



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113056268 A

(43) 申请公布日 2021.06.29

(21) 申请号 201980074633.8
(22) 申请日 2019.09.12
(30) 优先权数据
62/731,074 2018.09.13 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.12
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/050849 2019.09.12
(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/056160 EN 2020.03.19
(71) 申请人 艾里奥治疗公司
地址 美国马萨诸塞州
(72) 发明人 乔纳森·埃德尔森
(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517
代理人 顾云峰 赵昊
(51) Int.Cl.
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

权利要求书6页 说明书49页

(54) 发明名称

纤溶酶原激活物抑制剂1 (PAI-1) 抑制剂和其用途

(57) 摘要

本公开提供用于治疗和/或预防某些皮肤病况(特别地,包含毛发变灰)的新型技术。此外,本公开提供以下见解:纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 抑制剂可适用于治疗和/或预防某些皮肤病况,并且尤其适用于治疗和/或预防毛发变灰。

1. 一种治疗皮肤病况的方法,所述方法包括:
提供包含或递送纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 抑制剂的组合物;
向个体的部位施用所述组合物,使得所述PAI-1抑制剂被递送到所述个体,其中所述部位包含或曾包含多个毛囊,每个毛囊中均有毛发安置于其中。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述施用通过局部施加到皮肤表面上的部位进行。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述施用包括使所述组合物在所述皮肤表面上维持一定时段。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述施用通过注射进行。
5. 一种治疗皮肤病况的方法,所述方法包括:
提供包含或递送纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 抑制剂的组合物;
向个体施用所述组合物,使得所述PAI-1抑制剂被递送到所述个体,其中所述个体的部位包含或曾包含多个毛囊,每个毛囊中均有毛发安置于其中。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述施用通过口服进行。
7. 根据权利要求3所述的方法,其进一步包括在所述时段之后,从所述部位去除残留的组合物。
8. 根据权利要求3、4或7中任一项所述的方法,其中施用所述组合物的步骤包括揉擦所述组合物到所述部位中。
9. 根据权利要求3所述的方法,其中所述时段为至少1分钟。
10. 根据权利要求3所述的方法,其中所述时段为至少1小时。
11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述时段在1至10分钟范围内。
12. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂选自下组:多肽、核酸、脂质、碳水化合物、小分子、金属、聚合物、治疗性抗体和其组合。
13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述核酸为siRNA或包含siRNA。
14. 根据权利要求12所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂选自下组:5-氯-2-[(2-[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基)-2-氧代乙氧基]乙酰基]氨基苯甲酸、5-氯-2-[[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基](氧代)乙酰基]氨基]苯甲酸、苯并吡喃化合物、丁二烯、螺内酯、咪达普利、血管收缩素转化酶抑制剂(ACEI,卡托普利或依那普利)、血管收缩素II受体拮抗剂(AIIRA)、去纤苷聚脱氧核糖核苷酸)和其任何组合。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂为5-氯-2-[(2-[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基)-2-氧代乙氧基]乙酰基]氨基苯甲酸。
16. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为悬浮液或包含悬浮液。
17. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为泡沫剂或包含泡沫剂。
18. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物包含乳液。
19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述乳液为纳米乳液。
20. 根据权利要求1至3或7至19中任一项所述的方法,其进一步包括施用渗透性治疗的步骤。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述渗透性治疗为非刺激性化学药剂或包括非刺激性化学药剂。

22. 根据权利要求20所述的方法,其中所述渗透性治疗为施用电场或磁场,或包括施用电场或磁场。

23. 根据权利要求20所述的方法,其中所述渗透性治疗为微针法或包括微针法。

24. 根据权利要求20所述的方法,其中所述渗透性治疗为激光治疗或包括激光治疗。

25. 根据权利要求1至3或7至24中任一项所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂在施用约1分钟、2分钟、3分钟、4分钟、5分钟、6分钟、7分钟、8分钟、9分钟或10分钟内渗透所述部位。

26. 根据权利要求1至3或7至25中任一项所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂在施用约5分钟至约60分钟、约5分钟至约12分钟、约5分钟至约15分钟或约15分钟至约30分钟内渗透所述部位。

27. 根据权利要求1至3或7至26中任一项所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂在施用约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或24小时内渗透所述部位。

28. 根据权利要求1至3或7至27中任一项所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂在施用约1至约12小时、约8至约12小时或12小时至约24小时内渗透所述部位。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其包括随时间推移的多于一次的施用所述组合物。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中每次包括所述PAI-1抑制剂的施用间隔指定时段。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中与施用参考治疗方案的指定时段相比,所述指定时段更长。

32. 根据前述权利要求中任一权利要求所述的方法,其中所述皮肤病况为毛发变灰或包含毛发变灰。

33. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述毛发为灰色的。

34. 根据权利要求1至3或7至33中任一项所述的方法,其中所述组合物被调配成悬浮液、泡沫剂、洗剂、乳膏、凝胶、油、粉剂、擦剂或滴剂。

35. 一种预防皮肤病况出现或进展的方法,所述方法包括:

提供包含或递送纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 抑制剂的组合物;

将所述组合物局部施用到所述个体的部位,其中所述部位为包含或曾包含多个毛囊的皮肤表面,每个毛囊中均有毛发安置于其中;并且

使所述组合物在所述部位上维持一定时段,使得所述PAI-1抑制剂被递送到所述个体。

36. 根据权利要求35所述的方法,其进一步包括在所述时段之后,从所述部位去除残留的组合物。

37. 根据权利要求25或权利要求36所述的方法,其中施用所述组合物的步骤包括揉擦所述组合物到所述部位中。

38. 根据权利要求35至37中任一项所述的方法,其中所述时段在约1至约10分钟、约5至约60分钟、约5至约12分钟、约5至约15分钟、或约15至约30分钟、约1至约12小时、约8至约12小时或12小时至约24小时范围内。

39. 根据权利要求35至37中任一项所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂选自下组:多肽、

核酸、脂质、碳水化合物、小分子、金属、聚合物、治疗性抗体和其组合。

40. 根据权利要求39所述的方法,其中所述核酸为siRNA或包含siRNA。

41. 根据权利要求39所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂选自下组:5-氯-2-[(2-[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基]-2-氧代乙氧基]乙酰基]氨基苯甲酸、5-氯-2-[[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基](氧代)乙酰基]氨基]苯甲酸、苯并吡喃化合物、丁二烯、螺内酯、咪达普利、血管收缩素转化酶抑制剂(ACEI,卡托普利或依那普利)、血管收缩素II受体拮抗剂(AIIRA)、去纤苷(聚脱氧核糖核苷酸)和其任何组合。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂为5-氯-2-[(2-[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基]-2-氧代乙氧基]乙酰基]氨基苯甲酸。

43. 根据权利要求35至42中任一项所述的方法,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为悬浮液或包含悬浮液。

44. 根据权利要求35至42中任一项所述的方法,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为泡沫剂或包含泡沫剂。

45. 根据权利要求35至42中任一项所述的方法,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物包含乳液。

46. 根据权利要求45所述的方法,其中所述乳液为纳米乳液。

47. 根据权利要求35至46中任一项所述的方法,其进一步包括施用渗透性治疗的步骤。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中所述渗透性治疗为非刺激性化学药剂或包括非刺激性化学药剂。

49. 根据权利要求47所述的方法,其中所述渗透性治疗为施用电场或磁场,或包括施用电场或磁场。

50. 根据权利要求47所述的方法,其中所述渗透性治疗为微针或包括微针。

51. 根据权利要求47所述的方法,其中所述渗透性治疗为激光治疗或包括激光治疗。

52. 根据权利要求35至51中任一项所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂在施用约1分钟、2分钟、3分钟、4分钟、5分钟、6分钟、7分钟、8分钟、9分钟或10分钟内渗透所述部位。

53. 根据权利要求35至52中任一项所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂在施用约5分钟至约60分钟、约5分钟至约12分钟、约5分钟至约15分钟或约15分钟至约30分钟内渗透所述部位。

54. 根据权利要求35至53中任一项所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂在施用约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或24小时内渗透所述部位。

55. 根据权利要求35至54中任一项所述的方法,其中所述PAI-1抑制剂在施用约1至约12小时、约8至约12小时或12小时至约24小时内渗透所述部位。

56. 根据权利要求35至55中任一项所述的方法,其包括随时间推移的多于一次的施用包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物。

57. 根据权利要求56所述的方法,其中每次包括所述PAI-1抑制剂的施用间隔指定时段。

58. 根据权利要求57所述的方法,其中与施用参考治疗方案的指定时段相比,所述指定时段更长。

59. 根据权利要求35至58中任一项所述的方法,其中所述皮肤病况为毛发变灰或包含

毛发变灰。

60. 根据权利要求35至59中任一项所述的方法,其中所述毛发不是灰色的。

61. 根据权利要求35至60中任一项所述的方法,其中所述组合物被调配成悬浮液、泡沫剂、洗剂、乳膏、凝胶、油、粉剂、擦剂或滴剂。

62. 一种组合物,其包含治疗有效量的PAI-1抑制剂和药学上可接受的载体。

63. 根据权利要求62所述的组合物,其中所述组合物被调配以用于局部施用。

64. 根据权利要求63所述的组合物,其中所述治疗有效量为约0.1%w/w至约5%w/w、约0.1%w/w至约10%w/w、约0.1%w/w至约15%w/w、约0.1%w/w至约20%w/w或约1%w/w至约5%w/w。

65. 根据权利要求62所述的组合物,其中所述组合物被调配以用于口服施用。

66. 根据权利要求65所述的组合物,其中所述治疗有效量为约10毫克/天至约100毫克/天、约10毫克/天至约200毫克/天、约10毫克/天至约300毫克/天、约10毫克/天至约400毫克/天、约10毫克/天至约500毫克/天、约10毫克/天至约600毫克/天、约10毫克/天至约700毫克/天、约10毫克/天至约800毫克/天、约10毫克/天至约900毫克/天或约10毫克/天至约1000毫克/天。

67. 根据权利要求62至66中任一项所述的组合物,其中所述PAI-1抑制剂选自下组:多肽、核酸、脂质、碳水化合物、小分子、金属、聚合物、治疗性抗体和其组合。

68. 根据权利要求67所述的组合物,其中所述核酸为siRNA或包含siRNA。

69. 根据权利要求67所述的组合物,其中所述PAI-1抑制剂选自下组:5-氯-2-[(2-[[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基]-2-氧代乙氧基]乙酰基]氨基苯甲酸、5-氯-2-[[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基](氧代)乙酰基]氨基]苯甲酸、苯并吡喃化合物、丁二烯、螺内酯、咪达普利、血管收缩素转化酶抑制剂(ACEI,卡托普利或依那普利)、血管收缩素II受体拮抗剂(AIIRA)、去纤苷(聚脱氧核糖核苷酸)和其任何组合。

70. 根据权利要求69所述的组合物,其中所述PAI-1抑制剂为5-氯-2-[(2-[[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基]-2-氧代乙氧基]乙酰基]氨基苯甲酸。

71. 根据权利要求62至70中任一项所述的组合物,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为悬浮液或包含悬浮液。

72. 根据权利要求62至70中任一项所述的组合物,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为泡沫剂或包含泡沫剂。

73. 根据权利要求62至70中任一项所述的组合物,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物包含乳液。

74. 根据权利要求73所述的组合物,其中所述乳液为纳米乳液。

75. 根据权利要求62至74中任一项所述的组合物,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物被调配成悬浮液、泡沫剂、洗剂、乳膏、凝胶、油、粉剂、擦剂或滴剂。

76. 一种试剂盒,其包括:包含PAI-1抑制剂的组合物;和用于覆盖施用于部位后的包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物的贴片。

77. 根据权利要求76所述的试剂盒,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物被并入到所述贴片中。

78. 根据权利要求76或权利要求77所述的试剂盒,其中所述贴片包含微针。

79. 根据权利要求76至78中任一项所述的试剂盒,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为悬浮液或包含悬浮液。

80. 根据权利要求76至78中任一项所述的试剂盒,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为泡沫剂或包含泡沫剂。

81. 根据权利要求76至78中任一项所述的试剂盒,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物包含乳液。

82. 根据权利要求81所述的试剂盒,其中所述乳液为纳米乳液。

83. 一种试剂盒,其包括:包含PAI-1抑制剂的组合物;用于促进包含所述PAI-1抑制剂的组合物渗透到个体的部位中的装置;和用于向所述部位施用所述组合物的说明书。

84. 根据权利要求83所述的试剂盒,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为悬浮液或包含悬浮液。

85. 根据权利要求83所述的试剂盒,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为泡沫剂或包含泡沫剂。

86. 根据权利要求83所述的试剂盒,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为乳液或包含乳液。

87. 根据权利要求86所述的试剂盒,其中所述乳液为纳米乳液。

88. 根据权利要求83至87中任一项所述的试剂盒,其中所述装置为刷子或梳子。

89. 根据权利要求83至88中任一项所述的试剂盒,其中所述装置为贴片、滚轮或笔。

90. 根据权利要求76至89中任一项所述的试剂盒,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物被调配成悬浮液、泡沫剂、洗剂、乳膏、粉剂、软膏、擦剂、凝胶或滴剂。

91. 一种包含治疗有效量的PAI-1抑制剂的组合物,其中所述组合物的特征在于,当向包含一根或多根灰色毛发的动物施用,实现以下中的至少一种:

(i) 所述多根灰色毛发的数目减少;

(ii) 防止一根或多根非灰色毛发变灰;和

(iii) 延迟所述一根或多根非灰色毛发开始变灰。

92. 根据权利要求91所述的组合物,其中所述组合物被调配以用于局部施用。

93. 根据权利要求92所述的组合物,其中所述治疗有效量为约0.1%w/w至约5%w/w、约0.1%w/w至约10%w/w、约0.1%w/w至约15%w/w、约0.1%w/w至约20%w/w或约1%w/w至约5%w/w。

94. 根据权利要求91所述的组合物,其中所述组合物被调配以用于口服施用。

95. 根据权利要求94所述的组合物,其中所述治疗有效量为约10毫克/天至约100毫克/天、约10毫克/天至约200毫克/天、约10毫克/天至约300毫克/天、约10毫克/天至约400毫克/天、约10毫克/天至约500毫克/天、约10毫克/天至约600毫克/天、约10毫克/天至约700毫克/天、约10毫克/天至约800毫克/天、约10毫克/天至约900毫克/天或约10毫克/天至约1000毫克/天。

96. 根据权利要求91至95中任一项所述的组合物,其中所述PAI-1抑制剂选自下组:多肽、核酸、脂质、碳水化合物、小分子、金属、聚合物、治疗性抗体和其组合。

97. 根据权利要求96所述的组合物,其中所述核酸为siRNA或包含siRNA。

98. 根据权利要求96所述的组合物,其中所述PAI-1抑制剂选自下组:5-氯-2-[(2-

{[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基}-2-氧代乙氧基)乙酰基]氨基苯甲酸、5-氯-2-[[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基}(氧代)乙酰基]氨基}苯甲酸、苯并吡喃化合物、丁二烯、螺内酯、咪达普利、血管收缩素转化酶抑制剂(ACEI,卡托普利或依那普利)、血管收缩素II受体拮抗剂(AIIRA)、去纤苷(聚脱氧核糖核苷酸)和其任何组合。

99. 根据权利要求98所述的组合物,其中所述PAI-1抑制剂为5-氯-2-[[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基}-2-氧代乙氧基)乙酰基]氨基苯甲酸。

100. 根据权利要求91至99中任一项所述的组合物,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为悬浮液或包含悬浮液。

101. 根据权利要求91至99中任一项所述的组合物,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物为泡沫剂或包含泡沫剂。

102. 根据权利要求91至99中任一项所述的组合物,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物包含乳液。

103. 根据权利要求102所述的组合物,其中所述乳液为纳米乳液。

104. 根据权利要求91至103中任一项所述的组合物,其中包含所述PAI-1抑制剂的所述组合物被调配成悬浮液、泡沫剂、洗剂、乳膏、凝胶、油、粉剂、擦剂或滴剂。

105. 根据权利要求1至61中任一项所述的方法,其中所述皮肤病况为毛发变灰。

106. 根据权利要求105所述的方法,其进一步包括施用一种或多种其它活性剂,其中所述一种或多种其它活性剂选自下组:肉桂酰胺丙基三甲基氯化铵、固态脂质纳米粒子、1-胱氨酸、1-甲硫氨酸、褪黑素和其组合。

107. 根据权利要求1至61中任一项所述的方法,其中所述皮肤病况为瘢痕瘤。

108. 根据权利要求107所述的方法,其进一步包括施用一种或多种其它活性剂,其中所述一种或多种其它活性剂选自下组:压力疗法、硅酮凝胶片、病灶内曲安奈德(TAC)、冷冻手术、放射、激光疗法、IFN、5-FU、使用高压氧疗法(HBOT)的高剂量氧、冷疗、外科切除术、局部用药剂和其组合。

109. 根据权利要求1至61中任一项所述的方法,其中所述皮肤病况为硬皮病。

110. 根据权利要求109所述的方法,其进一步包括施用一种或多种其它活性剂,其中所述一种或多种其它活性剂选自下组:血管收缩素II受体拮抗剂、血管收缩素转化酶(ACE)抑制剂、NSAID、COX-2抑制剂、镇痛剂、低剂量皮质类固醇、麻醉剂、抗酸剂、H2阻断剂、质子泵抑制剂、胃肠蠕动促进剂、生长抑素激动剂、抗生素、前列腺素衍生物、曲前列环素、伊洛前列素、内皮素受体拮抗剂、IP受体激动剂、第5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂、抗纤维变性剂、酪氨酸激酶抑制剂、免疫抑制剂、烷基化剂、匹鲁卡品和其组合。

111. 根据权利要求1至61中任一项所述的方法,其中所述皮肤病况为雷诺现象。

112. 根据权利要求111所述的方法,其进一步包括施用一种或多种其它活性剂,其中所述一种或多种其它活性剂选自下组:钙离子通道阻断剂、 α 阻断剂、硝酸甘油、血管收缩素II受体拮抗剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、三硝酸甘油酯、他达拉非、银杏提取物、SLx-2101、圣约翰草、法舒地尔、西洛他唑、伊洛前列素、松弛素、曲前列环素二乙醇胺、西地那非、阿托伐他汀、甲磺酸伊马替尼、曲前列环素二乙醇胺和其组合。

纤溶酶原激活物抑制剂1 (PAI-1) 抑制剂和其用途

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2018年9月13日提交的美国临时申请第62/731,074号的优先权,所述申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

背景技术

[0003] 毛发变灰及其它皮肤病况通常会助长明显的焦虑情绪;很多人会费尽心思地掩盖自己的灰色毛发,特别是在其过早到来的情况下。先前可用的疗法在很大程度上被证明不尽人意,因此需要新型治疗方案。

发明内容

[0004] 本公开尤其地提供了用于治疗 and/或预防某些皮肤病况(特别地,包括毛发变灰)的新型技术(例如方法、试剂盒、组合物等)。此外,本公开提供以下见解:纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 抑制剂可适用于治疗和/或预防某些皮肤病况,例如适用于治疗和/或预防毛发变灰。

[0005] 所属领域的技术人员意识到PAI-1的过度表达与阻止纤溶酶原转化为纤溶酶相关,而所述纤溶酶对于纤维蛋白溶解(即血块的生理分解)必不可少。本公开提供PAI-1还可与某些皮肤病况相关的见解。本公开提供用于治疗 and/或预防某些皮肤病况(包括毛发变灰)的新型技术(例如方法、试剂盒、组合物等)。替代地或另外,在一些实施例中,所提供的技术可用于治疗和/或预防皮肤病况,如瘢痕瘤、硬皮病和雷诺现象(Raynaud's phenomenon)。

[0006] 在一些实施方式中,本公开提供治疗皮肤病况的方法,所述方法包括提供包含或递送纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 抑制剂的组合物;向个体的部位施用所述组合物,使得所述PAI-1抑制剂被递送到所述个体,其中所述部位包含或曾包含多个毛囊,每个毛囊中均有毛发安置于其中。替代地或另外,在一些实施方式中,本公开提供治疗皮肤病况的方法,所述方法包括在含有或曾含有多个毛囊(每个毛囊中均有毛发安置于其中)的个体部位,向所述个体施用所提供的组合物,使得所述PAI-1抑制剂被递送到所述个体。

[0007] 在一些实施方式中,本公开提供预防皮肤病况出现或进展的方法,所述方法包括:提供包含或递送纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 抑制剂的组合物;将所述组合物局部施用到所述个体的部位,其中所述部位为包含或曾包含多个毛囊的皮肤表面,每个毛囊中均有毛发安置于其中;并且使所述组合物在所述部位上维持一定时段,使得所述PAI-1抑制剂被递送到所述个体。

[0008] 在一些实施方式中,本公开提供用于治疗 and/或预防皮肤病况出现或进展的新型技术。在一些实施方式中,皮肤病况为毛发变灰或包含毛发变灰。在一些实施方式中,皮肤病况为瘢痕瘤或包含瘢痕瘤。在一些实施方式中,皮肤病况为硬皮病或包含硬皮病。在一些实施方式中,皮肤病况为雷诺病或包含雷诺病。

[0009] 在一些实施方式中,本公开提供包含和/或递送治疗有效量的PAI-1抑制剂的新型

组合物。在某些实施方式中,本公开提供包含和/或递送治疗有效量的PAI-1抑制剂和药学上可接受的载体的新型组合物。在一些实施方式中,以重量/重量计的治疗有效量为约0.1%至约5%、约0.1%至约10%、约0.1%至约15%、约0.1%至约20%或约1%至约5%。在一些实施方式中,治疗有效量为约10毫克/天至约100毫克/天、约10毫克/天至约200毫克/天、约10毫克/天至约300毫克/天、约10毫克/天至约400毫克/天、约10毫克/天至约500毫克/天、约10毫克/天至约600毫克/天、约10毫克/天至约700毫克/天、约10毫克/天至约800毫克/天、约10毫克/天至约900毫克/天或约10毫克/天至约1000毫克/天。

[0010] 在一些实施方式中,所提供的新型组合物的特征在于,当向患有或易患至少一种皮肤病况的动物施用,其实现以下中的至少一种:(i)治疗动物的至少一种皮肤病况;(ii)延迟、阻滞或预防动物的至少一种皮肤病况的进展。在某些特定实施方式中,例如当皮肤病况为毛发变灰或包含毛发变灰时,所提供的新型组合物的特征可在于,当向患有或易患所述毛发变灰的动物施用,其实现以下中的至少一种:(i)(例如施用部位处和/或施用部位附近存在的)灰色毛发的数目减少;(ii)防止(例如施用部位处和/或施用部位附近存在的)一根或多根非灰色毛发变灰;和(iii)延迟(例如施用部位处和/或施用部位附近存在的)一根或多根非灰色毛发开始变灰。

[0011] 一般来说,根据本公开的组合物的施用可以通过多种途径中的任一种进行。在一些实施方式中,施用为局部施用。在一些实施方式中,施用通过注射进行。在一些实施方式中,施用为口服。

[0012] 在一些实施方式中,施用实现全身递送。在一些实施方式中,施用实现局部递送。

[0013] 在一些实施方式中,施用为使组合物在部位处或部位上维持一定时段或包括使组合物在部位处或部位上维持一定时段。在一些实施方式中,施用为揉擦组合物到部位中或包括揉擦组合物到部位中。

[0014] 在一些实施方式中,使组合物在部位处或部位上维持至少1分钟的时段。在一些实施方式中,时段为至少1小时。在一些实施方式中,时段在1至10分钟范围内。在一些实施方式中,时段在约1至约10分钟、约5至约60分钟、约5至约12分钟、约5至约15分钟、或约15至约30分钟、约1至约12小时、约8至约12小时或12小时至约24小时范围内。

[0015] 在一些实施方式中,所提供的治疗皮肤病况的方法可包括从施药部位去除所施用的组合物(例如,去除在一定时段之后仍残留的组合物)。在一些实施方式中,所述去除为冲洗或擦拭或包括冲洗或擦拭(例如,使用擦拭物,在一些实施方式中,其可为湿润的,或在一些实施方式中,其可为干燥的)。

[0016] 在一些实施方式中,根据本公开施用组合物的部位可在皮肤表面上。在一些实施方式中,部位为毛囊或包含毛囊。在一些实施方式中,部位包含毛发。在一些实施方式中,部位为覆盖肌肉或肌肉群的皮肤或包含覆盖肌肉或肌肉群的皮肤。在一些实施方式中,部位为无毛发的。在一些实施方式中,部位在躯干上。在一些实施方式中,部位在背部上。在一些实施方式中,部位在胸部上。在一些实施方式中,部位在臀部上。在一些实施方式中,部位在胯部上。在一些实施方式中,部位在腹股沟上。在一些实施方式中,部位在头上。

[0017] 在一些实施方式中,部位在头皮上。在一些实施方式中,部位在脸部上。在一些实施方式中,部位在颈部上。在一些实施方式中,部位在前胸上。在一些实施方式中,部位在腋下处。在一些实施方式中,部位在腋窝上。在一些实施方式中,部位在手上。在一些实施方式

中,部位在脚上。在一些实施方式中,部位在手臂上。在一些实施方式中,部位在腿上。在一些实施方式中,部位先前具有毛发或毛囊但不再具有毛发或毛囊。在一些实施方式中,部位具有毛囊。在一些实施方式中,存在于部位处的毛囊具有正常结构和/或密度。在一些实施方式中,部位具有毛发;在一些实施方式中,所述毛发为灰色的,但在一些实施方式中,所述毛发不是灰色的。

[0018] 在一些实施方式中,根据本公开使用的PAI-1抑制剂为多肽、核酸、脂质、碳水化合物、小分子、金属或其组合或包含多肽、核酸、脂质、碳水化合物、小分子、金属或其组合。在一些实施方式中,PAI-1抑制剂为聚合物或包含聚合物(例如多肽或聚核苷酸)。在一些实施方式中,PAI-1抑制剂为抗体或包含抗体(例如抗PAI-1抗体)。在一些实施方式中,PAI-1抑制剂为核酸或包含核酸(例如为寡核苷酸,如反义寡核苷酸、siRNA等)。在一些实施方式中,PAI-1抑制剂为小分子或包含小分子。在一些实施方式中,PAI-1抑制剂为或包含:5-氯-2-[[(2- [[3- (咪喃-3-基) 苯基] 氨基] -2-氧代乙氧基) 乙酰基] 氨基苯甲酸、5-氯-2-[[[[3- (咪喃-3-基) 苯基] 氨基] (氧代) 乙酰基] 氨基] 苯甲酸、苯并吡喃化合物、丁二烯、螺内酯、咪达普利(imidapril)、血管收缩素转化酶抑制剂(ACEI,例如卡托普利(captopril)或依那普利(enalapril)、血管收缩素II受体拮抗剂(AIIRA)、去纤苷(defibrotide)(聚脱氧核糖核苷酸)或其任何组合。在一些实施方式中,PAI-1抑制剂为5-氯-2-[[(2- [[3- (咪喃-3-基) 苯基] 氨基] -2-氧代乙氧基) 乙酰基] 氨基苯甲酸或包含5-氯-2-[[(2- [[3- (咪喃-3-基) 苯基] 氨基] -2-氧代乙氧基) 乙酰基] 氨基苯甲酸。

[0019] 在一些实施方式中,本公开提供和/或利用包含和/或递送PAI-1抑制剂的组合物。在一些实施方式中,此类组合物为悬浮液或包含悬浮液。在一些实施方式中,此类组合物为泡沫剂或包含泡沫剂。在一些实施方式中,此类组合物为乳液或包含乳液,例如纳米乳液。在一些实施方式中,此类组合物被调配成悬浮液、泡沫剂、洗剂、乳膏、凝胶、油、粉剂、擦剂或滴剂。

[0020] 在一些实施方式中,所提供的治疗皮肤病况的方法包括施用渗透性治疗的步骤。在一些实施方式中,渗透性治疗为非刺激性化学药剂或包括非刺激性化学药剂。在一些实施方式中,渗透性治疗为施用电场或磁场,或包括施用电场或磁场。在一些实施方式中,渗透性治疗为微针法或包括微针法。在一些实施方式中,渗透性治疗为激光治疗或包括激光治疗。

[0021] 在一些实施方式中,所提供的技术有助于PAI-1抑制剂在给药部位的渗透。在一些实施方式中,所提供的PAI-1抑制剂(例如在如本文所述的组合物中或来自如本文所述的组合物)在施用约1分钟、2分钟、3分钟、4分钟、5分钟、6分钟、7分钟、8分钟、9分钟或10分钟内渗透其施用部位。在一些实施方式中,所提供的PAI-1抑制剂在施用约5至约60分钟、约5至约12分钟、约5至约15分钟或约15至约30分钟内渗透施用部位。在一些实施方式中,所提供的PAI-1抑制剂在施用约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或24小时内渗透施用部位。在一些实施方式中,所提供的PAI-1抑制剂在施用约1至约12小时、约8至约12小时或12小时至约24小时内渗透施用部位。

[0022] 在一些实施方式中,根据本公开,治疗和/或预防皮肤病况的方法包括随时间推移的两次或更多次的施用PAI-1抑制剂组合物。在一些实施方式中,施用组合物两次或更多次的施药间隔指定时段。在一些实施方式中,根据本公开,与施用参考治疗方案的指定时段相

比,施用组合物的指定时段可更长。

[0023] 在某些实施方式中,本文公开了包括包含或递送PAI-1抑制剂的组合物的试剂盒。

[0024] 在一些实施方式中,所提供的试剂盒包括贴片。在一些实施方式中,安排、构造和/或利用贴片进行施药以覆盖所施用的组合物。替代地或另外,在一些实施方式中,贴片可含有或包括包含和/或递送PAI-1抑制剂的组合物。在一些实施方式中,贴片包含微针。

[0025] 在一些实施方式中,所提供的试剂盒包括用于促进组合物渗透到个体的部位中的装置。在一些此类实施方式中,所提供的装置可为或包括刷子、梳子、贴片、滚轮、笔等。

[0026] 在一些实施方式中,所提供的试剂盒包括用于施用如本文所述的组合物的说明书。在一些实施方式中,本公开提供对施用组合疗法和/或治疗以治疗或预防皮肤病况出现的见解。在一些实施方式中,组合疗法或治疗包括施用如本文所述的PAI-1抑制剂与一种或多种其它活性剂的组合。在一些实施方式中,例如对于毛发变灰,一种或多种其它活性剂选自下组:肉桂酰胺丙基三甲基氯化铵(cinnamidopropyltrimonium chloride)、固态脂质纳米粒子、L-胱氨酸、L-甲硫氨酸、褪黑素和其组合。在一些实施方式中,例如对于瘢痕瘤,一种或多种其它活性剂选自下组:压力疗法、硅酮凝胶片、病灶内曲安奈德(TAC)、冷冻手术、放射、激光疗法、IFN、5-FU、使用高压氧疗法(HBOT)的高剂量氧、冷疗、外科切除术、局部用药剂和其组合。在一些实施方式中,例如用于硬皮病,一种或多种其它活性剂选自下组:血管收缩素II受体拮抗剂、血管收缩素转化酶(ACE)抑制剂、NSAID、COX-2抑制剂、镇痛剂、低剂量皮质类固醇、麻醉剂、抗酸剂、H2阻断剂、质子泵抑制剂、胃肠蠕动促进剂、生长抑素激动剂、抗生素、前列腺素衍生物、曲前列环素(Treprostinil)、伊洛前列素(Iloprost)、内皮素受体拮抗剂、IP受体激动剂、第5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂、抗纤维变性剂、酪氨酸激酶抑制剂、免疫抑制剂、烷基化剂、匹鲁卡品(Pilocarpine)和其组合。在一些实施方式中,例如对于雷诺病或雷诺现象,一种或多种其它活性剂选自下组:钙离子通道阻断剂、 α 阻断剂、硝酸甘油、血管收缩素II受体拮抗剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、三硝酸甘油酯、他达拉非(tadalafil)、银杏提取物(Ginkgo biloba extract)、SLx-2101、圣约翰草(St. John's Wort)、法舒地尔(fasudil)、西洛他唑(cilostazol)、伊洛前列素、松弛素、曲前列环素二乙醇胺、西地那非(sildenafil)、阿托伐他汀(atorvastatin)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、曲前列环素二乙醇胺和其组合。

具体实施方式

[0027] 定义

[0028] 在本申请中,除非根据上下文显而易见,否则(i)术语“一个(种)”可理解成意指“至少一个(种)”;(ii)术语“或”可理解成意指“和/或”;(iii)术语“包含”和“包括”可理解成涵盖详细列举的组分或步骤,无论是由本身或与一种或多种其它组分或步骤共同呈现;以及(iv)术语“约”和“大约”可理解成允许有如由所属领域的一般技术人员所理解的标准差;以及(v)在提供范围时,端点包括在内。

[0029] 约:术语“约”当在本文中用于提及值时,是指在上下文中与所提及的值相似的值。一般来说,熟悉本文的本领域的技术人员应了解在所述上下文中由“约”所涵盖的相关偏差度。举例来说,在一些实施方式中,术语“约”可涵盖在所指值的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或

更小范围内的值的范围。

[0030] 施用:如本文中所用,术语“施用”通常是指向个体或系统施用组合物以实现递送药剂,所述药剂为组合物或包括于组合物中。本领域普通技术人员将知晓可以在适当的情况下用于向个体(例如人类)施用的各种途径。例如,在一些实施方式中,施用可以为经眼、口服、肠胃外、局部等。在一些特定实施方式中,施用可以为经支气管(例如,通过支气管滴注)、经颊、经皮(其可为或包含例如局部至真皮、皮内、皮间、透皮等中的一种或多种)、经肠、动脉内、皮内、胃内、髓内、肌肉内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、室内、特定器官内(例如,肝内)、经粘膜、经鼻、口服、经直肠、皮下、舌下、局部、经气管(例如,通过气管内滴注)、经阴道、经玻璃体等。在一些实施方式中,施用可涉及仅单一剂量。在一些实施方式中,施用可涉及施加固定数目的剂量。在一些实施方式中,施用可能涉及间歇给药(例如,间隔一定时间的多个剂量)和/或定期给药(例如,各个剂量间隔共同的时段)。在一些实施方式中,施用可能涉及持续至少选定时段连续给药(例如,灌注)。

[0031] 药剂:一般来说,如本文中所用,术语“药剂”可用于指化合物或任何化学类别的实体,包括例如多肽、核酸、糖、脂质、小分子、金属或其组合或复合物。在适当的情况下,如本领域的技术人员由上下文将显而易见,所述术语可用于指作为细胞或生物体或包含细胞或生物体,或其级分、提取物或组分的实体。替代地或另外,如上下文将清楚表明,所述术语可用于指存在于自然界中和/或由自然界获得的天然产物。在一些情况下,同样由上下文将显而易见,所述术语可用于指一种或多种人造实体,人造实体是由人工设计、工程改造和/或产生的和/或在自然界中找不到的。在一些实施方式中,可利用分离形式或纯净形式的药剂;在一些实施方式中,可利用粗制形式的药剂。在一些实施方式中,潜在药剂可以作为集合或库提供,例如可以经过筛选以鉴别或表征其中的活性药剂。在一些情况下,术语“药剂”可以指作为聚合物或包含聚合物的化合物或实体;在一些情况下,所述术语可以指包含一个或多个聚合部分的化合物或实体。在一些实施方式中,术语“药剂”可以指不是聚合物和/或基本上不含任何聚合物和/或一个或多个特定聚合部分的化合物或实体。在一些实施方式中,所述术语可以指缺少或基本上不含任何聚合部分的化合物或实体。

[0032] 激动剂:所属领域的技术人员应了解,术语“激动剂”可用于指一种药剂状况或事件,其存在、含量、程度、类型或形式与另一种药剂(即,被激动的药剂)的增加的水平或活性相关。一般来说,激动剂可为任何化学类别的药剂或包括任何化学类别的药剂,包括例如小分子、多肽、核酸、碳水化合物、脂质、金属和/或任何其它显示相关活化活性的实体。在一些实施方式中,激动剂可为直接的(在此情况下,其直接对其目标施加其影响);在一些实施方式中,激动剂可为间接的(在此情况下,其通过与其目标结合以外的方式施加其影响;例如通过与目标的调节剂相互作用,使得目标的水平或活性被改变)。

[0033] 拮抗剂:所属领域的技术人员应了解,如本文中所用,术语“拮抗剂”可用于指一种药剂状况或事件,其存在、含量、程度、类型或形式与另一种药剂(即,被抑制的药剂或目标)的降低的水平或活性相关。一般来说,激动剂可为任何化学类别的药剂或包括任何化学类别的药剂,包括例如小分子、多肽、核酸、碳水化合物、脂质、金属和/或任何其它显示相关抑制活性的实体。在一些实施方式中,拮抗剂可为直接的(在此情况下,其直接对其目标施加其影响);在一些实施方式中,拮抗剂可为间接的(在此情况下,其通过与其目标结合以外的方式施加其影响;例如通过与目标的调节剂相互作用,使得目标的水平或活性被改变)。

[0034] 动物:如本文中所用,是指动物界的任何成员。在一些实施方式中,“动物”是指任何性别和任何发育阶段的人类。在一些实施方式中,“动物”是指任何发育阶段的非人类动物。在某些实施方式中,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)。在一些实施方式中,动物包括但不限于哺乳动物、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼类、昆虫和/或蠕虫。在一些实施方式中,动物可为转基因动物、基因工程动物和/或克隆。

[0035] 生物活性剂:如本文所使用,短语“生物活性剂”是指在生物系统和/或生物体中具有活性的任何物质。举例来说,当向生物体施用,对所述生物体具有生物作用的物质被视为具有生物活性。在一些实施方式中,在物质(例如多肽、核酸、抗体等)具有生物活性的情况下,通常将所述物质中具有整个物质的至少一种生物活性的部分称为“生物活性”部分。

[0036] 载体:如本文中所用,是指随组合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒剂。在一些示例性实施方式中,载体可包括无菌液体,例如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。在一些实施方式中,载体为或包括一种或多种固体组分。

[0037] 美容调配物:术语“美容调配物”在本文中用以指含有一种或多种具有美容特性的药剂的局部施加的组合物。仅举数例,美容调配物可为皮肤软化剂、营养洗涤剂型乳液、清洁洗涤剂、清洁乳膏、皮肤乳液、润肤洗涤剂、按摩乳膏、润肤乳膏、妆前底霜、唇膏、面膜或脸用凝胶、清洁剂调配物(如洗发剂、洗液、身体洁肤剂、生发液或肥皂)和/或皮肤用组合物(如洗剂、软膏、凝胶、乳膏、贴片、除臭剂、止汗剂和/或喷雾)。

[0038] 组合物:所属领域的技术人员应了解,如本文中所用,术语“组合物”可用于指包含一种或多种指定组分的离散物理实体。一般来说,除非另外指定,否则组合物可为任何形式,例如气体、凝胶、液体、固体等。

[0039] 包含:本文中被描述为“包含”一个或多个指定的要素或步骤的组合物或方法是开放式的,意指指定的要素或步骤是必需的,但是可以在组合物或方法的范围内加入其它要素或步骤。为避免赘述,还应理解,被描述为“包含”(comprising/comprises)一个或多个指定要素或步骤的任何组合物或方法也描述了“基本上由所述指定要素或步骤组成”(consisting essentially of/consists essentially of)的相应更有限的组合物或方法,意味着所述组合物或方法包括指定基本要素或步骤,并且还可以包括不会实质上影响所述组合物或方法的基本和新颖特征的额外要素或步骤。还应理解,任何在本文中被描述为“包含”一个或多个指定要素或步骤或“基本上由”一个或多个指定要素或步骤“组成”的组合物或方法也描述了“由”指定要素或步骤“组成”(consisting of/consists of),不包括任何其它未指定要素或步骤的相应更有限的和封闭式的组合物或方法。在本文中所公开的任何组合物或方法中,可以用任何指定基本要素或步骤的已知或所公开的等效物取代所述要素或步骤。

[0040] 乳膏:术语“乳膏”是指通常被调配成向皮肤施用的可涂抹的组合物。乳膏通常含有油和/或脂肪酸基基质。根据本发明调配的乳膏可含有纳米粒子并且可能能够在局部施用后(例如使所述纳米粒子)基本上完全渗透通过皮肤。所述乳膏还可充当并入物质(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。

[0041] 分散介质:如本文中所用,术语“分散介质”是指其中分散有粒子(例如,空纳米粒

子和/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粒子)的液体介质。一般来说,当合并至少两种不可混溶物质时形成分散液。“水包油”分散液为其中油性粒子分散于水性分散介质中的分散液。“油包水”分散液为其中水性粒子分散于油性分散介质中的分散液。所属领域的一般技术人员应了解,分散液可由任何两种不可混溶的介质形成,并且并非绝对地限于水性和油性介质的组合。术语“分散介质”因此广泛地适用于任何分散介质,尽管其通常指代“水性”和“油性”类别。

[0042] 剂型或单位剂型:所属领域的技术人员应了解,术语“剂型”可用于指向个体施用的活性剂(例如,治疗剂或诊断剂)的物理离散单元。通常,每个这样的单元含有预定量的活性剂。在一些实施方式中,这样的量是适合于按照已确定在向相关群体施用时的期望的或有益的结果相关的给药方案(即,治疗性给药方案)施用的单位剂量的量(或其整个部分)。所属领域普通技术人员了解到,向特定个体施用的治疗组合物或药剂的总量由一名或多名主治医师确定,并且可能涉及多个剂型的施用。

[0043] 给药方案:所属领域的技术人员应了解,术语“给药方案”可用于指通常地在间隔时段单独向个体施用的一组单位剂量(通常多于一个)。在一些实施方式中,给定的治疗剂具有推荐的给药方案,其可能涉及一个或多个剂量。在一些实施方式中,给药方案包含多个剂量,其中每个剂量在时间上与其它剂量分开。在一些实施方式中,各个剂量彼此间隔相同长度的时段;在一些实施方式中,给药方案包含多个剂量和至少两个分开各个剂量的不同时段。在一些实施方式中,给药方案内的所有剂量都具有相同的单位剂量的量。在一些实施方式中,给药方案内的不同剂量具有不同的量。在一些实施方式中,给药方案包含呈第一剂量的量的第一剂量,接着是呈不同于第一剂量的量的第二剂量的量的一个或多个额外剂量。在一些实施方式中,给药方案包含呈第一剂量的量的第一剂量,接着是呈与第一剂量的量相同的第二剂量的量的一个或多个额外剂量。在一些实施方式中,当在相关群体中施用,给药方案与期望的或有益的结果相关(即,是治疗性给药方案)。

[0044] 赋形剂:如本文中所示,是指可被包括在药物组合物中,例如以提供或促成所期望的稠度或稳定作用的非治疗剂。在一些实施方式中,适合的药物赋形剂可包括例如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻谷、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。

[0045] 体外:如本文中所示,术语“体外”是指在人工环境,例如在试管或反应器中、在细胞培养物中等发生的事件,而非在多细胞生物体内发生的事件。

[0046] 体内:如本文中所示,“体内”是指是多细胞生物体(诸如人类和非人类动物)内发生的事件。在基于细胞的系统的情况下,所述术语可用于指代在活细胞(与例如体外系统相反)内发生的事件。

[0047] 粗乳液:如本文中所示,术语“粗乳液”是指其中至少一些液滴具有数百纳米到微米尺寸范围内的直径的乳液。如所属领域的一般技术人员应理解,粗乳液的特征在于直径大于300nm的液滴。在一些实施方式中,本公开所用的粗乳液组合物包括一种或多种大型药剂或一种或多种生物活性剂。在一些实施方式中,包括于粗乳液组合物中的大型药剂可为生物活性剂。所属领域的一般技术人员应了解,本公开使用的粗乳液组合物可根据包括例如化学或机械手段在内的任何可用手段来制备。在一些实施方式中,粗乳液中的液滴的尺寸在约301nm与约1000 μ m的范围内。在一些实施方式中,粗乳液具有尺寸分布在约301nm与

约1000 μm 之间的液滴。在一些实施方式中,粗乳液中的液滴的尺寸在约500nm与约5000 μm 的范围内。在一些实施方式中,粗乳液具有尺寸分布在约500nm与约5000 μm 之间的液滴。

[0048] 纳米乳液:如本文中所示,术语“纳米乳液”是指其中至少一些液滴具有纳米尺寸范围内的直径的乳液。如所属领域的一般技术人员应理解,纳米乳液的特征在于直径为300nm或更小的液滴。在一些实施方式中,本公开所用的纳米乳液组合物包括一种或多种大药剂或一种或多种生物活性剂。在一些实施方式中,包括于纳米乳液组合物中的大型药剂可为生物活性剂。所属领域的一般技术人员应了解,本公开使用的纳米乳液组合物可根据包括例如化学或机械手段在内的任何可用手段来制备。在一些实施方式中,纳米乳液中的液滴的尺寸在约1nm与约300nm的范围内。在一些实施方式中,纳米乳液具有尺寸分布在约1nm与约300nm之间的液滴。

[0049] 纳米粒子:如本文中所示,术语“纳米粒子”是指如由美国国家科学基金会所定义的直径低于300nm的固体粒子。在一些实施方式中,如由美国国家卫生研究院(National Institutes of Health)定义,纳米粒子具有低于100nm的直径。

[0050] 纳米粒子组合物:如本文中所示,术语“纳米粒子组合物”是指含有至少一种纳米粒子的任何物质。在一些实施方式中,纳米粒子组合物为纳米粒子的均匀集合。在一些实施方式中,纳米粒子组合物为分散液或乳液。一般来说,当合并至少两种不可混溶物质时形成分散液或乳液。“水包油”分散液为其中油性粒子(或疏水性或非极性粒子)分散于水性分散介质中的分散液。“油包水”分散液为其中水性粒子(或亲水性或极性粒子)分散于油性分散介质中的分散液。所属领域的一般技术人员应了解,分散液可由任何两种不可混溶的介质形成,并且并非绝对地限于水性和油性介质的组合。术语“分散介质”因此广泛地适用于任何分散介质,尽管其通常指代“水性”和“油性”类别。在一些实施方式中,纳米粒子组合物为纳米乳液。在一些实施方式中,纳米粒子组合物包含胶束。在一些实施方式中,纳米粒子组合物为稳定的。在一些实施方式中,纳米粒子组合物包括一种或多种待与纳米粒子结合递送的生物活性剂。在一些实施方式中,纳米粒子组合物为空纳米粒子组合物(例如其不含任何已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂)。

[0051] 药物组合物:如本文中所示,术语“药物组合物”是指将活性剂与一种或多种药学上可接受的载体一起调配的组合物。在一些实施方式中,活性剂以适合于治疗方案中的施用的单位剂量的量存在,在向相关群体施用,所述治疗方案显示统计学上显著的实现预定治疗作用的概率。在一些实施方式中,药物组合物可被专门调配成以固体或液体形式施用,包括适用于以下的药物组合物:口服施用,例如灌服药(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂,例如靶向颊内、舌下和全身吸收的片剂、大丸剂、粉剂、颗粒剂、施用于舌头的糊剂;肠胃外施用,例如作为例如无菌溶液或悬浮液或持续释放调配物,通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射;局部施用,例如作为乳膏、软膏或控释贴片或喷雾施加于皮肤、肺脏或口腔;阴道内或直肠内,例如作为子宫托、乳膏或泡沫剂;舌下;经眼;透皮;或经鼻、经肺和其它粘膜表面。

[0052] 渗透增强剂或渗透性治疗:如本文中所示,术语“渗透增强剂”或“渗透性治疗”是指相比于在“渗透增强剂”或“渗透性治疗”不存在下所观察到的渗透,“渗透增强剂”或“渗透性治疗”的存在或含量与所关注药剂跨越皮肤的渗透的增加相关。在一些实施方式中,渗透增强剂的特征在于其降解和/或破坏皮肤结构。在一些实施方式中,渗透增强剂为化学药

剂或包含化学药剂(例如化学物质或酶)。举例来说,可损伤、破坏和/或降解一种或多种角质层组分的化学药剂可包括例如醇,诸如短链醇、长链醇或多元醇;胺和酰胺,诸如脲、氨基酸或其酯、酰胺、AZONE®、AZONE®的衍生物、吡咯烷酮或吡咯烷酮的衍生物;萜类和萜类的衍生物;脂肪酸和其酯;巨环化合物;表面活性剂;或亚砷(例如,二甲亚砷(DMSO)、癸基甲基亚砷等);表面活性剂,诸如阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂和非离子型表面活性剂;多元醇;精油;和/或玻尿酸酶。在一些实施方式中,渗透增强剂可为刺激性的,因为在药剂施加于皮肤时发生炎症反应和/或过敏反应。在一些实施方式中,渗透增强剂不是刺激性的。在一些实施方式中,渗透增强剂可为化学药剂或包含化学药剂,其不损伤、破坏或降解皮肤结构,但相比于在其不存在下所观察到的渗透,其存在或含量仍与所关注药剂跨越皮肤的渗透的增加相关。在一些实施方式中,共肽、载体分子和载体肽可为不损伤、破坏和/或降解皮肤结构的渗透增强剂。在一些实施方式中,共肽、载体分子和载体肽可为不刺激皮肤的渗透增强剂。术语“渗透增强剂”并不涵盖机械装置(例如针、手术刀等)或其等效物(例如其它损伤性治疗)。此外,所属领域的技术人员应了解,如纳米粒子或乳液的结构不是化学药剂,并且因此也不是化学渗透增强剂,即使其的存在与可能与结构相关的所关注药剂的皮肤渗透增强相关。

[0053] 药学上可接受的载体:如本文中所示,术语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的物质、组合物或媒剂,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂包封物质,其参与将主题化合物从身体的一个器官或部分携带或输送到身体的另一个器官或部分。在与调配物的其它成分相容并且对患者无害的意义上,每种载体必须是“可接受的”。可以充当药学上可接受的载体的物质的一些实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末状黄芪;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原质水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;以及在药物调配物中采用的其它无毒相容物质。

[0054] 预防(prevent/prevention):如本文中所示,当结合疾病、病症和/或病况出现使用时,是指降低罹患疾病、病症和/或病况的风险和/或延迟疾病、病症或病况的一种或多种特征或症状的发作。当疾病、病症或病况的发作已被延迟预定的时段时,可以认为预防完成。

[0055] 自身施药:如本文中所示,术语“自身施药”是指其中个体能够向其自身施用组合物而不需要医疗监督的情况。在本发明的一些实施方式中,自身施药可以在临床环境之外进行。仅举一例,在本发明的一些实施方式中,美容面霜可由个体在其家中施用。

[0056] 小分子:如本文中所示,术语“小分子”意指低分子量的有机和/或无机化合物。一般来说,“小分子”是大小低于约5千道尔顿(kD)的分子。在一些实施方式中,小分子低于约4kD、3kD、约2kD或约1kD。在一些实施方式中,小分子低于约800道尔顿(D)、约600D、约500D、约400D、约300D、约200D或约100D。在一些实施方式中,小分子低于约2000g/mol、低于约1500g/mol、低于约1000g/mol、低于约800g/mol或低于约500g/mol。在一些实施方式中,小分子不是聚合物。在一些实施方式中,小分子不包括聚合部分。在一些实施方式中,小分子

不是蛋白质或多肽和/或不包含蛋白质或多肽(例如不是寡肽或肽)。在一些实施方式中,小分子不是聚核苷酸和/或不包含聚核苷酸(例如不是寡核苷酸)。在一些实施方式中,小分子不是多醣和/或不包含多醣;举例来说,在一些实施方式中,小分子不是糖蛋白、蛋白聚糖、糖脂等。在一些实施方式中,小分子不是脂质。在一些实施方式中,小分子为调节剂(例如,为抑制剂或活化剂)。在一些实施方式中,小分子具有生物活性。在一些实施方式中,小分子是可检测的(例如包含至少一个可检测部分)。在一些实施方式中,小分子为治疗剂。所属领域的普通技术人员阅读本公开应了解,本文中所述的某些小分子化合物可以以多种形式中的任一种提供和/或利用,如晶体形式、盐形式、受保护形式、前药形式、酯形式、异构形式(例如,光学和/或结构异构体)、同位素形式等。所属领域的技术人员应了解,某些小分子化合物具有可以以一种或多种非立体异构形式存在的结构。在一些实施方式中,此类小分子可根据本公开以独立对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式利用,或可呈立体异构体的混合物的形式;在一些实施方式中,此类小分子可根据本公开以外消旋混合物的形式利用。所属领域的技术人员应了解,某些小分子化合物具有可以以一种或多种互变异构形式存在的结构。在一些实施方式中,此类小分子可根据本公开以独立互变异构体的形式,或可以在互变异构形式之间互变的形式利用。所属领域的技术人员应了解,某些小分子化合物具有允许同位素取代的结构(例如,对于H,²H或³H;对于¹²C,¹¹C、¹³C或¹⁴C;对于¹⁴N,¹³N或¹⁵N;对于¹⁶O,¹⁷O或¹⁸O;对于XXC,³⁶Cl;对于XXF,¹⁸F;对于XXXI,¹³¹I等)。在一些实施方式中,此类小分子可根据本公开以一种或多种经同位素改变的形式或其混合物来利用。在一些实施方式中,对特定小分子化合物的提及可能涉及所述化合物的特定形式。在一些实施方式中,特定小分子化合物可以以盐形式(例如以酸加成或碱加成盐形式,其取决于化合物)提供和/或利用;在一些此类实施方式中,盐形式可为药学上可接受的盐形式。在一些实施方式中,当小分子化合物为自然界中存在或发现的小分子化合物时,所述化合物可根据本公开以与其自然界中存在或发现的形式不同的形式提供和/或利用。所属领域的普通技术人员应了解,在一些实施方式中,含有所述化合物的绝对量或相对量的特定小分子化合物或其特定形式的制备物与存在于参考制备物或来源中的所述化合物不同,所述绝对量或相对量与存在于所关注的参考制备物中(例如来自如生物或环境来源的所关注来源的原始样品中)的化合物或形式的绝对量或相对量(相对于制备物的另一组分,包括例如所述化合物的另一形式)不同。因此,在一些实施方式中,例如,小分子化合物的单一立体异构体的制备物可被视为是所述化合物的不同形式,而不是所述化合物的外消旋混合物;小分子化合物的特定盐可被视为是与所述化合物的另一种盐形式不同的形式;只包含含有双键的一种构象异构体((Z)或(E))的化合物形式的制备物可被视为是与含有双键的另一种构象异构体((E)或(Z))的化合物不同的形式;其中一个或多个原子为与参考制备物中所存在的不同的同位素的制备物可被视为是不同的形式;等等。

[0057] 个体:如本文所用,术语“个体”是指生物体,通常是指哺乳动物(例如人类,在一些实施方式中包括出生前的人类形式)。在一些实施方式中,个体患有相关疾病、病症或病况。在一些实施方式中,个体易患疾病、病症或病况。在一些实施方式中,个体显示疾病、病症或病况的一种或多种症状或特征。在一些实施方式中,个体不显示疾病、病症或病况的任何症状或特征。在一些实施方式中,个体具有疾病、病症或病况的易感性或风险所特有的一种或多种特征。在一些实施方式中,个体为患者。在一些实施方式中,个体为正在和/或已经对其

进行诊断和/或治疗的个体。

[0058] 症状减轻:如本文中所用,术语“症状减轻”是指当特定疾病、病症或病况的一种或多种症状的量值(例如强度、严重程度等)和/或频率降低。出于明确的目的,特定症状的发作延迟被视为降低所述症状的频率的一种形式。

[0059] 治疗剂:如本文所使用,术语“治疗剂”是指在向个体施用时具有治疗作用和/或引起所期望的生物和/或药理学作用的任何药剂。

[0060] 治疗有效量:如本文中所用,意指产生所期望的作用的施用量。在一些实施方式中,所述术语是指当根据治疗给药方案向患有或易患疾病、病症和/或病况的群体施用时,足以治疗所述疾病、病症和/或病况的量。在一些实施方式中,治疗有效量为降低疾病、病症和/或病况的一种或多种症状的发病率和/或严重程度和/或延迟发作的量。所属领域的技术人员应了解,术语“治疗有效量”实际上并不要求在特定个体中实现成功治疗。实际上,治疗有效量可为当向需要这类治疗的患者施用时,在相当数量的个体中提供特定的所期望的药理学反应的量。在一些实施方式中,对治疗有效量的提及可为对如在一种或多种特定组织(例如受疾病、病症或病况影响的组织)或流体(例如血液、唾液、血清、汗液、泪液、尿液等)中测量的量的提及。所属领域的一般技术人员应了解,在一些实施方式中,特定药剂或疗法的治疗有效量可以以单一剂量调配和/或施用。在一些实施方式中,治疗有效药剂可以以多个剂量,例如作为给药方案的一部分调配和/或施用。

[0061] 治疗:如本文中所用,术语“治疗(treatment/treat/treating)”是指疗法的任何施用,其部分或完全缓解、改善、减轻、抑制一种或多种症状、特征和/或特定疾病、病症和/或病况的病因、延缓其发作、降低其严重程度和/或减小其发病率。在一些实施方式中,所述治疗可针对未展现相关疾病、病症和/或病况的病征的个体和/或仅展现疾病、病症和/或病况的早期病征的个体。替代地或另外,所述治疗可针对展现相关疾病、病症和/或病况的一种或多种确定病征的个体。在一些实施方式中,治疗可针对已诊断为患有相关疾病、病症和/或病况的个体。在一些实施方式中,治疗可针对已知具有一种或多种易感因素的个体,所述易感因素在统计学上与相关疾病、病症和/或病况的罹患风险增加相关。

[0062] 纤溶酶原激活物抑制剂1 (PAI-1)

[0063] 纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 为由SERPUNK 1基因编码的丝氨酸蛋白酶抑制剂 (serpin) 蛋白。PAI-1最初已知其参与维持体内稳态平衡,因为其为组织纤溶酶原激活物 (tPA) 和尿激酶 (uPA) 的主要抑制剂。亦有报告称升高的PAI-1与多个器官系统(例如,心脏、肺脏、肝脏、肾脏和皮肤)中的器官纤维化和疾病相关。

[0064] 在一些实施方式中,本公开涵盖以下认识:PAI-1抑制剂可尤其适用于治疗和/或预防皮肤病况,如毛发变灰、硬皮病、瘢痕瘤等。虽然毛发的生长周期和生理机能是众所周知并有所了解的,但目前不存在针对毛发变灰的有效预防或治疗技术。在一些实施方式中,所提供的方法和/或组合物提供靶向疗法。举例来说,在一些实施方式中,所提供的方法和组合物提供包含一种或多种PAI-1抑制剂的出人意料的有效疗法。不希望受任何特定理论束缚,提出在一些实施方式中,施用如本文所述的PAI-1抑制剂可以刺激毛囊干细胞 (HFSC),并且所述刺激可以有助于治疗或预防毛发变灰。

[0065] 在一些实施方式中,所提供的方法、试剂盒和组合物可为乳液或包含乳液。在一些实施方式中,所提供的方法、试剂盒和组合物可为粗乳液或包含粗乳液。在一些实施方式

中,所提供的方法、试剂盒和组合物可为纳米乳液或包含纳米乳液。在一些实施方式中,所提供的方法、试剂盒和组合物包含组合疗法或治疗,其中例如在一些实施方式中,所提供的组合物可与一种或多种额外治疗组合施用。在一些实施方式中,一种或多种额外治疗为其它活性剂和/或治疗模式或包含其它活性剂和/或治疗模式(例如一种或多种PAI-抑制剂或其它药剂),如已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。

[0066] 疾病、病症和病况

[0067] 本发明提供用于治疗 and/或预防某些皮肤疾病、病症和/或病况的技术。在一些实施方式中,本发明提供用于治疗 and/或预防与皮肤的表皮和/或真皮层面相关的疾病、病症或病况的技术。

[0068] 在一些实施方式中,本发明提供用于治疗 and/或预防毛发变灰、瘢痕瘤、硬皮病、雷诺病(或雷诺现象) and/或其组合中的一种或多种的技术。在一些实施方式中,本发明提供用于治疗 and/或预防毛发变灰的技术。

[0069] 毛发变灰

[0070] 在一些实施方式中,本发明提供用于治疗 and/或预防皮肤病况的技术。在一些实施方式中,本发明提供用于治疗 and/或预防毛发变灰的技术。

[0071] 毛发变灰的当前疗法包括(但不限于)光保护剂,如作为用于UV阻断剂的载体的肉桂酰胺丙基三甲基氯化铵和固态脂质纳米粒子、含1-胱氨酸和1-甲硫氨酸的口服补充剂以及局部用褪黑素。最常用的治疗或解决头发过早变灰的方法是使用临时染发剂。根据本发明的药物组合物可以单独地和/或与用于治疗毛发变灰的症状和/或病因的这些疗法组合施用以治疗毛发变灰。

[0072] 在一些实施方式中,所提供的用于治疗 and/或预防毛发变灰的组合物被调配成悬浮液。

[0073] 在一些实施方式中,本文所公开的用于治疗 and/或预防毛发变灰的组合物被调配成悬浮液、泡沫剂、乳膏、擦剂、洗剂、凝胶、洗发剂、护发剂等。

[0074] 在一些实施方式中,向受影响部位(例如头皮、毛囊、面部、颈部、背部、手臂、胸部等)局部施用本文所公开的用于治疗 and/或预防毛发变灰的组合物。

[0075] 所公开的组合物和/或调配物的施用可以通过多种途径中的任一种进行。在一些实施方式中,施用为局部施用。在一些实施方式中,施用为口服施用。在一些实施方式中,施用通过注射进行。

[0076] 在一些实施方式中,施用实现全身递送。在一些实施方式中,施用实现局部递送。

[0077] 在一些实施方式中,本发明涉及将在悬浮液中的至少一种治疗剂(例如PAI-1抑制剂)以足以实现毛发变灰的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约25%的量;在一些实施方式中,以足以实现毛发变灰的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约30%的量;在一些实施方式中,以足以实现毛发变灰的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约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%或更多的量进行施用。

[0078] 在一些实施方式中,本发明涉及将在纳米粒子组合物、或纳米乳液组合物、或乳液组合物、或泡沫调配物、或乳膏调配物、或油、或洗剂调配物、或凝胶、或洗发剂、或护发剂中的至少一种治疗剂(例如PAI-1抑制剂)以足以实现毛发变灰的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约25%的量;在一些实施方式中,以足以实现毛发变灰的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约30%的量;在一些实施方式中,以足以实现毛发变灰的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约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%或更多的量进行施用。

[0079] 瘢痕瘤

[0080] 瘢痕瘤为在皮肤损伤部位上形成的增生性疤痕组织。在一个特定实例中,皮肤损伤部位为手术切口或创伤部位。不同于呈凸起状疤痕的肥厚性疤痕,瘢痕瘤生长超出了原始伤口的边界。瘢痕瘤是由在皮肤损伤部位处的肉芽组织或3型胶原蛋白的过度生长产生。瘢痕瘤可为坚硬的橡胶性病灶。在一些实施方式中,瘢痕瘤可为有光泽的纤维结节。虽然这些为良性生长的且并不具有传染性,但瘢痕有时可伴有疼痛、瘙痒,且可能会影响皮肤的活动。据估算,有15%的非洲裔美国人和西班牙裔人有瘢痕瘤。

[0081] 虽然不存在有效治疗,但瘢痕瘤的当前疗法包括压力疗法、硅酮凝胶片、病灶内曲安奈德(TAC)、冷冻手术、放射、激光疗法、IFN、5-FU、使用高压氧疗法(HBOT)的高剂量氧、冷疗和外科切除术以及多种提取物及局部用药剂。治疗的最常见形式当前为外科切除术。然而,对于已知的易感性患者,最好的治疗是预防。根据本发明的药物组合物可以单独地和/或与用于治疗瘢痕瘤的症状和/或病因的这些疗法组合施用以治疗瘢痕瘤。

[0082] 在一些实施方式中,所提供的用于治疗和/或预防瘢痕瘤的组合物被调配成悬浮液。

[0083] 在一些实施方式中,所提供的用于治疗和/或预防瘢痕瘤的组合物被调配成悬浮液、泡沫剂、乳膏、擦剂、洗剂、凝胶、洗发剂、护发剂等。

[0084] 在一些实施方式中,向受影响部位(例如头皮、毛囊、面部、颈部、背部、手臂、胸部等)局部施用所提供的用于治疗和/或预防瘢痕瘤的组合物。

[0085] 所公开的组合物和/或调配物的施用可以通过多种途径中的任一种进行。在一些实施方式中,施用为局部施用。在一些实施方式中,施用为口服施用。在一些实施方式中,施用通过注射进行。

[0086] 在一些实施方式中,施用实现全身递送。在一些实施方式中,施用实现局部递送。

[0087] 在一些实施方式中,本发明涉及将在悬浮液中的至少一种治疗剂(例如PAI-1抑制剂)以足以实现瘢痕瘤的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约25%的量;在一些实施方式中,以足以实现瘢痕瘤的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约30%的量;在一些实施方式中,以足以实现瘢痕瘤的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少

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%或更多的量进行施用。

[0088] 在一些实施方式中,本发明涉及将在纳米粒子组合物、或纳米乳液组合物、或乳液组合物、或泡沫调配物、或乳膏调配物、或油、或洗剂调配物、或凝胶、或洗发剂、或护发剂中的至少一种治疗剂(例如PAI-1抑制剂)以足以实现瘢痕瘤的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约25%的量;在一些实施方式中,以足以实现瘢痕瘤的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约30%的量;在一些实施方式中,以足以实现瘢痕瘤的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约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%或更多的量进行施用。

[0089] 硬皮病

[0090] 硬皮病或全身性硬化症通常被视为慢性全身性自身免疫疾病,其特征尤其在于纤维化或硬化、血管变化和自身抗体。

[0091] 在一些实施方式中,硬皮病也被视为结缔组织疾病,其特征通常在于胞外基质蛋白在皮肤和内脏中的过度积聚、血管损伤以及免疫异常。

[0092] 所述疾病的许多临床表现被认为涉及血管重构的误调节。硬皮病的最早症状之一是微血管损伤。这种微血管损伤被认为引起了增加的内皮细胞活化。活化的内皮细胞被认为会表达粘附分子,引起毛细血管渗透性改变,允许炎性细胞通过内皮迁移并滞留在血管壁中。免疫活化被认为促进内皮活化的维持,这引起内皮细胞的分解。这一过程被认为会促进在硬皮病患者中通常观察到的血管弹性损失和变窄。此外,认为微血管损伤促成单核细胞在真皮中的血管周围浸润,这被认为会促成成纤维细胞活化和硬皮病的许多相关标志性症状。随着纤维化增加,渗透率降低。结果,抗体更难以渗透患病组织。因此,抗CCL2抗体的亲和力对于保持抗体的定位来说变得尤其重要。

[0093] 所述疾病的许多临床表现一般被认为涉及成纤维细胞的误调节。成纤维细胞的主要功能是通过连续分泌胞外基质前体来维持结缔组织的结构完整性。成纤维细胞为许多组织提供结构框架(基质),在创伤愈合中起到重要作用并且是动物中最常见的结缔组织细胞。成纤维细胞在形态上为异质的,取决于其位置和活性具有多样外观。

[0094] 硬皮病有两种主要形式:局限性全身性硬化症/硬皮病和弥漫性全身性硬化症/硬皮病。在局限性皮肤硬皮病中,皮肤的纤维化通常只限于所述区域。局限性皮肤硬皮病患者通常经历血管损伤。皮肤和器官纤维化在局限性硬皮病患者中通常进展缓慢。弥漫性硬皮病患者通常经历与局限性硬皮病相比进展更快的皮肤和器官的纤维化和/或广泛性炎症

和/或与在局限性硬皮病中可见的相比更严重的内部器官受累。

[0095] 通常认为间质性肺病(其引起肺纤维化)是硬皮病相关死亡的主要原因(Ludwicka-Bradley, A. 等人硬皮病间质性肺病中的凝血和自身免疫性 (Coagulation and autoimmunity in scleroderma interstitial lung disease), 关节炎与风湿病论文集 (Semin Arthritis Rheum), 41 (2), 212-22, 2011)。引起硬皮病相关死亡的其它并发症包括(但不限于)癌症、心脏衰竭、肺高血压、肾衰竭和吸收障碍或其任何组合。

[0096] 硬皮病最常通过检查皮肤症状来诊断。诊断测试包括(但不限于)目视和/或手动检查皮肤、血压测试、胸x射线、肺CT、超声心动图、尿分析、皮肤活检和血液测试(包括抗核抗体测试、抗拓扑异构酶抗体测试、抗着丝粒抗体测试、抗U3抗体测试、抗RNA抗体测试、其它类型的抗体测试、红细胞沉降速率以及类风湿因子)。目前,硬皮病还没有已知的治愈方法。所施用的治疗经设计以治疗所述疾病的症状。治疗包括血管收缩素II受体拮抗剂、血管收缩素转化酶(ACE)抑制剂、NSAID、COX-2抑制剂、镇痛剂、低剂量皮质类固醇、麻醉剂、抗酸剂、H2阻断剂、质子泵抑制剂、胃肠蠕动促进剂、生长抑素激动剂、抗生素、前列腺素衍生物、曲前列环素、伊洛前列素、内皮素受体拮抗剂、IP受体激动剂、第5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂、抗纤维变性剂、酪氨酸激酶抑制剂、免疫抑制剂、烷基化剂、匹鲁卡品和其组合。

[0097] 在一些实施方式中,所提供的用于治疗 and/或预防硬皮病的组合物被调配成悬浮液。

[0098] 在一些实施方式中,所提供的用于治疗 and/或预防硬皮病的组合物被调配成悬浮液、泡沫剂、乳膏、擦剂、洗剂、凝胶、洗发剂、护发剂等。

[0099] 在一些实施方式中,向受影响部位(例如头皮、毛囊、面部、颈部、背部、手臂、胸部等)局部施用所提供的用于治疗 and/或预防硬皮病的组合物。

[0100] 所公开的组合物和/或调配物的施用可以通过多种途径中的任一种进行。在一些实施方式中,施用为局部施用。在一些实施方式中,施用为口服施用。在一些实施方式中,施用通过注射进行。

[0101] 在一些实施方式中,施用实现全身递送。在一些实施方式中,施用实现局部递送。

[0102] 在一些实施方式中,本发明涉及将在悬浮液中的至少一种治疗剂(例如PAI-1抑制剂)以足以实现硬皮病的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约25%的量;在一些实施方式中,以足以实现硬皮病的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约30%的量;在一些实施方式中,以足以实现硬皮病的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约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%或更多的量进行施用。

[0103] 在一些实施方式中,本发明涉及将在纳米粒子组合物、或纳米乳液组合物、或乳液组合物、或泡沫调配物、或乳膏调配物、或油、或洗剂调配物、或凝胶、或洗发剂、或护发剂中的至少一种治疗剂(例如PAI-1抑制剂)以足以实现硬皮病的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约25%的量;在一些实施方式中,以足以实现硬皮病的一种或多种症状的

程度和/或患病率降低至少约30%的量;在一些实施方式中,以足以实现硬皮病的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约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%或更多的量进行施用。

[0104] 雷诺现象

[0105] 雷诺现象或雷诺病为手指和脚趾的血管痉挛病况。通常,在对寒冷或情绪压力的反应中,手指的皮肤会变色(白色、蓝色和/或红色,通常呈这一顺序)并疼痛。重度雷诺病可引起皮肤坏死并最终引起手指和/或脚趾坏死,从而导致“自截”(auto-amputation)。雷诺病患者的指甲可能会变脆。这种病况通常与结缔组织疾病(如硬皮病和/或类风湿性关节炎)相关。

[0106] 根据本发明的药物组合物可以以单独地和/或与用于治疗雷诺现象的症状和/或病因的其它药剂组合施用以治疗雷诺现象。在一些实施方式中,所述药剂包括钙离子通道阻断剂(例如硝苯地平等)、 α 阻断剂(例如肼苯哒嗪(hydralazine)等)、硝酸甘油、血管收缩素II受体拮抗剂(例如氯沙坦等)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(例如氟西汀等)、三硝酸甘油酯、他达拉非、银杏提取物、SLx-2101、圣约翰草、法舒地尔、西洛他唑、伊洛前列素、松弛素、曲前列环素二乙醇胺、西地那非、阿托伐他汀、甲磺酸伊马替尼、曲前列环素二乙醇胺和/或其组合。

[0107] 在一些实施方式中,所提供的用于治疗 and/或预防雷诺病的组合物被调配成悬浮液。

[0108] 在一些实施方式中,本文所公开的用于治疗 and/或预防雷诺病的组合物被调配成悬浮液、泡沫剂、乳膏、擦剂、洗剂、凝胶、洗发剂、护发剂等。

[0109] 在一些实施方式中,向受影响部位(例如鼻、嘴唇、耳朵、乳头、手指、脚趾、头皮、面部、颈部、背部、手臂、胸部等)局部施用本文所公开的用于治疗 and/或预防雷诺病的组合物。

[0110] 所公开的组合物和/或调配物的施用可以通过多种途径中的任一种进行。在一些实施方式中,施用为局部施用。在一些实施方式中,施用为口服施用。在一些实施方式中,施用通过注射进行。

[0111] 在一些实施方式中,施用实现全身递送。在一些实施方式中,施用实现局部递送。

[0112] 在一些实施方式中,本发明涉及将在悬浮液中的至少一种治疗剂(例如PAI-1抑制剂)以足以实现雷诺现象的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约25%的量;在一些实施方式中,以足以实现雷诺现象的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约30%的量;在一些实施方式中,以足以实现雷诺现象的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约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%或更多的量进行施用。

[0113] 在一些实施方式中,本发明涉及将在纳米粒子组合物、或纳米乳液组合物、或乳液组合物、或泡沫调配物、或乳膏调配物、或油、或洗剂调配物、或凝胶、或洗发剂、或护发剂中的至少一种治疗剂(例如PAI-1抑制剂)以足以实现雷诺现象的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约25%的量;在一些实施方式中,以足以实现雷诺现象的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约30%的量;在一些实施方式中,以足以实现雷诺现象的一种或多种症状的程度和/或患病率降低至少约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%或更多的量进行施用。

[0114] PAI-1抑制剂

[0115] PAI-1抑制剂可用于治疗或预防与PAI-1的过度表达相关的医学病况或疾病。PAI-1抑制剂可为抗体、肽、多肽、蛋白质、核酸、脂质、碳水化合物、小分子、金属、聚合物、治疗性抗体或其任何组合。在一些实施方式中,PAI-1抑制剂为siRNA。在一些实施方式中,PAI-1抑制剂为苯并吡喃化合物、丁二烯、螺内酯、咪达普利、血管收缩素转化酶抑制剂(ACEI,卡托普利或依那普利)、血管收缩素II受体拮抗剂(AIIRA)、去纤苷(聚脱氧核糖核苷酸)和其任何组合。在一些实施方式中,PAI-1抑制剂为苯并吡喃化合物。

[0116] 在一些实施方式中,PAI-1抑制剂可为小分子。例如,PAI-1抑制剂为5-氯-2-[[2-[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基]-2-氧代乙氧基]乙酰基]氨基苯甲酸。在另一实例中,PAI-1抑制剂为5-氯-2-[[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基](氧代)乙酰基]氨基]苯甲酸。下表1列出示例性PAI-1抑制剂。

[0117] 表示例性PAI-1抑制剂

	化学名称	分子式	分子量
[0118]	5-氯-2-[[2-[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基]-2-氧代乙氧基]乙酰基]氨基苯甲酸	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₂ O ₆	428.82
	5-氯-2-[[[3-(咪喃-3-基)苯基]氨基](氧代)乙酰基]氨基]苯甲酸	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₂ O ₅	384.77

[0119] 组合物和调配物

[0120] 如本文所指出,本发明提供和/或利用包含一种或多种PAI-1抑制剂的组合物用于施用。在一些实施方式中,所述施用与微针皮肤调理(MSC)组合。在一些实施方式中,所提供的组合物可被调配成用于局部和/或透皮递送(例如,呈洗剂、乳膏、擦剂、软膏、粉剂、凝胶、滴剂等形式)。在一些实施方式中,所提供的组合物可为纳米乳液或包括纳米乳液。在一些实施方式中,所提供的组合物可为或包括粗乳液。

[0121] 纳米粒子组合物适用于多种情形,并且已经证实在医学应用的情形下尤其适用和/或有效,包括向有需要的患者施用治疗剂(例如PAI-1抑制剂)。已经证实纳米粒子组合物在局部施用治疗剂的情形下尤其适用和/或有效(参见例如2006年12月1日提交,2008年4

月17日以WO 08/045107公布,并且题为“肉毒杆菌纳米乳液 (BOTULINUM NANOEMULSIONS)”的PCT专利申请第PCT US06/46236号;2007年11月30日提交,2008年6月12日以WO 08/070538公布,并且题为“两亲实体纳米粒子 (AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES)”的PCT专利申请第PCT US07/86018号;和/或2009年6月26日提交,2009年12月30日以WO 09/158687公布,并且题为“真皮递送 (DERMAL DELIVERY)”的PCT专利申请第PCT US09/48972号;全部所述申请的内容以引用的方式并入本文中)。

[0122] 在一些实施方式中,所提供的纳米粒子组合物具有如本文所述的特定组分和/或相对量的组分。在一些实施方式中,所提供的纳米粒子组合物具有区分和/或定义其的特定结构和/或功能属性。在一些实施方式中,一般地与纳米粒子组合物相关的示例性属性(例如物理、结构和/或功能属性)描述于以下段落中。在一些实施方式中,所提供的纳米粒子组合物具有这些属性中的一种或多种。在一些实施方式中,所提供的纳米粒子组合物不具有这些属性中的任一种。

[0123] 一般来说,纳米粒子组合物为包括至少一种纳米粒子的任何组合物。在一些实施方式中,纳米粒子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PAI-1抑制剂)。已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂可以由一种或多种纳米粒子包封或完全包围;与纳米粒子界面结合;和/或吸附到一种或多种纳米粒子的外表面。已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂可以或不共价连接于纳米粒子和/或纳米粒子组合物;已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂可以或不通过吸附力连接于纳米粒子和/或纳米粒子组合物。在一些实施方式中,纳米粒子组合物包含空纳米粒子(例如不含任何已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂的纳米粒子)。

[0124] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物为稳定的。在一些实施方式中,纳米粒子组合物为均匀的。举例来说,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的纳米粒子的最小直径与最大直径之间的差不超过大约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或更小纳米数。

[0125] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)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。

[0126] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在约10nm与约600nm的范围内。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)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。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)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。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)为1nm至15nm、15nm至200nm、25nm至200nm、50nm至200nm或75nm至200nm。

[0127] 在一些实施方式中,总粒子分布涵盖于指定粒径尺寸范围内。在一些实施方式中,

小于50%、25%、10%、5%或1%的总粒子分布在指定粒径尺寸范围之外。在一些实施方式中,小于1%的总粒子分布在指定粒径尺寸范围之外。在某些实施方式中,纳米粒子组合物基本上不含直径大于300nm、250nm、200nm、150nm、120nm、100nm、75nm、50nm或25nm的粒子。在一些实施方式中,小于50%、25%、10%、5%或1%的总粒子分布的直径大于300nm、250nm、200nm、150nm、120nm、100nm、75nm、50nm或25nm。

[0128] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的粒子的平均粒度在约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以下。在一些实施方式中,平均粒度在约10nm与约300nm、约50nm与约250nm、约60nm与约200nm、约65nm与约150nm或约70nm与约130nm的范围内。在一些实施方式中,平均粒度为约80nm与约110nm。在一些实施方式中,平均粒度为约90nm与约100nm。

[0129] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分粒子的直径小于指定尺寸或在指定范围内。在一些实施方式中,组合物中的大部分是50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或更多的粒子。

[0130] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物基本上不含直径超过600nm的粒子。具体来说,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中小于50%的纳米粒子的直径超过600nm。在一些实施方式中,小于25%的粒子的直径超过600nm。在一些实施方式中,小于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的粒子的直径超过600nm。此外,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的纳米粒子的直径在10nm与600nm的范围内。

[0131] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物基本上不含直径超过500nm的粒子。具体来说,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中小于50%的纳米粒子的直径超过500nm。在一些实施方式中,小于25%的粒子的直径超过500nm。在一些实施方式中,小于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的粒子的直径超过500nm。此外,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的纳米粒子的直径在10nm与500nm的范围内。

[0132] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物基本上不含直径超过400nm的粒子。具体来说,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中小于50%的纳米粒子的直径超过400nm。在一些实施方式中,小于25%的粒子的直径超过400nm。在一些实施方式中,小于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的粒子的直径超过400nm。此外,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的纳米粒子的直径在10nm与400nm的范围内。

[0133] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物基本上不含直径超过300nm的粒子。具体来说,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中小于50%的纳米粒子的直径超过300nm。在一些实施方式中,小于25%的粒子的直径超过300nm。在一些实施方式中,小于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的粒子的直径超过300nm。此外,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的纳米粒子的直径在10nm与300nm的范围内。

[0134] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物基本上不含直径超过200nm的粒子。具体来

说,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中小于50%的纳米粒子的直径超过200nm。在一些实施方式中,小于25%的粒子的直径超过200nm。在一些实施方式中,小于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的粒子的直径超过200nm。此外,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的纳米粒子的直径在10nm与200nm的范围内。

[0135] 在一些实施方式中,所提供的组合物基本上不含直径超过150nm的粒子。具体来说,在一些实施方式中,所提供的组合物中小于50%的纳米粒子的直径超过150nm。在一些实施方式中,小于25%的粒子的直径超过150nm。在一些实施方式中,小于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的粒子的直径超过150nm。此外,在一些实施方式中,所提供的组合物中的纳米粒子的直径在10nm与150nm的范围内。

[0136] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物基本上不含直径超过120nm的粒子。具体来说,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中小于50%的纳米粒子的直径超过120nm。在一些实施方式中,小于25%的粒子的直径超过120nm。在一些实施方式中,小于20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或更少的粒子的直径超过120nm。此外,在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的纳米粒子的直径在10nm与120nm范围内。

[0137] 在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在10nm与150nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在10nm与120nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与120nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与110nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与100nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与90nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与80nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与70nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与60nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与50nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与40nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中的大部分粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与30nm之间。

[0138] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在10nm与120nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与120nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与110nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与100nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分纳米粒子

的直径在20nm与90nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与80nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与70nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与60nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与50nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与40nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的大部分纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在20nm与30nm之间。

[0139] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物中约50%的纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在10nm与40nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中约90%的纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在10nm与80nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中约90%的纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在10nm与90nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中约95%的纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在10nm与110nm之间。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中约95%的纳米粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在10nm与120nm之间。在一些实施方式中,所提供的组合物中约95%的粒子的直径(例如平均直径和/或中位直径)在10nm与150nm之间。

[0140] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的所有纳米粒子的总体积的约50%包含直径在10nm与40nm之间的纳米粒子或由直径在10nm与40nm之间的纳米粒子组成。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的所有纳米粒子的总体积的约90%包含直径在10nm与80nm之间的纳米粒子或由直径在10nm与80nm之间的纳米粒子组成。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的所有纳米粒子的总体积的约95%包含直径在10nm与110nm之间的纳米粒子或由直径在10nm与110nm之间的纳米粒子组成。在一些实施方式中,纳米粒子组合物中的所有纳米粒子的总体积的约95%包含直径在10nm与120nm之间的纳米粒子或由直径在10nm与120nm之间的纳米粒子组成。在一些实施方式中,所提供的组合物中的所有纳米粒子的总体积的约95%包含直径在10nm与150nm之间的纳米粒子或由直径在10nm与150nm之间的纳米粒子组成。

[0141] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物为乳液或分散液或包含乳液或分散液。在一些实施方式中,纳米粒子组合物为“水包油”分散液(即,其中油性粒子分散于水性分散介质中的分散液);在一些实施方式中,纳米粒子组合物为“油包水”分散液(即,其中水性粒子分散于油性分散介质中的分散液)。

[0142] 在一些实施方式中,所提供的组合物不需要毒性溶剂。相比之下,用于诱导纳米粒子在组合物中形成的许多常规策略利用了毒性溶剂(通常为有机溶剂)。在一些实施方式中,所提供的组合物不需要聚合物。相比之下,用于制备含有纳米粒子结构的组合物的一些常规策略需要聚合物。

[0143] 在一些实施方式中,所提供的组合物具有比其它纳米粒子组合物更好的组织吸收性和/或更好的生物相容性。举例来说,在一些实施方式中,与不均匀、利用一种或多种毒性溶剂(例如,有机溶剂)和/或利用一种或多种聚合物的纳米粒子组合物相比,所提供的组合物具有更好的组织吸收性和/或更好的生物相容性。

[0144] 在一些实施方式中,纳米粒子组合物为稳定的。在一些实施方式中,稳定纳米粒子组合物为平均粒度、最大粒度、粒度范围和/或粒度分布(即,大于指定尺寸和/或在指定尺寸范围外的粒子百分比)维持持续一定时段的组合物。在一些实施方式中,时段为至少约一小时;在一些实施方式中,时段为约5小时、约10小时、约一(1)天、约一(1)周、约两(2)周、约一(1)个月、约两(2)个月、约三(3)个月、约四(4)个月、约五(5)个月、约六(6)个月、约八(8)个月、约十(10)个月、约十二(12)个月、约二十四(24)个月或更久。在一些实施方式中,时段在约一(1)天到约二十四(24)个月、约两(2)周到约十二(12)个月、约两(2)个月到约五(5)个月等的范围内。举例来说,如果纳米乳液粒子群经历长期储存、温度变化和/或pH变化,并且粒子群中的大部分纳米粒子的直径维持在所述范围内(即例如,在大约10nm与约120nm之间),那么纳米粒子组合物为稳定的。对于一些所述粒子群,大部分是大于约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%或大于约99.9%的纯度。在纳米粒子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的一些实施方式中,如果组合物中的已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂(例如PAI-1抑制剂)的浓度在指定时段内在一组指定条件下得以维持,那么纳米粒子组合物被视为稳定的。

[0145] 如本文所述,所提供的组合物适用于各种美容应用和/或医学应用。所述组合物可通过任何适当途径向个体施用,如所属领域的技术人员可易于针对所关注的疾病、病症或病况来确定。在一些实施方式中,可采用的途径可包括以下中的一种或多种:口服(PO)、静脉内(IV)、肌肉内(IM)、动脉内、髓内、鞘内、皮下(SQ)、室内、透皮、皮间、皮内、直肠(PR)、经阴道、腹膜内(IP)、胃内(IG)、局部用和/或透皮(例如,通过洗剂、乳膏、粉剂、软膏、擦剂、凝胶、液滴等)、经粘膜、经鼻、经颊、经肠、经玻璃体和/或舌下施用;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;以口腔喷雾、鼻用喷雾和/或气溶胶形式、和/或通过门静脉导管;和/或上述中的任意组合。在大多数实施方式中,如本文所述,施用将为局部、肠胃外或口服施用。

[0146] 所提供的组合物的调配物可通过所属领域中理解的任何适当的方法来进行制备。一般来说,所述制备方法包括以下步骤:使所提供的组合物与一种或多种赋形剂结合,并且随后,必要时和/或需要时,使所提供的组合物成形和/或将其包装成适当形式以用于施用,例如以单剂量或多剂量单位或在单剂量或多剂量单位中施用。

[0147] 在一些实施方式中,组合物可以以单一单位剂量和/或多个单一单位剂量形式制备、包装和/或批量出售。如本文中所示,“单位剂量”为包含预定量的所提供的组合物的药物组合物的离散量。所提供的组合物的量通常等于将向个体施用的所提供的组合物的剂量和/或这个剂量的适宜部分,例如这个剂量的二分之一或三分之一。

[0148] 在一些实施方式中,供用于组合物(例如药学上和/或美容上可接受的组合物)的适当赋形剂可例如包括一种或多种如适合于所需特定剂型的赋形剂,如溶剂、分散介质、粒化介质、稀释剂或其它液体媒剂、分散液或悬浮助剂、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。在一些实施方式中,可利用赋形剂,如可可脂和/或栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和/或芳香剂。雷明顿氏药学科学和实践(Remington's The Science and Practice of Pharmacy),第21版,A.R.Gennaro(利平科特·威廉姆斯·威尔金斯(Lippincott, Williams&Wilkins),马里兰州巴尔的摩(Baltimore,MD),2005;以引用的方式并入本文中)

公开各种用于调配药物组合物的赋形剂和用于其制备的已知技术。

[0149] 在一些实施方式中,适当赋形剂(例如药学和/或美容上可接受的赋形剂)为至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%纯的。在一些实施方式中,赋形剂经美国食品药品监督管理局批准。在一些实施方式中,赋形剂为医药级的。在一些实施方式中,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。

[0150] 在一些实施方式中,所提供的组合物被调配成乳膏、擦剂、软膏、油、泡沫剂、喷雾、洗剂、液体、粉剂、增稠洗剂或凝胶(例如被调配成用于如本文所述的透皮递送)。特定的示例性的此类调配物可例如制备为美容调配物产品,如皮肤软化剂、营养洗剂型乳液、清洁洗剂、清洁乳膏、皮肤乳液、润肤洗剂、按摩乳膏、润肤乳膏、妆前底霜、面膜或脸用凝胶、清洁剂调配物(如洗发剂、洗液、身体洁肤剂、生发液或肥皂)或皮肤用组合物(如洗剂、软膏、凝胶、乳膏、擦剂、贴片、除臭剂或喷雾)。

[0151] 本公开涵盖以下认识:乳液技术可以向所关注的药剂,包括如本文所述的PAI-1抑制剂提供稳定益处。此外,乳液(粗乳液和纳米乳液)可用于制备用于施用PAI-1抑制剂的作为皮肤病况的治疗的调配物。在一些特定实施方式中,调配物可为局部用调配物。在一些特定实施方式中,调配物可为可注射调配物。在一些特定实施方式中,调配物可为口服调配物。

[0152] 在一些实施方式中,所提供的组合物包含所提供的纳米乳液组合物。在一些实施方式中,所提供的组合物为乳膏和/或洗剂调配物。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物包含纳米乳液组合物。在一些实施方式中,组合物包含所提供的纳米乳液组合物但不是乳膏和/或洗剂调配物。在一些实施方式中,适合组合物被调配成乳膏和/或洗剂,但不包含纳米乳液组合物。

[0153] 在一些实施方式中,所提供的组合物包含所提供的纳米乳液组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物,例如用于局部和/或透皮(例如,通过洗剂、乳膏、粉剂、软膏、擦剂、凝胶、滴剂等)施用。

[0154] 乳液

[0155] 在一些实施方式中,本文提供用于施用和递送PAI-1抑制剂的出人意料的的有效技术。在一些实施方式中,本公开传授针对各种皮肤病况(包括毛发变灰)的所述PAI-1抑制剂的局部、口服和/或可注射的调配物和组合物。在一些实施方式中,本公开传授通过向有需要的个体施用PAI-1抑制剂调配物和/或组合物来治疗和/或预防一种或多种皮肤病况的方法。在一些实施方式中,调配物和/或组合物包含乳液。

[0156] 此外,本公开了解到,某些液体纳米乳液技术已被证实提供显著的透皮递送属性,甚至对于极大分子,如肉毒杆菌和/或抗体药剂。参见例如美国专利公开第2012/0328701号、美国专利公开第2012/0328702号、第8,318,181号和美国专利第8,658,391号,其公开内容以全文引用的方式并入本文中。这些液体纳米乳液远优于固体纳米粒子药物递送,特别地,透皮药物递送,其中如Gomaa所指出,固体纳米粒子无法渗透皮肤,但仅积聚在毛囊中。这些液体纳米乳液还会稳定持续至少34个月,使得从这个角度来看,其在商业上也是可行的。

[0157] 粗乳液

[0158] 在一些实施方式中,本发明利用包含PAI-1抑制剂的粗乳液组合物,其在皮肤病况

(例如毛发变灰)的治疗目的方面尤其有效和/或适用。在一些实施方式中,特定粗乳液组合物在向有需要的个体局部、口服和/或可注射施用PAI-1抑制剂方面尤其有效和/或适用。在一些实施方式中,粗乳液组合物可包含一种或多种PAI-1抑制剂。

[0159] 在一些实施方式中,粗乳液可被调配成适用于在皮肤上局部施用的组合物。在一些实施方式中,适用于局部施用的组合物可为洗剂、乳膏、粉剂、软膏、擦剂、凝胶或滴剂。

[0160] 在一些实施方式中,粗乳液调配物包含水、中链甘油三酯、span 65、聚山梨醇酯80、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。在一些实施方式中,粗乳液调配物包含水、中链甘油三酯、span 65和聚山梨醇酯80。

[0161] 在一些实施方式中,所提供的组合物包含所提供的粗乳液组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物。在一些实施方式中,乳膏和/或洗剂调配物包含所提供的粗乳液组合物和/或生理盐水溶液的混合物。

[0162] 在一些实施方式中,所提供的组合物包含包括一种或多种PAI-1抑制剂的粗乳液组合物。在一些实施方式中,所提供的组合物为乳膏和/或洗剂调配物。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物包含粗乳液组合物。在一些实施方式中,组合物包含所提供的粗乳液组合物但不是乳膏和/或洗剂调配物。在一些实施方式中,适合的组合物被调配成乳膏和/或洗剂,但不包含粗乳液组合物。

[0163] 在一些实施方式中,所提供的组合物包含所提供的粗乳液组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物,例如用于局部和/或透皮(例如,通过洗剂、乳膏、粉剂、软膏、擦剂、凝胶、滴剂等)施用。

[0164] 在一些实施方式中,粗乳液可被调配成适用于局部施用的组合物。在一些实施方式中,适用于局部施用的组合物可为洗剂、乳膏、粉剂、软膏、擦剂、凝胶或滴剂。在一些实施方式中,粗乳液可被调配成可注射的组合物。在一些实施方式中,可注射的组合物可为无菌的。

[0165] 粗乳液调配物可用以稳定活性剂和/或治疗剂(如PAI-1抑制剂)。粗乳液调配物本身不一定会预期实现活性剂的透皮递送,然而本公开涵盖了当与如本文所述的微针技术组合时,可以通过并入粗乳液组合物以提供稳定性改进,从而实现透皮递送的协同增强。

[0166] 纳米乳液

[0167] 在一些实施方式中,本发明利用包含PAI-1抑制剂的纳米乳液组合物,其在皮肤病况(例如毛发变灰)的治疗目的方面尤其有效和/或适用。在一些实施方式中,特定纳米乳液组合物在向有需要的个体局部、口服和/或可注射施用PAI-1抑制剂方面尤其有效和/或适用。在一些实施方式中,纳米乳液组合物可包含一种或多种PAI-1抑制剂。

[0168] 在一些实施方式中,所提供的纳米乳液组合物包含比率介于约0.1:1至约2:1之间的油和表面活性剂。在一些实施方式中,所提供的纳米乳液组合物包含比率为约0.1:1至约1:1的油和表面活性剂。在一些实施方式中,所提供的纳米乳液组合物包含比率为约0.5:1至约1:1的油和表面活性剂。在一些实施方式中,所提供的纳米乳液组合物包含比率为约0.5:1至约1:1.5的油和表面活性剂。在一些实施方式中,所提供的纳米乳液组合物包含比率为约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0.55:1、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。在一些实施方式中,所提供的纳米乳液组合物

包含比率为约0.67:1的油和表面活性剂。

[0169] 在一些实施方式中,水性分散介质(例如水、缓冲剂、盐溶液等)和表面活性剂以介于0.01与20之间的比率利用。在一些实施方式中,水性分散介质(例如水、缓冲剂、盐溶液等)和表面活性剂以介于0.1与20之间的比率利用。在一些实施方式中,水性分散介质(例如水、缓冲剂、盐溶液等)和表面活性剂以介于0.5与10之间的比率利用。在一些实施方式中,水性分散介质(例如水、缓冲剂、盐溶液等)和表面活性剂以介于0.5与1之间的比率利用。在一些实施方式中,水性分散介质(例如水、缓冲剂、盐溶液等)与表面活性剂的比率为大约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0.2:1、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。在一些实施方式中,表面活性剂与水的比率为大约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。在一些实施方式中,水性分散介质(例如水、缓冲剂、盐溶液等)和表面活性剂以介于0.5与2之间的比率利用。在一些实施方式中,水性分散介质(例如水、缓冲剂、盐溶液等)与表面活性剂的比率为大约0.5:1、大约1:1或大约2:1。在一些实施方式中,表面活性剂与水性分散介质(例如水、缓冲剂、盐溶液等)的比率为大约0.5:1、大约1:1或大约2:1。在一些实施方式中,水性分散介质(例如水、缓冲剂、盐溶液等)与表面活性剂的比率为大约1:1。在一些实施方式中,利用所述水性分散介质(例如水、缓冲剂、盐溶液等)与表面活性剂的比率的组合物包含油包水乳液。

[0170] 在一些实施方式中,纳米乳液组合物中的液滴的直径(例如平均直径和/或中位直径)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的范围内。在一些实施方式中,纳米乳液组合物中的液滴的直径(例如平均直径和/或中位直径)在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的范围内。在一些实施方式中,纳米乳液组合物中的液滴的直径(例如平均直径和/或中位直径)为1nm至15nm、15nm至200nm、25nm至200nm、50nm至200nm或75nm至200nm。

[0171] 在一些实施方式中,总液滴分布涵盖于指定液滴直径尺寸范围内。在一些实施方式中,小于50%、25%、10%、5%或1%的总液滴分布在指定液滴直径尺寸范围之外。在一些实施方式中,小于1%的总液滴分布在指定液滴直径尺寸范围之外。在一些实施方式中,纳米乳液组合物基本上不含直径大于300nm、250nm、200nm、150nm、120nm、100nm、75nm、50nm或25nm的液滴。在一些实施方式中,小于50%、25%、10%、5%或1%的总液滴分布的直径大于300nm、250nm、200nm、150nm、120nm、100nm、75nm、50nm或25nm。

[0172] 在一些实施方式中,纳米乳液组合物中的液滴的平均液滴尺寸在约300nm、约250nm、约200nm、约150nm、约130nm、约120nm、约115nm、约110nm、约100nm、约90nm或约50nm以下。在一些实施方式中,平均液滴尺寸在约10nm与约300nm、约50nm与约250nm、约60nm与约200nm、约65nm与约150nm或约70nm与约130nm的范围内。在一些实施方式中,平均液滴尺寸为约80nm与约110nm。在一些实施方式中,平均液滴尺寸为约90nm与约100nm。

[0173] 在一些实施方式中,纳米乳液液滴的 ζ 电位介于-80mV与+80mV之间。在一些实施方

式中,纳米乳液液滴的 ζ 电位介于-50mV与+50mV之间。在一些实施方式中,纳米乳液液滴的 ζ 电位介于-25mV与+25mV之间。在一些实施方式中,纳米乳液液滴的 ζ 电位介于-10mV与+10mV之间。在一些实施方式中,纳米乳液液滴的 ζ 电位为约-80mV、约-70mV、约-60mV、约50mV、约-40mV、约-30mV、约-25mV、约-20mV、约-15mV、约-10mV或约-5mV。在一些实施方式中,纳米乳液液滴的 ζ 电位为约+50mV、约+40mV、约+30mV、约+25mV、约+20mV、约+15mV、约+10mV或约+5mV。在一些实施方式中,纳米乳液液滴的 ζ 电位为约0mV。

[0174] 在一些实施方式中,水性分散介质和表面活性剂以介于约8:1与约9:1之间的比率利用。在一些实施方式中,水性分散介质和表面活性剂以约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等的比率利用。在一些实施方式中,水性分散介质和表面活性剂以约8.7:1的比率利用。在一些实施方式中,水性分散介质和表面活性剂以约8.8:1的比率利用。

[0175] 在一些实施方式中,水性分散介质和油以介于约12:1与约14:1之间的比率利用。在一些实施方式中,水性分散介质和表面活性剂以约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等的比率利用。在一些实施方式中,水性分散介质和表面活性剂以约13.1:1的比率利用。

[0176] 在一些实施方式中,纳米乳液中的油的百分比介于0%与50%之间。在一些实施方式中,纳米乳液中的油的百分比介于0%与40%之间。在一些实施方式中,纳米乳液中的油的百分比介于0%与30%之间。在一些实施方式中,纳米乳液中的油的百分比介于0%与20%之间。在一些实施方式中,纳米乳液中的油的百分比介于0%与10%之间。在一些实施方式中,纳米乳液中的油的百分比介于0%与5%之间。在一些实施方式中,纳米乳液中的油的百分比介于5%与10%之间、10%与15%之间、15%与20%之间、20%与25%之间、25%与30%之间、35%与40%之间或45%与50%之间。在一些实施方式中,纳米乳液中的油的百分比介于10%与20%之间、10%与30%之间、10%与40%之间或10%与50%之间。在一些实施方式中,纳米乳液中的油的百分比介于20%与30%之间、20%与40%之间、20%与50%之间。在一些实施方式中,纳米乳液中的油的百分比介于30%与40%之间或30%与50%之间。在一些实施方式中,纳米乳液中的油的百分比介于40%与50%之间。

[0177] 在一些实施方式中,油的百分比为大约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%。在一些实施方式中,油的百分比为大约10%。在一些实施方式中,油的百分比为大约9%。在一些实施方式中,油的百分比为大约8%。在一些实施方式中,油的百分比为大约7%。在一些实施方式中,油的百分比为大约6%。在一些实施方式中,油的百分比为大约5%。在一些实施方式中,油的百分比为大约4%。在一些实施方式中,油的百分比为大约3%。在一些实施方式中,油的百分比为大约2%。

[0178] 在一些实施方式中,油的百分比为大约1%。

[0179] 在一些实施方式中,纳米乳液调配物包含水、中链甘油三酯、聚山梨醇酯80、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。在一些实施方式中,纳米乳液调配物包含水、中链甘油三酯和聚山梨醇酯80。

[0180] 在一些实施方式中,纳米乳液可被调配成适用于局部施用的组合物。在一些实施方式中,适用于局部施用的组合物可为洗剂、乳膏、粉剂、软膏、擦剂、凝胶或滴剂。一些实施方式中,纳米乳液可被调配成可注射的组合物。在一些实施方式中,可注射的组合物可为无菌的。

[0181] 这些组合物尤其适用,因为其可用于通过局部和/或透皮(例如,通过洗剂、乳膏、粉剂、软膏、擦剂、凝胶、滴剂等)施用而向有需要的个体递送药剂。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物可通过局部和/或透皮(例如,通过洗剂、乳膏、粉剂、软膏、擦剂、凝胶、滴剂等)施用而向有需要的个体施用。在一些实施方式中,所提供的纳米乳液组合物可被调配成乳膏和/或洗剂调配物。在一些实施方式中,所提供的包含纳米乳液组合物的乳膏和/或洗剂调配物对于向个体局部施用可为适用和/或有效的。在一些实施方式中,所提供的纳米乳液组合物可与乳膏调配物(例如所提供的乳膏调配物)中的一种或多种乳膏组分和/或生理盐水溶液混合以用于制备药物组合物。

[0182] 本发明涵盖以下认识:乳液组合物(例如粗乳液组合物和纳米乳液组合物)可被调配成用于向个体施用的乳膏和/或洗剂调配物。本发明涵盖以下认识:所提供的乳膏和/或洗剂调配物可尤其适用于调配乳液(如本文所述的乳液)以向个体施用。

[0183] 局部用调配物

[0184] 如本文所述的组合物尤其适用,因为其可用于通过局部和/或透皮(例如,通过洗剂、乳膏、粉剂、软膏、擦剂、凝胶、滴剂等)施用而向有需要的个体递送PAI-1抑制剂。在一些实施方式中,所提供的包含PAI-1抑制剂的乳膏和/或洗剂调配物通过局部(例如,通过洗剂、乳膏、粉剂、软膏、擦剂、凝胶、滴剂等)施用而向有需要的个体施用。在一些实施方式中,局部用调配物包含如本文所述的粗乳液。在一些实施方式中,局部用调配物包含如本文所述的纳米乳液。

[0185] 在一些实施方式中,乳膏和/或洗剂调配物包含纯化水、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。在一些实施方式中,乳膏和/或洗剂调配物包含纯化水、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白矿脂和乳化蜡。

[0186] 在一些实施方式中,本发明提供如本文所述的特定乳膏和/或洗剂调配物。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物包含水。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物包含对羟基苯甲酸甲酯。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物包含矿物油。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物包含肉豆蔻酸异丙酯。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物包含白矿脂。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物包含乳化蜡。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物包含对羟基苯甲酸丙酯。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物不包含任何对羟基苯甲酸酯。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物不包含对羟基苯甲酸甲酯。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物不包含对羟基苯甲酸丙酯。

[0187] 在一些实施方式中,乳膏和/或洗剂调配物可适用于局部和/或透皮施用。本发明涵盖以下认识:在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物可尤其适用于将PAI-1

抑制剂递送到例如位于施用部位处的毛囊。在一些实施方式中,所治疗的部位包括过去具有毛发或毛囊但不再具有毛发或毛囊的部位。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物被调配成用于向有需要的个体局部递送。在一些实施方式中,所提供的乳膏和/或洗剂调配物通过局部递送向有需要的个体施用。

[0188] 在一些实施方式中,所提供的组合物调配有美容上可接受的组分。举例来说,在一些实施方式中,所提供的组合物调配有水以及任何美容上可接受的溶剂,特别地,一元醇,如具有1至8个碳原子的烷醇(如乙醇、异丙醇、苯甲醇和苯乙醇);多元醇,如亚烷基二醇(如丙三醇、乙二醇和丙二醇);和二醇醚,如单乙二醇单烷基醚、二乙二醇单烷基醚和三乙二醇单烷基醚,例如乙二醇单甲醚和二乙二醇单甲醚,所述溶剂单独或混合使用。相对于总组合物的重量,此类组分可以例如以高达60重量%、70重量%、80重量%或90重量%的比例存在。

[0189] 在一些实施方式中,所提供的用于局部施用的组合物包括一种或多种美容上可接受的组分,所述组分赋予待施用组合物的个体所期望或适合的外观属性(例如哑光外观,其施用对于皮肤油腻的个体来说可能是特别期望或适合的)。

[0190] 在一些实施方式中,所提供的组合物调配有至少一种美容上可接受的填充材料,例如以获得哑光产物,这对于皮肤油腻的个体来说可能是尤其需要的。

[0191] 在一些实施方式中,一种或多种PAI-1抑制剂被调配成适合于局部施用的组合物。示例性PAI-1抑制剂包括本文所述的抑制剂。在一些实施方式中,所提供的组合物可以与微针皮肤调理(MSC)组合调配和递送以便实现全身递送;在一些实施方式中,所提供的组合物可经调配和/或递送以便实现局部而非全身性递送。

[0192] 在一些实施方式中,适合于局部用调配物的组合物包含渗透增强剂。在一些实施方式中,渗透增强剂降解、破坏和/或损伤皮肤结构和/或皮肤。在一些实施方式中,渗透增强剂不降解、破坏和/或损伤皮肤结构和/或皮肤。在一些实施方式中,渗透增强剂为刺激性的。在一些实施方式中,渗透增强剂不是刺激性的。

[0193] 在一些实施方式中,所提供的组合物可并入到装置(例如贴片)中。所属领域中已知多种透皮贴片结构;所属领域的一般技术人员应了解,所提供的组合物可易于并入到多种此类结构中的任一种中。在一些实施方式中,透皮贴片可包含从施用于皮肤的贴片的一侧延伸出的多个针。

[0194] 所属领域的一般技术人员应了解,所提供的组合物可并入到装置(例如贴片)中。所属领域中已知多种透皮贴片结构;所属领域的一般技术人员应了解,所提供的组合物可易于并入到多种此类结构中的任一种中。在一些实施方式中,透皮贴片可包含从施用于皮肤的贴片的一侧延伸出的多个针,其中各针从贴片伸出以突出穿过皮肤的角质层。在一些实施方式中,针不会使血管破裂。在一些实施方式中,针的穿透深度不足以到达皮肤的真皮中的神经。

[0195] 在一些实施方式中,透皮贴片包括粘附剂。粘附贴片的一些实例为熟知的(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;全部专利以引用的方式并入本文中)。粘附贴片的特征通常为具有将向患者皮肤施用的粘附层;用于盛装所提供的组合物的储槽或储层;和防止所提供的组合物从储槽漏泄的外表面。贴片的外表面可为非粘附性的。

[0196] 根据本发明,将所提供的组合物并入到贴片中以使得其在延长的时段内保持稳定。举例来说,在一些实施方式中,所提供的组合物可并入使活性剂稳定的聚合基质中,且准许药剂从基质和贴片扩散。所提供的组合物还可并入到贴片的粘附层中,使得一旦贴片被施用到皮肤,所提供的组合物就可以通过皮肤扩散。在一些实施方式中,粘附层可为热活化的,其中约37°C的温度引起粘附剂缓慢液化,以便药剂通过皮肤扩散。当在小于37°C下储存时,粘附剂可以保持粘性,并且一旦向皮肤施用,粘附剂就会随其液化失去其粘性。

[0197] 在一些实施方式中,所提供的组合物可提供于贴片中的储槽中,以使得施加到贴片的压力引起所提供的组合物通过微针引导出贴片并通过角质层。上文描述了微针的示例性实施方式。用于皮内施用所提供的组合物的适合装置包括如美国专利第4,886,499号;第5,190,521号;第5,328,483号;第5,527,288号;第4,270,537号;第5,015,235号;第5,141,496号;和第5,417,662号中所述的装置。皮内组合物可通过限制针进入皮肤的有效穿透长度的装置(如PCT公开W0 99/34850和其功能等效方案中所描述的装置)来进行施用。

[0198] 在一些实施方式中,例如为了延长所提供的组合物的作用,可能需要减缓所提供的组合物在皮肤中的吸收。在一些实施方式中,这可以通过使用具有水溶性较差的结晶或非晶形物质的液体悬浮液来实现。所提供的组合物的吸收速率则取决于其溶解速率,所述溶解速率又可以取决于晶体尺寸和结晶形式。在一些实施方式中,取决于所提供的组合物与聚合物的比率和所采用的特定聚合物的性质,可控制所提供的组合物的释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。

[0199] 可注射调配物

[0200] 可以根据已知技术使用适合的分散剂、湿润剂和/或悬浮剂来调配可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂可为呈无毒肠胃外可接受的稀释剂和/或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液和/或乳液(例如呈1,3-丁二醇中的溶液形式)。可以采用的可接受的媒剂和溶剂为水、林格氏溶液(Ringer's solution)、U.S.P.和等张氯化钠溶液。常规地采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于此目的,可以采用任何温和不挥发性油,包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。如油酸等脂肪酸可以用来制备可注射剂。

[0201] 可注射调配物可例如通过细菌截留过滤器的过滤和/或以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂进行灭菌,所述固体组合物可在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0202] 为了延长所提供的组合物的作用,可能需要减缓所提供的组合物从皮下或肌肉内注射中的吸收。在一些实施方式中,施用实现全身递送。在一些实施方式中,施用实现局部递送。这可以通过使用水溶性较差的结晶或非晶形物质的液体悬浮液来实现。所提供的组合物的吸收速率则取决于其溶解速率,所述溶解速率又可以取决于晶体尺寸和结晶形式。替代地,通过将所提供的组合物溶解或悬浮在油媒剂中来实现肠胃外施用的所提供的组合物形式的延迟吸收。通过形成所提供的组合物在生物可降解聚合物(如聚丙交酯-聚乙交酯)中的微胶囊基质来制造可注射储库形式。取决于所提供的组合物与聚合物的比率和所采用的特定聚合物的性质,可控制所提供的组合物的释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射调配物通过将所提供的组合物夹带在与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备。

[0203] 口服调配物

[0204] 供口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂及颗粒剂。在所述固体剂型中，所提供的组合物与以下混合：至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂，如柠檬酸钠或磷酸二钙、和/或填充剂或增充剂（例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅胶）、粘合剂（例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、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）、湿润剂（例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯）、吸附剂（例如高岭土和膨润土）和润滑剂（例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固态聚乙二醇、月桂基硫酸钠）以及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型可包含缓冲剂。

[0205] 可使用相似类型的固体组合物作为填充剂，该填充剂在使用如乳糖（lactose/milk sugar）以及高分子量聚乙二醇等的此类赋形剂的软和/或硬填充明胶胶囊中。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和外壳（例如肠溶包衣和医药调配领域中熟知的其它包衣）来制备。其可任选地包含乳浊剂，并且可具有使其任选地以延迟方式或优先在肠道某一部分中释放所提供的组合物的组合物。可使用的包埋型组合物的实例包括聚合物和蜡。可使用相似类型的固体组合物作为填充剂，该填充剂在使用如乳糖（lactose/milk sugar）以及高分子量聚乙二醇等的此类赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中。

[0206] 施用

[0207] 本发明提供使用如本文所述的所提供的组合物（例如所提供的乳液组合物；乳膏和/或洗剂调配物；所提供的乳液组合物和乳膏和/或洗剂调配物的组合等）中的任一种以治疗皮肤病况或病症（包括毛发变灰）的技术。在一些实施方式中，所提供的组合物与MSC组合施用。

[0208] 如本文所述，本发明提供向个体施用所提供的组合物以用于各种应用的方法，包括例如美容应用和/或医学应用。在一些实施方式中，本发明提供通过向有需要的个体施用所提供的组合物来治疗和/或预防与表皮和/或真皮结构（例如汗腺、皮脂腺、毛囊等）的活性相关的疾病、病症和/或病况的方法。

[0209] 部位

[0210] 根据本公开，PAI-1抑制剂可以施用到目标部位以治疗和/或预防所述部位处的皮肤病况。

[0211] 本发明技术适用于人用和兽用。在一些实施方式中，可以用所公开的技术治疗患有本文所述的任何皮肤病症的个体，所述个体将受益于局部、口服和/或可注射施用PAI-1抑制剂。

[0212] 任何适合于MSC的部位为适合的施用部位。在一些实施方式中，施用部位为覆盖个体肌肉或肌肉群的皮肤。在一些实施方式中，部位为无毛发的。在一些实施方式中，部位在躯干上。在一些实施方式中，部位在背部上。在一些实施方式中，部位在胸部上。在一些实施方式中，部位在臀部上。在一些实施方式中，部位在胯部上。在一些实施方式中，部位在腹股沟上。在一些实施方式中，部位在头上。在一些实施方式中，部位在头皮上。在一些实施方式中，部位在脸部上。在一些实施方式中，部位在颈部上。在一些实施方式中，部位在前胸上。在一些实施方式中，部位在腋下处。在一些实施方式中，部位在腋窝上。在一些实施方式中，部位在手上。在一些实施方式中，部位在脚上。在一些实施方式中，部位在手臂上。在一些实施方式中，部位在腿上。在一些实施方式中，部位过去具有毛发或毛囊但不再具有毛发或毛

囊。

[0213] 在一些实施方式中,所关注的部位具有毛囊。在一些实施方式中,毛囊具有正常结构和/或密度。在一些实施方式中,毛囊不包含毛发。在一些实施方式中,毛囊包含毛发。在一些实施方式中,含毛发的毛囊百分比为约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。

[0214] 在一些实施方式中,毛囊中的毛发颜色不是灰色的。在一些实施方式中,毛囊中的毛发颜色为灰色的。在一些实施方式中,灰色百分比为约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。

[0215] 在一些实施方式中,所述部位受皮肤病况影响。

[0216] 在一些实施方式中,基于治疗部位的皮肤厚度调节MSC中所用的微针的长度。

[0217] 在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳一次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳两次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳三次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳四次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳五次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳六次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳七次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳八次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳九次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳十次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳十一次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳十二次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳十三次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳十四次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳十五次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳十六次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳十七次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳十八次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳十九次。在一些实施方式中,MSC包括用微针(MN)或MN阵列压戳二十次。在一些实施方式中,MSC包括在皮肤上滚压MN或MN阵列一次或多次。在一些实施方式中,MN阵列在各压戳之间转动。在一些实施方式中,MN阵列在各压戳之间不转动。在一些实施方式中,在同一部位上进行压戳。在一些实施方式中,在重叠部位上进行压戳。在一些实施方式中,在不同部位上进行压戳。在一些实施方式中,通过冲压MN阵列进行针戳。在一些实施方式中,通过在部位上滚压微针辊一次或多次来进行压戳。根据现有MN操作,在一些实施方式中,MN阵列皮肤压戳持续不到一秒,或替代地,在一些实施方式中,其持续超过一秒并且可例如持续30秒或更长、60

秒或更长、两分钟或更长、五分钟或更长、十分钟或更长、三十分钟或更长等。

[0218] 个体

[0219] 一般来说,个体为生物体,通常为哺乳动物(例如人类,在一些实施方式中包括出生前的人类形式)。在一些实施方式中,个体为雄性。在一些实施方式中,个体为雌性。在一些实施方式中,个体为人类。在一个特定实施方式中,人类个体为至少10岁。在一些实施方式中,个体无毛发。在一些实施方式中,个体有毛发。在一些实施方式中,个体具有较低毛囊密度。在一些实施方式中,个体具有较高毛囊密度。在一些实施方式中,个体有彩发。在一些实施方式中,个体患有相关疾病、病症或病况(例如皮肤病况,如毛发变灰等)。在一些实施方式中,个体易患疾病、病症或病况(例如皮肤病况,如毛发变灰等)。在一些实施方式中,个体显示疾病、病症或病况(例如皮肤学病况,如毛发变灰等)的一种或多种症状或特征。在一些实施方式中,个体并未显示疾病、病症或病况(例如皮肤学病况,如毛发变灰等)的任何症状或特性。在一些实施方式中,个体具有疾病、病症或病况(例如皮肤学病况,如毛发变灰等)的易感性或风险所特有的一种或多种特征。在一些实施方式中,个体为患者。在一些实施方式中,个体为正在和/或已经对其进行诊断和/或治疗的个体。

[0220] 本发明技术适合于人用和兽用。在一些实施方式中,可以用所公开的技术治疗患有本文所述的任何皮肤病症的个体,所述个体将受益于局部、口服和/或可注射施用PAI-1抑制剂。

[0221] 途径

[0222] 一般来说,选定途径以实现将治疗有效量递送到相关作用部位。不希望受任何特定理论所束缚,在一些实施方式中,作用部位可为包含毛囊的部位或包括包含毛囊的部位。在一些实施方式中,施用部位为覆盖个体肌肉或肌肉群的皮肤。在一些实施方式中,部位为无毛发的。在一些实施方式中,部位在躯干上。在一些实施方式中,部位在背部上。在一些实施方式中,部位在胸部上。在一些实施方式中,部位在臀部上。在一些实施方式中,部位在胯部上。在一些实施方式中,部位在腹股沟上。在一些实施方式中,部位在头上。在一些实施方式中,部位在头皮上。在一些实施方式中,部位在脸部上。在一些实施方式中,部位在颈部上。在一些实施方式中,部位在前胸上。在一些实施方式中,部位在腋下处。在一些实施方式中,部位在腋窝上。在一些实施方式中,部位在手上。在一些实施方式中,部位在脚上。在一些实施方式中,部位在手臂上。在一些实施方式中,部位在腿上。

[0223] 在一些实施方式中,本发明提供通过任何递送途径施用所提供的组合物的方法,所述途径包括(但不限于)口服(PO)、静脉内(IV)、肌肉内(IM)、动脉内、髓内、鞘内、皮下(SQ)、室内、透皮、皮间、皮内、直肠(PR)、经阴道、腹膜内(IP)、胃内(IG)、局部用和/或透皮(例如,通过洗剂、乳膏、擦剂、软膏、粉剂、凝胶、液滴等)、经粘膜、鼻内、经颊、经肠、经玻璃体和/或舌下施用;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;以口腔喷雾、鼻用喷雾和/或气溶胶形式、和/或通过门静脉导管;和/或其组合。

[0224] 在一些实施方式中,所提供的方法涉及向个体的皮肤局部、透皮或皮内施用所提供的组合物。在一些实施方式中,所述途径实现局部递送。

[0225] 在一些特定实施方式中,所提供的方法涉及局部施用包含PAI-1抑制剂的乳液组合物。在一些特定实施方式中,乳液组合物为粗乳液。在一些特定实施方式中,乳液组合物为纳米乳液。在一些特定实施方式中,通过MSC或与MSC结合进行局部施用。

[0226] 在一些实施方式中,活性剂或生物活性剂(例如PAI-1抑制剂)在施用药1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约60分钟内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约12分钟内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约15分钟内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药15至约30分钟内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药1小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药2小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药3小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药4小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药6小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药7小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药8小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药12小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药24小时内渗透皮肤。

[0227] 在一些实施方式中,生物活性剂(例如PAI-1抑制剂)在施用药1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约60分钟内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约12分钟内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约15分钟内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药15至约30分钟内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药1小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药2小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药3小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药4小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药6小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药7小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药8小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药12小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药24小时内渗透皮肤层。

[0228] 在一些实施方式中,生物活性剂在施用药1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约60分钟内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约12分钟内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约15分钟内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药15至约30分钟内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药1小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药2小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药3小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药4小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药6小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药7小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药8小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药12小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药24小时内渗透皮肤顶层。

[0229] 在一些实施方式中,生物活性剂在施用药1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂腺。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约60分钟内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂腺。在一些实施方式中,生物活性

剂在施用约5至约12分钟内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约5至约15分钟内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约15至约30分钟内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约1小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约2小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约3小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约4小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约5小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约6小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约7小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约8小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约12小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约24小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。

[0230] 方案

[0231] 一般来说,选定方案以实现将治疗有效量递送到相关作用部位。在一些实施方式中,本文所述的组合物和调配物可以以单一剂量向有需要的个体的相关作用部位施用。在一些实施方式中,本文所述的组合物和调配物可以以多种剂量向有需要的个体的相关作用部位施用。举例来说,本文所述的组合物和调配物可通过本文所述的多种施药途径中的任一种(例如局部、口服、通过注射)进行施用,所述途径足以实现递送有效量的生物活性剂(例如PAI-1抑制剂)。

[0232] 在一些实施方式中,特定活性剂(例如一种或多种PAI-1抑制剂)的给药方案可涉及间歇或连续的(例如通过灌注或其它缓释系统)施药,例如从而在接受疗法的个体中的一种或多种所关注的组织或流体中实现特定的期望药物动力学概况或其它暴露模式。

[0233] 在一些实施方式中,组合施用的不同药剂可以通过不同递送途径和/或根据不同时程施用。替代地或另外,在一些实施方式中,将一个或多个剂量的第一活性剂与一种或多种其它活性剂大体上同时施用,并且在一些实施方式中通过常见途径和/或作为与一种或多种其它活性剂的单一组合物的一部分施用。

[0234] 在优化给定治疗方案的途径和/或给药时程时要考虑的因素可包括例如所治疗的特定适应症、个体的临床状况(例如年龄、总体健康状况、接受的先前疗法和/或对其的反应)、药剂的递送部位、药剂(例如抗体或其它基于多肽的化合物)的性质、药剂的施用模式和/或途径、组合疗法的存在或不存在以及医疗从业者已知的其它因素。举例来说,在癌症治疗中,所治疗的适应症的相关特征可包括例如癌症类型、阶段、部位中的一种或多种。

[0235] 在一些实施方式中,特定药物组合物和/或所利用给药方案的一种或多种特征可随时间推移而改变(例如,增加或降低任何个别剂量中的活性剂的量、增加或降低给药之间的时间间隔),例如以便优化所期望的治疗作用或反应(例如抑制PAI-1基因或基因产物)。

[0236] 一般来说,根据本发明的活性剂的类型、量和给药频率是由当向哺乳动物(优选人类)施用一种或多种相关试剂时适用的安全性和功效要求所决定的。一般来说,选择的此类

给药特征应相较于在无疗法时所观察到的反应提供特定并且通常可检测的治疗反应。

[0237] 在本发明的情形下,示例性的所期望的治疗反应可涉及(但不限于)抑制PAI-1基因和/或基因产物、抑制和/或减少相关皮肤病况的程度和/或患病率。举例来说,皮肤病况为本文中所述的那些皮肤病况。在一个特定实例中,皮肤病况为毛发变灰。此类标准可易于通过文献中公开的多种免疫学、细胞学和其它方法中的任一种来评估。

[0238] 在一些实施方式中,活性剂的有效剂量(和/或单位剂量)可为每千克体重至少约0.01ng、每千克体重至少约0.01 μ g、每千克体重至少约0.05 μ g;每千克体重至少约0.1 μ g、每千克体重至少约1 μ g、每千克体重至少约2.5 μ g、每千克体重至少约5 μ g、每千克体重至少约10 μ g、每千克体重至少约100 μ g、每千克体重至少约1mg、每千克体重至少约10mg、每千克体重至少约100mg、每千克体重至少约200mg、每千克体重至少约300mg、每千克体重至少约400mg并且每千克体重不超过约500mg。所属领域的技术人员应理解,在一些实施方式中,可以针对活性剂的分子量调整这些指导原则。剂量还可以根据施药途径、治疗周期或因此根据剂量递增方案而变化,所述剂量递增方案可用于确定与在增加剂量下PAI-1拮抗剂和/或额外治疗剂的施用有关的最大耐受剂量和剂量限制毒性(如果存在)。因此,药物组合物中的每种药剂的相对量也可以变化,例如每种组合物可以包含0.001%与100% (w/w) 之间的相应药剂。

[0239] 在一些实施方式中,“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是PAI-1拮抗剂、或两种或更多种PAI-1拮抗剂的组合、或PAI-1拮抗剂与一种或多种额外治疗剂的组合的量,所述量完全或部分抑制病况的进展,或至少部分地缓解所述病况的一种或多种症状。在一些实施方式中,治疗有效量可为预防有效量。在一些实施方式中,治疗有效量可取决于患者身材和/或性别、待治疗的病况、病况的严重程度和/或所寻求的结果。在一些实施方式中,治疗有效量是指引起患者中至少一种症状改善的PAI-1拮抗剂的量。在一些实施方式中,对于给定患者,可通过所属领域的技术人员已知的方法确定治疗有效量。

[0240] 在一些实施方式中,PAI-1拮抗剂的毒性和/或治疗功效可以通过细胞培养物或实验动物中的标准医药程序,例如用于确定最大耐受剂量(MTD)和ED₅₀(对于50%最大反应的有效剂量)来确定。通常,毒性与治疗作用之间的剂量比为治疗指数;在一些实施方式中,这一比率可以表示为MTD与ED₅₀之间的比率。由细胞培养物分析和动物研究获得的数据可用于调配适用于人类的多种剂量。

[0241] 在一些实施方式中,可以通过监测PAI-1拮抗剂对患病或替代组织中抑制的一种或多种药效学标记物的影响来指导剂量。举例来说,细胞培养物或动物实验可以用于确定药效学标记物的变化所需的剂量之间的关系,并且治疗功效所需的剂量可以在细胞培养物或动物实验或早期临床试验中确定。在一些实施方式中,PAI-1拮抗剂的剂量优选处于包括ED₅₀的循环浓度范围内,且具有极少毒性或无毒性。在一些实施方式中,剂量可以在此类范围内变化,例如取决于所用剂型和/或所利用的施药途径。医师可以根据患者的病况来选择确切的配方、施药途径和剂量。在治疗危重病况时,可能需要施用接近MTD的剂量以获得快速反应。

[0242] 在一些实施方式中,可以个别地调节给药量和/或间隔,例如从而提供活性部分的血浆含量,其足以维持例如所期望的作用或最小有效浓度(MEC)持续实现治疗功效所需的时段。在一些实施方式中,可例如根据体外数据和/或动物实验估算特定PAI-1拮抗剂的

MEC。实现MEC所必需的剂量将取决于个体特征和施药途径。在一些实施方式中,可使用高压液相色谱(HPLC)分析或生物分析来测定血浆浓度。

[0243] 在一些实施方式中,可使用MEC值确定给药间隔。在某些实施方式中,应使用维持血浆含量高于MEC持续时间的10至90%,优选30至90%之间并且最优选50至90%之间的方案施用PAI-1拮抗剂,直到实现所期望的症状改善为止。在其它实施方式中,将维持不同MEC血浆含量持续不同时间量。在局部施用或选择性摄入的情况下,药物的有效局部浓度可能并不与血浆浓度相关。

[0244] 所属领域的技术人员可以从多种施药方案中进行选择并且应理解,特定PAI-1拮抗剂的有效量可以取决于所治疗的个体、个体体重、病痛的严重程度、施药方式和/或处方医师的判断。

[0245] 在一些实施方式中,本发明涉及施用至少一种所提供的组合物,其根据足以实现相关皮肤病况的程度和/或患病率降低至少约20%的给药方案进行施用;在一些实施方式中,根据足以实现降低至少约25%的给药方案进行施用;在一些实施方式中,根据足以实现降低至少约30%的给药方案进行施用;在一些实施方式中,根据足以实现降低至少约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%或更多的给药方案进行施用。

[0246] 在一些实施方式中,本发明涉及根据足以实现相关皮肤病况的程度和/或患病率降低至少约20%的给药方案(与MSC组合施用)施用至少一种所提供的组合物;在一些实施方式中,根据足以实现降低至少约25%的给药方案进行施用;在一些实施方式中,根据足以实现降低至少约30%的给药方案进行施用,在一些实施方式中,根据足以实现降低至少约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%或更多的给药方案进行施用。

[0247] 在一些实施方式中,本发明涉及根据足以在指定百分比的施用所述组合物的患者群中实现相关皮肤病况的程度和/或患病率降低至少约20%的给药方案(任选地与MSC组合施用)施用至少一种所提供的组合物;在一些实施方式中,根据足以在指定百分比的施用所述组合物的患者群中实现降低至少约25%的给药方案进行施用;在一些实施方式中,根据足以在指定百分比的施用所述组合物的患者群中实现降低至少约30%的给药方案进行施用;在一些实施方式中,根据足以在指定百分比的施用所述组合物的患者群中实现降低至少约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%或更多的给药方案进行施用。在一些实施方式中,施用所述组合物的患者群的指定百分比为至少约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%。仅举数个说明性实例,在一些实施方式中,本发明涉及根据足以在至少约50%的施用所述组合物的患者群中实现相关皮肤病况的程度和/或患病率降低至少约20%的给药方案来施用至少一种所提供的组合物。在一些实施方式中,本发明涉及根据足以在至少约50%的施用所述组合物的患者群中实现相关皮肤病况的程度和/或患病率降低至少约30%的给药方案来施用至少一种所提供的组合物。

[0248] 本发明提供用于通过向患者施用任选地与MSC组合的如本文所述的所提供的组合物(例如所提供的乳液组合物;乳膏和/或洗剂调配物;所提供的乳液组合物和乳膏和/或洗剂调配物的组合等)来治疗病况或病症的技术。在一些实施方式中,本发明提供用于通过向患者局部施用任选地与如本文所述的MSC组合的含有所提供的乳液组合物的组合物来治疗病况或病症的技术。

[0249] 在一些实施方式中,活性剂或生物活性剂(例如PAI-1抑制剂)在施用药1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约60分钟内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约12分钟内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约15分钟内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药15至约30分钟内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药1小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药2小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药3小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药4小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药6小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药7小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药8小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药12小时内渗透皮肤。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药24小时内渗透皮肤。

[0250] 在一些实施方式中,生物活性剂(例如PAI-1抑制剂)在施用药1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约60分钟内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约12分钟内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5至约15分钟内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药15至约30分钟内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药1小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药2小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药3小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药4小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药5小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药6小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药7小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药8小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药12小时内渗透皮肤层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用药24小时内渗透皮肤层。

[0251] 在一些实施方式中,生物活性剂在施用约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约5至约60分钟内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约5至约12分钟内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约5至约15分钟内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约15至约30分钟内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约1小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约2小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约3小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约4小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约5小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约6小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约7小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约8小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约12小时内渗透皮肤顶层。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约24小时内渗透皮肤顶层。

[0252] 在一些实施方式中,生物活性剂在施用约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约5至约60分钟内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约5至约12分钟内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约5至约15分钟内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约15至约30分钟内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约1小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约2小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约3小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约4小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约5小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约6小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约7小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约8小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约12小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。在一些实施方式中,生物活性剂在施用约24小时内渗透皮肤顶层,包括角质层、皮孔、毛囊和/或皮脂。

[0253] 渗透增强治疗

[0254] 根据本发明,在一些实施方式中,所提供的组合物可与一种或多种渗透增强治疗(例如化学药剂、激光治疗、微针法、物理按摩等),例如已知的渗透增强剂和/或渗透增强治疗模式组合施用,以例如促进PAI-1抑制剂跨越生物屏障(例如皮肤)的渗透。在一些实施方式中,所提供的组合物包括一种或多种所述其它渗透增强剂;在一些实施方式中,所述其它渗透增强剂作为不同组合物的一部分提供。在一些实施方式中,渗透增强治疗涉及同时施用两种或更多种不同的渗透增强剂和/或渗透增强治疗模式;在一些实施方式中,渗透增强治疗涉及同时暴露于两种或更多种不同的渗透增强治疗剂和/或渗透增强治疗模式,例如通过同时进行激光治疗和组合物施用。

[0255] 在一些实施方式中,渗透增强剂为化学药剂或包含化学药剂。举例来说,可损伤、破坏和/或降解一种或多种角质层组分的化学药剂可包括例如醇,诸如短链醇、长链醇或多元醇;胺和酰胺,诸如脲、氨基酸或其酯、酰胺、AZONE®、AZONE®的衍生物、吡咯烷酮或吡咯烷酮的衍生物;萜类和萜类的衍生物;脂肪酸和其酯;巨环化合物;表面活性剂;或亚砷(例如,二甲亚砷(DMSO)、癸基甲基亚砷等);表面活性剂,诸如阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂和非离子型表面活性剂;多元醇;精油;和/或玻尿酸酶。在一些实施方式中,渗透增强剂可为刺激性的,在药剂施用于皮肤时发生炎症反应和/或过敏反应。在一些实施方式中,渗透增强剂不是刺激性的。在一些实施方式中,渗透增强剂可为化学药剂或包含化学药剂,其不损伤、破坏或降解皮肤结构,但相比于在其不存在下所观察到的渗透,其存在或含量仍与所关注药剂跨越皮肤的渗透增加相关。在一些实施方式中,共肽、载体分子和载体肽可为不损伤、破坏和/或降解皮肤结构的渗透增强剂。在一些实施方式中,共肽、载体分子和载体肽可为不刺激皮肤的渗透增强剂。术语“渗透增强剂”并不涵盖机械装置(例如针、手术刀等)或其等效物(例如其它损伤性治疗)。此外,所属领域的技术人员应了解,如纳米粒子或乳液的结构不是化学药剂,并且因此也不是化学渗透增强剂,即使其存在与可能与结构相关的目标药剂的皮肤渗透增强相关。在一些实施方式中,渗透增强剂为醇或包含醇。

[0256] 在一些实施方式中,渗透增强治疗模式为微针法或包括微针法。在一些实施方式中,渗透增强治疗模式为激光治疗或包括激光治疗。在一些实施方式中,渗透增强治疗模式为物理按摩或包括物理按摩。举例来说,在一些实施方式中,组合物可在部位进行激光治疗之前或之后施用。在一些实施方式中,渗透增强治疗模式为施用电场或磁场,或包括施用电场或磁场。

[0257] 微针法:

[0258] 在一些特定实施方式中,根据本公开使用的微针(MN)阵列为微创系统或与微创系统有共同特征,所述微创系统经开发以克服通常与使用皮下注射针和皮下针相关的一些缺点,并改进患者舒适度和顺应性。所述缺点包括例如使用皮下注射针可能会出现针头错位的情况,因为健康专业人员无法看清针头的准确位置;所述针头错位可能会在不当注射时导致不良反应。MN将较不容易发生此类问题。MN的其它优点为其可能不会引起出血、最大限度地减少通过MN产生的孔引入病原体、和消除透皮给药的可变性。其它优点为可以自给药、降低针刺意外伤害的风险、降低传播感染的风险以及处置方便。在一些实施方式中,MN为组装在支撑件的一侧上的多个微观凸起部,如贴片或装置(例如,戳、辊、阵列、涂敷器、笔)。

[0259] 在一些实施方式中,根据本公开使用的MN可以设计和/或构造成阵列以便改善皮肤接触并促进渗透到皮肤中。在一些实施方式中,所用的MN具有适合的长度、宽度和形状以在插入皮肤时最大限度地减少与神经的接触,同时仍产生用于药物递送的高效路径。Alkilani, A.Z. 等人,“透皮药物递送:基于破坏角质层的阻隔特性的创新药物开发(Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum.)”《药剂学(Pharmaceutics.)》7:438-470(2015)。

[0260] 在一些实施方式中,适合的MN可为实心MN、涂布MN、多孔MN、可溶MN、中空MN或水凝胶MN。实心MN在皮肤中产生微孔,从而增加药物调配物的输送(例如,戳贴“(poke and patch)”法)。涂布MN使得涂布药物快速溶解到皮肤中(例如,“涂戳(coat and poke)”法)。

可溶MN使得并入微针中的药物得到快速和/或控制释放。中空MN可用于刺穿皮肤并且使得能够在主动输注或扩散调配物之后通过微针孔释放组合物(例如“戳流(poke and flow)”法)。在可溶MN的情况下,MN可充当药物储槽,盛装药物组合物直到在可溶MN的情况下通过溶解释放,或在水凝胶MN的情况下通过溶胀释放(例如“戳释(poke and release)”法)。然而,如本文中已描述,在许多实施方式中,活性剂不是通过经由一个或多个微针注射而递送。也就是说,在许多实施方式中,根据所述实施方式利用的任何微针未以能够实现递送生物活性剂的任何方式对生物活性剂涂布、装填或装配。替代地,在一些实施方式中,如本文所述,如果生物活性剂调配于如本文所述的粗乳液或纳米乳液组合物中,那么根据本公开利用的MN(无论是在MSC中还是以其它方式)可包含和/或递送生物活性剂。因此,如所属领域的技术人员阅读本文中所述的说明书应了解,用递送生物活性剂的微针进行的皮肤治疗(例如,通过经由微针注射、通过释放微针涂液或通过从溶解微针释放)不是微针皮肤调理。

[0261] 在一些实施方式中,微针的直径在整个微针长度上为恒定的。在一些实施方式中,微针的直径在微针底端处为最大的。在一些实施方式中,微针在微针基部的远端处逐渐细成一个尖端。在一些实施方式中,微针可为实心的。在一些实施方式中,微针可为中空的。在一些实施方式中,微针可为管状的。在一些实施方式中,微针可在一端上密封。在一些实施方式中,微针为微针阵列的一部分。在一些实施方式中,微针可具有约1 μm 至约4,000 μm 之间的长度。在一些实施方式中,微针可具有约1 μm 至约2,000 μm 之间的长度。在一些实施方式中,微针可具有约50 μm 至约400 μm 之间的长度。在一些实施方式中,微针可具有约800 μm 至约1500 μm 之间的长度。

[0262] 在一些实施方式中,可使用包括(但不限于)微模制工艺或激光的技术,由不同材料装配成根据本公开使用的MN。在一些实施方式中,MN可使用各种类型的生物相容性材料制造,包括聚合物、金属、陶瓷、半导体、有机材料、复合材料或硅。除非其被设计成脱落于皮肤中并溶解,否则在一些实施方式中,微针具有一定机械强度以保持完整并递送药物,或收集生物流体,同时被插入到皮肤中和/或在插入之后从皮肤中去除。在一些实施方式中,MN能够在完整去除之前保持在原处多达数天。在一些实施方式中,可使用标准技术对微针进行灭菌。在一些实施方式中,MN为生物可降解的。在一些实施方式中,MN包含聚合材料。在一些实施方式中,聚合材料包含聚-L-乳酸、聚乙醇酸、聚碳酸酯、聚乳酸-共-乙醇酸(PLGA)、聚二甲基硅氧烷、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、甲基乙烯基醚与顺丁烯二酸酐的共聚物、玻尿酸钠、羧甲基纤维素、麦芽糖、糊精、半乳糖、淀粉、明胶或其组合。

[0263] 适用于与用于透皮递送生物活性剂的组合物(包含生物活性剂)组合的MN阵列和MSC装置包括例如美国专利6,334,856;6,503,231;6,908,453;8,257,324;和9,144,671中所述的装置。

[0264] 组合疗法或治疗

[0265] 根据本发明,所提供的组合物可以与一种或多种额外治疗进行组合施用。在一些实施方式中,一种或多种额外治疗为其它活性剂和/或治疗模式或包含其它活性剂和/或治疗模式(例如一种或多种PAI-抑制剂或其它药剂),例如已知的治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。在一些实施方式中,举例来说,所提供的组合物包括一种或多种所述其它活性剂;在一些实施方式中,所述其它活性剂作为不同组合物的一部分提供。在一些实施方式中,组合疗法涉及同时施用一个或多个剂量或单位的两种或更多种其它活性剂的和/或治

疗模式；在一些实施方式中，组合疗法涉及例如通过叠加给药方案同时暴露于两种或更多种其它活性剂和/或治疗模式。

[0266] 在一些实施方式中，所提供的组合物包括一种或多种适用于治疗相关皮肤疾病、病症和/或病况或其它疾病、病症和/或病况（例如如本文中在相关疾病、病症和/或病况的情形下所论述的）的其它活性剂，或所提供的组合物与前述其它活性剂组合施用。

[0267] 试剂盒

[0268] 在一些实施方式中，本发明提供医药包或试剂盒，其包括一种或多种根据本发明的包含一种或多种PAI-1抑制剂的乳液组合物和/或一种或多种微针装置。在一些实施方式中，医药包或试剂盒包括在填充有任选的一种或多种药物组合物的额外成分的一个或多个容器中含有所提供的组合物的制剂或药物组合物。在一些实施方式中，医药包或试剂盒包括用于组合疗法的额外的经批准的治疗剂。在一些实施方式中，任选地与所述容器结合的可以是呈管理医药产品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通告，所述通告反映了所述机构对于制造、使用和销售用于人类施用的批准。

[0269] 提供了包括治疗试剂和/或活性剂（如PAI-1抑制剂）的试剂盒。作为一个非限制性实例，所提供的组合物可以局部用调配物形式提供并且以疗法形式施用。其医药剂量或说明书可提供于用于向患有病况或病症（例如与皮肤的真皮层相关的病况或病症）或处于所述病况或病症风险下的个体施用的试剂盒中。

[0270] 在一些实施方式中，试剂盒可包含 (i) 所提供的组合物；和 (ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂；和任选的 (iii) 至少一种用于向皮肤施用的注射器、药匙、拭子；和 (iv) 使用说明书。

[0271] 在一些实施方式中，试剂盒可包含 (i) 所提供的组合物；和 (ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂；和任选的 (iii) 注射装置（例如，注射器和针、微针阵列、发刷等）；和 (iv) 使用说明书。

[0272] 所属领域的一般技术人员应了解，用于局部施用的本发明组合物可具有美容调配物，如皮肤软化剂、营养洗涤剂型乳液、清洁洗涤剂、清洁乳膏、皮肤乳液、润肤洗涤剂、按摩乳膏、润肤乳膏、妆前底霜、面膜或脸用凝胶、清洁剂调配物（如洗发剂、洗液、身体洁肤剂、生发液或肥皂）和/或皮肤用组合物（如洗涤剂、软膏、凝胶、乳膏、贴片或喷雾）。在一些实施方式中，用于局部施用的组合物未被调配成向粘膜施用（例如不适合向粘膜施用和/或未被调配成向粘膜或跨粘膜递送适当量的大型药剂）。

[0273] 实施例

[0274] 实施例1：局部用PAI-1抑制剂调配物对毛发变灰的作用

[0275] 局部施用PAI-1抑制剂（例如参见表1）的局部用调配物之后，对人进行局部用PAI-1抑制剂调配物的局部用研究。研究被设计成通过在使用PAI-1抑制剂局部处理之后测量毛发颜色变化来测试PAI-1抑制剂的局部用调配物是否显著降低人的毛发变灰。

[0276] 研究包括两组，每组25名人类个体。两组均包含具有不同毛囊密度级和不同灰色毛发数目和/或密度的个体。用固定体积的PAI-1抑制剂调配物局部处理第二组中的每一个体的头皮，一天两次，持续6个月，所述PAI-1抑制剂调配物具有固定浓度的PAI-1抑制剂。调配物中PAI-1抑制剂的浓度为5%w/w。向头皮施用局部用制剂，耗时约5分钟，之后使悬浮液在部位上维持约8至12小时。用空调配物局部处理第一组中的个体的头皮，一天两次，持续6

个月,作为对照组。

[0277] 此类处理的预期作用为用PAI-1抑制剂调配物处理的部位处的灰色毛发密度降低。通过以下两种方法测量处理部位处的灰色毛发的数目:1) 拍摄处理区域的照片以观察毛发颜色的变化;或2) 灰色毛发密度测试,其中测量每一个体头皮上的小部位处的灰色毛发数。在研究开始之前选定头皮上的小部位。

[0278] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处采用照片和灰色毛发密度测试方法。然后,在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的头皮的照片;还在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时进行灰色毛发密度测试。研究发现在基线处,通过灰色毛发密度测试统计或如从照片观察到的灰色毛发的平均量在对照组和处理组中大致相等。平均而言,处理组的个体头皮的照片显示,灰色毛发的总数每四周均肉眼可见地减少。平均而言,灰色毛发密度测试也显示属于处理组的每一个体的头皮上所选部位处的灰色毛发数目每四周均有所减少。相比之下,对照组中的个体处理部位处的灰色毛发未显示肉眼可见地减少,或头皮上的所选部位处的灰色毛发的密度未显示降低。

[0279] 本研究确定,局部施用PAI-1抑制剂的局部用调配物减少人类灰色毛发数并且逆转毛发变灰。

[0280] 实施例2:口服PAI-1抑制剂调配物对毛发变灰的作用

[0281] 对人口服施用PAI-1抑制剂的口服调配物的研究。研究被设计成通过用PAI-1抑制剂经口处理之后测量毛发颜色变化来测试PAI-1抑制剂的口服调配物是否显著降低人的毛发变灰。

[0282] 研究包括两组,每组25名人类个体。两组均包含具有不同毛囊密度级和不同灰色毛发数目和/或密度的个体。向第二组中的每一个体施用被调配成75mg胶囊的PAI-1抑制剂的口服制剂,一天三次,持续6个月。向第一组中的每一个体施用被调配成75mg胶囊的口服空制剂,一天三次,持续6个月,充当对照组。

[0283] 此类处理的预期作用为灰色毛发密度因PAI-1抑制剂调配物处理而降低。通过以下两种方法测量个体头皮的灰色毛发的数目:1) 拍摄头皮照片以观察毛发颜色的变化;或2) 灰色毛发密度测试,其中测量每一个体头皮上的小部位处的灰色毛发数。在研究开始之前选定头皮上的小部位。

[0284] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处采用照片和灰色毛发密度测试方法。然后,在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的头皮的照片;还在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时进行灰色毛发密度测试。研究发现在基线处,通过灰色毛发密度测试统计或如从照片观察到的灰色毛发的平均量在对照组和处理组中大致相等。平均而言,处理组的个体头皮的照片显示,灰色毛发的总数每四周均肉眼可见地减少。平均而言,灰色毛发密度测试也显示属于处理组的每一个体的头皮上所选部位处的灰色毛发数目每四周均有所减少。相比之下,对照组中的个体处理部位处的灰色毛发未显示肉眼可见地减少,或头皮上的所选部位处的灰色毛发的密度未显示降低。

[0285] 本研究确定,口服施用PAI-1抑制剂的口服调配物减少人类灰色毛发数并且逆转毛发变灰。

[0286] 实施例3:可注射PAI-1抑制剂调配物对毛发变灰的作用

[0287] 通过注射PAI-1抑制剂(例如参见表1)的无菌可注射调配物施用之后,对人进行可

注射PAI-1抑制剂调配物的研究。研究被设计成通过在使用PAI-1抑制剂处理之后测量毛发颜色变化来测试PAI-1抑制剂的可注射调配物是否显著降低人的毛发变灰。

[0288] 研究包括两组,每组25名人类个体。两组均包含具有不同毛囊密度级和不同灰色毛发数目和/或密度的个体。用固定体积的PAI-1抑制剂可注射调配物处理第二组中的每一个体的头皮,一天两次,持续6个月,所述PAI-1抑制剂可注射调配物具有固定浓度的PAI-1抑制剂。调配物中PAI-1抑制剂的浓度为5%w/w。向头皮施用可注射制剂,耗时约5-10分钟,之后使悬浮液在部位上维持约8至12小时。用空可注射调配物处理第一组中的个体的头皮,一天两次,持续6个月,作为对照组。

[0289] 此类处理的预期作用为灰色毛发密度因PAI-1抑制剂调配物处理而降低。通过以下两种方法测量处理部位处的灰色毛发的数目:1) 拍摄处理区域的照片以观察毛发颜色的变化;或2) 灰色毛发密度测试,其中测量每一个体头皮上的小部位处的灰色毛发数。在研究开始之前选定头皮上的小部位。

[0290] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处采用照片和灰色毛发密度测试方法。然后,在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的头皮的照片;还在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时进行灰色毛发密度测试。研究发现在基线处,通过灰色毛发密度测试统计或如从照片观察到的灰色毛发的平均量在对照组和处理组中大致相等。平均而言,处理组的个体头皮的照片显示,灰色毛发的总数每四周均肉眼可见地减少。平均而言,灰色毛发密度测试也显示属于处理组的每一个体的头皮上所选部位处的灰色毛发数目每四周均有所减少。相比之下,对照组中的个体处理部位处的灰色毛发未显示肉眼可见地减少,或头皮上的所选部位处的灰色毛发的密度未显示降低。

[0291] 本研究确定,可注射施用PAI-1抑制剂的可注射调配物减少人类灰色毛发数并且逆转毛发变灰。

[0292] 实施例4:局部用PAI-1抑制剂调配物对瘢痕瘤的作用

[0293] 局部施用PAI-1抑制剂(例如参见表1)的局部用调配物之后,对人进行局部用PAI-1抑制剂调配物的局部用研究。研究被设计成通过在使用PAI-1抑制剂局部处理之后测量瘢痕瘤尺寸变化来测试PAI-1抑制剂的局部用调配物是否显著减小人的瘢痕瘤。

[0294] 研究包括两组,每组25名人类个体。两组均包含具有不同瘢痕瘤尺寸和不同瘢痕瘤数目的个体。用固定体积的PAI-1抑制剂调配物局部处理第二组中的每一个体的瘢痕瘤部位,一天两次,持续6个月,所述PAI-1抑制剂调配物具有固定浓度的PAI-1抑制剂。调配物中PAI-1抑制剂的浓度为5%w/w。向头皮施用局部用制剂,耗时约5分钟,之后使悬浮液在部位上维持约8至12小时。用空调配物局部处理第一组中的个体的瘢痕瘤部位,一天两次,持续6个月,作为对照组。

[0295] 此类处理的预期作用为用PAI-1抑制剂调配物处理的部位处的瘢痕瘤尺寸减小和/或使所感知到的疼痛减小。测量处理部位处的瘢痕瘤尺寸的减小量,并且拍摄处理区域的照片以观察瘢痕瘤尺寸的变化。还要求患者根据1-5级疼痛量表(1-无疼痛;2-几乎无疼痛;3-中度疼痛;4-重度疼痛;5-极重度疼痛)对所感知的疼痛进行评分。

[0296] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处采用照片和疼痛评分测试方法。然后,在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的瘢痕瘤部位的相片;还在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时进行疼痛评分测试。研究发现在基线处,如从照片测量或如

从照片观察到的瘢痕瘤的平均尺寸在对照组和处理组中大致相等。平均而言,处理组的个体的瘢痕部位的照片显示,瘢痕瘤尺寸每四周均肉眼可见地减小。平均而言,疼痛评分测试也显示属于处理组的每一个体的部位处的所感知的疼痛每四周均有所减小。相比之下,对照组中的个体处理部位处的瘢痕瘤尺寸未显示肉眼可见地减小,或所感知的疼痛未显示减小。

[0297] 本研究确定,局部施用PAI-1抑制剂的局部用调配物治疗人类瘢痕瘤并减小瘢痕瘤尺寸和降低瘢痕瘤所致的所感知的疼痛。

[0298] 实施例5:口服PAI-1抑制剂调配物对瘢痕瘤的作用

[0299] 对人口服施用PAI-1抑制剂的口服调配物的研究。研究被设计成通过在使用PAI-1抑制剂口服处理之后测量瘢痕瘤尺寸变化来测试PAI-1抑制剂的口服调配物是否显著减小人的瘢痕瘤。

[0300] 研究包括两组,每组25名人类个体。两组均包含具有不同瘢痕瘤尺寸和不同瘢痕瘤数目的个体。向第二组中的每一个体施用被调配成75mg胶囊的PAI-1抑制剂的口服制剂,一天三次,持续6个月。向第一组中的每一个体施用被调配成75mg胶囊的口服空制剂,一天三次,持续6个月,充当对照组。

[0301] 此类处理的预期作用为瘢痕瘤尺寸因施用PAI-1抑制剂调配物疗法而减小和/或使所感知到的疼痛减小。测量瘢痕瘤尺寸的减小量,并且拍摄处理区域的照片以观察瘢痕瘤尺寸的变化。还要求患者根据1-5级疼痛量表(1-无疼痛;2-几乎无疼痛;3-中度疼痛;4-重度疼痛;5-极重度疼痛)对所感知的疼痛进行评分。

[0302] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处采用照片和疼痛评分测试方法。然后,在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的瘢痕瘤部位的相片;还在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时进行疼痛评分测试。研究发现在基线处,如从照片测量或如从照片观察到的瘢痕瘤的平均尺寸在对照组和处理组中大致相等。平均而言,处理组的个体的瘢痕部位的照片显示,瘢痕瘤尺寸每四周均肉眼可见地减小。平均而言,疼痛评分测试也显示属于处理组的每一个体的部位处的所感知的疼痛每四周均有所减小。相比之下,对照组中的个体的瘢痕瘤尺寸未显示肉眼可见地减小,或所感知的疼痛未显示减小。

[0303] 本研究确定,口服PAI-1抑制剂的口服调配物治疗人类瘢痕瘤并减小瘢痕瘤尺寸和降低瘢痕瘤所致的所感知的疼痛。

[0304] 实施例6:可注射PAI-1抑制剂调配物对瘢痕瘤的作用

[0305] 对人进行PAI-1抑制剂的可注射调配物的施用研究。研究被设计成通过在使用PAI-1抑制剂进行可注射处理之后测量瘢痕瘤尺寸变化来测试PAI-1抑制剂的可注射调配物是否显著减小人的瘢痕瘤。

[0306] 研究包括两组,每组25名人类个体。两组均包含具有不同瘢痕瘤尺寸和不同瘢痕瘤数目的个体。用固定体积的PAI-1抑制剂可注射调配物处理第二组中的每一个体的瘢痕瘤部位,一天两次,持续6个月,所述PAI-1抑制剂可注射调配物具有固定浓度的PAI-1抑制剂。调配物中PAI-1抑制剂的浓度为5%w/w。向瘢痕瘤部位施用可注射制剂,耗时约5分钟,之后使悬浮液在部位上维持约8至12小时。用空的注射调配物处理第一组中的个体的瘢痕瘤部位,一天两次,持续6个月,作为对照组。

[0307] 此类处理的预期作用为瘢痕瘤尺寸因PAI-1抑制剂调配物的处理而减小和/或使

所感知到的疼痛减小。测量处理部位处的瘢痕瘤尺寸的减小量,并且拍摄处理区域的照片以观察瘢痕瘤尺寸的变化。还要求患者根据1-5级疼痛量表(1-无疼痛;2-几乎无疼痛;3-中度疼痛;4-重度疼痛;5-极重度疼痛)对所感知的疼痛进行评分。

[0308] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处采用照片和疼痛评分测试方法。然后,在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的瘢痕瘤部位的相片;还在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时进行疼痛评分测试。研究发现在基线处,如从照片测量或如从照片观察到的瘢痕瘤的平均尺寸在对照组和处理组中大致相等。平均而言,处理组的个体的瘢痕部位的照片显示,瘢痕瘤尺寸每四周均肉眼可见地减小。平均而言,疼痛评分测试也显示属于处理组的每一个体的部位处的所感知的疼痛每四周均有所减小。相比之下,对照组中的个体处理部位处的瘢痕瘤尺寸未显示肉眼可见地减小,或所感知的疼痛未显示减小。

[0309] 本研究确定,施用PAI-1抑制剂的可注射调配物治疗人类瘢痕瘤并减小瘢痕瘤尺寸和降低瘢痕瘤所致的所感知的疼痛。

[0310] 实施例7:局部用PAI-1抑制剂调配物对硬皮病的作用

[0311] 局部施用PAI-1抑制剂(例如参见表1)的局部用调配物之后,对人进行局部用PAI-1抑制剂调配物的局部用研究。研究被设计成通过用PAI-1抑制剂局部处理之后测量硬皮病病灶的平方厘米数(面积)来测试PAI-1抑制剂的局部用调配物是否显著减少人(手臂和腿部)的皮肤硬皮病的一种或多种症状。

[0312] 研究包括两组,每组25名人类个体。两组均包含具有不同皮肤硬皮病(手臂和腿部)程度和不同硬皮病病灶数目和/或密度的个体。用固定体积的PAI-1抑制剂调配物局部处理第二组中的每一个体的硬皮病病灶,一天两次,持续6个月,所述PAI-1抑制剂调配物具有固定浓度的PAI-1抑制剂。调配物中PAI-1抑制剂的浓度为5%w/w。向病灶施用局部用制剂,耗时约5分钟,之后使悬浮液在部位上维持约8至12小时。用空调配物局部处理第一组中的个体的部位,一天两次,持续6个月,作为对照组。

[0313] 此类处理的预期作用为减小PAI-1抑制剂调配物处理的部位处的硬皮病病灶的平方厘米数。通过以下两种方法测量处理部位处的硬皮病病灶的平方厘米数:1)拍摄处理区域的照片以观察病灶数目或病灶尺寸的变化;或2)病灶面积测试,其中测量每一个体的所选部位处的硬皮病病灶的平方厘米数。在研究开始之前选定个体中待测量的部位。

[0314] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处采用照片和病灶面积测试方法。然后,在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的病灶部位的照片;还在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时进行病灶面积测试。研究发现在基线处,从照片观察到的病灶的平均量或通过病灶面积测试测量的平均病灶面积在对照组和处理组中大致相等。平均而言,处理组的个体部位的照片显示,病灶面积每四周均肉眼可见地减小。平均而言,病灶面积测试也显示属于处理组的每一个体的所选部位处的硬皮病病灶的平方厘米数每四周均有所减小。相比之下,对照组中的个体处理部位处的病灶未显示肉眼可见地减小,或所选部位处的硬皮病病灶的平方厘米数未显示减小。

[0315] 本研究确定,局部施用PAI-1抑制剂的局部用调配物减少人类(手臂和腿部)的皮肤硬皮病的一种或多种症状。

[0316] 实施例8:口服PAI-1抑制剂调配物对硬皮病的作用

[0317] 对人口服施用PAI-1抑制剂的口服调配物的研究。研究被设计成通过在使用PAI-1抑制剂口服处理之后测量硬皮病病灶的平方厘米数(面积)来测试PAI-1抑制剂的口服调配物是否显著减少人(手臂和腿部)的皮肤硬皮病的一种或多种症状。

[0318] 研究包括两组,每组25名人类个体。两组均包含具有不同皮肤硬皮病(手臂和腿部)程度和不同硬皮病病灶数目和/或密度的个体。向第二组中的每一个体施用被调配成75mg胶囊的PAI-1抑制剂的口服制剂,一天三次,持续6个月。向第一组中的每一个体施用被调配成75mg胶囊的口服空制剂,一天三次,持续6个月,充当对照组。

[0319] 此类处理的预期作用为减小PAI-1抑制剂调配物处理的部位处的硬皮病病灶的平方厘米数。通过以下两种方法测量处理部位处的硬皮病病灶的平方厘米数:1)拍摄头皮的照片以观察病灶数目或病灶尺寸的变化;或2)病灶面积测试,其中测量每一个体的所选部位处的硬皮病病灶的平方厘米数。在研究开始之前选定个体中待测量的部位。

[0320] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处采用照片和病灶面积测试方法。然后,在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的病灶部位的照片;还在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时进行病灶面积测试。研究发现在基线处,从照片观察到的病灶的平均量或通过病灶面积测试测量的平均病灶面积在对照组和处理组中大致相等。平均而言,处理组的个体部位的照片显示,病灶面积每四周均肉眼可见地减小。平均而言,病灶面积测试也显示属于处理组的每一个体的所选部位处的硬皮病病灶的平方厘米数每四周均有所减小。相比之下,对照组中的个体处理部位处的病灶未显示肉眼可见地减小,或所选部位处的硬皮病病灶的平方厘米数未显示减小。

[0321] 本研究确定,口服施用PAI-1抑制剂的口服调配物减少人类(手臂和腿部)的皮肤硬皮病的一种或多种症状。

[0322] 实施例9:可注射PAI-1抑制剂调配物对硬皮病的作用

[0323] 通过注射PAI-1抑制剂(例如参见表1)的无菌可注射调配物施用之后,对人进行可注射PAI-1抑制剂调配物的研究。研究被设计成通过在使用PAI-1抑制剂处理之后的硬皮病病灶的平方厘米数(面积)来测试PAI-1抑制剂的可注射调配物是否显著减少人(手臂和腿部)的皮肤硬皮病的一种或多种症状。

[0324] 研究包括两组,每组25名人类个体。两组均包含具有不同皮肤硬皮病(手臂和腿部)程度和不同硬皮病病灶数目和/或密度的个体。用固定体积的PAI-1抑制剂可注射调配物处理第二组中的每一个体的硬皮病病灶,一天两次,持续6个月,所述PAI-1抑制剂可注射调配物具有固定浓度的PAI-1抑制剂。调配物中PAI-1抑制剂的浓度为5%w/w。向头皮施用可注射制剂,耗时约5-10分钟,之后使悬浮液在部位上维持约8至12小时。用空调配物局部处理第一组中的个体的部位,一天两次,持续6个月,作为对照组。

[0325] 此类处理的预期作用为减小PAI-1抑制剂调配物处理的部位处的硬皮病病灶的平方厘米数。通过以下两种方法测量处理部位处的硬皮病病灶的平方厘米数:1)拍摄处理区域的照片以观察病灶数目或病灶尺寸的变化;或2)病灶面积测试,其中测量每一个体的所选部位处的硬皮病病灶的平方厘米数。在研究开始之前选定个体中待测量的部位。

[0326] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处采用照片和病灶面积测试方法。然后,在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的病灶部位的照片;还在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时进行病灶面积测试。研究发现在基线处,从照片观察到的病灶

的平均量或通过病灶面积测试测量的平均病灶面积在对照组和处理组中大致相等。平均而言,处理组的个体部位的照片显示,病灶面积每四周均肉眼可见地减小。平均而言,病灶面积测试也显示属于处理组的每一个体的所选部位处的硬皮病病灶的平方厘米数每四周均有所减小。相比之下,对照组中的个体处理部位处的病灶未显示肉眼可见地减小,或所选部位处的硬皮病病灶的平方厘米数未显示减小。

[0327] 本研究确定,可注射施用PAI-1抑制剂的注射调配物减少人类(手臂和腿部)的皮肤硬皮病的一种或多种症状。

[0328] 实施例10:局部用PAI-1抑制剂调配物对雷诺现象的作用

[0329] 局部施用PAI-1抑制剂(例如参见表1)的局部用调配物之后,对人进行局部用PAI-1抑制剂调配物的局部用研究。研究被设计成通过测量使用PAI-1抑制剂局部处理后,自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数,来测试PAI-1抑制剂的局部用调配物是否显著减少人的与雷诺病相关的总体疼痛和雷诺疼痛发作次数。

[0330] 研究包括两组,每组25名人类个体。两组均包含具有不同程度的与雷诺病相关的总体疼痛和雷诺疼痛发作次数的个体。用固定体积的PAI-1抑制剂调配物局部处理第二组中的每一个体的受雷诺病影响的部位,一天两次,持续6个月,所述PAI-1抑制剂调配物具有固定浓度的PAI-1抑制剂。调配物中PAI-1抑制剂的浓度为5%w/w。向受影响部位施用局部用制剂,耗时约5分钟,之后使悬浮液在部位上维持约8至12小时。用空调配物局部处理第一组中的个体的受影响部位,一天两次,持续6个月,作为对照组。

[0331] 此类处理的预期作用为减少PAI-1抑制剂调配物处理的部位处的自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数。处理部位处的自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数通过以下测量:1) 1-5级疼痛量表(1-无疼痛;2-几乎无疼痛;3-中度疼痛;4-重度疼痛;5-极重度疼痛);和/或2) 每一个体的处理部位处的雷诺疼痛发作次数。

[0332] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处,个体记录过去四周内经历的与雷诺病相关的总体疼痛和雷诺疼痛发作次数。然后,在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数。研究发现在基线处,与雷诺病相关的总体疼痛的平均量和雷诺疼痛发作次数在对照组和处理组中大致相等。平均而言,观察到处理组的个体中自上次就诊以来的总体雷诺疼痛评分和雷诺疼痛发作次数每四周均有所减少。相比之下,对照组中的个体自上次就诊以来的总体疼痛评分未显示减少,或自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数未显示减少。

[0333] 本研究确定,局部施用PAI-1抑制剂的局部用调配物减少人类中与雷诺病相关的总体疼痛和雷诺疼痛发作次数。

[0334] 实施例11:口服PAI-1抑制剂调配物对雷诺现象的作用

[0335] 对人口服施用PAI-1抑制剂的口服调配物的研究。研究被设计成通过测量使用PAI-1抑制剂口服处理后,自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数,来测试PAI-1抑制剂的口服调配物是否显著减少人的与雷诺病相关的总体疼痛和雷诺疼痛发作次数。

[0336] 研究包括两组,每组25名人类个体。两组均包含具有不同程度的与雷诺病相关的

总体疼痛和雷诺疼痛发作次数。向第二组中的每一个体施用被调配成75mg胶囊的PAI-1抑制剂的口服制剂，一天三次，持续6个月。向第一组中的每一个体施用被调配成75mg胶囊的口服空制剂，一天三次，持续6个月，充当对照组。

[0337] 此类处理的预期作用为减少PAI-1抑制剂调配物处理后的个体自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数。处理部位处的自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数通过以下测量：1) 1-5级疼痛量表(1-无疼痛；2-几乎无疼痛；3-中度疼痛；4-重度疼痛；5-极重度疼痛)；和/或2) 每一个体的处理部位处的雷诺疼痛发作次数。

[0338] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处，个体记录过去四周内经历的与雷诺病相关的总体疼痛和雷诺疼痛发作次数。然后，在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数。研究发现在基线处，与雷诺病相关的总体疼痛的平均量和雷诺疼痛发作次数在对照组和处理组中大致相等。平均而言，观察到处理组的个体中自上次就诊以来的总体雷诺疼痛评分和雷诺疼痛发作次数每四周均有所减少。相比之下，对照组中的个体自上次就诊以来的总体疼痛评分未显示减少，或自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数未显示减少。

[0339] 本研究确定，口服施用PAI-1抑制剂的口服调配物减小人类中与雷诺病相关的总体疼痛和雷诺疼痛发作次数。

[0340] 实施例12:可注射PAI-1抑制剂调配物对雷诺现象的作用

[0341] 通过注射PAI-1抑制剂(例如参见表1)的无菌可注射调配物施用之后，对人进行可注射PAI-1抑制剂调配物的研究。研究被设计成通过测量使用PAI-1抑制剂处理后，自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数，来测试PAI-1抑制剂的可注射调配物是否显著减少人的与雷诺病相关的总体疼痛和雷诺疼痛发作次数。

[0342] 研究包括两组，每组25名人类个体。两组均包含具有不同程度的与雷诺病相关的总体疼痛和雷诺疼痛发作次数的个体。用固定体积的PAI-1抑制剂可注射调配物处理第二组中的每一个体的受雷诺病影响的部位，一天两次，持续6个月，所述PAI-1抑制剂可注射调配物具有固定浓度的PAI-1抑制剂。调配物中PAI-1抑制剂的浓度为5%w/w。向部位施用可注射制剂，耗时约5-10分钟，之后使悬浮液在部位上维持约8至12小时。用空调配物局部处理第一组中的个体的部位，一天两次，持续6个月，作为对照组。

[0343] 此类处理的预期作用为减少PAI-1抑制剂调配物处理的部位处自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数。处理部位处的自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数通过以下测量：1) 1-5级疼痛量表(1-无疼痛；2-几乎无疼痛；3-中度疼痛；4-重度疼痛；5-极重度疼痛)；和/或2) 每一个体的处理部位处的雷诺疼痛发作次数。

[0344] 在PAI-1抑制剂处理之前的基线处，个体记录过去四周内经历的与雷诺病相关的总体疼痛和雷诺疼痛发作次数。然后，在处理开始后每四周并且在6个月研究结束时获得每一个体的自上次就诊以来的与雷诺病相关的总体疼痛和自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数。研究发现在基线处，与雷诺病相关的总体疼痛的平均量和雷诺疼痛发作次数在对照组和处理组中大致相等。平均而言，观察到处理组的个体中自上次就诊以来的总体雷诺疼

痛评分和雷诺疼痛发作次数每四周均有所减少。相比之下,对照组中的个体自上次就诊以来的总体疼痛评分未显示减少,或自上次就诊以来的雷诺疼痛发作次数未显示减少。

[0345] 本研究确定,可注射施用PAI-1抑制剂的可注射调配物减少人类中与雷诺病相关的总体疼痛和雷诺疼痛发作次数。

[0346] 等效方案

[0347] 所属领域的技术人员只使用常规实验即可知晓或能够确定本文所述的本发明的具体实施方式的许多等效方案。本发明的范围并不意图限于上述说明,而是如权利要求书中所述。