



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106924216 A

(43)申请公布日 2017. 07. 07

(21)申请号 201710063957.4	A61K 47/26(2006.01)
(22)申请日 2012.01.23	A61K 47/14(2006.01)
(30)优先权数据	A61K 9/107(2006.01)
61/435,778 2011.01.24 US	A61K 38/48(2006.01)
(62)分案原申请数据	A61P 1/00(2006.01)
201280014362.5 2012.01.23	A61P 13/10(2006.01)
(71)申请人 安特里奥公司	A61P 17/00(2006.01)
地址 美国纽约	A61P 17/02(2006.01)
(72)发明人 乔纳森·埃德尔森	A61P 17/06(2006.01)
蒂莫西·科季拉	A61P 17/08(2006.01)
克劳斯·西奥博尔德	A61P 17/10(2006.01)
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227	A61P 17/14(2006.01)
代理人 郑斌 陈九洲	A61P 19/02(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 25/06(2006.01)
A61K 9/51(2006.01)	A61P 25/00(2006.01)
A61K 47/06(2006.01)	A61P 31/00(2006.01)
	A61P 35/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书128页
序列表14页

(54)发明名称

纳米颗粒组合物、其制剂和它们的用途

(57)摘要

本发明涉及纳米颗粒组合物、其制剂和它们的用途,描述了新颖的纳米颗粒组合物、以及使用它们治疗障碍和/或病症的系统和方法。方法通常包括:给有此需要的受试者施用纳米颗粒组合物(例如,包含至少一种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的纳米颗粒组合物;和/或空纳米颗粒组合物)。

1. 一种纳米颗粒组合物,其包含颗粒群,其中大多数颗粒具有在大约10纳米至大约300纳米之间的直径,

其中所述纳米颗粒组合物包含至少一种水性分散介质、至少一种油和至少一种表面活性剂,

其中所述油是中链甘油三酯,

其中所述表面活性剂是聚山梨酯,且

其中所述油与表面活性剂的比例是在约0.5:1至约1:1之间。

2. 根据权利要求1所述的纳米颗粒组合物,其中所述纳米颗粒组合物不含有对羟基苯甲酸酯。

3. 一种洗剂,其包含对羟基苯甲酸甲酯、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂、乳化蜡和对羟基苯甲酸丙酯。

4. 一种洗剂,其包含矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂和乳化蜡。

5. 一种药物组合物,其包含根据权利要求3-4中的任一项所述的洗剂和已知治疗剂或独立活性的生物活性剂。

6. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的纳米颗粒组合物和洗剂。

7. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的纳米颗粒组合物和根据权利要求3-4中的任一项所述的洗剂。

8. 一种方法,其包括下述步骤:

提供受试者,和

给所述受试者的皮肤施用根据权利要求1所述的纳米颗粒组合物、根据权利要求3-4中的任一项所述的洗剂、或根据权利要求5-7中的任一项所述的药物组合物。

9. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1所述的纳米颗粒组合物和药学上可接受的赋形剂。

10. 一种方法,其包括下述步骤:

提供受试者,和

给受试者施用根据权利要求1所述的纳米颗粒组合物或根据权利要求9所述的药物组合物。

纳米颗粒组合物、其制剂和它们的用途

[0001] 本申请是申请日为2012年1月23日、申请号为201280014362.5、发明名称为“纳米颗粒组合物、其制剂和它们的用途”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2011年1月24日提交的美国临时申请系列号61/435,778的优先权和权益,它们的整个内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及纳米颗粒组合物、其制剂和它们的用途。

背景技术

[0005] 纳米颗粒组合物在多种情况下是有用的。已经证实,纳米颗粒组合物在药物施用(包括给有此需要的患者施用治疗剂)的情况下是特别有用的和/或有效的。已经证实,纳米颗粒组合物在治疗剂表面(topical)施用的情况下是特别有用的和/或有效的(参见,例如,2006年12月1日提交的PCT专利申请号PCT US06/46236,其于2008年4月17日公开为W0 08/045107,标题为“BOTULINUM NANOEMULSIONS;2007年11月30日提交的PCT专利申请号PCT US07/86018,其于2008年6月12日公开为W0 08/070538,标题为“AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES”;和/或2009年6月26日提交的PCT专利申请号PCT US09/48972,其于2009年12月30日公开为W0 09/158687,标题为“DERMAL DELIVERY”;所有这些的内容通过引用并入本文)。

[0006] 已经描述了对于表面施用以治疗此类障碍而言可能的有用的和/或有效的纳米颗粒组合物,但是需要改进的纳米颗粒组合物,其用于表面施用以更有效地治疗障碍诸如与皮肤有关的那些障碍。此外,需要对于经由非表面途径的施用而言有用的和/或有效的纳米颗粒组合物,其用于治疗宽范围的障碍。

发明内容

[0007] 本发明提供了如本文中所述的特定组合物。

[0008] 在某些实施方案中,本发明包括下述认识:纳米颗粒组合物(例如,纳米乳液)可用作治疗剂。因而,本发明涵盖了含有已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的纳米颗粒组合物、以及与其有关的系统和方法。本发明也涵盖了空纳米颗粒组合物(例如,不含有任何已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的纳米颗粒组合物)、以及与其有关的系统和方法。

[0009] 纳米颗粒组合物,诸如在下述文献中描述的那些,已经成功地用于治疗剂的表面施用:2006年12月1日提交的PCT专利申请号PCT US06/46236,其于2008年4月17日公开为W0 08/045107,标题为“BOTULINUM NANOEMULSIONS;2007年11月30日提交的PCT专利申请号PCT US07/86018,其于2008年6月12日公开为W0 08/070538,标题为“AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES”;和/或2009年6月26日提交的PCT专利申请号PCT US09/48972,其于2009年

12月30日公开为W0 09/158687,标题为“DERMAL DELIVERY”(所有这些内容通过引用并入本文)。本发明的发明人已经对这类组合物进行了广泛研究,并且如在实施例中所所述,已经做出了重要的惊人发现:将这类组合物的某些实施方案和/或某些类型定义为特别地和意外地有用的和/或有利的。

[0010] 在某些实施方案中,本发明提供了如本文中所述的特定纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含油和水性分散介质、表面活性剂和任选的独立活性的生物活性剂和/或已知治疗剂。

[0011] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含1349油。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含聚山梨酯80。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含对羟基苯甲酸丙酯。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含等渗氯化钠溶液。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含净化水。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含明胶。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含磷酸氢二钠。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含浓盐酸。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物不包含任何对羟基苯甲酸酯。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物不包含对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物不包含对羟基苯甲酸丙酯。

[0012] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含一种纳米颗粒组合物,包括、但不限于,一种纳米乳液。在某些实施方案中,纳米乳液包含1349油、聚山梨酯80、对羟基苯甲酸丙酯等渗氯化钠溶液、对羟基苯甲酸甲酯、缓冲溶液(包含明胶、磷酸氢二钠、净化水和盐酸)和任选的已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。在某些实施方案中,纳米乳液包含1349油、聚山梨酯80等渗氯化钠溶液、缓冲溶液(包含明胶、磷酸氢二钠、净化水和盐酸)和任选的已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。在某些实施方案中,所述纳米乳液包含比例为0.67:1的油和表面活性剂。在某些实施方案中,纳米乳液包含比例为1:10的油和等渗氯化钠溶液。在某些实施方案中,纳米乳液包含比例为1:1.67的表面活性剂和等渗氯化钠溶液。在某些实施方案中,纳米乳液包含在实施例1-20中的任一个中所述的组分。

[0013] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含盐水溶液。在某些实施方案中,所述盐水溶液包含等渗氯化钠溶液。在某些实施方案中,所述盐水溶液包含等渗氯化钠溶液和/或水。在某些实施方案中,所述盐水溶液包含等渗氯化钠溶液和对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,所述盐水溶液包含在实施例1-20中的任一个中所述的组分。

[0014] 本发明包括下述认识:提供的纳米颗粒组合物可以用在任意情况下。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物被配制用于经由任何可利用的途径递送至有此需要的受试者,所述途径包括、但不限于,口服的(PO)、静脉内的(IV)、肌肉内的(IM)、动脉内的、髓内的、鞘内的、皮下的(SQ)、心室内的、透皮的、真皮间的、真皮内的、直肠的(PR)、阴道的、腹膜内的(IP)、胃内的(IG)、表面的和/或透皮的(例如,通过洗剂、乳膏剂、粉剂、软膏剂、搽剂、凝胶、滴剂等)、粘膜的、鼻内的、含服的、肠内的、玻璃体的和/或舌下的施用;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂和/或通过门静脉导管;和/或它们的组合。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物经由下述途径施用给有此需要的受试者:口服的(PO)、静脉内的(IV)、肌肉内的(IM)、动脉内的、髓内的、鞘内的、皮下的(SQ)、心室内的、透皮的、真皮间的、真皮内的、直肠的(PR)、阴道的、腹膜内的(IP)、胃

内的(IG)、表面的和/或透皮的(例如,通过洗剂、乳膏剂、粉剂、软膏剂、搽剂、凝胶、滴剂等)、粘膜的、鼻内的、含服的、肠内的、玻璃体的和/或舌下的施用;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂和/或通过门静脉导管;和/或它们的组合。

[0015] 本发明包括下述认识:提供的纳米颗粒组合物对于表面和/或透皮施用而言可以是特别有用的。本发明包括下述认识:提供的纳米颗粒组合物对于药剂向皮肤真皮层的递送而言可以是特别有用的。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物被配制用于表面和/或透皮递送至有此需要的受试者。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物经由下述途径施用给有此需要的受试者:表面和/或透皮递送。

[0016] 本发明提供了具有意外和/或有益性能的特定乳膏剂和/或洗剂制剂的惊人发现。

[0017] 本发明包括下述认识:提供的乳膏剂和/或洗剂制剂可以用在任意情况下。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂可用于经由任何可利用的途径将药剂递送至有此需要的受试者,所述途径包括、但不限于,口服的(PO)、静脉内的(IV)、肌肉内的(IM)、动脉内的、髓内的、鞘内的、皮下的(SQ)、心室内的、透皮的、真皮间的、真皮内的、直肠的(PR)、阴道的、腹膜内的(IP)、胃内的(IG)、表面的和/或透皮的(例如,通过洗剂、乳膏剂、粉剂、软膏剂、搽剂、凝胶、滴剂等)、粘膜的、鼻内的、含服的、肠内的、玻璃体的和/或舌下的施用;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂和/或通过门静脉导管;和/或它们的组合。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂经由下述途径施用给有此需要的受试者:口服的(PO)、静脉内的(IV)、肌肉内的(IM)、动脉内的、髓内的、鞘内的、皮下的(SQ)、心室内的、透皮的、真皮间的、真皮内的、直肠的(PR)、阴道的、腹膜内的(IP)、胃内的(IG)、表面的和/或透皮的(例如,通过洗剂、乳膏剂、粉剂、软膏剂、搽剂、凝胶、滴剂等)、粘膜的、鼻内的、含服的、肠内的、玻璃体的和/或舌下的施用;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂和/或通过门静脉导管;和/或它们的组合。

[0018] 本发明包括下述认识:提供的乳膏剂和/或洗剂制剂对于表面和/或透皮施用而言可以是特别有用的。本发明包括下述认识:提供的乳膏剂和/或洗剂制剂对于药剂向皮肤真皮层的递送而言可以是特别有用的。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂被配制用于表面和/或透皮递送至有此需要的受试者。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂经由下述途径施用给有此需要的受试者:表面和/或透皮递送。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂被配制用于经由表面和/或透皮递送(例如,上述的那些)以外的途径施用给有此需要的受试者。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂经由下述途径施用给有此需要的受试者:表面和/或透皮递送(例如,上述的那些)以外的施用途径。在某些实施方案中,用提供的纳米颗粒组合物配制提供的乳膏剂和/或洗剂制剂。在某些实施方案中,用提供的纳米颗粒组合物配制的提供的乳膏剂和/或洗剂制剂对于局部施用给受试者而言是有用的和/或有效的。

[0019] 在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含净化水、对羟基苯甲酸甲酯、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂、乳化蜡和对羟基苯甲酸丙酯。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含净化水、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂和乳化蜡。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含在实施例1-20中的任一个中所述的组分。

[0020] 在某些实施方案中,本发明提供了如本文中所述的特定乳膏剂和/或洗剂制剂。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含水。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含矿物油。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含肉豆蔻酸异丙酯。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含白矿脂。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含乳化蜡。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含对羟基苯甲酸丙酯。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂不包含任何对羟基苯甲酸酯。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂不包含对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂不包含对羟基苯甲酸丙酯。

[0021] 本发明包括下述认识:提供的乳膏剂和/或洗剂制剂对于配制用于施用给受试者的纳米颗粒组合物(诸如本文中描述的那些)而言可以是特别有用的。本发明包括下述认识:提供的乳膏剂和/或洗剂制剂对于配制用于施用给受试者的纳米乳液(诸如本文中描述的那些)而言可以是特别有用的。

[0022] 本发明证实,当用如本文中所述的特定的提供的纳米颗粒组合物配制乳膏剂和/或洗剂制剂时,可以实现惊人的和/或意外的结果。

[0023] 在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的纳米颗粒组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物。在某些实施方案中,提供的组合物包含如本文中所述的提供的纳米颗粒组合物、盐水溶液和提供的乳膏剂和/或洗剂制剂的混合物。

[0024] 在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的乳膏剂和/或洗剂制剂。在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的纳米颗粒组合物和提供的乳膏剂和/或洗剂制剂。在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的纳米颗粒组合物,但是不包含提供的乳膏剂和/或洗剂制剂。在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的乳膏剂和/或洗剂制剂,但是不包含提供的纳米颗粒组合物。

[0025] 在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的纳米颗粒组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物,例如,所述赋形剂用于任何施用途径,包括、但不限于,口服的(PO)、静脉内的(IV)、肌肉内的(IM)、动脉内的、髓内的、鞘内的、皮下的(SQ)、心室内的、透皮的、真皮间的、真皮内的、直肠的(PR)、阴道的、腹膜内的(IP)、胃内的(IG)、表面的和/或透皮的(例如,通过洗剂、乳膏剂、粉剂、软膏剂、搽剂、凝胶、滴剂等)、粘膜的、鼻内的、含服的、肠内的、玻璃体的和/或舌下的施用;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂和/或通过门静脉导管;和/或它们的组合。在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的纳米颗粒组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物,所述赋形剂用于表面的和/或透皮的(例如,通过洗剂、乳膏剂、粉剂、软膏剂、搽剂、凝胶、滴剂等)施用。

[0026] 本发明提供了使用如本文中所述的提供的组合物(例如,提供的纳米颗粒组合物;乳膏剂和/或洗剂制剂;提供的纳米颗粒组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂的组合;等)中的一种治疗病症或障碍的方法。

[0027] 在某些实施方案中,这样的方法包括:将提供的组合物施用给罹患和/或易感疾病、病症或障碍的患者。在某些实施方案中,这样的方法包括:将提供的纳米颗粒组合物施用给罹患和/或易感与皮肤真皮层有关的疾病、病症或障碍的患者。在某些实施方案中,这

样的方法包括：将空纳米颗粒组合物（例如，不含已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的纳米颗粒组合物）施用给罹患和/或易感疾病、病症或障碍的患者。在某些实施方案中，这样的方法包括：将包含至少一种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的纳米颗粒组合物施用给罹患和/或易感疾病、病症或障碍的患者。在某些实施方案中，这样的方法包括：将用提供的乳膏剂和/或洗剂制剂配制的纳米颗粒组合物和/或至少一种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂施用给罹患和/或易感疾病、病症或障碍的患者。在某些实施方案中，这样的方法包括：经由任何可利用的途径施用提供的组合物，所述途径包括、但不限于，口服的（PO）、静脉内的（IV）、肌肉内的（IM）、动脉内的、髓内的、鞘内的、皮下的（SQ）、心室内的、透皮的、真皮间的、真皮内的、直肠的（PR）、阴道的、腹膜内的（IP）、胃内的（IG）、表面的和/或透皮的（例如，通过洗剂、乳膏剂、粉剂、软膏剂、搽剂、凝胶、滴剂等）、粘膜的、鼻内的、含服的、肠内的、玻璃体的和/或舌下的施用；通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入；作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂和/或通过门静脉导管；和/或它们的组合。

[0028] 在某些实施方案中，本发明提供了治疗任意病症或障碍的方法。在某些实施方案中，本发明证实，如本文中所述的某些组合物可以实现活性剂向生物学上相关靶位（例如，特定器官、组织、细胞等）的有效和特异性的受控递送。在某些实施方案中，本发明证实了在特定生物学上相关靶位中的受控递送和/或治疗效果实现，而没有与向其它区域的递送有关的显著副作用。

[0029] 在某些实施方案中，本发明提供了治疗与表皮和/或真皮结构（例如，汗腺、皮脂腺、毛囊等）有关的病症或障碍的方法。在某些实施方案中，本发明证实，如本文中所述的提供的组合物（例如，提供的纳米颗粒组合物；乳膏剂和/或洗剂制剂；提供的纳米颗粒组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂的组合；等）可以有效地且特异性地将活性剂递送至真皮，并且如本文中所述的提供的组合物在施用给受试者皮肤以后可以具有治疗效果。在某些实施方案中，本发明证实了真皮递送和/或治疗效果实现，而没有与向其它区域（例如，向真皮下或真皮外结构和/或向真皮以外的组织）的递送有关的显著副作用。

[0030] 本发明提供了通过给患者施用如本文中所述的提供的组合物（例如，提供的纳米颗粒组合物；乳膏剂和/或洗剂制剂；提供的纳米颗粒组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂的组合；等）来治疗病症或障碍的方法。在某些实施方案中，本发明提供了通过给患者施用组合物来治疗病症或障碍的方法，所述组合物含有如本文中所述的提供的纳米颗粒组合物（例如，纳米乳液）。在某些实施方案中，施用是局部施用。在某些实施方案中，局部施用是表面施用。在某些实施方案中，局部施用是注射。在某些实施方案中，施用是全身性施用。在某些实施方案中，全身性施用是注射。在某些实施方案中，全身性施用是表面施用。在某些实施方案中，全身性施用是口服施用。一般而言，对于包含已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的纳米颗粒组合物，将这样的纳米颗粒组合物安排和构造成使得，向目标靶位（例如，向表皮和/或真皮结构）递送足以治疗病症或障碍的量的治疗剂。在某些实施方案中，将提供的纳米颗粒组合物安排和构造（例如，通过药剂的选择和/或组合、组合物的结构等）成使得，它们在施用至目标作用部位后会实现期望的治疗效果。在某些实施方案中，将提供的纳米颗粒组合物安排和构造成使得，它们不会在目标作用部位（例如，皮肤表面、真皮等）的内部和/或外部诱导不希望的临床效应。在某些实施方案中，将提供的纳米颗粒组合物安排和构造成使得，它们具有全身效应。

[0031] 在某些实施方案中,可以配制和/或递送提供的组合物,从而实现全身性递送;在某些实施方案中,可以配制和/或递送提供的组合物,从而实现局部的、但并非全身性的递送。

[0032] 本公开内容具体地证实了使用提供的组合物向真皮有作用(effective)和有效(efficient)地递送治疗剂(并且,具体地,大生物试剂,诸如肉毒杆菌毒素)。例如,在某些实施方案中,本发明提供了这样的方法:其包括施用如本文中所述的组合物,而没有临床上显著的副作用。仅仅举一个例子,当涵盖表面递送时,临床上显著的副作用包括、但不限于:不希望的全身性副作用、对真皮下的神经组织的损伤(例如,神经元麻痹)、不希望对肌肉的影响(例如,肌肉麻痹)和/或不希望的治疗剂血液水平等。本发明提供了特定的提供的组合物(例如,提供的纳米颗粒组合物和/或提供的乳膏剂和/或洗剂制剂)相对于普通纳米颗粒组合物的惊人益处和/或能力。

[0033] 本发明另外提供了用于鉴别提供的组合物中存在的一种或多种组分的技术,所述组分会引起观察到的纳米颗粒组合物和/或乳膏剂和/或洗剂制剂的活性。就这样的技术会鉴别可以实现观察到的结果(独立于纳米颗粒结构)的组分而言,本发明也提供了含有提供的组合物的一种或多种单独组分的组合物在药物中的用途,尤其是在治疗与真皮结构(例如,汗腺、皮脂腺、毛囊等)有关的病症或障碍中的用途。本文中使用的“提供的组合物”可以含有纳米颗粒组合物和/或乳膏剂和/或洗剂制剂的一种或多种单独组分。

[0034] 本申请提及多篇专利和非专利公开,它们都通过引用并入本文。

具体实施方式

[0035] 定义

[0036] 磨损:本文中使用的术语“磨损”表示改造、破坏、除去或损坏皮肤的表层的任何方式。在某些实施方案中,磨损表示改造、破坏、除去或损坏皮肤的表层的机械方式。在某些实施方案中,磨损表示改造、破坏、除去或损坏皮肤的表层的化学方式。仅举几个例子,例如磨砂膏(exfoliant)、细颗粒(例如镁或铝颗粒)、酸(例如 α -羟基酸或 β -羟基酸)和/或醇类等药剂可能引起磨损。一般而言,预期渗透增强剂会引起磨损,所述预期渗透增强剂例如由Donovan(参见,例如,美国专利公开2004/009180和2005/175636;和PCT公开W0 04/06954;它们都通过引用并入本文)和Graham(参见,例如,美国专利6,939,852和美国专利公开2006/093624;它们二者通过引用并入本文)等描述的那些。当然,本领域普通技术人员会明白,特定药剂当以一定浓度存在或与一种或多种其它药剂结合时可能引起磨损,但在不同情况下可能不引起磨损。因此,某一特定材料是否是“磨损剂”需视情况而定。磨损可由本领域普通技术人员容易地评估,例如通过对皮肤的发红或刺激进行观察和/或对显示角质层的改造、破坏、除去或糜烂的皮肤进行组织学检查。

[0037] 施用:本文中使用的术语“施用”表示将提供的组合物递送和/或施用给受试者,不局限于任何特定途径,而是表示医学界认为适当的任何途径。例如,本发明涵盖的递送或施用途径包括、但不限于:口服的(PO)、静脉内的(IV)、肌肉内的(IM)、动脉内的、髓内的、鞘内的、皮下的(SQ)、心室内的、透皮的、真皮间的、真皮内的、直肠的(PR)、阴道的、腹膜内的(IP)、胃内的(IG)、表面的和/或透皮的(例如,通过洗剂、乳膏剂、搽剂、软膏剂、粉剂、凝胶、滴剂、除臭剂、止汗剂、防晒剂等)、粘膜的、鼻内的、含服的、肠内的、玻璃体的、舌下的;通过

气管内滴注、支气管滴注和/或吸入；作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂和/或通过门静脉导管；和/或它们的组合。

[0038] 氨基酸：本文中使用的术语“氨基酸”在它的最宽含义上表示可掺入多肽链中的任何化合物和/或物质。在某些实施方案中，氨基酸具有通式结构 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{COOH}$ 。在某些实施方案中，氨基酸是天然存在的氨基酸。在某些实施方案中，氨基酸是合成氨基酸；在某些实施方案中，氨基酸是D-氨基酸；在某些实施方案中，氨基酸是L-氨基酸。“标准氨基酸”表示在天然存在的肽中常见的二十种标准L-氨基酸中的任一种。“非标准氨基酸”表示除标准氨基酸外的任何氨基酸，不考虑其是以合成方式制备还是从天然来源获得。通过可改变肽的循环半衰期而不对其活性产生不利影响的甲基化、酰胺化、乙酰化和/或以其它化学基团取代，可以修饰氨基酸（包括在肽中的羧基和/或氨基端氨基酸）。氨基酸可参与二硫键。术语“氨基酸”可与“氨基酸残基”互换使用，并且可以指游离氨基酸和/或肽的氨基酸残基。从使用该术语的上下文中显而易见其表示游离氨基酸还是表示肽的残基。

[0039] 动物：本文中使用的术语“动物”表示动物界的任何成员。在某些实施方案中，“动物”表示处于任何发育阶段的人类。在某些实施方案中，“动物”表示处于任何发育阶段的非人类动物。在某些实施方案中，所述非人类动物为哺乳动物（例如，啮齿动物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、猫、绵羊、牛、灵长类动物和/或猪）。在某些实施方案中，动物包括、但不限于：哺乳动物、禽类、爬行动物、两栖动物、鱼类和/或蠕虫。在某些实施方案中，动物可以是转基因动物、经遗传工程改造的动物和/或克隆动物（clone）。

[0040] 大约（Approximately）：除非另作说明，或另外从上下文中显而易见，否则本文提到数字时使用的术语“大约（approximately）”或“约（about）”一般包括在所述数字的任一方向（大于或小于所述数字）的5%、10%、15%或20%范围内的数字（所述数字小于可能值的0%或超过可能值的100%的情形除外）。

[0041] 生物活性剂：本文中使用的短语“生物活性剂”表示在生物系统和/或生物体中具有活性的任何物质。例如，当向生物体施用时对所述生物体具有生物作用的物质被视为具有生物活性。在特定实施方案中，在物质（例如，多肽、核酸、抗体等）具有生物活性的情况下，所述物质的共有完整物质的至少一种生物活性的部分经常称为“生物活性”部分。

[0042] 肉毒菌毒素纳米颗粒组合物：本文中使用的术语“肉毒菌毒素纳米颗粒组合物”表示其中至少一个纳米颗粒包括肉毒杆菌毒素的任何纳米颗粒组合物。肉毒杆菌毒素可存在于纳米颗粒内、纳米颗粒表面上和/或在限定纳米颗粒的胶束膜内。

[0043] 肉毒杆菌毒素：本文中使用的术语“肉毒杆菌毒素”表示由肉毒梭菌（*Clostridium botulinum*）产生的任何神经毒素。除非另作指示，否则所述术语涵盖所述神经毒素的保留适当活性（例如肌肉松弛活性）的片段或部分（例如轻链和/或重链）。本文中使用的短语“肉毒杆菌毒素”涵盖肉毒杆菌毒素血清型A型、Ab型、Af型、B型、Bf型、C1型、C2型、D型、E型、F型和G型；其突变体；其变异体；其片段；其特征部分；和/或其融合体。在某些实施方案中，肉毒杆菌毒素作为在下述文献中描述的亚型中的任一种存在：Sakaguchi, 1982, Pharmacol. Ther., 19:165；和/或Smith等人, 2005, Infect. Immun., 73:5450；它们二者通过引用并入本文。本文中使用的肉毒杆菌毒素也涵盖肉毒杆菌毒素复合物（即，例如300、600和900kD的复合物）以及经纯化的（即，例如分离的）肉毒杆菌毒素（即，例如约150kD）。“经纯化的肉毒杆菌毒素”定义为与其它蛋白质（包括形成肉毒杆菌毒素复合物的蛋白质）分离或

基本上上分离的肉毒杆菌毒素。纯化毒素的纯度可大于80%、大于85%、大于90%、大于95%、大于98%和/或大于99%。本领域普通技术人员会明白,本发明不限于任何特定来源的肉毒杆菌毒素。例如,根据本发明使用的肉毒杆菌毒素可从肉毒梭菌分离,可以化学方式合成,可重组产生(即,在除肉毒梭菌外的宿主细胞或生物体中)等。

[0044] 化妆用制剂:术语“化妆用制剂”在本文中用于表示表面地施用的含有一种或多种具有化妆品特性的试剂的组合物。仅举几个例子,化妆用制剂可以是柔肤水、营养液型乳液、洁肤液、洁面霜、乳液、润肤乳、按摩膏、润肤霜、化妆基底、唇膏、面膜或面胶、清洁制剂(诸如洗发水、漂洗剂、沐浴露、生发油或肥皂)和/或皮肤病学组合物(诸如洗剂、软膏剂、凝胶、乳膏剂、贴剂、除臭剂、止汗剂和/或喷雾剂)。

[0045] 乳膏剂:术语“乳膏剂”表示通常配制用于施用于皮肤的可涂开的组合物。乳膏剂通常含有基于油和/或脂肪酸的基质。根据本发明配制的乳膏剂可含有纳米颗粒,并且能够在表面施用后(例如所述纳米颗粒)基本上完全透过皮肤。所述乳膏剂也可充当掺入的物质(例如一种或多种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂)的载体。

[0046] 分散介质:本文中使用的术语“分散介质”表示其中分散有颗粒(例如,空纳米颗粒和/或含有一种或多种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的纳米颗粒)的液体介质。一般而言,当组合至少两种不混溶的物质时,将形成分散体。“水包油”分散体是油性颗粒分散于水性分散介质中的分散体。“油包水”分散体是水性颗粒分散于油性分散介质中的分散体。本领域普通技术人员会明白,分散体可由任何两种不混溶的介质形成,而且不严格局限于水性介质与油性介质的组合。因此,术语“分散介质”广泛适用于任何分散介质,尽管通常提到“水性”和“油性”类别。

[0047] 包裹:术语“包裹”在本文中用于表示,被包裹的实体完全由另一物质包围。仅仅举一个例子,生物活性剂(例如肉毒杆菌毒素)可被包裹于纳米颗粒组合物内。所述包裹可例如在形成纳米颗粒组合物(例如纳米乳液)期间(例如在微流态化期间)实现。仅仅举另一个例子,已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂没有被包裹在乳液的空纳米颗粒内。

[0048] 空纳米颗粒组合物:本文中使用的术语“空纳米颗粒组合物”表示,不包括已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的纳米颗粒组合物。

[0049] 同源性:本文中使用的术语“同源性”表示,聚合分子之间、例如多核苷酸分子(例如,DNA分子和/或RNA分子)之间和/或多肽分子之间的总体相关性。在某些实施方案中,在下述情况下,认为聚合分子是彼此“同源的”:它们的序列具有至少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%、至少95%、或至少99%同一性。在某些实施方案中,在下述情况下,认为聚合分子是彼此“同源的”:它们的序列具有至少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%、至少95%、或至少99%相似性。

[0050] 同一性:本文中使用的术语“同一性”表示,聚合分子之间、例如多核苷酸分子(例如,DNA分子和/或RNA分子)之间和/或多肽分子之间的总体相关性。例如,通过为了最佳对比目的而比对两个序列(例如,为了最佳比对,可以在第一和第二核酸序列之一或二者中引入间隙,并可以为了对比目的忽略不相同的序列),可以进行2个核酸序列的同一性百分比的计算。在某些实施方案中,为了对比目的而比对的序列的长度是参照序列的长度的至少

30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、或100%。然后对比在对应核苷酸位置处的核苷酸。当第一序列中的位置被与第二序列中的对应位置相同的核苷酸占据时,那么所述分子在该位置是相同的。两个序列之间的同一性百分比是所述序列所共享的相同位置的数目的函数,其中考虑了为最佳比对两个序列而需引入的间隙的数目和各间隙的长度。可使用数学算法实现序列的对比和两个序列之间同一性百分比的确定。例如,使用Meyers和Miller的算法(CABIOS,1989,4:11-7),使用PAM120权重残基表、间隙长度罚分12和间隙罚分4,可以确定两个核苷酸序列之间的同一性百分比,所述算法已并入ALIGN程序(2.0版)中。可替换地,使用GCG软件包中的GAP程序,使用NWSgapdna.CMP矩阵,可以确定两个核苷酸序列之间的同一性百分比。

[0051] 与……结合:本文中使用的短语“结合递送”和/或“结合施用”表示两种或更多种物质或药剂的共同递送和/或共同施用。在某些实施方案中,根据本发明,所述短语在本文中用于表示生物活性剂与纳米颗粒和/或提供的纳米颗粒组合物一起递送。当一种物质或药剂与纳米颗粒和/或纳米颗粒组合物组合时,由纳米颗粒包囊或完全包围时,包埋在纳米颗粒胶束膜中时,和/或与纳米颗粒胶束膜的外表面结合时,所述物质或药剂与纳米颗粒结合递送。要与纳米颗粒和/或纳米颗粒组合物结合递送的物质或药剂可能与或不与所述纳米颗粒和/或纳米颗粒组合物共价连接。要与纳米颗粒和/或纳米颗粒组合物结合递送的物质或药剂可以通过或不通过吸附力附着至所述纳米颗粒和/或纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,根据本发明,该短语在本文中用于表示同时施用一种包含空纳米颗粒的组合物和另一种包含已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的组合物。在这样的实施方案中,已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂不是空纳米颗粒组合物的一部分,而是相反,单独地施用给受试者(例如,作为单独的组合物,或已经与空纳米颗粒组合物一起混合和/或配制)。在某些实施方案中,已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂没有掺入纳米颗粒组合物的纳米颗粒中;在某些实施方案中,已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂没有被包囊在纳米颗粒组合物的纳米颗粒内;在某些实施方案中,已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂没有以其它方式与纳米颗粒组合物的纳米颗粒结合)。

[0052] 独立活性的生物活性剂:术语“独立活性的生物活性剂”表示显示生物活性的药剂,不论所述药剂是否存在于如本文中所述的纳米颗粒组合物中。在某些实施方案中,所述药剂的一种或多种特定生物活性在纳米颗粒组合物中得到提高;在某些实施方案中,所述药剂的一种或多种生物活性在纳米颗粒组合物中没有提高。

[0053] 分离的:本文中使用的术语“分离的”表示这样的物质和/或实体:其(1)已与至少一些最初产生时与其结合的组分分离(无论在自然界中和/或在实验环境中);和/或(2)通过人工产生、制备和/或制造。分离的物质和/或实体可与至少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、或更多的最初与其结合的其它组分分离。在某些实施方案中,分离的物质和/或实体的纯度大于90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。

[0054] 已知治疗剂:本文中使用的术语“已知治疗剂”描述了,在它掺入纳米颗粒组合物中之前,已知在例如真皮结构(例如,汗腺、皮脂腺、毛囊等)上具有特定生物学效应的生物活性剂。在某些实施方案中,已知治疗剂描述了在提交本申请之前,已知在例如真皮结构(例如,汗腺、皮脂腺、毛囊等)上具有特定生物学效应的生物活性剂。已知在汗腺上具有特

定生物学效应的示例性的已知治疗剂包括：氯化铝、氯化羟铝、氯化羟铝配位化合物、二氯化羟铝、二氯化羟铝配位化合物、倍半氯化羟铝、倍半氯化羟铝配位化合物、四羟基氯化铝、铝甘氨酸络合物、三羟基氯化铝、铝甘氨酸络合物、铵矾、硫酸铝化合物、铝化合物、肉毒杆菌毒素、口服药物治疗（例如，盐酸苯海拉明、羟嗪、格隆溴铵等）、抗胆碱能药物（例如，奥昔布宁、格隆溴铵、溴丙胺太林、苯扎托品等）、 β -阻滞剂、抗抑郁药、抗焦虑药、滑石粉、婴儿爽身粉和/或它们的组合。已知在皮脂腺上具有特定生物学效应的示例性的已知治疗剂包括：肉毒杆菌毒素、清洁剂或肥皂、表面杀菌剂（例如，过氧苯甲酰、三氯生和/或葡萄糖酸氯己定）、表面抗生素（例如，外用红霉素、克林霉素、四环素等）、口服抗生素（例如，红霉素、四环素、土霉素、多西环素、米诺环素、赖甲环素、甲氧苄啶等）、激素治疗（例如，雌激素/黄体酮口服避孕药、低剂量螺内酯、可的松等）、角质软化剂（即，溶解角蛋白阻塞孔的物质）、过氧苯甲酰、表面类视色素（例如，维A酸[**RETIN-A[®]**]、阿达帕林[**DIFFERIN[®]**]和他扎罗汀[**TAZORAC[®]**]、视黄醇、异维A酸等）、口服类视色素（例如，异维A酸[**ACUTANE[®]**、**AMNESTEEM[™]**、**SOTRET[™]**、**CLARAVIS[™]**])、视黄酸、具有抗痤疮活性的天然产物（例如，真芦荟、aruna、haldi [即，姜黄根]、番木瓜等）、壬二酸（商标名称**AZELEX[™]**、**FINACEA[®]**、**FINEVIN[®]**、**SKINOREN**等）、抗炎剂（例如，萘普生、布洛芬、罗非昔布等）、烟酰胺（即，维生素B3）、茶树油（茶树油）、氨基酮戊酸、阿奇霉素、甲基氨基levuninate、那氟沙星、PRK124、他拉罗唑、齐留通、罗非昔布、锌、在Krowchuk (2000, Pediatric Dermatology, 47:841-857; 通过引用并入本文) 和/或Johnson等人 (2000, American Family Physician, 62:1823-1830和1835-1836; 通过引用并入本文) 中描述的药剂、和/或它们的组合。已知在毛囊上具有特定生物学效应的示例性的已知治疗剂包括：米诺地尔(**ROGAINE[®]/REGAINE[®]**)、非那雄胺(**PROPECIA[®]**)、度他雄胺(**AVODART[®]**)、抗雄激素（例如，酮康唑、氟康唑、螺内酯等）、锯叶棕、咖啡因、铜肽、氧化亚氮自旋标记TEMPO和TEMPOL、不饱和脂肪酸（例如， γ 亚麻酸）、刺猬激动剂(hedgehog agonist)、壬二酸和锌的组合、火炭母、南瓜子、维A酸、锌、刺荨麻、基于Tempol醇的凝胶（例如，MTS-01等）、艾达乐、阿来西普、AS101、比马前列素、辣椒辣素、依法珠单抗、FK506、GP11046、GP11511、羟氯喹、拉坦前列素、MK0906、罗红霉素、1% Targretin凝胶、四肽醛蛋白酶体抑制剂（例如，NEOSH101等）和/或它们的组合。

[0055] 微流态化：本文中使用的术语“微流态化”是指暴露于高剪切力。在某些实施方案中，通过暴露于高压来实现这样的暴露于高剪切力；在某些实施方案中，所述高压是在约15,000psi至约26,000psi的范围内。在某些实施方案中，通过空化来实现这样的暴露于高剪切力。在某些实施方案中，通过使样品穿过例如**Microfluidizer[®]** (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) 等仪器或者适用于形成均匀纳米颗粒组合物的其它类似装置，来实现这样的暴露于高剪切力。在某些实施方案中，通过暴露于高剪切力小于约10分钟的时间段来使样品微流态化。在某些实施方案中，所述所述时间段是小于约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3、约2或约1分钟。在某些实施方案中，所述时间段是在约1到约2分钟的范围内。在某些实施方案中，所述时间段是约30秒。在某些实施方案中，通过单次暴露于高剪切力来使样品“微流态化”；此类实施方案被称为“单程”微流态化。

[0056] 纳米乳液:在本领域中传统上将乳液定义为“借助或不借助乳化剂而由分散于不混溶的液体中的、通常呈大于胶粒尺寸的液滴形式的液体组成的……系统”,Medline Plus Online Medical Dictionary,Merriam Webster(2005)。本文中使用的术语“纳米乳液”表示,其中至少一些液滴(或颗粒)具有在纳米尺寸范围内的直径的乳液。本领域普通技术人员会理解,纳米乳液的特征在于,液滴或颗粒是微乳液液滴或颗粒的千分之一。

[0057] 纳米颗粒:本文中使用的术语“纳米颗粒”表示直径小于1000纳米(nm)的任何颗粒。在某些实施方案中,如美国国家科学基金会(National Science Foundation)所定义的,纳米颗粒的直径小于300nm。在某些实施方案中,如美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)所定义的,纳米颗粒的直径小于100nm。在某些实施方案中,纳米颗粒为胶束,因为其包含被胶束膜与本体溶液隔开的密封隔室。“胶束膜”包含已聚集以包围并密封间隙或隔室(例如,以限定内腔)的两亲实体。

[0058] 纳米颗粒组合物:本文中使用的术语“纳米颗粒组合物”表示含有至少一个纳米颗粒的任何物质。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是均匀的纳米颗粒集合。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是分散体或乳液。一般而言,当组合至少两种不混溶的物质时,形成分散体或乳液。“水包油”分散体是油性颗粒(或疏水的或非极性的)分散于水性分散介质中的分散体。“油包水”分散体是水性(或亲水的或极性的)颗粒分散于油性分散介质中的分散体。本领域普通技术人员会明白,分散体可由任何两种不混溶的介质形成,而且不严格局限于水性介质与油性介质的组合。因此,术语“分散介质”广泛适用于任何分散介质,尽管通常提到“水性”和“油性”类别。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是纳米乳液。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含胶束。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含颗粒诸如在下述文献中描述的那些:于2010年7月27日授权的美国专利号7,763,663,标题为“POLYSACCHARIDE-CONTAINING BLOCK COPOLYMER PARTICLES AND USES THEREOF”(通过引用并入本文)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含如在下述文献中描述的纳米乳液:2006年7月11日提交的PCT专利申请号PCT/US06/026918,其于2008年1月24日公开为W0 08/010788,标题为“COMPOSITIONS AND METHODS FOR MAKING AND USING NANOEMULSIONS”(通过引用并入本文)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含如在下述文献中描述的纳米乳液:2006年12月1日提交的PCT专利申请号PCT US06/46236,其于2008年4月17日公开为W0 08/045107,标题为“BOTULINUM NANOEMULSIONS”(通过引用并入本文)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含如在下述文献中描述的两亲实体纳米颗粒:2007年11月30日提交的PCT专利申请号PCT/US07/86018,其于2008年6月12日公开为W0 08/070538,标题为“AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES”(通过引用并入本文)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含如在下述文献中描述的颗粒:2008年5月30日提交的PCT申请系列号PCT/US08/65329,其于2008年12月11日公开为PCT公开W0 08/151022,标题为“NUCLEIC ACID NANOPARTICLES AND USES THEREFOR”(通过引用并入本文)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含如在下述文献中描述的颗粒:2007年11月30日提交的PCT专利申请号PCT/US07/86040,其于2008年11月20日公开为PCT公开W0 08/140594,标题为“PEPTIDE NANOPARTICLES AND USES THEREFOR”(通过引用并入本文)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含如在下述文献中描述的颗粒:2009年6月26日提交的PCT专利申请号PCT US09/48972,其于2009年12月30日公开为W0 09/158687,标题为“DERMAL DELIVERY”(通过引用并

入本文)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是稳定的。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包括一种或多种要与纳米颗粒结合递送的生物活性剂。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是空纳米颗粒组合物(例如,它们不含有任何已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂)。

[0059] 没有被……污染:短语“没有被……污染”当在本文中用于表示纳米颗粒组合物时与“基本上不含有”同义,而且描述含有不超过约50%的所列物质的纳米颗粒组合物。例如,如果据称纳米颗粒组合物“基本上不含有”直径在所述范围外的颗粒,那么所述组合物中不超过约50%的颗粒的直径在所述范围外。在某些实施方案中,不超过25%的颗粒在所述范围外。在某些实施方案中,不超过20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、或更少的颗粒的直径在所述范围外。

[0060] 核酸:本文中使用的术语“核酸”在它的最宽含义上表示掺入或可以掺入寡核苷酸链中的任何化合物和/或物质。在某些实施方案中,核酸是经由磷酸二酯键掺入或可以经由磷酸二酯键掺入寡核苷酸链中的化合物和/或物质。在某些实施方案中,“核酸”表示单个核酸残基(例如,核苷酸和/或核苷)。在某些实施方案中,“核酸”表示包含单个核酸残基的寡核苷酸链。本文中使用的术语“寡核苷酸”和“多核苷酸”可互换使用。在某些实施方案中,“核酸”包括RNA以及单链和/或双链DNA和/或cDNA。此外,术语“核酸”、“DNA”、“RNA”和/或类似术语包括核酸类似物,例如具有非磷酸二酯主链的类似物。例如,本领域中已知且在主链中具有肽键代替磷酸二酯键的所谓“肽核酸”被认为在本发明的范围内。术语“编码氨基酸序列的核苷酸序列”包括互为简并形式和/或编码相同氨基酸序列的所有核苷酸序列。编码蛋白质和/或RNA的核苷酸序列包括内含子。核酸可由天然来源纯化得到、使用重组表达系统制造并任选进行纯化、以化学方式合成等。适当时,例如在以化学方式合成的分子的情况下,核酸可以包含核苷类似物诸如具有经化学修饰的碱基或糖、主链修饰等的类似物。除非另作说明,否则核酸序列是以5'到3'方向提供。术语“核酸区段”在本文中用于表示作为较长核酸序列的一部分的核酸序列。在许多实施方案中,核酸区段包含至少3、4、5、6、7、8、9、10或更多个残基。在某些实施方案中,核酸是或包含:天然核苷(例如,腺苷、胸苷、鸟苷、胞苷、尿苷、脱氧腺苷、脱氧胸苷、脱氧鸟苷和脱氧胞苷);核苷类似物(例如,2-氨基腺苷、2-硫代胸苷、肌苷、吡咯并-嘧啶、3-甲基腺苷、5-甲基胞苷、C-5丙炔基-胞苷、C-5丙炔基-尿苷、2-氨基腺苷、C5-溴尿苷、C5-氟尿苷、C5-碘尿苷、C5-丙炔基-尿苷、C5-丙炔基-胞苷、C5-甲基胞苷、2-氨基腺苷、7-脱氮腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氧代腺苷、8-氧代鸟苷、0(6)-甲基鸟嘌呤和2-硫代胞苷);化学修饰的碱基;生物修饰的碱基(例如,甲基化的碱基);插入的碱基;经修饰的糖(例如,2'-氟核糖、核糖、2'-脱氧核糖、阿拉伯糖和己糖);和/或经修饰的磷酸酯基(例如,硫代磷酸酯和5'-N-氨基亚磷酸酯键)。在某些实施方案中,本发明特别针对“未修饰的核酸”,其意思是尚未经过化学修饰的核酸(例如多核苷酸和残基,包括核苷酸和/或核苷)。

[0061] 患者:本文中使用的术语“患者”或“受试者”表示可给其施用提供的组合物的任何生物体,例如用于实验、诊断、预防、化妆和/或治疗目的。典型的患者包括动物(例如,哺乳动物诸如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物和人类)。在某些实施方案中,患者为人类。

[0062] 药学上可接受的:本文中使用的术语“药学上可接受的”表示这样的药剂:在合理

的医学判断范围内,其适用于接触人类和动物的组织,而没有过度的毒性、刺激、变应性应答或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称。

[0063] 预混物:本文中使用的术语“预混物”表示,随后用于产生本发明的纳米颗粒组合物的组分的任何组合。例如,预混物是当经受高剪切力时会产生本发明的纳米颗粒的成分的任何集合。在某些实施方案中,预混物含有两种或更多种不混溶的溶剂。在某些实施方案中,预混物含有自组装成纳米颗粒的组分。在某些实施方案中,预混物含有自组装成胶束的组分。在某些实施方案中,预混物含有一种或多种两亲实体,如在下述文献中所述:2007年11月30日提交的共同未决的PCT申请系列号PCT/US07/86018,其于2008年6月12日公开为W008/070538,标题为“AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES”。在某些实施方案中,预混物含有一种或多种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。在某些实施方案中,预混物不含有任何已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。在某些实施方案中,搅动、混合和/或搅拌预混物;在某些实施方案中,在经受高剪切力之前搅动、混合和/或搅拌预混物。在某些实施方案中,预混物包含至少一种溶解的组分(即,至少一种在溶液中的组分);在某些这样的实施方案中,在实现所述溶解后使预混物经受高剪切力。

[0064] 纯的:如本文中使用的,如果一种物质和/或实体基本上不含有其它组分,那么其是“纯的”。例如,含有超过约90%的特定物质和/或实体的制剂通常被视为纯制剂。在某些实施方案中,物质和/或实体的纯度为至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%。

[0065] 难治的:本文中使用的术语“难治的”表示在施用提供的组合物后,当一般由从业的医务人员观察时,任何受试者不产生预期的临床效力。

[0066] 自身施用:本文中使用的术语“自身施用”表示,受试者能给自身施用组合物而无需医学监督的情形。在某些实施方案中,自身施用可在临床场合外执行。仅仅举一个例子,在某些实施方案中,化妆用面霜可由受试者在其家中施用。

[0067] 剪切力:本文中使用的术语“剪切力”表示与垂直于物质面的力相对,与物质面平行或相切的力。在某些实施方案中,使组合物暴露于高剪切力以便产生均匀的纳米颗粒组合物。本领域中已知的任何方法都可用于产生高剪切力。在某些实施方案中,使用空化作用产生高剪切力。在某些实施方案中,使用高压均质化产生高剪切力。可替换地或额外地,可通过暴露于高压(例如约15,000psi)来施加高剪切力。在某些实施方案中,所述高压是在约18,000psi至约26,000psi的范围内;在某些实施方案中,其在约20,000psi至约25,000psi的范围内。在某些实施方案中,仅仅举一个例子,使用**Microfluidizer[®]** Processor (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation) 或其它类似装置产生高剪切力。**Microfluidizer[®]** Processor 会提供高压和通过使组合物以高速度(通常范围为50m/s-300m/s)加速穿过微通道(通常具有75微米量级的尺寸)而得到的高剪切速率,以将尺寸减小到纳米级范围。随着流体离开微通道,其形成射流,所述射流与来自相对微通道的射流发生碰撞。在通道中,流体经历比常规技术高几个数量级的高剪切(高达 10^7 1/s)。射流碰撞导致在亚微米水平的混合。因此,在这样的装置中,高剪切和/或冲击可实现粒度减小和多相混合。在某些实施方案中,将样品暴露于高剪切力保持小于约10分钟的时间段。在某些实施方案中,所述时间段是小于约9分钟、约8分钟、约7分钟、约6分钟、约5分钟、约4分钟、约3

分钟、约2分钟或约1分钟。在某些实施方案中,所述时间段是在约1分钟至约2分钟范围内;在某些实施方案中,所述时间段是小于约1分钟;在某些实施方案中,所述时间段是约30秒。在某些实施方案中,通过单次暴露于高剪切力来使样品“微流态化”;这样的实施方案在本文中被称为“单程”微流态化。

[0068] 相似性:本文中使用的术语“相似性”表示,聚合分子之间、例如多核苷酸分子(例如,DNA分子和/或RNA分子)之间和/或多肽分子之间的总体相关性。可以以与同一性百分比计算相同的方式进行聚合分子彼此的相似性百分比计算,但是如本领域中理解的,相似性百分比的计算考虑保守置换。

[0069] 小分子:一般而言,“小分子”是尺寸小于约5千道尔顿(kD)的分子。在某些实施方案中,所述小分子是小于约4kD、3kD、约2kD或约1kD。在某些实施方案中,所述小分子是小于约800道尔顿(D)、约600D、约500D、约400D、约300D、约200D或约100D。在某些实施方案中,小分子是小于约2000g/mol、小于约1500g/mol、小于约1000g/mol、小于约800g/mol或小于约500g/mol。在某些实施方案中,小分子是非聚合的。在某些实施方案中,根据本发明,小分子不是蛋白、多肽、寡肽、肽、多核苷酸、寡核苷酸、多糖、糖蛋白、蛋白聚糖等。

[0070] 稳定的:术语“稳定的”当应用于本文中提供的组合物时,意思是在一段时间内所述组合物维持其物理结构的一个或多个方面(例如尺寸范围和/或颗粒分布)。在某些实施方案中,稳定的纳米颗粒组合物是使平均粒度、最大粒度、粒度范围和/或粒度分布(即,超过指定尺寸和/或超出指定尺寸范围的颗粒的百分比)维持一段时间的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,所述时间段是至少约1小时;在某些实施方案中,所述时间段是约5小时、约10小时、约1天、约1周、约2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8个月、约10个月、约12个月、约24个月、约36个月或更久。在某些实施方案中,所述时间段是在约1天至约24个月、约2周至约12个月、约2个月至约5个月等的范围内。例如,如果使纳米乳液颗粒群经历长期储存、温度变化和/或pH值变化且所述组合物中的大部分纳米颗粒维持在所述范围内(例如在大约10nm至大约120nm之间)的直径,那么所述纳米颗粒组合物是稳定的。对于一些这样的群而言,大部分是超过约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、约99.5%、约99.6%、约99.7%、约99.8%、约99.9%、或更多。在本发明的某些实施方案中,当提供的组合物包含已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂时,如果所述组合物中的治疗剂和/或独立活性的生物活性剂(例如,肉毒杆菌毒素)的浓度在指定的一组条件下维持指定的时间段,那么认为提供的组合物是稳定的。在本发明的某些实施方案中,当提供的组合物包含至少一种治疗剂和/或独立活性的生物活性剂时,如果所述组合物中的治疗剂和/或独立活性的生物活性剂(例如,肉毒杆菌毒素)的浓度在指定的一组条件下维持指定的时间段,那么认为提供的组合物是稳定的。在本发明的某些实施方案中,当提供的组合物包含治疗剂和/或独立活性的生物活性剂时,如果所述活性剂(例如,肉毒杆菌毒素)的生物利用度在指定的一组条件下维持指定的时间段,那么认为提供的组合物是稳定的。本领域技术人员会明白,在某些实施方案中,纳米乳液中的治疗剂和/或独立活性的生物活性剂生物利用度可能反映处于活性形式(例如,没有降解或以其它方式灭活)的药剂的量或浓度;在某些实施方案中,生物利用度可以独立于活性剂的量或浓度。也就是说,在某些实施方案中,尽管量或浓度增加(例如,高至研究水平的X%)或降低(例如,低至起始水平的Y%),可以维持生物利用度。

[0071] 基本上:本文中使用的术语“基本上”表示,表现目标特征或特性的全部或接近全部范围或程度的定性条件。生物学领域的普通技术人员应理解,生物学和化学现象很少(如果发生的话)达到完全、和/或进行到完全、或者实现或避免绝对结果。因此,术语“基本上”在本文中用于捕捉许多生物学和化学现象中所固有的潜在完全性缺乏。

[0072] 基本上不含有:当纳米颗粒组合中不超过约50%的颗粒具有超出特定范围的直径时,所述纳米颗粒组合被称为“基本上不含有”直径超出所述范围的颗粒。在某些实施方案中,不超过25%的颗粒在所述范围外。在某些实施方案中,不超过20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、或更少的颗粒具有超出所述范围的直径。

[0073] 罹患:“罹患”疾病、障碍或病症(例如,任何疾病、障碍或病症,包括、但不限于,本文中描述的任意疾病、障碍或病症)的个体已经被诊断为患有所述疾病、障碍或病症,或表现所述疾病、障碍或病症的症状。在某些实施方案中,示例性的疾病、障碍或病症包括、但不限于:与汗腺或皮脂腺有关的病症,诸如痤疮;多汗症;不希望的出汗;臭汗症;体臭;色汗症;脱发;银屑病;光化性角化病;真皮感染;湿疹性皮炎(例如,异位性皮炎等);产生过多皮脂的障碍;烧伤;雷诺现象;红斑狼疮;色素沉着过多障碍;色素沉着不足障碍;皮肤癌;等。

[0074] 易感:“易感”疾病、障碍或病症(例如,任何疾病、障碍或病症,包括、但不限于,本文中描述的任意疾病、障碍或病症)的个体处于发展所述疾病、障碍或病症的风险中。在某些实施方案中,易感疾病、障碍或病症的个体没有表现所述疾病、障碍或病症的任何症状。在某些实施方案中,易感疾病、障碍或病症的个体没有被诊断出患有所述疾病、障碍和/或病症。在某些实施方案中,易感疾病、障碍或病症的个体是已经暴露于与疾病、障碍或病症的发展有关的条件的个体(例如,所述个体已经暴露于传染性病原体;所述个体已经暴露于被认为会造成疾病、障碍和/或病症的环境危害;等)。在某些实施方案中,发展疾病、障碍和/或病症的风险是基于群体的风险(例如,个体携带与疾病、障碍和/或病症有关的基因和/或等位基因)。

[0075] 症状减轻:根据本发明,当特定疾病、障碍或病症的一种或多种症状的量级(例如,强度、严重程度等)或频率降低时,“症状减轻”。为清楚起见,特定症状的发作的延迟被认为是所述症状的频率降低的一种形式。仅举几个例子,在所论及的病症是痤疮的情况下,当所选区域中一个或多个斑痕的尺寸(例如,直径、体积等)和/或严重程度(例如,发红、炎症应答等)降低时,和/或当斑痕总数减少(例如,在受试者的面部、背部等)时,所述病症的症状减轻。在所论及的病症是多汗症和/或不希望的出汗的情况下,当受试者产生更少的汗时,症状减轻。本发明无意仅局限于症状消除的情形。本发明特别涵盖使一种或多种症状减轻(且受试者的病症由此“改善”)的治疗,即使不是完全消除。

[0076] 治疗有效量:本文中使用的术语“治疗有效量”是指这样的量:当给罹患或易感疾病、障碍和/或病症的群体施用时,其足以治疗所述疾病、障碍和/或病症。在某些实施方案中,治疗有效量是这样的量:其降低疾病、障碍和/或病症的发病率和/或严重程度,和/或延迟疾病、障碍和/或病症的一种或多种症状的发作。本领域普通技术人员会明白,术语“治疗有效量”实际上不要求在特定个体中实现成功的治疗。相反,治疗有效量可以是这样的量:当施用给需要这种治疗的患者时,其在大量受试者中提供特定期望的药理学应答。尤其应当理解,事实上,特定受试者可能以“治疗有效量”“难治”。仅仅举一个例子,难治的受试者

可能具有低生物利用度,以致不可获得临床效力。在某些实施方案中,对治疗有效量的提及可以是对在一个或多个特定组织中测得的量的提及。本领域普通技术人员会明白,在某些实施方案中,可以在单次剂量中配制和/或施用治疗上有效的药剂。在某些实施方案中,可以在多个剂量中配制和/或施用治疗上有效的药剂,例如,作为定量施用方案的一部分。

[0077] 治疗剂:本文中使用的短语“治疗剂”表示,当施用给受试者时,具有治疗效果和/或引起期望的生物学和/或药理学效应的任何药剂。

[0078] 有毒溶剂:本文中使用的术语“有毒溶剂”表示,可以改造、破坏、除去或损坏动物组织的任何物质。本领域普通技术人员应理解,动物组织可以包括活细胞、死细胞、细胞外基质、细胞连接点、生物分子等。仅举几个例子,有毒溶剂包括二甲亚砷、二甲基乙酰胺(dimethyl acetamide)、二甲基甲酰胺、氯仿、四甲基甲酰胺、丙酮、乙酸酯和烷烃。

[0079] 治疗:本文中使用的术语“治疗”表示物质(例如,提供的组合物)的任何施用,所述物质部分地或完全地减轻、改善、缓解、抑制特定疾病、障碍和/或病症的一种或多种症状或特征,延迟所述症状或特征的发作,降低所述症状或特征的严重程度,和/或降低所述症状或特征的发生率。这样的治疗可针对未表现相关疾病、障碍和/或病症的征象的受试者和/或仅表现所述疾病、障碍和/或病症的早期征象的受试者。可替换地或额外地,这样的治疗可针对表现相关疾病、障碍和/或病症的一种或多种确定征象的受试者。在某些实施方案中,治疗可针对已经被诊断为罹患相关疾病、障碍和/或病症的受试者。在某些实施方案中,治疗可针对已知具有一种或多种易感性因素的受试者,所述易感性因素在统计上与发展相关疾病、障碍和/或病症的高危相关。

[0080] 均匀的:术语“均匀的”当在本文中用于表示纳米颗粒组合物时,表示其中各个纳米颗粒具有指定的粒径尺寸范围的纳米颗粒组合物。例如,在某些实施方案中,均匀的纳米颗粒组合物是这样的纳米颗粒组合物:其中最小直径与最大直径之间的差异不超过约600nm、约550nm、约500nm、约450nm、约400nm、约350nm、约300nm、约250nm、约200nm、约150nm、约100nm、约90nm、约80nm、约70nm、约60nm、约50nm或更小的nm。在某些实施方案中,在均匀的提供的纳米颗粒组合物内的颗粒(例如,空颗粒和/或含有一种或多种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的颗粒)具有小于约600nm、约550nm、约500nm、约450nm、约400nm、约350nm、约300nm、约250nm、约200nm、约150nm、约130nm、约120nm、约115nm、约110nm、约100nm、约90nm、约80nm或更小的直径。在某些实施方案中,在均匀的提供的纳米颗粒组合物内的颗粒(例如,空颗粒和/或含有一种或多种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的颗粒)具有在约10nm至约600nm范围内的直径。在某些实施方案中,在均匀的提供的纳米颗粒组合物内的颗粒具有在约10nm至约300nm、约10nm至约200nm、约10nm至约150nm、约10nm至约130nm、约10nm至约120nm、约10nm至约115nm、约10nm至约110nm、约10nm至约100nm或约10nm至约90nm范围内的直径。在某些实施方案中,在提供的纳米颗粒组合物内的颗粒具有低于约300nm、约250nm、约200nm、约150nm、约130nm、约120nm、约115nm、约110nm、约100nm或约90nm的平均粒度。在某些实施方案中,所述平均粒度是在约10nm至约300nm、约50nm至约250nm、约60nm至约200nm、约65nm至约150nm、约70nm至约130nm的范围内。在某些实施方案中,所述平均粒度是在约80nm至约110nm之间。在某些实施方案中,所述平均粒度是约90nm至约100nm。在某些实施方案中,在均匀的提供的纳米颗粒组合物内的大多数颗粒具有低于指定尺寸或在指定范围内的直径。在某些实施方案中,所述大多数是超

过50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、或更多的组合物中的颗粒。在某些实施方案中,通过样品的微流态化来获得均匀的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,通过样品的单程微流态化来获得均匀的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,通过暴露于高剪切力,例如,通过微流态化,制备均匀的纳米颗粒组合物。

[0081] 不希望的副作用:本文中使用的术语“不希望的副作用”表示,与给患者施用物质有关的一种或多种作用和/或症状,其并非期望的作用和/或预期的作用,和/或是令患者不悦的。示例性的不希望的副作用包括疼痛;瘀伤;瘀斑;血肿;肉毒中毒;不希望的全局作用;施用的物质的不希望的血液水平;对底层神经组织的损伤(例如神经元麻痹);对肌肉的不希望的作用(例如肌麻痹);流感样症状;发病;致死性;体重改变;酶水平改变;微观、宏观和/或生理学水平上检测到的病理改变;感染;出血;炎症;瘢痕形成;功能丧失;局部血流量改变;发烧;全身乏力;畸形发生;肺性高血压;中风;心脏病;心脏病发作;神经病;恶心;呕吐;头晕;腹泻;头痛;皮炎;口干;成瘾;流产;早产;子宫出血;出生缺陷;流血;心血管疾病;耳聋;肾损伤和/或衰竭;肝损伤和/或衰竭;痴呆;抑郁症;糖尿病;勃起功能障碍;青光眼;脱发;贫血;失眠症;乳酸性酸中毒;黑斑病;血栓形成;阴茎异常勃起;横纹肌溶解;癫痫发作;嗜睡;食欲增加;食欲降低;性欲增加;性欲降低;迟发性运动障碍;非腋下出汗;注射部位疼痛和出血;咽炎;颈痛;背痛;瘙痒;焦虑;毛囊堵塞;和/或它们的组合。在某些实施方案中,提供的组合物(例如,提供的纳米颗粒组合物,诸如空纳米颗粒组合物和/或含有一种或多种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的纳米颗粒组合物;乳膏剂和/或洗剂制剂;提供的纳米颗粒组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂的组合;等)的表面施用与相同物质的非表面施用(例如,注射、口服施用等)相比会使不希望的副作用减少约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约98%、约99%、或约100%。

[0082] 某些实施方案的描述

[0083] 本发明提供了如本文中所述的特定组合物。

[0084] 在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的乳膏剂和/或洗剂制剂。在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的纳米颗粒组合物和提供的乳膏剂和/或洗剂制剂。在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的纳米颗粒组合物,但是不包含提供的乳膏剂和/或洗剂制剂。在某些实施方案中,提供的组合物包含提供的乳膏剂和/或洗剂制剂,但是不包含提供的纳米颗粒组合物。

[0085] 本发明提供了如本文中所述的特定纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含油和水性分散介质、表面活性剂和任选的独立活性的生物活性剂和/或已知治疗剂。在某些实施方案中,本发明提供了含有本文中描述的各种具体成分的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,本发明提供了含有本文中描述的成分的特定组合(例如,在任一个实施例中描述的配方)的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,本发明提供了具有特定结构和/或功能特性的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,本发明证实了提供的纳米颗粒组合物的一种或多种意外的和/或惊人的优点和/或罕见特征。

[0086] 在某些实施方案中,本文中描述的纳米颗粒组合物可以用于柜台有售(OTC)产品中,包括、但不限于,除臭剂和止汗剂。在某些实施方案中,本文中描述的纳米颗粒组合物可以用于配方制剂中。

[0087] 在某些实施方案中,本发明提供了涉及使用本文中描述的特定纳米颗粒组合物来治疗障碍或病症的方法。在某些实施方案中,这样的方法包括:经由如本文中所述的任何可利用的施用途来施用提供的纳米颗粒组合物。

[0088] 在某些实施方案中,本发明提供了如本文中所述的特定乳膏剂和/或洗剂制剂。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂可用于经由要递送给受试者的任意药剂的任意途径的施用。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂可用于要递送给受试者的任意药剂的表面施用。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂可用于将纳米颗粒组合物施用给受试者。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂可用于将提供的纳米颗粒组合物施用给受试者。

[0089] 提供的纳米颗粒组合物

[0090] 本发明提供了在医学背景(例如,用于治疗目的)中特别有效的和/或有用的特定纳米颗粒组合物。本发明提供了对于经由多种施用途中的任一种给有此需要的受试者施用药剂而言特别有效的和/或有用的特定纳米颗粒组合物。

[0091] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含水性分散介质,所述水性分散介质包含等渗氯化钠溶液。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含水性分散介质,所述水性分散介质基本上由等渗氯化钠溶液组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含水性分散介质,所述水性分散介质由等渗氯化钠溶液组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含水性分散介质,所述水性分散介质包含明胶。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含水性分散介质,所述水性分散介质包含磷酸钠。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含水性分散介质,所述水性分散介质包含净化水。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含水性分散介质,所述水性分散介质包含盐酸。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含水性分散介质,所述水性分散介质包含明胶、磷酸钠、净化水和盐酸。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含水性分散介质,所述水性分散介质基本上由明胶、磷酸钠、净化水和盐酸组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含水性分散介质,所述水性分散介质由明胶、磷酸钠、净化水和盐酸组成。

[0092] 本领域普通技术人员还熟知根据本发明可以用作分散介质或用作要分散的介质的合适的油性介质。在某些实施方案中,油可以包含一种或多种脂肪酸基团或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以包含可消化的、被取代的或未被取代的烃。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₆-C₅₀脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₆-C₂₀脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₆-C₁₆脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₆-C₁₂脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₆脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₈脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₁₀脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₁₂脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是不饱和的。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是单不饱和的。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是多不饱和的。在某些实施方案中,不饱和脂肪酸基团的双键可以是处于顺式构象。在某些实施方案中,不饱和脂肪酸的双键可以是处于反式构象。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是下述的一种或多种:丁酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山嵛酸、木蜡酸和/或它们的组合。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是下述的一种或多种:棕榈油酸、油酸、异油酸、亚油

酸、 α -亚麻酸、 γ -亚油酸、花生四烯酸、鳕烯酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、芥酸和/或它们的组合。

[0093] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含油性分散介质,所述油性分散介质包含中链甘油三酯(例如,含有6-12个碳原子的脂肪酸,诸如辛酸、辛酸、癩酸、癩酸、月桂酸等,在某些实施方案中,它们可以得自椰子油或棕榈仁油),基本上由所述中链甘油三酯组成,或由所述中链甘油三酯组成。示例性的中链甘油三酯包括:单不饱和的和/或多不饱和的大豆油、椰子油、芥花油、红花油、橄榄油、玉米油、棉籽油、亚麻籽油、红花油、棕榈油、花生油、亚麻子油、葵花子油、米糠油、芝麻油、油菜籽油、可可脂、扁桃仁油、腰果油、榛子油、芒果核(mongongo nut)油、阿莎伊油(acai oil)、琉璃苣籽油、月见草油、稻子豆荚果油、苋菜红油、苹果籽油、洋蓟油、鳄梨油、巴巴苏籽油、辣木油、婆罗洲脂坚果油、可可脂、苍耳子油、羽叶棕榈油、dika油、葡萄籽油、大麻油、木棉籽油、红麻籽油、扁柄草油、玛乳拉果油、白池花籽油、芥子油、番木瓜籽油、紫苏籽油、pequi油、罂粟籽油、洋李仁油、奎藜籽油、茶籽油、蓟油、洋地栗油、番茄籽油、小麦胚芽油、LabrafacTMLipophile WL 1349油、硅油、矿物油、月桂酰基聚乙二醇-6甘油酯、月桂酰基聚氧乙烯-6甘油酯、油酰基聚乙二醇-6甘油酯、油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、亚油酰基聚乙二醇-6甘油酯、亚油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单月桂酸酯、聚甘油基-3二油酸酯、丙二醇二癩酰基癩酸酯、二乙二醇单乙基醚、辛酸癩酸聚乙二醇-8甘油酯、辛酸癩酸聚氧乙烯-8甘油酯和/或它们的组合。

[0094] 在某些实施方案中,油是或包含:饱和的、单不饱和的和/或多不饱和的短链脂肪酸、中链脂肪酸、长链脂肪酸、极长链脂肪酸和/或它们的组合。在某些实施方案中,示例性的极长链脂肪酸包括、但不限于:肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、十六碳烯-6-酸、油酸、亚油酸、 α 亚麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山嵛酸、木蜡酸、蜡酸和/或它们的组合。

[0095] 在某些实施方案中,油选自:短链甘油三酯、中链甘油三酯、长链甘油三酯和/或它们的组合。在某些实施方案中,短链甘油三酯、中链甘油三酯和/或长链甘油三酯选自:饱和的、单不饱和的和/或多不饱和的大豆油、椰子油、芥花油、红花油、橄榄油、玉米油、棉籽油、亚麻籽油、红花油、棕榈油、花生油、亚麻子油、葵花子油、米糠油、芝麻油、油菜籽油、可可脂、扁桃仁油、腰果油、榛子油、澳洲坚果油、芒果核(mongongo nut)油、美洲山核桃油、松仁油、开心果油、印加果油、胡桃油、葫芦油、水牛葫芦油、冬南瓜籽油、南瓜籽油、西瓜籽油、阿莎伊油(acai oil)、黑醋栗籽油、琉璃苣籽油、月见草油、稻子豆荚果油、苋菜红油、杏油、杏仁油、苹果籽油、阿干树油、洋蓟油、鳄梨油、巴巴苏籽油、辣木油、婆罗洲脂坚果油、cape chestnut油、肉桂皮油、可可脂、苍耳子油、羽叶棕榈油、芫荽籽油、dika油、葡萄籽油、大麻油、木棉籽油、红麻籽油、扁柄草油、玛乳拉果油、白池花籽油、芥子油、肉豆蔻脂、秋葵籽油、番木瓜籽油、紫苏籽油、pequi油、罂粟籽油、洋李仁油、奎藜籽油、黑芝麻油、royle油、茶籽油、蓟油、洋地栗油、番茄籽油、小麦胚芽油、萝卜油、盐角草油、桐油、藻类油、苦配巴油、honge油、麻风树油、油胡桃油、WL 1349油、硅油、矿物油、月桂酰基聚乙二醇-6甘油酯、月桂酰基聚氧乙烯-6甘油酯、油酰基聚乙二醇-6甘油酯、油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、亚油酰基聚乙二醇-6甘油酯、亚油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单月桂酸酯、聚甘油基-3二油酸酯、丙二醇二癩酰基癩酸酯、二乙二醇单乙基醚、辛酸癩

酸聚乙二醇-8甘油酯、辛酸癸酸聚氧乙烯-8甘油酯和/或它们的组合。

[0096] 在某些实施方案中,油试剂是或包含:饱和的、单不饱和的和/或多不饱和的大豆油、椰子油、芥花油、红花油、橄榄油、玉米油、棉籽油、亚麻籽油、红花油、棕榈油、花生油、亚麻子油、葵花子油、米糠油、芝麻油、油菜籽油、可可脂、扁桃仁油、腰果油、榛子油、澳洲坚果油、芒果核(mongongo nut)油、美洲山核桃油、松仁油、开心果油、印加果油、胡桃油、葫芦油、水牛葫芦油、冬南瓜籽油、南瓜籽油、西瓜籽油、阿莎伊油(acai oil)、黑醋栗籽油、琉璃苣籽油、月见草油、稻子豆荚果油、苋菜红油、杏油、杏仁油、苹果籽油、阿干树油、洋蓟油、鳄梨油、巴巴苏籽油、辣木油、婆罗洲脂坚果油、cape chestnut油、肉桂皮油、可可脂、苍耳子油、羽叶棕榈油、芫荽籽油、dika油、葡萄籽油、大麻油、木棉籽油、红麻籽油、扁柄草油、玛乳拉果油、白池花籽油、芥子油、肉豆蔻脂、秋葵籽油、番木瓜籽油、紫苏籽油、pequi油、罂粟籽油、洋李仁油、奎藜籽油、黑芝麻油、royle油、茶籽油、蓟油、洋地栗油、番茄籽油、小麦胚芽油、萝卜油、盐角草油、桐油、藻类油、苦配巴油、honge油、麻风树油、油胡桃油、WL 1349油、硅油、矿物油、月桂酰基聚乙二醇-6甘油酯、月桂酰基聚氧乙烯-6甘油酯、油酰基聚乙二醇-6甘油酯、油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、亚油酰基聚乙二醇-6甘油酯、亚油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单月桂酸酯、聚甘油基-3二油酸酯、丙二醇二癸酰基癸酸酯、二乙二醇单乙基醚、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯、辛酸癸酸聚氧乙烯-8甘油酯、香柠檬、刺楸、甘菊、葛缕子、棕榈蜡、蓖麻、肉桂、鳕鱼肝、咖啡、鹌鹑、桉树、鱼、香叶醇、海索草、霍霍巴、夏威夷核果(kukui nut)、杂薰衣草、薰衣草、柠檬、山鸡椒、锦葵、芒果种子、貂、橙子、红狮子鱼(orange roughy)、棕榈仁、桃仁、迷迭香、檀香、sasquana、savoury、沙棘、乳木果油、茶树、山茶(tsubaki)、岩石草、硬脂酸丁酯、辛酸三酸甘油酯、癸酸三酸甘油酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、聚二甲基硅氧烷360、肉豆蔻酸异丙酯、辛基十二烷醇、油醇和/或它们的组合。

[0097] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含油试剂,所述油试剂包含1349油。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含油试剂,所述油试剂基本上由1349油组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含油试剂,所述油试剂由1349油组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含油试剂,所述油试剂包含大豆油。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含油试剂,所述油试剂基本上由大豆油组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含油试剂,所述油试剂由大豆油组成。

[0098] 除了2种不混溶的介质以外,提供的纳米颗粒组合物可以包括,例如,一种或多种表面活性剂或乳化剂。在某些实施方案中,表面活性剂是或包含两亲实体,也就是说,所述两亲实体含有亲水部分和疏水部分,通常在所述实体的相对末端处。在某些实施方案中,将两亲实体描述成具有亲水头和疏水尾。在某些实施方案中,两亲实体具有带电荷的(阴离子的、阳离子的或两性离子的)首基;在某些实施方案中,两亲实体具有不带电荷的首基。

[0099] 合适的这类表面活性剂或乳化剂包括、但不限于:pemulen;磷酸甘油酯;磷脂酰胆碱;二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC);二油烯基磷脂酰乙醇胺(DOPE);二油烯基氧基丙基三乙基铵(DOTMA);二油酰基磷脂酰胆碱;胆固醇;胆固醇酯;二酰甘油;二酰甘油琥珀酸盐;二磷脂酰甘油(DPPG);己烷癸醇;脂肪醇诸如聚乙二醇(PEG);聚氧乙烯-9-月桂基醚;表面活性的脂肪酸,诸如棕榈酸或油酸;脂肪酸;脂肪酸甘油单酯;脂肪酸甘油二酯;脂肪酸酰胺;三油酸山梨坦(**SPAN**[®]85)甘胆酸盐;脱水山梨糖醇单月桂酸酯(**SPAN**[®]20);聚氧乙烯单硬脂

酸酯;枯草菌脂肽(surfactin);泊洛沙姆(poloxamer);脱水山梨糖醇脂肪酸酯诸如三油酸山梨坦;卵磷脂;溶血卵磷脂;磷脂酰丝氨酸;磷脂酰肌醇;鞘磷脂;磷脂酰乙醇胺(脑磷脂);心磷脂;磷脂酸;脑苷脂;磷酸双十六烷;二棕榈酰磷脂酰甘油;硬脂酰胺;十二烷基胺;十六烷基-胺;乙酰基棕榈酸酯(acetyl palmitate);甘油蓖麻油酸酯;硬脂酸十六烷酯;肉豆蔻酸异丙酯;泰洛沙泊;聚乙二醇5000-磷脂酰乙醇胺;聚乙二醇400-单硬脂酸酯;磷脂;具有高表面活性剂性能的合成和/或天然去污剂;脱氧胆酸盐;环糊精;离液盐;离子配对剂;十二烷基硫酸钠;pemulen;具有基于聚氧乙烯二醇脱水山梨糖醇烷基酯的首基的两亲实体(例如,如聚山梨酯(**TWEEN**[®]),超精制的聚山梨酯(**TWEEN**[®])和/或它们的组合;包括、但不限于,聚山梨酯20(**TWEEN**[®]20);聚山梨酯60(**TWEEN**[®]60);聚山梨酯65(**TWEEN**[®]65);聚山梨酯80(**TWEEN**[®]80);聚山梨酯85(**TWEEN**[®]85);超精制的聚山梨酯20(**SR****TWEEN**[®]20);超精制的聚山梨酯60(**SR****TWEEN**[®]60);超精制的聚山梨酯65(**SR****TWEEN**[®]65);超精制的聚山梨酯80(**SR****TWEEN**[®]80);超精制的聚山梨酯85(**SR****TWEEN**[®]85);和/或它们的组合);具有基于硫酸酯的首基的两亲实体(例如,如月桂醇硫酸酯铵、月桂基硫酸钠、月桂醇聚醚硫酸酯钠、肉豆蔻醇聚醚硫酸酯钠等);具有基于磺酸酯的首基的两亲实体(例如,如多库酯钠、全氟辛烷磺酸酯[PFOS]、全氟丁烷磺酸酯、苯磺酸烷基酯、CHAPS(3-[3-胆酰氨基丙基)二甲基铵基]-1-丙烷磺酸酯、椰油酰氨基丙基羟基磺基甜菜碱等);具有基于磷酸酯的首基的两亲实体(例如,如烷基芳基醚磷酸酯、烷基醚磷酸酯、卵磷脂等);具有基于羧酸酯的首基的两亲实体(例如,如脂肪酸、硬脂酸钠、月桂酰基肌氨酸钠、羧酸酯含氟表面活性剂、全氟壬酸酯、全氟辛酸酯[PF0A或PF0]、氨基酸、亚氨基酸、椰油酰氨基丙基甜菜碱等);具有基于胺的首基的两亲实体(例如,伯、仲或叔胺,如在二盐酸奥替尼啶中);具有包含季铵离子的首基的两亲实体(例如,如鲸蜡基三甲基溴化铵[CTAB]又名十六烷基三甲基溴化铵、鲸蜡基三甲基氯化铵[CTAC]、西吡氯铵[CPC]、聚乙氧基化的牛脂胺[POEA]、苯扎氯铵[BAC]、苄索氯铵[BZT]、5-溴-5-硝基-1,3-二噁烷、二甲基双十八烷基氯化铵、双十八烷基二甲基溴化铵[DODAB]);具有基于脂肪醇的首基的两亲实体(例如,如鲸蜡醇、硬脂醇、十六醇十八醇混合物、油醇等);具有基于聚氧乙烯二醇烷基醚的首基的两亲实体(例如,如八乙二醇单十二烷基醚、五乙二醇单十二烷基醚);具有基于聚氧丙二醇烷基醚的首基的两亲实体;具有基于葡萄糖苷烷基醚的首基的两亲实体(例如,如癸基葡萄糖苷、月桂基葡萄糖苷、辛基葡萄糖苷等);具有基于聚氧乙烯二醇辛基苯酚醚的首基的两亲实体(例如,如Triton X-100);具有基于聚氧乙烯二醇烷基苯酚醚的首基的两亲实体(例如,如壬苯醇醚-9);具有基于甘油烷基酯的首基的两亲实体(例如,如月桂酸甘油酯);具有基于脱水山梨糖醇烷基酯的首基的两亲实体(例如,司盘类);两亲实体,其是或包含:椰油酰胺MEA、椰油酰胺DEA<十二烷基二甲胺氧化物;聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物(即,泊洛沙姆);具有基于或含有烃链的尾基的两亲实体;具有基于或含有烷基醚链的尾基的两亲实体;具有基于或含有聚乙烯的尾基的两亲实体;具有基于或含有聚氧化丙烯的尾基的两亲实体;具有基于或含有碳氟化合物链的尾基的两亲实体;具有基于或含有硅氧烷链的尾基的两亲实体;和/或它们的组合。

[0100] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂包

含聚山梨酯(**TWEEN**[®])物质。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂包含超精制的聚山梨酯(**SR**TWEEN****[®])物质。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂包含选自下述的聚山梨酯:聚山梨酯20(**TWEEN**[®]20);聚山梨酯60(**TWEEN**[®]60);聚山梨酯65(**TWEEN**[®]65);聚山梨酯80(**TWEEN**[®]80);聚山梨酯85(**TWEEN**[®]85);超精制的聚山梨酯20(**SR**TWEEN****[®]20);超精制的聚山梨酯60(**SR**TWEEN****[®]60);超精制的聚山梨酯65(**SR**TWEEN****[®]65);超精制的聚山梨酯80(**SR**TWEEN****[®]80);超精制的聚山梨酯85(**SR**TWEEN****[®]85);和它们的组合。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂包含聚山梨酯80(**TWEEN**[®]80)。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂包含超精制的聚山梨酯80(**SR**TWEEN****[®]80)。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂基本上由聚山梨酯(**TWEEN**[®])物质组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂基本上由超精制的聚山梨酯(**SR**TWEEN****[®])物质组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂基本上由选自下述的聚山梨酯组成:聚山梨酯20(**TWEEN**[®]20);聚山梨酯60(**TWEEN**[®]60);聚山梨酯65(**TWEEN**[®]65);聚山梨酯80(**TWEEN**[®]80);聚山梨酯85(**TWEEN**[®]85);超精制的聚山梨酯20(**SR**TWEEN****[®]20);超精制的聚山梨酯60(**SR**TWEEN****[®]60);超精制的聚山梨酯65(**SR**TWEEN****[®]65);超精制的聚山梨酯80(**SR**TWEEN****[®]80);超精制的聚山梨酯85(**SR**TWEEN****[®]85);和它们的组合。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂基本上由聚山梨酯80(**TWEEN**[®]80)组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂基本上由超精制的聚山梨酯80(**SR**TWEEN****[®]80)组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂由聚山梨酯(**TWEEN**[®])物质组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂由超精制的聚山梨酯(**SR**TWEEN****[®])物质组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂由选自下述的聚山梨酯组成:聚山梨酯20(**TWEEN**[®]20);聚山梨酯60(**TWEEN**[®]60);聚山梨酯65(**TWEEN**[®]65);聚山梨酯80(**TWEEN**[®]80);聚山梨酯85(**TWEEN**[®]85);超精制的聚山梨酯20(**SR**TWEEN****[®]20);超精制的聚山梨酯60(**SR**TWEEN****[®]60);超精制的聚山梨酯65(**SR**TWEEN****[®]65);超精制的聚山梨酯80(**SR**TWEEN****[®]80);超精制的聚山梨酯85(**SR**TWEEN****[®]85);和它们的组合。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂由聚山梨酯80(**TWEEN**[®]80)组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂由超精制的聚山梨酯80(**SR**TWEEN****[®]80)组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂基本上由pemulen组成。在某些实施方

案中,提供的纳米颗粒组合物包含表面活性剂,所述表面活性剂由pemulen组成。

[0101] 在某些实施方案中,表面活性剂是不同的表面活性剂的混合物。表面活性剂可以从天然来源提取和纯化,或者可以在实验室中通过合成来制备。在某些实施方案中,表面活性剂是商购可得的。

[0102] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含选自水解胶原蛋白的明胶剂,包括、但不限于,选自下述的明胶剂:Gelatine、Gelfoam、Puragel、Galfoam、与CAS编号9000-70-8相对应的物质、其它形式的明胶和/或它们的组合。

[0103] 考虑到本文中提供的教导,本领域普通技术人员将能够容易地鉴别替代性的或额外的明胶剂。一般而言,如本领域已知的,明胶是从煮沸的动物(诸如驯化的牛、猪和马)的骨、结缔组织、器官和某些肠提取的胶原的部分(通常不可逆)水解所产生的蛋白质物质。

[0104] 本领域普通技术人员会容易地理解,明胶自身可以不是具有合乎需要特性(诸如本文中描述的那些)的唯一试剂,并且可以容易地试验多种试剂,特别是肽试剂,以鉴别具有类似特性和/或功能的其它试剂。可以针对与明胶所表现出的那些类似的特性和/或功能进行测试的示例性肽试剂包括、但不限于源自血液和/或血浆的蛋白,包括、但不限于,白蛋白、纤维蛋白、凝血酶、凝血酶原和/或它们的组合。

[0105] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物可以包括,例如,一种或多种赋形剂。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含赋形剂,所述赋形剂包含对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含赋形剂,所述赋形剂基本上由对羟基苯甲酸甲酯组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含赋形剂,所述赋形剂由对羟基苯甲酸甲酯组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含赋形剂,所述赋形剂包含对羟基苯甲酸丙酯。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含赋形剂,所述赋形剂基本上由对羟基苯甲酸丙酯组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含赋形剂,所述赋形剂由对羟基苯甲酸丙酯组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含赋形剂,所述赋形剂包含对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含赋形剂,所述赋形剂基本上由对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯组成。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含赋形剂,所述赋形剂由对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯组成。在某些实施方案中,预混物基本上或完全不合对羟基苯甲酸酯。

[0106] 在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物包含下述的一种或多种:1349油、聚山梨酯80、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)等渗氯化钠溶液、净化水、明胶、磷酸氢二钠和浓盐酸。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物包含下述的全部:1349油、聚山梨酯80、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)等渗氯化钠溶液、净化水、明胶、磷酸氢二钠和浓盐酸。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物包含下述的全部:1349油、聚山梨酯80、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)和明胶。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物包含下述的全部:1349油、聚山梨酯80和明胶。在某些实施方

案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物包含下述的全部:1349油、聚山梨酯80和对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物包含下述的全部:1349油和聚山梨酯80。

[0107] 在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物基本上由下述的一种或多种组成:1349油、聚山梨酯80、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)等渗氯化钠溶液、净化水、明胶、磷酸氢二钠和浓盐酸。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物基本上由下述的全部组成:1349油、聚山梨酯80、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)和明胶。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物基本上由下述的全部组成:1349油、聚山梨酯80和明胶。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物基本上由下述的全部组成:1349油、聚山梨酯80和对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物基本上由下述的全部组成:1349油和聚山梨酯80。

[0108] 在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物由下述的一种或多种组成:1349油、聚山梨酯80等渗氯化钠溶液、净化水、明胶、磷酸氢二钠和浓盐酸。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物由下述的全部组成:1349油、聚山梨酯80、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)和明胶。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物由下述的全部组成:1349油、聚山梨酯80和明胶。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物由下述的全部组成:1349油、聚山梨酯80和对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物由下述的全部组成:1349油和聚山梨酯80。

[0109] 在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物包含下述的一种或多种:中链甘油三酯、聚山梨酯、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)和明胶。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物包含下述的全部:中链甘油三酯、聚山梨酯、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)和明胶。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物包含下述的全部:中链甘油三酯、聚山梨酯和明胶。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物包含下述的全部:中链甘油三酯、聚山梨酯和对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸甲酯、其它对羟基苯甲酸酯和/或它们的组合)。在某些实施方案中,本发明提供了改进的纳米颗粒组合物,也就是说,提供的纳米颗粒组合物

包含下述的全部：中链甘油三酯和聚山梨酯。

[0110] 在某些实施方案中，本发明提供了改进的纳米颗粒组合物，也就是说，提供的纳米颗粒组合物不含有任何对羟基苯甲酸酯。

[0111] 在某些实施方案中，本发明提供了改进的纳米颗粒组合物，也就是说，提供的纳米颗粒组合物不含有任何明胶。

[0112] 在某些实施方案中，本发明提供了改进的纳米颗粒组合物，也就是说，提供的纳米颗粒组合物包含下述的一种或多种：中链甘油三酯、聚山梨酯和明胶。在某些实施方案中，本发明提供了改进的纳米颗粒组合物，也就是说，提供的纳米颗粒组合物包含下述的全部：中链甘油三酯、聚山梨酯和明胶。

[0113] 在某些实施方案中，本发明提供了改进的纳米颗粒组合物，也就是说，提供的纳米颗粒组合物包含在实施例1-20中的任一个中所述的组分。

[0114] 在某些实施方案中，本发明提供了改进的纳米颗粒组合物，也就是说，提供的纳米颗粒组合物包含比例为0.67:1的油和表面活性剂。在某些实施方案中，本发明提供了改进的纳米颗粒组合物，也就是说，提供的纳米颗粒组合物包含比例为1:10的油和等渗氯化钠溶液。在某些实施方案中，本发明提供了改进的纳米颗粒组合物，也就是说，提供的纳米颗粒组合物包含比例为1:1.67的表面活性剂和等渗氯化钠溶液。在某些实施方案中，本发明提供了改进的纳米颗粒组合物，也就是说，提供的纳米颗粒组合物包含在实施例1-20中的任一个中所述的组分的比例。

[0115] 在某些实施方案中，所述预混物包含其比例在0.5-10范围内的油和表面活性剂。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.5:1、大约1:1、大约2:1、大约3:1、大约4:1、大约5:1、大约6:1、大约7:1、大约8:1、大约9:1或大约10:1。在某些实施方案中，所述表面活性剂与油的比例是大约0.5:1、大约1:1、大约2:1、大约3:1、大约4:1、大约5:1、大约6:1、大约7:1、大约8:1、大约9:1或大约10:1。

[0116] 在某些实施方案中，以在0.1至2范围内的比例，使用油和表面活性剂。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.1:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.15:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.2:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.25:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.3:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.35:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.4:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.45:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.5:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.55:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.6:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.65:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.7:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.75:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.8:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.85:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.9:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约0.95:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约1:1。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.05。在某些实施方案中，所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.1。在某些实施方案中，所述油与表面活性

剂的比例是大约1:1.15。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.2。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.25。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.3。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.35。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.4。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.45。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.5。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.55。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.6。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.65。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.7。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.75。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.8。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.85。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.9。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.95。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:2。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:2.5。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:3。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:3.5。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:4。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:4.5。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:5。

[0117] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含其比例在约0.1:1至约2:1范围内的油和表面活性剂。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含比例为约0.1:1至约1:1的油和表面活性剂。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含比例为约0.5:1至约1:1的油和表面活性剂。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含比例为约0.1:1、约0.15:1、约0.2:1、约0.25:1、约0.3:1、约0.35:1、约0.4:1、约0.45:1、约0.5:1、约0.5:1、约0.55:1、约0.6:1、约0.65:1、约0.7:1、约0.75:1、约0.8:1、约0.85:1、约0.9:1、约0.95:1或约1:1的油和表面活性剂。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含比例为约0.67:1的油和表面活性剂。

[0118] 在某些实施方案中,以在0.01至20范围内的比例,使用所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂。在某些实施方案中,以在0.1至20范围内的比例,使用所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂。在某些实施方案中,以在0.5和10范围内的比例,使用所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂。在某些实施方案中,以在0.5至1范围内的比例,使用所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂。在某些实施方案中,所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂的比例是大约0.01:1、大约0.02:1、大约0.03:1、大约0.04:1、大约0.05:1、大约0.06:1、大约0.07:1、大约0.08:1、大约0.1:1、大约0.1:1、大约0.2:1、大约0.3:1、大约0.4:1、大约0.5:1、大约1:1、大约2:1、大约3:1、大约4:1、大约5:1、大约6:1、大约7:1、大约8:1、大约9:1或大约10:1。在某些实施方案中,所述表面活性剂与水的比例是大约0.5:1、大约1:1、大约2:1、大约3:1、大约4:1、大约5:1、大约6:1、大约7:1、大约8:1、大约9:1、大约10:1、大约11:1、大约12:1、大约13:1、大约14:1、大约15:1、大约16:1、大约17:1、大约18:1、大约19:1或大约20:1。在某些实施方案中,以在0.5至2范围内的比例,使用水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂。在某些实施方案中,所述水性分散介质

(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂的比例是大约0.5:1、大约1:1或大约2:1。在某些实施方案中,所述表面活性剂与水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)的比例是大约0.5:1、大约1:1或大约2:1。在某些实施方案中,所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂的比例是大约1:1。在某些实施方案中,使用这样的水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂之比的组合物包含油包水乳液。

[0119] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含其比例在约8:1至约9:1范围内的水性分散介质和表面活性剂。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含比例为约8:1、约8.1:1、约8.2:1、约8.3:1、约8.4:1、约8.5:1、约8.6:1、约8.7:1、约8.8:1、约8.9:1、约9:1等的水性分散介质和表面活性剂。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含比例为约8.7:1的水性分散介质和表面活性剂。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含比例为约8.8:1的水性分散介质和表面活性剂。

[0120] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含其比例在约12:1至约14:1范围内的水性分散介质和表面活性剂。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含比例为约12:1、约12.1:1、约12.2:1、约12.3:1、约12.4:1、约12.5:1、约12.6:1、约12.7:1、约12.8:1、约12.9:1、约13:1、约13.1:1、约13.2:1、约13.3:1、约13.4:1、约13.5:1、约13.6:1、约13.7:1、约13.8:1、约13.9:1、约14:1等的水性分散介质和表面活性剂。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物包含比例为约13.1:1的水性分散介质和表面活性剂。

[0121] 在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至50%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至40%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至30%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至20%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至10%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至5%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为5%至10%、10%至15%、15%至20%、20%至25%、25%至30%、35%至40%、或45%至50%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为10%至20%、10%至30%、10%至40%、或10%至50%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为20%至30%、20%至40%、20%至50%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为30%至40%、或30%至50%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为40%至50%。

[0122] 在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比是大约1%、大约2%、大约3%、大约4%、大约5%、大约6%、大约7%、大约9%、大约10%、大约11%、大约12%、大约13%、大约14%、大约15%、大约16%、大约17%、大约18%、大约19%、大约20%、大约21%、大约22%、大约23%、大约24%、大约25%、大约26%、大约27%、大约28%、大约29%、大约30%、大约31%、大约32%、大约33%、大约34%、大约35%、大约36%、大约37%、大约38%、大约39%、大约40%、大约41%、大约42%、大约43%、大约44%、大约45%、大约46%、大约47%、大约48%、大约49%、或大约50%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约10%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约9%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约8%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约7%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约6%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约5%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约4%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约3%。在某些实施方案中,所述油

的百分比是大约2%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约1%。

[0123] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的油的百分比范围是约5%至约8%。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的油的百分比是约5%、约5.1%、约5.2%、约5.3%、约5.4%、约5.5%、约5.6%、约5.7%、约5.8%、约5.9%、约6%、约6.1%、约6.2%、约6.3%、约6.4%、约6.5%、约6.6%、约6.7%、约6.8%、约6.9%、约7%、约7.1%、约7.2%、约7.3%、约7.4%、约7.5%、约7.6%、约7.7%、约7.8%、约7.9%或约8%。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的油的百分比是约6.3%。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的油的百分比是约6.4%。

[0124] 所述预混物中的水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)的百分比范围可为0%至99%、10%至99%、25%至99%、50%至99%、或75%至99%。在某些实施方案中,所述预混物中的水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)的百分比范围可为0%至75%、0%至50%、0%至25%、或0%至10%。在某些实施方案中,所述预混物中的水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)的百分比范围为0%至30%。在某些实施方案中,所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)的百分比是大约1%、大约2%、大约3%、大约4%、大约5%、大约6%、大约7%、大约9%、大约10%、大约11%、大约12%、大约13%、大约14%、大约15%、大约16%、大约17%、大约18%、大约19%、大约20%、大约21%、大约22%、大约23%、大约24%、大约25%、大约26%、大约27%、大约28%、大约29%、大约30%、大约35%、大约40%、大约45%、大约50%、大约55%、大约60%、大约65%、大约70%、大约71%、大约72%、大约73%、大约74%、大约75%、大约76%、大约77%、大约78%、大约79%、大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%。在某些实施方案中,所述水的百分比是大约83%。在某些实施方案中,所述水的百分比是大约9%。在某些实施方案中,所述水的百分比是大约5%。

[0125] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的水性分散介质的百分比范围约为80%至约85%。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的水性分散介质的百分比是约80%、约80.5%、约81%、约81.5%、约82%、约82.5%、约83%、约83.5%、约84%、约84.5%或约85%。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的水性分散介质的百分比是约83.5%。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的油的百分比是约84%。

[0126] 在某些实施方案中,所述预混物中的表面活性剂的百分比范围为0%-30%。在某些实施方案中,所述预混物中的表面活性剂的百分比是大约1%、大约2%、大约3%、大约4%、大约5%、大约6%、大约7%、大约9%、大约10%、大约11%、大约12%、大约13%、大约14%、大约15%、大约16%、大约17%、大约18%、大约19%、大约20%、大约21%、大约22%、大约23%、大约24%、大约25%、大约26%、大约27%、大约28%、大约29%、大约30%、大约31%、大约32%、大约33%、大约34%、大约35%、大约36%、大约37%、大约38%、大约39%、大约40%、大约41%、大约42%、大约43%、大约44%、大约45%、大约46%、大约47%、大约48%、大约49%或大约50%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百分比是大约10%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百分比是大约9%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百分比是大约8%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百分比是大约7%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百分比是大约6%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百

分比是大约5%。

[0127] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的表面活性剂的百分比范围为约8%至约11%。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的表面活性剂的百分比是约8%、约8.1%、约8.2%、约8.3%、约8.4%、约8.5%、约8.6%、约8.7%、约8.8%、约8.9%、约9%、约9.1%、约9.2%、约9.3%、约9.4%、约9.5%、约9.6%、约9.7%、约9.8%、约9.9%、约10%、约10.1%、约10.2%、约10.3%、约10.4%、约10.5%、约10.6%、约10.7%、约10.8%、约10.9%或约11%。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的表面活性剂的百分比是约9.5%。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的表面活性剂的百分比是约9.6%。

[0128] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的赋形剂的百分比范围为约0.1%至约1%。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的赋形剂的百分比是约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%或约1%。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物中的赋形剂的百分比是约0.4%。

[0129] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含下述比例的成分和/或基本上由其组成:

[0130] 表1. 示例性的预混物

[0131]

%w/w	成分
6.375	1349 油
9.562	聚山梨酯 80
0.199	对羟基苯甲酸丙酯
63.75	等渗氯化钠溶液
0.199	对羟基苯甲酸甲酯
19.92	缓冲溶液*
xx	如果适用的话,在缓冲溶液中稀释的已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂
100	总计

[0132] * 缓冲溶液含有 (w/w) 0.199% 明胶、0.398% 磷酸氢二钠、99.4% 净化水,用盐酸将pH调至6.0±0.2。

[0133] 在某些实施方案中,提供的组合物不含超过一种油。在某些实施方案中,提供的组合物可以包含2种或更多种油(例如,2、3、4、5或更多种油)。在某些实施方案中,提供的组合物不含超过一种表面活性剂。在某些实施方案中,提供的组合物可以包含2种或更多种表面活性剂(例如,2、3、4、5或更多种表面活性剂)。

[0134] 在某些实施方案中,提供的组合物基本上由水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶

液等)、油和表面活性剂组成。在某些实施方案中,提供的组合物基本上由水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)、油和表面活性剂以及至少一种用于生产和/或保存组合物的物质(例如,蛋白、盐等)组成。

[0135] 在某些实施方案中,提供的组合物由水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)、油和表面活性剂组成。在某些实施方案中,提供的组合物由水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)、油、表面活性剂、以及至少一种用于生产和/或保存组合物的物质(例如,蛋白、盐等)组成。在某些实施方案中,提供的组合物由水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)、一种或多种油和一种或多种表面活性剂组成。在某些实施方案中,提供的组合物由水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)、一种或多种油、一种或多种表面活性剂、以及至少一种用于生产和/或保存组合物的物质(例如,蛋白、盐等)组成。在某些实施方案中,提供的组合物不含有添加的防腐剂。在某些实施方案中,提供的组合物不含有对羟基苯甲酸酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。

[0136] 在某些实施方案中,本文中描述的纳米颗粒组合物中的任一种另外包含已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂(例如,治疗有效量的已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂)。在某些实施方案中,本文中描述的纳米颗粒组合物中的任一种不包含已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂(例如,治疗有效量的已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂)。

[0137] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物不需要有毒溶剂。在某些实施方案中,用于在组合物中诱导纳米颗粒形成的常规策略使用有毒的(通常是有机)溶剂。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物不需要聚合物。在某些实施方案中,用于制备含有纳米颗粒结构的组合物的策略需要聚合物。

[0138] 在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物具有比其它纳米颗粒组合物更好的组织吸收和/或更好的生物相容性。例如,在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物具有比非均匀的、使用一种或多种有毒(例如,有机)溶剂和/或使用一种或多种聚合物的纳米颗粒组合物更好的组织吸收和/或更好的生物相容性。

[0139] 提供的乳膏剂和/或洗剂制剂

[0140] 本发明提供了在医学背景(例如,用于治疗目的)中特别有效的和/或有用的特定乳膏剂和/或洗剂组合物。本发明包括下述认识:特定乳膏剂和/或洗剂制剂对于经由任何施用途径(包括、但不限于,表面施用)将药剂施用给有此需要的受试者而言是特别有用的和/或有效的。在某些实施方案中,本发明提供了特定乳膏剂和/或洗剂制剂。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂含有一种或多种治疗剂,例如,但不限于,治疗性抗体。在某些实施方案中,提供的乳膏剂和/或洗剂制剂没有与纳米颗粒组合物结合。

[0141] 在某些实施方案中,将提供的纳米颗粒组合物与用于制备药物组合物的乳膏剂和/或洗剂制剂和/或盐水溶液混合。在某些实施方案中,将已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂(例如,没有与纳米颗粒组合物结合)与用于制备药物组合物的乳膏剂和/或洗剂制剂混合。

[0142] 在某些实施方案中,将提供的纳米颗粒组合物与用于制备表面组合物的乳膏剂和/或洗剂制剂和/或盐水溶液混合。在某些实施方案中,将已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂(例如,没有与纳米颗粒组合物结合)与用于制备表面组合物的乳膏剂和/或洗剂

制剂混合。

[0143] 在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含净化水。在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含矿物油。在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含肉豆蔻酸异丙酯。在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含白矿脂。在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含乳化蜡。在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含对羟基苯甲酸丙酯。在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含pemulen。在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂不包含pemulen。

[0144] 在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含净化水、对羟基苯甲酸甲酯、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂、乳化蜡和对羟基苯甲酸丙酯。在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂基本上由净化水、对羟基苯甲酸甲酯、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂、乳化蜡和对羟基苯甲酸丙酯组成。在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂由净化水、对羟基苯甲酸甲酯、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂、乳化蜡和对羟基苯甲酸丙酯组成。

[0145] 在某些实施方案中,白矿脂是或包含选自下述的矿脂剂:白矿脂、羊毛蜡、羊毛脂、Vasoliment、**VASELINE**[®]牌凡士林、黄石脂、石油胶、矿物胶、矿物脂、矿物蜡、石蜡胶、黄矿脂、2,6,10,15,19,23-六甲基二十四烷、十二氢角鲨烯、全氢化角鲨烯、角鲨烷、白**VASELINE**[®]、White Protopet、Ultima White、Snow White、与CAS编号8009-03-8相对应的物质和/或它们的组合。

[0146] 在某些实施方案中,矿物油是或包含选自下述的矿物油试剂:石蜡族油(例如,基于正烷烃的油)、环烷油(例如,基于环烷烃的油)、芳族油(例如,基于芳烃的油)和/或它们的组合。

[0147] 在某些实施方案中,乳化蜡是或包含乳化蜡NF(例如,Spectrum Chemical目录号W1026)。

[0148] 在某些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含下述比例的成分和/或基本上由其组成:

[0149] 表2. 示例性的乳膏剂和/或洗剂制剂

[0150]

% w/w	成分
72.00	净化水
0.200	对羟基苯甲酸甲酯
5.00	矿物油
5.00	肉豆蔻酸异丙酯
2.000	白矿脂
15.00	乳化蜡
0.800	对羟基苯甲酸丙酯
100	总计

[0151] 在某些实施方案中,用于本体制剂的盐水溶液包含等渗氯化钠溶液。在某些实施方案中,用于本体制剂的盐水溶液包含对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,用于本体制剂的盐水溶液包含等渗氯化钠溶液和对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,用于本体制

剂的盐水溶液基本上由等渗氯化钠溶液和对羟基苯甲酸甲酯组成。在某些实施方案中,用于本体制剂的盐水溶液由等渗氯化钠溶液和对羟基苯甲酸甲酯组成。

[0152] 在某些实施方案中,用于本体制剂的盐水溶液包含下述比例的成分和/或基本上由其组成:

[0153] 表3.用于本体制剂的示例性盐水溶液

[0154]

% w/w	成分
99.80	等渗氯化钠溶液
0.200	对羟基苯甲酸甲酯
100	总计

[0155] 纳米颗粒组合物

[0156] 纳米颗粒组合物在多种情况下是有用的,并且已经证实,其在药物施用(包括给有此需要的患者施用治疗剂)的情况下是特别有用的和/或有效的。已经证实,纳米颗粒组合物在治疗剂表面施用的情况下是特别有用的和/或有效的(参见,例如,2006年12月1日提交的PCT专利申请号PCT US06/46236,其于2008年4月17日公开为WO 08/045107,标题为“BOTULINUM NANOEMULSIONS”;2007年11月30日提交的PCT专利申请号PCT US07/86018,其于2008年6月12日公开为WO 08/070538,标题为“AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES”;和/或2009年6月26日提交的PCT专利申请号PCT US09/48972,其于2009年12月30日公开为WO 09/158687,标题为“DERMAL DELIVERY”;所有这些的内容通过引用并入本文)。

[0157] 如本文中所述的,除了别的以外,本发明提供了新颖的新的且改进的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物具有如本文中所述的特定组分和/或组分相对量。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物具有区分和/或限定它们的特定结构和/或功能特性。在某些实施方案中,已经与普通纳米颗粒组合物关联的示例性特性(例如,物理结构和/或功能特性)描述于下面的段落中。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物具有这些特性中的一种或多种。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物不具有这些特性中的任何特性。

[0158] 一般而言,纳米颗粒组合物是包括至少一个纳米颗粒的任意组合物。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含至少一种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂(例如,肉毒杆菌毒素)。已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂可以:被一个或多个纳米颗粒包裹或完全包围,与纳米颗粒界面结合,和/或吸附至一个或多个纳米颗粒的外表面。已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂可以与或不与纳米颗粒和/或纳米颗粒组合物共价连接;已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂可以通过或不通过吸附力附着至纳米颗粒和/或纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物包含空纳米颗粒(例如,不含有任何已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的纳米颗粒、)。

[0159] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是稳定的。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是均匀的。例如,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒的最小直径与最大直径之间的差异不超过大约600nm、大约550nm、大约500nm、大约450nm、大约400nm、大约350nm、大约300nm、大约250nm、大约200nm、大约150nm或大约100nm、大约90nm、大约80nm、大约70nm、大约60nm、大约50nm或更小的nm。

[0160] 在某些实施方案中,在纳米颗粒组合物内的颗粒具有小于约1000nm、约600nm、约550nm、约500nm、约450nm、约400nm、约350nm、约300nm、约250nm、约200nm、约150nm、约130nm、约120nm、约115nm、约110nm、约100nm、约90nm、约80nm、约50nm或更小的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。

[0161] 在某些实施方案中,在纳米颗粒组合物内的颗粒具有在约10nm至约600nm范围内的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,在纳米颗粒组合物内的颗粒具有在约10nm至约300nm、约10nm至约200nm、约10nm至约150nm、约10nm至约130nm、约10nm至约120nm、约10nm至约115nm、约10nm至约110nm、约10nm至约100nm、或约10nm至约90nm范围内的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,在纳米颗粒组合物内的颗粒具有在1nm至1000nm、1nm至600nm、1nm至500nm、1nm至400nm、1nm至300nm、1nm至200nm、1nm至150nm、1nm至120nm、1nm至100nm、1nm至75nm、1nm至50nm、或1nm至25nm范围内的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,在纳米颗粒组合物内的颗粒具有1nm至15nm、15nm至200nm、25nm至200nm、50nm至200nm或75nm至200nm的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。

[0162] 在某些实施方案中,总颗粒分布被包括在指定的粒径尺寸范围内。在某些实施方案中,小于50%、25%、10%、5%或1%的总颗粒分布是在指定的粒径尺寸范围之外。在某些实施方案中,小于1%的总颗粒分布是在指定的粒径尺寸范围之外。在某些实施方案中,所述纳米颗粒组合物基本上不含有直径大于300nm、250nm、200nm、150nm、120nm、100nm、75nm、50nm或25nm的颗粒。在某些实施方案中,小于50%、25%、10%、5%或1%的总颗粒分布具有大于300nm、250nm、200nm、150nm、120nm、100nm、75nm、50nm或25nm的直径。

[0163] 在某些实施方案中,在纳米颗粒组合物内的颗粒具有低于约600nm、约550nm、约500nm、约450nm、约400nm、约350nm、约300nm、约250nm、约200nm、约150nm、约130nm、约120nm、约115nm、约110nm、约100nm、约90nm或约50nm的平均粒度。在某些实施方案中,所述平均粒度是在约10nm至约300nm、约50nm至约250、约60nm至约200nm、约65nm至约150nm或约70nm至约130nm的范围内。在某些实施方案中,所述平均粒度是约80nm至约110nm。在某些实施方案中,所述平均粒度是约90nm至约100nm。

[0164] 在某些实施方案中,在纳米颗粒组合物内的大多数颗粒具有低于指定尺寸或在指定范围内的直径。在某些实施方案中,所述大多数是超过50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或更多的组合物中的颗粒。

[0165] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物基本上不含有直径超过600nm的颗粒。具体地,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的少于50%的纳米颗粒具有超过600nm的直径。在某些实施方案中,少于25%的颗粒具有超过600nm的直径。在某些实施方案中,少于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的颗粒具有超过600nm的直径。此外,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒具有在10nm至600nm范围内的直径。

[0166] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物基本上不含有直径超过500nm的颗粒。具体地,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的少于50%的纳米颗粒具有超过500nm的直径。在某些实施方案中,少于25%的颗粒具有超过500nm的直径。在某些实施方案中,少于20%、

19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的颗粒具有超过500nm的直径。此外,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒具有在10nm至500nm范围内的直径。

[0167] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物基本上不含直径超过400nm的颗粒。具体地,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的少于50%的纳米颗粒具有超过400nm的直径。在某些实施方案中,少于25%的颗粒具有超过400nm的直径。在某些实施方案中,少于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的颗粒具有超过400nm的直径。此外,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒具有在10nm至400nm范围内的直径。

[0168] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物基本上不含有直径超过300nm的颗粒。具体地,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的少于50%的纳米颗粒具有超过300nm的直径。在某些实施方案中,少于25%的颗粒具有超过300nm的直径。在某些实施方案中,少于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的颗粒具有超过300nm的直径。此外,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒具有在10nm至300nm范围内的直径。

[0169] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物基本上不含有直径超过200nm的颗粒。具体地,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的少于50%的纳米颗粒具有超过200nm的直径。在某些实施方案中,少于25%的颗粒具有超过200nm的直径。在某些实施方案中,少于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的颗粒具有超过200nm的直径。此外,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒具有在10nm至200nm范围内的直径。

[0170] 在某些实施方案中,提供的组合物基本上不含有直径超过150nm的颗粒。具体地,在某些实施方案中,提供的组合物中的少于50%的纳米颗粒具有超过150nm的直径。在某些实施方案中,少于25%的颗粒具有超过150nm的直径。在某些实施方案中,少于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的颗粒具有超过150nm的直径。此外,在某些实施方案中,提供的组合物中的纳米颗粒具有在10nm至150nm范围内的直径。

[0171] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物基本上不含直径超过120nm的颗粒。具体地,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的少于50%的纳米颗粒具有超过120nm的直径。在某些实施方案中,少于25%的颗粒具有超过120nm的直径。在某些实施方案中,少于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的颗粒具有超过120nm的直径。此外,在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的纳米颗粒具有在10nm至120nm范围内的直径。

[0172] 在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在10nm至150nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在10nm至120nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在20nm至120nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在20nm至110nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在20nm

至100nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在20nm至90nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在20nm至80nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在20nm至70nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在20nm至60nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在20nm至50nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在20nm至40nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的大多数颗粒具有在20nm至30nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。

[0173] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的大多数纳米颗粒具有在10nm至120nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的大多数纳米颗粒具有在20nm至120nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的大多数纳米颗粒具有在20nm至110nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的大多数纳米颗粒具有在20nm至100nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的大多数纳米颗粒具有在20nm至90nm之间的直径。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的大多数纳米颗粒具有在20nm至80nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的大多数纳米颗粒具有在20nm至70nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的大多数纳米颗粒具有在20nm至60nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的大多数纳米颗粒具有在20nm至50nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的大多数纳米颗粒具有在20nm至40nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的大多数纳米颗粒具有在20nm至30nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。

[0174] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的约50%的纳米颗粒具有在10nm至40nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的约90%的纳米颗粒具有在10nm至80nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的约90%的纳米颗粒具有在10nm至90nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的约95%的纳米颗粒具有在10nm至110nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的约95%的纳米颗粒具有在10nm至120nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。在某些实施方案中,提供的组合物中的约95%的颗粒具有在10nm至150nm之间的直径(例如,平均直径和/或中位直径)。

[0175] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的所有纳米颗粒的聚集体积的约50%包含具有在10nm至40nm之间的直径的纳米颗粒或由其组成。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的所有纳米颗粒的聚集体积的约90%包含具有在10nm至80nm之间的直径的纳米颗粒或由其组成。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物中的所有纳米颗粒的聚集体积的约95%包含具有在10nm至110nm之间的直径的纳米颗粒或由其组成。在某些实施方案中,纳米颗粒

组合物中的所有纳米颗粒的聚集体积的约95%包含具有在10nm至120nm之间的直径的纳米颗粒或由其组成。在某些实施方案中,提供的组合物中的所有颗粒的聚集体积的约95%包含具有在10nm至150nm之间的直径的纳米颗粒或由其组成。

[0176] ζ 电位是剪切平面处的电位量度。剪切平面是将与固体表面(例如纳米颗粒表面)结合且显示弹性行为的液体薄层与显示正常粘性行为的其余液体(例如液体分散介质)隔开的假想表面。在某些实施方案中,纳米颗粒具有在-80mV至+80mV之间的范围内的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有在-50mV至+50mV之间的范围内的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有在-25mV至+25mV之间的范围内的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有在-10mV至+10mV之间的范围内的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-80mV、约-70mV、约-60mV、约-50mV、约-40mV、约-30mV、约-25mV、约-20mV、约-15mV、约-10mV或约-5mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约+50mV、约+40mV、约+30mV、约+25mV、约+20mV、约+15mV、约+10mV或约+5mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约0mV的 ζ 电位。

[0177] 在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-5mV至约-80mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-5mV至约-70mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-5mV至约-60mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-5mV至约-50mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-5mV至约-40mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-5mV至约-30mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-5mV至约-20mV的 ζ 电位。

[0178] 在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-10mV至约-15mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-10mV至约-80mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-10mV至约-70mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-10mV至约-60mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-10mV至约-50mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-10mV至约-40mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-10mV至约-30mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-10mV至约-20mV的 ζ 电位。

[0179] 在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-80mV至约-70mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-70mV至约-60mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-60mV至约-50mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-50mV至约-40mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-40mV至约-30mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-30mV至约-20mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-20mV至约-10mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-10mV至约0mV的 ζ 电位。

[0180] 在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-15mV至约-20mV的 ζ 电位。在某些实施方案中,纳米颗粒具有约-5mV、约-6mV、约-7mV、约-8mV、约-9mV、约-10mV、约-11mV、约-12mV、约-13mV、约-14mV、约-15mV、约-16mV、约-17mV、约-18mV、约-19mV或约-20mV的 ζ 电位。

[0181] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是或包含乳液或分散体。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是“水包油”分散体(即,其中油性颗粒分散在水性分散介质内的分散体);在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是“油包水”分散体(即,其中水性颗粒分散在油性分散介质内的分散体)。

[0182] 在某些实施方案中,提供的组合物不需要有毒溶剂。相反,许多用于在组合物中诱导纳米颗粒形成的常规策略使用有毒的(通常是有机的)溶剂。在某些实施方案中,提供的组合物不需要聚合物。相反,许多用于制备含有纳米颗粒结构的组合物的常规策略需要聚

合物。

[0183] 在某些实施方案中,提供的组合物具有比其它纳米颗粒组合物更好的组织吸收和/或更好的生物相容性。例如,在某些实施方案中,提供的组合物具有比非均匀的、使用一种或多种有毒(例如,有机)溶剂和/或使用一种或多种聚合物的纳米颗粒组合物更好的组织吸收和/或更好的生物相容性。

[0184] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是稳定的。在某些实施方案中,稳定的纳米颗粒组合物是使平均粒度、最大粒度、粒度范围和/或粒度分布(即,超过指定尺寸和/或超出指定尺寸范围的颗粒的百分比)维持一段时间的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,所述时间段是至少约1小时;在某些实施方案中,所述时间段是约5小时、约10小时、约1天、约1周、约2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8个月、约10个月、约12个月、约24个月或更久。在某些实施方案中,所述时间段是在范围内约1天至约24个月、约2周至约12个月、约2个月至约5个月等。例如,如果使纳米乳液颗粒群经历长期储存、温度变化和/或pH变化且所述群中的大部分纳米颗粒维持在所述范围内(即,例如在大约10nm至约120nm之间)的直径,那么所述纳米颗粒组合物是稳定的。对于一些这样的群而言,大部分是超过约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、约99.5%、约99.6%、约99.7%、约99.8%、约99.9%或超过约99.9%的纯度。在某些实施方案中,当纳米颗粒组合物包含至少一种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂时,如果纳米颗粒组合物中的已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂(例如,肉毒杆菌毒素)的浓度在指定的一组条件下维持指定的时间段,那么认为所述纳米颗粒组合物是稳定的。

[0185] 如本文中所述的,提供的组合物可用在不同的化妆品和/或药物施用中。这类组合物可以通过任何可利用的途径施用给受试者,所述途径包括、但不限于:口服的(PO)、静脉内的(IV)、肌肉内的(IM)、动脉内的、髓内的、鞘内的、皮下的(SQ)、心室内的、透皮的、真皮间的、真皮内的、直肠的(PR)、阴道的、腹膜内的(IP)、胃内的(IG)、表面的和/或透皮的(例如,通过洗剂、乳膏剂、粉剂、软膏剂、搽剂、凝胶、滴剂等)、粘膜的、鼻内的、含服的、肠内的、玻璃体的和/或舌下的施用;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂和/或通过门静脉导管;和/或前述任意途径的组合。

[0186] 制备纳米颗粒组合物的方法

[0187] 一般而言,可以通过多种方法来制备纳米颗粒组合物(包括提供的纳米颗粒组合物)。在某些实施方案中,通过化学方式(例如,经由液相化学法、热解等)制备纳米颗粒组合物。但是,化学方式经常需要有毒的(通常是有机的)溶剂;在某些实施方案中,根据本发明制备纳米颗粒组合物,无需使用这样的溶剂。

[0188] 仅举几个特定例子,已知可用于制备纳米颗粒组合物的示例性方法如下所述。在某些实施方案中,使用这些方法中的一种或多种,制备提供的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物不是使用这些方法制备。

[0189] 高剪切力

[0190] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物由组合组分的集合自组装而成。在某些实施方案中,通过使组分组合(即,“预混物”)经受高剪切力来制备纳米颗粒组合物。本文中使用的术语“剪切力”表示与垂直于物质面的力相对,与物质面平行或相切的力。在某些实施方案中,通过高压、通过空化作用、通过均质化和/或通过微流态化来施加高剪切力。在某些实

施方案中,将组合的形成纳米颗粒的组分搅动、搅拌或者以其它方式混合。在某些这样的实施方案中,在混合之后,使所述组分经受高剪切力。在某些实施方案中,混合可执行一段时间,例如,约1分钟、约3分钟、约5分钟、约10分钟、约15分钟、约30分钟、约45分钟、约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约11小时、约12小时、约13小时、约14小时或约15小时。在某些实施方案中,混合可执行一段时间,例如,超过15分钟、超过30分钟、超过45分钟、超过1小时、超过2小时、超过3小时、超过4小时、超过5小时、超过6小时、超过7小时、超过8小时、超过9小时、超过10小时、超过11小时、超过12小时、超过13小时、超过14小时或超过15小时。在某些具体实施方案中,混合可执行一段时间,例如,小于15分钟、小于30分钟、小于45分钟、小于1小时、小于2小时、小于3小时、小于4小时、小于5小时、小于6小时、小于7小时、小于8小时、小于9小时、小于10小时、小于11小时、小于12小时、小于13小时、小于14小时或小于15小时。在某些实施方案中,实现溶解。

[0191] 本领域中已知的多种方法中的任一种都可用于产生高剪切力。在某些实施方案中,使用空化作用产生高剪切力。根据本发明,使用机械能(即高剪切力)可替代对使用高成本和/或有毒化学溶剂的任何需求或使所述需求减到最少,可增加纳米颗粒组装的速度,可增加特定的组分混合物中所产生的纳米颗粒的产率,和/或可极大降低制备纳米颗粒组合物的总成本。此外,在将已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂(例如,肉毒杆菌毒素)掺入纳米颗粒组合物中的实施方案中,使用高剪切力可使纳米颗粒的装载量与传统的形成纳米颗粒的方法相比有所增加。在传统方法中,在纳米颗粒内部或表面上的试剂装载通常取决于所述试剂向纳米颗粒内部和/或表面的扩散。根据本发明,使用高剪切力可允许制造更小的颗粒(例如,平均而言)和/或在纳米颗粒组合物中更窄的粒度分布。

[0192] 在某些实施方案中,通过暴露于高压,例如通过在高压(例如约15,000psi)下持续湍流,实现高剪切力。在某些实施方案中,这样的高压是在约18,000psi至约26,000psi的范围内;在某些实施方案中,它是在约20,000psi至约25,000psi的范围内;在某些实施方案中,它是在约25,000psi至约30,000psi的范围内;在某些实施方案中,它是在约30,000psi至约35,000psi的范围内;在某些实施方案中,它是在约30,000psi至约40,000psi的范围内;在某些实施方案中,它是在约40,000psi至约50,000psi的范围内。

[0193] 在某些实施方案中,可通过空化或高压均质化来施加高剪切力或高压。

[0194] 在某些实施方案中,通过例如**Microfluidizer**[®] Processor (Microfluidics Corporation/MFIC Corporation)等仪器或其它类似装置,可以施加高剪切力。**Microfluidizer**[®] Processor会提供高压和通过使产品加速穿过微通道达到高速度由此得到的高剪切速率而将尺寸减小到纳米级范围。流体分成两部分,并以75微米量级的典型尺寸高速(在50m/s到300m/s的范围内)冲过微通道。随着流体离开微通道,其形成射流,与来自相对微通道的射流碰撞。在通道中,流体经历比常规技术高几个数量级的高剪切(高达 10^7 1/s)。射流碰撞导致在亚微米水平发生混合。因此,在**Microfluidizer**[®]技术中高剪切和冲击会造成粒度减小和多相流体的混合。

[0195] 更一般而言,微流态化仪可以是任何为单作用增压泵供能的装置。所述增压泵将液体压力增大到所选的水平,而此举又赋予产品流所述压力。随着泵行进穿过其加压冲程,其以恒定压力驱动产品通过互作用腔。在互作用腔内,特别设计有固定几何形状的微通道,

其将使产品流加速到高速度,产生高剪切力和冲击力,以致在高速产品流撞击其自身和耐磨表面时,可产生均匀的纳米颗粒组合物(例如纳米乳液)。

[0196] 当增压泵完成其加压冲程时,其倒转方向并拉入大量新的产品。在吸入冲程结束时,其再次倒转方向,并以恒定压力驱动产品,由此重复所述过程。

[0197] 在离开相互作用室后,产品随即流过机载换热器,所述换热器会将产品调节到所需的温度。此时,可使产品再循环通过系统进行进一步处理或外部导向到所述过程的下一步骤(美国专利4,533,254;和4,908,154;它们二者通过引用并入本文)。

[0198] 在某些实施方案中,通过暴露于高剪切力小于约10分钟的时间段,使样品“微流态化”。在某些实施方案中,所述时间段是小于约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3、约2或约1分钟。在某些实施方案中,所述时间段是在约1至约2分钟或更小的范围内;在某些实施方案中,所述时间段是约30秒。

[0199] 在某些实施方案中,通过单次暴露于高剪切力来使样品“微流态化”;这样的实施方案在本文中被称为“单程”微流态化。

[0200] 预混物组合物

[0201] 如在纳米颗粒领域中已知的,使预混物经历高剪切力可产生纳米颗粒组合物,尤其可产生纳米颗粒组合物,例如,均匀的纳米颗粒组合物。

[0202] 在某些实施方案中,使预混物经历高剪切力,制备提供的纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,提供的纳米颗粒组合物不是使预混物经历高剪切力来制备。

[0203] 一般而言,预期可用于通过施加高剪切力而制备纳米颗粒组合物的预混物含有至少两种不混溶的物质,其中一种将构成分散介质(即,使颗粒(例如纳米颗粒)分散于最终的纳米颗粒组合物中的液体介质)。“水包油”分散体是油性颗粒分散在水性分散介质中的分散体。“油包水”分散体是水性颗粒分散于油性分散介质中的分散体。本领域普通技术人员会明白,分散体可由多种不混溶介质中的任何两种形成,而且不严格局限于水性介质与油性介质的组合。因此,术语“分散介质”广泛适用于多种分散介质中的任一种,尽管通常提到“水性”和“油性”类别。

[0204] 因此,在某些实施方案中,预混物包含水性分散介质和油性介质,所述油性介质以纳米颗粒形式分散在所述分散介质中;在某些实施方案中,预混物包含油性分散介质和水性介质,所述水性介质以纳米颗粒形式分散在所述油性分散介质中。

[0205] 本领域普通技术人员熟知根据本发明可用作分散介质或要分散的介质的合适的水性介质。代表性的这样的水性介质包括,例如,水、盐水溶液(包括磷酸盐缓冲盐水)、注射用水、短链醇、5%葡萄糖、林格氏溶液(乳酸盐化的林格氏注射液、乳酸盐化的林格氏液+5%葡萄糖注射液、酰化的林格氏注射液)、Normosol-M、Isolyte E等和它们的组合。

[0206] 在某些实施方案中,预混物包含水性分散介质,所述水性分散介质包含等渗氯化钠溶液。在某些实施方案中,预混物包含水性分散介质,所述水性分散介质基本上由等渗氯化钠溶液组成。在某些实施方案中,预混物包含水性分散介质,所述水性分散介质由等渗氯化钠溶液组成。在某些实施方案中,预混物包含水性分散介质,所述水性分散介质包含明胶。在某些实施方案中,预混物包含水性分散介质,所述水性分散介质包含磷酸钠。在某些实施方案中,预混物包含水性分散介质,所述水性分散介质包含净化水。在某些实施方案中,预混物包含水性分散介质,所述水性分散介质包含盐酸。在某些实施方案中,预混物包

含水性分散介质,所述水性分散介质包含明胶、磷酸钠、净化水和盐酸。在某些实施方案中,预混物包含水性分散介质,所述水性分散介质基本上由明胶、磷酸钠、净化水和盐酸组成。在某些实施方案中,预混物包含水性分散介质,所述水性分散介质由明胶、磷酸钠、净化水和盐酸组成。

[0207] 本领域普通技术人员还熟知根据本发明可以用作分散介质或用作要分散的介质的合适的油性介质。在某些实施方案中,油可以包含一种或多种脂肪酸基团或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以包含可消化的、被取代的或未被取代的烃。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₆-C₅₀脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₆-C₂₀脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₆-C₁₆脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₆-C₁₂脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₆脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₈脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₁₀脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是C₁₂脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是不饱和的。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是单不饱和的。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是多不饱和的。在某些实施方案中,不饱和脂肪酸基团的双键可以是处于顺式构象。在某些实施方案中,不饱和脂肪酸的双键可以是处于反式构象。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是下述的一种或多种:丁酸、己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山嵛酸、木蜡酸和/或它们的组合。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是下述的一种或多种:棕榈油酸、油酸、异油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚油酸、花生四烯酸、鳕烯酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、芥酸和/或它们的组合。

[0208] 在某些实施方案中,预混物包含油性分散介质,所述油性分散介质包含中链甘油三酯(例如,含有6-12个碳原子的脂肪酸,诸如辛酸、辛酸、癸酸、癸酸、月桂酸等,在某些实施方案中,它们可以得自椰子油或棕榈仁油或樟脑树果提取物),基本上由所述中链甘油三酯组成,或由所述中链甘油三酯组成。示例性的中链甘油三酯包括:单不饱和的和/或多不饱和的大豆油、椰子油、芥花油、红花油、橄榄油、玉米油、棉籽油、亚麻籽油、红花油、棕榈油、花生油、亚麻子油、葵花子油、米糠油、芝麻油、油菜籽油、可可脂油、扁桃仁油、腰果油、榛子油、芒果核(mongongo nut)油、阿莎伊油(acai oil)、琉璃苣籽油、月见草油、稻子豆荚果油、苋菜红油、苹果籽油、洋蓟油、鳄梨油、巴巴苏籽油、辣木油、婆罗洲脂坚果油、可可脂油、苍耳子油、羽叶棕榈油、dika油、葡萄籽油、大麻油、木棉籽油、红麻籽油、扁柄草油、玛乳拉果油、白池花籽油、芥子油、番木瓜籽油、紫苏籽油、pequi油、罂粟籽油、洋李仁油、奎藜籽油、茶籽油、蓟油、洋地栗油、番茄籽油、小麦胚芽油、LabrafacTM Lipophile WL 1349油、硅油、矿物油、月桂酰基聚乙二醇-6甘油酯、月桂酰基聚氧乙烯-6甘油酯、油酰基聚乙二醇-6甘油酯、油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、亚油酰基聚乙二醇-6甘油酯、亚油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单月桂酸酯、聚甘油基-3二油酸酯、丙二醇二癸酰基癸酸酯、二乙二醇单乙基醚、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯、辛酸癸酸聚氧乙烯-8甘油酯和/或它们的组合。

[0209] 在某些实施方案中,油是或包含:饱和的、单不饱和的和/或多不饱和的短链脂肪酸、中链脂肪酸、长链脂肪酸、极长链脂肪酸和/或它们的组合。在某些实施方案中,示例性的极长链脂肪酸包括、但不限于:肉豆蔻烯酸、棕榈油酸、十六碳烯-6-酸、油酸、亚油酸、 α 亚

麻酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸、芥酸、二十二碳六烯酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、山嵛酸、木蜡酸、蜡酸和/或它们的组合。

[0210] 在某些实施方案中,油选自:短链甘油三酯、中链甘油三酯、长链甘油三酯和/或它们的组合。在某些实施方案中,短链甘油三酯、中链甘油三酯和/或长链甘油三酯选自:饱和的、单不饱和的和/或多不饱和的大豆油、椰子油、芥花油、红花油、橄榄油、玉米油、棉籽油、亚麻籽油、红花油、棕榈油、花生油、亚麻子油、葵花子油、米糠油、芝麻油、油菜籽油、可可脂、扁桃仁油、腰果油、榛子油、澳洲坚果油、芒果核(mongongo nut)油、美洲山核桃油、松仁油、开心果油、印加果油、胡桃油、葫芦油、水牛葫芦油、冬南瓜籽油、南瓜籽油、西瓜籽油、阿莎伊油(acai oil)、黑醋栗籽油、琉璃苣籽油、月见草油、稻子豆荚果油、苋菜红油、杏油、杏仁油、苹果籽油、阿干树油、洋蓟油、鳄梨油、巴巴苏籽油、辣木油、婆罗洲脂坚果油、cape chestnut油、肉桂皮油、可可脂、苍耳子油、羽叶棕榈油、芫荽籽油、dika油、葡萄籽油、大麻油、木棉籽油、红麻籽油、扁柄草油、玛乳拉果油、白池花籽油、芥子油、肉豆蔻脂、秋葵籽油、番木瓜籽油、紫苏籽油、pequi油、罂粟籽油、洋李仁油、奎藜籽油、黑芝麻油、royle油、茶籽油、蓟油、洋地栗油、番茄籽油、小麦胚芽油、萝卜油、盐角草油、桐油、藻类油、苦配巴油、honge油、麻风树油、油胡桃油、WL 1349油、硅油、矿物油、月桂酰基聚乙二醇-6甘油酯、月桂酰基聚氧乙烯-6甘油酯、油酰基聚乙二醇-6甘油酯、油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、亚油酰基聚乙二醇-6甘油酯、亚油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单月桂酸酯、聚甘油基-3二油酸酯、丙二醇二癸酰基癸酸酯、二乙二醇单乙基醚、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯、辛酸癸酸聚氧乙烯-8甘油酯和/或它们的组合。

[0211] 在某些实施方案中,油试剂是或包含:饱和的、单不饱和的和/或多不饱和的大豆油、椰子油、芥花油、红花油、橄榄油、玉米油、棉籽油、亚麻籽油、红花油、棕榈油、花生油、亚麻子油、葵花子油、米糠油、芝麻油、油菜籽油、可可脂、扁桃仁油、腰果油、榛子油、澳洲坚果油、芒果核(mongongo nut)油、美洲山核桃油、松仁油、开心果油、印加果油、胡桃油、葫芦油、水牛葫芦油、冬南瓜籽油、南瓜籽油、西瓜籽油、阿莎伊油(acai oil)、黑醋栗籽油、琉璃苣籽油、月见草油、稻子豆荚果油、苋菜红油、杏油、杏仁油、苹果籽油、阿干树油、洋蓟油、鳄梨油、巴巴苏籽油、辣木油、婆罗洲脂坚果油、cape chestnut油、肉桂皮油、可可脂、苍耳子油、羽叶棕榈油、芫荽籽油、dika油、葡萄籽油、大麻油、木棉籽油、红麻籽油、扁柄草油、玛乳拉果油、白池花籽油、芥子油、肉豆蔻脂、秋葵籽油、番木瓜籽油、紫苏籽油、pequi油、罂粟籽油、洋李仁油、奎藜籽油、黑芝麻油、royle油、茶籽油、蓟油、洋地栗油、番茄籽油、小麦胚芽油、萝卜油、盐角草油、桐油、藻类油、苦配巴油、honge油、麻风树油、油胡桃油、WL 1349油、硅油、矿物油、月桂酰基聚乙二醇-6甘油酯、月桂酰基聚氧乙烯-6甘油酯、油酰基聚乙二醇-6甘油酯、油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、亚油酰基聚乙二醇-6甘油酯、亚油酰基聚氧乙烯-6甘油酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单月桂酸酯、聚甘油基-3二油酸酯、丙二醇二癸酰基癸酸酯、二乙二醇单乙基醚、辛酸癸酸聚乙二醇-8甘油酯、辛酸癸酸聚氧乙烯-8甘油酯、香柠檬、刺楸、甘菊、葛缕子、棕榈蜡、蓖麻、肉桂、鳕鱼肝、咖啡、鹌鹑、桉树、鱼、香叶醇、海索草、霍霍巴、夏威夷核果(kukui nut)、杂薰衣草、薰衣草、柠檬、山鸡椒、锦葵、芒果种子、貂、橙子、红狮子鱼、棕榈仁、桃仁、迷迭香、檀香、sasquana、savoury、沙棘、乳木果油、茶树、山茶(tsubaki)、岩石草、硬脂酸丁酯、辛酸三酸甘油酯、癸酸三酸甘油酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、聚二甲基硅氧烷360、肉豆蔻酸异丙酯、辛基十二烷醇、油醇和/或它们的组

合。

[0212] 在某些实施方案中,预混物包含油性分散介质,所述油性分散介质包含1349油。在某些实施方案中,预混物包含油性分散介质,所述油性分散介质基本上由1349油组成。在某些实施方案中,预混物包含油性分散介质,所述油性分散介质由1349油组成。

[0213] 在某些实施方案中,预混物包含油性分散介质,所述油性分散介质包含大豆油。在某些实施方案中,预混物包含油性分散介质,所述油性分散介质基本上由大豆油组成。在某些实施方案中,预混物包含油性分散介质,所述油性分散介质由大豆油组成。

[0214] 除了2种不混溶的介质以外,根据本发明的预混物可以包括,例如,一种或多种表面活性剂或乳化剂。在某些实施方案中,表面活性剂是或包含两亲实体,也就是说,所述两亲实体含有亲水部分和疏水部分,通常在所述实体的相对末端处。在某些实施方案中,将两亲实体描述成具有亲水头和疏水尾。在某些实施方案中,两亲实体具有带电荷的(阴离子的、阳离子的或两性离子的)首基;在某些实施方案中,两亲实体具有不带电荷的首基。

[0215] 合适的这类表面活性剂或乳化剂包括、但不限于:pemulen;磷酸甘油酯;磷脂酰胆碱;二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC);二油烯基磷脂酰乙醇胺(DOPE);二油烯基氧基丙基三乙基铵(DOTMA);二油酰基磷脂酰胆碱;胆固醇;胆固醇酯;二酰甘油;二酰甘油琥珀酸盐;二磷脂酰甘油(DPPG);己烷癸醇;脂肪醇诸如聚乙二醇(PEG);聚氧乙烯-9-月桂基醚;表面活性的脂肪酸,诸如棕榈酸或油酸;脂肪酸;脂肪酸甘油单酯;脂肪酸甘油二酯;脂肪酸酰胺;三油酸山梨坦(**SPAN**[®]85)甘胆酸盐;脱水山梨糖醇单月桂酸酯(**SPAN**[®]20);聚氧乙烯单硬脂酸酯;枯草菌脂肽;泊洛沙姆(poloxamer);脱水山梨糖醇脂肪酸酯诸如三油酸山梨坦;卵磷脂;溶血卵磷脂;磷脂酰丝氨酸;磷脂酰肌醇;鞘磷脂;磷脂酰乙醇胺(脑磷脂);心磷脂;磷脂酸;脑苷脂;磷酸双十六烷;二棕榈酰磷脂酰甘油;硬脂酰胺;十二烷基胺;十六烷基-胺;乙酰基棕榈酸酯;甘油蓖麻油酸酯;硬脂酸十六烷酯;肉豆蔻酸异丙酯;泰洛沙泊;聚乙二醇5000-磷脂酰乙醇胺;聚乙二醇400-单硬脂酸酯;磷脂;具有高表面活性剂性能的合成和/或天然去污剂;脱氧胆酸盐;环糊精;离液盐;离子配对剂;十二烷基硫酸钠;pemulen;具有基于聚氧乙烯二醇脱水山梨糖醇烷基酯的首基的两亲实体(例如,如聚山梨酯(**TWEEN**[®]),超精制的聚山梨酯(**TWEEN**[®])和/或它们的组合;包括、但不限于,聚山梨酯20(**TWEEN**[®]20);聚山梨酯60(**TWEEN**[®]60);聚山梨酯65(**TWEEN**[®]65);聚山梨酯80(**TWEEN**[®]80);聚山梨酯85(**TWEEN**[®]85);超精制的聚山梨酯20(**SR****TWEEN**[®]20);超精制的聚山梨酯60(**SR****TWEEN**[®]60);超精制的聚山梨酯65(**SR****TWEEN**[®]65);超精制的聚山梨酯80(**SR****TWEEN**[®]80);超精制的聚山梨酯85(**SR****TWEEN**[®]85);和/或它们的组合);具有基于硫酸酯的首基的两亲实体(例如,如月桂醇硫酸酯铵、月桂基硫酸钠、月桂醇聚醚硫酸酯钠、肉豆蔻醇聚醚硫酸酯钠等);具有基于磺酸酯的首基的两亲实体(例如,如多库酯钠、全氟辛烷磺酸酯[PFOS]、全氟丁烷磺酸酯、苯磺酸烷基酯、CHAPS(3-[(3-胆酰氨基丙基)二甲基铵基]-1-丙烷磺酸酯、椰油酰氨基丙基羟基磺基甜菜碱等);具有基于磷酸酯的首基的两亲实体(例如,如烷基芳基醚磷酸酯、烷基醚磷酸酯、卵磷脂等);具有基于羧酸酯的首基的两亲实体(例如,如脂肪酸、硬脂酸钠、月桂酰基肌氨酸钠、羧酸酯含氟表面活性剂、全氟壬酸酯、全氟辛烷酸酯[PFOA或PFO]、氨基酸、亚氨基酸、椰油酰氨基丙基甜菜碱

等);具有基于胺的首基的两亲实体(例如,伯、仲或叔胺,如在二盐酸奥替尼啶中);具有包含季铵离子的首基的两亲实体(例如,如鲸蜡基三甲基溴化铵[CTAB]又名十六烷基三甲基溴化铵、鲸蜡基三甲基氯化铵[CTAC]、西吡氯铵[CPC]、聚乙氧基化的牛脂胺[POEA]、苯扎氯铵[BAC]、苜索氯铵[BZT]、5-溴-5-硝基-1,3-二噁烷、二甲基双十八烷基氯化铵、双十八烷基二甲基溴化铵[DODAB]);具有基于脂肪醇的首基的两亲实体(例如,如鲸蜡醇、硬脂醇、十六醇十八醇混合物、油醇等);具有基于聚氧乙烯二醇烷基醚的首基的两亲实体(例如,如八乙二醇单十二烷基醚、五乙二醇单十二烷基醚);具有基于聚氧丙二醇烷基醚的首基的两亲实体;具有基于葡萄糖苷烷基醚的首基的两亲实体(例如,如癸基葡萄糖苷、月桂基葡萄糖苷、辛基葡萄糖苷等);具有基于聚氧乙烯二醇辛基苯酚醚的首基的两亲实体(例如,如Triton X-100);具有基于聚氧乙烯二醇烷基苯酚醚的首基的两亲实体(例如,如壬苯醇醚-9);具有基于甘油烷基酯的首基的两亲实体(例如,如月桂酸甘油酯);具有基于脱水山梨糖醇烷基酯的首基的两亲实体(例如,司盘类);两亲实体,其是或包含:椰油酰胺MEA、椰油酰胺DEA<十二烷基二甲胺氧化物;聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物(即,泊洛沙姆);具有基于或含有烃链的尾基的两亲实体;具有基于或含有烷基醚链的尾基的两亲实体;具有基于或含有聚乙烯的尾基的两亲实体;具有基于或含有聚氧化丙烯的尾基的两亲实体;具有基于或含有碳氟化合物链的尾基的两亲实体;具有基于或含有硅氧烷链的尾基的两亲实体;和/或它们的组合。

[0216] 在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂包含聚山梨酯(**TWEEN**[®])物质。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂包含超精制的聚山梨酯(**SR****TWEEN**[®])物质。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂包含聚山梨酯选自:聚山梨酯20(**TWEEN**[®]20);聚山梨酯60(**TWEEN**[®]60);聚山梨酯65(**TWEEN**[®]65);聚山梨酯80(**TWEEN**[®]80);聚山梨酯85(**TWEEN**[®]85);超精制的聚山梨酯20(**SR****TWEEN**[®]20);超精制的聚山梨酯60(**SR****TWEEN**[®]60);超精制的聚山梨酯65(**SR****TWEEN**[®]65);超精制的聚山梨酯80(**SR****TWEEN**[®]80);超精制的聚山梨酯85(**SR****TWEEN**[®]85);和它们的组合。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂包含聚山梨酯80(**TWEEN**[®]80)。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂包含超精制的聚山梨酯80(**SR****TWEEN**[®]80)。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂基本上由聚山梨酯(**TWEEN**[®])物质组成。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂基本上由超精制的聚山梨酯(**SR****TWEEN**[®])物质组成。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂基本上由选自下述的聚山梨酯组成:聚山梨酯20(**TWEEN**[®]20);聚山梨酯60(**TWEEN**[®]60);聚山梨酯65(**TWEEN**[®]65);聚山梨酯80(**TWEEN**[®]80);聚山梨酯85(**TWEEN**[®]85);超精制的聚山梨酯20(**SR****TWEEN**[®]20);超精制的聚山梨酯60(**SR****TWEEN**[®]60);超精制的聚山梨酯65(**SR****TWEEN**[®]65);超精制的聚山梨酯80(**SR****TWEEN**[®]80);超精制的聚山梨酯85(**SR****TWEEN**[®]85);和它们的组合。在某些实施方案中,预混物包含表面活性

剂,所述表面活性剂基本上由聚山梨酯80 (TWEEN[®]80) 组成。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂基本上由超精制的聚山梨酯80 (SRTWEEN[®]80) 组成。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂由聚山梨酯(TWEEN[®]) 物质组成。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂由超精制的聚山梨酯 (SRTWEEN[®]) 物质组成。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂由选自下述的聚山梨酯组成:聚山梨酯20 (TWEEN[®]20);聚山梨酯60 (TWEEN[®]60);聚山梨酯65 (TWEEN[®]65);聚山梨酯80 (TWEEN[®]80);聚山梨酯85 (TWEEN[®]85);超精制的聚山梨酯20 (SRTWEEN[®]20);超精制的聚山梨酯60 (SRTWEEN[®]60);超精制的聚山梨酯65 (SRTWEEN[®]65);超精制的聚山梨酯80 (SRTWEEN[®]80);超精制的聚山梨酯85 (SRTWEEN[®]85);和它们的组合。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂由聚山梨酯80 (TWEEN[®]80) 组成。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂由超精制的聚山梨酯80 (SRTWEEN[®]80) 组成。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂包含pemulen。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂基本上由pemulen组成。在某些实施方案中,预混物包含表面活性剂,所述表面活性剂由pemulen组成。

[0217] 在某些实施方案中,表面活性剂是不同的表面活性剂的混合物。表面活性剂可以从天然来源提取和纯化,或者可以在实验室中通过合成来制备。在某些实施方案中,表面活性剂是商购可得的。

[0218] 在某些实施方案中,预混物包含选自水解胶原蛋白的明胶剂,包括、但不限于,选自下述的明胶剂:Gelatine、Gelfoam、Puragel、Galfoam、与CAS编号9000-70-8相对应的物质、其它形式的明胶和/或它们的组合。

[0219] 考虑到本文中提供的教导,本领域普通技术人员将能够容易地鉴别替代性的或额外的明胶剂。一般而言,如本领域已知的,明胶是从煮沸的动物(诸如驯化的牛、猪和马)的骨、结缔组织、器官和某些肠提取的胶原的部分(通常不可逆)水解所产生的蛋白质物质。

[0220] 本领域普通技术人员会容易地理解,明胶自身可以不是具有合乎需要特性(诸如本文中描述的那些)的唯一试剂,并且可以容易地试验多种试剂,特别是肽试剂,以鉴别具有类似特性和/或功能的其它试剂。可以针对与明胶所表现出的那些类似的特性和/或功能进行测试的示例性肽试剂包括、但不限于源自血液和/或血浆的蛋白,包括、但不限于,白蛋白、纤维蛋白、凝血酶、凝血酶原和/或它们的组合。

[0221] 除了2种不混溶的介质和任选的表面活性剂以外,根据本发明的预混物可以包括,例如,一种或多种赋形剂。在某些实施方案中,预混物包含赋形剂,所述赋形剂包含对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,预混物包含赋形剂,所述赋形剂基本上由对羟基苯甲酸甲酯组成。在某些实施方案中,预混物包含赋形剂,所述赋形剂由对羟基苯甲酸甲酯组成。在某些实施方案中,预混物包含赋形剂,所述赋形剂包含对羟基苯甲酸丙酯。在某些实施方案中,预混物包含赋形剂,所述赋形剂基本上由对羟基苯甲酸丙酯组成。在某些实施方案中,预混物包含赋形剂,所述赋形剂由对羟基苯甲酸丙酯组成。在某些实施方案中,预混物包含

赋形剂,所述赋形剂包含对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯。在某些实施方案中,预混物包含赋形剂,所述赋形剂基本上由对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯组成。在某些实施方案中,预混物包含赋形剂,所述赋形剂由对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯组成。在某些实施方案中,预混物基本上或完全不含对羟基苯甲酸酯。

[0222] 在某些实施方案中,在最终纳米颗粒组合物所存在的所有组分都存在于预混物中,并且经历高剪切力以产生纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,在最终纳米颗粒组合物中存在的一种或多种组分在预混物中不存在,或者以小于最终纳米颗粒组合物中的量存在于预混物中。也就是说,在某些实施方案中,在预混物经历高剪切力后,向纳米颗粒组合物中加入一种或多种物质。

[0223] 在某些实施方案中,在施加高剪切力之前,将预混物制备成溶液。在某些实施方案中,对于包括至少一种已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂(例如,肉毒杆菌毒素)的纳米颗粒组合物,经常需要先将所述治疗剂溶解于预混物中,随后施加高剪切力。因此,在许多实施方案中,治疗剂可溶于至少一种介质(或在预混物中所用的介质的组合)。在某些实施方案中,所述溶解需要加热;在其它实施方案中,其不需要加热。

[0224] 在某些实施方案中,预混物组分可在施加高剪切力之前组装成颗粒。这些颗粒中的至少部分可以是微粒或甚至纳米颗粒。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物是由预混物制备,其中所述预混物选自混悬液或微乳液。但是,在某些实施方案中,在施加高剪切力之前,在预混物中不形成颗粒结构。

[0225] 在某些实施方案中,对预混物组分的相对量进行选择或调整,以产生具有所需特征的纳米颗粒。

[0226] 在某些实施方案中,所述预混物包含其比例在0.5-10范围内的油和表面活性剂。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.5:1、大约1:1、大约2:1、大约3:1、大约4:1、大约5:1、大约6:1、大约7:1、大约8:1、大约9:1或大约10:1。在某些实施方案中,所述表面活性剂与油的比例是大约0.5:1、大约1:1、大约2:1、大约3:1、大约4:1、大约5:1、大约6:1、大约7:1、大约8:1、大约9:1或大约10:1。

[0227] 在某些实施方案中,以在0.1至2范围内的比例,使用油和表面活性剂。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.1:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.15:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.2:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.25:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.3:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.35:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.4:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.45:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.5:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.55:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.6:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.65:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.7:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.75:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.8:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.85:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.9:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约0.95:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比

例是大约1:1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.05。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.1。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.15。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.2。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.25。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.3。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.35。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.4。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.45。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.5。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.55。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.6。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.65。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.7。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.75。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.8。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.85。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.9。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:1.95。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:2。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:2.5。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:3。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:3.5。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:4。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:4.5。在某些实施方案中,所述油与表面活性剂的比例是大约1:5。

[0228] 在某些实施方案中,所述预混物包含其比例在约0.1:1至约2:1范围内的油和表面活性剂。在某些实施方案中,所述预混物包含比例为约0.1:1至约1:1的油和表面活性剂。在某些实施方案中,所述预混物包含比例为约0.5:1至约1:1的油和表面活性剂。在某些实施方案中,所述预混物包含比例为约0.1:1、约0.15:1、约0.2:1、约0.25:1、约0.3:1、约0.35:1、约0.4:1、约0.45:1、约0.5:1、约0.5:1、约0.55:1、约0.6:1、约0.65:1、约0.7:1、约0.75:1、约0.8:1、约0.85:1、约0.9:1、约0.95:1或约1:1的油和表面活性剂。在某些实施方案中,所述预混物包含比例为约0.67:1的油和表面活性剂。

[0229] 在某些实施方案中,以在0.01至20范围内的比例,使用所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂。在某些实施方案中,以在0.1至20范围内的比例,使用所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂。在某些实施方案中,以在0.5和10范围内的比例,使用所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂。在某些实施方案中,以在0.5至1范围内的比例,使用所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂。在某些实施方案中,所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂的比例是大约0.01:1、大约0.02:1、大约0.03:1、大约0.04:1、大约0.05:1、大约0.06:1、大约0.07:1、大约0.08:1、大约0.1:1、大约0.1:1、大约0.2:1、大约0.3:1、大约0.4:1、大约0.5:1、大约1:1、大约2:1、大约3:1、大约4:1、大约5:1、大约6:1、大约7:1、大约8:1、大约9:1或大约10:1。在某些实施方案中,所述表面活性剂与水的比例是大约0.5:1、大约1:1、大约2:1、大约3:1、大约4:1、大约5:1、大约6:1、大约7:1、大约8:1、大约9:1、大约10:1、大约11:1、大约12:1、大约13:1、大约14:1、大约15:1、大约16:1、大约17:1、大约18:1、大约19:1或大约20:1。在某些实施方案中,以在0.5至2范围内的比例,使用水性分

散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂。在某些实施方案中,所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂的比例是大约0.5:1、大约1:1或大约2:1。在某些实施方案中,所述表面活性剂与水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)的比例是大约0.5:1、大约1:1或大约2:1。在某些实施方案中,所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂的比例是大约1:1。在某些实施方案中,使用这样的水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂之比的组合物包含油包水乳液。

[0230] 在某些实施方案中,以在约8:1和约9:1范围内的比例,使用水性分散介质和表面活性剂。在某些实施方案中,以在约8:1、约8.1:1、约8.2:1、约8.3:1、约8.4:1、约8.5:1、约8.6:1、约8.7:1、约8.8:1、约8.9:1、约9:1等范围内的比例,使用水性分散介质和表面活性剂。在某些实施方案中,以在约8.7:1范围内的比例,使用水性分散介质和表面活性剂。在某些实施方案中,以在约8.8:1范围内的比例,使用水性分散介质和表面活性剂。

[0231] 在某些实施方案中,以在约12:1和约14:1范围内的比例,使用水性分散介质和油。在某些实施方案中,以在约12:1、约12.1:1、约12.2:1、约12.3:1、约12.4:1、约12.5:1、约12.6:1、约12.7:1、约12.8:1、约12.9:1、约13:1、约13.1:1、约13.2:1、约13.3:1、约13.4:1、约13.5:1、约13.6:1、约13.7:1、约13.8:1、约13.9:1、约14:1等范围内的比例,使用水性分散介质和表面活性剂。在某些实施方案中,以在约13.1:1范围内的比例,使用水性分散介质和表面活性剂。

[0232] 在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至50%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至40%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至30%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至20%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至10%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为0%至5%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为5%至10%、10%至15%、15%至20%、20%至25%、25%至30%、35%至40%、或45%至50%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为10%至20%、10%至30%、10%至40%、或10%至50%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为20%至30%、20%至40%、20%至50%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为30%至40%、或30%至50%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为40%至50%。

[0233] 在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比是大约1%、大约2%、大约3%、大约4%、大约5%、大约6%、大约7%、大约9%、大约10%、大约11%、大约12%、大约13%、大约14%、大约15%、大约16%、大约17%、大约18%、大约19%、大约20%、大约21%、大约22%、大约23%、大约24%、大约25%、大约26%、大约27%、大约28%、大约29%、大约30%、大约31%、大约32%、大约33%、大约34%、大约35%、大约36%、大约37%、大约38%、大约39%、大约40%、大约41%、大约42%、大约43%、大约44%、大约45%、大约46%、大约47%、大约48%、大约49%或大约50%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约10%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约9%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约8%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约7%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约6%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约5%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约4%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约3%。在某些实施方案中,所述油

的百分比是大约2%。在某些实施方案中,所述油的百分比是大约1%。

[0234] 在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比范围为约5%至约8%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比是约5%、约5.1%、约5.2%、约5.3%、约5.4%、约5.5%、约5.6%、约5.7%、约5.8%、约5.9%、约6%、约6.1%、约6.2%、约6.3%、约6.4%、约6.5%、约6.6%、约6.7%、约6.8%、约6.9%、约7%、约7.1%、约7.2%、约7.3%、约7.4%、约7.5%、约7.6%、约7.7%、约7.8%、约7.9%或约8%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比是约6.3%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比是约6.4%。

[0235] 所述预混物中的水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)的百分比范围可为0%至99%、10%至99%、25%至99%、50%至99%、或75%至99%。在某些实施方案中,所述预混物中的水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)的百分比范围可为0%至75%、0%至50%、0%至25%、或0%至10%。在某些实施方案中,所述预混物中的水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)的百分比范围为0%至30%。在某些实施方案中,所述水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)的百分比是大约1%、大约2%、大约3%、大约4%、大约5%、大约6%、大约7%、大约9%、大约10%、大约11%、大约12%、大约13%、大约14%、大约15%、大约16%、大约17%、大约18%、大约19%、大约20%、大约21%、大约22%、大约23%、大约24%、大约25%、大约26%、大约27%、大约28%、大约29%、大约30%、大约35%、大约40%、大约45%、大约50%、大约55%、大约60%、大约65%、大约70%、大约71%、大约72%、大约73%、大约74%、大约75%、大约76%、大约77%、大约78%、大约79%、大约80%、大约81%、大约82%、大约83%、大约84%、大约85%、大约86%、大约87%、大约88%、大约89%、大约90%、大约91%、大约92%、大约93%、大约94%、大约95%、大约96%、大约97%、大约98%或大约99%。在某些实施方案中,所述水的百分比是大约83%。在某些实施方案中,所述水的百分比是大约9%。在某些实施方案中,所述水的百分比是大约5%。

[0236] 在某些实施方案中,所述预混物中的水性分散介质的百分比范围为约80%至约85%。在某些实施方案中,所述预混物中的水性分散介质的百分比是约80%、约80.5%、约81%、约81.5%、约82%、约82.5%、约83%、约83.5%、约84%、约84.5%或约85%。在某些实施方案中,所述预混物中的水性分散介质的百分比是约83.5%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比是约84%。

[0237] 在某些实施方案中,所述预混物中的表面活性剂的百分比范围为0%-30%。在某些实施方案中,所述预混物中的表面活性剂的百分比是大约1%、大约2%、大约3%、大约4%、大约5%、大约6%、大约7%、大约9%、大约10%、大约11%、大约12%、大约13%、大约14%、大约15%、大约16%、大约17%、大约18%、大约19%、大约20%、大约21%、大约22%、大约23%、大约24%、大约25%、大约26%、大约27%、大约28%、大约29%、大约30%、大约31%、大约32%、大约33%、大约34%、大约35%、大约36%、大约37%、大约38%、大约39%、大约40%、大约41%、大约42%、大约43%、大约44%、大约45%、大约46%、大约47%、大约48%、大约49%或大约50%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百分比是大约10%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百分比是大约9%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百分比是大约8%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百分比是大约7%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百分比是大约6%。在某些实施方案中,所述表面活性剂的百

分比是大约5%。

[0238] 在某些实施方案中,所述预混物中的表面活性剂的百分比范围为约8%至约11%。在某些实施方案中,所述预混物中的表面活性剂的百分比是约8%、约8.1%、约8.2%、约8.3%、约8.4%、约8.5%、约8.6%、约8.7%、约8.8%、约8.9%、约9%、约9.1%、约9.2%、约9.3%、约9.4%、约9.5%、约9.6%、约9.7%、约9.8%、约9.9%、约10%、约10.1%、约10.2%、约10.3%、约10.4%、约10.5%、约10.6%、约10.7%、约10.8%、约10.9%或约11%。在某些实施方案中,所述预混物中的油的百分比是约9.5%。在某些实施方案中,所述预混物中的表面活性剂的百分比是约9.6%。

[0239] 在某些实施方案中,所述预混物中的赋形剂的百分比范围为约0.1%至约1%。在某些实施方案中,所述预混物中的赋形剂的百分比是约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%或约1%。在某些实施方案中,所述预混物中的赋形剂的百分比是约0.4%。

[0240] 在某些实施方案中,预混物基本上由下述比例的成分组成:

[0241] 表4. 示例性的预混物

%w/w	成分
6.375	1349 油
9.562	聚山梨酯 80
0.199	对羟基苯甲酸丙酯
63.75	等渗氯化钠溶液
0.199	对羟基苯甲酸甲酯
19.92	缓冲溶液*
xx	如果适用的话, 在缓冲溶液中稀释的已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂
100	总计

[0244] * 缓冲溶液含有 (w/w) 0.199% 明胶、0.398% 磷酸氢二钠、99.4% 净化水, 用盐酸将 pH 调至 6.0 ± 0.2 。

[0245] 在某些实施方案中, 提供的组合物不含有超过一种油。在某些实施方案中, 提供的组合物可以包含 2 种或更多种油 (例如, 2、3、4、5 或更多种油)。在某些实施方案中, 提供的组合物不含有超过一种表面活性剂。在某些实施方案中, 提供的组合物可以包含 2 种或更多种表面活性剂 (例如, 2、3、4、5 或更多种表面活性剂)。

[0246] 在某些实施方案中, 提供的组合物基本上由水性分散介质 (例如, 水、缓冲液、盐溶液等)、油和表面活性剂组成。在某些实施方案中, 提供的组合物基本上由水性分散介质 (例

如,水、缓冲液、盐溶液等)、油和表面活性剂以及至少一种用于生产和/或保存组合物的物质(例如,蛋白、盐等)组成。

[0247] 在某些实施方案中,提供的组合物由水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)、油和表面活性剂组成。在某些实施方案中,提供的组合物由水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)、油、表面活性剂、以及至少一种用于生产和/或保存组合物的物质(例如,蛋白、盐等)组成。在某些实施方案中,提供的组合物由水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)、一种或多种油和一种或多种表面活性剂组成。在某些实施方案中,提供的组合物由水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)、一种或多种油、一种或多种表面活性剂、以及至少一种用于生产和/或保存组合物的物质(例如,蛋白、盐等)组成。在某些实施方案中,提供的组合物不含有添加的防腐剂。在某些实施方案中,提供的组合物不含有对羟基苯甲酸酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。

[0248] 在某些实施方案中,本文中描述的纳米颗粒组合物中的任一种另外包含已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。在某些实施方案中,本文中描述的纳米颗粒组合物中的任一种不包含已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。

[0249] 生物活性组分的鉴别和/或表征

[0250] 如本文中所述的,本发明包括下述发现:某些提供的组合物尽管不含有任何以前已知具有相关生物活性的试剂,但是可以实现生物学效应。本发明另外包括下述认识:这样的效应可以源自和/或需要纳米颗粒结构,且尤其是可以源自和/或需要本文所述的纳米颗粒结构的某些实施方案。可替换地或额外地,本发明包括下述认识:描述的提供的组合物的一种或多种组分可以促进或提供用所述纳米颗粒组合物观察到的生物学效应,其部分地或完全地独立于纳米颗粒结构。

[0251] 因此,本发明提供了通过测定如本文中所述的提供的组合物的单一组分或组分组合而鉴别和/或表征生物活性剂的系统。根据本发明的某些实施方案,一种或多种这样的组分(单独或彼此组合)可以具有生物活性,其独立于纳米颗粒结构(例如,在不是纳米颗粒组合物(特别是不是如本文中所述的纳米乳液或均匀的纳米颗粒组合物)的组合物的情况下)。本发明的这样的实施方案会提供:(i) 这样的组分的鉴别/表征,和(ii) 含有这样的组分的组合物,当作为定量施用方案(例如,如本文中所述)的一部分施用时,所述组分的量适合实现相关的生物学效应。含有这样的组分的组合物是本文中的“提供的组合物”,不论它们是否含有纳米颗粒结构。本发明也提供了如本文中所述的这样的提供的组合物的用途。

[0252] 治疗剂

[0253] 在某些实施方案中,提供的组合物包含一种或多种治疗剂。在某些实施方案中,提供的组合物不包含任何已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。

[0254] 根据本文中描述的组合物可以使用任何治疗剂,包括、但不限于,核酸(例如,DNA、RNA、DNA-RNA杂交体、siRNA、shRNA、miRNA、诱导RNAi的实体、适体等)、多肽、蛋白(包括多聚体蛋白、蛋白复合物等)、肽、抗体、糖蛋白、小分子、碳水化合物、脂质、有机金属化合物、激素、金属、放射性元素和化合物、疫苗、免疫学试剂、其片段和/或它们的组合。在某些实施方案中,治疗剂包括在以“皮肤病学病症”为标题的部分中描述的那些治疗剂中的任一种。在下面段落中更详细地描述了示例性的可能的治疗剂。

[0255] 在某些实施方案中,治疗剂以约0.1%、约0.5%、约0.75%、1%、约2%、约2.5%、

约5%、约7.5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或约50%的浓度存在于预混物中。在某些实施方案中,治疗剂以约0.1%、约0.5%、约0.75%、1%、约2%、约2.5%、约5%、约7.5%、约10%、约15%、约20%或约25%的浓度存在于提供的组合物中。

[0256] 核酸试剂

[0257] 多种核酸中的任一种均可掺入根据本发明提供的组合物中。在某些实施方案中,要掺入提供的组合物中的核酸是多核苷酸。在某些实施方案中,要掺入提供的组合物中的核酸是核苷酸。在某些实施方案中,要掺入提供的组合物中的核酸是核苷。在某些实施方案中,要掺入提供的组合物中的核酸描述于:2008年5月30日提交的PCT申请系列号PCT/US08/65329,其于2008年12月11日公开为PCT公开W0 08/151022,标题为“NUCLEIC ACID NANOPARTICLES AND USES THEREFOR”;其通过引用并入本文。

[0258] 在某些实施方案中,核酸试剂的长度小于约50个核苷酸。在某些实施方案中,核酸试剂的长度小于约90、约80、约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约15、约13、约12、约10、约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3或约2个核苷酸。在某些实施方案中,核酸试剂是单个核酸残基(例如,单个核苷酸或单个核苷)。在某些实施方案中,要掺入提供的组合物中的核酸试剂仅包含天然存在的核酸残基(例如,核苷酸、核苷)。在某些实施方案中,核酸试剂包含一个或多个非天然存在的核酸残基。

[0259] 一般而言,核苷包含经由糖苷键共价连接的戊糖(例如,核糖或脱氧核糖)和杂环含氮碱基(例如,嘌呤:胞嘧啶、胸苷和尿嘧啶;和嘧啶:鸟嘌呤和腺嘌呤)。一般而言,核苷酸包含核苷和1-3个5'磷酸酯基团。

[0260] 在某些实施方案中,核酸试剂可以是DNA、RNA或它们的组合。在某些实施方案中,核酸试剂可以是寡核苷酸和/或多核苷酸。本文中使用的术语“寡核苷酸”和“多核苷酸”可互换使用。在某些实施方案中,核酸试剂可以是寡核苷酸和/或经修饰的寡核苷酸(包括、但不限于通过磷酸化修饰);反义寡核苷酸和/或经修饰的反义寡核苷酸(包括、但不限于通过磷酸化修饰)。在某些实施方案中,核酸试剂可以包含cDNA和/或基因组DNA。在某些实施方案中,核酸试剂可以包含非人类DNA和/或RNA(例如病毒、细菌或真菌核酸序列)。在某些实施方案中,核酸试剂可以是质粒、粘粒、基因片段、人工和/或天然染色体(例如,酵母人工染色体)和/或其部分。在某些实施方案中,核酸试剂可以是功能性RNA(例如,mRNA,tRNA,rRNA和/或核酶)。在某些实施方案中,核酸试剂可以是RNAi-诱导剂、小干扰RNA(siRNA)、短发夹RNA(shRNA)和/或微RNA(miRNA)。在某些实施方案中,核酸试剂可以是肽核酸(PNA)。在某些实施方案中,核酸试剂可以是包含核酸的合成类似物的多核苷酸,其可经修饰或未修饰。在某些实施方案中,核酸试剂可以包含DNA的各种结构形式,包括单链DNA、双链DNA、超螺旋DNA和/或三螺旋DNA;Z-DNA;和/或它们的组合。

[0261] 在某些实施方案中,根据多种可利用的技术中的任一种,可以制备核酸试剂,所述技术包括、但不限于化学合成、酶促合成、较长前体的酶促或化学裂解等。合成核酸聚合物(例如,多核苷酸)的方法是本领域已知的(参见,例如,Gait,M.J.(编)Oligonucleotide synthesis:a practical approach,Oxford[Oxfordshire],Washington,DC:IRL Press,1984;和Herdewijn,P.(编)Oligonucleotide synthesis:methods and applications,Methods in molecular biology,v.288(Clifton,N.J.)Totowa,N.J.:Humana Press,2005;它们二者通过引用并入本文)。

[0262] 在某些实施方案中,核酸试剂可以包含天然存在的核酸残基。在某些实施方案中,天然存在的核酸残基包括核苷、经修饰的核苷、在一个或多个核苷之间插有烃接头(例如亚烷基)或聚醚接头(例如PEG接头)的天然存在核苷、在一个或多个核苷之间插有烃或PEG接头的经修饰核苷、或它们的组合。在某些实施方案中,核酸残基或经修饰的核酸残基可用烃接头或聚醚接头替换,前提条件是,核酸残基的结合亲和力、选择性和/或其它功能特征不因替换而实质上减小。

[0263] 在某些实施方案中,核酸试剂可以包含完全为天然存在核酸中可见的类型的核酸残基,或可以替代性地包括一个或多个核酸残基类似物或具有与天然存在核酸的结构另有不同的结构。美国专利6,403,779、6,399,754、6,225,460、6,127,533、6,031,086、6,005,087、5,977,089和其中的参考文献公开了多种可使用的具体核酸残基类似物和修饰。参见Crooke,S.(编)Antisense Drug Technology:Principles,Strategies,and Applications(第1版),Marcel Dekker;ISBN:0824705661;第1版(2001)(其通过引用并入)和其中的参考文献。例如,2'-修饰包括卤代、烷氧基和烯丙氧基。在某些实施方案中,所述2'-OH基团被选自下述的基团替换:H、OR、R、卤代、SH、SRi、NH₂、NHR、NR₂或CN,其中R是C₁-C₆烷基、烯基或炔基,且卤代是F、Cl、Br或I。经修饰的键的例子包括硫代磷酸酯和5'-N-氨基亚磷酸酯键。

[0264] 在某些实施方案中,核酸试剂包含多种不同的核酸残基(例如,核苷酸、核苷)类似物、经修饰的主链或非天然存在的核苷间键。在某些实施方案中,核酸试剂可以包括天然核苷(即,腺苷、胸苷、鸟苷、胞苷、尿苷、脱氧腺苷、脱氧胸苷、脱氧鸟苷和脱氧胞苷)或经修饰的核苷。经修饰的核苷酸的例子包括碱基经修饰的核苷(例如,阿糖胞苷、肌苷、异鸟苷、水粉草素、假尿苷、2,6-二氨基嘌呤、2-氨基嘌呤、2-硫代胸苷、3-脱氮-5-氮胞苷、2'-脱氧尿苷、3-硝基吡咯、4-甲基吡咯、4-硫代尿苷、A-硫代胸苷、2-氨基腺苷、2-硫代胸苷、2-硫代尿苷、5-溴胞苷、5-碘尿苷、肌苷、6-氮杂尿苷、6-氯嘌呤、7-脱氮腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氮杂腺苷、8-叠氮基腺苷、苯并咪唑、M1-甲基腺苷、吡咯并-嘧啶、2-氨基-6-氯嘌呤、3-甲基腺苷、5-丙炔基胞苷、5-丙炔基尿苷、5-溴尿苷、5-氟尿苷、5-甲基胞苷、7-脱氮腺苷、7-脱氮鸟苷、8-氧代腺苷、8-氧代鸟苷、O(6)-甲基鸟嘌呤,和2-硫代胞苷)、化学或生物修饰的碱基(例如,甲基化的碱基)、经修饰的糖(例如,2'-氟核糖、2'-氨基核糖、2'-叠氮基核糖、T-O-甲基核糖、L-对映异构的核苷阿拉伯糖,和己糖)、经修饰的磷酸酯基(例如,硫代磷酸酯和5'-N-氨基亚磷酸酯键),和它们的组合。用于核酸化学合成的天然的和经修饰的核酸残基单体可容易地获得。在某些情况下,与仅由天然存在残基组成的核酸相比,包含具有这类修饰的残基的核酸显示出改进的性质。在某些实施方案中,利用本文所述的核酸修饰来降低和/或阻止被核酸酶消化(例如,外切核酸酶、内切核酸酶等)。例如,多核苷酸的结构可通过在一条链或两条链的3'端处包括核苷酸类似物以降低消化来加以稳定。

[0265] 经修饰的核酸(例如,经修饰的多核苷酸)不需要沿多核苷酸的整个长度均匀地加以修饰。不同的核酸残基修饰和/或主链结构可存在于多核苷酸的各个位置。本领域普通技术人员会明白,残基类似物或其它修饰可位于多核苷酸的任何位置处,以致多核苷酸的功能实质上不受影响。经修饰的区域可在一条链或两条链的5'端和/或3'端处。例如,已经使用这样的经修饰的多核苷酸:其中两条链中任一条的5'端和/或3'端的大约1个至大约5个残基是残基类似物和/或具有主链修饰。修饰可以是5'或3'末端修饰。一条或两条核酸链可以包含至少50%未修饰的残基、至少80%未修饰的残基、至少90%未修饰的残基或100%未

修饰的残基。

[0266] 在某些实施方案中,核酸试剂包含对糖、残基或核苷间键的修饰,诸如在下述文献中描述的那些:美国专利公开2003/0175950、2004/0192626、2004/0092470、2005/0020525和2005/0032733(它们都通过引用并入本文)。在某些实施方案中,核酸试剂是具有本文所述的任意一种或多种修饰的核酸试剂。例如,已经报道,许多末端缀合物(例如脂质(诸如胆固醇)、石胆酸、月桂酸(aluric acid)或长烷基支链)会改善细胞摄取。可例如使用本领域中已知的任何适当测定来测试类似物和修饰。在某些实施方案中,核酸试剂可以包含一个或多个非天然核苷键。在某些实施方案中,核酸的3'端处、5'端处或3'端与5'端两处的一个或多个内部核苷酸被反转以产生键诸如3'-3'键或5'-5'键。

[0267] 在某些实施方案中,核酸试剂不是合成的,而是已从它们的自然环境中分离的天然存在的实体。

[0268] 在某些实施方案中,核酸试剂仅包含天然存在的核酸残基(例如,核苷酸和/或核苷)。在某些实施方案中,核酸试剂仅包含未修饰的残基。提供的组合物能够递送经修饰的和未修饰的核酸。

[0269] 在某些实施方案中,核酸试剂一般是在皮肤(例如,表皮和真皮)、皮下组织(例如,脂肪组织)、邻近肌肉和/或远端组织(例如,器官,诸如肺、肝等)中具有生物活性的核酸试剂。

[0270] 在某些实施方案中,核酸试剂是或包含功能性RNA(例如,反义寡核苷酸、核酶、参与形成三螺旋结构的RNA等)。在某些实施方案中,核酸试剂是或包含结合翻译起始位点、转录起始位点和/或剪接连接点的反义分子。在某些实施方案中,反义寡核苷酸会阻止RNA的翻译或转录后加工。可替换地或额外地,反义寡核苷酸可通过结合靶基因(诸如调节元件)的DNA来改变靶基因的转录。

[0271] 通常,反义RNA表现与靶转录物的足够互补性,从而允许所述反义RNA与靶转录物杂交。可以容忍错配,只要仍可发生与靶物的杂交。一般而言,反义RNA可具有任何长度,只要仍可发生杂交。在某些实施方案中,反义RNA为约20个核苷酸、约30个核苷酸、约40个核苷酸、约50个核苷酸、约75个核苷酸、约100个核苷酸、约150个核苷酸、约200个核苷酸、约250个核苷酸、约500个核苷酸或或更长。在某些实施方案中,反义RNA包含与约20个核苷酸、约30个核苷酸、约40个核苷酸、约50个核苷酸、约75个核苷酸、约100个核苷酸、约150个核苷酸、约200个核苷酸、约250个核苷酸、约500个核苷酸或更长的靶转录物杂交的抑制区。

[0272] 在某些实施方案中,核酸试剂是或包含介导RNA干扰(RNAi)的试剂。RNAi是抑制特定基因的表达的机制。虽然RNAi通常在翻译水平抑制基因表达,但是可通过在转录水平抑制基因表达而起作用。RNAi靶标包括可能存在于细胞中的任何RNA,包括、但不限于细胞转录物、病原体转录物(例如,来自病毒、细菌、真菌等)、转座子、载体等。

[0273] 在某些实施方案中,RNAi试剂可靶向转录物的任意部分。在某些实施方案中,靶转录物位于基因的编码序列内。在某些实施方案中,靶转录物位于非编码序列内。在某些实施方案中,靶转录物位于外显子内。在某些实施方案中,靶转录物位于内含子内。在某些实施方案中,靶转录物位于基因的5'非翻译区(UTR)或3'UTR内。在某些实施方案中,靶转录物位于增强子区域内。在某些实施方案中,靶转录物位于启动子内。

[0274] 对于任何特定基因靶标,RNAi试剂和/或RNAi诱导剂的设计通常遵循某些指南。一

一般而言,需要避开靶转录物中可能与不期望降解的其它转录物共享的部分。在某些实施方案中,在某些实施方案中,RNAi试剂和/或诱导RNAi的实体靶向转录物和/或其高度保守的部分。在某些实施方案中,RNAi试剂和/或诱导RNAi的实体靶向转录物和/或其不高度保守的部分。

[0275] 本文中使用的“小干扰RNA”或“siRNA”表示这样的RNAi试剂:其包含长度为约19个碱基对(bp)且任选地进一步包含一个或两个单链突出端的RNA双链体(在本文中被称作“双链体区域”)。在某些实施方案中,siRNA包含长度在15个碱基对到29个碱基对范围内且任选地进一步包含一个或两个单链突出端的双链体区域。siRNA通常由两个杂交在一起的RNA分子(即,两个链)形成。siRNA的一条链包括与靶转录物杂交的部分。在某些实施方案中,siRNA通过引起靶转录物降解而介导基因表达的抑制。

[0276] 本文中使用的“短发夹RNA”或“shRNA”表示这样的RNAi试剂:其包含具有至少两个互补部分(已杂交或能够杂交以形成长度足以介导RNAi的双链(双链体)结构(长度通常为至少约19个碱基对))和至少一个形成环的单链部分(长度通常在约1个核苷酸(nt)与约10个核苷酸之间范围内)的RNA。在某些实施方案中,shRNA包含一个长度在15个碱基对到29个碱基对范围内的双链体部分和至少一个形成环的长度通常在约1个核苷酸与约10个核苷酸之间范围内的单链部分。在某些实施方案中,所述单链部分的长度是大约1个核苷酸、大约2个核苷酸、大约3个核苷酸、大约4个核苷酸、大约5个核苷酸、大约6个核苷酸、大约7个核苷酸、大约8个核苷酸、大约9个核苷酸、或大约10个核苷酸。在某些实施方案中,通过细胞RNAi机器(例如,通过Dicer),将shRNA加工为siRNA。因此,在某些实施方案中,shRNA可以是siRNA的前体。无论如何,siRNA一般能够类似于siRNA而抑制靶RNA的表达。本文中使用的术语“短RNAi试剂”用于统指siRNA和shRNA。

[0277] 短RNAi试剂通常包括一个长度在约15个核苷酸与约29个核苷酸之间(例如,长度为约19个核苷酸)的碱基配对区域(“双链体区域”),且可以任选地具有一个或多个自由端或环端。RNAi诱导剂和/或短RNAi试剂通常包括一个这样的区域(“双链体区域”):其中一条链含有长度在15个核苷酸与29个核苷酸之间的抑制区,其足以与靶转录物的一部分(“靶部分”)互补,以致在体内在这条链与靶转录物之间可形成杂交体(“核心区”)。应理解,核心区不包括突出端。

[0278] 在某些实施方案中,siRNA在双链体区域的一端或两端包含3'突出端。在某些实施方案中,shRNA在其自由端包含3'突出端。在某些实施方案中,siRNA包含单个核苷酸的3'突出端。在某些实施方案中,siRNA包含具有2个核苷酸的3'突出端。在某些实施方案中,siRNA包含具有1个核苷酸的3'突出端。突出端如果存在,则可(但不必要)与靶转录物互补。在降低靶转录物水平方面,在3'端具有2个核苷酸至3个核苷酸突出端的siRNA通常比具有平端(blunt end)的siRNA有效。

[0279] 在某些实施方案中,短RNAi试剂的抑制区与靶转录物的一个区域具有100%互补性。但是,在某些实施方案中,短RNAi试剂的抑制区与靶转录物的一个区域具有小于100%互补性。抑制区与靶转录物的互补性仅需足以使杂交可发生,例如在生理条件下在细胞中发生,和/或在支持RNAi的体外系统(例如,果蝇(*Drosophila*)提取物系统)中发生。

[0280] 本领域普通技术人员会明白,短RNAi试剂双链体可容忍错配和/或凸起(尤其是双链体中央区域内的错配),同时仍产生有效沉默。本领域技术人员还会认识到,可能需要避

开短RNAi试剂/靶转录物核心区的中央部分中的错配(参见,例如,Elbashir等人,EMBO J. 20:6877,2001;通过引用并入本文)。例如,siRNA反义链的3'核苷酸经常对靶标识别的特异性无重大贡献,且可能对靶标裂解不太重要。

[0281] 微RNA(miRNA)是长度为约21-23个核苷酸的、由基因组编码的非编码RNA,其帮助调节基因表达,尤其在发育期间(参见,例如,Bartel,2004,Cell,116:281;Novina和Sharp,2004,Nature,430:161;和美国专利公开2005/0059005;还综述于Wang和Li,2007,Front.Biosci.,12:3975;和Zhao,2007,Trends Biochem.Sci.,32:189;它们各自通过引用并入本文)。所广泛定义的RNA干扰的现象包括miRNA的内源性诱导的基因沉默效应以及由外来dsRNA引发的沉默。虽然成熟miRNA在结构上类似于由外源dsRNA产生的siRNA,但在达到成熟之前,miRNA首先经历大范围的转录后修饰。miRNA通常从长得多的RNA编码基因表达为初级转录物(称为初级-miRNA),所述初级转录物在细胞核中被微处理器复合物加工成70个核苷酸的茎-环结构(称为前-miRNA)。该复合物由称作Drosha的RNA酶III和dsRNA结合蛋白Pasha组成。该前-miRNA的dsRNA部分由dicer结合且切割,以产生可整合进RISC复合物中的成熟miRNA分子;因而,miRNA和siRNA在它们的最初加工的下流共享相同的细胞机器(Gregory等人,2006,Meth.Mol.Biol.,342:33;通过引用并入本文)。一般而言,miRNA不与其靶转录物完美互补。

[0282] 在某些实施方案中,miRNA的长度可在18个核苷酸至26个核苷酸的范围内。miRNA通常为单链。但是,在某些实施方案中,miRNA可以至少部分为双链。在某些实施方案中,miRNA可以包含一个RNA双链体(在本文中被称作“双链体区域”),且可以任选地进一步包含一个或两个单链突出端。在某些实施方案中,RNAi试剂包含一个长度在15个碱基对到29个碱基对范围内且任选地进一步包含1-3个单链突出端的双链体区域。miRNA可由两个杂交在一起的RNA分子形成,或者可替换地可从包括自杂交部分的单个RNA分子产生。miRNA的双链体部分通常(但不必要)包含一个或多个突起,所述突起由一个或多个不成对核苷酸组成。miRNA的一条链包括与靶RNA杂交的部分。在某些实施方案中,miRNA的一条链不与靶RNA的一个区域精确互补,这意味着,miRNA与靶RNA的杂交存在一个或多个错配。在某些实施方案中,miRNA的一条链与靶RNA的一个区域精确互补,这意味着,miRNA与靶RNA的杂交不存在错配。通常认为miRNA通过抑制靶转录物的翻译来介导基因表达的抑制。但是,在某些实施方案中,miRNA可通过引起靶转录物降解来介导基因表达的抑制。

[0283] 在某些实施方案中,核酸试剂是或包含设计用于催化裂解靶mRNA转录物的核酶,所述核酶可用于阻止靶mRNA的翻译和/或靶标的表达(参见,例如,PCT公开WO 90/11364;和Sarver等人,1990,Science 247:1222;它们二者通过引用并入本文)。

[0284] 在某些实施方案中,核酸试剂是或包含参与形成三螺旋结构的核酸。通过靶向与靶基因的调节区(例如,靶基因的启动子和/或增强子)互补的脱氧核糖核苷酸序列从而形成可阻止靶基因在体内靶肌细胞中转录的三螺旋结构,可以减少内源性靶基因表达(一般参见,Helene,1991,Anticancer Drug Des.,6:569;Helene等人,1992,Ann K Y.Acad.Sci.,660:27;和Maher,1992,Bioassays 14:807;它们都通过引用并入本文)。

[0285] 在某些情况下,未知特定核酸试剂发挥治疗效果和/或影响生物活性的机制。本发明涵盖这类核酸试剂的应用。在某些实施方案中,可使用本发明方法递送(例如,透皮递送)尚未鉴别或表征的生物活性的核酸试剂(例如,多核苷酸和/或核酸残基)。

[0286] 在某些实施方案中,核酸试剂会改善伤口愈合。这类核酸试剂包括编码角质形成细胞生长因子-1 (KGF-1) 的DNA (Lin等人,2006,Wound Repair Regen.,14:618;通过引用并入本文)。在某些实施方案中,编码KGF-1的核酸的特征在于GenBank序列NC 000015所述的整个序列或其一部分。

[0287] 在某些实施方案中,核酸试剂可以促进皮肤伤口愈合。这类核酸试剂包括连接蛋白43 (Cx43) 反义寡核苷酸、RNAi试剂、siRNA、shRNA和/或miRNA (Mori等人,2006,J.Cell Sci.,119:5193;通过引用并入本文)。在某些实施方案中,反义寡核苷酸、RNAi试剂、siRNA、shRNA和/或miRNA可以靶向具有诸如GenBank序列AK312324所述序列的核酸的一个或多个区域和/或特征部分。

[0288] 在某些实施方案中,核酸试剂可以抑制异常的皮肤细胞增殖且增进皮肤伤口愈合。这类核苷酸可以包括核苷酸和单磷酸核苷、二磷酸核苷和三磷酸核苷。在某些实施方案中,这类核酸试剂包括腺嘌呤核苷酸和腺苷和腺苷三磷酸核苷 (Brown等人,2000,J.Invest.Dermatol.,115:849;和Wang等人,1990,Biochem.Biophys.Res.Comm.,166:251;它们都通过引用并入本文)。

[0289] 在某些实施方案中,核酸试剂会刺激干扰素产生,所述干扰素会抑制皮肤中的胶原合成且具有治疗硬皮病(一种结缔组织疾病)的潜能。这类核酸试剂包括编码干扰素 γ (IFN γ) 的那些 (Badea等人,2005,J.Gene Med.,7:1200;和Gray and Goeddel,1983,Proc.Natl.Acad.Sci.,USA,80:5842;它们二者通过引用并入本文)。在某些实施方案中,编码IFN γ 的核酸的特征在于GenBank序列NM 001 127598、NM 000612、NM 00 1007139或NC 000076所述的整个序列或其一部分。

[0290] 在某些实施方案中,核酸试剂会治疗皮肤障碍先天性厚甲症。这类核酸试剂包括靶向编码皮肤中角蛋白的基因的siRNA (Hickerson等人,2006,Ann.N.Y.Acad.Sci.,1082:56;通过引用并入本文)。在具体实施方案中,这样的siRNA可以包含一个或多个任一种下述反义序列:AAACUUGUUUUUGAGGGUCU (SEQ ID NO.:1);UUUUUGAGGGUCUUGAUCU (SEQ ID NO.:2);UUUGAGGGUCUUGAUCUGU (SEQ ID NO.:3);UUUGAGGGUCUUGAUCUGUU (SEQ ID NO.:4);AGGAGGCAAACUUGUUUUU (SEQ ID NO.:5);ACUUGUUGAGGGUCUUGAU (SEQ ID NO.:6);AACUUGUUGAGGGUCUUGU (SEQ ID NO.:7);和CAAACUUGUUGAGGGUCUUU (SEQ ID NO.:8) (Hickerson等人,2006,Ann.N.Y.Acad.Sci.,1082:56;通过引用并入本文)。

[0291] 在某些实施方案中,核酸试剂会抑制引起皮肤炎症的分子途径。这类核酸试剂包括胞苷-磷酸-鸟苷寡脱氧核苷酸,其包括两个胞苷-磷酸-鸟苷 (CpG) 基序 (CpG-1-硫代磷酸酯 (PTO)) 和聚-胞苷基序 (Non-CpG-5-PTO) (Pivarcsi,2007,J.Invest.Dermatol.,127:846;和Dorn等人,2007,J.Invest.Dermatol.,127:746;它们二者通过引用并入本文)。在某些实施方案中,这类核酸试剂可以包含硫代磷酸酯键。在某些实施方案中,这类核酸试剂可以包含磷酸二酯键。在具体实施方案中,这类核酸试剂可以包含一个或多个任一种下述核苷酸序列:TCCATGACGTTCTGACGTT (SEQ ID NO.:9);TCCATGACGTTCTGACGTT (SEQ ID NO.:10);TCCATGACGTTCTGACGT (SEQ ID NO.:11);TCCATGACGTTCTGACG (SEQ ID NO.:12);TCCTCGACGTCCCTGA (SEQ ID NO.:13);CATGACGTTCT (SEQ ID NO.:14);GACGTT (SEQ ID NO.:15);和AACGTCAGGAACGTCATGGA (SEQ ID NO.:16) (Pivarcsi,2007,J.Invest.Dermatol.,127:846;和Dorn等人,2007,J.Invest.Dermatol.,127:746;它们二者

通过引用并入本文)。

[0292] 在某些实施方案中,核酸试剂可减少皮肤中的VEGF产生,这可能对诸如银屑病等病症具有抗血管生成治疗效果。这类核酸试剂包括19-聚体反义硫代磷酸酯寡脱氧核苷酸(相对于VEGF/VPF mRNA的翻译起始位点,与碱基6-24互补)(Smyth等人,1997,J.Invest.Dermatol.,108:523;通过引用并入本文)。在具体实施方案中,这类核酸试剂可以包含一个或多个任一种下述反义核苷酸序列:CACCCAAGACAGCAGAAAG (SEQ ID NO.:17); CTCCAAGAC AGCAGAAAG (SEQ ID NO.:18); CTGCCAAGACAGCAGAAAG (SEQ ID NO.:19); CACCCAAGTCTCCAGAAAG (SEQ ID NO.:20); CACCCAAGACAGCAGAAATG (SEQ ID NO.:21); 和 CACCCAAGACAGCAGATTG (SEQ ID NO.:22) (Smyth等人,1997,J.Invest.Dermatol.,108:523;通过引用并入本文)。

[0293] 在某些实施方案中,核酸试剂可提高因紫外线辐射(例如,来自日光照射和/或日光灼伤的紫外线辐射)而损伤的皮肤的DNA修复速率。在某些实施方案中,核酸试剂可防止或延迟皮肤癌的发作。在某些实施方案中,核酸试剂可刺激黑素细胞产生而引起皮肤变古铜色。在某些实施方案中,核酸试剂可实现皮肤的古铜色外观。这类核酸试剂可以包括二嘧啶序列(例如,TT、TC、CT、CC)。在某些实施方案中,这类核酸试剂包括胸苷二核苷酸(pTT)、与端粒3'突出端序列基本上同源的DNA寡核苷酸和5'-磷酸化的9碱基寡核苷酸(p9mer)。在某些实施方案中,要根据本发明使用的核酸试剂可以治疗多种癌症(例如,乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌、黑素瘤、神经胶质瘤等)。这类核酸试剂包括与端粒3'突出端序列基本上同源的寡核苷酸。在具体实施方案中,所述端粒3'突出端序列包含一个或多个下述序列:TTAGGG (SEQ ID NO.:23); GTTAGGGTT AG (SEQ ID NO.:24); GGTAGGTGTAGGTTT (SEQ ID NO.:25); GTTAGGGTT (SEQ ID NO.:26); TTAGGGTTA (SEQ ID NO.:27); GTTAGGTTTAAGGTT (SEQ ID NO.:28); GGTAGGTGTAGGGTG (SEQ ID NO.:29); GGTCGGTGTCTGGGTG (SEQ ID NO.:30); GGCAGGCGCAGGGCG (SEQ ID NO.:31); GTTAGGGTTAGGGTT (SEQ ID NO.:32); GATAAGGGATTGGGAT (SEQ ID NO.:33); GAGTATGAG (SEQ ID NO.:34); GGGTTAGGG (SEQ ID NO.:35); GTT AGGGTTAG (SEQ ID NO.:36); GGTAGGTGTAGGATT (SEQ ID NO.:37); GGTAGGTGTAGGATTT (SEQ ID NO.:38); GGTAGGTGTAGGTTT (SEQ ID NO.:39); GGTAGGTGGAGGTTT (SEQ ID NO.:40); GGTAGGTTTAGGTTT (SEQ ID NO.:41); GGTAGGTAAAGGTTA (SEQ ID NO.:42); GGTAGGTGTAGGGTG (SEQ ID NO.:43); GTTAGGGTTAGGGTTA (SEQ ID NO.:44); GGTGGTTGGTTGGTT (SEQ ID NO.:45); CCTTGGTTGGTTGGTTGGTT (SEQ ID NO.:46); 和GGTTGGTTGGTTGGTTGGTT (SEQ ID NO.:47)。在具体实施方案中,所述p9mer包含下述核苷酸序列:pGAGTATGAG (SEQ ID NO.:34) (Goukassian等人,2004,Proc.Natl.Acad.Sci.,USA,101:3933;Arad等人,2006,FASEB J.,20:1895;Yaar等人,2007,Breast Cancer Res.,9:R13;Goukassian等人,2002,FASEB J.,16:754;和Ohashi等人,2007,J.Cell Physiol.,210:582;它们都通过引用并入本文)。

[0294] 在某些实施方案中,核酸试剂可以治疗黑素瘤皮肤癌(例如,转移性黑素瘤皮肤癌)。这类核酸试剂包括活化toll-样受体9的寡核苷酸(Pashenkov等人,2006,J.Clin.Oncol.,24:5716;通过引用并入本文)。在具体实施方案中,这样的核酸可以包含下述核苷酸序列:TCGTCGTTTTGTCGTTTTGTCGTT (SEQ ID NO.:48) (Pashenkov等人,2006,J.Clin.Oncol.,24:5716;通过引用并入本文)。

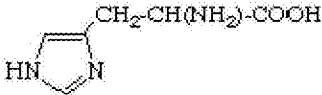
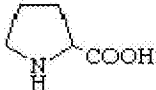
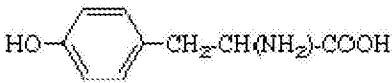
[0295] 在某些实施方案中,可根据本发明使用与本文所述的任何核酸同源的核酸序列。在某些实施方案中,如果核酸序列相对于彼此包含少于30、25、20、15、10、5、4、3、2或1个核酸置换,那么所述核酸序列被视为彼此“同源”。在某些实施方案中,如果核酸序列具有至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%同一性,那么所述核酸序列被视为彼此“同源”。在某些实施方案中,如果核酸序列具有至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%相似性,那么所述核酸序列被视为彼此“同源”。

[0296] 蛋白试剂

[0297] 可以将多种蛋白试剂中的任一种掺入提供的组合物中。在某些实施方案中,蛋白试剂是肽试剂。在某些实施方案中,肽的长度小于约100个氨基酸;在某些实施方案中,肽的长度小于约90、约80、约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约15、约13、约12、约10、约9、约8、约7、约6或约5个氨基酸。在某些具体实施方案中,所述肽试剂是五肽。在某些实施方案中,肽试剂仅由天然存在的氨基酸组成。在某些实施方案中,肽试剂包含一个或多个非天然存在的氨基酸。

[0298] 根据本发明使用的未修饰的短肽通常是在皮肤(包括表皮和真皮)、皮下组织(包括脂肪组织)和/或邻近肌肉中具有生物活性的短肽。这样的肽包括、但不限于:促进细胞外基质产生的肽(例如,KTTKS,SEQ ID NO.:49;EYKTTKSSRL,SEQ ID NO.:50;VIEYKTTK,SEQ ID NO.:51;KTTK,SEQ ID NO.:52;GKTVIEYKTTKS,SEQ ID NO.:53;GKTVIEYKTTKSSRL,SEQ ID NO.:54;WGKTVIEYKTTKSSRLPIID,SEQ ID NO.:55;CTSHTGAWGKTVIEYKTTKS,SEQ ID NO.:56;TTKS,SEQ ID NO.:57)、可减少皱纹的肽(例如,EEMQRR,SEQ ID NO.:58)、改善伤口愈合的肽(例如,释放胃泌素的肽,VGVAPG,SEQ ID NO.:59;YYRADA,SEQ ID NO.:60;GHK,SEQ ID NO.:61,干扰素,干扰素诱导物)、和治疗细胞外基质的过度积累(其导致诸如肥大性瘢痕形成、瘢痕疙瘩和局部化的或系统性的硬化症(硬皮病)等病症)的肽(例如,P144;TSLDASIIWAMMQN,SEQ ID NO.:62)(Katayama,等人.1993,J.Biol.Chem.,268:9941;Lupo,2005,Dermatol.Surg.,31:832;Robinson等人,International J.Cosmetic Science,27:155;Bhartiya等人,1992,J.Cell.Physiol,150:312;和Santiago等人,2005,J.Investigative Dermatology,125:450;它们都通过引用并入本文)。关于肽缩写的定义,参见下表5。

[0299] 表5:肽缩写

通俗名 ^a	符号 ^b	系统名 ^c	式
丙氨酸	Ala A	2-氨基丙酸	$\text{CH}_3\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
精氨酸	Arg R	2-氨基-5-胍基戊酸	$\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH-[CH}_2\text{]}_3\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
天冬酰胺	Asn ^d N ^d	2-氨基-3-氧甲酰基丙酸	$\text{H}_2\text{N-CO-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
天冬氨酸	Asp ^d D ^d	2-氨基丁二酸	$\text{HOOC-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
[0300] 半胱氨酸	Cys C	2-氨基-3-巯基丙酸	$\text{HS-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
谷氨酰胺	Gln ^d Q ^d	2-氨基-4-氧甲酰基丁酸	$\text{H}_2\text{N-CO-[CH}_2\text{]}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
谷氨酸	Glu ^d E ^d	2-氨基戊二酸	$\text{HOOC-[CH}_2\text{]}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
甘氨酸	Gly G	氨基乙酸	$\text{CH}_2\text{(NH}_2\text{)-COOH}$
组氨酸	His H	2-氨基-3-(1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-丙酸	
异亮氨酸	Ile I	2-氨基-3-甲基戊酸 ^e	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-CH(CH}_3\text{)-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
亮氨酸	Leu L	2-氨基-4-甲基戊酸	$\text{(CH}_3\text{)}_2\text{CH-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
赖氨酸	Lys K	2,6-二氨基己酸	$\text{H}_2\text{N-[CH}_2\text{]}_4\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
蛋氨酸	Met M	2-氨基-4-(甲硫基)丁酸	$\text{CH}_3\text{-S-[CH}_2\text{]}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
苯丙氨酸	Phe F	2-氨基-3-苯基丙酸	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
脯氨酸	Pro P	吡咯烷-2-甲酸	
[0301] 丝氨酸	Ser S	2-氨基-3-羟基丙酸	$\text{HO-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
苏氨酸	Thr T	2-氨基-3-羟基丁酸 ^e	$\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CH(NH}_2\text{)-COOH}$
色氨酸	Trp W	2-氨基-3-(1 <i>H</i> -吲哚-3-基)-丙酸	
酪氨酸	Tyr Y	2-氨基-3-(4-羟基苯基)-丙酸	
缬氨酸	Val V	2-氨基-3-甲基丁酸	$\text{(CH}_3\text{)}_2\text{CH-CH(NH}_2\text{)-COOH}$

[0302] 肉毒杆菌毒素

[0303] 在某些实施方案中,蛋白试剂是肉毒杆菌毒素。肉毒杆菌毒素(BTX) BTX在自然界

中由厌氧性革兰氏阳性的芽孢杆菌肉毒梭菌产生,并且是一种有效的多肽神经毒素。最值得注意的是,BTX会在人类和动物中造成神经麻痹性疾病,其被称作肉毒中毒。BTX显然可穿过肠道的衬里并攻击周围运动神经元。肉毒杆菌毒素中毒的症状可由行走、吞咽和说话困难进展到呼吸肌麻痹和死亡。

[0304] BTX-A是人们已知的致死性最强的天然生物剂。雌性Swiss Webster小鼠(18g-20g)针对市售BTX-A的LD₅₀为约50皮克;此量被定义为1个BTX-A单位。以摩尔计,BTX-A的致死能力是白喉(diphtheria)的约18亿倍,氰化钠的约6亿倍,眼镜蛇毒素的约3000万倍,并且是霍乱的约1200万倍(Singh,等人,编,“Critical Aspects of Bacterial Protein Toxins”Natural Toxins II,第63-84页,Plenum Press,New York,1996)。

[0305] 肉毒杆菌毒素的不同血清型在动物品种中变化,其将影响其所引发的麻痹的严重程度和持续时间。例如,已经确定,BTX-A的效力是BTX-B的500倍,如通过在大鼠中产生麻痹的速率所测量。此外,据测定,480U/kg剂量的BTX-B对于灵长类动物是无毒的,而该剂量是BTX-A在灵长类动物中的LD₅₀的约12倍。此外,已知B型肉毒杆菌毒素在肌肉内注射后具有更短的活性持续时间,而且在相同剂量水平下,效力不如BTX-A。

[0306] 肉毒杆菌毒素显然以高亲和力结合于胆碱能运动神经元,转位到神经元中并阻断乙酰胆碱和其它预先形成的介体和递质的释放。例如,对除运动神经元外的神经元执行的体外研究揭示,肉毒杆菌毒素不仅阻断乙酰胆碱释放,而且可以防止其它神经递质(例如储存在囊泡中的神经递质)的释出,所述神经递质包括小有机分子和神经肽(例如,肾上腺素;去甲肾上腺素;多巴胺;谷氨酸;天冬氨酸;甘氨酸;GABA;与诸如乙酰胆碱和/或谷氨酸等神经递质共储存的ATP;物质P;和/或CGRP)(Poulain,2008,Botulinum J.,1:14;通过引用并入本文)。

[0307] 肉毒杆菌毒素已经在临床场合中用于治疗某些神经肌肉障碍。具体而言,BTX-A已经被美国食品与药品管理局批准用于:治疗成人颈张力失常,以降低与颈张力失常相关的异常头位置和颈痛的严重程度;治疗不宜利用表面药剂处理的重度原发性腋窝多汗症;治疗与张力失常相关的斜视和眼睑痉挛,包括12岁和12岁以上患者的良性自发性眼睑痉挛或VII神经障碍;和临时改善≤65岁的成年患者的与皱眉肌和/或降眉间肌活动有关的中度至重度眉间纹的外观。

[0308] 通常在注射一周内观察到周围肌肉内BTX-A的临床作用。通过单次肌肉内注射BTX-A实现的症状缓解的典型持续时间平均为约3个月。

[0309] 尽管所有肉毒杆菌毒素血清型都明显抑制神经递质乙酰胆碱在神经肌肉接点处的释放,但其通过影响不同的神经分泌蛋白和/或不同位点裂解这些蛋白质来实现此目的。例如,A型和E型肉毒杆菌毒素都裂解25千道尔顿(kD)的突触体相关蛋白(SNAP-25),但它们靶向此蛋白质内的不同氨基酸序列。B、D、F和G型肉毒杆菌毒素都作用于囊泡相关膜蛋白(VAMP,也称突触泡蛋白),但每种血清型在不同位点裂解所述蛋白质。最后,已经证实,C1型肉毒杆菌毒素裂解突触融合蛋白和SNAP-25。这些作用机制的差异可能影响各种肉毒杆菌毒素血清型的相对效力和/或作用持续时间。胰岛B细胞的胞质溶胶至少含有SNAP-25(Gonelle-Gispert等人,1999,Biochem.J.,339(pt 1):159-65;通过引用并入本文)和突触泡蛋白(1995,Mov.Disord.,10:376;通过引用并入本文)。

[0310] 对于全部7种已知的肉毒杆菌毒素血清型,肉毒杆菌毒素蛋白分子的分子量为约

150kD。肉毒杆菌毒素是由梭状芽孢杆菌属细菌以复合物的形式释放,所述复合物包含150kD的肉毒杆菌毒素蛋白分子和相关的非毒素蛋白质。因此,由梭状芽孢杆菌属细菌产生的BTX-A复合物可为900kD、500kD和360kD形式。显然,所产生的B型和C₁型肉毒杆菌毒素仅为500kD复合物形式。所产生的D型肉毒杆菌毒素为300kD和500kD复合物。最后,产生的E型和F型肉毒杆菌毒素仅为大约300kD复合物。

[0311] 据信,BTX复合物(即,具有大于约150kD的分子量的那些组合物)含有非毒素血凝素蛋白以及非毒素且无毒的非血凝素蛋白。这两种非毒素蛋白质(与肉毒杆菌毒素分子一起构成相关神经毒素复合物)可用于提供对抗肉毒杆菌毒素分子变性的稳定性以及当摄取毒素时对抗消化性酸的保护。

[0312] BTX蛋白或BTX复合物可以用作根据本发明的已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。实际上,本领域普通技术人员会理解,保留适当活性的BTX蛋白或复合物的任何部分或片段都可如本文所述加以利用。

[0313] 体外研究已经指示,肉毒杆菌毒素会抑制钾阳离子诱导的乙酰胆碱和去甲肾上腺素自脑干组织的原代细胞培养物的释放。另外,已经报道,肉毒杆菌毒素会抑制脊髓神经元的原代培养物中甘氨酸和谷氨酸的诱发释放,而且在脑突触体制剂中,肉毒杆菌毒素会抑制神经递质乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、CGRP和谷氨酸中的每一种的释放。

[0314] 如上面所指出的,根据本发明使用的肉毒杆菌毒素可以源自任意来源。但是,为完整起见,应当指出,易于得到某些肉毒杆菌毒素制剂的多种来源,包括商业来源。

[0315] 在某些实施方案中,肉毒杆菌毒素选自:A型、Ab型、Af型、B型、Bf型、C₁型、C₂型、D型、E型、F型和G型;其突变体;其变异体;其片段;其特征部分;和/或其融合体。在某些实施方案中,肉毒杆菌毒素作为在下述文献中描述的任一种亚型存在:Sakaguchi,1982,Pharmacol.Ther.,19:165;和/或Smith等人,2005,Infect.Immun.,73:5450;它们二者通过引用并入本文。

[0316] 例如,可以如下获得BTX或BTX复合物:在发酵罐中建立和培养肉毒梭菌的培养物,随后根据已知规程收获和纯化发酵的混合物。所有肉毒杆菌毒素血清型最初都是以无活性的单链蛋白质形式合成,其必须经蛋白酶裂解或切口来变得具神经活性。产生肉毒杆菌毒素血清型A和G的细菌菌株具有内源性蛋白酶。因此,可从细菌培养物中主要以活性形式回收血清型A和G。相比而言,肉毒杆菌毒素血清型C₁、D和E是由非蛋白水解型菌株合成,因此在从培养物回收时通常是未活化的。血清型B和F是由蛋白水解型和非蛋白水解型菌株产生,因此可以以活性或无活性形式回收。但是,甚至产生例如BTX-A血清型的蛋白水解菌株通常也只裂解所产生的毒素的一部分。切口或未经切口的分子的确切比例可取决于温育的持续时间和培养物的温度。因此,特定百分比的任意制剂(例如BTX-A)可能是无活性的。无活性肉毒杆菌毒素分子在临床制剂中的存在将会促进所述制剂的总蛋白质负荷,其已经连接于某些市售的肉毒杆菌毒素制剂以增加抗原性,但不促进其临床效力。

[0317] 高质量的结晶性的A型肉毒杆菌毒素可由肉毒梭菌的Ha11 A株产生,其特征在于: $\geq 3 \times 10^7$ U/mg、小于0.60的A₂₆₀/A₂₇₈和在凝胶电泳上的独特条带图案。可以使用已知的Schantz方法获得包括A型在内的结晶性的肉毒杆菌毒素(Schantz等人,1992,Microbiol.Rev.,56:80;通过引用并入本文)。

[0318] 一般而言,通过厌氧发酵,通过在合适的培养基中培养肉毒梭菌(例如A型),可以

分离和纯化出肉毒杆菌毒素复合物。在分离出非毒素蛋白质后,可以使用已知方法获得纯肉毒杆菌毒素,例如:纯化的A型肉毒杆菌毒素,其分子量为约150kD且比效能为 $1-2 \times 10^8 \text{LD}_{50}\text{U/mg}$ 或更大;纯化的B型肉毒杆菌毒素,其分子量为约156kD且比效能为 $1-2 \times 10^8 \text{LD}_{50}\text{U/mg}$ 或更大;和纯化的F型肉毒杆菌毒素,其分子量为约155kD且比效能为 $1-2 \times 10^7 \text{LD}_{50}\text{U/mg}$ 或更大。

[0319] 可替换地或额外地,可从例如下述来源获得已经制备且纯化的肉毒杆菌毒素和毒素复合物:List Biological Laboratories, Inc., Campbell, CA; the Centre for Applied Microbiology and Research, Porton Down, U.K.; Wako (Osaka, Japan), 以及Sigma Chemicals of St. Louis, MO。

[0320] 纯肉毒杆菌毒素当以游离溶液形式施用时无稳定,以致一般不会将其用于制备药物组合物。此外,肉毒杆菌毒素复合物(例如A型毒素复合物)也易于因表面变性、热和碱性条件而发生变性。在某些情况下,失活的毒素会形成可具有免疫原性的类毒素蛋白质。由此得到的抗体可使患者难以用毒素注射剂治愈。

[0321] 在某些实施方案中,本发明提供了肉毒杆菌毒素组合物,包括、但不限于,肉毒杆菌毒素纳米颗粒组合物(例如,纳米乳液),其中当与当前施用的游离溶液相比较时,所述肉毒杆菌毒素具有改善的稳定性。也就是说,在某些实施方案中,在纳米颗粒组合物中存在的肉毒杆菌毒素至少部分受到保护,使之免受至少一种不利条件的影响,所述不利条件例如热、碱性条件、酸性条件、降解酶、宿主生物体抗体等。可替换地或额外地,在纳米颗粒组合物中存在的肉毒杆菌毒素可显示比在其它方面相当的呈游离溶液形式的肉毒杆菌毒素制剂更少的表面变性。表面变性表示这样的蛋白质降解:其源自蛋白质与表面(例如储存蛋白质的容器的壁)或与空气(例如,在纳米颗粒组合物与空气之间的界面处)的相互作用。

[0322] 实际上,本发明的一个惊人方面包括下述认识:肉毒杆菌毒素可通过掺入纳米颗粒组合物中而变得稳定。本领域普通技术人员会容易地明白,根据本发明此方面的纳米颗粒组合物可通过任何可利用的方式制备。在某些实施方案中,本发明允许使用分离的肉毒杆菌毒素而非肉毒杆菌毒素复合物,这至少部分地因为通过掺入纳米颗粒组合物中所赋予的额外稳定性。

[0323] 本发明另外提供了肉毒杆菌毒素组合物,包括、但不限于,肉毒杆菌毒素纳米颗粒组合物(例如,纳米乳液),其中当与当前施用的游离溶液相比较时,所述肉毒杆菌毒素具有改善的渗透皮肤的能力。在某些实施方案中,施用与细胞内积累之间的最短时间会产生具有改善的效力和减少的副作用的施用方法。

[0324] 此外,如本文证实的,本发明提供了肉毒杆菌毒素组合物,包括、但不限于,肉毒杆菌毒素纳米颗粒组合物,其中的肉毒杆菌毒素可穿过皮肤,而无需改造或破坏皮肤结构。例如,商购可得的透皮施用生物活性剂的技术传统上需要以化学、物理、电或其它方式破坏至少皮肤的外层。这样的破坏可以造成刺激、不希望的医学副作用和/或不希望的美学后果。本发明提供了肉毒杆菌毒素组合物,包括、但不限于,肉毒杆菌毒素纳米颗粒组合物,其当施用给皮肤时不会显著地或明显地刺激皮肤和/或侵蚀角质层,而且还允许肉毒杆菌毒素渗透皮肤以发挥其生物学效应。

[0325] 在某些实施方案中,提供的包含肉毒杆菌毒素(例如,肉毒杆菌毒素纳米乳液)的组合物可用于表面的和/或透皮的(例如,通过洗剂、乳膏剂、搽剂、软膏剂、粉剂、凝胶、滴剂

等)施用途径。

[0326] 与蛋白质一样,一般而言,肉毒杆菌毒素(其为细胞内的肽酶)的生物活性会因三维构象改变而受到影响。因此,A型肉毒杆菌毒素会因热、各种化学品、表面伸展和表面干燥而解毒。另外,已知的是,将通过已知的培养、发酵和纯化所获得的毒素复合物稀释至用于药物组合物制剂的极低的毒素浓度,将导致毒素的迅速解毒,除非存在合适的稳定剂。将毒素由每毫升含有毫克量的溶液稀释到每毫升含有纳克量的溶液会带来显著的困难,因为在如此大稀释后比毒性迅速丧失。由于所述毒素可能在配制含毒素的药物组合物以后数月或数年才使用,所以所述毒素的溶液制剂可以用稳定剂(诸如明胶、白蛋白和/或它们的组合)来配制。

[0327] 如上面所指出的,本发明可提供稳定的肉毒杆菌毒素制剂。尽管制剂本身可赋予额外的稳定性,但在某些实施方案中,涵盖额外稳定剂的应用。例如,在某些实施方案中,将至少一种额外蛋白质与肉毒杆菌毒素一起使用。在某些实施方案中,此额外蛋白质包含明胶。在某些实施方案中,此额外蛋白质包含白蛋白。在某些实施方案中,此额外蛋白质包含一种或多种在肉毒杆菌毒素复合物中天然存在的蛋白质。实际上,在某些实施方案中,采用完整的肉毒杆菌毒素复合物。在某些这样的实施方案中,也利用明胶和/或白蛋白。因此,在某些实施方案中,本发明提供了一种包含白蛋白的肉毒杆菌毒素纳米乳液(例如,微流态化的纳米乳液)。在某些实施方案中,本发明提供了一种不包含白蛋白的肉毒杆菌毒素纳米乳液(例如,微流态化的纳米乳液)。在某些实施方案中,本发明提供了一种包含明胶的肉毒杆菌毒素纳米乳液(例如,微流态化的纳米乳液)。在某些实施方案中,本发明提供了一种不包含明胶的肉毒杆菌毒素纳米乳液(例如,微流态化的纳米乳液)。

[0328] 在某些实施方案中,所用肉毒杆菌毒素是**BOTOX[®]**(Allergan, Inc.)。**BOTOX[®]**是由以无菌、真空干燥形式包装的纯化的A型肉毒杆菌毒素复合物、白蛋白和氯化钠组成。

[0329] 在**BOTOX[®]**中存在的A型肉毒杆菌毒素是由在含有N-Z胺和酵母浸出物的培养基中生长的肉毒梭菌Ha11株的培养物制成。通过一系列酸沉淀,将A型肉毒杆菌毒素复合物从培养物溶液中纯化成结晶复合物(参见,例如,Shantz等人,1992, Microbiol. Rev., 56: 80;通过引用并入本文),其由高分子量活性毒素蛋白和至少一种结合的血凝素蛋白组成。将所述结晶复合物再溶解于含有盐水和白蛋白的溶液中,并进行无菌过滤(0.2微米),随后真空干燥。在肌肉内注射之前,可用无菌的不含防腐剂的盐水重构**BOTOX[®]**,每瓶**BOTOX[®]**含有约100单位(U)的由A型肉毒杆菌毒素纯化的神经毒素复合物、0.5毫克人血清白蛋白和0.9毫克氯化钠,都呈无菌的真空干燥形式,而且不含防腐剂。

[0330] 目前,通常用0.9%氯化钠重构**BOTOX[®]**以注射施用。由于担心鼓泡或类似的剧烈搅动会使**BOTOX[®]**变性,推荐小心地将稀释剂注射到瓶中。推荐在重构后4小时内施用游离溶液形式的**BOTOX[®]**。此外,在重构与注射之间,还推荐将重构的**BOTOX[®]**储存在冰箱(即,在2℃至8℃之间)中。重构的**BOTOX[®]**是澄清的、无色的,而且不含颗粒物。

[0331] 已经报道,**BOTOX[®]**已被用于如下临床场合中(关于综述,参见,例如,Poulain, 2008, Botulinum J., 1:14;通过引用并入本文):

[0332] (1) 每次肌肉内注射(多处肌肉)约75U-125U的**BOTOX**[®]以治疗颈张力失常;

[0333] (2) 每次肌肉内注射5U-10U的**BOTOX**[®]以治疗眉间纹(额纹)(将5个单位肌肉内注射到降眉间肌,且将10个单位肌肉内注射到每一皱眉肌);

[0334] (3) 通过给耻骨直肠肌括约肌内注射约30U-80U的**BOTOX**[®]来治疗便秘;

[0335] (4) 经肌肉内注射上眼睑的侧向眼睑板前眼轮匝肌和下眼睑的侧向眼睑板前眼轮匝肌的每一肌肉约1U-5U的**BOTOX**[®]以治疗眼睑痉挛。

[0336] (5) 用以治疗斜视,经肌肉内注射眼球外肌约1U到5U的**BOTOX**[®]注射量根据欲注射的肌肉尺寸和需要肌麻痹的程度(即,所需的屈光度校正的量)而变化。

[0337] (6) 通过将**BOTOX**[®]肌肉内注射到如下5个不同上肢屈肌来治疗中风后上肢痉挛:

[0338] (a) 指深屈肌:7.5U到30U

[0339] (b) 指浅屈肌:7.5U到30U

[0340] (c) 尺侧腕屈肌:10U到40U

[0341] (d) 桡侧腕屈肌:15U到60U

[0342] (e) 肱二头肌:50U到200U

[0343] 5种所述肌肉中的每一种都在同一疗程中注射,以致在每一疗程中患者接受肌肉内注射的90U到360U的上肢屈肌**BOTOX**[®]。

[0344] (7) 用于治疗偏头痛,如在注射25U的**BOTOX**[®]后3个月时间内由偏头痛频率、最大严重程度、相关呕吐和急性药物使用的测量值减少所测量,与媒介剂相比较,颅骨膜注射(对称地注射到眉间、额和颞肌)25U的**BOTOX**[®]显示出作为偏头痛的预防性治疗的显著益处。

[0345] 本发明证实,肉毒杆菌毒素纳米颗粒组合物当掺入施用于皮肤以实现毒素的透皮递送的乳膏剂中时,实现的生物结果(即,减少皱纹、治疗汗腺障碍等)与在历史上通过注射含有大约相同量的**BOTOX**[®]的肉毒杆菌毒素溶液所观察到的结果相当。

[0346] 在某些实施方案中,提供的肉毒杆菌毒素纳米颗粒组合物可与已经描述的其它含有肉毒杆菌毒素的组合物区分开。例如,Donovan已经描述了这样的制备:其中将肉毒杆菌毒素掺入脂囊泡用于透皮递送(美国专利公开2004/0009180;通过引用并入本文)。这样的囊泡还需要掺入增强剂(例如醇)以促进透过皮肤吸收肉毒杆菌毒素。Donovan也描述了掺入传递体中的神经毒素,所述传递体是含有脂质和膜软化剂的可变形的载体(Hofer等人,2000,World J. Surg.,24:1187;和美国专利6,165,500;它们二者通过引用并入本文)。Donovan特别描述了掺入到肉毒杆菌毒素中的磷脂酰胆碱+胆酸钠脂质体的制备。

[0347] A型肉毒杆菌毒素的阳性临床反应已引起了对其它肉毒杆菌毒素血清型的关注。已经在小鼠中进行了针对两种商购可得的A型肉毒杆菌毒素制剂(**BOTOX**[®]和**DYSPORT**[®])以及B型和F型肉毒杆菌毒素制剂(二者得自Wako Chemicals,日本)的研究,以确定局部肌肉弱化功效、安全性和抗原潜力。将肉毒杆菌毒素制剂注射进右侧腓肠肌的头部中(0.5至200.0U/kg),并使用小鼠趾外展评分测定(DAS)来评估肌肉弱化。从剂量响应曲线计算ED₅₀值。

[0348] 对其它小鼠进行肌肉内或腹膜注射,以确定LD₅₀剂量。将治疗指数计算为LD₅₀/ED₅₀。单独的小鼠组接受后肢注射**BOTOX**[®] (5.0到10.0U/kg) 或B型肉毒杆菌毒素 (50.0到400.0U/kg), 并测试肌肉弱化和水消耗的增加, 后者是假定的口干模型。对于所有血清型, 肌肉弱化峰值和持续时间都是剂量相关的。

[0349] DAS ED₅₀值 (U/kg) 如下:**BOTOX**[®]:6.7, **DYSPO**[®]:24.7, B型肉毒杆菌毒素:27.0至244.0, F型肉毒杆菌毒素:4.3。**BOTOX**[®]具有比B型肉毒杆菌毒素或F型肉毒杆菌毒素更长的作用持续时间。治疗指数值如下:**BOTOX**[®]:10.5, **DYSPO**[®]:6.3, B型肉毒杆菌毒素:3.2。注射B型肉毒杆菌毒素的小鼠的水消耗量比注射**BOTOX**[®]的小鼠大, 但B型肉毒杆菌毒素在弱化肌肉方面不太有效。DAS结果表明, A型肉毒杆菌毒素的相对峰值效力等于F型肉毒杆菌毒素, 且F型肉毒杆菌毒素大于B型肉毒杆菌毒素。就作用持续时间而言, A型肉毒杆菌毒素大于B型肉毒杆菌毒素, 且B型肉毒杆菌毒素的作用持续时间大于F型肉毒杆菌毒素。如治疗指数值所示, 两种市售的A型肉毒杆菌毒素制剂 (**BOTOX**[®]和**DYSPO**[®]) 是不同的。在后肢注射B型肉毒杆菌毒素后所观察的水消耗行为增加表明, 临床上显著量的该血清型进入鼠全身循环中。结果也指示, 为了得到与A型肉毒杆菌毒素相当的功效, 可能需要增加所检验的其它血清型的剂量。但是, 剂量增加可能损害安全性。

[0350] 通过在兔子中进行每月肌肉内注射 (1.5或6.5ng/kg的B型肉毒杆菌毒素或0.15ng/kg的**BOTOX**[®]) 来评估抗原潜力。注射4个月后, 4只用1.5ng/kg治疗的兔子中的2只以及4只用6.5ng/kg治疗的动物中的4只产生针对B型肉毒杆菌毒素的抗体。在一项单独的研究中, 9只经**BOTOX**[®]治疗的兔子都没有呈现针对A型肉毒杆菌毒素的抗体。因此, 在兔子中, B型肉毒杆菌毒素的抗原性比**BOTOX**[®]强, 这可能是由于为实现B型肉毒杆菌毒素的有效剂量而注射的蛋白质负荷较高 (Aoki, 1999, Eur. J. Neurol., 6:S3-S10)。

[0351] 如本文中指出的, 本发明涵盖了任意血清型的肉毒杆菌毒素的应用。本领域普通技术人员将能够容易地评估特定血清型用于特定用途的适用性, 并且根据本文的教导, 将能够制备含有这样的肉毒杆菌毒素的纳米颗粒组合物。因而, 本发明提供了含有任意血清型的肉毒杆菌毒素的纳米颗粒组合物, 包括只含有肉毒杆菌毒素蛋白质的组合物和含有一种或多种其它蛋白质的组合物。在某些实施方案中, 所述其它蛋白质包含明胶或由明胶组成。在某些实施方案中, 所述其它蛋白质包含白蛋白或由白蛋白组成。在某些实施方案中, 采用肉毒杆菌毒素复合物。

[0352] 根据本发明可利用的肉毒杆菌毒素的市售来源包括、但不限于:**BOTOX**[®]、**DYSPO**[®] (含人血清白蛋白和乳糖的A型肉毒梭菌毒素血凝素复合物; Ipsen Limited, Berkshire U.K.)、**Xeomin**[®]、**PurTox**[®]、Medy-Tox、NT-201 (Merz Pharmaceuticals) 和/或**MYOBLOC**[®] (由B型肉毒杆菌毒素、人血清白蛋白、琥珀酸钠和氯化钠组成的可注射溶液, pH 5.6, Elan Pharmaceuticals, Dublin, 爱尔兰) 等。

[0353] 在某些实施方案中, 提供的含有纳米颗粒组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂的组合物含有约1至约20,000单位的肉毒杆菌毒素/ml。在某些实施方案中, 提供的含有纳米颗粒组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂的组合物含有约50至约1,000单位的肉毒杆菌毒素/ml。在某些实施方案中, 提供的含有纳米颗粒组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂的组合物含有约50

至约500单位的肉毒杆菌毒素/ml。

[0354] 在某些实施方案中,纳米颗粒组合物含有约2至约40,000单位的肉毒杆菌毒素/ml。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物含有约2至约12,000单位的肉毒杆菌毒素/ml。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物含有约100至约2,000单位的肉毒杆菌毒素/ml。在某些实施方案中,纳米颗粒组合物含有约50至约1,000单位的肉毒杆菌毒素/ml。

[0355] 小分子试剂

[0356] 多种小分子试剂中的任一种可以掺入根据本发明提供的组合物中。在某些实施方案中,小分子试剂包括、但不限于:抗癌剂、抗生素、抗病毒剂、抗HIV剂、抗寄生虫剂、抗原生动物剂、麻醉剂、抗凝血剂、酶抑制剂、甾体类试剂、甾体类或非甾体类抗炎剂、抗组胺剂、免疫抑制剂、抗肿瘤剂、抗原、疫苗、抗体、解充血剂、镇静剂、阿片样物质、镇痛剂、退热剂、生育控制剂、激素、前列腺素、促孕剂、抗青光眼试剂、眼科试剂、抗胆碱能剂、镇痛剂、抗抑郁剂、抗精神病剂、神经毒素、催眠剂、镇静剂、抗惊厥剂、肌肉松弛剂、抗帕金森剂、解痉剂、肌肉收缩剂、通道阻滞剂、缩瞳剂、抗分泌剂、抗血栓剂、抗凝血剂、抗胆碱能剂、 β -肾上腺素能阻滞剂、利尿剂、心血管活性剂、血管活性剂、血管扩张剂、抗高血压剂、生成血管剂、细胞-细胞外基质相互作用调节剂(例如,细胞生长抑制剂和抗粘附分子),DNA、RNA或蛋白合成等的抑制剂)和/或它们的组合。

[0357] 在某些实施方案中,小分子试剂可以是任意药物。在某些实施方案中,药物是已经被适当的政府机构或管理主体认为可安全且有效地用于人类或动物的药物。例如,被批准用于人类的药物被FDA列在21C.F.R. §§330.5、331至361和440至460下,其通过引用并入本文;被批准用于兽医学的药物被FDA列在21C.F.R. §§500至589下,其通过引用并入本文。就根据本发明的应用而言,所有列出的药物被视作可接受的。

[0358] 适合用于本发明中的类别和具体药物的更完整列表可以参见:Axel Kleemann和Jurgen Engel的Pharmaceutical Drugs:Syntheses,Patents,Applications,Thieme Medical Publishing,1999,和Budavari等人编著的Merck Index:An Encyclopedia of Chemicals,Drugs and Biologicals,CRC Press,1996,它们二者通过引用并入本文。

[0359] 抗体试剂

[0360] 多种抗体试剂中的任一种可以掺入根据本发明提供的组合物中。在某些实施方案中,抗体试剂包括、但不限于:多克隆的、单克隆的、嵌合的(即“人源化的”)、单链的(重组的)抗体。在某些实施方案中,抗体可以具有降低的效应子功能和/或双特异性的分子。在某些实施方案中,抗体可以包括Fab片段和/或由Fab表达文库产生的片段。

[0361] 脂质试剂

[0362] 多种脂质试剂中的任一种可以掺入根据本发明提供的组合物中。在某些实施方案中,脂质试剂包括、但不限于:油、脂肪酸、饱和脂肪酸、不饱和脂肪酸、必需脂肪酸、顺式脂肪酸、反式脂肪酸、甘油酯、甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯、激素、类固醇(例如,胆固醇、胆汁酸)、维生素(例如维生素E)、磷脂、鞘脂和脂蛋白。

[0363] 诊断剂

[0364] 多种诊断剂中的任一种可以掺入根据本发明提供的组合物中。在某些实施方案中,诊断剂包括、但不限于:气体;商购可得的成像剂,其用于正电子发射断层摄影术(PET)、计算机辅助的断层摄影术(CAT)、单光子发射计算机化断层摄影、x-射线、荧光屏透视检查

和磁共振成像(MRI);和造影剂。适合用作MRI造影剂的物质的例子包括:钆螯合物、以及铁、镁、锰、铜和铬。可用于CAT和x-射线成像的物质的例子包括基于碘的物质。

[0365] 预防剂

[0366] 多种预防剂中的任一种可以掺入根据本发明提供的组合物中。在某些实施方案中,预防剂包括、但不限于疫苗。疫苗可以包含分离的蛋白或肽、灭活的生物体和病毒、死亡的生物体和病毒、经遗传改变的生物体或病毒和细胞提取物。预防剂可以与下述物质相组合:白介素、干扰素、细胞因子和佐剂,诸如霍乱毒素、明矾、弗氏佐剂等。预防剂可以包括诸如下述细菌生物体的抗原:肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、白喉棒状杆菌(*Corynebacterium diphtheriae*)、单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)、炭疽芽孢杆菌(*Bacillus anthracis*)、破伤风梭菌(*Clostridium tetani*)、肉毒梭菌(*Clostridium botulinum*)、产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)、脑膜炎奈瑟球菌(*Neisseria meningitidis*)、淋病奈瑟球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、变异链球菌(*Streptococcus mutans*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、伤寒沙门菌(*Salmonella typhi*)、副流感嗜血杆菌(*Haemophilus parainfluenzae*)、百日咳博德特菌(*Bordetella pertussis*)、土拉热弗朗西斯菌(*Francisella tularensis*)、鼠疫耶尔森菌(*Yersinia pestis*)、霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、麻风分枝杆菌(*Mycobacterium leprae*)、苍白密螺旋体(*Treponema pallidum*)、问号钩端螺旋体(*Leptospira interrogans*)、伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、空肠弯曲菌(*Camphylobacter jejuni*)等;病毒的抗原,所述病毒诸如天花、A型和B型流感、呼吸道合胞体病毒、副流感、麻疹、HIV、水痘带状疱疹、1型和2型单纯疱疹、巨细胞病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒、轮状病毒、鼻病毒、腺病毒、乳头状瘤病毒、脊髓灰质炎病毒、腮腺炎、狂犬病、风疹、柯萨奇病毒、马脑炎、日本脑炎、黄热病、裂谷热、甲型、乙型、丙型、丁型和戊型肝炎病毒等;真菌、原生动物和寄生生物体的抗原,所述生物体诸如:新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)、荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)、白色假丝酵母(*Candida albicans*)、热带假丝酵母(*Candida tropicalis*)、星形诺卡菌(*Nocardia asteroides*)、立氏立克次体(*Rickettsia rickettsii*)、斑疹伤寒立克次氏体(*Rickettsia typhi*)、肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*)、鹦鹉热衣原体(*Chlamydia psittaci*)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)、布鲁斯锥虫(*Trypanosoma brucei*)、痢疾内变形虫(*Entamoeba histolytica*)、刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)、阴道毛滴虫(*Trichomonas vaginalis*)、曼氏血吸虫(*Schistosoma mansoni*)等。这些抗原可呈完全杀死的生物体、肽、蛋白、糖蛋白、碳水化合物或它们的组合的形式。

[0367] 本领域技术人员会认识到,前述段落提供了使用本发明的组合物和方法可以递送的试剂的示例性的、非广泛的列表。任何试剂可以与根据本发明提供的组合物相结合。

[0368] 皮肤病学病症

[0369] 本发明提供了用于治疗和/或预防多种皮肤病学病症中的任一种的方法和组合物。在某些实施方案中,本发明提供了用于治疗和/或预防与汗腺和/或皮脂腺的活性有关

的疾病、障碍或病症的方法和组合物。在某些实施方案中，本发明提供了用于治疗 and/或预防与皮肤的表皮层和/或真皮层有关的疾病、障碍或病症的方法和组合物。

[0370] 在某些实施方案中，本发明提供了用于治疗 and/或预防下述病症中的一种或多种的方法和组合物：痤疮、不希望的出汗、体臭、多汗症、臭汗症、色汗症、红斑痤疮、脱发、银屑病、光化性角化病、湿疹性皮炎（例如，异位性皮炎等）、产生过多皮脂的障碍（例如，皮脂溢、脂溢性皮炎等）、烧伤、雷诺现象、红斑狼疮、色素沉着过多障碍（例如，黑斑病等）、色素沉着不足障碍（例如，白癫风等）、皮肤癌（例如，鳞状细胞皮肤癌、基底细胞皮肤癌等）、真皮感染（例如，细菌感染、病毒感染、真菌感染等）、面部皱纹、（例如，涉及前额皱纹、眉间皱纹和/或眶周区域的皱纹）、头痛、难看的面部表情（例如，由于基础面部肌肉组织的活动过度）、颈部皱纹、功能亢进性的面部皱纹、运动机能亢进性的面部皱纹、颈阔肌带、涉及肌肉痉挛和/或挛缩的神经肌肉障碍和病症（包括各种形式的面瘫、脑性瘫痪、眼睑痉挛、面部挛缩）、张力失常、前列腺增生、头痛、斜视、单侧面部痉挛、震颤、痉挛状态诸如（由多发性硬化、眶后肌肉、各种眼科学病症引起）和/或它们的组合。

[0371] 在某些实施方案中，本发明涉及至少一种提供的组合物的施用，所述施用根据足以使相关皮肤病学病症的程度和/或患病率减少至少约20%的定量施用方案；在某些实施方案中，根据足以实现至少约25%减少的定量施用方案；在某些实施方案中，根据足以实现至少约30%减少的定量施用方案；在某些实施方案中，根据足以实现下述减少的定量施用方案：至少约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%或更多。

[0372] 在某些实施方案中，本发明涉及至少一种提供的组合物的施用，所述施用根据足以在指定百分比的、施用所述组合物的患者群体中使相关皮肤病学病症的程度和/或患病率减少至少约20%的定量施用方案；在某些实施方案中，根据足以在指定百分比的、施用所述组合物的患者群体中实现至少约25%减少的定量施用方案；在某些实施方案中，根据足以在指定百分比的、施用所述组合物的患者群体中实现至少约30%减少的定量施用方案；在某些实施方案中，根据足以在指定百分比的、施用所述组合物的患者群体中实现下述减少的定量施用方案：至少约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%或更多。在某些实施方案中，施用所述组合物的患者群体的指定百分比是至少约5%、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%、约95%或约100%。仅举几个示例性例子，在某些实施方案中，本发明涉及至少一种提供的组合物的施用，所述施用根据足以在至少约50%的、施用所述组合物

的患者群体中使相关皮肤病学病症的程度和/或患病率减少至少约20%的定量施用方案。在某些实施方案中,本发明涉及至少一种提供的组合物的施用,所述施用根据足以在至少约50%的、施用所述组合物的患者群体中使相关皮肤病学病症的程度和/或患病率减少至少约30%的定量施用方案。

[0373] 本发明提供了用于治疗 and/或预防皮肤病学病症的方法,所述方法包括:将提供的组合物施用给罹患、易感皮肤病学病症和/或表现出皮肤病学病症症状的受试者。在某些实施方案中,如本文中所述的提供的用于治疗皮肤病学病症的组合物被配制用于本文所述的任何施用途径。在某些实施方案中,提供的组合物被配制用于表面施用。在某些实施方案中,将提供的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、洗发水、调理剂(conditioner)、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)等,只要适合要治疗的病症即可。

[0374] 在某些实施方案中,提供的组合物被配制用于注射,例如,注射进受影响的部位。在某些实施方案中,提供的组合物被配制用于全身性递送。

[0375] 在某些实施方案中,将这样的提供的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、毛囊、面部、颈、背、臂、胸等,只要适合要治疗的特定病症即可)。在某些实施方案中,通过表面施用和/或通过注射,实现局部施用。在某些实施方案中,全身性地(例如,口服地、表面地、经由注射等)施用提供的组合物。

[0376] 在以“组合物和制剂”和“施用”为标题的部分中更详细地描述了关于制剂和施用的其它考虑因素。

[0377] 下面提供了这些病症中的某些以及根据本发明对它们的治疗和/或预防的更详细讨论。

[0378] 不希望的出汗

[0379] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防不希望的出汗(或出汗)。在某些实施方案中,不希望的出汗是临床上诊断的病症(诸如多汗症)的症状。在某些实施方案中,不希望的出汗与临床诊断(诸如多汗症)无关,而仅仅是患者不希望的任何出汗(流汗)。在某些实施方案中,患者不希望的出汗包括所有出汗。

[0380] 在某些实施方案中,根据在将提供的组合物施用给没有罹患临床出汗病症、但是尽管如此希望出汗减少的个体以后足以实现出汗减少的定量施用方案,施用提供的组合物。作为另一个发现,在某些实施方案中,本发明对罹患出汗相关的临床障碍(例如多汗症、色汗症、臭汗症等)的个体实现了这样的水平。

[0381] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防不希望的出汗的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)等。

[0382] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防不希望的出汗的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚等)。

[0383] 可用于治疗不希望的出汗的现有疗法包括、但不限于:肉毒杆菌毒素;止汗剂(例如,氯化铝、氯化羟铝、铝-锆化合物、四羟基氯化铝锆甘氨酸络合物、三羟基氯化铝锆甘氨酸络合物、铵矾等);氯化羟铝配位化合物;二氯化羟铝;二氯化羟铝配位化合物;倍半氯化羟铝;倍半氯化羟铝配位化合物;口服药物治疗(例如,盐酸苯海拉明、羟嗪、格隆溴铵等);

抗胆碱能药物(例如,奥昔布宁、格隆溴铵、溴丙胺太林、苯扎托品等); β -阻滞剂;抗抑郁药;抗焦虑药;滑石粉和/或婴儿爽身粉;和/或它们的组合。

[0384] 替代性的或额外的用于不希望的出汗的现有治疗包括、但不限于:外科手术(例如,内窥镜下胸交感神经切除术、腰交感神经切除术、汗腺抽吸、经皮交感神经切除术等);离子透入法;重量减轻;松弛和/或气功;催眠;使用鞋插入物;和/或它们的组合。

[0385] 多汗症

[0386] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗多汗症。多汗症是人不可预料的过多出汗的医学病症。患有多汗症的人甚至在温度较冷以及其静止时也会出汗。出汗有助于使身体保持冷却,而且是非常自然的。人在处于较温暖的温度中时、在锻炼时或者在对使其紧张、生气、不安或害怕的情况作出反应时会出汗较多。不受控制的出汗可以导致明显的身体和情感不适。

[0387] 多汗症发生在无正常出汗诱发因素下,是指以超过体温调节所需的出汗为特征的病症。患有多汗症的人似乎具有过度活跃的汗腺。多汗症可为全身性的,或者可局限于身体的特定部分。手、脚、腋窝、前额和腹股沟区域是最活跃的出汗区域,因为汗腺相对较为密集;但是,身体的任意部分都可能受到影响。影响手、脚和腋窝并且不具有其它可鉴别的成因的过多出汗被称作“原发性的”或“病灶的多汗症”。原发性多汗症影响了2%-3%的人,而不到40%的患有此病症的患者会寻求医疗指导。在原发性多汗症中可能涉及遗传因素。一种理论是,多汗症是由过度活跃的交感神经系统引起。发现原发性多汗症始于青春期或甚至更早。

[0388] 如果出汗是由另一医学病症引起,那么其称为继发性多汗症。出汗可能在一个人的身体的所有地方发生,或者其可局限于某一区域。继发性多汗症可在生命的任意时刻开始。对于一些人而言,它的发生似乎是出乎预料的。引起继发性多汗症的病症包括、但不限于:肢端肥大症、甲状腺功能亢进、葡萄糖控制障碍(包括糖尿病)、嗜铬细胞瘤、类癌综合征、癌症、结核病、感染、绝经、脊髓损伤、中风、甲状腺障碍、垂体障碍、痛风、汞中毒、帕金森病、心脏病、肺病、某些药物治疗、物质滥用或焦虑病症。

[0389] 多汗症可分类为“手掌的”(即,手出汗过多)、“腋窝的”(即,腋窝出汗过多)、“脚底的”(即,脚出汗过多)、“面部的”(即,面部出汗过多)、“头部的”(即,头部出汗过多、尤其在发际线周围发现)或“全身的”(即,全身出汗过多)。

[0390] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗和/或预防多汗症的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)等。

[0391] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗和/或预防多汗症的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚等)。

[0392] 用于治疗多汗症的现有疗法包括、但不限于:肉毒杆菌毒素、止汗剂(例如,氯化铝、氯化羟铝、铝-锆化合物、四羟基氯化铝锆甘氨酸络合物、三羟基氯化铝锆甘氨酸络合物、铵矾等);口服药物治疗(例如,盐酸苯海拉明、羟嗪、格隆溴铵等);抗胆碱能药物(例如,奥昔布宁、格隆溴铵、溴丙胺太林、苯扎托品等); β -阻滞剂;抗抑郁药;抗焦虑药;滑石粉和/或婴儿爽身粉;和/或它们的组合。

[0393] 替代性的或额外的用于治疗多汗症的现有疗法包括、但不限于:外科手术(例如,

内窥镜下胸交感神经切除术[ETS]、腰交感神经切除术、汗腺抽吸、经皮交感神经切除术等);离子透入法;重量减轻;松弛和/或气功;催眠;使用鞋插入物;和/或它们的组合。

[0394] 在ETS手术中,选择胸部的交感神经或神经节切除、切断、烧毁或夹紧。此操作会使约85%到95%的患者的手过多出汗得到缓解。但是,在约20%到80%的患者中观察到代偿性出汗。尽管ETS可以有助于治疗腋窝多汗症,但手掌多汗症患者经常获得更好的结果。

[0395] 腰交感神经切除术可用于内窥镜下胸交感神经切除术不能缓解其脚底出汗过多的患者。利用此手术,腰区的交感神经链被夹住或分开,由此缓解脚部重度或过多出汗。成功率为约90%。

[0396] 汗腺抽吸是由脂肪抽吸改变和修改得到的技术(Bieniek等人,2005,Acta dermatovenerologica Croatica:ADC/Hrvatsko dermatolosko drustvo,13:212-8;通过引用并入本文)。去除约30%的汗腺,将使汗液成比例减少。

[0397] 离子透入法最初描述于二十世纪五十年代,而且其确切作用模式迄今为止仍然不明(Kreyden,2004,J.Cosmetic Dermatol.,3:211-4;通过引用并入本文)。将受影响的区域放入具有两桶水的装置中,每一桶水中具有一个导体。手或脚类似于正电荷与负电荷桶之间的导体起作用。随着低电流穿过所述区域,水中的矿物质会阻塞汗腺,限制了释放的汗液量。所述装置通常用于手和脚,但已经存在用于腋窝区和截肢者的残肢区域的装置。

[0398] 经皮交感神经切除术是一种微创性手术,其中通过注射酚来阻断神经(Wang等人2001,Neurosurgery,49:628-34;通过引用并入本文)。

[0399] 在某些受试者中,重量减轻可以帮助减轻多汗症的一种或多种症状,因为肥胖可以加重多汗症。

[0400] 松弛、气功和/或催眠疗法有时被用于治疗/或预防多汗症。例如,催眠在改进施用注射剂来治疗多汗症的方法中的使用取得了一定成功(Maillard等人,2007,Annales de dermatologie et de vénéréologie,134:653-4;通过引用并入本文)。

[0401] 体臭

[0402] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防体臭。在某些实施方案中,体臭是临床上诊断的病症(诸如臭汗症)的症状。在某些实施方案中,体臭与临床诊断(诸如臭汗症)无关,而仅仅是受试者的任何体臭(例如,不希望的体臭)。在某些实施方案中,有效地治疗不希望的出汗和/或多汗症的疗法也可有效地治疗体臭。

[0403] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗/或预防体臭的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)等。

[0404] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗/或预防体臭的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚等)。

[0405] 臭汗症

[0406] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗臭汗症(也称为腋臭、皮臭症、体臭和B.O.)。臭汗症是在身体上生长的细菌的味道。细菌在汗液的存在下迅速增殖,但汗液本身几乎完全没有味道。体臭与头发、脚、腹股沟、肛门、一般皮肤、腋窝、生殖器、阴毛和口有关。

[0407] 顶泌型臭汗症是最常见的形式,而外泌型臭汗症不太常见。几种因素会促成顶泌

型臭汗症的发病机制。细菌对顶分泌的分泌物的分解产生氨和短链脂肪酸,它们特有强烈的臭味。这些酸中最丰富的是(E)-3-甲基-2-己酸(E-3M2H),其使皮肤表面结合两种顶分泌的分泌物臭味结合蛋白(ASOB1和ASOB2)。这些结合蛋白中的一种(ASOB2)已被鉴别为载脂蛋白D(apoD),其为载体蛋白的脂质运载蛋白家族的一个已知成员。

[0408] 已经证实,腋窝的细菌群落通过将汗液中无味的前体转化成味道较强的挥发性酸而产生独特的腋臭。这些酸中最常见的是E-3M2H和(RS)-3-羟基-3-甲基己酸(HMHA),它们由棒杆菌属种通过特异性锌依赖性的N- α -酰基-谷氨酰胺氨基酰化酶(N-AGA)的作用而释放。最近已证实,此氨基酰化酶也从汗液中的谷氨酰胺缀合物释放出其它有味道的酸,这可成为个体体臭的基础。

[0409] 在某些情况下,外分泌的分泌物(通常是无味的)呈现讨厌的香味,并引起外泌型臭汗症。当外分泌的汗液软化角蛋白时,细菌对角蛋白的降解会产生恶臭味。一些食品(包括大蒜、洋葱、咖喱粉、酒精、某些药物(例如青霉素、溴化物)和毒素)的摄取可能会引起外泌型臭汗症。外泌型臭汗症可能由潜在的代谢或内源性原因引起。

[0410] 过量外分泌分泌物或多汗在臭汗症的发病机制中的作用尚不清楚。多汗症可能促进顶分泌汗液的扩散,并通过产生潮湿的环境(为细菌过度生长做好准备)而进一步促进臭汗症。相反,外泌型多汗症可能因外分泌的汗液冲洗掉味道较大的顶分泌的汗液而使臭味减少。

[0411] 在某些实施方案中,可有效地治疗不希望的出汗和/或多汗症的疗法也可有效地治疗臭汗症。

[0412] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防臭汗症的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)等。

[0413] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防臭汗症的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚等)。

[0414] 色汗症

[0415] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防色汗症,所述色汗症是以分泌有色的汗液为特征的罕见病症。色汗症是由脂褐素在汗腺中的沉积所引起。约10%未患此疾病的人具有被认为可接受的且在正常范围内的有色汗液。通常,色汗症会影响主要在面部和腋下的顶质分泌腺。脂褐素色素是在顶质分泌腺中产生,而且它的各种氧化态会引起在顶泌型色汗症中所观察到的特有的黄色、绿色、蓝色或黑色分泌物。外分泌腺的色汗症是罕见的,主要是发生在摄取某些染料或药物后。当澄清的外分泌汗液在皮肤表面上因外来的染料、涂料或产色细菌而变得有色时,出现假色汗症。

[0416] 在某些实施方案中,可有效地治疗不希望的出汗和/或多汗症的疗法也可有效地治疗色汗症。

[0417] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防色汗症的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)。

[0418] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防色汗症的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚等)。

[0419] 红斑痤疮

[0420] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防红斑痤疮,所述是估测影响全世界超过4500万人的病症。红斑痤疮对男女皆有影响,但在女性中的发病率是男性的大约3倍,而且发病的峰值年龄在30岁至60岁之间。它开始是在面部中心上且跨脸颊、鼻子和/或前额的红斑(即,潮红和发红),但还可以较少见地影响颈部和胸部。随着红斑痤疮的进展,可能出现其它症状,例如下述症状中的一种或多种:半持久性红斑、毛细血管扩张(即,面部上的浅层血管扩张)、发红的隆起的丘疹和脓疱、发红砂眼、烧灼感和刺痛感和/或肥大性酒渣鼻(即,发红的分叶状鼻子)。

[0421] 红斑痤疮有四种主要亚型。“红斑血管扩张性红斑痤疮(Erythematotelangiectatic rosacea)”是以持久性发红以及易于潮红和变红的倾向为特征。也常见的是,皮肤表面附近可见小血管(即毛细血管扩张)和/或具有烧灼感或瘙痒感。“丘疹脓疱性红斑痤疮”是以部分持久发红并出现丘疹和/或脓疱为特征,通常持续1到4天。此亚型常与痤疮相混淆。“结块性红斑痤疮”最常与肥大性酒渣鼻(鼻子扩大)关联。症状包括皮肤变厚、不规则的表面结节(surface nodularities)和扩大。结块性红斑痤疮还可以影响下巴(gnatophyma)、前额(metophyma)、脸颊、眼睑(睑瘤)和/或耳朵(otophyma)(参见,例如,Jansen和Plewig,1998,Facial Plast.Surg.,14:241;通过引用并入本文)。可能存在在皮肤表面附近可见的小血管(即,毛细血管扩张)。“眼红斑痤疮”是以发红、干燥的受刺激的眼睛和/或眼睑为特征。其它症状可包括异物感、瘙痒和/或灼痛。

[0422] 红斑痤疮可由多种刺激因素触发。引起潮红和变红事件的触发因素在红斑痤疮的发展中起作用,如暴露于极端温度、剧烈运动、来自阳光的热、严重晒伤、压力、焦虑、冷风和/或从冷的环境移到温暖或热的环境。一些食品和饮品可触发潮红,例如酒精、含有咖啡因的食品和饮料(例如热茶、咖啡)、组织胺含量较高的食品和辛辣食品。某些药物和表面刺激因素可迅速促进红斑痤疮(例如,类固醇、过氧苯甲酰、异维A酸等)。

[0423] 在本发明的某些实施方案中,以与红斑痤疮的其它亚型不同的方式治疗红斑痤疮的不同亚型(Cohen和Tiemstra,2002,J.Am.Board Fam.Pract.,15:214;通过引用并入本文)。在某些实施方案中,红斑痤疮的不同亚型不是以与红斑痤疮的其它亚型不同的方式治疗。

[0424] 用于治疗红斑痤疮的现有疗法包括,例如,肉毒杆菌毒素、口服抗生素(例如,四环素、多西环素、米诺环素、甲硝唑、大环内酯抗生素等)和/或它们的组合。在某些实施方案中,口服抗生素可以消炎剂量(例如,约40mg/天)或以更高剂量施用。在某些实施方案中,这样的药剂包括口服的异维A酸。在某些实施方案中,这样的药剂包括:表面抗生素(例如,甲硝唑、克林霉素、红霉素等);表面用的壬二酸(例如,FINACEA™、AZELEX™、**FINEVIN®**、SKINOREN等);表面用的磺胺醋酰;表面用的硫磺;表面用的神经钙蛋白抑制剂(例如,他克莫司、吡美莫司等);表面用的过氧苯甲酰;表面用的扑灭司林;植物来源的甲基磺酰基甲烷(MSM)和水飞蓟素的组合;和/或它们的组合。

[0425] 替代性的或额外的用于治疗红斑痤疮的现有疗法包括、但不限于:使用无刺激性洗涤剂的轻柔皮肤清洁方案的使用;通过用衣物覆盖皮肤来保护皮肤免受日晒;将防晒霜施用于暴露的皮肤;皮肤病学血管激光(单一波长);强烈的脉冲光(广谱);二氧化碳激光;低水平光疗法;和/或它们的组合。

[0426] 红斑痤疮可经由皮肤病学血管激光(单一波长)和/或强烈的脉冲光(广谱)治疗(Angermeier,1999,J.Cutan.Laser Ther.,1:95;通过引用并入本文)。这些方法使用光来透过表皮,从而靶向真皮中的毛细血管。光被氧-血红蛋白吸收,由此使毛细血管壁加热到高达70℃,使其损伤,从而使其被身体的天然防御机制所吸收。这些方法可以成功地完全消除发红,但可能需要额外的周期性治疗来去除新形成的毛细血管。可替换地或额外地,595nm长脉冲持续时间的脉冲染料激光可用于治疗红斑痤疮(Kligman和Bernstein,2008,Lasers Surg.Med.,40:233;通过引用并入本文)。

[0427] 可替换地或额外地,可使用二氧化碳激光来去除多余的组织(例如由结块性红斑痤疮产生)。二氧化碳激光会发射直接被皮肤吸收的波长。激光束可集中成窄束并用作解剖刀,或者可散开并用于蒸发组织。

[0428] 在某些实施方案中,可使用低水平光疗法治治疗红斑痤疮。

[0429] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防红斑痤疮的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)等。

[0430] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防红斑痤疮的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0431] 脱发

[0432] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防脱发。脱发涉及通常生长毛发的部位(尤其是头上)的缺少毛发的状态。脱发的最常见形式是在成年男性人类和其它物种中所发生的进行性头发稀疏病症,其称为雄激素性脱发或“男性型脱发”。脱发的量和模式可变化极大;其范围包括:男性和女性“型脱发”(雄激素性脱发);“斑秃”,其涉及头部的部分头发丧失;“全秃”,其涉及头部所有头发丧失;到最极端形式“普秃”,其涉及头部和身体的所有毛发都丧失。

[0433] 用于治疗脱发的现有疗法包括、但不限于:肉毒杆菌毒素、氮杂类甾醇,诸如非那雄胺(**PROPECIA[®]**; **PROSCAR[®]**;等)或度他雄胺(**AVODART[®]**);表面地施用的米诺地尔,血管扩张剂(**ROGAINE[®]**);抗雄激素(例如,酮康唑、氟康唑、螺内酯等);锯叶棕;咖啡因;铜肽;氧化亚氮自旋标记TEMPO和TEMPOL;不饱和脂肪酸(例如,γ 亚麻酸);刺猬激动剂(hedgehog agonist);壬二酸和锌的组合;火炭母;南瓜子;螺内酯;维A酸;锌;刺荨麻;和/或它们的组合。

[0434] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防脱发的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、洗发水、调理剂等。

[0435] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防脱发的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,头皮、毛囊、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0436] 痤疮

[0437] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防寻常痤疮(常称为“痤疮”,即一种由毛囊皮脂腺单位(即,包含毛囊和它的相关皮脂腺的皮肤结构)中的改变所引起的皮肤疾病)。在某些实施方案中,痤疮是炎症性的。在某些实施方案中,痤疮是非炎症性的。尽管不会危及生命,但寻常痤疮可能为受影响的个体带来重大问题。视严重程度和其它

因素而定,难治性痤疮可以使人从心理上感到衰弱,而且将对患有该疾病的那些人造成显著的经济和情感成本。尽管最近在痤疮治疗中取得了一些成功,但治疗失败仍较为常见,尤其是对于成年女性。虽然许多成人“生长超过了”患此疾病的年龄,但一些人在成人期大部分时间中仍然受到所述疾病的影响,即使医学在不断的进步。不幸的是,目前使用的最有效的痤疮药物是经由会导致畸形的治疗全身性地施用,这对于许多妇女而言是一个重要的问题。亟需一种具有最小副作用的针对痤疮的更局部化的且更有效的治疗。

[0438] 一般而言,痤疮是由毛囊堵塞所引起。其病理学集中在毛囊皮脂腺单位,包含皮脂腺、毛囊(即孔)和毫毛。导致痤疮的首要事件是角化过度以及角蛋白和皮脂(“微小粉刺”)的形成,所述角蛋白和皮脂堵塞毛囊的上部区域。皮脂腺的扩大和皮脂产生的增加随肾上腺机能初现时雄激素产量的增加而发生。微小粉刺可增大,以形成开放型粉刺(“黑头粉刺”)或闭合型粉刺(“白头粉刺”)。在这些情况下,天然存在的大量共生细菌痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*)可引起炎症,在微小粉刺或粉刺周围的真皮中引起炎症性损伤(丘疹、感染的脓疱或小结节),这会导致发红,并且可以导致瘢痕形成或色素沉着过多。

[0439] 青春期是以循环雄激素、尤其是硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)的水平增加为标志。认为雄激素水平增加会使皮脂腺增大并增加皮脂的产生。尽管大部分痤疮患者具有正常的激素水平,但是多种原因会得到皮脂产生增加在痤疮中起作用的结论。例如,皮脂产生速率与痤疮的严重程度之间可存在相关性。此外,痤疮患者通常产生缺乏亚油酸的皮脂,这是异常角质化和毛囊堵塞的潜在原因。

[0440] 响应于皮脂水平的增加,痤疮丙酸杆菌(其生长相对较慢,通常为耐氧的厌氧性革兰氏阳性类白喉杆菌细菌)经常寄生于皮脂囊中。痤疮丙酸杆菌通过充当嗜中性粒细胞的化学引诱剂而使痤疮恶化。嗜中性粒细胞摄取痤疮丙酸杆菌,并由此释放出各种损伤囊壁的水解酶。释放的皮脂囊内含物接着侵袭真皮,并引起炎症反应,表现为脓疱、红斑丘疹或小结节。在一个单独途径中,痤疮丙酸杆菌可将甘油三酯水解成游离脂肪酸,这也会加重炎症和毛囊堵塞。痤疮丙酸杆菌还可以活化免疫系统的补体组分,这也可导致毛囊堵塞。

[0441] 毛囊内衬有鳞状上皮,即与皮肤表面邻接的细胞层。在有痤疮倾向的个体中,细胞从该内层的脱落经常受到阻止,这可能是由于促进细胞滞留的细胞间粘附的水平的增加。滞留的细胞可堵塞毛囊,从而产生粉刺。这样的受抑制的脱落可能与表皮分化异常和/或异常皮脂组成(例如亚油酸缺乏)有关。还已经证实,皮脂水平增加可刺激角质形成细胞,从而引起白细胞介素-1的释放,而白细胞介素-1又可引起毛囊角化过度。一般而言,这些不互相排斥的致痤疮途径中的每一种都与毛囊堵塞有关。

[0442] 已知几种因素与痤疮关联,包括、但不限于:(参见,例如,Ballanger等人,2006, *Dermatology*, 212:145-149;通过引用并入本文);激素活性(例如,月经周期、青春期等);应激(例如,通过增加的肾上腺的激素输出量);机能亢进的皮脂腺;死亡皮肤细胞的积累;孔中的细菌(例如痤疮丙酸杆菌);皮肤刺激或擦伤;促蛋白合成类固醇的使用;含卤素(例如碘化物、氯化物、溴化物)、锂、巴比妥酸盐或雄激素的药物的使用;暴露于某些化合物(例如二噁英,例如氯化二噁英);暴露于睾酮、二氢睾酮(DHT)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)和/或胰岛素-样生长因子1(IGF-1);饮食中包括牛奶和/或高水平的碳水化合物;低水平的维生素A和/或E;不良卫生状况;或它们的任意组合。

[0443] 在某些实施方案中,痤疮治疗经由一种或多种下述机制起作用:(1)使孔中的脱落

正常化以防止堵塞；(2) 杀死痤疮丙酸杆菌；(3) 具有消炎活性；和/或(4) 操控激素水平。

[0444] 本发明提供了治疗和/或预防痤疮的方法，所述方法包括：将提供的组合物施用给罹患、易感痤疮和/或表现出痤疮症状的受试者。在某些实施方案中，将这样的提供的组合物局部地施用于受影响的部位(例如，面部、颈、背、臂、胸等)。

[0445] 在某些实施方案中，将提供的用于治疗痤疮的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂等。

[0446] 用于痤疮的示例性的现有治疗包括、但不限于：肉毒杆菌毒素；清洁剂或肥皂；表面杀菌剂(例如，过氧苯甲酰、三氯生、葡萄糖酸氯己定等)；表面抗生素(例如，外用红霉素、克林霉素、四环素等)；口服抗生素(例如，红霉素、四环素、土霉素、多西环素、米诺环素、赖甲环素、甲氧苄啶等)；激素治疗(例如，雌激素/孕激素口服避孕药、低剂量螺内酯、可的松等)；表面类视色素(例如，维A酸[**RETIN-A[®]**]、阿达帕林[**DIFFERIN[®]**]、他扎罗汀[**TAZORAC[®]**]、视黄醇、异维A酸等)；口服类视色素(例如，异维A酸[**ACUTANE[®]**、AMNESTEEM[™]、SOTRET[™]、CLARAVIS[™]])；草药(例如，真芦荟；aruna、haldi[姜黄根]、番木瓜等)；壬二酸；抗炎剂(例如，萘普生、布洛芬、罗非昔布[Tehrani和Dharmalingam, 2004, Indian J.Dermatol.Venereol.Leprol., 70:345-348;通过引用并入本文]等)；烟酰胺[维生素B3]；茶树油[茶树油]；罗非昔布；锌(Dreno等人, 1989, Acta Derm.Venereol., 69:541-3;和Dreno等人, 2001, Dermatology, 203:135-40;它们二者通过引用并入本文)；和/或它们的组合。

[0447] 用于治疗 and/或预防痤疮的替代性的或额外的现有疗法包括、但不限于：光疗法(例如交替蓝光与红光)；光动力学疗法(例如强烈的蓝光/紫光)；激光治疗(例如烧毁毛发生长的毛囊；烧毁产生油的皮脂腺；和/或在细菌中诱导氧的形成从而杀死它们)；局部加热和/或它们的组合。

[0448] 本领域中已知，利用阳光可以短期改善痤疮，但研究已经证实，阳光会使痤疮长期恶化。近年来，已经成功地采用可见光来治疗痤疮(即“光疗法”)，尤其是为特定目的而建造的荧光照明设备、二色性灯泡、LED和/或激光器所产生的强烈紫光(405nm-420nm)。已经证实，每周使用2次会使痤疮病灶的数量减少约64% (Kawada等人, 2002, J.Dermatol.Sci., 30:129-35;通过引用并入本文)，并且当每日施用时甚至更有效。不希望受任一种理论束缚，在痤疮丙酸杆菌内产生的卟啉(粪卟啉III)当被420nm和更短波长的光照射时会产生自由基(Kjeldstad, 1984, Z.Naturforsch[C], 39:300-2;通过引用并入本文)。尤其是当施用数天时，这些自由基最终会杀死细菌(Ashkenazi等人, 2003, FEMS Immunol.Med.Microbiol., 35:17-24;通过引用并入本文)。由于卟啉不以其它方式存在于皮肤中，而且没有采用紫外(UV)光，此法看起来很安全，而且已经得到了美国FDA的许可。如果与红色可见光(约660nm)一起使用，治疗明显更有效，在每日治疗持续3个月后，80%的患者的病灶减少76% (Papageorgiou等人, 2000, Br.J.Dermatol., 142:973-8;通过引用并入本文)。与大多数其它治疗不同，此疗法通常经历极少负面副作用，而且细菌似乎极不可能产生对这种疗法的抗性。治疗后，清除期可比利用表面或口服抗生素治疗的典型清除期更长(例如，可能长达数月)。

[0449] 有证据表明，光动力学疗法(例如，利用强烈蓝光/紫光(405nm-425nm)的疗法)可

在4周的治疗中使炎症性痤疮病灶的数量减少60%–70%，尤其当用δ-氨基酮戊酸(ALA)预处理(这会增加卟啉的产生)痤疮丙酸杆菌时。

[0450] 激光手术已经使用了一段时间，用以减少痤疮后留下的瘢痕，但一直在进行有关激光预防痤疮形成本身的研究。一般而言，使用激光烧毁毛发生长的毛囊、烧毁产生油的皮脂腺、和/或在细菌中诱导氧形成由此杀死它们。

[0451] 局部加热疗法有时用于例如杀死形成中的丘疹内的细菌，由此加速愈合。

[0452] 在某些实施方案中，将提供的用于治疗 and/或预防痤疮的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂等。

[0453] 在某些实施方案中，将提供的用于治疗 and/或预防痤疮的组合物局部地施用至受影响的部位(例如，腋窝、手、脚、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0454] 银屑病

[0455] 在某些实施方案中，提供的组合物可用于治疗银屑病和/或预防影响皮肤和关节的障碍。银屑病经常使皮肤上呈现发红的鳞状斑。由银屑病引起的鳞状斑称为“银屑病性斑块”，是炎症和过量皮肤产生的区域。皮肤在这些部位迅速积累，并呈现银白色的外观。斑块经常出现在肘和膝盖的皮肤上，但也可影响包括头皮和生殖器在内的任何区域。银屑病被假定为免疫介导的，而且不是接触传染的。

[0456] 银屑病是一种慢性复发性病症，其严重程度从微小的局部斑到全身覆盖。手指甲和脚趾甲经常受到影响(“银屑病性指甲营养不良”)。银屑病也可引起关节的炎症，称为“银屑病关节炎”。10%到15%的患有银屑病的人患有银屑病关节炎。

[0457] 银屑病的成因尚不清楚，但相信具有遗传成分。认为几种因素会使银屑病恶化，包括应激、过多的饮酒和抽烟。患有银屑病的个体可能会罹患抑郁症和自信心丧失。因此，生活质量是评价该疾病的严重程度的一个重要因素。

[0458] 用于治疗 and/或预防银屑病的现有疗法包括、但不限于：肉毒杆菌毒素；煤焦油；蒽三酚(地蒽酚)；皮质类固醇诸如去羟米松(TOPICORT®)；维生素D3类似物(例如，卡泊三醇)；类视色素；阿干树油；表面施用补骨脂素和暴露于紫外A光(PUVA)；奶蓟；甲氨蝶呤；环孢菌素；抗代谢药硫鸟嘌呤；羟基脲；柳氮磺吡啶；吗替麦考酚酯；硫唑嘌呤；他克莫司；和/或基于抗体的治疗剂(例如，阿来西普[AMEVIEVE®]、依那西普[EMBREL®]、英夫利昔单抗[类克®]、依法珠单抗[RAPTIVA®]等)。

[0459] 在某些实施方案中，将提供的用于治疗 and/或预防银屑病的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂等。

[0460] 在某些实施方案中，将提供的用于治疗 and/或预防银屑病的组合物局部地施用至受影响的部位(例如，腋窝、手、脚、头皮、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0461] 真皮感染

[0462] 在某些实施方案中，提供的组合物可用于治疗 and/或预防真皮感染(例如，细菌、病毒和/或真菌感染)。

[0463] 在某些实施方案中，与真皮感染有关的疾病、障碍或病症是与细菌感染有关，例如由下述细菌中的一种或多种造成或与其感染相关：金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)、B组和C组链球菌、厌氧性细菌(例如梭状

芽孢杆菌属物种)、棒杆菌属种(例如极小棒状杆菌(*Corynebacterium minutissimum*)、纤细棒状杆菌(*Corynebacterium tenuis*)等)、刚果嗜皮菌(*Dermatophilus congolensis*)和/或它们的组合。与真皮的细菌感染有关的疾病、障碍或病症包括、但不限于:脓疱病、毛囊炎、疖病、痈病、化脓性汗腺炎(即,汗腺和/或毛囊的细菌感染)、皮肤脓肿、猫抓病、蜂窝织炎、丹毒、痘疮、坏死性筋膜炎、红癣、凹陷性角质层分离、腋毛菌病、葡萄球菌性烧伤样皮肤综合症、急性甲沟炎和/或它们的组合。

[0464] 在某些实施方案中,与真皮感染有关的疾病、障碍或病症是与病毒感染有关,例如由下述病毒中的一种或多种造成或与其感染相关:单纯疱疹病毒(例如,1型和/或2型)、水痘带状疱疹病毒、人乳头状瘤病毒、痘病毒等。与真皮的病毒感染有关的疾病、障碍或病症包括、但不限于:唇疱疹、生殖器疱疹、带状疱疹、触染性软疣、疣和/或它们的组合。

[0465] 在某些实施方案中,与真皮感染有关的疾病、障碍或病症是与真菌感染有关,例如由下述真菌中的一种或多种造成或与其感染相关:毛癣菌属种(例如,红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*))、小孢子菌属种、表皮癣菌属种、假丝酵母属种(例如,白色假丝酵母)、卵状糠疹癣菌(*Pityrosporum ovale*)和/或它们的组合。与真皮的真菌感染有关的疾病、障碍或病症包括、但不限于:皮肤癣菌病、脚癣(“足癣”)、念珠菌性擦烂、鹅口疮、甲沟炎、口角唇炎、念珠菌性外阴阴道炎、龟头炎、花斑癣、慢性甲沟炎和/或它们的组合。

[0466] 用于治疗 and/或预防真皮的细菌感染的现有疗法包括、但不限于:肉毒杆菌毒素、抗生素(例如,青霉素、双氯西林、头孢氨苄、红霉素、克林霉素、庆大霉素等)、表面抗生素(例如克林霉素、红霉素、莫匹罗星等)、表面用的杆菌肽和多粘菌素的混合物(例如, **NEOSPORIN[®]**、**POLYSPORIN[®]**)、表面用的夫西地酸乳膏剂和它们的组合。

[0467] 用于治疗 and/或预防与真皮的病毒感染有关的疾病、障碍或病症的现有疗法包括、但不限于:肉毒杆菌毒素、抗病毒治疗剂(例如,阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦等)、表面治疗(例如,三氯乙酸、水杨酸、鬼臼树脂、canthacur、咪喹莫特乳膏剂等)和/或它们的组合。

[0468] 用于治疗 and/或预防与真皮的真菌感染有关的疾病、障碍或病症的现有疗法包括、但不限于:肉毒杆菌毒素、表面用的治疗剂(例如,特比萘芬[**LAMISIL[®]**]、克霉唑[**LOTRIMIN[®]**、**MYCELEX[®]**]或益康唑[**SPECTAZOLE[®]**]、二硫化硒洗发水、酮康唑洗发水等)、口服的治疗剂(例如,伊曲康唑[**SPORANOX[®]**]、特比萘芬等)和/或它们的组合。

[0469] 用于治疗 and/或预防真皮感染的一种或多种症状 and/或成因的替代性的或额外的现有疗法包括、但不限于:外科手术除去受影响的皮肤、截肢技术等。

[0470] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防真皮感染的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、洗发水、调理剂、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)等。

[0471] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防真皮感染的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、毛囊、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0472] 光化性角化病

[0473] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防光化性角化病。光化性角化病(也称为“日光性角化病”或“AK”)是皮肤出现较厚、鳞状或结壳的斑的恶化前病症。光

化性角化病最常见于经常暴露在阳光下的浅肤色的人。当皮肤经常暴露在阳光下时,会出现较厚、鳞状或结壳的肿块。肿块的鳞状或结壳部分是干燥而粗糙的。生长是以扁平的鳞状区域开始,随后生长成硬的疣状区域。

[0474] 光化性角化病部位的尺寸范围常介于2mm与6mm之间,而且可呈深或浅棕褐色、粉红色、红色、所有这些颜色的组合,或具有与周围皮肤相同的颜色。其可能出现在任何暴露于阳光的区域,例如面部、耳朵、颈部、头皮、胸部、手背、前臂或嘴唇。

[0475] 用于治疗 and/或预防与光化性角化病有关的疾病、障碍或病症的现有疗法包括、但不限于:肉毒杆菌毒素、5-氟尿嘧啶、咪喹莫特、双氯芬酸、鳄鱼油和/或它们的组合。

[0476] 用于治疗 and/或预防光化性角化病的一种或多种症状 and/或成因的替代性的或额外的现有疗法包括、但不限于:冷冻外科手术、光动力学疗法、激光治疗、电烙术、外科手术等

[0477] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防光化性角化病的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、洗发水、调理剂、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)等。

[0478] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防光化性角化病的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、毛囊、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0479] 湿疹性皮炎

[0480] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗 and/或预防湿疹性皮炎,即一种以出现边缘不清的红斑的局部炎症性反应为特征的皮肤病症。在急性期中,病灶可出现水肿、水疱形成、渗出物,而且在某些情况下出现大疱。大部分慢性病灶是干燥的和鳞状的,并且可出现继发性苔藓样变。这些病灶经常会继发细菌感染,这也可能引起结痂。这些病灶经常会瘙痒。有时,此病症可由暴露于变应原引起。

[0481] 异位性皮炎是湿疹性皮炎的一种较为普遍的形式,其通常涉及皮肤的许多区域和剧烈的瘙痒。此病症常与个人的或家族性的哮喘、花粉热或其它变态反应的历史有关。病灶经常会分布于肘窝和腘窝上以及手腕和颈部上。湿疹性皮炎和异位性皮炎在本领域中也称为“湿疹”。

[0482] 用于治疗 and/或预防湿疹性皮炎的一种或多种症状 and/或成因的现有疗法包括:肉毒杆菌毒素、糖皮质类固醇、煤焦油、神经钙蛋白抑制剂(例如,他克莫司、吡美莫司等)、抗组胺药(例如,苯海拉明等)、环孢菌素、干扰素、奥马珠单抗、利妥昔单抗、吗替麦考酚酯、AMG 157、JNJ-26113100、CD 2027、SUN13834、S-777469、GW842470X、TS022、罗氟司特、卡泊三醇、匹曲白滞素和/或它们的组合。

[0483] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防湿疹性皮炎的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、洗发水、调理剂、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)等

[0484] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防湿疹性皮炎的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0485] 产生过多皮脂的障碍

[0486] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗 and/或预防产生过多皮脂的障碍(例如,皮脂溢、脂溢性皮炎等),即影响皮肤中富集皮脂腺的区域(通常包括头皮、面部和/或躯

干)的障碍。患有这些病症的患者通常具有鳞状的、易剥落的、红斑状的且经常瘙痒的皮肤。头皮的涉及可导致脱发。在某些情况下,皮肤也呈油性。

[0487] 用于治疗 and/或预防产生过多皮脂的障碍的一种或多种症状和/或成因的现有疗法包括:肉毒杆菌毒素、水杨酸、壬二酸、二硫化硒、咪唑类(例如,酮康唑、咪康唑、氟康唑、益康唑、联苯苄唑、氯咪巴唑(climazole)、环吡酮、环吡酮胺等)、伊曲康唑、特比萘芬、巯氧吡啶锌、过氧苯甲酰、煤焦油、杜松焦油、糖皮质类固醇(例如,氢化可的松等)、甲硝唑、锂、神经钙蛋白抑制剂(例如,他克莫司、吡美莫司等)、维生素D3、异维A酸和/或它们的组合。

[0488] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防一种或多种产生过多皮脂的障碍的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)等。

[0489] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防一种或多种产生过多皮脂的障碍的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0490] 烧伤

[0491] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗烧伤,即由热、电、化学试剂、光、辐射或摩擦对肉体造成的损伤类型。许多烧伤仅影响皮肤,但是有时烧伤可以损伤更深的组织,诸如肌肉、骨和血管。烧伤可以分为一度烧伤、二度烧伤、三度烧伤或四度烧伤。

[0492] 一度烧伤通常限于在损伤部位处的发红(红斑)、白斑和微小疼痛。这些烧伤通常仅涉及表皮。大多数晒伤可以被一度烧伤包括。

[0493] 二度烧伤表现为伴有皮肤表面起泡的红斑,且可以涉及或多或少的疼痛,取决于神经累及水平。二度烧伤通常涉及浅表的(乳头状突起的)真皮,且也可以涉及深的(网状的)真皮层。经常切离需要超过3周才能愈合的烧伤,并移植皮肤以实现最好的结果。

[0494] 当表皮丧失并伴有皮下组织损伤时,发生三度烧伤。烧伤受害者通常表现出表皮的炭化和极端损伤,并有时会存在硬焦痂。三度烧伤会导致瘢痕形成,且受害者也会表现出毛干和角蛋白的损失。这些烧伤可能需要移植。这些烧伤是无痛的,因为所有神经已经被烧伤损害,并且不能传送疼痛信号;但是,所有三度烧伤的周围存在疼痛的一度烧伤和二度烧伤。

[0495] 四度烧伤涉及肌肉、肌腱和骨。当涉及四肢时,这经常导致截肢或显著的功能缺损。

[0496] 用于治疗 and/或预防烧伤的一种或多种症状和/或成因的现有疗法包括肉毒杆菌毒素、抗生素、镇痛药和/或它们的组合。

[0497] 在某些实施方案中,将供的用于治疗 and/或预防烧伤的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂等。

[0498] 在某些实施方案中,将供的用于治疗 and/或预防烧伤的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0499] 雷诺现象

[0500] 在某些实施方案中,提供的组合物用于治疗 and/或预防雷诺现象,即手指和脚趾的血管痉挛病症。通常,手指的皮肤对冷或情绪应激作出反应而变色(白色、蓝色和/或红色,通常呈现此次序)和疼痛。重度雷诺病可导致皮肤坏死,最终导致手指和/或脚趾坏死,引起“自离断”。雷诺病患者的指甲可能变脆。此病症经常与结缔组织疾病(例如硬皮病和/或类

风湿性关节炎)相关。

[0501] 用于治疗 and/或预防雷诺现象的一种或多种症状和/或成因的现有疗法包括:肉毒杆菌毒素、钙通道阻滞剂(例如,硝苯地平)、 α 阻滞剂(例如,胍屈嗪)、硝酸甘油、血管紧张素II受体拮抗剂(例如,氯沙坦)、选择性5-羟色胺重摄取抑制剂(例如,氟西汀)、硝酸甘油、他达拉非、银杏树提取物、SLx-2101、贯叶连翘、法舒地尔、西洛他唑、伊洛前列素、松弛素、曲罗尼尔二乙醇胺、西地那非、阿托伐他汀、甲磺酸伊马替尼、曲罗尼尔二乙醇胺和/或它们的组合。

[0502] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防雷诺现象的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂等。

[0503] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防雷诺现象的组合物局部地施用于受影响的部位(例如,腋窝、手、脚等)。

[0504] 红斑狼疮

[0505] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防红斑狼疮,即一种自身免疫病症,其可涉及皮肤以及包括脑和神经系统、肾、肝和/或血管在内的多器官系统的疾病。狼疮皮疹通常涉及面部的颧骨区,而且被描述为“蝶形皮疹”。一些患者的皮肤呈现较厚、发红的鳞状斑,被称作盘状狼疮。脱发也可能为此疾病的一种表现。也可能发生口、鼻和阴道溃疡。

[0506] 用于治疗 and/或预防红斑狼疮的一种或多种症状和/或成因的现有疗法包括:肉毒杆菌毒素、非甾体类抗炎药(例如,布洛芬)、阿司匹林、抗疟疾药(例如,氯喹、羟氯喹)、皮质类固醇(例如,羟基可的松)、免疫抑制药(例如,硫唑嘌呤、环磷酰胺、环孢菌素、吗替麦考酚酯、甲氨蝶呤、治疗性抗体等)和/或它们的组合。

[0507] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防红斑狼疮的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂等。

[0508] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防红斑狼疮的组合物局部地施用于受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0509] 色素沉着过多障碍

[0510] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防一种或多种色素沉着过多障碍(例如,黑斑病等),其导致局部的或全身的皮肤异常黑变。色素沉着过多经常归因于由日光照射、药物治疗和/或炎症(包括由寻常痤疮引起的炎症)引起的皮肤损伤。黑斑病是皮肤出现发黑、不规则斑的病症,最常见于上脸颊、鼻子、嘴唇、上唇和/或前额。黑斑病经常与妊娠有关。

[0511] 用于治疗 and/或预防色素沉着过多障碍的一种或多种症状和/或成因的现有疗法包括:肉毒杆菌毒素、酚类(例如,羟基醌、对甲氧酚等)、维A酸类(例如,维A酸、异维A酸等)、 α -羟基酸(例如,羟乙酸、水杨酸、壬二酸等)和/或它们的组合。

[0512] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防一种或多种色素沉着过多障碍的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂等。

[0513] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防一种或多种色素沉着过多障碍的组合物局部地施用于受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、毛囊、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0514] 色素沉着不足障碍

[0515] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防一种或多种色素沉着不足障碍(例如,白癫风等),其特征不在于导致局部的和/或全身性的肤色异常变浅。白癫风的特征在于慢性的局部皮肤色素丧失且因此肤色变浅。当发生皮肤病灶时,其大部分出现在面部、手和手腕上。色素脱失在身体各孔口(诸如口、眼、鼻孔、生殖器和/或脐)的周围尤其明显。

[0516] 用于治疗 and/或预防色素沉着不足障碍的一种或多种症状和/或成因的现有疗法包括:肉毒杆菌毒素、皮质类固醇、神经钙蛋白抑制剂(例如,他克莫司、吡美莫司等)、卡泊三醇、补骨脂素和/或它们的组合。

[0517] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防一种或多种色素沉着不足障碍的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂等。

[0518] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防一种或多种色素沉着不足障碍的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0519] 皮肤癌

[0520] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防皮肤癌(例如,鳞状细胞皮肤癌、基底细胞皮肤癌等),即皮肤组织的恶性生长,经常导致可见的肿瘤。皮肤癌可呈现皮肤生长、不可痊愈的皮肤改变、皮肤溃疡、皮肤变色和/或现有痣的改变,例如痣出现不规则边缘和/或痣扩大。基底细胞癌一般看起来象在头部、颈部和/或肩部的暴露于阳光的皮肤上出现的隆起的光滑的珍珠状肿块。偶尔在这些肿瘤内可以看到小血管。在这些肿瘤的中心经常出现结痂和流血。鳞状细胞癌通常是在暴露于阳光的皮肤上出现的发红、起鳞且变厚的斑。可能出现溃疡和流血,而且如果不加治疗,那么此种形式的皮肤癌可能发展成较大质量。

[0521] 用于治疗 and/或预防鳞状细胞皮肤癌的现有疗法包括:肉毒杆菌毒素、5-氨基酮戊酸、5-氟尿嘧啶、阿维A、阿法诺肽、API31510、API31510、西妥昔单抗、达沙替尼、依氟鸟氨酸、厄洛替尼、GDC-0449、吉非替尼(efitinib)、HPPH、咪喹莫特(imiquinod)、氨基乙酰丙酸甲酯、PEG-干扰素 α 1a-2a、PEP005、酞菁硅4、他扎罗汀、维A酸、维替泊芬和/或它们的组合。

[0522] 用于治疗 and/或预防基底细胞皮肤癌的现有疗法包括:肉毒杆菌毒素、5-氨基酮戊酸、5-氟尿嘧啶、阿维A、阿法诺肽、API31510、API31510、西妥昔单抗、达沙替尼、依氟鸟氨酸、厄洛替尼、GDC-0449、吉非替尼、HPPH、咪喹莫特、氨基乙酰丙酸甲酯、PEG-干扰素 α 1a-2a、PEP005、酞菁硅4、他扎罗汀、维A酸、维替泊芬和/或它们的组合。

[0523] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防皮肤癌的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚涂剂、固体棒、凝胶、乳膏剂、气雾剂等)等。

[0524] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防皮肤癌的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0525] 皱纹的治疗

[0526] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防皱纹(例如,面部皱纹)。涉及前额、眉间皱缩和/或眶周区域的面部皱纹是常见的美学问题,并且被认为与基础面部肌肉系统的活动过度相关。例如,眉间皱纹的产生至少部分地与基础降眉间肌、皱眉肌和眼

轮匝肌的活动相关。面部皱纹被认为是成问题的,因为它们产生变老的外表。在某些情况下,它们也会被误解为是负面情绪(例如愤怒、焦虑、悲伤等)、疲劳或应激的表现。

[0527] 用于治疗 and/或预防皱纹的现有疗法包括、但不限于:肉毒杆菌毒素;维A酸(**RETIN-A[®]**);表皮生长因子;和/或糖胺聚糖。

[0528] 近年来,肉毒杆菌毒素溶液的注射已经成为治疗功能亢进性的面部皱纹的最流行疗法之一。在注射后,该毒素起麻痹或弱化面部表情肌的作用。这会显著减轻或消除皱纹的外观。Sadick,2004,Clin.Dermatol.22:29-33(通过引用并入本文)。

[0529] 肉毒杆菌毒素溶液的最初化妆用途是用于治疗前额皱眉纹(Carruthers等人,1992,J.Dermatol.Surg Oncol.,18:17;通过引用并入本文)。也已经指出,将肉毒杆菌毒素溶液注射进颈阔肌中会造成嘴角上提(Brandt等人,1998,Dermatol.Surg.,24:1232;通过引用并入本文)。也已经将肉毒杆菌毒素溶液注射进下巴位置以治疗突出的颏褶(Carruthers等人,“Cosmetic Uses of Botulinum A Exotoxin,”第325-48页,Advances in Dermatology,James,等人,编,Mosby-Yearbook,Chicago,1997;通过引用并入本文)。

[0530] 最近已经建议,通过经由重复注射来长期使用A型肉毒杆菌毒素治疗,可以延迟面部皱纹和/或纹路的出现(Binder,2006,Arch.Facial Plast.Surg.,8:426)。但是,重复注射对患者而言是疼痛的,并且存在可能引起副作用(例如上睑下垂)的注射非计划的肌肉群的风险。

[0531] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防皱纹的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂等。

[0532] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防皱纹的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,面部、颈等)。

[0533] 头痛

[0534] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和/或预防头痛。在某些实施方案中,头痛包括、但不限于:偏头痛、原发性头痛、颈源性头痛和/或紧张性头痛。

[0535] 用于治疗 and/或预防头痛的现有疗法包括:肉毒杆菌毒素、镇痛药(例如,扑热息痛、对乙酰氨基酚、非甾体类抗炎药,诸如阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸、萘普生)、阿米替林、氟西汀、加巴喷丁、替扎尼定、托吡酯、抗癫痫药(例如,丙戊酸盐)、肌肉松弛药(诸如本文描述的那些中的任一种)、阿片剂(例如,吗啡、可待因、蒂巴因、罂粟碱、羟考酮、氢可酮等)和/或它们的组合。

[0536] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防头痛的组合物配制为乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶、防晒剂等。

[0537] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗 and/或预防头痛的组合物局部地施用至受影响的部位(例如,面部、颈等)。

[0538] 组合物和制剂

[0539] 如本文中所指出的,本发明提供了包含纳米颗粒组合物、乳膏剂和/或洗剂制剂的组合物和/或其各个组分。提供的组合物可以被配制用于适当的递送途径。

[0540] 在某些实施方案中,本发明提供了包含至少一种提供的组合物的药物和/或组合物。这样的组合物可以被配制用于任意递送途径,包括、但不限于,口服的(PO)、静脉内的(IV)、肌肉内的(IM)、动脉内的(IA)、髓内的、鞘内的、皮下的(SQ)、心室内的、透皮的、真皮

间的、真皮内的、直肠的 (PR)、阴道的、腹膜内的 (IP)、胃内的 (IG)、表面的和/或透皮的 (例如,通过洗剂、乳膏剂、搽剂、软膏剂、粉剂、凝胶、滴剂等)、粘膜的、鼻内的、含服的、肠内的、玻璃体的、舌下的;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂和/或通过门静脉导管;和/或它们的组合。

[0541] 通过任意适当的方法,例如药理学领域已知的或从今以后开发的方法,可以制备提供的组合物的制剂。一般而言,这样的制备方法包括下述步骤:将提供的组合物与一种或多种赋形剂混合,然后,如果必要和/或合乎需要,将产物成型和/或包装成适合施用的形式,例如作为单次剂量或多次剂量单位、或在单次剂量或多次剂量单位中。

[0542] 在某些实施方案中,可以以单一单位剂量和/或多个单一单位剂量来制备、包装和/或散装销售组合物。本文中使用的“单位剂量”是包含预定量的提供的组合物的药物组合物的不连续量。提供的组合物的量通常等于施用给受试者的提供的组合物的剂量和/或这样的剂量的方便份数,例如,这样的剂量的一半或三分之一。

[0543] 适合用于组合物(例如,药学上和/或化妆上可接受的组合物)中的赋形剂可以包括,例如,一种或多种赋形剂诸如溶剂、分散介质、粒化介质、稀释剂、或其它液体媒介物、分散体或混悬助剂、表面活性剂和/或乳化剂、等张剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂等,只要适合期望的特定剂型即可。可替换地或额外地,可以使用赋形剂诸如可可脂和/或栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和/或芳香剂。Remington的The Science and Practice of Pharmacy,第21版,A.R.Gennaro (Lippincott,Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2005;通过引用并入本文)公开了多种用于配制药物组合物的赋形剂和已知的用于制备药物组合物的技术。

[0544] 在某些实施方案中,适当的赋形剂(例如,药学上和/或化妆上可接受的赋形剂)的纯度为至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%。在某些实施方案中,赋形剂被美国食品和药品管理局批准。在某些实施方案中,赋形剂是药用级。在某些实施方案中,赋形剂符合美国药典 (USP)、欧洲药典 (EP)、英国药典和/或其它国际药典的标准。

[0545] 在某些实施方案中,将提供的组合物配制为乳膏剂、搽剂、软膏剂、油、泡沫、喷雾剂、洗剂、液体、粉末、浓缩洗剂或凝胶(例如,配制用于如本文中所述的透皮递送)。特定的示例性的这类制剂可以制备为,例如,化妆用制剂产品(诸如柔肤水、营养洗剂型乳液、洁肤液、洁面霜、乳液、润肤乳、按摩膏、润肤霜、化妆基底、唇膏、面膜或面胶)、清洁制剂(诸如洗发水、漂洗剂、沐浴露、生发油或肥皂)、或皮肤病学组合物(诸如洗剂、软膏剂、凝胶、乳膏剂、搽剂、贴剂、除臭剂、或喷雾剂)。

[0546] 在某些实施方案中,与化妆上可接受的组分一起配制提供的组合物(例如,配制用于表面施用、尤其是用于真皮/透皮施用的提供的组合物)。例如,在某些实施方案中,与水以及任意化妆上可接受的溶剂一起配制提供的组合物,所述溶剂具体地是:单醇,诸如具有1-8个碳原子的烷醇(如乙醇、异丙醇、苯甲醇和苯基乙醇),多元醇,诸如亚烷基二醇(如甘油、乙二醇和丙二醇),和乙二醇醚,诸如单-、二-、和三-乙二醇单烷基醚,例如,乙二醇单甲基醚和二乙二醇单甲基醚,所述溶剂单独使用或混合使用。相对于总组合物的重量,这样的组分可以以例如多达60重量%、70重量%、80重量%或90重量%的比例存在。

[0547] 在某些实施方案中,提供的用于表面施用的组合物包括一种或多种化妆上可接受的组分,所述组分会给要施用所述组合物的受试者赋予合乎需要的或适当的外表特性(例

如,无光泽外观,这对于施用给具有油性皮肤的受试者而言可能是特别合乎需要的或适当的)。

[0548] 在某些实施方案中,与至少一种化妆上可接受的填充物质一起配制提供的组合物,例如,以便获得无光泽产品,这对于具有油性皮肤的个体而言可能是特别期望的。

[0549] 本领域普通技术人员会明白,提供的组合物可以掺入装置(例如,贴剂)中。多种透皮贴剂结构是本领域已知的;普通技术人员会明白,提供的组合物可以容易地掺入多种这样的结构中的任一种内。在某些实施方案中,透皮贴剂可以另外包含多个从贴剂的施用于皮肤的一侧伸出的针,其中针从贴剂伸出以刺穿皮肤的角质层。在某些实施方案中,针不会破裂血管。

[0550] 在某些实施方案中,透皮贴剂包括胶粘剂。胶粘剂的一些例子是众所周知的(例如,参见美国设计专利296,006;和美国专利6,010,715、5,591,767、5,008,110、5,683,712、5,948,433和5,965,154;它们都通过引用并入本文)。胶粘剂通常被表征为具有胶粘层(其将施用于患者的皮肤)、贮库或蓄池(用于容纳提供的组合物)和外表面(其防止提供的组合物从贮库渗漏)。贴剂的外表面通常是不粘的。

[0551] 根据本发明,将提供的组合物掺入贴剂中,使得它在长时间段内保持稳定。例如,可以将提供的组合物掺入聚合基质中,所述聚合基质会稳定化药剂并允许所述药剂从基质和贴剂扩散。还可以将提供的组合物掺入贴剂的胶粘层中,使得贴剂一旦被施用于皮肤,提供的组合物就可以扩散穿过皮肤。在某些实施方案中,可以热活化胶粘层,其中约37℃的温度会造成胶粘剂缓慢地液化,使得药剂扩散穿过皮肤。当在37℃以下保存时,胶粘剂可以保持胶粘性,并且一旦施用于皮肤,胶粘剂随着它液化而丧失胶粘性。

[0552] 在某些实施方案中,可以将提供的组合物提供在贴剂内的贮库中,使得施加于贴剂的压力会造成提供的组合物被挤出贴剂(任选地穿过针)和穿过角质层。

[0553] 适用于真皮内地施用提供的组合物的装置包括短的针装置,诸如在下述文献中描述的那些美国专利4,886,499、5,190,521、5,328,483、5,527,288、4,270,537、5,015,235、5,141,496和5,417,662。通过可限制针刺入皮肤的有效穿透长度的装置(如在PCT公开W0 99/34850中描述的那些及其功能等价物),可以施用真皮内组合物。喷射注射装置(其通过液体喷射注射器和/或通过针(其刺破角质层并在到达真皮时产生喷射)将提供的组合物递送至真皮)是适合的。喷射注射装置描述于,例如,美国专利5,480,381、5,599,302、5,334,144、5,993,412、5,649,912、5,569,189、5,704,911、5,383,851、5,893,397、5,466,220、5,339,163、5,312,335、5,503,627、5,064,413、5,520,639、4,596,556、4,790,824、4,941,880、4,940,460;和PCT公开W0 97/37705和W0 97/13537。弹道粉末/颗粒递送装置(其使用压缩气体来加速粉末形式的提供的组合物穿过皮肤的外层到达真皮)是适合的。可替换地或额外地,常规注射器可用于真皮内施用的经典芒图方法中。

[0554] 用于口服和/或胃肠外施用的液体剂型包括、但不限于:乳液、微乳液、溶液、混悬液、糖浆剂和/或酏剂。除了提供的组合物以外,液体剂型可以包含本领域中常用的惰性稀释剂,例如,水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(具体地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、及其混合物。除了惰性稀释剂以外,口服组合物可以包括佐剂诸如润湿剂、乳化剂和助悬

剂、甜味剂、矫味剂和/或芳香剂。在用于胃肠外施用的某些实施方案中,将组合物与增溶剂混合,所述增溶剂例如**CREMOPHOR[®]**、醇、油、改性油、二醇类、聚山梨酯、环糊精、聚合物和/或它们的组合。

[0555] 根据本领域已知的方法,使用合适的分散剂、润湿剂和/或助悬剂,可以配制可注射制剂,例如,无菌可注射水性或油性混悬液。无菌可注射制剂可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂和/或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液和/或乳液,例如,作为在1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒介物和溶剂是水、林格氏溶液(美国药典)和等渗氯化钠溶液。无菌的不挥发性油常规地用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以应用任何温和的不挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。可以将脂肪酸(如油酸)用于注射剂的制备中。

[0556] 可以如下将可注射制剂灭菌:例如,穿过截留细菌的滤器进行过滤,和/或掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,可以在使用前将所述灭菌剂溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0557] 为了延长提供的组合物的作用,可能需要减慢皮下或肌肉内注射的提供的组合物的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形物的液体悬浮液来实现。然后,提供的组合物的吸收速率取决于它的溶解速率,而溶解速率又取决于晶体粒度和晶型。可替换地,可以通过将提供的组合物溶解或悬浮于油性媒介物中来实现胃肠外施用的提供的组合物形式的延迟吸收。通过在可生物降解的聚合物(诸如聚丙交酯-聚乙醇酸交酯)中形成提供的组合物的微胶囊基体,制备可注射的贮库形式。取决于提供的组合物与聚合物之比和采用的特定聚合物的性质,可以控制提供的组合物的释放速率。其它可生物降解聚合物的例子包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。通过将提供的组合物封装在与身体组织相容的脂质体或微乳液中,制备可注射的贮库制剂。

[0558] 用于直肠或阴道施用的组合物通常是栓剂,其可通过将组合物与合适的非刺激性的赋形剂混合来制备,所述赋形剂例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,它们在环境温度为固体而在体温为液体,并因此在直肠或阴道腔内熔化和释放提供的组合物。

[0559] 用于口服施用的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒。在这样的固体剂型中,将提供的组合物与以下物质混合:至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或填充剂或增量剂(例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸)、粘合剂(例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶)、保湿剂(例如,甘油)、崩解剂(例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉、木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠)、溶液阻滞剂(例如,石蜡)、吸收促进剂(例如,季铵化合物)、润湿剂(例如,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯)、吸收剂(例如,高岭土和皂粘土)和润滑剂(例如,滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠)、及其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型可以包含缓冲剂。

[0560] 相似类型的固体组合物可以用作软和/或硬填充的明胶胶囊中的填充剂,其中使用赋形剂,如乳糖或奶糖,以及高分子量聚乙二醇等。用包衣剂和壳(诸如肠溶包衣和药物配制领域众所周知的其它包衣剂),可以制备片剂、糖衣丸、胶囊剂、丸剂和颗粒的固体剂型。它们可以任选地包含遮光剂,并可以是这样的组合物:其仅仅或优先在肠道的特定部分释放提供的组合物,任选地,以延迟方式释放。可用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。相似类型的固体组合物可以用作软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂,其中使用赋形剂,

如乳糖或奶糖,以及高分子量聚乙二醇等。

[0561] 在某些实施方案中,可以以适于通过口腔施用至肺部的制剂的形式来制备、包装和/或销售组合物(例如,药物组合物)。这样的制剂可以包含干燥颗粒,其包含提供的组合物且具有在约0.5nm至约7nm、或约1nm至约6nm范围内的直径。这样的组合物方便地为干粉的形式,所述干粉使用包含干粉蓄池的装置(可以向该蓄池引入推进剂流以使粉末分散)和/或使用自推进溶剂/粉末分散容器(如在密封容器内包含溶解于和/或悬浮于低沸点推进剂的提供的组合物的装置)来施用。这样的粉末包含颗粒,其中至少98重量%的颗粒具有0.5nm以上的直径且至少95数目%的颗粒具有7nm以下的直径。可替换地,至少95重量%的颗粒具有1nm以上的直径且至少90%数目的颗粒具有6nm以下的直径。干粉组合物可以包括固体精细粉末稀释剂,如糖,并方便地以单位剂量形式提供。

[0562] 低沸点推进剂通常包括在常压下具有低于65°F的沸点的液体推进剂。通常,推进剂可以占组合物的50%至99.9% (w/w),并且提供的组合物可以占组合物的0.1%至20% (w/w)。推进剂可以另外包含其它成分,如液态非离子和/或固体阴离子表面活性剂和/或固体稀释剂(其可以具有与包含提供的组合物的颗粒相同量级的粒度)。

[0563] 在某些实施方案中,为肺递送配制的组合物(例如,药物组合物)可提供溶液和/或混悬液的滴液形式的提供的组合物。这样的制剂可作为包含提供的组合物的水性和/或稀醇溶液和/或混悬液来制备、包装和/或销售,任选是无菌的,并且可以使用任何喷雾和/或雾化装置方便地施用。这样的制剂可以另外包含一种或多种其它成分,包括、但不限于,矫味剂诸如糖精钠、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂诸如羟基苯甲酸甲酯。通过此施用途提供的液滴具有在约0.1nm至约200nm范围内的平均直径。

[0564] 本文中描述为可用于肺递送的制剂可用于鼻内递送药物组合物。另一种适合鼻内施用的制剂是这样的粗粉:其包含提供的组合物,且具有约0.2μm至500μm的平均颗粒。这样的制剂可以以吸鼻的方式施用,即,从靠近鼻的粉末容器穿过鼻通道迅速吸入。

[0565] 适合用于鼻施用的制剂可以包含例如少至约0.1% (w/w) 到多达100% (w/w) 的提供的组合物,且可以包含一种或多种本文中所述的其它成分。在某些实施方案中,药物组合物可以以适合于口腔施用的制剂的形式来制备、包装和/或销售。这样的制剂可以是例如使用常规方法制成的片剂和/或锭剂的形式,且可以包含例如0.1%至20% (w/w) 的提供的组合物,剩余部分包含口服可溶解的和/或可降解的组合物和任选的一种或多种本文中所述的其它成分。可替代地,适合于口腔施用的制剂可以包含粉末和/或气雾化和/或雾化的溶液和/或混悬液,其包含提供的组合物。这样的粉末化、气雾化和/或雾化的制剂当分散时可具有在约0.1nm至约200nm范围内的平均颗粒和/或滴液尺寸,并且可以进一步包含一种或多种本文中所述的其它成分。

[0566] 在某些实施方案中,提供的组合物可以以适合于眼施用的制剂的形式来制备、包装和/或销售。这样的制剂可以是例如滴眼剂的形式,其包括例如提供的组合物在水性或油性液体赋形剂中的0.1/1.0% (w/w) 溶液和/或混悬液。这样的滴剂可以另外包含缓冲剂、盐和/或一种或多种本文中所述的其它成分。可用的其它眼用制剂包括:包含在微晶形式和/或脂质体制剂中的提供的组合物的那些制剂。将滴耳剂和/或滴眼剂涵盖在本发明的范围内。

[0567] 施用

[0568] 如本文中所述,本发明提供了将提供的组合物施用给受试者用于多种应用(包括、例如,化妆品和/或药物施用)的方法。在某些实施方案中,本发明提供了通过给有此需要的受试者施用提供的组合物而治疗和/或预防与表皮和/或真皮结构(例如,汗腺、皮脂腺、毛囊等)的活性有关的疾病、障碍和/或病症的方法。

[0569] 在某些实施方案中,本发明提供了经由任意递送途径来施用提供的组合物的方法,所述途径包括、但不限于,口服的(P0)、静脉内的(IV)、肌肉内的(IM)、动脉内的、髓内的、鞘内的、皮下的(SQ)、心室内的、透皮的、真皮间的、真皮内的、直肠的(PR)、阴道的、腹膜内的(IP)、胃内的(IG)、表面的和/或透皮的(例如,通过洗剂、乳膏剂、搽剂、软膏剂、粉剂、凝胶、滴剂等)、粘膜的、鼻内的、含服的、肠内的、玻璃体的和/或舌下的施用;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂和/或通过门静脉导管;和/或它们的组合。

[0570] 在某些实施方案中,提供的方法包括:将提供的组合物表面地、透皮地或真皮内地施用到受试者皮肤。在某些实施方案中,这样的途径会实现局部递送。

[0571] 透皮施用

[0572] 人类皮肤包含真皮和表皮。表皮具有数层组织,即,角质层、透明层、颗粒层、棘层和基底层(按照从皮肤外表面向内的顺序鉴别)。

[0573] 角质层呈现为传统的透皮递送药物的方法的最显著障碍。角质层通常为约10 μ m-15 μ m厚,且其包含排列成数层的扁平、角质化细胞(角质细胞)。角质细胞之间的细胞间隙中填满了脂质结构,且可能在物质穿过皮肤的渗透中起作用(Bauerova等人,2001, Eur.J.Drug Metabolism Pharmacokinetics,26:85;通过引用并入本文)。

[0574] 在角质层下面的表皮其余部分为大约150 μ m厚。真皮为约1mm-2mm厚且位于表皮下面。真皮受各种组织(诸如结缔组织、毛细血管、神经元突起等)支持。

[0575] 药物的透皮施用通常是企图提供没有与注射和口服输送相关的不希望的后果的替代性药物施用途径的研究的主题。例如,针头经常会导致局部疼痛、流血和擦伤,并且潜在地使患者暴露于可传播的疾病;口服施用会遭受药物的差生物利用度,这归因于患者胃中的极端酸性环境。在某些实施方案中,透皮递送具有与其它施用途径相比更均匀的、规则的和/或一致的药代动力学分布。

[0576] 已经为开发用于某些药物的透皮施用递送系统做出了努力。通常合乎需要的是,利用透皮施用来减少对患者皮肤的损伤。其它有益的特征包括,药物的透皮施用可以减少或消除与注射有关的疼痛和/或减少感染的可能性。

[0577] 传统上,对药物透皮施用的尝试集中于增加角质层的渗透性。一些尝试已经包括:使用化学的穿透增强剂,其会增加分子穿过皮肤的渗透性。一些尝试已经包括:使用机械设备绕过角质层或切除角质层的部分。另外,一些尝试已经包括:使用超声或离子透入法来促进药物穿过皮肤的渗透。在某些情况下,目标是递送药剂(通常是小分子)穿过皮肤,例如使得药剂可传到真皮中的毛细血管床,在那里药剂可全身性地掺入受试者体内以实现治疗效果。在某些情况下,目标是实现局部的和/或非全身性的效应。

[0578] 在某些实施方案中,本发明用提供的组合物实现了透皮递送,无需使用磨擦剂或其它破坏剂(不论化学的、机械的、电的、磁的等)。在某些实施方案中,本发明实现了提供的组合物的透皮递送,无需渗透化处理或破坏角质层的肯定(affirmative)步骤。

[0579] 在某些实施方案中,本发明涵盖了提供的组合物的透皮递送,以实现全身性递送和/或效应。在某些实施方案中,本发明涵盖了提供的组合物的透皮递送,以实现局部的递送和/或效应,例如不实现全身性递送和/或效应。

[0580] 在某些实施方案中,将提供的组合物直接施用至皮肤。在某些实施方案中,施用的组合物通过表皮层被吸收。在某些实施方案中,提供的组合物可穿透皮肤的表层,包括角质层、皮孔和/或皮腺,无需使用化学或机械皮肤渗透增强剂或其它造成磨损的试剂。

[0581] 在某些实施方案中,本发明提供了将提供的组合物向表皮和/或真皮结构特异性递送的方法和组合物。在某些实施方案中,将提供的组合物特异性地递送至表皮和/或真皮结构,而不显著地递送至真皮下结构。在某些实施方案中,施用给受试者皮肤的提供的组合物中的大于约50%、大于约60%、大于约70%、大于约80%、大于约85%、大于约90%、大于约95%、大于约96%、大于约97%、大于约98%、大于约99%、大于约99.5%或约100%被特异性地递送至表皮和/或真皮。在某些实施方案中,施用给受试者皮肤的提供的组合物中的小于约50%、小于约40%、小于约30%、小于约20%、小于约10%、小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%、小于约1%、小于约0.5%或小于约0.1%被递送至真皮下结构。

[0582] 在某些实施方案中,通过以特定剂量施用提供的组合物,实现向表皮和/或真皮结构的特异性递送,所述特定剂量低于用于实现向真皮下结构递送的单位面积的剂量。例如,在某些实施方案中,将一定体积的提供的组合物施用于更大的表面积;在某些实施方案中,使用这样的提供的组合物:其与用于实现向真皮下结构递送所用的量相比,在每单位体积的组合物内含有减少的量的提供的组合物;在某些实施方案中,减少提供的组合物向皮肤中的穿透(例如,通过穿透抑制剂和/或调节提供的组合物特征(诸如组分比例、组分身份等和它们的组合)的组合)。在某些实施方案中,这样的更低剂量比用于实现向真皮下结构递送的单位面积的剂量低至少约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约10倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约100倍、或大于约100倍。

[0583] 联合治疗

[0584] 根据本发明,提供的组合物可以与一种或多种其它活性剂和/或治疗模态(诸如已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂)联合施用。在某些实施方案中,提供的组合物包括一种或多种这样的其它活性剂;在某些实施方案中,将这样的其它活性剂提供为不同组合物的一部分。在某些实施方案中,联合治疗包括同时施用一个或多个剂量或单位的2种或更多种不同的活性剂和/或治疗模态;在某些实施方案中,联合治疗包括同时暴露于2种或更多种不同的活性剂和/或治疗模态,例如通过重叠定量施用方案。

[0585] 在某些实施方案中,提供的组合物包括一种或多种其它活性剂或者与一种或多种其它活性剂联合施用,所述其它活性剂可用于治疗有关的皮肤病学的或其他的疾病、障碍和/或病症,例如如本文在相关的疾病、障碍和/或病症的上下文中所讨论的。

[0586] 试剂盒

[0587] 在某些实施方案中,本发明提供了包括根据本发明提供的组合物的药物包或试剂盒。在某些实施方案中,药物包或试剂盒包括这样的制剂或药物组合物:其含有在一个或多个容器中的提供的组合物,所述容器任选地装有所述药物组合物的一种或多种其它成分。在某些实施方案中,所述药物包或试剂盒包括额外的被批准用于联合治疗中的治疗剂(例如用于治疗痤疮的过氧苯甲酰;用于治疗多汗症的铝化合物等)。所述容器可以任选地伴有

告示,所述告示呈由管理药物产品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式,所述告示会反映政府机构对用于人类施用的制造、使用或销售的批准。

[0588] 提供的试剂盒包括治疗剂。作为一个非限制性例子,提供的组合物可作为表面用制剂提供并作为疗法施用。因此,可在试剂盒中提供用于施用给罹患病症或障碍或处于病症或障碍风险中的个体的药物剂量或说明书,所述病症或障碍例如与皮肤的真皮层有关的那些。

[0589] 在某些实施方案中,试剂盒可以包含:(i)提供的组合物;和(ii)至少一种药学上可接受的赋形剂;以及任选的(iii)至少一个用于对皮肤施用的注射器、刮勺、拭子;和(iv)使用说明书。

[0590] 在某些实施方案中,试剂盒可以包含:(i)提供的组合物;和(ii)至少一种药学上可接受的赋形剂;以及任选的(iii)注射装置(例如,注射器和针头);和(iv)使用说明书。

[0591] 例证

[0592] 以下代表性实施例意图帮助例证本发明,并且无意、也不应将其解释为限制本发明的范围。实际上,本领域技术人员从本文件的完整内容(包括以下实施例和对在本文中所引用的科学和专利文献的提及)会明白除了在本文中显示和描述的那些以外的、本发明的各种修改及其许多其它实施方案。以下实施例含有可用于在各种实施方案及其等同方案中实践本发明的信息、例证和指导。

[0593] 实施例1:示例性的肉毒菌毒素纳米颗粒组合物

[0594] 本实施例提供了根据本发明使用的一种示例性的肉毒杆菌毒素纳米颗粒组合物。

[0595] 表6.纳米乳液配方(预混物)

[0596]

% w/w	每400克批料的量	成分
6.375	25.50	1349油
9.562	38.248	聚山梨酯80
0.200	0.800 (800mg)	对羟基苯甲酸丙酯
63.663	254.652	等渗氯化钠溶液
0.20	0.800 (800mg)	对羟基苯甲酸甲酯
19.21	76.84	GPB缓冲溶液
0.79	3.16	在缓冲溶液中稀释的肉毒杆菌毒素
100	400	总理论重量

[0597] * 缓冲溶液含有(w/w) 0.199%明胶、0.398%磷酸氢二钠、99.4%净化水,用盐酸将pH调至6.0±0.2。

[0598] 表7.乳膏剂制剂

[0599]

%w/w	每 200 克批料的量	成分
阶段 A		
72.00	144.00	净化水
0.200	0.400 (400mg)	对羟基苯甲酸甲酯
阶段 B		
5.00	10.00	矿物油
5.00	10.00	肉豆蔻酸异丙酯
2.000	4.000	白矿脂
15.00	30.00	乳化蜡
0.800	1.600	对羟基苯甲酸丙酯
100	200	总理论重量

[0600] 表8.用于本体制剂的盐水溶液

[0601]

%w/w	每400克批料的量	成分
99.80	399.20	等渗氯化钠溶液
0.200	0.800 (800mg)	对羟基苯甲酸甲酯
100	400	总理论重量

[0602] 表9.最终的药物组合物

[0603]

%w/w	每 600 克批料的量	成分
50.00	300.0	活性乳液
37.50	225.0	用于本体配方的盐水
12.50	75.0	乳膏剂

[0604]

100	600	总理论重量
-----	-----	-------

[0605] 实施例2:示例性的空纳米颗粒组合物

[0606] 本实施例提供了根据本发明使用的一种示例性的空纳米颗粒组合物。

[0607] 表10.纳米乳液配方(预混物)

[0608]

%w/w	每400克批料的量	成分
6.375	25.50	1349油
9.562	38.248	聚山梨酯80
0.200	0.800 (800mg)	对羟基苯甲酸丙酯
63.663	254.652	等渗氯化钠溶液
0.200	0.800 (800mg)	对羟基苯甲酸甲酯
20.00	80.00	GPB缓冲溶液
100	400	总理论重量

[0609] * 缓冲溶液含有 (w/w) 0.199% 明胶、0.398% 磷酸氢二钠、99.4% 净化水, 用盐酸将pH调至 6.0 ± 0.2 。

[0610] 表11. 乳膏剂制剂

%w/w	每 200 克批料的量	成分
阶段 A		
72.00	144.00	净化水
0.200	0.400 (400mg)	对羟基苯甲酸甲酯
阶段 B		
5.00	10.00	矿物油
5.00	10.00	肉豆蔻酸异丙酯
2.000	4.000	白矿脂
15.00	30.00	乳化蜡
0.800	1.600	对羟基苯甲酸丙酯
100	200	总理论重量

[0611]

[0612]

[0613] 表12. 用于本体制剂的盐水溶液

[0614]

%w/w	每 400 克批料的量	成分
99.80	399.20	等渗氯化钠溶液
0.200	0.800 (800 mg)	对羟基苯甲酸甲酯
100	400	总理论重量

[0615] 表13. 最终的药物组合物

[0616]

%w/w	每600克批料的量	成分
50.00	300.0	活性乳液
37.50	225.0	用于本体配方的盐水
12.50	75.0	乳膏剂
100	600	总理论重量

[0617] 实施例3: 示例性的肉毒杆菌毒素纳米颗粒组合物

[0618] 本实施例提供了根据本发明使用的一种示例性的肉毒杆菌毒素纳米颗粒组合物。

[0619] 表14. 纳米乳液配方 (预混物)

[0620]

%w/w	每 400 克批料的量	成分
6.375	25.50	1349 油
9.562	38.248	聚山梨酯 80
64.063	256.252	等渗氯化钠溶液

[0621]

19.21	76.84	GPB 缓冲溶液
0.79	3.16	在缓冲溶液中稀释的肉毒杆菌毒素
100	400	总理论重量

[0622] * 缓冲溶液含有 (w/w) 0.199% 明胶、0.398% 磷酸氢二钠、99.4% 净化水, 用盐酸将pH调至 6.0 ± 0.2 。

[0623] 表15. 乳膏剂制剂

[0624]

%w/w	每 200 克批料的量	成分
阶段 A		
72.20	144.40	净化水
阶段 B		
5.00	10.00	矿物油
5.00	10.00	肉豆蔻酸异丙酯
2.000	4.000	白矿脂
15.00	30.00	乳化蜡
0.800	1.600	水
100	200	总理论重量

[0625] 表16. 用于本体制剂的盐水溶液

[0626]

%w/w	每400克批料的量	成分
99.80	399.20	等渗氯化钠溶液
0.200	0.800	水
100	400	总理论重量

[0627] 表17. 最终的药物组合物

[0628]

%w/w	每 600 克批料的量	成分
------	-------------	----

[0629]

50.00	300.0	活性乳液
37.50	225.0	用于本体配方的盐水
12.50	75.0	乳膏剂
100	600	总理论重量

[0630] 实施例4: 示例性的空纳米颗粒组合物

[0631] 本实施例提供了根据本发明使用的一种示例性的空纳米颗粒组合物。

[0632] 表18. 纳米乳液配方 (预混物)

[0633]

%w/w	每400克批料的量	成分
------	-----------	----

6.375	25.50	1349油
9.562	38.25	聚山梨酯80
0.398	0.16	水
63.75	255.00	等渗氯化钠溶液
19.92	79.68	GPB缓冲溶液
100	400	总理论重量

[0634] * 缓冲溶液含有 (w/w) 0.199% 明胶、0.398% 磷酸氢二钠、99.4% 净化水, 用盐酸将pH调至 6.0 ± 0.2 。

[0635] 表19. 乳膏剂制剂

%w/w	每 200 克批料的量	成分
阶段 A		
72.20	144.40	净化水
阶段 B		
5.00	10.00	矿物油
5.00	10.00	肉豆蔻酸异丙酯
2.000	4.000	白矿脂
15.00	30.00	乳化蜡
0.800	1.600	水
100	200	总理论重量

[0637] 表20. 用于本体制剂的盐水溶液

[0639]

%w/w	每400克批料的量	成分
99.80	399.20	等渗氯化钠溶液
0.200	0.800	水
100	400	总理论重量

[0640] 表21. 最终的药物组合物

[0641]

%w/w	每600克批料的量	成分
50.00	300.0	活性乳液
37.50	225.0	用于本体配方的盐水
12.50	75.0	乳膏剂
100	600	总理论重量

[0642] 实施例5: 纳米颗粒组合物中的表面活性剂与油之比

[0643] 本实施例证实了下述发现:通过改变纳米颗粒组合物形成所用的表面活性剂与油之比,可以控制提供的组合物和/或其各个组分穿过皮肤的穿透程度。下面提供了纳米颗粒组合物中的A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用的示例性结果。

[0644] 治疗剂包括:

[0645] (A) 其中表面活性剂:油之比为1.0的治疗剂:纳米颗粒组合物包含3.2g 1349油、3.2g吐温-80、25.8g 0.9%盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液,

[0646] (B) 其中表面活性剂:油之比为1.5的治疗剂:纳米颗粒组合物包含2.56g 1349油、3.84g吐温-80、25.8g 0.9%盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液,和

[0647] (C) 其中表面活性剂:油之比为1.75的治疗剂:纳米颗粒组合物包含2.32g 1349油、4.08g吐温-80、25.8g 0.9%盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液。

[0648] 在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒,然后在施用于小鼠之前与等体积的pemulen混合。

[0649] 为每个治疗组(n=9)使用小鼠(18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50 μ L的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤,并摩擦进皮肤中直到不再可见。

[0650] 治疗后11天,处死小鼠,解剖出治疗过的腿的腓肠肌,并在冷冻的异戊烷中保存。在-80摄氏度储存组织,直到针对乙酰胆碱酯酶的存在进行染色。对于每个组织样品,计数乙酰胆碱酯酶染色阳性的神经末梢。阳性染色指示,肉毒杆菌毒素对神经末梢具有药理学作用。

[0651] 结果证实,治疗剂B(67)的计数的神经末梢的数目比治疗剂A(35)大91%和比治疗剂C(50)大34%。因而,在某些实施方案中,就提供的组合物和/或其各个组分的透皮穿透而言,1.5的表面活性剂与油之比与更低或更高的比例相比是合乎需要的。

[0652] 实施例6:纳米颗粒组合物中的油的身份

[0653] 本实施例证实了下述发现:通过改变用于形成纳米颗粒组合物的油的类型,可以控制提供的组合物和/或其各个组分穿过皮肤的穿透程度。经发现,在纳米乳液组合物中使用的某些油会导致比其它油更高的穿透程度,这通过A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用造成的被染色的乙酰胆碱酯酶(ACE)的显著增加来证实。下面提供了A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用的示例性结果。

[0654] 治疗剂包括:

[0655] (A) 其中所述油包含大豆油的治疗剂:纳米颗粒组合物包含1.6g大豆油、1.6g吐温-80、13.8g 0.9%盐水+0.05%白蛋白、2.125g明胶磷酸盐缓冲液和0.875g肉毒杆菌毒素溶液

[0656] (B) 其中所述油包含1349油的治疗剂:纳米颗粒组合物包含1.6g1349油、1.6g吐温-80、13.8g 0.9%盐水+0.05%白蛋白、2.125g明胶磷酸盐缓冲液和0.875g肉毒杆菌毒素。

[0657] 在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒,然后在施用于小鼠之前与等体积的pemulen混合。

[0658] 为每个治疗组(n=8)使用小鼠(18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50 μ L的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤,

并摩擦进皮肤中直到不再可见。

[0659] 治疗后11天,处死小鼠,解剖出治疗过的腿的腓肠肌,并在冷冻的异戊烷中保存。在-80摄氏度储存组织,直到针对乙酰胆碱酯酶的存在进行染色。对于每个组织样品,计数乙酰胆碱酯酶染色阳性的神经末梢。阳性染色指示,肉毒杆菌毒素对神经末梢具有药理学作用。

[0660] 结果证实,治疗剂B (36) 的计数的神经末梢的数目比治疗剂A (28) 大29%。因而,在某些实施方案中,就提供的组合物和/或其各个组分的透皮穿透而言,1349油与大豆油相比是合乎需要的。

[0661] 实施例7:纳米颗粒组合物中的表面活性剂的身份

[0662] 本实施例证实了下述发现:通过改变用于形成纳米颗粒组合物的表面活性剂的类型,可以控制提供的组合物和/或其各个组分穿过皮肤的穿透程度。经发现,在纳米乳液中使用的某些表面活性剂会导致比其它表面活性剂更高的穿透程度,这通过A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用造成的被染色的乙酰胆碱酯酶 (ACE) 的显著增加来证实。下面提供了A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用的示例性结果。

[0663] 治疗剂包括:

[0664] (A) 其中所述表面活性剂包含吐温80的治疗剂:纳米颗粒组合物包含2.4g 1349油、2.4g吐温-80、22.68g 0.9%盐水+0.05%白蛋白和0.675g肉毒杆菌毒素溶液

[0665] (B) 其中所述表面活性剂包含超精制的吐温-80的治疗剂:纳米颗粒组合物包含2.4g 1349油、2.4g超精制的吐温-80、22.68g 0.9%盐水+0.05%白蛋白和0.675g肉毒杆菌毒素溶液。

[0666] 在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒,然后在施用于小鼠之前与等体积的pemulen混合。

[0667] 为每个治疗组 (n=10) 使用小鼠 (18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50μL的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤,并摩擦进皮肤中直到不再可见。

[0668] 治疗后11天,处死小鼠,解剖出治疗过的腿的腓肠肌,并在冷冻的异戊烷中保存。在-80摄氏度储存组织,直到针对乙酰胆碱酯酶的存在进行染色。对于每个组织样品,计数乙酰胆碱酯酶染色阳性的神经末梢。阳性染色指示,肉毒杆菌毒素对神经末梢具有药理学作用。

[0669] 结果证实,治疗剂B (22) 的计数的神经末梢的数目比治疗剂A (17) 大29%。因而,在某些实施方案中,就纳米颗粒组合物和/或其各个组分的透皮穿透而言,超精制的吐温-80与吐温-80相比是合乎需要的表面活性剂。

[0670] 实施例8:提供的组合物中的赋形剂的身份

[0671] 本实施例证实了下述发现:通过改变与纳米颗粒组合物混合的赋形剂(换言之,与这样的纳米颗粒组合物混合的赋形剂:所述纳米颗粒组合物在与所述赋形剂混合之前形成)的类型,可以控制提供的组合物和/或其各个组分穿过皮肤的穿透程度。经发现,与纳米乳液组合使用的某些赋形剂会导致比其它赋形剂更高的穿透程度,这通过A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用造成的被染色的乙酰胆碱酯酶 (ACE) 的显著增加来证实。下面提供了A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用的示例性结果。

[0672] 治疗剂包括:

[0673] (A) 包含下述物质的治疗剂: (i) 赋形剂, 其包含Pemulen, 和 (ii) 纳米颗粒组合物, 其包含3.2g 1349油、3.2g吐温-80、25.8g 0.9% 盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液

[0674] (B) 包含下述物质的治疗剂: (i) 赋形剂, 其包含去离子水、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂、乳化蜡、EDTA和十六醇十八醇混合物), 和 (ii) 纳米颗粒组合物, 其包含3.2g 1349油、3.2g吐温-80、25.8g 0.9% 盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液。

[0675] 在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒, 然后在施用于小鼠之前与等体积的赋形剂混合。

[0676] 为每个治疗组 (n=9) 使用小鼠 (18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50 μ L的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤, 并摩擦进皮肤中直到不再可见。

[0677] 治疗后11天, 处死小鼠, 解剖出治疗过的腿的腓肠肌, 并在冷冻的异戊烷中保存。在-80摄氏度储存组织, 直到针对乙酰胆碱酯酶的存在进行染色。对于每个组织样品, 计数乙酰胆碱酯酶染色阳性的神经末梢。阳性染色指示, 肉毒杆菌毒素对神经末梢具有药理学作用。

[0678] 结果证实, 治疗剂B (72) 的计数的神经末梢的数目比治疗剂A (54) 大33%。因而, 在某些实施方案中, 就提供的组合物和/或其各个组分的透皮穿透而言, 基于乳膏剂的赋形剂 (例如, 含有EDTA和十六醇十八醇混合物) 与Pemulen相比是合乎需要的。

[0679] 实施例9: 提供的组合物中的赋形剂的浓度

[0680] 本实施例证实了下述发现: 通过改变与纳米颗粒组合物混合的赋形剂 (换言之, 与这样的纳米颗粒组合物混合的赋形剂: 所述纳米颗粒组合物在与所述赋形剂混合之前形成) 的浓度, 可以控制提供的组合物和/或其各个组分穿过皮肤的穿透程度。经发现, 与纳米乳液组合使用的赋形剂的某些浓度会导致比其它浓度更高的穿透程度, 这通过A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用造成的被染色的乙酰胆碱酯酶 (ACE) 的显著增加来证实。下面提供了A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用的示例性结果。

[0681] 治疗剂包括:

[0682] (A) 包含下述物质的治疗剂: (i) 赋形剂, 其包含3:1比例的乳膏剂: 水, 和 (ii) 纳米颗粒组合物, 其包含3.2g 1349油、3.2g吐温-80、25.8g 0.9% 盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液。

[0683] (B) 包含下述物质的治疗剂: (i) 赋形剂, 其包含1:1比例的乳膏剂: 水, 和 (ii) a纳米颗粒组合物comprising 3.2g 1349油、3.2g吐温-80、25.8g 0.9% 盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液。

[0684] (C) 包含下述物质的治疗剂: (i) 赋形剂, 其包含1:3比例的乳膏剂: 去离子水, 和 (ii) 纳米颗粒组合物, 其包含3.2g 1349油、3.2g吐温-80、25.8g 0.9% 盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液。

[0685] 在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒, 然后在施用于小鼠之前与等体积的乳膏剂/水混合物混合。

[0686] 为每个治疗组 (n=9) 使用小鼠 (18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50μL的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤, 并摩擦进皮肤中直到不再可见。

[0687] 治疗后11天, 处死小鼠, 解剖出治疗过的腿的腓肠肌, 并在冷冻的异戊烷中保存。在-80摄氏度储存组织, 直到针对乙酰胆碱酯酶的存在进行染色。对于每个组织样品, 计数乙酰胆碱酯酶染色阳性的神经末梢。阳性染色指示, 肉毒杆菌毒素对神经末梢具有药理学作用。

[0688] 结果证实, 治疗剂C (91) 的计数的神经末梢的数目比治疗剂B (52) 大75%且比治疗剂A (55) 大66%。因而, 在某些实施方案中, 与更高的赋形剂浓度相比, 更低的赋形剂浓度会导致提供的组合物和/或其各个组分的更高透皮穿透程度。

[0689] 实施例10: 提供的组合物中的赋形剂的防腐剂的身份

[0690] 本实施例证实了下述发现: 通过改变与纳米颗粒组合物混合的防腐剂 (换言之, 与这样的纳米颗粒组合物混合的防腐剂: 所述纳米颗粒组合物在与所述防腐剂混合之前形成) 的类型, 可以控制提供的组合物和/或其各个组分穿过皮肤的穿透程度。经发现, 与纳米乳液组合使用的某些防腐剂会导致比其它防腐剂更高的穿透程度, 这通过A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用造成的被染色的乙酰胆碱酯酶 (ACE) 的显著增加来证实。下面提供了A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用的示例性结果。

[0691] 治疗剂包括:

[0692] (A) 包含下述物质的混合物的治疗剂: (i) 赋形剂, 其包含Pemulen, 且未加入防腐剂, 和 (ii) 纳米颗粒组合物, 其包含3.2g 1349油、3.2g吐温-80、23.35g 0.9%盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液

[0693] (B) 包含下述物质的混合物的治疗剂: (i) 赋形剂, 其包含Pemulen和加入的防腐剂 (例如, 苯甲醇), 和 (ii) 纳米颗粒组合物, 其包含3.2g 1349油、3.2g吐温-80、23.35g 0.9%盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液

[0694] (C) 包含下述物质的混合物的治疗剂: (i) 赋形剂, 其包含Pemulen, 和加入的防腐剂 (例如, 对羟基苯甲酸酯), 和 (ii) 纳米颗粒组合物, 其包含3.2g 1349油、3.2g吐温-80、23.35g 0.9%盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液。

[0695] 在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒, 然后在施用于小鼠之前与等体积的Pemulen赋形剂 (如在上面 (i) 中所述) 混合。

[0696] 为每个治疗组 (n=9) 使用小鼠 (18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50μL的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤, 并摩擦进皮肤中直到不再可见。

[0697] 治疗后11天, 处死小鼠, 解剖出治疗过的腿的腓肠肌, 并在冷冻的异戊烷中保存。在-80摄氏度储存组织, 直到针对乙酰胆碱酯酶的存在进行染色。对于每个组织样品, 计数乙酰胆碱酯酶染色阳性的神经末梢。阳性染色指示, 肉毒杆菌毒素对神经末梢具有药理学作用。

[0698] 结果证实, 治疗剂C (72) 的计数的神经末梢的数目比治疗剂B (60) 大20%且比治疗剂A (69) 大4%。因而, 在某些实施方案中, 与不含对羟基苯甲酸酯作为防腐剂的赋形剂相比, 含有对羟基苯甲酸酯作为防腐剂的赋形剂导致提供的组合物和/或其各个组分的更高

透皮穿透程度。在某些实施方案中,与含有苯甲醇作为防腐剂相比,含有对羟基苯甲酸酯作为防腐剂的赋形剂导致提供的组合物和/或其各个组分的更高透皮穿透程度。

[0699] 实施例11:纳米颗粒组合物中的对羟基苯甲酸酯

[0700] 本实施例证实了下述发现:通过在纳米颗粒组合物中包括对羟基苯甲酸酯,可以增强提供的组合物和/或其各个组分穿过皮肤的穿透程度。经发现,与未包括对羟基苯甲酸酯时相比,在纳米乳液中使用的对羟基苯甲酸酯导致更高的穿透程度,这通过A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用造成的被染色的乙酰胆碱酯酶 (ACE) 的显著增加来证实。下面提供了A型肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用的示例性结果。

[0701] 治疗剂包括:

[0702] (A) 包含纳米颗粒组合物的治疗剂,所述纳米颗粒组合物包含3.2g1349油、3.2g吐温-80、25.8g 0.9%盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液

[0703] (B) 包含纳米颗粒组合物的治疗剂,所述纳米颗粒组合物包含3.2g1349油、3.2g吐温-80+0.2%对羟基苯甲酸酯、25.8g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液。

[0704] 在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒,然后在施用于小鼠之前与等体积的pemulen (作为赋形剂) 混合。

[0705] 为每个治疗组 (n=9) 使用小鼠 (18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50μL的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤,并摩擦进皮肤中直到不再可见。

[0706] 治疗后11天,处死小鼠,解剖出治疗过的腿的腓肠肌,并在冷冻的异戊烷中保存。在-80摄氏度储存组织,直到针对乙酰胆碱酯酶的存在进行染色。对于每个组织样品,计数乙酰胆碱酯酶染色阳性的神经末梢。阳性染色指示,肉毒杆菌毒素对神经末梢具有药理学作用。

[0707] 结果证实,治疗剂B (93) 的计数的神经末梢的数目比治疗剂A (54) 大72%。因而,在某些实施方案中,与不含对羟基苯甲酸酯的纳米颗粒组合物相比,包含对羟基苯甲酸酯的纳米颗粒组合物导致提供的组合物和/或其各个组分的更高透皮穿透程度。

[0708] 实施例12:纳米颗粒组合物中的肉毒杆菌毒素全毒素

[0709] 本实施例证实了下述发现:通过在纳米颗粒组合物中使用全毒素形式的肉毒杆菌毒素 (相对于复合物形式的肉毒杆菌毒素),可以增强肉毒杆菌毒素穿过皮肤的穿透程度。经发现,在纳米乳液中使用的肉毒杆菌毒素全毒素导致毒素的更高穿透程度,这通过毒素制剂在小鼠模型中的表面皮肤施用中测得的数字外展评分 (Digit Abduction Scores, DAS) 的更好和更快穿透应答来证实。下面提供了肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用的示例性结果。

[0710] 治疗剂包括:

[0711] (A) 包含纳米颗粒组合物的治疗剂,所述纳米颗粒组合物包含1.92g1349油、2.88g吐温-80、19.2g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯、0.81g明胶磷酸盐缓冲液和5.19g A型肉毒杆菌毒素复合物溶液 (2.13×10^{-4} nM)

[0712] (B) 包含纳米颗粒组合物的治疗剂,所述纳米颗粒组合物包含1.92g1349油、2.88g吐温-80、19.2g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯、0.81g明胶磷酸盐缓冲液和5.19g A型

肉毒杆菌毒素全毒素溶液 (2.13×10^{-4} nM)。

[0713] 在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒,然后在施用于小鼠之前与等体积的乳膏剂混合。

[0714] 为每个治疗组 ($n=8$) 使用小鼠 (18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50 μ L的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤,并摩擦进皮肤中直到不再可见。在治疗后每天、持续11天的时段,针对经治疗的腿观察和记录DAS。

[0715] 结果证实,用含有全毒素的治疗剂B治疗的小鼠的峰值DAS ($DAS=4$) 是含有毒素-复合物的治疗剂A ($DAS=1.5$) 的3倍。因而,在某些实施方案中,含有A型肉毒杆菌毒素全毒素的治疗制剂在实现透皮穿透方面优于含有A型肉毒杆菌毒素复合物的制剂。

[0716] 实施例13:纳米颗粒组合物中的明胶

[0717] 本实施例证实了下述发现:通过使用以某些浓度的明胶制备的纳米颗粒组合物,而不是用牛血清白蛋白 (BSA) 制备的纳米颗粒组合物和/或不含额外蛋白质的纳米颗粒组合物,可以增强提供的组合物和/或其各个组分穿过皮肤的穿透程度。当在纳米颗粒组合物中配制肉毒杆菌毒素时,经发现,明胶的使用会导致更高的毒素穿透程度,这通过含有毒素的纳米颗粒组合物在小鼠模型中的表面皮肤施用中测得的数字外展评分 (Digit Abduction Scores, DAS) 的增加来证实。下面提供了肉毒杆菌毒素在小鼠模型中的表面施用的示例性结果。

[0718] 治疗剂包括:

[0719] (A) 包含0.026%的明胶的治疗剂:纳米颗粒组合物包含2.56g 1349油、3.84g吐温-80、25.6g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯、6.4g明胶磷酸盐缓冲液和1.6g A型肉毒杆菌毒素全毒素溶液

[0720] (B) 包含0.036%的明胶的治疗剂:纳米颗粒组合物包含2.56g 1349油、3.84g吐温-80、25.6g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯、6.4g明胶磷酸盐缓冲液 (是治疗剂A中的缓冲液的明胶浓度的1.38倍) 和1.6g A型肉毒杆菌毒素全毒素溶液

[0721] (C) 包含0.056%的明胶的治疗剂:纳米颗粒组合物包含2.56g 1349油、3.84g吐温-80、25.6g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯、6.4g明胶磷酸盐缓冲液 (是治疗剂A中的缓冲液的明胶浓度的2.15倍) 和1.6g A型肉毒杆菌毒素全毒素溶液

[0722] (D) 包含0.00%的明胶的治疗剂:纳米颗粒组合物包含2.56g 1349油、3.84g吐温-80、25.6g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯、6.4g磷酸盐缓冲液和1.6g A型肉毒杆菌毒素全毒素溶液

[0723] (E) 包含0.00%的明胶的治疗剂:纳米颗粒组合物包含2.56g 1349油、3.84g吐温-80、25.6g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯和0.02%BSA、6.4g磷酸盐缓冲液和1.6g A型肉毒杆菌毒素全毒素溶液。

[0724] 在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒,然后在施用于小鼠之前与等体积的乳膏剂混合。

[0725] 为每个治疗组 ($n=15$) 使用小鼠 (18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50 μ L的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤,并摩擦进皮肤中直到不再可见。在治疗后每天、持续11天的时段,针对经治疗的腿观察

和记录DAS。

[0726] 结果证实,用含有全毒素的治疗剂A治疗的小鼠的峰值DAS (DAS=3.5) 分别比治疗剂B、C或D (DAS=2.3、2.2和2.6) 大52%、59%和35%。治疗剂A也是治疗剂E的4倍 (DAS=3.5 相对于0.8)。因而,在某些实施方案中,与含有更高量的明胶和/或不含明胶的制剂相比,含有0.026%的明胶的治疗制剂在实现透皮穿透方面是合乎需要的。在某些实施方案中,与含有BSA的制剂相比,含有明胶的治疗制剂在实现透皮穿透方面是合乎需要的。

[0727] 实施例14:用于贮存肉毒杆菌毒素的纳米颗粒组合物

[0728] 本实施例证实了下述发现:通过将肉毒杆菌毒素储存为纳米颗粒组合物(例如,纳米乳液)的一部分,可以保存所述肉毒杆菌毒素的生物活性。经发现,纳米乳液会导致稳定性,这通过在冷藏温度(2℃至8℃)在长时间段内保存毒素的生物活性来证实,所述生物活性通过小鼠静脉内(静脉内注射)效能方法来测量。下面提供了示例性结果。

[0729] 治疗剂包括:

[0730] (A) 纳米颗粒组合物,其包含3.2g 1349油、3.2g吐温-80、23.35g 0.9%盐水、6.0g明胶磷酸盐缓冲液和1.8g肉毒杆菌毒素溶液。

[0731] 在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒,然后在2℃至8℃储存数月。

[0732] 为每个治疗组(n=9)使用小鼠(18-24克)。将小鼠随机分配至治疗组。将总计200μL的治疗体积注射进小鼠的尾静脉。在接下来的8小时内观察小鼠,并记录死亡时间。

[0733] 结果证实,在12个月的时段内,纳米乳液是有活性的,并且没有丧失任何效能。因而,在某些实施方案中,在2℃至8℃储存纳米乳液12个月会保持肉毒杆菌毒素稳定。

[0734] 实施例15:用于冷冻贮存肉毒杆菌毒素的纳米颗粒组合物

[0735] 本实施例证实了下述发现:通过将肉毒杆菌毒素储存为可在冷冻状态贮存的纳米颗粒组合物(例如,纳米乳液)的一部分,可以保存所述肉毒杆菌毒素的生物活性。经发现,纳米乳液能够被冷冻,且仍然保留解冻的纳米乳液的生物活性和透皮穿透性能,这通过1、2和3个冷冻/融化过程循环以后维持得自表面皮肤施用的DAS评分不变来证实。下面提供了示例性结果。

[0736] 治疗剂包括:

[0737] (A-D) 纳米颗粒组合物,其包含5.76g 1349油、8.64g吐温-80+0.2%对羟基苯甲酸酯、57.6g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯、13.5g明胶磷酸盐缓冲液和4.5g A型肉毒杆菌毒素全毒素溶液。在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒,然后在施用于小鼠之前与等体积的乳膏剂混合。

[0738] 治疗剂A没有冷冻/融化循环

[0739] 治疗剂B具有1轮冷冻/融化循环

[0740] 治疗剂C具有2轮冷冻/融化循环

[0741] 治疗剂D具有3轮冷冻/融化循环

[0742] 为每个治疗组(n=10)使用小鼠(18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50μL的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤,并摩擦进皮肤中直到不再可见。在治疗后每天、持续11天的时段,针对经治疗的腿观察和记录DAS。

[0743] 结果证实了用含有全毒素的治疗剂A(没有冷冻/融化循环) (DAS=4.0)、治疗剂B

(1轮冷冻/融化循环) (DAS=4.0)、治疗剂C (2轮冷冻/融化循环) (DAS=3.9) 和治疗剂D (3轮冷冻/融化循环) (DAS=4.0) 治疗的小鼠的峰值DAS。因而,在某些实施方案中,在0、1、2和3轮冷冻/融化过程以后的治疗制剂没有影响DAS评分和/或保留可比较的生物活性和透皮穿透。

[0744] 此外,经发现,纳米颗粒组合物的某些冷冻技术在保留纳米乳液的生物活性方面比其它技术更有效,这通过逐渐冷冻的治疗剂相对于快速冷冻的治疗剂在小鼠模型中表面皮肤施用以后测得的DAS评分来证实。下面提供了示例性结果。

[0745] 所有治疗剂包含纳米颗粒组合物,所述纳米颗粒组合物包含2.56g 1349油、3.84g 吐温-80+0.2%对羟基苯甲酸酯、25.6g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯、6.4g明胶磷酸盐缓冲液和1.6g A型肉毒杆菌毒素全毒素溶液。在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒,然后在施用于小鼠之前与等体积的乳膏剂混合。将治疗剂A在-70℃逐渐冷冻;将治疗剂B快速冷冻至-196℃,然后在-70℃储存。

[0746] 为每个治疗组 (n=20) 使用小鼠 (18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50μL的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤,并摩擦进皮肤中直到不再可见。在治疗后每天、持续11天的时段,针对经治疗的腿观察和记录DAS。

[0747] 结果证实,用治疗剂A治疗的小鼠的峰值DAS (DAS=1.6) 比用治疗剂B治疗的小鼠 (DAS=0.9) 大78%。因而,在某些实施方案中,与快速冷冻治疗剂相比,逐渐冷冻纳米乳液制剂在保留纳米乳液的生物活性方面是合乎需要的。

[0748] 实施例16:纳米乳液递送系统

[0749] 本实施例证实了下述发现:某些提供的组合物具有比其它组合物更好的组织穿透能力。表22呈现了一种具有优良组织穿透能力的示例性纳米乳液制剂。在表8中呈现的纳米乳液制剂的组分已经按照重量 (g) 和百分比 (%) 标准化。

[0750] 表22:纳米乳液制剂

[0751]

组分	重量 (g)	百分比 (按重量计)
1349油	3.2	3.19
吐温-80	4.8	4.79
对羟基苯甲酸甲酯	0.2	0.2
对羟基苯甲酸丙酯	0.2	0.2
氯化钠 (a)	0.63	0.63
磷酸氢二钠	0.04	0.04
明胶	0.02	0.02
毒素 (b)	0.0	0.0
矿物油	0.63	0.63
肉豆蔻酸异丙酯	0.62	0.62
白矿脂	0.25	0.25
乳化蜡	1.87	1.87
净化水 (c)	87.76	87.57

总计	100.22	100.00
----	--------	--------

[0752] 实施例17:用于评估表面化学去神经剂的效能的皮下DAS方法

[0753] 本实施例提供了下述发现:一种用于试验提供的组合物(例如,表面用的肉毒杆菌毒素制剂)的效能的方法,所述方法包括:将所述组合物注射进啮齿动物肢体的皮下(s.c.)组织中,并使用观察到的数字外展评分(DAS)测量肢体麻痹程度。

[0754] 评价表面用的化学去神经剂的生物学效能提出了独特的挑战。本发明包括这样的方法:其中通过小鼠皮下方法利用标准曲线可以测量非常小剂量(例如,小于1LD₅₀单位)的肉毒杆菌毒素样品。据发明人所知,该方法是迄今为止可用于在体内和在非溶液基质样品中测量毒素效能(例如,在纳米乳液/洗剂制剂中的毒素)的最灵敏方法。该方法可用于确定毒素效能、优化提供的组合物的制剂、和评估提供的组合物在不同背景(包括、但不限于,溶液、乳液和乳膏剂)下的稳定性。

[0755] 所有治疗剂包含用0.9%盐水(其含有20%明胶磷酸盐缓冲液)稀释的A型肉毒杆菌毒素全毒素。治疗剂A=0.100U/剂,治疗剂B=0.170U/剂,治疗剂C=0.290U/剂,治疗剂D=0.500U/剂,和治疗剂E=0.850U/剂。

[0756] 为每个治疗组(n=8)使用小鼠(18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将50μL的总治疗体积注射进小鼠后肢的皮下组织,以产生DAS应答。在治疗后每天、持续4天的时段,针对经治疗的腿观察和记录DAS。

[0757] 结果证实了用含有全毒素的治疗剂治疗的小鼠的峰值DAS。从注射剂产生剂量/响应曲线。治疗剂A(DAS=0.63),治疗剂B(DAS=0.63),治疗剂C(DAS=2.13),治疗剂D(DAS=3.75),和治疗剂E(DAS=4.0)。因而,在某些实施方案中,皮下注射剂可以用于确定不同制剂(诸如溶液、乳液和乳膏剂)中的毒素效能。

[0758] 实施例18:用于评估表面用的化学去神经剂的效能的表面DAS方法

[0759] 本实施例提供了下述发现:一种用于试验表面用的肉毒杆菌毒素制剂的效能的方法,所述方法包括:将所述制剂施用于小鼠肢体的皮肤上,并使用观察到的数字外展评分(DAS)测量肢体麻痹程度。

[0760] 评价表面用的化学去神经剂的生物学效能提出了独特的挑战。本发明提供了用于测量肉毒杆菌毒素分子穿过皮肤的穿透的方法。将测量的量的纳米乳液递送系统样品施用于小鼠皮肤(例如,在小鼠的腓肠肌外面的皮肤),并在至多2周的时段内测量DAS值。小鼠肢体的DAS值反映了穿透皮肤的毒素分子的效应,从而证实了表面递送系统的有效性。该方法可用于确定毒素效能、优化提供的组合物的制剂、和评估提供的组合物在不同背景(包括、但不限于,溶液、乳液和乳膏剂)下的稳定性。

[0761] 所有治疗剂包含6.4g 1349油、9.6g吐温-80+0.2%对羟基苯甲酸酯、64.0g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯、17.24g明胶磷酸盐缓冲液和2.76g A型肉毒杆菌毒素全毒素。在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒,然后在施用于小鼠之前与等体积的乳膏剂混合。在+5℃储存治疗剂A;在-20℃储存治疗剂B;在-80℃储存治疗剂C;和在-80℃储存治疗剂D,并进行1轮冷冻/融化。

[0762] 为每个治疗组(n=10)使用小鼠(18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。使用氯胺酮和赛拉嗪麻醉小鼠。将右腓肠肌剃毛。将50μL的总治疗体积施用于剃毛的腓肠的皮肤,并摩擦进皮肤中直到不再可见。在治疗后每天、持续11天的时段,针对经治疗的腿观察

和记录DAS。

[0763] 结果证实了用储存5个月以后的下述含有全毒素的治疗剂治疗的小鼠的峰值DAS：治疗剂A(在+5℃储存) (DAS=3.9)，治疗剂B(在-20℃储存) (DAS=3.8)，治疗剂C(在-80℃储存) (DAS=4.0) 和治疗剂D(在-80℃储存，并进行1轮冷冻/融化) (DAS=4.0)。因而，在某些实施方案中，在+5℃、-20℃、-80℃和-80℃+1轮冷冻/融化下储存5个月以后，DAS效应相对于第0天没有变化(换言之，所有治疗制剂保留生物活性和透皮穿透能力)。

[0764] 实施例19：用于评估表面用的化学去神经剂的效能的静脉内死亡时间 (Time-to-Death) 方法

[0765] 本实施例证实了下述发现：通过将组合物注射进啮齿动物的静脉中，并测量达到死亡的平均和/或中间时间，可以试验提供的组合物(例如，表面用的肉毒杆菌毒素制剂)的效能。

[0766] 评价表面用的化学去神经剂的生物学效能提出了独特的挑战。本发明提供了通过小鼠尾静脉IV(静脉内)注射和动物的TTD(死亡时间)来测量毒素效能的方法。根据这些方法，用一系列剂量水平建立了毒素参比标准的标准曲线。利用样品组的TTD，从标准曲线计算样品效能。这些方法可用于毒素发酵、纯化和过程开发、稳定性试验和释放效能试验。

[0767] 在TTD(分钟)与Log(剂量)或Ln(剂量)之间的剂量响应曲线的线性图可以产生用于良好效能确定的线性回归。在某些实施方案中，与非-Log/Ln(TTD)和(剂量)相比，Log(TTD)和Log(剂量)以及Ln(TTD)和Ln(剂量)会产生更好的线性回归(即，更好的 R^2)。

[0768] 所有治疗剂包含用0.9%盐水(其含有20%明胶磷酸盐缓冲液)稀释的A型肉毒杆菌毒素全毒素。治疗剂A=40U/剂，治疗剂B=151U/剂，治疗剂C=452U/剂，治疗剂D=1395U/剂，治疗剂E=4147U/剂，治疗剂F=12441U/剂，和治疗剂G=37700U/剂。

[0769] 为每个治疗组(n=5)使用小鼠(18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。将总计200μL的治疗体积静脉内地注射进每只小鼠的尾静脉中以测量死亡时间。在注射后，观察每只小鼠4小时。

[0770] 结果证实，Log标准曲线具有0.9696的线性回归 R^2 对射变换，Ln标准曲线具有0.9778的线性回归对射变换，而非-Log/Ln标准曲线具有0.3574的劣线性回归对射变换。使用Log或Ln线性回归，可以绘制剂量响应曲线以确定样品的效能，并且该方法优于非对数变换的剂量响应曲线。因而，在某些实施方案中，该方法在毒素发酵、纯化和过程开发、稳定性试验和释放效能试验中可以是非常有用的。

[0771] 实施例20：用于评估表面用的化学去神经剂的效能的腹膜内的LD50方法

[0772] 本实施例证实了下述发现：通过将组合物注射进小鼠的腹膜中，并测量50%的经治疗动物达到死亡所需的平均或中间时间，可以试验提供的组合物(例如，表面用的肉毒杆菌毒素制剂)的效能。

[0773] 评价表面用的化学去神经剂的生物学效能提出了独特的挑战。本发明提供了通过测量IP(腹膜内)注射来评价效能的方法，例如，直接评价(即，不使用参比标准)。根据这些方法，将一系列具有未知效能的不同稀释度的毒素样品腹膜内地注射给小鼠，并记录在72小时的时段内的死亡和活小鼠的总数。死亡百分比和稀释度的图可以产生样品的效能，即LD50单位。1个LD50是造成50%动物在72小时内死亡的致死剂量(毒素)。为了减少死亡百分比相对于Log(稀释度)的规则图的大变异性，可以使用Reed和Muench方法获得更一致和准

确的LD50值。

[0774] 所有治疗剂包含6.4g 1349油、9.6g吐温-80+0.2%对羟基苯甲酸酯、64.0g 0.9%盐水+0.2%对羟基苯甲酸酯、17.24g明胶磷酸盐缓冲液和2.76g A型肉毒杆菌毒素全毒素溶液。在22,000PSI将每种治疗剂微流态化以制备纳米颗粒,然后在施用于小鼠之前与等体积的乳膏剂赋形剂混合。以5种浓度对治疗剂从它的初始浓度进行稀释(治疗剂A-E)来进行研究:治疗剂A具有1:7.5稀释因子;治疗剂B具有1:10.0稀释因子;治疗剂C具有1:13.5稀释因子;治疗剂D具有1:18.0稀释因子;和治疗剂E具有1:24.3稀释因子。

[0775] 为每个治疗组(n=8)使用小鼠(18-24克)。将小鼠随机分配至每个治疗组。将总计200μL的治疗体积注射进每只小鼠的腹膜内。在注射后持续3天,观察每只小鼠,以记录5个治疗组的死亡和存活。

[0776] 计算结果以确定初始治疗剂的效能。治疗剂的标称效能是8000U/mL;并在使用Reed和Muench IP方法从实验数据计算效能以后,实际效能达到7828U/mL。综上所述,即使在没有参比标准下,Reed和Muench IP方法可以产生准确效能测量结果。

[0777] 实施例21:用于评价空纳米乳液制剂(“组合物H”)对腋窝出汗的影响的临床研究

[0778] 研究设计概要

[0779] 本研究的目的是,确定乳液H在减少出汗方面是否具有生物活性。选择这样的受试者:其自己认为过度出汗,且其通过比重法汗液测量被证实过度出汗。一些受试者接受潜在生物活性制剂治疗,一些受试者接受安慰剂(即水)治疗。受试者和研究人员都不知晓受试者在接受哪种治疗。

[0780] 单一治疗后2周,通过比重法汗液测量重新评估该受试者,以确定出汗减少程度。对比治疗组之间的治疗后汗液产生,以确定潜在生物活性制剂实现的出汗减少程度。

[0781] 研究受试者的包括/排除标准

[0782] 该研究使用下述标准来招募受试者:

[0783] 包括标准

[0784] ●能够理解和给出书面知情同意书

[0785] ●年龄为18-70岁

[0786] ●诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症

[0787] ●多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS量表在下面描述)

[0788] ●通过比重测定法测得,在5分钟内 ≥ 50 mg汗液产生/腋窝

[0789] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂

[0790] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛

[0791] ●女性受试者必须具有阴性的尿妊娠试验,且在初次(“基线”)研究场所就诊时没有处于哺乳期

[0792] ●患者应当处于良好的一般健康(由研究人员确定),且不具有可能干扰研究评价的任何疾病

[0793] 排除标准

[0794] ●诊断为继发性多汗症(也就是说,由其它医学病症诸如甲状腺功能亢进、癌症、结核病、疟疾或其它感染引起的多汗症)

[0795] ●腋窝感染征象

- [0796] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症
- [0797] ●在治疗前14天内向治疗区域施用过表面用药物
- [0798] ●在基线之前2周用过20% 盐酸铝, 例如 **Drysol[®]**
- [0799] ●在之前2周用过口服抗胆碱能治疗剂(例如, 苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵)
- [0800] ●在基线之前2天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂
- [0801] ●在之前9个月有过肉毒杆菌毒素治疗
- [0802] ●腋窝多汗症的外科手术史
- [0803] ●在基线30天内参与其它研究性药物试验或接受任何研究性治疗
- [0804] ●在过去3年内有过酒精或药物滥用
- [0805] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者
- [0806] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病
- [0807] ●使用过腋窝脱毛药, 例如 **Nair[®]**、**Veet[®]**
- [0808] ●在基线1周内施用过腋窝脱毛术(上蜡、激光、电解)
- [0809] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求
- [0810] 治疗和评估方法
- [0811] 临床就诊
- [0812] 在安排初次就诊研究人员的研究场所之前, 关于他们在腋窝中使用止汗药、表面用药物或脱毛产品, 询问潜在参与者。满足排除标准的受试者不再安排就诊。指示潜在参与者不要使用这类产品, 并在基线研究就诊之前将他或她腋下剃毛。
- [0813] 在基线研究就诊时, 在参与研究的任何方面之前, 口头地和书面地充分告知每位受试者研究的指导和后果。每位受试者签署书面知情同意表格, 然后进行筛选评价以确定受试者是否可能适合该研究。进行口头筛选评价和比重法汗液测量, 以确定受试者是否满足包括标准、但是不满足排除标准。
- [0814] 多汗疾病严重程度量表
- [0815] 要求受试者通过选择最佳地描述了受试者的腋下出汗影响受试者的生活的当前水平的一项来对受试者的疾病的感觉严重程度评级:
- [0816] 0=我的腋下出汗是不显著的, 且从未影响我的日常活动。
- [0817] 1=我的腋下出汗是显著的, 但是很少影响我的日常活动。
- [0818] 2=我的腋下出汗是可忍受的, 但是有时影响我的日常活动。
- [0819] 3=我的腋下出汗是几乎不能忍受的, 并且经常影响我的日常活动。
- [0820] 4=我的腋下出汗是几乎不能忍受的, 并且总是影响我的日常活动。
- [0821] 5=我的腋下出汗是无法忍受的, 并且总是影响我的日常活动。
- [0822] 比重法汗液测量方法
- [0823] 通过下述操作, 通过比重测定法测量受试者的汗液产生:
- [0824] ●将受试者置于具有相对恒定的温度和湿度的房间中保持至少30min。
- [0825] ●将受试者置于半坐位, 使腋窝充分暴露, 并使臂在头上舒适地静置。
- [0826] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。

[0827] ●研究人员使用镊子将一片滤纸(90mm直径)放在精确至0.1mg的天平上,并记录它的重量。

[0828] ●研究人员使用镊子将测量过的滤纸放在腋窝上,用塑料覆盖它,并用低变应原胶带将袋的边缘胶粘在受试者的皮肤上,以形成围绕塑料袋的密封条。

[0829] ●5分钟后,研究人员从受试者的腋窝轻柔地取下胶带和塑料,然后立即使用镊子将滤纸放在天平上以记录它的重量。然后将天平干燥并归零。

[0830] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。

[0831] 治疗施用

[0832] 如果受试者在此基础上适合治疗,那么治疗受试者。就治疗而言,研究人员用带手套的手指将研究制剂之一(0.3mL/腋窝)表面地施用于受试者的腋窝皮肤。乳液H含有19.2mg Labrafac Lipophile WL 1349和28.8mg聚山梨酯80(NF)、以及0.9%氯化钠灌洗液(美国药典)和明胶磷酸盐缓冲液。在乳液H空纳米颗粒组合中含有的纳米颗粒的平均直径(例如,粒度)为大约80.1nm。将该制剂分成小份施用以避免流失。摩擦液体直到消失。

[0833] 治疗后,指示受试者在治疗当天在睡前进行淋浴,并且在此过程中,用肥皂和水清洗腋窝。指示受试者不要使用任何下述药物:

[0834] ●在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝

[0835] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝,例如**Drysol[®]**

[0836] ●在研究期间施用口服抗胆碱能治疗剂(例如,苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵)

[0837] ●当进行比重法汗液测量时,在基线就诊前2天和在治疗后2周就诊前2天,使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂。

[0838] ●治疗后1天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0839] ●治疗后5天将表面用药物施用于治疗区域

[0840] ●在基线30天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。

[0841] 给受试者安排治疗后2周的随访就诊。在随访就诊时,询问受试者对关于在治疗和2周随访就诊之间不要使用药物的指示的顺应性。如果受试者没有顺应,从研究中排除该受试者。如果受试者顺应,使用比重法汗液测量操作重新评估该受试者。

[0842] 治疗结果和结论

[0843] 该研究在多个研究场所进行,并按照良好临床试验规范标准进行。用乳液H治疗了10位受试者。治疗后2周,通过比重法汗液测量重新评估每位受试者。

[0844] 通过比重法汗液测量测得,在治疗后2周,平均而言,乳液H组中的受试者具有151mg的汗液产生减少。相比而言,通过比重法汗液测量测得,用安慰剂治疗的受试者具有53mg汗液产生减少。因此,与对照组中的受试者相比,用乳液H治疗的受试者具有大了286%的汗液产生减少。

[0845] 还确定了与在基线就诊时测得的水平相比经历至少30%汗液产生减少的、接受乳液H或安慰剂的研究受试者的百分比。经发现,与在基线就诊时的水平相比,60%的用乳液H治疗的受试者具有至少30%汗液产生减少。与此相比,对照组中仅29%的受试者具有与在基线就诊时的水平相比至少30%汗液产生减少。因此,通过该评估,与用安慰剂治疗的那些受试者相比,用乳液H治疗的受试者具有大了210%的减少汗液产生的有效性。

[0846] 从这些数据得出结论：乳液H(i)在减少汗液产生方面具有生物活性，(ii)是一种止汗制剂，和(iii)可以有效地用于治疗多汗症。

[0847] 实施例22：用于评价“乳液V”纳米颗粒组合物对腋窝出汗的影响的临床研究

[0848] 研究设计概要

[0849] 本研究的目的是，确定乳液V在减少出汗方面是否具有生物活性。选择这样的受试者：其自己认为过度出汗，且其通过比重法汗液测量被证实过度出汗。一些受试者接受潜在生物活性制剂治疗，一些受试者接受安慰剂（即水）治疗。受试者和研究人员都不知晓受试者在接受哪种治疗。

[0850] 单一治疗后2周，通过比重法汗液测量重新评估该受试者，以确定出汗减少程度。对比治疗组之间的治疗后汗液产生，以确定潜在生物活性制剂实现的出汗减少程度。

[0851] 研究受试者的包括/排除标准

[0852] 该研究使用下述标准来招募受试者：

[0853] 包括标准

[0854] ●能够理解和给出书面知情同意书

[0855] ●年龄为18-70岁

[0856] ●诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症

[0857] ●多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS量表在下面描述)

[0858] ●通过比重测定法测得，在5分钟内 $\geq 50\text{mg}$ 汗液产生/腋窝

[0859] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂

[0860] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛

[0861] ●女性受试者必须具有阴性的尿妊娠试验，且在初次（“基线”）研究场所就诊时没有处于哺乳期

[0862] ●患者应当处于良好的一般健康（由研究人员确定），且不具有可能干扰研究评价的任何疾病

[0863] 排除标准

[0864] ●诊断为继发性多汗症（也就是说，由其它医学病症诸如甲状腺功能亢进、癌症、结核病、疟疾或其它感染引起的多汗症）

[0865] ●腋窝感染征象

[0866] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症

[0867] ●在治疗前14天内向治疗区域施用过表面用药物

[0868] ●在基线之前2周用过20%盐酸铝，例如**Drysol[®]**

[0869] ●在之前2周用过口服抗胆碱能治疗剂（例如，苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵）

[0870] ●在基线之前2天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0871] ●在之前9个月有过肉毒杆菌毒素治疗

[0872] ●腋窝多汗症的外科手术史

[0873] ●在基线30天内参与其它研究性药物试验或接受任何研究性治疗

[0874] ●在过去3年内有过酒精或药物滥用

[0875] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者

[0876] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病

[0877] ●使用过腋窝脱毛药,例如Nair[®]、Veet[®]

[0878] ●在基线1周内施用过腋窝脱毛术(上蜡、激光、电解)

[0879] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求

[0880] 治疗和评估方法

[0881] 临床就诊

[0882] 在安排初次就诊研究人员的研究场所之前,关于他们在腋窝中使用止汗药、表面用药物或脱毛产品,询问潜在参与者。满足排除标准的受试者不再安排就诊。指示潜在参与者不要使用这类产品,并在基线研究就诊之前将他或她腋下剃毛。

[0883] 在基线研究就诊时,在参与研究的任何方面之前,口头地和书面地充分告知每位受试者研究的指导和后果。每位受试者签署书面知情同意表格,然后进行筛选评价以确定受试者是否可能适合该研究。进行口头筛选评价和比重法汗液测量,以确定受试者是否满足包括标准、但是不满足排除标准。

[0884] 多汗疾病严重程度量表

[0885] 要求受试者通过选择最佳地描述了受试者的腋下出汗影响受试者的生活的当前水平的一项来对受试者的疾病的感觉严重程度评级:

[0886] 0=我的腋下出汗是不显著的,且从未影响我的日常活动。

[0887] 1=我的腋下出汗是显著的,但是很少影响我的日常活动。

[0888] 2=我的腋下出汗是可忍受的,但是有时影响我的日常活动。

[0889] 3=我的腋下出汗是几乎不能忍受的,并且经常影响我的日常活动。

[0890] 4=我的腋下出汗是几乎不能忍受的,并且总是影响我的日常活动。

[0891] 5=我的腋下出汗是无法忍受的,并且总是影响我的日常活动。

[0892] 比重法汗液测量方法

[0893] 通过下述操作,通过比重测定法测量受试者的汗液产生:

[0894] ●将受试者置于具有相对恒定的温度和湿度的房间中保持至少30min。

[0895] ●将受试者置于半坐位,使腋窝充分暴露,并使臂在头上舒适地静置。

[0896] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。

[0897] ●研究人员使用镊子将一片滤纸(90mm直径)放在精确至0.1mg的天平上,并记录它的重量。

[0898] ●研究人员使用镊子将测量过的滤纸放在腋窝上,用塑料覆盖它,并用低变应原胶带将袋的边缘胶粘在受试者的皮肤上,以形成围绕塑料袋的密封条。

[0899] ●5分钟后,研究人员从受试者的腋窝轻柔地取下胶带和塑料,然后立即使用镊子将滤纸放在天平上以记录它的重量。然后将天平干燥并归零。

[0900] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。

[0901] 治疗施用

[0902] 如果受试者在此基础上适合治疗,那么治疗受试者。就治疗而言,研究人员用带手套的手指将研究制剂之一(0.3mL/腋窝)表面地施用至受试者的腋窝皮肤。乳液V含有乳化蜡、明胶磷酸盐缓冲溶液、肉豆蔻酸异丙酯、Labrafac Lipophile、对羟基苯甲酸甲酯、重粘度范围的矿物油(Mineral Oil Heavy Viscosity Range)、聚山梨酯80、对羟基苯甲酸丙

酯、净化水、氯化钠注射和白矿脂。所有成分是NF或美国药典级。在乳液V空纳米颗粒组合中含有的纳米颗粒的平均直径(例如,粒度)为大约77.1nm。将该制剂分成小份施用以避免流失。摩擦液体直到消失。

[0903] 治疗后,指示受试者在治疗当天在睡前进行淋浴,并且在此过程中,用肥皂和水清洗腋窝。指示受试者不要使用任何下述药物:

[0904] 在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝

[0905] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝,例如**Drysol[®]**

[0906] ●在研究期间施用口服抗胆碱能治疗剂(例如,苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵)

[0907] ●当进行比重法汗液测量时,在基线就诊前2天和在治疗后2周就诊前2天,使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂。

[0908] ●治疗后1天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0909] ●治疗后5天将表面用药物施用于治疗区域

[0910] ●在基线30天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。

[0911] 给受试者安排治疗后2周的随访就诊。在随访就诊时,询问受试者对关于在治疗和2周随访就诊之间不要使用药物的指示的顺应性。如果受试者没有顺应,从研究中排除该受试者。如果受试者顺应,使用比重法汗液测量操作重新评估该受试者。

[0912] 治疗结果和结论

[0913] 该研究在多个研究场所进行,并按照良好临床试验规范标准进行。用乳液V治疗了10位受试者。治疗后2周,通过比重法汗液测量重新评估每位受试者。

[0914] 通过比重法汗液测量测得,在治疗后2周,平均而言,乳液V组中的受试者具有151mg的汗液产生减少。相比而言,通过比重法汗液测量测得,用安慰剂治疗的受试者具有53mg汗液产生减少。因此,与对照组中的受试者相比,用乳液V治疗的受试者具有大了286%的汗液产生减少。

[0915] 还确定了与在基线就诊时测得的水平相比经历至少30%汗液产生减少的、接受乳液V或安慰剂的研究受试者的百分比。经发现,与在基线就诊时的水平相比,60%的用乳液V治疗的受试者具有至少30%汗液产生减少。与此相比,对照组中仅29%的受试者具有与在基线就诊时的水平相比至少30%汗液产生减少。因此,通过该评估,与用安慰剂治疗的那些受试者相比,用乳液V治疗的受试者具有大了210%的减少汗液产生的有效性。

[0916] 从这些数据得出结论:乳液V(i)在减少汗液产生方面具有生物活性,(ii)是一种止汗制剂,和(iii)可以有效地用于治疗多汗症。

[0917] 实施例23:用于评价聚山梨酯80对腋窝出汗的影响的临床研究

[0918] 研究设计概要

[0919] 本研究的目的是,确定聚山梨酯80在减少出汗方面是否具有生物活性。选择这样的受试者:其自己认为过度出汗,且其通过比重法汗液测量被证实过度出汗。一些受试者接受潜在生物活性物质治疗,一些受试者接受安慰剂(即水)治疗。受试者和研究人员都不知晓受试者在接受哪种治疗。

[0920] 单一治疗后2周,通过比重法汗液测量重新评估该受试者,以确定出汗减少程度。对比治疗组之间的治疗后汗液产生,以确定潜在生物活性物质实现的出汗减少程度。

- [0921] 研究受试者的包括/排除标准
- [0922] 该研究使用下述标准来招募受试者：
- [0923] 包括标准
- [0924] ●能够理解和给出书面知情同意书
- [0925] ●年龄为18-70岁
- [0926] ●诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症
- [0927] ●多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS量表在下面描述)
- [0928] ●通过比重测定法测得，在5分钟内 $\geq 50\text{mg}$ 汗液产生/腋窝
- [0929] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂
- [0930] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛
- [0931] ●女性受试者必须具有阴性的尿妊娠试验，且在初次（“基线”）研究场所就诊时没有处于哺乳期
- [0932] ●患者应当处于良好的一般健康（由研究人员确定），且不具有可能干扰研究评价的任何疾病
- [0933] 排除标准
- [0934] ●诊断为继发性多汗症（也就是说，由其它医学病症诸如甲状腺功能亢进、癌症、结核病、疟疾或其它感染引起的多汗症）
- [0935] ●腋窝感染征象
- [0936] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症
- [0937] ●在治疗前14天内向治疗区域施用过表面用药物
- [0938] ●在基线之前2周用过20% 盐酸铝，例如**Drysol[®]**
- [0939] ●在之前2周用过口服抗胆碱能治疗剂（例如，苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵）
- [0940] ●在基线之前2天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂
- [0941] ●在之前9个月有过肉毒杆菌毒素治疗
- [0942] ●腋窝多汗症的外科手术史
- [0943] ●在基线30天内参与其它研究性药物试验或接受任何研究性治疗
- [0944] ●在过去3年内有过酒精或药物滥用
- [0945] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者
- [0946] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病
- [0947] ●使用过腋窝脱毛药，例如**Nair[®]**、**Veet[®]**
- [0948] ●在基线1周内施用过腋窝脱毛术（上蜡、激光、电解）
- [0949] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求
- [0950] 治疗和评估方法
- [0951] 临床就诊
- [0952] 在安排初次就诊研究人员的研究场所之前，关于他们在腋窝中使用止汗药、表面用药物或脱毛产品，询问潜在参与者。满足排除标准的受试者不再安排就诊。指示潜在参与者不要使用这类产品，并在基线研究就诊之前将他或她腋下剃毛。

[0953] 在基线研究就诊时,在参与研究的任何方面之前,口头地和书面地充分告知每位受试者研究的指导和后果。每位受试者签署书面知情同意表格,然后进行筛选评价以确定受试者是否可能适合该研究。进行口头筛选评价和比重法汗液测量,以确定受试者是否满足包括标准、但是不满足排除标准。

[0954] 多汗疾病严重程度量表

[0955] 要求受试者通过选择最佳地描述了受试者的腋下出汗影响受试者的生活的当前水平的一项来对受试者的疾病的感觉严重程度评级:

[0956] 0=我的腋下出汗是不显著的,且从未影响我的日常活动。

[0957] 1=我的腋下出汗是显著的,但是很少影响我的日常活动。

[0958] 2=我的腋下出汗是可忍受的,但是有时影响我的日常活动。

[0959] 3=我的腋下出汗是几乎不能忍受的,并且经常影响我的日常活动。

[0960] 4=我的腋下出汗是几乎不能忍受的,并且总是影响我的日常活动。

[0961] 5=我的腋下出汗是无法忍受的,并且总是影响我的日常活动。

[0962] 比重法汗液测量方法

[0963] 通过下述操作,通过比重测定法测量受试者的汗液产生:

[0964] ●将受试者置于具有相对恒定的温度和湿度的房间中保持至少30min。

[0965] ●将受试者置于半坐位,使腋窝充分暴露,并使臂在头上舒适地静置。

[0966] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。

[0967] ●研究人员使用镊子将一片滤纸(90mm直径)放在精确至0.1mg的天平上,并记录它的重量。

[0968] ●研究人员使用镊子将测量过的滤纸放在腋窝上,用塑料覆盖它,并用低变应原胶带将袋的边缘胶粘在受试者的皮肤上,以形成围绕塑料袋的密封条。

[0969] ●5分钟后,研究人员从受试者的腋窝轻柔地取下胶带和塑料,然后立即使用镊子将滤纸放在天平上以记录它的重量。然后将天平干燥并归零。

[0970] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。

[0971] 治疗施用

[0972] 如果受试者在此基础上适合治疗,那么治疗受试者。就治疗而言,研究人员用带手套的手指将研究制剂之一(0.3mL/腋窝)表面地施用至受试者的腋窝皮肤。将该制剂分成小份施用以避免流失。摩擦液体直到消失。给选择的用潜在生物活性物质治疗的每位受试者的每个腋窝施用14.34mg聚山梨酯80。

[0973] 治疗后,指示受试者在治疗当天在睡前进行淋浴,并且在此过程中,用肥皂和水清洗腋窝。指示受试者不要使用任何下述药物:

[0974] 在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝

[0975] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝,例如**Drysol[®]**

[0976] ●在研究期间施用口服抗胆碱能治疗剂(例如,苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵)

[0977] ●当进行比重法汗液测量时,在基线就诊前2天和在治疗后2周就诊前2天,使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂。

[0978] ●治疗后1天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0979] ●治疗后5天将表面用药物施用于治疗区域

[0980] ●在基线30天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。

[0981] 给受试者安排治疗后2周的随访就诊。在随访就诊时,询问受试者对关于在治疗和2周随访就诊之间不要使用药物的指示的顺应性。如果受试者没有顺应,从研究中排除该受试者。如果受试者顺应,使用比重法汗液测量操作重新评估该受试者。

[0982] 治疗结果和结论

[0983] 该研究在多个研究场所进行,并按照良好临床试验规范标准进行。用聚山梨酯80治疗了10位受试者。治疗后2周,通过比重法汗液测量重新评估每位受试者。

[0984] 通过比重法汗液测量测得,在治疗后2周,平均而言,聚山梨酯80组中的受试者具有159mg的汗液产生减少。相比而言,通过比重法汗液测量测得,用安慰剂治疗的受试者具有53mg汗液产生减少。因此,与对照组中的受试者相比,用聚山梨酯80治疗的受试者具有大了300%的汗液产生减少。

[0985] 还确定了与在基线就诊时测得的水平相比经历至少30%汗液产生减少的、接受聚山梨酯80或安慰剂的研究受试者的百分比。经发现,与在基线就诊时的水平相比,80%的用聚山梨酯80治疗的受试者具有至少30%汗液产生减少。与此相比,对照组中仅29%的受试者具有与在基线就诊时的水平相比至少30%汗液产生减少。因此,通过该评估,与用安慰剂治疗的那些受试者相比,用聚山梨酯80治疗的受试者具有大了280%的减少汗液产生的有效性。

[0986] 从这些数据得出结论:聚山梨酯80 (i) 在减少汗液产生方面具有生物活性, (ii) 是一种止汗物质,和 (iii) 可以有效地用于治疗多汗症。

[0987] 实施例24:用于评价 **Labrafac®** Lipophile WL 1349对腋窝出汗的影响的临床研究

[0988] 研究设计概要

[0989] 本研究的目的是,确定Labrafac Lipophile WL 1349在减少出汗方面是否具有生物活性。选择这样的受试者:其自己认为过度出汗,且其通过比重法汗液测量被证实过度出汗。一些受试者接受潜在生物活性物质治疗,一些受试者接受安慰剂(即水)治疗。受试者和研究人员都不知晓受试者在接受哪种治疗。

[0990] 单一治疗后2周,通过比重法汗液测量重新评估该受试者,以确定出汗减少程度。对比治疗组之间的治疗后汗液产生,以确定潜在生物活性物质实现的出汗减少程度。

[0991] 研究受试者的包括/排除标准

[0992] 使用下述标准来招募受试者:

[0993] 包括标准

[0994] ●能够理解和给出书面知情同意书

[0995] ●年龄为18-70岁

[0996] ●诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症

[0997] ●多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS量表在下面描述)

[0998] ●通过比重测定法测得,在5分钟内 ≥ 50 mg汗液产生/腋窝

[0999] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂

[1000] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛

[1001] ●女性受试者必须具有阴性的尿妊娠试验,且在初次(“基线”)研究场所就诊时没有处于哺乳期

[1002] ●患者应当处于良好的一般健康(由研究人员确定),且不具有可能干扰研究评价的任何疾病

[1003] 排除标准

[1004] ●诊断为继发性多汗症(也就是说,由其它医学病症诸如甲状腺功能亢进、癌症、结核病、疟疾或其它感染引起的多汗症)

[1005] ●腋窝感染征象

[1006] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症

[1007] ●在治疗前14天内向治疗区域施用过表面用药物

[1008] ●在基线之前2周用过20%盐酸铝,例如**Drysol[®]**

[1009] ●在之前2周用过口服抗胆碱能治疗剂(例如,苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵)

[1010] ●在基线之前2天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[1011] ●在之前9个月有过肉毒杆菌毒素治疗

[1012] ●腋窝多汗症的外科手术史

[1013] ●在基线30天内参与其它研究性药物试验或接受任何研究性治疗

[1014] ●在过去3年内有过酒精或药物滥用

[1015] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者

[1016] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病

[1017] ●使用过腋窝脱毛药,例如**Nair[®]**、**Veet[®]**

[1018] ●在基线1周内施用过腋窝脱毛术(上蜡、激光、电解)

[1019] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求

[1020] 治疗和评估方法

[1021] 临床就诊

[1022] 在安排初次就诊研究人员的研究场所之前,关于他们在腋窝中使用止汗药、表面用药物或脱毛产品,询问潜在参与者。满足排除标准的受试者不再安排就诊。指示潜在参与者不要使用这类产品,并在基线研究就诊之前将他或她腋下剃毛。

[1023] 在基线研究就诊时,在参与研究的任何方面之前,口头地和书面地充分告知每位受试者研究的指导和后果。每位受试者签署书面知情同意表格,然后进行筛选评价以确定受试者是否可能适合该研究。进行口头筛选评价和比重法汗液测量,以确定受试者是否满足包括标准、但是不满足排除标准。

[1024] 多汗疾病严重程度量表

[1025] 要求受试者通过选择最佳地描述了受试者的腋下出汗影响受试者的生活的当前水平的一项来对受试者的疾病的感觉严重程度评级:

[1026] 0=我的腋下出汗是不显著的,且从未影响我的日常活动。

[1027] 1=我的腋下出汗是显著的,但是很少影响我的日常活动。

[1028] 2=我的腋下出汗是可忍受的,但是有时影响我的日常活动。

- [1029] 3=我的腋下出汗是几乎不能忍受的,并且经常影响我的日常活动。
- [1030] 4=我的腋下出汗是几乎不能忍受的,并且总是影响我的日常活动。
- [1031] 5=我的腋下出汗是无法忍受的,并且总是影响我的日常活动。
- [1032] 比重法汗液测量方法
- [1033] 通过下述操作,通过比重测定法测量受试者的汗液产生:
- [1034] ●将受试者置于具有相对恒定的温度和湿度的房间中保持至少30min。
- [1035] ●将受试者置于半坐位,使腋窝充分暴露,并使臂在头上舒适地静置。
- [1036] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。
- [1037] ●研究人员使用镊子将一片滤纸(90mm直径)放在精确至0.1mg的天平上,并记录它的重量。
- [1038] ●研究人员使用镊子将测量过的滤纸放在腋窝上,用塑料覆盖它,并用低变应原胶带将袋的边缘胶粘在受试者的皮肤上,以形成围绕塑料袋的密封条。
- [1039] ●5分钟后,研究人员从受试者的腋窝轻柔地取下胶带和塑料,然后立即使用镊子将滤纸放在天平上以记录它的重量。然后将天平干燥并归零。
- [1040] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。
- [1041] 治疗施用
- [1042] 如果受试者在此基础上适合治疗,那么治疗受试者。就治疗而言,研究人员用带手套的手指将研究制剂之一(0.3mL/腋窝)表面地施用至受试者的腋窝皮肤。将该制剂分成小份施用以避免流失。摩擦液体直到消失。给选择的用潜在生物活性物质治疗的每位受试者的每个腋窝施用9.57mgLabrafac Lipophile WL 1349。
- [1043] 治疗后,指示受试者在治疗当天在睡前进行淋浴,并且在此过程中,用肥皂和水清洗腋窝。指示受试者不要使用任何下述药物:
- [1044] 在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝
- [1045] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝,例如**Drysol[®]**
- [1046] ●在研究期间施用口服抗胆碱能治疗剂(例如,苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵)
- [1047] ●当进行比重法汗液测量时,在基线就诊前2天和在治疗后2周就诊前2天,使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂。
- [1048] ●治疗后1天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂
- [1049] ●治疗后5天将表面用药物施用于治疗区域
- [1050] ●在基线30天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。
- [1051] 给受试者安排治疗后2周的随访就诊。在随访就诊时,询问受试者对关于在治疗和2周随访就诊之间不要使用药物的指示的顺应性。如果受试者没有顺应,从研究中排除该受试者。如果受试者顺应,使用比重法汗液测量操作重新评估该受试者。
- [1052] 治疗结果和结论
- [1053] 该研究在多个研究场所进行,并按照良好临床试验规范标准进行。用Labrafac Lipophile WL 1349治疗了10位受试者。治疗后2周,通过比重法汗液测量重新评估每位受试者。
- [1054] 通过比重法汗液测量测得,在治疗后2周,平均而言,Labrafac Lipophile WL

1349中的受试者具有165mg的汗液产生减少。相比而言,通过比重法汗液测量测得,用安慰剂治疗的受试者具有53mg汗液产生减少。因此,与对照组中的受试者相比,用Labrafac Lipophile WL 1349治疗的受试者具有大了313%的汗液产生减少。

[1055] 还确定了与在基线就诊时测得的水平相比经历至少30%汗液产生减少的、接受Labrafac Lipophile WL 1349或安慰剂的研究受试者的百分比。经发现,与在基线就诊时的水平相比,80%的用Labrafac Lipophile WL 1349治疗的受试者具有至少30%汗液产生减少。与此相比,对照组中仅29%的受试者具有与在基线就诊时的水平相比至少30%汗液产生减少。因此,通过该评估,与用安慰剂治疗的那些受试者相比,用Labrafac Lipophile WL 1349治疗的受试者具有大了280%的减少汗液产生的有效性。

[1056] 从这些数据得出结论:Labrafac Lipophile WL 1349 (i) 在减少汗液产生方面具有生物活性, (ii) 是一种止汗物质,和 (iii) 可以有效地用于治疗多汗症。

[1057] 实施例25:用于评价肉豆蔻酸异丙酯对腋窝出汗的影响的临床研究

[1058] 研究设计概要

[1059] 本研究的目的是,确定肉豆蔻酸异丙酯在减少出汗方面是否具有生物活性。选择这样的受试者:其自己认为过度出汗,且其通过比重法汗液测量被证实过度出汗。一些受试者接受潜在生物活性物质治疗,一些受试者接受安慰剂(即水)治疗。受试者和研究人员都不知晓受试者在接受哪种治疗。

[1060] 单一治疗后2周,通过比重法汗液测量重新评估该受试者,以确定出汗减少程度。对比治疗组之间的治疗后汗液产生,以确定潜在生物活性物质实现的出汗减少程度。

[1061] 研究受试者的包括/排除标准

[1062] 使用下述标准来招募受试者:

[1063] 包括标准

[1064] ●能够理解和给出书面知情同意书

[1065] ●年龄为18-70岁

[1066] ●诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症

[1067] ●多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS量表在下面描述)

[1068] ●通过比重测定法测得,在5分钟内 ≥ 50 mg汗液产生/腋窝

[1069] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂

[1070] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛

[1071] ●女性受试者必须具有阴性的尿妊娠试验,且在初次(“基线”)研究场所就诊时没有处于哺乳期

[1072] ●患者应当处于良好的一般健康(由研究人员确定),且不具有有可能干扰研究评价的任何疾病

[1073] 排除标准

[1074] ●诊断为继发性多汗症(也就是说,由其它医学病症诸如甲状腺功能亢进、癌症、结核病、疟疾或其它感染引起的多汗症)

[1075] ●腋窝感染征象

[1076] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症

[1077] ●在治疗前14天内向治疗区域施用过表面用药物

- [1078] ●在基线之前2周用过20%盐酸铝,例如**Drysol[®]**
- [1079] ●在之前2周用过口服抗胆碱能治疗剂(例如,苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵)
- [1080] ●在基线之前2天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂
- [1081] ●在之前9个月有过肉毒杆菌毒素治疗
- [1082] ●腋窝多汗症的外科手术史
- [1083] ●在基线30天内参与其它研究性药物试验或接受任何研究性治疗
- [1084] ●在过去3年内有过酒精或药物滥用
- [1085] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者
- [1086] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病
- [1087] ●使用过腋窝脱毛药,例如**Nair[®]**、**Veet[®]**
- [1088] ●在基线1周内施用过腋窝脱毛术(上蜡、激光、电解)
- [1089] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求
- [1090] 治疗和评估方法
- [1091] 临床就诊
- [1092] 在安排初次就诊研究人员的研究场所之前,关于他们在腋窝中使用止汗药、表面用药物或脱毛产品,询问潜在参与者。满足排除标准的受试者不再安排就诊。指示潜在参与者不要使用这类产品,并在基线研究就诊之前将他或她腋下剃毛。
- [1093] 在基线研究就诊时,在参与研究的任何方面之前,口头地和书面地充分告知每位受试者研究的指导和后果。每位受试者签署书面知情同意表格,然后进行筛选评价以确定受试者是否可能适合该研究。进行口头筛选评价和比重法汗液测量,以确定受试者是否满足包括标准、但是不满足排除标准。
- [1094] 多汗疾病严重程度量表
- [1095] 要求受试者通过选择最佳地描述了受试者的腋下出汗影响受试者的生活的当前水平的一项来对受试者的疾病的感觉严重程度评级:
- [1096] 0=我的腋下出汗是不显著的,且从未影响我的日常活动。
- [1097] 1=我的腋下出汗是显著的,但是很少影响我的日常活动。
- [1098] 2=我的腋下出汗是可忍受的,但是有时影响我的日常活动。
- [1099] 3=我的腋下出汗是几乎不能忍受的,并且经常影响我的日常活动。
- [1100] 4=我的腋下出汗是几乎不能忍受的,并且总是影响我的日常活动。
- [1101] 5=我的腋下出汗是无法忍受的,并且总是影响我的日常活动。
- [1102] 比重法汗液测量方法
- [1103] 通过下述操作,通过比重测定法测量受试者的汗液产生:
- [1104] ●将受试者置于具有相对恒定的温度和湿度的房间中保持至少30min。
- [1105] ●将受试者置于半坐位,使腋窝充分暴露,并使臂在头上舒适地静置。
- [1106] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。
- [1107] ●研究人员使用镊子将一片滤纸(90mm直径)放在精确至0.1mg的天平上,并记录它的重量。

[1108] ●研究人员使用镊子将测量过的滤纸放在腋窝上,用塑料覆盖它,并用低变应原胶带将袋的边缘胶粘在受试者的皮肤上,以形成围绕塑料袋的密封条。

[1109] ●5分钟后,研究人员从受试者的腋窝轻柔地取下胶带和塑料,然后立即使用镊子将滤纸放在天平上以记录它的重量。然后将天平干燥并归零。

[1110] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。

[1111] 治疗施用

[1112] 如果受试者在此基础上适合治疗,那么治疗受试者。就治疗而言,研究人员用带手套的手指将研究制剂之一(0.3mL/腋窝)表面地施用至受试者的腋窝皮肤。将该制剂分成小份施用以避免流失。摩擦液体直到消失。给选择的用潜在生物活性物质治疗的每位受试者的每个腋窝施用1.89mg肉豆蔻酸异丙酯。

[1113] 治疗后,指示受试者在治疗当天在睡前进行淋浴,并且在此过程中,用肥皂和水清洗腋窝。指示受试者不要使用任何下述药物:

[1114] 在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝

[1115] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝,例如**Drysol[®]**

[1116] ●在研究期间施用口服抗胆碱能治疗剂(例如,苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵)

[1117] ●当进行比重法汗液测量时,在基线就诊前2天和在治疗后2周就诊前2天,使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂。

[1118] ●治疗后1天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[1119] ●治疗后5天将表面用药物施用于治疗区域

[1120] ●在基线30天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。

[1121] 给受试者安排治疗后2周的随访就诊。在随访就诊时,询问受试者对关于在治疗和2周随访就诊之间不要使用药物的指示的顺应性。如果受试者没有顺应,从研究中排除该受试者。如果受试者顺应,使用比重法汗液测量操作重新评估该受试者。

[1122] 治疗结果和结论

[1123] 该研究在多个研究场所进行,并按照良好临床试验规范标准进行。用肉豆蔻酸异丙酯治疗了10位受试者。治疗后2周,通过比重法汗液测量重新评估每位受试者。

[1124] 通过比重法汗液测量测得,在治疗后2周,平均而言,肉豆蔻酸异丙酯组中的受试者具有103mg的汗液产生减少。相比而言,通过比重法汗液测量测得,用安慰剂治疗的受试者具有53mg汗液产生减少。因此,与对照组中的受试者相比,用肉豆蔻酸异丙酯治疗的受试者具有大了195%的汗液产生减少。

[1125] 还确定了与在基线就诊时测得的水平相比经历至少30%汗液产生减少的、接受肉豆蔻酸异丙酯或安慰剂的研究受试者的百分比。经发现,与在基线就诊时的水平相比,55%的用肉豆蔻酸异丙酯治疗的受试者具有至少30%汗液产生减少。与此相比,对照组中仅29%的受试者具有与在基线就诊时的水平相比至少30%汗液产生减少。因此,通过该评估,与用安慰剂治疗的那些受试者相比,用肉豆蔻酸异丙酯治疗的受试者具有大了191%的减少汗液产生的有效性。

[1126] 从这些数据得出结论:肉豆蔻酸异丙酯(i)在减少汗液产生方面具有生物活性,(ii)是一种止汗物质,和(iii)可以有效地用于治疗多汗症。

[1127] 实施例26:用于评价对羟基苯甲酸丙酯对腋窝出汗的影响的临床研究

[1128] 研究设计概要

[1129] 本研究的目的是,确定对羟基苯甲酸丙酯在减少出汗方面是否具有生物活性。选择这样的受试者:其自己认为过度出汗,且其通过比重法汗液测量被证实过度出汗。一些受试者接受潜在生物活性物质治疗,一些受试者接受安慰剂(即水)治疗。受试者和研究人员都不知晓受试者在接受哪种治疗。

[1130] 单一治疗后2周,通过比重法汗液测量重新评估该受试者,以确定出汗减少程度。对比治疗组之间的治疗后汗液产生,以确定潜在生物活性物质实现的出汗减少程度。

[1131] 研究受试者的包括/排除标准

[1132] 该研究基于下述标准来招募受试者:

[1133] 包括标准

[1134] ●能够理解和给出书面知情同意书

[1135] ●年龄为18-70岁

[1136] ●诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症

[1137] ●多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS量表在下面描述)

[1138] ●通过比重测定法测得,在5分钟内 $\geq 50\text{mg}$ 汗液产生/腋窝

[1139] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂

[1140] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛

[1141] ●女性受试者必须具有阴性的尿妊娠试验,且在初次(“基线”)研究场所就诊时没有处于哺乳期

[1142] ●患者应当处于良好的一般健康(由研究人员确定),且不具有可能干扰研究评价的任何疾病

[1143] 排除标准

[1144] ●诊断为继发性多汗症(也就是说,由其它医学病症诸如甲状腺功能亢进、癌症、结核病、疟疾或其它感染引起的多汗症)

[1145] ●腋窝感染征象

[1146] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症

[1147] ●在治疗前14天内向治疗区域施用过表面用药物

[1148] ●在基线之前2周用过20%盐酸铝,例如**Drysol[®]**

[1149] ●在之前2周用过口服抗胆碱能治疗剂(例如,苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵)

[1150] ●在基线之前2天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[1151] ●在之前9个月有过肉毒杆菌毒素治疗

[1152] ●腋窝多汗症的外科手术史

[1153] ●在基线30天内参与其它研究性药物试验或接受任何研究性治疗

[1154] ●在过去3年内有过酒精或药物滥用

[1155] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者

[1156] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病

[1157] ●使用过腋窝脱毛药,例如Nair[®]、Veet[®]

[1158] ●在基线1周内施用过腋窝脱毛术(上蜡、激光、电解)

[1159] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求

[1160] 治疗和评估方法

[1161] 临床就诊

[1162] 在安排初次就诊研究人员的研究场所之前,关于他们在腋窝中使用止汗药、表面用药物或脱毛产品,询问潜在参与者。满足排除标准的受试者不再安排就诊。指示潜在参与者不要使用这类产品,并在基线研究就诊之前将他或她腋下剃毛。

[1163] 在基线研究就诊时,在参与研究的任何方面之前,口头地和书面地充分告知每位受试者研究的指导和后果。每位受试者签署书面知情同意表格,然后进行筛选评价以确定受试者是否可能适合该研究。进行口头筛选评价和比重法汗液测量,以确定受试者是否满足包括标准、但是不满足排除标准。

[1164] 多汗疾病严重程度量表

[1165] 要求受试者通过选择最佳地描述了受试者的腋下出汗影响受试者的生活的当前水平的一项来对受试者的疾病的感觉严重程度评级:

[1166] 0=我的腋下出汗是不显著的,且从未影响我的日常活动。

[1167] 1=我的腋下出汗是显著的,但是很少影响我的日常活动。

[1168] 2=我的腋下出汗是可忍受的,但是有时影响我的日常活动。

[1169] 3=我的腋下出汗是几乎不能忍受的,并且经常影响我的日常活动。

[1170] 4=我的腋下出汗是几乎不能忍受的,并且总是影响我的日常活动。

[1171] 5=我的腋下出汗是无法忍受的,并且总是影响我的日常活动。

[1172] 比重法汗液测量方法

[1173] 通过下述操作,通过比重测定法测量受试者的汗液产生:

[1174] ●将受试者置于具有相对恒定的温度和湿度的房间中保持至少30min。

[1175] ●将受试者置于半坐位,使腋窝充分暴露,并使臂在头上舒适地静置。

[1176] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。

[1177] ●研究人员使用镊子将一片滤纸(90mm直径)放在精确至0.1mg的天平上,并记录它的重量。

[1178] ●研究人员使用镊子将测量过的滤纸放在腋窝上,用塑料覆盖它,并用低变应原胶带将袋的边缘胶粘在受试者的皮肤上,以形成围绕塑料袋的密封条。

[1179] ●5分钟后,研究人员从受试者的腋窝轻柔地取下胶带和塑料,然后立即使用镊子将滤纸放在天平上以记录它的重量。然后将天平干燥并归零。

[1180] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。

[1181] 治疗施用

[1182] 如果受试者在此基础上适合治疗,那么治疗受试者。就治疗而言,研究人员用带手套的手指将研究制剂之一(0.3mL/腋窝)表面地施用至受试者的腋窝皮肤。将该制剂分成小份施用以避免流失。摩擦液体直到消失。给选择的用潜在生物活性物质治疗的每位受试者的每个腋窝施用0.20mg对羟基苯甲酸丙酯。

[1183] 治疗后,指示受试者在治疗当天在睡前进行淋浴,并且在此过程中,用肥皂和水清

洗腋窝。指示受试者不要使用任何下述药物：

[1184] 在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝

[1185] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝，例如**Drysol[®]**

[1186] ●在研究期间施用口服抗胆碱能治疗剂（例如，苯那君、安泰乐、马来酸氯苯那敏和甘罗溴铵）

[1187] ●当进行比重法汗液测量时，在基线就诊前2天和在治疗后2周就诊前2天，使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂。

[1188] ●治疗后1天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[1189] ●治疗后5天将表面用药物施用于治疗区域

[1190] ●在基线30天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。

[1191] 给受试者安排治疗后2周的随访就诊。在随访就诊时，询问受试者对关于在治疗和2周随访就诊之间不要使用药物的指示的顺应性。如果受试者没有顺应，从研究中排除该受试者。如果受试者顺应，使用比重法汗液测量操作重新评估该受试者。

[1192] 治疗结果和结论

[1193] 该研究在多个研究场所进行，并按照良好临床试验规范标准进行。用对羟基苯甲酸丙酯治疗了10位受试者。治疗后2周，通过比重法汗液测量重新评估每位受试者。

[1194] 通过比重法汗液测量测得，在治疗后2周，平均而言，对羟基苯甲酸丙酯组中的受试者具有177mg的汗液产生减少。相比而言，通过比重法汗液测量测得，用安慰剂治疗的受试者具有53mg汗液产生减少。因此，与对照组中的受试者相比，用对羟基苯甲酸丙酯治疗的受试者具有大了337%的汗液产生减少。

[1195] 还确定了与在基线就诊时测得的水平相比经历至少30%汗液产生减少的、接受对羟基苯甲酸丙酯或安慰剂的研究受试者的百分比。经发现，与在基线就诊时的水平相比，70%的用对羟基苯甲酸丙酯治疗的受试者具有至少30%汗液产生减少。与此相比，对照组中仅29%的受试者具有与在基线就诊时的水平相比至少30%汗液产生减少。因此，通过该评估，与用安慰剂治疗的那些受试者相比，用对羟基苯甲酸丙酯治疗的受试者具有大了245%的减少汗液产生的有效性。

[1196] 从这些数据得出结论：对羟基苯甲酸丙酯(i)在减少汗液产生方面具有生物活性，(ii)是一种止汗物质，和(iii)可以有效地用于治疗多汗症。

[1197] 实施例27：“乳液V”纳米颗粒组合物的抗皱纹作用

[1198] 研究设计概要

[1199] 本研究的目的是，确定乳液V在减少侧眼角纹（鱼尾纹皱纹）方面是否具有生物活性。选择在收缩时（即，在微笑时）表现出中度至重度侧眼角纹（由研究人员评估）的受试者。所有受试者接受潜在生物活性制剂治疗，。

[1200] 在基线单一治疗后，分别在第1周、第2周、第4周、第8周和第12周，由研究人员使用研究人员的总体评估（“IGA”）评分重新评估该受试者，以确定受试者的鱼尾纹的严重程度。将治疗后皱纹严重程度与基线评分进行对比，以确定潜在生物活性制剂的减少皱纹的程度。

[1201] 研究受试者的包括/排除标准

[1202] 该研究基于下述标准招募了成年男性和女性受试者，所述受试者被诊断为在收缩

时具有中度至重度鱼尾纹皱纹:

[1203] 包括标准

[1204] ●能够理解和给出书面知情同意书

[1205] ●30-70岁

[1206] ●在静止时轻度至中度鱼尾纹皱纹 (IGA 2-3)

[1207] ●在收缩时中度至重度鱼尾纹 (IGA 3-4)

[1208] ●愿意在研究期间克制不使用面部填充剂、维A酸类、可注射的肉毒杆菌毒素产品、激光治疗、或者影响皮肤重塑或可能造成活跃真皮应答的任何产品

[1209] ●受试者应当处于良好的一般健康(由研究人员确定),且不具有可能干扰研究评价或研究产品的任何疾病

[1210] 排除标准

[1211] ●在前6个月有过肉毒杆菌毒素治疗

[1212] ●眼周外科手术、提眉或相关手术的历史

[1213] ●在前12个月有过软组织增加或影响侧眼角区域的任何手术

[1214] ●在最近6个月中有过眼周区域中的真皮磨损或激光治疗

[1215] ●在前3个月用过表面用的处方强度的维A酸类

[1216] ●在治疗前14天内曾将任何表面用的处方药物施用于治疗区域

[1217] ●受试者接受临床上重要的、伴随的药物治疗

[1218] ●神经肌肉的疾病、眼睑上睑下垂、肌肉弱化或麻痹的呈现或历史

[1219] ●在治疗施用前一周用过全身性氨基糖苷

[1220] ●在基线30天内参与其它研究性药物试验或接受任何研究性治疗

[1221] ●在过去3年内有过酒精或药物滥用

[1222] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者

[1223] ●干扰受试者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病

[1224] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求

[1225] 治疗和评估方法

[1226] 临床就诊

[1227] 在参与研究的任何方面之前,口头地和书面地充分告知每位受试者研究的指导和后果。每位受试者签署书面知情同意表格,然后进行筛选评价以确定受试者是否潜在适合该研究。研究人员记录在“在静止时”和“在收缩时”的右和左鱼尾纹的研究人员总体评估评分。在安排初次就诊研究人员的研究场所之前,关于他们在治疗区域使用表面用药物或先前化妆操作询问潜在参与者。不招募满足排除标准的受试者。

[1228] 研究人员总体评估评分

[1229] 要求受试者做出无表情面部,进行“在静止时”评估。

[1230] 要求受试者做出最大夸张的微笑,进行“在收缩时”评估。

[1231] 表23. IGA评分标准

	评分	等级	描述
[1232]	0	不存在	没有可见的皱纹
	1	微小	非常细的皱纹(几乎不可见)
	2	轻微	细皱纹(较浅)
[1233]	3	中度	中度皱纹(中等深度)
	4	重度	重度皱纹(非常深)

[1234] 治疗施用

[1235] 如果受试者在此基础上适合治疗,那么治疗受试者。乳液V含有乳化蜡、明胶磷酸盐缓冲溶液、肉豆蔻酸异丙酯、Labrafac Lipophile、对羟基苯甲酸甲酯、重粘度范围的矿物油、聚山梨酯80、对羟基苯甲酸丙酯、净化水、氯化钠注射和白矿脂。所有成分是NF或美国药典级。在乳液V空纳米颗粒组合中含有的纳米颗粒的平均直径(例如,粒度)为大约77.1nm。

[1236] 就治疗而言,指示受试者闭上眼,然后用吸收纸或布盖住眼。临床研究人员然后使用带乳胶手套的手指将研究药物施用于眶周区域的皮肤,分布于引起鱼尾纹皱纹的肌肉。将该制剂分成小份施用以避免流失。摩擦液体直到消失。

[1237] 给受试者安排治疗后1、2、4、8和12周的随访就诊。在随访就诊时,询问受试者对关于在治疗后不要使用可能影响皱纹评估的药物和手术的指示的顺应性。如果受试者没有顺应,从研究中排除该受试者。如果受试者顺应,使用研究人员总体评估评分重新评估该受试者。

[1238] 治疗结果和结论

[1239] 该研究在多个研究场所进行,并按照良好临床试验规范标准进行。用乳液V治疗了31位受试者。治疗后,通过在第1周、第2周、第4周、第8周和第12周的研究人员总体评估评分,重新评估每位受试者。

[1240] 平均而言,用乳液V治疗的受试者具有具有减少的皱纹评分,如下表所示。

[1241] 表24. 皱纹减少百分比

[1242]

	第 1 周	第 2 周	第 4 周	第 8 周	第 12 周
在静止时	-10%	-15%	-10%	-14%	-15%
在收缩时	-12%	-19%	-18%	-25%	-24%

[1243] 可以看出,当“在静止时”评估时,用乳液V治疗的患者经历了多达15%的改善。所述改善在早至第2周是明显的。另外,“在收缩时”的皱纹评估中,参与者表现出了多达25%的甚至更大的改善。

[1244] 从这些数据得出结论:乳液V(i)在减少侧眼角纹方面具有生物活性,(ii)是一种抗皱纹制剂,和(iii)可以有效地用于治疗鱼尾纹。

[1245] 等同方案

[1246] 本领域技术人员会认识到或仅仅使用例行实验就能够确定许多与本文所述的本发明的具体实施方案等效的方案。本发明的范围无意限于上面的描述,而是如在下述权利

要求中所述。

[1247] 以下内容对应于母案申请中的原始权利要求书,现作为说明书的一部分并入此处:

[1248] 1.一种纳米颗粒组合物,其包含颗粒群,其中大多数颗粒具有在大约10纳米至大约300纳米之间的直径,

[1249] 其中所述纳米颗粒组合物包含至少一种水性分散介质、至少一种油和至少一种表面活性剂,

[1250] 其中所述油是中链甘油三酯,

[1251] 其中所述表面活性剂是聚山梨酯,且

[1252] 其中所述油与表面活性剂的比例是在约0.5:1至约1:1之间。

[1253] 2.根据项1所述的纳米颗粒组合物,其中所述中链甘油三酯是含有6-12个碳原子的酸。

[1254] 3.根据项1所述的纳米颗粒组合物,其中所述中链甘油三酯是1349油。

[1255] 4.根据项1所述的纳米颗粒组合物,其中所述聚山梨酯是聚山梨酯80。

[1256] 5.根据项1所述的纳米颗粒组合物,其中所述表面活性剂是超精制的聚山梨酯80。

[1257] 6.根据项1所述的纳米颗粒组合物,所述纳米颗粒组合物另外包含已知治疗剂或独立活性的生物活性剂。

[1258] 7.根据项6所述的纳米颗粒组合物,其中所述已知治疗剂或独立活性的生物活性剂是蛋白。

[1259] 8.根据项6所述的纳米颗粒组合物,其中所述已知治疗剂或独立活性的生物活性剂是抗体。

[1260] 9.根据项6所述的纳米颗粒组合物,其中所述已知治疗剂或独立活性的生物活性剂是蛋白复合物。

[1261] 10.根据项6所述的纳米颗粒组合物,其中所述已知治疗剂或独立活性的生物活性剂是肉毒杆菌毒素。

[1262] 11.根据项10所述的纳米颗粒组合物,其中所述肉毒杆菌毒素被包囊在所述颗粒内。

[1263] 12.根据项10所述的纳米颗粒组合物,其中所述肉毒杆菌毒素被吸附在所述颗粒的表面上。

[1264] 13.根据项10所述的纳米颗粒组合物,其中所述肉毒杆菌毒素与所述颗粒界面结合。

[1265] 14.根据项10所述的纳米颗粒组合物,其中所述肉毒杆菌毒素选自:A型、Ab型、Af型、B型、Bf型、C1型、C2型、D型、E型、F型和G型。

[1266] 15.根据项10所述的纳米颗粒组合物,其中所述肉毒杆菌毒素是A型肉毒杆菌毒素。

[1267] 16.根据项1所述的纳米颗粒组合物,其中所述颗粒可以穿透皮肤,而不改造或改变所述皮肤。

[1268] 17.根据项1所述的纳米颗粒组合物,其中所述颗粒可以穿透皮肤,无需使用皮肤渗透增强剂或磨损剂。

- [1269] 18. 根据项1所述的纳米颗粒组合物,其中所述颗粒可以穿透皮肤的表层,无需使用皮肤渗透增强剂或磨损剂。
- [1270] 19. 根据项18所述的纳米颗粒组合物,其中所述皮肤的表层是角质层的表面。
- [1271] 20. 根据项18所述的纳米颗粒组合物,其中所述皮肤的表层包括皮孔。
- [1272] 21. 根据项18所述的纳米颗粒组合物,其中所述皮肤的表层包括皮脂腺。
- [1273] 22. 根据项1-21中的任一项所述的纳米颗粒组合物,其中所述纳米颗粒组合物不含有对羟基苯甲酸酯。
- [1274] 23. 一种洗剂,其包含对羟基苯甲酸甲酯、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂、乳化蜡和对羟基苯甲酸丙酯。
- [1275] 24. 根据项23所述的洗剂,所述洗剂另外包含聚山梨酯80、1349油或它们的组合。
- [1276] 25. 根据项23所述的洗剂,其中所述洗剂包含彼此混合的两个相,其中第一相包含对羟基苯甲酸甲酯。
- [1277] 26. 根据项23所述的洗剂,其中所述洗剂包含彼此混合的两个相,其中第二相包含矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂、乳化蜡和对羟基苯甲酸丙酯。
- [1278] 27. 根据项23所述的洗剂,其中所述洗剂包含彼此混合的两个相,其中第一相包含对羟基苯甲酸甲酯,且第二相包含矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂、乳化蜡和对羟基苯甲酸丙酯。
- [1279] 28. 一种洗剂,其包含矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂和乳化蜡。
- [1280] 29. 根据项28所述的洗剂,所述洗剂另外包含聚山梨酯80、1349油或它们的组合。
- [1281] 30. 根据项28所述的洗剂,其中所述洗剂包含彼此混合的两个相,其中第二相包含矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂和乳化蜡。
- [1282] 31. 一种药物组合物,其包含根据项23-30中的任一项所述的洗剂和已知治疗剂或独立活性的生物活性剂。
- [1283] 32. 一种药物组合物,其包含根据项1-21中的任一项所述的纳米颗粒组合物和洗剂。
- [1284] 33. 一种药物组合物,其包含根据项1-21中的任一项所述的纳米颗粒组合物和根据项23-30中的任一项所述的洗剂。
- [1285] 34. 根据项31-33中的任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制为除臭剂。
- [1286] 35. 根据项31-33中的任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制为止汗剂。
- [1287] 36. 一种方法,其包括下述步骤:
- [1288] 提供受试者,和
- [1289] 给所述受试者的皮肤施用根据项1-21中的任一项所述的纳米颗粒组合物、根据项23-30中的任一项所述的洗剂、或根据项31-33中的任一项所述的药物组合物。
- [1290] 37. 根据项36所述的方法,其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗与皮脂腺有关的病症或障碍。
- [1291] 38. 根据项36所述的方法,其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗与汗腺有关的病症或障碍。

[1292] 39. 根据项36所述的方法, 其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗与毛囊有关的病症或障碍。

[1293] 40. 根据项36所述的方法, 其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗所述皮肤的外层。

[1294] 41. 根据项36所述的方法, 其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗选自下述的病症或障碍: 痤疮, 多汗症, 不希望的出汗, 臭汗症, 体臭, 色汗症, 产生过多皮脂的障碍, 皮脂溢, 脂溢性皮炎, 红斑痤疮, 脱发, 银屑病, 真皮感染, 病毒感染, 细菌感染, 真菌感染, 光化性角化病, 湿疹性皮炎, 异位性皮炎, 烧伤, 雷诺现象, 红斑狼疮, 色素沉着过多障碍, 黑斑病, 色素沉着不足障碍, 白癜风, 皮肤癌, 鳞状细胞皮肤癌, 基底细胞皮肤癌, 关节炎, 骨关节炎, 夜磨牙症, 颈痛, 干眼, 胃肠道病症, 失弛缓症, 食管痉挛, 胃肌轻瘫, 奥狄括约肌痉挛, 肛门裂, 肛门痉挛, 外上髁炎, 背痛, 腰痛, 上部背痛, 咬肌肥大, 面部神经障碍, 面部皱纹, 涉及前额、眉间皱缩和/或眶周区域的皱纹, 难看的面部表情, 颈部皱纹, 功能亢进性的面部皱纹, 运动机能亢进性的面部皱纹, 颈阔肌带, 涉及肌肉痉挛或挛缩的神经肌肉障碍和病症, 面瘫诸如半面痉挛, 脑性瘫痪, 中风引起的痉挛状态, 眼睑痉挛, 面部挛缩, 张力失常, 颈张力失常, 喉头张力失常, 口颌肌张力失常, 书写痉挛, 神经痛, 三叉神经痛, 神经性疼痛, 帕金森病, 脚底筋膜炎疼痛, 前列腺增生, 头痛, 偏头痛, 原发性头痛, 颈源性头痛, 紧张性头痛, 前列腺障碍, 前列腺疼痛, 前列腺肥大, 下肢不宁综合征, 鼻炎, 变应性鼻炎, 流涎, 皮肤瘙痒, 斜视, 颞下颌关节 (“TMJ”) 综合征, 抽搐, 图雷特综合征, 单侧面部痉挛, 震颤, 特发性震颤, 膀胱功能障碍, 逼尿肌括约肌协同失调, 膀胱疼痛, 膀胱痉挛状态, 膀胱过度活动症, 阴道痉挛, 痉挛状态诸如由多发性硬化、眶后肌肉、各种眼科学病症引起的, 和/或它们的组合。

[1295] 42. 根据项36所述的方法, 其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗不希望的出汗。

[1296] 43. 根据项36所述的方法, 其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗臭汗症。

[1297] 44. 根据项36所述的方法, 其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗体臭。

[1298] 45. 根据项36所述的方法, 其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗色汗症。

[1299] 46. 根据项36所述的方法, 其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗痤疮。

[1300] 47. 根据项36所述的方法, 其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗皱纹。

[1301] 48. 根据项36所述的方法, 其中施用所述纳米颗粒组合物、洗剂或药物组合物来治疗头痛。

[1302] 49. 一种药物组合物, 其包含根据项1-21中的任一项所述的纳米颗粒组合物和药学上可接受的赋形剂。

[1303] 50. 根据项49所述的药物组合物, 其中所述组合物被配制用于注射。

[1304] 51. 根据项49所述的药物组合物, 其中所述组合物被配制用于口服施用。

[1305] 52. 一种方法, 其包括下述步骤:

[1306] 提供受试者, 和

[1307] 给受试者施用根据项1-21中的任一项所述的纳米颗粒组合物或根据项49-51中的任一项所述的药物组合物。

[1308] 53. 根据项52所述的方法, 其中所述施用步骤包括选自下述的递送途径: 口服的、静脉内的、肌肉内的、动脉内的、髓内的、鞘内的、皮下的、心室内的、透皮的、真皮间的、真皮内的、直肠的、阴道的、腹膜内的、胃内的、表面的、粘膜的、鼻内的、含服的、肠内的、玻璃体的、舌下和它们的组合。

[1309] 54. 根据项52所述的方法, 其中所述施用步骤包括选自下述的递送途径: 气管内滴注、支气管滴注、吸入和它们的组合。

序列表

<110>	Anterios, Inc. Edelson, Jonathan Kotyla, Timothy Theobald, Klaus	
<120>	纳米颗粒组合物、其制剂和它们的用途	
<130>	2007339-0134	
<150>	US 61/435,778	
<151>	2011-01-24	
<160>	62	
<170>	PatentIn version 3.5	
<210>	1	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的siRNA寡核苷酸	
<400>	1	
	aaacuuguuu uugaggguu	20
<210>	2	
<211>	19	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的siRNA寡核苷酸	
<400>	2	
	uuuuugaggg ucuugaucu	19
<210>	3	
<211>	20	
<212>	RNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的siRNA寡核苷酸	
<400>	3	
	uuuugagggg cuugaucugu	20
<210>	4	
<211>	20	
<212>	RNA	

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的siRNA寡核苷酸	
<400> 4	
uuugaggguc uugaucuguu	20
<210> 5	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的siRNA寡核苷酸	
<400> 5	
aaggaggcaa acuuguuuuu	20
<210> 6	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的siRNA寡核苷酸	
<400> 6	
aacuuguuga gggucuugau	20
<210> 7	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的siRNA寡核苷酸	
<400> 7	
aaacuuguug agggucuugu	20
<210> 8	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的siRNA寡核苷酸	
<400> 8	
caaacuuguu gagggucuuu	20
<210> 9	
<211> 20	

<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	9	
tccatgacgt	tcctgacgtt	20
<210>	10	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	10	
tccatgacgt	tcctgacgtt	20
<210>	11	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	11	
tccatgacgt	tcctgacgt	19
<210>	12	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	12	
tccatgacgt	tcctgacg	18
<210>	13	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	13	
tcctcgacgt	ccctga	16
<210>	14	

<211> 12	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 14	
catgacgttc ct	12
<210> 15	
<211> 6	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 15	
gacgtt	6
<210> 16	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 16	
aacgtcagga acgtcatgga	20
<210> 17	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 17	
cacccaagac agcagaaag	19
<210> 18	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 18	
ctcccaagac agcagaaag	19

<210>	19	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	19	
ctgccaaagac agcagaaaag		19
<210>	20	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	20	
cacccaactc tccagaaaag		19
<210>	21	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	21	
cacccaagac agcagaatg		19
<210>	22	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	22	
cacccaagac agcagattg		19
<210>	23	
<211>	6	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	23	

ttaggg	6
<210> 24	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 24	
gttagggtta g	11
<210> 25	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 25	
ggtaggtgt aggttt	16
<210> 26	
<211> 9	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 26	
gttagggtt	9
<210> 27	
<211> 9	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 27	
ttagggtta	9
<210> 28	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	

<400> 28	
gttaggttta aggtt	15
<210> 29	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 29	
ggtaggtgta ggggtg	15
<210> 30	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 30	
ggtcggtgtc ggggtg	15
<210> 31	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 31	
ggcaggcgca gggcg	15
<210> 32	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 32	
gttaggttta ggggtt	15
<210> 33	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	

<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 33	
gataagggat tgggat	16
<210> 34	
<211> 9	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 34	
gagtatgag	9
<210> 35	
<211> 9	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 35	
gggttaggg	9
<210> 36	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 36	
gttagggtta g	11
<210> 37	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 37	
ggtaggtgta ggatt	15
<210> 38	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	

<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	38	
ggtaggtgta	ggatttt	16
<210>	39	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	39	
ggttaggtgt	aggtttt	16
<210>	40	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	40	
ggttaggtgg	aggtttt	16
<210>	41	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	41	
ggttaggtttt	aggtttt	16
<210>	42	
<211>	16	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	合成的寡核苷酸	
<400>	42	
ggttaggtta	aggтта	16
<210>	43	
<211>	15	
<212>	DNA	

<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 43	
ggtagggtgta ggggtg	15
<210> 44	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 44	
gttaggggtta ggggtta	16
<210> 45	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 45	
ggttggttgg ttggtt	16
<210> 46	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 46	
ccttggttgg ttggttggtt	20
<210> 47	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成的寡核苷酸	
<400> 47	
ggttggttgg ttggttggtt	20
<210> 48	
<211> 24	

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的寡核苷酸

<400> 48

tcgtcgttttt gtcgtttttgt cgtt

24

<210> 49

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 49

Lys Thr Thr Lys Ser

1 5

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 50

Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser Ser Arg Leu

1 5 10

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 51

Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys

1 5

<210> 52

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 52

Lys Thr Thr Lys

1

<210> 53

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 53

Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser

1

5

10

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 54

Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser Ser Arg Leu

1

5

10

15

<210> 55

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 55

Trp Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys Thr Thr Lys Ser Ser Arg Leu

1

5

10

15

Pro Ile Ile Asp

20

<210> 56

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 56

Cys Thr Ser His Thr Gly Ala Trp Gly Lys Thr Val Ile Glu Tyr Lys

1 5 10 15

Thr Thr Lys Ser

20

<210> 57

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 57

Thr Thr Lys Ser

1

<210> 58

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 58

Glu Glu Met Gln Arg Arg

1 5

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 59

Val Gly Val Ala Pro Gly

1 5

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 60

Tyr Tyr Arg Ala Asp Ala

1 5

<210> 61

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 61

Gly His Lys

1

<210> 62

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 62

Thr Ser Leu Asp Ala Ser Ile Ile Trp Ala Met Met Gln Asn

1

5

10