



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112352058 A

(43) 申请公布日 2021.02.09

(21) 申请号 201980035690.5

(22) 申请日 2019.03.26

(30) 优先权数据

62/648,224 2018.03.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.11.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/024144 2019.03.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/191141 EN 2019.10.03

(71) 申请人 普罗皮肤检测股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 S·阿米尼 D·侯赛尼

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 刘晓杰

(51) Int.Cl.

C12Q 1/689 (2018.01)

C12Q 1/04 (2006.01)

C12Q 1/02 (2006.01)

A61K 31/327 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

G06K 9/62 (2006.01)

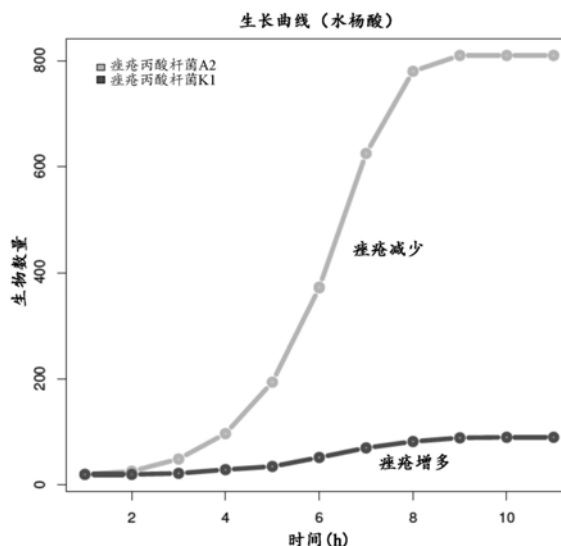
权利要求书2页 说明书42页 附图38页

(54) 发明名称

用于治疗痤疮的组合物和方法

(57) 摘要

本文描述了用于治疗个体的皮肤病况的系统、方法和组合物。使用一种系统或方法来确定个体的皮肤菌群以及该皮肤菌群对治疗方式的敏感性。然后基于皮肤菌群对治疗方式的敏感性来定制组合物。



1. 一种用于治疗个体的寻常痤疮的基于计算机的方法,所述方法包括:
从所述个体获得样品;
鉴定所述样品中的痤疮丙酸杆菌菌株;
使用机器学习模型确定所述痤疮丙酸杆菌菌株与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关;以及
当所述痤疮丙酸杆菌菌株与对所述过氧化苯甲酰的所述治疗反应相关时,用所述过氧化苯甲酰治疗所述个体。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述机器学习模型由卷积神经网络生成。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中使用从其他个体获取的标记样品数据的监督学习来训练所述卷积神经网络。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中使用所述痤疮丙酸杆菌菌株的基因组测序确定所述对过氧化苯甲酰的治疗反应。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中基于对所述痤疮丙酸杆菌菌株的代谢分析来鉴定与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关的所述痤疮丙酸杆菌菌株。
6. 根据权利要求1的方法,其中所述对过氧化苯甲酰的治疗反应包括在治疗区域内减少至少10%的所述痤疮丙酸杆菌的种群。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述痤疮丙酸杆菌菌株与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关,其准确度至少为75%。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述痤疮丙酸杆菌菌株包括K4菌株。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述痤疮丙酸杆菌菌株包括A2菌株。
10. 一种治疗个体的寻常痤疮的方法,所述方法包括:
当发现所述个体皮肤表面的微生物组包含选自K4菌株和A2菌株的痤疮丙酸杆菌菌株时,向所述个体提供过氧化苯甲酰。
11. 根据权利要求10所述的方法包括向所述个体提供水杨酸。
12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述痤疮丙酸杆菌菌株与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关。
13. 根据权利要求12所述的方法,包括确定所述痤疮丙酸杆菌菌株的代谢,并且其中所述对过氧化苯甲酰的治疗反应基于所述代谢。
14. 根据权利要求10所述的方法,其包括指示所述个体将所述过氧化苯甲酰施用于所述个体的皮肤区域。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中在施用所述过氧化苯甲酰后,痤疮丙酸杆菌的种群在所述皮肤的所述区域减少至少50%。
16. 一种用于分析治疗个体的寻常痤疮的治疗功效的方法,所述方法包括:
从所述个体获得样品;
确定所述样品中痤疮丙酸杆菌的存在;
确定所述痤疮丙酸杆菌对多种治疗中的每一种的敏感性;
根据所述敏感性对所述多种治疗中的每一种进行排序,从而确定最有效的治疗和第二最有效的治疗;以及
产生包括所述最有效治疗和所述第二最有效治疗的组合疗法。

17. 根据权利要求16所述的方法, 其中通过对所述样品进行基因组测序来确定所述痤疮丙酸杆菌的所述存在。

18. 根据权利要求16所述的方法, 其中基于对所述微生物的代谢分析来确定所述痤疮丙酸杆菌的所述菌株的所述敏感性。

19. 根据权利要求16所述的方法, 其中通过由卷积神经网络生成的机器学习模型来确定所述痤疮丙酸杆菌的所述菌株的所述敏感性。

20. 根据权利要求16所述的方法, 其中使用从其他个体获取的标记样品数据的监督学习来训练所述卷积神经网络。

用于治疗痤疮的组合物和方法

交叉引用

[0001] 本申请要求于2018年3月26日提交的美国临时专利申请号62/648,224的优先权，该临时申请通过引用全文并入本文。

背景技术

[0002] 已知痤疮的病理学与皮脂腺活性、痤疮丙酸杆菌 (*P. acnes*) 定植、皮脂囊的阻塞和炎症相关。痤疮丙酸杆菌定植作为早期青春期前痤疮的先决条件的重要性一直存在争议。

发明内容

[0003] 本文描述了用于确定来自一群个体中的单个个体的皮肤表面上存在的微生物组的系统和方法，并且在一些实施方式中，进一步确定微生物组的菌群对用于治疗与个体皮肤相关的异常的治疗方式的敏感性。本文使用的治疗方式包括用于治疗的局部制剂。本文所用的个体皮肤表面上的异常包括个体皮肤表面上的痤疮。

[0004] 本文描述了用于确定治疗受异常影响的个体的皮肤表面的定制组合物的系统和方法。在一些实施方式中，本文所述的系统和方法被配置为基于个体皮肤表面上的微生物群和/或微生物群(或微生物群的亚群)对包括但不限于过氧化苯甲酰的治疗的敏感性来治疗个体的痤疮。

[0005] 本文描述了用于治疗个体的皮肤病况的组合物，包括用于治疗寻常痤疮的组合物。

[0006] 就菌群以及个体的微生物组内的菌群菌株而言，不同个体的微生物组之间存在显著差异。在一些情况下，例如痤疮(即寻常痤疮)，某些特定菌群被认为与皮肤病况相关或可能是引起皮肤病况的原因。在一些个体中痤疮丙酸杆菌与痤疮的病况相关，并且在这些个体中对痤疮丙酸杆菌的治疗可以治疗或预防痤疮的形成。

[0007] 本文描述了用于确定个体的皮肤菌群中痤疮丙酸杆菌的存在以及确定痤疮丙酸杆菌对治疗的敏感性的系统和方法。

[0008] 在一些实施方式中，确定痤疮丙酸杆菌敏感性的治疗是施用过氧化苯甲酰。

[0009] 本文描述了对包括患有痤疮的青春期前女性的个体的研究结果，以及使用过氧化苯甲酰洗涤的个体微生物组的变化。从个体面部的不同区域采集菌群，并研究其对过氧化苯甲酰的敏感性。

[0010] 本文描述了一种用于治疗个体的皮肤病况的方法，所述方法包括：从所述个体获得样品；鉴定所述样品中微生物的存在；鉴定与对治疗的治疗反应相关的所述微生物的菌株；并且通过所述治疗来治疗所述皮肤病况。在一些实施方式中，所述皮肤病况包括寻常痤疮。在一些实施方式中，所述微生物包含痤疮丙酸杆菌。在一些实施方式中，通过对所述样品进行基因组测序来鉴定所述微生物的所述存在。在一些实施方式中，基于对所述微生物的代谢分析，所述微生物的所述菌株与对所述治疗的治疗反应相关。在一些实施方式中，所述治疗包括过氧化苯甲酰。

[0011] 本文描述了一种治疗个体的寻常痤疮的方法,所述方法包括:从所述个体获得样品;以及鉴定与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关的痤疮丙酸杆菌菌株。在一些实施方式中,该方法包括向所述个体提供过氧化苯甲酰。在一些实施方式中,通过基因组测序鉴定与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关的痤疮丙酸杆菌的所述菌株。在一些实施方式中,基于对所述菌株的代谢分析来鉴定与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关的所述痤疮丙酸杆菌菌株。

[0012] 本文描述了一种治疗个体的寻常痤疮的方法,所述方法包括:向所述个体提供过氧化苯甲酰;其中发现所述个体皮肤表面的微生物组包含与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关的痤疮丙酸杆菌菌株。在一些实施方式中,所述菌株包括K4菌株。在一些实施方式中,所述菌株包括A2菌株。在一些实施方式中,使用机器学习算法确定所述治疗反应。

[0013] 本文描述了一种用于分析个体的皮肤病况的治疗功效的方法,所述方法包括:从所述个体获得样品;确定所述样品中所述微生物的存在;确定所述微生物对第一治疗的第一敏感度;确定所述微生物对所述第二治疗的第二敏感度;比较所述第一敏感度和所述第二敏感度,从而产生比较结果;并基于所述比较结果对所述第一治疗相对于所述第二治疗进行排序。在一些实施方式中,所述皮肤病况包括寻常痤疮。在一些实施方式中,所述微生物包含痤疮丙酸杆菌。在一些实施方式中,通过对所述样品进行基因组测序来确定所述微生物的所述存在。在一些实施方式中,基于对所述微生物的代谢分析,所述微生物的所述菌株与对所述第一治疗和所述第二治疗的治疗反应相关。在一些实施方式中,所述第一治疗包括过氧化苯甲酰。

[0014] 本文描述了一种治疗个体的寻常痤疮的基于计算机的方法,所述方法包括:从所述个体获得样品;鉴定所述样品中的痤疮丙酸杆菌菌株;使用机器学习模型确定所述痤疮丙酸杆菌菌株与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关;以及当所述痤疮丙酸杆菌菌株与对所述过氧化苯甲酰的所述治疗反应相关时,用所述过氧化苯甲酰治疗所述个体。在一些实施方式中,机器学习模型由卷积神经网络生成。在一些实施方式中,使用从其他个体获取的标记样品数据的监督学习来训练卷积神经网络。在一些实施方式中,使用所述痤疮丙酸杆菌菌株的基因组测序确定对过氧化苯甲酰的治疗反应。在一些实施方式中,基于对所述痤疮丙酸杆菌菌株的代谢分析来确定与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关的所述痤疮丙酸杆菌菌株。在一些实施方式中,对过氧化苯甲酰的治疗反应包括在治疗区域内减少至少10%的所述痤疮丙酸杆菌的种群。在一些实施方式中,所述痤疮丙酸杆菌菌株与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关,其准确度至少为75%。在一些实施方式中,痤疮丙酸杆菌菌株包括K4菌株。在一些实施方式中,所述痤疮丙酸杆菌菌株的菌株包括A2菌株。

[0015] 本文描述了一种治疗个体的寻常痤疮的方法,所述方法包括:当发现所述个体皮肤表面的微生物组包含选自K4菌株和A2菌株的痤疮丙酸杆菌菌株时,向所述个体提供过氧化苯甲酰。在一些实施方式中,该方法另外包括向所述个体提供水杨酸。在一些实施方式中,所述痤疮丙酸杆菌菌株与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关。在一些实施方式中,该方法另外包括所述痤疮丙酸杆菌菌株的代谢,并且其中所述对过氧化苯甲酰的治疗反应基于所述代谢。在一些实施方式中,该方法另外包括指示所述个体将所述过氧化苯甲酰施用于所述个体的皮肤区域。在一些实施方式中,在施用所述过氧化苯甲酰后,痤疮丙酸杆菌的种群在所述皮肤的所述区域减少至少50%。

[0016] 本文描述了一种用于分析治疗个体的寻常痤疮的治疗功效的方法,所述方法包

括:从所述个体获得样品;确定所述样品中痤疮丙酸杆菌的存在;确定所述痤疮丙酸杆菌对多种治疗中的每一种的敏感性;根据所述敏感性对所述多种治疗中的每一种进行排序,从而确定最有效的治疗和第二最有效的治疗;以及产生包括所述最有效治疗和所述第二最有效治疗的组合法。在一些实施方式中,通过对所述样品进行基因组测序来确定所述痤疮丙酸杆菌的存在。在一些实施方式中,基于对所述微生物的代谢分析来确定所述痤疮丙酸杆菌的所述菌株的敏感性。在一些实施方式中,通过由卷积神经网络生成的机器学习模型来确定所述痤疮丙酸杆菌的所述菌株的敏感性。在一些实施方式中,使用从其他个体获取的标记样品数据的监督学习来训练所述卷积神经网络。

附图说明

[0017] 专利或申请文件包含至少一张彩色附图。本专利或专利申请公开文本的彩色附图副本将按专利局要求提供,并支付必要的费用。

[0018] 本发明的新颖特征在所附权利要求书中具体阐述。通过参考以下对其中利用到本发明的原理的说明性实施方式加以阐述的详细描述和附图,将会获得对本发明的特征和优点的更好理解,在这些附图中:

[0019] 图1示出了受痤疮影响的个体的皮肤表面上的预测菌群的图,其中在x轴上表示预测菌群并且在y轴上表示平均降低基尼值 (Mean Decrease Gini)。

[0020] 图2示出了两个不同个体香农 (Shannon) 和辛普森 (Simpson) 在的皮肤表面上不同位置处的菌群多样性。

[0021] 图3示出了其中施用过氧化苯甲酰和未施用过氧化苯甲酰的微生物组的子集的多个图,并且示出了过氧化苯甲酰组和不含过氧化苯甲酰组的每一组中菌群的相对比例。

[0022] 图4示出了Bray-Curtis位点特异性结果。

[0023] 图5示出了用于确定皮肤区域是否暴露于过氧化苯甲酰或不含过氧化苯甲酰的物种的图。

[0024] 图6示出了用于确定包含痤疮的皮肤区域是否暴露于过氧化苯甲酰或不含过氧化苯甲酰的物种的图。

[0025] 图7示出了用于确定包括前额的皮肤区域是否暴露于过氧化苯甲酰或不含过氧化苯甲酰的物种的图。

[0026] 图8示出了用于确定包括鼻子外部的皮肤区域是否暴露于过氧化苯甲酰或不含过氧化苯甲酰的物种的图。

[0027] 图9示出了用于确定包括在耳后的皮肤区域是否暴露于过氧化苯甲酰或不含过氧化苯甲酰的物种的图。

[0028] 图10示出了对施用过氧化苯甲酰的皮肤区域上的菌群和未施用过氧化苯甲酰的皮肤区域上的菌群的对比功能分析。

[0029] 图11示出了对施用过氧化苯甲酰的脸颊上的菌群和未施用过氧化苯甲酰的脸颊上的菌群的对比功能分析。

[0030] 图12表示脸颊皮肤区域的Bray-Curtis相异度。

[0031] 图13示出了针对位点特异性和治疗特异性结果 (即,具有过氧化苯甲酰和不含过氧化苯甲酰) 的属水平上的总多样性的表示。

[0032] 图14示出了针对位点特异性和治疗特异性结果(即,具有过氧化苯甲酰和不含过氧化苯甲酰)的种水平上的总多样性的表示。

[0033] 图15示出了从不同时间(访问)采集的两个不同样品间的统计上显著的分类单元的比较,其中样品取自面颊。

[0034] 图16示出了在过氧化苯甲酰添加到皮肤区域之前和之后的多样性测量。

[0035] 图17示出了在种水平上两次不同的访问间具有显著变化的分类属。

[0036] 图18示出了在属水平上两次不同的访问间具有显著变化的分类属。

[0037] 图19示出了个体两次不同访问的多样性测量结果。

[0038] 图20示出了基于临床结果的对比微生物组谱。

[0039] 图21示出了可以区分两次访问的前20个分类单元,此处显示在称为“降低队列”的队列中的数据。

[0040] 图22示出了可以区分两次访问的前20个分类单元,此处显示在“增加队列”的队列中的数据。

[0041] 图23示出了两次访问之间“减少队列”的NMDS(非度量多维标度)结果。

[0042] 图24示出了两次访问之间“平坦队列”的NMDS结果。

[0043] 图25示出了两次访问之间“增加队列”的NMDS结果。

[0044] 图26示出了两次访问之间所有结果的NMDS结果。

[0045] 图27示出了增加队列和减少队列之间的比较结果。

[0046] 图28示出了基于治疗影响的跨位点的 α 多样性。

[0047] 图29示出了基于访问的跨位点的 α 多样性。

[0048] 图30示出了脸颊部位的增加队列和减少队列中的统计上显著的分类单元的对比结果。

[0049] 图31示出了前额部位的增加队列和减少队列中的统计上显著的分类单元的对比结果。

[0050] 图32示出了表示菌群的图,所述菌群是基于个体的微生物组来提供对过氧化苯甲酰的反应的预测的主要预测因子。

[0051] 图33示出了跨不同组的痤疮丙酸杆菌的表示。

[0052] 图34示出了在鼻外区域中在增加队列和减少队列之间有区别的痤疮丙酸杆菌菌株。

[0053] 图35示出了在脸颊区域中在增加队列和减少队列之间有区别的痤疮丙酸杆菌菌株。

[0054] 图36示出了在前额区域中在增加队列和减少队列之间有区别的痤疮丙酸杆菌菌株。

[0055] 图37示出了在对前额进行过氧化苯甲酰处理之前和之后有区别的痤疮丙酸杆菌菌株。

[0056] 图38示出了在增加队列和减少队列之间有区别的痤疮丙酸杆菌菌株。

[0057] 图39示出了治疗后痤疮丙酸杆菌菌株的变化。在过氧化苯甲酰治疗后,C2痤疮丙酸杆菌菌株变得更加普遍。

[0058] 图40示出了基于反应的比较功能分析。在对过氧化苯甲酰有反应的人和没有反应

的人之间进行了比较功能分析。

[0059] 图41示出了过氧化苯甲酰治疗后的痤疮丙酸杆菌菌株的变化。痤疮丙酸杆菌菌株的功能谱显示脂肪酶活性、抗生素抗药性、铁载体和肽/镍转运系统存在显著差异。

[0060] 图42示出了锰氧化的功能结果。在对过氧化苯甲酰没有反应的队列中,锰的氧化过高。

[0061] 图43示出了用于痤疮产品推荐的示例性方法。

[0062] 图44示出了基于不同代谢产物的好菌株和坏菌株的代谢模型化结果。

[0063] 图45示出了基于代谢模型的痤疮产品推荐结果。

[0064] 图46示出了基于微生物组谱的过氧化苯甲酰摄取模型。

[0065] 图47示出了将代谢模型映射到在过氧化苯甲酰反应组中差异表示的菌株的结果。

[0066] 图48示出了所执行的产品推荐概念验证的结果概述。

[0067] 图49示出了从测试个体到开发定制治疗的示例性方法的步骤。

[0068] 图50示出了基于临床数据为痤疮编译的综合生物标志物的结果。

[0069] 图51示出了痤疮治疗的顺序。

[0070] 图52示出了用于对基因组尺度代谢重建进行建模的算法的示意图。

[0071] 图53示出了示例性的基于计算机的系统的示意图。

具体实施方式

[0072] 共生和互惠共存的生物体可以通过多种方式帮助我们的身体保持健康:它们帮助我们消化食物并获取诸如维生素B和K的营养物质,促进免疫系统发育,并例如通过与细菌病原体竞争来防止引起疾病的细菌病原体的定植。生存在个体体内和体上的所有微生物——共生、互利和致病——称为微生物组。组成个体身体的微生物组的生物体的代谢过程和/或代谢过程的产物称为代谢组。微生物组中生物体的平衡以及与组成微生物组的这些生物体相关的代谢组与个体的健康状况密切相关,反之亦然。

[0073] 本文描述了用于产生用于人和动物用途的定制的皮肤护理和个人护理产品的系统和方法,并且更具体地但非限制性地,基于对存在于皮肤和皮下组织上的菌群和/或菌群的代谢活性的初始评估来开发个人护理产品。

[0074] 本文描述了系统和方法,用于分析皮肤和皮下组织菌群(例如,微生物组)及其相关的代谢组、将皮肤和皮下组织菌群和代谢组的所得谱与健康谱进行比较,所述健康谱表示为落在从一组健康皮肤类型和/或不健康皮肤类型确定的范围内的菌群的数量和多样性,然后定制皮肤护理和个人护理产品,其将增加存在在测试受试者的皮肤和皮下组织上的菌群及其相关的代谢组或者将健康菌群谱复制到测试受试者的菌群谱上。

[0075] 下一代测序(NGS)创造了一种可以快速、准确地识别和分析存在于皮肤和皮下组织中的微生物组的机会,然后创造机会来产生定制的或个性化的皮肤护理和个人护理产品,以维持健康的微生物组或通过混合特别地生成以建立健康谱的共生和/或互惠共存生物体的混合物,使谱向健康平衡或健康谱移动。最佳菌群还以协同方式与宿主免疫系统相互作用,进一步传播其健康益处。也可以通过基于质谱的系统或使用基于基因组学的代谢组建模和流量平衡分析来描述相关的个体代谢组,并用于建立健康的代谢组谱。也可以补充任何有益代谢物的不足。

[0076] 某些皮肤病学病况的传统治疗方法包括对微生物组(包括共生和互惠共存细菌)产生巨大影响的抗生素。某些皮肤病学状况的其他传统治疗方法包括诸如类固醇的抗炎药,其对免疫应答具有局部和全身作用。如果皮肤病况是由于共生或互惠共存微生物的失衡或缺乏、机会性或致病性细菌过多或必需或有益代谢物缺乏引起的,则这两种传统疗法(基于抗生素和类固醇的疗法)都可能无法解决其根本原因。

[0077] 本文描述了一种治疗个体的寻常痤疮的基于计算机的方法,所述方法包括:从所述个体获得样品;鉴定所述样品中的痤疮丙酸杆菌菌株;使用机器学习模型确定所述痤疮丙酸杆菌菌株与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关;以及当痤疮丙酸杆菌的所述菌株与对所述过氧化苯甲酰的所述治疗反应相关时,用所述过氧化苯甲酰治疗所述个体。在一些实施方式中,机器学习模型由卷积神经网络生成。在一些实施方式中,使用从其他个体获取的标记样品数据的监督学习来训练所述卷积神经网络。在一些实施方式中,使用所述痤疮丙酸杆菌菌株的基因组测序确定对过氧化苯甲酰的治疗反应。在一些实施方式中,基于对所述痤疮丙酸杆菌菌株的代谢分析来鉴定与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关的所述痤疮丙酸杆菌菌株。在一些实施方式中,对过氧化苯甲酰的治疗反应包括在治疗区域内减少至少10%的所述痤疮丙酸杆菌群体。在一些实施方式中,所述痤疮丙酸杆菌菌株与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关,其准确度至少为75%。在一些实施方式中,痤疮丙酸杆菌菌株包括K4菌株。在一些实施方式中,所述痤疮丙酸杆菌菌株的菌株包括A2菌株。

[0078] 本文描述了一种治疗个体的寻常痤疮的方法,所述方法包括:当发现所述个体皮肤表面的微生物组包含选自K4菌株和A2菌株的痤疮丙酸杆菌菌株时,向所述个体提供过氧化苯甲酰。在一些实施方式中,该方法另外包括向所述个体提供水杨酸。在一些实施方式中,所述痤疮丙酸杆菌菌株与对过氧化苯甲酰的治疗反应相关。在一些实施方式中,该方法另外包括所述痤疮丙酸杆菌菌株的代谢,并且其中对过氧化苯甲酰的治疗反应基于所述代谢。在一些实施方式中,该方法另外包括指示所述个体将所述过氧化苯甲酰施用于所述个体的皮肤区域。在一些实施方式中,在施用所述过氧化苯甲酰后,痤疮丙酸杆菌的种群在所述皮肤的所述区域减少至少50%。

[0079] 本文描述了一种用于分析治疗个体的寻常痤疮的治疗功效的方法,所述方法包括:从所述个体获得样品;确定所述样品中痤疮丙酸杆菌的存在;确定所述痤疮丙酸杆菌对多种治疗中的每一种的敏感性;根据所述敏感性对所述多种治疗中的每一种进行排序,从而确定最有效的治疗和第二最有效的治疗;以及产生包括所述最有效治疗和所述第二最有效治疗的组合疗法。在一些实施方式中,通过对所述样品进行基因组测序来确定所述痤疮丙酸杆菌的存在。在一些实施方式中,基于对所述微生物的代谢分析来确定所述痤疮丙酸杆菌的所述菌株的敏感性。在一些实施方式中,通过由卷积神经网络生成的机器学习模型来确定所述痤疮丙酸杆菌的所述菌株的敏感性。在一些实施方式中,使用从其他个体获取的标记样品数据的监督学习来训练卷积神经网络。

某些术语

[0080] 如本说明书和所附权利要求书中所使用,单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“该(the)”等包括复数指代对象,除非上下文另有明确规定。因此,例如,提及“方法(the method)”时包括本文描述的类型的一种或多种方法和/或步骤,这对于本领域技术人员在阅读本公开内容等之后将变得显而易见。

[0081] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。尽管可在本发明的实践或检验中使用与本文描述的这些方法和材料类似或等同的任何方法和材料,但是现在描述优选的方法和材料。

[0082] 如本文所用,术语“受试者”是指对其执行主题方法的任何个体或患者。通常,受试者是人类,尽管本领域技术人员将理解,受试者可以是动物。因此其它动物,包括哺乳动物如啮齿动物(包括小鼠、大鼠、仓鼠和豚鼠)、猫、狗、兔、农场动物(包括牛、马、山羊、绵羊、猪等)以及灵长类动物(包括猴、黑猩猩、猩猩和大猩猩)也包括在受试者的定义之内。

[0083] 如本文所用,术语“样品”和“生物样品”是指适用于本发明提供的方法的任何样品。细胞样品可以是任何样品,包括例如通过非侵入性技术(诸如带剥离、刮取、擦拭)或更具侵入性的技术(诸如受试者的活检)获得的皮肤或皮下组织样品。在一个实施方式中,术语“样品”是指源自受试者的皮肤或皮下组织的任何制品。例如,使用本文所述的非侵入性方法获得的细胞样品可以用于分离用于本发明方法的核酸分子或蛋白质。本发明的样品可以取自显示表现出疾病或病症的皮肤区域,该区域被怀疑是疾病或病理或生理状态(诸如牛皮癣或皮炎)或周围边缘或组织的结果。如本文所用,“周围边缘”或“周围组织”是指邻近显示表现出疾病或病症的皮肤,但在其它方面看起来是正常的受试者的组织。

[0084] 在一些实施方式中,所述方法还包括将受试者的微生物组与参考微生物组进行比较,或生成受试者的微生物组谱,或鉴定受试者患有或发展该疾病或病症的风险,或向受试者提供个性化治疗方案。在各种实施方式中,将参考微生物组分类为具有健康特征,并且受试者的微生物组与参考微生物组之间的相似性将受试者的微生物组识别为具有健康特征。或者,将参考微生物组分类为患有疾病或病症或处于患有疾病或病症的风险中,并且受试者的微生物组与参考微生物组之间的相似性将受试者的微生物组识别为患有疾病或病症或处于患有疾病或病症的风险。

[0085] 如本文所用,“健康谱”是指与来自受试者(所述受试者来自确定具有健康微生物组的受试者,例如没有患有疾病或病症或其风险)的样品相关的微生物组。因此,在一个实施方式中,参考微生物组是获自健康个体的细胞样品的微生物组,该个体没有患有皮肤疾病或特定的不良表型。

[0086] 术语健康谱是指落入由一组健康皮肤类型确定的范围内的菌群数量和多样性。术语“健康皮肤”是指没有皮肤病况、疾病或病症的皮肤,所述皮肤病况、疾病或病症包括但不限于炎症、皮疹、皮炎、特应性皮炎、湿疹、银屑病、头皮屑、痤疮、蜂窝织炎、酒渣鼻、疣、脂溢性角化病、光化性角化病、花斑癣、病毒性疹、带状疱疹、癣菌病和癌症(例如基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑色素瘤)。

[0087] 另外,本文所用的“疾病”或“病症”意于通常是指任何与皮肤相关的疾病,例如但不限于炎症、皮疹、皮炎、特应性皮炎、湿疹、银屑病、头皮屑、痤疮、蜂窝织炎、酒渣鼻、疣、脂溢性角化病、光化性角化病、花斑癣、病毒性疹、带状疱疹、癣菌病和癌症(例如基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑色素瘤)。

[0088] 如本文所用,术语“癌症”包括任何恶性肿瘤,包括但不限于癌、黑色素瘤和肉瘤。癌症源于细胞不受控制地和/或异常分裂,然后侵入并破坏周围组织。如本文所用,“增殖”和“增殖”是指细胞经历有丝分裂。如本文所用,“转移”是指恶性肿瘤从其起源向远处扩散。癌细胞可通过血流、通过淋巴系统、跨过体腔或其任何组合转移。如本文提供的术语“癌细

胞”包括受本文提供的任何一种癌症病况折磨的细胞。术语“癌”是指由趋于浸润周围组织并引起转移的上皮细胞组成的恶性新生长。术语“黑色素瘤”是指黑素细胞的恶性肿瘤，其主要存在于皮肤中，但也存在于肠和眼中。“黑色素细胞”是指位于皮肤表皮的底层、基底层和眼睛中层的细胞。因此，“黑色素瘤转移”是指黑色素瘤细胞向局部淋巴结和/或远处器官（例如，肝、脑、乳腺、前列腺等）的扩散。

[0089] 术语“皮肤”或“皮下组织”是指由表皮（包括角质层）和下面的真皮组成的身体外部保护层，应理解为包括汗液和皮脂腺以及毛囊结构和指甲。在整个本申请中，可以使用形容词“皮肤的”和“皮下的”，并且应被理解为一般地指皮肤的属性，适合于使用它们的上下文。人皮肤的表皮包括皮肤组织的几个不同的层。最深的层是基底层，由柱状细胞组成。上覆层是棘层，由多面形细胞组成。将从棘层推上来的细胞压平并合成角质透明蛋白颗粒以形成颗粒皮层。当这些细胞向外移动时，它们失去细胞核，并且角质透明蛋白颗粒融合并与张力纤维混合。这形成称为透明层的明层。透明层细胞紧密堆积。随着细胞从透明层上移，它们被压缩成许多层不透明鳞屑。这些细胞都是扁平化的残留细胞，这些细胞已经完全充满角蛋白，并且失去了所有其他内部结构，包括细胞核。这些鳞屑构成表皮的外层，即角质层。在角质层的底部，细胞被紧密地压紧并牢固地相互粘附，但是在较高的层中，它们变得松散地堆积，并最终在表面脱落。

[0090] “探针”或“探针核酸分子”是至少部分为单链的核酸分子，且与感兴趣的序列至少部分互补或至少部分基本互补。探针可以是RNA、DNA或RNA和DNA的组合。具有包含其中主链糖不同于核糖或脱氧核糖的核酸的探针核酸分子也在本发明的范围内。探针核酸也可以是肽核酸。探针可以包含抗核酶活性的键或可检测的标记，并且可以可操作地连接至其他部分，例如肽。

[0091] 基于鸟嘌呤(G)与胞嘧啶(C)碱基配对以及腺嘌呤(A)与胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)碱基配对的能力，当单链核酸分子可以与其他核酸分子的全部或一部分碱基配对(杂交)形成双螺旋(双链核酸分子)时，则该单链核酸分子与另一个单链核酸分子“互补”。例如，核苷酸序列5'-TATAC-3'与核苷酸序列5'-GTATA-3'是互补的。

[0092] 如本文所用，“杂交”是指核酸链通过碱基配对与互补链结合的过程。杂交反应可以是敏感的和选择性的，从而即使在低浓度的样品中也可以鉴定出特定的感兴趣的序列。在体外情况下，合适的严格条件可以通过例如预杂交和杂交溶液中的盐或甲酰胺的浓度或通过杂交温度来定义，并且在本领域中是众所周知的。特别地，可以通过降低盐的浓度，提高甲酰胺的浓度或提高杂交温度来提高严格性。例如，在高严格条件下的杂交可以在约37℃至42℃下在约50%甲酰胺中发生。杂交可以在降低的严格性条件下在约30℃至35℃下在约35%至25%的甲酰胺中发生。特别地，杂交可以在高严格条件下在42℃在50%甲酰胺、5X SSPE、0.3% SDS和200mg/ml剪切和变性的鲑鱼精子DNA中发生。如上所述，杂交可以在降低的严格性条件下进行，但是在降低的温度35℃下在35%的甲酰胺进行。通过计算感兴趣的核酸的嘌呤与嘧啶之比并相应调节温度，可以进一步缩小与特定严格水平相对应的温度范围。上述范围和条件的变化是本领域众所周知的。

[0093] 如本文所用，术语“皮肤菌群”或“微生物组”是指存在于受试者的皮肤或皮下组织的微生物，包括细菌、病毒和真菌。

[0094] 如本文所用，术语微生物(microbial)、微生物(microbe)或微生物

(microorganism)是指任何微观生物,包括原核生物或真核生物、细菌、古细菌、真菌、病毒或原生生物、单细胞或多细胞。

[0095] 如本文所用,术语“改善”或“治疗”是指由于进行的动作而减轻了与癌症或黑色素瘤相关的临床体征和/或症状。待监测的体征或症状将是特定癌症或黑色素瘤的特征,并且对于熟练的临床医生将是众所周知的,监测体征和病况的方法也将是众所周知的。因此,“治疗方案”是指用于治疗受试者的疾病或癌症的任何系统性的计划或过程。

[0096] 在实施方式中,核酸分子也可以通过用本领域技术人员熟知的许多方法裂解从皮肤样品中收集的细胞和细胞材料来分离。例如,可以使用许多可用于分离多核苷酸的商业产品,包括但不限于RNeasy™ (Qiagen, Valencia, CA) 和TriReagent™ (Molecular Research Center, Inc, Cincinnati, OH)。然后可以对分离的多核苷酸测试或分析特定的核酸序列,包括编码细胞因子的多核苷酸。回收核酸样品中的靶核酸分子的方法是本领域众所周知的,并且可以包括微阵列分析。

[0097] 如本文所用,术语“共生微生物”是指可以在体外、离体和/或体内定植(即在人皮肤上生活和繁殖)或暂时存在于人皮肤的原核生物和真核生物。示例性皮肤共生微生物包括但不限于 α 变形菌纲(Alphaproteobacteria)、 β 变形菌纲(Betaproteobacteria)、 γ 变形菌纲(Gammaproteobacteria)、丙酸杆菌(Propionibacteria)、棒状杆菌(Corynebacteria)、放线菌(Actinobacteria)、梭菌目(Clostridiales)、乳杆菌目(Lactobacillales)、葡萄球菌属(Staphylococcus)、芽孢杆菌属(Bacillus)、微球菌属(Micrococcus)、链球菌属(Streptococcus)、拟杆菌目(Bacteroidales)、黄杆菌目(Flavobacteriales)、肠球菌属(Enterococcus)、假单胞菌属(Pseudomonas)、马拉色菌属(Malassezia)、玉米球菌(maydida)、德巴利酵母属(Debaromyces)和隐球菌属(Cryptococcus)。

用于微生物组测定的系统和方法

[0098] 本文描述了表征个体的皮肤微生物组的系统和方法。本文所述的表征方法包括对例如取自个体皮肤的样品的微生物菌群和/或相关代谢组的分析。在一些实施方式中,表征方法包括确定组织的病况(例如,疾病或病症)是否是共生或互惠共存微生物的失衡或缺乏和/或相关代谢组的失衡或缺乏的结果。

[0099] 本文描述了用于分析取自患有某些病症和疾病的个体的样品以表征样品的系统和方法,并且在一些实施方式中,基于该表征为个体提供定制疗法。更具体而言,对样品进行分析以根据以下方面表征与样品相关的微生物组和/或代谢组数据:(a) 构成微生物组的微生物的分类学,(b) 与微生物组相关的代谢组谱,和/或(c) 微生物组和/或代谢组在个体中的物理表达。例如,在本文所述的系统和方法的一些实施方式中,鉴定样品中不同细菌的百分比,并且检测以微生物种类过度生长形式的个体微生物组的失衡,所述微生物种类在正常个体(或该个体处于非疾病状态)的微生物组中通常数量少。在另一个实例中,鉴定取自个体的样品中存在的代谢物的百分比和检测在正常个体(或该个体处于非疾病状态)中通常数量少的某些代谢物过量的失衡来确定代谢组谱。在另外的实例中,通过将个体的微生物组和/或代谢组特征与正常个体(或处于非疾病状态的同一个体)的微生物组和/或代谢组特征进行比较,鉴定个体中微生物组和/或代谢组的物理表达。即,在一些实施方式中,基于所述个体的微生物组和/或代谢组与其它个体的微生物组和/或代谢组的特征比较,

所述个体的微生物组和/或代谢组的物理表达表明它们具有高量的体臭。以此方式,对个体进行分类。在该特定实例中,将个体分类为具有大量的体臭。

[0100] 在一些实施方式中,从个体获取的样品的表征基于一个个体的样品分析结果与一个或多个健康个体的样品分析结果的比较。健康个体提供被确定具有健康微生物组的样品或样品分析数据,例如,没有疾病或病症,或其风险和/或没有特定疾病或病症。因此,在一些实施方式中,参考微生物组取自一种或多种细胞样品,所述细胞样品获自一个或多个没有皮肤病和/或特定不良表型的健康个体。同样地,健康谱包括落入由一组健康皮肤类型确定的范围内的菌群的数量和多样性。术语“健康皮肤”包括没有皮肤病况、疾病或病症的皮肤,所述皮肤病况、疾病或病症包括但不限于炎症、皮疹、皮炎、特应性皮炎、湿疹、银屑病、头皮屑、痤疮、蜂窝织炎、酒渣鼻、疣、脂溢性角化病、光化性角化病、花斑癣、病毒性疹、带状疱疹、癣菌病和癌症(例如基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑色素瘤)。在基于样品分析对个体进行分类中,本文所述的系统和方法还提供了对某些个体的疾病和病症的诊断。通过本文所述的系统和方法的实施方式诊断的疾病和病症的非限制性实例包括炎症、皮疹、皮炎、特应性皮炎、湿疹、牛皮癣、头皮屑、痤疮、蜂窝织炎、酒渣鼻、疣、脂溢性角化病、光化性角化病、花斑癣、病毒性疹、带状疱疹、癣菌病和癌症(例如基底细胞癌、鳞状细胞癌、黑色素瘤、癌和肉瘤)。

[0101] 适用于本文所述的系统和方法的样品包括通过非侵入性技术(诸如带剥离、刮取、擦拭)或更具侵入性的技术(诸如受试者的活检)获得的皮肤或皮下组织样品。应当理解,适用于本文所述的系统和方法的样品包括源自个体皮肤或皮下组织的任何制品。同样地,在一些实施方式中,适合用于本文描述的系统和方法的样品取自显示表现出疾病或病症的皮肤区域,该区域被怀疑是疾病或病理或生理状态(诸如银屑病或皮炎)或周围边缘或组织。同样,取自周围边缘或周围组织的样品是指临近显示表现出疾病或病症的皮肤,但在其它方面看起来是正常的,并且这些类型的样品也适合用于本文所述的系统和方法的受试者的组织。皮肤和皮下组织构成身体的外部保护层,并包含表皮(包括角质层)和下面的真皮,并且应理解为其包括汗水和皮脂腺以及毛囊结构和指甲。在整个本申请中,可以使用形容词“皮肤的”和“皮下的”,并且其应被理解为通常是指皮肤的属性,适合于使用它们的上下文。人皮肤的表皮包括皮肤组织的几个不同的层。最深的层是基底层,由柱状细胞组成。上覆层是棘层,由多面形细胞组成。将从棘层推上来的细胞压平并合成角质透明蛋白颗粒以形成颗粒皮层。当这些细胞向外移动时,它们失去细胞核,并且角质透明蛋白颗粒融合并与张力纤维混合。这形成称为透明层的明层。透明层细胞紧密堆积。随着细胞从透明层上移,它们被压缩成许多层不透明鳞屑。这些细胞都是扁平化的残留细胞,这些细胞已经完全充满角蛋白,并且失去了所有其他内部结构,包括细胞核。这些鳞屑构成表皮的外层,即角质层。在角质层的底部,细胞被紧密地压紧并牢固地相互粘附,但是在较高的层中,它们变得松散地堆积,并最终在表面脱落。

[0102] 如本文进一步讨论的,下一代测序或“NGS”是一种强大的DNA测序技术,其允许对细胞或生物体进行快速而准确的测序,并能够评估复杂的细菌群落,其中一个很好的实例就是微生物组。在一些实施方式中,在这样的NGS平台上识别每个个体的存在菌群。这样的平台允许以足够高的灵敏度和特异性以相对短的周转时间和可扩展的通量来快速和准确地产生存在于个体皮肤上的微生物组谱。

[0103] 或者,可以使用Sanger测序、质谱、定量PCR、免疫荧光、原位杂交或基于微生物染色的平台来表征个体谱。类似地,可以通过基于质谱的系统或使用基于基因组的代谢组建模和流量平衡分析来分析微生物组或代谢组。所有上述鉴定方法都可以在没有任何增殖步骤的情况下直接从个体收集的样品上实施。这样,为可培养的和不可培养的微生物的混合物或其相关代谢组的鉴定引入了最小的偏差。

[0104] 通过利用NGS的高通量功能或质谱或Sanger测序等其他微生物识别方法,可以同时识别个体皮下组织上的微生物及其相关的微生物组和代谢组,并可将所得谱与皮肤和皮下组织谱数据库中的健康谱进行比较。与利用哪个平台进行分析无关,上述平台可以作为测试提供给任何客户,并且输出信息可以用于识别与健康谱相比,受试者的皮肤和皮下组织上哪些共生、致病或互惠共存微生物或其相关代谢物被耗尽或过度表现。

[0105] 适合用于本文描述的系统和方法的探针包含至少部分为单链的核酸分子,且其与感兴趣的序列至少部分互补或至少部分基本互补。探针可以是RNA、DNA或RNA和DNA的组合。合适的探针还包含含有核酸的核酸分子,在该核酸中主链糖不同于核糖或脱氧核糖。合适的探针还包含含有肽核酸的核酸。在一些实施方式中,探针包含抗核酶活性的键或可检测的标记,并且可以可操作地连接至其他部分,例如肽。

[0106] 杂交反应可以是敏感的和选择性的,从而即使在低浓度的样品中也可以鉴定出特定的感兴趣的序列。在体外情况下,合适的严格条件可以通过例如预杂交和杂交溶液中的盐或甲酰胺的浓度或通过杂交温度来定义。特别地,可以通过降低盐的浓度,提高甲酰胺的浓度或提高杂交温度来提高严格性。例如,在高严格条件下的杂交可以在约37℃至42℃下在约50%甲酰胺中发生。杂交可以在降低的严格性条件下在约30℃至35℃下在约35%至25%的甲酰胺中发生。特别地,杂交可以在高严格条件下在42℃在50%甲酰胺、5X SSPE、0.3% SDS和200mg/ml剪切和变性的鲑鱼精子DNA中发生。如上所述,杂交可以在降低的严格性条件下进行,但是在降低的温度35℃下在35%的甲酰胺进行。通过计算感兴趣的核酸的嘌呤与嘧啶之比并相应调节温度,可以进一步缩小与特定严格水平相对应的温度范围。也可以设想上述范围和条件的变化。

[0107] 这样,本文描述的方法和平台可以利用对核酸分子的分析,诸如对核酸分子进行的测序。测序方法可包括全基因组测序、下一代测序、Sanger测序、16S rDNA测序和16S rRNA测序。此外,本文所述的此类方法和平台可利用质谱、定量PCR、免疫荧光、原位杂交、基于微生物染色的平台或其组合。

[0108] 在一些实施方式中,识别平台的输入可以是任何核酸,包括DNA、RNA、cDNA、miRNA、mtDNA、单链或双链的。该核酸可以是任何长度,短至约5bp的寡核苷酸,长至一兆碱基,甚至更长。如本文所用,术语“核酸分子”是指DNA、RNA、单链、双链或三链的及其任何化学修饰。实际上,考虑了核酸的任何修饰。“核酸分子”可以是几乎任何长度,长度从10、20、30、40、50、60、75、100、125、150、175、200、225、250、275、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、6000、7000、8000、9000、10,000、15,000、20,000、30,000、40,000、50,000、75,000、100,000、150,000、200,000、500,000、1,000,000、1,500,000、2,000,000、5,000,000或甚至更多个碱基,直至全长染色体DNA分子。对于分析基因表达的方法,从样品中分离的核酸通常是RNA。

[0109] 微小RNA(miRNA)是平均22个核苷酸长的小单链RNA分子,参与调节包括人类在内

的多种物种的mRNA表达(详见Bartel 2004)。miRNA的第一个报道是在线虫*C.elegans*中发现的lin-4基因(Lee,Feinbaum等人,1993)。从那以后,在果蝇、植物和哺乳动物中发现了数百种miRNA。miRNA通过与mRNA的3'-非翻译区结合来调节基因表达并催化i) mRNA的切割;或2) 抑制翻译。miRNA对基因表达的调节对于许多生物学过程(诸如细胞发育、分化、通讯和凋亡)至关重要(Reinhart,Slack等人,2000;Baehrecke 2003;Brennecke,Hipfner等人,2003;Chen,Li等人,2004)。研究表明,miRNA在小鼠上皮的胚胎发生过程中具有活性,并在皮肤形态发生中起重要作用(Yi,O'Carroll等人,2006)。

[0110] 鉴于miRNA在基因表达中的作用,很明显miRNA会影响(如果未完全指定)特定细胞类型中mRNA的相对量,从而决定不同细胞类型中特定基因表达谱(即特定mRNA的群体)。另外,细胞中特定miRNA的特定分布在不同的细胞类型中也可能是不同的。因此,确定组织的miRNA谱可以用作该组织中实际mRNA群体表达谱的工具。因此,miRNA水平和/或miRNA突变的检测可用于疾病检测、诊断、预后或与治疗相关的决定(即,在开始治疗方案之前或之后的表明反应)的目的或表征受试者的特定疾病。

[0111] 在实施方式中,核酸分子也可以通过用本领域技术人员熟知的许多方法裂解从皮肤样品中收集的细胞和细胞材料来分离。例如,可以使用许多可用于分离多核苷酸的商业产品,包括但不限于RNeasy™(Qiagen,Valencia,CA)和TriReagent™(Molecular Research Center,Inc,Cincinnati,OH)。然后可以对分离的多核苷酸测试或分析特定的核酸序列,包括编码细胞因子的多核苷酸。回收核酸样品中的靶核酸分子的方法是本领域众所周知的,并且可以包括微阵列分析。

[0112] 如本文进一步讨论的那样,可以以本领域已知的多种方式分析核酸分子,这些方式可以帮助确定与个体皮肤相关的微生物组和/或代谢组。例如,可以使用特定核酸分子的探针或片段通过DNA-DNA或DNA-RNA杂交或扩增来检测核酸分子的存在。基于核酸扩增的测定涉及基于核酸序列使用寡核苷酸或寡聚体来检测含有特定DNA或RNA的转化体。

[0113] 在另一个实施方式中,特异性结合微生物组和/或代谢组的核酸分子的表达产物的抗体可以用来表征受试者的皮肤损伤。抗体可以在修饰或不修饰的情况下使用,并且可以通过将它们共价或非共价地与报告分子连接来标记。

[0114] 多种标记和结合的技术是本领域技术人员已知的,并且可以用于各种核酸和氨基酸测定中。产生用于检测序列的标记杂交或PCR探针的方法包括寡标记、切口翻译、末端标记或使用标记核苷酸的PCR扩增。或者,可以将核酸分子或其任何片段克隆到用于产生mRNA探针的载体中。这样的载体是可商购的,并且可以通过添加适当的RNA聚合酶诸如T7、T3或SP6和标记的核苷酸用于体外合成RNA探针。可以使用多种市售试剂盒(Pharmacia&Upjohn,(Kalamazoo,Mich.);Promega(Madison Wis.);和美国Biochemical Corp.,Cleveland,Ohio)进行这些程序。可用于易于检测的合适的报道分子或标记包括放射性核素、酶、荧光剂、化学发光剂或显色剂以及底物、辅因子、抑制剂、磁性粒子等。

[0115] PCR系统通常使用两个扩增引物和一个额外的扩增子特异性荧光杂交探针,该探针与扩增子内的一个位点特异性结合。该探针可以包括一个或多个荧光标记部分。例如,探针可以用两种荧光染料标记:1) 位于5'末端的6-羧基荧光素(FAM)作为报道基因,以及2) 位于3'末端的6-羧基-四甲基罗丹明(TAMRA)作为猝灭剂。当扩增发生时,Taq DNA聚合酶的5'-3'核酸外切酶活性在延伸阶段将报告基团从探针上切割下来,从而将其从猝灭剂中释

放出来。在PCR过程中监测了报告染料荧光发射的增加,并代表了所产生的DNA片段的数量。原位PCR可用于靶核酸分子的直接定位和可视化,并且在使表达与组织病理学发现相关中可能进一步有用。

[0116] 用于产生本发明核酸分子的特异性杂交探针的方法包括将核酸序列克隆到用于产生mRNA探针的载体中。这样的载体是可商购的,并且可以通过添加适当的RNA聚合酶和适当的标记的核苷酸用于体外合成RNA探针。杂交探针可以用多种报告基团标记,例如放射性核素(诸如³²P或³⁵S)或酶标记(诸如通过亲和素/生物素偶联系统偶联到探针的碱性磷酸酶)等。

[0117] 痤疮是一种共生的、非孢子化的杆状的(杆状的)革兰氏阳性细菌,发现于人体的多种部位,包括皮肤、口腔、尿道和大肠区域。痤疮丙酸杆菌可以消耗皮肤油并产生副产物,诸如短链脂肪酸和丙酸,已知它们有助于维持健康的皮肤屏障。痤疮丙酸杆菌等丙酸杆菌也产生细菌素和细菌素样化合物(例如,丙酸杆菌P1G-1、詹氏杆菌素G、丙酸杆菌SM1、SM2 T1和痤疮菌素),它们对不希望的产乳酸细菌、革兰氏阴性菌、酵母和霉菌具有抑制作用。在一些实施方式中,可以使用被设计为抑制痤疮丙酸杆菌的生长和增殖的个人护理产品来治疗具有被鉴定为患有痤疮丙酸杆菌的皮肤的受试者。

[0118] 在一些实施方式中,通过捕获皮肤菌群的多样性及其卓越性以协助配制个人护理产品,将个体的皮肤病况转换为个性化的SkinIQ™指数,这是皮肤健康的整体快照。促成卓越的主要因素是益生菌的平衡,即共生和互惠共存微生物与(条件性)病原体的比例。然而,卓越也可能包括其他可以积极影响皮肤健康的因素。这些因素可能包括负责促进或维持健康宿主皮肤的关键生物合成微生物基因、基因产物或蛋白质的存在。所有这些因素将通过但不限于减少皮肤炎症、减少病原体的相对量以及维生素原、抗菌肽、维生素和脂肪酸的生物合成来促进皮肤的整体健康。SkinIQ™指数所代表的多样性和卓越性的组合也可以作为皮肤健康的预测指标。例如,痤疮丙酸杆菌某些亚种的优势可能与痤疮爆发的风险密切相关。同样,SkinIQ™可以预测其他皮肤病况的发作,包括但不限于湿疹、银屑病、特应性皮炎和酒渣鼻。

[0119] SkinIQ™指数是在皮肤健康测量系统下定义的,它将任何个体谱与皮肤谱(微生物组和/或代谢组)数据库中的“一致健康谱”进行对比,并将每个谱置于健康人群背景中。对每种细菌分别定义了一致的健康谱。来自健康群体的数据用于定义预期在健康个体中发现任何给定细菌种类的范围。所有这些范围为将来的比较定义了参考。皮肤健康测量系统™还用作强大的发现工具,用于挖掘新微生物的丰富数据集,这些微生物可用于护肤配方中来积极影响不同的皮肤病况,包括但不限于痤疮、特应性皮炎、银屑病和湿疹。它还可以用于挖掘不同细菌物种之间的更高水平的相互作用,具有潜在的治疗意义。

[0120] 这样,本发明设想生成参考数据库,该参考数据库包含从具有已知状态(诸如正常或健康的皮肤)以及各种皮肤疾病状态的受试者的皮肤样品创建的多个参考预期谱。可以将个体谱与包含参考谱的参考数据库进行比较。如果受试者的谱与数据库中特定疾病状态的谱最匹配,则诊断该受试者具有这种疾病状态。各种计算机系统和软件可用于实施本发明的分析方法,并且对于本领域技术人员而言是显而易见的。示例性软件程序包括但不限于Cluster&TreeView(Stanford,URLs:rana.lbl.gov or microarray.org)、GeneCluster(MIT/Whitehead Institute,URL:MPR/GeneCluster/GeneCluster.html)、Array Explorer

(SpotFire Inc, URL: spotfire.com/products/scicomp.asp#SAE) 和 GeneSpring (Silicon Genetics Inc, URL: sigenetics.com/Products/GeneSpring/index.html) (对于计算机系统和软件,另请参见美国专利号6,203,987,通过引用并入本文)。

[0121] 在一些实施方式中,本发明提供表征皮肤和/或皮下组织的方法,该方法包括从包含皮肤或皮下组织菌群的受试者收集样品。可以使用撞击(swiping)、刮取、擦拭、使用胶带条或任何其他有效的微生物采集方法来采集健康个体的皮肤和皮下组织菌群。可以在NGS、Sanger测序、质谱、定量PCR、免疫荧光、原位杂交或基于微生物染色的平台上对收获的样品进行分析。对于基于测序的平台,可以使用全基因组测序方法来完成,也可以通过定向应用来完成,其中最突出的实例是16S rDNA测序。所有上述鉴定方法都可以在没有任何增殖步骤的情况下直接从个体收集的样品上实施。这样,向可培养的和不可培养的微生物的混合物的鉴定引入了最小的偏差。专有的分析算法可用于识别每个个体的物种组成。可以从健康队列建立一致的健康谱。随着时间的推移收集更多的样品,可以实时更新健康谱。健康谱将用作比较所有个体样品的参考,即谱。鉴定出的细菌的实例属于任何门,包括放线菌、硬壁菌、蛋白菌、拟杆菌。它通常将包括常见物种,诸如丙酸杆菌(*Propionibacteria*)、葡萄球菌(*Propionibacteria*)、棒状菌(*Corynebacteria*)和醋杆菌属(*Acenitobacteria specie*)。

[0122] 在一些实施方式中,本发明提供了用于表征具有皮肤病况的个体的皮肤和皮下组织微生物菌群的平台或方法。可使用撞击、擦拭、胶带条或任何其他有效的微生物采集方法采集被视为欠佳的皮肤病况的个体的皮肤和皮下组织菌群。可以在NGS、Sanger测序、质谱、定量PCR、免疫荧光、原位杂交或基于微生物染色的平台上对收集的微生物样品进行分析。对于基于测序的平台,可以使用全基因组测序方法来完成,也可以通过定向应用来完成,其中最突出的实例是16S rDNA测序。所有鉴定方法都可以在没有任何增殖步骤的情况下直接从个体收集的样品上实施。这样,向可培养的和不可培养的微生物的混合物的鉴定引入了最小的偏差。可以为每个个体生成个体皮肤和皮下组织菌群谱。根据其表型特征,个体也可以置于特定的皮肤病况类别下。这种聚类工作将有助于确定每个队列所特有的生物学显著模式。受影响队列的微生物组成与健康谱不同。与任何给定的皮肤病况相关的微生物物种可以用作尚未发展视觉皮肤病况但可能容易出现这种病况的个体的早期诊断标记。鉴定出的细菌的实例属于任何门,包括放线菌、硬壁菌、蛋白菌、拟杆菌。它通常将包括常见物种,诸如丙酸杆菌、葡萄球菌、棒状菌和醋杆菌。受损的皮肤可能会影响细菌菌群的组成或可能导致非致病性细菌变成致病性的。

[0123] 在一些实施方式中,本发明提供了用于表征一致健康皮肤和皮下组织代谢物谱的平台或方法。还可以通过基于质谱的系统或使用基于基因组的代谢组建模和流量平衡分析来分析皮肤和皮下组织菌群相关的代谢组。可以使用撞击、擦拭、胶带或任何其他有效的微生物采集方法对采集的样品进行提取。或者,那些代谢物和生物化学物质,特别是胞外代谢物和生物化学物质,可以直接从任何个体中分离,而无需进行任何细胞采集。表征可以在整个代谢组进行,也可以仅针对代谢物的一个子集,这些代谢物在特定疾病病理学中是已知的或可能显示出重要意义。所有上述鉴定方法都可以在没有任何增殖步骤的情况下直接从个体收集的样品上实施。这样,在群体组成中引入最小偏差。专有的分析算法可用于识别每个个体皮肤菌群的代谢物组成。可以从健康人群中得出一致的健康谱。随着时间的推移收

集更多的样品,可以实时更新健康谱。健康谱将用作比较所有单个样品的参考,即谱。

[0124] 在一些实施方式中,本发明提供了用于表征具有皮肤病况的个体的皮肤和皮下组织微生物菌群的平台或方法。可以通过基于质谱的系统或使用基于基因组的代谢组建模和流量平衡分析来分析被认为欠佳的皮肤病况的个体皮肤和皮下组织菌群的代谢物组成。可以使用撞击、擦拭、胶带或任何其他有效的微生物采集方法对采集的样品进行提取。或者,那些代谢物和生物化学物质,特别是胞外代谢物和生物化学物质,可以直接从任何个体中分离,而无需进行任何细胞采集。表征可以在整个代谢组进行,也可以仅针对代谢物的一个子集,这些代谢物是已知的或可能显示出重要意义。所有上述鉴定方法都可以在没有任何增殖步骤的情况下直接从个体收集的样品上实施。这样,在群体组成中引入最小偏差。可以为每个个体生成反映皮肤和皮下组织菌群代谢物组成的个体谱。根据其表型特征,个体也可以置于特定的皮肤病况类别下。这种聚类工作将有助于确定每个队列所特有的生物学显著模式。受影响队列的代谢物组成与健康谱不同。与任何给定的皮肤病况相关的代谢物可以用作尚未发展视觉皮肤病况但可能容易出现这种状况的个体的早期诊断标记。

提供定制治疗的系统和方法

[0125] 皮肤病的传统治疗包括使用抗生素和/或消炎药。抗生素(尤其是具有过度广谱性的抗生素)的不良副作用往往会以弊大于利的方式改变个体的微生物组。也就是说,抗生素最适合于治疗细菌感染,而许多皮肤病学过程与细菌过度生长相关或由细菌过度生长引起,细菌过度生长导致细菌/微生物失衡。感染在许多方面不同于微生物失衡。基本上,通过根除传染性微生物来治疗感染,而微生物失衡通常最好通过调节或使存在失衡的皮肤区域中的微生物的平衡重新保持平衡来治疗,而不是通过根除受影响区域中的微生物来治疗。这样,对患有某些皮肤病的个体进行抗生素治疗往往会根除包括微生物组正常组成部分在内的细菌,而不是重新平衡微生物组的微生物,因此,抗生素治疗往往会引起某些不良影响和失衡。抗炎剂,尤其是基于甾体的抗炎剂,往往会减弱人体的免疫应答,从而减弱表皮细胞对病原体的反应,因此往往会产生某些不利影响。同样,传统的抗生素和抗炎疗法往往无法解决某些皮肤病的潜在病理生理,因为例如这些传统疗法的作用方式往往过于广泛,这在许多情况下导致被治疗个体的微生物组和免疫系统的有害失衡。

[0126] 本文描述了用于人和动物使用的定制的皮肤护理和个人护理产品,并且更具体地但非限制性地,基于对存在于皮肤和皮下组织中的菌群的初步评估,开发了个人护理产品。本文描述了系统和方法,用于分析皮肤和皮下组织菌群及其相关的代谢组、将皮肤和皮下组织菌群和代谢组的所得谱与健康谱进行比较,所述健康谱表示为落在从一组健康皮肤类型确定的范围内的菌群的数量和多样性,然后定制皮肤护理和个人护理产品,其将增加存在测试受试者的皮肤和皮下组织上的菌群及其相关的代谢组或者将健康菌群谱复制到测试受试者的菌群谱上。

[0127] 个体化皮肤测试结果被用作开发个体化皮肤护理和个人护理产品的基础,所述个体化皮肤护理和个人护理产品被定制以通过添加一种或多种共生和/或互惠共存生物和/或有利于共生和/或互惠共存生物在皮肤上生长的基质来维持健康的皮肤微生物组和代谢组或使谱朝向健康的平衡或状态转变。

[0128] 可以在将任何个体的皮肤和皮下组织菌群和代谢组的所得谱与健康谱进行比较,然后定制最佳地将受试者的皮肤和皮下组织菌群和代谢组转向健康谱的护肤和个人护理

产品之后确定护肤产品混合物的确切组成。最佳的菌群、底物和代谢组也可以与宿主的免疫系统协同作用,并从这一角度促进皮肤健康。

[0129] 此外,可以将受试者的菌群和代谢组的组成与以前汇编的不同皮肤病况的数据库进行比较,以查看他或她将来是否容易发展任何这些皮肤病况。基于定制的或个性化的测试结果,可以通过混合共生和互惠共存微生物或其相关代谢物的混合物来为该个体配制定制的或个性化的皮肤护理或个人护理混合物,所述微生物或其相关代谢物在该个体的菌群或代谢组中被耗尽,所述代谢组具有或不具有有利于共生和互惠共存生物增殖的必需底物和营养物。这种定制或个性化的皮肤护理或个人护理产品是专门以通过维持健康的微生物组或使欠佳的谱向健康平衡转变而建立最佳谱的方式生成。最佳微生物菌群及其相关代谢组和宿主免疫系统之间的协同作用还将进一步促进皮肤健康。

[0130] 在一些实施方式中,适合用于本文所述的系统和方法的皮肤护理产品或个人护理产品包括皮肤护理产品,并且包括但不限于清洁产品、洗发剂、护发素、调色剂或乳霜、局部软膏和凝胶,以及局部(例如,眼底)凝胶,所有这些都可以配制成包含特别设计成在具有或没有共生或互惠共存生物体或处于活性或休眠状态的共生或互惠共存生物体的混合物的情况下将微生物群体转变成健康谱的成分。这样的皮肤护理产品还可以包括治疗剂、维生素、抗氧化剂、矿物质、皮肤调理剂、聚合物、赋形剂、表面活性剂、益生菌或其部分、微生物或来自其培养物的产品,例如活的、休眠的或无活性的细菌、真菌等。

[0131] 在一些实施方式中,可以提供本文描述的平台或方法作为用于对健康或具有皮肤病况以及它们相关的代谢组的任何个体的皮肤菌群进行分析的测试。这样的测试对于表征任何个体的主要皮肤菌群和代谢物很敏感。可以对任何个体的菌群进行自定义或个性化评估,并将确定的皮肤和皮下组织菌群和代谢物与健康且受影响的皮肤谱进行比较。可以生成一份定制的或个性化的报告,该报告将说明个体皮肤和皮下组织菌群及其相关代谢物的物种组成。该报告将征集在每个个体中耗尽或过度表现的有益和共生物种。其还将包括在每个个体中耗尽或过多的有益或不期望代谢物的列表。这可以用于配制定制的或个性化的皮肤护理或个人护理产品。可替代地,可以进行该测试以评估其他皮肤护理和个人护理产品、疗法的性能,或者评估正常皮肤菌群或代谢物的任何破坏。该测试可以在任何皮肤治疗之前、期间和之后进行,以监测该治疗方案对皮肤菌群或其相关代谢物的功效。该测试还可用于早期诊断与特征性微生物谱或其伴随代谢物相关的皮肤病况。测试的敏感性允许在表型发作之前及早诊断此类皮肤病况。一方面,本发明提供了一种为特定个体生成或定制的或个性化的皮肤护理或个人护理产品的方法。定制的或个性化的产品包含一种或多种有益或共生的微生物或一组化学物质和代谢物,它们可能在任何给定的个体中耗尽。此类皮肤护理产品和个人护理产品的定期施用应将欠佳的谱向健康平衡转变。皮肤护理产品可在使用专有洗剂清洁现有菌群后使用,该洗剂将增强皮肤护理产品微生物或其组成代谢物定植的功效。任何定制或个性化的皮肤护理或个人护理产品都可以包含一种或多种可培养或不可培养的微生物。定制的或个性化的产品可以替代地为有利于共生或互惠共存生物的建立或增殖和/或抑制致病性生物的底物和营养物。这些化学物质和代谢物可以在体外合成或从微生物中纯化。

代谢建模

[0132] 图52示出了如本文所述的系统和方法的实施方式中所使用的用于对基因组尺度

代谢重建或GSM进行建模的算法的示意图。在一些实施方式中,机器学习算法接收从样品中提取的数据,该样品包括与特定样品(诸如皮肤或头发样品)相关的微生物组和代谢组数据。首先训练机器学习算法以生成参考数据库,该参考数据库包括与从已知无病和/或患有疾病的个体中获取的样品相关的各种微生物和微生物代谢物的阈值。机器学习算法根据诸如营养摄入量、细胞生长率和副产物分泌速率等因素对该参考数据进行建模。机器学习算法接收包括微生物组和/或代谢组数据的新样品数据,并将新样品数据与阈值进行比较,以确定样品的特征。下表1示出了用于训练机器学习算法的实施方式的关于来自取自这些个体的皮肤和/或毛发样品的健康个体的微生物组和代谢组的示例性数据。

表1

式:	C20H21N7O7
BioCyc:	META: 10-甲酰基-THF
SEED 化合物:	cpd00201
UniPathway 化合物:	UPC00234
KEGG 化合物:	C00234
BioPath 分子:	10-甲酰基-5,6,7,8-四氢叶酸
MetaNetX (MNX) 化学 品:	MNXM237
Reactome:	419151; 5389850

人类代谢组数据库:	HMDB00972
式:	C ₁₀ H ₁₂ N ₅ O ₁₀ P ₂
BioCyc:	META: ADP; META: ADP-GROUP
SEED 化合物:	cpd00008
UniPathway 化合物:	UPC00008
KEGG 化合物:	C00008; G11113
BioPath 分子:	5-二磷酸腺苷
MetaNetX (MNX) 化学 品:	MNXM7
Reactome:	113581; 113582; 114565; 211606; 29370; 5632457
人类代谢组数据库:	HMDB01341
式:	C ₁₀ H ₁₂ N ₅ O ₁₃ P ₃
BioCyc:	META: ATP
SEED 化合物:	cpd00002
UniPathway 化合物:	UPC00002
KEGG 化合物:	C00002; D08646
BioPath 分子:	5-三磷酸腺苷
MetaNetX (MNX) 化学 品:	MNXM3
Reactome:	211579; 389573
人类代谢组数据库:	HMDB00538

[0133] 在一些实施方式中,利用测定过氧化苯甲酰治疗寻常痤疮的功效的临床测试来建立机器学习模型。在一些实施方式中,建立机器学习模型以预测个体是否将以至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的准确性对过氧化苯甲酰作出积极反应。在一些实施方式中,机器学习模型的准确性是约60%、65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,机器学习模型的正预测值是至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,机器学习模型的正预测值是约60%、65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,机器学习模型的负预测值是至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,机器学习

习模型的负预测值是约60%、65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。

机器学习算法

[0134] 本文描述了应用一种或多种算法来分析输入数据以生成与使用药物治疗皮肤病况相关的预测的设备、软件、系统和方法。在一些实施方式中,所述皮肤病况是寻常痤疮,并且药物是一种或多种抗痤疮药物。在一些实施方式中,算法利用统计模型来生成关于一种或多种药物对受试者皮肤微生物组的作用的预测或评估。在一些实施方式中,机器学习算法用于训练预测模型和/或进行预测。在一些实施方式中,该算法预测一个或多个特性或功能的可能性或概率。在一些实施方式中,算法利用预测模型,例如神经网络、决策树、支持向量机或其他适用模型。使用训练数据、算法能够形成用于根据相关特征生成分类或预测的分类器。可以使用多种方法对选择用于分类的特征进行分类。在一些实施方式中,训练的算法包括机器学习算法。

[0135] 在一些实施方式中,机器学习算法使用支持向量机(SVM)、朴素贝叶斯分类、随机森林或人工神经网络。机器学习技术包括bagging程序、boosting程序、随机森林算法及其组合。在一些实施方式中,预测模型是深度神经网络。在一些实施方式中,预测模型是深度卷积神经网络。

[0136] 在一些实施方式中,机器学习算法使用监督学习方法。在监督学习中,该算法从标记的训练数据生成函数。每个训练实例都是由输入对象和期望的输出值组成的对。在一些实施方式中,最佳方案允许算法正确地确定未见实例的类别标签。在一些实施方式中,监督学习算法要求用户确定一个或多个控制参数。通过优化训练集的子集(称为验证集)的性能,可以任选地调整这些参数。在参数调整和学习之后,可以任选地在与训练集分离的测试集上测量结果函数的性能。回归方法通常用于监督学习中。因此,监督学习允许使用训练数据来生成或训练模型或分类器,在该训练中预先知道期望的输出。

[0137] 在一些实施方式中,机器学习算法使用无监督学习方法。在无监督学习中,该算法会生成一个函数来描述未标记数据中的隐藏结构(例如,观察中不包括分类或分类方法)。由于提供给学习者的实例没有标记,因此无法评估相关算法输出的结构的准确性。无监督学习的方法包括:聚类、异常检测以及基于神经网络的方法,包括自动编码器和变分自动编码器。

[0138] 在一些实施方式中,机器学习算法利用多类别学习。多任务学习(MTL)是机器学习的一个领域,在该领域中,以利用跨多个任务的共性和差异的方式同时解决多个学习任务。与单独训练那些模型相比,该方法的优势可以包括针对特定预测模型提高的学习效率和预测准确性。通过要求算法在相关任务上执行良好,可以提供正则化以防止过度拟合。这种方法可能优于对所有复杂性应用相等罚分的正则化。当多类学习应用于具有显著共性和/或采样不足的任务或预测时,多类学习尤其有用。在一些实施方式中,多类学习对于不具有明显共同性的任务(例如,不相关的任务或分类)是有效的。在一些实施方式中,多类学习与转移学习结合使用。

[0139] 在一些实施方式中,机器学习算法基于训练数据集和该批次的其他输入来批次学习。在其他实施方式中,机器学习算法执行附加学习,其中例如使用新的或更新的训练数据来更新权重和误差计算。在一些实施方式中,机器学习算法基于新的或更新的数据来更新预测模型。例如,机器学习算法可以应用于要重新训练或优化的新数据或更新的数据,以生

成新的预测模型。在一些实施方式中,随着额外数据变得可用,机器学习算法或模型被周期性地重新训练。

[0140] 在一些实施方式中,本公开内容的分类器或训练算法包括一个特征空间。在一些情况下,分类器包括两个或更多个特征空间。在一些实施方式中,两个或更多个特征空间彼此不同。在一些实施方式中,通过在分类器中组合两个或更多个特征空间而不是使用单个特征空间来提高分类或预测的准确性。属性通常构成特征空间的输入特征,并且被标记以指示对应于该情况的给定输入特征集的每个情况的分类。

[0141] 通过在预测模型或分类器中组合两个或更多个特征空间而不是使用单个特征空间,可以提高分类的准确性。在一些实施方式中,预测模型包括至少两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个或更多个特征空间。训练数据被输入到机器学习算法中,该算法处理输入特征和相关结果以生成训练模型或预测变量。在一些情况下,机器学习算法提供包括分类的训练数据,从而使算法能够通过将其输出与实际输出进行比较来“学习”,以修改和改进模型。这通常称为监督学习。可替代地,在一些情况下,机器学习算法被提供未标记或未分类的数据,这使得该算法可以在情况之间识别隐藏的结构(例如,聚类)。这被称为无监督学习。

[0142] 在一些实施方式中,一组或多组训练数据用于使用机器学习算法来训练模型。在一些实施方式中,本文描述的方法包括使用训练数据集训练模型。尽管本公开的示例性实施方式包括使用深度神经网络的机器学习算法,但是可以构想各种类型的算法。在一些实施方式中,该算法利用预测模型,例如神经网络、决策树、支持向量机或其他适用模型。在一些实施方式中,机器学习算法选自有监督、半监督和无监督学习,例如支持向量机(SVM)、朴素贝叶斯分类、随机森林、人工神经网络、决策树、K均值、学习向量量化(LVQ)、自组织映射(SOM)、图形模型、回归算法(例如,线性、逻辑、多元、关联规则学习、深度学习、降维和集成选择算法)。在一些实施方式中,机器学习算法选自:支持向量机(SVM)、朴素贝叶斯分类、随机森林和人工神经网络。机器学习技术包括bagging程序、boosting程序、随机森林算法及其组合。用于分析数据的说明性算法包括但不限于直接处理大量变量的方法,诸如统计方法和基于机器学习技术的方法。统计方法包括惩罚逻辑回归、微阵列预测分析(PAM)、基于收缩质心的方法、支持向量机分析和正则化线性判别分析。

计算系统和软件

[0143] 本文描述了应用一种或多种算法来分析输入数据以生成与使用一种或多种药物治疗皮肤病况相关的预测的设备、软件、系统和方法。在一些实施方式中,本文所述的系统包括计算设备,诸如数字处理设备。在一些实施方式中,本文所述的系统包括用于与服务器通信的网络元件。在一些实施方式中,本文所述的系统包括服务器。在一些实施方式中,系统被配置为从服务器上传数据和/或从服务器下载数据。在一些实施方式中,服务器被配置为存储输入数据、输出和/或其他信息。在一些实施方式中,服务器被配置为从系统或装置备份数据。

[0144] 在一些实施方式中,该系统包括一个或多个数字处理设备。在一些实施方式中,该系统包括多个处理单元,所述多个处理单元被配置为生成训练后的模型。在一些实施方式中,该系统包括适于机器学习应用的多个图形处理单元(GPU)。例如,与中央处理单元(CPU)相比,GPU通常的特点是越来越多的由算术逻辑单元(ALU)、控制单元和内存缓存组成的较

小的逻辑核。因此，GPU被配置为并行处理大量更简单且相同的计算，这些计算适合于机器学习方法中常见的数学矩阵计算。在一些实施方式中，该系统包括一个或多个张量处理单元(TPU)，其是由Google开发的用于神经网络机器学习的AI专用集成电路(ASIC)。在一些实施方式中，本文描述的方法在包括多个GPU和/或TPU的系统上实现。在一些实施方式中，该系统包括至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90或100或更多个GPU或TPU。在一些实施方式中，GPU或TPU被配置为提供并行处理。

[0145] 在一些实施方式中，该系统或装置被配置为加密数据。在一些实施方式中，服务器上的数据被加密。在一些实施方式中，该系统或装置包括用于存储数据的数据存储单元或存储器。在一些实施方式中，使用高级加密标准(AES)来执行数据加密。在一些实施方式中，使用128位、192位或256位AES加密来执行数据加密。在一些实施方式中，数据加密包括数据存储单元的全盘加密。在一些实施方式中，数据加密包括虚拟磁盘加密。在一些实施方式中，数据加密包括文件加密。在一些实施方式中，在传输期间，在系统或装置与其他设备或服务器之间传输或以其他方式通信的数据被加密。在一些实施方式中，系统或装置与其他设备或服务器之间的无线通信被加密。在一些实施方式中，使用安全套接层(SSL)对传输中的数据进行加密。

[0146] 本文所述的装置包括数字处理设备，该数字处理设备包括执行该设备功能的一个或多个硬件中央处理单元(CPU)或通用图形处理单元(GPGPU)。该数字处理设备还包括被配置为执行可执行指令的操作系统。数字处理设备任选地连接到计算机网络。数字处理设备任选地与因特网连接，使得其访问万维网。数字处理设备任选地与云计算基础设施连接。合适的数字处理设备包括服务器计算机、台式计算机、膝上型计算机、笔记本计算机、小型笔记本计算机、上网本计算机(netbook computer)、上网平板电脑(netpad computer)、机顶计算机、流媒体设备、手持计算机、因特网应用器具、移动智能电话、平板电脑、个人数字助理、视频游戏控制台和载具。本领域技术人员将认识到许多智能电话适合用于本文所述的系统中。

[0147] 通常，数字处理设备包含被配置用于执行可执行指令的操作系统。操作系统例如包括程序和数据的软件，其管理设备的硬件并提供用于执行应用的服务。本领域技术人员将认识到，合适的服务器操作系统的非限制性实例包括：FreeBSD、OpenBSD、NetBSD[®]、Linux、Apple[®] Mac OS X Server[®]、Oracle[®] Solaris[®]、Windows Server[®]和Novell[®] NetWare[®]。本领域技术人员将认识到，合适的个人计算机操作系统的非限制性实例包括：Microsoft[®] Windows[®]、Apple[®] Mac OS X[®]、UNIX[®]、和类似UNIX的操作系统，诸如GNU/Linux[®]。在一些实施方式中，操作系统由云计算提供。

[0148] 本文所述的数字处理设备包括存储和/或存储设备或者可操作地耦合到存储和/或存储设备。所述存储和/或存储设备是用于临时或永久存储数据或程序的一个或多个物理装置。在一些实施方式中，所述设备是易失性存储器，并且需要电力来维持存储的信息。在一些实施方式中，当数字处理设备未通电时，该设备是非易失性存储器并保留存储的信息。在另外的实施方式中，非易失性存储器包括闪速存储器。在一些实施方式中，非易失性存储器包括动态随机存取存储器(DRAM)。在进一步实施方式中，非易失性存储器包括铁电随机存取存储器(FRAM)。在进一步实施方式中，非易失性存储器包括相变随机存取存储

器 (PRAM)。在其他实施方式中,设备是存储设备,其非限制性实例包括CD-ROM、DVD、闪存存储设备、磁盘驱动器、磁带驱动器、光盘驱动器和基于云计算的存储器。在进一步的实施方式中,存储和/或存储器设备是诸如本文所公开的那些设备的组合。

[0149] 在一些实施方式中,本文描述的系统或方法生成包含或包括输入数据和/或输出数据的数据库。本文描述的系统的一些实施方式是基于计算机的系统。这些实施方式包括CPU,该CPU包括处理器和存储器,其可以是非暂时性计算机可读存储介质的形式。这些系统实施方式还包括通常存储在存储器中(诸如以非暂时性计算机可读存储介质的形式)的软件,其中该软件被配置为使处理器执行功能。并入本文描述的系统中的软件实施方式包含一个或多个模块。

[0150] 在各种实施方式中,装置包括计算设备或组件,诸如数字处理设备。在本文描述的一些实施方式中,数字处理设备包括用于显示视觉信息的显示器。适用于本文所述系统和方法的显示器的非限制性实例包括液晶显示器(LCD)、薄膜晶体管液晶显示器(TFT-LCD)、有机发光二极管(OLED)显示器、OLED显示器、有源矩阵OLED(AMOLED)显示器或等离子显示器。

[0151] 在本文所述的一些实施方式中,数字处理设备包括用于接收信息的输入设备。适用于本文所述的系统和方法的输入设备的非限制性实例包括键盘、鼠标、轨迹球、触控板或触控笔。在一些实施方式中,所述输入设备是触摸屏或多点触摸屏。

[0152] 本文描述的系统和方法通常包括一个或多个非暂时性计算机可读存储介质,其编码包含可由任选联网的数字处理设备的操作系统执行的指令的程序。在本文描述的系统和方法的一些实施方式中,非暂时性存储介质是数字处理设备的组件,该数字处理设备是系统的组件或用于方法中。在另外的实施方式中,计算机可读存储介质可任选地从数字处理设备中移除。在一些实施方式中,计算机可读存储介质通过非限制性实例包括CD-ROM、DVD、闪存存储设备、固态存储器、磁盘驱动器、磁带驱动器、光盘驱动器、云计算系统和服务等。在一些情况下,所述程序和指令永久地、基本永久地、半永久地或非暂时地编码在所述介质上。

[0153] 通常,本文描述的系统和方法包括至少一个计算机程序或其用途。计算机程序包括被编写以执行指定任务的可在数字处理设备的CPU中执行的指令序列。计算机可读指令可作为执行特定任务或实现特定抽象数据类型的程序模块,诸如功能、对象、应用编程接口(API)、数据结构等而实现。根据本文提供的公开内容,本领域技术人员将认识到可用多种语言的多个版本来编写计算机程序。计算机可读指令的功能可根据需要在多种环境中进行组合或分布。在一些实施方式中,计算机程序包含一个指令序列。在一些实施方式中,计算机程序包含多个指令序列。在一些实施方式中,从一个位置提供计算机程序。在其他实施方式中,从多个位置提供计算机程序。在多种实施方式中,计算机程序包含一个或多个软件模块。在多种实施方式中,计算机程序部分或全部地包括一个或多个网络应用、一个或多个移动应用、一个或多个独立应用、一个或多个网络浏览器插件、扩展、加载项(add-ins)或附加组件(add-ons)或其组合。在多种实施方式中,软件模块包括文件、代码段、编程对象、编程结构或其组合。在另外的多个实施方式中,软件模块包括多个文件、多个代码段、多个编程对象、多个编程结构或其组合。在多个实施方式中,所述一个或多个软件模块通过非限制性实例包括网络应用、移动应用和独立应用。在一些实施方式中,软件模块在一个计算机程序

或应用中。在其他实施方式中，软件模块在多于一个计算机程序或应用中。在一些实施方式中，软件模块被托管在一个机器上。在其他实施方式中，软件模块被托管在多于一个机器上。在另外的实施方式中，软件模块被托管在云计算平台上。在一些实施方式中，软件模块被托管在位于一个位置的一个或多个机器上。在其他实施方式中，软件模块被托管在位于多于一个位置的一个或多个机器上。

[0154] 通常，本文描述的系统和/或方法包括和/或利用一个或多个数据库。鉴于本文提供的公开内容，本领域技术人员将认识到许多数据库适合于存储和检索本文所述的基线数据集、文件、文件系统、对象、对象系统以及数据结构和其他类型的信息。在各种实施方式中，合适的数据库通过非限制性实例包括关系数据库、非关系数据库、面向对象数据库、对象数据库、实体关系模型数据库、关联数据库和XML数据库。其他非限制性实例包括SQL、PostgreSQL、MySQL、Oracle、DB2和Sybase。在一些实施方式中，数据库是基于因特网的。在另外的实施方式中，数据库是基于网络的。在另外的实施方式中，数据库是基于云计算的。在其他实施方式中，数据库基于一个或多个本地计算机存储设备。

[0155] 图53示出了本文所述系统的示例性实施方式，该系统包括诸如数字处理设备5301的装置。数字处理设备5301包括被配置为分析输入数据的软件应用。数字处理设备5301可包括中央处理单元(CPU，本文也称为“处理器”和“计算机处理器”)5305，其可以是单核或多核处理器，或者是用于并行处理的多个处理器。数字处理设备5301还包括存储器或存储位置5310(例如，随机存取存储器、只读存储器、闪存存储器)、电子存储单元5315(例如，硬盘)、用于与一个或多个其他系统通信的通信接口5320(例如，网络适配器、网络接口)以及诸如高速缓冲存储器的外围设备。外围设备可以包括一个或多个存储设备或存储介质5365，其通过存储接口5370与设备的其余部分通信。存储器5310、存储单元5315、接口5320和外围设备被配置为通过诸如主板的通信总线5325与CPU 5305通信。数字处理设备5301可以借助于通信接口5320可操作地耦合至计算机网络(“网络”)5330。网络5330可以包括互联网。网络5330可以是远程通信和/或数据网络。

[0156] 数字处理设备5301包括用于接收信息的输入设备5345，该输入设备经由输入接口5350与该设备的其他元件通信。数字处理设备5301可以包括通过输出接口5360与设备的其他元件通信的输出设备5355。

[0157] CPU 5305被配置为执行包含在软件应用程序或模块中的机器可读指令。该指令可以存储在存储位置，诸如存储器5310中。存储器5310可以包括各种组件(例如，机器可读介质)，包括但不限于随机存取存储器组件(例如，RAM)(例如，静态RAM“SRAM”、动态RAM“DRAM”等)或只读组件(例如，ROM)。存储器5310还可以包括基本输入/输出系统(BIOS)，包括诸如在设备启动期间帮助在数字处理设备内的元件之间传送信息的可以存储在存储器5310中的基本例程。

[0158] 存储单元5315可以被配置为存储文件，诸如医学数据。存储单元5315还可以用于存储操作系统、应用程序等。任选地，存储单元5315可以与数字处理设备可移除地接口(例如，经由外部端口连接器(未示出))和/或通过存储单元接口。软件可以全部或部分存在于存储单元5315内或外的计算机可读存储介质内。在另一个实例中，软件可以全部或部分地存在于处理器5305内。

[0159] 信息和数据可以通过显示器5335显示给用户。显示器通过接口5340连接到总线

5325,并且可以通过接口5340控制设备5301的显示器其他元件之间的数据传输。

[0160] 可以通过存储在数字处理设备5301的电子存储位置上(例如在存储器5310或电子存储单元5315上)的机器(例如计算机处理器)可执行代码来实现如本文所述的方法。机器可执行代码或机器可读代码可以以软件应用或软件模块的形式提供。在使用期间,所述代码可以由处理器5305执行。在一些情况下,可以从存储单元5315检索该代码并将其存储在存储器5310上以备处理器5305访问。在一些情况下,可以省去电子存储单元5315,并且将机器可执行指令存储在存储器5310上。

[0161] 在一些实施方式中,远程设备5302被配置为与数字处理设备5301通信,并且可以包括任何移动计算设备,其非限制性示例包括平板电脑、膝上型计算机、智能电话或智能手表。例如,在一些实施方式中,远程设备5302是用户的智能电话,其被配置为从本文描述的装置或系统的数字处理设备5301接收信息,其中该信息可以包括概述、输入、输出或其他数据。在一些实施方式中,远程设备5302是网络上的服务器,其被配置为从本文描述的装置或系统发送和/或接收数据。本文描述的系统和方法的一些实施方式被配置为生成包含或包括输入和/或输出数据的数据库。如本文所述,数据库被配置为用作例如用于输入和输出数据的数据存储库。在一些实施方式中,数据库被存储在网络上的服务器上。在一些实施方式中,数据库被本地存储在设备上(例如,装置的监视器组件)。在一些实施方式中,数据库与服务器提供的数据库一起本地存储。

治疗方法

[0162] 在一些方面,本文提供了用于治疗痤疮、湿疹、银屑病、脂溢性皮炎、酒渣鼻或其任何组合的组合物。在一些方面,本公开内容提供了用于治疗或预防痤疮的方法。在一些实施方式中,本文公开的方法包括施用包含一种或多种抗痤疮药物的药物组合物。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每天施用。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每天施用一次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每天施用超过一次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每天施用两次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每天施用三次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每天施用四次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每天施用一次至三次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每天施用两次至三次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每天施用两次至四次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每周施用。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每周施用两次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每周施用三次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每周施用四次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每周施用五次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每周施用六次。在一些实施方式中,本文公开的方法包括每月施用。

[0163] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统可有效减少受试者皮肤上一种或多种靶细菌属、种或菌株的种群。在一些实施方式中,靶种群减少了至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约

65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上一种或多种靶细菌属、种或菌株的种群。在一些实施方式中,靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。

[0164] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统可有效减少受试者皮肤上痤疮丙酸杆菌的种群。在一些实施方式中,痤疮丙酸杆菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,痤疮丙酸杆菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的痤疮丙酸杆菌种群。在一些实施方式中,痤疮丙酸杆菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,痤疮丙酸杆菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上痤疮丙酸杆菌的种群。

[0165] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效减少受试者皮肤上的缓症链球菌(*S.mitis*)的种群。在一些实施方式中,缓症链球菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,缓症链球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的缓症链球菌种群。在一些实施方式中,缓症链球菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,缓症链球菌的靶种群减少

约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上缓症链球菌的种群。

[0166] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统可有效减少受试者皮肤上的胶红酵母菌(*R.mucilaginosa*)的种群。在一些实施方式中,胶红酵母菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,胶红酵母菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的胶红酵母菌种群。在一些实施方式中,胶红酵母菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,胶红酵母菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上胶红酵母菌的种群。

[0167] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统可有效减少受试者皮肤上的血链球菌(*S.sanguinis*)的种群。在一些实施方式中,血链球菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,血链球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的血链球菌种群。在一些实施方式中,血链球菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,血链球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上血链球菌的种群。

[0168] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效减少受试者皮肤上的副

流感嗜血杆菌 (*H. parainfluenzae*) 的种群。在一些实施方式中,副流感嗜血杆菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,副流感嗜血杆菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的副流感嗜血杆菌的种群。在一些实施方式中,副流感嗜血杆菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,副流感嗜血杆菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上副流感嗜血杆菌的种群。

[0169] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统可有效减少受试者皮肤上的肺炎链球菌 (*S. pneumoniae*) 的种群。在一些实施方式中,肺炎链球菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,肺炎链球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的肺炎链球菌的种群。在一些实施方式中,肺炎链球菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,肺炎链球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上肺炎链球菌的种群。

[0170] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统可有效减少受试者皮肤上的嗜热链球菌 (*S. thermophilus*) 的种群。在一些实施方式中,嗜热链球菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,嗜热链球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约

6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的嗜热链球菌的种群。在一些实施方式中,嗜热链球菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,嗜热链球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上嗜热链球菌的种群。

[0171] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统可有效减少受试者皮肤上的苛养颗粒链菌(*G.elegans*)的种群。在一些实施方式中,苛养颗粒链菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,苛养颗粒链菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的苛养颗粒链菌的种群。在一些实施方式中,苛养颗粒链菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,苛养颗粒链菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上苛养颗粒链菌的种群。

[0172] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统可有效减少受试者皮肤上的溶血孪生球菌(*G.haemolysans*)的种群。在一些实施方式中,溶血孪生球菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,溶血孪生球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的溶血孪生球菌的种群。在一些实施方式中,溶血孪生球菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少

25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,溶血孪生球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上溶血孪生球菌的种群。

[0173] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统可有效减少受试者皮肤上的口腔链球菌(*S.oralis*)的种群。在一些实施方式中,口腔链球菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,口腔链球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的口腔链球菌的种群。在一些实施方式中,口腔链球菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,口腔链球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上口腔链球菌的种群。

[0174] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效减少受试者皮肤上的表皮葡萄球菌(*S.epidermis*)的种群。在一些实施方式中,表皮葡萄球菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,表皮葡萄球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的表皮葡萄球菌的种群。在一些实施方式中,表皮葡萄球菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,表皮葡萄球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰

的施用有效增加或减少受试者皮肤上表皮葡萄球菌的种群。

[0175] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统可有效减少受试者皮肤上的小韦荣球菌(*V.parvula*)的种群。在一些实施方式中,小韦荣球菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,小韦荣球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的小韦荣球菌的种群。在一些实施方式中,小韦荣球菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,小韦荣球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上小韦荣球菌的种群。

[0176] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统可有效减少受试者皮肤上的格氏链球菌(*S.goronii*)的种群。在一些实施方式中,格氏链球菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,格氏链球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的格氏链球菌的种群。在一些实施方式中,格氏链球菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,格氏链球菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上格氏链球菌的种群。

[0177] 在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效减少受试者皮肤上的猴奈瑟菌(*N.macacae*)的种群。在一些实施方式中,猴奈瑟菌的靶种群减少至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少

60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,猴奈瑟菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,本文所述的方法、组合物和系统有效增加受试者皮肤上的猴奈瑟菌的种群。在一些实施方式中,猴奈瑟菌的靶种群增加至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,猴奈瑟菌的靶种群减少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的施用有效增加或减少受试者皮肤上猴奈瑟菌的种群。

药物组合物

[0178] 在一些方面,本文提供了包含至少一种或多种本文公开的抗痤疮药物的组合物,其中将所述组合物配制成用于施用于需要其的受试者。通常,受试者是患有痤疮、湿疹、银屑病、脂溢性皮炎、酒渣鼻或其任何组合的人。在一些实施方式中,将组合物配制用于局部施用于需要其的受试者。在一些实施方式中,将组合物配制用于局部施用于受试者的皮肤。在一些实施方式中,配制用于透皮施用的组合物。在某些实施方式中,组合物是选自凝胶、软膏、洗剂、乳剂、糊剂、乳膏、泡沫、摩丝、液体、喷雾剂、悬浮剂、分散剂和气雾剂的制剂。在一些实施方式中,制剂包含一种或多种赋形剂,以提供期望的形式和期望的粘度、流动性或其他物理或化学特征,以有效地施用、覆盖和粘附于皮肤。

[0179] 本文公开的组合物可以以包含一种或多种赋形剂的制剂的形式存在,以改善保质期、应用和治疗效果中的任一种或多种。在一些实施方式中,赋形剂对于改善保质期、应用、皮肤渗透和治疗效果中的任一种或多种是必需的。在一些实施方式中,赋形剂减少皮肤渗透。

[0180] 本文公开的组合物可以以包含一种或多种稳定剂的制剂的形式存在,以改善保质期、储存生存力和冻融存活中的任一种或多种。在一些实施方式中,稳定剂的实例包括但不限于糖纳米颗粒、脂质体、纳米颗粒、海藻糖、蔗糖、木苏糖、羟乙基淀粉、甘氨酸、甘露醇、DMSO、乙二醇、丙二醇(PG)、聚丙二醇(PPG)、聚乙二醇(PEG)和2-甲基-2,4-戊二醇(MPD)。在一些实施方式中,稳定剂消除了对温度控制例如冷链存储的需要。

[0181] 在一些实施方式中,本文所述的组合物和制剂包含一种或多种抗痤疮药物,其浓度为约0.01w/v至约99%w/v、约0.1%w/v至约99%w/v、约1%w/v至约99%w/v、约1%w/v至约90%w/v、约1%w/v至约5%w/v、约1%w/v至约10%w/v、约1%w/v至约15%w/v、约1%w/v至约20%w/v、约1%w/v至约30%w/v、约1%w/v至约40%w/v、约1%w/v至约50%w/v、约1%w/v至约60%w/v、约1%w/v至约70%w/v、约1%w/v至约80%w/v、约1%w/v至约90%w/v、约5%w/v至约10%w/v、约5%w/v至约15%w/v、约5%w/v至约20%w/v、约5%w/v至约30%w/v、约5%w/v至约40%w/v、约5%w/v至约50%w/v、约5%w/v至约60%w/v、约5%w/v至约70%w/v、约5%w/v至约80%w/v、约5%w/v至约90%w/v、约10%w/v至约15%w/v、约10%w/v

v至约20%w/v、约10%w/v至约30%w/v、约10%w/v至约40%w/v、约10%w/v至约50%w/v、约10%w/v至约60%w/v、约10%w/v至约70%w/v、约10%w/v至约80%w/v、约10%w/v至约90%w/v、约15%w/v至约20%w/v、约15%w/v至约30%w/v、约15%w/v至约40%w/v、约15%w/v至约50%w/v、约15%w/v至约60%w/v、约15%w/v至约70%w/v、约15%w/v至约80%w/v、约15%w/v至约90%w/v、约20%w/v至约30%w/v、约20%w/v至约40%w/v、约20%w/v至约50%w/v、约20%w/v至约60%w/v、约20%w/v至约70%w/v、约20%w/v至约80%w/v、约20%w/v至约90%w/v、约30%w/v至约40%w/v、约30%w/v至约50%w/v、约30%w/v至约60%w/v、约30%w/v至约70%w/v、约30%w/v至约80%w/v、约30%w/v至约90%w/v、约40%w/v至约50%w/v、约40%w/v至约60%w/v、约40%w/v至约70%w/v、约40%w/v至约80%w/v、约40%w/v至约90%w/v、约50%w/v至约60%w/v、约50%w/v至约70%w/v、约50%w/v至约80%w/v、约50%w/v至约90%w/v、约60%w/v至约70%w/v、约60%w/v至约80%w/v、约60%w/v至约90%w/v、约70%w/v至约80%w/v、约70%w/v至约90%w/v、约80%w/v至约90%w/v、约0.01%w/v至约5%w/v、约0.01%w/v至约0.05%w/v、约0.01%w/v至约0.1%w/v、约0.01%w/v至约0.5%w/v、约0.01%w/v至约1%w/v、约0.01%w/v至约2%w/v、约0.01%w/v至约3%w/v、约0.01%w/v至约4%w/v、约0.01%w/v至约5%w/v、约0.05%w/v至约0.1%w/v、约0.05%w/v至约0.5%w/v、约0.05%w/v至约1%w/v、约0.05%w/v至约2%w/v、约0.05%w/v至约3%w/v、约0.05%w/v至约4%w/v、约0.05%w/v至约5%w/v、约0.1%w/v至约0.5%w/v、约0.1%w/v至约1%w/v、约0.1%w/v至约2%w/v、约0.1%w/v至约3%w/v、约0.1%w/v至约4%w/v、约0.1%w/v至约5%w/v、约0.5%w/v至约1%w/v、约0.5%w/v至约2%w/v、约0.5%w/v至约3%w/v、约0.5%w/v至约4%w/v、约0.5%w/v至约5%w/v、约1%w/v至约2%w/v、约1%w/v至约3%w/v、约1%w/v至约4%w/v、约1%w/v至约5%w/v、约2%w/v至约3%w/v、约2%w/v至约4%w/v、约2%w/v至约5%w/v、约3%w/v至约4%w/v、约3%w/v至约5%w/v、或约4%w/v至约5%w/v、约0.01%w/v、约0.05%w/v、约0.1%w/v、约0.5%w/v、约1%w/v、约2%w/v、约3%w/v、约4%w/v或约5%w/v。在一些实施方式中，抗痤疮药物选自四环素、类视黄醇、水杨酸和过氧化苯甲酰。

[0182] 在一些实施方式中，本文所述的组合物和制剂包含一种或多种抗痤疮药物，其浓度为约0.01%w/v、约0.05%w/v、约0.1%w/v、约0.5%w/v、约1%w/v、约2%w/v、约3%w/v或约4%w/v、约5%w/v、约10%w/v、约15%w/v、约20%w/v、约30%w/v、约40%w/v、约50%w/v、约60%w/v、约70%w/v、约80%w/v、约90%w/v或约99%w/v。在一些实施方式中，抗痤疮药物选自四环素、类视黄醇、水杨酸和过氧化苯甲酰。

[0183] 在一些实施方式中，本文所述的组合物和制剂包含一种或多种抗痤疮药物。在一些实施方式中，一种或多种抗痤疮药物的浓度由机器学习算法确定。在一些实施方式中，本文所述的组合物和制剂包含两种或更多种抗痤疮药物。在一些实施方式中，每种抗痤疮药物的浓度由机器学习算法确定。

[0184] 在一些实施方式中，本文所述的组合物和制剂为洗剂、乳液、乳膏、软膏、凝胶、泡沫或软化剂的形式。

[0185] 洗剂可以描述为低至中等粘度的液体制剂。洗剂可以包含细粉状物质，这些物质通过使用悬浮剂和分散剂可溶于分散介质中。或者，洗剂可以具有与介质不混溶的液体物质作为分散相，并且通常借助于乳化剂或其他合适的稳定剂来分散。在一个实施方式中，洗

剂为乳液形式,其粘度为100至1000厘司。洗剂的流动性使其可在较宽的表面积上快速均匀地施用。洗剂通常用于干燥皮肤,在皮肤表面留下一层薄薄的药物成分。

[0186] 乳剂可以描述为一种液体的制剂,它以小球的形式分布在第二种液体的整个体内。在一些实施方式中,分散液体是不连续相,而分散介质是连续的相。当油为分散液体且水溶液为连续相时,称为水包油型乳液,而当水或水溶液为分散相且油或含油物质为连续相时,称为油包水型乳液。油相可以至少部分地包括推进剂,例如HFA推进剂。油相和水相中的一种或两种可以含有一种或多种表面活性剂、乳化剂、乳液稳定剂、缓冲剂和其它赋形剂。优选的赋形剂包括表面活性剂,特别是非离子表面活性剂;乳化剂,特别是乳化蜡;和液体非挥发性非水材料,特别是乙二醇诸如聚乙二醇。油相可以包含其他油性的药学上认可的赋形剂。例如,诸如羟基化蓖麻油或芝麻油的材料可以在油相中用作表面活性剂或乳化剂。

[0187] 乳膏可被描述为“水包油”或“油包水型”的粘性液体或半固体乳液。乳膏可以包含乳化剂和/或其他稳定剂。在一个实施方式中,该制剂为乳膏形式,其粘度大于1000厘司,通常在20,000–50,000厘司的范围内。乳膏时间通常优先于软膏,因为它们通常更容易涂抹和清除。

[0188] 乳膏和洗剂之间的基本区别是粘度,这取决于各种油的用量/使用以及用于制备制剂的水的百分比。乳膏通常比洗剂更稠,可具有各种用途,并且通常一个人使用更多不同的油/黄油,这取决于对皮肤的期望效果。在乳膏制剂中,水基百分数为总数的约60–75%,而油基百分数为总数的约20–30%,其他百分数为乳化剂、防腐剂和添加剂,总计100%。

[0189] 软膏以描述为包含软膏基质和任选地一种或多种本公开内容的活性剂的半固体制剂。合适的软膏基质的实例包括烃基质(例如,凡士林、白凡士林、黄色软膏和矿物油);吸收基质(亲水性凡士林、无水羊毛脂、羊毛脂和冷霜);可除去水的基质(例如,亲水软膏)和水溶性基质(例如,聚乙二醇软膏)。糊剂通常与软膏不同之处在于它们包含较大百分比的固体。与用相同组分制备的软膏相比,糊剂通常具有更高的吸收性和较少的油腻性。

[0190] 凝胶可被描述为半固体体系,其包含在液体介质中的小分子或大分子的分散体,其通过在液体介质中溶解或悬浮的增稠剂或聚合材料的作用而形成半固体。液体可包括亲脂性组分、水性组分或两者。一些乳剂可以是凝胶或另外包括凝胶组分。然而,某些凝胶不是乳液,因为它们不包含不溶混组分的均质混合物。合适的胶凝剂包括但不限于改性纤维素,诸如羟丙基纤维素和羟乙基纤维素;卡波普(Carbopol)均聚物和共聚物;及其组合。液体介质中合适的溶剂包括但不限于二甘醇单乙醚;链烯二醇,诸如丙二醇;二甲基异山梨醇;醇,诸如异丙醇和乙醇。通常根据溶剂溶解药物的能力来选择溶剂。也可以掺入改善制剂的皮肤感觉和/或润肤性的其他添加剂。此类添加剂的实例包括但不限于肉豆蔻酸异丙酯、乙酸乙酯、苯甲酸C12–C15烷基酯、矿物油、角鲨烷、环甲硅油、癸酸/辛酸甘油三酯及其组合。

[0191] 泡沫可描述为与气态推进剂结合的乳液。气态推进剂主要由氢氟烷烃(HFA)组成。合适的推进剂包括HFA,诸如1,1,1,2-四氟乙烷(HFA134a)和1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227),但这些HFA与其他HFA的混合物和掺混物目前已获批准或可能会被批准用于医疗用途是合适的。推进剂优选不是在喷射过程中会产生易燃或爆炸性蒸气的烃类推进剂气体。此外,组合物优选不包含挥发性醇,其在使用过程中会产生易燃或爆炸性蒸气。

[0192] 润肤剂可被描述为软化或舒缓皮肤的外用剂,并且在本领域中通常是已知的并列在汇编诸如“Handbook of Pharmaceutical Excipients”第4版,Pharmaceutical Press, 2003中。在某些实施方式中,润肤剂是杏仁油、蓖麻油、角豆提取物、鲸蜡醇、鲸蜡酯蜡、胆固醇、棉籽油、环甲硅油、乙二醇棕榈酸酯、甘油、单硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、羊毛脂、卵磷脂、轻质矿物油、中链甘油三酯、矿物油和羊毛脂醇、凡士林、矿脂和羊毛脂醇、大豆油、淀粉、硬脂醇、葵花油、木糖醇及其组合。在一个实施方式中,润肤剂为硬脂酸乙基己酯和棕榈酸乙基己酯。

[0193] 表面活性剂是可降低表面张力,从而提高产品的乳化、发泡、分散、铺展和润湿性能的表面活性试剂。在一些实施方式中,合适的非离子表面活性剂包括乳化蜡、单油酸甘油酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚山梨醇酯、脱水山梨醇酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、环糊精、单硬脂酸甘油酯、泊洛沙姆、聚维酮及其组合。在一个实施方式中,非离子表面活性剂是硬脂醇。

[0194] 乳化剂是表面活性物质,其促进一种液体在另一种液体中的悬浮并促进油和水的稳定混合物或乳液的形成。在一些实施方式中,乳化剂是金属皂、某些动植物油和各种极性化合物。合适的乳化剂包括阿拉伯胶、阴离子乳化蜡、硬脂酸钙、卡波姆、十八醇十六醇混合物、十六醇、胆固醇、二乙醇胺、乙二醇棕榈酸酯、单硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、羊毛脂、含水的、羊毛脂醇、卵磷脂、中链甘油三酯、甲基纤维素、矿物油和羊毛脂醇、磷酸二氢钠、单乙醇胺、非离子乳化蜡、油酸、泊洛沙姆、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、藻酸丙二醇酯、自乳化单硬脂酸甘油酯、脱水柠檬酸钠、十二烷基硫酸钠、脱水山梨醇酯、硬脂酸、向日葵油、黄芪胶、三乙醇胺、黄原胶及其组合。

[0195] 在一些实施方式中,本文公开的组合物包含缓冲剂,其中该缓冲剂控制组合物的pH。优选地,缓冲剂使组合物从约4的pH缓冲至约7.5的pH,从约4的pH缓冲至约7的pH以及从约5的pH缓冲至约7的pH。在一些实施方式中,缓冲液包含磷酸盐缓冲盐水。在一些实施方式中,缓冲液是磷酸盐缓冲盐水。在一些实施方式中,缓冲液包括乙酸盐缓冲溶液。在一些实施方式中,缓冲剂是乙酸盐缓冲溶液。在一些实施方式中,缓冲液是乙酸钠缓冲溶液。

[0196] 在一些实施方式中,本文公开的组合物经配制以提供或维持期望的皮肤pH。在一些实施方式中,期望的皮肤pH在约4.5至约6.5之间。在一些实施方式中,期望的皮肤pH在约5至约6之间。在一些实施方式中,期望的皮肤pH为约5.5。在一些实施方式中,将本文公开的组合物配制成与皮肤pH调节剂一起使用。在一些实施方式中,本文公开的组合物配制成在使用皮肤pH调节剂之前使用。在一些实施方式中,本文公开的组合物配制成在使用皮肤pH调节剂后使用。pH调节剂的非限制性实例包括水杨酸、乙醇酸、三氯乙酸、壬二酸、乳酸、天冬氨酸、盐酸盐、硬脂酸、硬脂酸甘油酯、鲸蜡醇棕榈酸酯、磷酸脲和生育酚乙酸酯。在一些情况下,将本文公开的组合物配制为将受试者皮肤的pH降低至期望的皮肤pH。换言之,本文公开的组合物可包含pH降低剂或pH平衡剂。pH降低剂和pH平衡剂的非限制性实例包括柠檬酸、乳酸、乙醇酸、壬二酸、视黄酸、 α 羟基酸和抗坏血酸。

[0197] 在一些实施方式中,本文公开的组合物被配制为向皮肤提供更多的氧。在一些实施方式中,本文公开的组合物被配制为向皮肤提供更多的氧暴露。在一些实施方式中,本文公开的组合物被配制为向皮肤提供更多的氧扩散。在一些实施方式中,本文公开的组合物

被配制为通过皮肤提供更多的氧扩散。在一些实施方式中,本文公开的组合物与向皮肤提供更多氧的试剂一起配制。在一些实施方式中,本文公开的组合物与向皮肤提供更多氧的试剂一起使用。在一些实施方式中,在使用向皮肤提供更多氧的试剂之前使用本文公开的组合物。在一些实施方式中,在使用向皮肤提供更多氧的试剂之后使用本文公开的组合物。向皮肤提供氧的试剂的非限制性实例是叶绿素。

[0198] 防腐剂可用于防止真菌和微生物的生长。合适的抗真菌剂和抗微生物剂包括但不限于苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、丙酸钠、苯扎氯铵、苜蓿氯铵、苜蓿醇、西吡氯铵、氯丁醇、苯酚、苯乙醇和硫柳汞。在一个实施方式中,选择一种有效防止真菌生长的防腐剂浓度,而不影响该组合物用于局部施用的预期目的的有效性。

[0199] 根据预期制剂的类型选择制剂中的赋形剂。在某些实施方式中,赋形剂包括明胶、酪蛋白、卵磷脂、阿拉伯胶、胆固醇、黄芪胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、甘油单硬脂酸酯、十八醇十六醇混合物、聚西托醇乳化蜡、脱水山梨糖醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非结晶纤维素、硅酸铝镁、三乙醇胺、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、糖和淀粉。

[0200] 配制后,本文公开的组合物可以以适合最终用户递送和使用的方式包装。在一个实施方式中,将组合物放入适当的分配器中并运输至最终用户。最终容器的实例可以包括泵瓶、挤压瓶、罐、管、胶囊或小瓶。

[0201] 在一些实施方式中,可以在包装之前将本文公开的组合物添加至敷料器。敷料器的非限制性实例包括棉垫、聚酯垫、q型尖端、海绵和刷子。在一些情况下,敷料器是棉垫。有利地,棉垫不结合细菌,递送标准化剂量,成本低,并且临床医生和患者都熟悉。

[0202] 在一些实施方式中,本文公开的药物组合物和敷料器被放置在包装中。包装的非限制性实例包括袋子、箔和蜡衬的纸包装。在一些情况下,包装包括塑料。在一些情况下,包装包括塑料袋。在一些情况下,塑料包括选自聚丙烯、尼龙及其组合的材料。在一些情况下,塑料薄且柔软,因此可以快速冷却、冷冻、解冻或加热。作为非限制性实例,塑料可以为约1密尔厚至约3密尔厚(1密尔=1/1000英寸)。包装的内部可以是无菌的。在一些实施方式中,在密封之前用真空除去包装中的空气。真空密封可以有利地消除氧气,提高冷冻速度(提高冷冻储存后的生存能力),确保制剂的均匀分布,并实现方便紧密的一次性容器。在一些实施方式中,包装被热封。在一些实施方式中,包装用粘合剂密封。

[0203] 在另一个实施方式中,将本文公开的组合物被冻干、喷雾干燥或冷冻干燥,以在施用于皮肤之前进行重构。作为非限制性实例,重构可包括在施用于皮肤之前润湿组合物。在一些情况下,将冻干的、喷雾干燥的或冷冻干燥的组合物放在敷料器上,并且通过润湿敷料器将组合物与敷料器一起重构。在一些情况下,通过将水施用到皮肤上,然后将敷料器和/或组合物施用到湿润的皮肤上而发生润湿。在一些实施方式中,组合物不必冷冻。

[0204] 本文公开的组合物可包含另外的活性成分。在一些实施方式中,本文公开的组合物包含可以选自小分子、脂肪酸、抗生素、代谢物、抗氧化剂和类维生素A的成分。抗生素的非限制性实例包括过氧化苯甲酰、水杨酸、四环素、大环内酯、 β -内酰胺、氨基糖苷类、头孢

菌素、碳青霉烯类、喹诺酮/氟喹诺酮、磺酰胺类、水杨酸、乙醇酸、壬二酸、活噬菌体疗法、合成噬菌体收缩纳米管、激光、氨苯砜、过氧化苯甲酰、过氧化苯甲酰/白藜芦醇组合及其任何组合。在一些实施方式中,抗生素选自克林霉素、多西环素、红霉素和四环素,其中所述抗生素被配制用于局部施用。抗氧化剂的非限制性实例为维生素C和维生素E。类维生素A的非限制性实例为维A酸、视黄酸、他扎罗汀、阿达帕林和视黄醇。

[0205] 在某些实施方式中,本文公开的组合物包含抗痤疮药物。在一些实施方式中,抗痤疮药物的浓度在约0.1%至约3%之间。在一些实施方式中,抗痤疮药物的浓度在约0.1%至约2.5%之间。在一些实施方式中,抗痤疮药物的浓度在约0.5%至约2.5%之间。在一些实施方式中,抗痤疮药物的浓度在约1%至约2.5%之间。在一些实施方式中,抗痤疮药物的浓度小于约2.5%。在一些实施方式中,抗痤疮药物的浓度小于约2%。在一些实施方式中,抗痤疮药物的浓度小于约1.5%。在一些实施方式中,抗痤疮药物的浓度小于约1%。在一些实施方式中,抗痤疮药物的浓度小于约0.5%。在一些实施方式中,抗痤疮药物的浓度小于约0.1%。

[0206] 在某些实施方式中,本文公开的组合物包含过氧化苯甲酰。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的浓度在约0.1%至约3%之间。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的浓度在约0.1%至约2.5%之间。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的浓度在约0.5%至约2.5%之间。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的浓度在约1%至约2.5%之间。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的浓度小于约2.5%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的浓度小于约2%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的浓度小于约1.5%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的浓度小于约1%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的浓度小于约0.5%。在一些实施方式中,过氧化苯甲酰的浓度小于约0.1%。

[0207] 在某些实施方式中,本文公开的组合物包含水杨酸。在一些实施方式中,水杨酸的浓度在约0.1%至约3%之间。在一些实施方式中,水杨酸的浓度在约0.1%至约2.5%之间。在一些实施方式中,水杨酸的浓度在约0.5%至约2.5%之间。在一些实施方式中,水杨酸的浓度在约1%至约2.5%之间。在一些实施方式中,水杨酸的浓度小于约2.5%。在一些实施方式中,水杨酸的浓度小于约2%。在一些实施方式中,水杨酸的浓度小于约1.5%。在一些实施方式中,水杨酸的浓度小于约1%。在一些实施方式中,水杨酸的浓度小于约0.5%。在一些实施方式中,水杨酸的浓度小于约0.1%。

[0208] 在某些实施方式中,本文公开的组合物包含四环素。在一些实施方式中,四环素的浓度在约0.1%至约3%之间。在一些实施方式中,四环素的浓度在约0.1%至约2.5%之间。在一些实施方式中,四环素的浓度在约0.5%至约2.5%之间。在一些实施方式中,四环素的浓度在约1%至约2.5%之间。在一些实施方式中,四环素的浓度小于约2.5%。在一些实施方式中,四环素的浓度小于约2%。在一些实施方式中,四环素的浓度小于约1.5%。在一些实施方式中,四环素的浓度小于约1%。在一些实施方式中,四环素的浓度小于约0.5%。在一些实施方式中,四环素的浓度小于约0.1%。

[0209] 在某些实施方式中,本文公开的组合物包含局部抗痤疮药物,例如类维生素A。局部类维生素A化合物的非限制性实例包括视黄酸、维甲酸、阿达帕林、视黄醇和他扎罗汀。在一些实施方式中,本文公开的组合物包含白藜芦醇或反式白藜芦醇。在一些实施方式中,类维生素A或白藜芦醇在组合物中的浓度小于约10%。在一些实施方式中,类维生素A或白藜

芦醇在组合物中的浓度小于约5%。在一些实施方式中,类维生素A或白藜芦醇在组合物中的浓度小于约2.5%。在一些实施方式中,类维生素A或白藜芦醇在组合物中的浓度小于约1%。在一些实施方式中,类维生素A或白藜芦醇在组合物中的浓度小于约0.5%。在一些实施方式中,类维生素A或白藜芦醇在组合物中的浓度在约0.5%至约10%之间。在一些实施方式中,类维生素A或白藜芦醇在组合物中的浓度在约1%至约10%之间。在一些实施方式中,类维生素A或白藜芦醇在组合物中的浓度在约0.5%至约2.5%之间。

[0210] 在一些实施方式中,本文公开的组合物包含至少一种 ω -3脂肪酸。 ω -3脂肪酸的非限制性实例包括十六碳三烯酸(HTA)、 α -亚麻酸(ALA)、十八碳四烯酸(SDA)、二十碳三烯酸(ETE)、二十碳四烯酸(ETA)、二十碳五烯酸(EPA)、二十一碳五烯酸(HPA)、二十二碳五烯酸(DPA)、鱼泡酸、二十二碳六烯酸(DHA)、二十四碳五烯酸、二十四碳六烯酸(尼生酸)和植物鞘氨醇。

[0211] 在一些实施方式中,本文公开的组合物包含选自乙醇酸、壬二酸和三氯乙酸的酸。在一些实施方式中,本文公开的组合物包含天然提取物,例如茶树油或绿茶提取物。

在一些实施方式中,另外的活性成分包含靶向至少一种痤疮丙酸杆菌菌株的药物。在一些实施方式中,靶向至少一种痤疮丙酸杆菌菌株的药物是小分子药物。在一些实施方式中,靶向痤疮丙酸杆菌的至少一种菌株的药物是由痤疮丙酸杆菌表达的酶的小分子抑制剂。在一些实施方式中,由痤疮丙酸杆菌表达的酶是痤疮丙酸杆菌生长或痤疮丙酸杆菌能量代谢所必需的。

实施例

[0212] 提供以下实施例和附图以进一步说明本发明的实施方式,但并不意于限制本发明的范围。虽然它们是可能使用的那些中的典型,但是可以替代地使用本领域技术人员已知的其他程序、方法学或技术。

[0213] 本文描述了用于治疗个体的皮肤病况的系统、方法和组合物。使用系统或方法来确定个体的皮肤菌群以及该皮肤菌群对治疗方式的敏感性。然后基于皮肤菌群对治疗方式的敏感性来定制组合物。

[0214] 本文描述了对包括患有痤疮的青春前期女性的个体的研究结果,以及使用过氧化苯甲酰洗剂的个体微生物组的变化。从个体面部的不同区域采集菌群,并研究其对过氧化苯甲酰的敏感性。

实施例1-过氧化苯甲酰的敏感性

[0215] 本文提供结果的研究选择标准包括:

1. 至少出现6个痤疮病变。
2. 之前没有使用过处方痤疮产品。
3. 没有预先使用非处方过氧化苯甲酰抗痤疮剂。
4. 年龄:7-12
5. 性别:女

[0216] 本文提供结果的研究排除标准包括:

1. 脸上还存在除寻常痤疮以外的明显活跃的皮肤病况(可能包括特应性皮炎、银屑病或其他)。
2. 在研究前三个月内使用口服或肠胃外抗生素。

[0217] 采样的部位以及每个部位的缩写包括：

- RA或RAL：耳后后耳
- CH或CHN：下巴
- CK或CKN：脸颊
- FH或FHN：前额
- AN或ANN：鼻翼[鼻子外部]
- CO或CON：粉刺

[0218] 在一些实施方式中，评估个体受试者的皮肤微生物组。个体微生物组在受试者和皮肤区域之间差异很大。图2示出了两个不同个体香农和辛普森在皮肤表面不同位置处的菌群多样性。样品取自个体头部的多个位置，包括耳后、下巴、脸颊、前额和鼻子外部。如图所示，香农和辛普森个体在各个位置的多样性都不同。随着抗微生物剂诸如过氧化苯甲酰的应用，对治疗更敏感的菌群在微生物群落内减少。这对微生物组具有总体影响，其中对所用治疗方式敏感的物种在个体的微生物组内减少，而对治疗敏感性较低的菌群则在微生物组内增加。图3示出了其中施用过氧化苯甲酰和未施用过氧化苯甲酰的微生物组的子集的多个图，并且示出了在过氧化苯甲酰和不含过氧化苯甲酰的每一组的菌群的相对比例。如图所示，施用过氧化苯甲酰，微生物组中的痤疮丙酸杆菌水平降低。还值得注意的是，过氧化苯甲酰导致缓症链球菌增加。表2示出了过氧化苯甲酰相对于不含过氧化苯甲酰的位点特异性（即皮肤的特定区域）数据的发现。为了评估过氧化苯甲酰与不含过氧化苯甲酰的位点特异性效应，为每个位点建立了一个预测模型，可以评估该位点是否暴露于过氧化苯甲酰。如表2所示，在脸颊区域观察到最佳性能（即预测），这表明脸颊受到过氧化苯甲酰的影响最大。

表2

部位	p值	准确性	样品编号
鼻子外部	0.987	44%	99
粉刺	0.762	35%	61
前额	0.994	35%	98
后耳	0.054	65%	89
脸颊	0.001	82%	198
组合	0.962	67%	545

[0219] 在一些实施方式中，对受试者皮肤微生物组的分析需要评估微生物组产生的生物标志物和功能。图10示出了对施用过氧化苯甲酰的皮肤区域上的菌群和未施用过氧化苯甲酰的皮肤区域上的菌群的对比功能分析。图10示出了过氧化苯甲酰对皮肤微生物组产生生

物标志物的影响。

[0220] 在一些实施方式中,对受试者皮肤微生物组的分析需要鉴定和列举一种或多种微生物。图11示出了对施用过氧化苯甲酰的脸颊上的菌群和未施用过氧化苯甲酰的脸颊上的菌群的对比功能分析。仅在脸颊样品上重做两次访问之间的功能分析会产生相同的功能类别。图13示出了针对位点特异性和治疗特异性结果(即,具有过氧化苯甲酰和不含过氧化苯甲酰)的属水平上的总多样性的表示。图14示出了针对位点特异性和治疗特异性结果(即,具有过氧化苯甲酰和不含过氧化苯甲酰)的种水平上的总多样性的表示,以及所有位点的平均值。

[0221] 图15示出了从不同时间(访问)采集的两个不同样品的统计上显著的分类单元的比较,其中样品取自面颊。从第一次访问到第二次访问,显示物种增加。第一次访问后,将过氧化苯甲酰施用到该部位。图16示出了在过氧化苯甲酰添加到皮肤区域之前和之后的多样性测量。图17示出了在种水平上两次不同的访问之间具有显著变化的分类属。示出了两次访问之间发生显著变化的分类种,并根据该部位进行了细分。图18示出了在属水平上两次不同的访问之间具有显著变化的分类属。示出了两次访问之间发生显著变化的分类种,并根据该部位进行了细分。

机器学习算法

[0222] 利用测量过氧化苯甲酰治疗寻常痤疮的功效益的临床测试来建立机器学习模型。建立机器学习模型来预测个体是否会对过氧化苯甲酰产生积极的反应,准确性达到75%。可以对模型进行解构,以识别图1、5-9和32中所示的主要预测因子。图1示出了受痤疮影响的个体的皮肤表面上的预测菌群的图,其中在x轴上表示预测菌群并且在y轴上表示平均降低基尼值。如图所示,痤疮丙酸杆菌预期具有最高的平均降低基尼,其次是缓症链球菌。图5示出了用于确定任何皮肤区域是否暴露于过氧化苯甲酰或无过氧化苯甲酰的物种的图。如图所示,缓症链球菌具有最高的平均降低基尼值,痤疮丙酸杆菌具有第二高的平均降低基尼值。图6示出了用于确定包含痤疮的皮肤区域是否暴露于过氧化苯甲酰或无过氧化苯甲酰的物种的图。如图所示,痤疮丙酸杆菌具有最高的平均降低基尼值,而缓症链球菌具有第二高的平均降低基尼值。图7示出了用于确定包括前额的皮肤区域是否暴露于过氧化苯甲酰或无过氧化苯甲酰的物种的图。如图所示,痤疮丙酸杆菌具有最高的平均降低基尼值,而缓症链球菌具有第二高的平均降低基尼值。图8示出了用于确定包括鼻子外部的皮肤区域是否暴露于过氧化苯甲酰或无过氧化苯甲酰的物种的图。如图所示,痤疮丙酸杆菌具有最高的平均降低基尼值,而缓症链球菌具有第二高的平均降低基尼值。图9示出了用于确定包括在耳后的皮肤区域是否暴露于过氧化苯甲酰或无过氧化苯甲酰的物种的图。如图所示,痤疮丙酸杆菌具有最高的平均降低基尼值,而缓症链球菌具有第二高的平均降低基尼值。图32示出了表示菌群的概要图,所述菌群是基于个体的微生物组来提供对过氧化苯甲酰的反应的预测的主要预测因子。在一些实施方式中,使用机器学习算法的代谢模型用来预测一种或多种药物对特定受试者的皮肤微生物组的调节功效。在一些实施方式中,使用传统的分析技术不能够进行有意义的分析或缺乏预测能力。例如,图4、12、23-26描述了传统的分析技术,这些技术在预测施用过氧化苯甲酰对受试者皮肤微生物组的影响时用处不大。图4示出了在特定部位诸如脸颊、前额、鼻子外部、耳后和在两个队列的粉刺上进行的测量的Bray-Curtis相异度图,其中通过第一队列而不是第二队列施加过氧化苯甲酰。Bray-

Curtis相异度图无法提供有意义的预测能力。图12表示脸颊皮肤区域的Bray-Curtis相异度。在另一项研究中,一组患有寻常痤疮的受试者接受过氧化苯甲酰治疗,并根据治疗效果分为3个队列。“减少队列”中的受试者的痤疮减少,“增加队列”中的受试者的痤疮增加,“平坦队列”的痤疮发生不可测量的变化。非度量多维标度(NMDS)用于可视化数据集的相似性。图23示出了两次访问之间“减少队列”的NMDS结果。图24示出了两次访问之间“平坦队列”的NMDS结果。图25示出了两次访问之间“增加队列”的NMDS结果。图26示出了两次访问之间所有结果的NMDS结果。如图所示,NMDS图无法提供有意义的预测能力。

治疗影响

[0223] 一组患有寻常痤疮的受试者接受过氧化苯甲酰治疗,并根据治疗效果分为3个队列。“减少队列”中的受试者的痤疮减少,“增加队列”中的受试者的痤疮增加,“平坦队列”的痤疮发生不可测量的变化。图19示出了个体两次不同访问时的多样性测量结果。对于显示痤疮严重性增加的样品,平均多样性从访问1到访问2增加。图20示出了基于临床结果的对比微生物组谱。痤疮丙酸杆菌显示出对过氧化苯甲酰反应良好或不良的受试者之间的显著差异表达。根据结果将个体分为其中代表痤疮缓解(减少队列)和痤疮增加(增加队列)反应,和基本无反应(平坦队列)的队列。图21示出了可以区分两次访问的前20个分类单元,此处显示在称为“降低队列”的队列中的数据。图22示出了可以区分两次访问的前20个分类单元,此处显示在称为“增加队列”的队列中的数据。图27示出了增加队列和减少队列之间的比较结果。比较“增加”和“减少”队列时痤疮丙酸杆菌的平均比例更高。图28示出了基于治疗影响的跨位点的 α 多样性。图29示出了基于访问的跨位点的 α 多样性。图30示出了脸颊部位的增加队列和减少队列中的统计上显著的分类单元的对比结果。值得注意的是,嗜热链球菌在减少队列中增加。图31示出了前额部位的增加队列和减少队列中的统计上显著的分类单元的对比结果。值得注意的是,减少队列中链球菌和葡萄状球菌的物种增加。

痤疮丙酸杆菌

[0224] 一组带有痤疮丙酸杆菌种群的受试者接受过氧化苯甲酰治疗,并根据治疗效果分为3个队列。“减少队列”中的受试者的痤疮丙酸杆菌种群减少,“增加队列”中的受试者的痤疮丙酸杆菌种群增加,“平坦队列”的痤疮丙酸杆菌种群发生不可测量的变化。图33示出了跨不同组的痤疮丙酸杆菌的表示。示出的是痤疮丙酸杆菌在“增加”、“减少”和“平坦”队列中的平均比例。图34示出了在鼻子外部区域中在增加队列和减少队列之间区分的痤疮丙酸杆菌菌株。A1痤疮丙酸杆菌在“增加”队列和“减少”队列之间是有区别的。图35示出了在脸颊区域中在增加队列和减少队列之间区分的痤疮丙酸杆菌菌株。K4和C3痤疮丙酸杆菌在“增加”队列和“减少”队列之间是有区别的。图36示出了在前额区域中在增加队列和减少队列之间区分的痤疮丙酸杆菌菌株。F4和D1痤疮丙酸杆菌在“增加”和“减少”队列之间是有区别的。图37示出了在对前额进行过氧化苯甲酰处理之前和之后有区别的痤疮丙酸杆菌菌株。F4和D1痤疮丙酸杆菌在“增加”队列和“减少”队列之间是有区别的。图38示出了在增加队列和减少队列之间有区别的痤疮丙酸杆菌菌株。K4和A2痤疮丙酸杆菌菌株在“减少”队列中更为普遍,而K1菌株在“增加”队列中更为普遍。图39示出了治疗后痤疮丙酸杆菌菌株的变化。在过氧化苯甲酰治疗后,C2痤疮丙酸杆菌菌株变得更加普遍。图40示出了基于反应的比较功能分析。在对过氧化苯甲酰有反应的人和没有反应的人之间进行了比较功能分析。图41示出了过氧化苯甲酰治疗后的痤疮丙酸杆菌菌株的变化。痤疮丙酸杆菌菌株的功能谱

显示脂肪酶活性、抗生素抗药性、铁载体和肽/镍转运系统存在显著差异。图42示出了锰氧化的功能结果。在对过氧化苯甲酰没有反应的队列中，锰的氧化过高。

实施例2-产品推荐

[0225] 图43示出了用于痤疮产品推荐的示例性方法。健康和痤疮患者之间映射的菌株水平差异将用于模拟现有或新型痤疮治疗方案对操纵不希望的或期望的细菌菌株的影响。

[0226] 图44示出了基于不同代谢物的好菌株和坏菌株的代谢模型化结果。K1和A2痤疮丙酸杆菌菌株均能够利用水杨酸，也能够产生维生素B12，但在减少组中产生的维生素B12更高。

[0227] 图45示出了基于代谢模型的痤疮产品推荐结果。在对过氧化苯甲酰治疗产生不利反应的个体中，K1菌株更为突出。模拟的生长曲线显示水杨酸对那些人来说可能是更好的治疗选择，因为它有助于有益菌株的接管。

[0228] 图46示出了基于微生物组谱的过氧化苯甲酰摄取模型。在所有接受过氧化苯甲酰治疗的受试者上训练了机器学习模型，以识别造成对过氧化苯甲酰不良或良好反应的生物标记物。该模型在未暴露于氧化苯甲酰的受试者中进行评估。如此处的6个实例所示，该模型可以分别通过“减少”或“增加”组准确预测是否可以消耗过氧化苯甲酰（负值）。

[0229] 图47示出了将代谢模型映射到在过氧化苯甲酰反应组中差异表示的菌株的结果。在来自访问1的正确预测的减少样品中，微生物组能够消耗过氧化苯甲酰，但是当看到生长曲线时，减少群组中的好菌株或健康菌株的生长速率更高。在来自访问1的正确预测的增加样品中，微生物组无法消耗过氧化苯甲酰（Boxplot中的值接近0），在生长曲线图中，可以看到对增加组特异性的菌株的平均生长对过氧化苯甲酰非常低。

实施例3-

[0230] 本文所述的结果概要包括：

非对照样品的数量：	735
具有谱的非对照样品数量：	647
按预期工作的样品：	88%
对照样品的数量：	100
具有谱的对照样品数量：	6
按预期工作的对照：	94%

[0231] 在所有测试部位中，脸颊受过氧化苯甲酰治疗的影响最大。过氧化苯甲酰治疗不会影响整体微生物组多样性。对过氧化苯甲酰产生负面反应的患者在其谱中痤疮丙酸杆菌的比例更高。某些痤疮丙酸杆菌菌株与对过氧化苯甲酰的不良或良好反应相关。

[0232] 图48示出了所执行的产品推荐概念验证的结果概述。225例青春期前痤疮的样品（全部为女性）都对过氧化苯甲酰不敏感。在零时间点进行测试，将个性化测试结果输入推荐引擎。预测过氧化苯甲酰适用于其状况（147）或不适用（78）。所有受试者均施用过氧化苯甲酰。过氧化苯甲酰治疗6周后通过测量痤疮皮损来测量过氧化苯甲酰的功效。92%的模型预测是正确的。

[0233] 图49示出了从测试个体到开发定制治疗的示例性方法的步骤。第一步，进行比较

数据分析(A与B)。第二步,发生生物标志物发现。第三步,进行代谢建模。第四步,进行效果大小计算。第五步,结果通过成分推荐引擎运行。在任选的第六步中,进行测试。在第七步中,提供个性化产品。应当理解,在上述示例性方法中,步骤可以按照所描述的顺序发生,或者在一些实施方式中,一个或多个步骤以不同的顺序执行。

[0234] 图50示出了基于临床数据为痤疮编译的综合生物标志物的结果。可以评估10,000种不同成分对所有这些生物标志物的影响。显示了50个子集的概要。用红色圆圈标记的主要的痤疮治疗剂(过氧化苯甲酰、水杨酸、四环素和类维生素A)。存在许多具有更好的痤疮功效指数的新颖成分(绿色圆圈)。

[0235] 图51示出了痤疮治疗的顺序。过氧化苯甲酰、水杨酸、类维生素A和四环素是痤疮干预的四种常见的现有解决方案。可以生成针对所有痤疮生物标记物功效的总体排序。

[0236] 虽然本文已经示出和描述了本发明的优选实施方式,但对于本领域技术人员容易理解的是,这样的实施方式只是以示例的方式提供。本领域技术人员现将会在不偏离本发明的情况下想到许多更改、改变和替代。应当理解,在实践本发明的过程中可以采用对本文所描述的本发明实施方式的各种替代方案。以下权利要求书旨在限定本发明的范围,并因此覆盖这些权利要求书范围内的方法和构造物及其等同项。

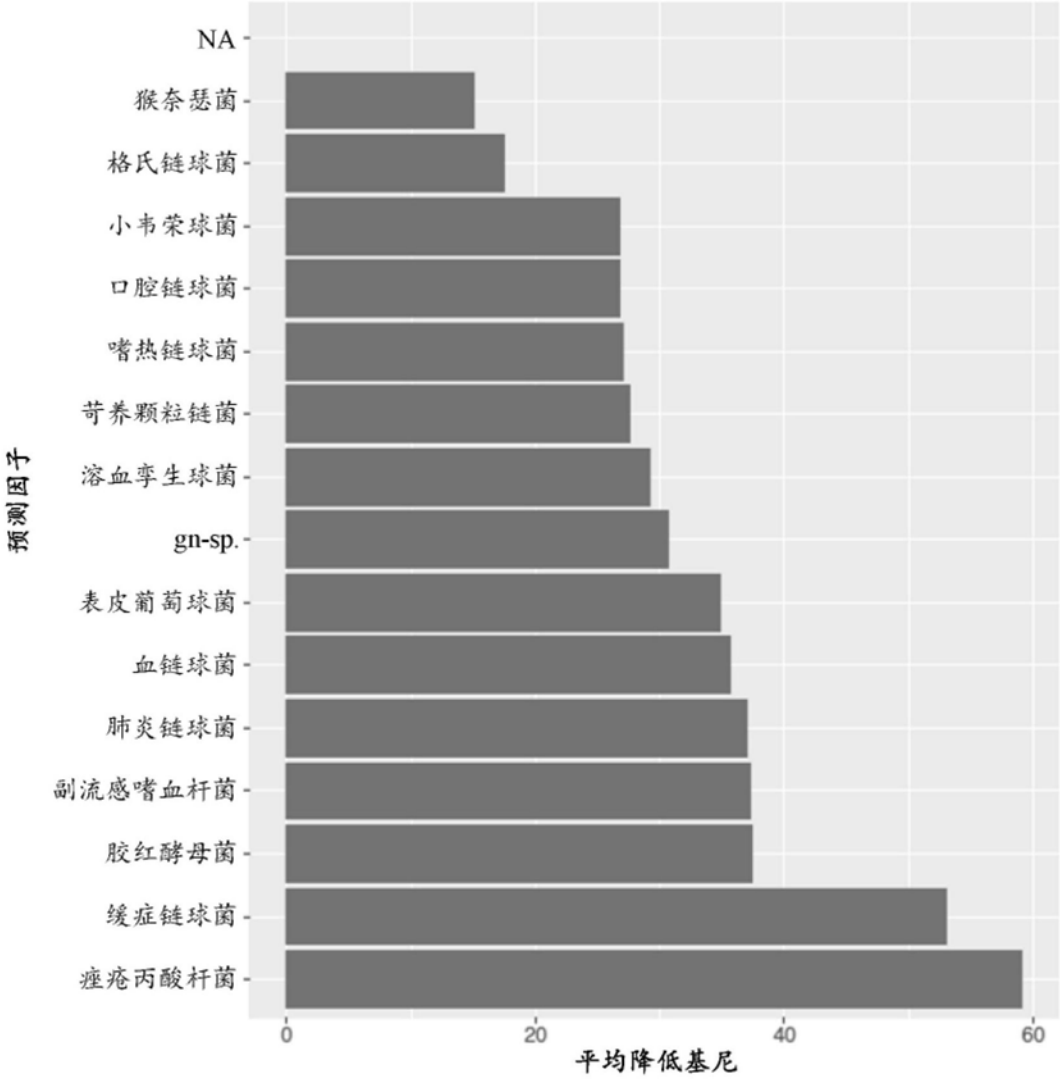


图1

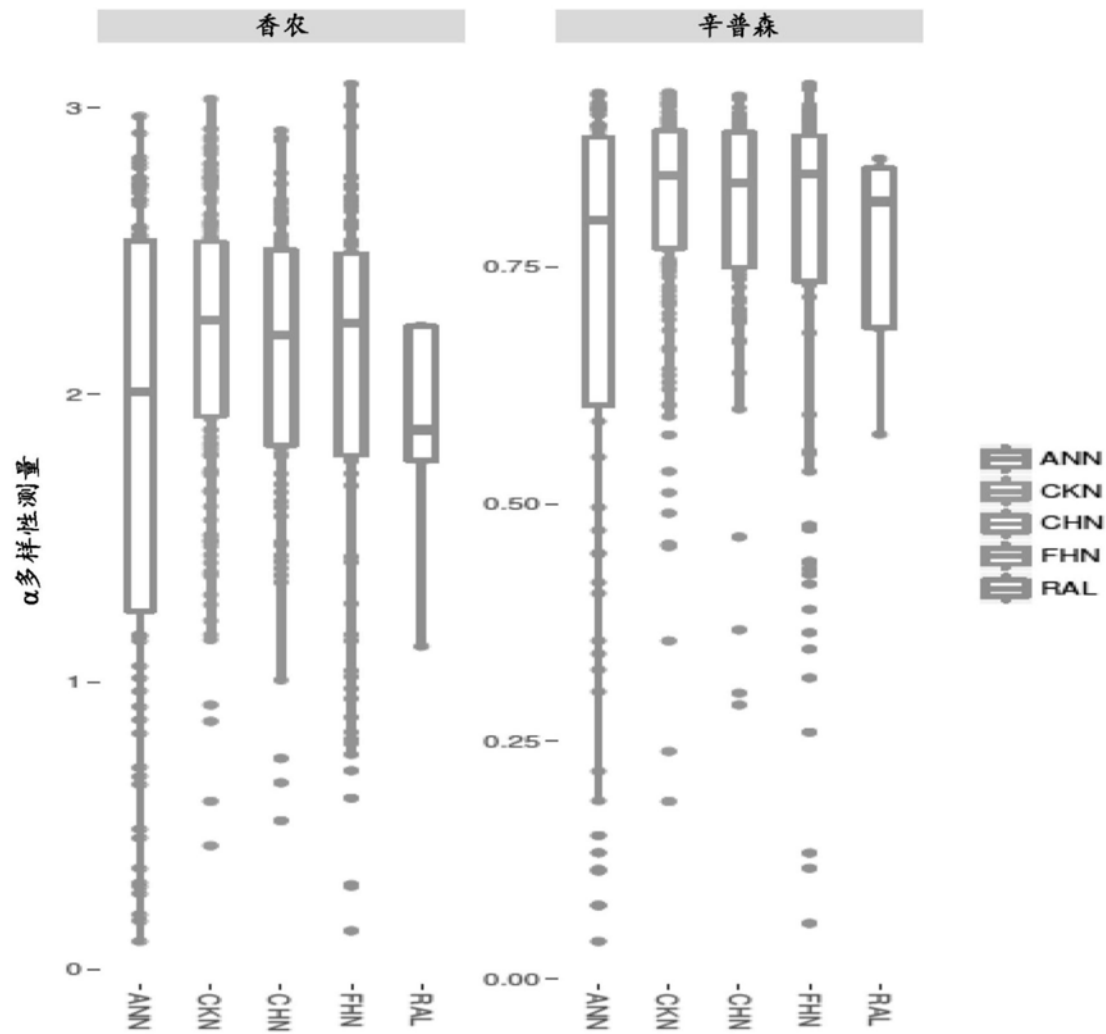


图2

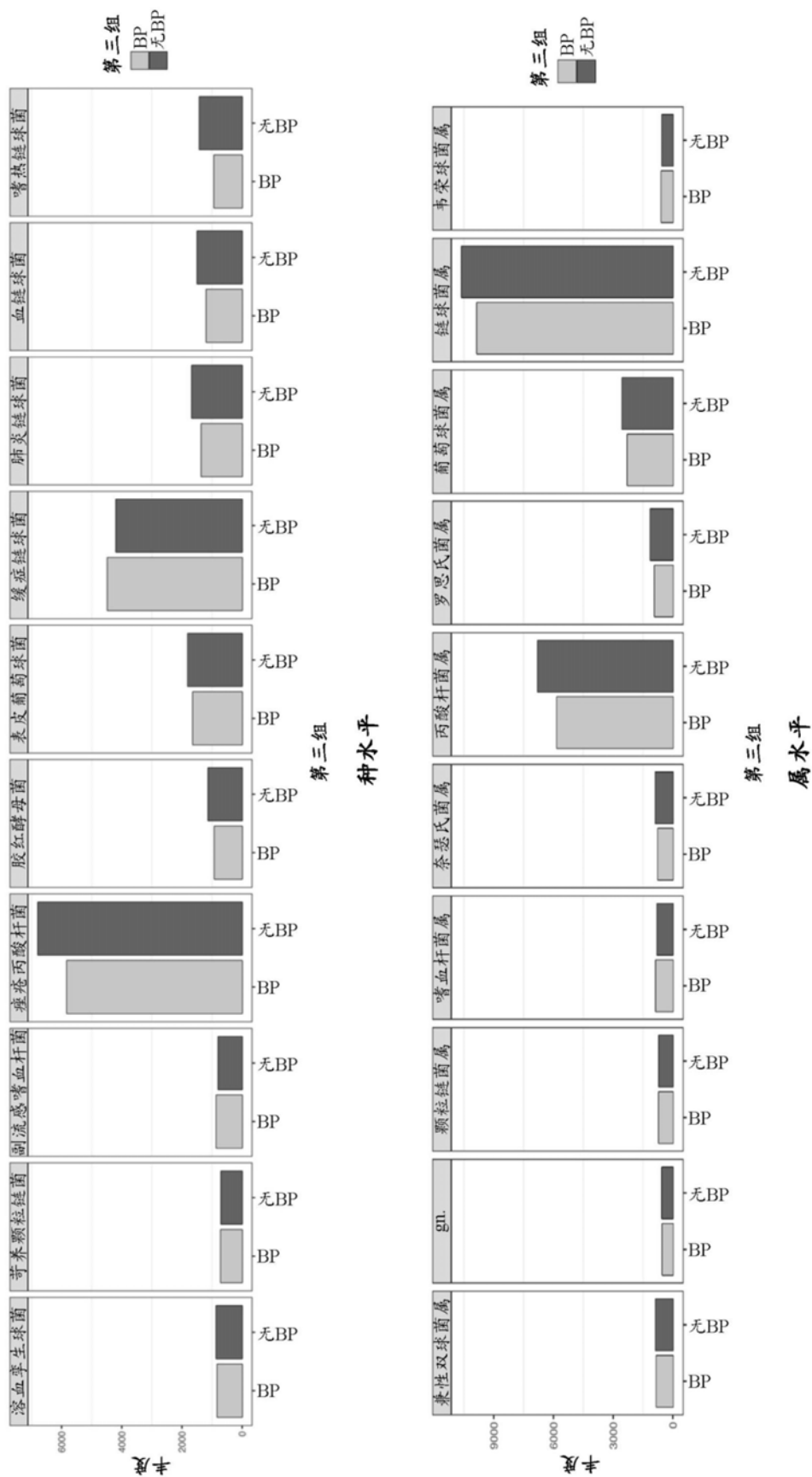


图3

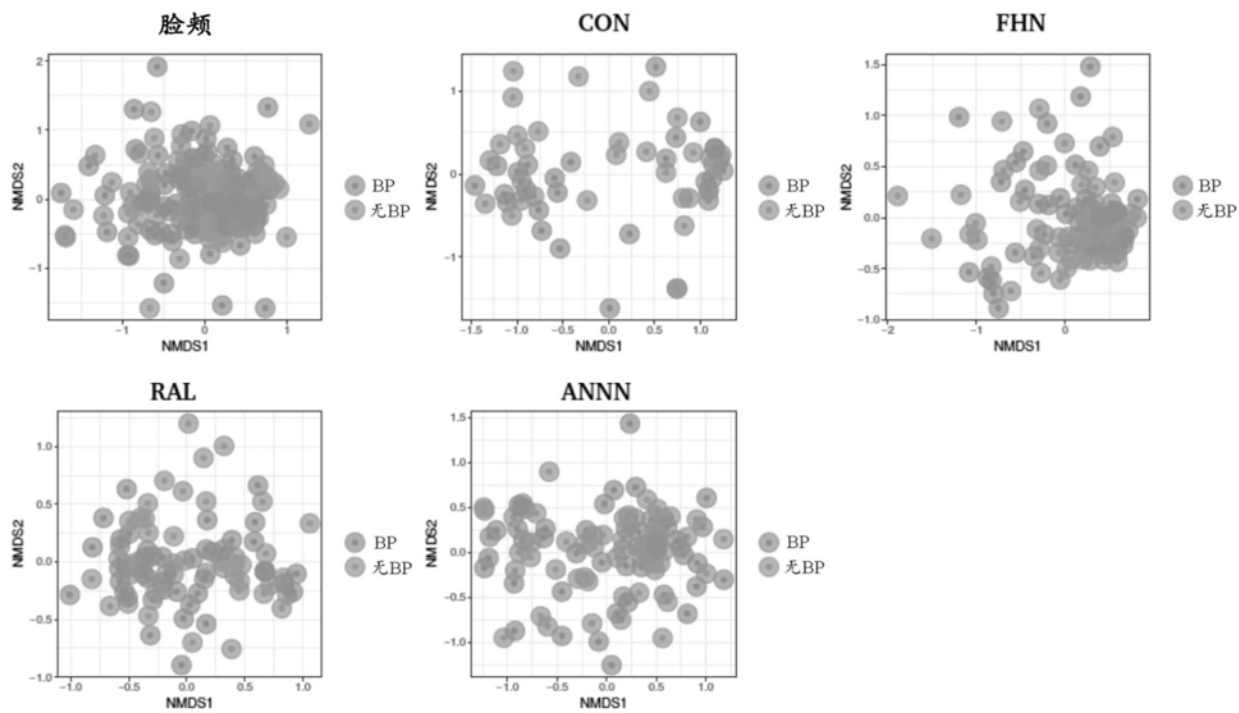


图4

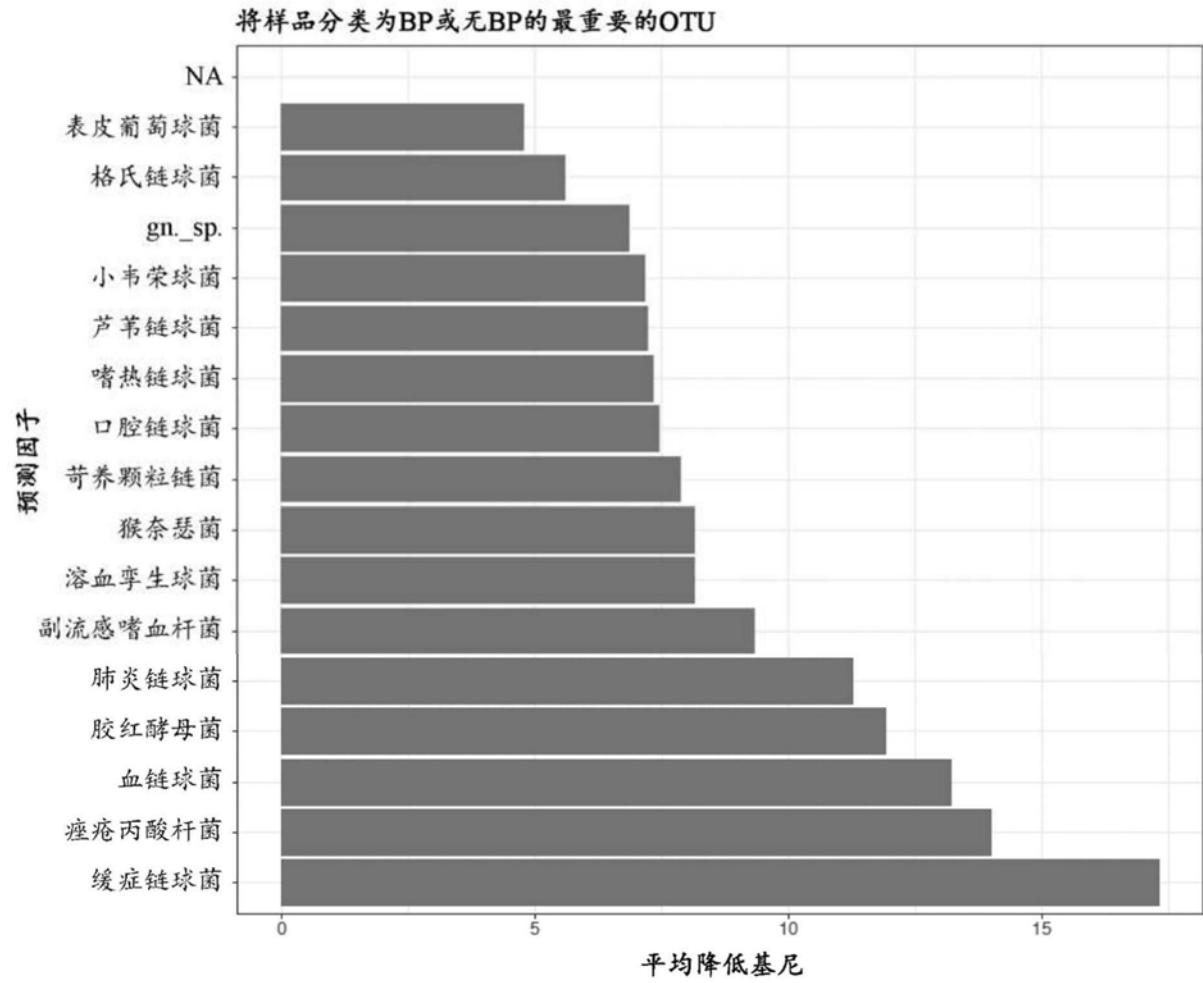


图5

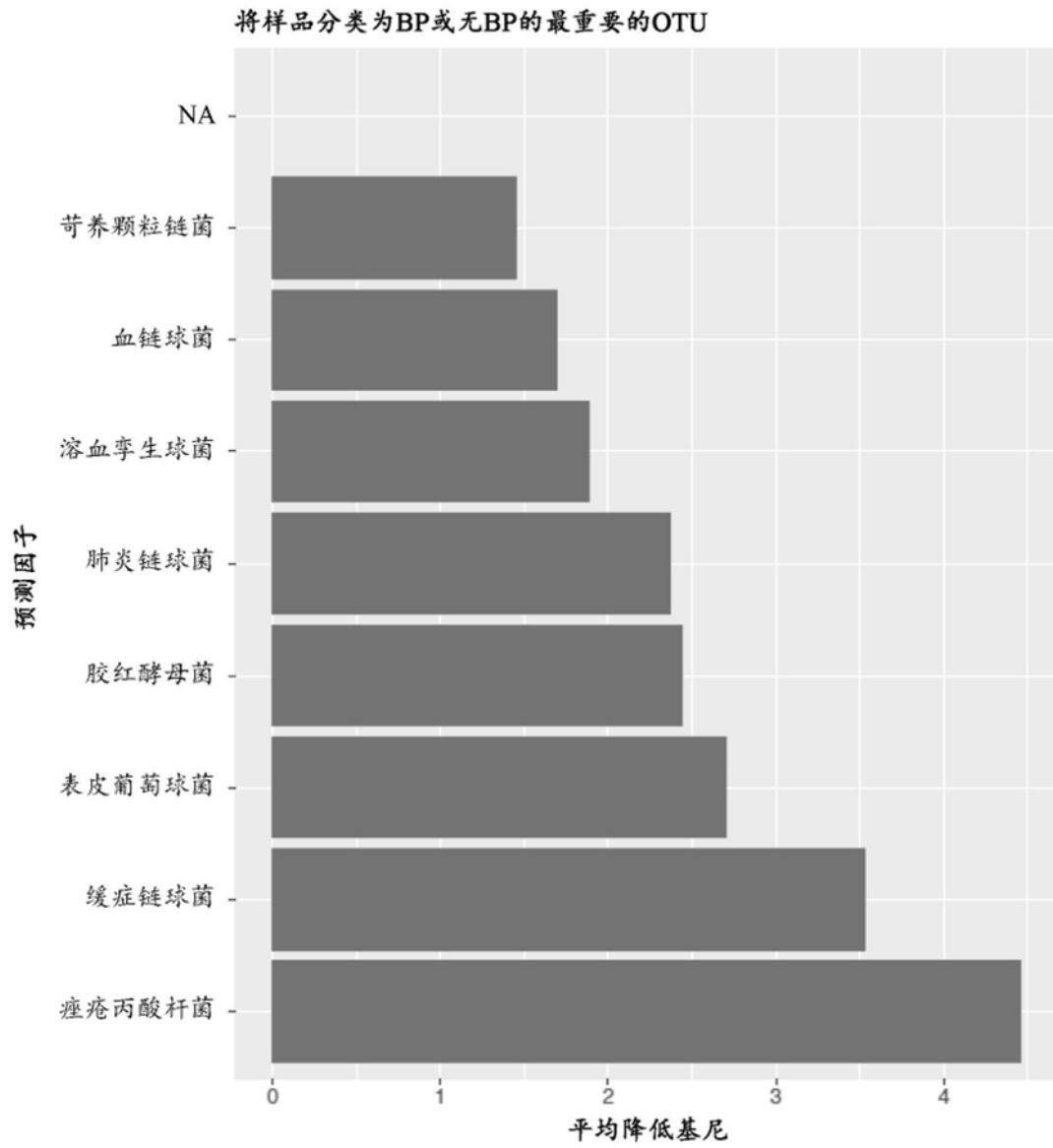


图6

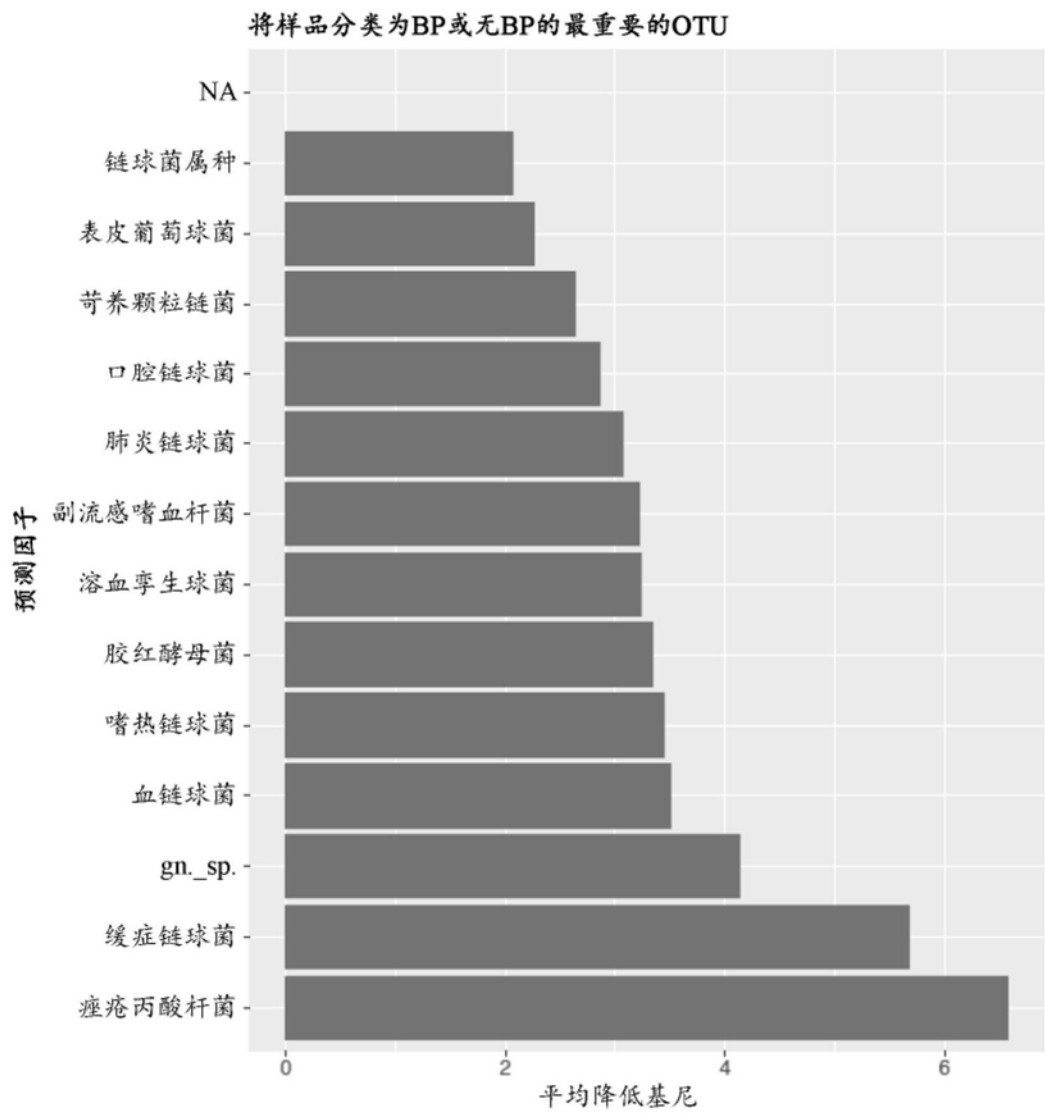


图7

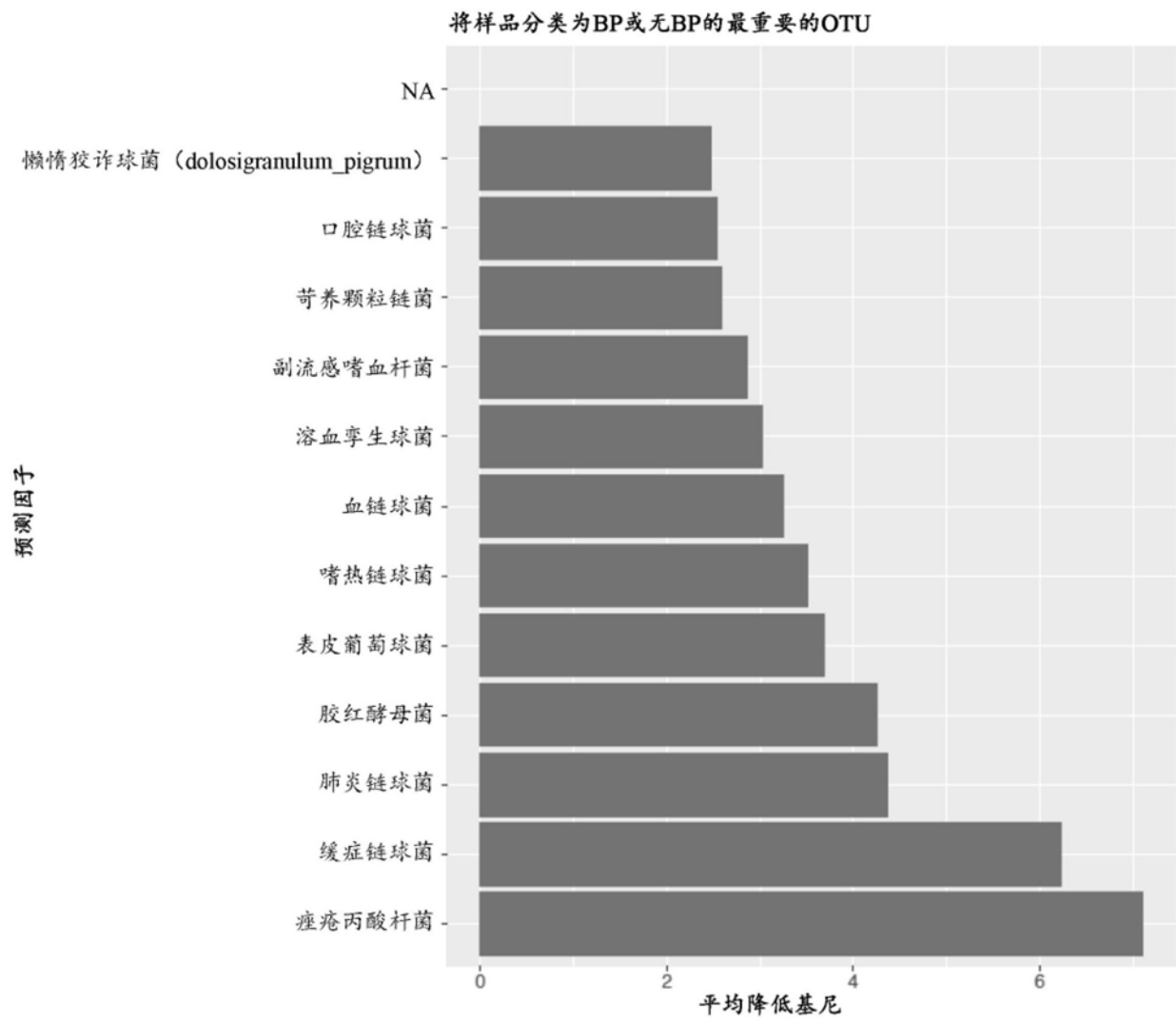


图8

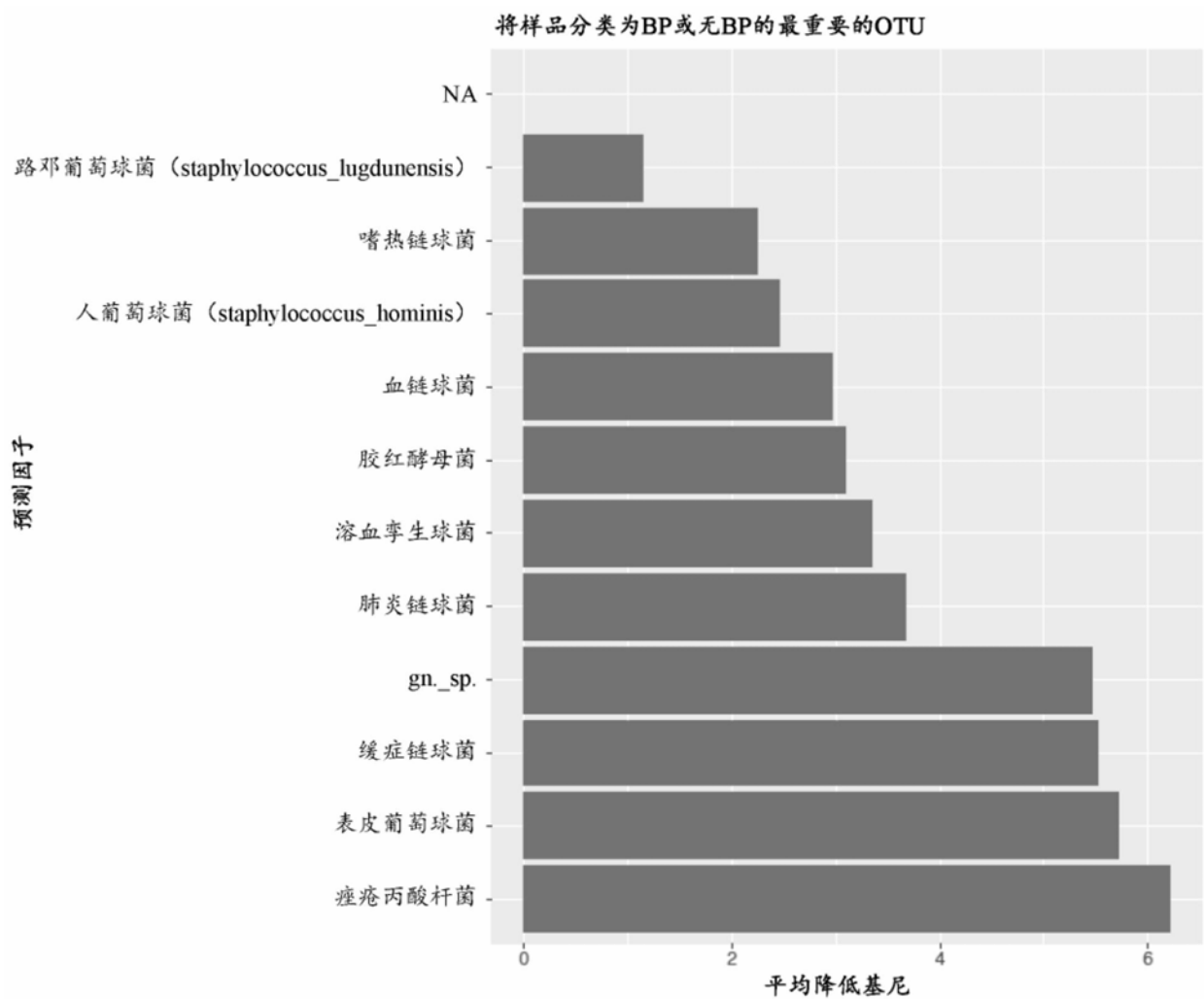


图9

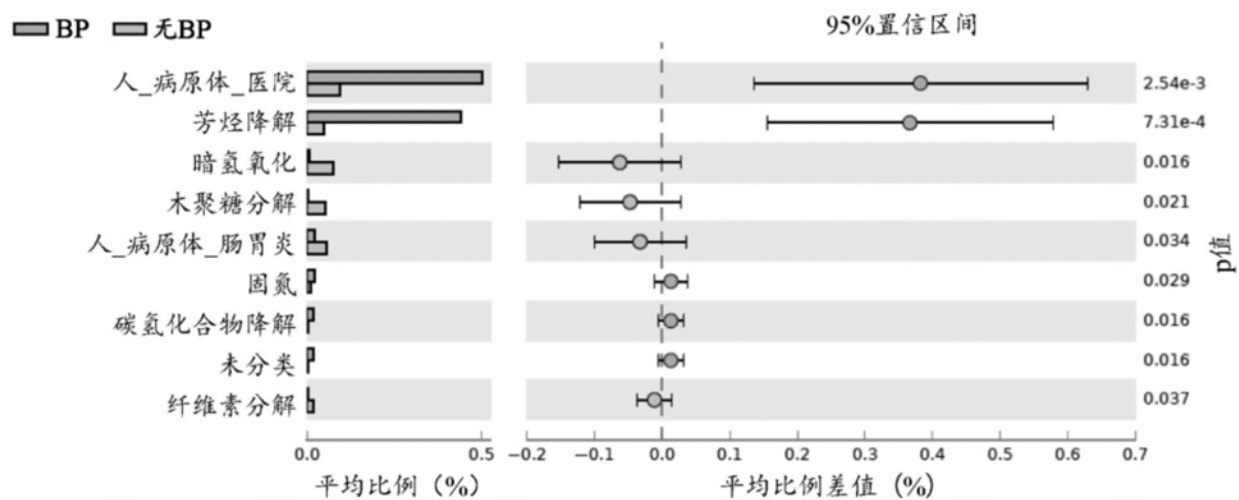


图10

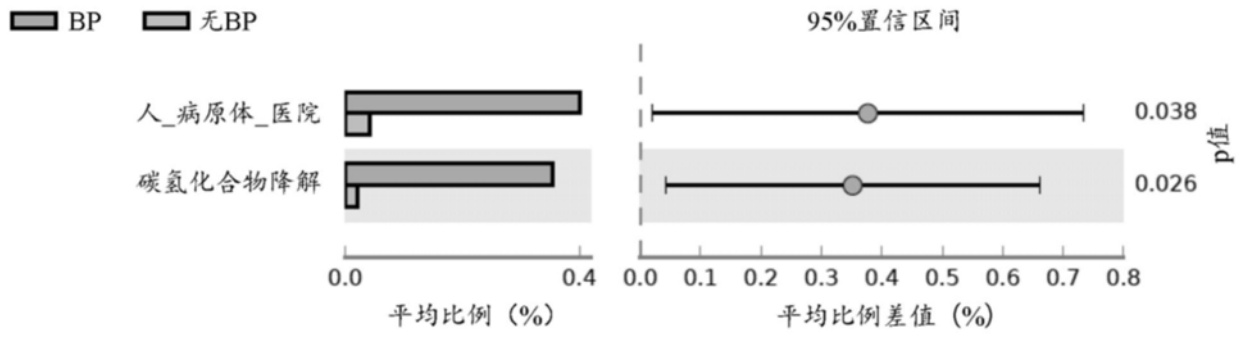


图11

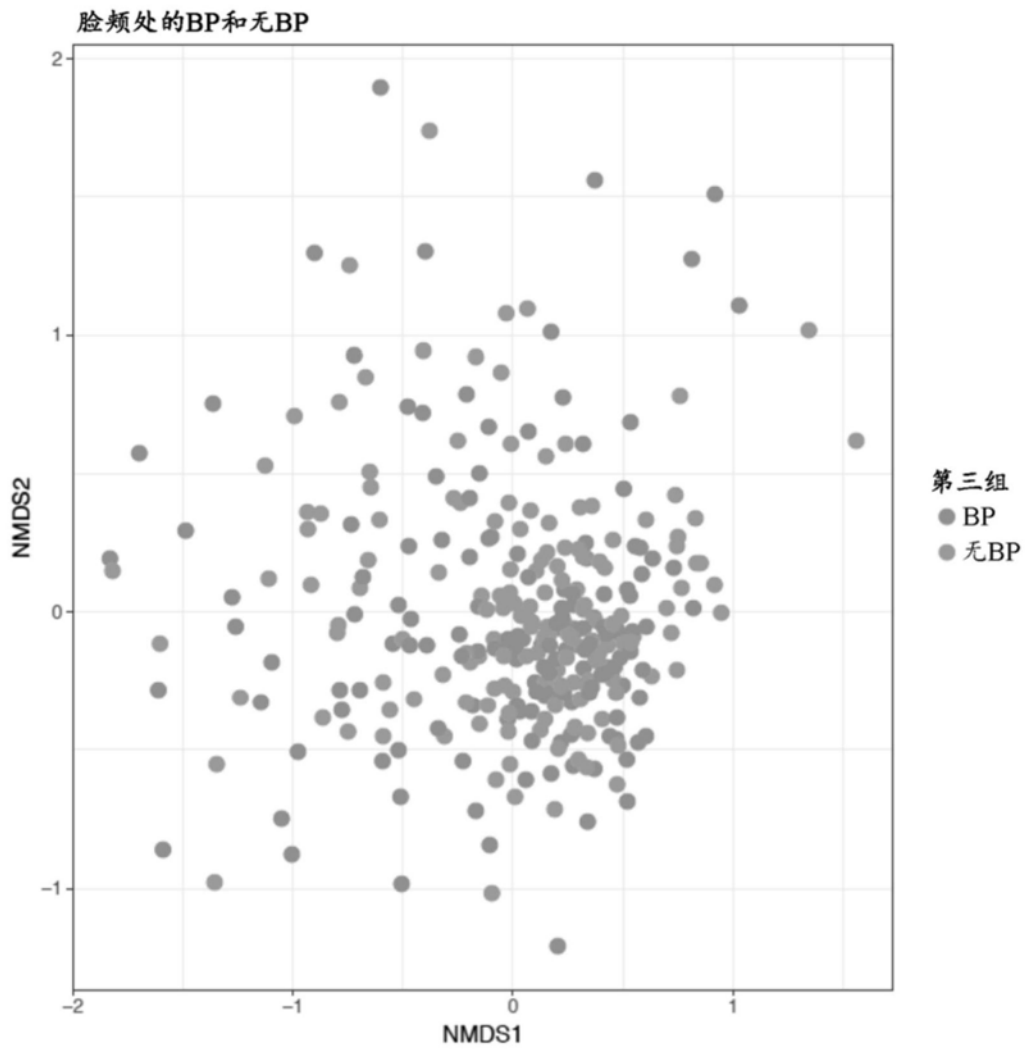


图12

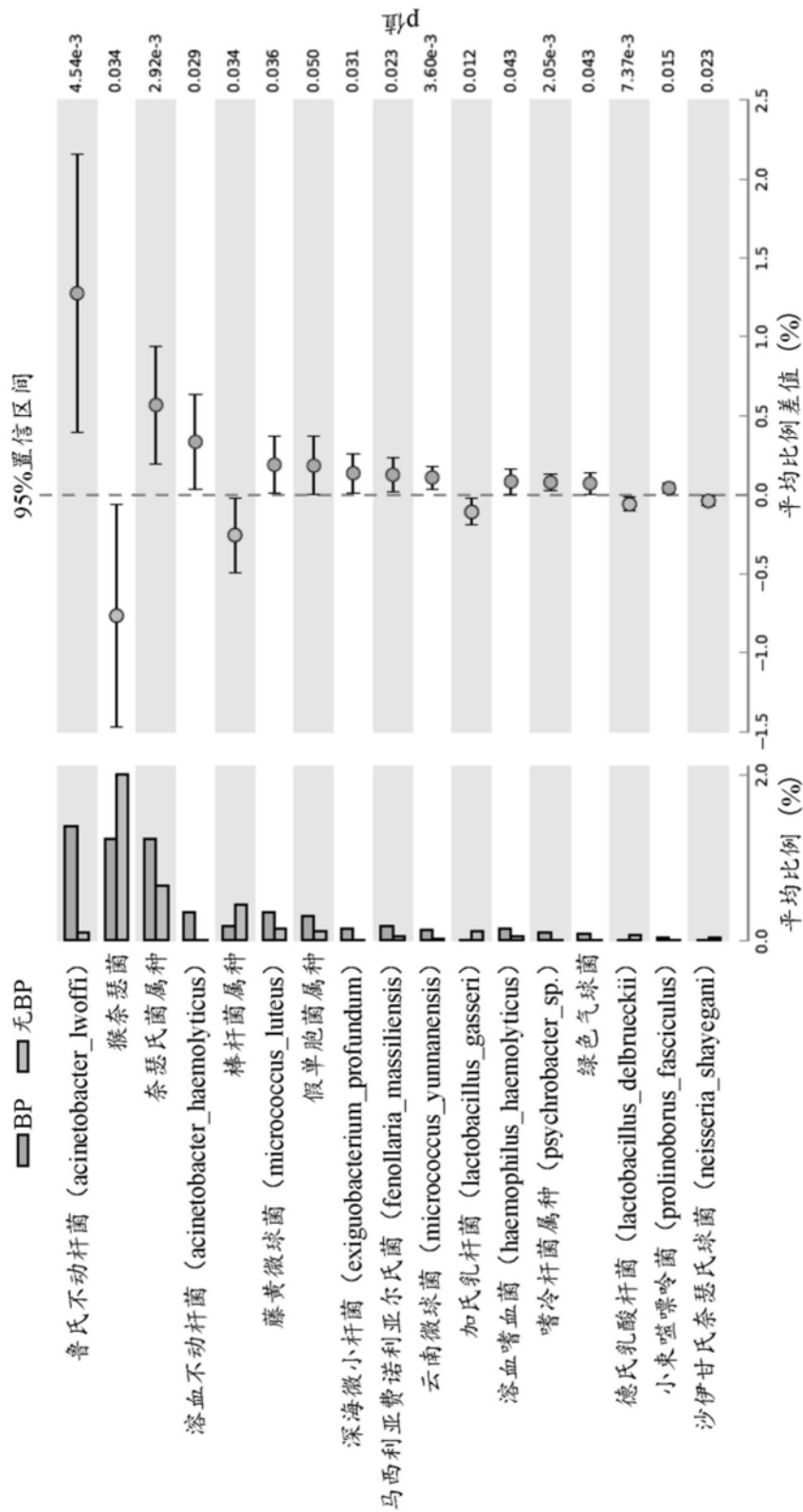


图13

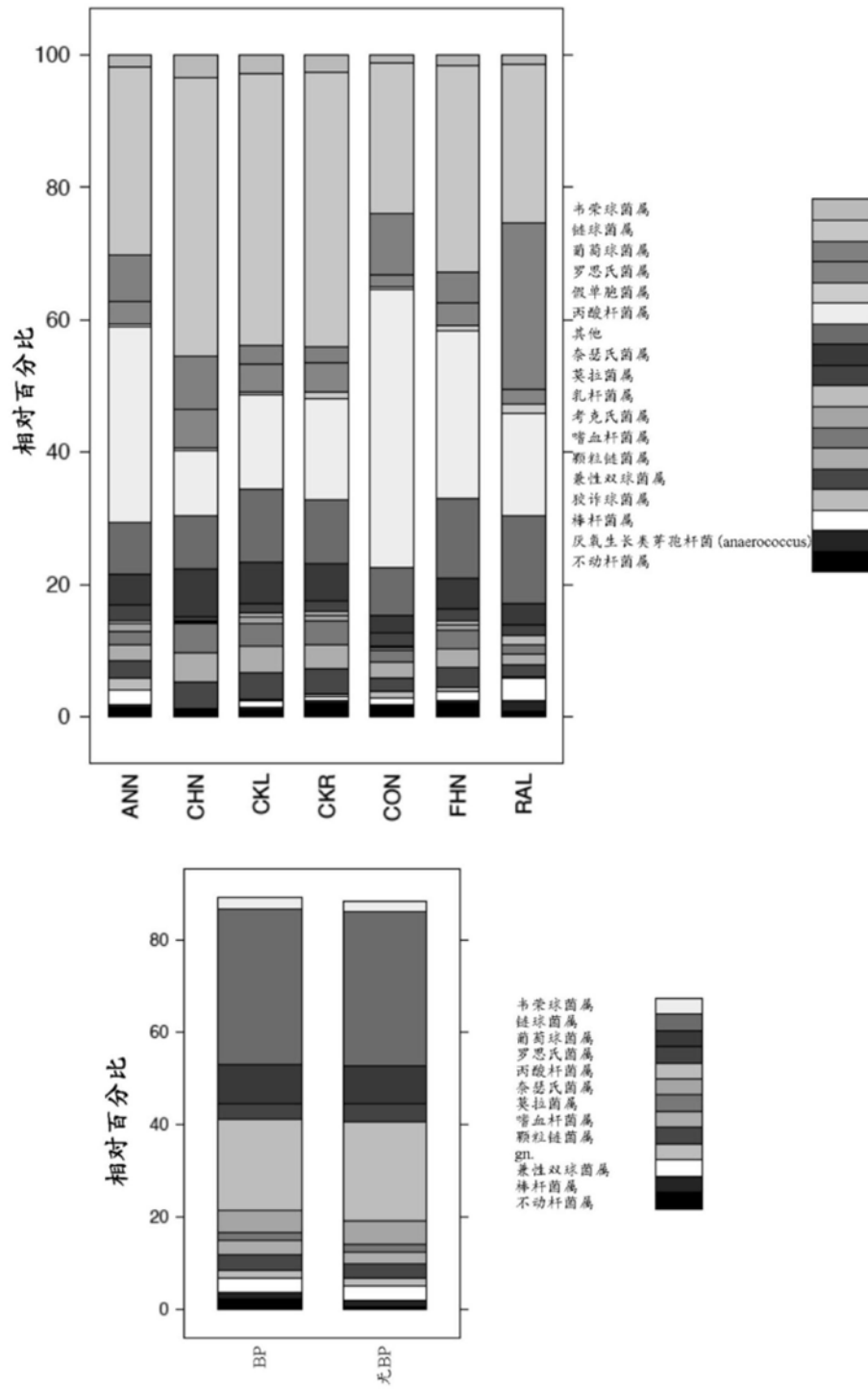


图14

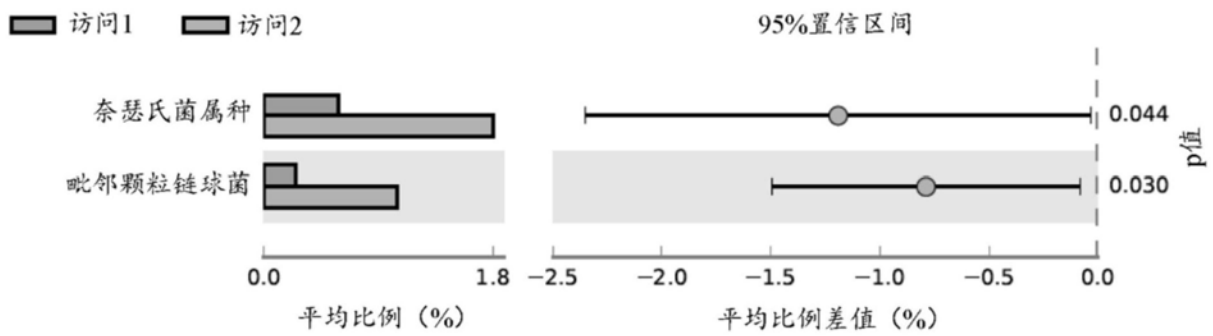


图15

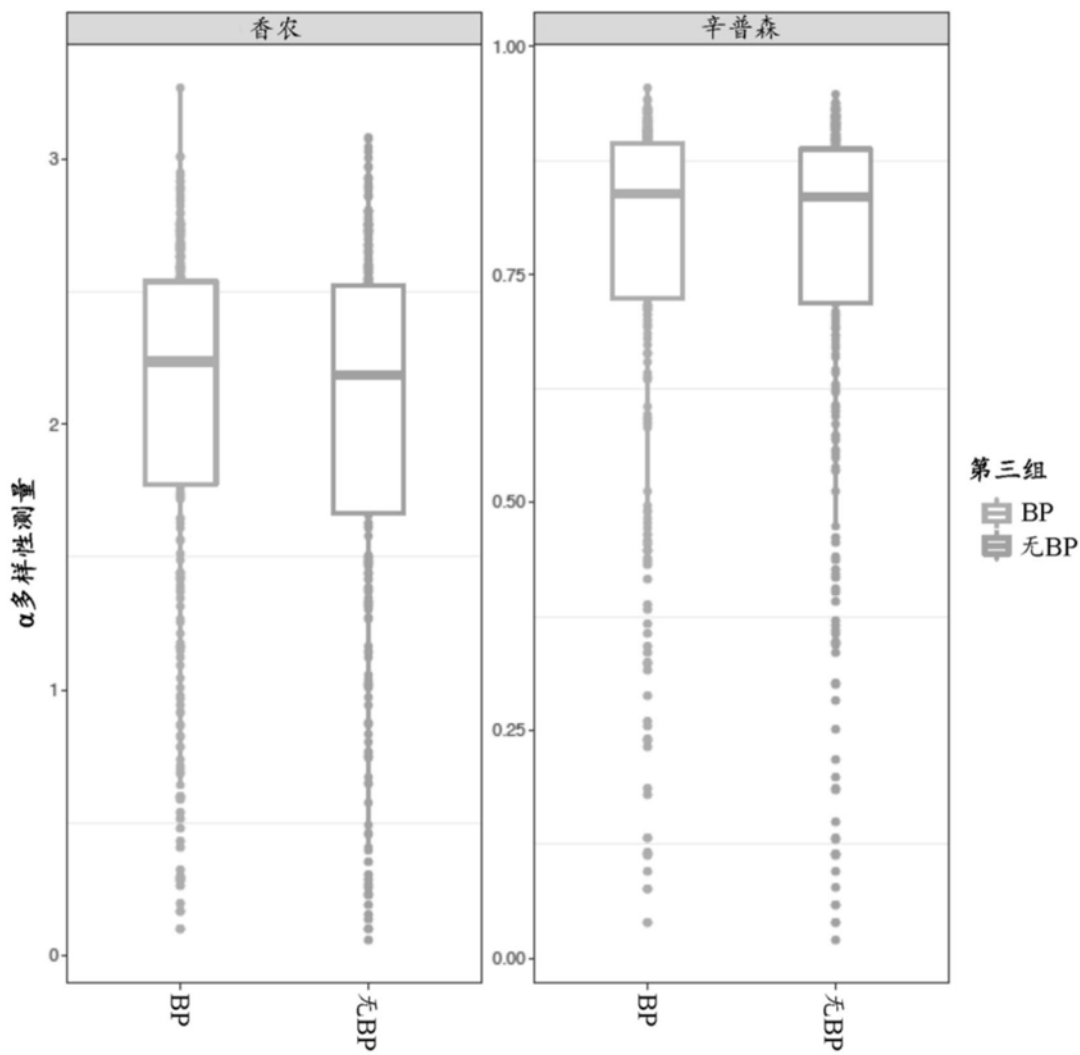


图16

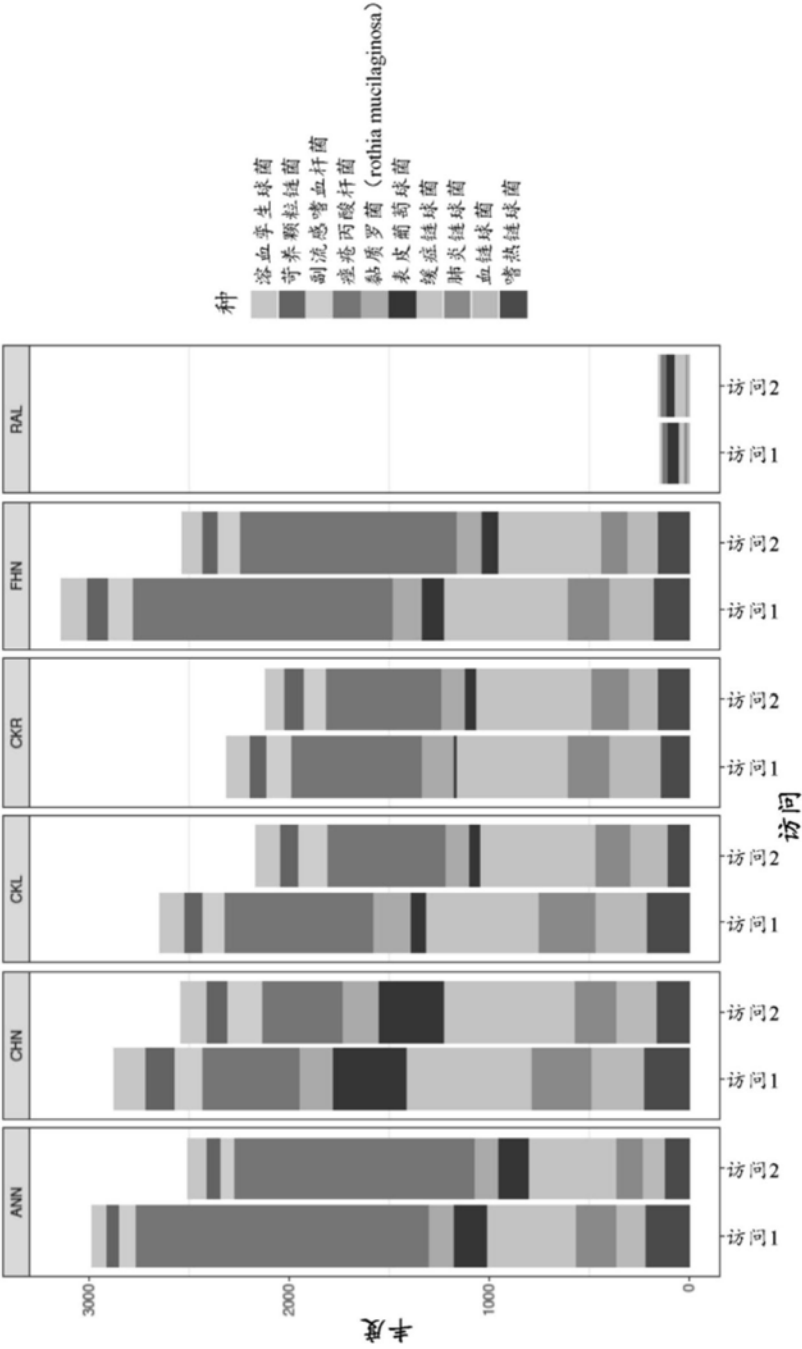


图17

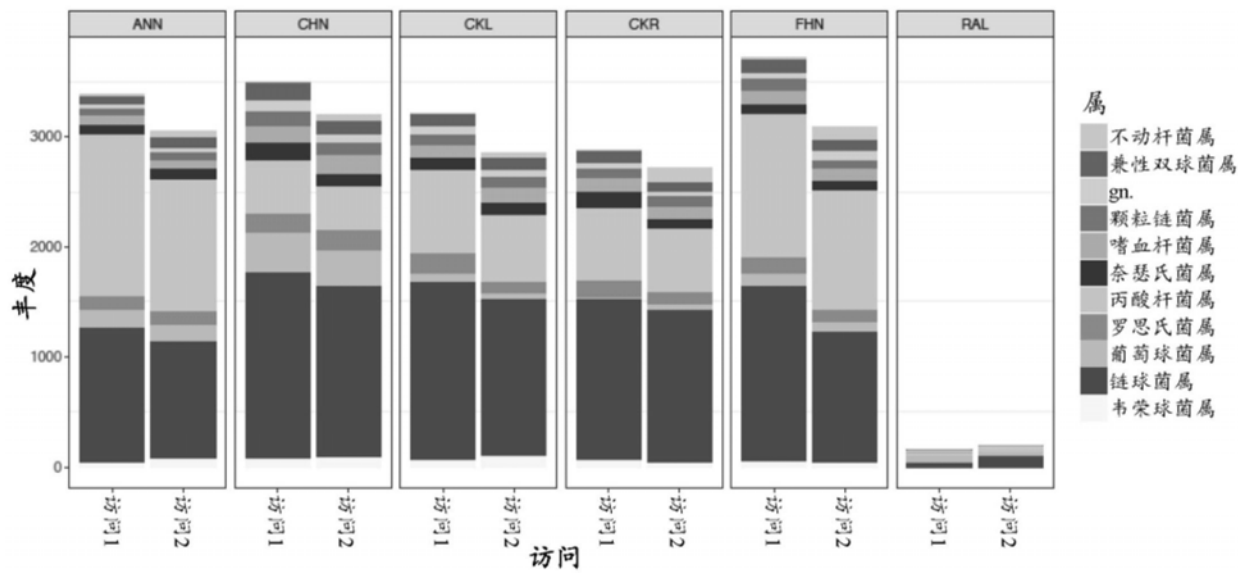


图18

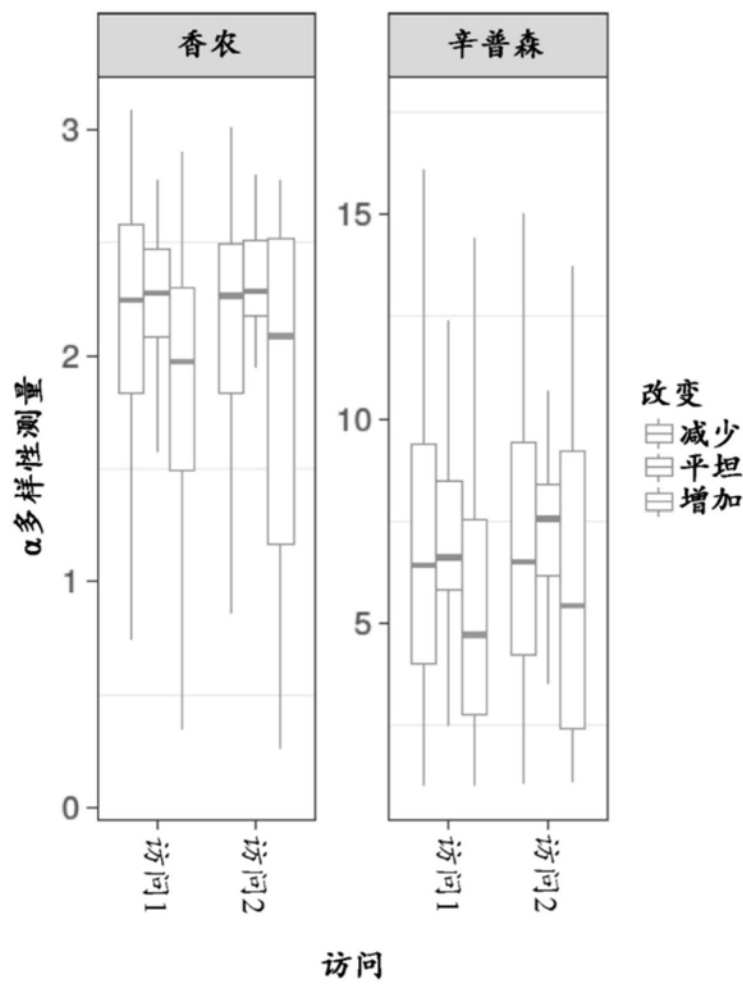


图19

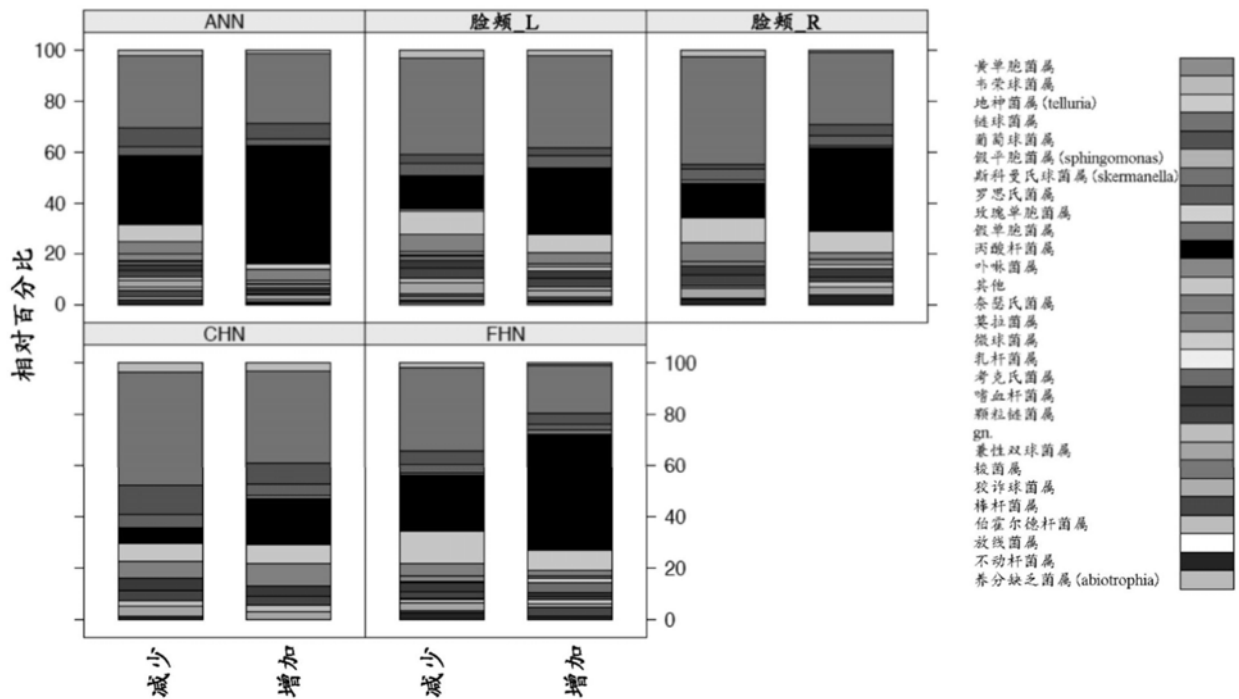


图20

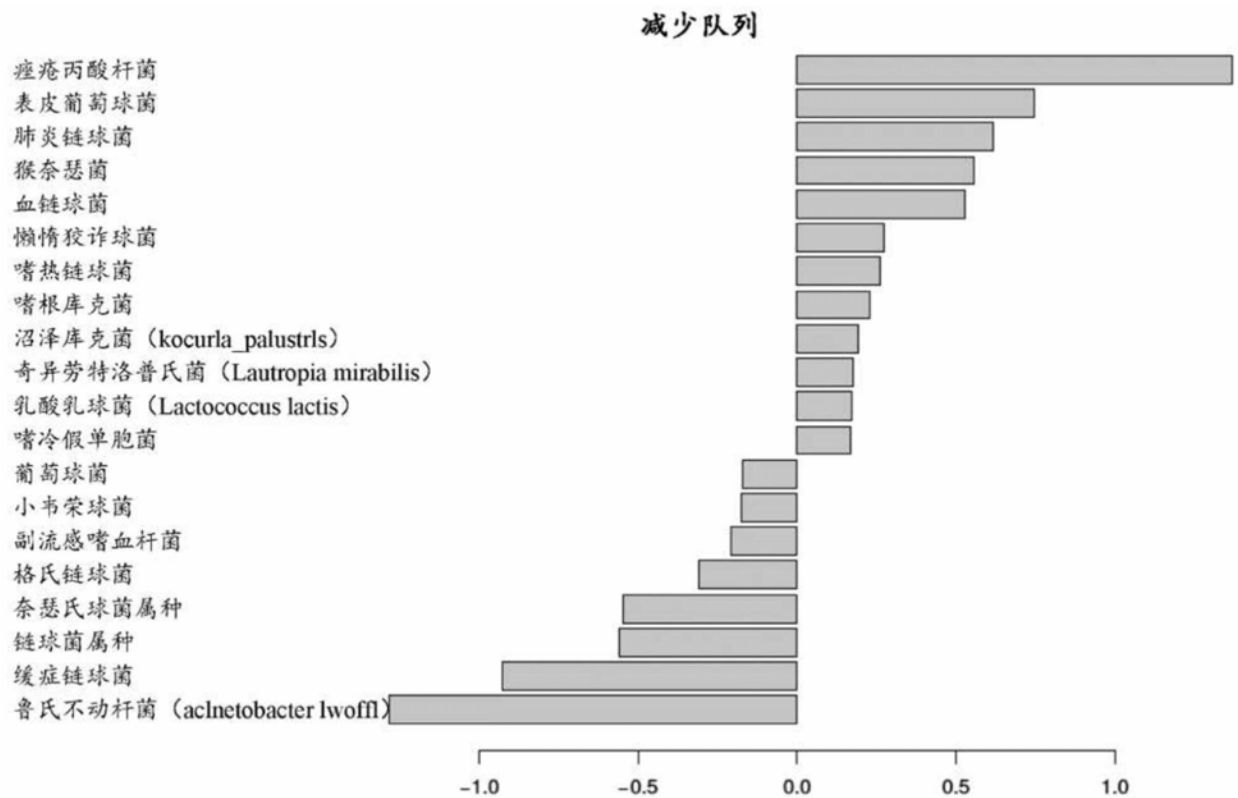


图21

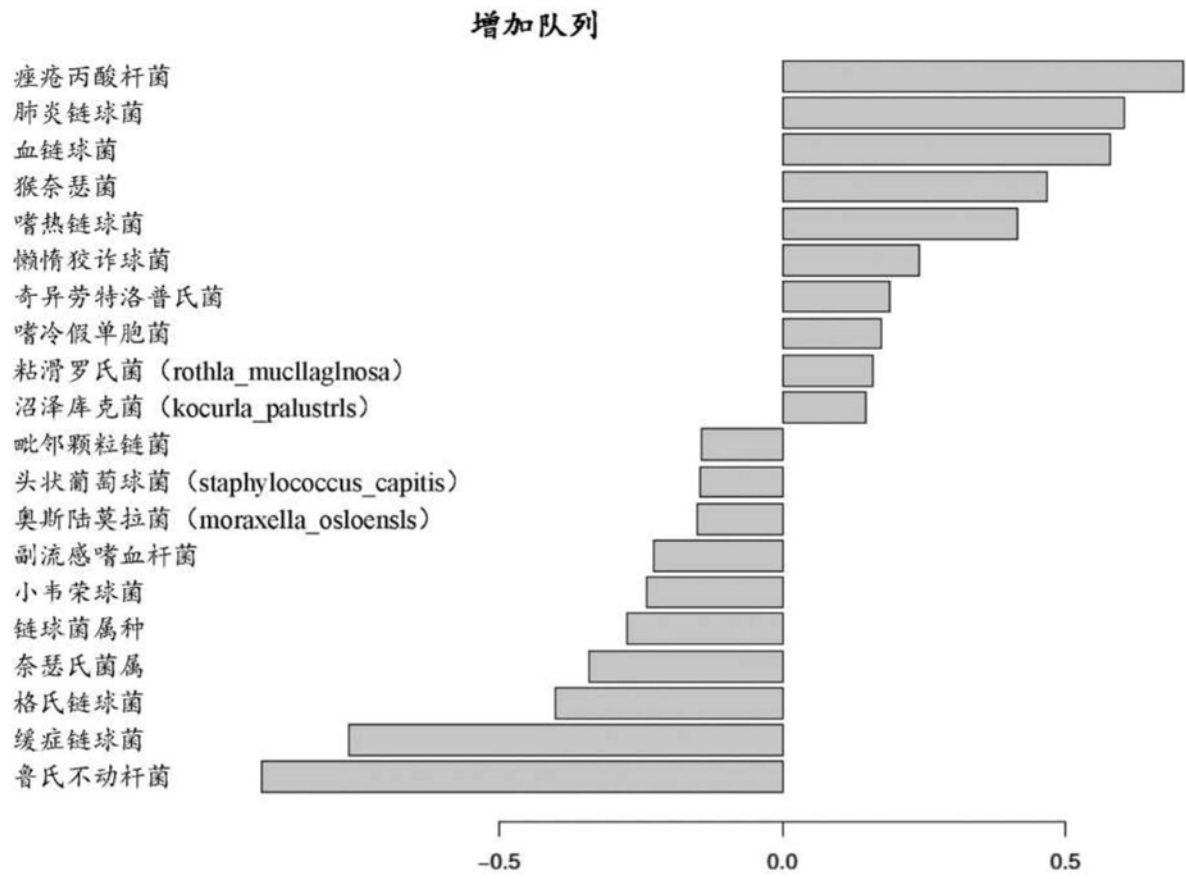


图22

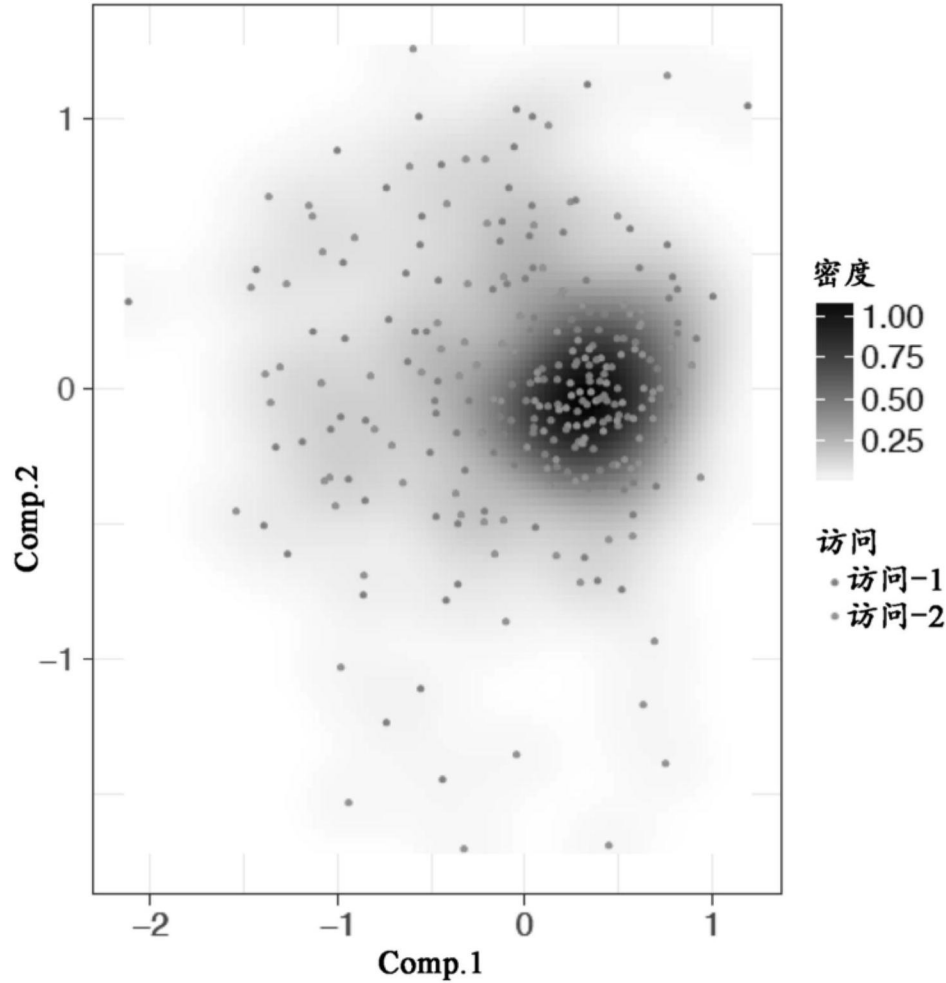


图23

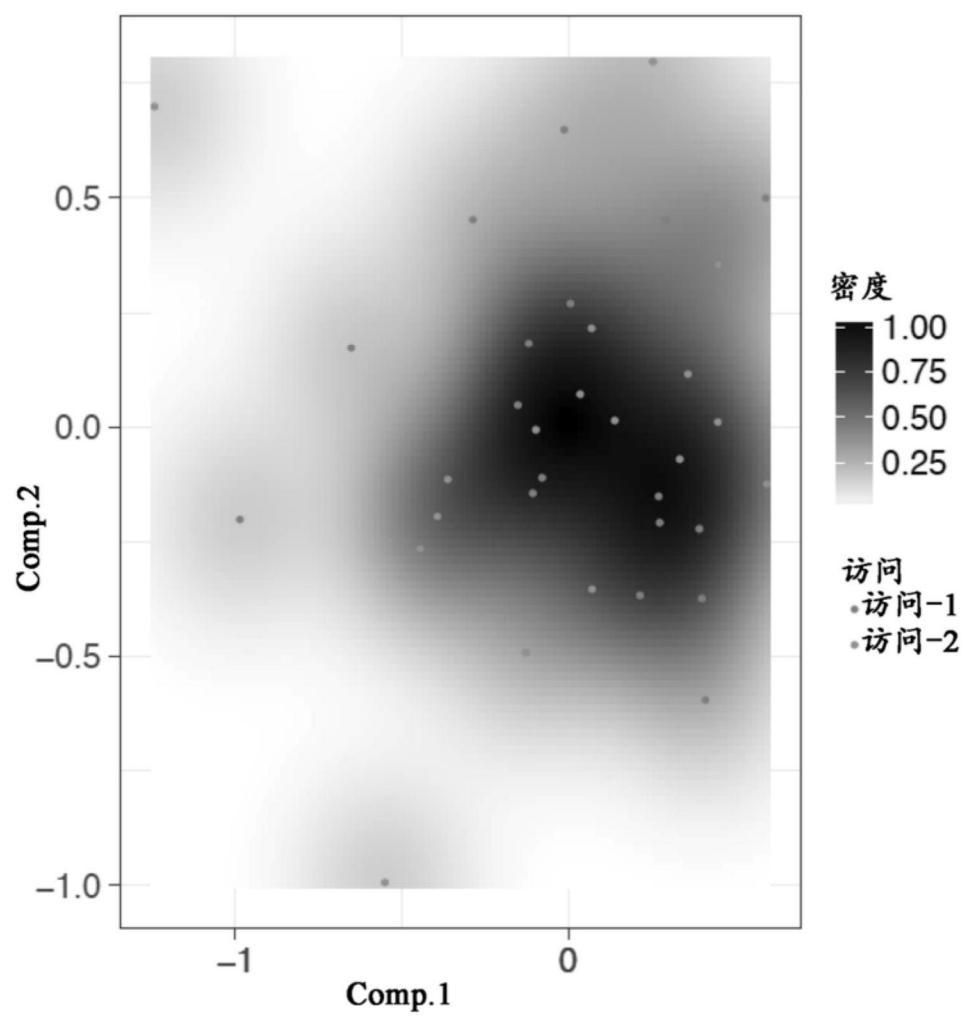


图24

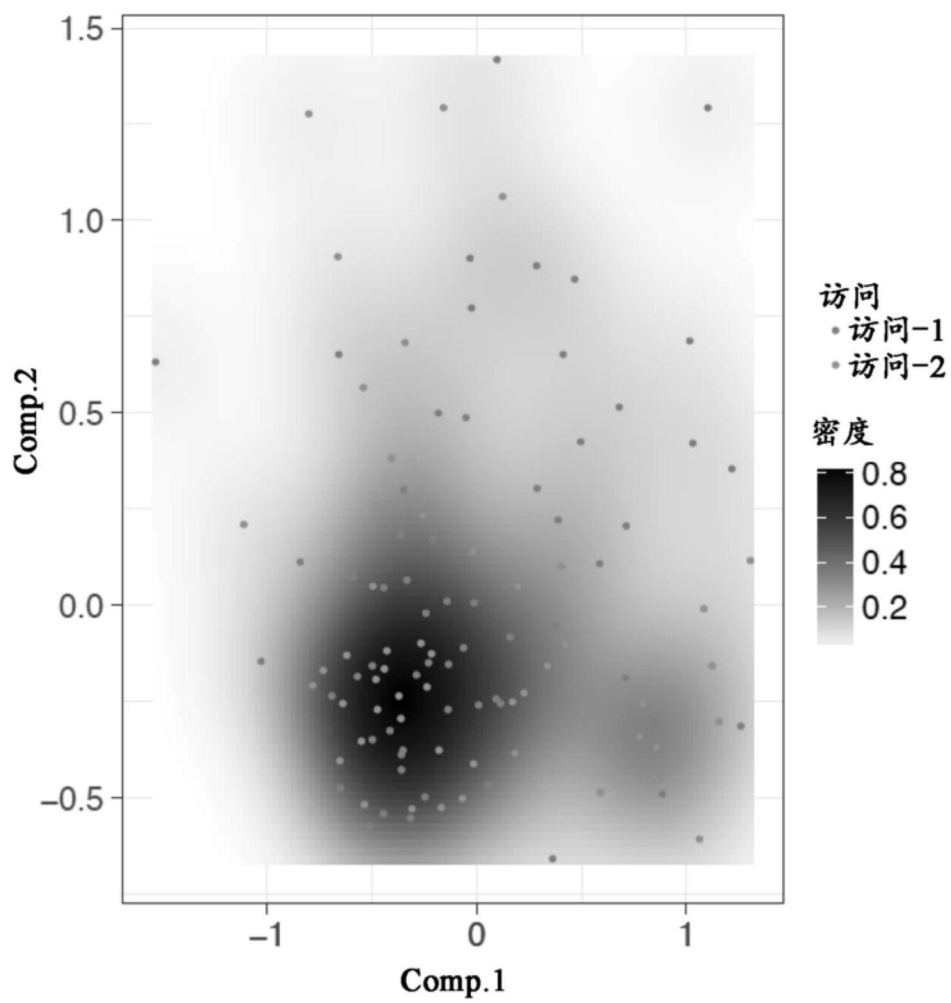


图25

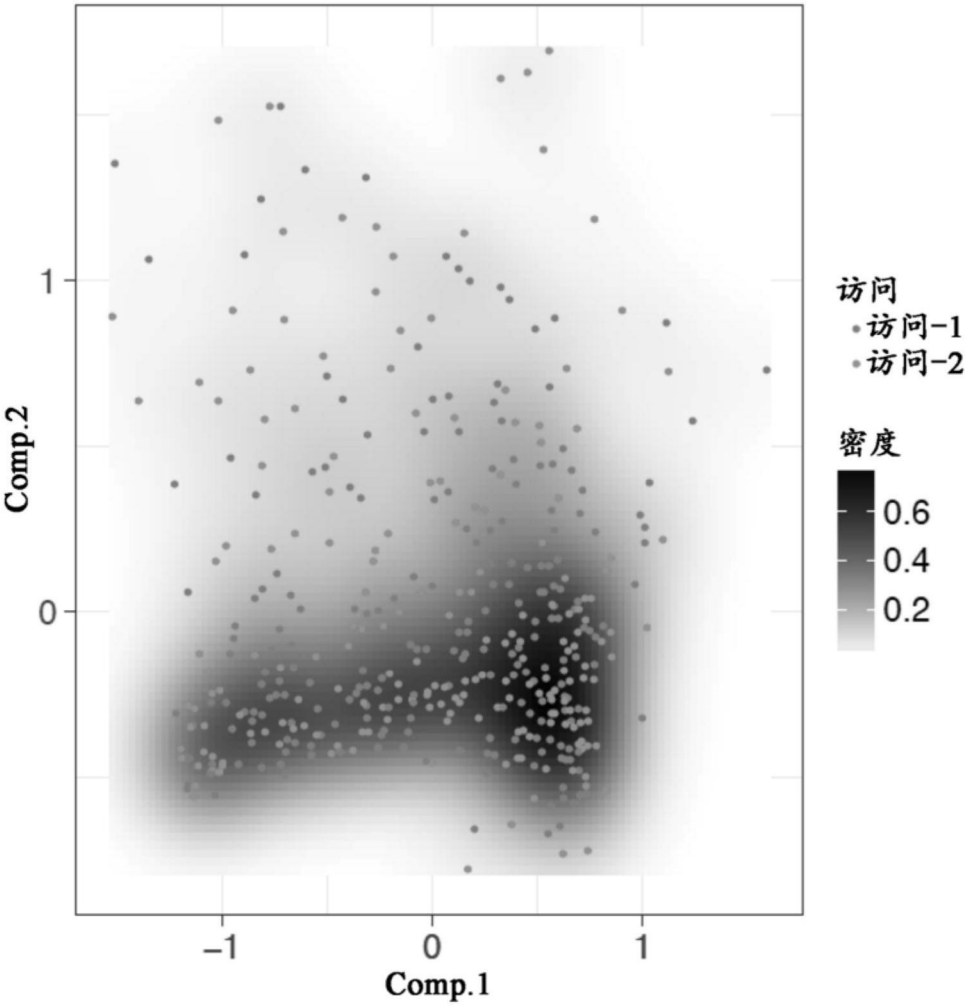


图26

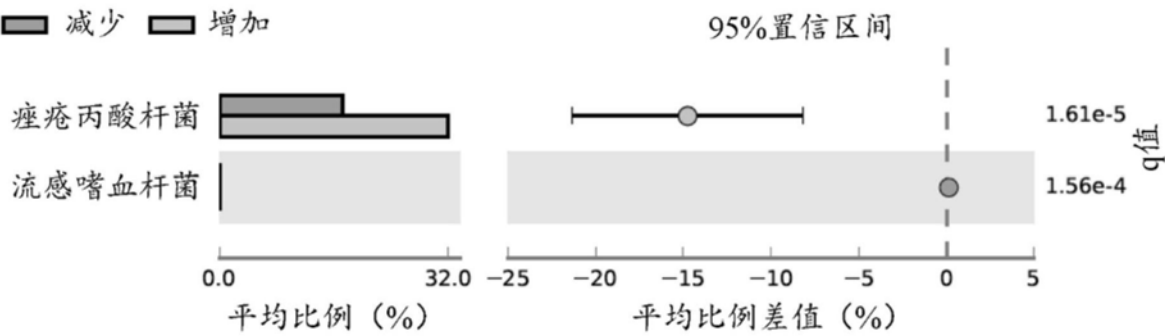


图27

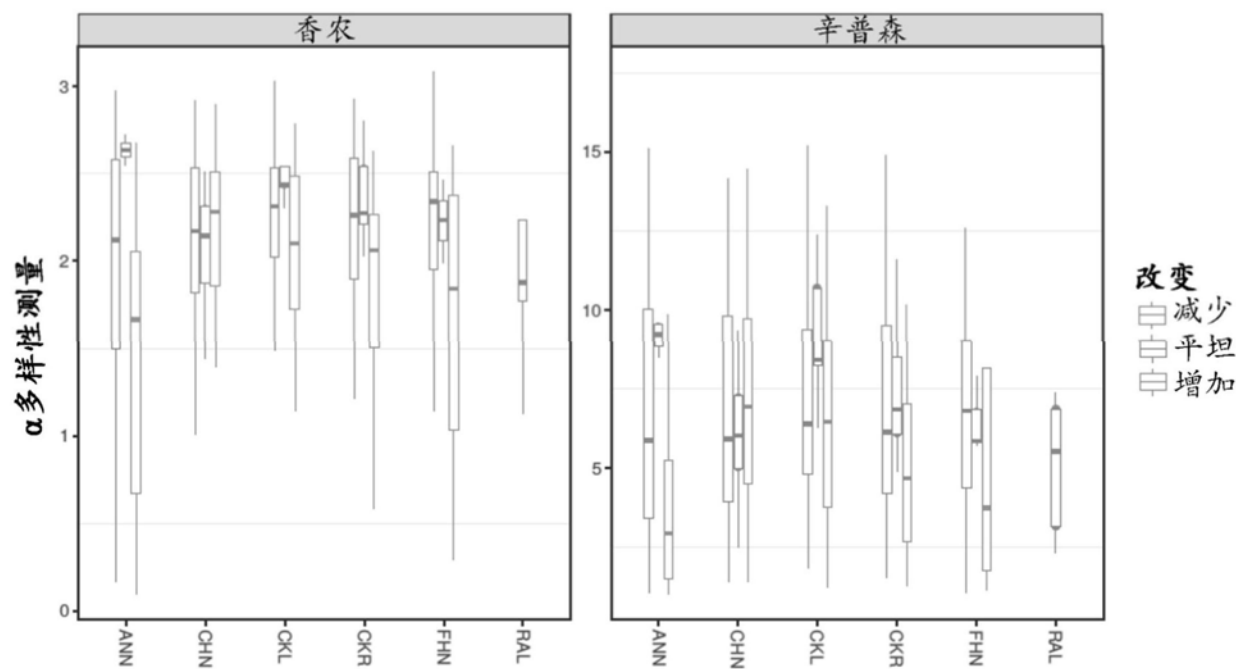


图28

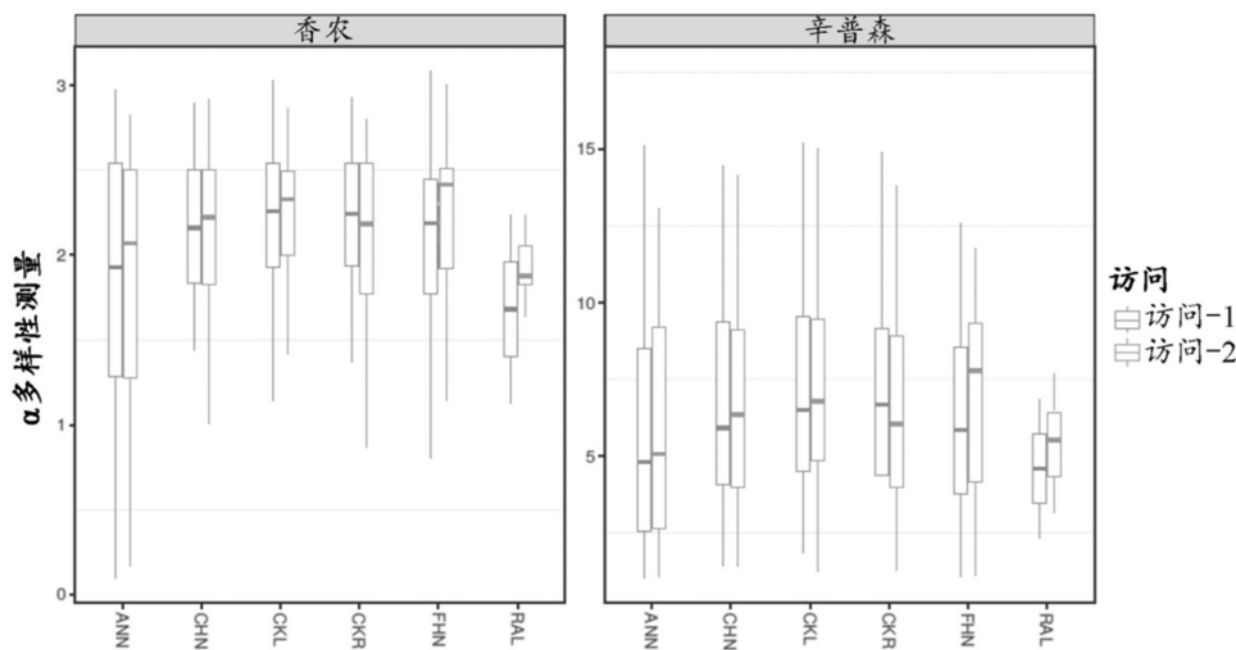


图29

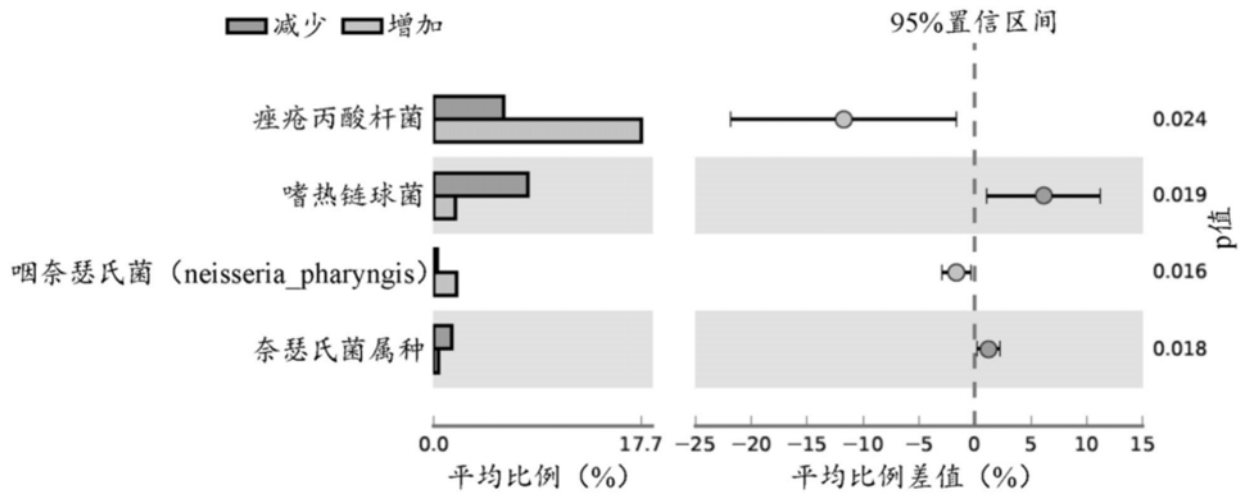


图30

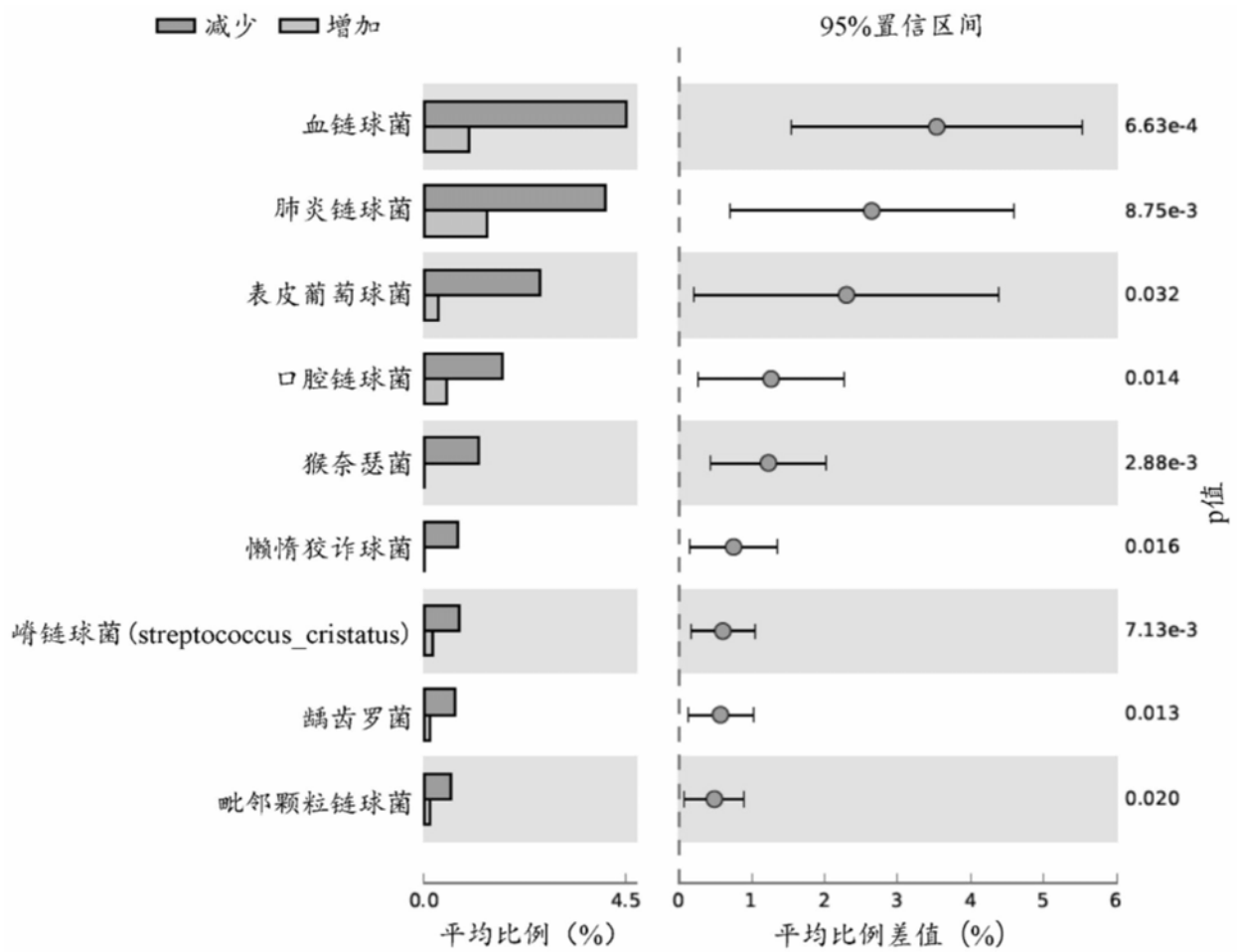


图31

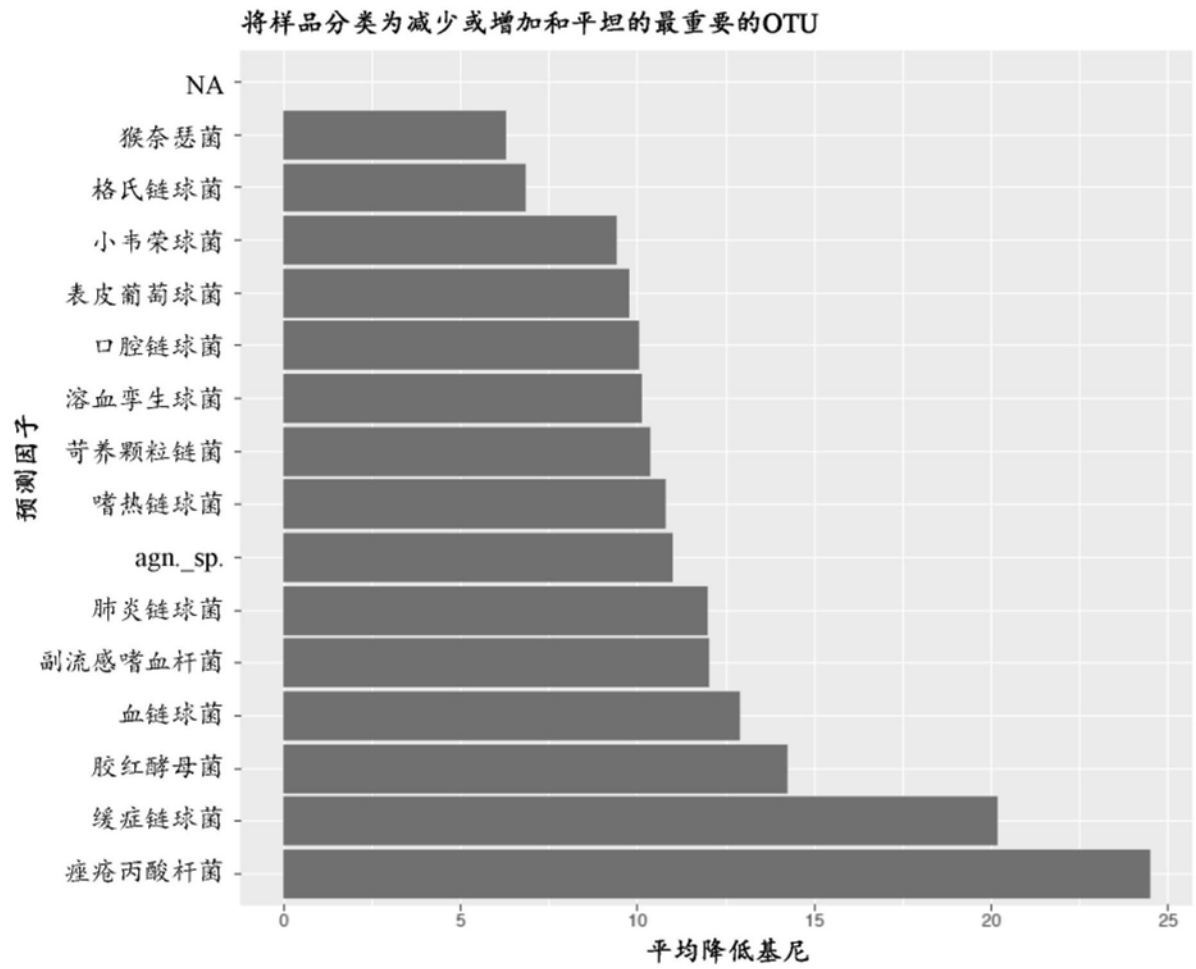


图32

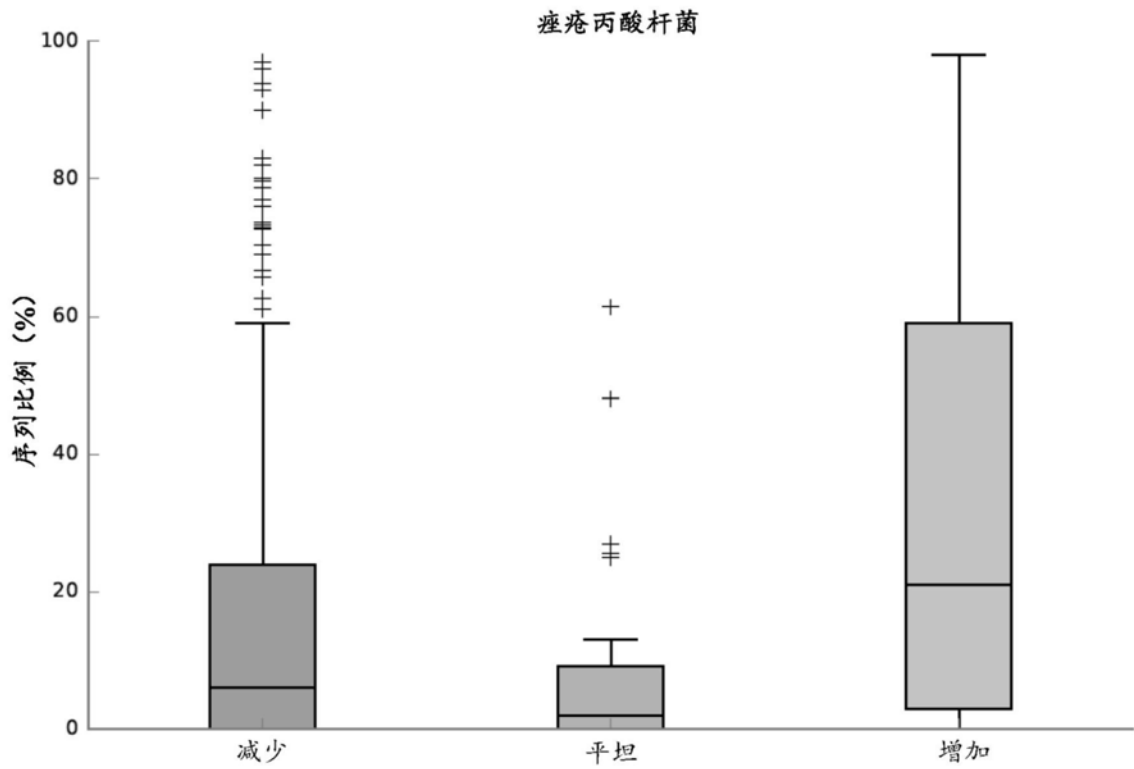


图33

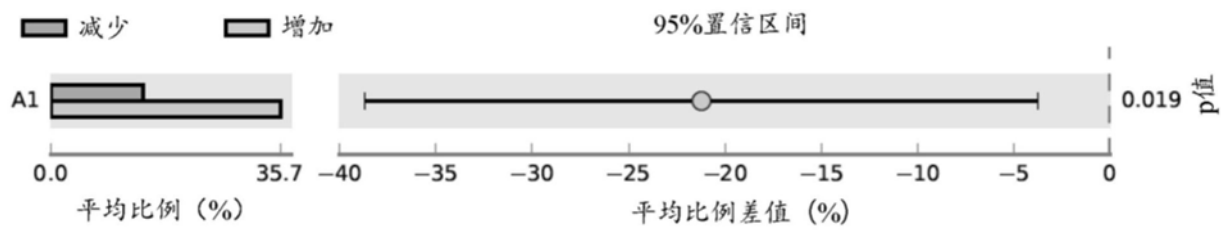


图34

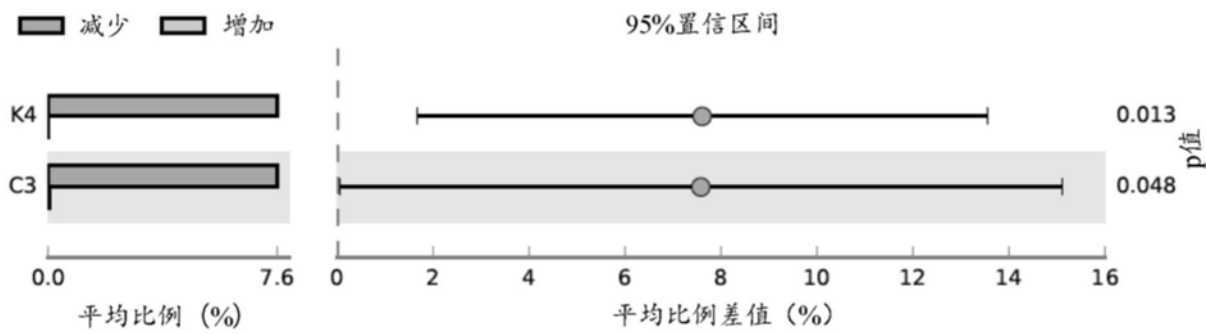


图35

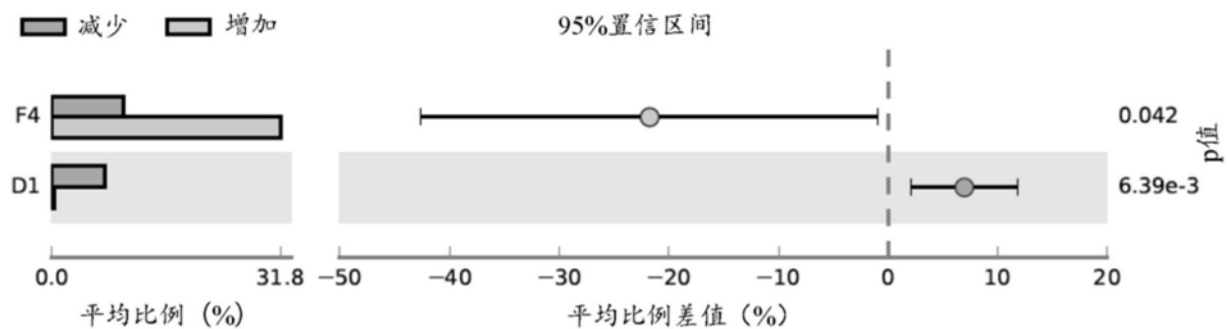


图36

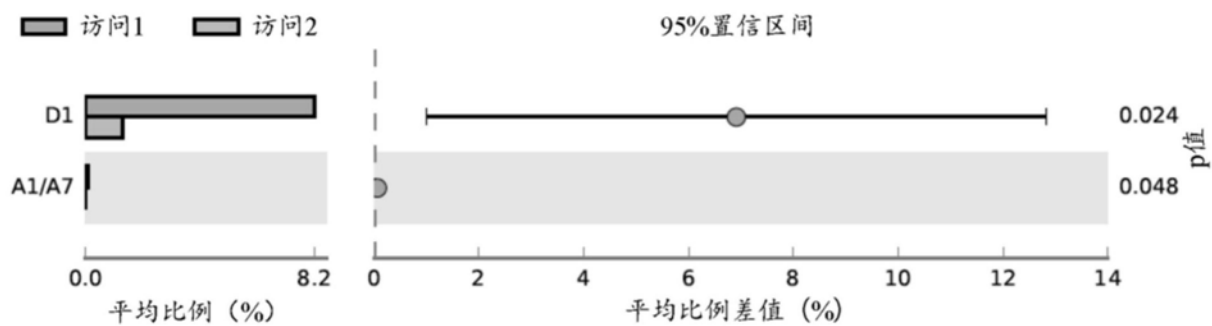


图37

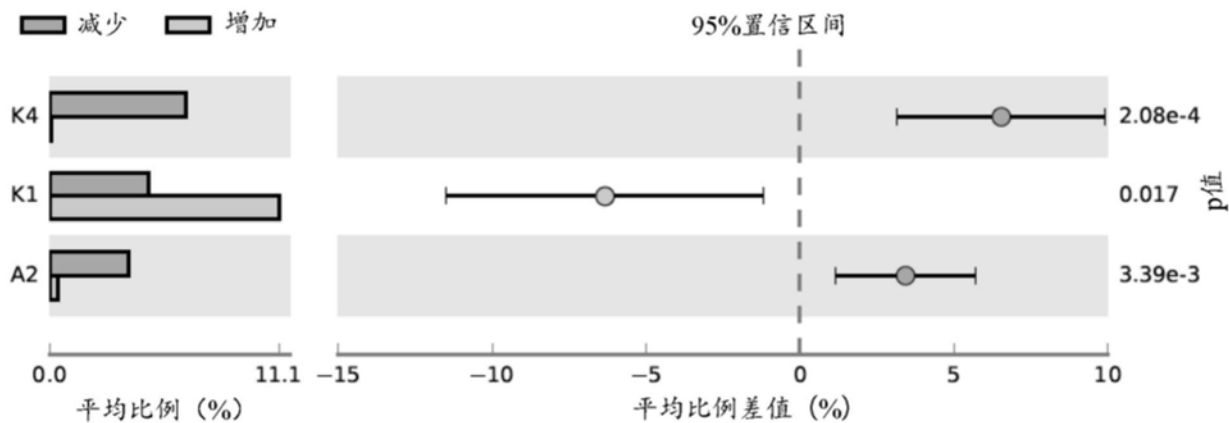


图38

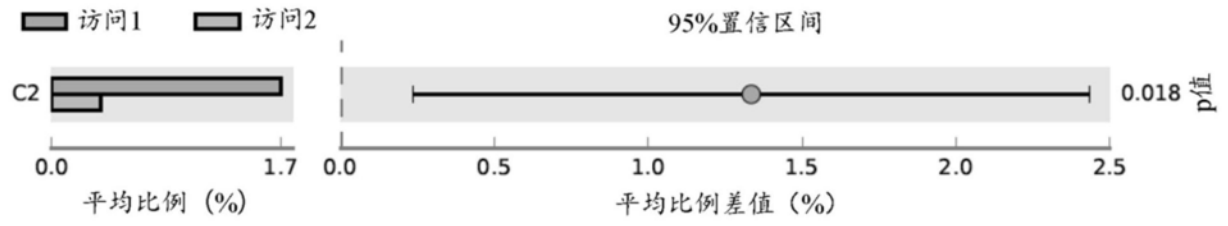


图39

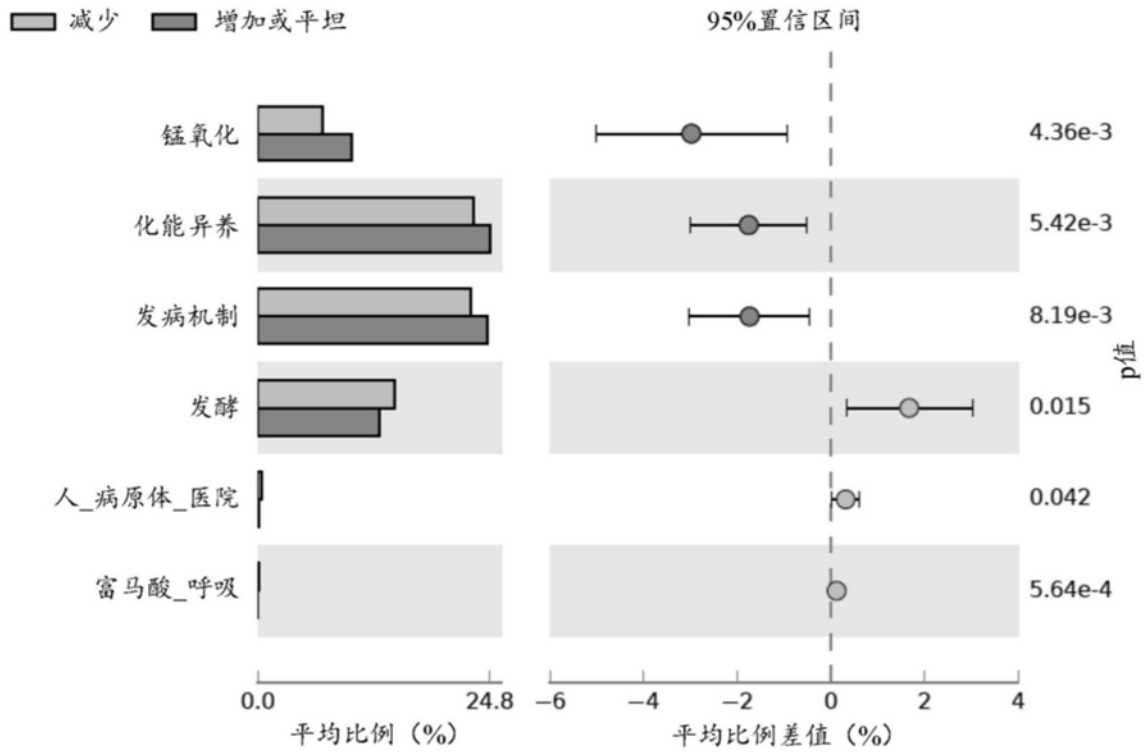


图40

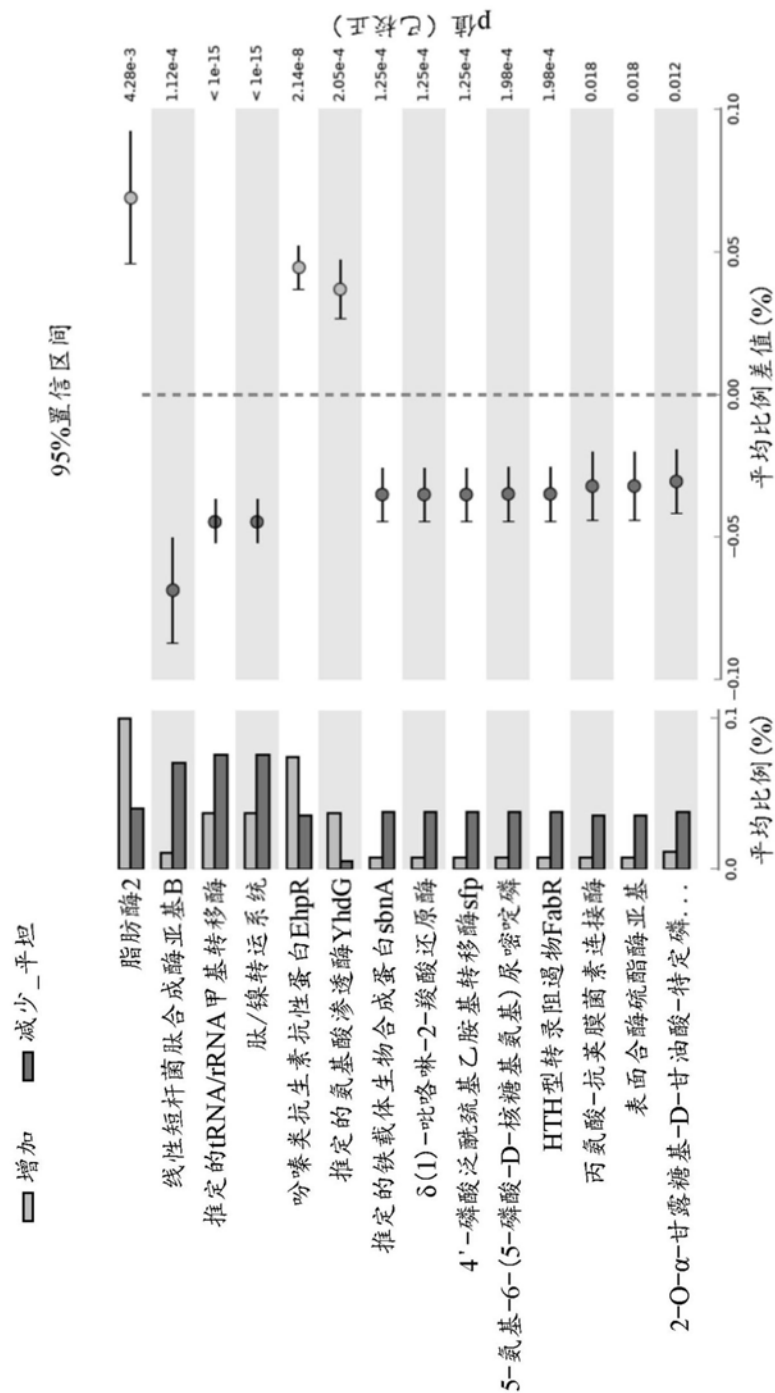


图41

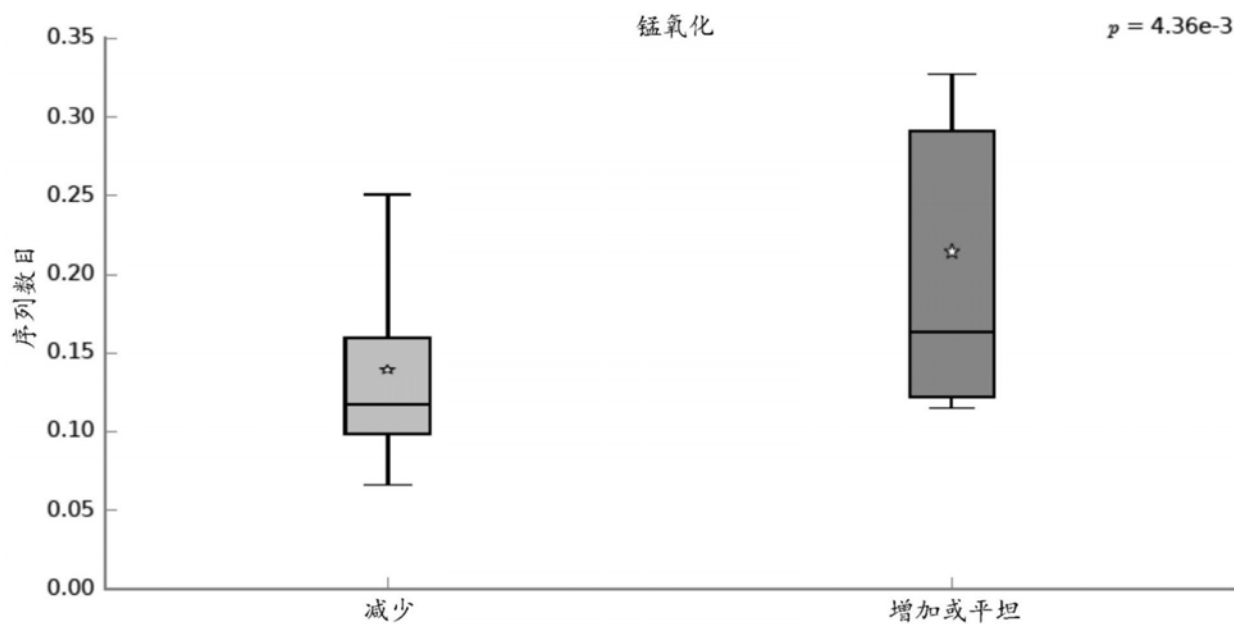


图42

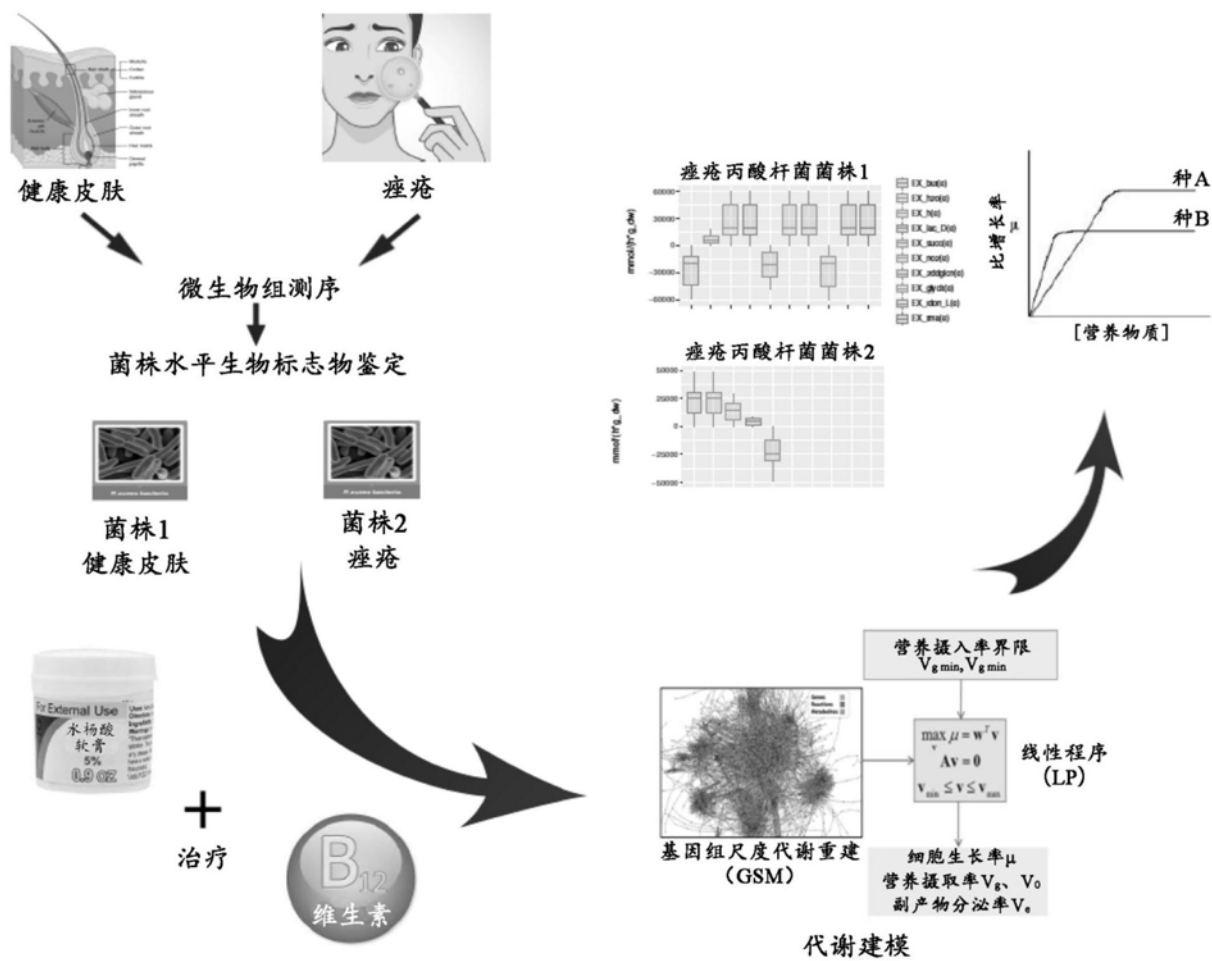


图43

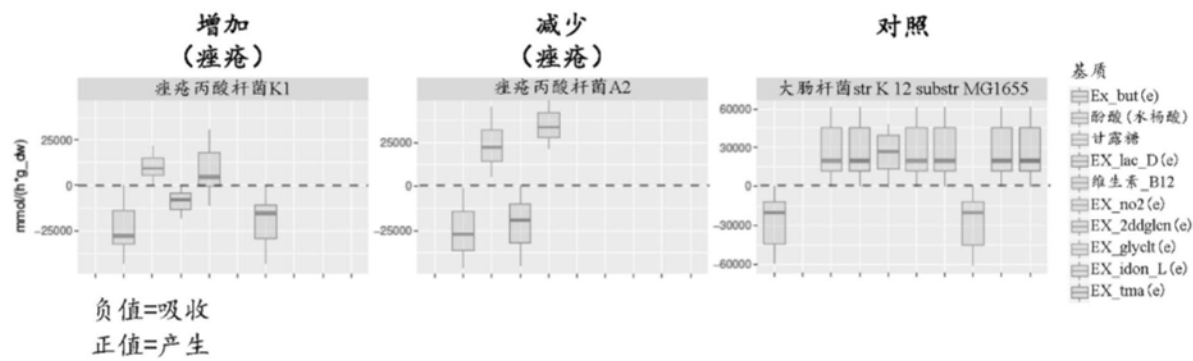


图44

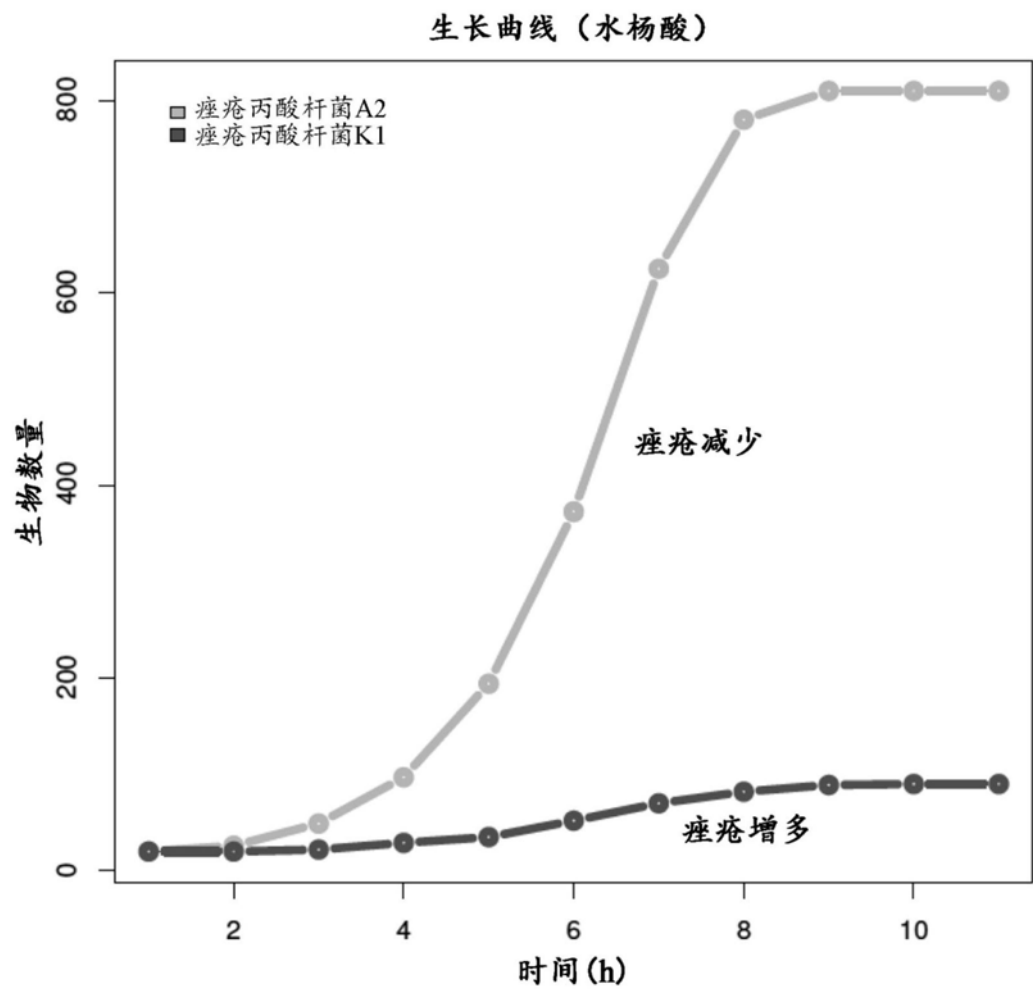


图45

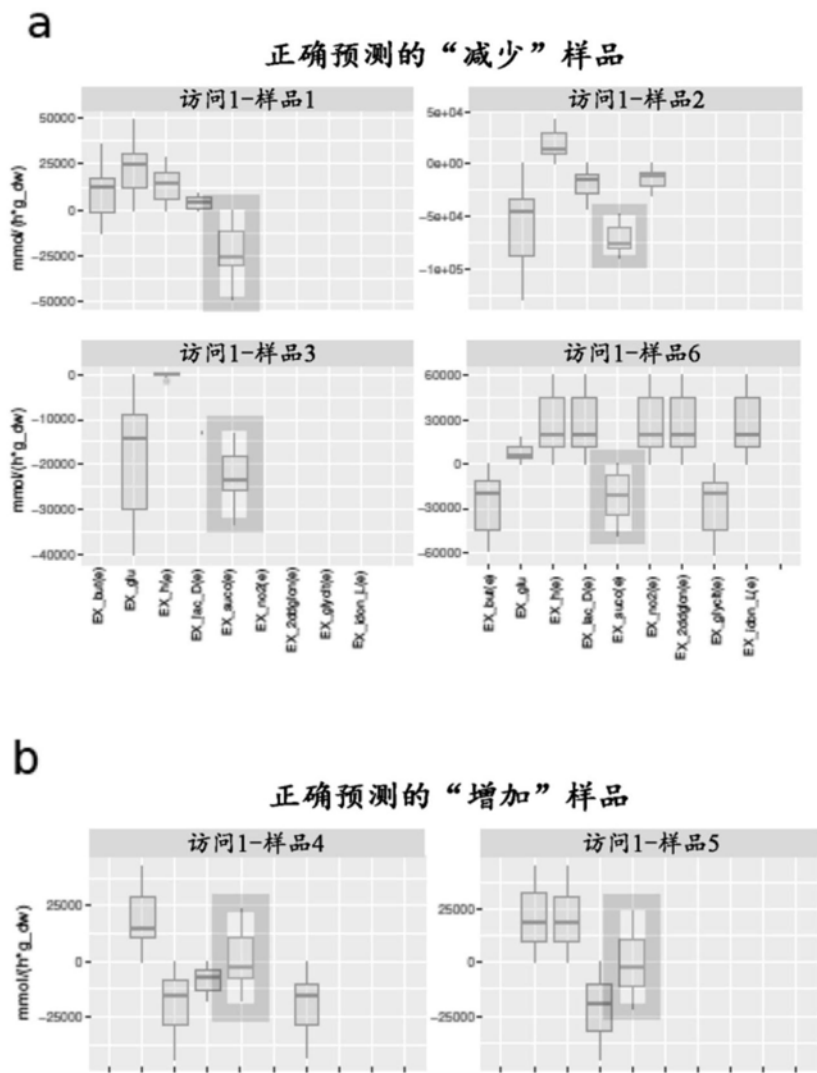


图46

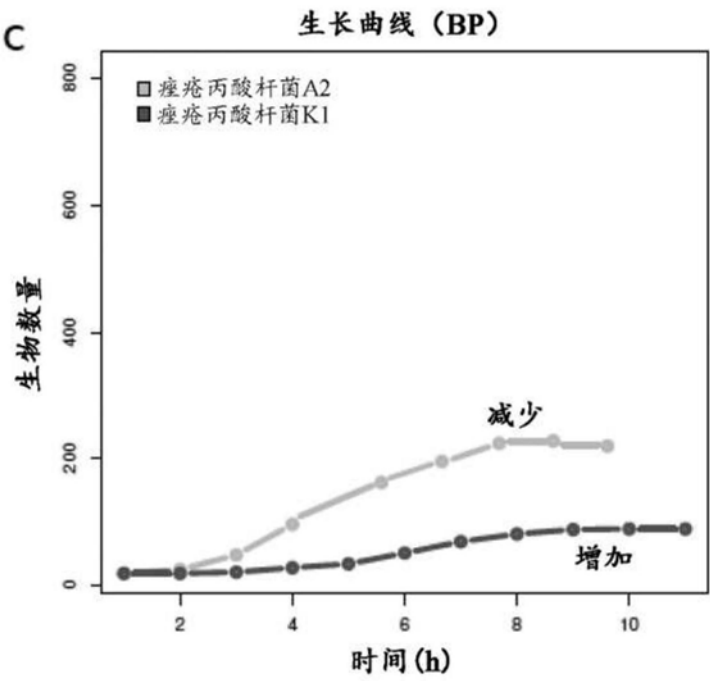


图47

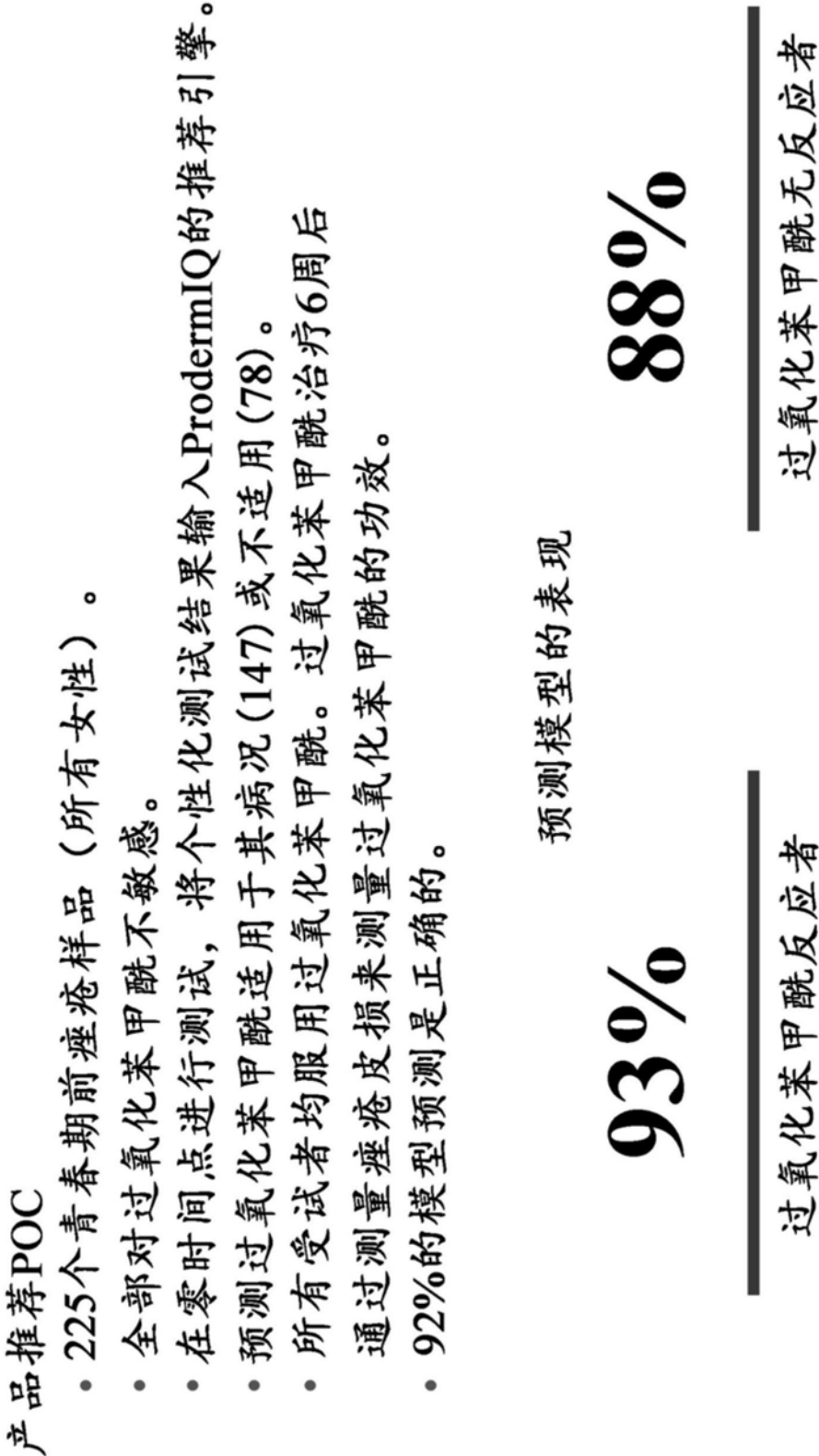


图48

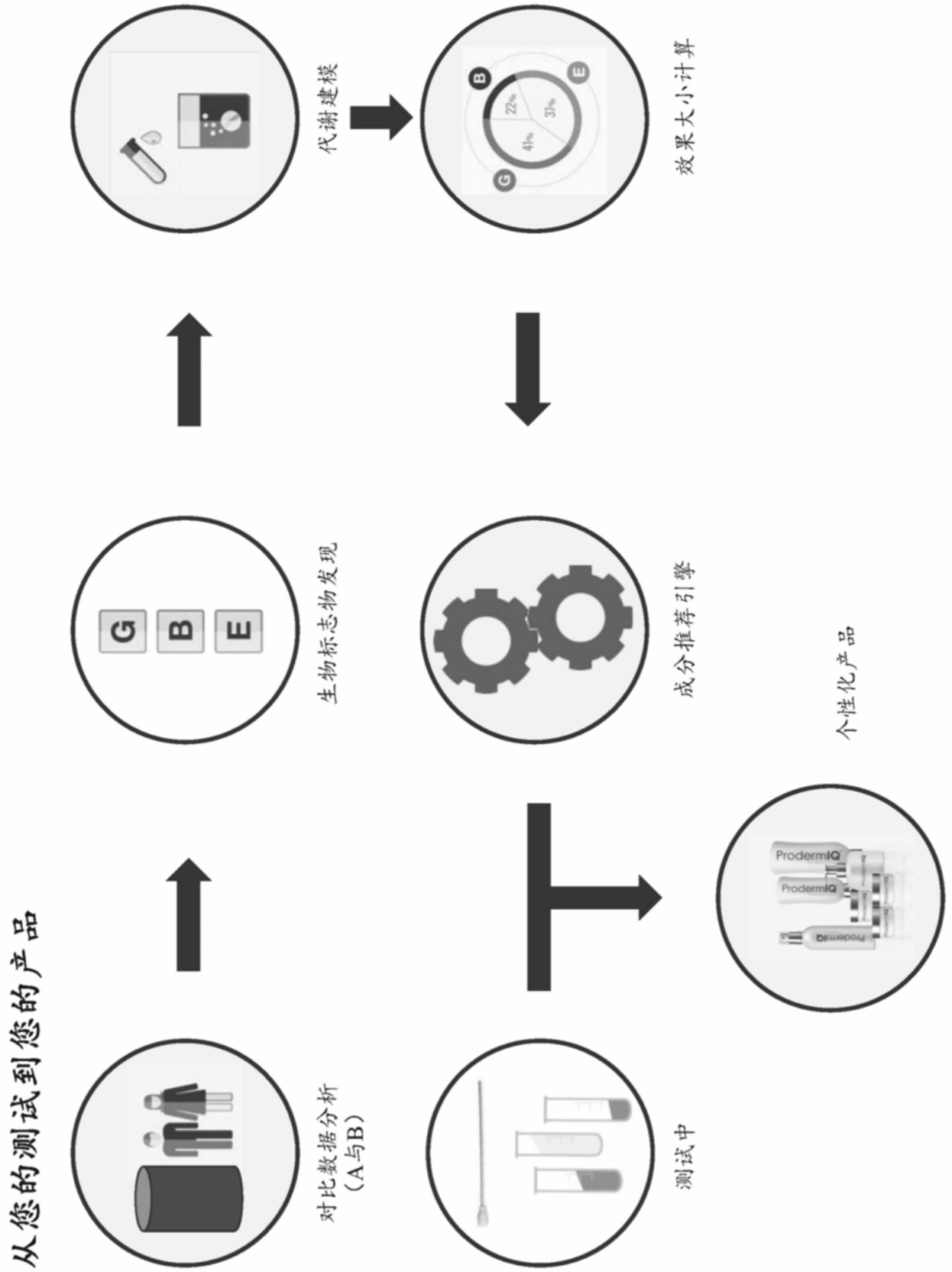
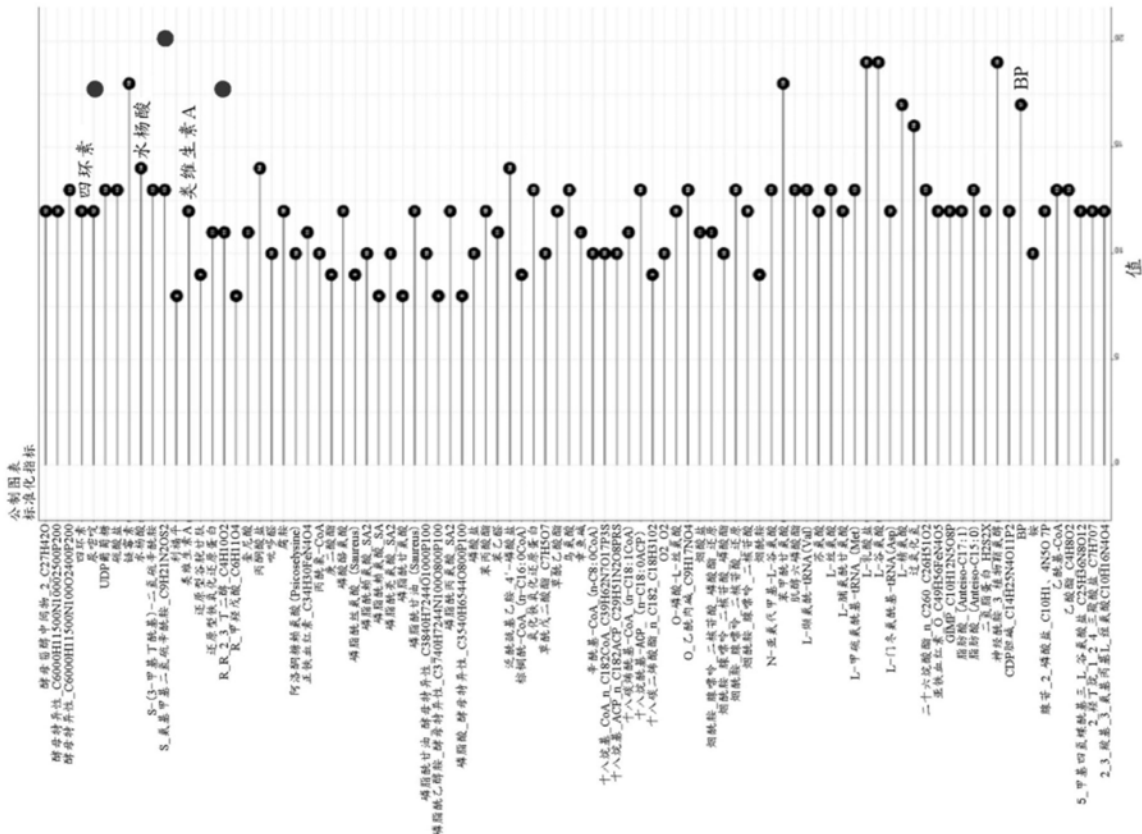


图49

痤疮干预

- 根据ProdermIQ的内部临床数据和一些综合的文献综述，编制了痤疮生物标志物的综合列表。
- 可以评估10,000种不同成分对所有这些生物标志物的影响。显示了50个子集的概要。
- 用红色圆圈标记的主要的痤疮治疗剂（过氧化苯甲酰、水杨酸、四环素和维生素A）。
- 存在许多具有更好的痤疮功效指数的新成分（绿色圆圈）

图50



介入痤疮治疗

- 过氧化苯甲酰、水杨酸、类维生素A和四环素是痤疮干预的四种常见的现有解决方案。
- 可以生成针对所有痤疮生物标记物功效的总体排序。

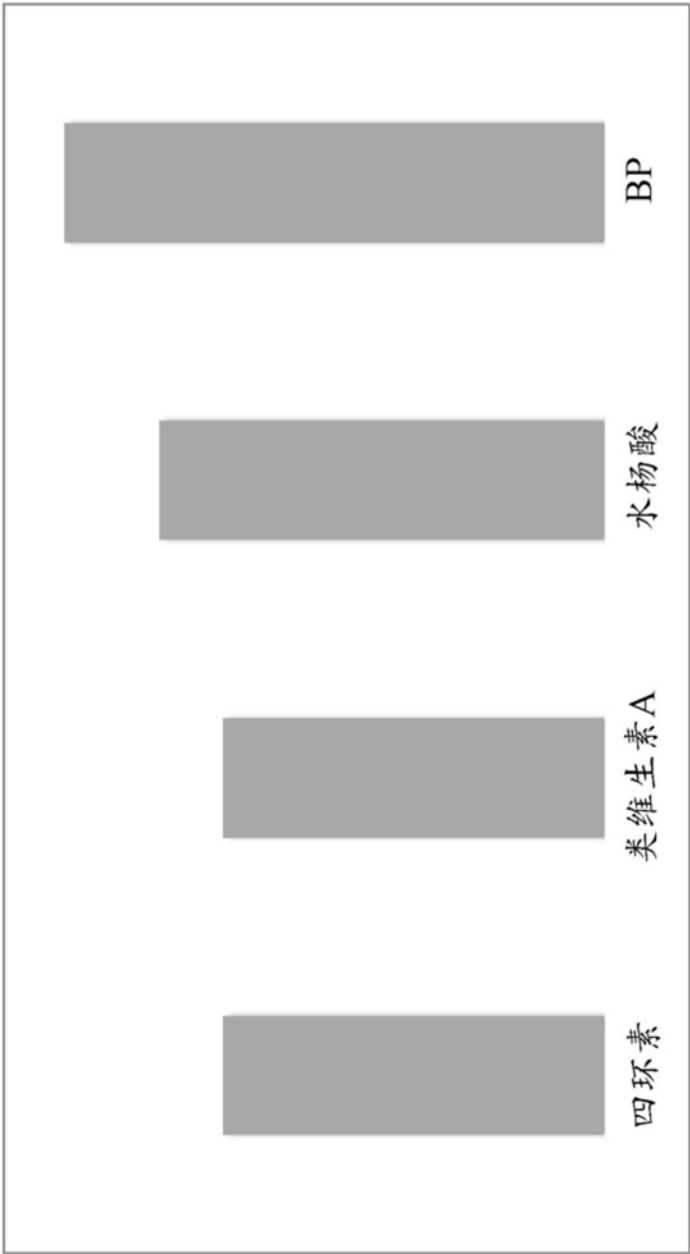


图51

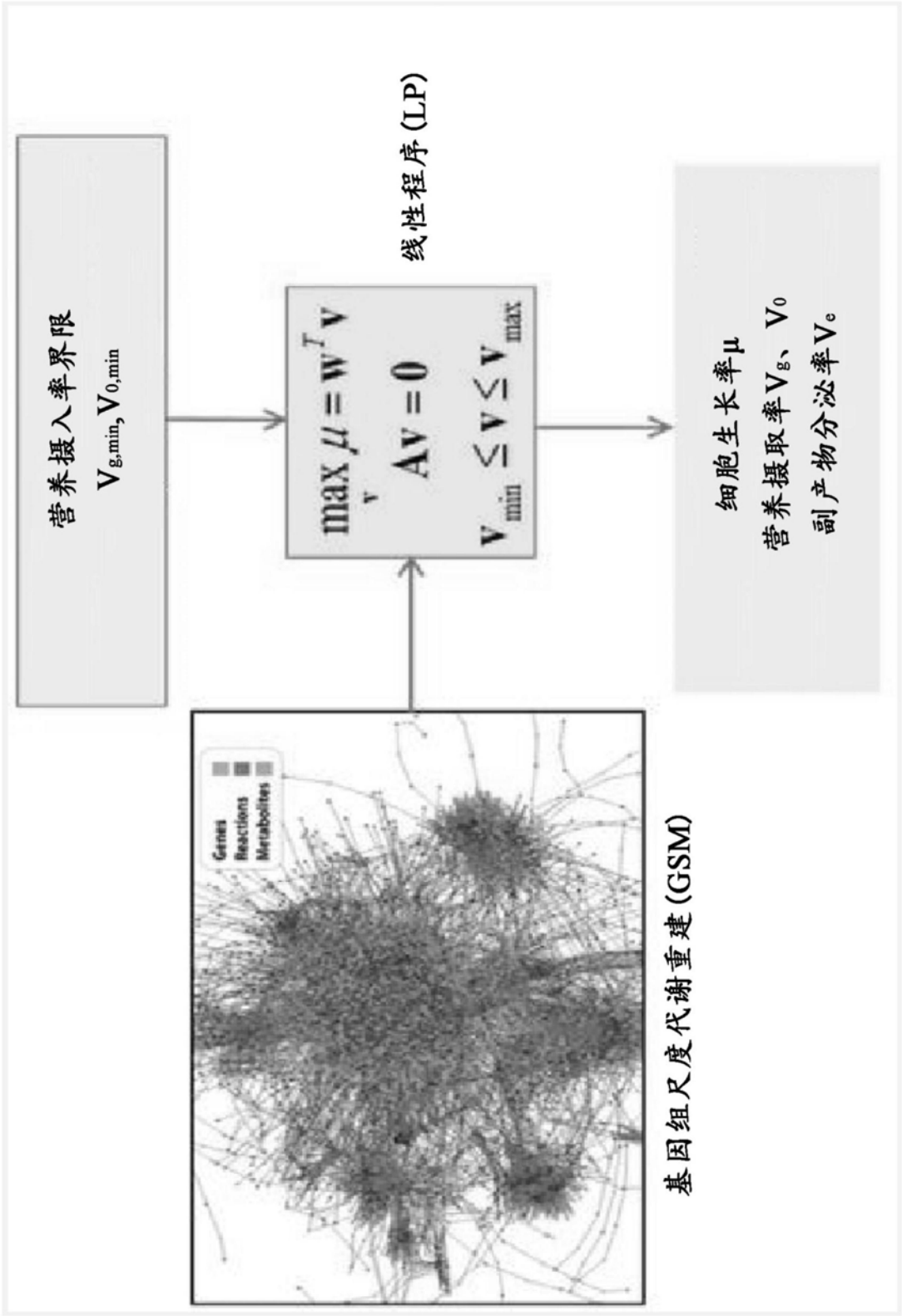


图52

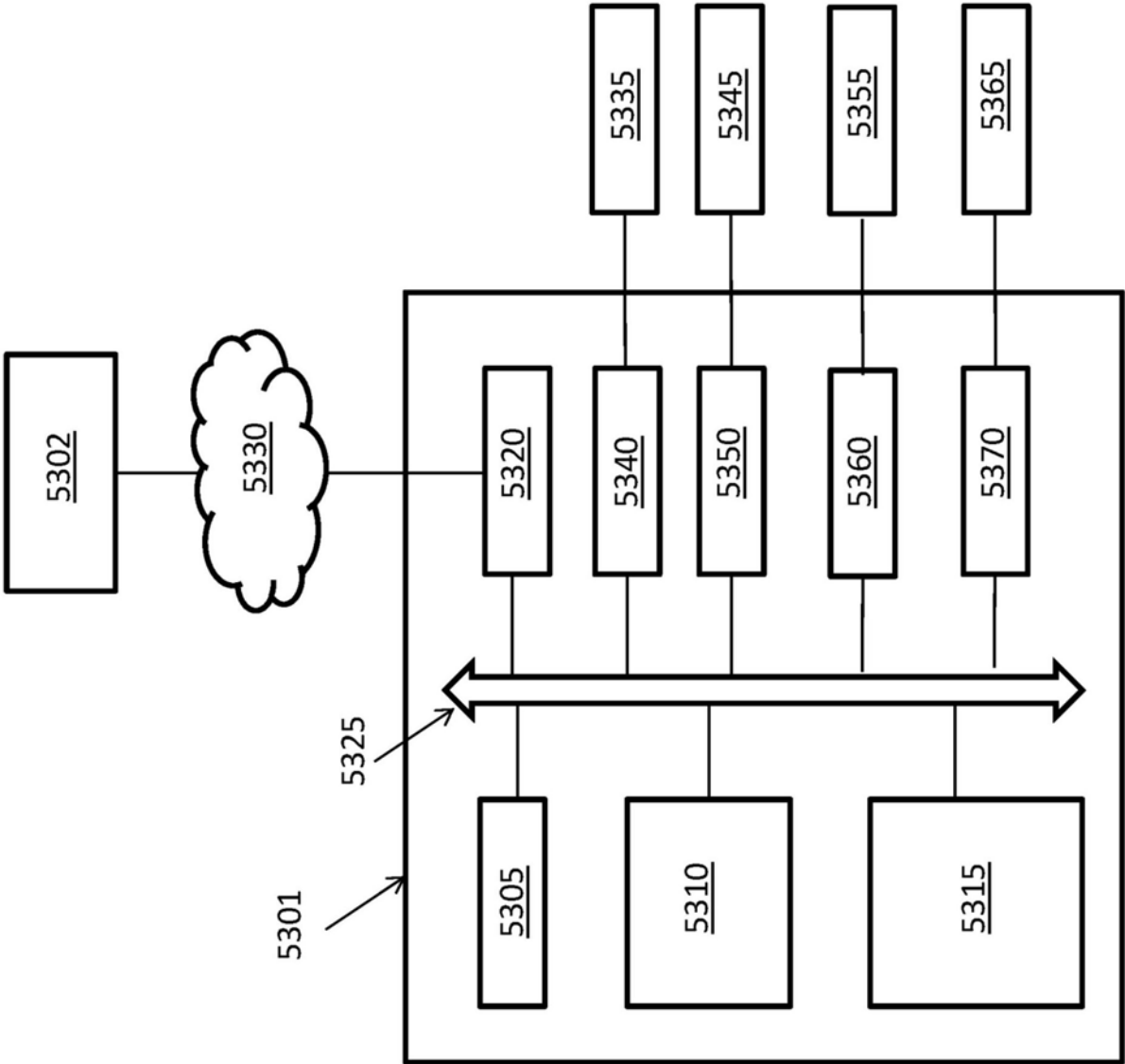


图53