(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116437907 A
(43)申请公布日 2023.07.14

(21)申请号 202180067249.2

(22)申请日 2021.08.05

(30)优先权数据
63/062,292 2020.08.06 US
63/165,390 2021.03.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.03.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IL2021/050955 2021.08.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/029785 EN 2022.02.10

(71)申请人 耶路撒冷希伯来大学伊森姆研究发展有限公司
地址 以色列耶路撒冷

(72)发明人 S·贝妮塔 T·纳萨尔 里基·帕尔曼 迪纳·本耶胡达 伊哈卜·阿卜杜-埃尔拉赫曼 诺哈·哈伊里

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 凌翠 郑霞

(51)Int.Cl.
A61K 31/221(2006.01)

权利要求书5页 说明书17页 附图5页

(54)发明名称

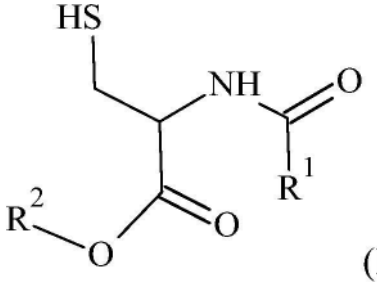
油烯基半胱氨酸酰胺或其衍生物及其在疗法中的用途

(57)摘要

本申请的主题涉及作为活性剂的油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)和OCA衍生物以及它们在治疗炎性紊乱和在处理皮肤增白中的用途。

CN 116437907 A

1.用于用作治疗、缓解或预防哺乳动物的紊乱或临床状况或亚临床状况的活性药物成分(API)的油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)或其衍生物或类似物,其中所述OCA、其衍生物或类似物不与治疗活性剂或美容活性剂缔合,并且其中所述衍生物或类似物具有通式结构(I):



(I),

其中R^1和R^2各自独立地选自-H、-C1-C25烷基、-C2-C25烯基、-C2-C25炔基、-C6-C10芳基和C3-C10杂芳基,条件是R^1和R^2不都是H。

2.根据权利要求1所述的OCA,其中R^2是H并且R^1选自-C1-C25烷基、-C2-C25烯基、-C2-C25炔基、-C6-C10芳基和C3-C10杂芳基。

3.根据权利要求1或2所述的OCA,其中R^2是H并且R^1是-C1-C25烷基或-C2-C25烯基。

4.根据权利要求1所述的OCA或衍生物或类似物,其中所述紊乱或临床状况或亚临床状况包括炎症。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的OCA或衍生物或类似物,其中所述紊乱或临床状况或亚临床状况或所述炎症还包括微生物感染。

6.根据权利要求1所述的OCA或衍生物或类似物,其中所述治疗、缓解或预防紊乱或临床状况或亚临床状况包括发挥对所述紊乱或临床状况或亚临床状况的抗炎作用。

7.根据权利要求6所述的OCA或衍生物或类似物,其中所述发挥对所述紊乱或临床状况或亚临床状况的抗炎作用是在不存在其他治疗剂的情况下。

8.根据权利要求1所述的OCA或衍生物或类似物,其中所述OCA或衍生物或类似物调节免疫应答。

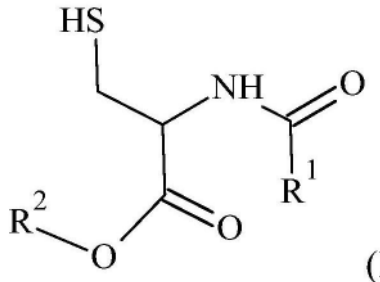
9.根据权利要求1所述的OCA或衍生物或类似物,其中所述OCA或衍生物或类似物与至少一种载体缔合。

10.根据权利要求9所述的OCA或衍生物或类似物,其中所述至少一种载体是纳米载体或微载体。

11.根据权利要求10所述的OCA或衍生物或类似物,其中所述纳米载体或所述微载体包含聚合物材料。

12.根据权利要求11所述的OCA或衍生物或类似物,其中所述聚合物材料是聚乳酸乙醇酸(PLGA)。

13.一种药物组合物,包含治疗有效量的油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)或其衍生物或类似物作为活性药物成分(API),其中所述OCA、其衍生物或类似物不与治疗活性剂或美容活性剂缔合,并且其中所述衍生物或类似物具有通式结构(I):



(I),

其中R^1和R^2各自独立地选自-H、-C1-C25烷基、-C2-C25烯基、-C2-C25炔基、-C6-C10芳基和C3-C10杂芳基，条件是R^1和R^2不都是H。

14.根据权利要求13所述的药物组合物，其中所述OCA或衍生物或类似物调节免疫应答。

15.根据权利要求13所述的药物组合物，其中所述OCA或衍生物或类似物与至少一种载体缔合。

16.根据权利要求15所述的药物组合物，其中所述至少一种载体是纳米载体或微载体。

17.根据权利要求16所述的药物组合物，其中所述纳米载体或所述微载体包含聚合物材料。

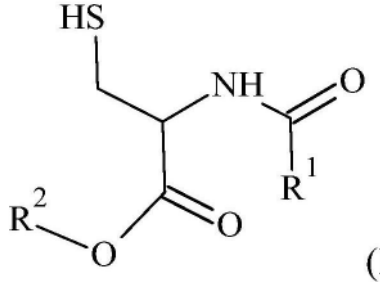
18.根据权利要求17所述的药物组合物，其中所述聚合物材料是聚乳酸乙醇酸(PLGA)。

19.根据权利要求13至18中任一项所述的药物组合物，所述组合物适于口服施用、肠内施用、口含施用、鼻施用、局部施用、经上皮施用、直肠施用、阴道施用、气雾剂施用、经粘膜施用、表皮施用、经皮施用、真皮施用、眼部施用、肺部施用、皮下施用、皮内施用和/或肠胃外施用。

20.根据权利要求1所述的OCA或衍生物或类似物，其中所述哺乳动物是人类。

21.根据权利要求1至19中任一项所述的药物组合物，还包含至少一种另外的治疗剂。

22.一种治疗、缓解或预防哺乳动物的紊乱或临床状况或亚临床状况的方法，所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)或其衍生物或类似物作为活性药物成分(API)，其中所述OCA、其衍生物或类似物不与治疗活性剂或美容活性剂缔合，并且其中所述衍生物或类似物具有通式结构(I)：



(I),

其中R^1和R^2各自独立地选自-H、-C1-C25烷基、-C2-C25烯基、-C2-C25炔基、-C6-C10芳基和C3-C10杂芳基，条件是R^1和R^2不都是H。

23.根据权利要求22所述的方法，其中所述紊乱或临床状况或亚临床状况包括炎症。

24.根据权利要求22或23所述的方法，其中所述紊乱或临床状况或亚临床状况或所述炎症还包括微生物感染。

25.根据权利要求22所述的方法，其中所述OCA或衍生物或类似物调节免疫应答。

26.根据权利要求22所述的方法，其中所述OCA或衍生物或类似物与至少一种载体缔合。

27.根据权利要求26所述的方法，其中所述至少一种载体是纳米载体或微载体。

28.根据权利要求27所述的方法，其中所述纳米载体或所述微载体包含聚合物材料。

29.根据权利要求28所述的方法，其中所述聚合物材料是聚乳酸乙醇酸(PLGA)。

30.根据权利要求22至24中任一项所述的方法，其中所述治疗、缓解或预防所述哺乳动物的紊乱或临床状况或亚临床状况包括调节所述哺乳动物的免疫应答。

31.根据权利要求30所述的方法，其中所述调节所述哺乳动物的免疫应答包括诱导或增强所述哺乳动物的所述免疫应答。

32.根据权利要求30所述的方法，其中所述调节所述哺乳动物的免疫应答包括减少或抑制炎症。

33.根据权利要求30至31中任一项所述的方法，其中所述调节所述哺乳动物的免疫应答包括调节至少一种细胞因子或细胞因子调节剂的产生和/或分泌。

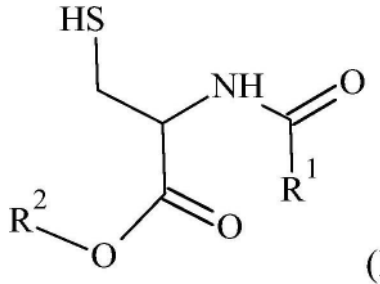
34.根据权利要求32所述的方法，其中所述至少一种细胞因子或细胞因子调节剂选自干扰素γ(INF-γ)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)和白细胞介素1β(IL-1β)。

35.根据权利要求22所述的方法，其中所述OCA或衍生物或类似物的所述施用是所述OCA或衍生物或类似物的口服施用、肠内施用、口含施用、鼻施用、局部施用、经上皮施用、直肠施用、阴道施用、气雾剂施用、经粘膜施用、表皮施用、经皮施用、真皮施用、眼部施用、肺部施用、皮下施用、皮内施用和/或肠胃外施用中的至少一种。

36.根据权利要求22所述的方法，还包括向所述哺乳动物施用至少一种另外的治疗剂。

37.根据权利要求22所述的方法，其中所述哺乳动物是人类。

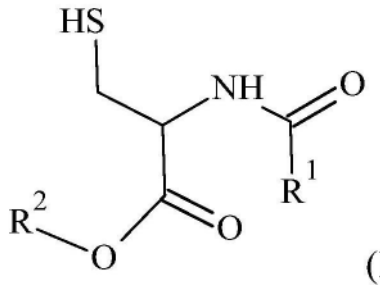
38.油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)或其衍生物或类似物作为活性药物成分(API)在制造用于治疗哺乳动物的紊乱或临床状况或亚临床状况的药物中的用途，其中所述OCA、其衍生物或类似物不与治疗活性剂或美容活性剂缔合，并且其中所述衍生物或类似物具有通式结构(I)：



(I)，

其中R^1和R^2各自独立地选自-H、-C1-C25烷基、-C2-C25烯基、-C2-C25炔基、-C6-C10芳基和C3-C10杂芳基，条件是R^1和R^2不都是H。

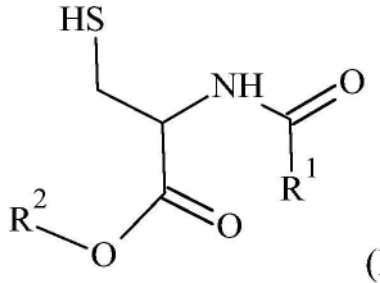
39.一种化妆品组合物，包含有效量的油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)或其衍生物或类似物作为活性成分，其中所述OCA、其衍生物或类似物不与治疗活性剂或美容活性剂缔合，并且其中所述衍生物或类似物具有通式结构(I)：



(I),

其中R^1和R^2各自独立地选自-H、-C1-C25烷基、-C2-C25烯基、-C2-C25炔基、-C6-C10芳基和C3-C10杂芳基，条件是R^1和R^2不都是H。

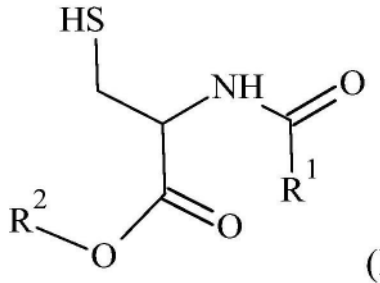
40.一种用于对皮肤进行皮肤增白和/或美容抗氧化作用的化妆品组合物，所述组合物包含有效量的油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)或其衍生物或类似物作为活性成分，其中所述OCA、其衍生物或类似物不与治疗活性剂或美容活性剂缔合，并且其中所述衍生物或类似物具有通式结构(I)：



(I),

其中R^1和R^2各自独立地选自-H、-C1-C25烷基、-C2-C25烯基、-C2-C25炔基、-C6-C10芳基和C3-C10杂芳基，条件是R^1和R^2不都是H。

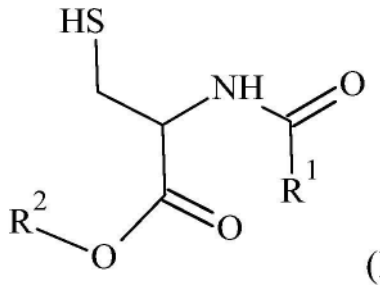
41.一种用于对受试者的皮肤进行皮肤增白和/或美容抗氧化作用的方法，所述方法包括向所述受试者局部施用和/或真皮施用包含有效量的油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)或其衍生物或类似物作为活性成分的组合物，其中所述OCA、其衍生物或类似物不与治疗活性剂或美容活性剂缔合，并且其中所述衍生物或类似物具有通式结构(I)：



(I),

其中R^1和R^2各自独立地选自-H、-C1-C25烷基、-C2-C25烯基、-C2-C25炔基、-C6-C10芳基和C3-C10杂芳基，条件是R^1和R^2不都是H。

42.一种活性药物成分(API)，所述活性药物成分选自(i)油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)，(ii)OCA的衍生物或类似物，(iii)与OCA或其衍生物或类似物缔合的纳米载体，和(iv)与OCA或其衍生物或类似物缔合的微载体；其中所述API不与治疗活性剂或美容活性剂缔合，并且其中OCA的所述衍生物或类似物具有通式结构(I)：



(I),

其中R^1和R^2各自独立地选自-H、-C1-C25烷基、-C2-C25烯基、-C2-C25炔基、-C6-C10芳基和C3-C10杂芳基，条件是R^1和R^2不都是H。

43.根据权利要求42所述的API，其呈固体制剂或液体制剂的形式。

44.根据权利要求42所述的API，其呈冻干的固体粉末制剂的形式。

45.根据权利要求44所述的API，其呈准备用于在液体载体中重构的形式。

46.根据权利要求45所述的API，其中所述液体载体是水基载体或无水载体。

47.一种试剂盒，包含根据权利要求42所述的API和重构液体载体。

48.一种重构的制剂，包含根据权利要求44至46中任一项所述的API和至少一种液体载体。

49.根据权利要求48所述的制剂，其中所述载体是水基的。

50.根据权利要求48所述的制剂，用于立即使用或用于在4天和28天之间的时间段内使用。

51.根据权利要求48所述的制剂，用于长期使用或储存。

52.根据权利要求48所述的制剂，其为被配置用于注射或配置为滴眼剂的眼用制剂，或被配置为滴耳剂。

油烯基半胱氨酸酰胺或其衍生物及其在疗法中的用途

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及新颖的佐剂和抗炎剂及其用途。

[0002] 背景

[0003] 免疫疗法已经成为用于预防和治疗多种疾病的有效策略，该多种疾病包括癌症、传染性疾病、炎性疾病和自身免疫性疾病。在癌症和传染性疾病的治疗中，应当使用免疫刺激疗法用于激活免疫应答，以检测和消除非自身抗原，并且建立对这些疾病的记忆效应。相反，对于如动脉粥样硬化、类风湿性关节炎(RA)、糖尿病、肥胖和移植的疾病中过度活跃的免疫应答，需要免疫抑制疗法来下调免疫反应并产生一定的免疫耐受。哺乳动物的免疫环境可以通过多种免疫细胞、细胞因子和酶来调节，这些免疫细胞、细胞因子和酶已经被证明控制和预防免疫相关的紊乱或疾病。许多免疫治疗方法在治疗多种疾病方面已经获得令人印象深刻的结果，但免疫调节剂的性能可能受到差的溶解度、高的免疫介导的毒性以及在长时间循环之后生物活性的损失的负面影响。

[0004] 并入到纳米递送系统中的免疫调节剂和药物已经被证明改善治疗效果，并且同时克服其他治疗方法面临的许多障碍，诸如免疫刺激不足、脱靶副作用和免疫剂在循环期间的生物活性损失。近年来，研究人员已经不断开发具有新的结构、性质和功能的纳米材料。在癌症免疫疗法中，纳米系统已经被证明在免疫细胞激活和肿瘤微环境调节中起重要作用。在传染性疾病方面，使用纳米材料疫苗对抗病毒感染和细菌感染的许多令人鼓舞的结果已经被报告。此外，纳米颗粒已经被证明增强免疫抑制免疫细胞用于治疗炎性疾病和自身免疫性疾病的效果。

[0005] 油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)已经被用作用于将多种活性剂与颗粒载体的表面区域缔合的接头部分。使用OCA作为接头部分增加了活性剂的递送效力。对于OCA本身和对于OCA缔合的颗粒，都没有展示出可测量的影响。

背景技术

[0006] [1]WO12101638

[0007] [2]WO12101639

[0008] 一般描述

[0009] 理论上，我们的免疫系统能够通过自然的‘免疫监视’保护我们免受多种疾病，通过这种‘免疫监视’，病毒、细菌和癌细胞可以被快速识别为外来抗原并被免疫细胞消除。然而，事实上，成功的病原体已经发展出一系列有效的机制，以通过抑制吞噬作用、阻断抗原呈递或直接杀死免疫细胞来逃避免疫清除。更糟糕的是，癌细胞可以通过募集免疫抑制免疫细胞和通过表达一系列抑制性细胞因子、酶和检查点分子，将肿瘤微环境改变为高度免疫抑制状态，从而促进肿瘤免疫逃避。这些屏障阻碍了自然免疫应答的效率和强度。相反，免疫细胞的异常激活可以引起不受控制的炎症，并引起炎性疾病、自身免疫性疾病或过敏性疾病。异常炎症还可以导致移植排斥并且阻碍组织和器官再生。

[0010] 因此，一方面，必需使用外部免疫调节剂来帮助和克服天然免疫系统的缺陷。另一

方面,它们的使用需要仔细的控制和适应性,以便维持免疫系统的稳态和功能。

[0011] 大量合成衍生物、有机化合物和无机化合物以及天然存在的物质能够抑制、调节或增强免疫应答。免疫调节剂(其中一些是化学上明确定义的,而另一些是复杂的制品)表现出多种多样的结构和免疫药理学性质。本质上,这些分子作用于宿主自身的免疫系统,以对抗免疫损害的状况,诸如癌症和如上述的其他状况。

[0012] 本发明是基于多能免疫调节剂的令人惊讶的发现,该多能免疫调节剂能够取决于分子的化学环境既抑制免疫应答又增强免疫应答。

[0013] 免疫调节剂本身是油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)。油烯基半胱氨酸酰胺自身或当结合到载体(例如,聚乳酸乙醇酸(PLGA)纳米颗粒)且没有任何活性药物或活性部分时,它诱导和调节涉及多种细胞因子的一系列免疫应答。重要的是,单独的或当与载体结合时的OCA的免疫调节作用在增强或抑制特定细胞因子的能力方面本质上是不同的,因此提供了令人惊讶地简单和直接的工具,用于在多种临床状况的环境下对宿主免疫应答进行差异调节。

[0014] 更具体地,实施例1-实施例5目前展示了不含任何药物剂的OCA-载体(例如,PLGA纳米颗粒,PLGA-NP)的二元系统,其诱导更强的免疫应答,这是根据与CD40L-NP相比,用PLGA-NP处理的小鼠的血清干扰素-γ(INF-γ)水平升高,CD40L是INF-γ的已知刺激剂(图1)。

[0015] 根据全血细胞计数(CBC),其示出与PLGA-NP处理的小鼠或未处理的小鼠相比,在用OCA-PLGA-NP处理的小鼠中淋巴细胞和单核细胞的群体增加并且嗜中性粒细胞的群体减少,OCA-载体系统进一步诱导特定免疫细胞的群体的增殖(图4)。换句话说,如在体内以INF-γ细胞因子的增加的产生表现的OCA-载体的免疫激活作用进一步伴随着特定免疫细胞的群体的增加的产生和其他群体的抑制。

[0016] 相比之下,根据与未处理的对照相比,在OCA处理的细胞中TNF-α和IL-6的减少的产生,单独的OCA,作为游离分子,在体外抑制了LPS诱导的巨噬细胞模型中若干种促炎细胞因子的产生(图2-图3)。该作用是特异性的和剂量依赖性的,并且在某些OCA浓度方面与地塞米松(DEX)相当。

[0017] 此外,OCA抑制细胞因子产生的能力在人类角质形成细胞的离体系统中被进一步重现,其中与未处理的对照相反,OCA凝胶的局部应用将IL-1β和IL-6的产生降低至与DEX处理的细胞相当并且甚至与DEX处理的细胞相比更低的水平(图6-图7)。根据增加的OCA的剂量与降低的IL-6和角质形成细胞化学吸引因子(KC)的水平之间的相关性,该作用是特异性的和剂量依赖性的,IL-6和角质形成细胞化学吸引剂(KC)是LPS诱导的角膜炎模型中的两种典型的炎性标志物(图5A-图5B)。

[0018] 将OCA成功应用于人类角质形成细胞的离体模型特别有吸引力,因为这意味着OCA可以是用于局部或眼部应用的有效免疫调节剂。由于OCA固有的两亲性质,OCA是穿透亲水性屏障和亲脂性屏障诸如皮肤和角膜的可能的候选物。

[0019] 更一般地,目前已经展示OCA作为免疫调节剂的功能严格地取决于其结构环境,并且当作为OCA-载体时,它充当免疫增强剂,单独的OCA表现出抗炎剂的活性特性。总的来说,OCA允许获得允许精细调整宿主免疫应答的免疫疗法的新类型。

[0020] 进一步探讨了OCA的局部应用。实施例6展示了OCA作为增白剂的令人惊讶的且新的局部应用。可获得的皮肤增亮是皮肤病学中重要的未满足的需求。目前可获得多种非处

方剂,包括曲酸(Kojic acid)、甘草提取物和维生素C。这些剂中的许多剂通过抑制酪氨酸酶的活性来实现脱色素,酪氨酸酶是表皮黑色素细胞中黑色素生物合成(黑色素生成)的关键酶中的一种。曲酸(5-羟甲基-4H-吡喃-4-酮),一种来自曲霉属种(Aspergillus sp.)和青霉属种(Penicillium sp.)的亲水性真菌衍生物,是相对有效的增白剂,但正变得越来越有争议。曲酸通过与铜结合并抑制酪氨酸酶活性来抑制黑色素产生。它的安全性受到质疑,并且引起了相当大的关注,例如,由于这一点,它在亚洲的一些地区被禁止。换句话说,对于更安全且更有效的增白剂存在迫切需求。

[0021] 令人惊讶地,在无细胞测定中,根据比较剂量反应图和对酪氨酸酶活性的IC50估计,OCA表现出与曲酸类似程度的抑制酪氨酸酶活性的潜力(图8和表1)。

[0022] 总的来说,这些结果表明OCA是待作为免疫调节剂或作为增白剂被包含在亲水性局部制剂和亲脂性局部制剂中的有前景的且潜在安全的候选物。

[0023] 附图简述

[0024] 为了更好地理解主题并例示可以如何在实践中实现该主题,现在将参考以下附图通过非限制性实例的方式来描述实施方案。

[0025] 图1图示出了二元OCA-载体系统的免疫增强作用。该图示出了在淋巴瘤细胞的IV注射并用OCA-PLGA-NP处理后29天小鼠的血清IFN-γ水平,如通过ELISA确定的。

[0026] 图2图示出了单独的OCA的免疫抑制作用。该图示出了在LPS诱导并用多种浓度的OCA(1μg/ml和2.5μg/ml)和地塞米松(DEX,5μg/ml)处理之后,在RAW巨噬细胞264.7细胞中归一化为生存力(%)的IL-6水平。

[0027] 图3图示出了使用相同系统和活性物质的浓度,在TNF-α的实例的情况下的相同作用。

[0028] 图4图示出了OCA-PLGA-NP对特定免疫细胞的群体的增殖的作用。该图示出了用PLGA-NP和PLGA-OCA-NP每周处理一次(总共3次处理)的小鼠的外周血中淋巴细胞、单核细胞和嗜中性粒细胞的计数。

[0029] 图5A-图5B图示出了在LPS诱导的角膜炎模型中OCA剂量(0.1%、0.25%、0.5%和1%)与IL-6和角质形成细胞化学吸引因子(KC)的浓度之间的关系。

[0030] 图6图示出了在离体LPS诱导的人类皮肤模型中,局部应用OCA对IL-1β的产生的免疫抑制作用。该图示出了用OCA凝胶(1%)、DEX(5μg/ml)处理的皮肤制品和未处理的制品。将结果归一化为LPS诱导的未处理的皮肤(*p<0.05)。

[0031] 图7图示出了使用相同系统和活性物质的浓度,在IL-6的实例的情况下的相同作用(*p<0.02,**p<0.01)。

[0032] 图8图示出了OCA作为皮肤增白剂的作用。该图示出了在无细胞系统中,在多种浓度的OCA和其他已知的增白剂诸如曲酸、半胱氨酸和抗坏血酸的情况下针对未处理的对照(%)归一化的酪氨酸酶活性的比较剂量反应。

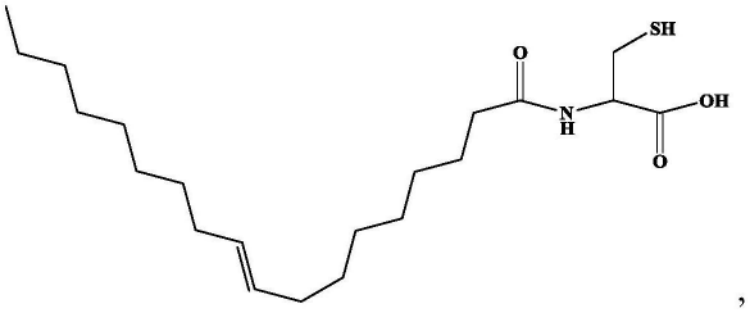
[0033] 实施方案的详述

[0034] 本发明基本上围绕油烯基半胱氨酸酰胺(OCA),其先前被认为是惰性接头部分,用于将多种活性剂与颗粒载体的表面区域缔合,对于OCA本身和对于OCA缔合的颗粒都没有可测量的生物效应。通过本发明,OCA本身和OCA缔合的颗粒本身已经被证明在不存在其他治疗剂的情况下是有效的活性药物成分(API),并且因此可以适用于治疗哺乳动物和人类的

多种类型的紊乱和临床状况或亚临床状况。

[0035] 术语‘活性药物成分(API)’在本文中是指WHO的定义,即‘意图提供药理学活性或以其他方式在疾病的诊断、治愈、减轻、治疗或预防中具有直接作用,或在恢复、纠正或改变人类的生理学功能中具有直接作用的物质’。如本文反复陈述的,本发明的API是OCA、OCA衍生物或OCA缔合的纳米颗粒或微粒。术语API不涵盖任何治疗上或美容上已知活性的材料。

[0036] 油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)具有以下结构:

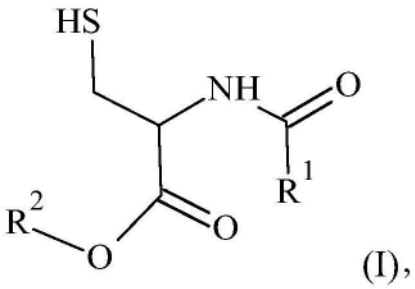
[0037] 

,其中双键可以呈顺式构型或反式构型。

[0038] 在某些实施方案中,本发明可以使用OCA衍生物或类似物。

[0039] 术语‘衍生物’在本文中以常规定义使用,以涵盖由类似化合物形成的任何化合物,或者如果一个原子被另一个原子或原子的组替换,可以想象由另一种化合物产生的化合物。术语‘类似物’(本文中还称为‘同源物’)在本文中涵盖任何具有与另一种化合物的结构类似的结构但在某些组分方面与该另一种化合物不同的化合物(还称为结构类似物或化学类似物)。

[0040] 在某些实施方案中,OCA衍生物或类似物可以具有通式结构(I):

[0041] 

(I),

[0042] 其中R^1和R^2各自彼此独立地是亲脂性部分或H,条件是R^1和R^2两者不都是H。

[0043] 在一些实施方案中,R^1和R^2各自独立地可以选自-H、-C1-C25烷基、-C2-C25烯基、-C2-C25炔基、-C6-C10芳基和C3-C10杂芳基,条件是R^1和R^2两者不都是H。

[0044] 在一些实施方案中,R^2是H。

[0045] 在一些实施方案中,R^1不同于H。

[0046] 在一些实施方案中,R^2是H,并且R^1不同于H。

[0047] 在一些实施方案中,R^2是H,并且R^1选自-C1-C25烷基、-C2-C25烯基、-C2-C25炔基、-C6-C10芳基和C3-C10杂芳基。

[0048] 在一些实施方案中,R^2是H,并且R^1是-C1-C25烷基或-C2-C25烯基。

[0049] 如本文使用的,基团-C1-C25烷基是指具有在1个和25个之间的碳原子的被取代的或未被取代的直链或支链的脂肪族(烷基或亚烷基)基团。这样的基团的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、

十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基、十九烷基、二十烷基以及其他。

[0050] 在一些实施方案中，R^1是包含一个或更多个双键的基团，因此具有形式-C2-C25烯基。双键可以沿着链定位或在末端定位，并且可以是顺式的或反式的。在存在两个或更多个双键的情况下，它们都可以沿着链定位，或者一个双键可以在末端定位。它们可以都是顺式的或都是反式的，或者是两种构型的混合物。

[0051] 在一些实施方案中，部分R^1-C(=O)-衍生自饱和的或不饱和的酸和脂肪酸，其中R^1是脂肪链，并且-C(=O)指示酸部分的羰基基团。饱和的或不饱和的酸或脂肪酸可以选自丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、山嵛酸、二十三烷酸、二十四烷酸、二十五烷酸、辛烯酸、癸烯酸、癸二烯酸、月桂烯酸、月桂亚油酸(laurolinoleic acid)、肉豆蔻异油酸(myristovaccenic acid)、肉豆蔻亚油酸(myristolinoleic acid)、肉豆蔻亚麻酸(myristolinolenic acid)、棕榈亚麻酸(palmitolinolenic acid)、棕榈艾杜糖酸(palmitidonic acid)、α-亚麻酸、十八碳四烯酸(stearidonic acid)、二高-α-亚麻酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、鳀鱼酸(clupanodonic acid)、二十二碳六烯酸、9,12,15,18,21-二十四碳五烯酸、6,9,12,15,18,21-二十四碳六烯酸、肉豆蔻油酸(myristoleic acid)、棕榈异油酸(palmitovaccenic acid)、α-桐油酸、β-桐油酸、石榴酸、7,10,13-十八碳三烯酸、9,12,15-二十碳三烯酸、β-二十碳四烯酸、8-十四碳烯酸、12-十八碳烯酸、亚油酸、反亚油酸(linolelaidic acid)、γ-亚麻酸、金盏花酸(calendic acid)、皮诺敛酸(pinolenic acid)、二高-亚油酸、二高-γ-亚麻酸、花生四烯酸、肾上腺酸(adrenic acid)、二十二碳五烯酸(osbond acid)、棕榈油酸、异油酸、瘤胃酸(rumenic acid)、二十烯酸(paullinic acid)、7,10,13-二十碳三烯酸、油酸、反油酸(elaidic acid)、巨头鲸鱼酸(gondoic acid)、芥酸(erucic acid)、神经酸和8,11-二十碳二烯酸以及其他。

[0052] 在一些实施方案中，部分R^2O-衍生自选自以下的醇或脂肪醇：甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、异丁醇、叔丁醇、戊醇、叔戊醇、己醇、3-甲基-3-戊醇、1-庚醇、辛醇、壬醇、癸醇、辛醇、十一烷醇、月桂醇、十三烷醇、肉豆蔻醇、十五烷醇、鲸蜡醇、棕榈油醇、十七烷醇、硬脂醇、油醇、十九烷醇、花生醇、二十一烷醇、山嵛醇、芥醇和二十四烷醇以及其他。

[0053] 在结构(I)的化合物中，其中R^2是H并且R^1是油烯基，该化合物是OCA。

[0054] 在一些实施方案中，R^2是H，并且R^1是以下中的任一种：丙酸、丁酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸、癸酸、十一烷酸、月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、十九烷酸、花生酸、二十一烷酸、山嵛酸、二十三烷酸、二十四烷酸、二十五烷酸、辛烯酸、癸烯酸、癸二烯酸、月桂烯酸、月桂亚油酸、肉豆蔻异油酸、肉豆蔻亚油酸、肉豆蔻亚麻酸、棕榈亚麻酸、棕榈艾杜糖酸、α-亚麻酸、十八碳四烯酸、二高-α-亚麻酸、二十碳四烯酸、二十碳五烯酸、鳀鱼酸、二十二碳六烯酸、9,12,15,18,21-二十四碳五烯酸、6,9,12,15,18,21-二十四碳六烯酸、肉豆蔻油酸、棕榈异油酸、α-桐油酸、β-桐油酸、石榴酸、7,10,13-十八碳三烯酸、9,12,15-二十碳三烯酸、β-二十碳四烯酸、8-十四碳烯酸、12-十八碳烯酸、亚油酸、反亚油酸、γ-亚麻酸、金盏花酸、皮诺敛酸、二高-亚油酸、二高-γ-亚麻酸、花生四烯酸、肾上腺酸、二十二碳五烯酸、棕榈油酸、异油酸、瘤胃酸、二十烯酸、7,10,13-二十碳三烯酸、油酸、反油酸、巨头鲸鱼酸、芥酸、神经酸和8,11-二十碳二烯酸，其中以上提及的基团中的每一个构成本发明的单独的实施方案。

[0055] 在一些实施方案中,OCA或衍生物或类似物可以与至少一种载体缔合。

[0056] 在另外的实施方案中,至少一种载体可以是纳米载体或微载体。

[0057] 更具体地,本发明的API由如所定义的OCA、OCA衍生物或其类似物,或与如所定义的至少一种(纳米或微)载体缔合的OCA组成。排除了这样的OCA-载体化合物或OCA衍生物/类似物-载体化合物:其中载体或OCA或衍生物或类似物与另一种活性剂缔合。还排除了其中载体包括或包含或包封另一种活性剂的化合物。

[0058] 纳米载体或微载体通常是纳米颗粒或微粒。包含批准用于人类或动物用途的材料(诸如如根据联邦食品、药物和化妆品法案(Federal Food,Drug,and Cosmetic Act)第201(s)和409节被列为公认安全(GRAS)的材料)的颗粒特别适用于本发明,并且被批准用于微粒系统。

[0059] 在一些实施方案中,纳米颗粒或微粒包含聚合物材料。

[0060] 在一些实施方案中,聚合物材料选自聚乳酸(PLA)、聚丙交酯-共-乙交酯(PLG)、聚乳酸乙醇酸(PLGA)、聚丙交酯、聚乙醇酸(PGA)、聚己内酯、聚羟基丁酸酯和/或其共聚物。

[0061] 在一些实施方案中,聚合物材料可以选自PLA、PGA和PLGA。

[0062] 在一些实施方案中,聚合物材料可以是PLGA。

[0063] PLGA聚合物是聚乳酸(PLA)和聚乙醇酸(PGA)的共聚物,在一些实施方案中,该共聚物选自嵌段共聚物、无规共聚物和接枝共聚物。

[0064] 在一些实施方案中,共聚物是无规共聚物。

[0065] 在一些实施方案中,PLGA可以具有在2,000Da和100,000Da之间的平均分子量。在其他实施方案中,PLGA可以具有在2,000Da和7,000Da之间的平均分子量。在其他实施方案中,PLGA可以具有在2,000Da和5,000Da之间的平均分子量。在还另外的实施方案中,PLGA可以具有在4,000Da和20,000Da之间,或在4,000Da和10,000Da之间,或在4,000Da和5,000Da之间的平均分子量。在还其他实施方案中,PLGA可以具有约2,000Da、约4,500Da、约5,000Da、约7,000Da、约10,000Da、约50,000Da或约100,000Da的平均分子量。

[0066] 在一些实施方案中,纳米颗粒可以具有在约10nm和1000nm之间,并且特别是在约10nm-100nm、100nm-200nm、200nm-300nm、300nm-400nm、400nm-500nm、500nm-600nm、600nm-700nm、700nm-800nm、800nm-900nm和900nm-1000nm之间的平均直径。

[0067] 在一些实施方案中,微粒可以具有在约10μm和1000μm之间,并且特别是在约10μm-100μm、100μm-200μm、200μm-300μm、300μm-400μm、400μm-500μm、500μm-600μm、600μm-700μm、700μm-800μm、800μm-900μm和900μm-1000μm之间的平均直径。

[0068] 根据本发明,如上文的OCA或衍生物或类似物可以用作治疗、缓解或预防哺乳动物和人类的多种类型的紊乱或临床状况或亚临床状况的API。

[0069] 在许多实施方案中,所述紊乱或临床状况或亚临床状况包括炎症。

[0070] 在其他实施方案中,所述紊乱或临床状况或亚临床状况或炎症可以进一步包括微生物感染。术语‘微生物’在本文中涵盖细菌感染、病毒感染、真菌感染和其他寄生虫感染。

[0071] 在一些实施方案中,所述“治疗、缓解或预防紊乱或临床状况或亚临床状况”可以包括发挥对紊乱或临床状况或亚临床状况的抗炎作用。

[0072] 在一些实施方案中,所述发挥对紊乱或临床状况或亚临床状况的抗炎作用是在除了如上文的OCA或衍生物或类似物以及它们的表面缔合的载体之外不存在其他治疗剂的情

况下。

[0073] 换句话说，根据本发明，API是以下中的至少一种：(1)OCA；(2)如本文定义的OCA衍生物或类似物；或(3)与OCA表面缔合的载体(例如，纳米颗粒/微粒)。

[0074] 在一些实施方案中，OCA或衍生物或类似物以及它们的载体可以调节免疫应答。术语‘调节’在此处涵盖减少或抑制免疫应答，或者可选择地增加或增强免疫应答。本发明可以适用的临床状况和紊乱在下文中进一步详细描述。

[0075] 本发明的另一个目的是提供包含治疗有效量的OCA或其衍生物或类似物作为API的药物组合物。在一些实施方案中，这样的组合物中的OCA或衍生物或类似物与至少一种载体缔合。

[0076] 在一些实施方案中，所述至少一种载体是纳米载体或微载体。

[0077] 在一些实施方案中，纳米载体或微载体包含聚合物材料。

[0078] 在一些实施方案中，聚合物材料是聚乳酸乙醇酸(PLGA)。

[0079] 在许多实施方案中，OCA或衍生物或类似物以及它们的载体可以调节免疫应答。

[0080] 在许多实施方案中，本发明的药物组合物可以被调整或配制成适合于多种施用模式：口服施用、肠内施用、口含施用、鼻施用、局部施用、经上皮施用、直肠施用、阴道施用、气雾剂施用、经粘膜施用、表皮施用、经皮施用、真皮施用、眼部施用、肺部施用、皮下施用、皮内施用和/或肠胃外施用。

[0081] 在一些实施方案中，本发明的药物组合物可以包含与OCA或OCA衍生物或类似物组合或混合的至少一种另外的治疗剂。至少一种另外的治疗剂可以是任何治疗或美容活性剂。在根据本发明的API和至少一种另外的活性剂的这样的组合中，OCA、其衍生物或同系物或载体缔合的等效物未被用作载体，而是用作活性剂。因此，这样的组合总是混合物，其中在本发明的API和另外的活性剂之间不存在缔合。应该强调的是，从本发明排除这样的OCA缔合的活性剂：其中活性剂与OCA共价缔合或者与缔合OCA的载体缔合或者包含在缔合OCA的载体中。

[0082] 在许多实施方案中，至少一种另外的治疗剂可以选自维生素、蛋白质、抗氧化剂、肽、多肽、脂质、碳水化合物、激素、抗体、单克隆抗体、疫苗和其他预防剂、诊断剂、对比剂(contrasting agent)、核酸、营养剂、小分子(分子量小于1,000Da或小于500Da)、电解质、药物、免疫剂及其任何组合。

[0083] 本发明的药物组合物还可以包含药学上可接受的载体。

[0084] 通过相同的方法，本发明提供了化妆品组合物、药妆品组合物或护肤组合物。这种类型的组合物通常应包含其他有效剂量范围的活性物质，即OCA或OCA衍生物或类似物。

[0085] 术语‘有效量’或‘有效剂量’广义上涉及提供期望水平的生理学或合意的效果或改善美容状况或皮肤病状况所需要的本发明的API的量。

[0086] 本发明的另一个目的是提供一系列用于治疗、缓解或预防哺乳动物和人类的紊乱或临床状况或亚临床状况的方法，其中主要步骤是向哺乳动物或人类施用治疗有效量的OCA或其衍生物或类似物作为API。

[0087] 术语‘治疗有效量’(还被称为药理学、药学或生理学有效量)广义上涉及提供期望水平的生理学或临床可测量响应所需要的API的量。类似的术语是‘治疗剂量’或‘治疗有效剂量’，涉及药物组合物或剂型中API的剂量，该剂量可以产生紊乱、疾病或状况的至少一种

症状的改善/减少。

[0088] 在许多实施方案中,本发明的方法适用于包括炎症的紊乱或临床状况或亚临床状况。

[0089] 在许多实施方案中,本发明的方法适用于与微生物感染相关的、由微生物感染介导的或包括微生物感染的紊乱或临床状况或亚临床状况和炎症。

[0090] 在一些实施方案中,本发明的方法涉及施用与至少一种载体缔合的OCA或衍生物或类似物。

[0091] 在一些实施方案中,所述至少一种载体是纳米载体或微载体。

[0092] 在一些实施方案中,纳米载体或微载体包含聚合物材料。

[0093] 在一些实施方案中,聚合物材料是聚乳酸乙醇酸(PLGA)。

[0094] 在许多实施方案中,OCA或衍生物或类似物以及它们的载体可以调节免疫应答。

[0095] 对其中本发明的组合物和方法适用的紊乱和状况应该给予特别的注意。一组这样的状况是多种炎性紊乱、传染性紊乱和自身免疫性紊乱。与本发明相关的炎性疾病(本文还被称为炎症或炎性状况)的非限制性实例包括但不限于慢性炎性疾病和急性炎性疾病。

[0096] 炎性疾病的实例包括但不限于与超敏反应相关的炎性疾病、自身免疫性疾病、传染性疾病、移植排斥疾病、过敏性疾病和癌性疾病。

[0097] 与超敏反应相关的炎性疾病:

[0098] 超敏反应的实例包括但不限于I型超敏反应、II型超敏反应、III型超敏反应和IV型超敏反应,以及另外的速发型超敏反应、抗体介导的超敏反应、免疫复合物介导的超敏反应、T淋巴细胞介导的超敏反应和DTH。

[0099] I型超敏反应或速发型超敏反应,诸如哮喘。

[0100] II型超敏反应包括但不限于类风湿性疾病、类风湿性自身免疫性疾病、类风湿性关节炎(Krenn V.等人,Histol Histopathol 2000年7月;15(3):791)、银屑病关节炎(PA)、脊椎炎、强直性脊椎炎(Jan Voswinkel等人,Arthritis Res2001;3(3):189)、系统性疾病、系统性自身免疫性疾病、系统性红斑狼疮(Erikson J.等人,Immunol Res 1998;17(1-2):49)、硬化症、系统性硬化症(Renaudineau Y.等人,Clin Diagn Lab Immunol.1999年3月;6(2):156);Chan OT.等人,Immunol Rev 1999年6月;169:107)、腺体疾病、腺体自身免疫性疾病、胰腺自身免疫性疾病、糖尿病、I型糖尿病(Zimmet P.Diabetes Res Clin Pract 1996年10月;34增刊:S125)、甲状腺疾病、自身免疫性甲状腺疾病、格雷夫斯病(Graves' disease)(Orgiazzi J.Endocrinol Metab Clin North Am 2000年6月;29(2):339)、甲状腺炎、自发性自身免疫性甲状腺炎(Braley-Mullen H.和Yu S,J Immunol 2000年12月15日;165(12):7262)、桥本甲状腺炎(Toyoda N.等人,Nippon Rinsho 1999年8月;57(8):1810)、粘液性水肿、特发性粘液性水肿(Mitsuma T.Nippon Rinsho.1999年8月;57(8):1759);自身免疫性生殖疾病、卵巢疾病、卵巢自身免疫(GarzaKM.等人,J Reprod Immunol 1998年2月;37(2):87)、自身免疫性抗精子不育(Diekman AB.等人,Am J Reprod Immunol.2000年3月;43(3):134)、反复流产(Tincani A.等人,Lupus 1998;7增刊2:S107-9)、神经退行性疾病、神经系统疾病、神经系统自身免疫性疾病、多发性硬化(Cross AH.等人,J Neuroimmunol 2001年1月1日;112(1-2):1)、阿尔茨海默病(Oron L.等人,J Neural Transm Suppl.1997;49:77)、重症肌无力(Infante AJ.和Kraig E,Int Rev Immunol

1999;18(1-2):83)、运动神经病(Kornberg AJ.J Clin Neurosci.2000年5月;7(3):191)、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、神经病和自身免疫性神经病(Kusunoki S.Am J Med Sci.2000年4月;319(4):234)、肌无力疾病、Lambert-Eaton肌无力综合征(Takamori M.Am J Med Sci.2000年4月;319(4):204)、副肿瘤性神经系统疾病、小脑萎缩(cerebellar atrophy)、副肿瘤性小脑萎缩、非副肿瘤性僵人综合征(non-paraneoplastic stiff man syndrome)、小脑萎缩(cerebellar atrophies)、进行性小脑萎缩、脑炎、拉斯马森脑炎(Rasmussen's encephalitis)、肌萎缩性侧索硬化、Sydeham舞蹈病、抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette syndrome)、多内分泌疾病、自身免疫性多内分泌疾病(Antoine JC.和Honnorat J.Rev Neurol(Paris)2000年1月;156(1):23);神经病、免疫异常性神经病(Nobile-Orazio E.等人,Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1999;50:419);神经性肌强直、获得性神经性肌强直、先天性多发性关节挛缩(Vincent A.等人,Ann N Y Acad Sci.1998年5月13日;841:482)、心血管疾病、心血管自身免疫性疾病、动脉粥样硬化(Matsuura E.等人,Lupus.1998;7增刊2:S135)、心肌梗塞(Vaarala O.Lupus.1998;7增刊2:S132)、血栓形成(Tincani A.等人,Lupus 1998;7增刊2:S107-9)、肉芽肿病、韦氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、动脉炎、大动脉炎(Takayasu's arteritis)和川崎综合征(Praprotnik S.等人,Wien Klin Wochenschr 2000年8月25日;112(15-16):660);抗因子VIII自身免疫性疾病(Lacroix-Desmazes S.等人,Semin Thromb Hemost.2000;26(2):157);血管炎、坏死性小血管血管炎、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis)、Churg和Strauss综合征、肾小球肾炎、寡免疫局灶性坏死性肾小球肾炎、新月体性肾小球肾炎(Noel LH.Ann Med Interne(Paris)2000年5月;151(3):178);抗磷脂综合征(Flamholz R.等人,J Clin Apheresis 1999;14(4):171);心力衰竭、心力衰竭中的激动剂样β-肾上腺素受体抗体(Wallukat G.等人,Am J Cardiol.1999年6月17日;83(12A):75H)、血小板减少性紫癜(Moccia F.Ann Ital Med Int.1999年4月至6月;14(2):114);溶血性贫血、自身免疫性溶血性贫血(Efremov DG.等人,Leuk Lymphoma 1998年1月;28(3-4):285)、胃肠疾病、胃肠道自身免疫性疾病、肠疾病、慢性炎性肠疾病(Garcia Herola A.等人,Gastroenterol Hepatol.2000年1月;23(1):16)、乳糜泻(Landau YE.和Shoenfeld Y.Harefuah 2000年1月16日;138(2):122)、肌肉组织自身免疫性疾病、肌炎、自身免疫性肌炎、干燥综合征(Sjogren's syndrome)(Feist E.等人,Int Arch Allergy Immunol 2000年9月;123(1):92);平滑肌自身免疫性疾病(Zauli D.等人,Biomed Pharmacother 1999年6月;53(5-6):234)、肝疾病、肝自身免疫性疾病、自身免疫性肝炎(Manns MP.J Hepatol 2000年8月;33(2):326)和原发性胆汁性肝硬化(Strassburg CP.等人,Eur JGastroenterol Hepatol.1999年6月;11(6):595)。

[0101] IV型超敏反应或T细胞介导的超敏反应,包括但不限于类风湿性疾病、类风湿性关节炎(Tisch R,McDevitt HO.Proc Natl Acad Sci U S A1994年1月18日;91(2):437)、系统性疾病、系统性自身免疫性疾病、系统性红斑狼疮(Datta SK.,Lupus 1998;7(9):591)、腺体疾病、腺体自身免疫性疾病、胰腺疾病、胰腺自身免疫性疾病、1型糖尿病(Castano L.和Eisenbarth GS.Ann.Rev.Immunol.8:647);甲状腺疾病、自身免疫性甲状腺疾病、格雷夫斯病(Sakata S.等人,Mol Cell Endocrinol 1993年3月;92(1):77);卵巢疾病(Garza KM.等人,J Reprod Immunol 1998年2月;37(2):87)、前列腺炎、自身免疫性前列腺炎

(Alexander RB.等人,Urology 1997年12月;50(6):893)、多腺体综合征、自身免疫性多腺体综合征、I型自身免疫性多腺体综合征(Hara T.等人,Blood.1991年3月1日;77(5):1127)、神经系统疾病、自身免疫性神经系统疾病、多发性硬化、神经炎、视神经炎(Soderstrom M.等人,J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994年5月;57(5):544)、重症肌无力(Oshima M.等人,Eur J Immunol 1990年12月;20(12):2563)、僵人综合征(HiemstraHS.等人,Proc Natl Acad Sci U S A2001年3月27日;98(7):3988)、心血管疾病、恰加斯病(Chagas'disease)中的心脏自身免疫(Cunha-Neto E.等人,J Clin Invest 1996年10月15日;98(8):1709)、自身免疫性血小板减少性紫癜(Semple JW.等人,Blood 1996年5月15日;87(10):4245)、抗辅助T淋巴细胞自身免疫(Caporossi AP.等人,Viral Immunol 1998;11(1):9)、溶血性贫血(Sallah S.等人,Ann Hematol 1997年3月;74(3):139)、肝疾病、肝自身免疫性疾病、肝炎、慢性活动性肝炎(Franco A.等人,Clin Immunol Immunopathol 1990年3月;54(3):382)、胆汁性肝硬化、原发性胆汁性肝硬化(Jones DE.Clin Sci(Colch)1996年11月;91(5):551)、肾疾病、肾自身免疫性疾病、肾炎、间质性肾炎(Kelly CJ.J Am Soc Nephrol 1990年8月;1(2):140)、结缔组织疾病、耳疾病、自身免疫性结缔组织疾病、自身免疫性耳疾病(Yoo TJ.等人,Cell Immunol 1994年8月;157(1):249)、内耳疾病(Gloddek B.等人,Ann N Y Acad Sci 1997年12月29日;830:266)、皮肤疾病(skin disease)、皮肤疾病(cutaneous disease)、真皮疾病、大疱性皮肤疾病、寻常型天疱疮、大疱性类天疱疮和落叶型天疱疮。应当注意,若干种相同的疾病可以被分为不同类别的超敏反应,这是因为这些疾病的异质性。

[0102] 迟发型超敏反应的实例包括但不限于接触性皮炎和药疹。

[0103] 介导超敏反应的T淋巴细胞类型的实例包括但不限于辅助T淋巴细胞和细胞毒性T淋巴细胞。

[0104] 辅助T淋巴细胞介导的超敏反应的实例包括但不限于T_h1淋巴细胞介导的超敏反应和T_h2淋巴细胞介导的超敏反应。

[0105] 自身免疫性疾病:

[0106] 包括但不限于心血管疾病、类风湿性疾病、腺体疾病、胃肠疾病、皮肤疾病、肝疾病、神经系统疾病、肌肉疾病、肾疾病、与生殖相关的疾病、结缔组织疾病和系统性疾病。

[0107] 自身免疫性心血管疾病的实例包括但不限于动脉粥样硬化(Matsuura E.等人,Lupus.1998;7增刊2:S135)、心肌梗塞(Vaarala O.Lupus.1998;7增刊2:S132)、血栓形成(Tincani A.等人,Lupus 1998;7增刊2:S107-9)、韦氏肉芽肿病、大动脉炎、川崎综合征(Praprotnik S.等人,Wien Klin Wochenschr 2000年8月25日;112(15-16):660)、抗因子VIII自身免疫性疾病(Lacroix-Desmazes S.等人,Semin Thromb Hemost.2000;26(2):157)、坏死性小血管血管炎、显微镜下多血管炎、Churg和Strauss综合征、寡免疫局灶性坏死性肾小球肾炎和新月体性肾小球肾炎(Noel LH.Ann Med Interne(Paris)2000年5月;151(3):178)、抗磷脂综合征(Flamholz R.等人,J Clin Apheresis 1999;14(4):171)、抗体诱导的心力衰竭(Wallukat G.等人,Am J Cardiol.1999年6月17日;83(12A):75H)、血小板减少性紫癜(Moccia F.Ann Ital Med Int.1999年4月至6月;14(2):114;Semple JW.等人,Blood1996年5月15日;87(10):4245)、自身免疫性溶血性贫血(Efremov DG.等人,Leuk Lymphoma 1998年1月;28(3-4):285;Sallah S.等人,Ann Hematol1997年3月;74(3):139)、

恰加斯病中的心脏自身免疫(Cunha-Neto E.等人,J Clin Invest 1996年10月15日;98(8):1709)和抗辅助T淋巴细胞自身免疫(Caporossi AP.等人,Viral Immunol 1998;11(1):9)。

[0108] 自身免疫性类风湿性疾病的实例包括但不限于类风湿性关节炎(Krenn V.等人,Histol Histopathol 2000年7月;15(3):791;Tisch R,McDevitt HO.Proc Natl Acad Sci units S A1994年1月18日;91(2):437)和强直性脊椎炎(Jan Voswinkel等人,Arthritis Res 2001;3(3):189)。

[0109] 自身免疫性腺体疾病的实例包括但不限于胰腺疾病、I型糖尿病、甲状腺疾病、格雷夫斯病、甲状腺炎、自发性自身免疫性甲状腺炎、桥本甲状腺炎、特发性粘液性水肿、卵巢自身免疫、自身免疫性抗精子不育、自身免疫性前列腺炎和I型自身免疫性多腺体综合征。疾病包括但不限于胰腺的自身免疫性疾病、1型糖尿病(Castano L.和Eisenbarth GS.Ann.Rev.Immunol.8:647;Zimmet P.Diabetes Res Clin Pract 1996年10月;34增刊:S125)、自身免疫性甲状腺疾病、格雷夫斯病(Orgiazzi J.Endocrinol Metab Clin North Am 2000年6月;29(2):339;Sakata S.等人,Mol Cell Endocrinol1993年3月;92(1):77)、自发性自身免疫性甲状腺炎(Braley-Mullen H.和Yu S,J Immunol 2000年12月15日;165(12):7262)、桥本甲状腺炎(Toyoda N.等人,Nippon Rinsho 1999年8月;57(8):1810)、特发性粘液性水肿(Mitsuma T.Nippon Rinsho.1999年8月;57(8):1759)、卵巢自身免疫(GarzaKM.等人,J Reprod Immunol 1998年2月;37(2):87)、自身免疫性抗精子不育(Diekman AB.等人,Am J Reprod Immunol.2000年3月;43(3):134)、自身免疫性前列腺炎(Alexander RB.等人,Urology 1997年12月;50(6):893)和I型自身免疫性多腺体综合征(Hara T.等人,Blood.1991年3月1日;77(5):1127)。

[0110] 自身免疫性胃肠疾病的实例包括但不限于慢性炎性肠疾病(Garcia Herola A.等人,Gastroenterol Hepatol.2000年1月;23(1):16)、乳糜泻(LandauYE.和Shoenfeld Y.Harefuah 2000年1月16日;138(2):122)、结肠炎、回肠炎和克罗恩病(Crohn's disease)。

[0111] 自身免疫性皮肤疾病的实例包括但不限于自身免疫性大疱性皮肤疾病,诸如但不限于寻常型天疱疮、大疱性类天疱疮和落叶型天疱疮。

[0112] 自身免疫性肝疾病的实例包括但不限于肝炎、自身免疫性慢性活动性肝炎(Franco A.等人,Clin Immunol Immunopathol 1990年3月;54(3):382)、原发性胆汁性肝硬化(Jones DE.Clin Sci(Colch)1996年11月;91(5):551;Strassburg CP.等人,Eur J Gastroenterol Hepatol.1999年6月;11(6):595)和自身免疫性肝炎(Manns MP.J Hepatol 2000年8月;33(2):326)。

[0113] 自身免疫性神经系统疾病的实例包括但不限于多发性硬化(Cross AH.等人,J Neuroimmunol 2001年1月1日;112(1-2):1)、阿尔茨海默病(Oron L.等人,J Neural Transm Suppl.1997;49:77)、重症肌无力(Infante AJ.和Kraig E,Int Rev Immunol(1999)18(1-2):83;Oshima M.等人,Eur J Immunol(1990)20(12):2563)、神经病、运动神经病(Kornberg AJ.J Clin Neurosci.(2000)7(3):191);格林-巴利综合征和自身免疫性神经病(Kusunoki S.Am J Med Sci.(2000)319(4):234)、肌无力、Lambert-Eaton肌无力综合征(Takamori M.Am J Med Sci.(2000)319(4):204);副肿瘤性神经系统疾病、小脑萎缩、

副肿瘤性小脑萎缩和僵人综合征(Hiemstra HS.等人,Proc Natl Acad Sci units S A (2001)98(7):3988);非副肿瘤性僵人综合征、进行性小脑萎缩、脑炎、拉斯马森脑炎、肌萎缩性侧索硬化、Sydeham舞蹈病、抽动秽语综合征和自身免疫性多内分泌疾病(Antoine JC.和Honnorat J.Rev Neurol(Paris)2000年1月;156(1):23);免疫异常性神经病(Nobile-Orazio E.等人,Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1999;50:419);获得性神经性肌强直、先天性多发性关节挛缩(Vincent A.等人,Ann N Y Acad Sci.1998年5月13日;841:482)、神经炎、视神经炎(Soderstrom M.等人,J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994年5月;57(5):544)和神经退行性疾病。

[0114] 自身免疫性肌肉疾病的实例包括但不限于肌炎、自身免疫性肌炎和原发性干燥综合征(Feist E.等人,Int Arch Allergy Immunol 2000年9月;123(1):92)和平滑肌自身免疫性疾病(Zauli D.等人,Biomed Pharmacother 1999年6月;53(5-6):234)。

[0115] 自身免疫性肾疾病的实例包括但不限于肾炎和自身免疫性间质性肾炎(Kelly CJ.J Am Soc Nephrol 1990年8月;1(2):140)。

[0116] 与生殖相关的自身免疫性疾病的实例包括但不限于反复流产(Tincani A.等人,Lupus 1998;7增刊2:S107-9)。

[0117] 自身免疫性结缔组织疾病的实例包括但不限于耳疾病、自身免疫性耳疾病(Yoo TJ.等人,Cell Immunol 1994年8月;157(1):249)和内耳的自身免疫性疾病(Gloddek B.等人,Ann N Y Acad Sci 1997年12月29日;830:266)。

[0118] 自身免疫性系统性疾病的实例包括但不限于系统性红斑狼疮(Erikson J.等人,Immunol Res 1998;17(1-2):49)和系统性硬化症(Renaudineau Y.等人,Clin Diagn Lab Immunol.1999年3月;6(2):156);Chan OT.等人,Immunol Rev 1999年6月;169:107)。

[0119] 此外,在许多实施方案中,本发明的组合物和方法可以适用于治疗、缓解和预防系统性状况和紊乱以及局部状况和紊乱。

[0120] 在一些实施方案中,它们可适用于治疗或预防慢性肉芽肿性疾病、骨质疏松症、弗里德赖希共济失调(Friedreich's ataxia)、中度至重度特应性皮炎、肺纤维化或硬皮病。

[0121] 在一些实施方案中,它们可以适用于治疗或预防皮肤疾病或皮肤状况。

[0122] 在一些实施方案中,它们可以适用于治疗或预防肝炎和结核病。

[0123] 在一些实施方案中,它们可以适用于治疗或预防多种类型的癌症。

[0124] 在一些实施方案中,它们可以适于用作用于癌症免疫疗法的佐剂。

[0125] 在一些实施方案中,它们可以适于用作用于化学疗法的佐剂。

[0126] 在一些实施方案中,它们可以适于用作用于疫苗疗法的佐剂。

[0127] 在一些实施方案中,它们可以适用于侵袭性真菌感染,特别是在免疫抑制的患者中。

[0128] 换句话说,在许多实施方案中,本发明的组合物和方法适用于治疗和预防需要调节免疫应答的紊乱或临床状况或亚临床状况。

[0129] 在某些实施方案中,所述调节免疫应答包括诱导或增强免疫应答。这样的状况的实例是癌症、传染性疾病、炎性疾病和自身免疫性疾病,其中需要免疫刺激疗法来检测和消除非自身抗原,并且建立对这些疾病的记忆效应。在其他实施方案中,所述调节哺乳动物的免疫应答包括减少或抑制炎症。这样的状况的实例是在如动脉粥样硬化、类风湿性关节炎

(RA)、糖尿病、肥胖和移植的疾病中过度活跃的免疫应答,需要免疫抑制疗法来下调免疫反应并产生一定的免疫耐受。

[0130] 哺乳动物或人类的免疫环境可以通过多种细胞因子调节,以适当地控制和预防免疫相关的紊乱或状况。在许多实施方案中,本发明的组合物和方法可以通过调节至少一种细胞因子或细胞因子调节剂的产生和/或分泌来调节免疫应答。

[0131] 在另外的实施方案中,所述至少一种细胞因子或细胞因子调节剂选自干扰素γ(INF-γ)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)和白细胞介素1β(IL-1β)。

[0132] 在一些实施方案中,本发明的组合物和方法使用二元系统OCA-载体诸如OCA-PLGA-NP(纳米颗粒)用于增加或增强至少一种细胞因子的产生和/或分泌,所述细胞因子是INF-γ。

[0133] 在一些实施方案中,本发明的组合物和方法使用单独的OCA用于减少或抑制至少一种细胞因子的产生和/或分泌,所述细胞因子可以是TNF-α、IL-6或IL-1β。

[0134] 在许多实施方案中,本发明的组合物和方法可以经由多种施用途径应用,所述施用途径包括口服施用、肠内施用、口含施用、鼻施用、局部施用、经上皮施用、直肠施用、阴道施用、气雾剂施用、经粘膜施用、表皮施用、经皮施用、真皮施用、眼部施用、肺部施用、皮下施用、皮内施用和/或肠胃外施用。

[0135] 在许多实施方案中,本发明的组合物和方法可以包括至少一种另外的治疗剂。

[0136] 可以在如上文的OCA或衍生物或类似物和载体作为API在制造用于治疗哺乳动物的紊乱或临床状况或亚临床状况的药物中的用途方面进一步阐述本发明。

[0137] 本发明的又一个目的是提供化妆品组合物和方法、药妆品组合物和方法或护肤组合物和方法。

[0138] 在这方面中,本发明提供了包含有效量的油烯基半胱氨酸酰胺(OCA)或其衍生物或类似物作为活性成分的化妆品组合物。

[0139] 为了保护如本文所定义的OCA、OCA衍生物或类似物或OCA缔合的载体免于早期降解或酯解离,这些API可以被形成为冻干的固体粉末制剂,该冻干的固体粉末制剂可以按原样被包含和储存,并且可以准备好在需要时用于在液体载体中重构。对于一些应用(特别是那些用于立即使用的应用,例如眼科用途),液体载体可以是水基载体,或者对于其他应用,特别是那些需要长的储存期的应用,液体载体可以是无水载体(不含水的),诸如基于有机硅的载体。固体粉末可以可选择地以非液体或配制的形式按原样使用。在一些实施方案中,干燥粉末还包含至少一种冷冻保护剂,所述冷冻保护剂可以任选地选自环糊精、PVA、蔗糖、海藻糖、甘油、右旋糖、聚乙烯吡咯烷酮、甘露糖醇、木糖醇以及其他。冻干可以在至少一种冷冻保护剂存在的情况下进行或者可以不在至少一种冷冻保护剂存在的情况下进行。

[0140] 因此,本文还预期包含如所公开的本发明的API的准备好重构的粉末。该粉末可以在如上文的液体载体中重构,以形成纳米乳液,该纳米乳液可以在若干周内或在限定治疗方案的一段时间内是稳定的。这样的产品通常用于用作眼用产品或耳用产品。

[0141] 还提供了包含根据本发明的API的重构的制剂,其还包含至少一种液体载体。如上所述,液体载体可以是水基载体。

[0142] 该制剂可以用于立即使用或用于在4天和28天之间的时间段内使用,或在待由执业医师指定的时间段内使用。在一些实施方案中,该制剂用于长期使用或储存。

[0143] 在可以使用本发明的API制备的许多类型的制剂中，在一些实施方案中，这样的制剂适合作为被配置用于注射或配置为滴眼剂的眼用制剂，或耳用制剂，例如被配置为滴耳剂的耳用制剂。

[0144] 在另一个方面中，本发明的API或包含本发明的API的组合物适用于皮肤增白。

[0145] 在某些实施方案中，这样的组合物可以用于为皮肤提供美容抗氧化作用。这样的组合物被局部应用到皮肤上，换句话说，它们应该适于局部或真皮施用。这些以及本发明的治疗组合物可以在生物相容的水溶液或脂质溶液中施用。该溶液可以包括但不限于盐水、水或药学上可接受的有机介质。

[0146] 美容方面还可以表述为用于对受试者的皮肤进行皮肤增白和/或美容抗氧化作用的方法，包括向受试者局部施用和/或真皮施用包含有效量的OCA或衍生物或类似物作为活性成分的组合物。

实施例

[0147] 在本发明的实践或测试中，可以使用类似于或等同于本文描述的方法和材料的任何方法和材料。现在将参考相应的附图通过实例的方式来描述本发明的一些实施方案。

[0148] 实施例1:OCA-PLGA NP缀合物在体内增强INF-γ的产生

[0149] 方法

[0150] 血清干扰素-γ(INF-γ)水平使用商业sandwich ELISA试剂盒(PeproTech,Rocky Hill,NJ,USA)根据制造商的说明来确定。使用板读取器(Tecan,Lifesciences)通过在450nm处的光密度来量化结果。在第29天用指定的处理从NOD/SCID小鼠中抽取血液，并且测定5μl的血清的INF-γ水平。

[0151] 结果表明，二元系统OCA-载体诸如PLGANP，并且在不存在任何药剂的情况下，能够在体内诱导强免疫应答，这通过升高的INF-γ的血清水平来揭示(图1)。当OCA与亲水性部分诸如氨基酸半胱氨酸缀合时，这种效果不存在(数据未示出)。

[0152] 实施例2:单独的OCA在体外抑制IL-6和TNF-α的产生

[0153] OCA纳米乳液的制备

[0154] 经由良好确立的溶剂置换方法(Fessi等人,Int.J.Pharm.,1989,55:R1-R4)以不同浓度制备OCA纳米乳液。简言之，将OCA(10mg/25mg/50mg/100mg)、蓖麻油(50mg)和表面活性剂Tween 80(35mg)溶解在丙酮(10mL)中。然后将有机相倒入包含Kolliphor®RH40(50mg)的水相中。有机相和水相之间的体积比是1:2v/v。将胶体分散体以900rpm搅拌持续15min，并且通过减压蒸发至10mL来浓缩。向最终制剂中添加2.5％w/v的甘油，以获得等渗纳米乳液，该等渗纳米乳液在局部应用之前通过0.22μm PVDF过滤器进一步过滤。

[0155] 尺寸和PDI表征

[0156] NE的平均直径和尺寸分布通过Malvern的Zetasizer仪器(Nano系列,Nanos-ZS)在25℃测量。将制剂(10μL)稀释在水(990μL)中，并且以一式三份测量。对于4个测试的浓度，尺寸和PDI保持类似，分别为110±5nm和0.08±0.01。

[0157] 细胞维持和培养

[0158] 从美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection)(ATCC,美国)购买的RAW 264.7鼠巨噬细胞系在补充有10％(v/v)的热灭活的胎牛血清和1％抗生素

(100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素)的RPMI 1640培养基(biological industries,以色列)中培养,并且在37℃在含5% CO_2的加湿的培养箱中孵育。达到80%汇合的细胞被传代培养和/或用于进一步的实验。细胞分离的过程涉及使用胰蛋白酶(Biological Industries,以色列)的胰蛋白酶处理。

[0159] 测定板的制备

[0160] 该程序涉及将RAW264.7细胞以10000个细胞/孔的密度接种到96孔板中。在第二天,当细胞达到汇合时,用不同浓度的OCA(1μg/mL和2.5μg/mL)和地塞米松(5μg/mL)处理细胞。所有经处理的孔和未处理的孔都被补充0.1μg/mL的LPS(铜绿假单胞菌,Sigma)以诱导炎症。不具有LPS的未处理的孔保留作为对照组。在孵育24h后,收集培养基并且通过ELISA测定促炎细胞因子产生(IL6和TNF-α)的测量结果。

[0161] 促炎细胞因子产生(IL6和TNF-α)的测量结果

[0162] 使用ELISA(R&D Systems)使用从经处理的细胞中收集的上清液对促炎细胞因子进行量化,并且方案基于购买的试剂盒中提供的使用手册。细胞因子水平的测量涉及将收集的细胞培养物上清液转移到四个单独的96孔板中,所述96孔板涂覆有在试剂盒中提供的针对相应的细胞因子的捕获抗体。通过使用微孔板分光光度计在450nm的吸光度处读取板。

[0163] 结果表明,与未处理的对照相反,单独的OCA作为游离分子在体外抑制了用OCA处理的LPS诱导的巨噬细胞中TNF-α和IL-6的产生。该作用是特异性的和剂量依赖性的,并且在某些OCA浓度时与地塞米松(DEX)相当(图2-图3)。

[0164] 实施例3:OCA-PLGA NP在体内诱导特定免疫细胞群体的增殖

[0165] 方法

[0166] 用PLGA-NP和PLGA-OCA-NP每周处理小鼠一次(总共3次处理),在第三次处理之后一天,使用标准技术从小鼠面部静脉获得小鼠外周静脉血,并且按照制造商的使用说明使用自动血液分析仪BC-2800(Mindray)或自动Abacus Junior Vet(Diatron)进行分析。

[0167] 结果表明,OCA-PLGA-NP缀合物能够诱导特定免疫细胞群体的增殖,并且特别是淋巴细胞和单核细胞的增殖,这与嗜中性粒细胞相反,嗜中性粒细胞对OCA-PLGA-NP处理的组是特异性的,但对PLGA-NP处理的对照或未处理的对照不是特异性的(图4)。

[0168] 实施例4:OCA纳米乳液在体内在角膜炎模型中抑制炎性标志物

[0169] LPS诱导的角膜炎小鼠模型-方案

[0170] 将小鼠维持在无病原体的条件下,并且自由获得食物和饮用水。动物被随机分配到五个不同的研究组。每次,将10只小鼠随机分成三组(n=3/4),以评价不同的处理在减少由LPS诱导的炎症中的效力。呈现了四个组合的实验的结果。通过2.5%w/v甘油调节所有应用于小鼠眼睛的处理的等渗性。使用8周的雌性C57BL/6WT小鼠,对所有动物进行基质内注射在0.5μl的PBS中的0.5μg铜绿假单胞菌LPS。在LPS注射之后立即和1h之后用2μL的不同的制剂局部处理小鼠。在基质注射之后24h,对小鼠实施安乐死,分离角膜用于细胞因子分析。

[0171] 处理组包括:

[0172] 用在无菌水(等渗媒介物)中的2.5%甘油处理的LPS注射的组。

[0173] 含2.5%甘油的0.1% OCA纳米乳液(NE)。

[0174] 含2.5%甘油的0.25% OCA纳米乳液(NE)。

[0175] 含2.5%甘油的0.5% OCA纳米乳液(NE)。

[0176] 含2.5%甘油的1% OCA NE。

[0177] 结果表明OCA NE的增加的浓度(0.1%至1%)与IL-6和角质形成细胞化学吸引因子(KC)-两种典型的炎性标志物的降低的浓度相关(图5A-图5B)。

[0178] 实施例5:OCA的局部应用抑制离体角膜炎模型中的IL-6和IL-1β

[0179] 制备在pemulen基质中的1%(w/w)OCA

[0180] 制备卡波姆基质凝胶制剂(Pemulen)以测试在皮肤上LPS攻击之后OCA对细胞因子水平的影响(离体)/使用0.25%w/v pemulen用于制备基质凝胶。简言之,将50mg的Pemulen分散在20ml的DDW中,并通过顶置式搅拌器混合,添加另外的35μl的1M NaOH用于获得凝胶。通过将溶解在25μl乙醇中的10mg的OCA添加到1克的pemulen凝胶基质中,搅拌以获得均匀的凝胶,从而制备新鲜的OCA 1%凝胶。

[0181] 局部应用的OCA凝胶对LPS诱导的离体炎性皮肤模型的影响

[0182] 从选择性整形外科手术(腹部整形术)中获得的新鲜正常人类皮肤从下面的脂肪中分离出来,切割成0.5*0.5cm的片,并通过在70%乙醇中浸泡持续1分钟来灭菌。皮肤外植体在24孔板中培养,其中真皮浸入补充有LPS的培养基(0.35mL)中以诱导炎症[5μg/mL(大肠杆菌,Santa Cruz)]。

[0183] 暴露于空气的表皮被涂有测试制剂的薄层,对应于1mg/cm^2-2 mg/cm^2的应用的重量。在1%凝胶制品中,该量包含10μg-20μg活性物质/cm^2。在实验中,皮肤片的表面是0.25cm^2,这意味着将2.5μg-5μg的活性物质局部应用到样品。阳性对照,溶解在0.35mL培养基中的5μg/mL的地塞米松,每份样品包含1.75μg的药物。不具有LPS的未处理的片保留作为阴性对照。结果来自一个供体,以5-6次重复进行。在处理24小时之后,收集细胞培养基,并且通过ELISA特异性试剂盒(BioLegend)测定促炎细胞因子IL-1β和IL-6的水平。

[0184] 结果表明,在某些条件和剂量下,OCA可以提供与DEX相当的免疫调节作用(图6-图7)。总之,结果表明,由于其两亲性质和其穿透细胞膜的潜力,OCA可以提供抑制不同组织中的炎症的有效的剂。

[0185] 实施例6:OCA作为皮肤增白剂在体外抑制酪氨酸酶

[0186] 方法

[0187] 在无细胞测定中测试了随着DOPA氧化酶活性的变化而变化的酪氨酸酶活性。该测定是对先前描述的测定(Oh等人,Ann Dermatol.,2014,26(6):681-7)的修改。向10μL样品(在96孔板中)中添加95μl的包含10μg/mL蘑菇酪氨酸酶(Worthington,Lakewood,NJ,USA,505U/mg)的磷酸盐缓冲盐水。在RT孵育持续10min之后,通过添加95μl的包含1mM L-DOPA的磷酸盐缓冲盐水来引发酶促反应。在37℃的孵育温度,使用ELISA读取器在475nm处每5分钟测量吸光度值持续40min。在反应混合物中形成的多巴色素的量在ELISA读数器中在475nm处针对空白(不含酶的溶液)来确定,并且被表示为酶活性的斜率,其在曲线的线性部分中测量,归一化至未处理的对照孔。

[0188] 为了评价OCA作为脱色剂的效力,使用对酪氨酸酶活性的比较剂量依赖性响应(图8)和对酪氨酸酶活性的IC_{50}估计(表1),将OCA的效果与已知的增白剂诸如半胱氨酸、曲酸(5-羟甲基-4H-吡喃-4-酮)和抗坏血酸进行比较。

[0189] 表1.计算的对酪氨酸酶活性的IC_{50}(μg/mL)

[0190]

OCA	曲酸	半胱氨酸	抗坏血酸

33.8	25.12	2.41	5.39

[0191] 结果表明,在抑制酪氨酸酶方面,OCA具有与曲酸类似的增白效果。总的来说,OCA可以提供待包含在局部皮肤制剂中的潜在安全的新的增白剂。

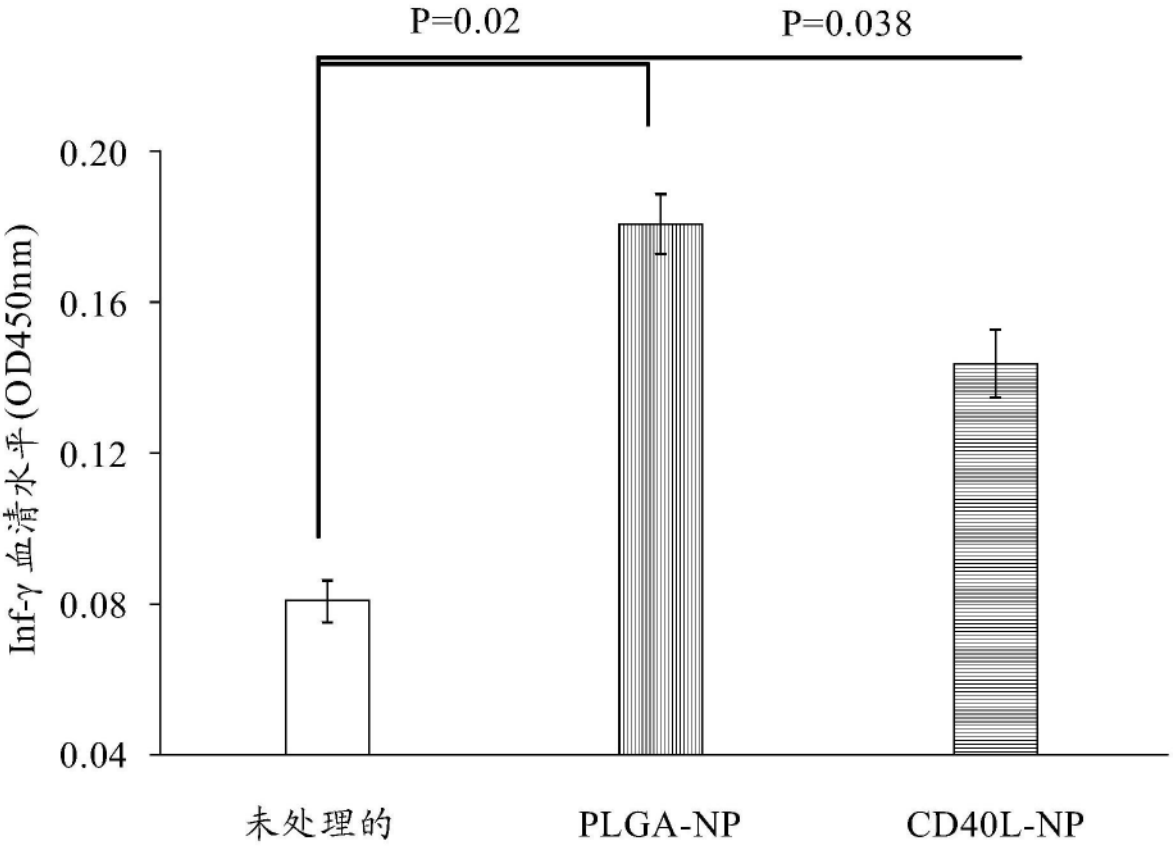

P=0.02
P=0.038
0.20
0.16
0.12
0.08
0.04
Inf-γ 血清水平(OD450nm)
未处理的
PLGA-NP
CD40L-NP

图1

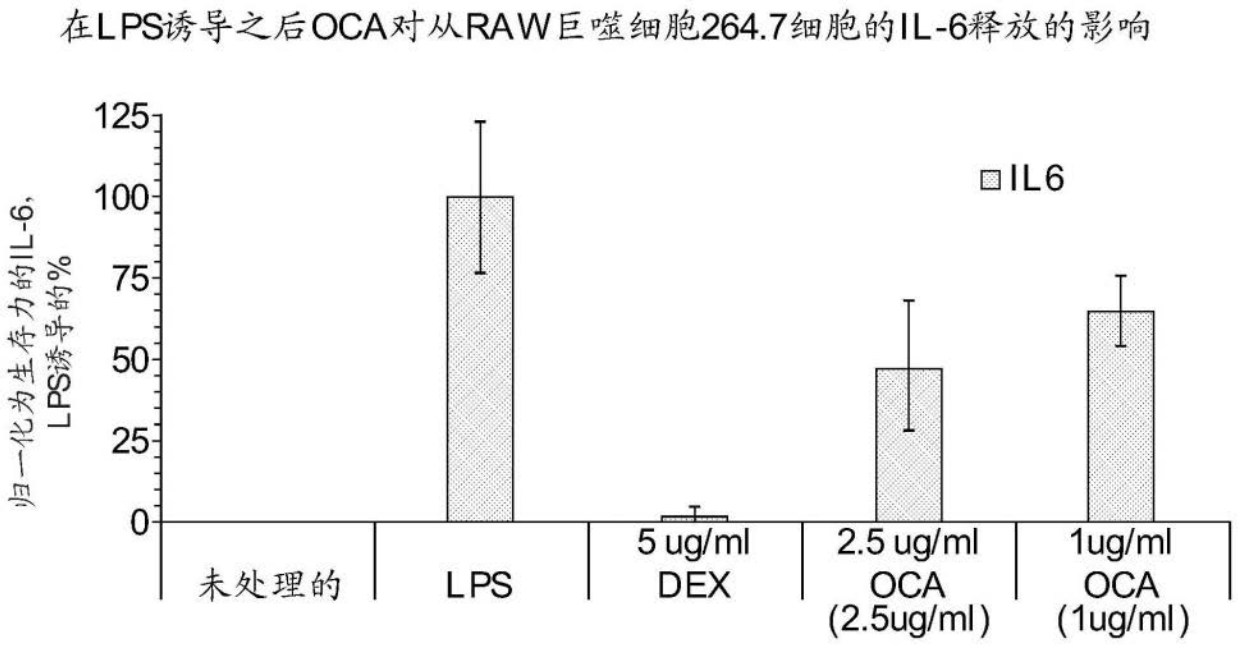

在LPS诱导之后OCA对从RAW巨噬细胞264.7细胞的IL-6释放的影响
125
100
75
50
25
0
归一化为生存力的IL-6,
LPS诱导的%
IL6
未处理的
LPS
5 ug/ml
DEX
2.5 ug/ml
OCA
(2.5ug/ml)
1ug/ml
OCA
(1ug/ml)

图2

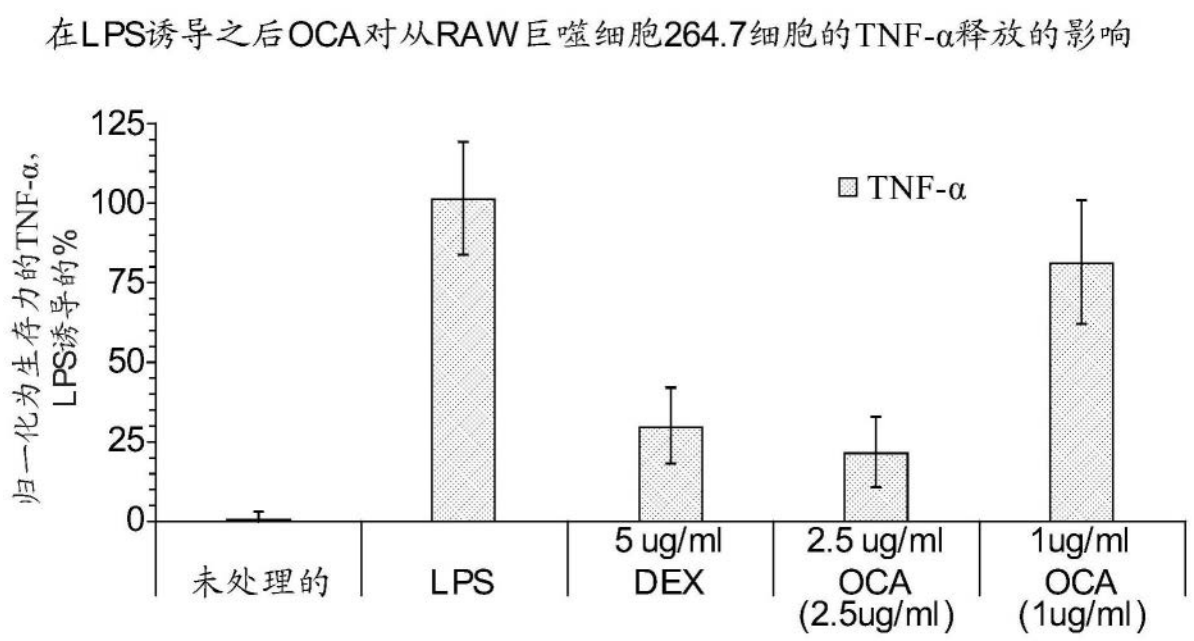

在LPS诱导之后OCA对从RAW巨噬细胞264.7细胞的TNF-α释放的影响
归一化为生存力的TNF-α，LPS诱导的%
125
100
75
50
25
0
TNF-α
未处理的
LPS
5 ug/ml DEX
2.5 ug/ml OCA (2.5ug/ml)
1ug/ml OCA (1ug/ml)

图3

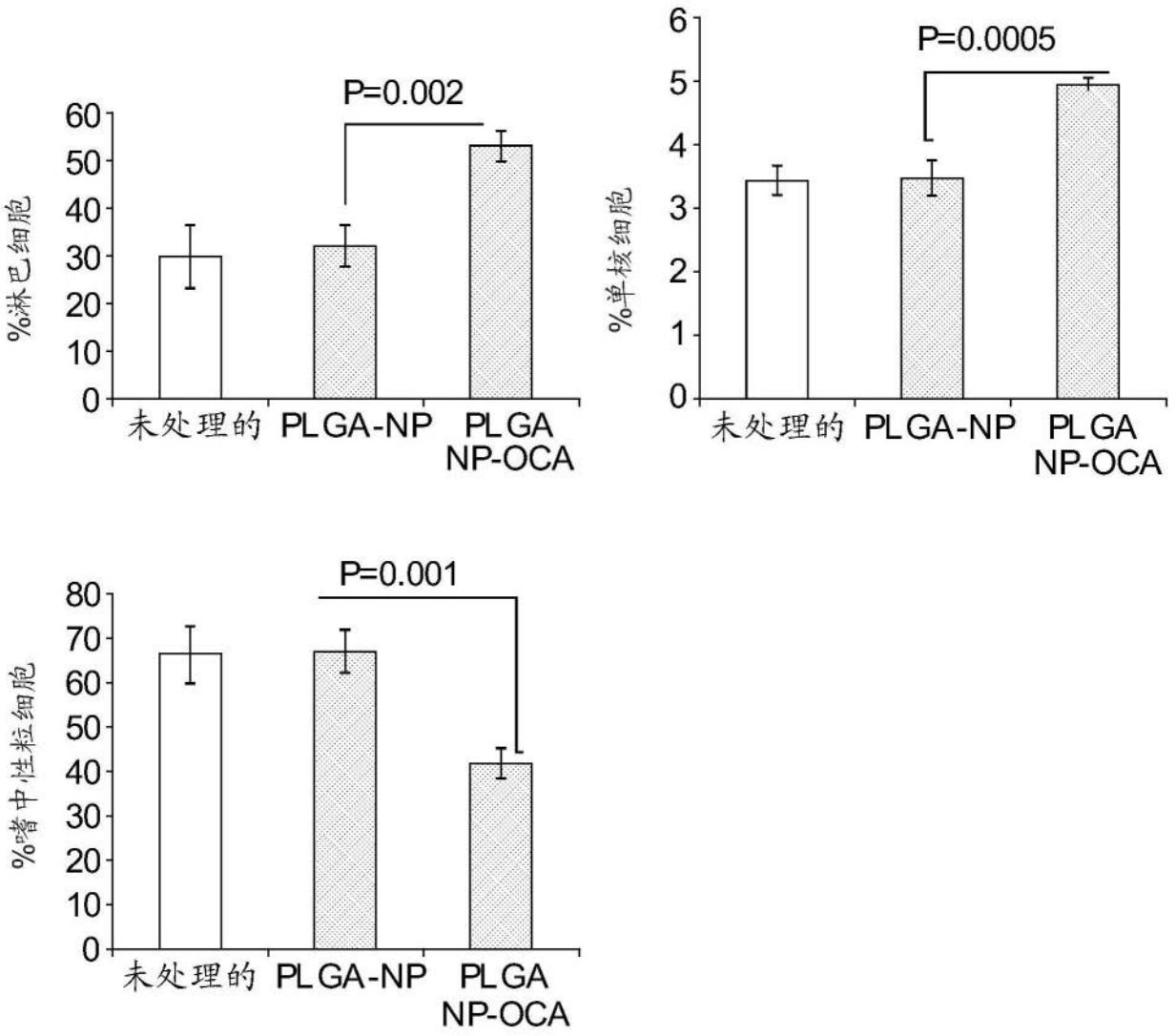

%淋巴细胞
P=0.002
60
50
40
30
20
10
0
未处理的
PLGA-NP
PLGA NP-OCA
%单核细胞
P=0.0005
6
5
4
3
2
1
0
未处理的
PLGA-NP
PLGA NP-OCA
%嗜中性粒细胞
P=0.001
80
70
60
50
40
30
20
10
0
未处理的
PLGA-NP
PLGA NP-OCA

图4

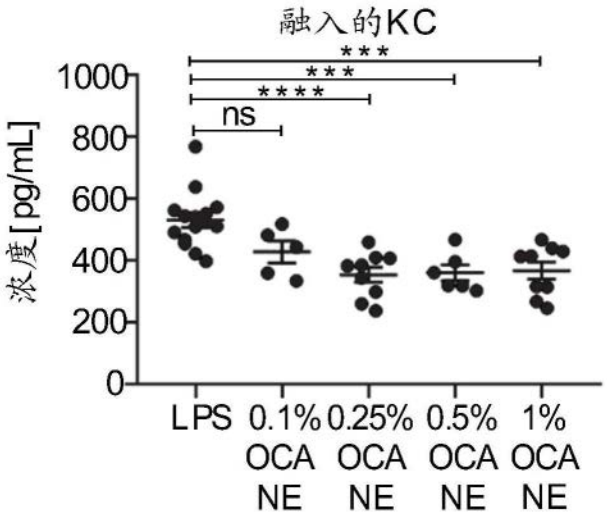

融入的KC
浓度[pg/mL]
1000
800
600
400
200
0
***
***
****
ns
LPS
0.1% OCA NE
0.25% OCA NE
0.5% OCA NE
1% OCA NE

图5A

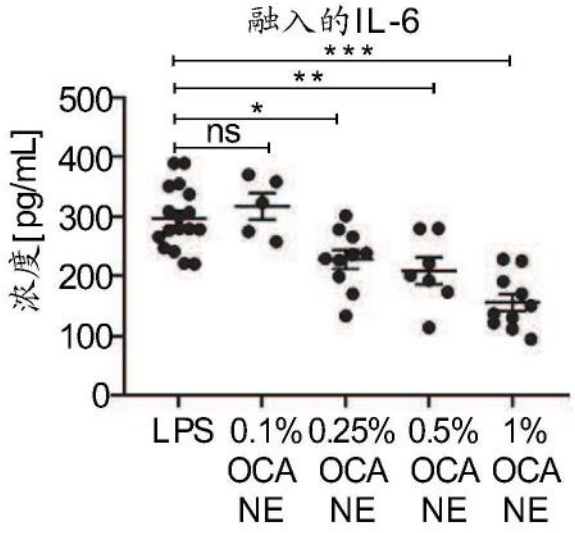

融入的IL-6
浓度[pg/mL]
500
400
300
200
100
0
***
**
*
ns
LPS
0.1% OCA NE
0.25% OCA NE
0.5% OCA NE
1% OCA NE

图5B

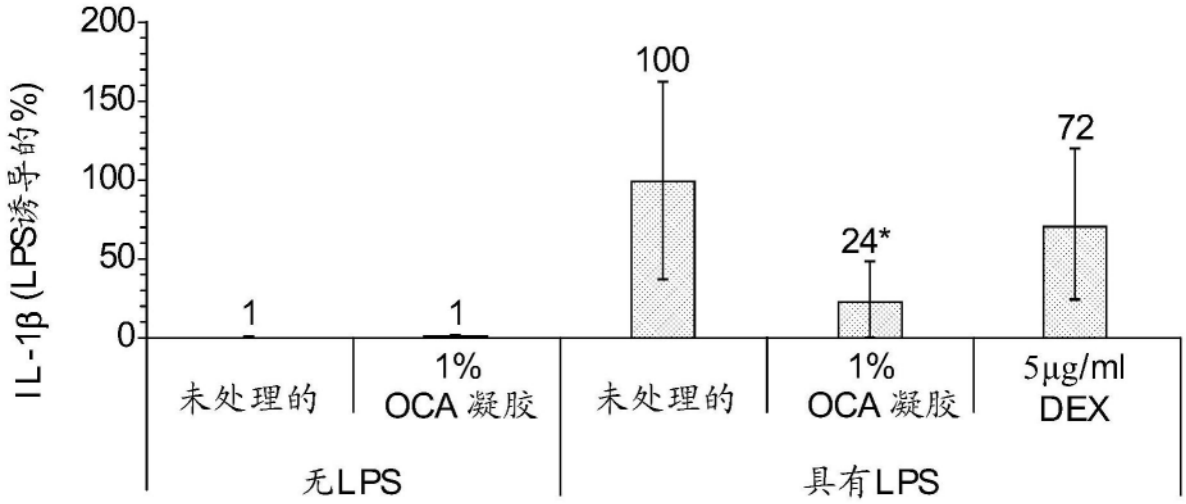

IL-1β (LPS诱导的%)
200
150
100
50
0
1
1
100
24*
72
未处理的
1%
OCA 凝胶
未处理的
1%
OCA 凝胶
5μg/ml
DEX
无LPS
具有LPS

图6

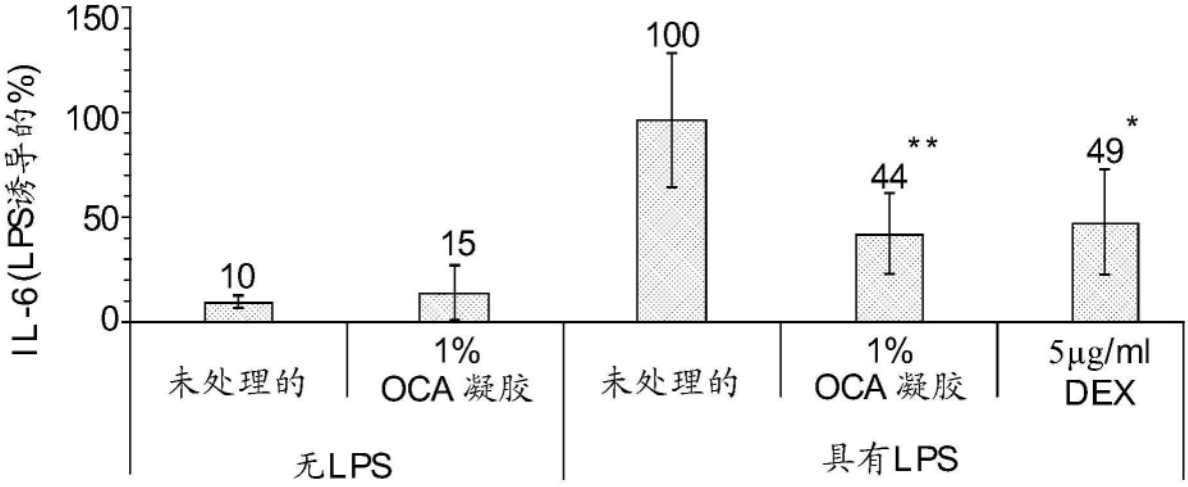

IL-6(LPS诱导的%)
150
100
50
0
10
15
100
44
**
49
*
未处理的
1%
OCA 凝胶
未处理的
1%
OCA 凝胶
5μg/ml
DEX
无LPS
具有LPS

图7

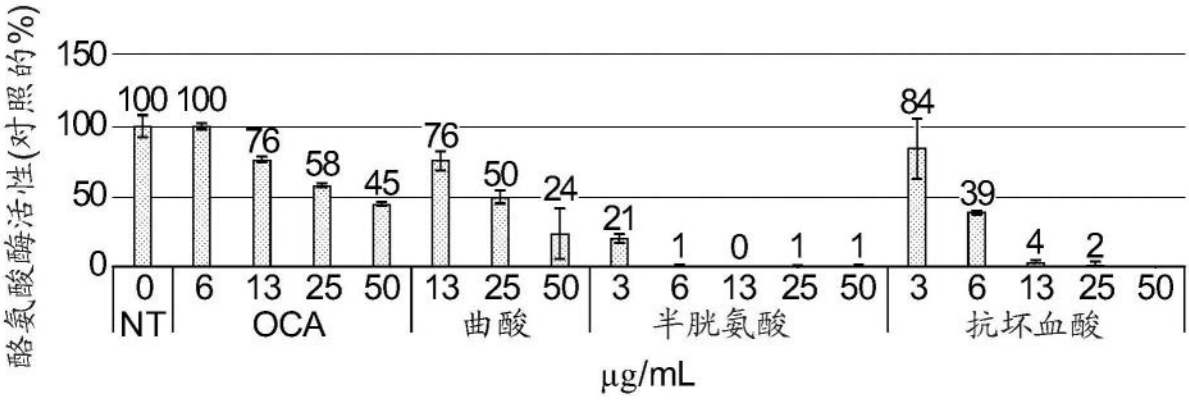

酪氨酸酶活性(对照的%)
150
100
50
0
100 100
76
58
45
76
50
24
21
1
0
1
1
84
39
4
2
0
NT
6
13
25
50
OCA
13
25
50
曲酸
3
6
13
25
50
半胱氨酸
3
6
13
25
50
抗坏血酸
μg/mL

图8