



등록특허 10-2742522



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월12일
(11) 등록번호 10-2742522
(24) 등록일자 2024년12월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01) *A61K 9/06* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/141 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7009100
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월16일
심사청구일자 2021년07월01일
- (85) 번역문제출일자 2018년03월30일
- (65) 공개번호 10-2018-0053676
- (43) 공개일자 2018년05월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/052133
- (87) 국제공개번호 WO 2017/049083
국제공개일자 2017년03월23일
- (30) 우선권주장
62/219,453 2015년09월16일 미국(US)

- (56) 선행기술조사문헌
Fabiana Vas Tosta, et al., Journal of Nanoparticle Research, 2014, 16, 2782*
Tow Kuan Lem, et al., Selecting the perfect silicone for your formulation, Silicones, Personal Care, 2014, 45–48*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 17 항

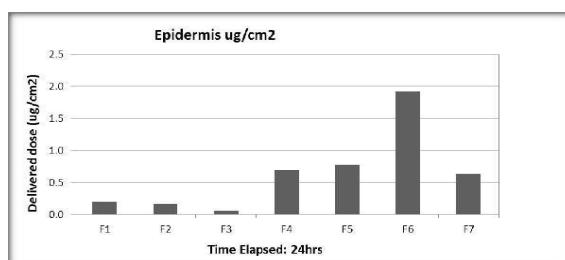
심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 약물 나노입자 전달체 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 약물 나노입자의 피부 침투를 향상시키는데 유용한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 상기 조성물은 소수성일 수 있고, 소수성 담체, 휘발성 실리콘 유체 및 약물 나노입자를 포함할 수 있다. 또한, 수용성 담체 또는 소수성 담체 중 약물 나노입자의 결정 성장을 억제하는 방법에 관한 것이다. 또한, 파클리탁셀 또는 다른 탁산의 나노입자를 함유하는 조성물을 사용하여 건선을 국소적으로 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/34 (2013.01)

A61K 9/06 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

(72) 발명자

양, 메이

미국 캘리포니아 94954, 페탈루마 노쓰 맥도웰 블
러바드 1031

마울하트, 할리

미국 캘리포니아 93401, 산 루이스 오비스포 스위
트 240, 보네티 드라이브 231

프랜키, 룰란드

캐나다 비씨 브이3엠 6피7, 텔타 클리브덴 에비뉴
1527

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

소수성 조성물로서,

연속 소수성 담체, 5~24% w/w의 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체, 및 복수의 약물 나노입자를 포함하며,

상기 약물 나노입자의 평균입자크기(number)는 0.1 ~ 1.5 마이크론(microns)이고,

상기 약물 나노입자는 비정질(amorphous) 또는 결정질(crystalline) 탁산 나노입자이며, 상기 탁산 나노입자는 코팅되지 않은(깔끔한, neat) 개별 입자이고, 어떤 물질에도 결합되어 있지 않는 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 136

제 135 항에 있어서,

상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘인 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 137

제 136 항에 있어서,

상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인인 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 138

제 135 항에 있어서,

상기 소수성 담체는 탄화수소를 포함하는 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 139

제 138 항에 있어서,

상기 탄화수소는 페트롤락텀, 미네랄 오일, 파라핀 액스 또는 이들의 혼합물인 것을 하는 소수성 조성물.

청구항 140

제 135 항에 있어서,

상기 탁산(taxanes) 나노입자는 파클리탁셀 나노입자 또는 도세탁셀 나노입자인 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 141

제 135 항에 있어서,

상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자인 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 142

제 140 항에 있어서,

상기 탁산 나노입자는 비표면적(SSA)이 적어도 $18 \text{ m}^2/\text{g}$ 인 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 143

제 135 항에 있어서,

상기 조성물은 반고체 조성물인 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 144

제 143 항에 있어서,

상기 반고체 조성물은 연고인 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 145

제 143 항에 있어서,

헬리패스(helipath)가 있는 헬리패스 스탠드 상의 브록필드 RV 점도계로 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스픈들로 측정할 때, 상기 조성물의 점도는 25,000 cps ~ 500,000 cps인 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 146

제 135 항에 있어서,

상기 연속 소수성 담체는 비휘발성, 비극성이고, 조성물 중 50% w/w를 초과하며;

상기 조성물은 무수성인 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 147

제 137 항에 있어서,

상기 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 이외의, 상기 소수성 조성물은 추가적인 피부 침투 증진제, 또는 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않으며;

상기 소수성 조성물은 C₁-C₅ 지방족 알콜을 포함하지 않고;

상기 소수성 조성물은 계면 활성제를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 148

제 141 항에 있어서,

상기 조성물은 단백질 또는 알부민을 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 149

제 135 항에 있어서,

상기 탁산 나노입자는 0.1 ~ 5% w/w의 농도인 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 150

삭제

청구항 151

제 135 항에 있어서,

상기 조성물은 무수성인 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

청구항 152

소수성 조성물로서,

연속 소수성 담체, 5~24% w/w의 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 복수의 약물 나노입자를 포함하며,

상기 약물 나노입자는 파클리탁셀(paclitaxel) 나노입자이고;

상기 파클리탁셀 나노입자의 평균입자크기(number)는 0.1 ~ 1.5 마이크론이고;

상기 파클리탁셀 나노입자는 $18 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상의 비표면적(SSA)을 가지며;

상기 파클리탁셀 나노입자는 0.1 내지 5% w/w의 농도이며;

상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로펜타실록세인이며,

상기 연속 소수성 담체는 비휘발성, 비극성이고, 조성물 중 50% w/w를 초과하며, 페트롤라툼(petrolatum), 미네랄 오일(mineral oil), 및 파라핀 왁스를 포함하고;

상기 조성물은 무수성이고 반고체 조성물(semi-solid composition)이며,

상기 약물 나노입자는 비정질 또는 결정질 탁산 나노입자이며, 상기 탁산 나노입자는 코팅되지 않은(깔끔한, neat) 개별 입자이고, 어떤 물질에도 결합되어 있지 않는 것을 특징으로 하는 소수성 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적인 약물 전달 분야에 관한 것으로서, 특히, 본 발명은 약물 나노입자의 전달에 관한 것이며, 피부 침투 증진(강화), 제형에서의 결정 성장 억제 및/또는 건선 치료를 포함한다. 또한, 본 발명은 각질 조직으로 약물 나노입자의 전달에 관한 발명이며, 나아가, 각질 조직 질환 및 상태의 치료 방법에 관한 것이다.

[0002] 본 출원은 2015년 9월 16일자로 출원된 미국 가출원 제62/219,453호를 우선권으로 주장한다. 상기 특허출원의 내용은 본 출원서에 참고로 인용한다.

배경 기술

[0003] 피부의 생존 가능한 표피 및 진피 내로의 치료 약물의 전달은 표피의 최외층인 각질층의 장벽 특성으로 인해 어려움이 있다. 물에 잘 녹지 않는 약물을 피부에 전달하는 것이 훨씬 더 어려울 수 있다. 약물의 피부 침투를 증가시키고 일부 침투 성공을 위해, 피부 침투 증진제를 국소 약물 제제에 사용해왔다. 그러나 용매나 계면 활성제와 같은 일부 피부 침투 촉진제는 피부를 자극할 수 있다. 휘발성 실리콘 유체는 피부 내로 약물의 침투를 증가시키기 위해 국소 제제에 사용되어 왔다; 그러나, 고농도의 휘발성 실리콘 오일, 즉, 25 % 이상 및/또는 휘발성 실리콘 오일과 알콜(예를 들면, $C_1\sim C_4$ 지방족 알콜, 계면활성제, 기타 침투 촉진제 및 기타 휘발성 용매)과 같은 다른 잠재적인 피부 자극성 화합물의 조합이 침투 향상 효과를 발생시키는데 필요했었다. 또한 일부 침투 증진제는 약물이 경피적으로 침투하여 전신 흡수 될 수 있는데, 이는 피부 상태(예를 들어, 표피 및/또는 진피)만을 치료할 때 바람직하지 않다. 약물이 계면 활성제 및 기타 물질로 화학적으로 변형되는 경우, 다른 국소 전달 시스템이 사용되었지만 이러한 물질은 또한 피부에 자극적일 수 있었다.

[0004] 파클리탁셀(paclitaxel)과 도세탁셀(docetaxel)을 포함한 탁산(Taxanes)은 수년간 암 치료에 사용되어 왔다. 정맥 주사 주입용으로 개발된 암 치료제인 TAXOL®(BMS)은 폴리에틸레이티드 캐스터 오일(polyethoxylated castor oil, CREMOPHOR® EL)과 탈수된 에탄올의 50:50 v/v 혼합물에 용해된 파클리탁셀였다. 그러나, 이 제제의 전신 사용은 심각한 임상 독성을 초래했다(Rowinsky et al., 1993). 파클리탁셀의 CREMOPHOR EL-free 제제의 개발에 많은 노력이 기울여왔다 (Ma and Mumper, 2013). 조성물의 복막 내 및 정맥 내(IV) 주사에 의한 암의 치료에 유용한 파클리탁셀을 포함하는 항정신병 약물 미세 입자의 주사 가능한 수용성 조성물이 미국 특허 제 8,221,779호에 개시되어 있다.

[0005] 그러나, 탁산을 비롯한 약물 나노입자 결정을 함유하는 수성 기재 조성물의 문제점은 저장 중에 수성 기재 조성물에서 약물 나노입자 결정이 여러 번 성장한다는 것이다. 이것은 조성물 내에서 큰 결정의 존재가 환자에게 심각한 해를 입힐 수 있는 (IV) 주입용 조성물을 포함하여 주사 가능한 투여 형태에 특히 문제가 되었다.

[0006] 건선은 전 세계적으로 인구의 약 2 ~ 4%에 영향을 미치는 만성의 변형된 면역 매개 피부 질환이다(Parisi et al., 2013). 이 질환은 표피 각질 형성 세포의 과도한 성장과 혈관 생성뿐만 아니라, 염증 세포의 축적을 특징으로 한다 (Heidenreich et al., Schon and Boehncke, 2005). 건선은 홍반 피부 병변 (plaques), 건선성 관절 염 및 손톱 이영양증을 유발할 수 있다. 또한, 크론병과 다른 전신 질환 및 우울증과 관련되어 심각한 사망률을 초래하고 조기 사망에 기여한다(Henseler and Christophers, 1995; Mak et al. 2009; Nickoloff and Nestle, 2004).

[0007] 파클리탁셀(paclitaxel)을 투여 받는 건선에 걸린 암 환자의 일화적인 관찰에 따르면, 탁산(예 : 파클리탁셀, 도세탁셀)이 건선 치료를 위한 대체 요법으로 사용될 가능성이 있다는 가설이 제기되었다. 심각한 건선을 앓고 있는 12 명의 피험자에서 진행된 임상시험(open-label)은 전향적 제2상 연구에서, 매주간 마다 마이셀러(micellar)(비 크램퍼 EL 함유, non-Cremophor EL) 파클리탁셀의 정맥 내(IV) 주입은 일반적으로 양호한 내성을 가지면서 이들 환자에서 치료 활성을 나타냈다(Ehrlich et al. 2004). 미국 특허 제6,515,016호에 개시된 비임상 시험 평가는 국소 파클리탁셀로 치료한 후, 피부 염증 모델에서 염증, 부종 및 홍반의 감소를 입증하였다. 그러나, 건선의 국소 치료는 피부에 건선 플라크(plaque) 축적이 피부 내로의 약물 전달을 방해하기 때문에 특히 문제가 될 수 있다. 현재, 건선 치료를 위한 FDA 승인된 국소 탁산 제제는 없다.

[0008] 손톱, 네일 베드(nail bed) 및 모발을 비롯한 각질 조직의 질병 및 상태의 치료는 영향 받은 조직으로의 약물 침투를 억제하는 각질의 경질 보호층으로 인해 어려웠다. 손톱은 피부 부속 조직이지만 손톱 질병은 피부 질환과는 다르다. 손톱의 흔한 질병은 피부의 건선 환자에게 종종 영향을 주는 손발균증, 곰팡이 병 및 손톱 건선을 포함한다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 미국 등록특허번호 제6,515,016호(2003.02.04)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 약물 전달, 수용성 제형에서의 결정의 저해 및 약물 나노입자의 무수 소수성 조성물 및/또는 건선에 관한 당업계의 전술한 한계 및 결함에 대한 해결책을 제공하고자 한다.

[0011] 무수 소수성 담체와 결합한 25% w/w 미만의 농도에서 휘발성 실리콘 유체를 갖는 본 발명의 소수성 조성물은 소수성 담체 단독으로부터 약물 나노입자의 피부 침투와 비교하여 약물 나노입자의 피부 침투(즉, 피부의 표피 및 진피 부분으로의 침투)가 더 증가하는 것을 발견하였다. 놀랍게도, 소량의 휘발성 실리콘 유체(25 w/w% 미만) 이외에, 소수성 조성물에 대한 다른 피부 침투 증진제의 첨가는 조성물의 피부 침투에 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 조성물은 이러한 추가의 피부 침투 증진제 (예를 들면, 계면 활성제, 휘발성 용매, 알콜, C₁~C₅ 지방족 알콜)가 없을 수 있으며(포함하지 않아도 되며), 이는 본 발명의 조성물이 피부에 적용될 때 피부 자극을 감소 시키는데 도움이 될 수 있다. 더욱 놀라운 것은 증진된 침투가 25 % w/w 미만의 저농도 사이클로메티콘(cyclomethicone)으로 달성되었다는 것이다. 또한, 약물 나노입자는 투여 후

초기에 이들 조성물로 경피 전달되지 않으며, 이는 피부(표피 및 진피)를 치료할 때 경피 전달(전신 흡수)이 바람직하지 않기 때문에 유리한 특징이다. 게다가, 본 발명의 조성물로부터의 약물 나노입자의 피부 침투 (즉, 피부의 진피 또는 표피 부분으로의 침투)는 수용성 기재 조성물이 피부 침투 강화제를 포함함에도 불구하고, 수용성 기재 조성물로부터의 약물 나노입자의 피부 침투보다 훨씬 우수하였다. 또한, 약물 나노입자는 안정하고, 본 발명의 소수성 조성물에서 시간에 따라 결정 성장을 나타내지 않는 것으로 밝혀졌다.

[0012] 턱산의 약물 나노입자를 포함하는 소수성 조성물(예를 들어, 파클리탁셀 및 소수성 담체와 조합된 휘발성 실리콘 유체)은 피부의 표피 및 진피 부분 내로 이들 조성물의 침투 특성이 강화되기 때문에 건선의 국소 치료에 특히 적합하다. 그러나, 주목할 만하게도, 이러한 소수성 조성물은 경피적으로 침투되지 않아서 파클리탁셀의 전신 투여를 감소시키거나 회피한다. 오히려, 본 발명의 조성물은 건선을 전신보다는 국소적으로 치료할 수 있다.

[0013] 또한, 수용성 담체에서 약물 나노입자의 결정 성장은 폴록사머 407(poloxamer 407), 4 급 암모늄 화합물 또는 가교 결합된 아크릴산 중합체를 수용성 담체에 포함시킴으로써 억제된다는 것을 발견했다.

[0014] 본 발명의 조성물은 손톱 및 모발을 포함하는 각질 조직으로의 약물 나노입자의 국소 전달 및 각질 조직의 질환 및 상태의 치료에도 유용하다. 턱산 나노입자 또는 항진균성(antifungal) 나노입자를 포함하는 본 발명의 조성물은 손발톱의 특정 질환 및 상태의 치료에 특히 유용하다.

과제의 해결 수단

[0015] 또한, 이하에서 본 발명과 관련하여 실시예 1 내지 155를 개시한다:

[0016] 실시예 1은 피부 표면에 약물 나노입자의 침투를 강화시키는 방법으로서, 연속 소수성 담체(continuous hydrophobic carrier), 5~24% w/w의 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 복수의 약물 나노입자를 포함하는 소수성 조성물을 피부 표면에 도포하는 단계를 포함하며, 상기 평균입자크기(μm)는 약제 나노입자는 $0.1\mu\text{m}$ 내지 $1.5\mu\text{m}$ 이고, 상기 조성물은 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 지방족 알콜을 함유하지 않는다.

[0017] 실시예 2는 실시예 1의 방법에서, 상기 휘발성 실리콘 오일이 사이클로메티콘(cyclomethicone)인 것이다.

[0018] 실시예 3은 실시예 1의 방법에서, 상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인(cyclopentasiloxane)이다.

[0019] 실시예 4는 실시예 1 내지 3 중 어느 하나의 방법에서, 상기 조성물은 추가적인 침투 증진제를 포함하지 않는다.

[0020] 실시예 5는 실시예 1 내지 4 중 어느 하나의 방법에서, 상기 조성물은 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않는다.

[0021] 실시예 6는 실시예 1 내지 5 중 어느 하나의 방법에서, 상기 조성물은 추가적인 계면활성제를 포함하지 않는다.

[0022] 실시예 7은 실시예 1 내지 6 중 어느 하나의 방법에서, 상기 조성물은 무수물(anhydrous)이다.

[0023] 실시예 8은 실시예 1 내지 7 중 어느 하나의 방법에서, 상기 소수성 담체는 비휘발성이다.

[0024] 실시예 9는 실시예 1 내지 8 중 어느 하나의 방법에서, 상기 소수성 담체는 비극성(non-polar)이다.

[0025] 실시예 10은 실시예 1 내지 9 중 어느 하나의 방법에서, 상기 소수성 담체는 탄화수소를 포함한다.

[0026] 실시예 11은 실시예 1 내지 10 중 어느 하나의 방법에서, 상기 탄화수소는 페트롤라툼(petrolatum), 미네랄 오일(mineral oil), 파라핀 왁스 또는 이들의 혼합물이다.

[0027] 실시예 12는 실시예 11의 방법에서, 상기 페트롤라툼은 흰색의 페트롤라툼이다.

[0028] 실시예 13은 실시예 11 또는 12의 방법에서, 상기 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다.

[0029] 실시예 14는 실시예 1 내지 13 중 어느 하나의 방법에서, 상기 약물 나노입자는 결정질(crystalline) 나노입자다.

[0030] 실시예 15는 실시예 1 내지 13 중 어느 하나의 방법에서, 상기 약물 나노입자는 비정질(amorphous) 나노입자다.

[0031] 실시예 16은 실시예 1 내지 13 중 어느 하나의 방법에서, 상기 약물 나노입자는 비정질(amorphous) 나노입자 및 결정질 나노입자의 조합물(또는 결합물)이다.

[0032] 실시예 17은 실시예 1 내지 16 중 어느 하나의 방법에서, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기는 조성물을 실온

에서 1 개월 이상 보관할 때 초기 평균 입자크기의 20 %보다 커지지 않는다.

[0033] 실시예 18은 실시예 1 내지 16 중 어느 하나의 방법에서, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기는 조성물을 실온에서 3 개월 이상 보관할 때 초기 평균 입자크기의 20 %보다 커지지 않는다.

[0034] 실시예 19는 실시예 1 내지 18 중 어느 하나의 방법에서, 상기 약물 나노입자는 수용성이다.

[0035] 실시예 20은 실시예 1 내지 18 중 어느 하나의 방법에서, 상기 약물 나노입자는 약수용성(poorly water soluble, 낮은 수용성)이다.

[0036] 실시예 21은 실시예 20의 방법에서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다.

[0037] 실시예 22는 실시예 21의 방법에서, 상기 탁산 나노입자는 파클리타셀(paclitaxel) 나노입자, 도세타셀(docetaxel) 나노입자 또는 카바지타셀(cabazitaxel) 나노입자이다.

[0038] 실시예 23은 실시예 21의 방법에서, 상기 탁산 나노입자는 파클리타셀 나노입자이다.

[0039] 실시예 24는 실시예 1 내지 23 중 어느 하나의 방법에서, 상기 피부는 질병이 있는 피부이다.

[0040] 실시예 25는 실시예 24의 방법에서, 상기 질병이 있는 피부는 건선 피부이다.

[0041] 실시예 26은 실시예 1내지 25 중 어느 하나의 방법에서, 시험관 내 프란츠(Franz) 확산 세포 시스템에 의해 결정된, 인간 시체 피부에 조성물을 적용할 때, $0.01 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 미만이 약물 나노입자가 사람의 시체 피부를 통해 침투한다.

[0042] 실시예 27은 실시예 1내지 27 중 어느 하나의 방법에서, 상기 조성물은 반고체 조성물이다.

[0043] 실시예 28은 실시예 28의 방법에서, 상기 반고체 조성물은 연고이다.

[0044] 실시예 29는 실시예 27또는 실시예 28의 방법에서, SC4-14 스픈들 및 5rpm의 6R 챔버 및 2 분의 평형 시간을 갖는 소형 샘플 어댑터를 사용하여 브룩필드 RV(Brookfield RV) 점도계로 실온에서 측정시, 조성물의 점도는 12,500 cps 내지 247,500 cps이다.

[0045] 실시예 30은 연속 소수성 담체, 5~24% w/w의 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 복수의 약물 나노 입자를 포함하는 소수성 조성물로서, 약물 나노입자의 평균입자크기(개수, number)는 0.1 마이크론(micron) 내지 1.15 마이크론이고, 상기 조성물은 C₁~C₅ 지방족 알콜을 포함하지 않는다.

[0046] 실시예 31은 실시예 30의 조성물이며, 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다.

[0047] 실시예 32는 실시예 31의 조성물이며, 상기 사이클로메티콘은 사이클로 펜타실록세인이다.

[0048] 실시예 33은 실시예 30 내지 32 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 조성물은 추가적인 침투 증진제를 포함하지 않는다.

[0049] 실시예 34는 실시예 30 내지 33 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 조성물은 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않는다.

[0050] 실시예 35는 실시예 30 내지 34 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 조성물은 추가적인 계면활성제를 포함하지 않는다.

[0051] 실시예 36은 실시예 30 내지 35 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 조성물은 무수물이다.

[0052] 실시예 37은 실시예 30 내지 36 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 소수성 담체는 비휘발성이다.

[0053] 실시예 38은 실시예 30 내지 37 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 소수성 담체는 비극성이다.

[0054] 실시예 39는 실시예 30 내지 38 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 소수성 담체는 탄화수소를 포함한다.

[0055] 실시예 40은 실시예 39의 조성물이며, 상기 탄화수소는 페트롤라툼, 미네랄 오일, 파라핀 왁스 또는 이들의 혼합물이다.

[0056] 실시예 41은 실시예 40의 조성물이며, 상기 페트롤라툼은 흰색의 페트롤라툼이다.

[0057] 실시예 42는 실시예 40 또는 실시예 41의 조성물이며, 상기 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다.

- [0058] 실시예 43은 실시예 30 또는 실시예 42의 조성물이며, 상기 약물 나노입자는 결정질 나노입자다.
- [0059] 실시예 44는 실시예 30 또는 실시예 42의 조성물이며, 상기 약물 나노입자는 비정질 나노입자다.
- [0060] 실시예 45는 실시예 30 또는 실시예 42의 조성물이며, 상기 약물 나노입자는 비정질(amorphous) 나노입자 및 결정질 나노입자의 조합물(또는 결합물)이다.
- [0061] 실시예 46은 실시예 30 내지 45 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기는 조성물을 실온에서 1 개월 이상 보관할 때 초기 평균 입자크기의 20% 보다 커지지 않는다.
- [0062] 실시예 47은 실시예 30 내지 45 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기는 조성물을 실온에서 3 개월 이상 보관할 때 초기 평균 입자크기의 20% 보다 커지지 않는다.
- [0063] 실시예 48은 실시예 30 내지 47 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 약물 나노입자는 수용성이다.
- [0064] 실시예 49는 실시예 30 내지 47 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 약물 나노입자는 저수용성이다.
- [0065] 실시예 50은 실시예 49의 조성물이며, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다.
- [0066] 실시예 51은 실시예 50의 조성물이며, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다.
- [0067] 실시예 52는 실시예 50의 조성물이며, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다.
- [0068] 실시예 53은 실시예 30 내지 52 중 어느 하나의 조성물이며, 시험관 내 프란츠(Franz) 확산 세포 시스템에 의해 결정된, 인간 시체 피부에 조성물을 적용할 때, $0.01 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 미만이 약물 나노입자가 사람의 시체 피부를 통해 침투한다.
- [0069] 실시예 54는 실시예 30 내지 53 중 어느 하나의 조성물이며, 상기 조성물은 반고체 조성물이다.
- [0070] 실시예 55는 실시예 54의 조성물이며, 상기 반고체 조성물은 연고이다.
- [0071] 실시예 56은 실시예 54 또는 실시예 54의 조성물이며, SC4-14 스펀들 및 5rpm의 6R 챔버 및 2 분의 평형 시간을 갖는 소형 샘플 어댑터를 사용하여 브룩필드 RV(Brookfield RV) 점도계로 실온에서 측정시, 조성물의 점도는 12,500 cps 내지 247,500 cps이다.
- [0072] 실시예 57은 환자에서 건선을 치료하는 방법으로서, 소수성 담체, 5~24% w/w의 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 복수의 탁산 나노 입자를 포함하는 연속 소수성 조성물을 환자의 환부에 국소 투여하는 단계를 포함하며, 탁산 나노입자의 평균입자크기(개수)는 0.1 마이크론(micron) 내지 1.5 마이크론이고, 상기 조성물은 C₁~C₅ 지방족 알콜을 함유하지 않으며, 상기 탁산 나노입자의 농도가 건선 상태의 치료적 개선을 제공하는데 효과적인 농도인 방법이다.
- [0073] 실시예 58은 실시예 57의 방법으로서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다.
- [0074] 실시예 59는 실시예 57의 방법으로서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다.
- [0075] 실시예 60은 실시예 57 내지 59 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 휘발성 실리콘 오일은 사이클로메티콘이다.
- [0076] 실시예 61은 실시예 60의 방법으로서, 상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인이다.
- [0077] 실시예 62는 실시예 57 내지 61 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물은 추가적인 침투 증진제를 포함하지 않는다.
- [0078] 실시예 63은 실시예 57 내지 62 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물은 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않는다.
- [0079] 실시예 64는 실시예 57 내지 63 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물은 추가적인 계면활성제를 포함하지 않는다.
- [0080] 실시예 65는 실시예 57 내지 64 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물은 무수물이다.
- [0081] 실시예 66은 실시예 57 내지 65 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 소수성 담체는 비휘발성이다.

- [0082] 실시예 67은 실시예 57 내지 66 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 소수성 담체는 비극성이다.
- [0083] 실시예 68은 실시예 57 내지 67 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 소수성 담체는 탄화수소이다.
- [0084] 실시예 69는 실시예 68의 방법으로서, 상기 탄화수소는 페트롤라툼, 미네랄 오일, 파라핀 왁스 또는 이들의 혼합물이다.
- [0085] 실시예 70은 실시예 69의 방법으로서, 상기 페트롤라툼은 흰색의 페트롤라툼이다.
- [0086] 실시예 71은 실시예 69 또는 실시예 70의 방법으로서, 상기 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다.
- [0087] 실시예 72는 실시예 57 내지 71 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 탁산 나노입자는 결정질 나노입자이다.
- [0088] 실시예 73은 실시예 57 내지 71 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 탁산 나노입자는 비정질 나노입자이다.
- [0089] 실시예 74는 실시예 57 내지 71 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 비정질 나노입자 및 결정질 나노입자의 조합물(또는 결합물)이다.
- [0090] 실시예 75는 실시예 57 내지 74 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기는 조성물을 실온에서 3개월 이상 보관할 때 초기 평균 입자크기의 20 %보다 커지지 않는다.
- [0091] 실시예 76은 실시예 57 내지 75 중 어느 하나의 방법으로서, 시험관 내 프란츠 확산 세포 시스템에 의해 결정된, 인간 시체 피부에 조성물을 적용할 때, $0.01 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 미만이 약물 나노입자가 사람의 시체 피부를 통해 침투한다.
- [0092] 실시예 77은 실시예 57 내지 76 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물은 반고체 조성물이다.
- [0093] 실시예 78은 실시예 77의 방법으로서, 상기 상기 반고체 조성물은 연고이다.
- [0094] 실시예 79는 실시예 77 또는 실시예 78의 방법으로서, SC4-14 스픈들 및 5rpm의 6R 챔버 및 2 분의 평형 시간을 갖는 소형 샘플 어댑터를 사용하여 브룩필드 RV 점도계로 실온에서 측정시, 조성물의 점도는 12,500 cps 내지 247,500 cps이다.
- [0095] 실시예 80은 결정성 약물 나노입자의 성장을 억제하는 방법에 관한 것으로서, 약물 나노입자를 소수성 담체와 접촉시키는 단계를 포함하며, 약물 나노입자의 평균입자크기(개수)는 0.1 마이크론 내지 1.5 마이크론이다.
- [0096] 실시예 81은 실시예 81의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 수용성이다.
- [0097] 실시예 82는 실시예 80의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 저수용성이다.
- [0098] 실시예 83은 실시예 82의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다.
- [0099] 실시예 84는 실시예 83의 방법으로서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다.
- [0100] 실시예 85는 실시예 83의 방법으로서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다.
- [0101] 실시예 86은 실시예 80 내지 85 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 소수성 담체는 무수물이다.
- [0102] 실시예 87은 실시예 80 내지 85 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 소수성 담체는 탄화수소를 포함한다.
- [0103] 실시예 88은 실시예 87의 방법으로서, 상기 탄화수소는 페트롤라툼, 미네랄 오일, 파라핀 왁스 또는 이들의 혼합물이다.
- [0104] 실시예 89는 실시예 80 내지 88 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물은 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체를 추가로 포함한다.
- [0105] 실시예 90은 실시예 89의 방법으로서, 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다.
- [0106] 실시예 91은 실시예 90의 방법으로서, 상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인이다.
- [0107] 실시예 92는 수용성 기재 담체에서 저수용성 결정질 약물 나노입자 분산물의 성장을 억제하는 방법으로서, 폴록사머 407(poloxamer 407), 4 급 암모늄 화합물, 가교 결합된 아크릴산 중합체 또는 이들의 혼합물을 공정 중에 수용성 기재 담체에 첨가하는 포함하는 방법이며, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기(개수)는 0.1 마이크론

(micron) 내지 1.15 마이크론이다.

[0108] 실시예 93은 실시예 92의 방법으로서, 상기 4급 암모늄 화합물은 벤즈알코늄 클로라이드(benzalkonium chloride) 또는 벤즈에토늄 클로라이드(benzethonium chloride)이다.

[0109] 실시예 94는 실시예 92의 방법으로서, 상기 가교 결합된 아크릴산 중합체는 카보머(carbomer)이다.

[0110] 실시예 95는 실시예 92 내지 94 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다.

[0111] 실시예 96은 실시예 95의 방법으로서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다.

[0112] 실시예 97은 실시예 95의 방법으로서, 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다.

[0113] 실시예 98은 각질 조직의 질환 또는 상태를 국소 적으로 치료하는 방법으로서, 연속 소수성 담체, 5~24% w/w의 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 복수의 약물 나노 입자를 포함하는 소수성 조성물을 각질 조직에 국소 투여하는 단계를 포함하는 방법이며, 약물 나노입자의 평균입자크기(개수, number)는 0.1 마이크론(micron) 내지 1.15 마이크론이고, 상기 약물 나노입자의 농도는 질환 또는 상태에서 치료 개선을 제공하는데 유효한 농도이고, 상기 조성물은 C₁~C₅ 지방족 알콜을 포함하지 않는다.

[0114] 실시예 99는 실시예 98의 방법으로서, 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다.

[0115] 실시예 100은 실시예 99의 방법으로서, 상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인이다.

[0116] 실시예 101은 실시예 98 내지 100 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물은 추가적인 침투 증진제를 포함하지 않는다.

[0117] 실시예 102는 실시예 98 내지 101 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물은 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않는다.

[0118] 실시예 103은 실시예 98 내지 102 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물은 추가적인 계면활성제를 포함하지 않는다.

[0119] 실시예 104는 실시예 98 내지 103 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물은 무수물이다.

[0120] 실시예 105는 실시예 98 내지 104 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 소수성 담체는 비휘발성이다.

[0121] 실시예 106은 실시예 98 내지 105 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 소수성 담체는 비극성이다.

[0122] 실시예 107은 실시예 98 내지 106 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 소수성 담체는 탄화수소를 포함한다.

[0123] 실시예 108은 실시예 107의 방법으로서, 상기 탄화수소는 페트롤라툼, 미네랄 오일, 파라핀 왁스 또는 이들의 혼합물이다.

[0124] 실시예 109는 실시예 107의 방법으로서, 상기 페트롤라툼은 흰색의 페트롤라툼이다.

[0125] 실시예 110은 실시예 108 또는 실시예 109 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다.

[0126] 실시예 111은 실시예 98 내지 110 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 결정질 나노입자다.

[0127] 실시예 112는 실시예 98 내지 110 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 비정질 나노입자다.

[0128] 실시예 113은 실시예 98 내지 110 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 비정질(amorphous) 나노입자 및 결정질 나노입자의 조합물(또는 결합물)이다.

[0129] 실시예 114는 실시예 98 내지 113 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기는 조성물을 실온에서 1 개월 이상 보관할 때 초기 평균 입자크기의 20% 보다 커지지 않는다.

[0130] 실시예 115는 실시예 98 내지 113 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기는 조성물을 실온에서 3 개월 이상 보관할 때 초기 평균 입자크기의 20% 보다 커지지 않는다.

[0131] 실시예 116은 실시예 98 내지 115 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 수용성이다.

[0132] 실시예 117은 실시예 98 내지 115 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 저수용성을 가진다.

- [0133] 실시예 118은 실시예 117의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다.
- [0134] 실시예 119는 실시예 118의 방법으로서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다.
- [0135] 실시예 120은 실시예 118의 방법으로서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다.
- [0136] 실시예 121은 실시예 98 내지 117 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 약물 나노입자는 항진균성 나노입자이다.
- [0137] 실시예 122는 실시예 98 내지 121 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 조성물은 반고체 조성물이다.
- [0138] 실시예 123은 실시예 122의 방법으로서, 상기 반고체 조성물은 연고이다.
- [0139] 실시예 124는 실시예 122 또는 실시예 123의 방법에서, SC4-14 스픈들 및 5rpm의 6R 챔버 및 2 분의 평형 시간을 갖는 소형 샘플 어댑터를 사용하여 브룩필드 RV(Brookfield RV) 점도계로 실온에서 측정시, 조성물의 점도는 12,500 cps 내지 247,500 cps이다.
- [0140] 실시예 125는 실시예 98 내지 124 중 어느 하나의 방법으로서, 각질 조직의 질병 또는 상태는 손톱 건선(nail psoriasis)이다.
- [0141] 실시예 126은 실시예 98 내지 124 중 어느 하나의 방법으로서, 각질 조직의 질병 또는 상태는 진균 감염(fungal infection)이다.
- [0142] 실시예 127은 실시예 126의 방법으로서, 상기 진균 감염은 편백균증(onychomycosis)이다.
- [0143] 실시예 128은 실시예 98 내지 127 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 각질 조직은 손톱(nails) 또는 네일 베드(nail bed) 또는 둘 모두이다.
- [0144] 실시예 129는 실시예 98 내지 124 및 실시예 126 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 각질 조직은 모발(hair)이다.
- [0145] 실시예 130은 수용성 담체; 복수의 저수용성 약물 나노입자; 및 4차 암모늄 화합물, 또는 가교 결합된 아크릴산 중합체, 또는 이들의 혼합물;을 포함하는 수용성 기재 조성물이며; 상기 약물 나노입자의 평균입자크기는 0.1 마이크론(micron) 내지 1.15 마이크론이고, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기는 조성물을 실온에서 6 개월 이상 보관할 때 초기 평균 입자크기의 20 %보다 커지지 않는다.
- [0146] 실시예 131은 실시예 130의 조성물로서, 상기 조성물은 폴록사미 407을 더 포함한다.
- [0147] 실시예 132는 실시예 1 내지 29, 실시예 57 내지 79, 또는 실시예 98 내지 129 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 소수성 담체는 조성물의 50% w/w를 초과한다.
- [0148] 실시예 133은 실시예 30 내지 56 중 어느 하나의 조성물로서, 상기 소수성 담체는 조성물의 50% w/w를 초과한다.
- [0149] 실시예 134는 실시예 27, 28, 77, 78, 122 또는 123의 방법으로서, 조성물의 점도는 헬리페스(helipath)가 있는 헬리페스 스탠드 상의 브룩필드 RV 점도계로 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스픈들로 측정할 때, 25,000 cps ~ 500,000 cps이다.
- [0150] 실시예 135는 실시예 54 또는 실시예 55의 조성물로서, 조성물의 점도는 헬리페스(helipath)가 있는 헬리페스 스탠드 상의 브룩필드 RV 점도계로 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스픈들로 측정할 때, 25,000 cps ~ 500,000 cps이다.
- [0151] 실시예 136은 실시예 23, 59, 85, 97, 또는 120중 어느 하나의 방법으로서, 상기 파클리탁셀 나노입자는 $18 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상의 비표면적(SSA)을 갖는다.
- [0152] 실시예 137은 실시예 52의 조성물로서, 상기 파클리탁셀 나노입자는 $18 \text{ m}^2/\text{g}$ 이상의 비표면적(SSA)을 갖는다.
- [0153] 실시예 138은 실시예 59의 방법으로서, 상기 파클리탁셀 나노입자의 농도는 약 0.1 ~ 2% w/w이다.
- [0154] 실시예 139는 실시예 52의 조성물로서, 상기 파클리탁셀 나노입자의 농도는 약 0.1 ~ 2% w/w이다.
- [0155] 실시예 140은 실시예 1 내지 29, 57 내지 79, 80 내지 91, 92 내지 97, 98 또는 129중 어느 하나의

방법으로서, 상기 조성물은 단백질 또는 알부민(albumin)을 포함하지 않는다.

[0156] 실시예 141은 실시예 30 내지 56, 또는 130 내지 131 중 어느 하나의 조성물로서, 상기 조성물은 단백질 또는 알부민(albumin)을 포함하지 않는다.

[0157] 실시예 142는 실시예 130 또는 실시예 131의 조성물로서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다.

[0158] 실시예 143는 실시예 142의 조성물로서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다.

[0159] 실시예 144는 실시예 142의 조성물로서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다.

[0160] 실시예 145는 실시예 142 내지 144 중 어느 하나의 조성물로서, 상기 조성물은 단백질 또는 알부민(albumin)을 포함하지 않는다.

[0161] 실시예 146은 피부에 약물 나노입자의 침투성을 증진시키는 방법이며, 상기 방법은 피부 표면에 필수적으로 연속 소수성 담체, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 5~24% w/w 및 복수의 약물 나노입자로 포함하는 소수성 조성물을 도포하는 단계를 포함하며,

[0162] 상기 약물 나노입자의 평균입자크기 (개수)는 0.1 ~ 1.5 마이크론이고;

[0163] 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로펜타실록세인이며;

[0164] 연속 소수성 담체는 비휘발성 및 비극성이고, 연속 소수성 담체는 조성물의 50% w/w을 초과하고, 연속 소수성 담체는 페트롤라툼, 중질 미네랄 오일 및 파라핀 왁스로 구성되며;

[0165] 상기 조성물은 무수의 비극성 반고체 연고이고;

[0166] 상기 조성물은 C₁ ~C₅ 지방족 알코올 포함하지 않는다.

[0167] 실시예 147은 실시예 146의 방법으로서;

[0168] 사이클로펜타실록세인 이외의, 소수성 조성물은 추가적인 피부 침투 증진제 또는 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않으며,

[0169] 상기 소수성 조성물은 계면활성제를 포함하지 않는다.

[0170] 실시예 148은 실시예 146 또는 실시예 147의 방법으로서; 상기 약물 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이고, 상기 파클리탁셀 나노입자는 약 0.1 ~ 2% w/w의 농도이고, 상기 조성물은 단백질 또는 알부민을 포함하지 않는다.

[0171] 실시예 149는 필수적으로 연속 소수성 담체, 5~24% w/w의 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 복수의 약물 나노입자를 포함하는 소수성 조성물이, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기(개수)는 0.1 ~ 1.5마이크론이며,

[0172] 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로펜타실록세인이고,

[0173] 상기 연속 소수성 담체는 비휘발성 및 비극성이고, 연속 소수성 담체는 조성물의 50% w/w을 초과하고, 연속 소수성 담체는 페트롤라툼, 중질 미네랄 오일 및 파라핀 왁스로 구성되며;

[0174] 상기 조성물은 무수의 비극성 반고체 연고이고;

[0175] 상기 조성물은 C₁ ~C₅ 지방족 알코올 포함하지 않는다.

[0176] 실시예 150은 실시예 149의 소수성 조성물로서;

[0177] 사이클로펜타실록세인 이외의, 소수성 조성물은 추가적인 피부 침투 증진제 또는 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않으며,

[0178] 상기 소수성 조성물은 계면활성제를 포함하지 않는다.

[0179] 실시예 151은 실시예 149 또는 실시예 150의 조성물로서;

[0180] 상기 약물 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이고, 상기 파클리탁셀 나노입자는 약 0.1 ~ 2% w/w의 농도이고, 상기 조성물은 단백질 또는 알부민을 포함하지 않는다.

[0181] 실시예 152는 환자의 건선을 치료하는 방법이며, 상기 방법은 연속 소수성 담체, 5~24% w/w의 하나 이상의 휘발

성 실리콘 유체 및 복수의 파클리탁셀 나노입자를 포함하는 소수성 조성물을 환자의 환부에 국소 투여하는 단계를 포함하며,

[0182] 파클리탁셀 나노입자의 평균입자크기(개수)는 0.1 ~ 1.5마이크론이고,

[0183] 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로펜타실록세인이며,

[0184] 상기 연속 소수성 담체는 비휘발성 및 비극성이고, 연속 소수성 담체는 조성물의 50% w/w을 초과하고, 연속 소수성 담체는 페트롤라툼, 중질 미네랄 오일 및 파라핀 왁스로 구성되고;

[0185] 상기 조성물은 무수의 비극성 반고체 연고이며; 상기 조성물은 C₁ ~C₅ 지방족 알코올 포함하지 않고;.

[0186] 상기 조성물은 단백질 또는 알부민을 포함하지 않으며;

[0187] 상기 파클리탁셀 나노입자는 약 0.1 ~ 2% w/w의 농도이고, 건선 상태의 치료적 개선을 달성한다.

[0188] 실시예 153은 실시예 152의 방법으로서, 상기 파클리탁셀 나노입자는 약 0.1 ~ 2% w/w의 농도이다.

[0189] 실시예 154는 실시예 152 또는 실시예 153의 방법으로서, 사이클로펜타실록세인 이외의, 소수성 조성물은 추가적인 피부 침투 증진제 또는 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않으며,

[0190] 상기 소수성 조성물은 계면활성제를 포함하지 않는다.

[0191] 실시예 155는 실시예 138의 방법으로서, 상기 파클리탁셀 나노입자는 약 0.1 ~ 2% w/w의 농도이다.

[0192] 약물 입자와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "나노입자(nanoparticle, nanoparticels 또는 nanoparticulate)"는 약물 입자의 평균입자크기 ("개수(number)"로 표시되는 수의 각종 차분 분포(the number-weighted differential distribution)에 기초함)를 의미하며, 이는 0.01 ~ 1.5 마이크론 (10 nm ~ 1500 nm) 또는 바람직하게는 0.1 ~ 1.5 마이크론 (100 nm ~ 1500 nm)이다.

[0193] 본 명세서에서 사용되는 용어인 "수용성"은 실온에서 10 mg/mL 초과하는 물에 용해도를 갖는 화합물을 의미한다

[0194] 본 명세서에서 사용되는 용어인 "약수용성 또는 난용성(poorly water soluble)"은 실온에서 10 mg/mL 이하의 물에 용해도를 갖는 화합물을 의미한다

[0195] 본 명세서에서 사용되는 용어인 "소수성"은 실온에서 10 mg/mL 이하의 물에서 용해도를 갖는 화합물, 조성물 또는 담체를 의미한다.

[0196] 본 명세서에서 사용되는 용어인 "휘발성"은 실온에서 10 Pa 이상의 증기압을 갖는 화합물, 조성물 또는 담체를 의미한다.

[0197] 본 명세서에서 사용되는 용어인 "비휘발성"은 실온에서 10 Pa 미만의 증기압을 갖는 화합물, 조성물 또는 담체를 의미한다.

[0198] 본 발명의 조성물 또는 담체와 관련하여 본원에서 사용되는 "무수물(anhydrous)"이란 용어는 조성물 또는 담체 내에 3% w/w 미만, 바람직하게는 2% w/w 미만, 보다 바람직하게는 1% w/w 미만, 또는 더욱 바람직하게는 0 % w/w의 양으로 존재한다. 이는 소량의 물이 존재할 수 있음을 설명 할 수 있다(예를 들어, 조성물 또는 담체의 임의 성분에 본질적으로 함유 된 물, 대기로부터 흡수된 물 등).

[0199] 본 명세서에서 사용되는 용어인 "피부"는 표피(epidermis) 및 진피(dermis)를 의미한다.

[0200] 본 명세서에서 사용되는 용어인 "실온(room temperature, RT)"는 20~25°C를 의미한다.

[0201] 본 명세서에서 사용되는 용어인 "침투 증진제(penetration enhancer)" 또는 " 피부 침투 증진제(skin penetration enhancer)"는 피부(표피 및 진피)로의 약물 흡수를 촉진시키는 화합물, 물질 또는 수단을 의미한다.

[0202] 본 명세서에서 사용되는 용어인 "계면활성제(surfactant 또는 surface active agent)"는 물의 표면 장력을 낮추거나 두 개의 비혼화성 물질 사이의 계면 장력을 감소시키는 능력을 나타내는 화합물, 물질 또는 수단을 의미한다.

[0203] 달리 명시하지 않는 한, 본원에서 나타낸 백분율 값은 중량에 의한 값이며, 전체 조성물의 중량에 대한 값이다.

[0204] 용어 "약(about)" 또는 "대략(approximately)"은 당업자가 이해하는 것과 거의 유사한 것으로 정의되며, 하나의

비한정적인 실시예로서, 상기 용어는 10% 이내, 바람직하게는 5% 이내, 더욱 바람직하게는 1% 이내, 더 더욱 바람직하게는 0.5 % 이내로 정의된다.

[0205] 본 명세서에서, 하나 이상의 소수점이 있는 숫자 값은 표준 반올림 지침 (예: 올림)을 사용하여 가장 가까운 정수로 반올림 될 수 있으며, 숫자가 5, 6, 7, 8 또는 9인 경우 반올림하고; 0, 1, 2, 3 또는 4이면 반내림을 한다. 예를 들어, 3.7은 4로 반올림 될 수 있다.

[0206] 본 명세서에서 사용되는 용어인 "포함하는(이의 동사적 표현 포함)" 및/또는 "갖는(이의 동사적 표현 포함)" 및/또는 "함유하는(이의 동사적 표현 포함)"는 포괄적이거나 제한이 없으며 언급되지 않은 추가 요소 또는 방법 단계를 포함하는 의미이다.

[0207] 본 명세서에서 "포함하는", "갖는", "함유하는" 또는 이들 단어가 임의의 변형되어 표현된 용어와 함께 사용될 때, "하나의(a, an)"라는 단어의 사용은 "하나"를 의미 할 수 있지만, 또한 "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 이상"의 의미를 포함하는 의미이다.

[0208] 이들의 사용을 위한 조성물 및 방법은 명세서 전체에 걸쳐 개시된 임의의 성분 또는 단계를 "포함하거나" "본질적으로" 또는 "포함한다". "본질적으로 구성되는(consisting essentially of)"이라는 문구와 관련하여, 본 발명의 소수성 조성물의 기본적이고 신규한 특성은 경피적으로 침투가 제한되는 피부의 표피 및 진피층에 침투할 수 있는 능력이다. 이는 C₁~C₅ 지방족 알콜, 계면활성제, 및 추가의 피부 침투 증진제 및 휘발성 실리콘 유체(들) (예를 들어, 사이클로메티콘(cyclomethicone) 또는 사이클로 펜타실록세인(cyclopentasiloxane) 또는 이들의 조합) 이외의 부가적인 휘발성 용매의 사용 없이 달성 될 수 있다.

[0209] "경피용 침투(penetration transdermally)"라는 문구를 변경하는 경우 "제한적", "감소" 또는 "최소"는 시험관내 프란츠 확산 세포 시스템 상에서, 약물 나노입자가 인간 사체 피부에 적용될 때 인간 사체 피부를 통해 침투하는 것을 의미한다.

[0210] 본 명세서에서 언급된 임의의 실시예는 본 발명의 임의의 방법 또는 구성과 관련하여 구현될 수 있으며, 그 반대도 고려 될 수도 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 본 발명의 방법을 달성하는데 사용될 수 있다.

[0211] 본 발명의 다른 목적, 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 본 발명의 특정 실시예를 나타내는 상세한 설명 및 특정예는 본 발명의 사상 및 범위 내의 다양한 변화 및 변경이 본 발명의 범위를 벗어나지 않는 한, 이 상세한 설명으로부터 당업자에게 잘 알려져 있다.

발명의 효과

[0212] 본 발명의 소수성 조성물은 경피적으로 침투되지 않아서 파클리탁셀의 전신 투여를 감소시키거나 회피하고, 오히려, 건선을 국소적으로 치료할 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 손톱 및 모발을 포함하는 각질 조직으로의 약물 나노입자의 국소 전달 및 각질 조직의 질환 및 상태의 치료에도 유용하며, 손발톱의 특정 질환 및 상태의 치료에 특히 유용하다.

도면의 간단한 설명

[0213] 도 1은 화학식 F1 내지 F7에 대한 시험관 내에서(*in vitro*) 표피(epidermis)로 전달된 파클리탁셀 농도($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)를 그래프로 도시한 것이다.

도 2는 화학식 F8 내지 F13에 대한 시험관 내에서 표피로 전달된 파클리탁셀 농도($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)를 그래프로 도시한 것이다.

도 3은 화학식 F1 내지 F7에 대한 시험관 내에서 진피(dermis)로 전달된 파클리탁셀 농도($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)를 그래프로 도시한 것이다.

도 4은 화학식 F6* 및 F8 내지 F13에 대한 시험관 내에서 진피로 전달된 파클리탁셀 농도($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)를 그래프로 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0214] 일실시예로서, 본 발명은 약물의 나노입자의 피부 표피 및 진피 부분으로의 피부 침투를 향상시키는데 유용한

조성물 및 방법에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 담체에서 약물 나노입자의 결정 성장을 억제하는 것에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 건선(psoriasis)과 같은 면역 매개 질환(immune-mediated diseases)의 국소 치료에 유용한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 손톱 및 모발을 포함하는 각질 조직으로 약물 나노입자를 전달하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 손톱 및 모발을 포함하는 각질 조직의 국소 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 담체 중에 복수의 약물 나노입자를 포함한다. 담체는 소수성 기재 또는 수용성 기재일 수 있다.

[0215] I. 조성물

본 발명의 일실시예로서, 본 발명의 조성물은 소수성이며, 연속 소수성 담체, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체(예 : 사이클로메티콘) 및 약물 나노입자를 포함한다. 상기 조성물은 소수성 담체와 휘발성 실리콘 유체의 혼합물 내에 복수의 약물 나노입자가 부유하고 있는 혼탁액이다. 약물 나노입자는 조성물 내에 완전히 분산되거나, 부분적으로 분산될 수 있고 부분적으로 용해될 수 있지만, 조성물에 완전히 용해되지는 않는다. 소수성 조성물은 무수(anhydrous)일 수 있다. 소수성 담체는 조성물의 연속상(continuous phase)이다. 그러므로, 본 발명의 조성물은 적어도 2개의 상, 연속 소수성 담체 상 및 혼탁 약물 나노입자상을 포함할 수 있다. 휘발성 실리콘 유체는 연속상 내에서 가용화될 수 있다.

놀랍게도, 저농도, 즉 25% w/w 미만의 휘발성 실리콘 유체를 연속 무수 소수성 담체와 함께 포함하는 본 발명의 소수성 조성물은 단독의 소수성 담체로부터의 약물 나노입자의 피부 침투와 비교할 때, 보다 큰 피부 침투(즉, 피부의 표피 및/또는 진피 부분으로의 침투)를 나타냈다. 실제로, 다른 피부 침투 증진제의 첨가는 이들 조성물의 피부 침투에 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않았다. 그러나, 특히, 약물 나노입자는 피부를 통해 침투하지 않았고(즉, 경피 침투, transdermal penetration) 또는 무시할 수 있는 양인 $0.01 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 미만으로 피부를 통해 경피적으로 침투되었다.

게다가, 수용성 기재 조성물이 피부 침투 증진제를 함유하고 있음에도 불구하고, 무수 소수성 조성물로부터 약물 나노입자의 피부침투(즉, 표피 또는 진피 침투)는 수용성 기재 조성물로부터의 약물 나노입자의 피부 침투보다 훨씬 우수했다. 또한, 놀랍게도, 소수성 담체와 조합하여 휘발성 실리콘 유체를 25% 미만으로 함유하는 본 발명의 무수 소수성 조성물은 알콜, 추가의 휘발성 용매, 추가의 침투 증진제 또는 계면활성제를 함유할 필요가 없으며, 증진된 피부 침투를 허용함으로써, 국소 적용시 피부 자극을 감소시킬 수 있는 가장 비용 효율적이고 단순화된 조성물을 가능하게 한다. 그러나, 원한다면, 이러한 성분이 본 발명의 조성물에 포함될 수도 있다. 일례를 들면, 상기 소수성 조성물은 부가적인 침투 증진제를 포함하지 않거나 또는 추가적으로 포함할 수 있다. 다른 일례를 들면, 상기 소수성 조성물은 부가적인 휘발성 용매를 포함하지 않거나 또는 추가적으로 포함할 수 있다. 다른 일례를 들면, 상기 소수성 조성물은 알콜 또는 $C_1 - C_5$ 지방족 알콜을 포함하지 않거나 또는 포함할 수 있다. 다른 일례를 들면, 상기 소수성 조성물은 계면활성제를 포함하지 않거나 또는 포함할 수 있다. 다른 일례를 들면, 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다. 다른 일례를 들면, 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인이다. 다른 일례를 들면, 상기 소수성 조성물은 반고체 조성물이다. 다른 일례를 들면, 반고체 조성물은 연고이다. 다른 일례를 들면, 상기 소수성 조성물은 스프레이(sprays)가 아니며, 분무될 수 없다.

일실시예로서, 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이며, SC4-14 스픈들 및 5rpm의 6R 챔버 및 2 분의 평형 시간을 갖는 소형 샘플 어댑터를 사용하여 브룩필드 RV(Brookfield RV) 점도계로 실온에서 측정시, 12,500 cps ~ 247,500 cps의 점도를 갖는다. 소수성, 반고체 조성물의 점도 측정을 수행하기 위한 또 다른 방법은 헬리 패스가 장착된 헬리콥터 스텐드에서 브룩필드 RV 점도계를 사용하고 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스픈들을 사용한다.

일실시예로, 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이고, 헬리 패스가 장착된 헬리콥터 스텐드에서 브룩필드 RV 점도계를 사용하여, 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스픈들을 사용하여 점도를 측정할 때, 상기 소수성 조성물은 점도가 25,000 ~ 500,000 cps이거나, 또는 25,000 ~ 400,000 cps 또는 25,000 ~ 350,000 cps 또는 25,000 ~ 300,000 cps 또는 50,000 ~ 500,000 cps 또는 50,000 ~ 400,000 cps 또는 50,000 ~ 350,000 cps 또는 75,000 ~ 500,000 cps 또는 75,000 ~ 400,000 cps 또는 75,000 ~ 350,000 cps 또는 75,000 ~ 300,000 cps 또는 100,000 ~ 500,000 cps 또는 100,000 ~ 400,000 cps 또는 100,000 ~ 350,000 cps 또는 100,000 ~ 300,000 cps를 갖는다.

다른 양태로서, 본 발명은 담체에서 약물 나노입자의 결정 성장을 억제하는 조성물에 관한 것이다. 일실시예로서, 담체에서 약물 나노입자의 결정 성장의 억제는 나노입자를 소수성 담체에 포함시킴으로써 달성된다. 일실시

예로서, 상기 소수성 담체는 탄화수소를 포함한다. 일실시예로서, 상기 소수성 담체는 페트롤라툼(petrolatum), 미네랄 오일(mineral oil) 및/또는 파라핀 왁스를 포함한다. 일실시예로서, 상기 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다. 일실시예로서, 상기 소수성 담체는 1종 이상의 휘발성 실리콘 유체를 더 포함한다. 또 다른 일실시예로서, 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다. 일실시예로서, 상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인이다. 다른 일실시예로서, 수용성 담체에서 약물 나노입자의 결정 성장 억제는 폴록사머 407(poloxamer 407), 4 급 암모늄 화합물 또는 가교 결합된 아크릴산 중합체 또는 이들의 혼합물을 포함하는 수용성 담체에 나노입자를 포함시킴으로써 이를 수 있다.

[0222] 본 발명의 조성물은 약제학적 및 국소적 전달에 적합한 다양한 형태로 제제화 될 수 있다. 비제한적인 예로는 반고체 조성물, 로션, 액체 혼탁액, 유제(emulsions), 크림, 젤, 연고, 페이스트(pastes), 에어로졸 스프레이, 에어로졸 품, 비에어로졸 스프레이, 비에어로졸 품, 필름 및 시트가 포함된다. 반고체 조성물은 연고, 페이스트 및 크림을 포함한다. 본 발명의 목적상 반고체 조성물은 분무가 가능하지 않다. 상기 조성물은 거즈, 붕대 또는 다른 피부 드레싱 재료에 함침될 수 있다. 일실시예로, 상기 조성물은 반고체 조성물이다. 일실시예로서, 상기 조성물은 연고이다. 다른 일실시예로서, 상기 조성물은 젤이다. 또 다른 일실시예로서, 상기 조성물은 혼탁액이다. 일실시예로서, 상기 조성물은 스프레이가 아니며, 분무가 되지 않는다.

[0223] 본 발명의 조성물은 국소 제품에 적합한 임의의 패키지 구성으로 패키징(packaging) 될 수 있다. 비제한적인 예로는, 병, 펌프가 있는 병, 토들(toddles), 튜브(알루미늄, 플라스틱 또는 라미네이트), 단지, 비에어로졸 펌프 분무기, 에어로졸 용기, 파우치 및 포켓(packets)을 포함한다. 단일 용량 또는 다중 용량 투여를 위해 패키지를 구성할 수 있다.

[0224] 다양한 구현예로서, 본 발명의 상기 조성물은 소수성이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 무수성(anhydrous)이다. 다양한 구현예로서, 상기 소수성 조성물은 비극성 및/또는 비휘발성이다. 또 다른 일실시예로서, 상기 조성물은 수용성 기재이다. 일실시예에서, 본 발명이 상기 조성물은 무균(sterile)이다. 다른 일실시예로서, 상기 소수송 조성물은 비멸균성(non-sterile)이다. 일실시예로서, 상기 소수성 조성물은 낮은 바이오 버든(bioburden) 상태이다. 다양한 구현예로서, 본 발명의 상기 소수성 조성물은 추가적인 피부 침투 증진제를 포함하지 않는다. 일실시예로서, 본 발명의 상기 조성물은 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않는다. 다른 일실시예로서, 본 발명의 소수성 조성물은 계면활성제를 포함하지 않는다. 일실시예로서, 본 발명의 상기 소수성 조성물은 알콜 또는 C₁ ~ C₅의 지방족 알콜을 포함하지 않는다.

A. 약물 나노입자

[0225] 본 발명의 약물 나노입자는 아래에 논의된 것과 같은 입자크기 분석기에 의해 측정된, 0.1 ~ 1.5 마이크론(100 ~ 1,500 나노미터) 또는 0.01 ~ 1.5 마이크론의 평균입자크기(개수, number)를 갖는 생리학적으로 활성인 약학 성분(active pharmaceutical ingredients, APIs)의 입자이다. 일실시예로서, 상기 약물 나노입자는 0.01 ~ 1.5 마이크론의 평균입자크기(개수)를 갖는다. 다른 일실시예로서, 상기 약물 나노입자는 0.01 ~ 1.2 마이크론, 또는 0.01 ~ 1 미만의 마이크론, 또는 0.01 ~ 1 마이크론의 평균입자크기(개수)를 가진다. 또 다른 일실시예로서, 상기 약물 나노입자는 0.05 ~ 1.5 마이크론, 또는 0.05 ~ 1.2 마이크론 또는 0.05 ~ 1 미만의 마이크론, 또는 0.05 ~ 1 마이크론의 평균입자크기(개수)를 가진다. 다양한 일실시예로서, 상기 나노입자는 0.1 ~ 1.5 마이크론 또는 0.1 ~ 1.2 마이크론, 또는 0.1 ~ 1 미만의 마이크론, 또는 0.1 ~ 1 마이크론, 또는 0.4 ~ 1.5 마이크론, 0.4 ~ 1.2 마이크론, 또는 0.4 ~ 1 미만의 마이크론, 또는 0.4 ~ 1 마이크론, 또는 0.6 ~ 1.5 마이크론, 또는 0.6 ~ 1.2 마이크론, 또는 0.6 ~ 1 미만의 마이크론, 또는 0.6 ~ 1 마이크론의 평균입자크기(개수)를 가진다. 일실시예로서, 본 발명의 상기 약물 나노입자는 코팅되지 않은(깔끔한, neat) 개별 입자이며, 어떤 물질에도 결합되어 있지 않다. 특정 일실시로서, 어떠한 물질도 약물 나노입자의 표면 상에 흡수되거나, 흡착되지 않는다. 특정한 일실시예로서, 상기 나노 약물입자는 어떤 물질에 캡슐화되지 않는다. 특정한 일실시예로서, 상기 나노 약물입자는 특정 구현예에서 약물의 마이크로유제(microemulsions) 또는 나노유제(nanoemulsions)가 아니다.

[0226] 조성물에 혼입되는 경우의 약물의 입자크기는 입자크기 분석기에 의해 측정되며, 측정은 수 분포(a number distribution)에 기초한 평균직경으로 표시된다. 적정 입자크기 분석기는 SPOS(photon or single particle optical sensing)라고 하는 분석 기술을 사용한다. 적절한 빛의 가려움 입자크기 분석기는 플로리다 주 프트리치(Port Richey)의 파티클사이징 시스템스(Particle Sizing Systems)에서 구입할 수 있는 아쿠사이저(ACCUSIZER)이다.

[0227] 다양한 실시예로서, 조성물에 혼입된 약물 나노입자의 평균입자크기는 조성물을 실온에서 1개월 이상, 또는 3개월 이상, 또는 적어도 6 개월 이상, 또는 적어도 12개월 이상 동안 보관할 때, 초기 평균입자크기는 20% 이상

성장하지 않는다. 본 발명에서 약물 나노입자의 입자크기와 관련하여 사용하는 용어인 "초기 평균입자크기"는 제조된(제조일) 후, 45일 이내에 입자크기분석기로 측정한, 조성물에 혼입된 약물의 평균입자크기이며, 초기 평균입자크기는 0.1 ~ 1.5 마이크론(개수), 또는 0.01 ~ 1.5 마이크론(개수)이다. 다양한 일실시예에서, 상기 조성물은 무수성(anhydrous)이다.

[0229] 약물의 나노입자는 당업계에 공지된 다양한 입자크기 감소 방법 및 장치를 사용하여 측정할 수 있다. 그러한 방법으로는 습식 또는 건식 밀링(milling), 마이크로나이징(micronizing), 분쇄화(disintegrating), 분말화(pulverizing) 및 초임계 이산화탄소 입자크기 감소(reduction) 방법을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 이러한 초임계 이산화탄소 입자크기 감소 방법(압축된 항용매(anti-solvent) 또는 PCA를 사용한 침전법으로 알려져 있음)은 미국 특히 제5874029호, 제5833891호, 제6113795호, 제7744923호, 제8778181호, 미국 공개공보 제2014/0296140호 및 국제출원 제PCT/US16/35993호에 개시되어 있다.

[0230] 초임계 이산화탄소 입자의 감소법은 약물을 유기 용매와 같은 용매에 녹여 초임계 이산화탄소(항용매, anti-solvent)에 노출시켜 잘 코팅된 입자크기 분포 내에서 코팅되지 않은 약물 나노입자를 침전시킨다. 이산화탄소(항용매)와 용매는 가공 중에 제거되어, 코팅되지 않은 약물 나노입자 분말을 남긴다.

[0231] 약물 나노입자는 결정질 형태, 또는 비결정성 형태, 또는 양자가 조합된 형태일 수 있다. 약물 나노입자는 수용성 또는 저수용성 약물일 수 있다.

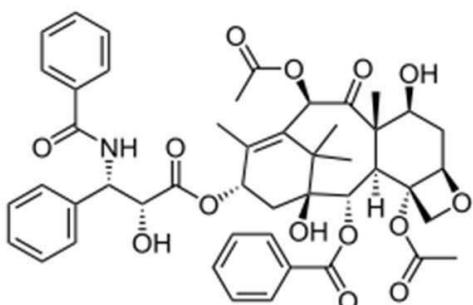
(i) 저수용성 약물

[0233] 본 발명의 조성물은 실온에서 물에 10 mg/ml 이하의 용해도를 갖는 저수용성 약물 전달에 특히 유용하다. 저수용성 약물의 비제한적인 예로는: 팍클리탁셀(paclitaxel, 탁산), 카바지탁셀(cabazitaxel, 탁산), 캄토테cin(camptotehcin), 도세탁셀(docetaxel, 탁산), 독소루비신(doxorubicin), 다우노마이신(daunomycin), 시스플라틴(cisplatin), 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 마이토마이신(mitomycin), 메토트렉세이트(methotrexate) 및 에토포시드(etoposide)와 같은 항암제; 인도메타신(indomethacin), 이부프로펜(ibuprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 플루바이프로펜(flurbiprofen), 디클로페낙(diclofenac), 피록시캄(piroxicam), 테녹시캄(tenoxicam), 나프록센(naproxen), 아스피린(aspirin) 및 아세트아미노펜(acetaminophen)와 같은 항염증제; 아이트라코나졸(itraconazole), 케토코나졸(ketoconazole), 마이코나졸(miconazole) 및 앰포테리신(amphotericin)과 같은 항진균제; 테스토테론(testosterone), 에스트로겐(estrogen), 프로게스테론(progesterone), 및 에스트라디올(estradiol)과 같은 호르몬; 데스나이드(desonide), 덱사메사손(dexamethasone), 하이드로코르티존(hydrocortisone), 프레드니솔론(prednisolone), 및 트리암시놀론(triamcinolone)과 같은 스테로이드; 카포프릴(captopril), 라미프릴(ramipril), 테라조신(terazosin), 미녹시딜(minoxidil), 및 프라조신(prazosin)과 같은 항고혈압제; 온단세트론(ondansetron) 및 그레니세트론(granisetron)과 같은 구충제(antiemetics); 메트로니다졸(metronidazole), 뮤피로신(mupirocin), 푸시딘산(fusidic acid), 사이클로스포린(cyclosporine), 및 바이페닐 디아페닐 디아카복실산(biphenyl dimethyl dicarboxylic acid)과 같은 항생제;가 있다.

(ii) 탁산 나노입자

[0235] 본 발명의 나노입자는 대개 저수용성 약물인 탁산 나노입자일 수 있다. 탁산은 화학요법제로 널리 사용된다. 탁산은 팍클리탁셀(I), 도세탁셀(II), 카바지탁셀(III), 및 기타 탁셀 유도체를 포함한다.

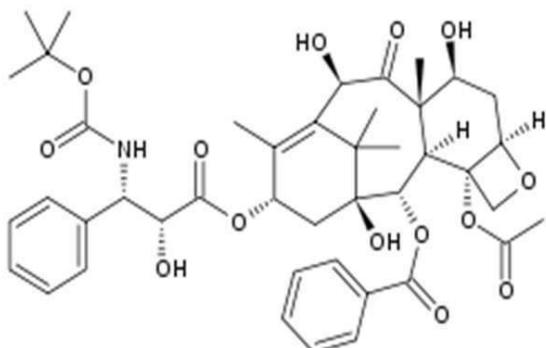
(I) 팍클리탁셀



[0237]

[0238]

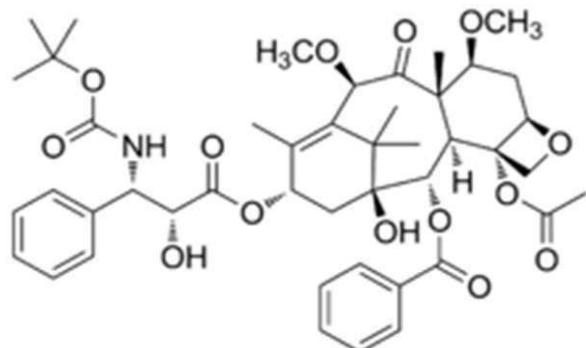
(II) 도세탁센



[0239]

[0240]

(III) 카바지탁센



[0241]

[0242]

탁산 나노입자는 파클리탁센 나노입자, 도세탁센 나노입자 또는 카바지탁센 나노입자 또는 이외의 탁산 유도체 나노입자일 수 있다. 파클리탁센 및 도세탁센 APIs는 캐나다 밴쿠버의 파이톤 바이오텍 LLC(Phyton Biotech LLC)에서 상업적으로 입수할 수 있다. 도세탁센 APIs 및 나노입자는 무수 무용제 기준으로 계산시, 도세탁센 90% 이상, 95% 이상 또는 97.5% 이상을 포함한다. 파클리탁센 APIs 및 나노입자는 무수 무용제 기준으로 계산시, 파클리탁센 90% 이상, 95% 이상 또는 97.5% 이상을 포함한다. 파클리탁센은 때때로 상표명 TAXOL로 의해 언급되기도 한다. 파클리탁센은 저수용성 약물이다. 물 중의 파클리탁센의 용해도는 실시예 1에 기술된 용해도 방법에 의해 실험적으로 측정시 0.05 ppm 미만이다. 본 발명의 내용에서, 탁산 또는 파클리탁센 나노입자는 코팅되지 않는 개별입자이고; 탁산 또는 파클리탁센 나노입자는 어떤 물질에도 결합되어 있지 않으며; 어떠한 물질도 탁산 또는 파클리탁센 나노입자의 표면 상에 흡수되거나 흡착되지 않고; 탁산 또는 파클리탁센 나노입자는 물질에 캡슐화되지 않으며; 탁산 또는 파클리탁센 나노입자는 어떤 물질로도 코팅되어 있지 않고; 상기 탁산 또는 파클리탁센 나노입자는 탁산 또는 파클리탁센의 마이크로에멀젼, 나노에멀젼, 마이크로스피어 또는 리포좀이 아니며; 탁산 또는 파클리탁센 입자는 중합체(또는 생체 적합성 중합체), 단백질 또는 알부민에 결합되거나 캡슐화되거나 코팅되지 않으며; 중합체(또는 생체 적합성 중합체), 단백질 또는 알부민은 탁산 또는 파클리탁센 나노입자의 표면 상에 흡수되거나 흡착되지 않는다. 일실시예로, 상기 조성물은 단백질을 함유 또는 포함하지 않는다. 본 발명의 일 양태로서, 상기 조성물은 알부민을 함유 또는 포함하지 않는다.

[0243]

파클리탁센 나노입자 또는 도세탁센 나노입자를 포함하는 상기 탁산 나노입자는 0.01 ~ 1.5 마이크론, 또는 0.01부터 1 마이크론 미만, 또는 0.01 ~ 1 마이크론, 또는 0.1 ~ 1.5 마이크론, 0.1 ~ 1.2 마이크론, 또는 0.1부터 1 마이크론 미만, 또는 0.1 ~ 1 마이크론, 또는 0.2 ~ 1.5 마이크론, 0.2 ~ 1.2 마이크론, 또는 0.2 ~ 1 마이크론 미만, 0.2 ~ 1 마이크론, 또는 0.4 ~ 1.5 마이크론, 또는 0.4 ~ 1.2 마이크론, 0.4부터 1 마이크론 미만, 0.6 ~ 1.5 마이크론, 0.6 ~ 1.2 마이크론, 0.6부터 1 마이크론 미만, 또는 0.6 ~ 1 마이크론의 평균나노입자(개수)를 가질 수 있다. 다양한 실시 양태로서, 탁산 또는 파클리탁센 나노입자는 초임계 이산화탄소 입자 크기 감소 방법(압축된 항용매 침전법 또는 PCT로 알려져 있음)으로 제조되며, 이는 미국 특허 제5,840,029호, 제5,833,891호, 미국 특허 제6113795호, 미국 특허 제7,744,923호, 미국 특허 제8778181호, 미국 특허 공개공보 제2014/0296140호, 및 국제특허출원 제PCT/US16/35993호에 개시되어 있다.

[0244]

초임계 이산화탄소 입자크기 감소 방법에서, 초임계 이산화탄소(항용매, anit-solvent) 및 용매, 예를 들어, 아세톤 또는 에탄올이 잘 특성화된 입자크기 분포 내에서 코팅되지 않은 탁산 나노 입자를 생성하는 데 사용된다.

이산화탄소 및 아세톤은 가공 중에 제거되며(최대 0.5 %의 잔류 용매가 남아있을 수 있음), 약 200 nm ~ 약 800 nm 크기의 탁산 나노입자 분말을 남긴다. 안정성 연구에 따르면 통제된 실내 온도(25°C/60% 상대 습도)에서 최대 59 개월 동안 보관시 및 최대 가속상태(40°C/75% 상대 습도)에서 6개월 동안 보관시 바이알 복용량 형태로 안정적으로 나타낸다고 한다.

[0245] 다양한 초임계 이산화탄소 입자크기 감소 방법에 의해 제조된 탁산 나노입자는 습식 또는 건식 밀링(milling), 마이크로나이징(micronizing), 분쇄화(disintegrating), 분말화(pulverizing) 등과 같은 물리적 충격 또는 분쇄를 사용하는 통상적인 입도 감소 방법에 의해 제조된 탁산 나노입자와 비교하여 독특한 물리적 특성을 가질 수 있다.

[0246] 본 명세서에 참고로 인용된 국제특허출원 PCT/US16/35993 개시된 바와 같이, 이러한 고유 특성은 겉보기밀도 (bulk density, not tapped) 0.05 ~ 0.15 g/cm³ 및 비표면적(SSA) 18 m²/g이상인 탁산(파클리탁셀 및 도세탁셀) 나노입자를 포함하며, 이는 하기에 기술된 바와 같이 국제특허출원 PCT/US16/35993에 기술된 초임계 이산화탄소 입자 크기 감소 방법에 의해 제조된다.

[0247] 상기 겉보기밀도 범위는 일반적으로 통상적인 수단에 의해 제조된 탁산 입자의 겉보기밀도 보다 낮으며, 상기 SSA는 통상적인 수단에 의해 제조된 탁산 입자 보다 높다. 이러한 고유 특성은 종래의 수단에 의해 생성된 탁산과 비교하여 물/메탄을 미디아(media)에서의 용해 속도를 현저히 증가시킨다. 본 명세서에서 사용되는 "비표면적(SSA)"은 하기 방법에 따른 BET(Brunauer-Emmett-Teller) 등온선에 의해 측정된 탁산 질량 단위당 탁산 나노입자의 총 표면적이다: 검체 200 내지 300 mg 사이의 공지된 질량을 30 mL 샘플 투브에 첨가한다. 충진된 투브 (loaded tube)는 포러스 머티리얼사(Porous Materials Inc.)의 SORPTOMETER®, 모델 BET-202A에 장착한다. 그런 다음 BETWIN® 소프트웨어 패키지를 사용하여 자동화된 테스트를 수행하고, 각 샘플의 표면적을 계산한다. 겉보기밀도 측정은 실온에서 태핑(tap)하지 않고 메탄 및 나노입자를 눈금 없는 실린더에 봇고 겉보기밀도를 계산함으로써 수행할 수 있다.

[0248] 국제특허출원 PCT/US16/35993에 개시된 바와 같이, 연구 결과에 따르면, 테코(Deco)-PBM-V-0.41 볼 밀에서 5 mm 구슬 크기, 실온에서 60 분 동안 600 RPM 조건으로 파클리탁셀을 밀링시켜 제조한 파클리탁셀 나노입자는 15.0 m²/g의 SSA 및 0.31 g/cm³의 겉보기밀도 나타냈다. 또한, PCT/US16/35993에 개시된 하나의 많은 파클리탁셀 나노입자는 다음 방법에 따른 초임계 이산화탄소 방법에 의해 제조시, SSA가 37.7 m²/g이고, 겉보기밀도 0.085 g/cm³를 가졌다: 65 mg/mL의 파클리탁셀 용액을 아세톤으로 제조하였다. BETE MicroWhirl® 포그노즐(BETE Fog Nozzle, Inc.)과 초음파 탐침(sonic probe, Qsonica, 모델 번호 Q700)를 약 8mm 간격으로 결정화 챔버에 배치시켰다. 침전된 파클리탁셀 나노입자를 모으기 위해, 대략 100nm의 홀(hole)을 갖는 스테인레스 스틸 메쉬 필터를 결정화 챔버에 부착시켰다. 초임계 이산화탄소를 제조장치의 결정화 챔버에 넣고 약 38°C에서 약 1200 psi 및 24 kg/시간의 유속으로 공급했다. 초음파 탐침은 20 kHz의 주파수에서 총 출력의 60%로 조정했다. 파클리탁셀을 함유하는 아세톤 용액을 약 36 시간 동안 4.5 mL/분의 유속으로 노즐을 통해 펌핑시켰다. 전술한 초임계 이산화탄소 방법에 의해 제조한 추가적인 많은 파클리탁셀 나노입자는 다음의 SSA 값을 갖는다: 22.27 m²/g, 23.90 m²/g, 26.19 m²/g, 30.02 m²/g, 21.16 m²/g, 31.70 m²/g, 32.59 m²/g, 33.82 m²/g, 35.90 m²/g, 38.22 m²/g, 및 38.52 m²/g.

[0249] 국제특허출원 PCT/US16/35993에 개시된 바와 같이, 연구 결과에 따르면, 테코(Deco)-PBM-V-0.41 볼 밀에서 5 mm 구슬 크기, 실온에서 60 분 동안 600 RPM 조건으로 도세탁셀을 밀링시켜 제조한 도세탁셀 나노입자는 15.2 m²/g의 SSA 및 0.44 g/cm³의 겉보기밀도 나타냈다. 또한, PCT/US16/35993에 개시된 도세탁셀 나노입자는 다음 방법에 따른 초임계 이산화탄소 방법에 의해 제조시, SSA가 44.2 m²/g이고, 겉보기밀도 0.079 g/cm³를 가졌다: 79.32 mg/mL 도세탁셀 용액을 에탄올로 제조하였다. 노즐과 초음파 탐침을 가압 가능한 챔버 내에서 약 90mm 멀어지도록 위치시켰다. 침전된 도세탁셀 나노입자를 모으기 위해, 대략 100nm의 홀(hole)을 갖는 스테인레스 스틸 메쉬 필터를 결정화 챔버에 부착시켰다. 초임계 이산화탄소를 제조장치의 결정화 챔버에 넣고 약 38°C에서 약 1200 psi 및 68 slpm의 유속으로 공급했다. 초음파 탐침은 20 kHz의 주파수에서 총 출력의 60%로 조정했다. 도세탁셀을 포함하는 에탄올 용액을 약 95분 동안 2 mL/분의 유속으로 노즐을 통해 펌핑시켰다. 혼합물이 스테인레스 스틸 메쉬 필터를 통해 펌핑됨에 따라 침전된 도세탁셀 응집물 및 입자를 초임계 이산화탄소로부터 수집하였다. 도세탁셀 나노입자를 함유하는 필터를 열고, 결과물을 필터로부터 수집하였다.

[0250] 국제특허출원 PCT/US16/35993에 개시된 바와 같이, 5 mm 구슬 크기, 실온에서 60 분 동안 600 RPM 조건으로

Deco-PBM-V-0.41 볼 밀에서 파클리탁셀 및 도세탁셀을 분쇄하여 제조한 파클리탁셀 및 도세탁셀 나노입자와 비교하여, 용해(dissolution) 연구는 국제특허출원 PCT/US16/35993에 기술된 초임계 이산화탄소 방법에 의해 제조된 파클리탁셀 및 도세탁셀 나노입자의 메탄올/수성 매질(media)에서 증가된 용해 속도(dissolution rate)를 보였다. 용해 속도를 결정하기 위해 사용한 절차는 다음과 같다: 파클리탁셀의 경우, 재료(material) 및 비드를 유리 병에서 약 1 시간 동안 텀블링(tumbling)하여 약 50mg의 재료를 약 1.5g의 1mm 유리 비드에 코팅하였다. 비드를 스테인레스 스틸 메쉬 컨테이너로 옮기고 37°C, pH 7의 메탄올/물 50/50 (v/v) 매질(media) 및 75 rpm에서 작동하는 USP Apparatus II(폐들)를 가지는 용해조에 넣었다. 10분, 20 분, 30 분, 60 분 및 90 분에, 5 mL 분취량을 제거하고, 0.22 μm 필터를 통해 여과하고, 227 nm에서 UV/VIS 분광 광도계로 분석하였다. 용해된 물질의 양을 결정하기 위해, 용해 매질에서 제조한 표준 용액의 흡광도 값과 샘플의 흡광도 값을 비교했다. 도세탁셀의 경우, 약 50 mg의 물질을 37°C, pH 7의 메탄올/물 15/85 (v/v) 매질 및 75 rpm에서 작동하는 USP Apparatus II(폐들)를 가지는 용해 조에 직접 넣었다. 5 분, 15 분, 30 분, 60 분, 120 분 및 225 분에, 5 mL 분취량을 제거하고, 0.22 μm 필터를 통해 여과하고, 232 nm에서 UV/VIS 분광 광도계로 분석하였다. 용해된 물질의 양을 결정하기 위해, 용해 매질에서 제조한 표준 용액의 흡광도 값과 샘플의 흡광도 값을 비교했다. 파클리탁셀의 경우, 용해 속도는 초임계 이산화탄소 방법으로 제조된 나노입자의 경우 30 분 동안 47%가 용해되었고, 밀링을 통해 제조된 나노입자의 경우 32 분에 32%가 용해되었다. 도세탁셀의 경우, 용해 속도는 초임계 이산화탄소 방법으로 제조 된 나노입자의 경우 30분 동안 27%가 용해되었고, 밀링을 통해 제조된 나노입자는 30분 동안 9%가 용해되었다.

[0251] 일구현예로서, 파클리탁셀 나노입자는 적어도 18 m^2/g , 적어도 19 m^2/g , 적어도 20 m^2/g , 적어도 21 m^2/g , 적어도 22 m^2/g , 적어도 23 m^2/g , 적어도 24 m^2/g , 적어도 25 m^2/g , 적어도 26 m^2/g , 적어도 27 m^2/g , 적어도 28 m^2/g , 적어도 29 m^2/g , 적어도 30 m^2/g , 적어도 31 m^2/g , 적어도 32 m^2/g , 적어도 33 m^2/g , 적어도 34 m^2/g , 또는 적어도 35 m^2/g 의 SSA를 가진다.

[0252] 다른 일구현예로서, 파클리탁셀 나노입자는 18 m^2/g ~ 50 m^2/g , 또는 20 m^2/g ~ 50 m^2/g , 또는 22 m^2/g ~ 50 m^2/g , 또는 25 m^2/g ~ 50 m^2/g , 또는 30 m^2/g ~ 50 m^2/g , 또는 18 m^2/g ~ 45 m^2/g , 또는 20 m^2/g ~ 45 m^2/g , 또는 22 m^2/g ~ 45 m^2/g , 또는 25 m^2/g ~ 45 m^2/g , 또는 30 m^2/g ~ 45 m^2/g , 또는 18 m^2/g ~ 40 m^2/g , 또는 20 m^2/g ~ 40 m^2/g , 또는 22 m^2/g ~ 40 m^2/g , 또는 25 m^2/g ~ 40 m^2/g , 또는 30 m^2/g ~ 40 m^2/g 의 SSA를 가진다.

[0253] 일실시예로서, 파클리탁셀 나노입자는 0.05 g/cm^3 ~ 0.15 g/cm^3 , 또는 0.05 g/cm^3 ~ 0.20 g/cm^3 의 결보기 밀도((not tapped)를 가진다.

[0254] 일실시에서, 파클리탁셀 나노입자는 75 RPM, 37°C 및 pH 7에서 작동하는 USP II 폐들 장치 하에서 50% 메탄올/50% 물(v/v)의 용액에 30 분 이내에 용해되는, 적어도 40% w/w의 용해 속도를 갖는다.

[0255] 일실시예로서, 도세탁셀 나노입자는 적어도 18 m^2/g , 적어도 19 m^2/g , 적어도 20 m^2/g , 적어도 21 m^2/g , 적어도 22 m^2/g , 적어도 23 m^2/g , 적어도 24 m^2/g , 적어도 25 m^2/g , 적어도 26 m^2/g , 적어도 27 m^2/g , 적어도 28 m^2/g , 적어도 29 m^2/g , 적어도 30 m^2/g , 적어도 31 m^2/g , 적어도 32 m^2/g , 적어도 33 m^2/g , 적어도 34 m^2/g , 또는 적어도 35 m^2/g , 또는 적어도 36 m^2/g , 또는 적어도 37 m^2/g , 또는 적어도 38 m^2/g , 또는 적어도 39 m^2/g , 또는 적어도 40 m^2/g , 또는 적어도 41 m^2/g , 또는 적어도 42 m^2/g 의 SSA를 가진다. 다른 일실시예로서, 도세탁셀 나노입자는 18 m^2/g ~ 60 m^2/g , 또는 22 m^2/g ~ 60 m^2/g , 또는 25 m^2/g ~ 60 m^2/g , 또는 30 m^2/g ~ 60 m^2/g , 또는 40 m^2/g ~ 60 m^2/g , 또는 18 m^2/g ~ 50 m^2/g , 또는 22 m^2/g ~ 50 m^2/g , 또는 25 m^2/g ~ 50 m^2/g , 또는 30 m^2/g ~ 50 m^2/g , 또는 40 m^2/g ~ 50 m^2/g 의 SSA를 갖는다.

[0256] 일실시예로서, 도세탁셀 나노입자는 0.05 g/cm^3 ~ 0.15 g/cm^3 의 결보기 밀도(not tapped)를 갖는다.

[0257] 일실시예로서, 도세탁셀 나노입자는 75 RPM, 37°C 및 pH 7에서 작동하는 USP II 폐들 장치 하에서 15% 메탄올/85% 물(v/v)의 용액에 30 분 이내에 용해되는, 적어도 20% w/w의 용해 속도를 갖는다.

[0258] 파클리탁셀 나노입자 결정은 시간 경과에 따라 물 또는 염수 용액의 혼탁액에서 성장하여 큰 바늘형 결정을 형성하는 경향이 있는 것으로 밝혀졌다. 결정 성장 연구를 수행하였고, 그 결과는 하기 실시예 2의 표 2에 제시되어 있다. 소수성 물질에서 나노입자 결정이 자라지 않는 것으로 밝혀졌다. 또한, 놀랍게도 나노입자 결정은 벤즈알코늄클로라이드(benzalkonium chloride), CARBOPOL ULTREZ 10 또는 폴록사미 407의 수용액에서 성장하지

않았다.

B. 소수성 담체(Hydrophobic Carriers)

본 발명의 소수성 담체는 식물, 동물, 파라핀 계 및 / 또는 합성 유래 출처로부터의 물질을 포함할 수 있다. 상기 소수성 담체는 조성물의 연속 상이다. 일실시예로서, 상기 소수성 담체는 비극성 및/또는 비휘발성이다. 비제한적인 예로는 지방, 버터, 그리스(grease), 왁스, 용매 및 오일; 미네랄 오일; 식물성 오일; 페트롤락텀; 수불용성 유기 에스테르 및 트리글리세라이드; 및 불화 화합물(fluorinated compounds)을 포함한다. 또한, 상기 소수성 담체는 디메티콘(dimethicone) 같은 실리콘 물질을 포함한다.

식물 유래 물질의 비제한적인 예로는 아라키스(땅콩) 오일, 발삼 페루 오일, 카르나우바 왁스, 캔델라 왁스, 피마자유, 경화 피마자유, 코코아 버터, 코코넛 오일, 옥수수 오일, 면실유, 호호바(jojoba)유, 마카다미아 씨 오일, 올리브 오일, 오렌지 오일, 오렌지 왁스, 팜커넬 오일, 유채 오일, 잇꽃(safflower) 오일, 참깨(sesame) 오일, 시어 버터, 콩기름, 해바라기씨 오일, 티트리 오일, 야채(vegetable) 오일 및 수소화 식물성 오일을 포함한다.

동물 유래 물질의 비제한적 예로는 밀랍(황색 왁스 및 백색 왁스), 대구간(cod liver)유, 에뮤(emu) 오일, 라드(lard), 링크 오일, 상어간(shark liver)유, 스쿠알렌, 스쿠알렌 및 우지(tallow)가 있다. 파라핀계 물질의 비제한적 예로는 이소파라핀, 미세 결정질 왁스(microcrystalline wax), 중질 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 오조케라이트(ozokerite), 페트롤락텀(petrolatum), 백색 페트롤락텀 및 파라핀 왁스를 포함한다.

유기 에스테르 및 트리글리세라이드의 비제한적 예로는 C12-15 알킬 벤조에이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 중간 사슬 트리글리세라이드, 모노- 및 디- 글리세라이드, 트리라우린(trilaurin_ 및 트리하이드록시스테아린(righydroxystearin)을 포함한다.

불화 화합물의 비제한적인 예는 퍼플루오로 폴리에테르(PFPE), 예를 들어, 솔베이 스페셜티 폴리머즈 (Solvay Specialty Polymers)로부터 상업적으로 입수 가능한 FOMBLIN®HC04이다.

본 발명의 소수성 담체는 약제학적 소수성 물질을 포함할 수 있다. 본 발명의 다양한 구체예에서, 소수성 담체는 페트롤락텀, 미네랄 오일 또는 파라핀 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구체예에서, 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다.

일부 구체예에서, 조성물 중의 소수성 담체의 농도는 총 조성물 중량의 10% w/w를 초과한다. 다른 실시예로서, 조성물 중의 소수성 담체의 농도는 조성물 총 중량 중 15% 초과, 또는 20% 초과, 또는 25% 초과, 또는 30% 초과, 또는 35% 초과, 또는 40 % 초과, 또는 45% 초과, 또는 50% 초과, 또는 55% 초과, 또는 60% 초과, 또는 65% 초과, 또는 70% 초과, 또는 75% 초과, 또는 80% 초과, 또는 초과 82% 이상 또는 85% 초과, 또는 87% 초과, 또는 90% w/w 이상이다. 다른 일실시예로서, 조성물 중 소수성 담체의 농도는 조성물 전체 중량 중 10% w/w 내지 95% w/w이다.

다른 일실시예로서, 조성물 중의 소수성 담체 농도는 11% w/w 내지 95% w/w, 또는 12% w/w 내지 95% w/w, 또는 13% w/w 내지 95% w/w, 또는 14% w/w 내지 95% w/w, 또는 15% w/w 내지 95% w/w, 또는 16% w/w 내지 95% w/w, 또는 17% w/w 내지 95% w/w, 또는 18% w/w 내지 95% w/w 또는 19% w/w 내지 95% w/w, 또는 20% w/w 내지 95% w/w이다.

(i) 페트롤락텀(Petrolatum)

페트롤락텀은 페트롤락텀로부터 얻은 반고체 포화 탄화수소의 정제된 혼합물이며, 어두운 호박색에서 밝은 황색 까지 다양하다. 백색의 페트롤락텀은 전체적으로 또는 거의 탈색되어 크림색에서 흰눈색까지 색이 다양하다. 페트롤락텀은 다양한 용융점, 점도 및 일관적이 특성이 있다. 또한, 페트롤락텀은 산화방지제와 같은 안정제를 함유할 수 있다. 페트롤락텀의 약제학적 등급(Pharmaceutical grades)은 페트롤락텀 USP 그리고 백색 페트롤락텀 USP을 포함한다. 울트마(ULTRIMA), 슈퍼(SUPER), 스노우(SNOW), 리젠티(REGENT), 릴리(LILY), 크림(CREAM), 로얄(ROYAL), 블론드(BLOND) 및 앰버(AMBER)라는 상품명으로 펜레코 코퍼레이션(Penreco Corporation)에서 다양한 페트롤락텀을 상업적으로 구입할 수 있다. 또한, 다양한 등급의 페트롤락텀은 상품명으로 소네본 코퍼레이션(Sonneborn Corporation)으로부터 상업적으로 입수 가능하다: 알바(ALBA), 슈퍼 화이트 프로토펫(SUPER WHITE PROTOPET), 슈퍼 화이트 포놀린(SUPER WHITE FONOLINE), 화이트 프로토펫 1S(WHITE PROTOPET 1S), 화이트 프로토펫 2 L(WHITE PROTOPET 2L), 화이트 프로토펫 3C(WHITE PROTOPET 3C), 화이트 포놀린(WHITE FONOLINE), 퍼펙타(PERFECTA), 엘로우 프로토펫 2A(YELLOW PROTOPET 2A), 엘로우 포놀린(YELLOW FONOLINE), 프로톨린

(PROTOLINE), 소노젤 #4(SONOJELL #4), 소노젤 #9(SONOJELL #9), 미네랄 젤리 #10(MINERAL JELLY #10), 미네랄 젤리 #14(MINERAL JELLY #14), 미네랄 젤리 #17(MINERAL JELLY #17), 및 카네이션 터프 그리스(CARNATION TROUGH GREASE). 또한, 페트롤락텀은 스펙트럼 케미칼 Mfg 사(Spectrum Chemical Mfg. Corp.)로부터도 구할 수 있다.

[0270] (ii) 미네랄 오일

미네랄 오일은 페트롤락텀로부터 얻어진 액체 탄화수소의 혼합물이다. 미네랄 오일은 경질 미네랄 오일, 중질 미네랄 오일 및 엑스트라 중질 미네랄 오일과 같은 다양한 점도 등급으로 제공된다. 경질 미네랄 오일의 동점도 (viscosity grades)는 40°C에서 33.5 센티스토크(centistokes) 이하이다. 미네랄 오일은 적절한 안정제를 함유 할 수 있다. 미네랄 오일의 의약 등급에는 중질 미네랄 오일인 미네랄 오일 USP와 경질 미네랄 오일인 라이트 미네랄 오일 NF가 포함된다. 미네랄 오일은 드라케올(DRAKEOL) 상표명으로 펜레코 코포레이션(Penreco Corporation)으로부터 상업적으로 입수 가능하며, 베놀(BENOL), 브란돌(BLANDOL), 브리톨(BRITOL), 카네이션 (CARNATION), 에볼(ERVOL), 글로리아(GLORIA), 카이돌(KAYDOL), 클레롤(KLEAROL), 프로톨(PROTOL) 및 루돌 (RUDOL)이라는 상품명으로 소네본 코퍼레이션(Sonneborn Corporation)으로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 미네랄 오일은 또한 스펙트럼 케미칼 Mfg 사(Spectrum Chemical Mfg Corp)로부터 상업적으로 입수할 수 있다.

[0272] (iii) 파라핀 왁스

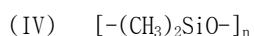
파라핀 왁스는 페트롤락텀로부터 얻어진 고체 탄화수소의 정제된 혼합물이다. 또한, 일산화탄소와 수소로부터 촉매적으로 파라핀 탄화수소의 혼합물로 전환되는 피셔-트롭쉬(Fischer-Tropsch) 공정에 의해 합성적으로 유도 될 수 있다. 파라핀 왁스에는 항산화제가 포함되어 있을 수 있다. 파라핀 왁스의 약제학적 등급에는 파라핀 NF 및 합성 파라핀 NF가 포함된다. 파라핀 왁스는 스펙트럼 케미칼 Mfg.사(Spectrum Chemical Mfg. Corp), 코스터 케우넨 사(Koster Keunen, Inc.) 및 프랭크 B. 로스 사(Frank B. Ross, Inc.)로부터 상업적으로 구할 수 있다.

[0274] C. 휘발성 실리콘 유체(Volatile Silicone Fluids)

또한 휘발성 실리콘 오일은 휘발성 액체 폴리실록산이며, 환형 또는 선형으로 휘발성 액체 폴리실록산일 수 있다. 이들은 실온에서 액체이다. 선형 휘발성 실리콘 유체는 폴리디메틸실록산, 헥사메틸디실록산 및 옥타메틸트리 실록산을 포함하며, 다우코닝 Q7-9180 실리콘 유체 0.65 cSt(Dow Corning Q7-9180 Silicone Fluid 0.65 cSt) 및 다우코닝 Q7-9180 실리콘 유체 1.0 cSt(DOW CORNING Q7-9180 Silicone Fluid 1.0 cSt)의 상표명으로 다우 코닝에서 시판 중이다. 환형 휘발성 실리콘 유체는 일반적으로 사이클로메티콘으로 알려져 있다.

[0276] (i) 사이클로메티콘

[0277] 사이클로메티콘은 화학식 (IV)의 반복 단위를 함유하는 완전히 메틸화된 사이클릭실록세인(cyclopolysiloxane)이다



[0279] n은 3, 4, 5, 6 또는 7이고; 또는 이들의 혼합물이다. 사이클로메티콘은 깨끗한 무색의 휘발성 액체 실리콘 오일이다. 사이클로메티콘은 피부연화제의 특성을 지니고 있으며, 기름기가 적은 피부에 유성 제품의 촉감을 향상 시킨다. 약제학적 등급의 사이클로메티콘은 사이클로메티콘 NF를 포함한다. 사이클로 메 티콘 NF는 화학식 (I V)에서 n이 4(사이클로테트라실록산), 5(사이클로펜타실록산) 또는 6(사이클로헥사실록산)로 표시되고; 또는 이들의 혼합물이다. 데카메틸사이클로펜타실록산, 사이클로메티콘 D5 또는 사이클로메 티콘 5로도 알려진 사이클로펜타실록산은 n이 5(펜타머, pentamer)인 화학식 (IV)로 표시되는 사이클로메티콘이며, 그런데, 하나 이상의 다른 사이클릭 사슬 길이 사이클로메티콘 중 소량(일반적으로 1% 미만)을 함유할 수 있다. 사이클로펜타실록산 (Cyclopentasiloxane)은 사이클로메티콘 NF(Cyclomethicone NF)와 같은 약제학적 등급으로 구입할 수 있다. 사이클로메티콘은 다우코팅-ST사이클로메티콘 5-NF(DOW CORNING ST-cyclomethicone 5-NF), 다우코팅-ST사이클로메티콘 56-NF(DOW CORNING ST- cyclomethicone 56-NF) 및 지아미터 PMX-0245(XIAMETER PMX-0245)라는 상품명으로 다우 코닝에서 시판 중이다. 또한, 스펙트럼 케미칼 Mfg 사(Spectrum Chemical Mfg Corp.)에서 시판 중이다. 사이클로펜타실록산은 25°C에서 약 20 ~ 약 27 Pa의 증기압을 갖는다.

[0280] 일실시예로서, 조성물 중 사이클로메티콘의 농도는 25% w/w 미만이다. 다른 일실시예로서, 조성물 중 사이클로메티콘의 농도는 5 내지 24% w/w이다. 다른 일실시예로서, 조성물 중 사이클로메티콘의 농도는 5 내지 20% w/w이다. 또 다른 일실시예로서, 조성물 중 사이클로메티콘의 농도는 5 내지 18% w/w이다. 다른 일실시예로서, 조성물 중 사이클로메티콘의 농도는 13% w/w이다. 다양한 일실시예로서, 사이클로메티콘의 농도는 조성물 전체 중

량 중 5% w/w, 5.5% w/w, 6% w/w, 6.5% w/w, 7% w/w, 7.5% w/w, 8% w/w, 8.5% w/w, 9% w/w, 9.5% w/w, 10% w/w, 10.5% w/w, 11% w/w, 11.5% w/w, 12% w/w, 12.5% w/w, 13% w/w, 13.5% w/w, 14% w/w, 14.5% w/w, 15% w/w, 15.5% w/w, 16% w/w, 16.5% w/w, 17% w/w, 17.5% w/w, 18% w/w, 18.5% w/w, 19% w/w, 19.5% w/w, 20% w/w, 20.5% w/w, 21% w/w, 21.5% w/w, 22% w/w, 22.5% w/w, 23% w/w, 23.5% w/w 또는 24% w/w이다. 일실시예로서, 상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인이다.

D. 수용성 기재 조성물(Aqueous Based Compositions)

본 발명의 수성 기재 조성물은 약수용성 약물 나노입자 및 수성 담체를 포함한다. 수성 제제(aqueous formulations)는 수성 담체 중 약물 나노입자의 분산물이다. 약물 나노입자는 완전히 분산되고, 부분적으로 분산되고 부분적으로 용해될 수 있지만, 수성 담체에 완전히 용해되지는 않는다.

파클리탁셀 나노입자와 같은 약수용성 약물 나노입자 결정은 물 및 수용성 담체에서 빠르게 성장한다는 것이 관찰되었다. 많은 경우에 실온에서 최소 3 일, 어떤 경우에는 24 시간 이내에 성장이 관찰되었다. 많은 결정들이 바늘 모양이었고, 길이가 5 μ m보다 커졌다. 연구를 실시한 결과를 실시예 2의 표 2에 나타내었다. 놀랍게도, 연구 진행 동안 폴록사머 407, 4차 암모늄 화합물 또는 가교 결합된 아크릴산 중합체를 수성 기재 담체에 첨가함으로써 약물 나노입자 결정 성장이 억제되었다. 폴록사머 188의 첨가는 나노입자 결정의 성장을 억제하지 못했다.

또한, 약물 나노입자 결정을 포함하는 수성 담체 중 4 차 암모늄 화합물 또는 가교 결합된 아크릴산 중합체 또는 이들의 혼합물의 존재가 시간 경과에 따른 나노입자 결정의 성장을 방지한다는 것이 관찰되었다.

연구를 실시한 결과를 실시예 8의 표 11에 나타내었으며, 폴록사머 407, 4 차 암모늄 화합물 또는 가교 결합된 아크릴산을 포함하는 수용성 조성물에서의 약수용성 약물 나노입자(파클리탁셀)의 평균 입자크기는 상기 수용성 조성물을 실온에서 6 개월 동안 보관할 때, 초기 평균 입자 크기의 20 %를 초과하여 성장하지 않는다.

일실시예에서, 수용성 담체; 복수의 약수용성 약물 나노입자; 및 4차 암모늄 화합물, 또는 가교 결합된 아크릴산 중합체, 또는 이들의 혼합물; 약물 나노입자의 평균입자크기가 0.1 내지 1.5 마이크론 또는 0.01 내지 1.5 마이크론(개수)이고, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기는 조성물을 실온에서 6 개월 이상 저장할 때, 초기 평균입자크기의 20% 보다 크게 성장하지 않는다. 일실시예로서, 상기 조성물은 폴록사머 407을 더 포함한다.

본 발명의 일 양태로서, 약물 나노입자, 수용성 담체 및 폴록사머 407, 4차 암모늄 화합물 또는 가교 결합된 아크릴산 중합체, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 조성물을 개시한다. 놀랍게도 폴록사머 407, 4급 암모늄 화합물 또는 가교 결합된 아크릴산 중합체의 첨가가 수용성 담체에서 약물 나노입자의 결정 성장을 억제한다는 것을 발견했다. 본 발명의 수용성 기재 조성물은 국소, 주사용, (IV) 주입 또는 경구용 액체 투여 형태에 적합하다. 일실시예에서, 결정 성장을 억제하기 위한 첨가제는 폴록사머 407이다. 다양한 일실시예로서, 4급 암모늄 화합물은 결정 성장을 억제하는 첨가제이고, 4급 암모늄 화합물은 벤즈알코늄클로라이드(benzalkonium chloride) 또는 벤즈에토늄 클로라이드(benzethonium chloride)이다. 다른 일실시예에서, 4차 암모늄 화합물은 벤즈알코늄클로라이드이다. 다른 일실시예에서, 가교 결합된 아크릴산 중합체는 결정 성장을 억제하는 첨가제이고, 카보머(carbomer)이다.

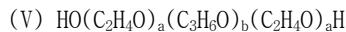
본 발명의 일 양태로서, 상기 조성물은 (IV) 주입을 포함하는 주사 전달에 적합한 수용성 담체 중 폴록사머 407 및 약물 나노입자를 포함한다. 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다. 다양한 일실시예로서, 탁산 나노입자는 도세탁셀 나노입자, 파클리탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다.

본 발명의 다른 양태에서, 조성물은 (IV) 주입을 포함하는 주사 전달에 적합한 수용성 담체 중 4차 암모늄 화합물 및 약물 나노입자를 포함한다. 일실시예에서, 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다. 다양한 일실시예로서, 탁산 나노입자는 도세탁셀 나노입자, 파클리탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다. 다른 일실시예에서, 4차 암모늄 화합물은 벤즈알코늄 클로라이드 또는 벤즈에토늄 클로라이드이다.

본 발명의 한 양태에서, 수용성 기재 담체에서의 약수용성 결정성 약물 나노입자의 분산액 성장을 억제하는 방법이 개시되며, 이 방법은 공정 진행 동안 폴록사머 407, 4차 암모늄 화합물 또는 가교 결합된 아크릴산 중합체 또는 이들의 혼합물을 수용성 기재 담체에 첨가하고, 이때, 약물 나노입자의 평균입자크기는 0.1 내지 1.5 마이크론(개수) 또는 0.01 내지 1.5 마이크론(개수)이다. 일실시예에서, 4 차 암모늄 화합물은 벤즈알코늄 클로라이드 또는 벤즈에토늄 클로라이드이다. 일실시예에서, 가교 결합된 아크릴산 중합체는 카보머(carbomer)이다. 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자, 도세탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다. 또 다른 일실시예에서, 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다.

[0291] (i) 폴락사머 407(Poloxamer 407)

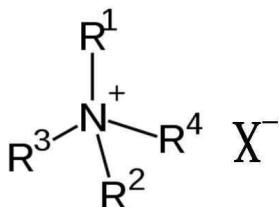
[0292] 폴락사머 407은 고형, 소수성, 비이온성, 화학식 (V)로 표시되는 에틸렌옥사이드 및 프로필렌옥사이드의 합성 블록 공중합체이다.



[0294] 여기서, a 는 101이고, b 는 56이다. 폴록사머 407의 평균 분자량은 9840 ~ 14600이다. 용어 "폴록사머"는 공중합체의 비독점적인 명칭이다. 폴록사머는 다양한 물리적 형태 및 다양한 평균 분자량을 갖는 여러 가지 유형으로 입수 가능하다. 각각의 특정 폴록사머 유형은 비독점적인 명칭 "폴록사머 (poloxamer)"에 의해 식별되며, 3자리 숫자가 뒤따르고, 처음 두 자리에 100을 곱하면 공중합체의 폴리옥시프로필렌 부분의 대략적인 평균 분자량에 대응한다. 세 번째 자리에 10을 곱하면 폴리 옥시에틸렌 부분의 중량 백분율에 대응한다. 폴록사머는 약제학적, 화장품적 및 산업적인 등급으로 제공된다. 약제학적 등급 폴록사머는 USP/NF 및 PhEur(Pharmacia)와 같은 인정된 제약 목록에 나와 있다. USP/NF 및 PhEur에 따르면 적절한 항산화제가 추가될 수 있다. 폴록사머 407은 PLURONIC® F127이라는 상표명으로 바스프(BASF)에서 시판 중이다. 수용성 담체에 폴록사머 188의 첨가는 약물나노입자의 결정 성장을 억제하지 못했다. 폴록사머 407의 적정 농도는 2% w/w 이상, 또는 0.1 내지 25% w/w, 또는 0.1 내지 20% w/w, 또는 0.1 내지 15% w/w, 또는 0.1 내지 10% w/w, 또는 1 내지 10% w/w, 또는 2 내지 10% w/w, 또는 2 내지 15% w/w, 또는 2 내지 20% w/w 또는 2 내지 25% w/w이다.

[0295] (ii) 4차 암모늄 화합물(Quaternary Ammonium Compounds)

[0296] 4 차 암모늄 화합물(염을 포함함)은 화학식 (VI)의 양으로 하전된 4개의 치환된 질소유도체이다.



[0298]

[0299] 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 는 동일하거나 다를 수 있으며, 수소가 아닐 수도 있다. X^- 는 염화물과 같은 전형적인 음이온을 나타낸다. 적절한 4 급 암모늄 화합물은 벤즈알코늄클로라이드(Benzalkonium chloride) 및 벤제토늄클로라이드(benzethonium chloride)를 포함한다. 벤즈알코늄클로라이드는 100% 분말 또는 50% 수용액으로 시판 중이다. 4차 암모늄 화합물의 다른 예는 국제 화장품 성분 사전 및 핸드북, 12h 판(2008년)에 기재되어 있으며, 본 명세서에 참고로 포함된다. 4차 암모늄 화합물의 적정 농도는 적어도 0.05% w/w 이상, 또는 적어도 0.1% w/w 이상, 또는 적어도 1% w/w 이상, 또는 적어도 2% w/w 이상, 또는 0.05 내지 5% w/w 이상, 또는 0.1 내지 5% w/w 이상, 또는 1 내지 5% w/w 이상, 또는 2 내지 5% w/w 이상이다.

[0300] (iii) 가교 결합된 아크릴산 중합체(Cross-linked acrylic acid polymers)

[0301] 가교 결합된 아크릴산 중합체는 폴리알케닐 폴리에테르로 가교 결합된 아크릴산의 고분자량의 동종(homo)중합체 및 공중합체이다. 적정한 가교 결합된 아크릴산 중합체는 카보머(INCI 명), 아크릴레이트 공중합체(INCI 명), 아크릴레이트 교차 중합체(crosspolymer)-4(INCI 명) 및 폴리아크릴레이트-1 교차 중합체(INCI 명)를 포함한다. 상기 중합체는 모두 루브리졸사(Lubrizol Corporation)에서 CARBOPOL® 상표명으로 시판 중이다. 루브리졸사로부터 입수 가능한 카보머(Carbomer)의 예로는 CARBOPOL 934, CARBOPOL 934, CARBOPOL 980, CARBOPOL 941, CARBOPOL 981, CARBOPOL 2984, CARBOPOL 5984, CARBOPOL SILK 100, CARBOPOL ETD 2050, ULTREZ 10 및 ULTREZ 30가 있다. 루브리졸사로부터 입수 가능한 아크릴레이트 공중합체의 예로는 CARBOPOL AQUA SF-1 및 CARBOPOL AQUA SF-1 OS를 포함한다. 루브리졸사로부터 입수 가능한 아크릴레이트/C10~C30의 알킬아크릴레이트 교차 중합체의 예로는 CARBOPOL ULTREZ 20, CARBOPOL ULTREZ 21, CARBOPOL ETD 2020, CARBOPOL 1342, CARBOPOL 1382, 및 CARBOPOL SC-200를 포함한다. 아크릴레이트 교차 중합체-4의 예로는 CARBOPOL AQUA SF-2가 있다. 폴리아크릴레이트-1 교차 중합체의 예로는 CARBOPOL AQUA CC가 있다. 가교 결합된 아크릴산 중합체의 적합한 농도는 적어도 0.1% w/w 이상, 또는 0.5% w/w 이상, 또는 0.1 내지 5% w/w, 또는 0.5 내지 5% w/w이다.

E. 추가 성분 및 첨가제(Additional Ingredients and Adjuvants)

본 발명의 조성물은 약제학적 조성물에서의 사용에 적합한 기능성 성분을 추가로 포함할 수 있다. 비제한적인 예로는 흡수제, 산성화제, 항균제, 항산화제, 결합제, 살생물제(biocide), 완충제, 벌깅제(bulking agents), 결정 성장 억제제, 퀼레이트제, 쥐색제, 탈취제, 유화안정제, 필름 형성제, 향료, 습윤제, 용해제(lytic agents), 효소제(enzymatic agents), 불투명화제, 산화제, pH 조절제, 가소제, 방부제, 환원제, 피부 연화 컨디셔닝제(emollient skin conditioning agents), 피부 보습 컨디셔닝제(humectant skin conditioning agents), 보습제, 계면활성제, 유화제, 세정제, 발포제, 하이드로토프(hydrotropes), 용매, 혼탁제, 점도조절제 (rheology modifiers), 점도증진제(증점제) 및 추진제(propellants)를 포함한다. 본 명세서에 기술된 기능성 성분의 예에 대한 목록 및 모노그래프(monographs)는 국제 화장품 성분 사전 및 핸드북(INCI), 제12판, 2008년(본 명세서에 참고로 인용됨)에 개시되어 있다.

본 발명의 조성물은 추가적인 약학적 활성 성분, 화장 활성 성분 및 국소 사용에 적합한 수의학제(veterinary agents)를 추가로 포함할 수 있다.

본 발명의 소수성 조성물은 추가적인 침투 증진제를 추가로 포함할 수 있지만, 소수성 담체 및 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체를 포함하는 소수성 조성물에서 약물 나노입자의 피부 침투(즉, 피부의 표피 및 진피 부분으로)를 증가시키기 위해, 부가적인 침투를 증진시키기 위해 부가적인 침투 증진제를 포함할 필요는 없다는 것이 밝혀졌다. 사실, 피부 침투 증진제의 첨가는 소수성 조성물의 피부 침투에 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않았다.

용어 "침투 증진제"는 피부를 통한 약물 흡수를 촉진시키는 화합물 또는 물질 또는 물질을 기술하는데 사용되었다. 이 화합물 또는 재료(materials) 또는 물질(substances)은 피부 투과성에 직접적인 영향을 줄 수 있거나, 또는 침투제의 열역학 활성을 증가시켜 경피 흡수를 증가시킬 수 있어서, 확산종(diffusing species)의 효과적인 탈출 경향(effective escaping tendency) 및 농도 구배를 증가시킨다. 이들 증진제의 주된 효과는 각질층의 수화 정도(degree of hydration)를 증가시키거나 지단백질 매트릭스(lipoprotein matrix)를 파괴하는 것인데, 두 경우 모두 약물(침투제) 확산에 대한 저항성이 감소한다((Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22nd ed.).).

피부 침투 증진제의 비제한적인 예로는 올레일 알코올(oleyl alcohol), 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate) 및 TRANSCUTOL P.의 상표명으로 입수 가능한 디에틸렌글리콜모노에틸에테르(DGME)를 포함한다. 피부 침투 증진제의 다른 예로는 1997년 11월의 Osborne, David W. 및 Henke, Jill J., Pharmaceutical Technology, Technical Literature에서 인용된 "피부 침투 증진제(Skin Penetration Enhancers)"에서 찾을 수 있다. 이의 예로는 다음을 포함한다; 지방족 알코올(aliphatic alcohols), 테카놀, 라우릴 알코올(도데칸올), 리놀레닐 알콜, 네롤리돌(Nerolidol), n-노난올(Nonanol), n-옥탄올, 올레일 알콜, 지방산 에스테르, 부틸 아세테이트, 세틸락테이트(Cetyl lactate), 테실 N,N-디옥틸 아미노 아세테이트, 테실 N,N-디메틸 아미노 이소프로피오네이트, 디에틸렌 글리콜 올레이트(Diethyleneglycol oleate), 디에틸세바케이트(Diethyl sebacate), 디에틸설크시네이트(Diethyl succinate), 디이소프로필세바케이트(Diisopropyl sebacate), 도데실 N,N-디메틸아미노 아세테이트, 도데실 (N,N-디메틸아미노)-부티레이트, 도데실 N,N-디메틸 아미노 이소프로피오네이트, 도데실2-(디메틸아미노)프로피오네이트, EO-5-올레일 에스테르(EO-5-oleyl ester), 에틸 아세테이트, 에틸아세토 아세테이트(Ethylaceto acetate), 에틸 프로피오네이트(Ethyl propionate), 글리세롤(Glycerol) 모노에테르, 글리세롤 모노라우레이트(Glycerol monolaurate), 글리세롤 모노올레이트(Glycerol monooleate), 글리세롤 모노리놀리에이트(Glycerol monolinoleate), 이소프로필 이소스테아레이트(Isopropyl isostearate), 이소프로필 리놀리에이트(Isopropyl linoleate), 이소프로필 미리스테이트(Isopropyl myristate), 이소프로필 미리스테이트/지방산 모노글리세라이드의 조합(Isopropyl myristate/fatty acid monoglyceride combination), 이소프로필 미리스테이트/에탄올/L-락트산(87:10:3)의 조합(Isopropyl myristate/ethanol/L-lactic acid (87:10:3) combination), 이소프로필 팔미테이트(Isopropyl palmitate), 메틸 아세테이트, 메틸 카프레이트(Methyl caprate), 메틸 라우레이트(Methyl laurate), 메틸 프로피오네이트(Methyl propionate), 메틸 발레레이트(Methyl valerate), 1-모노 카프로일 글리세롤(1-Monocaproyl glycerol), 모노 글리세리드(중쇄 길이), 니코틴 에스테르(벤질), 옥틸 아세테이트, 옥틸 N,N-디메틸아미노아세테이트, 올레일 올레이트(Oleyl oleate), n-펜틸 N-아세틸프롤리네이트(n-Pentyl N-acetylproline), 프로필렌글리콜 모노라우레이트(Propylene glycol monolaurate), 소르비탄 디올레이트(Sorbitan dioleate), 소르비탄 모노라우레이트(Sorbitan monolaurate), 소르비탄 모노올리에이트(Sorbitan monooleates), 소르비탄 트리라우레이트(Sorbitan trilaurate), 소르비탄 트리올레이트(Sorbitan trioleate), 수크로스 코코넛 지방 에스테르 혼합물(Sucrose coconut fatty ester

mixtures), 수크로스 모노라우레이트(Sucrose monolaurate), 수크로스 모노올레이트(Sucrose monooleate) 및 테트라데실 N,N-디메틸아미노 아세테이트(Tetradecyl N,N-dimethylamino acetate)와 같은 지방 알코올(Fatty alcohols); 알카노익산(Alkanoic acids), 카프로산(Capric acid), 이산산(Diacid), 에틸옥타데카노산(Ethyloctadecanoic acid), 헥산산(Hexanoic acid), 유산산(Lactic acid), 라우릭산(Lauric acid), 리놀산(Linoelaidic acid), 리놀레산(Linoleic acid), 네오데칸산(Neodecanoic acid), 올레산, 팔미틴산, 펠라고닉산(Pelargonic acid), 프로피온산(Propionic acid) 및 백센산(Vaccenic acid)와 같은 지방산(Fatty acids); α -모노글리세릴 에테르(α -Monoglyceryl ether), EO-2-올레일 에테르(EO-2-oleyl ether), EO-5-올레일 에테르(EO-5-oleyl ether), EO-10-올레일 에테르(EO-10-oleyl ether), 및 폴리글리세롤 및 알코올의 에테르 유도체(1-O-dodecyl-3-O-methyl-2-O-(2', 3'-dihydroxypropyl)와 같은 지방 알코올 에테르; L- α -아미노산, 레시틴(Lecithin), 인지질(Phospholipids), 사포닌/인지질, 소디움 데옥시콜레이트(Sodium deoxycholate), 소디움 타우로콜레이트(Sodium taurocholate)와 같은 생물 제제(Biologics); 액시드 포스파타제(Acid phosphatase), 캘로나제(Calonase), 오겔라제(Orgelase), 파파인(Papain), 포스폴리파제 A-2(Phospholipase A-2), 포스폴리파제 C(Phospholipase C), 및 트리아실글리세롤 하이드로라제(Triacylglycerol hydrolase)와 같은 효소(Enzymes); 아세트아마이드 유도체(Acetamide derivatives), 아실릭아마이드(Acyclic amides), N-아다만틸 n -알칸아마이드(N -Adamantyl n -alkanamides), 클로피브릭산 아마이드(Clofibreric acid amides), N,N -디도데실 아세트아마이드(N,N -Didecyl acetamide), Di-2-에틸헥실아민(Di-2-ethylhexylamine), 디에틸메틸 벤즈아마이드(Diethyl methyl benzamide), N,N -디에틸- m -톨루아마이드(N,N -Diethyl- m -toluamide), N,N -디메틸- m -톨루아나이드(N,N -Dimethyl- m -toluarnide), 에토민 S12 [비스-(2-하이드록시에틸)올레일아민](Ethomeen S12 [bis-(2-hydroxyethyl) oleylamine]), 헥사에틸렌 라우아마이드(Hexamethylene lauramide), 라우릴-아민(Lauryl-amine, dodecylamine), 옥틸아마이드(Octyl amide), 올레일아민(Oleylamine), 불포화 사이클릭 우레아(Unsaturated cyclic ureas) 및 우레아 같은 아민 및 아마이드; β - 및 γ - 사이클로덱스트린 복합체(β - and γ -cyclodextrin complexes), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 리포좀, 나프탈렌 디아마이드 디이미드, 및 나프탈렌 디에스테르 디이미드 같은 복합제; 매크로사이크릭 락톤(Macrocylic lactones), 케톤, 무수물(최적고리-16), 및 불포화 사이클릭 우레아 같은 매크로사이클론(Macrocyclics); Brij 30, Brij 36T, Brij 35, Brij 52, Brij 56, Brij 58, Brij 72, Brij 76, Brij 78, Brij 92, Brij 96, Brij 98, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드(Cetyl trimethyl ammonium bromide), 엠피콜(Empicol) ML26/F, HCO-60 계면활성제, 하이드록시폴리에톡시도데칸(Hydroxypolyethoxydodecane), 이온성 계면활성제(ROONa, RO₂Na, RNH₃Cl, R = 8~16), 아우로일 사르코신(Lauroyl sarcosine), 비이온성 계면활성제, 노녹시놀(Nonoxynol), 옥토시놀(Octoxynol), 폐닐설포네이트 CA(Phenylsulfonate CA), 플로로닉 F68(Pluronic F68), 플로로닉 F 127(Pluronic F 127), 플로로닉 L62(Pluronic L62), 폴리올레이트(Polyoleates, nonionic surfactants), Rewopal HV 10, 소디움 라우레이트(Sodium laurate), 소디움 라우릴 설페이트(Sodium Lauryl sulfate), 소디움 도데실 설페이트(sodium dodecyl sulfate), 소디움 올레이트(Sodium oleate), 소르비탄 디라우레이트(Sorbitan dilaurate), 소르비탄 디올레이트(Sorbitan dioleate), 소르비탄 모노라우레이트(Sorbitan monolaurate), 소르비탄 모노올레이트(Sorbitan monooleates), 소르비탄 트리라우레이트(Sorbitan trilaurate), 소르비탄 트리올레이트(Sorbitan trioleate), 스판 20(Span 20), 스판 40, 스판 85, 신퍼로닉 NP(Synperonic NP), 트리톤 X-100(Triton X-100), 트윈 20(Tween 20), 트윈 40, 트윈 60, 트윈 80, 및 트윈 85와 같은 전형적인 계면활성제; N-사이클로헥실-2-피롤리돈, 1-부틸-3-도데실-2-피롤리돈, 1,3-다이메틸-2-이미다졸퀴논, 1,5-다이메틸-2-피롤리돈, 4,4-다이메틸-2-운데실-2-옥사졸린(oxazoline), 1-에틸-2-피롤리돈, 1-헥실-4-메틸옥시카르보닐-2-피롤리돈, 1-헥실-2-피롤리돈, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리디논(pyrrolidinone), 3-하이드록시-N-메틸-2-피롤리돈, 1-이소프로필-2-운데실-2-이미다졸린, 1-라우로일-4-멜틸옥시카보닐(methyl oxycarbonyl)-2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리돈, 폴리(N-비닐 피롤리돈), 피로글루탐산 에스테르(Pyroglutamic acid esters) 및 2-피롤리돈(2-피롤리디논)과 같은 N- 메틸 피롤리돈 및 이와 관련 화합물; 아스코르브산염(Ascorbate), 양쪽성 양이온과 음이온(Amphoteric cations and anions), 칼슘 티오글리콜레이트(Calcium thioglycolate), 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드(Cetyl trimethyl ammonium bromide), 3,5-디요오도살시실레이트 소디움(3,5-Diiodosalicylate sodium), 라우로일콜린 요오드화물(Lauroylcholine iodide), 5-메톡시살리실레이트 소디움(5-Methoxysalicylate sodium), 모노 알킬 포스페이트, 2-PAM 클로라이드, 4-PAM 클로라이드(N-메틸피롤리늄 클로라이드 유도체), 소디움 카르복실레이트(Sodium carboxylate) 및 소디움 히알루로네이트(Sodium hyaluronate)와 같은 이온성 화합물; 사이클릭 설포사이드, 데실메틸 설포사이드, 디메틸 설포사이드(DMSO), 및 2-하이드록시운데실 메틸 설포사이드와 같은 디메틸 설포사이드 및 이와 관련된 화합물; 아세톤, n -알칸(n -Alkanes, 체인 길이 7 ~ 16), 사이클로헥실-1,1-디메틸에탄올, 디메틸아세트아마이드(Dimethylacetamide), 디메틸포름아마이드(Dimethyl formamide) 에탄올, 에탄올/d-리모넨(d-limonene)의 조합, 2-에틸-1,3-헥산디올, 에톡시디글리콜(TRANSCUTOL), 글리세롤, 글리콜,

라우릴클로라이드, 리모넨, N-메틸포름아미드, 2-페닐에탄올, 3-페닐-1-프로판올, 3-페닐-2-프로펜-1-올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노에스테르, 폴리프로필렌 글리콜, 1차 알코올(트리데칸올), 프로필렌 글리콜, 스쿠알렌, 트리아세틴, 트리클로로에탄올, 트리플루오로에탄올, 트리메틸렌 글리콜 및 자일렌(Xylene)과 같은 용매 및 이와 관련된 화합물; N-아실-헥사하이드로-2-옥소-1H-아제핀(N-Acyl-hexahydro-2-oxo-1H-azepines), N-알킬-디하이드로-1,4-옥사제핀-5,7-디온(N-Alkyl-dihydro-1,4-oxazepine-5,7-diones), N-알킬포스포린-2,3-디온(N-Alkylmorpholine-2,3-diones), N-알킬포폴린-3,5-디온(N-Alkylmorpholine-3,5-diones), 아자사이클로알칸 유도체(Azacycloalkane derivatives, -ketone, -thione), 아자사이클로케논 유도체, 1-(2-(데실티오)에틸)아자사이클로펜탄-2-온(HPE-101), N-(2,2-디하이드록시에틸)도데실아민(N-(2,2-Dihydroxyethyl)dodecylamine), 1-도데카노일헥사 하이드로-1H-아제핀(1-Dodecanoylhexahydro-1H-azepine), 1-도데실 아자사이클로헵탄-2-온(1-Dodecyl azacycloheptan-2-one, azone 또는 laurocapram), N-도데실디에탄올 아민, N-도데실-헥사하이드로-2-티오-1H-아제핀, N-도데실-N-(2-메톡시에틸)N-도데실-N-(2-메톡시에틸)이소부티르아마이드(isobutyramide), N-도데실-피페리딘-2-티온(thione), N-도데실-2-피페리딘온(piperidinone), N-도데실피롤리딘-3,5-디온, N-도데실 피롤리딘-2-디온(dione), N-도데실 피롤리돈-2-티온(thion), N-도데실-2-피롤리돈(N-Dodecyl-2-pyrrolidone), 1-파밀아자사이클로헵탄-2-온(1-Famesylazacycloheptan-2-one), 1-파밀아자사이클로펜탄-2-온(1-Famesylazacyclopentan-2-one), 1-게라닐아자사이클로헵탄-2-온(1-Geranylazacycloheptan-2-one), 1-게라닐아자사이클로펜탄-2-온(1-Geranylazacyclopentan-2-one), 헥사 하이드로-2-옥소-아제핀-1-아세트산 에스테르(Hexahydro-2-oxo-azepine-1-acetic acid esters), 2-(1-노닐)-1,3-디옥솔란(2-(1-Nonyl)-1,3-dioxolane), N-(2-하이드록시에틸)-2-피롤리돈, 1-라우릴아자사이클로헵탄, 1-N-옥틸아자사이클로펜탄-2-온(1-N-Octylazacyclopentan-2-one), N-(1-옥소도데실)-헥사하이드로-1H-아제핀(N-(1-Oxododecyl)-hexahydro-1H-azepine), N-(1-옥소도데실)-모르폴린(N-(1-Oxododecyl)-morpholines), 1-옥소하이드로카르빌-치환된 아자사이클로헥산(1-Oxohydrocarbyl-substituted azacyclohexanes), N-(1-옥소테트라데실)-헥사하이드로-2-옥소-1H-아제핀(N-(1-Oxotetradecyl)-hexahydro-2-oxo-1H-azepine) 및 N-(1-티오도데실)-모르폴린(N-(1-Thiododecyl)-morpholines)과 같은 아존(Azone) 및 이와 관련된 화합물; 지방족 티올(thiols), 알킬 N,N-디알킬-치환 아미노아세테이트(Alkyl N,N-dialkyl-substituted amino acetates), 아니스 오일(Anise oil), 항콜린성 약제 전처리(Anticholinergic agent pretreatment), 아스리카리돌(Ascaridole) 카스테론, 아니 카시 안, 2상 그룹 유도체(Biphasic group derivatives), 비사볼올(Bisabolol), 카다몬(Cardamom) 오일, 1-카르본(1-Carvone), 케노포디엄(Chenopodium, Ascaridole 70%), 케노포디엄 오일, 1,8 시네올(Cineole, 유칼립톨), 대구간유(지방산추출물), 4-디메틸옥사졸리딘-2-온, 디시클로헥실메틸아민 옥사이드 디에틸 헥사데실포스페이트, 디에틸 헥사데실포스포라미데이트(Diethyl hexadecylphosphoramidate), N,N-디메틸 도데실-N-옥사이드, 4,4-디메틸-2-운데실-2-옥사졸린, N-도데카노일-L-아미노산 메틸 에스테르(N-Dodecanoyl-L-amino acid methyl esters), 1,3-디옥사사이클로알칸(1,3-Dioxacycloalkanes, SEPAAs), 디티오토레이톨(Dithiothreitol), 유칼립톨(Eucalyptol, 시네올), 유칼립투스 오일, 유게놀(Eugenol), 허브 추출물(Herbal extracts), 락탐 N-아세트산 에스테르(Lactam N-acetic acid esters), N-하이드록시에탈아세아마이드(N-Hydroxyethalaceamide), 2-하이드록시-3-올레오닐옥시-1-피로글로타밀옥시프로판(2-Hydroxy-3-oleoyloxy-1-pyroglyutamyloxypropane), 멘톨, 멘톤(Menthone), 모폴린 유도체(Morpholine derivatives), N-옥사이드, 네로리돌(Nerolidol), 옥틸- β -D-(티오)글로코피란노사이드(Octyl- β -D-(thio)glucopyranosides), 옥사졸리디논(Oxazolidinones), 피페라진 유도체, 극성 지질, 폴리디메틸실록산, 폴리[2-(메틸설파닐)에틸 아크릴레이트](Poly [2-(methylsulfinyl)ethyl acrylate]), 폴리로탁산(Polyrotaxanes), 폴리비닐벤질디메틸알킬암모늄 클로라이드, 폴리(N-비닐-N-메틸 아세트아마이드), 소디움 피로글로타미네이트(Sodium pyroglutamate), 테르판 및 아자사이클로링 화합물(Terpenes and azacyclo ring compounds), 비타민 E(α -tocopherol), 및 일랑-일랑 오일(Ylang-ylang oil) 와 같은 다른 것들.

[0308] 상기 언급되지 않은 침투 증진제의 추가예는 "Handbook of Pharmaceutical Excipients" 제 5 판에 있으며 글리코푸롤, 라놀린, 경질 미네랄 오일, 미리스틴 산, 폴리옥시에틸렌알킬에스테르 및 티몰(thymol)을 포함한다.

[0309] 본 발명의 소수성 조성물이 알콜을 추가로 포함할 수 있지만, 조성물이 알콜 또는 C1~C5 지방족 알콜을 함유가 필수는 아니다. 본 발명의 일부 양태에서, 상기 조성물은 C1~C5 지방족 알콜을 포함하지 않거나 또는 포함한다.

[0310] 본 발명의 소수성 조성물이 부가적인 휘발성 용매를 추가로 포함할 수 있지만, 소수성 조성물이 부가적인 휘발성 용매를 함유가 필수는 아니다. 휘발성 용매는 "퓨지티브(fugitive)" 용매로 알려져 있다. 휘발성 용매의 비제한적인 예로는 휘발성 있는 C1 ~ C4의 지방족 알코올과 같은 휘발성 알코올; 및 아세톤과 같은 휘발성 있는 C1 ~ C4 지방족 케톤을 포함한다. 본 발명의 일부 양태에서, 상기 조성물은 휘발성 있는 C1 ~ C4 지방족 케톤

을 함유하지 않거나 또는 함유한다.

[0311] 본 발명의 소수성 조성물이 계면활성제를 추가로 포함할 수 있지만, 소수성 조성물이 계면활성제를 함유하는 것이 필수는 아니다. 용어 "계면 활성제(surfactant)" 또는 "계면활성제(surface active agent)"는 물의 표면 장력을 낮추거나 두 개의 비혼화성 물질 사이의 계면 장력을 감소시키는 능력을 나타내는 화합물 또는 재료(materials) 또는 물질(substance)을 의미하며, 음이온성, 양이온성, 비이온성, 양쪽성 및/또는 인지질 계면활성제를 포함한다. 계면활성제의 비제한적인 예로는 본 명세서에 참고로 인용된 McCutcheon's Emulsifiers & Detergents, 2001 North American Edition 및 2008년 12월판 국제 화장품 성분 사전 및 핸드북(INCI)에서 찾을 수 있다. 이러한 예에는 다음이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다: 블록 중합체, 예를 들어 폴록사미 124; 에톡시레이트 알코올(ethoxylated alcohols), 세테스-2(Ceteth-2), 세테아레스-20(Ceteareth-20), 라우레스-3(Laureth-3) 등의 에톡시화 알코올(ethoxylated alcohols); 피이지-40 하이드로제네이티드캐스터오일(PEG-40 Hydrogenated Castor Oil), 피이지-36 캐스터오일(PEG-36 Castor Oil), 피이지-150 디스테아레이트(PEG-150 Distearate) 등의 에톡시화 지방산 에스테르 및 오일(ethoxylated fatty esters and oils); 폴리글리세릴-3 디이소스테아레이트(Polyglyceryl-3 Diisostearate), 글리세릴스테아레이트(Glyceryl Stearate) 등의 글리세롤 에스테르(glycerol esters); 글리콜 에스테르(glycol esters), 피이지-12 디올리에이트(PEG-12 Dioleate), LEXEMUL P; 세틸포스페이트(Cetyl Phosphate) 등의 포스페이트 에스테르(phosphate esters); PVM/MA 코폴리머(Copolymer), PVM/MA 코폴리머(Copolymer), 아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 크로스폴리머(Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer) 등이 중합 계면활성제(polymeric surfactants); 세토리모늄 클로라이드(Cetrimonium Chloride) 등의 4차 계면활성제(quaternary surfactants); 피이지/피피지-20/6 디메티콘(PEG/PPG-20/6 Dimethicone) 등의 실리콘계 계면활성제(Silicone Based Surfactants); 소르비탄스테아레이트(Sorbitan Stearate), 폴리소르베이트 80(Polysorbate 80) 등의 소르비탄 유도체(Sorbitan Derivatives); 피이지-20 메틸 글루코스 퀴스테아레이트(PEG-20 Methyl Glucose Sesquistearate) 등의 수크로스 및 글루코스 에스테르 및 유도체(sucrose and glucose esters and derivatives); 및 로럴황산나트륨(Sodium Lauryl Sulfate) 등의 알코올의 황산염(sulfates of alcohols). 보다 일반적으로, 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 비이온성 또는 양성과 같은 이온성 유형으로 분류될 수 있다. 이들은 또한, 블록 중합체, 에톡시화된(ethoxylated) 알코올, 에톡시화된 지방에스테르 및 오일, 글리세롤 에스테르, 글리콜 에스테르, 포스페이트 에스테르, 중합 계면활성제, 4차 계면활성제, 실리콘 기반의 계면활성제, 소르비탄 유도체, 수크로스와 글루코스(sucrose and glucose) 에스테르 및 이의 유도체, 및 알코올의 황산염(sulfates of alcohols)과 같은 화학적 구조에 의해 분류될 수 있다.

F. 제조방법

[0312] [0313] 본 발명의 조성물은 국소, 주사 및 경구 액체 제품을 포함하는 제약 제품의 제조를 위해 당업계에 공지된 방법 및 장비에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법으로는 기계식 혼합기, 용해기, 분산기, 균질기 및 압연기의 사용이 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 비 제한적 예로는 LIGHTNIN 프로펠러 믹서, COWLES 용해기, IKA ULTRA TURRAX 분산기(dispersers), SILVERSON 균질기, LEE 역-회전식 사이드 스크랩 믹서, 인라인 및 탱크 내 회전자-고정자 균질기(rotor-stator homogenizers), 3-롤 밀, 연고기(ointment mills) 및 회전자-고정자 밀(rotor-stator mills). 회전식 사이드 스크랩 믹서와 탱크 내 균질기가 있는 "일체현(all-in-one)" 진공 혼합 시스템도 사용할 수도 있다. 이러한 믹서에는 OLSA 믹서, FRYMA-KORUMA 믹서 및 LEE TRI-MIX TURBO-SHEAR 용기(kettle)가 포함된다. 본 발명의 조성물은 실험실 혼합 장비를 사용하여 작은 규모의 실험실 규모의 배치로부터 대량 생산 배치에 이르기까지 제조될 수 있다.

II. 향상된 국소 전달 방법(Enhanced Topical Delivery Methods)

[0314] [0315] 본 발명의 한 양태에서, 연속 소수성 담체, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 복수의 약물 나노입자를 포함하는 소수성 조성물을 피부 표면에 도포하는 방법으로, 약물 나노입자를 피부 내로 침투를 강화시키는 방법이 개시되어 있다. 다양한 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 비극성 및/또는 비휘발성이다. 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 탄화수소를 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 페트롤락텀, 미네랄 오일 및 파라핀을 포함한다. 일실시예에서, 상기 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다. 일실시예에서, 인간 시체 피부를 사용하는 시험관 내(in vitro) 프란츠 확산 세포(FDC) 시스템에 의해 결정된 바와 같은 휘발성 실리콘 유체가 없는 제제와 비교하여, 조성물 조제 중의 휘발성 실리콘 유체의 농도는 약물 나노입자의 피부 침투를 향상시키는데 효과적인 양이다. 적합한 시험 관내 프란츠 (Franz) 확산 세포 시스템은 하기 실시예 9에 기재되어 있다. 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체는 5 내지 24% w/w 농도로 존재한다. 다른 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 농도는 5 내지 20% w/w이다. 다른 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체의 농도

는 5 내지 18% w/w이다. 또 다른 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체의 농도는 13% w/w이다. 다양한 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체의 농도는 5% w/w, 5.5% w/w, 6, 6.5% w/w, 7% w/w, 7.5% w/w, 8% w/w, 8.5% w/w, 9% w/w, 9.5% w/w, 10% w/w, 10.5% w/w, 11% w/w, 11.5% w/w, 12% w/w, 12.5% w/w, 13% w/w, 13.5% w/w, 14% w/w, 14.5% w/w, 15% w/w, 15.5% w/w, 16% w/w, 16.5% w/w, 17% w/w, 17.5% w/w, 18% w/w, 18.5% w/w, 19% w/w, 19.5% w/w, 20% w/w, 20.5% w/w, 21% w/w, 21.5% w/w, 22% w/w, 22.5% w/w, 23% w/w, 23.5% w/w, 또는 24% w/w일 수 있고, 또는 전체 조성물 중량 중 그로부터 유도될 수 있는 임의의 백분율 일 수 있다. 다양한 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다. 다른 일실시예에서, 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인(cyclopentasiloxan)이다. 일실시예에서, 소수성 조성물은 추가적인 침투 증진제를 포함하지 않는다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않는다. 또 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 계면활성제를 포함하지 않는다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 알코올 또는 $C_1 \sim C_5$ 지방족 알코올(aliphatic alcohols)을 포함하지 않거나, 또는 포함한다. 일실시예에서 상기 약물은 약수용성 약물이다. 다양한 일실시예에서, 상기 약물은 탁셀이고, 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 카바지탁셀일 수 있다. 일실시예에서, 상기 피부는 병든 피부이다. 다른 일실시예에서 병든 피부는 건선 피부이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 무수성이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 멸균(sterile)이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 비멸균이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 낮은 생물학적 부담(bioburden)을 갖는다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 반고체 조성물이다. 또 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 연고이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이고, 이는 SC4-14 스펀들 및 5rpm의 6R 챔버 및 2 분의 평형 시간을 갖는 소형 샘플 어댑터를 사용하여 브룩필드 RV(Brookfield RV) 점도계로 실온에서 측정시, 점도는 12,500 cps 내지 247,500 cps 또는 25,000 cps 내지 150,500 cps 이다. 소수성, 반고체성 조성물의 점도를 측정하기 위한 또 다른 방법은 헬리 패스가 장착된 헬리콥터 스텐드에서 브룩필드 RV 점도계를 사용하여, 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스펀들을 사용하여 점도를 측정하는 것이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이고, 상기 연고는 실온에서 45초 동안 10 RPM의 T-E 스펀들 하에서 브룩필드 RV 점도계로 측정시, 25,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 300,000 cps의 점도를 가진다.

[0316] 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 스프레이가 아니며, 분무될 수 없다. 다른 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 시험관 내 프란츠(Franz) 확산 세포 시스템에 의해 결정된 바와 같이 인간 시체 피부에 적용되거나, 조성물이 인간 시체 피부에 적용될 때 인간 시체 피부를 통해 침투하지 않거나, $0.01 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 미만이 인간 시체 피부를 통과한다(무시할 수 있는 양). 적합한 시험관 내 프란츠(Franz) 확산 세포 시스템은 하기 실시예 9에 기재되어 있다.

[0317] 본 발명의 또 다른 양태에서, 피부 내로 탁산 나노입자를 침투 강화시키는 방법이 개시되어 있으며, 이는 연속 소수성 담체, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 탁산 나노입자를 포함하는 소수성 조성물을 피부 표면에 적용(도포)하는 것을 포함한다. 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 비극성 및/또는 비휘발성이다. 다양한 일실시예에서 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다. 일실시예에서, 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 탄화수소를 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 페트롤락텀, 미네랄 오일 및 파라핀을 포함한다. 일실시예에서, 상기 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물 제제 내에서 상기 휘발성 실리콘 유체의 농도는 인간 시체 피부를 사용하는 시험관 내 프란츠(Franz) 확산 세포 시스템에 의해 결정된 바와 같은 휘발성 실리콘 유체가 없는 소수성 조성물 제제와 비교하여 탁산 나노 입자의 피부 침투를 향상시키는 데 효과적인 양이다. 적합한 시험관내 프란츠(Franz) 확산 세포 시스템은 하기 실시예 9에 기재되어 있다. 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체는 5 내지 24% w/w 농도로 존재한다. 다른 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 농도는 5 내지 20% w/w이다. 다른 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체의 농도는 5 내지 18% w/w이다. 또 다른 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체의 농도는 13% w/w이다. 다양한 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체의 농도는 5% w/w, 5.5% w/w, 6, 6.5% w/w, 7% w/w, 7.5% w/w, 8% w/w, 8.5% w/w, 9% w/w, 9.5% w/w, 10% w/w, 10.5% w/w, 11% w/w, 11.5% w/w, 12% w/w, 12.5% w/w, 13% w/w,

13.5% w/w, 14% w/w, 14.5% w/w, 15% w/w, 15.5% w/w, 16% w/w, 16.5% w/w, 17% w/w, 17.5% w/w, 18% w/w, 18.5% w/w, 19% w/w, 19.5% w/w, 또는 20% w/w일 수 있고, 또는 전체 조성물 중량 중 그로부터 유도될 수 있는 임의의 백분율 일 수 있다. 일실시예에서, 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다. 다른 일실시예에서, 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인(cyclopentasiloxan)이다. 일실시예에서, 소수성 조성물은 추가적인 침투 증진제를 포함하지 않는다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않는다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 계면활성제를 포함하지 않는다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 알코올 또는 $C_1 \sim C_5$ 지방족 알코올(aliphatic alcohols)을 포함하지 않거나, 또는 포함한다. 일실시예에서, 상기 피부는 병든 피부이다. 다른 일실시예에서 병든 피부는 건선 피부이다. 상기 소수성 조성물은 무수성이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 멸균(sterile)이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 비멸균이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 낮은 생물학적 부담(bioburden)을 갖는다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 반고체 조성물이다. 다른 일실시예에서, 상기 반고체 조성물은 연고이다. 일실시예에서 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이다. 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이고, 이는 SC4-14 스플린들 및 5rpm의 6R 챔버 및 2분의 평형 시간을 갖는 소형 샘플 어댑터를 사용하여 브룩필드 RV(Brookfield RV) 점도계로 실온에서 측정시, 점도는 12,500 cps 내지 247,500 cps 또는 25,000 cps 내지 150,500 cps 이다. 소수성, 반고체성 조성물의 점도를 측정하기 위한 또 다른 방법은 헬리 패스가 장착된 헬리콥터 스탠드에서 브룩필드 RV 점도계를 사용하여, 실온에서 45초 동안 10 RPM의 T-E 스플린들을 사용하여 점도를 측정하는 것이다.

[0318] 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이고, 상기 연고는 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스플린들 하에서 브룩필드 RV 점도계로 측정시, 25,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 300,000 cps의 점도를 가진다.

[0319] 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 스프레이가 아니며, 분무될 수 없다. 다른 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 시험관 내 프란츠(Franz) 확산 세포 시스템에 의해 결정된 바와 같이 인간 시체 피부에 적용되거나, 조성물이 인간 시체 피부에 적용될 때 인간 시체 피부를 통해 침투하지 않거나, $0.01 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 미만이 인간 시체 피부를 통과한다(무시할 수 있는 양). 적합한 시험관 내 프란츠(Franz) 확산 세포 시스템은 하기 실시예 9에 기재되어 있다.

III. 제형의 결정 성장 억제 방법(Methods for the Inhibition of Crystal Growth in Formulations)

[0320] 본 발명의 일 양태에서, 결정질 약물 나노입자의 성장을 억제하는 방법이 개시되어 있고, 이 방법은 소수성 담체에 약물 나노입자와 접촉시키는 방법(또는 단계)을 포함한다. 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 수용성이다. 다른 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 약수용성이다. 또 다른 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다. 다른 일실시예에서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자, 또는 카바지탁셀 나노입자이다. 일실시예에서, 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다. 다른 일실시예에서, 상기 조성물은 무수성이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 탄화수소를 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 탄화수소는 페트롤락텀, 미네랄 오일 또는 파라핀 왁스 또는 이들의 혼합물이다. 일실시예에서, 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다. 일실시예에서, 상기 조성물은 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체를 더 포함한다. 다른 일실시예에서 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다. 다른 일실시예에서, 상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인이다.

[0322] 본 발명의 다른 양태에서, 수용성 기재 담체에서 결정성 약수용성 약물 나노입자 분산액의 성장을 억제하는 방법이 개시되어 있으며, 상기 방법은 제조시 수용성 기재 담체에 폴록사미 407, 4차 암모늄 화합물, 또는 가교 결합된 아크릴산 중합체를 첨가하는 방법이다. 다양한 일실시예에서, 상기 4차 암모늄 화합물은 첨가제이며, 벤즈알코늄클로라이드 또는 벤제토늄클로라이드이다. 일실시예에서, 상기 가교 결합된 아크릴산 중합체는 첨가제이고, 카보머이다. 일실시예에서 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다. 다른 일실시예에서, 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다.

IV. 건선의 국소 치료(Topical Treatment of Psoriasis)

- [0324] 본 발명의 한 양태에서, 건선의 국소 치료 방법이 개시되어 있으며, 상기 방법은 연속 소수성 담체, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 복수의 약물 나노입자를 포함하는 소수성 조성물을 감염된 영역에 국소 투여하는 방법(단계)을 포함하고, 상기 약물 나노입자의 평균입자크기(개수)는 0.1 내지 1.5 마이크론 또는 0.01 내지 1.5 마이크론이고, 상기 약물 나노입자의 농도는 건선 상태의 치료적 개선을 제공하는데 효과적인 양이다. 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다. 다른 일실시예에서, 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다. 다른 일실시예에서, 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다. 다양한 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 비극성 및/또는 비휘발성이다. 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 탄화수소를 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 탄화수소는 페트롤락탄, 미네랄 오일 또는 파라핀왁스 또는 이들의 혼합물이다. 일실시예에서, 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다.
- [0325] 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체는 5 내지 24% w/w 농도로 존재한다. 다른 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 농도는 5 내지 20% w/w이다. 다른 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체의 농도는 5 내지 18% w/w이다. 또 다른 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체의 농도는 13% w/w이다. 일실시예에서, 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다. 다른 일실시예에서, 상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인이다. 다양한 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 추가적인 침투 증진제를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다른 일실시예에서 상기 소수성 조성물은 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 계면활성제를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 알코올 또는 C₁ ~ C₅의 지방족 알코올을 포함하지 않거나, 또는 포함한다.
- [0326] 탁산 나노입자의 농도는 건선 상태의 치료적 개선을 제공하기 위한 효과적인 양이다. 이 개선은 건선 영역 및 심각도 지수(PASI) 점수의 개선으로 나타낼 수 있다. 상기 탁산 나노 입자의 농도는 0.05 내지 10% w/w 일 수 있고, 또는 상기 탁산 나노입자의 농도는 0.05 내지 5% w/w 일 수 있거나, 또는 상기 탁산 나노입자의 농도는 0.1 내지 5% w/w 일 수 있고, 또는 상기 탁산 나노입자의 농도는 0.05% w/w, 0.1% w/w, 0.15% w/w, 0.2% w/w, 0.25% w/w, 0.3% w/w, 0.4% w/w, 0.5% w/w, 0.6% w/w, 0.7% w/w, 0.75% w/w, 0.8% w/w, 0.9% w/w, 1.0% w/w, 1.1% w/w, 1.2% w/w, 1.25% w/w, 1.3% w/w, 1.4% w/w, 1.5% w/w, 1.6% w/w, 1.7% w/w, 1.75% w/w, 1.8% w/w, 1.9% w/w, 2.0% w/w, 2.1% w/w, 2.2% w/w, 2.25% w/w, 2.3% w/w, 2.4% w/w, 2.5% w/w, 2.6% w/w, 2.7% w/w, 2.75% w/w, 2.8% w/w, 2.9% w/w, 3.0% w/w, 3.1% w/w, 3.2% w/w, 3.25% w/w, 3.3% w/w, 3.4% w/w, 3.5% w/w, 3.6% w/w, 3.7% w/w, 3.75% w/w, 3.8% w/w, 3.9% w/w, 4.0% w/w, 4.1% w/w, 4.2% w/w, 4.25% w/w, 4.3% w/w, 4.4% w/w, 4.5% w/w, 4.6% w/w, 4.7% w/w, 4.75% w/w, 4.9% w/w, 5% w/w, 6% w/w, 7% w/w, 8% w/w, 9% w/w, 또는 10% w/w이거나, 또는 총 조성물 중량 중 그 중에서 유도할 수 있는 임의의 백분율이다. 일실시예에서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자 또는 카바지탁셀 나노입자이다. 다른 일실시예에서, 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다. 일실시예에서, 상기 탁산 나노입자 농도는 약 0.05 내지 3% w/w, 또는 약 0.05 내지 약 0.2% w/w, 또는 약 0.05 내지 약 0.15% w/w, 또는 약 0.1 내지 약 2% w/w, 또는 약 0.1 내지 약 0.2% w/w, 또는 약 0.15 내지 약 2% w/w, 또는 약 0.15 내지 약 0.2% w/w이다. 다른 일실시예에서, 상기 파클리탁셀 나노입자의 농도는 1% w/w의 80 ~ 120% (즉, 0.8 ~ 1.2% w/w)이고, 또는 0.05% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.1% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.15% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.2% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.25% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.3% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.35% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.4% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.45% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.5% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.55% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.6% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.65% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.7% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.75% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.8% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.85% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.90% w/w의 80 ~ 120%, 또는 0.95% w/w의 80 ~ 120%, 또는 1.5% w/w의 80 ~ 120%, 또는 2% w/w의 80 ~ 120%, 또는 2.5% w/w의 80 ~ 120%이다.
- [0327] 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 멸균(sterile)이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 비멸균이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 낮은 생물학적 부담(bioburden)을 갖는다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 무수성이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 반고체 조성물이다. 다른 일실시예에서, 상기 반고체 조성물은 연고이다. 또 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이고, 이는 SC4-14 스피드 및 5rpm의 6R 챔버 및 2분의 평형 시간을 갖는 소형 샘플 어댑터를 사용하여 브룩필드 RV(Brookfield RV) 점도계로 실온에서 측정시, 점도는 12,500 cps 내지 247,500 cps 또는 25,000 cps 내지 150,500 cps 이다. 소수성, 반고체성 조성물의 점도를 측정하기 위한 또 다른 방법은 헬리 패스가 장착된 헬리콥터 스텐드에서 브룩필드 RV 점도계를 사용하여, 실온에서 45초 동안 10 RPM의 T-E 스피드를 사용하여 점도를 측정하는 것이다.
- [0328] 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이고, 상기 연고는 실온에서 45 초 동안 10

RPM의 T-E 스픈들 하에서 브룩필드 RV 점도계로 측정시, 25,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 25,00 cps 내지 400,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 300,000 cps의 점도를 가진다.

[0329] 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 스프레이가 아니며, 분무될 수 없다.

V. 각질 조직(Keratinous Tissue)

[0331] 일 양태에서, 본 발명은 손톱, 네일 베드(nail bed) 및 모발을 포함하는 각질 조직으로 약물 나노입자를 전달하기 위한 조성물에 관한 것이다. 다른 양태로서, 본 발명은 각질 조직의 질병 및 상태의 국소 치료를 위한 조성물에 관한 것이다.

[0332] 손톱, 네일 베드 및 모발을 포함한 각질 조직은 곰팡이 감염을 비롯한 다양한 질병 및 상태에 민감하다. 각질 조직의 질환 및 상태는 비제안적인 예로, 손톱 건선, 손(발)톱염(onychia), 손(발)톱내성(onychocryptosis), 손(발)톱이영양증(onychodystrophy), 손(발)톱굽음증(onychogryposis), 조갑박리증(onycholysis), 손(발)톱탈락증(onychomadesis), 손(발)톱진균증(onychomycosis), 오니코포시스(onychophosis), 오니콥토시스(onychoptosis), 조갑종렬증(onychorrhesis), 손톱 주위염(paronychia), 코일로니키아(coilonychias), 손톱밀혈증(subungual hematoma), 오니코매트리코마(onychomatricoma), 제엽염(laminitis), 손톱 천포창(nail pemphigus), 에레트로니키아(erythronychia), 흑조증(melanonychia), 및 피부사상균증(dermatophytosis)를 포함한다.

[0333] 소수성 조성물을 포함하는 본 발명의 조성물은 각질 조직에 대한 약물 나노입자의 국소 전달 및 각질 조직의 질환 및 상태의 치료에 유용하다. 일실시예에서, 소수성 조성물은 연속 소수성 담체, 5~24% w/w의 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 약물 나노입자를 포함한다. 다양한 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 비극성 및/또는 비휘발성이다. 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 탄화수소이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 페트롤락텀, 미네랄 오일, 및 파라핀이다. 일실시예에서, 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다.

[0334] 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 추가적인 침투 증진제를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다른 일실시예에서 상기 소수성 조성물은 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 알코올 또는 C₁ 내지 C₅의 지방족 알코올을 포함하지 않거나, 또는 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 계면활성제를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다양한 일실시예에서, 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다. 다른 일실시예에서, 상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인이다.

[0335] 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 멸균(sterile)이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 비멸균이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 낮은 생물학적 부담(bioburden)을 갖는다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 무수성이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 반고체 조성물이다. 또 다른 일실시예에서, 상기 반고체 조성물은 연고이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이고, 이는 SC4-14 스픈들 및 5rpm의 6R 챔버 및 2분의 평형 시간을 갖는 소형 샘플 어댑터를 사용하여 브룩필드 RV(Brookfield RV) 점도계로 실온에서 측정시, 점도는 12,500 cps 내지 247,500 cps 또는 25,000 cps 내지 150,500 cps이다. 소수성, 반고체성 조성물의 점도를 측정하기 위한 또 다른 방법은 헬리 패스가 장착된 헬리콥터 스탠드에서 브룩필드 RV 점도계를 사용하여, 실온에서 45초 동안 10 RPM의 T-E 스픈들을 사용하여 점도를 측정하는 것이다. 소수성, 반고체성 조성물의 점도를 측정하기 위한 또 다른 방법은 헬리 패스가 장착된 헬리콥터 스탠드에서 브룩필드 RV 점도계를 사용하여, 실온에서 45초 동안 10 RPM의 T-E 스픈들을 사용하여 점도를 측정하는 것이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이고, 상기 연고는 실온에서 45초 동안 10 RPM의 T-E 스픈들 하에서 브룩필드 RV 점도계로 측정시, 25,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 25,00 cps 내지 400,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 300,000 cps의 점도를 가진다.

- [0336] 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 스프레이가 아니며, 분무되지 않는다.
- [0337] 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 농도는 5 내지 20% w/w이다. 다른 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체의 농도는 5 내지 18% w/w이다. 또 다른 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체의 농도는 13% w/w이다. 다양한 일실시예에서, 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체의 농도는 5% w/w, 5.5% w/w, 6, 6.5% w/w, 7% w/w, 7.5% w/w, 8% w/w, 8.5% w/w, 9% w/w, 9.5% w/w, 10% w/w, 10.5% w/w, 11% w/w, 11.5% w/w, 12% w/w, 12.5% w/w, 13% w/w, 13.5% w/w, 14% w/w, 14.5% w/w, 15% w/w, 15.5% w/w, 16% w/w, 16.5% w/w, 17% w/w, 17.5% w/w, 18% w/w, 18.5% w/w, 19% w/w, 19.5% w/w, 20% w/w, 20.5% w/w, 21% w/w, 21.5% w/w, 22% w/w, 22.5% w/w, 23% w/w, 23.5% w/w, 또는 24% w/w 일 수 있고, 또는 전체 조성물 중량 중 그로부터 유도될 수 있는 임의의 백분율 일 수 있다.
- [0338] 일실시예에서, 조성물 내 소수성 담체의 농도는 총 조성물 중량 중 10% w/w를 초과한다. 일실시예에서, 조성물 내 상기 소수성 담체의 농도는 총 조성물 중량 중 15% w/w 초과, 20% w/w 초과, 25% w/w 초과, 30% w/w 초과 또는 35% w/w 초과, 또는 40% w/w 초과이거나, 또는 45% w/w 초과, 50% w/w 초과, 또는 55% w/w 초과, 또는 60% w/w 초과, 또는 65% w/w 초과, 또는 70% w/w 초과, 또는 75% w/w 초과, 또는 80% w/w 초과, 또는 초과 82% w/w 이상 또는 85% w/w 초과, 또는 87% w/w 초과, 또는 90% w/w를 초과한다. 다른 일실시예에서, 조성물 중 소수성 담체의 농도는 총 조성물 중량의 10% w/w 내지 95% w/w이다. 다른 일실시예에서, 조성물 중의 소수성 담체의 농도는 총 중량 중 11% w/w 내지 95% w/w, 또는 12% w/w 내지 95% w/w, 또는 13% w/w 내지 95% w/w, 또는 14% w/w 내지 95% w/w, 또는 15% w/w 내지 95% w/w, 또는 16% w/w 내지 95% w/w, 또는 17% w/w 내지 95% w/w, 또는 18% w/w 내지 95% w/w, 또는 19% w/w 내지 95% w/w, 또는 20% w/w 내지 95% w/w이다.
- [0339] 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자이다. 일실시예에서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자, 도세탁셀 나노입자, 또는 카바지탁셀 나노입니다. 다른 일실시예에서, 상기 탁산 나노입자는 파클리탁셀 나노입자이다. 다른 일실시예에서, 상기 탁산 나노 입자의 농도는 0.05 내지 10% w/w 일 수 있고, 또는 상기 탁산 나노입자의 농도는 0.05 내지 5% w/w 일 수 있고, 또는 상기 탁산 나노입자의 농도는 0.05% w/w, 0.1% w/w, 0.15% w/w, 0.2% w/w, 0.25% w/w, 0.3% w/w, 0.4% w/w, 0.5% w/w, 0.6% w/w, 0.7% w/w, 0.75% w/w, 0.8% w/w, 0.9% w/w, 1.0% w/w, 1.1% w/w, 1.2% w/w, 1.25% w/w, 1.3% w/w, 1.4% w/w, 1.5% w/w, 1.6% w/w, 1.7% w/w, 1.75% w/w, 1.8% w/w, 1.9% w/w, 2.0% w/w, 2.1% w/w, 2.2% w/w, 2.25% w/w, 2.3% w/w, 2.4% w/w, 2.5% w/w, 2.6% w/w, 2.7% w/w, 2.75% w/w, 2.8% w/w, 2.9% w/w, 3.0% w/w, 3.1% w/w, 3.2% w/w, 3.25% w/w, 3.3% w/w, 3.4% w/w, 3.5% w/w, 3.6% w/w, 3.7% w/w, 3.75% w/w, 3.8% w/w, 3.9% w/w, 4.0% w/w, 4.1% w/w, 4.2% w/w, 4.25% w/w, 4.3% w/w, 4.4% w/w, 4.5% w/w, 4.6% w/w, 4.7% w/w, 4.75% w/w, 4.9% w/w, 5% w/w, 6% w/w, 7% w/w, 8% w/w, 9% w/w, 또는 10% w/w이나, 또는 총 조성물 중량 중 그 중에서 유도할 수 있는 임의의 백분율이다.
- [0340] 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 항진균제 나노입자이다. 손톱, 네일베드 및 모발과 같은 각질 조직의 치료에 적합한 항진균제(antifungal agents)는 아졸계 항진균제는 이미다졸, 트리아졸 및 티아졸과 같은 아졸계 항진균제; 폴리엔(polyene) 항진균제; 알릴아민 항진균제; 에치노칸딘(echinocandin) 항진균제; 벤조익산, 시클로피록스(ciclopirox), 플루시토신(flucytosine), 그리세오플빈(griseofulvin), 할로프로진(halopropin), 톨나프테이트(tolnaftate), 운데시렌산(undecylenic acid), 크리스탈바이올렛(crystal violet) 및 페루발산(balsam of peru);이다. 폴리엔 항진균제의 비제한적인 예로는, 앰포테리신B(amphotericin B), 칸디시딘(candidin), 필리핀(filipin), 하마이신(hamycin), 나타마이신(natamycin), 나이스타틴(nystatin), 및 리모시딘(rimocidin)을 포함한다. 이미다졸의 비제한적인 예로는, 비포나졸(bifonazole), 부토콘아졸(butoconazole), 클로트림아졸(clotrimazole), 에콘아졸(econazole), 펜티콘아졸(fenticonazole), 이소콘아졸(isoconazole), 케토콘아졸(ketoconazole), 룰리콘아졸(luliconazole), 미콘아졸(miconazole), 오코콘아졸(omoconazole), 옥시콘아졸(oxiconazole), 세타콘아졸(sertaconazole), 술콘아졸(sulconazole), 및 티오콘아졸(tioconazole)을 포함한다. 트리아졸의 비제한적인 예로는, 알바콘아졸(albaconazole), 에피나콘아졸(efinaconazole), 에폭시콘아졸(epoxiconazole), 플루콘아졸(fluconazole), 이사부콘아졸(isavuconazole), 이트라콘아졸(itraconazole), 포사콘아졸(posaconazole), 프로피콘아졸(propiconazole), 라부콘아졸(ravuconazole), 터콘아졸(terconazole), 및 보리콘아졸(voriconazole)을 포함한다. 티아졸의 비제한적인 예로는, 아바芬진(abafungin)이다. 알리아민 항진균제이 비제한적이 예로는, 아모로핀(amorolfin), 부테나핀(butenafine), 나프티핀(naftifine), 및 터비나핀(terbinafine)을 포함한다. 에치노칸딘(echinocandin) 항진균제의 비제한적이 예로는, 아니둘라芬진(anidulafungin), 카스포芬진(caspofungin), 및 미카芬진(micafungin)을 포함한다. 다른 적합한 항진균제는 미국 특허 제7,214,506호에 개시된 항곰팡이 화합물을 포함하며, 이는 본 특허에 참고로 인용된다.

[0341]

본 발명의 일 양태에서, 약물 나노입자를 각질 조직으로 국소 전달하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 소수성 담체, 5~24% w/w의 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 복수의 약물 나노 입자를 포함하는 소수성 조성물을 각질 조직에 국소 투여하는 방법(단계) 포함한다. 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 비극성 및/또는 비휘발성이다. 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 탄화수소이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 페트롤락텀, 미네랄 오일, 및 파라핀이다. 일실시예에서, 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 추가적인 침투 증진제를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다른 일실시예에서 상기 소수성 조성물은 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 알코올 또는 C_1 내지 C_5 의 지방족 알코올을 포함하지 않거나, 또는 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 계면활성제를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다양한 일실시예에서, 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다. 다른 일실시예에서, 상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 멸균(sterile)이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 비멸균이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 낮은 생물학적 부담(bioburden)을 갖는다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 무수성이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 반고체 조성물이다. 또 다른 일실시예에서, 상기 반고체 조성물은 연고이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이고, 이는 SC4-14 스피드 및 5rpm의 6R 챔버 및 2분의 평형 시간을 갖는 소형 샘플 어댑터를 사용하여 브룩필드 RV(Brookfield RV) 점도계로 실온에서 측정시, 점도는 12,500 cps 내지 247,500 cps 또는 25,000 cps 내지 150,500 cps이다. 소수성, 반고체성 조성물의 점도를 측정하기 위한 또 다른 방법은 헬리 패스가 장착된 헬리콥터 스템드에서 브룩필드 RV 점도계를 사용하여, 실온에서 45초 동안 10 RPM의 T-E 스피드들을 사용하여 점도를 측정하는 것이다. 일실시예에서, 상기 연고는 실온에서 45초 동안 10 RPM의 T-E 스피드 하에서 브룩필드 RV 점도계로 측정시, 25,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 300,000 cps의 점도를 가진다.

[0342]

일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 스프레이가 아니며, 분무되지 않는다. 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자 또는 항진균제의 나노입자이다. 일실시예에서, 상기 각질 조직은 손톱, 네일베드(nail bed) 및/또는 모발이다. 일실시예에서, 상기 각질 조직의 질환 또는 상태는 손발톱의 진균증 또는 건선이다.

[0343]

본 발명의 일 양태에서, 약물 나노입자를 각질 조직으로 국소 전달하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 소수성 담체, 5~24% w/w의 하나 이상의 휘발성 실리콘 유체 및 복수의 약물 나노 입자를 포함하는 소수성 조성물을 각질 조직에 국소 투여하는 방법(단계) 포함하며, 상기 약물 나노입자의 농도는 질환 또는 상태의 치료적 개선을 제공하는데 효과적인 농도이다. 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 비극성 및/또는 비휘발성이다. 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 탄화수소이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 담체는 페트롤락텀, 미네랄 오일, 및 파라핀이다. 일실시예에서, 미네랄 오일은 중질 미네랄 오일이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 추가적인 침투 증진제를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다른 일실시예에서 상기 소수성 조성물은 추가적인 휘발성 용매를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 알코올 또는 C_1 내지 C_5 의 지방족 알코올을 포함하지 않거나, 또는 포함한다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 계면활성제를 포함하지 않거나 또는 포함한다. 다양한 일실시예에서, 상기 휘발성 실리콘 유체는 사이클로메티콘이다. 다른 일실시예에서, 상기 사이클로메티콘은 사이클로펜타실록세인이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 멸균(sterile)이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 비멸균이다. 다른 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 낮은 생물학적 부담(bioburden)을 갖는다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 무수성이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 반고체 조성물이다. 또 다른 일실시예에서, 상기 반고체 조성물은 연고이다. 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 연고를 포함하는 반고체 조성물이고, 이는 SC4-14 스피드 및 5rpm의 6R 챔버 및 2분의 평형 시간을 갖는 소형 샘플 어댑터를 사용하여 브룩필드 RV(Brookfield RV) 점도계로 실온에서 측정시, 점도는 12,500 cps 내지 247,500 cps 또는 25,000 cps 내지 150,500 cps이다. 소수성, 반고체성 조성물의 점도를 측정하기 위한 또 다른 방법은 헬리패스가 장착된 헬리콥터 스템드에서 브룩필드 RV 점도계를 사용하여, 실온에서 45초 동안 10 RPM의 T-E 스피드들을 사용하여 점도를 측정하는 것이다. 일실시예에서, 상기 연고는 실온에서 45초 동안 10 RPM의 T-E 스피드 하에서 브룩필드 RV 점도계로 측정시, 25,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 25,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 350,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 300,000 cps의 점도를 가진다.

cps 내지 500,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 50,000 cps 내지 300,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 500,000 cps, 또는 75,000 cps 내지 400,000 cps, 또는 100,000 cps 내지 300,000 cps의 점도를 가진다.

[0344] 일실시예에서, 상기 소수성 조성물은 스프레이가 아니며 분무될 수 없다. 일실시예에서, 상기 약물 나노입자는 탁산 나노입자 또는 항진균제의 나노입자이다. 일실시예에서, 상기 각질 조직은 손톱, 네일베드(nail bed), 및/또는 모발이다. 일실시예에서, 상기 각질 조직의 질환 또는 상태는 손발톱의 진균증 또는 건선이다.

[실시예]

[0346] 본 발명은 특정 실시예에 의해 보다 상세히 설명한다. 하기 실시예는 단지 예시적인 목적을 위해 제공되는 것이며, 본 발명을 어떤 방식으로든 제한하고자 하는 것은 아니다. 당업자는 다양한 비제한적인 파라미터로 쉽게 인식할 것이며, 이는 본질적으로 동일한 결과를 도출하도록 변경 또는 수정할 수 있다.

[실시예 1 - 다양한 용매에 파클리탁셀의 용해]

[0348] 파클리탁셀의 용해도는 하기 방법에 의해 다양한 용매에서 측정하였다:

[0349] 각 용매에 대해, 약 2g의 용매를 투명 유리병(glass vial)에 청량했다.

[0350] 대략 파클리탁셀 0.1g을 각 병에 첨가했다.

[0351] 각 병은 실온에서 2시간 동안 교반기상의 교반바(stir bar)와 혼합하였다.

[0352] 각 병을 1~2 시간마다 점검하여, 용액이 투명하게 되었는지를 확인하였다. 투명해진 경우, 약 0.1 g의 파클리탁셀을 병에 첨가하고 혼합을 계속했다.

[0353] 단계 "d"를 각 병에 대해 총 48 시간 동안 계속 하였다.

[0354] 각 병의 용액을 HPLC 방법을 사용하여 파클리탁셀 농도를 측정하였고, 상기 HPLC법은 "HPLC에 의한 탁솔 분석"(2002)의 파클리탁셀용 Agilent Technical Application 노트 기반으로 하였으며, 그리고, 204 nm가 아닌 227 nm 검출 파장을 사용하도록 수정했다(227 nm 파장은 USP 파클리탁셀 모노 그래프에서 사용되며, 낮은 파장에서 볼 때 용매 효과를 감소시킴).

[0355] 용해도 수치는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

용매	파클리탁셀 용해도 (RT)
헥실렌 글리콜(Hexylene Glycol)	4.07% w/w
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (Diethylene Glycol Monoethyl Ether, NF(TRANSCUTOL P))	33.10% w/w
프로필렌 카보네이트(Propylene Carbonate)	4.74% w/w
초 정제 올레산(Super Refined Oleic Acid, NF)	0.041% w/w
초 정제 올레일 알코올 (Super Refined Oleyl Alcohol, NF)	0.38% w/w
디이소프로필 아디페이트 (Diisopropyl Adipate (CERAPHYL 230))	3.51% w/w
중쇄 트리글리세라이드 (Medium Chain Triglycerides, NF)	0.32% w/w
프로필렌글리콜(Propylene Glycol, USP)	0.88% w/w
폴리에틸렌글리콜 400(Polyethylene Glycol 400, NF)	22.30% w/w
벤질알코올(Benzyl Alcohol, NF)	17.02% w/w
이소프로필 미리스테이트(Isopropyl Myristate, NF)	0.048% w/w
미네랄 오일(Mineral Oil, USP (중질))	0.3 ppm
디메틸 이소소바이드(Dimethyl Isosorbide)	38.22% w/w
정제수(Purified Water, USP)	<0.05 ppm

[0357]

실시예 2 - 다양한 물질 및 물질 용액에서의 파클리탁셀 나노 입자 결정 관측

[0358]

파클리탁셀 나노입자는 다양한 물질 및 물질의 수용액에 분산시켰고, 결정 성장을 관찰하였다. 그 결과를 표 2에 나타낸다.

표 2

물질	농도	광학 현미경으로 육안 관찰 - 바늘 형태의 결정이 관찰여부
수용성 기재 담체		
정제수	100%	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$, @ 5일, RT & 60°C
폴리소르베이트 80	0.5% (in water)	관찰됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 22일, RT & 60°C
PEG 400	10% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$ @ 22일, RT & 60°C
벤즈알코늄클로라이드(50%)	2% (in water)	관찰 안됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 7일 & 21 일, RT
마그네슘나이트레이트	5% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$ @ 3일, RT
만니톨	5% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$, @ 7일, RT
소르비톨	5% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$, @ 7일, RT
포비돈(Povidone)	1% (in water)	관찰됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 7일 & 21일, RT
레시틴(Lecithin)	1% (in water)	관찰됨, $> 10\mu\text{m}$, @ 24시간, RT
소디움 라우릴 설페이트	2% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$, @ 7일, RT
암모늄 라우릴 설페이트	2% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$ @ 3일, RT
암모늄 설페이트	0.1 - 0.2% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$, @ 7일, RT
소디움 포스페이트 모노베이식(monobasic)	0.75% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$, @ 7일, RT
징크 아세테이트	1.2% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$, @ 7일, RT
프롤린(Proline)	3% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$, @ 7일, RT
하이드록시에틸 셀룰로오즈	1% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$, @ 7일, RT
CARBOPOL ULTREZ 10 (중화제로서 수산화암모늄 사용)	0.5% (in water)	관찰 안됨, $< 5\mu\text{m}$, @ 8일 & 21일, RT
하이드록시 프로필 메틸셀룰로오즈	1% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$ @ 3일, RT
살린(Saline)	0.9% NaCl (in water)	관찰됨, $> 10\mu\text{m}$, @ 7일, RT & 60°C
폴리소베이트 (Polysorbate 80)	0.5% (in Saline)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$ @ 7일, RT & 60°C
폴록사머 407	2% (in water)	관찰 안됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 5 & 7일, RT
폴록사머 188	2% (in water)	관찰됨, $> 5\mu\text{m}$ @ 1일, RT
캐스터 오일로 수소화된 폴리옥실 40 (KOLLIPHOR RH40)	1% (in water)	관찰됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 6일, RT
비타민 E TPGS	0.5% (in water)	관찰됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 6일, RT
소수성 담체(Hydrophobic Carriers)		
미네랄 오일 USP(중질, heavy)	100%	관찰 안됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 3일, RT & 40°C
연질 미네랄 오일(Light Mineal Oil NF)	100%	관찰 안됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 3일, RT & 40°C
FOMBLIN HC04	100%	관찰 안됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 4, 7 & 13 days, RT
ST-사이클로메티콘5 NF	100%	관찰 안됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 24 시간 & 13일, RT
디메티콘, 1000 cSt	100%	관찰 안됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 24 시간 & 6일, RT
캐스터 오일	100%	관찰 안됨, $< 5\mu\text{m}$ @ 24 시간 & 9일, RT

[0360]

파클리탁셀 나노입자 결정은 소수성 담체에서 성장하지 않았다. 또한, 나노입자는 벤즈알코늄클로라이드, CARBOPOL ULTREZ 10 또는 폴록사머 407 수용액에서 성장하지 않았다

[0361]

실시예 3 - 파클리탁셀 나노입자의 입자크기, SSA 및 결보기 밀도 분석

[0362]

표 3 및 표 16 ~ 19에 열거된 화학식에 사용된 파클리탁셀 나노입자 로트(lots)의 입자 크기를 ACCUSIZER 780을 사용하여 하기 입자크기 방법으로 분석하였다.

[0363]

기기 조건 : 최대 농도:9000 입자/mL, 용기 횟수(No. containers):1, 센서 범위:합계, 하한 검출 한계:0.5 μm , 유속:30 mL/min, 분석 횟수(No. Analysis pulls):4, 분석 간격 시간(Time between pulls):1초, 분석 부피(pull

volume) : 10 mL, 용기 부피(Tare Volume):1 mL, 프라임 볼륨(Prime volume):1 mL, 인클루드 퍼스트 풀(Include First Pull):선택 안함.

[0364] 샘플 준비 : 깨끗한 20mL 유리병에 파클리탁셀 나노입자 API의 국자를 배치하고, API를 젖히기(wet) 위해 여과(0.22 μm)된 0.1% w/w SDS 용액을 약 3 mL를 추가한 다음, 유리병의 나머지 부분을 SDS 용액으로 채웠다. 그리고 나서, 5 ~ 10 분 동안 볼 텍싱하고 수욕조에서 1 분 동안 초음파 처리하였다.

[0365] 방법 : 여과(0.22 μm)된 0.1% w/w SDS 용액으로 플라스틱 병을 채우고 배경을 분석했다. 교반시키면서, 0.1% w/w SDS 용액의 병에 작은 양의 파클리탁셀 나노입자 샘플 혼탁액을 100 μL 미만으로 피펫팅(pipetted)하고; ACCUSIZER 주입 투브를 병에 넣고, 기기를 통해 시료를 통과시켰다. 필요에 따라 더 많은 SDS 용액 또는 파클리탁셀 시료 혼탁액을 첨가하여, 원하는 실행 농도(run concentration)인 6000 ~ 8000 입자 개수에 도달하게 하였다.

[0366] 입자 크기 결과 (가중치가 있는 차등 분포를 기반으로 함) : 표 3에 나와 있는 제제에 사용된 파클리탁셀 나노입자 로트(lot) : 평균 : 0.861 μm , 모드(mode) : 0.572 μm , 중간값(Median) : 0.710 μm . 표 16 ~ 19에 열거된 공식에 사용된 파클리탁셀 나노입자 로트: 평균:0.83 μm .

[0367] 표 3 및 표 16~19에 열거된 제제에 사용된 파클리탁셀 나노입자 로트의 비표면적(SSA)을 위에서 설명한 BET(Brunauer-Emmett-Teller) 등온선 방법으로 분석하였다. 표 3에 열거된 제제에 사용된 파클리탁셀 나노입자 로트는 41.24 m^2/g 의 SSA를 가졌다. 표 16 ~ 표 19에 열거된 약물 제제에 사용된 파클리탁셀 나노입자 로트는 SSA가 26.72 m^2/g 이었다.

[0368] 표 3에 기재된 제제에서 사용된 파클리탁셀 나노입자 로트의 곁보기밀도(bulk density, not-tapped)는 0.05 g/cm^3 이었다. 표 16 ~ 19에 기재된 제제에서 사용된 파클리탁셀 나노입자 로트의 곁보기 밀도(bulk density, not-tapped)는 0.09 g/cm^3 이었다.

실시예 4 - 소수성 담체를 포함한 파클리탁셀 나노 입자의 무수 소수성 조성물

[0369] 소수성 담체를 포함한 파클리탁셀 나노입자의 무수 소수성 조성을 표 3에 나타내었다.

표 3

성분(% w/w)	제제 번호(formula number)												
	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	A	B	C
파클리탁셀 나노입자	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	-	-	-	-	-	-	-	-	-
미네랄 오일 USP	10.0	-	5.0	-	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	-
ST-사이클로메티콘5 NF(다우 코닝)	-	5.0	13.0	-	13.0	13.0	13.0	13.0	18.0	15.0	qs ad 100	qs ad 100	qs ad 100
올레일 알코올	-	5.0	-	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-	5.0
이소프로필 미리스테 이트 NF	-	5.0	-	-	-	-	5.0	1.0	-	3.0	-	35	5.0
디메티콘	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.0	5.0	5.0
흡실리카	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.5	5.5	2.8
세토스테아릴알코올 NF	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-
파라핀 왁스 NF	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	-	-	-
화이트 페트롤락텀USP (Spectrum)	qs ad 100	qs ad 100	qs ad 100	qs ad 100	qs ad 100	qs ad 100	qs ad 100	qs ad 100	qs ad 100	qs ad 100	-	-	-

표 4

구분	분석 (타겟의 %)						외관			
	T=0	1개월	2 개월	3 개월	T=0	1 개월	2 개월	3 개월		
제제										

F4	95.3	99.6	100.3	99.5	미색연고 (Off-white ointment)	미색에서 노란색 연고 (Off-white to yellow ointment)	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고
F5	98.2	101.7	101.0	100.9	미색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고
F6	97.2	100.5	97.9	98.4	미색연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고
F6 ^{**}	98.0	98.5	100.2	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP
F8	107.6	100.5	101.1	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP
F9	95.6	98.3	101.2	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP
F10	98.6	103.8	101.2	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP
F11	99.8	99.8	100.9	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP
F12	98.7	98.3	99.1	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP
F13	96.5	93.9	96.0	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP

[0373] ** repeat batch

표 5

구분	분석 (타겟의 %)				외관			
	제재	T=0	1 개월	2 개월	3 개월	T=0	1 개월	2 개월
F4	95.3	99.4	100.1	99.7	미색연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고
F5	98.2	103.2	101.3	99.2	미색연고	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고
F6	97.2	102.1	98.0	95.0	미색연고	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고
F6 ^{**}	98.0	98.7	102.0	NP	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP

F8	107.6	99.9	103.0	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP
F9	95.6	101.4	101.9	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP
F10	98.6	100.9	102.9	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP
F11	99.8	99.8	99.1	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP
F12	98.7	99.8	99.5	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP
F13	96.5	95.6	96.5	NP	미색에서노란색 연고	미색에서 노란색 연고	미색에서 노란색 연고	NP

[0375] ** repeat batch

표 6

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

[0377] 실시예 6 - 소수성 담체를 포함한 무수 조성물에서의 파클리탁셀 나노입자의 입도분석

[0378] ACCUSIZER 모델 770 / 770A를 사용한 입도분석 방법

기기조건(Instrument parameters): 센서:LE 0.5 μm ~ 400 μm , 센서 범위 : 합산(summation), 하한 검출 한계:0.5 μm , 수집 시간:60 초, 채널 수:128, Vessel Fluid Vol:100 mL, 유속:60 mL/min, 최대 동시성(Max Coincidence):8000 입자/mL, Sample Vessel: Accusizer Vessel, 샘플 계산:없음, 전압 검출기:10 V 이상, 입자 농도 계산:No, 농도 범위:5000 ~ 8000 입자/mL, 자동 데이터 저장:선택됨, Subtract Background:yes, 자동 순환 횟수:1.

샘플 준비 : 유리 섬광병(glass scintillation vials)에 시료 제제의 분량을 첨가하였다. 약수저(spatula)을 사용하여 병의 내벽을 따라 샘플을 칠했다. 병에 ISOPAR-G™(C10~11 이소파라핀) 용액에 2% 레시틴 약 20 mL를 첨가한 후, 1 분 동안 유리병을 초음파 처리하였다. 샘플이 용액에 적절히 분산되어 있는지 확인한다.

방법 : ISOPAR-G 용액에 여과된(0.22 μ) 2% 레시틴을 샘플 용기에 채우고 배경을 분석했다. 피펫을 사용하여 준비된 샘플의 일부를 교반하면서 용기로 옮겼다. 5000~8000 입자/mL 사이의 일치 수준을 제공하기 위해 필요에 따라 시료를 희석하거나 첨가했다. 기기를 통해 분석을 시작하고 분석을 위한 일치 수준이 5000 ~ 8000 입자/mL임을 확인했다.

[0382] 입도 분석 결과를 하기 표 7(25°C에서 입자크기 안정성) 및 표 8(30°C에서 입자크기 안정성)에 나타내었다.

표 7

구분	평균입자크기, μm (개수, number)				
제재	초기	1개월	3개월	6개월	12개월

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

[0384]

** repeat batch

표 8

[0385]

구분 제재	평균입자크기, μm (개수, number)				
	초기	1개월	3개월	6개월	12개월
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

[0386]

** repeat batch

[0387]

상기 데이터에서 알 수 있듯이 샘플 F4 ~ F6의 파클리탁셀 나노 입자는 실온 (25°C) 및 30°C에서 1 개월 저장시 초기 평균 입자 크기의 20% 이상 성장하지 않았다. 샘플 F6의 파클리탁셀 나노입자의 입자크기는 실온(25°C) 및 30°C에서 6 개월 및 12 개월 동안 저장 하였을 때, 초기 평균 입자 크기의 20% 보다 커지지 않았다. 시료 F6** (F6와 동일한 화학식을 갖는 반복 배치) 및 F8~F13의 파클리탁셀 나노입자의 입자크기는 실온(25°C) 및 30°C에서 3개월 동안 저장될 때 초기 평균 입자 크기의 20% 보다 크게 성장하지 않았다.

[0388]

실시예 7 - 파클리탁셀 나노입자의 수용성 기재 조성물

[0389]

파클리탁셀 나노입자의 수용성 기재 조성물은 하기 표 9에 나타내었다.

표 9

[0390]

성분 (% w/w)	제재 번호							
	F1	F2	F3	D	E	F	G	H
파클리탁셀 나노입자	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
글리세린	10.0	10.0	10.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
폴리소베이트 80	1.0	1.0	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
폴록사머407	2.0	2.0	2.0	-	-	-	-	-
포비돈(Povidone e) K90	0.15	0.15	0.15	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

벤질알코올	0.5	0.5	0.5	-	-	-	-	-
메틸파라벤(Methylparaben)	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
프로필파라벤	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
벤즈알코늄클로라이드(50%)	-	1.0	1.0	-	-	0.1	0.1	-
CARBOPOL 974 P	-	-	-	0.75	-	-	-	-
CARBOPOL ULTREZ 10	0.5	-	-	-	0.5	-	-	-
트롤아민(Trolamine) 용액(10%)	qs pH 5.5	-	-	qs pH 5.5	qs pH 5.5	-	-	-
하이드록시프로필셀룰로오스(K200M Pharm)	-	1.0	1.0	-	-	2.0	-	-
정제수	qs ad 100							

[0391] 샘플은 파클리탁셀 나노입자의 결정 성장을 관찰하였다. 그 결과를 하기 표 10에 나타내었다.

표 10

[0392]

제제 번호	광학 현미경으로 육안 관찰 - 바늘 형태의 결정이 관찰여부
D	관찰 안됨, <5 μ m @ 24 시간 & 6일, RT
E	관찰 안됨, <5 μ m @ 24 시간 & 6일, RT
F	관찰 안됨, <5 μ m @ 24 시간 & 6일, RT
G	관찰 안됨, <5 μ m @ 24 시간 & 6일, RT
H	관찰됨, >5 μ m @ 24 시간 & 6일, RT

[0393] 데이터에 의해 알 수 있듯이, 벤즈알코늄클로라이드, CARBOPOL 974P 또는 CARBOPOL ULTREZ 10의 존재는 수용성 기재 조성물에서 결정의 성장을 억제했다.

[0394]

실시예 8 - 수용성 기재 조성물에서 파클리탁셀 나노입자의 입자크기 분석

[0395]

ACCUSIZER 모델 770 / 770A를 사용한 입도분석 방법

[0396]

기기 조건(*Instrument parameters*): 센서:LE 0.5 μ m ~ 400 μ m, 센서 범위 : 합산(summation), 하한 검출 한계:0.5 μ m, 수집 시간:60 초, 채널 수:128, Vessel Fluid Vol:100 mL, 유속:60 mL/min, 최대 동시성(Max Coincidence):8000 입자/mL, Sample Vessel: Accusizer Vessel, 샘플 계산:없음, 전압 검출기:10 V 이상, 입자 농도 계산:No, 농도 범위:5000 ~ 8000 입자/mL, 자동 데이터 저장:선택됨, Subtract Background:yes, 자동 순환 횟수:1.

[0397]

샘플 준비 : 유리 섬광병(glass scintillation vials)에 시료 제제의 분량을 첨가하였다. 약수저를 사용하여 병의 내벽을 따라 샘플을 칠했다. 0.2 μ m로 여과된 중류수를 약 20 mL을 병에 첨가했다. 1 분 동안 유리병을 초음파 처리하였다. 샘플이 용액에 적절히 분산되어 있는지 확인한다.

[0398]

방법 : 여과된(0.2 μ m) 중류수를 샘플 용기에 채우고 배경을 분석했다. 피펫을 사용하여 준비된 샘플의 일부를 교반하면서 용기로 옮겼다. 5000~8000 입자/mL 사이의 일치 수준을 제공하기 위해 필요에 따라 시료를 회석하거나 첨가했다. 기기를 통해 분석을 시작하고 분석을 위한 일치 수준이 5000 ~ 8000 입자/mL임을 확인했다.

[0399]

입자크기 분석 결과를 하기 표 11(수용성 기재 조성물의 입자 크기)에 나타내었다.

표 11

[0400]

제제	평균 입자 크기, μ m (개수, number)	
	초기	6 개월(RT에서)
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

[0401] 표 11의 화학식 F1, F2 및 F3의 데이터에서 알 수 있는 바와 같이, 벤즈알코늄클로라이드, CARBOPOL 974P 또는 CARBOPOL ULTREZ 10의 존재는 수용성 기재 조성물에서 결정 성장을 억제하여, 조성물이 실온에서 6 개월 동안 저장될 때 약물 나노입자의 평균입자크기가 초기 평균입자크기의 20% 보다 커지지 않도록 하였다.

실시예 9 - 체외 피부 침투 확산 실험(*In vitro* skin penetration diffusion study)

[0403] 프란츠(Franz) 확산 세포 시스템을 사용하여 온전한 인간 시신 피부에 F1에서 F13까지의 시험관 내 피부 투과의 속도와 정도를 결정하는 실험을 수행하였다. 파클리탁셀의 농도는 다양한 시점에서 확산셀의 수용기 챔버에서 측정하였다. 확산 실험이 끝나면 피부는 테이프로 벗겨져서 표피와 진피층으로 나뉘었다. 표피 및 진피 조직 내의 파클리탁셀을 추출 용매를 사용하여 추출하고 또한 분석하였다.

[0404] 분석 방법 : 파클리탁셀을 분석하기 위해 질량 분석법(Mass spectrometry, MS)이 사용하였다. MS 조건은 하기 표 12에 나타내었다.

표 12

기기	Agilent 1956B MS (TM-EQ-011)	
컬럼:	XBridge C18 4.6 x 100 mm, 5 μ m	
이동상(Mobile Phase):	A: 아세토나이트릴(Acetonitrile) B: 0.1% Formic acid in water	
성분:	시간 (분)	% B
	0	50%
	2	5%
	5	5%
유량:	1 mL/min	
컬럼온도:	30° C	
MS 검출(Detection):	SIM 854.4+ Frag 180, Gain 20	
주입량:	20 μ L	
체류시간:	~ 2.86 min	

프란츠 확산 세포(Franz Diffusion Cell, FDC) 실험 - 방법론

[0407] 피부 준비 : 손상되지 않은 인간의 시체 피부는 NFTTB(New York Firefighters Tissue Bank)에서 구입했다. 피부는 등 위쪽에서 모으고 조직 은행에 의해 ~ 500 μ m의 두께로 꺾질을 벗겨 냈다. 조직 은행에서 피부를 받았을 때, 실험 아침까지 피부를 -20 °C에서 냉동 보관했다. 사용하기 전에 피부를 냉동고에서 꺼내어 실온에서 완전히 녹였다. 그 후, 피부를 잠시 PBS 욕조에 담가서 잔류 동결방지제 및 방부제를 제거하였다. 시각적으로 손상되지 않은 피부 영역만 실험 중에 사용하였다. 각 실험에 대해 2 명의 별도의 기증자가 사용하였으며, 각 기증자는 상응하는 3 개의 복제본을 사용하였다.

[0408] 수용체 유체 제조(Receptor Fluid Preparation) : 예비 용해도 데이터의 결과에 기초하여, pH 7.4에서 96 중량 % PBS(phosphate buffered saline) 및 4 중량% 하이드록실프로필베타사이클로덱스트린(HPBCD)의 수용체 유체를 선택하였다. 수용체 유체(약 0.4 μ g/mL)에서 활성성분의 용해도는 실험 동안 싱크(sink) 상태를 유지하기에 충분함을 보였다. 수용체 유체를 ZapCap CR 0.2 μ m 막을 통해 진공을 당기는 동안 필터링함으로써 탈기시켰다. 여과된 수용체 유체를 진공을 유지시키면서 추가로 20 분 동안 교반하여 완전한 탈기가 보장되도록 하였다.

[0409] 확산 세포 어셈블리 : 사체의 피부를 냉동고에서 꺼내어 30 분 동안 생체 안전 후드에서 해동시켰다. 패키지를 열기 전에 피부를 완전히 해동시켰다. 사체 피부를 포장에서 꺼내고 각질층면이 위로 오도록 생체 안전 후드 수조에 놓았다. 피부를 킴와이프(Kimwipe)로 건조시킨 다음, 신선한 PBS를 뿌리고, 다시 건조시켜 두드려주었다. 이 과정을 3 번 더 반복하여 피부에 남아있는 잔류 물을 제거했다. 이어서 수용체 웰(receptor wells)을 탈기된 수용체 유체로 채웠다. 테프론 코팅된 교반 막대를 각 수용체 웰에 첨가하였다. 해동된 사체의 피부를 조사한 결과, 표면이 균일한 두께와 눈에 띄는 손상이 없는 부위만 사용하였다. 피부를 ~ 2 cm x 2 cm 사각형으로 잘랐

다. 피부 조각은 기증자 세포의 중앙에 위치하였고, 각질층(SC)면이 위로 향했다. 피부가 중앙에 오르고 가장자리가 평평해졌습니다. 그 다음, 공여체 및 수용체 웰을 정렬하여 클램프로 고정시켰다. 필요한 경우 추가 수용체 유체를 첨가하였다. 존재하는 모든 기포는 셀을 기울여서 제거되어 공기가 샘플 포트를 따라 빠져나가도록 했다. 이어서, 확산 세포를 교반 블럭 히터에 넣고 20 분 동안 수용체 유체로부터 재수화(rehydrate)시켰다. 블록 히터는 연속적으로 교반하면서 실험을 통해 32°C에서 유지되었다. 피부를 20 분 동안 수화시키고 각 피부 부위의 장벽 완전성(the barrier integrity of each skin section)을 시험하였다. 막 완전성 검사 실험(membrane integrity check study)가 완료되면 전체 수용체 챔버 체적이 수용체 유체로 대체되었다.

[0410] **제형 적용 절차(Formulation Application Procedure)** : 제형을 피부의 각질층에 적용하였다. 1 회 투약 요법을 이 연구에 사용하였다. 시험 물질을 양성 치환 니치로 피펫터(Nichiryo pipettor)를 사용하여 피부에 10 μl 용량으로 적용하였다. 이어서, 상기 배합물을 유리 막대를 사용하여 피부 표면에 펼쳤다. 세포는 실험 도중에 캡 평되지 않은 상태로 남겨 두었다. 세포당 파클리탁셀의 이론적 투여 량을 하기 표 13에 나타내었다.

표 13

제제 번호	제제 내 파클리탁셀 (% w/w)	세포 당 명목 배합량	세포 당 이론적 파클리탁셀 용량
F1	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F2	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F3	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F4	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F5	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F6	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F7	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F6*	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F8	0.5 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F9	2.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F10	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F11	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F12	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²
F13	1.0 wt%	10m μl	182mg/cm ²

[0412] *repeat analysis

[0413] **수용체 유체의 샘플링(Sampling of Receptor Fluid)** : 3, 6, 12 및 24 시간에, 해밀턴(Hamilton) 타입 주입 주사기를 사용하여 수용체 웰로부터 300 μl 샘플 분취량을 추출하였다. 신선한 수용체 배지를 첨가하여 300 μl 샘플 분취 량을 대체하였다.

[0414] **테이프 박리 및 열분포** : 24 시간 후, PBS/에탄올에 담근 킴와이프(KimWipes)를 사용하여 피부를 닦았다. 잔류 제형물을 닦아내고 킴와이프로 피부를 건조시킨 후, 각질층을 테이프로 3 번 박리했다 - 각 테이프 박리 (stripping)방법은 셀로판 테이프를 균일한 압력으로 피부에 가하고 테이프를 벗겨냈다. 테이프 스트립(tape strips)를 수집하고, 추후 분석을 위해 동결시켰다. 처음 세 개의 테이프 스트립은 각질층의 최상층을 제거하고, 여분의 피부 세척 단계를 적용했다. 활성 물질은 일반적으로 이 영역에 완전히 흡수된 것으로 간주되지 않는다. 이러한 테이프 스트립은 대개 질량 균형 분석(mass balance assay)을 위해 분석했다. 피부를 테이프로 떼어낸 후, 각 조각의 표피를 핀셋 또는 약수저(spatula)을 사용하여 피부 아래의 피부 조직으로부터 분리하였다. 표피 및 진피 조직을 수집하여 4 mL 봉규산(borosilicate) 유리병에 넣었다. 모든 피부 조각을 분리한 후, 추출 용매의 분액을 유리병에 첨가하였다. 이 과정은 2mL의 DMSO를 병에 넣고 32°C에서 24 시간 동안 배양하는 것으로 구성된다. 추출 시간이 끝나면, 추출액의 샘플 분취액을 300 μL 수집하고 여과하였다.

[0415] **샘플 분석** : 샘플 분취량을 전술한 바와 같은 분석 방법을 사용하여 파클리탁셀에 대해 분석하였다.

[0416] **결과** : 하기 표 14의 결과는 다양한 시점(경피 플럭스, transdermal flux)에서 수용체 유체에 대한 파클리탁셀의 전달 투여량 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 및 제제 F1 내지 F13에 대한 24시간 경과 후 표피 및 진피(침투)로 전달된 파클리탁셀 농도 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)를 나타낸다. 도 1은 제제 F1 내지 F7에 대해 표피 내로 전달된 파클리탁셀 농도 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)를 그래프로 도시한 것이다. 도 2는 제제 F6*(반복 분석) 및 F8 내지 F13에 대해 표피 내로 전달된 파클리탁셀 농도 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

cm²)를 그래프로 도시한 것이다. 도 3은 제제 F1 내지 F7에 대한 진피로 전달된 파클리탁셀 농도 (μg/cm²)를 그래프로 도시한 것이다. 도 4는 제제 F6^{*}(반복 분석) 및 F8 내지 F13에 대해 진피 내로 전달된 파클리탁셀 농도 (μg/cm²)를 그래프로 도시한 것이다.

[0417] 참고 : 수식 F1에서 F6은 하나의 시험관 내(in vitro) 연구에서 테스트하였으며, 수식 F6^{*} 및 F8에서 F13은 두 번째 별도의 시험관 내 연구에서 다른 사체 피부 로트(lots)로 테스트하였다. F6분석은 두 번째 연구에서 반복되었고(F6^{*}로 표기), 두 번째 연구에서 다른 제제와 비교되고 비교될 수 있었다.

표 14

파클리탁셀 전달 투여량 (μg/cm ²)						
제제	수용체 유체(Receptor Fluid) 3 hrs	수용체 유체 6 hrs	수용체 유체 12 hrs	수용체 유체 24 hrs	표피	진피
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

*repeat analysis

[0419] 표 14의 결과에서 알 수 있듯이, 피부 (표피 및 진피)를 통한 파클리탁셀의 경피적 유출은 무시할 수 있는 양, 즉 0.01 μg/cm² 미만이었다. 표 14 및 도 1, 2, 3 및 4의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 수성 제제가 피부 침투 강화제인 DGME(TRANSCUTOL P)를 함유하고 있었을지라도, 피부(표피 및 진피) 내로의 파클리탁셀의 침투는 수성 제제(F1 내지 F3)보다 무수 소수성 제제(F4 내지 F13)가 훨씬 더 많았다. 그 결과는 또한 사이클로메티콘을 함유한 무수 소수성 제형이 사이클로메티콘이 없는 무수 소수성 제제보다 더 큰 피부 침투(표피 및 진피)를 나타냄을 보여준다. 또한, 상기 결과는 사이클로메티콘을 함유하는 무수 소수성 제제에 다른 피부 침투 증진제를 첨가하는 것이 이들 조성물의 피부 침투(표피 및 진피)에 거의 또는 전혀 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.

[0421] 실시예 10 - 인간 건선 플라크 연구(Human Psoriasis Plaque Study)

[0422] 인간 건선 플라크 연구에 사용하기 위해 표 15에 나타낸 하기 제제를 제조하였다.

표 15

성분 (% w/w)	제제 번호.	BR16008A (0.15%)	BR16001A (0.3%)	BR16002A (1%)	BR16003A (2%)	BR16005A (placebo)
파클리탁셀 나노입자	0.15	0.3	1.0	2.0	0.0	
미네랄 오일USP	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	
ST-사이클로메티콘 5 NF (Dow Corning)	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0	
파라핀왁스NF	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	

화이트 페트롤락텀 USP (Spectrum)	qs ad 100				
-----------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

[0424] 파클리탁셀 나노입자를 함유하는 표 15에 열거된 화학식을 각각 6 Kg 배치(batch) 크기로 제조하였다. 플라시보 제제는 12kg의 배치 크기로 제조하였다. 그 후 이 제제를 15gm 라미네이트 튜브에 포장했다.

[0425] 로트(lots) BR16008A, BR16001A 및 BR16002A의 제조 공정은 다음과 같다: 페트롤락텀, 미네랄 오일, 파라핀 왁스 및 사이클로메티콘 일부를 용기에 넣고 52±3°C로 가열하면서 프로펠러 믹서로 용융되고 균일해질 때까지 혼합하였다. 파클리탁셀 나노입자를 사이클로메티콘의 다른 부분을 함유하는 용기에 첨가하고, 먼저 약수저(spatula)으로 혼합한 다음, 용기를 얼음/물 배치(batch)로 유지하면서 균질한 슬러리가 얻어질 때까지 S25-25G 분산 도구가 구비된 IKA Ultra Turrax 균질기(Homogenizer)를 사용하여 혼합시켰다. 그 후, 프로펠러 믹서로 혼합하면서 페트롤락텀/파라핀 왁스 용기에 슬러리를 첨가한 다음, 나머지 부분의 사이클로메티콘으로 린스(rinse)하고 배치가 시작적으로 균질해질 때까지 52±3°C에서 혼합하였다. 이어서 배치를 Silverson 균질화기를 사용하여 균질화 하였다. 그 후, 배치를 균일한 연고가 형성될 때까지 프로펠러 믹서와 혼합하고 배치를 35°C 이하로 냉각시켰다.

[0426] 로트(lots) BR16003A의 제조 공정은 다음과 같다: 페트롤락텀 및 파라핀 왁스를 용기에 넣고, 용융되고 균일해질 때까지 프로펠러 믹서로 혼합하면서, 52±3°C로 가열한다. 파클리탁셀 나노입자를 사이클로메티콘 및 미네랄 오일의 일부를 함유하는 용기에 첨가하고, 먼저 약수저(spatula)으로 혼합한 다음, 용기를 얼음/물 배치(batch)로 유지하면서 균질한 슬러리가 얻어질 때까지 S25-25G 분산 도구가 구비된 IKA Ultra Turrax 균질기(Homogenizer)를 사용하여 혼합시켰다. 그 후, 프로펠러 믹서로 혼합하면서 페트롤락텀/파라핀 왁스 용기에 슬러리를 첨가한 다음, 나머지 부분의 미네랄 오일로 린스(rinse)하고 배치가 시작적으로 균질해질 때까지 52±3°C에서 혼합하였다. 이어서 배치를 Silverson 균질화기를 사용하여 균질화 하였다. 그 후, 배치를 균일한 연고가 형성될 때까지 프로펠러 믹서와 혼합하고 배치를 35°C 이하로 냉각시켰다.

[0427] 표 15에 열거된 각각의 제제에 대한 화학적 및 물리적 분석 결과는 25°C에서 T= 0, 1개월 및 3개월 동안 표 16 내지 표 20에 나타내었다.

표 16

제제 번호. BR16008A (0.15%)			
테스트	T=0	1 개월	3 개월
외관 (note 1)	적합(conforms)	conforms	conforms
분석(Assay), 목표 %(% target)	103.4	103.2	101.1
점도(note 2)	131000 cps	147000 cps	159500 cps
평균입자크기 (number)	0.71 μm	0.70 μm	0.70 μm

Note 1: 미색에서 노란색 연고(Off-white to yellow ointment)
Note 2: 헬리패스(helipath)가 있는 헬리패스 스탠드 상의 브록필드 RV 점도계로 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스픈들로 측정.

표 17

제제 번호. BR16001A (0.3%)			
테스트	T=0	1 개월	3 개월
외관 (note 1)	적합(conforms)	conforms	conforms
분석(Assay), 목표 %(% target)	101.2	101.9	102.5
점도(note 2)	195500 cps	154000 cps	153500 cps
평균입자크기 (number)	0.72 μm	0.71 μm	0.70 μm

Note 1: 미색에서 노란색 연고(Off-white to yellow ointment)
Note 2: 헬리패스(helipath)가 있는 헬리패스 스탠드 상의 브록필드 RV 점도계로 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스픈들로 측정.

표 18

[0430]

제제 번호. BR16002A (1%)			
테스트	T=0	1 개월	3 개월
외관 (note 1)	적합(conforms)	conforms	conforms
분석(Assay), 목표 %(% target)	102.1	102.2	102.7
점도(note 2)	205000 cps	218000 cps	180000 cps
평균입자크기 (number)	0.70 μm	0.70 μm	0.70 μm

Note 1: 미색에서 노란색 연고(Off-white to yellow ointment)
 Note 2: 헬리패스(helipath)가 있는 헬리패스 스탠드 상의 브록필드 RV 점도계로 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스핀들로 측정.

표 19

[0431]

제제 번호. No. BR16003A (2%)			
테스트	T=0	1 개월	3 개월
외관 (note 1)	적합(conforms)	conforms	conforms
분석(Assay), 목표 %(% target)	101.7	101.1	105.0
점도(note 2)	158000 cps	177000 cps	162000 cps
평균입자크기 (number)	0.70 μm	0.69 μm	0.69 μm

Note 1: 미색에서 노란색 연고(Off-white to yellow ointment)
 Note 2: 헬리패스(helipath)가 있는 헬리패스 스탠드 상의 브록필드 RV 점도계로 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스핀들로 측정.

표 20

[0432]

제제 번호. BR16005A (placebo)			
테스트	T=0	1 개월	3 개월
외관 (note1)	적합(conforms)	conforms	conforms
점도(note2)	256000 cps	244500 cps	222000 cps

Note 1: 미색에서 노란색 연고(Off-white to yellow ointment)
 Note 2: 헬리패스(helipath)가 있는 헬리패스 스탠드 상의 브록필드 RV 점도계로 실온에서 45 초 동안 10 RPM의 T-E 스핀들로 측정.

[0433] 표 15에 열거된 제제는 현재 진행중인 인간 임상 건식 플라크 연구에서 사용되었으며, 두 곳의 센터, 무작위, 위약 대조군(placebo trial)으로 구성되었으며, 이는 개별 치료법을 비교한 IP에 대해 이중 맹검법(double-blinded)으로 처방되었다. 건선 불가리스(vulgaris)와 경증 또는 중등도의 만성 플라크가 안정한 단계 및 6 치료 분야에 충분한 영역을 가진, 18세 이상의 남성 및 폐경기 여성 지원자 12명이 연구에 등록되었다. 플라시보 제제 이외에 파클리탁셀 나노입자가 함유된 각 제형을 12 일간의 시험 기간 동안 매일 1 회, 10 회 국소 투여했다. 효능은 22-MHz 소노그래피(sonography)를 이용한 건선 침윤의 측정과 0 ~ 3점 (0 = 변하지 않음, 1 = 약간의 개선, 2 = 명확한 개선, 그러나 완전히 치유되지 않음, 3 = 완전히 치유 됨)의 임상 점수로 나타냈다.

[0434] 12 명의 피검자 중 2 명(남성은 36 세, 여성은 47 세)에 대한 플라크 검사(plaque study)의 예비 결과는 다음과 같다:

표 21

[0435]

효능의 평균 임상 평가				
	바셀린 (Baseline)	4 일	8 일	12 일
BR16005A (placebo)	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

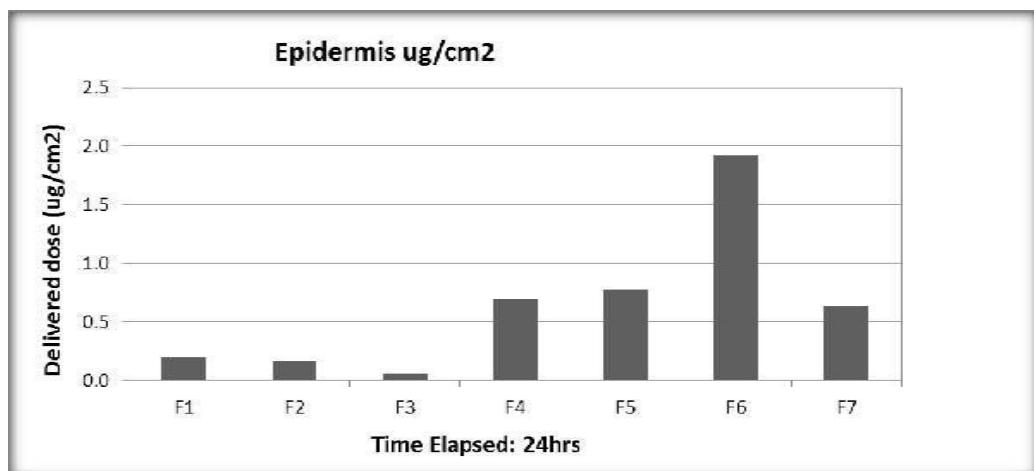
표 22

[0436]

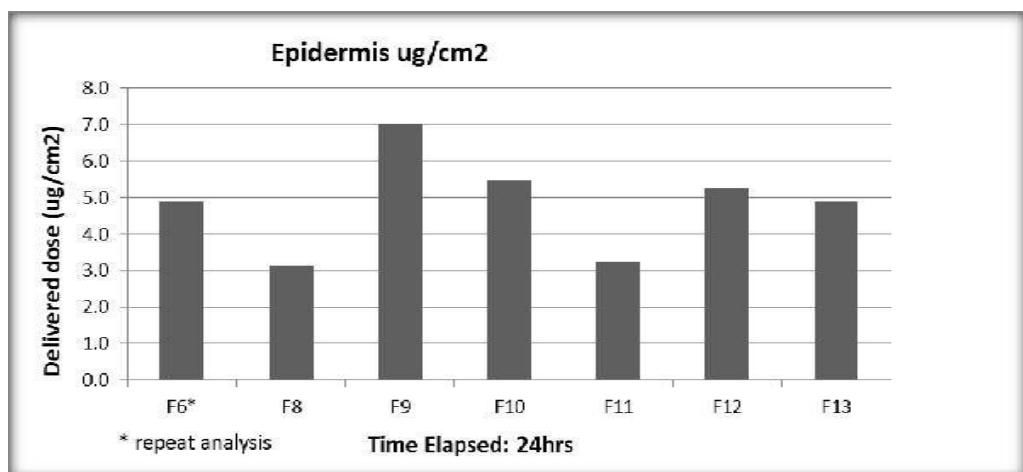
초음파 평가 - 기준선으로부터의 평균 변화 (마이크로 미터)				
	바셀린	4 일	8 일	12 일
BR16005A (placebo)	0	27	50.5	-23.5
BR16008A (0.15%)	0	-11.5	-47	-39
BR16001A (0.3%)	0	35	113.5	31
BR16002A (1%)	0	0	37.5	-3.5
BR16003A (2%)	0	82	35.5	58.5

도면

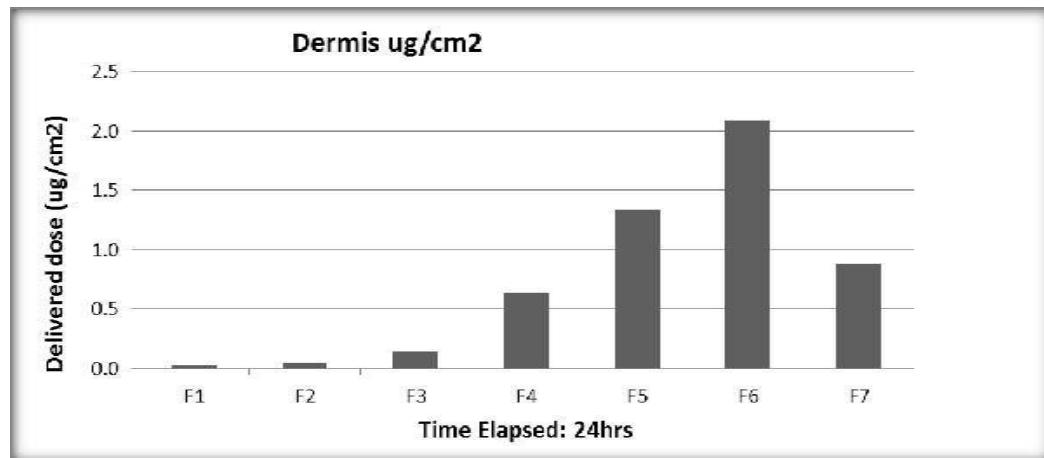
도면1



도면2



도면3



도면4

