(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119894495 A
(43)申请公布日 2025.04.25

(21)申请号 202380066247.0
(22)申请日 2023.09.14
(30)优先权数据
63/406,455 2022.09.14 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.14
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2023/051220 2023.09.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/055116 EN 2024.03.21
(71)申请人 伯奇生物医药有限公司
地址 加拿大安大略省
(72)发明人 M·S·米勒 J·W·伯恩
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 左路
(51)Int.Cl.
A61K 8/49(2006.01)
A61K 8/44(2006.01)
A61Q 19/08(2006.01)
C07C 229/42(2006.01)
C07D 217/26(2006.01)

权利要求书3页 说明书12页 附图1页

(54)发明名称

使用小分子化合物减少皱纹和褶痕外观的方法

(57)摘要

本发明涉及皮肤病学和美容学领域,描述了使用小分子化合物及其制剂减少褶痕和皱纹外观的方法。这些方法和制剂可用于减少褶痕或皱纹外观的美容用途,或用于减少、逆转或治疗褶痕或皱纹的潜在治疗用途。还设想了这些化合物用于减少褶痕或皱纹外观,或用于减少、逆转或治疗褶痕或皱纹的潜在治疗用途。

CN 119894495 A

1.一种选自以下组成的组的化合物:DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸,用于治疗皱纹或褶痕。

2.根据权利要求1所述用途的化合物,其中所述化合物为犬尿喹啉酸。

3.根据权利要求1所述用途的化合物,其选自犬尿氨酸和犬尿喹啉酸,用于治疗皱纹或褶痕。

4.根据权利要求3所述用途的化合物,其中所述化合物为犬尿喹啉酸。

5.根据权利要求3所述用途的化合物,其中所述化合物为犬尿氨酸。

6.根据权利要求1所述用途的化合物,其中所述化合物作为为了局部使用而配制的组合物的成分施用或应用。

7.根据权利要求6所述用途的化合物,其中所述组合物配制成乳膏。

8.根据权利要求6所述用途的化合物,其中所述化合物为犬尿喹啉酸,且所述组合物配制为含有按重量计0.5%的犬尿喹啉酸。

9.根据权利要求6所述用途的化合物,其中所述化合物为犬尿氨酸,且所述组合物配制为含有按重量计0.05%的犬尿氨酸。

10.根据权利要求6所述用途的化合物,其中所述施用或应用为每日一次或两次。

11.根据权利要求6所述用途的化合物,其中所述施用或应用为局部施用或应用于有皱纹或褶痕的皮肤。

12.根据权利要求1所述用途的化合物,其中所述化合物作为组合物的成分施用,所述组合物经配制用于通过注射使用。

13.根据权利要求1所述用途的化合物,其中所述化合物作为组合物的成分施用,所述组合物经配制用于富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法。

14.根据权利要求6所述用途的化合物,其中所述施用或应用为局部施用或应用于有皱纹或褶痕的皮肤,并与富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法的施用或应用联合进行。

15.根据权利要求6所述用途的化合物,其中所述施用或应用为局部施用于有皱纹或褶痕的皮肤,并与抗原呈递细胞(APC)联合施用或应用。

16.选自犬尿氨酸和犬尿喹啉酸的权利要求1所述的化合物用于治疗皱纹或褶痕的用途。

17.根据权利要求16所述的化合物的用途,其中所述化合物为犬尿喹啉酸。

18.根据权利要求16所述的化合物的用途,其中所述化合物为犬尿氨酸。

19.根据权利要求1所述的化合物的用途,其中所述化合物作为局部使用而配制的组合物的成分施用或应用。

20.根据权利要求19所述的化合物的用途,其中所述组合物配制成乳膏。

21.根据权利要求19所述的化合物的用途,其中所述化合物为犬尿喹啉酸,且所述组合物配制为含有按重量计0.5%的犬尿喹啉酸。

22.根据权利要求19所述的化合物的用途,其中所述化合物为犬尿氨酸,且所述组合物配制为含有按重量计0.05%的犬尿氨酸。

23.根据权利要求19所述的化合物的用途,其中所述施用或应用为每日一次或两次。

24.根据权利要求19所述的化合物的用途,其中所述施用或应用为局部施用于有皱纹或褶痕的皮肤。

25.根据权利要求1所述的化合物的用途,其中所述化合物作为为了注射使用而配制的组合物的成分施用。

26.根据权利要求1所述的化合物的用途,其中所述化合物作为为了富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法而配制的组合物的成分施用。

27.根据权利要求24所述的化合物的用途,其中所述施用或应用为局部施用于有皱纹或褶痕的皮肤,并与富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法联合进行。

28.根据权利要求24所述的化合物的用途,其中所述施用或应用为局部施用于有皱纹或褶痕的皮肤,并与抗原呈递细胞(APC)的施用或应用联合进行。

29.一种减少皱纹或褶痕外观的方法,包括施用或应用一种小分子化合物,其中所述化合物选自:DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

30.根据权利要求29所述的方法,其中所述小分子化合物作为为了局部使用而配制的组合物的成分施用或应用。

31.根据权利要求30所述的方法,其中所述组合物配制成乳膏。

32.根据权利要求30所述的方法,其中所述化合物为犬尿喹啉酸,且所述组合物配制为含有以按重量计0.5%的犬尿喹啉酸。

33.根据权利要求30所述的方法,其中所述化合物为犬尿氨酸,且所述组合物配制为含有以按重量计0.05%的犬尿氨酸。

34.根据权利要求30所述的方法,其中所述施用或应用为每日一次或两次。

35.根据权利要求30所述的方法,其中所述施用或应用为局部施用于有皱纹或褶痕的皮肤。

36.根据权利要求29所述的方法,其中所述小分子化合物作为为了注射使用而配制的组合物的成分施用。

37.根据权利要求29所述的方法,其中所述小分子化合物是为了富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法而配制的组合物的成分。

38.根据权利要求30所述的方法,其中所述施用或应用为局部施用或应用于有皱纹或褶痕的皮肤,并与富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法联合进行。

39.根据权利要求30所述的方法,其中所述施用或应用为局部施用或应用于有皱纹或褶痕的皮肤,并与抗原呈递细胞(APC)的施用或应用联合进行。

40.一种治疗皱纹或褶痕的方法,包括施用或应用一种小分子化合物,其中所述化合物选自:DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

41.根据权利要求40所述的方法,其中所述小分子化合物作为为了局部使用而配制组

合物的成分施用或应用。

42.根据权利要求41所述的方法,其中所述组合物配制成乳膏。

43.根据权利要求40所述的方法,其中所述小分子化合物作为为了注射使用而配制的组合物的成分施用。

44.根据权利要求40所述的方法,其中所述小分子化合物是为了富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法而配制的组合物的成分。

45.根据权利要求41所述的方法,其中所述施用或应用为局部施用或应用于有皱纹或褶痕的皮肤,并与富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法的施用或应用联合进行。

46.根据权利要求41所述的方法,其中所述施用或应用为局部施用或应用于有皱纹或褶痕的皮肤,并与抗原呈递细胞(APC)的施用或应用联合进行。

47.根据权利要求41所述的方法,其中所述化合物为犬尿喹啉酸,且所述组合物配制为含有按重量计0.5%的犬尿喹啉酸。

48.根据权利要求41所述的方法,其中所述化合物为犬尿氨酸,且所述组合物配制为含有按重量计0.05%的犬尿氨酸。

49.根据权利要求41所述的方法,其中所述施用或应用为每日一次或两次。

使用小分子化合物减少皱纹和褶痕外观的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及通过应用或施用小分子化合物来减少人的皱纹或褶痕外观的方法。出于美学和美容目的,减少皱纹或褶痕的外观是人们所期望的,并且减少这些皱纹或褶痕外观的方法和组合物对于化妆品和制药行业以及化学品制造商在商业上具有吸引力。

背景技术

[0002] 老年人在全球人口中所占比例日益增加,预计到2030年,美国65岁以上的人口将占总人口的近40％(Venkatesh,2019)。根据Chaudhary等人(2021)的研究,到2050年,全球将有超过20亿人口年龄在60岁以上。随着全球人口老龄化的加剧,一些人预测到2024年,全球抗衰老市场规模(包括产品、服务和设备)将超过2700亿美元,并且化妆品品牌之间在这个不断增长的抗衰老市场中的竞争也日益激烈(Ferreira,2020)。

[0003] 皮肤衰老的特征包括组织学变化,例如由于表皮细胞层萎缩导致的皮肤变薄,以及真皮层中细胞外基质(ECM)成分的减少(例如胶原蛋白减少且胶原蛋白变得碎片化)。随着年龄的增长,皮肤成纤维细胞分泌的基质金属蛋白酶增加,这导致了ECM的减少和胶原蛋白的碎片化(Salminen,2022)。根据Saminen等人的研究,细胞外基质成分数量的变化“导致了衰老皮肤中出现的许多临床特征,如皱纹和皮肤弹性丧失”(2022,pg.818)。

[0004] Venkatesh等人同样指出,随时间推移的自然衰老的特征是皮肤变薄和出现皱纹等临床变化(2019)。皮肤真皮表现出胶原蛋白合成减少和弹性纤维降解的现象,Venkatesh等人指出“降解的弹性纤维和减少的胶原蛋白合成是导致皮肤弹性降低或皮肤下垂的原因,而这些变化会导致皱纹或褶痕的产生”(2019,pg.352)。

[0005] 根据Kim等人的研究,基质金属蛋白酶(MMPs)是皮肤光老化的主要驱动因素,尽管他报告称MMP2是主要的降解酶,并且光老化在很大程度上是由芳香烃受体(AhR)激活诱导的。他们随后表明,使用维生素B12和叶酸作为芳香烃受体拮抗剂(抑制AhR)改善了紫外线B(UVB)诱导的皱纹形成(2022)。这些作者进一步报告称,Kyat2是一种参与犬尿喹啉酸内源性产生的酶,并且犬尿喹啉酸是芳香烃受体刺激的主要内源性配体(犬尿喹啉酸是一种AhR激动剂或AhR激活剂),其表达与MMP2和MMP11的信使核糖核酸(mRNA)表达呈正相关(2022)。因此,这些数据表明,先前有报道称上调MMP1和MMP3(Poormasjedi-Meibod,2014)的犬尿喹啉酸可还会增加MMP2的表达,并且通常会促进皮肤中细胞外基质的降解。

[0006] 鉴于皱纹和褶痕在全球的高发病率,用于减少、逆转或治疗皱纹或褶痕,或者减少皱纹或褶痕外观的新组合物和方法,出于医学和美容目的,在商业和工业上仍然具有重要意义。

发明概述

[0008] 本发明涉及通过应用或施用小分子化合物来减少或减轻人的皱纹或褶痕外观的制剂和方法。出于美容、美学和医学原因,减少皱纹和褶痕的外观,或者进行减少皱纹和褶痕的治疗是人们所期望的。

[0009] 在一个实施方案中,本发明设想了一种减少皱纹或褶痕外观的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0010] 在一个实施方案中,本发明设想了一种治疗皱纹或褶痕外观的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0011] 在一个实施方案中,本发明设想了一种治疗皱纹或褶痕的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0012] 在一个实施方案中,本发明设想了一种逆转皱纹或褶痕的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0013] 在一个实施方案中,本发明设想了一种预防皱纹或褶痕的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0014] 在一个实施方案中,本发明设想了一种掩盖皱纹或褶痕的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0015] 在一个实施方案中,本发明设想了一种治疗、逆转、掩盖或减少皱纹外观的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0016] 在一个实施方案中,本发明设想了一种治疗、逆转、掩盖或减少褶痕外观的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟

基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0017] 在一个实施方案中,本发明设想了一种化合物,其选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸,用于治疗皱纹或褶痕。在一个实施方案中,该化合物是犬尿喹啉酸,用于治疗皱纹或褶痕。在一个实施方案中,犬尿喹啉酸是一种配制用于局部施用用于治疗皱纹或褶痕的组合物的成分。在一个实施方案中,该化合物是犬尿氨酸,用于治疗皱纹或褶痕。

[0018] 在一个实施方案中,该化合物是一种配制用于注射的组合物的成分,并通过注射施用。在一个实施方案中,注射方式为皮下注射、皮内注射或肌肉注射。在另一个实施方案中,该化合物是一种配制用于富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法的组合物的成分。在又一个实施方案中,该化合物是一种配制用于与PRP或PRF一起进行微针治疗的组合物的成分。在进一步的实施方案中,该化合物与富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法或微针治疗结合施用或应用。

[0019] 在另一个实施方案中,该化合物是一种配制用于富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法的组合物的成分。在又一个实施方案中,该化合物是一种配制用于与富血小板血浆或富血小板纤维蛋白一起进行微针治疗的组合物的成分。在进一步的实施方案中,该化合物与富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法结合施用或应用。富血小板血浆或富血小板纤维蛋白可以与该化合物联合施用。这种联合施用可以是同时进行的。这种联合施用可以是连续进行的。富血小板血浆或富血小板纤维蛋白可以在该化合物之前施用,该化合物也可以在富血小板血浆或富血小板纤维蛋白之前施用。

[0020] 在另一个实施方案中,向哺乳动物呈递抗原呈递细胞(APC),并向该哺乳动物施用该化合物。该抗原呈递细胞可以是同种异体的,也可以是同基因的。该抗原呈递细胞可以是非专职抗原呈递细胞,也可以是专职抗原呈递细胞。抗原呈递细胞和该化合物可以联合施用。这种联合施用可以是同时进行的,也可以是连续进行的。抗原呈递细胞可以在该化合物之前施用,该化合物也可以在抗原呈递细胞之前施用。抗原呈递细胞可以通过腹膜内施用。该化合物可以通过口服施用。抗原呈递细胞可以选自以下一种或多种:成纤维细胞、胸腺上皮细胞、甲状腺上皮细胞、神经胶质细胞、β细胞和内皮细胞。抗原呈递细胞可以是成纤维细胞。该哺乳动物可以是人类。该哺乳动物可以是有皱纹和/或褶痕的人类。该哺乳动物可以是有皱纹和/或褶痕的人类,抗原呈递细胞可以是成纤维细胞。该方法还可以包括在首次施用抗原呈递细胞和该化合物之后定期施用该化合物。该化合物可以选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸和3-羟基-DL-犬尿氨酸中的一种或多种。犬尿氨酸可以选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N′-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、犬尿氨酸丁酯和犬尿喹啉酸中的一种或多种。犬尿氨酸可以是犬尿氨酸的一种异构体或其类似物。

[0021] 在一个实施方案中,该化合物是一种配制用于口服递送的组合物的成分。在一个实施方案中,该化合物是一种用于口服消费的产品的成分。

[0022] 在一个实施方案中,该化合物是一种配制用于局部递送的组合物的成分。在一个

实施方案中,该化合物是一种配制用于局部施用的组合物的成分。在一个实施方案中,该化合物是一种用于局部使用的洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液的成分。在一个实施方案中,该化合物占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.05%至10%。在一个实施方案中,该化合物占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.05%至6%。在一个实施方案中,该化合物占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.05%至3%。在一个实施方案中,该化合物占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.1%至1%。在一个实施方案中,该化合物占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.1%至0.5%。在一个实施方案中,该化合物占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.25%至0.5%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿喹啉酸。在一个实施方案中,该化合物是犬尿氨酸。

[0023] 在一个实施方案中,犬尿喹啉酸占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.1%至1%。在一个实施方案中,犬尿喹啉酸占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.1%至0.5%。在一个实施方案中,犬尿喹啉酸占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.5%。在一个实施方案中,犬尿喹啉酸占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.25%。在一个实施方案中,犬尿喹啉酸占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.1%。

[0024] 在一个实施方案中,犬尿氨酸占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.1%至1%。在一个实施方案中,犬尿氨酸占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.1%至0.5%。在一个实施方案中,犬尿氨酸占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.5%。在一个实施方案中,犬尿氨酸占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.25%。在一个实施方案中,犬尿氨酸占洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液重量的0.1%。

[0025] 在一些实施方案中,设想该化合物的应用、施用或使用为每天一次、两次或三次。在一些实施方案中,设想该化合物的应用、施用或使用为每天一次、两次或三次,其中该化合物是犬尿氨酸或犬尿喹啉酸。在一些实施方案中,应用、施用或使用的是含有按重量计在0.1%至3%之间的犬尿氨酸或犬尿喹啉酸的洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液。

附图简述

[0027] 图1显示了用犬尿氨酸和犬尿喹啉酸处理后,真皮成纤维细胞中相对于β-肌动蛋白标准化的胶原蛋白1(A)和纤连蛋白(B)蛋白的相对表达(转载自Poormasjedi-Meibod等人(2014),图1)。

[0028] 图2显示了用犬尿氨酸和犬尿喹啉酸处理后,真皮成纤维细胞分泌的相对于β-肌动蛋白标准化的MMP1蛋白的相对表达(转载自Poormasjedi-Meibod等人(2014),图2)。

发明详述

[0030] 一、定义

[0031] 本文未直接定义的任何术语应被理解为具有在本发明所属领域中通常所赋予的含义。在整个说明书中,除非另有说明,以下术语应被理解为具有以下含义。

[0032] 本文提供了多种用于治疗皱纹或褶痕,或减少皱纹或褶痕外观的化合物。在本说明书的上下文中,术语“皱纹”是指皮肤中的细纹或褶皱,口语中可以称为纹路、皱纹或沟壑。尽管存在重叠,但在本说明书的上下文中,术语“褶皱”是指皮肤中可见的褶皱,通常比皱纹更深且更明显。皱纹和褶痕都可以是静态的或动态的,其中“动态”是指由于皮肤下肌

肉的重复运动而产生的皱纹或褶痕(并且通常随着肌肉运动而变得更明显或更不明显);而“静态”是指由于重力、光损伤或其他原因导致的皱纹或褶痕,通常与皮肤下的肌肉运动无关。

[0033] 在本说明书的上下文中,术语“治疗”可以指对现有皱纹或褶痕的治疗,也可以指在现有皱纹或褶痕出现之前进行的治疗,以防止其发展或恶化。本文所述的化合物可以单独使用,也可以与示踪化合物、脂质体、碳水化合物载体、聚合物载体或其他本领域技术人员公知的试剂或赋形剂连接或组合合使用。在另一个实施方案中,此类化合物可以构成药物,其中此类化合物可以以药理学有效量存在。由于受试者可能受益于对现有皱纹或褶痕的预防或治疗,因此所述化合物适合施用于有需要的受试者。所述化合物还可以包括互变异构体或立体异构体。

[0034] 如本文所用,KA或KynA可以用作犬尿喹啉酸(CAS#492-27-3)的缩写,XA可以用作黄尿酸(CAS#59-00-7)的缩写。L-犬尿氨酸(CAS#2922-83-0)在本文中可以表示为L-Kyn,D-犬尿氨酸(CAS#13441-51-5)可以表示为D-Kyn。除非另有说明,犬尿氨酸包括L-Kyn、D-Kyn及它们的外消旋混合物(其中外消旋混合物可以表示为DL-Kyn或DL-犬尿氨酸,CAS#343-65-7)。其他氨基酸的立体化学可以类似地用D-、L-表示或DL-表示其外消旋混合物。还考虑了化合物的盐形式,例如犬尿喹啉酸的盐形式是犬尿喹啉酸钠盐(CAS#2439-02-3)。

[0035] 如本文所用,术语“药物”是指可以施用于患者或测试对象并能够在该患者或测试对象中产生效果的组合物。该效果可以是化学、生物或物理的,并且患者或测试对象可以是人类,或非人类动物,例如啮齿动物、转基因小鼠、狗、猫、牛、羊、马、仓鼠、豚鼠、兔或猪。所述药物可以仅由有效化学实体组成,也可以与药学上可接受的赋形剂组合组成。

[0036] 术语“药学上可接受的赋形剂”可以包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂、抗微生物剂或抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等,这些赋形剂在生理上是相容的。赋形剂可以适合静脉内、腹膜内、肌肉内、皮下、鞘内、局部或口服施用。赋形剂可以包括用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌水溶液或分散液。本领域已知使用此类介质来制备药物。

[0037] 术语“抗原呈递细胞(APC)”(也称为辅助细胞)是指在其细胞表面展示与主要组织相容性复合体(MHC)结合的外来抗原的细胞。随后,带有与MHC结合的抗原的APC可以通过T细胞受体(TCRs)被T细胞识别。如本文所用,APC旨在涵盖非专职APC(例如成纤维细胞、胸腺上皮细胞、甲状腺上皮细胞、神经胶质细胞、β细胞、内皮细胞)和专职APC(例如树突状细胞、巨噬细胞、B细胞和活化的上皮细胞)。APC还旨在涵盖同种异体和同基因细胞。

[0038] 根据一些实施方案的化合物或组合物可以通过多种已知途径施用,或配制成用于施用的形式。适合施用化合物的方法的实例包括口服、静脉内、吸入、肌肉内、皮下、局部、腹膜内、直肠或阴道内栓剂、舌下等。本文所述的化合物可以作为无菌水溶液施用,也可以以脂溶性赋形剂或其他溶液、悬浮液、贴剂、片剂或糊剂形式施用,具体取决于情况。例如,在《雷明顿药物科学》(第19版),A.Gennaro编辑,1995年,Mack Publishing Company,Easton,Pa.中可以找到本领域已知的其他制备制剂的方法。

[0039] 本文所述的一些实施方案的组合物或化合物的剂量可以根据施用途径(口服、注射、微针、局部等)和组合物或化合物的施用形式(溶液、控释等)而变化。确定适当的剂量在本领域技术人员的能力范围内。如本文所用,药物的“有效量”、“治疗有效量”或“药理学有

效量”是指药物以这样的浓度存在,以在药物使用期间产生治疗水平的药物递送。这可能取决于递送方式、剂量持续时间、接受药物的受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食。如本文所用,“有效量”是指产生必要结果所需的量。例如,治疗剂的有效量是有效治疗、治愈或缓解施用的该治疗剂所针对的疾病症状的水平。确定有效量的方法是本领域已知的。

[0040] 二、生物学

[0041] 随着皮肤衰老,它会经历生物学和物理变化,而越来越多的人寿命延长,导致老年和高龄人口数量增加。更长的预期寿命意味着更多地暴露于加剧皮肤中看到的年龄相关变化的外在因素(Venkatesh,2019)。皮肤衰老过程中的变化包括组织学变化,例如由于表皮细胞层萎缩导致的皮肤变薄,以及真皮层中细胞外基质(ECM)成分的减少(例如胶原蛋白减少且胶原蛋白变得碎片化)。随着年龄的增长,皮肤成纤维细胞分泌的基质金属蛋白酶增加,这导致了细胞外基质的减少和胶原蛋白的碎片化(Salminen,2022)。根据Saminen等人的研究,细胞外基质成分数量的变化“导致了衰老皮肤中出现的许多临床特征,如皱纹和皮肤弹性丧失”(2022,pg.818)。

[0042] Venkatesh等人同样指出,随时间推移的自然衰老的特征是皮肤变薄和出现皱纹等临床变化(2019)。皮肤真皮层表现出胶原蛋白合成减少和弹性纤维降解的现象,Venkatesh等人指出“降解的弹性纤维和减少的胶原蛋白合成是导致皮肤弹性降低或皮肤下垂的原因,而这些变化会导致皱纹或褶痕的产生”(2019,pg.352)。

[0043] 尽管理解发明的机制并非必要,且不受任何特定理论的束缚,但犬尿氨酸和其他犬尿氨酸途径代谢物(包括犬尿喹啉酸)先前已被描述用于治疗纤维增生性疾病,即增生性瘢痕和瘢痕疙瘩(US9737523B2)。纤维增生性疾病的特征是细胞外基质的过度积累,犬尿氨酸(包括犬尿喹啉酸)已显示可增加真皮成纤维细胞中MMP-1和MMP-3酶的表达(’523专利的图2和图3),并下调真皮成纤维细胞中胶原蛋白1和纤连蛋白的表达(’523专利的图10和图16)。在兔耳增生性瘢痕模型中使用局部施用于皮肤证实了真皮成纤维细胞的结果,显示犬尿氨酸相对于对照减少了胶原蛋白并增加了MMP-1(’523专利,图13)。’523专利中显示的这种上调已知的基质降解酶(即MMP-1和MMP-3)并同时下调胶原蛋白1的组合,在动物模型中有效逆转了增生性瘢痕,并在人类受试者的皮肤中有效逆转了增生性瘢痕疙瘩(BirchBioMed Inc.,2021)。然而,这些数据与将犬尿氨酸(包括犬尿喹啉酸)用于治疗皱纹和褶痕的用途相矛盾。Venkatesh等人指出“降解的弹性纤维和减少的胶原蛋白合成是导致皮肤弹性降低或皮肤下垂的原因,而这些变化会导致皱纹或褶痕的产生”(2019,pg.352),而Saminen等人指出,细胞外基质成分数量的减少“导致了衰老皮肤中出现的许多临床特征,如皱纹和皮肤弹性丧失”(2022,pg.818)。如’523专利中所示,上调已知的基质降解酶(即MMP-1和MMP-3)并同时下调皮肤中的胶原蛋白1,将加速皮肤基质的净损失,并预计会加剧皱纹和褶痕的形成。简而言之,本领域技术人员会合理预期,增加分解代谢酶(即MMP-1和MMP-3)并减少基质合成代谢蛋白(胶原蛋白1)会加剧皱纹或褶痕。

[0044] 尽管理解发明的机制并非必要,且不受任何特定理论的束缚,Kim等人报告称,芳香烃受体激活是皱纹形成的重要因素,而AhR拮抗剂(抑制)如维生素B12和叶酸有助于减少动物模型中UVB诱导的皱纹形成(Kim,2022)。Kim的数据还显示,产生犬尿喹啉酸的酶(Kyat2)与皮肤中MMP的产生呈正相关(Kim,2022)。值得注意的是,犬尿氨酸和犬尿喹啉酸

是已知的AhR激动剂(激活剂),在皮肤中会抑制胶原蛋白的产生(如图1所示)并增加MMP的产生(如图2所示)(Poormasjedi-Meibod,2014)。因此,Kim和Poormasjedi-Meibod的研究共同表明,犬尿氨酸或犬尿喹啉酸预计会对消散、治疗或减少皱纹或褶痕的外观有害。皱纹和褶痕是由于细胞外基质缺乏和MMP过量所致,根据Kim和Poormasjedi-Meibod的研究,这两个特征预计会因犬尿氨酸、犬尿喹啉酸或其他AhR激动剂(AhR激活剂)而加剧或恶化。

[0045] 三、化合物使用方法及制剂

[0046] 在一个实施方案中,本发明设想了一种减少皱纹或褶痕外观的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0047] 在一个实施方案中,本发明设想了一种治疗皱纹或褶痕外观的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0048] 在一个实施方案中,本发明设想了一种治疗皱纹或褶痕的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0049] 在一个实施方案中,本发明设想了一种逆转皱纹或褶痕的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0050] 在一个实施方案中,本发明设想了一种预防皱纹或褶痕的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0051] 在一个实施方案中,本发明设想了一种掩盖皱纹或褶痕的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0052] 在一个实施方案中,本发明设想了一种预防皱纹或褶痕的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-

L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0053] 在一个实施方案中,本发明设想了一种治疗、逆转、掩盖或减少皱纹或褶痕外观的方法,该方法包括施用或应用一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸。

[0054] 在一个实施方案中,本发明设想了一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸,用于治疗皱纹或褶痕。

[0055] 在一个实施方案中,本发明设想了一种小分子化合物,其中该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸,用于减少皱纹或褶痕的外观。

[0056] 在一个实施方案中,本发明设想了一种化合物,其选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸,用于治疗皱纹或褶痕。在一个实施方案中,犬尿喹啉酸用于治疗皱纹或褶痕。在一个实施方案中,该化合物是犬尿喹啉酸,用于治疗皱纹或褶痕。在一个实施方案中,犬尿喹啉酸是一种配制用于局部施用用于治疗皱纹或褶痕的组合物的成分。在一个实施方案中,犬尿喹啉酸是一种配制用于局部施用用于掩盖皱纹或褶痕的组合物的成分。在一个实施方案中,犬尿喹啉酸是一种配制用于局部施用的组合物的成分,用于作为皱纹或褶痕的美容治疗。在一个实施方案中,犬尿喹啉酸是一种配制用于局部施用的组合物的成分,用于作为减少皱纹或褶痕外观的美容产品。在一个实施方案中,该化合物是犬尿氨酸,用于治疗皱纹或褶痕。

[0057] 在一个实施方案中,该化合物是一种配制用于注射的组合物的成分,并通过注射施用。在一个实施方案中,注射方式为皮下注射、皮内注射或肌内注射。在另一个实施方案中,该化合物是一种配制用于富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法的组合物的成分。在又一个实施方案中,该化合物是一种配制用于与富血小板血浆或富血小板纤维蛋白一起进行微针治疗的组合物的成分。在进一步的实施方案中,该化合物与富血小板血浆(PRP)疗法或富血小板纤维蛋白(PRF)疗法结合施用或应用。富血小板血浆或富血小板纤维蛋白可以与该化合物联合施用。这种联合施用可以是同时进行的,也可以是连续进行的。富血小板血浆或富血小板纤维蛋白可以在该化合物之前施用。该化合物也可以在富血小板血浆或富血小板纤维蛋白之前施用。

[0058] 在另一个实施方案中,向哺乳动物呈递抗原呈递细胞(APC),并向该哺乳动物施用该化合物。该抗原呈递细胞可以是同种异体的,也可以是同基因的。该抗原呈递细胞可以是

非专职抗原呈递细胞,也可以是专职抗原呈递细胞。抗原呈递细胞和该化合物可以联合施用。这种联合施用可以是同时进行的,也可以是连续进行的。抗原呈递细胞可以在该化合物之前施用。该化合物也可以在抗原呈递细胞之前施用。抗原呈递细胞可以通过腹膜内施用。该化合物可以通过口服施用。抗原呈递细胞可以选自以下一种或多种:成纤维细胞、胸腺上皮细胞、甲状腺上皮细胞、神经胶质细胞、β细胞和内皮细胞。抗原呈递细胞可以是成纤维细胞。该哺乳动物可以是人类。该哺乳动物可以是有皱纹和/或褶痕的人类。该哺乳动物可以是有皱纹和/或褶痕的人类,抗原呈递细胞可以是成纤维细胞。该方法还可以包括在首次施用抗原呈递细胞和该化合物之后定期施用该化合物。该化合物可以选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸和3-羟基-DL-犬尿氨酸中的一种或多种。犬尿氨酸可以选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N′-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、犬尿氨酸丁酯和犬尿喹啉酸中的一种或多种。犬尿氨酸可以是犬尿氨酸的一种异构体或其类似物。

[0059] 在一个实施方案中,该化合物是一种配制用于口服递送的组合物的成分。在一个实施方案中,该化合物是一种用于口服消费的产品的成分。

[0060] 在一个实施方案中,该化合物是一种配制用于局部递送的组合物的成分。在一个实施方案中,该化合物是一种配制用于局部应用的组合物的成分。在一个实施方案中,该化合物是一种用于局部使用的洗剂、乳膏、凝胶、溶液或悬浮液的成分。

[0061] 在一些实施方案中,设想该化合物的应用、施用或使用为每天一至五次。在一些实施方案中,设想该化合物的应用、施用或使用为每天一次、两次或三次。在一些实施方案中,设想该化合物的应用、施用或使用为局部的。

[0062] 在一个实施方案中,该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸,并且是一种配制用于局部使用或局部应用的组合物的成分。

[0063] 在一个实施方案中,该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸,并且是一种配制为乳膏、凝胶、洗剂、泡沫、悬浮液或软膏的组合物的成分。

[0064] 在一个实施方案中,该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸,并且与一种或多种其他药物组合物一起配制,其中所述药物组合物包括类视黄醇或类视黄醇样化合物(例如维A酸(tretoin)、阿达帕林、他扎罗汀)。

[0065] 在一个实施方案中,该化合物选自DL-犬尿氨酸、L-犬尿氨酸、D-犬尿氨酸、3-羟基-DL-犬尿氨酸、3-羟基-L-犬尿氨酸、3-羟基-D-犬尿氨酸、5-羟基-DL-犬尿氨酸、5-羟基-

L-犬尿氨酸、5-羟基-D-犬尿氨酸、N'-甲酰基-犬尿氨酸、N-乙酰基-3-羟基-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿喹啉酸,并且与一种或多种非处方药一起配制,其中所述非处方药涵盖在FDA非处方药(OTC)专论中。所述非处方药的非限制性实例包括水杨酸、过氧化苯甲酰、尿囊素、可可脂、二甲基硅油、甘油、凡士林、活酵母细胞衍生物(LYCD)、硬脂酸锌、醋酸锌、碳酸锌、氧化锌、矿物油、间苯二酚、秘鲁香脂、鲨鱼肝油和单宁酸。

[0066] 在一个实施方案中,该化合物是犬尿喹啉酸,并且占用于局部使用或局部应用的组合物重量的0.1%至1%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿喹啉酸,并且占用于局部使用或局部应用的组合物重量的0.25%至0.5%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿喹啉酸,并且占用于局部使用或局部应用的组合物重量的0.5%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿喹啉酸,并且占洗剂重量的0.5%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿喹啉酸,并且占乳膏重量的0.5%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿喹啉酸,并且占用于局部应用或局部使用的组合物重量的0.1%至2%,用于减少皱纹或褶痕的外观。在一个实施方案中,该化合物是犬尿喹啉酸,并且占用于作为减少皱纹或褶痕外观的美容产品的组合物重量的0.1%至2%。

[0067] 在一个实施方案中,本发明设想了犬尿喹啉酸在制造用于减少皱纹或褶痕外观的化妆品或药品中的用途。在一个实施方案中,本发明设想了一种局部用制剂,其含有痕量至2%重量的犬尿氨酸、犬尿喹啉酸或黄尿酸;并且所述制剂用于减少皱纹或褶痕的外观的用途。在一个实施方案中,本发明设想了一种局部用制剂,其含有痕量至2%重量的犬尿氨酸、犬尿喹啉酸或黄尿酸;并且所述制剂用于减少皱纹或褶痕的外观。在一个实施方案中,本发明设想了一种局部用制剂,其含有0.1%至0.75%重量的犬尿氨酸、犬尿喹啉酸或黄尿酸;并且所述制剂用于减少皱纹或褶痕的外观。在一个实施方案中,本发明设想了一种局部用制剂,其含有0.25%至0.5%重量的犬尿氨酸、犬尿喹啉酸或黄尿酸;并且所述制剂用于减少皱纹或褶痕的外观。在一个实施方案中,本发明设想了一种局部用制剂,其含有0.1%至0.75%重量的犬尿喹啉酸;并且所述制剂用于减少皱纹或褶痕的外观。

四、实施例

[0068] A.局部用制剂

[0069] I.局部乳膏的制备方法如下:将犬尿喹啉酸溶解于1M NaOH的磷酸盐缓冲溶液中,室温下调节pH至5.5,然后将该KynA溶液在持续搅拌下加入皮肤科复合基质(Glaxal Base™,WellSpring,安大略省,加拿大),调节pH至6后装入聚乙烯瓶中。按重量百分比制备了0.15%、0.25%、0.4%和0.5%的犬尿喹啉酸的局部乳膏(Papp等人,2018年)。

[0070] II.其他复合乳膏为本领域已知,例如VersaPro乳膏基质(产品编号2529,MEDISCA Pharmaceutique Inc.,里士满,BC,加拿大)。使用VersaPro乳膏基质,将干燥的犬尿喹啉酸粉末按最终重量0.5%手动混合至乳膏中(使用研钵和研杵)。

[0071] III.含犬尿喹啉酸的保湿乳膏

[0072] 按重量百分比0.5%的犬尿喹啉酸保湿乳膏由以下成分组合制成:水、凡士林油、鲸蜡硬脂醇(cetearyl alcohol)、轻质矿物油、鲸蜡硬脂醇聚醚-20(ceteareth-20)、TroyCare™EPP37、磷酸二氢钠二水合物、犬尿喹啉酸、氢氧化钠、盐酸、氯化钠和磷酸氢二钠二水合物。按重量百分比0.25%的犬尿喹啉酸保湿乳膏由相同成分(水、凡士林油、鲸蜡硬脂醇、轻质矿物油、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、TroyCare™EPP37、磷酸二氢钠二水合物、犬尿喹啉

酸、氢氧化钠、盐酸、氯化钠和磷酸氢二钠二水合物)组合制成,其中犬尿喹啉酸的用量减少至产品最终重量的0.25%。

[0073] B.局部用犬尿喹啉酸(0.5%,重量百分比)减少皱纹和褶痕外观的应用(女性)

[0074] 一名60多岁、面部有典型皱纹和褶痕的女性,每天两次应用含0.5%犬尿喹啉酸的局部乳膏,每次应用约3毫克犬尿喹啉酸,应用速率约为60微克/平方厘米。通过肉眼观察应用部位可追踪初始皮肤效果。在约两个月的时间内,受试者报告其皱纹和褶痕的外观和可见度明显降低。受试者还表示,在开始使用犬尿喹啉酸乳膏后,他人也注意到其皱纹和褶痕外观有所改善。

[0075] C.局部用犬尿喹啉酸(0.5%,重量百分比)减少皱纹和褶痕外观的应用(男性)

[0076] 一名约70岁、面部有皱纹和褶痕的男性自我报告,每天一次应用含0.5%犬尿喹啉酸的局部乳膏,持续4个月,每次应用约3毫克犬尿喹啉酸,应用速率约为80微克/平方厘米。通过肉眼观察应用部位可追踪初始皮肤效果。用户报告,在两个月后,其皱纹和褶痕变得不那么明显,似乎有所改善。受试者还表示,他人也注意到其皱纹和褶痕的可见度降低。

[0077] D.局部用犬尿氨酸治疗增生性瘢痕的应用(设想其可用于治疗皱纹和褶痕)

[0078] 文献中描述了按重量计0.05%的局部犬尿氨酸乳膏用于体内治疗增生性瘢痕(Li等人,2014年;Poormasjedi-Meibod等人,2014年),乳膏制备和局部应用方法通过引用明确纳入本文。该按重量计0.05%的局部犬尿氨酸乳膏可用于局部治疗皱纹和褶痕。

[0079] E.皱纹和褶痕的临床分类

[0080] 本领域描述了多种皱纹和褶痕的分类方案,它们的例子包括:Glogau分类方案:轻度(少量皱纹,几乎无需化妆遮盖)、中度(早期皱纹,面色萎黄,需少量化妆)、重度(持续性皱纹,皮肤变色伴毛细血管扩张和光化性角化病,常需化妆)、极重度(严重皱纹和沟壑,光化性角化病,常需化妆但难以掩盖衰老变化)。另一个例子是Fitzpatrick面部皱纹分类(通常用于口周和眼周区域):I级(细纹)、II级(细至中度深皱纹,皱纹数量中等)、III级(细至深皱纹,皱纹密集,可能伴皮肤冗余褶皱)。另一个例子是改良Fitzpatrick分类(0-3级评分):0级(无皱纹,无可见皱纹,皮肤线条连续)、3级(深皱纹,深度和沟壑皱纹,皱纹深度超过3毫米)。

[0081] 参考文献

[0082] Chaudhary,M.,Khan,A.,&Gupta,M.(2020).Skin ageing:Pathophysiology and current market treatment approaches.Current Aging Science,13(1),22-30.

[0083] Eldin,R.M.S.,Nassar,A.A.,&Awad,H.Updated Management of Forehead Wrinkles:An Overview.European Journal of Molecular&Clinical Medicine,8(03),2021.

[0084] Ferreira,M.S.,Magalhães,M.C.,Sousa-Lobo,J.M.,&Almeida,I.F.(2020).Trending anti-aging peptides.Cosmetics,7(4),91.

[0085] Kim,D.J.,Iwasaki,A.,Chien,A.L.,&Kang,S.(2022).UVB-mediated DNA damage induces matrix metalloproteinases to promote photoaging in an AhR-and SP1-dependent manner.JCI insight,7(9).

[0086] Li,Y.,Kilani,R.T.,Rahmani-Neishaboor,E.,Jalili,R.B.,&Ghahary,A.(2014).Kynurenine increases matrix metalloproteinase-1and-3expression in

cultured dermal fibroblasts and improves scarring in vivo.Journal of Investigative Dermatology,134(3),643-650.

[0087] Papp,A.,Hartwell,R.,Evans,M.,&Ghahary,A.(2018).The Safety and Tolerability of Topically Delivered Kynurenic Acid in Humans.A Phase 1Randomized Double-Blind Clinical Trial.J Pharm Sci,107(6),1572-1576.doi:10.1016/j.xphs.2018.01.023.

[0088] Poormasjedi-Meibod,M.S.,Hartwell,R.,Taghi Kilani,R.,&Ghahary,A.(2014).Anti-scarring properties of different tryptophan derivatives.PloS one,9(3),e91955.

[0089] Salminen,A.,Kaarniranta,K.,&Kauppinen,A.(2022).Photoaging:UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin.Inflammation Research,1-15.

[0090] Tran,H.M.,Yang,C.Y.,Wu,T.H.,&Yen,F.L.(2022).Liposomes Encapsulating Morin:Investigation of Physicochemical Properties,Dermal Absorption Improvement and Anti-Aging Activity in PM-Induced Keratinocytes.Antioxidants,11(6),1183.

[0091] Venkatesh,S.,Maymone,M.B.,&Vashi,N.A.(2019).Aging in skin of color.Clinics in dermatology,37(4),351-357.

[0092] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利及其他参考文献均以其全文通过引用明确纳入本文,如同各文献被单独引用并入一样。若存在冲突,以本说明书(包括定义)为准。

[0093] 本发明已通过参考某些优选实施方案进行描述,但应理解,其可体现为其他具体形式或变型,而不脱离其特定或本质特征。因此,上述实施方案在所有方面应视为示例性而非限制性的,本发明的范围由所附权利要求书而非前述描述限定。

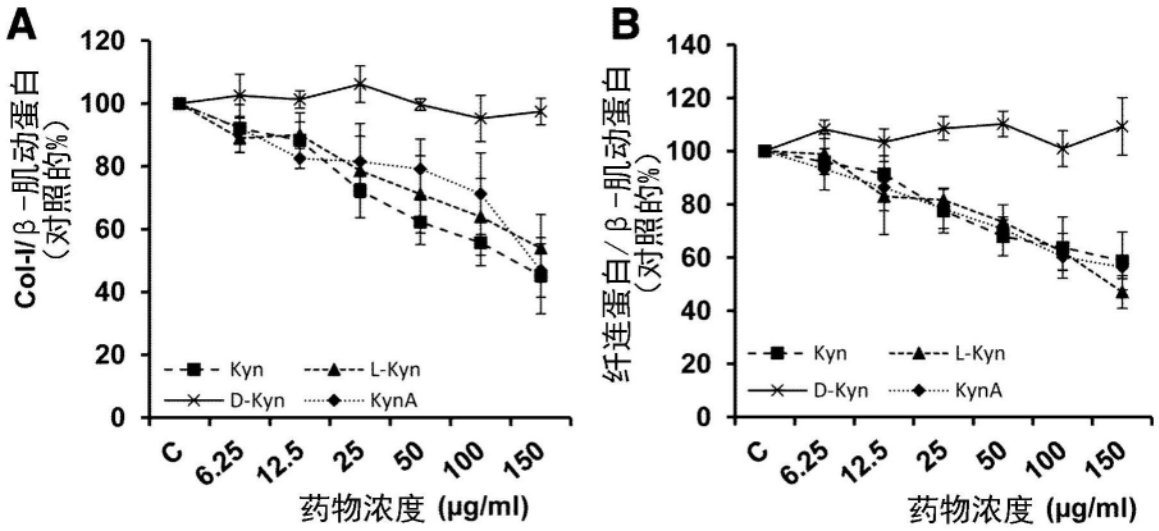
A
Col-I/β-肌动蛋白
（对照的%）
120
100
80
60
40
20
0
Kyn
L-Kyn
D-Kyn
KynA
C
6.25
12.5
25
50
100
150
药物浓度 (μg/ml)
B
纤连蛋白/β-肌动蛋白
（对照的%）
140
120
100
80
60
40
20
0
Kyn
L-Kyn
D-Kyn
KynA
C
6.25
12.5
25
50
100
150
药物浓度 (μg/ml)

图1

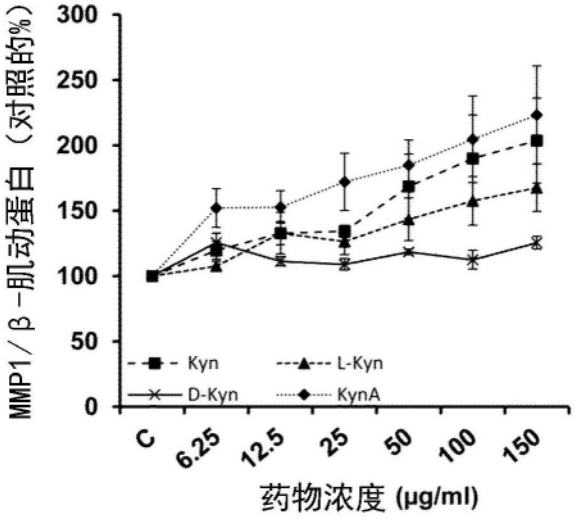
MMP1/β-肌动蛋白（对照的%）
300
250
200
150
100
50
0
Kyn
L-Kyn
D-Kyn
KynA
C
6.25
12.5
25
50
100
150
药物浓度 (μg/ml)

图2