

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-508512

(P2022-508512A)

(43)公表日 令和4年1月19日(2022.1.19)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 C 0 7 6
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	4 C 0 8 5
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全46頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-542069(P2021-542069)	(71)出願人	521128694
(86)(22)出願日	令和1年9月27日(2019.9.27)		スタディン ジョエル
(85)翻訳文提出日	令和3年5月12日(2021.5.12)		アメリカ合衆国 1 1 5 7 6 ニューヨー
(86)国際出願番号	PCT/US2019/053665		ク州 ロスリン チェスナット ドライブ
(87)国際公開番号	WO2020/069448		4 6 0
(87)国際公開日	令和2年4月2日(2020.4.2)	(74)代理人	100102978
(31)優先権主張番号	62/738,736		弁理士 清水 初志
(32)優先日	平成30年9月28日(2018.9.28)	(74)代理人	100102118
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 春名 雅夫
(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,A T,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	(74)代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74)代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74)代理人	100142929
			弁理士 井上 隆一
			最終頁に続く

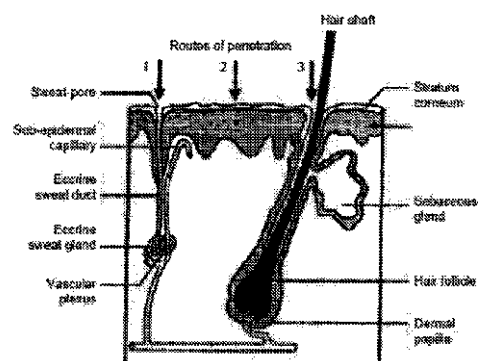
(54)【発明の名称】 ステロイド及び巨大分子の経穴送達

(57)【要約】

活性成分の経穴送達を含む処置の組成物及び方法を提供する。この発明はまた、瘢痕の防止または低減、ならびに瘢痕組織のサイズ及び外観を改善するための新規の方法も提供する。また、この発明は、他の皮膚疾患、例えば、炎症性疾患（例えば、乾癬、湿疹）の処置のための、及び、不快感または疼痛の管理のための新規の医薬組成物を提供する。

【選択図】 図 1 A

Figure 1A.



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚疾患に罹っている患者へのステロイドの経穴送達のための方法であって、重量で約 1 %～約 10 %の前記ステロイドを含む液体組成物を前記患者の罹患皮膚表面の領域に適用することを含み、

前記組成物が、前記患者の前記皮膚表面に適用されたとき、以下：

- (a) 固体または半固体形態で約 0.1 μm ～約 10 μm の厚さを有すること、
- (b) 固体または半固体フィルムを形成すること、及び
- (c) 約 0.5 時間～約 8 時間の平均 T_{max} を付与すること

のうち 1 以上を達成し、

前記組成物が、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で前記皮膚穴の内部と生体力学的統合を作り出し、

前記皮膚疾患が、炎症性皮膚疾患、肥厚性瘢痕、ケロイド瘢痕、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、

前記方法。

【請求項 2】

皮膚疾患に罹っている患者においてプロコラゲナーゼまたはコラゲナーゼ産生を刺激する方法であって、

重量で約 1 %～約 10 %のステロイドを含む液体組成物を前記患者の罹患皮膚表面の領域に適用することを含み、

前記組成物が、前記患者の前記皮膚表面に適用されたとき、以下：

- (a) 固体形態で約 0.1 μm ～約 10 μm の厚さを有すること、
- (b) 固体または半固体フィルムを形成すること、及び
- (c) 約 0.5 時間～約 8 時間の平均 T_{max} を付与すること

のうちの 1 以上を達成し、

前記組成物が、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で前記皮膚穴の内部と生体力学的統合を作り出し、

前記皮膚疾患が、肥厚性瘢痕もしくはケロイド瘢痕、またはこれらの組み合わせである、前記方法。

【請求項 3】

皮膚疾患に罹っている患者においてコラゲナーゼ活性を刺激する方法であって、

重量で約 1 %～約 10 %のステロイドを含む液体組成物を前記患者の罹患皮膚表面の領域に適用することを含み、

前記組成物が、前記患者の前記皮膚表面に適用されたとき、以下：

- (a) 固体形態で約 0.1 μm ～約 10 μm の厚さを有すること、
- (b) 固体または半固体フィルムを形成すること、及び
- (c) 約 0.5 時間～約 8 時間の平均 T_{max} を付与すること

のうちの 1 以上を達成し、

前記組成物が、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で前記皮膚穴の内部と生体力学的統合を作り出し、

前記皮膚疾患が、肥厚性瘢痕もしくはケロイド瘢痕、またはこれらの組み合わせである、前記方法。

【請求項 4】

前記罹患皮膚表面の領域が、約 1 cm^2 ～約 500 cm^2 である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記組成物が、前記患者の前記罹患皮膚表面に適用されたとき、約 10 pg/mL ～約 1000 pg/mL の平均 C_{max} を付与する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記組成物が、前記患者の前記罹患皮膚表面に適用されたとき、約 10 pg/mL ～約 500 pg/mL の平均 C_{max} を付与する、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記組成物が、前記患者の前記罹患皮膚表面に適用されたとき、約 10 pg/mL ～約 100 pg/mL の平均 C_{max} を付与する、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記組成物が、前記患者の前記罹患皮膚表面に適用されたとき、約 $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ の平均流束を付与する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記組成物が、前記患者の前記罹患皮膚表面に適用されたとき、約 $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ ～約 $10 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ の平均流束を付与する、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記組成物が、重量で約 0 % ～約 9 % のシリコーンゲルをさらに含む、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記組成物が、重量で約 50 % ～約 99 % のピロキシリン、エーテル及びアルコールをさらに含む、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記皮膚疾患が、炎症性皮膚疾患である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記皮膚疾患が、肥厚性瘢痕である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記皮膚疾患が、ケロイド瘢痕である、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記ステロイドが、プロピオン酸クロベタゾール、フルドロキシコルチド、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酢酸ジフロラゾン、デスオキシメタゾン、プロピオン酸ハロベタゾール、フルオシノニド、フロ酸モメタゾン、モメタゾン、ハルシノニド、デスオキシメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、トリアムシノロンアセトニド、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、プレドニカルベート、デソニド、ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、吉草酸ヒドロコルチゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、及びこれらの他の薬学的に許容可能な塩のうちの 1 以上からなる群から選択される、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記ステロイドが、モメタゾンまたはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

約 0.5 mg ～約 10 mg の前記ステロイドが、1 日用量で前記罹患皮膚表面に適用される、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

約 0.05 mL ～約 5 mL の前記組成物が、1 日用量で前記皮膚表面に適用される、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記固体または半固体フィルムが、前記皮膚表面において 2 ～ 7 日間、または 1 ～ 3 週間、または 3 ～ 6 ヶ月間保たれ、必要に応じて再適用される、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記組成物が、前記罹患皮膚表面に週に 1 ～ 7 回適用される、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 2 1】

前記プロコラゲナーゼまたはコラゲナーゼ産生が、48時間後に約150%～約500%刺激される、請求項2～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 2】

ピロキシリン、エーテル、アルコール、及び重量で約1%～約10%のステロイドを含む、液体組成物であって、

皮膚疾患に罹っている患者の罹患皮膚表面の領域に適用されたとき、以下：

(a) 固体形態で約0.1 μm ～約10 μm の厚さを有すること、

(b) 固体または半固体フィルムを形成すること、及び

(c) 約0.5時間～約8時間の平均 T_{max} を付与すること

のうちの1以上を達成する、前記液体組成物。

10

【請求項 2 3】

ピロキシリン、エーテル、アルコール、重量で約1%～約10%のステロイド、及び

重量で約0%～約9%のシリコーンゲル

を含む、液体組成物であって、

皮膚疾患に罹っている患者の罹患皮膚表面の領域に適用されたとき、以下：

(a) 固体形態で約0.1 μm ～約5 μm の厚さを有すること、

(b) 固体または半固体フィルムを形成すること、及び

(c) 約0.5時間～約8時間の平均 T_{max} を付与すること

のうちの1以上を達成する、前記液体組成物。

20

【請求項 2 4】

前記ステロイドが、モメタゾンまたはその薬学的に許容可能な塩である、請求項22または23に記載の組成物。

【請求項 2 5】

液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で前記皮膚穴の内部と生体力学的統合を作り出す、請求項22～24のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記患者に投与されたとき、約10 pg/mL ～約1000 pg/mL の平均 C_{max} を付与する、請求項22～25のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 2 7】

前記患者に投与されたとき、約10 pg/mL ～約500 pg/mL の平均 C_{max} を付与する、請求項22～26のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記患者に投与されたとき、約10 pg/mL ～約100 pg/mL の平均 C_{max} を付与する、請求項22～27のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

前記患者の前記罹患皮膚表面に適用されたとき、約1～約20 $\mu\text{g/cm}^2$ /時間の平均流束を付与する、請求項22～28のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 0】

皮膚疾患に罹っている患者を処置する方法であって、

請求項22～29のいずれか一項に記載の組成物を、前記患者の罹患皮膚表面の領域に適用することを含み、

前記皮膚表面の領域が、約1 cm^2 ～約500 cm^2 であり、

前記皮膚疾患が、炎症性皮膚疾患、肥厚性瘢痕、及びケロイド瘢痕、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、

前記方法。

40

【請求項 3 1】

前記皮膚疾患が、炎症性皮膚疾患である、請求項30に記載の方法。

【請求項 3 2】

50

前記皮膚疾患が、肥厚性瘢痕である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 33】

前記皮膚疾患が、ケロイド瘢痕である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 34】

約 0.5 mg ～ 約 10 mg の前記ステロイドが、1 日用量で前記罹患皮膚表面に適用される、請求項 22 ～ 33 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 35】

約 0.1 ml ～ 約 5 ml の前記組成物が、1 日用量で前記皮膚表面に適用される、請求項 22 ～ 34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

前記固体または半固体フィルムが、前記皮膚表面において 2 ～ 7 日間、または 1 ～ 3 週間、または 3 ～ 6 ヶ月間保たれ、必要に応じて再適用される、請求項 22 ～ 35 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

前記組成物が、前記罹患皮膚表面に週に 1 ～ 7 回適用される、請求項 22 ～ 36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

皮膚疾患に罹っている患者を処置するための液体組成物であって、重量で約 0.001 % ～ 約 10 % の生物学的製剤を含み、

前記組成物が、前記患者の罹患皮膚表面の領域に適用されたとき、固体または半固体フィルムを形成し、

前記組成物が、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で前記皮膚穴の内部と生体力学的統合を作り出し、

前記組成物が、ポリペプチド、合成ポリマー、界面活性剤、リポソーム、トランスファーソーム、エソソーム、ニオソーム、固体脂質ナノ粒子、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される薬学的に許容可能な賦形剤を含有し、

前記皮膚疾患が、炎症性皮膚疾患である、

前記液体組成物。

【請求項 39】

前記フィルムが、固体形態で約 0.1 μm ～ 約 10 μm の厚さを有する、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

前記フィルムが、固体形態で約 1 μm ～ 約 5 μm の厚さを有する、請求項 39 に記載の組成物。

【請求項 41】

前記生物学的製剤が、皮膚穴を通して送達され、皮膚の角質層をバイパスし、免疫系を妨げる、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記炎症性皮膚疾患が座瘡である、請求項 38 ～ 41 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 43】

前記炎症性皮膚疾患が皮膚癌である、請求項 38 ～ 41 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 44】

前記患者の前記罹患皮膚表面に適用されたとき、約 0.5 μg / cm² / 時間 ～ 約 20 μg / cm² / 時間の平均流束を付与する、請求項 38 ～ 43 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 45】

前記患者の前記罹患皮膚表面に適用されたとき、約 0.5 μg / cm² / 時間 ～ 約 10 μg / cm² / 時間の平均流束を付与する、請求項 38 ～ 44 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 46】

10

20

30

40

50

前記患者の前記罹患皮膚表面に適用されたとき、約 $0.5 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時間}$ ～ 約 $5 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時間}$ の平均流束を付与する、請求項 38 ～ 45 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 47】

前記生物学的製剤が、セルトリズマブペゴルであり、前記組成物が、前記患者に投与されたとき、約 $30 \mu\text{g} / \text{mL}$ ～ 約 $60 \mu\text{g} / \text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 40 ～ 約 200 時間の平均 T_{max} を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 48】

前記生物学的製剤が、エタネルセプトであり、前記組成物が、前記患者に投与されたとき、約 $0.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ ～ 約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 30 ～ 約 120 時間の平均 T_{max} を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 49】

前記生物学的製剤が、アダリムマブであり、前記組成物が、前記患者に投与されたとき、約 $2 \mu\text{g} / \text{mL}$ ～ 約 $8 \mu\text{g} / \text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 60 ～ 約 200 時間の平均 T_{max} を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 50】

前記生物学的製剤が、インフリキシマブであり、前記組成物が、前記患者に投与されたとき、約 $0.5 \mu\text{g} / \text{mL}$ ～ 約 $6 \mu\text{g} / \text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 7 ～ 約 10 日の平均終末相半減期を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 51】

前記生物学的製剤が、ゴリムマブであり、前記組成物が、前記患者に投与されたとき、約 $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ ～ 約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 1 ～ 約 7 日の平均 T_{max} を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 52】

前記生物学的製剤が、ウステキヌマブであり、前記組成物が、前記患者に投与されたとき、約 $80 \mu\text{g} / \text{mL}$ ～ 約 $180 \mu\text{g} / \text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 6 ～ 約 15 日の平均 T_{max} を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 53】

前記生物学的製剤が、セクキヌマブであり、前記組成物が、前記患者に投与されたとき、約 $6 \mu\text{g} / \text{mL}$ ～ 約 $40 \mu\text{g} / \text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 4 ～ 約 8 日の平均 T_{max} を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 54】

前記生物学的製剤が、イキセキズマブであり、前記組成物が、前記患者に投与されたとき、約 $5 \mu\text{g} / \text{mL}$ ～ 約 $22 \mu\text{g} / \text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 1 ～ 約 5 日の平均 T_{max} を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 55】

前記生物学的製剤が、プロダルマブであり、前記組成物が、前記患者に投与されたとき、約 $8 \mu\text{g} / \text{mL}$ ～ 約 $24 \mu\text{g} / \text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 2 ～ 約 6 日の平均 T_{max} を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 56】

前記生物学的製剤が、アバタセプトであり、前記組成物が、前記患者に投与されたとき、約 $150 \mu\text{g} / \text{mL}$ ～ 約 $500 \mu\text{g} / \text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 5 ～ 約 30 日の平均終末相半減期を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 57】

前記生物学的製剤が、グセルクマブであり、前記組成物が、前記患者に投与されたとき、約 $4 \mu\text{g} / \text{mL}$ ～ 約 $14 \mu\text{g} / \text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 3 ～ 約 8 日の平均 T_{max} を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 58】

前記生物学的製剤が、チルドラキズマブー asmn であり、前記組成物が、前記患者に投

50

与されたとき、約 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $12 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 4 ～ 約 8 日の平均 T_{max} を付与する、請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 46 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 59】

皮膚疾患に罹っている患者を処置する方法であって、
請求項 38 ～ 41 及び 44 ～ 58 のいずれか一項に記載の組成物を前記患者の罹患皮膚表面の領域に適用することを含み、
前記皮膚表面の領域が、約 1cm^2 ～ 約 500cm^2 であり、前記皮膚疾患が、炎症性皮膚障害である、
前記方法。

10

【請求項 60】

約 0.05mg ～ 約 20mg の前記生物学的製剤が、1日用量で前記罹患皮膚表面に適用される、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

約 0.05mL ～ 約 5mL の前記組成物が、1日用量で前記罹患皮膚表面に適用される、請求項 59 または 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記固体または半固体フィルムが、前記皮膚表面において 2 ～ 7 日間または 1 ～ 3 週間保たれ、必要に応じて再適用される、請求項 59 ～ 61 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 63】

前記組成物が、前記罹患皮膚表面に週に 1 ～ 7 回適用される、請求項 59 ～ 62 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 64】

前記組成物が、前記患者への、皮膚の角質層をバイパスする前記生物学的製剤の経穴送達を可能にする、請求項 59 ～ 63 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 65】

皮膚疾患に罹っている患者を処置するための液体組成物であって、
前記液体組成物が、重量で約 5 % ～ 約 15 % のシリコーンゲルから本質的になり、ビタミン E を含まず、
前記組成物が、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で前記皮膚穴の内部と生体力学的統合を作り出す、
前記液体組成物。

30

【請求項 66】

固体形態で約 $0.1 \mu\text{m}$ ～ 約 $10 \mu\text{m}$ の厚さを有する、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 67】

固体形態で約 $1 \mu\text{m}$ ～ 約 $5 \mu\text{m}$ の厚さを有する、請求項 66 に記載の組成物。

【請求項 68】

医学的手技の前に疼痛管理を必要とする患者を処置するための液体組成物であって、
重量で約 0.1 % ～ 約 15 % の麻酔剤を含み、
患者の皮膚表面に適用されたとき、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で前記皮膚穴の内部と生体力学的統合を作り出す、
前記液体組成物。

40

【請求項 69】

固体形態で約 $0.1 \mu\text{m}$ ～ 約 $10 \mu\text{m}$ の厚さを有する、請求項 68 に記載の組成物。

【請求項 70】

固体形態で約 $1 \mu\text{m}$ ～ 約 $5 \mu\text{m}$ の厚さを有する、請求項 69 に記載の組成物。

【請求項 71】

前記麻酔剤が、アルチカイン、ベンゾカイン、ブピバカイン、ブタンベン、クロロプロカイン、コカイン、シクロメチカイン、ジブカイン、ジメトカイン、エチドカイン、レボブピバカイン、リドカイン、メピバカイン、ノボカイン、オキシブプロカイン、プラモキシ

50

ン、ピペロカイン、プリロカイン、プロパラカイン、プロボキシカイン、プロキシメタカイン、ロピバカイン、テトラカイン、及びトリメカインからなる群から選択される、請求項 68～70 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 72】

前記麻酔剤が、ノボカインである、請求項 68～71 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 73】

前記患者の前記皮膚表面に適用されたとき、約 1 ng/mL ～約 200 ng/mL の平均 C_{max} を付与する、請求項 68～72 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 74】

前記患者の前記皮膚表面に適用されたとき、約 1 ng/mL ～約 100 ng/mL の平均 C_{max} を付与する、請求項 68～73 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 75】

前記患者の前記皮膚表面に適用されたとき、約 $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ の平均流束を付与する、請求項 68～74 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 76】

前記患者の前記皮膚表面に適用されたとき、約 $1 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ ～約 $10 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ の平均流束を付与する、請求項 68～75 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 77】

前記患者の前記皮膚表面に適用されたとき、約 1 分～約 2 時間の作用開始の平均時間を付与する、請求項 68～76 のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 78】

前記患者の前記皮膚表面に適用されたとき、約 1 分～約 15 分の作用開始の平均時間を付与する、請求項 68～77 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 79】

請求項 68～78 のいずれか一項に記載の組成物を患者の皮膚表面に適用する方法であって、前記皮膚表面の領域が、約 1 cm^2 ～約 500 cm^2 である、前記方法。

【請求項 80】

約 5 mg ～約 1000 mg の前記麻酔剤が、単回投与または複数回投与で前記皮膚表面に適用される、請求項 68～79 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 81】

約 0.05 mL ～約 5 mL の前記組成物が、単回投与または複数回投与で前記皮膚表面に適用される、請求項 68～80 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 82】

前記組成物が、手技の前に約 10 分～約 3 時間、前記皮膚表面に適用される、請求項 68～81 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 83】

前記手技が、注射、ワクチン接種、生検、内視鏡検査、鍼治療、ほくろ除去、または一般外科手術である、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 84】

重量で約 0.001% ～約 15% の活性成分、重量で約 0% ～約 9% のシリコーンゲル、ピロキシリン、エーテル、及びアルコールを含む、液体組成物であって、患者の皮膚表面に適用されたとき、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で前記皮膚穴の内部と生体力学的統合を作り出す、前記液体組成物。

40

【請求項 85】

固体形態で約 $0.1 \mu\text{m}$ ～約 $10 \mu\text{m}$ の厚さを有する、請求項 84 に記載の組成物。

【請求項 86】

固体形態で約 $1 \mu\text{m}$ ～約 $5 \mu\text{m}$ の厚さを有する、請求項 85 に記載の組成物。

【請求項 87】

前記活性成分がステロイドまたは麻酔剤である、請求項 84～86 のいずれか一項に記載

50

の組成物。

【請求項 88】

前記患者の前記皮膚表面に適用されたとき、約 10 pg/mL ～約 500 μg/mL の平均 C_{max} を付与する、請求項 84 ～ 87 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 89】

前記患者の前記皮膚表面に適用されたとき、約 $1 \text{ μg/cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20 \text{ μg/cm}^2/\text{時間}$ の平均流束を付与する、請求項 84 ～ 88 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 90】

請求項 84 ～ 89 のいずれか一項に記載の組成物を、患者の皮膚表面に適用する方法であって、皮膚表面の領域が、約 1 cm^2 ～約 500 cm^2 である、前記方法。

10

【請求項 91】

約 0.05 mg ～約 1000 mg の前記活性成分が、1日用量で前記皮膚表面に適用される、請求項 84 ～ 90 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 92】

約 0.05 mL ～約 5 mL の前記組成物が、1日用量で前記皮膚表面に適用される、請求項 84 ～ 91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 93】

前記固体または半固体フィルムが、前記皮膚表面において 2 ～ 7 日間、1 ～ 3 週間、または 3 ～ 6 ヶ月間保たれ、必要に応じて再適用される、請求項 84 ～ 92 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 94】

前記組成物が、前記皮膚表面に週に 1 ～ 7 回適用される、請求項 84 ～ 93 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 95】

ピロキシリン、エーテル、アルコール、及び重量で約 0.001% ～約 10% の生物学的製剤を含む、液体組成物であって、

皮膚疾患に罹っている患者の罹患皮膚表面の領域に適用されたとき、以下：

- (a) 固体形態で約 0.1 μm ～約 10 μm の厚さを有すること、及び
- (b) 固体または半固体フィルムを形成すること

のうちの 1 以上を達成する、前記液体組成物。

30

【請求項 96】

ピロキシリン、エーテル、アルコール、

重量で約 0.001% ～約 10% の生物学的製剤、及び

重量で約 0% ～約 9% のシリコーンゲル

を含む、液体組成物であって、

皮膚疾患に罹っている患者の罹患皮膚表面の領域に適用されたとき、以下：

- (a) 固体形態で約 0.1 μm ～約 10 μm の厚さを有すること、及び
- (b) 固体または半固体フィルムを形成すること

のうちの 1 以上を達成する、前記液体組成物。

40

【請求項 97】

ピロキシリン、エーテル、アルコール、及び重量で約 0.1% ～約 15% の麻酔剤を含む、液体組成物であって、

医学的手技の前に疼痛管理を必要とする患者の罹患皮膚表面の領域に適用されたとき、以下：

- (a) 固体形態で約 0.1 μm ～約 10 μm の厚さを有すること、
- (b) 固体または半固体フィルムを形成すること、及び
- (c) 約 1 分～約 2 時間の作用開始の平均時間を付与すること

のうちの 1 以上を達成する、前記液体組成物。

【請求項 98】

前記固体または半固体フィルムが閉塞フィルムである、請求項 22 ～ 29、38 ～ 58、

50

65～78、84～89、及び95～97のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

この発明は、必要とする患者への薬学的に活性な成分の経穴送達のための新規組成物に関する。この発明はまた、瘢痕の防止または低減、ならびに瘢痕組織のサイズ及び外観を改善するための新規の方法も提供する。また、この発明は、他の皮膚疾患、例えば、炎症性疾患（例えば、乾癬、湿疹）の処置のための、及び、不快感または疼痛の管理のための新規の医薬組成物を提供する。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

経皮薬物送達は、様々な剤形、例えば、パッチ、クリーム及び軟膏を通して企図され得る。各剤形は、その限界がある。パッチは、曲面に適用するのが困難であり、煩雑かつ不快である。さらにまた、パッチは、剥がす際に疼痛を引き起こし、美的魅力に乏しい。皮膚パッチはまた、信頼性の問題も示し、様々な気候及び皮膚の油性の程度においては予想通りに貼り付かない。このことは、パッチを介しての経皮薬物送達の効能を限定する。閉塞のみによる経皮バイオアベイラビリティの拡大は、多くの病気を処置するのに不適切であることが確かである。

20

【0003】

クリーム及び軟膏のような半固体調製物は、これらの欠点のいくつかを克服しているが、他の限界を有する。例えば、クリーム及び軟膏は、衣類によって容易に拭き取られ得るため皮膚表面との永続的な接触を確保せず、そのため、慢性疾患の場合には繰り返しの適用が必要とされる。クリーム及び軟膏はまた、適用後に、粘性及び油っぽい感覚も残し、これが、乏しい患者コンプライアンスを引き起こし得る。さらにまた、経皮パッチと同様に、活性薬物のバイオアベイラビリティが、クリーム及び軟膏によって送達されたとき処置に不適切となる場合が多いことが確かである。これらの状況において、注射のみが有効であった。しかし、注射は、特に、経時的に繰り返しの注射が必要とされるときには、痛みを伴い、高価であり、患者によっては症状が悪化する。そのため、注射によらず皮膚表面をバイパスする経穴薬物送達の方法であって、痛みを伴わない、快適かつ不可視の適用を可能にし、これにより、薬物送達及び患者コンプライアンスを改善する、上記方法の開発が必要とされている。

30

【発明の概要】

【0004】

発明の簡単な概要

皮膚疾患に罹っている患者への、皮膚の角質層をバイパスする、ステロイドの経穴送達のための方法を本明細書において提供する。一実施形態において、上記方法は、重量で約1%～約10%のステロイドを含む液体組成物を患者の罹患皮膚表面の領域に適用することを含み、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、以下：（a）固体形態で約0.1 μm～約10 μmの厚さを有すること、（b）固体または半固体フィルムを形成すること、及び（c）約0.5時間～約8時間の平均T_{max}を付与すること；のうちの1以上を達成し、上記組成物は、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で上記皮膚穴の内部または内面との生体力学的統合を作り出し、上記皮膚疾患は、炎症性皮膚疾患、肥厚性瘢痕、ケロイド瘢痕、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される。

40

【0005】

皮膚疾患に罹っている患者においてプロコラゲナーゼまたはコラゲナーゼ産生を刺激する方法も本明細書において提供する。一実施形態において、上記方法は、重量で約1%～約10%のステロイドを含む液体組成物を患者の罹患皮膚表面の領域に適用することを含み、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、以下：（a）固体形態で約0.1 μ

50

m～約10 μ mの厚さを有すること、(b)固体または半固体フィルムを形成すること、及び(c)約0.5時間～約8時間の平均 T_{max} を付与すること；のうちの1以上を達成し、上記組成物は、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で上記皮膚穴の内部または内面との生体力学的統合を作り出し、上記皮膚疾患は、肥厚性瘢痕もしくはケロイド瘢痕、またはこれらの組み合わせである。

【0006】

皮膚疾患に罹っている患者においてコラゲナーゼ活性を刺激する方法も本明細書において提供する。いくつかの実施形態において、上記方法は、重量で約1%～約10%のステロイドを含む液体組成物を患者の罹患皮膚表面の領域に適用することを含み、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、以下：(a)固体形態で約0.1 μ m～約10 μ mの厚さを有すること、(b)固体または半固体フィルムを形成すること、及び(c)約0.5時間～約8時間の平均 T_{max} を付与すること；のうちの1以上を達成し、上記組成物は、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で上記皮膚穴の内部または内面との生体力学的統合を作り出し、上記皮膚疾患は、肥厚性瘢痕もしくはケロイド瘢痕、またはこれらの組み合わせである。

10

【0007】

上記方法のある特定の実施形態において、重量で約1%～約10%のステロイドを含む液体組成物を患者の罹患皮膚表面の領域に適用することにより、皮膚表面における接触の8時間後に患者の体循環に入るステロイドが10%未満という結果になる。

【0008】

ある特定の実施形態において、プロコラゲナーゼまたはコラゲナーゼ産生は、48時間後に約150%～約500%刺激される。

20

【0009】

上記方法のいくつかの実施形態において、罹患皮膚表面の領域は、約1 cm^2 ～約500 cm^2 である。

【0010】

上記方法のいくつかの実施形態において、上記組成物は、患者の罹患皮膚表面に適用されたとき、付与される、ステロイドの平均 C_{max} が、約10 pg/mL ～約1000 pg/mL である。上記方法のある特定の実施形態において、上記組成物は、患者の罹患皮膚表面に適用されたとき、付与される、ステロイドの平均 C_{max} が、約10 pg/mL ～約500 pg/mL である。上記方法のある特定の実施形態において、上記組成物は、患者の罹患皮膚表面に適用されたとき、付与される、ステロイドの平均 C_{max} が、約10 pg/mL ～約100 pg/mL である。

30

【0011】

上記方法のいくつかの実施形態において、上記組成物は、患者の罹患皮膚表面に適用されたとき、付与される、ステロイドの平均流束が、約1 $\mu g/cm^2/時間$ ～約20 $\mu g/cm^2/時間$ である。上記方法のある特定の実施形態において、上記組成物は、患者の罹患皮膚表面に適用されたとき、付与される、ステロイドの平均流束が、約1 $\mu g/cm^2/時間$ ～約10 $\mu g/cm^2/時間$ である。

【0012】

上記方法のいくつかの実施形態において、上記組成物は、重量で約0%～約9%のシリコーンゲルをさらに含む。上記方法のある特定の実施形態において、上記組成物は、重量で約50%～約99%のピロキシリン、エーテル及びアルコールをさらに含む。

40

【0013】

上記方法のいくつかの実施形態において、上記組成物は、重量で約0%～約0.4%のビタミンEをさらに含む。上記方法のいくつかの実施形態において、上記組成物は、重量で約0.1%～約0.4%、約0.1%～約0.3%、約0.1%～約0.2%、または約0.1%のビタミンEをさらに含む。上記方法のある特定の実施形態において、上記組成物は、いずれのビタミンEも含有しない。いくつかの実施形態において、上記組成物は、重量で約0%～約9%のシリコーンゲルを含み、ビタミンEを含まない。

50

【0014】

上記方法のある特定の実施形態において、皮膚疾患は、炎症性皮膚疾患である。上記方法のある特定の実施形態において、皮膚疾患は、肥厚性瘢痕である。上記方法のある特定の実施形態において、皮膚疾患は、ケロイド瘢痕である。

【0015】

上記方法のいくつかの実施形態において、ステロイドは、プロピオン酸クロベタゾール、フルドロキシコルチド、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酢酸ジフロラゾン、デスオキシメタゾン、プロピオン酸ハロベタゾール、フルオシノニド、フロ酸モメタゾン、モメタゾン、ハルシノニド、デスオキシメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、トリアムシノロンアセトニド、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、プレドニカルベート、デソニド、ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、吉草酸ヒドロコルチゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、及びこれらの他の薬学的に許容可能な塩のうちの1以上からなる群から選択される。ある特定の実施形態において、ステロイドは、モメタゾンまたはその薬学的に許容可能な塩である。

【0016】

上記方法のいくつかの実施形態において、約0.5mg～約10mgの上記ステロイドが、1日用量で罹患皮膚表面に適用される。上記方法のいくつかの実施形態において、約0.05ml～約5mlの上記組成物が、1日用量で皮膚表面に適用される。いくつかの実施形態において、固体または半固体フィルムは、皮膚表面において2～7日間、1～3週間、または3～6ヶ月間保たれ、必要に応じて再適用される。上記方法のいくつかの実施形態において、上記組成物は、罹患皮膚表面に週に1～7回適用される。

【0017】

上記方法のいくつかの実施形態において、固体または半固体フィルムは、閉塞フィルムである。

【0018】

乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物も本明細書において提供する。いくつかの実施形態において、液体組成物は、ピロキシリン、エーテル、アルコール、及び重量で約1%～約10%のステロイドを含み、上記組成物は、皮膚疾患に罹っている患者の罹患皮膚表面の領域に適用されたとき、以下：(a) 固体形態で約0.1μm～約10μmの厚さを有すること、(b) 固体または半固体フィルムを形成すること、及び(c) 約0.5時間～約8時間の平均 T_{max} を付与すること；のうちの1以上を達成する。

【0019】

ピロキシリン、エーテル、アルコール、重量で約1%～約10%のステロイド、及び重量で約0%～約9%のシリコーンゲルを含む、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物であって、上記組成物は、皮膚疾患に罹っている患者の罹患皮膚表面の領域に適用されたとき、以下：(a) 固体形態で約0.1μm～約10μmの厚さを有すること、(b) 固体または半固体フィルムを形成すること、及び(c) 約0.5時間～約8時間の平均 T_{max} を付与すること；のうちの1以上を達成する。

【0020】

いくつかの実施形態において、固体または半固体フィルムは、閉塞フィルムである。

【0021】

液体組成物のいくつかの実施形態において、ステロイドは、モメタゾンまたはその薬学的に許容可能な塩である。

【0022】

液体組成物のいくつかの実施形態において、液体組成物は、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で上記皮膚穴の内部または内面との生体力学的統合を作り出す。

【0023】

液体組成物のいくつかの実施形態において、上記組成物は、患者に投与されたとき、付与されるステロイドの平均 C_{max} が約10pg/mL～約1000pg/mLである。液体組成物のある特定の実施形態において、上記組成物は、患者に投与されたとき、付与さ

れるステロイドの平均 C_{max} が約 10 pg/mL ～約 500 pg/mL である。液体組成物のある特定の実施形態において、上記組成物は、患者に投与されたとき、付与されるステロイドの平均 C_{max} が約 10 pg/mL ～約 100 pg/mL である。

【0024】

液体組成物のいくつかの実施形態において、上記組成物は、患者の罹患皮膚表面に適用されたとき、ステロイドの平均流束が約 $1 \sim 20 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ である。

【0025】

皮膚疾患に罹っている患者を処置する方法を本明細書において提供する。いくつかの実施形態において、上記方法は、ステロイドを含有する液体組成物を患者の罹患皮膚表面の領域に適用することを含み、上記組成物が、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で上記皮膚穴の内部または内面との生体力学的統合を作り出し、上記皮膚疾患が、炎症性皮膚疾患、肥厚性瘢痕、及びケロイド瘢痕、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0026】

ある特定の実施形態において、皮膚疾患は、炎症性皮膚疾患である。ある特定の実施形態において、皮膚疾患は、肥厚性瘢痕である。ある特定の実施形態において、皮膚疾患は、ケロイド瘢痕である。ある特定の実施形態において、約 0.5 mg ～約 10 mg の上記ステロイドが、1日用量で罹患皮膚表面に適用される。ある特定の実施形態において、約 0.1 mL ～約 5 mL の上記組成物が、1日用量で皮膚表面に適用される。ある特定の実施形態において、固体または半固体フィルムは、皮膚表面において2～7日間、1～3週間、または3～6ヶ月間保たれ、必要に応じて再適用される。ある特定の実施形態において、上記組成物は、罹患皮膚表面に週に1～7回適用される。いくつかの実施形態において、固体または半固体フィルムは、閉塞フィルムである。

【0027】

皮膚疾患に罹っている患者を処置するための、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物であって、重量で約 0.001% ～約 10% の生物学的製剤を含み、上記組成物が、患者の罹患皮膚表面の領域に適用されたとき、固体または半固体フィルムを形成し、上記組成物が、ポリペプチド、合成ポリマー、界面活性剤、リポソーム、トランスファーソーム、エソソーム、ニオソーム、固体脂質ナノ粒子、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される薬学的に許容可能な賦形剤を含有し、上記皮膚疾患が、炎症性皮膚疾患である、上記液体組成物を本明細書において提供する。

【0028】

ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、セルトリズマブペゴル、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、ウスチキヌマブ、セクキヌマブ、イクセキズマブ、プロダルマブ、アバタセプト、グセルクマブ、及びチルドラキズマブー $as\ mn$ のうちの1以上からなる群から選択される。

【0029】

いくつかの実施形態において、固体または半固体フィルムは、閉塞フィルムである。ある特定の実施形態において、上記組成物は、固体形態で約 $0.1 \mu\text{m}$ ～約 $10 \mu\text{m}$ の厚さを有する。ある特定の実施形態において、上記組成物は、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で上記皮膚穴の内部または内面との生体力学的統合を作り出す。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、皮膚穴を通して送達され、皮膚の角質層をバイパスして、免疫系を妨げる。ある特定の実施形態において、炎症性皮膚疾患は、座瘡である。ある特定の実施形態において、炎症性皮膚疾患は、皮膚癌である。ある特定の実施形態において、上記組成物は、患者の罹患皮膚表面に適用されたとき、付与される、生物製剤の平均流束が、約 $0.5 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ である。ある特定の実施形態において、上記組成物は、患者の罹患皮膚表面に適用されたとき、付与される、生物学的製剤の平均流束が、約 $0.5 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ ～約 $10 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ である。ある特定の実施形態において、上記組成物は、患者の罹患皮膚表面に適用されたとき、付与される、生物学的製剤の平均流束が、約 $0.5 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ ～約 $5 \mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$

2 / 時間である。

【0030】

ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、セルトリズマブペゴルであり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $60 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 40 ～ 約 200 時間の平均 T_{max} を付与する。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、エタネルセプトであり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 30 ～ 約 120 時間の平均 T_{max} を付与する。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、アダリムマブであり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 60 ～ 約 200 時間の平均 T_{max} を付与する。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、インフリキシマブであり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $6 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 7 ～ 約 10 日の平均終末相半減期を付与する。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、ゴリムマブであり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 1 ～ 約 7 日の平均 T_{max} を付与する。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、ウステキヌマブであり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $80 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $180 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 6 ～ 約 15 日の平均 T_{max} を付与する。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、セクキヌマブであり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $6 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 4 ～ 約 8 日の平均 T_{max} を付与する。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、イクセキズマブであり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $22 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 1 ～ 約 5 日の平均 T_{max} を付与する。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、プロダルマブであり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $24 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 2 ～ 約 6 日の平均 T_{max} を付与する。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、アバタセプトであり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $150 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $500 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 5 ～ 約 30 日の平均終末相半減期を付与する。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、グセルクマブであり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $14 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 3 ～ 約 8 日の平均 T_{max} を付与する。ある特定の実施形態において、生物学的製剤は、チルドラキズマブー αsmn であり、上記組成物は、患者に投与されたとき、約 $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ ～ 約 $12 \mu\text{g}/\text{mL}$ の平均 C_{max} 及び約 4 ～ 約 8 日の平均 T_{max} を付与する。

【0031】

皮膚疾患に罹っている患者を処置する方法であって、生物学的製剤を含む液体組成物を患者の罹患皮膚表面の領域に適用することを含み、上記組成物が、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で上記皮膚穴の内部または内面との生体力学的統合を作り出し、上記皮膚疾患が、炎症性皮膚障害である、上記方法を本明細書において提供する。ある特定の実施形態において、約 0.05mg ～ 約 20mg の生物学的製剤が、1日用量で罹患皮膚表面に適用される。ある特定の実施形態において、約 0.05mL ～ 約 5mL の上記組成物が、1日用量で罹患皮膚表面に適用される。ある特定の実施形態において、固体または半固体フィルムは、皮膚表面において 2 ～ 7 日間、または 1 ～ 3 週間保たれ、必要に応じて再適用される。ある特定の実施形態において、上記組成物は、罹患皮膚表面に週に 1 ～ 7 回適用される。ある特定の実施形態において、上記組成物は、上記患者への、皮膚の角質層をバイパスする生物学的製剤の経穴送達を可能にする。いくつかの実施形態において、固体または半固体フィルムは、閉塞フィルムである。

【0032】

皮膚疾患に罹っている患者を処置するための、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物であって、重量で約 5 % ～ 約 15 % のシリコーンゲルから本質的になり、ビタミン E を含まない、上記液体組成物を本明細書において提供する。液体組成物は、いずれの活性成分も含有しない。ある特定の実施形態において、液体組成物は、固体形態で約 0

・ $1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{m}$ の厚さを有する。ある特定の実施形態において、上記組成物は、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で上記皮膚穴の内部または内面との生体力学的統合を作り出す。

【0033】

重量で約 0.1% ～約 15% の麻酔剤を含む、乾燥して固体または半固体フィルムを形成する液体組成物を本明細書において提供する。いくつかの実施形態において、液体組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、固体または半固体フィルムを形成する。ある特定の実施形態において、上記組成物は、固体形態で約 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{m}$ の厚さを有する。ある特定の実施形態において、上記組成物は、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で上記皮膚穴の内部または内面との生体力学的統合を作り出す。いくつかの実施形態において、固体または半固体フィルムは、閉塞フィルムである。

10

【0034】

いくつかの実施形態において、液体組成物に含まれる麻酔剤は、アルチカイン、ベンゾカイン、プピバカイン、ブタンベン、クロロプロカイン、コカイン、シクロメチカイン、ジブカイン、ジメトカイン、エチドカイン、レボプピバカイン、リドカイン、メピバカイン、ノボカイン、オキシプロカイン、プラモキシシ、ピペロカイン、プリロカイン、プロパラカイン、プロボキシカイン、プロキシメタカイン、ロピバカイン、テトラカイン、及びトリメカインのうちの1以上からなる群から選択される。ある特定の実施形態において、麻酔剤は、ノボカインである。

【0035】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、付与される、麻酔剤の平均 C_{max} が、約 1 ng/mL ～約 200 ng/mL である。ある特定の実施形態において、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、付与される、麻酔剤の平均 C_{max} が、約 1 ng/mL ～約 100 ng/mL である。

20

【0036】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、付与される、麻酔剤の平均流束が、約 $1\text{ }\mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20\text{ }\mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ である。いくつかの実施形態において、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、付与される、麻酔剤の平均流束が、約 $1\text{ }\mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ ～約 $10\text{ }\mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ である。

30

【0037】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、付与される、麻酔剤の作用開始の平均時間が、約 1 分 ～約 2 時間 である。ある特定の実施形態において、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、付与される、麻酔剤の作用開始の平均時間が、約 1 分 ～約 15 分 である。

【0038】

いくつかの実施形態において、麻酔剤を含む液体組成物が患者の皮膚表面に適用される。ある特定の実施形態において、皮膚表面の領域は約 1 cm^2 ～約 500 cm^2 である。ある特定の実施形態において、約 5 mg ～約 1000 mg の上記麻酔剤が皮膚表面に単回投与または複数回投与で適用される。ある特定の実施形態において、約 0.05 mL ～約 5 mL の上記組成物が皮膚表面に単回投与または複数回投与で適用される。いくつかの実施形態において、上記組成物は、医学的手技の前に 10 分間 ～ 3 時間 皮膚表面に適用される。いくつかの実施形態において、上記手技は、注射、ワクチン接種、生検、内視鏡検査、鍼治療、ほくろ除去、一般外科手術、または、患者に疼痛または不快感を引き起こす医学的手技である。

40

【0039】

重量で約 0.001% ～約 15% の活性成分、重量で約 0% ～約 9% のシリコーンゲル、ピロキシリン、エーテル、及びアルコールを含む、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物であって、患者の皮膚表面に適用されたとき、固体または半固体フィルムを形成する、上記液体組成物を本明細書において提供する。ある特定の実施形態において

50

、液体組成物は、重量で0%のシリコーンゲルを含む。ある特定の実施形態において、組成物の厚さは、固体形態で約0.1 μm ～約10 μm である。ある特定の実施形態において、上記組成物は、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で上記皮膚穴の内部または内面との生体力学的統合を作り出す。ある特定の実施形態において、活性成分は、ステロイド、生物学的製剤、または麻酔剤である。いくつかの実施形態において、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、付与される、活性成分の平均 C_{max} が、約10 pg/mL ～約500 $\mu\text{g/mL}$ である。いくつかの実施形態において、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、付与される、活性成分の平均流束が、約1 $\mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ ～約20 $\mu\text{g/cm}^2/\text{時間}$ である。いくつかの実施形態において、上記組成物は、患者の皮膚表面に適用され、皮膚表面の領域は約1 cm^2 ～約500 cm^2 である。いくつかの実施形態において、約0.05 mg ～約1000 mg の上記活性成分が、1日用量で皮膚表面に適用される。いくつかの実施形態において、約0.05 mL ～約5 mL の上記組成物が、1日用量で皮膚表面に適用される。いくつかの実施形態において、固体または半固体フィルムは、皮膚表面において2～7日間、1～3週間、3～6ヶ月間保たれ、必要に応じて再適用される。いくつかの実施形態において、上記組成物は、皮膚表面に週に1～7回適用される。

10

【0040】

ピロキシリン、エーテル、アルコール、及び重量で約0.001%～約10%の生物学的製剤を含む、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物であって、皮膚疾患に罹っている患者の罹患皮膚表面の領域に適用されたとき、以下：(a) 固体形態で約0.1 μm ～約10 μm の厚さを有すること、及び(b) 固体または半固体フィルムを形成すること；のうちの1以上を達成する、上記液体組成物を本明細書において提供する。いくつかの実施形態において、固体または半固体フィルムは、閉塞フィルムである。

20

【0041】

ピロキシリン、エーテル、アルコール、重量で約0.001%～約10%の生物学的製剤、及び重量で約0%～約9%のシリコーンゲルを含む、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物であって、皮膚疾患に罹っている患者の罹患皮膚表面の領域に適用されたとき、以下：(a) 固体形態で約0.1 μm ～約10 μm の厚さを有すること、及び(b) 固体または半固体フィルムを形成すること；のうちの1以上を達成する、上記液体組成物を本明細書において提供する。いくつかの実施形態において、固体または半固体フィルムは、閉塞フィルムである。

30

【0042】

ピロキシリン、エーテル、アルコール、及び重量で約0.1%～約15%の麻酔剤を含む、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物であって、医学的手技の前に疼痛管理を必要とする患者に適用されたとき、以下：(a) 固体形態で約0.1 μm ～約10 μm の厚さを有すること、(b) 固体または半固体フィルムを形成すること、及び(c) 約1分～約2時間の作用開始の平均時間を付与すること；のうちの1以上を達成する、上記液体組成物を本明細書において提供する。いくつかの実施形態において、固体または半固体フィルムは、閉塞フィルムである。

【図面の簡単な説明】

40

【0043】

【図1A】皮膚穴の構造の断面図を提供する。

【図1B】皮膚穴への液体薬物組成物の経穴送達の断面図を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0044】

発明の詳細な説明

別途定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術的及び科学的用語は、この開示が属する分野の当業者によって一般的に理解されているものと同じ意味を有する。矛盾する場合、定義を含めて本願が支配する。文脈によって別途要求されない限り、単数の用語は複数を含み、複数の用語は単数を含む。本明細書において言及されている全ての

50

公開公報、特許及び他の参照文献は、あたかも、それぞれ個々の公開公報または特許出願が、参照により組み込まれることが具体的にかつ個々に示されているかのように、全ての目的でそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0045】

本明細書において記載されているものと類似または等価の方法及び材料が本開示の実施または試験において使用され得るが、好適な方法及び材料を以下に記載する。材料、方法及び例は、一例に過ぎず、限定的であることは意図されない。本開示の他の特徴及び利点は、詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかであろう。

【0046】

本開示をさらに定義するために、以下の用語及び定義を提供する。

10

【0047】

単数形態「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数の指示対象を含む。用語「1つの(a)」(または「1つの(an)」)、ならびに、用語「1以上の」、及び「少なくとも1の」は、本明細書において互換可能に使用され得る。ある特定の態様において、用語「1つの(a)」または「1つの(an)」は、「単一」を意味する。他の態様において、用語「1つの(a)」または「1つの(an)」は、「2以上の」または「複数の」を含む。

【0048】

用語「及び／または」は、本明細書において使用されるとき、他のものを伴うまたは伴わない2の特定の特徴または構成要素のそれぞれの具体的開示と取られるべきである。そのため、用語「及び／または」は、本明細書において、句、例えば、「A及び／またはB」において使用されているとき、「A及びB」、「AまたはB」、「A」(単独)、ならびに「B」(単独)を含むことが意図される。同様に、用語「及び／または」は、句、例えば、「A、B、及び／またはC」において使用されているとき、以下の態様：A、B、及びC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；A及びC；A及びB；B及びC；A(単独)；B(単独)；ならびにC(単独)；のそれぞれを包含することが意図される。

20

【0049】

用語「ステロイド」は、本明細書において使用されているとき、ステロイドの遊離体または薬学的に許容可能な塩形態を指す。

30

【0050】

用語「遊離体」は、本明細書において使用されているとき、限定されないが、治療剤、分子または化合物のプロトン化されていない形態を含む。さらにまた、「遊離体」は、限定されないが、分子または化合物の中性形態を含む。

【0051】

用語「薬学的に許容可能な」は、本明細書において使用されているとき、健全な医学的判断の範囲内で、合理的なベネフィット／リスク比に見合って、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を伴うことなく人間及び動物の組織と接触して使用するのに好適なこれらの化合物、材料、組成物、及び／または剤形を指す。

【0052】

用語「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書において使用されているとき、健全な判断の範囲内であるこれらの塩を含む。例えば、化合物がカチオン性であるとき、またはカチオン性であってよい官能基(例えば、 $-NH_2$ は $-NH_3^+$ であってよい)を有するとき、好適なアニオンと共に酸付加塩が形成され得る。好適な無機アニオンの例として、限定されないが、以下の無機酸：塩酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、硫酸、亜硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、リン酸及び亜リン酸；から誘導されるものが挙げられる。好適な有機アニオンの例として、限定されないが、以下の有機酸：2-アセトキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシ

40

50

ナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、粘液酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び吉草酸；から誘導されるものが挙げられる。好適な高分子有機アニオンの例として、限定されないが、以下の高分子酸：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース；から誘導されるものが挙げられる。かかる塩として、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、炭酸塩、重硫酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、2-ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、サッカラート、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩及びキシナホ酸塩が挙げられる。

10

【0053】

化合物がアニオン性であるとき、またはアニオン性であってよい官能基（例えば、 $-COOH$ は $-COO^-$ であってよい）を有するとき、好適なカチオンと共に塩基塩が形成され得る。好適な無機カチオンの例として、限定されないが、金属カチオン、例えば、アルカリまたはアルカリ土類金属カチオン、アンモニウム及び置換アンモニウムカチオン、ならびにアミンが挙げられる。好適な金属カチオンの例として、ナトリウム（ Na^+ ）、カリウム（ K^+ ）、マグネシウム（ Mg^{2+} ）、カルシウム（ Ca^{2+} ）、亜鉛（ Zn^{2+} ）、及びアルミニウム（ Al^{3+} ）が挙げられる。好適な有機カチオンの例として、限定されないが、アンモニウムイオン（すなわち、 NH_4^+ ）及び置換アンモニウムイオン（例えば、 NH_3R^+ 、 $NH_2R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、 NH_4^+ ）が挙げられる。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例は：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、及びトロメタミン、ならびにアミノ酸、例えば、リシン及びアルギニンから誘導されるものである。一般的な第4級アンモニウムイオンの例は、 $N(CH_3)_4^+$ である。好適なアミンの例として、アルギニン、 N,N' -ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、グリシン、リシン、 N -メチルグルタミン、オラミン、2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール、及びプロカインが挙げられる。有用な酸付加及び塩基塩の考察については、S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66: 1-19を参照されたい；また、Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2011)も参照されたい。

20

30

40

【0054】

用語「経穴送達」は、局部または局所療法のための、皮膚穴内への及び／または当該穴を通しての薬剤の送達を指す。

【0055】

用語「 C_{max} 」は、本明細書において使用されているとき、患者に投与した後の薬物の最大血漿濃度を指す。

【0056】

用語「 T_{max} 」は、本明細書において使用されているとき、薬物の投与後に最大血漿濃度（「 C_{max} 」）に達するのに必要とされる時間を指す。

【0057】

50

用語「終末相半減期」（「 $t_{1/2}$ 」）は、本明細書において使用されるとき、生物学的製剤の血漿濃度が定常状態の半分になるのに要する時間を指す。

【0058】

用語「処置する」または「処置」は、本明細書において使用されているとき、治療目的での対象への組成物の投与を指す。

【0059】

用語「投与」または「投与すること」は、本明細書において使用されているとき、対象のための本発明の医薬組成物を処方する医師または他の医療専門家の行為を指す。

【0060】

用語「平均」は、患者集団における平均値を指す。例えば、「平均 C_{max} 」は、患者集団における薬物の最大血漿濃度の平均を指す。

【0061】

用語「流束」は、薬学的に活性な成分が皮膚バリアを横断する速度を指す。

【0062】

用語「罹患皮膚表面」は、皮膚病の症状を実証する皮膚の領域を指す。

【0063】

用語「閉塞フィルム」は、皮膚を覆う不浸透性の薄い材料層である固体または半固体フィルムを指す。

【0064】

医薬組成物

本開示は、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物を提供する。皮膚に適用されたとき、液体組成物は、皮膚の表面を覆い、皮膚穴に染み込む。液体が乾燥したとき、溶媒が蒸発し、得られるフィルムが近くの水分及び汗を拾い上げ、皮膚穴の内面における皮膚の内部微細構造との信頼性のある生体力学的統合によるフィルムを作り出す。このフィルムは、有形であるが、辛うじて見え、コンプライアンスの問題を回避し、有意に向上した信頼性を付与する。

【0065】

一実施形態において、一旦乾燥した液体組成物は、穴内の薬物が溶出するステントまたはステント様構造としても記載され得る。

【0066】

2つのタイプの皮膚穴：毛嚢脂腺の毛包またはエクリン汗腺がある。毛嚢脂腺の毛包は、およそ $40 \sim 80 \mu m$ の直径を有し、エクリン汗腺は、およそ $5 \sim 10 \mu m$ の直径を有する。本開示の液体組成物は、液体形態で皮膚穴に染み込み、固体形態で上記皮膚穴の内部または内面との生体力学的統合を作り出す。

【0067】

いくつかの実施形態において、液体組成物によって形成される固体または半固体フィルムは、閉塞フィルムである。いくつかの実施形態において、液体組成物が乾燥したときに形成する固体または半固体フィルムの厚さは、約 $0.1 \sim 10 \mu m$ 、約 $0.1 \sim 5 \mu m$ 、約 $0.1 \sim 2 \mu m$ 、約 $0.5 \sim 10 \mu m$ 、約 $0.5 \sim 5 \mu m$ 、約 $0.5 \sim 2 \mu m$ 、約 $1 \sim 10 \mu m$ 、約 $1 \sim 5 \mu m$ 、約 $1 \sim 2 \mu m$ 、約 $3 \sim 10 \mu m$ 、約 $3 \sim 5 \mu m$ 、約 $5 \sim 10 \mu m$ 、または約 $7 \sim 10 \mu m$ の範囲である。いくつかの実施形態において、フィルムの厚さは、約 $3 \sim 4 \mu m$ の範囲である。

【0068】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、1以上のフィルム形成ポリマーを含む。ある特定の実施形態において、1以上のフィルム形成ポリマーの合計重量百分率は、約 $1 \sim 10 \%$ 、約 $3 \sim 10 \%$ 、約 $5 \sim 10 \%$ 、約 $7 \sim 10 \%$ 、約 $1 \sim 8 \%$ 、約 $3 \sim 8 \%$ 、約 $5 \sim 8 \%$ 、約 $7 \sim 8 \%$ 、約 $1 \sim 6 \%$ 、約 $3 \sim 6 \%$ 、約 $5 \sim 6 \%$ 、約 $1 \sim 4 \%$ 、約 $2 \sim 4 \%$ 、または約 $1 \sim 2 \%$ である。いくつかの実施形態において、1以上のフィルム形成ポリマーの合計重量百分率は、約 $1 \sim 2 \%$ 、約 $3 \sim 4 \%$ 、約 $5 \sim 6 \%$ 、約 $7 \sim 8 \%$ 、約 $9 \sim 10 \%$ 、または約 $10 \sim 100 \%$ である。

10

20

30

40

50

である。

【0069】

液体組成物に好適なフィルム形成ポリマーの例として、限定されないが、ニトロセルロース、セルロースエステル、セルロースエーテル、セルロースエステルエーテル、酢酸セルロース、ポリクオタニウムヒアルロン酸、またはこれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態において、フィルム形成ポリマーは、ニトロセルロースである。一実施形態において、ニトロセルロースフィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

【0070】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、ニトロセルロース、エーテル及びアルコールを含む。ある特定の実施形態において、ニトロセルロース、エーテル及びアルコールの合計重量百分率は、約50%～約99%、約60%～約99%、約70%～約99%、約80%～約99%、約90%～約99%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約80%～約90%、約50%～約80%、約60%～約80%、約70%～約80%、約50%～約70%、または約60%～約70%である。

10

【0071】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、ピロキシリン、エーテル及びアルコールを含む。ある特定の実施形態において、ピロキシリン、エーテル及びアルコールの合計重量百分率は、約50%～約99%、約60%～約99%、約70%～約99%、約80%～約99%、約90%～約99%、約50%～約90%、約60%～約90%、約70%～約90%、約80%～約90%、約50%～約80%、約60%～約80%、約70%～約80%、約50%～約70%、または約60%～約70%である。

20

【0072】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、重量で約1%～約10%のピロキシリンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、重量で約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%のピロキシリンを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、重量で約40%～約75%のエーテルを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、重量で約40%～約50%、約40%～約60%、約50%～約60%、約50%～約75%、または約60%～約75%のエーテルを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、重量で約20%～約30%のアルコールを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、重量で約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%、または約30%のアルコールを含む。エーテルの例として、限定されないが、ジエチルエーテル及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。アルコールの例として、限定されないが、エタノール及びイソプロパノールが挙げられる。いくつかの実施形態において、エーテルの重量に対するアルコールの重量の割合は、約1:4、約1:3.5、約1:3、約1:2.5、または約1:2である。一実施形態において、液体組成物は、25mLのアルコール及び75mLのエーテルの100mLの混合物中4gのニトロセルロースを含む。

30

【0073】

さらに他の実施形態において、液体組成物は、1以上の可塑剤を含む。ある特定の実施形態において、1以上の可塑剤の合計重量百分率は、約1%～約20%、約5%～約20%、約10%～約20%、約15%～約20%、約1%～約16%、約5%～約16%、約10%～約16%、約1%～約12%、約5%～約12%、約8%～約12%、約1%～約8%、または約4%～約8%である。いくつかの実施形態において、可塑剤の合計重量百分率は、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、または約20%である。

40

【0074】

液体組成物に好適な可塑剤の例として、限定されないが、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエステル（例えば、ポリ（乳酸）及びポリ（ラクチドコグリコシ

50

ド))、ポリエステルアミド、酸のジエステル／トリエステル、アルコールのジエステル／トリエステル、ならびにこれらの組み合わせが挙げられる。

【0075】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、重量で約0.1%～約9%、約0.1%～約8%、約0.1%～約7%、約0.1%～約6%、約0.1%～約5%、約0.1%～約4%、約0.1%～約3%、約0.1%～約2%、約0.1%～1%のシリコーンゲルをさらに含む。一実施形態において、液体組成物は、シリコーンゲルを含まない。好適なシリコーンゲルは、繰返し基-SiR₂O-を含有し、ここで、Rは、置換されていても置換されていなくてもよい、ラジカル、例えば、アルキル、フェニル、またはビニル基である。液体組成物に好適なシリコーンゲルの例は、Dow Corning製の商品名SILASTIC（登録商標）で販売されている。他の好適なシリコーンゲルとして、限定されないが、フェニルトリメチコン（例えば、Dow Corning 556）または不揮発性のポリジメチルシロキサンが挙げられる。

10

【0076】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、重量で約0.1%～約0.4%、約0.1%～約0.3%、約0.1%～約0.2%のビタミンEをさらに含む。一実施形態において、液体組成物は、ビタミンEを含まない。

【0077】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤をさらに含む。薬学的に許容可能な賦形剤の例として、限定されないが：ポリペプチド、合成ポリマー、界面活性剤、リポソーム、トランスファーソーム、エソソーム、ニオソーム、固体脂質ナノ粒子、化学浸透促進剤、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0078】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、重量で約0.1%～約20%の薬学的に許容可能な賦形剤を含む。いくつかの実施形態において、液体組成物は、重量で約1%～約20%、約3%～約20%、約5%～約20%、約8%～約20%、約10%～約20%、約12%～約20%、約15%～約20%、約18%～約20%、約0.1%～約15%、約1%～約15%、約3%～約15%、約5%～約15%、約8%～約15%、約10%～約15%、約12%～約15%、約0.1%～約12%、約1%～約12%、約3%～約12%、約5%～約12%、約8%～約12%、約10%～約12%、約8%～約10%、約0.1%～約8%、約1%～約8%、約3%～約8%、約5%～約8%、約0.1%～約3%、約1%～約3%、または約0.1%～約1%の薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

30

【0079】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、界面活性剤を含む。界面活性剤の例として、限定されないが、アルキルグルコシド、アルキルマルトシド、アルキルチオグルコシド、ラウリルマクロゴールグリセリド、脂肪酸、低級アルコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルフェノール、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリプロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセロール脂肪酸エステル、アセチル化されたグリセロール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル、ポリグリセリル脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリド、ポリオキシエチレンステロール、ポリオキシエチレン植物油、ポリオキシエチレン水素化植物油、ポリオールと、脂肪酸、植物油、水素化植物油、及びステロールからなる群のうちの少なくとも1の要素との反応混合物、糖エステル、糖エーテル、スクログリセリド、脂肪酸塩、胆汁塩、リン脂質、リン酸エステル、カルボキシレート、サルフェート、スルホネート、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0080】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、リポソーム、トランスファーソーム、エソソーム、ニオソーム、またはこれらの組み合わせのうちの1以上を含む。液体組成物において、リポソーム、トランスファーソーム、エソソーム、またはニオソームとして作用し

50

得る脂質及び両親媒性物質のタイプとして、限定されないが、ホスホチジルコリン、ホスホチジルセリン、ホスホチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、1, 2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1, 2-ジオレイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-L-セリン]及びこれらの塩、ジパルミトイルホスホチジルコリン、ジステアロイルホスホチジルコリン、ジパルミトイルホスホチジルセリン、ジパルミトイルホスホチジルグリセロール、1, 2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン、1-ステアロイル-2-リノレオイル-sn-グリセロ-3-[ホスホ-L-セリン]及びこれらの塩、ジオレイルホスホチジルコリン、スフィンゴミエリン、ガングリオシド、コレステロール、ジェン、メタクリレート及びチオール基に共役した脂質、臭化ジオクタデシルジメチルアンモニウム、塩化ジオクタデシルジメチルアンモニウム、なら

10

【0081】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、化学浸透促進剤を含む。化学浸透促進剤は、角質層の脂質領域と相互作用し、これらを分断し、流動化を引き起こす。化学浸透促進剤の例として、限定されないが、ジメチルスルホキシド、アゾン、ピロリドン、脂肪酸、脂肪アルコール、ペプチド、トリプシン、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

【0082】

いくつかの実施形態において、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物は、1以上の活性成分を含む。ある特定の実施形態において、液体組成物は、重量で約0.001%~約10%、約0.01%~約10%、約0.1%~約10%、約0.5%~約10%、約1%~約10%、約3%~約10%、約5%~約10%、約7%~約10%、約9%~約10%、約0.001%~約8%、約0.01%~約8%、約0.1%~約8%、約0.5%~約8%、約1%~約8%、約3%~約8%、約5%~約8%、約7%~約8%、約0.001%~約6%、約0.01%~約6%、約0.1%~約6%、約0.5%~約6%、約1%~約6%、約3%~約6%、約5%~約6%、約0.001%~約4%、約0.01%~約4%、約0.1%~約4%、約0.5%~約4%、約1%~約4%、約3%~約4%、約0.001%~約2%、約0.01%~約2%、約0.1%~約2%、約0.5%~約2%、約1%~約2%、約0.001%~約1%、約0.01%~約1%、約0.1%~約1%、または約0.5%~約1%の活性成分を含む。

20

30

【0083】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、結果として、皮膚表面における接触の8時間後に、約0%~約10%の、患者の体循環に入る活性成分を生じさせる。ある特定の実施形態において、ステロイド組成物は、結果として、皮膚表面における接触の8時間後に、約0%~約8%、約0%~約6%、約0%~約4%、約0%~約2%、約2%~約10%、約2%~約8%、約2%~約6%、約2%~約4%、約4%~約10%、約4%~約8%、約4%~約6%、約6%~約10%、約6%~約8%、または約8%~約10%の、患者の体循環に入る活性成分を生じさせる。ある特定の実施形態において、液体組成物は、結果として、表面における接触の8時間後に、約0%、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%

40

【0084】

いくつかの実施形態において、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物は、1以上のステロイドを含む(「ステロイド組成物」)。いくつかの実施形態において、ステロイド組成物は、重量で約0.5%~約10%、約1%~約10%、約3%~約10%、約5%~約10%、約7%~約10%、約9%~約10%、約0.5%~約8%、約1%~約8%、約3%~約8%、約5%~約8%、約7%~約8%、約0.5%~約6%、約1%~約6%、約3%~約6%、約5%~約6%、約0.5%~約4%、約1%~約4%、約3%~約4%、約0.5%~約2%、または約1%~約2%のステロイドを含む。

50

ある特定の実施形態において、ステロイド組成物は、重量で約 1 % ～ 約 10 % のステロイドを含む。

【0085】

いくつかの実施形態において、ステロイド組成物は、1つのステロイドを含む。他の実施形態において、ステロイド組成物は、2以上のステロイドの混合物を含む。いくつかの実施形態において、ステロイドは、コルチコステロイドである。いくつかの実施形態において、ステロイドは、プロピオン酸クロベタゾール、フルドロキシコルチド、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酢酸ジフロラゾン、デスオキシメタゾン、プロピオン酸ハロベタゾール、フルオシノニド、フロ酸モメタゾン、モメタゾン、ハルシノニド、デスオキシメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、トリアムシノロンアセトニド、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、プレドニカルベート、デソニド、ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、吉草酸ヒドロコルチゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、及びこれらの他の薬学的に許容可能な塩のうちの1以上からなる群から選択される。一実施形態において、ステロイドは、モメタゾンまたはその薬学的に許容可能な塩である。

10

【0086】

いくつかの実施形態において、ステロイド組成物は、重量で約 0.5 % ～ 約 10 %、約 1 % ～ 約 10 %、約 3 % ～ 約 10 %、約 5 % ～ 約 10 %、約 7 % ～ 約 10 %、約 9 % ～ 約 10 %、約 0.5 % ～ 約 8 %、約 1 % ～ 約 8 %、約 3 % ～ 約 8 %、約 5 % ～ 約 8 %、約 7 % ～ 約 8 %、約 0.5 % ～ 約 6 %、約 1 % ～ 約 6 %、約 3 % ～ 約 6 %、約 5 % ～ 約 6 %、約 0.5 % ～ 約 4 %、約 1 % ～ 約 4 %、約 3 % ～ 約 4 %、約 0.5 % ～ 約 2 %、または約 1 % ～ 約 2 % のモメタゾンを含む。ある特定の実施形態において、ステロイド組成物は、重量で約 1 % ～ 約 10 % のモメタゾンを含む。モメタゾンの薬学的に許容可能な塩の重量百分率は、遊離体の重量百分率を基準にして調整される。

20

【0087】

一実施形態において、ステロイド組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約 10 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL の平均 C_{max} を付与する。ある特定の実施形態において、ステロイド組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約 10 pg/mL ～ 約 800 pg/mL、約 10 pg/mL ～ 約 500 pg/mL、約 10 pg/mL ～ 約 300 pg/mL、約 10 pg/mL ～ 約 200 pg/mL、約 10 pg/mL ～ 約 100 pg/mL、約 30 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL、約 30 pg/mL ～ 約 800 pg/mL、約 30 pg/mL ～ 約 500 pg/mL、約 30 pg/mL ～ 約 300 pg/mL、約 30 pg/mL ～ 約 200 pg/mL、約 30 pg/mL ～ 約 100 pg/mL、約 50 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL、約 50 pg/mL ～ 約 800 pg/mL、約 50 pg/mL ～ 約 500 pg/mL、約 50 pg/mL ～ 約 300 pg/mL、約 50 pg/mL ～ 約 200 pg/mL、約 50 pg/mL ～ 約 100 pg/mL、約 80 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL、約 80 pg/mL ～ 約 800 pg/mL、約 80 pg/mL ～ 約 500 pg/mL、約 80 pg/mL ～ 約 300 pg/mL、約 80 pg/mL ～ 約 200 pg/mL、約 80 pg/mL ～ 約 100 pg/mL、約 100 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL、約 100 pg/mL ～ 約 800 pg/mL、約 100 pg/mL ～ 約 500 pg/mL、約 100 pg/mL ～ 約 300 pg/mL、約 100 pg/mL ～ 約 200 pg/mL、約 200 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL、約 200 pg/mL ～ 約 800 pg/mL、約 200 pg/mL ～ 約 500 pg/mL、約 200 pg/mL ～ 約 300 pg/mL、約 300 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL、約 300 pg/mL ～ 約 800 pg/mL、約 300 pg/mL ～ 約 500 pg/mL、約 400 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL、約 400 pg/mL ～ 約 800 pg/mL、約 400 pg/mL ～ 約 500 pg/mL、約 500 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL、約 500 pg/mL ～ 約 800 pg/mL、約 600 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL、約 600 pg/mL ～ 約 800 pg/mL、約 700 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL、約 700 pg/mL ～ 約 800 pg/mL、約 800 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL、または約 900 pg/mL ～ 約 1000 pg/mL の平均 C_{max} を付与する。

30

40

50

【0088】

いくつかの実施形態において、ステロイド組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約0.5時間～約10時間の平均 T_{max} を付与する。ある特定の実施形態において、ステロイド組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約0.5時間～約8時間、約0.5時間～約5時間、約0.5時間～約3時間、約0.5時間～約2時間、約1時間～約10時間、約1時間～約8時間、約1時間～約5時間、約1時間～約3時間、約1時間～約2時間、約2時間～約10時間、約2時間～約8時間、約2時間～約5時間、約2時間～約3時間、約3時間～約10時間、約3時間～約8時間、約3時間～約5時間、約4時間～約10時間、約4時間～約8時間、約4時間～約5時間、約5時間～約10時間、約5時間～約8時間、約6時間～約10時間、約6時間～約8時間、約7時間～約10時間、または約7時間～約8時間の平均 T_{max} を付与する。

10

【0089】

いくつかの実施形態において、ステロイド組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約 $1\mu g/cm^2/時間$ ～約 $20\mu g/cm^2/時間$ の平均流束を付与する。いくつかの実施形態において、ステロイド組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約 $1\mu g/cm^2/時間$ ～約 $15\mu g/cm^2/時間$ 、約 $1\mu g/cm^2/時間$ ～約 $10\mu g/cm^2/時間$ 、約 $1\mu g/cm^2/時間$ ～約 $5\mu g/cm^2/時間$ 、約 $3\mu g/cm^2/時間$ ～約 $20\mu g/cm^2/時間$ 、約 $3\mu g/cm^2/時間$ ～約 $15\mu g/cm^2/時間$ 、約 $3\mu g/cm^2/時間$ ～約 $10\mu g/cm^2/時間$ 、約 $3\mu g/cm^2/時間$ ～約 $5\mu g/cm^2/時間$ 、約 $5\mu g/cm^2/時間$ ～約 $20\mu g/cm^2/時間$ 、約 $5\mu g/cm^2/時間$ ～約 $15\mu g/cm^2/時間$ 、約 $5\mu g/cm^2/時間$ ～約 $10\mu g/cm^2/時間$ 、約 $8\mu g/cm^2/時間$ ～約 $20\mu g/cm^2/時間$ 、約 $8\mu g/cm^2/時間$ ～約 $15\mu g/cm^2/時間$ 、約 $8\mu g/cm^2/時間$ ～約 $10\mu g/cm^2/時間$ 、約 $10\mu g/cm^2/時間$ ～約 $20\mu g/cm^2/時間$ 、約 $10\mu g/cm^2/時間$ ～約 $15\mu g/cm^2/時間$ 、約 $12\mu g/cm^2/時間$ ～約 $20\mu g/cm^2/時間$ 、約 $12\mu g/cm^2/時間$ ～約 $15\mu g/cm^2/時間$ 、約 $15\mu g/cm^2/時間$ ～約 $20\mu g/cm^2/時間$ 、または約 $18\mu g/cm^2/時間$ ～約 $20\mu g/cm^2/時間$ の平均流束を付与する。

20

【0090】

他の実施形態において、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物は、1以上の生物製剤を含む（「生物学的組成物」）。生物製剤は、広範囲の製品、例えば、ワクチン、血液及び血液成分、アレルゲン性のもの、体細胞、遺伝子治療、組織、及びタンパク質を含む生物学的製剤である。生物製剤は、糖、タンパク質、もしくは核酸またはこれらの物質の複合組み合わせから構成され得、あるいは、細胞及び組織などの生体エンティティであってよい。生物製剤は、種々の供給源—ヒト、動物または微生物から単離され得る。

30

【0091】

いくつかの実施形態において、生物学的組成物における1以上の生物製剤は、組み換え治療用タンパク質である。いくつかの実施形態において、生物製剤は、患者の免疫系を妨げることが可能であるものである。患者の免疫系を妨げることが可能である生物製剤の例として、限定されないが、セルトリズマブベゴル、エタネルセプト、アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、ウステキヌマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、プロダルマブ、アバタセプト、グセルクマブ、チルドラキズマブ— $asmn$ 、またはこれらのバイオシミラー（例えば、インフリキシマブ— $abda$ 。）が挙げられる。

40

【0092】

いくつかの実施形態において、生物学的組成物は、重量で約0.001%～約10%、約0.01%～約10%、約0.1%～約10%、約0.5%～約10%、約1%～約10%、約3%～約10%、約5%～約10%、約7%～約10%、約0.001%～約8%、約0.01%～約8%、約0.1%～約8%、約0.5%～約8%、約1%～約8%、約3%～約8%、約5%～約8%、約7%～約8%、約0.001%～約6%、約0.0

50

1%～約6%、約0.1%～約6%、約0.5%～約6%、約1%～約6%、約3%～約6%、約5%～約6%、約0.001%～約4%、約0.01%～約4%、約0.1%～約4%、約0.5%～約4%、約1%～約4%、約3%～約4%、約0.001%～約2%、約0.01%～約2%、約0.1%～約2%、約0.5%～約2%、約1%～約2%、約0.001%～約1%、約0.01%～約1%、約0.1%～約1%、または約0.5%～約1%の1以上の生物製剤を含む。いくつかの実施形態において、生物学的組成物は、重量で約0.001%～約10%の1以上の生物製剤を含む。

【0093】

いくつかの実施形態において、生物学的組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約0.5 μg/mL～約600 μg/mLの平均C_{max}を提供する。いくつかの実施形態において、生物学的組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約0.5 μg/mL～約10 μg/mL、約0.5 μg/mL～約8 μg/mL、約0.5 μg/mL～約6 μg/mL、約0.5 μg/mL～約4 μg/mL、約0.5 μg/mL～約2 μg/mL、約1 μg/mL～約20 μg/mL、約1 μg/mL～約16 μg/mL、約1 μg/mL～約12 μg/mL、約1 μg/mL～約8 μg/mL、約1 μg/mL～約4 μg/mL、約3 μg/mL～約40 μg/mL、約3 μg/mL～約35 μg/mL、約3 μg/mL～約30 μg/mL、約3 μg/mL～約25 μg/mL、約3 μg/mL～約20 μg/mL、約3 μg/mL～約15 μg/mL、約3 μg/mL～約10 μg/mL、約5 μg/mL～約60 μg/mL、約5 μg/mL～約50 μg/mL、約5 μg/mL～約40 μg/mL、約5 μg/mL～約30 μg/mL、約5 μg/mL～約20 μg/mL、約5 μg/mL～約10 μg/mL、約3 μg/mL～約10 μg/mL、約20 μg/mL～約200 μg/mL、約20 μg/mL～約160 μg/mL、約20 μg/mL～約120 μg/mL、約20 μg/mL～約80 μg/mL、約20 μg/mL～約60 μg/mL、約20 μg/mL～約40 μg/mL、約60 μg/mL～約300 μg/mL、約60 μg/mL～約250 μg/mL、約60 μg/mL～約200 μg/mL、約60 μg/mL～約150 μg/mL、約60 μg/mL～約100 μg/mL、約100 μg/mL～約600 μg/mL、約100 μg/mL～約500 μg/mL、約100 μg/mL～約400 μg/mL、約100 μg/mL～約300 μg/mL、または約100 μg/mL～約200 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約30 μg/mL～約60 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約0.5 μg/mL～約4 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約2 μg/mL～約8 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約0.5 μg/mL～約6 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約1 μg/mL～約4 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約80 μg/mL～約180 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約6 μg/mL～約40 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約5 μg/mL～約22 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約8 μg/mL～約24 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約150 μg/mL～約500 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約4 μg/mL～約14 μg/mLの平均C_{max}を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約4 μg/mL～約12 μg/mLの平均C_{max}を付与する。

【0094】

いくつかの実施形態において、生物学的組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約20時間～約40日の平均T_{max}を付与する。いくつかの実施形態において、生物学的組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約20時間～約300時間、約20時間～約280時間、約20時間～約260時間、約20時間～約240時間、約20時間～約220時間、約20時間～約200時間、約20時間～約180時間、約20時間～約1

10

20

30

40

50

60時間、約20時間～約140時間、約20時間～約120時間、約20時間～約100時間、約20時間～約80時間、約20時間～約60時間、約20時間～約40時間、約1日～約10日、約1日～約8日、約1日～約6日、約1日～約4日、約3日～約10日、約3日～約8日、約3日～約5日、約5日～約40日、約5～約30日、約5日～約20日、約5日～約10日の平均 T_{max} を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約40時間～約200時間の平均 T_{max} を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約30時間～約120時間の平均 T_{max} を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約60時間～約200時間の平均 T_{max} を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約1日～約7日の平均 T_{max} を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約6日～約15日の平均 T_{max} を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約4日～約8日の平均 T_{max} を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約1日～約5日の平均 T_{max} を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約2日～約6日の平均 T_{max} を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約3日～約8日の平均 T_{max} を付与する。

10

【0095】

いくつかの実施形態において、生物学的組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約5日～約40日の平均終末相半減期を付与する。いくつかの実施形態において、生物学的組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約5～約30日、約5日～約20日、約5日～約10日、約7日～約40日、約7～約30日、約7日～約20日、約7日～約10日、約10日～約40日、約10～約30日、約10日～約20日、約15日～約40日、約15～約30日、約15日～約20日、約20日～約40日、または約20日～約40日の平均終末相半減期を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約7日～約10日の平均終末相半減期を付与する。一実施形態において、生物学的組成物は、約5日～約30日の平均終末相半減期を付与する。

20

【0096】

いくつかの実施形態において、生物学的組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ の平均流束を付与する。いくつかの実施形態において、生物学的組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、または約 $18\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ の平均流束を付与する。

30

40

【0097】

他の実施形態において、乾燥して固体または半固体フィルムとなる液体組成物は、1以上の局所麻酔剤を含む（「麻酔剤組成物」）。局所麻酔剤の例として、限定されないが、アルチカイン、ベンゾカイン、プピバカイン、ブタンベン、クロロプロカイン、コカイン、シクロメチカイン、ジブカイン、ジメトカイン、エチドカイン、レボプピバカイン、リドカイン、メピバカイン、ノボカイン、オキシプロカイン、プラモキシシ、ピペロカイン、プリロカイン、プロパラカイン、プロボキシカイン、プロキシメタカイン、ロピバカイン、テトラカイン、及びトリメカインが挙げられる。一実施形態において、麻酔剤は、ノボカインである。

50

【0098】

いくつかの実施形態において、麻酔剤組成物は、重量で約0.1%～約15%の1以上の麻酔剤を含む。いくつかの実施形態において、麻酔剤組成物は、重量で約0.5%～約15%、約1%～約15%、約3%～約15%、約5%～約15%、約7%～約15%、約10%～約15%、約12%～約15%、約0.1%～約12%、約0.5%～約12%、約1%～約12%、約3%～約12%、約5%～約12%、約7%～約12%、約10%～約12%、約0.1%～約10%、約0.5%～約10%、約1%～約10%、約3%～約10%、約5%～約10%、約7%～約10%、約0.1%～約5%、約0.5%～約5%、約1%～約5%、約3%～約5%、約0.1%～約3%、約0.5%～約3%、約1%～約3%、約0.5%～約1%、または約0.1%～約0.5%の1以上の麻酔剤を含む。

10

【0099】

いくつかの実施形態において、麻酔剤組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約1 ng/mL～約200 ng/mLの平均C_{max}を付与する。いくつかの実施形態において、麻酔剤組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約1 ng/mL～約180 ng/mL、約1 ng/mL～約130 ng/mL、約1 ng/mL～約130 ng/mL、約1 ng/mL～約100 ng/mL、約1 ng/mL～約70 ng/mL、約1 ng/mL～約50 ng/mL、約1 ng/mL～約20 ng/mL、約1 ng/mL～約10 ng/mL、約1 ng/mL～約5 ng/mL、約10 ng/mL～約200 ng/mL、約10 ng/mL～約180 ng/mL、約10 ng/mL～約130 ng/mL、約10 ng/mL～約100 ng/mL、約10 ng/mL～約70 ng/mL、約10 ng/mL～約50 ng/mL、約10 ng/mL～約20 ng/mL、約50 ng/mL～約200 ng/mL、約50 ng/mL～約180 ng/mL、約50 ng/mL～約130 ng/mL、約50 ng/mL～約100 ng/mL、約50 ng/mL～約70 ng/mL、約100 ng/mL～約200 ng/mL、約100 ng/mL～約180 ng/mL、約100 ng/mL～約130 ng/mL、約150 ng/mL～約200 ng/mL、または約150 ng/mL～約180 ng/mLの平均C_{max}を付与する。

20

【0100】

いくつかの実施形態において、麻酔剤組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約1分～約3時間の平均T_{max}を付与する。いくつかの実施形態において、麻酔剤組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約5分～約3時間、約15分～約3時間、約30分～約3時間、約45分～約3時間、約1時間～約3時間、約1.5時間～約3時間、約2時間～約3時間、約2.5時間～約3時間、約1分～約2.5時間、約5分～約2.5時間、約15分～約2.5時間、約30分～約2.5時間、約45分～約2.5時間、約1時間～約2.5時間、約1.5時間～約2.5時間、約2時間～約2.5時間、約1分～約2時間、約5分～約2時間、約15分～約2時間、約30分～約2時間、約45分～約2時間、約1時間～約2時間、約1.5時間～約2時間、約1分～約1.5時間、約5分～約1.5時間、約15分～約1.5時間、約30分～約1.5時間、約45分～約1.5時間、約1時間～約1.5時間、約1分～約1時間、約5分～約1時間、約15分～約1時間、約30分～約1時間、約45分～約1時間、約1分～約45分、約5分～約45分、約15分～約45分、約30分～約45分、約1分～約30分、約5分～約30分、約15分～約30分、約1分～約15分、約5分～約15分、または約1分～約5分の平均T_{max}を付与する。

30

40

【0101】

いくつかの実施形態において、麻酔剤組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約1 μg/cm²/時間～約20 μg/cm²/時間の平均流束を付与する。いくつかの実施形態において、麻酔剤組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約1 μg/cm²/時間～約15 μg/cm²/時間、約1 μg/cm²/時間～約10 μg/cm²/時間、約1 μg/cm²/時間～約5 μg/cm²/時間、約3 μg/cm²/時間～約20

50

$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $3\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $8\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $12\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、約 $15\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ 、または約 $18\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ～ 約 $20\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ の平均流束を付与する。

10

【0102】

いくつかの実施形態において、麻酔剤組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約1分～約2時間の作用開始の平均時間を付与する。いくつかの実施形態において、麻酔剤組成物は、患者の皮膚表面に適用されたとき、約1分～約1.5時間、約1分～約1時間、約1分～約0.5時間、約1分～約15分、約1分～約10分、約1分～約5分、約3分～約2時間、約3分～約1.5時間、約3分～約1時間、約3分～約0.5時間、約3分～約15分、約3分～約10分、約3分～約5分、約5分～約2時間、約5分～約1.5時間、約5分～約1時間、約5分～約0.5時間、約5分～約15分、約5分～約10分、約10分～約2時間、約10分～約1.5時間、約10分～約1時間、約10分～約0.5時間、約10分～約15分、約15分～約2時間、約15分～約1.5時間、約15分～約1時間、約15分～約0.5時間、約0.5時間～約2時間、約0.5時間～約1.5時間、約0.5時間～約1時間、約1時間～約1.5時間、約1時間～約2時間、または約1.5時間～約2時間の作用開始の平均時間を付与する。

20

【0103】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、乾燥して固体または半固体フィルムとなるシリコーンゲルから本質的になる。いくつかの実施形態において、シリコーンゲルは、重量で約2%～約20%、約5%～約20%、約10%～約20%、約15%～約20%、約2%～約15%、約5%～約15%、約10%～約15%、約2%～約10%、約5%～約10%、または約2%～約5%のシリコーンゲルから本質的になる。一実施形態において、シリコーン組成物は、重量で約5%～約15%のシリコーンゲルから本質的になる。

30

【0104】

処置の方法

いくつかの実施形態において、液体組成物は、皮膚障害を処置するため、または瘢痕の防止もしくは低減のために使用される。ある特定の実施形態において、液体組成物は、重量で約1%～約10%のステロイドを含む液体組成物を、皮膚疾患に罹っている患者の罹患皮膚表面の領域に適用することによって、当該患者においてコラゲナーゼ産生を刺激するために使用される。ある特定の実施形態において、皮膚疾患は、肥厚性瘢痕である。他の実施形態において、皮膚疾患は、ケロイド瘢痕である。さらに他の実施形態において、上記疾患は、肥厚性瘢痕及びケロイド瘢痕の組み合わせである。

40

【0105】

ある特定の実施形態において、液体組成物は、重量で約1%～約10%のステロイドを含む液体組成物を、1以上の瘢痕を有する患者の罹患皮膚表面の領域に適用することによって、当該患者においてプロコラゲナーゼ産生を刺激するために使用される。いくつかの実施形態において、皮膚疾患は、肥厚性瘢痕である。他の実施形態において、皮膚疾患は、ケロイド瘢痕である。さらに他の実施形態において、上記疾患は、肥厚性瘢痕及びケロイド瘢痕の組み合わせである。

【0106】

ある特定の実施形態において、液体組成物は、偶然の皮膚外傷、例えば、切り目、打撲傷

50

、熱傷、または手術に起因するものの結果として最近形成された瘢痕を患う患者においてコラゲナーゼ及び／またはプロコラゲナーゼ産生を刺激するために使用される。ある特定の実施形態において、瘢痕は、治癒されなければならない、すなわち、瘢痕の外側の真皮層が無傷であるように再上皮化されなければならない。患者は、創傷の程度及び負傷した領域の血管分布に応じて外傷後数ヶ月間処置され得る。

【0107】

ある特定の実施形態において、液体組成物は、比較的長期間にわたって形成された瘢痕、例えば、肥厚性瘢痕を患う患者においてコラゲナーゼ及び／またはプロコラゲナーゼ産生を刺激するために使用される。

【0108】

一実施形態において、プロコラゲナーゼ産生が、ステロイド組成物を患者に適用した48時間後に少なくとも約150%～約500%刺激される。

【0109】

一実施形態において、コラゲナーゼ産生が、ステロイド組成物を患者に適用した48時間後に少なくとも約150%～約500%刺激される。

【0110】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、皮膚障害（例えば、乾癬、湿疹、座瘡）を処置するために、または、ある特定の医学的手技に関連する不快感もしくは疼痛を防止、低減、減少、もしくは軽減するために使用される。ある特定の実施形態において、液体組成物は、炎症性皮膚障害である皮膚疾患を有する患者を処置するために使用される。ある特定の実施形態において、液体組成物は、医学的手技の前に疼痛管理を必要とする患者に投与される。

【0111】

液体組成物を使用して処置され得る炎症性皮膚障害の例として、限定されないが、座瘡、ヘルペス、水膨れ、じんましん、光線性角化症、酒さ、吹き出もの、アレルギー、湿疹、乾癬、蜂巣炎、麻疹、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、黒色腫、紅斑性狼瘡、接触性皮膚炎、白斑、疣贅、ヒトパピローマウイルス（HPV）関連病変、水痘、脂漏性湿疹、毛包の角化、白癬、黒皮症、膿疱疹、細菌または真菌感染症からの発疹、アレルギー反応からの発疹、及び皮膚癌が挙げられる。ある特定の実施形態において、液体組成物は、乾癬または湿疹を有する患者を処置するために使用される。

【0112】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、任意の好適なアプリケーター（例えば、ブラシ、ロール、スクイーズチューブ、噴霧器または点眼装置）を使用して罹患領域に適用される。いくつかの実施形態において、液体組成物は、罹患領域に直接かつ正確に適用され得、また、さらなる圧力またはマッサージの適用を必要としない、比較的低または高粘性の液体である。

【0113】

いくつかの実施形態において、液体組成物が適用される罹患皮膚表面の領域は、約1cm²～約1000cm²である。ある特定の実施形態において、液体組成物が適用される罹患皮膚表面の領域は、約1cm²～約500cm²、約1cm²～約300cm²、約1cm²～約200cm²、約1cm²～約100cm²、約1cm²～約50cm²、約1cm²～約25cm²、約1cm²～約10cm²、または約1cm²～約5cm²である。一実施形態において、罹患皮膚表面の領域は、約1cm²～約500cm²である。

【0114】

いくつかの実施形態において、上記組成物によって形成される固体または半固体フィルムは、皮膚表面において1～7日間、1～5日間、1～3日間、3～7日間、3～5日間、または5～7日間、1～3週間、1～2週間、2～3週間、3～6ヶ月間、3～5ヶ月間、3～4ヶ月間、4～5ヶ月間、または5～6ヶ月間保たれる。上記組成物は、固体または半固体フィルムが皮膚領域から剥がれたとき、必要に応じて再適用され得る。いくつか

10

20

30

40

50

の実施形態において、固体または半固体フィルムは、皮膚表面において2～7日間、1～3週間、または3～6ヶ月間保たれる。

【0115】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、罹患皮膚領域に1日複数回適用される。いくつかの実施形態において、液体組成物は、罹患皮膚表面に1日1回用量で適用される。いくつかの実施形態において、液体組成物は、罹患皮膚表面に、週に1～7回、週に1～4回、週に1～2回、週に2～7回、週に2～4回、週に2～5回、週に3～7回、週に3～5回、週に4～7回、週に4～5回、または週に5～7回、最大で1～3週間、または3～6ヶ月間適用される。一実施形態において、液体組成物は、罹患皮膚表面に週に1～7回適用される。

10

【0116】

いくつかの実施形態において、液体組成物は、罹患皮膚領域1日に1～3回再適用される。

【0117】

いくつかの実施形態において、罹患皮膚領域に適用される液体組成物の量は、1日用量で約0.05ml～約10mlである。ある特定の実施形態において、罹患皮膚領域に適用される液体組成物の量は、1日用量で約0.05ml～約5ml、約0.05ml～約3ml、約0.05ml～約1ml、約0.05ml～約0.5ml、約0.5ml～約10ml、約0.5ml～約5ml、約0.5ml～約3ml、約0.5ml～約1ml、約1ml～約10ml、約1ml～約5ml、約1ml～約3ml、約3ml～約10ml、約3ml～約5ml、約5ml～約10ml、約5ml～約8ml、または約7ml～約10mlである。ある特定の実施形態において、罹患皮膚領域に適用される液体組成物の量は、約0.05ml、約0.1ml、約0.5ml、約1ml、約2ml、約3ml、約4ml、約5ml、約6ml、約7ml、約8ml、約9ml、または約10mlの1日用量である。一実施形態において、罹患皮膚領域に適用される液体組成物の量は、約0.05ml～約5mlである。

20

【0118】

ある特定の実施形態において、罹患皮膚領域に適用される活性成分の量は、1日用量で約0.1mg～約10mg、約0.1mg～約5mg、約0.1mg～約3mg、約0.1mg～約1mg、約0.1mg～約0.5mg、0.5mg～約10mg、約0.5～約5mg、約0.5mg～約3mg、約0.5mg～約1mg、約1mg～約10mg、約1mg～約5mg、約1mg～約3mg、約3mg～約10mg、約3mg～約7mg、約3mg～約5mg、約5mg～約10mg、約5mg～約7mg、約7mg～約10mg、約0.05mg～約15mg、約0.05mg～約10mg、約0.05mg～約5mg、約0.05mg～約1mg、約0.05mg～約0.5mg、約0.1mg～約20mg、約0.1mg～約15mg、約0.5mg～約20mg、約0.5mg～約15mg、約1mg～約20mg、約1mg～約15mg、約3mg～約20mg、約3mg～約15mg、約5mg～約20mg、約5mg～約15mg、約7mg～約20mg、約7mg～約15mg、約10mg～約20mg、約10mg～約15mg、約15mg～約20mg、約5mg～約1000mg、約5mg～約500mg、約5mg～約100mg、約5mg～約50mg、約10mg～約1000mg、約10mg～約500mg、約10mg～約100mg、約10mg～約50mg、約50～約1000mg、約50～約500mg、約50mg～約100mg、約100mg～約1000mg、約100mg～約500mg、または約500mg～約1000mgである。ある特定の実施形態において、投薬は、1日1回用量で患者の罹患皮膚表面に適用される。ある特定の実施形態において、投薬は、1日複数回用量で患者の罹患皮膚表面に適用される。

30

40

【0119】

活性成分がステロイドであるこれらの実施形態において、1日用量で罹患皮膚領域に適用されるステロイドの量は、約0.1mg～約10mgである。ある特定の実施形態において、罹患皮膚領域に適用されるステロイドの量は、1日用量で約0.1mg～約5mg、

50

約 0.1 mg ～ 約 3 mg、約 0.1 mg ～ 約 1 mg、約 0.1 mg ～ 約 0.5 mg、0.5 mg ～ 約 10 mg、約 0.5 ～ 約 5 mg、約 0.5 mg ～ 約 3 mg、約 0.5 mg ～ 約 1 mg、約 1 mg ～ 約 10 mg、約 1 mg ～ 約 5 mg、約 1 mg ～ 約 3 mg、約 3 mg ～ 約 10 mg、約 3 mg ～ 約 7 mg、約 3 mg ～ 約 5 mg、約 5 mg ～ 約 10 mg、約 5 mg ～ 約 7 mg、または約 7 mg ～ 約 10 mg である。ある特定の実施形態において、投薬は、1 日 1 回用量で患者の罹患皮膚表面に適用される。ある特定の実施形態において、投薬は、1 日複数回用量で患者の罹患皮膚表面に適用される。

【0120】

活性成分が生物製剤であるこれらの実施形態において、1 日用量で罹患皮膚領域に適用される生物製剤の量は、約 0.05 mg ～ 約 20 mg である。ある特定の実施形態において、1 日用量で罹患皮膚領域に適用される生物製剤の量は、約 0.05 mg ～ 約 15 mg、約 0.05 mg ～ 約 10 mg、約 0.05 mg ～ 約 5 mg、約 0.05 mg ～ 約 1 mg、約 0.05 mg ～ 約 0.5 mg、約 0.1 mg ～ 約 20 mg、約 0.1 mg ～ 約 15 mg、約 0.1 mg ～ 約 10 mg、約 0.1 mg ～ 約 5 mg、約 0.1 ～ 約 3 mg、約 0.1 ～ 約 1 mg、約 0.1 mg ～ 約 0.5 mg、約 0.5 mg ～ 約 20 mg、約 0.5 mg ～ 約 15 mg、約 0.5 mg ～ 約 10 mg、約 0.5 mg ～ 約 5 mg、約 0.5 mg ～ 約 3 mg、約 0.5 mg ～ 約 1 mg、約 1 mg ～ 約 20 mg、約 1 mg ～ 約 15 mg、約 1 mg ～ 約 10 mg、約 1 mg ～ 約 5 mg、約 1 mg ～ 約 3 mg、約 3 mg ～ 約 20 mg、約 3 mg ～ 約 15 mg、約 3 mg ～ 約 10 mg、約 3 mg ～ 約 7 mg、約 3 mg ～ 約 5 mg、約 5 mg ～ 約 20 mg、約 5 mg ～ 約 15 mg、約 5 mg ～ 約 10 mg、約 5 mg ～ 約 7 mg、約 7 mg ～ 約 20 mg、約 7 mg ～ 約 15 mg、約 7 mg ～ 約 10 mg、約 10 mg ～ 約 20 mg、約 10 mg ～ 約 15 mg、または約 15 mg ～ 約 20 mg である。ある特定の実施形態において、投薬は、1 日 1 回用量で患者の罹患皮膚表面に適用される。ある特定の実施形態において、投薬は、1 日複数回用量で患者の罹患皮膚表面に適用される。

【0121】

活性成分が麻酔剤であるこれらの実施形態において、1 日用量で罹患皮膚領域に適用される麻酔剤の量は、約 5 mg ～ 約 1000 mg である。ある特定の実施形態において、1 日用量で罹患皮膚領域に適用される麻酔剤の量は、約 5 mg ～ 約 500 mg、約 5 mg ～ 約 100 mg、約 5 mg ～ 約 50 mg、約 5 mg ～ 約 10 mg、約 10 mg ～ 約 1000 mg、約 10 mg ～ 約 500 mg、約 10 mg ～ 約 100 mg、約 10 mg ～ 約 50 mg、約 50 ～ 約 1000 mg、約 50 ～ 約 500 mg、約 50 mg ～ 約 100 mg、約 100 mg ～ 約 1000 mg、約 100 mg ～ 約 500 mg、約 500 mg ～ 約 1000 mg である。ある特定の実施形態において、投薬は、単回投与で患者の皮膚表面に適用される。ある特定の実施形態において、投薬は、複数回投与で患者の皮膚表面に適用される。

【0122】

活性成分が麻酔剤であるこれらの実施形態において、麻酔剤組成物は、手技の前に 10 分 ～ 3 時間皮膚表面に適用される。いくつかの実施形態において、上記組成物は、手技の前に 10 分 ～ 2.5 時間、10 分 ～ 2 時間、10 分 ～ 1.5 時間、10 分 ～ 1 時間、10 分 ～ 30 分間、30 分 ～ 3 時間、30 分 ～ 2.5 時間、30 分 ～ 2 時間、30 分 ～ 1.5 時間、30 分 ～ 1 時間、1 時間 ～ 3 時間、1 時間 ～ 2.5 時間、1 時間 ～ 2 時間、1 時間 ～ 1.5 時間、1.5 時間 ～ 3 時間、1.5 時間 ～ 2.5 時間、1.5 時間 ～ 2 時間、2 時間 ～ 3 時間、2 時間 ～ 2.5 時間、2.5 時間 ～ 3 時間皮膚表面に適用される。いくつかの実施形態において、手技は、注射、ワクチン接種、生検、内視鏡検査、鍼治療、ほくろ除去、もしくは一般外科手術、または、患者に疼痛または不快感を引き起こす医学的手技である。

【実施例】

【0123】

実施例 1

厚さの測定

以下の試験を液体組成物において実施して、乾燥した組成物の厚さを測定する。

【0124】

200 μ l の組成物を 5 μ l の 1 % のエオシン Y と混合し、カバーガラス上に塗布する。画像を、液体形態にあるサンプル、及び、続いて、乾燥させたサンプルにおいて、Zeiss LSM 510 共焦点顕微鏡を使用して収集する。染料を HeNe 543 nm レーザーによって励起し、Z-stack 画像を、0.4 μ m の間隔で、Zeiss Plan-Apochromat 63x / 1.4 油浸漬レンズを有する 560 nm 長通過フィルタで走査する。画像を Image J で処理及び測定する。

【0125】

実施例 2

C_{max} 及び T_{max} の測定

以下の試験を液体組成物において実施して、C_{max} 及び T_{max} を測定する。

【0126】

研究 I において、18 人のヒトボランティアを登録し、研究 II において、36 人のヒトボランティアを登録する。両方の研究で、研究対象母集団は、18 ~ 45 歳の間の年齢であり、肥満度指数が 18 ~ 30 kg / m² である、健康な、非喫煙の、飲酒しない男女（非妊娠）を含んだ。対象を、病歴、臨床検査、ならびに身体及び皮膚検査によってスクリーニングする。妊娠していないことは、尿妊娠検査によって評価する。上記基準を満たしていない対象を研究から除く。体温、脈拍数及び血圧などのバイタルサインは、処置前ならびに組成物の適用の 6 及び 12 時間後に評価する。両方の研究の継続期間を通して、ボランティアを、いずれの副作用の発生に関しても継続的に観察及び質問する。書面による同意書を、研究に入る前に全ての参加者から得る。

【0127】

患者をランダム化して組成物（3 ~ 10 mg / 24 時間のカルボン酸フルチカゾンフラン；0.1 ~ 0.33 ml / 24 時間の組成物；5 ~ 20 cm²）を適用する。当該組成物を、背下 / 中背部における、きれいな、乾燥した、油分を含まない、刺激のない、最近シェービングされていない皮膚に適用する。選択される適用領域は、いずれの有意なひだ / しわからも離れており、脊椎から少なくとも 1 インチ離れている。7 mL の血液サンプルをパッチ適用後の -1、0、1.5、3、4、6、8、9、10、11、12、13、14、15、16、20、24、30、及び 36 時間において周期的に収集し、血漿薬物濃度を有効な液体クロマトグラフィ / タンデム質量分析（LC-MS / MS）法によって求める。上記組成物によって形成されるフィルムの全体的な接着を適用後 12、24、48、及び 72 時間で分析する。

【0128】

血液サンプルを遠心分離し、血漿を LC-MS / MS による分析まで -20 °C で保存する。薬学的に活性な成分の血漿濃度を、20 μ L の内部標準希釈溶液を含む 50 μ L のサンプルアリコートを増強することによって分析する。2.0 % の水酸化アンモニウムの 200 μ L の溶液を次いで添加し、ボルテックスし、遠心分離する。次いで、有機層をきれいなチューブに移し、20 μ L の体積のこの最終抽出物を注入して、MS / MS 検出を備える HPLC を介して分析する。

【0129】

両方の研究から、上記組成物の PK データをさらなる分析用に採取する。両方の研究の PK 分析を、Phoenix ソフトウェアバージョン 6.3（Pharsight TM, Certara L.P.）を使用することによって行う。PK パラメータ、例えば、ピーク血漿濃度（C_{max}）、C_{max}（T_{max}）に達する時間、時間ゼロから最終の測定可能濃度の時間までの、血漿濃度下面積 / 時間曲線（AUC_{0-t}）、時間ゼロから時間無限大までの血漿濃度下面積 / 時間曲線（AUC_{0-inf}）、最終消失半減期（t_{1/2}）を両方の研究で算出する。PK モデル化を、文献から得られる急速静脈内投与（50 mg 用量）データの血漿薬物濃度 - 時間プロファイルを使用することによって実施する。コンパートメント分析を、Phoenix バージョン 6.3（Pharsight TM、

10

20

30

40

50

Certara L. P.) を使用することによって実施する。PKソルバーを非コンパートメント分析に使用する。モデルの選択は、適合アプローチ及び他の統計パラメータに基づく。

【0130】

実施例 3

系統的吸収

以下の試験を液体組成物において実施して、薬学的に活性な成分の体内吸収を測定する。

【0131】

組成物における薬学的に活性な成分の系統的吸収を、2段階の手順：解析、続いての、インビトロで浸透した薬物のフラクション（Fp）に対するインビボで吸収した薬物のフラクション（Fa）の比較；によって見積もる。浸透したインビトロでのパーセントを式（1）によって算出する。吸収プロファイルでのインビトロでのパーセントを、NCA及びNDC法を使用することによって算出する。

10

【0132】

インビトロで浸透した薬物のフラクション（Fp）を測定するために、フランツ拡散セルを使用して組成物からのフルチカゾンのex vivo皮膚浸透を調査する。ヒトの死体皮膚（HCS）をバリアとして使用する。3mgの薬学的に活性な成分を含有する0.3mLの液体組成物をHCSの表面にブラシで塗る。研究を実施する温度は $37 \pm 2^\circ\text{C}$ である。ex vivo浸透研究用の皮膚の準備は、皮膚を室温にて1時間を超えない時間で0.9%NaClにおいて解凍し、適切なフランツセルサイズ（約 5 cm^2 ）に切断することによって実施する。これに続いて、皮膚片をpH6.8のリン酸緩衝液で充填されたフランツセルに移し、およそ30分間平衡化する。リザーバコンパートメントは5.0mLの、pH6.8のリン酸緩衝液を含有し、この0.3mLを、オートサンプラを使用して定期的に抜き出し、有効なHPLC法によって分析する。累積の媒質補正を行い、各時点において浸透したカルボン酸フルチカゾンフランの合計量を求める。この実験を3の皮膚ドナーによって繰り返し、各時点において3つの拡散セルを使用する（ $n=3$ ）。%C_{tn}を、以下の式（1）を使用して算出する：

20

$$\%C_{tn} = \frac{C_t \times V \times 100}{S \times C_T} \quad (1)$$

30

式中、%C_{tn} = 浸透した薬物の正規化された累積パーセント値、C_t = 時間tにおける濃度、V = 溶解媒質の体積、S = 皮膚の表面積、及びC_T = 最終時点における濃度。

【0133】

NDC法において、2コンパートメント薬物動態モデルに従うインビトロデータを使用して、単位インパルス応答（UIR）値を算出する。得られたUIR値を使用して薬学的に活性な成分の血漿薬物濃度－時間プロファイル解析する。NDC法の分析を、Phoenixバージョン6.4（PharsightTM、Certara L. P）を使用することによって行う。式（2）は、数的解析法を使用した、薬物のインビボ浸透のパーセントを表す：

$$C(t) = \int_0^t C_0(t-u)r_{abs}(u)du \quad (2)$$

40

式中、r_{abs}は、吸収率の経時変化であり、C₀は、典型的には、急速静脈内投与による注射または参照の経口液剤のデータからの、単位量の薬物の瞬時の吸収から得られる濃度－時間プロファイルを表し、C（t）は、試験した製剤の血漿濃度対時間プロファイルを表し、uは、積分変数である。

【0134】

NCA法において、浸透されたインビボでのパーセントを以下の式（3）によって見積もる：

50

$$\text{インビボで吸収された \%} = \frac{AUC_{(0-t)} \times K_{el} \times V_d}{F \times D} \times 100 \quad (3)$$

式中、 $AUC(0-t)$ = 時点 $(0-t)$ からの時間曲線下の面積、 K_{el} = 排せつ定数、 V_d = 分布容積、 F = 製剤から生物学的に利用可能なパーセント、及び D = 投与した用量。

【0135】

実施例 4

流束

以下の試験を実施して流束を測定する。

10

【0136】

体重 250 ± 20 g の雄のウィスター系ラットの腹部皮膚を浸透研究に使用する。ラットをエーテルによって犠牲にし、腹部における毛を、電動バリカンを使用して注意深く除去する。皮膚全層サンプルを切断し、除去し、生理食塩水によって洗浄する。接着する脂肪及び結合組織を端が尖っていないハサミによって注意深く除去する。皮膚を、あらゆる損傷に関して観察する。

【0137】

皮膚全層を、ウォータージャケット ($32 \pm 1^\circ\text{C}$) を有するフランツ拡散セル (鉛直；利用可能な拡散面積、 2.54 cm^2 ；レシーバーセルの容積、 13 mL) に設置し、皮膚浸透率を評価する。角質層側は、ドナーコンパートメント内で上方に向いており、真皮側は、レセプターコンパートメント内で下方に向いている。レシーバーセルを蒸留水で充填し、磁気棒によって攪拌して、適切な混合及び染み込み条件の管理を確実にする。実験を開始した後、全ての溶液を 1、2、4、6、8、及び 10 時間においてサンプリングし、細孔フィルム (孔径、 $0.45\text{ }\mu\text{m}$) で濾過し、等しい体積のブランク溶液を直ちに添加する。各データ点は、5 の試験の平均を表す。

20

【0138】

10 時間評価した組成物の浸透を調べ、浸透した累積薬物量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) のプロットを時間に対してプロットする。経皮流束 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$) を、曲線の定常状態部分、及び T_{lag} から、x 軸に対する直線部の外挿によって算出する。

【0139】

30

実施例 5

プロコラゲナーゼ及びコラゲナーゼ産生の刺激の測定

以下の試験を液体組成物において実施して、プロコラゲナーゼ及びコラゲナーゼ産生の刺激を測定する。

【0140】

Mattek EpiDerm FT (MatTek Corp, Ashland, MA) 組織モデルを使用して、3 の細胞培養群を、組成物の量を変動させて処理する。生成物非適用の対照群 (0% の表面領域閉塞)；30% の表面領域閉塞を有する群 ($30\text{ }\mu\text{L}$ の生成物を適用)；及び 100% の表面領域閉塞を有する第 3 の群 ($100\text{ }\mu\text{L}$ の生成物を適用)。これらの細胞培養物を支持している、浮上分離液または栄養流体を、0、24、48、及び 72 時間の間隔で吸引し、直ちに凍結し、 -40°C で維持する。

40

【0141】

培地内へのプロコラゲナーゼ放出を、FITC-標識した I 型コラーゲンを基質として使用して評価する。潜在的なプロコラゲナーゼ活性を求めるために、12 の浮上分離液試料のそれぞれからの $50\text{ }\mu\text{L}$ を、 0.15 M NaCl 及び 0.005 M CaCl_2 を含有する、 $\text{pH } 7.8$ の 0.05 M Tris HCl 緩衝液によって $190\text{ }\mu\text{L}$ に希釈する。サンプルを、次いで、 $10\text{ }\mu\text{L}$ の 20 mM 酢酸 4-アミノフェニル水銀 (APMA) によって 35°C で 60 分間活性化する。コラゲナーゼのレベルを求めるために、これらの 12 のサンプルからのさらなる $50\text{ }\mu\text{L}$ を APMA によって活性化せず、同じ緩衝液によって $200\text{ }\mu\text{L}$ に希釈する。APMA 活性化及び非 APMA 活性化の 24 のサンプルを次

50

いで $100\text{ }\mu\text{g}$ の FITC コラーゲンと 35°C で 2 時間反応させる。FITC コラーゲンの分解産物を次いで抽出緩衝液によって単離し、上清サンプルの蛍光強度 (FI) を、 $490\text{ nm}/520\text{ nm}$ の励起/発光において蛍光光度計を使用して求める。これらのレベルを $100\text{ }\mu\text{g}$ の変性 FITC コラーゲンの FI と比較する。1 単位のコラーゲン活性を、1 分あたり $1\text{ }\mu\text{g}$ のコラーゲンの開裂として定義する。この研究において、 $100\text{ }\mu\text{g}$ のコラーゲンを基質として使用し；ゆえに、コラゲナーゼ活性を、以下の式： $[(\text{FI サンプル} - \text{FI ブランク}) \times 100\text{ }\mu\text{g}] / [(\text{FI 対照} - \text{FI 緩衝液}) \times \text{反応時間 (分)} \times \text{サンプル体積 (mL)}]$ ；を使用して算出する。

【0142】

実施例 6

以下の組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

5 重量%のシリコーンゲル (Dow Corning 556)、

3 重量%のモメタゾン、

3.5 重量%のピロキシリン、

64 重量%のジエチルエーテル、及び

24.5 重量%のエタノール。

【0143】

上記組成物を、実施例 1～5 において導入されているものと同じ方法を使用して、厚さ、薬物動態、ならびにプロコラゲナーゼ及びコラゲナーゼの産生レベルの刺激について試験する。

【0144】

肥厚性瘢痕を処置するために、 $0.2\sim0.5\text{ mL}$ の液体組成物 ($6\text{ mg}\sim15\text{ mg}$ のモメタゾン) を、約 $4\text{ cm}^2\sim25\text{ cm}^2$ のきれいな罹患皮膚表面にブラシで塗る。患者は、 $0.2\text{ mL}\sim0.5\text{ mL}$ の液体組成物を、朝に 1 日 1 回用量にてブラシで塗るか、朝及び夕方に 2 回の適用に分割するか選択することができる。液体組成物によって形成される固体または半固体フィルムは、少なくとも 12 時間、皮膚表面上にある。各時間において患者から固体または半固体フィルムを剥がし、その後、新たな用量の液体組成物を罹患皮膚表面にブラシで塗る。

【0145】

実施例 7

以下の組成物を調製し、乾癬の処置に使用する。当該組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

2～10 重量%のフロ酸モメタゾン、

1～10 重量%のピロキシリン、

60～75 重量%のジエチルエーテル、及び

20～30 重量%のエタノール。

【0146】

上記組成物を、実施例 1～5 において導入されているものと同じ方法を使用して、厚さ、薬物動態、ならびにプロコラゲナーゼ及びコラゲナーゼの産生レベルの刺激について試験する。

【0147】

乾癬を処置するために、 $0.1\text{ mL}\sim0.5\text{ mL}$ の液体組成物 ($2\text{ mg}\sim10\text{ mg}$ のフロ酸モメタゾン) を、約 $4\text{ cm}^2\sim40\text{ cm}^2$ のきれいな罹患皮膚表面にブラシで塗る。上記組成物をスポット処置として複数の罹患皮膚領域に適用する。患者は、 $0.1\text{ mL}\sim0.5\text{ mL}$ の液体組成物を、朝に 1 日 1 回用量にてブラシで塗るか、朝及び夕方に 2 回の適用に分割するか選択することができる。液体組成物によって形成される固体または半固体フィルムは、少なくとも 12 時間、皮膚表面上にある。各時間において患者から固体または半固体フィルムを剥がし、その後、新たな用量の液体組成物を罹患皮膚表面にブラシ

10

20

30

40

50

で塗る。

【0148】

実施例 8

以下の組成物を調製し、ケロイド瘢痕の処置に使用する。当該組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

0.1～9重量%のシリコーンゲル（Dow Corning 556）、
3重量%のモメタゾン

0.1～0.4重量%のビタミン E

1～10重量%のピロキシリン、

60～75重量%のジエチルエーテル、及び

20～30重量%のエタノール。

【0149】

上記組成物を、実施例 1～5 において導入されているものと同じ方法を使用して、厚さ、薬物動態、ならびにプロコラゲナーゼ及びコラゲナーゼの産生レベルの刺激について試験する。

【0150】

ケロイド瘢痕を処置するために、0.2～0.5 ml の液体組成物（6 mg～15 mg のモメタゾン）を、約 4 cm²～約 25 cm² のきれいな罹患皮膚表面にブラシで塗る。患者は、0.2 ml～0.5 ml の液体組成物を、朝に 1 日 1 回用量にてブラシで塗るか、朝及び夕方に 2 回の適用に分割するか選択することができる。液体組成物によって形成される固体または半固体フィルムは、少なくとも 12 時間、皮膚表面上にある。各時間において患者から固体または半固体フィルムを剥がし、その後、新たな用量の液体組成物を罹患皮膚表面にブラシで塗る。

【0151】

実施例 9

以下の組成物を調製し、湿疹の処置に使用する。当該組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

0.1～9重量%のシリコーンゲル（Dow Corning 556）、

1～20重量%のポリエチレングリコール、

2重量%のプロピオン酸クロベタゾール、

1～10重量%のピロキシリン、

60～75重量%のジエチルエーテル、及び

20～30重量%のエタノール。

【0152】

上記組成物を、実施例 1～5 において導入されているものと同じ方法を使用して、厚さ、薬物動態、ならびにプロコラゲナーゼ及びコラゲナーゼの産生レベルの刺激について試験する。

【0153】

湿疹を処置するために、0.1～0.25 ml の液体組成物を、約 4 cm²～約 25 cm² のきれいな罹患皮膚表面にブラシで塗る。上記組成物をスポット処置として複数の罹患皮膚領域に適用する。患者は、0.1～0.25 ml の液体組成物を、朝に 1 日 1 回用量にてブラシで塗るか、朝及び夕方に 2 回の適用に分割するか選択することができる。液体組成物によって形成される固体または半固体フィルムは、少なくとも 12 時間、皮膚表面上にある。各時間において患者から固体または半固体フィルムを剥がし、その後、新たな用量の液体組成物を罹患皮膚表面にブラシで塗る。

【0154】

実施例 10

以下の組成物を調製し、肥厚性瘢痕の処置に使用する。当該組成物を、以下に示す成分を

10

20

30

40

50

フィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

0.1～9重量%のシリコーンゲル（Dow Corning 556）、

5重量%のモメタゾン、

1～20重量%のプロピレングリコール、

1～10重量%のピロキシリン、

60～75重量%のジエチルエーテル、及び

20～30重量%のエタノール。

【0155】

上記組成物を、実施例1～5において導入されているものと同じ方法を使用して、厚さ、薬物動態、ならびにプロコラゲナーゼ及びコラゲナーゼの産生レベルの刺激について試験する。

【0156】

肥厚性瘢痕を処置するために、0.05～0.3mlの液体組成物を、約4cm²～約10cm²のきれいな罹患皮膚表面にブラシで塗る。患者は、0.05ml～0.3mlの液体組成物を、朝に1日1回用量にてブラシで塗るか、朝及び夕方に2回の適用に分割するか選択することができる。液体組成物によって形成される固体または半固体フィルムは、少なくとも12時間、皮膚表面上にある。各時間において患者から固体または半固体フィルムを剥がし、その後、新たな用量の液体組成物を罹患皮膚表面にブラシで塗る。

【0157】

実施例11

以下の組成物を調製し、瘢痕の処置に使用する。当該組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

8.5重量%のシリコーンゲル（Dow Corning 556）、

1重量%のモメタゾン、

3.5重量%のピロキシリン、

63.5重量%のジエチルエーテル、及び

23.5重量%のエタノール。

【0158】

上記組成物を、実施例1～5において導入されているものと同じ方法を使用して、厚さ、薬物動態、ならびにプロコラゲナーゼ及びコラゲナーゼの産生レベルの刺激について試験する。

【0159】

瘢痕を処置するために、0.7～1.5mlの液体組成物を、約10cm²～約50cm²のきれいな罹患皮膚表面にブラシで塗る。患者は、0.05ml～0.3mlの液体組成物を、朝に1日1回用量にてブラシで塗るか、朝及び夕方に2回の適用に分割するか選択することができる。液体組成物によって形成される固体または半固体フィルムは、少なくとも12時間、皮膚表面上にある。各時間において患者から固体または半固体フィルムを剥がし、その後、新たな用量の液体組成物を罹患皮膚表面にブラシで塗る。

【0160】

実施例12

以下の組成物を調製し、ケロイド瘢痕の処置に使用する。当該組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

4重量%のシリコーンゲル（Dow Corning 556）、

9重量%のモメタゾン

3重量%のピロキシリン、

61重量%のジエチルエーテル、及び

23重量%のエタノール。

【0161】

上記組成物を、実施例1～5において導入されているものと同じ方法を使用して、厚さ、薬物動態、ならびにプロコラゲナーゼ及びコラゲナーゼの産生レベルの刺激について試験する。

【0162】

ケロイド瘢痕を処置するために、0.05～0.2 mlの液体組成物を、約2 cm²～約10 cm²のきれいな罹患皮膚表面にブラシで塗る。患者は、0.05 ml～0.2 mlの液体組成物を、朝に1日1回用量にてブラシで塗るか、朝及び夕方に2回の適用に分割するか選択することができる。液体組成物によって形成される固体または半固体フィルムは、少なくとも12時間、皮膚表面上にある。各時間において患者から固体または半固体フィルムを剥がし、その後、新たな用量の液体組成物を罹患皮膚表面にブラシで塗る。

10

【0163】

実施例13

以下の組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

2～10重量%のエタネルセプト、

1～10重量%のピロキシリン、

60～75重量%のジエチルエーテル、及び

20～30重量%のエタノール。

【0164】

上記組成物を、実施例1～4において導入されているものと同じ方法を使用して厚さ及び薬物動態について試験する。

20

【0165】

上記組成物を、炎症性皮膚病を処置する際のその効能についてさらに試験する。まず、エタネルセプトの、腫瘍壊死因子アルファ (TNF α) との結合能力を試験する。TNF α は、全身性炎症に関与する細胞シグナル伝達タンパク質であり、急性期反応を構成するサイトカインの1つである。TNF α の主な役割は、免疫細胞の調節にある。エタネルセプトの濃度を、ビシンコニン酸アッセイ (BCA) (Pierce (商標) BCAタンパク質アッセイキット、Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) によって求め、次いで全てのサンプルを10 ng/mlに調整する。TNF α についてのエタネルセプトの結合親和性を、プレート結合TNF α (Sanquin, Diagnostic Services, Amsterdam, Netherlands) を組み込んだ市販のサンドイッチELISAによって求める。結果を新たなETR TNF α 結合の百分率としてのサンプルTNF α 結合として表示する。

30

【0166】

次いで、炎症性皮膚病を処置するための組成物の効能を、以前に確立されたTNF α 媒介皮膚炎症モデルを使用するインビトロ実験によって実証する。炎症様状態を誘発するために、正常な皮膚等価物にTNF α を補充する。ヒトの皮膚等価物を、ヒトの初代角化細胞及び線維芽細胞から用意する。初代皮膚細胞は、書面による同意書により、正常なヒトの皮膚に由来している。皮膚炎症を誘発するために、20 ng/mlの組み換えTNF α (eBioscience, Hatfield, UK) を、培養の10及び12日目に皮膚等価物成長培地内に補充する。エタネルセプト組成物 (35 μ g/cm² のエタネルセプト; 1.75 ml/cm² の組成物) をTNF α 処置 (11及び13日目) 後24時間で皮膚等価物の表面に直接適用し、温度勾配に曝露して、ヒトの皮膚の自然温度勾配をシミュレーションする (3時間かけて32～37℃)。14日目に、皮膚等価物を二分割し、ウエスタンブロット及び免疫組織化学用に別々に調製する。

40

【0167】

皮膚のサンプルのウエスタンブロットを実施して、TNF α 、TSLP、及びICAM1のタンパク質含量レベルを測定する。二分割した皮膚等価物を標準の手順によってRIPA緩衝液 (プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤を補充) に溶解する。タンパク質含量

50

をBCAアッセイによって定量化する。サンプル（15 μ gタンパク質）を次いでSDS-PAGE緩衝液において加熱し、ポリアクリルアミドゲル（10%）を通しての電気泳動によって分離する。ゲルをニトロセルロース膜にブロットし、ブロックし（5%のスキムミルク粉末）、一次抗体に曝露し（一晚、4℃、洗浄し、西洋ワサビペルオキシダーゼコンジュゲート二次抗体によってインキュベートし（1時間、室温）、再び洗浄する。ブロットをECL試薬（SignalFire（商標）、Cell Signaling, Frankfurt/Main, Germany）によって成長させ、PXi/PXi Touchゲル撮像システム（Syngene, Cambridge, UK）によって撮像する。抗体を以下の濃度：1：1000 抗TNF α 、1：1000 抗TSLP、抗ICAM1 1：2000、1：500 西洋ワサビペルオキシダーゼにコンジュゲートした抗IgGウサギで使用する。

10

【0168】

免疫組織化学的染色は、エタネルセプト組成物によって局所的に処置される皮膚等価物において皮膚に浸透するエタネルセプトのレベルを視覚的に示す。二分割した皮膚等価物を組織凍結培地に浸漬し、急速冷凍する。サンプルを、続いて、適用の方向に（すなわち、表面の深部に）対してクライオトーム（Leica、PLACE）において断面片（8 μ m）に切断する。皮膚断面片を、4%ホルムアルデヒド溶液を使用して固定し、0.0025%のBSA及び0.025%のTween 20を含有するPBSによって洗浄し、ヤギ血清（PBS中1：20）によってブロックする。続いて、皮膚断面片を、一次抗体によって4℃で一晩インキュベートする。洗浄後、二次抗体を室温で1時間にわたって添加し、最後に、皮膚断面片を、フェージング防止封入剤で覆う。画像を蛍光顕微鏡（BZ-8000、対物レンズ20x/0.75、拡大表示10x、Plan-Apo, DIC N2, Keyence, Neu-Isenburg, Germany）下で分析する。抗体を以下の濃度：1：500 抗TNF α 、1：500 Alexa 594にコンジュゲートした抗IgGウサギで使用する。

20

【0169】

単球由来ランゲルハンス細胞（MoLC）を使用して、エタネルセプト組成物がどのように免疫系を妨げるかを決定する。エタネルセプトによる免疫学的活性化の際に、未熟なMoLCがCD86及びCD83の表面発現を高める。これらのマーカーの発現を免疫原性のアッセイとしてのフローサイトメトリー分析によって測定する。MoLCを、単離したヒト単球から発生させる。培養の数日後、MoLCを収集し、CD1a及びCD207の表面発現によって特性決定する。その後、MoLCを24-ウェルプレート（2.5 $\times$ 10⁵細胞/ウェル）に播種し、エタネルセプト組成物によって24時間インキュベートする。エタネルセプト組成物の免疫原性効果を細胞表面発現CD83及びCD86によって決定する。さらにまた、細胞毒性を、7-アミノアクチノマイシンD（7-AAD）（Sigma-Aldrich, St. Louis, USA）によって細胞を染色することによって測定する。表面レセプター発現及び7-AAD浸透をフローサイトメトリー（FACSCanto II, BD Biosciences, Heidelberg, Germany）によって評価し、得られたデータをFlowJoソフトウェア（TreeStar, Ashland, USA）によって分析する。

30

40

【0170】

実施例14

以下の組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

3～10重量%のアダリムマブ、

1～10重量%のピロキシリン、

40～50重量%のポリオキシエチレンラウリルエーテル、及び

20～30重量%のエタノール。

【0171】

上記組成物を、実施例1～4において導入されているものと同じ方法を使用して厚さ及び

50

薬物動態について試験する。上記組成物を、実施例 13 において導入されているものと同様の方法を使用して、炎症性皮膚病の処置及び免疫系の妨げにおけるその効能をさらに試験する。

【0172】

実施例 15

以下の組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

8～15重量%のインフリキシマブ、
1～10重量%のピロキシリン、
60～75重量%のジエチルエーテル、及び
20～30重量%のエタノール。

10

【0173】

上記組成物を、実施例 1～4 において導入されているものと同じ方法を使用して厚さ及び薬物動態について試験する。上記組成物を、実施例 13 において導入されているものと同様の方法を使用して、炎症性皮膚病の処置及び免疫系の妨げにおけるその効能をさらに試験する。

【0174】

実施例 16

以下の組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

20

0.5～10重量%のセクキヌマブ、
1～10重量%のピロキシリン、
40～50重量%のポリオキシエチレンラウリルエーテル、及び
20～30重量%のエタノール。

【0175】

上記組成物を、実施例 1～4 において導入されているものと同じ方法を使用して厚さ及び薬物動態について試験する。上記組成物を、実施例 13 において導入されているものと同様の方法を使用して、炎症性皮膚病の処置及び免疫系の妨げにおけるその効能をさらに試験する。

【0176】

30

実施例 17

以下の組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

4.5重量%のインフリキシマブ、
1～10重量%のピロキシリン、
60～75重量%のジエチルエーテル、及び
20～30重量%のエタノール。

【0177】

上記組成物を、実施例 1～4 において導入されているものと同じ方法を使用して厚さ及び薬物動態について試験する。上記組成物を、実施例 13 において導入されているものと同様の方法を使用して、炎症性皮膚病の処置及び免疫系の妨げにおけるその効能をさらに試験する。

40

【0178】

実施例 18

以下の組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

3重量%のアダリムマブ、
1～10重量%のピロキシリン、
40～50重量%のポリオキシエチレンラウリルエーテル、及び
20～30重量%のエタノール。

50

【0179】

上記組成物を、実施例1～4において導入されているものと同じ方法を使用して厚さ及び薬物動態について試験する。上記組成物を、実施例13において導入されているものと同様の方法を使用して、炎症性皮膚病の処置及び免疫系の妨げにおけるその効能をさらに試験する。

【0180】

実施例19

以下の組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

8重量%のインフリキシマブ、
1～10重量%のピロキシリン、
60～75重量%のジエチルエーテル、及び
20～30重量%のエタノール。

10

【0181】

上記組成物を、実施例1～4において導入されているものと同じ方法を使用して厚さ及び薬物動態について試験する。上記組成物を、実施例13において導入されているものと同様の方法を使用して、炎症性皮膚病の処置及び免疫系の妨げにおけるその効能をさらに試験する。

【0182】

実施例20

以下の組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

3重量%のアダリムマブ、
4重量%のピロキシリン、
72重量%のポリオキシエチレンラウリルエーテル、及び
21重量%のエタノール。

20

【0183】

上記組成物を、実施例1～4において導入されているものと同じ方法を使用して厚さ及び薬物動態について試験する。上記組成物を、実施例13において導入されているものと同様の方法を使用して、炎症性皮膚病の処置及び免疫系の妨げにおけるその効能をさらに試験する。

30

【0184】

実施例21

以下の組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

8重量%のインフリキシマブ、
5重量%のピロキシリン、
63重量%のジエチルエーテル、及び
24重量%のエタノール。

【0185】

上記組成物を、実施例1～4において導入されているものと同じ方法を使用して厚さ及び薬物動態について試験する。上記組成物を、実施例13において導入されているものと同様の方法を使用して、炎症性皮膚病の処置及び免疫系の妨げにおけるその効能をさらに試験する。

40

【0186】

実施例22

以下の組成物を、以下に示す成分をフィルム形成ポリマーに添加することによって調製する。この場合、フィルム形成ポリマーは、ピロキシリンである。

15重量%のシリコーンゲル (Dow Corning 556)、
3.5重量%のピロキシリン、

50

58重量%のジエチルエーテル、及び
23.5重量%のエタノール。

【0187】

上記組成物を、実施例1～5において導入されているものと同じ方法を使用して厚さ及び薬物動態について試験する。

【0188】

肥厚性瘢痕を処置するために、0.2mlの液体組成物を、約25cm²のきれいな罹患皮膚表面にブラシで塗る。患者は、0.2mlの液体組成物を、朝に1日1回用量にてブラシで塗るか、朝及び夕方に2回の適用に分割するか選択することができる。液体組成物によって形成される固体または半固体フィルムは、少なくとも12時間、皮膚表面上にある。各時間の前に患者から固体または半固体フィルムを剥がし、新たな用量の液体組成物を罹患皮膚表面にブラシで塗る。

10

【0189】

実施例23 血管収縮試験

以下の研究の目的は、様々な薬物の経穴送達を評価することである。

【0190】

実施例23a コルチゾン血管収縮試験

コルチゾン製剤において使用した材料を以下に列挙する：

23.76重量%のニトロセルロース-CAS番号9004-70-0

37.62重量%のジエチルエーテル-CAS番号60-29-7

37.62重量%のエチルアルコール-CAS番号64-1-5

1.00重量%のコルチゾン-CAS番号53-06-5。

20

【0191】

実験手順：経穴送達されるコルチゾンの生物学的効果を、McKenzie及びStoughtonによって開発されたFDA推奨法を利用して試験して、1%のコルチゾンの血管収縮効果を評価した(McKenzie AW, Stoughton RB., Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids, Arch. Dermatol. 86, 608 (1962))。Minolta Chroma Meter (CR-300)を使用して、皮膚の青白化を測定した。対象の前腕の前面領域における領域を、毛の欠乏及びその比較的均一な肌の色合いによって選択した。ベースラインの明るさを試験領域及び対照領域の両方において測定した。ベースライン測定に続いて、ニトロセルロースフィルム(コルチゾンなし)をブラシで塗り、三(3)の部位において乾燥させた。コルチゾンを含むニトロセルロース製剤を三(3)の他の試験部位に適用した。一(1)時間後、フィルムを除去し、青白化を測定した。

30

【0192】

ニトロセルロースフィルム単独での皮膚青白化におけるベースラインからの平均パーセント変化は、 -0.81 ± 1.01 パーセントであり、1%のコルチゾンを含むニトロセルロースでのベースラインからの平均パーセント変化は、 1.38 ± 0.85 であった。統計分析を、両側t検定を使用して実施した。これらの結果は、ニトロセルロースフィルム単独と、ステロイドコルチゾンを含むものとの間($P=0.045$)に有意差があったことを示した。皮膚青白化試験からの結果は、コルチゾンが経穴送達を介して吸収されることを立証している。1%のコルチゾンを含むニトロセルロースと、これを含まないニトロセルロースとの間での、ベースラインからの有意に異なる平均パーセント変化は、コルチゾンが、通常は薬物浸透に対してのバリアである皮膚に効果的に浸透することを示している。

40

【0193】

結論：これらの結果は、生物学的に活性なステロイドの有効な経穴送達を実証している。

【0194】

実施例23b エタネルセプトの血管収縮試験

50

コルチゾン製剤において使用した材料を以下に列挙する：

23.70重量%のニトロセルロース－CAS番号9004-70-0

37.53重量%のジエチルエーテル－CAS番号60-29-7

37.53重量%のエチルアルコール－CAS番号64-1-5

1.25重量%のエタネルセプト－CAS番号185243-69-0。

【0195】

実験手順：経穴送達されるエタネルセプトの生物学的効果を、McKenzie及びStoughtonによって開発されたFDA推奨法を利用して試験して、1.25%のエタネルセプトの血管収縮効果を評価した（McKenzie AW、Stoughton RB、Method for Comparing Percutaneous Absorption of Steroids、Arch. Dermatol. 86, 608 (1962)）。Minolta Chroma Meter (CR-300)を使用して、皮膚の青白化を測定した。対象の前腕の前面領域における領域を、毛の欠乏及びその比較的均一な肌の色合いによって選択した。ベースラインの明るさを試験領域及び対照領域の両方において測定した。ベースライン測定に続いて、ニトロセルロースフィルム（エタネルセプトなし）をブラシで塗り、四（4）の部位において乾燥させた。エタネルセプトを含むニトロセルロース製剤を四（4）の他の試験部位に適用し、1%のOTCヒドロコルチゾンクリーム（CVS 6870032439-有効期限6/20/2021）を四（4）のさらなる部位に適用した。一（1）時間後、フィルムを除去し、青白化を測定した。

10

20

【0196】

ニトロセルロースフィルム単独での皮膚青白化におけるベースラインからの平均パーセント変化は、 0.42 ± 1.51 パーセントであり、1.25%のエタネルセプトを含むニトロセルロースでのベースラインからの平均パーセント変化は、 3.35 ± 2.01 パーセントであり、1%のOTCヒドロコルチゾンクリームでのベースラインからの平均パーセント変化は、 3.82 ± 2.04 パーセントであった。統計分析を、ANOVAを使用して実施した。ANOVA分析は、有意な群間差（ $p=0.02$ ）があったことを示したため、一対比較を、両側t検定を使用して実施した。これらの結果は、1.25%のエタネルセプトを含むニトロセルロースフィルムと、ニトロセルロースフィルム単独との間（ $p=0.02$ ）、及び1%のOTCヒドロコルチゾンクリームと、ニトロセルロースフィルム単独との間（ $p=0.02$ ）に有意差があったことを示した。1.25%のエタネルセプトを含むニトロセルロースフィルムと、1%のOTCヒドロコルチゾンクリームとの間（ $p=0.91$ ）には有意差が無かった。皮膚青白化試験からの結果は、エタネルセプトが経穴送達を介して吸収されることを立証している。1.25%のエタネルセプトを含むニトロセルロースと、これを含まないニトロセルロースとの間での、ベースラインからの有意に異なる平均パーセント変化は、エタネルセプトが、通常は薬物浸透に対してのバリアである皮膚に効果的に浸透することを示している。

30

【0197】

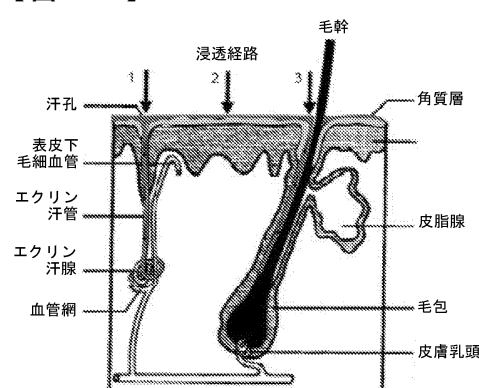
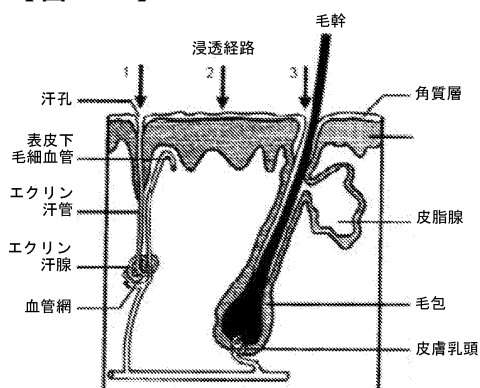
結論：これらの結果は、生物剤の有効な経穴送達を実証している。

【図面】

40

【図1A】

【図1B】



50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2019/053665
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 9/70; A61K 31/58; A61K 47/34 (2019.01) CPC - A61K 9/0014; A61K 9/7015; A61K 31/58; A61K 47/34; A61P 17/02 (2019.08)		
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 USPC - 424/443; 514/172 (keyword delimited)		
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 --- Y	US 7,833,542 B2 (STUDIN) 16 November 2010 (16.11.2010) entire document	22, 23, 95-97 --- 1-3, 24, 38-41, 65-70, 84-86
Y	WO 2015/106151 A1 (SEBACIA INC) 16 July 2015 (16.07.2015) entire document	1-3, 41, 65-70, 84-86
Y	US 8,846,092 B2 (BATTAGLIA et al) 30 September 2014 (30.09.2014) entire document	24
Y	WO 2011/138050 A1 (HELMHOLTZ-ZENTRUM FÜR INFektionsFORSCHUNG GMBH et al) 10 November 2011 (10.11.2011) entire document	38-41
Y	US 9,463,244 B2 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 11 October 2016 (11.10.2016) entire document	39-41, 66, 67, 69, 70, 85, 86
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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 01 November 2019		Date of mailing of the international search report 10 DEC 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenhaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/053665

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.: 4-21, 25-37, 42-64, 71-83, 87-94, 98
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

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/56 (2006.01)	A 6 1 K	31/56	
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/08 (2006.01)	A 6 1 K	47/08	
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 P	17/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/10	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	M
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	Y
A 6 1 K	31/245 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	29/02 (2006.01)	A 6 1 K	31/245	
A 6 1 P	23/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/02	
		A 6 1 P	23/00	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 スタディン ジョエル

アメリカ合衆国 1 1 5 7 6 ニューヨーク州 ロスリン チェスナット ドライブ 4 6 0

F ターム (参考) 4C076 AA11 AA88 BB31 CC01 CC04 CC18 CC19 CC27 DD37 DD39

EE27 EE31 FF31 FF68

4C084 AA17 MA16 MA63 NA10 NA12 ZA082

4C085 AA14 AA33 BB36 CC22 CC23 EE05 GG10

4C086 AA01 AA02 DA08 DA12 MA02 MA03 MA05 MA16 MA63 NA10

NA12 ZA89 ZB26 ZC19

4C206 AA01 AA02 FA38 MA02 MA03 MA05 MA36 MA83 NA10 NA12

ZA08