

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6856631号
(P6856631)

(45) 発行日 令和3年4月7日(2021.4.7)

(24) 登録日 令和3年3月22日(2021.3.22)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/337	(2006.01)
A 61 K 9/06	(2006.01)
A 61 K 47/24	(2006.01)
A 61 K 47/06	(2006.01)
A 61 P 17/06	(2006.01)
	A 61 K 31/337
	A 61 K 9/06
	A 61 K 47/24
	A 61 K 47/06
	A 61 P 17/06

請求項の数 36 (全 65 頁)

(21) 出願番号	特願2018-515121 (P2018-515121)
(86) (22) 出願日	平成28年9月16日 (2016.9.16)
(65) 公表番号	特表2018-531231 (P2018-531231A)
(43) 公表日	平成30年10月25日 (2018.10.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/052133
(87) 國際公開番号	W02017/049083
(87) 國際公開日	平成29年3月23日 (2017.3.23)
審査請求日	令和1年9月9日 (2019.9.9)
(31) 優先権主張番号	62/219,453
(32) 優先日	平成27年9月16日 (2015.9.16)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	518089610 ディーエフビー ソリア リミテッド ラ イアビリティ カンパニー
	アメリカ合衆国 76107 テキサス州 フォートワース ヒューレン ストリ ト 3909
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物ナノ粒子の送達およびその使用法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子を含む、薬物ナノ粒子の皮膚中への浸透を増強するための局所組成物であつて、

該薬物ナノ粒子の平均粒径(個数基準)が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり、

該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まず、かつ

該薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子であつて、該タキサンナノ粒子はコーティングなし(ニート)の個々の粒子であり、いかなる物質にも結合していない、

局所組成物。

10

【請求項 2】

揮発性シリコーン油がシクロメチコンである、請求項1記載の組成物。

【請求項 3】

シクロメチコンがシクロペニタシロキサンである、請求項2記載の組成物。

【請求項 4】

疎水性担体が炭化水素を含む、請求項1～3のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 5】

炭化水素がワセリン、鉱油、もしくはパラフィンワックス；またはそれらの混合物である、請求項4記載の組成物。

【請求項 6】

20

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 7】

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】

パクリタキセルナノ粒子が少なくとも $18 \text{ m}^2 / \text{g}$ の比表面積 (SSA) を有する、請求項 7 記載の組成物。

【請求項 9】

半固体組成物である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 10】

半固体組成物が軟膏である、請求項 9 記載の組成物。

10

【請求項 11】

T-E スピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上の Brookfield 1 d RV 粘度計により、10 RPM、室温で 45 秒間測定して、前記組成物の粘度が 25,000 cPs ~ 500,000 cPs である、請求項 9 または 10 記載の組成物。

【請求項 12】

揮発性シリコーン油がシクロペントシロキサンであり；

連続疎水性担体が不揮発性かつ非極性であり、該組成物の 50 重量 % より多く、ワセリン、重鉱油、およびパラフィンワックスを含み；

該組成物が無水半固体軟膏である、

20

請求項 1 記載の組成物。

【請求項 13】

シクロペントシロキサン以外に追加の皮膚浸透増強剤も追加の揮発性溶媒も含まず；かつ

界面活性剤を含まない、

請求項 12 記載の組成物。

【請求項 14】

薬物ナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子であり、パクリタキセルナノ粒子が 0.1 ~ 5 重量 % の濃度であり、かつ前記組成物がタンパク質またはアルブミンを含まない、請求項 12 または 13 記載の組成物。

30

【請求項 15】

タキサンナノ粒子が 0.1 ~ 5 重量 % の濃度である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 16】

連続疎水性担体、5 ~ 24 重量 % の 1 つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子を含む疎水性局所組成物であって、

該薬物ナノ粒子の平均粒径 (個数基準) が 0.1 ミクロン ~ 1.5 ミクロンであり、

該組成物が C₁ ~ C₅ 脂肪族アルコールを含まず、かつ

該薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子であって、該タキサンナノ粒子はコーティングなし (ニート) の個々の粒子であり、いかなる物質にも結合していない、

疎水性局所組成物。

40

【請求項 17】

揮発性シリコーン油がシクロメチコンである、請求項 16 記載の組成物。

【請求項 18】

シクロメチコンがシクロペントシロキサンである、請求項 17 記載の組成物。

【請求項 19】

疎水性担体が炭化水素を含む、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 20】

炭化水素がワセリン、鉱油、もしくはパラフィンワックス；またはそれらの混合物である、請求項 19 記載の組成物。

【請求項 21】

50

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、請求項 16～20のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 22】

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、請求項 21 記載の組成物。

【請求項 23】

パクリタキセルナノ粒子が少なくとも $18 \text{ m}^2 / \text{g}$ の比表面積 (SSA) を有する、請求項 22 記載の組成物。

【請求項 24】

半固体組成物である、請求項 16～23 のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 25】

半固体組成物が軟膏である、請求項 24 記載の組成物。

【請求項 26】

T-E スピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上の Brookfield
1 d RV 粘度計により、10 RPM、室温で 45 秒間測定して、前記組成物の粘度が 25,000 cps ~ 500,000 cps である、請求項 24 または 25 記載の組成物。

【請求項 27】

揮発性シリコーン油がシクロペントシロキサンであり；

連続疎水性担体が不揮発性かつ非極性であり、該組成物の 50 重量 % より多く、ワセリン、重鉱油、およびパラフィンワックスを含み；

該組成物が無水半固体軟膏である、

請求項 16 記載の組成物。

【請求項 28】

シクロペントシロキサン以外に追加の皮膚浸透増強剤も追加の揮発性溶媒も含まず；かつ

界面活性剤を含まない、

請求項 27 記載の組成物。

【請求項 29】

薬物ナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子であり、パクリタキセルナノ粒子が 0.1 ~ 5 重量 % の濃度であり、かつ前記組成物がタンパク質またはアルブミンを含まない、請求項 27 または 28 記載の組成物。

【請求項 30】

タキサンナノ粒子が 0.1 ~ 5 重量 % の濃度である、請求項 16 記載の組成物。

【請求項 31】

タキサンナノ粒子が結晶性タキサンナノ粒子である、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 32】

前記組成物の 50 重量 % より多い連続疎水性担体、および前記組成物の 0.1 ~ 5 重量 % の結晶性タキサンナノ粒子を含む、請求項 31 記載の組成物。

【請求項 33】

半固体軟膏であり、抗生物質および噴射剤を含まない、請求項 32 記載の組成物。

【請求項 34】

タキサンナノ粒子が結晶性タキサンナノ粒子である、請求項 16 記載の組成物。

【請求項 35】

前記組成物の 50 重量 % より多い連続疎水性担体、および前記組成物の 0.1 ~ 5 重量 % の結晶性タキサンナノ粒子を含む、請求項 34 記載の組成物。

【請求項 36】

半固体軟膏であり、抗生物質および噴射剤を含まない、請求項 35 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

10

20

30

40

50

本出願は、2015年9月16日提出の米国特許仮出願第62/219,453号の恩典を主張する。参考出願の内容は参照により本出願に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、概して、薬物送達の分野に関する。特に、本発明は、薬物ナノ粒子の送達に關し、皮膚浸透増強、製剤中の結晶成長の阻害、および/または乾癬の処置を含む。加えて、本発明は、薬物ナノ粒子のケラチン組織への送達、ならびにケラチン組織疾患および状態の処置法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

治療薬物の皮膚の生存表皮および真皮中への送達は、表皮の最も外側の層である角質層の障壁特性により、難題であり得る。水難溶性の薬物の皮膚中への送達は、さらにより難題であり得る。薬物の皮膚中への浸透を高めるために、局所薬物製剤において皮膚浸透増強剤が使用され、いくらか成功している。しかし、溶媒および界面活性剤などのいくつかの浸透増強剤は、皮膚に刺激性であり得る。薬物の皮膚中への浸透を高めるために、局所製剤において揮発性シリコーン油が使用されてきたが、浸透増強効果を生じるために、高濃度、すなわち25%以上の揮発性シリコーン油、ならびに/または揮発性シリコーン油とアルコール、例えば、C₁~C₄脂肪族アルコール、界面活性剤、他の浸透増強剤、および他の揮発性溶媒などの他の可能性のある皮膚刺激性化合物との組み合わせが必要とされてきた。加えて、いくつかの浸透増強剤は、薬物の経皮的浸透および全身吸収を引き起こし、これは皮膚（すなわち、表皮および/または真皮）の状態だけを処置する場合には望ましくない。薬物が界面活性剤および他の物質で化学的に修飾されている、他の局所送達系が用いられてきたが、これらの材料も皮膚に刺激性であり得る。

【0004】

パクリタキセルおよびドセタキセルを含むタキサン類は、長年の間癌の処置に用いられてきた。静脈内（IV）輸液注入用に当初開発された癌処置製剤、タキソール（登録商標）（BMS）は、ポリエトキシル化ヒマシ油（CREMOPHOR（登録商標）EL）および無水エタノールの50:50 v/v混合物に溶解したパクリタキセルである。しかし、この製剤の全身使用は著しい臨床毒性を引き起こす（Rowinsky et al. 1993）。パクリタキセルのCREMOPHOR ELを含まない製剤の開発に相当な努力が向けられた（Ma and Mumper, 2013）。1つのそのような製剤が参考により本明細書に組み入れられる米国特許第8,221,779号に開示され、これは、組成物の腹腔内および静脈内（IV）注射による癌の処置のために有用な、パクリタキセルを含む有糸分裂阻害薬微粒子の注射用水性組成物を開示している。

【0005】

しかし、タキサン類を含む、薬物ナノ粒子結晶を含む水性組成物の問題は、多くの場合、薬物ナノ粒子結晶が保存中に水性組成物中で成長することである。これは、（IV）注入用の組成物を含む注射用剤形では特に問題で、組成物中の大きい結晶の存在は患者に対して重篤な害を引き起こしうる。

【0006】

乾癬は、世界中の人口の約2~4%が罹患している、慢性の、外見を損なう、免疫介在性皮膚疾患である（Parisi et al. 2013）。この疾患は、表皮ケラチン細胞の過剰成長および血管新生、ならびに炎症細胞の蓄積によって特徴付けられる（Heidenreich et al. 2009；Schon and Boehncke, 2005）。乾癬は、紅斑性皮膚病変（プラーク）、乾癬性関節炎、および爪ジストロフィーを引き起こし得；さらに、クローン病および他の全身疾患ならびにうつに関連し、したがって著しい罹患率をもたらし、早期死亡に寄与する（Henseler and Christophers, 1995；Mak et al. 2009；Nickoloff and Nestle, 2004）。

【0007】

パクリタキセルを投与されている乾癬罹患癌患者における改善の事例観察により、タキサン類（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル）は乾癬を処置するための代替療法とし

10

20

30

40

50

て使用される可能性を有しうるとの仮説が得られた。重度の乾癬を有する12名の対象で行われた非盲検前向き第II相試験により、ミセル (Cremophor ELを含有していない) パクリタキセルの週単位の期間の静脈内 (IV) 注入はこれらの患者で治療活性をもたらす一方で、一般によく耐容されると結論付けられた (Ehrlich et al. 2004)。米国特許第6,515,016号に開示される非臨床評価は、皮膚炎症モデルにおいて、局所パクリタキセル処置後に、炎症、腫脹、および紅斑の軽減を示した。しかし、皮膚上に形成された乾癬プラークは薬物の皮膚中への送達を妨げるため、乾癬の局所処置は特に問題であり得る。現在のところ、乾癬の処置のためにFDAが認可した局所タキサン製剤はない。

【0008】

爪、爪床、および毛髪を含む、ケラチン組織の疾患および状態の処置は、薬物の患部組織への浸透を阻害する、ケラチンの堅い保護層のため、困難であった。爪は皮膚付属器であるが、爪疾患は皮膚の疾患とは異なる。爪の一般的な疾患には、爪真菌症、真菌疾患、および爪乾癬が含まれ、これらはしばしば皮膚の乾癬を有する患者で発症する。

10

【発明の概要】

【0009】

本発明は、薬物送達、薬物ナノ粒子の水性製剤および無水、疎水性組成物における結晶の阻害、ならびに/または乾癬の処置に関連する、当技術分野における前述の制限および欠陥の解決法を提供する。

【0010】

25重量%未満の濃度の揮発性シリコーン油を、無水疎水性担体との組み合わせで有する、本発明の疎水性組成物は、疎水性担体だけからの薬物ナノ粒子の皮膚浸透に比べて、薬物ナノ粒子の高い皮膚浸透（すなわち、皮膚の表皮および真皮部分の中への浸透）を示すことが判明した。驚くことに、少量の揮発性シリコーン油（25重量%未満）以外に、他の皮膚浸透増強剤を疎水性組成物に加えても、組成物の皮膚浸透にほとんど、またはまったく効果がないことも明らかとなった。したがって、本発明の組成物は、これらの追加の皮膚浸透増強剤（例えば、界面活性剤、揮発性溶媒、アルコール、C₁～C₅脂肪族アルコール）なしであり得（含まなくてもよく）、これは本発明の組成物を皮膚に適用する場合に、皮膚刺激を低減するのに役立ち得る。さらにより驚くのは、浸透の増強が低濃度のシクロメチコン、すなわち、25重量%未満で達成されたことである。加えて、薬物ナノ粒子は、投与後最初は、これらの組成物では経皮送達されず、皮膚（表皮および真皮）を処置する際に経皮送達（全身吸収）は望まれないため、このことは好ましい特徴である。さらに、本発明の組成物からの薬物ナノ粒子の皮膚浸透（すなわち、皮膚の真皮および表皮部分の中への浸透）は、水性組成物が皮膚浸透増強剤を含んでいたとしても、水性組成物からの薬物ナノ粒子の皮膚浸透よりはるかにすぐれていた。加えて、薬物ナノ粒子は、本発明の疎水性組成物中で、経時的に安定で、結晶成長を示さなかった。

20

30

40

【0011】

タキサン、例えば、パクリタキセルの薬物ナノ粒子、および揮発性シリコーン油を疎水性担体との組み合わせで含む、疎水性組成物は、これらの組成物の皮膚の表皮および真皮部分の中への高い浸透特性のため、乾癬の局所処置に特に適している。しかし、特にこれらの疎水性組成物は、経皮浸透が低減された状態からまったくなく、したがってパクリタキセルの全身投与を低減または回避した。むしろ、本発明の組成物は、全身ではなく局所的に乾癬を処置することができる。

【0012】

水性担体中の薬物ナノ粒子の結晶成長は、水性担体中にポロキサマー407、四級アンモニウム化合物、または架橋アクリル酸ポリマーを含むことにより阻害されることも判明した。

【0013】

本発明の組成物は、薬物ナノ粒子の爪および毛髪を含むケラチン組織への局所送達のため、ならびにケラチン組織の疾患および状態の処置のためにも有用である。タキサンナノ粒子または抗真菌ナノ粒子を含む本発明の組成物は、爪の一定の疾患および状態の処置の

50

ために、特に有用である。

【0014】

本発明の文脈において、以下の態様1～155も同様に開示する：

態様1は、連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子を含む疎水性組成物を皮膚の表面に適用する段階を含み、該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり、かつ該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まない、該薬物ナノ粒子の皮膚中への浸透を増強する方法である。

態様2は、揮発性シリコーン油がシクロメチコンである、態様1の方法である。

態様3は、シクロメチコンがシクロペンタシロキサンである、態様2の方法である。 10

態様4は、前記組成物が追加の浸透増強剤を含まない、態様1～3のいずれか一つの方法である。

態様5は、前記組成物が追加の揮発性溶媒を含まない、態様1～4のいずれか一つの方法である。

態様6は、前記組成物が界面活性剤を含まない、態様1～5のいずれか一つの方法である。

態様7は、前記組成物が無水である、態様1～6のいずれか一つの方法である。

態様8は、疎水性担体が不揮発性である、態様1～7のいずれか一つの方法である。

態様9は、疎水性担体が非極性である、態様1～8のいずれか一つの方法である。

態様10は、疎水性担体が炭化水素を含む、態様1～9のいずれか一つの方法である。 20

態様11は、炭化水素がワセリン、鉛油、もしくはパラフィンワックス；またはそれらの混合物である、態様10の方法である。

態様12は、ワセリンが白色ワセリンである、態様11の方法である。

態様13は、鉛油が重鉛油である、態様11または12の方法である。

態様14は、薬物ナノ粒子が結晶性ナノ粒子である、態様1～13のいずれか一つの方法である。

態様15は、薬物ナノ粒子が非晶質ナノ粒子である、態様1～13のいずれか一つの方法である。

態様16は、薬物ナノ粒子が非晶質ナノ粒子および結晶性ナノ粒子の組み合わせである、態様1～13のいずれか一つの方法である。 30

態様17は、前記組成物を室温で少なくとも1ヶ月間保存した場合に、薬物ナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、態様1～16のいずれか一つの方法である。

態様18は、前記組成物を室温で少なくとも3ヶ月間保存した場合に、薬物ナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、態様1～16のいずれか一つの方法である。

態様19は、薬物ナノ粒子が水溶性である、態様1～18のいずれか一つの方法である。

態様20は、薬物ナノ粒子が水難溶性である、態様1～18のいずれか一つの方法である。

態様21は、薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子である、態様20の方法である。

態様22は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、態様21の方法である。 40

態様23は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、態様21の方法である。

態様24は、皮膚が罹患皮膚である、態様1～23のいずれか一つの方法である。

態様25は、罹患皮膚が乾癬の皮膚である、態様24の方法である。

態様26は、前記組成物をヒト死体皮膚に適用した場合に、インビトロのフランツ拡散セルシステムにより決定して、0.01 μg/cm²未満の薬物ナノ粒子がヒト死体皮膚を通して浸透する、態様1～25のいずれか一つの方法である。

態様27は、前記組成物が半固体組成物である、態様1～26のいずれか一つの方法である。

態様28は、半固体組成物が軟膏である、態様27の方法である。 50

態様29は、SC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定して、前記組成物の粘度が12,500cps～247,500cpsである、態様27または28の方法である。

態様30は、連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子を含む疎水性組成物であって、該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり、かつ該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まない、疎水性組成物である。

態様31は、揮発性シリコーン油がシクロメチコンである、態様30の組成物である。

態様32は、シクロメチコンがシクロペニタシロキサンである、態様31の組成物である。

態様33は、追加の浸透増強剤を含まない、態様30～32のいずれか一つの組成物である。

10

態様34は、追加の揮発性溶媒を含まない、態様30～33のいずれか一つの組成物である。

態様35は、界面活性剤を含まない、態様30～34のいずれか一つの組成物である。

態様36は、無水である、態様30～35のいずれか一つの組成物である。

態様37は、疎水性担体が不揮発性である、態様30～36のいずれか一つの組成物である。

態様38は、疎水性担体が非極性である、態様30～37のいずれか一つの組成物である。

態様39は、疎水性担体が炭化水素を含む、態様30～38のいずれか一つの組成物である。

態様40は、炭化水素がワセリン、鉛油、もしくはパラフィンワックス；またはそれらの混合物である、態様39の組成物である。

態様41は、ワセリンが白色ワセリンである、態様40の組成物である。

態様42は、鉛油が重鉛油である、態様40または41の組成物である。

20

態様43は、薬物ナノ粒子が結晶性ナノ粒子である、態様30～42のいずれか一つの組成物である。

態様44は、薬物ナノ粒子が非晶質ナノ粒子である、態様30～42のいずれか一つの組成物である。

態様45は、薬物ナノ粒子が非晶質ナノ粒子および結晶性ナノ粒子の組み合わせである、態様30～42のいずれか一つの組成物である。

態様46は、前記組成物を室温で少なくとも1ヶ月間保存した場合に、薬物ナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、態様30～45のいずれか一つの組成物である。

態様47は、前記組成物を室温で少なくとも3ヶ月間保存した場合に、薬物ナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、態様30～45のいずれか一つの組成物である。

30

態様48は、薬物ナノ粒子が水溶性である、態様30～47のいずれか一つの組成物である。

態様49は、薬物ナノ粒子が水難溶性である、態様30～47のいずれか一つの組成物である。

。

態様50は、薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子である、態様49の組成物である。

態様51は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、態様50の組成物である。

態様52は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、態様50の組成物である。

40

態様53は、前記組成物をヒト死体皮膚に適用した場合に、インビトロのフランツ拡散セルシステムにより決定して、0.01 μg/cm²未満の薬物ナノ粒子がヒト死体皮膚を通して浸透する、態様30～52のいずれか一つの組成物である。

態様54は、半固体組成物である、態様30～53のいずれか一つの組成物である。

態様55は、半固体組成物が軟膏である、態様54の組成物である。

態様56は、SC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定して、組成物の粘度が12,500cps～247,500cpsである、態様54または55の方法である。

態様57は、疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数のタキサンナノ粒子を含む連続疎水性組成物を患者の患部に局所投与する段階を含み、

50

タキサンナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり、該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まず、かつタキサンナノ粒子の濃度が乾癬状態における治療的改善を提供するのに有効な濃度である、患者の乾癬を処置する方法である。

態様58は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、態様57の方法である。

態様59は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、態様57の方法である。

態様60は、揮発性シリコーン油がシクロメチコンである、態様57～59のいずれか一つの方法である。

態様61は、シクロメチコンがシクロペニタシロキサンである、態様60の方法である。

態様62は、前記組成物が追加の浸透増強剤を含まない、態様57～61のいずれか一つの方法である。10

態様63は、前記組成物が追加の揮発性溶媒を含まない、態様57～62のいずれか一つの方法である。

態様64は、前記組成物が界面活性剤を含まない、態様57～63のいずれか一つの方法である。

態様65は、前記組成物が無水である、態様57～64のいずれか一つの方法である。

態様66は、疎水性担体が不揮発性である、態様57～65のいずれか一つの方法である。

態様67は、疎水性担体が非極性である、態様57～66のいずれか一つの方法である。

態様68は、疎水性担体が炭化水素を含む、態様57～67のいずれか一つの方法である。

態様69は、炭化水素がワセリン、鉛油、もしくはパラフィンワックス；またはそれらの混合物である、態様68の方法である。20

態様70は、ワセリンが白色ワセリンである、態様69の方法である。

態様71は、鉛油が重鉛油である、態様69または70の方法である。

態様72は、タキサンナノ粒子が結晶性ナノ粒子である、態様57～71のいずれか一つの方法である。

態様73は、タキサンナノ粒子が非晶質ナノ粒子である、態様57～71のいずれか一つの方法である。

態様74は、タキサンナノ粒子が非晶質ナノ粒子および結晶性ナノ粒子の組み合わせである、態様57～71のいずれか一つの方法である。

態様75は、前記組成物を室温で少なくとも3ヶ月間保存した場合に、タキサンナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、態様57～74のいずれか一つの方法である。30

態様76は、前記組成物をヒト死体皮膚に適用した場合に、インピトロのフランツ拡散セルシステムにより決定して、0.01 μg/cm²未満のタキサンナノ粒子がヒト死体皮膚を通して浸透する、態様57～75のいずれか一つの方法である。

態様77は、前記組成物が半固体組成物である、態様57～76のいずれか一つの方法である。。

態様78は、半固体組成物が軟膏である、態様77の方法である。

態様79は、SC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定して、前記組成物の粘度が12,500cps～247,500cpsである、態様77または78の方法である。40

態様80は、結晶性薬物ナノ粒子の成長を阻害する方法であって、該薬物ナノ粒子を疎水性担体と接触させる段階を含み、該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンである、方法である。

態様81は、薬物ナノ粒子が水溶性である、態様80の方法である。

態様82は、薬物ナノ粒子が水難溶性である、態様80の方法である。

態様83は、薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子である、態様82の方法である。

態様84は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、態様83の方法である。

態様85は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、態様83の方法である。50

態様86は、疎水性担体が無水である、態様80～85のいずれか一つの方法である。

態様87は、疎水性担体が炭化水素を含む、態様80～85のいずれか一つの方法である。

態様88は、炭化水素がワセリン、鉱油、もしくはパラフィンワックス；またはそれらの混合物である、態様87の方法である。

態様89は、組成物が1つまたは複数の揮発性シリコーン油をさらに含む、態様80～88のいずれか一つの方法である。

態様90は、揮発性シリコーン油がシクロメチコンである、態様89の方法である。

態様91は、シクロメチコンがシクロペントシロキサンである、態様90の方法である。

態様92は、水性担体中の水難溶性結晶性薬物ナノ粒子の分散系の成長を阻害する方法であって、処理中にポロキサマー407、四級アンモニウム化合物、もしくは架橋アクリル酸ポリマー、またはそれらの混合物を水性担体に加える段階を含み、該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンである、方法である。
10

態様93は、四級アンモニウム化合物が塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムである、態様92の方法である。

態様94は、架橋アクリル酸ポリマーがカルボマーである、態様92の方法である。

態様95は、薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子である、態様92～94のいずれか一つの方法である。

態様96は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、態様95の方法である。

態様97は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、態様95の方法である。
20

態様98は、連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子を含む疎水性組成物をケラチン組織に局所投与する段階を含み、薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり、薬物ナノ粒子の濃度が疾患または状態における治療的改善を提供するのに有効な濃度であり、かつ該組成物はC₁～C₅脂肪族アルコールを含まない、ケラチン組織の疾患または状態を局所処置する方法である。

態様99は、揮発性シリコーン油がシクロメチコンである、態様98の方法である。

態様100は、シクロメチコンがシクロペントシロキサンである、態様99の方法である。

態様101は、前記組成物が追加の浸透増強剤を含まない、態様98～100のいずれか一つの方法である。
30

態様102は、前記組成物が追加の揮発性溶媒を含まない、態様98～101のいずれか一つの方法である。

態様103は、前記組成物が界面活性剤を含まない、態様98～102のいずれか一つの方法である。

態様104は、前記組成物が無水である、態様98～103のいずれか一つの方法である。

態様105は、疎水性担体が不揮発性である、態様98～104のいずれか一つの方法である。

態様106は、疎水性担体が非極性である、態様98～105のいずれか一つの方法である。

態様107は、疎水性担体が炭化水素を含む、態様98～106のいずれか一つの方法である。

態様108は、炭化水素がワセリン、鉱油、もしくはパラフィンワックス；またはそれらの混合物である、態様107の方法である。
40

態様109は、ワセリンが白色ワセリンである、態様107の方法である。

態様110は、鉱油が重鉱油である、態様108または109の方法である。

態様111は、薬物ナノ粒子が結晶性ナノ粒子である、態様98～110のいずれか一つの方法である。

態様112は、薬物ナノ粒子が非晶質ナノ粒子である、態様98～110のいずれか一つの方法である。

態様113は、薬物ナノ粒子が非晶質ナノ粒子および結晶性ナノ粒子の組み合わせである、態様98～110のいずれか一つの方法である。

態様114は、前記組成物を室温で少なくとも1ヶ月間保存した場合に、薬物ナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、態様98～113のいずれか
50

一つの方法である。

態様115は、前記組成物を室温で3ヶ月間保存した場合に、薬物ナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、態様98～113のいずれか一つの方法である。

態様116は、薬物ナノ粒子が水溶性である、態様98～115のいずれか一つの方法である。

態様117は、薬物ナノ粒子が水難溶性である、態様98～115のいずれか一つの方法である。
。

態様118は、薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子である、態様117の方法である。

態様119は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、態様118の方法である。
10

態様120は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、態様118の方法である。
。

態様121は、薬物ナノ粒子が抗真菌剤のナノ粒子である、態様98～117のいずれか一つの方法である。

態様122は、前記組成物が半固体組成物である、態様98～121のいずれか一つの方法である。

態様123は、半固体組成物が軟膏である、態様122の方法である。

態様124は、SC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定して、前記組成物の粘度が12,500cps～247,500cpsである、態様122または123の方法である。
20

態様125は、ケラチン組織の疾患または状態が爪乾癬である、態様98～124のいずれか一つの方法である。

態様126は、ケラチン組織の疾患または状態が真菌感染症である、態様98～124のいずれか一つの方法である。

態様127は、真菌感染症が爪真菌症である、態様126の方法である。

態様128は、ケラチン組織が爪もしくは爪床、または両方である、態様98～127のいずれか一つの方法である。

態様129は、ケラチン組織が毛髪である、態様98～124、または126のいずれか一つの方法である。

態様130は、水性担体；複数の水難溶性薬物ナノ粒子；および四級アンモニウム化合物、もしくは架橋アクリル酸ポリマー、またはそれらの混合物を含む水性組成物であって、該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり、かつ該薬物ナノ粒子の平均粒径が、該組成物を室温で少なくとも6ヶ月間保存した場合に、初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、水性組成物である。
30

態様131は、ポロキサマー407をさらに含む、態様130の組成物である。

態様132は、疎水性担体が前記組成物の50重量%より多い、態様1～29、57～79、または98～129のいずれか一つの方法である。

態様133は、疎水性担体が前記組成物の50重量%より多い、態様30～56のいずれか一つの組成物である。

態様134は、T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計により、10RPM、室温で45秒間測定して、前記組成物の粘度が25,000cps～500,000cpsである、態様27、28、77、78、122、または123のいずれか一つの方法である。
40

態様135は、T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計により、10RPM、室温で45秒間測定して、前記組成物の粘度が25,000cps～500,000cpsである、態様54または55のいずれか一つの組成物である。

態様136は、パクリタキセルナノ粒子が少なくとも18m²/gの比表面積（SSA）を有する、態様23、59、85、97、または120のいずれか一つの方法である。

態様137は、パクリタキセルナノ粒子が少なくとも18m²/gの比表面積（SSA）を有する、態様52の組成物である。

態様138は、パクリタキセルナノ粒子の濃度が約0.1～約2重量%である、態様59の方法
50

である。

態様139は、パクリタキセルナノ粒子の濃度が約0.1～約2重量%である、態様52の組成物である。

態様140は、前記組成物がタンパク質またはアルブミンを含まない、態様1～29、57～79、80～91、92～97、または98～129のいずれか一つの方法である。

態様141は、前記組成物がタンパク質またはアルブミンを含まない、態様30～56、または130～131のいずれか一つの組成物である。

態様142は、薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子である、態様130または131の組成物である。

態様143は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、態様142の組成物である。 10

態様144は、タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、態様142の組成物である。

態様145は、タンパク質またはアルブミンを含まない、態様142～144のいずれか一つの組成物である。

態様146は、連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子から本質的になる疎水性組成物を皮膚の表面に適用する段階を含み、

該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり；
揮発性シリコーン油がシクロペニタシロキサンであり； 20

連続疎水性担体が不揮発性かつ非極性であり、該組成物の50重量%より多く、ワセリン、重鉱油、およびパラフィンワックスから本質的になり；

該組成物が無水非極性半固体軟膏であり；かつ

該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まない、

該薬物ナノ粒子の皮膚中への浸透を増強する方法である。

態様147は、前記疎水性組成物が、シクロペニタシロキサン以外に追加の皮膚浸透増強剤も追加の揮発性溶媒も含まず；かつ

前記疎水性組成物が界面活性剤を含まない、

態様146の方法である。

態様148は、薬物ナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子であり、パクリタキセルナノ粒子が約0.1～約2重量%の濃度であり、かつ前記組成物がタンパク質またはアルブミンを含まない、態様146または147のいずれか一つの方法である。 30

態様149は、連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子から本質的になる疎水性組成物であって、

該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり；
揮発性シリコーン油がシクロペニタシロキサンであり；

連続疎水性担体が不揮発性かつ非極性であり、該組成物の50重量%より多く、ワセリン、重鉱油、およびパラフィンワックスから本質的になり；

該組成物が無水半固体軟膏であり；かつ

該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まない、

疎水性組成物である。 40

態様150は、シクロペニタシロキサン以外に追加の皮膚浸透増強剤も追加の揮発性溶媒も含まず；かつ

界面活性剤を含まない、

態様149の疎水性組成物である。

態様151は、薬物ナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子であり、パクリタキセルナノ粒子が約0.1～約2重量%の濃度であり、かつ前記組成物がタンパク質またはアルブミンを含まない、態様149または150のいずれか一つの組成物である。

態様152は、連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数のパクリタキセルナノ粒子を含む疎水性組成物を患者の患部に局所投与する段階 50

を含み、

パクリタキセルナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり；揮発性シリコーン油がシクロペニタシロキサンであり；連続疎水性担体が不揮発性かつ非極性であり、該組成物の50重量%より多く、ワセリン、重鉛油、およびパラフィンワックスから本質的になり；該組成物が無水半固体軟膏であり；該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まず；該組成物がタンパク質またはアルブミンを含まず；パクリタキセルナノ粒子の濃度が約0.1～約2重量%であり；かつ乾癬状態の治療的改善が達成される。

患者の乾癬を処置する方法である。

態様153は、パクリタキセルナノ粒子の濃度が約0.1～約0.2重量%である、態様152の方法である。

態様154は、前記疎水性組成物が、シクロペニタシロキサン以外に追加の皮膚浸透増強剤も追加の揮発性溶媒も含まず；かつ

前記疎水性組成物が界面活性剤を含まない、態様152または153のいずれか一つの方法である。

態様155は、パクリタキセルナノ粒子の濃度が約0.1～約0.2重量%である、態様138の方法である。

【0015】

薬物粒子に関して本明細書において用いられる、「ナノ粒子」および「ナノ微粒子」なる用語は、0.01ミクロン～1.5ミクロン（10nm～1500nm）または好ましくは0.1ミクロン～1.5ミクロン（100nm～1500nm）である、薬物粒子の平均粒径（「個数基準」と示す、数加重特異的分布に基づく）を意味する。

【0016】

本明細書において用いられる「水溶性」なる用語は、室温で10mg/mLよりも大きい水中での溶解性を有する化合物を記載する。

【0017】

本明細書において用いられる「水難溶性」なる用語は、室温で10mg/mL以下の水中での溶解性を有する化合物を記載する。

【0018】

本明細書において用いられる「疎水性」なる用語は、室温で10mg/mL以下の水中での溶解性を有する化合物、組成物、または担体を記載する。

【0019】

本明細書において用いられる「揮発性」なる用語は、室温で10Pa以上の蒸気圧を有する化合物、組成物、または担体を記載する。

【0020】

本明細書において用いられる「不揮発性」なる用語は、室温で10Pa未満の蒸気圧を有する化合物、組成物、または担体を記載する。

【0021】

本発明の組成物または担体に関して本明細書において用いられる「無水」なる用語は、組成物または担体中に3重量%未満、好ましくは2重量%未満、より好ましくは1重量%未満、または最も好ましくは0重量%が存在することを意味する。これは存在している少量の水（例えば、組成物または担体の任意の成分中に本質的に含まれる水、大気から濃縮された水など）に相当しうる。

【0022】

本明細書において用いられる「皮膚」なる用語は、表皮および真皮を意味する。

【0023】

本明細書において用いられる「室温」（RT）なる用語は、20～25℃を意味する。

【0024】

10

20

30

40

50

本明細書において用いられる「浸透増強剤」または「皮膚浸透増強剤」なる用語は、皮膚（表皮および真皮）中への薬物吸収を促進する化合物または材料または物質を意味する。

【0025】

本明細書において用いられる「界面活性剤」または「表面活性剤」なる用語は、水の表面張力を低下させる、または2つの非混和性物質間の界面張力を低減させる能力を示す、化合物または材料または物質を意味する。

【0026】

特に記載がないかぎり、本明細書において表すパーセント値は重量/重量であり、全組成物の重量に対するものである。

10

【0027】

「約」または「およそ」なる用語は、当業者によって理解されるとおり、近いと定義される。1つの非限定的態様において、この用語は10%以内、好ましくは5%以内、より好ましくは1%以内、および最も好ましくは0.5%以内であると定義される。

【0028】

本出願のために、1つまたは複数の小数位を有する数値は、標準の丸め指針を用いて、すなわち、丸める数が5、6、7、8、または9であれば切り上げ；かつ丸める数が0、1、2、3、または4であれば切り捨てて、最も近い整数に丸めることができる。例えば、3.7は4に丸めることができる。

【0029】

20

「含む (comprising)」（ならびに「含む (comprise)」および「含む (comprises)」などの、含むの任意の形態）、「有する (having)」（ならびに「有する (have)」および「有する (has)」などの、有するの任意の形態）、「含む (including)」（ならびに「含む (includes)」および「含む (include)」などの、含むの任意の形態）、または「含む (containing)」（ならびに「含む (contains)」および「含む (contain)」などの、含むの任意の形態）なる用語は、包括的または制限なしで、追加の、挙げられていない要素または方法段階を除外しない。

【0030】

「a」または「an」なる用語の使用は、「含む (comprising)」、「有する (having)」、「含む (including)」、または「含む (containing)」なる用語（またはこれらの用語の任意の変形）と共に用いられる場合、「1つ」を意味するが、「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」、および「1つまたはそれ以上」の意味とも一致する。

30

【0031】

組成物およびそれらの使用法は、本明細書の全体を通して開示される任意の成分または段階を「含む」、それら「から本質的になる」、またはそれら「からなる」ことができる。「から本質的になる」なる語句に関して、本発明の疎水性組成物の基本的かつ新規特性は、皮膚の表皮および真皮層の中に浸透するそれらの能力であって、経皮的浸透はないと限定される。これは、C₁ ~ C₅脂肪族アルコール、界面活性剤、および追加の皮膚浸透増強剤ならびに揮発性シリコーン油（例えば、シクロメチコンもしくはシクロペニタシロキサン、またはその組み合わせ）以外の追加の揮発性溶媒を使用せずに達成することができる。

40

【0032】

「経皮的浸透」なる語句を修飾する場合の「限られた」、「低い」、または「最小限の」とは、組成物をヒト死体皮膚に適用した場合に、インビトロのフランツ拡散セルシステムにより決定して、0.01 μg/cm²未満の薬物ナノ粒子がヒト死体皮膚を通して浸透することを意味する。

【0033】

本明細書において論じる任意の態様は、本発明の任意の方法または組成物に関して実行し得ることが企図され、逆もまた同様である。さらに、本発明の組成物は、本発明の方法を達成するために用いることができる。

50

【0034】

[本発明1001]

連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子を含む疎水性組成物を皮膚の表面に適用する段階を含み、該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり、かつ該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まない、該薬物ナノ粒子の皮膚中への浸透を増強する方法。

[本発明1002]

揮発性シリコーン油がシクロメチコンである、本発明1001の方法。

[本発明1003]

シクロメチコンがシクロペンタシロキサンである、本発明1002の方法。

10

[本発明1004]

前記組成物が追加の浸透増強剤を含まない、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

前記組成物が追加の揮発性溶媒を含まない、本発明1001～1004のいずれかの方法。

[本発明1006]

前記組成物が界面活性剤を含まない、本発明1001～1005のいずれかの方法。

[本発明1007]

前記組成物が無水である、本発明1001～1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

疎水性担体が不揮発性である、本発明1001～1007のいずれかの方法。

20

[本発明1009]

疎水性担体が非極性である、本発明1001～1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

疎水性担体が炭化水素を含む、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1011]

炭化水素がワセリン、鉛油、もしくはパラフィンワックス；またはそれらの混合物である、本発明1010の方法。

[本発明1012]

鉛油が重鉛油である、本発明1011の方法。

[本発明1013]

疎水性担体が前記組成物の50重量%より多い、本発明1001～1012のいずれかの方法。

30

[本発明1014]

薬物ナノ粒子が結晶性ナノ粒子である、本発明1001～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

薬物ナノ粒子が非晶質ナノ粒子である、本発明1001～1013のいずれかの方法。

[本発明1016]

薬物ナノ粒子が非晶質ナノ粒子および結晶性ナノ粒子の組み合わせである、本発明1001～1013のいずれかの方法。

[本発明1017]

前記組成物を室温で少なくとも1ヶ月間保存した場合に、薬物ナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、本発明1001～1016のいずれかの方法

40

[本発明1018]

前記組成物を室温で少なくとも3ヶ月間保存した場合に、薬物ナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、本発明1001～1016のいずれかの方法

[本発明1019]

薬物ナノ粒子が水溶性である、本発明1001～1018のいずれかの方法。

[本発明1020]

薬物ナノ粒子が水難溶性である、本発明1001～1018のいずれかの方法。

50

[本発明1021]

薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子である、本発明1020の方法。

[本発明1022]

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、本発明1021の方法。

[本発明1023]

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、本発明1021の方法。

[本発明1024]

パクリタキセルナノ粒子が少なくとも $18\text{m}^2/\text{g}$ の比表面積 (SSA) を有する、本発明1023の方法。

10

[本発明1025]

前記組成物がタンパク質またはアルブミンを含まない、本発明1021～1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

皮膚が罹患皮膚である、本発明1001～1025のいずれかの方法。

[本発明1027]

罹患皮膚が乾癬の皮膚である、本発明1026の方法。

[本発明1028]

前記組成物をヒト死体皮膚に適用した場合に、インピトロのフランツ拡散セルシステムにより決定して、 $0.01\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 未満の薬物ナノ粒子がヒト死体皮膚を通して浸透する、本発明1001～1027のいずれかの方法。

20

[本発明1029]

前記組成物が半固体組成物である、本発明1001～1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

半固体組成物が軟膏である、本発明1029の方法。

[本発明1031]

T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計により、10RPM、室温で45秒間測定して、前記組成物の粘度が $25,000\text{cps} \sim 500,000\text{cps}$ である、本発明1029または1030の方法。

30

[本発明1032]

連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子から本質的になる疎水性組成物を皮膚の表面に適用する段階を含み、

該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が $0.1\text{ミクロン} \sim 1.5\text{ミクロン}$ であり；

揮発性シリコーン油がシクロペニタシロキサンであり；

連続疎水性担体が不揮発性かつ非極性であり、該組成物の50重量%より多く、ワセリン、重鉱油、およびパラフィンワックスから本質的になり；

該組成物が無水半固体軟膏であり；かつ

該組成物が $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ 脂肪族アルコールを含まない、

該薬物ナノ粒子の皮膚中への浸透を増強する方法。

[本発明1033]

前記疎水性組成物が、シクロペニタシロキサン以外に追加の皮膚浸透増強剤も追加の揮発性溶媒も含まず；かつ

前記疎水性組成物が界面活性剤を含まない、

本発明1032の方法。

40

[本発明1034]

薬物ナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子であり、パクリタキセルナノ粒子が約0.1～約2重量%の濃度であり、かつ前記組成物がタンパク質またはアルブミンを含まない、本発明1032および1033のいずれかの方法。

[本発明1035]

連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬

50

物ナノ粒子を含む疎水性組成物であって、該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり、かつ該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まない、疎水性組成物。

[本発明1036]

揮発性シリコーン油がシクロメチコンである、本発明1035の組成物。

[本発明1037]

シクロメチコンがシクロペニタシロキサンである、本発明1036の組成物。

[本発明1038]

追加の浸透増強剤を含まない、本発明1035～1037のいずれかの組成物。

[本発明1039]

追加の揮発性溶媒を含まない、本発明1035～1038のいずれかの組成物。

10

[本発明1040]

界面活性剤を含まない、本発明1035～1039のいずれかの組成物。

[本発明1041]

無水である、本発明1035～1040のいずれかの組成物。

[本発明1042]

疎水性担体が不揮発性である、本発明1035～1041のいずれかの組成物。

[本発明1043]

疎水性担体が非極性である、本発明1035～1042のいずれかの組成物。

[本発明1044]

疎水性担体が炭化水素を含む、本発明1035～1043のいずれかの組成物。

20

[本発明1045]

炭化水素がワセリン、鉛油、もしくはパラフィンワックス；またはそれらの混合物である、本発明1044の組成物。

[本発明1046]

鉛油が重鉛油である、本発明1045の組成物。

[本発明1047]

疎水性担体が前記組成物の50重量%より多い、本発明1035～1046のいずれかの組成物。

[本発明1048]

薬物ナノ粒子が結晶性ナノ粒子である、本発明1035～1047のいずれかの組成物。

30

[本発明1049]

薬物ナノ粒子が非晶質ナノ粒子である、本発明1035～1047のいずれかの組成物。

[本発明1050]

薬物ナノ粒子が非晶質ナノ粒子および結晶性ナノ粒子の組み合わせである、本発明1035～1047のいずれかの組成物。

[本発明1051]

前記組成物を室温で少なくとも1ヶ月間保存した場合に、薬物ナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、本発明1035～1050のいずれかの組成物。

[本発明1052]

前記組成物を室温で少なくとも3ヶ月間保存した場合に、薬物ナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、本発明1035～1050のいずれかの組成物。

40

[本発明1053]

薬物ナノ粒子が水溶性である、本発明1035～1052のいずれかの組成物。

[本発明1054]

薬物ナノ粒子が水難溶性である、本発明1035～1052のいずれかの組成物。

[本発明1055]

薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子である、本発明1054の組成物。

[本発明1056]

50

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、本発明1055の組成物。

[本発明1057]

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、本発明1055の組成物。

[本発明1058]

パクリタキセルナノ粒子が少なくとも $18\text{m}^2/\text{g}$ の比表面積 (SSA) を有する、本発明1057の組成物。

[本発明1059]

タンパク質またはアルブミンを含まない、本発明1055～1058のいずれかの組成物。

[本発明1060]

前記組成物をヒト死体皮膚に適用した場合に、インビトロのフランツ拡散セルシステムにより決定して、 0.01\mu g/cm^2 未満の薬物ナノ粒子がヒト死体皮膚を通して浸透する、本発明1035～1059のいずれかの組成物。

10

[本発明1061]

半固体組成物である、本発明1035～1060のいずれかの組成物。

[本発明1062]

半固体組成物が軟膏である、本発明1061の組成物。

[本発明1063]

T-Eスビンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計により、10RPM、室温で45秒間測定して、前記組成物の粘度が25,000cps～500,000cpsである、本発明1061または1062の組成物。

20

[本発明1064]

連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子から本質的になる疎水性組成物であって、

該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり；

揮発性シリコーン油がシクロペニタシロキサンであり；

連続疎水性担体が不揮発性かつ非極性であり、該組成物の50重量%より多く、ワセリン、重鉱油、およびパラフィンワックスから本質的になり；

該組成物が無水半固体軟膏であり；かつ

該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まない、

30

疎水性組成物。

[本発明1065]

シクロペニタシロキサン以外に追加の皮膚浸透増強剤も追加の揮発性溶媒も含まず；かつ

界面活性剤を含まない、

本発明1064の疎水性組成物。

[本発明1066]

薬物ナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子であり、パクリタキセルナノ粒子が約0.1～約2重量%の濃度であり、かつ前記組成物がタンパク質またはアルブミンを含まない、本発明1064または1065のいずれかの組成物。

40

[本発明1067]

連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数のタキサンナノ粒子を含む疎水性組成物を患者の患部に局所投与する段階を含み、タキサンナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり、該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まず、かつタキサンナノ粒子の濃度が乾癬状態における治療的改善を提供するのに有効な濃度である、患者の乾癬を処置する方法。

[本発明1068]

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、本発明1067の方法。

[本発明1069]

50

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、本発明1067の方法。

[本発明1070]

パクリタキセルナノ粒子が少なくとも18m²/gの比表面積(SSA)を有する、本発明1069の方法。

[本発明1071]

パクリタキセルナノ粒子の濃度が約0.1～約2重量%である、本発明1069または1070の方法。

[本発明1072]

パクリタキセルナノ粒子の濃度が約0.1～約0.2重量%である、本発明1071の方法。

[本発明1073]

揮発性シリコーン油がシクロメチコンである、本発明1067～1072のいずれかの方法。

10

[本発明1074]

シクロメチコンがシクロペンタシロキサンである、本発明1073の方法。

[本発明1075]

前記組成物が追加の浸透増強剤を含まない、本発明1067～1074のいずれかの方法。

[本発明1076]

前記組成物が追加の揮発性溶媒を含まない、本発明1067～1075のいずれかの方法。

[本発明1077]

前記組成物が界面活性剤を含まない、本発明1067～1076のいずれかの方法。

[本発明1078]

20

前記組成物がタンパク質またはアルブミンを含まない、本発明1067～1077のいずれかの方法。

[本発明1079]

前記組成物が無水である、本発明1067～1078のいずれかの方法。

[本発明1080]

疎水性担体が不揮発性である、本発明1067～1079のいずれかの方法。

[本発明1081]

疎水性担体が非極性である、本発明1067～1080のいずれかの方法。

[本発明1082]

30

疎水性担体が炭化水素を含む、本発明1067～1081のいずれかの方法。

[本発明1083]

炭化水素がワセリン、鉱油、もしくはパラフィンワックス；またはそれらの混合物である、本発明1082の方法。

[本発明1084]

鉱油が重鉱油である、本発明1083の方法。

[本発明1085]

疎水性担体が前記組成物の50重量%より多い、本発明1067～1084のいずれかの方法。

[本発明1086]

タキサンナノ粒子が結晶性ナノ粒子である、本発明1067～1085のいずれかの方法。

[本発明1087]

40

タキサンナノ粒子が非晶質ナノ粒子である、本発明1067～1085のいずれかの方法。

[本発明1088]

タキサンナノ粒子が非晶質ナノ粒子および結晶性ナノ粒子の組み合わせである、本発明1067～1085のいずれかの方法。

[本発明1089]

前記組成物を室温で少なくとも3ヶ月間保存した場合に、タキサンナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、本発明1067～1088のいずれかの方法。

[本発明1090]

前記組成物をヒト死体皮膚に適用した場合に、インビトロのフランツ拡散セルシステム

50

により決定して、 $0.01 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 未満のタキサンナノ粒子がヒト死体皮膚を通して浸透する、本発明1067～1089のいずれかの方法。

[本発明1091]

前記組成物が半固体組成物である、本発明1067～1090のいずれかの方法。

[本発明1092]

半固体組成物が軟膏である、本発明1091の方法。

[本発明1093]

T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計により、10RPM、室温で45秒間測定して、前記組成物の粘度が25,000cps～500,000cpsである、本発明1091または1092の方法。

10

[本発明1094]

連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数のパクリタキセルナノ粒子を含む疎水性組成物を患者の患部に局所投与する段階を含み、

パクリタキセルナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり；

揮発性シリコーン油がシクロペニタシロキサンであり；

連続疎水性担体が不揮発性かつ非極性であり、該組成物の50重量%より多く、ワセリン、重鉛油、およびパラフィンワックスから本質的になり；

該組成物が無水半固体軟膏であり；

該組成物がC₁～C₅脂肪族アルコールを含まず；

該組成物がタンパク質またはアルブミンを含まず；

パクリタキセルナノ粒子の濃度が約0.1～約2重量%であり；かつ

乾癬状態の治療的改善が達成される、

患者の乾癬を処置する方法。

20

[本発明1095]

パクリタキセルナノ粒子の濃度が約0.1～約0.2重量%である、本発明1094の方法。

[本発明1096]

前記疎水性組成物が、シクロペニタシロキサン以外に追加の皮膚浸透増強剤も追加の揮発性溶媒も含まず；かつ

前記疎水性組成物が界面活性剤を含まない、

本発明1094または1095のいずれかの方法。

30

[本発明1097]

結晶性薬物ナノ粒子の成長を阻害する方法であって、該薬物ナノ粒子を疎水性担体と接触させる段階を含み、該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンである、方法。

[本発明1098]

薬物ナノ粒子が水溶性である、本発明1097の方法。

[本発明1099]

薬物ナノ粒子が水難溶性である、本発明1097の方法。

[本発明1100]

薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子である、本発明1099の方法。

40

[本発明1101]

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、本発明1100の方法。

[本発明1102]

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、本発明1100の方法。

[本発明1103]

疎水性担体が無水である、本発明1097～1102のいずれかの方法。

[本発明1104]

疎水性担体が炭化水素を含む、本発明1097～1103のいずれかの方法。

[本発明1105]

50

炭化水素がワセリン、鉱油、もしくはパラフィンワックス；またはそれらの混合物である、本発明1104の方法。

[本発明1106]

組成物が1つまたは複数の揮発性シリコーン油をさらに含む、本発明1097～1105のいずれかの方法。

[本発明1107]

揮発性シリコーン油がシクロメチコンである、本発明1106の方法。

[本発明1108]

シクロメチコンがシクロペニタシロキサンである、本発明1107の方法。

[本発明1109]

水性担体中の水難溶性結晶性薬物ナノ粒子の分散系の成長を阻害する方法であって、処理中にポロキサマー407、四級アンモニウム化合物、もしくは架橋アクリル酸ポリマー、またはそれらの混合物を水性担体に加える段階を含み、該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンである、方法。

10

[本発明1110]

四級アンモニウム化合物が塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムである、本発明1109の方法。

[本発明1111]

架橋アクリル酸ポリマーがカルボマーである、本発明1109の方法。

[本発明1112]

薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子である、本発明1109～1111のいずれかの方法。

20

[本発明1113]

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、本発明1112の方法。

[本発明1114]

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、本発明1112の方法。

[本発明1115]

水性担体；複数の水難溶性薬物ナノ粒子；および四級アンモニウム化合物、もしくは架橋アクリル酸ポリマー、またはそれらの混合物を含む水性組成物であって、該薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン～1.5ミクロンであり、かつ該薬物ナノ粒子の平均粒径が、該組成物を室温で少なくとも6ヶ月間保存した場合に、初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない、水性組成物。

30

[本発明1116]

ポロキサマー407をさらに含む、本発明1115の組成物。

[本発明1117]

薬物ナノ粒子がタキサンナノ粒子である、本発明1115または1116の組成物。

[本発明1118]

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である、本発明1117の組成物。

[本発明1119]

タキサンナノ粒子がパクリタキセルナノ粒子である、本発明1118の組成物。

40

[本発明1120]

タンパク質またはアルブミンを含まない、本発明1117～1119のいずれかの組成物。

本発明の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明を読めば明らかになるであろう。しかし、詳細な説明および具体例は、本発明の具体的な態様を示しているが、当業者であれば、この詳細な説明から本発明の精神および範囲内の様々な変更および改変が明らかになると思われるため、これらは例示のために提供するにすぎないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【図1】配合F1～F7について、インピトロで表皮中に送達されたパクリタキセルの濃度($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)をグラフで示す。

【図2】、配合F6*(反復分析) およびF8～F13について、インピトロで表皮中に送達されたパクリタキセルの濃度($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)をグラフで示す。

【図3】、配合F1～F7について、インピトロで真皮中に送達されたパクリタキセルの濃度($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)をグラフで示す。

【図4】配合F6*(反復分析) およびF8～F13について、インピトロで真皮中に送達されたパクリタキセルの濃度($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)をグラフで示す。

【発明を実施するための形態】

【0036】

10

発明の詳細な説明

1つの局面において、本発明は、薬物ナノ粒子の皮膚の表皮および真皮部分の中への皮膚浸透を増強するのに有用な組成物および方法に関する。もう1つの局面において、本発明は、担体中の薬物ナノ粒子の結晶成長の阻害に関する。もう1つの局面において、本発明は、乾癬などの免疫介在性疾患の局所処置のために有用な組成物および方法に関する。もう1つの局面において、本発明は、薬物ナノ粒子を、爪および毛髪を含むケラチン組織に送達するための組成物および方法に関する。もう1つの局面において、本発明は、爪および毛髪を含むケラチン組織の局所処置のための組成物および方法に関する。本発明の組成物は、担体中に複数の薬物ナノ粒子を含む。担体は疎水性または水性であり得る。

【0037】

20

I. 組成物

本発明の1つの局面において、本発明の組成物は疎水性であり、かつ連続疎水性担体、1つまたは複数の揮発性シリコーン油(シクロメチコンなどの)、および薬物ナノ粒子を含む。組成物は、疎水性担体および揮発性シリコーン油の混合物中の、複数の薬物ナノ粒子の懸濁液である。薬物ナノ粒子は、組成物中に完全に分散してもよく、または部分的に分散し、部分的に溶解してもよいが、組成物中に完全に溶解することはない。疎水性組成物は無水であり得る。疎水性担体は組成物の連続相である。したがって、本発明の組成物は、少なくとも2つの相、すなわち連続疎水性担体相および懸濁した薬物ナノ粒子相を含み得る。揮発性シリコーン油は連続相中で可溶化することができる。

【0038】

30

驚くことに、低濃度、すなわち25重量%未満の揮発性シリコーン油を、連続、無水疎水性担体との組み合わせで含む、本発明の疎水性組成物は、疎水性担体だけからの薬物ナノ粒子の皮膚浸透に比べて、薬物ナノ粒子の高い皮膚浸透(すなわち、皮膚の表皮および/または真皮部分の中への浸透)を示した。事実、またさらに驚くことに、他の皮膚浸透増強剤加えても、これらの組成物の皮膚浸透にほとんど、またはまったく効果がなかった。しかし、特に、薬物ナノ粒子は皮膚を通して浸透(すなわち、経皮浸透)しないか、または無視できる量、すなわち $0.01\text{ }\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 未満が皮膚を通して経皮的に浸透した。さらに、無水疎水性組成物からの薬物ナノ粒子の皮膚浸透(すなわち、表皮または真皮浸透)は、水性組成物が皮膚浸透増強剤を含んでいたとしても、水性組成物からの薬物ナノ粒子の皮膚浸透よりはるかにすぐれていた。加えて、またこれも驚くことに、25%未満の揮発性シリコーン油を、疎水性担体との組み合わせで含む、本発明の疎水性組成物は、皮膚浸透の増強を提供し、それにより局所適用した場合に低い皮膚刺激性を有し得る最も費用効率が高く、単純化した組成物を可能にするために、アルコール、追加の揮発性溶媒、追加の浸透増強剤、または界面活性剤を含む必要はない。しかし、望まれる場合には、本発明の組成物中にそのような構成要素が含まれてもよい。いくつかの態様において、疎水性組成物は、追加の浸透増強剤なしである/含まない。他の態様において、疎水性組成物は、追加の揮発性溶媒または化合物なしである/含まない。いくつかの態様において、疎水性組成物は、アルコールまたはC₁～C₅脂肪族アルコールなしである/含まない。他の態様において、疎水性組成物は、界面活性剤なしである/含まない。様々な態様において、揮発性シリコーン油はシクロメチコンである。他の態様において、シクロメチコンはシクロペンタ

40

50

シロキサンである。いくつかの態様において、疎水性組成物は半固体組成物である。他の態様において、疎水性組成物は軟膏である。いくつかの態様において、疎水性組成物は噴霧剤ではなく、噴霧可能ではない。

【 0 0 3 9 】

いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつSC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定して、12,500cps ~ 247,500cps、または25,000cps ~ 150,000cpsの粘度を有する。疎水性、半固体組成物の粘度測定を実施するための代替法は、T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いることである。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつT-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いて、25,000cps ~ 500,000cps、または25,000cps ~ 400,000cps、または25,000cps ~ 350,000cps、または25,000cps ~ 300,000cps、または50,000cps ~ 500,000cps、または50,000cps ~ 400,000cps、または50,000cps ~ 350,000cps、または50,000cps ~ 300,000cps、または75,000cps ~ 50,000cps、または75,000cps ~ 400,000cps、または75,000cps ~ 350,000cps、または75,000cps ~ 300,000cps、または100,000cps ~ 500,000cps、または100,000cps ~ 400,000cps、または100,000cps ~ 350,000cps、または100,000cps ~ 300,000cpsの粘度を有する。

【 0 0 4 0 】

もう1つの局面において、本発明は、担体中の薬物ナノ粒子の結晶成長を阻害する組成物に関する。いくつかの態様において、担体中の薬物ナノ粒子の結晶成長の阻害は、疎水性担体中のナノ粒子の包含によって達成される。いくつかの態様において、疎水性担体は炭化水素を含む。いくつかの態様において、疎水性担体はワセリン、鉛油、および/またはパラフィンを含む。いくつかの態様において、鉛油は重鉛油である。他の態様において、疎水性担体は1つまたは複数の揮発性シリコーン油をさらに含む。さらに他の態様において、揮発性シリコーン油はシクロメチコンである。他の態様において、シクロメチコンはシクロペンタシロキサンである。他の態様において、水性担体中の薬物ナノ粒子の結晶成長の阻害は、ポロキサマー407、四級アンモニウム化合物、もしくは架橋アクリル酸ポリマー、またはそれらの混合物を含む水性担体中のナノ粒子の包含によって達成される。

【 0 0 4 1 】

本発明の組成物は、薬学的および局所送達に適した様々な形で製剤することができる。非限定例には、半固体組成物、ローション、液体懸濁液、乳剤、クリーム、ゲル、軟膏、ペースト、エアロゾル噴霧剤、エアロゾルフォーム、非エアロゾル噴霧剤、非エアロゾルフォーム、フィルム、およびシートが含まれる。半固体組成物には、軟膏、ペースト、およびクリームが含まれる。本発明の目的のために、半固体組成物は噴霧可能ではない。組成物はガーゼ、包帯、または他の皮膚ドレッシング材料に含浸させることができる。いくつかの態様において、組成物は半固体組成物である。いくつかの態様において、組成物は軟膏である。他の態様において、組成物ゲルである。さらに他の態様において、組成物は液体懸濁液である。いくつかの態様において、組成物は噴霧剤ではなく、かつ噴霧可能ではない。

【 0 0 4 2 】

本発明の組成物は、局所製品に適した任意の包装形状で包装することができる。非限定例には、瓶、ポンプ付きの瓶、トドル(toddle)、チューブ(アルミニウム、プラスティックまたはラミネート加工)、ジャー、非エアロゾルポンプ噴霧器、エアロゾル容器、ボーチ、およびパケットが含まれる。包装は単一用量または多用量投与用に形成することができる。

【 0 0 4 3 】

様々な態様において、本発明の組成物は疎水性である。他の態様において、疎水性組成物は無水である。様々な態様において、疎水性担体は非極性および/または不揮発性である。さらに他の態様において、組成物は水性である。他の態様において、本発明の組成物

10

20

30

40

50

は無菌である。他の態様において、疎水性組成物は非滅菌である。他の態様において、疎水性組成物は低い生物汚染度を有する。様々な態様において、本発明の疎水性組成物は追加の皮膚浸透増強剤を含まない。他の態様において、本発明の疎水性組成物は追加の揮発性溶媒を含まない。さらに他の態様において、本発明の疎水性組成物は界面活性剤を含まない。他の態様において、本発明の疎水性組成物はアルコールまたはC₁～C₅脂肪族アルコールを含まない。

【0044】

A. 薬物ナノ粒子

本発明の薬物ナノ粒子は、以下に論じるものなどの粒径分析装置により決定して、0.1ミクロン～1.5ミクロン(100nm～1500nm)、または0.01ミクロン～1.5ミクロンの平均粒径(個数基準)を有する生理的薬物有効成分(API)の粒子である。いくつかの態様において、薬物ナノ粒子は0.01ミクロン～1.5ミクロンの平均粒径(個数基準)を有する。他の態様において、薬物ナノ粒子は0.01ミクロン～1.2ミクロン、または0.01ミクロン～1ミクロン未満、または0.01ミクロン～1ミクロンの平均粒径(個数基準)を有する。さらに他の態様において、薬物ナノ粒子は0.05ミクロン～1.5ミクロン、または0.05ミクロン～1.2ミクロン、または0.05ミクロン～1ミクロン未満、または0.05ミクロン～1ミクロンの平均粒径(個数基準)を有する。様々な態様において、薬物ナノ粒子は0.1ミクロン～1.5ミクロン、または0.1ミクロン～1.2ミクロン、または0.1ミクロン～1ミクロン未満、または0.1ミクロン～1ミクロン、または0.4ミクロン～1.5ミクロン、または0.4ミクロン～1.2ミクロン、または0.4ミクロン～1ミクロン未満、または0.4ミクロン～1ミクロン、または0.6ミクロン～1.5ミクロン、または0.6ミクロン～1.2ミクロン、または0.6～1ミクロン未満、または0.6ミクロン～1ミクロンの平均粒径(個数基準)を有する。いくつかの態様において、本発明の薬物ナノ粒子はコーティングなし(ニート)の個々の粒子であり、いかなる物質にも結合していない。特定の態様において、薬物ナノ粒子の表面上に吸収または吸着された物質はない。特定の態様において、薬物ナノ粒子はいかなる物質中にもカプセル化されていない。特定の態様において、薬物ナノ粒子はいかなる物質でもコーティングされていない。特定の態様において、薬物ナノ粒子は特定の態様の薬物のマイクロエマルジョンまたはナノエマルジョンではない。

【0045】

組成物に組み込まれた場合の薬物の粒径は、粒径分析装置によって判定し、測定値は個数分布に基づく平均直径として表す。適切な粒径分析装置は、フォトゾーン(photozone)または単一粒子光学検知(SPOS)とも呼ばれる、光遮蔽の分析技術を用いるものである。適切な光遮蔽粒径分析装置は、Particle Sizing Systems, Port Richey, Floridaから入手可能なACCUSIZERである。

【0046】

様々な態様において、組成物に組み込まれた薬物ナノ粒子の平均粒径は、組成物を室温で少なくとも1ヶ月間、または少なくとも3ヶ月間、または少なくとも6ヶ月間または少なくとも12ヶ月間保存した場合に、初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない。薬物ナノ粒子の粒径に関して本明細書において用いられる「初期平均粒径」なる用語は、組成物の製造完了(製造日)後45日以内に粒径分析装置によって測定した場合の、組成物に組み込まれた薬物の平均粒径であり、初期平均粒径は0.1ミクロン～1.5ミクロン(個数基準)または0.01ミクロン～1.5ミクロン(個数基準)である。様々な態様において、組成物は無水である。

【0047】

薬物のナノ粒子は、当技術分野において公知の様々な粒径減少法および機器を用いて製造することができる。そのような方法には、湿式および乾式製粉、微粒化、粉碎、微粉碎、および超臨界二酸化炭素粒径減少法が含まれるが、それらに限定されない。そのような超臨界二酸化炭素粒径減少法(圧縮貯溶媒による析出法またはPCAとしても公知)は、米国特許US 5874029、US 5833891、US 6113795、US 7744923、US 8778181、米国公開公報US 2014/0296140、および国際出願PCT/US16/35993に開示されており、これらはすべて参照

10

20

30

40

50

により本明細書に組み入れられる。

【0048】

超臨界二酸化炭素粒径減少法において、薬物を有機溶媒などの溶媒に溶解し、超臨界二酸化炭素（貧溶媒）に曝露してコーティングなしの薬物ナノ粒子を十分に特徴付けられた粒径分布内で沈澱させる。この工程では超音波処理を用いて、沈澱を促進することが多い。二酸化炭素（貧溶媒）および溶媒を処理中に除去し、コーティングなしの薬物ナノ粒子の粉末を得る。

【0049】

薬物ナノ粒子は、結晶型もしくは非晶質型または両方の組み合わせであり得る。薬物ナノ粒子は水溶性または水難溶性であり得る。

10

【0050】

(i) 水難溶性薬物

本発明の組成物は、室温で水中に10mg/mL以下の溶解度を有する水難溶性薬物の送達のために特に有用である。水難溶性薬物の非限定例は：パクリタキセル（タキサン）、カバジタキセル（タキサン）、カンプトテシン、ドセタキセル（タキサン）、ドキソルビシン、ダウノマイシン、シスプラチニン、5-フルオロウラシル、マイトマイシン、メトトレキサート、およびエトポシドなどの抗癌剤；インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、ピロキシカム、テノキシカム、ナプロキセン、アスピリン、およびアセトアミノフェンなどの抗炎症剤；イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、およびアンホテリシンなどの抗真菌剤；テストステロン、エストロゲン、プロゲステロン、およびエストラジオールなどのホルモン；デソニド、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、およびトリアムシノロンなどのステロイド；カプトプリル、ラミプリル、テラゾシン、ミノキシジル、およびプラゾシンなどの降圧剤；オンダンセトロンおよびグラニセトロンなどの制吐剤；メトロニダゾール、ムピロシン、フシジン酸、シクロスボリン、およびビフェニルジメルジカルボン酸などの抗生物質である。

20

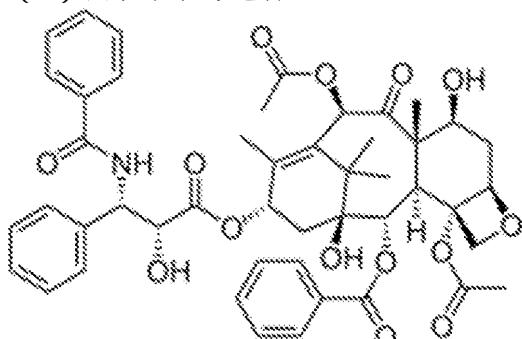
【0051】

(ii) タキサンナノ粒子

本発明の薬物ナノ粒子はタキサンナノ粒子であり得、これらは一般に水難溶性薬物である。タキサン類は化学療法剤として広く用いられている。タキサン類にはパクリタキセル(I)、ドセタキセル(II)、カバジタキセル(III)、および他のタキサン誘導体が含まれる。

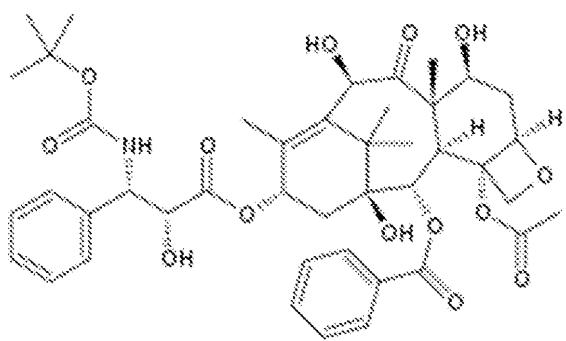
30

(I) パクリタキセル



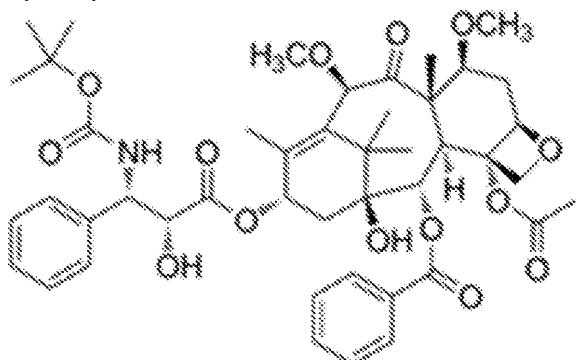
(II) ドセタキセル

40



(III) カバジタキセル

10



【 0 0 5 2 】

タキサンナノ粒子は、パクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、もしくはカバジタキセルナノ粒子、または他のタキサン誘導体のナノ粒子であり得る。パクリタキセルおよびドセタキセルAPIはPhytion Biotech LLC, Vancouver, Canadaから市販されている。ドセタキセルAPIおよびナノ粒子は、無水、無溶媒として計算して、90%以上、または95%以上、または97.5%以上のドセタキセルを含む。パクリタキセルAPIおよびナノ粒子は、無水、無溶媒として計算して、90%以上、または95%以上、または97%以上のパクリタキセルを含む。パクリタキセルは時に商標タキソールで呼ばれる。パクリタキセルは水難溶性薬物である。パクリタキセルの水中の溶解度は、実施例1に記載の溶解度法により実験的に決定して0.05ppm未満である。本発明の文脈の範囲内で、タキサンまたはパクリタキセルナノ粒子はコーティングなし（ニート）の個々の粒子であり；タキサンまたはパクリタキセルナノ粒子はいかなる物質にも結合しておらず；タキサンまたはパクリタキセルナノ粒子の表面上に吸収または吸着された物質はなく；タキサンまたはパクリタキセルナノ粒子はいかなる物質中にもカプセル化されておらず；タキサンまたはパクリタキセルナノ粒子はいかなる物質でもコーティングされておらず；タキサンまたはパクリタキセルナノ粒子はタキサンまたはパクリタキセルのマイクロエマルジョン、ナノエマルジョン、マイクロスフェア、またはリポソームではなく；タキサンまたはパクリタキセルナノ粒子はポリマー（または生体適合性ポリマー）、タンパク質、またはアルブミンに結合、その中にカプセル化、またはそれらでコーティングされておらず；ポリマー（または生体適合性ポリマー）、タンパク質、またはアルブミンはタキサンまたはパクリタキセルナノ粒子の表面上に吸収または吸着されていない。いくつかの態様において、組成物はポリマーまたは生体適合性ポリマーなしである/含まない。いくつかの態様において、組成物はタンパク質なしである/含まない。本発明のいくつかの局面において、組成物はアルブミンなしである/含まない。

30

【 0 0 5 3 】

パクリタキセルナノ粒子またはドセタキセルナノ粒子を含むタキサンナノ粒子は、0.01ミクロン～1.5ミクロン、または0.01ミクロン～1ミクロン未満、または0.01ミクロン～1ミクロン、または0.1ミクロン～1.5ミクロン、または0.1ミクロン～1.2ミクロン、または0.1ミクロン～1ミクロン未満、または0.1ミクロン～1ミクロン、または0.2ミクロン～1.5ミクロン、または0.2ミクロン～1.2ミクロン、または0.2ミクロン～1ミクロン未満、ま

40

50

たは0.2ミクロン～1ミクロン、または0.4ミクロン～1.5ミクロン、または0.4ミクロン～1.2ミクロン、または0.4ミクロン～1ミクロン未満、または0.4ミクロン～1ミクロン、または0.6ミクロン～1.5ミクロン、または0.6ミクロン～1.2ミクロン、または0.6～1ミクロン未満、または0.6ミクロン～1ミクロンの平均粒径（個数基準）を有し得る。

【0054】

様々な態様において、タキサンまたはパクリタキセルナノ粒子は、そのすべてが参照により本明細書に組み入れられる米国特許US 5874029、US 5833891、US 6113795、US 7744923、US 8778181、US公開公報US 2014/0296140、および国際特許出願PCT/US16/35993に開示される、超臨界二酸化炭素粒径減少法（「圧縮貯溶媒による析出法」または「PCA」としても公知）によって作製する。

10

【0055】

超臨界二酸化炭素粒径減少法において、超臨界二酸化炭素（貯溶媒）および溶媒、例えば、アセトンまたはエタノールを用いて、十分に特徴付けられた粒径分布内でコーティングなしのタキサンナノ粒子を生成する。二酸化炭素およびアセトンを処理中に除去し（最大0.5%の残存溶媒が残りうる）、約200nm～約800nmの範囲のサイズのタキサンナノ粒子粉末を得る。安定性試験は、粉末が制御された室温（25 /60%相対湿度）で最大59ヶ月まで、および促進条件下（40 /75%相対湿度）で最大6ヶ月まで保存した場合に、バイアル剤形で安定であることを示す。

【0056】

様々な超臨界二酸化炭素粒径減少法によって產生したタキサンナノ粒子は、物理的嵌入または粉碎、例えば、湿式もしくは乾式製粉、微粒化、粉碎、微細化、顕微溶液化、または微粉碎を用いる通常の粒径減少法によって產生したタキサンナノ粒子に比べて、特有の物理的特徴を有し得る。参照により本明細書に組み入れられる国際特許出願PCT/US16/35993に開示されるとおり、そのような特有の特徴には、国際特許出願PCT/US16/35993に記載され、以下に記載する、超臨界二酸化炭素粒径減少法によって產生されるタキサン（パクリタキセルおよびドセタキセル）ナノ粒子の $0.05\text{g}/\text{cm}^3$ ～ $0.15\text{g}/\text{cm}^3$ の間の容積密度（タッピングなし）および少なくとも $18\text{m}^2/\text{g}$ の比表面積（SSA）が含まれる。この容積密度の範囲は通常の手段によって產生したタキサン粒子の容積密度よりも一般に低く、SSAは通常の手段によって產生したタキサン粒子のSSAよりも一般に高い。これらの特有の特徴は、通常の手段によって產生したタキサン類に比べて、水/メタノール媒質中の溶解率の有意な増大をもたらす。本明細書において用いられる「比表面積（SSA）」は、以下の方法によるブルナウアー-エメット-テラー（「BET」）吸着等温式により測定した、タキサン質量単位あたりのタキサンナノ粒子の全表面積である：分析物の200～300mgの間の既知の質量を30mLの試料チューブに加える。次いで、充填したチューブをPorous Materials Inc. SORPTOMETER（登録商標）、モデルBET-202Aに固定する。次いで、自動試験をBETWIN（登録商標）ソフトウェアパッケージを用いて実施し、続いて各試料の表面積を計算する。容積密度測定は、タキサンナノ粒子をメスシリンダーにタッピングせずに室温で加え、質量および容積を測定し、容積密度を計算することによって実施することができる。

20

30

【0057】

国際特許出願PCT/US16/35993に開示されるとおり、5mmのボールサイズを用いるDeco-PB M-V-0.41ボールミル中、室温、600RPMで60分間、パクリタキセルを製粉することにより產生したパクリタキセルナノ粒子について、試験により $15.0\text{m}^2/\text{g}$ のSSAおよび $0.31\text{g}/\text{cm}^3$ の容積密度が示された。同様にPCT/US16/35993に開示される、パクリタキセルナノ粒子の1つのロットは、以下の方法を用いて超臨界二酸化炭素法により產生した場合、 $37.7\text{m}^2/\text{g}$ のSSAおよび $0.085\text{g}/\text{cm}^3$ の容積密度を有した：パクリタキセルの65mg/mlの溶液をアセトン中で調製した。BETE MicroWhirl（登録商標）噴霧ノズル（BETE Fog Nozzle, Inc.）および超音波プローブ（Qsonica、モデル番号Q700）を結晶化チャンバー内に約8mm離して設置した。約100nmの孔を有するステンレススチール製メッシュフィルターを結晶化チャンバーに取り付けて、析出したパクリタキセルナノ粒子を回収した。超臨界二酸化炭素を製造機器の結晶化チャンバー内に加え、約38 、流速24kg/時間でおよそ1200psiとした。超音波プロ

40

50

ープを20kHzの周波数で全出力電力の60%に調節した。パクリタキセルを含むアセトン溶液をノズルから流速4.5mL/分で約36時間ポンプにより噴霧した。前述の超臨界二酸化炭素法によって產生したパクリタキセルナノ粒子のさらなるロットは：22.27m²/g、23.90m²/g、26.19m²/g、30.02m²/g、21.16m²/g、31.70m²/g、32.59m²/g、33.82m²/g、35.90m²/g、38.22m²/g、および38.52m²/gのSSA値を有した。

【 0 0 5 8 】

国際特許出願PCT/US16/35993に開示されるとおり、5mmのボールサイズを用いるDeco-PB M-V-0.41ボールミル中、室温、600RPMで60分間、ドセタキセルを製粉することにより產生したドセタキセルナノ粒子について、試験により15.2m²/gのSSAおよび0.44g/cm³の容積密度が示された。同様にPCT/US16/35993に開示される、ドセタキセルナノ粒子は、以下の方法を用いて超臨界二酸化炭素法により產生した場合、44.2m²/gのSSAおよび0.079g/cm³の容積密度を有した：ドセタキセルの79.32mg/mlの溶液をエタノール中で調製した。ノズルおよび超音波プローブを加圧可能チャンバー内に約9mm離して設置した。約100nmの孔を有するステンレススチール製メッシュフィルターを加圧可能チャンバーに取り付けて、析出したドセタキセルナノ粒子を回収した。超臨界二酸化炭素を製造機器の加圧可能チャンバー内に加え、約38 、流速68s1pmでおよそ1200psiとした。超音波プローブを20kHzの周波数で全出力電力の60%に調節した。ドセタキセルを含むエタノール溶液をノズルから流速2mL/分で約95分間ポンプにより噴霧した。次いで、混合物をポンプによりステンレススチール製メッシュフィルターを通過させる間に、析出したドセタキセル凝集体および粒子を超臨界二酸化炭素から回収した。ドセタキセルのナノ粒子を含むフィルターを開け、得られた生成物をフィルターから回収した。

【 0 0 5 9 】

国際特許出願PCT/US16/35993に開示されるとおり、溶解試験により、国際特許出願PCT/US16/35993に記載の超臨界二酸化炭素法によって作製したパクリタキセルおよびドセタキセルナノ粒子では、5mmのボールサイズを用いるDeco-PBM-V-0.41ボールミルを用いて、室温、600RPMで60分間、パクリタキセルおよびドセタキセルを製粉することにより作製したパクリタキセルおよびドセタキセルナノ粒子に比べて、メタノール/水媒質中の溶解率増大が示された。溶解率を判定するために用いた手段は以下のとおりである。パクリタキセルについて、約50mgの材料を約1.5gの1mmガラスビーズ上に、バイアル中で材料およびビーズを約1時間回転させることにより被覆した。ビーズをステンレススチール製メッシュ容器に移し、37 、pH7の体積比50/50のメタノール/水媒質を含む溶解浴、および75rpmで作動中のUSP装置II（パドル）に入れた。10、20、30、60、および90分の時点で、5mLの一定量を取り出し、0.22 μmフィルターを通してろ過し、UV/VIS分光光度計により227nmで分析した。試料の吸光値を、溶解媒質中で調製した標準溶液の値と比較して、溶解した材料の量を求めた。ドセタキセルについて、約50mgの材料を、37 、pH7の体積比15/85のメタノール/水媒質を含む溶解浴、および75rpmで作動中のUSP装置II（パドル）に直接入れた。5、15、30、60、120および225分の時点で、5mLの一定量を取り出し、0.22 μmフィルターを通してろ過し、UV/VIS分光光度計により232nmで分析した。試料の吸光値を、溶解媒質中で調製した標準溶液の値と比較して、溶解した材料の量を求めた。パクリタキセルについて、超臨界二酸化炭素法により作製したナノ粒子の30分間に溶解した溶解率は47%であったのに対し、製粉により作製したナノ粒子の30分間に溶解した溶解率は32%であった。ドセタキセルについて、超臨界二酸化炭素法により作製したナノ粒子の30分間に溶解した溶解率は27%であったのに対し、製粉により作製したナノ粒子の30分間に溶解した溶解率は9%であった。

【 0 0 6 0 】

いくつかの態様において、パクリタキセルナノ粒子は、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、少なくとも30、少なくとも31、少なくとも32、少なくとも33、少なくとも34、または少なくとも35m²/gのSSAを有する。他の態様において、パクリタキセルナノ粒子は、18m²/g～50m²/g、または20m²/g

10

20

30

40

50

~50m²/g、または22m²/g~50m²/g、または25m²/~50m²/g、または30m²/g~50m²/g、または18m²/g~45m²/g、または20m²/g~45m²/g、または22m²/g~45m²/g、または25m²/g~45m²/g、または30m²/g~45m²/g、または18m²/g~40m²/g、または20m²/g~40m²/g、または22m²/g~40m²/g、または25m²/~40m²/g、または30m²/g~40m²/gのSSAを有する。

【0061】

いくつかの態様において、パクリタキセルナノ粒子は、0.05g/cm³~0.15g/cm³、または0.05g/cm³~0.20g/cm³の容積密度(タッピングなし)を有する。

【0062】

いくつかの態様において、パクリタキセルナノ粒子は、75RPM、37、およびpH7で作動中のUSP IIパドル装置中、体積比50%メタノール/50%水の溶液中、30分以下で溶解して少なくとも40重量%の溶解率を有する。

10

【0063】

いくつかの態様において、ドセタキセルナノ粒子は、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも21、少なくとも22、少なくとも23、少なくとも24、少なくとも25、少なくとも26、少なくとも27、少なくとも28、少なくとも29、少なくとも30、少なくとも31、少なくとも32、少なくとも33、少なくとも34、少なくとも35、少なくとも36、少なくとも37、少なくとも38、少なくとも39、少なくとも40、少なくとも41、または少なくとも42m²/gのSSAを有する。他の態様において、ドセタキセルナノ粒子は、18m²/g~60m²/g、または22m²/g~60m²/g、または25m²/~60m²/g、または30m²/g~60m²/g、または40m²/g~60m²/g、または18m²/g~50m²/g、または22m²/g~50m²/g、または25m²/~50m²/g、または30m²/g~50m²/g、または40m²/g~50m²/gのSSAを有する。

20

【0064】

いくつかの態様において、ドセタキセルナノ粒子は、0.05g/cm³~0.15g/cm³の容積密度(タッピングなし)を有する。

【0065】

いくつかの態様において、ドセタキセルナノ粒子は、75RPM、37、およびpH7で作動中のUSP IIパドル装置中、体積比15%メタノール/85%水の溶液中、30分以下で溶解して少なくとも20重量%の溶解率を有する。

【0066】

パクリタキセルナノ粒子結晶は水または生理食塩溶液の懸濁液中で経時的に成長して大きい針状結晶を形成する傾向を有することが判明した。結晶成長試験を行い、結果を以下の実施例2の表2に示す。ナノ粒子結晶は疎水性材料中では成長しないことが判明した。同様に、かつ驚くことに、ナノ粒子結晶は塩化ベンザルコニウム、CARBOPOL ULTREZ 10、またはポロキサマー407の水性溶液中で成長しなかった。

30

【0067】

B. 疎水性担体

本発明の疎水性担体は、植物、動物、パラフィン系、および/または合成由来原料からの物質を含むことができる。疎水性担体は組成物の連続相である。様々な態様において、疎水性担体は非極性および/または不揮発性である。非限定例には、脂肪、バター、グリース、ワックス、溶媒、および油；鉱油；植物油；ワセリン；水不溶性有機エステルおよびトリグリセリド；ならびにフッ化化合物が含まれる。疎水性担体は、ジメチコンなどのシリコーン材料も含み得る。

40

【0068】

植物由来材料には、ラッカセイ(ピーナツ)油、バルサムペルー油、カルナウバロウ、カンデリラロウ、ヒマシ油、硬化ヒマシ油、カカオ脂、ヤシ油、トウモロコシ油、綿実油、ホホバ油、マカダミア種子油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジワックス、パーム核油、ナタネ油、ベニバナ油、ゴマ種子油、シアバター、ダイズ油、ヒマワリ種子油、ティーツリー油、植物油、および硬化植物油が含まれるが、それらに限定されない。

【0069】

動物由来材料の非限定例には、蜜蠟(黄蠟および白蠟)、タラ肝油、エミュー油、ラ-

50

ド、ミンク油、サメ肝油、スクアラン、スクアレン、および獸脂が含まれる。パラフィン系材料の非限定例には、イソパラフィン、微結晶ワックス、重鉛油、軽鉛油、オゾケライト、ワセリン、白色ワセリン、およびパラフィンワックスが含まれる。

【0070】

有機エステルおよびトリグリセリドの非限定例には、安息香酸C12-15アルキル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、中鎖トリグリセリド、モノおよびジグリセリド、トリラウリン、ならびにトリヒドロキシステアリンが含まれる。

【0071】

フッ化化合物の非限定例は、Solvay Specialty Polymersから市販されているFOMBLIN(登録商標)HC04などの、パーフルオロポリエーテル(PFPE)である。

10

【0072】

本発明の疎水性担体は、薬剤等級の疎水性物質を含み得る。本発明の様々な態様において、疎水性担体はワセリン、鉛油、もしくはパラフィン、またはそれらの混合物を含む。いくつかの態様において、鉛油は重鉛油である。

【0073】

いくつかの態様において、組成物中の疎水性担体の濃度は、全組成物重量の10重量%よりも高い。他の態様において、組成物中の疎水性担体の濃度は、全組成物重量の15重量%よりも高い、または20重量%よりも高い、または25重量%よりも高い、または30重量%よりも高い、または35重量%よりも高い、または40重量%よりも高い、または45重量%よりも高い、または50重量%よりも高い、または55重量%よりも高い、または60重量%よりも高い、または65重量%よりも高い、または70重量%よりも高い、または75重量%よりも高い、または80重量%よりも高い、または82重量%よりも高い、または85重量%よりも高い、または87重量%よりも高い、または90重量%よりも高い。他の態様において、組成物中の疎水性担体の濃度は、全組成物重量の10重量%よりも高い~95重量%である。他の態様において、組成物中の疎水性担体の濃度は、全組成物重量の11重量%~95重量%、または12重量%~95重量%、または13重量%~95重量%、または14重量%~95重量%、または15重量%~95重量%、または16重量%~95重量%、または17重量%~95重量%、または18重量%~95重量%、または19重量%~95重量%、または20重量%~95重量%である。

20

【0074】

(i) ワセリン

30

ワセリンは、石油から得られる半固体飽和炭化水素の精製混合物で、濃い琥珀色~淡黄色までばらつく。白色ワセリンは完全またはほぼ脱色され、クリーム色~純白までばらつく。ワセリンは異なる融点、粘度、および稠度特性で入手可能である。ワセリンは抗酸化剤などの安定化剤を含んでもよい。ワセリンの薬剤等級にはワセリンUSPおよび白色ワセリンUSPが含まれる。

【0075】

様々なワセリンが商標:ULTIMA、SUPER、SNOW、REGENT、LILY、CREAM、ROYAL、BLOND、およびAMBERとしてPenreco Corporationから市販されている。様々な等級のワセリンも商標:ALBA、SUPER WHITE PROTOPET、SUPER WHITE FONOLINE、WHITE PROTOPET 1S、WHITE PROTOPET 2L、WHITE PROTOPET 3C、WHITE FONOLINE、PERFECTA、YELLOW PROTOPET 2A、YELLOW FONOLINE、PROTOLINE、SONOJELL #4、SONOJELL #9、MINERAL JELLY #10、MINERAL JELLY #14、MINERAL JELLY #17、およびCARNATION TROUGH GREASEとしてSonneborn Corporationから市販されている。ワセリンはSpectrum Chemical Mfg. Corp.からも入手可能である。

40

【0076】

(ii) 鉛油

鉛油は、石油から得られる液体炭化水素の混合物である。鉛油は、軽鉛油、重鉛油、および超重鉛油などの、様々な粘性等級で入手可能である。軽鉛油は、40°で33.5センチストーク以下の動粘度を有する。重鉛油は、40°で34.5センチストーク以上の動粘度を有する。鉛油は適切な安定化剤を含んでもよい。鉛油の薬剤等級には、重鉛油である鉛油USP

50

、および軽鉱油である軽鉱油NFが含まれる。鉱油はDRAKEOLなる商標でPenreco Corporationから、ならびにBENOL、BLANDOL、BRITOL、CARNATION、ERVOL、GLORIA、KAYDOL、KLEAROL、PROTOL、およびRUDOLなる商標でSonneborn Corporationから市販されている。鉱油はSpectrum Chemical Mfg. Corp.からも市販されている。

【0077】

(iii) パラフィンワックス

パラフィンワックスは、石油から得られる固体炭化水素の精製混合物である。一酸化炭素および水素からフィッシャー・トロプシュ法によって合成的に誘導してもよく、これらはパラフィン炭化水素の混合物へと触媒的に変換される。パラフィンワックスは抗酸化剤を含んでもよい。パラフィンワックスの薬剤等級には、パラフィンNFおよび合成パラフィンNFが含まれる。パラフィンワックスはSpectrum Chemical Mfg. Corp.、Koster Keunen, Inc.およびFrank B. Ross, Inc.から市販されている。

【0078】

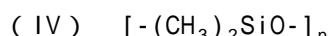
C. 振発性シリコーン油

振発性シリコーン油は、振発性シリコーンオイルとしても公知で、環式または直鎖であり得る振発性液体ポリシロキサンである。これらは室温で液体である。直鎖振発性シリコーン油には、ポリジメチルシロキサン、ヘキサメチルジシロキサンおよびオクタメチルトリシロキサンが含まれ、それぞれDOW CORNING Q7-9180 Silicone Fluid 0.65 cStおよびDOW CORNING Q7-9180 Silicone Fluid 1.0 cStなる商標でDow Corningから市販されている。環式振発性シリコーン油は一般にはシクロメチコンとして公知である。

【0079】

(i) シクロメチコン

シクロメチコンは、式(IV)の反復単位、またはそれらの混合物を含む、完全にメチル化された環式シロキサンである：



式中、nは3、4、5、6、または7である。シクロメチコンは透明、無色の振発性液体シリコーン油である。シクロメチコンは皮膚軟化特性を有し、皮膚上での脂っこい感触を減じることにより油性製品の触感を改善するのに役立つ。薬剤等級のシクロメチコンには、シクロメチコンNFが含まれる。シクロメチコンNFは式(IV)またはそれらの混合物で表され、式中nは4(シクロテトラシロキサン)、5(シクロペンタシロキサン)、または6(シクロヘキサシロキサン)である。シクロペンタシロキサンは、デカメチルシリコペンタシロキサン、シクロメチコンD5、またはシクロメチコン5としても公知で、nが5である(ペントマー)式(IV)で表されるシクロメチコンであるが、少量(一般には1%未満)の1つまたは複数の他の環式鎖長シクロメチコンを含み得る。シクロペンタシロキサンはシクロメチコンNFとして薬剤等級で入手可能である。シクロメチコンはDOW CORNING ST-Cyclomethicone 5-NF、DOW CORNING ST-Cyclomethicone 56-NF、およびXIAMETER PMX-0245なる商標でDow Corningから市販されている。Spectrum Chemical Mfg. Corp.からも市販されている。シクロペンタシロキサンは25°Cで約20~約27Paの蒸気圧を有する。

【0080】

1つの態様において、組成物中のシクロメチコンの濃度は25重量%未満である。もう1つの態様において、組成物中のシクロメチコンは5~24重量%の濃度である。もう1つの態様において、シクロメチコンの濃度は5~20重量%である。もう1つの態様において、シクロメチコンは5~18重量%の濃度である。もう1つの態様において、シクロメチコンの濃度は13重量%である。様々な態様において、シクロメチコンの濃度は全組成物重量の5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、もしくは24重量%またはその中で誘導可能な任意のパーセンテージであり得る。1つの態様において、シクロメチコンはシクロペンタシロキサンである。

【0081】

D. 水性組成物

10

20

30

40

50

本発明の水性組成物は、水難溶性薬物ナノ粒子および水性担体を含む。水性製剤は水性担体中の薬物ナノ粒子の分散系である。薬物ナノ粒子は水性担体中に完全に分散、部分的に分散、および部分的に溶解し得るが、完全に溶解することはない。

【0082】

パクリタキセルナノ粒子などの、水難溶性薬物ナノ粒子結晶は、水中および水性担体中で急速に成長することが観察された。多くの場合、成長は室温でわずか3日、いくつかの場合には24時間で観察された。結晶の多くは針状の形状で、長さが5μmよりも大きかった。実施例2において試験を実施し、結果を表2に示す。驚くことに、薬物ナノ粒子結晶の成長は、処理中にポロキサマー407、四級アンモニウム化合物、または架橋アクリル酸ポリマーを水性担体に加えることにより阻害された。ポロキサマー188を加えても、ナノ粒子結晶の成長を阻害しなかった。 10

【0083】

薬物ナノ粒子結晶を含む水性担体中の四級アンモニウム化合物、もしくは架橋アクリル酸ポリマー、またはそれらの混合物の存在は経時的なナノ粒子結晶の成長を防止することも観察された。実施例8において試験を実施して、結果を表11に示し、ポロキサマー407、四級アンモニウム化合物、もしくは架橋アクリル酸ポリマー、またはそれらの混合物を含む水性組成物中の水難溶性薬物ナノ粒子(パクリタキセル)の平均粒径は、水性組成物を室温で6ヶ月間保存した場合に、初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはないことを明らかにした。いくつかの態様において、水性担体；複数の水難溶性薬物ナノ粒子；および四級アンモニウム化合物、もしくは架橋アクリル酸ポリマー、またはそれらの混合物を含む水性組成物であって、薬物ナノ粒子の平均粒径が0.1ミクロン～1.5ミクロン(個数基準)または0.01ミクロン～1.5ミクロン(個数基準)であり、かつ薬物ナノ粒子の平均粒径は、組成物を室温で少なくとも6ヶ月間保存した場合に、初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはない組成物を開示する。他の態様において、組成物はポロキサマー407をさらに含む。 20

【0084】

本発明の1つの局面において、薬物ナノ粒子、水性担体、およびポロキサマー407、四級アンモニウム化合物、もしくは架橋アクリル酸ポリマー、またはそれらの混合物を含む組成物を開示する。驚くことに、ポロキサマー407、四級アンモニウム化合物、または架橋アクリル酸ポリマーを加えると、水性担体中の薬物ナノ粒子の結晶成長を阻害することが判明した。本発明の水性組成物は、局所、注射用、(IV)注入、または経口液体剤形に適している。1つの態様において、結晶成長を阻害するための添加剤はポロキサマー407である。様々な態様において、四級アンモニウム化合物は結晶成長を阻害するための添加剤であり、塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムである。他の態様において、四級アンモニウム化合物は塩化ベンザルコニウムである。他の態様において、架橋アクリル酸ポリマーは結晶成長を阻害するための添加剤であり、カルボマーである。 30

【0085】

本発明の1つの局面において、組成物は、(IV)注入を含む注射送達に適した水性担体中にポロキサマー407および薬物ナノ粒子を含む。いくつかの態様において、薬物ナノ粒子はタキサンナノ粒子である。様々な態様において、タキサンナノ粒子はドセタキセルナノ粒子、パクリタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である。 40

【0086】

本発明のもう1つの局面において、組成物は、(IV)注入を含む注射送達に適した水性担体中に四級アンモニウム化合物および薬物ナノ粒子を含む。いくつかの態様において、薬物ナノ粒子はタキサンナノ粒子である。様々な態様において、タキサンナノ粒子はドセタキセルナノ粒子、パクリタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である。他の態様において、四級アンモニウム化合物は塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムである。

【0087】

本発明の1つの局面において、水性担体中の水難溶性結晶性薬物ナノ粒子の分散系の成

10

20

30

40

50

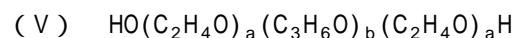
長を阻害する方法であって、処理中にポロキサマー407、四級アンモニウム化合物、もしくは架橋アクリル酸ポリマー、またはそれらの混合物を水性担体に加える段階を含み、薬物ナノ粒子の平均粒径が0.1ミクロン～1.5ミクロン（個数基準）または0.01ミクロン～1.5ミクロン（個数基準）である、方法を開示する。いくつかの態様において、四級アンモニウム化合物は塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムである。いくつかの態様において、架橋アクリル酸ポリマーはカルボマーである。いくつかの態様において、薬物ナノ粒子はタキサンナノ粒子である。他の態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である。さらに他の態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子である。

【0088】

10

(i) ポロキサマー407

ポロキサマー407は、一般式 (V) のエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの固体、親水性、非イオン性、合成ブロックコポリマーである



式中、aは101であり、かつbは56である。ポロキサマー407は9840～14600の平均分子量を有する。「ポロキサマー」なる用語は、コポリマーの一般名である。ポロキサマーは、様々な物理的形状および様々な平均分子量を有するいくつかの型で入手可能である。それぞれ具体的なポロキサマーの型は、一般名「ポロキサマー」と、それに続く3桁の数字で特定され、その最初の2桁は100をかけるとコポリマーのポリオキシプロピレン部分のおおよその平均分子量に対応し；3桁目は10をかけるとポリオキシエチレン部分の重量パーセンテージに対応する。ポロキサマーは薬剤、化粧品、および工業等級で入手可能である。薬剤等級のポロキサマーは、USP/NFおよび欧州薬局方 (PhEur) などの、認められた薬剤一覧に挙げられている。USP/NFおよびPhEurに従い、適切な抗酸化剤を加えてもよい。ポロキサマー407はPLURONIC(登録商標)F127なる商標でBASFから市販されている。ポロキサマー-188を水性担体に加えても、薬物ナノ粒子の結晶成長を阻害しなかった。ポロキサマー407の適切な濃度は少なくとも2重量%、または0.1～25重量%、または0.1～20重量%、または0.1～15重量%、または0.1～10重量%、または1～10重量%、または2～10重量%、または2～15%重量%、または2～20重量%、または2～25重量%である。

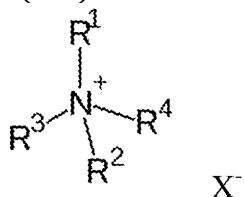
20

【0089】

(ii) 四級アンモニウム化合物

30

四級アンモニウム化合物（塩を含む）は式 (VI) の正に荷電した四置換窒素誘導体である



ここでR¹、R²、R³、およびR⁴は同じでも、異なっていてもよいが、水素ではあり得ない。X⁻は塩素イオンなどの典型的アニオンを表す。適切な四級アンモニウム化合物には塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムが含まれる。塩化ベンザルコニウムは100%粉末または50%水溶液で市販されている。四級アンモニウム化合物の他の例は、参照により本明細書に組み入れられるInternational Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 12th edition, 2008に開示されている。四級アンモニウム化合物の適切な濃度は少なくとも0.05重量%、または少なくとも0.1重量%、または少なくとも1重量%、または少なくとも2重量%、または0.05～5重量%、または0.1～5重量%、または1～5重量%、または2～5重量%である。

40

【0090】

(iii) 架橋アクリル酸ポリマー

架橋アクリル酸ポリマーは、ポリアルケニルポリエーテルと架橋したアクリル酸の高分

50

子量ホモおよびコポリマーである。適切な架橋アクリル酸ポリマーにはカルボマー (INCI名)、アクリレートコポリマー (INCI名)、アクリレート/C10-30アルキルアクリレートクロスポリマー (INCI名)、アクリレートクロスポリマー-4 (INCI名)、およびポリアクリレート-1クロスポリマー (INCI名) が含まれる。前述のポリマーはすべてCARBOPOL(登録商標)なる商標でLubrizol Corporationから市販されている。Lubrizol Corporationから入手可能なカルボマーの例には、CARBOPOL 934、CARBOPOL 934P、CARBOPOL 940、CARBOPOL 980、CARBOPOL 941、CARBOPOL 981、CARBOPOL 2984、CARBOPOL 5984、CARBOPOL SILK 100、CARBOPOL ETD 2050、ULTREZ 10、およびULTREZ 30が含まれる。Lubrizol Corporationから入手可能なアクリレートコポリマーの例には、CARBOPOL AQUA SF-1、およびCARBOPOL AQUA SF-1 OSが含まれる。Lubrizol Corporationから入手可能なアクリレート/C10-30アルキルアクリレートクロスポリマーには、CARBOPOL ULTREZ 20、CARBOPOL ULTREZ 21、CARBOPOL ETD 2020、CARBOPOL 1342、CARBOPOL1382、およびCARBOPOL SC-200が含まれる。アクリレートクロスポリマー-4の例はCARBOPOL AQUA SF-2である。ポリアクリレート-1クロスポリマーの例はCARBOPOL AQUA CCである。架橋アクリル酸ポリマーの適切な濃度は少なくとも0.1重量%、または0.5重量%、または0.1~5重量%、または0.5~5重量%である。

【0091】

E. 追加の成分および補助剤

本発明の組成物は、薬学的組成物中での使用に適した機能的成分をさらに含むことができる。非限定例には、吸収剤、酸性化剤、抗菌剤、抗酸化剤、結合剤、殺生物剤、緩衝化剤、充填剤、結晶成長阻害剤、キレート化剤、着色料、脱臭剤、乳濁液安定化剤、フィルム形成剤、香料、湿潤剤、溶菌剤、酵素薬剤、不透明化剤、酸化剤、pH調節剤、可塑剤、保存剤、還元剤、軟化皮膚調整剤、湿潤化皮膚調整剤、保湿剤、界面活性剤、乳化剤、清潔剤、発泡剤、ヒドロトープ (hydrotope)、溶媒、懸濁化剤、粘性制御剤 (レオロジー調節剤)、粘性増加剤 (増粘剤)、および噴射剤が含まれる。本明細書に記載の機能的成分の一覧表およびモノグラフは、参照により本明細書に組み入れられるThe International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook (INCI), 12th Edition, 2008に開示されている。

【0092】

本発明の組成物は、局所使用に適したさらなる薬学的活性成分、美容的活性成分、および獣医学的作用物質をさらに含むことができる。

【0093】

本発明の疎水性組成物は追加の浸透増強剤をさらに含み得るが、疎水性担体および1つまたは複数の揮発性シリコーン油を含む疎水性組成物中の薬物ナノ粒子の皮膚浸透 (すなわち、皮膚の表皮および真皮部分の中への) を増大させるために、追加の浸透増強剤を含む必要はないことが判明した。事実、皮膚浸透増強剤を加えても疎水性組成物の皮膚浸透にほとんど、またはまったく効果がなかった。

【0094】

「浸透増強剤」なる用語は、皮膚を通しての薬物吸収を促進する化合物または材料または物質を記載するために用いられている。これらの化合物または材料または物質は、皮膚の透過性に対する直接の効果を有し得、または浸透物質の熱力学的活性を高めることにより経皮吸収を増大させ、それにより拡散種の有効な逃散傾向および濃度勾配を高め得る。これらの増強剤の主な効果は、角質層の水和度を高めるか、またはそのリポタンパク質マトリックスを破壊するかのいずれかであり、いずれの場合も正味の結果は薬物 (浸透物質) 拡散に対する抵抗性の低下である (Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed.)。

【0095】

皮膚浸透増強剤の非限定例には、オレイルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、およびTRANSCUTOL Pなる商標で入手可能なジエチレングリコールモノエチルエーテル (DGME) が含まれる。皮膚浸透増強剤の他の例は、参照により本明細書に組み入れられる "Skin

10

20

30

40

50

Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature'', Osborne, David W., and Henke, Jill J., Pharmaceutical Technology, November 1997において見出すことができる。そのような例には: 脂肪アルコール、例えば、脂肪族アルコール、デカノール、ラウリルアルコール(ドデカノール)、リノレニルアルコール、ネロリドール、1-ノナノール、n-オクタノール、オレイルアルコール、脂肪酸エステル、酢酸ブチル、乳酸セチル、N,N-ジメチルアミノ酢酸デシル、N,N-ジメチルアミノイソプロピオン酸デシル、オレイン酸ジエチレングリコール、セバシン酸ジエチル、コハク酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、N,N-ジメチルアミノ酢酸ドデシル、(N,N-ジメチルアミノ)酪酸ドデシル、N,N-ジメチルアミノイソプロピオン酸ドデシル、2-(ジメチルアミノ)プロピオン酸ドデシル、E0-5-オレイルエステル、酢酸エチル、アセト酢酸エチル、プロピオン酸エチル、グリセリンモノエーテル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、グリセリンモノリノレート、イソステアリン酸イソプロピル、リノレン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル/脂肪酸モノグリセリド組み合わせ、ミリスチン酸イソプロピル/エタノール/L-乳酸(87:10:3)組み合わせ、パルミチン酸イソブロピル、酢酸メチル、カプリン酸メチル、ラウリン酸メチル、プロピオン酸メチル、吉草酸メチル、1-モノカプロイルグリセリン、モノグリセリド(中鎖長)、ニコチンエステル(ベンジル)、酢酸オクチル、N,N-ジメチルアミノ酢酸オクチル、オレイン酸オレイル、n-ペンチルN-アセチルプロリネート、プロピレングリコールモノラウレート、ソルビタンジラウレート、ソルビタンジオレエート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタントリラウレート、ソルビタントリオレエート、スクロースヤシ脂肪エステル混合物、スクロースモノラウレート、スクロースモノオレエート、およびN,N-ジメチルアミノ酢酸テトラデシル; 脂肪酸、例えば、アルカン酸、カプリン酸、二酸、エチルオクタデカン酸、ヘキサン酸、乳酸、ラウリン酸、イノエラジン酸、リノール酸、リノレン酸、ネオデカン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ペラルゴン酸、プロピオン酸、およびバクセン酸; 脂肪アルコールエーテル、例えば、-モノグリセリルエーテル、E0-2-オレイルエーテル、E0-5-オレイルエーテル、E0-10-オレイルエーテル、およびポリグリセリンとアルコールとのエーテル誘導体(1-0-ドデシル-3-0-メチル-2-0-(2',3'-ジヒドロキシプロピル)グリセリン); 生物製剤、例えば、L-アミノ酸、レシチン、リン脂質、サポニン/リン脂質、デオキシコール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、およびタウログリコール酸ナトリウム; 酵素、例えば、酸性ホスファターゼ、カロナーゼ(Ca ionase)、オルゲラーゼ(Orgelase)、パパイン、ホスホリパーゼA-2、ホスホリパーゼC、およびトリアシルグリセロールヒドロラーゼ; アミンおよびアミド、例えば、アセトアミド誘導体、非環式アミド、N-アダマンチルn-アルカンアミド、クロフィブリン酸アミド、N,N-ジドデシルアセトアミド、ジ-2-エチルヘキシルアミン、ジエチルメチルベンズアミド、N,N-ジエチル-m-トルアミド、N,N-ジメチル-m-トルアルニド(toluarnide)、エトミーンS12[ビス-(2-ヒドロキシエチル)オレイルアミン]、ヘキサメチレンラウラミド、ラウリル-アミン(ドデシルアミン)、オクチルアミド、オレイルアミン、不飽和環式尿素、および尿素; 錯化剤、例えば、-および-シクロデキストリン錯体、ヒドロキシブロピルメチルセルロース、リポソーム、ナフタレンジアミドジイミド、ならびにナフタレンジエステルジイミド; 大環状化合物、例えば、大環状ラクトン、ケトン、および無水物(最適には環-16)、ならびに不飽和環式尿素; 伝統的界面活性剤、例えば、ブリッジ30、ブリッジ36T、ブリッジ35、ブリッジ52、ブリッジ56、ブリッジ58、ブリッジ72、ブリッジ76、ブリッジ78、ブリッジ92、ブリッジ96、ブリッジ98、臭化セチルトリメチルアンモニウム、エンピコール(Empicol)ML26/F、HCO-60界面活性剤、ヒドロキシポリエトキシドデカン、イオン性界面活性剤(ROONa、ROSO₃Na、RNH₃Cl、R=8-16)、ラウロイルザルコシン、非イオン性表面活性剤、ノノキシノール、オクトキシノール、フェニルスルホネートCA、ブルロニックF68、ブルロニックF127、ブルロニックL62、ポリオレエート(非イオン性界面活性剤)、レウオパルHV 10、ラウリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム(ドデシル硫酸ナトリウム)、オレイン酸ナトリウム、ソルビタンジラウレート、ソルビタンジオレエート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビ

10

20

30

40

50

タントリラウレート、ソルビタントリオレエート、スパン20、スパン40、スパン85、シンペロニック (Synperonic) NP、トリトンX100、トウイーン20、トウイーン40、トウイーン60、トウイーン80、およびトウイーン85；N-メチルピロリドンおよび関連化合物、例えば、N-シクロヘキシリ-2-ピロリドン、1-ブチル-3-デシル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリキノン (imidazolikinone)、1,5ジメチル-2-ピロリドン、4,4-ジメチル-2-ウンデシル-2-オキサゾリン、1-エチル-2-ピロリドン、1-ヘキシリ-4-メチルオキシカルボニル-2-ピロリドン、1-ヘキシリ-2-ピロリドン、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジノン、3-ヒドロキシ-N-メチル-2-ピロリジノン、1-イソプロピル (Isopropyl) -2-ウンデシル-2-イミダゾリン、1-ラウリル-4-メチルオキシカルボニル (methylloxycarbonyl) -2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、ポリ(N-ビニルピロリドン)、ピログルタミン酸エステル、および2-ピロリドン (2-ピロリジノン)；イオン化合物、例えば、アスコルベート、両性カチオンおよびアニオン、チオグリコール酸カルシウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、3,5-ジヨードサリチル酸ナトリウム、ヨウ化ラウロイルコリン、5-メトキシサリチル酸ナトリウム、モノアルキルリン酸、2-PAMクロリド、4-PAMクロリド (塩化N-メチルピコリニウムの誘導体)、カルボン酸ナトリウム、およびヒアルロン酸ナトリウム；ジメチルスルホキシドおよび関連化合物、例えば、環式スルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド (DMSO)、および2-ヒドロキシウンデシルメチルスルホキシド；溶媒および関連化合物、例えば、アセトン、n-アルカン (7~16の間の鎖長)、シクロヘキシリ-1,1-ジメチルエタノール、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、エタノール、エタノール/d-リモネン組み合わせ、2-エチル-1,3-ヘキサンジオール、エトキシジグリコール (TRANSCUTOL)、グリセリン、グリコール、ラウリルクロリド、リモネン、N-メチルホルムアミド、2-フェニルエタノール、3-フェニル-1-プロパノール、3-フェニル-2-プロパン-1-オール、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノエステル、ポリプロピレングリコール、一級アルコール (トリデカノール)、プロピレングリコール、スクアレン、トリアセチン、トリクロロエタノール、トリフルオロエタノール、トリメチレングリコール、およびキシレン；アゾンおよび関連化合物、例えば、N-アシル-ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-アゼピン、N-アルキル-ジヒドロ-1,4-オキサゼピン-5,7-ジオン、N-アルキルモルホリン-2,3-ジオン、N-アルキルモルホリン-3,5-ジオン、アザシクロアルカン誘導体 (-ケトン、-チオン)、アザシクロアルケノン誘導体、1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン (HPE-101)、N-(2,2-ジヒドロキシエチル)ドデシルアミン、1-ドデカノイルヘキサヒドロ-1-H-アゼピン、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン (アゾンまたはラウロカプラム)、N-ドデシルジエタノールアミン、N-ドデシル-ヘキサヒドロ-2-チオ-1H-アゼピン、N-ドデシル-N-(2-メトキシエチル)アセトアミド、N-ドデシル-N-(2-メトキシエチル)イソブチルアミド、N-ドデシル-ピペリジン-2-チオン、N-ドデシル-2-ピペリジノン、N-ドデシルピロリジン-3,5-ジオン、N-ドデシルピロリジン-2-チオン、N-ドデシル-2-ピロリドン、1-ファメシルアザシクロヘプタン-2-オン、1-ファメシルアザシクロペンタン-2-オン、1-ゲラニルアザシクロヘプタン-2-オン、1-ゲラニルアザシクロペンタン-2-オン、ヘキサヒドロ-2-オキソ-アゼピン-1-酢酸エステル、N-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリドン、1-ラウリルアザシクロヘプタン、2-(1-ノニル)-1,3-ジオキソラン、1-N-オクチルアザシクロペンタン-2-オン、N-(1-オキソドデシル)-ヘキサヒドロ-1H-アゼピン、N-(1-オキソドデシル)モルホリン、1-オキソヒドロカルビル-置換アザシクロヘキサン、N-(1-オキソテトラデシル)-ヘキサヒドロ-2-オキソ-1H-アゼピン、およびN-(1-チオドデシル)モルホリン；およびその他、例えば、脂肪族チオール、N,N-ジアルキル-置換アミノ酢酸アルキル、アニス油、抗コリン剤前処理、アスカリドール、二相性基誘導体、ビサボロール、カルダモン油、1-カルボン、アカザ (70% アスカリドール)、アカザ油、1,8シネオール (ユーカリプトール)、タラ肝油 (脂肪酸抽出物)、4-デシルオキサゾリジン-2-オン、ジシクロヘキシリメチルアミンオキシド、ジエチルヘキサデシルホスホネート、ジエチルヘキサデシルホスホルアミデート、N,N-ジメチルドデシルアミン-N-オキシド、4,4-ジメチル (Dimethyl) -2-ウンデシル-2-オキサゾリン、N-ドデカノイル-L-アミノ酸メチルエステル、1,3-ジオキサシクロアルカン (SEPA) 10

20

30

40

50

、ジチオスレイトール、ユーカリプトール(シネオール)、ユーカリ油、オイゲノール、ハーブエキス、ラクタムN-酢酸エステル、N-ヒドロキシエタールアセトアミド、2-ヒドロキシ-3-オレオイルオキシ-1-ピログルタミルオキシプロパン、メントール、メントン、モルホリン誘導体、N-オキシド、ネロリドール、オクチル-^{-D}-(チオ)グルコピラノシド、オキサゾリジノン、ピペラジン誘導体、極性脂質、ポリジメチルシロキサン(Polydimethylsiloxanes)、ポリ[2-(メチルスルフィニル)エチルアクリレート]、ポリロタキサン、ポリビニルベンジルジメチルアルキルアンモニウムクロリド、ポリ(N-ビニル-N-メチルアセトアミド)、ピログルタミン酸ナトリウム、テルペンおよびアザシクロ環化合物、ビタミンE(γ-トコフェロール)、ならびにイランイラン油が含まれる。上に示していない浸透増強剤のさらなる例は、「Handbook of Pharmaceutical Excipients」, Fifth edition 10において見出すことができ、グリコフロール、ラノリン、軽鉱油、ミリスチン酸、ポリオキシエチレンアルキエーテル(alky ethers)、およびチモールが含まれる。

【0096】

本発明の疎水性組成物はアルコールをさらに含み得るが、組成物はアルコール、またはC₁～C₅脂肪族アルコールを含む必要はない。本発明のいくつかの局面において、組成物はC₁～C₅脂肪族アルコールなしである/含まない。

【0097】

本発明の疎水性組成物は追加の揮発性溶媒をさらに含み得るが、疎水性組成物は追加の揮発性溶媒を含む必要はない。揮発性溶媒は「一時的(fugitive)」溶媒としても公知である。揮発性溶媒の非限定例には、揮発性C₁～C₄脂肪族アルコールなどの揮発性アルコール；およびアセトンなどの揮発性C₁～C₄脂肪族ケトンが含まれる。本発明のいくつかの局面において、組成物はC₁～C₄脂肪族ケトンなしである/含まない。 20

【0098】

本発明の疎水性組成物は界面活性剤をさらに含み得るが、疎水性組成物は界面活性剤を含む必要はない。「界面活性剤」または「表面活性剤」なる用語は、水の表面張力を低下させる、または2つの非混和性物質間の界面張力を低減させる能力を示す、化合物または材料または物質を意味し、アニオン性、カチオン性、非イオン性、両性、および/またはリン脂質界面活性剤が含まれる。界面活性剤の非限定例は、参照により本明細書に組み入れられるMcCutcheon's Emulsifiers & Detergents, 2001 North American Editionおよび参照により本明細書に組み入れられるInternational Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook (INCI), 12th Edition, 2008において見出すことができる。そのような例には、下記が含まれるが、それらに限定されない：ブロックポリマー、例えば、ポロキサマ-124；エトキシル化アルコール、例えば、セテス-2、セテアレス-20、ラウレス-3；エトキシル化脂肪エステルおよび油、例えば、PEG-40硬化ヒマシ油、PEG-36ヒマシ油、PEG-150ジステアレート；グリセロールエステル、例えば、ポリグリセリル-3ジイソステアレート、グリセリルステアレート；グリコールエステル、PEG-12ジオレエート、LEXEMUL P；リン酸エステル、例えば、リン酸セチル；ポリマー界面活性剤、例えば、PVM/MAコポリマー、PVM/MAコポリマー、アクリレート/C10-30アルキルアクリレートクロスポリマー；四級界面活性剤、例えば、セトリモニウムクロリド；シリコーン系界面活性剤、例えば、PEG/PPG-20/6ジメチコン；ソルビタン誘導体、例えば、ソルビタンステアレート、ポリソルベート80；スクロースおよびグルコースエステルおよび誘導体、例えば、PEG-20メチルグルコースセスキステアレート；およびアルコールの硫酸塩、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム。より一般的には、界面活性剤は、アニオン性、カチオン性、非イオン性、または両性などの、それらのイオン型によって分類することができる。これらは、ブロックポリマー、エトキシル化アルコール、エトキシル化脂肪エステルおよび油、グリセロールエステル、グリコールエステル、リン酸エステル、ポリマー界面活性剤、四級界面活性剤、シリコーン系界面活性剤、ソルビタン誘導体、スクロースおよびグルコースエステルおよび誘導体、ならびにアルコールの硫酸塩などの、それらの化学構造によって分類することもできる。 30

【0099】

10

20

30

40

50

F. 製造

本発明の組成物は、局所、注射用、および経口液体製品を含む薬学的製品を製造するための、当技術分野において公知の方法および機器によって製造してもよい。そのような方法には、機械的混合機、溶解機、分散機、ホモジナイザー、および製粉機の使用が含まれるが、それらに限定されない。非限定例には、LIGHTNINGプロペラミキサー、COWLES溶解機、IKA ULTRA TURRAX分散機、SILVERSONホモジナイザー、LEE逆回転サイドスクラッピング(side-scrapping)混合機、インラインおよびインタンク回転固定子ホモジナイザー、2-ホール製粉機、軟膏ミル、および回転固定子ミルが含まれる。回転サイドスクラッピング混合機およびインタンクホモジナイザーを有する「オールインワン」真空混合システムを用いてもよい。そのような混合機には、OLSA混合機、FRYMA-KORUMA混合機、およびLEE TR I-MIX TURBO-SHEARケトルが含まれるが、それらに限定されない。本発明の組成物は、研究用混合機器を用いての研究用小規模バッチから本格的生産バッチまでで製造することができる。

【0100】

II. 増強された局所送達法

本発明の1つの局面において、連続疎水性担体、1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子を含む疎水性組成物を皮膚の表面に適用する段階を含む、薬物ナノ粒子の皮膚中への浸透を増強する方法を開示する。様々な態様において、疎水性担体は非極性および/または不揮発性である。いくつかの態様において、疎水性担体は炭化水素を含む。他の態様において、疎水性担体はワセリン、鉛油、およびパラフィンを含む。いくつかの態様において、鉛油は重鉛油である。いくつかの態様において、ヒト死体皮膚を用い、インビトロのフランツ拡散セル(FDC)システムにより決定して、組成物製剤中の揮発性シリコーン油の濃度は、揮発性シリコーン油なしの製剤に比べて、薬物ナノ粒子の皮膚浸透を増強するのに有効な量である。適切なインビトロフランツ拡散セルシステムは、以下の実施例9に記載する。いくつかの態様において、1つまたは複数の揮発性シリコーン油は、5~24重量%の濃度である。他の態様において、1つまたは複数の揮発性シリコーン油の濃度は5~20重量%である。他の態様において、1つまたは複数の揮発性シリコーン油は、5~18重量%の濃度である。さらに他の態様において、1つまたは複数の揮発性シリコーン油の濃度は13重量%である。様々な態様において、1つまたは複数の揮発性シリコーン油の濃度は、全組成物重量の5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、もしくは24重量%またはその中で誘導可能な任意のパーセンテージであり得る。様々な態様において、1つまたは複数の揮発性シリコーン油はシクロメチコンである。他の態様において、シクロメチコンはシクロペンタシロキサンである。いくつかの態様において、疎水性組成物は追加の浸透増強剤を含まない。他の態様において、疎水性組成物は追加の揮発性溶媒を含まない。さらに他の態様において、疎水性組成物は界面活性剤を含まない。他の態様において、疎水性組成物はアルコールまたはC₁~C₅脂肪族アルコールなしである/含まない。いくつかの態様において、薬物は水難溶性薬物である。様々な態様において、薬物はタキサンであり、パクリタキセル、ドセタキセル、またはカバジタキセルであり得る。いくつかの態様において、皮膚は罹患皮膚である。他の態様において、罹患皮膚は乾癬の皮膚である。いくつかの態様において、疎水性組成物は無水である。他の態様において、疎水性組成物は無菌である。他の態様において、疎水性組成物は非滅菌である。他の態様において、疎水性組成物は低い生物汚染度を有する。いくつかの態様において、疎水性組成物は半固体組成物である。他の態様において、疎水性組成物は軟膏である。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつSC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定して、12,500cps~247,500cps、または25,000cps~150,000cpsの粘度を有する。疎水性、半固体組成物の粘度測定を実施するための代替法は、T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用

10

20

30

40

50

いることである。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつT-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いて、25,000cps～500,000cps、または25,000cps～40,000cps、または25,000cps～350,000cps、または25,000cps～300,000cps、または50,000cps～500,000cps、または50,000cps～400,000cps、または50,000cps～350,000cps、または50,000cps～300,000cps、または75,000cps～500,000cps、または75,000cps～400,000cps、または75,000cps～350,000cps、または75,000cps～300,000cps、または100,000cps～50,000cps、または100,000cps～400,000cps、または100,000cps～350,000cps、または100,000cps～300,000cpsの粘度を有する。

【0101】

10

いくつかの態様において、疎水性組成物は噴霧剤ではなく、噴霧可能ではない。他の態様において、組成物をヒト死体皮膚に適用した場合に、インビトロのフランツ拡散セルシステムにより決定して、薬物ナノ粒子はヒト死体皮膚を通して浸透しないか、または0.01 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 未満（無視できる量）がヒト死体皮膚を通して浸透する。適切なインビトロフランツ拡散セルシステムは、以下の実施例9に記載する。

【0102】

本発明のもう1つの局面において、連続疎水性担体、1つまたは複数の揮発性シリコーン油、およびタキサンナノ粒子を含む疎水性組成物を皮膚の表面に適用する段階を含む、タキサンナノ粒子の皮膚中への浸透を増強する方法を開示する。様々な態様において、疎水性担体は非極性および/または不揮発性である。様々な態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である。いくつかの態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子である。他の態様において、疎水性担体は炭化水素を含む。他の態様において、疎水性担体はワセリン、鉛油、およびパラフィンを含む。いくつかの態様において、鉛油は重鉛油である。他の態様において、ヒト死体皮膚を用い、インビトロのフランツ拡散セルシステムにより決定して、疎水性組成物製剤中の揮発性シリコーン油の濃度は、揮発性シリコーン油なしの疎水性組成物製剤に比べて、タキサンナノ粒子の皮膚浸透を増強するのに有効な量である。適切なインビトロフランツ拡散セルシステムは、以下の実施例9に記載する。いくつかの態様において、揮発性シリコーン油は、5～24重量%の濃度である。他の態様において、揮発性シリコーン油の濃度は5～20重量%である。他の態様において、揮発性シリコーン油は、5～18重量%の濃度である。さらに他の態様において、揮発性シリコーン油の濃度は13重量%である。様々な態様において、揮発性シリコーン油の濃度は、全組成物重量の5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5もしくは20重量%またはその中で誘導可能な任意のパーセンテージであり得る。いくつかの態様において、揮発性シリコーン油はシクロメチコンである。他の態様において、シクロメチコンはシクロペンタシロキサンである。いくつかの態様において、疎水性組成物は追加の浸透増強剤を含まない。他の態様において、疎水性組成物は追加の揮発性溶媒を含まない。他の態様において、疎水性組成物は界面活性剤を含まない。他の態様において、疎水性組成物はアルコールまたはC₁～C₅脂肪族アルコールを含まない。いくつかの態様において、皮膚は罹患皮膚である。他の態様において、罹患皮膚は乾癬の皮膚である。いくつかの態様において、疎水性組成物は無水である。他の態様において、疎水性組成物は無菌である。他の態様において、疎水性組成物は非滅菌である。他の態様において、疎水性組成物は低い生物汚染度を有する。いくつかの態様において、疎水性組成物は半固体組成物である。他の態様において、疎水性組成物は軟膏である。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつSC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定して、12,500cps～247,500cps、または25,000cps～150,000cpsの粘度を有する。疎水性、半固体組成物の粘度測定を実施するための代替法は、T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いることである。

20

30

40

50

いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつT-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10R PM、室温で45秒間用いて、25,000cps ~ 500,000cps、または25,000cps ~ 400,000cps、または25,000cps ~ 350,000cps、または25,000cps ~ 300,000cps、または50,000cps ~ 500,000cps、または50,000cps ~ 400,000cps、または50,000cps ~ 350,000cps、または50,000cps ~ 300,000cps、または75,000cps ~ 500,000cps、または75,000cps ~ 400,000cps、または75,000cps ~ 350,000cps、または75,000cps ~ 300,000cps、または100,000cps ~ 500,000cps、または100,000cps ~ 400,000cps、または100,000cps ~ 350,000cps、または100,000cps ~ 300,000cpsの粘度を有する。

【0103】

10

いくつかの態様において、疎水性組成物は噴霧剤ではなく、噴霧可能ではない。いくつかの態様において、インピトロのフランツ拡散セルシステムにより決定して、タキサンナノ粒子はヒト死体皮膚を通して浸透しない/経皮送達されないか、または0.01 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 未満（無視できる量）がヒト死体皮膚を通して浸透する。適切なインピトロフランツ拡散セルシステムは、以下の実施例9に記載する。

【0104】

III. 製剤中の結晶成長を阻害する方法

本発明の1つの局面において、結晶性薬物ナノ粒子の成長を阻害する方法であって、薬物ナノ粒子を疎水性担体と接触させる段階を含む方法を開示する。いくつかの態様において、薬物ナノ粒子は水溶性である。他の態様において、薬物ナノ粒子は水難溶性である。さらに他の態様において、薬物ナノ粒子はタキサンナノ粒子である。他の態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である。いくつかの態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子である。他の態様において、組成物ハム水である。他の態様において、組成物担体は炭化水素を含む。他の態様において、炭化水素はワセリン、鉛油、もしくはパラフィンワックス、またはそれらの混合物である。いくつかの態様において、鉛油は重鉛油である。いくつかの態様において、組成物は1つまたは複数の揮発性シリコーン油をさらに含む。他の態様において、揮発性シリコーン油はシクロメチコンである。他の態様において、シクロメチコンはシクロペンタシロキサンである。

【0105】

30

本発明のもう1つの局面において、水性担体中の結晶性水難溶性薬物ナノ粒子の分散系の成長を阻害する方法であって、製造時にポロキサマー407、四級アンモニウム化合物、または架橋アクリル酸ポリマーを水性担体に加える段階を含む、方法を開示する。いくつかの態様において、添加剤はポロキサマー407である。様々な態様において、四級アンモニウム化合物は添加剤であり、塩化ベンザルコニウムまたは塩化ベンゼトニウムである。いくつかの態様において、四級アンモニウム化合物は塩化ベンザルコニウムである。いくつかの態様において、架橋アクリル酸ポリマーは添加剤であり、カルボマーである。いくつかの態様において、薬物ナノ粒子はタキサンナノ粒子である。他の態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である。

【0106】

40

IV. 乾癬の局所処置

本発明の1つの局面において、連続疎水性担体、1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子を含む疎水性組成物を患部に局所投与する段階を含み、薬物ナノ粒子の平均粒径（個数基準）が0.1ミクロン ~ 1.5ミクロンまたは0.01ミクロン ~ 1.5ミクロンであり、かつ薬物ナノ粒子の濃度が乾癬状態における治療的改善を提供するのに有効な量である、乾癬の局所処置の方法を開示する。いくつかの態様において、薬物ナノ粒子はタキサンナノ粒子である。いくつかの態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である。他の態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子である。様々な態様において、疎

50

水性担体は非極性および/または不揮発性である。いくつかの態様において、疎水性担体は炭化水素を含む。他の態様において、疎水性担体はワセリン、鉛油、およびパラフィンを含む。いくつかの態様において、鉛油は重鉛油である。いくつかの態様において、揮発性シリコーン油は5~24重量%の濃度である。他の態様において、揮発性シリコーン油は5~20重量%の濃度である。他の態様において、揮発性シリコーン油は、5~18重量%の濃度である。他の態様において、揮発性シリコーン油の濃度は13重量%である。いくつかの態様において、揮発性シリコーン油はシクロメチコンである。他の態様において、シクロメチコンはシクロペニタシロキサンである。様々な態様において、疎水性組成物は、追加の浸透増強剤なしである/含まない。他の態様において、疎水性組成物は、追加の揮発性溶媒なしである/含まない。他の態様において、疎水性組成物は、界面活性剤なしである/含まない。他の態様において、疎水性組成物は、アルコールまたはC₁~C₅脂肪族アルコールなしである/含まない。

【0107】

タキサンナノ粒子の濃度は乾癬状態における治療的改善を提供するのに有効な量である。この改善は、乾癬領域重症度 (PASI) スコアの改善によって示すことができる。タキサンナノ粒子の濃度は0.05~10重量%であり得、またはタキサンナノ粒子の濃度は0.05~5重量%であり得、またはタキサンナノ粒子の濃度は0.1~5重量%であり得、またはタキサンナノ粒子の濃度は全組成物重量の0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.75、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.75、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.25、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.75、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.25、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.75、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.25、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.75、4.9、5、6、7、8、9、もしくは10重量%またはその中で誘導可能な任意のパーセンテージであり得る。いくつかの態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である。他の態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子である。いくつかの態様において、パクリタキセルナノ粒子は組成物中約0.05~3重量%未満、または約0.05~約0.2重量%、または約0.05~約0.15重量%、または約0.1~約2重量%、または約0.1~約0.2重量%、または約0.15~約2重量%、または約0.15~約0.2重量%の濃度である。他の態様において、パクリタキセルナノ粒子の濃度は1重量%の80~120% (すなわち、0.8~1.2重量%)、または0.05重量%の80~120%、または0.1重量%の80~120%、または0.15重量%の80~120%、または0.2重量%の80~120%、または0.25重量%の80~120%、または0.3重量%の80~120%、または0.35重量%の80~120%、または0.4重量%の80~120%、または0.45重量%の80~120%、または0.5重量%の80~120%、または0.55重量%の80~120%、または0.6重量%の80~120%、または0.65重量%の80~120%、または0.7重量%の80~120%、または0.75重量%の80~120%、または0.8重量%の80~120%、または0.85重量%の80~120%、または0.9重量%の80~120%、または0.95重量%の80~120%、または1.5重量%の80~120%、または2重量%の80~120%、または2.5重量%の80~120%である。

【0108】

いくつかの態様において、疎水性組成物は無菌である。他の態様において、疎水性組成物は非滅菌である。他の態様において、疎水性組成物は低い生物汚染度を有する。他の態様において、疎水性組成物は無水である。いくつかの態様において、疎水性組成物は半固体組成物である。さらに他の態様において、疎水性組成物は軟膏である。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつSC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定して、12,500cps~247,500cps、または25,000cps~150,000cpsの粘度を有する。疎水性、半固体組成物の粘度測定を実施するための代替法は、T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いることである。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつT-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いて、25,000cps~500,000cps

10

20

30

40

50

、または25,000cps～400,000cps、または25,000cps～350,000cps、または25,000cps～300,000cps、または50,000cps～500,000cps、または50,000cps～400,000cps、または50,000cps～350,000cps、または50,000cps～300,000cps、または75,000cps～500,000cps、または75,000cps～400,000cps、または75,000cps～350,000cps、または75,000cps～300,000cps、または100,000cps～500,000cps、または100,000cps～400,000cps、または100,000cps～350,000cps、または100,000cps～300,000cpsの粘度を有する。

【0109】

いくつかの態様において、疎水性組成物は噴霧剤ではなく、噴霧可能ではない。

【0110】

V. ケラチン組織

10

1つの局面において、本発明は、薬物ナノ粒子を、爪、爪床、および毛髪を含む、ケラチン組織に送達するための組成物に関する。もう1つの局面において、本発明は、ケラチン組織の疾患および状態の局部処置のための組成物に関する。

【0111】

爪、爪床、および毛髪を含む、ケラチン組織は、真菌感染症を含む様々な疾患および状態に感受性が高い。ケラチン組織の疾患および状態には、爪乾癬、爪炎、陷入爪、爪ジストロフィー、爪甲鉤湾症、爪甲離床症、爪脱落症、爪真菌症、爪床部角質上皮増殖症、爪甲脱落症、爪甲縫裂症、爪囲炎、さじ状爪、爪下血腫、オニコマトリコーマ (onychomatricoma)、蹄葉炎、爪天疱瘡、エリトロニチア、黒爪症、および皮膚糸状菌症が含まれるが、それらに限定されない。

20

【0112】

疎水性組成物を含む、本発明の組成物は、薬物ナノ粒子をケラチン組織に局部送達するため、ならびにケラチン組織の疾患および状態を処置するために有用である。いくつかの態様において、疎水性組成物は連続疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および薬物ナノ粒子を含む。様々な態様において、疎水性担体は非極性および/または不揮発性である。いくつかの態様において、疎水性担体は炭化水素を含む。他の態様において、疎水性担体はワセリン、鉛油、およびパラフィンを含む。いくつかの態様において、鉛油は重鉛油である。

【0113】

いくつかの態様において、疎水性組成物は追加の浸透増強剤を含まない。他の態様において、疎水性組成物は追加の揮発性溶媒または化合物を含まない。いくつかの態様において、疎水性組成物はアルコールまたはC₁～C₅脂肪族アルコールを含まない。他の態様において、疎水性組成物は界面活性剤を含まない。様々な態様において、揮発性シリコーン油はシクロメチコンである。他の態様において、シクロメチコンはシクロペニタシロキサンである。

30

【0114】

いくつかの態様において、疎水性組成物は無菌である。他の態様において、疎水性組成物は非滅菌である。他の態様において、疎水性組成物は低い生物汚染度を有する。他の態様において、疎水性組成物は無水である。いくつかの態様において、疎水性組成物は半固体組成物である。さらに他の態様において、疎水性組成物は軟膏である。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつSC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定して、12,500cps～247,500cps、または25,000cps～150,000cpsの粘度を有する。疎水性、半固体組成物の粘度測定を実施するための代替法は、T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いることである。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつT-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いて、25,000cps～500,000cps、または25,000cps～400,000cps、または25,000cps～350,000cps、または25,000cps～300,000cps、または50,000cps～500,000cps、または50,000cps～400,000cps、または50,000cps～350,000cpsの粘度を有する。

40

50

s ~ 350,000cps、または50,000cps ~ 300,000cps、または75,000cps ~ 500,000cps、または75,000cps ~ 400,000cps、または75,000cps ~ 350,000cps、または75,000cps ~ 300,000cps、または100,000cps ~ 500,000cps、または100,000cps ~ 400,000cps、または100,000cps ~ 350,000cps、または100,000cps ~ 300,000cpsの粘度を有する。

【0115】

いくつかの態様において、疎水性組成物は噴霧剤ではなく、噴霧可能ではない。

【0116】

いくつかの態様において、1つまたは複数の揮発性シリコーン油の濃度は5 ~ 20重量%である。他の態様において、1つまたは複数の揮発性シリコーン油は、5 ~ 18重量%の濃度である。さらに他の態様において、1つまたは複数の揮発性シリコーン油の濃度は13重量%である。様々な態様において、1つまたは複数の揮発性シリコーン油の濃度は、全組成物重量の5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、20、20.5、21、21.5、22、22.5、23、23.5、もしくは24重量%またはその中で誘導可能な任意のパーセンテージであり得る。

【0117】

いくつかの態様において、組成物中の疎水性担体の濃度は、全組成物重量の10重量%よりも高い。他の態様において、組成物中の疎水性担体の濃度は、全組成物重量の15重量%よりも高い、または20重量%よりも高い、または25重量%よりも高い、または30重量%よりも高い、または35重量%よりも高い、または40重量%よりも高い、または45重量%よりも高い、または50重量%よりも高い、または55重量%よりも高い、または60重量%よりも高い、または65重量%よりも高い、または70重量%よりも高い、または75重量%よりも高い、または80重量%よりも高い、または82重量%よりも高い、または85重量%よりも高い、または87重量%よりも高い、または90重量%よりも高い。他の態様において、組成物中の疎水性担体の濃度は、全組成物重量の10重量%よりも高い~95重量%である。他の態様において、組成物中の疎水性担体の濃度は、全組成物重量の11重量%~95重量%、または12重量%~95重量%、または13重量%~95重量%、または14重量%~95重量%、または15重量%~95重量%、または16重量%~95重量%、または17重量%~95重量%、または18重量%~95重量%、または19重量%~95重量%、または20重量%~95重量%である。

【0118】

いくつかの態様において、薬物ナノ粒子はタキサンナノ粒子である。いくつかの態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子、ドセタキセルナノ粒子、またはカバジタキセルナノ粒子である。他の態様において、タキサンナノ粒子はパクリタキセルナノ粒子である。タキサンナノ粒子の濃度は0.05 ~ 10重量%であり得、またはタキサンナノ粒子の濃度は0.1 ~ 5重量%であり得、またはタキサンナノ粒子の濃度は全組成物重量の0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.75、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.25、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.75、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.25、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.75、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.25、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.75、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.25、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.75、4.9、5、6、7、8、9、もしくは10重量%またはその中で誘導可能な任意のパーセンテージであり得る。

【0119】

いくつかの態様において、薬物ナノ粒子は抗真菌剤のナノ粒子である。爪、爪床、および毛髪などのケラチン組織の処置に適した抗真菌剤は、アゾール抗真菌剤、例えば、イミダゾール、トリアゾール、およびチアゾール；ポリエン抗真菌剤；アリルアミン抗真菌剤；エキノカンジン抗真菌剤；安息香酸、シクロピロクス、フルシトシン、グリセオフルビン、ハロプロジン、トルナフタート、ウンデシレン酸、クリスタルバイオレット、およびペルーバルサムである。ポリエン抗真菌剤の非限定例には、アムホテリシンB、カンジシン、フィリピン、ハマイシン、ナタマイシン、ニスタチン、およびリモシシンが含まれる。イミダゾールの非限定例には、ビホナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、

エコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ルリコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、およびチオコナゾールが含まれる。トリアゾールの非限定例には、アルバコナゾール、エフィナコナゾール、エポキシコナゾール、フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、プロピコナゾール、ラブコナゾール、テルコナゾール、およびボリコナゾールが含まれる。チアゾールの非限定例はアバファンギン (abafungin) である。アリルアミン抗真菌剤の非限定例には、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、およびテルビナフィンが含まれる。エキノカンジン抗真菌剤の非限定例には、アニデュラファンギン、カスボファンギン、およびミカファンギンが含まれる。他の適切な抗真菌剤には、参照により本明細書に組み入れられるUS 7,214,506に開示される抗真菌化合物が含まれる。

【0120】

本発明の1つの局面において、疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子を含む疎水性組成物をケラチン組織に局所投与する段階を含む、薬物ナノ粒子をケラチン組織に局所送達する方法を開示する。様々な態様において、疎水性担体は非極性および/または不揮発性である。いくつかの態様において、疎水性担体は炭化水素を含む。他の態様において、疎水性担体はワセリン、鉛油、およびパラフィンを含む。いくつかの態様において、鉛油は重鉛油である。いくつかの態様において、疎水性組成物は追加の浸透増強剤を含まない。他の態様において、疎水性組成物は追加の揮発性溶媒または化合物を含まない。いくつかの態様において、疎水性組成物はアルコールまたはC1～C5脂肪族アルコールを含まない。他の態様において、疎水性組成物は界面活性剤を含まない。様々な態様において、揮発性シリコーン油はシクロメチコンである。他の態様において、シクロメチコンはシクロペントシロキサンである。いくつかの態様において、疎水性組成物は無菌である。他の態様において、疎水性組成物は非滅菌である。他の態様において、疎水性組成物は低い生物汚染度を有する。他の態様において、疎水性組成物は無水である。いくつかの態様において、疎水性組成物は半固体組成物である。さらに他の態様において、疎水性組成物は軟膏である。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつSC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定して、12,500cps～247,500cps、または25,000cps～150,000cpsの粘度を有する。疎水性、半固体組成物の粘度測定を実施するための代替法は、T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いることである。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつT-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いて、25,000cps～500,000cps、または25,000cps～400,000cps、または25,000cps～350,000cps、または25,000cps～300,000cps、または50,000cps～500,000cps、または50,000cps～400,000cps、または50,000cps～350,000cps、または50,000cps～300,000cps、または75,000cps～500,000cps、または75,000cps～400,000cps、または75,000cps～350,000cps、または75,000cps～300,000cps、または100,000cps～500,000cps、または100,000cps～400,000cps、または100,000cps～350,000cps、または100,000cps～300,000cpsの粘度を有する。

【0121】

いくつかの態様において、疎水性組成物は噴霧剤ではなく、噴霧可能ではない。いくつかの態様において、薬物ナノ粒子はタキサンナノ粒子または抗真菌剤のナノ粒子である。いくつかの態様において、ケラチン組織は爪、爪床、および/または毛髪である。いくつかの態様において、ケラチン組織の疾患または状態は爪真菌症または爪の乾癬である。

【0122】

本発明のもう1つの局面において、疎水性担体、5～24重量%の1つまたは複数の揮発性シリコーン油、および複数の薬物ナノ粒子を含む疎水性組成物をケラチン組織に局所投与する段階を含み、薬物ナノ粒子の濃度が疾患または状態における治療的改善を提供するの

10

20

30

40

50

に有効な濃度である、ケラチン組織の疾患または状態を局所処置する方法を開示する。様々な態様において、疎水性担体は非極性および/または不揮発性である。いくつかの態様において、疎水性担体は炭化水素を含む。他の態様において、疎水性担体はワセリン、鉛油、およびパラフィンを含む。いくつかの態様において、疎水性組成物は追加の浸透増強剤を含まない。他の態様において、疎水性組成物は追加の揮発性溶媒または化合物を含まない。いくつかの態様において、疎水性組成物はアルコールまたはC1～C5脂肪族アルコールを含まない。他の態様において、疎水性組成物は界面活性剤を含まない。様々な態様において、揮発性シリコーン油はシクロメチコンである。他の態様において、シクロメチコンはシクロペンタシロキサンである。いくつかの態様において、疎水性組成物は無菌である。他の態様において、疎水性組成物は非滅菌である。他の態様において、疎水性組成物は低い生物汚染度を有する。他の態様において、疎水性組成物は無水である。いくつかの態様において、疎水性組成物は半固体組成物である。さらに他の態様において、疎水性組成物は軟膏である。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつSC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定して、12,500cps～247,500cps、または25,000cps～150,000cpsの粘度を有する。疎水性、半固体組成物の粘度測定を実施するための代替法は、T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いることである。いくつかの態様において、疎水性組成物は、軟膏を含む半固体組成物であり、かつT-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計を、10RPM、室温で45秒間用いて、25,000cps～500,000cps、または25,000cps～400,000cps、または25,000cps～350,000cps、または25,000cps～300,000cps、または50,000cps～500,000cps、または50,000cps～400,000cps、または50,000cps～350,000cps、または50,000cps～300,000cps、または75,000cps～500,000cps、または75,000cps～400,000cps、または75,000cps～350,000cps、または75,000cps～300,000cps、または100,000cps～500,000cps、または100,000cps～400,000cps、または100,000cps～350,000cps、または100,000cps～300,000cpsの粘度を有する。
10

【0123】

いくつかの態様において、疎水性組成物は噴霧剤ではなく、噴霧可能ではない。いくつかの態様において、薬物ナノ粒子はタキサンナノ粒子または抗真菌剤のナノ粒子である。いくつかの態様において、ケラチン組織は爪、爪床、および/または毛髪である。いくつかの態様において、ケラチン組織の疾患または状態は爪真菌症または爪の乾癬である。
20

【実施例】

【0124】

本発明を具体的な実施例によってより詳細に記載する。以下の実施例は例示のために示すにすぎず、いかなる様式でも本発明を限定する意図はない。当業者であれば、変更または改変して本質的に同じ結果を生じ得る、様々な重大ではないパラメーターを容易に認識するであろう。

【0125】

実施例1- 様々な溶媒中のパクリタキセルの溶解度

40

パクリタキセルの溶解度を以下の方法により様々な溶媒中で判定した：

【0126】

各溶媒について、約2gの溶媒を透明ガラスバイアル中に秤量した。

【0127】

約0.1gのパクリタキセルを各バイアルに加えた。

【0128】

各バイアルを磁気攪拌機上、室温で2時間、攪拌子により混合した。

【0129】

次いで、各バイアルを1～2時間ごとに、溶液が透明になったかどうかを見るためにチェックした。透明であれば、さらに約0.1gのパクリタキセルをバイアルに加え、混合を続け
50

た。

【0130】

段階「d」を各バイアルについて合計48時間続けた。

【0131】

各バイアルからの溶液を、パクリタキセル濃度について、Agilent Technical Application Note for Paclitaxel ''Analysis of Taxol by HPLC'', 2002に基づき、204nmではなく227nmの検出波長を用いるよう改変して(USPパクリタキセルモノグラフでは227nmの波長が用いられ、より低い波長で見られる溶媒効果を低減する)測定した。

【0132】

溶解度の値を表1に示す。

【0133】

(表1)

溶媒	室温での パクリタキセル 溶解度
ヘキシレンジリコール	4.07重量%
ジェチレンジリコールモノエチルエーテル, NF (TRANSCUTOL P)	33.10重量%
プロピレンカーボネート	4.74重量%
超精製オレイン酸, NF	0.041重量%
超精製オレイルアルコール, NF	0.38重量%
アジピン酸ジイソプロピル (CERAPHYL 230)	3.51重量%
中鎖トリグリセリド, NF	0.32重量%
プロピレンジリコール, USP	0.88重量%
ポリエチレンジリコール 400, NF	22.30重量%
ベンジルアルコール, NF	17.02重量%
ミリスチン酸イソプロピル, NF	0.048重量%
鉱油, USP(重)	0.3 ppm
ジメチルイソソルビド	38.22重量%
精製水, USP	<0.05 ppm

【0134】

実施例2 様々な物質および物質の溶液中のパクリタキセルナノ粒子結晶の観察

パクリタキセルナノ粒子を様々な物質および物質の水溶液中に分散させ、結晶成長を観察した。結果を表2に示す。

【0135】

(表2)

10

20

30

40

物質	濃度	光学顕微鏡による 目視観察— 針状結晶の所見？
水性担体		
精製水	100%	あり, 5日間で > 5μm, RT & 60C
ポリソルベート80	水中0.5%	あり, 22日間で < 5μm, RT & 60C
PEG 400	水中10%	あり, 22日間で > 5μm, RT & 60C
塩化ベンザルコニウム (50%)	水中2%	なし, 7日間および21日間で < 5μm, RT
硝酸マグネシウム	水中5%	あり, 3日間で > 5μm, RT
マンニトール	水中5%	あり, 7日間で > 5μm, RT
ソルビトール	水中5%	あり, 7日間で > 5μm, RT
ポビドン	水中1%	あり, 7日間および21日間で < 5μm, RT
レシチン	水中1%	あり, 24時間で > 10μm, RT
ラウリル硫酸ナトリウム	水中2%	あり, 7日間で > 5μm, RT
ラウリル硫酸アンモニウム	水中2%	あり, 3日間で > 5μm, RT
硫酸アルミニウム	水中0.1~0.2%	あり, 7日間で > 5μm, RT
第一 リン酸ナトリウム	水中0.75%	あり, 7日間で > 5μm, RT
酢酸亜鉛	水中1.2%	あり, 7日間で > 5μm, RT
プロリン	水中3%	あり, 7日間で > 5μm, RT
ヒドロキシエチルセルロース	水中1%	あり, 7日間で > 5μm, RT
CARBOFOL ULTREZ 10 (中和剤として 水酸化アンモニウムを含む)	水中0.5%	なし, 8日間および21日間で < 5μm, RT

ヒドロキシプロピル メチルセルロース	水中1%	あり,3日間で $> 5\mu\text{m}$, RT
生理食塩水	水中0.9%NaCl	あり, 7日間で $> 10\mu\text{m}$, RT & 60C
ポリソルベート80	生理食塩水中0.5%	あり, 7日間で $> 5\mu\text{m}$, RT & 60C
ポロキサマー 407	水中2%	なし, 5および7日間で $< 5\mu\text{m}$, RT
ポロキサマー 188	水中2%	あり, 7日間で $> 5\mu\text{m}$, RT
ポリオキシル40硬化 ひまし油 (KOLLIPHOR RH40)	水中1%	あり, 6日間で $< 5\mu\text{m}$, RT
ビタミンE TPGS	水中0.5%	あり, 6日間で $< 5\mu\text{m}$, RT
疎水性担体		
鉱油USP (重)	100 %	なし, 3日間で $< 5\mu\text{m}$, RT & 40C
軽鉱油NF	100%	なし, 3日間で $< 5\mu\text{m}$, RT & 40C
FOMBLIN HC04	100%	なし, 4, 7および13日間で $< 5\mu\text{m}$, RT
ST-シクロメチコン5 NF	100%	なし, 24時間および13日間で $< 5\mu\text{m}$, RT
ジメチコン, 1000 cSt	100%	なし, 24時間および6日間で $< 5\mu\text{m}$, RT
ひまし油	100%	なし, 24時間および9日間で $< 5\mu\text{m}$, RT

【0136】

パクリタキセルナノ粒子結晶は、いかなる疎水性担体中でも成長しなかった。また、ナノ粒子は塩化ベンザルコニウム、CARBOPOL ULTREZ 10、またはポロキサマー407の水溶液中でも成長しなかった。

【0137】

実施例3 パクリタキセルナノ粒子の粒径、SSA、および容積密度分析

表3および表16~19に挙げる配合において用いたパクリタキセルナノ粒子ロットの粒径を、ACCUSIZER 780を用いて、以下の粒径法により分析した：

【0138】

器具パラメーター：最大濃度：9000粒子/mL、容器数：1、センサー範囲：合計、検出下限：0.5 μm 、流速：30mL/分、分析プル数：4、プル間の時間：1秒、プル量：10mL、風袋容量：1mL、プライム容量：1mL、最初のプルを含める：選択しない。

【0139】

試料調製：ひとすくいのパクリタキセルナノ粒子APIを清浄な20mLバイアル中に入れ、ろ過 (0.22 μm) したSDSの0.1重量%溶液約3mLを加えてAPIを湿らせ、次いでバイアルの残りをSDS溶液で充填した。5~10分間ボルテックス処理し、水浴中で1分間超音波処理した。

【0140】

方法：プラスティック瓶にろ過 (0.22 μm) した0.1重量%SDS溶液を充填し、バックグラウンドを分析した。少量のパクリタキセルナノ粒子試料懸濁液、 $< 100\mu\text{L}$ を、0.1重量%SDS溶液の瓶中に、攪拌しながらピペットで加え；ACCUSIZER注入チューブを瓶中に入れ、器具に試料を通過させた。必要に応じて、さらにSDS溶液またはパクリタキセル試料懸濁液を加えて、6000~8000粒子数の所望の運転濃度に到達させた。

【0141】

10

20

30

40

50

粒径結果（数加重特異分布に基づく）：表3に挙げる配合において用いたパクリタキセルナノ粒子ロット：平均： $0.861\text{ }\mu\text{m}$ 、モード： $0.572\text{ }\mu\text{m}$ 、メジアン： $0.710\text{ }\mu\text{m}$ 。表16～19に挙げる配合において用いたパクリタキセルナノ粒子ロット：平均： $0.83\text{ }\mu\text{m}$ 。

【0142】

表3および表16～19に挙げる配合において用いたパクリタキセルナノ粒子ロットの比表面積（SSA）を、前述のブルナウアー-エメット-テラー（「BET」）吸着等温式法により分析した。表3に挙げる配合において用いたパクリタキセルナノ粒子ロットは、 $41.24\text{ m}^2/\text{g}$ のSSAを有した。表16～19に挙げる配合において用いたパクリタキセルナノ粒子ロットは、 $26.72\text{ m}^2/\text{g}$ のSSAを有した。

【0143】

10

表3に挙げる配合において用いたパクリタキセルナノ粒子ロットの容積密度（タッピングなし）は 0.05 g/cm^3 であった。表16～19に挙げる配合において用いたパクリタキセルナノ粒子ロットの容積密度（タッピングなし）は 0.09 g/cm^3 であった。

【0144】

実施例4 パクリタキセルナノ粒子の疎水性担体との無水疎水性組成物

パクリタキセルナノ粒子の疎水性担体との無水疎水性組成物を表3に挙げる。

【0145】

（表3）

構成要素 (重量%)	配合番号												
	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	A	B	C
パクリタキセル ナノ粒子	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5
FOMBLIN HC04	-	-	-	15. 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
鉱油 USP	10. 0	-	5.0	-	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	-
ST- シクロメチコン 5 NF(Dow Corning)	-	5.0	13. 0	-	13. 0	13.0	13.0	13.0	18.0	15.0	100とす るのに 十分 な量	100とす るのに 十分 な量	100とす るのに 十分 な量
オレイルアルコール	-	5.0	-	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-	5.0
ミリスチン酸 イソプロピル	-	5.0	-	-	-	-	5.0	1.0	-	3.0	-	35	5.0
ジメチコン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.0	5.0	5.0
フュームドシリカ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.5	5.5	2.8
セトステアリル アルコール NF	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-
パラフィン ワックス NF	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	-	-	-
白色 ワセリン USP (Spectrum)	100とす るのに 十分 な量	-	-	-									

【 0 1 4 6 】

F4～F13のための手順：パクリタキセルナノ粒子およびシクロメチコン（または鉱油（F4）またはFOMBLIN（F7））の一部のスラリーを調製した。ワセリンを 52 ± 3 まで加熱し、残りの成分を加え、融解して均質になるまで混合した。パクリタキセルスラリーを加え、均質になるまで混合した。バッヂを混合し、35以下になるまで冷却した。軟膏が生成した。

【 0 1 4 7 】

実施例5 パクリタキセルナノ粒子の疎水性担体との無水組成物の物理的および化学的安定性

無水疎水性組成物試料を20mLガラスシンチレーションバイアル中、25および30で保存した。パクリタキセルの定量をHPLCを用いて行った。定量および外観安定性試験の結果を以下の表4および表5に示す。粘度は、SC4-14スピンドルおよび6Rチャンバーを備えた少量試料アダプターを用い、Brookfield RV粘度計により、5rpm、平衡化時間2分、室温で測定した。粘度の結果を以下の表6に示す。

【 0 1 4 8 】

10

20

30

40

50

(表4) 25 での安定性

配合	定量 (目標に対する%)				外観			
	T=0	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	T=0	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
F4	95.3	99.6	100.3	99.5	灰白色 の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏
F5	98.2	101.7	101.0	100.9	灰白色 の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏
F6	97.2	100.5	97.9	98.4	灰白色 の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏
F6**	98.0	98.5	100.2	NP	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	NP

10

20

F8	107.6	100.5	101.1	NP	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	NP	
F9	95.6	98.3	101.2	NP	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	NP	10
F10	98.6	103.8	101.2	NP	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	NP	
F11	99.8	99.8	100.9	NP	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	NP	20
F12	98.7	98.3	99.1	NP	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	NP	
F13	96.5	93.9	96.0	NP	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	NP	30

**反復バッチ

【0149】

(表5)30での安定性

配合	定量(目標に対する%)				外観				40
	T=0	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	T=0	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	
F4	95.3	99.4	100.1	99.7	灰白色 の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	灰白色 ～ 黄色の 軟膏	

F5	98.2	103.2	101.3	99.2	灰白色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏
F6	97.2	102.1	98.0	95.0	灰白色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏
F6**	98.0	98.7	102.0	NP	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	NP
F8	107.6	99.9	103.0	NP	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	NP
F9	95.6	101.4	101.9	NP	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	NP
F10	98.6	100.9	102.9	NP	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	NP
F11	99.8	99.8	99.1	NP	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	NP
F12	98.7	99.8	99.5	NP	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	NP
F13	96.5	95.6	96.5	NP	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	灰白色～黄色の軟膏	NP

**反復バッチ

【0150】

(表6) 粘度安定性

	粘度 (cps)			
	F4	F5	F6	F7
T=0	87,500	44,300	49,500	81,800
25°Cで1ヶ月	90,300	68,800	57,000	NP
25°Cで3ヶ月	101,000	47,800	38,000	NP
30°Cで1ヶ月	123,300	49,300	50,800	NP
30°Cで2ヶ月	112,300	53,500	38,000	NP
30°Cで3ヶ月	121,300	60,500	54,000	NP

【0151】

実施例6 疎水性担体との無水組成物中のパクリタキセルナノ粒子の粒径分析

ACCUSIZERモデル770/770Aを用いての粒径法。

器具パラメーター：センサー：LE 0.5 μm ~ 400 μm、センサー範囲：合計、検出下限：0.5 μm、収集時間：60秒、チャンネル数：128、容器流量：100mL、流速：60mL/分、最大同時計数：8000粒子/mL、試料容器：Accusizer容器、試料計算：なし、電圧検出器：10Vよりも高い、粒子濃度計算：なし、濃度範囲：5000 ~ 8000粒子/mL、自動データ保存：選択、バックグラウンド減算：はい、自動サイクル数：1。

【0152】

試料調製：一定量の試料製剤をシンチレーションバイアル中に加えた。スパチュラを用いて、試料をバイアルの内壁に塗りつけた。ISOPAR-G(商標) (C10-11イソパライン) 中2%レシチン溶液約20mLをバイアルに加えた。バイアルを1分間超音波処理した。確実に試料を溶液中に十分分散させた。

【0153】

方法：試料容器にろ過 (0.22 μm) したISOPAR-G中2%レシチン溶液を充填し、バックグラウンドを分析した。ピペットを用いて、調製した試料の一部を容器に攪拌しながら移した。必要に応じて試料を容器に希釈または添加して、5000 ~ 8000粒子/mLの間の同時計数レベルとした。器具を通じて分析を開始し、分析の同時計数レベルが5000 ~ 8000粒子/mLであることを検証した。

【0154】

粒径分析の結果を以下の表7および表8に示す。

【0155】

(表7) 25 での粒径安定性

10

20

30

配合	平均粒径、 μm (個数基準)				
	初期	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
F4	0.77	0.71	NP	NP	NP
F5	0.72	0.71	NP	NP	NP
F6	0.72	0.71	NP	0.71	0.72
F6**	0.70	NP	0.70	NP	NP
F8	0.71	NP	0.71	NP	NP
F9	0.70	NP	0.70	NP	NP
F10	0.69	NP	0.69	NP	NP
F11	0.69	NP	0.69	NP	NP
F12	0.70	NP	0.70	NP	NP
F13	0.69	NP	0.70	NP	NP
A	0.72	NP	NP	NP	NP
B	0.77	NP	NP	NP	NP
C	0.84	NP	NP	NP	NP

**反復バッチ

【0156】

(表8)30 での粒径安定性

配合	平均粒径、 μm (個数基準)				
	初期	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
F4	0.77	0.73	NP	NP	NP
F5	0.72	0.70	NP	NP	NP
F6	0.72	0.70	NP	0.70	0.73
F6**	0.70	NP	0.72	NP	NP
F8	0.71	NP	0.71	NP	NP
F9	0.70	NP	0.71	NP	NP
F10	0.69	NP	0.69	NP	NP
F11	0.69	NP	0.70	NP	NP
F12	0.70	NP	0.71	NP	NP
F13	0.69	NP	0.71	NP	NP

**反復バッチ

【0157】

データから明らかなとおり、試料F4～F6におけるパクリタキセルナノ粒子の粒径は、室温(25)および30で1ヶ月間保存した場合に、初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはなかった。試料F6におけるパクリタキセルナノ粒子の粒径は、室温(25)および30で6ヶ月間および12ヶ月間保存した場合に、初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはなかった。試料F6** (F6と同じ配合での反復バッチ) およびF8～F13におけ

10

20

30

40

50

るパクリタキセルナノ粒子の粒径は、室温(25)および30で3ヶ月間保存した場合に、初期平均粒径の20%よりも大きく成長することはなかった。

【0158】

実施例7 パクリタキセルナノ粒子の水性組成物

パクリタキセルナノ粒子の水性組成物を表9に示す。

【0159】

(表9)

構成要素 (重量%)	配合番号							
	F1	F2	F3	D	E	F	G	H
パクリタキセル ナノ粒子	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
DGME (TRANSCUTOL P)	5.0	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
PEG 400	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
グリセリン	10.0	10.0	10.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ポリソルベート80	1.0	1.0	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

ポロキサマー407	2.0	2.0	2.0	-	-	-	-	-
ポビドンK90	0.15	0.15	0.15	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ベンジルアルコール	0.5	0.5	0.5	-	-	-	-	-
メチルパラベン	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
塩化ベニザルミニウム (50%)	-	1.0	1.0	-	-	0.1	0.1	-
CARBOPOL 974 P	-	-	-	0.75	-	-	-	-
CARBOPOL ULTREZ 10	0.5	-	-	-	0.5	-	-	-
トロラミン 溶液(10%)	十分量 pH 5.5	-	-	十分量 pH 5.5	十分量 pH 5.5	-	-	-
ヒドロキシプロピル メチルセルロース (K200M Pharm)	-	1.0	1.0	-	-	2.0	-	-
精製水	100と するのに 十分な量							

【0160】

10

20

30

40

50

試料をパクリタキセルナノ粒子の結晶成長について観察した。結果を以下の表10に示す。

【0161】

(表10)

配合番号	光学顕微鏡による 目視観察-針状結晶の所見?
D	なし, 24時間および6日間で<5μm, RT
E	なし, 24時間および6日間で<5μm, RT
F	なし, 24時間および6日間で<5μm, RT
G	なし, 24時間および6日間で<5μm, RT
H	あり, 24時間および6日間で>5μm, RT

10

【0162】

データから明らかなとおり、塩化ベンザルコニウム、CARBOPOL 974P、またはCARBOPOL ULTREZ 10の存在は、水性組成物中の結晶の成長を阻害した。

【0163】

実施例8 水性組成物中のパクリタキセルナノ粒子の粒径分析

ACCUSIZERモデル770/770Aを用いての粒径法。

20

器具パラメーター：センサー：LE 0.5 μm～400 μm、センサー範囲：合計、検出下限：0.5 μm、収集時間：60秒、チャンネル数：128、容器流量：100mL、流速：60mL/分、最大同時計数：8000粒子/mL、試料容器：Accusizer容器、試料計算：なし、電圧検出器：10Vよりも高い、粒子濃度計算：なし、濃度範囲：5000～8000粒子/mL、自動データ保存：選択、バックグラウンド減算：はい、自動サイクル数：1。

【0164】

試料調製：一定量の試料製剤をシンチレーションバイアル中に加えた。スパチュラを用いて、試料をバイアルの内壁に塗りつけた。0.2 μmでろ過した蒸留水約20mLをバイアルに加えた。バイアルを1分間超音波処理した。確実に試料を溶液中に十分分散させた。

30

【0165】

方法：試料容器に0.2 μmでろ過した蒸留水を充填し、バックグラウンドを分析した。ピペットを用いて、調製した試料の一部を容器に攪拌しながら移した。必要に応じて試料を容器に希釈または添加して、5000～8000粒子/mLの間の同時計数レベルとした。器具を通じて分析を開始し、分析の同時計数レベルが5000～8000粒子/mLであることを検証した。

【0166】

粒径分析の結果を以下の表11に示す。

【0167】

(表11) 水性組成物中の粒径

配合	平均粒径、μm (個数基準)	
	初期	室温で6ヶ月
F1	1.06	0.82
F2	0.74	0.77
F3	0.70	0.77
D	0.80	NP
E	0.79	NP
F	0.85	NP

40

【0168】

50

表11の配合F1、F2、およびF3のデータから明らかなとおり、塩化ベンザルコニウム、CARBOPOL 974P、またはCARBOPOL ULTREZ 10の存在は、組成物を室温で6ヶ月間保存した場合に、薬物ナノ粒子の平均粒径が初期平均粒径の20%よりも大きく成長することのないように、水性組成物中の結晶の成長を阻害した。

【0169】

実施例9 インビトロ皮膚浸透拡散試験

フランツ拡散セルシステムを用いて、配合F1～F13の無傷のヒト死体皮膚の中への、およびそれを通過してのインビトロ皮膚浸透の速度および程度を判定するための試験を実施した。パクリタキセルの濃度を、様々な時点で、拡散セルのレセプターチャンバー中で測定した。拡散試験終了後、皮膚をテープ剥離し、表皮および真皮層に分けた。表皮および真皮層中のパクリタキセルを、抽出溶媒を用いて抽出し、分析もした。

【0170】

分析法：パクリタキセルを分析するための質量分析（MS）法を開発した。MS条件は以下の表12のとおりであった。

【0171】

（表12）

器具：	Agilent 1956B MS (TM-EQ-011)	
カラム：	XBridge C18 4.6 x 100 mm, 5μm	
移動相：	A: アセトニトリル B: 0.1% ギ酸水溶液	
勾配：	時間（分）	% B
	0	50%
	2	5%
	5	5%
流速：	1 mL/min	
カラム温度：	30°C	
MS検出：	SIM 854.4+ Frag 180, Gain 20	
注入量：	20μL	
保持時間：	約 2.86 min	

【0172】

フランツ拡散セル（FDC）試験 - 方法

皮膚調製：無傷のヒト死体皮膚はNew York Firefighters Tissue Bank (NFTTB) から購入した。組織バンクが皮膚を上背から採取し、約500 μmの厚さにデルマトームで切断した。組織バンクから皮膚を受領後、実験日の朝まで-20°Cで凍結保存した。使用前に、皮膚をフリーザーから取り出し、室温で完全に解凍させた。次いで、皮膚をPBS浴に短時間浸漬して、任意の残存する凍結保護物質および保存剤を除去した。実験中、目視により無傷の皮膚領域のみを用いた。各試験について、2名の別々の供与者を用い、各供与者は対応する3つの複製を有した。

【0173】

レセプター液調製：予備溶解度データの結果に基づき、pH7.4の96重量%リン酸緩衝生理食塩水（「PBS」）および4重量%ヒドロキシルプロピルベータシクロデキストリン（HPBCD）のレセプター液を選択した。レセプター液中の活性物質の溶解度（約0.4 μg/mL）は、試験中に皮膚の状態を維持するのに十分であることが判明した。レセプター液をZapCap CR 0.2 μmメンブレンを通して減圧ろ過することにより、レセプター液を脱気した。ろ過

10

20

30

40

50

したレセプター液を、減圧を維持しながらさらに20分間攪拌して、完全に脱気した。

【0174】

拡散セルアセンブリ：死体皮膚をフリーザーから取り出し、バイオセイフティーフード内で30分間解凍した。皮膚を完全に解凍した後、開封した。死体皮膚を包装から取り出し、バイオセイフティーフードの台上に角質層側を上にして置いた。皮膚をキムワイプで軽くたたいて水分を除去し、次いで新鮮PBSを噴霧し、再度水分を除去した。この工程をさらに3回繰り返して、皮膚上の任意の残渣を除去した。次いで、レセプター・ウェルに脱気したレセプター液を充填した。テフロンコーティングした攪拌子を各レセプター・ウェルに加えた。解凍した死体皮膚を検査し、厚さが均一で、表面に目に見える損傷のない領域だけを用いた。皮膚を約2cm×2cmの正方形に切断した。皮膚片をドナーセルの中央に角質層(SC)側を上にして置いた。皮膚を中央に置き、端を平らにした。次いで、ドナーおよびレセプター・ウェルを並べ、クランプで一緒に固定した。適宜、レセプター液を追加した。気泡があれば、セルを傾けて試料ポートから空気を逃がして除去した。次いで、拡散セルを攪拌中のドライブロックヒーター中に置き、レセプター液から20分間再水和させた。ブロックヒーターは実験の間中持続的に攪拌しながら32℃に維持した。皮膚を20分間水和させ、各皮膚切片のバリア完全性を試験した。膜完全性チェック試験が完了した後、全レセプター・チャンバー容積をレセプター液で置き換えた。

【0175】

製剤適用手順：製剤を皮膚の角質層に適用した。一回投与法をこの試験のために用いた。試験品を、ポジティブディスプレイスメント方式ニチリヨーピペッターを用いて10μl用量で皮膚に適用した。次いで、製剤をガラス棒を用いて皮膚の表面全体に拡げた。実験中、セルは蓋をしないままにした。セルあたりのパクリタキセルの理論用量を、以下の表13に示す。

【0176】

(表13)

配合番号	配合中の パクリタキセル 重量%	セルあたりの 名目上の 製剤用量	セルあたりの理論 パクリタキセル用量
F1	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²
F2	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²
F3	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²
F4	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²
F5	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²
F6	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²
F7	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²
F6*	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²
F8	0.5 重量%	10μl	91μg/cm ²
F9	2.0 重量%	10μl	364μg/cm ²
F10	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²
F11	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²
F12	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²
F13	1.0 重量%	10μl	182μg/cm ²

*反復分析

【0177】

レセプター液のサンプリング：3、6、12および24時間の時点で、試料の300 μL一定量をレセプターウェルから目盛付きハミルトン型インジェクターシリンジを用いて引き出した。新鮮レセプター媒質を加えて、試料の300 μL一定量を置き換えた。

【0178】

テープ剥離および熱分離：24時間の時点で、皮膚をPBS/エタノールに浸漬したキムワイプで拭いて清浄にした。残存製剤を拭き取り、皮膚をキムワイプで乾燥した後、角質層を3回テープ剥離し - 各テープ剥離はセロハンテープを皮膚に均一な圧で適用すること、およびテープを剥がすことで構成された。テープ片を回収し、後日分析するために凍結した。最初の3つのテープ片は角質層の最も上の層を除去し、追加の皮膚清浄段階としてはたらく。活性物質は典型的にはこの領域に完全に吸収されるとは考えられない。これらのテープ片は通常は物質収支定量のために分析するにすぎない。皮膚をテープ剥離した後、各片の表皮を次いでピンセットまたはスパチュラを用いて下にある真皮組織から分離した。表皮および真皮組織を回収し、4mLホウケイ酸ガラスバイアルに入れた。すべての皮膚片を分離した後、抽出溶媒の一定量をガラスバイアルに加えた。この工程は、2mLのDMSOをバイアルに加えること、および32 °Cで24時間インキュベートすることで構成された。抽出

10

20

30

40

50

時間がすぎた後、抽出液の試料一定量300 μL を回収してろ過した。

【0179】

試料の分析：試料一定量を、前述の分析法を用いて、パクリタキセルについて分析した。

【0180】

結果：

以下の表14の結果は、製剤F1～F13の様々な時点のレセプター液中のパクリタキセルの送達用量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) (経皮フラックス) および24時間経過後の表皮および真皮中に送達されたパクリタキセルの濃度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) (浸透) を示す。図1は、配合F1～F7について、表皮中に送達されたパクリタキセルの濃度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) をグラフで示す。図2は、配合F6* (反復分析) およびF8～F13について、表皮中に送達されたパクリタキセルの濃度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) をグラフで示す。図3は、配合F1～F7について、真皮中に送達されたパクリタキセルの濃度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) をグラフで示す。図4は、配合F6* (反復分析) およびF8～F13について、真皮中に送達されたパクリタキセルの濃度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) をグラフで示す。

【0181】

注：配合F1～F6は1つのインビトロ試験で試験し、配合F6*およびF8～F13は、異なる死体皮膚ロットによる、第二の別のインビトロ試験で試験した。配合F6の分析は、第二の試験で評価し、他の配合と比較し得るように、第二の試験でくり返した (F6*と記録した)

。

【0182】

(表14)

10

20

30

40

配合	パクリタキセル送達用量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)					
	レセプター液 3 hr	レセプター液 6 hr	レセプター液 12 hr	レセプター液 24 hr	表皮	真皮
F1	0.000	0.000	0.000	0.000	0.202	0.030
F2	0.000	0.000	0.000	0.000	0.161	0.042
F3	0.000	0.000	0.000	0.000	0.056	0.138
F4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.690	0.639
F5	0.000	0.000	0.000	0.004	0.780	1.337
F6	0.000	0.000	0.000	0.000	1.927	2.088
F7	0.000	0.000	0.000	0.000	0.633	0.882
F6*	0.000	0.000	0.000	0.000	4.910	1.508
F8	0.000	0.000	0.000	0.000	3.155	1.296
F9	0.000	0.000	0.000	0.000	7.010	5.679
F10	0.000	0.000	0.000	0.000	5.470	0.494
F11	0.000	0.000	0.000	0.000	3.262	1.098
F12	0.000	0.000	0.000	0.000	5.269	1.571
F13	0.000	0.000	0.000	0.000	4.903	0.548

*反復分析

【0183】

表14の結果から明らかに、パクリタキセルの皮膚 (表皮および真皮) を通過しての経皮フラックスは、なし、または無視できる量、すなわち $0.01 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 未満にすぎなかった。表14および図1、2、3 & 4の結果から明らかに、パクリタキセルの皮膚 (表皮

50

および真皮)中への浸透は、水性製剤は皮膚浸透増強剤DGME (TRANSCUTOL P) を含んでいたにもかかわらず、水性製剤(F1~F3)よりも無水疎水性製剤(F4~F13)ではるかに高かった。結果から、シクロメチコンを含む無水疎水性製剤は、シクロメチコンなしの無水疎水性製剤よりも高い皮膚浸透(表皮および真皮)を示したことも明らかである。加えて、結果は、他の皮膚浸透増強剤をシクロメチコンを含む無水疎水性製剤に加えても、これらの組成物の皮膚浸透(表皮および真皮)にほとんど、またはまったく効果がなかったことも示している。

【0184】

実施例10 - ヒト乾癬 プラーク試験

表15に示す以下の製剤を、ヒト乾癬 プラーク試験で用いるために調製した。

10

【0185】

(表15)

構成要素 (重量%)	配合番号				
	BR16008A (0.15%)	BR16001A (0.3%)	BR16002A (1%)	BR16003A (2%)	BR16005A (プラシーボ)
パクリタキセル ナノ粒子	0.15	0.3	1.0	2.0	0.0
鉱油 USP	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ST-シクロメチコン 5 NF (Dow Corning)	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0
パラフィンワックス NF	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
白色ワセリン USP (Spectrum)	100とするのに 十分な量	100とするのに 十分な量	100とするのに 十分な量	100とするのに 十分な量	100とするのに 十分な量

【0186】

パクリタキセルナノ粒子を含む、表15に挙げる配合を、それぞれ6Kgのバッチサイズで製造した。プラシーボ配合は12Kgのバッチサイズで製造した。次いで、配合を15gmのラミネートチューブに包装した。

30

【0187】

ロットBR16008A、BR16001A、およびBR16002Aの製造工程は以下のとおりであった：ワセリン、鉱油、パラフィンワックス、およびシクロメチコンの一部を容器に加え、プロペラミキサーで混合しながら融解し、均質になるまで、 52 ± 3 に加熱した。パクリタキセルナノ粒子を、シクロメチコンの別の一部を含む容器に加え、まずスパチュラで混合してナノ粒子を湿らせ、次いで容器を氷/水浴中に維持しながら、S25-25G分散ツールを備えたIKA Ultra Turrax Homogenizerで均質なスラリーが得られるまで混合した。次いで、スラリーをワセリン/パラフィンワックス容器に、プロペラミキサーで混合しながら加え、続いてシクロメチコンの残りの部分ですすぎ、バッチが 52 ± 3 で目視により均質になるまで混合した。次いで、バッチをSilversonホモジナイザーを用いてホモジナイズした。その後、バッチをプロペラミキサーで均質な軟膏が形成されるまで混合し、35以下に冷却した。

40

【0188】

ロットBR16003Aの製造工程は以下のとおりであった：ワセリンおよびパラフィンワックスを容器に加え、プロペラミキサーで混合しながら融解し、均質になるまで、 52 ± 3 に加熱した。パクリタキセルナノ粒子を、シクロメチコンおよび鉱油の一部を含む容器に加え、まずスパチュラで混合してナノ粒子を湿らせ、次いで容器を氷/水浴中に維持しながら、S25-25G分散ツールを備えたIKA Ultra Turrax Homogenizerで均質なスラリーが得ら

50

れるまで混合した。次いで、スラリーをワセリン/パラフィンワックス容器に、プロペラミキサーで混合しながら加え、続いて鉛油の残りの部分ですすぎ、バッヂが 52 ± 3 で目視により均質になるまで混合した。次いで、バッヂをSilversonホモジナイザーを用いてホモジナイズした。その後、バッヂをプロペラミキサーで均質な軟膏が形成されるまで混合し、35℃以下に冷却した。

【0189】

表15に挙げる各配合の化学および物理分析結果を、表16~20に25℃でT=0、1ヶ月、および3ヶ月について示す。

【0190】

(表16)

10

配合番号 BR16008A (0.15%)			
試験	T=0	1ヶ月	3ヶ月
外観 (注1)	適合	適合	適合
定量、目標%	103.4	103.2	101.1
粘度 (注2)	131000 cps	147000 cps	159500 cps
平均粒径 (個数基準)	0.71 μm	0.70 μm	0.70 μm

20

注1: 灰白色~黄色の軟膏

注2: T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計により、10RPM、室温で45秒間。

【0191】

(表17)

30

配合番号 BR16001A (0.3%)			
試験	T=0	1ヶ月	3ヶ月
外観 (注1)	適合	適合	適合
定量、目標%	101.2	101.9	102.5
粘度 (注2)	195500 cps	154000 cps	153500 cps
平均粒径 (個数基準)	0.72 μm	0.71 μm	0.70 μm

注1: 灰白色~黄色の軟膏

注2: T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計により、10RPM、室温で45秒間。

【0192】

(表18)

40

配合番号 BR16002A (1%)			
試験	T=0	1ヶ月	3ヶ月
外観 (注1)	適合	適合	適合
定量、目標%	102.1	102.2	102.7
粘度 (注2)	205000 cps	218000 cps	180000 cps
平均粒径 (個数基準)	0.70 μm	0.70 μm	0.70 μm

50

注1：灰白色～黄色の軟膏

注2：T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計により、10RPM、室温で45秒間。

【0193】

(表19)

配合番号 BR16003A (2%)			
試験	T=0	1ヶ月	3ヶ月
外観 (注1)	適合	適合	適合
定量、目標%	101.7	101.1	105.0
粘度 (注2)	158000 cps	177000 cps	162000 cps
平均粒径 (個数基準)	0.70 µm	0.69 µm	0.69 µm

注1：灰白色～黄色の軟膏

注2：T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計により、10RPM、室温で45秒間。

【0194】

(表20)

配合番号 BR16005A (placebo)			
試験	T=0	1ヶ月	3ヶ月
外観 (注1)	適合	適合	適合
粘度 (注2)	256000 cps	244500 cps	222000 cps

注1：灰白色～黄色の軟膏

注2：T-Eスピンドルを備えヘリパスをオンにしたヘリパススタンド上のBrookfield RV粘度計により、10RPM、室温で45秒間。

【0195】

表15に挙げる配合を、処置の個人間比較を行うIP二重盲検の2施設無作為プラシーボ試験からなる、現在進行中のヒト臨床乾癬ブラーク試験で用いた。尋常性乾癬および安定相の軽度または中等度慢性ブラークを有し、6つの処置野に十分な面積がある、18歳以上の12名の男性および閉経後女性志願者対象を試験に登録した。プラシーボ配合に加えてパクリタキセルナノ粒子を含む各配合を、12日間の試験期間を通して1日1回、10回局所投与した。有効性を、22MHz超音波検査および0～3点（0=未変化、1=わずかな改善、2=明らかな改善があるが、完全に治癒していない、3=完全に治癒）の臨床スコアを用いての、乾癬性浸潤の測定により判定した。

【0196】

12名の対象のうち2名（1名は36歳の男性で、1名は47歳の女性）のブラーク試験予備結果が得られており、以下のとおりである：

【0197】

(表21) 有効性の平均臨床評価

10

20

30

40

	ベースライン	第4日	第8日	第12日
BR16005A (プラシーボ)	0	0	0.5	0.5
BR16008A (0.15%)	0	0.5	1	1
BR16001A (0.3%)	0	0.5	0.5	0.5
BR16002A (1%)	0	0.5	1	0
BR16003A (2%)	0	1.5	1	0

【 0 1 9 8 】

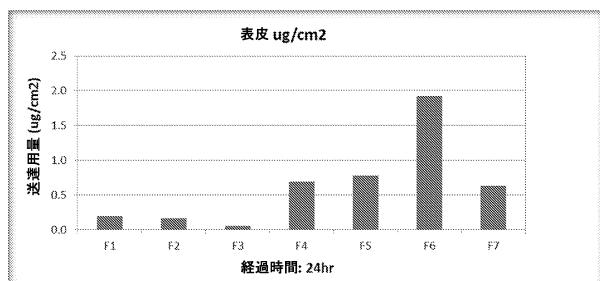
(表22) 超音波評価 - ベースラインからの平均変化 (μm)

	ベースライン	第4日	第8日	第12日
BR16005A (プラシーボ)	0	27	50.5	-23.5
BR16008A (0.15%)	0	-11.5	-47	-39
BR16001A (0.3%)	0	35	113.5	31
BR16002A (1%)	0	0	37.5	-3.5
BR16003A (2%)	0	82	35.5	58.5

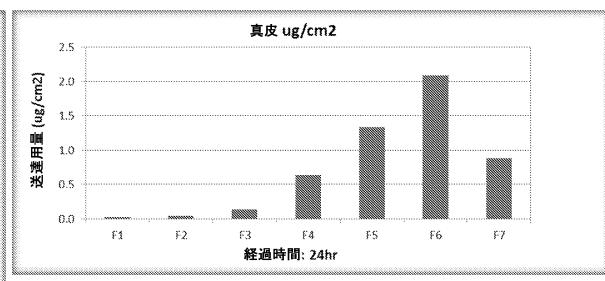
10

20

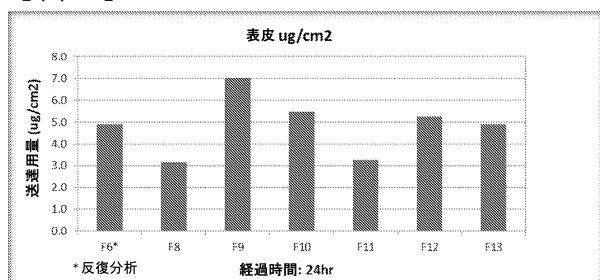
【図1】



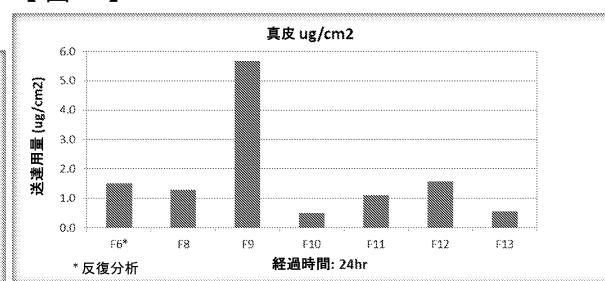
【図3】



【図2】



【図4】



フロントページの続き

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(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 ジョンソン キース
アメリカ合衆国 27707 ノースカロライナ州 ダラム ブリストル ロード 3959
(72)発明者 ラスロップ ロバート
アメリカ合衆国 94954 カリフォルニア州 ペタルーマ ノース マクダウェル ブールバ
ード 1031
(72)発明者 ヤン メイドン
アメリカ合衆国 94954 カリフォルニア州 ペタルーマ ノース マクダウェル ブールバ
ード 1031
(72)発明者 モールハルト ホリー
アメリカ合衆国 93401 カリフォルニア州 サンルイス オビスポ ボネットイ ドライブ
231 スイート 240
(72)発明者 フランケ ローランド
カナダ国 ブイ3エム 6ピ-7 ブリティッシュコロンビア州 デルタ クリーブデン アベニ
ュー 1527

審査官 福山 則明

(56)参考文献 特表2001-503785 (JP, A)
特表2010-533163 (JP, A)
国際公開第2014/091729 (WO, A1)
特表2010-529025 (JP, A)
国際公開第2014/210485 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 31/80
A61P 1/00 - 43/00
A61K 9/00 - 9/72
A61K 47/00 - 47/69
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPI-DS
(STN)