



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104244941 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 24

(21) 申请号 201380021362. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 02. 25

A61K 31/202 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 17/00 (2006. 01)

61/602, 374 2012. 02. 23 US

A61P 17/10 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 10. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/053677 2013. 02. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/124479 EN 2013. 08. 29

(71) 申请人 尊贵科学有限公司

地址 爱尔兰都柏林

(72) 发明人 D·库格兰 B·唐斯

J·克利马克斯 M·曼库

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

权利要求书2页 说明书31页 附图1页

(54) 发明名称

包含 DGLA、15-OHEPA 和 / 或 15-HETrE 的药物组合物以及使用所述药物组合物减少皮脂产生的方法

(57) 摘要

本公开内容提供了包含脂肪酸或其衍生物 (例如, C1-C4 酯) 的组合物, 所述脂肪酸或其衍生物包括、例如 DGLA、15-OHEPA 和 / 或 15-HETrE, 所述脂肪酸或其衍生物单独地或与抗菌剂联合地用于抑制皮脂产生。

1. 一种用于在有此需要的受试者中减少皮脂产生的方法,所述方法包括:给所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述药物组合物包含约 0.1% 至约 20 重量%的 DGLA、15-HETrE 和 / 或 15-OHEPA。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中所述药物组合物包含约 1.65 重量%硬脂醇聚醚-2、约 1.35 重量%硬脂醇聚醚-21、约 0.5 重量%鲸蜡醇、约 0.2 重量%抗坏血酸棕榈酸酯、约 0.15 重量% α -生育酚、约 2.0 重量%中链甘油三酯(例如,Crodamol GTCC)、约 2.0 重量%肉豆蔻酸肉豆蔻酯、约 4.0 重量%棕榈酸异丙酯、约 1.0 重量%甘油、约 1.0 重量%苯氧乙醇、约 0.1 重量%抗坏血酸、约 0.8 重量%卡波姆、约 0.4 重量%黄原胶、约 0.5 重量%液体大豆卵磷脂和约 0.05 重量% Mild Care 345 香料。

4. 根据权利要求 2 所述的方法,其中所述包含 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 的药物组合物进一步包括治疗有效量的类视色素类似物。

5. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所述药物组合物包含约 0.05 重量%至约 1 重量%的类视色素类似物。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述施用步骤包括:将所述组合物局部地施用于皮肤区域。

7. 根据权利要求 6 所述的方法,其中施用所述组合物导致由所述皮肤区域产生的皮脂的量的约 10%、20%、30%、40%、50% 60%、70%、80%、90% 或更多减少。

8. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述施用步骤包括:将所述组合物局部地施用于罹患痤疮病变的皮肤区域。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其中在施用所述药物组合物之前,首先洗涤所述罹患痤疮病变的皮肤区域。

10. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述痤疮病变是炎症型和 / 或非炎症型病变。

11. 根据权利要求 10 所述的方法,其中所述组合物减少约 10%、20%、30%、40%、50% 50%、70%、80%、90% 或更多的痤疮病变。

12. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述痤疮与痤疮丙酸杆菌有关。

13. 根据权利要求 1 所述的方法,其中每天 1 次、每天 2 次或每天 3 次将所述药物组合物施用给所述受试者。

14. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述药物组合物是乳膏剂。

15. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述受试者以前表现出痤疮病变。

16. 根据权利要求 4 或权利要求 5 所述的方法,其中所述类视色素类似物是阿达帕林。

17. 根据权利要求 16 所述的方法,其中所述药物组合物包含约 0.05 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林。

18. 一种用于减少皮脂产生的产品,所述产品包含:

(i) 容器;和

(ii) 可释放地限制在所述容器内的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE。

19. 根据权利要求 18 所述的产品,其中所述药物组合物包含约 0.1% 至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE。

20. 根据权利要求 19 所述的产品,其中所述药物组合物包含约 1.65 重量%硬脂醇聚醚-2、约 1.35 重量%硬脂醇聚醚-21、约 0.5 重量%鲸蜡醇、约 0.2 重量%抗坏血酸棕榈酸酯、约 0.15 重量% α -生育酚、约 2.0 重量%中链甘油三酯(例如,Crodamol GTCC)、约 2.0 重量%肉豆蔻酸肉豆蔻酯、约 4.0 重量%棕榈酸异丙酯、约 1.0 重量%甘油、约 1.0 重量%苯氧乙醇、约 0.1 重量%抗坏血酸、约 0.8 重量%卡波姆、约 0.4 重量%黄原胶、约 0.5 重量%液体大豆卵磷脂和约 0.05 重量% Mild Care 345 香料。

21. 根据权利要求 18 所述的产品,其中所述包含 DGLA 的药物组合物进一步包括治疗有效量的类视色素类似物。

22. 根据权利要求 18 所述的产品,其中所述包含 15-OHEPA 的药物组合物进一步包括治疗有效量的类视色素类似物。

23. 根据权利要求 18 所述的产品,其中所述包含 15-HETrE 的药物组合物进一步包括治疗有效量的类视色素类似物。

24. 根据权利要求 21-23 中的任一项所述的产品,其中所述药物组合物包含约 0.05 重量%至约 1 重量%的类视色素类似物。

25. 根据权利要求 21-24 中的任一项所述的产品,其中所述类视色素类似物是阿达帕林。

26. 根据权利要求 25 所述的产品,其中所述药物组合物包含约 0.05 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林。

27. 一种用于减小在皮脂减少中使用的药剂的有效剂量的方法,所述方法包括:将治疗有效量的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 加入所述药剂中。

28. 根据权利要求 27 所述的方法,其中将约 0.1%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 加入所述药剂中。

29. 根据权利要求 27 所述的方法,其中所述药剂是异维 A 酸。

包含 DGLA、15-OHEPA 和 / 或 15-HETrE 的药物组合物以及使用所述药物组合物减少皮脂产生的方法

技术领域

[0001] 本公开内容一般地涉及包含脂肪酸或其衍生物（例如，C1-C4 酯）的组合物，所述脂肪酸或其衍生物包括、例如 DGLA、15-OHEPA 和 / 或 15-HETrE，所述脂肪酸或其衍生物单独地或与抗菌剂联合地用于抑制皮脂产生。

背景技术

[0002] 存在超过十几种痤疮亚型。大多数痤疮类型由环境暴露、化学暴露、皮肤的物理创伤或磨损、或对激素水平的敏感性造成。一种类型（寻常痤疮）和有关的痤疮形式（包括、例如坏死性痤疮）已经与痤疮丙酸杆菌（*Propionibacterium acnes*）的细菌感染相关联。目前，存在众多用于治疗痤疮的方案，包括包含过氧苯甲酰的乳膏剂的局部施用。但是，这样的乳膏剂不总是有效地减少细菌的生长和改善病症的临床表现。另外，当前的方案由于副作用而在剂量强度上受到限制。因此，需要更有效地治疗痤疮的组合物。

[0003] 不受理论的约束，据信，痤疮起因于以下 4 种因素的相互作用：(1) 由皮脂腺的雄激素刺激造成的过度皮脂产生；(2) 由角质形成细胞（表皮的基础细胞）的过度产生引起的皮脂囊的出口阻塞；(3) 通常停留在皮脂囊中的细菌痤疮丙酸杆菌的增殖增加；和 (4) 由攻击被捕获的痤疮丙酸杆菌的白血细胞造成的炎症。

[0004] 除了手掌和脚底之外，皮脂腺遍布于人体。皮脂腺大多数是在面部和头皮上，但是通常在诸如背部等区域是稀少的。皮脂腺以高达约 400 至约 900 个腺体 /cm² 的浓度存在。皮脂腺经常与毛囊一起存在，它们一起被称作毛囊皮脂腺单位。尽管大多数皮脂腺是毛囊皮脂腺单位的一部分，有些皮脂腺在没有有关毛囊的情况下存在。无论皮脂腺是否是毛囊皮脂腺单位的一部分，所有皮脂腺经由各个皮脂腺细胞的全质分泌破裂而分泌皮脂。当由皮脂腺分泌的皮脂被捕集在皮肤表面以下时，痤疮病变（例如，粉刺）经常形成。

发明内容

[0005] 本公开内容提供了包含脂肪酸试剂的组合物，所述脂肪酸试剂包括、例如 DGLA、15-OHEPA 和 / 或 15-HETrE，所述脂肪酸试剂单独地、联合地和 / 或与抗菌剂联合地用于减少皮脂产生。

[0006] 本公开内容也提供了用于在有此需要的受试者中减少皮脂产生的方法，所述方法包括：给所述受试者施用药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 或它们的组合。在某些实施方案中，所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE。

[0007] 在某些实施方案中，所述药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0008] 在某些实施方案中，所述包含 DGLA 的药物组合物进一步包括治疗有效量的过氧苯甲酰。在某些实施方案中，所述药物组合物包含约 1.25%至约 10 重量%的过氧苯甲酰。

[0009] 在某些实施方案中，所述包含 15-OHEPA 的药物组合物进一步包括治疗有效量的

过氧苯甲酰。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 1.25%至约 10 重量%的过氧苯甲酰。

[0010] 在某些实施方案中,所述包含 15-HETrE 的药物组合物进一步包括治疗有效量的类视色素类似物,诸如阿达帕林。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05%至约 1 重量%的类视色素类似物。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05%至约 0.3 重量%的阿达帕林。

[0011] 在某些实施方案中,所述施用步骤包括:将所述组合物局部地施用于罹患痤疮病变的皮肤区域。在某些实施方案中,在施用所述药物组合物之前,洗涤所述罹患痤疮病变的皮肤区域。在某些实施方案中,所述痤疮病变是炎症型和 / 或非炎症型病变。

[0012] 在某些实施方案中,施用所述组合物导致痤疮病变数目减少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。

[0013] 在某些实施方案中,所述痤疮与痤疮丙酸杆菌有关。

[0014] 在某些实施方案中,每天 1 次、每天 2 次或每天 3 次将所述药物组合物施用给所述受试者。

[0015] 在某些实施方案中,所述药物组合物是乳膏剂、洗剂、凝胶或乳剂。

[0016] 在某些实施方案中,所述受试者以前表现出痤疮病变。

[0017] 本公开内容也提供了通过在受试者中减少皮脂产生而在有此需要的受试者中治疗或预防寻常痤疮或坏死性痤疮或红斑痤疮的方法,所述方法包括:给所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的 DGLA。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1%至约 20 重量%的 DGLA。

[0018] 在某些实施方案中,所述包含 DGLA 的药物组合物进一步包括治疗有效量的过氧苯甲酰。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 1.25%至约 10 重量%的过氧苯甲酰。

[0019] 在某些实施方案中,所述施用步骤包括:将所述组合物局部地施用于罹患痤疮病变的皮肤区域。在某些实施方案中,在施用所述药物组合物之前,首先洗涤所述罹患痤疮病变的皮肤区域。

[0020] 在某些实施方案中,所述痤疮病变是炎症型和 / 或非炎症型病变。

[0021] 在某些实施方案中,所述组合物减少约 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多的痤疮病变。

[0022] 在某些实施方案中,所述痤疮与痤疮丙酸杆菌有关。

[0023] 在某些实施方案中,每天 1 次、每天 2 次或每天 3 次将所述药物组合物施用给所述受试者。

[0024] 在某些实施方案中,所述药物组合物是乳膏剂、洗剂、凝胶或乳剂。

[0025] 在某些实施方案中,所述受试者以前表现出痤疮病变。

[0026] 本公开内容也提供了用于通过减少皮脂产生而治疗痤疮的组合物,所述组合物包含治疗有效量的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE。在某些实施方案中,所述组合物包含约 0.1%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE。

[0027] 在某些实施方案中,所述包含 DGLA 的组合物进一步包括治疗有效量的过氧苯甲酰。在某些实施方案中,所述组合物包含约 1.25%至约 10 重量%的过氧苯甲酰。

[0028] 在某些实施方案中,所述包含 15-OHEPA 的药物组合物进一步包括治疗有效量的

过氧苯甲酰。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 1.25%至约 10 重量%的过氧苯甲酰。

[0029] 在某些实施方案中,所述包含 15-HETrE 的药物组合物进一步包括治疗有效量的类视色素类似物,诸如阿达帕林。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05%至约 1 重量%的类视色素类似物。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05%至约 0.3 重量%的阿达帕林。

[0030] 本公开内容也提供了改善用于治疗痤疮的抗微生物剂的效力的方法,所述方法包括:将包含 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 中的一种或多种的组合物加入所述药剂中,并同时减少皮脂产生。在某些实施方案中,所述组合物包含约 0.1%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE。

[0031] 在某些实施方案中,所述包含 DGLA 的组合物进一步包括治疗有效量的过氧苯甲酰。在某些实施方案中,所述组合物包含约 1.25%至约 10 重量%的过氧苯甲酰。

[0032] 在某些实施方案中,所述包含 15-OHEPA 的组合物进一步包括治疗有效量的过氧苯甲酰。在某些实施方案中,所述组合物包含约 1.25%至约 10 重量%的过氧苯甲酰。

[0033] 在某些实施方案中,所述包含 15-HETrE 的组合物进一步包括治疗有效量的类视色素类似物,诸如阿达帕林。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05%至约 1 重量%的类视色素类似物。在某些实施方案中,所述组合物包含约 0.05%至约 0.3 重量%的阿达帕林。

[0034] 本公开内容也提供了抑制痤疮丙酸杆菌(包括、例如,它的繁殖、生长或再生成)的方法,所述方法包括:使痤疮丙酸杆菌与包含 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 的组合物接触。在某些实施方案中,所述组合物包含约 0.1%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE。

[0035] 在某些实施方案中,所述包含 DGLA 的药物组合物进一步包括治疗有效量的过氧苯甲酰。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 1.25%至约 10 重量%的过氧苯甲酰。

[0036] 在某些实施方案中,所述包含 15-OHEPA 的药物组合物进一步包括治疗有效量的过氧苯甲酰。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 1.25%至约 10 重量%的过氧苯甲酰。

[0037] 在某些实施方案中,所述包含 15-HETrE 的药物组合物进一步包括治疗有效量的类视色素类似物,诸如阿达帕林。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05%至约 1 重量%的类视色素类似物。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05%至约 0.3 重量%的阿达帕林。

[0038] 本公开内容也提供了用于通过减少皮脂产生而治疗痤疮的产品,所述产品包括:容器;和可释放地限制在所述容器内的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE。

[0039] 在某些实施方案中,所述包含 DGLA 的药物组合物进一步包括治疗有效量的过氧苯甲酰。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 1.25%至约 10 重量%的过氧苯甲酰。

[0040] 在某些实施方案中,所述包含 15-OHEPA 的药物组合物进一步包括治疗有效量的过氧苯甲酰。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 1.25%至约 10 重量%的过氧苯甲

酰。

[0041] 在某些实施方案中,所述包含 15-HETrE 的药物组合物进一步包括治疗有效量的类视色素类似物,诸如阿达帕林。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05%至约 1 重量%的类视色素类似物。在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05%至约 0.3 重量%的阿达帕林。

[0042] 在某些实施方案中,所述方法可以进一步包括给所述受试者施用类固醇。在某些实施方案中,所述类固醇是皮质类固醇,诸如氢化可的松、泼尼卡酯、氟替卡松及其衍生物、或莫米松及其衍生物。

[0043] 在某些实施方案中,给所述受试者伴随地施用治疗有效量的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 和类固醇。

[0044] 在某些实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE。

[0045] 在某些实施方案中,本文描述的药物组合物包含以下的一种或多种:硬脂醇聚醚-2、硬脂醇聚醚-21、鲸蜡醇、抗坏血酸棕榈酸酯、近似 α -生育酚、中链甘油三酯(例如, Crodamol GTCC)、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、棕榈酸异丙酯、甘油、苯氧乙醇、抗坏血酸、卡波姆、黄原胶、液体大豆卵磷脂和/或 Mild Care 345 香料。

[0046] 在某些实施方案中,在施用所述药物组合物之前,首先洗涤罹患特应性皮炎的皮肤区域。

[0047] 在某些实施方案中,每天 1 次、每天 2 次或每天 3 次将所述药物组合物施用给所述受试者。

[0048] 在某些实施方案中,所述药物组合物是乳膏剂。

[0049] 本公开内容也提供了改善用于治疗特应性皮炎的药剂的效力的方法,所述方法包括:将治疗有效量的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 加入所述药剂中。

[0050] 在某些实施方案中,将约 0.1%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 加入所述药剂中。

[0051] 本公开内容也提供了减小用于治疗特应性皮炎的药剂的有效剂量的方法,所述方法包括:将治疗有效量的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 加入所述药剂中。

[0052] 在某些实施方案中,将约 0.1%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 加入所述药剂中。

[0053] 下面更详细地描述了本发明的这些和其它实施方案。

附图说明

[0054] 图 1 显示了随着 DGLA、15-HETrE 和异维 A 酸的浓度而变化的体外原代皮脂腺细胞生存力。

具体实施方式

[0055] 本公开内容提供了包含脂肪酸试剂的组合物(例如,药物组合物)和制剂,所述脂肪酸试剂包括、例如, DGLA、15-OHEPA 和/或 15-HETrE。已经发现这样的试剂减少(包括抑制)皮脂腺对皮脂的产生。鉴于它们的减少、抑制和/或阻止皮脂产生的能力,本文中公

开的组合物和制剂可以用于治疗与皮脂的产生和 / 或过度产生有关的疾病和 / 或障碍（例如，痤疮）。

[0056] 本公开内容提供了包含脂肪酸的组合物，所述脂肪酸包括、例如，游离酸或衍生物形式的 DGLA、15-OHEPA 和 / 或 15-HETrE，所述脂肪酸单独使用或与抗菌剂联合使用，所述抗菌剂包括、例如，烟酰胺、过氧苯甲酰、阿达帕林或甲硝唑。在某些实施方案中，所述组合物包含约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 或其衍生物。预见到的组合包括、但不限于，DGLA 和过氧苯甲酰、15-OHEPA 和过氧苯甲酰、15-HETrE 过氧苯甲酰和 15-HETrE 和阿达帕林。在某些实施方案中，包含 DGLA 的组合物包括治疗有效量（例如，约 1.25%至约 10 重量%）的过氧苯甲酰。在某些实施方案中，包含 15-OHEPA 的组合物包括治疗有效量（例如，约 0.05%至约 0.3 重量%）的阿达帕林。在某些实施方案中，包含 15-HETrE 的组合物包括治疗有效量（例如，约 0.05%至约 0.3 重量%）的阿达帕林。

[0057] 尽管本公开内容能够以不同的形式具体化，下面描述了几个实施方案，并且理解，本公开内容应当视作公开内容的例证，且无意将本公开内容限于例证的具体实施方案。仅仅为了方便而提供标题，并且标题不应当解释为以任何方式限制公开内容。在任何标题下阐述的实施方案可与在任何其它标题下阐述的实施方案组合。

[0058] 除非另外明确指出，否则在本申请中指定的不同定量值内的数值的应用，象在所述范围内的最小值和最大值前面都加有词语“约”一样，作为近似值描述。并且，范围的公开意图作为连续范围，包括在列举的最小值和最大值之间的每个值以及可以由这样的值形成的任意范围。本文中公开了通过将公开的数字值分成任意其它公开的数字值而可以形成的任意和所有比率（和任意这样的比率的范围）。因此，技术人员会明白，许多这样的比率、范围和比率的范围可以从本文呈现的数值明确地导出，且在所有情况下，这样的比率、范围和比率的范围代表本公开内容的不同实施方案。

[0059] 二高- γ -亚麻酸也被称作顺式-8, 11, 14-二十碳三烯酸或 C 20:3 ω 6 (“DGLA")，是 γ -亚麻酸的延伸产物，也被称作 gamoleic acid 或 C 18:3 ω 6 ("GLA")。GLA 是得自多种植物的天然油的组分，所述植物是例如蓝蓟属、黑醋栗、琉璃苣、月见草、假鹤虱属、毛束草属和地仙桃属，仅举几个例子。本文中使用的术语“DGLA”表示 DGLA 游离酸（例如，顺式-8, 11, 14-二十碳三烯酸）和 / 或其药学上可接受的酯、衍生物、缀合物或盐，或前述任意物质的混合物。在某些实施方案中，DGLA 是呈 C1-4 烷基酯的形式，诸如甲酯或乙酯形式。

[0060] -羟基-二十碳-5, 8, 11, 13, 17-五烯酸（“15-OHEPA”）是 EPA 的衍生物。本文中使用的术语“15-OHEPA”表示处于它的游离酸形式的 15-OHEPA（例如，15-羟基-二十碳-5, 8, 11, 13, 17-五烯酸）和 / 或其药学上可接受的酯、衍生物、缀合物或盐，或前述任意物质的混合物。在某些实施方案中，所述 15-OHEPA 是呈 C1-4 烷基酯的形式，诸如甲酯或乙酯形式。

[0061] 15-羟基-二十碳-8(Z), 11(Z), 13(E)-三烯酸（“15-HETrE”）是 DGLA 的衍生物。本文中使用的术语“15-HETrE”表示处于它的游离酸形式的 15-HETrE（例如，15-羟基-二十碳-8(Z), 11(Z), 13(E)-三烯酸）和 / 或其药学上可接受的酯、衍生物、缀合物或盐，或前述任意物质的混合物。

[0062] 本文中使用的术语“DGLA 衍生物”和“DGLA 的衍生物”表示从 DGLA 的化学转化形成的化合物，包括、但不限于，15-HETrE 和其酯、衍生物、缀合物或盐，或前述任意物质的混

合物。本领域技术人员会容易地从化学结构和其它性能认识到给定的化合物是否是 DGLA 衍生物。

[0063] 在一个实施方案中,在用于本文中公开的方法或组合物中之前,将 DGLA、15-OHEPA 和 / 或 15-HETrE 除臭。在一个实施方案中,将粗制的 DGLA、15-OHEPA 和 / 或 15-HETrE 与二氧化硅和木炭混合。在一个实施方案中,所述二氧化硅和木炭是呈约 1:1 至约 50:1 的比率,例如约 1:1、约 2:1、约 3:1、约 4:1、约 5:1、约 6:1、约 7:1、约 8:1、约 9:1、约 10:1、约 12:1、约 14:1、约 15:1、约 16:1、约 18:1、约 20:1、约 25:1、约 30:1、约 35:1、约 40:1、约 45:1 或约 50:1。在一个实施方案中,所述 DGLA (或 15-OHEPA 或 15-HETrE) 与二氧化硅 / 木炭的比率是约 1:1 至约 50:1,例如约 1:1、约 2:1、约 3:1、约 4:1、约 5:1、约 6:1、约 7:1、约 8:1、约 9:1、约 10:1、约 12:1、约 14:1、约 15:1、约 16:1、约 18:1、约 20:1、约 25:1、约 30:1、约 35:1、约 40:1、约 45:1 或约 50:1。在一个实施方案中,粗制的 DGLA、15-OHEPA 和 / 或 15-HETrE 已经通过在硅藻土 (CELITE) 过滤器上过滤来除臭。在另一个实施方案中,将卵磷脂用在脂肪酸的除臭中。

[0064] 在不同的实施方案中,本发明提供了药物组合物,例如可局部地递送的组合物,其包含 DGLA、15-OHEPA、15-HETrE 或其混合物中的一种或多种。

[0065] 在一个实施方案中,本公开内容提供了药物组合物,其包含例如一定量 (例如,治疗有效量) 的 DGLA、15-OHEPA、15-HETrE 或它们的组合。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA、15-HETrE、或它们的组合,例如约 0.1 重量%、约 0.2 重量%、约 0.3 重量%、约 0.4 重量%、约 0.5 重量%、约 0.6 重量%、约 0.7 重量%、约 0.8 重量%、约 0.9 重量%、约 1 重量%、约 1.1 重量%、约 1.2 重量%、约 1.3 重量%、约 1.4 重量%、约 1.5 重量%、约 1.6 重量%、约 1.7 重量%、约 1.8 重量%、约 1.9 重量%、约 2 重量%、约 2.1 重量%、约 2.2 重量%、约 2.3 重量%、约 2.4 重量%、约 2.5 重量%、约 2.6 重量%、约 2.7 重量%、约 2.8 重量%、约 2.9 重量%、约 3 重量%、约 3.1 重量%、约 3.2 重量%、约 3.3 重量%、约 3.4 重量%、约 3.5 重量%、约 3.6 重量%、约 3.7 重量%、约 3.8 重量%、约 3.9 重量%、约 4 重量%、约 4.1 重量%、约 4.2 重量%、约 4.3 重量%、约 4.4 重量%、约 4.5 重量%、约 4.6 重量%、约 4.7 重量%、约 4.8 重量%、约 4.9 重量%、约 5 重量%、约 5.1 重量%、约 5.2 重量%、约 5.3 重量%、约 5.4 重量%、约 5.5 重量%、约 5.6 重量%、约 5.7 重量%、约 5.8 重量%、约 5.9 重量%、约 6 重量%、约 6.1 重量%、约 6.2 重量%、约 6.3 重量%、约 6.4 重量%、约 6.5 重量%、约 6.6 重量%、约 6.7 重量%、约 6.8 重量%、约 6.9 重量%、约 7 重量%、约 7.1 重量%、约 7.2 重量%、约 7.3 重量%、约 7.4 重量%、约 7.5 重量%、约 7.6 重量%、约 7.7 重量%、约 7.8 重量%、约 7.9 重量%、约 8 重量%、约 8.1 重量%、约 8.2 重量%、约 8.3 重量%、约 8.4 重量%、约 8.5 重量%、约 8.6 重量%、约 8.7 重量%、约 8.8 重量%、约 8.9 重量%、约 9 重量%、约 9.1 重量%、约 9.2 重量%、约 9.3 重量%、约 9.4 重量%、约 9.5 重量%、约 9.6 重量%、约 9.7 重量%、约 9.8 重量%、约 9.9 重量%、约 10 重量%、约 10.1 重量%、约 10.2 重量%、约 10.3 重量%、约 10.4 重量%、约 10.5 重量%、约 10.6 重量%、约 10.7 重量%、约 10.8 重量%、约 10.9 重量%、约 11 重量%、约 11.1 重量%、约 11.2 重量%、约 11.3 重量%、约 11.4 重量%、约 11.5 重量%、约 11.6 重量%、约 11.7 重量%、约 11.8 重量%、约 11.9 重量%、约 12 重量%、约 12.1 重量%、约 12.2 重量%、约 12.3 重量%、约 12.4 重量%、约 12.5 重量%、

约 12.6 重量%、约 12.7 重量%、约 12.8 重量%、约 12.9 重量%、约 13 重量%、约 13.1 重量%、约 13.2 重量%、约 13.3 重量%、约 13.4 重量%、约 13.5 重量%、约 13.6 重量%、约 13.7 重量%、约 13.8 重量%、约 13.9 重量%、约 14 重量%、约 14.1 重量%、约 14.2 重量%、约 14.3 重量%、约 14.4 重量%、约 14.5 重量%、约 14.6 重量%、约 14.7 重量%、约 14.8 重量%、约 14.9 重量%、约 15 重量%、约 15.1 重量%、约 15.2 重量%、约 15.3 重量%、约 15.4 重量%、约 15.5 重量%、约 15.6 重量%、约 15.7 重量%、约 15.8 重量%、约 15.9 重量%、约 16 重量%、约 16.1 重量%、约 16.2 重量%、约 16.3 重量%、约 16.4 重量%、约 16.5 重量%、约 16.6 重量%、约 16.7 重量%、约 16.8 重量%、约 16.9 重量%、约 17 重量%、约 17.1 重量%、约 17.2 重量%、约 17.3 重量%、约 17.4 重量%、约 17.5 重量%、约 17.6 重量%、约 17.7 重量%、约 17.8 重量%、约 17.9 重量%、约 18 重量%、约 18.1 重量%、约 18.2 重量%、约 18.3 重量%、约 18.4 重量%、约 18.5 重量%、约 18.6 重量%、约 18.7 重量%、约 18.8 重量%、约 18.9 重量%、约 19 重量%、约 19.1 重量%、约 19.2 重量%、约 19.3 重量%、约 19.4 重量%、约 19.5 重量%、约 19.6 重量%、约 19.7 重量%、约 19.8 重量%、约 19.9 重量%或约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA、15-HETrE 或它们的组合。

[0066] 在一个实施方案中,所述药物组合物还包含其它活性剂。在一个实施方案中,所述药物组合物包含的其它活性剂的量小于普遍公认的该试剂的治疗有效量。在一个实施方案中,所述药物组合物包含的其它活性剂的量等于或大于普遍公认的该试剂的治疗有效量。在一个实施方案中,所述其它活性剂以前未曾被认为可有效地减少(包括抑制)皮脂产生。在另一个实施方案中,所述其它活性剂被批准用于治疗或预防痤疮和/或减少(包括抑制)皮脂产生。

[0067] 在一个实施方案中,所述其它活性剂是类视色素类似物。本文中使用的术语“类视色素类似物”表示在结构上与视黄醇(维生素 A)类似的化合物类别,且优选这样的化合物:其能够结合一种或多种类视色素受体、与视黄醇竞争类视色素受体结合位点、与核受体相互作用、影响基因转录、和/或抑制视黄醇与一个或多个类视色素受体结合位点的结合。例如和但不限于,类视色素类似物包括第一代维 A 酸类,诸如视黄醛,维 A 酸,视黄酸,蕾婷 A,异维 A 酸和阿利维 A 酸;第二代维 A 酸类,诸如阿维 A 酯和阿维 A;和第三代维 A 酸类,诸如他扎罗汀、贝沙罗汀和阿达帕林。在一个实施方案中,所述药物组合物包含的类视色素类似物的量小于普遍公认的治疗有效量。在一个实施方案中,所述药物组合物包含的类视色素类似物的量等于或大于普遍公认的治疗有效量。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05 重量%至约 1 重量%的类视色素类似物,例如约 0.05 重量%、约 0.06 重量%、约 0.07 重量%、约 0.08 重量%、约 0.09 重量%、约 0.1 重量%、约 0.11 重量%、约 0.12 重量%、约 0.13 重量%、约 0.14 重量%、约 0.15 重量%、约 0.16 重量%、约 0.17 重量%、约 0.18 重量%、约 0.19 重量%、约 0.2 重量%、约 0.21 重量%、约 0.22 重量%、约 0.23 重量%、约 0.24 重量%、约 0.25 重量%、约 0.26 重量%、约 0.27 重量%、约 0.28 重量%、约 0.29 重量%、约 0.3 重量%、约 0.31 重量%、约 0.32 重量%、约 0.33 重量%、约 0.34 重量%、约 0.35 重量%、约 0.36 重量%、约 0.37 重量%、约 0.38 重量%、约 0.39 重量%、约 0.4 重量%、约 0.41 重量%、约 0.42 重量%、约 0.43 重量%、约 0.44 重量%、约 0.45 重量%、约 0.46 重量%、约 0.47 重量%、约 0.48 重量%、约 0.49 重量%、约 0.5 重量%、约 0.51 重量%、约 0.52 重量%、约 0.53 重量%、约 0.54 重量%、约 0.55 重量%、约 0.56

重量%、约 0.57 重量%、约 0.58 重量%、约 0.59 重量%、约 0.6 重量%、约 0.61 重量%、约 0.62 重量%、约 0.63 重量%、约 0.64 重量%、约 0.65 重量%、约 0.66 重量%、约 0.67 重量%、约 0.68 重量%、约 0.69 重量%、约 0.7 重量%、约 0.71 重量%、约 0.72 重量%、约 0.73 重量%、约 0.74 重量%、约 0.75 重量%、约 0.76 重量%、重量%、约 0.88 重量%、约 0.89 重量%、约 0.9 重量%、约 0.91 重量%、约 0.92 重量%、约 0.93 重量%、约 0.94 重量%、约 0.95 重量%、约 0.96 重量%、约 0.97 重量%、约 0.98 重量%、约 0.99 重量%或约 1 重量%的类视色素类似物。

[0068] 在一个实施方案中,所述其它活性剂是阿达帕林(6-[3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基]-2-萘甲酸)。在一个实施方案中,所述药物组合物包含的阿达帕林的量小于普遍公认的治疗有效量。在一个实施方案中,所述药物组合物包含的阿达帕林的量等于或大于普遍公认的治疗有效量。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林,例如约 0.05 重量%、约 0.06 重量%、约 0.07 重量%、约 0.08%约 0.09 重量%、约 0.1 重量%、约 0.11 重量%、约 0.12 重量%、约 0.13 重量%、约 0.14 重量%、约 0.15 重量%、约 0.16 重量%、约 0.17 重量%、约 0.18 重量%、约 0.19 重量%、约 0.2 重量%、约 0.21 重量%、约 0.22 重量%、约 0.23 重量%、约 0.24 重量%、约 0.25 重量%、约 0.26 重量%、约 0.27 重量%、约 0.28 重量%、约 0.29 重量%或约 0.3 重量%的阿达帕林。

[0069] 在一个实施方案中,本公开内容提供了药物组合物,其包含例如一定量(例如,治疗有效量)的过氧苯甲酰。在一个实施方案中,所述药物组合物包含的过氧苯甲酰的量小于普遍公认的治疗有效量。在一个实施方案中,所述药物组合物包含的过氧苯甲酰的量等于或大于普遍公认的治疗有效量。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 2.5 重量%至约 10 重量%的过氧苯甲酰,例如约 1.25 重量%、约 1.3 重量%、约 1.4 重量%、约 1.5 重量%、约 1.6 重量%、约 1.7 重量%、约 1.7 重量%、约 1.9 重量%、约 2.0 重量%、约 2.1 重量%、约 2.2 重量%、约 2.3 重量%、约 2.4 重量%、约 2.5 重量%、约 2.6 重量%、约 2.7 重量%、约 2.8 重量%、约 2.9 重量%、约 3 重量%、约 3.1 重量%、约 3.2 重量%、约 3.3 重量%、约 3.4 重量%、约 3.5 重量%、约 3.6 重量%、约 3.7 重量%、约 3.8 重量%、约 3.9 重量%、约 4 重量%、约 4.1 重量%、约 4.2 重量%、约 4.3 重量%、约 4.4 重量%、约 4.5 重量%、约 4.6 重量%、约 4.7 重量%、约 4.8 重量%、约 4.9 重量%、约 5 重量%、约 5.1 重量%、约 5.2 重量%、约 6.4 重量%、约 6.5 重量%、约 6.6 重量%、约 6.7 重量%、约 6.8 重量%、约 6.9 重量%、约 7 重量%、约 7.1 重量%、约 7.2 重量%、约 7.3 重量%、约 7.4 重量%、约 7.5 重量%、约 7.6 重量%、约 7.7 重量%、约 7.8 重量%、约 7.9 重量%、约 8 重量%、约 8.1 重量%、约 8.2 重量%、约 8.3 重量%、约 8.4 重量%、约 8.5 重量%、约 8.6 重量%、约 8.7 重量%、约 8.8 重量%、约 8.9 重量%、约 9 重量%、约 9.1 重量%、约 9.2 重量%、约 9.3 重量%、约 9.4 重量%、约 9.5 重量%、约 9.6 重量%、约 9.7 重量%、约 9.8 重量%、约 9.9 重量%或约 10 重量%的过氧苯甲酰。

[0070] 本领域技术人员已知的任何药学上可接受的赋形剂可以用在根据本公开内容的药物组合物中。为用在治疗用和化妆用组合物中选择的任何赋形剂就所述治疗组合物将使用的形式(例如,乳膏剂、凝胶、乳状物、油、洗剂等)而言应当是药学上和/或化妆上可接受的和适当的。优选地,当以足以提供期望的稠度和施用容易性的量使用时,所述赋形剂对皮肤具有亲和力,被良好耐受,且是稳定的。仅仅作为示例,根据本公开内容的药物组合物

可以包含以下的一种或多种：表面活性剂、防腐剂、矫味剂、共溶剂、粘度助剂、混悬助剂和亲脂相。

[0071] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含约 0.5 重量%至约 5 重量%的表面活性剂，诸如乙氧基化的天然脂肪醇（例如，硬脂醇聚醚-2），例如，约 0.5 重量%、约 0.55 重量%、约 0.6 重量%、约 0.65 重量%、约 0.7 重量%、约 0.75 重量%、约 0.8 重量%、约 0.85 重量%、约 0.9 重量%、约 0.95 重量%、约 1 重量%、约 1.05 重量%、约 1.1 重量%、约 1.15 重量%、约 1.2 重量%、约 1.25 重量%、约 1.3 重量%、约 1.35 重量%、约 1.4 重量%、约 1.45 重量%、约 1.5 重量%、约 1.55 重量%、约 1.6 重量%、约 1.65 重量%、约 1.7 重量%、约 1.75 重量%、约 1.8 重量%、约 1.85 重量%、约 1.9 重量%、约 1.95 重量%、约 2 重量%、约 2.05 重量%、约 2.1 重量%、约 2.15 重量%、约 2.2 重量%、约 2.25 重量%、约 2.3 重量%、约 2.35 重量%、约 2.4 重量%、约 2.45 重量%、约 2.5 重量%、约 2.55 重量%、约 2.6 重量%、约 2.65 重量%、约 2.7 重量%、约 2.75 重量%、约 2.8 重量%、约 2.85 重量%、约 2.9 重量%、约 2.95 重量%、约 3 重量%、约 3.05 重量%、约 3.1 重量%、约 3.15 重量%、约 3.2 重量%、约 3.25 重量%、约 3.3 重量%、约 3.35 重量%、约 3.4 重量%、约 3.45 重量%、约 3.5 重量%、约 3.55 重量%、约 3.6 重量%、约 3.9 重量%、约 3.95 重量%、约 4 重量%、约 4.05 重量%、约 4.1 重量%、约 4.15 重量%、约 4.2 重量%、约 4.25 重量%、约 4.3 重量%、约 4.35 重量%、约 4.4 重量%、约 4.45 重量%、约 4.5 重量%、约 4.55 重量%、约 4.6 重量%、约 4.65 重量%、约 4.7 重量%、约 4.75 重量%、约 4.8 重量%、约 4.85 重量%、约 4.9 重量%、约 4.95 重量%、约 5 重量%的表面活性剂。在一个实施方案中，所述表面活性剂是硬脂醇聚醚-2（例如，BRIJ S2, Croda International plc）。

[0072] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含约 0.5 重量%至约 5 重量%的乳化剂，诸如聚氧乙烯脂肪醚（例如，硬脂醇聚醚-21），例如，约 0.5 重量%、约 0.55 重量%、约 0.6 重量%、约 0.65 重量%、约 0.7 重量%、约 0.75 重量%、约 0.8 重量%、约 0.85 重量%、约 0.9 重量%、约 0.95 重量%、约 1 重量%、约 1.05 重量%、约 1.1 重量%、约 1.15 重量%、约 1.2 重量%、约 1.25 重量%、约 1.3 重量%、约 1.35 重量%、约 1.4 重量%、约 1.45 重量%、约 1.5 重量%、约 1.55 重量%、约 1.6 重量%、约 1.65 重量%、约 1.7 重量%、约 1.75 重量%、约 1.8 重量%、约 1.85 重量%、约 1.9 重量%、约 1.95 重量%、约 2 重量%、约 2.05 重量%、约 2.1 重量%、约 2.15 重量%、约 2.2 重量%、约 2.25 重量%、约 2.3 重量%、约 2.35 重量%、约 2.4 重量%、约 2.45 重量%、约 2.5 重量%、约 2.55 重量%、约 2.6 重量%、约 2.65 重量%、约 2.7 重量%、约 2.75 重量%、约 2.8 重量%、约 2.85 重量%、约 2.9 重量%、约 2.95 重量%、约 3 重量%、约 3.05 重量%、约 3.1 重量%、约 3.15 重量%、约 3.2 重量%、约 3.25 重量%、约 3.3 重量%、约 3.35 重量%、约 3.4 重量%、约 3.45 重量%、约 3.5 重量%、约 3.55 重量%、约 3.6 重量%、约 3.65 重量%、约 3.7 重量%、约 3.75 重量%、约 3.8 重量%、约 3.85 重量%、约 3.9 重量%、约 3.95 重量%、约 4 重量%、约 4.05 重量%、约 4.1 重量%、约 4.15 重量%、约 4.2 重量%、约 4.25 重量%、约 4.3 重量%、约 4.35 重量%、约 4.4 重量%、约 4.45 重量%、约 4.5 重量%、约 4.55 重量%、约 4.6 重量%、约 4.65 重量%、约 4.7 重量%、约 4.75 重量%、约 4.8 重量%、约 4.85 重量%、约 4.9 重量%、约 4.95 重量%、约 5 重量%的乳化剂。在一个实施方案中，所述乳化剂是硬脂醇聚醚-21（例如，BRIJ S721, Croda International plc）。

[0073] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含稳定剂,诸如鲸蜡醇或饱和的鲸蜡醇(例如,鲸蜡醇)。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约0.1重量%至约5重量%的稳定剂,例如约0.1重量%、约0.11重量%、约0.12重量%、约0.13重量%、约0.14重量%、约0.15重量%、约0.16重量%、约0.17重量%、约0.18重量%、约0.19重量%、约0.2重量%、约0.21重量%、约0.22重量%、约0.23重量%、约0.24重量%、约0.25重量%、约0.26重量%、约0.27重量%、约0.28重量%、约0.29重量%、约0.3重量%、约0.31重量%、约0.32重量%、约0.33重量%、约0.34重量%、约0.35重量%、约0.36重量%、约0.37重量%、约0.38重量%、约0.39重量%、约0.4重量%、约0.41重量%、约0.42重量%、约0.43重量%、约0.44重量%、约0.45重量%、约0.46重量%、约0.47重量%、约0.48重量%、约0.49重量%、约0.5重量%、约0.51重量%、约0.52重量%、约0.53重量%、约0.54重量%、约0.55重量%、约0.56重量%、约0.57重量%、约0.58重量%、约0.59重量%、约0.6重量%、约0.61重量%、约0.62重量%、约0.63重量%、约0.64重量%、约0.65重量%、约0.66重量%、约0.67重量%、约0.68重量%、约0.69重量%、约0.7重量%、约0.71重量%、约0.72重量%、约0.73重量%、约0.74重量%、约0.75重量%、约0.76重量%、约0.77重量%、约0.78重量%、约0.79重量%、约0.8重量%、约0.81重量%、约0.82重量%、约0.83重量%、约0.84重量%、约0.85重量%、约0.86重量%、约0.87重量%、约0.88重量%、约0.89重量%、约0.9重量%、约0.91重量%、约0.92重量%、约0.93重量%、约0.94重量%、约0.95重量%、约0.96重量%、约0.97重量%、约0.98重量%、约0.99重量%、约1重量%、约1.01重量%、约1.02重量%、约1.03重量%、约1.04重量%、约1.05重量%、约1.06重量%、约1.07重量%、约1.08重量%、约1.09重量%、约1.1重量%、约1.11重量%、约1.12重量%、约1.13重量%、约1.14重量%、约1.15重量%、约1.16重量%、约1.17重量%、约1.18重量%、约1.19重量%、约1.2重量%、约1.21重量%、约1.22重量%、约1.23重量%、约1.24重量%、约1.25重量%、约1.26重量%、约1.27重量%、约1.28重量%、约1.29重量%、约1.3重量%、约1.31重量%、约1.32重量%、约1.33重量%、约1.34重量%、约1.35重量%、约1.36重量%、约1.37重量%、约1.38重量%、约1.39重量%、约1.4重量%、约1.41重量%、约1.42重量%、约1.43重量%、约1.44重量%、约1.45重量%、约1.46重量%、约1.47重量%、约1.48重量%、约1.49重量%、约1.5重量%、约1.51重量%、约1.52重量%、约1.53重量%、约1.54重量%、约1.55重量%、约1.56重量%、约1.57重量%、约1.58重量%、约1.59重量%、约1.6重量%、约1.61重量%、约1.62重量%、约1.63重量%、约1.64重量%、约1.65重量%、约1.66重量%、约1.67重量%、约1.68重量%、约1.69重量%、约1.7重量%、约1.71重量%、约1.72重量%、约1.73重量%、约1.74重量%、约1.75重量%、约1.76重量%、约1.77重量%、约1.78重量%、约1.79重量%、约1.8重量%、约1.81重量%、约1.82重量%、约1.83重量%、约1.84重量%、约1.85重量%、约1.86重量%、约1.87重量%、约1.88重量%、约1.89重量%、约1.9重量%、约1.91重量%、约1.92重量%、约1.93重量%、约1.94重量%、约1.95重量%、约1.96重量%、约1.97重量%、约1.98重量%、约1.99重量%、约2重量%、约2.1重量%、约2.2重量%、约2.3重量%、约2.4重量%、约2.5重量%、约2.6重量%、约2.7重量%、约2.8重量%、约2.9重量%、约3重量%、约3.1重量%、约3.2重量%、约3.3重量%、约3.4重量%、约3.5重量%、约3.6重量%、约3.7重量%、约3.8重量%、约3.9重量%、约4重

量%、约 4.1 重量%、约 4.2 重量%、约 4.3 重量%、约 4.4 重量%、约 4.5 重量%、约 4.6 重量%、约 4.7 重量%、约 4.8 重量%、约 4.9 重量%或约 5 重量%的稳定剂。在一个实施方案中,所述稳定剂是鲸蜡醇(例如,Crodacol C95EP,Croda International plc)。

[0074] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含一种或多种抗氧化剂,诸如抗坏血酸、棕榈酸、抗坏血酸棕榈酸酯、 α -生育酚、艾地苯醌、泛醌、阿魏酸、辅酶 Q10、番茄红素、绿茶、儿茶素、表没食子儿茶素 3-没食子酸酯(EGCG)、绿茶多酚(GTP)、水飞蓟素、咖啡豆、白藜芦醇、葡萄籽、石榴提取物、染料木素、碧萝芷、烟酰胺等。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.01 重量%至约 2 重量%的抗氧化剂,例如约 0.01 重量%、约 0.02 重量%、约 0.03 重量%、约 0.04 重量%、约 0.05 重量%、约 0.06 重量%、约 0.07 重量%、约 0.08 重量%、约 0.09 重量%、约 0.1 重量%、约 0.11 重量%、约 0.12 重量%、约 0.13 重量%、约 0.14 重量%、约 0.15 重量%、约 0.16 重量%、约 0.17 重量%、约 0.18 重量%、约 0.19 重量%、约 0.2 重量%、约 0.21 重量%、约 0.22 重量%、约 0.23 重量%、约 0.24 重量%、约 0.25 重量%、约 0.26 重量%、约 0.27 重量%、约 0.28 重量%、约 0.29 重量%、约 0.3 重量%、约 0.31 重量%、约 0.32 重量%、约 0.33 重量%、约 0.34 重量%、约 0.35 重量%、约 0.36 重量%、约 0.37 重量%、约 0.38 重量%、约 0.39 重量%、约 0.4 重量%、约 0.41 重量%、约 0.42 重量%、约 0.43 重量%、约 0.44 重量%、约 0.45 重量%、约 0.46 重量%、约 0.47 重量%、约 0.48 重量%、约 0.49 重量%、约 0.5 重量%、约 0.51 重量%、约 0.52 重量%、约 0.53 重量%、约 0.54 重量%、约 0.55 重量%、约 0.56 重量%、约 0.57 重量%、约 0.58 重量%、约 0.59 重量%、约 0.6 重量%、约 0.61 重量%、约 0.62 重量%、约 0.63 重量%、约 0.64 重量%、约 0.65 重量%、约 0.66 重量%、约 0.67 重量%、约 0.68 重量%、约 0.69 重量%、约 0.7 重量%、约 0.71 重量%、约 0.72 重量%、约 0.73 重量%、约 0.74 重量%、约 0.75 重量%、约 0.76 重量%、约 0.77 重量%、约 0.78 重量%、约 0.79 重量%、约 0.8 重量%、约 0.81 重量%、约 0.82 重量%、约 0.83 重量%、约 0.84 重量%、约 0.85 重量%、约 0.86 重量%、约 0.87 重量%、约 0.88 重量%、约 0.89 重量%、约 0.9 重量%、约 0.91 重量%、约 0.92 重量%、约 0.93 重量%、约 0.94 重量%、约 0.95 重量%、约 0.96 重量%、约 0.97 重量%、约 0.98 重量%、约 0.99 重量%、约 1 重量%、约 1.1 重量%、约 1.2 重量%、约 1.3 重量%、约 1.4 重量%、约 1.5 重量%、约 1.6 重量%、约 1.7 重量%、约 1.8 重量%、约 1.9 重量%或约 2 重量%的一种或多种抗氧化剂。

[0075] 在一个实施方案中,所述抗氧化剂是抗坏血酸棕榈酸酯。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是 α -生育酚。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是抗坏血酸。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是艾地苯醌。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是泛醌。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是阿魏酸。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是辅酶 Q10。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是番茄红素。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是绿茶。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是儿茶素。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是表没食子儿茶素 3-没食子酸酯(EGCG)。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是绿茶多酚(GTP)。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是水飞蓟素。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是咖啡豆。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是白藜芦醇。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是葡萄籽。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是石榴提取物。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是染料木素。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是碧萝芷。在一个实施方案中,所述抗氧化剂是烟酰胺。在一

个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.01 重量%至约 0.5 重量%的选自以下的一种或多种抗氧化剂:抗坏血酸、棕榈酸、抗坏血酸棕榈酸酯、 α -生育酚、艾地苯醌、泛醌、阿魏酸、辅酶 Q10、番茄红素、绿茶、儿茶素、表没食子儿茶素 3-没食子酸酯 (EGCG)、绿茶多酚 (GTP)、水飞蓟素、咖啡豆、白藜芦醇、葡萄籽、石榴提取物、染料木素、碧萝芷和烟酰胺。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 0.3 重量%的选自以下的一种或多种抗氧化剂:抗坏血酸、棕榈酸、抗坏血酸棕榈酸酯、 α -生育酚、艾地苯醌、泛醌、阿魏酸、辅酶 Q10、番茄红素、绿茶、儿茶素、表没食子儿茶素 3-没食子酸酯 (EGCG)、绿茶多酚 (GTP)、水飞蓟素、咖啡豆、白藜芦醇、葡萄籽、石榴提取物、染料木素、碧萝芷和烟酰胺。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.3 重量%至约 0.5 重量%的选自以下的一种或多种抗氧化剂:抗坏血酸、棕榈酸、抗坏血酸棕榈酸酯、 α -生育酚、艾地苯醌、泛醌、阿魏酸、辅酶 Q10、番茄红素、绿茶、儿茶素、表没食子儿茶素 3-没食子酸酯 (EGCG)、绿茶多酚 (GTP)、水飞蓟素、咖啡豆、白藜芦醇、葡萄籽、石榴提取物、染料木素、碧萝芷和烟酰胺。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.45 重量%的选自以下的一种或多种抗氧化剂:抗坏血酸、棕榈酸、抗坏血酸棕榈酸酯、 α -生育酚、艾地苯醌、泛醌、阿魏酸、辅酶 Q10、番茄红素、绿茶、儿茶素、表没食子儿茶素 3-没食子酸酯 (EGCG)、绿茶多酚 (GTP)、水飞蓟素、咖啡 BERRY、白藜芦醇、葡萄籽、石榴提取物、染料木素、碧萝芷和烟酰胺。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05 重量%的艾地苯醌。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05 重量%至约 1 重量%的泛醌,例如约 0.05 重量%、约 0.1 重量%、约 0.15 重量%、约 0.2 重量%、约 0.25 重量%、约 0.3 重量%、约 0.35 重量%、约 0.4 重量%、约 0.45 重量%、约 0.5 重量%、约 0.55 重量%、约 0.6 重量%、约 0.65 重量%、约 0.7 重量%、约 0.75 重量%、约 0.8 重量%、约 0.85 重量%、约 0.9 重量%、约 0.95 重量%或约 1 重量%的泛醌。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 1 重量%的阿魏酸,例如约 0.1 重量%、约 0.15 重量%、约 0.2 重量%、约 0.25 重量%、约 0.3 重量%、约 0.35 重量%、约 0.4 重量%、约 0.45 重量%、约 0.5 重量%、约 0.55 重量%、约 0.6 重量%、约 0.65 重量%、约 0.7 重量%、约 0.75 重量%、约 0.8 重量%、约 0.85 重量%、约 0.9 重量%、约 0.95 重量%或约 1 重量%的阿魏酸。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.01 重量%至约 0.5 重量%的抗坏血酸棕榈酸酯、约 0.01 重量%至约 0.5 重量%的 α -生育酚和约 0.01 重量%至约 0.5 重量%的抗坏血酸。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 0.3 重量%的抗坏血酸棕榈酸酯、约 0.1 重量%至约 0.3 重量%的 α -生育酚和约 0.05 重量%至约 0.2 重量%的抗坏血酸。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.2 重量%的抗坏血酸棕榈酸酯、约 0.15 重量%的 α -生育酚和约 0.1 重量%的抗坏血酸。

[0076] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含一种或多种软化剂,诸如完全饱和的甘油三酯(例如,中链甘油三酯诸如 Crodamol GTCC, Croda International plc)、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、棕榈酸异丙酯和甘油。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.5 重量%至约 20 重量%的软化剂,例如约 0.5 重量%、约 0.6 重量%、约 0.7 重量%、约 0.8 重量%、约 0.9 重量%、约 1 重量%、约 1.1 重量%、约 1.2 重量%、约 1.3 重量%、约 1.4 重量%、约 1.5 重量%、约 1.6 重量%、约 1.7 重量%、约 1.8 重量%、约 1.9 重量%、约 2 重量%、约 2.1 重量%、约 2.2 重量%、约 2.3 重量%、约 2.4 重量%、约 2.5 重量%、约 2.6 重量%、约 2.7 重量%、约 2.8 重量%、约 2.9 重量%、约 3 重量%、约 3.1 重量%、约 3.2 重量%、约 3.3

重量%、约 3.4 重量%、约 3.5 重量%、约 3.6 重量%、约 3.7 重量%、约 3.8 重量%、约 3.9 重量%、约 4 重量%、约 4.1 重量%、约 4.2 重量%、约 4.3 重量%、约 4.4 重量%、约 4.5 重量%、约 4.6 重量%、约 4.7 重量%、约 4.8 重量%、约 4.9 重量%、约 5 重量%、约 5.1 重量%、约 5.2 重量%、约 5.3 重量%、约 5.4 重量%、约 5.5 重量%、约 5.6 重量%、约 5.7 重量%、约 5.8 重量%、约 5.9 重量%、约 6 重量%、约 6.1 重量%、约 6.2 重量%、约 6.3 重量%、约 6.4 重量%、约 6.5 重量%、约 6.6 重量%、约 6.7 重量%、约 6.8 重量%、约 6.9 重量%、约 7 重量%、约 7.1 重量%、约 7.2 重量%、约 7.3 重量%、约 7.4 重量%、约 7.5 重量%、约 7.6 重量%、约 7.7 重量%、约 7.8 重量%、约 7.9 重量%、约 8 重量%、约 8.1 重量%、约 8.2 重量%、约 8.3 重量%、约 8.4 重量%、约 8.5 重量%、约 8.6 重量%、约 8.7 重量%、约 8.8 重量%、约 8.9 重量%、约 9 重量%、约 9.1 重量%、约 9.2 重量%、约 9.3 重量%、约 9.4 重量%、约 9.5 重量%、约 9.6 重量%、约 9.7 重量%、约 9.8 重量%、约 9.9 重量%、约 10 重量%、约 10.1 重量%、约 10.2 重量%、约 10.3 重量%、约 10.4 重量%、约 10.5 重量%、约 10.6 重量%、约 10.7 重量%、约 10.8 重量%、约 10.9 重量%、约 11 重量%、约 11.1 重量%、约 11.2 重量%、约 11.3 重量%、约 11.4 重量%、约 11.5 重量%、约 11.6 重量%、约 11.7 重量%、约 11.8 重量%、约 11.9 重量%、约 12 重量%、约 12.1 重量%、约 12.2 重量%、约 12.3 重量%、约 12.4 重量%、约 12.5 重量%、约 12.6 重量%、约 12.7 重量%、约 12.8 重量%、约 12.9 重量%、约 13 重量%、约 13.1 重量%、约 13.2 重量%、约 13.3 重量%、约 13.4 重量%、约 13.5 重量%、约 13.6 重量%、约 13.7 重量%、约 13.8 重量%、约 13.9 重量%、约 14 重量%、约 14.1 重量%、约 14.2 重量%、约 14.3 重量%、约 14.4 重量%、约 14.5 重量%、约 14.6 重量%、约 14.7 重量%、约 14.8 重量%、约 14.9 重量%、约 15 重量%、约 15.1 重量%、约 15.2 重量%、约 15.3 重量%、约 15.4 重量%、约 15.5 重量%、约 15.6 重量%、约 15.7 重量%、约 15.8 重量%、约 15.9 重量%、约 16 重量%、约 16.1 重量%、约 16.2 重量%、约 16.3 重量%、约 16.4 重量%、约 16.5 重量%、约 16.6 重量%、约 16.7 重量%、约 16.8 重量%、约 16.9 重量%、约 17 重量%、约 17.1 重量%、约 17.2 重量%、约 17.3 重量%、约 17.4 重量%、约 17.5 重量%、约 17.6 重量%、约 17.7 重量%、约 17.8 重量%、约 17.9 重量%、约 18 重量%、约 18.1 重量%、约 18.2 重量%、约 18.3 重量%、约 18.4 重量%、约 18.5 重量%、约 18.6 重量%、约 18.7 重量%、约 18.8 重量%、约 18.9 重量%、约 19 重量%、约 19.1 重量%、约 19.2 重量%、约 19.3 重量%、约 19.4 重量%、约 19.5 重量%、约 19.6 重量%、约 19.7 重量%、约 19.8 重量%、约 19.9 重量%或约 20 重量%的软化剂。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.5 重量%至约 5 重量%的任一种软化剂。在一个实施方案中,所述一种或多种软化剂选自:中链甘油三酯(例如,Crodamol GTCC, Croda International plc)、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、棕榈酸异丙酯和甘油。

[0077] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含中链甘油三酯(例如,Crodamol GTCC)、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、棕榈酸异丙酯和甘油,总量为约 0.5 重量%至约 20 重量%。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.5 重量%至约 5 重量%的中链甘油三酯(例如,Crodamol GTCC),例如约 0.5 重量%、约 0.6 重量%、约 0.7 重量%、约 0.8 重量%、约 0.9 重量%、约 1 重量%、约 1.1 重量%、约 1.2 重量%、约 1.3 重量%、约 1.4 重量%、约 1.5 重量%、约 1.6 重量%、约 1.7 重量%、约 1.8 重量%、约 1.9 重量%、约 2 重量%、约 2.1 重量%、约 2.2 重量%、约 2.3 重量%、约 2.4 重量%、约 2.5 重量%、约 2.6 重量%、约 2.7 重量%、约 2.8 重

量%、约 2.9 重量%、约 3 重量%、约 3.1 重量%、约 3.2 重量%、约 3.3 重量%、约 3.4 重量%、约 3.5 重量%、约 3.6 重量%、约 3.7 重量%、约 3.8 重量%、约 3.9 重量%、约 4 重量%、约 4.1 重量%、约 4.2 重量%、约 4.3 重量%、约 4.4 重量%、约 4.5 重量%、约 4.6 重量%、约 4.7 重量%、约 4.8 重量%、约 4.9 重量%或约 5 重量%的中链甘油三酯（例如，Crodamol GTCC）。在一个实施方案中，所述药物组合物包含约 0.5 重量%至约 5 重量%的肉豆蔻酸肉豆蔻酯，例如约 0.5 重量%、约 0.6 重量%、约 0.7 重量%、约 0.8 重量%、约 0.9 重量%、约 1 重量%、约 1.1 重量%、约 1.2 重量%、约 1.3 重量%、约 1.4 重量%、约 1.5 重量%、约 1.6 重量%、约 1.7 重量%、约 1.8 重量%、约 1.9 重量%、约 2 重量%、约 2.1 重量%、约 2.2 重量%、约 2.3 重量%、约 2.4 重量%、约 2.5 重量%、约 2.6 重量%、约 2.7 重量%、约 2.8 重量%、约 2.9 重量%、约 3 重量%、约 3.1 重量%、约 3.2 重量%、约 3.3 重量%、约 3.4 重量%、约 3.5 重量%、约 3.6 重量%、约 3.7 重量%、约 3.8 重量%、约 3.9 重量%、约 4 重量%、约 4.1 重量%、约 4.2 重量%、约 4.3 重量%、约 4.4 重量%、约 4.5 重量%、约 4.6 重量%、约 4.7 重量%、约 4.8 重量%、约 4.9 重量%或约 5 重量%的肉豆蔻酸肉豆蔻酯。

[0078] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含约 0.5 重量%至约 8 重量%的棕榈酸异丙酯，例如约 0.5 重量%、约 0.6 重量%、约 0.7 重量%、约 0.8 重量%、约 0.9 重量%、约 1 重量%、约 1.1 重量%、约 1.2 重量%、约 1.8 重量%、约 1.9 重量%、约 2 重量%、约 2.1 重量%、约 2.2 重量%、约 2.3 重量%、约 2.4 重量%、约 2.5 重量%、约 2.6 重量%、约 2.7 重量%、约 2.8 重量%、约 2.9 重量%、约 3 重量%、约 3.1 重量%、约 3.2 重量%、约 3.3 重量%、约 3.4 重量%、约 3.5 重量%、约 3.6 重量%、约 3.7 重量%、约 3.8 重量%、约 3.9 重量%、约 4 重量%、约 4.1 重量%、约 4.2 重量%、约 4.3 重量%、约 4.4 重量%、约 4.5 重量%、约 4.6 重量%、约 4.7 重量%、约 4.8 重量%、约 4.9 重量%、约 5 重量%、约 5.1 重量%、约 5.2 重量%、约 5.3 重量%、约 5.4 重量%、约 5.5 重量%、约 5.6 重量%、约 5.7 重量%、约 5.8 重量%、约 5.9 重量%、约 6 重量%、约 6.1 重量%、约 6.2 重量%、约 6.3 重量%、约 6.4 重量%、约 6.5 重量%、约 6.6 重量%、约 6.7 重量%、约 6.8 重量%、约 6.9 重量%、约 7 重量%、约 7.1 重量%、约 7.2 重量%、约 7.3 重量%、约 7.4 重量%、约 7.5 重量%、约 7.6 重量%、约 7.7 重量%、约 7.8 重量%、约 7.9 重量%或约 8 重量%的棕榈酸异丙酯。

[0079] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含约 0.5 重量%至约 5 重量%的甘油，例如约 0.5 重量%、约 0.6 重量%、约 0.7 重量%、约 0.8 重量%、约 0.9 重量%、约 1 重量%、约 1.1 重量%、约 1.2 重量%、约 1.3 重量%、约 1.4 重量%、约 1.5 重量%、约 1.6 重量%、约 1.7 重量%、约 1.8 重量%、约 1.9 重量%、约 2 重量%、约 2.1 重量%、约 2.2 重量%、约 2.3 重量%、约 2.4 重量%、约 2.5 重量%、约 2.6 重量%、约 2.7 重量%、约 2.8 重量%、约 2.9 重量%、约 3 重量%、约 3.1 重量%、约 3.2 重量%、约 3.3 重量%、约 3.4 重量%、约 3.5 重量%、约 3.6 重量%、约 3.7 重量%、约 3.8 重量%、约 3.9 重量%、约 4 重量%、约 4.1 重量%、约 4.2 重量%、约 4.3 重量%、约 4.4 重量%、约 4.5 重量%、约 4.6 重量%、约 4.7 重量%、约 4.8 重量%、约 4.9 重量%或约 5 重量%的甘油。在一个实施方案中，所述药物组合物包含约 2 重量%的中链甘油三酯（例如，Crodamol GTCC）、约 2 重量%的肉豆蔻酸肉豆蔻酯（例如，Crodamol MM, Croda International plc）、约 4 重量%的棕榈酸异丙酯（例如，Crodamol IPP, Croda International plc）和约 1 重量%的甘油。

[0080] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含防腐剂诸如苯氧乙醇。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 5 重量%的防腐剂,例如约 0.1 重量%、约 0.2 重量%、约 0.3 重量%、约 0.4 重量%、约 0.5 重量%、约 0.6 重量%、约 0.7 重量%、约 0.8 重量%、约 0.9 重量%、约 1 重量%、约 1.1 重量%、约 1.2 重量%、约 1.3 重量%、约 1.4 重量%、约 1.5 重量%、约 1.6 重量%、约 1.7 重量%、约 1.8 重量%、约 1.9 重量%、约 2 重量%、约 2.1 重量%、约 2.2 重量%、约 2.3 重量%、约 2.4 重量%、约 2.5 重量%、约 2.6 重量%、约 2.7 重量%、约 2.8 重量%、约 2.9 重量%、约 3 重量%、约 3.1 重量%、约 3.2 重量%、约 3.3 重量%、约 3.4 重量%、约 3.5 重量%、约 3.6 重量%、约 3.7 重量%、约 3.8 重量%、约 3.9 重量%、约 4 重量%、约 4.1 重量%、约 4.2 重量%、约 4.3 重量%、约 4.4 重量%、约 4.5 重量%、约 4.6 重量%、约 4.7 重量%、约 4.8 重量%、约 4.9 重量%或约 5 重量%的防腐剂。在一个实施方案中,所述防腐剂是苯氧乙醇。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.5 重量%至约 5 重量%的苯氧乙醇。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.5 重量%至约 2 重量%的苯氧乙醇。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 1 重量%的苯氧乙醇。

[0081] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含一种或多种增稠剂,诸如交联的聚合物(例如,交联的丙烯酸聚合物诸如卡波姆,可商业上作为 Carbopol ETD2020NF 得到, Lubrizol Corp.)、多糖(例如,黄原胶诸如 CPKelco 的 Keltrol 11K)。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 5 重量%的一种或多种增稠剂,例如约 0.1 重量%、约 0.2 重量%、约 0.3 重量%、约 0.4 重量%、约 0.5 重量%、约 0.6 重量%、约 0.7 重量%、约 0.8 重量%、约 0.9 重量%、约 1 重量%、约 1.1 重量%、约 1.2 重量%、约 1.3 重量%、约 1.4 重量%、约 1.5 重量%、约 1.6 重量%、约 1.7 重量%、约 1.8 重量%、约 1.9 重量%、约 2 重量%、约 2.1 重量%、约 2.2 重量%、约 2.3 重量%、约 2.4 重量%、约 2.5 重量%、约 2.6 重量%、约 2.7 重量%、约 2.8 重量%、约 2.9 重量%、约 3 重量%、约 3.1 重量%、约 3.2 重量%、约 3.3 重量%、约 3.4 重量%、约 3.5 重量%、约 3.6 重量%、约 3.7 重量%、约 3.8 重量%、约 3.9 重量%、约 4 重量%、约 4.1 重量%、约 4.2 重量%、约 4.3 重量%、约 4.4 重量%、约 4.5 重量%、约 4.6 重量%、约 4.7 重量%、约 4.8 重量%、约 4.9 重量%或约 5 重量%的一种或多种增稠剂。在一个实施方案中,所述一种或多种增稠剂是交联的丙烯酸聚合物和多糖中的一种或多种。在一个实施方案中,所述一种或多种增稠剂是 Carbopol ETD2020NF 和 Keltrol 11K。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 5 重量%的 Carbopol ETD2020NF 和约 0.1 重量%至约 5 重量%的 Keltrol 11K。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.5 重量%至约 1 重量%的 Carbopol ETD2020NF 和约 0.2 重量%至约 1 重量%的 Keltrol 11K。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.8 重量%的 Carbopol ETD2020NF 和约 0.4 重量%的 Keltrol 11K。

[0082] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含一种或多种组织形成剂诸如卵磷脂(例如,液体大豆卵磷脂诸如 Leciprime 1400IPM, Cargill, Inc.)。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 5 重量%的一种或多种组织形成剂,例如约 0.1 重量%、约 0.2 重量%、约 0.3 重量%、约 0.4 重量%、约 0.5 重量%、约 0.6 重量%、约 0.7 重量%、约 0.8 重量%、约 0.9 重量%、约 1 重量%、约 1.1 重量%、约 1.2 重量%、约 1.3 重量%、约 1.4 重量%、约 1.5 重量%、约 1.6 重量%、约 1.7 重量%、约 1.8 重量%、约 1.9 重量%、

约 2 重量%、约 2.1 重量%、约 2.2 重量%、约 2.3 重量%、约 2.4 重量%、约 2.5 重量%、约 2.6 重量%、约 2.7 重量%、约 2.8 重量%、约 2.9 重量%、约 3 重量%、约 3.1 重量%、约 3.2 重量%、约 3.3 重量%、约 3.4 重量%、约 3.5 重量%、约 3.6 重量%、约 3.7 重量%、约 3.8 重量%、约 3.9 重量%、约 4 重量%、约 4.1 重量%、约 4.2 重量%、约 4.3 重量%、约 4.4 重量%、约 4.5 重量%、约 4.6 重量%、约 4.7 重量%、约 4.8 重量%、约 4.9 重量%或约 5 重量%的一种或多种组织形成剂。在一个实施方案中,所述一种或多种组织形成剂包含 Leciprime 1400IPM。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 5 重量%的 Leciprime 1400IPM。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.2 重量%至约 1 重量%的 Leciprime 1400IPM。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.5 重量%的 Leciprime 1400IPM。

[0083] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含一种或多种香料诸如 Floral Spa 760、Sensual Wood 138 或 Mild Care 345。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.01 重量%至约 0.5 重量%的一种或多种香料,例如约 0.01 重量%、约 0.02 重量%、约 0.03 重量%、约 0.04 重量%、约 0.05 重量%、约 0.06 重量%、约 0.07 重量%、约 0.08 重量%、约 0.09 重量%、约 0.1 重量%、约 0.11 重量%、约 0.12 重量%、约 0.13 重量%、约 0.14 重量%、约 0.15 重量%、约 0.16 重量%、约 0.17 重量%、约 0.18 重量%、约 0.19 重量%、约 0.2 重量%、约 0.21 重量%、约 0.22 重量%、约 0.23 重量%、约 0.24 重量%、约 0.25 重量%、约 0.26 重量%、约 0.27 重量%、约 0.28 重量%、约 0.29 重量%、约 0.3 重量%、约 0.31 重量%、约 0.32 重量%、约 0.33 重量%、约 0.34 重量%、约 0.35 重量%、约 0.36 重量%、约 0.37 重量%、约 0.38 重量%、约 0.39 重量%、约 0.4 重量%、约 0.41 重量%、约 0.42 重量%、约 0.43 重量%、约 0.44 重量%、约 0.45 重量%、约 0.46 重量%、约 0.47 重量%、约 0.48 重量%、约 0.49 重量%或约 0.5 重量%的一种或多种香料。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.01 重量%至约 0.5 重量%的 Mild Care 345 香料。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.01 重量%至约 0.1 重量%的 Mild Care 345 香料。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.01 重量%至约 0.05 重量%的 Mild Care 345 香料。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 0.05 重量%的 Mild Care 345 香料。

[0084] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含:约 0.5 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种;任选的约 1.25 重量%至约 10 重量%的类视色素类似物;任选的约 0.1 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林;约 0.5 重量%至约 5 重量%的一种或多种表面活性剂;约 0.5 重量%至约 5 重量%的一种或多种乳化剂;约 0.05 重量%至约 5 重量%的一种或多种稳定剂;约 0.01 重量%至约 2 重量%的一种或多种抗氧化剂;约 0.5 重量%至约 20 重量%的一种或多种软化剂;约 0.1 重量%至约 5 重量%的一种或多种防腐剂;约 0.1 重量%至约 5 重量%的一种或多种增稠剂;约 0.1 重量%至约 5 重量%的一种或多种组织形成剂;和约 0.01 重量%至约 0.5 重量%的一种或多种香料。

[0085] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含:约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种;任选的约 1.25 重量%至约 10 重量%的类视色素类似物;任选的约 0.05 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林;约 1 重量%至约 2 重量%的一种或多种表面活性剂;约 1 重量%至约 2 重量%的一种或多种乳化剂;约 0.1 重量%至约 1 重量%的一种或多种稳定剂;约 0.1 重量%至约 1 重量%的一种或多种抗氧化剂;约 5 重量%

至约 15 重量%的一种或多种软化剂;约 0.5 重量%至约 2 重量%的一种或多种防腐剂;约 0.5 重量%至约 2 重量%的一种或多种增稠剂;约 0.1 重量%至约 2 重量%的一种或多种组织形成剂;和约 0.01 重量%至约 0.1 重量%的一种或多种香料。

[0086] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含:约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种;任选的约 2.5 重量%至约 10 重量%的类视色素类似物;任选的约 0.05 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林;约 1.65 重量%的一种或多种表面活性剂;约 1.35 重量%的一种或多种乳化剂;约 0.5 重量%的一种或多种稳定剂;约 0.45 重量%的一种或多种抗氧化剂;约 9 重量%的一种或多种软化剂;约 1 重量%的一种或多种防腐剂;约 1.2 重量%的一种或多种增稠剂;约 0.5 重量%的一种或多种组织形成剂;和约 0.05 重量%的一种或多种香料。

[0087] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含:约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种;任选的约 2.5 重量%至约 10 重量%的类视色素类似物;任选的约 0.05 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林;约 0.5 重量%至约 5 重量%的硬脂醇聚醚-2;约 0.5 重量%至约 5 重量%的硬脂醇聚醚-21;约 0.1 重量%至约 5 重量%的鲸蜡醇;约 0.01 重量%至约 2 重量%的中链甘油三酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、棕榈酸异丙酯和/或甘油的组合;约 0.5 重量%至约 20 重量%的一种或多种软化剂;约 0.1 重量%至约 5 重量%的苯氧乙醇;约 0.1 重量%至约 5 重量%的卡波姆和/或黄原胶的组合;约 0.1 重量%至约 5 重量%的液体大豆卵磷脂;和约 0.01 重量%至约 0.5 重量%的一种或多种香料。

[0088] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含:约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种;任选的约 2.5 重量%至约 10 重量%的类视色素类似物;任选的约 0.05 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林;约 1 重量%至约 2 重量%的硬脂醇聚醚-2;约 1 重量%至约 2 重量%的硬脂醇聚醚-21;约 0.1 重量%至约 1 重量%的鲸蜡醇;约 0.1 重量%至约 1 重量%的抗坏血酸棕榈酸酯、 α -生育酚和抗坏血酸的组合;约 5 重量%至约 15 重量%的中链甘油三酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯、棕榈酸异丙酯和/或甘油的组合;约 0.5 重量%至约 2 重量%的苯氧乙醇;约 0.5 重量%至约 2 重量%的卡波姆和/或黄原胶的组合;约 0.1 重量%至约 2 重量%的液体大豆卵磷脂;和约 0.01 重量%至约 0.1 重量%的一种或多种香料。

[0089] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含:约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种;任选的约 2.5 重量%至约 10 重量%的类视色素类似物;任选的约 0.05 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林;约 1.65 重量%的硬脂醇聚醚-2;约 1.35 重量%的硬脂醇聚醚-21;约 0.5 重量%的鲸蜡醇;约 0.2 重量%的抗坏血酸棕榈酸酯;约 0.15 重量%的 α -生育酚;约 0.1 重量%的抗坏血酸;约 2 重量%的中链甘油三酯;约 2 重量%的肉豆蔻酸肉豆蔻酯;约 4 重量%的棕榈酸异丙酯;约 1 重量%的甘油;约 1 重量%的苯氧乙醇;约 0.8 重量%的卡波姆;约 0.4 重量%的黄原胶;约 0.5 重量%的液体大豆卵磷脂;和约 0.05 重量%的一种或多种香料。

[0090] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含:约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种;任选的约 2.5 重量%至约 10 重量%的类视色素类似物;任选的约 0.05 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林;约 0.5 重量%至约 5 重量%的

BRIJ S2 ;约 0.5 重量%至约 5 重量%的 BRIJ S721 ;约 0.1 重量%至约 5 重量%的 Crodacol C95EP ;约 0.01 重量%至约 2 重量%的 Crodamol GTCC、Crodamol MM、Crodamol IPP 和 / 或甘油的组合 ;约 0.5 重量%至约 20 重量%的一种或多种软化剂 ;约 0.1 重量%至约 5 重量%的苯氧乙醇 ;约 0.1 重量%至约 5 重量%的 Carbopol ETD2020NF 和 / 或 Keltrol 11K 的组合 ;约 0.1 重量%至约 5 重量%的 Leciprime 1400IPM ;和约 0.01 重量%至约 0.5 重量%的 Mild Care 345 香料。

[0091] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含 :约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种 ;任选的约 2.5 重量%至约 10 重量%的类视色素类似物 ;任选的约 0.05 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林 ;约 1 重量%至约 2 重量%的 BRIJ S2 ;约 1 重量%至约 2 重量%的 BRIJ S721 ;约 0.1 重量%至约 1 重量%的 Crodacol C95EP ;约 0.1 重量%至约 1 重量%的抗坏血酸棕榈酸酯、 α -生育酚和抗坏血酸的组合 ;约 5 重量%至约 15 重量%的 Crodamol GTCC、Crodamol MM、Crodamol IPP 和 / 或甘油的组合 ;约 0.5 重量%至约 2 重量%的苯氧乙醇 ;约 0.5 重量%至约 2 重量%的 Carbopol ETD2020NF 和 / 或 Keltrol 11K 的组合 ;约 0.1 重量%至约 2 重量%的 Leciprime 1400IPM ;和约 0.01 重量%至约 0.1 重量%的 Mild Care 345 香料。

[0092] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含 :约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种 ;任选的约 1.25 重量%至约 10 重量%的类视色素类似物 ;任选的约 0.05 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林 ;约 1 重量%至约 2 重量%的 BRIJ S2 ;约 1 重量%至约 2 重量%的 BRIJ S721 ;约 0.1 重量%至约 1 重量%的 Crodacol C95EP ;约 0.1 重量%至约 1 重量%的抗坏血酸棕榈酸酯、 α -生育酚和抗坏血酸的组合 ;约 5 重量%至约 15 重量%的 Crodamol GTCC、Crodamol MM、Crodamol IPP 和 / 或甘油的组合 ;约 0.5 重量%至约 2 重量%的苯氧乙醇 ;约 0.5 重量%至约 2 重量%的 Carbopol ETD2020NF 和 / 或 Keltrol 11K 的组合 ;约 0.1 重量%至约 5 重量%的 Leciprime 1400IPM ;和约 0.01 重量%至约 0.1 重量%的 Mild Care 345 香料。

[0093] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含 :约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种 ;任选的约 1.25 重量%至约 10 重量%的类视色素类似物 ;任选的约 0.5 重量%至约 0.3 重量%的阿达帕林 ;约 1.65 重量%的 BRIJ S2 ;约 1.35 重量%的 BRIJ S721 ;约 0.5 重量%的 Crodacol C95EP ;约 0.2 重量%的抗坏血酸棕榈酸酯 ;约 0.15 重量%的 α -生育酚、约 0.1 重量%的抗坏血酸 ;约 2 重量%的 Crodamol GTCC ;约 2 重量%的 Crodamol MM ;约 4 重量%的 Crodamol IPP ;约 1 重量%的甘油 ;约 1 重量%的苯氧乙醇、约 0.8 重量%的 Carbopol ETD2020NF ;约 0.4 重量%的 Keltrol 11K ;约 0.5 重量%的 Leciprime 1400IPM ;和约 0.05 重量%的 Mild Care 345 香料。

[0094] 根据本公开内容使用的组合物可以配制为一个或多个剂量单位。术语“剂量单位”和“剂量单元”在本文中表示药物组合物的一部分,该部分含有适合于单次施用以提供治疗效果的量的治疗剂。这样的剂量单位可以每天施用一次至多次(即 1 次至约 10 次、1-8 次、1-6 次、1-4 次或 1-2 次),或作为需要的许多次以引起治疗应答。

[0095] 在一个实施方案中,将本文中公开的组合物(包括、例如,药物组合物)配制为气雾剂、凝胶、软膏剂、洗剂、乳膏剂、凝胶棒、搽剂或喷雾剂。

[0096] 这样的制剂可以是稳定的,且包含一定量(例如,治疗有效量)的 DGLA、15-OHEPA、

15-HETrE 以及选自以下的一种或多种抗菌剂：烟酰胺、类视色素类似物、阿达帕林和甲硝唑。

[0097] 本公开内容也提供了公开的组合物或制剂，其作为用于减少（包括抑制）皮脂产生的产品中的组分。在一个实施方案中，所述产品包含容器和药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的 DGLA、15-OHEPA、15-HETrE 或它们的组合。在一个实施方案中，所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA、15-HETrE 或它们的组合。在一个实施方案中，所述产品包含本文中公开的药物组合物。

[0098] 药代动力学 / 药效动力学

[0099] 通过本领域已知的任意方法，可以确定本文中公开的包含 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 的组合物药代动力学和 / 或药效动力学。

[0100] 在一个实施方案中，使用皮脂产生模型，可以检查本文中公开的包含 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 的组合物药代动力学。在一个实施方案中，本文中公开的包含 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 的组合物对皮脂腺细胞的增殖和 / 或分化的影响，充当对皮脂产生的药效动力学的模型（参见，例如，美国专利申请公开号 US 2010/0278948，其内容通过引用并入）。在一种示例性的方法中，从皮肤组织（例如，人头皮组织）分离原代皮脂腺细胞。然后将分离的原代皮脂腺细胞永生化的，并将得到的细胞系分成离散培养物。然后可以用不同浓度的本文中公开的包含 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 的组合物处理离散培养物。为了对比，可以在试验培养物旁边维持阴性对照（例如，保留未处理的永生化的皮脂腺细胞细胞系的培养物）和 / 或阳性对照（例如，用已知会抑制皮脂腺细胞生长的化合物（诸如异维 A 酸）处理永生化的皮脂腺细胞细胞系）。在一个实施方案中，将药效动力学测定维持适合于观察不同的永生化的皮脂腺细胞细胞培养物之间的差异（如果有的话）的时间量，例如小于约 24 小时、约 24 小时、约 48 小时、约 72 小时、约 96 小时、约 120 小时、约 144 小时、超过约 144 小时等。通过定量例如和但不限于培养物的生存力（例如，生存力百分比和 / 或平均生存力百分比），可以确定用给定的组合物或化合物处理永生化的皮脂腺细胞细胞培养物的影响。通过定性地评估例如和但不限于培养物的形态学变化，可以确定用给定的组合物或化合物处理永生化的皮脂腺细胞细胞培养物的影响。在一个实施方案中，可以将培养物的形态学的变化分类为：无变化（例如，“正常”群体）、减少的生长（例如，“生长减少”）、中毒变化（例如，“毒性”）和 / 或细胞死亡（例如，“细胞死亡”）。

[0101] 在一个实施方案中，使用皮肤水疱技术（参见，例如，Tope, Dermatol Surg 25:348:52(1999)）确定透过皮肤吸收的组合物各种组分的量，可以检查本文中公开的包含 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 的组合物药代动力学。在一种示例性的方法中，使确定的皮肤区域以一个或多个时间间隔与一个或多个剂量的组合物接触。接着，通过向皮肤区域施加受控的抽吸，可以产生表皮水疱（参见，例如，Kiistala(1968) J. Investig. Dermatol. 50:129 - 137 ;Kiistala, 等人 (1964) Lancet 1964:1444 - 1445 ;和 Schreiner, 等人 (1978) Scand. J. Infect. Dis. 14(Suppl.):233 - 237)。在开始在皮肤区域上形成水疱之前，可以用含有 70% 异丙醇的湿敷布和 / 或拭床使该区域水合。接着，可以将抽吸设备放在该皮肤区域上，并用电真空泵施加受控的抽吸。可以在一段时间（例如，1min）内缓慢地增加真空，直到足以形成水疱的最大负压（例如，0.3kg/cm² (3.104Pa)）。可以将压力维持数小时（例如，2-3h），直到形成半球形水疱。一旦出现水疱，就可以释放真空，并在不破

坏水疱的情况下小心地取下抽吸室设备。然后可以抽吸水疱流体（例如，50–500 μ L）并检查。在分析之前可以将水疱流体样品储存在 -70°C 。通过本领域已知的任意方法，包括、例如，气相色谱法 MS (GC/MS) 或反相高效液相色谱法 (HPLC)，可以确定得自公开的组合物物的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 或其它组分在水疱流体样品中的浓度。

[0102] 本文中提供的包含 DGLA 的组合物会在施用后约 2、4、6、8、12、24、48 或 72 小时以约 0.1 ng 至约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ / 小时的平均通量速率递送 DGLA。本文中提供的包含 15-OHEPA 的组合物会在施用后约 2、4、6、8、12、24、48 或 72 小时以约 0.1 ng 至约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ / 小时的平均通量速率递送 15-OHEPA。本文中提供的包含 15-HETrE 的组合物会在施用后约 2、4、6、8、12、24、48 或 72 小时以约 0.1 ng 至约 $1\text{mg}/\text{cm}^2$ / 小时的平均通量速率递送 15-HETrE。

[0103] 疾病和 / 或障碍的治疗方法

[0104] 本文中公开的组合物和制剂可以用于治疗疾病和 / 或障碍，包括、例如，皮肤的疾病和 / 或障碍，诸如痤疮或特应性皮炎。

[0105] 本文中提供了用于在有此需要的受试者中治疗或预防痤疮（例如，寻常痤疮和 / 或坏死性痤疮）的方法，所述方法包括：通过给所述受试者施用如本文中所述的包含有效量（包括、例如，治疗有效量（例如，0.1 重量%至约 20 重量%））的 DGLA、15-OHEPA 或 15-HETrE 的药物组合物来减少皮脂产生。

[0106] 术语“痤疮”在本文中表示呈现一个或多个痤疮样疹（诸如丘疹、脓疱、囊肿等）的任意皮肤疾病或障碍。痤疮的非限制性例子包括寻常痤疮、坏死性痤疮、卤素痤疮、氯痤疮、职业性痤疮、油脂性痤疮、焦油性痤疮、夏令痤疮、热带痤疮、美容剂痤疮、发膏剂痤疮、项部疤痕疙瘩性痤疮、机械性痤疮、表皮脱落性痤疮、药物性痤疮、婴儿痤疮、新生儿痤疮、聚合性痤疮、暴发性痤疮、粟粒性坏死性痤疮、面部播散性粟粒状痤疮 (miliaris disseminatus faciei)、和与痤疮样疹有关的其它皮肤障碍。

[0107] 在一个实施方案中，本公开内容提供了在有此需要的受试者中治疗或预防与痤疮丙酸杆菌有关的痤疮的方法。在一个实施方案中，所述方法包括如下减少皮脂产生：给所述受试者施用如在本文中公开的药物组合物，例如包含治疗有效量的 DGLA、15-OHEPA、15-HETrE 或它们的组合的药物。在一个实施方案中，所述药物组合物包含约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA、15-HETrE 或它们的组合。

[0108] 在一个实施方案中，本公开内容提供了在有此需要的受试者中抑制痤疮丙酸杆菌（包括、例如，它的生长、定居和 / 或感染）的方法。在一个实施方案中，所述方法包括：使痤疮丙酸杆菌与如在本文中公开的组合物（例如包含 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种的组合物）接触。在一个实施方案中，所述组合物包含约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA、15-HETrE 或它们的组合。

[0109] 在一个实施方案中，所述方法还包括：在施用药物组合物之前，洗涤受影响的皮肤区域（和 / 或通常易于发展痤疮样疹的皮肤区域）。本文中使用的术语“洗涤”通常表示，本领域技术人员已知的用于清洁皮肤、剥落皮肤、从皮肤除去灰尘、油、死亡的皮肤细胞和类似物等的任何方法。

[0110] 在一个实施方案中，所述方法包括：将药物组合物局部地施用至受痤疮病变影响的皮肤区域和 / 或施用至通常易于发展痤疮病变和 / 或以前具有痤疮病变的皮肤区域。

[0111] 在一个实施方案中，所述方法包括：将药物组合物局部地施用至受非炎症性痤疮

病变影响的皮肤区域。在一个实施方案中,所述方法包括:将药物组合物局部地施用至受炎症性痤疮病变影响的皮肤区域。在一个实施方案中,所述方法包括:将药物组合物局部地施用至受非炎症性和炎症性痤疮病变影响的皮肤区域。

[0112] 在一个实施方案中,所述方法包括:每天1次、每天2次、每天3次或每天超过3次施用本文中公开的药物组合物。

[0113] 在一个实施方案中,在根据本公开内容的治疗以后,例如经历约1至约200周、约1至约100周、约1至约80周、约1至约50周、约1至约40周、约1至约20周、约1至约15周、约1至约12周、约1至约10周、约1至约5周、约1至约2周或约1周的时段,治疗的皮肤区域包含比治疗之前少了约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或大于约90%的痤疮病变。

[0114] 本文中使用的疾病、障碍或病症的“治疗”至少部分地包括:(1) 预防疾病、障碍或病症,即造成疾病、障碍或病症的临床征状不在暴露于或易感所述疾病、障碍或病症但是尚未经历或表现所述疾病、障碍或病症的征状的哺乳动物中发展;(2) 抑制疾病、障碍或病症,即,阻止或减轻所述疾病、障碍或病症或它的临床征状的发展;或(3) 缓解疾病、障碍或病症,即,造成疾病、障碍或病症或它的临床征状的消退。与给定的疾病或障碍有关的术语“预防”是指:阻止疾病发展的开始(如果尚未发生的话),阻止疾病或障碍出现在可能易感所述障碍或病症但是尚未被诊断为患有所述障碍或病症的受试者中,和/或阻止进一步疾病/障碍发展(如果已经存在的话)。

[0115] 本文中使用的“有效量”表示给受试者赋予治疗效果所需的活性组合物的量。本文中使用的“治疗有效量”表示施用的试剂或化合物的足够量,其将在一定程度上减轻要治疗的疾病、障碍或病症的一种或多种征状。在某些实施方案中,结果是疾病的征象、征状或原因的减少和/或减轻,或任意其它期望的生物系统改变。例如,在某些实施方案中,就治疗用途而言的“有效量”是,在没有不适当的不利副作用的情况下提供疾病征状的临床显著减少所需的本文中公开的组合物(包括化合物)的量。在某些实施方案中,使用诸如剂量递增研究等技术来确定在任何单个病例中的适当“有效量”。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。在其它实施方案中,本文中公开的化合物的“有效量”是在没有不适当的不利副作用的情况下有效地达到期望的药理学作用或治疗改善的量。在其它实施方案中,应当理解,由于受试者的代谢、年龄、重量、一般状况的变化,要治疗的病症、要治疗的病症的严重程度和处方医师的判断,“有效量”或“治疗有效量”随受试者不同而变化。术语“药学上可接受的”在本文中是指,目标物质不会产生受试者不可接受的毒性或与组合物的其它组分的相互作用。

[0116] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了通过减少(包括抑制)皮脂产生而在有此需要的受试者中减慢寻常痤疮、红斑痤疮和/或坏死性痤疮的进展或促进其消退的方法,所述方法包括:给有此需要的受试者施用一种或多种本文中公开的组合物。

[0117] 在一个实施方案中,本公开内容提供了减少或预防与过氧苯甲酰的局部施用有关的副作用的方法。已经将高剂量的过氧苯甲酰的施用与皮肤的发红和刺激相关联。在一个实施方案中,减少与过氧苯甲酰的局部施用有关的副作用的方法包括:中断包含过氧苯甲酰的第一种药物组合物的施用,并给受试者施用本文中公开的第二种药物组合物。在一个实施方案中,所述第二种药物组合物包括的过氧苯甲酰的量小于第一种药物组合物中的过

氧苯甲酰的量。在一个实施方案中,所述第二种药物组合物包括的过氧苯甲酰的量约等于或等于第一种药物组合物中的过氧苯甲酰的量。在一个实施方案中,所述第二种药物组合物包括的过氧苯甲酰的量超过第一种药物组合物中的过氧苯甲酰的量。在一个实施方案中,所述第二种药物组合物不包括过氧苯甲酰,基本上不包括过氧苯甲酰,或实际上不包括过氧苯甲酰。

[0118] 在一个实施方案中,本公开内容提供了减少或预防与维 A 酸类的局部施用有关的副作用的方法。已经将高剂量的维 A 酸类的施用与皮肤的发红和刺激相关联。在一个实施方案中,减少与维 A 酸类的局部施用有关的副作用的方法包括:中断包含维 A 酸类的第一种药物组合物的施用,并给受试者施用本文中公开的第二种药物组合物。在一个实施方案中,所述第二种药物组合物包括的维 A 酸类的量小于第一种药物组合物中的维 A 酸类的量。在一个实施方案中,所述第二种药物组合物包括的维 A 酸类的量约等于或等于第一种药物组合物中的维 A 酸类的量。在一个实施方案中,所述第二种药物组合物包括的维 A 酸类的量超过第一种药物组合物中的维 A 酸类的量。在一个实施方案中,所述第二种药物组合物不包括维 A 酸类,基本上不包括维 A 酸类,或实际上不包括维 A 酸类。

[0119] 在一个实施方案中,所述方法包括:将药物组合物局部地施用至产生和/或过度产生皮脂的皮肤区域,和/或通常易于产生和/或过度产生皮脂和/或以前产生和/或过度产生皮脂的皮肤区域。

[0120] 在一个实施方案中,本公开内容提供了在受试者的皮肤的至少一部分中减少(包括抑制)皮脂产生的方法。本文中使用的术语“减少皮脂产生”和“抑制皮脂产生”包括,与在施用所述组合物之前在相同皮肤区域中产生的皮脂的基线量相比,至少部分地减少在通过施用本文中公开的组合物来治疗的皮肤区域的至少一部分中产生的皮脂的量(包括阻止所有的或基本上所有的皮脂的产生)。在一个实施方案中,所述方法包括:给所述受试者施用治疗有效量的本文中公开的药物组合物。在一个实施方案中,在施用本文中公开的药物组合物之后给定的受影响的受试者皮肤区域每平方英寸产生的皮脂的量小于或实质上小于在施用本文中公开的药物组合物之前产生的皮脂的量。在一个实施方案中,根据本方法的治疗导致给定的受试者皮肤区域的皮脂产生的 10%减少、约 20%减少、约 30%减少、约 40%减少、约 50%减少、约 60%减少、约 70%减少、约 80%减少、约 90%减少或超过 90%减少。在一个实施方案中,皮脂产生的减少发生在治疗方法开始的约 1 天、约 2 天、约 3 天、约 4 天、约 5 天、约 6 天、约 1 周、约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 1 个月、约 2 个月、约 3 个月、约 4 个月、约 5 个月、约 6 个月、约 7 个月、约 8 个月、约 9 个月、约 10 个月、约 11 个月、约 12 个月、约 13 个月、约 14 个月、约 15 个月、约 16 个月、约 17 个月、约 18 个月、约 19 个月、约 20 个月、约 21 个月、约 22 个月、约 23 个月或约 24 个月内。

[0121] 在一个实施方案中,本公开内容提供了在受试者的皮肤的至少一部分中减少痤疮瘢痕形成的方法。在一个实施方案中,所述方法包括:给所述受试者施用治疗有效量的本文中公开的药物组合物。在一个实施方案中,在施用本文中公开的药物组合物之后给定的受影响的受试者皮肤区域每平方英寸的痤疮相关的瘢痕形成的量小于或实质上小于在施用本文中公开的药物组合物之前在相同皮肤区域中存在的痤疮相关的瘢痕形成的量。在一个实施方案中,根据本方法的治疗导致给定的受试者皮肤区域的痤疮相关的瘢痕形成的 10%减少、约 20%减少、约 30%减少、约 40%减少、约 50%减少、约 60%减少、约 70%减少、约

80%减少、约 90%减少或超过 90%减少。在一个实施方案中,痤疮相关的瘢痕形成的减少发生在治疗方法开始的约 1 天、约 2 天、约 3 天、约 4 天、约 5 天、约 6 天、约 1 周、约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 1 个月、约 2 个月、约 3 个月、约 4 个月、约 5 个月、约 6 个月、约 7 个月、约 8 个月、约 9 个月、约 10 个月、约 11 个月、约 12 个月、约 13 个月、约 14 个月、约 15 个月、约 16 个月、约 17 个月、约 18 个月、约 19 个月、约 20 个月、约 21 个月、约 22 个月、约 23 个月或约 24 个月内。

[0122] 本公开内容也提供了改善在痤疮的治疗中使用的药剂的抗微生物剂活性的方法。术语“抗微生物剂”包括抗生素和抗真菌药。更具体地,“抗微生物剂”可以包括甲硝唑、大环内酯抗生素、喹诺酮抗生素、青霉素、克林霉素和四环素。在一个实施方案中,所述方法包括:将包含 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 中的一种或多种的药物添加给所述药剂。在一个实施方案中,所述药剂是先前在其中没有鉴别出抗微生物活性的药剂。在一个实施方案中,所述药物组合是如在本文中公开的药物组合,例如包含约 0.1 重量%至约 20 重量%的 DGLA、15-OHEPA、15-HETrE 或它们的组合的药物组合。

[0123] 本公开内容也提供了用于减少(包括、例如预防)经皮失水(TEWL)的方法。通过确定皮肤的至少一部分的 TEWL 测量结果(参见,例如, Mundlein 等人(2008) *Sensors and Actuators A:Physical* 142(1):67-72),并将所述测量结果与正常皮肤(例如,未患病的皮肤)的测量结果进行对比,可以鉴别 TEWL 和与 TEWL 有关的疾病或障碍。用于减少 TEWL 的方法可以包括:给有此需要的受试者施用治疗有效量的本文中公开的药物组合。这样的方法可以用于治疗和/或预防与角质层中的失调有关的疾病或障碍(例如,特应性皮炎)。

[0124] 无需进一步描述,据信,本领域普通技术人员使用上述描述和下述示例性实施例可以制备和使用本公开内容的药剂并实践要求保护的方法。提供下述工作实施例来促进本公开内容的实践,不应解释为以任何方式限制本公开内容的其它部分。

[0125] 实施例

[0126] 实施例 1:不同化合物对痤疮丙酸杆菌的生长的影响

[0127] 试验了几种化合物(包括脂肪酸诸如 DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE)以确定它们的抑制痤疮丙酸杆菌生长的能力。在一种示例性的方法中,使用琼脂稀释方法来确定每种试验的化合物的最小抑制浓度(MIC)。简而言之,所述琼脂稀释方法包括:在促进痤疮丙酸杆菌在厌氧条件下的生长的补强的梭状芽胞杆菌琼脂(RCA)培养基中制备每种化合物(例如,烟酰胺、过氧苯甲酰、阿达帕林、甲硝唑、DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE)的一系列浓度。通过将痤疮丙酸杆菌在 35-37°C 温育大约 7 天以在 RCM 液体培养基中达到 $\geq 1.00D_{600}$ 的痤疮丙酸杆菌接种物,制备痤疮丙酸杆菌接种物。然后将该接种物的一部分作为 10 μ L 斑点添加至每个平板的表面,并在 35-37°C 温育 72 小时或更久。然后观察痤疮丙酸杆菌的生长,并与其中没有添加化合物的对照平板和用红霉素制备的阳性抑制平板进行对比。按照下述指标将每个菌落(斑点)的生长特性表征为:(+++)
汇合生长(与对照相当);(++) 较少汇合生长;(+) 生长显著减少至多个很小的单独菌落;和(-) 不存在生长。用不同浓度的化合物(参见,表 2)确定在有烟酰胺、过氧苯甲酰、阿达帕林、甲硝唑、DGLA、15-OHEPA 和 15-HETrE 存在下的痤疮丙酸杆菌的生长。接着,将 MIC 确定为在试验平板上出现生长的显著减少(+)时的浓度(按照 Clinical and Laboratory Standards Institute M11-A7)。

[0128] 表 2:不同化合物对痤疮丙酸杆菌的生长的影响

[0129]

烟酰胺					过氧苯甲酰:				
烟酰胺 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				BPO[mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
1	+++	+++	+++	+++	0.2	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++	0.4	+++	+++	+++	+++
10	++	++	++	++	0.6	++	+++	++	++
15	-	+	+	+	0.8	+	+	+	+
25	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-

[0130]

阿达帕林:					甲硝唑:				
阿达帕林 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				甲硝唑 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.2	+++	+++	+++	+++	0.2	+++	+++	+++	+++
0.4	+++	+++	+++	+++	0.4	+++	+++	+++	+++
0.6	++	++	+++	++	0.6	+++	+++	+++	+++
0.8	++	++	++	++	0.8	+++	+++	+++	+++
					1.0	+++	++	+++	+++

[0131]

DGLA:					15-OHEPA:				
DGLA [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				15-OHEPA [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.2	+++	+++	+++	+++	0.010	+++	+++	+++	+++
0.4	+++	+++	+++	+++	0.025	+++	+++	+++	+++
0.6	++	-	++	+	0.050	+++	+++	+++	+++
0.8	++	+	+	+	0.075	+	+	+	+
1.0	+	+	+	+	0.1	-	-	-	-

[0132]

15-HETrE:				
15-HETrE [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.00001	+++	+++	+++	+++
0.0001	+++	+++	+++	+++
0.001	+++	+++	+++	+++
0.01	++	+++	++	++
0.05	-	-	-	-

[0133] 确定 DGLA 的 MIC 为 >0.4 且 ≤ 0.6 。另外,确定 15-HETrE 和 15-OHEPA 的 MIC 分别为 >0.01 且 ≤ 0.05 和 >0.05 且 ≤ 0.075 。

[0134] 实施例 2 :与其它化合物组合的脂肪酸化合物对痤疮丙酸杆菌生长的影响

[0135] 彼此组合地试验在实施例 1 中单独地试验的化合物,以确定所述组合的抑制痤疮丙酸杆菌生长的能力。在一种示例性的方法中,针对在实施例 1 中描述的每种组合,确定 MIC。简而言之,试验组合包括 DGLA+ 烟酰胺、过氧苯甲酰、阿达帕林或甲硝唑;15-HETrE+ 烟酰胺、过氧苯甲酰、阿达帕林或甲硝唑;和 15-OHEPA+ 烟酰胺、过氧苯甲酰、阿达帕林或甲硝唑。下表显示了:在有 0.4 或 1.0mg/mL DGLA+ 不同浓度的烟酰胺、过氧苯甲酰、阿达帕林或甲硝唑存在下的痤疮丙酸杆菌生长(表 3);在有 0.01 或 0.05mg/mL 15-HETrE+ 不同浓度的烟酰胺、过氧苯甲酰、阿达帕林或甲硝唑存在下的痤疮丙酸杆菌生长(表 5);和在有 0.5 或 0.1mg/mL 15-OHEPA+ 不同浓度的烟酰胺、过氧苯甲酰、阿达帕林或甲硝唑存在下的痤疮丙酸杆菌生长(表 7)。

[0136] 表 3 :抗细菌组合物与 DGLA 的组合

[0137]

烟酰胺+ 0.4mg/mL dGLA (<MIC):					烟酰胺+ 1.0mg/mL dGLA (<MIC):				
烟酰胺 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				烟酰胺 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
1	+++	+++	+++	+++	1	+++	+++	+++	+++
5	+++	+++	+++	+++	5	+++	+++	+++	+++

[0138]

10	+++	+++	+++	+++	10	+	++	++	++
15	+	+	+	+	15	-	-	-	-
25	-	-	-	-	25	-	-	-	-

[0139]

过氧苯甲酰+ 0.4mg/mL dGLA (<MIC):					过氧苯甲酰+ 1.0mg/mL dGLA (<MIC):				
BPO [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				BPO [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.2	+++	+++	+++	+++	0.2	++	++	+	++
0.4	+	-	-	-	0.4	-	+	-	-
0.6	-	-	-	-	0.6	-	-	-	-
0.8	-	-	-	-	0.8	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-

[0140]

阿达帕林+ 0.4mg/mL dGLA (<MIC):					阿达帕林+ 1.0mg/mL dGLA (<MIC):				
阿达帕林 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				阿达帕林 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.2	+++	+++	+++	+++	0.2	+++	+++	+++	+++
0.4	+++	+++	+++	+++	0.4	+++	+++	+++	+++
0.6	+++	+++	+++	+++	0.6	+++	+++	+++	+++
0.8	+++	+++	+++	+++	0.8	+++	+++	+++	+++
1.0	+++	+++	+++	+++	1.0	+++	+++	+++	+++

[0141] 表 3(续): 抗细菌组合物与 DGLA 的组合

[0142]

甲硝唑+ 0.4mg/mL dGLA (<MIC):					甲硝唑+ 1.0mg/mL dGLA (<MIC):				
甲硝唑 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				甲硝唑 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.2	+++	+++	+++	+++	0.2	+++	+++	+++	+++
0.4	+++	+++	+++	+++	0.4	+++	+++	+++	+++
0.6	+++	+++	+++	+++	0.6	+++	+++	+++	+++
0.8	+++	++	++	++	0.8	+++	+++	++	+++
1.0	++	++	++	++	1.0	++	++	++	++

[0143] 与其它化合物(包括烟酰胺、甲硝唑或阿达帕林)组合的 DGLA 没有减少痤疮丙酸杆菌的生长至低于单独使用的 DGLA。但是, 0.4mg/mL DGLA 的掺入物将用过氧苯甲酰得到的 MIC 从 >0.6 且 ≤ 0.8 减小至 >0.2 且 ≤ 0.4 。这些结果提示, DGLA 和过氧苯甲酰可以表现出协同作用, 因为 0.4mg/mL DGLA 自身没有作用, 但是当将它加入过氧苯甲酰中时, 它能够进一步降低痤疮丙酸杆菌的生长速率至低于 DGLA 单一化合物治疗的生长速率(参见, 表 4)。

[0144] 表 4: DGLA 组合总结

[0145]

化合物	MIC (mg/mL), 按照 P-11-0007 或 P-11-0008 附录 A	MIC (mg/mL) 含有 0.4mg/mL dGLA 掺入物 **	MIC (mg/mL) 含有 1.0mg/mL dGLA 掺入物 ***
甲硝唑	>1	>1	>1
烟酰胺	$>10, \leq 15$	$>10, \leq 15$	$>10, \leq 15$
BPO	$>0.6, \leq 0.8$	$>0.2, \leq 0.4$	$>0.2, \leq 0.4$
红霉素	$>0.00001, \leq 0.00005$	N/App	N/App
dGLA	$>0.4, \leq 0.6^{**}$	N/App	N/App
阿达帕林	>0.8	$>0.6^{*}$	$>0.6^{*}$
15-HETrE	$>0.01, \leq 0.05$	N/App	N/App

[0146] * 在 0.8mg/mL 的平板中观察到沉淀物,且没有达到更高的 MIC。

[0147] ** 由 Sigma 供给的 dGLA,目录号 E4504

[0148] *** 由 Cayman 供给的 dGLA,目录号 90230

[0149] 表 5 :抗细菌组合物与 HETrE 的组合

[0150]

烟酰胺+ 0.01mg/mL 15-HETrE (<MIC):					烟酰胺+ 0.05mg/mL 15-HETrE (>MIC)				
烟酰胺 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				烟酰胺 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
1	+++	+++	+++	+++	1	-	-	-	-
5	+++	+++	+++	+++	5	-	-	-	-
10	++	++	++	++	10	-	-	-	-
15	-	-	-	-	15	-	-	-	-
25	-	-	-	-	25	-	-	-	-

[0151]

过氧苯甲酰+ 0.01mg/mL 15-HETrE(<MIC):					过氧苯甲酰+ 0.05mg/mL 15-HETrE(>MIC)				
BPO [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				BPO [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.2	+++	+++	+++	+++	0.2	-	-	-	-
0.4	+++	+++	+++	+++	0.4	-	-	-	-
0.6	++	++	++	++	0.6	-	-	-	-
0.8	+	+	+	+	0.8	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-

[0152]

阿达帕林+ 0.01mg/mL 15-HETrE(<MIC):					阿达帕林+ 0.05mg/mL 15-HETrE(>MIC)				
阿达帕林 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				阿达帕林 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.2	+++	+++	+++	+++	0.2	-	-	-	-

[0153]

0.4	+++	+++	+++	+++	0.4	-	-	-	-
0.6	++	++	++	++	0.6	-	-	-	-
0.7	+	+	+	+	0.8	-	-	-	-
0.8	+	-	-	-	1.0	-	-	-	-

[0154]

甲硝唑+ 0.01mg/mL 15-HETrE (<MIC):					甲硝唑+ 0.05mg/mL 15-HETrE (>MIC)				
甲硝唑 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				甲硝唑 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.2	+++	+++	+++	+++	0.2	-	-	-	-
0.4	+++	+++	+++	+++	0.4	-	-	-	-
0.6	+++	+++	+++	+++	0.6	-	-	-	-
0.8	+++	+++	+++	+++	0.8	-	-	-	-
1.0	+++	+++	+++	+++	1.0	-	-	-	-

[0155] 与其它化合物（包括烟酰胺、甲硝唑或过氧苯甲酰）组合的 15-HETrE 没有减少痤疮丙酸杆菌的生长至低于单独使用的 15-HETrE。但是, 0.01mg/ml HETrE 向阿达帕林中的掺入确实将阿达帕林的 MIC 从 >0.8 减小至 >0.6 且 ≤ 0.7。这些结果提示, 15-HETrE 和阿达帕林可以表现出协同作用, 因为 0.01mg/ml HETrE 自身没有作用, 但是当将它加入阿达帕林中时, 它能够进一步降低痤疮丙酸杆菌的生长速率至低于 15-HETrE 单一化合物治疗的生长速率（参见, 表 6）。

[0156] 表 6 :15-HETrE 组合总结

[0157]

化合物	MIC (mg/mL), 按照 P-11-0007 或 P-11-0008 附录 A	MIC (mg/mL) 含有 0.01mg/mL 15-HETrE 掺 入物	MIC (mg/mL) 含有 0.05mg/mL 15-HETrE 掺入物*
甲硝唑	>1	>1	<0.2
烟酰胺	>10, <15	>10, <15	<1
BPO	>0.6, <0.8	>0.6, <0.8	<0.2
阿达帕林	>0.8	>0.6, <0.7	<0.2
15-HETrE	>0.01, <0.05	N/App	N/App

[0158] *0.05mg/mL 15-HETrE 是抑制浓度, 所以关于掺入了 0.05mg/mL 的所有平板预见到完全抑制。

[0159] 表 7 :抗细菌组合物与 15-OHEPA 的组合

[0160]

烟酰胺+ 0.05mg/mL 15-OHEPA(<MIC):					烟酰胺+ 0.1mg/mL 15-OHEPA(>MIC)				
烟酰胺 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				烟酰胺 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
1	+++	+++	+++	+++	1	-	-	-	-
5	+++	+++	+++	+++	5	-	-	-	-
10	+++	+++	+++	+++	10	-	-	-	-
15	-	-	-	-	15	-	-	-	-
25	-	-	-	-	25	-	-	-	-

[0161]

过氧苯甲酰+ 0.05mg/mL 15-OHEPA(<MIC):					过氧苯甲酰+ 0.1mg/mL 15-OHEPA(>MIC)				
BPO [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				BPO [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.2	+++	+++	+++	+++	0.2	-	-	-	-
0.4	++	++	++	++	0.4	-	-	-	-
0.6	+	+	+	+	0.6	-	-	-	-
0.8	-	-	-	-	0.8	-	-	-	-
1.0	-	-	-	-	1.0	-	-	-	-

[0162]

阿达帕林+ 0.05mg/mL 15-OHEPA(<MIC):					阿达帕林+ 0.1mg/mL 15-OHEPA(>MIC)				
阿达帕林 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				阿达帕林 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.2	+++	+++	+++	+++	0.2	-	-	-	-
0.4	+++	+++	+++	+++	0.4	-	-	-	-
0.6	++	+++	+++	+++	0.6	-	-	-	-
0.7	++	++	++	++	0.7	-	-	-	-
0.8	++	++	+	++	0.8	-	-	-	-

[0163]

甲硝唑+ 0.05mg/mL 15-OHEPA (<MIC):					甲硝唑+ 0.1mg/mL 15-OHEPA (>MIC):				
甲硝唑 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)				甲硝唑 [mg/mL]	生长指标(+++, ++, +, -)			
	平板 1	平板 2	平板 3	平均值		平板 1	平板 2	平板 3	平均值
0.2	+++	+++	+++	+++	0.2	-	-	-	-
0.4	+++	+++	+++	+++	0.4	-	-	-	-
0.6	+++	+++	+++	+++	0.6	-	-	-	-
0.8	+++	+++	++	+++	0.8	-	-	-	-
1.0	+++	++	+++	+++	1.0	-	-	-	-

[0164] 与其它化合物（包括烟酰胺、甲硝唑或阿达帕林）组合的 15-OHEPA 没有减少痤疮丙酸杆菌的生长至低于单独使用的 15-OHEPA。但是, 0.05mg/ml 15-OHEPA 向过氧苯甲酰中的掺入确实将过氧苯甲酰的 MIC 从 >0.6 且 ≤ 0.8 减小至 >0.4 且 ≤ 0.6 。这些结果提示, 15-OHEPA 和过氧苯甲酰可以表现出协同作用, 因为 0.05mg/mL 自身没有作用, 但是当将它加入过氧苯甲酰中时, 它能够进一步降低痤疮丙酸杆菌的生长速率至低于 15-OHEPA 单一化合物治疗的生长速率（参见, 表 8）。

[0165] 表 8 :15-OHEPA 组合总结

[0166]

化合物	MIC (mg/mL), 按照 P-11-0007 或 P-11-0008 附录 A	MIC (mg/mL) 含有 0.05mg/mL 15-OHEPA 掺入物	MIC (mg/mL) 含有 0.1mg/mL 15-OHEPA 掺入物*
甲硝唑	>1	>1	<0.2
烟酰胺	>10, <15	>10, <15	<1
BPO	>0.6, <0.8	>0.4, <0.6	<0.2
阿达帕林	>0.8	>0.8	<0.2
15-OHEPA	>0.05, <0.075	N/App	N/App

[0167] *0.1mg/mL 15-OHEPA 是抑制浓度。关于掺入了 0.1mg/mL 的所有平板预见到完全抑制。

[0168] 实施例 3:脂肪酸化合物对皮脂腺细胞细胞系的影响

[0169] 对在实施例 1 中试验的化合物进行试验,以确定每种化合物的减少皮脂产生的能力。在一种示例性的方法中,确定了每种化合物的抑制永生化的皮脂腺细胞细胞系的生长的能力。

[0170] 从得自人头皮组织剥离的皮脂腺分离出原代皮脂腺细胞。将原代皮脂腺细胞永生化,并将得到的细胞培养物用于研究 DGLA 和 15-HETrE 对皮脂腺细胞细胞增殖的影响。用 8 种 DGLA 浓度 (1.00 μ M、4.00 μ M、2.00 μ M、37.00 μ M、111.00 μ M、333.00 μ M、1000.00 μ M 和 3000.00 μ M) 和 8 种 15-HETrE 浓度 (0.50 1.00 4.00 10.00 40.00 110.00 330.00 1000.00) 处理各个细胞培养物。作为阳性对照,用 8 种异维 A 酸浓度处理各个细胞培养物。还维持了阴性对照培养物。72 小时以后,根据 J. Mosmann, J. Immunol. Meth., 第 65 卷, 第 55-63 页 (1983), 通过比色法 (M. T. T. 试验) 确定每种培养物的平均生存力百分比,并在此时也观察形态学差异 (参见表 9)。

[0171] 表 9: DGLA 和 15-HETrE 对皮脂腺细胞增值的影响

[0172]

DGLA 95 FFA								
浓度(μM)	1.00	4.00	12.00	37.00	111.00	333.00	1000.00	3000.00
平均生存力百分比	107	97	63	1	2	1	1	3
形态学观察	正常群体	正常群体	生长减少	细胞死亡	细胞死亡	细胞死亡	细胞死亡	细胞死亡
15-HETrE								
浓度(μM)	0.50	1.00	4.00	10.00	40.00	110.00	330.00	1000.00
平均生存力百分比	85	77	52	18	1	1	0	0
形态学观察	正常群体	正常群体	毒性	毒性	细胞死亡	细胞死亡	细胞死亡	细胞死亡
异维 A 酸(阳性对照)								
浓度(μM)	0.005	0.014	0.041	0.123	0.370	1.11	3.33	10
平均生存力百分比	105	110	103	96	88	76	8	1
形态学观察	正常群体	正常群体	正常群体	正常群体	生长减少	毒性	细胞死亡	细胞死亡

[0173] 如在表 9 和对应的图 1 中所示,在 $4\mu\text{M}$ 至 $12\mu\text{M}$ 之间的浓度的 DGLA 抑制皮脂腺细胞生长,且在 $12\mu\text{M}$ 至 $37\mu\text{M}$ 之间的浓度的 DGLA 诱导细胞死亡。在 $0.50\mu\text{M}$ 至 $4.0\mu\text{M}$ 之间的浓度范围内,15-HETrE 抑制皮脂腺细胞细胞生长。通过对比,在 $0.123\mu\text{M}$ 至 $1.11\mu\text{M}$ 之间的浓度的异维 A 酸抑制皮脂腺细胞生长。

[0174] 尽管在本文中已经参考不同的具体材料、规程和实施例描述和例证了本公开内容,应当理解,本公开内容不限于为该目的选择的材料和规程的特定组合。本领域技术人员会明白,可以暗示这样的细节的众多变化。意图将说明书和实施例仅仅视作示例性的,本公开内容的真实范围和精神由下述权利要求指定。在本申请中提及的所有参考文献、专利和专利申请通过引用整体并入本文。

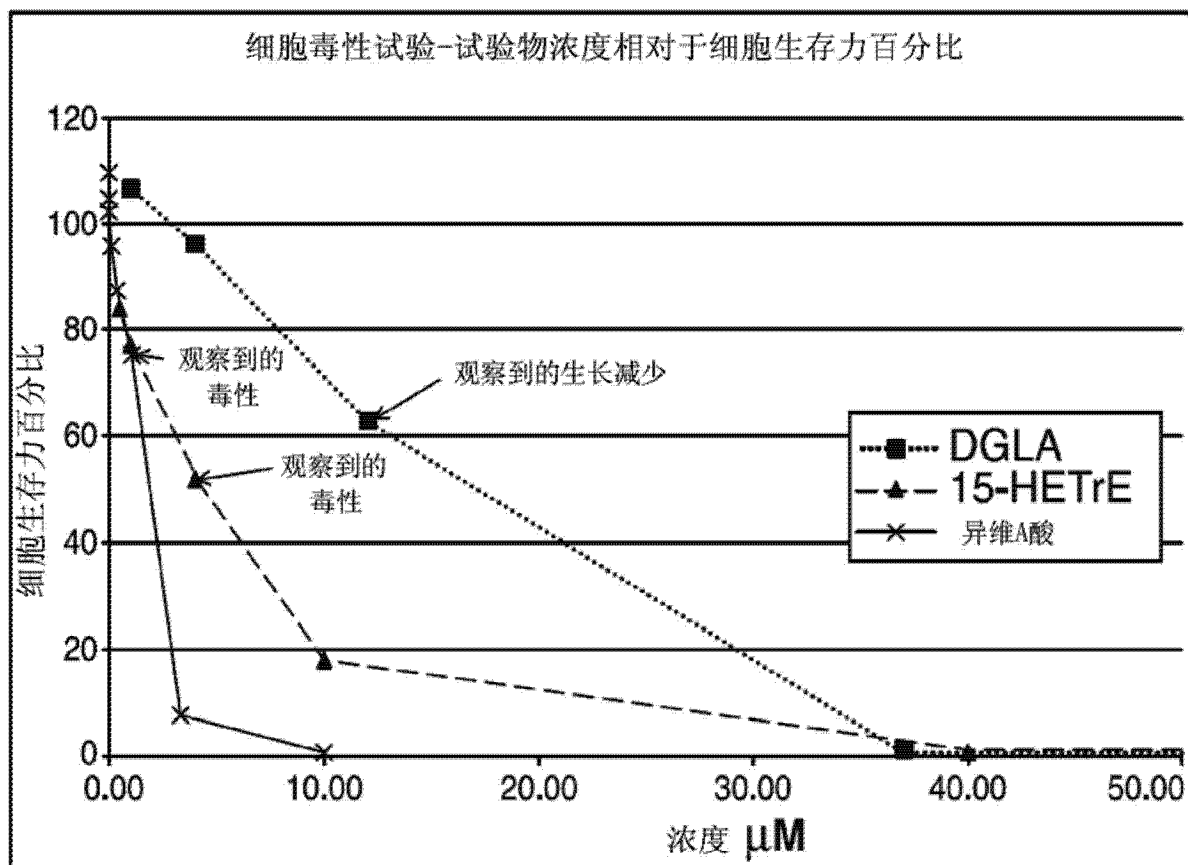


图 1