



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201414478 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：102136212

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K31/728 (2006.01)

A61K8/73 (2006.01)

A61L27/20 (2006.01)

C08B37/08 (2006.01)

(30)優先權：2012/10/09 歐洲專利局

12187828.4

(71)申請人：西格瑪 陶製藥廠(義大利) SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE
S. P. A. (IT)
義大利

(72)發明人：迪派特 安通尼 DI PIETRO, ANTONINO (IT)；卡凡薩 弗朗西斯 CAVAZZA,
FRANCESCA (IT)；卡里賽提 保拉 CALICETI, PAOLO (IT)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：7 共 46 頁

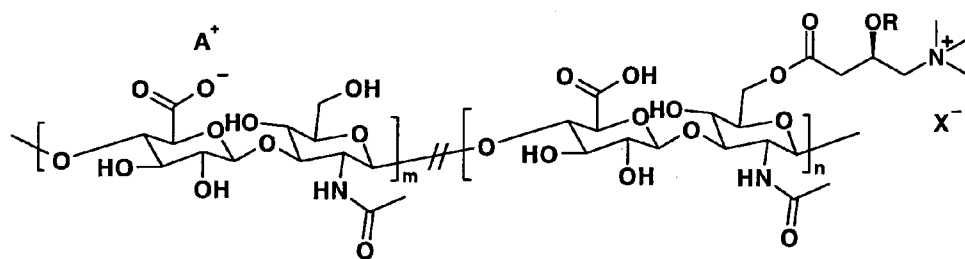
(54)名稱

經修飾的透明質酸衍生物及其用途

MODIFIED HYALURONIC ACID DERIVATIVES AND USE THEREOF

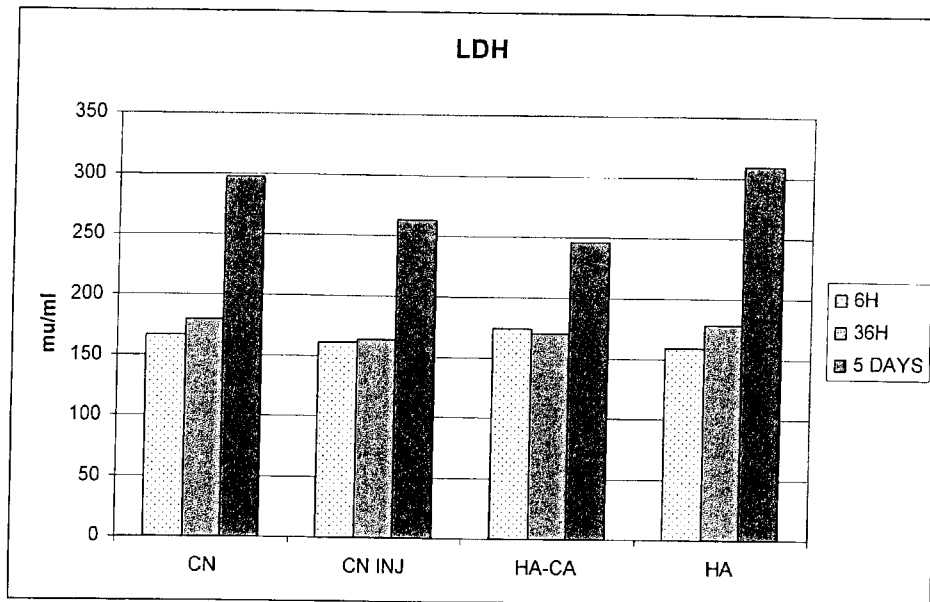
(57)摘要

本發明涉及式 I 的透明質酸衍生物、它們的合成及其在有需要的受試者中作為化粧品或作為藥劑的用途。



式 I

圖 1





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201414478 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：102136212

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 10 月 07 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/728 (2006.01)

A61K8/73 (2006.01)

A61L27/20 (2006.01)

C08B37/08 (2006.01)

(30)優先權：2012/10/09

歐洲專利局

12187828.4

(71)申請人：西格瑪 陶製藥廠(義大利) SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE
S. P. A. (IT)

義大利

(72)發明人：迪派特 安通尼 DI PIETRO, ANTONINO (IT)；卡凡薩 弗朗西斯 CAVAZZA,
FRANCESCA (IT)；卡里賽提 保拉 CALICETI, PAOLO (IT)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：7 共 46 頁

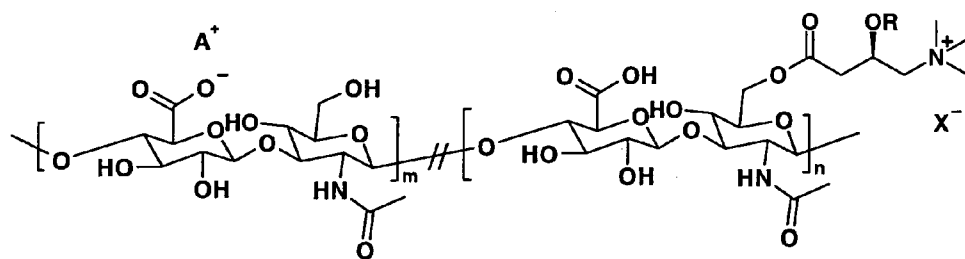
(54)名稱

經修飾的透明質酸衍生物及其用途

MODIFIED HYALURONIC ACID DERIVATIVES AND USE THEREOF

(57)摘要

本發明涉及式 I 的透明質酸衍生物、它們的合成及其在有需要的受試者中作為化粧品或作為藥劑的用途。



式 I

發明摘要

※申請案號：102136212

A61K31/728 (2006.01)

※申請日：102年10月07日

A61K8/73 (2006.01)

※IPC分類：

A61L27/20 (2006.01)

C08B39/08 (2006.01)

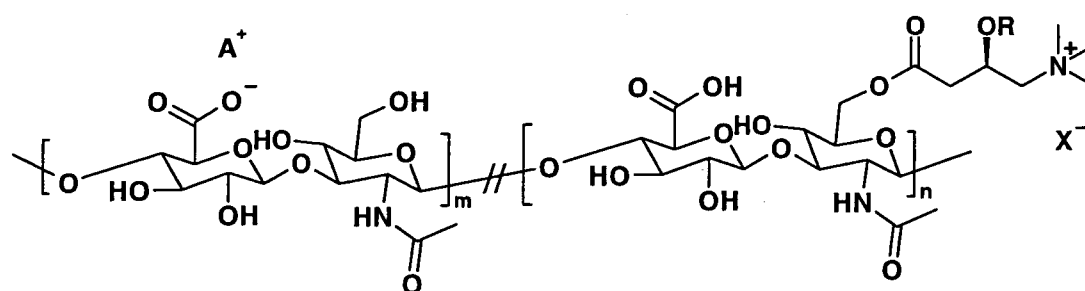
【發明名稱】(中文/英文)

經修飾的透明質酸衍生物及其用途

Modified hyaluronic acid derivatives and use thereof

【中文】

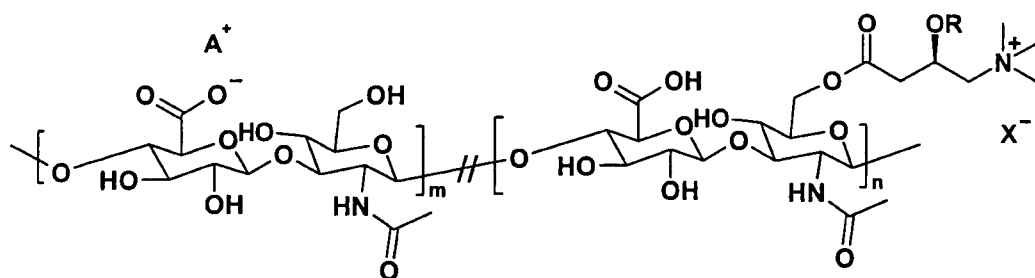
本發明涉及式 I 的透明質酸衍生物、它們的合成及其在有需要的受試者中作為化粧品或作為藥劑的用途。



式 I

【英文】

The present invention relates to hyaluronic acid derivative of Formula I, their synthesis and use thereof as cosmetics or as medicaments in a subject in need.



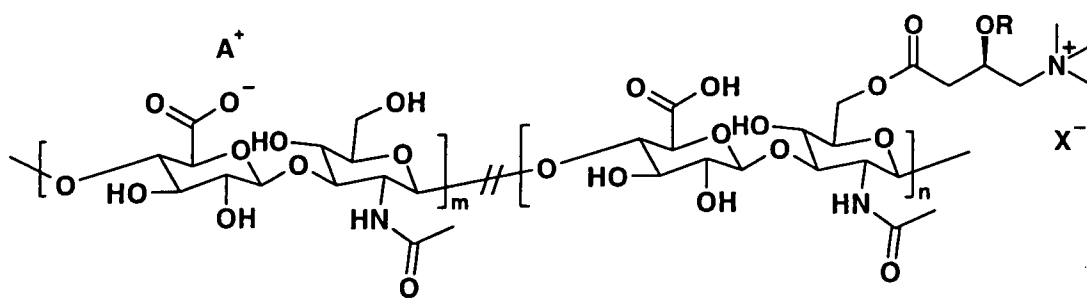
Formula I

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I



式 I

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

經修飾的透明質酸衍生物及其用途

Modified hyaluronic acid derivatives and use thereof

【技術領域】

本發明涉及透明質酸衍生物和它們在醫學和化粧品領域中的用途或作為飲食添加物的用途。本發明另外涉及含有這樣的衍生物的藥物組合物以及得到它們的方法。

【先前技術】

長久以來，研究人員已經已經做出了大量努力來鑒別新的組織修復醫療裝置，以提供克服以前的裝置的某些缺點的新工具，或者更加適用於特定組織。近十年來，所述努力甚至已經增加，也因為人們渴望簡單地通過改變正常老化進程來改變他們的美學表像的需要日益增加。

公認的是，皮膚是可以被多種天然和非天然因素改變的感覺組織，所述因素諸如紫外線暴露、老化、吸煙、燒傷、痤瘡、疾病等...

在健康的受試者中，組織修復或組織再生在傷害所述組織的損傷以後通過癒合過程而發生。在老化過程中，透明質酸和/或膠原在軟組織中的產生減少，伴隨著加速的降解速率。這樣的機制會導致凹陷區（depressed area）諸

如紋線、皺紋、紋理和褶皺的形成。

目前可得到的克服軟組織缺陷的方法包括外科手術（例如，自體或異種移植）或涉及使用真皮填充劑的更低侵襲性技術的應用。

皮膚是由 3 個主要層組成的高度機化的結構，每個層具有它自身的功能。被稱作表皮的外層主要由角質形成細胞組成，並且擔任保護免於外界因素（諸如病原體、由紫外線引起的氧化劑應激、化學試劑的侵害）的作用，同時調節通過經表皮損失從身體釋放的水的量。

中層是真皮，且是基本上由 3 種纖維蛋白蛋白質（即膠原、彈性蛋白和網硬蛋白）以及支持基質組成的緻密彈性纖維結締組織。所述支持基質由糖胺聚糖（即，GAG）組成，所述糖胺聚糖是能夠結合大量水的長鏈多糖。它們一起形成不會洩漏真皮的凝膠。

最後，被稱作下皮的內層是纖維脂肪層，其鬆散地連接至真皮，起隔斷層和保護墊的作用。

真皮-表皮連接決定了皮膚的表面。因而，具有錨定結構完整性的真皮-表皮連接會維持折疊，由此增加真皮和表皮之間的接觸的表面積，並促進這 2 種組織之間的可擴散因數的交換，從而強化它們的黏結力和改善皮膚的外觀。在改變錨定結構的情況下，特別是由於膠原 IV、膠原 VII、層黏連蛋白 V 的合成的缺乏和/或由於老化或疾病，這會造成真皮-表皮連接的扁平化。實際上，已經證實，膠原 IV 和膠原 VII 在創傷癒合過程中是非常重要的

(Betz P, 等人, *Int. J. Legal. Med.*, 1992, 105, 93) 。

組織修復也涵蓋了慢性創傷和/或非癒合性創傷。這樣的創傷的患病率在年齡相關的疾病中、在受獲得性免疫缺陷綜合症 (AIDS) 影響的人中、或在癌症干預以後面臨輻射的患者中增加。慢性創傷 (諸如靜脈腿潰瘍) 需要長期護理，且花費非常大。此外，這樣的創傷經常在癒合的 18 個月內復發。在過去的 40 年中，潮濕創傷癒合的概念已經被普遍接受，從而產生了數百種不同的敷料技術，它們的目的在於改善癒合過程的時間和質量。除了傳統的紗布以外，大多數目前可得到的敷料屬於下述類別之一：泡沫、水膠體、水凝膠、海藻酸鹽和膜；前 2 種代表全球潮濕創傷敷料市場的最大份額。水膠體最常見地由羧甲纖維素、明膠或果膠製成，且可以與海藻酸鹽、透明質酸鹽或膠原或其混合物相組合。涉及生物材料 (諸如膠原、透明質酸、殼聚糖、海藻酸鹽或彈性蛋白) 的敷料被稱作生物敷料。

由於膠原是細胞外基質 (ECM) 的最豐富蛋白，基於膠原的生物敷料已經被廣泛地開發，但是已經逐漸被新生代的敷料替代。

已經證實，基於海藻酸鹽的敷料能夠促進細胞活性諸如附著和增殖 (Thomas S., *J. Wound Care*, 2000, 9, 2, 56; Thomas S., *J. Wound Care*, 2000, 9, 3, 115; Thomas S., *J. Wound Care*, 2000, 9, 4, 163) 。

由於假定的成纖維細胞形成的刺激和增加的與癒合有

關的早期反應，殼聚糖多糖已經被用於治療燒傷和創傷（Paul W., 等人, *Trends Biomater. Artif. Organs*, 2004, 18, 18）。

最後，存在多種含有透明質酸鹽的敷料，其中透明質酸已經經過化學修飾，並同時維持它的天然的生物相容性、生物可降解性和免疫原性缺乏。透明質酸是以高濃度存在於皮膚和結締組織中的內源多糖。在皮膚中，聚合的透明質酸可以結合水，從而形成輔助水合和充盈的黏稠物質。因此，透明質酸隨著老化的損失與增加的脫水和皮膚的起皺有關。除了皮膚以外，透明質酸（即，HA）作為細胞內基質的核心組分也天然地存在於身體的不同的其他組織（諸如肌腱、肌肉、軟骨和玻璃體液）中，從而使得它非常適合靶向這些組織的生物醫學應用。

基於 HA 的生物材料敷料的例子是這樣的，其中 HA：

- ✓ 未經過修飾，如它的鈉鹽（例如，ialugen, Ibsa），呈乳膏劑的形式或在含有 4 g ialugen 的紗布墊中，用於局部施用。

- ✓ 如在專利 EP0216453 中描述的，經由羧酸部分而完全地或部分地酯化（例如，Hyaff®），用於藥物（例如，外科手術皮膚病學、眼科學、牙醫學：Ballini A., 等人, *Int. J. Med. Sci.*, 2009, 6, 2, 65）或化粧品領域中。這些 HA-酯可以被擠出以產生膜和纖維，被低壓凍乾以得到海綿狀物，或通過噴霧乾燥、提取和蒸發進行加工以產生

微球。

- ✓ 經由羥基部分而酯化(WO2004013182)。

- ✓ 與其他生物活性成分連接：

- 紫杉醇，以防止外科手術後的黏着形成(Jackson J.K., 等人, *Pharm. Res.*, 2002, 19, 4, 411; WO02090390)；

- 氯苄西林(GB2207142)；

- ✓ 與下述物質交聯以形成分子網絡

- α 羥酸的聚合物諸如聚乳酸(WO2006069578)；1,4-丁二醇二縮水甘油基醚；1,3-二胺丙烷；多功能的環氧衍生物(EP0161887)；或可以

- 在葡萄糖胺殘基的脫乙酰化的氨基部分與葡萄糖醛酸部分的羧酸基團之間自交聯，或在葡萄糖醛酸部分的羧酸基團與任何單元的羥基基團之間自交聯（例如，US5676964B1, Hyalobarrier®，其在腹腔-骨盆外科手術以後充當保護和隔開組織的屏障，並由此避免黏着併發症）。

- ✓ 沈積在膜/紗布上。

有些敷料可以進一步含有補充性的生物活性成分諸如抗生素、抗炎藥、鎮痛藥或生長因子或它們的混合物。這樣的產品的非窮盡列表中的代表可以為：Solaraze®，它是含有 3%雙氯芬酸（在 2.5%透明質酸中）的局部用凝膠，最近被批准用於治療光化性角化病；或 Regranex，即

含有重組人血小板衍生的生長因子-BB 的凝膠，目前處於 III 期臨床試驗中，用於神經病的糖尿病性潰瘍。

WO2007048522 公開了一種由透明質酸鈉（sodium hyaluronate acid）、甘氨酸和脯氨酸和可能含有的賴氨酸和亮氨酸組成的乳膏組合物，其在快速的創傷癒合過程中可有效地促進細胞再聚合。

WO2010003797 公開了具有不同分子量的基於 HA 的組合物，其用於治療角膜創傷。它聲稱，低分子量 HA 級分（即，51 kDa 和 320 kDa）會增進癒合過程，同時高分子量 HA 級分（即，1500 kDa）可能因為過於黏稠而不會促進的創傷癒合。

WO2008015249 公開了由高分子量 HA 和多胺（例如，腐胺(putrecine)）的顆粒製成的組合物，優選膠體，其用作填充劑（即，抗-皺紋填充劑或唇填充劑），用於治療創傷癒合和用於保護人皮膚免於紫外（UVA）輻射，但是也用於保護人皮膚對抗自由基的有害作用。公開的唯一實驗數據關注不同組合物的吸光度結果，因此被指示用作皮膚保護組合物。

還已經將主要由交聯的 HA 製成的水凝膠報道為聚合基質，其可用於培養細胞（例如，形成軟骨的細胞、形成骨的細胞、肌細胞、成纖維細胞和器官細胞）和將所述細胞植入特定器官中（US6129761）。

真皮填充劑是本領域眾所周知，且通常由基於膠原和/或透明質酸的衍生物製成。在過去，最廣泛地使用的填

充劑是基於牛或人膠原，且傾向於持續 3-6 個月。更近的填充劑類別是基於透明質酸（HA），它們之間在 HA 的交聯模式（即，類型和程度）、粒度和製劑方面存在差異。對這些參數中的每一種已經進行了大量研究和精細調節，以產生有目的地適合不同身體區域的填充劑。

爲了克服 HA 不穩定性和/或容易被透明質酸酶降解，在過去的十年中出現了具有提高的半衰期的交聯 HA 填充劑。普遍接受的是，具有低黏度的基於 HA 的真皮填充劑（諸如輕度交聯的和/或由低分子量組成的那些）在體內的持續時間短於高度交聯的和/或由高分子量 HA 組成的那些真皮填充劑。從高度修飾的 HA 衍生出的第二類填充劑通常是優選的，因爲所述填充劑不需要像低黏度填充劑那樣頻繁地注射給患者。

已經於 2003 年 12 月得到 FDA 批准的第一類基於 HA 的交聯的真皮填充劑是 RestylaneTM，即它在歐洲被批准以後 7 年。RestylaneTM 也被稱作非動物的穩定化的透明質酸（NASHA），是由具有大約 100 萬分子量的透明質酸組成的可注射填充劑，其已經與兩臂交聯劑（即，1,4-丁二醇二縮水甘油基醚(BDDE)）交聯以形成 HA 分子的 2 個羥基之間的醚交聯。RestylaneTM 特別適合用於矯正臉下部和眼下面的紋線以及增加唇大小。對 Restylane®進行的最近組織病理學研究已經證實，它會刺激膠原 I 和 III 的合成（Wang F., 等人, *Arch. Dermatol.*, 2007, 143, 155）。

另一類填充劑以由 Hylan B 凝膠組成的 Hylaform 家族為代表。該家族由 Hylaform Fine 系、Hylaform Plus 和 Hylaform (Inamed Corporation, California, USA) 組成，且源自使用二乙烯基砒 (DVS) 的交聯方法，在該方法中，所述交聯也通過 HA 的羥基而發生，從而形成 HA 分子之間的磺醯基-二乙基-交聯。

基於 HA 的另一個交聯的真皮填充劑家族是由不同成員（即，Juvederm 18、Juvederm 24、Juvederm 24HV 和 Juvederm 30）組成的 Juvederm，並且是借助於 BDDE（如 Restylane）交聯的 HA 產物。但是，Juvederm 被宣稱為均勻的凝膠形式而不是顆粒形式。它的用途是，適合用於中間至深層真皮中，用於糾正中等至嚴重的面部皺紋和褶皺，諸如鼻唇溝。

除了 Restylane®或 Juvederm™ 以外的、由更大的透明質酸凝膠顆粒組成的 Perlane®被推薦用於更深的注射。臨床試驗證實，Perlane®的單次注射可以維持效果多達 6 個月。

在呈現更深陷入的面部紋線和皺痕的患者中，具有小粒度成分的製劑的應用傾向於更柔軟和更光滑，並且因此非常適用於諸如唇等區域。更大的顆粒具有更多的結構，並且最適合用於深褶皺諸如鼻唇溝。

已經在老化皮膚中證實，發生膠原 VII 表達的減少，所述膠原 VII 負責將基膜錨定至真皮膠原纖維（Chen Y.Q., 等人, *J. Invest. Dermatol.*, 1994, 102, 205）。最近

已經發現，新的 C-吡喃木糖苷衍生物會誘導糖胺聚糖和硫酸類肝素蛋白聚糖的皮膚表達（Pineau N., 等人, *Eur. J. Dermatol.*, 2008, 18, 1, 36）。

但是，除了由不同公司宣稱的一種真皮填充劑勝過另一種真皮填充劑的所有潛在優點以外，關於所述優點的科學證據仍然存在一些疑點。根據它們的組成對不同的基於 HA 的真皮填充劑的優點/缺點進行對比的綜述凸顯了下述事實：並非所有假定的、宣稱的不同填充劑的優點都經過科學地和徹底地評估（Alemman I.B., 等人, *Clin. Interv. Aging*, 2008, 3, 4, 629）。

最近已經公開了有包衣的透明質酸顆粒（WO2008147817）。

針注射是以最小副作用將填充劑遞送進靶位置的優選方法。

在下面報告了可以將基於 HA 的衍生物用於製藥領域中的用途的非窮舉列表。

Laserskin®（一種由自體角質形成細胞製成的表皮自體移植物複合材料，所述角質形成細胞生長在由 100%酯化的 HA（即，苧酯）製成的可生物降解的基質上）已經在有利於具有慢性糖尿病足的患者的完全潰瘍癒合方面表現出有前途的結果（Lobmann R., 等人, *J. Diabetes Complications*, 2003, 17, 199）。

一種類似的自體移植物複合材料已經表現出對隱性營養不良性大疱性表皮松解患者的慢性皮膚潰瘍創傷癒合的

有益效果（Wullina U., 等人, *J. Dermatol.*, 2001, 28, 4, 217）。

已經證實，含有 HA 的凝膠（即，Gengivel®）的高分子量級分可用於治療牙周病諸如牙齦炎（Jentsch H., 等人, *J. Clin. Periodontol.*, 2003, 30, 2, 159）。

已經證實，Merogel®（一種由 Hyaff®製成的紡織鼻敷料）會增強針對原發性慢性淚囊炎的鼻內內窺鏡淚囊鼻腔吻合術的癒合過程（Wu W., 等人, *Eye*, 2011, 25, 6, 746），並且已經證實低壓凍乾的 HA 的乙酯可用於不同的耳病理學和用於實踐耳科的、耳神經外科手術的和牙口腔醫學的顯微外科手術，諸如鼓膜穿孔的修復（US5503848）。

在下面報告了可以將基於 HA 的衍生物用於化粧品領域中的用途的非窮舉列表。

唇增大，蜂窩組織，眼周的皺紋和暗圈，在眉毛和前額水平紋之間的皺紋，嘴角皺紋，由痤瘡瘢痕、鼻和下巴形成的不規則，面頰、顳顬中的凹陷區，隆乳。

單獨的 L-肉鹼或與透明質酸一起的 L-肉鹼在化粧品和醫學領域中的應用是已知的。

US4839159 公開了 L-肉鹼用於改善或治癒皮膚病症（包括起皺、乾燥的或剝脫的皮膚）和燒傷（特別是曬傷）以及用於治癒和預防瘢痕形成（特別是由病原體感染造成）的用途。

US7854939 公開了凝膠化粧品用於治療皮膚障礙（諸

如蜂窩組織和皺紋)的用途，所述凝膠由聚合物諸如羧基乙烯基聚合物(例如，聚羧乙烯)、表面活性劑和丙醯基L-肉鹼甘氨酸鹽酸鹽的複合物製成。

US7763655 公開了含有肉鹼肌酸(creatinate)的局部用組合物用於抑制皮膚中的蜂窩組織形成的用途。

WO2000029030 公開了透明質酸和肉鹼或其具有 2-20 個碳原子的醯基衍生物的複合物用於化粧品(例如，美容洗劑或乳膏劑)和醫學應用(例如，腿潰瘍、乾眼綜合症)的用途。該專利申請要求保護含有重量比在 1:3 至 3:1 範圍內、優選等重量比的 2 種組分(即，HA 和肉鹼或其一種醯基衍生物)的優選複合物。

儘管有大量產品可用於在醫學和化粧品領域中治療皮膚障礙，無論是從藥物觀點還是從化粧品觀點仍然認識到的需要是，獲得可用於預防或治療皮膚障礙的新活性成分。

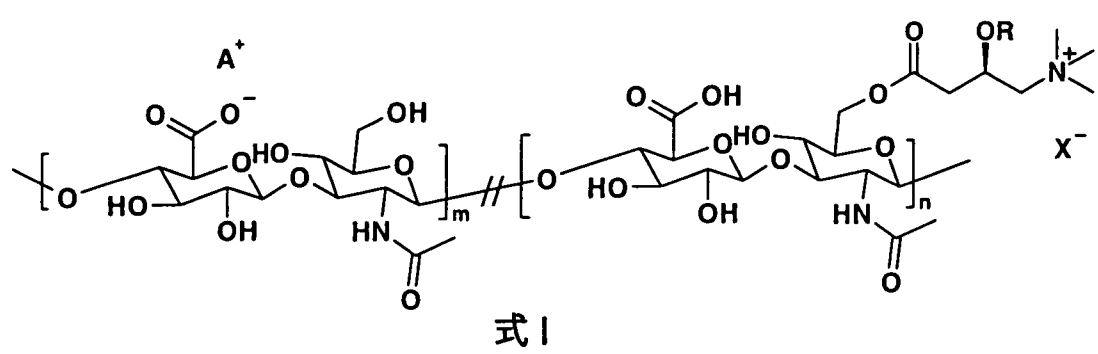
我們現在已經令人驚訝地發現，用肉鹼或烷醯基肉鹼共價地官能化的透明質酸衍生物具有可用於醫學和化粧品領域中和作為飲食添加物的生物學特性。所述衍生物已經被證實會啟動身體自身膠原的再生。

【發明內容】

本發明涉及透明質酸衍生物和它們在醫學和化粧品領域中和作為飲食添加物的用途。

本發明提供了包含(m+n)個重覆單元的式 I 的化合

物；



其中 m 和 n 是 >0 的整數，且
70<(m+n)<5000 且 m>n；
符號//是指，2 個連續單元可以是未被取代的，或二者被取代或二者中僅一個被取代；
R 是 H 或含有 2-20 個碳原子的烷醯基部分，其中所述烷醯基部分可以是直鏈或支鏈；
X 是 Cl、Br、Ac、MeSO₃ 或 H₂PO₄；
A 是 H、Na、K 或 TBA；或者
當 X 不存在時，A 不存在。

式 I 的透明質酸衍生物的特徵在於作為重覆單元總數（即，m+n）和取代度（即，SD）的 2 個參數。後者儘管可借助於 HPLC 來計算，但是可以由下式表示。

$$SD = \left(\frac{n}{m+n} \right) \quad \text{。}$$

優選的式 I 的透明質酸衍生物包含 70-5000 個重覆單

元。

更優選的式 I 的透明質酸衍生物被表徵為

$$200 < m + n < 2000。$$

甚至更優選的式 I 的透明質酸衍生物被表徵為

$$400 < m + n < 1800。$$

進一步甚至更優選的式 I 的透明質酸衍生物被表徵為

$$500 < m + n < 1700。$$

此外，上述優選的式 I 的透明質酸衍生物中的每一種具有被包含在 0.01 至 0.6 之間的取代度 SD。

甚至更優選的式 I 的透明質酸衍生物具有被包含在 0.01 至 0.6 之間的取代度 SD。

術語“單元”或“重覆單元”是指被取代的或未被取代的、由 D-葡萄糖醛酸部分和 D-N-乙醯基葡萄糖胺部分構成的二聚體，所述 D-N-乙醯基葡萄糖胺部分是被取代的或未被取代的。

表述“摩爾量”和術語“當量”應當關於由圖 1 表示的透明質酸二聚體單元進行解釋。

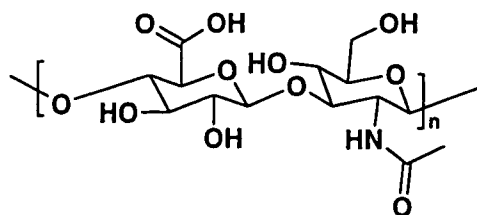


圖 1

表述“結合的肉鹼的摩爾量”與參數 n 相關聯。

表述“聚二糖二聚體的摩爾量”與參數 m 相關聯。

表述“取代度”和它的首字母簡略詞“SD”表示下面方程式 1 的結果

$$SD = \left(\frac{\text{結合的肉鹼的摩爾量}}{\text{聚二糖二聚體的摩爾量}} \right)$$

表述“透明質酸”在本文中是透明質烷或它的縮寫 HA 的同義詞。HA 的所有來源是有用的，包括細菌和禽來源。

表述“基於 HA 的衍生物”表示，由根據本發明的化學修飾的 HA 製成的化合物。

本發明的一個實施方案涉及用作化粧品領域中的填充劑的式 I 的化合物。

具體地，本發明涉及式 I 的化合物和它們的下述用途：

- ✓ 注射劑的填充劑，所述注射劑可用於修復、增大、強化需要改造的組織。
- ✓ 預防和/或治療蜂窩組織、疤痕或皺紋；增大發育不全的乳房、填充面頰的空洞從而恢復天然外觀。
- ✓ 防止老化。

在本發明的一個優選實施方案中，通過給需要的受試者施用式 I 的化合物，增量調節至少一種細胞外基質組分。

在本發明的一個更優選實施方案中，所述至少一種細胞外基質被增量調節了 5-90%。

在本發明的一個更優選實施方案中，所述至少一種細



胞外基質被增量調節了 10-70%。

在本發明的一個更優選實施方案中，從施用式 I 的化合物以後 6 小時到至少施用後第 5 天，所述至少一種細胞外基質被增量調節了 10-70%。

在本發明的另一個更優選實施方案中，被增量調節的至少一種細胞外基質選自：膠原 IV 型、VII 型、透明質烷合酶 1 和透明質烷合酶 2。

在本發明的另一個更優選實施方案中，被增量調節的至少一種細胞外基質選自膠原 IV 型或 VII 型。

本發明的另一個主題是，用於恢復或維持皮膚彈力活性的式 I 的化合物。

本發明的另一個實施方案涉及用於醫學領域中的式 I 的化合物。

具體地，本發明涉及式 I 的化合物和它們的下述用途：

✓ 飲食添加物和藥劑，其用於預防和/或治療皮膚和關節的障礙、關節病、克羅恩氏病、潰瘍性直腸結腸炎和眼病；

✓ 生物敷料，其可用於治療急性和/或慢性創傷和/或非天然地癒合的創傷。可以導致這些類型的創傷的因素的非窮舉列表是：燒傷；輻照（在放射療法治療過程中或暴露於日光）；磨損；切割；撕裂；射擊；疾病諸如潰瘍（例如，腿和靜脈潰瘍），特別是由糖尿病引起的潰瘍；乾眼綜合症；外科手術如剖腹產；

▼ 醫療裝置，其用於矯正泌尿學障礙諸如尿失禁、胃液回流；或修復骨、軟骨或肌肉損傷；

本發明的另一個主題是，用於支援皮下組織的纖維基質層的式 I 的化合物。

本發明的另一個主題是，用作食品添加物或用作藥劑的式 I 的化合物，所述藥劑用於預防和/或治療關節障礙、由骨關節炎或纖維肌痛引起的肌肉骨骼不適、滑膜炎、膝關節病、克羅恩氏病、潰瘍性直腸結腸炎和眼病諸如乾眼綜合症。

對於化粧品或藥物用途，根據本發明的式 I 的化合物可以適當地以液體、半液體、乳膏劑、固體、在脂質體中或洗劑的形式口服地或胃腸外地施用。胃腸外施用的非限制性途徑是：局部地、真皮內地、關節內地或以本領域衆所周知的任意其他胃腸外的合適途徑。

作為食品添加物，根據本發明的式 I 的化合物可以適當地口服施用。

對於眼用，根據本發明的式 I 的化合物可以適當地口服施用；或以局部施用於眼的滴眼劑、凝膠或軟膏劑的形式。

根據本發明，式 I 的化合物的胃腸外施用途徑包括、且不限於，在需要治療的身體的任何部位的局部和胃腸外施用途徑。

根據本發明，可以胃腸外地施用呈化粧品或藥物組合物的形式的式 I 的化合物，其含有劑量為 0.1-30%（按重

量或體積計)、優選 1-20% (按重量或體積計)、最優選 2-10% (按重量或體積計) 的活性成分, 任選地與一種或多種合適的常規助劑或其他活性成分混合。

可以以 0.2 - 200 mg/天的劑量, 口服地施用呈化粧品、食品添加物或藥物組合物形式的根據本發明的式 I 的化合物, 優選的劑量是 2-100 mg/天, 最優選的劑量是約 25-50 mg/天。

用於口服的式 I 的化合物可以包有腸溶衣以免於胃酸影響進入小腸中, 它將在小腸中被吸收。

本發明的藥物組合物可以另外包含下述成分中的一種或多種:

a) 藥學上可接受的表面活性劑, 諸如穩定劑、填充劑、冷凍保護劑 (cryo-protectant)、冷凍保護劑 (lyo-protectant)、添加劑、媒介物、載體、稀釋劑或助劑。所述表面活性劑是技術人員衆所周知的, 且報道在任意下述手冊中: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Ansel H.C., 等人, 編, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 1999 年第 7 版); Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro A.R., 編, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 年第 20 版); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Hardman J.G., 等人, 編, McGraw-Hill Professional, 2001 年第 10 版); 和 Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe R.C., 等人, APhA

Publications, 2003 年第 4 版) , 和

b) 選自下述的可用於預防或治療皮膚障礙的至少一種活性成分 :

-支持微循環的試劑, 包括、但不限於銀杏 (*Gingko biloba*) 、假葉樹屬 (*ruscus*) 、草木犀屬 (*melilot*) 、落葵屬 (*red vine*) 、莢蒾屬 (*viburnum*) 的提取物 ;

-用於活化脂解的試劑, 包括、但不限於連錢草 (*Ground ivy*) (活血丹屬, *Glechoma*) 的提取物、當歸根、瓜拉那屬木質藤本植物 (*Paulinia*) 的提取物、黃嘌呤類鹼或其衍生物 (*Subdued or of the xanthic bases*) (例如, 咖啡因、可可鹼和茶鹼) ;

-抗炎化合物, 包括、但不限於迷迭香酸、甘草酸酯衍生物、 α 沒藥醇、環戊並環庚五烯及其衍生物、積雪草苷、sericoside、魯斯可皂苷元、七葉素、escolin、槲皮素、蘆丁、白樺脂酸及其衍生物、兒茶素及其衍生物 ;

-皮膚增白化合物, 包括、但不限於阿魏酸、氫醌、熊果苷、和曲酸 ;

-抗氧化劑和抗皺紋化合物, 包括、但不限於視黃醇和衍生物、生育酚和衍生物、水楊酸酯類及其衍生物 ;

-改進常見的抗蜂窩組織劑的皮膚穿透和效力的試劑, 包括、但不限於單羧酸類, 包括乳酸、羥乙酸、扁桃酸及其混合物 ;

-通過進入表皮的脂質生物合成並且為表皮的屏障形成提供脂質而在皮膚對抗氧化性應激的防禦中發揮重要作

用的必需脂肪酸（EFA）；優選的必需脂肪酸選自亞油酸、 γ -亞麻酸、高- γ -亞麻酸、多聚乙醯神經氨酸（columbinic acid）、二十碳-（正-6,9,13）-三烯酸、花生四烯酸、 γ -亞麻酸、二十碳五烯酸、六烯酸及其混合物；或者

-合適的防曬劑，其選自：對氨基苯甲酸（PABA）的衍生物；肉桂酸酯和二苯甲酮衍生物諸如甲氧基-肉桂酸辛酯、2-羥基-4-甲氧基-二苯甲酮；3-羥基犬尿氨酸 O- β -DL-葡萄糖苷或其衍生物，其選自：3-羥基犬尿氨酸 O- β -D-葡萄糖苷；3-羥基犬尿氨酸 O- β -L-葡萄糖苷；3-羥基犬尿氨酸；4-（2-氨基-3-羥基苯基）-4-氧代丁酸 O- β -D-葡萄糖苷；4-（2-氨基-3-羥基苯基）-4-氧代丁酸 O- β -DL-葡萄糖苷；4-（2-氨基-3-羥基苯基）-4-氧代丁酸 O- β -L-葡萄糖苷；3-HKG 的谷胱甘肽加成化合物；或其對映異構衍生物；或其混合物；或其鹽。

c) 任選的至少一種賦形劑或稀釋劑，其選自：

-本領域技術人員公知的任何適合比例的增稠劑；示例性的增稠劑是樹膠諸如黃原膠、角叉菜膠、明膠、卡拉牙膠、果膠和刺槐豆莢膠；可以保護所述基於水的化粧用組合物；

-防止微生物生長的防腐劑；合適的防腐劑包括對羥基苯甲酸的烷基酯、乙內醯脲衍生物、丙酸鹽、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、咪唑烷基脲、脫羥基乙酸鈉、苧醇、和各種季銨化合物。如果存在防腐劑，則以本

領域技術人員公知的任何合適的比例添加。

-有機矽聚合物，其以本領域技術人員公知的任何合適的比例添加；

-既作為用於促進活性成分分散的載體又作為皮膚軟化劑起作用的潤膚劑（*emollients*），潤膚劑可以以本領域技術人員公知的任何合適的比例摻入到本發明的化粧品組合物中；合適的潤膚劑可以在一般化學分類下分類為例如酯、脂肪酸和醇、多元醇和烴類；脂肪酸二酯的例子包括：己二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、二聚酸二異丙酯（*diisopropyl dimerate*）、丙二醇肉豆蔻基醚乙酸酯、己二酸二異丙酯、和琥珀酸二辛酯；支鏈脂肪酸酯的例子包括肉豆蔻酸-2-乙基-己酯、硬脂酸異丙酯和異硬脂醇棕櫚酸酯；三元酸酯的例子包括三亞油酸三異丙酯、檸檬酸三月桂酯、三丁酸甘油酯（*tributirrine*）、和飽和或不飽和的植物油；直鏈脂肪酸酯的例子包括月桂醇棕櫚酸酯、乳酸肉豆蔻酯、油醇芥酸酯（*oleyl eurate*）、油酸硬脂基酯、椰子-辛酸酯/癸酸酯、和辛酸鯨蠟酯（*cetyl octanoate*）；脂肪醇和酸的例子為 C_{10} - C_{20} 化合物，諸如鯨蠟基、肉豆蔻基、棕櫚基和硬脂基的醇和酸；多元醇的例子是直鏈和支鏈的烷基多羥基化合物，例如丙二醇和丁二醇、山梨醇、甘油、以及聚合的多元醇例如聚丙二醇和聚乙二醇；烴類的例子為直鏈的 C_{12} - C_{30} 烴鏈，諸如礦物油、石油膠、角鯊烯和異鏈烷烴；

-水；

- 著色劑，
- 遮光劑；
- 香料。

本發明的局部用皮膚處理組合物可以配製為用於美容護理的所有局部用形式：洗劑、流體乳膏劑、乳膏劑或凝膠。所述組合物可以根據其黏度和使用者的預定用途而被包裝在合適的容器中。例如，洗劑或流體乳膏劑可以被包裝在瓶子、滾珠塗佈器、膠囊、貼劑、推進劑驅動的氣霧劑裝置、或配備有適合於手指操作的泵的容器中。

當所述組合物是乳膏劑時，可以簡單地將其儲存在不變形的瓶子中或儲存在擠壓容器（例如管或有蓋的罐）中。

對於每種具體形式，可以使用合適的賦形劑。

這些賦形劑必須具有所有通常需要的性質。例如，可以舉例通常使用的丙二醇、甘油、鯨蠟醇、多元醇、被置於或未被置於脂質體中的磷脂、油類（植物油、動物油、礦物油）、防腐劑、濕潤劑（dampener）、增稠劑、穩定劑和乳化劑。

根據本發明的表述“化粧上可接受的成分”是適合於其在化粧處理中的用途的產品，例如被包括在由歐洲化粧用具和香水協會（European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association, COLIPA）提出並在 96/335 /EC“Annex to Commission Decision of 8 May 1996”中發表的 INCI 列表中的那些。

可以首先在細胞培養物測定中或在動物模型（通常是小鼠或大鼠）中估計要施用的式 I 的化合物的治療有效劑量。

所述動物模型也可以用於確定適當的濃度範圍和給藥途徑。然後可以使用這樣的資訊來確定在人類中有用的劑量和給藥途徑。

人受試者的精確有效劑量將取決於疾病或病症狀態的嚴重程度、受試者的一般健康、受試者的年齡、重量和性別、飲食、給藥時間和頻率、藥物組合、反應敏感性和對治療的耐受性/應答。

這暗示著，本領域的專家可以利用標準的臨床前試驗和臨床試驗或者利用關於美容用飲食產品的製劑的一般考慮來確定組分的劑量。

下述舉例說明的實施例絕非本發明意圖保護的窮盡列表。

【圖式簡單說明】

圖 1：它顯示了與對照相比，用本發明的組合物處理組織以後釋放的 LDH 的量。

圖 2：它顯示了通過 qRT-PCR 測得的 HAS-1 在不同的時間點的基因表達。

圖 3：它顯示了通過 qRT-PCR 測得的 HAS-2 在不同的時間點的基因表達。

圖 4：它顯示了通過 qRT-PCR 測得的 COL7A1 在不

同的時間點的基因表達。

圖 5：它顯示了通過 qRT-PCR 測得的 COL4A1 在不同的時間點的基因表達。

圖 6：它顯示了通過 qRT-PCR 測得的 SPAM1 在不同的時間點的基因表達。

圖 7：它顯示了 HA-肉鹼在 pH 7.4 的 PBS 中的釋放。

【實施方式】

實施例 1

透明質酸鈉向四丁基透明質酸銨（TBA-HA/CA）的轉化

步驟 A：透明質酸

將 300 mg 透明質酸鈉（關於二糖單元，0.75 mmol）溶解在 300 ml 去離子水中，並以 1 ml/min 的流速穿過裝有 Amberlite IR 120 樹脂（H-Form）的 4 × 40 cm 柱進行洗脫。

步驟 B：四丁基透明質酸銨

然後將 357 μ l 四丁基氫氧化銨（55%的在 H₂O 中的溶液）加入步驟 A 的收集的含有 HA 的滲濾液中，以產生具有 pH 7 的 HA 和 TBA 的化學計量混合物。然後用 5 l 去離子的 H₂O 將該溶液穿過 3 kDa 截止膜透析 7 小時。將該過程重複 2 次。隨後，將溶液合併，並使用 Amicon 系統（使用 10kDa 截止值纖維素膜，施加 2.5 巴氮壓）借助於

超濾進一步純化。冷凍乾燥如此得到的 TBA-HA，以得到期望的加合物，為紡織樣白色固體。

圖 1：TBA-HA 的 NMR 譜。

圖 2：TBA-HA 的 IR 波譜。

實施例 2/1

步驟 A：（2-羥基-4-咪唑-1-基-4-氧代-丁基）-三甲基-銨

將 273 mg 羰基二咪唑（1.69 mmol）加入 500 mg L-肉鹼鹽酸鹽（2.53 mmol, 1.5 當量）在 5 ml 無水 DMSO 中的溶液中。將反應混合物在室溫在氮氣氛下攪拌 3 小時，直到反應結束。在真空下濃縮溶液樣品，並通過 NMR 進行分析。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.48(m, 1H); 7.75(m, 1H); 7.11(m, 1H); 4.441(m, 1H); 3.55(m, 2H); 3.13(m, 9H); 2.41(m, 2H)。

步驟 B：

將得自步驟 A 的含有 1.69 mmol 活化的肉鹼的溶液加入攪拌的 1.05 g TBA-HA（1.69 mmol）在 60 ml 無水 DMSO 中的溶液中。將反應混合物在氮氣氛下攪拌 5 天。然後將該溶液倒入乙醇/乙醚（600 ml, 50/50）中。過濾得到的沈澱物，並用 1/1 乙醇/乙醚溶液沖洗。

步驟 C：

將得自步驟 B 的 TBA-HA-CA 鹽溶解在 5% NaCl 水溶液中，並以 5-10 KDa 截止值進行切向流過濾（TFF）透析，其中先使用 5%氯化鈉溶液，然後使用純水。冷凍乾燥如此得到的 TBA-HA-CA，以得到期望的加合物，為紡織樣白色固體。

實施例 2/2

將得自實施例 2/1 的步驟 A 的、含有 1.69 mmol 活化的肉鹼的溶液加入攪拌的 640 mg HA (1.69 mmol) 在 60 ml 無水甲醯胺中的溶液中。將反應混合物在氮氣氛下攪拌 5 天。然後將該溶液倒入乙醇/乙醚（1 l, 50：50）中。過濾得到的沈澱物，並用 1/1 乙醇/乙醚溶液沖洗，最後在真空下乾燥，然後根據在實施例 2/1 步驟 C 中描述的操作進行純化。

實施例 2/3

按照在實施例 2/2 中描述的操作，將 HA 和活化的肉鹼之間的比例從 1/1 改為 1：10，合成實施例 2/3 的被取代的 HA/CA。

實施例 2/4

按照在實施例 2/3 中描述的操作，將 HA 和活化的肉鹼之間的比例從 1/1 改為 1：5，合成實施例 2/4 的被取代的 HA/CA。

實施例 2/5

按照在實施例 2/3 中描述的操作，將 HA 和活化的肉鹼之間的比例從 1/1 改為 2/1，合成實施例 2/5 的被取代的 HA/CA。

實施例 2/6

按照在實施例 2/3 中描述的操作，在步驟 B 中將 HA 和得自步驟 A 的活化的肉鹼之間的比例從 1/1 改為 5/1，合成實施例 2/6 的被取代的 HA/CA。

實施例 3

步驟 A：

(3-氯羰基-2-羥基-丙基)-三甲基-銨

將 L-肉鹼鹽酸鹽 (10.5 mmol) 在 800 μ l 亞硫醯氯 (11 mmol) 中的溶液在氮氣氛下攪拌 1.5 h。然後，在減壓下除去亞硫醯氯，以得到透明的油。該粗產物溶解在 MeOH 中的樣品的 MS 分析證實，從預期的醯基氯與 MeOH 的反應形成了 (2-羥基-3-甲氧基羰基-丙基)-三甲基-銨。

步驟 B：

將 1.08 g (3-氯羰基-2-羥基-丙基)-三甲基-氯化銨 (5 mmol) 在 DMSO (5 ml) 中的溶液加入 HA (379

mg，關於二糖單元為 1 mmol) 在 40 ml 甲醯胺中的溶液中。將得到的混合物攪拌 1 h，然後倒入 EtOH 中。過濾得到的沈澱物，並用 EtOH 和 Et₂O 沖洗，並隨後在減壓下乾燥，然後根據在實施例 2/1 步驟 C 中描述的操作進行純化。

實施例 4

肉鹼取代度確定

借助於 HPLC 定量分析，進行肉鹼取代度確定。

溶劑和試劑

H₂O：蒸餾，並穿過 Millipore Milli-Q 篩檢程式過濾；

AcCN：HPLC 級；

KH₂PO₄：試劑級；

設備

1 ml 和 100 ml 的玻璃容量瓶；

準確至 0.1 mg 的天平

超聲浴槽

HPLC 系統，其配有：

- ✓ 色譜儀：Waters Alliance 2690 型或等功能儀器
- ✓ 注射器系統，其能夠注射 10 µl

- ✓ 紫外檢測器 (Waters 2487 型或等功能儀器) ；
- ✓ 資料系統 (Waters“Empower 2” 或等功能儀器) ；
- ✓ 柱 : Spherisorb SCX 5 μ m (250*4.6 mm 內徑) 。

色譜條件

流速 : 0.7 ml/min ;

注射體積 : 10 μ l ;

洗脫模式 : 等度 ;

總洗脫時間 : 25 min ;

柱溫度 : 30 $^{\circ}$ C ;

檢測器波長 : 205 nm 。

流動相

50 mM KH_2PO_4 /CH₃CN 40/60 (v/v) 。將 400 ml 50 mM KH_2PO_4 溶液加入 600 ml AcCN 中。通過加入濃 H_3PO_4 , 將得到的混合物的 pH 調至 pH 4.2 。然後, 借助於超聲浴槽或通過用純氮氣鼓泡, 將所述溶液脫氣。

樣品溶液製備

將 10 mg 被取代的 HA-CA 的樣品溶解在 1 ml 0.1 N NaOH 中。30 min 後, 通過加入 1 ml 0.1 N HCl 來中和溶液。

參照溶液製備

將 10 mg L-肉鹼樣品溶解在 100 ml 流動相（即，50 mM KH₂PO₄/CH₃CN 40/60 (v/v)）中。使用相同的流動相，將 1 ml 該溶液樣品進一步稀釋至 100 倍體積，以便達到 0.001 mg/ml L-肉鹼的濃度。

操作

- ✓ 用流動相調節色譜柱 60 min。
- ✓ 注射 10 µl 空白溶液。將該注射重複 2 次。
- ✓ 注射 10 µl 參照溶液。將該注射重複 2 次。
- ✓ 注射 10 µl 樣品溶液。將該注射重複 2 次。

計算方法

使用下面的方程式 1，定量在 NaOH 水解後從所述聚合物釋放出的肉鹼的量：

$$SD = \frac{As \cdot Wr \cdot S}{Ar \cdot Ws} \times \frac{MW[HA - CA]}{MW[CA] \cdot 100}$$

方程式 1

其中：

- SD：取代度
- As：樣品溶液中的肉鹼的峰面積（2 次注射的平均值）
- Ar：參照溶液中的肉鹼的峰面積（2 次注射的平均值）

Wr：參照樣品的重量（mg）

Ws：樣品的重量（mg）

S：參照樣品的濃度百分比

表 2

實施例	TBA-HA	HA	CA-CDI	CA-Cl	SD
2/1	1		1		0.10
2/2		1	1		0.11
2/3		1	10		0.51
2/4		1	5		0.48
2/5		2	1		0.01
2/6		5	1		0.13
3		1		5	0.06

實施例 5

將冷凍乾燥的上述實施例的 HA-CA 懸浮於 1 l 無菌水性磷酸鈉緩衝溶液（0.1-30%）中，並攪拌至得到凝膠。

實施例 5/1

使用 10 g 得自實施例 2/2 的 HA-CA（SD=0.11, MW=900 KDa）和 0.5%水性磷酸鈉緩衝溶液，得到含有 1% 的 HA-CA 的凝膠。

實施例 5/2

使用 20 g 得自實施例 2/4 的 HA-CA（SD=0.48, MW=900 KDa）和 1%水性磷酸鈉緩衝溶液，得到含有 2% 的 HA-CA 的凝膠。



實施例 6

HA-肉鹼在 PBS (pH 7.4) 中的釋放

將 16.8 mg 實施例 2/2 的聚合物溶解在 3.4 ml PBS 中，以便得到終濃度為 5 mg/ml 的溶液。將如此得到的溶液放入 37°C 水浴中。使用與在實施例 4 中所述相同的實驗方案，通過 HPLC 監測釋放。

在圖 7 中報告的結果指示在生理 pH 時非常好的穩定性。

實施例 7

爲了評價本發明的藥物組合物的效果，已經在 Phenion®全厚度皮膚模型上進行了體外生物學試驗。該模型被公認爲人全厚度皮膚等同物。借助於注射器，將本發明的組合物 (150 µl) 注射進表皮和真皮之間的組織的 3 個不同點 (即，每次注射 50 µl)。用未修飾的 HA 和僅用鹽水溶液重複相同的實驗方案，同時，在第 4 個平行實驗運行中，僅用鹽水溶液局部地處理組織。

膜完整性確定

通過測量細胞外培養基中的乳酸脫氫酶 (LDH) 的水平，確定膜完整性。實際上，LDH 是一種存在於所有細胞中的穩定的細胞質酶。它在細胞外的存在的證據，必然是決定它的快速釋放的細胞損傷的結果 (Korzeniewski, C.,

等人, *J. Immunol. Methods*, 1983, 64, 313)。借助於商購可得的比色測量試劑盒（即，Cytotoxicity Detection KIT-LDH, Roche, 批號 1253300）進行所述確定，所述試劑盒是基於甲臍鹽（ λ_{492} nm，利用在 690 nm 的參照）的檢測。收集培養物上清液，並與在試劑盒中包含的反應混合物一起在室溫在暗處溫育 20 min。死細胞或質膜受損傷的細胞的量的增加會導致培養基中的 LDH 酶活性的增加，所述增加與形成的甲臍的量直接相關。以前已經確定了使用 8 種 LDH 濃度的標準曲線：500 mU/ml、250、125、75、62、5、31、25、15、62、7 和 8 mU/ml。

如圖 1 所示，任一組的 LDH 值不是統計上不同的，這意味著，在用本發明的組合物處理以後的良好細胞完整性證實了所述組合物的良好生物相容性。

基因表達水平的變化

爲了評估用本發明的組合物注射組織的藥理學作用，考慮 5 種不同的靶標（即，HAS1、HAS/2、COL4A1、COL7A1、SPAM1，它們分別編碼透明質酸合酶-1、透明質酸合酶-2、膠原 IV 型 $\alpha 1$ 、膠原 VII 型 $\alpha 1$ 、透明質酸酶），運行即時 PCR 實驗。

HAS1 基因

在注射 HA-CA 後直到第 5 天，HAS1 基因表達沒有受到顯著影響，同時未修飾的 HA 的注射會引起在 36 小時

時的強烈過表達，隨後在第 5 天快速減量調節（即，圖 2）。這樣的行為證實，未修飾的 HA 會在培養基中放鬆效力至長期，同時證實了 HA-CA 會促進新 HA 的合成，因此能夠實現更快速的癒合過程。

HAS2 基因

HAS2 基因表達在 6 h 時被增量調節，此後恢復至正常水平。當使用未修飾的透明質酸替代 HA-CA 時，觀察到類似的趨勢（即，圖 3）。

COL7A1 基因

證實了 COL7A1 基因表達從包含 HA-CA 注射的實驗的第 5 天高度增加，同時它的水平保持對於未修飾的 HA 而言是明顯穩定的（即，圖 4）。

COL4A1 基因

COL4A1 基因表達在 6 h 時間點被增量調節，此後恢復至正常水平（即，36 h 和 5 天）。有趣的是觀察到（即，圖 5），未修飾的透明質酸的注射會引起 COL4A1 與對照組相比在第 5 天的減量調節，同時在更早的時間點（即，6 h）觀察到由 HA-CA 引起的類似的增量調節。

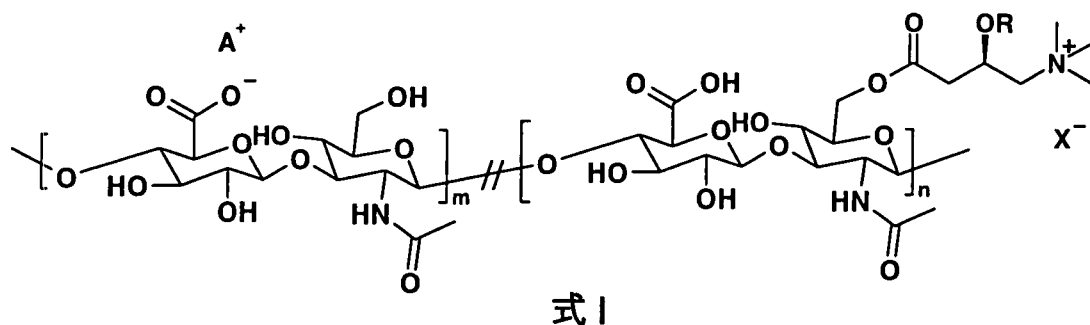
SPAM1

未修飾的透明質酸的注射會導致 SPAM1 基因在第 5

天的強增量調節，同時 HA-CA 在相同時間點的作用強度低得多，並且甚至小於當使用鹽水溶液時（即，圖 6）。

申請專利範圍

1. 一種包含 $(m+n)$ 個重覆單元的式 I 的透明質酸衍生物，



其中 m 和 n 是 >0 的整數，且

$70 < (m+n) < 5000$ 且 $m > n$ ；

符號 // 是指，2 個連續單元可以是未被取代的，或二者被取代或二者中僅一個被取代；

R 是 H 或含有 2-20 個碳原子的烷醯基部分，其中所述烷醯基部分可以是直鏈或支鏈，只要它含有 3-20 個碳原子；

X 是 Cl 、 Br 、 Ac 、 $MeSO_3$ 或 H_2PO_4 ；

A 是 H 、 Na 、 K 或 TBA ；或者

當 X 不存在時， A 不存在。

2. 如請求項 1 所述的透明質酸衍生物，其中

$200 < (m+n) < 2000$ 。

3. 如請求項 1 所述的透明質酸衍生物，其呈現被包含在 0.01 至 0.60 之間的取代度 SD 。

4. 如請求項 1-3 中任一項所述的透明質酸衍生物，

其係用作注射劑填充劑。

5. 如請求項 1-3 中任一項所述的透明質酸衍生物，其係用作化粧品。

6. 如請求項 1-3 中任一項所述的透明質酸衍生物，其係用作食品添加物。

7. 如請求項 1-3 中任一項所述的透明質酸衍生物，其係用作藥劑。

8. 一種組合物，其包含如請求項 1-3 中任一項所述的式 I 的透明質酸衍生物作為活性成分，且任選地包含一種或多種稀釋劑或賦形劑。

9. 如請求項 8 所述的組合物，其可腸內或胃腸外施用。

10. 如請求項 8 所述的組合物，其係用於口服、局部、真皮內、關節內、注射或眼科應用。

11. 如請求項 8 所述的組合物，其係呈液體、半液體、乳膏劑、固體、在脂質體中或洗劑形式。

12. 如請求項 9 所述的組合物，其係用於口服的腸溶衣。

13. 如請求項 7 所述的組合物，其係用於下述用途：

- a) 修復需要改造的組織的缺陷或損傷；或者
- b) 增大和強化軟組織；或者
- c) 增大發育不全的乳房；或者
- d) 矯正由聲帶痙攣造成的失聲或發聲困難；或者
- e) 治療胃液回流；或者

f) 治療缺陷性肛門括約肌；或者

g) 治療泌尿學障礙諸如膀胱輸尿管回流或尿失禁；

或者

h) 修復唇缺陷或面頰空洞缺陷；或者

i) 預防或治療蜂窩組織或皺紋；

j) 預防或治療關節障礙、骨關節炎、纖維肌痛、滑膜炎、膝關節病、克羅恩氏病、潰瘍性直腸結腸炎和眼病。

圖 式

圖 1

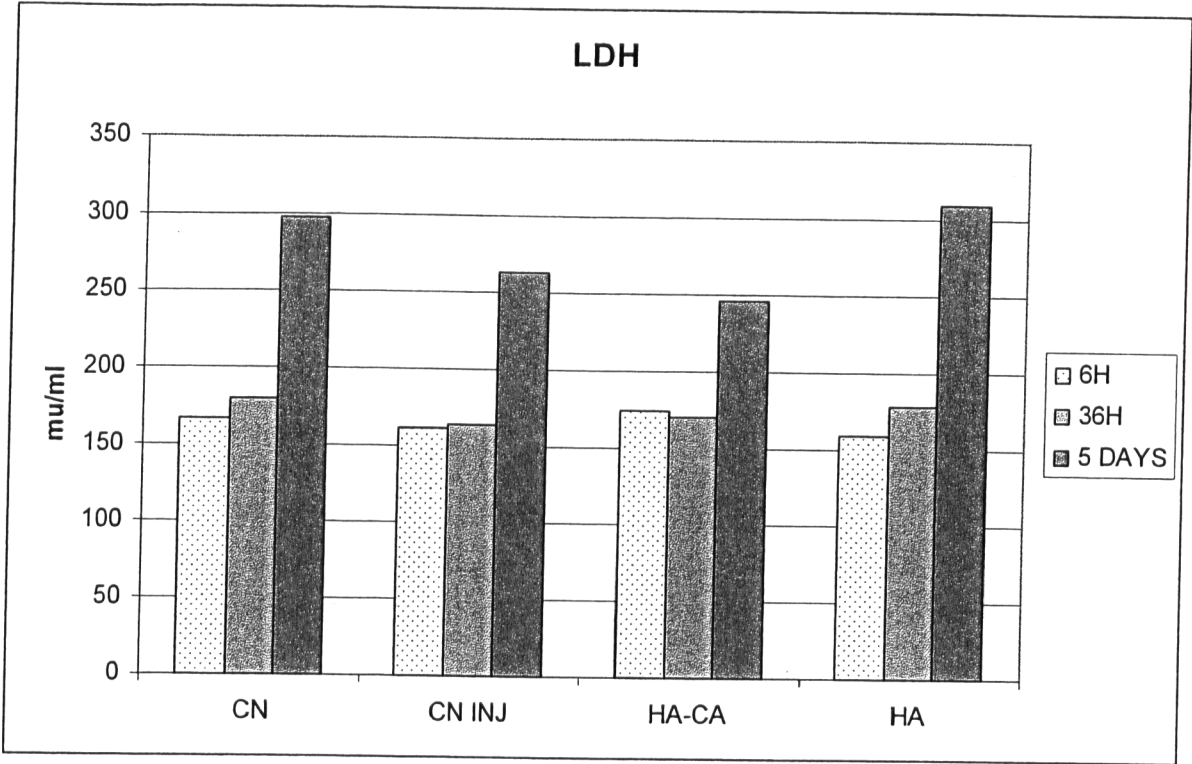


圖 2

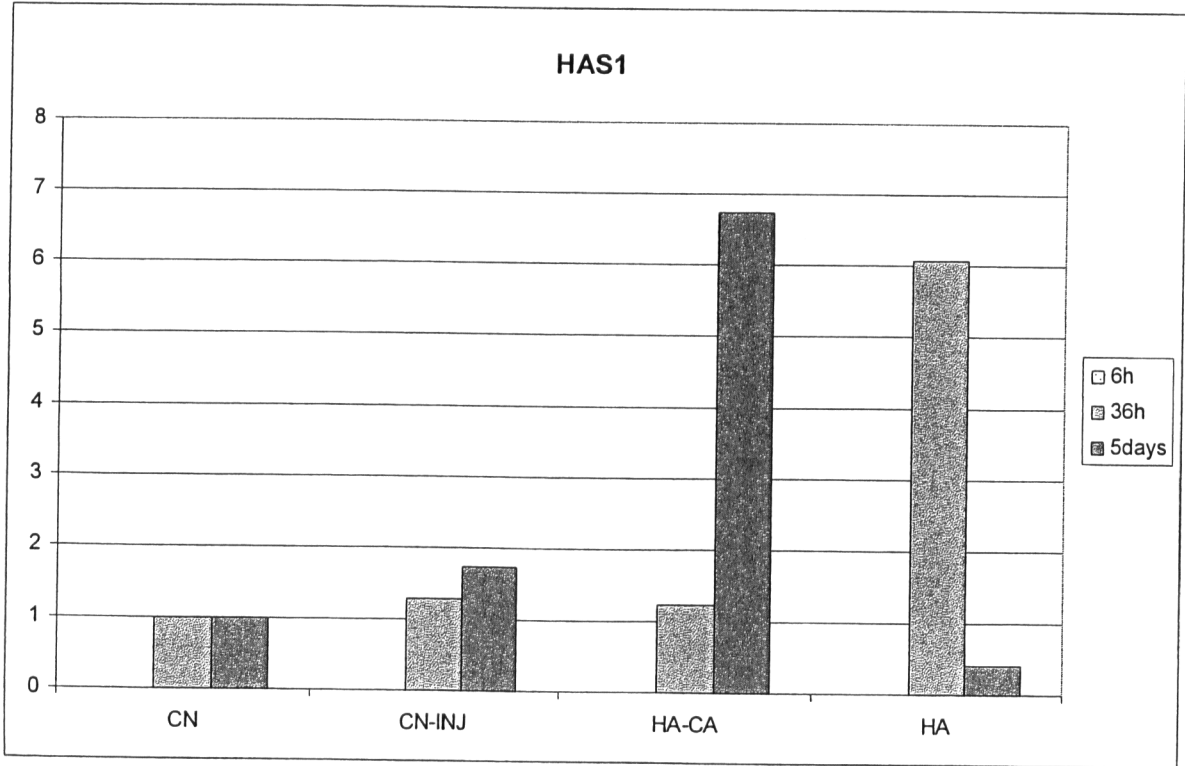


圖 3

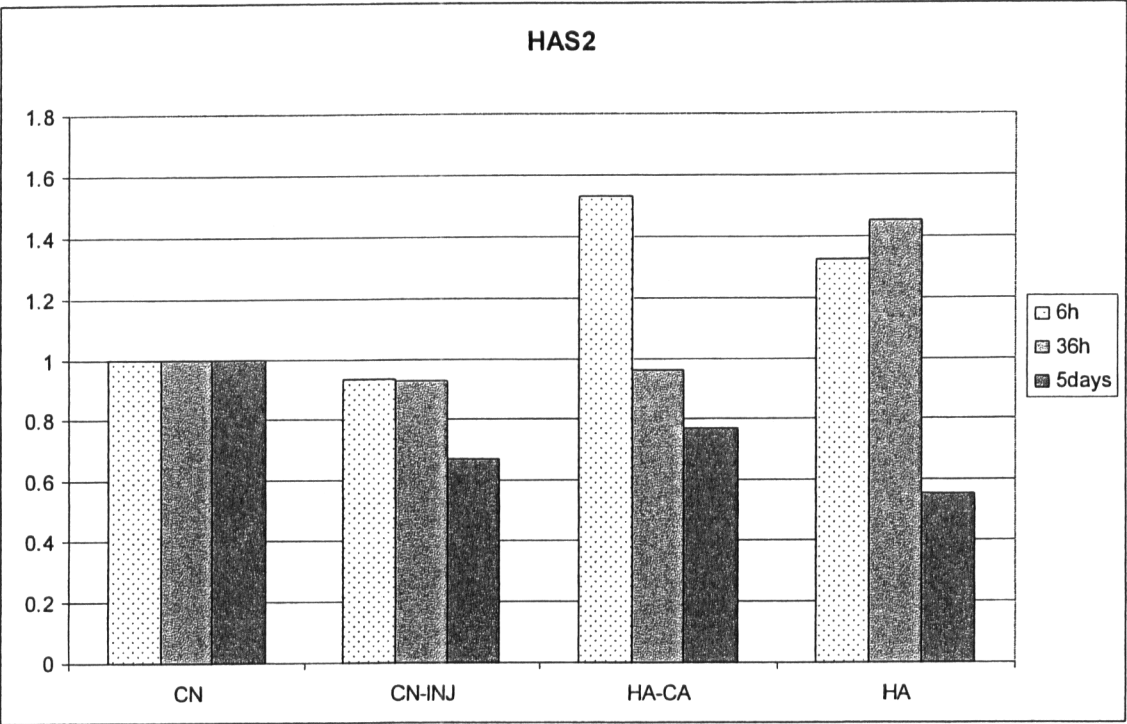


圖 4

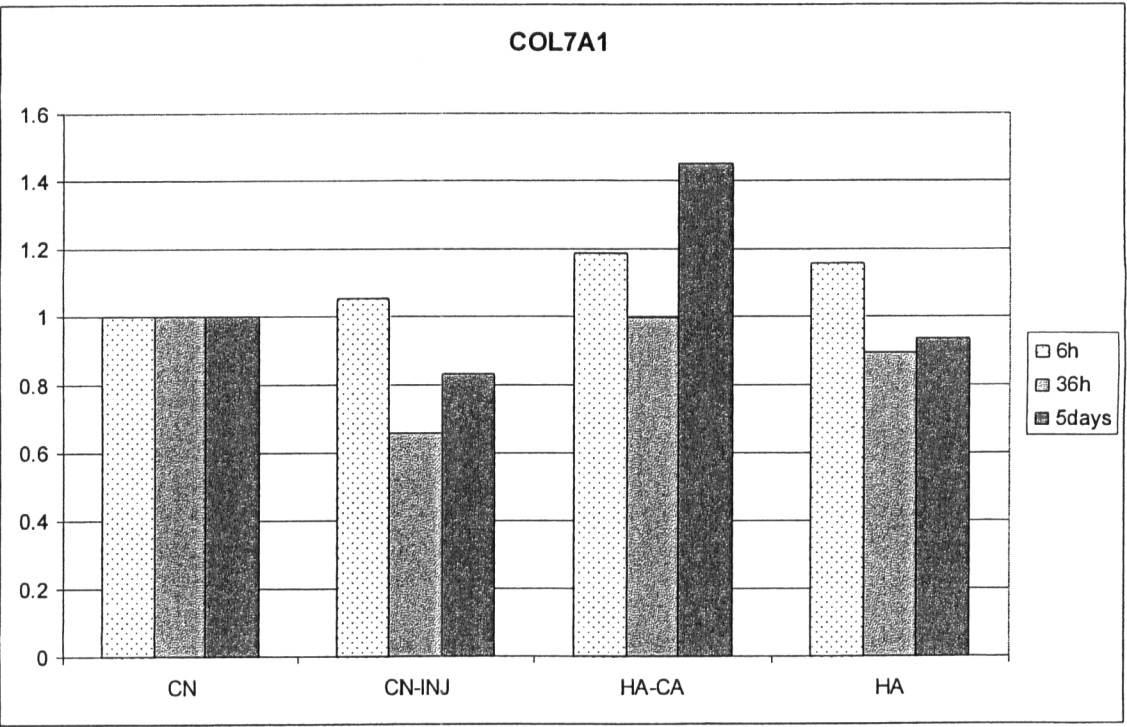


圖 5

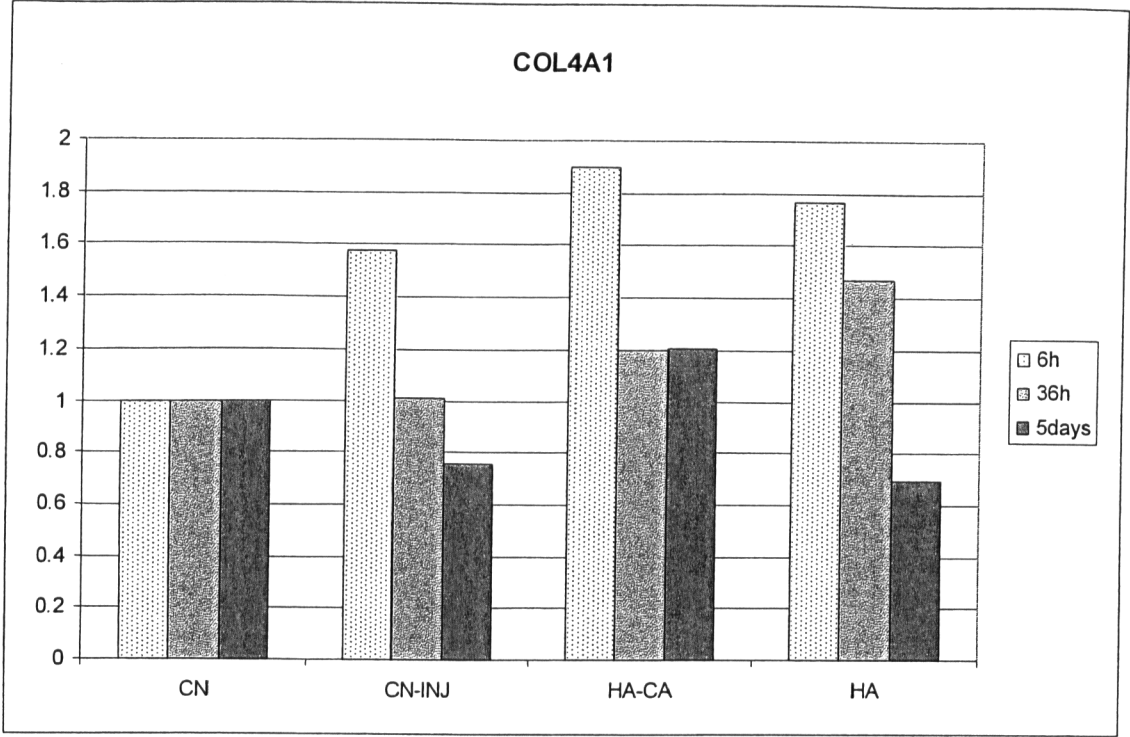


圖 6

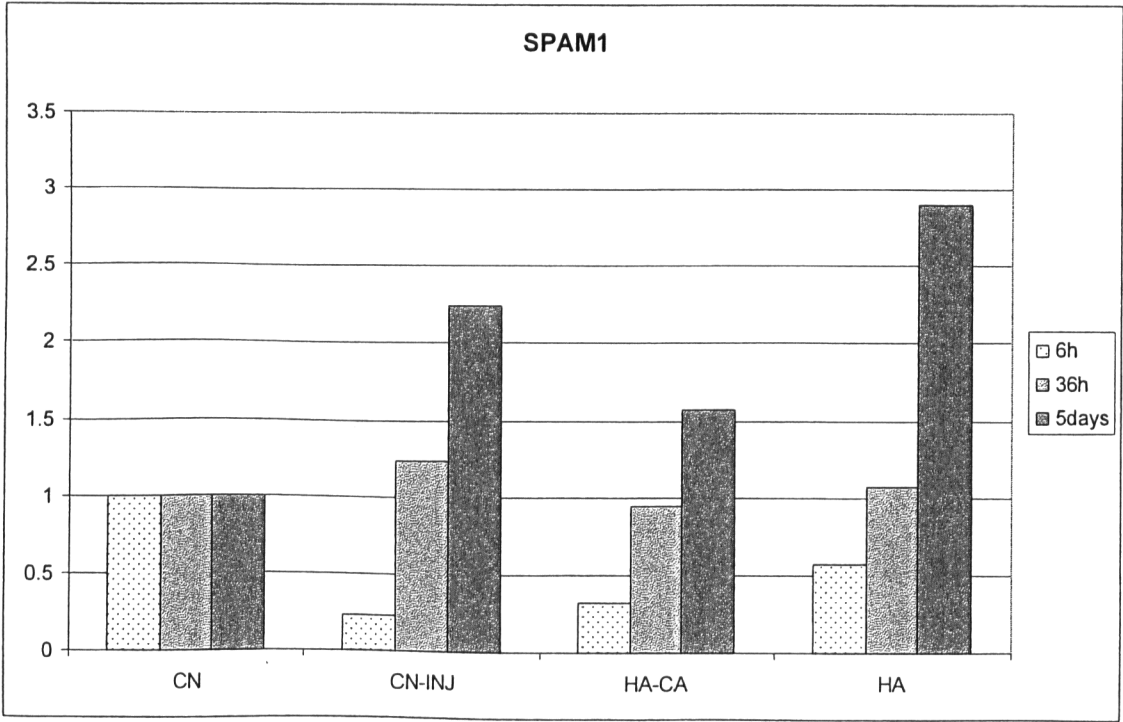


圖 7

