｗｔ％、２．４ｗｔ％、２．５ｗｔ％、２．６ｗｔ％、２．７ｗｔ％、２．８ｗｔ％、２．９ｗｔ％、または３ｗｔ％、およびこれらの間の任意の値の量で存在する。

【０１７７】

ゲルの形態での局所用組成物の別の実施形態において、Ｃ１４：０以上の飽和化合物は、さらに存在し得る。

【０１７８】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含むゲルの形態での局所用組成物のさらなる実施形態において、パーム油のヤシ油に対する比は、約１：１～約４：１の範囲であり、一実施形態においては、約３：１である。ヤシ油は透過促進剤であり、パーム油はそうではない。透過が速い場合（より多くのヤシ油の場合）、間隙水は、皮膚から排出される（例えば、眼の下のふくらみを軽減する）。透過がゆっくりの場合（より多くのヤシ油の場合）、肌水分は増す（例えば、より表皮性の水和である）。

【０１７９】

加えて、皮膚に塗布する場合、タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含むゲルの形態での局所用組成物は、滑らかな質感を有する。拘束されることは望まないが、この後者の特質が、麻実油、粗製ヤシ油、およびパーム油の存在の組合せに起因すると考えられる。

【０１８０】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含むゲルの形態での局所用組成物のさらなる実施形態において、組成物中のＣ１８：０トリグリセリドの量は、０ｗｔ％（０ｗｔ％を除く）～３ｗｔ％のＣ１８：０の範囲である。Ｃ１８：０とは、トリグリセリドの各々個別の脂肪酸の炭素数を指す。一実施形態のトリグリセリドの３つの脂肪酸全てはＣ１８：０である。Ｃ１８：０トリグリセリドは、アサ油、タラ肝油、ヤシ油、またはパーム油から得ることができるが、本実施形態において、３％ｗ／ｗ以下であるＣ１８：０のトリグリセリドの総濃度である。例えば、パーム油は６℃で脱蝋し、次いで沈殿した固体は除去される。これは、パーム油のＣ１８：０トリグリセリドの量を低減し、ひいては製剤化したオイルへと低減する。Ｃ１８：０トリグリセリドは、肌触りが油っぽく、美容的に優美でない。これはまた、「透過阻害剤」でもある。１つの生成物の目的がオメガ３脂肪酸を血流（経皮的）ではなく、真皮（皮内的）にもたらすことであるので、その目的は、組成物を皮膚に吸収されることを可能にするために透過阻害剤を最小限にするが、真皮において優先的にオメガ３脂肪酸を保持することである。しかし、組成物の構成要素はまた、透過促進剤も含有し、これは、表皮を傷付ける（例えば、Ｃ１８：０トリグリセリドなどの透過阻害剤なしに補強する場合）。しかし、次いで、余剰の透過促進剤（ＭＣＴなど）は、表皮を通過して、オメガ３脂肪酸を血流に移動させる（経皮的）。目標は、オメガ３脂肪酸の経皮的損失をせずに、皮内での吸収を達成するバランスを見出すことである。

【０１８１】

本開示の実施形態は、コラーゲンまたは海塩を含有せず、ゲルである局所用組成物を対象とする。別の実施形態において、これは、いかなるレッドパーム濃縮液も含有しない。タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルの一実施形態において、これは、セチルエステルをさらに含む。

【０１８２】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルのさらなる実施形態において、タラ肝油は、約５～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、ＭＣＴは、約３０～約６０ｗｔ％の範囲の量で存在し、アサ油は、約５～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、モノラウリンは、約７～約１１ｗｔ％の範囲の量で存在し、パーム油は、約５～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在し、ヤシ油は、約３～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在し、セチルエステルは、約０．５～約３ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１８３】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およ

びパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルのさらなる実施形態において、タラ肝油は、約５ｗｔ％～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約８～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約１０～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在する。例えば、本明細書に記載される組成物において、タラ肝油は、５ｗｔ％、６ｗｔ％、７ｗｔ％、８ｗｔ％、９ｗｔ％、１０ｗｔ％、１１ｗｔ％、１２ｗｔ％、１３ｗｔ％、１４ｗｔ％、１５ｗｔ％、１６ｗｔ％、１７ｗｔ％、１８ｗｔ％、１９ｗｔ％、２０ｗｔ％、２１ｗｔ％、２２ｗｔ％、２３ｗｔ％、２４ｗｔ％、２５ｗｔ％、２６ｗｔ％、２７ｗｔ％、２８ｗｔ％、２９ｗｔ％、もしくは３０ｗｔ％、またはこれらの間の任意の値で存在し得る。

【０１８４】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルのさらなる実施形態において、アサ油は、約５～約３０ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約８～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約１０～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在する。例えば、本明細書に記載される組成物において、アサ油は、５ｗｔ％、６ｗｔ％、７ｗｔ％、８ｗｔ％、９ｗｔ％、１０ｗｔ％、１１ｗｔ％、１２ｗｔ％、１３ｗｔ％、１４ｗｔ％、１５ｗｔ％、１６ｗｔ％、１７ｗｔ％、１８ｗｔ％、１９ｗｔ％、２０ｗｔ％、２１ｗｔ％、２２ｗｔ％、２３ｗｔ％、２４ｗｔ％、２５ｗｔ％、２６ｗｔ％、２７ｗｔ％、２８ｗｔ％、２９ｗｔ％、もしくは３０ｗｔ％、またはこれらの間の任意の値で存在し得る。

【０１８５】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルのさらなる実施形態において、アサ油のタラ肝油に対する重量比は、約０．５～約１．５の範囲であり、別の実施形態においては、約０．７～約１．３の範囲であり、別の実施形態においては、約０．９～約１．１の範囲であり、さらなる実施形態においては、ほぼ同等であり、別の実施形態においては、約１：１である。タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルの実施形態におけるアサ油のタラ肝油に対する重量比は、（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比とほぼ同等である。

【０１８６】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルのさらなる実施形態において、ＭＣＴは、３０ｗｔ％超の量で存在する。タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルのさらなる実施形態において、ＭＣＴは、６０ｗｔ％未満の量で存在する。タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルの別の実施形態において、ＭＣＴは、約３０ｗｔ％～約６０ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約３５～約５５ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約４０～約５０ｗｔ％の範囲の量で存在する。例えば、ＭＣＴは、３０ｗｔ％、３１ｗｔ％、３２ｗｔ％、３３ｗｔ％、３４ｗｔ％、３５ｗｔ％、３６ｗｔ％、３７ｗｔ％、３８ｗｔ％、３９ｗｔ％、４０ｗｔ％、４１ｗｔ％、４２ｗｔ％、４３ｗｔ％、４４ｗｔ％、４５ｗｔ％、４６ｗｔ％、４７ｗｔ％、４８ｗｔ％、４９ｗｔ％、５０ｗｔ％、５１ｗｔ％、５２ｗｔ％、５３ｗｔ％、５４ｗｔ％、５５ｗｔ％、５６ｗｔ％、５７ｗｔ％、５８ｗｔ％、５９ｗｔ％、６０ｗｔ％、またはこれらの間の任意の値の範囲で存在し得る。

【０１８７】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルのさらなる実施形態において、パーム油は、一実施形態において、約５ｗｔ％～約２０ｗｔ％の範囲で存在し、別の実施形態におい

ては、約８～約１８ｗｔ％の範囲で存在し、別の実施形態においては、約１０～１５ｗｔ％の範囲で存在する。例えば、パーム油は、５ｗｔ％、５．１ｗｔ％、５．２ｗｔ％、５．３ｗｔ％、５．４ｗｔ％、５．５ｗｔ％、５．６ｗｔ％、５．７ｗｔ％、５．８ｗｔ％、５．９ｗｔ％、６ｗｔ％、６．１ｗｔ％、６．２ｗｔ％、６．３ｗｔ％、６．４ｗｔ％、６．５ｗｔ％、６．６ｗｔ％、６．７ｗｔ％、６．８ｗｔ％、６．９ｗｔ％、７ｗｔ％、７．１ｗｔ％、７．２ｗｔ％、７．３ｗｔ％、７．４ｗｔ％、７．５ｗｔ％、７．６ｗｔ％、７．７ｗｔ％、７．８ｗｔ％、７．９ｗｔ％、８ｗｔ％、８．１ｗｔ％、８．２ｗｔ％、８．３ｗｔ％、８．４ｗｔ％、８．５ｗｔ％、８．６ｗｔ％、８．７ｗｔ％、８．８ｗｔ％、８．９ｗｔ％、９ｗｔ％、９．１ｗｔ％、９．２ｗｔ％、９．３ｗｔ％、９．４ｗｔ％、９．５ｗｔ％、９．６ｗｔ％、９．７ｗｔ％、９．８ｗｔ％、９．９ｗｔ％、１０ｗｔ％、１０．１ｗｔ％、１０．２ｗｔ％、１０．３ｗｔ％、１０．４ｗｔ％、１０．５ｗｔ％、１０．６ｗｔ％、１０．７ｗｔ％、１０．８ｗｔ％、１０．９ｗｔ％、１１ｗｔ％、１１．１ｗｔ％、１１．２ｗｔ％、１１．３ｗｔ％、１１．４ｗｔ％、１１．５ｗｔ％、１１．６ｗｔ％、１１．７ｗｔ％、１１．８ｗｔ％、１１．９ｗｔ％、１２ｗｔ％、１２．１ｗｔ％、１２．２ｗｔ％、１２．３ｗｔ％、１２．４ｗｔ％、１２．５ｗｔ％、１２．６ｗｔ％、１２．７ｗｔ％、１２．８ｗｔ％、１２．９ｗｔ％、１３ｗｔ％、１３．１ｗｔ％、１３．２ｗｔ％、１３．３ｗｔ％、１３．４ｗｔ％、１３．５ｗｔ％、１３．６ｗｔ％、１３．７ｗｔ％、１３．８ｗｔ％、１３．９ｗｔ％、１４ｗｔ％、１４．１ｗｔ％、１４．２ｗｔ％、１４．３ｗｔ％、１４．４ｗｔ％、１４．５ｗｔ％、１４．６ｗｔ％、１４．７ｗｔ％、１４．８ｗｔ％、１４．９ｗｔ％、１５ｗｔ％、１５．１ｗｔ％、１５．２ｗｔ％、１５．３ｗｔ％、１５．４ｗｔ％、１５．５ｗｔ％、１５．６ｗｔ％、１５．７ｗｔ％、１５．８ｗｔ％、１５．９ｗｔ％、１６ｗｔ％、１６．１ｗｔ％、１６．２ｗｔ％、１６．３ｗｔ％、１６．４ｗｔ％、１６．５ｗｔ％、１６．６ｗｔ％、１６．７ｗｔ％、１６．８ｗｔ％、１６．９ｗｔ％、１７ｗｔ％、１７．１ｗｔ％、１７．２ｗｔ％、１７．３ｗｔ％、１７．４ｗｔ％、１７．５ｗｔ％、１７．６ｗｔ％、１７．７，ｗｔ％、１７．８ｗｔ％、１７．９ｗｔ％、１８ｗｔ％、１８．１ｗｔ％、１８．２ｗｔ％、１８．３ｗｔ％、１８．４ｗｔ％、１８．５ｗｔ％、１８．６ｗｔ％、１８．７ｗｔ％、１８．８ｗｔ％、１８．９ｗｔ％、１９ｗｔ％、１９．１ｗｔ％、１９．２ｗｔ％、１９．３ｗｔ％、１９．４ｗｔ％、１９．５ｗｔ％、１９．６ｗｔ％、１９．７ｗｔ％、１９．８ｗｔ％、１９．９ｗｔ％、２０ｗｔ％、またはこれらの間の任意の値で存在し得る。

【０１８８】

タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルのさらなる実施形態において、ヤシ油は、約３ｗｔ％～約２０ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約５～約１５ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約１０～約１３ｗｔ％の範囲の量で存在する。例えば、ヤシ油は、３ｗｔ％、３．１ｗｔ％、３．２ｗｔ％、３．３ｗｔ％、３．４ｗｔ％、３．５ｗｔ％、３．６ｗｔ％、３．７ｗｔ％、３．８ｗｔ％、３．９ｗｔ％、４．０ｗｔ％、４．１ｗｔ％、４．２ｗｔ％、４．３ｗｔ％、４．４ｗｔ％、４．５ｗｔ％、４．６ｗｔ％、４．７ｗｔ％、４．８ｗｔ％、４．９ｗｔ％、５ｗｔ％、５．１ｗｔ％、５．２ｗｔ％、５．３ｗｔ％、５．４ｗｔ％、５．５ｗｔ％、５．６ｗｔ％、５．７ｗｔ％、５．８ｗｔ％、５．９ｗｔ％、６ｗｔ％、６．１ｗｔ％、６．２ｗｔ％、６．３ｗｔ％、６．４ｗｔ％、６．５ｗｔ％、６．６ｗｔ％、６．７ｗｔ％、６．８ｗｔ％、６．９ｗｔ％、７ｗｔ％、７．１ｗｔ％、７．２ｗｔ％、７．３ｗｔ％、７．４ｗｔ％、７．５ｗｔ％、７．６ｗｔ％、７．７ｗｔ％、７．８ｗｔ％、７．９ｗｔ％、８ｗｔ％、８．１ｗｔ％、８．２ｗｔ％、８．３ｗｔ％、８．４ｗｔ％、８．５ｗｔ％、８．６ｗｔ％、８．７ｗｔ％、８．８ｗｔ％、８．９ｗｔ％、９ｗｔ％、９．１ｗｔ％、９．２ｗｔ％、９．３ｗｔ％、９．４ｗｔ％、９．５ｗｔ％、９．６ｗｔ％、９．７ｗｔ％、９．８ｗｔ％、９．９ｗｔ％、１０ｗｔ％、１０．１ｗｔ％、１０．２ｗｔ％、１０．３ｗｔ％、１０．４ｗｔ％、１０．５ｗｔ％、１０．６ｗｔ％、１０．７ｗｔ％、１０．８ｗ

ｔ％、１０．９ｗｔ％、１１ｗｔ％、１１．１ｗｔ％、１１．２ｗｔ％、１１．３ｗｔ％、１１．４ｗｔ％、１１．５ｗｔ％、１１．６ｗｔ％、１１．７ｗｔ％、１１．８ｗｔ％、１１．９ｗｔ％、１２ｗｔ％、１２．１ｗｔ％、１２．２ｗｔ％、１２．３ｗｔ％、１２．４ｗｔ％、１２．５ｗｔ％、１２．６ｗｔ％、１２．７ｗｔ％、１２．８ｗｔ％、１２．９ｗｔ％、１３ｗｔ％、またはこれらの間の任意の値で存在し得る。

【０１８９】

一実施形態において、タラ肝油、麻実油、モノラウリン、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ヤシ油、およびパーム油を含む、コラーゲンを含まないゲルの本開示の組成物に、上記で定義した通り、５ｗｔ％未満のＣ８およびＣ１０遊離脂肪酸を、別の実施形態においては、３ｗｔ％未満の遊離脂肪酸を、別の実施形態においては、１ｗｔ％未満の遊離脂肪酸を直接添加し、さらなる実施形態において、いかなる遊離脂肪酸も、本組成物に添加されない。しかし、これらの脂肪酸が、前述した存在する構成要素に存在し得ることは理解される。

【０１９０】

本明細書に列挙される構成要素の可能な組合せおよび順序の全ては、本組成物の範囲内が意図される。しかし、本明細書の組成物に存在する構成要素の全ての和は、１００ｗｔ％に加算する。一実施形態において、本開示の組成物で、存在するものはいずれでも、魚油および海藻油；９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油；１２～５０個の炭素原子を有する直鎖脂肪酸エステル；モノグリセリド；中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）、ならびに存在する場合はいつでも、コラーゲンのｗｔ％の和は、約８０ｗｔ％～約１００ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約９０ｗｔ％～１００ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約９５ｗｔ％～１００ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態において、約９６ｗｔ％～１００ｗｔ％、または約９７ｗｔ％～１００ｗｔ％、約９８ｗｔ％～１００ｗｔ％、または約９９ｗｔ％～１００ｗｔ％、およびこれらの間の任意の数値、例えば８０ｗｔ％、８１ｗｔ％、８２ｗｔ％、８３ｗｔ％、８４ｗｔ％、８５ｗｔ％、８６ｗｔ％、８７ｗｔ％、８８ｗｔ％、８９ｗｔ％、９０ｗｔ％、９１ｗｔ％、９２ｗｔ％、９３ｗｔ％、９４ｗｔ％、９５ｗｔ％、９６ｗｔ％、９７ｗｔ％、９８ｗｔ％、９９ｗｔ％、または１００ｗｔ％の範囲の量で存在する。別の実施形態において、本開示のコラーゲンを含まない組成物で、存在するものはいずれでも、魚油および海藻油；９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油；１２～５０個の炭素原子を有する直鎖脂肪酸エステル；モノグリセリド；ならびに中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）のｗｔ％の和は、約８０ｗｔ％～約１００ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約９０ｗｔ％～１００ｗｔ％の範囲の量で存在し、別の実施形態においては、約９５ｗｔ％～１００ｗｔ％の範囲の量で存在し、さらなる実施形態において、約９６ｗｔ％～１００ｗｔ％、または約９７ｗｔ％～１００ｗｔ％、約９８ｗｔ％～１００ｗｔ％、または約９９ｗｔ％～１００ｗｔ％、およびこれらの間の任意の数値、例えば８０ｗｔ％、８１ｗｔ％、８２ｗｔ％、８３ｗｔ％、８４ｗｔ％、８５ｗｔ％、８６ｗｔ％、８７ｗｔ％、８８ｗｔ％、８９ｗｔ％、９０ｗｔ％、９１ｗｔ％、９２ｗｔ％、９３ｗｔ％、９４ｗｔ％、９５ｗｔ％、９６ｗｔ％、９７ｗｔ％、９８ｗｔ％、９９ｗｔ％、または１００ｗｔ％の範囲の量で存在する。

【０１９１】

製剤がコラーゲン不含ゲルである一実施形態において、ヤシ油およびパーム油の両方が製剤に存在する場合、パーム油のヤシ油に対する重量比は、約４：１～約０．５：１の範囲であり、別の実施形態においては、約２．５：１～約０．８：１の範囲であり、別の実施形態においては、約２：１～約１：１の範囲であり、別の実施形態においては、約１：１であり、別の実施形態において、約３：１である。一実施形態において、組成物に存在する重量に対するヤシ油より多く、本開示に記載される組成物に存在する重量に対するパーム油が存在する。パーム油のヤシ油に対する重量比は、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２．０、２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．

８、２．９、３．０、３．１、３．２、３．３、３．４、３．５、３．６、３．７、３．８、３．９、４．０、またはこれらの間の任意の値であり得る。

【０１９２】

一実施形態において、製剤がコラーゲン不含ゲルである場合、本開示の組成物は、５ｗｔ％未満のレッドパーム濃縮液を含有し、別の実施形態においては、３ｗｔ％未満のレッドパーム濃縮液を含有し、別の実施形態においては、１ｗｔ％未満のレッドパーム濃縮液を含有し、さらなる実施形態においては、レッドパーム濃縮液は存在しない。

【０１９３】

本開示の実施形態において、組成物がコラーゲンを含有するかコラーゲンを含まないかにかかわらず、組成物は、前述した構成要素に加えて、治療的活性化合物、ならびに薬学的および／または美容的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体のいずれか１つまたは複数を含むことができる。例えば、本開示の組成物は、薬物が油溶性または親油性である限り、皮膚状態または火傷を処置するのに有用な薬物に対する担体として使用することができる。用語「親油性」とは、本発明で使用される場合、薬物が、完全に純粋な親油性である、または親水性および親油性の両方の特徴を有するが、親水性の特徴より強い親油性の特徴を有することを意味する。用語、親油性は、したがって、非極性水不混和性有機溶媒の排他的な溶解性から、これらの溶媒および非水性水不混和性溶媒の両方の溶解性を有する複合物までの範囲である溶解性を包含する。本発明の組成物の親油性の段階は、ｎ－オクタノール／水、またはｎ－オクタノール／緩衝液、またはｎ－オクタノール／生理食塩水を使用する分配係数を参照して確立することができる。一般に、約１０より大きく、とりわけ１００であるｎ－オクタノール／生理食塩水の分配係数を有するこれらの薬物は、本組成物が魚コラーゲンを含有するか否かにかかわらず、担体であり得る有用な薬物である。薬物の例として、鎮痛に有効な量における、リドカインのような麻酔剤が挙げられる。例えば、本開示の組成物は、組織を麻痺させ、皮膚状態または創傷に関連する疼痛を軽減する、安全で有効量の局所用麻酔剤および／または鎮痛剤を含有し得る。局所用麻酔薬の例として、ベンゾカイン、リドカイン、ブピバカイン、クロロプロカイン（ｃｈｌｏｒｐｒｏｃａｉｎｅ）、ジブカイン、エチドカイン、メピバカイン、テトラカイン、ジクロニン、ヘキシルカイン、プロカイン、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルベンゼトニウム、および塩化ベンザルコニウム、コカイン、ケタミン、プラモキシン、フェノール、または薬学的に許容されるその塩が挙げられる。存在する場合、薬物は、局所用麻酔剤に効果的な安全性および局所用麻酔剤の有効量で存在する。例えば、一実施形態において、約０．５％～約１．５ｗｔ％の範囲の量で存在し得る。一実施形態において、麻酔薬はリドカインである。しかし、ＡＰＩ（医薬品有効成分）は親油性である。他の非包括的例として、アムホテリシンＢおよびイトラコナゾールのような親油性塩が挙げられる。

【０１９４】

上記に列挙した構成要素の他に、本開示の組成物は、他のさらなる任意の成分を含有することができる。例えば、組成物は、残留する任意の魚の酸敗臭をさらに隠す芳香剤または香料を含有し得る。存在する場合、香料または芳香剤は、２ｗｔ％未満、例えば、約０．０１ｗｔ％～約１．５ｗｔ％で存在する。油溶性芳香剤は、バニラ、レモン油、ラベンダー等のような構成要素を含む。加えて、必要ならば、本開示の組成物は、さらなる増粘剤、例えば、蜜蝋、キャンデリラ（ｃａｎｄｅｉｌｌａ）ワックス、カルナウバ蝋、セレシン蝋、微結晶ワックス、オゾケライトワックス、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ６００、パラフィンワックス、ローレル蝋、ライスワックス、ベジライト（ｖｅｇｅｒｉｔｅ）ワックス、および他の融点が高いワックス、ならびに／またはゲル化剤［例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース（ＣＭＣ）］を含有し得る。

【０１９５】

多様な任意の構成要素／成分は、本発明の組成物に含まれ得る。例えば、組成物は、吸収剤、研磨剤、固結防止剤、消泡剤、抗菌剤、結合剤、生物学的添加物質、緩衝化剤、増量剤、化学的添加物質、殺生物剤、変性剤、美容用収斂剤、薬物収斂剤、外用鎮痛剤、膜形成剤、保水剤、不透明化剤、芳香剤、顔料、着香化剤、エッセンシャルオイル、皮膚セ

ンセート（ｓｅｎｓａｔｅ）、エモリエント剤、皮膚緩和剤、ｐＨ調整剤、可塑剤、保存剤、保存促進剤、還元剤、追加の整肌剤、皮膚透過促進剤、皮膚保護剤、溶媒、懸濁化剤、乳化剤、増粘化剤、可溶化剤、サンスクリーン、日焼け止め、紫外線吸収剤または散乱剤、サンレスなめし剤、抗酸化剤および／またはラジカル消去剤、キレート剤、金属イオン封鎖剤、抗アクネ菌剤、抗炎症剤、抗アンドロゲン剤、抗脱毛剤、落屑剤／皮膚摩擦剤、ヒドロキシ有機酸、ビタミンおよびその誘導体、ならびに天然抽出物を含み得る。このような他の材料は、当該技術分野で知られている。このような材料の非排他的例は、Harry's Cosmedcology, 7th Ed., Harry & Wilkinson (Hill Publishers, London 1982)、Pharmaceutical Dosage Forms--Disperse Systems; Lieberman, Rieger & Banker, Vols. 1 (1988) & 2 (1989); Marcel Decker, Inc.、The Chemistry and Manufacture of Cosmetics, 2nd. ad., deNavarre (Van Nostrand 1962-1965)、およびThe Handbook of Cosmetic Science and Technology, 1st Ed. Knowlton & Pearce (Elsevier 1993)に記載される。

【０１９６】

本明細書に記載される組成物は、ゲル、軟膏、クリーム、バーム、ホイップ、またはローションとして製剤化され得る。これは、このような形態のいずれか１つで投与され得る、またはバッグオンバルブエアゾールスプレーを含むエアゾールスプレーのような油浸ワイプまたはスプレーとして投与され得る。局所投与はまた、液体スプレー、エアゾールを用いて、またはイオン導入法を介して、またはリポソーム、微小泡および／もしくはマイクロカプセルの使用を通して成し遂げることができる。ゲル、軟膏、およびクリームは、添加物質を用いて、例えば、好適な増粘化剤（例えば、ワックス、蜜蝋、ＰＥＧ４０００、ＰＥＧ６００、固形パラフィン）および／またはゲル化剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース）を加えて、水性または油性基材を用いて製剤化され得る。ローションは、水性または油性基材のような添加物質を用いて製剤化され得、１つまたは複数の乳化剤（例えば、ウールワックスアルコール、脂肪酸グリコールエステル）、安定化剤（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、カルボキシメチルセルロース）、分散化剤（例えば、オレイン酸ナトリウム、プロピレングリコール）、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース、キトサン、アカシア、カルボキシメチルセルロース、トラガカント、ペクチン）、増粘化剤、および／または着色化剤［例えば、染料、ラッカー（ｌａｃｋｅｓ）］も一般に含有することができる。いくつかの実施形態において、例えば、局所用組成物は、プルロニックゲル、ポロキサマー（ｐｏｌａｘａｍｅｒ）ゲル、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびこれらの混合物を含むセルロース誘導体を含有するヒドロゲル、ならびにポリアクリル酸（カーボポール）を含有するヒドロゲルを含み得る。実施形態はまた、局所用の美容または医薬調製物用に従来使用されてきたクリーム／軟膏、例えば、セトマクロゴール乳化軟膏に基づくクリームを含み得る。上記の担体は、アルギネート（増粘剤または刺激剤として）、ベンジルアルコールのような保存剤、リン酸水素二ナトリウム／リン酸二水素ナトリウムのようなｐＨを制御する緩衝剤、塩化ナトリウムのような容積モル浸透圧濃度を調節する薬剤、およびＥＤＴＡのような安定剤を含み得る。ビタミンＥおよびアスタキサンチンのような油溶性抗酸化剤。ビタミンＤオイルのような油溶性ビタミンを添加することができる。バニラ、レモン油、およびラベンダーのような油溶性芳香剤、ならびに油溶性着色化剤を添加することができる。加えて、皮脂を添加することができる。さらに、塩化ベンゼトニウム、塩化メチルベンゼトニウム、および塩化ベンザルコニウムは存在し得る。

【０１９７】

他の添加物質は、本明細書に記載される製剤に存在し得る。例えば、抗酸化剤および保存剤は、添加され得る。抗酸化剤の例として、限定されないが、トコフェロール、アスコルビン酸、ビタミンＫ、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、エデト酸およびエデト酸塩、ならびにその混合物が挙げられる。保存剤の例として、限定されないが、クエン酸、酒石酸、乳酸、リンゴ酸、酢酸、安息香酸

、およびソルビン酸が挙げられる。
【０１９８】
スタチンは、有用な医薬品有効成分のファミリーである。スタチンは、創傷治癒する局所用化合物として周知されているが、その使用は、表皮バリアの通過に対するその困難性により阻害されている。透過因子が高いゲルを混合することにより、この欠乏は克服されている。バルサルタンは、スタチンの例であり、その分子量は、５００ダルトン未満である。他のスタチンは、５００ダルトン超の分子量を有する。
【０１９９】
一実施形態において、１ｗｔ％でのバルサルタンは、コラーゲン含有組成物に混合し、表皮層のない開放創に設置する。
【０２００】
本開示の実施形態において、組成物は、治療的活性化合物、ならびに薬学的および／または美容的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体のいずれか１つまたは複数を含むことができる。安定化した製剤を含む組成物は、本明細書に記載されるように局所塗布用に製剤化し、単回使用に好適な気密容器に密封することができる。このような組成物は、本明細書に記載される皮膚状態、火傷、および／または創傷のいずれかを処置するのに使用され得る。
【０２０１】
本明細書に記載される製剤は、魚の酸敗臭を有しない。
【０２０２】
さらに、本開示の製剤は、本明細書に記載される製剤を創傷、火傷、または皮膚状態に塗布した後、瘢痕とならない。
【０２０３】
創傷治癒は、汚れの条件下、治癒の速度に進化的に最適化され、サイトカインおよび炎症性カスケードを重ねて増幅した冗長的に補償する速やかな炎症応答は、創傷が迅速に治癒することが可能にして、感染とさらなる創傷の破壊を防ぐ。
【０２０４】
本開示の組成物は、創傷、火傷、または皮膚状態を処置するプロセスにおいて瘢痕の形成を最小化する。これらは、創傷、火傷、または皮膚状態を処置するプロセスにおいて瘢痕の形成を抑える、および／または阻害する。瘢痕は、ほぼ全ての皮膚傷害後に起こる。瘢痕は、多くの場合、慣用的であるとみなされるが、これらは外観を損ない、美的に不快であり得、重度の掻痒、圧痛、疼痛、睡眠障害、不安、うつ、および日常活動の崩壊を引き起こす。瘢痕は、血管分布がほとんどないか血管分布がない多量のコラーゲンを有する。透過因子が低いコラーゲンを含まない組成物は、血管形成を加速し、ゆえに瘢痕化を最小化する傾向がある。局所用組成物中のコラーゲンの有無は、瘢痕化に影響を及ぼすとは思われない。非コラーゲン組成物における透過因子（＞３．０）および０．５～１．５の（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）／（ＥＰＡ＋ＤＨＡ）の比は、瘢痕化を最小化するための制御因子に含まれる。ゲルおよびオイルは、瘢痕化を区別しない。
【０２０５】
瘢痕の最小化は複雑である。簡素化のために、瘢痕化は、二次治癒で治癒する創傷、および創傷の接合で治癒する創傷に分類することができる。慢性創傷は、二次治癒で治癒する創傷の例である。先行技術において、外部コラーゲンは、開放創床に局所的に添加する。肉芽が起こり、創傷床を新しい一時的な組織で徐々に充填する。塗布を継続して、先行技術のコラーゲンは、過剰な肉芽（すなわち、無傷の周囲組織の高さより高い皮膚）が起こるまで創傷床の成長を加速する。従来の開業医は、硝酸銀（制御された化学火傷）で、または皮膚上部を創面切除することにより過剰な肉芽を停止する。熟練した開業医は、先行技術において、創傷床レベルが周囲組織レベルに合わせる前の数週間、局所用コラーゲンを添加することを停止する。組織は、周囲組織のレベルでの停止を「進める」。
【０２０６】
本開示の組成物は、オメガ３皮膚保護オイルおよびゲルを使用して、同時に促進する上

皮成長によりコラーゲンでブーストされる肉芽の過剰な成長を停止する。上皮組織の単層が創傷を覆うので、変化は小さい［創傷床にわたって可視できる光沢（脂肪の豊富な光反射に起因）を除いて裸眼では見えない］。上皮の単層は、添加されたコラーゲンと創傷床を隔てる。上皮組織が負電荷を有し、創傷床が創傷床上の上皮細胞を静電気的に「引き寄せる」正電荷を有することに気付くことが重要である。海塩を、オメガ３コラーゲンの実施形態に添加して、滲出液の伝導率を高め、それにより電気的引力の移動を促進する。

【０２０７】

コラーゲンの実施形態は、瘢痕化へのその効果に対してではなく、安定性およびコラーゲンの効能に対して製剤化される。本開示のコラーゲン組成物を製剤化し、血管形成を促進するために透過因子を１超に増加させることにより瘢痕化を最小化する。

【０２０８】

本開示は、幹細胞子孫により加速された上皮細胞の成長を伴う同時にコラーゲンにより刺激された肉芽の束ねた方法を記載する。上皮組織の光沢のある単層は、表面から創傷床へのコラーゲンの移動を阻害するので、過剰な肉芽（および関連する瘢痕化）を防ぐ。

【０２０９】

本開示のゲルを用いて、拘束されることは望まないが、表皮を通した移動が、高い不透過因子により意図的に遅くなると考えられる。この遅延は、いくらかのゲルに対する時間が毛嚢球を介して上皮バリアを通過することを可能にする。濾胞球は、幹細胞が必要となるまで休止する、少なくとも３つの「膨出部」を有する。刺激された創傷は、幹細胞に助けを求めるシグナリングする。濾胞でのゲルは、幹細胞子孫の成長に対する必要な構造物を提供する。子孫は、濾胞から出て、基底膜を通って肉芽形成床の表面に移動する。基底膜上の基底細胞の濾胞内上皮において散発性の幹細胞も存在する。本開示のゲルは、上皮幹細胞子孫の成長を刺激する。濾胞性子孫は、基底細胞子孫と混合し、創傷周囲および発生する肉芽床の表面に合わせて移動する。電気的引力は、創傷床全体の表面に混合した子孫を分布する助けとなり、局所用コラーゲンが創傷床を過剰成長させるのを防ぐ。

【０２１０】

拘束されることは望まないが、細胞が限定された速度で様々な組成物を吸収することができると考えられる。次いで、細胞を過飽和する組成物は、十分な細胞により血流に通過する。皮内細胞によるオイルの通過を遅くする不透過因子が高いゲルを使用することにより、ゲル化組成物の多くが、皮内細胞で吸収され、血流へはほとんど通過しない。正味の効果は、より多くのゲル化組成物を皮内細胞に供給することである。

【０２１１】

意図的に吸収の速度を遅くし、ゲルを用いて局所用オメガ３および局所用ＭＣＴの絶対量を増加させることにより、毛包幹細胞の産生は加速される。次いで、加速した子孫産生は、瘢痕化せずに治癒を加速する。正味の効果は、瘢痕化で外観を損なうことなく非治癒性創傷を治癒し、目に見える瘢痕化せずに「意図した」創傷（すなわち、例えば乳房再建および豊胸における手術）を治癒することである。

【０２１２】

コラーゲン含有生成物を用いて、瘢痕化なしの結果は、透過因子を１．０より大きく増加させることにより達成される。この効果は、二次治癒により治癒される創傷（すなわち開放傷）では見られないが、これは、開放傷が肉芽を形成し、次いで上皮化するという２つの工程を行う必要があるからである。一次治癒により治癒される創傷（すなわち、縫合またはステープリングと共に）は、１つの工程（血小板凝集）「のみ」を必要とする。瘢痕を含まない治癒である一次治癒に対して、高い透過因子は、有用である［特にＣＺ３（１．５０）およびＣＺ４（１．５１）は、ＣＲの透過因子（０．４９）に対して、３倍の透過因子を有する］。ＣＺ３およびＣＺ４は、一次治癒創傷を治癒するために設計されている。

【０２１３】

未治癒の慢性創傷床は、創傷の完全な上皮被覆があるために、接合で治癒する創傷と類似する。本開示の局所用皮膚保護剤を継続的に使用することは、覆われた創傷が現在「小

さな」創傷であるので、倫理的で、規制者により承認される。上皮組織は、基底膜により真皮を隔てられた周知の皮膚層へと成熟する。

【０２１４】

急性の切開創等に対して、創傷の隣接部位は、縫合、ステープリング、Ｓｔｅｒｉ－Ｓｔｒｉｐｓ等により接合される。最初の３～７日において、部位は、止血、炎症、および伝播の周知の工程を経験し、瘢痕化および「治癒」（閉鎖）の両方が起こる。機械的閉塞デバイスを除去する場合、毛細血管性出血および「穴」が皮膚に残る。本開示のコラーゲン製剤は、滲出液を吸収するのに使用しながら、吸収されたオメガ３オイルは、皮膚に浸透し、血管形成を高め、瘢痕化を最小化する。

【０２１５】

瘢痕それ自体は、コラーゲンの無血管性の蓄積である。身体は、経時的に瘢痕を再構築して、最初に緊急足場を消化し、同時に足場を高密度のコラーゲン構造と置き換えることにより、緊急コラーゲン足場（弱い）を強力な永久的コラーゲン構造にする。これは、血流（高い血管形成）および再構築する組織片（好ましくは抗炎症性Ｍ２マクロファージ）の浄化を必要とする。拘束されることは望まないが、本開示のオイルおよびゲルが、血管形成を高めるオメガ３脂肪酸を提供すると考えられる。オイル、ゲル、およびコラーゲン含有化合物中のオメガ３脂肪酸は、全て、血管形成の増大に寄与する（より小さい瘢痕化をもたらす）。オメガ３脂肪酸の実際の用量は重要である。例えば、１．６ｇのトリグリセリドおよびワックス（１バイアル）は、ほぼ全てオイルであり、１．６ｇ（１バイアル）のコラーゲンマトリックスのオイル＝１．６×（１－．４１．４）＝０．９３であり、送達されたオイル／バイアルにおいておよそ４２％の低下である（これは、実際の量のオイルが製剤依存性であるが、点を説明するので、仮説上の説明に過ぎない）。さらなる組成物が創傷周囲に皮膚保護剤から入る場合、オメガ３脂肪酸の血管形成の利点は高まる。創傷は、オメガ３がリドカイン麻酔オイル、皮膚保護創傷周囲ゲル、またはコラーゲンマトリックスに由来する場合、「ケア」しない。全て、血管形成および瘢痕軽減に寄与する。過剰なＭＣＴは、細胞により消費され、血中酸素が十分である場合（高い血管形成による）、抗炎症性Ｍ２マクロファージを産生する。ゆえに、より大きい血流および組織片を捕捉するＭ２マクロファージに対する同時の必要性が存在する。本開示の透過因子が高い（皮内吸収速度が遅い）オイル（ＭＣＴ＞４０ｗｔ％）およびゲルは、血管形成刺激およびＭ２マクロファージ産生を同時に促進するのに十分なオメガ３［（ＡＬＡ＋ＳＤＡ＋ＥＰＡ＋ＤＨＡ）＞５％］と組み合わせる。瘢痕化を軽減するために、血管形成を促進する（炎症を軽減するため）のに高いオメガ３脂肪酸、および再構築の間に緊急コラーゲンを消化するのに高いＭＣＴ、例えば、組成物の４０ｗｔ％超のＭＣＴ濃度を必要とする。

【０２１６】

創傷の瘢痕化は、完全には理解されていない。コラーゲンは、創傷を治癒するのに必要であるが、過剰なコラーゲンは瘢痕を起こし得る。架橋した先行技術のコラーゲンＥＣＭ（細胞外マトリックス）は、ＭＭＰ（マトリックスメタロタンパク質）再構築に対抗し、瘢痕化を悪化させ得る。同様に、拡大した炎症は、瘢痕化を増大する。より最近、調査によると、幹細胞源である毛嚢の刺激が瘢痕化を軽減し得ることが示される。毛嚢は、新しい皮膚を供給する幹細胞子孫の供給源として見られていた。

【０２１７】

拘束されることは望まないが、本明細書に記載される不透過性が高いコラーゲンを含まない組成物は、テロゲン（休止）からアナゲン（成長）への毛嚢の移行を刺激すると考えられる。オメガ３脂肪酸組成物の多くは、細胞間経路を通して、すなわち、表皮角質細胞を通して、基底膜に存在する基底細胞に表皮を通過する。少量の全オメガ３脂肪酸のみが濾胞性経路を通して通過する。しかし、本開示のコラーゲンを含まない組成物は、皮膚を通した濾胞間流入を高めるために操作される。濾胞と細胞内との分配は、通過が起こるのに要する時間により制御され得る。ゲルは、オイルよりゆっくり表皮を通過するので、ゲルが濾胞性経路に対して選択される。実際に、コラーゲンを含まない組成物のオメガ３化合物［和（ＡＬＡ＋ＳＤＡ＋ＥＰＡ＋ＤＨＡ）≧５％］の存在は、組成物が哺乳動物の皮

膚に吸収される経路に影響を及ぼす。ゆえに、より高い和　オメガ３脂肪酸は、濾胞性経路に対して選択される。透過因子はまた、非コラーゲン組成物に対して重要である（＞３．０）が、これは、より多くのＭＣＴがオメガ３組成物を濾胞に送り込むのに必要だからである。

【０２１８】

創傷治癒するコラーゲン化合物は、開放創に塗布し、開放創は、表皮が存在しないので毛嚢を有さない。オイルおよびゲルとして製剤化されるコラーゲンを含まない組成物を使用して、曝露した創傷面のすぐ外側の毛嚢活性を刺激する。拘束されることは望まないが、濾胞活性化への２つの可能な経路が存在する。

【０２１９】

１．ゲル（不透過因子が高い）は、濾胞間経路を通したオメガ３経路を示し、いくつかは毛嚢の上部を通過する。濾胞は活性化されている。

【０２２０】

２．オイル（不透過因子が低い）は、濾胞間経路を通して（ＭＣＴの助けを用いて）迅速に通過する。オイルは、皮膚の脂肪細胞（皮下組織上の脂肪細胞）により部分的に吸収される。これらの細胞は、毛嚢の基部に移動し、濾胞球を囲む（周知）。毛嚢は、テロゲン（休止）からアナゲン（成長）に移行し、幹細胞は、現在理解されていない機構により活性化される。

【０２２１】

作用の機構は知られていないが、拘束されることは望まないが、不透過性が高いコラーゲンを含まない生成物が、隣接した創傷の創傷周囲「隆線」にわたり、曝露した創傷床の表面上に、表皮と真皮を隔てる基底膜を通った毛嚢からの幹細胞子孫の物理的移動を助ける、わずかにグリースが豊富な表皮に残ることが仮定される。創傷は速やかに治癒する。曝露した創傷への幹細胞子孫の移動は周知されている（基底膜を通って濾胞からの創傷のシグナル伝達の後）。シグナル伝達機構は理解されていない。

【０２２２】

拘束されることは望まないが、５ｗｔ％超（例えば１０ｗｔ％超）の値へのコラーゲンを含まない組成物中のオメガ３脂肪酸の量の増加により、オメガ３脂肪酸が濾胞に入ると考えられる。これらの組成物は、不透過因子が低いので、３．０超の透過因子を有する。オメガ３－脂肪酸は真皮に流れるが、過剰なオメガ３であり、一部は濾胞に入る。１．０超の透過因子を有するコラーゲンを含まない組成物は、無傷の毛嚢が存在する場所で、皮膚保護オイルおよびゲルとして使用される。

【０２２３】

代替物は、不透過性が高く、より低い和　オメガ３脂肪酸を有するゲルとして製剤化されたコラーゲンを含まない組成物を使用する。ゲルは、表皮と通してゆっくり流れるので、濾胞に分配するのに十分なオメガ３脂肪酸に対してより多くの時間を要する。高い透過性／高い不透過性および低い透過性／高い不透過性は、典型的にはゲルに対して使用される。

【０２２４】

毛嚢活性化は、毛嚢において非常に少量のオメガ３脂肪酸のみを必要とする。最小質量は定量化されていないが、発毛が開始する場合、十分な量を濾胞に移した。

【０２２５】

毛嚢活性化により、濾胞球から幹細胞子孫が放出される。子孫は、創傷周囲への漏斗部、次いで創傷床自体に移動する。創傷治癒が開始する。同時に、オメガ３トリグリセリドは、抗炎症性であり、創傷面に脂肪の層が沈着する。加水分解コラーゲンペプチド（すなわち、非架橋コラーゲン）を、創傷に設置し、創傷修復に使用する。Ｃ８　ＦＦＡは、ＭＭＰ（マトリックスメタロタンパク質）が活性化するが、暴れないようにｐＨを調節する助けとなる。

【０２２６】

マトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）はまた、マトリックスメタロペプチダー

ゼまたはマトリキシンとしても知られているが、カルシウム依存性亜鉛含有エンドペプチダーゼであるメタロプロテイナーゼであり、他のファミリーメンバーは、アダマリシン、セラリシン、およびアスタシンである。ＭＭＰは、メトジンシンのスーパーファミリーとして知られるより大きなファミリーのプロテアーゼに属する。

【０２２７】

集合的に、これらの酵素は、全種類の細胞外マトリックスタンパク質を分解することが可能であるが、いくつかの生物活性分子を処理することもできる。これらは細胞表面受容体の切断、アポトーシスのリガンド（例えばＦＡＳリガンド）の放出、およびケモカイン／サイトカイン不活性化に関与することが知られている。ＭＭＰはまた、細胞の増殖、移動（付着／分散）、分化、血管形成、アポトーシス、および宿主防御のような細胞挙動に主な役割を担うと考えられている。

【０２２８】

ＭＭＰは、コラーゲン再構築に重要であるが、過剰なＭＭＰは、創傷治癒を阻害する。ＭＭＰ活性は、ｐＨおよび他の因子により密に調節される。速やか治癒にはバランスが必要である。

【０２２９】

臨床的に、毛皮で覆われた哺乳動物の創傷が、ヒトの創傷より速やかに治癒することが観察されている。これは、毛嚢の刺激が根源であると思われる。皮膚の毛皮で覆われた動物の濾胞密度／ｃｍ^{2}は、ヒト［脚および体躯（頭部を除く）］より動物でさらに高い。動物創傷に噴霧した先行技術のオイルは、コラーゲンを添加せずに治癒するが、ヒトの慢性創傷を治癒しない。動物に塗布する場合、本明細書に記載される無水組成物は、皮膚および毛嚢を通して速やかに吸収されるが、これは、動物がヒトと比較してより多くの毛嚢を有するからである。処置した毛嚢を通過する組成物の非常に大きな質量（例えば、大多数の濾胞／ｃｍ^2×組成物のグラム／濾胞）は、どのように少ない全鎖長のオイルが個々の毛嚢を活性化するのに必要となるかを記載した仮説上の測定である。「濾胞当たりの」効率の低下は、処置した毛嚢の大きな増加により克服される。この概念は、ネコの脚およびヒトの脚に噴霧することを想定することにより可視化することができる。ネコは、ヒトより多くの濾胞を有する。少量のオイルのみが単一の濾胞を活性化するのに必要であるので、ネコのマクロ活性化は、ヒトより大きいが、これは、皮膚面積の単位当たりのネコの濾胞の数が、ヒトのものより非常に多いからである。

【０２３０】

次いで、問題は、どのように毛嚢の中にオメガ３脂肪酸組成物の量を増加させるかである（供給源にかかわらず）。本開示のゲルは、体温（およそ３７℃）で融解するので、ゲルは、ヒトの皮膚に塗布した後、昇温し、粘度のある液体になる。遊離トリグリセリドまたはゲルの中に隔絶されたトリグリセリドは両方とも、体温まで加熱するとオメガ３脂肪の供給源となり得る。各トリグリセリド分子の特定の鎖長は、オイルまたはゲルの形態で変化しない。物理的な形態の差は、体温まで加熱することにより克服される（オイルおよびゲルの両方とも体温では液体である）。ゲルおよびオイルは、表皮を通して分配される相対速度により区別される。表皮と通ると、遊離トリグリセリドは、事前にゲルの中に隔絶されたトリグリセリドにおいて、未融解のトリグリセリドを区別できない。トリグリセリドは、室温で塗布される均質なトリグリセリドに由来し得る、または塗布後に体熱で液化したゲルに由来し得る。これは、オイルとして製剤化された本開示のコラーゲンを含まない組成物をゲルに変換することにより行われる。ゲルは、オイル製剤よりゆっくり表皮により吸収される。最初に昇温し、次いで融解し、最後に融解したゲルの粘度より高くなり、全ては表皮を通して移動する速度を遅くする。吸収がより遅くなる人為的結果は、未融解のゲルが、より長く不透過分の一部として濾胞表面に留まることである。最終的に、ゲルの不透過分は、溶解し、皮膚に吸収される。予想外に、より遅い速度は、皮内細胞が、より長時間にわたってゲル化オイルの融解物に曝露していることを意味する。各皮内細胞は、吸収に対して限定された消費速度を有する。消費されないあらゆる組成物は、皮内細胞を通過し、下流の皮膚細胞に移動する。ゆえに、ＭＣＴおよびオメガ３脂肪酸の質量

の皮内細胞の消費は、曝露時間で乗算した消費速度の外積である。ゲルは、曝露時間を長くし、律速した細胞消費速度に影響を及ぼさない。曝露時間が長くなると、細胞の脂質二重層に組み込まれた抗炎症性オメガ３脂肪酸はより多く存在する。曝露時間が長くなると、乳酸の産生が減り（糖分解に由来）、抗炎症性マクロファージＭ２の産生が増える（ＭＣＴ　ＯＸＰＨＯＳ脂肪酸消費に由来）。

【０２３１】

表皮を通した１つの経路のみが存在するわけではないことを理解することは重要である。拘束されることは望まないが、不透過因子が濾胞内経路と濾胞性経路との間の分配係数に影響を及ぼすと考えられる。濾胞内経路を通した移動速度を遅くすることで、毛嚢の鞘の上部へのより遅い移動に対する時間が増加することを可能にする（濾胞性経路）。ゆえに、ゲルは、より多くの濾胞性移動に対して選択し、オイルは、より多くの濾胞内移動に対して選択する。

【０２３２】

同様に、毛嚢は、オメガ３脂肪酸の移動の速度にさらにより敏感である。オメガ３脂肪酸の移動の速度を遅くするために本開示のゲルを使用することで、毛嚢の基底膜上の不透過分は、濾胞細胞が吸収することができる速度で濾胞球の開口部にゆっくりと放出される。正味の効果は、１日２４時間の過程にわたって各濾胞へのオメガ３脂肪酸の絶対質量がより大きいことである。より多くの幹細胞子孫は、子孫消費の濾胞性オイルとして瘢痕のない創傷治癒で利用可能になる。

【０２３３】

オメガ３脂肪酸の移動（ゲル化を介する）の速度を低減して、皮内領域に滞留するオメガ３脂肪酸の毎日の質量を増大させることは自明ではない。物理的なゲル（液体オイルに対して）を使用して、濾胞を含まない創傷床に存在する幹細胞子孫の数を増大させることもまた自明ではない。

【０２３４】

皮膚と濾胞との間に分配は存在する。ヒトにおいて、皮膚経路は、皮膚の表面積が毛嚢の表面積より非常に大きいので好ましい。皮膚は、数秒でオイルを吸収し、皮膚は、数分でゲルを吸収する。毛嚢は異なる。毛嚢は、球の上の基底膜表面積および毛幹自体の表面積を有する。観察されるのは、ゲルの一部が、擦り付けるので毛幹に付着するが、次いで、幹の上のゲルが開放する球に流れ、約３０分で濾胞に吸収されることである。正味の効果は、体熱で軟化し、ゲルを融解して流れさせるので、ゲルを毛嚢に入れることである。毛嚢へのゲルの絶対量は、部位に塗布したゲルのグラムに正比例する。毛嚢性経路を通した吸収を促進するために、本開示のゲルは、体温以下の融点（軟化点）を有する。

【０２３５】

ゆえに、例えば、本開示の局所用無水医薬組成物は、創傷、火傷、または皮膚状態に塗布した場合で、組成物が、海産油、９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する植物油；モノラウリン、セチルエステルまたはワックス；および、中鎖トリグリセリド（「ＭＣＴ」）から構成される場合、瘢痕化を最小化し、組成物に存在する（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）の重量の和／（ＥＰＡおよびＤＨＡ）の重量の和の重量比は、約０．５～約１．５の範囲であり、加えて、オイルであるコラーゲンを含まない組成物において、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノラウリン、およびセチルエステルのｗｔ％の和は、４２ｗｔ％以上であるか、またはコラーゲンが存在する組成物において、前記医薬組成物中のＭＣＴ、モノラウリン、およびセチルエステルのｗｔ％の和は、２０ｗｔ％以上であるかのいずれかである。前記の別の方法で、瘢痕化は、炎症およびコラーゲンの過剰産生を介して治癒する人為的結果である。効果的な対策は、抗炎症性組成物と同時に幹細胞子孫の導入により治癒して、非瘢痕化上皮組織を創出することである。以下の両方の戦略とも創傷を密封することができる：１つは、非可撓性で見苦しく（瘢痕）、もう１つは、可撓性で、適切な毛嚢を成長させ、未損傷の皮膚と類似する（非瘢痕）。

【０２３６】

瘢痕化は複雑である。全ての創傷は瘢痕化する。技術的な目的は、目に見える瘢痕化を

最小化することである。最終的に治癒する大きな開放創では、常に目に見える瘢痕が存在する。これらをコラーゲン含有化合物で治癒するので、コラーゲン化合物は、瘢痕化と相関する。しかし、創傷が接合される場合（例えば、外科的創傷）、コラーゲン化合物は、治癒時間を低減することにより治癒を最小化する（過剰な瘢痕組織が蓄積する可能性はほとんどない）。オイルおよびゲルを使用する場合、血管形成が高められ、創傷は速く治癒する（すなわち、過剰な瘢痕組織が蓄積する時間はほとんどない）。そのため、創傷周囲のオイルおよびゲルは、瘢痕化がより小さいことと相関する。

【０２３７】

創傷は、自己分解して創面切除する（例えば、ＭＣＴは、Ｍ２マクロファージ産生を促進し、高い血管形成は、処置した部位に必要とする酸素を送る）。Ｍ２マクロファージは、均一な治癒を可能にする壊死性組織を消費する（瘢痕化はより小さい）。瘢痕化を排除する「銀の弾丸」はないが、むしろ、以下の治癒プロセスの間、様々な時間に寄与する化合物の「ビュッフェ式の表」である：

１．高い血管形成は、より多くの酸素を表に送る。

２．ＲＯＳは、病原体を死滅させる。

３．ＰＵＦＡは、ＲＯＳを制御する助けとなる。

４．Ｍ２マクロファージは、壊死性組織を浄化する。

５．加水分解コラーゲンは、新しい組織合成に利用可能である。

６．ＰＵＦＡオイル（オイルおよび／またはゲルに由来）は、多数の下流の生物活性で抗炎症性の治癒化合物に変換される。

７．幹細胞子孫は、創傷に移動し、その「幹性」は速やかな治癒を引き起こす。

８．未浸軟の創傷周囲は、創傷床を電気的に覆い、創傷を閉鎖する。

９．閉鎖した創傷は、一時的なコラーゲン構造を再構築し、瘢痕組織を低減する。

【０２３８】

拘束されることは望まないが、毛嚢に入るオメガ３脂肪酸の量を制御する、以下の３つの方法が存在すると考えられる：

１．cm^2毎に塗布される生成物の全量の増加。

ａ．この戦略は、皮膚が吸収することができるものを超えて、利用可能なオメガ３脂肪酸を増大する。表面に留まる過剰なオメガ３脂肪酸は、美容的に優美ではなく、酸化的悪臭の発生が起こる。

ｂ．それにもかかわらず、肌触りおよび臭いが無関係で、塗布が問題となり得る動物への塗布の際、これは、本開示の組成物を動物に塗布するのに好ましい経路である。

ｃ．ヒトでは、この問題は、非常に過剰なオイル、ゲル、またはペーストを塗布し、吸収するために１５分間待機し、次いで、過剰なオイル、ゲル、またはペーストを除去するためにシャワーで洗い流すことにより和らげることができる。

２．吸収速度を遅くするゲルの使用。

ａ．処置した各濾胞の上に段階付けたより多くのゲルを用いて、ゲルが融解し、濾胞に入るためのさらなる時間が存在する。

３．和　９ｗｔ％超のオメガ３および３０ｗｔ％以下のＭＣＴを含むオイルの塗布。

ａ．オメガ３が存在し、ＭＣＴが不足する。正味の効果は、オイルの吸収を遅くし、各濾胞球に移すのに利用可能なオイルを残すことである。

【０２３９】

特に、ゲルアプローチは、より一致し、より信頼できる。ゲルは塗布がより容易である。オイルは、湾曲した下腿を流れ落ち、塗布部位でのスリップ／スライドの危険性が生じる傾向がある。ゲルは流れ落ちない。ゲルはまた、無傷の皮膚全体に均等に不透過ワックスに広がって、ＴＥＷＬ（経表皮水分蒸散量）が低い半閉塞層を形成する。ゆえに、ゲルは、毛髪の成長を活性化し、崩れはほとんどなく、皮膚の水和を改善し、幹細胞子孫が創傷部位に移動するのを促進する助けとなる。

【０２４０】

瘢痕化は、進化的な偏りを有するが、これは、止血し、直ちに細菌バリアを創出する体

部の一番の関心事である。喪失したのは皮膚の可撓性である。幹細胞子孫の創傷への移動を促進することにより、同様の速やかな閉鎖が見苦しい非可撓性とならずに達成される。

【０２４１】

結局、拘束されることは望まないが、透過因子が低く、例えば組成物の２０ｗｔ％超のＭＣＴの高い濃度を有し、４２ｗｔ％超であるＭＣＴならびにモノグリセリドおよび直鎖脂肪酸エステル（例えば、セチルエステルおよびワックス）のｗｔ％の和を有する、本開示の新規なコラーゲンを含まない組成物が、創傷、火傷、または皮膚状態を処置するのに使用される場合、瘢痕化を最小化すると考えられる。さらに、透過因子が高く、非コラーゲン組成物中の０．５～１．５の（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）／（ＥＰＡ＋ＤＨＡ）の比を有する、本開示の新規なコラーゲンを含まない組成物が、創傷、火傷、または皮膚状態を処置するのに使用される場合、瘢痕化を最小化すると考えられる。さらに、不透過因子が高い、本開示の新規なコラーゲンを含まない組成物は、創傷、火傷、または皮膚状態を処置するのに使用される場合、瘢痕化を最小化する。さらに、透過因子が低く、不透過因子が高い、本開示の新規なコラーゲンを含まない組成物、および透過因子および不透過因子が高い新規なコラーゲンを含まない組成物もまた、創傷、火傷、または皮膚状態を処置するのに使用される場合、瘢痕化を最小化する。最終的に、透過因子が高い、本明細書に開示される新規なコラーゲンを含まない組成物もまた、創傷、火傷、または皮膚状態を処置するのに使用される場合、瘢痕化を最小化する。

【０２４２】

本明細書に記載される製剤は、当該技術分野で知られている技術により調製され、技術は、米国特許第１０，４６３，６９９号およびＷＯ２０１９／２００３６４に記載され、その内容は参照により組み込まれる。コラーゲン不含製剤は、わずかに高い温度で、例えば、約３０℃～約６０℃で、別の実施形態においては、約３５℃～約５０℃で、別の実施形態においては、約３８℃～約４３℃で、得られる混合物が均質となるまで、様々な構成要素を混合することにより調製し、次いで、混合物を室温まで冷却させる。コラーゲンから構成される組成物に対して、コラーゲンおよび海塩ならびに任意の芳香剤を除いた構成要素の全てを、構成要素を均質に融解し、均質なペーストを形成するのに十分な温度で撹拌しながら、共に混合する。典型的に、組成物は、一実施形態において、約１３０°Ｆ～約２００°Ｆの範囲の温度で、別の実施形態においては、約１５０°Ｆ～約１７０°Ｆの範囲の温度で、別の実施形態においては、約１４０°Ｆの温度で加熱する。得られる混合物が均質である場合、コラーゲンは、１３０°Ｆ超の温度で、例えば約１５０°Ｆ～約１７０°Ｆの温度で添加し、コラーゲンを他の構成要素と混合する。実質的に均質であり、コラーゲンの孔がオイルで充填される場合、これは約１０～約２０分かかるが、組成物は、室温まで冷却する。次いで、粉砕した海塩、塩化ベンゼトニウムのような抗菌剤、および任意の芳香剤を、周囲温度で添加する。一実施形態において、これらは、不活性雰囲気下、例えば窒素のような不活性ガスの存在下で添加する。組成物は、不活性ガスの混入を含む組成物が実質的に均質になるまで再び混合して、０．８未満の比重であるコラーゲンマトリックスを形成する。

【０２４３】

６ｗｔ％以上の量でモノラウリンのようなモノグリセリドから構成される、コラーゲンを含まないゲル組成物は、当該技術分野で認識された技術により調製する。例えば、これらは、例えばミキシングボウルのような混合容器において、前述した構成要素を、香料および芳香剤と共に、またはこれらを伴わずに、組成物中のオイルが融解するのに十分な温度および条件、例えば１４５°Ｆで加熱しながら、十分に混合することにより調製される。添加の順番は、室温で固体が融解すると、混合物が単相の流体となるので、重大ではない。不活性ガスは、オイルの全てが融解するまで混合容器に存在してもよい。さらに具体的には、混合容器の上部の空間は、一実施形態において、アルゴン、ヘリウム、および窒素等の不活性ガスであり得る。一実施形態において、アルゴンを使用する。アルゴンは、空気より重いという利点があり、混合容器の上部の空間への酸素の侵入を防ぐ助けとなる。一実施形態において、混合物は透明であり得る。オイルは、穏やかに混合しながら、１

０５°Ｆ～１１０°Ｆまで冷却する。香料および芳香剤は、冷却後に添加し得る、または他の構成要素と共に添加し得る。香料および芳香剤がその後の時点で添加される場合、一実施形態において、香料および／または芳香剤の添加後、追加で約２分間、さらに穏やかに混合し得る。それにもかかわらず、構成要素は、十分に均質になるまで、および／または組成物がゲル化を開始して不透明になるまで、穏やかに撹拌しながら混合する。ミキシングボウルのような混合容器において、混合容器の内容物は、内容物が不透明になるまで、１～５ｒｐｍの速度で、例えばドゥフック撹拌機を使用して、穏やかに撹拌する。一実施形態において、混合物の温度は、混合物が不透明に変わる場合、約１０２．５°Ｆである。

【０２４４】

混合物は、混合物の構成要素が凝結を完了し、安定なゲルを形成するまで、さらに加熱または撹拌せずに静置する。均質な無水オイルゲルは、約１０２．５°Ｆ以下の温度で形成される。形成されたこの生成物は、高粘度ゲルである。

【０２４５】

低粘度でのゲル化組成物を形成するために、濃いゲルの粘度は、混合ツール（当該技術分野で周知）、例えばキッチンエイドのミキサーに由来する「ドゥフック」を用いた、非常に短い時間（１５秒）の周囲温度での混合により操作することができる。濃いゲルは、ゲルが前述した低粘度ゲルの粘度を有するまで、例えば１．５ｒｐｍのような約１～約５ｒｐｍで、もう少しだけわずかに振とうする。この点で、ゲルは、アップルソースの堅さを取るべきである。形成されたこの生成物は、低粘度ゲルである。拘束されることは望まないが、ゲルが部分的に崩壊すると考えられる。６０秒間の混合により、オイルの漏出が起こり、混合しないことで、容易に送り出すことができない濃いゲルは得られない。１５秒で、ゲルはゆっくり流れ、３０秒で、ゲルは容易に流れる。

【０２４６】

２つの粘度のゲルは、別々に包装する。高粘度ゲルは、ゲルの温度が１０２．５°Ｆ℃超である場合には粘度がなく、不透明である場合に包装する。ゲルは、包装充填の間、１０２．５°Ｆ超の温度で保持される。好ましくは、容器は、本開示の高粘度ゲルが、一実施形態において、使い捨ての調合のためのエアレス容器に密封されるので、気密である。充填した密封包装は、９７°Ｆ未満に冷却し、直ちにゲルとなる。この現象は、遅いゲル化ではなく、ほぼ瞬時に起こる。ゲルは、剪断せずに形成されたとき、より頑健である（例えば、そのままの充填した密封包装）。一度でもゲルが剪断する場合、低粘度のポンプ輸送が可能なゲルとなる。透明になるまで再加熱する場合（例えば１４５°Ｆ）、濃いゲルとして再形成する。

【０２４７】

低粘度ゲルは、ポンプ輸送が可能であり、包装に充填され得る。

【０２４８】

本発明の組成物は、創傷、火傷、および皮膚状態、特に開放創周りの創傷周囲を処置するのに有用である。創傷、火傷、または皮膚状態が接合される場合、ゲルを使用して、接合した創傷を直接処置することができる。開放創または火傷が、二次治癒で閉鎖されている場合、ゲルは、コラーゲンを再構築する間、以前の開放創（または火傷）に直接使用することができる。本明細書で使用される場合、創傷は、皮膚を切傷または断裂される哺乳動物の生体組織への傷害として定義される。これは、切開、紙や剃毛で切ることを含む切傷、および火傷を含む。しかし、本明細書に定義される通り、創傷は、出血を伴っても伴わなくてもよい。本明細書に記載される組成物で処置可能な創傷の例として、限定されないが、切開（外科的切開を含む）、裂傷、擦過傷（例えば皮膚剥離およびマイクロダーマブレイジョン）、潰瘍等が挙げられる。いくつかの実施形態において、創傷は、糖尿病性創傷の潰瘍である。

【０２４９】

一実施形態において、魚コラーゲンを含む組成物は、小さい創傷に対する止血剤として使用する。例えば、大腿動脈のアクセス手順の後、米国特許第８，３５３，９２９号（そ

の内容は参照により組み込まれる）に記載される通り、図２２に記載される装置は、創傷の閉鎖に使用することができ、本明細書に記載される魚コラーゲンペーストは、粉末の止血剤と置き換える。本実施形態において、ペーストは、閉塞デバイスによる機械的な皮膚の圧迫に起因する不揃いに沿って構成する。魚コラーゲンは、血液および浸出液を吸収し、本明細書に記載される創傷の即時的な止血を引き起こす。

【０２５０】

創傷は、偶発的な傷害の結果であり得る、または医療処置の結果であり得る。創傷は、外科的切開であり得る。創傷は、美容外科の過程のような虚血性組織弁であり得る。創傷は、他の美容外科の過程、例えば皮膚剥離、マイクロダーマブレイジョン、ケミカルピーリング、レーザ表面再形成等で起こるものであり得る。創傷は、慢性傷害であり得る。創傷は、皮膚裂傷であり得る。

【０２５１】

本明細書で使用される場合、用語、慢性傷害は、急性傷害と異なり、期待された方法および予想可能な時間量で治癒しない創傷、火傷、または皮膚状態である。慢性傷害は、皮膚および／もしくは創傷、火傷、もしくは皮膚状態の周りの組織の消失を含むいくつかの症状、または治癒にかかる時間量で認識することができる。創傷、火傷、または皮膚状態が慢性になると、徹底的な医療介入および処置が、通常、治癒に必要となる。多くの種類の慢性傷害ならびに慢性傷害の多くの原因が存在し、例えば、糖尿病、血管疾患、感染、不動の状態、外傷、手術、火傷、放射線傷害、電気火傷、化学火傷等が挙げられる。慢性創傷は、決して治癒し得ない、または治癒に数年かかり得る。これらの創傷は、重篤な情動的および物理的なストレスを引き起こし得、患者および健康管理システム全体に著しい経済的負担を生む可能性もある。

【０２５２】

本開示に記載される組成物は、慢性創傷を処置するのに有用である。例えば、本開示に記載される、透過因子が高く、不透過因子が低いか高いかのいずれかであるコラーゲンを含まない組成物は、慢性創傷を治癒するために設計されている。慢性創傷は、典型的には、週１回処置する。例えば、オイル組成物は、７日間にわたって創傷に「少しずつ移動し」（低い透過性）、最大１週間、ワックス層に「潜む」（高い不透過性）ように設計されている。慢性の開放創は、表皮を有さないので、速やかに透過する必要はない。

【０２５３】

急性創傷は、常識的な時間量、例えば最大４週間以内に創傷の閉鎖をもたらす、通常の治癒のフェーズを通して進行する創傷である。

【０２５４】

本発明の組成物は、ひび割れた皮膚および他の皮膚障害を処置するのに有用である。皮膚障害の例として、ざ瘡、乾癬、湿疹、皮膚炎、脱毛症、酒さ、火傷、ひび割れた皮膚、ツタウルシ、帯状疱疹等が挙げられる。

【０２５５】

用語「ざ瘡」とは、毛穴が塞がれ、および／またはそれにより炎症を起こしている任意の皮膚状態を含むことを意味する。用語、ざ瘡は、面皰、炎症性丘疹、表在性嚢胞およびプステルを含む表在性ざ瘡、ならびに、深部の炎症性小結節（ｍｏｄｕｌｅｓ）および膿が充填した嚢胞を含む深部ざ瘡を含むが、限定されない。具体的なざ瘡の状態は、限定されないが、尋常性ざ瘡、面皰、丘疹性ざ瘡、月経前ざ瘡、前思春期ざ瘡、毒物性ざ瘡、化粧品ざ瘡、ポマードざ瘡、清浄性ざ瘡、剥脱性ざ瘡、グラム陰性ざ瘡、酒さ性ざ瘡、須毛部仮性毛包炎、毛嚢炎、口周囲皮膚炎、および化膿性汗腺炎（ｈｉｄｄｒａｄｅｎｉｔｉｓ　ｓｕｐｐｕｒａｔｉｖａ）を含み得る。ざ瘡は、面皰、丘疹、プステル、炎症性小結節、膿が充填した嚢胞、ならびに、疎通し、深部の炎症性で、時に化膿性の嚢（極端な場合）で特徴付けられる、一般的な炎症性毛嚢脂腺疾患である。ざ瘡は、ホルモン間の相互作用、角質化、皮脂、ならびにざ瘡の経路および重症度を何らかの形で決定する細菌を含む。これは、多くの場合、思春期に始まるが、これは、アンドロゲンの増加が、毛嚢脂腺のサイズおよび活性の増加を引き起こす時期である。早期の顕微鏡の変化は、濾胞内角質

増殖であると思われ、皮脂、ケラチン、および微生物、特にプロピオニバクテリウム・アクネス（Ｐｒｏｐｉｏｎｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ａｃｎｅｓ）から構成される面皰を結果的に形成する、毛嚢脂腺の濾胞の閉塞をもたらす。Ｐ．アクネに由来するリパーゼは、皮脂のトリグリセリドを破壊して、濾胞壁を刺激する遊離脂肪酸（ＦＦＡ）を形成する。皮脂分泌の保持および濾胞の拡張は、嚢胞形成をもたらし得る。

【０２５６】

皮膚状態はまた、限定されないが、分化および増殖を含む角質化の障害に関連する皮膚科学的な状態、特に、尋常性ざ瘡、面皰性もしくは多形性ざ瘡、小結節嚢胞性ざ瘡、集簇性ざ瘡、老人性ざ瘡、および日光、薬物もしくは職業性ざ瘡のような二次性ざ瘡；他の種類の角質化の障害、とりわけ、魚鱗癬（ｉｃｈｔｈｙｏｓｅｓ）、魚鱗癬様の状態、ダリエー病、掌蹠角皮症、白板症および白板症様の（ｌｕｅｃｏｐｌａｋｉｆｏｒｍ）状態、もしくは苔癬および扁平苔癬；炎症性もしくは免疫アレルギー性構成要素を有する皮膚科学的障害、特に、全ての形態の乾癬（ｐｓｏｒｉａｓｅｓ）（皮膚、粘膜、もしくは爪のいずれか）、および乾癬性リウマチ、ならびに、皮膚アトピー、例えば湿疹もしくは呼吸器アトピー、乾燥皮膚、皮膚の炎症、日光紅斑、皮膚アレルギー、または表皮および真皮の他の皮膚障害を含む。

【０２５７】

乾癬は、表皮の肥厚をもたらす角化細胞の過形成、および赤い鱗状のプラークの存在で特徴付けられる皮膚状態である。この慢性疾患の病変は、典型的には、寛解および増悪の対象である。いくつかのパターンがあり、局面状類乾癬が最も一般的である。滴状乾癬は、体幹および四肢に散在する滴状の病変を伴うが、小児において最も頻発する形態である一方、膿疱性乾癬は、通常、掌および足底に局在する。典型的な炎症病変は、離散型紅斑性丘疹および銀鱗で覆われたプラークから、鱗が除去される場合に出血する鱗状で掻痒性の斑まで様々である。乾癬は、細胞増殖が、個体に対して通常の速度の最大で１０倍に増加する状態である。皮膚は、３つの皮膚層から構成される、人体で最も大きい部分である。皮膚層の各々は、通常の速度で自然に除かれる死んだ組織で大部分が形成された外層を含む、成長の一定の状態にある。下の層からの細胞の置換えは、細胞分裂および成熟により達成され、細胞は、年齢、性別、および／または個体の健康に応じた様々な速度で上向きおよび外向きに移動する。乾癬は、細胞の増加したターンオーバーを引き起こし、順番に細胞成長および細胞死の速度を高める。細胞成長および細胞死の増加したこの速度は、全ての組織構成要素の合成の増加を伴う傷害および／または障害をもたらし得、皮膚上の株または他の組織、および影響された領域内の細胞の生合成能力をさらに上昇させ得る。

【０２５８】

用語、湿疹および皮膚炎は、一般に、皮膚の重度の炎症に対して使用される名称で、通常、発赤、腫脹、毛細血管性出血、錆、または通常痒みを伴う病変の落屑を伴う。湿疹は、接触性皮膚炎（皮膚が原因に接触することによる）、または、自然に「アトピー」またはアレルギーである個体のアトピー性皮膚炎の形態を取り得る。頭皮が関与する場合、障害は、脂漏性皮膚炎として知られている。皮膚炎は、化学物質、植物、靴、衣類、金属化合物、および皮膚炎を処置するのに使用される薬でさえ、原因となり得る。アトピー性皮膚炎において、環境温度、湿度の変化、細菌の皮膚感染、空気媒介性アレルゲン、および衣類、例えば羊毛は、全て皮膚炎をもたらし得る。

【０２５９】

脱毛症は、頭皮および他の場所で毛髪の喪失をもたらす皮膚状態である。通常、１つまたは複数の小さく丸い滑らかな斑から始まり、全年齢の男女で起こる。１つまたは複数の小さな斑点における毛髪の喪失が一般的であるが、全ての頭髪を失う（完全脱毛症）、または稀であるが、身体の全ての毛髪を失う（全身脱毛症）可能性がある。

【０２６０】

皮膚状態、酒さは、原因が不明である。通常、皮膚の発赤、顕著な血管新生、丘疹、プステル、および腫脹、ならびに紅潮および潮紅の傾向を引き起こす、顔の中程３分の１に影響を及ぼす。しかし、酒さはまた、胸部、首、背部、または頭皮を含む身体の他の部分

でも起こり得る。皮膚近くの血管は、拡張し、皮膚を通してより目に見えるようになり、毛細血管拡張症をもたらす。得られる丘疹およびプステルは、十代のざ瘡に類似し、頻繁に同じであると誤認される。ざ瘡と異なり、酒さは、黒色面皰または稗粒腫を有さない。しかし、酒さは、全ての年齢群、両性別で起こり得、女性ではより頻発するが、男性ではより重症となる傾向がある。顔の紅潮および潮紅の領域は、酒さによる影響である。不安、当惑、またはストレスのような情動要因は、酒さを喚起または悪化させ得る。加えて、急性憎悪は、環境または気候の変異により引き起こされ得、ＵＶ曝露は、酒さを悪化させることが知られている。さらに、食事もまた、酒さを悪化させることが知られている。スパイスのきいた食事、アルコール飲料、熱い飲料、および喫煙は、急性憎悪を引き起こすことが知られている。酒さは、審美的な合併症だけではない。酒さは、その進行を反転させることがほとんど文書化されていない慢性疾患である。処置しない場合、状態は悪化し、広がる。未処置の酒さは、酒さ鼻と呼ばれる外観を損なう鼻の状態を引き起こし得るが、これは、球根状の赤い鼻および炎症を起こした頬で特徴付けられる。重度の酒さ鼻は、適時の処置により回避することができる侵襲的処置である手術を必要とし得る。進行した酒さの別の問題は、眼である。酒さに罹患している人は、結膜炎、眼の灼熱感およびざらつき感を経験し得る。処置しない場合、これは、酒さ性角膜炎のような重度の合併症をもたらし得るが、これは角膜を損傷し、視力を損なう可能性がある。

【０２６１】

他の皮膚状態は、乾燥／ひび割れた皮膚を含み得る。加えて、膣乾燥および勃起機能不全もまた、本組成物により処置が可能である。拘束されることは望まないが、これらは、部分的に、循環の機能障害である。組成物がこれらの部位に敏感な領域で吸収される場合、循環は、リンパおよび静脈系において炎症を軽減することにより増大する。血流が高まる。

【０２６２】

別の実施形態において、組成物は、末梢動脈疾患（ＰＡＤ）を処置することを対象とするが、これは、脚、胃、腕、および頭部への末梢動脈の狭窄である。末梢動脈疾患（ＰＡＤ）を有する対象の血管手術後、本明細書に記載される組成物のいずれかの局所用組成物は、手術が行われた領域に塗布することができる。例えば、ＰＡＤが脚である場合、脚の血管手術後、本明細書に記載される組成物は、脚の下腿皮膚に局所塗布して、皮膚表面での血液循環を高める。例えば、組成物は、スプレーとして塗布され得る。

【０２６３】

本明細書に記載される組成物は、皮膚状態を処置するのに有用である。

【０２６４】

火傷は、皮膚の完全な破壊の種類を含む。火傷は、この組織において確立され得る最も痛みを伴うプロセスの１つを表し、その回復および疼痛処置の助けとなる協調療法の確立を必要とする。火傷は、いくつかの因子に起因し得るが、それらの中には、高温または低温への曝露、化学化合物への曝露、電気による、放射線への曝露による、および機械的な摩擦が含まれる。火傷の重症度およびそのリスクは、影響を受けた組織の量および到達する深さにしたがって評価される。影響を受けた組織の量は、火傷した身体の表面（ＢＣＳ）の百分率で表される。この種類の評価において、火傷は、小さい、中程度、大きい、または広範囲の火傷に分類することができ、それぞれ、１５％未満のＢＣＳ、１５％～最大で４９％のＢＣＳ、５０％～最大で６９％のＢＣＳ、７０％超のＢＣＳの領域である。影響を受けた領域の拡大は、ランド－ブロウダースキームを通して決定し、これは、火傷した患者の年齢にしたがって、火傷の割合に考慮する。影響を受けた領域の拡大を評価するのに最も使用される別の法則は、ワレスの法則または９の法則として知られており、これらは、前記より効果的ではない技術であるが、記憶しやすく、緊急の場合に非常に多く利用されている。この法則は、影響を受けた領域に９または９の倍数に等しい値を適用し、各上肢に対して９％、頭部に対して９％、各下肢に対して１８％、各体幹面に対して１８％、および外陰部に対して１％である。

【０２６５】

一度、二度、および三度としての分類は、火傷の深さに相当する。一度の傷害は、皮膚の最外層（表皮）に影響を及ぼしながら、血流力学な変化が起こらないが、影響を受けた領域では水疱またはフリクテンを伴わない充血が見られる、火傷に相当する。この種類の傷害は、太陽光線または熱湯に起因する紅斑において観察され得る。二度の傷害は、真皮の一部としていずれかの表皮に影響を及ぼし、煮沸に起因するものまたは過熱した液体に起因する熱傷として、水疱またはフリクテンの形成で主に特徴付けられる。三度の傷害は、皮膚層の全体（表皮および真皮）を危険にさらし、多くの場合、皮下の細胞組織、筋肉組織、および骨組織のような他の組織に影響を及ぼし得る。三度の火傷は、最も重度の全ての熱傷とみなされ、変形性の傷害を生じる。より深くなるので、痛みのメッセージを発する担当である神経終末を排除する。これらの種類の火傷は、自然の回復プロセスに必要な構造および細胞器官が排除されたので、破壊された組織を再構成するための移植を必要とする。火傷が、皮膚に関連する創傷であるので、これらは、傷害した組織の再生および再構成の前述した複雑なプロセスを生じる。より大きな領域が関連すると、影響を受けた領域の再上皮形成の速度および度合いはより遅くなり、傷害が体表の１０％または１５％を超えて覆い始める場合、回復時間は大幅に増加する。

【０２６６】

火傷の外傷の直後、炎症プロセスが発生し、様々な薬剤が送達され、創傷面で活性化するフィブリンおよび血小板の沈着が起こる。有機材料の豊富なマトリックスは得られ、細菌および他の未知の物質を取り込むことができ、外傷に続いて起こる可能性がある敗血症により、このケースは悪化する場合が多い。この炎症プロセスの間、大量の滲出液は、火傷した領域から生じ、患者に液体の極度な喪失をもたらすが、これは、火傷の拡大および深さに応じて重度の脱水症を起こし得る。炎症プロセスは、隣接した組織に拡大するが、これは、最初に無傷であるこれらの組織の機能を危険にさらすことを考慮すべきである。

【０２６７】

広く深い火傷は、特別なケアを必要とする、解剖的、代謝的、生理的、内分泌的、および免疫的な変化のような、影響を受けた位置をはるかに超えて拡大する変化を引き起こす。著しい流体喪失、炎症性マルチメディエータのデリバリー、および細菌による汚染が起こる。循環を通して中心的な臓器に播種される場合、細菌および炎症性メディエータは、心臓を危険にさらし、消化器粘膜の完全性の喪失、および極端な場合、多臓器不全を引き起こし得る。

【０２６８】

重度の熱傷後に起こる血流力学な変化は、血液量減少性ショックに全て寄与する、心拍出量の低下、および循環する血漿の容量の低下を含む。炎症性メディエータ（サイトカイン、プロスタグランジン、一酸化窒素、およびスーパーオキシドイオンを含む）は、組織にさらなる損傷を起こすことを示している。局所的な利点にもかかわらず、このようなメディエータが、著しく高いレベルに達する場合、望ましくない効果を誘発すると考えられる。例として、組織へのより大きな損傷は、マクロファージおよび活性化した白血球のタンパク質分解（ｐｒｏｔｅｏｌｉｔｉｃ）酵素およびスーパーオキシドイオンのデリバリーにより引き起こされ得る。

【０２６９】

ゆえに、火傷は、組織を危険にさらすだけでなく、影響され得る多くの臓器に関連する、一連の天然の有機機構においてアンバランスが生じる皮膚状態である。加えて、大きな熱傷は、基礎代謝率の急激な増加を誘発する。火傷した患者で観察される窒素の身体での大きな喪失は、火傷した皮膚を通したタンパク質の滲出により、また、このような異化ストレス状況下、身体のタンパク質が、生物体で必要とする全エネルギーの１５～２０％を産生するのに使用される代謝の基材となり得ることにより、主に引き起こされる。さらに、これらの異常に対して、ホルモンレベルは、正常レベルまたはわずかに増加したレベルのインスリンの存在下、カテコールアミン、コルチゾール、およびグルカゴンにおける増加を伴って変化する。これらのホルモンの変化は、タンパク質分解および脂肪分解の増加を促進する。ゆえに、複雑なプロセス全体は、不均衡で特徴付けられる。火傷した哺乳動

物の皮膚の迅速な回復は、自身の正常な臓器機能の回復に対して最も重要である。

【０２７０】

本開示の新規な製剤は、火傷を処置するのに有用である。

【０２７１】

ゆえに、本明細書に開示される方法は、環境条件の効果に対して皮膚を処置または改善するのに有用である。本発明の態様にしたがって、コラーゲンを含むまたは含まない組成物を含む、本明細書に記載される製剤の１つまたは組合せのいずれかは、ひび割れた皮膚、または他の皮膚状態、火傷、もしくは創傷を含有する患者の身体の少なくとも一部に局所塗布される。

【０２７２】

創傷、火傷、および皮膚状態の処置のために、本開示の組成物は、前述した通り、ゲル、軟膏、液体、クリーム等として皮膚または創傷に直接塗布することができる。あるいは、安定化した製剤は、創傷包帯材の形態で投与されるが、本開示の組成物は、創傷包帯材上に塗布され、次いで、本開示の組成物を含む創傷包帯材は、皮膚状態または創傷の位置で皮膚の領域を覆うように適用される。本明細書で使用される場合、用語「創傷包帯材」および「包帯材」とは、保護、吸光、排出、細胞環境の改善等のために創傷に準備し、適用する場合の任意の基材を広く指し、市販されている多種類の基材および／または裏張り基材のいずれか１つを含み得、フィルム（例えばポリウレタンフィルム）、親水コロイド（例えばポリウレタン泡状物に結合した親水コロイド粒子）、ヒドロゲル（例えば少なくとも約６０％の水を含有する架橋ポリマー）、泡状物（親水性または疎水性）、アルギン酸カルシウム（例えばアルギン酸カルシウムに由来する繊維の不織複合体）、シリコーン、コラーゲン、ケラチン、およびセロファン（例えば可塑剤を含むセルロース）を含む。例えば、安定化した製剤は、包帯材ガーゼまたはＥＣＭマトリックスのような固体接触層の表面に塗布され得る、または固体接触層に組み込まれ得る。好適なガーゼの包帯材は、例えば、様々な度合いの吸収性を有する、乾燥した織成または不織スポンジ、綿棒、包帯、およびラップを含み得る。例示的な織地の組成物は、例えば、綿、ポリエステル、またはレーヨンを含み得る。ある特定の実施形態において、ガーゼおよび不織包帯材は、付着境界を伴うまたは伴わずに、大量に滅菌または非滅菌で利用可能となり得る。ある特定の実施形態において、包帯材はまた、１つまたは複数の追加の薬学的に有効な化合物、ならびに／または、例えば、生理食塩水、オイル、亜鉛塩、架橋コラーゲン、ワセリン、ゼロフォルム、およびスカーレットレッドを含むキャリア剤を含む。

【０２７３】

様々な処置を利用することができる。最大の関心の皮膚表面は、典型的には衣類で覆われない皮膚表面、例えば、顔の皮膚表面、手および腕の皮膚表面、足および脚の皮膚表面、ならびに首および胸部の皮膚表面である傾向がある。特に、額、口周囲、顎、眼窩周囲、鼻、および／または頬の皮膚表面を含む、顔の皮膚表面は、本明細書に記載される組成物で処置することができる。

【０２７４】

処置方法は、処置が必要であると予め同定された皮膚の領域、またはひび割れた皮膚もしくは他の皮膚状態の外観を予防、処置、もしくは軽減することを探し求めている領域に組成物を塗布することを含み得る。多くのレジメンは、組成物の塗布に対して存在する。組成物は、医師により処方される通り、処置の期間、少なくとも１日１回、１日２回、または１日複数回の頻度で塗布することができる。１日２回塗布する場合、１回目と２回目の塗布は、少なくとも１～１２時間、間隔を明ける。

【０２７５】

典型的には、組成物は、朝、および／または就寝前の夜に塗布され得る。

【０２７６】

処置の期間は、理想的には、皮膚の外観において改善をもたらすのに十分な時間である。処置の期間は、少なくとも１週間であり得、いくつかの実施形態において、処置の期間は、約４週間、８週間、または１２週間継続し得る。ある特定の実施形態において、処置

の期間は、数か月（すなわち、３～１２か月）または複数年にわたって延期する。一実施形態において、組成物は、少なくとも４週間、８週間、または１２週間の処置の期間、少なくとも１日１回塗布される。一実施形態において、組成物は、少なくとも４週間、８週間、または１２週間の処置の期間、１日２回塗布される。

【０２７７】

有効量の組成物の各々は、処置すべき領域に局所塗布される。用量は、個体および皮膚状態で異なる。理想用量は、皮膚が吸収するのと同じ量の組成物を提供する用量である。皮膚の表面上の過剰な量の組成物は、酸敗臭に変化し得る。本明細書に記載される組成物を使用した患者は、シャワー直前に処置すべき領域に組成物を塗布することが、これらの組成物を投与するのに最も効果的な方法であることを見出した。皮膚は、吸収できる全てを吸収し、シャワーが余剰分を洗い流す。絹のように滑らかで、無臭の仕上がりは、２４時間、皮膚で保たれる。

【０２７８】

皮膚状態、火傷、および／または創傷を処置するための投与量レジメンは、実施の通常の過程において医師により決定され、患者の年齢、体重、性別および病状、状態の重症度、投与経路、使用される特定の組成物の活性、効能、薬物動態学および薬物学のプロファイルのような薬理学的考慮、包帯材または薬物デリバリーシステムを使用するか否か、ならびに組成物を併用薬剤の一部として投与するか否かを含む、様々な因子にしたがって選択される。

【０２７９】

用量は、単回塗布または分割塗布において投与され得る。用量は１回で投与され得る、または塗布は繰り返すことができる。塗布は、皮膚および／もしくは創傷の治癒が促進されるまで週単位で繰り返され得る、または反復塗布は、治癒が遅いもしくは失速する事象で行われ得る。用量は、１～７日またはそれ以上離して適用され得る。慢性の皮膚状態または創傷の場合、反復塗布は、例えば、１日に、週にもしくは隔週に、もしくは月に１回もしくは複数回、または例えば治癒が遅いもしくは失速する場合に任意の他の頻度で、行うことができる。一部の指示に対して、時間毎のようなより頻回な投薬を利用することもできる。

【０２８０】

一実施形態において、創傷、火傷、または皮膚状態の重症度に応じて、本明細書に記載される１つまたは複数の製剤の組合せを使用して、創傷、火傷、または皮膚状態を処置することができる。医師は、これが必要かを決定する。しかし、創傷、火傷、または皮膚状態を、患者が非常に痛みを感じる場合、リドカインのような鎮痛剤を含む第１の製剤を、創傷または皮膚状態に関連する疼痛を緩和するのに有効な量で、創傷、火傷、または皮膚状態の位置に塗布する。これらの組成物は、コラーゲンを含有しても含有しなくてもよい。一実施形態において、組成物が鎮痛剤を含有する場合、製剤はコラーゲンを含有しない。加えて、このような製剤は、皮膚状態または創傷に関連する壊死性組織を取り除く助けとなる。ＭＣＴの溶解作用は、壊死性組織を緩ませる助けとなる。過剰な製剤および痂皮は拭い取る。一実施形態において、リドカインは、オイル混合物に添加し、単相流体となるまで加工する間、加熱される。例えば、低濃度のリドカイン（例えば、約０．８ｗｔ％）を、コラーゲンを含有するまたはコラーゲンを含有しない本開示の組成物に添加して、疼痛を緩和し、血流を損傷した領域に再開することを可能にする。火傷の被害者は、さらなる損傷を停止する、即時的な炎症応答を有する。抗炎症性オイルを塗布する場合、血流は上昇し、血管の血圧が損傷した小嚢に拡大するので、鋭い疼痛を引き起こし得る。

【０２８１】

本組成物の塗布後、医師は、鎮痛剤が、創傷床組織、火傷組織、または皮膚の皮膚状態の位置を麻痺するのに十分な時間、待機する。通常、これは、約５～約３０分かかる。緩んだ壊死性組織および任意の未吸収の組成物を、皮膚状態の創傷床の位置から、滅菌ガーゼまたはワイプで拭い取る。適宜、用メスを用いて、さらなる壊死性組織を、創傷もしくは皮膚状態の床、または火傷の場所から鋭利に創面切除し得る。創傷が閉鎖し始める、お

よび／または皮膚状態が浄化され始め、火傷の場所が治癒し始めると、鋭利な創面切除に対する必要性は、眼に見える新しい組織が既存の壊死性組織と置き換わるので低下する。次いで、本組成物の鎮痛製剤は、ガーゼのような滅菌材料で拭い取る。一実施形態において、とりわけ、創傷または皮膚状態または火傷が依然として痛みを伴う場合、鎮痛剤を含有する本出願のさらなる製剤を、創傷、火傷、または皮膚状態の場所にさらに５～６０分間塗布して、疼痛をさらに麻痺させ、次いで、鎮痛製剤を拭い取る。

【０２８２】

一実施形態において、本開示の製剤の組合せを使用する場合、本明細書に記載されるコラーゲン含有製剤は、次に、創傷、火傷、または皮膚状態を処置し、肉芽をもたらすのに有効な量で、創傷、火傷、または皮膚状態の位置に塗布する。コラーゲン製剤は、肉芽を促進する。本組成物が、非常に粘度があるので、その塗布は、縞状に、すなわち、創傷または皮膚状態に離れた点として沈着させる。しかし、体温は、創傷床面または火傷面または皮膚状態の表面の不揃いに流れ込むまで、コラーゲン含有組成物を軟化し、隣接した縞状に連接して、創傷床面全体または皮膚状態または火傷が位置する位置の表面の連続するコーティングを形成する。次いで、コラーゲン製剤は、滅菌布もしくはガーゼ、またはバンドエイドで覆われる。定期的に、例えば、週に１回以上、創傷、火傷、または皮膚状態の場所を視診して、完全に肉芽を形成しているかを見る。創傷、火傷、または皮膚状態の場所が完全に肉芽を形成していない場合、古いコラーゲン製剤は、残したまま、新鮮なコラーゲン製剤を含む新しいコラーゲンで再び覆う。処置の開始時、創傷、火傷、または皮膚状態は、より頻繁に視診され、創傷、火傷、または皮膚状態が治癒し、肉芽を形成し始めると、視診および新鮮なコラーゲン組成物を含むコラーゲン組成物の置換えの頻度は、より少なくなる。医師のような当業者は、創傷、火傷、または皮膚状態の重症度、患者の年齢、患者の健康、およびその深さを含む創傷、火傷、または皮膚状態のサイズ等のような様々な因子に基づいて、決定を下すことができる。古いコラーゲン製剤を本開示の新しいコラーゲン製剤と置き換えるプロセスは、創傷または皮膚状態または火傷の場所で完全に肉芽を形成するまで繰り返される。創傷もしくは皮膚状態もしくは火傷が完全に肉芽を形成すると、および／または第１のコラーゲン塗布と同時に、皮膚保護剤組成物は、コラーゲンまたは鎮痛剤を含有しない本明細書に記載される製剤であるが、創傷床の表面、または皮膚状態もしくは火傷の表面の場所の周りの創傷周囲に塗布する。皮膚保護剤組成物は、ここに局所塗布される。これは、創傷、火傷、または皮膚状態の場所の周りの創傷周囲、および創傷周囲のような領域に隣接した無傷の皮膚を、場所を感染および／もしくはＲＯＳ種から保護する、ならびに／または、細菌のような病原体の成長を抑えるのに効果的な量で完全に覆う。一実施形態において、創傷周囲は、皮膚保護剤組成物で飽和される。本明細書で使用される組成物の任意の余剰分は拭い取られる。この皮膚保護剤は、特に場所が閉鎖した後だがまだ再構築されていない創傷、火傷または皮膚状態の場所だけでなく、例えば創傷周囲のような隣接した領域に塗布する、または、別の実施形態においては、場所に接する、もしくは隣接し、近接する領域、例えば場所の周りの最大で直径６インチの領域に塗布する。定期的に、創傷を視診し、熟練した医師が決定する場合、皮膚保護剤組成物をこれまでと同様に再塗布する。再び、皮膚保護剤組成物を除去および再塗布する頻度は、医師により決定され、患者の健康および年齢、創傷または皮膚状態または火傷のサイズ、および創傷、皮膚状態、または火傷からの排出、患者の性別等を含む多くの因子に依存している。皮膚保護剤は、毛髪の成長を刺激するのに使用することができる。これが起こる場合、幹細胞は活性化する（創傷部位によりシグナリングされる場合）。幹細胞は移動しないが、その子孫は、表皮と真皮を隔てる基底層を通って、最終的に創傷床に移動する。子孫は、肉芽を形成する創傷床を覆う表皮材料の超薄膜に形成される。形成されると、上皮組織のこの単層は、光を反射し（熟練した開業医にそれを可視化する）、肉芽を形成する床を過剰な局所用コラーゲンから分離する。局所用コラーゲンの吸収は阻害され、上皮組織は厚くなり、表皮を形成し、瘢痕形成は最小化し、創傷は治癒する。

【０２８３】

吸収された皮膚保護剤組成物を置き換えるプロセスは、創傷が治癒し、再構築が完了す

るまで繰り返される。典型的には、皮膚保護剤の交換は、１日におよそ１回行われる。完全な治癒および再構築のための時間の長さが、創傷のサイズ、患者の年齢および健康等のような様々な因子に応じて様々であるが、典型的には、創傷が再構築されるのに約２年かかる。

【０２８４】

一実施形態において、第１の工程の前、すなわち、鎮痛剤から構成される本明細書に記載される組成物の塗布の前、皮膚保護剤は、皮膚状態または創傷にではなく、皮膚状態または創傷に隣接した領域に塗布される。これは、創傷または皮膚状態のサイズの直径の約２倍で、皮膚状態または創傷から最大約６インチである隣接した領域に設置し、次いで、ここに隣接する領域全体に設置する。例えば、創傷または皮膚状態または火傷が、足底または指またはつま先にある場合、皮膚保護剤は、丁寧に、足底、指、またはつま先の実質的な残りにわたって局所塗布される。これが、肩、背部、または腹部にある場合、皮膚保護剤は、それぞれ肩、背部、または腹部の実質的な残りにわたって局所塗布される。その機能は、創傷または皮膚状態の隣接した領域において古く死んだ皮膚および瀕死の皮膚を剥離して、新しい眼に見える皮膚状態を表面にもたらすことである。拘束されることは望まないが、本組成物が吸収されるので、抗炎症性オメガ３オイルが、微小血管系において炎症を軽減する助けとなると考えられる。血管系、特に微小血管系は、弛緩して、皮膚を通してより大きい血流を可能にする。増加した血流は、より速やかに創傷を治癒する助けとなる。

【０２８５】

次いで、皮膚状態、火傷、または創傷は、ガーゼもしくはバンドエイド、または感染から皮膚状態または創傷を保護するのに典型的に使用される任意の他の被覆材または包帯材で覆うことができる。一実施形態において、これは、圧迫ラップで覆われる。別の実施形態において、とりわけ出血がない、または創傷が紙による切傷のような小さな切傷である場合、コラーゲン層を塗布した後、創傷または皮膚状態は覆わない。

【０２８６】

患者は、創傷の治癒の進行を医師に見せるために、定期的に医師を訪問する（対面または遠隔医療）。医師が決定されると、次回以降の訪問において、上記のプロトコルは、医師が、処置がもはや必要がないと示すまで、繰り返される。

【０２８７】

一実施形態において、ＵＳ１０，４６３，６９９またはＷＯ２０１７／１７６７５３またはＵＳＳＮ６３／０１３，１６７（その内容は参照により組み込まれる）における組成物は、より重度の創傷、火傷、または皮膚状態に対する製剤の組合せに関して、前述した製剤の１つまたは２つと組み合わせて、または置き換えて利用することができる。創傷、火傷、または皮膚状態が慢性の場合、ＵＳ１０，４６３，６９９またはＷＯ２０１７／１７６７５３またはＵＳＳＮ６３／０１３，１６７（その内容は参照により組み込まれる）に記載される製剤のいずれかは、本明細書に記載される製剤と組み合わせて使用することができる。例えば、ＷＯ２０１７／１７６７５３またはＵＳＳＮ６３／０１３，１６７に記載される鎮痛剤組成物は、本明細書に記載される鎮痛製剤の代わりに利用することができ、ＵＳ１０，４６３，６９９またはＷＯ２０１７／１７６７５３またはＵＳＳＮ６３／０１３，１６７に記載されるコラーゲン含有組成物は、慢性の創傷または火傷または皮膚状態の処置において前述したコラーゲン含有組成物と置き換えることができる。慢性の創傷、火傷、または皮膚状態に対して、患者が疼痛を伴う場合、ＷＯ２０１７／１７６７５３またはＵＳＳＮ６３／０１３，１６７に記載される鎮痛剤組成物は、利用することができ、創傷、火傷、または皮膚状態の場所に塗布し得る。本明細書に記載される非鎮痛製剤および非コラーゲン製剤は、前述した創傷周囲に塗布することができる。慢性の状態（創傷、火傷、または皮膚状態）の処置は、ＵＳ１０，４６３，６９９またはＷＯ２０１７／１７６７５３またはＵＳＳＮ６３／０１３，１６７に記載されるコラーゲン含有製剤を、創傷、火傷、もしくは皮膚状態が治癒し始める、または医師が創傷、火傷、もしくは皮膚状態がむしろ慢性ではないと決定し、急性状態と診断するまで、慢性の創傷、火傷、また

は皮膚状態の場所に塗布することは除き、前述したように使用されるが、この時点で、医師は、本開示のコラーゲン含有製剤または本開示の非鎮痛コラーゲン不含製剤のような本開示の適切な製剤を、患者の健康および年齢、創傷または皮膚状態または火傷のサイズ、および創傷、皮膚状態、または火傷からの排出、患者の性別等を含む多くの因子に基づいて医師が決定するように、急性の状態を治癒するのに効果的な量および時間で、塗布する。

【０２８８】

要するに、本開示に記載される様々な組成物は、治癒のプロセスの一部として個別にまたは逐次的に使用することができる。例えば、逐次的に使用する場合、無傷の皮膚に塗布される本明細書に記載される組成物は、ほとんど油っぽくない不透過分を残して皮膚を透過する必要がある。断裂した皮膚（すなわち、表皮がない）に塗布される本明細書に記載される組成物は、表面により多くの不透過分を残すように設計されている。この戦略は、断裂した皮膚を脂肪でコーティングし、水分損失を阻害し、バイオフィルムの付着と、続く感染を阻害する油っぽい表面を残留させる。コラーゲン生成物を使用する場合、不透過性が低い／透過性が低い過剰なオイルを最初に塗布し、次いでコラーゲンマトリックスを塗布する。全透過分質量は、オイルで創傷床を飽和し、余剰分は、吸収されないが、滅菌ガーゼまたは医師が利用する任意の他の滅菌材料で拭い取り、コラーゲンマトリックスを二番目に添加し、緩徐放出性の透過性が低い／不透過性が高いオイルを提供する。合わせて、数日にわたって、創傷床へのオイルの最初の皮膚を飽和する急上昇する流動と、続く連続する低流動が存在する。好ましい一実施形態において、第３の生成物は、透過性が低い／緩徐放出性のコラーゲンマトリックスに加えて、無傷の創傷周囲の皮膚に塗布する。第３の生成物は、透過性が低い／不透過性が高い生成物を使用する部位に添加しないが、むしろ、創傷床の周りの無傷の創傷周囲の皮膚に添加する。第３の生成物は、毛嚢を含む、基底膜のいずれかの側の創傷周囲の皮内領域にオイルをもたらすように設計されている不透過性が高い／透過性が高い生成物である。系として３つの異なる生成物を使用することにより、感染は排除され、構造は、治癒化合物を引き付ける創傷床に形成され、水分は制御され、毛嚢に由来する治癒化合物は養育され、シグナリングされる場合、利用可能となる。組合せは、予期しない方法で治癒を促進する。

【０２８９】

創傷が閉鎖すると、治癒は完了しない。一時コラーゲンＩＩＩは、多年プロセスである、透過性でより強力なコラーゲンＩに再構築される必要がある。不透過性が高い／透過性が高い第３の生成物を使用することで、予防的に、長期的な再構築の間、修復を強固にするのに連蔵して使用するために、必須脂肪酸および非炎症性マクロファージを体内に入れる。

【０２９０】

拘束されることは望まないが、本開示の作用の機構は、以下の通りであると考えられる：セチルエステルのような直鎖脂肪酸エステルおよびモノラウリンのようなモノグリセリドおよびＭＣＴは、皮膚全体に半閉塞性膜を形成し、膜は、水分損失を低減する、すなわち、経表皮水分蒸散量またはＴＥＷＬを低減する。過剰なＭＣＴ（すなわち、皮膚を通してオイルを送り込むのに必要な量より多くの過剰なＭＣＴ）は、モノラウリンのようなモノグリセリドおよびセチルエステルのような直鎖脂肪酸エステルが、擦り込みの間に皮膚表面を通って側方に流れる助けとなる。これは、ＴＥＷＬ低減膜の厚みをより均一にし、過剰なＭＣＴは、濾胞性経路および濾胞間経路を通して最終的に吸収され、それと共にオメガ３脂肪酸を担持する。本開示の製剤における成膜因子が、コラーゲン不含製剤において４２ｗｔ％以上である、またはコラーゲン含有製剤において約２０％以上である場合、ならびに、創傷、火傷、または皮膚状態、および周囲の組織に塗布する場合、製剤は、創傷、火傷、および皮膚状態、ならびに周囲の組織の成膜プロセスを促進する。モノラウリン、ＭＣＴ、およびセチルエステルは、もしあれば、水損失を低減するのに十分な量で存在し、汚染物質、細菌、および有害なウイルスを侵入させない。加えて、オメガ３脂肪酸をそこに含む、製剤中の構成要素の側方の分布を引き起こす。また周囲の組織に塗布する

場合、これは、濾胞間経路を通したオメガ３脂肪酸を含む生成物の吸収を促進し、ヒトにおける治癒の機構を促進する。本明細書に記載されるオイルは、より高いＦＦＦ（成膜因子）値を有するので、これらは、より均一な半閉塞性膜（絹のような滑らかな仕上がり）を有し、ゲル（より高いモノラウリンレベル）は、斑点の多い不均一なべたつき感（「ホットスポット」）を防ぐためにより均一な膜の厚みが必要である。さらに、無傷の皮膚の上の、本明細書のコラーゲン含有組成物は、限定された濾胞および細胞間移動速度を有するので、組成物の２０ｗｔ％超のより高い成膜因子（ＦＦＦ）は、過剰なＭＣＴを産生し、皮膚表面に均一なＴＥＷＬ低減膜を形成する。

【０２９１】

透過因子は、表皮を通して真皮にオイルを送り込むことの測定である。不透過因子は、皮膚表面をコーティングするのに必要なワックスの量を記載する。ＦＦＦ（成膜因子）は、ワックスを広げ、表皮の皮膚に均一な半閉塞性膜を形成するのに必要な過剰な溶媒を記載する。

【０２９２】

拘束されることは望まないが、不飽和脂肪ならびに中鎖トリグリセリド（Ｃ８：０およびＣ１０：０）が、共に作用して（溶媒と類似）、細胞間経路を介して無水分子を移動させるとさらに考えられる。飽和脂肪（Ｃ１２：０～Ｃ２４：０）、ワックス、および飽和脂肪酸エステルは、皮膚表面をコーティングし、細胞間経路を介した移動を妨げる傾向がある。細胞間経路の速度が低下するので、毛嚢経路への無水分子の移行は、それにより表面抵抗の量が上昇するが、細胞間経路に対して選択する。ＭＣＴ、モノラウリン、およびセチルエステルのｗｔ％の和は、透過因子および不透過因子の両方を考慮する。透過因子および不透過因子の両方は、別々に操作して、皮内、経皮、濾胞間、または細胞間の経路を介して、真皮にオイルを送り込むことができる。これらはまた、独立して変化して、経皮的毛嚢経路にしたがってより高いパーセントに対して選択する。カプリルおよびカプリントリグリセリド（ＭＣＴ）は、表皮を通して長鎖不飽和脂肪を移動させる溶媒である（高い透過因子）。ＭＣＴレベルが高くなると、より多くの不飽和脂質が真皮に透過する。モノラウリン、ワックスエステルは、固有の表皮バリアに対してさらなるバリアを創出する（高い不透過因子）。ワックスレベルが高くなると、より多くの脂質が皮膚表面に保持される。驚くべきことに、高いＭＣＴおよび高いモノラウリンのようなモノグリセリドは、非常に少量の脂質の不透過分を皮膚表面に残しながら、一部のＰＵＦＡを長時間にわたって真皮に移す、持続する緩徐放出性長鎖脂質の透過分を共に創出する。一部のＰＵＦＡは、毛嚢を通して伝達される。

【０２９３】

拘束されることは望まないが、透過分が細胞間および濾胞間の両方の経路を同時に通過すると考えられる。細胞間経路は、細胞間の皮膚の表面積が、個々の濾胞の和の表面積をはるかに超えるので、好ましい。透過分の通過が促進される場合、例えば、不透過因子が低いオイルでは、透過分の多くは、濾胞を迂回する。しかし、透過分がゲル化する場合（例えばモノラウリンのようなモノグリセリドを用いて、＞６％）、透過因子が高いとしても、その透過速度は、高い不透過因子が透過を妨げるので、大幅に遅い。透過因子が高いゲル化製剤において、透過が完了するためのさらなる時間は、毛嚢への透過に対してさらなる時間が存在することを意味する。皮膚および毛嚢の両方は、真皮への移動を制限する基底膜を有する。毛嚢は、「大理石」で充填した花瓶のように作られている。段階付けた透過分は、「大理石」の間の空洞を充填し、濾胞基底膜を通過するまで保たれる。ゆえに、透過の全体の速度を遅いことは、一時的な不透過分の多くが濾胞の「大理石」の空洞で段階付けされることを意味する。次いで、ゆっくりと、段階付けした濾胞の不透過分は、濾胞の透過分になる。透過因子が高い／不透過因子が高いゲル化オイルは、濾胞基底膜を通過するより多くの濾胞間の質量に対して選択する。濾胞間通路でのこの増加が、絶対値において大きくないと考えられる。真皮への移動は、技術的な目的ではない。目的は、十分なＭＣＴおよびオメガ３脂肪酸を濾胞のボウルにもたらして、濾胞がテロゲン（休止）からアナゲン（成長）に変化するようにすることである。この臨床的に観察される移行は

、皮膚乳頭（濾胞球の基部）が成長し、皮膚の皮下層（第３の層）に広がるようにする周知の効果を有する。この濾胞球の成長（皮下層に向かう）はまた、濾胞の「大理石」間の非常に大きい間隙空間、すなわち、毛嚢球の長さの増加を介して一時的な不透過分を保つのに利用可能な容量を増大する。

【０２９４】

不透過因子は、透過の間、基底膜表面の上に留まる組成物の速度を間接的に測定する。速度は、ゲル化により主として制御される。不透過分の中に、肌触り（油っぽさから絹のような滑らかさまで）を決定する飽和脂肪およびワックスエステルの混合物が存在する。不透過分の質量はまた、ＴＥＷＬ（経表皮水分蒸散量）に影響を及ぼし、層状のワックスは、水分損失のバリアである。

【０２９５】

ゲルは、体温で融解するように特別に製剤化する。ゆえに、加熱し、融解すると、ゲルは、より高い粘度のオイルとなる。さらに、透過因子および不透過因子はまた、本開示の一部のオイル組成物（または融解したゲル）が同時に皮内伝達され、一部が経皮経路を通して伝達されるように調節することができる。３．０超の透過因子の実施形態は、細胞間表皮を通してＡＰＩ分子を送り込むことができる。しかし、ＡＰＩ分子は、立体的に妨げるので、移動はゆっくりである。ゲルを使用して、移動プロセスを遅くするので、「溶媒」は、ＡＰＩを残留しない。これは、大きな「ごみ」がフィルタ面に留まり（不透過）、溶解した小さい混入固体が砂濾過器を通過する（透過）、砂濾過器に類似する。この場合、ＡＰＩは、表皮のフィルタを通過する小さい混入固体である。これは、リドカイン、カンフル、サリチル酸、コロイド状オートミール（コロイド状オートミールが皮膚表面に留まる不透過分である）のようなＯＴＣ（一般市販薬）ＡＰＩ分子、および他のＯＴＣ活性化合物を輸送する場合に特に重要である。長鎖飽和脂肪およびワックスエステルが、より高濃度で細胞間経路に対する抵抗性を加える（または、より低濃度で加えない）と考えられる。ＭＣＴの増加は、細胞間経路を通して不飽和オイルの溶媒輸送を増大させる。拘束されることは望まないが、細胞間経路を防ぐ場合、オイル（または融解したゲル）が、毛嚢経路に分配されると考えられる。ゆえに、例えば、本開示のコラーゲンを含まない組成物の不透過因子が、８．０超である場合、組成物の十分な量は、毛嚢経路に圧入して、テロゲンからアナゲンへの活性化を誘発する（臨床的に観察）。製剤が毛嚢経路に入る場合、ＭＣＴは、組成物の他の構成要素と共に、幹細胞を供給し、子孫を産生する助けとなる。超長鎖オメガ３脂肪酸は、本質的に抗炎症性であり、瘢痕化を軽減する助けとなる。オメガ３脂肪酸はまた、幹細胞を創傷部位に引き込む助けとなる他のシグナル伝達化合物に生物学的に変換される。

【０２９６】

換言すると、拘束されることは望まないが、「透過因子」が、脂質の混合物を、より速い透過（透過因子≧３．０）およびより遅い透過（透過因子＜３．０）の混合物に間接的に分類する測定であると考えられる。さらに、８．０超であるコラーゲンを含まない組成物の不透過因子が、バイオフィルムが油っぽい層に付着することができないので、傷付いた皮膚の表面に脂肪の厚層を確実にすると考えられる。

【０２９７】

濾胞性経路が、濾胞がある場所でのみ（すなわち、傷付いた皮膚ではない）起こり得るとみなすことが重要である。濾胞性／細胞間移動が肯定／否定応答ではないことを認識することも重要である。正しい応答は、一方向の複数の分配の１つである、または透過値および不透過値に応じたそれ以外である。濾胞性経路が移動の臨界質量を達成するか否かを決定する最も容易な方法は、毛髪の成長を認識するか否かである。臨界質量未満の場合、定量的な毛髪の成長はなく、臨界質量以上の場合、毛髪は成長する。

【０２９８】

拘束されることは望まないが、オイル組成物、コラーゲン組成物、および融解したゲルの濾胞経路への制御は、以下の３つの方法を生じると考えられる：

１．非常に過剰な本開示の組成物は、処置した皮膚の吸収能力を超過し、毛嚢への最

小抵抗の経路に続く表面に過剰なオイルを残す。これは、先行技術の戦略であるが、美容的に優雅ではない濾胞間の表面に過剰なオイルを残し、空気に曝されると酸敗臭に変化し得る。

２．透過性が高く、不透過性が低いゲルは、皮膚への融解したゲルの移動を遅くする。直接的推論は、融解したゲルが、より長く開放する濾胞球の表面に隣接し、より多くの融解したゲルが濾胞に入ることである。毛嚢（Ｈａｉｒ）は、テロゲン（休止）からアナゲン（成長）に移行する。幹細胞子孫の成長は起こり、子孫は、濾胞から呼ばれた場所にはどこへでも移動する。これは、漏出がなく、美容的に優雅な皮膚の仕上がりであり、悪臭がないので、好ましいアプローチである。

３．　８ｗｔ％超のオメガ３の重量の和を有し、透過因子が３．０未満であり、不透過因子が低い非コラーゲン組成物は、過剰なオメガ３を有し、その一部は、濾胞性経路を介して移動する。このアプローチの問題は、濾胞を介した移動が制御されず、アナゲン活性が起こる可能性も起こらない可能性もあることである。

【０２９９】

高い不透過因子および低い透過因子は、酸化バーストを最大化するが、過剰な脂質不透過分を開放型または傷付いた皮膚に保護層として意図的に残す。ＰＵＦＡ透過分の固有の抗炎症能力は、酸化バーストを起こして、創傷面を除菌し（深部に浸透しないため）、バーストを制御する助けとなるＰＵＦＡの固有の抗酸化能力を使用して過剰なフリーラジカルをクエンチする。ゆえに、透過因子が高く、不透過因子が低い組成物は、真皮へのＰＵＦＡの通過を促進し、減少した量の遊離脂質（オイルのグラム当たり）を創傷面に残す（低い不透過因子）。一実施形態において、不透過性が高い過剰な組成物を添加して、低い不透過因子（グラム当たり）を克服し、表面の過剰な不透過分が存在することを確実にする。これは、任意の製剤についても同様である。しかし、皮膚が吸収することができる量を超えてオイル製剤中の組成物を塗布することは、油っぽく臭い表面で、標的から床または地面につるつると流れ落ちる結果となる。オイル製剤が使用される場合、包帯または先行技術を使用した他の被覆材で覆わない限り、塗布の約１５～２０分後に洗い流す必要がある。表面の脂質は、傷付いた皮膚、すなわち機能的な角質層バリアがない皮膚を、過剰な水分損失から保護して、創傷を湿った状態に保つ。湿った創傷は、より速く治癒する。

【０３００】

不透過に影響を及ぼす、２つの独立した因子：ワックスおよび飽和脂肪（Ｃ≧１２）が存在する。長鎖飽和脂肪の質量は、選ばれた賦形剤の脂肪の選択から得られる（例えば、パーム油およびヤシ油）。ワックスは、ゲル／非ゲル製剤に由来する（すなわち、モノラウリンのようなモノグリセリド、＜１ｗｔ％に対して６ｗｔ％以上）。特に、一定レベルのモノラウリンは、オイルに対して選ばれ（０．６ｗｔ％）、ゲルに対して第２の通常の一定レベル（９．５％）が選ばれる。セチルエステルは、一般に、オイル中に１ｗｔ％であり、ゲル中に１ｗｔ％である。セチルエステルのレベルは、その絹のような滑らかな肌触りのために選択される。モノラウリンのようなモノグリセリドのレベルは、ゲル化の理由で選ばれる。無水組成物において、ゲルを作製するモノラウリンのようなモノグリセリドの増加は、油性組成物の相当する低減と組み合わされる（１００％の物質のバランスを維持するため）。低減は、一般に、著しい飽和脂肪（すなわち、ヤシまたはパーム）を含む油性構成要素において行われる。そのため、一般に、ゲルからオイルに向かうことで、ワックスを低減し、飽和脂肪を増加させ、飽和脂肪の不透過寄与を高めるが、ワックスの不透過因子を低減する。オイルは、一般に、体温のワックスに混和性ではなく、ワックス層を容易に通過し（ワックスが３７℃未満で液体である場合）、モノラウリンのようなモノグリセリドは、体温で本明細書に開示されるゲルにおいて液体ワックスである。

【０３０１】

カプリル酸を含む生成物において、肌触りは異なる。カプリル酸が皮膚の水分と相互作用すると、一部の酸はプロトン化を保ち、一部の酸はプロトン化しない。プロトン化しないカプリル酸は、水溶性であり、最初に洗浄する場合に手から洗い流される。手触りは、ワックスおよび未吸収の長鎖飽和脂肪酸と混合したプロトン化遊離脂肪酸の飽和コーティ

ングを伴って並外れて優雅である。

【０３０２】

図２０から、ゲルは、通常、透過性が高い／不透過性が高い生成物である。オイルは、通常、透過性が低い／不透過性が低い製剤である。しかし、ゲルは、オイルより汎用である。これらは、透過性が高い／不透過性が高い生成物であり得る、あるいは、透過性が低い／不透過性が高い生成物であり得る。一実施形態において、ゲルは、揮発性の有効成分カンフルを含む、透過性が低い／不透過性が高い配合物である。一実施形態において（ＰＭ３、実施例１０）、カプリルＦＦＡが高い（２％）ゲルを、胸部に擦り付ける。ＦＦＡおよびカンフルは両方とも、身体により加熱される場合、蒸気となる。これらは、鼻を通して肺に吸入される。鼻腔はきれいになり、肺の喘鳴は止まる。Ｃ８　ＦＦＡ蒸気は、抗炎症性であり、また、細菌感染を阻害することが報告されている。この特定の実施形態は、主な利点がカプリル酸を揮発させることである点で独特であるので、これは、皮膚表面に留まらないが、むしろ胸部で加熱され、蒸発し、次いで、鼻を通って肺に吹き込まれることにより血流に入る。胸部表面の温度は、約１５分間で低下し（蒸発の間）、１５分後に正常に回復する。臨床的に、ＰＭ３は、詰まった鼻腔をきれいにし、慢性的な喘鳴を排除する［カプリル酸は、抗菌性化合物として周知されている］。

【０３０３】

第２のゲルの実施形態（Ａ８、実施例２０）は、５．０５の透過因子（＞３．０）および高い不透過因子（１１．０）を有する。Ａ８は、セチルエステルを黄蝋と置き換える。この変更は、ゲルの融点を体温より高くに上昇させる。この明らかな小さい差は、市販の織成コラーゲン［例えば、創傷処置に対する業界標準である、Ｊ＆ＪのＰｒｏｍｏｇｒａｎのような架橋コラーゲン（加水分解コラーゲンではない）］を、織成コラーゲンの端を創傷周囲に「充填すること」によりさらに有用にするという驚くべく利点を有する。体温超で融解するゲルは、創傷周囲をコーティングし、創傷周囲が浸軟するのを防ぐ。本実施形態は、１８ｃｍ^{2}より大きな創傷に使用される。この場合、不飽和脂肪は、Ａ８ゲルが体温で軟化しないので、不透過分をさらに保持する。一実施形態において、乾燥した織成架橋コラーゲンシート（例えばプリズマ）に、リドカインオイル（例えばＡＡ、実施例２２）を噴霧して、シートを可撓化させる（前記シートに生理食塩水を噴霧することと類似する無水処置）。非可撓性シートを切断し、大きな創傷に貼着し、次いで、シートの端をＡ８の「高温」のゲルの位置に充填する。Ａ８の充填は、シートが乾燥し、創傷床の端から浮き上がるのを防ぐ。Ａ８ゲルはまた、半閉塞性保護層を隣接した創傷周囲全体にもたらす。隣接した創傷周囲（すなわち、傷付いた表面に密着した創傷周囲）は、浸軟および腫脹しないので、幹細胞子孫は、創傷周囲の「ダム」を容易に越えて移動し、創傷面に移動して、上皮組織を作製し始めることができる。正味の効果は、従来、サイズが典型的に拡大してきた非常に大きな創傷を治癒し始めることである。無水オイルスプレー、架橋コラーゲンが豊富な織成シート、および融解していない周囲のゲルの安価な組合せは、大きな創傷を治癒する非常に高価な気圧式チャンバーおよび陰圧処置の代わりに使用される。

【０３０４】

拘束されることは望まないが、コラーゲンを含まない組成物の高い透過因子および高い不透過因子が、中鎖脂質（例えばカプリン脂肪およびカプリル脂肪）を用いて、表皮を通したモノおよびポリ不飽和脂質の移動を促進すると考えられる。長鎖飽和脂肪は、表皮の表面に主として分配し、不透過ワックスと共に、真皮への透過の瞬間的速度を意図的に遅くして（高い不透過因子）、酸化バーストを低減するが、毛嚢球への脂質デリバリーの期間に拡大する。皮膚酸素灌流（細胞間経路を介する）は、控えめに低減して（すなわち、血流の減少）、酸化バーストを最小化する。換言すると、脂質の伝達は、表皮バリアを迂回することにより促進されるのと同時に、前記伝達に対する抵抗性が増大する。

【０３０５】

さらに、モノラウリンのようなモノグリセリドが、６ｗｔ％以上で無水オイルに存在する場合、モノラウリンのようなモノグリセリドが、体温で融解する弱いゲルを形成すると考えられる。弱いゲルは、ゲルが均質であるように見えるように（そうではないとしても

）脂質不溶性材料の無水添加物を支持するように使用することができる。ゲルの実際の構造が、「ゲルシェルフ」が脂質不溶性沈殿物を支持する構造であるとさらに考えられる。例えば、リドカインは、約１ｗｔ％でこれらの脂質系に可溶する。４ｗｔ％のレベルは、深部疼痛寛解に必要である。４ｗｔ％のリドカインを含むゲルにおいて、１ｗｔ％のリドカインは溶解し、３ｗｔ％は、ゲルにより機械的に支持される。擦り込む場合、未溶解のリドカインは、疼痛寛解が例えば坐骨神経で起こり得る組織の深部に輸送される。

【０３０６】

さらに、水溶性であるが、脂溶性ではないコロイド状オートミールを添加することができる。コロイド状オートミールは、溶解することなく、ゲルにより均等に分布する。オートミールは、熱いオイルに継続して混合して、懸濁させ続ける。消費者の包装に充填すると、熱いオイルのようなゲル形態は、冷却し（密封した包装の中で）、ゲルの中に均一で別に沈殿するオートミールを捕捉する。様々なＯＴＣ　ＡＰＩ活性物質は、同じ形式で血流に送達することができる（経皮的）。

【０３０７】

透過因子が１．０以上で、モノグリセリド、例えばモノラウリンが６ｗｔ％以上である（例えば不透過因子＞８．０）場合、無傷の皮膚に最良な緩徐放出の透過分である。

【０３０８】

モノラウリンのようなモノグリセリドのゲルは、従来知られていなかった、さらなる属性を有する。臨床的に観察されるものは、炎症が処置した領域においてのみ軽減されることである。この予期しない事象は、強力で臨床的な細分化を有する。例えば、脚の創傷において、ゲル生成物は、炎症性化合物を脚から輸送するために下腿全体に塗布する必要がある。別の例として、リドカイン生成物において、リドカインは、消散せずに処置した領域に含有されており、例えば側方に離れる代わりに坐骨神経の向きに、組織の深部に浸透する（毛嚢の輸送選択のため）。

【０３０９】

さらに、コラーゲンスキンポリッシュ（例えばリンスオフコラーゲン生成物）が、高いＭＣＴ（高い透過因子）および飽和脂肪およびモノラウリンのようなモノグリセリド（＜６ｗｔ％）、ならびに様々なワックス（高い不透過因子）を有する生成物であると考えられる（図１８）。皮内浸透プロセスは、表皮内の死んだ細胞および瀕死の細胞を緩ませ、これらを未溶解のコラーゲン粒子および海塩により容易にスクラブすることを可能にする。一実施形態において、サリチル酸は、特殊なアクネスキンポリッシュを作製するために添加される。残留する不透過分は、研磨後、水で洗い流され、例えば顔の成長する皮膚を残す。

【０３１０】

さらに、オイルＤ（実施例１）のようなオイルとして製剤化される、不透過因子および透過因子が低いコラーゲンを含まない組成物が、直ちに表皮に浸透し、皮膚に脂肪の痕跡を残さないと考えられる。これは、このような組成物が、不透過ワックスからの抵抗性が非常に小さいので、細胞間経路を介して真皮に入る高い駆動力を必要としないことを意味する。この浸透が速いオイルの利点は、臭いがなく、べとつき感のない皮膚のオメガ３を提供することである。これは、非常に小さな孔を有する炎症のない皮膚への化粧品の塗布を可能にする、素晴らしい顔用オイルおよび眼用オイルを作製する。オイルＤは、不透過性が高い実施形態と同様に毛嚢に分配しない。オイルＤは、独立型の化粧品として使用することができるが、オイルＤはまた、孔がより小さく、化粧品がオーバーレイする油っぽい基材を含まないので、化粧品の使用者の個人的なポートフォリオを適用するための基礎として使用することもできる。結果として、例えば、化粧品は、より滑らかに顔に塗布される。

【０３１１】

以下の表は、不透過因子、透過因子、オメガ３脂肪の和、および飽和脂肪≧Ｃ１４：０の量に関して、コラーゲンおよび非コラーゲンのオイルおよびゲルの生成物の差および利益をまとめる。右の欄は、配合物のそのファミリーの一次使用を記載する。

【０３１２】
【表１】

状況	低い 透過性	高い 透過性	低い 不透過性	高い 不透過性
美容オイル		はい	はい	
コラーゲン－開放創	はい			はい
コラーゲン－ほぼ創傷		はい		はい
コラーゲン－化粧品		はい		はい
皮膚保護オイル		はい	はい	
皮膚保護ゲル		はい		はい
最大オメガ3オイル	はい		はい	
最大疼痛寛解剤		はい		はい
アクネゲル		はい		はい

【０３１３】
不透過因子が高いコラーゲンを含まない組成物の生成物は、ゲルである。これらが低量の飽和脂肪（＜８％）を有する場合、添加物質は、皮膚保護剤、局所用鎮痛剤、医薬品有効成分等のような特化した生成物を作製するために含まれ得る。
【０３１４】
コラーゲンを含まない組成物の生成物の透過因子が高く（＞３．０）、不透過因子が高く（＞８）、飽和脂肪が高い（≧１０％）場合、生成物は、添加した活性化合物に容易に近づけない。
【０３１５】
コラーゲンを含まない組成物の不透過因子が低い（≦８）場合、これはオイルである。飽和脂肪含量も高い（＞１０）場合、これは、表面への細菌の付着を阻害し、ゆえにバイオフィルムの発生を間接的に阻害する、皮膚の上にグリースの層を残すように設計されている。さらに飽和脂肪が高い製剤は、先行技術の一部であり、これらは、一般に、油っぽくなり過ぎて皮膚に使用することはできない。
【０３１６】
透過性が低く、不透過性が高く、飽和脂肪が低い生成物は、特殊な生成物である。例えば、Ａ８は、アサ油を含まないので、非常に高レベルのＥＰＡおよびＤＨＡを送達するように設計される生成物である。
【０３１７】
透過性が高い（≧１．０）コラーゲン生成物は、無傷の皮膚の皮膚摩擦スキンポリッシュ、または小さな創傷に対する救急消毒薬として設計されている。少量のオイルは、生きている皮膚に入り、死んだ皮膚および瀕死の皮膚を緩ませるので、残留するコラーゲンは、死んだ残留物および瀕死の残留物を除去する軽度の研磨剤である。

【０３１８】
透過性が高く、飽和脂肪が低い（＜８％）他のコラーゲン生成物は、局所用鎮痛剤および救急消毒薬となる添加物質（例えばリドカイン）を追加することができる。
【０３１９】
以下の非限定例は、本発明をさらに説明する。実施例において、モノグリセリドは、モノラウリンであり、利用した直鎖脂肪酸エステルは、セチルエステルおよび蜜蝋である。パルミチン酸アスコルビルは、非直鎖脂肪酸エステルである。実施例の各々は、透過因子［（Ｃ８：０＋Ｃ１０：０）飽和トリグリセリドの和／長鎖飽和トリグリセリド（＞Ｃ１０：０）の和］、不透過因子（ワックスの和、例えば、セチルエステル、モノラウリン、蜜蝋、およびパルミチン酸アスコルビルの和、存在する場合）、オメガ３を提供する。各実施例において、表の透過因子は、各実施例に列挙した「飽和脂肪透過因子」と一致する。実施例に記載される組成物は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。
【実施例】
【０３２０】
以下の実施例は、以下の情報を提供する：
１．飽和脂肪透過因子＝（Ｃ８＋Ｃ１０）／（和　飽和脂肪＞Ｃ１０：０）
ａ．「透過因子」と短縮されることがある
２．不透過因子＝（和　ワックス＝モノラウリン＋セチルエステル＋蜜蝋＋パルミチン酸アスコルビル）
３．和（ＭＣＴ＋モノラウリン＋セチルエステル＋蜜蝋）。注意：パルミチン酸アスコルビルはこの和に含まれない。
実施例の節の最後に、表において、全ての実施例の配合物および３つの比をまとめる。
［実施例１］
【０３２１】
これらの組成物は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。様々な構成要素を、均質になるまで約４０℃で穏やかに混合する。均質な生成物を得られると、得られる生成物は、穏やかに撹拌しながら９５°Ｆまで冷却することができ、次いで、撹拌せずに周囲まで冷却する。
【０３２２】
以下に示されるオイルおよびゲルの生成物を、３０秒間、成人男性の右手に擦り付けた（左手は手袋をはめた）。掌の基部（小指球筋）の温度を、開始時、およびその後５分間、毎分記録して、平均開始温度を確立した。１３分間、掌の基部の温度を３０秒毎に記録した後、掌の基部の温度を合計２５分間、６０秒毎に記録した。
【０３２３】

【表２】

OmegaオイルBV

	重量%
MCTオイル	30.0%
C8 FFA	0.3%
RBDパーム油	13.8%
アサ油	27.0%
タラ肝油	27.0%
モノラウリン	0.6%
セチルエステルNF	1.0%
ラベンダー油	0.1%
レモン油	0.2%
合計	100.0%
計C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.59
和 ワックス(不透過因子)	1.6
(ALA+SDA)/(EPA+DHA)	0.97
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	11.29
飽和脂肪 >C10:0	14.25
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	2.10
C18:0	2.01

【０３２４】

【表３】

Omeza局所用補給剤-D
スプレー

MCTオイル	**41.30%**
アサ油	**24.97%**
タラ肝油	**24.000%**
モノラウリン	**0.60%**
セチルエステルNF	**1.00%**
バージンヤシ油	**4.00%**
RBDパーム油	**4.00%**
香料-B	**0.13%**
合計	**100.00%**
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	**1.00**
和 ワックス(不透過因子)	**1.6**
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	**1.00**
ALA+SDA+EPA+DHA(和 オメガ3)	**10.17**
飽和脂肪 **>C10:0**	**11.73**
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	**3.56**
C18:0	**1.53**

【０３２５】

【表４】

OmezaゲルCS1
皮膚保護剤

MCTオイル	52.09%
アサ油	12.00%
タラ肝油	16.21%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
バージンヤシ油	0.33%
コロイド状オートミール	0.50%
RBDパーム油	8.25%
香料-B	0.12%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.96
和 ワックス(不透過因子)	10.5
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.75
ALA+SDA+EPA+DHA(和 オメガ3)	6.02
飽和脂肪 >C10:0	8.35
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	6.23
C18:0	1.10

【０３２６】
塗布前に対する掌の基部の温度の平均温度の変化は、２つのオイルおよび１つのゲルに対してプロットした。結果は、図１～３に示す。

【０３２７】
実施例１の説明
オイルＢＶ（飽和脂肪透過因子＝２．１０；不透過因子＝１．６）は、最初の８分間、掌温度を上昇させる。オイルＤ（飽和脂肪透過因子＝３．５６；不透過因子＝１．６）は、最初の１３分間、掌温度を低減させる。

【０３２８】
より低い透過因子は、基底膜の皮膚側の上皮／皮膚界面に隣接する飽和したＣ＞１０：０オイルを保持する（「皮内」）。ＰＵＦＡを含む不飽和脂肪を、ＭＣＴ／不飽和脂肪の比（「不飽和脂肪透過因子」）から独立して、ＭＣＴにより表皮に移動させる。ＰＵＦＡ抗炎症作用は、基底膜界面で血流を一時的に高め、掌の表面温度を上昇させる。より高い透過因子は、皮膚表面から真皮方向により深く長鎖飽和脂肪を移す。血流が真皮方向により深く指向させるので、表面温度は低下する。

【０３２９】
図１は、皮膚表面に近い血流の上昇（酸化バースト）の間接的指標である、オイルＢＶを使用する掌温度の上昇を示す。傷付いた皮膚、例えば慢性創傷面では、一時的な酸化バーストは、ＲＯＳ（活性酸素種）を表面にもたらす。ＲＯＳは、表面に存在し得る細菌およびウイルスを死滅させる。制御した用量において、ＲＯＳは、感染制御に有益である。

【０３３０】
図１はまた、オイルＤ（飽和脂肪透過因子＝３．５６；不透過因子＝１．６）およびＢＶオイルに対する温度応答を示す。最初の掌温度は、最初の１３分間で低減した。オイルＢＶおよびＤは、類似したＰＵＦＡ（和　オメガ３）濃度を有するが、オイルＤは、ＭＣＴがより高いために、より高い透過因子（２．１０でのＢＶに対して３．５６）を有する

。オイルＤは、表面から離れて真皮内に送り込む。皮内の血流は、上皮／皮膚界面から深い真皮に迂回する（表面灌流が減少）。

【０３３１】

先行技術のオイル（例えばＢＶ）は、３未満の透過因子を有し、本開示のオイルは、３以上の透過因子を有する。先行技術のオイルは、流通の間、凍結／解凍のサイクルを経験する場合、白濁する傾向がある。白濁したオイルは、４０℃超に加熱しない限り、回復しない。白濁したオイルはまた、多用途包装においてスプレーノズルを詰まらせる可能性がある。白濁したオイルは、全てのオイルを分配し、白濁した粒子を擦り付けるので、使い捨てバイアルに包装する場合の影響はない。透過因子は、より多くのＭＣＴを使用する、または植物油の相対量を変化させることにより上昇する。例えば、オイルＤは、ＢＶより多くのＭＣＴ、より少ないパーム油（半飽和／半不飽和）、および添加されたいくらかのヤシ油を有する。添加するヤシ油は、ヤシ油が全て飽和脂肪であり、飽和脂肪透過因子が低減し、３より大きくならないので、直観に反する。オイル製剤の透過因子が３未満である場合、ノズルは詰まり、オイルは白濁し、３超である場合、オイルは透明であり、均一に分配することが見出された。

【０３３２】

ＣＳ１のような多くのゲルは、ゲル化を引き起こすために添加されたワックスが植物油およびその本来の長鎖脂肪と置き換わるので、３超で良好な飽和脂肪透過因子を有する。

【０３３３】

図２において、オイルＤおよびゲルＣＳ１（実施例６）に関して掌での温度応答を比較した。ゲルＣＳ１において、不透過因子は、［和（不飽和トリグリセリド）］の低下およびＭＣＴの増加と組み合わせたモノラウリンゲル（＞６％）を増大することにより上昇した。

【０３３４】

図２で示す通り、ゲルＣＳ１の掌温度（およそ＋１°Ｆまで）での上昇工程があり、次いで、実験の期間にさらなる温度上昇はない。ゲルＣＳ１は、より高い飽和脂肪透過因子（６．２３）を有するが、モノラウリンゲルは遅くなり、オイルは皮膚に移行する（高い不透過因子（１０．５）、＜８）。これは、掌温度を一定に保持するように血流を調節する天然の血流制御戦略に対する時間を提供する。

【０３３５】

図３は、低用量（０．２５ｇ）のオイルＤ対通常用量（１．０ｇ）のオイルＤの掌の温度応答を比較する。より低用量での温度低下は、６分間にわたり、より高用量の温度低下は、１３分間にわたる。さらに、より高用量は、移行する質量が大きくなるのでより長期的な効果を有する。

［実施例２］

【０３３６】

実施例１は、片手の掌での小規模のインビボ試験である。実施例２もまたインビボ試験であるが、７名の人の集団である。片方の脚は、オイル（リドカイン洗浄液－ＡＡ；飽和脂肪透過因子＝２．２５（低い）；不透過因子＝１．６（低い）で試験し、反対の脚は、ゲルＡＦ（飽和脂肪透過因子＝１．３２（低い）；不透過因子＝１１．５（高い））で試験した。

【０３３７】

【表５】

Omezaリドカイン洗浄液-AA

	重量%
MCTオイル	32.0%
C8 FFA	0.3%
モノラウリン	0.6%
セチルエステルNF	1.0%
リドカイン	0.8%
RBDパーム油 - CP6	14.64%
レッドパーム濃縮液	0.26%
アサ油	25.2%
タラ肝油	25.2%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.66
和 ワックス(不透過因子)	1.6
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.97
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	10.54
飽和脂肪 >C10:0	14.20
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	2.25
C18:0	1.95

【０３３８】

【表６】

OmezaゲルAF
皮膚保護剤
Omeza皮膚保護剤

MCTオイル	32.14%
C8 FFA	0.79%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
ヤシ油	29.70%
アサ油	13.20%
タラ肝油	12.64%
香料	0.03%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.70
和 ワックス(不透過因子)	11.5
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.000
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	5.36
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	1.32
C18:0	1.43

【０３３９】
これらの組成物は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。前に列挙した様々な構成要素を、均質な生成物が調製されるまで１４０°Ｆで共に混合する。得られる生成物を、穏やかに撹拌しながら９５°Ｆまで冷却させ、その後は撹拌はさらにしない。

【０３４０】
Ｍｏｄｕｌｉｍ Ｃｌａｒｉｆｉ（登録商標）システムを使用して、表面酸素飽和度および表面下皮膚灌流を定量化した。ＭｏｄｕｌｉｍのＣｌａｒｉｆｉ（登録商標）撮像システムは、自社開発の光学撮像技術－空間周波数領域撮像（ＳＦＤＩ）を使用して、組織への酸素のデリバリーおよび抽出への洞察を提供する、第１の非接触性非侵襲性の微小血管評価装置である。本情報は、臨床医が、眼に見える症状（例えば潰瘍）が存在する前に、血管合併症および潜在的な易感染性循環のピンポイントの特定領域のリスクを有する患者を同定する助けとなり得る。

【０３４１】
ＳＦＤＩ、Ｃｌａｒｉｆｉ（登録商標）撮像システムを動力とする非侵襲性の微小血管評価は、主要な微小血管バイオマーカーを定量化し、マッピングすることにより組織の健康のより完全な画像を提供する。組織の酸素化および灌流のデータは、色分けされたマップの形態で示され、これは、臨床医が目的の特定部位を迅速に同定する助けとなる。５つの主要なヘモグロビンバイオマーカーは、酸素デリバリーおよび抽出への洞察を提供するＣｌａｒｉｆｉ（登録商標）ユーザインタフェースで示す：平均酸素飽和度；ヘモグロビンの平均酸素飽和度；ヘモグロビンの酸素飽和した（ｏｘｙｓａｔｕｒａｔｅ）酸素である平均ヘモグロビン濃度、ならびに２つの固有の灌流バイオマーカー － 表在性（乳頭状真皮）ヘモグロビン（HbT_1）および表面下（細網真皮）ヘモグロビン（HbT_2）。

【０３４２】
乳頭状真皮および細網真皮でのヘモグロビンの濃度および分布を測定するＣｌａｒｉｆ

ｉ（登録商標）の能力は、酸素担持ヘモグロビンの毛細血管網へのデリバリーへの別に利用できない洞察を明らかにする。この新しい情報を具備して、Ｃｌａｒｉｆｉ（登録商標）は、臨床医が、リスクのある患者を早期に同定し、そのリスクの性質およびレベルを定量化し、合併症を予防するためのケアを標的とする助けとなる。

【０３４３】

実施例２の説明

Ｍｏｄｕｌｉｍのシステムは、真皮の上部０～１ｍｍで酸素飽和度を、次いで、１～３ｍｍでの真皮への灌流を光学的に測定する。結果は、図４～５に示す。図４は、ゲルおよびオイルの平均酸素飽和度を比較し、図５は、表面下の細網真皮の平均ヘモグロビンを比較する。図４および５において、ｙ軸は、ベースラインと時間点を比較する単位がない数値である。図４は、オイルの表面酸素飽和度が、各々を皮膚に塗布する場合、ゲルの酸素飽和度の約２倍であることを示す（１．６～５．０：＋２１２％）。図５は、オイル灌流（＋４．１）が、ゲル（－４．４）より塗布時により大きいことを示し、これは、ゲルの不透過因子がオイルよりさらに高いからである。

【０３４４】

これらの差は、ゲルが形成される場合の６％以上のモノラウリンのレベルの影響と一致する。ゲルは、酸素バーストを低減し、１５分間、灌流を定速度に低減する。

［実施例３］

【０３４５】

実施例３において、オイルＣＢ（飽和脂肪透過因子＝１．５９；不透過因子＝１．６）の皮膚浸透速度を、実施例２のゲルＡＦ（飽和脂肪透過因子＝１．３２；不透過因子＝１１．５０）と比較した。オイルＣＢおよびＯｍｅｚａゲルＡＦの組成は、以下に提供される。

【０３４６】

【表７】

OmezaオイルCB
皮膚保護剤

MCTオイル	38.70%
粗製ヤシ油	18.30%
レッドパーム濃縮液	0.10%
アサ油	12.00%
タラ肝油	11.80%
RBDパーム油	16.00%
カプリル酸	1.50%
モノラウリン	0.60%
セチルエステルNF	1.00%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.50
和 ワックス(不透過因子)	1.60
(ALA+SDA)/(EPA+DHA)	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	5.01
飽和脂肪 >C10:0	25.88
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	1.59
C18:0	1.80

【０３４７】

【表８】

OmezaゲルAF
皮膚保護剤
Omeza皮膚保護剤

MCTオイル	32.14%
C8 FFA	0.79%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
ヤシ油	29.70%
アサ油	13.20%
タラ肝油	12.64%
香料	0.03%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.70
和 ワックス(不透過因子)	11.5
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.000
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	5.36
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	1.32
C18:0	1.43

【０３４８】
これらの製剤は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。
【０３４９】
１マイクロリットルの滴の接触角は、４名のヒトの前腕で、３７℃で持続的にモニタリングする。残留する滴の容量を、各時間間隔で計算する。吸収容量の比較は、開始容量の５０％を消費した場合に行う。結果は、以下に表にする。
【０３５０】
【表９】

皮膚	Omeza皮膚保護剤 皮膚への50%の 滴下吸着の平均時間(秒)	ゲルAF 皮膚への50%の 滴下吸着の平均時間(秒)
19歳白人女性、前腕	39.5	70.5
35歳白人女性、腹部	44.0	74.0
51歳白人男性、前腕	50.0	85.5
28歳黒人女性、前腕	51.0	92.5
4種類の皮膚の平均	46.0	80.5

【０３５１】
実施例３の説明
実施例３は、オイルが、ゲルより１．７５倍速く吸収することを示す（８０．５／４６．０＝１．７５）。飽和脂肪透過因子は、類似しているが［ＣＢ＝１．５９；ＡＦ＝１．３２（両方とも低い）］、不透過因子では大きく増加する［ＣＢ＝１．６（低い）；ＡＦ＝１１．５（高い）］。高い不飽和性は、皮膚への吸収の速度を遅くする。
【０３５２】
実験１～３から、以下のことが示された：

【０３５３】
ゲル（不透過因子が高い）は、皮膚への吸収速度を遅くする。
【０３５４】
オイル（不透過因子が低い）は、表面での酸素ブースト（酸素飽和度）を高める。
【０３５５】
ゲルは、真皮方向により深く酸素灌流を低減する。
【０３５６】
透過因子を使用して、無水オイル／ワックス製剤を速やかな浸透または遅い浸透に分離する。
【０３５７】
飽和脂肪透過因子が３．０超（速い）および３．０以下（遅い）で生成物の分化が起こる。
【０３５８】
不透過因子はまた、生成物の分化［＜８．０（ほとんど保持しない）；≧１０．０（多くが保持される）］も有する。
【０３５９】
合わせて、これらの変数は、皮膚透過を高める方法（透過因子がより高い）、および／もしくは皮膚透過を低減する方法（不透過因子がより高い）、またはその両方の少しを記載する。
【０３６０】
飽和脂肪透過因子は、より長鎖の飽和脂肪（Ｃ＞１０：０）の透過に着目するが、これは、不飽和脂肪が、ＭＣＴ濃度から独立して、ＭＣＴにより真皮内に移動し、より長鎖の飽和脂肪が、表皮を通過するのにより多くのＭＣＴ（透過因子＞３）を必要とすることを見出せたからである。不透過因子は、皮膚の上に残留するワックスの測定である。
【０３６１】
熟練した技術者は、異なる生成物が、これら２つの因子（高い透過性：高い不透過性；低い透過性：低い不透過性；高い透過性：低い不透過性；低い透過性：高い不透過性）を混合し、合わせることにより製剤化することができることはすぐに気付くだろう。例えば、ヤシ油、ＭＣＴオイル、およびパーム油は、比に異なる影響を及ぼす。
【０３６２】
ヤシ油（８６．９％の≧Ｃ１２：０）は、分母を大きくすることにより透過因子を低下させる。
【０３６３】
ＲＢＤパーム油（およそ５０％の≧Ｃ１２：０；およそ５０％の不飽和）は、透過性が高くなるが、ヤシ油のもののおよそ半分の割合である。
【０３６４】
ＭＣＴ（１００％の＜Ｃ１２：０）は、透過因子に直接影響を及ぼす（分子を大きくする）。
【０３６５】
不透過因子のみが、総不透過性のワックスおよび脂肪エステルのサブセットを測定し、相対速度（ｇ／秒）の指標であることを指摘することは重要である。不透過性の実際の全質量は、（ワックス＋脂肪酸エステル＋未だ移行していない飽和脂肪＋未だ移行していない不飽和脂肪）×オイル／ゲルの全質量の和である。ゆえに、低い不透過因子は、皮膚に添加される大量で存在する［例えば、過剰に塗布されたオイル（すなわち、１５分で浸透しなかった飽和および不飽和オイル）］場合、保持される低い質量を必ずしも意味しない。ワックス部分は、不透過性において永久的である。飽和オイルは、不透過性において一時的である。これは、不透過因子はワックスのみであるためである。Ｃ１２：０は、透過と飽和脂肪不透過との間の転移鎖長であるとしても透過因子ではない。Ｃ１２：０は、面皰性脂肪である（毛穴を塞ぐ）。Ｃ１２：０は、表皮を部分的に浸透するが、通過はしない。より短鎖の飽和脂肪（Ｃ８：０およびＣ１０：０）は通過し、より長鎖の飽和脂肪（

Ｃ≧１４：０）は浸透しない。

【０３６６】

比較例１

以下の例は、ＷＯ２０１９／２００３６４に記載される。

【０３６７】

【表１０】

実施例29

	重量%
MCTオイル	**40.00%**
C8 FFA	**0.30%**
モノラウリン	**0.60%**
セチルエステルNF	**1.00%**
RBDパーム油 - CP6	**18.00%**
レッドパーム濃縮液	**0.10%**
ヤシ油	**20.00%**
アサ油	**10.00%**
タラ肝油	**10.00%**
合計	**100.000%**
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	**1.68**
和 ワックス(不透過因子)	**1.60**
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	**0.24**
(DHA+EPA+SDA+ALA; 和 オメガ3)	**4.23**
飽和脂肪 **>C10:0**	**27.70**
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	**1.54**
C18:0	**1.84**

【０３６８】

【表１１】

実施例30

	重量%
MCTオイル	40.00%
C8 FFA	0.30%
モノラウリン	0.60%
セチルエステルNF	1.00%
RBDパーム油 - CP6	20.00%
レッドパーム濃縮液	0.10%
ヤシ油	18.00%
アサ油	10.00%
タラ肝油	10.00%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.61
和 ワックス(不透過因子)	1.60
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	4.24
飽和脂肪 >C10:0	27.15
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	1.56
C18:0	1.88

【０３６９】

実施例２９および３０は、３未満の（低い）飽和脂肪透過因子を有する。一方、オイル（オイルＤなど）は、３以上の（高い）飽和脂肪透過因子を有し、結果的に、凍結／解凍後の白濁を形成しない。

［実施例４］

【０３７０】

若い女性は、頭皮に大きな穴で化学火傷したヘアトリートメントを有する。図６において、左の写真は、病院で初期処置された火傷中心の写真である。図６の右の写真は、およそ１～１９週間後である。

【０３７１】

火傷中心から排出した後、この女性は、救急ＤＦ［コラーゲン；飽和脂肪透過因子＝２．８８（高い）；不透過因子＝１０．２５（高い；≧８）；不透過因子＝（モノラウリン＋セチルエステル＋黄蝋＋パルミチン酸アスコルビル、全て異なるワックス）］で３週間３日おきに処置し、次いで、ＬＬ－ＡＡ［（透過因子＝２．２５（低い）；不透過因子＝１．６（低い）］で毎日処置した（右の２５日目の写真を撮影した後）。これら２つの製剤の組成は、以下に提供される。

【０３７２】

【表１２】

コラーゲンマトリックスDF
救急消毒薬;ホイップ

MCTオイル	15.36%
C8 FFA	0.74%
モノラウリン	4.09%
セチルエステル	1.89%
黄蝋	3.80%
バージンヤシ油	10.59%
パルミチン酸アスコルビル	0.47%
アサ油	11.90%
タラ肝油	11.40%
魚コラーゲン	39.59%
塩化ベンゼトニウム	0.17%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.88
和 ワックス(不透過因子)	10.25
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	4.83
飽和脂肪 >C10:0	11.55
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	1.45
C18:0	0.87

【０３７３】

【表１３】

Omezaリドカイン洗浄液-AA

	重量%
MCTオイル	32.0%
C8 FFA	0.3%
モノラウリン	0.6%
セチルエステルNF	1.0%
リドカイン	0.8%
RBDパーム油 - CP6	14.64%
レッドパーム濃縮液	0.26%
アサ油	25.2%
タラ肝油	25.2%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.66
和 ワックス(不透過因子)	1.6
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.97
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	10.54
飽和脂肪 >C10:0	14.20
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	2.25
C18:0	1.95

【０３７４】

ＤＦ用の製剤は、本明細書に記載される手順にしたがって調製された。コラーゲンおよび塩化ベンゼトニウムを除いた構成要素の全てを、混合物が均質なペーストになるまで、約１６０°Ｆで（パルミチン酸アスコルビルが融解するまで）合わせて混合する。得られる混合物が均質である場合、コラーゲンを約１６０°Ｆの温度で添加し、次いで、実質的に均質な生成物が調製されるまで他の構成要素と混合する。実質的に均質である場合、約１０～約２０分かかるが、組成物を、穏やかに撹拌しながら室温まで冷却する。塩化ベンゼトニウムを、組成物が実質的に均質で、０．８未満の比重となるまで、室温で窒素下、ホイップする。

【０３７５】

ＡＡは、実施例２に記載されるように調製される。

【０３７６】

実施例４の説明

コラーゲンマトリックスＤＦは、救急消毒薬として塩化ベンゼトニウムを有し、海塩は、組成物に存在しない。ＭＣＴオイルを増加して、飽和脂肪透過因子が１．４５まで上昇する［すなわち、高い（≧１）；０．８３でのマトリックスＣＲに対して］。不透過因子（１０．２５（高い；≧１０）；透過因子＝１．４５（≧１；高い））。不透過因子は、モノラウリン、蜜蝋、セチルエステル、およびパルミチン酸アスコルビルの和である。

【０３７７】

図６において、初期処置された写真（左－「前」）は、血管新生を伴わない火傷した壊死性組織を示す。中央の２０日目の写真は、健康的なピンク色の頑健だが不完全である創傷床の肉芽を示す。新しい白色の上皮組織の島は、新しい白色の上皮組織の進展する創傷周囲と共に明らかである。新しい褐色の毛嚢は、２５日目の写真において新しい上皮組織を占め始めている。最後の写真（１３３日目）は、ゆっくり収縮している創傷を示す。担当する形成外科医は、本来、患者自身の脚からの皮膚移植を伴う、創傷を接合する大手術

を推奨していた。コラーゲンマトリックスＤＦの単純な局所用使用により手術は不要となった。

【０３７８】

コラーゲンマトリックスＤＦの使用は、コラーゲンが通過する必要性から２６日後まで継続した。コラーゲンマトリックスＤＦを、およそ６０日目にＬＬ－ＡＡと置き換えて（２６日目から６０日目までの間は処置なし）、頭痛を改善し（リドカインを含有）、上皮組織が成熟するように創傷床の上に光沢のある脂肪酸保護コーティング（飽和脂肪＝１４．１４％）を施した。

【０３７９】

火傷を最初に処置する場合、血管分布はほとんどない。速やかな血流は、再建する動脈における疼痛を引き起こすので示されない。血管形成が成熟すると、速やかな血流が示される。実質的に、これは、本来の治癒カスケードが炎症段階を過ぎると、不透過因子が高い／透過因子が低いコラーゲンマトリックスを、治癒し始めた後に使用し、続いて、不透過因子が低いオイルを使用すべきであることを意味する。血流を管理するために、酸化バーストおよび／または表面灌流は、創傷が炎症相で慢性的であるか演出された治癒に移行するかに依存して、創傷を治癒する際に考慮される。

【０３８０】

コラーゲンマトリックスＤＦ（実施例４）は類似するが、コラーゲンマトリックスＣＲ（実施例６）と異なる。両方とも、コラーゲンおよびトリグリセリドを有する。しかし、透過因子は異なる（ＣＲ＝０．８３、非常に低い；ＤＦ＝１．４５；低い）。コラーゲンマトリックスＤＦの透過因子は、コラーゲンマトリックスＣＲよりおよそ７５％高い。しかし、不透過因子は大体同じである（ＣＲ＝１０．８；ＤＦ＝１０．２５）。

【０３８１】

コラーゲンマトリックスＤＦは、コラーゲンマトリックスＣＲの加工助剤、クエン酸トリエチルおよびリノール酸エチルをさらなるＭＣＴと置き換える。これらの変化は、ＤＦコラーゲンが、ＣＲコラーゲンより速やかに溶解させる（コラーゲンは同じであるのに）。

【０３８２】

急性創傷において、創傷が炎症段階に滞留せず、より初期のコラーゲンの有用性が有益であることを決定されている。しかし、慢性創傷において、経時的に計量されたコラーゲンは、慢性創傷に対する時間が炎症段階から移行することが可能となることに有益である。

［実施例５］

【０３８３】

本実施例は、コラーゲンマトリックスＣＲをコラーゲンマトリックスＤＦ（Ａｋａ救急消毒薬ＤＦ）と比較する。

【０３８４】

【表１４】

コラーゲンマトリックスDF
救急消毒薬;ホイップ

MCTオイル	15.36%
C8 FFA	0.74%
モノラウリン	4.09%
セチルエステル	1.89%
黄蝋	3.80%
バージンヤシ油	10.59%
パルミチン酸アスコルビル	0.47%
アサ油	11.90%
タラ肝油	11.40%
魚コラーゲン	39.59%
塩化ベンゼトニウム	0.17%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.88
和 ワックス(不透過因子)	10.25
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	4.83
飽和脂肪 >C10:0	11.55
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	1.45
C18:0	0.87

【０３８５】

【表１５】

コラーゲンマトリックス
コラーゲンマトリックスCR

	重量%
MCTオイル	8.00%
C8 FFA	1.30%
モノラウリン	4.30%
セチルエステル	2.00%
黄蝋	4.00%
クエン酸トリエチル	2.00%
リノール酸エチル	2.00%
バージンヤシ油	10.00%
パルミチン酸アスコルビル	0.50%
レッドパーム濃縮液	0.20%
アサ油	12.00%
タラ肝油	11.40%
魚コラーゲン	41.40%
粉砕した海塩	0.90%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.49
和 ワックス(不透過因子)	10.8
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.01
ALA+SDA+DHA+EPA (和 オメガ3)	4.68
飽和脂肪 >C10:0	11.17
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	0.83
C18:0	0.86

【０３８６】

コラーゲンマトリックスＣＲは、優れた生成物であり、慢性で傷付いた表面の上皮を含まない非治癒性創傷を治癒するように設計されている。コラーゲンマトリックスＤＦは、類似した生成物であり、頭皮および接合した手術創のような小さな急性創傷を治癒するように設計されている。コラーゲンマトリックスＣＲとコラーゲンマトリックスＤＦとの間に重要な差がある：

海塩対塩化ベンゼトニウム

ＭＣＴのおよそ２倍

レッドパーム濃縮液（抗酸化剤）対無

クエン酸トリエチルおよびリノール酸エチル対無

【０３８７】

臨床的に、コラーゲンマトリックスＣＲは、遅いコラーゲン放出ペーストである一方、コラーゲンマトリックスＤＦは、わずかに速やかなコラーゲン放出ペーストである。コラーゲンマトリックスＣＲの飽和脂肪透過因子（０．８３）は、１未満であり、コラーゲンマトリックスＤＦの透過因子（１．４５）は、１以上である。コラーゲンマトリックスＤＦの透過因子は、ＣＲの透過因子よりおよそ７５％高い。不透過因子、和　オメガ３、および飽和脂肪は、ほぼ同一である。

【０３８８】

実施例５の説明
加工助剤（海塩、クエン酸トリエチル、リノール酸エチル）を低減し、これらをＭＣＴと置き換えることは、溶解する加水分解コラーゲンの速度を高める効果を有する（封入オイルを創傷床により速く送り込むことによる）。本来のコラーゲンの溶解性は変化せず、同じコラーゲンを含む滲出液の相互作用は、コラーゲン粒子をコーティングするワックスを崩壊させることにより高める。これは、より速く溶解させる（より大きな未コーティングのコラーゲン表面積）。
【０３８９】
透過因子の７５％の増加は、生成物がどのように流れるかを変化させる。拘束されることは望まないが、ワックスおよびコラーゲンが無水ペーストの粘度を設定すると考えられる。パルミチン酸アスコルビルは、気体の量を制御し、マトリックスは、保持することができる（ピッカリング効果）。ＭＣＴは、Ｃ＞１０：０飽和脂肪をコラーゲンマトリックスに容易に溶解しない。むしろ、より多くのＭＣＴは、飽和脂肪を「軟化し」、「硬性」脂肪をパルミチン酸アスコルビルの粒子の周りの軟性グリースに変化させる。軟性グリース「球」は、ワックスコーティングしたコラーゲン粒子間の間隙容量を充填して、垂れるのを防ぐ助けとなり、ホイップされた気体を捕捉する。
【０３９０】
レッドパーム濃縮液を塩化ベンゼトニウムと置き換えることにより、ＲＯＳをクエンチする抗酸化剤を抗菌有効成分と置き換える。慢性創傷は、急性創傷より感染する可能性が高いので、フリーラジカル攻撃から病原体の化学的阻害へのトレードオフが、魅力的なトレードオフである。発生する組織はほとんど損傷していない。この変化は、小さい創傷および急性の接合された創傷に対して臨床的に重要であるが、これは、これらの創傷が失速せず、瘢痕化せずに直ちに治癒する溶解したコラーゲンが必要だからである。
【０３９１】
炎症段階に滞留している慢性創傷は、可溶性コラーゲンを必要とする前に、炎症段階から肉芽段階に進行する必要がある。これは、よりゆっくりしたプロセスである。
【０３９２】
コラーゲンマトリックスＣＲとコラーゲンマトリックスＤＦとの間の差は、軟性グリースによるコラーゲン溶解の速度の調節である（パルミチン酸アスコルビル結晶の周り）。目標は、コラーゲンの有用性をコラーゲン要件に合わせることである。不整合である場合、過剰なコラーゲンは、ＭＭＰ（マトリックスメタロプロテアーゼ）により破壊され、組織肉芽には利用できない。
【０３９３】
コラーゲンマトリックスＤＦは、１以上の飽和脂肪透過因子、０．１～０．２ｍｇ／ｌの塩化ベンゼトニウムを含み、海塩を含まない、植物油／タラ肝油／加水分解コラーゲン混合物である。
［実施例６］
【０３９４】
以下の製剤は、本明細書に記載される手順にしたがって調製されるが、１６５°Ｆまで（パルミチン酸アスコルビルを融解するまで）加熱させることを除く。
【０３９５】

【表１６】

OmezaゲルCS1c
皮膚保護剤

MCTオイル	52.09%
アサ油	12.00%
タラ肝油	16.21%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
バージンヤシ油	0.33%
コロイド状オートミール	0.50%
RBDパーム油	7.12%
パルミチン酸アスコルビル	0.25%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	2.00
和 ワックス(不透過因子)	11.75
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.75
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	6.01
飽和脂肪 >C10:0	7.78
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	6.69
C18:0	1.05

【０３９６】
実施例６の配合物（ＣＳ１ｃ）が、不飽和トリグリセリドの経皮デリバリー（透過）に対して１つの最適条件を有し、残留する表面のワックス（不透過）に対して第２に最適条件を有することが見出された。透過性は、治癒に影響を及ぼし、不透過性は、皮膚表面の美容的質感に影響を及ぼす。
【０３９７】
ＯｍｅｚａゲルＣＳ１ｃは、０．５％のコロイド状オートミール、皮膚保護剤の有効成分、および０．２５％のパルミチン酸アスコルビルを有する。パルミチン酸アスコルビルは、４０℃でゲルを安定化する加工助剤である（潜在的な流通温度乱用）。
【０３９８】
以降の実施例に示される通り、ＣＳ１ｃの質量の９０％超は変化はないままであり、ＣＳ１ｃの質量の最大１０％は、変化して異なる生成物を作製することができる。
【０３９９】
コロイド状オートミールは、水溶性であるが、脂溶性ではない。均質な生成物を作製するために、ＣＳ１ｃを１６５°Ｆまで（パルミチン酸アスコルビルが融解するまで）加熱し、持続的に混合して、熱融解充填の間、オートミールを懸濁したままにする。「ゲルシェルフ（ｇｅｌ　ｓｈｅｌｆ）」でオートミールを懸濁化する最終的な包装でのゲルの形態は、ペクチンゲルと同様に、ジャムの中の果物の砂糖煮を支持する。オートミールはまた、あらゆる魚臭さを吸収する。
【０４００】
実施例６の説明
オイルおよびゲルの混合物の高い飽和脂肪透過因子（すなわち≧３．０）は、表皮を通し、次いで真皮を通して、「ほぼ全て」不飽和である、一部が飽和したトリグリセリドを

輸送する（透過）。残留する飽和脂肪ワックスおよび少しの不飽和脂肪は、皮膚表面に留まる（不透過）。バージンヤシ油のＣ１２：０およびＣ１４：０の留分が、肌触りの感覚に影響を及ぼす第一級脂肪であることが見出された。ゆえに、基本配合の０．３３％のみがバージンヤシ油であり、「ローション感」と「べとつき感」のバランスを有する。アサ油、タラ肝油、およびパーム油は、不飽和脂肪の供給源である。ＭＣＴは、組成物の５２．０９％である。

【０４０１】

ＯｍｅｚａゲルＣＳ１ｃは、透過因子が３．０以上であるような植物油およびタラ肝油の混合物である。モノラウリン濃度（９．５％）は、６％超であり、不透過因子［１１．７５；（≧８）］を高める。ＣＳ１ｃにおいて、任意の成分のコロイド状オートミールを添加する。エステルを使用して脂肪より不透過性を高めることは、油っぽい仕上がりではなく、絹のような滑らかな仕上がりを生み出す。

【０４０２】

パーム油は、「万能ドナー」であり、飽和脂肪透過因子（６．６９）が、３の飽和脂肪透過因子の不連続点より高いので、他の添加した成分に対する配合物容量をもたらすように上下方向に調節することができる。

【０４０３】

この特徴は、油溶性ＯＴＣの有効成分、例えばリドカインが、深部の組織疼痛寛解に対して組織の深部（経皮）に送り込まれ得ることを意味する。これはまた、非油溶性ＯＴＣの有効成分（例えばコロイド状オートミール）が、皮膚保護のために皮膚表面に留まることも意味する。

【０４０４】

異なる透過因子を異なる不透過因子と混合し、合わせることにより、中間体ＯＴＣ活性物質（例えばサリチル酸）は、例えばざ瘡を防ぐ助けとなるように真皮（または毛嚢の上部）に留まることができる。

【０４０５】

以下のＯｍｅｚａゲルＣＳ１ｃの表は、全ての製剤の計算に使用される。熟練した技術者は、最初の２つの欄は、ＣＳ１ｃ（または列挙された成分を含有する任意の他の製剤）に対する配合量であると認識する。第３の欄は、様々な可能なトリグリセリドの平均鎖長（公の文献元に由来）を列挙する。欄４～９は、各原料に対する固定した鎖長パーセントを表す。右側の欄は、和（配合物の％×原料の平均％）＝配合物の重み付き和として、各鎖長の計算した重み付き平均である。スプレッドシートは、実施例における全ての製剤（スプレッドシートにおいて全て「太字」）に対する、透過因子、不透過因子、和　オメガ３、および飽和脂肪を異なる成分の相対重量の関数として計算するのに使用する。スプレッドシートの最下段（「分析結果」）において、様々な比および和を計算する。関連した比および和は、全ての実施例において各配合物に付加する。熟練した技術者は、各原料の各鎖長の実際の分析パーセントが、計算スプレッドシートで使用される文献ベースの平均とわずかに異なり得ることを認識する。

【０４０６】

【表１７】

OmezaゲルCS1c			タラ肝	レッド濃縮液	C8/10	ヤシ	ﾊﾟｰﾑｽﾃｱﾘﾝ	パーム油	アサ	加重和
0										
	重量%									
パーム油	7.1200%	C8:0		0.034	59.7	7.3	0.06			31.12
C8/10脂肪	52.0900%	C10:0		0	40.1	5.8	0.06			20.91
ヤシ油	0.3300%	C12:0		0.173	0.1	49.1	0.87	0.2		0.23
C8/10 FFA	0.000%	C14:0	3.60	0.961		19.4	1.22	1.1	0.04	0.73
セチルエステルNF	2.000%	C15:0								0.00
モノラウリン	9.500%	C16:0	10.40	42.465		8.7	46.44	44	6.5	5.63
アサ油	12.000%	C17:0								0.00
タラ肝油	16.210%	C18:0	2.60	0.395		2.6	5.07	4.5	2.5	1.05
レッドパーム濃縮液	0.000%	C20:0					0.38	0.4	0.65	0.11
魚コラーゲン	0.000%	C22:0		0.059			0.09		0.23	0.03
リドカイン		C23:0		0.022						0.00
セチルアルコール	0.000%	C24:0		0.067			0.09		0.1	0.01
香料B		C14.1								0.00
蜜蝋		C16.1	6.50				0.13		0.13	1.07
クエン酸トリエチル		C17.1								0.00
リノール酸エチル		C18:1	20.60	44.616			36.03	39.2	14	7.81
海塩	0.000%	C20:1	11.00				0.12		0.37	1.83
ﾊﾟﾙﾐﾁﾝ酸ｱｽｺﾙﾋﾞﾙ	0.250%	C22:1	8.40						0.15	1.38
塩化ベンゼトニウム	0.000%	C24:1								0.00
サリチル酸		C18:2	1.50	10.372		0.7		10.1	56.5	7.74
カンフル	0.00%	C20:2							0.05	0.01
ｺﾛｲﾄﾞ状ｵｰﾄﾐｰﾙ	0.50%	g-18:3							0.85	0.10
合計	100.0000%	a-C18:3		0.257				0.4	18	2.19
		C20:3								0.00
和 オイル	87.750%	C18:4	2.40							0.39
		C20:4								0.00
		C20:5	9.30							1.51
		C22:5								0.00
		C22.6	11.90							1.93

分析	結果
C8/10	52.03
和 不飽和	25.95
^3 C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	**2.00**
和 不飽和 >18:1	17.07
(C8+10)/(和 不飽和+和 他の飽和)	1.54
和 オメガ3	5.63
C16:0/C18:1	0.72
(C8+C10)/(C16:0+C18:1)	3.87
(C8+10)/(和(C12～C24))	1.54
PUFA	13.87
モノ/PUFA	0.87
8+10/PUFA	3.75
オメガ6	7.74
オメガ6+3	13.37
8+10/オメガ6+3	3.89
18:2/和(DHA+EPA)	2.25
n3	6.01
n6	7.9
n3/n6	0.77
(C14:0-C24:0)/(C14:1-C24:1)	0.63

【０４０７】

【表１８】

(DHA+EPA)/ALA	1.31
ALA+SDA+EPA+DHA(和 オメガ3)	**6.01**
(ALA+SDA)/(EPA+DHA)[PUFA比]	**0.75**
和(C12:0～C24:0)	7.78
C8&10/C16:0	9.25
C8&10/C18:1	6.66
C8:0～C12:0/モノラウリン	5.50
C12:0～C24:0/モノラウリン	6.30
C8:0～C10:0/(モノラウリン+セチルエステル)	4.52
(C8:0～C12:0) /C>12:0	1.56
C>12:0/C8:0～C12:0	0.64
(C8+10+C12)/(ALA+SDA+EPA+DHA)	8.69
(C8+10+C12)/(ALA+SDA+EPA+DHA+C16:0+C18:1)	2.69
飽和脂肪 **>C10:0**	**7.78**
和 (C8+10)/(PUFA+モノ+セチル)	2.05
和 (C8+10+C12)/(PUFA+モノ+セチル)	2.06
(C8+C10)/C>10	1.54
(C8+C10)/(C18:1+ モノラウリン)	3.01
C18:0	1.05
(C≦12+FFA)/C>12	1.560
MCT+モノ+セチルエステル	63.59

(8+10)/(オメガ3+和 飽和≧C18:0+モノラウリン)	3.11
(C12:0～C24:0+ワックス)	19.28
(8+10) +和(不飽和)	77.98
(8～12)/(他のグリセリド)	1.22
(C8+C10)/PUFA	3.75
(C8+C10)/(PUFA+ モノラウリン)	2.23
コラーゲン/(C8+C10)	0.00
EPA+DHA	3.44
(C8+10)/和(飽和脂肪>10+エステル+ワックス+AP)	2.66
和(飽和脂肪C≧12+ワックス)	19.53
和 ワックス(不透過因子)	**11.75**

(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	**6.69**

［実施例７］

【０４０８】

以下の製剤は、本明細書に記載されるように調製され、１４０°Ｆにまで加熱する（パルミチン酸アスコルビルはなし）。

【０４０９】

【表１９】

乾癬寛解ゲルCS3a

MCT油	52.09%
バージンヤシ油	0.33%
アサ油	12.00%
タラ肝油	16.21%
RBDパーム油	5.77%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
コロイド状オートミール	0.50%
リドカイン	0.50%
カンフル	0.10%
サリチル酸	2.00%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	2.06
和 ワックス(不透過因子)	10.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.75
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	6.01
飽和脂肪 >C10:0	7.11
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	7.32
C18:0	0.99

【０４１０】

予期しない相乗効果は、本製剤においてリドカインおよびカンフルで見出される。疼痛寛解は、皮膚表面および真皮の深部で起こる。サリチル酸は、周知のＯＴＣ乾癬寛解有効成分である。

【０４１１】

乾癬患者は、乾癬ゲル－ＣＳ３ａを使用して無症候性になる（すなわち、治らない）。

【０４１２】

実施例７の説明

乾癬ゲル－ＣＳ３ａは、浅部および深部の疼痛寛解を同時に提供するが、これは、カンフルが不透過性であり、リドカインが透過性であるからである。ゆえに、一時的な疼痛寛解が、痒い表面と深部の真皮で起こる。サリチル酸は、乾癬プラークを除去する助けとなる。

【０４１３】

乾癬ゲル－ＣＳ３ａは、飽和脂肪透過因子が高い［≧３（７．３２で）］植物油およびタラ肝油の混合物である。リドカイン、カンフル、コロイド状オートミール、およびサリチル酸と組み合わせた６％超でのモノラウリンは、１０．５の高い不透過因子（≧８）を有する。

［実施例８］

【０４１４】

以下の製剤は、実施例７において本明細書に記載される手順にしたがって調製される。

【０４１５】

湿疹寛解
【０４１６】
【表２０】

湿疹鎮痛ゲルCS4

MCTオイル	52.09%
バージンヤシ油	0.33%
アサ油	12.00%
タラ肝油	16.21%
RBDパーム油	7.77%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
コロイド状オートミール	0.50%
リドカイン	0.50%
カンフル	0.10%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.98
和 ワックス(不透過因子)	10.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.75
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	6.02
飽和脂肪 >C10:0	8.11
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	6.42
C18:0	1.08

【０４１７】
湿疹疼痛寛解ゲル－ＣＳ４は、飽和脂肪透過因子が高い［≧３（６．４２）］植物油およびタラ肝油の混合物である。６％超でのモノラウリンをリドカイン、カンフル、およびコロイド状オートミールと組み合わせた本製剤は、高い不透過因子（１０．５；≧８）を有する。コロイド状オートミールは、湿疹寛解のためのＯＴＣ有効成分である。
【０４１８】
実施例８の説明
実施例８は、３つの異なるＯＴＣ有効成分を含むＯｍｅｇａゲルＣＳ１ｃ配合物のさらに別の変化例である。実施例８は、ＣＳ１ｃ基剤を使用して製剤化することができる生成物の横幅を説明する。
［実施例９］
【０４１９】
以下の製剤は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。
【０４２０】

【表２１】

Omeza深部疼痛寛解剤-CN
4%+カンフル

MCTオイル	52.09%
アサ油	12.00%
タラ肝油	16.21%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
RBDパーム油	4.90%
リドカイン	4.00%
カンフル	0.30%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	2.09
和 ワックス(不透過因子)	10.5
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.75
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	6.01
飽和脂肪 >C10:0	6.41
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	8.12
C18:0	0.94

【０４２１】
Ｏｍｅｚａ深部疼痛寛解剤－ＣＮは、４％のリドカインおよび０．３％のカンフルを添加することを除いてＯｍｅｚａゲルＣＳ１ｃ配合物に基づいている（パーム油は、配合物が１００％に対してバランスを取るために調節される）。リドカインは、Ｏｍｅｚａゲル ＣＳ１ｃ基材に最大でおよそ１％可溶するので、３％のリドカインは不溶であり、別にオイルに沈殿する。パルミチン酸アスコルビルは、ＣＮに含まれないが、ＣＮおよび全てのＣＳ１ｃ誘導体ゲルにおいてより高い温度乱用の安定性に対して添加してもよい。添加した場合、パーム油は、バランスを取るために調節される。
【０４２２】
ＣＮが、背下部および脚の深部の坐骨神経痛を改善することが見出された。これは、局所用リドカインが疼痛寛解に対して典型的に使用されることから意外である。
【０４２３】
実施例９の説明
Ｏｍｅｚａ深部疼痛寛解剤－ＣＮは、飽和脂肪透過因子が高い（８．１２；≧３）植物油およびタラ肝油の混合物である。高い不透過因子は１０．５（≧８）である。不透過因子を高める６％超でのモノラウリンは、リドカインおよびカンフルと組み合わせる。
【０４２４】
未溶解のリドカインを、熱融解充填するまで融解したＣＮに穏やかに混合する。充填した包装は冷却し、ゲルは包装の中で形成し、ゲル間隙において未溶解のリドカインを捕捉する。
【０４２５】
ゲルを皮膚に塗り付ける場合、ゲルは融解し、未溶解のリドカインが皮膚表面に放出される。拘束されることは望まないが、高レベルのＭＣＴが通常リドカインを表皮を通って真皮に移動させるが、高い不透過因子がリドカインを毛嚢経路に迂回させると考えられる

。毛嚢の出口は、坐骨神経に隣接する皮下組織内である。ＭＣＴの一部が毛嚢で代謝されるとしても、処置領域の下の組織の深部にリドカインを輸送するのに依然として十分なＭＣＴが残留する。

【０４２６】

カンフルは、不透過分として表面に留まり、冷却し、表在性疼痛の寛解をもたらす。疼痛寛解（カンフルを介する）および深部疼痛寛解（リドカインを介する）の組合せは、痛覚を「混乱させ」、患者は数時間、疼痛寛解を報告する。

［実施例１０］

【０４２７】

以下の製剤は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。

【０４２８】

【表２２】

Omeza睡眠補助剤-PM3

MCTオイル	30.00%
アサ油	26.90%
タラ肝油	25.90%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
C8 FFA	2.00%
カンフル	4.70%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.70
和 ワックス(不透過因子)	10.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	10.95
飽和脂肪 >C10:0	7.02
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	4.26
C18:0	1.35

【０４２９】

睡眠補助剤ＰＭ３は、アサ油およびタラ肝油（高い飽和脂肪透過因子＝４．２６、≧３）を、より高レベルのカプリル遊離脂肪酸（Ｃ８　ＦＦＡ、２％で）およびカンフル（４．７％）と合わせる。ＦＦＡおよびカンフルは、温かい胸部に塗り付ける場合、蒸発、離散し、鼻を通って肺に吸入される。

【０４３０】

鼻腔はきれいになり、肺の喘鳴は治まり、使用者に完全な夜の睡眠をもたらす。カンフルは、鎮咳剤（咳およびうっ血を処置する）に対するＯＴＣ有効成分であり、睡眠をもたらす助けとなる。

【０４３１】

実施例１０の説明

Ｏｍｅｚａ睡眠補助剤－ＰＭ３は、高い不透過因子と組み合わせた高い透過因子を使用して、不透過分にＦＦＡ／カンフルを保持する（すなわち、角質層を通って移動させない）のと同時に、和　オメガ３（１０．９５％）およびＭＣＴを上昇させて、角質を通して

透過分を移動させる。ＰＵＦＡ（ポリ不飽和脂肪酸）の高い透過性は、表面の血流を上昇させて、処置した皮膚温度を上昇させる。上昇した熱は、塗布した後のおよそ１５分間にわたってＦＦＡおよびカンフルを揮発させるのに使用する。

【０４３２】

カプリル酸は、殺菌性化合物として周知されている。カンフルをゆっくりと吸入する場合、鼻腔および肺は、理解されていない方法できれいになる。

【０４３３】

パーム油およびヤシ油は、これらを不透過分に入れないために意図的に含まれない。皮膚表面の固体脂肪は、ＦＦＡと結合し、蒸発するのを防ぐ。

【０４３４】

陽圧呼吸の効果は、制限された呼吸の患者に最も伝えられる。１週間後、これらの患者は、肺がきれいになる。Ｏｍｅｚａ睡眠補助剤－ＰＭ３の使用は、予防的な保守処置として、その後継続する。

［実施例１１］

【０４３５】

以下の製剤は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。

【０４３６】

【表２３】

Omeza局所用補給剤-D
スプレー

MCTオイル	**41.30%**
アサ油	**24.97%**
タラ肝油	**24.000%**
モノラウリン	**0.60%**
セチルエステルNF	**1.00%**
バージンヤシ油	**4.00%**
RBDパーム油	**4.00%**
香料-B	**0.13%**
合計	**100.00%**
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	**1.00**
和 ワックス(不透過因子)	**1.6**
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	**1.00**
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	**10.17**
飽和脂肪 **>C10:0**	**11.73**
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	**3.56**
C18:0	**1.53**

【０４３７】

局所用補給剤－Ｄにおいて、飽和脂肪透過因子は、高く（Ｄ＝３．５６、≧３）、不透過因子はまた、低い（Ｄ＝１．６；＜８）。和　オメガ３は、高く、０．１７％である。

【０４３８】

局所用補給剤－Ｄは、ほとんど不透過分を含まない透過のために設計される。これは、顔および眼に使用される。化粧品使用者は、炎症の軽減（真皮の深部のＰＵＦＡに由来）およびメークアップを容易に塗布するための油っぽくない皮膚表面の利点を受ける。油っ

ぽくない表面は、パーム油およびヤシ油の濃度を最小化することにより達成される。高い透過因子は、流通における沈殿（白濁）を防ぐので、全てのトリグリセリドおよびワックスは、塗布時に溶液中にある。

【０４３９】

局所用補給剤－Ｄはまた、脂溶性ＡＰＩを血流に局所的に輸送するための経皮的プラットフォームとして使用することができる。ＡＰＩ輸送として使用される場合（実施例１５、ＲＧ４）、パーム油は、比例して低減し、香料は除去される。

【０４４０】

実施例１１の説明

局所用補給剤－Ｄは、高レベルのオメガ３トリグリセリドを真皮にもたらしながら、皮膚表面に少量の不透過分のみを残すために設計されている。一部のＡＰＩは、治療用量で完全に脂溶性であり、一部のＡＰＩは治療用量で部分的に脂溶性である。一部は、疎油性である。局所用補給剤－Ｄは、完全に脂溶性であるＡＰＩに使用される。補給剤Ｄは、顔および眼で使用されるが、非常に小さい質量をいずれか１つの塗布で使用する。これは、皮膚表面にほとんどオイルまたはワックスの残留物が存在しないことを意味する（些細なこと）。すなわち、少量を使用すると、ほぼ完全に吸収される。これは、開放創に塗布する場合のＡＡ（曝露した真皮を飽和させるための過剰な使用）と比較して反対の結果パターンであり、これは、グリースの局所層に残る。

【０４４１】

ＯｍｅｇａゲルＣＳ１ｃは、治療用量で部分的に脂溶性であるＡＰＩで使用される。

［実施例１２］

【０４４２】

以下の製剤は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。

【０４４３】

【表２４】

コラーゲンマトリックスDD

スキンポリッシュ

重量%

MCTオイル	23.60%
C8 FFA	1.00%
モノラウリン	4.30%
セチルエステル	1.00%
黄蝋	4.00%
バージンヤシ油	10.23%
パルミチン酸アスコルビル	0.50%
アサ油	6.37%
タラ肝油	6.10%
魚コラーゲン	41.40%
海塩	1.50%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	2.45
和 ワックス(不透過因子)	9.80
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	2.59
飽和脂肪 >C10:0	9.84
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	2.53
C18:0	0.58

【０４４４】

スキンポリッシュＤＤは、死んだ角化細胞および瀕死の角化細胞を顔の無傷の皮膚から剥離するためのソフトスクラブのスキンポリッシュである。スキンポリッシュＤＤは、高い不透過因子［９．８；（＜８．０）］を有する。スキンポリッシュＤＤは、ＭＣＴオイル（より大きな分子）および低いＰＵＦＡ（より小さな分母）の結果、高い飽和脂肪透過因子（２．５３；≧１）を有する。未溶解のコラーゲンは、穏やかにスクラブする研磨剤であり、海塩は、より積極的にスクラブする研磨剤である。これらは共に作用して、刺激することなく死んだ皮膚を除去する。

【０４４５】

高い透過因子は、オメガ３オイルが真皮に浸透することを確実にするが、低い絶対濃度のオメガ３オイル（２．５９ｗｔ％）および高用量のコラーゲンは、生成物の多くが水で洗い流すまで皮膚に留まることを意味する。残留する製品（例えばＣＲ、実施例４）は、透過因子が低く（オイルの緩徐放出）、リンスオフ製品（例えばＤＤ）は、透過因子が高い（水でリンスオフする前に、迅速に低用量のオイルを放出および吸収）。

【０４４６】

使用者は、ＤＤが皮膚を赤ちゃんの皮膚のように「輝かせる」と報告する。海塩は、１．５％上昇して、理想的な皮膚の研磨に対する消費者の意識に合う。

【０４４７】
実施例１２の説明
剥離は、多くの化粧品使用者のための週に１回のフェイストリートメントである。これらの使用者は、死んだ皮膚および瀕死の皮膚を除去して、化粧プロトコルのための生き生きしたプラットフォームとなることを望む。これらの消費者はまた、酸化したオメガ３脂肪酸のような臭いに敏感である。
【０４４８】
ポリッシュは、塗布し、直ちに洗い流す。死んだ皮膚および任意の残留する臭いは、洗い流される。
［実施例１３］
【０４４９】
以下の製剤は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。
【０４５０】
【表２５】

コラーゲンアクネマトリックスDE
スキンポリッシュ

MCTオイル	**24.17%**
アサ油	**6.37%**
タラ肝油	**6.10%**
モノラウリン	**4.36%**
セチルエステル	**1.00%**
バージンヤシ油	**10.00%**
黄蝋	**4.00%**
パルミチン酸アスコルビル	**0.50%**
魚コラーゲン	**41.40%**
サリチル酸	**0.60%**
海塩	**1.50%**
合計	**100.00%**
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	**2.50**
和 ワックス(不透過因子)	**9.86**
(ALA+SDA)/(EPA+DHA)[PUFA比]	**1.00**
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	**2.59**
飽和脂肪 **>C10:0**	**9.66**
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	**2.63**
C18:0	**0.58**

【０４５１】
アクネマトリックスＤＥスキンポリッシュは、ＯＴＣざ瘡有効成分である、０．６ｗｔ％のサリチル酸を添加することを除いて、コラーゲンマトリックスＤＤと同じ基本配合を有する。コラーゲンマトリックスＤＤ配合物は、バランスを取るために調節される（ＭＣＴおよびヤシ油の調節を介して）。
【０４５２】
ざ瘡患者は、コラーゲンマトリックスＤＥで皮膚を研磨する。

［実施例１４］
【０４５３】
以下の製剤は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。
【０４５４】
【表２６】

Omezaアクネ-F

	重量%
MCTオイル	67.39%
アサ油	7.41%
タラ肝油	10.00%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
RBDパーム油	4.00%
ラベンダー	0.10%
サリチル酸	0.60%
合計	100.000%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	4.25
和 ワックス(不透過因子)	10.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.75
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	3.71
飽和脂肪 >C10:0	4.48
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	15.02
C18:0	0.63

【０４５５】
Ｏｍｅｚａアクネ－Ｆは、非常に高い飽和脂肪透過因子［１５．０２；（≧３）］を有し、面皰性ヤシ油（毛穴を塞ぎ得る）を含まないゲルである。不透過因子は、高い［（１０．５）；≧８．０］。Ｏｍｅｚａアクネ－Ｆは、脂溶性ＯＴＣざ瘡有効成分である０．６％のサリチル酸を有する。
【０４５６】
黒色面皰および稗粒腫、ならびに炎症を起こした紅斑を有する１０代にＯｍｅｚａアクネ－Ｆを塗布することで、これらの黒色面皰（孔が塞がれることによる）および稗粒腫（細菌感染による）を除去し、炎症を起こした紅斑の治癒を制御している。図７および８を参照する。図７および８において、患者は、重度のケースのざ瘡を有する。しかし、１日１回ざ瘡に組成物を擦り込むことにより毎日患者にＯｍｅｚａアクネ－Ｆを塗布することで、４日以内に丘疹が著しく軽減した。さらに、瘢痕化しなかった。
【０４５７】
実施例１４の説明
Ｏｍｅｚａアクネ－Ｆは、植物油およびタラ肝油ならびにサリチル酸の混合物中に６０％超のＭＣＴを含む、全ての他のゲル製剤とは異なる。ざ瘡寛解に必要な３つの同時に起こる態様が存在する：
塞がれた毛嚢孔からの「死んだ細胞」の除去（サリチル酸を介する）。
プロピオニバクテリウム・アクネス（Ｐｒｏｐｉｏｎｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｃｎ

ｅｓ）（Ｐ．アクネス）の制御。モノラウリンは周知の抗菌化合物である。

炎症を起こした皮膚の治癒（ＭＣＴおよびオメガ３）

【０４５８】

多量のＭＣＴは、脂質が豊富な死んだ細胞を溶解し、詰まった孔を開く助けとなる。高いモノラウリンおよびサリチル酸は、Ｐ．アクネス細菌を死滅させる助けとなる。オメガ３脂肪酸は、炎症を軽減し、治癒プロセスをジャンプスタートさせる。さらに、瘢痕化はない。

【０４５９】

瘢痕化は、過剰なコラーゲンの成長および炎症により起こる。オメガ３およびＭＣＴは、炎症を軽減し、炎症を起こした孔の上部の断面積およびただれの側面間の距離を低減する。局所炎症を軽減することにより、コラーゲンがただれの「隙間を架橋する」必要性を低減する。隙間が架橋する必要がない場合、瘢痕化（すなわち、過剰なコラーゲンの蓄積）は、ただれの孔の片側と反対側との間の空間を閉鎖する必要はない。

［実施例１５］

【０４６０】

以下の製剤は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。

【０４６１】

【表２７】

Omeza経皮用
ホメオパシー剤-RG4

MCTオイル	41.30%
アサ油	24.97%
タラ肝油	24.00%
モノラウリン	0.60%
セチルエステルNF	1.00%
RBDパーム油	4.00%
粗製ヤシ油	4.00%
タンパク質	0.13%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.00
和 ワックス(不透過因子)	1.60
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	10.17
飽和脂肪 >C10:0	11.73
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	3.56
C18:0	1.53

【０４６２】

【表２８】

Omeza皮内用
ホメオパシーゲル-RG5

MCTオイル	52.09%
アサ油	12.00%
タラ肝油	16.21%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
RBDパーム油	8.25%
粗製ヤシ油	0.33%
コロイド状オートミール	0.50%
タンパク質	0.12%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.96
和 ワックス(不透過因子)	10.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.75
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	6.02
飽和脂肪 >C10:0	8.35
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	6.23
C18:0	1.10

【０４６３】

本実施例のこれらの製剤で使用されるタンパク質（ＲＧ５）は、水溶性、脂溶性、またはＲＧ４の間の何かである。前述したこれらの製剤は、ホメオパシー化合物、すなわち、栄養補給食品である一群の成分である。これらの生成物は、典型的には、ＡＰＩ、または化粧品、またはビタミンＡ、Ｄ、Ｅ、およびＫのような脂溶性ビタミンを送達するように設計されている。これらのＡＰＩの多くはタンパク質であり得る。

【０４６４】

実験１５において、オイル（ＲＧ４）は、脂溶性ホメオパシータンパク質（またはビタミン）を、真皮を通って血流に輸送するように設計されている（経皮的）。ゲル（ＲＧ５）は、表皮基底膜と真皮上層の遠位側との間に、部分的親油性タンパク質および疎油性タンパク質を皮内的に送達するように設計されている。

【０４６５】

実施例１５の説明

ＲＧ４オイルは、飽和脂肪透過因子が高く［３．５６；（≧３）］、不透過因子［１．６；（＜８．０）］が低い一方、ＲＧ５は、飽和脂肪透過因子（５．２３；≧１．０）がより高く、不透過因子（１０．５；≧８．０）がより高い。ＲＧ４は、角質層を通して脂溶性タンパク質を移動させる（皮内的）。ＲＧ５は、貯蔵および流通の間、完全に脂溶性ではない脂質不溶性タンパク質を支持するゲルを形成する。ＲＧ５の高い不透過因子は、タンパク質を血流にゆっくりと入れる。

［実施例１６］

【０４６６】

本実施例は、どのように本明細書（ａｐｐｉｃａｔｉｏｎ）の製剤が慢性創傷の処置に

おいて他の魚油製剤と共に使用することができるかを説明する。これら３つの製剤は、「Ｏｍｅｚａバンドル」として本明細書に参照されるものを含む。これは、出願番号ＵＳＳＮ ６３／０１３１６７（ＳＳＭＰ ＤＯＣＫＥＴ ３８０２９Ｐ）を有する表題「ＡＧＥＬ ＴＯＰＩＣＡＬ ＣＯＭＰＯＳＩＴＩＯＮ ＣＯＭＰＲＩＳＥＤ ＯＦ ＣＯＤ ＬＩＶＥＲ ＯＩＬ ＦＯＲ ＴＲＥＡＴＩＮＧ ＢＵＲＮＳ ＡＮＤ ＳＫＩＮ ＤＩＳＯＲＤＥＲＳ」の出願（その内容は参照により組み込まれる）に記載されるＯｍｅｚａリドカイン洗浄液－ＡＡ、表題「ＴＯＰＩＣＡＬ ＣＯＭＰＯＳＩＴＩＯＮ ＯＦ ＣＯＤ ＬＩＶＥＲ ＯＩＬ ＦＯＲ ＴＲＥＡＴＩＮＧ ＷＯＵＮＤＳ ＡＮＤ ＳＫＩＮ ＤＩＳＯＲＤＥＲＳ」の国際公開第ＷＯ２０１９／２００３６４号（その内容は参照により組み込まれる）に記載されるコラーゲンマトリックスＣＲ、および前述したＯｍｅｚａゲルＣＳ１ｃからなる。これらの製剤の組成は、以下に提供される。

【０４６７】

【表２９】

Omezaリドカイン洗浄液-AA

	重量%
MCTオイル	32.0%
C8 FFA	0.3%
モノラウリン	0.6%
セチルエステルNF	1.0%
リドカイン	0.8%
RBDパーム油 - CP6	14.64%
レッドパーム濃縮液	0.26%
アサ油	25.2%
タラ肝油	25.2%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.66
和 ワックス(不透過因子)	1.6
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.97
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	10.54
飽和脂肪 >C10:0	14.20
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	2.25
C18:0	1.95

【０４６８】

【表３０】

OmezaゲルCS1c
皮膚保護剤

MCTオイル	**52.09%**
アサ油	**12.00%**
タラ肝油	**16.21%**
モノラウリン	**9.50%**
セチルエステルNF	**2.00%**
バージンヤシ油	**0.33%**
コロイド状オートミール	**0.50%**
RBDパーム油	**7.12%**
パルミチン酸アスコルビル	**0.25%**
合計	**100.00%**

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	**2.00**
和 ワックス(不透過因子)	**11.75**
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	**0.75**
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	**6.01**
飽和脂肪 **>C10:0**	**7.78**
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	**6.69**
C18:0	**1.05**

【０４６９】

【表３１】

コラーゲンマトリックス
コラーゲンマトリックスCR

	重量%
MCTオイル	8.00%
C8 FFA	1.30%
モノラウリン	4.30%
セチルエステル	2.00%
黄蝋	4.00%
クエン酸トリエチル	2.00%
リノール酸エチル	2.00%
バージンヤシ油	10.00%
パルミチン酸アスコルビル	0.50%
レッドパーム濃縮液	0.20%
アサ油	12.00%
タラ肝油	11.40%
魚コラーゲン	41.40%
粉砕した海塩	0.90%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.49
和 ワックス(不透過因子)	10.8
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.01
ALA+SDA+DHA+EPA (和 オメガ3)	4.68
飽和脂肪 >C10:0	11.17
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	0.83
C18:0	0.86

【０４７０】
リドカイン洗浄液－ＡＡは、非治癒性創傷に塗布して、一時的に部位を麻痺させ、頑健な酸素バーストを促進するオイルである。５～８分後、過剰なオイルは、緩んだ痂皮および死んだ微生物と共に拭い取る。不透過因子が低い（＜８）、過剰なオイル混合物から残留するオイルは、創傷の上にバイオフィルムの付着を阻害する油っぽい膜を残す。
【０４７１】
コラーゲンマトリックスＣＲを、平行縞状に開放創床に塗布する。コラーゲンマトリックスＣＲは、創傷温度で軟化し、１．６ｇのＣＲは、１８ｃｍ^{2}の創傷面を通って移動する。コラーゲンマトリックスＣＲは、緩徐放出性コラーゲンおよび低用量のオイルを数日間にわたって送達する。
【０４７２】
Ｏｍｅｚａゲル－ＣＳ１ｃは、膝からつま先までの創傷周囲に塗り付ける。高いＭＣＴは、オイルを真皮の深部に送り込む傾向がある高い透過因子［６．２３；（≧３）］をもたらすが、６％超のモノラウリン［不透過因子＝１０．５（高い）；≧８．０］は、オイルの移動の速度を阻害する傾向がある。正味の効果は、不飽和脂質を局所真皮に保持し、血管形成を促進することである。
【０４７３】

実施例１６の説明
Ｏｍｅｚａバンドルは、変化する状況に対して実用的な解決法を表す。
【０４７４】
慢性創傷は、提示した通り、炎症段階に滞留している。
【０４７５】
創傷床への血流はほとんどない。
【０４７６】
多くの場合、創傷床に大きなバイオバーデンが存在する。
【０４７７】
壊死性組織は共通する。
【０４７８】
開放創に表皮は存在せず、真皮が暴露している。
【０４７９】
Ｏｍｅｚａリドカイン洗浄液－ＡＡ（工程１）は、創傷を麻痺させて、患者が疼痛を伴わずに鋭利な創面切除を可能にする。
【０４８０】
麻痺の５～８分間、表面張力が低いオイル（ＡＡ：２８．４３ｍＮ／ｍ、３７℃で）は、付着した壊死性組織を徐々に弱らせ、緩ませる。
【０４８１】
鋭利な創面切除および４×４の痂皮の除去は、創傷床表面をきれいにし、過剰なオイルを除去する。
【０４８２】
曝露した皮膚組織は、オイルで飽和する。
【０４８３】
低い不透過因子［１．６；（≧８．０）］と組み合わせた低い透過因子のオイル（２．２５）は、ＲＯＳを使用する鋭い表面酸化バーストを作製して、創傷面を「除菌する」。
【０４８４】
抗酸化剤（レッドパーム濃縮液）は、過剰なＲＯＳをクエンチして、組織損傷を防ぐ。
【０４８５】
さらなるバイオフィルムの付着を阻害する創傷床に残留するオイルの不透過性が存在する。
【０４８６】
コラーゲンマトリックスＣＲ（工程２）は、創傷床に加水分解コラーゲンをもたらす。
【０４８７】
コラーゲンマトリックスＣＲの可溶性コラーゲンは、ワックスで封入され、溶解を阻害する。
【０４８８】
工程１の組織オイル飽和と組み合わせたＣＲの低い透過因子（０．８３）は、工程２のオイルが１週間にわたって創傷に保持されることを意味する。
【０４８９】
Ｏｍｅｚａゲル－ＣＳ１ｃは、下脚全体に塗り付けた皮膚保護剤である。
【０４９０】
Ｏｍｅｚａゲル－ＣＳ１ｃは、３以上の閾値よりはるかに高い透過因子（６．２３）を有する。
【０４９１】
高いＭＣＴは、創傷周囲の真皮に不飽和脂肪を送り込む傾向がある（陰）。
【０４９２】
６％超のモノラウリン（不透過因子＝１０．５；≧８．０）は、不飽和脂肪の真皮への移動を阻害する（陽）。
【０４９３】

２つの力は互いに相殺する。

【０４９４】

わずかに一定に皮膚温度が上昇する（実験１）。

【０４９５】

０～１ｍｍの真皮において酸化バーストは起こさない。

【０４９６】

１～３ｍｍの真皮においてわずかに灌流が減少する。抗炎症性オイルは、真皮の深部に浸透し、血流に対する耐性を低減する。身体の予め阻害した天然の血流制御機構は、現在、正常に作動することができる。３部分のＯｍｅｚａバンドルの使用はまた、瘢痕化を低減する。他のオイル（例えば、洗浄剤－Ｃまたは０．８％の添加したリドカインを含む洗浄剤Ｃ）は、リドカイン洗浄液－ＡＡの代わりに使用することができる。他の皮膚保護オイル（例えばＣＢ）は、ＣＳ１ｃの代わりに使用することができる。

［実施例１７］

【０４９７】

実施例１６に記載されるＯｍｅｚａバンドルを、本明細書に記載される手順にしたがって患者に利用した。男性患者は、つま先に糖尿病性潰瘍を発症した。つま先の傷害を示す図１０を参照する。患者を、実施例１６のＯｍｅｚａバンドルで処置した。治癒速度は、予想外に速やかであった。５日以内に、つま先は著しい治癒を呈した。

［実施例１８］

【０４９８】

実施例１６に記載されるＯｍｅｚａバンドルを、本明細書に記載される手順にしたがって患者に利用した。つま先の糖尿病性潰瘍の別の患者を示す図９を参照する。このつま先の糖尿病性潰瘍を、Ｏｍｅｚａバンドルで処置した。治癒速度は、図９に示す通り、非常に速やかであり、丁度１４日で閉鎖する。

［実施例１９］

【０４９９】

実施例１～１８は、全て、オイルとエステルとの無水混合物である。しかし、実施例１～１８のものを含む本明細書に記載されるこれらの組成物は、非相溶性のアルコール／水の混合物と混合して、手のひび割れを治癒する手指除菌剤を作製する（手のひび割れを引き起こすのではなく）。

【０５００】

以下の製剤は、本明細書に記載される手順にしたがって調製され、アルコール／水の混合物を含む本明細書に記載される製剤の調製での例示である。

【０５０１】

【表３２】

Omeza - GOJO E

MCTオイル	45.10%
バージンヤシ油	4.90%
カプリル酸	1.61%
アサ油	11.92%
タラ肝油	16.17%
RBDパーム油	9.80%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.68
和 ワックス(不透過因子)	10.5
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.75
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	6.00
飽和脂肪 >C10:0	12.75
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	3.58
C18:0	1.29

【０５０２】

標準的な７０％のエタノール／ＩＰＡ手指除菌剤（９９．７％）を、０．３ｗｔ％のＧＯＪＯゲルＥと混合した。ゲルＥは、飽和脂肪透過因子が高く［３．５８（≧３）］、不透過因子が高い［１０．５；≧８．０）］。ゲルを融解し、高い剪断（均質化）条件下、周囲アルコール混合物に保持される。ゲルは、剪断の間凍結し、アルコール中に乳化懸濁液を形成する。

【０５０３】

手指に塗り付ける場合、手指を除菌し、特に多数回使用した後、絹のような滑らかな仕上がりを有する。

【０５０４】

実施例１９の説明

脂肪はアルコールに可溶ではない。これらは経時的に合体し、低比重のアルコール瓶の底に沈殿する。脂肪酸混合物が流通温度より低い融点を有する場合、混合物は本質的に不安定である。均質化する剪断を伴うゲル技術を使用することにより、脂肪球は、アルコール中で懸濁されたゲル球となり、合体しない。使用において、アルコールおよび水は蒸発させ、皮膚上に不透過因子が高い脂肪およびエステルを残し、低用量のオメガ３オイルを皮内に残す。皮膚は保護され、ひび割れは治癒される。使用者は、その手指を傷付けないのでより準拠するようになる。

【０５０５】

低用量のＧＯＪＯ　Ｅが必要であるが、これは、例えば医療従事者または銀行員が、８時間シフト毎に１００回を超えて手指を除菌するからである。皮膚上の蓄積は、ＧＯＪＯＥの用量がより高い、例えば０．５ｗｔ％であった場合、過剰となる。

［実施例２０］

【０５０６】

以下の組成物は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。

【０５０７】
【表３３】

Omeza創傷周囲保護剤-A8

MCTオイル	40.10%
タラ肝油	47.15%
モノラウリン	10.00%
黄蝋	1.00%
レッドパーム濃縮液	0.13%
コロイド状オートミール	0.12%
カプリル酸	1.50%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.18
和 ワックス(不透過因子)	11.00
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.11
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	11.13
飽和脂肪 >C10:0	7.92
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	5.05
C18:0	1.23

【０５０８】
製剤Ａ８は、アサ油もセチルエステルも含有しないので、本明細書に存在する任意の他の製剤と非常に異なる。これは意図的に油っぽい。黄蝋を添加する。黄蝋は、ゲルの融点を体温より高くに上昇させるために添加する。Ａ８は、創傷周囲皮膚に対するシートを「充填する」方法として、例えば、架橋コラーゲンのシートと組み合わせて使用する。これは、１８ｃｍ^{2}超の創傷に特に有効である。Ａ８は、使用において融解しないので、シートの端は、創傷に密着して残留する。アサ油は、タラ肝油により置き換えられる。Ａ８は、創傷周囲の炎症を軽減するために使用する。Ａ８は、創傷床での位置に非可撓性シートを「充填する」濃いグリースである。ケアは、Ａ８で開放創に直接隣接する創傷周囲「面」をコーティングすることで行われる。
【０５０９】

【表３４】

Omeza創傷面洗浄剤-C
スプレー

MCTオイル	52.00%
アサ油	13.70%
タラ肝油	13.500%
モノラウリン	0.60%
セチルエステルNF	1.00%
バージンヤシ油	0.33%
RBDパーム油	18.40%
カプリル酸	0.47%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.67
和 ワックス(不透過因子)	1.60
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	5.73
飽和脂肪 >C10:0	13.17
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	3.94
C18:0	1.53

【０５１０】
Ｏｍｅｚａ創傷面洗浄剤－Ｃは、創傷床に塗布する前に乾燥コラーゲンシートを滑らかにするのに使用される５１０ｋの医療用デバイスである。典型的には、硬い乾燥シートを創傷に合わせて切断し、次いで、Ｃで滑らかにする。非可撓性シートは、創傷に設置する。しかし、適合は完璧ではない。
【０５１１】
創傷面洗浄剤－Ｃは、０．８ｗｔ％のリドカインを添加し、０．８ｗｔ％のパーム油を除去することにより改変することができる（製剤のバランスを取るため）。この外観において、創傷面洗浄剤－Ｄは、リドカイン洗浄液ＡＡ用のＯｍｅｚａバンドルにおいてＯＴＣ代替物（局所用鎮痛剤）となる。
【０５１２】

【表３５】

Omeza局所用補給剤D
スプレー

MCTオイル	41.30%
アサ油	24.97%
タラ肝油	24.000%
モノラウリン	0.60%
セチルエステルNF	1.00%
バージンヤシ油	4.00%
RBDパーム油	4.00%
香料-B	0.13%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.00
和 ワックス(不透過因子)	1.6
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	10.17
飽和脂肪 >C10:0	11.73
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	3.56
C18:0	1.53

【０５１３】
実施例２０の説明
マトリックスＣＲは、小さく中程度のサイズの創傷（すなわち最大で１８ｃｍ^2）で最良に使用される。より大きな創傷に対しては、多くの場合、コラーゲンの大きなシートを使用することは最良である。しかし、大きなシートは、主として創傷の不揃いに合致させることができないという、それ自体の欠陥を有する。創傷面洗浄剤Ｃまたは創傷面洗浄剤Ｄで滑らかにすることにより、シートは、不揃いに合わせるのに十分な可撓性を有する。しかし、最も注意深く置いたシートでさえ、特にシートの端で創傷を１００％覆えない。創傷面洗浄剤Ｃまたは創傷面洗浄剤Ｄは、シートおよび端を「湿潤」にするために使用し、創傷周囲に端を付着させる。創傷面洗浄剤Ｃ（飽和脂肪透過因子＝３．９４）および創傷面洗浄剤Ｄ（飽和脂肪透過因子＝４．０７）の両方とも、透過因子は３超であるので、白濁によりノズルが詰まる恐れなく、スプレー缶から塗布することができる。
【０５１４】
創傷周囲は、特にコラーゲンシートが油浸されている場合、水分が過剰となる傾向がある。オイルおよび水が非相溶であるので、滲出液（多くは生理食塩水）は、創傷周囲に移動する。「Ａ８」グリースは、体温よりやや高い融点を有するので、高い不透過因子（１１．０）は融解せず、代わりに創傷周囲に付着し続け、創傷周囲を過剰な水分から（および結果的に浸軟から）保護する。
【０５１５】
大きな創傷は、多くの滲出液を産出し、治癒するために創傷周囲の保護を必要とする。
【０５１６】
先行技術の滲出液の制御戦略は、過剰な滲出液を吸引する陰圧真空デバイスを使用する。しかし、この戦略は、創傷を嫌気性にし、治癒を遅くする。
【０５１７】

さらに他の大きな創傷の戦略は、高圧酸素（気圧式）を含む。この戦略は、創傷に感染し続ける好気性微生物の成長に対して選択する。高強度な抗生物質を使用する場合、片利共生細菌は阻害され、創傷は治癒されない。

【０５１８】

陰圧の気圧式戦略は、多くの場合、創傷のサイズを低減するが、滅多に創傷を閉鎖しない。このように、これら非常に高価な様式は、患者を治癒することなく、メディケアの償還を押し上げるのに使用される。実施例２０の実施形態は、特大の創傷の患者を治癒する。

【０５１９】

本発明の実施形態は、過剰な滲出液を創傷から漏出し、蒸発することが可能になる。残留するオイルは、創傷床および創傷周囲を油っぽくし続けるので、バイオフィルムは、付着することができない。合わせて、片利共生細菌は病原体を打ち負かし、創傷は、創傷周囲が浸軟することなく治癒する。創傷が、１８ｃｍ^{2}以内に閉鎖する場合、Ｏｍｅｚａバンドルは、任務を完了するのに使用される。

【０５２０】

隣接する毛嚢および濾胞間の皮膚に由来する幹細胞は、シグナリングされる場合、創傷に移動する。創傷周囲が炎症を起こしている（例えば、浸軟している）場合、創傷周囲は、正常な高さ以上に腫脹し（炎症を介して）、幹細胞の移動は、物理的に阻害される（炎症を起こした創傷周囲の「丘」の上に「登る」ことはできない）。幹細胞が物理的に創傷床に入ることができない場合（例えば、浸軟した創傷周囲が創傷床の周囲の壁のように作用するので）、創傷は治癒しない。

【０５２１】

アサ油、またはＡ８に存在する９ｗｔ％超のオメガ３脂肪酸含量を有する任意の他の植物油は存在しない。

【０５２２】

アサ油を除去することで、炎症性であるＣ１８オメガ３油を除去する。

【０５２３】

Ｃ＞１８オメガ３オイルは、抗炎症性である。

【０５２４】

黄蝋は、セチルエステルＮＦと置き換える（両方ともワックスである）。

【０５２５】

黄蝋は、ゲルの融点を３６．９℃から３８．４℃に上昇させる。

【０５２６】

この数学的に小さい変化は、ヒトの身体に局所塗布する場合、Ａ８の融解特性に影響を及ぼすが、これは、２つの融点が、正常な体温（３７．０℃）のどちら側でもあるからである。ゆえに、他のゲルは、身体に塗布する場合、融解し（３６．９℃＜３７．０℃）、Ａ８は、融解しない（３８．４℃＞３７℃）。

【０５２７】

これは、創傷周囲に塗布されたＡ８が、処置の間に継続して保護し続ける。

【０５２８】

コロイド状オートミールは、Ａ８に存在する。

【０５２９】

０．０７ｗｔ％超のコロイド状オートミールは、ＯＴＣ皮膚保護剤の有効成分である。

【０５３０】

Ａ８は、「皮膚保護剤」として有用である。

【０５３１】

Ａ８は、大きい創傷または開放創に塗布することができないが、ＦＤＡで承認されたＥＣＭ（細胞外マトリックス）の上部で創傷の創傷周囲の端に沿って塗布して、創傷周囲の皮膚が浸軟することを防ぐ助けとなることができる。

【０５３２】

カプリル酸およびモノラウリンは、創傷周囲の皮膚へのバイオフィルムの付着を阻害する。これらは、創傷周囲を油っぽく保ち、油っぽい創傷周囲の皮膚への物理的な細菌の付着を阻害する。

【０５３３】

大きな慢性創傷（＞１８ｃｍ^2）は、成長する創傷であり、静的な創傷または軽減する創傷ではないので、小さな慢性創傷とは異なる。これらは、多くの場合、感染しており、典型的には、隣接した創傷周囲を浸軟することができる滲出液を漏出する。浸軟した創傷周囲は、創傷床への幹細胞の移動に対する物理的なバリアである。

【０５３４】

ごく薄いサイズの大きな創傷は、半固体のコラーゲンマトリックスを創傷床に均等に塗布するのを困難にしている。大きな創傷に伴い、療法は、多くの場合、嫌気性環境を創出し、過剰な滲出液を吸引するように設計されている陰圧真空デバイスである。代替的な療法は、好気性環境を創出する高圧酸素である。

［実施例２１］

【０５３５】

別の療法は、生理食塩水－水和した外部ＥＣＭ（細胞外マトリックス）を、治癒化合物を引き付ける足場として、またはコラーゲンの供給源として創傷床に設置することを含む。ＥＣＭの例として、胎盤組織、架橋動物コラーゲン、魚皮コラーゲン、およびシートに圧着している、または織り込まれている他の非架橋コラーゲンが挙げられる。文字通り、１００の市販されているＥＣＭの例が存在する。

【０５３６】

開業医は、滅菌ＥＣＭを取り、特定の創傷の幾何学的構造の一片を形成し、滅菌生理食塩水を用いてシートを湿潤にし、創傷に切断したシートを注意深く設置する（最後のジグソーパズルのピースを定位置に設置するように）。常に、適合は、創傷治癒として厳密ではない。組み込まれたＥＣＭは、創傷に留まり、過剰なＥＣＭは、時に外傷的に、除去される。ＥＣＭが隣接した創傷周囲に拡大する場合、ＥＣＭは、最終的に乾燥し、創傷周囲を傷付けるので、物理的に除去されるべきである。

【０５３７】

より良好な解決法は、ＥＣＭを「創傷周囲の構造」に「充填し」、ＥＣＭの端を「湿潤する」ことである（ゆえに、ＥＣＭの端を定位置に保持する）。「充填」が油っぽい場合、創傷周囲は、同時に、処置の間、過剰な水分の浸軟から保護される。

【０５３８】

実施例２１において、改善したリドカイン洗浄液（ＡＦ２）は、ＥＣＭシートを無水オイル混合物で「湿潤にする」のに使用される。油っぽいゲル（Ａ８）は、「充填材」である。

【０５３９】

【表３６】

Omezaリドカイン洗浄液-AF2

	重量%
MCTオイル	32.00%
C8 FFA	0.55%
モノラウリン	0.60%
セチルエステルNF	1.00%
リドカイン	0.80%
RBDパーム油	14.80%
アサ油	25.50%
タラ肝油	24.75%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.66
和 ワックス(不透過因子)	1.60
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	10.49
飽和脂肪 >C10:0	14.13
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	2.26
C18:0	1.95

【０５４０】

開業医は、創傷に合わせてＥＣＭを切断する。生理食塩水の代わりに、ＥＣＭを、無水オイル（ＡＦ２）で「湿潤」にし、創傷床に設置する。次いで、ゲルＡ８を、湿潤ＥＣＭの上部の隣接した創傷周囲に添加し、ＥＣＭを創傷に埋める。創傷周囲面は、Ａ８グリースで覆って、浸軟から創傷周囲面を保護する。創傷を、先行技術を使用して覆い包む。

【０５４１】

毛嚢が創傷治癒に密に関与していることは周知されている。大きな創傷において、創傷床に毛嚢は存在しない。毛嚢は、いくつかの種類の上皮幹細胞用の貯蔵庫である。隣接した毛嚢間の皮膚はまた、上皮幹細胞を含有する。幹細胞は同じではない。創傷からシグナリングすることにより呼ばれる場合、幹細胞（特にその子孫）は、濾胞間基底膜を通って創傷に移動する。毛嚢に由来する幹細胞は、この移行の間、皮膚（基底細胞）の幹細胞と混合し、創傷周囲を通って創傷床に共に流れる（溶岩のように）。

【０５４２】

創傷周囲が浸軟し、腫脹する場合、この移動は物理的に阻害される。逆に、創傷周囲が浸軟からＡ８により保護される場合、創傷周囲は、腫脹せず、幹細胞の流れは物理的に阻害されずに創傷に移動する。Ａ８で処置した慢性創傷は、急性創傷として治癒する。変化は小さいが、驚くべきことに、治癒することができない慢性創傷を、整然と進行して治癒する急性創傷に変換する。

［実施例２２］

【０５４３】

本実施例は、本明細書に記載される手順を使用して、異なる創傷を有する８名の高齢患者を治癒する実施例１６に記載される、Ｏｍｅｚａバンドルの効果の結果を示す。１名の高齢患者は、９８歳であり、表面積４．６ｃｍ^{2}の左踵のステージ３の潰瘍性褥瘡を有し、別の患者は、９３歳であり、表面積約１．１８ｃｍ^{2}の左臀筋のステージ２の潰瘍性褥瘡を有し、別の高齢患者は、８６歳であり、表面積約２．９ｃｍ^{2}の左坐骨のステージ２の潰瘍性褥瘡を有し、第４の高齢患者は、８６歳であり、左尾骨の褥瘡を有し、第５の高齢患者は、９７歳であり、２か所の創傷を有し、１か所は、表面積約４．４ｃｍ^{2}の左肘の裂傷で、もう１か所は、表面積約１．３ｃｍ^{2}の頭皮の裂傷であり、第６の高齢患者は、８７歳であり、右転子の創傷を有し、第７の高齢患者は、８６歳であり、右脇脚の裂傷を有し、第８の高齢患者は、９４歳であり、右臀部のひだのステージ３の褥瘡を有する。各々は、同じ処置レジメンを与えられる。リドカイン洗浄液－ＡＡを塗布して、創傷の各々を覆う。５分後、緩んだ壊死性組織および未吸収の組成物を、創傷床の位置から拭い取る。さらなる壊死性組織は、用メスで創傷床から鋭利に創面切除され得る。さらなるリドカイン洗浄液－ＡＡを創傷位置に塗布し、５分後、任意の過剰な組成物および任意のさらなる壊死性組織を拭い取る。次に、コラーゲンマトリックスＣＲを創傷領域に塗布して、一次包帯材で創傷を覆う。創傷が脚または足にある場合、ＯｍｅｚａゲルＣＳ１を、膝からつま先まで、創傷周囲および周りの無傷の皮膚に塗布する。他の領域に位置する創傷に対して、ＯｍｅｚａゲルＣＳ１を、創傷の周り全ての創傷周囲に塗布し、創傷の端で開始し、創傷の端から直径５ｃｍに拡大する。泡状物または他の特殊な吸収性包帯材（ｄｒｅｓｉｎｇ）は、二次包帯材として使用される。包帯材の適用、すなわち、コラーゲンマトリックスＣＲおよびＯｍｅｚａゲルＣＳ１は、最大１２週間、または１２週以前に創傷が閉鎖するまで、週に２回交換した。創傷が１２週以前に閉鎖する場合、コラーゲンマトリックスＣＲ包帯材の適用は中止するが、ＯｍｅｚａゲルＣＳ１の塗布は継続し、１２週の期間の最後まで週に２回塗布して、皮膚の柔軟性を保持し、創傷の再発のリスクを軽減する。

【０５４４】

８名の患者の結果は、図１１～１９に示される。グラフの各々のｘ軸は、創傷が閉鎖したと思われる時間（日数）を表し、ｙ軸は、処置の時間で計算される、創傷の計算した表面積（ｃｍ^2）である。図１１に示す通り、面積４．５９ｃｍ^{2}の９８歳の患者の褥瘡は、８４日以内に著しく軽減した。さらに、表面積１．１４ｃｍ^{2}の９３歳の患者の褥瘡は、８０日以内に閉鎖した。８６歳の患者の表面積２．８１ｃｍ^{2}の褥瘡は、図１３に示す通り、３０日以内に閉鎖した。別の８６歳の患者の表面積１．１６ｃｍ^{2}の創傷は、図１４に示す通り、９０日以内に閉鎖した。さらに、９７歳の患者の０．１ｃｍ^{2}の頭皮の裂傷は、２３日で治癒し（図１５）、同じ患者の表面積４．２８ｃｍ^{2}の左肘の裂傷は、４３日以内で閉鎖した（図１６）。８７歳の患者の表面積１．８６ｃｍ^{2}の創傷は、４３日以内に閉鎖した（図１７）。８６歳の患者の１０．８１ｃｍ^{2}の創傷は、図１８に示す通り、７１日以内に閉鎖した。最後に、９４歳の患者の創傷は、６４日以内に閉鎖した。

【０５４５】

図１１、１４、１８、１９において、創傷面積は、小さくなる前に拡大した。慢性創傷は、急性の創傷のようではなく、特に褥瘡である。隣接した創傷周囲は、多くの場合、損傷しており、下の真皮からの上皮の分離は、依然として起こり得ない。表面張力が低いリドカイン洗浄液ＡＡでの処置は、最終的に損傷した組織を徐々に弱らせ、損傷した上皮組織を下の真皮から放出する。創傷は拡大し、次いで治癒する。褥瘡は、この理由により治癒が歴史的に困難である。Ｏｍｅｚａバンドルは、非酵素的な自己分解の創面切除により最終的に損傷した皮膚を除去し、次いで、創傷を治癒する。他の自己分解の創面切除プロトコルは、添加した酵素を使用する。鋭利な創面切除は、用メスを使用するが、一部の最終的に損傷した上皮組織を逃す可能性がある。一方、Ｏｍｅｚａバンドルは、表面張力が低いオイル（リドカイン洗浄液－ＡＡ）を使用して、下の真皮から損傷した上皮を放出し、次いで、オイルおよびコラーゲン（ＣＲ）を使用して創傷を治癒する。この一時悪化してから回復することは、Ｏｍｅｚａバンドルの特質であり、何故、修復が創傷を閉鎖する

だけでなく、閉鎖されたままであるかの主な理由である。他のプロトコルは、創傷を閉鎖することができるが、修復は、最終的に損傷した創傷周囲の皮膚の上である。永久的に修復するために、創傷＋最終的に損傷した皮膚は、新しい上皮で置き換える必要がある。皮膚保護剤（ＣＳ１）は、幹細胞子孫が、未損傷の創傷周囲から拡大していない創傷部位に移動する助けとなる。移動後、創傷領域が明らかに大きかったとしても、治癒は速やかである（治癒する創傷面積＝最初に目に見える創傷面積＋最終的に損傷した創傷周囲）。

［実施例２３］

【０５４６】

異なる透過パラメータおよび不透過パラメータを提示する多くの製剤が存在する。

【０５４７】

表２は、容易な比較のための表形式での実施例１～２２の提示した製剤をまとめる。

【０５４８】

【表３７】

表 2

		飽和脂肪透過因子	不透過因子
オイル			
	オイル BV	2.1	1.60
	リドカイン洗浄液-AA	2.25	1.60
	スプレーD	3.56	1.60
	経皮用 RG4	3.56	1.60
	オイル CB	1.59	1.60
	ウォッシュ- C	3.94	1.60
ゲル			
	睡眠補助剤 PM3	4.26	10.50
	保護剤 A8	5.05	11.00
	GOJO E	3.58	10.50
	ゲル AF	1.32	11.50
	CS1c ゲル	6.69	11.75
	皮内用 RG5	6.23	10.50
	ゲル CS4	6.42	10.50
	ゲル CS3a	7.32	10.50
	疼痛寛解剤 CN	8.12	10.50
	アクネ F	15.02	10.50
リンス-オフ			
	コラーゲンマトリックス DD	2.53	9.80
	コラーゲンマトリックス DE	2.63	9.86
リーブ-オン			
	コラーゲンマトリックス CR	0.83	10.80
	救急消毒薬 DF	1.45	10.25

【０５４９】

透過性および不透過性の様々な組合せは、以下の組み込まれた表に示す：

【０５５０】

【表３８】

オイルおよびゲル

透過因子 ＼ 不透過因子	低い	高い
高い	オイル;油っぽくない残余、浸透が速い	ゲル;油っぽくない残余、浸透が遅い
低い	オイル;油っぽい残余	ゲル;油っぽい残余

【０５５１】

【表３９】

コラーゲンゲル

透過因子 ＼ 不透過因子	低い	高い
高い	オイルの持続放出	速やかなオイルの浸透
低い	不安定	不安定

【０５５２】

低：低、高：高、低：高、高：低の組合せは、オイルおよびゲルの実施形態、およびコラーゲンの実施形態に対して示される。主な差は、様々な象限において記載される。実施例のすぐ下に示される実施例の主要な比は、オイル／ゲルおよびコラーゲンに対する、不透過因子および透過因子の低いおよび高いの間の明確な境目を示す。有意なことは、異なる特質を有する配合物が、各象限においてグループ化できることである。ゆえに、象限技術は、他に対する差を伝達する媒体である。各製剤の具体的な特質は、実施例に記載される。

【０５５３】

コラーゲン生成物がオイルおよびゲル生成物と異なるので、データが、オイルおよびゲルに対する象限群とは別々のコラーゲンの異なる象限群として表されることは明らかである。オイルおよびゲルは、不透過因子が異なり、残留するコラーゲンおよびリンスオフコラーゲンは、透過因子が異なる。

［実施例２４］

【０５５４】

図６（実施例４）において、ヒトの頭皮の化学火傷を示す。この創傷は、リドカイン洗浄液－ＡＡおよび救急消毒薬ＤＦで処置される。初期の治癒は速やかであり、後期の治癒

はゆっくりであるが、安定している。
【０５５５】
患者は、Ｏｍｅｚａ処置を継続するか皮膚移植および外科的植毛の１２か月のレジメンを開始するかを決定するので、３４日目の写真の後、３０日間は準拠しなかった。Ｏｍｅｚａ処置は、６０日目あたりで再開した。
【０５５６】
ヒトの頭毛は、ほぼ３０年間アナゲン成長にあるので、幹細胞子孫の拍動を産生するテロゲンからアナゲンへの活性化が存在しない。代わりに、創傷皮膚が治癒すると、毛髪の侵入はゆっくりとなる。９２日目の写真において、創傷皮膚は治癒しており、創傷した領域への毛髪の移動がゆっくりである。
【０５５７】
比較例２
男性の親指は、ヒッチの先端とトレーラとの間で押しつぶされた。医師は、切断を奨励した。患者は拒否し、毎日の処置としてリドカイン洗浄液ＡＡ（オイル）を使用した。親指は、実際の縫合により生じたものより瘢痕化が広がることなく、図２２に示すように治癒した。
【０５５８】
比較例２の説明
男性の親指は、創傷面に飽和した脂肪がバイオフィルムの付着を防いだために治癒した。２６日目に縫合の瘢痕化は存在する。毛嚢のテロゲンからアナゲンへの移行は示されなかった。毛髪の成長は観察されなかった。瘢痕のない治癒は、新規なゲルを使用して、濾胞を休止から有効な成長への移行に誘発する必要がある。
【０５５９】
以下の実施例において、中鎖トリグリセリドの重量の和の、長鎖トリグリセリド（Ｃ８＋Ｃ１０飽和トリグリセリド）／１０個超の炭素原子の飽和トリグリセリドの重量の和に対する重量比は、ＭＣＴ／ＬＣＴ比である。
［実施例２５および比較例３］
【０５６０】
実施例２５において、香料を除く様々な化合物を、混合物が均質で透明になるまで、１４５°Ｆまで加熱する。混合物を１１０°Ｆまで冷却する（穏やかに撹拌しながら）。次に、香料を添加する。混合をさらなる２分後に停止し、透明なオイルを５クォートのミキシングボウルに移す。ドゥフックミキサーを用いて、ボウルを、混合物が最初に不透明になるまで、撹拌する（１．５ｒｐｍ）（およそ１０２．５°Ｆ）。混合を停止し、ボウルを冷えるまで放置し、終夜凝結させる。
【０５６１】

【表４０】

OmezaゲルAF
皮膚保護剤
Omeza皮膚保護剤

MCTオイル	**32.14%**
C8 FFA	**0.79%**
モノラウリン	**9.50%**
セチルエステルNF	**2.00%**
ヤシ油	**29.70%**
アサ油	**13.20%**
タラ肝油	**12.64%**
香料	**0.03%**
合計	**100.00%**
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	**1.70**
和 ワックス(不透過因子)	**11.5**
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	**1.000**
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	**5.36**
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	**1.32**
C18:0	**1.43**

【０５６２】
ＳＰ－ＡＦは、強固なゲルであり、容易に伸び、体温直下の９７．１°Ｆで融解した。ＳＰ－ＡＦは、魚臭さを有さない。

【０５６３】
吸収の速度は、以下の組成物のものと比較した。

【０５６４】

【表４１】

Omezaリドカイン洗浄液-AA

	重量%
MCTオイル	32.0%
C8 FFA	0.3%
モノラウリン	0.6%
セチルエステルNF	1.0%
リドカイン	0.8%
RBDパーム油 - CP6	14.64%
レッドパーム濃縮液	0.26%
アサ油	25.2%
タラ肝油	25.2%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.66
和 ワックス(不透過因子)	1.6
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.97
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	10.54
飽和脂肪 >C10:0	14.20
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	2.25
C18:0	1.95

【０５６５】

本生成物は、ＷＯ／２０１９／２００３６１の実施例２８である。

【０５６６】

比較の目的で、１．０マイクロリットルの滴のＯｍｅｚａリドカイン洗浄液ＡＡおよびＯｍｅｚａゲルＡＦは、３名の女性および１名の男性の前腕の皮膚に、各々局所的に設置した。各滴の接触角をリアルタイムで測定し、滴の容量を計算した。吸収した量は、初期の滴の容量、および各測定時点での残留する滴の容量の差である。平均して、データ（実施例３の表に示す）は、Ｏｍｅｚａリドカイン洗浄液ＡＡが、ＯｍｅｚａゲルＡＦよりおよそ１．７５倍速く皮膚に吸収されることを示した。

【０５６７】

ゲル化製剤中のオメガ３オイルは、非ゲル化オイルよりゆっくり皮膚に浸透した。

［実施例２６］

【０５６８】

以下の実施例は、実施例２５の手順にしたがって調製される。

【０５６９】

【表４２】

脂性肌-H

MCTオイル	29.05%
アサ油	13.15%
タラ肝油	13.00%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
バージンヤシ油	13.00%
RBDパーム油	19.00%
カプリル酸	1.20%
香料-B	0.10%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.00
和 ワックス(不透過因子)	11.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	5.51
飽和脂肪 >C10:0	23.47
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	1.31
C18:0	1.86

【０５７０】

実施例２６の生成物は、４０℃で透明な液体であるゲルである。これは、外部に剪断することなくおよそ３５℃で均一なゲルに変わる。脚に擦り付ける場合、体温はゲルを融解し、吸収される。吸収速度は、同等のオイル（０．６％のモノラウリンを含む）の吸収速度のおよそ半分である。

【０５７１】

より良好な臭いの制御という予期しない利点がある。実施例２４のオイルの生成物を用いて、吸収速度は、比較例３のもののおよそ半分である。訓練されたパネルは、前腕の下側にオイルを塗り付け、ゲルは、反対の前腕に塗り付けた。臭いの意識は、１～５の尺度で記録し、結果を比較した。半閉塞層は、臭いの離散を軽減する。これは、（Ｃ１６：０＋Ｃ１８：１）トリグリセリド／モノラウリンの比を１～３の範囲に保つことにより実施される。Ｃ１６：０およびＣ１８：１の鎖長は、天然油のほとんどで遍在する（バージンヤシ油にはＣ１８：１は存在しない）。０．２５ｇの生成物を左右の前腕に擦り込む時間を比較した。訓練された試験者は、比較例３において、Ｏｍｅｚａ脂性肌－Ｈの臭いおよび肌触りを、リドカイン洗浄液ＡＡと比較し、対比した。ゲルは、より高いモノラウリンを有し、オイルを皮膚にゆっくりと入れる。擦り込み時間は、７５％拡大するが、残留する臭いは、著しく軽減する（非常に少ないから検出しないまで）。

［実施例２６ａ］

【０５７２】

以下の実施例は、実施例２６のように調製される。

【０５７３】

【表４３】

皮膚保護ゲル-G

MCTオイル	43.20%
アサ油	11.49%
タラ肝油	11.00%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
バージンヤシ油	21.50%
カプリル酸	1.21%
香料-B	0.10%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	2.49
和 ワックス(不透過因子)	11.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	4.66
飽和脂肪 >C10:0	20.23
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	2.27
C18:0	1.14

【０５７４】

ゲル－Ｇは、吸収速度を高めて、臭いを軽減する試みであった。上記の実施例２５に記載される前腕の手順を使用して、逆を起こし、これは、吸収速度を遅くし（データは示さず）、強烈な魚臭さを有した。５名の訓練されたパネリストは、皮膚が絹のような滑らかになるまで、各生成物を前腕に擦り込み、次いで、臭いに対して１（臭いなし）～５（悪臭）の尺度で皮膚を評価した。ゲル－Ｇは、４（平均的）と評価された。脂肪を可溶化し、真皮に送り込むＭＣＴよりほぼ１．５倍高かった。オメガ３オイルを低減して、臭いの問題を軽減した。パーム油を除去して、Ｃ１６：０およびＣ１８：１を低減した。しかし、作用しなかった。

【０５７５】

実施例２６で使用したパーム油は、ＲＢＤパーム油ＣＰ６である（多くの場合、スーパーオレインまたは二重脱蝋とも呼ばれる）。別の製剤において、レッドパーム油（脱蝋なし）で代替した。白色の脂肪層は、２日後、２５℃で沈殿した。この生成物はまた、油っぽく、満足のいくものではなかった。

【０５７６】

拘束されることは望まないが、階層化が、外側の層（絹のような滑らかな層）を主体としてセチルエステルで発生すると考えられる。Ｃ１２：０トリグリセリドは、３７℃で吸収されるセチルエステル層の真下にアモルファス層を形成し、臭いを離散させることが可能になる。Ｃ１６：０は、表皮の主な脂肪酸である。Ｃ１６：０＋Ｃ１８：１は、構造化されたが可撓性の層であり、表皮内で停止し、皮膚に移動するので、臭いバリアの完全性を維持する。

【０５７７】

本実施例は、過剰なモノラウリン（９．５ｗｔ％対０．６ｗｔ％）が、物質的に吸収を遅くし、真皮の深部の灌流を変化させるが、ＷＯ２０１９／２００３６４の油性組成物のスリップおよびスライドを除去するゲルを創出することを示す。

［実施例２７］
【０５７８】
以下の実施例は、実施例２５のように調製される。
【０５７９】
【表４４】

脂性肌-I 眼用ゲル

MCTオイル	47.97%
アサ油	10.09%
タラ肝油	10.00%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
バージンヤシ油	5.24%
RBDパーム油	16.10%
香料-B	0.10%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	2.00
和 ワックス(不透過因子)	10.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	4.24
飽和脂肪 >C10:0	15.04
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	3.23
C18:0	1.38

【０５８０】
Ｏｍｅｚａ肌－Ｉ組成物は、３対１のパーム対ヤシ重量比を有する。本配合物は、迅速に吸収され、臭いはなく、循環が刺激され、スリップ／落下の問題はない。決定したことは、パーム油およびヤシ油の両方が必要とされることである。
［実施例２８］
【０５８１】
以下の組成物は、実施例２５のように調製される。
【０５８２】

【表４５】

脂性肌-I 眼用ゲル

MCTオイル	47.97%
アサ油	10.09%
タラ肝油	10.00%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
バージンヤシ油	5.24%
RBDパーム油	16.10%
香料-B	0.10%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	2.00
和 ワックス(不透過因子)	10.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	4.24
飽和脂肪 >C10:0	15.04
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	3.23
C18:0	1.38

【０５８３】

【表４６】

脂性肌-E 脚用ゲル

MCTオイル	39.34%
アサ油	13.38%
タラ肝油	13.00%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
バージンヤシ油	13.00%
RBDパーム油	9.00%
カプリル酸	0.68%
香料-B	0.10%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.58
和 ワックス(不透過因子)	11.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	5.51
飽和脂肪 >C10:0	18.48
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	2.22
C18:0	1.42

【０５８４】

本実施例は、身体の異なる部分に対する２つの異なる製剤を示す。顔用製剤は、表面張力が非常に低い（およそ２８ｍＮ／ｍ）。これは、公知のオイルの表面張力（≧３０ｍｎ／ｍ）より低い。この小さな差は重要であり、化粧用メークアップが滑らかに塗布されることを可能にする。

【０５８５】

顔用製剤は、２以上の（Ｃ８＋Ｃ１０）トリグリセリドの重量比／和　不飽和比を有する。脚用ゲルは、２未満である。

【０５８６】

ＭＣＴは、他の脂肪を、角質層を通して送り込むのに使用される。真皮に入ると、ＭＣＴは、細胞に供給して、抗炎症性Ｍ２マクロファージを産生する。オメガ３脂肪は、天然の抗炎症性化合物である。

【０５８７】

顔用ゲルがシャワーの後に直接塗布される場合、低い表面張力は、顔中に均一に産生した皮脂を移動させる。モノラウリンとセチルエステルとの組合せにおいて、滑らかで表面張力が低い表面が提供される。化粧品は、滑らかに塗布され、美的効果は、使用者に自明である。

【０５８８】

脚用ゲルは、先行技術の製剤のスリップおよび落下の懸念を取り除いたゲルとして塗布される。皮膚表面が水道水で洗い流される場合、水溶性膜（皮脂＋）は除去され、絹のような滑らかで連続する美容的に優雅である表面が残留する。

【０５８９】

実施例２８の説明

近年、皮脂オイルは、皮膚の最外層である角質層の水和の調節に主要な役割を担うこと

が見出されている。皮脂は、トリグリセリド、コレステロール、セラミド、および様々なワックスを含有する。トリグリセリドおよびその相対的な存在度は、以下の表に列挙する。これらのトリグリセリドは、実施例２８のゲル［粗製ヤシ油（時にバージンとしても知られる）、パーム油、アサ油、およびタラ肝油］に存在する。セチルエステルＮＦは、＃７のパルミチン酸ミリスチル、および＃８（パルミチン酸パルミチル）に最も近い鎖長の混合物である。実施例２７のゲルは、皮脂との多くの類似点を含有する。

【０５９０】

【表４７】

トリグリセリド	皮脂トリグリセリド(毛髪から回収)指標
1. ミリスチン酸(C14)	100
2. パルミチン酸(C16)	215
3. ステアリン酸(C18)	99
4. オレイン酸(C18 . 1)	163
5. コレステロール	
ワックス	
6. スクアレン	
7. パルミチン酸ミリスチル(C14-C16)	
8. パルミチン酸パルミチル(C16-C16)	
9. パルミチン酸ステアリル(C16-C18)	

【０５９１】

皮膚の水で湿潤される能力（低い表面張力）は、化粧用生成物の塗布に重要なパラメータであり、また、皮膚の生態系に関与する。毛嚢は、真皮から皮膚表面への流体の輸送に対するベクターである。毛嚢の不在は、皮膚表面から真皮へとより深部に過剰な流体を輸送するためのベクターである。

【０５９２】

類似により、毛嚢／皮脂腺／汗腺は、上向きの開放弁を有するバイオリアクターである。流体（ＭＣＴおよびオメガ３等）が、皮脂腺に供給する場合、酵素は、トリグリセリドを遊離脂肪酸、セラミド、およびワックスエステルに変換する。産生された流体は、濾胞周りの環状の空間を充填し、表面から突出し、酸外套を生成する。しかし、ゲル組成物の対象の皮膚への局所塗布により、皮脂腺および毛嚢に同時に高レベルのＭＣＴ、パーム油、ヤシ油、およびオメガ３脂肪を供給し、産生した皮脂の化学的性質を変化させる結果となる。

【０５９３】

高い皮脂産生は、魚油を表面にもたらし、塗布後２０分間臭う可能性がある。溶液は、パーム油／ヤシ油の比を１超に上昇させるべきであった。脚用配合物は、パーム／ヤシの比が０．７であった。脚は、鼻から十分に離れているので、わずかに残る沸き立つ臭いを認識しない。

【０５９４】

毛髪の領域に塗布されるゲルは、オイルが吸収されるため、ワックス層を残留させる。産生した皮脂は、トリグリセリド、ＦＦＡ、セラミド（等）、および水と共にワックスのような層をコーティングする。水が洗い流される場合、可溶性ＦＦＡは、洗い流され、ワックス／不溶性皮脂の層は、絹のように滑らかで、化粧品の塗布（顔の上）は容易である。

［実施例２９］

【０５９５】

以下の製剤は、実施例２５のように調製される。

【０５９６】

【表４８】

OmezaゲルAF
皮膚保護剤
Omeza皮膚保護剤

MCTオイル	**32.14%**
C8 FFA	**0.79%**
モノラウリン	**9.50%**
セチルエステルNF	**2.00%**
ヤシ油	**29.70%**
アサ油	**13.20%**
タラ肝油	**12.64%**
香料	**0.03%**
合計	**100.00%**
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	**1.70**
和 ワックス(不透過因子)	**11.5**
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	**1.000**
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	**5.36**
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	**1.32**
C18:0	**1.43**

［実施例３０］

【０５９７】

以下のＯｍｅｚａ肌－Ｊ組成物は、実施例２５に記載される手順にしたがって調製される。

【０５９８】

【表４９】

脂性肌-J 脚用ゲル

MCTオイル	47.00%
アサ油	10.09%
タラ肝油	10.00%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
バージンヤシ油	5.24%
RBDパーム油	16.10%
香料-B	0.07%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.96
和 ワックス(不透過因子)	11.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	4.24
飽和脂肪 >C10:0	15.02
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	3.17
C18:0	1.38

【０５９９】

本組成物は、本開示の別の組成物であるＯｍｅｚａリドカイン洗浄液ＡＥ組成物と比較する。本組成物は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。

【０６００】

【表５０】

Omezaリドカイン洗浄液-AE

	重量%
MCTオイル	47.10%
モノラウリン	0.60%
セチルエステルNF	1.00%
リドカイン	0.80%
粗製ヤシ油	6.00%
RBDパーム油 - CP6	17.91%
アサ油	13.39%
タラ肝油	13.20%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.57
和 ワックス(不透過因子)	1.60
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	11.29
飽和脂肪 >C10:0	14.25
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	2.10
C18:0	2.01

【０６０１】

本実施例は、オイルとゲルとの間の差を強調する。

【０６０２】

２ｇのオイルおよびゲルを、１５秒間、高齢男性の左手に擦り込んだ。左手の掌の付け根の温度を、擦り込み前、擦り込み直後、および５分間１５秒毎に、次いで、実験が終了するまで３０秒毎に収集した。比較データは、図２３に示す。

【０６０３】

図に示す通り、オイルは、およそ＋３°Ｆでピークを迎え、ゲルは、８分間変化しないが、次いで、およそ－１．５°Ｆに冷却した。

【０６０４】

実施例３０の説明

２ｇのオイルおよびゲルは、片手が１５秒の擦り込みで吸収することができるより多くの生成物であるので、非常に過剰な生成物である。

【０６０５】

拘束されることは望まないが、体躯の血流（９８．７°Ｆ）が、真皮を通って流れ、オイル組成物を使用した冷たい手（９１．７°Ｆ）を温めると考えられる。抗炎症性オメガ３オイルが、表皮を通過し、基底膜を通って、真皮に入るので、血流は増加する。掌温度は、抗炎症性オメガ３の真皮への移動に応じて、血流が一時的に増加するので上昇する。

【０６０６】

同じ温かい血液が、真皮を通して流れたが、抗炎症性オメガ３組成物がゲルから真皮へ移動しなかったので、ゲル化組成物を使用した冷たい手（９１．５°Ｆ）を温めなかったとさらに考えられる。表皮への血流は存在しない。したがって、ゲルは、抗炎症性活性が

真皮で観察されなかったので、表皮に留まる必要がある。これと一致して、ゲルは、表皮における角化細胞間の移動しない脂肪の蓄積のために表皮の水和を高め、水分損失を防ぐ助けとなる。ゲルは、皮膚を保湿するのにより効果的である。これは、８時間皮膚を保湿する。

［実施例３１］

【０６０７】

試験は、掌の付け根に１５秒および６０秒の擦り込みを伴う実施例３０で調製されるゲルーＪで行った。結果は、図２４に示す。より長く擦り込むことで初期の温度上昇はより高くなるが、温度の減衰線の傾きは平行であり、擦り込み時間が初期の温度上昇に影響を及ぼすが、正常への減衰には影響を及ぼさないことを示唆する。

【０６０８】

ゲルの塗布は、ＷＯ２０１９／２００３６４のオイルの塗布より柔らかく滑らかな皮膚およびより小さな孔をもたらす。拘束されることは望まないが、ＭＣＴが、表皮に留まる場合、基底細胞に優先的に供給すると考えられる。グルコース供給型の基底細胞は、炎症性化合物であるラクテートを産生し、ＭＣＴ供給型の細胞は、ラクテートを産生しない。ＭＣＴは、全てのオイルおよびゲル組成物に存在する。ゲルは吸収を遅らせ、ＭＣＴは吸収を加速する。ＭＣＴの量は、ゲル化を通して送り込み、最適な吸収速度を達成するように調節することができる。例えば、モノラウリンを９．５％まで増加させた場合、吸収は遅くなる。さらなるＭＣＴを添加して、吸収速度における損失を部分的に相殺する。

【０６０９】

ＷＯ２０１９／２００３６４のオイル組成物と対照的に、ゲル中のＭＣＴが表皮に留まったので、ゲルに由来する効果は、オイルより劇的である。

【０６１０】

さらに、顔に塗布する場合、ＷＯ２０１９／２００３６４のオイル組成物は発汗を引き起こす一方、ゲル化組成物は冷却する効果を有する。この温度上昇は、閉経後の女性を悩ましている。本開示のゲルは、認識される温度上昇を誘発せずに、吸収速度を最大化する。

【０６１１】

ＷＯ２０１９／２００３６４のオイル組成物および本開示のゲル組成物は、前者が経皮的であり、このゲルが皮内的であるので、非常に異なる生成物である。

【０６１２】

実験の全てから結論付けられるものは、本明細書のゲル系が、表皮に停止する、真皮に停止する、または経皮的に進む、オメガ３およびＭＣＴの量を操作することができる製剤構成要素の混合物であることである。

【０６１３】

本開示のゲル化組成物は、塗布の間に患者から流れ落ちることに対抗する、ワックスゲル化したポンプ輸送が可能な生成物である。ＭＣＴ［カプリルトリグリセリド（Ｃ８：０）＋カプリントリグリセリド（Ｃ１０：０）］は、重量で３０ｗｔ％超で存在する。拘束されることは望まないが、ＭＣＴが、グルコースの代替物として生細胞で直接消費されると考えられる。グルコース供給型の細胞は、炎症性化合物であるラクテートを産生し、ＭＣＴ供給型の細胞は、ラクテートを産生しない。ＭＣＴ供給型の細胞はまた、十分に利用可能な血中酸素を用いて、抗炎症性マクロファージＭ２を産生する。グルコースに対するＭＣＴの置換は、正味の抗炎症工程である。

【０６１４】

さらに、拘束されることは望まないが、本明細書に記載される製剤で提供される量のＭＣＴが、以下の３つの異なる役割を有すると考えられる：

（１）溶媒として、長鎖脂肪を、角質層および基底膜を通って真皮まで「移動させる」。

（２）表皮と真皮を隔てる基底膜の遠位側に、生きている基底細胞の単層（基底層）が存在する。およそ４０日の生存期間にわたり、これらは角化細胞となり、表面に移動し

、剥がれ落ちる。これらの基底角化細胞は、通常、基底膜を通して基底細胞まで移動するグルコースを消費する。遠位側のＭＣＴが局所的に到達する場合、基底細胞は、ＭＣＴを優先的に消費する。これらの呼吸性副生成物は、真皮を抗炎症性にする助けとなる。

（３）過剰なＭＣＴ（すなわちさらに消費されない）は、真皮を通過し、炎症を軽減するのに間接的に寄与する。

【０６１５】

加えて、拘束されることは望まないが、局所用ヤシ油が、基底膜を通して移動し、局所的な栄養として真皮に入る傾向があると考えられる。パーム油は、主としてオレイン酸（Ｃ１８：１）トリグリセリドとパルミチン酸（Ｃ１６：０）トリグリセリドとの混合物である。長鎖飽和脂肪は、容易に表皮から移動してこない。これらは、表皮に留まり、角化細胞を滑らかにし、皮膚に柔軟性および柔らかさを加え、表皮の水分バリアの特性を高める傾向がある。

【０６１６】

さらに、本明細書に記載されるゲル化組成物は、少なくとも８時間水分保護をもたらす。本明細書に記載される通り、Ｃ１８オメガ３脂肪の重量は、Ｃ＞１８オメガ３脂肪の重量とほぼ等しい。すなわち、（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）／（ＥＰＡ＋ＤＨＡ）は、ほぼ１に等しく、炎症性副生成物と抗炎症性副生成物との間にバランスをもたらす。

【０６１７】

ＰＵＦＡ脂肪はまた、過剰なＲＯＳを制御する助けとなる抗酸化剤である。皮膚保護の一部は、ＲＯＳを誘発することに由来し、一部はＲＯＳをクエンチすることに由来すると考えられる。これは、バランスが鍵である状況である。正味の抗炎症性応答は、活性酸素種（ＲＯＳ）を誘発する無傷の皮膚へのより大きな血流を誘発して、皮膚から開放創に移動し得る感染を停止する助けとなる。

【０６１８】

さらに、拘束されることは望まないが、ゲル化組成物が皮膚に局所塗布される場合、以下の３つの異なる応答領域が存在すると考えられる：

【０６１９】

酸化バースト。

温度上昇速度（Δ°Ｆ／分）は用量から独立する。

温度上昇の速度は、表皮から真皮への分散により制御される。

【０６２０】

血管応答の開始。

温度上昇は、用量に応じて、ピークに達し、次いで安定を保つ。

血管系の括約筋は、酸化バーストからの「非常に多い」酸素に応じて流れを低減する。

【０６２１】

血管制御の達成。

温度は、新しい平衡が確立するまで直線的に低下する。

皮膚は、血管系がその調節を行うので冷却する。

新しい温度平衡が達成される。

[実施例３２]

【０６２２】

実施例３２は、どのように一時的で持続する疼痛寛解が局所用ゲルで共存することができるかを説明する。以下のゲルは、実施例２５の手順にしたがって調製された。

【０６２３】

【表５１】

Omeza深部疼痛寛解剤-CN2
4%+カンフル

MCTオイル	56.42%
アサ油	12.20%
タラ肝油	16.25%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
バージンヤシ油	0.33%
リドカイン	4.00%
カンフル	0.30%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	2.49
和 ワックス(不透過因子)	10.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.75
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	6.03
飽和脂肪 >C10:0	4.24
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	13.29
C18:0	0.74

【０６２４】
実施例３２の説明
疼痛寛解は複雑である。少なくとも３つの態様：掻痒寛解、皮膚寛解、および炎症寛解が存在する。カンフルは、蒸発とその結果の冷却により即時的な掻痒寛解をもたらす。リドカインは、５～１０分後、浅部の寛解をもたらす。これらの効果は周知されている。ＭＣＴは、炎症を軽減することにより、深部での持続するが、ゆっくりと実現する疼痛寛解をもたらす。ＭＣＴは、細胞がグルコース（産生する炎症性乳酸）からＭＣＴ（非炎症性ラクテート生成物）に変換する場合、炎症をゆっくりと軽減する。
【０６２５】
しかし、消費者は、遅い寛解ではなく速い寛解を期待する。実施例３１において、ＣＮ２は、即時的、中間的、および長期的な疼痛寛解をもたらす。カンフルは、擦り込みの間、熱い表面を冷却し（即時寛解）、リドカインは、ＭＣＴが、深部疼痛の真の原因である炎症を軽減し始める（長期的な寛解）のに十分な時間を与える、一時的な（中間的寛解）疼痛寛解をもたらす。
［実施例３３］
【０６２６】
実施例３３は、どのように局所用生成物が短期間で睡眠を改善することができるかを説明する。これは、実施例２５の手順にしたがって調製される。
【０６２７】

【表５２】

Omeza睡眠補助剤-PM5

MCTオイル	61.00%
アサ油	11.40%
タラ肝油	15.10%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
C8 FFA	2.00%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	2.89
和 ワックス(不透過因子)	10.5
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.75
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	5.62
飽和脂肪 >C10:0	3.71
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	16.41
C18:0	0.68

【０６２８】

実施例３３の説明

カプリル酸（プロトン化）は、体温で揮発性である。ＰＭ５が就寝時に胸部に擦り付ける場合、カプリル酸の蒸気を吸入し、鼻腔をきれいにし、肺内の細菌の成長を制御する助けとなる。正味の効果は、終夜、いびきを軽減し、呼吸を容易にし、より眠れることである。これと同じ効果は、運動前に胸部にＰＭ５を塗布するアスリートで見られる。呼吸は、運動の期間、より良好である。カプリル酸の蒸気を妨げるヤシ油もパーム油も存在しない。

【０６２９】

ＭＣＴは、６０％超に増大する。ＭＣＴは、以下の２つの方法で間接的な抗炎症性化合物である：１．ＭＣＴが細胞に摂取される場合、グルコース－乳酸経路を避け、炎症性ラクテートを産生しない、２．ＭＣＴが細胞に摂取される場合、副生成物の１つは、周知の抗炎症性マクロファージであるＭ２マクロファージである。ＭＣＴが６０％超である場合、予期しない応答が起こる。筋肉痛は寛解される。動脈プラークの影響は低減する。プラークは、コレステロールを含有する脂肪の泡状物である。スタチンのような薬物は、コレステロールを低減し、例えばスタチンを使用してコレステロールが８０ｍｇ／ｄｌ未満となると、コレステロールは、未熟なプラークの蓄積から除去され得る。しかし、コレステロールの放出は、他の場所で炎症を引き起こす。これは、ＰＭ５が、その結果の炎症（オメガ３を介し、ラクテートを低減）を軽減することにおいて利点を有し得ることである。ＰＭ５を胸部に擦り込む場合、炎症は、心臓および肺の中およびその周囲で軽減する。これらの観察は予備的である。

［実施例３４］

【０６３０】

実施例３４は、改善したゲルであり、スタチン処置と組み合わせて動脈プラークの蓄積を低減するように設計されている。これは、実施例２５に記載されるように調製される。

【０６３１】
【表５３】

Omezaケト補給ゲル-K3

MCTオイル	46.73%
アサ油	10.67%
タラ肝油	30.000%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	1.00%
バージンヤシ油	
コロイド状オートミール	0.08%
香料-B	0.03%
カプリル酸	1.99%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.50
和 ワックス(不透過因子)	10.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.42
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	9.00
飽和脂肪 >C10:0	6.11
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	7.63
C18:0	1.05

【０６３２】
実施例３４の説明
ＰＭ５は、Ｋ３と類似する。Ｋ３は、剪断を誘発する先端具を通過する単位用量のバッグオンバルブディスペンサーから分配される。剪断は、９．５％のモノラウリンゲルを分解する傾向がある。実質的に、これは、垂直な胸部に塗布したゲルが、擦り込み終わる前に垂れ落ち得ることを意味する。３０％までタラ肝油を増加すること（および、それに応じてアサ油を低減すること）で、この問題を解決する。
【０６３３】
Ｋ３は、高レベルのケト脂肪酸を提供することが求められるので、局所用補給剤の生成物である。これはまた、身体で産生されるコレステロールを低減する各種のスタチンが存在することに相互作用し得、心臓の健康食は、トリグリセリドおよび食品で供給されるコレステロールを低減する。両方とも、効果的であることがＫ３には重要である。
【０６３４】
医療共同体が必要とするものは、初期のコレステロールの沈着の除去と共に、コレステロールの蓄積を反転する方法である。これは複雑である。プラークは、スタチン／アスピリンを摂取せず、心臓の健康食にしたがわない場合でも、「知られずに」蓄積する。最終的に、高血圧もしくは心房細動、またはその組合せが、効果的な治療作用の引き金となる。これらの作用は、さらなる悪化を阻害する、または外科的に閉塞の除去を必要とする。バイパス手術または動脈介入の後でさえ、リスクを表すプラークの蓄積が依然として存在する。Ｋ３に対する作用の機構は、完全には理解されていない。静脈血は、心臓に入り、酸素化される肺に送り込まれ、全身に分布される。Ｋ３を１日１回胸部に擦り込む場合、抗炎症性オメガ３および抗炎症性ＭＣＴは血流に入る。拘束されることは望まないが、オ

メガ３脂肪酸が、共に付着するリポタンパク質の傾向を小さくすると考えられる。さらに、拘束されることは望まないが、ＭＣＴが、魚油と組みわせて、本明細書に記載される通り、炎症負荷に対する宿主応答を軽減するとも考えられる。

【０６３５】

心血管疾患は、炎症性疾患である。Ｋ３比でのオメガ３とＭＣＴとの固有の組合せは、１日２回胸部に局所塗布する場合、安全で効果的な抗炎症性の対策である。オメガ３の総量（９％）は、他の実施例からＫ３を設定する。１日２回胸部にＫ３を加えることで、身体に入るケト脂肪が増加する。心血管の効果は、煩雑であり、臨床的に証明される必要がある。

［実施例３５］

【０６３６】

ＲＧ４ゲルは、ヒトの試験で使用した。およそ１グラムのＲＧ４ゲルを、３名の志願者の皮膚に擦り込んだ。動脈血を採取し、１５００分間にわたってトリグリセリドに対して分析した。個々の鎖長は、トリグリセリドが他のトリグリセリドに代謝された時間により異なった。経時的な平均全トリグリセリドを、図２５にプロットする。

【０６３７】

トリグリセリドは、４．７８時間で増加し（ピークは５７．２ｍｇ／ＤＬ）、次いで、ベースライン未満に減少した。

【０６３８】

実施例３５の説明

ＲＧ４は経皮用である。腕の上腕動脈からサンプリングした血液中のトリグリセリドの増加が見られるには、４～５時間かかる。終夜、トリグリセリドの拍動の増加は代謝され、終夜、トリグリセリドは、出発点未満に低下した。

【０６３９】

ポリ不飽和トリグリセリドは、他の化合物に酵素的に変換され、最終的に、残留物は、遊離脂肪酸に加水分解される。ポリ不飽和遊離脂肪酸は、多くの場合、細胞壁の脂質二重層に組み込まれる。

［実施例３６］

【０６４０】

以下の例は、実施例１３において本明細書に記載される手順にしたがって調製される。

【０６４１】

【表５４】

コラーゲンマトリックスCZ
ネクストジェン
重量%

MCTオイル	**17.20%**
C8 FFA	**1.20%**
モノラウリン	**11.00%**
セチルエステル	**1.00%**
粗製ヤシ油	**10.00%**
パルミチン酸アスコルビル	**0.50%**
レッドパーム濃縮液	**0.20%**
アサ油	**5.20%**
タラ肝油	**11.40%**
魚コラーゲン	**41.40%**
粉砕した海塩	**0.90%**
合計	**100.00%**
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	**1.42**
和 ワックス(不透過因子)	**12.50**
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	**0.50**
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	**3.63**
飽和脂肪 **>C10:0**	**10.50**
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	**1.76**
C18:0	**0.69**

【０６４２】

【表５５】

コラーゲンマトリックス
コラーゲンマトリックスCR

	重量%
MCTオイル	8.00%
C8 FFA	1.30%
モノラウリン	4.30%
セチルエステル	2.00%
黄蝋	4.00%
クエン酸トリエチル	2.00%
リノール酸エチル	2.00%
バージンヤシ油	10.00%
パルミチン酸アスコルビル	0.50%
レッドパーム濃縮液	0.20%
アサ油	12.00%
タラ肝油	11.40%
魚コラーゲン	41.40%
粉砕した海塩	0.90%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	0.49
和 ワックス(不透過因子)	10.8
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.01
ALA+SDA+DHA+EPA (和 オメガ3)	4.68
飽和脂肪 >C10:0	11.17
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	0.83
C18:0	0.86

【０６４３】
実施例３６において、蜜蝋、クエン酸トリエチル、およびリノール酸エチルは、先行技術のマトリックスＣＲ配合物から除去した。モノラウリンは、蜜蝋の損失を補償するために４．３％から１１％に増加させた。ＭＣＴオイルは、配合物のバランスを取るために増加させた。飽和脂肪透過因子は、１１２％（０．８３から１．７６）増加し、（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）／（ＥＰＡ＋ＤＨＡ）比は、０．５に減少した。

【０６４４】
ホイップ後の比重は、０．７８から０．５７に減少し、２２％低下した。驚くべきことに、ＣＺマトリックスの安定性は優れていた。５０℃で１５時間後、分離は起こらず、気体の損失はなく（比重は変化なし）、粘度も変化しなかった。これは、マトリックスＣＺが通常の流通により良好に耐えることを意味する。マトリックスＣＲは、流通の間、気体損失を防ぐために冷蔵輸送しなければならない。

【０６４５】
実施例３６の説明
クエン酸トリエチルおよびリノール酸エチルは、蜜蝋を添加することに引き起こされる、粘度を低下させる加工助剤である。１５６％（４．３から１１％）のモノラウリンの増加により、有効成分（タラ肝油、魚コラーゲン、海塩）が変化せずに、マトリックスＣＺ

の気体保持能力が上昇した。より多くの窒素ガスをマトリックスにホイップすることにより、比重および粘度は低下する。マトリックスＣＺは、より容易に創傷全体に広がる。

［実施例３７］

【０６４６】

実施例３７において、実施例３５から学べることは、海塩を含まない配合物（マトリックスＣＺ４）を作製し、塩化ベンゼトニウムを含む配合物（ＣＺ３）を作製することに使用したことである。

【０６４７】

ＣＺ３は、小さな創傷用にＦＤＡで事前に承認されたＯＴＣ救急消毒薬である。ＣＺ４は、ＦＤＡの承認［５１０（ｋ）］を必要とするが、在宅医療の使用者のために設計された低コストで製造された製品である。

【０６４８】

ＣＺ３およびＣＺ４は両方とも、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。

【０６４９】

【表５６】

コラーゲンマトリックスCZ3
救急(白色)

	重量%
MCTオイル	**18.13%**
C8 FFA	**1.20%**
モノラウリン	**11.00%**
セチルエステル	**1.00%**
粗製ヤシ油	**10.00%**
パルミチン酸アスコルビル	**0.50%**
アサ油	**5.20%**
タラ肝油	**11.40%**
魚コラーゲン	**41.40%**
塩化ベンゼトニウム	**0.17%**
合計	**100.00%**
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	**1.50**
和 ワックス(不透過因子)	**12.50**
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	**0.50**
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	**3.63**
飽和脂肪 **>C10:0**	**10.41**
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	**1.86**
C18:0	**0.69**

【０６５０】

【表５７】

コラーゲンマトリックスCZ4
A6010(淡黄色)

	重量%
MCTオイル	18.25%
C8 FFA	1.20%
モノラウリン	11.00%
セセチルエステル	1.00%
粗製ヤシ油	10.00%
パルミチン酸アスコルビル	0.50%
アサ油	5.20%
タラ肝油	11.40%
魚コラーゲン	41.40%
レッドパーム濃縮液	0.05%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.51
和 ワックス(不透過因子)	12.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.50
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	3.63
飽和脂肪 >C10:0	10.43
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	1.87
C18:0	0.69

【０６５１】
ＣＺ４（淡黄色）およびＣＺ３（白色）は、ＣＲ（先行技術；カナリア色）から色により分離される。ＣＺ４およびＣＺ３は、より熱的に安定であるが、これは、モノラウリンが高く（１１％対４．３％）、蜜蝋、クエン酸トリエチル、リノール酸エチル、および海塩が除去されていたからである。ＭＣＴは、質量のバランスを取るために増加させた。ＣＺ３は、救急消毒薬（０．１７％での塩化ベンゼトニウム）である。コラーゲンおよびタラ肝油の濃度は、ＣＲ、ＣＺ３、およびＣＺ４で同一である。
【０６５２】
透過比は上昇する（ＣＲは０．８３；ＣＺ３は１．７６；ＣＺ４は１．８７）。ＰＵＦＡ比は、ＣＲ１．０１から０．５０（ＣＺ３およびＣＺ４）に低下する。
【０６５３】
色は、レッドパーム濃縮液を減らす（ＣＺ４）、または除去する（ＣＺ３）ことにより調節する。
【０６５４】
予期しなかったことは、蜜蝋、クエン酸トリエチル、リノール酸エチル、および海塩を除去することによる、物理相の安定性の増加であった。より高い融点の蜜蝋は、生成物をより安定にする必要がある。

【０６５５】
発見したことは、より高いモノラウリンが、冷却したＣＺ３／ＣＺ４生成物が安定したクリームにホイップされることを可能にしたことである。モノラウリンのようなモノグリセリドは、アイスクリームまたはホイップクリームで脂肪配合物を安定化するための周知の乳化剤であるが、泡状の安定性を保持するために低温を必要とする。１５時間、１２０°Ｆ（４８．９℃）でのストレス試験において、ＣＺ３またはＣＺ４に対して目に見えるオイルの分離はなく、泡状物は、比重が変化せずに可撓性を保った。同じ試験において、ＣＲは、常にわずかな量が垂れており、常にその気体全てを消失している（硬すぎるようになる）。
【０６５６】
正味の効果は、ＦＤＡで承認されたＣＲが、海塩を有し、カナリア色で、滅菌であって、プレミアムな価格を正当化することである。ＦＤＡで承認されたＣＺ４は、塩を有さず、滅菌であり、淡黄色を有する。ＣＺ４は、同じ濃度の有効成分を有し、滅菌である［そのため、ＣＲは、ＣＺ４のＦＤＡ　５１０（ｋ）の「述部」であり得る］が、ＣＺ４は、使用するのにより軽量でより容易であり、製造するのにより安価である（海塩を除去することが複数日の加工工程を除去する）。ＣＺ４は、低価格の市場で利益になる。ＣＺ３は、ＣＺ４とほぼ同じであるが、着色剤なしで、滅菌ではなく（より安価）、ＣＺ３が、ネオスポリン型の救急消毒薬である、滅菌ではない小売りの救急通路（ａｉｓｌｅ）と競合することが可能である、救急消毒薬の有効成分を有する。
【０６５７】
３種類の製品ＣＺ３、ＣＺ４、およびＣＲはまた、識別した包装の変異型により分離される。ＣＺ３は、低価格の管に包装される。ＣＺ４は、一般的な使い捨てバイアルに包装される。ＣＲは、酸素バリアのプレミアムな使い捨てバイアルに包装される。
【０６５８】
実施例３７の説明
海塩は、ざらつきがあり、腐食性であるので、製造上、かなりの複雑性を追加する。生成物は、２４時間熟成して、高密度の塩が沈殿するのを防ぐのに十分な強さのゲルを形成しなければならない。次いで、生成物を一度ホイップして、海塩を組み込む。高粘度マトリックス中の粉砕した塩の付着性により、ポンプ内の可動部は腐食し、充填における変形およびポンプの頻繁な交換を引き起こすので、充填は困難である。
【０６５９】
ＣＺ３は、両方とも海塩を除去している点でＣＺ４と類似するが、塩化ベンゼトニウムがレッドパーム濃縮液と置き換わる点で異なる。これは、期待された色の差異化を提供するが、塩化ベンゼトニウムを添加することで、これらのコラーゲンが豊富なマトリックスを販売することを規制する複雑性は物質的に変化する。
［実施例３８］
【０６６０】
実施例３８において、実施例３５から学べることは、ゲル（ＨＭ２）に対する再塗布であったことである。（ＡＬＡ＋ＳＤＡ）／（ＥＰＡ＋ＤＨＡ）比は０．５である。本実施例は、実施例３５に記載される手順にしたがって調製される。
【０６６１】
右手の掌の付け根を、実施例２にしたがって測定した。温度は１０分間上昇し、次いで、２５分間一定であった（図２６）。ゲルＪは、対照として使用した。ゲルＪの温度は、１０分間低下し、次いで一定であった。ゲルＨＭ２およびゲルＪの掌温度の応答は、互いに鏡像的であった。
【０６６２】
ゲルＨＭ２は、透過因子がより高い（１４．６６対３．１７）。不透過因子は類似するが、Ｊは、わずかに高い飽和脂肪＞Ｃ１０：０を有する（１５．０２対１４．６６）。
【０６６３】
実施例３８の説明

ＨＭ２は、隣接した血流刺激をもたらすより高い透過因子を有し、掌温度の上昇を確実にする。ゲルＪは、高レベルの長鎖飽和脂肪で透過を阻害する。１０分間の刺激の後、両掌の温度は変化しない。

【０６６４】

より高い透過因子は、真皮へのオイルの浸透の割合を高める。

【０６６５】

【表５８】

Omeza皮膚保護ゲル-HM2

MCTオイル	61.24%
アサ油	8.30%
タラ肝油	18.00%
モノラウリン	11.00%
セチルエステルNF	1.00%
ヤシ油	0.33%
コロイド状オートミール	0.08%
香料-B	0.05%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	3.00
和 ワックス(不透過因子)	12.00
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.50
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	5.74
飽和脂肪 >C10:0	4.17
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	14.66
C18:0	0.69

【０６６６】

【表５９】

脂性肌-J 脚用ゲル

MCTオイル	47.00%
アサ油	10.09%
タラ肝油	10.00%
モノラウリン	9.50%
セチルエステルNF	2.00%
バージンヤシ油	5.24%
RBDパーム油	16.10%
香料-B	0.07%
合計	100.00%
C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.96
和 ワックス(不透過因子)	11.50
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	1.00
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	4.24
飽和脂肪 >C10:0	15.02
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	3.17
C18:0	1.38

［実施例３９］

【０６６７】

以下の例は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。

【０６６８】

【表６０】

Omeza皮膚保護ゲル-HM3

MCTオイル	60.24%
アサ油	8.30%
タラ肝油	18.00%
モノラウリン	12.00%
セチルエステルNF	1.00%
ヤシ油	0.33%
コロイド状オートミール	0.08%
香料-B	0.05%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	2.95
和 ワックス(不透過因子)	13.00
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.50
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	5.74
飽和脂肪 >C10:0	4.17
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	14.43
C18:0	0.69

【０６６９】

ＨＭ３は、モノラウリンが１２％に増加し、生成物が９５°Ｆまで冷却した後にホイップされることを除いて、実施例３７におけるＨＭ２に類似する。ゲルは安定であるが、通常の充填機を充填するのは難しく、これは、コロイド状オートミールが、無水系で安定ではなく、沈殿し、有効成分濃度を不安定にするからである。

【０６７０】

この欠乏を改善するために、モノラウリンを増大し、冷却した生成物を窒素ガスでホイップした。ゲルを、安定した「ホイップクリーム」に変換した。コロイド状オートミールは、一致し、生成物は滑らかに塗布し、ホイップしたゲルは、容易に吸収された。不幸なことに、この製剤は、小さい容器にのみ安定な相であった。泡状物は崩壊し、オイルは、１０００リットルビーカーの底に漏出した。

［実施例４０］

【０６７１】

以下の例は、本明細書に記載される手順にしたがって調製される。

【０６７２】

【表６１】

Omezaケト補給剤-K1a
スプレー

MCTオイル	43.77%
アサ油	27.00%
タラ肝油	27.000%
モノラウリン	0.60%
セチルエステルNF	1.00%
バージンヤシ油	0.33%
RBDパーム油	
香料-B	
カプリル酸	0.30%
合計	100.00%

C8+10/和 不飽和(不飽和脂肪透過因子)	1.00
和 ワックス(不透過因子)	1.60
(ALA+SDA)/(EPA+DHA) [PUFA比]	0.96
ALA+SDA+EPA+DHA (和 オメガ3)	11.23
飽和脂肪 >C10:0	7.49
(C8+10)/和 脂肪>C10:0(飽和脂肪透過因子)	5.83
C18:0	1.39

【０６７３】
実施例４０の説明
２つのブタの試験を、コラーゲンマトリックスＣＲをそれ自体で、ならびにリドカイン洗浄液－ＡＡおよびコラーゲンマトリックスＣＲで行った。制御した検証された死滅プロトコルにおいて、１０か所の創傷をブタに負わせた。緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）および表皮ブドウ球菌［Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｅｐｉｄｅｒｍｉｄｉｓ（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｅｐｉｄｅｒｍｉｓ）］を、各創傷に10^8で添加し、次いで、生存する細菌を様々な時点で測定した。
【０６７４】
リドカイン洗浄液－ＡＡは、直接殺菌性活性を有していないが、ブドウ球菌およびシュードモナス属（ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）は著しく低減する。
【０６７５】
ＬＬ－ＡＡは、高レベル（＞８．０）の飽和脂肪＞Ｃ１０：０（１４．２０）および低い透過性（＜３）（２．２５で）を有するので、皮膚表面に油っぽい残留物を残す。油っぽい表面は、開放創へのバイオフィルムの付着を阻害する。細菌が表面に付着できない場合、バイオフィルムを形成することができない。バイオフィルムを形成することができない場合、天然の片利共生細菌活性は、創傷上の病原体を徐々に低減する（図２５に示す）。開放創において、残留する油っぽい表面は、主な利点であるが、これは、病原体の死滅が自然であり、抗生物質への耐性が起こり得ないからである。
【０６７６】
逆に、無傷の皮膚では、油っぽい残留物は、美容的に許容されない。和 飽和脂肪が８．０未満である多くの製剤は、本明細書の他の実施例において、擦り込んだ後、油っぽい感じを排除することを提供する。

【０６７７】
しかし、一旦は油っぽくなる（バイオフィルムの発生を阻害するために）が、手触りが油っぽく感じない生成物に対する必要性が依然としてある。例は、Ｏｍｅｚａケト補給剤Ｋ１ａである。ケト食事は、減量を含む多くの利点を主張する、脂肪が豊富で炭水化物が少ない食事である。問題は、脂肪の摂取であり、特にＭＣＴは消化系を破壊する。
【０６７８】
Ｋ１ａは、ケト脂肪を局所的に導入することにより、この消化器の障害を克服する。問題は、常に、どのように十分な量で、美容的に許容される方法でこれを行うかである。
【０６７９】
決定したことは、オメガ３透過因子が３超である場合、生理学的に重要なケト脂肪の用量が、使用者に嫌な思いをさせずに局所的に送達することができることである。
【０６８０】
Ｋ１ａ（２．１ｍｌ／ａｐｐで）を１日１回、胸部に擦り付ける。オイルは、皮膚に浸透し、カプリル酸は、体温で揮発し、鼻腔を通って肺に吹き込まれる。カプリル酸は、軽度の抗菌性／抗ウイルス性成分であり、呼吸経路において細菌およびウイルスの感染を制御する助けとなる。ゼイゼイ息をする使用者は、喘鳴が止まり、鼻腔が塞がれた使用者は、自身の鼻で再び呼吸することができる。
【０６８１】
ケトの効果は、ほどほどであり（ａｐｐ当たり）、継続した毎日の使用を必要とする。コンプライアンスは、消費者が利点を受けていない場合、または油っぽい欠陥を受ける場合に無効になる可能性がある。カプリル酸は、消費者がポジティブな効果を可視化する呼吸の即時的な利点を提供し、高い透過性、高い脂肪、高いオメガ３の組合せは、ケトの効果が、経時的に、ケト食事の減量の利点を局所的に送達するまで、継続する使用を促進するのに過不足のない油っぽい欠点を軽減する。
【０６８２】
換言すると、即時的な利点は、長期的な利点が明らかであり、初期受容者が長期的な支持者になるまで、継続した使用を持続する助けとなるように使用される。
【０６８３】
以下の表は、前述した実施例の透過因子、不透過因子、ならびにＭＣＴおよびモノラウリンおよびセチルエステルおよびワックスの和をまとめる。
【０６８４】

【表６２】

実施例の割合

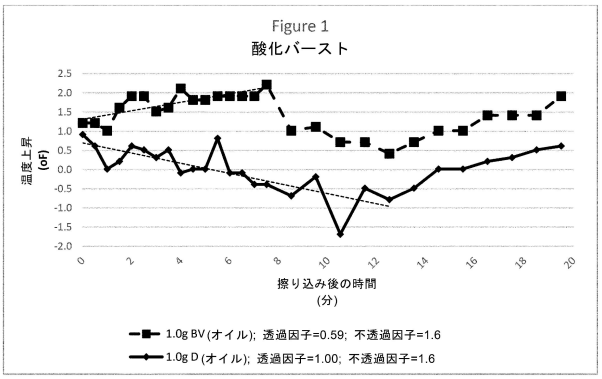
	配合物	実施例番号	不透過因子		透過因子		和(MCT+モノラウリン+セチルエステル+ワックス)	
オイル								
	実施例29 (反例番号1)		1.60		1.54			41.6
	実施例30 (反例番号1)		1.60		1.54			41.6
	CB	3	1.60		1.59		<42	40.3
	BV	1	1.60		2.10	低い		31.6
	AA	20	1.60	低い	2.25			33.6
	AF2	21	1.60		2.30			33.6
	LL AE	30	1.60		2.10			48.7
透過因子≧3								
	RG4	15	1.60		3.56			42.9
	D	20	1.60		3.56			42.9
	K1a	20	1.60	低い	5.83	高い		45.4
	創傷面洗浄剤C	20	1.60		3.94			53.6
	創傷面洗浄剤D	20	1.60		4.07			53.6
ゲル								
不透過因子≧8	ゲルAF	2	11.50		1.32			43.6
	ゲルE	26a	11.50	高い	2.22	低い		50.8
	皮膚H	26	11.50		2.27			40.6
	皮膚G	25	11.50		2.27			54.7
透過因子≧3	ゲルJ	30	11.50		3.17			58.5
	眼I	28	10.50		3.23			58.5
	GOJO E	19	10.50		3.58		≥42	55.6
	PM3	10	10.50		4.26			40.5
	A8	20	11.00		5.05			50.1
	CS1	1	10.50		6.23			62.59
	CS1c	6	11.75		6.69			62.6
	RG5	15	10.50		6.23			62.6
	CS4	8	10.50		6.42	高い		62.6
	CS3a	7	10.50	高い	7.32			62.6
	K3	34	10.50		7.63			57.2
	CN	9	10.50		8.12			62.6
	CN2	32	10.50		13.29			66.9
	HM3	39	13.00		14.43			73.2
	HM2	38	12.00		14.66			73.2
	アクネF	14	10.50		15.02			77.9
	PM5	33	10.50		16.41			71.5
コラーゲン								
	CR	5	10.80	高い	0.83	低い	<20	18.3
透過因子≧1	DF	4	10.25		1.45			25.1
	CZ	36	12.50		1.76			29.2
	CZ3	37	12.50		1.86			30.3
	CZ4	37	12.50	高い	1.87	高い	≥20	28.9
	DD	12	9.80		2.53			32.9

【０６８５】

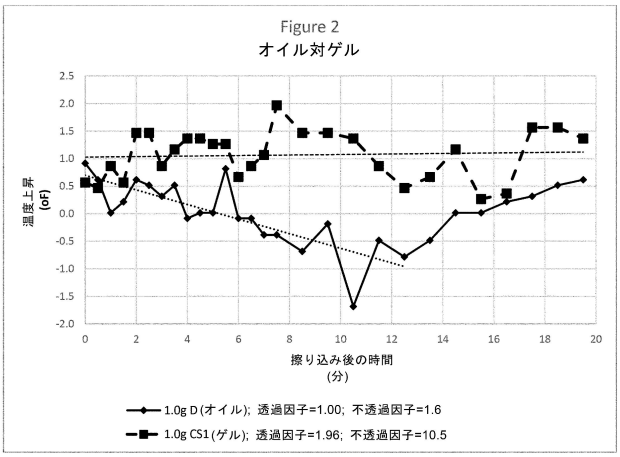
上記の好ましい実施形態および実施例は、本発明の範囲および精神を説明するために与えられた。これらの実施形態および実施例は、他の実施形態および実施例を当業者に明らかにすることができるであろう。他の実施形態および実施例は、本発明の意図の範囲内である。したがって、本発明は、補正された請求項によってのみ限定されるべきである。

【図面】

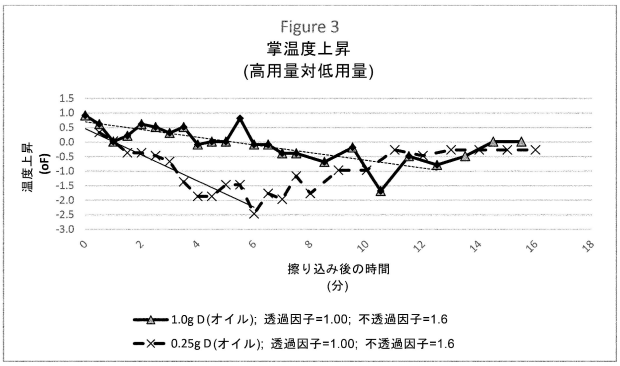
【図１】


Figure 1
酸化バースト
温度上昇 (oF)
擦り込み後の時間 (分)
1.0g BV (オイル); 透過因子=0.59; 不透過因子=1.6
1.0g D (オイル); 透過因子=1.00; 不透過因子=1.6

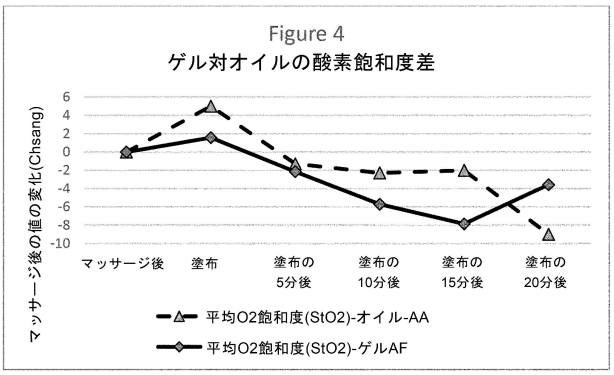
【図２】


Figure 2
オイル対ゲル
温度上昇 (oF)
擦り込み後の時間 (分)
1.0g D (オイル); 透過因子=1.00; 不透過因子=1.6
1.0g CS1 (ゲル); 透過因子=1.96; 不透過因子=10.5

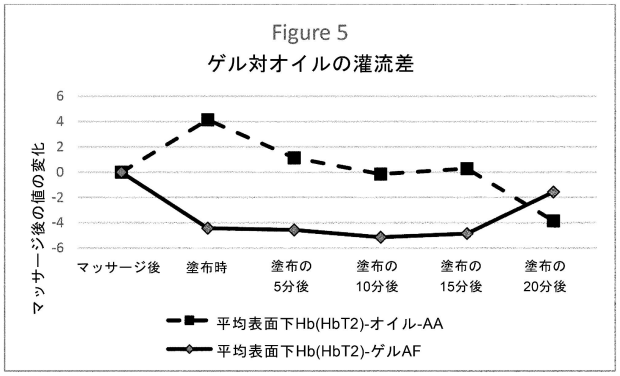
【図３】


Figure 3
掌温度上昇
(高用量対低用量)
温度上昇 (oF)
擦り込み後の時間 (分)
1.0g D (オイル); 透過因子=1.00; 不透過因子=1.6
0.25g D (オイル); 透過因子=1.00; 不透過因子=1.6

【図４】


Figure 4
ゲル対オイルの酸素飽和度差
マッサージ後の値の変化(Chsang)
マッサージ後
塗布
塗布の 5分後
塗布の 10分後
塗布の 15分後
塗布の 20分後
平均O2飽和度(StO2)-オイル-AA
平均O2飽和度(StO2)-ゲルAF

【図５】



【図６】

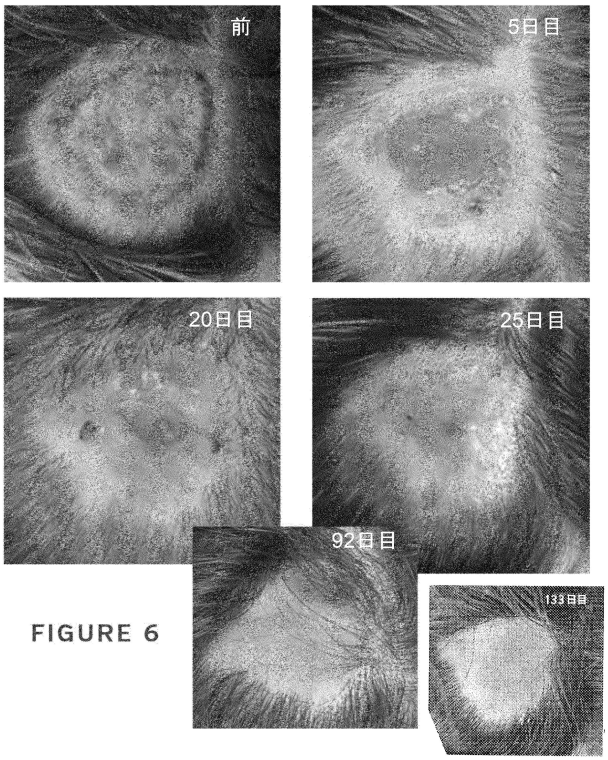


FIGURE 6

【図７】

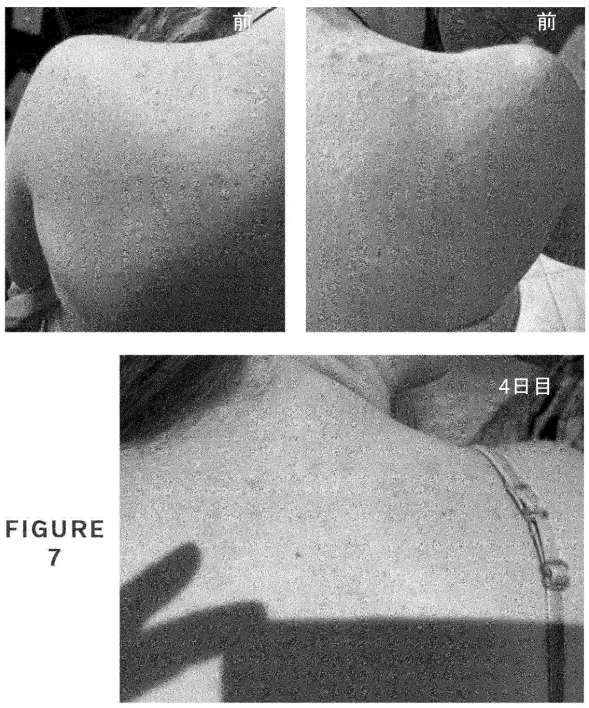


FIGURE 7

【図８】

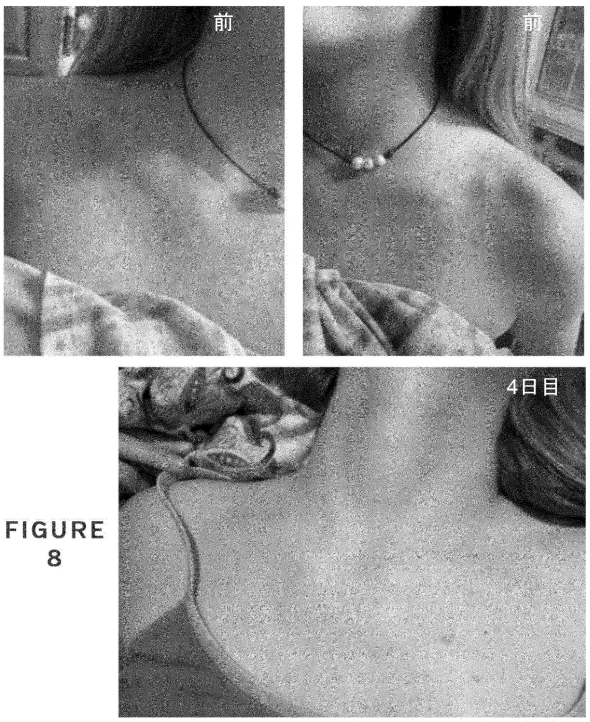


FIGURE 8

【図９】

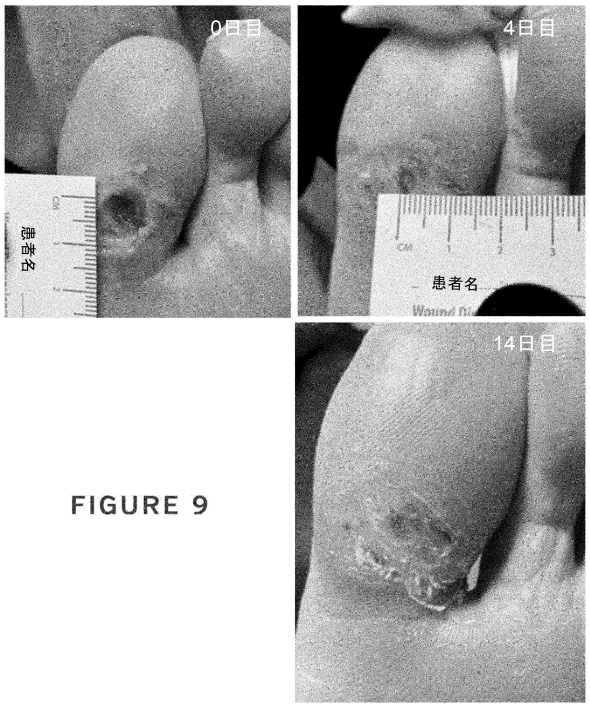


FIGURE 9

【図１０】

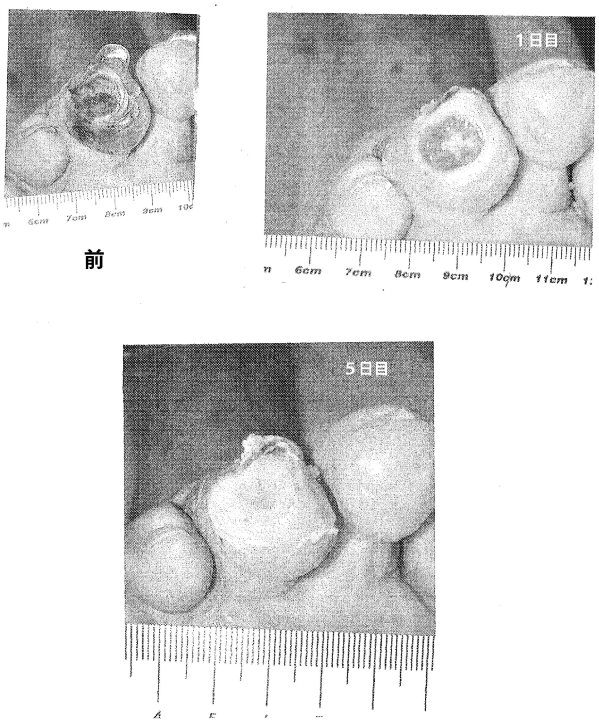


FIGURE 10

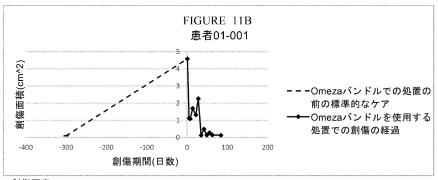
【図１１】

患者01-001 FIGURE 11A

98歳-左踵の褥瘡

処置前の創傷の経過日数=およそ300日;閉鎖までの日数=N/A

日数	創傷サイズ (cm^2)
-300	0.1
1	4.59
5	1.13
8	1.09
14	1.7
22	1.32
28	2.27
35	0.13
42	0.49
49	0.14
56	0.28
63	0.14
84	0.13



創傷写真:

前:



FIGURE 11C

後:

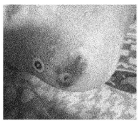


FIGURE 11D

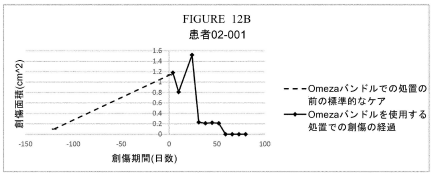
【図１２－１】

患者02-001 FIGURE 12A

93歳-左臀筋の褥瘡

処置前の創傷の経過日数=およそ120日;閉鎖までの日数=80

日数	創傷サイズ (cm^2)
-120	0.1
1	1.14
4	1.18
10	0.81
24	1.52
31	0.23
38	0.21
45	0.22
52	0.21
59	<0.1
66	<0.1
73	<0.1
80	0



【図１２－２】

創傷写真:

前:

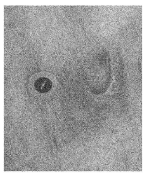


FIGURE 12C

後:



FIGURE 12D

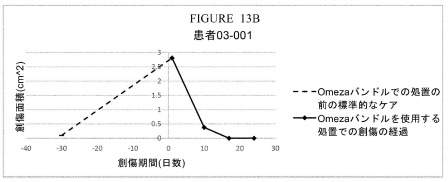
【図１３】

患者03-001 FIGURE 13A

86歳-左坐骨の褥瘡

処置前の創傷の経過日数:
不明;閉鎖までの日数=17

日数	創傷サイズ (cm^2)
-30	0.1
1	2.81
10	0.38
17	0
24	0



創傷写真:

前:



FIGURE 13C

後:



FIGURE 13D

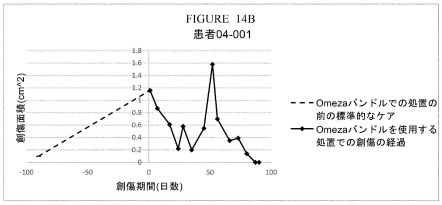
【図１４】

患者04-001 FIGURE 14A

86歳-左尾骨の褥瘡

処置前の創傷の経過日数=
およそ90日;閉鎖までの
日数=90

日数	創傷サイズ (cm^2)
-90	0.1
1	1.16
7	0.87
17	0.61
24	0.22
28	0.58
35	0.2
45	0.55
52	1.58
56	0.7
66	0.35
73	0.39
80	0.14
87	<0.1
90	0



創傷写真:

前:



FIGURE 14C

後:



FIGURE 14D

【図１５】

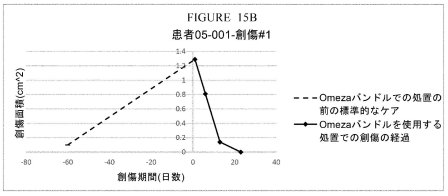
患者05-001-創傷#1

97歳-頭皮の裂傷

処置前の創傷の経過日数=
およそ60日;閉鎖までの日数=23

日数	創傷サイズ (cm^2)
-60	0.1
1	1.29
6	0.81
13	0.14
23	0

FIGURE 15A



創傷写真:

前:

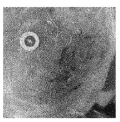


FIGURE 15C

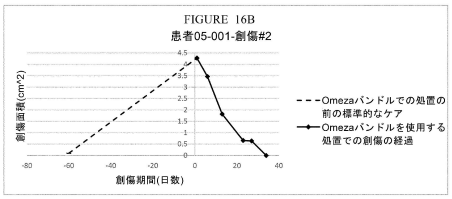
後:

【図１６－１】

患者05-001-創傷#2

97歳-左肘の裂傷 処置前の創傷の経過日数= およそ60日;閉鎖までの 日数=34	
日数	創傷サイズ (cm^2)
-60	0.1
1	4.28
6	3.47
13	1.82
23	0.66
27	0.64
34	0

FIGURE 16A



【図１６－２】

創傷写真:

前:



FIGURE 16C

後:

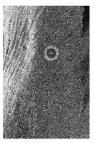


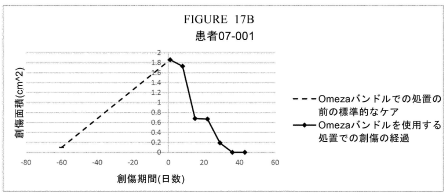
FIGURE 16D

【図１７－１】

FIGURE 17A

患者07-001

87歳-背面の右転子の褥瘡 (Pressure Rear Right Trochanter) 処置前の創傷の経過日数= およそ60日;閉鎖までの 日数=43	
日数	創傷サイズ (cm^2)
-60	0.1
1	1.86
8	1.73
15	0.68
22	0.67
29	0.19
36	0
43	<0.1



【図１７－２】

創傷写真:

前:



FIGURE 17C

後:

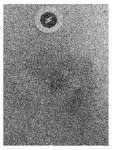


FIGURE 17D

【図１８】

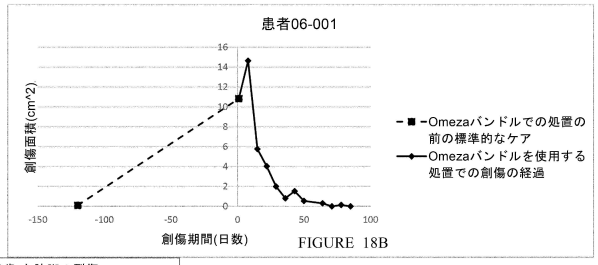


FIGURE 18B

86歳-右脇脚の裂傷

処置前の創傷の経過日数=おおよそ120日;閉鎖までの日数=71

日数	創傷サイズ (cm^2)
-120	0.1
1	10.83
8	14.64
15	5.76
22	4.03
29	2
36	.81
43	1.53
50	.54
64	0.3
71	0
78	.14
85	<0.1

FIGURE 18A

創傷写真:

前:

後:

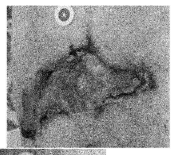


FIGURE 18C

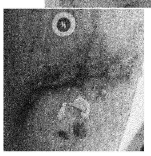


FIGURE 18D

【図１９】

09-001

94歳-右臀部のひだのステージ3の褥瘡(Pressure)

処置前の創傷の経過日数=おおよそ90日;閉鎖までの日数=64

日数	創傷サイズ (cm^2)
-90	0.1
1	3.67
8	1.35
15	1.41
22	2.7
29	4.04
36	.88
50	.38
57	0.1
64	0
71	0

FIGURE 19A

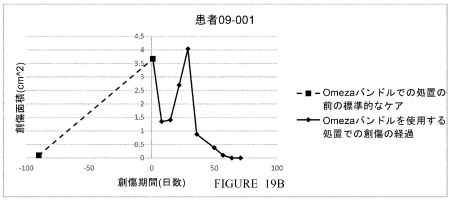


FIGURE 19B

創傷写真:

前:

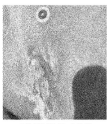


FIGURE 19C

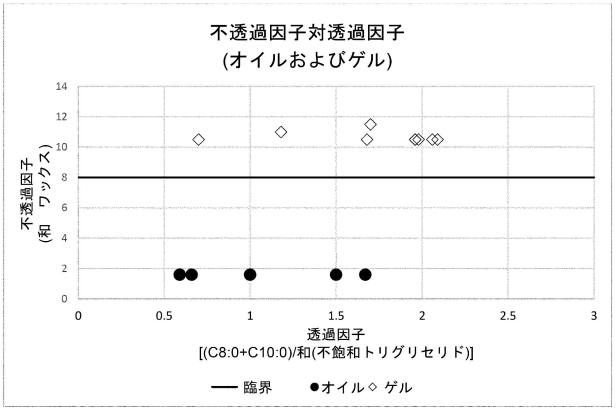
後:



FIGURE 19D

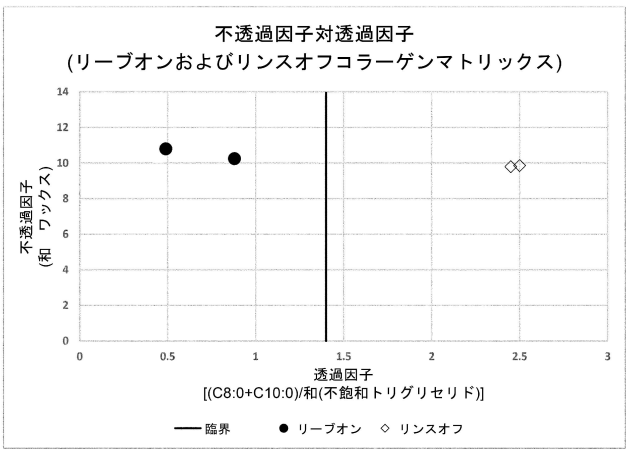
【図２０】

FIGURE 20



【図２１】

FIGURE 21



【図２２】



FIGURE 22

【図２３】

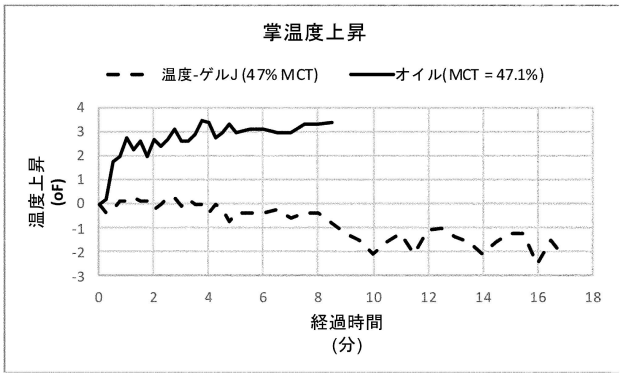


Figure 23

【図２４】

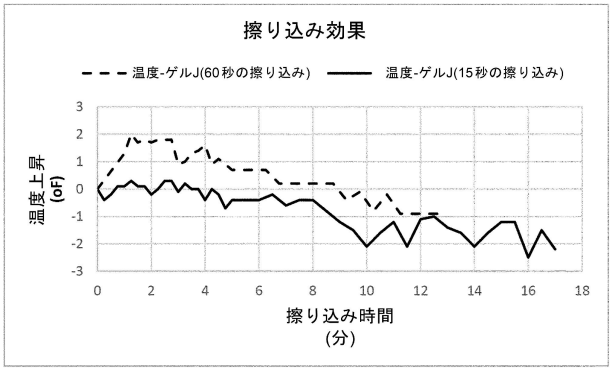
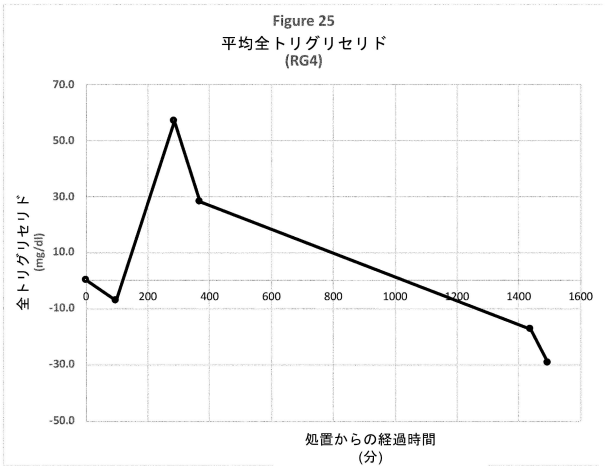
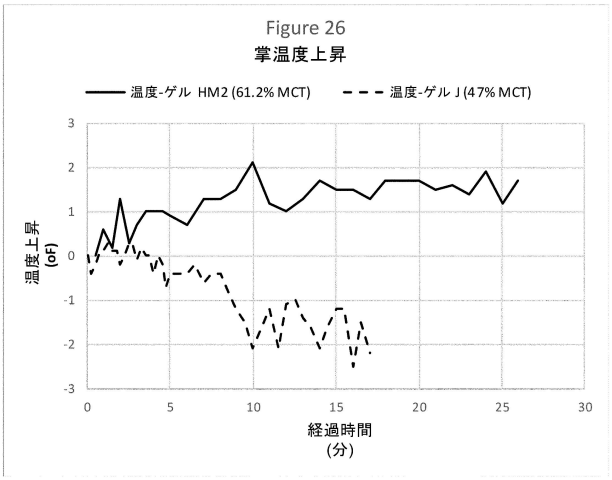


Figure 24

【図２５】



【図２６】


Figure 26
掌温度上昇
温度-ゲル HM2 (61.2% MCT)
温度-ゲル J (47% MCT)
温度上昇 (oF)
3
2
1
0
-1
-2
-3
0
5
10
15
20
25
30
経過時間 (分)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/28056

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 35/60; A61K 36/889; A61K 38/39 (2021.01)
CPC - A61K 31/202; A61K 35/60; A61K 36/889

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	WO 2019/200364 A1 (Omeza LLC) 17 October 2019 (17.10.2019), abstract, para[0390], para[0021]-para[0022], para[0481], para[0488]-para[0489], para[0011]-para[0012], para[0069], para[0028],para[0037], para[0465]-para[0475]	1-6, 54-57, 91, 99-105
A	US 4,678,808 A (Ward et al.) 7 July 1987 (07.07.1987), entire document	1-6, 54-57, 91, 99-105
A	US 2018/0311120 A1 (Glaxosmithkline Cosumer HealthCare Holdings (US) LLC) 1 November 2018 (01.11.2018), entire document	1-6, 54-57, 91, 99-105
A	US 2017/0281689 A1 (Omeza LLC) 5 October 2017 (05.10.2017), entire document	1-6, 54-57, 91, 99-105
A	US 2010/0074963 A1 (Bettle) 25 March 2010 (25.03.2010), entire document	1-6, 54-57, 91, 99-105

☐ 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
"E" 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	Date of mailing of the international search report
17 June 2021	JUL 14 2021
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 Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/28056

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-53, 58-90, 92-98, 106-111
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*17/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/16	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*36/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	36/02	
Ａ６１Ｋ	*35/08 (2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/08	
Ａ６１Ｋ	*36/55 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	36/55	
Ａ６１Ｋ	*36/185 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	36/185	
Ａ６１Ｋ	*36/31 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	36/31	
Ａ６１Ｋ	*31/05 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/05	
Ａ６１Ｋ	*31/375 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/375	
Ａ６１Ｑ	*19/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｑ	19/00	
Ａ６１Ｋ	*8/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/02	
Ａ６１Ｋ	*8/37 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/37	
Ａ６１Ｋ	*8/98 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/98	
Ａ６１Ｋ	*8/9789 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	8/9789	
Ａ６１Ｋ	*31/167 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/167	

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,NE,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,IT,JO,JP,KE,KG,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,NI,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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．プルロニック

ラソタ、ストーン・リッジ・テラス１６６０

(72)発明者　インマン，マイケル シー

アメリカ合衆国３４２３６フロリダ州サラソタ、サウス・オスプリー・アベニュー２５、オメザ・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

(72)発明者　キットロウスキー，サラ エム

アメリカ合衆国３４２３６フロリダ州サラソタ、サウス・オスプリー・アベニュー２５、オメザ・リミテッド・ライアビリティ・カンパニー内

Ｆターム（参考）

4C083 AA081 AA082 AA121 AA122 AA161 AC121 AC122 AC251 AC252 AC351 AC352 AC421 AC422 AC642 AD641 BB41 DD08 DD23 DD30 DD41 EE12 EE13

4C084 AA22 MA27 MA63 NA05 NA14 ZA082 ZA331 ZA891 ZC751

4C086 AA01 AA02 BA18 MA03 MA06 MA27 MA63 NA05 NA14 ZA33 ZA89 ZC75

4C087 AA01 AA02 BA10 BB29 MA63 NA05 NA14 ZA33 ZA89 ZC75

4C088 AA12 AB12 AB15 MA27 NA05 NA14 ZA33 ZA89 ZC75

4C206 AA01 AA02 CA19 GA19 GA31 KA01 MA03 MA06 MA47 MA83 NA05 NA14 ZA33 ZA89 ZC75