

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6513667号
(P6513667)

(45) 発行日 令和1年5月15日 (2019.5.15)

(24) 登録日 平成31年4月19日 (2019.4.19)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/785	(2006.01)	A 6 1 K	31/785
A 6 1 K	33/08	(2006.01)	A 6 1 K	33/08
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14

請求項の数 20 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-533467 (P2016-533467)
(86) (22) 出願日	平成26年8月8日 (2014.8.8)
(65) 公表番号	特表2016-527320 (P2016-527320A)
(43) 公表日	平成28年9月8日 (2016.9.8)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/050345
(87) 国際公開番号	W02015/021382
(87) 国際公開日	平成27年2月12日 (2015.2.12)
審査請求日	平成29年7月12日 (2017.7.12)
(31) 優先権主張番号	61/863, 541
(32) 優先日	平成25年8月8日 (2013.8.8)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/868, 139
(32) 優先日	平成25年8月21日 (2013.8.21)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	513146114 ノヴァン、インコーポレイテッド アメリカ合衆国ノースカロライナ州275 60、モリスヴィル、ホプソン・ロード 4105
(74) 代理人	100099623 弁理士 奥山 尚一
(74) 代理人	100096769 弁理士 有原 幸一
(74) 代理人	100107319 弁理士 松島 鉄男
(74) 代理人	100125380 弁理士 中村 綾子
(74) 代理人	100142996 弁理士 森本 聡二

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 局所用組成物およびそれを使用する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

親水性組成物および疎水性組成物と混和した一酸化窒素放出性の医薬有効成分を含む局所用医薬組成物であって、前記親水性組成物が、緩衝ハイドロゲルであり、前記一酸化窒素放出性の医薬有効成分が、ジアゼニウムジオレート官能基を有する一酸化窒素放出性の化合物を含む、局所用医薬組成物。

【請求項 2】

前記親水性組成物が、約 3 ~ 約 8 の pH を有する、請求項 1 に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 3】

前記親水性組成物が、リン酸塩緩衝剤を含む、請求項 1 または 2 に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 4】

前記親水性組成物が、ポリマー、任意選択的にセルロースもしくは薬学的に許容されるその塩、キトサン、アクリル酸ポリマー、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 5】

前記親水性組成物が、多価アルコールを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 6】

10

20

前記局所用医薬組成物が、抗微生物性のものである、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 7】

前記局所用医薬組成物が、美容的にエレガントなものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 8】

前記親水性組成物が、水及び緩衝剤を含み、前記疎水性組成物が、鉱油及びトリ（カプリル酸 / カプリン酸）グリセリルを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 9】

10

前記親水性組成物が、約 5000 cP ~ 約 100,000 cP の粘度を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 10】

前記疎水性組成物が、前記一酸化窒素放出性の医薬有効成分を含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 11】

前記局所用医薬組成物が、連続的なものである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 12】

前記一酸化窒素放出性の化合物が、ジアゼニウムジオレート修飾の共縮合ポリシロキサン高分子を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の局所用医薬組成物。

20

【請求項 13】

前記局所用医薬組成物が、約 3 ~ 約 6.5 の pH を有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 14】

医薬有効成分と、
疎水性基剤と、
両親媒性化合物または乳化剤の少なくとも 1 種と、
緩衝ハイドロゲルと
を含む組成物であって、前記緩衝ハイドロゲルが、
緩衝剤、
ポリマー、
多価アルコール、および
水
を含み、

30

前記医薬有効成分が、ジアゼニウムジオレート官能基を有する一酸化窒素放出性の化合物を含む、約 3 ~ 約 9 の pH に緩衝されている組成物。

【請求項 15】

前記医薬有効成分、前記疎水性基剤、および前記両親媒性化合物または前記乳化剤の少なくとも 1 種が、前記緩衝ハイドロゲルと混和して前記組成物中に存在している、請求項 14 に記載の組成物。

40

【請求項 16】

前記一酸化窒素放出性の化合物が、ジアゼニウムジオレート修飾の共縮合ポリシロキサン高分子を含む、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記組成物が、約 4 ~ 約 8 の pH を有する、請求項 14 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記組成物が、第 1 の組成物および第 2 の組成物の混和物を含み、
前記第 1 の組成物が、

50

前記第 1 の組成物の約 0 . 1 重量 % ~ 約 3 0 重量 % の濃度で前記第 1 の組成物中に存在する前記医薬有効成分と、

前記第 1 の組成物の約 5 0 重量 % ~ 約 7 0 重量 % の濃度で前記第 1 の組成物中に存する前記疎水性基剤と、

前記第 1 の組成物の約 2 重量 % ~ 約 1 0 重量 % の濃度で前記第 1 の組成物中に存在する前記両親媒性化合物と

を含み、

前記第 2 の組成物であって、前記緩衝ハイドロゲルである第 2 の組成物が、

前記第 2 の組成物の約 4 重量 % ~ 約 8 重量 % の濃度で前記第 2 の組成物中に存在する前記緩衝剤と、

前記第 2 の組成物の約 2 重量 % ~ 約 5 重量 % の濃度で前記第 2 の組成物中に存在する前記ポリマーと、

前記第 2 の組成物の約 1 5 重量 % ~ 約 2 0 重量 % の濃度で前記第 2 の組成物中に存在する前記多価アルコールと

を含み、

前記第 2 の組成物の残部が水である、請求項 1 4 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記第 1 の組成物および前記第 2 の組成物が、2 : 1、1 : 1、1 : 2、1 : 3 または 1 : 4 の比で前記組成物中に存在する、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

ジアゼニウムジオレート修飾の高分子を疎水性組成物中で安定に保管し、前記ジアゼニウムジオレート修飾の高分子から一酸化窒素を放出する方法であって、

前記疎水性組成物と親水性組成物とを混和して混和物を形成するステップであって、前記疎水性組成物が前記ジアゼニウムジオレート修飾の高分子を含み、前記親水性組成物が約 4 ~ 約 8 の pH を有する、ステップ

を含み、

前記親水性組成物が緩衝ハイドロゲルであり、

組み合わせた組成物を対象の皮膚に適用する前に、前記混和するステップが行われる、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(政府支援の陳述)

本発明は、米国国防総省により与えられた契約番号第 W 8 1 X W H - 1 1 - C - 0 0 2 9 号および国立衛生研究所により与えられた助成番号第 5 R 4 3 A I 0 9 6 5 6 9 号に基づく政府支援を受けてなされたものである。政府は本発明において一定の権利を有する。

【0 0 0 2】

本発明は、一般に、局所用組成物およびそれを使用する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

水分(moisture)感受性の医薬有効成分(A P I : active pharmaceutical ingredient)は、局所送達されるときに難問を提示し得る。A P I を疎水性局所用組成物中に組み入れることで、適切な保存安定性(shelf life stability)をもたせることができるものの、水分が活性化剤である場合に、この安定性が薬物を送達する能力を減じ得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 4】

本発明は、局所用組成物およびそれを使用する方法を提供することによって、当技術分野における従前の欠点に対処することができる。

10

20

30

40

50

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の第1の態様は、親水性組成物および疎水性組成物と混和した(in admixture with)一酸化窒素放出性の医薬有効成分を含有する局所用医薬組成物を含む。

【0006】

本発明の第2の態様は、医薬有効成分、疎水性基剤、両親媒性化合物または乳化剤の少なくとも1種、緩衝剤、ポリマー、多価アルコール、および水を含む組成物であって、約3から約9のpHに緩衝されている組成物を含む。

【0007】

本発明のさらなる態様は、自己乳化性の混和物を含む局所投与用の組成物を含む。

10

【0008】

本発明の別の態様は、親水性組成物を含む第1の組成物、および医薬有効成分を含む第2の組成物を含むキットを含む。

【0009】

本発明のさらなる態様は、ジアゼニウムジオレート修飾の高分子を含有する疎水性組成物からの一酸化窒素の放出を増大させる方法であって、疎水性組成物と約4から約8のpHを有する親水性組成物とを混和して、混和物を形成するステップと、混和物を対象の皮膚に適用するステップとを含む方法を含む。

【0010】

本発明のさらなる態様は、局所用抗微生物性の組成物を生成する方法であって、疎水性組成物と約4から約8のpHを有する親水性組成物とを混和して、混和物を形成するステップと、混和物を対象の皮膚に適用するステップとを含む方法を含む。

20

【0011】

本発明の別の態様は、創傷の治癒速度を増加させる方法であって、約5から約8のpHを有する混和物を局所的に適用するステップを含む方法を含む。

【0012】

本発明の前述のおよびその他の態様を、本明細書に記載の他の実施形態を含めて、以下でより詳細に説明する。

【図面の簡単な説明】

【0013】

30

【図1】図1は、Nitricil(商標)NVN4軟膏(1.8%w/w NO)を含有する異なる製剤からのNO放出のグラフである。

【図2】図2は、治療適用後4日目および7日目の合わせたMRSA黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)ATCC BAA 1686細菌数のグラフである。

【図3】図3は、治療適用後4日目および7日目の合わせたMRSA黄色ブドウ球菌ATCC BAA 1686細菌数のグラフである。

【図4】図4は、治療適用後4日目および7日目のA.バウマニ(*A. baumannii*)細菌数のグラフである。

【図5】図5は、治療適用後4日目および7日目の黄色ブドウ球菌細菌数のグラフである。

40

【図6】図6は、治療適用後4日目および7日目のC.アルビカンス(*C. albicans*)細菌数のグラフである。

【図7】図7は、3つの混和物のそれぞれについての経時の累積一酸化窒素(NO)放出のグラフである。

【図8】図8は、3つの混和物のそれぞれについての経時のリアルタイムNO放出のグラフである。

【図9】図9は、2つの軟膏のそれぞれについての経時の累積一酸化窒素(NO)放出のグラフである。

【図10】図10は、2つの軟膏のそれぞれについての経時のリアルタイムNO放出のグ

50

ラフである。

【図 1 1】図 1 1 は、水に包囲されている、A P I を包含する油滴の例示的な図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下に、本発明をより詳細に説明する。しかし、本発明は、異なる形態で実施することができ、本明細書に記載の実施形態に限定されるものではない。むしろ、これらの実施形態は、本開示が綿密かつ完全となり、本発明の範囲を当業者に十分に伝えるように提示されるものである。

【0015】

本明細書にて本発明の説明に使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、本発明を限定することを意図するものではない。本発明の説明および添付の特許請求の範囲では、文脈がそうではないことを明確に示さない限り、単数形の「a」、「an」および「the」は、複数形をも含む。

【0016】

別段の定義がない限り、本明細書の全ての用語（技術用語および科学用語を含む）は、本発明が属する技術分野の当業者により通常理解されるのと同じ意味を有する。通常使用される辞書において定義されるものなどの用語は、本出願の文脈および関連技術におけるそれらの意味と一貫した意味を有するものと解釈されるべきであり、本明細書で明らかにそう定義されるのでない限り、理想化されたまたは過度に形式的な意味で解釈されるべきではないことがさらに理解されよう。本明細書における本発明の説明において使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみが目的であり、本発明を限定することを意図したものではない。本明細書で言及した全ての出版物、特許出願、特許および他の参考文献は、それらの全体において参照によって組み込まれる。用語において矛盾が生じる場合、本明細書が支配する。

【0017】

また本明細書にて、「および/または」は、列挙された関連項目の1つまたは複数のあらゆる可能な組合せ、および選択的に解釈された場合には組合せの欠如（「または（or）」）を指し、包含する。

【0018】

文脈がそうではないことを示さない限り、本明細書に記載の本発明の多様な特徴を、任意の組合せで使用できることが具体的に意図される。さらに、本発明はまた、本発明のいくつかの実施形態では、本明細書に記載の任意の特徴または特徴の組合せを除外または省略することができることを企図している。例えば、明細書に複合体が成分 A、B および C を含むという記載がある場合、A、B または C のいずれか、またはこれらの組合せを省略し、排除することができることが具体的に意図される。

【0019】

本明細書にて「から本質的になる」という移行句（および文法上の変形）は、記載された物質またはステップ「および特許請求された発明の基本的かつ新規な特徴に実質的に影響しないもの」を包含するものと解釈されるべきである。In re Herz、537 F.2d 549、551-52、190 U.S.P.Q. 461、463 (C.C.P.A. 1976)（強調は原文のまま）を参照されたい。MPEP 第2111.03条もまた参照されたい。したがって、「から本質的になる」という用語は、本明細書にて、「含む」と同義であると解釈されるべきではない。

【0020】

「約」という用語は、本明細書にて、量または濃度などの測定可能な値について言及するとき、特定された値と同様に特定された値の $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、またはさらに $\pm 0.1\%$ の変動値を包含することが意図される。例えば、Xが測定可能な値である場合の「約X」は、XならびにXの $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、またはさらに $\pm 0.1\%$ の変動値を含むことが意図される。測定可能な値について本明細書で提示される範囲は、その中の任意の他の範囲および/または個々の値を含むことができ

10

20

30

40

50

る。

【 0 0 2 1 】

本発明のいくつかの実施形態によれば、本明細書では局所用組成物が提供される。いくつかの実施形態では、本発明に係る局所用組成物は、混和物を含む。「混和物(admixture)」は、本明細書にて、少なくとも2種の異なる組成物の組合せを指す。いくつかの実施形態では、少なくとも2種の異なる組成物は、混和性のものとすることができる。特定の実施形態では、混和物という用語は、使用または適用時直近まで、互いに実質的に隔離されて保持される少なくとも2種の異なる組成物を指す。ある特定の実施形態では、混和物という用語は、薬剤師調剤製品など、調剤時まで互いに実質的に隔離されて保持される少なくとも2種の異なる組成物を指す。いくつかの実施形態では、混和物中に存在する1つまたは複数の組成物は、混和物中に存在する1つまたは複数の他の組成物から実質的に隔離されて保持され得る。混和物という用語は、例えば成分を組み合わせる組成物を作ることなどによって、組成物または製品の製造時に作られる組成物を指すことを意図しない。混和物を形成するために、2種以上の異なる組成物、例えば、2、3、4、5、6、7、またはそれ超の組成物を組み合わせることは、2種以上の異なる組成物を混合すること、ブレンドすること、接触させること、同じ領域または部分に適用すること、乳化させることなどによって達成され得る。2種以上の異なる組成物を組み合わせることは、化学反応を誘導するために実施され得る。組成物は、1つもしくは複数の成分の量もしくは濃度、1つもしくは複数の成分の種類(例えば、化学組成)、および/または1つまたは複数の成分の存在および/もしくは欠如において別の組成物と異なり得る。

【 0 0 2 2 】

本発明に係る混和物は、混和物中に存在する別の組成物および/または成分の特性を調節する少なくとも1種の組成物を含むことができる。調節される特性は、混和物が存在しない場合の組成物および/または成分の特性と比較され得る。例えば、混和物は、別の組成物(すなわち、第2の組成物)のpHおよび/または別の組成物(すなわち、第2の組成物)中の医薬有効成分(API)の放出を調節する少なくとも1種の組成物(すなわち、第1の組成物)を含むことができる。本明細書にて、APIの放出は、APIそれ自体の放出および/またはAPIからの1つもしくは複数の活性剤の放出(例えば、プロドラッグがAPIであり、薬物の活性形態が放出され得る場合)を指す。例えば、APIが一酸化窒素放出性APIである実施形態では、API放出への言及は、APIからの一酸化窒素の放出を指し得る。混和物のpHは、第2の組成物が第1の組成物と混和していない場合の第2の組成物のpHと比較され得る。混和物からのAPIの放出は、混和物が存在しない場合のAPIの放出(すなわち、個々のAPI成分の放出および/または第2の組成物が第1の組成物と混和していない場合の第2の組成物からのAPIの放出)と比較され得る。

【 0 0 2 3 】

「調節する(modulate)」、「調節すること」、「調節」およびこれらの文法上の変形は、本明細書にて、混和物が存在しない場合の特性と比較した本発明に係る混和物の特性(例えば、pHおよび/またはAPIの放出)における増加または減少を指す。本明細書にて、「増加する(increase)」、「増加する(increases)」、「増加した」、「増加すること」という用語および同様の用語は、混和物が存在しない場合の特性と比較した、少なくとも約5%、10%、25%、50%、75%、100%、150%、200%、300%、400%、500%またはそれ超の特性(例えば、pHおよび/またはAPIの放出)における上昇を示す。本明細書にて、「減少する(reduce)」、「減少する」、「減少した」、「減少」という用語および同様の用語は、混和物が存在しない場合の特性と比較した、少なくとも約5%、10%、25%、35%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、97%またはそれ超の特性(例えば、pHおよび/またはAPIの放出)における減少を指す。

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態では、混和物は、少なくとも2種の組成物(すなわち、第1の組成

物および第2の組成物)を含むことができる。第1の組成物は、第2の組成物のpHおよび/または第2の組成物中に存在するAPIの放出を調節し得るか、またはその逆である。2種の組成物を含む混和物を例示のために本明細書で説明したが、混和物は、2種超の異なる組成物、例えば、これらに限定されないが、2、3、4、5、6、7、またはそれ超の組成物を含むことができることが理解される。混和物中に存在する組成物の1つまたは複数は、混和物中の別の組成物の特性を調節し得る。調節される特性は、同じ特性または異なる特性であり得る。いくつかの実施形態では、混和物中の2種以上の異なる組成物が、混和物中の別の組成物のある特性を共に調節し得る。

【0025】

本発明に係る混和物は、第1の組成物中の少なくとも1種の成分を第2の組成物中の少なくとも1種の成分に直接的および/または間接的に曝露することによって形成され得る。例えば、混和物は、対象に局所適用する前、最中および/または後に、第1の組成物と第2の組成物とを混合することおよび/または組み合わせることによって形成することができる。混和物は、少なくとも2種の異なる組成物から調製され得るとしても、単相を含むことができる。混和物を形成するための第1の組成物と第2の組成物との直接的な曝露のさらなる例は、第2の組成物の1つまたは複数の層を対象に適用した後、第1の組成物の1つまたは複数の層を対象に適用することによって、またはその逆によって、起こり得る。間接的な曝露は、第2の組成物を対象に適用した後、布、包帯、ガーゼなどであるがこれらに限定されない基材を通して第1の組成物を対象に適用することによって、またはその逆によって起こり、混和物を形成し得る。

【0026】

ある特定の実施形態では、混和物は、自己乳化性のものであり得る。特定の実施形態では、この自己乳化性の混和物は、水を含む第1の組成物ならびに油、両親媒性剤および/または乳化剤を含む第2の組成物を含む。乳化剤の例は、これらに限定されないが、ホスファチジルコリン類；レシチン；Tween 80ポリソルベート20、21、40、60、61、65、81、85、120およびソルビタンエステル、脂肪酸、脂肪族アルコール、ラノリン、ラノリンアルコール、ヒマシ油(天然または水添)、またはアルキルベンゼンの他のポリオキシエチレン付加物を含むポリエトキシシル化合物などの界面活性剤；ならびにこれらの任意の組合せを含む。

【0027】

自己乳化性の混和物は、混和物の少なくとも2種の組成物を組み合わせた後、自発的エマルション(例えば、最低限の機械的エネルギーを加えて、または機械的エネルギーを加えずに)を形成し得る。いくつかの実施形態では、自己乳化性の混和物は、自発的エマルションを形成するために、熱を要求および/または必要としないだろう。いくつかの実施形態では、自己乳化性の混和物は、最低限の機械的力および/または外力を加えるか、全く加えずに、化学反応を介して自発的に乳化して、自発的エマルションを形成し得る。例えば、自己乳化性の混和物は、対象および/または第三者によって、その手で混和物の少なくとも2種の組成物を混合することによって、形成され得る。いくつかの実施形態では、最低限の機械的力は、混和物の少なくとも2種の組成物を乳化させるのに十分な剪断力を提供し得る。いくつかの実施形態では、混和物の少なくとも2種の組成物を乳化させる最低限の機械的力は、約 1 s^{-1} から約 $5,000\text{ s}^{-1}$ の範囲、例えば、約 10 s^{-1} から約 200 s^{-1} 、約 100 s^{-1} から約 1000 s^{-1} 、約 500 s^{-1} から約 3000 s^{-1} 、または約 10 s^{-1} から約 2500 s^{-1} などの範囲の剪断速度を有し得る。

【0028】

自己乳化性の混和物は、エマルションを形成すると、単相を含有し得るか、または単相であり得る。いくつかの実施形態では、自己乳化性の混和物は、粗エマルション、マイクロエマルションまたはナノエマルションとすることができる。いくつかの実施形態では、自己乳化性の混和物は、非分離性もしくは連続的なエマルション(continuous emulsion)および/または均一組成物とすることができる。いくつかの実施形態では、自己乳化性

の混和物は、親水性成分中に疎水性成分を封入し得る。図 1 1 に例示するように、いくつかの実施形態では、自己乳化性の混和物は、水または親水性相に包囲された油または疎水性相の液滴を含有し得、液滴は A P I を封入し得る。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、自己乳化性の混和物は、疎水性組成物と親水性組成物とを組み合わせると、形成され得る。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、ハイドロゲルであり得る。いくつかの実施形態では、疎水性組成物は、組成物が自己乳化性組成物であるかどうかに関して決定する要因であり得る。いくつかの実施形態では、疎水性組成物は、親水性を有する成分、例えば、強親水性のポリエチレングリコール（例えば、P E G 4 0 0 ）などを含まないだろう。いくつかの実施形態では、疎水性組成物は、1 5 超の親水性 - 親油性バランス（H L B ）値を有する成分を含まない。

10

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、混和物は、連続的なエマルション（すなわち、非分離性エマルション）である。いくつかの実施形態では、混和物は、少なくとも 1、2、3、4、5、6、もしくはそれ超の日数、または 1、2、3、4、5、6、もしくはそれ超の週数、または 1、2、3、4、5、6、もしくはそれ超の月数の間、連続的なエマルションのままであり得るか／または単相であり続け得る。いくつかの実施形態では、混和物は、組成物を対象に適用するのに十分な期間、連続的なエマルションであり得る。組成物の 2 種以上の部分を組み合わせると 1 日以内に 2 つ以上の相に分離する組成物は、自己乳化性の混和物および／または連続的なエマルションであるとは考えられない。

20

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、自己乳化性の混和物は、1 0 0 μ m 超の液滴サイズ（例えば、直径）を有し得る。いくつかの実施形態では、自己乳化性の混和物は、約 1 0 0 μ m 以下、例えば、これらに限定されないが、約 9 0 μ m、7 0 μ m、5 0 μ m、3 0 μ m もしくはそれ未満、またはその中の任意の範囲および／もしくは個々の値の液滴サイズを有し得るエマルションを形成または生成し得る。いくつかの実施形態では、自己乳化性の混和物は、1 μ m 超の液滴サイズを有し得るエマルションを形成または生成し得る。いくつかの実施形態では、自己乳化性の混和物は、約 4 0 0 nm 以下、例えば、これらに限定されないが、約 3 0 0 nm、2 0 0 nm、1 0 0 nm、5 0 nm もしくはそれ未満、またはその中の任意の範囲および／もしくは個々の値の液滴サイズを有し得るナノエマルションを形成または生成し得る。いくつかの実施形態では、自己乳化性の混和物は、サイズが実質的に均一な液滴を含むことができる。

30

【 0 0 3 2 】

混和物中の第 1 の組成物は、第 2 の組成物中に存在する A P I、例えば、これに限定されないが、N O 放出性の A P I の放出を調節するように構成されることができる。いくつかの実施形態では、第 1 および第 2 の組成物を含む混和物が形成されたとき、第 1 の組成物中に存在する水が、第 2 の組成物と接触して、第 2 の組成物中に存在する A P I、例えば、これに限定されないが、N O 放出性の A P I の放出を調節することができる。代替的に、またはこれに加えて、いくつかの実施形態では、混和物中の第 1 の組成物は、混和物中の第 2 の組成物の p H を調節することによって、第 2 の組成物中に存在する A P I、例えば、これに限定されないが、N O 放出性の A P I の放出を調節することができる。いくつかの実施形態では、混和物中の第 1 の組成物は、混和物中の第 2 の組成物に水を供給するように、かつ／または、混和物中の第 2 の組成物の p H を調節するように構成されることができる。いくつかの実施形態では、本発明に係る混和物は、A P I（例えば、N O 放出性の A P I）の溶解度を増大させ得るか／または A P I もしくは A P I の活性構成成分（例えば、N O）のバイオアベイラビリティを増強させ得る。

40

【 0 0 3 3 】

本発明の発明者らは、十分な N O 放出をもたらす、水（すなわち、親水性相）と油（すなわち、疎水性相）とのエマルションを含む混和物を調製できることを予期せず発見した。本発明者らによって、疎水性組成物と親水性組成物とを組み合わせると、単相を有する

50

混和物を調製できること、またそのような組成物が十分なNO放出をもたらすことができることがさらに予期せず発見された。本明細書に記載の自己乳化性の混和物もまた、本発明者らによって予期せず発見された。

【0034】

本発明に係る混和物は、混和物中に存在するAPIについての特定の放出パターンをもたらし得る。API放出パターンは、ある期間にわたって放出されたAPIの量もしくは濃度および/またはある期間にわたる混和物からのAPIの放出の速度を比較することによって決定できる。いくつかの実施形態では、混和物中に存在する少なくとも2種の異なる組成物は、特定のAPI放出パターンをもたらすように選択される。そのAPI放出パターンは、特定の損傷、疾患、障害、または治療適応にとって望ましいものであり得る。いくつかの実施形態では、混和物は、混和物中に存在するAPIの特定の放出パターンをもたらすように構成され得る。

10

【0035】

いくつかの実施形態では、混和物中に存在する少なくとも2種の異なる組成物は、約pH 11未満、例えば、これらに限定されないが、約11、10、9、8、7、6、5、4、3、またはそれ未満のpHを有する混和物を提供するように選択され得る。いくつかの実施形態では、混和物中に存在する少なくとも2種の異なる組成物は、約pH 4超、例えば、これらに限定されないが、約4、5、6、7、8、9、10、11、またはそれ超のpHを有する混和物を提供するように選択され得る。ある特定の実施形態では、混和物pHは、約pH 4から約pH 11、例えば、これらに限定されないが、約pH 4から約pH 9、約pH 7から約pH 9、約pH 4から約pH 8、pH 7から約pH 10、または約pH 5から約pH 7の間であり得る。いくつかの実施形態では、混和物中に存在する組成物の少なくとも1種が、混和物のpHを特定のpH範囲内に維持し得る。混和物のpHは、経時で変動し得、このことが混和物からのAPIの放出速度を経時で変動させ得る。pHが経時で変化する混和物については、混和物のpHは、組み合わせた後約30分以内、いくつかの実施形態では、組み合わせた後約10分以内、いくつかの実施形態では、組み合わせて2分後に測定され得る。いくつかの実施形態では、混和物のpHは、組み合わせた後、約5分、30分、1時間、および/または24時間で測定され得る。

20

【0036】

本発明に係る混和物は、混和物からのAPIの即時放出および/または混和物からのAPIの持続放出をもたらし得る。本明細書にて、即時放出は、混合して4時間以内におけるAPIの50%以上の放出を指し、持続放出は、混合して4時間以内におけるAPIの50%未満の放出を指す。いくつかの実施形態では、本発明に係る混和物は、混和物が存在しない場合の組成物中のAPIの放出および/または効力と比較して、混和物のpHを特定のpH範囲内に維持することによって、放出されるAPIの量および/または混和物中の少なくとも1種の組成物中に存在するAPIの効力を増大させ得る。ある特定の実施形態では、混和物のpHは、pH 9未満に維持される。

30

【0037】

混和物中に存在するAPIは、ある期間にわたって混和物から実質的に連続的に放出され得るものである。「実質的に連続的に(substantially continuously)」、およびその文法上の変形は、本明細書にて、平均してAPIの放出が、対象に全体的な有益効果を与えるような、その期間の全てまたは一部の間の混和物からのAPIの放出を指す。したがって、APIが放出されていない1つまたは複数の短い、断続的なおよび/または定期的な期間が存在し得るが、APIが対象に与える全体的な有益効果は存続する。いくつかの実施形態では、混和物は、ある期間にわたって実質的に連続的なAPI放出パターンをもたらし、治療有効量のAPIをその期間にわたってもたらし得る。いくつかの実施形態では、放出されるAPIの量および/またはAPI放出速度は、ある期間にわたって変動し得る。ある特定の実施形態では、混和物は、APIについての2つ以上(例えば、2、3、4、5またはそれ超)の放出速度を含むことができる。

40

【0038】

50

混和物は、ある期間にわたって実質的に一定な A P I 放出パターンをもたらし得る。「実質的に一定(substantially constant)」は、本明細書にて、ある期間にわたって、平均して、約 20 %、15 %、10 %、5 %、1 % またはそれ未満よりも変動が小さい測定可能な値、例えば、A P I の量または A P I 放出速度を指す。いくつかの実施形態では、A P I 放出速度は、ある期間実質的に一定であり、別の連続的なまたは不連続な期間にわたって変動し得、またその逆もあり得る。

【0039】

いくつかの実施形態では、混和物は、急速放出部分および実質的に一定な放出の部分を含む A P I 放出パターンをもたらし得る。急速放出部分は、投与(すなわち、 $t = 0$)から投与後 2 時間まで、またはその中の任意の範囲、例えば、これらに限定されないが、投与後 0 から 1 時間までもしくは投与後 0 から 30 分までに放出された A P I の量を含むことができる。実質的に一定な放出の部分は、急速放出部分の直後から、A P I の最後の量が放出されるまでに放出された A P I の量を含むことができる。A P I は、任意の期間、本発明に係る混和物から放出され得る。いくつかの実施形態では、A P I は、少なくとも約 4 時間、6 時間、12 時間、24 時間、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、もしくはそれ超、またはその中の任意の範囲および / もしくは個々の値の間、混和物から放出され得る。混和物から放出される A P I は、対象に有益な効果を全体としてもたらすかつ / または治療有効量の A P I をその期間にわたってもたらす量で放出され得る。

【0040】

いくつかの実施形態では、実質的に一定な放出の部分と比較して、より多い量または濃度の A P I が、急速放出部分中に放出され得るか、またはその逆であり得る。いくつかの実施形態では、急速放出部分中に混和物から放出された A P I の量は、実質的に一定な放出の部分中に放出された A P I の量と比べて、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 %、150 %、200 %、300 %、400 %、500 %、もしくはそれ超、またはその中の任意の範囲および / もしくは個々の値であり得る。他の実施形態では、実質的に一定な放出の部分中に混和物から放出された A P I の量は、急速放出部分中に放出された A P I の量と比べて、約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 %、150 %、200 %、300 %、400 %、500 %、もしくはそれ超、またはその中の任意の範囲および / もしくは個々の値であり得る。

【0041】

特定の実施形態では、混和物が形成されたかつ / または対象の皮膚に適用されたとき、混和物の pH が、約 9 未満、さらなる実施形態では、約 8.5 未満、またさらなる実施形態では、約 7 未満、またさらなる実施形態では、約 5 から約 8 の間であるように、混和物中の第 1 の組成物は、混和物中の第 2 の組成物の pH を調節し得る。いくつかの実施形態では、混和物中の第 1 の組成物は、混和物の pH を所望の pH 範囲、例えば、これらに限定されないが、約 3 から約 11、約 3 から約 9、約 4 から約 7、または約 5 から約 8 の pH 範囲内に維持および / または安定化するように構成され得る。

【0042】

本発明に係る混和物は、局所投与に適切であり得る。混和物は、2 種以上の異なる組成物から調製または形成され得るが、単相を含むことができる。混和物は緩衝され得る。いくつかの実施形態では、混和物は、疎水性組成物および親水性組成物を含むことができる。ある特定の実施形態では、疎水性組成物および / または親水性組成物は、単一の作用剤または化合物(すなわち、成分)であり得る。他の実施形態では、疎水性組成物および / または親水性組成物は、2 種以上の作用剤または化合物を有する組成物を含むことができる。いくつかの実施形態では、混和物は、ハイドロゲルおよび軟膏を含むことができる。ハイドロゲルおよび軟膏は、任意選択的に緩衝される単相を有する混和物を形成し得る。いくつかの実施形態では、混和物は、ハイドロゲルおよび軟膏を含み、混和物はクリーム

の形態であり得る。いくつかの実施形態では、混和物は、自己乳化性の混和物であり得、ハイドロゲルおよび軟膏を含むことができる。

【 0 0 4 3 】

ある特定の実施形態では、本発明に係る混和物は、親水性組成物を含む。親水性組成物は、少なくとも1種の親水性成分を含む。親水性組成物は、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、クリーム、ハイドロゲル等とすることができる。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、ハイドロゲルの形態である。「ハイドロゲル」は、本明細書にて、ゲルマトリックスおよび水を含む親水性ゲルを指す。水は、親水性組成物の約50重量%から約99重量%、またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、親水性組成物の約70重量%から約99重量%または約80重量%から約85重量%の量で親水性組成物中に存在し得る。

【 0 0 4 4 】

親水性組成物は、本発明に係る混和物のpHを維持および/または安定化するための手段を含むことができる。混和物のpHを維持および/または安定化するための手段は、混和物のpHを所望のpH範囲内に制御するように構成され得る。混和物のpHを維持および/または安定化するための手段の例は、これに限定されないが、緩衝剤を含む。親水性組成物中に使用することができる緩衝剤の例は、これらに限定されないが、酢酸/酢酸塩緩衝剤；塩酸/クエン酸塩緩衝剤；クエン酸リン酸塩緩衝剤；リン酸塩緩衝剤(phosphate buffers)；クエン酸/クエン酸塩緩衝剤；乳酸緩衝剤；酒石酸緩衝剤；リンゴ酸緩衝剤；グリシン/HCl緩衝剤；食塩緩衝剤、例えば、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)、トリス緩衝生理食塩水(TBS)、トリス-HCl、NaCl、Tween緩衝生理食塩水(TNT)、リン酸緩衝生理食塩水/Triton X-100(PBT)およびこれらの混合物；カコジル酸塩緩衝剤；バルピタール緩衝剤；トリス緩衝剤；ならびにこれらの任意の組合せを含む。

【 0 0 4 5 】

緩衝剤は、約5mmolから約2モルまたはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、約10mmolから約1モル、約100mmolから約750mmol、または約200mmolから約500mmolの濃度で親水性組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、緩衝剤は、親水性組成物の約0.1重量%から約20重量%またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、親水性組成物の約0.1重量%から約10重量%、約1重量%から約15重量%、または約1重量%から約5重量%の量で親水性組成物中に存在し得る。

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施形態では、親水性組成物は、リン酸塩緩衝剤を含むことができる。リン酸塩緩衝剤の例は、少なくとも1種のリン酸塩、例えば、これらに限定されないが、リン酸ナトリウム(例えば、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウムおよびリン酸アルミニウムナトリウム)、リン酸カリウム(例えば、第一リン酸カリウムおよび第二リン酸カリウム)、ルビジウムリン酸塩、セシウムリン酸塩、およびアンモニウムリン酸塩、ならびに/または少なくとも1種のリン酸、例えば、これらに限定されないが、ピロリン酸、三リン酸、およびオルトリン酸を含むことができる。親水性組成物は、リン酸塩の約5mmolから約1モルまたはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、約10mmolから約750mmol、約150mmolから約500mmol、または約200mmolから約400mmolの総リン酸塩濃度を有し得る。ある特定の実施形態では、親水性組成物は、親水性組成物の約1重量%から約20重量%、例えば、これらに限定されないが、親水性組成物の約1重量%から約15重量%、約5重量%から約15重量%、約5重量%から約10重量%、または約4重量%から約8重量%の量で存在するリン酸塩緩衝剤を有し得る。

【 0 0 4 7 】

ある特定の実施形態では、親水性組成物は、緩衝剤を含むことができる。緩衝剤の例は、これらに限定されないが、クエン酸、酢酸、乳酸、ホウ酸、コハク酸、リンゴ酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、およびこれらの任意の組合せを含む。緩衝剤は、親水性組成物の約0.01重量%から約5重量%またはその中の任意の範囲および/もしくは個

々の値、例えば、これらに限定されないが、親水性組成物の約 0.05 重量% から約 3 重量%、約 1 重量% から約 4 重量%、または約 1.5 重量% から約 3.5 重量% の量で本発明に係る親水性の組成物中に存在し得る。

【0048】

したがって、ある特定の実施形態では、本発明に係る混和物は、任意選択的に緩衝されている親水性組成物、例えば、これに限定されないが、ハイドロゲルを含むことができる。親水性組成物は pH 依存性であり得る。親水性組成物は、少なくとも約 4 から約 8、またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、約 4 から約 7、約 5 から約 6、約 5 から約 8、または約 6 から約 8 の緩衝能を有するように構成され得る。親水性組成物は、混和物の pH を、親水性組成物の pH の約 0.5 以上の pH 単位、例えば、約 1、2、または 3 pH 単位以内に維持および/または安定化するように構成され得る。混和物の pH は、混和物が形成されたかつ/または混和物の適用部位（例えば、対象の皮膚および/または創床）にあるときに、維持および/または安定化され得る。例えば、約 5 の pH を有する親水性組成物を含む混和物が、さらなる組成物を用いて形成され、対象の皮膚に適用されたとき、親水性組成物が、混和物の pH を、親水性組成物 pH の約 0.5 pH 単位以内に維持および/または安定化する（すなわち、親水性組成物は、約 4.5 から 5.5 の pH 範囲内に混和物の pH を維持し得る）ように構成され得る。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、約 pH 3 から約 pH 6、約 pH 3 から約 pH 5、約 pH 3 から約 pH 4、約 pH 4 から約 pH 8、約 pH 4 から約 pH 7、約 pH 4 から約 pH 6、約 pH 5 から約 pH 7、約 pH 5 から約 pH 6、約 pH 6 から約 pH 7 の pH 範囲、またはその中の任意の他の範囲内に混和物の pH を維持および/または安定化するように構成され得る。混和物はこのように適用部位（例えば、創床）に特定の pH をもたらし得、このことが、混和物が存在しない場合の適用部位の pH を増加または減少させ得る。

【0049】

本発明に係る親水性組成物は、任意の適切な pH、例えば、約 1 以上（例えば、約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14）の pH を有し得る。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、約 3 から約 8 またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、約 3 から約 4 または約 4 から約 6 の範囲内の pH を有するように構成され得る。ある特定の実施形態では、親水性組成物は、約 5 の pH を有するように構成され得る。いくつかの実施形態では、親水性組成物は緩衝され得る。

【0050】

親水性組成物は、天然および/または合成ポリマーを含むことができる。ポリマーの例は、これらに限定されないが、キトサンおよびキチンなどの多糖；荷電セルロースおよび薬学的に許容される (pharmaceutically acceptable) その塩；アクリル酸、例えば、ポリアクリルポリマー、例えば、ポリアクリル酸、ポリアクリレートポリマー、架橋ポリアクリレートポリマー、架橋ポリアクリル酸、Ohio、Wickliffe の Lubrizol から商標 CARBOPOL（登録商標）で市販されているポリアクリル酸ポリマー、およびこれらの混合物；ならびにこれらの任意の組合せを含む。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、荷電セルロースまたは薬学的に許容されるその塩を含む。荷電セルロースまたは薬学的に許容されるその塩の例は、これらに限定されないが、イオン性セルロース、カルボキシメチルセルロースおよびその塩、ヒドロキシエチルカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルカルボキシメチルセルロース、スルホエチルセルロース、ヒドロキシエチルスルホエチルセルロース、ヒドロキシプロピルスルホエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースエトキシレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、カラギーナン、キトサン、キサンタンガム、アルギン酸ナトリウム、プロピレングリコールアルギネート (propylene glycol alginate)、アルギン酸およびその塩、ならびにこれらの任意の組合せを含む。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、四級化ヒドロキシエチルセルロースエトキシレートを含むことができる。いくつかの実施

形態では、親水性組成物は、キトサンを含むことができる。

【0051】

ポリマー、例えば、これらに限定されないが、荷電セルロースもしくは薬学的に許容されるその塩は、親水性組成物の約0.1重量%から約15重量%またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、親水性組成物の約0.3重量%から約10重量%、約1重量%から約10重量%または約1重量%から約5重量%の量で親水性組成物中に存在し得る。ある特定の実施形態では、ポリマー、例えば、これらに限定されないが、荷電セルロースもしくは薬学的に許容されるその塩は、親水性組成物の約0.1重量%、0.3重量%、0.5重量%、1重量%、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、または15重量%またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値の量で親水性組成物中に存在し得る。

10

【0052】

親水性組成物は、多価アルコールを含むことができる。多価アルコールの例は、これらに限定されないが、グリセロール、グリコール類、プロピレングリコール、ヘキシレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、トリエチレングリコール、ネオペンチルグリコール(neopental glycols)、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミオン(ethanolamione)、ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、n-メチルジエタノールアミン、イソプロパノールアミン、ソルビトール、アラビトール、エリトリトール、HSH、イソマルト、ラクチトールマルチトール、マンニトール、キシリトール、トレイトール、リビトール、ガラクトール、フシトール、イジトール、イノシトール、ボレミトール、およびこれらの任意の組合せを含む。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、ヘキシレングリコール等のグリコールを含むことができる。多価アルコールは、親水性組成物の約1重量%から約30重量%またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、親水性組成物の約1重量%から約25重量%、約5重量%から約15重量%、約10重量%から約30重量%、または約15重量%から約25重量%の量で親水性組成物中に存在し得る。ある特定の実施形態では、多価アルコールは、親水性組成物に対して約1重量%、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%、または30重量%またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値の量で親水性組成物中に存在させることができる。

20

30

【0053】

親水性組成物は、保存剤を含むことができる。保存剤は、組成物の約0.01重量%から約2重量%またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、親水性組成物の約0.05重量%から約1重量%または約0.1重量%から約1重量%の量で親水性組成物中に存在し得る。ある特定の実施形態では、保存剤は、親水性組成物の約0.01重量%、0.02重量%、0.03重量%、0.04重量%、0.05重量%、0.06重量%、0.07重量%、0.08重量%、0.09重量%、0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、1重量%、1.1重量%、1.2重量%、1.3重量%、1.4重量%、1.5重量%、1.6重量%、1.7重量%、1.8重量%、1.9重量%、または2重量%またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値の量で親水性組成物中に存在する。本発明に係る親水性組成物中に存在することができる保存剤の例は、これらに限定されないが、ソルビン酸、安息香酸、メチル-パラベン、プロピル-パラベン、メチルクロロイソチアゾリノン、メチルイソチアゾリノン(metho lisothiazolinone)、ジアゾリジニル尿素、クロロブタノール、トリクロサン、塩化ベンゼトニウム、p-ヒドロキシベンゾエート、クロルヘキシジンジグルコン酸塩、ヘキサデ

40

50

シルトリメチルアンモニウムブロミド、アルコール、塩化ベンザルコニウム、ホウ酸、プロノポール、ブチルパラベン、ブチレン酢酸カルシウム、塩化カルシウム、乳酸カルシウム、二酸化炭素、カチオン性、およびベントナイト、セトリミド、セチルピリジニウムクロリド、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クエン酸一水和物、クレゾール、ジメチルエーテル、エチルパラベン、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、イソプロピルアルコール、乳酸、モノチオグリセロール、ペンテト酸、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、安息香酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、ソルビン酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、プロピレングリコール、酢酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、キシリトール、二酸化硫黄、二酸化炭素、ならびにこれらの任意の組合せを含む。

10

【 0 0 5 4 】

親水性組成物は、中和剤を含むことができる。中和剤は、親水性組成物に約 3 から約 8、またはその中の任意の範囲および / もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、約 4 から約 7 または約 6 から約 7 の pH をもたらすのに十分な量で親水性組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、中和剤は、親水性組成物の pH を調整する。本発明のある特定の実施形態では、中和剤は、親水性組成物が、約 3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、もしくは 8 またはその中の任意の範囲および / もしくは個々の値の pH を有するのに十分な量で本発明に係る親水性組成物中に存在し得る。親水性組成物中に存在することができる中和剤の例は、これらに限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、およびこれらの混合物などの塩基；塩酸、クエン酸、酢酸、およびこれらの混合物などの酸；炭酸ナトリウム；トロラミン；トロメタミン；アミノメチルプロパノール；トリイソプロパノールアミン；アミノメチルプロパノール；テトラヒドロキシプロピルエチレンジアミン；EDTA 四ナトリウム；s u t t o c i d e A；ならびにこれらの任意の組合せを含む。

20

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態によれば、親水性組成物は抗微生物性であり得る。親水性組成物は美容的にエレガント (cosmetically elegant) であり得る。「美容的にエレガントな」は、本明細書にて、粘膜を含むことができる皮膚に適用するのに魅力的である組成物を指す。いくつかの実施形態では、組成物は、皮膚および / または粘膜にとって美容的にエレガントであり得る。本発明に係る美容的にエレガントな組成物は、局所適用に適した粘稠度または粘度（例えば、皮膚に塗り広げやすく、垂れない）、局所適用に適した質感（例えば、ざらざらしない滑らかなまたは柔らかい組成物）、皮膚に吸収および / または浸透する能力、ネバネバしないまたはベトベトしない、残留物を残さない、皮膚に良好な感覚を残す、適用後に皮膚を脂性または乾性にしない、という特性の 1 つ以上を有し得る。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、約 5,000 cP（センチポアズ）から約 100,000 cP、またはその中の任意の範囲および / もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、約 10,000 cP から約 50,000 cP、約 20,000 cP から約 40,000 cP、約 30,000 cP から約 50,000 cP、約 50,000 cP から約 100,000 cP、または約 30,000 cP から約 75,000 cP の粘度を有し得る。

30

40

【 0 0 5 6 】

本発明に係る親水性組成物、例えば、これに限定されないが、ハイドロゲルは、1 種または複数の、例えば、これらに限定されないが、2、3、4、またはこれ超の異なる組成物との本発明に係る混和物中で適切であり得る。本発明に係る親水性組成物、例えば、これに限定されないが、ハイドロゲルは、本発明に係る混和物中にあるときに、薬物送達システムおよび / または薬物放出システムとして使用することができる。例えば、親水性組成物は、親水性組成物および第 2 の組成物を含む混和物が形成および / または投与されたとき、第 2 の組成物中の医薬有効成分 (API) の放出を調節するように構成され得る。

50

代替的にまたは加えて、親水性組成物は、親水性組成物および第2の組成物を含む混和物が形成および/または投与されたとき、第2の組成物のpHを調節するように構成され得る。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、親水性組成物および第2の組成物を含む混和物が形成および/または投与されたとき、一酸化窒素(NO)放出性APIを含む第2の組成物のpHおよび/またはNO放出性のAPIからのNO放出の速度を調節するように構成され得る。ある特定の実施形態では、第2の組成物は、疎水性組成物、例えば、これに限定されないが、軟膏であり得る。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、それが存在する混和物のpHを所望のpH範囲以内に調節するように構成され得る。

【0057】

本発明に係る混和物は、任意の適切なpHを有し得る。いくつかの実施形態では、混和物は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14のpHを有し得る。いくつかの実施形態では、混和物は、約pH2から約pH9の範囲内、例えば、約pH4から約pH9、約pH3から約pH6、約pH3から約pH5、約pH3から約pH4、約pH4から約pH8、約pH4から約pH7、約pH4から約pH6、約pH5から約pH7、約pH5から約pH6、約pH6から約pH7、もしくは約pH5から約pH8、またはその中の任意の他の範囲の範囲内のpHを有するように構成され得る。ある特定の実施形態では、本発明に係る混和物は、適切なpHに緩衝されている。

【0058】

本発明に係る混和物は、医薬有効成分(API)を含むことができる。任意の適切なAPIまたはAPIの組合せが、本発明に係る混和物中に含まれ得る。APIの例は、これらに限定されないが、抗微生物剤、抗アクネ剤、抗炎症剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗ヒスタミン剤、防腐剤、免疫抑制薬、止血剤、血管拡張薬、創傷治癒剤、バイオフィルム形成阻害剤、およびこれらの任意の組合せを含む。APIの例は、これらに限定されないが、その全体において参照によって本明細書に組み込まれる、国際出願第US2013/028223号に記載のものを含む。いくつかの実施形態では、混和物および/またはAPIは、酸性化亜硝酸塩を含まない。「酸性化亜硝酸塩(acidified nitrite)」は、本明細書にて、一酸化窒素放出の一次機構が、酸の存在下で、亜硝酸塩が三酸化二窒素に還元され、これが一酸化窒素および亜酸化窒素に解離し得るときである、一酸化窒素放出性組成物を指す。

【0059】

抗微生物剤の例は、これらに限定されないが、ペニシリン類および関連薬、カルバペネム類、セファロsporin類および関連薬、エリスロマイシン、アミノグリコシド類、バシトラシン、グラミシジン、ムピロシン、クロラムフェニコール、チアンフェニコール、フジジン酸ナトリウム、リンコマイシン、クリンダマイシン、マクロライド類、ノボピオシン、ポリミキシン類、リファマイシン類、スペクチノマイシン、テトラサイクリン類、バンコマイシン(vancomycin)、テイコプラニン、ストレプトグラミン類；スルホンアミド類、トリメトプリムおよびその合剤ならびにピリメタミンを含む抗葉酸剤、ニトロフラン類、マンデル酸メテナミンおよび馬尿酸メテナミン、ニトロイミダゾール類、キノロン類、フルオロキノロン類、イソニアジド、エタンブトール、ピラジナミド、パラ-アミノサルチル酸(PAS)、サイクロセリン、カプレオマイシン、エチオナミド、プロチオナミド、チアセタゾン、パイオマイシン、エベミノマイシン(eveminomycin)、グリコペプチド、グリシルサイクリン(glycylcycline)、ケトライド類、オキサゾリジノンを含む合成抗菌薬；イミペネム(imipenem)、アミカシン、ネチルマイシン、ホスホマイシン、ゲンタマイシン、セフトリアキソン、Ziracin、リネゾリド、Synercid、アズトレオナム、およびメトロニダゾール、エピロプリム(Eprioprim)、サンフェトリネムナトリウム、ピアペネム、ダイネマイシン、セフルプレナム、セフォセリス、サンフェトリネムレキセチル(Sanfetrinem celexetil)、セフピロム、メルサシジン(Mersacidin)、リファラジル、Kosan、レナペネム、ベネプリム(Veneprim)、スロペネム、リチペネムアコキシル(ritipenam acoxyl)、シクロチアリジン、ミカコシジンA、カルモナム、セフォゾ

10

20

30

40

50

プランおよびセフェタメトピボキシルを含む。

【 0 0 6 0 】

局所用抗アクネ剤の例は、これらに限定されないが、アダパレン、アゼライン酸、過酸化ベンゾイル、クリンダマイシンおよびクリンダマイシンリン酸エステル、ドキシサイクリン、エリスロマイシン；サリチル酸およびレチノイン酸 (Retin-A) などの角質溶解薬、ノルゲスチメート、有機過酸化物；イソトレチノインおよびトレチノインなどのレチノイド、スルファセタミドナトリウム、およびタザロテンを含む。特定の抗アクネ剤は、アダパレン、アゼライン酸、過酸化ベンゾイル、クリンダマイシン（例えば、クリンダマイシンリン酸エステル）、ドキシサイクリン（例えば、ドキシサイクリンヒクレート）、エリスロマイシン、イソトレチノイン、ノルゲスチメート、スルファセタミドナトリウム、タザロテン、エトレチナートおよびアシトレチン (acetretin) を含む。

10

【 0 0 6 1 】

抗ヒスタミン剤の例は、これらに限定されないが、ジフェンヒドラミン塩酸塩、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン塩酸塩、クロルフェニラミンマレイン酸塩イソチペンジル塩酸塩、トリペレナミン塩酸塩、プロメタジン塩酸塩、メトジラジン塩酸塩等を含む。局所麻酔剤の例は、ジブカイン塩酸塩、ジブカイン、リドカイン塩酸塩、リドカイン、ベンゾカイン、p - ブチルアミノ安息香酸 2 - (ジエ - エチルアミノ) エチルエステル塩酸塩、プロカイン塩酸塩、テトラカイン、テトラカイン塩酸塩、クロロプロカイン塩酸塩、オキシプロカイン塩酸塩、メピバカイン、コカイン塩酸塩、ピペロカイン塩酸塩、ジクロニンおよびジクロニン塩酸塩を含む。

20

【 0 0 6 2 】

防腐剤の例は、これらに限定されないが、アルコール、第四級アンモニウム化合物、ホウ酸、クロルヘキシジンおよびクロルヘキシジン誘導体、ヨウ素、フェノール類、テルペン、殺細菌薬、チメロサル、フェノール、チモール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロルヘキシジン、ポビドンヨード、塩化セチルピリジニウム、ユージノールおよびトリメチルアンモニウムブロミドを含む消毒薬を含む。

【 0 0 6 3 】

抗炎症剤の例は、これらに限定されないが、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) ；イブプロフェンおよびナプロキセンなどのプロピオン酸誘導体；インドメタシンなどの酢酸誘導体；メロキシカム、アセトアミノフェンなどのエノール酸誘導体；メチルサリチル酸塩；モノグリコールサリチル酸塩；アスピリン；メフェナム酸；フルフェナム酸；インドメタシン；ジクロフェナク；アルクロフェナク；ジクロフェナクナトリウム；イブプロフェン；ケトプロフェン；ナプロキセン；プラノプロフェン；フェノプロフェン；スリダク；フェンクロフェナク；クリダナク；フルルビプロフェン；フェンチアザク；ブフェキサマク；ピロキシカム；フェニルブタゾン；オキシフェンブタゾン；クロフェゾン；ペンタゾシン；メピリゾール；チアラミド塩酸塩；ステロイド、例えば、クロベタゾールプロピオン酸エステル、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、ハルベタゾールプロプリオネート (halbetasol proprionate)、ジフロラゾン二酢酸エステル、フルオシノニド、ハルシノニド、アムシノニド、デスオキシメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、モメタゾンフロ酸エステル、フルチカゾンプロプリオネート、ベタメタゾンジプロプリオネート (dipropionate)、トリアムシノロンアセトニド、フルチカゾンプロピオン酸エステル、デソニド、フルオシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾンブラエレート (vlaerate)、プレドニカルベート、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾンおよび当技術分野において公知の他のもの、プレドニゾロン、デキサメタゾン、フルオシノロンアセトニド、ヒドロコルチゾン酢酸エステル、プレドニゾロン酢酸エステル、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾン酢酸エステル、ベタメタゾン、ベタメタゾン吉草酸エステル、フルメタゾン、フルオロメトロン、ベクロメタゾンジプロプリオネート、フルオシノニド、局所用コルチコステロイドを含み、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン - 21 - モノエステル（例えば、ヒドロコルチゾン - 21 - アセテート、ヒドロコルチゾン - 21 - ブチレート、ヒドロコルチゾン - 21 - プロピオネート、ヒドロコルチゾン

30

40

50

- 21 - バレレート等)、ヒドロコルチゾン - 17, 21 - ジエステル(例えば、ヒドロコルチゾン - 17, 21 - ジアセテート、ヒドロコルチゾン - 17 - アセテート - 21 - ブチレート、ヒドロコルチゾン - 17, 21 - ジブチレート等)、アルクロメタゾン、デキサメタゾン、フルメタゾン、プレドニゾロン、またはメチルプレドニゾロンなどの効力のより低いコルチコステロイドの1つであってもよく、クロベタゾールプロピオン酸エステル、安息香酸ベタメタゾン、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、ジフロラゾン二酢酸エステル、フルオシノニド、モメタゾンフロ酸エステル、トリウムシノロンアセトニドなどの効力のより高いコルチコステロイドであってもよい。

【0064】

鎮痛剤の例は、これらに限定されないが、アルフェンタニル、ベンゾカイン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ブタンベン、カブサイシン、クロニジン、コデイン、ジブカイン、エンケファリン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、インドメタシン、リドカイン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルフィン、ニコモルフィン、アヘン、オキシブプロカイン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プラモキシシン、プロパラカイン、プロボキシフェン、プロキシメタカイン、スフェンタニル、テトラカインおよびトラマドールを含む。

【0065】

麻酔剤の例は、これらに限定されないが、フェノールなどのアルコール；安息香酸ベンジル；カラミン；クロロキシレノール；ジクロニン；ケタミン；メントール；プラモキシシン；レゾルシノール；トロクロサン(troclosan)；ベンゾカイン、ブピバカイン、クロロプロカインなどのプロカイン薬；シンコカイン；コカイン；デキシバカイン；ジアモカイン；ジブカイン；エチドカイン；ヘキシルカイン；レボブピバカイン；リドカイン；メピバカイン；オキセサゼイン；プリロカイン；プロカイン；プロパラカイン；プロボキシカイン；ピロカイン；リソカイン；ロドカイン；ロピバカイン；テトラカイン；および誘導体、例えば、ブピバカインHCl、クロロプロカインHCl、シクラミン酸ジアモカイン、ジブカインHCl、ジクロニンHCl、エチドカインHCl、レボブピバカインHCl、リドカインHCl、メピバカインHCl、プラモキシシンHCl、プリロカインHCl、プロカインHCl、プロパラカインHCl、プロボキシカインHCl、ロピバカインHCl、およびテトラカインHClを含む薬学的に許容される塩およびエステルを含む。

【0066】

止血剤の例は、これらに限定されないが、トロンピン、フィトナジオン、プロタミン硫酸塩、アミノカプロン酸、トラネキサム酸、カルバゾクロム、カルバキソクロムナトリウムサルファネート(carboxochrome sodium sulfanate)、ルチンおよびヘスペリジンを含む。

【0067】

APIは、本発明に係る混和物を形成するのに使用される組成物のいずれに存在してもよい。ある特定の実施形態では、混和物を形成するのに使用される少なくとも1種の組成物は、一酸化窒素(NO)放出性APIを含む。いくつかの実施形態では、混和物を形成するのに使用される少なくとも1種の組成物は、API、例えば、これに限定されないが、NO放出性のAPIを含有しない。いくつかの実施形態では、混和物を形成するのに使用される組成物は、少なくとも1種のAPIを含むことができるが、組成物はNO放出性のAPIを含まない。ある特定の実施形態では、混和物は親水性組成物を含み、親水性組成物はNO放出性のAPIを含まない。

【0068】

ある特定の実施形態では、本発明に係る混和物は、少なくとも1種のAPI、例えば、これに限定されないが、一酸化窒素放出性の医薬有効成分を含むことができる。いくつかの実施形態では、本発明に係る混和物は、約0.01%から約5%w/wの一酸化窒素またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、約0.1%から約3%、約0.1%から約1.5%、もしくは約1%から約5%w/wの一酸化窒素の量で一酸化窒素放出性の医薬有効成分を含む。

【 0 0 6 9 】

「一酸化窒素放出性の医薬有効成分(nitric oxide releasing active pharmaceutical ingredient)」および「NO放出性のAPI(NO releasing API)」は、本明細書にて、一酸化窒素を対象の皮膚に提供するが、気体状一酸化窒素ではない化合物または他の組成物を指す。いくつかの実施形態では、NO放出性のAPIは、一酸化窒素放出性の化合物を含み、これを以下で「NO放出性の化合物(NO-releasing compound)」と称する。NO放出性の化合物は、少なくとも1種のNO供与体を含み、これは特定の条件下で一酸化窒素を放出し得る官能基である。いくつかの実施形態では、NO放出性の化合物の少なくとも1種のNO供与体は、本発明に係る組成物と接触したときに、NOを放出する。ある特定の10 実施形態では、本発明に係る組成物は、NO放出性の化合物から放出されるNOの量および/またはNO放出性の化合物から放出されるNOの速度を調節する。いくつかの実施形態では、本発明に係る組成物は、NO放出性の化合物から放出されるNOの量および/またはNO放出性の化合物から放出されるNOの速度を増加させる。

【 0 0 7 0 】

任意の適切なNO放出性の化合物を使用することができる。いくつかの実施形態では、NO放出性の化合物は、NO供与体基を含む小分子化合物を含む。「小分子化合物(small molecule compound)」は、本明細書にて、500ダルトン未満の分子量を有する化合物と定義され、有機および/または無機小分子化合物を含む。いくつかの実施形態では、NO放出性の化合物は、NO供与体基を含む高分子を含む。「高分子(macromolecule)」は、20 本明細書では、500ダルトン以上の分子量を有する任意の化合物と定義される。任意の適切な高分子を使用することができ、架橋または非架橋ポリマー、 dendrimer、金属化合物、有機金属化合物、無機ベース化合物、および他の高分子足場を含む。いくつかの実施形態では、高分子は、約0.1nmから約100μmの範囲の公称直径を有し、2種以上の高分子の集合体を含むことができ、それによって高分子構造がNO供与体基でさらに修飾される。

【 0 0 7 1 】

いくつかの実施形態では、NO放出性の化合物は、NO供与体としてジアゼニウムジオレート官能基を含む。ジアゼニウムジオレート官能基は、水への曝露など、特定の条件下で一酸化窒素を生成し得る。別の例として、いくつかの実施形態では、NO放出性の化合物は、NO供与体としてニトロソチオール官能基を含む。このNO供与体は、光への曝露30 など、特定の条件下で一酸化窒素を生成し得る。他のNO供与体基の例は、ニトロソアミン、ヒドロキシルニトロソアミン、ヒドロキシルアミンおよびヒドロキシ尿素を含む。NO供与体および/またはNO放出性の化合物の任意の適切な組合せもまた、本明細書に記載の第2の組成物中で使用することができる。さらに、NO供与体は、共有結合性および/または非共有結合性相互作用によって小分子もしくは高分子中または小分子もしくは高分子上に組み入れることができる。

【 0 0 7 2 】

NO放出性高分子は、その開示がその全体において参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2009/0214618号明細書および米国特許第8,282,967号明細書に記載のものなど、NO放出性粒子の形態であり得る。NO放出性の化合物の他の非限定的な例は、米国特許出願公開第2006/0269620号明細書または第2010/0331968号明細書に記載のNO放出性ゼオライト；米国特許出願公開第2010/0239512号明細書または第2011/0052650号明細書に記載のNO放出性金属有機フレームワーク(MOFs)；国際公開第2013/029009号に記載のNO放出性多供与体化合物；米国特許出願公開第2009/0214618号明細書に記載のNO放出性 dendrimerまたは金属構造；米国特許出願公開第2011/0086234号明細書に記載の一酸化窒素放出性コーティング；ならびに米国特許出願公開第2010/0098733号明細書に記載の化合物を含む。本段落中の参考文献の各々の開示が、それらの全体において参照によって本明細書に組み込まれる。さらに、NO放出性高分子は、その開示がその全体において参照によって本明細書に組み込まれる50

、国際公開第2012/100174号に記載の通りに製造できる。

【0073】

いくつかの実施形態では、本発明に係る混和物は、混和物を形成するのに使用される少なくとも1種の組成物から放出されるNOの量と比較して、同じ期間にわたって混和物から放出されるNOの量を増加させ得る。例えば、親水性組成物および疎水性組成物、例えば、これに限定されないが、本明細書に記載の軟膏を含む混和物が形成されたとき、混和物から放出されるNOの量は、疎水性組成物単独（すなわち、親水性組成物または混和物がないとき）から放出されるNOの量と比較して増加し得る。ある特定の実施形態では、本発明に係る混和物は、混和物を形成するのに使用される少なくとも1種の組成物から同じ期間にわたって放出されるNOの量と比較して、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%、もしくはそれ超、またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値だけ、NOの放出量を増加させ得る。本発明に係る混和物は、混和物を形成するのに使用される少なくとも1種の組成物からのNOの量よりも、約1.5から約100倍多いNO、またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、約2から約10倍多いNOもしくは約5から約50倍多いNOを同じ期間にわたって放出し得る。

10

【0074】

いくつかの実施形態によれば、混和物は、混和物のpHを安定化および/または維持するための手段を含む。混和物のpHを安定化および/または維持するための手段の例は、これに限定されないが、本明細書に記載のものなどの緩衝剤を含む。いくつかの実施形態では、混和物は、約0.01%から約5% w/wの一酸化窒素の量で一酸化窒素放出性の医薬有効成分を含み、約4から約9のpHを有し得る。本発明に係る混和物は、美容的にエレガントなおよび/または抗微生物性であり得る。いくつかの実施形態では、本発明に係る混和物は自己乳化性である。

20

【0075】

いくつかの実施形態では、本発明に係る混和物は、本明細書に記載の通りの親水性組成物および疎水性組成物を含むことができる。疎水性組成物は、液体、溶液、軟膏などであり得る。疎水性組成物は、少なくとも1種の疎水性成分、例えば、これに限定されないが、疎水性基剤を含む。疎水性組成物の例は、それらの全体において参照によって本明細書に組み込む、国際出願第US2010/046173号および第US2013/028223号に記載のものを含む。いくつかの実施形態では、疎水性組成物は軟膏である。

30

【0076】

ある特定の実施形態では、本発明に係る混和物は、ポリマー、例えば、これらに限定されないが、荷電セルローズまたは薬学的に許容されるその塩；多価アルコール；疎水性基剤；API；および任意選択的に両親媒性化合物または乳化剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、APIは、NO放出性の化合物を含むことができる。混和物は、緩衝剤、例えば、これに限定されないが、リン酸塩緩衝剤をさらに含み、約4から約9のpHまたはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値に緩衝され得る。

【0077】

40

少なくとも1種の疎水性基剤が、本発明に係る混和物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、疎水性基剤が、本発明に係る混和物を形成するのに使用され得る疎水性組成物中に存在し得る。「疎水性基剤(hydrophobic base)」は、本明細書にて、天然および/または合成脂肪、ワックス、油などを指す。任意の適切な疎水性基剤を本発明に係る混和物中に使用できる。ある特定の実施形態では、混和物は、2種以上の疎水性基剤、例えば、これらに限定されないが、2、3、4、5、またはそれ超の疎水性基剤を含む。ある特定の実施形態では、疎水性基剤は、疎水性を有することに加え、親水性も有してもよく、したがって両親媒性基剤であり得る。疎水性基剤の例は、これらに限定されないが、分枝および非分枝状炭化水素、分枝および非分枝状炭化水素ワックス、ワセリン、炭化水素ゲル、流動パラフィン、白色ペトロラタム、ペトロラタム、マイクロクリスタリンワックス、

50

アンデリラ(andelilla)ワックス、カルナウバワックス、ラノリン(ウールワックス)、ウールワックスアルコール、エスパルトワックス、コルクワックス、グアルマ(guaruma)ワックス、米ぬかワックス、サトウキビワックス、ベリーワックス、オウリキュリーワックス、大豆ワックス、ホホバ油、尾脂、セレシン、パラフィンワックス、ミクロワックス、植物油、動物油、カルナウバワックス、ミツロウ、カカオバター、ハードファット、鉱油(mineral oil)、植物油、アボカド油、ボラージ油、キャノーラ油、ヒマシ油、カモミール油、ヤシ油、コーン油、綿実油、菜種油、月見草油、サフラワー油、ヒマワリ油、大豆油、スイートアーモンド、パーム油、パーム核油、ゴボウ種子油、ゴマ油、ルリジサ種子油、アブラナ種子油、メンヘーデン油(brevoortia oil)、牛脚油、ラブダナム油、アブラヤシ油、アーモンド油、松根油、オリーブ油、ラッカセイ油、コムギ胚芽油、ブドウ種子油、アザミ油、ラード、獣脂、パームオレイン、イリッペバター、シアバター、カカオバター、ココムバター、サルバター、レシチン、木蠟ラノリン、部分水素添加植物油、疎水性ポリマー、ならびにこれらの任意の組合せを含む。

【0078】

いくつかの実施形態では、疎水性基剤は、疎水性ポリマーを含むことができる。任意の適切な疎水性ポリマーを本発明に係る混和物中で使用することができる。疎水性ポリマーの例は、これらに限定されないが、炭化水素ポリマーおよび/またはコポリマー、芳香族ポリウレタン、シリコーンゴム、ポリシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリエチレングリコール(6~4000)、ポリ-L-ラクチド、ポリ-DL-グリコリド、ポリエーテルエーテルケトン(PEEK)、ポリアミド、ポリイミドおよびポリ酢酸ビニルを含む。ある特定の実施形態では、疎水性基剤は、両親媒性基剤、例えば、これに限定されないが、ポリエチレングリコール(6~4000)であり得る。本発明の特定の実施形態では、本発明に係る混和物は、1種または複数の炭化水素ポリマーおよび/またはコポリマーを含む。ある特定の実施形態では、本発明に係る混和物は、1種または複数の炭化水素ポリマーおよび/またはコポリマー、例えば、これらに限定されないが、商標Versagel(登録商標)でIndianapolis、INのCalumet Specialty Products Partnersから市販されているものおよび/または商品名Crodabase SQでEast Yorkshire、United KingdomのCroda International Plcから市販されているものを含むことができる。

【0079】

いくつかの実施形態では、混和物は、1種または複数の植物油および/または鉱油を含む少なくとも1種の疎水性基剤を含むことができる。任意の適切な油が本発明に係る混和物中で使用され得る。鉱油の例は、これらに限定されないが、軽質鉱油、白色鉱油、パラフィン油、ナフテン油、芳香族油、およびこれらの任意の組合せを含む。

【0080】

1種または複数の疎水性基剤が、本発明に係る混和物を形成するのに使用される疎水性組成物中に存在し得る。1種または複数の疎水性基剤は、疎水性組成物の約2重量%から約99重量%またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、疎水性組成物の約2重量%から約20重量%、約35重量%から約99重量%、約35重量%から約90重量%、約25重量%から約50重量%、約40重量%から約80重量%、約65重量%から約95重量%、約70重量%から約80重量%、もしくは約50重量%から約70重量%の濃度で疎水性組成物中に存在し得る。ある特定の実施形態では、1種または複数の疎水性基剤は、疎水性組成物の約50重量%から約70重量%の濃度で疎水性混和物を形成するのに使用される組成物中に存在し得る。

【0081】

「両親媒性化合物(amphiphilic compound)」は、本明細書にて、親水性および疎水性を備える化合物を指す。両親媒性化合物は、2種以上の化合物を含み得、その各々が親水性および/または疎水性をもたらし得る。いくつかの実施形態では、両親媒性化合物は、親水性および疎水性を有する1つの化合物を含むことができる。本発明の特定の実施形態で

は、両親媒性化合物は、実質的に蒸気状水分を吸収することなく、水分を吸収し得る。両親媒性化合物は、12から20またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、15から20もしくは18から20の親水性-親油性バランス(HLB)値を有し得る。本発明のある特定の実施形態では、両親媒性化合物は、19のHLB値を有し得る。

【0082】

両親媒性化合物の例は、これに限定されないが、脂肪酸エステルを含む。2、3、4、またはそれ超の脂肪酸エステルなど、1種または複数の脂肪酸エステルが、本発明に係る混和物中に存在し得る。脂肪酸エステルの例は、これらに限定されないが、ラウリン酸メチル、ラウリン酸エチル、ミリスチン酸エチル、パルミチン酸エチル、リノール酸エチル、プロピルイソブチレート、ラウリン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オレイル、ステアリン酸オレイル、およびオレイン酸オレイルなどの $C_6 \sim C_{22}$ アルキルおよび/またはアルケニル脂肪酸エステル；エトキシ化脂肪族アルコールの脂肪酸エステルなどのエーテル-エステル；エチレングリコールモノおよびジ脂肪酸エステル、ジエチレングリコールモノおよびジ脂肪酸エステルなどの多価アルコールエステル；ラウリン酸PEG-6、ステアリン酸PEG-6、ジラウリン酸PEG-8、ジステアリン酸PEG-8等などのポリエチレングリコール(6~2000)脂肪酸モノおよび/またはジエステル；ラウリン酸PEG-20-グリセリル、ステアリン酸PEG-20-グリセリル、およびオレイン酸PEG-20-グリセリルなどのポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル；プロピレングリコールモノおよびジ脂肪酸エステル；モノオレイン酸ポリプロピレングリコール2000；モノステアリン酸ポリプロピレングリコール2000；エトキシ化モノステアリン酸プロピレングリコール；グリセリルモノおよびジ脂肪酸エステル；ラウリン酸ポリグリセリル-10等などのポリグリセロール脂肪酸エステル；エトキシ化モノステアリン酸グリセリル；モノステアリン酸1,3-ブチレングリコール；ジステアリン酸1,3-ブチレングリコール；ポリオキシエチレンポリオール脂肪酸エステル；トリオレイン酸ソルピタンおよびモノラウリン酸ソルピタンを含むソルピタン脂肪酸エステル；モノオレイン酸PEG-6ソルピタンなどのポリエチレングリコールソルピタン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレン(20)ソルピタンモノラウレートを含むポリオキシエチレンソルピタン脂肪酸エステル；サッカロースモノパルミテートおよびサッカロースモノステアレートなどのスクロース脂肪酸エステル；ミツロウ、鯨ロウ、ミリスチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリルおよびベヘン酸アラキジルなどのワックスエステル；PEG-10オレイルエーテルまたはPEG-9セチルエーテルなどのポリエチレングリコールアルキルエーテル；PEG-10-100ノニルフェノールなどのポリエチレングリコールアルキルフェノール；ポロキサマー188などのポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー；コレステロール脂肪酸エステルなどのステロールエステル、ならびにこれらの任意の組合せを含む。

【0083】

ある特定の実施形態では、脂肪酸エステルは、ポリエチレングリコール(PEG)グリセリドを含むことができる。PEGグリセリドのポリエチレングリコール部分は、両親媒性化合物の親水性をもたらし得、これらに限定されないが、PEG5~1000またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、ならびにこれらの任意の組合せを含むことができる。PEGグリセリドのグリセリド部分は、両親媒性化合物の疎水性をもたらし得、これらに限定されないが、天然および/または水素添加油、例えば、これらに限定されないが、ヒマシ油、水添ヒマシ油、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、植物油(例えば、コーン油、オリーブ油、ラッカセイ油、パーム核油、杏仁油、アーモンド油等)、ならびにこれらの任意の組合せを含むことができる。ポリエチレングリコール(PEG)グリセリドの例は、これらに限定されないが、PEG-20ヒマシ油、PEG-20水添ヒマシ油、PEG-20トウモロコシグリセリド、PEG-20アーモンドグリセリド；PEG-23トリオレエート、PEG-40パーム核油、PEG-8(カブリ

ル酸／カプリン酸）グリセリル、PEG-6（カプリル酸／カプリン酸）グリセリル、ラウロイルマクロゴール-32グリセリド、ステアロイルマクロゴールグリセリド、トコフェリルPEG-1000スクシネート、ならびにこれらの任意の組合せを含む。いくつかの実施形態では、脂肪酸エステルは、PEG5～30（すなわち、PEG5、6、7、8、9、10等）および（カプリル酸／カプリン酸）グリセリルを含むことができる。特定の実施形態では、混和物は、PEG-5-（カプリル酸／カプリン酸）グリセリル、PEG-6-（カプリル酸／カプリン酸）グリセリル、PEG-7-（カプリル酸／カプリン酸）グリセリル、および／またはPEG-8-（カプリル酸／カプリン酸）グリセリルを含むことができる。ある特定の実施形態では、混和物は、1種または複数の脂肪酸エステル、例えば、これに限定されないが、商標S O F T I G E N（登録商標）でドイツ、ハンブルクのS a s o l から市販されているものを含むことができる。

10

【0084】

両親媒性化合物は、疎水性組成物の約1重量％から約30重量％またはその中の任意の範囲および／もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、疎水性組成物の約2重量％から約20重量％、約1重量％から約10重量％、約1重量％から約5重量％、または約5重量％から約15重量％の濃度で本発明に係る混和物を形成するのに使用される疎水性組成物中に存在し得る。ある特定の実施形態では、両親媒性化合物は、疎水性組成物の約10重量％の濃度で本発明に係る混和物を形成するのに使用される疎水性組成物中に存在する。

【0085】

20

本発明に係る混和物は、1種または複数の添加剤(excipient)をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、1種または複数の添加剤は、本発明に係る混和物を形成するのに使用され得る疎水性組成物中に存在し得る。医薬組成物中に使用される添加剤は、当技術分野において周知であり、例は、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, R. C. ら、A P h A P u b l i c a t i o n s ; 第5版、2005年)において見出すことができる。添加剤のクラスは、これらに限定されないが、皮膚軟化剤、湿潤剤、共溶媒、pH調節剤、撥水剤、消泡剤、界面活性剤、可溶化剤、乳化剤、湿潤剤、浸透促進剤、抗酸化剤、および／または溶媒を含むことができる。添加剤は、本発明に係る混和物中に任意の適切な濃度で存在し得る。いくつかの実施形態では、添加剤は、疎水性組成物の約1重量％から約20重量％またはその中の任意の範囲および／もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、疎水性組成物の約1重量％から約15重量％、約1重量％から約10重量％、もしくは約5重量％から約10重量％の濃度で本発明に係る混和物を形成するのに使用される疎水性組成物中に存在し得る。

30

【0086】

いくつかの実施形態では、混和物は、共溶媒をさらに含むことができる。共溶媒は、疎水性組成物の約1重量％から約30重量％またはその中の任意の範囲および／もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、疎水性組成物の約2重量％から約20重量％、約5重量％から約25重量％、もしくは約5重量％から約15重量％の濃度で本発明に係る混和物を形成するのに使用される疎水性組成物中に存在し得る。本発明のある特定の実施形態では、共溶媒は、疎水性組成物の約10重量％から約15重量％の濃度で本発明に係る混和物を形成するのに使用される疎水性組成物中に存在し得る。

40

【0087】

共溶媒の例は、これらに限定されないが、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、シクロメチコンなどのシリコン、およびこれらの任意の組合せを含む。いくつかの実施形態では、共溶媒は、中性油を含むことができる。ある特定の実施形態では、共溶媒は、カプリル酸および／またはカプリン酸トリグリセリドなどのカプリル酸および／またはカプリン酸脂肪酸エステルを含む。共溶媒の例は、これらに限定されないが、商標M I G L Y O L（登録商標）でドイツ、ハンブルクのS a s o l から市販されているものを含む。

50

【 0 0 8 8 】

混和物は、湿潤剤(humectant)を含むことができる。任意の適切な湿潤剤または湿潤剤の組合せを使用することができる。湿潤剤は、疎水性組成物の約 1 重量%から約 2 5 重量%またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、疎水性組成物の約 2 重量%から約 2 0 重量%、約 5 重量%から約 1 0 重量%、もしくは約 5 重量%から約 1 5 重量%の濃度で本発明に係る混和物を形成するのに使用される疎水性組成物中に存在し得る。ある特定の実施形態では、湿潤剤は、疎水性組成物の約 1 0 重量%から約 1 5 重量%の濃度で本発明に係る混和物を形成するのに使用される疎水性組成物中に存在し得る。

【 0 0 8 9 】

湿潤剤の例は、これらに限定されないが、多価アルコール、例えば、グリコール、例えば、ジエチレングリコールモノエチルエーテルおよびメトキシポリエチレングリコール；グリセロール、例えば、プロピレングリコール、グリセロール、イソプロパノール、エタノール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、エトキシジグリコールまたはこれらの混合物；ソルビトール、キシリトールおよびマルチトールなどの糖ポリオール；ポリデキストロースなどのポリオール；ジメチルイソソルビド；キラヤ；尿素；ならびにこれらの任意の組合せを含む。本発明の特定の実施形態では、湿潤剤は、アルキレングリコール、例えば、ヘキシレングリコール、ブチレングリコール、ペンチレングリコール、およびこれらの任意の組合せを含む。

【 0 0 9 0 】

混和物は、乳化剤を含むことができる。任意の適切な乳化剤または乳化剤の組合せを使用することができる。乳化剤は、疎水性組成物の約 2 重量%から約 9 7 重量%またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、疎水性組成物の約 2 重量%から約 2 0 重量%、約 5 重量%から約 1 5 重量%、約 1 0 重量%から約 3 0 重量%、約 2 5 重量%から約 9 9 重量%、もしくは約 2 5 重量%から約 7 0 重量%の濃度で本発明に係る混和物を形成するのに使用される疎水性組成物中に存在し得る。ある特定の実施形態では、乳化剤は、疎水性組成物の約 1 0 重量%から約 5 0 重量%の濃度で本発明に係る混和物を形成するのに使用される疎水性組成物中に存在し得る。

【 0 0 9 1 】

乳化剤の例は、これらに限定されないが、ホスファチジルコリン類；レシチン；t w e e n 8 0 ポリソルベート 2 0、2 1、4 0、6 0、6 1、6 5、8 1、8 5、1 2 0 およびソルビタンエステル、脂肪酸、脂肪族アルコール、ラノリン、ラノリンアルコール、ヒマシ油（天然または水添）、またはアルキルベンゼンの他のポリオキシエチレン付加物を含むポリエトキシル化合物などの界面活性剤；セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、およびセトステアリルアルコールなどの脂肪族アルコール；商標 M I G L Y O L（登録商標）で、ドイツ、ハンブルクの S a s o l から市販されているものなどの脂肪酸エステル；ならびにこれらの任意の組合せを含む。

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態によれば、本発明に係る混和物を形成するのに使用される疎水性組成物は、疎水性組成物の約 5 5 重量%から約 9 9 重量%の量の少なくとも 1 種の疎水性基剤および A P I、例えば、これに限定されないが、一酸化窒素放出性 A P I を含むことができる。ある特定の実施形態では、少なくとも 1 種の疎水性基剤は、疎水性組成物の約 7 0 重量%から約 8 0 重量%の量で疎水性組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、両親媒性基剤は、疎水性組成物の約 1 5 重量%から約 4 5 重量%の量で疎水性組成物中に存在し得る。疎水性組成物は、疎水性組成物の約 2 重量%から約 3 0 重量%の量の共溶媒、疎水性組成物の約 5 重量%から約 1 0 重量%の量の湿潤剤、疎水性組成物の約 5 重量%から約 2 5 重量%の量の乳化剤、および/または疎水性組成物の約 1 重量%から約 1 0 重量%の量の両親媒性化合物を任意選択的に含むことができる。

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態では、本発明に係る混和物は、疎水性組成物との混和物中に親水性組成物を含み得、親水性組成物は、水、ポリマー、例えば、これらに限定されないが、荷電セルロースもしくは薬学的に許容されるその塩、および多価アルコールを含み得、疎水性組成物は、少なくとも1種の疎水性基剤を含むことができる。親水性組成物は緩衝され得るか、またはハイドロゲルの形態であり得る。疎水性組成物は軟膏の形態であり得る。いくつかの実施形態では、本発明に係る混和物は、緩衝ハイドロゲル(buffered hydrogel)を、少なくとも1種の疎水性基剤およびAPIを含む疎水性組成物と混和して含むことができる。また、APIは、NO放出性のAPIを含むことができる。さらに、疎水性組成物は、両親媒性化合物、共溶媒、湿潤剤、およびこれらの任意の組合せの1つまたは複数をさらに含むことができる。ある特定の実施形態では、混和物は混合することによって形成され得る。いくつかの実施形態では、混和物は自己乳化性である。混和物は、単相を含むことができる。

10

【0094】

本発明の実施形態によれば、キットが提供され得る。いくつかの実施形態では、キットは、第1の組成物および第2の組成物を含むことができる。第1の組成物は、親水性組成物を含むことができる。第2の組成物は、API、例えば、これに限定されないが、NO放出性のAPIを含むことができる。いくつかの実施形態では、第2の組成物は、少なくとも1種の疎水性基剤を含むことができる。特定の実施形態では、第2の組成物は、本明細書に記載の通りの軟膏および/または、それらの全体において参照によって本明細書に組み込まれる国際出願第US 2010/046173号および第US 2013/028223号に記載のものなどを含む。

20

【0095】

いくつかの実施形態では、キットは、別個に保管される第1の組成物および第2の組成物を含むことができる。いくつかの実施形態では、本発明に係るキットは、対象に適用する前に、これらに限定されないが、組成物を混合する、組み合わせる、接触させるなどによって、第1の組成物と第2の組成物とで混和物を形成するための手段を含むことができる。キットは、調剤時および/または対象への適用のために、2つの組成物を混和するように構成され得る。いくつかの実施形態では、キットは、混和物中に組成物の1つまたは複数が存在しない場合のAPIの性能および/または活性と比較して、混和物に増大したAPIの性能および/または活性をもたらすように構成され得る。

30

【0096】

使用時に、混和物が第1の組成物と第2の組成物とで形成され、次いで対象の皮膚に適用され得、いくつかの実施形態では、皮膚は粘膜を含む。例えば、混和物は、対象の手、手指、足、足指、腕、脚、体幹、肛門、生殖器、顔、粘膜(体腔を含む)、爪等の1つまたは複수에局所投与され得る。他の実施形態では、キット中の少なくとも1種の組成物が対象の皮膚に適用された後、キット中の少なくとも1種の異なる組成物が対象の同じ皮膚に適用され得る。

【0097】

いくつかの実施形態では、混和物は、親水性組成物を含む第1の組成物および疎水性組成物を含む第2の組成物を含む。親水性組成物と疎水性組成物との比は、約5:1以下、さらなる実施形態では、約4:1以下、約3:1以下、約2:1以下または約1:1であり得る。ある特定の実施形態では、この比は約3:1である。さらなる実施形態では、この比は約1:1である。混和物は、そのような比で対象に適用することができる。ある特定の実施形態では、本発明に係るキットは、所望の比を達成するために、第1のおよび第2の組成物を適切な量で分配および/または送達するための手段を含む。いくつかの実施形態では、混和物中の第1の組成物と第2の組成物との比は、所望のAPI放出パターンを達成するために、調整および/または調節され得る。

40

【0098】

対象の皮膚に適用したときに混和される親水性組成物および疎水性組成物を提供することで、組成物がキット中で保管および/または混合された場合よりも、本発明に係るキッ

50

トのより長い保存寿命(shelf life)を可能とすることができる。例えば、A P Iを疎水性組成物中に配合および負荷することで、長い保存寿命を有する安定な製品を提供することができる。したがって、例えば、水活性化A P IなどのA P Iの放出を減少または最小化するように、疎水性組成物のp Hおよび/または水含有量を調整して、室温で安定な組成物を生成し得る。次いで親水性組成物は、疎水性組成物と組み合わせられて、組み合わせたp Hを調整し得るか/または水を供給してA P Iを活性化し得る。疎水性組成物は、所望の放出、p Hおよび/または混和物中の用量をもたらしように、様々な比で親水性組成物と組み合わせることができる。そのような手法は、単一の製造プロセスを利用して、より複雑で高費用の疎水性組成物を製造し、次いで、疎水性組成物と混合される親水性組成物の組成および/または量により規定される特定の製品を製造することを可能にし得る。

10

【0099】

本明細書にて、「保存寿命」という用語は、製品（例えば、本発明に係る組成物および/またはキット）が、推奨される保管条件下で保管された未開封の包装の中で治療有効量のA P I、例えば、これに限定されないが、一酸化窒素を放出する能力を維持している時間の長さを指す。保存寿命は、例えば、製品の「使用」期限もしくは「推奨使用」期限、製造業者による製品の有効期限および/または特定の期間後の実際の製品の特性によって証明され得る。よって、「保存寿命」という用語は、本明細書にて、別段の指定がない限り、製品の「実際の」保存寿命と製品の「予測される」保存寿命の両方を含むと解釈すべきである。当業者には理解されるように、包装された状態および/または保管された状態における組成物中での一酸化窒素の放出速度は、組成物を使用したとき（例えば、N O放出性のA P Iを含む組成物が別の組成物と混和したとき）の一酸化窒素の放出速度と異なる（すなわち、より速くなる、または、より遅くなる）場合がある。ある特定の実施形態では、本発明に係る組成物からの一酸化窒素の放出速度は、組成物を使用したとき、A P Iを含む組成物が包装および/または保管されていたときの一酸化窒素の放出速度と比較して、より速くすることができる。

20

【0100】

いくつかの実施形態では、製品の保存寿命は、包装されたときに製品が放出し得る一酸化窒素の初期量の少なくとも50%を放出する能力を製品が維持している時間のことである。さらなる実施形態では、製品の保存寿命は、包装されたときに製品が放出し得る一酸化窒素の初期量の少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも98%を放出する能力を製品が維持している時間のことである。いくつかの実施形態では、製品の保存寿命は、所望の期間にわたって治療有効量の一酸化窒素を放出する能力を製品が維持している時間のことである。いくつかの実施形態では、推奨される保管条件は、室温である。いくつかの実施形態では、推奨される保管条件は、冷蔵保管条件である。特定の実施形態では、冷蔵される保管条件は、1 ~ 12 の間、またはその中の任意の範囲および/もしくは個々の値である。

30

【0101】

さらなる実施形態は、包装を開封した後に少なくとも約7日の有効寿命(useful life)を有する、包装済み本発明に係る組成物を提供することができる。さらなる実施形態では、有効寿命は、少なくとも約30日、少なくとも約60日または少なくとも約90日である。またさらなる実施形態では、包装済み組成物は、少なくとも約60日から少なくとも約730日までの有効寿命を有する。本明細書にて、「有効寿命」という用語は、推奨されたように適用されたときおよび推奨される保管条件下で保管されたときに、開封された包装から治療有効量の一酸化窒素を放出する能力を製品が維持している時間の長さを指す。有効寿命は、例えば、製造業者により推奨される開封後の製品の廃棄のための時間、または開封後の製品特性の測定により証明することができる。

40

【0102】

よって、「有効寿命」という用語は、本明細書にて、別段の指定がない限り、製品の「実際の」有効寿命または製品の「予測される」有効寿命の両方を含むと解釈すべきである。いくつかの実施形態では、製品の有効寿命は、包装が開封されたときに製品が放出し得

50

る初期量一酸化窒素の少なくとも50%を放出する能力を製品が維持している時間のことである。さらなる実施形態では、製品の有効寿命は、包装が開封されたときに製品が放出し得る初期量一酸化窒素の少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%または少なくとも98%を放出する能力を製品が維持している時間である。いくつかの実施形態では、開封後に推奨される保管条件は、室温である。特定の実施形態では、開封後に推奨される保管条件は、冷蔵条件である。

【0103】

本開示に照らして当業者に理解されるように、親水性組成物、例えば本明細書に記載のものは、医薬組成物のpHを調整するための手段ならびに医薬組成物のAPIを活性化するための手段を提供し得る。いくつかの実施形態では、ハイドロゲル、例えば本明細書に記載のものは、疎水性組成物がハイドロゲルとの混和物を形成するのに使用されたときに、疎水性組成物のpHを維持および/または安定化するための手段を提供し得る。混和物のpHを維持および/または安定化するための手段は、APIの放出を活性化および/または開始するように構成され得る。特定の実施形態では、本発明に係るハイドロゲルは、ジアゼニウムジオレート修飾の共縮合ポリシロキサン高分子(diazeniumdiolate modified co-condensed polysiloxane macromolecule)を含む混和物のpHを維持および/または安定化するための手段を提供し得る。いくつかの実施形態では、pHは、約5から約8のpH範囲内に維持および/または安定化され得る。さらなる実施形態では、本発明に係るハイドロゲルは、ジアゼニウムジオレート修飾の共縮合ポリシロキサン高分子を含む医薬組成物から一酸化窒素を放出するための手段を提供し得る。

【0104】

いくつかの実施形態によれば、本発明に係る方法は、粘膜を含む対象の皮膚に本発明に係る組成物を投与するステップを含む。例えば、組成物は、対象の手、手指、足、足指、腕、脚、体幹、肛門、生殖器、顔、粘膜(体腔を含む)、爪等の1つまたは複数に投与され得る。ある特定の実施形態では、組成物は局所投与され得る。いくつかの実施形態では、本発明に係る親水性組成物は、対象の皮膚に局所投与され得る。ある特定の実施形態では、疎水性組成物および親水性組成物を含む混和物は、対象の皮膚に局所投与され得る。混和物は、少なくとも1種のAPI、例えば、これに限定されないが、NO放出性のAPIを含むことができる。

【0105】

本発明に係る方法は、投与ステップの前および/または最中に、混和物を形成するステップを含むことができる。混和物は、ハイドロゲルなどであるがこれに限定されない親水性組成物と、軟膏などであるがこれに限定されない疎水性成分とを、混合すること、ブレンドすること、接触させること、同じ領域または部分に適用すること、乳化させることなどによって調製することができる。

【0106】

いくつかの実施形態では、本発明に係る方法は、治療有効量の一酸化窒素を対象の皮膚に送達するステップを含む。本明細書にて、「治療有効量」という用語は、対象において治療上有益な応答を誘起するAPI、例えば、これに限定されないが、一酸化窒素の量を指す。当業者は、いくらかの利益が対象に提供される限り、治療効果は完全または治療的である必要はないことを理解するであろう。

【0107】

本発明は、獣医学的用途と医学的用途の両方への使用が見出されている。本発明に係る方法の実施形態によって治療されるのに適した対象は、これらに限定されないが、鳥類および哺乳類の対象を含む。哺乳動物は、これらに限定されないが、イヌ、ネコ、ウシ、ヤギ、ウマ、ヒツジ、ブタ、げっ歯類(例えば、ラットおよびマウス)、ウサギ、霊長類(例えば、類人猿およびヒト)、ヒト以外の霊長類(例えば、サル、ヒヒ、チンパンジー、ゴリラ)など、ならびに子宮内の哺乳動物を含む。本発明によって治療されることを必要とする、あらゆる哺乳類の対象が適切である。あらゆる発達の段階(すなわち、新生児、幼児、若年、青年、成人)における男女のヒト対象が、本発明によって治療され得る。本

発明のいくつかの実施形態では、対象は哺乳動物であり、ある特定の実施形態では、対象はヒトである。ヒト対象は、胎児、新生児、幼児、若年、青年、成人および老年の対象ならびに妊娠している対象を含む全ての年齢の男性と女性の両方を含む。本発明の特定の実施形態では、対象は、ヒトの青年および／または成人である。

【0108】

本発明による例示的な鳥類としては、ニワトリ、アヒル、シチメンチョウ、ガチョウ、ウズラ、キジ、走鳥類（例えば、ダチョウ）および飼育用の鳥（例えば、オウムおよびカナリヤ）、ならびに卵内の鳥を挙げることができる。

【0109】

本発明に係る方法は、動物の対象にも実施することができ、特に、獣医学的な目的ならびに／または薬物スクリーニングおよび薬物開発の目的のために、マウス、ラット、イヌ、ネコ、家畜およびウマなどの哺乳類の対象にも実施することができる。

【0110】

本発明の特定の実施形態では、対象は、本発明に係る方法を「必要としており」、例えば、対象は、本発明に係る方法を用いて治療され得る疾患または障害と診断されており、これらの疾患または障害のリスクがあり、かつ／またはこれらの疾患または障害を有すると考えられている。いくつかの実施形態では、対象は、皮膚障害、例えば、これらに限定されないが、座瘡、アトピー性皮膚炎および／または乾癬を有する。他の実施形態では、対象は、創傷、例えば、これらに限定されないが、褥瘡、熱傷、慢性静脈下腿潰瘍および／または糖尿病性足部潰瘍を有する。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、炎症性皮膚状態または障害を有する。本発明のいくつかの実施形態では、対象は、感染症、例えば、ウイルス性、細菌性または真菌性感染症、特定の実施形態では、皮膚の症状を有する感染症を有する。いくつかの実施形態では、対象は、瘢痕、目尻のしわ等などの美容的状态を有する。またさらなる実施形態では、対象は皮膚のがんを有する。

【0111】

「治療する」、「治療すること」または「の治療」（およびこれらの文法上の変形）は、本明細書にて、対象に利益を与えるあらゆる種類の治療を指し、対象の状態の重症度が減じられるか、少なくとも部分的に改善されるか、軽快することを意味し得、かつ／または、少なくとも1つの臨床症状のある程度の軽減、緩和もしくは減少が達成されるかつ／または疾患もしくは障害の進行の遅延があることを意味し得る。特定の実施形態では、対象の皮膚障害の重症度は、本発明に係る方法が存在しない場合の皮膚障害の重症度と比較して減じられ得る。他の実施形態では、本発明に係る方法は、創傷治癒を改善し得るか／または感染症を予防し得る。

【0112】

本発明に係る組成物は、対象の皮膚の任意の部分に局所適用することができる。しかしながら、いくつかの実施形態では、対象の顔が本明細書に記載の方法によって治療される。さらに、いくつかの実施形態では、対象の体幹が本明細書に記載の方法によって治療される。ある特定の実施形態では、本発明に係る組成物は、対象に存在する創傷に適用される。

【0113】

いくつかの実施形態によれば、ジアゼニウムジオレート修飾の高分子を含有する疎水性組成物からの一酸化窒素の放出を増大させる方法が提供され得る。この方法は、混和物を形成するステップと、混和物を対象の皮膚に適用するステップとを含むことができる。混和物は、少なくとも1種の親水性組成物およびジアゼニウムジオレート修飾の高分子を含む少なくとも1種の疎水性組成物を含むことができる。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、約4から約6のpHを有し得る。形成するステップまたは混和するステップは、対象の皮膚で実施されてもよく、対象の皮膚に混和物を適用する前に実施されてもよい。

【0114】

本発明に係る方法は、本発明に係る方法が存在しない場合のNOの放出量と比較して、

同じ期間にわたって、少なくとも約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 %、150 %、200 %、300 %、400 %、もしくはそれ超、またはその中の任意の範囲および／もしくは個々の値だけ、一酸化窒素の放出量を増大させ得る。本発明に係る方法は、本発明に係る方法が存在しない場合の NO の放出量よりも、同じ期間にわたって、約 1.5 から約 100 倍、またはその中の任意の範囲および／もしくは個々の値、例えば、これらに限定されないが、約 2 から約 10 倍もしくは約 5 から約 50 倍増加した NO 放出をもたらす得る。

【0115】

さらなる実施形態では、局所用抗微生物性組成物を生成する方法が提供され得る。この方法は、混和物を形成するステップと、混和物を対象の皮膚に適用するステップとを含むことができる。混和物は、少なくとも 1 種の親水性組成物およびジアゼニウムジオレート修飾の高分子を含む少なくとも 1 種の疎水性組成物を含むことができる。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、約 4 から約 6 の pH を有し得る。形成するステップまたは混和するステップは、対象の皮膚で実施されてもよく、対象の皮膚に混和物を適用する前に実施されてもよい。本発明に係る方法は、本発明に係る方法が存在しない場合の病原体の増殖と比較して、約 5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 %、150 %、200 %、またはそれ超だけ、病原体の増殖を阻害し得る。

【0116】

創傷の治癒速度を増加させる方法もまた提供され得る。この方法は、創傷に本発明に係る混和物を局所的に適用するステップを含むことができる。混和物は、少なくとも 1 種の親水性組成物およびジアゼニウムジオレート修飾の高分子を含む少なくとも 1 種の疎水性組成物を含むことができる。いくつかの実施形態では、親水性組成物は、約 4 から約 6 の pH を有し得る。混和物は、抗微生物性であり得るか／または創傷を 7 未満の pH に緩衝するように構成され得る。いくつかの実施形態では、本発明に係る方法は、本発明に係る方法が存在しない場合の類似の創傷の治癒速度と比較して、少なくとも約 5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、100 %、150 %、200 %、またはそれ超だけ創傷の治癒速度を増加させ得る。いくつかの実施形態では、本発明に係る方法は、組織酸素利用能を増加させ得るか／または細菌の最終生成物の組織毒性を減少させ得る。

【0117】

本発明に係る組成物、キット、および／または方法は、少なくとも 1 種の API、例えば、これに限定されないが、NO 放出性の API の劣化を最小化および／または防止し得る。いくつかの実施形態では、本発明に係る組成物は、様々な水分含有量を有する多種多様な治療部位に、NO 放出の再現できる速度および／またはパターンをもたらすように構成され得る。ある特定の実施形態では、本発明に係る組成物は、治療部位に存在する水分含有量に依存しない NO 放出の速度をもたらすように構成され得る。

【実施例】

【0118】

本発明を以下の非限定的な実施例でより詳細に説明する。

【0119】

[実施例 1]

異なる親水性相と組み合わせた軟膏からの一酸化窒素の放出を比較する *In vitro* の試験を実施した。軟膏は、湿潤窒素（すなわち、ニート）、水と 1 : 2 比（軟膏 : 水）で、またはハイドロゲルと 1 : 1 比で組み合わせた。軟膏およびハイドロゲルについての製剤を表 1 に提示する。

【0120】

【表 1】

表1: 軟膏およびハイドロゲル製剤

軟膏	%	ハイドロゲル	%
Crodabase SQ, 鉱油/ポリエチレン	55.5	無水グリセロール	10.0
軽質鉱油	13.5	トリエタノールアミン	1.2
Miglyol 812 トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル	12.0	Carbopol(登録商標) 974P , カルボマーホモポリマー Aタイプ	0.6
Softigen 767 PEG-6-(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル	10.0	脱イオン水	88.2
ヘキシレングリコール	8.0		
Nitricil(商標) NVN1	1.0		
合計	100	合計	100

【 0 1 2 1 】

一酸化窒素放出の *In vitro* 試験は、最大限の水分を含んだキャリアガスにおいても、親水性相を加える前後で有意差を示した。疎水性相からの一酸化窒素放出を促進する親水性相の能力は、とりわけより低い *Nitricil* (商標) NVN1 負荷量で、水単独よりも有意に高い。いかなる特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、この結果は、疎水性相中の原薬にプロトンの接近をもたらす有効性が、皮膚軟化および溶化能をもつ添加剤があるとき、顕著に増大する(表2)ことを示唆する。

【 0 1 2 2 】

【表 2】

表2: 異なる親水性相と組み合わせた1%*Nitricil*(商標)NVN1軟膏からの一酸化窒素放出

パラメータ	湿潤N ₂	水	ハイドロゲル
軟膏試料重量(mg)	52.0	44.2	46.2
Cmax (ppb)	307.0	2,600.0	13,700.0
Tmax (分)	6.7	30.0	1.1
最初の1時間以内の合計一酸化窒素放出(PPB)	976,055.0	4,385,884.0	14,926,266.0
試料重量あたりの最初の1時間以内の合計一酸化窒素放出(PPB/mg)	18,770.0	99,228.0	323,079.4

【 0 1 2 3 】

この結果は、ハイドロゲルが、より低い *Nitricil* (商標) NVN1 負荷量を有

する疎水性軟膏からの一酸化窒素放出を促進するのに良好に機能することを実証する。しかしながら、薬物製品の効力が増加するとき、放出速度論は負荷量に従わない（すなわち、一酸化窒素放出は、原薬の百分率に比例して増加しない）。緩慢な放出は、10重量%を超えるより高い原薬負荷量するとき、より顕著となる。いかなる特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、最終の製剤のpHが高過ぎて、より高い負荷量の薬物製品が効果的に放出することができないと考えられる。

【0124】

[実施例2]

異なる負荷量における薬物製品からの一酸化窒素の制御放出を維持するためには、重要試薬である、プロトンの濃度が維持される必要があることが本発明者らによって発見された。これは、親水性相（例えば、ハイドロゲル）および疎水性相（例えば、軟膏）を含む組成物の最終のpHが、異なる効力にわたって、特定の範囲内に留まる必要があることを意味する。これを達成するために、組成物の親水性相は、最大の標的薬物製品効力において疎水性相よりも大きい緩衝能を有するように設計することができる。

10

【0125】

大きい緩衝能とpH5～8における最終の製剤の所望の範囲との両方を有するために、第一リン酸をハイドロゲルの緩衝剤として選択した。 $[H_2PO_4]^-$ イオンについて、 pK_a は7.2である。Henderson-Hasselbalchの式（式1）によれば、酸と塩基の濃度が等しい溶液のpHは、薬物製品として最適な中性条件にあり、（ $pH = 7.2$ ）、溶液に大きい緩衝能を与え得る。

20

【0126】

式1 Henderson-Hasselbalchの式。

【数1】

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{[A^-]}{[HA]} \right)$$

【0127】

400mmolの第一リン酸（すなわち、リン酸塩の緩衝ハイドロゲル）を有し、4.8（+/-0.1）のpH値を有するハイドロゲルを調製した（表3）。次いでハイドロゲルを、0.9%重量の一酸化窒素負荷量を有するNitricil（商標）NVN4軟膏と混合し、一酸化窒素放出結果を決定した。表3は、軟膏およびハイドロゲルについての製剤を提示する。

30

【0128】

【表 3】

表3: 軟膏およびハイドロゲル製剤

軟膏	%	リン酸緩衝ハイドロゲル	%
Crodabase SQ, 鉱油/ポリエチレン	55.9	脱イオン水	71.8
軽質鉱油	4.7	第一リン酸カリウム	5.2
Miglyol 812 トリ(カプリル酸/カプリン酸) グリセリル	11.9	ヘキシレングリコール	19
Softigen 767 PEG-6-(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル	9.9	四級化ヒドロキシエチルセル ロースエトキシレート	3
ヘキシレングリコール	7.9		
Nitricil(商標) NVN4	9.7		
合計	100	合計	100

【0129】

リン酸塩の緩衝ハイドロゲルが軟膏と混合されたとき、pHは増加したが、実施例1に記載のリン酸塩なしのハイドロゲル製剤と比較すると、その程度ははるかに低かった。表4は、3つの異なるNO負荷量における合わせた軟膏/リン酸塩の緩衝ハイドロゲルのIn vitroの一酸化窒素放出結果を提示する。合わせた軟膏/リン酸塩の緩衝ハイドロゲルを、軟膏と、異なるpH値における2つの非緩衝ハイドロゲル製剤の1つとの2つの別個の組合せと比較する。非緩衝ハイドロゲル製剤は、表1に記載の通りの組成と、それぞれ4および6のpHを有する。この結果は、リン酸塩の緩衝ハイドロゲルが、3つ全ての負荷量にわたって、最終の製剤pHを所望の範囲に安定化させ、高レベルの一酸化窒素放出を促進できることを明確に示している。

【0130】

10

20

30

【表 4】

表4: Nitricil(商標)NVN4軟膏混和物についてのIn vitroの一酸化窒素放出およびpHデータ

軟膏	親水性相	C _{max} pmol/mg	累積NO nmol/mg	pH
3.2% Nitricil(商標) NVN4 (0.3% NO)	リン酸緩衝ハイドロゲル pH 4.8 (Phogel48)	30	54	6.1
	非緩衝pH 4 (AH-002)	13	39	6.1
	非緩衝pH 6 (AH-001)	9.8	16	9.1
9.7% Nitricil(商標) NVN4 (0.9% NO)	リン酸緩衝ハイドロゲル pH 4.8 (Phogel48)	30	108	6.9
	非緩衝pH 4 (AH-002)	6.6	48	9.0
	非緩衝pH 6 (AH-001)	2.6	23.2	9.9
19.4% Nitricil(商標) NVN4 (1.8% NO)	リン酸緩衝ハイドロゲル pH 4.8 (Phogel48)	13	114	7.9
	非緩衝pH 4 (AH-002)	6.8	62.0	9.5
	非緩衝pH 6 (AH-001)	5.9	25.5	10.1

【実施例 3】

【0131】

異なる水分源（すなわち、親水性相）が存在するおよび存在しない状態で、1.8% NO 負荷量を有するNitricil（商標）NVN4軟膏からの一酸化窒素放出の比較を行った。軟膏製剤を表3に提示する。2種の異なる水分源を軟膏と組み合わせた。第1の源は、6のpHを有し、実施例1、表1に記載の通りの製剤を有する中性ハイドロゲルであり、第2の源は、実施例2、表3に記載の通りの製剤を有するリン酸塩の緩衝ハイドロゲルであった。図1は、軟膏単独からのNO放出および軟膏/親水性相混和物からのNO放出を示し、結果を表5に示す。

【0132】

10

20

30

40

【表 5】

表5: Nitricil(商標)NVN4軟膏(1.8%w/w NO)を含有する異なる製剤についてのNO放出パラメータ

疎水性相	親水性相	C _{max} (pmol/mg)	累積NO (nmol/mg)	T ₅₀ (分)
軟膏	N/A	0.55	29	777
軟膏	中性 ハイドロゲル (AH-001)	1.6	95	609
軟膏	リン酸緩衝 ハイドロゲル (Phogel48)	15.2	191	421

10

20

【 0 1 3 3 】

[実施例 4]

異なるNO負荷量を有する3つのNitricil(商標)NVN4軟膏製剤をそれぞれ、リン酸塩の緩衝ハイドロゲルと1:1比で組み合わせ、混和物を形成した。軟膏およびハイドロゲルについての製剤を表6に提示する。

【 0 1 3 4 】

【表 6】

表6: 軟膏およびハイドロゲル製剤

軟膏製剤(TO-007)				ハイドロゲル製剤 (Phogel48)	
成分	3.2%	9.7%	19.4%	成分	%
Crodabase SQ, 鉱油/ポリエチレン	61.1	55.9	48.9	脱イオン水	71.8
軽質鉱油	6.0	4.7	2.0	第一リン酸カリウム	5.2
Miglyol 812 トリ(カプリル酸/カプリン酸) グリセリル	11.9	11.9	11.9	ヘキシレングリコール	19
Softigen 767 PEG-6-(カプリル酸/カプリン酸) グリセリル	9.9	9.9	9.9	四級化ヒドロキシエチルセルロースエトキシレート	3.0
ヘキシレングリコール	7.9	7.9	7.9		
Nitricil(商標) NVN4	3.2	9.7	9.7		
合計	100	100	100	合計	100

30

40

【 0 1 3 5 】

50

ビヒクル軟膏は、薬物製品、N i t r i c i l (商標) N V N 4を含有しなかったが、N i t r i c i l (商標) N V N 4軟膏製剤中の他の全ての成分を含有した。ムピロシンを陽性対照として用いた。次いで、これらの製剤(すなわち、試験品)を、ブタ動物モデルにおいてM R S A黄色ブドウ球菌に対する有効性について試験した。A T C C B A A 1 6 8 6細菌数を治療適用後4日目および7日目に計測した。

【0136】

3匹の特定病原菌不在(S P F)ブタ(L o o p e r F a r m s、N C)に麻酔を施し、エレクトロケラトームで51個の長方形の創傷(10mm×7mm×深さ0.5mm)を傍脊椎および胸部領域に作成した。創傷は、無傷の皮膚により互いに15mm隔てられており、個別に被覆した。8個の創傷を各治療群(6)およびベースラインに無作為に割り付けた。黄色ブドウ球菌B A A - 1 6 8 6株の新鮮な培養物を、37で一夜培養したT S A平板培地から調製した。一夜培養物からの黄色ブドウ球菌を、 10^{10} C F U / m lに対応する溶液が得られるまで、生理食塩水(4.5 m l)に再懸濁した。 10^6 C F U / m lの初期接種濃度を生じるために段階希釈を行い、達成した。25 μ lの接種懸濁液を、滅菌スパチュラで10秒間こすることによって、各創傷に接種した。全ての創傷をポリウレタンフィルムドレッシング材(T E G A D E R M (商標))で個別に被覆した。治療に先立って、細菌バイオフィルムを48時間形成させた。治療群をおよそ200 m gの試験品で処置し、滅菌スパチュラで創傷および周囲の無傷の領域を被覆するように塗り広げ、フィルムドレッシング材で被覆した。評価時に、治療群につき4個の創傷を1 m lの中和溶液に回収し、段階希釈した。続いて、段階希釈をオキサシリン耐性スクリーニング寒天培地(O R S A)に播種し、37で24時間インキュベートした後、生存コロニーを計数した。処置後のM R S A B A A - 1 6 8 6細菌数を図2および3に提示する。

【0137】

いかなる特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、このデータは、N i t r i c i l (商標)高分子が、バイオフィルムに包埋された(biofilm-embedded)黄色ブドウ球菌に対して、強固な抗微生物性活性を示すことを示唆する。従来の抗生物質とは異なり、N i t r i c i l (商標) N V N 4は、バイオフィルム集団を減少させるのに有効であった。N i t r i c i l (商標)高分子は、慢性黄色ブドウ球菌感染症の治療に対する有効な治療法となり得、部分層創傷モデルを用いたi n v i v oで有効な抗微生物剤となり得る。

【0138】

[実施例5]

軟膏製剤を下表7および8の通り調製したが、この表にそれぞれの軟膏製剤の各成分の重量パーセントを列挙する。緩衝ハイドロゲル製剤は下表9の通り調製したが、この表にそれぞれの緩衝ハイドロゲル製剤の各成分の重量パーセントおよび各緩衝ハイドロゲル製剤のp Hを列挙する。

【0139】

【表 7】

表7: 例示的な軟膏製剤の組成

成分	TO-008	TO-009	TO-010	TO-011	TO-012	TO-013	TO-014	TO-015	TO-016	TO-018
PEG400	-	89.0	-	-	-	20.0	20.0	-	38.0	-
Crodabase SQ	60.0	-	79.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0	53.0
白色ペトロラタム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15.0
軽質鉱油	13.0	-	8.0	11.0	11.0	13.0	13.0	-	-	-
鉱油	-	-	-	-	-	-	-	13.0	-	10.0
Miglyol(登録商標) 812	12.0	-	6.0	12.0	12.0	-	-	12.0	-	12.0
Miglyol(登録商標) 840	-	-	-	-	10.0	-	-	-	-	-
シクロメチコン	-	-	-	10.0	-	-	-	-	-	-
PEG 3350	-	9.0	-	-	-	-	-	-	-	-
ヘキシレングリコ ール	8.0	-	-	-	-	-	-	8.0	-	-
セチルアルコール	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8.0
Softigen(登録商標) 767	5.0	-	5.0	5.0	5.0	-	5.0	5.0	-	2.0
Nitricil(商標) NVN1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0

【 0 1 4 0 】

【表 8】

表8: さらなる例示的な軟膏製剤の組成

成分	TO-017									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Crodabase SQ	-	26.7	40.0	13.3	0.00	80.0	13.3	40.0	53.4	-
白色ペトロラタム	-	26.7	40.0	13.3	40.0	-	53.4	-	13.3	80.0
セチルアルコール	80.0	26.6	-	53.4	40.0	-	13.3	40.0	13.3	-
Miglyol(登録商標) 812	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
鉱油	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Softigen(登録商標) 767	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Nitricil(商標) NVN1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0

【 0 1 4 1 】

【表 9】

表9: 例示的な緩衝ハイドロゲル製剤の組成

成分	非緩衝	緩衝					
	AH-010 (pH 6)	CA-01 (pH 5.5)	CA-002 (pH 6.5)	CA-003 (pH 5.5)	PHO-002 (pH 5)	PHO-003 (pH 6)	PHO-004 (pH 7)
精製水	87.1	83.0	83.0	83.7	80.6	85.0	73.5
グリセリン	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
第一リン酸カリウム	-	-	-	-	5.9	1.3	5.8
第二リン酸カリウム	-	-	-	-	-	0.2	7.2
カルボキシメチルセル ロースナトリウム	2.8	4.0	-	1.5	3.5	3.5	3.5
アルギン酸ナトリウム	-	-	4.0	-	-	-	-
無水クエン酸	-	2.0	1.8	1.8	-	-	-
水酸化ナトリウム	-	0.8	1.0	1.0	-	-	-
フェノキシエタノール	-	-	-	0.6	-	-	-
トロラミン	-	-	-	0.6	-	-	-
Carbopol(登録商標) 97 4P	-	-	-	0.4	-	-	-
ソルビン酸	-	0.2	-	-	-	-	-
安息香酸	0.1						
メチルパラベン	-	-	0.1	0.2	-	-	-
プロピルパラベン	-		0.1	-	-	-	-
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

【0142】

【実施例 6】

微生物につき 3 匹の特定病原菌不在 (SPF) のブタ (Looper Farms、NC) に麻酔を施し、エレクトロケラトームで 51 個の長方形の創傷 (10 mm × 7 mm × 深さ 0.5 mm) を傍脊椎および胸部領域に作成した。創傷は、無傷の皮膚により互いに 15 mm 隔てられており、個別に被覆した。8 個の創傷を各治療群およびベースラインに無作為に割り付けた。熱傷 / 創傷を作製した後、25 μl のアシネトバクター・baumanni (Acinetobacter baumannii) (AB 09-001*)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA USA300) およびカンジダ・アルビカンス (Candida albicans) (CA 09-024*) を使用して、テフロン (登録商標) スパチュラで (10⁶ CFU/ml) 接種材料を各創傷におよそ 30 秒間こすりつけることによって、各創傷に接種した。全ての創傷をポリウレタンフィルムドレッシ

ング材 (TEGADERM (商標)) で個別に被覆した。治療に先立って、細菌バイオフィルムを 48 時間形成させた。

【0143】

治療群をおよそ 200 mg の試験品で処置し、滅菌スパチュラで創傷および周囲の無傷の領域を被覆するように塗り広げ、フィルムドレッシング材で被覆した。試験品は、実施例 4 の表 6 に記載した異なる NO 負荷量を有する 3 つの Nitricil (商標) NVN 4 軟膏製剤を含み、これらはそれぞれ実施例 4 の表 6 に記載したリン酸塩の緩衝ハイドロゲルと組み合わせた。ビヒクル軟膏は、薬物製品、Nitricil (商標) NVN 4 を含有しなかったが、Nitricil (商標) NVN 4 軟膏製剤中の他の全ての成分を含有した。スルファジアジン銀を陽性対照として用いた。

10

【0144】

評価時に、治療群につき 4 個の創傷を 1 ml の中和溶液に回収し、段階希釈した。続いて、段階希釈を選択培地に播種し、37 °C で 24 時間インキュベートした後、生存コロニーを計数した。コロニーを計数し、1 ml 当たりのコロニー形成単位 (CFU/ml)、 \log_{10} CFU/ml、平均 \log_{10} CFU/ml および標準偏差を計算した。一元配置分散分析 (ANOVA) を統計分析に用いた。0.05 未満の p 値を有意とみなした。図 4 は A . パウマニについての結果を示し、図 5 は黄色ブドウ球菌についての結果を示し、図 6 は C . アルピカンスについての結果を示す。

【0145】

いかなる特定の理論にも束縛されることを望むものではないが、このデータは、Nitricil (商標) 高分子が、バイオフィルムに包埋された A . パウマニ、黄色ブドウ球菌、および C . アルピカンスに対する有効な抗細菌剤であることを示唆する。したがって、Nitricil (商標) 高分子は、慢性 A . パウマニ、黄色ブドウ球菌、および C . アルピカンス感染症の治療に対する有効な治療法となり得、部分層創傷モデルを使用した *in vivo* で有効な抗微生物剤となり得る。

20

【0146】

[実施例 7]

3 つの異なる混和物からの一酸化窒素の放出を比較した。混和物を表 10 に提示した異なる濃度の Nitricil (商標) NVN 4 を有する軟膏製剤、TO-007b および実施例 4 の表 6 に提示したハイドロゲル製剤、Phogel 48 で形成した。軟膏製剤は、3.2% Nitricil (商標) NVN 4 (0.3% NO 含有量)、6.4% Nitricil (商標) NVN 4 (0.9% NO 含有量)、または 12.8% Nitricil (商標) NVN 4 (1.8% NO 含有量) を有し、ハイドロゲルと 1:1 比で組み合わせた。

30

【0147】

【表 10】

表10: 軟膏製剤

成分	軟膏製剤(TO-007b)		
	3.2% Nitricil(商標) NVN4	6.4% Nitricil(商標) NVN4	12.8% Nitricil(商標) NVN4
Crodabase SQ	60.0	60.0	58.0
Miglyo(登録商標)I 812	12.0	12.0	12.0
ヘキシレングリコール	8.0	8.0	8.0
Softigen(登録商標) 767	5.0	5.0	5.0
軽質鉱油	11.8	8.6	4.2
Nitricil(商標) NVN4	3.2	6.4	12.8
合計	100	100	100

10

20

【 0 1 4 8 】

異なる混和物についてのリアルタイムNO放出および累積NOを表11に提示する。混和物についての経時の累積NO放出を図7に提示し、混和物についての経時のNO放出のリアルタイム濃度を図8に提示する。

【 0 1 4 9 】

【表 11】

表11: 混和物のNO放出特性

時間 (時間)	リアルタイムNO放出 (pmol/mg)			時間 (時間)	累積NO (nmol/mg)		
	3.2%	6.4%	12.8%		3.2%	6.4%	12.8%
0.50	7.15	17.63	7.89	0.50	28.13	46.90	15.33
1.0	2.03	7.47	6.18	1.0	35.39	66.88	27.80
2.0	0.49	2.76	4.42	2.0	38.95	85.29	45.47
3.0	0.29	1.80	2.94	3.0	40.09	93.60	57.89
4.0	0.17	1.15	2.34	4.0	40.89	98.89	67.19
8.0	0.00	0.48	1.48	8.0	42.55	109.88	93.19
12.0			0.93	12.0			110.52
18.0			0.11	18.0			121.81

30

40

【 0 1 5 0 】

[実施例 8]

2種の異なる軟膏からの一酸化窒素の放出を比較した。軟膏製剤は、表12に提示した、12.8% Nitricil(商標) NVN4(1.8% NO含有量)または2% Nitricil(商標) NVN1(0.3% NO含有量)のいずれかを含有するTO-007bであった。異なる軟膏についてのリアルタイムNO放出および累積NOを表13に提示する。混和物についての経時の累積NO放出を図9に提示し、混和物についての経時のNO放出のリアルタイム濃度を図10に提示する。

50

【 0 1 5 1 】

【 表 1 2 】

表12: 軟膏製剤

成分	軟膏製剤(TO-007b)	
	2% Nitricil(商標) NVN1	12.8% Nitricil(商標) N VN4
Crodabase SQ	60.0	58.0
Miglyol(登録商標) 812	12.0	12.0
ヘキシレングリコール	8.0	8.0
Softigen(登録商標) 767	5.0	5.0
軽質鉱油	13.0	4.2
Nitricil(商標) NVN1	2.0	-
Nitricil(商標) NVN4	-	12.8
合計	100	100

【 0 1 5 2 】

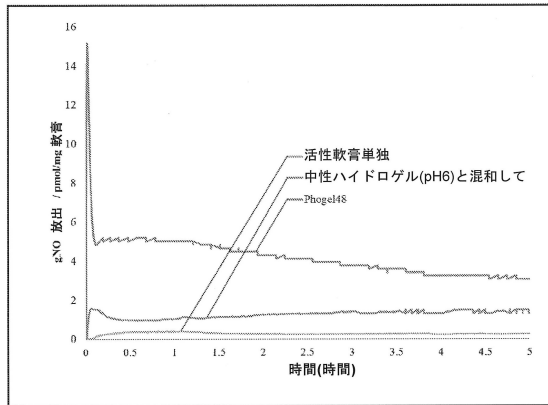
【 表 1 3 】

表13: 軟膏のNO放出特性

時間 (時間)	リアルタイムNO放出 (pmol/mg)		時間 (時間)	累積NO (nmol/mg)	
	2% NVN1	12.8% NVN4		2% NVN1	12.8% NVN4
0.50	0.53	0.35	0.50	0.75	0.40
1.00	0.67	0.35	1.00	1.86	1.06
2.00	0.63	0.26	2.00	4.29	2.17
3.00	0.59	0.24	3.00	6.48	3.03
4.00	0.50	0.21	4.00	8.38	3.92
8.00		0.33	8.00		7.89
12.00		0.40	12.00		13.26
18.00		0.46	18.00		22.51
21.50		0.50	21.50		28.54

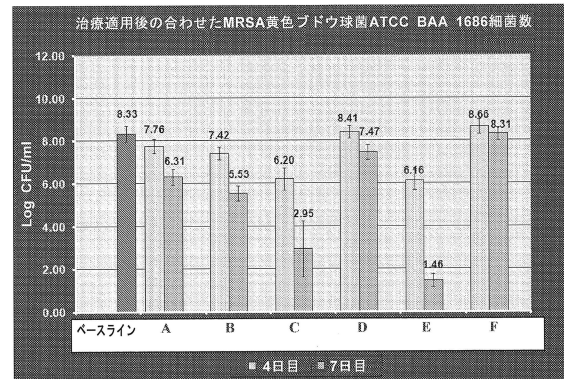
【図 1】

Fig. 1



【図 2】

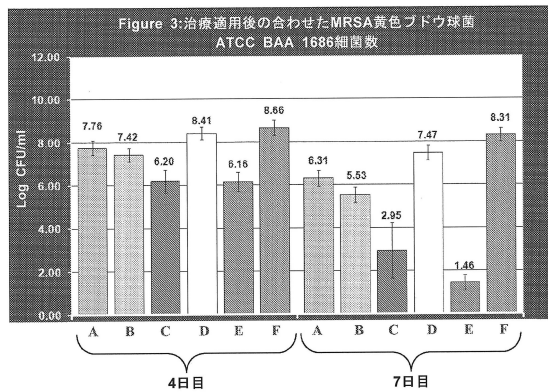
Fig. 2



A - 3.2% Nitricil(商標) NVN4
 B - 9.73% Nitricil(商標) NVN4
 C - 19.4% Nitricil(商標) NVN4
 D - ビヒクル
 E - ムピロシン
 F - 未治療対照

【図 3】

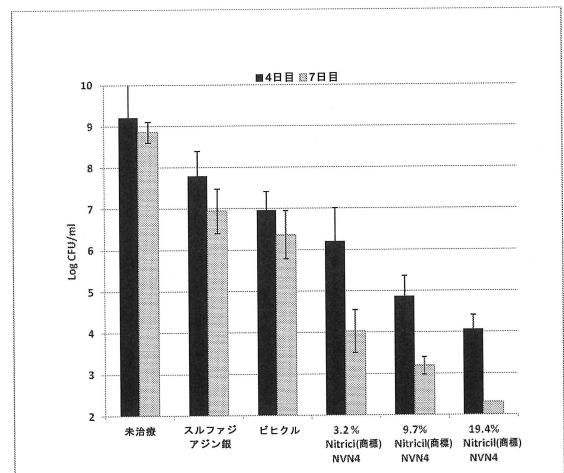
Fig. 3



A - 3.2% Nitricil(商標) NVN4
 B - 9.73% Nitricil(商標) NVN4
 C - 19.4% Nitricil(商標) NVN4
 D - ビヒクル
 E - ムピロシン
 F - 未治療対照

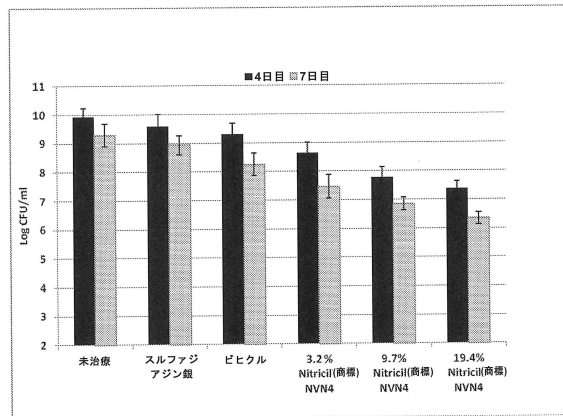
【図 4】

Fig. 4



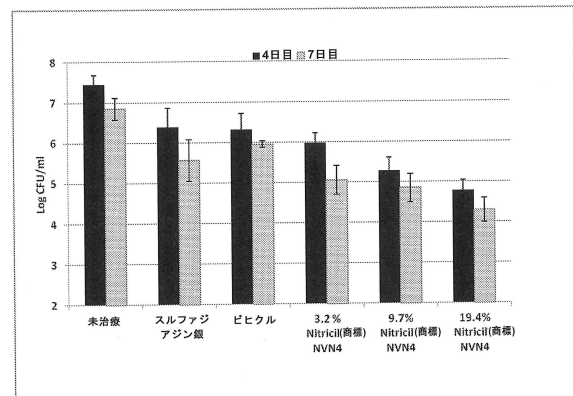
【図 5】

Fig. 5



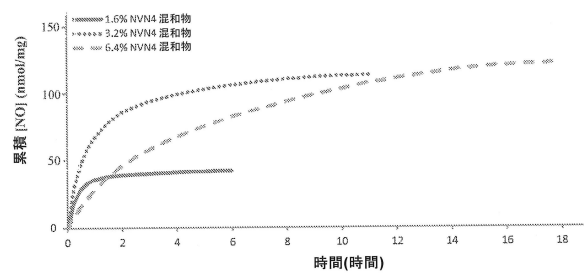
【図 6】

Fig. 6



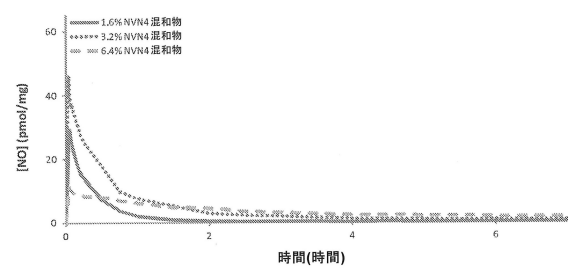
【図 7】

Fig. 7



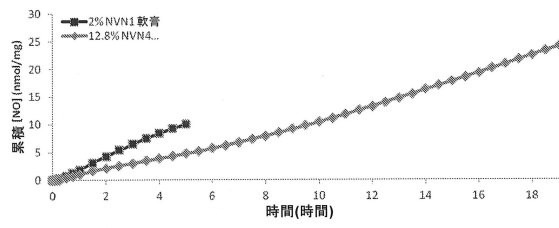
【図 8】

Fig. 8



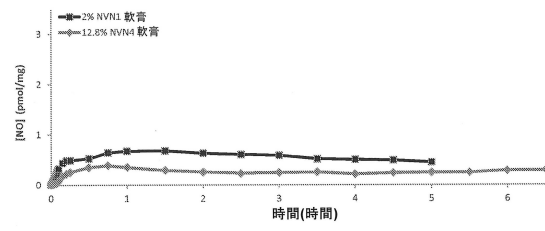
【図 9】

Fig. 9



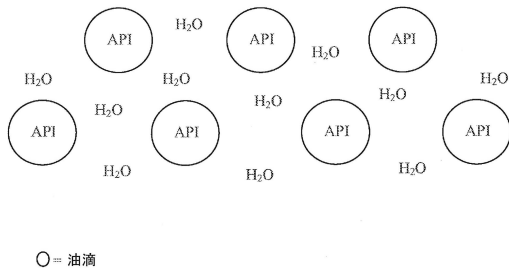
【図 10】

Fig. 10



【図 11】

Fig. 11



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00

(72)発明者 ドクシー , ライアン

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 2 7 6 1 7 , ローリー , レイラ・アヴェニュー 9 7 1 4

(72)発明者 バオ , ジェン

アメリカ合衆国ノースカロライナ州 2 7 5 1 9 , ケアリー , スターリング・リッジ・ウェイ 1 0
6

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 0 2 2 6 5 2 (WO , A 1)

ファルマシア , 2 0 1 2 年 , Vol.48, No.10, p.933-935

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)