



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110198703 A

(43)申请公布日 2019.09.03

(21)申请号 201780083993.5

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517

(22)申请日 2017.09.25

代理人 赵昊 孙倩

(30)优先权数据

62/424,937 2016.11.21 US

(51)Int.Cl.

A61K 9/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/107(2006.01)

2019.07.18

A61K 35/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61Q 19/08(2006.01)

PCT/US2017/053333 2017.09.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/093465 EN 2018.05.24

(71)申请人 艾里奥治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 乔纳森·埃德尔森

权利要求书4页 说明书50页 附图2页

(54)发明名称

大试剂的透皮递送

(57)摘要

用于增强大试剂的透皮递送的方法、组合物和装置。

1. 一种方法,其包括将包含分子量为100,000KDa或更大的大试剂的乳液组合物与部位的微针皮肤调理(MSC)组合施加于所述部位。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述包含大试剂的组合物包含含有所述大试剂的纳米乳液。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述包含大试剂的组合物包含含有所述大试剂的粗乳液。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其还包括施用非刺激性渗透增强剂。

5. 如权利要求4所述的方法,其中所述非刺激性渗透增强剂选自载体肽和共肽。

6. 如权利要求4-5中任一项所述的方法,其中所述非刺激性渗透增强剂选自阳离子肽和具有序列RKKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR的带正电荷的载体。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述部位的MSC在将包含大试剂的组合物施加于所述部位之前进行。

8. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述部位的MSC在将包含大试剂的组合物施加于所述部位之后进行。

9. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述部位的MSC和将包含大试剂的组合物施加于所述部位基本上同时发生。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述大试剂是肉毒杆菌毒素。

11. 如权利要求10所述的方法,其还包括用生物活性剂递送肉毒杆菌毒素。

12. 如权利要求11所述的方法,其中所述生物活性剂选自类固醇、类视黄醇、麻醉剂、填充剂、硅酮和/或胶原。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述生物活性剂选自氢化可的松、视色素A和/或利多卡因。

14. 如权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述大试剂是抗体试剂。

15. 如权利要求14所述的方法,其中所述抗体试剂选自抗TNF α 抗体、抗CD2抗体、抗CD4抗体、抗IL-12抗体、抗IL-17抗体、抗IL-22抗体和抗IL-23抗体。

16. 如权利要求14-15中任一项所述的方法,其中所述抗体试剂选自具有在以下中的一种或多种中发现的表位结合元件的抗体:英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗、依那西普、依那西普-szzs、聚乙二醇化赛妥珠单抗、希普利珠单抗、扎木单抗、布雷奴单抗、苏金单抗、布罗达单抗、非扎奴单抗、优特克单抗和/或古塞库单抗。

17. 如权利要求14-16中任一项所述的方法,其还包括用生物活性剂递送所述抗体试剂。

18. 如权利要求14-17中任一项所述的方法,其还包括用非刺激性渗透增强剂递送所述抗体试剂。

19. 如权利要求18所述的方法,其中所述非刺激性渗透增强剂选自共肽和载体肽。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的方法,其中所述部位的MSC用包括多个针的装置完成。

21. 如权利要求20所述的方法,其中所述装置是贴片、辊、印模或笔。

22. 如权利要求1-21中任一项所述的方法,其中所述部位是覆盖受试者的肌肉或肌肉群的皮肤表面。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述部位是含有汗腺的皮肤表面。
24. 如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述部位是含有皮脂腺的皮肤表面。
25. 如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述部位是含有毛囊的皮肤表面。
26. 如权利要求20-25中任一项所述的方法,其中所述针的长度足以突出通过所述皮肤的角质层。
27. 如权利要求20-26中任一项所述的方法,其中所述针的长度不足以到达所述皮肤真皮中的神经。
28. 如权利要求20-27中任一项所述的方法,其中所述针的长度在约10与约4000 μm 之间。
29. 如权利要求20-28中任一项所述的方法,其中所述针的长度等于或大于约100 μm 。
30. 如权利要求20-28中任一项所述的方法,其中所述针的长度等于或大于约25 μm 。
31. 如权利要求20-28中任一项所述的方法,其中所述针的长度等于或大于约300 μm 、约500 μm 、约800 μm 、约1000 μm 、约1500 μm 、约2000 μm 或约4000 μm 。
32. 如权利要求20-31中任一项所述的方法,其中所述针由生物相容性材料构成。
33. 如权利要求20-31中任一项所述的方法,其中所述针由金属构成。
34. 如权利要求1-33中任一项所述的方法,其中所述MSC包括施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个MN或MN阵列印模。
35. 如权利要求34所述的方法,其中所述MN阵列在一个与多个印模之间旋转。
36. 如权利要求34所述的方法,其中所述MN阵列未在一个与多个印模之间旋转。
37. 如权利要求34-36中任一项所述的方法,其中所述印模在大致相同部位上进行。
38. 如权利要求34-36中任一项所述的方法,其中所述印模在重叠部位上进行。
39. 如权利要求34-36中任一项所述的方法,其中所述印模在不同部位上进行。
40. 如权利要求34-39中任一项所述的方法,其中所述MN阵列呈印模或辊的形式。
41. 如权利要求40所述的方法,其中所述印模通过冲压或辊压制。
42. 如权利要求1-41中任一项所述的方法,其中所述大试剂在施用约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内穿透所述皮肤。
43. 如权利要求1-41中任一项所述的方法,其中所述大试剂在施用约5至约60分钟、约5至约12分钟、约5至约15分钟或约15至约30分钟内穿透所述皮肤。
44. 如权利要求1-41中任一项所述的方法,其中所述大试剂在施用约1、2、3、4、5或6小时内穿透所述皮肤。
45. 如权利要求20-32中任一项所述的方法,其中所述针由溶解聚合物构成。
46. 如权利要求1-45中任一项所述的方法,其中所述施用包括与不采用微针的参考局部治疗方案相比,以较低剂量施用包含大试剂的所述组合物。
47. 如权利要求1-46中任一项所述的方法,其包括随时间推移施用多于一种剂量的包含大试剂的所述组合物。
48. 如权利要求47所述的方法,其中所述施用包括与不采用微针以产生可比较的治疗效果的参考治疗方案相比,在固定治疗期间施用较少剂量的包含大试剂的所述组合物。
49. 如权利要求47或权利要求48所述的方法,其中将包含大试剂的所述组合物的每个剂量分开指定的时间段。

50. 如权利要求49所述的方法,其中与用于施用不采用微针的参考治疗方案的指定时间段相比,所述指定时间段更长。

51. 如权利要求46-50中任一项所述的方法,其中所述参考治疗方案包括施用包含大试剂的所述组合物而没有MSC。

52. 一种治疗皮肤病的方法,其包括如权利要求1-51中任一项所述的方法。

53. 如权利要求52所述的方法,其中所述皮肤病选自痤疮、不希望的出汗、体臭、多汗、臭汗、色汗、酒糟鼻、脱发、牛皮癣、光化性角化病、湿疹性皮炎、皮脂分泌过多的疾病、灼伤、红斑狼疮、色素沉着过度病症、色素减退病症、皮肤癌、真皮感染、面部皱纹、难看的面部表情、颈部线条、高功能面线、高动力性面线、颈阔肌带和/或其组合。

54. 一种治疗或预防选自以下的病症的方法:不希望的出汗、体臭、多汗、臭汗、色汗、脱发、雷诺现象、类风湿关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、红斑狼疮、全身性狼疮、盘状狼疮、药物性狼疮、新生儿狼疮、克罗恩病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、肺病、哮喘、慢性阻塞性肺病、淀粉样变性、全身性淀粉样变性、皮肤淀粉样变性、癌症、皮肤癌、血癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、前列腺增生、血脂异常、高胆固醇血症、感染、艰难梭菌感染、葡萄球菌感染、肌张力障碍、头痛、疼痛、关节炎相关疼痛、类风湿性关节炎相关疼痛、银屑病关节炎相关疼痛、骨关节炎相关疼痛、某些眼科病状、某些泌尿道病状、神经肌肉病症、涉及肌肉痉挛和/或挛缩的病状、斜视、半面痉挛、震颤、痉挛如由多发性硬化、眶后肌、神经病状、阿尔茨海默病、帕金森氏病或中风引起的痉挛,其包括如权利要求1-52中任一项所述的方法。

55. 如权利要求1-54中任一项所述的方法,其中所述包含大试剂的组合物被配制成洗剂、乳膏剂、粉末剂、软膏剂、搽剂、凝胶剂或滴剂。

56. 一种包含组合物和多个微针的贴片,所述组合物包含大试剂。

57. 如权利要求56所述的贴片,其中包含大试剂的所述组合物包含纳米乳液。

58. 如权利要求56所述的贴片,其中包含大试剂的所述组合物包含粗乳液。

59. 如权利要求56-58中任一项所述的贴片,其中所述针的长度足以突出通过所述皮肤的角质层。

60. 如权利要求57-59中任一项所述的贴片,其中所述针的长度不足以到达所述皮肤真皮中的神经。

61. 如权利要求57-60中任一项所述的贴片,其中所述针的长度在约10与约1000 μm 之间。

62. 如权利要求57-61中任一项所述的贴片,其中所述针的长度等于或大于约100 μm 。

63. 如权利要求57-62中任一项所述的贴片,其中所述针的长度等于或大于约300 μm 。

64. 如权利要求57-63中任一项所述的贴片,其中所述针由生物相容性材料构成。

65. 如权利要求57-64中任一项所述的贴片,其中所述针由金属构成。

66. 如权利要求57-64中任一项所述的贴片,其中所述针由溶解聚合物构成。

67. 如权利要求57-66中任一项所述的贴片,其中所述大试剂具有100KDa或更大的分子量。

68. 如权利要求57-67中任一项所述的贴片,其中所述大试剂是肉毒杆菌毒素。

69. 如权利要求57-67中任一项所述的贴片,其中所述大试剂是抗体试剂。

70. 一种试剂盒,其包括含有大试剂的组合物和用于将包含大试剂的所述组合物施加

于部位的贴片。

71. 如权利要求70所述的试剂盒, 其中将包含大试剂的所述组合物并入所述贴片中。

72. 一种试剂盒, 其包括含有大试剂的组合物和用于微针调理部位的装置。

73. 如权利要求70-72中任一项所述的试剂盒, 其中包含大试剂的所述组合物包含纳米乳液。

74. 如权利要求70-72中任一项所述的试剂盒, 其中包含大试剂的所述组合物包含粗乳液。

75. 如权利要求70-74中任一项所述的试剂盒, 其中所述装置包括多个针。

76. 如权利要求70-75中任一项所述的试剂盒, 其中所述装置是贴片、辊、印模或笔。

77. 如权利要求70-76中任一项所述的试剂盒, 其包括如权利要求56-68中任一项所述的贴片。

78. 如权利要求70或72-77中任一项所述的试剂盒, 其中所述包含大试剂的组合物被配制成洗剂、乳膏剂、粉末剂、软膏剂、搽剂、凝胶剂或滴剂。

大试剂的透皮递送

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年11月21日提交的美国临时申请号62/424,937的优先权,所述申请的整体通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 在开发有效的透皮递送技术方面投入了大量资源。本领域技术人员充分意识到与实现有效透皮递送相关的挑战,特别是对于大试剂。随着分子大小的增加,透皮渗透降低,达到最小化并且甚至不存在的程度。即使在存在一些渗透的那些情况下,大试剂也倾向于降解并且在生物学上无活性。仍然需要用于有效透皮施用此类试剂的新型有效技术,特别是肉毒杆菌毒素和抗体试剂,其是大试剂,并且还对降解敏感。

发明内容

[0004] 透皮施用通常一直是试图提供试剂的可替代施用途径而没有与注射和口服递送相关的不希望后果的研究的主题。例如,针头经常引起局部疼痛、出血和瘀伤,并可能使患者暴露于传染性疾病;由于患者胃的极端酸性环境,口服施用可能遭受药物的生物利用度差。在一些实施方案中,与其他施用途径相比,透皮递送具有更均匀、规则和/或一致的药代动力学特征。

[0005] 虽然具有许多优点,但透皮药物递送具有许多后勤问题。仅有限数量的药物被证实可通过这种途径施用。透皮递送活性剂是困难的,包括但不限于亲水分子、大分子结构(例如,大于几百道尔顿)、遗传治疗、疫苗等。Prausnitz, M.R. & Langer, R. “Transdermal drug delivery,” Nat Biotechnol. 26 (11): 1261-1268 (2008)。

[0006] 本公开提供了用于透皮递送感兴趣的试剂的改进技术。除此之外,本公开提供了一种见解:当微针技术与用于透皮递送感兴趣的试剂的乳液技术组合时可实现某些优点。可替代地或另外地,在一些实施方案中,本公开证明了当利用微针技术时,可实现对透皮递送大分子结构的惊人增强。

[0007] 已经开发了多种微针技术,其可用于施用某些感兴趣的试剂。微针可避免经常与使用较大针头(例如,使用标准注射技术)相关的某些缺点(例如,疼痛和/或出血量)。微针技术可利用一个或多个(例如,一系列)空心或实心微针。感兴趣的试剂可被置于微针中(例如,如果微针是空心的和/或如果所述试剂被结合到微针材料中)或微针上(即,在其表面上),和/或可在皮肤部位的微针处理之前、期间或之后施用于所述部位。微针中或微针上的试剂可例如通过从微针扩散或排出,或通过施用到部位后微针材料的破裂和/或崩解来释放。

[0008] 在一些实施方案中,本公开提供了其中微针用于“调理”已经、正在或将要施用透皮产品的皮肤(并且特别是在施用大试剂之前预先调理皮肤)的策略。本公开提供了一种见解:这种微针调理可令人惊讶地在增强大试剂(例如,具有高于约100KDa或更高的分子量)的透皮递送方面提供显著益处,尽管先前报道此类策略仅可能对小分子量试剂有用,因为

分析了小分子(具体地,分子量在400-1000Da范围内的短亲水肽)的透皮递送的研究发现“肽的皮肤渗透取决于它们的分子量并随着分子量的增加而降低”。Zhang, S. 等人, “Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment.” *Acta Pharmaceutica Sinica B* 4(1):100-104 (2014)。

[0009] 因此,在本公开之前,本领域技术人员将从文献中理解,预期皮肤的微针调理将不增强大试剂的透皮递送。本公开令人惊讶地证明,皮肤的微针调理可显著地增强分子量为约150,000KDa的试剂(如肉毒杆菌毒素)的透皮递送。标准抗体也具有相似的分子量。

[0010] 本公开具体地证明了微针技术(例如,皮肤的微针调理)可显著地增强乳液组合物(例如,粗乳液组合物和/或纳米乳液组合物)中大试剂的透皮递送。如示例的,例如,在相关大试剂(肉毒杆菌毒素)的任何施用之前经由施用微针预调理皮肤,令人惊讶地增强了大试剂在皮肤上的递送。本文包括的具体实例记录了在各种条件和/或环境(例如,不同皮肤部位、施用数量等)下的这种增强递送。本领域技术人员将意识到落入本公开范围内的其他变化(例如,施用部位、剂量数量等)。

[0011] 特别感兴趣的纳米乳液组合物包括油包水和水包油纳米乳液,其特征不在于直径范围为约10nm至约300nm的液滴尺寸、范围在约0.01:1与约20:1之间的水性分散介质与油的比率;在跨越约0.1至约40范围内的油与表面活性剂比率和/或在跨越约-80mV至约+80mV范围内的 ζ 电位(参见例如,PCT/US2006/26918;PCT US06/46236;PCT/US2012/22276;和PCT/US2012/22279中的一个或多个中的纳米乳液组合物的描述,各自的公开内容通过引用整体并入本文)。

[0012] 鉴于报道透皮递送尺寸(例如,105 $\pm$ 2.92nm)与本文所用纳米乳液组合物中的液滴相当的固体纳米颗粒不能有效地透过皮肤递送(或增强其递送)甚至小分子试剂,本文提供的发现特别令人惊讶。例如,Gomaa等人描述了一项研究,其中将包封在PLGA纳米颗粒中的罗丹明染料(分子量479Da)溶液施用于已经通过微针预处理的皮肤,并评估皮肤渗透。参见Gomaa, Y. 等人, “Effect of microneedle treatment on the skin permeation of a nanoencapsulated dye.” *J Pharm Pharmacol*. 2012年11月;64(11):1592-1602。数据显示,在连续施用6小时后,极少量的染料开始渗透皮肤;直到皮肤连续处理24小时才观察到渗透没有显著增加。研究人员解释说“存在一种新的共识,NP[纳米颗粒]通常不能穿透角质层,尽管它们可能很好地沉积在毛囊中。”因此,在本公开之前,本领域技术人员预期使用利用纳米尺寸媒介物的微针技术无法透皮地有效递送甚至小分子试剂(例如罗丹明染料);当然,递送大试剂被认为是不可能的。然而,本公开证明微针可显著增强大试剂的透皮递送,特别是当与纳米乳液系统结合使用时。

[0013] 除此之外,本公开证明,当没有利用其他破坏剂(即,没有化学渗透增强剂,并且也没有破坏或刺穿皮肤结构的其他技术)时,微针技术可增强透皮递送(例如,大试剂,特别是来自粗乳液或纳米乳液组合物的大试剂)。使用微针透皮递送与肉毒杆菌毒素一样大的试剂(即,约150kDa)的先前研究已经报道,除非进行另外的治疗以破坏皮肤,否则递送是不成功的。例如,美国专利公布号2010/0196445报道,除非还施用皮肤消化酶从而在微针的部位处破坏皮肤结构,否则肉毒杆菌毒素不能从预涂覆的微针有效递送。

[0014] 在一些实施方案中,本公开提供了通过利用微针技术实现增强的大试剂(例如,肉毒杆菌毒素、抗体等)的透皮递送而无需另外使用渗透增强剂的技术。可替代地或另外地,

在一些实施方案中,本公开提供了通过利用微针技术实现增强的大试剂(例如,肉毒杆菌毒素、抗体等)的透皮递送而无需任何其他破坏策略的技术。因此,所提供的技术可实现有效的递送,而没有经常伴随使用皮肤破坏剂的炎症、刺激和/或过敏反应。

[0015] 可替代地或另外地,本公开用某些现有方法鉴定问题的根源,所述方法将大试剂,并且特别是大的蛋白质试剂(例如,肉毒杆菌毒素、抗体等)结合在微针结构中或上。通常,此类常规结合策略利用相关试剂的液体溶液,将其施加到微针并使其风干。在上述美国专利公布号2010/0228225中利用这种策略来用肉毒杆菌毒素涂覆微针。美国专利公布号2017/0209553描述了一种在针头内装有肉毒杆菌的微针阵列。本公开意识到由此产生的肉毒杆菌涂层或负载材料不稳定,并且因此在用于制备产品时不具有商业可行性。实际上,即使这样的液体由粉末材料制备,本公开也意识到,对于许多大试剂(例如,肉毒杆菌毒素),未通过冻干过程形成的粉末和其他固体材料可能是高度不稳定的。例如,per Johnson,E.,等人,“Botulinum toxin is very susceptible to denaturation due to surface denaturation,heat,and alkaline conditions.Lyophilization or freeze-drying of botulinum toxin is the most economically sound and practical method of distributing the product in a form that is stable and readily used by the clinician.”美国专利号5,512,547。类似地,这种方法对于具有其自身稳定性和储存挑战的治疗性抗体的施用不起作用。本公开提供了如下见解:如本文所述的乳液组合物(例如,在一些实施方案中,为纳米乳液组合物,和/或在一些实施方案中为粗乳液组合物)的使用可保护或以其他方式改善大试剂,特别是大蛋白质试剂,并且具体地包括肉毒杆菌毒素和/或抗体试剂的稳定性,以用于与微针结合。

[0016] 本公开提供了用于透皮递送大试剂的令人惊讶的有效技术。具体地,本公开教导了通过使用某些微针技术可显著增强此类试剂的透皮递送。在一些实施方案中,本公开教导了当微针技术与乳液组合物(例如,在一些实施方案中,为纳米乳液组合物,和/或在一些实施方案中为粗乳液组合物)组合时实现特别有利的结果。在一些实施方案中,微针技术与洗剂、乳膏剂或液体组合物组合,其又可以是或包含乳液组合物(例如,在一些实施方案中具有纳米乳液实施方案和/或在一些实施方案中具有粗乳液组合物)。在一些实施方案中,所提供的技术不利用皮肤破坏技术,如化学渗透增强剂。

[0017] 附图描述

[0018] 图1描绘了MSC(“微针皮肤调理”)对肉毒杆菌纳米乳液制剂的生物利用度的影响的大鼠研究的趾外展评分(digital abduction scoring)评分结果。

[0019] 图2描绘了MSC对肉毒杆菌纳米乳液制剂的生物利用度的影响的大鼠研究的存活率。

[0020] 定义

[0021] 在本申请中,除非从上下文清楚指出,否则(i)术语“一个”可理解为意指“至少一个”;(ii)术语“或”可理解为意指“和/或”;(iii)术语“包含”和“包括”可理解为涵盖逐项列出的组分或步骤,无论是由它们自己呈现还是与一个或多个另外组分或步骤一起呈现;以及(iv)术语“约”和“大约”可理解为允许如本领域普通技术人员所理解的标准变化;以及(v)如果提供范围,则包括端点。

[0022] 磨损:本文所用的术语“磨损”是指改变、破坏、去除或毁坏皮肤顶层的任何手段。

在一些实施方案中,磨损是指改变、破坏、去除或毁坏皮肤顶层的机械手段。在一些实施方案中,磨损是指改变、破坏、去除或毁坏皮肤顶层的化学手段。举几个实例,试剂如去角质剂、细颗粒剂(例如加镁或铝颗粒)、酸(例如 α -羟基酸或 β -羟基酸)、醇类可导致磨损。通常,预期渗透增强剂,例如由Donovan(例如美国公布2004/009180和2005/175636,以及PCT公布WO 04/06954)和Graham(例如美国专利6,939,852和美国公布2006/093624)等描述的那些会导致磨损。当然,本领域普通技术人员将理解,当以一种浓度存在,或者与一种或多种其他试剂结合时,特定试剂可能引起磨损,但在不同情况下可能不引起磨损。因此,特定材料是否是“研磨剂”取决于上下文。可由本领域普通技术人员容易地评估磨损,例如通过观察皮肤的发红或刺激和/或皮肤的组织学检查,其显示角质层的改变、破坏、去除或侵蚀。

[0023] 施用:如本文所用,术语“施用”通常是指向受试者或系统施用组合物。本领域普通技术人员将意识到在适当的情况下可用于向受试者(例如人)施用的各种途径。例如,在一些实施方案中,施用可以是眼部、口服、肠胃外、局部等。在一些实施方案中,施用可以是支气管(例如,通过支气管滴注)、口腔、真皮(其可以是或包含例如局部至真皮、皮内、皮内、透皮等中的一种或多种)、肠内、动脉内、皮内、胃内、髓内、肌肉内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、心室内、在特定器官内(例如肝内)、粘膜、鼻腔、口腔、直肠、皮下、舌下、局部、气管(例如通过气管内滴注)、阴道、玻璃体等。在一些实施方案中,施用可包括间歇给药(例如,在时间上分开的多个剂量)和/或定期(例如,通过共同的一段时间分开的个体剂量)给药。在一些实施方案中,施用可包括连续给药(例如,灌注)至少选定的一段时间。

[0024] 试剂:通常,如本文所用,术语“试剂”可用于指任何化学类别的化合物或实体,包括例如多肽、核酸、糖、脂质、小分子、金属或其组合或复合体。在适当的情况下,如本领域技术人员从上下文中可清楚地看出,所述术语可用于指是或包含细胞或生物体或其部分、提取物或组分的实体。可替代地或另外地,如上下文将清楚表明,所述术语可用于指天然产物,因为其存在于自然界中和/或从自然界获得。在一些情况下,同样从上下文中可清楚地看出,所述术语可用于指一个或多个个人造实体,因为其通过人的手的动作来设计、工程化和/或产成和/或不存在于自然界中。在一些实施方案中,试剂可以分离的或纯的形式被利用;在一些实施方案中,试剂可以粗制形式被利用。在一些实施方案中,潜在试剂可作为例如可筛选以鉴定或表征其中的活性剂的集合或库提供。在一些情况下,术语“试剂”可指是或包含聚合物的化合物或实体;在一些情况下,所述术语可指包含一个或多个聚合物部分的化合物或实体。在一些实施方案中,术语“试剂”可指不是聚合物和/或基本上不含任何聚合物和/或一个或多个特定聚合物部分的化合物或实体。在一些实施方案中,所述术语可指缺少或基本上不含任何聚合物部分的化合物或实体。在一些实施方案中,所述术语可指分子复合物。

[0025] 抗体:如本文所用,术语“抗体”是指包括足以赋予特定靶抗原特异性结合的经典免疫球蛋白序列元件的多肽。如本领域已知的,天然产生的完整抗体是大约150kDa的四聚体试剂,其由两条相同的重链多肽(每个约50kDa)和两条相同的轻链多肽(每个约25kDa)构成,它们彼此结合成通常称为“Y形”的结构。每条重链由至少四个结构域(每个长约110个氨基酸)构成-氨基末端可变(VH)结构域(位于Y结构的尖端处),随后是三个恒定结构域:CH1、CH2和羧基末端CH3(位于Y茎的基部处)。被称为“开关”的短区域连接重链可变区和恒定区。“铰链”将CH2和CH3结构域连接到抗体的其余部分。此铰链区中的两个二硫键在完整抗体中

将两个重链多肽彼此连接。每条轻链由两个结构域构成-氨基末端可变(VL)结构域,随后是羧基末端恒定(CL)结构域,通过另一个“开关”彼此分开。完整抗体四聚体由两个重链-轻链二聚体构成,其中重链和轻链通过单个二硫键彼此连接;另外两个二硫键将重链铰链区彼此连接,使得二聚体彼此连接并形成四聚体。天然产生的抗体也是糖基化的,通常在CH2结构域上。天然抗体中的每个结构域均具有特征在于由在压缩的反向平行 β 桶中彼此相对包装的两个 β 折叠(例如,3-、4-或5-链片)形成的“免疫球蛋白折叠”的结构。每个可变结构域均含有称为“互补决定区”(CDR1、CDR2和CDR3)的三个高变环和四个稍微不变的“框架”区(FR1、FR2、FR3和FR4)。当天然抗体折叠时,FR区域形成为结构域提供结构框架的 β 折叠,并且来自重链和轻链两者的CDR环区域在三维空间中聚集在一起,使得它们产生位于Y结构顶端处的单个高变抗原结合位点。天然存在的抗体的Fc区结合补体系统的元件,并且还结合效应细胞(包括例如介导细胞毒性的效应细胞)上的受体。如本领域已知的,Fc区对Fc受体的亲和力和/或其他结合属性可通过糖基化或其他修饰来调节。在一些实施方案中,根据本发明产生和/或利用的抗体包括糖基化的Fc结构域,包括具有修饰的或工程化的这种糖基化的Fc结构域。出于本发明的目的,在一些实施方案中,包括足够如在天然抗体中发现的免疫球蛋白结构域序列的任何多肽或多肽复合物可被称为和/或用作“抗体”,无论这种多肽是天然产生的(例如,由生物体与抗原反应产生),或通过重组工程、化学合成或其他人工系统或方法产生的。在一些实施方案中,抗体是多克隆的;在一些实施方案中,抗体是单克隆的。在一些实施方案中,抗体具有小鼠、兔、灵长类动物或人抗体特有的恒定区序列。在一些实施方案中,如本领域已知的,抗体序列元件是人源化的、灵长类化的、嵌合的等。此外,如本文所用的术语“抗体”可在适当的实施方案中(除非另有说明或从上下文中清楚)指任何本领域已知的或开发的构建体或形式,用于在可替代呈递中利用抗体结构和功能特征。例如,实施方案,根据本发明利用的抗体呈选自但不限于以下的形式:完整IgG、IgE和IgM,双或多特异性抗体(例如,Zybodies®等)、单链Fv、多肽-Fc融合体、Fab、胶体抗体、掩蔽抗体(例如,Probodies®)、小模块化免疫药物(“SMIP™”)、单链或串联双抗体(TandAb®)、VHH、Anticalins®、Nanobodies®、微抗体、BiTE®、锚蛋白重复蛋白或DARPINs®、Avimers®、DART、TCR样抗体、Adnectins®、Affilins®、Trans-bodies®、Affibodies®、TrimerX®、微蛋白质、Fynomers®、Centyrins®知KALBITOR®。在一些实施方案中,抗体可能缺乏如果天然产生它将具有的共价修饰(例如,聚糖的附着)。在一些实施方案中,抗体可含有共价修饰(例如,聚糖、有效负载[例如,可检测部分、治疗部分、催化部分等]的附着,或其他侧基[例如,聚乙二醇等]。

[0026] 抗体试剂:如本文所用,术语“抗体试剂”是指特异性结合特定抗原的试剂。在一些实施方案中,所述术语涵盖包括足以赋予特异性结合的免疫球蛋白结构元件的任何多肽或多肽复合物。示例性抗体试剂包括但不限于人抗体、灵长类化抗体、嵌合抗体、双特异性抗体、人源化抗体、缀合抗体(即与其他蛋白质、放射性标记、细胞毒素缀合或融合的抗体)、小模块化免疫药物(“SMIP™”)、单链抗体、胶体抗体和抗体片段。如本文所用,术语“抗体试剂”还包括完整单克隆抗体、多克隆抗体、单结构域抗体(例如,鲨单结构域抗体(例如,IgNAR或其片段))、由至少两个完整抗体形成的多特异性抗体(例如双特异性抗体)以及抗体片段,只要它们表现出希望的生物活性。在一些实施方案中,所述术语涵盖订书肽。在一些实施方

案中,所述术语涵盖一种或多种抗体样结合肽模拟物。在一些实施方案中,所述术语涵盖一种或多种抗体样结合支架蛋白。在一些实施方案中,所述术语涵盖单克隆抗体或adnectin蛋白(adnectin)。在许多实施方案中,抗体试剂为或包括其氨基酸序列包括由本领域技术人员识别为互补决定区(CDR)的一个或多个结构元件的多肽;在一些实施方案中,抗体试剂为或包括其氨基酸序列包括与参考抗体中所存在的CDR基本上相同的至少一个CDR(例如,至少一个重链CDR和/或至少一个轻链CDR)的多肽。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,其中与参考CDR相比,所包括的CDR在序列上相同或含有1-5之间的氨基酸取代。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,其中所述包括的CDR显示出与参考CDR的至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,其中所述包括的CDR显示出与参考CDR的至少96%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,其中与参考CDR相比,所包括的CDR内的至少一个氨基酸被缺失、添加或取代,但所包括的CDR具有以另外的方式与参考CDR的氨基酸序列相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,其中与参考CDR相比,所包括的CDR内的1-5个氨基酸被缺失、添加或取代,但所包括的CDR具有以另外的方式与参考CDR相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,其中与参考CDR相比,所包括的CDR内的至少一个氨基酸被取代,但所包括的CDR具有以另外的方式与参考CDR的氨基酸序列相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,其中与参考CDR相比,所包括的CDR内的1-5个氨基酸被缺失、添加或取代,但所包括的CDR具有以另外的方式与参考CDR相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体试剂是或包含其氨基酸序列包括由本领域技术人员识别为免疫球蛋白可变结构域的结构元件的多肽。在一些实施方案中,抗体试剂是具有与免疫球蛋白结合结构域同源或大部分同源的结合结构域的多肽蛋白。在一些实施方案中,抗体试剂是或包含抗体-药物缀合物。

[0027] 抗体组分:如本文所用,是指特异性结合表位或抗原并包括一种或多种免疫球蛋白结构特征的多肽元件(可以是完整多肽、或较大多肽(例如像如本文所述的融合多肽)的一部分)。通常,抗体组分是其氨基酸序列包括抗体结合区特有的元件(例如,抗体轻链或可变区或其一个或多个互补决定区(“CDR”),或抗体重链或可变区或其一个或多个CDR,任选地存在一个或多个框架区)的任何多肽。在一些实施方案中,抗体组分是或包含全长抗体。在一些实施方案中,抗体组分小于全长但包括至少一个结合位点(包含至少一个,并且优选至少两个具有已知抗体“可变区”结构的序列)。在一些实施方案中,术语“抗体组分”涵盖具有与免疫球蛋白结合结构域同源或大部分同源的结合结构域的任何蛋白质。在特定实施方案中,包括的“抗体组分”涵盖具有与免疫球蛋白结合结构域显示至少99%同一性的结合结构域的多肽。在一些实施方案中,包括的“抗体组分”是具有与免疫球蛋白结合结构域(例如参考免疫球蛋白结合结构域)显示至少70%、75%、80%、85%、90%、95%或98%同一性的结合结构域的任何多肽。包括的“抗体组分”可具有与天然来源中发现的抗体(或其部分,例如其抗原结合部分)相同的氨基酸序列。抗体组分可以是单特异性的、双特异性的或多特异性的。抗体组分可包括任何免疫球蛋白类别特有的结构元件,包括任何人类别:IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。已经证实抗体的抗原结合功能可通过全长抗体的片段进行。此类抗体实施

方案还可以是特异性结合两种或更多种不同抗原的双特异性、双重特异性或多特异性形式。涵盖于术语抗体的“抗原结合部分”内的结合片段的实例包括：(i) Fab片段，其是由 V_H 、 V_L 、 C_H1 和 C_L 结构域组成的单价片段；(ii) $F(ab')_2$ 片段，其是包含由在铰链区的二硫桥键连接的两个Fab片段的二价片段；(iii) 由 V_H 和 C_H1 结构域组成的Fd片段；(iv) 由抗体的单臂的 V_H 和 V_L 结构域组成的Fv片段；(v) 包含单一可变结构域的dAb片段(Ward等人(1989) *Nature* 341:544-546)；和(vi) 分离的互补决定区(CDR)。此外，尽管Fv片段的两个结构域(V_H 和 V_L)由独立基因编码，但它们可使用重组方法由合成接头接合，所述接头能够使它们制成其中 V_H 和 V_L 区配对形成单价分子的单一蛋白质链(称为单链Fv(scFv)；参见例如Bird等人(1988) *Science* 242:423-426；和Huston等人(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。在一些实施方案中，如本文所述，“抗体组分”是或包含这种单链抗体。在一些实施方案中，“抗体组分”是或包含双抗体。双抗体是二价双特异性抗体，其中 V_H 和 V_L 结构域表达于单一多肽链上，但使用过短而不允许同一链上的两个结构域之间配对的接头，由此迫使所述结构域与另一链的互补结构域配对且产生两个抗原结合位点(参见例如，Holliger, P., 等人，(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448；Poljak, R. J., (1994) *Structure* 2(12): 1121-1123)。此类抗体结合部分在本领域中是已知的(Kontermann和Dubel编, *Antibody Engineering* (2001) Springer-Verlag, New York. 第790页 (ISBN 3-540-41354-5)。在一些实施方案中，抗体组分是或包含单链“线性抗体”，其包含与互补的轻链多肽一起形成一对抗原结合区的一对串联Fv片段(V_H - C_H1 - V_H - C_H1) (Zapata等人，(1995) *Protein Eng.* 8(10): 1057-1062；和美国专利号5,641,870)。在一些实施方案中，抗体组分可具有嵌合或人源化抗体特有的结构元件。通常，人源化抗体是人免疫球蛋白(接受者抗体)，其中来自接受者的互补决定区(CDR)的残基被来自非人物种(供体抗体)(如小鼠、大鼠或兔)的CDR的具有所希望特异性、亲和力和能力的残基替换。在一些实施方案中，抗体组分可具有人抗体特有的结构元件。

[0028] 抗体片段：如本文所用，“抗体片段”包括完整抗体的一部分，例如像抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、 $F(ab')_2$ 和Fv片段；三抗体；四抗体；线性抗体；单链抗体分子；和由抗体片段形成的多特异性抗体。例如，抗体片段包括分离的片段，由重链和轻链的可变区组成的“Fv”片段；重组的单链多肽分子，其中轻链可变区和重链可变区由肽接头(“ScFv蛋白”)连接；以及由模拟高变区的氨基酸残基组成的最小识别单元。在许多实施方案中，抗体片段含有足够的亲本抗体序列，其中它是与亲本抗体结合相同抗原的片段；在一些实施方案中，片段以与亲本抗体相当的亲和力结合抗原和/或与亲本抗体竞争结合抗原。抗体的抗原结合片段的实例包括但不限于Fab片段、Fab'片段、 $F(ab')_2$ 片段、scFv片段、Fv片段、dsFv双抗体、dAb片段、Fd'片段、Fd片段和分离的互补决定区(CDR)区。抗体的抗原结合片段可通过任何手段产生。例如，抗体的抗原结合片段可通过完整抗体的片段化来酶促或化学地产生并且/或者其可从编码部分抗体序列的基因重组地产生。可替代地或另外地，抗体的抗原结合片段可全部或部分地合成产生。抗体的抗原结合片段可任选地包含单链抗体片段。可替代地或另外地，抗体的抗原结合片段可包含多个链，所述多个链例如通过二硫键连接在一起。抗体的抗原结合片段可任选地包含多分子复合物。功能性抗体片段通常包含至少约50个氨基酸，并且更通常包含至少约200个氨基酸。

[0029] 大约：如本文所用，当应用到一种或多种感兴趣的值时，术语“大约”或“约”是指类

似于所述参考值的值。在一些实施方案中,术语“大约”或“约”是指在所述参考值的任一方向上的(大于或小于)25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小范围内的值范围,除非另外说明或以另外的方式从上下文显而易见(例如,当一个或多个感兴趣的值定义足够窄的范围时,应用这样的百分比方差将消除所述范围)。

[0030] 与其相关:当所述术语在本文使用时,如果一个的存在、水平和/或形式与另一个的存在、水平和/或形式相关,则这两个事件或实体彼此“相关”。例如,如果特定实体(例如,多肽、遗传特征、代谢物、微生物等)的存在、水平和/或形式与疾病、病症或病状的发病率和/或易感性相关(例如,跨相关人群),则其被认为与特定疾病、病症或病状相关。在一些实施方案中,如果两个或更多个实体直接或间接地相互作用,使得它们彼此物理接近和/或保持物理接近,则它们彼此在物理上“相关联”。在一些实施方案中,彼此物理相关联的两个或更多个实体彼此共价连接;在一些实施方案中,彼此物理相关联的两个或更多个实体彼此不共价连接但非共价相关联,例如通过氢键、范德华相互作用、疏水相互作用、磁性及其组合。

[0031] 生物相容的:如本文所用,术语“生物相容的”是指当例如在体内与活组织接触时不对这种组织造成显著伤害的材料。在一些实施方案中,如果材料对细胞无毒,则它们是“生物相容的”。在一些实施方案中,如果材料在体外添加到细胞中导致小于或等于20%的细胞死亡和/或其体内施用不引起明显的炎症或其他此类不良反应,则所述材料是“生物相容的”。

[0032] 可生物降解的:如本文所用,术语“可生物降解的”是指当被引入细胞时被分解(例如,通过细胞机器,如通过酶促降解,通过水解和/或通过其组合)成细胞可重复使用或处理而对细胞没有显著毒性作用的组分的材料。在一些实施方案中,通过可生物降解材料的分解产生的组分是生物相容的,并且因此不引起体内显著的炎症和/或其他不利影响。在一些实施方案中,可生物降解的聚合物材料分解成其组分单体。在一些实施方案中,可生物降解材料(包括例如可生物降解的聚合物材料)的分解涉及酯键的水解。可替代地或另外地,在一些实施方案中,可生物降解材料(包括例如可生物降解的聚合物材料)的分解涉及氨基甲酸酯键的断裂。示例性可生物降解的聚合物包括例如:羟基酸,如乳酸和乙醇酸,包括但不限于聚(羟基酸)、聚(乳酸)(PLA)、聚(乙醇酸)(PGA)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)的聚合物,以及与PEG、聚酸酐、聚(邻)酯、聚酯、聚氨酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)、聚(己内酯)、聚(羟基链烷酸酯)、聚(丙交酯-共-己内酯)的共聚物、其共混物和共聚物。许多天然存在的聚合物也是可生物降解的,包括例如,蛋白质(如白蛋白、胶原、明胶和醇溶谷蛋白,例如玉米醇溶蛋白)和多糖(如藻酸盐、纤维素衍生物和聚羟基链烷酸酯,例如聚羟基丁酸酯),其共混物和共聚物。本领域普通技术人员将理解或能够确定何时此类聚合物是生物相容的和/或其可生物降解的衍生物(例如,通过基本上相同的结构与母体聚合物相关,所述结构仅在本领域已知的取代或添加特定化学基团方面不同)。

[0033] 生物活性剂:如本文所用,术语“生物活性剂”是指当施用于受试者(例如人)时具有特定生物学效应的试剂。在一些实施方案中,生物活性剂可以是治疗活性剂、美容活性剂和/或诊断活性剂。在一些实施方案中,生物活性剂可以是或包含由美国食品和药物管理局分类为“活性药物成分”的实体或部分。在一些实施方案中,生物活性剂是大试剂。在一些实

施方案中,生物活性剂可以是或包含其存在与所希望药理学和/或治疗、美容和/或诊断效果相关的试剂。在一些实施方案中,生物活性剂的特征在于其生物学效应是剂量依赖性的(例如,任选地以至少第一浓度范围的线性方式随着剂量增加而增加)。在一些实施方案中,如果试剂仅仅增强实际上实现所希望效果的不同试剂的递送,则不认为所述试剂是“生物活性剂”。

[0034] 肉毒杆菌粗乳液组合物:如本文所用,术语“肉毒杆菌粗乳液组合物”是指任何粗乳液组合物,其中至少一种粗乳液包括肉毒杆菌毒素。肉毒杆菌毒素可存在于粗乳液内、粗乳液表面上和/或限定粗乳液的胶束膜内。

[0035] 肉毒杆菌纳米乳液组合物:如本文所用,术语“肉毒杆菌纳米乳液组合物”是指任何纳米乳液组合物,其中至少一种纳米乳液包括肉毒杆菌毒素。肉毒杆菌毒素可存在于纳米乳液内、纳米乳液表面上和/或限定纳米乳液的胶束膜内。

[0036] 肉毒杆菌毒素:如本文所用,术语“肉毒杆菌毒素”是指由肉毒梭菌产生的任何神经毒素。除非另有说明,所述术语涵盖这种毒素保留适当活性(例如,肌肉松弛活性)的片段或部分(例如,其轻链和/或重链)。如本文所用,短语“肉毒杆菌毒素”涵盖肉毒杆菌毒素血清型A、B、C、D、E、F和G。如本文所用,肉毒杆菌毒素还涵盖肉毒杆菌毒素复合物(即,例如,300、600和900kDa复合物)以及纯化的(即,例如,隔离的)肉毒杆菌毒素(即例如,约150kDa)两者。“纯化的肉毒杆菌毒素”被定义为从其他蛋白质(包括用于肉毒杆菌毒素复合物的蛋白质)中分离或基本上分离的肉毒杆菌毒素。纯化的毒素可大于95%纯,并且优选地大于99%纯。本领域普通技术人员将理解,本发明不限于任何特定的肉毒杆菌毒素来源。例如,根据本发明使用的肉毒杆菌毒素可从肉毒梭菌中分离,可化学合成、可重组产生(即,在除肉毒梭菌之外的宿主细胞或生物体中)等。肉毒杆菌可进行基因工程化或化学修饰,以使其作用持续时间比肉毒杆菌毒素血清型A更长或更短。

[0037] 载体:如本文所用,是指与组合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。在一些示例性实施方案中,载体可包括无菌液体,例如像水和油,包括石油、动物、植物和合成来源的油,例如像花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。在一些实施方案中,载体是或包括一种或多种固体组分。

[0038] 组合疗法:如本文所用,术语“组合疗法”是指其中受试者同时暴露于两种或更多种治疗方案(例如,两种或更多种治疗剂、一种治疗剂和一种治疗方式等)的那些情况。在一些实施方案中,可同时施用两种或更多种方案;在一些实施方案中,此类方案可顺序施用(例如,在施用任何剂量的第二方案之前施用第一方案的所有“剂量”);在一些实施方案中,此类试剂以重叠给药方案施用。在一些实施方案中,组合疗法的“施用”可包括向接受组合中的其他试剂或方式的受试者施用一种或多种试剂和/或方式。为清楚起见,组合疗法不要求单独的试剂在单一组合物中一起施用(或甚至必须同时施用),尽管在一些实施方案中,两种或更多种试剂或其活性部分可在组合组合物中,或甚至在组合化合物(例如,作为单一化学络合物或共价实体的一部分)中一起施用。

[0039] 可比较的:如本文所用,术语“可比较的”是指两种或更多种试剂、实体、情况、条件组等,它们可以彼此不相同但足够相似以允许它们之间的比较,使得本领域技术人员将理解,可基于观察到的差异或相似性合理地得出结论。在一些实施方案中,可比较条件、环境、个体或群体组的特征在于多种大致上相同的特征和一种或少数不同特征。在上下文中,本

领域的普通技术人员将理解,在任何给定环境下对于两种或更多种此类试剂、实体、情况或条件组等,被视为可比较的需要哪种程度的同一性。例如,本领域普通技术人员将了解环境、个体或群体组在特征为以下时是彼此可比较的:足够数目和类型的大致上相同特征以保证得出以下合理结论:在不同环境、个体或群体组下或以其获得的结果或观察到的现象的差异是由那些不同特征的变化引起或指示那些不同特征的变化。

[0040] 组合物:本领域技术人员将理解,如本文所用,术语“组合物”可用于指包含一种或多种指定组分的离散物理实体。通常,除非另有说明,否则组合物可以是任何形式-例如气体、凝胶、液体、固体等。

[0041] 包含:本文描述为“包含”一个或多个命名的元素或步骤的组合物或方法是开放式的,意味着所述命名的元件或步骤是必要的,但可在所述组合物或方法的范围内添加其他元件或步骤。为了避免冗长,还应理解,描述为“包含”(或“包含”)一个或多个命名的元素或步骤的任何组合物或方法还描述了相应的、更有限的组合物或方法,其“基本上由以下组成”(或“基本上由以下组成”):相同的命名的元素或步骤,意味着所述组合物或方法包括所述命名的必需元素或步骤,并且还可包括不实质上影响所述组合物或方法的基本和新颖特征的另外元素或步骤。还应理解,本文描述为“包含”或“基本上由以下组成”:一个或多个命名的元素或步骤的任何组合物或方法还描述了相应的、更有限的和封闭式的组合物或方法,其“由以下组成”(或“由以下组成”):命名的元素或步骤,以排除任何其他未命名的元素或步骤。在本文公开的任何组合物或方法中,任何命名的基本元素或步骤的已知或公开的等同物可取代所述元素或步骤。

[0042] 剂型或单位剂型:本领域技术人员则手理解,术语“剂型”可用于指活性剂(例如治疗剂或诊断剂)物理上离散的单位以便向受试者施用。通常,每个这样的单位含有预定量的活性剂。在一些实施方案中,这样的量是适合于根据给药方案施用的单位剂量(或其整个部分),所述给药方案已经被确定为当(即,用治疗给药方案)向相关群体施用时与所希望或有益的结果相关。本领域普通技术人员理解,向特定受试者施用的治疗组合物或试剂的总量由一名或多名主治医师确定,并且可包括施用多种剂型。

[0043] 给药方案:本领域技术人员将理解,术语“给药方案”可用于指通常由一段时间分开的单独向受试者施用的一组单位剂量(通常多于一个)。在一些实施方案中,给定治疗剂具有可涉及一个或多个剂量的推荐给药方案。在一些实施方案中,给药方案包括多个剂量,每个剂量在时间上与其他剂量分开。在一些实施方案中,多个剂量彼此按相同长度的时间段分开;在一些实施方案中,给药方案包括多个剂量和使单独剂量分开的至少两个不同的时间段。在一些实施方案中,给药方案内的所有剂量均具有相同单位给药量。在一些实施方案中,给药方案内的不同剂量具有不同量。在一些实施方案中,给药方案包括以第一给药量施用的第一剂量,随后是一个或多个以不同于所述第一给药量的第二给药量施用的另外剂量。在一些实施方案中,给药方案包括以第一给药量施用的第一剂量,随后是一个或多个与所述第一给药量相同的第二给药量的另外剂量。在一些实施方案中,当在相关群体中施用时,给药方案与所希望或有益的结果相关(即,是治疗给药方案)。

[0044] 乳液:术语“乳液”与“由通常以大于胶体尺寸的液滴的不混溶液体中分散有或没有乳化剂的液体组成的系统”领域中的理解一致地在本文中使用。例如参见,Medline Plus Online Medical Dictionary,Merriam Webster(2005)中的定义。

[0045] 赋形剂:如本文所用,是指可包含在药物组合物中例如以提供或有助于所希望的稠度或稳定作用的非治疗剂。合适的药物赋形剂包括例如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂乳粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。

[0046] 人:在一些实施方案中,人是胚胎、胎儿、婴儿、儿童、青少年、成年人或老年人。

[0047] 亲水的:如本文所用,术语“亲水的”和/或“极性的”是指与水混合或易溶于水的倾向。

[0048] 疏水的:如本文所用,术语“疏水的”和/或“非极性的”是指排斥、不与水结合或不易溶于水的倾向。

[0049] 改进、增加或减少:如本文或其语法等同物所用,术语“改进”、“增加”或“减少”指示相对于基线测量值(如在起始本文所述的治疗之前的同一个体中的测量值,或在不存在本文所述的治疗时的对照个体(或多个对照个体)中的测量值)的值。在一些实施方案中,“对照个体”是患有与被治疗个体相同形式的疾病或损伤的个体。

[0050] 大分子:术语“大分子”在本文中通常用于描述尺寸大于约100千道尔顿(KDa)的分子。在一些实施方案中,大分子大于约110Kda、120KDa、130KDa、140KDa、150KDa、160KDa、170KDa、180KDa、190KDa、200KDa、250KDa、300KDa、400KDa或500KDa。在一些实施方案中,大分子是聚合物或包含聚合物部分或实体。在一些实施方案中,大分子是或包含多肽。在一些实施方案中,大分子是或包含核酸。

[0051] 大试剂:如本文所用的术语“大试剂”通常是指在尺寸方面分子量大于约100千道尔顿(KDa)的试剂。在一些实施方案中,大分子大于约110Kda、120KDa、130KDa、140KDa、150KDa、160KDa、170KDa、180KDa、190KDa、200KDa、250KDa、300KDa、400KDa或500KDa。在一些实施方案中,大试剂是生物活性剂。在一些实施方案中,大试剂是或包含一种或多种大分子。在一些实施方案中,大试剂是或包含一种或多种分子复合物。在一些实施方案中,大试剂是或包含多肽。在一些实施方案中,大试剂是或包含多肽复合物。在一些实施方案中,大试剂是或包含细菌毒素(例如,肉毒杆菌毒素)。在一些实施方案中,大试剂是或包含抗体试剂。

[0052] 粗乳液:如本文所用,术语“粗乳液”是指其中至少一些液滴的直径在数百纳米至微米尺寸范围内的乳液。如本领域普通技术人员将理解的,粗乳液的特征在于直径大于300nm的液滴。在一些实施方案中,根据本公开利用的粗乳液组合物包括一种或多种大试剂或一种或多种生物活性剂。在一些实施方案中,包含在粗乳液组合物中的大试剂可以是生物活性剂。本领域普通技术人员将理解,可根据任何可用的手段(包括例如化学或机械手段)制备根据本公开使用的粗乳液组合物。在一些实施方案中,粗乳液中的液滴具有在约301nm至约1000 μ m范围内的尺寸。在一些实施方案中,粗乳液具有尺寸分布在约301nm与约1000 μ m之间的液滴。在一些实施方案中,粗乳液中的液滴具有在约500nm至约5000 μ m范围内的尺寸。在一些实施方案中,粗乳液具有尺寸分布在约500nm与约5000 μ m之间的液滴。

[0053] 微针:如本文所用的术语“微针”通常是指具有合适的长度、直径和形状以穿透皮肤的细长结构。在一些实施方案中,微针被布置和构建(通过其自身或在装置内)以在插入皮肤时最小化与神经的接触,同时仍产生用于药物递送的有效途径。在一些实施方案中,微针具有沿微针长度一致的直径。在一些实施方案中,微针具有沿微针长度变化的直径。在一

些实施方案中,微针具有沿微针长度逐渐变细的直径。在一些实施方案中,微针的直径在穿透皮肤的尖端处最窄。在一些实施方案中,微针可以是实心的。在一些实施方案中,微针可以是空心的。在一些实施方案中,微针可以是管状的。在一些实施方案中,微针可在一端上密封。在一些实施方案中,利用了多个微针。在一些实施方案中,以阵列形式利用了多个微针。在一些实施方案中,微针可具有在约1 μm 至约4,000 μm 范围内的长度。在一些实施方案中,微针可具有约1 μm 至约2,000 μm 之间的长度。在一些实施方案中,微针可具有约50 μm 至约400 μm 之间的长度。在一些实施方案中,微针可具有约800 μm 至约1500 μm 之间的长度。

[0054] 纳米乳液:如本文所用,术语“纳米乳液”是指其中至少一些液滴的直径在纳米尺寸范围内的乳液。如本领域普通技术人员将理解的,纳米乳液的特征在于直径为300nm或更小的液滴。在一些实施方案中,根据本公开利用的纳米乳液组合物包括一种或多种大试剂或一种或多种生物活性剂。在一些实施方案中,包含在纳米乳液组合物中的大试剂可以是生物活性剂。本领域普通技术人员将理解,可根据任何可用的手段(包括例如化学或机械手段)制备根据本公开使用的纳米乳液组合物。在一些实施方案中,纳米乳液中的液滴具有在约1nm至约300nm范围内的尺寸。在一些实施方案中,纳米乳液具有尺寸分布在约1nm与约300nm之间的液滴。

[0055] 纳米颗粒:如本文所用,术语“纳米颗粒”是指直径小于300nm的固体颗粒,如美国国家科学基金会所定义。在一些实施方案中,纳米颗粒的直径小于100nm,如国立卫生研究院所定义。

[0056] 患者:如本文所用,术语“患者”是指例如出于实验、诊断、预防、美容和/或治疗目的向其或可向其施用所提供组合物的任何生物体。典型患者包括动物(例如,哺乳动物如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物和/或人)。在一些实施方案中,患者为人。在一些实施方案中,患者遭受或易感一种或多种病症或病状。在一些实施方案中,患者表现出病症或病状的一种或多种症状。在一些实施方案中,患者经诊断患有的一种或多种病症或病状。在一些实施方案中,病症或病状为或包括癌症或存在一种或多种肿瘤。在一些实施方案中,患者正在接受或已经接受某些疗法来诊断和/或治疗疾病、病症或病状。

[0057] 渗透增强剂:如本文所用,术语“渗透增强剂”是指与其不存在时观察到的相比,其存在或水平与感兴趣的试剂穿过皮肤的渗透增加相关的试剂。在一些实施方案中,渗透增强剂的特征在于其降解和/或破坏皮肤结构。在一些实施方案中,渗透增强剂是或包含化学试剂(例如,化学品或酶,例如)例如,可损伤、破坏和/或降解一种或多种角质层组分的化学试剂可包括例如,醇类,如短链醇、长链醇或多元醇;胺类和酰胺类,如尿素、氨基酸或其酯类、酰胺类、AZONE®、AZONE®衍生物、吡咯烷酮类或吡咯烷酮衍生物;萜烯和萜烯衍生物;脂肪酸及其酯类;大环化合物;表面活性剂;或亚砷(例如二甲亚砷(DMSO)、癸基甲基亚砷等);表面活性剂,如阴离子、阳离子和非离子表面活性剂;多元醇;精油;和/或透明质酸酶。在一些实施方案中,渗透增强剂可以是刺激剂,因为当将所述试剂施用于皮肤时发生炎性和/或过敏反应。在一些实施方案中,渗透增强剂不是刺激物。在一些实施方案中,渗透增强剂可以是或包含不损伤、破坏或降解皮肤结构的化学试剂,但与其不存在时观察到的相比,其存在或水平仍与感兴趣的试剂穿过皮肤的渗透增加相关。在一些实施方案中,共肽、载体分子和载体肽可以是渗透增强剂,其不损伤、破坏和/或降解皮肤结构。在一些实施方案中,共肽、载体分子和载体肽可以是不刺激皮肤的渗透增强剂。术语“渗透增强剂”不包

括机械装置(例如,针、手术刀等)或其等同物(例如,其他损伤性处理)。另外,本领域技术人员将理解,如纳米颗粒或乳液的结构不是化学试剂,并且因此不是化学渗透增强剂,即使其存在与可能与结构相关的感兴趣的试剂的皮肤渗透增强相关。

[0058] 药物组合物:如本文所用,术语“药物组合物”是指其中活性剂连同一种或多种药学上可接受的载体一起被配制的组合物。在一些实施方案中,活性剂是以适于在对相关群体施用显示实现预定治疗作用的统计显著概率的治疗方案中施用的单位给药量存在。在一些实施方案中,药物组合物可特别配制用于以固体或液体形式施用,包括适于局部施用的那些,例如,无菌溶液或悬浮液、或持续释放制剂,作为凝胶剂、乳膏剂、软膏剂或适用于皮肤、肺部或口腔的控释贴片或喷雾剂;阴道内或直肠内,例如,作为子宫托、乳膏或泡沫;舌下给药;经眼部;透皮;或鼻腔、肺部和其他粘膜表面。

[0059] 药学上可接受的:如本文所用,应用于用于配制本文公开的组合物的载体、稀释剂或赋形剂的术语“药学上可接受的”意指载体、稀释剂或赋形剂必须与组合物的其他成分相容并且对其接收者无害。

[0060] 药学上可接受的载体:如本文所用,术语“药学上可接受的载体”意指将主题化合物从身体的一个器官或部分携带或运输至身体的另一个器官或部分时涉及的药学上可接受的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂或溶剂囊封材料。各载体在可与制剂的其他成分相容并且不损伤受试者或患者的意义上必须是可接受的。可充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽糖;明胶;滑石;赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油、中链甘油三酯和大豆油;二醇,如丙二醇;多元醇,如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;pH缓冲溶液;聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;和用于药物制剂中的其他无毒可相容物质。

[0061] 预混物:如本文所用的术语“预混物”是指随后用于产生纳米乳液组合物或根据本发明的组分的任何组合。例如,预混物是任何成分的集合,当经受高剪切力时,其产生根据本发明的纳米乳液。在一些实施方案中,预混物是成分的集合,当经受高剪切力时,其产生纳米乳液组合物,如均匀的纳米乳液组合物。预混物经常含有液体分散介质和足以在分散介质中产生纳米乳液的其他组分。根据本公开的一些实施方案,一种或多种大试剂可包含在预混物中。根据本公开的一些实施方案,一种或多种生物试剂可包含在预混物中。根据本发明,肉毒杆菌毒素可包含在预混物中。根据本发明,一种或多种抗体可包含在预混物中。在一些实施方案中,预混物可含有一种或多种表面活性剂、渗透增强剂和/或其他试剂。在一些实施方案中,预混物包含溶液。在其中预混物包含肉毒杆菌毒素、抗体、另一种生物活性剂和/或渗透增强剂的一些实施方案中,所述肉毒杆菌毒素、抗体、另一种生物活性剂和/或渗透增强剂在将高剪切力施加到预混物之前处于溶液中。

[0062] 预防或预防:如本文所用,当与疾病、病症和/或病状的发生一起使用时,是指降低发展疾病、病症和/或病状的风险和/或延迟疾病、病症和/或病状的一种或多种特征或症状的发作。当疾病、病症或病状的发作延迟预定的一段时间时,可认为预防是完全的。

[0063] 蛋白质:如本文所用,术语“蛋白质”是指多肽(即一串至少两个通过肽键彼此连接

的氨基酸)。蛋白质可包含除氨基酸之外的部分(例如,可以是糖蛋白、蛋白聚糖等),和/或可以其他方式加工或修饰。本领域普通技术人员将理解,“蛋白质”可以是由细胞产生的完整多肽链(含或不含信号序列),或者可以是其特征部分。普通技术人员将了解蛋白质有时可包括一条以上多肽链,例如由一个或多个二硫键连接或通过其他方式相联。多肽可含有L-氨基酸、D-氨基酸或两者,并且可含有本领域已知的多种氨基酸修饰或类似物中的任一种。有用的修饰包括例如末端乙酰化、酰胺化、甲基化等。在一些实施方案中,蛋白质可包含天然氨基酸、非天然氨基酸、合成氨基酸及其组合。术语“肽”通常用于指长度小于约100个氨基酸、小于约50个氨基酸、小于20个氨基酸或小于10个氨基酸的多肽。在一些实施方案中,蛋白质是抗体、抗体片段、其生物活性部分和/或其特征部分。

[0064] 多肽:如本文所用,术语“多肽”一般具有其在技术上公认的具有至少三个氨基酸的聚合物的含义。本领域普通技术人员将理解,术语“多肽”意在足够普遍地不仅涵盖具有本文中所列出的完整序列的多肽,而且还涵盖代表此类完整多肽的功能性片段(即保留至少一种活性的片段)的多肽。此外,本领域普通技术人员了解到,蛋白质序列一般容许在不破坏活性的情况下有一些取代。因此,保留活性并且与相同类别的另一种多肽共有至少约30%-40%总序列同一性,经常大于约50%、60%、70%或80%,并且进一步通常在一个或多个高度保守区中包括至少一个具有更高同一性,经常大于90%或甚至95%、96%、97%、98%或99%的区,通常涵盖至少3-4个并且经常高达20个或更多个氨基酸的任何多肽涵盖在如本文所用的相关术语“多肽”之内。多肽可含有L-氨基酸、D-氨基酸或两者,并且可含有本领域已知的多种氨基酸修饰或类似物中的任一种。有用的修饰包括例如末端乙酰化、酰胺化、甲基化等。在一些实施方案中,蛋白质可包含天然氨基酸、非天然氨基酸、合成氨基酸及其组合。术语“肽”通常用于指长度小于约100个氨基酸、小于约50个氨基酸、小于20个氨基酸或小于10个氨基酸的多肽。在一些实施方案中,蛋白质是抗体、抗体片段、其生物活性部分和/或其特征部分。

[0065] 参考:如本文所用,描述了相对于其进行比较的标准或对照。例如,在一些实施方案中,将感兴趣的试剂、动物、个体、群体、样品、方案、序列或值与参考或对照试剂、动物、个体、群体、样品、方案、序列或值进行比较。在一些实施方案中,基本上与测试或感兴趣的确定同时测试和/或确定参考或对照。在一些实施方案中,参考或对照是历史参考或对照,任选地体现在有形介质中。通常,如本领域技术人员所理解的,参考或对照在与评估下那些可比较的条件或环境下确定或表征。当存在足够的相似性以证明依赖于和/或与特定可能的参考或对照进行比较时,本领域技术人员将理解。

[0066] 自我施用:如本文所用,术语“自我施用”是指受试者具有在不需医学监督的情况下向他或她自己施用组合物的能力的情况。在本发明的一些实施方案中,自我施用可在临床环境之外进行。举一个实例,在本发明的一些实施方案中,面部美容膏可由受试者在自己的家中施用。

[0067] 小分子:通常,“小分子”在本领域中被理解为尺寸小于约5千道尔顿(Kd)的有机分子。在一些实施方案中,小分子小于约3Kd、2Kd或1Kd。在一些实施方案中,小分子小于约800道尔顿(D)、600D、500D、400D、300D、200D或100D。在一些实施方案中,小分子是非聚合的。在一些实施方案中,小分子不是蛋白质、肽或氨基酸。在一些实施方案中,小分子不是核酸或核苷酸。在一些实施方案中,小分子不是糖类或多糖。

[0068] 受试者:如本文所用,“受试者”意指生物体,通常是哺乳动物(例如人,在一些实施方案中包括产前人形式)。在一些实施方案中,受试者患有相关疾病、病症或病状。在一些实施方案中,受试者易感疾病、病症或病状。在一些实施方案中,受试者表现出疾病、病症或病状的一种或多种症状或特征。在一些实施方案中,受试者未表现出疾病、病症或病状的任何症状或特征。在一些实施方案中,受试者是具有对疾病、病症或病状的易感性的一种或多种特征或具有其风险的人。在一些实施方案中,受试者是患者。在一些实施方案中,受试者是施用和/或已经施用诊断和/或治疗的个体。

[0069] 基本上:如本文所用,术语“基本上”是指表现出总体或接近总体范围或程度的感兴趣特征或特性的定性情况。生物领域的普通技术人员将了解生物和化学现象很少(如果曾发生)达到完全和/或进行至完全或实现或避免绝对结果。因此,本文使用术语“基本上”来获得在许多生物现象和化学现象中固有的潜在完全性缺乏。

[0070] 治疗剂:如本文所用,短语“治疗剂”通常是指当施用于生物体时引发所希望药理学作用的任何试剂。在一些实施方案中,如果试剂在适当的群体中表现出统计学上显著的作用,则认为所述试剂是治疗剂。在一些实施方案中,适当的群体可以是模式生物群体。在一些实施方案中,适当的群体可通过各种标准来定义,如特定年龄组、性别、遗传背景、预先存在的临床病状等。在一些实施方案中,治疗剂是可用于减轻、改善、缓解、抑制、预防、延迟发作,降低其严重程度和/或降低疾病、病症和/或病状的一种或多种症状或特征的发病率的物质。在一些实施方案中,“治疗剂”是在其可销售给人施用之前已经或需要得到政府机构批准的试剂。在一些实施方案中,“治疗剂”是对人施用需要医学处方的试剂。在一些实施方案中,如果试剂仅仅增强实际上实现所希望效果的不同试剂的递送,则不认为所述试剂是“治疗剂”。

[0071] 治疗有效量:如本文所用,意指产生施用此量所实现的所希望效果的量。在一些实施方案中,所述术语是指当根据治疗给药方案施用至患有或易感疾病、病症和/或病状的群体时,足以治疗所述疾病、病症和/或病状的量。在一些实施方案中,治疗有效量是降低疾病、病症和/或病状的一种或多种症状的发病率和/或严重程度和/或延迟其发作的量。本领域普通技术人员将理解术语“治疗有效量”实际上并不需要在特定的个体中实现成功的治疗。相反,治疗有效量可以是当向需要这种治疗的患者施用时在相当数量的受试者中提供特定的所希望药理学反应的量。在一些实施方案中,提及治疗有效量可以是指如在一种或多种特定组织(例如,受疾病、病症或病状影响的组织)或流体(例如血液、唾液、血清、汗液、泪液、尿液等)中测量的量。本领域普通技术人员将理解,在一些实施方案中,治疗有效量的特定试剂或疗法可以单剂量配制和/或施用。在一些实施方案中,治疗有效试剂可以多个剂量配制和/或施用,例如,作为给药方案的一部分。

[0072] 治疗方案当所述术语在本文使用时,“治疗方案”是指给药方案,其在相关群体中的施用可与希望的或有益的治疗结果相关。

[0073] 治疗:如本文所用,术语“治疗(treatment)”(还有“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指疗法的任何施用,其部分或完全减轻、改善、缓解、抑制、延迟特定疾病、病症和/或病状的发作,减少其严重程度,和/或减少其一个或多个症状、特征和/或病因的发病率。在一些实施方案中,这种治疗可用于未表现出相关疾病、病症和/或病状的体征的受试者,和/或仅表现出疾病、病症和/或病状的早期体征的受试者。可替代地或另外地,这

种治疗可用于表现出相关疾病、病症和/或病状的一种或多种已确立体征的受试者。在一些实施方案中,治疗可针对已经诊断为患有相关疾病、病症和/或疾患的受试者。在一些实施方案中,治疗可针对受试者已知具有与发展相关疾病、病症和/或病状的风险增加统计相关的一个或多个易感性因素。

[0074] 均匀:当在本文中用于指纳米乳液组合物时,术语“均匀”是指其中各个液滴均具有特定范围的液滴直径尺寸的纳米乳液组合物。例如,在一些实施方案中,均匀的纳米乳液组合物是其中最小直径与最大直径之间的差异不超过大约300、250、200、150、100、90、80、70、60、50或更少nm的纳米乳液组合物。在一些实施方案中,本发明的均匀大试剂纳米乳液组合物中的液滴(例如,含有大试剂的液滴)具有小于约300、250、200、150、130、120、115、110、100、90、80nm或更小的直径。在一些实施方案中,本发明的均匀大试剂纳米乳液组合物中的液滴(例如,含有大试剂的液滴)具有约10与约300纳米范围内的直径。在一些实施方案中,本发明的均匀大试剂纳米乳液组合物中的液滴具有约10-300、10-200、10-150、10-130、10-120、10-115、10-110、10-100或10-90nm范围内的直径。在一些实施方案中,本发明的大试剂纳米乳液组合物中的液滴(例如,含有大试剂的液滴)具有低于约300、250、200、150、130、120或115、110、100或90nm的平均液滴尺寸。在一些实施方案中,平均液滴尺寸在约10-300、50-250、60-200、65-150、70-130nm的范围内。在一些实施方案中,平均液滴尺寸是约80-110nm。在一些实施方案中,平均液滴尺寸是约90-100nm。在一些实施方案中,本发明的均匀纳米乳液组合物中的大多数液滴(例如,含有大试剂的液滴)具有低于指定尺寸或在指定范围内的直径。在一些实施方案中,大多数多于组合物中的液滴的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。在本发明的一些实施方案中,均匀的纳米乳液组合物通过样品的微流化实现。

[0075] 某些实施方案的详述

[0076] 透皮药物递送

[0077] 在一些实施方案中,本发明提供了用于透皮施用大试剂(例如,肉毒杆菌毒素、抗体)的技术。在一些实施方案中,本公开教导了当微针技术与乳液组合物组合时实现特别有利的结果。在一些实施方案中,微针技术与洗剂、乳膏剂或液体组合物组合,其又可以是或包含乳液组合物(例如,粗乳液组合物和/或纳米乳液组合物)。在一些实施方案中,所提供的技术不利用渗透增强剂。在一些实施方案中,所提供的技术不利用损伤、破坏和/或降解皮肤的化学渗透增强剂。在一些实施方案中,所提供的技术不利用化学渗透增强剂。

[0078] 人皮肤包括真皮和表皮。表皮具有几层组织,即角质层、透明层、颗粒层、棘层和基底层(从皮肤的外表面向内依次鉴定)。

[0079] 角质层通常是透皮递送(并且特别是推测对于大试剂)中最重要的障碍。角质层通常约10-15 μ m厚,并且由排列成若干层的扁平角化细胞(角质细胞)组成。角质细胞之间的细胞间隙填充有脂质结构,并且可在物质渗透通过皮肤方面起重要作用(Bauerova等人, 2001, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 26:85)。

[0080] 角质层下方的其余表皮大约150 μ m厚。真皮约1-2mm厚,并且位于表皮下方。真皮受各种毛细血管以及神经元过程的支配。

[0081] 透皮施用通常一直是试图提供可替代施用途径而没有与注射和口服递送相关的

不希望后果的研究的主题。例如,针头经常引起局部疼痛,并且可能使接受注射的患者暴露于血液传播疾病。由于患者胃的极端酸性环境,口服施用经常具有较差的药物生物利用度。

[0082] 已经努力开发某些药物的透皮施用技术,试图通过提供非侵入性施用来克服这些缺点。通常希望透皮施用以最小化对患者皮肤的损伤。因此,透皮施用可减少或消除与注射相关的疼痛,降低血液污染的可能性,并且一旦它们全身并入则改善药物的生物利用度。

[0083] 传统上,透皮施用的尝试一直集中在角质层的破坏和/或降解上。一些尝试包括使用化学渗透增强剂。渗透增强剂可起到降解和/或破坏皮肤结构的作用。在一些实施方案中,渗透增强剂是或包含化学试剂(例如,化学试剂或酶,例如可破坏和/或降解一种或多种角质层组分)。在一些实施方案中,渗透增强剂可以是刺激剂,因为当将所述试剂施用于皮肤时发生炎性和/或过敏反应。

[0084] “然而,渗透增强剂的主要限制是它们的功效经常与皮肤刺激的发生密切相关。” Alkilani, A.Z., 等人, “Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum.” *Pharmaceutics*. 7:438-470 (2015)。渗透增强剂往往具有差的功效和安全性特征。“它们无法实现希望的皮肤破坏,并且它们增加运输穿过皮肤的能力很低且多变。”同上。

[0085] 一些尝试包括使用机械装置来绕过或消融部分角质层。此外,尝试包括使用超声波或离子电渗疗法以促进药物渗透穿过皮肤。在大多数情况下,目标是使药剂,通常是分子,使得所述试剂可传递到真皮中的毛细血管床,在那里所述试剂可全身性地并入受试者体内以实现治疗效果。这些方法受到可施加到皮肤的能量的量的限制,而不引起不适和/或皮肤损伤。

[0086] 大分子的透皮递送

[0087] 微针技术已被证实可增强各种小试剂的透皮递送,如钙黄绿素(约623Da)、去氨加压素(约1070Da)、双氯芬酸(约270Da)、烟酸甲酯(约40Da)、双氯乙亚硝脲(约214Da)、胰岛素(约5.8KDa)、牛血清白蛋白(约66.5KDa)和卵白蛋白(约45KDa),然而在本公开之前,大试剂,特别是100KDa或更大的大试剂的递送仍存在问题。

[0088] 大分子的透皮递送被认为是一项重大挑战。在本公开之前,微针处理,并且特别是微针皮肤预处理未被认为影响或实现大试剂的透皮施用。例如,使用固体微针递送四种低分子量的亲水肽四肽-3(456.6Da);六肽(498.6Da);乙酰基六肽-3(889Da);和催产素(1007.2Da)以及L-肉碱(161.2Da)的研究表明,虽然微针预处理显著增强了这些肽中每种肽的渗透,但肽的皮肤渗透取决于它们的分子量,并随着分子量的增加而减小。Zhang, S., 等人, “Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment.” *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 4(1):100-104 (2014)。

[0089] 当在较大FITC(异硫氰酸荧光素)共轭分子的分子大小对透皮递送的影响研究中比较MSC的砂纸磨损、胶带剥离和单个穿刺皮下注射针模型时,发现对于所有方法,以及在未处理的皮肤上进行测试时,随着测试分子大小的增加,透皮药物递送再次显示出降低(4.3、9.6和42.0KDa FITC缀合物)。胶带剥离是最有效的技术,而砂纸磨损被发现是最具皮肤损伤的。Wu, X., 等人, “Effects of pretreatment of needle puncture and sandpaper abrasion on the in vitro skin permeation of fluorescein isothiocyanate (FITC)-

dextran.”International Journal of Pharmaceutics.316:102-108(2006)。

[0090] 其他研究试图递送甚至更大的分子:级联蓝(CB,Mw 538)、葡聚糖-级联蓝(DCB,Mw 10kDa)和FITC偶联的葡聚糖(FITC-Dex,Mw 72kDa)。在所述研究中,使用不同长度(300、550、700或900 μ m)的微针刺穿皮肤病人皮肤,并评估每种上述化合物的扩散。虽然除300 μ m微针阵列之外均观察到每种化合物的运输,但观察到DCB和FITC-Dex的降解。

[0091] 如现有技术所示,随着分子大小的增加,使用MSC(“微针皮肤调理”)的透皮渗透降低,达到最小化并且甚至不存在的程度。即使在观察到一些微量渗透的情况下,观察到较大的分子变得降解并且生物学上无活性。因此,在本发明之前,技术人员已经预测,即使使用机械或化学渗透增强剂,大试剂(如肉毒杆菌,其大约150KDa,是FITC-Dex大小的两倍)将具有完全没有渗透,更不用说完整活性剂的生物利用度。肉毒杆菌是一种复杂的蛋白质,需要三个区域或功能部分是完整的,以便使蛋白质具有生物活性。因此,所述蛋白质的三个区域中的任一个的损伤使所述蛋白质在生物学上失活。Per Johnson,E.,等人,“Botulinum toxin is very susceptible to denaturation due to surface denaturation,heat, and alkaline conditions.”美国专利公布号5512547。因此,在由Wu描述的微针条件下,人们将预期肉毒杆菌的显著水平的降解和失活。

[0092] 除此之外,本公开证明,当没有利用其他渗透增强剂,特别是破坏剂(例如,没有化学渗透增强剂,并且也没有破坏或刺穿皮肤结构的其他技术)时,微针技术可增强透皮递送(例如,大试剂,特别是来自粗乳液或纳米乳液组合物的试剂)。

[0093] 微针处理

[0094] 本公开提供了令人惊讶的发现,即MSC可令人惊讶地改善大试剂的透皮递送。在一些实施方案中,大试剂可配制成乳膏剂和/或洗剂。在一些实施方案中,大试剂可与一种或多种生物活性剂组合。在一些实施方案中,大试剂可配制成乳液(例如,作为粗乳液或纳米乳液)组合物或在乳液组合物中。在一些实施方案中,包含一种或多种大试剂的乳液可配制成乳膏剂和/或洗剂。

[0095] 在一些实施方案中,根据本公开使用的微针(MN)阵列是微创系统或与微创系统共享特征,被开发用于克服通常与皮下注射和皮下针的使用相关的一些缺点,以及改善患者舒适度和依从性。此类缺点包括,例如,针头与皮下注射针错位的可能性,因为保健专业人员无法看到针去往的确切位置;当肉毒杆菌不正确地注入面部时,这种针错位可能导致不良反应,如下垂的眼睑(“上睑下垂”)。MN不太容易出现这样的问题。MN的其他优点是它们可能不引起出血、最大限度地减少通过MN产生的孔引入病原体,并消除透皮给药的可变性。其他优点是自我施用的可能性、降低意外针刺伤的风险、降低传播感染的风险,以及易于处置。在一些实施方案中,MN是组装在支持物一侧上的多个微观突起,如贴片或装置(例如,印模、辊、阵列、涂抹器、笔)。

[0096] 在一些实施方案中,根据本公开使用的MN可以阵列形式被设计和/或构建,以便改善皮肤接触并促进渗透到皮肤中。在一些实施方案中,利用的MN具有合适的长度、宽度和形状,以在插入皮肤时最小化与神经的接触,同时仍产生用于药物递送的有效途径。Alkilani,A.Z.,等人,“Transdermal drug delivery:Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum comeum.”Pharmaceutics.7:438-470(2015)。

[0097] 在一些实施方案中,合适的MN可以是固体、涂层、多孔、可溶解、中空或水凝胶MN。固体MN在皮肤中产生微孔,从而增加药物制剂的运输(例如,“刺入和贴片”方法)。涂覆的MN允许涂覆的药物快速溶解到皮肤中(例如,“涂覆和刺入”方法)。可溶性MN允许快速和/或控制释放并入微针内的药物。空心MN可用于刺穿皮肤并且能够在制剂通过微针孔的主动输注或扩散之后释放组合物(例如,“刺入和流动”方法)。在可溶解的MN的情况下,MN可充当药物贮库,保持药物组合物直到在可溶解的MN的情况下通过溶解释放或在水凝胶MN的情况下溶胀(例如,“刺入和释放”方法)。然而,如本文已经描述的,在许多实施方案中,大试剂不通过经由一个或多个微针的注射递送。也就是说,在许多实施方案中,根据此类实施方案利用的任何微针不以将实现大试剂递送的任何方式用大试剂涂覆、装载或制造。可替代地,在一些实施方案中,如本文所述,如果大试剂被配制成如本文所述的粗或纳米乳液组合物,则根据本公开(无论是在MSC中还是以其他方式)利用的MN可包含和/或递送大试剂。因此,如阅读本文所述说明书的本领域技术人员将理解的,用递送大试剂的微针治疗皮肤(例如,通过微针注射、通过微针涂层的释放或通过从溶解的微针中释放出来)不是微针皮肤调理。

[0098] 在一些实施方案中,微针具有在整个微针长度上一致的直径。在一些实施方案中,微针的直径在微针的基端处最大。在一些实施方案中,微针逐渐变细至微针基部远端处的一点。在一些实施方案中,微针可以是实心的。在一些实施方案中,微针可以是空心的。在一些实施方案中,微针可以是管状的。在一些实施方案中,微针可在一端上密封。在一些实施方案中,微针是微针阵列的一部分。在一些实施方案中,微针可具有约1 μ m至约4,000 μ m之间的长度。在一些实施方案中,微针可具有约1 μ m至约2,000 μ m之间的长度。在一些实施方案中,微针可具有约50 μ m至约400 μ m之间的长度。在一些实施方案中,微针可具有约800 μ m至约1500 μ m之间的长度。

[0099] 在一些实施方案中,根据本公开使用的MN可使用包括但不限于微模制工艺或激光的技术由不同材料制造。在一些实施方案中,MN可使用各种类型的生物相容材料制造,包括聚合物、金属、陶瓷、半导体、有机物、复合材料或硅。除非它们被设计成破裂进入皮肤并溶解,否则在一些实施方案中,微针具有机械强度以保持完整并且在插入皮肤时和/或在插入后从皮肤移除时递送药物或收集生物流体。在一些实施方案中,MN能够在完整去除之前保持在原位长达数天。在一些实施方案中,微针可使用标准技术灭菌。在一些实施方案中,MN是可生物降解的。在一些实施方案中,MN包含聚合物材料。在一些实施方案中,聚合物材料包含聚-L-乳酸、聚乙醇酸、聚碳酸酯、聚乳酸-共乙醇酸(PLGA)、聚二甲基硅氧烷、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物、透明质酸钠、羧甲基纤维素、麦芽糖、糊精、半乳糖、淀粉、明胶或其组合。

[0100] 与包含大试剂的组合物组合使用以便透皮递送大试剂的合适MN阵列和MSC装置包括如描述于例如美国专利6,334,856;6,503,231;6,908,453;8,257,324;和9,144,671中的装置。

[0101] 大试剂

[0102] 在一些实施方案中,如本文所述提供和/或利用的组合物包含一种或多种大试剂。在一些实施方案中,利用的大试剂是生物活性剂(例如,治疗活性剂)。除此之外,本公开提供了用于与MSC组合的局部施用包含大试剂的组合物策略。

[0103] 1. 蛋白质试剂

[0104] 可将各种蛋白质试剂中的任一种并入所提供的组合物中并与MSC组合施用。在一些实施方案中,蛋白质试剂可以是肽试剂。在一些实施方案中,肽具有大于100kDa的分子量。在一些实施方案中,肽试剂具有至少150kDa的分子量。在一些实施方案中,肽试剂仅由天然存在的氨基酸构成。在一些实施方案中,肽试剂包含一种或多种非天然存在的氨基酸。

[0105] (i) 肉毒杆菌毒素

[0106] 在一些实施方案中,大试剂可以是肉毒杆菌毒素。肉毒杆菌毒素(BTX) BTX在自然界中由厌氧革兰氏阳性杆菌肉毒梭菌产生并且是有效的多肽神经毒素。最值得注意的是,BTX引起人和动物的神经麻痹性疾病,称为肉毒中毒。BTX显然可穿过肠道内壁并攻击外周运动神经元。肉毒杆菌毒素中毒的症状可从行走、吞咽和说话困难发展为呼吸肌麻痹和死亡。

[0107] 对于所有七种已知的肉毒杆菌毒素血清型,肉毒杆菌毒素蛋白分子的分子量是约150kDa。肉毒杆菌毒素由梭菌属细菌释放作为包含150kDa肉毒杆菌毒素蛋白质分子连同相关非毒素蛋白质的复合物。因此,BTX-A复合物可由梭菌属细菌产生为900kDa、500kDa和360kDa的形式。B型和C₁型肉毒杆菌毒素显然仅产生为500kDa的复合物。D型肉毒杆菌毒素产生为300kDa和500kDa的复合物。最后,E型和F型肉毒杆菌毒素仅产生为大约300kDa的复合物。

[0108] 据信BTX复合物(即那些分子量大于约150kDa的组合物)含有非毒素血凝素蛋白和非毒素非血凝素蛋白。这两种非毒素蛋白(其与肉毒杆菌毒素分子一起构成相关神经毒素复合物)可用于提供防止肉毒杆菌毒素分子变性的稳定性和毒素被摄入时对抗消化酸的保护。

[0109] 根据本发明,BTX蛋白质或BTX复合物可用作已知的治疗剂和/或独立活性的生物活性剂。实际上,本领域普通技术人员将理解,可如本文所述利用BTX蛋白或复合物的保留适当活性的任何部分或片段。

[0110] 在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素可选自下组,该组由以下组成:A型、Ab型、Af型、B型、Bf型、C₁型、C₂型、D型、E型、F型和G型;其突变体;其变体;其片段;其特征部分;和/或其融合。在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素以描述于以下中的任何亚型存在:Sakaguchi, 1982, Pharmacol. Ther., 19:165;和/或Smith等人,2005, Infect. Immun., 73:5450;这两篇文献通过引用并入本文。

[0111] 在一些实施方案中,本发明提供了肉毒杆菌毒素组合物。在一些实施方案中,本发明提供了纳米乳液肉毒杆菌毒素组合物。可根据本发明利用的可商购的肉毒杆菌毒素来源包括但不限于**BOTOX[®]**、**DYSPORT[®]**(肉毒梭菌A型毒素血凝素与人血清白蛋白和乳糖的复合物;Ispen Limited, Berkshire U.K.)、**Xeomin[®]**、**PurTox[®]**、Medy-Tox、NT-201 (Merz Pharmaceuticals) 和/或**MYOBLOC[®]**(由B型肉毒杆菌毒素、人血清白蛋白、琥珀酸钠和氯化钠组成的注射液,pH 5.6, Elan Pharmaceuticals, Dublin, Ireland)、NEURONOX (Medytox)、HENGLI (兰州研究所)等。本领域技术人员知道此类商业上可获得的肉毒杆菌毒素组合物的标准和/或批准的施用方案,并且将理解任何相关的此类组合物和/或方案可与微针技术(例如,特别是与MSC)一起使用,如本文所述。

[0112] 在一些实施方案中,提供的包含肉毒杆菌毒素组合物并被配制成乳膏剂和/或洗

剂的组合物包含每mL约1至约50,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,提供的包含肉毒杆菌毒素组合物并被配制成乳膏剂和/或洗剂的组合物包含每mL约500至约20,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,提供的包含肉毒杆菌毒素组合物并被配制成乳膏剂和/或洗剂的组合物包含每mL约100至约2,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,提供的包含肉毒杆菌毒素组合物并被配制成乳膏剂和/或洗剂的组合物包含每mL约50至约500单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,提供的包含肉毒杆菌毒素组合物并被配制成乳膏剂和/或洗剂的组合物包含每mL约25至约400单位的肉毒杆菌毒素。

[0113] 在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素组合物包含每mL约2至约40,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素组合物包含每mL约2至约12,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素组合物包含每mL约100至约2,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素组合物包含每mL约50至约1,000单位的肉毒杆菌毒素。

[0114] 在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素组合物包含除肉毒杆菌毒素之外的至少一种生物活性剂。可替代地或另外地,在一些实施方案中,肉毒杆菌组合物与包含这种生物活性剂的至少一种其他组合物组合施用。在一些实施方案中,肉毒杆菌组合物与渗透增强剂组合施用。在一些实施方案中,肉毒杆菌组合物与另一种生物活性剂组合施用。在一些实施方案中,肉毒杆菌组合物与另一种生物活性剂和渗透增强剂组合施用。

[0115] 在一些实施方案中,与如本文所述肉毒杆菌毒素组合使用的生物活性剂可以是作用于皮肤上或皮肤中和/或赋予治疗和/或美容效果的试剂。例如,在一些实施方案中,这种生物活性剂可选自治疗剂,如麻醉剂(例如利多卡因)、类固醇(例如氢化可的松)和/或类视黄醇(例如视色素A)、化妆品试剂,如真皮填充剂、胶原蛋白和/或硅酮。在一些实施方案中,肉毒杆菌组合物与递送改性剂(如渗透增强剂)(在一些实施方案中,其不是刺激物和/或不降解、破坏和/或损伤皮肤结构和/或皮肤)组合施用。

[0116] 在一些实施方案中,非刺激性渗透增强剂可选自例如共肽、载体分子和载体肽。在一些实施方案中,载体分子带正电荷。在一些实施方案中,载体分子可以是共肽。在一些实施方案中,载体分子可以是长链带正电荷的多肽或带正电荷的非肽基聚合物,例如聚亚烷基胺。在一些实施方案中,载体肽可以是阳离子肽。在一些实施方案中,载体肽是具有序列RKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR的带正电荷的载体。在一些实施方案中,载体分子可以是美国专利公布2010/0168023或美国专利公布2009/0247464中公开的载体分子,其内容通过引用整体并入本文。

[0117] 在一些实施方案中,提供的包含肉毒杆菌毒素纳米乳液组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂两者的组合物包含每mL约1至约50,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,提供的包含纳米乳液组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂两者的组合物包含每mL约500至约20,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,提供的包含纳米乳液组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂两者的组合物包含每mL约100至约2,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,提供的包含肉毒杆菌毒素纳米乳液组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂两者的组合物包含每mL约50至约500单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,提供的包含肉毒杆菌毒素纳米乳液组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂两者的组合物包含每mL约25至约400单位的肉毒杆菌毒素。

[0118] 在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素纳米乳液组合物包含每mL约2至约40,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素纳米乳液组合物包含每mL约2至约12,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素纳米乳液组合物包含每mL约100至约2,000单位的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素纳米乳液组合物包含每mL约50至约1,000单位的肉毒杆菌毒素。

[0119] (ii) 抗体试剂

[0120] 在一些实施方案中,本公开涉及抗体试剂的递送。在一些实施方案中,大试剂可以是抗体或其片段或衍生物。除此之外,本公开提供了包含抗体试剂的某些组合物,并且还提供了包含抗体试剂的组合物的施用技术,这种施用与MSC组合。

[0121] 在一些实施方案中,抗体试剂可适用于治疗皮肤病状。在一些实施方案中,抗体试剂可以是融合蛋白。在一些实施方案中,抗体试剂可与另一个部分缀合。在一些实施方案中,抗体试剂可与聚乙二醇缀合。

[0122] 在一些实施方案中,抗体试剂靶向TNF α (例如,包括在抗TNF α 抗体(如英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗、依那西普、依那西普-szzs,和/或聚乙二醇化赛妥珠单抗)中发现的表位结合元件)。在一些实施方案中,抗体试剂靶向CD2 (例如,包括在抗CD2抗体(如希普利珠单抗)中发现的表位结合元件)。在一些实施方案中,抗体试剂靶向CD4 (例如,包括在抗CD4抗体(如扎木单抗)中发现的表位结合元件)。

[0123] 在一些实施方案中,抗体试剂靶向IL-12 (例如,包括在抗IL-12抗体(如布雷奴单抗)中发现的表位结合元件)。在一些实施方案中,抗体试剂靶向IL-17 (例如,包括在抗IL-17抗体(如苏金单抗和/或布罗达单抗)中发现的表位结合元件)。在一些实施方案中,抗体试剂靶向IL-22 (例如,包括在抗IL-22抗体(如非扎奴单抗)中发现的表位结合元件)。在一些实施方案中,抗体试剂靶向IL-23 (例如,包括在优特克单抗和/或古塞库单抗中发现的表位结合元件)。

[0124] 在一些实施方案中,抗体试剂组合物包含除抗体试剂之外的至少一种生物活性剂。可替代地或另外地,在一些实施方案中,抗体试剂组合物与包含这种生物活性剂的至少一种其他组合物组合施用。在一些实施方案中,将抗体试剂组合物与渗透增强剂组合施用。在一些实施方案中,将抗体试剂组合物与另一种生物活性剂组合施用。在一些实施方案中,将抗体试剂组合物与另一种生物活性剂和渗透增强剂组合施用。在一些实施方案中,抗体试剂组合物是纳米乳液。在一些实施方案中,抗体试剂组合物是乳膏剂和/或洗剂制剂。

[0125] 在一些实施方案中,与如本文所述抗体试剂组合使用的生物活性剂可以是作用于皮肤上或皮肤中和/或赋予治疗和/或美容效果的试剂。例如,在一些实施方案中,这种生物活性剂可选自治疗剂,如麻醉剂(例如利多卡因)、类固醇(例如氢化可的松)和/或类视黄醇(例如视色素A)、化妆品试剂,如真皮填充剂、胶原和/或硅酮。在一些实施方案中,抗体试剂组合物与递送改性剂(如渗透增强剂)(在一些实施方案中,其不是刺激物和/或不降解、破坏和/或损伤皮肤结构和/或皮肤)组合施用。

[0126] 在一些实施方案中,非刺激性渗透增强剂可选自例如共肽、载体分子和载体肽。在一些实施方案中,载体分子带正电荷。在一些实施方案中,载体分子可以是共肽。在一些实施方案中,载体分子可以是长链带正电荷的多肽或带正电荷的非肽基聚合物,例如聚亚烷基胺。在一些实施方案中,载体肽可以是阳离子肽。在一些实施方案中,载体肽是具有序

列RKKRRQRRRG-(K)₁₅-GRKKRRQRRR的带正电荷的载体。在一些实施方案中,载体分子可以是美国专利公布2010/0168023或美国专利公布2009/0247464中公开的载体分子,其内容通过引用整体并入本文。

[0127] 2. 预防剂

[0128] 可将各种预防剂中的任一种并入所提供的组合物中并与根据本发明的MSC组合施用。在一些实施方案中,预防剂包括但不限于疫苗。在一些实施方案中,疫苗可包含分离的蛋白质或肽、灭活的生物体和病毒、死亡的生物体和病毒、遗传改变的生物体或病毒和细胞提取物。在一些实施方案中,预防剂可与白细胞介素、干扰素、细胞因子和佐剂如霍乱毒素、明矾、弗氏佐剂等组合。在一些实施方案中,预防剂可包括如以下的细菌生物体的抗原:肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、化脓链球菌、白喉棒状杆菌、单核细胞增生李斯特菌、炭疽杆菌、破伤风梭菌、肉毒梭菌、产气荚膜梭菌、脑膜炎奈瑟氏菌、淋球菌、变异链球菌、绿脓杆菌、伤寒杆菌、副流感嗜血杆菌、百日咳博德特氏菌、土拉弗朗西斯菌、鼠疫耶尔森菌、霍乱弧菌、嗜肺军团菌、结核分枝杆菌、麻风分枝杆菌、梅毒密螺旋体、钩端螺旋体、伯氏疏螺旋体、空肠弯曲菌等;如以下的病毒的抗原:天花、甲型和乙型流感病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、麻疹、HIV、水痘-带状疱疹、单纯疱疹1和2、巨细胞病毒、Epstein-Barr病毒、轮状病毒、鼻病毒、腺病毒、乳头瘤病毒、脊髓灰质炎病毒、腮腺炎、狂犬病、风疹、柯萨奇病毒、马脑炎、日本脑炎、黄热病、裂谷热,甲型、乙型、丙型、丁型和戊型肝炎病毒等;如以下的真菌、原生动物和寄生生物体的抗原:新型隐球菌、荚膜组织胞浆菌、白色念珠菌、热带假丝酵母、星状诺卡菌、立克次体立克次体、伤寒立克次体、肺炎支原体、鹦鹉热衣原体、沙眼衣原体、恶性疟原虫、布氏锥虫、溶组织内阿米巴、刚地弓形虫、阴道毛滴虫、曼氏血吸虫等。在一些实施方案中,这些抗原可呈完整杀死的生物体、肽、蛋白质、糖蛋白、碳水化合物或其组合的形式。

[0129] 本领域技术人员将认识到,前面的段落提供了可使用根据本发明的技术递送的示例性而非全面的试剂列表。任何试剂可与根据本发明提供的组合物相关。

[0130] 局部制剂

[0131] 如本文所述的组合物是特别有用的,因为它们可用于经由局部和/或透皮(例如,通过洗剂、乳膏剂、粉末剂、软膏剂、搽剂、凝胶剂、滴剂等)施用将大试剂递送至有需要的受试者。在一些实施方案中,所提供的包含大试剂的乳膏剂和/或洗剂制剂经由局部和/或透皮(例如,通过洗剂、乳膏剂、粉末剂、软膏剂、搽剂、凝胶剂、滴剂等)施用被施用至有需要的受试者。

[0132] 在一些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含净化水、对羟基苯甲酸甲酯、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白凡士林、乳化蜡和对羟基苯甲酸丙酯。在一些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含净化水、矿物油、肉豆蔻酸异丙酯、白凡士林和乳化蜡。

[0133] 在一些实施方案中,本发明提供了如本文所述的特定乳膏剂和/或洗剂制剂。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含水。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含对羟基苯甲酸甲酯。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含矿物油。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含肉豆蔻酸异丙酯。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含白凡士林。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含乳化蜡。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗

剂制剂包含对羟基苯甲酸丙酯。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂不包含任何对羟基苯甲酸酯。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂不包含对羟基苯甲酸甲酯。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂不包含对羟基苯甲酸丙酯。示例性洗剂制剂在表1中提供。

[0134] 表1. 示例性乳膏剂和/或洗剂制剂

[0135]	% w/w	成分
	72.00	净化水
	0.200	对羟基苯甲酸甲酯
	5.00	矿物油
	5.00	肉豆蔻酸异丙酯
	2.000	白凡士林
	15.00	乳化蜡
	0.800	对羟基苯甲酸丙酯
[0136]	100	总计

[0137] 在一些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂可用于局部和/或透皮施用。本发明涵盖以下认识:所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂可特别用于将试剂递送至皮肤的真皮层。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂被配制用于向有需要的受试者局部和/或透皮递送。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂经由局部和/或透皮递送向有需要的受试者施用。

[0138] 在一些实施方案中,所提供的组合物用化妆品可接受的组分配制。例如,在一些实施方案中,所提供的组合物用水和任何化妆品可接受的溶剂配制,特别是单独或混合使用的一元醇,如具有1至8个碳原子的链烷醇(像乙醇、异丙醇、苯甲醇和苯乙醇)、多元醇,如亚烷基二醇(像甘油、乙二醇和丙二醇),和乙二醇醚,如单-、二-和三-乙二醇单烷基醚,例如,乙二醇单甲醚和二乙二醇单甲醚。此类组分可例如以相对于总组合物的重量,高达60重量%、70重量%、80重量%或90重量%的比例存在。

[0139] 在一些实施方案中,所提供的用于局部施用的组合物包括一种或多种化妆品可接受的组分,其赋予组合物待施用的受试者所希望或适当的外观属性(例如,无光泽的外观,这对于施用至具有油腻皮肤的受试者可能是特别希望或适当的)。

[0140] 在一些实施方案中,所提供的组合物与至少一种化妆品可接受的填充材料一起配制,例如,以便获得无光泽产品,其对于具有油腻皮肤的个体可能是特别希望的。

[0141] 在一些实施方案中,大试剂被配制成适用于局部施用的组合物。示例性大试剂包括本文所述的那些。在一些实施方案中,所提供的组合物可与MSC组合配制和递送,从而实现全身递送;在一些实施方案中,所提供的组合物可被配制和/或递送,从而实现局部但非全身递送。

[0142] 在一些实施方案中,适用于局部制剂的组合物包含渗透增强剂。在一些实施方案中,渗透增强剂降解、破坏和/或损伤皮肤结构和/或皮肤。在一些实施方案中,渗透增强剂不降解、破坏和/或损伤皮肤结构和/或皮肤。在一些实施方案中,渗透增强剂是刺激物。在一些实施方案中,渗透增强剂不是刺激物。

[0143] 本公开具体地证明了使用提供的组合物与MSC组合将治疗剂(并且特别是大的生物试剂,如肉毒杆菌毒素和/或抗体试剂)有效且有效地递送至真皮。例如,在一些实施方案中,本发明提供了包括施用如本文所述的组合物而没有临床显著副作用的方法。举一个实例,当考虑局部递送时,临床上显著的副作用包括但不限于不希望的全身副作用、对真皮下面的神经组织的损伤(例如,神经性麻痹)、对肌肉的不希望的影响(例如,肌肉麻痹)和/或治疗剂的不希望血液水平等。

[0144] 本领域普通技术人员将理解,所提供的组合物可并入装置(例如像贴片)中。各种透皮贴片结构在本领域中是已知的;本领域普通技术人员将理解,所提供的组合物可容易地并入各种此类结构中的任一种中。在一些实施方案中,透皮贴片可包含从贴片施用于皮肤的一侧延伸的多个针,其中针从贴片延伸以突出通过皮肤的角质层。在一些实施方案中,针不使血管破裂。在一些实施方案中,针不足够深地穿透以到达皮肤真皮的神经。

[0145] 在一些实施方案中,透皮贴片包括粘合剂。粘合剂贴片的一些实例是熟知的(例如,参见美国外观设计专利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;所有这些均通过引用并入本文)。粘合剂贴片的特征通常在于具有将施用于患者皮肤的粘合剂层、用于保持所提供的组合物的贮库或贮存器,以及防止所提供的组合物从贮库泄漏的外表面。贴片的外表面可以是非粘性的。

[0146] 根据本发明,所提供的组合物可并入贴片中,使得其长时间保持稳定。例如,在一些实施方案中,所提供的组合物可并入稳定大试剂的聚合物基质中,并允许试剂从基质和贴片扩散。所提供的组合物还可并入贴片的粘合剂层中,使得一旦将贴片施用于皮肤,所提供的组合物可通过皮肤扩散。在一些实施方案中,粘合剂层可以是热活化的,其中约37℃的温度导致粘合剂缓慢液化,使得试剂通过皮肤扩散。当在低于37℃下储存时,粘合剂可保持粘性,并且一旦施用到皮肤,粘合剂在其液化时失去粘性。

[0147] 在一些实施方案中,所提供的组合物可提供在贴片中的贮库中,使得施加到贴片的压力使所提供的组合物通过微针被引导出贴片且通过角质层。以上描述了微针的示例性实施方案。用于皮内施用所提供的组合物的合适装置包括如描述于以下中的那些装置:美国专利号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。皮内组合物可通过限制针进入皮肤的有效穿透长度的装置来施用,如描述于PCT公布W0 99/34850中的那些及其功能等同物。

[0148] 在一些实施方案中,例如为了延长所提供的组合物的效果,可能希望减缓所提供的组合物进入皮肤的吸收。在一些实施方案中,这可通过使用水溶性差的结晶或非定形材料的液体混悬液来完成。所提供的组合物的吸收速率则取决于其溶解速率,而溶解速率又可取决于晶体大小和晶形。在一些实施方案中,取决于所提供的组合物与聚合物的比率和所采用的具体聚合物的性质,可控制所提供的组合物释放的速率。其他可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。

[0149] 乳液

[0150] 本公开涵盖以下认识：乳液技术可为感兴趣的试剂(包括如本文所述的大试剂,并且特别包括肉毒杆菌毒素和/或抗体试剂)提供稳定益处。

[0151] 此外,本公开意识到某些液体纳米乳液技术已经被证明提供显著的透皮递送属性,甚至对于非常大的分子,如肉毒杆菌和/或抗体试剂。参见例如,美国专利公布号2012/0328701、美国专利公布号2012/0328702、8,318,181和美国专利号8,658,391,其公开内容通过引用整体并入本文。这些液体纳米乳液远远优于固体纳米颗粒药物递送,特别是透皮药物递送,其中如Gomaa所指出,固体纳米颗粒不能穿透皮肤但仅积聚在毛囊中这些液体纳米乳液还稳定至少34个月,使得从这个角度来看,它们在商业上也是可行的。

[0152] 1.粗乳液

[0153] 在一些实施方案中,本公开提供了其中微针用于“调理”已经、正在或将要施用透皮产品的皮肤的策略。本公开提供了一种见解:这种微针调理可令人惊讶地在增强大试剂(例如,具有高于约100KDa或更高的分子量)的透皮递送方面提供显著益处,尽管先前报道此类策略仅可能对小分子量试剂有用,因为分析了小分子(具体地,分子量在400-1000Da范围内的短亲水肽)的透皮递送的研究发现“肽的皮肤渗透取决于它们的分子量并随着分子量的增加而降低”。Zhang,S.等人,“Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment.”Acta Pharmaceutica Sinica B.4(1):100-104(2014)。

[0154] 本公开提供了一种见解:通过将粗乳液施用与微针皮肤调理(MSC)组合,可令人惊讶地改善通过这种液体粗乳液组合物的有效和快速(即,几分钟内施用)透皮递送大分子。

[0155] 本公开具体地证明了微针技术(例如,皮肤的微针调理)可显著地增强大试剂(例如,肉毒杆菌和/或抗体试剂)的透皮递送,特别是当与粗乳液技术结合使用时。特别感兴趣的粗乳液组合物包括油包水和水包油粗乳液,其特征不在于液滴尺寸范围为直径大于约300nm至约5,000 μ m、水性分散介质与油的比率范围为约0.01:1至约20:1;油与表面活性剂比率在约0.1至约40的范围内和/或 ζ 电位在约-80mV至约+80mV的范围内。组合物的表面活性剂部分可含有一种或多种表面活性剂。

[0156] 粗乳液制剂

[0157]	组分	重量(g)	百分比(按重量计)
	1349 油	22.0	22
	Tween-80	1.0	1
	Span-65	3.0	3
	对羟基苯甲酸丙酯	0.2	0.2
	氯化钠(a)	0.63	0.63
	磷酸氢二钠	0.04	0.04
	明胶	0.02	0.02
	大试剂(例如,肉毒杆菌毒素和/或抗体)	*	*
	肉豆蔻酸异丙酯	0.62	0.62
	净化水(c)	72.49	72.49
	总计	100.22	100.00

[0158] *鉴于本说明书,普通技术人员可根据待利用的大试剂的体积、重量和/或剂量对

此成分和其他成分进行合理调整。

[0159] 粗乳液制剂可用于稳定大试剂(如肉毒杆菌和/或抗体试剂)。对于实现大试剂的透皮递送,不一定预期粗乳液制剂,尽管如此,本公开涵盖以下见解:当与如本文所述的微针技术组合时,通过并入到粗乳液组合中可提供的稳定性改善实现透皮递送的协同增强。

[0160] 本公开教导了,尽管预期MSC仅有助于促进小化合物的透皮递送,但通过与微针技术组合可实现通过粗乳液组合透皮递送大试剂。此外,本公开特别令人惊讶,因为如Gomaa所述,微针调理与甚至小分子试剂在固体纳米颗粒中的包封组合,仅在施用6小时后提供少量渗透,并且直到施用后24小时才观察到物质渗透。

[0161] 在一些实施方案中,包含大试剂的粗乳液制剂与用固体微针进行微针调理一起施用。在一些实施方案中,在将包含大试剂的粗乳液制剂施用于部位之前(例如,在特定施用之前和/或在每次施用之前),进行所述部位的MSC。在一些实施方案中,在将包含大试剂的粗乳液制剂施用于部位之后,进行所述部位的MSC。在一些实施方案中,部位的MSC和将包含大试剂的粗乳液制剂施用于所述部位基本上同时发生。在一些实施方案中,包含大试剂的粗乳液制剂不经由一个或多个微针注射。在一些实施方案中,微针是微针阵列的一部分。在一些实施方案中,微针可具有约1 μ m至约4,000 μ m之间的长度。在一些实施方案中,微针可具有约1 μ m至约2,000 μ m之间的长度。在一些实施方案中,微针可具有约50 μ m至约400 μ m之间的长度。在一些实施方案中,微针可具有约800 μ m至约1500 μ m之间的长度。

[0162] 鉴于报道透皮递送尺寸(例如,105 $\pm$ 2.92nm)远小于本文所用粗乳液组合物中的液滴的固体纳米颗粒不能有效地透过皮肤递送(或增强其递送)甚至小分子试剂,本文提供的发现特别令人惊讶。例如,Gomaa等人描述了一项研究,其中将包封在PLGA纳米颗粒中的罗丹明染料(分子量479Da)溶液施用于已经通过微针预处理的皮肤,并评估皮肤渗透。参见Gomaa,Y.等人,“Effect of microneedle treatment on the skin permeation of a nanoencapsulated dye.”J Pharm Pharmacol.2012年11月;64(11):1592-1602。数据显示,在连续施用6小时后,极少量的染料开始渗透皮肤;直到皮肤连续处理24小时才观察到渗透没有显著增加。研究人员解释说“存在一种新的共识,NP[纳米颗粒]通常不能穿透角质层,尽管它们可能很好地沉积在毛囊中。”因此,在本公开之前,本领域技术人员预期使用利用显著大于105nm的媒介物的微针技术无法透皮地有效递送甚至小分子试剂(例如罗丹明染料);当然,递送大试剂被认为是不可能的。然而,本公开证明微针可显著增强大试剂的透皮递送,特别是当与粗乳液技术结合使用时。

[0163] 除此之外,本公开证明,当没有利用其他破坏剂(即,没有化学渗透增强剂,并且也没有破坏或刺穿皮肤结构的其他技术)时,微针技术可增强透皮递送(例如,大试剂,特别是来自粗乳液组合物的大试剂)。使用微针透皮递送与肉毒杆菌毒素一样大的试剂(即,约150kDa)的先前研究已经报道,除非进行另外的治疗以破坏皮肤,否则递送是不成功的。例如,美国专利公布号2010/0196445报道,除非还施用皮肤消化酶从而在微针的部位处破坏皮肤结构,否则肉毒杆菌毒素不能从预涂覆的微针有效递送。

[0164] 除此之外,本公开证明,当未利用微针的涂覆或装载时和/或当微针未被设计成留在皮肤中时,微针技术可实现透皮递送(例如,大试剂,特别是来自粗乳液和纳米乳液组合物的大试剂)。除此之外,如已经指出的,本公开意识到,至少由于肉毒杆菌涂覆或装载材料

的不稳定性,这种微针的涂覆或装载可能在商业上不可行。例如,按照Johnson,E.,等人,“由于表面变性、热和碱性条件,肉毒杆菌毒素非常容易变性。肉毒杆菌毒素的冻干或冷冻干燥是最经济合理且实用的以稳定且易于临床医生使用的形式分配产品的方法。美国专利号5,512,547。另外,如阅读本说明书的本领域技术人员将理解的,本文所述的技术具有某些优点,包括不必将微针留在组织中或与组织相关联。例如,本领域技术人员将理解,将微针留在皮肤中可具有皮肤刺激、炎症、过敏反应和/或美容上不希望的瘢痕形成的风险。与本发明相反,如描述于美国专利公布号2017/0209553中的技术利用微针阵列,其装载有肉毒杆菌进入针头并被设计用于使微针断裂到皮肤中(根据美国专利号2017/0209553和2016/0263362

[0165] 本公开提供了用于透皮递送大试剂(例如,肉毒杆菌毒素、抗体等)的令人惊讶的有效技术。具体地,本公开教导了通过使用微针技术而没有任何其他破坏策略,可显著增强此类试剂的透皮递送。因此,所提供的技术可实现有效的递送,而没有经常伴随使用皮肤破坏剂的炎症、刺激和/或过敏反应。如阅读本说明书的本领域技术人员将理解的,本公开教导了通过使用微针技术可显著增强这种大试剂的透皮递送,即使当大试剂不被装载到微针中、涂覆到微针上和/或作为微针的一部分制造。类似地,如阅读本说明书的本领域技术人员将理解的,本公开教导了通过使用微针技术(并且特别是通过使用MSC)可显著增强如本文所述的大试剂递送,而不将微针留在皮肤中(例如,通过使它们脱落和/或以其他方式保留和/或原位降解)。例如,本领域技术人员将理解,所提供的技术可避免商业上可行的产品所需的大试剂的长期稳定性的问题,并且可实现有效的递送,而没有由于皮肤破坏剂和/或留在皮肤中的微针引起的炎症、刺激和/或过敏反应。实际上,在实施例和其他地方,本公开明确地教导用不含肉毒杆菌毒素的微针进行的MSC促进从局部(例如,乳膏剂、软膏剂)组合物并且特别是从包含粗或纳米乳液的组合物透皮递送肉毒杆菌毒素。

[0166] 在一些实施方案中,本公开教导了当微针技术与粗乳液组合物组合时实现特别有利的结果。在一些实施方案中,微针技术与洗剂、乳膏剂或液体组合物组合,其又可以是或包含粗乳液组合物。在一些实施方案中,所提供的技术不利用皮肤破坏技术,如化学渗透增强剂。

[0167] 在一些实施方案中,本发明利用包含在医学环境中特别有效和/或有用的大试剂的粗乳液组合物,例如,用于治疗目的。在一些实施方案中,特定的粗乳液组合物特别有效和/或可用于向有需要的受试者局部施用试剂。在一些实施方案中,粗乳液组合物可包含一种或多种大试剂。

[0168] 在一些实施方案中,粗乳液可被配制成适用于在皮肤上局部施用的组合物。在一些实施方案中,适用于局部施用的组合物可以是洗剂、乳膏剂、粉末剂、软膏剂、搽剂、凝胶剂或滴剂。

[0169] 在一些实施方案中,粗乳液制剂包含水、中链甘油三酯、span 65、聚山梨醇酯80、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。在一些实施方案中,粗乳液制剂包含水、中链甘油三酯、span 65和聚山梨醇酯80。

[0170] 在一些实施方案中,所提供的组合物包含提供的粗乳液组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物。在一些实施方案中,乳膏剂和/或洗剂制剂包含提供的粗乳液组合物和/或盐溶液的混合物。

[0171] 在一些实施方案中,所提供的组合物包含含有一种或多种大试剂的粗乳液组合物。在一些实施方案中,所提供的组合物是乳膏剂和/或洗剂制剂。在一些实施方案中,所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含粗乳液组合物。在一些实施方案中,组合物包含提供的粗乳液组合物但不是乳膏剂和/或洗剂制剂。在一些实施方案中,合适的组合物被配制成乳膏剂和/或洗剂,但不包含粗乳液组合物。

[0172] 在一些实施方案中,所提供的组合物包含提供的粗乳液组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物,例如,用于局部和/或透皮(例如,通过洗剂、乳膏剂、粉末剂、软膏剂、搽剂、凝胶剂、滴剂等)施用。

[0173] 2. 纳米乳液

[0174] 在一些实施方案中,本公开提供了其中微针用于“调理”已经、正在或将要施用透皮产品的皮肤的策略。本公开提供了一种见解:这种微针调理可令人惊讶地在增强大试剂(例如,具有高于约100KDa或更高的分子量)的透皮递送方面提供显著益处,尽管先前报道此类策略仅可能对小分子量试剂有用,因为分析了小分子(具体地,分子量在400-1000Da范围内的短亲水肽)的透皮递送的研究发现“肽的皮肤渗透取决于它们的分子量并随着分子量的增加而降低”。Zhang, S. 等人, “Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment.” *Acta Pharmaceutica Sinica B* 4 (1):100-104 (2014)。

[0175] 本公开提供了一种见解:通过将纳米乳液施用与微针皮肤调理(MSC)组合,可令人惊讶地改善通过这种液体纳米乳液组合物的有效和快速(即,几分钟内施用)透皮递送大分子。

[0176] 本公开具体地证明了微针技术(例如,皮肤的微针调理)可显著地增强大试剂(例如,肉毒杆菌和/或抗体试剂)的透皮递送,特别是当与纳米乳液技术结合使用时。特别感兴趣的纳米乳液组合物包括油包水和水包油纳米乳液,其特征液滴尺寸直径范围为约1nm至约300nm、水性分散介质与油的比率范围为约0.01:1至约20:1;油与表面活性剂比率在约0.1至约40的范围内和/或ζ电位在约-80mV至约+80mV的范围内。

[0177] 在一些实施方案中,所提供的纳米乳液组合物包含比率范围在约0.1:1至约2:1之间的油和表面活性剂。在一些实施方案中,所提供的纳米乳液组合物包含比率为约0.1:1至约1:1的油和表面活性剂。在一些实施方案中,所提供的纳米乳液组合物包含比率为约0.5:1至约1:1的油和表面活性剂。在一些实施方案中,所提供的纳米乳液组合物包含比率为约0.5:1至约1:1.5的油和表面活性剂。在一些实施方案中,所提供的纳米乳液组合物包含比率为约0.1:1、约0.15:1、约0.2:1、约0.25:1、约0.3:1、约0.35:1、约0.4:1、约0.45:1、约0.5:1、约0.55:1、约0.6:1、约0.65:1、约0.7:1、约0.75:1、约0.8:1、约0.85:1、约0.9:1、约0.95:1或约1:1的油和表面活性剂。在一些实施方案中,所提供的纳米乳液组合物包含比率为约0.67:1的油和表面活性剂。

[0178] 在一些实施方案中,水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂以范围在0.01与20之间的比率被利用。在一些实施方案中,水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂以范围在0.1与20之间的比率被利用。在一些实施方案中,水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂以范围在0.5与10之间的比率被利用。在一些实施方案中,水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂以范围在0.5与

1之间的比率被利用。在一些实施方案中,水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂的比率是大约0.01:1、大约0.02:1、大约0.03:1、大约0.04:1、大约0.05:1、大约0.06:1、大约0.07:1、大约0.08:1、大约0.1:1、大约0.2:1、大约0.3:1、大约0.4:1、大约0.5:1、大约1:1、大约2:1、大约3:1、大约4:1、大约5:1、大约6:1、大约7:1、大约8:1、大约9:1或大约10:1。在一些实施方案中,表面活性剂与水的比率是大约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。在一些实施方案中,水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)和表面活性剂以范围在0.5与2之间的比率被利用。在一些实施方案中,水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂的比率是大约0.5:1、大约1:1或大约2:1。在一些实施方案中,表面活性剂与水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)的比率是大约0.5:1、大约1:1或大约2:1。在一些实施方案中,水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂的比率是大约1:1。在一些实施方案中,利用此类水性分散介质(例如,水、缓冲液、盐溶液等)与表面活性剂比率的组合物包含油包水乳液。

[0179] 在一些实施方案中,纳米乳液组合物中的液滴具有在约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/或中值直径)。在一些实施方案中,纳米乳液组合物中的液滴具有在1nm至300nm、1nm至200nm、1nm至150nm、1nm至120nm、1nm至100nm、1nm至75nm、1nm至50nm或1nm至25nm范围内的直径(例如,平均直径和/或中值直径)。在一些实施方案中,纳米乳液组合物中的液滴具有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/或中值直径)。

[0180] 在一些实施方案中,总液滴分布涵盖于指定的液滴直径尺寸范围内。在一些实施方案中,总液滴分布的小于50%、25%、10%、5%或1%超出指定的液滴直径尺寸范围。在一些实施方案中,总液滴分布的小于1%超出指定的液滴直径尺寸范围。在一些实施方案中,纳米乳液组合物基本上不含直径大于300nm、250nm、200nm、150nm、120nm、100nm、75nm、50nm或25nm的液滴。在一些实施方案中,总液滴分布的小于50%、25%、10%、5%或1%具有大于300nm、250nm、200nm、150nm、120nm、100nm、75nm、50nm或25nm的直径。

[0181] 在一些实施方案中,纳米乳液组合物中的液滴具有低于约300nm、约250nm、约200nm、约150nm、约130nm、约120nm、约115nm、约110nm、约100nm、约90nm或约50nm的平均液滴尺寸。在一些实施方案中,平均液滴尺寸在约10nm与约300nm、约50nm与约250、约60nm与约200nm、约65nm与约150nm或约70nm与约130nm的范围内。在一些实施方案中,平均液滴尺寸是约80nm与约110nm。在一些实施方案中,平均液滴尺寸是约90nm与约100nm。

[0182] 在一些实施方案中,纳米乳液液滴具有范围在-80mV与+80mV之间的 ζ 电位。在一些实施方案中,纳米乳液液滴具有范围在-50mV与+50mV之间的 ζ 电位。在一些实施方案中,纳米乳液液滴具有范围在-25mV与+25mV之间的 ζ 电位。在一些实施方案中,纳米乳液液滴具有范围在-10mV与+10mV之间的 ζ 电位。在一些实施方案中,纳米乳液液滴具有约-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。在一些实施方案中,纳米乳液液滴具有约+50mV、约+40mV、约+30mV、约+25mV、约+

20mV、约+15mV、约+10mV或约+5mV的 ζ 电位。在一些实施方案中,纳米乳液液滴具有约0mV的 ζ 电位。

[0183] 本公开提供了用于透皮递送大试剂(例如,肉毒杆菌毒素、抗体等)的令人惊讶的有效技术。具体地,本公开教导了通过使用微针技术而没有任何其他破坏策略,可显著增强此类试剂的透皮递送。因此,所提供的技术可实现有效的递送,而没有经常伴随使用皮肤破坏剂的炎症、刺激和/或过敏反应。如阅读本说明书的本领域技术人员将理解的,本公开教导了通过使用微针技术可显著增强这种大试剂的透皮递送,即使当大试剂不被装载到微针中、涂覆到微针上和/或作为微针的一部分制造。类似地,如阅读本说明书的本领域技术人员将理解的,本公开教导了通过使用微针技术(并且特别是通过使用MSC)可显著增强如本文所述的大试剂递送,而不将微针留在皮肤中(例如,通过使它们脱落和/或以其他方式保留和/或原位降解)。例如,本领域技术人员将理解,所提供的技术可避免商业上可行的产品所需的大试剂的长期稳定性的问题,并且可实现有效的递送,而没有由于皮肤破坏剂和/或留在皮肤中的微针引起的炎症、刺激和/或过敏反应。实际上,在实施例和其他地方,本公开明确地教导用不含肉毒杆菌毒素的微针进行的MSC促进从局部(例如,乳膏剂、软膏剂)组合物并且特别是从包含粗和纳米乳液的组合物透皮递送肉毒杆菌毒素。

[0184] 在一些实施方案中,本公开教导了当微针技术与纳米乳液组合物组合时实现特别有利的结果。在一些实施方案中,微针技术与洗剂、乳膏剂或液体组合物组合,其又可以是或包含纳米乳液组合物。在一些实施方案中,所提供的技术不利用皮肤破坏技术,如化学渗透增强剂。

[0185] 鉴于报道透皮递送尺寸(例如, $105 \pm 2.92\text{nm}$)与本文所用纳米乳液组合物中的液滴相当的固体纳米颗粒不能有效地透过皮肤递送(或增强其递送)甚至小分子试剂,本文提供的发现特别令人惊讶。例如,Gomaa等人描述了一项研究,其中将包封在PLGA纳米颗粒中的罗丹明染料(分子量479Da)溶液施用于已经通过微针预处理的皮肤,并评估皮肤渗透。参见Gomaa,Y.等人,“Effect of microneedle treatment on the skin permeation of a nanoencapsulated dye.”J Pharm Pharmacol.2012年11月;64(11):1592-1602。数据显示,在连续施用6小时后,极少量的染料开始渗透皮肤;直到皮肤连续处理24小时才观察到渗透没有显著增加。研究人员解释说“存在一种新的共识,NP[纳米颗粒]通常不能穿透角质层,尽管它们可能很好地沉积在毛囊中。”因此,在本公开之前,本领域技术人员预期使用利用纳米尺寸媒介物的微针技术无法透皮地有效递送甚至小分子试剂(例如罗丹明染料);当然,递送大试剂被认为是不可能的。然而,本公开证明微针可显著增强大试剂的透皮递送,特别是当与纳米乳液系统结合使用时。

[0186] 除此之外,本公开证明,当没有利用其他破坏剂(即,没有化学渗透增强剂,并且也没有破坏或刺穿皮肤结构的其他技术)时,微针技术可增强透皮递送(例如,大试剂,特别是来自纳米乳液组合物的大试剂)。使用微针透皮递送与肉毒杆菌毒素一样大的试剂(即,约150kDa)的先前研究已经报道,除非进行另外的治疗以破坏皮肤,否则递送是不成功的。例如,美国专利公布号2010/0196445报道,除非还施用皮肤消化酶从而在微针的部位处破坏皮肤结构,否则肉毒杆菌毒素不能从预涂覆的微针有效递送。

[0187] 除此之外,本公开证明,当未利用微针的涂覆或装载时和/或当微针未被设计成留在皮肤中时,微针技术可实现透皮递送(例如,大试剂,特别是来自粗乳液和纳米乳液组合

物的大试剂)。除此之外,如已经指出的,本公开意识到,至少由于肉毒杆菌涂覆或装载材料的不稳定性,这种微针的涂覆或装载可能在商业上不可行。例如,按照Johnson, E., 等人, “由于表面变性、热和碱性条件,肉毒杆菌毒素非常容易变性。肉毒杆菌毒素的冻干或冷冻干燥是最经济合理且实用的以稳定且易于临床医生使用的形式分配产品的方法。”美国专利号5,512,547。另外,如阅读本说明书的本领域技术人员将理解的,本文所述的技术具有某些优点,包括不必将微针留在组织中或与组织相关联。例如,本领域技术人员将理解,将微针留在皮肤中可具有皮肤刺激、炎症、过敏反应和/或美容上不希望的瘢痕形成的风险。与本发明相反,如描述于美国专利号2017/0209553中的技术利用微针阵列,其装载有肉毒杆菌进入针头并被设计用于使微针断裂到皮肤中(根据美国专利号2017/0209553和2016/0263362)。

[0188] 本公开教导了,尽管预期MSC仅有助于促进小化合物的透皮递送,但通过与微针技术组合可显著增强通过纳米乳液组合物已经高效的透皮递送大试剂。此外,本公开特别令人惊讶,因为如Gomaa所述,微针调理与甚至小分子试剂在固体纳米颗粒中的包封组合,仅在施用6小时后提供少量渗透,并且直到施用后24小时才观察到物质渗透。

[0189] 在一些实施方案中,包含大试剂的纳米乳液制剂与用固体微针进行微针调理一起施用。在一些实施方案中,在将包含大试剂的纳米乳液制剂施用于部位之前(例如,在特定施用之前和/或在每次施用之前),进行所述部位的MSC。在一些实施方案中,在将包含大试剂的纳米乳液制剂施用于部位之后,进行所述部位的MSC。在一些实施方案中,部位的MSC和将包含大试剂的纳米乳液制剂施用于所述部位基本上同时发生。在一些实施方案中,包含大试剂的粗乳液制剂不经由一个或多个微针注射。在一些实施方案中,微针是微针阵列的一部分。在一些实施方案中,微针可具有约1 μ m至约4,000 μ m之间的长度。在一些实施方案中,微针可具有约1 μ m至约2,000 μ m之间的长度。在一些实施方案中,微针可具有约50 μ m至约400 μ m之间的长度。在一些实施方案中,微针可具有约800 μ m至约1500 μ m之间的长度。

[0190] 在一些实施方案中,本发明利用包含在医学环境中特别有效和/或有用的大试剂的纳米乳液组合物,例如,用于治疗目的。在一些实施方案中,特定的纳米乳液组合物特别有效和/或可用于向有需要的受试者局部施用试剂。在一些实施方案中,纳米乳液组合物可包含一种或多种大试剂。示例性纳米乳液组合物和制备方法描述于例如W02012/103035中,其公开内容通过引用整体并入。

[0191] 在一些实施方案中,纳米乳液可被配制成适用于局部施用的组合物。在一些实施方案中,适用于局部施用的组合物可以是洗剂、乳膏剂剂、粉末剂、软膏剂、搽剂、凝胶剂或滴剂。

[0192] 在一些实施方案中,纳米乳液制剂包含水、中链甘油三酯、聚山梨醇酯80、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。在一些实施方案中,纳米乳液制剂包含水、中链甘油三酯和聚山梨醇酯80。表2中提供了示例性预混物,并不意味着限制。

[0193] 表2. 示例性预混物

[0194]

% w/w	成分
6.375	1349 油
9.562	聚山梨醇酯 80
0.199	对羟基苯甲酸丙酯
63.75	等渗氯化钠溶液
0.199	对羟基苯甲酸甲酯
19.92	缓冲溶液*
**	大试剂
100	总计

[0195] *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 调节至 6.0 ± 0.2 。

[0196] **鉴于本说明书, 普通技术人员可根据待利用的大试剂的体积、重量和/或剂量对此成分和其他成分进行合理调整。

[0197] 这些组合物特别有用, 因为它们可用于经由局部和/或透皮 (例如, 通过洗剂、乳膏剂、粉末剂、软膏剂、搽剂、凝胶剂、滴剂等) 施用将试剂递送至有需要的受试者。在一些实施方案中, 所提供的乳膏和/或洗剂制剂可经由局部和/或透皮 (例如, 通过洗剂、乳膏剂、粉末剂、软膏剂、搽剂、凝胶剂、滴剂等) 施用被施用至有需要的受试者。在一些实施方案中, 所提供的纳米乳液组合物可被配制成乳膏剂和/或洗剂制剂。在一些实施方案中, 所提供的包含纳米乳液组合物的乳膏剂和/或洗剂制剂可用于和/或有效地局部施用至受试者。在一些实施方案中, 所提供的纳米乳液组合物可与用于制备药物组合物的乳膏剂制剂 (例如, 所提供的乳膏剂制剂) 和/或盐溶液中的一种或多种乳膏组分混合。

[0198] 本发明涵盖以下认识: 乳液组合物 (例如, 粗乳液组合物和纳米乳液组合物) 可被配制成乳膏剂和/或洗剂制剂以用于施用至受试者。本发明涵盖以下认识: 所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂可特别用于配制乳液 (如本文所述的那些乳液) 以用于施用至受试者。表3中提供了示例性纳米乳液制剂, 并不意味着限制。

[0199] 表3: 纳米乳液制剂

[0200]

组分	重量 (g)	百分比 (按重量计)
1349 油	3.2	3.19
Tween-80	4.8	4.79
对羟基苯甲酸甲酯	0.2	0.2
对羟基苯甲酸丙酯	0.2	0.2
氯化钠 (a)	0.63	0.63
磷酸氢二钠	0.04	0.04
明胶	0.02	0.02
大试剂 (例如, 肉毒杆菌毒素和/或抗体)	*	*
矿物油	0.63	0.63
肉豆蔻酸异丙酯	0.62	0.62
白凡士林	0.25	0.25
乳化蜡	1.87	1.87
净化水 (c)	87.76	87.57
总计	100.22	100.00

[0201] *鉴于本说明书, 普通技术人员可根据待利用的大试剂的体积、重量和/或剂量对此成分和其他成分进行合理调整。

[0202] 在一些实施方案中, 所提供的组合物包含提供的纳米乳液组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物。在一些实施方案中, 乳膏剂和/或洗剂制剂包含提供的纳米洗剂组合物和/或盐溶液的混合物。

[0203] 在一些实施方案中, 所提供的组合物包含提供的纳米乳液组合物。在一些实施方案中, 所提供的组合物是乳膏剂和/或洗剂制剂。在一些实施方案中, 所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂包含纳米乳液组合物。在一些实施方案中, 组合物包含提供的纳米乳液组合物但不是乳膏剂和/或洗剂制剂。在一些实施方案中, 将合适的组合物配制成乳膏剂和/或洗剂, 但不包含纳米乳液组合物。

[0204] 在一些实施方案中, 所提供的组合物包含提供的纳米乳液组合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物, 例如, 用于局部和/或透皮 (例如, 通过洗剂、乳膏剂、粉末剂、软膏剂、搽剂、凝胶剂、滴剂等) 施用。

[0205] 在一些实施方案中, 对于包含已知治疗剂和/或独立活性生物活性剂的纳米乳液组合物, 此类纳米乳液组合物被布置和构建并与MSC组合施用, 使得足以治疗病状或病症的一定量治疗剂被递送至希望的靶部位 (例如, 至表皮和/或真皮结构)。在一些实施方案中, 布置和构建所提供的纳米乳液组合物 (例如, 通过选择和/或组合试剂、组分结构等), 使得它们在施用至皮肤后实现所希望的治疗效果。在一些实施方案中, 布置和构建所提供的纳米乳液组合物, 使得它们不在希望的作用部位 (例如, 皮肤表面、真皮等) 内和/或外部引起不希望的临床效果。在一些实施方案中, 布置和构建所提供的纳米乳液组合物, 并与MSC组合施用, 使得它们具有全身作用。

[0206] 在一些实施方案中, 所提供的组合物可与MSC组合配制和递送, 从而实现全身递送; 在一些实施方案中, 所提供的组合物可被配制和/或递送, 从而实现局部但非全身递送。

[0207] 本公开具体地证明了使用提供的组合物与MSC组合将治疗剂 (并且特别是大的生

物试剂,如肉毒杆菌毒素或抗体试剂)有效且有效地递送至真皮。例如,在一些实施方案中,本发明提供了包括施用如本文所述的组合物而没有临床显著副作用的方法。举一个实例,当考虑局部递送时,临床上显著的副作用包括但不限于不希望的全身副作用、对真皮下面的神经组织的损伤(例如,神经性麻痹)、对肌肉的不希望的影响(例如,肌肉麻痹)和/或治疗剂的不希望血液水平等。表4中提供了肉毒杆菌纳米乳液预混物的示例性制剂,并不意味着限制。

[0208] 表4. 肉毒杆菌纳米乳液配方(预混物)

[0209]	% w/w	量/每 400 克批次	成分
	6.375	25.50	1349 油
	9.562	38.248	聚山梨醇酯 80
	0.200	0.800 (800 mg)	对羟基苯甲酸丙酯
	63.663	254.652	等渗氯化钠溶液
	0.20	0.800 (800 mg)	对羟基苯甲酸甲酯
	19.21	76.84	GPB 缓冲溶液
	0.79	3.16	在缓冲溶液中稀释的肉毒杆菌毒素
	100	400	总理论重量

[0210] *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 调节至 6.0 ± 0.2 。

[0211] 疾病、病症和病状

[0212] 本发明提供了用于治疗 and/或预防多种全身性或皮肤病学疾病、病症和/或病状中的任一种的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防与汗液和/或皮脂腺活性相关的疾病、病症或病状的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防与感染相关的疾病、病症或病状的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防与炎症相关的疾病、病症或病状的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防与炎症相关的疾病、病症或病状的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防与癌症相关的疾病、病症或病状的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防全身性疾病、病症或病状的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防自身性疾病、病症或病状的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防与皮肤的表皮和/或真皮水平相关的疾病、病症或病状的技术。

[0213] 在一些实施方案中,本发明提供用于治疗 and/或预防以下中的一种或多种的技术: 痤疮、不希望的出汗、体臭、多汗、臭汗、色汗、酒糟鼻、脱发、牛皮癣、光化性角化病、湿疹性皮炎(例如,特应性皮炎等)、皮脂分泌过多的疾病(例如,皮脂溢、脂溢性皮炎等)、灼伤、雷诺现象、红斑狼疮、色素沉着过度病症(例如,黑斑病等)、色素减退病症(例如,白癜风等)、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、眉间、皱纹和/或眶周区域的皱纹)、头痛、难看的面部表情(例如,由于潜在的面部肌肉组织的过度活动)、颈部线条、高功能面线、高动力性面线、颈阔肌带、神经肌肉病症和涉及肌肉痉挛和/或挛缩的病状(包括各种形式的面神经麻痹、脑性瘫痪、睑痉挛、面部挛缩)、肌张力障碍、前列腺增生、头痛、斜视、半面痉挛、震颤、痉挛,如由多发性硬化、眶后肌、各种眼科和泌尿病状(例如,阴茎和/或膀胱病症)引起的痉挛和/或其组合。

[0214] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防类风湿性关节炎的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防银屑病关节炎的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防骨关节炎的技术。

[0215] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防红斑狼疮的技术。在一些实施方案中,红斑狼疮是全身性、盘状、药物诱导或新生儿的。

[0216] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防克罗恩病的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防炎症性肠病的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防溃疡性结肠炎的技术。

[0217] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防肺病的技术。在一些实施方案中,肺病可以是哮喘或慢性阻塞性肺病。

[0218] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防淀粉样变性的技术。在一些实施方案中,淀粉样变性是全身性或皮肤性的。

[0219] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防癌症的技术。在一些实施方案中,癌症是皮肤、血液、乳腺、结肠或肺。

[0220] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防血脂异常的技术。在一些实施方案中,血脂异常是高胆固醇血症。

[0221] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防感染的技术。在一些实施方案中,感染是或由艰难梭菌(*C.difficile*)或葡萄球菌引起的。

[0222] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防疼痛的技术。在一些实施方案中,疼痛与关节炎相关。在一些实施方案中,关节炎是类风湿性关节炎、银屑病关节炎或骨关节炎。

[0223] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗 and/或预防神经病状的技术。在一些实施方案中,神经病状是阿尔茨海默氏病、帕金森氏病或中风。

[0224] 在一些实施方案中,本发明涉及根据足以实现相关皮肤病状的程度和/或患病率降低至少约20%的给药方案施用与MSC组合施用的至少一种提供的组合物;在一些实施方案中,根据足以实现至少约25%的给药方案;在一些实施方案中,根据足以实现降低至少约30%的给药方案;在一些实施方案中,根据足以实现降低至少约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%或更多的给药方案。

[0225] 在一些实施方案中,本发明涉及根据足以在施用组合物的特定百分比的患者群体中实现相关皮肤病状的程度和/或患病率降低至少约20%的给药方案施用与MSC组合施用的至少一种提供的组合物;在一些实施方案中,根据足以在施用组合物的特定百分比的患者群体中实现至少约25%的给药方案;在一些实施方案中,根据足以在施用组合物的特定百分比的患者群体中实现降低至少约30%的给药方案;在一些实施方案中,根据足以在施用组合物的特定百分比的患者群体中实现降低至少约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%或更多的给药方案。在一些实施方案中,施用组合物的患者群体的特定百分比是至少约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%在一些实施方案中,为了给出一些说明性实施例,本发明涉及根据足以在施用组合物的至少约50%的患者群体中实现相关皮肤病状的程度和/或患病率降低至少约20%的给药方案施用至少一种提供的组合物。在一些实施方案中,本发明涉及根据足以在施用组合物的至少约50%的患者群体中实现相关皮肤病状的程度和/或患病率降低至少约30%的给药方案施用至少一种提供的组合物。

[0226] 本发明提供了用于治疗 and/或预防皮肤病状的技术,包括将所提供的组合物与MSC组合施用至患有、易感和/或表现出皮肤病状的症状的受试者。在一些实施方案中,提供了用于治疗如本文所述的皮肤病状的组合物,用于本文所述的任何施用途径。在一些实施方案中,所提供的组合物被配制用于局部施用。在一些实施方案中,所提供的组合物被配制成乳膏剂、搽剂、洗剂、凝胶剂、洗发剂、护发素、防晒剂、除臭剂和/或止汗剂(例如,作为滚筒、固体棒、凝胶剂、乳膏剂、气溶胶等)等,视治疗的病状而定。

[0227] 在一些实施方案中,这样的所提供的组合物与MSC组合局部施用至受影响的部位(例如,腋下、手、脚、头皮、毛囊、面部、颈部、背部、臂、胸部、腿、腹股沟、裆部等,视治疗的特定病状而定)。在一些实施方案中,局部施用通过与MSC组合的局部施用来实现。

[0228] 组合物和制剂

[0229] 如本文所指出,本发明提供和/或利用包含一种或多种大试剂的组合物,用于与MSC组合施用。在一些实施方案中,所提供的组合物可被配制用于局部和/或透皮递送(例如,作为洗剂、乳膏剂、搽剂、软膏剂、粉末剂、凝胶剂、滴剂等)。在一些实施方案中,所提供的组合物可以是或包括纳米乳液。在一些实施方案中,所提供的组合物可以是或包括粗乳液。

[0230] 所提供的组合物的制剂可以通过任何适当的方法(例如已知的或以后在药理学领域中开发的方法)制备。通常,此类制备方法包括以下步骤:将提供的组合物与一种或多种赋形剂结合,并且然后,如果需要和/或希望,将其成形和/或包装成适当的形式,用于例如作为或在单剂量或多剂量单位中进行施用。

[0231] 在一些实施方案中,组合物可作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量大

批量制备、包装和/或销售。如本文所使用,“单位剂量”是包含预先确定的量的所提供组合物的药物组合物的离散量。所提供的组合物的量通常等于将要向受试者施用的所提供组合物的剂量和/或这种剂量的合宜分数,例如像这种剂量的一半或三分之一。

[0232] 在一些实施方案中,适用于组合物的赋形剂(例如药学上和/或化妆品上可接受的组合物)可例如,包括一种或多种赋形剂,如溶剂、分散介质、造粒介质、稀释剂或其他液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂和/或乳化剂、等渗的试剂、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,适合于所希望的特定剂型。在一些实施方案中,可利用赋形剂,如可可油和/或栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和/或芳香剂。Remington的The Science and Practice of Pharmacy,第21版,A.R.Gennaro (Lippincott,Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2005;其通过引用并入本文)公开了用于配制药物组合物的各种赋形剂和用于其制备的已知技术。

[0233] 在一些实施方案中,适当的赋形剂(例如,药学上和/或化妆品上可接受的赋形剂)为至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%纯。在一些实施方案中,赋形剂由美国食品和药物管理局批准。在一些实施方案中,赋形剂为药用级。在一些实施方案中,赋形剂满足美国药典(USP)、欧洲药典(EP)、英国药典和/或其他国际药典的标准。

[0234] 在一些实施方案中,所提供的组合物被配制成乳膏剂、搽剂、软膏剂、油、泡沫剂、喷雾剂、洗剂、液体、粉末剂、增稠洗剂或凝胶剂(例如,配制用于如本文所述的透皮递送)。特定示例性的此类制剂可被例如制备成化妆品制剂产品,如皮肤柔软剂、营养洗剂型乳液、清洁洗剂、清洁膏、皮肤乳、润肤洗剂、按摩膏、润肤膏、化妆底霜、面膜或面部凝胶,清洁剂制剂,如洗发水、漱口水、身体清洁剂、头发滋养剂或肥皂,或皮肤病学组分,如洗剂、软膏剂、凝胶剂、乳膏剂、搽剂、贴片、除臭剂或喷雾剂。在一些实施方案中,用于局部施用的组合物未被配制用于施用至粘膜(例如,不适合施用至粘膜和/或未被配制成将适量的大试剂递送至粘膜或穿过粘膜)。

[0235] 治疗部位

[0236] 本发明的技术适用于人和兽医用途两者。患有将受益于局部施用活性剂的任何病症的受试者可用所公开的透皮药物递送技术进行治疗。

[0237] MSC的适合部位的任何部位均是合适的施用部位。在一些实施方案中,施用部位是覆盖受试者的肌肉或肌肉群的皮肤。在一些实施方案中,所述部位是无毛的。在一些实施方案中,所述部位在躯干上。在一些实施方案中,所述部位在背部上。在一些实施方案中,所述部位在胸部上。在一些实施方案中,所述部位在臀部上。在一些实施方案中,所述部位在裆部上。在一些实施方案中,所述部位在腹股沟上。在一些实施方案中,所述部位在头部上。在一些实施方案中,所述部位在头皮上。在一些实施方案中,所述部位在面部上。在一些实施方案中,所述部位在颈部上。在一些实施方案中,所述部位在肩部上。在一些实施方案中,所述部位在腋窝中。在一些实施方案中,所述部位在腋部上。在一些实施方案中,所述部位在手上。在一些实施方案中,所述部位在脚上。在一些实施方案中,所述部位在臂上。在一些实施方案中,所述部位在腿上。在一些实施方案中,所述部位不是粘膜。

[0238] 在一些实施方案中,所述部位受皮肤病状的影响。在一些实施方案中,所述部位是覆盖受神经肌肉病状影响的肌肉或肌肉群的皮肤。在一些实施方案中,MSC中使用的微针长度基于治疗部位的皮肤厚度进行调整。

[0239] 在一些实施方案中, MSC包含一个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含两个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含三个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含四个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含五个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含六个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含七个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含八个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含九个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含十个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含十一个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含十二个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含十三个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含十四个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含十五个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含十六个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含十七个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含十八个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含十九个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包含二十个MN或MN阵列印模。在一些实施方案中, MSC包括在皮肤上滚动MN或MN阵列一次或多次。在一些实施方案中, MN阵列在印模之间旋转。在一些实施方案中, MN阵列不在印模之间旋转。在一些实施方案中, 在同一部位上进行印模。在一些实施方案中, 在重叠部位上进行印模。在一些实施方案中, 在不同部位上进行印模。在一些实施方案中, 通过冲压MN阵列来进行印模。在一些实施方案中, 通过在部位上滚动微针辊一次或多次来进行印模。根据已建立的MN实践, 在一些实施方案中, MN阵列皮肤印模持续不到一秒, 或可替代地, 在一些实施方案中, 它们持续超过一秒并且可例如持续30秒或更长、60秒或更长、两分钟或更长、五分钟或更长、十分钟或更长、三十分钟或更长等。

[0240] 施用

[0241] 本发明提供了用于递送乳液组合物(例如, 肉毒杆菌乳液组合物或抗体试剂乳液组合物)的技术, 用于各种应用, 包括例如化妆品、营养品和医学应用。此类乳液组合物可包含一种或多种生物活性剂。在一些实施方案中, 乳液组合物包括肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中, 乳液组合物包括抗体试剂。在一些实施方案中, 乳液组合物是纳米乳液组合物和/或粗乳液组合物。

[0242] 本发明提供了用于使用与MSC组合的如本文所述的任何所提供的组合物(例如, 所提供的乳液组合物; 乳膏剂和/或洗剂制剂; 所提供的乳液组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂的组合; 等)治疗病状或病症的技术。

[0243] 在一些实施方案中, 此类方法涉及将所提供的组合物与MSC组合施用至患有和/或易感疾病、病状或病症的患者。在一些实施方案中, 此类方法涉及将所提供的纳米乳液组合物与MSC组合施用至患有和/或易感与皮肤真皮层相关的疾病、病状或病症的患者。在一些实施方案中, 此类方法包括将乳液组合物与MSC组合施用至患有和/或易感疾病、病状或病症的患者, 所述乳液组合物包含至少一种已知治疗剂和/或独立活性生物活性剂。在一些实施方案中, 此类方法包括将用所提供的乳膏剂和/或洗剂制剂配制的乳液组合物和/或至少一种已知治疗剂和/或独立活性生物活性剂与MSC组合施用至患有和/或易感疾病、病状或病症的患者。在一些实施方案中, 此类方法涉及经由与MSC组合的局部和/或透皮(例如, 通过洗剂、乳膏剂、粉末剂、软膏剂、搽剂、凝胶剂、滴剂等)施用来施用组合物。一些实施方案还包括施用渗透增强剂。一些实施方案还包括施用非刺激性渗透增强剂。

[0244] 在一些实施方案中, 本发明提供用于治疗任何病状或病症的技术。在一些实施方

案中,本发明证明如本文所述的某些组合物与MSC组合可有效且特异性地实现活性剂的受控递送至生物学相关的靶部位(例如,特定组织、皮肤内的位置、细胞等)。在一些实施方案中,本发明证明在某些生物学相关的靶部位中控制递送和/或实现治疗效果,而没有与递送至其他区域相关的显著副作用。

[0245] 在一些实施方案中,本发明提供了用于治疗与表皮和/或真皮结构(例如,汗腺、皮脂腺、毛囊等)相关的病状或病症的技术。在一些实施方案中,本发明证明了如本文所述的所提供的组合物(例如,所提供的纳米乳液组合物;乳膏剂和/或洗剂制剂;所提供的纳米乳液组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂的组合;等)与MSC组合可有效且特异性地将活性剂递送至真皮,并且提供了如本文所述的组合物可在施用至受试者的皮肤时具有治疗效果。在一些实施方案中,本发明证明了真皮递送和/或治疗效果的实现,而没有与递送至其他区域(例如,皮下或皮下结构和/或真皮之外的组织)相关的显著副作用。在一些实施方案中,如本文所述的所提供的组合物(例如,所提供的乳液组合物;乳膏剂和/或洗剂制剂;所提供的乳液组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂的组合;等)与MSC组合可透皮递送活性剂,如治疗剂(例如,肉毒杆菌毒素、抗体试剂等)。

[0246] 本发明提供了用于通过向患者施用与MSC组合的如本文所述的所提供的组合物(例如,所提供的乳液组合物;乳膏剂和/或洗剂制剂;所提供的乳液组合物和乳膏剂和/或洗剂制剂的组合;等)来治疗病状或病症的技术。在一些实施方案中,本发明提供了用于通过向患者局部施用含有如本文所述与MSC组合的所提供的乳液组合物的组合物来治疗病状或病症的技术。

[0247] 在一些实施方案中,大试剂在施用约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内穿透皮肤。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约60分钟内穿透皮肤。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约12分钟内穿透皮肤。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约15分钟内穿透皮肤。在一些实施方案中,大试剂在施用约15至约30分钟内穿透皮肤。在一些实施方案中,大试剂在施用约1小时内穿透皮肤。在一些实施方案中,大试剂在施用约2小时内穿透皮肤。在一些实施方案中,大试剂在施用约3小时内穿透皮肤。在一些实施方案中,大试剂在施用约4小时内穿透皮肤。在一些实施方案中,大试剂在施用约5小时内穿透皮肤。在一些实施方案中,大试剂在施用约6小时内穿透皮肤。

[0248] 在一些实施方案中,大试剂在施用约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内穿透皮肤层。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约60分钟内穿透皮肤层。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约12分钟内穿透皮肤层。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约15分钟内穿透皮肤层。在一些实施方案中,大试剂在施用约15至约30分钟内穿透皮肤层。在一些实施方案中,大试剂在施用约1小时内穿透皮肤层。在一些实施方案中,大试剂在施用约2小时内穿透皮肤层。在一些实施方案中,大试剂在施用约3小时内穿透皮肤层。在一些实施方案中,大试剂在施用约4小时内穿透皮肤层。在一些实施方案中,大试剂在施用约5小时内穿透皮肤层。在一些实施方案中,大试剂在施用约6小时内穿透皮肤层。

[0249] 在一些实施方案中,大试剂在施用约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内穿透皮肤顶层。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约60分钟内穿透皮肤顶层。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约12分钟内穿透皮肤顶层。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约15分钟内穿透皮肤顶层。在一些实施方案中,大试剂在施用约15至约30分钟内穿透皮肤顶

层。在一些实施方案中,大试剂在施用约1小时内穿透皮肤顶层。在一些实施方案中,大试剂在施用约2小时内穿透皮肤顶层。在一些实施方案中,大试剂在施用约3小时内穿透皮肤顶层。在一些实施方案中,大试剂在施用约4小时内穿透皮肤顶层。在一些实施方案中,大试剂在施用约5小时内穿透皮肤顶层。在一些实施方案中,大试剂在施用约6小时内穿透皮肤顶层。

[0250] 在一些实施方案中,大试剂在施用约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟内穿透皮肤顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约60分钟内穿透皮肤顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约12分钟内穿透皮肤顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,大试剂在施用约5至约15分钟内穿透皮肤顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,大试剂在施用约15至约30分钟内穿透皮肤顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,大试剂在施用约1小时内穿透皮肤顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,大试剂在施用约2小时内穿透皮肤顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,大试剂在施用约3小时内穿透皮肤顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,大试剂在施用约4小时内穿透皮肤顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,大试剂在施用约5小时内穿透皮肤顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,大试剂在施用约6小时内穿透皮肤顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。

[0251] 试型盒

[0252] 在一些实施方案中,本发明提供了药物包或试剂盒,其包括根据本发明的一种或多种乳液组合物和一种或多种微针装置。在一些实施方案中,药物包或试剂盒包括在一个或多个容器中含有所提供的组合物的制剂或药物组合物,所述容器任选地填充有药物组合物的一种或多种另外成分。在一些实施方案中,药物包或试剂盒包括另外的批准的治疗剂(例如,用于治疗痤疮的过氧化苯甲酰;用于治疗多汗的铝化合物;等)用于组合疗法。在一些实施方案中,任选地与此类容器相伴的可以由管制药产品的制造、使用或销售的政府机构开具的呈表格形式的报告书,所述报告书反映由制造、使用或销售的机构核准供人施用。

[0253] 在一些实施方案中,提供了包含治疗试剂的试剂盒。仅作为一个非限制性实例,所提供的组合物可作为局部制剂提供,并且与使用微针装置组合作为疗法施用。药物剂量或其自我施用的说明书可在试剂盒中提供,用于施用至患有或处于病状或病症(例如与皮肤的真皮水平相关的那些)风险中的个体。

[0254] 在一些实施方案中,试剂盒可包括(i)所提供的组合物;和(ii)至少一种药学上可接受的赋形剂;和(iii)至少一种用于微针处理皮肤的装置;和(iv)使用说明书。

[0255] 除此之外,本发明提供了用于通过将一种或多种大试剂并入一种或多种乳液组合物然后将其与MSC组合施用来透皮施用大试剂(例如肉毒杆菌毒素或抗体试剂)的技术。本发明人惊奇地发现,当与MSC组合使用时,并入纳米乳液组合物中的肉毒杆菌毒素或抗体试剂的透皮渗透和生物利用度显著提高。本发明的益处是能够皮内施用此类大试剂,同时使对皮肤的刺激或损伤最小化。在乳液组合物和MSC中使用其他试剂或步骤不一定在本发明的所有实施方案中被排除,但也不是必需的。

[0256] 因此,本发明提供了用于通过局部施用优良乳液组合物(例如,粗乳液组合物和/或纳米乳液组合物)与MSC组合施用大试剂的技术。在一些实施方案中,大试剂是肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,肉毒杆菌乳液组合物直接施用于皮肤并用于在MSC之前通过表皮层吸收。在一些实施方案中,肉毒杆菌乳液组合物直接施用于皮肤并用于在MSC之后通过表皮层吸收。在一些实施方案中,肉毒杆菌乳液组合物直接施用于皮肤并用于在与MSC基本上相同的时间通过表皮层吸收。

[0257] 在一些实施方案中,与MSC组合的肉毒杆菌乳液组合物可在不使用渗透增强剂的情况下穿透皮肤的顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,与MSC组合的肉毒杆菌乳液组合物可在不使用降解剂、刺激剂和/或研磨剂的情况下穿透皮肤的顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。

[0258] 在一些实施方案中,与MSC组合的抗体试剂乳液组合物可在不使用渗透增强剂的情况下穿透皮肤的顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。在一些实施方案中,大试剂是抗体试剂。在一些实施方案中,抗体试剂乳液组合物直接施用于皮肤并用于在MSC之前通过表皮层吸收。在一些实施方案中,抗体试剂乳液组合物直接施用于皮肤并用于在MSC之后通过表皮层吸收。在一些实施方案中,抗体试剂乳液组合物直接施用于皮肤并用于在与MSC基本上相同的时间通过表皮层吸收。在一些实施方案中,抗体试剂乳液组合物直接施用于皮肤并用于并全身吸收。

[0259] 在一些实施方案中,与MSC组合的抗体试剂乳液组合物可在不使用降解剂、刺激剂和/或研磨剂的情况下穿透皮肤的顶层,包括角质层、真皮毛孔和/或真皮腺。

[0260] 本领域普通技术人员将理解,用于局部施用的本发明组合物可具有化妆品制剂,如皮肤柔软剂、营养洗剂型乳液、清洁洗剂、清洁膏、皮肤乳、润肤洗剂、按摩膏、润肤膏、化妆底霜、面膜或面部凝胶,清洁剂制剂,如洗发水、漱口水、身体清洁剂、头发滋养剂或肥皂,或皮肤病学组分,如洗剂、软膏剂、凝胶剂、乳膏剂、贴片或喷雾剂。在一些实施方案中,用于局部施用的组合物未被配制用于施用至粘膜(例如,不适合施用至粘膜和/或未被配制成将适量的大试剂递送至粘膜或穿过粘膜)。

[0261] 本领域普通技术人员将理解,本文的单元涉及生物学上等同或生物活性等同于由肉毒杆菌毒素的商业制造商定义的单元的单元。

[0262] 在一些实施方案中,根据本发明施用的肉毒杆菌毒素的治疗效果可持续和注射溶液的效果一样长。在一些实施方案中,这种注射溶液的效果可持续长达约6至7个月。在一些实施方案中,根据本发明施用的肉毒杆菌毒素的治疗效果可持续长达6至7个月。在一些实施方案中,使用可保留肉毒杆菌毒素以使其缓慢释放的合成聚合物载体可延长效果长达约五年(美国专利6,312,708)。

[0263] 在一些实施方案中,本发明提供了肉毒杆菌毒素的局部制剂,其避免潜在的并发症,包括但不限于全身毒性或肉毒杆菌中毒。在一些实施方案中,肉毒杆菌毒素(包括A、B、C、D、E、F或G型或者被基因工程化或化学修饰以使其作用持续时间比肉毒杆菌毒素血清型A更长或更短的肉毒杆菌)的剂量范围可从低至约1个单位至高达约20,000个单位,具有最小的不良副作用风险。具体剂量可根据所治疗的病状和利用的治疗方案而变化。例如,治疗皮下、活动过度肌肉可能需要高透皮剂量(例如,1000个单位至20,000个单位)的肉毒杆菌毒素。相比之下,治疗神经源性炎症或活动过度的汗腺可能需要相对较小的透皮剂量(例如约

1个单位至约1,000个单位)的肉毒杆菌毒素。

[0264] 本发明的一些实施方案考虑了包含稳定的肉毒杆菌毒素的药物组合物,用于透皮递送至人患者。肉毒杆菌毒素可选自下组,该组由以下组成:A、B、C₁、D、E、F和G型肉毒杆菌毒素、分离和/或纯化(即约150kDa)肉毒杆菌毒素,以及天然或重组制成的肉毒杆菌毒素。在一些实施方案中,组合物可包含约1个单位至约20,000个单位的肉毒杆菌毒素,并且所述组合物可包含足以实现持续1个月至5年的治疗效果的量的肉毒杆菌毒素。

[0265] 在一些实施方案中,本发明提供了肉毒杆菌毒素的局部制剂(例如,肉毒杆菌乳液组合物),其允许肉毒杆菌毒素渗透通过受试者的皮肤而不通过血管大量渗透。例如,在本发明的一些实施方案中,在施用本发明的局部和/或透皮制剂后,存在于药物组合物中的肉毒杆菌毒素的少于约25%、少于约20%、少于约15%、少于约10%、少于约5%、少于约4%、少于约3%、少于约2%或少于约1%渗透到血管中。

[0266] 在一些实施方案中,本发明提供了抗体试剂的局部制剂(例如,抗体试剂乳液组合物),其允许抗体试剂渗透通过受试者的皮肤而不通过血管大量渗透。例如,在本发明的一些实施方案中,在施用本发明的局部和/或透皮制剂后,存在于药物组合物中的抗体试剂的少于约25%或甚至少于约5%渗透到血管中。

[0267] 在一些实施方案中,本发明提供了抗体试剂的局部制剂(例如,抗体试剂乳液组合物),其允许抗体试剂渗透通过受试者的皮肤并通过血管大量渗透。在一些实施方案中,本发明提供了抗体试剂的局部制剂(例如,抗体试剂乳液组合物),其允许抗体试剂渗透通过受试者的皮肤并通过血管以治疗有效量渗透。例如,在本发明的一些实施方案中,在施用本发明的局部和/或透皮制剂后,存在于药物组合物中的抗体试剂的大于约25%、50%、75%、90%或95%渗透到血管中。在一些实施方案中,本发明提供了抗体试剂的局部制剂(例如,抗体试剂乳液组合物),其允许抗体试剂对受试者具有全身作用。

[0268] 本领域普通技术人员将理解,实现肉毒杆菌毒素或抗体试剂的透皮施用的本发明组合物可并入装置(例如像贴片)中。

[0269] 例证

[0270] 实施例1:微针皮肤预调理(MSC)预处理对内毒杆菌毒素生物利用度的影响

[0271] 进行局部施用肉毒杆菌纳米乳液后肉毒杆菌毒素生物利用度的单剂量局部研究。设计所述研究以测试微针皮肤调理预处理(即,如本文所述,在任何肉毒杆菌治疗施用之前进行的MSC)是否显著增强肉毒杆菌生物利用度。

[0272] 所述研究包括两个测试组,每组八只大鼠。将每组用固定体积的肉毒杆菌纳米乳液局部处理一次,以固定浓度的肉毒杆菌至覆盖股二头肌、腓肠肌和右后肢前面的胫骨前肌的皮肤。向皮肤施用局部制剂需要约10分钟,此时局部制剂被完全吸收到皮肤中。使用测量肢体麻痹的量表测量这种治疗的效果,所述肢体麻痹是向肢体施用肉毒杆菌的已知效果。所述量表基于趾外展评分评分(DAS评分,一种由Aoki(2001年,Toxicon,39:1815;和2002年,Toxicon,40:923)开发的四等级量表)并且可在治疗的大鼠中容易地评估。0分是没有麻痹,并且4分是完全麻痹。还已知以足够浓度施用以诱导麻痹的肉毒杆菌剂量也可继续诱导动物死亡。因此,还比较了两个治疗组的死亡率。

[0273] 如表5中所述,第1组没有用MN进行皮肤预调理。第2组用微针阵列的五个皮肤印模进行处理(即,进行了皮肤预调理),其中每个区域的1400mm针覆盖股二头肌、腓肠肌和右后

肢前面的胫骨前肌中的每个。用戴手套的手指将肉毒杆菌纳米乳液局部处理完全摩擦到皮肤中,直到在皮肤上没有观察到或感觉到处理。

[0274] 表5:大鼠研究组的汇总

[0275]

组	皮肤制剂	微针印模的数量	剂量体积(μl/大鼠)	动物数量
				雌性
1	无	0	400	8
2	1400 mm 阵列	5	400	8

[0276] 如图1所示,在治疗后一天,已经经受MSC的动物的DAS评分是未进行这种预调理的对照组的大约两倍,确定MSC意外地增加了包含肉毒杆菌毒素的局部大试剂纳米乳剂的生物利用度。类似地,如图2所示,发现当与未进行这种预调理的对照组的死亡率(50%)相比时,经受MSC的动物死亡率(100%)大约是治疗后40小时死亡率的两倍,再次确定MSC意外地增加了包含肉毒杆菌毒素的局部大试剂纳米乳剂的生物利用度。

[0277] 总之,所述研究的结果证实了MSC显著增强肉毒杆菌的生物利用度。

[0278] 实施例2:MSC预调理对人体内肉毒杆菌毒素生物利用度的影响:对汗液减少的影响

[0279] 进行在人体内局部施用局部肉毒杆菌纳米乳液制剂后肉毒杆菌毒素生物利用度的单剂量局部研究。设计所述研究以通过在使用肉毒杆菌纳米乳液制剂局部治疗后测量皮肤中的汗液减少,测试微针皮肤预调理是否显著增强了人体内的肉毒杆菌生物利用度。

[0280] 所述研究包括一名受试者。选择各自在腹部上、各自面积为大约2平方厘米、彼此间隔5cm的两个斑点并用标记物标记。用固定体积的肉毒杆菌纳米乳液制剂局部处理每个斑点一次,所述制剂具有固定浓度的肉毒杆菌。向皮肤施用局部制剂需要约5分钟,此时局部制剂被完全吸收到皮肤中。第一个斑点没有用微针阵列进行预调理,并且是对照部位。在施加肉毒杆菌制剂之前,第二个斑点用三个长度为1400微米的微针阵列的印模进行预调理,并且是干预部位。

[0281] 这种治疗的预期效果是减少肉毒杆菌纳米乳液治疗部位处的出汗。治疗部位处的出汗量通过两种方法测量:1) 蒸发仪测试,其中用于测量皮肤水分蒸发速率的仪器用于检测出汗率(使得通过增加的出汗检测更多的蒸发);或2) 淀粉-碘测试,其中受试者具有施加于治疗部位的聚维酮(povidine);使其干燥;将玉米淀粉撒在治疗部位上;当受试者汗液进入白色玉米淀粉时,其变成紫色;如果受试者没有出汗,则其保持白色;这被称为淀粉-碘测试。对于汗液检测的任一种方法,为了诱导出汗,将受试者置于加热灯下,并且然后采用所述汗液检测方法。

[0282] 在肉毒杆菌纳米乳液治疗之前;在治疗后两周和治疗后四周,在基线处采用汗液检测方法。所述研究发现,在基线处,通过蒸发仪测试或淀粉-碘测试检测到的平均汗液量在对照和干预部位大致相等。在治疗后两周和四周,在这些治疗后数周通过蒸发仪测试或淀粉-碘测试在对照部位处检测到的平均汗液量多于在干预部位处检测到的平均汗液量。

[0283] 此研究确定微针预调理意外地增加了包含肉毒杆菌毒素的局部大试剂纳米乳液的生物利用度。

[0284] 实施例3:MSC预调理对人体内肉毒杆菌毒素生物利用度的影响:对汗液减少的影响

响

[0285] 进行在人体内局部施用局部肉毒杆菌纳米乳液制剂后肉毒杆菌毒素生物利用度的单剂量局部研究。设计所述研究以通过在使用肉毒杆菌纳米乳液制剂局部治疗后测量皮肤中的汗液减少,测试微针皮肤预调理是否显著增强了人体内的肉毒杆菌生物利用度。

[0286] 所述研究包括12名受试者。选择各自在背部上、各自面积为大约2平方厘米、彼此间隔5cm的两个斑点并用标记物标记。用固定体积的肉毒杆菌纳米乳液制剂局部处理每个斑点一次,所述制剂具有固定浓度的肉毒杆菌。向皮肤施用局部制剂需要约5分钟,此时局部制剂被完全吸收到皮肤中。第一个斑点没有用微针阵列进行预调理,并且是对照部位。在施加肉毒杆菌制剂之前,第二个斑点用三个长度为1400微米的微针阵列的印模进行预调理,并且是干预部位。

[0287] 这种治疗的预期效果是减少肉毒杆菌纳米乳液治疗部位处的出汗。治疗部位处的出汗量通过两种方法测量:1) 蒸发仪测试,其中用于测量皮肤水分蒸发速率的仪器用于检测出汗率(使得通过增加的出汗检测更多的蒸发);或2) 淀粉-碘测试,其中受试者具有施加于治疗部位的聚维酮(povidine);使其干燥;将玉米淀粉撒在治疗部位上;当受试者汗液进入白色玉米淀粉时,其变成紫色;如果受试者没有出汗,则其保持白色;这被称为淀粉-碘测试。对于汗液检测的任一种方法,为了诱导出汗,将受试者置于桑拿浴室中,并且然后采用所述汗液检测方法。

[0288] 在肉毒杆菌纳米乳液治疗之前;在治疗后两周和治疗后四周,在基线处采用汗液检测方法。所述研究发现,在基线处,通过蒸发仪测试或淀粉-碘测试检测到的平均汗液量在对照和干预部位大致相等。在治疗后两周和四周,在这些治疗后数周通过蒸发仪测试或淀粉-碘测试在对照部位处检测到的平均汗液量多于在干预部位处检测到的平均汗液量。

[0289] 此研究确定微针预调理意外地增加了包含肉毒杆菌毒素的局部大试剂纳米乳液的生物利用度。

[0290] 实施例4:MSC预调理对体内肉毒杆菌毒素生物利用度的影响:对汗液减少的影响

[0291] 进行在人体内局部施用局部肉毒杆菌纳米乳液制剂后肉毒杆菌毒素生物利用度的单剂量局部研究。设计所述研究以通过在使用肉毒杆菌纳米乳液制剂局部治疗后测量皮肤中的汗液减少,测试微针皮肤调理是否显著增强了人体内的肉毒杆菌生物利用度。

[0292] 所述研究包括一名受试者。选择各自在腹部上、各自面积为大约3平方厘米、彼此间隔5cm的两个斑点并用标记物标记。用固定体积的肉毒杆菌纳米乳液制剂局部处理每个斑点一次。向皮肤施用局部制剂需要约5分钟,此时局部制剂被完全吸收到皮肤中。在施加肉毒杆菌制剂之前,第一个斑点没有用微针阵列进行预调理,并且是对照部位。在施加肉毒杆菌制剂之前,第二个斑点用三个长度为1400微米的微针阵列的印模进行预调理,是干预部位,并且施用至干预部位的肉毒杆菌制剂的浓度是对照部位的一半。

[0293] 这种治疗的预期效果是减少肉毒杆菌纳米乳液治疗部位处的出汗。治疗部位处的出汗量通过两种方法测量:1) 蒸发仪测试,其中用于测量皮肤水分蒸发速率的仪器用于检测出汗率(使得通过增加的出汗检测更多的蒸发);或2) 淀粉-碘测试,其中受试者具有施加于治疗部位的聚维酮;使其干燥;将玉米淀粉撒在治疗部位上;当受试者汗液进入白色玉米淀粉时,其变成紫色;如果受试者没有出汗,则其保持白色;这被称为淀粉-碘测试。对于汗

液检测的任一种方法,为了诱导出汗,将受试者置于加热灯下,并且然后采用所述汗液检测方法。

[0294] 在肉毒杆菌纳米乳液治疗之前;在治疗后两周和治疗后四周,在基线处采用汗液检测方法。所述研究发现,在基线处,通过蒸发仪汗液测试或淀粉-碘测试检测到的平均汗液量在对照和干预部位大致相等。在治疗后两周和四周,通过蒸发仪测试或淀粉-碘测试在对照部位处检测到的平均汗液量彼此是可比较的,尽管事实上施用至干预部位的肉毒杆菌制剂的浓度是对照部位的一半。此研究确定微针预调理意外地增加了包含肉毒杆菌毒素的局部大试剂纳米乳液的生物利用度。

[0295] 实施例5:微针(MN)皮肤预调理对人体内肉毒杆菌毒素生物利用度的影响:对汗液和皱纹减少的影响

[0296] 进行在人体内局部施用局部肉毒杆菌纳米乳液制剂后肉毒杆菌毒素生物利用度的单剂量局部研究。设计所述研究以通过在使用肉毒杆菌纳米乳液制剂局部治疗后测量皮肤中的汗液减少和皱纹减少,测试微针皮肤预调理是否显著增强了人体内的肉毒杆菌生物利用度。

[0297] 所述研究包括一名在其前额上具有严重额肌(或水平)皱纹的受试者。选择各自在受试者的前额上、各自面积为大约2平方厘米、彼此间隔5cm的两个斑点并用标记物标记。用固定体积的肉毒杆菌纳米乳液制剂局部处理每个斑点一次,所述制剂具有固定浓度的肉毒杆菌。向皮肤施用局部制剂需要约5分钟,此时局部制剂被完全吸收到皮肤中。第一个斑点没有用微针阵列进行预调理,并且是对照部位。在施加肉毒杆菌制剂之前,第二个斑点用三个长度为1400微米的微针阵列的印模进行预调理,并且是干预部位。

[0298] 这种治疗的预期效果是减少肉毒杆菌纳米乳液治疗部位处的出汗。治疗部位处的出汗量通过两种方法测量:1) 蒸发仪测试,其中用于测量皮肤水分蒸发速率的仪器用于检测出汗率(使得通过增加的出汗检测更多的蒸发);或2) 淀粉-碘测试,其中受试者具有施加于治疗部位的聚维酮;使其干燥;将玉米淀粉撒在治疗部位上;当受试者汗液进入白色玉米淀粉时,其变成紫色;如果受试者没有出汗,则其保持白色;这被称为淀粉-碘测试。对于汗液检测的任一种方法,为了诱导出汗,将受试者置于桑拿浴室中,并且然后采用所述方法。

[0299] 肉毒杆菌纳米乳液治疗的预期效果是减少肉毒杆菌纳米乳液治疗部位处的额肌皱纹。使用四等级皱纹量表(皱纹量表)测量皱纹的严重程度:0=无,1=轻度,2=中度,3=严重。

[0300] 在肉毒杆菌纳米乳液治疗之前;在治疗后两周和治疗后四周,在基线处采用汗液检测方法。所述研究发现,在基线处,通过蒸发仪测试或淀粉-碘测试检测到的平均汗液量在对照和干预部位大致相等。在治疗后两周和四周,在这些治疗后数周通过蒸发仪测试或淀粉-碘测试在对照部位处检测到的平均汗液量多于在干预部位处检测到的平均汗液量。所述研究发现,在基线处,通过皱纹量表测量的额肌皱纹的平均严重程度在对照和干预部位大致相等。在治疗后两周和四周,在这些治疗后数周通过皱纹量表在对照部位处测量的额肌皱纹的平均严重程度大于在干预部位处检测到的平均严重程度。

[0301] 此研究确定微针预调理意外地增加了包含肉毒杆菌毒素的局部大试剂纳米乳液的生物利用度。

[0302] 实施例6:微针(MN)皮肤预调理对人体内肉毒杆菌毒素生物利用度的影响:对多汗

受试者的汗液减少的影响

[0303] 进行在人体内局部施用局部肉毒杆菌纳米乳液制剂后肉毒杆菌毒素生物利用度的单剂量局部研究。设计所述研究以通过在使用肉毒杆菌纳米乳液制剂局部治疗后测量皮肤中的汗液减少,测试微针皮肤预调理是否显著增强了人体内的肉毒杆菌生物利用度。

[0304] 所述研究包括两个治疗组,每组20名受试者,他们患有腋下多汗病状,其特征是腋下出汗过多:第1组是对照组,并且将肉毒杆菌纳米乳液施加于每名受试者的腋下;第2组是干预组,并且在施加肉毒杆菌纳米乳液制剂之前,对腋下皮肤的每个部分用三个长度为1400微米的微针阵列的印模进行预调理。用固定体积的肉毒杆菌纳米乳液制剂局部处理第1和第2组中的每个受试者一次,所述制剂具有固定浓度的肉毒杆菌。向皮肤施用局部制剂需要约5分钟,此时局部制剂被完全吸收到皮肤中。

[0305] 这种治疗的预期效果是减少为腋下的肉毒杆菌纳米乳液治疗部位处的出汗。通过重量汗液测量(GS测试)测量治疗部位处的出汗量:用纸巾干燥受试者的腋下;称量滤纸;将滤纸施加于腋下5分钟并且然后重新称重;重新称量纸张后的多余重量是受试者在五分钟内产生的汗液的重量。受试者的多汗病状的严重程度由受试者使用多汗症汗液严重程度量表(HDSS)测量,其是由受试者评定的四等级量表:0=无,1=轻度,2=中度,3=严重。

[0306] 在肉毒杆菌纳米乳液治疗之前;在治疗后两周和治疗后四周,在基线处采用GS测试和HDSS。所述研究发现,在基线处,通过GS测试检测到的平均汗液量或通过HDSS测量的疾病严重程度在第1-2组中大致相等。在治疗后两周和四周,在这些治疗后数周第1组中检测到的平均汗液量或疾病严重程度大于第2组中检测到的平均汗液量或疾病严重程度。

[0307] 此研究确定微针预调理意外地增加了包含肉毒杆菌毒素的局部大试剂纳米乳液的生物利用度。

[0308] 实施例7:微针(MN)皮肤预调理对体内肉毒杆菌毒素生物利用度的影响:对鱼尾纹皱纹减少的影响

[0309] 进行在人体内局部施用局部肉毒杆菌纳米乳液制剂后肉毒杆菌毒素生物利用度的单剂量局部研究。设计所述研究以通过在使用肉毒杆菌纳米乳液制剂局部治疗后测量皮肤中的皱纹减少,测试微针皮肤预调理是否显著增强了人体内的肉毒杆菌生物利用度。

[0310] 所述研究包括一名受试者,其在眼睛的侧部具有严重的鱼尾纹皱纹。将肉毒杆菌纳米乳液施加于受试者的鱼尾纹皱纹。当施加肉毒杆菌纳米乳液而没有进行微针皮肤预调理时,施加于皮肤的肉毒杆菌剂量是有效剂量的量的大约15%。有效剂量被定义为当受试者收缩导致鱼尾纹皱纹的肌肉时,将导致皱纹外观至少两等级改善的剂量,如通过五等级皱纹评估量表所测量。对受试者进行了预调理:在面部一侧上在施加肉毒杆菌纳米乳液制剂之前对其中分布有鱼尾纹皱纹的皮肤的每个部分用两个长度为1400微米的微针阵列的印模进行预调理,并且在面部另一侧上在施加肉毒杆菌纳米乳液制剂之前对其中分布有鱼尾纹皱纹的皮肤的每个部分用两个长度为800微米的微针阵列的印模进行预调理。向皮肤施用局部制剂需要约5分钟,此时局部制剂被完全吸收到皮肤中。

[0311] 肉毒杆菌纳米乳液治疗的预期效果是减少肉毒杆菌纳米乳液治疗部位处的鱼尾纹皱纹。使用五等级皱纹量表(皱纹量表)测量皱纹的严重程度:0=无,1=最小,2=中度,3=中度,4=严重。

[0312] 在肉毒杆菌纳米乳液治疗之前;在治疗后两周和治疗后四周,在基线处采用皱纹

量表。所述研究发现在基线处,如通过皱纹量表所评估,受试者具有严重的皱纹,具有5等级皱纹量表的4分。在治疗后两周,面部每侧上皱纹的平均严重程度减少皱纹量表上的一个等级至3分(中度)。在治疗后四周,面部每侧上皱纹的平均严重程度减少皱纹量表上的两个等级至2分(轻度)。

[0313] 此研究确定微针预调理意外地增加了包含肉毒杆菌毒素的局部大试剂纳米乳液的生物利用度。

[0314] 实施例8:微针(MN)皮肤预调理对人体内肉毒杆菌毒素生物利用度的影响:对鱼尾纹皱纹减少的影响

[0315] 进行在人体内局部施用局部肉毒杆菌纳米乳液制剂后肉毒杆菌毒素生物利用度的单剂量局部研究。设计所述研究以通过在使用肉毒杆菌纳米乳液制剂局部治疗后测量皮肤中的皱纹减少,测试微针皮肤预调理是否显著增强了人体内的肉毒杆菌生物利用度。

[0316] 所述研究包括两个治疗组,每组20名受试者,她们在眼睛的侧部具有严重的鱼尾纹皱纹:第1组是对照组,并且将肉毒杆菌纳米乳液施加于每名受试者的鱼尾纹皱纹;第2组是干预组,在施加肉毒杆菌纳米乳液制剂之前对其中分布有鱼尾纹皱纹的皮肤的每个部分用三个长度为1400微米的微针阵列的印模进行预调理。用固定体积的肉毒杆菌纳米乳液制剂局部处理第1和第2组中的每个受试者一次,所述制剂具有固定浓度的肉毒杆菌。向皮肤施用局部制剂需要约5分钟,此时局部制剂被完全吸收到皮肤中。

[0317] 肉毒杆菌纳米乳液治疗的预期效果是减少肉毒杆菌纳米乳液治疗部位处的鱼尾纹皱纹。使用四等级皱纹量表(皱纹量表)测量皱纹的严重程度:0=无,1=轻度,2=中度,3=严重。

[0318] 在肉毒杆菌纳米乳液治疗之前;在治疗后两周和治疗后四周,在基线处采用皱纹量表。所述研究发现,在基线处,通过皱纹量表检测到的皱纹平均严重程度在第1-2组中大致相等。在治疗后两周和四周,在这些治疗后数周第1组中的皱纹平均严重程度大于第2组中检测到的皱纹平均严重程度。

[0319] 此研究确定微针预调理意外地增加了包含肉毒杆菌毒素的局部大试剂纳米乳液的生物利用度。

[0320] 实施例9:微针(MN)皮肤预调理对人体内肉毒杆菌毒素生物利用度的影响:剂量变化对鱼尾纹皱纹减少的影响

[0321] 进行在人体内局部施用局部肉毒杆菌纳米乳液制剂后肉毒杆菌毒素生物利用度的单剂量局部研究。设计所述研究以通过在使用肉毒杆菌纳米乳液制剂局部治疗后测量皮肤中的皱纹减少,测试微针皮肤预调理是否显著增强了人体内的肉毒杆菌生物利用度。

[0322] 所述研究包括两个治疗组,每组20名受试者,她们具有严重的鱼尾纹皱纹:第1组是对照组,并且将肉毒杆菌纳米乳液施加于每名受试者的鱼尾纹皱纹;第2组是干预组,在施加肉毒杆菌纳米乳液制剂之前对其中分布有鱼尾纹皱纹的皮肤的每个部分用三个长度为1400微米的微针阵列的印模进行预调理。用固定体积的肉毒杆菌纳米乳液制剂局部治疗每名受试者一次,所述制剂具有固定浓度的肉毒杆菌,除了第1组治疗是第2组治疗的肉毒杆菌浓度的两倍。向皮肤施用局部制剂需要约5分钟,此时局部制剂被完全吸收到皮肤中。

[0323] 肉毒杆菌纳米乳液治疗的预期效果是减少肉毒杆菌纳米乳液治疗部位处的鱼尾纹皱纹。使用四等级皱纹量表(皱纹量表)测量皱纹的严重程度:0=无,1=轻度,2=中度,3

=严重。

[0324] 在肉毒杆菌纳米乳液治疗之前;在治疗后两周和治疗后四周,在基线处采用皱纹量表。所述研究发现,在基线处,通过皱纹量表检测到的皱纹平均严重程度在第1和2组中大致相等。在治疗后两周和四周,第1组和第2组中的皱纹平均严重程度与基线相比减少了大致相同的量,尽管第1组用第2组浓度的两倍进行治疗。

[0325] 此研究确定微针预调理意外地增加了包含肉毒杆菌毒素的局部大试剂纳米乳液的生物利用度,使得当与未接受微针皮肤预调理的患者相比时,可采用较低剂量的肉毒杆菌来获得等同的治疗效果。

[0326] 实施例10:微针(MN)皮肤预调理对人体内肉毒杆菌毒素生物利用度的影响:剂量变化对鱼尾纹皱纹减少的影响

[0327] 进行在人体内局部施用局部肉毒杆菌粗乳液制剂后肉毒杆菌毒素生物利用度的单剂量局部研究。设计所述研究以通过在使用肉毒杆菌粗乳液制剂局部治疗后测量皮肤中的皱纹减少,测试微针皮肤预调理是否显著增强了人体内的肉毒杆菌生物利用度。

[0328] 所述研究包括两个治疗组,每组20名受试者,她们具有严重的鱼尾纹皱纹:第1组是对照组,并且将肉毒杆菌粗乳液施加于每名受试者的鱼尾纹皱纹;第2组是干预组,在施加肉毒杆菌粗乳液制剂之前对其中分布有鱼尾纹皱纹的皮肤的每个部分用三个长度为1400微米的微针阵列的印模进行预调理。用固定体积的肉毒杆菌纳米乳液制剂局部处理每个受试者一次,所述制剂具有固定浓度的肉毒杆菌。向皮肤施用局部制剂需要约5分钟,此时局部制剂被完全吸收到皮肤中。

[0329] 肉毒杆菌纳米乳液治疗的预期效果是减少肉毒杆菌纳米乳液治疗部位处的鱼尾纹皱纹。使用四等级皱纹量表(皱纹量表)测量皱纹的严重程度:0=无,1=轻度,2=中度,3=严重。

[0330] 在肉毒杆菌纳米乳液治疗之前;在治疗后两周和治疗后四周,在基线处采用皱纹量表。所述研究发现,在基线处,通过皱纹量表检测到的皱纹平均严重程度在第1和2组中大致相等。在治疗后两周和四周,第1组中的皱纹平均严重程度大于第2组中的皱纹平均严重程度。

[0331] 此研究确定,当与未接受微针皮肤预调理的患者相比时,微针预调理意外地增加了包含肉毒杆菌毒素的局部大试剂粗乳液的生物利用度。

[0332] 参考文献

[0333] Alkilani.A.Z.,et al,“transdermal drug delivery:innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum.”Pharmaceutics.7:438-470(2015) .

[0334] Gomaa,Y.,et al,“Effect of microneedle treatment on the skin permeation of a nanoencapsulated dye.”J Pharm Pharmacol.2012 November;64(11):1592-1602.

[0335] Guo,L.,et al.,“Enhanced transcutaneous immunization via dissolving microneedle array loaded with liposome encapsulated antigen and adjuvant.”International Journal of Pharmaceutics.447:22-30(2013)

[0336] Hiraishi,Y.,et al.,“Development of a novel therapeutic approach using

a retinoic acid-loaded microneedle patch for seborrheic keratosis treatment and safety study in humans.”Journal of Controlled Release.171:93-103(2013) .

[0337] Ling,M.&Chen,M.,“Dissolving polymer microneedle patches for rapid and efficient transdermal delivery of insulin to diabetic rats.”Acta Biomaterialia,9,8952-8961(2013) .

[0338] Prausnitz,M.R.&Langer,R.“Transdermal drug delivery,”Nat Biotechnol.26(11):1261-1268(2008) .

[0339] Qin,G.,et al.,“Simultaneous basal-bolus delivery of fast-acting insulin and its significance in diabetes management.”Nanomedicine:NBM,8:221-227(2012) .

[0340] Tang,H.,et al.,“Theoretical description of transdermal transport of hydrophilic permeants:Application to low-frequency sonophoresis.”Journal of Pharmaceutical Sciences.90(5):545-568(2001) .

[0341] Verbaan,F.J.,et al.,“Assembled microneedle arrays enhance the transport of compounds varying over a large range of molecular weight across human dermatomed skin.”Journal of Controlled Release.117:238-245(2007) .

[0342] Wu,X.,et al.,“Effects of pretreatment of needle puncture and sandpaper abrasion on the in vitro skin permeation of fluorescein isothiocyanate(FITC)-dextran.”International Journal of Pharmaceutics.316:102-108(2006) .

[0343] Zhang,S.,etal.,“Enhanced bioavailability of L-carnitine after painless intradermal delivery vs.oral administration in rats”Pharm Res.28:117-123(2011) .

[0344] Zhang,S.,et al.,“Enhanced delivery of hydrophilic peptides in vitro by transdermal microneedle pretreatment.”Acta Pharmaceutica Sinica B.4(1):100-104(2014) .

[0345] 等同性

[0346] 本领域技术人员仅仅使用常规试验将认识到或者能够确定本文所述的发明的具体实施方案的许多等同物。本发明的范围不旨在限于以上描述,反而在以下权利要求书中列出。

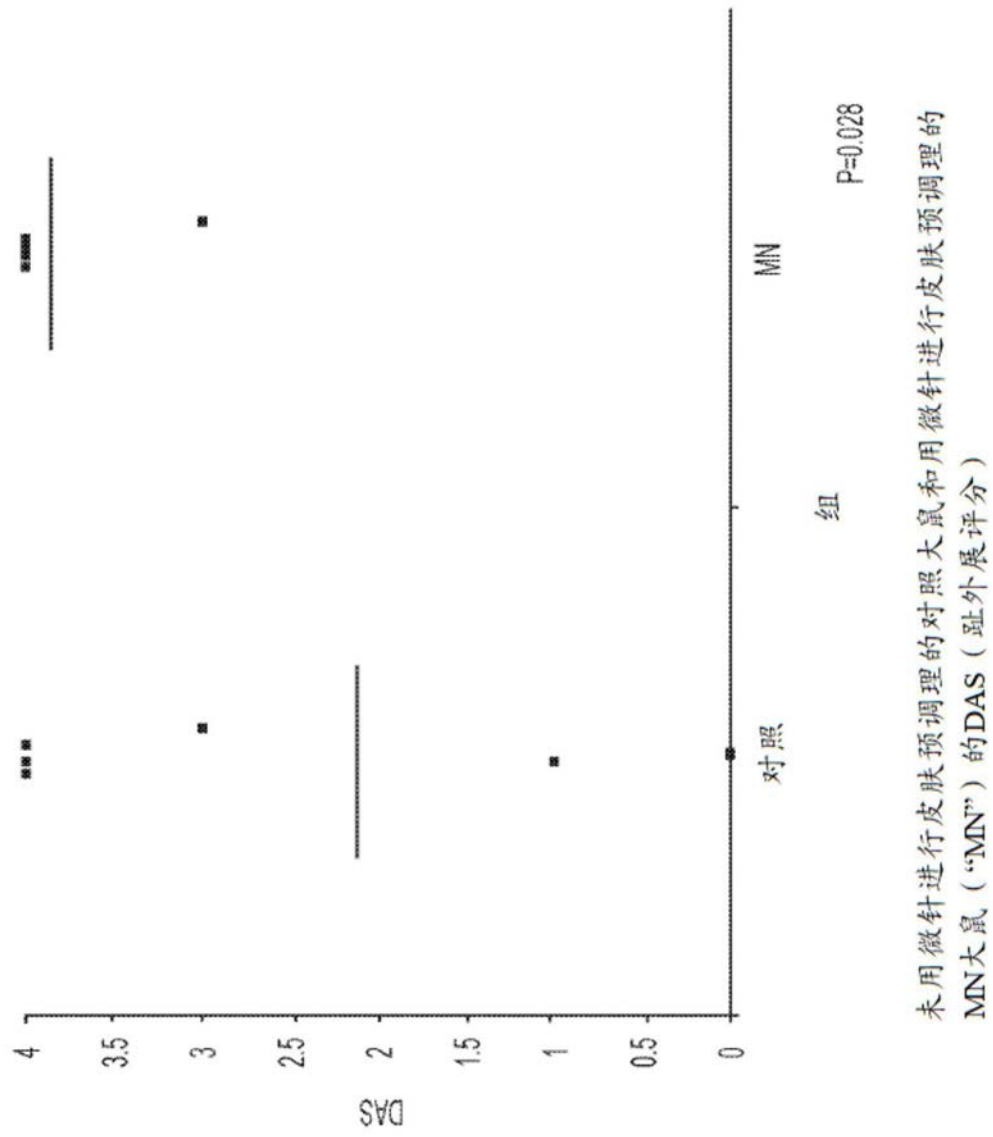
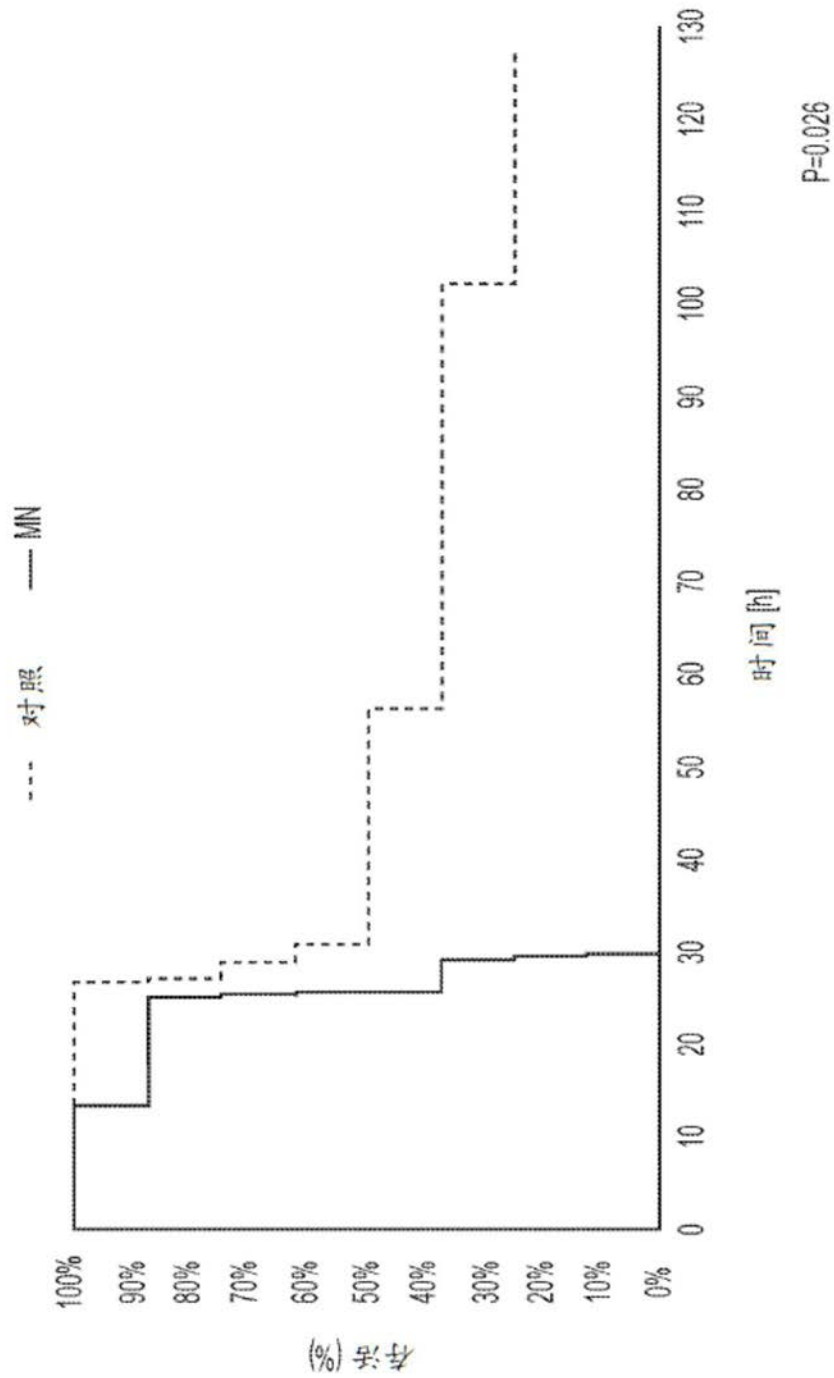


图1



未用微针进行皮肤预调理的对照大鼠和用微针进行皮肤预调理的
MN大鼠 (“MN”) 的存活率

图2