



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117651553 A

(43) 申请公布日 2024. 03. 05

(21) 申请号 202280033219.4

(22) 申请日 2022.05.09

(30) 优先权数据

63/185,994 2021.05.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2022/050722 2022.05.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/232950 EN 2022.11.10

(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 安琪 张晓威

(51) Int.Cl.

A61K 31/198 (2006.01)

C07D 217/26 (2006.01)

C07C 229/42 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

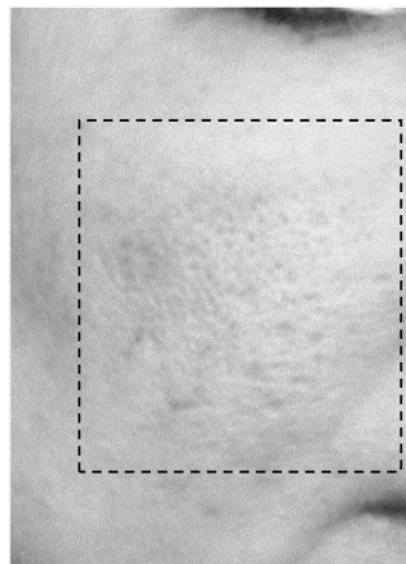
权利要求书1页 说明书11页 附图2页

(54) 发明名称

用于治疗萎缩性瘢痕的犬尿氨酸及其衍生物

(57) 摘要

公开了包含犬尿氨酸及其衍生物的组合物。该组合物用于减少萎缩性痤疮瘢痕的出现和用于治疗萎缩性痤疮瘢痕；及其方法。这些方法和组合物包括用于减少痤疮瘢痕的出现的化妆品用途。还包括这些化合物用于减少萎缩性瘢痕的出现的用途，或者用于减少、逆转或治疗萎缩性瘢痕的潜在治疗用途。



1. 用于减少萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现的方法,其包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述小分子化合物作为被配制或用于局部使用的组合物的组分给药或施用。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述组合物被配制为乳膏剂。

4. 根据权利要求2所述的方法,其中所述化合物是犬尿酸,并且所述组合物被配制为0.5重量%犬尿酸。

5. 根据权利要求2所述的方法,其中所述化合物是犬尿氨酸,并且所述组合物被配制为0.05重量%犬尿氨酸。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述给药或施用为每天一次或两次。

7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述给药或施用是对具有萎缩性瘢痕的皮肤进行局部给药或施用。

8. 用于治疗萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的方法,其包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述小分子化合物作为被配制或用于局部使用的组合物的组分给药或施用。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述组合物被配制为乳膏剂。

11. 根据权利要求9所述的方法,其中所述化合物是犬尿酸,并且所述组合物被配制为0.5重量%犬尿酸。

12. 根据权利要求9所述的方法,其中所述化合物是犬尿氨酸,并且所述组合物被配制为0.05重量%犬尿氨酸。

13. 根据权利要求8所述的方法,其中所述给药或施用为每天一次或两次。

14. 选自犬尿氨酸和犬尿酸的化合物,其用于治疗萎缩性瘢痕。

15. 根据权利要求14所述使用的化合物,其中所述萎缩性瘢痕是萎缩性痤疮瘢痕。

用于治疗萎缩性瘢痕的犬尿氨酸及其衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及通过施用或给药小分子化学化合物来减少人的痤疮瘢痕的出现的方法。减少痤疮瘢痕的出现对于美观目的和美容目的是期望的,并且用于减少痤疮瘢痕出现的方法和组合物对于化妆品和药物行业以及对于化学品制造商将是商业上期望的。

[0002] 发明背景

[0003] 全球化妆品行业是一个价值数十亿美元的市场,并且一些皮肤病况的药物销售额每年超过十亿美元(例如,银屑病(psoriasis))。常见的皮肤疾病是寻常性痤疮(acne vulgaris),其通常被称为痤疮,根据Hession等人(2015),affecting nearly all adolescents and 12to 51percent of adults aged 20to 49”。根据Shute,2013年在美国痤疮的患病人数为大约5000万,并且治疗和治疗相关费用超过10亿美元(2019年)。其他估计认为,全球痤疮患病率>9%(Heng&Chew,2020),并且一些研究预测,到2025年,全球痤疮市场将超过70亿(Duru&Orsal,2021)。

[0004] 寻常性痤疮是一种非生命威胁性病况,其可能引起局部不适和瘢痕,并且可能导致心理并发症(例如,自尊心降低、身体形象扭曲)和精神并发症(例如,焦虑或抑郁)(Duru&Orsal,2021;Heng&Chew,2020)。寻常性痤疮是一个多因子的过程,其通常被理解为由皮肤中皮脂腺分泌过多引起,这导致面部(Duru&Orsal,2021)或者面部、胸部、上臂和背部(Connolly等人,2017)的皮脂腺毛囊堵塞(clogged pilosebaceous follicles)。根据Heng&Chew(2020),患者通常表现为粉刺(毛囊堵塞)、丘疹(隆起的病变)或脓疱(充满脓的病变),并且严重的痤疮病例可能表现为结节或囊肿。痤疮诊断和治疗的挑战在于,皮肤科医生对正式诊断为痤疮所需的最小症状存在分歧,并且目前有超过25种不同的系统用于对痤疮的严重程度进行分级(Heng&Chew,2020)。并且“尽管有多种治疗痤疮的方式,但对痤疮管理的最佳方案还没有达成共识([d]espite multiple ways to treat acne,no consensus exists on the best approach to acne management)”(Duru&Orsal,2021)。

[0005] 痤疮,尤其是寻常性痤疮的常见后遗症是痤疮瘢痕(acne scarring)(Eitta等人,2019;Hession等人,2015),并且许多患者都具有某种程度的瘢痕(Connolly等人,2017)。痤疮瘢痕的各种治疗方式是已知的,并且取得了不同程度的成功(Eitta等人,2019;Hession等人,2015)。根据Eitta等人(2019),“尽管痤疮的治疗取得了进展,但痤疮后瘢痕仍然是常见的问题(Post-acne scarring remains a common problem despite advances in the treatment of acne)”。

[0006] 痤疮瘢痕细分为两种不同类型的瘢痕:增生性瘢痕和萎缩性瘢痕(Connolly等人,2017;Hession等人,2015)。痤疮瘢痕的最常见形式是萎缩性瘢痕,其中真皮中的胶原蛋白遭到净破坏,而较不常见的是增生性或瘢痕疙瘩性(keloid)痤疮瘢痕,其中胶原蛋白遭到净增加(Connolly等人,2017)。萎缩性瘢痕在形态学上进一步细分为箱车型(boxcar)、冰锥型(icepick)或滚轮型(rolling)瘢痕类型(Connolly等人,2017;Hession等人,2015)。

[0007] 根据Connolly等人(2020),箱车型瘢痕代表约20-30%的萎缩性瘢痕,并且是较宽的“圆形至椭圆形凹陷,其具有边界清晰的垂直边缘(round-to-oval depressions with

sharply demarcated verticaledge)”,冰锥型瘢痕是最常见的(60-70%),并且是狭窄的V形上皮束,其具有垂直地延伸至真皮或皮下组织深处的清晰的边缘,而滚轮型瘢痕代表约15-25%的萎缩性瘢痕,并且引起皮肤表面不平整,这导致出现浅表阴影形和波状形的皮肤表面。萎缩性瘢痕的治疗包括去除或损伤一部分的皮肤,例如通过皮肤磨削去除一部分的皮肤表皮(外)层,或使用激光引起局部损伤,其目的是刺激真皮成纤维细胞通过产生新材料来替换萎缩的胶原蛋白和弹性蛋白。其他治疗选项包括微针针刺以诱导新的胶原蛋白沉积,其中使用针或其他工具来损害真皮下面的纤维层并诱导新的胶原蛋白形成的皮下切开术(subcision),以及环钻切除术/提升术(punch excision/elevation),其中将萎缩性瘢痕的局部区域去除并用移植物替换或者将其切割并提升以填充皮肤表面处的萎缩性瘢痕凹陷,并且将空隙空间用新沉积的胶原蛋白替换。在一些情况下,也可以用填料治疗个体萎缩性痤疮瘢痕,其中将材料注射到皮肤中以帮助填充萎缩性瘢痕部位(Connolly等人,2020)。

[0008] 鉴于痤疮的高全球患病率以及由此导致的随后常见的痤疮瘢痕,用于减少、逆转或治疗痤疮瘢痕或者用于减少痤疮瘢痕的出现的新的组合物和方法对于医疗和化妆品目的二者而言仍然具有商业和产业利益。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及通过施用或给药小分子化学化合物来减少或降低人的萎缩性瘢痕的出现的制剂和方法。痤疮和痤疮瘢痕是常见的问题,并且萎缩性瘢痕是痤疮瘢痕的最常见形式。出于美容、美观和医疗原因,减少萎缩性痤疮瘢痕的出现或用于减少萎缩性痤疮瘢痕的治疗是令人期望的。

[0011] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于减少痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕(atrophic acne scarring)或痤疮后萎缩性瘢痕(post-acne atrophic scarring)的出现的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

[0012] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于治疗痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

[0013] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于治疗痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

[0014] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于逆转痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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

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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

[0015] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于预防痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

[0016] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于掩盖(conceal)痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

[0017] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于治疗、逆转、掩盖或减少萎缩性瘢痕的出现的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。在一个实施方案中,该萎缩性瘢痕是推测的、很可能的或证实的痤疮后遗症。在一个实施方案中,该萎缩性瘢痕是推测的或很可能的寻常性痤疮后遗症。在一个实施方案中,该萎缩性瘢痕是寻常性痤疮后遗症。

[0018] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于治疗萎缩性瘢痕的化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。在一个实施方案中,该萎缩性瘢痕是萎缩性痤疮瘢痕。在一个实施方案中,该化合物是用于治疗萎缩性瘢痕的犬尿酸。在一个实施方案中,该化合物是用于治疗萎缩性痤疮瘢痕的犬尿酸。在一个实施方案中,犬尿酸是用于治疗萎缩性瘢痕或萎缩性痤疮瘢痕的组合物的组分,该组合物被配制用于局部给药。在一个实施方案中,该化合物是用于治疗萎缩性瘢痕的犬尿氨酸。在一个实施方案中,该化合物是用于治疗萎缩性痤疮瘢痕的犬尿氨酸。

[0019] 在一个实施方案中,该化合物是被配制用于注射的组合物的组分,并且通过注射给药。在一个实施方案中,注射剂以皮下、皮内或肌内注射的形式给药。

[0020] 在一个实施方案中,该化合物是被配制用于口服递送的组合物的组分。在一个实施方案中,该化合物是意图用于口服消耗的产品成分。

[0021] 在一个实施方案中,该化合物是被配制用于局部递送的组合物的组分。在一个实施方案中,该化合物是被配制用于局部施用的组合物的组分。在一个实施方案中,该化合物是意图用于局部使用的洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂中的成分。在一个实施方案中,该化合物为洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂的0.05至10重量%。在一个实施方案中,该化合物为洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂的0.05至6重量%。在一个实施方案中,该化合物为洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂的0.05至3重量%。在一个实施方案中,该化合物为洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂的0.1至1重量%。在一个实施方

案中,该化合物为洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂的0.1至0.5重量%。在一个实施方案中,该化合物为洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂的0.25至0.5重量%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿酸。在一个实施方案中,该化合物是犬尿氨酸。在一个实施方案中,犬尿酸为洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂的0.1至1重量%。在一个实施方案中,犬尿酸为洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂的0.1至0.5重量%。在一个实施方案中,犬尿酸为洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂的0.5重量%。在一个实施方案中,犬尿酸为洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂的0.25重量%。在一个实施方案中,犬尿酸为洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂的0.1重量%。

[0022] 在一些实施方案中,该化合物的施用、给药或使用包括每天一次、两次或三次。

附图说明

[0023] 图1A是40多岁的女性受试者的目标面部皮肤区域在施用局部犬尿酸(0.5%重量)乳膏剂之前的照片表示,该受试者因痤疮而患有治疗抵抗性稳定萎缩性瘢痕。

[0024] 图1B是图1A的女性受试者的目标面部皮肤区域在每天两次(bidaily)使用局部犬尿酸(0.5%重量)持续8周之后的照片表示。图1B示出了萎缩性瘢痕的出现显著变少。每个图像中的黑色虚线框突出显示两个图像中右面颊部上的相似目标区域以进行比较。

[0025] 发明详述

[0026] I. 定义

[0027] 本文提供了多种用于治疗萎缩性痤疮瘢痕或用于减少萎缩性痤疮瘢痕的出现的化合物。在当前描述的上下文中,术语“治疗”可以是指对现有萎缩性痤疮瘢痕的治疗,或者可以是指为了预防瘢痕的发生或进展而在萎缩性痤疮瘢痕之前发生的治疗。本文描述的化合物可以单独存在,或者可以与示踪剂化合物、脂质体、碳水化合物载体、聚合物载体或者如对本领域技术人员显而易见的其他物质或赋形剂连接或组合。在替代的实施方案中,此类化合物可以包括药物,其中此类化合物可以以药学上有效量存在。鉴于受试者可以从萎缩性痤疮瘢痕的预防或治疗中受益这一事实,该化合物可以适合于向有此需要的受试者给药。该化合物还可以包括互变异构体或立体异构体。

[0028] 如本文所用,KA或KynA可以用作犬尿酸(CAS#492-27-3)的缩写,并且XA可以用作黄尿酸(CAS#59-00-7)的缩写。L-犬尿氨酸(CAS#2922-83-0)可以在本文中表示为L-Kyn,并且D-犬尿氨酸(CAS#13441-51-5)可以在本文中表示为D-Kyn。除非另有说明,否则犬尿氨酸包括L-Kyn、D-Kyn和二者的外消旋混合物(并且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相似地被指示为D-、L-或DL-(以指其外消旋混合物)。

[0029] 如本文所用,术语“药物”是指可以向患者或测试受试者给药并且能够在患者或测试受试者中产生效果的组合物。效果可以是化学的、生物的或物理的,并且患者或测试受试者可以是人或非人动物,如啮齿类动物或转基因小鼠,或者狗、猫、牛、羊、马、仓鼠、豚鼠、兔或猪。药物可以包含单独的或与药学上可接受的赋形剂组合的有效化学实体。

[0030] 术语“药学上可接受的赋形剂”可以包括生理学上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂、抗微生物剂或抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。赋形剂可以适合于静脉内、腹膜内、肌内、皮下、鞘内、局部或口服给药。赋形剂可以包括用于临时制备无菌可注

射溶液剂或分散体的无菌水性溶液或分散体。此类介质用于制备药物的用途是本领域已知的。

[0031] 根据一些实施方案的化合物或组合物可以以多种已知途径中的任何一种给药,或被配制成用于给药。可以适合于给药化合物的方法的实例包括口服、静脉内、吸入、肌内、皮下、局部、腹膜内、直肠内或阴道内栓剂、舌下等。本文描述的化合物可以以无菌水溶液剂的形式给药,或者可以在脂溶性赋形剂中给药,或者视情况以另一溶液剂、混悬剂、贴剂、片剂或糊剂的形式给药。本领域已知的用于制备制剂的其他方法见于例如,“Remington’s Pharmaceutical Sciences”, (19th edition), ed. A. Gennaro, 1995, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

[0032] 本文描述的一些实施方案的组合物或化合物的剂量可以取决于给药途径(口服、注射、局部等)和组合物或化合物的给药形式(溶液剂、控释等)而变化。适当用量的确定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“药学上有效量”是指在使用药物期间以导致所递送药物的治疗水平的此种浓度存在的药物的量。这可能取决于接受药物的受试者的递送模式、给药时间段、年龄、体重、总体健康、性别和饮食。如本文所用,“有效量”意指产生必要结果所需的量。例如,治疗剂的有效量是有效地治疗、治愈或减轻正在给药治疗剂治疗的疾病的症状的水平。确定有效量的方法是本领域已知的。

[0033] 本文中未直接定义的任何术语应被理解为具有如在本发明的领域内所理解的通常与其相关联的含义。如在整个说明书中所采用的,除非另有指示,否则以下术语应被理解为具有以下含义。

[0034] II. 生物学

[0035] 瘢痕是身体修复机制的自然部分,并且皮肤中的瘢痕会产生萎缩性、增生性或瘢痕疙瘩性瘢痕(Patel等人,2014;Sitohang等人,2021)。增生性和瘢痕疙瘩性瘢痕导致胶原蛋白过度沉积(Connolly,2017),增生性瘢痕包含在伤口区域之内,而瘢痕疙瘩扩展到原始伤口部位之外。相比之下,萎缩性瘢痕的特点是胶原蛋白净损失和真皮凹陷(dermal depression)(Connolly等人,2017;Nassar等人,2020;Patel等人,2014;Sitohang等人,2021)。根据Nassar等人(2020),“萎缩性瘢痕是通常由手术或创伤后组织修复期间的胶原蛋白损伤引起的真皮凹陷([a]trophic scars are dermal depressions usually caused by collagen damage during tissue repair after surgery or trauma)”(第5页)并且“萎缩性瘢痕通常在胶原蛋白产生不足的伤口愈合期间形成([a]trophic scarring results usually during wound healing with inadequate production of collagen)”(第1页)。Patel等人(2014)陈述,“萎缩性瘢痕在组织学上被定义为显示胶原蛋白损失的瘢痕([a]trophic scars are defined histologically as scars showing a loss of collagen)”(第2页)。

[0036] 因痤疮而导致的萎缩性瘢痕的治疗对皮肤科医生来说仍然是一个挑战,并且治疗模式不是标准化的(Sitohang等人,2021)。常见的治疗包括通过如受控组织损害(例如,微针针刺、激光、化学或机械皮肤磨削)等技术刺激新胶原蛋白的沉积或者添加填料材料(Connolly等人,2017;Hession等人,2015;Patel等人,2014)。

[0037] 尽管不必理解发明的机制并且不受任何特定理论的束缚,但之前已经描述了使用

犬尿氨酸和包括犬尿氨酸在内的其他犬尿氨酸通路代谢物来治疗纤维增生性病征,即增生性瘢痕和瘢痕疙瘩(US9737523B2)。纤维增生性病征的特点是细胞外基质的过度积累,并且证明犬尿氨酸(包括犬尿氨酸)增加真皮成纤维细胞中MMP-1和MMP-3酶的表达(分别地,‘523图2和图3)并下调真皮成纤维细胞的胶原蛋白1和纤连蛋白表达(分别地,‘523图10和图16)。使用兔耳增生性瘢痕模型向皮肤组织局部施用证实了真皮成纤维细胞结果,表明相对于对照组,犬尿氨酸降低了胶原蛋白并增加了MMP-1(‘523,图13)。如‘523专利中所证明的,上调已知的基质降解酶(即,MMP-1和MMP-3)与同时下调胶原蛋白1的这种组合有效地逆转动物模型中的增生性瘢痕,并且有效地逆转人受试者的皮肤中的增生性瘢痕疙瘩性瘢痕(BirchBioMed Inc.,2021)。然而,这些数据教导了不要使用犬尿氨酸类(包括犬尿氨酸)来治疗萎缩性瘢痕。萎缩性瘢痕的特点是胶原蛋白和其他基质蛋白的净损失(“萎缩”),而相比之下,增生性或瘢痕疙瘩性瘢痕则相反,即,胶原蛋白和其他基质蛋白的净增加,通常为过度(“肥大(hypertrophy)”)。如‘523专利中所证明的,上调已知的基质降解酶(即,MMP-1和MMP-3)并且同时下调皮肤中的胶原蛋白1,会加速皮肤基质的净损失并预计会加剧局部萎缩。简言之,本领域技术人员将合理地预期,增加分解代谢酶(即,MMP-1和MMP-3)并降低基质合成代谢蛋白(胶原蛋白1)会加剧萎缩性瘢痕。

[0038] III. 化合物使用方法和制剂

[0039] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于减少痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿氨酸。

[0040] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于治疗痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿氨酸。

[0041] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于治疗痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿氨酸。

[0042] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于逆转痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿氨酸。

[0043] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于预防痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿氨酸。

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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

[0044] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于掩盖痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

[0045] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于预防痤疮瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

[0046] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于治疗、逆转、掩盖或减少萎缩性瘢痕的出现的方法,该方法包括给药或施用小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。在一个实施方案中,该萎缩性瘢痕是推测的、很可能的或证实的痤疮后遗症。在一个实施方案中,该萎缩性瘢痕是推测的或很可能的寻常性痤疮后遗症。在一个实施方案中,该萎缩性瘢痕是寻常性痤疮后遗症。

[0047] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于治疗萎缩性瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

[0048] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于减少萎缩性瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现的小分子化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。

[0049] 在一个实施方案中,本发明包括一种用于治疗萎缩性瘢痕的化合物,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-OH-犬尿氨酸、4-氯-DL-犬尿氨酸、黄尿酸和犬尿酸。在一个实施方案中,该萎缩性瘢痕是萎缩性痤疮瘢痕。在一个实施方案中,犬尿酸用于治疗萎缩性瘢痕。在一个实施方案中,该化合物是用于治疗萎缩性痤疮瘢痕的犬尿酸。在一个实施方案中,犬尿酸是用于治疗萎缩性瘢痕或萎缩性痤疮瘢痕的组合物的组分,该组合物被配制用于局部给药。在一个实施方案中,犬尿酸是用于掩盖萎缩性瘢痕或萎缩性痤疮瘢痕的组合物的组分,该组合物被配制用于局部给药。在一个实施方案中,犬尿酸是用作萎缩性瘢痕或萎缩性痤疮瘢痕的美容治疗的组合物的组分,该组合物被配制用于局部给药。在一个实施方案

中,犬尿酸是用作用于减少萎缩性瘢痕或萎缩性痤疮瘢痕的出现的化妆品产品的组合物的组分,该组合物被配制用于局部给药。在一个实施方案中,该化合物是用于治疗萎缩性瘢痕的犬尿酸。在一个实施方案中,该化合物是用于治疗萎缩性痤疮瘢痕的犬尿酸。

[0050] 在一个实施方案中,该化合物是被配制用于注射的组合物的组分,并且通过注射给药。在一个实施方案中,注射剂以皮下、皮内或肌内注射的形式给药。

[0051] 在一个实施方案中,该化合物是被配制用于口服递送的组合物的组分。在一个实施方案中,该化合物是意图用于口服消耗的产品成分。

[0052] 在一个实施方案中,该化合物是被配制用于局部递送的组合物的组分。在一个实施方案中,该化合物是被配制用于局部施用的组合物的组分。在一个实施方案中,该化合物是用于局部使用的洗剂、乳膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂中的成分。

[0053] 在一些实施方案中,该化合物的施用、给药或使用包括每天一至五次。在一些实施方案中,该化合物的施用、给药或使用包括每天一次、两次或三次。在一些实施方案中,所述施用、给药或使用包括局部的。

[0054] 在一个实施方案中,该化合物选自DL-犬尿酸、L-犬尿酸、D-犬尿酸、3-羟基-DL-犬尿酸、3-羟基-L-犬尿酸、3-羟基-D-犬尿酸、5-羟基-DL-犬尿酸、5-羟基-L-犬尿酸、5-羟基-D-犬尿酸、N'-甲酰基-犬尿酸、N-乙酰基-3-OH-犬尿酸、4-氯-DL-犬尿酸、黄尿酸和犬尿酸,并且是被配制用于局部使用或局部施用的组合物的组分。

[0055] 在一个实施方案中,该化合物选自DL-犬尿酸、L-犬尿酸、D-犬尿酸、3-羟基-DL-犬尿酸、3-羟基-L-犬尿酸、3-羟基-D-犬尿酸、5-羟基-DL-犬尿酸、5-羟基-L-犬尿酸、5-羟基-D-犬尿酸、N'-甲酰基-犬尿酸、N-乙酰基-3-OH-犬尿酸、4-氯-DL-犬尿酸、黄尿酸和犬尿酸,并且是被配制为乳膏剂、凝胶剂、洗剂、泡沫剂、混悬剂或软膏剂的组合物的组分。

[0056] 在一个实施方案中,该化合物选自DL-犬尿酸、L-犬尿酸、D-犬尿酸、3-羟基-DL-犬尿酸、3-羟基-L-犬尿酸、3-羟基-D-犬尿酸、5-羟基-DL-犬尿酸、5-羟基-L-犬尿酸、5-羟基-D-犬尿酸、N'-甲酰基-犬尿酸、N-乙酰基-3-OH-犬尿酸、4-氯-DL-犬尿酸、黄尿酸和犬尿酸,并且与额外的一种或多种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,屈妥因(tretinoin)、阿达帕林(adapalene)、他扎罗汀(tazarotene))、抗生素(例如,克林霉素(clindamycin)或红霉素(erythromycin)),并且其中所述抗生素可以进一步与过氧化苯甲酰、壬二酸或水杨酸组合。

[0057] 在一个实施方案中,该化合物选自DL-犬尿酸、L-犬尿酸、D-犬尿酸、3-羟基-DL-犬尿酸、3-羟基-L-犬尿酸、3-羟基-D-犬尿酸、5-羟基-DL-犬尿酸、5-羟基-L-犬尿酸、5-羟基-D-犬尿酸、N'-甲酰基-犬尿酸、N-乙酰基-3-OH-犬尿酸、4-氯-DL-犬尿酸、黄尿酸和犬尿酸,并且与额外的一种或多种非处方药物一起配制,其中所述非处方药物被FDA OTC专论覆盖。所述非处方药物的非限制性实例包括水杨酸、过氧化苯甲酰、尿囊素、可可脂、二甲聚硅氧烷(dimethicone)、甘油、矿脂、活酵母细胞衍生物(LYCD)、硬脂酸锌、乙酸锌、碳酸锌、氧化锌、矿物油、雷琐酚(resorcinol)、秘鲁香脂(Peruvian balsam)、鲨鱼肝油和单宁酸。

[0058] 在一个实施方案中,该化合物是犬尿酸,并且为用于局部使用或局部施用的组合物的0.1重量%至1重量%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿酸,并且为用于局部使用或局部施用的组合物的0.25重量%至0.5重量%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿酸,其为用于局部使用或局部施用的组合物的0.5重量%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿酸,并且为洗剂的0.5%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿酸,并且为乳膏剂的0.5%。在一个实施方案中,该化合物是犬尿酸,并且为用于局部施用或局部使用的组合物的0.1重量%至2重量%,该组合物用于减少萎缩性瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现。在一个实施方案中,该化合物是犬尿酸,并且为用作化妆品产品的组合物的0.1重量%至2重量%,该化妆品产品用于减少萎缩性瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现。

[0059] 在一个实施方案中,本发明包括犬尿酸在制备用于减少萎缩性瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现的化妆品或药物产品中的用途。在一个实施方案中,本发明包括一种含有痕量至2重量%的犬尿氨酸、犬尿酸或黄尿酸的局部制剂;以及所述制剂用于减少萎缩性瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现的用途。在一个实施方案中,本发明包括一种含有痕量至2重量%的犬尿氨酸、犬尿酸或黄尿酸的局部制剂;以及用于减少萎缩性瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现的所述制剂。在一个实施方案中,本发明包括一种含有0.1至0.75重量%的犬尿氨酸、犬尿酸或黄尿酸的局部制剂;以及用于减少萎缩性瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现的所述制剂。在一个实施方案中,本发明包括一种含有0.25至0.5重量%的犬尿氨酸、犬尿酸或黄尿酸的局部制剂;以及用于减少萎缩性瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现的所述制剂。在一个实施方案中,本发明包括一种含有0.1至0.75重量%的犬尿酸的局部制剂;以及用于减少萎缩性瘢痕、萎缩性痤疮瘢痕或痤疮后萎缩性瘢痕的出现的所述制剂。

IV. 实施例

[0060] A. 用于局部使用的制剂

[0061] I. 如下制备局部乳膏剂,将犬尿酸溶解在1M NaOH的磷酸盐缓冲溶液中,然后在室温下将pH调节至5.5,然后将这种KynA溶液在稳定混合下添加到皮肤病学混配基质(dermatological compounding base)(Glaxal Base™,WellSpring,Ont.,Canada)中,并且将pH调节至6,然后用聚乙烯瓶(poly bottle)包装。以0.15重量%、0.25重量%、0.4重量%和0.5重量%犬尿酸制备局部乳膏剂(Papp等人,2018)。

[0062] II. 其他混配乳膏剂是本领域已知的,并且实例是VersaPro乳膏基质(产品#2529, MEDISCA Pharmaceutique Inc.,Richmond,BC,加拿大)。使用VersaPro乳膏基质,使用研钵和研杵手动地将干燥的犬尿酸粉末混合到乳膏中,使最终浓度达到0.5重量%。

[0063] III. 含有犬尿酸的保湿乳膏剂

[0064] 通过将水、矿脂、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、犬尿酸、氢氧化钠、盐酸、氯化钠和磷酸氢二钠二水合物组合来制备0.5重量%犬尿酸保湿乳膏剂。通过将相同的成分(水、矿脂、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、犬尿酸、氢氧化钠、盐酸、氯化钠和磷酸氢二钠二水合物)组合来制备0.25重量%犬尿酸保湿乳膏剂,其中将犬尿酸的量减少

到产品最终重量的0.25%。

[0065] B.局部犬尿酸(0.5重量%)用于减少痤疮瘢痕的出现的用途

[0066] 一名40多岁的女性面部呈现有显著的萎缩性痤疮瘢痕,并自述其痤疮瘢痕已经产生治疗抗性超过20年。该患者每天两次将含有0.5重量%犬尿酸的局部乳膏剂施用于萎缩性痤疮瘢痕的部位,持续3个月的时段,施用率为每次施用每平方厘米皮肤大约17微克犬尿酸。在皮肤初步愈合之后,可以对该部位进行目视检查。据受试者报告,早在大约2周的时候,他们就开始对萎缩性痤疮瘢痕的出现的感知显著减少。受试者还报告,他们收到了其他人主动提供的反馈,即受试者的痤疮[萎缩性瘢痕]的出现显著地不太明显了。图1展示了“使用之前”和“使用期间”的说明性图像。

[0067] C.局部犬尿酸(0.5重量%)用于减少痤疮瘢痕的出现的用途

[0068] 一名大约70岁的面部具有萎缩性痤疮瘢痕的男性自述,瘢痕是“成熟的”、“稳定的”,并且已持续存在“超过3年”。该患者每天一次施用含有0.5重量%犬尿酸的局部乳膏剂,持续2个月的时段,施用率为每次施用每平方厘米皮肤大约2.5-5微克犬尿酸。使用者报告,在2个月的时段内,其萎缩性痤疮瘢痕的洞和凹痕不太明显且不太值得注意,并且看起来正在得到填充。受试者还报告,其他人也评论使用者的萎缩性痤疮瘢痕不太明显或不太值得注意了。

[0069] D.局部犬尿酸用于增生性瘢痕的用途

[0070] 文献中已经描述了用于在体内治疗增生性瘢痕的0.05重量%局部犬尿酸乳膏剂(Li等人,2014;Poormasjedi-Meibod等人,2014),并且援引加入了乳膏制备和局部施用的方法。

[0071] 参考文献

[0072] BirchBioMed Inc.(2021,January 22).BirchBioMed Inc.Announces Positive Topline Data from Phase 2Study of FS2 for Treatment of Keloid Scars[Press release].检索自<https://www.prnewswire.com/news-releases/birchbiomed-inc-announces-positive-topline-data-from-phase-2-study-of-fs2-for-treatment-of-keloid-scars-301213375.html>.

[0073] Connolly,D.,Vu,H.L.,Mariwalla,K.,&Saedi,N.(2017).Acne Scarring-Pathogenesis,Evaluation,and Treatment Options.J Clin Aesthet Dermatol,10(9), 12-23.

[0074] Duru,P.,&Orsal,O.(2021).The effect of acne on quality of life,social appearance anxiety,and use of conventional,complementary,and alternative treatments.Complement Ther Med,56,102614.doi:10.1016/j.ctim.2020.102614.

[0075] Eitta,R.S.A.,Ismail,A.A.,Abdelmaksoud,R.A.,Ghezlan,N.A.,&Mehanna,R.A.(2019).Evaluation of autologous adipose-derived stem cellsvs.fractional carbon dioxide laser in the treatment of post acne scars:a split-face study.Int J Dermatol,58(10),1212-1222.doi:10.1111/ijd.14567.

[0076] Heng,A.H.S.,&Chew,F.T.(2020).Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris.Sci Rep,10(1),5754.doi:10.1038/s41598-020-62715-3.

[0077] Hession,M.T.,&Graber,E.M.(2015).Atrophic acne scarring:a review of

treatment options. *J Clin Aesthet Dermatol*, 8(1), 50-58.

[0078] Li, Y., Kilani, R.T., Rahmani-Neishaboor, E., Jalili, R.B., & Ghahary, A. (2014). Kynurenine increases matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in cultured dermal fibroblasts and improves scarring in vivo. *Journal of Investigative Dermatology*, 134(3), 643-650.

[0079] Papp, A., Hartwell, R., Evans, M., & Ghahary, A. (2018). The Safety and Tolerability of Topically Delivered Kynurenic Acid in Humans. A Phase 1 Randomized Double-Blind Clinical Trial. *J Pharm Sci*, 107(6), 1572-1576. doi: 10.1016/j.xphs.2018.01.023.

[0080] Patel, L., McGrouther, D., & Chakrabarty, K. (2014). Evaluating evidence for atrophic scarring treatment modalities. *JRSM Open*, 5(9), 2054270414540139. doi: 10.1177/2054270414540139.

[0081] Poormasjedi-Meibod, M.S., Hartwell, R., Taghi Kilani, R., & Ghahary, A. (2014). Anti-scarring properties of different tryptophan derivatives. *PloS one*, 9(3), e91955.

[0082] Schute DA. (2019, October 2). What Are the Most Expensive Acne Medications and How Can I Save? 检索自 <https://www.goodrx.com/blog/most-expensive-acne-meds-how-to-save/> accessed April 29, 2021.

[0083] Sitohang, I.B.S., Sirait, S.A.P., & Suryanegara, J. (2021). Microneedling in the treatment of atrophic scars: A systematic review of randomised controlled trials. *Int Wound J*. doi:10.1111/iwj.13559.

[0084] ***

[0085] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均明确地以其整体援引加入,其程度如同各自单独援引加入的程度一样。在冲突的情况下,应当以本说明书(包括定义)为准。

[0086] 已经参考某些优选的实施方案描述了本发明,然而,应该理解,在不偏离其特殊或基本特征的情况下,本发明可以以其他特定形式或其变体来实施。因此,上文描述的实施方案被认为在所有方面都是说明性的并且不是限制性的,本发明的范围由所附权利要求而不是由前述描述来指示。

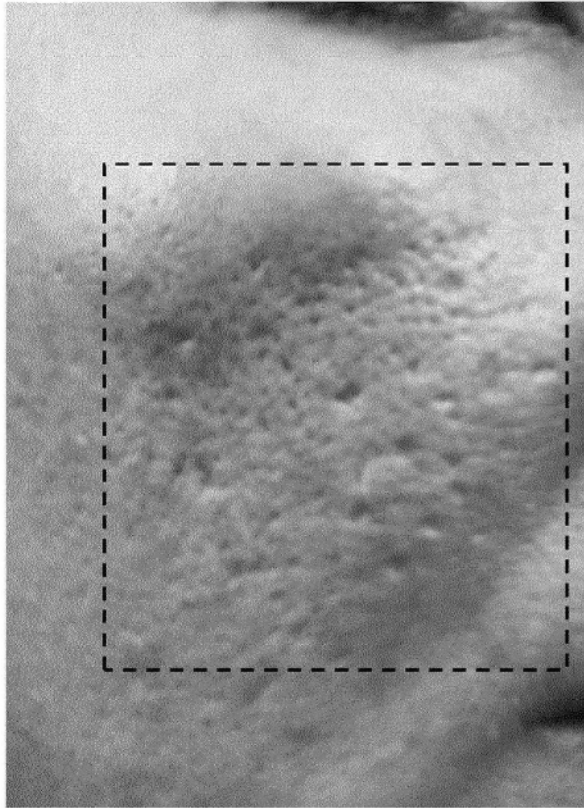


图1A

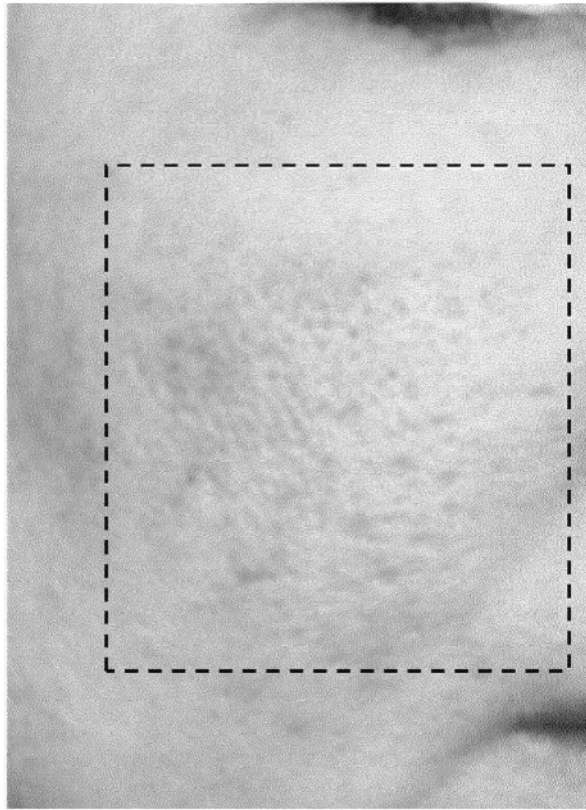


图1B