



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105611919 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 25

(21) 申请号 201480055619. 0

A61K 31/427(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 08. 07

A61K 31/575(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 17/10(2006. 01)

61/863, 454 2013. 08. 08 US

A61P 17/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 04. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2014/050718 2014. 08. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/019359 EN 2015. 02. 12

(71) 申请人 盖尔德姆疗法有限公司

地址 以色列特拉维夫

(72) 发明人 纳瓦·达扬 艾伦·巴哈拉夫

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 高瑜 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 31/00(2006. 01)

A61K 31/201(2006. 01)

A61K 31/426(2006. 01)

权利要求书2页 说明书23页 附图2页

(54) 发明名称

包含胆汁酸-脂肪酸缀合物的抗痤疮组合物

(57) 摘要

本发明提供了,除了其他以外,包含脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)作为活性成分的局部药物组合物。本发明还提供了使用包含FABAC的药物组合物治疗与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的方法,该皮肤状况包括但不限于痤疮。

1. 一种用于治疗与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的组合物,所述组合物包含脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)作为活性成分和药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂,其中所述FABAC具有式I:

W-X-G(I)

其中G代表胆汁酸或胆汁盐基团;W代表具有6-22个碳原子的一个或两个脂肪酸基团;并且X代表键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键。

2. 如权利要求1所述的组合物,其中所述FABAC包含两个脂肪酸基团,其中每次出现时,W独立地为具有6-22个碳原子的脂肪酸基团;并且X独立地为键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键。

3. 如权利要求1所述的组合物,其中所述键合成员选自由以下组成的组:NH、P、S、O或者直接的C-C或C=C键。

4. 如权利要求3所述的组合物,其中所述键合成员是NH。

5. 如权利要求1所述的组合物,其中所述一个或两个脂肪酸独立地选自由以下组成的组:硬脂酸、山萘酸、二十烷醇酸、棕榈酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸和油酸。

6. 如权利要求5所述的组合物,其中所述一个或两个脂肪酸基团是二十烷醇酸的基团。

7. 如权利要求1所述的组合物,其中所述胆汁酸选自由以下组成的组:胆酸、熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸以及其衍生物。

8. 如权利要求7所述的组合物,其中所述胆汁酸是胆酸。

9. 如权利要求所述的组合物,其中所述FABAC选自由以下组成的组:

3- β -硬脂酰-氨基,7 α ,12 α -二羟基-5- β -胆烷-24-酸、

3- β -二十烷醇氨基,7 α ,12 α -二羟基-5- β -胆烷-24-酸及其组合。

10. 如权利要求1所述的组合物,其中所述与改变的皮脂水平相关的皮肤状况选自由以下组成的组:痤疮、皮脂溢、脂溢性皮炎、皮脂囊肿、皮脂腺增生、头皮屑以及毛囊炎。

11. 如权利要求10所述的组合物,其中所述与改变的皮脂水平相关的皮肤状况是痤疮。

12. 如权利要求11所述的组合物,其中所述痤疮是寻常痤疮。

13. 如权利要求1所述的组合物,其中所述与改变的皮脂水平相关的状况是与升高的皮脂水平相关的皮肤状况。

14. 如权利要求1所述的组合物,被配制成用于口服施用。

15. 如权利要求1所述的组合物,被配制成用于局部施用。

16. 如权利要求15所述的组合物,其中被配制成用于局部施用的所述组合物被配制成选自由以下组成的组的形式:水性溶液、霜剂、洗液、油包水或水包油乳液、多重乳液、硅酮乳液、微米乳液、纳米乳液、凝胶以及具有共溶剂的水性溶液。

17. 一种在需要其的受试者中治疗与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的组合物的步骤,从而治疗所述受试者中与改变的皮脂水平相关的皮肤状况,所述组合物包含脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)作为活性成分和药学上可接受的稀释剂或载体,其中所述FABAC具有式I:

W-X-G(I)

其中G代表胆汁酸或胆汁盐基团;W代表具有6-22个碳原子的一个或两个脂肪酸基团;并且X代表键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键。

18. 如权利要求17所述的方法,其中所述FABAC包含两个脂肪酸基团,其中每次出现时,W独立地为具有6-22个碳原子的脂肪酸基团;并且X独立地为键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键。

19. 如权利要求17所述的方法,其中所述键合成员选自由以下组成的组:NH、P、S、O或者直接的C-C或C=C键。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述键合成员是NH。

21. 如权利要求17所述的方法,其中所述一个或两个脂肪酸基团独立地选自由以下组成的组:硬脂酸、山萘酸、二十烷醇酸、棕榈酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸和油酸。

22. 如权利要求21所述的方法,其中所述一个或两个脂肪酸基团是二十烷醇酸的基团。

23. 如权利要求17所述的方法,其中所述胆汁酸选自由以下组成的组:胆酸、熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸以及其衍生物。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述胆汁酸是胆酸。

25. 如权利要求17所述的方法,其中所述FABAC选自由以下组成的组:

3- β -硬脂酰-氨基,7 α ,12 α -二羟基-5- β -胆烷-24-酸、

3- β -二十烷醇氨基,7 α ,12 α -二羟基-5- β -胆烷-24-酸及其组合。

26. 如权利要求17所述的方法,其中所述FABAC是3- β -二十烷醇氨基,7 α ,12 α -二羟基-5- β -胆烷-24-酸。

27. 如权利要求17所述的方法,其中所述与改变的皮脂水平相关的皮肤状况选自由以下组成的组:痤疮、皮脂溢、脂溢性皮炎、皮脂囊肿、皮脂腺增生、头皮屑以及毛囊炎。

28. 如权利要求17所述的方法,其中所述与改变的皮脂水平相关的皮肤状况是痤疮。

29. 如权利要求28所述的方法,其中所述痤疮是寻常痤疮。

30. 如权利要求17所述的方法,其中所述与改变的皮脂水平相关的皮肤状况是与升高的皮脂水平相关的皮肤状况。

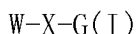
31. 如权利要求17所述的方法,其中施用是口服地。

32. 如权利要求17所述的方法,其中施用是局部地。

33. 如权利要求31所述的方法,其中所述组合物是局部组合物。

34. 如权利要求33所述的方法,其中所述局部组合物被配制或选自由以下组成的组的形式:水性溶液、霜剂、洗液、油包水或水包油乳液、多重乳液、硅酮乳液、微米乳液、纳米乳液、凝胶以及具有共溶剂的水性溶液。

35. 一种药物组合物,其中所述组合物被配制用于局部施用,所述组合物包含至少一种脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)作为活性成分,其中所述FABAC具有式I:



其中G代表胆汁酸或胆汁盐基团;W代表具有6-22个碳原子的一个或两个脂肪酸基团;并且X代表键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键;并且其中包含至少一种药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。

包含胆汁酸-脂肪酸缀合物的抗痤疮组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及包含胆汁酸脂肪酸缀合物的药物组合物以及使用其用于治疗与改变的皮肤皮脂水平相关的状况的方法,所述状况诸如寻常痤疮。

[0002] 发明背景

[0003] 皮脂是主要从皮脂腺合成和分泌的相对非极性脂质(诸如甘油三酯、油、蜡和脂肪)的混合物。人类皮脂腺是全质分泌组织,所述全质分泌组织是毛皮脂单位(PSU)的一部分。皮脂腺与毛囊连接并存在于大多数皮肤表面。全质分泌分泌物,诸如皮脂,是由腺体中分泌细胞的裂解形成的。全质分泌分泌物首先在腺体中存在的分泌细胞内产生。然后这些分泌细胞破裂以释放(分泌)这些细胞的内含物到腺体的内腔或内部空间中。皮脂通常通过通常被称为毛孔的囊开口被排空到皮肤表面上。

[0004] 分泌的皮脂为皮肤外表面提供包被。虽然皮脂通常帮助润滑、润湿和保护皮肤,其产生在皮肤状况的发病机制中起到关键作用,所述皮肤状况诸如痤疮和皮脂溢(一种异常增加的皮脂分泌和排出)。已知异常皮脂产生促进黑头粉刺的形成,并且增加的皮脂产生是可导致痤疮发生的早期事件之一。皮脂分泌的增加在许多人中发生,开始于约9岁并持续增加至最高达17岁,此时通常达到皮脂分泌的成人水平。这一增加的皮脂产生的时期是大多数痤疮病例发生之时。

[0005] 在美国和其他国家,寻常痤疮是受治疗最多的皮肤状况之一。尽管已知许多其他不同且临床上不同形式的痤疮,寻常痤疮通常被简单地称为“痤疮”。痤疮影响许多少年和成人。

[0006] 寻常痤疮是皮肤的毛皮脂单位的疾病。痤疮的发病机制是复杂的、未被完全了解的,并且通过至少以下四个因素的相互作用定义:来自皮脂腺的增加的皮脂产生、囊的上部的超角质化、痤疮丙酸菌(*Propionibacterium acnes*, *P. acnes*)对毛皮脂单位的定殖和炎症介质释放至所述囊和周围表皮。

[0007] 存在四个治疗痤疮的主要策略,每个策略针对上述因素中至少一种的治疗。一个策略是矫正囊角质化的改变的方式,所述囊角质化的改变的方式作为痤疮的结果发生。第二个策略是降低皮脂腺活性和皮脂产生。第三个策略是降低毛囊细菌群体的大小,且特别地,减少毛囊的痤疮丙酸菌细菌的数量。第四个策略是抑制细胞外炎症介质(例如细胞因子和炎症细胞)的产生和/或其作用。重要的是,这些治疗策略的大部分受有限的效力或不需要的副作用之苦,并因此这些策略中的几个可以结合用于治疗。

[0008] 已经使用几类组合物来实行这些不同的痤疮治疗策略。异维甲酸和维生素A衍生物代表一类这样的组合物。异维甲酸通过减少基底皮脂细胞的增殖、以最高达90%减少皮脂生产和抑制皮脂细胞分化来减小皮脂腺的大小。可以从适合局部或口服施用的剂型获得异维甲酸。异维甲酸的口服施用引起严重痤疮的治疗的革命。这是由于异维甲酸是第一个能够改变囊角质化、改变皮脂产生并产生抗炎效果的药物。不幸的是,异维甲酸是已知的致畸因子并可以引起发育不良。许多其他严重的副作用也与异维甲酸治疗的口服施用有关。这些副作用包括精神紊乱,例如抑郁症和精神异常,以及颅内高压、急性胰腺炎、升高的血

脂水平、听力损伤、肝脏毒性和炎症性肠病。局部地,已知视黄酸是主要刺激物。类视黄醇,其通常用于痤疮的治疗,已显示出在 $0.6-3 \times 10^5 \text{M}$ 的范围内对成纤维细胞和上皮细胞有细胞毒性(Varani等, *Journal of Investigative Dermatology* (1993) 101, 839-842),并增加上皮细胞死亡(Ding等, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jun 26; 54(6): 4341-50)。

[0009] 脂肪酸胆汁酸或胆汁盐缀合物(FABAC),也被称为胆汁酸脂肪酸缀合物(BAFAC),是可用于改善与胆汁酸或胆固醇代谢相关的状况的合成分子家族。FABAC被认为降低血液胆固醇浓度,降低肝脏脂肪水平以及溶解胆结石(Gilat等, *Hepatology* 2003; 38: 436-442; 和Gilat等, *Hepatology* 2002; 35: (597-600))。

[0010] 美国专利6,384,024, 6,395,722, 6,589,946公开了某些FABAC在溶解胆汁中的胆固醇胆结石以及治疗动脉硬化中的用途。美国专利7,501,403和US 8,110,564以及美国申请公布US2012/0214872中公开了这些和另外的FABAC用于治疗脂肪肝、降低血液胆固醇水平和治疗高血糖症、糖尿病、胰岛素耐受以及肥胖症。最近,美国申请号2012/0157419公开了FABAC可用于治疗以淀粉样蛋白斑沉积为特征的脑疾病(例如阿尔兹海默症)。本领域并未公开或表明FABAC可以用于预防或治疗与改变的皮脂水平有关的皮肤状况(诸如痤疮)。

[0011] 加拿大专利申请2,166,427公开了胆汁酸鹅去氧胆酸和/或熊脱氧胆酸用于制备用于治疗特应性皮炎的药物的用途。WO02/083147公开了某些胆汁酸衍生物如法尼酯X受体(FXR)配体用于预防或治疗FXR-介导的疾病或状况。然而,对于用于治疗或预防与改变的皮脂水平有关的状况(诸如痤疮)的安全且有效的试剂仍然存在未满足的需求。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及包含脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)的组合物和其用于治疗与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的用途,所述皮肤状况包括,但不限于痤疮。

[0014] 本发明部分基于出乎意料的发现:FABAC能够降低皮肤成纤维细胞中角蛋白10和角蛋白1的基因表达水平,如下文所例示的。不希望囿于任何理论或机制,降低的角蛋白1和10的表达可以导致降低的角质形成细胞分化,因此可用FABAC治疗超角质化和囊堵塞相关的状况诸如痤疮。

[0015] 本发明还基于出乎意料的发现:与类视黄醇类的施用不同,FABAC的施用对表皮细胞的生存力不产生显著影响。

[0016] 根据第一方面,本发明提供了一种治疗与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的方法,该方法包括向需要其的受试者施用有效量的组合物的步骤,该组合物包含脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)作为活性成分以及药学上可接受的稀释剂或载体,其中该FABAC具有式I:

[0017] W-X-G(I)

[0018] 其中G代表胆汁酸或胆汁盐基团;W代表具有6-22个碳原子的一个或两个脂肪酸基团;并且X代表键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0019] 根据一些实施方案,组合物是药物组合物。根据一些实施方案,该药物组合物被配制成用于口服施用。根据某些实施方案,该药物组合物是被配制成用于局部施用的局部组合物。根据一些实施方案,被配制成用于局部施用的药物组合物还包含美容上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。根据一些实施方案,局部施用指应用至患有与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的受试者的皮肤。

[0020] 根据其他实施方案,组合物是配制用于美容用途的局部组合物。根据一些实施方案,配制用于美容用途的局部组合物被配制用于局部施用。用于本文时,术语“局部施用”指通过身体表面,优选通过皮肤的施用。根据一些实施方案,除药学上可接受的稀释剂或载体以外或代替药学上可接受的稀释剂或载体,配制用于美容用途的局部组合物包含美容上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0021] 根据一些实施方案,施用涉及局部或口服施用。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,施用涉及口服施用。

[0022] 根据一些实施方案,公开的组合物是包含至少一种FABAC作为活性成分并配制用于口服施用的药物组合物。根据某些实施方案,公开的组合物是配制用于局部施用的局部药物组合物,所述局部药物组合物包含至少一种本发明的FABAC作为活性成分。

[0023] 根据另一方面,提供了一种用于治疗与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的组合物,该组合物包含脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)作为活性成分以及药学上可接受的稀释剂或载体,其中所述FABAC具有式I:

[0024] $W-X-G(I)$

[0025] 其中G代表胆汁酸或胆汁盐基团;W代表具有6-22个碳原子的一个或两个脂肪酸基团;并且X代表键合成员,该键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键;从而治疗所述受试者中与改变的皮脂水平相关的皮肤状况。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0026] 根据一些实施方案,本发明提供了至少一种脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC),所述至少一种脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)用于制备用于治疗与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的药物,其中所述FABAC具有式I:

[0027] $W-X-G(I)$

[0028] 其中G代表胆汁酸或胆汁盐基团;W代表具有6-22个碳原子的一个或两个脂肪酸基团;并且X代表键合成员,该键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键;从而治疗所述受试者中与改变的皮脂水平相关的皮肤状况。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据某些实施方案,所述药物是配制用于局部施用的局部药物。根据一些实施方案,所述药物还包含至少一种药学上可接受的或美容上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0029] 根据一些实施方案,本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含至少一种FABAC作为活性成分,其中所述药物组合物是被配制用于局部施用的局部组合物,并还包含至少一种药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。根据一些实施方案,除至少一种药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂之外或代替至少一种药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂,本发明的组合物包含至少一种美容上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0030] 根据一些实施方案,与改变的皮脂水平相关的皮肤状况选自由以下组成的组:痤疮、头皮屑、皮脂溢、脂溢性皮炎、皮脂囊肿、皮脂腺增生及其组合。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0031] 根据另一个实施方案,所述与改变的皮脂水平相关的皮肤状况是痤疮。在一个具体的实施方案中,所述痤疮是寻常痤疮。

[0032] 根据一些实施方案,与改变的皮脂水平相关的皮肤状况是与升高的皮脂水平相关

的皮肤状况。根据一些实施方案,与升高的皮脂水平相关的皮肤状况是痤疮。

[0033] 根据一些实施方案,本发明的方法和组合物的FABAC包含两个脂肪酸基团,其中每次出现时,W独立地为具有6-22个碳原子的脂肪酸基团;并且X独立地为键合成员,该键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0034] 根据一些实施方案,所述FABAC的键合成员选自由以下组成的组:NH、P、S、O或者直接的C-C或C=C键。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一个示例性实施方案,所述键合成员是NH。

[0035] 根据另一个实施方案,所述一个或两个脂肪酸基团独立地选自由以下组成的组的脂肪酸的基团:二十烷醇酸(arachidyllic acid)、硬脂酸、山萘酸、棕榈酸、花生四烯酸、二十碳五烯酸和油酸。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据又一个实施方案,所述一个或两个脂肪酸基团是硬脂酸的基团。根据又一个实施方案,所述一个或两个脂肪酸基团是二十烷醇酸的基团。

[0036] 根据另一个实施方案,所述胆汁酸选自由以下组成的组:胆酸、熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸以及其衍生物。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据又一个实施方案,所述胆汁酸是胆酸。

[0037] 根据一些实施方案,用于本文时,术语“胆汁盐基团”是指选自由以下组成的组的胆汁酸的胆汁盐基团:胆酸、熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸以及其衍生物。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,胆汁盐基团是胆酸的胆汁盐基团。

[0038] 根据一些实施方案,所述FABAC选自由以下组成的组:

[0039] 3- β -硬脂酰-氨基,7 α ,12 α -二羟基-5- β -胆烷-24-酸;

[0040] 3- β -二十烷醇氨基,7 α ,12 α -二羟基-5- β -胆烷-24-酸;及其组合。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0041] 根据一个示例性实施方案,所述FABAC是3- β -二十烷醇氨基,7 α ,12 α -二羟基-5- β -胆烷-24-酸(在本文中也被称为“Aramchol”)。

[0042] 根据一些实施方案,本发明的组合物被配制用于局部应用。根据一些实施方案,本发明的组合物是被配制用于局部施用的药物组合物。根据其他实施方案,本发明的组合物是被配制用于口服施用的药物组合物。根据一些实施方案,药物组合物包含至少一种药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。根据一些实施方案,至少一种药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂适用于局部施用。

[0043] 根据另一个实施方案,组合物是被配制选自由以下组成的组的形式局部组合物:水性溶液、霜剂、洗液、油包水或水包油乳液、多重乳液、硅酮乳液、微米乳液(microemulsion)、纳米乳液(nanoemulsion)、凝胶和具有共溶剂的水性溶液。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0044] 本发明的其他目的、特征和优势从下文的描述和附图将变得清楚。

[0045] 附图简述

[0046] 图1示出了根据一些实施方案,用于产生3 β -硬脂酰氨基-7 α ,12 α ,二羟基-5 β -胆烷-24-酸(硬脂酰氨基胆烷酸,在本文中也被称为“Steamchol”)的方法。

[0047] 图2描绘了未处理的(阴性对照)、用1%Triton X-100(阳性对照)处理的、用单独

的DMSO处理的、或用含有0.01%、0.1%、1%或2%的Steamchol的DMSO处理的上皮细胞培养物的生存力的比较。

[0048] 发明详述

[0049] 本发明涉及胆汁酸脂肪酸缀合物(FABAC),用于与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的治疗,所述皮肤状况包括但不限于痤疮。

[0050] 本文使用的术语“FABAC”(同义词BAFAC)是指式W-X-G(式I)的缀合物,其中G代表胆汁酸或其胆汁盐基团,W代表具有6-22个碳原子的一个或两个脂肪酸基团,并且X代表在所述胆汁酸和所述脂肪酸基团之间的键合成员。根据一些实施方案,键合成员X包括但不限于NH、P、S、O、或直接的C=C或C-C键。每种可能性代表本发明的单独实施方案。FABAC是在本领域中已知的,并且在例如美国专利6,384,02、6,395,722和6,589,946中描述,所述专利的内容在此以引用的方式并入。根据一些实施方案,所述脂肪酸基团包含指定8-22个碳原子、14-22个碳原子或18-22个碳原子。每种可能性代表本发明的单独实施方案。用于本文时,术语“FABAC”、“BAFAC”、“所述FABAC”和“本发明的FABAC”可以互换使用。根据一些实施方案,本发明的组合物包含至少一种FABAC作为活性成分。

[0051] FABAC的一个非限制性通用结构在下文示出。根据一个非限制性实例,胆汁酸与1-2个具有大量链长的任意一个链长的脂肪酸缀合(例如使用酰胺键,例如在位置3)。

[0052] 根据一个示例性实施方案,本发明的FABAC是3 β -二十烷醇氨基-7 α ,12 α ,二羟基-5 β -胆烷-24-酸(二十烷醇氨基胆烷酸;胆烷酸与二十烷醇酸的酰胺缀合物;也称为“Aramchol”或“C20FABAC”)或3 β -硬脂酰氨基-7 α ,12 α ,二羟基-5 β -胆烷-24-酸(硬脂酰氨基胆烷酸;胆烷酸与硬脂酸的酰胺缀合物;也称为“Steamchol”或“C18FABAC”)。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,FABAC是Aramchol。

[0053] 在另一个实施方案中,本发明的方法和组合物的FABAC具有式I:

[0054] W-X-G(I)

[0055] 其中G代表胆汁酸;W代表具有6-22个碳原子的一个或两个饱和或不饱和脂肪酸;并且X代表键合成员或直接的C-C或C=C键。根据一些实施方案,G代表胆汁酸的基团。根据一些实施方案,X代表选自由以下组成的组的键合成员:杂原子、直接的C-C键和C=C键。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0056] 根据一些实施方案,本发明的方法和组合物的FABAC具有式II:

[0057] (W-X)_n G(II)

[0058] 其中G代表胆汁酸或其基团;W代表具有6-22个碳原子的脂肪酸基团;并且X代表键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键;并且n是整数1或2。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,所述杂原子选自由以下组成的组:NH、P、S和O。每种可能性代表本发明的单独实施方案。一般来说,术语“杂原子”包括除了碳或氢之外的任何元素的原子,其优选实例包括氮、氧、硫和磷。

[0059] 根据一个实施方案,n是1。根据另一个实施方案,n是2,并且在每次出现时W独立地为具有6-22个碳原子的脂肪酸基团;并且X独立地为键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0060] 在另一个实施方案中,所述FABAC的键合成员选自由NH、P、S、O或直接的C-C或C=C键组成的组。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,术语“直接的键”

是指C-C(单)键。在另一个实施方案中,术语“直接的键”是指C=C(双)键。在另一个实施方案中,多于一个直接的键用于本发明的FABAC中。在另一个实施方案中,胆汁酸和脂肪酸基团之间的键是 β 构型。在另一个实施方案中,胆汁酸和脂肪酸基团之间的键是 α 构型。在另一个实施方案中,所述键合成员不是酯键。

[0061] 根据一些实施方案,所述FABAC的胆汁酸或胆汁酸基团选自由以下组成的组:胆酸、熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸以及其衍生物。胆汁酸或其基团的每种类型代表本发明的单独实施方案。本文使用的术语“基团”意指包含一个或更多个未成对电子的化学部分。根据一些实施方案,所述FABAC的胆汁酸或胆汁酸基团是胆酸。

[0062] 在另一个实施方案中,所述FABAC包含单个脂肪酸基团。所述胆汁酸与所述脂肪酸基团的缀合可以发生在胆汁酸的多个位置。在某些实施方案中,所述胆汁酸与所述脂肪酸基团的缀合形成于选自位置3、6、7、12和24的胆汁酸核心位置。每种可能性代表本发明的单独实施方案。在一个实施方案中,所述缀合形成于胆汁酸核心的位置3。

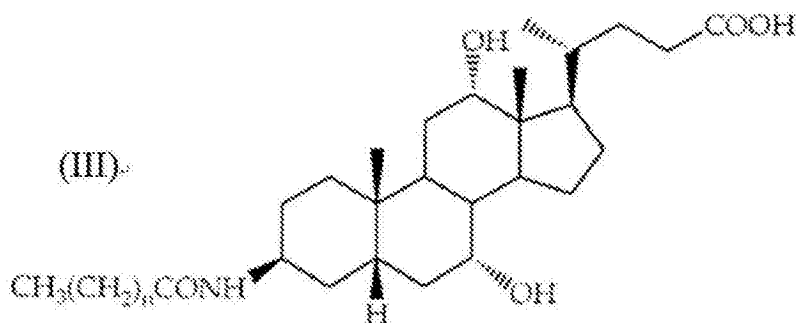
[0063] 在另一个实施方案中,所述FABAC包含两个脂肪酸基团。根据一些实施方案,每个脂肪酸基团与胆汁酸核心的缀合在选自胆汁酸核心的3、7、12和24位置的两个位置上。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一个特定的实施方案,所述缀合在胆汁酸核心的位置3和7上。

[0064] 在另一个实施方案中,所述脂肪酸是饱和的。在另一个实施方案中,所述脂肪酸是不饱和的。在另一个实施方案中,所述脂肪酸是单不饱和的。在另一个实施方案中,所述脂肪酸是多不饱和的。

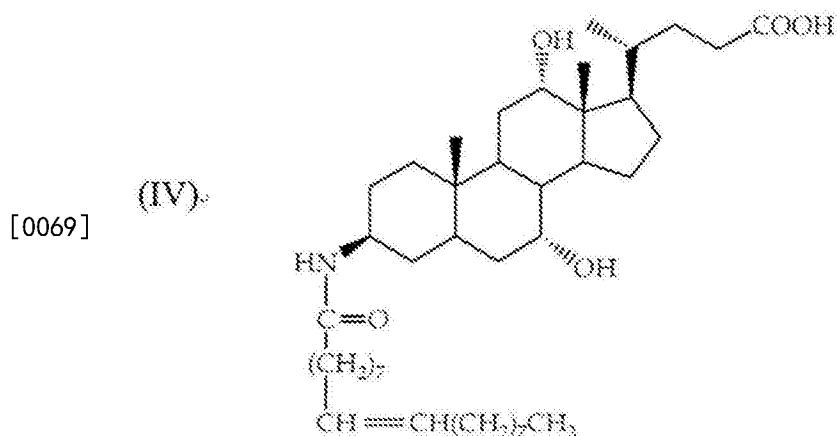
[0065] 在另一个实施方案中,所述FABAC的脂肪酸或脂肪酸基团独立地选自由以下组成的组:山萘酸、二十烷醇酸、硬脂酸和棕榈酸。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0066] 根据本发明,FABAC的一个示例性实施方案在下文式III中示出。根据一些实施方案,在式III中 $n=20$ 或者 $n=18$ 。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0067]



[0068] 根据一些实施方案,本发明的FABAC的一个或两个脂肪酸或脂肪酸基团是不饱和的脂肪酸或脂肪酸基团。每种可能性代表本发明的单独实施方案。在另一个实施方案中,所述FABAC的不饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸基团独立地选自由以下组成的组:亚麻酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、花生四烯酸、棕榈油酸(palmipoleic acid)、油酸和反油酸。每种可能性代表本发明的单独实施方案。包含不饱和脂肪酸的FABAC的非限制性实例是3 β -油烯基氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-酸,如下文式IV所描绘的。



[0070] 在另一个实施方案中,利用亚油酸。在另一个实施方案中,利用共轭的亚油酸。在另一个实施方案中,利用共轭的亚油酸的异构体。每种可能性代表本发明的单独实施方案。术语“共轭的脂肪酸”,也称为“CFA”,是指其中至少一对双键仅被一个单键分开的多不饱和脂肪酸。

[0071] 在另一个实施方案中,所述脂肪酸是短链脂肪酸。在另一个实施方案中,所述脂肪酸链长为6-8个碳。在另一个实施方案中,所述脂肪酸是中链脂肪酸。在另一个实施方案中,所述脂肪酸链长为8-14个碳。在另一个实施方案中,所述脂肪酸链长为14-22个碳。在另一个实施方案中,所述脂肪酸链长为16-22个碳。在另一个实施方案中,利用本领域中已知的任何其它脂肪酸链长。每种类型的脂肪酸或脂肪酸基团代表本发明的单独实施方案。

[0072] 根据一些实施方案,本发明的方法和组合物的FABAC选自由以下组成的组:

[0073] 3 β -山嵛醇氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-酸;3 β -二十烷醇氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-酸;3 β -硬脂酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-酸;3 β -棕榈酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-酸;3 β -肉豆蔻基氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-酸;和N-(羧甲基)-3 β -硬脂酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-酰胺。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0074] 根据一个实施方案,本发明的方法和组合物的FABAC是3 β -二十烷醇氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-酸(“Aramchol”)。根据另一个实施方案,本发明的方法和组合物的FABAC是3 β -硬脂酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-酸(“Steamchol”)。

[0075] 根据一些实施方案,本发明的方法和组合物的FABAC选自由以下组成的组:

[0076] 3- β -硬脂酰-氨基,7 α ,12 α -二羟基-5- β -胆烷-24-酸;

[0077] 3- β 二十烷醇氨基,7 α ,12 α -二羟基-5- β -胆烷-24-酸;

[0078] 3- β 花生酰基氨基,7 α ,12 α -二羟基-5- β -胆烷-24-酸;及其组合。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0079] 根据一些实施方案,本发明提供了用于治疗与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的药物组合物。根据某些实施方案,本发明提供了用于治疗与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的局部组合物。

[0080] 根据一些实施方案,改变的皮脂水平是指升高的皮脂水平。根据其它实施方案,本发明提供了一种被配制用于口服施用的药物组合物,用于治疗与升高的皮脂水平相关的皮肤状况,该药物组合物包含至少一种FABAC作为活性成分。根据一些实施方案,本发明提供了用于治疗与升高的皮脂水平相关的皮肤状况的局部药物组合物,该局部药物组合物包

含至少一种FABAC作为活性成分。

[0081] 根据一些实施方案,本发明提供了一种治疗皮肤状况的方法,所述皮肤状况可以得益于角质形成细胞分化的减弱、减少或减慢。每种可能性代表本发明的单独实施方案。可以得益于角质形成细胞分化的减弱、减少或减慢的皮肤状况的非限制性实例是寻常痤疮。

[0082] 根据一个方面,本发明提供了一种治疗与改变的皮脂水平(优选升高的皮脂水平)相关的皮肤状况的方法,该方法包括向需要其的受试者施用有效量的组合物的步骤,该组合物包含脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)作为活性成分以及药学上可接受的稀释剂或载体,其中该FABAC具有式I:

[0083] W-X-G(I)

[0084] 其中G代表胆汁酸或其胆汁盐基团;W代表具有6-22个碳原子的一个或两个脂肪酸基团;并且X代表键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,所述药物组合物被配制用于口服施用。根据其他实施方案,所述药物组合物被配制成局部组合物。

[0085] 根据一些实施方案,本发明提供了一种治疗与改变的皮脂水平(优选升高的皮脂水平)相关的皮肤状况的方法,该方法包括向需要其的受试者口服施用有效量的组合物的步骤,该组合物包含脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)作为活性成分以及药学上可接受的稀释剂或载体,其中所述FABAC具有式I:

[0086] W-X-G(I)

[0087] 其中G代表胆汁酸或其胆汁盐基团;W代表具有6-22个碳原子的一个或两个脂肪酸基团;并且X代表键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0088] 根据一些实施方案,本发明提供了一种治疗与改变的皮脂水平(优选升高的皮脂水平)相关的皮肤状况的方法,该方法包括向需要其的受试者口服施用有效量的组合物的步骤,该组合物包含Aramchol作为活性成分。根据一些实施方案,本发明提供了一种治疗与改变的皮脂水平(优选升高的皮脂水平)相关的皮肤状况的方法,该方法包括向需要其的受试者局部施用有效量的包含Steamchol作为活性成分的组合物的步骤。

[0089] 根据一些实施方案,本发明提供了一种用于治疗与改变的皮脂水平(优选升高的皮脂水平)相关的皮肤状况的组合物,其中所述组合物包含至少一种脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)作为活性成分,其中所述FABAC具有式I:

[0090] W-X-G(I)

[0091] 其中G代表胆汁酸或其胆汁盐基团;W代表具有6-22个碳原子的一个或两个脂肪酸基团;并且X代表键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,所述组合物是被配制用于口服施用的药物组合物,并且还包含至少一种适用于口服施用的载体、稀释剂或赋形剂。

[0092] 根据一些实施方案,本发明提供了一种局部药物组合物,其中所述组合物包含至少一种脂肪酸胆汁酸缀合物(FABAC)作为活性成分,其中所述FABAC具有式I:

[0093] W-X-G(I)

[0094] 其中G代表胆汁酸或其胆汁盐基团;W代表具有6-22个碳原子的一个或两个脂肪酸基团;并且X代表键合成员,所述键合成员包含杂原子或直接的C-C或C=C键;并且其中所述

药物组合物被配制用于局部施用,并且还包含至少一种药学上可接受的稀释剂或载体。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0095] 根据一些实施方案,本发明提供了包含至少一种FABAC的药物组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗与改变的皮脂水平(优选升高的皮脂水平)相关的皮肤状况。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,本发明提供了包含Aramchol的药物组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗与改变的皮脂水平(优选升高的皮脂水平)相关的皮肤状况。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0096] 根据一些实施方案,本发明提供了包含至少一种FABAC的局部药物组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗与改变的皮脂水平(优选升高的皮脂水平)相关的皮肤状况。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,本发明提供了包含Steamchol的局部药物组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗与改变的皮脂水平(优选升高的皮脂水平)相关的皮肤状况。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0097] 根据一些实施方案,本发明提供了一种药物组合物,其包含至少一种本发明的FABAC作为活性成分,其中该药物组合物被配制用于局部施用。根据一些实施方案,本发明提供了包含Aramchol作为活性成分的药物组合物,其中该药物组合物被配制用于局部施用。根据一些实施方案,本发明提供了包含Steamchol作为活性成分的药物组合物,其中该药物组合物被配制用于局部施用。根据一些实施方案,提供本发明的药物组合物用于治疗与改变的皮脂水平(优选升高的皮脂水平)相关的状况。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,本发明提供了一种通过口服或局部施用药物组合物治疗与改变的皮脂水平相关的状况的方法,所述药物组合物包含至少一种选自Aramchol和Steamchol的FABAC作为活性成分。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0098] 本文使用的术语“与改变的皮脂水平相关的皮肤状况”包括但不限于皮脂过度产生的状况。本文使用的术语“皮脂过度产生的状况”非限制性地包括一种状况,其中受试者的皮肤产生大量皮脂,从而导致病理状况或不期望的状况。这类皮脂过度产生的状况的实例包括,但不限于,痤疮、皮脂溢、脂溢性皮炎、皮脂囊肿和皮脂腺增生以及相关状况。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,皮脂过度分泌状况是痤疮。根据一些实施方案,痤疮指寻常痤疮。需要注意的是,虽然痤疮是与改变的或过度产生的皮脂水平相关的皮肤状况,本发明的组合物可以适用于治疗不表现为皮脂的过度产生或过量分泌的痤疮。

[0099] 根据一些实施方案,与改变的皮脂水平相关的状况选自由以下组成的组:痤疮、皮脂溢、脂溢性皮炎、皮脂囊肿、皮脂腺增生以及相关状况及其组合。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,与改变的皮脂水平相关的状况是痤疮。根据一些实施方案,痤疮是指严重痤疮。根据一些实施方案,严重痤疮是囊肿性痤疮。根据一些实施方案,与改变的皮脂水平相关的状况不是特应性皮炎。

[0100] 根据一些实施方案,所述痤疮选自由以下组成的组:寻常痤疮、囊肿性痤疮、萎缩性痤疮、溴痤疮(bromide acne)、氯痤疮(chlorine acne)、聚合性痤疮、化妆品性痤疮、洗涤性痤疮、流行性痤疮、夏季痤疮、爆发性痤疮、卤素痤疮、硬结性痤疮、碘痤疮、疤痕疙瘩性痤疮、机械性痤疮、丘疹性痤疮、发膏性痤疮、经前期痤疮(premenstrual acne)、脓疱性痤疮、红斑痤疮、坏血病性痤疮(acne scorbutica)、癩病性痤疮、荨麻疹性痤疮、痘疮样痤疮、

毒性痤疮、丙酸性痤疮(propionic acne)、剥脱性痤疮(acne excooriee)、革兰氏阴性痤疮(gram negative acne)、类固醇性痤疮、结节囊肿性痤疮及其组合。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0101] 用于本文时,“皮肤”是指任何有痤疮倾向的表皮表面,并且可还包括但不限于脸部和颈部、手、肘、上臂区域、膝盖、大腿、小腿、足、乳房、胸部、腹部、臀部和背部区域的表面。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一个优选的实施方案,术语“皮肤”是指脸部和颈部的表面。

[0102] 在一些实施方案中,根据本发明的治疗方法导致以下中的至少一种:皮脂产生减少、超角质化减少、痤疮丙酸菌定殖减少、炎性介质向皮肤的释放减少以及其组合。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0103] 在一些实施方案中,公开的治疗方法对于减少皮肤炎症的症状有效,所述皮肤炎症的症状包括例如,泛红、肿胀、白细胞浸润和/或病变发展。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0104] 在一些实施方案中,公开的治疗方法对降低与痤疮相关的皮肤状况的严重性有效,所述与痤疮相关的皮肤状况包括,例如,剥落、红斑、发痒、发热和/或刺痛。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0105] 在一些实施方案中,公开的治疗方法对降低痤疮病变的尺寸、泛红和发痒的至少一种有效。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0106] 在一些实施方案中,公开的治疗方法导致受试者中急性痤疮爆发的复发的延迟。

[0107] 在一些实施方案中,公开的治疗方法导致受试者中复发的急性痤疮爆发的严重性降低。

[0108] 在一些实施方案中,公开的治疗方法至少通过降低皮肤细胞中的角蛋白10(KRT 10)和/或角蛋白1(KRT 1)的表达水平在治疗与改变的皮脂水平相关的状况中有效,所述与改变的皮脂水平相关的状况例如但不限于痤疮。每种可能性代表本发明的单独实施方案。在一些实施方案中,公开的治疗方法至少通过增加皮肤细胞中的胆固醇流出(cholesterol efflux)在治疗与改变的皮脂水平相关的状况中有效,所述与改变的皮脂水平相关的状况例如但不限于痤疮。

[0109] 在一些实施方案中,根据本发明的方法施用公开的组合物对皮肤细胞的生存力产生很小影响至没有影响。在一些实施方案中,根据本发明的方法将公开的组合物局部施用至受试者的皮肤对皮肤细胞的生存力产生很小影响至没有影响。根据一些实施方案,将所述公开的组合物施用至受试者引起施用后小于5%,优选小于4%的细胞生存力改变。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0110] 用于本文时,术语“有效量”或“治疗有效量”是指能够抑制、减少、减弱或治疗与改变的皮脂水平相关的皮肤状况(例如,痤疮)的至少部分症状的组合物。根据一些实施方案,皮肤病学有效量的组合物指,当将所述组合物局部或口服施用至受试者皮肤时,足以抑制和/或治疗、或减弱和/或减少与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的至少部分症状的量。每种可能性代表本发明的单独实施方案。例如,治疗有效量的组合物可以为包含至少一种FABAC作为活性剂,改善或治疗痤疮(例如寻常痤疮)的症状的组合物。

[0111] 当然,根据本发明施用的组合物的具体剂量取决于特定情况,例如但不限于所施

用的组合物中的特定FABAC、施用方式、受试者的生理状态和被治疗的病理状况的严重性。适用于单个受试者的治疗有效量或剂量可使用本领域技术人员公知的常规临床技术容易地确定(例如剂量响应图)。根据一些实施方案,通常在延长的时期以多个剂量施用公开的组合物,直到获得充分响应。根据一些实施方案,充分响应是抑制和/或治疗和/或改善与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的至少一部分症状。

[0112] 根据一些实施方案,本领域普通技术人员可以通过一些方法确定所述公开的组合物的有效量,所述方法包括但不限于组织学、用苏木精和伊红(H&E)对皮肤样品进行染色、针对角蛋白1和/或角蛋白10水平对皮肤样品进行免疫染色、观察脓肿形成及其组合。根据一些实施方案,公开的组合物的有效量是足以在受试者皮肤中降低角蛋白1和/或角蛋白10表达的量。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,公开的组合物的有效量是足以在受试者皮肤中诱导角蛋白1和/或角蛋白10表达水平降低至少2倍的量。每种可能性代表本发明的单独实施方案。不希望囿于任何理论或机制,向患与升高的皮脂水平相关的状况的受试者施用所述公开的组合物可导致受试者皮肤中角蛋白1和/或10的表达降低至少2倍,从而治疗所述状况。

[0113] 本领域技术人员也可以通过简单地观察或测量感染所述状况的区域在治疗前和治疗后合理的时间的变化来确定,有效量的组合物已施用至患与改变的皮脂水平相关的状况的受试者。根据一些实施方案,本公开内容的组合物包含治疗有效量的活性组分,例如至少一种FABAC。

[0114] 根据一些实施方案,本公开内容的方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的活性剂(例如FABAC)或包含其的药物组合物。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,本发明的药物组合物被配制成为用于局部施用。根据一些实施方案,组合物被配制成为用于局部施用的形式,例如但不限于溶液、软膏、凝胶、霜剂、泡沫或用于局部应用(例如皮下注射)的任何形式。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,药物组合物可通过药物洗脱装置的方式局部施用,所述药物洗脱装置例如纱布、贴片、垫片或海绵。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,公开的组合物的活性剂是至少一种FABAC。根据一些实施方案,公开的组合物的活性剂是Aramchol。

[0115] 根据一些实施方案,如所示的,为了在受试者中治疗与改变的皮脂水平相关的皮肤状况的施用频率和持续时间是足以达到所需治疗终点的那些,所述治疗终点例如但不限于痤疮的完全缓解。本领域普通技术人员可容易地确定利用本公开内容的组合物和方法的合适的疗程。

[0116] 根据一些实施方案,组合物包含药学上可接受的或美容上可接受的介质、赋形剂、载体或添加剂。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,药学上可接受的或美容上可接受的介质、赋形剂、载体或添加剂适用于局部施用。根据一些实施方案,药学上可接受的或美容上可接受的介质、赋形剂、载体或添加剂适用于口服施用。根据一些实施方案,药学上可接受的或美容上可接受的介质、赋形剂、载体或添加剂改善毛囊递送和/或沉积。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,药学上可接受的或美容上可接受的介质、赋形剂、载体或添加剂不会对皮肤带来毒性、不耐受性、不稳定性或过敏反应的风险。

[0117] 根据一些实施方案,药学上可接受的或美容上可接受的介质、赋形剂、载体或添加

剂不与所述FABAC以以下方式相互所用:降低所述组合物在治疗与改变的皮脂水平相关的状况中的效力。

[0118] 根据一些实施方案,本发明提供了一种在需要其的受试者中治疗痤疮(优选寻常痤疮)的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含至少一种FABAC作为活性成分的药物组合物。根据一些实施方案,本发明提供了一种在需要其的受试者中治疗痤疮(优选寻常痤疮)的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含至少一种选自Aramchol和Steamchol的FABAC作为活性成分的药物组合物。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,需要其的受试者指患痤疮的受试者。根据一些实施方案,施用是口服施用。根据有一些实施方案,施用是局部施用至所述受试者的皮肤。

[0119] 根据一些实施方案,本发明提供被配制用于局部或口服施用的药物组合物,其用于治疗与升高的皮脂水平相关的状况,优选痤疮,最优选寻常痤疮,所述组合物包含至少一种FABAC作为活性成分,优选Aramchol。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0120] 痤疮的早期迹象可以是由填充该毛囊的毛发、皮脂和角质形成细胞产生的栓塞。该栓塞阻止皮脂通过毛孔到达皮肤表面。油和细胞的混合物可允许生活在皮肤上的最常见厌氧菌,痤疮丙酸菌(*P. acne*),在被堵塞的囊中生长。这些细菌产生化学品和酶,并吸引引起炎症(例如肿胀、泛红、发热或疼痛)的白细胞。痤疮丙酸菌与寻常痤疮有关,并且与心内膜炎、厌氧性关节炎、创口感染和脓肿的某些情况有关。

[0121] 少量患严重疾病的痤疮患者对包括施用高剂量的口服四环素、氨苯砒、泼尼松的加强的治疗努力几乎不响应或不响应,和在女性中,对包括施用高剂量的雌激素的加强的治疗努力几乎不响应或不响应。在许多情况中,这些药物仅在最小程度上提供控制,而这些药剂的副作用严重地限制其可用性。患结节囊肿性痤疮的患者受出现于面部,和时常地,背部和胸部的大的、炎性的、化脓的小结节之苦。除了其外观以外,所述损伤是脆弱的、常有脓性物渗出并且是出血性的。通常难以避免难看的疤痕。

[0122] 已知的痤疮疗法通常涉及局部和全身施用维生素A衍生化合物,其总体被称为类视黄醇。已经成功测试全反式视黄酸的局部应用,特别是针对粉刺或黑头,但当治疗撤回后,此状况常常复发。此外,局部应用的视黄酸可以是非常刺激的,并且根据使用的浓度和应用频率,其使用可以令患者疼痛。

[0123] 许多副作用使大剂量维生素A衍生物的施用复杂化。维生素A过多症的许多症状是体重减轻、皮肤脱落、毛发脱落、口腔和咽部粘膜的刺激,以及鼻出血、头疼、骨疼、由维生素A在肝脏中的存储引起的肝毒性、视乳头水肿、假脑瘤、脱盐和骨的骨膜增厚。由于用维生素A衍生物和全反式视黄酸的口服治疗的这些和其他副作用,其中全反式视黄酸的口服治疗产生相似的副作用,很少推荐它们用于皮肤状况。

[0124] 此外,已经示出了类视黄醇类在 $0.6-3 \times 10^{-5} \text{M}$ 的范围内对纤维原细胞和上皮细胞有细胞毒性(Varani等.*Journal of Investigative Dermatology*(1993)101,839-842),并且增加上皮细胞的死亡(Ding等.*Invest Ophthalmol Vis Sci*.2013Jun 26;54(6):4341-50)。

[0125] 由Hoffmann-La Roche首先以Accutane(Roaccutane)销售的异维甲酸是最常用于囊肿性痤疮的药物。由于副作用(骨龄超前和过早的骨垢闭合(矮化生长)、降低的夜视觉、骨肥厚、炎症性肠病、瘢痕瘤、干性角膜炎(干眼症)、鳞癣(皮肤干燥)、致畸胎性(先天缺

陷)、抑郁、大脑变化)和高成本,主要将异维甲酸用于严重的囊肿性痤疮和对其他治疗不响应的痤疮。痤疮治疗通常由局部药物(例如过氧化苯甲酰和阿达帕林)开始,随后使用口服抗生素并且以异维甲酸作为最后手段。尽管已经使用很长时间,还没有完全阐明这些化合物的确切作用机制。一般假设是,类视黄醇类使角质形成细胞分化正常化。类视黄醇类的其他可能的机制可包括桥粒蛋白的下调、抗-增殖作用、脂质合成、生长因子和细胞因子的调节。

[0126] 认为类视黄醇类通过他们的受体(其为核受体)发挥其多方面的效果。存在至少6种视黄酸受体,其属于两个家族RAR和RXR。在角质形成细胞中表达的核受体包括类视黄醇受体RAR和RXR、维生素D3受体和甲状腺激素受体,全部可以影响角质形成细胞分化。视黄酸的RAR γ 受体在鳞状上皮的形态发生和分化中起重要作用。RAR α 和RAR γ 都存在于皮肤中,RAR γ 是主要的种类。

[0127] 已经表明,视黄酸抑制角质形成细胞的谷氨酰胺转移酶的活性和角质化薄膜的形成。有意思的是,不是所有的分化标志物都由视黄酸调节。例如,当用视黄酸处理培养的角质形成细胞时,外皮蛋白(involucrin)不受影响。视黄酸通过作为激活蛋白1(AP-1)的拮抗剂来调节上皮角质形成细胞的分化和增殖。AP-1由fos和jun异二聚体的结合物构成,其为公认的角质形成细胞分化的调节物。当在体外和体内用视黄酸处理皮肤时,角蛋白1和10都被显示为下调。

[0128] 不希望囿于任何理论或机制,该脂肪酸-胆汁酸缀合物(FABAC)表现出“类视黄醇样”作用方式,该作用方式不通过核受体的活化作用而是通过下游生化级联的作用进行,如下文例举的基因表达研究的结果所示。

[0129] 根据一些实施方案,FABAC或包含其的组合物的施用产生至少一种选自由以下组成的组的效果:皮肤细胞中ABCA1活性的存进、皮肤细胞中硬脂酰CoA-去饱和酶-1(SCD1)活性的抑制、皮肤细胞中角蛋白1和/或10表达的下调及其任意组合。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,角蛋白1和/或10表达的下调指示角质形成细胞分化的下调。不希望囿于任何理论或机制,由角蛋白1和/或10的下调指示的由FABAC引起的角质形成细胞分化的下调为防止囊开口的阻塞提供有益效果,从而有助于升高的皮脂水平的状况(例如但不限于痤疮)的治疗。

[0130] SCD-1是催化由饱和脂肪酸合成单不饱和脂肪酸的酶。SCD1在肝、脂肪组织、骨骼肌和皮肤中表达。用SCD1缺陷小鼠和SCD1抑制的实验证明对皮肤的以下作用:皮脂腺发育不全(SCD1缺陷小鼠中)、皮脂腺脂质的消耗、皮肤干燥和脱发症。研究人员注意到,SCD1缺失时皮脂腺脂质的减少可以在疾病例如寻常痤疮的治疗中有价值,该疾病与升高的皮脂腺活性相关。然而,已经另外表明,SCD1缺失与超角质化和炎症有关(Sampath等,J.Biol.Chem.2009,284,19961-19973)。

[0131] 有趣的是,在皮肤中,SCD1活性的抑制不影响屏障的强度。这可以是补偿机制的结果。尽管SCD1的抑制导致ABCA1转运蛋白活性的增加以及角质形成细胞中屏障类固醇水平的消耗,补偿性增加的胆固醇和神经酰胺的产生可以形成补充屏障。

[0132] 皮脂腺细胞萎缩的原因还可以与腺体中活跃的过氧化物酶体增殖物-激活受体(PPAR)的降低有关。与其他核激素受体类似,PPAR充当配体激活的转录因子。当与其脂肪酸配体结合时,PPAR α 与类视黄醇X受体(RXR)形成异二聚体复合物来调节转录。PPAR γ 被炎性

介质前列腺素和白三烯激活,并且调节参与脂肪酸的储存的蛋白质的基因表达。PPAR β 被脂肪酸、前列腺素和白三烯微弱激活(Fajas,L.,等,2001)。PPAR激活配体的下降可以引起:

[0133] -ABCA1转运蛋白的激活。

[0134] -视黄醇酯化反应的降低。

[0135] 下文表1总结了引起痤疮的重要的生理状况。不希望囿于任何理论或作用机制,根据一些实施方案,基于其结构和从基因表达研究生成的实验数据,表1还总结了脂肪酸-胆汁酸缀合物(FABAC)治疗痤疮的活性,如下文所列举的。

[0136] 表1. 引起痤疮的状况和FABAC的预期效果

[0137]

痤疮异常	临床/生理作用	减弱状况的潜在 FABAC 活性
作为升高的血液激素水平或其他异常的生理学的结果的增加的皮脂产生	皮脂作为促进腺体内细菌增殖的营养物	与以下有关的 SCD1 酶抑制: 皮脂脂质的耗尽和/或皮脂腺发育不全以及其活性的降低
异常的微生物种群, 并且特别是痤疮丙酸菌 (<i>p. acne</i>)	痤疮丙酸菌消耗皮脂并过度增殖, 导致炎症性脂肪酸和毒素的释放	由于其化学特性、亲脂性和相对低 Mw, FABAC 可以插入到细菌的细胞壁中, 引起失衡和其屏障的局部扰动, 并因此可以降低细菌群体
使导管开口狭窄并限制皮脂排空的毛皮脂导管的角质化	皮脂不从腺体自由流动到表面, 因此不能实现腺体的适当排空	如本文例举的, FABAC 显著抑制作为角质形成细胞分化标记物的角蛋白 1 和 10 的表达。分化速率的降低可以减少角质形成细胞到角质细胞的角质化速率并提供毛皮脂开口的毛孔阻塞的缓解, 从而允许更有效的皮脂排空
炎症	对游离脂肪酸和毒素的体液免疫应答; 引起皮肤损伤并可以引起瘢痕的炎症性免疫细胞和生物标志物的招募	消耗皮脂脂质和潜在的抗微生物活性可以引起炎症的减轻

[0138] 制剂

[0139] 根据一些实施方案,本发明的组合物被配制为包含至少一种FABAC作为活性剂的药物组合物。根据一些实施方案,本发明的组合物被配制用于口服施用,其包含至少一种FABAC作为活性剂并且还包含至少一种适用于口服施用的载体、稀释剂或赋形剂。

[0140] 根据一些实施方案,本发明的组合物被配制为包含至少一种FABAC作为活性剂的局部组合物。根据一些实施方案,该局部组合物被配制用于局部施用至受试者的皮肤。

[0141] 本发明的组合物可以通过本领域熟知的方法制造,例如借助于常规的混合、溶解、粒化、包衣制造、磨细、乳化、包封、包埋或冻干方法。

[0142] 因此根据本发明使用的组合物可以使用促进将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂的一种或更多种生理学上可接受的载体(包括赋形剂和助剂)以常规方式配制。

适当的制剂取决于选择的施用途径。

[0143] 根据一些实施方案,本发明的局部组合物包含治疗上、皮肤上或美容上可接受的载体以充当用于至少一种FABAC的稀释剂、分散剂或媒介物,以当组合物施用至皮肤时促进其分散。除了水之外或除了水的媒介物可以包括液体或固体润肤剂、溶剂、润湿剂、增稠剂和粉末。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0144] 根据一些实施方案,本发明的组合物可以配制成用于以水性或非水性溶液、洗液、霜剂、凝胶、软膏、泡沫剂、摩丝、喷雾、乳液、微乳液、贴片、粉末等的形式局部施用。每种可能性代表本发明的单独实施方案。制剂可以是油基、闭合的组合物,所述组合物包含,例如,白凡士林和或矿物质油。在一些实施方案中,所述组合物是不油腻的或者基本上不油腻的,并且能够是基于水的制剂。

[0145] 根据一些实施方案,本发明提供治疗或皮肤药学组合物,其包含至少一种FABAC或其皮肤病学上或药学上可接受的盐或酯,并且还包含治疗上、美容上或皮肤病学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0146] 根据一些实施方案,本发明的组合物包含至少一种FABAC。根据一些实施方案,组合物中的FABAC是以诱导治疗和/或抑制和/或减少与改变的皮脂水平相关的状况的至少一个症状的有效量。本文使用的术语“有效量”和“有效浓度”可以互换使用。

[0147] 根据一些实施方案,组合物中FABAC的有效浓度在约0.005%至20%重量/体积之间,任选地在0.01%至10%重量/体积之间,可能在0.01%至5%重量/体积之间,或者在0.05%至2%重量/体积之间。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,本发明的组合物中的FABAC的重量/体积浓度是0.01%-2%,可能为0.1%-2%,或者在1%-2%之间。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,本发明的组合物中的FABAC的重量/体积浓度为至少0.01%。根据一些实施方案,本发明的组合物中的FABAC是Aramchol。根据一些实施方案,本发明的组合物中的FABAC是Steamchol。根据一些实施方案,组合物中的FABAC的浓度是为与改变的皮脂水平相关、优选地与升高的皮脂水平相关的状况的至少一种症状提供治疗和/或改善和/或预防的浓度。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0148] 在一些实施方案中,除本发明的FABAC以外,本发明的组合物还包含至少一种额外的活性成分。在一些实施方案中,除本发明的FABAC以外,本发明的组合物还包含至少一种额外的活性成分,通常用于化妆品或外部皮肤治疗。该额外的活性成分的非限制性实例包括但不限于以下成分类别:增白剂、水分保持剂、抗氧化剂、油成分、UV吸收剂、表面活性剂、增稠剂、醇类、粉末组分、着色剂、水性成分、水、多种皮肤营养物、稳定剂、抗炎剂(非甾类的和甾类的)、抗病毒剂(例如过氧化苯甲酰、羟甲辛吡酮(Octopirox)、红霉素、三氯酚、壬二酸及其衍生物等)、抗牛皮癣剂、皮脂混溶剂(sebum miscible agent)、其他抗痤疮剂(包括脱皮剂(desquamator)、角质层分离剂、粉刺溶解剂和去角质剂(exfoliant))、抗菌剂(包括抗生素和抗微生物剂)、抗真菌剂、去屑剂、抗原生动物药及类似物。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0149] 在一些实施方案中,其可以使用或与以上或以下提及的任何实施方案结合,该抗生素选自以下组成的组:青霉素、聚酮类抗生素、头孢菌素、林可霉素、喹诺酮、叶酸合成抑制剂、四环素、利福霉素、磺酰胺、氨基糖苷、夫西地酸、多肽抗生素、脂肽抗生素、氯霉素

和莫匹罗星。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0150] 在一些实施方案中,其可以使用或与以上或以下提及的任何实施方案结合,该抗生素是适合局部使用的抗生素。在一些实施方案中,其可以使用或与以上或以下提及的任何实施方案结合,该抗生素是适合口服使用的抗生素。

[0151] 在额外的实施方案中,该至少一种额外的活性成分是由于和/或批准用于痤疮治疗的成分。在额外的实施方案中,该至少一种额外的活性成分是由于和/或批准用于痤疮治疗并且适合局部施用的成分。根据一些实施方案,该至少一种额外的活性成分是由于和/或批准用于痤疮治疗的适合局部施用的成分,包括但不限于过氧化苯甲酰、局部类视黄醇类(例如维甲酸、阿达帕林、异维甲酸、他扎罗汀)和/或局部抗生素(例如克林霉素、红霉素、四环素)。每种可能性代表本发明的单独实施方案。该局部治疗可包括其他局部疗法(例如,水杨酸、硫、间苯二酚、磺胺乙酰钠、氯化铝、锌、烟酰胺、柠檬酸三乙酯/亚油酸乙酯、氨苯砒、牛磺酸溴氨(taurine bromamine)、壬二酸、磺胺乙酰钠10%/硫5%)以及联合局部用药(例如,局部治疗与不同作用机制的联合)。

[0152] 根据一些实施方案,公开的方法还包括用于和/或批准用于痤疮的治疗的额外的活性剂的施用。根据一些实施方案,用于和/或批准用于痤疮的治疗的额外的活性剂被配置为局部施用。根据一些实施方案,用于和/或批准用于痤疮的治疗的额外的活性剂被配置为口服施用。

[0153] 在一些实施方案中,用于和/或批准用于痤疮的治疗以及作为口服治疗施用的至少一种额外的活性剂包括但不限于口服抗生素(例如,四环素类如四环素、氧四环素、强力霉素、赖氨甲四环素或不太优选的米诺四环素;磺胺甲基异恶唑;喹诺酮类如环丙沙星;氨基糖苷类;氯霉素;克林霉素;大环内酯类如红霉素和阿奇霉素;三甲氧苄二氨嘧啶)、口服避孕药(例如,包含雌激素如炔诺醇和孕激素的联合口服避孕药;孕激素;雌激素)和/或口服异维甲酸。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0154] 本发明的组合物可以以水性或水醇溶液、增溶系统、乳液、粉末、油、含水或无水凝胶、浆液、软膏剂、气雾剂、水-油两相系统、水-油-粉末三相系统、泡沫剂等的形式存在。每种可能性代表本发明的单独实施方案。在一些实施方案中,所述组合物以选自由以下组成的组的形式施用:洁面乳、喷雾、药膏、软膏、洗液、乳液、霜剂、凝胶、精华(驻颜柔肤液)、包裹的贴片(packs patches)和面膜。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0155] 在其它实施方案中,诸如在化妆品的情况下,所述组合物是局部的并可以与大范围类型的化妆品诸如粉底一起使用。在另外的实施方案中,所述局部组合物以浴室用品例如沐浴皂、洁面皂等的形式施用。根据一些实施方案,所述组合物可以配制成医药部外品。根据一些实施方案,在医药部外品的情况下,所述组合物可以配制成用于大范围的应用诸如多种软膏。

[0156] 本发明的组合物的类型或形式不限于这些形式和类型。在任何情况下,本领域技术人员会确保,选择添加剂、其量和选择的剂型目的是不会有害于根据本发明的组合物的所需有利性质。

[0157] 根据一些实施方案,所述公开的组合物是配制为以选自由以下组成的组的形式局部组合物:水溶液、霜剂、洗液、油包水或水包油乳液、多重乳液、硅酮乳液、微乳液、纳米乳、凝胶、浆液和乳。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0158] 公开的组合物合适的局部制剂的非限制性实例如下：

[0159] 洗液和霜剂

[0160] 根据一些实施方案，组合物配制为洗液。洗液含有有效浓度的一种或更多种如本文所描述的FABAC化合物。本发明的组合物还可包含至少一种或更多种润肤剂，所述润肤剂能够起润滑剂和增稠剂之一或二者的作用。以组合物的重量计，润肤剂总计可组成从约0.1%至约50%，优选从约1%至约10%。根据某些实施方案，润肤剂可组成该组合物的重量的至少0.01%。可以使用本领域技术人员已知适用于应用至人类皮肤的任何润肤剂。这些包括，但不限于：烃油和蜡，包括矿物油、凡士林油、石蜡、矿蜡、地蜡、微晶蜡、聚乙烯和鲨烷；硅酮油；甘油三酯脂肪和油，包括衍生自植物、动物和海产来源的那些；包括荷荷芭油和牛油树籽油；乙酸甘油酯，诸如乙酰化单甘酯；乙氧基化甘油，诸如乙氧基化单硬脂酸甘油酯；脂肪酸，脂肪醇及其衍生物。每种可能性代表本发明的单独实施方案。其它合适的润肤剂包括羊毛脂和羊毛脂衍生物；多元醇和聚醚衍生物；多元醇酯；蜡酯；植物蜡；磷脂，诸如卵磷脂和衍生物；甾醇类，包括，但不限于，胆固醇和胆固醇脂肪酸酯；酰胺，诸如脂肪酸酰胺、乙氧基化脂肪酸酰胺和固体脂肪酸烷醇酰胺。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0161] 洗液还可含有从约1%至约10%，更优选从2%至5%的乳化剂。每种可能性代表本发明的单独实施方案。乳化剂可以是非离子的、阴离子的、阳离子的或其混合物。每种可能性代表本发明的单独实施方案。本领域的技术人员已知适合的乳化剂。可以包含这类洗液和霜剂的其它常规成分。一种这样的添加剂是从组合物的1%至10%水平的增稠剂。合适的增稠剂的实例包括，但不限于：交联的聚羧乙烯聚合物、乙基纤维素、聚乙二醇、黄蓍胶、刺梧桐胶、黄原胶、膨润土和其它粘土、羟乙基纤维素和羟丙基纤维素。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0162] 根据一些实施方案，洗液和霜剂通过将所有成分简单混合在一起配制。根据一些实施方案，将FABAC溶解、悬浮或者以其他方式均匀分散在混合物中。

[0163] 溶液和悬液

[0164] 根据一些实施方案，组合物配制成溶液。根据一些实施方案，组合物配制成悬液。根据一些实施方案，可以为水性或非水性的溶液配制含有有效浓度的一种或更多种如本文所公开的FABAC化合物。可以用作溶液中的溶剂或溶剂系统的一部分的合适的有机物质如下：丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、甘油、山梨醇酯、1,2,6-己三醇、乙醇、异丙醇、酒石酸二乙酯、丁二醇及其混合物。每种可能性代表本发明的单独实施方案。这样的溶剂系统还可含有水。

[0165] 根据一些实施方案，组合物配制成乳液。当本发明的组合物配制成乳液时，脂肪相相对于组合物的总重量的比例可以在以重量计从约5%至约80%的范围内，并且优选以重量计从约5%至约50%。每种可能性代表本发明的单独实施方案。掺入乳液形式的组合物中的油、乳化剂和共乳化剂选自美容或皮肤病学领域技术人员已知的那些。

[0166] 配制成溶液或悬液的组合物可以直接应用至皮肤，或者，可以配制成气雾剂并作为喷雾、泡沫剂或摩丝应用至皮肤。每种可能性代表本发明的单独实施方案。气雾剂组合物还可含有从约20%至80%，优选从30%至50%的合适的推进剂。每种可能性代表本发明的单独实施方案。这样的推进剂的实例可以为，但不限于，氯化的、氟化的和氯氟化的较低分子量的烃。一氧化二氮、二氧化碳、丁烷和丙烷也可以用作推进剂气体。这些推进剂如本领域

域所已知的量和在适合排出容器中的内含物的压力下使用。在加压的气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供阀门以递送计量的量确定。

[0167] 凝胶和固体

[0168] 根据一些实施方案,组合物配制成凝胶。凝胶组合物可以通过简单的混合合适的增稠剂与先前描述的溶液或悬液组合物配制。合适的增稠剂的实例本文以上已经关于洗液被描述。根据一些实施方案,形成凝胶的组合物含有有效浓度的至少一种FABAC化合物。根据一些实施方案,组合物还包含从约5%至约75%的如先前所描述的有机溶剂;从约0.5%至约20%的增稠剂,并且其余为水或其他水性载体。

[0169] 在其它实施方案中,本发明的配制成溶液、悬液洗液和凝胶的组合物配制成泡沫剂或摩丝用于皮肤应用。每种可能性代表本发明的单独实施方案。用于配制成泡沫剂或摩丝的相关载体在例如国际专利申请公布号W02004/037225和美国专利号6,730,288中教导。

[0170] 根据一些实施方案,组合物配制成固体形式。根据一些实施方案,组合物配制成半固体形式。根据一些实施方案,半固体形式是乳液或微乳液。半固体形式的组合物可以配制成棍状样式的组合物,意欲用于应用至嘴唇或身体的其它部位。固体还可以含有从约50%至约98%的先前描述的润肤剂。该组合物可以含有从约0.1%至约20%w/w的合适的增稠剂,并且,如果期望或需要的话,含有乳化剂和水或缓冲液。之前描述的关于洗液的增稠剂可适合在固体形式的组合物中采用。本领域已知的提供需要的稳定性、香味或颜色、或其他需要的性质的其它成分可还加至组合物中用于局部应用至皮肤,所述其它成分诸如防腐剂(包括对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸乙酯)、香料、染料或类似物。

[0171] 口服施用

[0172] 根据一些实施方案,本发明的组合物被配制成用于口服施用。根据一些实施方案,本发明的组合物是被配制成用于口服施用的药物组合物,包含至少一种本发明的FABAC作为活性成分。

[0173] 根据一些实施方案,口服施用以硬或软明胶胶囊、丸剂、胶囊、片剂(包括包衣片剂)、糖衣丸、酏剂、悬液、液体、凝胶、浆剂、糖浆剂或吸入剂以及其控释形式进行。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0174] 本领域公知用于口服施用的合适载体。口服使用的组合物可以如下制备:使用固体赋形剂,任选地粉碎所得混合物,并且在如所需地加入适合的助剂后处理该颗粒混合物,以获得片剂或糖衣丸的核。合适的赋形剂的非限制性实例包括填充剂诸如糖类,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇,纤维素制品诸如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素和羧甲基纤维素钠,和/或生理学上可接受的聚合物诸如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0175] 如果需要,可以向组合物加入崩解剂,诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,诸如海藻酸钠。在分配器中使用的胶囊或药筒,例如明胶的胶囊或药筒,可以被配制为包含所述至少一种FABAC和合适的粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0176] 用于口服施用的固体剂型可以包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,该活性成分可以与至少一种惰性的药学上可接受的载体诸如蔗糖、乳糖或淀粉混合。除惰性稀释剂以外,这样的剂型还可以包含额外的物质,例如,润滑剂如硬脂酸镁。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,所述剂型还可以包含缓冲剂。另外,可以制备带有肠溶衣的片

剂和丸剂。本文使用的术语“肠溶衣”指控制消化系统中组合物吸收的位置的包衣。

[0177] 口服施用的液体剂型还可以包含佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂以及增甜剂、调味剂和增香剂。

[0178] 添加剂

[0179] 根据一些实施方案,本发明的组合物还包含至少一种选自由以下组成的组的添加剂:稀释剂、防腐剂、研磨剂、防结块剂、抗静电剂、粘合剂、缓冲液、分散剂、润肤剂、乳化剂、共乳化剂、润湿剂或润肤剂试剂、纤维材料、膜形成剂、固定剂、发泡剂、泡沫稳定剂、泡沫促进剂、胶凝剂、润滑剂、防潮剂、增塑剂、防腐剂、推进剂、稳定剂、表面活性剂、悬浮剂、增稠剂、螯合剂(chelating agent)、螯合剂(sequestering agent)、调节剂、润湿剂、液化剂及其组合。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,该至少一种添加剂适合用于局部施用。根据一些实施方案,该至少一种添加剂适合用于口服施用。

[0180] 对于本发明范围内使用的任何试剂、试剂的组合和组合物,皮肤病学有效量或剂量能够从细胞培养物测定中最初估计。在非限制性实例中,可以在动物模型中配制一个剂量以达到包括如在细胞培养物中确定的 IC_{50} (例如,实现最大抑制表皮细胞增殖的一半的测试化合物的浓度)的循环浓度范围。此类信息可用来更精确地确定在人类中的有用的剂量。

[0181] 用于局部组合物的添加剂的其它实例可以包括防晒剂和鞣剂。防晒剂可包括通常用于阻断紫外光的那些材料。示例性化合物是PABA的衍生物、肉桂酸酯和水杨酸酯。例如,能使用甲氧基肉桂酸辛酯和2-羟基-4-甲氧基苯甲酮(也称为氧苯酮)。甲氧基肉桂酸辛酯和2-羟基-4-甲氧基苯甲酮也被分别称为parsol MCX和苯甲酮-3。组合物中采用的防晒剂的量能够取决于需要的UV照射保护的度变化。添加到组合物中的防晒剂必须与活性化合物(即,所述至少一种FABAC)相容,但是一般情况下组合物可以包含从约1%至约20%的防晒剂。精确的量可取决于选择的防晒剂和需要的防晒系数(SPF)变化。

[0182] 本发明的组合物还可包含抗氧化剂/自由基清除剂。包含抗氧化剂/自由基清除剂可以增加组合物的益处。抗氧化剂/自由基清除剂可以在约0.1%至约10%组合物总重量的浓度范围内添加到本发明的组合物中。抗氧化剂/自由基清除剂包括,但不限于,抗坏血酸(维生素C)及其盐,以及生育酚(维生素E)。

[0183] 除了本发明的FABAC以外,本发明的组合物还可以包含至少一种额外的抗痤疮剂。已知的抗痤疮试剂的非限制性实例包括:壬二酸、水杨酸、过氧化苯甲酰和硫化合物。某些维生素A代谢物,以及维生素A的激动剂、衍生物和前药,可以加入本发明的组合物中。在本发明的情况下有用的维生素A试剂的实例包括,但不限于,熟知的多种类视黄醇、视黄酸和视黄酸受体(RAR)激动剂。每种可能性代表本发明的单独实施方案。RAR激动剂可以包括,但不限于,色满类、硫代色满类、四氢喹啉、取代的四氢化萘、取代的二氢化萘、三取代的苯、芳香四环化合物、取代的环己烷、取代的环己烯、取代的环己二烯酸、取代的金刚烷、取代的二芳基、杂芳基化合物、其组合以及更多。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0184] 维生素C或抗坏血酸是一种非常有效的抗氧化剂并且甚至可以抵抗UVA和UVB射线。研究表明,局部维生素E,特别是 α 生育酚(维生素E的一种形式)霜剂降低皮肤的粗糙度、面部细纹的长度以及皱纹深度。对小鼠的研究也已经报道了使用它会减少UV诱导的皮肤癌。维生素K也可对于治疗毛细血管损伤有用。根据一些实施方案,组合物还包含以下的至少一种:维生素C、维生素E、维生素K和其任意组合。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0185] 绿茶和红茶及其提取物可以适合作为本发明的组合物的添加剂。可以作为添加剂用至组合物的其它植物来源的试剂包括,但不限于,石榴和大豆提取物、芦荟、姜、葡萄籽提取物和珊瑚提取物。

[0186] 某些含铜化合物既可以保护皮肤也可以帮助修复皮肤。应注意,铜本身是有毒金属,并且其应该仅用在包含与铜结合的物质产品中。

[0187] 调色底霜可以是本发明的局部组合物的合适的添加剂并且当瑕疵显著时可以是期望的。例如,绿色中和剂可以遮盖红色损伤;黄色可以掩盖黑眼圈和青肿;并且白色可以帮助最小化明显的皱纹。其它可能的添加剂包括葡糖氨基葡聚糖,诸如透明质酸和类似物。

[0188] 产品包装和试剂盒

[0189] 使用时,小量的局部组合物,例如从约0.1ml至约100ml,可以从合适的容器或涂药器应用于暴露的皮肤区域,并且,如果需要的话,然后可以用手、手指或合适的装置将其延展到皮肤上和/或擦进皮肤。根据一些实施方案,组合物可以特别配制成用作手或面部处理。

[0190] 当配制时,组合物可以包装到合适的容器中以适合其粘度和消费者的预期用途。例如,被配制成洗液或霜剂的局部组合物可以包装到瓶子、推进剂驱动的气雾剂装置或装有适合手指操作的泵的容器中。当组合物被配制成霜剂时,其能够简单地保存在不可变形的瓶子或挤压容器中,诸如管或有盖的罐子。因此,根据一些实施方案,本发明还提供了含有本文定义的组合物的密闭的容器。容器的形状在本发明中没有限制,并且能够是管、泵分配器、压缩分配器、瓶子、喷雾器、小袋或类似物。

[0191] 在一些实施方案中,本发明的化合物或组合物在以即时施用形式的包装中提供。在其它实施方案中,化合物或组合物以浓缩形式在包装中提供,任选地与制造用于施用的最终溶液所需的稀释剂一起。在仍然其它实施方案中,产品包含固体形式的在本发明中有用的化合物,以及,任选地,含有对于在本发明中有用的化合物合适的溶剂或载体的单独容器。

[0192] 根据一些实施方案,本发明提供了包含本发明的组合物在第一合适的容器中的试剂盒。根据一些实施方案,本发明提供了包含至少一种本发明的FABAC在第一合适的容器中的试剂盒。根据一些实施方案,试剂盒还包含除了所述第一容器之外的至少一个容器。根据一些实施方案,所述至少一个其它容器包含至少一种稀释剂、赋形剂、载体、溶剂或添加剂。每种可能性代表本发明的单独实施方案。根据一些实施方案,本发明的组合物通过合并包含至少一种FABAC的第一容器的内含物与所述至少一个其它容器的内含物形成。根据一些实施方案,试剂盒还包含用于使用和/或制备本发明的组合物的说明书。每种可能性代表本发明的单独实施方案。

[0193] 在仍然其它实施方案中,以上包装/试剂盒包含其它组件,例如,用于稀释、混合和/或施用产品的说明书、其它容器、注射器、针等。每种可能性代表本发明的单独实施方案。其它这类包装/试剂盒组件对于本领域技术人员是容易明显的。

[0194] 以下实施例是为了更充分地说明本发明的一些实施方案而呈现。然而,其不应以任何方式被解释为限制本发明的宽范围。

实施例

[0195] 实施例1.细胞毒性测定[0196] 研究综述

[0197] 使用全厚度表皮培养物(EFT-400, MatTek)确定响应于局部应用测试材料(Steamchol)的毒性。之前的生存力测定以40.0、13.3、4.4、1.5ug/mL的浓度和单独的媒介物(DMSO)进行;未观察到毒性(数据未示出)。

[0198] 实验程序

[0199] 测试材料作为粉末提供。通过添加合适的量的粉末状材料至1mL DMSO制备测试溶液。通过用100%DMSO的系列稀释制备较低浓度。最终测试材料浓度和处理在下面列出:2% Steamchol(20,000ug/mL);1% Steamchol(10,000ug/mL);0.1% Steamchol(1000ug/mL);0.01% Steamchol(100ug/mL);媒介物对照(100%DMSO);未处理对照。

[0200] 根据MatTek方案维持全厚度皮肤培养物(EFT-400);在应用测试材料之前在37℃和5%CO₂下持续24小时平衡培养物。使用无菌技术将测试材料应用到每个培养物的表面(10μL应用至每个培养物)。将两个培养物分配至每个处理组并且以下示出的生存力百分比是每两个培养物的生存力的平均值。两个EFT培养物充当未处理对照(在图2中也称为阴性对照),并且两个其它的EFT培养物充当阳性对照(100μL 1% Triton X-100)。

[0201] 用测试材料孵育24小时的时期之后,使用MTT[(3-4,5-二甲基噻唑-2-基)2,5-二苯基四唑溴化物]测定(试剂购买自MatTek)处理培养物用于细胞毒性分析。有生存力的组织将MTT转化为蓝色甲臞盐,所述蓝色甲臞盐通过在特定光波长下测量吸光度(A₅₇₀)检测。通过比较测试培养物的A₅₇₀读数和未处理的对照培养物的A₅₇₀,使用下式计算生存力百分比:[处理的A₅₇₀/未处理的A₅₇₀]*100。

[0202] 结果

[0203] 测试的浓度都未对细胞生存力产生任何显著的影响(图2;表2)。所有测试的Steamchol的稀释物与未处理的对照相比的细胞生存力接近100%。这些结果表明FABAC相对于类视黄醇的有益效果,所述类视黄醇已被表明在0.6-3*10⁵M的范围内对成纤维细胞和上皮细胞具有细胞毒性(Varani等.Journal of Investigative Dermatology(1993)101, 839-842),并增加上皮细胞的死亡(Ding等.Invest Ophthalmol Vis Sci.2013Jun26;54(6):4341-50)。

[0204] 表2.暴露于steamchol后24小时的细胞生存力

[0205]

测试化合物	细胞生存力
未处理的细胞(阴性对照)	100%
阳性对照	6.8%
DMSO媒介物	101.0%
2% Steamchol	93.89%
1% Steamchol	96.88%
0.1% Steamchol	99.98%
0.01% Steamchol	100.41%

[0206] 实施例2.Steamchol或Aramchol对胆固醇流出以及ABCA1的mRNA和蛋白质水平的作用

[0207] 将Steamchol与人类皮肤成纤维细胞孵育20小时以测量在 $[^3\text{H}]$ 胆固醇存在的情况下胆固醇的荷载。系列洗涤和添加含有胆固醇受体的流出物后,收集培养基并离心,并在存在和不存在类似的FABAC的情况下将细胞结合的胆固醇与流出的胆固醇作比较。该研究项目还包括ABCA1的mRNA的定量和ABCA1的直接测量。结果证实,与未处理的细胞相比,当流出发生在FABAC存在的情况下时,成纤维细胞中的胆固醇流出物显著增加,并且ABCA1蛋白浓度增加了大约2倍。

[0208] 类似地,将细胞用 $[^3\text{H}]$ 胆固醇预孵育,洗涤四次并且然后置于含有或不含有Aramchol的孵育培养基中20小时。孵育后,分别测量培养基中和细胞中的放射性。胆固醇流出百分比计算为培养基中的放射性除以总放射性(细胞+培养基)。结果证实,与未处理的细胞相比,当流出发生在Aramchol存在的情况下时,成纤维细胞中的胆固醇流出显著增加,并且ABCA1蛋白浓度增加了大约2倍。

[0209] 实施例3.Steamchol对皮肤培养物中基因表达的作用

[0210] 使用Steamchol处理全厚度体外皮肤培养物模型Epiderm FT(MatTek,MA)。将DMSO中的非细胞毒性浓度的Steamchol(0.5%,5000ug/mL)应用到每个测试培养物的表面,应用24小时后收集细胞。用不含有Steamchol的DMSO类似地处理对照细胞。将组织收集在RNAlater中用于基因表达分析。使用以Taqman低密度阵列(TLDA)格式的验证的Taqman基因表达测定分析基因表达。分析调控皮肤中多个已知功能的94个基因,包括ABCA1和SCD1基因。使用验证的Taqman基因表达测定以96孔形式进行实验设置。每个基因测定两份。使用StatMiner软件v4.2(未成对t-检验, $p<0.05$, $N=4$)进行统计学分析以比较0.5%Steamchol组和DMSO对照组。

[0211] Steamchol对Epiderm FT培养物中基因表达的作用表明,组中94个选择的基因中,有2个基因KRT 1(角蛋白1)和KRT 10(角蛋白10)展示出与用DMSO处理的细胞相比多于两倍的统计学上显著偏离(参见下表3)。未观察到ABCA1的mRNA水平的显著变化。

[0212] 表3:用FABAC处理之后角蛋白1和10基因表达的变化倍数

[0213]

基因ID	基因名称	变化倍数
KRT10	角蛋白10	-2.60
KRT1	角蛋白1	-2.49

[0214] 如表3所示,Steamchol显著抑制角蛋白1和10的表达,角蛋白1和10是已知的角质形成细胞分化的标志物。分化速率的降低可以减少角质形成细胞到角质细胞的角质化速率并缓解毛皮脂开口的毛孔阻塞,从而允许更有效的皮脂排空。此效果与用于治疗痤疮的视黄酸和水杨酸的效果类似。

[0215] 实施例4.FABAC对角质形成细胞分化的作用

[0216] 为了检测公开的FABAC对角质形成细胞的分化的作用,使用高度分化的全厚度体外皮肤培养物模型Epiderm FT(MatTek,MA)。用在DMSO中的三种不同浓度的Steamchol和在DMSO中的三种不同浓度的Aramchol处理皮肤培养物,重复两次。测试的浓度之一是0.5%(5000 $\mu\text{g/mL}$),其在降低KRT1和KRT10的基因表达中有效。使用两个未处理的皮肤培养物和两个单独用媒介物(DMSO)处理的培养物作为阴性对照。使用视黄酸处理的两个皮肤培养物作为阳性对照。

[0217] 组合物应用至每个测试培养物表面24小时后收集细胞。从部分细胞中提取蛋白质并使用对角蛋白1、角蛋白10、SCD1和ABCA-1特异性的第一抗体对所述蛋白质进行蛋白印迹和ELISA分析。固定另一部分细胞并使用对角蛋白1、角蛋白10、SCD1和ABCA-1特异性的第一抗体进行免疫组织化学染色。

[0218] 角蛋白1和/或角蛋白10表达的下调指示角质形成细胞分化的降低。

[0219] 实施例5.FABAC对痤疮丙酸菌行为的作用

[0220] 痤疮丙酸菌(*P.acnes*)是在多余皮脂存在下繁殖的共生生物并且在寻常痤疮中起重要作用。与痤疮丙酸菌对治疗的抗性相关的一个阻碍是其发展微膜菌落的倾向。分离自痤疮患者的痤疮丙酸菌菌株体外形成生物膜,特征在于与浮游生物相比升高的酯酶活性。酯酶可以,至少部分地,是促进炎症的刺激性脂肪酸的产生的原因,并且因此是在粉刺处的瘙痒感的原因。

[0221] 为了检查FABAC对痤疮丙酸菌行为的作用,使用几个商业的和/或临床来源的痤疮丙酸菌菌株。使用FABAC(*Steamchol*和/或*Aramchol*)处理细菌培养物,并且检查以下参数:细菌生长的最小抑菌浓度(MIC)、杀菌时间、最低生物膜清除浓度(MBECTM)、酯酶活性和细菌的形态学变化。作为阳性对照,向相应细菌培养物施用以下物质:红霉素、克林霉素、四环素、水杨酸和氯己定。

[0222] 实施例6.FABAC的抗炎作用的检查

[0223] 使用高度分化的全厚度体外皮肤培养物模型(*Epiderm FT*,*MatTek*,*MA*)检查FABAC的抗炎作用。用氧化的角鲨烯或佛波酯处理皮肤培养物以诱导炎症,并且通过检查IL-8水平确认炎症。

[0224] 之后,用数个不同浓度的FABAC(DMSO中的*Steamchol*或*Aramchol*)处理皮肤培养物,重复两次。使用两个未处理的皮肤培养物和两个用媒介物(DMSO)单独处理的培养物作为阴性对照。为了检查FABAC的抗炎作用,在mRNA和蛋白质水平检查IL-1、IL-6、IL-8、IL-16和NFkB的表达水平。此外,检查对COX-1、COX-2、PGE₂和PLA₂的酶抑制作用。用布洛芬或吲哚美辛处理的皮肤培养物用作酶抑制作用的阳性对照。

[0225] 具体实施方案的以上描述将如此完全地揭示本发明的一般性质,以至于其他人可通过应用现有的知识,容易地为各种应用修改和/或调整此类具体实施方案,而不需要过度实验和不偏离一般概念,且因此,此类调整和修改应当并且预期被包含在公开的实施方案的等价物的含义和范围内。应理解的是,本文采用的措辞或术语是为了描述而非限制的目的。用于进行各种公开的功能的手段、材料和步骤可采取多种替代形式而不偏离本发明。

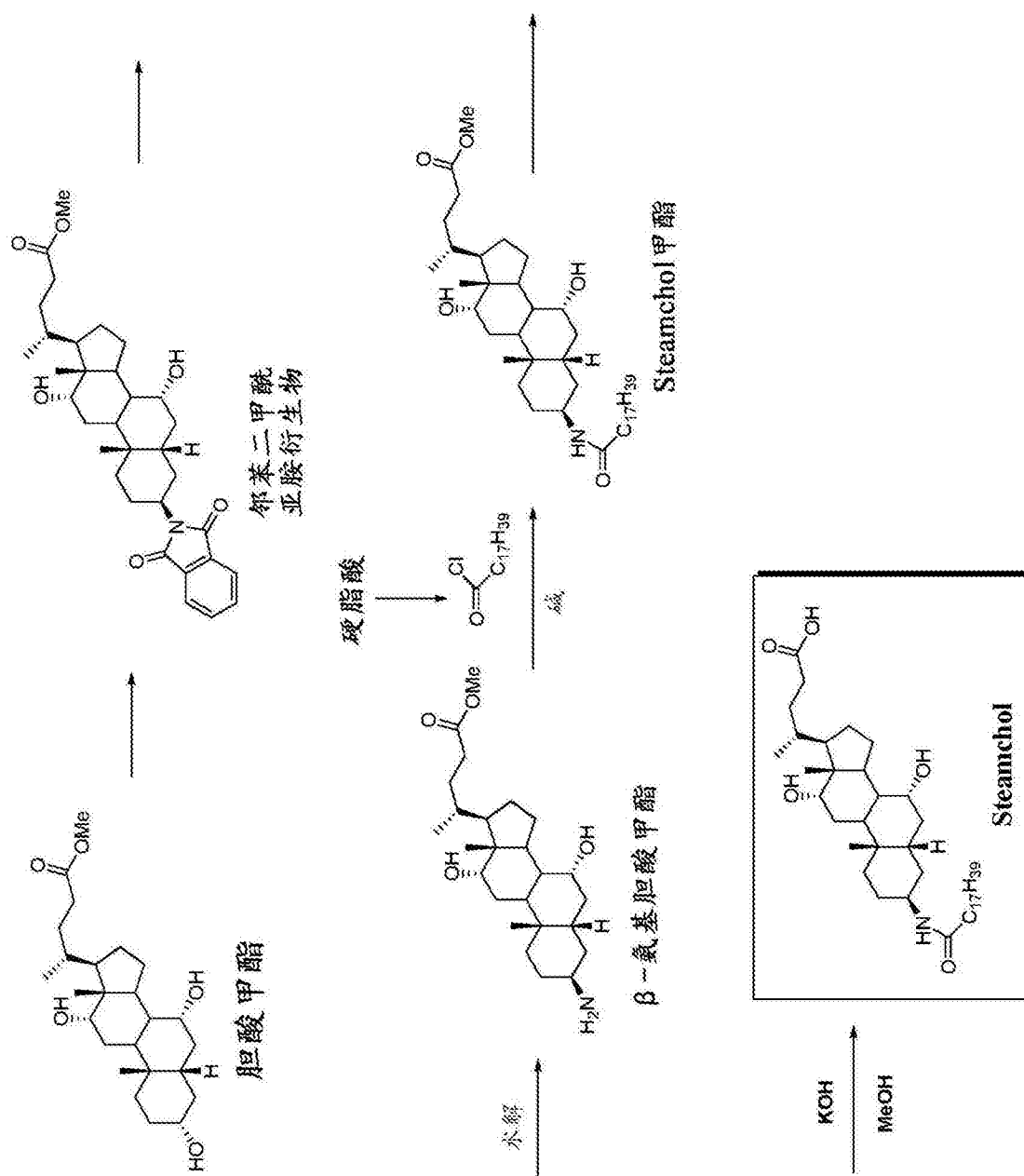


图1

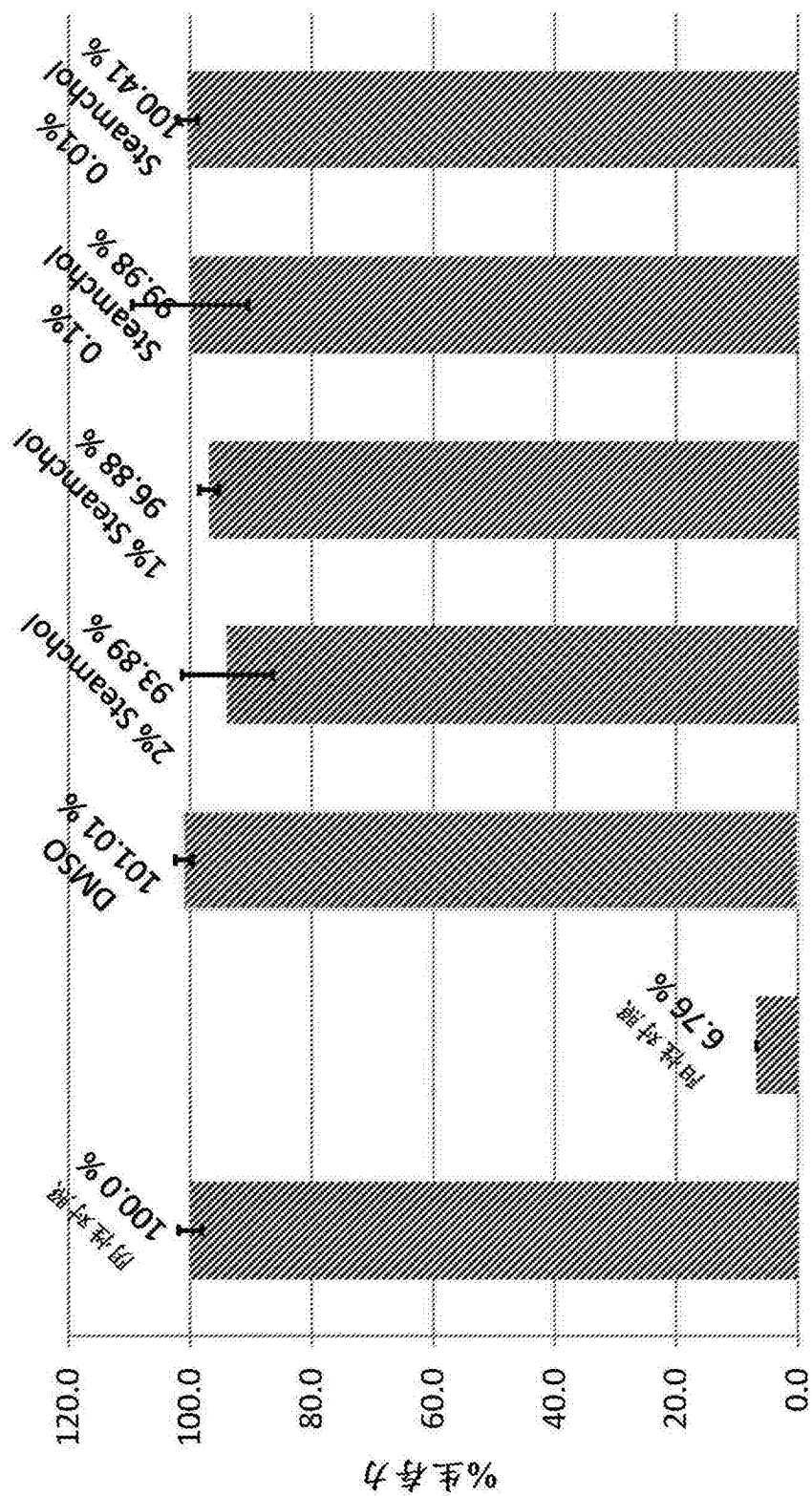


图2