



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104797250 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 22

(21) 申请号 201380046985. 5

(22) 申请日 2013. 07. 12

(30) 优先权数据

61/671, 624 2012. 07. 13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 03. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/050399 2013. 07. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/012075 EN 2014. 01. 16

(71) 申请人 发朵科技公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 S·陈

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 张红春

(51) Int. Cl.

A61K 31/352(2006. 01)

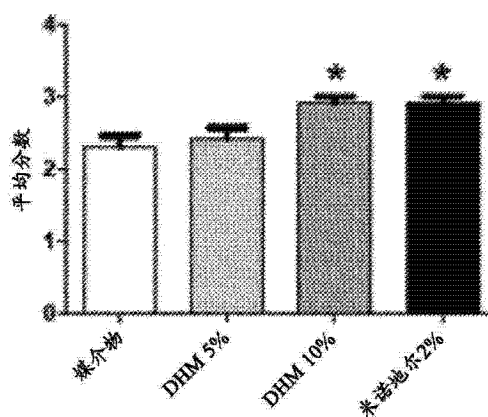
权利要求书7页 说明书27页 附图4页

(54) 发明名称

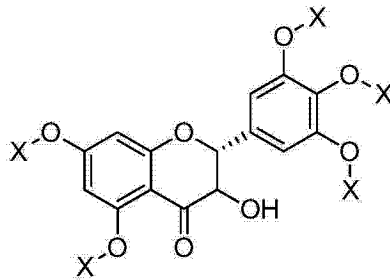
处置毛发缺失和延缓皮肤老化

(57) 摘要

本申请提供用于处置毛发缺失或引起新毛发生长的方法及用于防止毛发缺失的方法, 所述方法包括将有效量的二氢杨梅素化合物施用于头皮。本申请还提供用于延缓或逆转皮肤老化信号的方法, 所述方法包括将有效量的二氢杨梅素化合物施用于皮肤。本申请还提供包含二氢杨梅素化合物的美容产品(例如皮肤产品和毛发产品)和制备它们的方法。



1. 用于处置毛发缺失或引起毛发生长的方法,所述方法包括将有效量的二氢杨梅素化合物施用于个体的头皮,其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I) 或为其盐:



其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基。

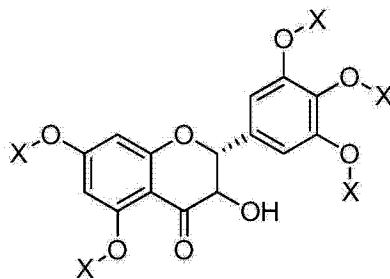
2. 权利要求 1 的方法,其中将所述二氢杨梅素化合物提供在毛发产品中。

3. 权利要求 2 的方法,其中所述毛发产品为洗发剂、调理剂或喷发剂。

4. 权利要求 2 或 3 的方法,其中所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%)。

5. 权利要求 2 或 3 的方法,其中所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品中的浓度为至少约 10% (w/v-%) 或至少约 10% (w/w-%)。

6. 用于防止毛发缺失的方法,所述方法包括将有效量的二氢杨梅素化合物施用于个体的头皮,其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I) 或为其盐:



其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基。

7. 权利要求 6 的方法,其中将所述二氢杨梅素化合物提供在毛发产品中。

8. 权利要求 7 的方法,其中所述毛发产品为洗发剂、调理剂或喷发剂。

9. 权利要求 6 或 7 的方法,其中所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品中的浓度为约 0.01 μ M 至约 250 μ M。

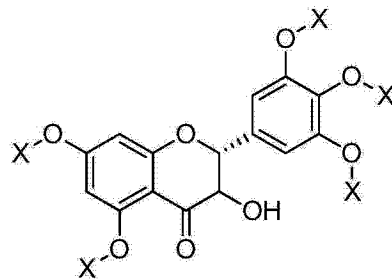
10. 权利要求 9 的方法,其中所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品中的浓度为约 0.5 μ M 至约 10 μ M。

11. 权利要求 1-10 中任一项的方法,其中所述二氢杨梅素化合物是合成的或纯化自北枳椇的完整植物或植物组织。

12. 权利要求 1-10 中任一项的方法,其中所述二氢杨梅素化合物纯化自以下植物的完整植物或植物组织: *Leptarrhena pyrolifolia*、扭叶松、显齿蛇葡萄、*Glochidion sumatranum*、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、*Salix hulteni*、人心果、长春花、杨梅或文冠果。

13. 权利要求 1-12 中任一项的方法,其中所述个体具有慢性应激、脱发和 / 或秃顶。

14. 用于延缓或逆转皮肤老化信号的方法, 所述方法包括将有效量的二氢杨梅素化合物施用于个体的皮肤, 其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I) 或为其盐:



其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基。

15. 权利要求 14 的方法, 其中所述二氢杨梅素化合物是合成的或纯化自北枳椇的完整植物或植物组织。

16. 权利要求 14 的方法, 其中所述二氢杨梅素化合物纯化自以下植物的完整植物或植物组织: *Leptarrhena pyrolifolia*、扭叶松、显齿蛇葡萄、*Glochidion sumatranum*、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、*Salix hulteni*、人心果、长春花或文冠果。

17. 权利要求 14-16 中任一项的方法, 其中将所述二氢杨梅素化合物提供在皮肤产品中。

18. 权利要求 17 的方法, 其中所述皮肤产品为保湿剂、焕肤剂、洁面剂、防晒剂或皮肤贴片。

19. 权利要求 17 或 18 的方法, 其中所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为约 $0.01 \mu\text{M}$ 至约 $250 \mu\text{M}$ 。

20. 权利要求 17 或 18 的方法, 其中所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为约 $0.5 \mu\text{M}$ 至约 $10 \mu\text{M}$ 。

21. 权利要求 17 或 18 的方法, 其中所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%)。

22. 权利要求 17 或 18 的方法, 其中所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为至少约 10% (w/v-%) 或至少约 10% (w/w-%)。

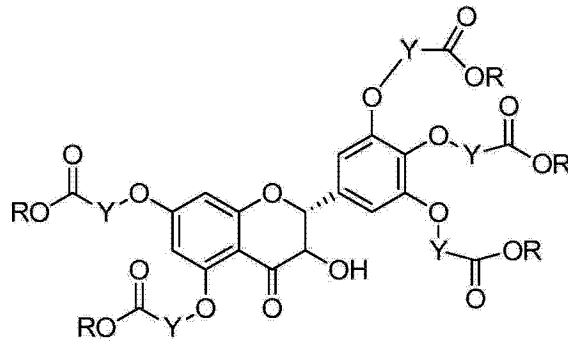
23. 权利要求 14-22 中任一项的方法, 其中所述个体具有慢性应激。

24. 权利要求 23 的方法, 其中所述个体具有与慢性应激相关的皮疹、皮肤脱水或心理-情绪变化。

25. 权利要求 1-24 中任一项的方法, 其中 X 为氢。

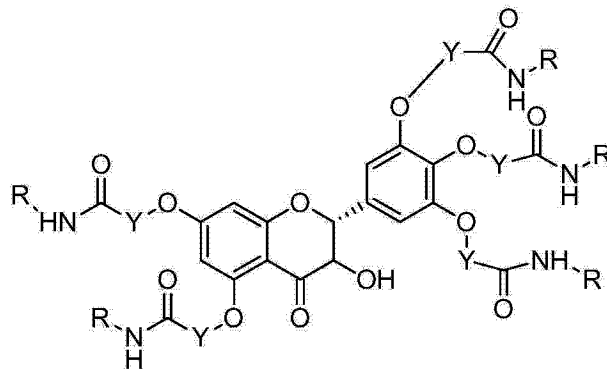
26. 权利要求 1-24 中任一项的方法, 其中 X 独立选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

27. 权利要求 1-24 中任一项的方法, 其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (II) 或为其盐:



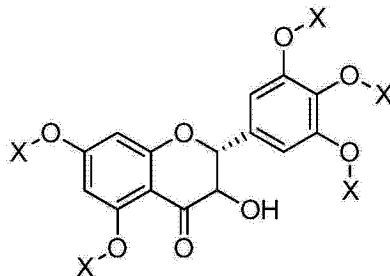
其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

28. 权利要求 1-24 中任一项的方法, 其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (III) 或为其盐:



其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

29. 一种美容产品, 其包含二氢杨梅素化合物或其盐, 其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I):



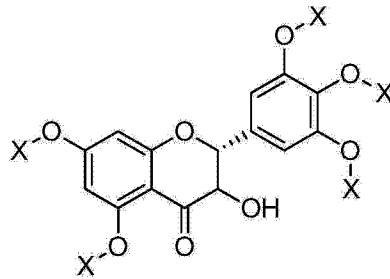
其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基; 和

其中所述产品中的所述二氢杨梅素化合物为至少约 0.01 μM。

30. 权利要求 29 的美容产品, 其中所述产品中的所述二氢杨梅素化合物为约 0.01 μM 至约 250 μM。

31. 权利要求 29 的美容产品, 其中所述产品中的所述二氢杨梅素化合物为约 0.5 μM 至约 10 μM。

32. 一种美容产品, 其包含二氢杨梅素化合物或其盐, 其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I):



其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基；和

其中已经将经纯化的二氢杨梅素化合物加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中。

33. 权利要求 29-32 中任一项的美容产品，其中所述二氢杨梅素化合物是合成的或纯化自北枳椇的完整植物或植物组织且被加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中。

34. 权利要求 29-32 中任一项的美容产品，其中所述二氢杨梅素化合物纯化自以下植物的完整植物或植物组织且被加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中：Leptarrhena pyrolifolia、扭叶松、显齿蛇葡萄、Glochidion sumatranum、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、Salix hulteni、人心果、长春花、杨梅或文冠果。

35. 权利要求 32-34 中任一项的美容产品，其中所述经纯化的二氢杨梅素化合物为至少约 95% 纯。

36. 权利要求 29-35 中任一项的美容产品，其中所述美容产品为毛发产品。

37. 权利要求 36 的美容产品，其中所述毛发产品为洗发剂、调理剂或喷发剂。

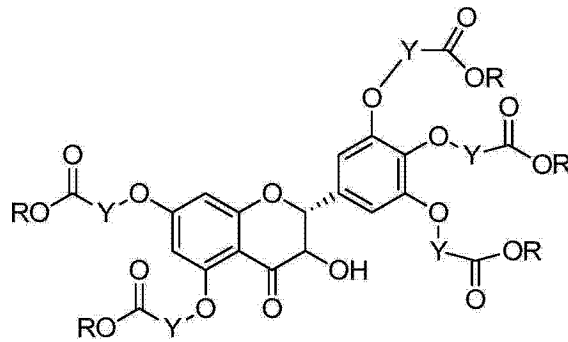
38. 权利要求 29-35 中任一项的美容产品，其中所述美容产品为皮肤产品。

39. 权利要求 38 的美容产品，其中所述皮肤产品为保湿剂、焕肤剂、洁面剂、防晒剂或皮肤贴片。

40. 权利要求 29-39 中任一项的美容产品，其中 X 为氢。

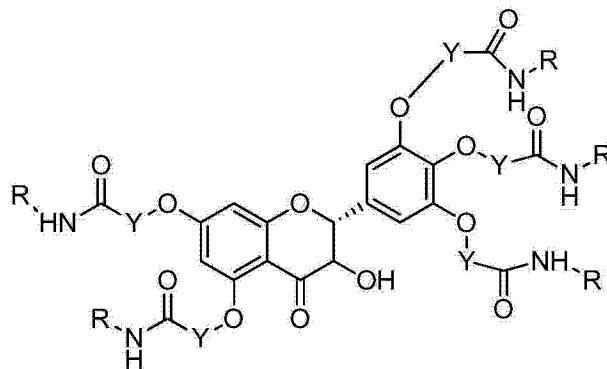
41. 权利要求 29-39 中任一项的美容产品，其中 X 独立选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

42. 权利要求 29-39 中任一项的美容产品，其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (II) 或为其盐：



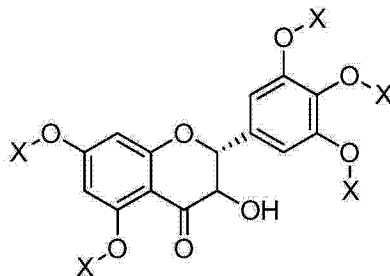
其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

43. 权利要求 29-39 中任一项的美容产品,其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (III) 或为其盐:



其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

44. 用于制备美容产品的方法,所述方法包括将二氢杨梅素化合物或其盐加到美容产品或用于制备所述美容产品的材料中,其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I):



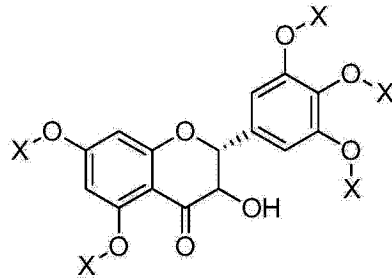
其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基;和

其中二氢杨梅素化合物在所述美容产品中的最终浓度为至少约 0.01 μM。

45. 权利要求 44 的方法,其中二氢杨梅素化合物在所述美容产品中的最终浓度为约 0.01 μM 至约 250 μM。

46. 权利要求 44 的方法,其中二氢杨梅素化合物在所述美容产品中的最终浓度为约 0.5 μM 至约 10 μM。

47. 用于制备美容产品的方法,所述方法包括将经纯化的二氢杨梅素化合物或其盐加到美容产品或用于制备所述美容产品的材料中,其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I):



其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基。

48. 权利要求 44-47 中任一项的方法,其中所述二氢杨梅素化合物是合成的或纯化自北枳椇的完整植物或植物组织。

49. 权利要求 44-47 中任一项的方法,其中所述二氢杨梅素化合物纯化自以下植物的完整植物或植物组织:Leptarrhena pyrolifolia、扭叶松、显齿蛇葡萄、Glochidion sumatranum、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、Salix hulteni、人心果、长春花、杨梅或文冠果。

50. 权利要求 47-49 中任一项的方法,其中所述经纯化的二氢杨梅素化合物为至少 95% 纯。

51. 权利要求 44-50 中任一项的方法,其中所述美容产品为毛发产品。

52. 权利要求 51 的方法,其中所述毛发产品为洗发剂、调理剂或喷发剂。

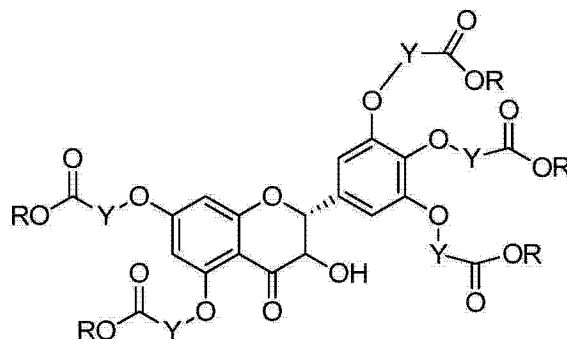
53. 权利要求 44-50 中任一项的方法,其中所述美容产品为皮肤产品。

54. 权利要求 53 的方法,其中所述皮肤产品为保湿剂、焕肤剂、洁面剂、防晒剂或皮肤贴片。

55. 权利要求 44-54 中任一项的方法,其中 X 为氢。

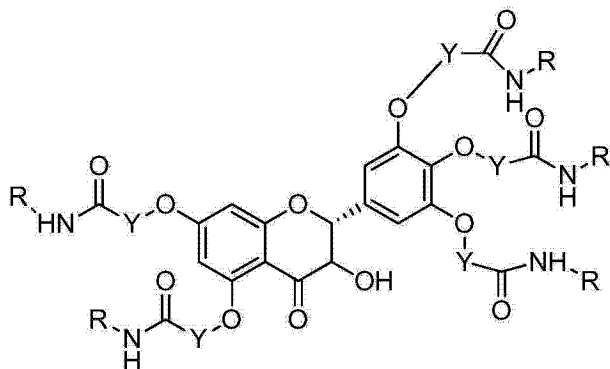
56. 权利要求 44-54 中任一项的方法,其中 X 独立选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{H}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

57. 权利要求 44-54 中任一项的方法,其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (II) 或为其盐:



其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

58. 权利要求 44-54 中任一项的方法,其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (III) 或为其盐:



其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

59. 用于从完整植物或植物组织中提取和纯化二氢杨梅素的方法,所述方法包括以下步骤:(a) 含有二氢杨梅素的完整植物或植物组织用第一乙醇水溶液进行提取;(b) 对步骤(a)的提取物中的化合物进行浓缩和结晶;(c) 所结晶的化合物用第二乙醇水溶液进行再次提取;和(d) 对步骤(c)的提取物中的化合物进行浓缩和结晶,其中步骤(d)中所结晶的物质含有经纯化的二氢杨梅素。

60. 权利要求 59 的方法,其中所述第一乙醇水溶液含有约 70%乙醇。

61. 权利要求 59 或 60 的方法,其中所述第二乙醇水溶液含有约 80%乙醇。

62. 权利要求 59-61 中任一项的方法,其中所述完整植物或植物组织为以下植物的完整植物或植物组织:北枳椇、*Leptarrhena pyrolifolia*、扭叶松、显齿蛇葡萄、*Glochidion sumatranum*、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、*Salix hulteni*、人心果、长春花、杨梅或文冠果。

63. 权利要求 59-62 中任一项的方法,其中步骤(d)中所结晶的物质含有至少 98%二氢杨梅素。

处置毛发缺失和延缓皮肤老化

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2012 年 7 月 13 日提交的美国临时专利申请 61/671,624 的优先权,将其所公开的内容完整地引入到本申请中作为参考。

技术领域

[0003] 本申请涉及用于处置毛发缺失 (hair loss)、促进毛发生长或延缓或逆转皮肤老化信号的组合物和方法及制备相关产品的方法。

背景技术

[0004] 毛发缺失是一个常见问题,其在整个世界范围内影响所有年龄的男性和女性。一项在 Maryborough, Victoria, Australia 进行的大规模研究表明额中毛发缺失的出现率随年龄而增加且影响 80 岁以上的男性中的 73.5% 和 80 岁以上的女性中的 57% (Gan 等人 (2005) "Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough." J Investig Dermatol Symp Proc. 10:184-189)。根据 Medem Medical Library 的网站,男性型毛发缺失或秃顶 (MPB) 在美国影响约 4 千万男性。约 25% 的男性在 30 岁时开始秃顶; 2/3 在 60 岁时开始秃顶。

[0005] 毛发生长通常在与休止、脱落和再生长相关的连续重复周期后发生。然而,包括激素变化、营养不良、患病、服用药物和应激在内的多种因素可中断该周期且导致过度的毛发缺失、毛发稀疏或秃顶。例如,作为激素的二氢睾酮 (DHT) 被广泛地接受为男性型秃顶的主要原因。甲状腺疾病、糖尿病和狼疮常常导致一般性毛发缺失。应激可加重斑秃,其特征在于毛发在大小为 1/4 的圆形或椭圆形斑片中的骤然缺失。应激所引起的另一种毛发缺失形式为休止期脱发 (TE),其发生在骤然或剧烈应激导致毛发脱落急性增加的时候。

[0006] 已经证实当前可用的毛发缺失处置就使毛发生长得以恢复而言是中等成功的。然而,用于处置毛发缺失的药物疗法例如米诺地尔 (minoxidil)、普鲁卡因和非那雄胺可包括导致不良副作用的药物,所述不良副作用包括刺激性、重度变态反应和男性前列腺癌的风险增加。非那雄胺还对育龄女性具有显著危害且不应该被孕期女性所服用。另外,手术操作可能是昂贵和疼痛的且可带来并发症风险例如感染、形成瘢痕或外观不天然的毛发生长方向。

[0007] 所需要的是安全、有效和天然的处置,其可被局部给予以防止和 / 或逆转毛发缺失或引起新毛发生长。

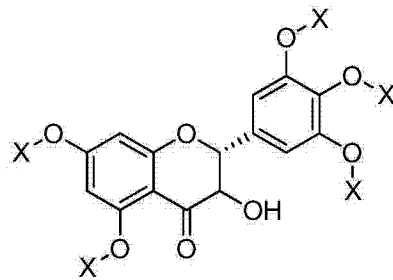
[0008] 将本申请所引用的全部参考文献 (包括专利申请和公开出版物) 完整地引入到本申请中作为参考。

发明内容

[0009] 在一个方面,本申请提供用于处置毛发缺失或引起毛发生长 (例如新毛发生长) 的方法,所述方法包括将有效量的二氢杨梅素 (dihydromyricetin) 化合物施用于个体的

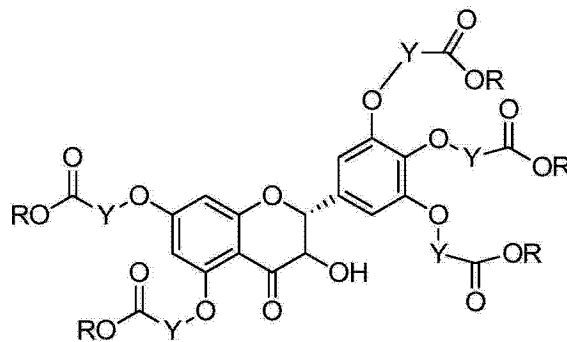
头皮,其中所述二氢杨梅素化合物具有式(I)或为其盐:

[0010]



[0011] 其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基。在一些实施方案中,所述 X 为氢(即所述二氢杨梅素化合物为二氢杨梅素)。在一些实施方案中,所述 X 独立选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式(II)或为其盐:

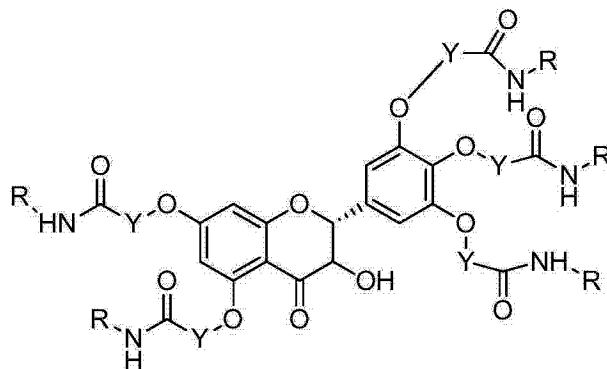
[0012]



[0013] 其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

[0014] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式(III)或为其盐:

[0015]

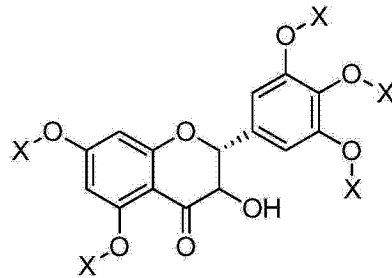


[0016] 其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

[0017] 在一些实施方案中,将所述二氢杨梅素化合物提供在毛发产品(例如洗发剂、调理剂或喷发剂等)中。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%)。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品中的浓度为至少约 10% (w/v-%) 或至少约 10% (w/w-%)。

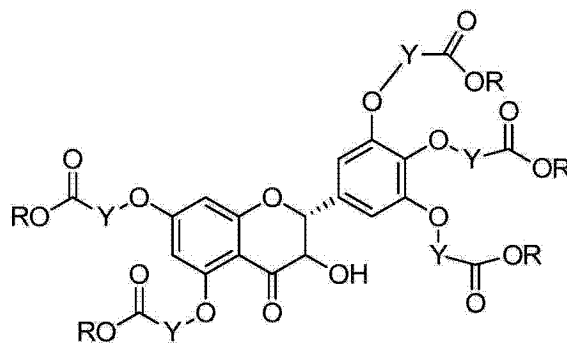
[0018] 在另一个方面,本申请提供用于防止毛发缺失的方法,所述方法包括将有效量的二氢杨梅素化合物施用于个体的头皮,其中所述二氢杨梅素化合物具有式(I)或为其盐:

[0019]



[0020] 其中 X 为氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基。在一些实施方案中,所述 X 为氢(即所述二氢杨梅素化合物为二氢杨梅素)。在一些实施方案中,所述 X 独立选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式(II)或为其盐:

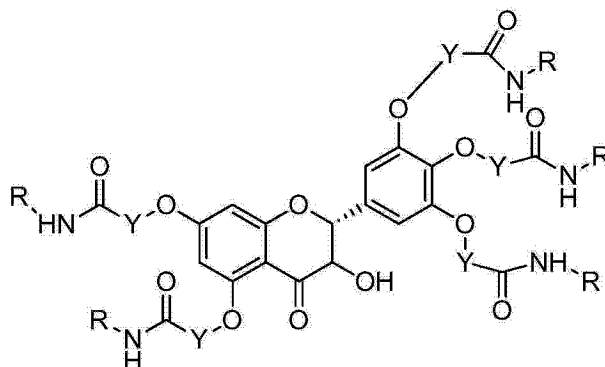
[0021]



[0022] 其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

[0023] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式(III)或为其盐:

[0024]



[0025] 其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

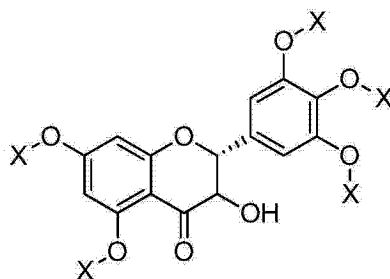
[0026] 在上述方法的一些实施方案中,将所述二氢杨梅素化合物提供在毛发产品(例如洗发剂、调理剂或喷发剂等)中。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述

毛发产品中的浓度为约 $0.01 \mu\text{M}$ 至约 $250 \mu\text{M}$ 。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品中的浓度为约 $0.5 \mu\text{M}$ 至约 $10 \mu\text{M}$ 。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物是合成的或提取和纯化自以下植物的完整植物或植物组织:北枳椇 (*Hovenia dulcis*)、*Leptarrhena pyrolifolia*、扭叶松 (*Pinus contorta*)、显齿蛇葡萄 (*Ampelopsis grossedentata*)、*Glochidion sumatranum*、高山玫瑰杜鹃 (*Rhododendron ferrugineum*)、白欧石楠 (*Erica arborea*)、*Salix hulteni*、人心果 (*Manilkara zapota*)、长春花 (*Catharanthus roseus*)、杨梅 (*Myrica rubra*) 或文冠果 (*Xanthoceras sorbifolia*)。

[0027] 在上述方法的一些实施方案中,所述个体为人类。在一些实施方案中,所述个体具有慢性应激、脱发和 / 或秃顶。

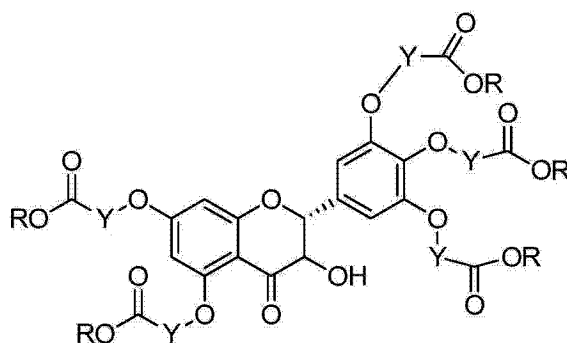
[0028] 在另一个方面,本申请提供用于延缓或逆转皮肤老化信号的方法,所述方法包括将有效量的二氢杨梅素化合物施用于个体的皮肤,其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I) 或为其盐:

[0029]



[0030] 其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基。在一些实施方案中,所述 X 为氢 (即所述二氢杨梅素化合物为二氢杨梅素)。在一些实施方案中,所述 X 独立选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (II) 或为其盐:

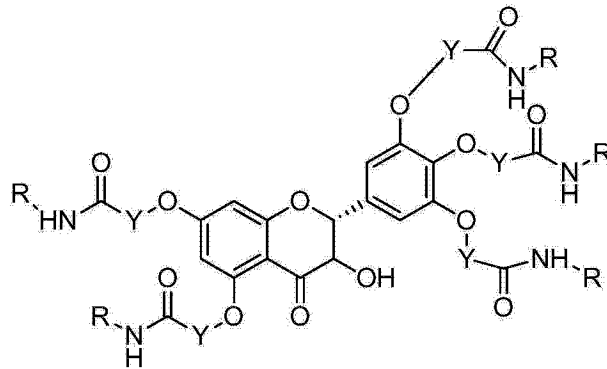
[0031]



[0032] 其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

[0033] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (III) 或为其盐:

[0034]



[0035] 其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

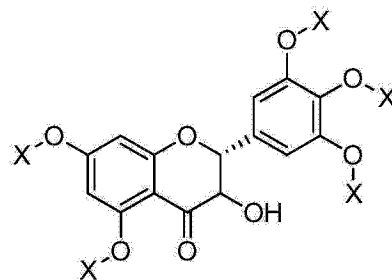
[0036] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物提取和纯化自以下植物的完整植物或植物组织:北枳椇、*Leptarrhena pyrolifolia*、扭叶松、显齿蛇葡萄、*Glochidion sumatranum*、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、*Salix hulteni*、人心果、长春花或文冠果。

[0037] 在一些实施方案中,将所述二氢杨梅素化合物提供在皮肤产品(例如保湿剂(moisturizer)、焕肤剂(facial polisher)、洁面剂(facial cleaner)、防晒剂(sunscreen)或皮肤贴片(skin patch)等)中。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为约 0.01 μM 至约 250 μM。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为约 0.5 μM 至约 10 μM。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%)。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为至少约 10% (w/v-%) 或至少约 10% (w/w-%)。

[0038] 在一些实施方案中,所述个体为人类。在一些实施方案中,所述个体具有慢性应激。在一些实施方案中,所述个体具有与慢性应激相关的皮疹、皮肤脱水或心理-情绪变化。

[0039] 在另一个方面,本申请提供美容产品,其包含二氢杨梅素化合物或其盐,其中所述二氢杨梅素化合物具有式(I):

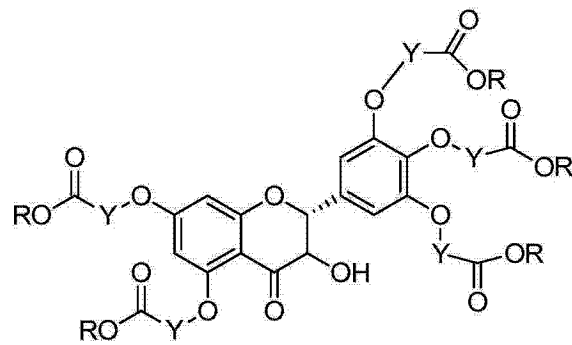
[0040]



[0041] 其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基且其中所述产品中的所述二氢杨梅素化合物为至少约 0.01 μM。在一些实施方案中,所述 X 为氢(即所述二氢杨梅素化合物为二氢杨梅素)。在一些实施方案中,所述 X 独立选自 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₃、-C(CH₃)₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃和 -CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃。在一些实施

方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (II) 或为其盐:

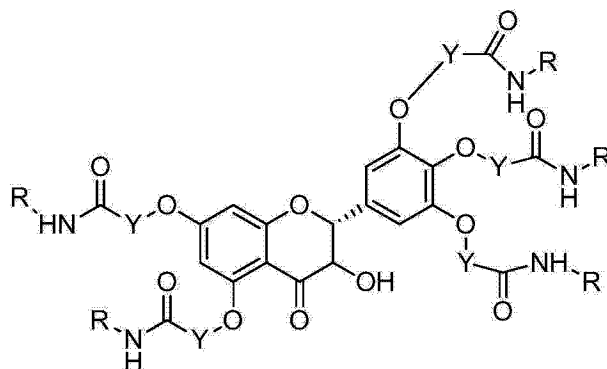
[0042]



[0043] 其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

[0044] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (III) 或为其盐:

[0045]

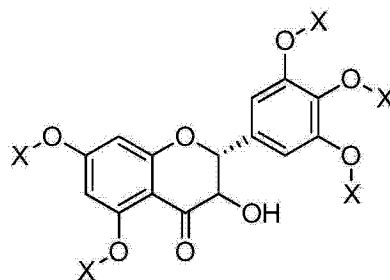


[0046] 其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

[0047] 在一些实施方案中,所述产品中的所述二氢杨梅素化合物为约 0.01 μM 至约 250 μM。在一些实施方案中,所述产品中的所述二氢杨梅素化合物为约 0.5 μM 至约 10 μM。

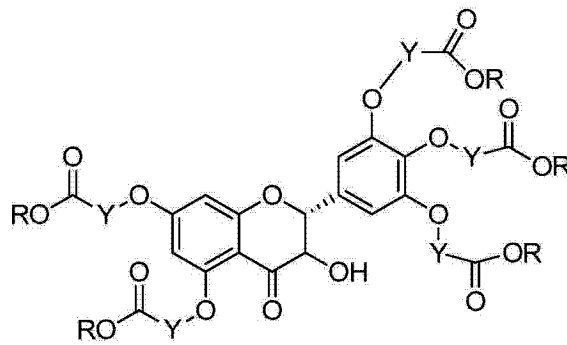
[0048] 在另一个方面,本申请提供美容产品,其包含二氢杨梅素化合物或其盐,其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I):

[0049]



[0050] 其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基且其中已经将经纯化的二氢杨梅素化合物加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中。在一些实施方案中,所述 X 为氢(即所述二氢杨梅素化合物为二氢杨梅素)。在一些实施方案中,所述 X 独立选自 -CH₃、-CH₂CH₃、-C₂H₅CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₃、-C(CH₃)₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃和 -

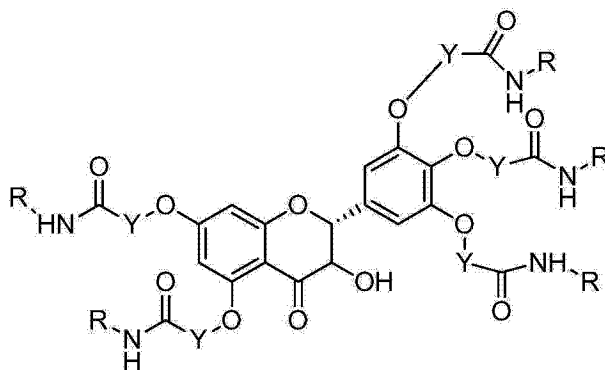
CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (II) 或其盐:
[0051]



[0052] 其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

[0053] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (III) 或其盐:

[0054]



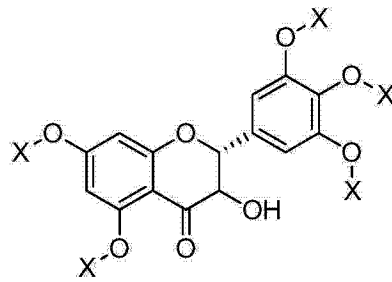
[0055] 其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

[0056] 在上述美容产品的一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物是合成的或提取和纯化自以下植物的完整植物或植物组织:北枳椇、*Leptarrhena pyrolifolia*、扭叶松、显齿蛇葡萄、*Glochidion sumatranum*、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、*Salix hulteni*、人心果、长春花、杨梅或文冠果且被加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中。在上述美容产品的一些实施方案中,所述经纯化的二氢杨梅素化合物为至少约 90% 纯、至少约 95% 纯、至少约 98% 纯或至少约 99% 纯。

[0057] 在上述美容产品的一些实施方案中,所述美容产品为毛发产品(例如洗发剂、调理剂或喷发剂等)。在上述美容产品的一些实施方案中,所述美容产品为皮肤产品(例如保湿剂、焕肤剂、洁面剂、防晒剂或皮肤贴片等)。

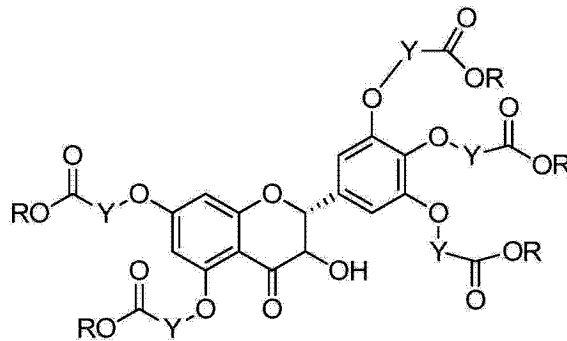
[0058] 在另一个方面,本申请提供用于制备美容产品的方法,所述方法包括将二氢杨梅素化合物或其盐加到美容产品或用于制备所述美容产品的材料中,其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I):

[0059]



[0060] 其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基且其中所述二氢杨梅素化合物在所述美容产品中的最终浓度为至少约 $0.01 \mu\text{M}$ 。在一些实施方案中,所述 X 为氢(即所述二氢杨梅素化合物为二氢杨梅素)。在一些实施方案中,所述 X 独立选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (II) 或为其盐:

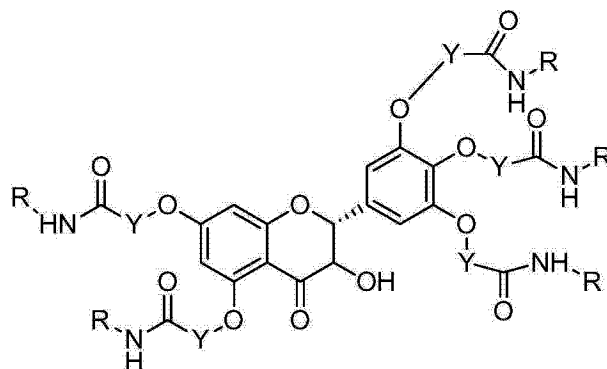
[0061]



[0062] 其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

[0063] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (III) 或为其盐:

[0064]



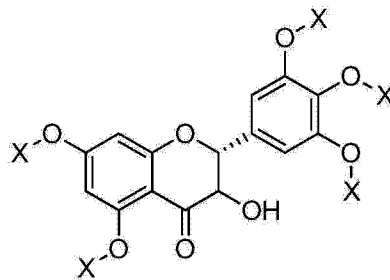
[0065] 其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

[0066] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述美容产品中的最终浓度为约 $0.01 \mu\text{M}$ 至约 $250 \mu\text{M}$ 。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述美容产品中的最终浓度为约 $0.5 \mu\text{M}$ 至约 $10 \mu\text{M}$ 。

[0067] 在另一个方面,本申请提供用于制备美容产品的方法,所述方法包括将经纯化的二氢杨梅素化合物或其盐加到美容产品或用于制备所述美容产品的材料中,其中所述二氢

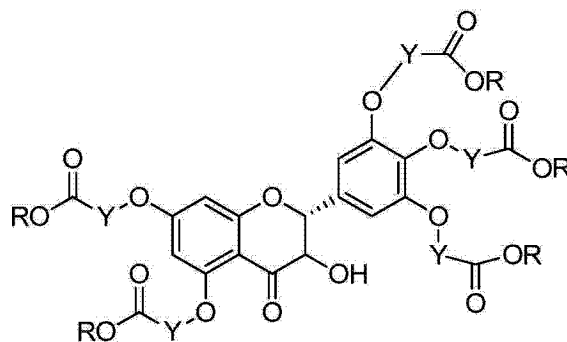
杨梅素化合物具有式 (I) :

[0068]



[0069] 其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基且其中所述二氢杨梅素化合物在所述美容产品中的最终浓度为至少约 0.01 μ M。在一些实施方案中,所述 X 为氢(即所述二氢杨梅素化合物为二氢杨梅素)。在一些实施方案中,所述 X 独立选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (II) 或为其盐:

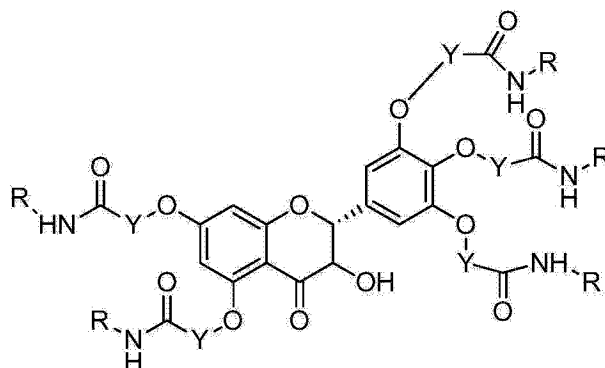
[0070]



[0071] 其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

[0072] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (III) 或为其盐:

[0073]



[0074] 其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

[0075] 在上述用于制备美容产品的方法的一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物是合成的或提取和纯化自以下植物的完整植物或植物组织:北枳椇、Leptarrhena

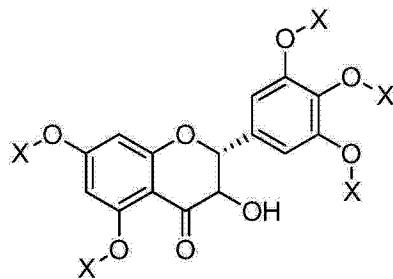
pyrolifolia、扭叶松、显齿蛇葡萄、Glochidion sumatranum、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、Salix hulteni、人心果、长春花、杨梅或文冠果。在一些实施方案中，所述经纯化的二氢杨梅素化合物为至少约 90% 纯、至少约 95% 纯、至少约 98% 纯或至少约 99% 纯。

[0076] 在上述用于制备美容产品的方法的一些实施方案中，所述美容产品为毛发产品（例如洗发剂、调理剂或喷发剂等）。在上述用于制备美容产品的方法的一些实施方案中，所述美容产品为皮肤产品（例如保湿剂、焕肤剂、洁面剂、防晒剂或皮肤贴片等）。

[0077] 在另一个方面，本申请提供用于从完整植物或植物组织中提取和纯化二氢杨梅素的方法，所述方法包括以下步骤：(a) 含有二氢杨梅素的完整植物或植物组织用第一乙醇水溶液进行提取；(b) 对步骤 (a) 的提取物中的化合物进行浓缩和结晶；(c) 所结晶的化合物用第二乙醇水溶液进行再次提取；和 (d) 对步骤 (c) 的提取物中的化合物进行浓缩和结晶，其中步骤 (d) 中所结晶的物质含有经纯化的二氢杨梅素。在一些实施方案中，所述第一乙醇水溶液含有约 60% 至约 80% 乙醇（例如约 70% 乙醇）。在一些实施方案中，所述第二乙醇水溶液含有约 70% 至约 90% 乙醇（例如约 80% 乙醇）。在一些实施方案中，对以下植物的完整植物或植物组织进行提取：北枳椇、Leptarrhena pyrolifolia、扭叶松、显齿蛇葡萄、Glochidion sumatranum、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、Salix hulteni、人心果、长春花、杨梅或文冠果。在一些实施方案中，步骤 (d) 中所结晶的物质含有至少 95% 或至少 98% 二氢杨梅素。

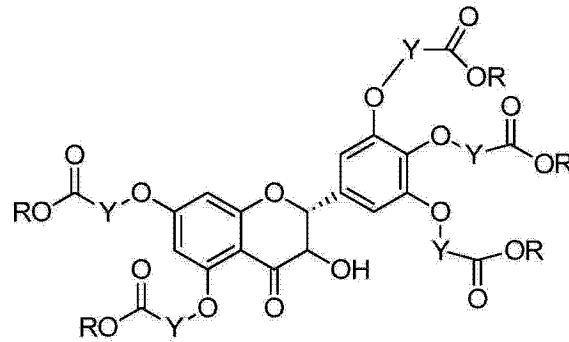
[0078] 在另一个方面，本申请提供试剂盒或制品，其包含：(a) 包含二氢杨梅素化合物的组合物，其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I) 或为其盐；

[0079]



[0080] 其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基；和 (b) 包装说明书或标签，其表明所述产品可用于促进毛发生长、逆转毛发缺失（或秃顶）、促进天然毛发再生长、使稀疏毛发（或变得稀疏的毛发）的稠密程度得以增加或防止毛发缺失（或秃顶）。在一些实施方案中，所述 X 为氢（即所述二氢杨梅素化合物为二氢杨梅素）。在一些实施方案中，所述 X 独立选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中，所述二氢杨梅素化合物具有式 (II) 或为其盐；

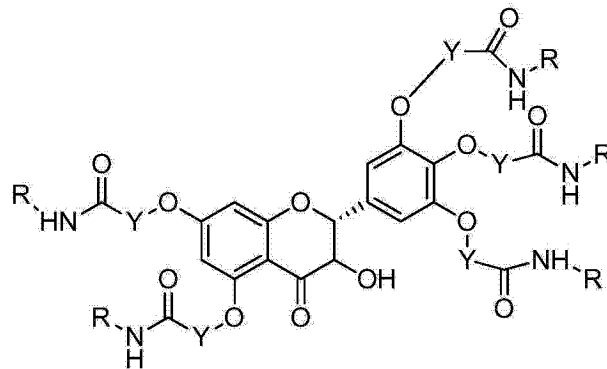
[0081]



[0082] 其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₁₋₁₂ 亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂ 烷基。

[0083] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (III) 或为其盐 :

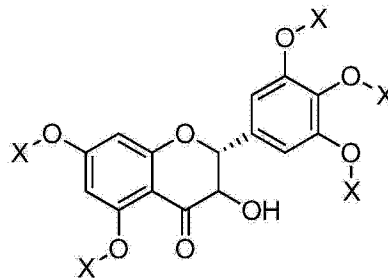
[0084]



[0085] 其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂ 亚烷基或 C₁₋₁₂ 亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂ 烷基。

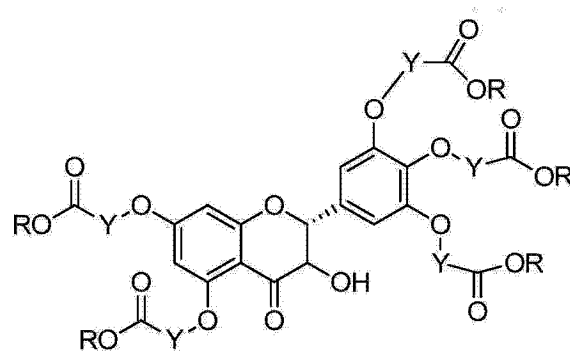
[0086] 在另一个方面,本申请提供试剂盒或制品,其包含:(a) 包含二氢杨梅素化合物的组合物,其中所述二氢杨梅素化合物具有式 (I) 或为其盐 :

[0087]



[0088] 其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基 ;和 (b) 包装说明书或标签,其表明所述产品可用于延缓皮肤老化或逆转皮肤老化信号。在一些实施方案中,所述 X 为氢 (即所述二氢杨梅素化合物为二氢杨梅素)。在一些实施方案中,所述 X 独立选自 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₃、-C(CH₃)₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂C(CH₃)₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃和 -CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (II) 或为其盐 :

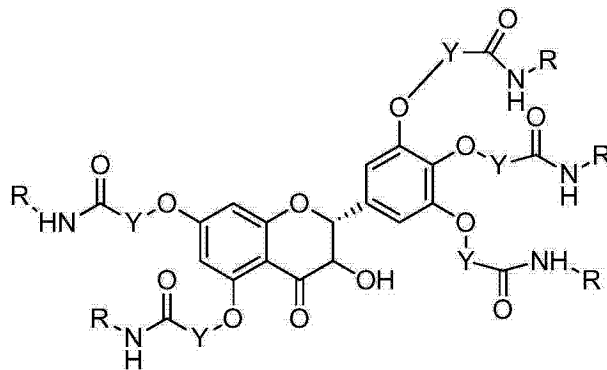
[0089]



[0090] 其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

[0091] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (III) 或为其盐:

[0092]



[0093] 其中 Y 各自独立选自 C₁₋₁₂亚烷基或 C₁₋₁₂亚烯基且其中 R 各自独立为 C₁₋₁₂烷基。

[0094] 在一些实施方案中,包含所述二氢杨梅素化合物的所述组合物为美容产品。在一些实施方案中,将包含所述二氢杨梅素化合物的所述组合物包装在带有说明书或标签的容器中。在一些实施方案中,所述标签还表明所述产品具有减少应激、平静和 / 或安抚作用。

[0095] 应该理解的是,可将本申请所述各个实施方案的一个、一些或所有性质组合以形成本申请其它实施方案。本申请这些和其它方面对于本领域技术人员将是明显的。

附图说明

[0096] 图 1 表明具有慢性应激的小鼠显示出毛发缺失。

[0097] 图 2 表明具有慢性应激的小鼠显示出行为焦虑。图 2A 显示了在高架十字迷宫 (EPM- 开放支) 行为测试中在开放支中观察到的小鼠结果。图 2B 显示了在高架十字迷宫 (EPM- 封闭支) 中在封闭支中观察到的小鼠结果。图 2C 显示了在旷场测试 (OFT) 行为测试中小鼠回避空旷中心的时间量结果。图 2D 显示了在 OFT 行为测试中的活动能力结果。

[0098] 图 3 显示了历时 6 周每天用 1 μM 二氢杨梅素进行处置的慢性应激小鼠上的毛发再生长。

[0099] 图 4 表明在历时 6 周每天用 1 μM 二氢杨梅素进行处置的慢性应激小鼠中行为焦虑是减少的。图 4A 显示了在高架十字迷宫 (EPM- 开放支) 行为测试中在开放支中观察到的小鼠结果。图 4B 显示了在高架十字迷宫 (EPM- 封闭支) 中在封闭支中观察到的小鼠结果。图 4C 显示了在旷场测试 (OFT) 行为测试中小鼠回避空旷中心的时间量结果。图 4D 显示了在 OFT 行为测试中的活动能力结果。

[0100] 图 5 显示了媒介物（阴性对照）、DHM 5%、DHM 10%和阳性对照（米诺地尔 2%）在局部施用 8 天后对在小鼠皮肤上引起再生的作用。先后用非参数克鲁斯卡尔 - 瓦利斯 (Kruskal-Wallis) 检验和邓奈特 (Dunn's) 多重比较检验对统计学上的显著性进行评价。 $*p < 0.05$ 。n = 10/ 组。

[0101] 图 6 显示了媒介物（阴性对照）、DHM 5%、DHM 10%和阳性对照（米诺地尔 2%）在局部施用 12 天后对小鼠毛发生长的作用。先后用非参数克鲁斯卡尔 - 瓦利斯检验和邓奈特多重比较检验对统计学上的显著性进行评价。

[0102] $*p < 0.05$ 。n = 10/ 组。

具体实施方式

[0103] 本申请尤其提供用于处置毛发缺失的方法、用于引起毛发生长的方法、用于防止毛发缺失的方法、用于延缓皮肤老化信号的方法和用于处置慢性应激的方法，所述方法如下进行：给予有效量的二氢杨梅素或其衍生物。本申请还提供美容产品，其包含至少 $0.5 \mu\text{M}$ 二氢杨梅素和 / 或经纯化的二氢杨梅素或其衍生物；和制备上述美容产品的方法。

[0104] 本申请方法和组合物基于以下预料不到的发现：将二氢杨梅素即一种取自植物的天然黄酮醇施用于毛发缺失部位，这引起新毛发生长。另外，二氢杨梅素的使用不会产生与其它局部毛发生长处置相关的令人不悦的副作用例如干燥、刺激性和变态反应。

[0105] A. 定义

[0106] 本申请使用的“二氢杨梅素化合物”是指二氢杨梅素、二氢杨梅素衍生物或其盐。

[0107] 本申请使用的“处置或防止毛发缺失”是指减少、逆转、延迟或防止毛发缺失症状的能力，所述毛发缺失症状包括但不限于与例如肾上腺素性脱发、休止期脱发、斑秃、创伤性脱发和再生期脱发相关的脱发、毛发缺失、毛发稀疏、毛发稠密不均和 / 或秃顶斑片及与营养缺乏、代谢缺陷、体重显著减轻和慢性应激相关的毛发缺失。处置或防止毛发缺失还包括在毛发缺失部位（一处或多处）促进生长。

[0108] 本申请使用的“引起毛发生长”是指促进毛发生长或再生长或增加毛量（例如新毛发生长）。例如，引起毛发生长包括一般性地（例如使天然稀疏或变得稀疏的毛发得以稠密）或在秃顶或毛发缺失部位（一处或多处）促进或刺激毛发生长。

[0109] 本申请使用的“延缓或逆转皮肤老化信号”是指使皮肤老化症状的发展得以推迟、阻止、延迟、阻滞、稳定和 / 或延期，所述皮肤老化症状包括但不限于出现皱纹、皮肤松垂、皮肤变薄、角化、弹性组织变性、出现色素沉着过度的斑点（即雀斑、老年斑或“褐黄斑”）和 / 或干燥。该延缓在时间长度上是可以变化的，这取决于皮肤的状态和 / 或所处置的个体。

[0110] 本申请使用的“有效量”至少是指以下量，其在给予时且在必要的时段内可有效实现所需要的结果例如引起毛发生长、防止毛发缺失、延缓或逆转皮肤老化信号或减少应激。有效量可在一次或多次给予中提供。

[0111] 本申请使用的“烷基”是指由饱和烃通过除去一个氢原子而衍生的一价基团。饱和烃可含有伯、仲或叔碳原子。这些碳原子可排列成直链或支链或环状或其组合。例如，烷基可具有 1-20 个碳原子（即 C1-C20 烷基）、1-12 个碳原子（即 C1-C12 烷基）或 1-6 个碳原子（即 C1-C6 烷基）。烷基的合适实例包括但不限于甲基 (Me, $-\text{CH}_3$)、乙基 (Et, CH_2CH_3)、1-丙基 (n-Pr, 正丙基, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-丙基 (i-Pr, 异丙基, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、

1-丁基 (n-Bu, 正丁基, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-1-丙基 (i-Bu, 异丁基, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-丁基 (s-Bu, 仲丁基, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-甲基-2-丙基 (t-Bu, 叔丁基, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-戊基 (正戊基, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-2-丁基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-1-丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-1-丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-己基 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-己基 ($\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-甲基-2-戊基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-甲基-2-戊基 ($\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-甲基-2-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-甲基-3-戊基 ($\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-甲基-3-戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)和辛基 ($-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$)。

[0112] 本申请使用的“亚烷基”是指由烷基通过除去一个氢原子而衍生的二价基团。也就是说,“亚烷基”可以是支链或直链或环状的饱和烃基,其具有通过由母体烷烃中的同一个或两个不同的碳原子除去两个氢原子而衍生的两个一价基团中心。例如,亚烷基可具有 1-20 个碳原子、1-12 个碳原子或 1-6 个碳原子。典型的亚烷基包括但不限于亚甲基 ($-\text{CH}_2-$)、1,1-亚乙基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,2-亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,1-亚丙基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、1,2-亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,3-亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-亚丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)等。

[0113] 本申请使用的“烯基”是指由以下烃通过除去一个氢原子而衍生的一价基团,其中所述烃含有至少一个碳-碳双键。例如,烯基可具有 1-20 个碳原子(即 C1-C20 烯基)、1-12 个碳原子(即 C1-C12 烯基)或 1-6 个碳原子(即 C1-C6 烯基)。典型的烯基包括但不限于乙烯基、丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、环丙-1-烯-1-基、环丙-2-烯-1-基、丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、环丁-1-烯-1-基、环丁-1-烯-3-基、环丁-1,3-二烯-1-基等。

[0114] 本申请使用的“亚烯基”是指由烯基通过除去一个氢原子而衍生的二价基团。也就是说,“亚烯基”可以是支链或直链或环状的不饱和烃基,其具有通过由母体烯烃中的同一个或两个不同的碳原子除去两个氢原子而衍生的两个一价基团中心。

[0115] 本申请使用的“烷氧基”是指一价基团 $-\text{OR}$,其中 R 为烷基或烯基。

[0116] 本申请使用的“卤代”是指由卤族元素衍生的一价基团,所述卤族元素包括但不限于氟、氯、溴、碘和砹。

[0117] 本申请使用的“杂烷基”或“杂烯基”分别是指以下烷基或烯基,所述烷基或烯基中的一个或多个碳原子(和任选的任何相关氢原子)各自彼此独立地用相同或不同的杂原子或杂原子团代替。类似地,“杂亚烷基”或“杂亚烯基”分别是指以下亚烷基或亚烯基,所述亚烷基或亚烯基中的一个或多个碳原子(和任选的任何相关氢原子)各自彼此独立地用相同或不同的杂原子或杂原子团代替。可代替碳原子的典型杂原子或杂原子团包括但不限于 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{Si}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 等及其组合。杂原子或杂原子团可位于烷基或烯基的任何内部位置。可包含在这些基团中的典型杂原子团包括但不限于 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)_2-$ 、 $=\text{N}-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-\text{N}(\text{R}^a)_2-$ 、 $-\text{PR}^a-$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{POR}^a-$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{Sn}(\text{R}^a)_2-$ 等,其中 R^a 各自独立为氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基、芳基烷基、取代的芳基烷基、环烷基、取代的环烷基、环杂烷基、取

代的环杂烷基、杂烷基、取代的杂烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂芳基烷基或取代的杂芳基烷基或保护基。

[0118] 本申请使用的“保护基”是指以下原子团,所述原子团当与分子中的反应性官能团连接时遮蔽、减小或防止所述官能团的反应性。代表性氨基保护基包括但不限于甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基、苄基氧基羰基(“CBZ”)、叔丁氧基羰基(“Boc”)、三甲基甲硅烷基(“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基(“SES”)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙基氧基羰基、9-苄基甲基氧基羰基(“FMOC”)、硝基苄基氧基羰基(“NVOC”)等。代表性羟基保护基包括但不限于其中羟基被乙酰基化或烷基化的那些基团,其例如苄基醚和三苯甲基醚及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚和烯丙基醚。

[0119] 本申请使用的“取代”当用于修饰具体基团时是指具体基团中的一个或多个氢原子各自彼此独立地用相同或不同的取代基(一个或多个)代替。可用于对具体基团中的饱和碳原子进行取代的取代基包括但不限于 $-R^0$ 、卤素、 O^n 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^n$ 、 $=S$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $=NR^b$ 、 $=N-OR^b$ 、三卤代甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 NO 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2NR^b$ 、 $-S(O)_2O^n$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2O^n$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(O)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^n)$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)O^n$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)N(R^d)_2$ 、 $-C(NR^b)N(R^d)_2$ 、 $-OC(O)R^b$ 、 $-OC(S)R^b$ 、 $-OC(O)O^n$ 、 $-OC(O)OR^b$ 、 $-OC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^b$ 、 $-NR^bC(S)R^b$ 、 $-NR^bC(O)O^n$ 、 $-NR^bC(O)OR^b$ 、 $-NR^bC(S)OR^b$ 、 $-NR^bC(O)N(R^d)_2$ 、 $-NR^bC(NR^b)R^b$ 和 $-NR^bC(NR^b)N(R^d)_2$, 其中 R^c 选自烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基; R^b 各自独立为氢、保护基或 R^0 ;且 R^d 各自独立为 R^b 或可选择地,两个 R^d 可与它们所连接的氮原子一起形成 4、5、6 或 7 元环杂烷基,其可任选包含 1-4 个相同或不同的选自 O、N 和 S 的额外杂原子。作为具体实例, $-N(R^d)_2$ 旨在包括 $-NH_2$ 、 $-NH$ -烷基、 N -吡咯烷基和 N -吗啉基。作为另一个具体实例,取代的烷基旨在包括-亚烷基-O-烷基、-亚烷基-杂芳基、-亚烷基-环杂烷基、-亚烷基 $C(O)OR^b$ 、-亚烷基 $-C(O)N(R^d)_2$ 和 $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$ 。一个或多个取代基可与它们所连接的原子一起形成环,其包括环烷基和环杂烷基。

[0120] 本申请使用的术语“w/v-%”是指化合物例如二氢杨梅素在每 100ml 含有上述化合物的本申请液体产品例如毛发产品或其它美容产品中的重量(以克计)。

[0121] 本申请使用的术语“w/w-%”是指化合物例如二氢杨梅素在每克含有上述化合物的本申请产品例如毛发产品或其它美容产品中的重量(以克计)。

[0122] “个体”或“受试者”为哺乳动物且更优选为人类。哺乳动物还包括但不限于农业类动物、运动类动物、宠物(例如猫、狗和马)、灵长类动物、小鼠和大鼠。

[0123] 除非另有说明,本申请使用的单数形式包括复数指代。

[0124] 本申请提及的“约”数值或参数是指本领域技术人员公知的相关数值的常见误差范围。本申请提及的“约”数值或参数包括(和描述了)涉及该数值或参数本身的方面。例如,对“约 X”的描述包括对“X”的描述。

[0125] 应该理解的是,本申请所述发明的各个方面和实施方案包括呈开放式和呈封闭式的各个方面和实施方案。

[0126] B. 用于处置或防止毛发缺失、促进毛发生长、延缓皮肤老化信号或逆转皮肤老化信号的方法

[0127] 在一个方面,本申请提供用于处置毛发缺失或引起毛发生长的方法和用于防止毛

发缺失的方法,所述方法包括将有效量的二氢杨梅素化合物例如二氢杨梅素施用于个体的头皮。在所述方法的一些方面,通过任何已知的方法(包括但不限于局部涂抹、喷雾、熏蒸、浸渍、清洗等)将所述二氢杨梅素化合物施用于个体的头皮。所述方法还可用于发生毛发缺失的其它部位或需要毛发生长的部位,所述部位为例如颈部(促进颈须生长或使颈须生长变得均衡或稠密)、脸部的侧面(促进鬓角生长或使鬓角生长变得均衡或稠密)、鼻唇之间(促进唇须生长或使唇须生长变得均衡或稠密)、胸部等。可将有效量的所述二氢杨梅素化合物施用于这些部位。

[0128] 本申请另一个方面提供用于处置毛发缺失或引起毛发生长的方法和用于防止毛发缺失的方法,所述方法包括将有效量的二氢杨梅素化合物例如二氢杨梅素施用于动物的皮肤。在所述方法的一些方面,通过任何已知的方法(包括但不限于局部涂抹、喷雾、熏蒸、浸渍、清洗等)将所述二氢杨梅素化合物施用于动物的皮肤。在一些实施方案中,所述动物为宠物动物,其包括但不限于狗、猫、马、兔、仓鼠、豚鼠、仓鼠等。

[0129] 在所述方法的一些方面,将所述二氢杨梅素化合物提供在毛发产品中。在所述方法的一些方面,包含所述二氢杨梅素化合物的毛发产品包括但不限于例如洗发剂、调理剂、敷膜、喷雾剂或雾状物、凝胶、摩丝、泡沫、浆状物、糊状物、发膏、粉末、油状物、乳液、霜状物、蜡状物、釉料、香膏、滋补液、洗液、软膏、上光剂、光亮剂、直发剂、松发剂、卷发剂或染发剂。在所述方法的一些方面,所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品中的浓度为约 0.01 μM 至约 250 μM 。例如,所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品中的浓度为约 0.01 μM 、约 0.05 μM 、约 0.1 μM 、约 0.2 μM 、约 0.3 μM 、约 0.4 μM 、约 0.5 μM 、约 0.6 μM 、约 0.7 μM 、约 0.8 μM 、约 0.9 μM 、约 1 μM 、约 2 μM 、约 3 μM 、约 4 μM 、约 5 μM 、约 6 μM 、约 7 μM 、约 8 μM 、约 9 μM 、约 10 μM 、约 25 μM 、约 50 μM 、约 100 μM 、约 150 μM 、约 200 μM 或约 250 μM 且包括在这些数值之间的任何范围。

[0130] 在所述方法的一些方面,所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%) 到至少约 25% (w/v-%) 或至少约 25% (w/w-%)。例如,所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%)、至少约 6% (w/v-%) 或至少约 6% (w/w-%)、至少约 7% (w/v-%) 或至少约 7% (w/w-%)、至少约 8% (w/v-%) 或至少约 8% (w/w-%)、至少约 9% (w/v-%) 或至少约 9% (w/w-%)、至少约 10% (w/v-%) 或至少约 10% (w/w-%)、至少约 11% (w/v-%) 或至少约 11% (w/w-%)、至少约 12% (w/v-%) 或至少约 12% (w/w-%)、至少约 13% (w/v-%) 或至少约 13% (w/w-%)、至少约 14% (w/v-%) 或至少约 14% (w/w-%)、至少约 15% (w/v-%) 或至少约 15% (w/w-%)、至少约 16% (w/v-%) 或至少约 16% (w/w-%)、至少约 17% (w/v-%) 或至少约 17% (w/w-%)、至少约 18% (w/v-%) 或至少约 18% (w/w-%)、至少约 19% (w/v-%) 或至少约 19% (w/w-%)、至少约 20% (w/v-%) 或至少约 20% (w/w-%)、至少约 21% (w/v-%) 或至少约 21% (w/w-%)、至少约 22% (w/v-%) 或至少约 22% (w/w-%)、至少约 23% (w/v-%) 或至少约 23% (w/w-%)、至少约 24% (w/v-%) 或至少约 24% (w/w-%) 或至少约 25% (w/v-%) 或至少约 25% (w/w-%) 且包括在这些数值之间的任何范围。

[0131] 在一些实施方案中,施用浓度相对较高的所述化合物以处置毛发缺失或引起毛发生长且施用浓度相对较低的所述化合物以保持毛发量。在一些实施方案中,“防止毛发缺

失”包括保持毛发生长和 / 或保持由于毛发生长（例如所引起的毛发生长）而得到的毛发量。本申请还提供用于保持毛发量的方法，所述方法包括将有效量的本申请所述二氢杨梅素化合物施用于个体的头皮或其它部位。

[0132] 在所述方法的一些方面，所述个体遭受慢性应激、脱发、毛发稀疏、秃斑和 / 或秃顶。在一些实施方案中，脱发、毛发稀疏、毛发缺失、秃斑和 / 或秃顶与慢性应激和 / 或焦虑相关。在所述方法的一些方面，所述个体具有休止期脱发 (TE) 或斑秃。

[0133] 在另一个方面，本申请提供用于延缓或逆转皮肤老化信号的方法，所述方法包括将有效量的二氢杨梅素化合物例如二氢杨梅素施用于个体的皮肤，其包括但不限于施用于例如脸部、颈部、胸背、手部、臂部、肩部、腿部等。在一些实施方案中，所述二氢杨梅素化合物延缓或逆转皱纹和褶皱的出现、鳞屑、剥落、粗糙和 / 或其它形式的凹凸皮肤质地、松垂的皮肤、变薄的皮肤、角化、弹性组织变性或皮肤失去弹性、变色（例如在眼周下）、出现斑点、气色苍白、色素沉着过度的皮肤区域（例如老年斑、“褐黄斑”和 / 或雀斑）、角化病、日光性紫癜、角化过度、毛细血管扩张（即“蜘蛛状血管”）和 / 或干燥。

[0134] 在所述方法的一些方面，将所述二氢杨梅素化合物提供在皮肤产品中。在所述方法的一些方面，含有所述二氢杨梅素化合物的皮肤产品为洗液、保湿剂、焕肤剂、洁面剂、防晒剂、皮肤贴片、刮擦剂或剥落用产品、收敛剂、增色剂、敷膜、脱皮剂、凝胶、霜状物、香膏、蜡状物、油状物、药膏、卸妆剂、驱虫剂、肥皂、化妆品（例如粉底、底料、遮瑕膏或校色剂、腮红或胭脂、口红、唇彩、唇膏、古铜色化妆品、粉末、定妆喷雾剂等）、雾状物或喷雾剂、软膏、擦剂、局部用镇痛剂、局部用抗组胺剂或乳液。在所述方法的一些方面，所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为约 0.01 μM 至约 250 μM 。例如，所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为约 0.01 μM 、约 0.05 μM 、约 0.1 μM 、约 0.2 μM 、约 0.3 μM 、约 0.4 μM 、约 0.5 μM 、约 0.6 μM 、约 0.7 μM 、约 0.8 μM 、约 0.9 μM 、约 1 μM 、约 2 μM 、约 3 μM 、约 4 μM 、约 5 μM 、约 6 μM 、约 7 μM 、约 8 μM 、约 9 μM 、约 10 μM 、约 25 μM 、约 50 μM 、约 100 μM 、约 150 μM 、约 200 μM 或约 250 μM 且包括在这些数值之间的任何范围。在所述方法的一些方面，所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%) 到至少约 25% (w/v-%) 或至少约 25% (w/w-%)。例如，所述二氢杨梅素化合物在所述皮肤产品中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%)、至少约 6% (w/v-%) 或至少约 6% (w/w-%)、至少约 7% (w/v-%) 或至少约 7% (w/w-%)、至少约 8% (w/v-%) 或至少约 8% (w/w-%)、至少约 9% (w/v-%) 或至少约 9% (w/w-%)、至少约 10% (w/v-%) 或至少约 10% (w/w-%)、至少约 11% (w/v-%) 或至少约 11% (w/w-%)、至少约 12% (w/v-%) 或至少约 12% (w/w-%)、至少约 13% (w/v-%) 或至少约 13% (w/w-%)、至少约 14% (w/v-%) 或至少约 14% (w/w-%)、至少约 15% (w/v-%) 或至少约 15% (w/w-%)、至少约 16% (w/v-%) 或至少约 16% (w/w-%)、至少约 17% (w/v-%) 或至少约 17% (w/w-%)、至少约 18% (w/v-%) 或至少约 18% (w/w-%)、至少约 19% (w/v-%) 或至少约 19% (w/w-%)、至少约 20% (w/v-%) 或至少约 20% (w/w-%)、至少约 21% (w/v-%) 或至少约 21% (w/w-%)、至少约 22% (w/v-%) 或至少约 22% (w/w-%)、至少约 23% (w/v-%) 或至少约 23% (w/w-%)、至少约 24% (w/v-%) 或至少约 24% (w/w-%) 或至少约 25% (w/v-%) 或至少约 25% (w/w-%) 且包括在这些数值之间的任何范围。

[0135] 在所述方法的一些方面,所述个体遭受慢性应激。在所述方法的一些方面,所述个体具有皮疹,具有皮肤脱水或显示出慢性应激的身体、心理或情绪症状。在一些实施方案中,所述皮疹和 / 或皮肤脱水与慢性应激和 / 或焦虑相关。

[0136] 在另一个方面,本申请提供用于对与慢性应激相关的心理、身体或情绪变化进行处置的方法,所述方法包括将有效量的二氢杨梅素化合物例如二氢杨梅素施用于个体的皮肤和 / 或头皮。在所述方法的一些方面,将所述二氢杨梅素化合物提供在本申请在其它处详细描述毛发产品或皮肤产品中。在所述方法的一些方面,所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品或所述皮肤产品中的浓度为约 $0.01 \mu\text{M}$ 至约 $250 \mu\text{M}$ 。例如,所述二氢杨梅素化合物在所述毛发或皮肤产品中的浓度为约 $0.01 \mu\text{M}$ 、约 $0.05 \mu\text{M}$ 、约 $0.1 \mu\text{M}$ 、约 $0.2 \mu\text{M}$ 、约 $0.3 \mu\text{M}$ 、约 $0.4 \mu\text{M}$ 、约 $0.5 \mu\text{M}$ 、约 $0.6 \mu\text{M}$ 、约 $0.7 \mu\text{M}$ 、约 $0.8 \mu\text{M}$ 、约 $0.9 \mu\text{M}$ 、约 $1 \mu\text{M}$ 、约 $2 \mu\text{M}$ 、约 $3 \mu\text{M}$ 、约 $4 \mu\text{M}$ 、约 $5 \mu\text{M}$ 、约 $6 \mu\text{M}$ 、约 $7 \mu\text{M}$ 、约 $8 \mu\text{M}$ 、约 $9 \mu\text{M}$ 、约 $10 \mu\text{M}$ 、约 $25 \mu\text{M}$ 、约 $50 \mu\text{M}$ 、约 $100 \mu\text{M}$ 、约 $150 \mu\text{M}$ 、约 $200 \mu\text{M}$ 或约 $250 \mu\text{M}$ 且包括在这些数值之间的任何范围。在所述方法的一些方面,所述二氢杨梅素化合物在所述毛发产品或所述皮肤产品中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%) 到至少约 25% (w/v-%) 或至少约 25% (w/w-%)。例如,所述二氢杨梅素化合物在所述毛发或皮肤产品中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%)、至少约 6% (w/v-%) 或至少约 6% (w/w-%)、至少约 7% (w/v-%) 或至少约 7% (w/w-%)、至少约 8% (w/v-%) 或至少约 8% (w/w-%)、至少约 9% (w/v-%) 或至少约 9% (w/w-%)、至少约 10% (w/v-%) 或至少约 10% (w/w-%)、至少约 11% (w/v-%) 或至少约 11% (w/w-%)、至少约 12% (w/v-%) 或至少约 12% (w/w-%)、至少约 13% (w/v-%) 或至少约 13% (w/w-%)、至少约 14% (w/v-%) 或至少约 14% (w/w-%)、至少约 15% (w/v-%) 或至少约 15% (w/w-%)、至少约 16% (w/v-%) 或至少约 16% (w/w-%)、至少约 17% (w/v-%) 或至少约 17% (w/w-%)、至少约 18% (w/v-%) 或至少约 18% (w/w-%)、至少约 19% (w/v-%) 或至少约 19% (w/w-%)、至少约 20% (w/v-%) 或至少约 20% (w/w-%)、至少约 21% (w/v-%) 或至少约 21% (w/w-%)、至少约 22% (w/v-%) 或至少约 22% (w/w-%)、至少约 23% (w/v-%) 或至少约 23% (w/w-%)、至少约 24% (w/v-%) 或至少约 24% (w/w-%) 或至少约 25% (w/v-%) 或至少约 25% (w/w-%) 且包括在这些数值之间的任何范围。

[0137] 在所述方法的一些方面,所述个体具有脱发、毛发稀疏和 / 或秃顶。在所述方法的一些方面,所述个体具有休止期脱发 (TE) 或斑秃。在所述方法的一些方面,所述个体显示出皮肤老化信号例如本申请在其它处描述的皮肤老化症状。在一些实施方案中,所述个体可显示出慢性应激的身体、心理和 / 或情绪症状,其包括但不限于例如龈炎、胃部不适或其它消化不良、眩晕和 / 或背痛、失眠、胸部不适、喜怒无常、焦虑、神经质、攻击性、心境波动剧烈、皮疹、注意力差、应激情境下的加重错乱、不能完成任务、血压不稳定、痔、静脉曲张、惊恐发作和自杀念头。

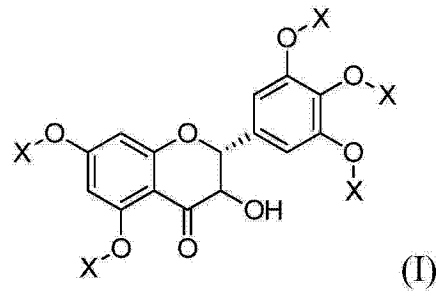
[0138] 在上述任何方法的一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物纯化自完整植物或植物组织。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物纯化自北枳椇、*Leptarrhena pyrolifolia*、扭叶松、显齿蛇葡萄、*Glochidion sumatranum*、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、*Salix hulteni*、人心果、长春花、杨梅或文冠果。在上述任何方法的一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物使用本领域已知的方法来合成且可被进一步纯化。在一些实施方案中,

所述二氢杨梅素化合物是化学合成的。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素购自分销商。

[0139] 二氢杨梅素化合物

[0140] 本申请使用的二氢杨梅素化合物包括但不限于具有式 (I) 的黄酮类化合物:

[0141]

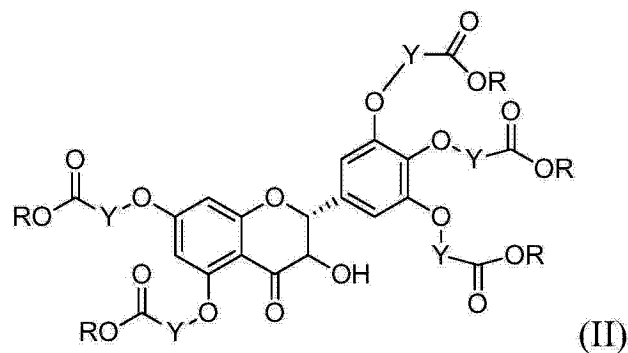


[0142] 其中 X 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、卤素、烷氧基、杂烷基、取代的杂烷基、杂烯基或取代的杂烯基。

[0143] 在式 (I) 的一些实施方案中, X 独立选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0144] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (II):

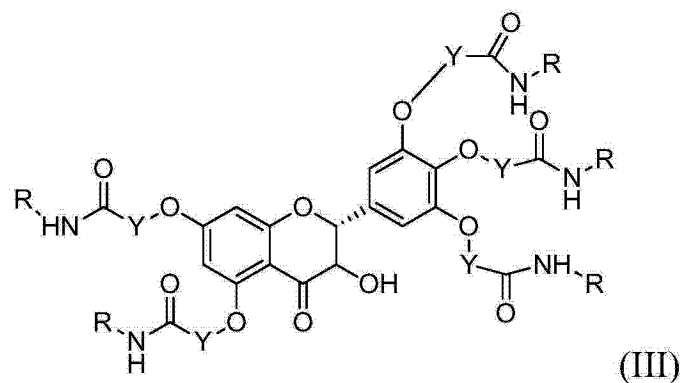
[0145]



[0146] 其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基;且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

[0147] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物具有式 (III):

[0148]



[0149] 其中 Y 各自独立选自 C_{1-12} 亚烷基或 C_{1-12} 亚烯基;且其中 R 各自独立为 C_{1-12} 烷基。

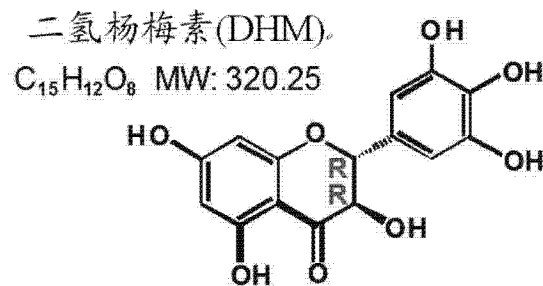
[0150] 在一些实施方案中,具有式(I)的二氢杨梅素化合物在位置X具有氢。在上述其中X为氢的实施方案中,所述二氢杨梅素化合物为二氢杨梅素。

[0151] 二氢杨梅素化合物例如二氢杨梅素可呈盐形式,所述盐通过将二氢杨梅素化合物例如二氢杨梅素与碱等混合来制备。本申请提供二氢杨梅素化合物的上述盐。

[0152] 本申请使用的术语“盐”是指二氢杨梅素化合物例如二氢杨梅素在美容上可接受的或在药学上可接受的碱加成盐形式。在美容上可接受的盐为就局部施用而言是可接受的那些盐,而在药学上可接受的盐为就局部药用而言是可接受的那些盐,其中所述盐是无毒的。所述碱加成盐形式具体为碱金属(例如钠或钾)盐形式或铵盐形式或取代的铵盐形式或与氨基酸(例如精氨酸、赖氨酸等)的盐。本申请使用的“取代的铵”是指任何作为成盐物质在本领域中已知或使用的无毒的取代的铵离子且包括单取代、二取代且尤其是三取代或四取代的铵盐(包括单环或多环系统)。铵上的取代基为例如烷基、环烷基、烯基、取代的烷基例如羟基烷基、烷基氧基烷基、(环烷基)烷基、芳基烷基例如苄基等。

[0153] 本申请使用的二氢杨梅素[(2R,3R)-3,5,7-三羟基-2-(3,4,5-三羟基苯基)-2,3-二氢色烯-4-酮](还称为蛇葡萄素)为具有下述结构的黄酮类化合物:

[0154]



[0155] 已经在多种植物中发现二氢杨梅素,所述植物包括例如北枳椇(Ding等人(1997)“Study on flavonoids in seeds of *Hovenia dulcis*.”*Yao Xue Xue Bao*. 32:600-2)、*Leptarrhena pyrolifolia*和扭叶松(Stafford等人(1985)“Flavan-3-ol Biosynthesis: The Conversion of (+)-Dihydromyricetin to Its Flavan-3,4-Diol (Leucodelphinidin) and to (+)-Gallocatechin by Reductases Extracted from Tissue Cultures of *Ginkgo biloba* and *Pseudotsuga menziesii*.”*Plant Physiol*. 78:791-4)、显齿蛇葡萄(Du等人(2002)“Purification of (+)-dihydromyricetin from leaves extract of *Ampelopsis grossedentata* using high-speed countercurrent chromatograph with scale-up triple columns.”*J. Chromatogr. A*. 973:217-20)、*Glochidion sumatranum*(Yin等人(2010)“New galloylated flavanones from the Australian plant *Glochidion sumatranum*.”*Planta Med*. 76:1877-1881)、高山玫瑰杜鹃(Louis等人(2010)“Phytochemical characterization of *Rhododendron ferrugineum* and in vitro assessment of an aqueous extract on cell toxicity.”*Planta Med*. 76:1550-7)、白欧石楠(Nazimiyeh等人(2008)“Antioxidant phenolic compounds from the leaves of *Erica arborea* (Ericaceae).”*Nat Prod Res*. 22:1385-92)、*Salix hulteni*(Jeon等人(2008)“Cytotoxic constituents from the bark of *Salix hulteni*.”*Arch Pharm Res*. 31:978-982)、人心果(Ma等人(2003)“Bioactive novel polyphenols from the fruit of *Manilkara zapota* (Sapodilla).”*J Nat*

Prod. 66:983-986)、长春花 (Cacace 等人 (2003) “A flavonol O-methyltransferase from *Catharanthus roseus* performing two sequential methylations.” *Phytochemistry*. 62:127-137) 及文冠果 (Ni 等人 (2009) “Studies on the chemical constituents of *Xanthoceras sorbifolia*.” *Zhong Yao Cai*. 32:702-704)。二氢杨梅素的其它天然来源包括杨梅 (还称为 Chinese bayberry、Japanese bayberry、red bayberry、yumberry、waxberry 或 Chinese strawberry)。

[0156] 可使用本领域公知技术从这些和其它植物中提取二氢杨梅素。二氢杨梅素的提取和纯化方法参见例如 Yoo 等人 (2006) “Recovery and pre-purification of (+)-dihydromyricetin from *Hovenia dulcis*.” *Process Biochem* 41:567-570、Li 等人 (2008) “Comparison of refluxing, ultrasonic-and microwave-assisted extraction of dihydromyricetin from *Ampelopsis grossedentata*.” *J AOAC Int*. 91:1278-83、Du 等人 (2002) “Purification of (+)-dihydromyricetin from leaves extract of *Ampelopsis grossedentata* using high-speed countercurrent chromatograph with scale-up triple columns.” *J Chromatog A* 973:217-220 等。还可使用实施例 1 所描述的提取方法。

[0157] 以下方法也可用于从完整植物或植物组织中提取和纯化二氢杨梅素：

[0158] 物质提取：将植物物质以 1:10 (w/v) 的比例加到热水中。当物质与热水混合时开始提取且在 100℃ 搅拌 6h。混合物在布氏漏斗中用滤纸真空过滤。将这些操作重复至少三次。收集每次水提取物，合并且在 40℃ 减压浓缩以将水提取物的体积减小至其初始体积的 20%。

[0159] 液-液萃取：将浓缩的水提取物以 4:1 的体积比加到有机溶剂（乙醚、氯仿、乙酸乙酯、甲基-叔丁基醚和 / 或丁醇）中以进行液-液萃取且将其在室温萃取 30min。重复萃取至少三次且合并粗萃取物且在室温减压干燥。

[0160] 对粗提取物进行吸附处理：将来自液-液萃取的干燥粗提取物以甲醇：干燥粗提取物为 20 (v/w) 的比例溶解在甲醇中且以合成性吸附剂：干燥粗提取物为 0.5 (w/w) 的比例单独加入和测试几种合成性吸附剂，所述合成性吸附剂包括活性粘土 P-1 和 P-1G (Mizukalife Chemical Co., Japan)、活性炭 CA-1 和 SX-PLUS (Norit, The Netherlands) 和食品净化硅胶 (Fuji Silysia Chemical Ltd., Japan)。将混合物在室温搅拌 30min 且过滤以得到滤液。由此得到的吸附剂滤饼用乙醚 / 甲醇 (1:1, v/v) 洗涤几次且将洗涤液与滤液合并。将溶液在 40℃ 减压干燥以供色谱分离。

[0161] 硅胶低压色谱：将在用吸附剂进行处理后得到的干燥粗提取物以甲醇：干燥粗提取物为 10 (v/w) 的比例溶解在甲醇中，然后用硅藻土 (Fuji Silysia Chemical Ltd., Japan) 过滤。助滤剂用甲醇洗涤五次且将洗涤液合并。将所得溶液加载到装填有硅胶 60N (Merck, Germany) (用乙醚平衡) 的 25mm × 400mm 柱上。使用恒溶剂法用相同的溶剂对柱进行洗脱。收集含有 (+)-二氢杨梅素的级份且通过旋转蒸发来干燥。

[0162] 使用本领域已知的方法来测定所提取的二氢杨梅素的纯度。例如，HPLC 可用于测试二氢杨梅素提取物的纯度。HPLC 系统 (Waters, Milford, USA) 可用于对中间体和终产品进行分析表征。经纯化的二氢杨梅素提取物可使用 C18 柱 (4.6mm × 250mm, 5mm, Shiseido, Japan) 来分析。柱用 90:10 (v/v) 至 30:70 (v/v) 的水 / 乙腈梯度以 1.0mL/min 的流速洗脱。注射体积为 20ml 且流出液用 UV 检测器以 254nm 的波长

监视。将干燥残余物在水中复溶且用于对 (+)-二氢杨梅素进行定量分析。可信的 (+)-二氢杨梅素 (纯度为 98%) 可购自 Biopurify Phytochemicals Ltd(China) 且用作标准品。

[0163] 二氢杨梅素也可商购自多家制造商,其包括例如 Selleckchem, 2626 South Loop West, Suite 225, Houston, TX 77054, USA; Shaanxi Huisheng Medicament Technology Co., Ltd., No. 78 Ping An Road, Yanglin High & New Technology Area, Shaanxi, China; Hunan 3W Botanical Extract Inc., C401, BLDG 1, International Enterprise Center, No. 188 Middle Huanbao Rd., Hunan, China; Phyto Nutraceutical Inc., TaiJia R, Wangcheng Xian, Changsha City, Hunan, China 等。

[0164] 二氢杨梅素化合物可通过使用本领域技术人员公知的方法对二氢杨梅素进行化学改造来制备。可选择地,二氢杨梅素化合物可使用本领域技术人员公知的方法来化学合成。

[0165] C. 包含二氢杨梅素化合物的美容产品

[0166] 在另一个方面,本申请提供包含二氢杨梅素化合物例如二氢杨梅素的美容产品。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述美容产品中的浓度为约 0.01 μM 至约 250 μM 。在一些实施方案中,将经纯化的二氢杨梅素化合物例如经纯化的二氢杨梅素加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中。在一些实施方案中,所述美容产品可以是毛发产品或皮肤产品,其包括例如但不限于本申请在其它处描述的毛发产品或皮肤产品。

[0167] 在一些实施方案中,已经将所述经纯化的二氢杨梅素化合物直接加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中。用于制备美容产品的材料可包含例如单一成分或多个成分,在加入所述二氢杨梅素化合物后向所述材料中加入其它成分。所述材料可以是用于制备所述美容产品的成分亚类。可在加入所述二氢杨梅素化合物前或在加入所述二氢杨梅素化合物后对所述材料进行处理(即加热、过滤、蒸发、混合、液化、雾化等)。

[0168] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物纯化自完整植物或植物组织(例如果实)。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物纯化自北枳椇、*Leptarrhena pyrolifolia*、扭叶松、显齿蛇葡萄、*Glochidion sumatranum*、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、*Salix hulteni*、人心果、长春花、文冠果或杨梅。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物是化学合成的。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物购自分销商。

[0169] 在一些实施方案中,已经被加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中的所述二氢杨梅素化合物为至少约 80% 纯、至少约 85% 纯、至少约 90% 纯、至少约 91% 纯、至少约 92% 纯、至少约 93% 纯、至少约 94% 纯或至少约 95% 纯。在一些实施方案中,已经被加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中的所述二氢杨梅素化合物为大于 95% 纯且为例如至少约 96% 纯、至少约 97% 纯、至少约 98% 纯、至少约 99% 纯或约 99% 纯。

[0170] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述美容产品(例如毛发产品或皮肤产品)中的浓度为约 0.01 μM 至约 250 μM 。例如,所述二氢杨梅素化合物在所述美容产品中的浓度为约 0.01 μM 、约 0.05 μM 、约 0.1 μM 、约 0.2 μM 、约 0.3 μM 、约 0.4 μM 、约 0.5 μM 、约 0.6 μM 、约 0.7 μM 、约 0.8 μM 、约 0.9 μM 、约 1 μM 、约 2 μM 、约 3 μM 、约 4 μM 、约 5 μM 、约 6 μM 、约 7 μM 、约 8 μM 、约 9 μM 、约 10 μM 、约 25 μM 、约 50 μM 、约 100 μM 、约 150 μM 、约 200 μM 或约 250 μM 且包括在这些数值之间的任何范围。在一些实施方案中,所述二氢杨梅

素化合物在所述美容产品（例如毛发产品或皮肤产品）中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%)、至少约 6% (w/v-%) 或至少约 6% (w/w-%)、至少约 7% (w/v-%) 或至少约 7% (w/w-%)、至少约 8% (w/v-%) 或至少约 8% (w/w-%)、至少约 9% (w/v-%) 或至少约 9% (w/w-%)、至少约 10% (w/v-%) 或至少约 10% (w/w-%)、至少约 11% (w/v-%) 或至少约 11% (w/w-%)、至少约 12% (w/v-%) 或至少约 12% (w/w-%)、至少约 13% (w/v-%) 或至少约 13% (w/w-%)、至少约 14% (w/v-%) 或至少约 14% (w/w-%)、至少约 15% (w/v-%) 或至少约 15% (w/w-%)、至少约 16% (w/v-%) 或至少约 16% (w/w-%)、至少约 17% (w/v-%) 或至少约 17% (w/w-%)、至少约 18% (w/v-%) 或至少约 18% (w/w-%)、至少约 19% (w/v-%) 或至少约 19% (w/w-%)、至少约 20% (w/v-%) 或至少约 20% (w/w-%)、至少约 21% (w/v-%) 或至少约 21% (w/w-%)、至少约 22% (w/v-%) 或至少约 22% (w/w-%)、至少约 23% (w/v-%) 或至少约 23% (w/w-%)、至少约 24% (w/v-%) 或至少约 24% (w/w-%) 或至少约 25% (w/v-%) 或至少约 25% (w/w-%) 且包括在这些数值之间的任何范围。

[0171] 在一些实施方案中,所述美容产品为毛发产品,其包括但不限于例如洗发剂、调理剂、敷膜、喷雾剂或雾状物、凝胶、摩丝、泡沫、浆状物、糊状物、发膏、粉末、油状物、乳液、霜状物、蜡状物、釉料、香膏、滋润液、洗液、软膏、上光剂、光亮剂、直发剂、松发剂、卷发剂或染发剂。在一些实施方案中,所述美容产品为皮肤产品,其包括但不限于例如洗液、保湿剂、焕肤剂、洁面剂或清洁剂、防晒剂、皮肤贴片、刮擦剂或剥落用产品、收敛剂、增色剂、敷膜、脱皮剂、凝胶、霜状物、香膏、蜡状物、油状物、药膏、卸妆剂、驱虫剂、肥皂、化妆品（例如粉底、遮瑕膏或校色剂、腮红或胭脂、口红、唇彩、唇膏、古铜色化妆品、定妆喷雾剂、粉末等）、雾状物、喷雾剂、软膏、擦剂、局部用镇痛剂、局部用抗组胺剂或乳液。

[0172] 本申请还提供用于将本申请所述美容产品施用于个体的皮肤或毛发区域以处置毛发缺失、促进毛发生长、延缓或逆转皮肤老化信号或处置慢性应激或焦虑的方法。

[0173] D. 用于制备包含二氢杨梅素化合物的美容产品的方法

[0174] 在另一个方面,本申请提供用于制备美容产品（例如毛发产品或皮肤产品）的方法,所述方法包括将二氢杨梅素化合物例如二氢杨梅素加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中。在一些实施方案中,经纯化的二氢杨梅素化合物例如经纯化的二氢杨梅素用在所述方法中且其纯度如本申请所述为例如在至少约 80% 纯和至少约 99% 纯之间或大于约 99% 纯。在一些实施方案中,所述方法用于制备本申请在其它处描述的毛发产品或皮肤产品。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物在所述美容产品中的最终浓度为约 0.01 μM 至约 250 μM 。

[0175] 在一些实施方案中,已经将所述经纯化的二氢杨梅素化合物直接加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中。用于制备美容产品的材料可包含例如单一成分或多个成分,在加入所述二氢杨梅素化合物后向所述材料中加入其它成分。所述材料可以是用于制备所述美容产品的成分亚类。可在加入所述二氢杨梅素化合物前或在加入所述二氢杨梅素化合物后对所述材料进行处理（即加热、过滤、蒸发、混合、液化、雾化等）。

[0176] 在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物纯化自完整植物或植物组织。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物纯化自北枳椇、*Leptarrhena pyrolifolia*、扭叶松、显齿蛇葡萄、*Glochidion sumatranum*、高山玫瑰杜鹃、白欧石楠、*Salix hulteni*、人心果、长

春花、杨梅或文冠果。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物是化学合成的。在一些实施方案中,所述二氢杨梅素化合物购自分销商。

[0177] 在一些实施方案中,已经被加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中的所述二氢杨梅素化合物为至少约 80% 纯、至少约 85% 纯、至少约 90% 纯、至少约 91% 纯、至少约 92% 纯、至少约 93% 纯、至少约 94% 纯或至少约 95% 纯。在一些实施方案中,已经被加到所述美容产品或用于制备所述美容产品的材料中的所述二氢杨梅素化合物为大于 95% 纯且为例如至少约 96% 纯、至少约 97% 纯、至少约 98% 纯、至少约 99% 纯或约 99% 纯。

[0178] 在所述方法的一些方面,所述二氢杨梅素化合物在所述美容产品(例如毛发产品或皮肤产品)中的最终浓度为约 0.01 μM 、约 0.05 μM 、约 0.1 μM 、约 0.2 μM 、约 0.3 μM 、约 0.4 μM 、约 0.5 μM 、约 0.6 μM 、约 0.7 μM 、约 0.8 μM 、约 0.9 μM 、约 1 μM 、约 2 μM 、约 3 μM 、约 4 μM 、约 5 μM 、约 6 μM 、约 7 μM 、约 8 μM 、约 9 μM 、约 10 μM 、约 25 μM 、约 50 μM 、约 100 μM 、约 150 μM 、约 200 μM 或约 250 μM 且包括在这些数值之间的任何范围。在所述方法的一些方面,所述二氢杨梅素化合物在所述美容产品(例如毛发产品或皮肤产品)中的浓度为至少约 5% (w/v-%) 或至少约 5% (w/w-%)、至少约 6% (w/v-%) 或至少约 6% (w/w-%)、至少约 7% (w/v-%) 或至少约 7% (w/w-%)、至少约 8% (w/v-%) 或至少约 8% (w/w-%)、至少约 9% (w/v-%) 或至少约 9% (w/w-%)、至少约 10% (w/v-%) 或至少约 10% (w/w-%)、至少约 11% (w/v-%) 或至少约 11% (w/w-%)、至少约 12% (w/v-%) 或至少约 12% (w/w-%)、至少约 13% (w/v-%) 或至少约 13% (w/w-%)、至少约 14% (w/v-%) 或至少约 14% (w/w-%)、至少约 15% (w/v-%) 或至少约 15% (w/w-%)、至少约 16% (w/v-%) 或至少约 16% (w/w-%)、至少约 17% (w/v-%) 或至少约 17% (w/w-%)、至少约 18% (w/v-%) 或至少约 18% (w/w-%)、至少约 19% (w/v-%) 或至少约 19% (w/w-%)、至少约 20% (w/v-%) 或至少约 20% (w/w-%)、至少约 21% (w/v-%) 或至少约 21% (w/w-%)、至少约 22% (w/v-%) 或至少约 22% (w/w-%)、至少约 23% (w/v-%) 或至少约 23% (w/w-%)、至少约 24% (w/v-%) 或至少约 24% (w/w-%) 或至少约 25% (w/v-%) 或至少约 25% (w/w-%) 且包括在这些数值之间的任何范围。

[0179] 在一些实施方案中,所述美容产品为毛发产品,其包括但不限于例如洗发剂、调理剂、敷膜、喷雾剂或雾状物、凝胶、摩丝、泡沫、浆状物、糊状物、发膏、粉末、油状物、乳液、霜状物、蜡状物、釉料、香膏、滋润液、洗液、软膏、上光剂、光亮剂、直发剂、松发剂、卷发剂或染发剂。在一些实施方案中,所述美容产品为皮肤产品,其包括但不限于例如洗液、保湿剂、焕肤剂、洁面剂或清洁剂、防晒剂、皮肤贴片、刮擦剂或剥落用产品、收敛剂、增色剂、敷膜(例如面膜)、垫料、脱皮剂、凝胶、霜状物、香膏、蜡状物、油状物、药膏、卸妆剂、驱虫剂、肥皂、浴盐、化妆品(例如粉底、遮瑕膏或校色剂、腮红或胭脂、口红、唇彩、唇膏、古铜色化妆品、定妆喷雾剂、粉末等)、雾状物、喷雾剂、软膏、擦剂、局部用镇痛剂、局部用抗组胺剂、乳液或面部处置试剂盒。

[0180] E. 试剂盒和制品

[0181] 本申请还提供试剂盒和制品,其包含包装在带有标签的容器中的本申请美容产品,所述标签表明所述产品可用于促进毛发生长、逆转毛发缺失(或秃顶)、促进天然毛发再生长、使稀疏毛发(或变得稀疏的毛发)的稠密程度得以增加或防止毛发缺失(或秃顶)。本申请还提供试剂盒和制品,其包含包装在带有标签的容器中的本申请美容产品,所

述标签表明所述产品可用于延缓皮肤老化或逆转皮肤老化信号。在一些实施方案中,所述标签还可表明所述产品具有减少应激、平静和/或安抚作用。在一些实施方案中,所述标签表明所述美容产品的成分包括二氢杨梅素化合物例如二氢杨梅素。

[0182] 实施例

[0183] 提供以下实施例以说明但不限制所要求保护的发明。应该理解的是,本申请所述实施例和实施方案仅用于说明性目的且在此基础上的各种调整 and 变化是本领域技术人员所能够想到的且应该包括在本申请主旨和范畴内且包括在所附权利要求书的范围内。

[0184] 实施例 1:二氢杨梅素 (DHM) 在处置应激所引起的毛发缺失中的用途

[0185] 二氢杨梅素 (DHM) 提取和纯化自北枳椇。提取过程涉及以下步骤。使用索氏提取(装置)用 70%乙醇以 10 倍于植物组织的体积在 80-85°C 对北枳椇植物(例如果实)进行提取。提取两次。第一次提取为 2 小时且第二次提取为 1.5 小时。将提取物冷却下来至室温且过滤。浓缩滤液以使化合物在反应器中结晶,然后离心以分离析出物。使用索氏提取(装置)用 8 倍体积的 80%乙醇在 80-85°C 历时 1 小时对析出物进行提取。将提取物冷却下来至室温且过滤。浓缩滤液以使化合物在反应器中重结晶。对滤液进行离心以分离析出物,然后将析出物在 75-80°C 和正常大气压下干燥。将干燥物质研磨成作为终产品 (BluCetin™) 的粉末。产品 BluCetin™ 含有 ≥ 98% 的 DHM (通过 HPLC 来测试)。

[0186] 为了确定局部施用的 DHM 是否具有毒性或是否导致变态反应,将混合有 1g DHM 的凡士林施用于 6 周龄 C57BL/6J 小鼠的剃除毛发的皮肤。动物没有显示出皮疹、发红或与变态反应相关的其它应答。另外,动物没有显示出体重或代谢率的任何变化。

[0187] 使用两组 8 周龄 C57BL/6J 小鼠对 DHM 在处置应激所引起的毛发缺失中的有效性进行测试。在第一组 (n = 20) 中如下引起慢性应激:连续 21 天以 3 小时/天将测试组中的每只小鼠约束在经改造的洁净的带有多个换气气孔的 50ml 圆锥形聚苯乙烯离心管中。第二组小鼠 (n = 10) 在其笼舍中不被惊扰 (Fernandez-Vozmediano 等人 (1994) "Contact dermatitis due to topical spironolactone." *Contact Dermatitis* 30:118-9; Tresch 等人 (2011) "T cell-mediated acute localized exanthematous pustulosis caused by finasteride." *J Allergy Clin Immunol* 129:589-94)。在完成 21 天应激引起周期后休整两天。被约束在圆锥形管中的小鼠显示出弥散性毛发缺失,其为慢性应激的症状(图 1)。还通过高架十字迷宫 (EPM) 和旷场测试 (OFT) 对啮齿动物的应激水平进行评价。EPM 和 OFT 作为行为测试通常通过测量小鼠的活动能力和探索意愿而用于评价焦虑。当焦虑时,与开放的光照空间相比,啮齿动物自然而然地喜欢封闭的黑暗空间。在 EPM 测试中,将每组的各只小鼠置于抬离地面且具有两个开放支和两个封闭支的十字形装置上。就 EPM 而言,通过小鼠回避迷宫非封闭支的程度来测量与焦虑相关的行为。如图 2A 和图 2B 所示,不具有应激的小鼠探索了开放支,而具有慢性应激的小鼠回避了开放支且将它们的行动限制于封闭支。在 OFT 中,将每只小鼠置于以壁围绕的空旷台面上且监视小鼠的行动和它花费在行动上的时间。就 OFT 而言,通过小鼠回避空旷中心而停留在壁附近的程度来测量与焦虑相关的行为。如图 2C 和图 2D 所示,不具有应激的小鼠探索了台面的中心,而具有慢性应激的小鼠回避了中心且停留在角落。综上,所述结果表明被观察到具有慢性应激的小鼠既显示出毛发缺失又显示出与焦虑相关的行为。

[0188] 然后将具有慢性应激的小鼠分成两组:一组 (n = 10) 用 DHM (1 μM DHM 在 1 盎司

凡士林中) 处置且另一组 ($n = 10$) 用单独的凡士林处置。简言之, 1 次 / 天历时 6 周将凡士林 (即含有或不含有 $1 \mu\text{M}$ DHM) 施用于小鼠的秃斑。在处置后在用 DHM 处置的小鼠中观察到毛发再生长 (图 3)。对所有小鼠 (即不具有应激的; 具有应激且用 DHM 处置的; 和具有应激且用单独的凡士林处置的) 重复 EPM 和 OFT。如图 4A 和图 4B 所示, 具有应激且用凡士林 +DHM 处置的小鼠与不具有应激的对照小鼠一样愿意探索 EPM 装置的开放支。相反地, 具有应激且用单独的凡士林处置的小鼠仍然回避开放支且将它们的行动限制于封闭支。在 OPT 中观察到类似的行为模式。与不具有应激的小鼠相比, 具有应激且用凡士林 +DHM 处置的小鼠显示出显著增加的活动能力和较长的跑动距离, 这表明从慢性应激中恢复 (图 4C 和 4D)。具有应激且用单独的凡士林处置的小鼠仍然显示出与焦虑相关的行为例如活动能力的显著缺乏 (图 4C 和 4D)。因此, 在用 DHM 处置的应激小鼠中观察到毛发缺失和行为焦虑都被逆转。

[0189] 实施例 2 : 用二氢杨梅素 (DHM) 进行的处置对毛发生长的作用

[0190] 总共 40 只 7 周龄野生型 C57BL/6J 雄性小鼠用于研究。将小鼠分开饲养 (1 只小鼠 / 笼)。将小鼠随机分到四个处置组之一中 (10 只小鼠 / 组)。处置组包括媒介物对照、阳性对照 (米诺地尔 2%)、DHM 5% (w/w-%) 和 DHM10% (w/w-%)。

[0191] 在所有处置组中使用的媒介物为变性乙醇、丙二醇、水、乙基己基甘油和苯氧乙醇的混合物。在 DHM 处置组中使用的 DHM 具有 98% 的纯度。

[0192] 媒介物对照具有以下百分比浓度 (w/w-%) : 20% 变性乙醇、50% 丙二醇、29.5% 水及 0.5% 乙基己基甘油和苯氧乙醇。

[0193] 米诺地尔 2% 阳性对照具有以下百分比浓度 (w/w-%) : 20% 变性乙醇、2% 米诺地尔、50% 丙二醇、27.5% 水及 0.5% 乙基己基甘油和苯氧乙醇。

[0194] DHM 5% 处置组具有以下百分比浓度 (w/w-%) : 20% 变性乙醇、5% DHM、50% 丙二醇、24.5% 水及 0.5% 乙基己基甘油和苯氧乙醇。

[0195] DHM 10% 处置组具有以下百分比浓度 (w/w-%) : 20% 变性乙醇、10% DHM、50% 丙二醇、19.5% 水及 0.5% 乙基己基甘油和苯氧乙醇。

[0196] 通过夹住和局部施用巯基乙酸钙以使所夹部位脱毛而由每只小鼠除去背部皮肤 ($2 \times 5 \text{cm}$) 的毛发。不具有可见伤口的小鼠在第二天用于研究。小鼠每天接受局部施用的与其对应的 1ml 处置物 / 天。通过对在局部处置后每 4 天历时总共 21 天 (第 0、4、8、12、16 和 21 天) 对每只小鼠拍摄的照片进行分析来量化毛发再生长。对面积为 3cm^2 的每只小鼠背部进行分析。所有实验持续 21 天。

[0197] 使用简单的评级体系在接受 8 天处置的小鼠中评价引起再生的程度 : 0 为无再生 ; 1 为总面积中 $< 50\%$ 处于再生 ; 2 为总面积中 $> 50\%$ 且 $< 100\%$ 处于再生 ; 和 3 为总面积中 100% 处于再生。

[0198] 使用简单的评级体系在接受 12 天处置的小鼠中评价毛发再生长的程度 : 0 为无毛发 ; 1 为总面积中 $< 50\%$ 覆盖有毛发 ; 2 为总面积中 $> 50\%$ 且 $< 100\%$ 覆盖有毛发 ; 和 3 为总面积中 100% 覆盖有毛发。

[0199] 使用 C57BL/6 小鼠以确定再生的引起是否被 DHM 所促进, 这是因为已知 C57BL/6 小鼠的背部毛发具有与时间同步的毛发生长周期。C57BL/6 小鼠的剃除毛发的皮肤是粉红色的, 其然后随再生的开始而变深。脱毛 8 天后在小鼠中可清楚地看到一定面积的黑色皮

肤。

[0200] 如图 5 所示,就引起再生而言,用 DHM 10%进行的处置与用媒介物对照进行的处置是显著不同的且与用阳性对照(米诺地尔 2%)进行的处置是类似的。就毛发再生长而言,与用媒介物对照进行的处置相比,用 DHM 10%进行的处置还显示出统计学上显著的增加(图 6)。用 DHM 10%进行的处置所实现的结果还与就米诺地尔 2%阳性对照所观察到的作用是类似的(图 6)。



图 1

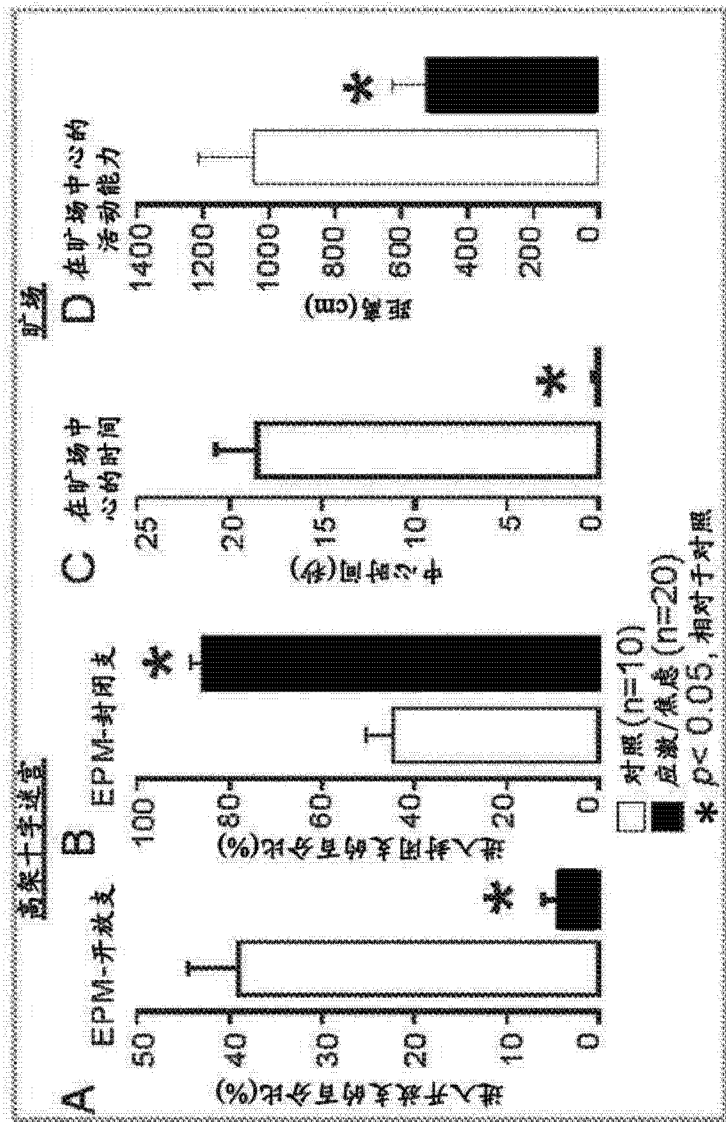


图 2

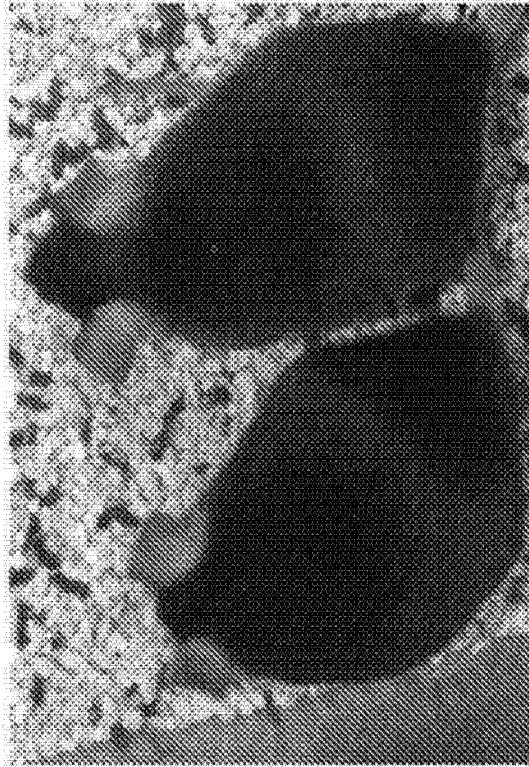


图 3

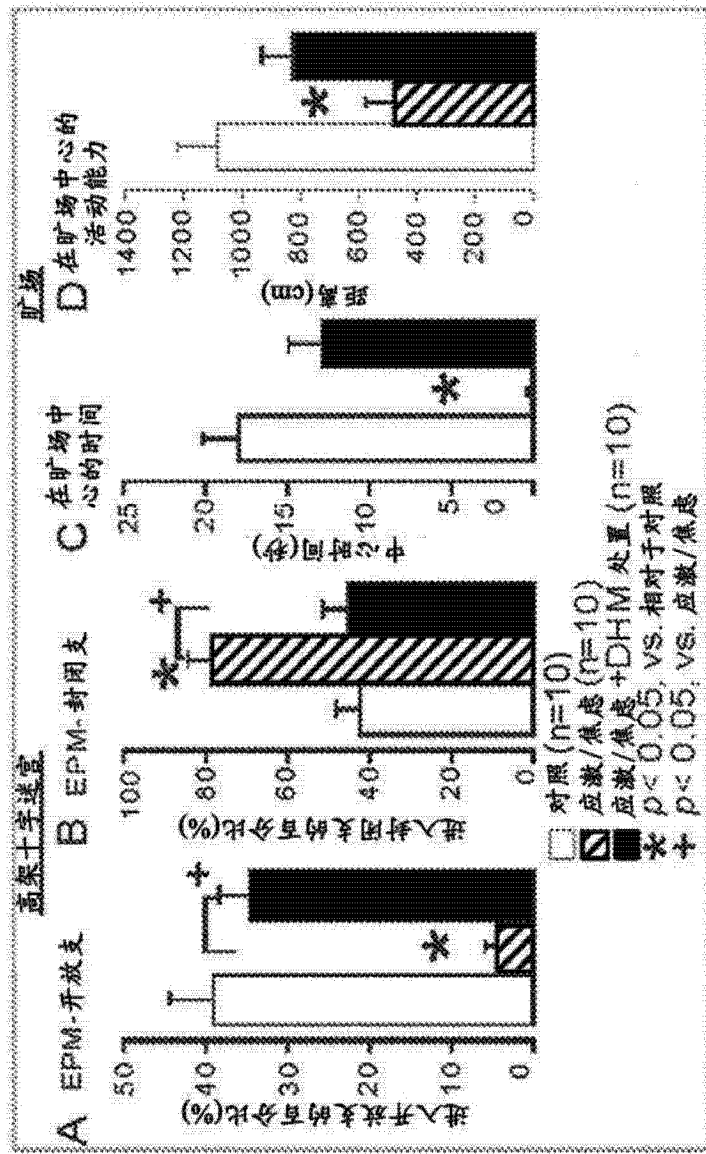


图 4

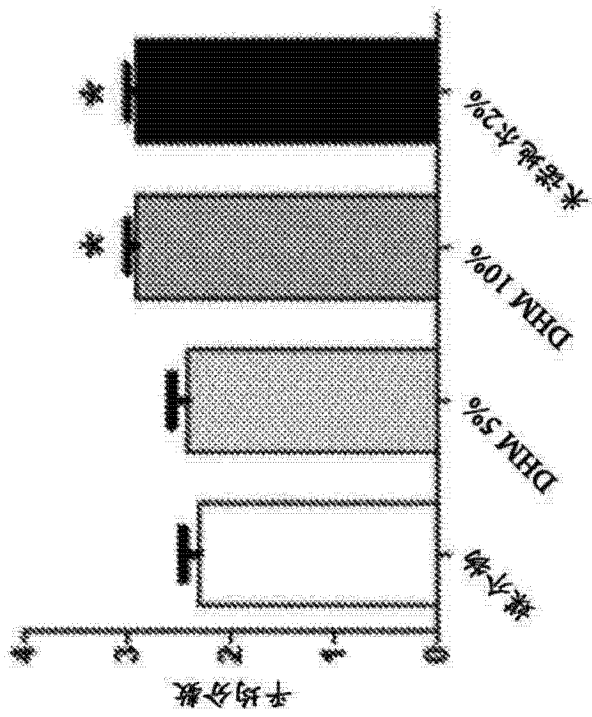


图 5

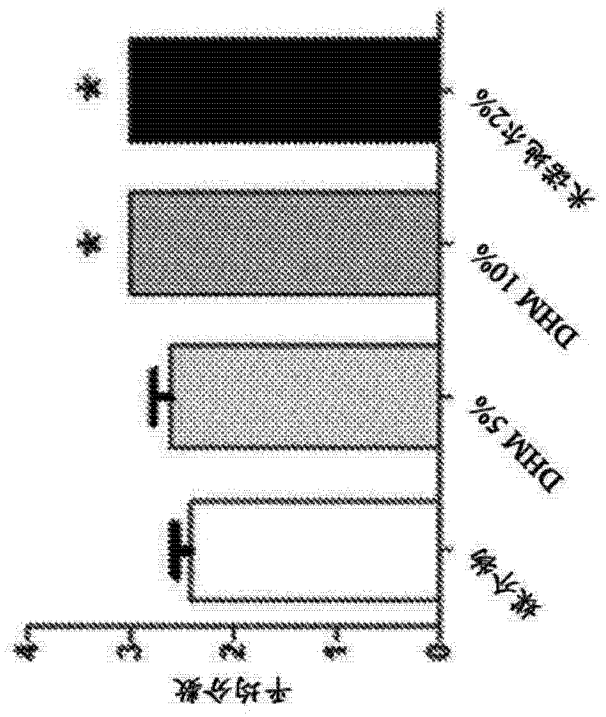


图 6