(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119139479 A
(43)申请公布日 2024.12.17

(21)申请号 202411020831.5

(22)申请日 2016.09.16

(30)优先权数据
62/219,453 2015.09.16 US

(62)分案原申请数据
201680065699.7 2016.09.16

(71)申请人 DFB索里亚有限责任公司
地址 美国德克萨斯州

(72)发明人 基思·约翰逊 罗伯特·莱思罗普
杨美东 霍利·莫尔哈特
罗兰·弗兰克

(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事务所(普通合伙) 11413
专利代理师 于作琛 回振海

(51)Int.Cl.
A61K 47/06(2006.01)
A61K 47/24(2006.01)
A61K 31/337(2006.01)
A61K 9/51(2006.01)
A61K 9/06(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)

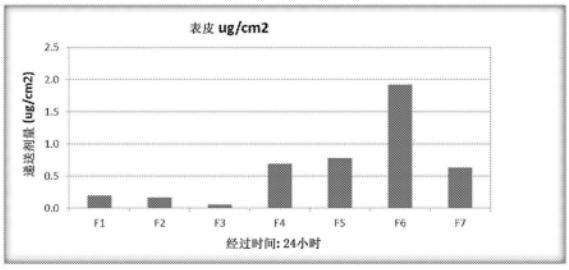
权利要求书2页 说明书49页 附图2页

(54)发明名称

包含紫杉烷类纳米颗粒的组合物及其用途

(57)摘要

公开了可用于增强药物纳米颗粒的皮肤渗透的组合物和用途。所述组合物可以是疏水性的,并且包含疏水性载体、挥发性硅酮流体和药物纳米颗粒。还公开了用于抑制在含水载体或疏水性载体中的药物纳米颗粒的晶体生长的方法。此外,公开了使用含有紫杉醇或其他紫杉烷类纳米颗粒的组合物局部治疗银屑病的方法。



CN 119139479 A

1.无水疏水性组合物在制备用于增强来自紫杉烷类纳米颗粒的紫杉烷类到皮肤中的渗透的药剂中的用途,其中所述无水疏水性组合物包含大于50重量%的包含矿脂的连续的疏水性载体、5重量%至24重量%的环戊硅氧烷和0.1重量%至5重量%的多个紫杉烷类纳米颗粒,其中所述紫杉烷类纳米颗粒的数量平均粒度为0.1微米至1.5微米,其中所述组合物不包含C_1-C_5脂肪醇,且其中所述紫杉烷类纳米颗粒是结晶的紫杉烷类纳米颗粒、非晶的紫杉烷类纳米颗粒、或非晶的紫杉烷类纳米颗粒和结晶的紫杉烷类纳米颗粒的组合。

2.根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物不包含额外的透皮吸收促进剂。

3.根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物不包含额外的挥发性溶剂。

4.根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物不包含表面活性剂。

5.根据权利要求1所述的用途,其中所述疏水性载体是非挥发性的。

6.根据权利要求1所述的用途,其中所述疏水性载体是非极性的。

7.根据权利要求1所述的用途,其中所述连续的疏水性载体还包含矿物油和石蜡。

8.根据权利要求7所述的用途,其中所述矿物油是重矿物油。

9.根据权利要求1所述的用途,其中当所述组合物在室温下储存至少1个月时,所述紫杉烷类纳米颗粒的数量平均粒度生长不超过初始数量平均粒度的20%。

10.根据权利要求1所述的用途,其中当所述组合物在室温下储存至少3个月时,所述紫杉烷类纳米颗粒的数量平均粒度生长不超过初始数量平均粒度的20%。

11.根据权利要求1所述的用途,其中所述紫杉烷类纳米颗粒在室温下在水中的溶解度小于或等于10mg/mL。

12.根据权利要求1所述的用途,其中所述紫杉烷类纳米颗粒具有至少18m^2/g的比表面积(SSA)。

13.根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物不包含蛋白质。

14.根据权利要求1所述的用途,其中所述皮肤是患病皮肤。

15.根据权利要求14所述的用途,其中所述患病皮肤是患有银屑病的皮肤。

16.根据权利要求1所述的用途,其中当将所述组合物施用至人的尸体皮肤时,如通过体外弗朗茨扩散池系统确定的,小于0.01μg/cm^2的来自紫杉烷类纳米颗粒的紫杉烷类穿透人的尸体皮肤。

17.根据权利要求1所述的用途,其中所述组合物是半固体组合物。

18.根据权利要求17所述的用途,其中所述半固体组合物是软膏剂。

19.根据权利要求17所述的用途,其中,如使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,所述升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒所测量的,所述组合物的黏度为25000cps至500000cps。

20.根据权利要求1所述的用途,其中所述疏水性组合物是无水的半固体软膏剂。

21.根据权利要求1所述的用途,其中:

除了环戊硅氧烷以外,所述疏水性组合物不包含额外的透皮吸收促进剂或额外的挥发性溶剂;和

所述疏水性组合物不包含表面活性剂。

22.根据权利要求1所述的用途,其中所述来自紫杉烷类纳米颗粒的紫杉烷类是多西他赛。

23.一种无水疏水性组合物,其包含大于50重量%的包含矿脂的连续的疏水性载体、5重量%至24重量%的环戊硅氧烷和0.1重量%至5重量%的多个紫杉烷类纳米颗粒,其中所述紫杉烷类纳米颗粒的数量平均粒度为0.1微米至1.5微米,其中所述组合物不包含C_1-C_5脂肪醇,且其中所述紫杉烷类纳米颗粒是结晶的紫杉烷类纳米颗粒、非晶的紫杉烷类纳米颗粒、或非晶的紫杉烷类纳米颗粒和结晶的紫杉烷类纳米颗粒的组合。

24.根据权利要求23所述的组合物,其中所述紫杉烷类纳米颗粒是多西他赛纳米颗粒。

25.无水疏水性组合物在制备用于治疗患者患病的皮肤的药剂中的用途,其中所述无水疏水性组合物包含大于50重量%的包含矿脂的连续的疏水性载体、5重量%至24重量%的环戊硅氧烷和0.1重量%至5重量%的多个紫杉烷类纳米颗粒,其中所述紫杉烷类纳米颗粒是结晶的紫杉烷类纳米颗粒、非晶的紫杉烷类纳米颗粒或非晶的紫杉烷类纳米颗粒和结晶的紫杉烷类纳米颗粒的组合,其中所述紫杉烷类纳米颗粒的数量平均粒度为0.1微米至1.5微米,其中所述组合物不含有C_1-C_5脂肪醇,且其中所述紫杉烷类纳米颗粒的浓度为针对患病的皮肤病症提供治疗性改善的有效浓度。

26.根据权利要求25所述的用途,其中所述紫杉烷类纳米颗粒是多西他赛纳米颗粒。

27.一种组合物,其包含连续的疏水性载体、5重量%至24重量%的一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个紫杉烷类纳米颗粒,其中紫杉烷类纳米颗粒的数量平均粒度为0.1微米至1.5微米,且其中组合物不包含C_1至C_5脂肪醇。

28.根据权利要求27所述的组合物,其中所述紫杉烷类纳米颗粒是多西他赛纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。

包含紫杉烷类纳米颗粒的组合物及其用途

[0001] 本申请是申请日为2016年09月16日,申请号为202210249200.5,发明名称为“包含紫杉烷类纳米颗粒的组合物及其用途”的中国发明专利申请的分案申请,而申请号为202210249200.5的专利申请为申请日为2016年09月16日、发明名称为“药物纳米颗粒的递送及其使用方法”、申请号为201680065699.7的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明通常涉及药物递送领域。具体而言,本发明涉及药物纳米颗粒的递送,并且包括增强皮肤渗透、抑制制剂中的晶体生长、和/或治疗银屑病。此外,本发明涉及药物纳米颗粒向角质组织的递送,以及角质组织疾病和病症的治疗方法。

背景技术

[0003] 由于角质层,即表皮的最外层的屏障性能,将治疗药物递送至皮肤的活性表皮和真皮中可能是一个挑战。将水溶性差的药物递送至皮肤中可能更具挑战性。透皮吸收促进剂已被用于局部用药物制剂中以增加药物向皮肤中的渗透并已取得了一些成功。但是,一些透皮吸收促进剂如溶剂和表面活性剂可以刺激皮肤。挥发性硅酮流体已用于局部用制剂中以增加药物向皮肤中的渗透;然而,需要高浓度的挥发性硅酮流体,即25%和更高,和/或挥发性硅酮流体与其他潜在的皮肤刺激性化合物,例如醇如C_1至C_4脂肪醇、表面活性剂、其他渗透促进剂和其他挥发性溶剂的组合来产生渗透增强作用。此外,一些透皮吸收促进剂会引起药物经皮渗透并被全身性地吸收,这在仅仅治疗皮肤(例如表皮和/或真皮)病症时是不期望的。当用表面活性剂和其他物质对药物进行化学改性时,已采用其他局部递送系统,但是这些物质也可以刺激皮肤。

[0004] 多年来,紫杉烷类,包括紫杉醇和多西他赛已被用于治疗癌症。最初开发用于静脉内(IV)输注注射的癌症治疗制剂TAXOL®(BMS)是将紫杉醇溶于聚乙氧基化蓖麻油(CREMOPHOR®EL)和脱水乙醇的50体积%:50体积%的混合物中。然而,该制剂的全身性使用会导致显著的临床毒性(Rowinsky等人,1993)。已经有大量的努力致力于无CREMOPHOR®EL的紫杉醇制剂的开发(Ma和Mumper,2013)。在US 8221779中公开了一种这样的制剂,其通过引用并入本文,其公开了包含紫杉醇的抗有丝分裂药物微粒的可注射含水组合物,其可用于通过组合物的腹膜内和静脉内(IV)注射来治疗癌症。

[0005] 然而,包括紫杉烷类在内的含有药物纳米颗粒晶体的水基组合物的问题是药物纳米颗粒晶体会在储存时在水基组合物中生长多次。对于包括用于(IV)输注的组合物的可注射剂型而言,这尤其成问题,其中组合物中大晶体的存在会对患者造成严重的伤害。

[0006] 银屑病是一种慢性的、毁容性的免疫介导的皮肤病,其影响全世界约2%至4%的人群(Parisi等人,2013)。这种疾病的特征是表皮角质形成细胞的过度生长和血管生成以及炎性细胞的积聚(Heidenreich等人,2009;Schon和Boehncke,2005)。银屑病可以导致红斑性皮肤损伤(斑块)、银屑病性关节炎和指甲营养不良;此外,它与克罗恩病和其他全身性疾病以及抑郁症有关,因此引起显著的发病率并导致早期死亡(Henseler和Christophers,

1995;Mak等人2009;Nickoloff和Nestle,2004)。

[0007] 对接受紫杉醇的患银屑病的癌症患者中的改善的日常观察结果得出以下假设:紫杉烷类(例如紫杉醇,多西他赛)可能具有用作治疗银屑病的替代疗法的潜力。对12名患有严重银屑病的对象进行的开放标记、前瞻性II期研究得出结论,在每周时间段静脉内(IV)输注胶束的(不含Cremophor EL)紫杉醇为这些患者带来了治疗活性,同时普遍耐受性良好(Ehrlich等人,2004)。在美国专利第6515016号中公开的非临床性评估表明,在用局部紫杉醇治疗后皮肤炎症模型中的炎症、肿胀和红斑减少。然而,银屑病的局部用治疗可能是特别有问题的,因为银屑病斑块积聚在皮肤上阻碍药物向皮肤中的递送。目前还没有FDA批准的用于治疗银屑病的局部用紫杉烷类制剂。

[0008] 由于抑制药物渗透到受影响组织的角蛋白的坚硬保护层,因此治疗角质组织,包括指甲、甲床和头发的疾病和病症是困难的。虽然指甲是皮肤附属物,但指甲疾病与皮肤疾病不同。指甲的常见疾病包括甲癣、真菌病和指甲型银屑病,其通常影响患有皮肤银屑病的患者。

发明内容

[0009] 本发明提供了涉及药物递送、抑制药物纳米颗粒的含水制剂和无水疏水性组合物中的晶体,和/或治疗银屑病的领域中上述限制和不足的解决方案。

[0010] 发现了相比于单独来自疏水性载体的药物纳米颗粒的皮肤渗透,具有浓度小于25重量%的挥发性硅酮流体与无水疏水性载体组合的本发明的疏水性组合物表现出药物纳米颗粒更高的皮肤渗透(即渗透到皮肤的表皮和真皮部分中)。出人意料地,还发现了除了少量的挥发性硅氧烷(小于25重量%),向疏水性组合物中加入其他皮肤渗透促进剂对组合物的皮肤渗透影响很小或无影响。因此,本发明的组合物可以没有(不具有或不包含)这些其他的皮肤渗透促进剂(例如,表面活性剂、挥发性溶剂、醇、C_1至C_5脂肪醇),当本发明的组合物施用于皮肤时,这一点可以有助于减少皮肤刺激。更出人意料的是,用低浓度、即小于25重量%的环甲基硅酮实现了增强的渗透。此外,在最初的施用后,药物纳米颗粒并不与这些组合物一起经皮递送,这是有利的特征,因为在治疗皮肤(表皮和真皮)时不期望经皮递送(全身性吸收)。此外,来自本发明组合物的药物纳米颗粒的皮肤渗透(即渗透到皮肤的真皮或表皮部分中)远远优于来自水基组合物的药物纳米颗粒的皮肤渗透,即使水基组合物含有透皮吸收促进剂。另外,发现在本发明的疏水性组合物中药物纳米颗粒是稳定的并且随时间推移不显示晶体生长。

[0011] 包含紫杉烷类如紫杉醇的药物纳米颗粒与挥发性硅酮流体以及疏水性载体的疏水性组合物尤其适用于银屑病的局部治疗,因为这些组合物具有增强的渗透进入皮肤的表皮和真皮部分的性质。然而,值得注意的是,这些疏水性组合物已减少至无经皮渗透,因此减少或避免了紫杉醇的全身性施用。相反,本发明的组合物可以局部地而非全身性地治疗银屑病。

[0012] 还发现了药物纳米颗粒在含水载体中的晶体生长通过在含水载体中包含泊洛沙姆407、季铵化合物或交联的丙烯酸聚合物而被抑制。

[0013] 本发明的组合物还可用于将药物纳米颗粒局部递送至包括指甲和头发在内的角质组织,以及用于治疗角质组织的疾病和病症。包含紫杉烷类纳米颗粒或抗真菌纳米颗粒

的本发明的组合物尤其可用于治疗指甲的某些疾病和病症。

[0014] 在本发明的上下文中还公开了以下实施方案1至实施方案155：

[0015] 实施方案1是增强药物纳米颗粒渗透到皮肤中的方法，该方法包括向皮肤表面施用疏水性组合物，所述疏水性组合物包含连续的疏水性载体、5重量％至24重量％的一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个药物纳米颗粒，其中药物纳米颗粒的平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米，且其中组合物不包含C_1至C_5脂肪醇。

[0016] 实施方案2是实施方案1的方法，其中挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。

[0017] 实施方案3是实施方案2的方法，其中环甲基硅酮是环戊硅氧烷。

[0018] 实施方案4是实施方案1至3中任一项的方法，其中组合物不包含额外的透皮吸收促进剂。

[0019] 实施方案5是实施方案1至4中任一项的方法，其中组合物不包含额外的挥发性溶剂。

[0020] 实施方案6是实施方案1至5中任一项的方法，其中组合物不包含表面活性剂。

[0021] 实施方案7是实施方案1至6中任一项的方法，其中组合物是无水的。

[0022] 实施方案8是实施方案1至7中任一项的方法，其中疏水性载体是非挥发性的。

[0023] 实施方案9是实施方案1至8中任一项的方法，其中疏水性载体是非极性的。

[0024] 实施方案10是实施方案1至9中任一项的方法，其中疏水性载体包含烃。

[0025] 实施方案11是实施方案10的方法，其中烃是矿脂、矿物油、或石蜡、或其混合物。

[0026] 实施方案12是实施方案11的方法，其中矿脂是白矿脂。

[0027] 实施方案13是实施方案11或12的方法，其中矿物油是重矿物油。

[0028] 实施方案14是实施方案1至13中任一项的方法，其中药物纳米颗粒是结晶的纳米颗粒。

[0029] 实施方案15是实施方案1至13中任一项的方法，其中药物纳米颗粒是非晶的纳米颗粒。

[0030] 实施方案16是实施方案1至13中任一项的方法，其中药物纳米颗粒是非晶的纳米颗粒和结晶的纳米颗粒的组合。

[0031] 实施方案17是实施方案1至16中任一项的方法，其中当组合物在室温下储存至少1个月时，药物纳米颗粒的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20％。

[0032] 实施方案18是实施方案1至16中任一项的方法，其中当组合物在室温下储存至少3个月时，药物纳米颗粒的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20％。

[0033] 实施方案19是实施方案1至18中任一项的方法，其中药物纳米颗粒是水溶性的。

[0034] 实施方案20是实施方案1至18中任一项的方法，其中药物纳米颗粒是水溶性差的。

[0035] 实施方案21是实施方案20的方法，其中药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。

[0036] 实施方案22是实施方案21的方法，其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。

[0037] 实施方案23是实施方案21的方法，其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。

[0038] 实施方案24是实施方案1至23中任一项的方法，其中皮肤是患病皮肤。

[0039] 实施方案25是实施方案24的方法，其中患病皮肤是患有银屑病的皮肤。

[0040] 实施方案26是实施方案1至25中任一项的方法，其中当组合物施用至人的尸体皮

肤时,如通过体外弗朗茨扩散池系统确定的,小于0.01μg/cm^{2}的药物纳米颗粒穿透人的尸体皮肤。

[0041] 实施方案27是实施方案1至26中任一项的方法,其中组合物是半固体组合物。

[0042] 实施方案28是实施方案27的方法,其中半固体组合物是软膏剂。

[0043] 实施方案29是实施方案27或28的方法,其中组合物的黏度通过Brookfield RV黏度计在室温、5rpm和2分钟的平衡时间下测量为12500cps至247500cps,Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器。

[0044] 实施方案30是一种疏水性组合物,其包含连续的疏水性载体、5重量%至24重量%的一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个药物纳米颗粒,其中药物纳米颗粒的平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米,且其中组合物不包含C_1至C_5脂肪醇。

[0045] 实施方案31是实施方案30的组合物,其中挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。

[0046] 实施方案32是实施方案31的组合物,其中环甲基硅酮是环戊硅氧烷。

[0047] 实施方案33是实施方案30至32中任一项的组合物,其中组合物不包含额外的透皮吸收促进剂。

[0048] 实施方案34是实施方案30至33中任一项的组合物,其中组合物不包含额外的挥发性溶剂。

[0049] 实施方案35是实施方案30至34中任一项的组合物,其中组合物不包含表面活性剂。

[0050] 实施方案36是实施方案30至35中任一项的组合物,其中组合物是无水的。

[0051] 实施方案37是实施方案30至36中任一个的组合物,其中疏水性载体是非挥发性的。

[0052] 实施方案38是实施方案30至37中任一项的组合物,其中疏水性载体是非极性的。

[0053] 实施方案39是实施方案30至38中任一项的组合物,其中疏水性载体包含烃。

[0054] 实施方案40是实施方案39的组合物,其中烃是矿脂、矿物油、或石蜡、或其混合物。

[0055] 实施方案41是实施方案40的组合物,其中矿脂是白矿脂。

[0056] 实施方案42是实施方案40或41的组合物,其中矿物油是重矿物油。

[0057] 实施方案43是实施方案30至42中任一项的组合物,其中药物纳米颗粒是结晶的纳米颗粒。

[0058] 实施方案44是实施方案30至42中任一项的组合物,其中药物纳米颗粒是非晶的纳米颗粒。

[0059] 实施方案45是实施方案30至42中任一项的组合物,其中药物纳米颗粒是非晶的纳米颗粒和结晶的纳米颗粒的组合。

[0060] 实施方案46是实施方案30至45中任一项的组合物,其中当组合物在室温下储存至少1个月时,药物纳米颗粒的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20%。

[0061] 实施方案47是实施方案30至45中任一项的组合物,其中当组合物在室温下储存至少3个月时,药物纳米颗粒的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20%。

[0062] 实施方案48是实施方案30至47中任一项的组合物,其中药物纳米颗粒是水溶性的。

[0063] 实施方案49是实施方案30至47中任一项的组合物,其中药物纳米颗粒是水溶性差

的。

[0064] 实施方案50是实施方案49的组合物,其中药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。

[0065] 实施方案51是实施方案50的组合物,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。

[0066] 实施方案52是实施方案50的组合物,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。

[0067] 实施方案53是实施方案30至52中任一项的组合物,其中当组合物施用至人的尸体皮肤时,如通过体外弗朗茨扩散池系统确定的,小于0.01μg/cm^{2}的药物纳米颗粒穿透人的尸体皮肤。

[0068] 实施方案54是实施方案30至53中任一项的组合物,其中组合物是半固体组合物。

[0069] 实施方案55是实施方案54的组合物,其中半固体组合物是软膏剂。

[0070] 实施方案56是实施方案54或55的组合物,其中通过Brookfield RV黏度计在室温、5rpm和2分钟的平衡时间下测量的组合物的黏度为12500cps至247500cps,该Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器。

[0071] 实施方案57是治疗患者银屑病的方法,该方法包括向患者的受影响区域局部施用连续的疏水性组合物,所述疏水性组合物包含疏水性载体、5重量%至24重量%的一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个紫杉烷类纳米颗粒,其中紫杉烷类纳米颗粒的平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米,其中组合物不含有C_1至C_5脂肪醇,且其中紫杉烷类纳米颗粒的浓度为针对银屑病病症提供治疗性改善的有效浓度。

[0072] 实施方案58是实施方案57的方法,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。

[0073] 实施方案59是实施方案57的方法,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。

[0074] 实施方案60是实施方案57至59中任一项的方法,其中挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。

[0075] 实施方案61是实施方案60的方法,其中环甲基硅酮是环戊硅氧烷。

[0076] 实施方案62是实施方案57至61中任一项的方法,其中组合物不包含额外的透皮吸收促进剂。

[0077] 实施方案63是实施方案57至62中任一项的方法,其中组合物不包含额外的挥发性溶剂。

[0078] 实施方案64是实施方案57至63中任一项的方法,其中组合物不包含表面活性剂。

[0079] 实施方案65是实施方案57至64中任一项的方法,其中组合物是无水的。

[0080] 实施方案66是实施方案57至65中任一个的方法,其中疏水性载体是非挥发性的。

[0081] 实施方案67是实施方案57至66中任一项的方法,其中疏水性载体是非极性的。

[0082] 实施方案68是实施方案57至67中任一项的方法,其中疏水性载体包含烃。

[0083] 实施方案69是实施方案68的方法,其中烃是矿脂、矿物油、或石蜡,或其混合物。

[0084] 实施方案70是实施方案69的方法,其中矿脂是白矿脂。

[0085] 实施方案71是实施方案69或70的方法,其中矿物油是重矿物油。

[0086] 实施方案72是实施方案57至71中任一项的方法,其中紫杉烷类纳米颗粒是结晶的纳米颗粒。

[0087] 实施方案73是实施方案57至71中任一项的方法,其中紫杉烷类纳米颗粒是非晶的

纳米颗粒。

[0088] 实施方案74是实施方案57至71中任一项的方法,其中紫杉烷类纳米颗粒是非晶的纳米颗粒和结晶的纳米颗粒的组合。

[0089] 实施方案75是实施方案57至74中任一项的方法,其中当组合物在室温下储存至少3个月时,紫杉烷类纳米颗粒的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20%。

[0090] 实施方案76是实施方案57至75中任一项的方法,其中当组合物施用至人的尸体皮肤时,如通过体外弗朗茨扩散池系统确定的,小于0.01μg/cm^{2}的紫杉烷类纳米颗粒穿透人的尸体皮肤。

[0091] 实施方案77是实施方案57至76中任一项的方法,其中组合物是半固体组合物。

[0092] 实施方案78是实施方案77的方法,其中半固体组合物是软膏剂。

[0093] 实施方案79是实施方案77或78的方法,其中组合物的黏度通过Brookfield RV黏度计在室温、5rpm和2分钟的平衡时间下测量为12500cps至247500cps,Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器。

[0094] 实施方案80是抑制晶体药物纳米颗粒生长的方法,该方法包括使药物纳米颗粒与疏水性载体接触,其中药物纳米颗粒的平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米。

[0095] 实施方案81是实施方案80的方法,其中药物纳米颗粒是水溶性的。

[0096] 实施方案82是实施方案80的方法,其中药物纳米颗粒是水溶性差的。

[0097] 实施方案83是实施方案82的方法,其中药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。

[0098] 实施方案84是实施方案83的方法,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。

[0099] 实施方案85是实施方案83的方法,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇颗粒。

[0100] 实施方案86是实施方案80至85中任一项的方法,其中疏水性载体是无水的。

[0101] 实施方案87是实施方案80至85中任一项的方法,其中疏水性载体包含烃。

[0102] 实施方案88是实施方案87的方法,其中烃是矿脂、矿物油、或石蜡、或其混合物。

[0103] 实施方案89是实施方案80至88中任一项的方法,其中组合物还包含一种或多于一种挥发性硅酮流体。

[0104] 实施方案90是实施方案89的方法,其中挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。

[0105] 实施方案91是实施方案90的方法,其中环甲基硅酮是环戊硅氧烷。

[0106] 实施方案92是抑制水基载体中水溶性差的晶体药物纳米颗粒的分散体生长的方法,该方法包括在处理期间向水基载体中添加泊洛沙姆407、季铵化合物、或交联的丙烯酸聚合物,或其混合物,其中药物纳米颗粒的平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米。

[0107] 实施方案93是实施方案92的方法,其中季铵化合物是苯扎氯铵或苄索氯铵。

[0108] 实施方案94是实施方案92的方法,其中交联的丙烯酸聚合物是卡波姆。

[0109] 实施方案95是实施方案92至94中任一项的方法,其中药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。

[0110] 实施方案96是实施方案95的方法,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。

[0111] 实施方案97是实施方案95的方法,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。

[0112] 实施方案98是局部治疗角质组织的疾病或病症的方法,该方法包括向角质组织局

部地施用疏水性组合物,所述疏水性组合物包含连续的疏水性载体、5重量%至24重量%的一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个药物纳米颗粒,其中药物纳米颗粒的平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米,其中药物纳米颗粒的浓度为针对疾病或病症提供治疗性改善的有效浓度,且其中组合物不包含C_1至C_5脂肪醇。

[0113] 实施方案99是实施方案98的方法,其中挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。

[0114] 实施方案100是实施方案99的方法,其中环甲基硅酮是环戊硅氧烷。

[0115] 实施方案101是实施方案98至100中任一项的方法,其中组合物不包含额外的透皮吸收促进剂。

[0116] 实施方案102是实施方案98至101中任一项的方法,其中组合物不包含额外的挥发性溶剂。

[0117] 实施方案103是实施方案98至102中任一项的方法,其中组合物不包含表面活性剂。

[0118] 实施方案104是实施方案98至103中任一项的方法,其中组合物是无水的。

[0119] 实施方案105是实施方案98至104中任一个的方法,其中疏水性载体是非挥发性的。

[0120] 实施方案106是实施方案98至105中任一项的方法,其中疏水性载体是非极性的。

[0121] 实施方案107是实施方案98至106中任一项的方法,其中疏水性载体包含烃。

[0122] 实施方案108是实施方案107的方法,其中烃是矿脂、矿物油、或石蜡、或其混合物。

[0123] 实施方案109是实施方案107的方法,其中矿脂是白矿脂。

[0124] 实施方案110是实施方案108或109的方法,其中矿物油是重矿物油。

[0125] 实施方案111是实施方案98至110中任一项的方法,其中药物纳米颗粒是结晶的纳米颗粒。

[0126] 实施方案112是实施方案98至110中任一项的方法,其中药物纳米颗粒是非晶的纳米颗粒。

[0127] 实施方案113是实施方案98至110中任一项的方法,其中药物纳米颗粒是非晶的纳米颗粒和结晶的纳米颗粒的组合。

[0128] 实施方案114是实施方案98至113中任一项的方法,其中当组合物在室温下储存至少1个月时,药物纳米颗粒的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20%。

[0129] 实施方案115是实施方案98至113中任一项的方法,其中当组合物在室温下储存3个月时,药物纳米颗粒的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20%。

[0130] 实施方案116是实施方案98至115中任一项的方法,其中药物纳米颗粒是水溶性的。

[0131] 实施方案117是实施方案98至115中任一项的方法,其中药物纳米颗粒是水溶性差的。

[0132] 实施方案118是实施方案117的方法,其中药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。

[0133] 实施方案119是实施方案118的方法,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。

[0134] 实施方案120是实施方案118的方法,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。

[0135] 实施方案121是实施方案98至117中任一项的方法,其中药物纳米颗粒是抗真菌剂

的纳米颗粒。

[0136] 实施方案122是实施方案98至121中任一项的方法,其中组合物是半固体组合物。

[0137] 实施方案123是实施方案122的方法,其中半固体组合物是软膏剂。

[0138] 实施方案124是实施方案122或123的方法,其中组合物的黏度通过Brookfield RV黏度计在室温下测量为12500cps至247500cps,Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器,5rpm和2分钟的平衡时间。

[0139] 实施方案125是实施方案98至124中任一项的方法,其中角质组织的疾病或病症是指甲型银屑病。

[0140] 实施方案126是实施方案98至124中任一项的方法,其中角质组织的疾病或病症是真菌感染。

[0141] 实施方案127是实施方案126的方法,其中真菌感染是甲真菌病。

[0142] 实施方案128是实施方案98至127中任一项的方法,其中角质组织是指甲、或甲床、或两者。

[0143] 实施方案129是实施方案98至124或126中任一项的方法,其中角质组织是头发。

[0144] 实施方案130是水基组合物,其包含含水载体;多个水溶性差的药物纳米颗粒;和季铵化合物,或交联的丙烯酸聚合物,或其混合物;其中药物纳米颗粒的平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米,其中当组合物在室温下储存至少6个月后,药物纳米颗粒的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20%。

[0145] 实施方案131是实施方案130的组合物,其中组合物还包含泊洛沙姆407。

[0146] 实施方案132是实施方案1至29、57至79或98至129中任一项的方法,其中疏水性载体大于组合物的50重量%。

[0147] 实施方案133是实施方案30至56中任一项的组合物,其中疏水性载体大于组合物的50重量%。

[0148] 实施方案134是实施方案27、28、77、78、122或123中任一项的方法,其中,如用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,所述升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒所测量的,组合物的黏度为25000cps至500000cps。

[0149] 实施方案135是实施方案54或55中任一项的组合物,其中,如用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,所述升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒所测量的,组合物的黏度为25000cps至500000cps。

[0150] 实施方案136是实施方案23、59、85、97或120中任一项的方法,其中紫杉醇纳米颗粒具有至少18m^2/g的比表面积(SSA)。

[0151] 实施方案137是实施方案52的组合物,其中紫杉醇纳米颗粒具有至少18m^2/g的比表面积(SSA)。

[0152] 实施方案138是实施方案59的方法,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为约0.1重量%至约2重量%。

[0153] 实施方案139是实施方案52的组合物,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为约0.1重量%至约2重量%。

[0154] 实施方案140是实施方案1至29、57至79、80至91、92至97、或98至129中任一项的方法,其中组合物不包含蛋白质或白蛋白。

[0155] 实施方案141是实施方案30至56、或130至131中任一项的组合物,其中组合物不包含蛋白质或白蛋白。

[0156] 实施方案142是实施方案130或131的组合物,其中药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。

[0157] 实施方案143是实施方案142的组合物,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。

[0158] 实施方案144是实施方案142的组合物,其中紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。

[0159] 实施方案145是实施方案142至144中任一项的组合物,其中组合物不包含蛋白质或白蛋白。

[0160] 实施方案146是增强药物纳米颗粒渗透到皮肤中的方法,该方法包括向皮肤表面施用疏水性组合物,所述疏水性组合物基本上由连续的疏水性载体、5重量%至24重量%的一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个药物纳米颗粒组成,

[0161] 其中药物纳米颗粒的平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米;

[0162] 其中挥发性硅酮流体是环戊硅氧烷;

[0163] 其中连续的疏水性载体是非挥发性和非极性的,大于组合物的50重量%,并且基本上由矿脂、重矿物油和石蜡组成;

[0164] 其中组合物是无水的、非极性半固体软膏剂;和

[0165] 其中组合物不包含C_1至C_5脂族族醇。

[0166] 实施方案147是实施方案146的方法,其中:

[0167] 除了环戊硅氧烷以外,疏水性组合物不包含额外的透皮吸收促进剂或额外的挥发性溶剂;和

[0168] 疏水性组合物不包含表面活性剂。

[0169] 实施方案148是实施方案146或147中任一项的方法,其中药物纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为约0.1重量%至约2重量%,且其中组合物不包含蛋白质或白蛋白。

[0170] 实施方案149是疏水性组合物,其基本上由连续的疏水性载体、5重量%至24重量%的一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个药物纳米颗粒组成,

[0171] 其中药物纳米颗粒的平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米;

[0172] 其中挥发性硅酮流体是环戊硅氧烷;

[0173] 其中连续的疏水性载体是非挥发性和非极性的,大于组合物的50重量%,并且基本上由矿脂、重矿物油和石蜡组成;

[0174] 其中组合物是无水的半固体软膏剂;和

[0175] 其中组合物不包含C_1至C_5脂族族醇。

[0176] 实施方案150是实施方案149的疏水性组合物,其中:

[0177] 除了环戊硅氧烷以外,疏水性组合物不包含额外的透皮吸收促进剂或额外的挥发性溶剂;和

[0178] 疏水性组合物不包含表面活性剂。

[0179] 实施方案151是实施方案149或150中任一项的组合物,其中药物纳米颗粒是紫杉

醇纳米颗粒,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为约0.1重量%至约2重量%,且其中组合物不包含蛋白质或白蛋白。

[0180] 实施方案152是治疗患者银屑病的方法,该方法包括向患者的受影响区域局部施用疏水性组合物,所述疏水性组合物包含连续的疏水性载体、5重量%至24重量%的一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个紫杉醇纳米颗粒,

[0181] 其中紫杉醇纳米颗粒的平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米;

[0182] 其中挥发性硅酮流体是环甲基硅酮;

[0183] 其中连续的疏水性载体是非挥发性和非极性的,大于组合物的50重量%,并且基本上由矿脂、重矿物油和石蜡组成;

[0184] 其中组合物是无水的半固体软膏剂;其中组合物不包含C_1至C_5脂肪醇;

[0185] 其中组合物不包含蛋白质或白蛋白;

[0186] 其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为约0.1重量%至约2重量%;和

[0187] 其中实现了银屑病病症的治疗性改善。

[0188] 实施方案153是实施方案152的方法,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为约0.1重量%至约0.2重量%。

[0189] 实施方案154是实施方案152或153中任一项的方法,其中除了环戊硅氧烷以外,疏水性组合物不包含额外的透皮吸收促进剂或额外的挥发性溶剂;和

[0190] 疏水性组合物不包含表面活性剂。

[0191] 实施方案155是实施方案138的方法,其中紫杉醇纳米颗粒的浓度为约0.1重量%至约0.2重量%。

[0192] 如本文关于药物颗粒所使用的,术语“纳米颗粒”和“纳米微粒”表示药物颗粒的平均粒度(基于数量加权的微分分布,表示为“数量”)为0.01微米至1.5微米(10nm至1500nm)或优选为0.1微米至1.5微米(100nm至1500nm)。

[0193] 如本文所使用的,术语“水溶性”描述了化合物在室温下在水中的溶解度大于10mg/mL或更大。

[0194] 如本文所使用的,术语“水溶性差”描述了化合物在室温下在水中的溶解度小于或等于10mg/mL。

[0195] 如本文所使用的,术语“疏水性”描述了化合物、组合物或载体在室温下在水中的溶解度小于或等于10mg/mL。

[0196] 如本文所使用的,术语“挥发性”描述了化合物、组合物或载体在室温下具有大于或等于10Pa的蒸气压。

[0197] 如本文所使用的,术语“非挥发性”描述了化合物、组合物或载体在室温下具有小于10Pa的蒸气压。

[0198] 如本文关于本发明的组合物或载体所使用的,术语“无水的”指小于3重量%,优选小于2重量%,更优选小于1重量%,或最优选0重量%的水存在于组合物或载体中。这可以解释存在少量的水(例如,固有地包含在组合物或载体的任何成分中的水、从大气中吸收的水等)。

[0199] 如本文所使用的,术语“皮肤”指表皮和真皮。

[0200] 如本文所使用的,术语“室温”(RT)指20℃至25℃。

[0201] 如本文所使用的,术语“透皮吸收促进剂”或“皮肤透皮吸收促进剂”指促进药物吸收到皮肤(表皮和真皮)中的化合物或材料或物质。

[0202] 如本文所使用的,术语“表面活性剂”或“表面活性试剂”指表现出降低水的表面张力或降低两种不互溶物质之间的界面张力的能力的化合物或材料或物质。

[0203] 除非另有说明,否则本文所表示的百分比值是重量%,并且与总组合物的重量有关。

[0204] 术语“约”或“大约”被定义为如本领域普通技术人员所理解的接近于。在一个非限制性实施方案中,该术语被定义为在10%内,优选在5%内,更优选在1%内,最优选在0.5%内。

[0205] 对于该应用,可以使用标准舍入准则将具有一个或更多个小数位的数值四舍五入至最接近的整数,即如果被四舍五入的数值为5、6、7、8或9,则向上舍入;如果被四舍五入的数值是0、1、2、3或4,则向下舍入。例如,3.7可以四舍五入至4。

[0206] 词语“包括”、“具有”、“包含”或“含有”是包含性的或开放式的,并且不排除附加的、未列举的元素或方法步骤。

[0207] 当与词语“一个”与术语“包括”、“具有”、“包含”或“含有”结合使用时,可以表示“一个”,但是其也符合“一个或更多个”、“至少一个”和“一个或多于一个”的含义。

[0208] 组合物及其使用方法可以“包括”整个说明书所公开的任何成分或步骤,“基本上由其组成”或“由其组成”。关于短语“基本上由.....组成”,本发明的疏水性组合物的基本和新颖性质是它们渗透到皮肤的表皮层和真皮层中的能力,且限于无经皮地渗透。这可以在不使用C_1至C_5脂族族醇、表面活性剂、额外的透皮吸收促进剂和除挥发性硅酮流体(例如环甲基硅酮或环戊硅氧烷或其组合)之外的额外的挥发性溶剂的情况下实现。

[0209] 当修饰短语“经皮地渗透”时,“受限的”、“减少的”或“最小的”指其中当组合物施用至人的尸体皮肤时,如通过体外弗朗茨扩散池系统确定的,小于0.01μg/cm^{2}的药物纳米颗粒穿透人的尸体皮肤。

[0210] 预期在本说明书中讨论的任何实施方案可以关于本发明的任何方法或组合物来实施,反之亦然。此外,本发明的组合物可以用于实现本发明的方法。

[0211] 由以下详细描述,本发明的其他目的、特征和优点会变得明显。然而,应理解的是,尽管指出了本发明的具体实施方案,但是详细描述和具体实施例仅是以举例说明的方式给出的,因为由该详细描述,在本发明的精神和范围内的各种变化和修改对于本领域技术人员会变得明显。

附图说明

[0212] 图1图示了对于配方F1至F7,体外递送到表皮中的紫杉醇浓度(μg/cm^2)。

[0213] 图2图示了对于配方F6*(重复分析)和F8至F13,体外递送到表皮中的紫杉醇浓度(μg/cm^2)。

[0214] 图3图示了对于配方F1至F7,体外递送到真皮中的紫杉醇浓度(μg/cm^2)。

[0215] 图4图示了对于配方F6*(重复分析)和F8至F13,体外递送到真皮中的紫杉醇浓度(μg/cm^2)。

具体实施方式

[0216] 在一方面,本发明涉及可用于增强药物纳米颗粒渗透到皮肤的表皮和真皮部分中的组合物和方法。在另一个方面,本发明涉及抑制载体中药物纳米颗粒的晶体生长。在另一个方面,本发明涉及可用于局部治疗免疫介导的疾病如银屑病的组合物和方法。在另一个方面,本发明涉及用于将药物纳米颗粒递送至包括指甲和头发在内的角质组织的组合物和方法。在另一个方面,本发明涉及用于局部治疗包括指甲和头发在内的角质组织的组合物和方法。本发明的组合物包含载体中的多个药物纳米颗粒。载体可以是基于疏水的或基于水的。

[0217] I.组合物

[0218] 在本发明的一个方面,本发明的组合物是疏水性的并且包含连续的疏水性载体、一种或多于一种挥发性硅酮流体(例如环甲基硅酮)和药物纳米颗粒。组合物是多个药物纳米颗粒在疏水性载体和挥发性硅酮流体的混合物中的悬浮液。药物纳米颗粒可以完全分散或部分分散,并部分溶解在组合物中,但不完全溶解在组合物中。疏水性组合物可以是无水的。疏水性载体是组合物的连续相。因此,本发明的组合物可以包括至少两个相:连续的疏水性载体相和悬浮的药物纳米颗粒相。挥发性硅酮流体可以溶解在连续相中。

[0219] 出人意料地,相比于仅来自疏水性载体的药物纳米颗粒的皮肤渗透,包含低浓度,即小于25重量%的挥发性硅酮流体与连续的无水疏水性载体的本发明的疏水性组合物表现出药物纳米颗粒更高的皮肤渗透(即渗透到皮肤的表皮和/或真皮部分中)。事实上,甚至更出人意料的,添加其他透皮吸收促进剂对这些组合物的皮肤渗透具有很小的影响或无影响。然而,值得注意的是,药物纳米颗粒不穿透皮肤(即,经皮渗透)或仅有可忽略量的经皮穿透皮肤,即小于0.01μg/cm^2。此外,来自无水的疏水性组合物的药物纳米颗粒的皮肤渗透(即表皮或真皮渗透)远优于来自于水基组合物的药物纳米颗粒的皮肤渗透,即使水基组合物含有透皮吸收促进剂。此外,并且出人意料地,包含小于25%的挥发性硅酮流体与疏水性载体的本发明的疏水性组合物不需要含有醇、额外的挥发性溶剂、额外的透皮吸收促进剂或表面活性剂以提供增强的皮肤渗透,从而得到在局部施用时能够降低皮肤刺激性的最具成本效益和简化的组合物。然而,如果期望的话,这些组分可以包含在本发明的组合物中。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含或不含有额外的透皮吸收促进剂。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包含或不含有额外的挥发性溶剂或化合物。在一些实施方案中,疏水性组合物无/不包含或不含有醇或C_1至C_5脂肪醇。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包含或不含有表面活性剂。在多种实施方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环戊硅氧烷。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物。在其他实施方案中,疏水性组合物是软膏剂。在一些实施方案中,疏水性组合物不是喷雾剂,且是不可喷射的。

[0220] 在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,其黏度通过Brookfield RV黏度计在室温、5rpm和2分钟的平衡时间下测量为12500cps至247500cps,或25000cps至150000cps,Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器。用于实施疏水性半固体组合物的黏度测量的替代性方法是用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,并且黏度为25000cps

至500000cps,或2500cps至400000cps,或25000cps至350000cps,或25000cps至300000cps,或50000cps至500000cps,或50000cps至400000cps,或50000cps至350000cps,或50000cps至300000cps,或75000cps至500000cps,或75000cps至400000cps,或75000cps至350000cps,或75000cps至300000cps,或100000cps至500000cps,或100000cps至400000cps,或100000cps至350000cps,或100000cps至300000cps,所述黏度用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒进行测量。

[0221] 在另一个方面,本发明涉及抑制载体中药物纳米颗粒的晶体生长的组合物。在一些实施方案中,载体中药物纳米颗粒的晶体生长的抑制是通过将纳米颗粒包含在疏水性载体中来实现。在一些实施方案中,疏水性载体包含烃。在一些实施方案中,疏水性载体包含矿脂、矿物油、和/或石蜡。在一些实施方案中,矿物油是重矿物油。在其他实施方案中,疏水性载体还包含一种或多于一种挥发性硅酮流体。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环戊硅氧烷。在其他实施方案中,含水载体中药物纳米颗粒的晶体生长抑制通过将纳米颗粒包含在包含泊洛沙姆407、季铵化合物或交联的丙烯酸聚合物,或其混合物的含水载体中来实现。

[0222] 本发明的组合物可以配制为适用于药物递送和局部递送的各种形式。非限制性实例包括半固体组合物、洗剂、液体悬浮液、乳剂、霜剂、凝胶、软膏剂、糊剂、气溶胶喷雾剂、气溶胶泡沫、非气溶胶喷雾剂、非气溶胶泡沫、膜和片材。半固体组合物包括软膏剂、糊剂和霜剂。出于本发明的目的,半固体组合物是不可喷射的。组合物可以浸渍在纱布、绷带、或其他皮肤包扎材料中。在一些实施方案中,组合物是半固体组合物。在一些实施方案中,组合物是软膏剂。在其他实施方案中,组合物是凝胶。在其他实施方案中,组合物是液体悬浮液。在一些实施方案中,组合物不是喷雾剂,且是不可喷射的。

[0223] 本发明的组合物可以包装成适用于局部用产品的任何包装配置。非限制性实例包括瓶子、带泵的瓶子、toddles、管子(铝、塑料的或层压的)、广口瓶、非气溶胶泵喷雾器、气溶胶容器、小袋和小包。包装可以配置为单剂量或多剂量施用。

[0224] 在多种实施方案中,本发明的组合物是疏水性的。在其他实施方案中,疏水性组合物是无水的。在多种实施方案中,疏水性载体是非极性和/或非挥发性的。在其他实施方案中,组合物是水基的。在其他实施方案中,本发明的组合物是无菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物是未经灭菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物具有低生物负载。在各种实施方案中,本发明的疏水性组合物不包含额外的透皮吸收促进剂。在其他实施方案中,本发明的疏水性组合物不包含额外的挥发性溶剂。在其他实施方案中,本发明的疏水性组合物不包含表面活性剂。在其他实施方案中,本发明的疏水性组合物不包含醇或C_1至C_5脂肪醇。

[0225] A.药物纳米颗粒

[0226] 本发明的药物纳米颗粒是平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米(100纳米至1500纳米)或0.01微米至1.5微米的生理活性药物成分(API)的颗粒,其通过例如下面所讨论的粒度分析仪器来确定的。在一些实施方案中,药物纳米颗粒具有0.01微米至1.5微米的平均粒度(数量)。在其他实施方案中,药物纳米颗粒具有0.01微米至1.2微米,或0.01微米至小于1微米,或0.01微米至1微米的平均粒度(数量)。在其他实施方案中,药物纳米颗粒具有0.05微米至1.5微米,或0.05微米至1.2微米,或0.05微米至小于1微米,或0.05微米至1微米

的平均粒度(数量)。在各种实施方案中,药物纳米颗粒具有0.1微米至1.5微米,或0.1微米至1.2微米,或0.1微米至小于1微米,或0.1微米至1微米,或0.4微米至1.5微米,或0.4微米至1.2微米,或0.4微米至小于1微米,或0.4微米至1微米,或0.6微米至1.5微米,或0.6微米至1.2微米,或0.6微米至小于1微米,或从0.6微米至1微米的平均粒度(数量)。在一些实施方案中,本发明的药物纳米颗粒是未包衣的(纯净的)单独颗粒并且不结合任何物质。在具体的实施方案中,没有物质被吸收或被吸附在药物纳米颗粒的表面上。在具体的实施方案中,药物纳米颗粒不被包封在任何物质中。在具体的实施方案中,药物纳米颗粒不用任何物质进行包衣。在具体的实施方案中,药物纳米颗粒不是具体的实施方案中药物的微乳液或纳米乳液。

[0227] 当并入组合物中时,药物的粒度由粒度分析仪器确定,并且测量值以基于数量分布的平均直径表示。合适的粒度分析仪器是采用不透光度的分析技术,也称为photozone或单粒子光学传感(SPOS)的仪器。合适的不透光度粒度分析仪器是可从佛罗里达州里奇港的Particle Sizing Systems获得的ACCUSIZER。

[0228] 在各种实施方案中,当组合物在室温下储存至少1个月,或至少3个月,或至少6个月,或至少12个月时,并入组合物中的药物纳米颗粒的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20%。如本文关于药物纳米颗粒的粒度所使用的,术语“初始平均粒度”指在组合物的制造完成(制造日期)后45天内,通过粒度分析仪器测量的并入组合物中的药物的平均粒度,且初始平均粒度为0.1微米至1.5微米(数量)或0.01微米至1.5微米(数量)。在多种实施方案中,组合物是无水的。

[0229] 药物的纳米颗粒可以使用本领域已知的各种粒度减小方法和设备来制造。这些方法包括但不限于湿磨或干磨、微粉化、分解、磨粉和超临界二氧化碳粒度减小方法。这种超临界二氧化碳粒度减小方法(也称为压缩反溶剂沉淀法或PCA)公开在美国专利US 5874029、US 5833891、US 6113795、US 7744923、US 8778181、美国公开US2014/0296140和国际申请PCT/US16/35993中,其全部通过引用并入本文。

[0230] 在超临界二氧化碳粒度减小方法中,药物溶解在溶剂,例如有机溶剂中,并暴露于超临界二氧化碳(反溶剂)以使未包衣的药物纳米颗粒在充分表征的粒度分布内沉淀。超声处理通常用于促进沉淀的过程中。处理过程中除去二氧化碳(反溶剂)和溶剂,留下未包衣的药物纳米颗粒粉末。

[0231] 药物纳米颗粒可以呈晶体形式或非晶形式或两者的组合。药物纳米颗粒可以是水溶性的或水溶性差的药物。

[0232] (i)水溶性差的药物

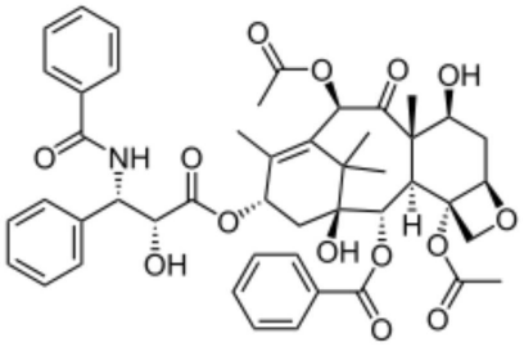
[0233] 本发明的组合物尤其适用于在室温下递送在水中的溶解度小于或等于10mg/mL的水溶性差的药物。水溶性差的药物的非限制性实例是:抗癌剂,例如紫杉醇(紫杉烷类)、卡巴他赛(紫杉烷类)、喜树碱、多西他赛(紫杉烷类)、阿霉素、道诺霉素、顺铂、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、氨甲蝶呤和依托泊苷;抗炎剂,如吲哚美辛、布洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、双氯芬酸、吡罗昔康、替诺昔康、萘普生、阿司匹林和对乙酰氨基酚;抗真菌剂,如伊曲康唑、酮康唑、咪康唑和两性霉素;激素,如睾酮、雌激素、黄体酮和雌二醇;类固醇,如地奈德、地塞米松、氢化可的松、泼尼松龙和去炎松;抗高血压剂,如卡托普利、雷米普利、特拉唑嗪、米诺地尔和哌唑嗪;止吐剂,如昂丹司琼和格拉司琼;抗生素,如甲硝唑、莫匹罗星、夫西地酸、环孢菌素

和联苯基二甲基二羧酸。

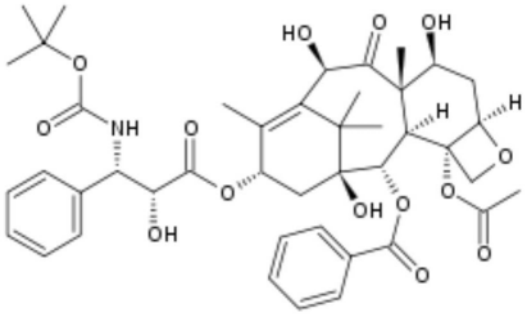
[0234] (ii)紫杉烷类纳米颗粒

[0235] 本发明的药物纳米颗粒可以是紫杉烷类纳米颗粒,其通常是水溶性差的药物。紫杉烷类被广泛地用作化疗剂。紫杉烷类包括紫杉醇(I)、多西他赛(II)、卡巴他赛(III)和其他紫杉烷类衍生物。

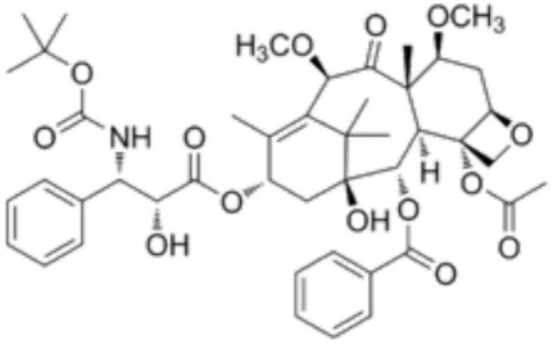
[0236] (I)紫杉醇

[0237] 

[0238] (II)多西他赛

[0239] 

[0240] (III)卡巴他赛

[0241] 

[0242] 紫杉烷类纳米颗粒可以是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒、或其他紫杉烷类衍生物的纳米颗粒。紫杉醇和多西他赛API可从加拿大温哥华的Phyton Biotech LLC商购获得。多西他赛API和纳米颗粒含有基于无水无溶剂计算的不少于90%,或不少于95%,或不少于97.5%的多西他赛。紫杉醇API和纳米颗粒含有基于无水无溶剂计算的不少于90%,或不少于95%,或不少于97%的紫杉醇。紫杉醇有时也被称为商品名TAXOL。紫杉醇是水溶性差的药物。紫杉醇在水中的溶解度小于0.05ppm,其通过实施例1中描述的溶解度方法实验性地确定。在本发明的情况下,紫杉烷类或紫杉醇纳米颗粒是未包衣的(纯净的)单独颗粒;紫杉烷类或紫杉醇纳米颗粒不与任何物质结合;没有物质被吸收或吸附到紫杉烷类或紫杉醇纳米颗粒的表面上;紫杉烷类或紫杉醇纳米颗粒未被包封在

任何物质中;紫杉烷类或紫杉醇纳米颗粒不用任何物质进行包衣;紫杉烷类或紫杉醇纳米颗粒不是紫杉烷类或紫杉醇的微乳液、纳米乳液、微球体或脂质体;紫杉烷类或紫杉醇颗粒颗粒不结合聚合物(或生物相容性聚合物)、蛋白质或白蛋白,紫杉烷类或紫杉醇颗粒不包封在聚合物(或生物相容性聚合物)、蛋白质或白蛋白中,紫杉烷类或紫杉醇颗粒不用聚合物(或生物相容性聚合物)、蛋白质或白蛋白进行包衣;聚合物(或生物相容性聚合物)、蛋白质或白蛋白不被吸收或吸附在紫杉烷类或紫杉醇纳米颗粒的表面上。在一些实施方案中,组合物无/不包含或不含有聚合物或生物相容性聚合物。在一些实施方案中,组合物无/不包含或不含有蛋白质。在一些实施方案中,组合物无/不包含或不含有白蛋白。

[0243] 包括紫杉醇纳米颗粒或多西他赛纳米颗粒在内的紫杉烷类纳米颗粒可以具有0.01微米至1.5微米,或0.01微米至小于1微米,或0.01微米至1微米,或0.1微米至1.5微米,或0.1微米至1.2微米,或0.1微米至小于1微米,或0.1微米至1微米,或0.2微米至1.5微米,或0.2微米至1.2微米,或0.2微米至小于1微米,或0.2微米至1微米,或0.4微米至1.5微米,或0.4微米至1.2微米,或0.4微米至小于1微米,或0.4微米至1微米,或0.6微米至1.5微米,或0.6微米至1.2微米,或0.6至小于1微米,或0.6微米至1微米的平均粒度(数量)。

[0244] 在多种实施方案中,如在美国专利US 5874029、US 5833891、US 6113795、US 7744923、US 8778181、美国公开US2014/0296140和国际专利申请PCT/US16/35993中所公开的,紫杉烷类和紫杉醇纳米颗粒通过超临界二氧化碳粒度减小方法(也称为“压缩反溶剂沉淀法”或“PCA”)进行制备,其全部通过引用并入本文。

[0245] 在超临界二氧化碳粒度减小方法中,超临界二氧化碳(反溶剂)和溶剂如丙酮或乙醇被用于在充分表征的粒度分布内生成未包衣的紫杉烷类纳米颗粒。在处理过程中除去二氧化碳和丙酮(残留溶剂可以残存最高0.5%),留下尺寸为约200nm至约800nm的紫杉烷类纳米颗粒粉末。稳定性研究表明,当在受控的室温(25℃/60%相对湿度)下储存最多59个月,和在加速条件下(40℃/75%相对湿度)下储存最多六个月时,以小瓶剂量形式存在的粉末是稳定的。

[0246] 与通过使用物理冲击、或研磨如湿磨或干磨、微粉化、崩解、粉碎、微流化或磨粉的常规粒度减小方法产生的紫杉烷类纳米颗粒相比,通过多种超临界二氧化碳粒度减小方法产生的紫杉烷类纳米颗粒可以具有独特的物理特性。如在通过引用并入本文的国际专利申请PCT/US16/35993中所公开的,这种独特的特征包括0.05g/cm^3至0.15g/cm^3的体积密度(未标记出)和至少18m^2/g紫杉烷类(紫杉醇和多西他赛)纳米颗粒的比表面积(SSA),这些通过如下所述的国际专利申请PCT/US16/35993中描述的超临界二氧化碳粒度减小方法得到。该体积密度范围通常低于由常规方法生产的紫杉烷类颗粒的体积密度,并且SSA通常高于由常规方法生产的紫杉烷类颗粒的SSA。与通过常规方法生产的紫杉烷类相比,这些独特的特征导致在水/甲醇介质中溶解速率的显著增加。如本文所使用的,“比表面积(SSA)”是每单位紫杉烷类质量的紫杉烷类纳米颗粒的总表面积,其通过Brunauer-Emmett-Teller(“BET”)等温线由以下方法测量:将200mg至300mg已知质量的分析物添加到30mL样品管中。然后将加载的管安装到Porous Materials Inc的型号为BET-202A的SORPTOMETER®上。然后使用BETWIN®软件包进行自动化测试,随后计算每个样品的表面积。可以通过在室温下将紫杉烷类纳米颗粒倒入量筒中而不敲击,测量质量和体积并计算体积密度来进行体积密度测量。

[0247] 如在国际专利申请PCT/US16/35993中所公开的,研究表明通过在室温下、在Deco-PBM-V-0.41球磨机中使用5mm球尺寸,600RPM下研磨紫杉醇60分钟所制备的紫杉醇纳米颗粒的SSA为15.0m^2/g,体积密度为0.31g/cm^3。在PCT/US16/35993中还公开了一批紫杉醇纳米颗粒在使用以下方法通过超临界二氧化碳方法制备的SSA为37.7m^2/g,体积密度为0.085g/cm^3:在丙酮中制备65mg/ml的紫杉醇溶液。BETE MicroWhirl®喷雾嘴(BETE Fog Nozzle,Inc)和声波探针(Qsonica,型号Q700)以大约8mm的间隔被放置在结晶室中。将具有大约100nm孔的不锈钢网状过滤器附接至结晶室以收集沉淀的紫杉醇纳米颗粒。将超临界二氧化碳放置在制造设备的结晶室中,并在约38℃和24kg/小时的流速下使其达到大约1200psi。声波探针被调节至20kHz频率下的总输出功率的60%。经由喷嘴以4.5mL/分钟的流速泵送含有紫杉醇的丙酮溶液大约36小时。通过上述超临界二氧化碳方法制备的其他批紫杉醇纳米颗粒具有以下SSA值:22.27m^2/g、23.90m^2/g、26.19m^2/g、30.02m^2/g、21.16m^2/g、31.70m^2/g、32.59m^2/g、33.82m^2/g、35.90m^2/g、38.22m^2/g和38.52m^2/g。

[0248] 如在国际专利申请PCT/US16/35993中所公开的,研究表明通过在室温下、在Deco-PBM-V-0.41球磨机中使用5mm球尺寸,600RPM下研磨多西他赛60分钟所制备的多西他赛纳米颗粒的SSA为15.2m^2/g,体积密度为0.44g/cm^3。在PCT/US16/35993中还公开了多西他赛纳米颗粒在使用以下方法通过超临界二氧化碳方法制备的SSA为44.2m^2/g,体积密度为0.079g/cm^3:在乙醇中制备79.32mg/ml的多西他赛溶液。将喷嘴和声波探针以大约9mm的间隔放置在可压缩室中。将具有大约100nm孔的不锈钢网状过滤器附接至可压缩室以收集沉淀的多西他赛纳米颗粒。将超临界二氧化碳放置在制造设备的可压缩室中,并在约38℃和68slpm的流速下使其达到大约1200psi。声波探针被调节至20kHz频率下总输出功率的60%。通过喷嘴以2mL/分钟的流速抽送含有多西他赛的乙醇溶液大约95分钟。然后当混合物被泵送通过不锈钢网状过滤器时,从超临界二氧化碳收集沉淀的多西他赛团聚体和颗粒。打开含有多西他赛纳米颗粒的过滤器,从过滤器中收集所得产物。

[0249] 如国际专利申请PCT/US16/35993中所公开的,溶解研究显示与在室温下、使用Deco-PBM-V-0.41球磨机,使用5mm球尺寸,600RPM下研磨紫杉醇和多西他赛60分钟所制备的紫杉醇和多西他赛纳米颗粒相比,通过国际专利申请PCT/US16/35993中描述的超临界二氧化碳方法制备的紫杉醇和多西他赛纳米颗粒在甲醇/水介质中的溶解速率增加。用于确定溶解速率的程序如下。对于紫杉醇,通过将材料和珠子在小瓶中翻滚大约1小时,大约50mg的材料被涂覆在大约1.5克的1mm玻璃珠上。将珠子转移至不锈钢网容器中并置于37℃,pH为7的含有50/50(体积/体积)的甲醇/水介质的溶解浴中,并在75rpm下操作USP装置II(桨)。在10分钟、20分钟、30分钟、60分钟和90分钟时,取出5mL等分试样,经由0.22μm过滤器过滤,并在227nm下的UV/VIS分光光度计上进行分析。将样品的吸光度值与溶解介质中制备的标准溶液的吸光度值进行比较,以确定溶解物质的量。对于多西他赛,将大约50mg的材料直接置于37℃,pH为7的含15/85(体积/体积)的甲醇/水介质的溶解浴中,并在75rpm下操作USP装置II(桨)。在5分钟、15分钟、30分钟、60分钟、120分钟和225分钟时,取出5mL等分试样,经由0.22μm过滤器过滤,并在232nm下的UV/VIS分光光度计上进行分析。将样品的吸光度值与溶解介质中制备的标准溶液的吸光度值进行比较,以确定溶解物质的量。对于紫杉醇,通过超临界二氧化碳法制备的纳米颗粒在30分钟内的溶解速率为47%,而通过研磨制备的纳米颗粒在30分钟内的溶解速率为32%。对于多西他赛,通过超临界二氧化碳法制备

的纳米颗粒在30分钟内的溶解速率为27％,而通过研磨制备的纳米颗粒在30分钟内的溶解速率为9％。

[0250] 在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒具有至少18m^2/g、至少19m^2/g、至少20m^2/g、至少21m^2/g、至少22m^2/g、至少23m^2/g、至少24m^2/g、至少25m^2/g、至少26m^2/g、至少27m^2/g、至少28m^2/g、至少29m^2/g、至少30m^2/g、至少31m^2/g、至少32m^2/g、至少33m^2/g、至少34m^2/g、或至少35m^2/g的SSA。在其他实施方案中,紫杉醇纳米颗粒具有18m^2/g至50m^2/g、或20m^2/g至50m^2/g、或22m^2/g至50m^2/g、或25m^2/g至50m^2/g、或30m^2/g至50m^2/g、或18m^2/g至45m^2/g、或20m^2/g至45m^2/g、或22至m^2/g至45m^2/g、或25m^2/g至45m^2/g、或30m^2/g至45m^2/g、或18m^2/g至40m^2/g、或20至m^2/g至40m^2/g、或22m^2/g至40m^2/g、或25至m^2/g至40m^2/g、或30m^2/g至40m^2/g的SSA。

[0251] 在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒具有0.05g/cm^3至0.15g/cm^3,或0.05g/cm^3至0.20g/cm^3的体积密度(未标记出)。

[0252] 在一些实施方案中,在75RPM、37℃和pH为7下操作USPII桨装置时,紫杉醇纳米颗粒的溶解速率为在50％甲醇/50％水(体积/体积)的溶液中30分钟或更少时间溶解至少40重量％。

[0253] 在一些实施方案中,多西他赛纳米颗粒具有至少18m^2/g、至少19m^2/g、至少20m^2/g、至少21m^2/g、至少22m^2/g、至少23m^2/g、至少24m^2/g、至少25m^2/g、至少26m^2/g、至少27m^2/g、至少28m^2/g、至少29m^2/g、至少30m^2/g、至少31m^2/g、至少32m^2/g、至少33m^2/g、至少34m^2/g、至少35m^2/g、至少36m^2/g、至少37m^2/g、至少38m^2/g、至少39m^2/g、至少40m^2/g、至少41m^2/g、或至少42m^2/g的SSA。在其他实施方案中,多西他赛纳米颗粒具有18m^2/g至60m^2/g、或22m^2/g至60m^2/g、或25m^2/g至60m^2/g、或30m^2/g至60m^2/g、或40m^2/g至60m^2/g、或18m^2/g至50m^2/g、或22m^2/g至50m^2/g、或25至m^2/g至50m^2/g、或30m^2/g至50m^2/g、或40m^2/g至50m^2/g的SSA。

[0254] 在一些实施方案中,多西他赛纳米颗粒具有0.05g/cm^3至0.15g/cm^3的体积密度(未标记出)。

[0255] 在一些实施方案中,在75RPM、37℃和pH为7下操作USPII桨装置时,多西他赛纳米颗粒的溶解速率为在15％甲醇/85％水(体积/体积)的溶液中30分钟或更少时间溶解至少20重量％。

[0256] 发现紫杉醇纳米颗粒晶体在水或盐溶液的悬浮液中随时间具有生长趋势,形成大的针状晶体。进行晶体生长研究,结果示于下面的实施例2的表2中。发现纳米颗粒晶体不在疏水性材料中生长。并且出人意料地,纳米颗粒晶体不在苯扎氯铵、CARBOPOL ULTREZ 10或泊洛沙姆407的水溶液中生长。

[0257] B.疏水性载体

[0258] 本发明的疏水性载体可以包含来自植物、动物、石蜡和/或合成获得来源的物质。疏水性载体是组合物的连续相。在多种实施方案中,疏水性载体是非极性的和/或非挥发性的。非限制性实例包括脂肪、黄油、油脂、蜡、溶剂和油;矿物油;植物油;矿脂;非水溶性有机酯和甘油三酯;以及氟化化合物。疏水性载体还可以包含硅氧烷材料,例如二甲基硅氧烷。

[0259] 植物衍生的材料包括但不限于落花生(花生)油、秘鲁香脂油、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、蓖麻油、氢化蓖麻油、可可脂、椰子油、玉米油、棉籽油、霍霍巴油、澳洲坚果籽油、橄榄油、橙油、橙蜡、棕榈仁油、菜籽油、红花油、芝麻籽油、牛油树脂、大豆油、葵花籽油、茶树油、植物油和氢化植物油。

[0260] 动物衍生的材料的非限制性实例包括蜂蜡(黄蜡和白蜡)、鱼肝油、鸸鹋油、猪油、貂油、鲨鱼肝油、角鲨烷、角鲨烯和牛脂。石蜡材料的非限制性实例包括异链烷烃、微晶蜡、重矿物油、轻矿物油、地蜡、矿脂、白矿脂和石蜡。

[0261] 有机酯和甘油三酯的非限制性实例包括C12-15烷醇苯甲酸酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、中链甘油三酯、甘油单酯和甘油二酯、甘油三月桂酸酯和三羟基硬脂精。

[0262] 氟化化合物的非限制性实例是全氟聚醚(PFPE),例如可从Solvay Specialty Polymers商购获得的FOMBLIN®HC04。

[0263] 本发明的疏水性载体可以包含药用级疏水性物质。在本发明的各种实施方案中,疏水性载体包含矿脂、矿物油、或石蜡、或其混合物。在一些实施方案中,矿物油是重矿物油。

[0264] 在一些实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度大于总组合物重量的10重量%。在其他实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度占总组合物重量的大于15重量%,或大于20重量%,或大于25重量%,或大于30重量%,或大于35重量%,或大于40重量%,或大于45重量%,或大于50重量%,或大于55重量%,或大于60重量%,或大于65重量%,或大于70重量%,或大于75重量%,或大于80重量%,或大于82重量%,或大于85重量%,或大于87重量%,或大于90重量%。在其他实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度大于总组合物重量的10重量%至95重量%。在其他实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度为总组合物重量的11重量%至95重量%,或12重量%至95重量%,或13重量%至95重量%,或14重量%至95重量%,或15重量%至95重量%,或16重量%至95重量%,或17重量%至95重量%,或18重量%至95重量%,或19重量%至95重量%,或20重量%至95重量%。

[0265] (i)矿脂

[0266] 矿脂是从石油中获得的半固体饱和烃的纯化混合物,其颜色从深琥珀色变化至浅黄色。白矿脂完全脱色或几乎脱色,其颜色从奶油色变化至雪白色。矿脂可具有不同的熔点、黏度和稠度特征。矿脂也可以含有稳定剂,如抗氧化剂。药用级矿脂包括矿脂USP和白矿脂USP。

[0267] 各种矿脂可从Penreco Corporation以下列商品名商购获得:ULTIMA、SUPER、SNOW、REGENT、LILY、CREAM、ROYAL、BLOND和AMBER。各种等级的矿脂也可从Sonneborn Corporation以下列商品名商购获得:ALBA、SUPER WHITE PROTOPET、SUPER WHITE FONOLINE、WHITE PROTOPET 1S、WHITE PROTOPET 2L、WHITE PROTOPET 3C、WHITE FONOLINE、PERFECTA、YELLOW PROTOPET 2A、YELLOW FONOLINE、PROTOLINE、SONOJELL#4、SONOJELL#9、MINERAL JELLY#10、MINERAL JELLY#14、MINERAL JELLY#17和CARNATION TROUGH GREASE。矿脂也可从Spectrum Chemical Mfg.Corp获得。

[0268] (ii)矿物油

[0269] 矿物油是从石油中获得的液态烃的混合物。矿物油可以以各种黏度等级获得,例如轻矿物油、重矿物油和超重矿物油。轻矿物油在40℃时的运动黏度不大于33.5厘泊。重矿物油在40℃时的运动黏度不小于34.5厘泊。矿物油可以含有合适的稳定剂。药用级矿物油包括为重矿物油的矿物油USP和为轻矿物油的轻矿物油NF。矿物油可从Sonneborn Corporation以商品名DRAKEOL商购获得,并且可从Sonneborn Corporation以商品名BENOL、BLANDOL、BRITOL、CARNATION、ERVOL、GLORIA、KAYDOL、KLEAROL、PROTOL和RUDOL商购

获得。矿物油也可从Spectrum Chemical Mfg.Corp商购获得。

[0270] (iii)石蜡

[0271] 石蜡是从石油中获得的固态烃的纯化混合物。其也可以通过费托法(Fischer-Tropsch process)由一氧化碳和氢气催化转化为链烷烃混合物而合成得到。石蜡可以含有抗氧化剂。药用级石蜡包括石蜡NF和合成石蜡NF。石蜡可从Spectrum Chemical Mfg.Corp、Koster Keunen,Inc和Frank B.Ross,Inc商购获得。

[0272] C.挥发性硅酮流体

[0273] 挥发性硅酮流体也称为挥发性硅油,其为可以呈环状或线性的挥发性液态聚硅氧烷。它们在室温下为液体。线性的挥发性硅酮流体包括聚二甲基硅氧烷、六甲基二硅氧烷和八甲基三硅氧烷,并且其可分别以商品名DOW CORNING Q7-9180 Silicone Fluid 0.65cSt和DOW CORNING Q7-9180 Silicone Fluid 1.0cSt从Dow Corning商购获得。环状的挥发性硅酮流体通常称为环甲基硅酮。

[0274] (i)环甲基硅酮

[0275] 环甲基硅酮是含有式(IV)的重复单元的完全甲基化的环状硅氧烷:

[0276] (IV)$[-(CH_3)_2SiO-]_n$

[0277] 其中n为3、4、5、6或7;或其混合物。环甲基硅酮是清澈无色的挥发性液态硅酮流体。环甲基硅酮具有润肤特性,并且有助于通过使皮肤感觉较不油腻而改善油基产品的触感。药用级环甲基硅酮包括环甲基硅酮NF。环甲基硅酮NF由式(IV)表示,其中n为4(环四聚二甲基硅氧烷)、5(环戊硅氧烷)、或6(环六聚二甲基硅氧烷)、或其混合物。环戊硅氧烷也称为十甲基环戊硅氧烷、环甲基硅酮D5或环甲基硅酮5,其由式(IV)表示,其中n为5(五聚体),但其可以含有少量(通常少于1%)的一种或多于一种其他环状链长度的环甲基硅酮。环戊硅氧烷可以以药用级作为环甲基硅酮NF获得。环甲基硅酮环可从Dow Corning以商品名DOW CORNING ST-Cyclomethicone 5-NF、DOW CORNING ST-Cyclomethicone 56-NF和XIAMETER PMX-0245商购获得。它也可从Spectrum Chemical Mfg.Corp商购获得。环戊硅氧烷在25℃下具有约20Pa至约27Pa的蒸气压。

[0278] 在一个实施方案中,组合物中环甲基硅酮的浓度小于25重量%。在另一个实施方案中,组合物中环甲基硅酮的浓度为5重量%至24重量%。在另一个实施方案中,环甲基硅酮的浓度为5重量%至20重量%。在另一个实施方案中,环甲基硅酮的浓度为5重量%至18重量%。在另一个实施方案中,环甲基硅酮的浓度为13重量%。在多种实施方案中,环甲基硅酮的浓度可以是总组合物重量的5重量%、5.5重量%、6重量%、6.5重量%、7重量、7.5重量%、8重量%、8.5重量%、9重量%、9.5重量%、10重量%、10.5重量%、11重量%、11.5重量%、12重量%、12.5重量%、13重量%、13.5重量%、14重量%、14.5重量%、15重量%、15.5重量%、16重量%、16.5重量%、17重量%、17.5重量%、18重量%、18.5重量%、19重量%、19.5重量%、20重量%、20.5重量%、21重量%、21.5重量%、22重量%、22.5重量%、23重量%、23.5重量%、或24重量%、或其中可得到的任何百分比。在一个实施方案中,环甲基硅酮是环戊硅氧烷。

[0279] D.水基组合物

[0280] 本发明的水基组合物包含水溶性差的药物纳米颗粒和含水载体。含水制剂是药物纳米颗粒在含水载体中的分散体。药物纳米颗粒可以完全分散、部分分散和部分溶解,但不

完全溶解在含水载体中。

[0281] 观察到水溶性差的药物纳米颗粒晶体如紫杉醇纳米颗粒在水中和水基载体中快速地生长。在许多情况下,在室温下短短3天便观察到生长,在一些情况下24小时便观察到生长。许多晶体是针状的,并且长度大于5μm。进行研究且结果示于实施例2的表2中。出人意料地,通过在处理期间向水基载体中添加泊洛沙姆407、季铵化合物或交联的丙烯酸聚合物来抑制药物纳米颗粒晶体生长。泊洛沙姆188的添加不会抑制纳米颗粒晶体的生长。

[0282] 还观察到包含药物纳米颗粒晶体的含水载体中季铵化合物或交联的丙烯酸聚合物或其混合物的存在阻止了纳米颗粒晶体随时间的生长。进行研究且结果示于实施例8的表11中,其揭示了在包含泊洛沙姆407、季铵化合物、或交联的丙烯酸聚合物、或其混合物的含水组合物中,当含水组合物在室温下储存6个月时,水溶性差的药物纳米颗粒(紫杉醇)的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20%。在一些实施方案中,公开了水基组合物,其包含:含水载体;多种水溶性差的药物纳米颗粒;和季铵化合物,或交联的丙烯酸聚合物,或其混合物;其中药物纳米颗粒的平均粒度为0.1微米至1.5微米(数量)、或0.01微米至1.5微米(数量),其中当组合物在室温下储存至少6个月时,药物纳米颗粒的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20%。在其他实施方案中,组合物还包含泊洛沙姆407。

[0283] 在本发明的一个方面,公开了组合物,其包含药物纳米颗粒、含水载体、泊洛沙姆407、季铵化合物、或交联的丙烯酸聚合物、或其混合物。出人意料地发现,添加泊洛沙姆407、季铵化合物、或交联的丙烯酸聚合物抑制药物纳米颗粒在含水载体中的晶体生长。本发明的水基组合物适用于局部的、可注射的、(IV)输注、或口服液体剂型。在一个实施方案中,抑制晶体生长的添加剂是泊洛沙姆407。在各种实施方案中,季铵化合物是抑制晶体生长的添加剂,其为苯扎氯铵或苄索氯铵。在其他实施方案中,季铵化合物是苯扎氯铵。在其他实施方案中,交联的丙烯酸聚合物是抑制晶体生长的添加剂,其为卡波姆。

[0284] 在本发明的一个方面,组合物包含在含水载体中的泊洛沙姆407和药物纳米颗粒,所述含水载体适用于包括(IV)输注在内的注射递送。在一些实施方案中,药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。在各种实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是多西他赛纳米颗粒、紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。

[0285] 在本发明的另一个方面,组合物包含在含水载体中的季铵化合物和药物纳米颗粒,所述含水载体适用于包括(IV)输注在内的注射递送。在一些实施方案中,药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。在各种实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是多西他赛纳米颗粒、紫杉醇纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。在其他实施方案中,季铵化合物是苯扎氯铵或苄索氯铵。

[0286] 在本发明的一个方面,公开了抑制水基载体中水溶性差的药物纳米颗粒晶体的分散体生长的方法,该方法包括在处理过程中向水基载体添加泊洛沙姆407、季铵化合物、或交联的丙烯酸聚合物、或其混合物,其中药物纳米颗粒的平均粒度为0.1微米至1.5微米(数量)或0.01微米至1.5微米(数量)。在一些实施方案中,季铵化合物是苯扎氯铵或苄索氯铵。在一些实施方案中,交联的丙烯酸聚合物是卡波姆。在一些实施方案中,药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。在其他实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。在其他实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。

[0287] (i)泊洛沙姆407

[0288] 泊洛沙姆407是符合通式(V)的亚乙基氧和亚丙基氧的固体亲水性非离子型合成

嵌段共聚物

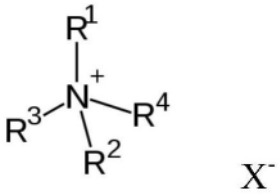
[0289] (V)$HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$

[0290] 其中a为101,b为56。泊洛沙姆407具有9840至14600的平均分子量。术语“泊洛沙姆”是该共聚物的非专有名。泊洛沙姆有几种类型,其具有多种物理形式和多种平均分子量。每种特定的泊洛沙姆类型通过非专有名“泊洛沙姆”后接三位数字来识别,其前两位数字乘以100时对应于共聚物的聚氧丙烯部分的近似平均分子量;而第三位数字乘以10时对应于聚氧乙烯部分的重量百分比。泊洛沙姆可以以药用级、化妆品级和工业级获得。药用级泊洛沙姆被列入公认的药物概论,如USP/NF和欧洲药典(PhEur)中。根据USP/NF和PhEur,可以添加合适的抗氧化剂。泊洛沙姆407可从BASF以商品名PLURONIC®F127获得。将泊洛沙姆188添加到含水载体中不会抑制药物纳米颗粒的晶体生长。合适的泊洛沙姆407的浓度为至少2重量%、或0.1重量%至25重量%、或0.1重量%至20重量%、或0.1重量%至15重量%、或0.1重量%至10重量%、或1重量%至10重量%、或2重量%至10重量%、或2重量%至15重量%、或2重量%至20重量%、或2重量%至25重量%。

[0291] (ii)季铵化合物

[0292] 季铵化合物(包括盐)是带正电荷的式(VI)的四取代氮衍生物

[0293] (VI)

[0294] 

[0295] 其中R^1、R^2、R^3和R^4可以相同或不同,也可以不是氢。X^-表示典型的阴离子,例如氯离子。合适的季铵化合物包括苯扎氯铵和苄索氯铵。苯扎氯铵可以以100%粉末或50%水溶液商购获得。季铵化合物的其他实例在International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook,第12版,2008中公开,其通过引用并入本文。合适的季铵化合物的浓度为至少0.05重量%、或至少0.1重量%、或至少1重量%、或至少2重量%、或0.05重量%至5重量%、或0.1重量%至5重量%、或1重量%至5重量%、或2重量%至5重量%。

[0296] (iii)交联的丙烯酸聚合物

[0297] 交联的丙烯酸聚合物是与聚烯基聚醚交联的丙烯酸的高分子量均聚物和共聚物。合适的交联的丙烯酸聚合物包括卡波姆(INCI名称)、丙烯酸酯共聚物(INCI名称)、丙烯酸酯/C10-C30烷基丙烯酸酯交联聚合物(INCI名称)、丙烯酸酯交联聚合物-4(INCI名称)和聚丙烯酸酯-1交联聚合物(INCI名称)。上述聚合物均可从Lubrizol Corporation以商品名CARBOPOL®商购获得。可从Lubrizol Corporation获得的卡波姆的实例包括CARBOPOL934、CARBOPOL 934P、CARBOPOL 940、CARBOPOL980、CARBOPOL941、CARBOPOL 981、CARBOPOL 2984、CARBOPOL5984、CARBOPOLSILK 100、CARBOPOL ETD 2050、ULTREZ 10和ULTREZ 30。可从Lubrizol Corporation获得的丙烯酸酯共聚物的实例包括CARBOPOLAQUASF-1和CARBOPOL AQUASF-1OS。可从Lubrizol Corporation获得的丙烯酸酯/C10-C30烷基丙烯酸酯交联聚合物的实例包括CARBOPOL ULTREZ 20、CARBOPOLULTREZ 21、CARBOPOL ETD 2020、CARBOPOL 1342、CARBOPOL1382和CARBOPOL SC-200。丙烯酸酯交联聚合物-4的实例是CARBOPOLAQUASF-2。聚丙烯酸酯-1交联聚合物的实例是CARBOPOL AQUA

CC。交联的丙烯酸聚合物的合适浓度为至少0.1重量％、或0.5重量％、或0.1重量％至5重量％、或0.5重量％至5重量％。

[0298] E.额外的成分和佐剂

[0299] 本发明的组合物还可以包含适用于药物组合物的功能性成分。非限制性实例包括吸收剂、酸化剂、抗微生物剂、抗氧化剂、黏结剂、抗微生物剂、缓冲剂、填充剂、晶体生长抑制剂、螯合剂、着色剂、除臭剂、乳液稳定剂、成膜剂、芳香剂、湿润剂、溶解剂、酶试剂、遮光剂、氧化剂、pH调节剂、增塑剂、防腐剂、还原剂、润肤调理剂、保湿皮肤调理剂、保湿剂、表面活性剂、乳化剂、清洁剂、发泡剂、助水溶剂、溶剂、助悬剂、黏度控制剂(流变改性剂)、增黏剂(增稠剂)和推进剂。本文所述的功能性成分的实例的清单和专著在International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook(INCI),第12版,2008中公开,其通过引用并入本文。

[0300] 本发明的组合物还可以包含额外的药物活性成分、化妆品活性成分和适用于局部使用的兽用剂。

[0301] 尽管本发明的疏水性组合物还可以包含额外的透皮吸收促进剂,但发现不需要包括额外的透皮吸收促进剂来增加包含疏水性载体和一种或多于一种挥发性硅酮流体的疏水性组合物中药物纳米颗粒的皮肤渗透(即进入皮肤的表皮和真皮部分中)。事实上,添加透皮吸收促进剂对疏水性组合物的皮肤渗透具有很小的影响或无影响。

[0302] 术语“透皮吸收促进剂”已被用于描述促进通过皮肤的药物吸收的化合物或材料或物质。这些化合物或材料或物质可以直接影响皮肤的渗透性,或者它们可以通过增加渗透剂的热力学活性来增加经皮吸收,从而增加扩散物质的有效逃逸趋势和浓度梯度。这些促进剂的主要作用是增加角质层的水合度或破坏其脂蛋白基质,最终导致对药物(渗透剂)扩散的抵抗降低(Remington,The Science and Practice of Pharmacy,第22版)。

[0303] 皮肤的透皮吸收促进剂的非限制性实例包括油醇、肉豆蔻酸异丙酯和二乙二醇单乙醚(DGME),其可以以商品名TRANSCUTOL P获得。皮肤的透皮吸收促进剂的其他实例可以在“Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature”,Osborne,David W.和Henke,Jill J.,Pharmaceutical Technology,1997年11月中找到,其通过引用并入本文。这些实例包括:脂肪醇,如脂肪醇、癸醇、月桂醇(十二烷醇)、亚麻醇、橙花叔醇、1-壬醇、正辛醇、油醇;脂肪酸酯、乙酸丁酯、乳酸十六烷基酯、N,N-二甲基氨基乙酸癸酯、N,N-二甲基氨基异丙酸癸酯、二乙二醇油酸酯、癸二酸二乙酯、琥珀酸二乙酯、癸二酸二异丙酯、N,N-二甲基氨基乙酸十二烷基酯、N,N-二甲基氨基丁酸十二烷基酯、N,N-二甲基氨基异丙酸十二烷基酯、2-(二甲基氨基)丙酸十二烷基酯、EO-5-油烯基酯、乙酸乙酯、乙酰乙酸乙酯、丙酸乙酯、甘油单醚、甘油单月桂酸酯、甘油单油酸酯、甘油单亚油酸酯、异硬脂酸异丙酯、亚油酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯/脂肪酸单甘油酯组合、肉豆蔻酸异丙酯/乙醇/L-乳酸(87:10:3)组合、棕榈酸异丙酯、乙酸甲酯、癸酸甲酯、月桂酸甲酯、丙酸甲酯、戊酸甲酯、1-单己酰甘油、单甘油酯(中等链长度)、烟酸酯(苄基)、乙酸辛酯、N,N-二甲基氨基乙酸辛酯、油酸油基酯、N-乙酰脯氨酸正戊酯、丙二醇单月桂酸酯、失水山梨醇二月桂酸酯、失水山梨醇二油酸酯、失水山梨醇单月桂酸酯、失水山梨醇单油酸酯、失水山梨醇三月桂酸酯、失水山梨醇三油酸酯、蔗糖椰脂肪酯混合物、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单油酸酯和N,N-二甲基氨基乙酸十四烷基酯;脂肪酸,如链烷酸、癸酸、二酸、乙基十八烷酸、己酸、乳

酸、月桂酸、反亚麻酸、亚油酸、亚麻酸、新癸酸、油酸、棕榈酸、壬酸、丙酸和异油酸;脂肪醇醚,如α-单甘油醚、EO-2-油烯基醚、EO-5-油烯基醚、EO-10-油烯基醚和聚甘油和醇的醚衍生物(1-O-十二烷基-3-O-甲基-2-O-(2',3'-二羟基丙基)甘油);生物制品,如L-α-氨基酸、卵磷脂、磷脂、皂苷/磷脂、脱氧胆酸钠、牛磺胆酸钠和胆酸钠;酶,如酸性磷酸酶、Calonase、透明质酸酶、木瓜蛋白酶、磷脂酶A-2、磷脂酶C和三酰甘油水解酶;胺和酰胺,如乙酰胺衍生物、无环酰胺、N-金刚烷基正烷酰胺、降固醇酸酰胺、N,N-双十二烷基乙酰胺、二-2-乙基己胺、二乙基甲基苯甲酰胺、N,N-二乙基-间-甲苯甲酰胺、N,N-二甲基-间-甲苯甲酰胺、Ethomeen S12[双-(2-羟乙基)油胺]、六亚甲基月桂酰胺、月桂基-胺(十二烷基胺)、辛基酰胺、油胺、不饱和环状脲和脲;络合剂,如β-环糊精和γ-环糊精配合物、羟丙基甲基纤维素、脂质体、萘二酰胺二酰亚胺和萘二酯二酰亚胺;大环类,如大环内酯、酮和酸酐(最佳环-16)和不饱和环状脲;经典表面活性剂,如Brij 30、Brij 36T、Brij 35、Brij 52、Brij 56、Brij 58、Brij 72、Brij76、Brij 78、Brij 92、Brij 96、Brij 98、十六烷基三甲基溴化铵、Empicol ML26/F、HCO-60表面活性剂、羟基聚乙氧基十二烷、离子型表面活性剂(ROONa、$ROSO_3Na$、RNH_3Cl、R=8-16)、月桂酰肌氨酸、非离子型表面活性剂、壬苯醇醚、辛苯聚醇、苯磺酸盐CA、普郎尼克F68、普郎尼克F127、普郎尼克L62、聚油酸酯(非离子型表面活性剂)、Rewopal HV 10、月桂酸钠、月桂基硫酸钠(十二烷基硫酸钠)、油酸钠、失水山梨醇二月桂酸酯、失水山梨醇二油酸酯、失水山梨醇单月桂酸酯、失水山梨醇单油酸酯、失水山梨醇三月桂酸酯、失水山梨醇三油酸酯、Span 20、Span 40、Span 85、泊洛沙姆NP、Triton X-100、吐温20、吐温40、吐温60、吐温80和吐温85;N-甲基吡咯烷酮和相关化合物,如N-环己基-2-吡咯烷酮、1-丁基-3-十二烷基-2-吡咯烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、1,5-二甲基-2-吡咯烷酮、4,4-二甲基-2-十一烷基-2-恶唑啉、1-乙基-2-吡咯烷酮、1-己基-4-甲氧基羰基-2-吡咯烷酮、1-己基-2-吡咯烷酮、1-(2-羟乙基)吡咯烷酮、3-羟基-N-甲基-2-吡咯烷酮、1-异丙基-2-十一烷基-2-咪唑啉、1-月桂基-4-甲氧基羰基-2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、聚(N-乙烯基吡咯烷酮)、焦谷氨酸酯和2-吡咯烷酮;离子化合物,如抗坏血酸盐、两性阳离子和阴离子、巯基乙酸钙、十六烷基三甲基溴化铵、3,5-二碘代水杨酸钠、月桂酰胆碱碘化物、5-甲氧基水杨酸钠、磷酸单烷基酯、2-PAM氯化物、4-PAM氯化物(N-甲基吡啶鎓氯化物的衍生物)、羧酸钠和透明质酸钠;二甲基亚砜和相关化合物,如环状亚砜、癸基甲基亚砜、二甲基亚砜(DMSO)和2-羟基十一烷基甲基亚砜;溶剂和相关化合物,如丙酮、正链烷烃(链长为7至16)、环己基-1,1-二甲基乙醇、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、乙醇、乙醇/d-柠檬烯组合、2-乙基-1,3-己二醇、乙氧基乙二醇(TRANSCUTOL)、甘油、乙二醇、月桂酰氯、柠檬烯、N-甲基甲酰胺、2-苯基乙醇、3-苯基-1-丙醇、3-苯基-2-丙烯-1-醇、聚乙二醇、聚氧乙烯失水山梨醇单酯、聚丙二醇、伯醇(十三醇)、丙二醇、角鲨烯、三醋精、三氯乙醇、三氟乙醇、三亚甲基二醇和二甲苯;氮酮和相关化合物,如N-酰基-六氢-2-氧代-1H-吖庚因、N-烷基-二氢-1,4-氧氮杂-5,7-二酮、N-烷基吗啉-2,3-二酮、N-烷基吗啉-3,5-二酮、氮杂环烷烃衍生物(-酮、-硫酮)、氮杂环烯酮衍生物、1-[2-(癸基硫代)乙基]氮杂环戊烷-2-酮(HPE-101)、N-(2,2-二羟乙基)十二烷基胺、1-十二烷酰六氢-1-H-吖庚因、1-十二烷基氮杂环庚烷-2-酮(氮酮或月桂氮卓酮)、N-十二烷基二乙醇胺、N-十二烷基-六氢-2-硫代-1H-吖庚因、N-十二烷基-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺、N-十二烷基-N-(2-甲氧基乙基)异丁酰胺、N-十二烷基-哌啶-2-硫酮、N-十二烷基-2-哌啶酮、N-十二烷基吡咯烷-3,5-二酮、N-十二烷基吡咯烷-2-硫

酮、N-十二烷基-2-吡咯烷酮、1-法尼基氮杂环庚烷-2-酮、1-法尼基氮杂环戊烷-2-酮、1-香叶基氮杂环庚烷-2-酮、1-香叶基氮杂环戊烷-2-酮、六氢-2-氧代-1H-庚因-1-乙酸酯、N-(2-羟乙基)-2-吡咯烷酮、1-月桂基氮杂环庚烷、2-(1-壬基)-1,3-二氧戊环、1-N-辛基氮杂环庚烷-2-酮、N-(1-氧代十二烷基)-六氢-1H-庚因、N-(1-氧代十二烷基)-吗啉、1-氧代烃基取代的氮杂环已烷、N-(1-氧代十四烷基)-六氢-2氧代-1H-庚因和N-(1-硫代癸基)-吗啉;以及其他,如脂肪族硫醇、N,N-二烷基取代的氨基乙酸烷基酯、茴香油、抗胆碱能剂预处理剂、驱蛔素、两相基团衍生物、没药醇、豆蔻油、1-香芹酮、藜(70%驱蛔素)、藜油、1,8-桉树脑(桉油精)、鱼肝油(脂肪酸提取物)、4-癸基噁唑烷-2-酮、二环已基甲基胺、十六烷基膦酸二乙酯、十六烷基磷酰胺二乙酯、N,N-二甲基十二烷胺-N-氧化物、4,4-二甲基-2-十一烷基-2-恶唑啉、N-十二烷酰基-L-氨基酸甲酯、1,3-二氧杂环烷烃(SEPA)、二硫苏糖醇、桉油精(桉树脑)、桉树油、丁香油酚、草本提取物、内酰胺N-乙酸酯、N-羟基乙酰胺、2-羟基-3-油酰氧基-1-焦谷氨酰氧基丙烷、薄荷醇、薄荷酮、吗啉衍生物、N-氧化物、橙花叔醇、辛基-β-D-(硫代)吡喃葡萄糖苷、噁唑烷酮、哌嗪衍生物、极性脂质、聚二甲基硅氧烷、聚[2-(甲基亚磺酰基)乙基丙烯酸酯]、聚轮烷、聚乙烯基苄基二甲基烷基氯化铵、聚(N-乙烯基-N-甲基乙酰胺)、焦谷氨酸钠、萜烯和氮杂环化合物、维生素E(α-生育酚)和依兰油。以上未列出的透皮吸收促进剂的其他实例可以在“Handbook of Pharmaceutical Excipients”第五版中找到,并且包括三缩四乙二醇、羊毛脂、轻质矿物油、肉豆蔻酸、聚氧乙烯烷基醚和百里香酚。

[0304] 虽然本发明的疏水性组合物还可以包含醇,但组合物不必含有醇或C1-C5脂肪醇。在一些实施方案中,组合物无/不包含或不含有C1-C5脂肪醇。

[0305] 尽管本发明的疏水性组合物还可以包含额外的挥发性溶剂,但疏水性组合物并非必须含有额外的挥发性溶剂。挥发性溶剂也被称为“逃逸”溶剂。挥发性溶剂的非限制性实例包括挥发性醇,例如挥发性C1-C4脂肪醇;和挥发性C1-C4脂族族酮,例如丙酮。在本发明的一些方面,组合物无/不包含或不含有挥发性C1-C4脂肪族酮。

[0306] 尽管本发明的疏水性组合物还可以包含表面活性剂,但疏水性组合物不必含有表面活性剂。术语“表面活性剂”或“表面活性试剂”指表现出降低水的表面张力或降低两种不互溶物质之间的界面张力的能力的化合物或材料或物质,其包括阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子型表面活性剂、两性表面活性剂和/或磷脂表面活性剂。表面活性剂的非限制性实例可以在McCutcheon的Emulsifiers&Detergents,2001北美版中找到,其通过引用并入本文,还可以在International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook(INCI),第12版,2008中找到,其通过引用并入本文。这些实例包括但不限于以下:嵌段聚合物,例如泊洛沙姆124;乙氧基化的醇,例如鲸蜡醇聚醚-2、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、月桂醇聚醚-3;乙氧基化的脂肪酯和油,例如PEG-40氢化蓖麻油、PEG-36蓖麻油、PEG-150二硬脂酸酯;甘油酯,例如聚甘油基-3二异硬脂酸酯、硬脂酸甘油酯;乙二醇酯,PEG-12二油酸酯、LEXEMUL P;磷酸酯,例如十六烷基磷酸酯;聚合物表面活性剂,例如PVM/MA共聚物、PVM/MA共聚物、丙烯酸酯/C10-C30烷基丙烯酸酯交联聚合物;季铵表面活性剂,例如十六烷基三甲基氯化铵;基于硅氧烷的表面活性剂,例如PEG/PPG-20/6二甲基硅氧烷;失水山梨醇衍生物,例如失水山梨醇硬脂酸酯、聚山梨醇酯80;蔗糖和葡萄糖酯和衍生物,例如PEG-20甲基葡糖倍半硬脂酸酯;和醇的硫酸盐,例如月桂基硫酸钠。更一般地,表面活性剂可以通过它们的离子类型进行分类,如阴离子型、阳离子型、非离子型或两性型。它们还可以通过其化

学结构进行分类,例如嵌段聚合物、乙氧基化的醇、乙氧基化的脂肪酯和油、甘油酯、乙二醇酯、磷酸酯、聚合物表面活性剂、季铵表面活性剂、基于硅氧烷的表面活性剂、失水山梨醇衍生物、蔗糖和葡萄糖酯和衍生物以及醇的硫酸酯。

[0307] F.制造

[0308] 本发明的组合物可以通过本领域已知的用于制造药物产品的方法和设备来制造,所述药物产品包括局部用产品、可注射产品和口服液体产品。这些方法包括但不限于使用机械混合器、溶解器、分散器、匀化器和研磨机。非限制性实例包括LIGHTNIN螺旋桨式混合器、COWLES溶解器、IKA ULTRA TURRAX分散器、SILVERSON匀化器、LEE反向旋转侧刮式混合器、在线和罐内转子-定子匀化器、3辊研磨机、软膏剂研磨机和转子-定子研磨机。也可以使用“一体式”真空混合系统,该系统具有旋转侧刮式混合器和罐内匀化器。这种混合器包括但不限于OLSA混合器、FRYMA-KORUMA混合器和LEE TRI-MIX TURBO-SHEAR壶。可以从使用实验室混合设备的小型实验室规模批次到全规模生产批次来制造本发明的组合物。

[0309] II.增强的局部递送方法

[0310] 在本发明的一个方面,公开了用于增强药物纳米颗粒渗透到皮肤中的方法,该方法包括向皮肤表面施用疏水性组合物,所述疏水性组合物包含连续的疏水性载体、一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个药物纳米颗粒。在多种实施方案中,疏水性载体是非极性和/或非挥发性的。在一些实施方案中,疏水性载体包含烃。在其他实施方案中,疏水性载体包含矿脂、矿物油和石蜡。在一些实施方案中,矿物油是重矿物油。在一些实施方案中,如通过体外弗朗茨扩散池(FDC)系统使用人的尸体皮肤所确定的,与不含挥发性硅酮流体的制剂相比,组合物制剂中的挥发性硅酮流体的浓度为增强药物纳米颗粒的皮肤渗透的有效量。在下面的实施例9中描述了合适的体外弗朗茨扩散池系统。在一些实施方案中,一种或多于一种挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至24重量%。在其他实施方案中,一种或多于一种挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至20重量%。在其他实施方案中,一种或多于一种挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至18重量%。在其他实施方案中,一种或多于一种挥发性硅酮流体的浓度为13重量%。在各种实施方案中,一种或多于一种挥发性硅酮流体的浓度可以是总组合物重量的5重量%、5.5重量%、6重量%、6.5重量%、7重量%、7.5重量%、8重量%、8.5重量%、9重量%、9.5重量%、10重量%、10.5重量%、11重量%、11.5重量%、12重量%、12.5重量%、13重量%、13.5重量%、14重量%、14.5重量%、15重量%、15.5重量%、16重量%、16.5重量%、17重量%、17.5重量%、18重量%、18.5重量%、19重量%、19.5重量%、20重量%、20.5重量%、21重量%、21.5重量%、22重量%、22.5重量%、23重量%、23.5重量%、或24重量%,或其中可得到的任何百分比。在多种实施方案中,一种或多于一种挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环戊硅氧烷。在一些实施方案中,疏水性组合物不包含额外的透皮吸收促进剂。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含额外的挥发性溶剂。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含表面活性剂。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包含或不含有醇或C_1至C_5脂肪醇。在一些实施方案中,药物是水溶性差的药物。在多种实施方案中,药物是紫杉烷类,且可以是紫杉醇、多西他赛、或卡巴他赛。在一些实施方案中,皮肤是患病的皮肤。在其他实施方案中,患病的皮肤是患有银屑病的皮肤。在一些实施方案中,疏水性组合物是无水的。在其他实施方案中,疏水性组合物是无菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物是未经灭菌的。在其他实施方案中,疏水性组

合物具有低生物负载。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物。在其他实施方案中,疏水性组合物是软膏剂。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,其黏度通过Brookfield RV黏度计在室温,5rpm和2分钟的平衡时间下测量为12500cps至247500cps、或25000cps至150000cps,Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器。用于实施疏水性半固体组合物的黏度测量的替代性方法是使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,并且黏度为25000cps至500000cps、或2500cps至400000cps、或25000cps至350000cps、或25000cps至300000cps、或50000cps至500000cps、或50000cps至400000cps、或50000cps至350000cps、或50000cps至300000cps、或75000cps至500000cps、或75000cps至400000cps、或75000cps至350000cps、或75000cps至300000cps、或100000cps至500000cps、或100000cps至400000cps、或100000cps至350000cps、或100000cps至300000cps,所述黏度使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒进行测量。

[0311] 在一些实施方案中,疏水性组合物不是喷雾剂,且是不可喷射的。在其他实施方案中,当组合物施用至人的尸体皮肤时,如通过体外弗朗茨扩散池系统确定的,药物纳米颗粒不穿透人的尸体皮肤或小于0.01μg/cm^2(可忽略的量)的药物纳米颗粒穿透人的尸体皮肤。在下面的实施例9中描述了合适的体外弗朗茨扩散池系统。

[0312] 在本发明的另一个方面,公开了用于增强紫杉烷类纳米颗粒渗透到皮肤中的方法,该方法包括向皮肤表面施用疏水性组合物,所述疏水性组合物包含连续的疏水性载体、一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个紫杉烷类纳米颗粒。在各种实施方案中,疏水性载体是非极性和/或非挥发性的。在多种实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。在其他实施方案中,疏水性载体包含烃。在其他实施方案中,疏水性载体包含矿脂、矿物油和石蜡。在一些实施方案中,矿物油是重矿物油。在其他实施方案中,如通过体外弗朗茨扩散池系统使用人的尸体皮肤所确定的,与不具有挥发性硅酮流体的疏水性组合物制剂相比,疏水性组合物制剂中的挥发性硅酮流体的浓度为增强紫杉烷类纳米颗粒的皮肤渗透的有效量。在下面的实施例9中描述了合适的体外弗朗茨扩散池系统。在一些实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至24重量%。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至20重量%。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至18重量%。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为13重量%。在各种实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度可以是总组合物重量的5重量%、5.5重量%、6重量%、6.5重量%、7重量%、7.5重量%、8重量%、8.5重量%、9重量%、9.5重量%、10重量%、10.5重量%、11重量%、11.5重量%、12重量%、12.5重量%、13重量%、13.5重量%、14重量%、14.5重量%、15重量%、15.5重量%、16重量%、16.5重量%、17重量%、17.5重量%、18重量%、18.5重量%、19重量%、19.5重量%、或20重量%、或其中可得到的任何百分比。在一些实施方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环戊硅氧烷。在一些实施方案中,疏水性组合物不包含额外的透皮吸收促进剂。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含额外的挥发性溶剂。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含表面活性剂。在其他

实施方案中,疏水性组合物不包含醇或C_1至C_5脂肪醇。在一些实施方案中,皮肤是患病的皮肤。在其他实施方案中,患病的皮肤是患有银屑病的皮肤。在一些实施方案中,疏水性组合物是无水的。在其他实施方案中,疏水性组合物是无菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物是未经灭菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物具有低生物负载。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物。在其他实施方案中,疏水性组合物是软膏剂。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,其黏度通过Brookfield RV黏度计在室温、5rpm和2分钟的平衡时间下测量为12500cps至247500cps,或25000cps至150000cps,Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器。用于实施疏水性半固体组合物的黏度测量的替代性方法是使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,并且黏度为25000cps至500000cps、或2500cps至400000cps、或25000cps至350000cps、或25000cps至300000cps、或50000cps至500000cps、或50000cps至400000cps、或50000cps至350000cps、或50000cps至300000cps、或75000cps至500000cps、或75000cps至400000cps、或75000cps至350000cps、或75000cps至300000cps、或100000cps至500000cps、或100000cps至400000cps、或100000cps至350000cps、或100000cps至300000cps,所述黏度使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒进行测量。

[0313] 在一些实施方案中,疏水性组合物不是喷雾剂,且是不可喷射的。在一些实施方案中,如通过体外弗朗茨扩散池系统确定的,紫杉烷类纳米颗粒不穿透/不经皮递送穿过人的尸体皮肤,或小于0.01μg/cm^2(可忽略的量)穿透人的尸体皮肤。在下面的实施例9中描述了合适的体外弗朗茨扩散池系统。

[0314] III.用于抑制制剂中晶体生长的方法

[0315] 在本发明的一个方面,公开了抑制药物纳米颗粒晶体生长的方法,该方法包括使药物纳米颗粒与疏水性载体接触。在一些实施方案中,药物纳米颗粒是水溶性的。在其他实施方案中,药物纳米颗粒是水溶性差的。在其他实施方案中,药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。在其他实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。在其他实施方案中,组合物是无水的。在其他实施方案中,疏水性载体包含烃。在其他实施方案中,烃是矿脂、矿物油、或石蜡,或其混合物。在一些实施方案中,矿物油是重矿物油。在一些实施方案中,组合物还包含一种或多于一种挥发性硅酮流体。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环戊硅氧烷。

[0316] 在本发明的另一个方面,公开了抑制水基载体中水溶性差的药物纳米颗粒的分散体生长的方法,该方法包括在制造时向水基载体中添加泊洛沙姆407、季铵化合物、或交联的丙烯酸聚合物。在一些实施方案中,添加剂是泊洛沙姆407。在多种实施方案中,季铵化合物是添加剂,且为苯扎氯铵或苄索氯铵。在一些实施方案中,季铵化合物是苯扎氯铵。在一些实施方案中,交联的丙烯酸聚合物是添加剂,且为卡波姆。在一些实施方案中,药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。在其他实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。

[0317] IV.银屑病的局部治疗

[0318] 在本发明的一个方面,公开了用于局部治疗银屑病的方法,该方法包括向受影响的区域局部施用疏水性组合物,所述疏水性组合物包含连续的疏水性载体、一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个药物纳米颗粒,其中药物纳米颗粒的平均粒度(数量)为0.1微米至1.5微米或0.01微米至1.5微米,且其中药物纳米颗粒的浓度为针对银屑病病症提供治疗性改善的有效量。在一些实施方案中,药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。在其他实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。在多种实施方案中,疏水性载体是非极性和/或非挥发性的。在一些实施方案中,疏水性载体包含烃。在其他实施方案中,疏水性载体包含矿脂、矿物油和石蜡。在一些实施方案中,矿物油是重矿物油。在一些实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至24重量%。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至20重量%。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至18重量%。在其他实施方案中,挥发性硅酮流体的浓度为13重量%。在一些实施方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环戊硅氧烷。在各种实施方案中,疏水性组合物无/不包括或不含有额外的透皮吸收促进剂。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包括或不含有额外的挥发性溶剂。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包含或不含有表面活性剂。在其他实施方案中,疏水性组合物无/不包括或不含有醇或C_1至C_5脂肪醇。

[0319] 紫杉烷类纳米颗粒的浓度为针对银屑病病症提供治疗性改善的有效量。这种改善可以通过银屑病区域和严重程度指数(PASI)评分的改善来显示。紫杉烷类纳米颗粒的浓度可以为总组合物重量的0.05重量%至10重量%,或紫杉烷类纳米颗粒的浓度可以为总组合物重量的0.05重量%至5重量%,或紫杉烷类纳米颗粒的浓度可以为总组合物重量的0.1重量%至5重量%,或紫杉烷类纳米颗粒的浓度可以为总组合物重量的0.05重量%、0.1重量%、0.15重量%、0.2重量%、0.25重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.75重量%、0.8重量%、0.9重量%、1.0重量%、1.1重量%、1.2重量%、1.25重量%、1.3重量%、1.4重量%、1.5重量%、1.6重量%、1.7重量%、1.75重量%、1.8重量%、1.9重量%、2.0重量%、2.1重量%、2.2重量%、2.25重量%、2.3重量%、2.4重量%、2.5重量%、2.6重量%、2.7重量%、2.75重量%、2.8重量%、2.9重量%、3.0重量%、3.1重量%、3.2重量%、3.3重量%、3.4重量%、3.5重量%、3.6重量%、3.7重量%、3.75重量%、3.8重量%、3.9重量%、4.0重量%、4.1重量%、4.2重量%、4.25重量%、4.3重量%、4.4重量%、4.5重量%、4.6重量%、4.7重量%、4.75重量%、4.9重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、或10重量%,或其中可得到的任何百分比。在一些实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒、或卡巴他赛纳米颗粒。在其他实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉醇纳米颗粒在组合物中的浓度为约0.05重量%至小于3重量%、或约0.05重量%至约0.2重量%、或约0.05重量%至约0.15重量%、或约0.1重量%至约2重量%、或约0.1重量%至约0.2重量%、或约0.15重量%至约2重量%、或约0.15重量%至约0.2重量%。在其他实施方案中,紫杉醇纳米颗粒的浓度为1重量%的80%至120%(即,0.8重量%至1.2重量%)、或0.05重量%的80%至120%、或0.1重量%的80%至120%、或0.15重量%的80%至120%、或0.2重量%的80%至120%、或0.25重量%的80%至120%、或0.3重量%的80%至120%、或0.35重量%的80%至120%、或0.4重量%的80%至120%、或0.45重量%的80%至120%、或0.5重量%的80%至

120％、或0.55重量％的80％至120％、或0.6重量％的80％至120％、或0.65重量％的80％至120％、或0.7重量％的80％至120％、或0.75重量％的80％至120％、或0.8重量％的80％至120％、或0.85重量％的80％至120％、或0.9重量％的80％至120％、或0.95重量％的80％至120％、或1.5重量％的80％至120％、或2重量％的80％至120％、或2.5重量％的80％至120％。

[0320] 在一些实施方案中,疏水性组合物是无菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物是未经灭菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物具有低生物负载。在其他实施方案中,疏水性组合物是无水的。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物。在其他实施方案中,疏水性组合物是软膏剂。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,其黏度通过Brookfield RV黏度计在室温、5rpm和2分钟的平衡时间下测量为12500cps至247500cps,或25000cps至150000cps,Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器。用于实施疏水性半固体组合物的黏度测量的替代性方法是使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,并且具有25000cps至500000cps、或2500cps至400000cps、或25000cps至350000cps、或25000cps至300000cps、或50000cps至500000cps、或50000cps至400000cps、或50000cps至350000cps、或50000cps至300000cps、或75000cps至500000cps、或75000cps至400000cps、或75000cps至350000cps、或75000cps至300000cps、或100000cps至500000cps、或100000cps至400000cps、或100000cps至350000cps、或100000cps至300000cps的黏度,所述黏度使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒进行测量。

[0321] 在一些实施方案中,疏水性组合物不是喷雾剂,且是不可喷射的。

[0322] V.角质组织

[0323] 在一个方面,本发明涉及用于将药物纳米颗粒递送至包括指甲、甲床和头发在内的角质组织的组合物。在另一个方面,本发明涉及用于局部治疗角质组织的疾病和病症的组合物。

[0324] 包括指甲、甲床和头发在内的角质组织易患各种疾病和病症,包括真菌感染。角质组织的疾病和病症非限制性地包括指甲型银屑病、甲床炎、嵌甲、甲营养不良、甲弯曲、甲剥离、甲脱落、甲癣、甲床角化、甲缺失、脆甲症、甲沟炎、凹甲、甲下血肿、甲母质瘤、蹄叶炎、指甲型天疱疮、红甲、黑甲和脚癣。

[0325] 本发明的组合物,包括疏水性组合物,可用于将药物纳米颗粒局部递送至角质组织并用于治疗角质组织的疾病和病症。在一些实施方案中,疏水性组合物包含连续的疏水性载体、5重量％至24重量％的一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个药物纳米颗粒。在多种实施方案中,疏水性载体是非极性和/或非挥发性的。在一些实施方案中,疏水性载体包含烃。在其他实施方案中,疏水性载体包含矿脂、矿物油和石蜡。在一些实施方案中,矿物油是重矿物油。

[0326] 在一些实施方案中,疏水性组合物不包含额外的透皮吸收促进剂。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含额外的挥发性溶剂或化合物。在一些实施方案中,疏水性组合物不包含醇或C_1-C_5脂肪醇。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含表面活性剂。在多种实施

方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环戊硅氧烷。

[0327] 在一些实施方案中,疏水性组合物是无菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物是未经灭菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物具有低生物负载。在其他实施方案中,疏水性组合物是无水的。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物。在其他实施方案中,疏水性组合物是软膏剂。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,其黏度通过Brookfield RV黏度计在室温、5rpm和2分钟的平衡时间下测量为12500cps至247500cps,或25000cps至150000cps,Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器。用于实施疏水性半固体组合物的黏度测量的替代性方法是使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,并且黏度为25000cps至500000cps、或2500cps至400000cps、或25000cps至350000cps、或25000cps至300000cps、或50000cps至500000cps、或50000cps至400000cps、或50000cps至350000cps、或50000cps至300000cps、或75000cps至500000cps、或75000cps至400000cps、或75000cps至350000cps、或75000cps至300000cps、或100000cps至500000cps、或100000cps至400000cps、或100000cps至350000cps、或100000cps至300000cps,所述黏度使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒进行测量。

[0328] 在一些实施方案中,疏水性组合物不是喷雾剂,且是不可喷射的。

[0329] 在一些实施方案中,一种或多于一种挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至20重量%。在其他实施方案中,一种或多于一种挥发性硅酮流体的浓度为5重量%至18重量%。在其他实施方案中,一种或多于一种挥发性硅酮流体的浓度为13重量%。在多种实施方案中,一种或多于一种挥发性硅酮流体的浓度可以是总组合物重量的5重量%、5.5重量%、6重量%、6.5重量%、7重量%、7.5重量%、8重量%、8.5重量%、9重量%、9.5重量%、10重量%、10.5重量%、11重量%、11.5重量%、12重量%、12.5重量%、13重量%、13.5重量%、14重量%、14.5重量%、15重量%、15.5重量%、16重量%、16.5重量%、17重量%、17.5重量%、18重量%、18.5重量%、19重量%、19.5重量%、20重量%、20.5重量%、21重量%、21.5重量%、22重量%、22.5重量%、23重量%、23.5重量%或24重量%、或其中可得到的任何百分比。

[0330] 在一些实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度大于总组合物重量的10重量%。在其它实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度占总组合物重量的大于15重量%,或大于20重量%,或大于25重量%,或大于30重量%,或大于35重量%,或大于40重量%,或大于45重量%,或大于50重量%,或大于55重量%,或大于60重量%,或大于65重量%,或大于70重量%,或大于75重量%,或大于80重量%,或大于82重量%,或大于85重量%,或大于87重量%,或大于90重量%。在其他实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度占总组合物重量的大于10重量%至95重量%。在其他实施方案中,组合物中疏水性载体的浓度为总组合物重量的11重量%至95重量%,或12重量%至95重量%,或13重量%至95重量%,或14重量%至95重量%,或15重量%至95重量%,或16重量%至95重量%,或17重量%至95重量%,或18重量%至95重量%,或19重量%至95重量%,或20重量%至95重量%。

[0331] 在一些实施方案中,药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒。在一些实施方案中,紫杉

烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒、多西他赛纳米颗粒或卡巴他赛纳米颗粒。在其他实施方案中,紫杉烷类纳米颗粒是紫杉醇纳米颗粒。紫杉烷类纳米颗粒的浓度可以为总组合物重量的0.05重量%至10重量%,或紫杉烷类纳米颗粒的浓度可以为总组合物重量的0.05重量%至5重量%,或紫杉烷类纳米颗粒的浓度可以为总组合物重量的0.1重量%至5重量%,或紫杉烷类纳米颗粒的浓度可以为总组合物重量的0.05重量%、0.1重量%、0.15重量%、0.2重量%、0.25重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.75重量%、0.8重量%、0.9重量%、1.0重量%、1.1重量%、1.2重量%、1.25重量%、1.3重量%、1.4重量%、1.5重量%、1.6重量%、1.7重量%、1.75重量%、1.8重量%、1.9重量%、2.0重量%、2.1重量%、2.2重量%、2.25重量%、2.3重量%、2.4重量%、2.5重量%、2.6重量%、2.7重量%、2.75重量%、2.8重量%、2.9重量%、3.0重量%、3.1重量%、3.2重量%、3.25重量%、3.3重量%、3.4重量%、3.5重量%、3.6重量%、3.7重量%、3.75重量%、3.8重量%、3.9重量%、4.0重量%、4.1重量%、4.2重量%、4.25重量%、4.3重量%、4.4重量%、4.5重量%、4.6重量%、4.7重量%、4.75重量%、4.9重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、或10重量%、或其中可得到的任何百分比。

[0332] 在一些实施方案中,药物纳米颗粒是抗真菌剂的纳米颗粒。用于治疗角质组织例如指甲、甲床和头发的合适抗真菌剂是唑类抗真菌剂,例如咪唑类、三唑类和噻唑类;多烯抗真菌剂;烯丙胺抗真菌剂;棘白菌素抗真菌剂;苯甲酸、环吡酮胺、氟胞嘧啶、灰黄霉素、卤普罗近(haloprogin)、托萘酯、十一碳烯酸、结晶紫和秘鲁香脂。多烯抗真菌剂的非限制性实例包括两性霉素B、杀念珠菌素、菲律宾菌素、哈霉素、纳他霉素、制霉菌素和龟裂杀菌素。咪唑类的非限制性实例包括联苯苄唑、布康唑、克霉唑、益康唑、芬替康唑、异康唑、酮康唑、卢立康唑、咪康唑、奥莫康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑和噻康唑。三唑类的非限制性实例包括阿巴康唑、艾氟康唑、氟环唑、氟康唑、艾沙康唑、伊曲康唑、泊沙康唑、丙环唑、雷夫康唑、特康唑和伏立康唑。噻唑类的非限制性实例是阿巴芬净。烯丙胺抗真菌剂的非限制性实例包括阿莫洛芬、布替萘芬、萘替芬和特比萘芬。棘白菌素抗真菌剂的非限制性实例包括阿尼芬净、卡泊芬净和米卡芬净。其他合适的抗真菌剂包括在US 7214506中公开的抗真菌化合物,其通过引用并入本文。

[0333] 在本发明的一个方面,公开了将药物纳米颗粒局部递送至角质组织的方法,该方法包括向角质组织局部施用疏水性组合物,所述疏水性组合物包含疏水性载体、5重量%至24重量%的一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个药物纳米颗粒。在多种实施方案中,疏水性载体是非极性和/或非挥发性的。在一些实施方案中,疏水性载体包含烃。在其他实施方案中,疏水性载体包含矿脂、矿物油和石蜡。在一些实施方案中,矿物油是重矿物油。在一些实施方案中,疏水性组合物不包含额外的透皮吸收促进剂。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含额外的挥发性溶剂或化合物。在一些实施方案中,疏水性组合物不包含醇或C_1-C_5脂肪醇。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含表面活性剂。在各种实施方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环戊硅氧烷。在一些实施方案中,疏水性组合物是无菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物是未经灭菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物具有低生物负载。在其他实施方案中,疏水性组合物是无水的。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物。在其他实施方案中,疏水性组合物是软膏剂。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,其黏度通过

Brookfield RV黏度计在室温、5rpm和2分钟的平衡时间下测量为12500cps至247500cps,或25000cps至150000cps,Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器。用于实施疏水性半固体组合物的黏度测量的替代性方法是使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,并且黏度为25000cps至500000cps、或2500cps至400000cps、或25000cps至350000cps、或25000cps至300000cps、或50000cps至500000cps、或50000cps至400000cps、或50000cps至350000cps、或50000cps至300000cps、或75000cps至500000cps、或75000cps至400000cps、或75000cps至350000cps、或75000cps至300000cps、或100000cps至500000cps、或100000cps至400000cps、或100000cps至350000cps、或100000cps至300000cps,所述黏度使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒进行测量。

[0334] 在一些实施方案中,疏水性组合物不是喷雾剂,且是不可喷射的。在一些实施方案中,药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒或抗真菌剂的纳米颗粒。在一些实施方案中,角质组织是指甲、甲床和/或头发。在一些实施方案中,角质组织的疾病或病症是甲癣或指甲型银屑病。

[0335] 在本发明的另一个方面,公开了局部治疗角质组织的疾病或病症的方法,该方法包括向角质组织局部施用疏水性组合物,所述疏水性组合物包含疏水性载体、5重量%至24重量%的一种或多于一种挥发性硅酮流体和多个药物纳米颗粒,其中药物纳米颗粒的浓度为针对疾病或病症提供治疗性改善的有效量。在各种实施方案中,疏水性载体是非极性和/或非挥发性的。在一些实施方案中,疏水性载体包含烃。在其他实施方案中,疏水性载体包含矿脂、矿物油和石蜡。在一些实施方案中,疏水性组合物不包含额外的透皮吸收促进剂。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含额外的挥发性溶剂或化合物。在一些实施方案中,疏水性组合物不包含醇或C_1-C_5脂肪醇。在其他实施方案中,疏水性组合物不包含表面活性剂。在多种实施方案中,挥发性硅酮流体是环甲基硅酮。在其他实施方案中,环甲基硅酮是环戊硅氧烷。在一些实施方案中,疏水性组合物是无菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物是未经灭菌的。在其他实施方案中,疏水性组合物具有低生物负载。在其他实施方案中,疏水性组合物是无水的。在一些实施方案中,疏水性组合物是半固体组合物。在其他实施方案中,疏水性组合物是软膏剂。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,其黏度通过Brookfield RV黏度计在室温下、5rpm和2分钟的平衡时间测量为12500cps至247500cps,或25000cps至150000cps,Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器。用于实施疏水性半固体组合物的黏度测量的替代性方法是使用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。在一些实施方案中,疏水性组合物是包括软膏剂在内的半固体组合物,并且黏度为25000cps至500000cps、或2500cps至400000cps、或25000cps至350000cps、或25000cps至300000cps、或50000cps至500000cps、或50000cps至400000cps、或50000cps至350000cps、或50000cps至300000cps、或75000cps至500000cps、或75000cps至400000cps、或75000cps至350000cps、或75000cps至300000cps、或100000cps至500000cps、或100000cps至400000cps、或100000cps至350000cps、或100000cps至300000cps,所述黏度使

用在升降支架上的Brookfield RV黏度计,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒进行测量。

[0336] 在一些实施方案中,疏水性组合物不是喷雾剂,且是不可喷射的。在一些实施方案中,药物纳米颗粒是紫杉烷类纳米颗粒或抗真菌剂的纳米颗粒。在一些实施方案中,角质组织是指甲、甲床和/或头发。在一些实施方案中,角质组织的疾病或病症是甲癣或指甲型银屑病。

[0337] 实施例

[0338] 将通过具体实施例更详细地描述本发明。提供以下实施例仅用于说明性目的,并不旨在以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易地识别各种非关键参数,其可以被改变或修改以产生基本相同的结果。

[0339] 实施例1-紫杉醇在多种溶剂中的溶解度

[0340] 通过以下方法确定紫杉醇在多种溶剂中的溶解度:

[0341] 对于每种溶剂,称量约2g溶剂到透明玻璃小瓶中。

[0342] 将大约0.1g紫杉醇加入每个小瓶中。

[0343] 在室温下,将每个小瓶在磁力搅拌器上用搅拌棒混合2小时。

[0344] 然后每1小时至2小时检查每个小瓶以查看溶液是否变清澈。如果变清澈,则将另外大约0.1g的紫杉醇加入小瓶中并继续混合。

[0345] 对于每个小瓶继续步骤“d”,共计48小时。

[0346] 基于安捷伦科技关于紫杉醇的应用指南“Analysis of Taxol by HPLC”,2002,使用HPLC方法测量来自每个小瓶的溶液的紫杉醇浓度,并且改为使用227nm检测波长而非204nm(在关于USP紫杉醇的专著中使用227nm波长,其降低在较低波长下观察到的溶剂效应)。

[0347] 溶解度值如表1所示。

[0348] 表1

[0349]

溶剂	室温下的紫杉醇溶解度
己二醇	4.07 重量%
二乙二醇单乙醚，NF(TRANSCUTOL P)	33.10 重量%
碳酸丙烯酯	4.74 重量%
超精制油酸，NF	0.041 重量%
超精制油醇，NF	0.38 重量%
己二酸二异丙酯(CERAPHYL 230)	3.51 重量%
中链甘油三酯，NF	0.32 重量%
丙二醇，USP	0.88 重量%
聚乙二醇 400，NF	22.30 重量%
苄醇，NF	17.02 重量%
肉豆蔻酸异丙酯，NF	0.048 重量%
矿物油，USP(重)	0.3 ppm
异山梨醇二甲酯	38.22 重量%
纯净水，USP	<0.05 ppm

[0350] 实施例2紫杉醇纳米颗粒晶体在多种物质和物质的溶液中的观察结果

[0351] 将紫杉醇纳米颗粒分散在多种物质和物质的水溶液中并观察晶体生长。结果示于表2中。

[0352] 表2

[0353]

物质	浓度	通过光学显微镜的目视观察——是否观察到针状晶体
水基载体		
纯净水	100%	是，＞5μm，在第五天，RT&60C
聚山梨酯 80	在水中 0.5%	是，＜5μm，在第 22 天，RT&60C
PEG400	在水中 10%	是，＞5μm，在第 22 天，RT&60C
苯扎氯铵(50%)	在水中 2%	否，＜5μm，在第 7 天和第 21 天，RT
硝酸镁	在水中 5%	是，＞5μm，在第 3 天，RT
甘露醇	在水中 5%	是，＞5μm，在第 7 天，RT
山梨醇	在水中 5%	是，＞5μm，在第 7 天，RT
聚维酮	在水中 1%	是，＜5μm，在第 7 天和第 21 天，RT
卵磷脂	在水中 1%	是，＞10μm，在 24 小时，RT
月桂基硫酸钠	在水中 2%	是，＞5μm，在第 7 天，RT
月桂基硫酸铵	在水中 2%	是，＞5μm，在第 3 天，RT
硫酸铝	在水中 0.1%至 0.2%	是，＞5μm，在第 7 天，RT
磷酸二氢钠	在水中 0.75%	是，＞5μm，在第 7 天，RT
乙酸锌	在水中 1.2%	是，＞5μm，在第 7 天，RT
脯胺酸	在水中 3%	是，＞5μm，在第 7 天，RT
羟乙基纤维素	在水中 1%	是，＞5μm，在第 7 天，RT
CARBOPOL ULTREZ 10 (氢氧化铵作为中和剂)	在水中 0.5%	否，＜5μm，在第 8 天和第 21 天，RT
羟丙基甲基纤维素	在水中 1%	是，＞5μm，在第 3 天，RT
盐水	在水中 0.9%NaCl	是，＞10μm，在第 7 天，RT&60C
聚山梨酯 80	在水中 0.5%盐水	是，＞5μm，在第 7 天，RT&60C
泊洛沙姆 407	在水中 2%	否，＜5μm，在第 5 天和第 7 天，RT
泊洛沙姆 188	在水中 2%	是，＞5μm，在第 7 天，RT
聚乙二醇 40 氢化蓖麻油 (KOLLIPHOR RH40)	在水中 1%	是，＜5μm，在第 6 天，RT
维生素 E TPGS	在水中 0.5%	是，＜5μm，在第 6 天，RT
疏水性载体		
矿物油 USP(重)	100 %	否，＜5μm，在第 3 天，RT&40C
轻矿物油 NF	100%	否，＜5μm，在第 3 天，RT&40C
FOMBLIN HC04	100%	否，＜5μm，在第 4 天、第 7 天和第 13 天，RT
ST-环甲基硅酮 5 NF	100%	否，＜5μm，在 24 小时和第 13 天，RT
二甲基硅氧烷，1000cSt	100%	否，＜5μm，在 24 小时和第 6 天，RT
蓖麻油	100%	否，＜5μm，在 24 小时和第 9 天，RT

[0354] 紫杉醇纳米颗粒在任何疏水性载体中均不生长。并且,该纳米颗粒不在苯扎氯铵、CARBOPOL ULTREZ 10、或泊洛沙姆407的水溶液中生长。

[0355] 实施例3紫杉醇纳米颗粒的粒度、SSA和体积密度分析

[0356] 表3和表16至表19中列出的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒的粒度通过以下粒度方法使用ACCUSIZER 780进行分析:

[0357] 仪器参数:最大浓度:9000个颗粒/mL,容器号:1,传感器范围:总和,低检测极限:0.5μm,流速:30mL/分钟,分析提取数:4次,提取间隔的时间:1秒,提取体积:10mL,皮重体积:1mL,原始体积:1mL,包括第一次提取:未选择。

[0358] 样品制备:将一勺紫杉醇纳米颗粒API放入干净的20mL小瓶中,加入大约3mL经过

滤的(0.22μm)SDS的0.1重量％溶液以润湿API,然后用SDS溶液填充小瓶的剩余部分。涡旋5分钟至10分钟并在水批次中超声处理1分钟。

[0359] 方法:用经过滤的(0.22μm)SDS的0.1重量％溶液填充塑料瓶并分析背景。用移液管吸取少量紫杉醇纳米颗粒样品悬浮液(<100μL)到0.1重量％的SDS溶液的瓶中,同时搅拌;将ACCUSIZER入口管放入瓶中并通过仪器运行样品。根据需要,添加更多的SDS溶液或紫杉醇样品悬浮液,以达到6000个至8000个颗粒计数的期望运行浓度。

[0360] 粒度结果(基于数量加权的微分分布):在表3中列举的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次:平均数:0.861μm,众数:0.572μm,中位数:0.710μm。在表16至表19中列举的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次:平均数:0.83μm。

[0361] 在表3和表16至表19中列举的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次的比表面积(SSA)通过上述Brunauer-Emmett-Teller("BET")等温线法进行分析。在表3中列举的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次的SSA为41.24m^2/g。在表16至表19中列举的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次的SSA为26.72m^2/g。

[0362] 在表3中列举的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次的体积密度(未标记出)为0.05g/cm^3。在表16至表19中列举的配方中使用的紫杉醇纳米颗粒批次的体积密度(未标记出)为0.09g/cm^3。

[0363] 实施例4紫杉醇纳米颗粒与疏水性载体的无水疏水性组合物

[0364] 在表3中列举了紫杉醇纳米颗粒与疏水性载体的无水疏水性组合物。

[0365] 表3

[0366]

成分(重量%)	配方号												
	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	A	B	C
紫杉醇纳米颗粒	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	-	-	-	-	-	-	-	-	-
矿物油 USP	10.0	-	5.0	-	5.0	5.0	-	-	-	-	-	-	-
ST-环甲基硅酮 5NF(Dow Corning)	-	5.0	13.0	-	13.0	13.0	13.0	13.0	18.0	15.0	补足至100	补足至100	补足至100
油醇	-	5.0	-	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-	5.0
肉豆蔻酸异丙酯 NF	-	5.0	-	-	-	-	5.0	1.0	-	3.0	-	35	5.0
二甲基硅氧烷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.0	5.0	5.0
煅制二氧化硅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.5	5.5	2.8
鲸蜡硬脂醇 NF	-	-	-	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-
石蜡 NF	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	-	-	-
白矿脂 USP (光谱)	补足至100	补足至100	补足至100	补足至100	补足至100	补足至100	补足至100	补足至100	补足至100	补足至100	-	-	-

[0367] 对于F4至F13的过程:用一部分环甲基硅酮(或矿物油(F4)或FOMBLIN(F7))制备紫杉醇纳米颗粒的浆液。将矿脂加热至52±3℃并添加剩余的成分并混合,直到融化均匀。添加紫杉醇浆液并混合,直到均匀。混合并使批次冷却至35℃或更低。形成软膏剂。

[0368] 实施例5紫杉醇纳米颗粒与疏水性载体的无水组合物的物理稳定性和化学稳定性

[0369] 在25℃下和30℃下,将无水的疏水性组合物样品储存在20mL玻璃闪烁瓶中。使用HPLC进行紫杉醇的分析。分析结果和外观稳定性研究示于下面的表4和表5中。在室温、5rpm和2分钟的平衡时间下用Brookfield RV黏度计测量黏度,Brookfield RV黏度计使用具有SC4-14转子和6R室的小样品适配器。黏度结果示于下表6中。

[0370] 表4:在25℃下的稳定性

[0371]

	分析(靶向%)				外观			
配方	T=0	1 个月	2 个月	3 个月	T=0	1 个月	2 个月	3 个月
F4	95.3	99.6	100.3	99.5	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂
F5	98.2	101.7	101.0	100.9	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂
F6	97.2	100.5	97.9	98.4	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂
F6**	98.0	98.5	100.2	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F8	107.6	100.5	101.1	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F9	95.6	98.3	101.2	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F10	98.6	103.8	101.2	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F11	99.8	99.8	100.9	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F12	98.7	98.3	99.1	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F13	96.5	93.9	96.0	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP

[0372] **重复批次

[0373] 表5:在30℃下的稳定性

[0374]

	分析(靶向%)				外观			
配方	T=0	1个月	2个月	3个月	T=0	1个月	2个月	3个月
F4	95.3	99.4	100.1	99.7	灰白色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂
F5	98.2	103.2	101.3	99.2	灰白色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂
F6	97.2	102.1	98.0	95.0	灰白色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂
F6**	98.0	98.7	102.0	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F8	107.6	99.9	103.0	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F9	95.6	101.4	101.9	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F10	98.6	100.9	102.9	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F11	99.8	99.8	99.1	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F12	98.7	99.8	99.5	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP
F13	96.5	95.6	96.5	NP	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	灰白色至黄色软膏剂	NP

[0375] **重复批次

[0376] 表6:黏度稳定性

[0377]

	黏度(cps)			
	F4	F5	F6	F7
T=0	87500	44300	49500	81800
25℃下1个月	90300	68800	57000	NP
25℃下3个月	101000	47800	38000	NP
30℃下1个月	123300	49300	50800	NP
30℃下2个月	112300	3500	38000	NP
30℃下3个月	121300	60500	54000	NP

[0378] 实施例6在具有疏水性载体的无水组合物中紫杉醇纳米颗粒的粒度分析使用ACCUSIZER型号770/770A的粒度方法。

[0379] 仪器参数:传感器:LE 0.5μm-400μm,传感器范围:总和,低检测极限:0.5μm,收集

时间:60秒,通道数:128,容器流体体积:100mL,流速:60mL/分钟,最大重合:8000颗粒/mL,样品容器:Accusizer容器,样品计算:无,电压检测器:大于10V,颗粒浓度计算:无,浓度范围:5000至8000颗粒/mL,自动的数据保存:选择的,减去背景:是,自动循环数:1。

[0380] 样品制备:将样品制剂的等分试样加入闪烁瓶中。使用抹刀沿小瓶的内壁涂抹样品。将约20mL的2%卵磷脂的ISOPAR-G™(C10-C11异链烷烃)溶液加入到小瓶中。超声处理小瓶1分钟。确保样品充分分散在溶液中。

[0381] 方法:用经过滤的(0.22μ)2%卵磷脂的ISOPAR-G溶液填充样品容器并分析背景。使用移液管将一部分制备的样品转移至容器中,同时搅拌。根据需要将样品稀释或添加到容器中以提供5000至8000颗粒/mL的重合水平。通过仪器启动分析并验证重合水平为5000至8000颗粒/mL用于分析。

[0382] 粒度分析的结果示于下表7和表8中。

[0383] 表7:25℃下的粒度稳定性

[0384]

	平均粒度,μm(数量)				
配方	初始	1 个月	3 个月	6 个月	12 个月
F4	0.77	0.71	NP	NP	NP
F5	0.72	0.71	NP	NP	NP
F6	0.72	0.71	NP	0.71	0.72
F6**	0.70	NP	0.70	NP	NP
F8	0.71	NP	0.71	NP	NP
F9	0.70	NP	0.70	NP	NP
F10	0.69	NP	0.69	NP	NP
F11	0.69	NP	0.69	NP	NP
F12	0.70	NP	0.70	NP	NP
F13	0.69	NP	0.70	NP	NP
A	0.72	NP	NP	NP	NP
B	0.77	NP	NP	NP	NP
C	0.84	NP	NP	NP	NP

[0385] **重复批次

[0386] 表8:30℃下的粒度稳定性

[0387]

	平均粒度,μm(数量)				
配方	初始	1 个月	3 个月	6 个月	12 个月
F4	0.77	0.73	NP	NP	NP
F5	0.72	0.70	NP	NP	NP
F6	0.72	0.70	NP	0.70	0.73
F6**	0.70	NP	0.72	NP	NP
F8	0.71	NP	0.71	NP	NP
F9	0.70	NP	0.71	NP	NP
F10	0.69	NP	0.69	NP	NP
F11	0.69	NP	0.70	NP	NP
F12	0.70	NP	0.71	NP	NP
F13	0.69	NP	0.71	NP	NP

[0388] **重复批次

[0389] 由数据可以看出,当在室温(25℃)下和30℃下储存1个月时,样品F4至F6中紫杉醇纳米颗粒的粒度生长不超过初始平均粒度的20%。当在室温(25℃)下和30℃下储存6个月和12个月时,样品F6中紫杉醇纳米颗粒的粒度生长不超过初始平均粒度的20%。当在室温(25℃)下和30℃下储存3个月时,样品F6**(与F6具有相同配方的重复批次)和F8至F13中紫杉醇纳米颗粒的粒度生长不超过初始平均粒度的20%。

[0390] 实施例7紫杉醇纳米颗粒的基于水的组合物

[0391] 紫杉醇纳米颗粒的水基组合物示于表9中。

[0392] 表9

[0393]

组分(重量%)	配方号							
	F1	F2	F3	D	E	F	G	H
紫杉醇纳米颗粒	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
PEG400	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
甘油	10.0	10.0	10.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
聚山梨酯 80	1.0	1.0	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
泊洛沙姆 407	2.0	2.0	2.0	-	-	-	-	-
聚维酮 K90	0.15	0.15	0.15	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
苄醇	0.5	0.5	0.5	-	-	-	-	-
对羟基苯甲酸甲酯	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
对羟基苯甲酸丙酯	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
苯扎氯铵 (50%)	-	1.0	1.0	-	-	0.1	0.1	-
CARBOPOL 974 P	-	-	-	0.75	-	-	-	-
CARBOPOL ULTREZ 10	0.5	-	-	-	0.5	-	-	-
三乙醇胺溶液(10%)	适量 pH 5.5	-	-	适量 pH 5.5	适量 pH 5.5	-	-	-
羟丙基甲基纤维素 (K200M Pharm)	-	1.0	1.0	-	-	2.0	-	-
纯净水	补足至 100	补足至 100	补足至 100	补足至 100	补足至 100	补足至 100	补足至 100	补足至 100

[0394] 观察样品的紫杉醇纳米颗粒的晶体生长。结果示于下表10中。

[0395] 表10

[0396]

配方号	通过光学显微镜的目视观察 是否观察到针状晶体
D	否，＜5μm，在24小时和第6天，RT
E	否，＜5μm，在24小时和第6天，RT
F	否，＜5μm，在24小时和第6天，RT
G	否，＜5μm，在24小时和第6天，RT
H	是，＞5μm，在24小时和第6天，RT

[0397] 由数据可以看出,苯扎氯铵、CARBOPOL 974P或CARBOPOL ULTREZ 10的存在抑制了水基组合物中晶体的生长。

[0398] 实施例8在水基组合物中紫杉醇纳米颗粒的粒度分析

[0399] 使用ACCUSIZER型号770/770A的粒度方法。

[0400] 仪器参数:传感器:LE 0.5μm至400μm,传感器范围:总和,低检测极限:0.5μm,收集时间:60秒,通道数:128,容器流体体积:100mL,流速:60mL/分钟,最大重合:8000颗粒/mL,样品容器:Accusizer容器,样品计算:无,电压检测器:大于10V,颗粒浓度计算:无,浓度范围:5000至8000颗粒/mL,自动的数据保存:选择的,减去背景:是,自动循环数:1。

[0401] 样品制备:将样品制剂的等分试样加入闪烁瓶中。使用抹刀沿小瓶的内壁涂抹样品。向小瓶添加约20mL的经0.2μm过滤的蒸馏水。超声处理小瓶1分钟。确保样品充分分散在溶液中。

[0402] 方法:用经0.2μm过滤的蒸馏水填充样品容器并分析背景。使用移液管将一部分制备的样品转移至容器中,同时搅拌。根据需要将样品稀释或添加到容器中以提供5000至8000颗粒/mL的重合水平。通过仪器启动分析并验证重合水平为5000至8000颗粒/mL用于分析。

[0403] 粒度分析的结果示于下表11中。

[0404] 表11:水基组合物的粒度

[0405]

配方	平均粒度，μm(数量)	
	初始	RT下6个月
F1	1.06	0.82
F2	0.74	0.77
F3	0.70	0.77
D	0.80	NP
E	0.79	NP
F	0.85	NP

[0406] 由表11中配方F1、F2和F3的数据可以看出,当组合物在室温下储存6个月时,苯扎氯铵、CARBOPOL 974P或CARBOPOLULTREZ 10的存在抑制了水基组合物中晶体的生长,使得药物纳米颗粒的平均粒度生长不超过初始平均粒度的20％。

[0407] 实施例9体外皮肤渗透扩散研究

[0408] 进行了使用弗朗茨扩散池系统确定配方F1至F13渗透和穿过完整的人尸体皮肤的体外皮肤渗透速率和程度的研究。在不同的时间点在扩散池的受体室中测量紫杉醇的浓

度。在扩散研究结束后,皮肤被胶带剥离并分裂成表皮层和真皮层。使用提取溶剂提取表皮和真皮组织中的紫杉醇并分析。

[0409] 分析方法:质谱分析(MS)法被开发用于分析紫杉醇。MS条件如下表12所示。

[0410] 表12

[0411]

仪器:	Agilent 1956B MS (TM-EQ-011)	
柱:	XBridge C18 4.6×100 mm, 5μm	
流动相:	A:乙腈	
	B:水中 0.1%甲酸	
梯度:	时间(分钟)	B%
	0	50%
	2	5%
	5	5%
流速:	1mL/分钟	
柱温度:	30℃	
MS 检测:	SIM 854.4+ Frag 180, Gain 20	
注射柱:	20μL	
保留时间:	~2.86 分钟	

[0412] 弗朗茨扩散池(FDC)研究——方法论

[0413] 皮肤渗透:完整的人尸体皮肤购自纽约消防员组织库(NFFTB)。从上背部收集皮肤,并由组织库取皮为~500μm的厚度。在从组织库接收皮肤后,将皮肤在-20℃下冷冻保存直到实验初期。在使用之前,将皮肤从冰箱中取出并使其在室温下完全融化。然后将皮肤短暂地浸泡在PBS浴中以除去任何残留的冷冻保护剂和防腐剂。在实验过程中仅使用视觉上完整的皮肤区域。对于每个研究,使用两个独立的供体,每个供体具有相应的三个复制品。

[0414] 受体流体制备:基于初步溶解度数据的结果,选择pH 7.4的96重量%的磷酸盐缓冲盐水("PBS")和4重量%的羟丙基β环糊精(HPBCD)的受体流体。受体流体中活性物的溶解度(~0.4μg/mL)显示足以在研究过程中维持下沉状态。通过在吸真空的同时通过ZapCap CR 0.2μm的膜来过滤受体流体使受体流体脱气。将经过滤的受体流体再搅拌20分钟,同时保持真空以确保完全脱气。

[0415] 扩散池组装:将尸体皮肤从冰箱中取出并在生物安全罩中解冻30分钟。打开包装前,皮肤彻底解冻。将尸体皮肤从包装中取出并放置在生物安全罩工作台上,角质层朝上。将皮肤用Kimwipe拍干,然后喷射新鲜的PBS并再次拍干。该过程重复3次以去除皮肤上存在的任何残留物。然后将受体孔用经脱气的受体流体填充。将经Teflon涂覆的搅拌棒添加到每个受体孔中。检查解冻的尸体皮肤,只使用厚度均匀且对表面没有明显损伤的区域。将皮肤切成~2cm×2cm的正方形。皮肤片位于供体池的中心,角质层(SC)朝上。皮肤居中并且使边缘变平。然后将供体孔和受体孔对齐并用夹钳夹在一起。必要时加入额外的受体流体。通过倾斜池来移除任何存在的气泡,从而允许空气沿样品端漏出。然后将扩散池放入搅拌干燥加热器中,并使其与受体流体再水合20分钟。在整个实验中,将加热器维持在32℃下,连续搅拌。使皮肤水合20分钟,并测试每个皮肤部分的屏障完整性。一旦完成膜的完整性检查研究,整个受体室容积则被受体流体替换。

[0416] 制剂应用程序:将制剂施用于皮肤的角质层。本研究使用一次性给药方案。使用正位移Nichiryo移液管将测试物品以10μl剂量施用于皮肤。然后使用玻璃棒将制剂铺展在皮肤表面。在实验过程中池未被封盖。每个池的紫杉醇的理论剂量示于下表13中。

[0417] 表13

[0418]

配方号	配方中的紫杉醇重量%	每个池的正常制剂的剂量	每个池的理论紫杉醇的剂量
F1	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2
F2	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2
F3	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2
F4	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2
F5	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2
F6	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2
F7	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2
F6*	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2
F8	0.5 重量%	10μl	91μg/cm^2
F9	2.0 重量%	10μl	364μg/cm^2
F10	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2
F11	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2
F12	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2
F13	1.0 重量%	10μl	182μg/cm^2

[0419] *重复分析

[0420] 受体流体采样:在3小时、6小时、12小时和24小时,使用渐变的Hamilton型注射器从受体孔中取出300μL样品等分试样。加入新鲜的受体介质以替换300μL样品等分试样。

[0421] 胶带剥离和热分裂:在24小时,使用PBS/乙醇浸泡的KimWipe擦拭皮肤。将残留的制剂擦掉并用KimWipe干燥皮肤后,角质层用胶带剥离三次,每次胶带剥离包括用均匀的压力将玻璃纸胶带施用于皮肤并撕去胶带。收集胶带条并冷冻用于将来分析。前三张胶带条除去角质层的最上层,并作为额外的皮肤清洁步骤。通常不认为活性物在该区域被完全吸收。通常只对这些胶带进行质量平衡分析。在皮肤被胶带剥离后,使用镊子或刮刀将每片的表皮与下面的真皮组织分开。收集表皮和真皮组织并置于4mL硼硅酸盐玻璃瓶中。在所有皮肤片被分开后,将提取溶剂的等分试样加入到玻璃小瓶中。该过程包括向小瓶添加2mL的DMSO并在32℃下培养24小时。提取时间结束后,收集300μL提取液的样品等分试样并过滤。

[0422] 样品的分析:使用上述分析方法分析样品等分试样的紫杉醇。

[0423] 结果:

[0424] 下表14中的结果显示出对于制剂F1至F13,经过24小时后在不同时间点受体流体中紫杉醇(μg/cm^2)的递送剂量(经皮通量)和递送到表皮和真皮(渗透)中的紫杉醇浓度(μg/cm^2)。图1图示了配方F1至F7递送到表皮中的紫杉醇浓度(μg/cm^2)。图2图示了配方F6*(重复分析)和F8至F13递送到表皮中的紫杉醇浓度(μg/cm^2)。图3图示了配方F1至F7递送到真皮中的紫杉醇浓度(μg/cm^2)。图4图示了配方F6*(重复分析)和F8至F13递送到真皮中的紫杉醇浓度(μg/cm^2)。

[0425] 注释:用不同的尸体皮肤批次在一次体外研究中测试了配方F1至F6,并在第二次

单独的体外研究中测试了配方F6*和F8至F13。在第二次研究中,重复配方F6的分析(并标注为F6*),使得在第二次研究中可以对其进行评估并与其他配方比较。

[0426] 表14

[0427]

紫杉醇的递送剂量(μg/cm²)						
配方	受体流体 3 小时	受体流体 6 小时	受体流体 12 小时	受体流体 24 小时	表皮	真皮
F1	0.000	0.000	0.000	0.000	0.202	0.030
F2	0.000	0.000	0.000	0.000	0.161	0.042
F3	0.000	0.000	0.000	0.000	0.056	0.138
F4	0.000	0.000	0.000	0.000	0.690	0.639
F5	0.000	0.000	0.000	0.004	0.780	1.337
F6	0.000	0.000	0.000	0.000	1.927	2.088
F7	0.000	0.000	0.000	0.000	0.633	0.882
F6*	0.000	0.000	0.000	0.000	4.910	1.508
F8	0.000	0.000	0.000	0.000	3.155	1.296
F9	0.000	0.000	0.000	0.000	7.010	5.679
F10	0.000	0.000	0.000	0.000	5.470	0.494
F11	0.000	0.000	0.000	0.000	3.262	1.098
F12	0.000	0.000	0.000	0.000	5.269	1.571
F13	0.000	0.000	0.000	0.000	4.903	0.548

[0428] *重复分析

[0429] 由表14中的结果可以看出,紫杉醇通过皮肤(表皮和真皮)的经皮通量为零或仅有可忽略的量,即小于0.01μg/cm²。由表14和图1、图2、图3和图4的结果可以看出,无水的疏水性制剂(F4至F13)中紫杉醇渗透到皮肤(表皮和真皮)中的量远大于含水制剂(F1至F3)中紫杉醇渗透到皮肤中的量,即使含水制剂含有透皮吸收促进剂DGME(TRANSCUTOL P)。结果还表明,具有环甲基硅酮的无水疏水性制剂比不具有环甲基硅酮的无水疏水性制剂表现出更大的皮肤渗透(表皮和真皮)。此外,结果显示向含有环甲基硅酮的无水疏水性制剂中添加其他透皮吸收促进剂对这些组合物的皮肤渗透(表皮和真皮)影响很小或没有影响。

[0430] 实施例10-人的银屑病斑块研究

[0431] 制备表15中所示的下列制剂用于人的银屑病斑块研究。

[0432] 表15

[0433]

组分(重量%)	配方号				
	BR16008A (0.15%)	BR16001A (0.3%)	BR16002A (1%)	BR16003A (2%)	BR16005A (安慰剂)
紫杉醇纳米颗粒	0.15	0.3	1.0	2.0	0.0
矿物油 USP	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ST-环甲基硅酮 5 NF(Dow Corning)	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0
石蜡 NF	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
白矿脂 USP(光谱)	补足至 100	补足至 100	补足至 100	补足至 100	补足至 100

[0434] 表15中列举的含有紫杉醇纳米颗粒的配方各自以6kg的批次大小来制造。安慰剂配方以12kg的批次大小来制造。然后将配方包装在15gm层压管中。

[0435] 批次BR16008A、BR16001A和BR16002A的制造工艺如下:将矿脂、矿物油、石蜡和一部分环甲基硅酮加入到容器中并加热至52±3℃,同时用螺旋桨搅拌器混合直至熔融均匀。将紫杉醇纳米颗粒加入含有另一部分环甲基硅酮的容器中,首先用刮刀混合以润湿纳米颗粒,然后用具有S25-25G分散工具的IKA Ultra Turrax匀化器混合,直到获得均匀的浆液,同时将容器保持在冰/水批次中。然后将浆液加入矿脂/石蜡容器中,同时用螺旋桨混合器混合,然后用剩余部分的环甲基硅酮冲洗并混合直到在52±3℃下该批次在视觉上是均匀的。然后使用Silverson匀化器均化该批次。之后,将该批次用螺旋桨混合器混合直到形成均匀的软膏剂,将批次冷却至35℃或以下。

[0436] 批次BR16003A的制造工艺如下:将矿脂和石蜡加入到容器中并加热至52±3℃,同时用螺旋桨搅拌器混合直至熔融均匀。将紫杉醇纳米颗粒加入含有环甲基硅酮和一部分矿物油的容器中,首先用刮刀混合以润湿纳米颗粒,然后用具有S25-25G分散工具的IKA Ultra Turrax匀化器混合,直到获得均匀的浆液,同时将容器保持在冰/水批次中。然后将浆液加入矿脂/石蜡容器中,同时用螺旋桨混合器混合,然后用剩余部分的矿物油冲洗并混合直到在52±3℃下该批次在视觉上是均匀的。然后使用Silverson匀化器均化该批次。之后,将该批次用螺旋桨混合器混合直到形成均匀的软膏剂,将批次冷却至35℃或以下。

[0437] 对于表15中列举的每种配方,在T=0、1个月和3个月时,25℃下的化学分析结果和物理分析结果示于表16至表20中。

[0438] 表16

[0439]

	配方号 BR16008A (0.15%)		
测试	T=0	1 个月	3 个月
外观 (注释 1)	一致	一致	一致
分析，靶向%	103.4	103.2	101.1
黏度(注释 2)	131000cps	147000cps	159500cps
平均粒度(数量)	0.71μm	0.70μm	0.70μm

[0440] 注释1:灰白色至黄色软膏剂

[0441] 注释2:Brookfield RV黏度计在升降支架上,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。

[0442] 表17

[0443]

	配方号 BR16001A (0.3%)		
测试	T=0	1 个月	3 个月
外观 (注释 1)	一致	一致	一致
分析，靶向%	101.2	101.9	102.5
黏度(注释 2)	195500cps	154000cps	153500cps
平均粒度(数量)	0.72μm	0.71μm	0.70μm

[0444] 注释1:灰白色至黄色软膏剂

[0445] 注释2:Brookfield RV黏度计在升降支架上,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。

[0446] 表18

[0447]

	配方号 BR16002A (1%)		
测试	T=0	1 个月	3 个月
外观 (注释 1)	一致	一致	一致
分析，靶向%	102.1	102.2	102.7
黏度(注释 2)	205000cps	218000cps	180000cps
平均粒度(数量)	0.70μm	0.70μm	0.70μm

[0448] 注释1:灰白色至黄色软膏剂

[0449] 注释2:Brookfield RV黏度计在升降支架上,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。

[0450] 表19

[0451]

	配方号 BR16003A (2%)		
测试	T=0	1 个月	3 个月
外观 (注释 1)	一致	一致	一致
分析，靶向%	101.7	101.1	105.0
黏度(注释 2)	158000cps	177000cps	162000cps
平均粒度(数量)	0.70μm	0.69μm	0.69μm

[0452] 注释1:灰白色至黄色软膏剂

[0453] 注释2:Brookfield RV黏度计在升降支架上,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。

[0454] 表20

[0455]

	配方号 BR16005A (安慰剂)		
测试	T=0	1 个月	3 个月
外观 (注释 1)	一致	一致	一致
黏度(注释 2)	256000cps	244500cps	222000cps

[0456] 注释1:灰白色至黄色软膏剂

[0457] 注释2:Brookfield RV黏度计在升降支架上,升降支架为打开状态,采用T-E转子在室温下以10RPM持续45秒。

[0458] 表15中列举的配方用于目前正在进行的人类临床银屑病斑块研究中,该研究由两个中心的随机化安慰剂试验组成,该试验对IP进行双盲,并进行个体内的治疗比较。本研究招募了12名年龄在18岁或以上的男性和绝经后女性志愿者对象,其具有寻常型银屑病和处于稳定期的轻度或中度的慢性斑块,且面积足以用于6个治疗区域。除安慰剂配方外,每个含有紫杉醇纳米颗粒的配方在12天的试验期内每天一次局部施用,进行10次。通过使用22-MHz超声波扫描并用0至3分(0＝未改变,1＝轻微改善,2＝明显改善但未完全治愈,3＝完全

治愈)来进行临床评分的银屑病渗透物测量来确定功效。

[0459] 目前可获得的12名对象中的2名(一名36岁的男性和一名47岁的女性)的斑块研究的初步结果如下:

[0460] 表21:功效的平均临床评价

[0461]

	基线	第 4 天	第 8 天	第 12 天
BR16005A (安慰剂)	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

[0462] 表22:超声评价-距离基线的平均变化(微米)

[0463]

	基线	第4天	第8天	第12天
BR16005A(安慰剂)	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

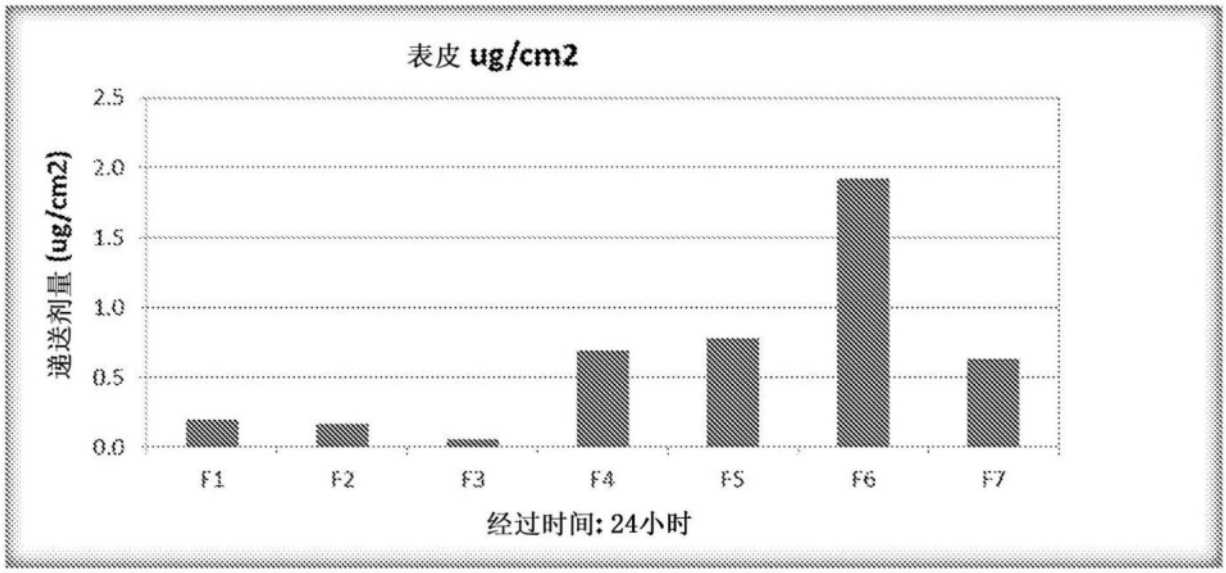

表皮 ug/cm2
递送剂量 (ug/cm2)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
经过时间: 24小时

图1

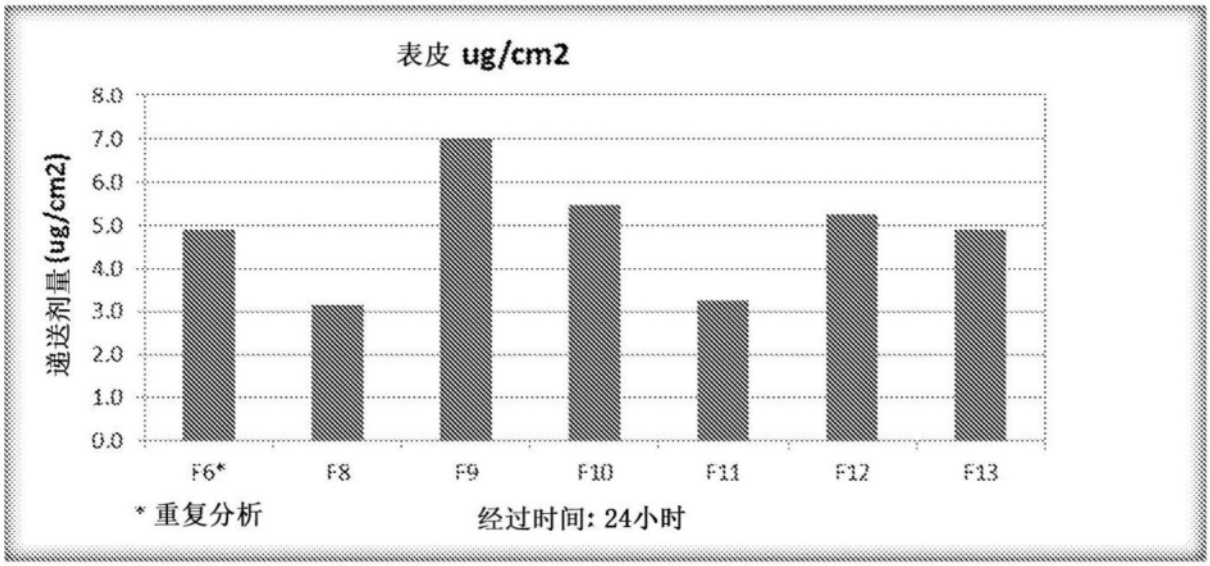

表皮 ug/cm2
递送剂量 (ug/cm2)
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
F6*
F8
F9
F10
F11
F12
F13
* 重复分析
经过时间: 24小时

图2

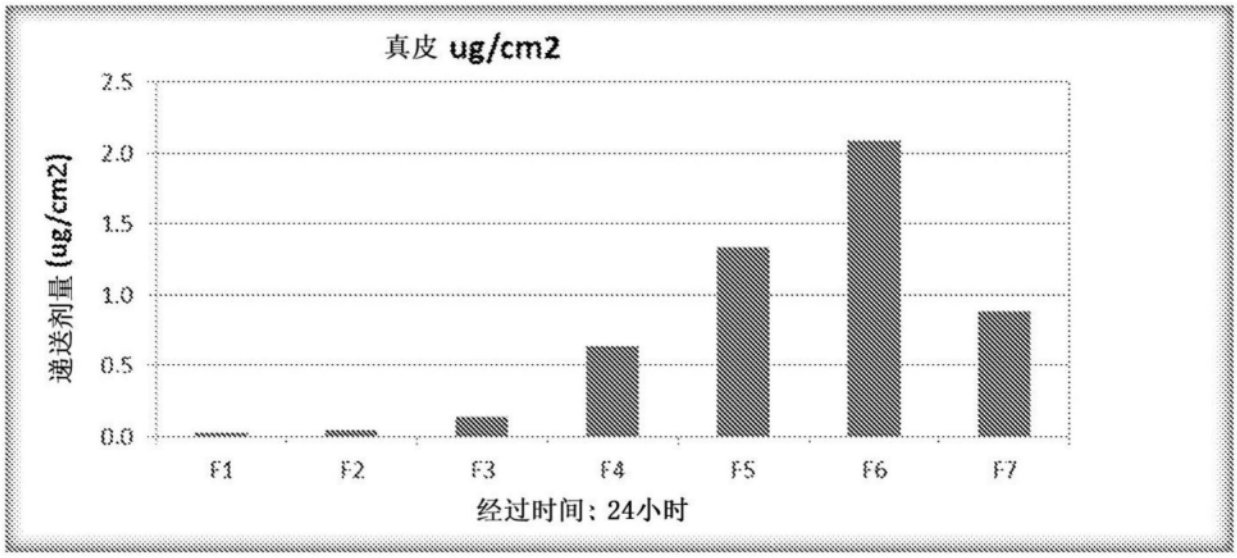

真皮 ug/cm2
递送剂量 (ug/cm2)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
F1
F2
F3
F4
F5
F6
F7
经过时间：24小时

图3

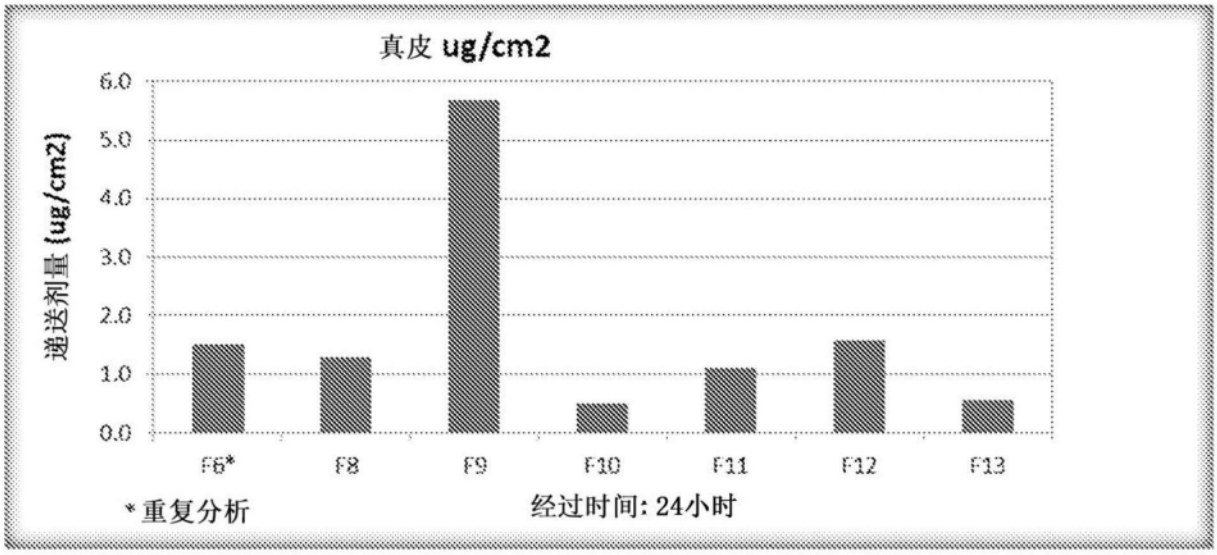

真皮 ug/cm2
递送剂量 (ug/cm2)
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
F6*
F8
F9
F10
F11
F12
F13
*重复分析
经过时间：24小时

图4