



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103533926 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 22

(21) 申请号 201280014469. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 01. 23

A61K 9/51 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/435, 749 2011. 01. 24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 09. 22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/022277 2012. 01. 23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/103036 EN 2012. 08. 02

(71) 申请人 安特里奥公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 乔纳森·埃德尔森 蒂莫西·科季拉

克劳斯·西奥博尔德

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 郑斌 彭鲲鹏

权利要求书7页 说明书83页

(54) 发明名称

空纳米颗粒组合物及其用于治疗皮肤病学病症的用途

(57) 摘要

本发明描述了用于治疗与皮肤的真皮层有关的障碍和 / 或病症的系统和方法。此类障碍包括痤疮、多汗症、臭汗症、色汗症、红斑痤疮、脱发、真皮感染和 / 或光化性角化病, 以及其它。方法通常包括 : 将提供的组合物施用于皮肤。

1. 一种方法,其包括下述步骤:

给受试者施用空纳米颗粒组合物,其中所述空纳米颗粒组合物不含有治疗有效量的任何已知治疗剂或独立活性的生物活性剂。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述施用步骤包括表面地施用。

3. 根据权利要求 2 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用于所述受试者的皮肤。

4. 根据权利要求 2 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用于所述受试者的皮肤的表面。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述受试者是易感或罹患疾病、障碍或病症的患者。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述受试者是易感或罹患与真皮结构有关的病症或障碍的患者。

7. 根据权利要求 5 或 6 所述的方法,其中所述受试者是人。

8. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍是与皮脂腺有关的病症或障碍。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述皮脂腺的病症或障碍是痤疮。

10. 根据权利要求 9 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用空纳米颗粒组合物,从而减少痤疮或者延迟发作。

11. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍是与汗腺有关的病症或障碍。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍是不希望的出汗。

13. 根据权利要求 12 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为止汗药。

14. 根据权利要求 12 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为除臭剂。

15. 根据权利要求 12 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物,从而减少出汗或者延迟发作。

16. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍是过度出汗。

17. 根据权利要求 16 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为止汗药。

18. 根据权利要求 16 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为除臭剂。

19. 根据权利要求 16 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物,从而减少出汗或者延迟发作。

20. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述与汗腺有关的病症或障碍是多汗症。

21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为止汗药。

22. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物

物作为除臭剂。

23. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物,从而减少出汗或者延迟发作。

24. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述与汗腺有关的病症或障碍是臭汗症。

25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为止汗药。

26. 根据权利要求 25 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为除臭剂。

27. 根据权利要求 25 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物,从而减少出汗或者延迟发作。

28. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍是不希望的体臭。

29. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为止汗药。

30. 根据权利要求 28 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为除臭剂。

31. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍是与毛囊有关的病症或障碍。

32. 根据权利要求 31 所述的方法,其中所述与毛囊有关的病症或障碍是脱发。

33. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物,从而减少脱发或者延迟发作。

34. 根据权利要求 5 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍选自: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。

35. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍选自: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、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、皮肤瘙痒和它们的任意组合。

36. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍选自: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、颈阔肌带和它们的任意组合。

37. 根据权利要求 6 所述的方法,其中将所述空纳米颗粒组合物施用至所述患者的皮肤。

38. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述空纳米颗粒组合物包含颗粒群,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。

39. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述空纳米颗粒组合物包含颗粒群,其中大多数颗粒具有在大约 60 纳米至大约 120 纳米之间的直径。

40. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述空纳米颗粒组合物包含颗粒群,其中大多数颗粒具有在大约 70 纳米至大约 100 纳米之间的直径。

41. 根据权利要求 1 所述的方法,其中所述空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。

42. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述油与表面活性剂的比例范围为 0.1:1 至 2:1。

43. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述油与表面活性剂的比例范围为 0.1:1 至 1:1。

44. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述油与表面活性剂的比例范围为 0.5:1 至 1:1。

45. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述油选自:扁桃仁油、杏仁油、鳄梨油、巴巴苏油、香柠檬油、黑加仑籽油、琉璃苣油、杜松油、甘菊油、芥花油、葛缕子油、巴西棕榈油、蓖麻油、肉桂油、可可脂、椰子油、鳕鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鹌鹑油、桉树油、月见草油、鱼油、亚麻子油、龙牛儿油、葫芦油、葡萄籽油、榛果油、海索草油、肉豆蔻酸异丙酯、希蒙得木油、夏威夷核果油、杂薰衣草油、薰衣草油、柠檬油、山苍子油、澳洲坚果油、锦葵油、芒果籽油、白池花籽油、貂油、肉豆蔻油、橄榄油、橙油、红狮子鱼油、棕榈油、棕榈仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜子油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香油、山茶花油、香薄荷油、沙棘油、芝麻油、乳木果油、硅油、大豆油、向日葵油、茶树油、薊油、山茶油、岩石草油、胡桃油、小麦胚芽油、1349 油和它们的组合。

46. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述油是 1349 油。

47. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述油是中链甘油三酯。

48. 根据权利要求 47 所述的方法,其中所述中链甘油三酯是含有 6-12 个碳原子的酸。

49. 根据权利要求 48 所述的方法,其中所述酸选自羊脂酸、辛酸、羊蜡酸、癸酸和月桂酸。

50. 根据权利要求 41 所述的方法,其中所述表面活性剂选自: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**) ; 聚氧乙烯单硬脂酸酯 ; 枯草菌脂肽 ; 泊洛沙姆 ; 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 ; 和它们的组合。

51. 根据权利要求 41 所述的方法, 其中所述表面活性剂是吐温-80。

52. 根据权利要求 41 所述的方法, 其中所述表面活性剂是 S. R. 吐温-80。

53. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述施用步骤不需要改造或改变皮肤的步骤。

54. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述施用步骤不需要使用皮肤渗透增强剂或磨损剂。

55. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述空纳米颗粒组合物被配制为乳膏剂。

56. 根据权利要求 55 所述的方法, 其中所述乳膏剂制剂通过将所述空纳米颗粒组合物与乳膏剂组合物混合来制备。

57. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述空纳米颗粒组合物被配制为洗剂。

58. 根据权利要求 57 所述的方法, 其中所述洗剂制剂通过将所述空纳米颗粒组合物与洗剂组合物混合来制备。

59. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述空纳米颗粒组合物被配制为选自下述的组合物 : 凝胶、粉末、软膏剂、搽剂、糊剂、除臭剂、防晒剂和它们的组合。

60. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中所述空纳米颗粒组合物与用于治疗与真皮结构有关的病症或障碍的已知治疗剂混合。

61. 一种方法, 其包括下述步骤 :

提供易感或罹患不希望的出汗的患者 ;

给所述患者施用空纳米颗粒组合物, 其中所述空纳米颗粒组合物不含有任何已知治疗剂或独立活性的生物活性剂。

62. 根据权利要求 61 所述的方法, 其中所述施用步骤包括 : 施用所述空纳米颗粒组合物作为止汗药。

63. 根据权利要求 61 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为除臭剂。

64. 根据权利要求 61 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物,从而减少出汗或者延迟发作。

65. 一种方法,其包括下述步骤:

提供易感或罹患体臭的患者;

给所述患者施用空纳米颗粒组合物,其中所述空纳米颗粒组合物不含有任何已知治疗剂或独立活性的生物活性剂。

66. 根据权利要求 65 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为止汗药。

67. 根据权利要求 65 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为除臭剂。

68. 根据权利要求 65 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物,从而减少体臭或者延迟发作。

69. 一种方法,其包括下述步骤:

给汗液产生试验系统施用空纳米颗粒组合物的已知不具有与出汗有关的生物活性的组分;

在所述试验系统中检测对出汗的影响,使得多汗症出汗水平不超过另外在没有所述组分存在的相同条件下观察到的水平的 80%。

70. 根据权利要求 69 所述的方法,其中所述检测步骤包括:在所述试验系统中检测对多汗症的影响,使得多汗症水平不超过另外在没有所述组分存在的相同条件下观察到的水平的 70%。

71. 根据权利要求 69 所述的方法,其中所述检测步骤包括:在所述试验系统中检测对多汗症的影响,使得多汗症水平不超过另外在没有所述组分存在的相同条件下观察到的水平的 60%。

72. 根据权利要求 69 所述的方法,其中所述检测步骤包括:在所述试验系统中检测对多汗症的影响,使得多汗症水平不超过另外在没有所述组分存在的相同条件下观察到的水平的 50%。

73. 根据权利要求 69 所述的方法,其中所述施用步骤包括:在基本上没有纳米颗粒结构的组合物中施用所述组分。

74. 根据权利要求 69 所述的方法,其中所述施用步骤包括:在不是乳液的组合物中施用所述组分。

75. 一种方法,其包括下述步骤:

提供易感或罹患与真皮结构有关的病症或障碍的患者;

给所述患者施用空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分,其中所述空纳米颗粒组合物不含有任何已知治疗剂或独立活性的生物活性剂;

从而减少所述与真皮结构有关的病症或障碍的一种或多种症状的发病率或严重程度、或者延迟发作。

76. 根据权利要求 75 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍是与皮脂腺

有关的病症或障碍。

77. 根据权利要求 76 所述的方法,其中所述皮脂腺的病症或障碍是痤疮。

78. 根据权利要求 77 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分,从而减少痤疮或者延迟发作。

79. 根据权利要求 75 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍是与汗腺有关的病症或障碍。

80. 根据权利要求 78 所述的方法,其中所述与汗腺有关的病症或障碍是多汗症。

81. 根据权利要求 80 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分作为止汗药。

82. 根据权利要求 80 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分作为除臭剂。

83. 根据权利要求 80 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分,从而减少出汗或者延迟发作。

84. 根据权利要求 79 所述的方法,其中所述与汗腺有关的病症或障碍是臭汗症。

85. 根据权利要求 84 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分作为止汗药。

86. 根据权利要求 84 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分作为除臭剂。

87. 根据权利要求 84 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分,从而减少出汗或者延迟发作。

88. 根据权利要求 75 所述的方法,其中所述与真皮结构有关的病症或障碍是与毛囊有关的病症或障碍。

89. 根据权利要求 88 所述的方法,其中所述与毛囊有关的病症或障碍是脱发。

90. 根据权利要求 89 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分,从而减少脱发或者延迟发作。

91. 根据权利要求 75 所述的方法,其中将所述空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分与用于治疗所述与真皮结构有关的病症或障碍的已知治疗剂混合。

92. 一种方法,其包括下述步骤:

提供易感或罹患不希望的出汗的患者;

给所述患者施用空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分,其中所述空纳米颗粒组合物不含有任何已知治疗剂或独立活性的生物活性剂;

从而减少所述不希望的出汗的发病率或严重程度或者延迟发作。

93. 根据权利要求 92 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为止汗药。

94. 根据权利要求 92 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为除臭剂。

95. 一种方法,其包括下述步骤:

提供易感或罹患体臭的患者;

给所述患者施用空纳米颗粒组合物的至少一种分离的组分,其中所述空纳米颗粒组合

物不含有任何已知治疗剂或独立活性的生物活性剂；

从而减少所述体臭的发病率或严重程度或者延迟发作。

96. 根据权利要求 95 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为止汗药。

97. 根据权利要求 95 所述的方法,其中所述施用步骤包括:施用所述空纳米颗粒组合物作为除臭剂。

空纳米颗粒组合物及其用于治疗皮肤病学病症的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2011 年 1 月 24 日提交的美国临时申请系列号 61 / 435,749 的优先权和权益,它们的整个内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 与汗腺或皮脂腺有关的病症或障碍可以在身体上和心理上使罹患它们的那些人虚弱。现有的治疗剂不是非常成功,并且经常具有不希望的副作用。例如,根据研究,痤疮经常导致降低的自我尊重,并且有时甚至导致抑郁症或自杀(参见,例如,Goodman,2006, Aust. Fam. Physician 35 :503,2006 ;Pu rvis 等 人,2006, J. Paediatr. Child. Health 42 : 793 ;它们二者通过引用并入本文)。对于多汗症(过度出汗)、臭汗症(体臭)、色汗症(有色汗液)、银屑病、真皮感染(例如,细菌感染、病毒感染、真菌感染等)、脱发、光化性角化病、红斑痤疮和其它皮肤病症,观察到类似的挑战。

发明内容

[0004] 本发明包括下述惊人发现:甚至当在没有已知治疗剂存在下制备时,表面地施用的纳米颗粒组合物可以对真皮结构产生有益效果。提供的组合物可用于医学中,例如用于治疗或预防与真皮结构有关的疾病、障碍或病症(例如,减少其一种或多种症状或副作用的强度和/或频率,和/或延迟其一种或多种症状或副作用的发作)。提供的组合物还可用于治疗或预防其它疾病、障碍或病症。提供的新颖组合物根据本发明可以用于任意目的,尤其是用于向受试者皮肤的任意表面施用。

[0005] 本发明具体地包括在例如下述文献中描述的纳米颗粒组合物的应用: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”;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 W008 / 010788,标题为“COMPOSITIONS AND METHODS FOR MAKING AND USING NANOEMULSIONS”;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 W008 / 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 W008 / 070538,标题为“AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES”;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 W008 / 140594,标题为“PEPTIDE NANOPARTICLES AND USES THEREFOR”;2008 年 5 月 30 日提交的 PCT 申请系列号 PCT/LS08 / 65329,其于 2008 年 12 月 11 日公开为 PCT 公开 W008 / 151022,标题为“NUCLEICACID NANOPARTICLES AND USES THEREFOR”;和/或 2009 年 6 月 26 日提交的 PCT 专利申请号 PCTUS09 / 48972,其于 2009 年 12 月 30 日公开为 W009 / 158687,标题为“DERMAL DELIVERY”;所有这些内容通过引用并入本文。如描述的,这类组合物可以包括或不包括生物活性剂。本发明具体地实现了不包括已知治疗剂(例如,已知会影响诸如汗腺、皮脂腺、毛囊等真皮结构的治疗剂)和/或独立活性的生物

活性剂（例如，显示出生物活性的药剂，不论该药剂是否存在于如本文中所述的纳米颗粒组合物中）作为生物活性剂的纳米颗粒组合物的应用。这样的纳米颗粒组合物在本文中被称作“空纳米颗粒组合物”。但是，应当明白，就本公开内容确立了用这样的空纳米颗粒组合物实现的一种或多种生物学效应而言，所述空纳米颗粒组合物本身被证实是或含有（例如，通过组分成分的组合和 / 或结构排列）一种或多种生物活性剂。尽管如此，纳米颗粒组合物在本文中被称作空纳米颗粒组合物，只要所述组合物：(i) 被制备成未包含这样的单一特定成分，所述特定成分预先已知其自身会实现最终用空纳米颗粒组合物观察到的生物学效应；和 / 或 (ii) 未包含这样的单一特定成分，所述特定成分显示出生物活性，而不论药剂是否存在于如本文中所述的纳米颗粒组合物中。

[0006] 因此，本发明提供了如本文中所述的提供的组合物（例如，空纳米颗粒组合物和 / 或其各个组分）在医学中的用途，尤其是用于治疗与真皮结构（例如，汗腺、皮脂腺、毛囊等）有关的病症或障碍的用途。本发明另外提供了这样的技术，其用于鉴别在提供的组合物中存在的、负责观察到的所述组合物的活性的一种或多种组分。就这样的技术鉴别可以独立于纳米颗粒结构而实现观察到的结果的组分而言，本发明也提供了含有一种或多种空纳米颗粒组分的组合物在医学中的用途，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。

[0007] 本发明具体地提供了这样的用途，其包括给罹患或易感与真皮结构（例如，汗腺、皮脂腺、毛囊等）有关的病症或障碍的受试者表面地施用（例如，向皮肤表面施用）包含如本文中所述的空纳米颗粒组合物（或其一种或多种单独组分）的组合物。在某些实施方案中，这样的组合物的施用会部分地或完全地治疗、减轻、改善、缓解、抑制与真皮结构（例如，汗腺、皮脂腺、毛囊等）有关的病症或障碍的一种或多种症状，延迟所述症状的发作，降低所述症状的严重程度，和 / 或降低所述症状的发生率。示例性的与真皮结构有关的病症或障碍包括、但不限于：痤疮、多汗症、不希望的出汗、臭汗症、体臭、色汗症、红斑痤疮、脱发、银屑病、真皮感染（例如，单纯疱疹病毒感染、人乳头状瘤病毒感染、真菌感染等）、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，白癜风等）和 / 或皮肤癌（例如，鳞状细胞皮肤癌、基底细胞皮肤癌等）。

[0008] 在某些实施方案中，治疗与真皮结构（例如，汗腺、皮脂腺、毛囊等）有关的病症或障碍的方法包括：向皮肤表面施用含有提供的组合物（例如，空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液，或包含空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的另一种组合物）的组合物。在某些实施方案中，将提供的组合物（例如，空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液，或包含空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的另一种组合物）安排和构造成使得，它不会在真皮的内部和 / 或外部诱导不希望的临床效应。

[0009] 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、但是非全身性的递送。

[0010] 根据本发明，提供的组合物可用于不同的化妆品和药物施用。在某些实施方案中，提供的组合物被用于治疗痤疮。在某些实施方案中，提供的组合物被用于治疗多汗症。在某些实施方案中，提供的组合物被用于治疗痤疮。在某些实施方案中，提供的组合物被用于

治疗不希望的出汗。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗臭汗症。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗痤疮。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗体臭。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗色汗症。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗与汗腺有关的障碍或病症。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗与皮脂腺有关的障碍或病症,诸如产生过多皮脂的障碍(例如,皮脂溢、脂溢性皮炎等)。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗与真皮的任意组分有关的障碍或病症,所述任意组分存在于与汗腺和皮脂腺的深度相同的水平附近。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗红斑痤疮。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗脱发。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗银屑病。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗真皮感染(例如,细菌感染、病毒感染、真菌感染等)。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗光化性角化病。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗湿疹性皮炎(例如,异位性皮炎等)。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗产生过多皮脂的障碍(例如,皮脂溢、脂溢性皮炎等)。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗烧伤。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗雷诺现象。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗红斑狼疮。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗色素沉着过多障碍(例如,黑斑病等)。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗色素沉着不足障碍(例如,白癫风等)或色素沉着过多障碍(例如,黑斑病)。在某些实施方案中,提供的组合物被用于治疗皮肤癌(例如,鳞状细胞皮肤癌、基底细胞皮肤癌等)。本文中使用的术语“治疗”表示,部分地或完全地减轻、改善、缓解、抑制与真皮结构(例如,汗腺、皮脂腺、毛囊等)有关的病症或障碍(包括、但不限于,本文中描述的那些病症或障碍)的一种或多种症状,延迟所述症状的发作,降低所述症状的严重程度,和/或降低所述症状的发生率。

[0011] 如本文中所述的,本发明的发明人已经发现,特定的提供的组合物当施用于真皮时在某些病症的治疗中是惊人地有用的和/或有效的。在某些实施方案中,经由表面的和/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)施用而施用根据本发明配制和使用的提供的组合物。

[0012] 不希望受任何特定理论约束,申请人理解,特别是就观察到的活性至少部分地源自以前未认识到的、提供的组合物的一种或多种组分和/或提供的组合物的一种或多种结构特征(例如,纳米乳液特征)的生物活性而言,至少在某些情况下,提供的组合物当被配制用于通过表面途径以外的途径递送时可以是非常有用的和/或有效的。例如,在某些实施方案中,将提供的组合物配制用于通过特定途径递送和/或将其通过特定途径递送,所述途径选自:口服的(P0)、静脉内的(IV)、肌肉内的(1M)、动脉内的(IA)、髓内的、鞘内的、皮下的(SQ)、心室内的、真皮间的、真皮内的、直肠的(PR)、阴道的、腹膜内的(IP)、胃内的(IG)、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。

[0013] 同样,提供的新颖组合物根据本发明可以用于任意目的,包括例如实现任何治疗、诊断或化妆结果。

[0014] 发明人已经发现,在某些实施方案中,提供的组合物可以用于治疗与真皮结构(例如,汗腺、皮脂腺、毛囊等)有关的病症或障碍,而不改变或改造皮肤的结构。例如,为了

使提供的组合物（例如，空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液，或包含空纳米颗粒组合物的多种组分的其它组合物）在治疗上有效，不需要磨损剂或侵蚀或恶化皮肤的浅表层的试剂。因而，在许多实施方案中，在没有显著的皮肤刺激下，使用提供的组合物治疗与真皮结构（例如，汗腺、皮脂腺、毛囊等）有关的病症或障碍。

[0015] 在某些实施方案中，通过暴露于高剪切力来制备根据本发明使用的提供的组合物；在某些实施方案中，通过微流态化来制备提供的组合物；在某些实施方案中，通过高压均质化来制备提供的组合物。

[0016] 根据本发明，可以以多种形式中的任一种来使用提供的组合物（例如，用于治疗与真皮结构（例如，汗腺、皮脂腺、毛囊等）有关的病症或障碍）。在某些实施方案中，将提供的组合物掺入乳膏剂、凝胶、粉末或洗剂内，从而通过施用于皮肤而将提供的组合物施用给受试者。在某些实施方案中，将提供的组合物掺入软膏剂和 / 或搽剂内，从而通过施用于皮肤而将提供的组合物施用给受试者。在某些实施方案中，将提供的组合物掺入混悬液、微乳液、纳米乳液和 / 或脂质体内，从而通过施用于皮肤而将提供的组合物施用给受试者。在某些实施方案中，将提供的组合物掺入透皮贴剂内，从而将提供的组合物从贴剂施用给受试者。

[0017] 在某些实施方案中，提供的组合物是或包括乳液，所述乳液含有具有最大和最小直径的颗粒群，其中所述最大和最小直径之间的差异不超过约 600 纳米 (nm)、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 或小于约 50nm。

[0018] 在某些实施方案中，在根据本发明使用的提供的组合物内的颗粒具有小于约 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、约 70nm、约 60nm、约 50nm、约 40nm、约 30nm、约 20nm 或小于约 20nm 的直径。

[0019] 在某些实施方案中，在提供的组合物内的颗粒具有在约 10 和约 600nm 范围内的直径。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。

[0020] 在某些实施方案中，在提供的组合物内的颗粒具有小于约 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、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、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、约 70nm 至约 90nm、约 60nm 至约 80nm、约 50nm 至约 70nm、或约 10nm 至约 50nm。在某些实施方案中，所述平均粒度是约 90nm 至约 100nm。

[0021] 在某些实施方案中，在根据本发明使用的提供的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。

[0022] 在某些实施方案中，根据本发明使用的提供的组合物基本上不含有直径大于约

600nm、约 500nm、约 400nm、约 300nm、约 200nm、约 150nm、和 / 或约 120nm 的颗粒。在某些实施方案中,在提供的组合物内的颗粒具有在约 30nm 至约 115nm 范围内的直径。在某些实施方案中,在所述组合物内的大多数颗粒具有在该范围内的直径;在某些实施方案中,这类组合物基本上不含有直径大于约 115nm 的颗粒。在某些实施方案中,在提供的组合物内的颗粒具有在约 30nm 至约 70nm、或 40nm 至 90nm 范围内的直径。在某些实施方案中,在这类组合物内的大多数颗粒具有在该范围内的直径;在某些实施方案中,所述提供的组合物基本上不含有直径大于约 70nm 的颗粒。

[0023] 在某些实施方案中,根据本发明使用的提供的组合物具有至少两个独特的颗粒群。例如,在某些这样的实施方案中,在提供的组合物内的大多数颗粒具有在约 30nm 至约 70nm 范围内的直径,而第二个颗粒群具有在约 70nm 至约 120nm 范围内的直径。在某些这样的实施方案中,所述组合物没有被直径大于 120nm 的颗粒污染。

[0024] 本申请提及多篇专利公开,它们都通过引用并入本文。

[0025] 定义

[0026] 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 W004 / 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。

[0027] 施用:本文中使用的术语“施用”表示,将提供的组合物(例如,空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液,或包含空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的另一种组合物)施用给受试者,不限于任何特定途径,而是表示医学界接受为适当的任何途径。例如,本发明涵盖的施用途径包括、但不限于:表面的和 / 或透皮的。在某些实施方案中,本发明涵盖的施用途径包括、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(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。

[0028] 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 $H_2N-C(H)(R)-COOH$ 。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。

[0029] 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)。

[0030] 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）。

[0031] 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。

[0032] 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、除臭剂和 / 或喷雾剂）。

[0033] 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以增强和 / 或改善穿透，和 / 或可以在表面施用后能够（例如，使提供的组合物）基本上完全穿透皮肤。

[0034] 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）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。

[0035] 包囊：术语“包囊”在本文中用于表示，被包囊的实体完全由另一物质包围。仅仅举一个例子，已知治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂没有被包囊在根据本发明的乳液的空纳米颗粒内。

[0036] 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。

[0037] 与...结合:本文中使用的短语“与……结合施用”表示,共同施用 2 种或更多种物质或药剂。具体地,根据本发明,该短语在本文中用于表示同时施用提供的组合物(例如,空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液,或包含空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的另一种组合物、)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提供的组合物的一部分,而是相反,单独地施用给受试者(例如,作为单独的组合物,或已经与提供的组合物一起混合和 / 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被包裹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)。

[0038] 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。

[0039] 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%。

[0040] 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、铝络合物、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 FamilyPhysieian, 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。

[0041] 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。

[0042] 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。

[0043] 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。

[0044] 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。

[0045] 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 BLOCKCOPOLYMER 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W008/010788,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PCTUS06/46236,其于2008年4月17日公开为W008/045107,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W008/070538,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W008/151022,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W008/140594,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W009/158687,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,纳米颗粒组合物是提供的组合物。根据本发明,纳米颗粒组合物不含有任何已知治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。

[0046] 没有被...污染:短语“没有被...污染”当在本文中用于表示提供的组合物时与“基本上不含有”同义,而且描述含有不超过约50%的所列物质的提供的组合物。例如,如果据称提供的组合物“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。

[0047] 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、O(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、）。

[0048] 患者：本文中使用的术语“患者”或“受试者”表示可以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。

[0049] 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。

[0050] 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（例如，空纳米颗粒组合物，诸如空纳米乳液）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 PCTUS07 / 86018，其于 2008 年 6 月 12 日公开为 W008 / 070538，标题为“AMPHIPHILIC ENTITY NANOPARTICLES”。根据本发明，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。

[0051] 提供的组合物:本文中使用的“提供的组合物”表示本文中描述的任意组合物,包括、但不限于,空纳米颗粒组合物(例如,空纳米乳液)和/或包含如本文中所述的空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的其它组合物。

[0052] 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%。

[0053] 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(例如,用于治疗与诸如汗腺、皮脂腺、毛囊等真皮结构有关的病症或障碍)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。

[0054] 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。

[0055] 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(例如,均匀的空纳米颗粒组合物、纳米乳液等)。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1071/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。

[0056] 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。

[0057] 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(例如,空纳米颗粒组合物,诸如空纳米乳液)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,稳定的提供的组合物(例如,空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液,或包含空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的另一种组合物)是使生物学相关活性维持一段时间的组合物。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,如果使空纳米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。

[0058] 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。

[0059] 基本上不含有:当纳米颗粒组合物中不超过约50%的颗粒具有超出特定范围的直径时,提供的组合物(例如,空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液,或包含空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的另一种组合物,)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。

[0060] 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。

[0061] 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)。

[0062] 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。

[0063] 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。

[0064] 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。

[0065] 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砜、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。

[0066] 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、特征和/或成因,延迟所述症状、特征和/或成因的发作,降低所述症状、特征和/或成因的严重程度,和/或降低所述症状、特征和/或成因的发生率。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。

[0067] 均匀的:术语“均匀的”当在本文中用于表示纳米颗粒组合物(例如,空纳米颗粒组合物,诸如空纳米乳液)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,在根据本发明的均匀的提供的组合物内的颗粒具有小于约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,在根据本发明的均匀的提供的组合物内的颗粒具有在约10nm至约600nm范围内的直径。在某些实施方案中,在根据本发明的均匀的提供的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,在根据本发明的均匀的提供的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。

[0068] 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;瘀癍;血肿;肉毒中毒;不希望的全身作用;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。

[0069] 某些实施方案的描述

[0070] 本发明涉及通过给受试者的皮肤施用提供的组合物（例如，提供的组合物诸如空纳米乳液或包含如本文中所述的空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的其它组合物）而治疗与真皮结构（例如，汗腺、皮脂腺、毛囊等）有关的障碍或病症的方法。在某些实施方案中，本发明提供了不希望的出汗的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了过度出汗的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了多汗症、臭汗症和 / 或色汗症的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了狐臭的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了红斑痤疮的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了痤疮的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了脱发的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了银屑病的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了真皮感染（例如，单纯疱疹病毒感染、人乳头状瘤病毒感染、真菌感染等）的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了光化性角化病的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了湿疹性皮炎（例如，异位性皮炎，等）的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了产生过多皮脂的障碍障碍（例如，皮脂溢、脂溢性皮炎等）的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了烧伤的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了雷诺现象的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了红斑狼疮的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了色素沉着过多障碍（例如，黑斑病等）的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了色素沉着不足障碍（例如，白癫风等）的治疗。在某些实施方案中，本发明提供了皮肤癌（例如，鳞状细胞皮肤癌、基底细胞皮肤癌等）的治疗。一般而言，这样的治疗包括表面用制剂和 / 或给有此需要的受试者施用提供的组合物（例如，空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液或包含空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的其它组合物）。

[0071] 本发明也提供了新颖的组合物（尤其是特定纳米乳液组合物），其可以根据本发明用于任意目的，包括用于药物或化妆品中。在某些实施方案中，提供的纳米颗粒组合物（和尤其是纳米乳液）基本上不含有任何已知的治疗剂。在某些实施方案中，提供的纳米颗粒组合物（和尤其是纳米乳液）基本上不含有已知可用于治疗所述提供的纳米颗粒组合物将要应用的任何特定疾病、障碍或病症的任何治疗剂。

[0072] 在许多实施方案中，将提供的组合物配制成为用于表面途径和尤其是施用于受试者的皮肤，和 / 或通过表面途径和尤其是通过施用于受试者的皮肤而施用给受试者。在某些实施方案中，将提供的组合物配制成为用于非表面途径，和 / 或通过非表面途径施用给受试者。在某些实施方案中，将提供的组合物配制成为用于通过选自下述的途径来递送和 / 或通过选自下述的途径来递送：口服的（PO）、静脉内的（IV）、肌肉内的（IM）、动脉内的（IA）、骨髓内的、鞘内的、皮下的（SQ）、心室内的、真皮间的、真皮内的、直肠的（PR）、阴道的、腹膜内的（IP）、胃内的（IG）、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。

[0073] 纳米颗粒组合物

[0074] 如本文中所述的，除了别的以外，本发明提供了涉及提供的组合物（例如，空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液，或包含空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的其它组合物）的用途。一般而言，提供的组合物不含有任何已知治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂。本发明提供了这样的提供的组合物的新颖用途。在某些实施方案中，提供的组合物包含空纳米颗粒组合物，诸如空纳米乳液。在某些实施方案中，提供的组合物包含含有空纳米颗粒组

合物的一种或多种组分的其它组合物。

[0075] 一般而言,空纳米颗粒组合物是包含至少一个纳米颗粒的任意组合物,其中所述纳米颗粒并含有已知治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂。在某些实施方案中,提供的组合物是空纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,提供的组合物不是空纳米颗粒组合物,而是含有空纳米颗粒组合物的一种或多种组分。

[0076] 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。

[0077] 在某些实施方案中,根据本发明提供的组合物是稳定的。在某些实施方案中,根据本发明提供的组合物是均匀的。例如,在某些实施方案中,在提供的组合物内的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。

[0078] 在某些实施方案中,在提供的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)。

[0079] 在某些实施方案中,在提供的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,在提供的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,在提供的组合物内的颗粒具有在约 1nm 至约 1000nm、约 1nm 至约 600nm、约 1nm 至约 500nm、约 1nm 至约 400nm、约 1nm 至约 300nm、约 1nm 至约 200nm、约 1nm 至约 150nm、约 1nm 至约 120nm、约 1nm 至约 100nm、约 1nm 至约 75nm、约 1nm 至约 50nm 或约 1nm 至约 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,在提供的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)。

[0080] 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%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2% 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,没有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,所述空纳米颗粒组合物基本上不含有直径大于约 600nm、约 550nm、约 500nm、约 450nm、约 400nm、约 350nm、约 300nm、约 250nm、约 200nm、约 150nm、约 120nm、约 100nm、约 75nm、约 50nm 或约 25nm 的颗粒。在某些实施方案中,小于 50%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、

3%、2%或1%的总颗粒分布具有大于约600nm、约550nm、约500nm、约450nm、约400nm、约350nm、约300nm、约250nm、约200nm、约150nm、约120nm、约100nm、约75nm、约50nm或约25nm的直径。

[0081] 在某些实施方案中,在提供的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。

[0082] 在某些实施方案中,在提供的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%或更多的提供的组合物中的颗粒。

[0083] 在某些实施方案中,提供的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,提供的组合物中的少于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,提供的组合物中的纳米颗粒具有在10nm至600nm范围内的直径。

[0084] 在某些实施方案中,提供的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,提供的组合物中的少于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,提供的组合物中的纳米颗粒具有在10nm至500nm范围内的直径。

[0085] 在某些实施方案中,提供的组合物基本上不含有直径超过400nm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,提供的组合物中的纳米颗粒具有在10nm至400nm范围内的直径。

[0086] 在某些实施方案中,提供的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,提供的组合物中的少于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,提供的组合物中的纳米颗粒具有在10nm至300nm范围内的直径。

[0087] 在某些实施方案中,提供的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,提供的组合物中的少于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,提供的组合物中的纳米颗粒具有在 10nm 至 200nm 范围内的直径。

[0088] 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。

[0089] 在某些实施方案中,提供的组合物基本上不含有直径超过 120nm 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 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,提供的组合物中的纳米颗粒具有在 10nm 至 120nm 范围内的直径。

[0090] 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)。

[0091] 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)。

[0092] 在某些实施方案中, 提供的组合物中的约 50% 的颗粒具有在 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, 提供的组合物中的约 90% 的颗粒具有在 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, 提供的组合物中的约 90% 的颗粒具有在 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, 提供的组合物中的约 95% 的颗粒具有在 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, 提供的组合物中的约 95% 的颗粒具有在 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)。

[0093] 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 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, 提供的组合物中的所有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, 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 110nm 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 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。

[0094] 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, 提供的组合物中的颗粒具有在 -80mV 至 +80mV 范围内的 ζ 电位。在某些实施方案中, 提供的组合物中的颗粒具有在 -50mV 至 +50mV 范围内的 ζ 电位。在某些实施方案中, 提供的组合物中的颗粒具有在 -25mV 至 +25mV 范围内的 ζ 电位。在某些实施方案中, 空纳米颗粒具有在 -10mV 至 +10mV 之间的范围内的 ζ 电位。在某些实施方案中, 提供的组合物中的颗粒具有约 -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, 提供的组合物中的颗粒具有约 +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, 提供的组合物中的颗粒具有约 0mV 的 ζ 电位。

[0095] 在某些实施方案中, 提供的组合物中的颗粒具有约 -5mV 至约 -80mV 的 ζ 电位。

在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -5mV 至约 -70mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -5mV 至约 -60mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -5mV 至约 -50mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -5mV 至约 -40mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -5mV 至约 -30mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -5mV 至约 -20mV 的 ζ 电位。

[0096] 在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -10mV 至约 -15mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -10mV 至约 -80mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -10mV 至约 -70mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -10mV 至约 -60mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -10mV 至约 -50mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -10mV 至约 -40mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -10mV 至约 -30mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -10mV 至约 -20mV 的 ζ 电位。

[0097] 在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -80mV 至约 -70mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -70mV 至约 -60mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -60mV 至约 -50mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -50mV 至约 -40mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -40mV 至约 -30mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -30mV 至约 -20mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -20mV 至约 -10mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -10mV 至约 0mV 的 ζ 电位。

[0098] 在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -15mV 至约 -20mV 的 ζ 电位。在某些实施方案中,提供的组合物中的颗粒具有约 -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。

[0099] 在某些实施方案中,提供的组合物是乳液或分散体。在某些实施方案中,提供的组合物是“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,提供的组合物是“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)。

[0100] 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)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。

[0101] 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。

[0102] 在某些实施方案中,提供的组合物是稳定的。在某些实施方案中,稳定的空纳米颗

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, 如果使空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, 那么所述空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。

[0103] 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。

[0104] 制备纳米颗粒组合物的方法

[0105] 一般而言, 根据本发明使用的提供的组合物 (例如, 空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液, 或包含空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的其它组合物) 可以通过任何可利用的方法制备。在某些实施方案中, 通过化学方式制备提供的组合物。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, 根据本发明制备提供的组合物, 无需使用这样的溶剂。

[0106] 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。

[0107] 高剪切力

[0108] 在某些实施方案中, 根据本发明的提供的组合物 (例如, 空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液, 或包含空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的其它组合物) 从组合组分集合自组装而成。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提供的组合物。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。在某些具体实施方案中, 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。在某些具体实施方案中, 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。

[0109] 本领域中已知的任意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。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。

[0110] 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。

[0111] 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。

[0112] 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。

[0113] 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)。

[0114] 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。

[0115] 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)。

[0116] 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。

[0117] 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。

[0118] 预混物组合物

[0119] 本发明包括下述认识:使预混物遭受高剪切力,可以产生空纳米颗粒组合物,尤其是可以产生均匀的空纳米颗粒组合物。

[0120] 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。

[0121] 一般而言,预期用于通过施加高剪切力而制备提供的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(例如空纳米颗粒)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,分散体可由任意两种不混溶介质形成,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”广泛适用于任意分散介质,尽管通常提到“水性”和“油性”类别。

[0122] 因此,在某些实施方案中,预混物含有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,预混物含有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。

[0123] 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。

[0124] 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。

[0125] 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 C_6 - C_{50} 脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是 C_6 - C_{20} 脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是 C_6 - C_{16} 脂肪酸或其盐。在某些实施

方案中,脂肪酸基团可以是 C_6 - C_{12} 脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是 C_6 脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是 C_8 脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是 C_{10} 脂肪酸或其盐。在某些实施方案中,脂肪酸基团可以是 C_{12} 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。在某些实施方案中,油是液体甘油三酯。在某些实施方案中,油是中链甘油三酯。一般而言,中链甘油三酯是含有 6-12 个碳原子的脂肪酸(例如,辛酸、己酸、辛酸、癸酸、癸酸、月桂酸等),且可以从椰子油或棕榈仁油或樟脑树果提取物得到。在某些实施方案中,1349 油是可以根据本发明使用的中链甘油三酯。在某些实施方案中,示例性的中链甘油三酯包括、但不限于饱和的、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、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 WL1349 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。

[0126] 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。

[0127] 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、WL1349 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。

[0128] 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、WL1349 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、savory、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。

[0129] 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。

[0130] 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。

[0131] 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。

[0132] 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)二甲基胺基]-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 TritonX-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。

[0133] 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 (**SR 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(**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 (**SR 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。

[0134] 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。

[0135] 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。在某些实施方案中,预混物基本上或完全不含凝胶剂。

[0136] 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。

[0137] 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。

[0138] 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。

[0139] 在某些实施方案中,在最终空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空纳米颗粒组合物。在某些实施方案中,在最终空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,或者以小于最终空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,向空纳米颗粒组合物中加入一种或多种物质。

[0140] 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。

[0141] 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,空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。

[0142] 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。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。

[0143] 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。

[0144] 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 0.55:1、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。

[0145] 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 0.09:1、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。

[0146] 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。

[0147] 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。

[0148] 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%。

[0149] 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%。

[0150] 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%。

[0151] 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%。

[0152] 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%。

[0153] 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%。

[0154] 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%。

[0155] 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%。

[0156] 在某些实施方案中,预混物基本上由下述比例的成分组成:

[0157] 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
[0158]	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
[0159]	100 总计

[0160] * 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 。

[0161] 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)。

[0162] 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。

[0163] 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。

[0164] 生物活性组分的鉴别和/或表征

[0165] 如本文中所述的,本发明包括下述发现:某些纳米颗粒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:描述的纳米颗粒组合物的一种或多种组分可以促进或提供用所述空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。

[0166] 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。

[0167] 皮肤病学病症

[0168] 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和/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。

[0169] 在某些实施方案中,本发明提供了用于治疗和/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、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。

[0170] 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。

[0171] 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。

[0172] 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。

[0173] 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。

[0174] 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。

[0175] 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。

[0176] 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。

[0177] 不希望的出汗

[0178] 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。

[0179] 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。

[0180] 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。

[0181] 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)。

[0182] 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、铝化合物、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);p. 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。

[0183] 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。

[0184] 多汗症

[0185] 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。

[0186] 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。

[0187] 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、类癌综合症、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。

[0188] 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)。

[0189] 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。

[0190] 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)。

[0191] 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。

[0192] 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。

[0193] 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。

[0194] 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%。

[0195] 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 dermatovenereologica 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。

[0196] 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。

[0197] 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)。

[0198] 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。

[0199] 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)。

[0200] 体臭

[0201] 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。

[0202] 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。

[0203] 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)。

[0204] 臭汗症

[0205] 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。

[0206] 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。

[0207] 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。

[0208] 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。

[0209] 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。

[0210] 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。

[0211] 在某些实施方案中, 将提供的用于治疗和 / 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。

[0212] 在某些实施方案中, 将提供的用于治疗和 / 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)。

[0213] 色汗症

[0214] 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。

[0215] 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。

[0216] 在某些实施方案中, 将提供的用于治疗和 / 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)。

[0217] 在某些实施方案中, 将提供的用于治疗和 / 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)。

[0218] 红斑痤疮

[0219] 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)。

[0220] 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。

[0221] 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)。

[0222] 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。

[0223] 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。

[0224] 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。

[0225] 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)。

[0226] 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。

[0227] 在某些实施方案中,可使用低水平光疗法治疗红斑痤疮。

[0228] 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。

[0229] 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)。

[0230] 脱发

[0231] 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。

[0232] 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。

[0233] 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。

[0234] 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)。

[0235] 痤疮

[0236] 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 2 “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。

[0237] 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。

[0238] 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。

[0239] 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。

[0240] 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。

[0241] 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。

[0242] 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。

[0243] 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至受影响的部位(例如,面部、颈、背、臂、胸等)。

[0244] 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。

[0245] 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[JACUTANE[®]、AMNESTEEMTM、SOTRETTM、CLARAVISTM]);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。

[0246] 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。

[0247] 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(Kieldstad, 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)。

[0248] 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。

[0249] 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。

[0250] 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。

[0251] 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。

[0252] 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）。

[0253] 银屑病

[0254] 在某些实施方案中，提供的组合物可用于治疗银屑病 and / 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。

[0255] 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。

[0256] 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重要因素。

[0257] 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)；奶蓿；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）。

[0258] 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。

[0259] 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）。

[0260] 真皮感染

[0261] 在某些实施方案中，提供的组合物可用于治疗和 / 或预防真皮感染（例如，细菌、病毒和 / 或真菌感染）。

[0262] 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。

[0263] 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。

[0264] 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。

[0265] 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。

[0266] 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。

[0267] 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

[0268] 分 **[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。

[0269] 用于治疗 and / 或预防真皮感染的一种或多种症状和/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、截肢术等。

[0270] 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。

[0271] 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于受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、毛囊、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0272] 光化性角化病

[0273] 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。

[0274] 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。

[0275] 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。

[0276] 用于治疗 and / 或预防光化性角化病的一种或多种症状和 / 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

[0277] 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。

[0278] 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)。

[0279] 湿疹性皮炎

[0280] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和 / 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。

[0281] 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”。

[0282] 用于治疗 and / 或预防湿疹性皮炎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、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、AMG157、JNJ-26113100、CD2027、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。

[0283] 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

[0284] 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)。

[0285] 产生过多皮脂的障碍

[0286] 在某些实施方案中,提供的组合物可用于治疗和 / 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。

[0287] 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、硫氧吡啶锌、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。

[0288] 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。

[0289] 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)。

[0290] 烧伤

[0291] 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。

[0292] 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。

[0293] 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。

[0294] 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。

[0295] 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。

[0296] 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。

[0297] 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。

[0298] 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)。

[0299] 雷诺现象

[0300] 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。

[0301] 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。

[0302] 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。

[0303] 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至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚等)。

[0304] 红斑狼疮

[0305] 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。

[0306] 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。

[0307] 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。

[0308] 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至受影响的部位(例如,腋窝、手、脚、头皮、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0309] 色素沉着过多障碍

[0310] 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。

[0311] 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。

[0312] 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。

[0313] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗和 / 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至受影响的部位 (例如,腋窝、手、脚、头皮、毛囊、面部、颈、背、臂、胸等)。

[0314] 色素沉着不足障碍

[0315] 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。

[0316] 用于治疗和 / 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。

[0317] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗和 / 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。

[0318] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗和 / 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)。

[0319] 皮肤癌

[0320] 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。

[0321] 用于治疗和 / 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。

[0322] 用于治疗和 / 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。

[0323] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗和 / 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。

[0324] 在某些实施方案中,将提供的用于治疗和 / 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)。

[0325] 皱纹的治疗

[0326] 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。

[0327] 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。

[0328] 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)。

[0329] 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 上 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颈褶(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)。

[0330] 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。

[0331] 最近开发的包含肉毒杆菌毒素的纳米颗粒(例如,纳米乳液)组合物(例如描述于 2006 年 12 月 1 日提交的 PCT 申请系列号 PCT/US06 / 46236, 其于 2008 年 4 月 17 日公开为 PCT 公开号 W008 / 045107, 标题为 "BOTULINUM NANOEMULSIONS";通过引用并入本文)提供了一种用于治疗皱纹的有前途的治疗方案。在某些实施方案中,将肉毒杆菌毒素纳米乳液在长时间内施用于面部和/或颈部,以延迟面部(或颈部)纹线或皱纹的出现。在某些实施方案中,将肉毒杆菌毒素纳米乳液在长时间内定期施用于面部和/或颈部,以延迟面部纹线或皱纹的出现。在某些实施方案中,将肉毒杆菌毒素在大于 6 个月的时间段内定期施用于面部和/或颈部,以延迟面部纹线或皱纹的出现。在某些实施方案中,将肉毒杆菌毒素在大于 1 年的时间段内定期施用于面部和/或颈部,以延迟面部纹线或皱纹的出现。在某些实施方案中,将肉毒杆菌毒素在大于 5 年的时间段内定期施用于面部和/或颈部,以延迟面部纹线或皱纹的出现。在某些实施方案中,将肉毒杆菌毒素在大于 10 年的时间段内定期施用于面部和/或颈部,以延迟面部纹线或皱纹的出现。

[0332] 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。

[0333] 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)。

[0334] 头痛

[0335] 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。

[0336] 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。

[0337] 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。

[0338] 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)。

[0339] 其它用途

[0340] 本领域技术人员将理解,提供的新颖组合物根据本发明可以用于任意目的,包括在医学中的任何用途或任何化妆用途。一般而言,提供的新颖组合物可以通过任意途径(尤其是通过表面途径,诸如施用于受试者的皮肤)施用给受试者。

[0341] 在某些实施方案中,受试者是使用根据本发明提供的组合物的治疗的候选人,其中受试者罹患或易于发展除了如本文中所述的与真皮结构有关的疾病、障碍和病症以外或作为其替代的多种疾病、障碍、病症中的任一种。这样的其它疾病、障碍和病症的例子包括、但不限于:雷诺现象、红斑狼疮、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、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、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)和它们的任意组合。

[0342] 组合物和制剂

[0343] 如本文中所指出的,本发明提供了包含一种或多种空纳米颗粒组合物和 / 或其各个组分的组合物。提供的组合物可以被配制用于适当的递送途径。

[0344] 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(P_o)、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。

[0345] 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。

[0346] 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。

[0347] 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。

[0348] 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。

[0349] 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)。

[0350] 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。

[0351] 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)。

[0352] 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。

[0353] 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。

[0354] 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。

[0355] 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°C 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°C 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。

[0356] 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。

[0357] 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 W099 / 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 W097 / 37705 和 W097 / 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。

[0358] 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 / 或酞剂。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。

[0359] 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。

[0360] 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。

[0361] 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包封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。

[0362] 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。

[0363] 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、甘露醇和硅胶)、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。

[0364] 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物质和蜡。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。

[0365] 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。

[0366] 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、)。

[0367] 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。通过此施用途径提供的液滴具有在约 0.1nm 至约 200nm 范围内的平均直径。

[0368] 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 0.2i μ m 至 500i μ m 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。

[0369] 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。

[0370] 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。

[0371] 施用

[0372] 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。

[0373] 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 (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。

[0374] 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至受试者皮肤。在某些实施方案中,这样的途径会实现局部递送。

[0375] 透皮施用

[0376] 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)。

[0377] 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 $10\text{ }\mu\text{ m}$ – $15\text{ }\mu\text{ m}$ 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)。

[0378] 在角质层下面的表皮其余部分为大约 $150\text{ }\mu\text{ m}$ 厚。真皮为约 1 mm – 2 mm 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。

[0379] 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。

[0380] 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。

[0381] 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。

[0382] 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。

[0383] 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。

[0384] 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 / 或皮脂,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。

[0385] 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。

[0386] 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。

[0387] 联合治疗

[0388] 在某些实施方案中,当将提供的组合物施用给受试者时,也可以将包含已知治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂的组合物施用给受试者,使得受试者同时暴露于提供的组合物和已知治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂。

[0389] 在某些实施方案中,提供的组合物所在的药物制剂与含有治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂的药物制剂分开且不同。在某些实施方案中,将提供的组合物与包含治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂的组合物混合。换言之,单独地生产提供的组合物,并将最终的提供的组合物产品与另一种包含治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂的组合物简单地混合。在某些这样的实施方案中,在提供的组合物是纳米乳液组合物的情况下,应当理解,所述纳米颗粒组合物自身实际上就是空纳米颗粒组合物;它不含有治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂。实际上,在某些实施方案中,在用于生产得到的空纳米颗粒组合物的预混物中不包括治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂。

[0390] 要在联合方案中采用的治疗(物质和 / 或操作)的特定组合将考虑期望的物质和 / 或操作的相容性和要实现的期望的治疗效果。在某些实施方案中,可以与一种或多种其它期望的治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂同时、在其之前或在其之后施用提供的组合物。

[0391] 应当理解,采用的治疗可以实现相同障碍的预期效应(例如,可用于治疗痤疮的空纳米颗粒组合物可以与也可用于治疗痤疮的治疗剂和 / 或独立活性的生物活性剂同时

施用),或者它们可以实现不同的效应(例如,可用于治疗痤疮的空纳米颗粒组合物可以与可用于减轻不利副作用(例如,肿胀)的治疗剂和/或独立活性的生物活性剂同时施用)。在某些实施方案中,与被美国食品和药品管理局(FDA)批准的第二种治疗剂一起施用根据本发明提供的组合物。

[0392] “与……组合/联合”或“与……结合”意图暗示,所述物质和/或操作必须同时施用和/或配制成用于一起施用,尽管这些施用方法是在本发明的范围内。可以与一种或多种其它期望的治疗剂和/或独立活性的生物活性剂和/或操作同时、在其之前或在其之后施用提供的组合物。一般而言,每种物质在为该药剂确定的剂量和/或时间安排来施用。

[0393] 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,例如如本文中在相关疾病、障碍和/或病症的上下文中所讨论的。在某些实施方案中,可以与根据本发明提供的组合物联合施用的示例性的生物活性剂包括、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、肽、抗体、糖蛋白、小分子、碳水化合物、脂质、其片段和/或它们的组合。

[0394] 试剂盒

[0395] 在某些实施方案中,本发明提供了药物包或试剂盒,其包括要用于根据本发明的治疗方法中的提供的组合物。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(例如,空纳米颗粒组合物诸如空纳米乳液,或包含空纳米颗粒组合物的一种或多种组分的另一种组合物),所述容器任选地装有根据本发明的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如本文中所述的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。

[0396] 提供的试剂盒包括提供的组合物和使用说明书。可以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,所述病症或障碍与皮肤的真皮层有关,包括、但不限于,痤疮、多汗症、不希望的出汗、臭汗症、体臭、色汗症、红斑痤疮、脱发、光化性角化病、银屑病、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)和/或真皮感染(例如,真菌感染、单纯疱疹病毒感染、人乳头状瘤病毒感染等)。

[0397] 在某些实施方案中,试剂盒可以包含:(i)空纳米颗粒组合物;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。

[0398] 例证

[0399] 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。

[0400] 实施例 1-3 描述了涉及提供的组合物的应用的方法,所述组合物例如在下述文献中描述的那些中的任一种:于 2010 年 7 月 27 日授权的美国专利号 7,763,663,标题为“POLYSACCHARIDE-CONTAINING BLOCKCOPOLYMER PARTICLES AND USES THEREOF”;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 W008 / 010788,标题为“COMPOSITIONS AND METHODS FORMAKING AND USING NANOEMULSIONS”;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 W008 / 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 W008 / 070538,标题为“AMPHIPHILIC ENTITYNANOPARTICLES”;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 W008 / 140594,标题为“PEPTIDE NANOPARTICLES AND USESTHEREFOR”;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 W008 / 151022,标题为“NUCLEIC ACID NANOPARTICLES AND USESTHEREFOR”;和 / 或 2009 年 6 月 26 日提交的 PCT 专利申请号 PCTUS09 / 48972,其于 2009 年 12 月 30 日公开为 W009 / 158687,标题为“DERMAL DELIVERY”;它们都通过引用并入本文。

[0401] 实施例 1:用于治疗多汗症的示例性的提供的组合物

[0402] 本研究的主要目的是,确定通过比重测定汗液产生 (GSP) 测得的受试者的腋窝出汗的基线水平与治疗后 4 周的出汗水平之间是否存在差异。

[0403] 材料和方法

[0404] 治疗组合物

[0405] 治疗剂由表 1 所述的新颖组合物组成。

[0406] 表 7:治疗组合物

[0407]

组分	% (按重量计)
1349 油	3.20
吐温 -80	4.80
对羟基苯甲酸甲酯	0.20
对羟基苯甲酸丙酯	0.20
氯化钠	0.63
磷酸氢二钠	0.04
明胶	0.02

矿物油	0.63
肉豆蔻酸异丙酯	0.62
白矿脂	0.25
乳化蜡	1.87
净化水	87.76
总计	100.00

[0408] 通过使该组合物的几种组分（例如，1394 油、吐温 -80、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯化钠、磷酸氢二钠、明胶和水）在 22,000PSI 一次性穿过 Microfluidizer，制备“空纳米颗粒”组合物。所述空纳米颗粒组合物的大小为大约 80nm。然后将所述空纳米颗粒组合物与表 1 中列出的剩余成分混合，以配制治疗组合物。

[0409] 施用

[0410] 将 0.3 立方厘米的治疗剂摩擦进受试者的每个腋窝 (axillary vault) 中，直到在皮肤上不可见到治疗剂。给受试者的每个腋窝仅施用单次治疗剂。

[0411] 第二目的

[0412] 本研究的第二目的是确定：

[0413] ●在第 4 周的多汗症疾病严重程度量表 (HDSS) 评分相对于基线的变化；在所有其它观察的时间点的 HDSS 评分相对于基线的变化。

[0414] ●在所有就诊时通过比重测定法测得的汗液产生相对于基线的变化。

[0415] ●与治疗可能有关的不利事件的发生率。

[0416] 研究设计

[0417] 本研究是多中心的门诊患者临床试验，在该研究中，历时 12 周时段通过客观 (GSP) 和主观 (HDSS) 量度评估受试者的出汗水平，在所述时段中，在基线观察它们，并在治疗后第 2、4 和 12 周获得。

[0418] 研究受试者

[0419] 受试者必须满足下述招募标准：

[0420] 包括标准

[0421] ●能够理解和给出书面知情同意书

[0422] ●年龄为 18-70 岁

[0423] ●HDSS 评分 ≥ 3

[0424] ●通过比重测定法测得，在 5 分钟内 $\geq 50\text{mg}$ 汗液产生 / 腋窝

[0425] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂

[0426] ●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或研究产品的任何疾病

[0427] 排除标准

[0428] ●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)

[0429] ●腋窝感染征象

[0430] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症

[0431] ●在治疗前 14 天内向治疗区域施用过表面用药物

[0432] ●在基线就诊前 2 天施用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0433] ●腋窝多汗症的外科手术史

[0434] ●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

[0435] 结果

[0436] 在本研究中招募了 12 位受试者。在第 4 周,研究受试者具有平均 62% 的 GSP 下降;平均 97.9mg 的 GSP 下降;和平均 1.9 点的 HDSS 下降。在第 4 周, GSP 下降百分比是统计上显著的 ($p < 0.0001$),按绝对重量计的 GSP 的下降 ($p < 0.001$) 和 HDSS 的下降 ($p < 0.02$) 也是统计上显著的。在第 12 周,研究受试者具有平均 64% 的 GSP 下降;平均 73.5mg 的 GSP 下降;和平均 1.8 点的 HDSS 下降。

[0437] 没有受试者对治疗剂产生不良反应。

[0438] 结论

[0439] 所述治疗剂会以临床上和统计上显著的方式减少汗液产生和过度出汗的主观感觉。所述治疗剂具有有利的安全性谱。

[0440] 实施例 2:用于治疗痤疮的示例性的提供的组合物

[0441] 材料和方法

[0442] 受试者的选择

[0443] 包括标准包括痤疮的诊断。

[0444] 实验设计

[0445] 预定数目(例如,2、4、8、10、12、14、16、18、20 或更多位)的受试者接受单次 0.3 立方厘米的、含有“空纳米乳液”(例如,在实施例 1 中描述的纳米乳液)的表面用治疗剂。如果用单一治疗在预定的端点(例如,治疗后 4 周、6 周、8 周、10 周、12 周或超过 12 周)没有观察到显著的不利事件,与第一组类似大小的第二组不同受试者接受 2 次 0.3 立方厘米的、如在实施例 1 中描述的空纳米乳液的表面用治疗剂。所述第二次治疗在第一次以后 2 周施用。如果用第二组受试者没有观察到显著的不利事件,用 3 次相继的 0.3 立方厘米的空纳米乳液治疗剂(各自间隔 2 周)治疗类似大小的第三组受试者。

[0446] 治疗操作

[0447] 临床研究人员用酒精拭子擦拭受痤疮影响的区域,然后用棉花纱布擦干。研究人员使用带乳胶手套的手指将表面用治疗剂按摩进皮肤中。当在皮肤表面上不可见到表面用治疗剂时,结束该操作。在治疗前(第 0 周)和初次治疗后 2、4、8、12 和 16 周,评价受试者。

[0448] 研究就诊

[0449] 在第一次就诊和随访就诊期间,研究人员评价治疗区域的开放型粉刺、闭合型粉刺、隆起的病灶、丘疹、脓疱、红斑性病灶和囊肿的数目。

[0450] 结果

[0451] 研究表明,对于选择用于研究的至少一种剂量水平的治疗,与开放型粉刺、闭合型粉刺、隆起的病灶、丘疹、脓疱、红斑性病灶和囊肿的数目中的至少一些的治疗前水平相比,

在至少一次随访就诊观察时的治疗区域得到显著改善。

[0452] 基于这些结果,研究人员得到结论:使用根据本发明的空纳米乳液的表面用治疗剂可有效地治疗痤疮。

[0453] 实施例 3:用于治疗红斑痤疮的示例性的提供的组合物

[0454] 材料和方法

[0455] 受试者的选择

[0456] 包括标准包括红斑痤疮的诊断。

[0457] 实验设计

[0458] 预定数目(例如,2、4、8、10、12、14、16、18、20 或更多位)的受试者接受单次 0.3 立方厘米的、含有“空纳米乳液”(例如,在实施例 1 中描述的纳米乳液)的表面用治疗剂。如果用单一治疗在预定的端点(例如,治疗后 4 周、6 周、8 周、10 周、12 周或超过 12 周)没有观察到显著的不利事件,与第一组类似大小的第二组不同受试者接受 2 次 0.3 立方厘米的、如在实施例 1 中描述的空纳米乳液的表面用治疗剂。所述第二次治疗在第一次以后 2 周施用。如果用第二组受试者没有观察到显著的不利事件,用 3 次相继的 0.3 立方厘米的空纳米乳液治疗剂(各自间隔 2 周)治疗类似大小的第三组受试者。

[0459] 治疗操作

[0460] 临床研究人员用酒精拭子擦拭受痤疮影响的区域,然后用棉花纱布擦干。研究人员使用带乳胶手套的手指将表面用治疗剂按摩进皮肤中。当在皮肤表面上不可见到表面用治疗剂时,结束该操作。在治疗前(第 0 周)和初次治疗后 2、4、8、12 和 16 周,评价受试者。

[0461] 研究就诊

[0462] 在第一次就诊和 4 周随访就诊期间,研究人员以下述方式评价治疗区域:研究人员总体评估(使用,例如,7 点量表,其中 0= 干净,1= 微小,2= 轻度至中度,4= 中度,5= 中度至重度,和 6= 重度);受试者总体自我评估(使用,例如,9 点量表,从 100%较差至无变化至 100%改善,按照 25%增量来测量);和红斑强度和毛细血管扩张强度(各自使用,例如,4 点量表,1= 无,2= 轻度,3= 中度,和 4= 重度)。

[0463] 结果

[0464] 研究表明,对于用空纳米乳液的一次或多次施用进行的治疗,与研究人员总体评估、受试者总体自我评估、红斑强度或毛细血管扩张强度的数目中的至少一些的治疗前水平相比,在至少一次随访就诊观察时的治疗区域得到显著改善。

[0465] 基于这些结果,研究人员得到结论:使用根据本发明的空纳米乳液的表面用治疗剂可有效地治疗红斑痤疮。

[0466] 实施例 4:用于检验可能减少腋窝出汗的化合物的潜在效应的临床研究

[0467] 本研究的主要目的是,确定特定的单一化合物当施用于受试者的腋窝时是否可以造成在治疗后 2 和 4 周的出汗水平相对于受试者的腋窝出汗的基线水平的下降,这通过比重测定汗液产生(GSP)来测量。这些单一组分已经预先混合到一起,并以类似的方式试验,且已经发现会以临床上和统计上显著的方式减少汗液产生以及过度出汗的主观感觉(参见例如,实施例 3)。

[0468] 材料和方法

[0469] 治疗组合物

[0470] 在表 2 中列出了要试验的每种化合物。

[0471] 表 2 :治疗组合物

[0472]

组分	% (按重量计)
1349 油	3.20
吐温 -80	4.80
对羟基苯甲酸甲酯	0.20
对羟基苯甲酸丙酯	0.20
氯化钠	0.63
磷酸氢二钠	0.04
明胶	0.02
矿物油	0.63
肉豆蔻酸异丙酯	0.62
白矿脂	0.25
乳化蜡	1.87
净化水	87.76
总计	100.00

[0473]

[0474] 每种治疗剂由这样的溶液组成 :所述溶液包含水和混合进水中的这些化合物之一,使得所述化合物在最终的治疗剂中占表 2 中列出的百分比,所述治疗剂的余量为水。每个腋窝的治疗剂体积为 0.3 立方厘米。

[0475] 施用

[0476] 将 0.3 立方厘米的治疗剂摩擦进受试者的每个腋窝 (axillary vault) 中,直到在皮肤上不可见到治疗剂。给受试者的每个腋窝仅施用单次治疗剂。

[0477] 第二目的

[0478] 本研究的第二目的是确定 :

[0479] ●在第 2 和 4 周的多汗症疾病严重程度量表 (HDSS) 评分相对于基线的变化 ;

[0480] ●在所有就诊时通过比重测定法测得的汗液产生相对于基线的变化。

[0481] 研究设计

[0482] 本研究是多中心的门诊患者临床试验,在该研究中,通过客观 (GSP) 和主观

(HDSS) 量度评估受试者的出汗水平,在所述时段中,在基线观察它们,并在治疗后第 2 和 4 周获得。为每种治疗剂招募 5 位或更多的受试者。分析每个治疗组的数据,以确定在出汗基线水平与第 2 和 4 周的出汗之间是否存在统计上和 / 或临床上显著的差异。分析每个治疗组的数据,以确定在 HDSS 基线水平与第 2 和 4 周的 HDSS 之间是否存在统计上和 / 或临床上显著的差异。

[0483] 研究受试者

[0484] 受试者满足下述招募标准:

[0485] 包括标准

[0486] ●能够理解和给出书面知情同意书

[0487] ●年龄为 18-70 岁

[0488] ●HDSS 评分 ≥ 3

[0489] ●通过比重测定法测得,在 5 分钟内 $\geq 50\text{mg}$ 汗液产生 / 腋窝

[0490] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂

[0491] ●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或研究产品的任何疾病

[0492] 排除标准

[0493] ●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)

[0494] ●腋窝感染征象

[0495] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症

[0496] ●在治疗前 14 天内向治疗区域施用过表面用药物

[0497] ●在基线就诊前 2 天施用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0498] ●腋窝多汗症的外科手术史

[0499] ●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

[0500] 实施例 5: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

[0501] 研究设计概要

[0502] 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。

[0503] 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。

[0504] 研究受试者的包括 / 排除标准

[0505] 该研究使用下述标准来招募受试者:

[0506] 包括标准

[0507] ●能够理解和给出书面知情同意书

[0508] ●年龄为 18-70 岁

[0509] ●诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症

- [0510] ●多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS 量表在下面描述)
- [0511] ●通过比重测定法测得,在 5 分钟内 $\geq 50\text{mg}$ 汗液产生 / 腋窝
- [0512] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂
- [0513] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛
- [0514] ●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
- [0515] ●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
- [0516] 排除标准
- [0517] ●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)
- [0518] ●腋窝感染征象
- [0519] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症
- [0520] ●在治疗前 14 天内向治疗区域施用过表面用药物
- [0521] ●在基线之前 2 周用过 20% 盐酸铝,例如 **Drysol[®]**
- [0522] ●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)
- [0523] ●在基线之前 2 天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂
- [0524] ●在之前 9 个月有过肉毒杆菌毒素治疗
- [0525] ●腋窝多汗症的外科手术史
- [0526] ●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
- [0527] ●在过去 3 年内有过酒精或药物滥用
- [0528] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者
- [0529] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病
- [0530] ●使用过腋窝脱毛药,例如 **Nair[®]**、**Veet[®]**
- [0531] ●在基线 1 周内施用过腋窝脱毛术(上蜡、激光、电解)
- [0532] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求
- [0533] 治疗和评估方法
- [0534] 临床就诊
- [0535] 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。
- [0536] 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。
- [0537] 多汗疾病严重程度量表
- [0538] 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：

[0539] 0= 我的腋下出汗是不显著的,且从未影响我的日常活动。

[0540] 1= 我的腋下出汗是显著的,但是很少影响我的日常活动。

[0541] 2= 我的腋下出汗是可忍受的,但是有时影响我的日常活动。

[0542] 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。

[0543] 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。

[0544] 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。

[0545] 比重法汗液测量方法

[0546] 通过下述操作,通过比重测定法测量受试者的汗液产生：

[0547] ●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。

[0548] ●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。

[0549] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。

[0550] ●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。

[0551] ●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。

[0552] ●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。

[0553] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。

[0554] 治疗施用

[0555] 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 WL1349 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 空纳米颗粒组合物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。

[0556] 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：

[0557] ●在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝

[0558] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝,例如 **Drysol[®]**

[0559] ●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)

[0560] ●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。

[0561] ●治疗后 1 天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0562] ●治疗后 5 天将表面用药物施用于治疗区域

[0563] ●在基线 30 天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。

[0564] 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。

[0565] 治疗结果和结论

[0566] 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。

[0567] 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。

[0568] 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。

[0569] 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。

[0570] 实施例 6: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

[0571] 研究设计概要

[0572] 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。

[0573] 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。

[0574] 研究受试者的包括/排除标准

[0575] 该研究使用下述标准来招募受试者:

[0576] 包括标准

[0577] ●能够理解和给出书面知情同意书

[0578] ●年龄为 18-70 岁

[0579] ●诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症

[0580] ●多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS 量表在下面描述)

[0581] ●通过比重测定法测得,在 5 分钟内 $\geq 50\text{mg}$ 汗液产生/腋窝

[0582] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂

[0583] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛

[0584] ●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

[0585] ●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

[0586] 排除标准

[0587] ●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)

[0588] ●腋窝感染征象

[0589] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症

[0590] ●在治疗前 14 天内向治疗区域施用过表面用药物

[0591] ●在基线之前 2 周用过 20% 盐酸铝, 例如 **Drysol[®]**

[0592] ●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)

[0593] ●在基线之前 2 天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0594] ●在之前 9 个月有过肉毒杆菌毒素治疗

[0595] ●腋窝多汗症的外科手术史

[0596] ●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

[0597] ●在过去 3 年内有过酒精或药物滥用

[0598] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者

[0599] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病

[0600] ●使用过腋窝脱毛药, 例如 **Nair[®]**、**Veet[®]**

[0601] ●在基线 1 周内施用过腋窝脱毛术 (上蜡、激光、电解)

[0602] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求

[0603] 治疗和评估方法

[0604] 临床就诊

[0605] 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。

[0606] 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。

[0607] 多汗疾病严重程度量表

[0608] 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:

[0609] 0= 我的腋下出汗是不显著的, 且从未影响我的日常活动。

[0610] 1= 我的腋下出汗是显著的, 但是很少影响我的日常活动。

[0611] 2= 我的腋下出汗是可忍受的, 但是有时影响我的日常活动。

[0612] 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。

[0613] 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。

[0614] 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。

[0615] 比重法汗液测量方法

[0616] 通过下述操作, 通过比重测定法测量受试者的汗液产生:

[0617] ●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。

[0618] ●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。

[0619] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。

[0620] ●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。

[0621] ●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。

[0622] ●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。

[0623] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。

[0624] 治疗施用

[0625] 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。

[0626] 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:

[0627] 在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝

[0628] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝,例如 **Drysol[®]**

[0629] ●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)

[0630] ●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。

[0631] ●治疗后 1 天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0632] ●治疗后 5 天将表面用药物施用于治疗区域

[0633] ●在基线 30 天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。

[0634] 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。

[0635] 治疗结果和结论

[0636] 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。

[0637] 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。

[0638] 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。

[0639] 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。

[0640] 实施例 7:用于评价聚山梨酯 80 对腋窝出汗的影响的临床研究

[0641] 研究设计概要

[0642] 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。

[0643] 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。

[0644] 研究受试者的包括/排除标准

[0645] 该研究使用下述标准来招募受试者:

[0646] 包括标准

[0647] ●能够理解和给出书面知情同意书

[0648] ●年龄为 18-70 岁

[0649] ●诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症

[0650] ●多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS 量表在下面描述)

[0651] ●通过比重测定法测得,在 5 分钟内 $\geq 50\text{mg}$ 汗液产生/腋窝

[0652] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂

[0653] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛

[0654] ●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

[0655] ●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

[0656] 排除标准

[0657] ●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)

[0658] ●腋窝感染征象

[0659] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症

[0660] ●在治疗前 14 天内向治疗区域施用过表面用药物

[0661] ●在基线之前 2 周用过 20% 盐酸铝,例如 **Drysol[®]**

[0662] ●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)

[0663] ●在基线之前 2 天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0664] ●在之前 9 个月有过肉毒杆菌毒素治疗

[0665] ●腋窝多汗症的外科手术史

[0666] ●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

[0667] ●在过去 3 年内有过酒精或药物滥用

[0668] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者

[0669] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病

[0670] ●使用过腋窝脱毛药,例如Nair[®]、Veet[®]

[0671] ●在基线 1 周内施用过腋窝脱毛术(上蜡、激光、电解)

[0672] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求

[0673] 治疗和评估方法

[0674] 临床就诊

[0675] 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。

[0676] 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。

[0677] 多汗疾病严重程度量表

[0678] 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:

[0679] 0= 我的腋下出汗是不显著的,且从未影响我的日常活动。

[0680] 1= 我的腋下出汗是显著的,但是很少影响我的日常活动。

[0681] 2= 我的腋下出汗是可忍受的,但是有时影响我的日常活动。

[0682] 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。

[0683] 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。

[0684] 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。

[0685] 比重法汗液测量方法

[0686] 通过下述操作,通过比重测定法测量受试者的汗液产生:

[0687] ●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。

[0688] ●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。

[0689] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。

[0690] ●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。

[0691] ●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。

[0692] ●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。

[0693] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。

[0694] 治疗施用

[0695] 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。

[0696] 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：

[0697] 在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝

[0698] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝，例如 **Drysol[®]**

[0699] ●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）

[0700] ●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。

[0701] ●治疗后 1 天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0702] ●治疗后 5 天将表面用药物施用于治疗区域

[0703] ●在基线 30 天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。

[0704] 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。

[0705] 治疗结果和结论

[0706] 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。

[0707] 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 159 mg 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 53 mg 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。

[0708] 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。

[0709] 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。

[0710] 实施例 8：用于评价 **Labrafac[®]** Lipophile WL 1349 对腋窝出汗的影响的临床研究

[0711] 研究设计概要

[0712] 本研究的目的是，确定 Labrafac Lipophile WL1349 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。

[0713] 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。

[0714] 研究受试者的包括 / 排除标准

[0715] 使用下述标准来招募受试者:

[0716] 包括标准

[0717] ●能够理解和给出书面知情同意书

[0718] ●年龄为 18-70 岁

[0719] ●诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症

[0720] ●多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS 量表在下面描述)

[0721] ●通过比重测定法测得,在 5 分钟内 $\geq 50\text{mg}$ 汗液产生 / 腋窝

[0722] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂

[0723] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛

[0724] ●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

[0725] ●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

[0726] 排除标准

[0727] ●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)

[0728] ●腋窝感染征象

[0729] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症

[0730] ●在治疗前 14 天内向治疗区域施用过表面用药物

[0731] ●在基线之前 2 周用过 20% 盐酸铝,例如 **Drysol[®]**

[0732] ●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)

[0733] ●在基线之前 2 天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0734] ●在之前 9 个月有过肉毒杆菌毒素治疗

[0735] ●腋窝多汗症的外科手术史

[0736] ●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

[0737] ●在过去 3 年内有过酒精或药物滥用

[0738] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者

[0739] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病

[0740] ●使用过腋窝脱毛药,例如 **Nair[®]**、**Veet[®]**

[0741] ●在基线 1 周内施用过腋窝脱毛术 (上蜡、激光、电解)

[0742] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求

[0743] 治疗和评估方法

[0744] 临床就诊

[0745] 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。

[0746] 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。

[0747] 多汗疾病严重程度量表

[0748] 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:

[0749] 0= 我的腋下出汗是不显著的,且从未影响我的日常活动。

[0750] 1= 我的腋下出汗是显著的,但是很少影响我的日常活动。

[0751] 2= 我的腋下出汗是可忍受的,但是有时影响我的日常活动。

[0752] 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。

[0753] 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。

[0754] 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。

[0755] 比重法汗液测量方法

[0756] 通过下述操作,通过比重测定法测量受试者的汗液产生:

[0757] ●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。

[0758] ●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。

[0759] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。

[0760] ●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。

[0761] ●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。

[0762] ●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。

[0763] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。

[0764] 治疗施用

[0765] 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 9.57mg Labrafac Lipophile WL1349。

[0766] 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:

[0767] 在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝

[0768] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝,例如 **Drysol[®]**

[0769] ●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)

[0770] ●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。

[0771] ● 治疗后 1 天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0772] ● 治疗后 5 天将表面用药物施用于治疗区域

[0773] ● 在基线 30 天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。

[0774] 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。

[0775] 治疗结果和结论

[0776] 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 WL1349 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。

[0777] 通过比重法汗液测量测得,在治疗后 2 周,平均而言,Labrafac Lipophile WL1349 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 WL1349 治疗的受试者具有大了 313% 的汗液产生减少。

[0778] 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 WL1349 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 WL1349 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 WL1349 治疗的受试者具有大了 280% 的减少汗液产生的有效性。

[0779] 从这些数据得出结论:Labrafac Lipophile WL1349(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。

[0780] 实施例 9:用于评价肉豆蔻酸异丙酯对腋窝出汗的影响的临床研究

[0781] 研究设计概要

[0782] 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。

[0783] 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。

[0784] 研究受试者的包括/排除标准

[0785] 使用下述标准来招募受试者:

[0786] 包括标准

[0787] ● 能够理解和给出书面知情同意书

[0788] ● 年龄为 18-70 岁

[0789] ● 诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症

[0790] ● 多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS 量表在下面描述)

[0791] ● 通过比重测定法测得,在 5 分钟内 ≥ 50 mg 汗液产生/腋窝

- [0792] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂
- [0793] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛
- [0794] ●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
- [0795] ●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
- [0796] 排除标准
- [0797] ●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)
- [0798] ●腋窝感染征象
- [0799] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症
- [0800] ●在治疗前 14 天内向治疗区域施用过表面用药物
- [0801] ●在基线之前 2 周用过 20% 盐酸铝,例如 **Drysol[®]**
- [0802] ●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)
- [0803] ●在基线之前 2 天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂
- [0804] ●在之前 9 个月有过肉毒杆菌毒素治疗
- [0805] ●腋窝多汗症的外科手术史
- [0806] ●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
- [0807] ●在过去 3 年内有过酒精或药物滥用
- [0808] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者
- [0809] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病
- [0810] ●使用过腋窝脱毛药,例如 **Nair[®]**、**Veet[®]**
- [0811] ●在基线 1 周内施用过腋窝脱毛术(上蜡、激光、电解)
- [0812] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求
- [0813] 治疗和评估方法
- [0814] 临床就诊
- [0815] 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。
- [0816] 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。
- [0817] 多汗疾病严重程度量表
- [0818] 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:
- [0819] 0= 我的腋下出汗是不显著的,且从未影响我的日常活动。
- [0820] 1= 我的腋下出汗是显著的,但是很少影响我的日常活动。

- [0821] 2= 我的腋下出汗是可忍受的,但是有时影响我的日常活动。
- [0822] 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。
- [0823] 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。
- [0824] 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。
- [0825] 比重法汗液测量方法
- [0826] 通过下述操作,通过比重测定法测量受试者的汗液产生:
- [0827] ●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。
- [0828] ●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。
- [0829] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。
- [0830] ●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。
- [0831] ●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。
- [0832] ●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。
- [0833] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。
- [0834] 治疗施用
- [0835] 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。
- [0836] 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:
- [0837] 在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝
- [0838] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝,例如 **Drysol[®]**
- [0839] ●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)
- [0840] ●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。
- [0841] ●治疗后 1 天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂
- [0842] ●治疗后 5 天将表面用药物施用于治疗区域
- [0843] ●在基线 30 天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。
- [0844] 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。
- [0845] 治疗结果和结论
- [0846] 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。
- [0847] 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。

[0848] 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。

[0849] 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。

[0850] 实施例 10: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

[0851] 研究设计概要

[0852] 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。

[0853] 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。

[0854] 研究受试者的包括/排除标准

[0855] 该研究基于下述标准来招募受试者:

[0856] 包括标准

[0857] ●能够理解和给出书面知情同意书

[0858] ●年龄为 18-70 岁

[0859] ●诊断为中度至重度的原发性腋窝多汗症

[0860] ●多汗疾病严重程度量表评分 ≥ 3 (HDSS 量表在下面描述)

[0861] ●通过比重测定法测得,在 5 分钟内 $\geq 50\text{mg}$ 汗液产生/腋窝

[0862] ●愿意在研究期间仅使用柜台有售的除臭剂

[0863] ●愿意在每次研究就诊之前将腋下剃毛

[0864] ●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

[0865] ●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

[0866] 排除标准

[0867] ●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)

[0868] ●腋窝感染征象

[0869] ●腋窝中需要医学治疗的皮肤病症

[0870] ●在治疗前 14 天内向治疗区域施用过表面用药物

- [0871] ●在基线之前 2 周用过 20% 盐酸铝, 例如 **Drysol[®]**
- [0872] ●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)
- [0873] ●在基线之前 2 天用过止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂
- [0874] ●在之前 9 个月有过肉毒杆菌毒素治疗
- [0875] ●腋窝多汗症的外科手术史
- [0876] ●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
- [0877] ●在过去 3 年内有过酒精或药物滥用
- [0878] ●处于妊娠期或哺乳期的女性受试者
- [0879] ●干扰患者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病
- [0880] ●使用过腋窝脱毛药, 例如 **Nair[®]**、**Veet[®]**
- [0881] ●在基线 1 周内施用过腋窝脱毛术 (上蜡、激光、电解)
- [0882] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求
- [0883] 治疗和评估方法
- [0884] 临床就诊
- [0885] 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。
- [0886] 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。
- [0887] 多汗疾病严重程度量表
- [0888] 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:
- [0889] 0= 我的腋下出汗是不显著的, 且从未影响我的日常活动。
- [0890] 1= 我的腋下出汗是显著的, 但是很少影响我的日常活动。
- [0891] 2= 我的腋下出汗是可忍受的, 但是有时影响我的日常活动。
- [0892] 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。
- [0893] 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。
- [0894] 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。
- [0895] 比重法汗液测量方法
- [0896] 通过下述操作, 通过比重测定法测量受试者的汗液产生:
- [0897] ●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。
- [0898] ●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。
- [0899] ●用棉花纱布垫轻柔地擦干受试者的腋窝。
- [0900] ●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。

[0901] ●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。

[0902] ●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。

[0903] ●然后对其它腋窝如上所述重复该测量。

[0904] 治疗施用

[0905] 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。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。

[0906] 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:

[0907] 在研究期间将含有肉毒杆菌毒素的产品施用于腋窝

[0908] ●在研究期间施用表面用的盐酸铝,例如 **Drysol[®]**

[0909] ●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)

[0910] ●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。

[0911] ●治疗后 1 天使用止汗剂、除臭剂、粉剂或洗剂

[0912] ●治疗后 5 天将表面用药物施用于治疗区域

[0913] ●在基线 30 天内和在研究期间施用研究性的药物或治疗。

[0914] 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。

[0915] 治疗结果和结论

[0916] 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。

[0917] 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。

[0918] 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。

[0919] 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。

[0920] 实施例 11：“乳液 V”纳米颗粒组合物的抗皱纹作用

[0921] 研究设计概要

[0922] 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，。

[0923] 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。

[0924] 研究受试者的包括 / 排除标准

[0925] 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：

[0926] 包括标准

[0927] ●能够理解和给出书面知情同意书

[0928] ●30-70 岁

[0929] ●在静止时轻度至中度鱼尾纹皱纹（IGA2-3）

[0930] ●在收缩时中度至重度鱼尾纹（IGA3-4）

[0931] ●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

[0932] ●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

[0933] 排除标准

[0934] ●在前 6 个月有过肉毒杆菌毒素治疗

[0935] ●眼周外科手术、提眉或相关手术的历史

[0936] ●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

[0937] ●在最近 6 个月中有过眼周区域中的真皮磨损或激光治疗

[0938] ●在前 3 个月用过表面用的处方强度的维 A 酸类

[0939] ●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

[0940] ●受试者接受临床上重要的、伴随的药物治疗

[0941] ●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

[0942] ●在治疗施用前一周用过全身性氨基糖苷

[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] ●干扰受试者的给出知情同意书的能力的精神病学疾病

[0947] ●由于任何原因拒绝或不能顺从方案的要求

[0948] 治疗和评估方法

[0949] 临床就诊

[0950] 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。

[0951] 研究人员总体评估评分

[0952] 要求受试者做出无表情面部,进行“在静止时”评估。

[0953] 要求受试者做出最大夸张的微笑,进行“在收缩时”评估。

[0954] 表 3 :IGA 评分标准

[0955]

评分	等级	描述
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)
3	中度	中度皱纹(中等深度)
4	重度	重度皱纹(非常深)

[0956]

[0957] 治疗施用

[0958] 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。

[0959] 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。

[0960] 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。

[0961] 治疗结果和结论

[0962] 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。

[0963] 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。

[0964] 表 4 :皱纹减少百分比

[0965]

	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%

[0966] 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。

[0967] 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。

[0968] 等同方案

[0969] 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。