



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102245164 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 16

(21) 申请号 200980149379. X

地址 德国杜塞尔多夫

(22) 申请日 2009. 11. 28

(72) 发明人 P·穆苏 M·萨巴多托

(30) 优先权数据

A·拉斯延斯

08021350. 7 2008. 12. 09 EP

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(85) PCT申请进入国家阶段日

11247

2011. 06. 09

代理人 李颖 林柏楠

(86) PCT申请的申请数据

(51) Int. Cl.

PCT/EP2009/008484 2009. 11. 28

A61K 8/49 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61Q 19/04 (2006. 01)

W02010/066351 EN 2010. 06. 17

A61Q 19/08 (2006. 01)

(71) 申请人 考格尼斯知识产权管理有限责任公

司

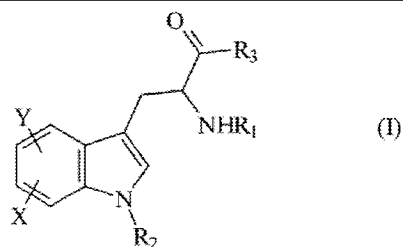
权利要求书 2 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

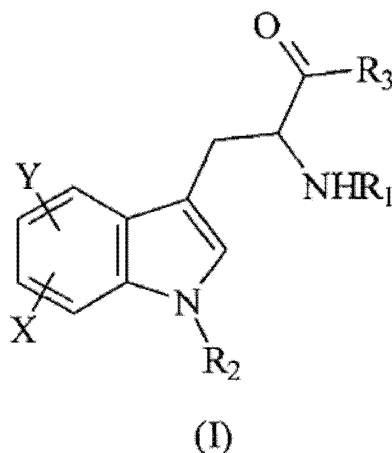
皮肤增白

(57) 摘要

通式 (I) 的呈 D- 形式、L- 形式或外消旋形式 (D, L) 的物质的用途, 其中 R_1 选自氢 (-H)、甲基 (-CH₃)、乙基 (-CH₂CH₃)、C3 烷基、C4 烷基、乙酰基 (-C(O)CH₃)、丙酰基 (-C(O)CH₂CH₃)、正丁酰基 (-C(O)CH₂CH₂CH₃) 和 2- 甲基 - 丙酰基 (-C(O)CH(CH₃)₂), R_2 选自氢 (-H)、乙基 (-CH₂CH₃)、C3 烷基、C4 烷基、乙酰基 (-C(O)CH₃)、丙酰基 (-C(O)CH₂CH₃)、正丁酰基 (-C(O)CH₂CH₂CH₃) 和 2- 甲基 - 丙酰基 (-C(O)CH(CH₃)₂), R_3 选自羟基 (-OH)、氨基 (-NH₂)、甲氧基 (-OCH₃)、乙氧基 (-OCH₂CH₃)、C3 烷氧基、C4 烷氧基和苄氧基 (-OCH₂C₆H₅), X 和 Y 独立地选自氢 (-H)、甲基 (-CH₃)、乙基 (-CH₂CH₃)、C3 烷基、C4 烷基、卤素、甲氧基 (-OCH₃)、乙氧基 (-OCH₂CH₃)、C3 烷氧基、C4 烷氧基和苄氧基 (-OCH₂C₆H₅), 条件是基团 X 和 Y 中至少一个不是氢 (-H), (a) 用于制造化妆品组合物和 / 或局部组合物和 / 或 (b) 用在化妆品组合物和 / 或局部组合物中用于 (i) 增亮皮肤和 / 或 (ii) 增白皮肤和 / 或 (iii) 减少皮肤的色素沉着和 / 或 (iv) 减少皮肤的色素沉着过度 and / 或 (v) 抑制皮肤中的黑素生成和 / 或 (vi) 防止和 / 或延迟老化征兆和 / 或改善老化皮肤的皮肤外观。



1. 呈 D- 形式、L- 形式或外消旋形式 (D, L) 的通式 (I) 的物质的用途,



其中

-R₁ 选自氢 (-H)、甲基 (-CH₃)、乙基 (-CH₂CH₃)、C3 烷基、C4 烷基、乙酰基 (-C(O)CH₃)、丙酰基 (-C(O)CH₂CH₃)、正丁酰基 (-C(O)CH₂CH₂CH₃) 和 2- 甲基 - 丙酰基 (-C(O)CH(CH₃)₂),

-R₂ 选自氢 (-H)、乙基 (-CH₂CH₃)、C3 烷基、C4 烷基、乙酰基 (-C(O)CH₃)、丙酰基 (-C(O)CH₂CH₃)、正丁酰基 (-C(O)CH₂CH₂CH₃) 和 2- 甲基 - 丙酰基 (-C(O)CH(CH₃)₂),

-R₃ 选自羟基 (-OH)、氨基 (-NH₂)、甲氧基 (-OCH₃)、乙氧基 (-OCH₂CH₃)、C3 烷氧基、C4 烷氧基和苄氧基 (-OCH₂C₆H₅),

-X 和 Y 独立地选自氢 (-H)、甲基 (-CH₃)、乙基 (-CH₂CH₃)、C3 烷基、C4 烷基、卤素、甲氧基 (-OCH₃)、乙氧基 (-OCH₂CH₃)、C3 烷氧基、C4 烷氧基和苄氧基 (-OCH₂C₆H₅),

条件是基团 X 和 Y 中至少一个不是氢 (-H),

所述用途为:

(a) 用于制造化妆品组合物和 / 或局部组合物和 / 或

(b) 用在化妆品组合物和 / 或局部组合物中

用于

(i) 增亮皮肤和 / 或

(ii) 增白皮肤和 / 或

(iii) 减少皮肤的色素沉着和 / 或

(iv) 减少皮肤的色素沉着过度和 / 或

(v) 抑制皮肤中的黑素生成和 / 或

(vi) 防止和 / 或延迟老化征兆和 / 或改善老化皮肤的皮肤外观。

2. 根据权利要求 1 的用途, 其中根据通式 (I) 的物质或其盐按 0.0001-10wt% 的量存在, 基于组合物的总量。

3. 根据权利要求 1 或 2 的用途, 其中

-R₁ 选自氢 (-H)、甲基 (-CH₃)、乙基 (-CH₂CH₃)、正丙基 (-CH₂CH₂CH₃) 和异丙基 (-C(CH₃)₂),

-R₂ 选自氢 (-H)、甲基 (-CH₃)、乙基 (-CH₂CH₃)、正丙基 (-CH₂CH₂CH₃) 和异丙基 (-C(CH₃)₂),

-R₃ 选自羟基 (-OH)、氨基 (-NH₂)、甲氧基 (-OCH₃)、乙氧基 (-OCH₂CH₃) 和苄氧基

($-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$),

-X 和 Y 独立地选自氢 (-H)、甲基 ($-\text{CH}_3$)、氟 (-F)、溴 (-Br)、甲氧基 ($-\text{OCH}_3$) 和乙氧基 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),

条件是基团 X 和 Y 中至少一个不是氢 (-H)。

4. 根据上述权利要求中任一项的用途, 其中

$-\text{R}_1$ 是氢 (-H) 或甲基 ($-\text{CH}_3$),

$-\text{R}_2$ 是氢 (-H) 或甲基 ($-\text{CH}_3$),

$-\text{R}_3$ 是羟基 ($-\text{OH}$) 或氨基 ($-\text{NH}_2$),

Y 是氢 (-H), 和

X 选自甲基 ($-\text{CH}_3$)、氟 (-F) 和甲氧基 ($-\text{OCH}_3$)。

5. 根据上述权利要求中任一项的用途, 其中

$-\text{R}_1$ 和 R_2 是氢 (-H),

$-\text{R}_3$ 是羟基 ($-\text{OH}$),

Y 是氢 (-H), 和

X 是甲基 ($-\text{CH}_3$) 或氟 (-F)。

6. 上述权利要求任一项中所限定的根据通式 (I) 的物质, 用于治疗与皮肤的色素沉着方面的病症联系的疾病。

7. 根据权利要求 6 的物质, 其中所述疾病显示异常黑色素合成和 / 或分泌。

8. 化妆品和 / 或局部组合物, 其包含上述权利要求 1-5 任一项中所限定的根据通式 (I) 的物质或其盐。

皮肤增白

[0001] 本发明涉及用在化妆品,特别是用于皮肤增白和/或对抗皮肤老化征兆的化妆品中的色氨酸衍生物。本发明还涉及此类物质用于治疗与皮肤的色素沉着相关的病症的用途。

[0002] 存在许多消费者可获得用来改善皮肤的健康和外观的化妆品组合物。具体来说,这些化妆品用来改善肤色,增亮或减少皮肤色素沉着,防止或治疗色素沉着病症例如色素沉着过度和老年斑。色素沉着过度疾病包括,例如,黄褐斑(由荷尔蒙因素引起并由日光照射影响放大的黑色素分泌过度)、着色斑、日光和衰老性着色斑、Dubreuilh 黑素沉着、黑斑病或黑素过度或黑色素细胞机能紊乱的任何形式。

[0003] 皮肤色素沉着过度例如斑、雀斑和褐斑是由日晒等引起的。它随着年龄增长而增加或变得更难以褪色,即尤其是困扰中年和老年人的问题。此种色素沉着(其机理还没有确定)认为由日光(尤其紫外线)等诱导的皮肤炎症引起。

[0004] 黑色素色素在黑色素产生颗粒中产生(该颗粒称作黑色素小体,在存在于表皮中的黑色素细胞中)并传递到相邻的表皮细胞。

[0005] 上述问题已经促使开发能够改变此种色素沉着,恢复常规肤色,增白和/或增亮皮肤的物质,并得到了许多商业产品。

[0006] 数种化合物在化妆品工业中已知用来减少皮肤色素沉着,例如氢醌、熊果甙、曲酸、壬二酸、抗坏血酸或其衍生物例如抗坏血酰磷酸镁,一些植物提取物例如桑树(*Morus alba*)提取物或光果甘草(*Glycyrrhiza glabra*)。然而,这些产品可能是细胞毒性的、差功效的、由于不稳定性而难以用于配制或有暗色影响。例如,曲酸在化妆品制剂中不稳定而导致暗棕色产品。另外在一些国家,氢醌的应用在化妆品中是禁止的。

[0007] 从 FR 2886843 获知,含 5-羟基色氨酸的加纳果(*Griffonia simplicifolia*)提取物的应用减少细胞培养物中由黑色素细胞引起的黑色素产生,并且加纳果提取物可以用来减少皮肤色素沉着。

[0008] EP 0820766A2 描述了按 10^{-15} 至 10^{-7} M 的量包含美拉通宁(melatonine)的类似物,例如 5-甲氧基色氨酸的皮肤化妆品组合物。

[0009] 对 B16 黑色素细胞中黑色素形成的类似抑制效果由 KT Kim 等进行了描述(Kim, KT 等,“5-hydroxytryptophan as a novel inhibitor of melanin synthesis”;IFSCC Congress 2006. PC-026)。

[0010] 另一方面, S. Vogliardi 等报道了酪氨酸酶(黑色素合成路径中的关键催化酶)能够激活从 5-羟基色氨酸开始的黑色素生成(Vogliardi, S 等,“an investigation of the role of 5-hydroxytryptophan in the biosynthesis of melanins”;J Mass Spectrometry, 2002, 37, 1292-6)。

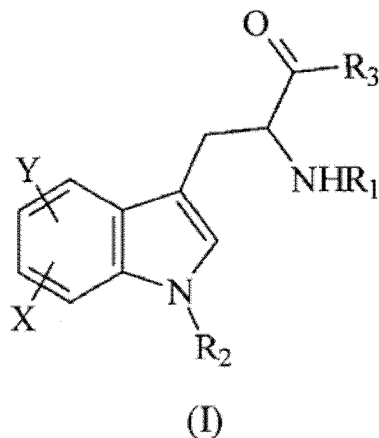
[0011] 因此,迄今仍不确定色氨酸衍生物是否能有效地应用于减少色素沉着。

[0012] 因此,仍需要安全、稳定且容易的方式来配制化妆有效的褪色或增亮活性成分,该活性成分设法改善皮肤外观和补救这些色素沉着状况。另外,一些暗皮肤个体更喜欢亮肤色,因为这被认为是特别美丽的特征。

[0013] 本发明的发现是使用在吲哚基团处被取代的特定色氨酸衍生物用于皮肤增白和 / 或减少色素沉着。

[0014] 因此,本发明涉及呈 D- 形式、L- 形式或外消旋形式 (D,L) 的通式 (I) 的物质的用途,

[0015]



[0016] 其中

[0017] $-R_1$ 选自氢 (-H)、甲基 ($-\text{CH}_3$)、乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、C3 烷基、C4 烷基、乙酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)、丙酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$)、正丁酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 和 2- 甲基 - 丙酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),

[0018] $-R_2$ 选自氢 (-H)、乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、C3 烷基、C4 烷基、乙酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)、丙酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$)、正丁酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 和 2- 甲基 - 丙酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),

[0019] $-R_3$ 选自羟基 (-OH)、氨基 ($-\text{NH}_2$)、甲氧基 ($-\text{OCH}_3$)、乙氧基 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)、C3 烷氧基、C4 烷氧基和苄氧基 ($-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$),

[0020] $-X$ 和 Y 独立地选自氢 (-H)、甲基 ($-\text{CH}_3$)、乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、C3 烷基、C4 烷基、卤素、甲氧基 ($-\text{OCH}_3$)、乙氧基 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$)、C3 烷氧基、C4 烷氧基和苄氧基 ($-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$),

[0021] 条件是基团 X 和 Y 中至少一个不是氢 (-H),

[0022] 所述用途为:

[0023] (a) 用于制造化妆品组合物和 / 或局部组合物和 / 或

[0024] (b) 用在化妆品组合物和 / 或局部组合物中,

[0025] 用于

[0026] (i) 增亮皮肤和 / 或

[0027] (ii) 增白皮肤和 / 或

[0028] (iii) 减少皮肤的色素沉着和 / 或

[0029] (iv) 减少皮肤的色素沉着过度 and / 或

[0030] (v) 抑制皮肤中的黑素生成和 / 或

[0031] (vi) 防止和 / 或延迟老化征兆和 / 或改善老化皮肤的皮肤外观。

[0032] 本发明涉及通式 (I) 的物质的如下用途:

[0033] (a) 用于制造化妆品组合物和 / 或局部组合物用于

[0034] (i) 增亮皮肤和 / 或

[0035] (ii) 增白皮肤和 / 或

- [0036] (iii) 减少皮肤的色素沉着和 / 或
- [0037] (iv) 减少皮肤的色素沉着过度 / 或
- [0038] (v) 抑制皮肤中的黑素生成和 / 或
- [0039] (vi) 防止和 / 或延迟老化征兆和 / 或改善老化皮肤的皮肤外观, 和 / 或
- [0040] (b) 用在化妆品组合物和 / 或局部组合物中用于
- [0041] (i) 增亮皮肤和 / 或
- [0042] (ii) 增白皮肤和 / 或
- [0043] (iii) 减少皮肤的色素沉着和 / 或
- [0044] (iv) 减少皮肤的色素沉着过度 / 或
- [0045] (v) 抑制皮肤中的黑素生成和 / 或
- [0046] (vi) 防止和 / 或延迟老化征兆和 / 或改善老化皮肤的皮肤外观。
- [0047] 如果通式 (I) 的物质是 5- 甲氧基色氨酸, 则它优选按超过 0.0001wt%, 优选超过 0.0002wt%, 优选超过 0.0005wt%, 优选超过 0.001wt% 的量使用, 基于组合物的总量。
- [0048] 如果通式 (I) 的物质是 5- 甲氧基色氨酸, 则它优选按基于组合物的总量超过 0.0001wt%, 优选超过 0.0002wt%, 优选超过 0.0005wt%, 优选超过 0.001wt% 的量
- [0049] (b) 用在化妆品组合物和 / 或局部组合物中用于
- [0050] (vi) 防止和 / 或延迟老化征兆和 / 或改善老化皮肤的皮肤外观。
- [0051] 令人惊奇地发现, 通式 (I) 的物质减少黑色素细胞中的黑色素合成。此外, 通式 (I) 的物质与其它已知的色氨酸衍生物不同, 尤其是与 5- 羟基色氨酸相比, 在水溶液中更稳定并因此能有效地减少在存储时间之后黑色素细胞中的黑色素合成, 而也没有细胞毒性。在数天之后, 5- 羟基色氨酸的水溶液导致形成暗棕色颜色, 这尤其不适合于改善皮肤亮度, 或减少皮肤暗斑的化妆品组合物。令人惊奇地, 采用通式 (I) 的物质, 不会产生这样的着色。因为通式 (I) 的物质抑制黑色素的产生, 所以包含所述物质的化妆品组合物可以改善皮肤色素沉着并可以尤其用于增白和 / 或增亮化妆品和 / 或可以防止色素沉着和 / 或可以抑制皮肤的黑素生成。
- [0052] 因此, 本发明尤其涉及通式 (I) 的物质作为黑素生成抑制剂和 / 或增白剂的用途。
- [0053] 术语“皮肤增亮”和“皮肤增白”尤其指通过通式 (I) 的物质达到的效果。因此, “增亮”或“增白”优选代表皮肤的颜色改变为与用根据本发明的通式 (I) 的物质处理之前的状态相比更亮的颜色。根据通式 (I) 的物质的用途因此优选不但涵盖除去或减少可能由于过度日光照射引起的色素沉着, 例如斑点和 / 或雀斑, 色素沉着过度, 而且涵盖所列色素的减轻, 例如将肤色改变到更亮的肤色或减轻雀斑等。
- [0054] 与色素沉着或色素沉着过度连用的术语“减少”指与用根据本发明通式 (I) 的物质处理之前的皮肤相比, 色素, 例如斑点、雀斑和 / 或褐斑, 优选皮肤中的黑色素的量减少。
- [0055] 黑素生成是黑色素通过人类皮肤中的黑色素细胞的产生和输送。它 (主要) 由 UV 辐射激发, 并且它导致晒黑的延迟显现。这种基于黑素生成的晒黑花费更长时间才显现, 但是比立即的日光晒黑持久。因此, 皮肤的黑素生成的抑制优选应理解为防止黑色素合成或至少抑制黑色素合成。在本文中抑制是指与没有用根据本发明的通式 (I) 的物质处理的皮肤相比, 皮肤中通过黑色素细胞引起的黑色素合成减少至少 10%, 更优选至少 20%, 仍更优选至少 50%, 仍更优选至少 80%, 如大约 100%。

[0056] 根据本发明的色素沉着病症和 / 或色素沉着过度疾病包括显示异常黑素生成的病症或疾病。它尤其包括黄褐斑 (由荷尔蒙因素引起并由日光照射影响放大的黑色素分泌过度)、着色斑、日光和衰老性着色斑、Dubreuilh 黑素沉着、黑斑病、或黑素沉着过度或黑色素细胞机能紊乱的任何形式。

[0057] 具体来说,老化征兆的防止和 / 或延迟是指与未处理的老化皮肤相比,使用根据通式 (I) 的物质抑制或延迟 (延缓) 皮肤老化,优选形成老年斑、棕色斑和 / 或褐斑,皱纹、不均匀肤色,和 / 或损失皮肤弹性形式的皮肤老化。

[0058] “改善老化皮肤的皮肤外观”优选应理解为皮肤的改善的外观,具体来说,指与未处理的老化皮肤相比,老年斑、棕色斑、褐斑、皱纹、不均匀肤色和 / 或皮肤弹性损失的减少。

[0059] 优选的通式 (I) 是基团如下定义的那些,其中

[0060] $-R_1$ 选自氢 ($-H$)、甲基 ($-CH_3$)、乙基 ($-CH_2CH_3$)、正丙基 ($-CH_2CH_2CH_3$)、异丙基 ($-C(CH_3)_2$)、正丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-丙基 ($-CH_2CH(CH_3)CH_3$)、乙酰基 ($-C(O)CH_3$)、丙酰基 ($-C(O)CH_2CH_3$)、正丁酰基 ($-C(O)CH_2CH_2CH_3$) 和 2-甲基-丙酰基 ($-C(O)CH(CH_3)_2$),

[0061] $-R_2$ 选自氢 ($-H$)、乙基 ($-CH_2CH_3$)、正丙基 ($-CH_2CH_2CH_3$)、异丙基 ($-C(CH_3)_2$)、正丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-丙基 ($-CH_2CH(CH_3)CH_3$)、乙酰基 ($-C(O)CH_3$)、丙酰基 ($-C(O)CH_2CH_3$)、正丁酰基 ($-C(O)CH_2CH_2CH_3$) 和 2-甲基-丙酰基 ($-C(O)CH(CH_3)_2$),

[0062] $-R_3$ 选自羟基 ($-OH$)、氨基 ($-NH_2$)、甲氧基 ($-OCH_3$)、乙氧基 ($-OCH_2CH_3$)、C3 烷氧基、C4 烷氧基和苄氧基 ($-OCH_2C_6H_5$),

[0063] $-X$ 和 Y 独立地选自氢 ($-H$)、甲基 ($-CH_3$)、乙基 ($-CH_2CH_3$)、正丙基 ($-CH_2CH_2CH_3$)、异丙基 ($-C(CH_3)_2$)、正丁基 ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-丙基 ($-CH_2CH(CH_3)CH_3$)、氟 ($-F$)、溴 ($-Br$)、氯 ($-Cl$)、甲氧基 ($-OCH_3$)、乙氧基 ($-OCH_2CH_3$)、C3 烷氧基、C4 烷氧基和苄氧基 ($-OCH_2C_6H_5$), 条件是基团 X 和 Y 中至少一个不是氢 ($-H$),

[0064] 更优选的通式 (I) 的物质是基团如下定义的那些,其中

[0065] $-R_1$ 选自氢 ($-H$)、甲基 ($-CH_3$)、乙基 ($-CH_2CH_3$)、正丙基 ($-CH_2CH_2CH_3$) 和异丙基 ($-C_2(CH_3)_2$),

[0066] $-R_2$ 选自氢 ($-H$)、甲基 ($-CH_3$)、乙基 ($-CH_2CH_3$)、正丙基 ($-CH_2CH_2CH_3$) 和异丙基 ($-C_2(CH_3)_2$),

[0067] $-R_3$ 选自羟基 ($-OH$)、氨基 ($-NH_2$)、甲氧基 ($-OCH_3$)、乙氧基 ($-OCH_2CH_3$) 和苄氧基 ($-OCH_2C_6H_5$),

[0068] $-X$ 和 Y 独立地选自氢 ($-H$)、甲基 ($-CH_3$)、氟 ($-F$)、溴 ($-Br$)、甲氧基 ($-OCH_3$) 和乙氧基 ($-OCH_2CH_3$),

[0069] 条件是基团 X 和 Y 中至少一个不是氢 ($-H$)。

[0070] 仍更优选的通式 (I) 的物质是基团如下定义的那些,其中

[0071] $-R_1$ 是氢 ($-H$) 或甲基 ($-CH_3$),

[0072] $-R_2$ 是氢 ($-H$) 或甲基 ($-CH_3$),

[0073] $-R_3$ 是羟基 ($-OH$) 或氨基 ($-NH_2$),

[0074] $-Y$ 是氢 ($-H$), 和

[0075] $-X$ 选自甲基 ($-CH_3$)、氟 ($-F$) 和甲氧基 ($-OCH_3$)。

[0076] 仍更优选的通式 (I) 的物质是基团如下定义的那些, 其中

[0077] $-R_1$ 和 R_2 是氢 ($-H$),

[0078] $-R_3$ 是羟基 ($-OH$),

[0079] $-Y$ 是氢 ($-H$), 和

[0080] $-X$ 是甲基 ($-CH_3$) 或氟 ($-F$)。

[0081] 特别优选的物质是其中通式 (I) 定义如下的那些物质:

[0082] $-R_1$ 和 R_2 是氢 ($-H$),

[0083] $-R_3$ 是羟基 ($-OH$),

[0084] $-Y$ 是氢 ($-H$), 和

[0085] $-X$ 是甲基 ($-CH_3$) 或氟 ($-F$), X 在色氨酸环的 4, 5 或 6 位。

[0086] 因此, 特别适合的是 6- 氟-D, L- 色氨酸和 / 或 4- 甲基-D, L- 色氨酸。

[0087] 根据通式 (I) 的物质可以单独使用或与本发明技术领域使用的其它已知的试剂一起使用。因此, 根据通式 (I) 的物质可以与至少一种选自以下的物质一起使用: 曲酸、氢醌、 α - 和 β - 熊果苷、其它氢醌糖苷、脱氧熊果苷、阿魏酸、二乙酰基波尔定、壬二酸、十八碳烯二酸、亚油酸、共轭亚油酸、 α - 硫辛酸、谷胱甘肽和衍生物、十一碳烯酰基苯基丙氨酸、维生素 C 和衍生物如 L- 抗坏血酰磷酸镁、烟酰胺、4- 正丁基间苯二酚、 α - 和 β - 羟基酸、鞣花酸、白藜芦醇、桑树提取物、光甘草定和甘草提取物、白茅苷和异前胡醚和 *Angelica dahurica* 提取物、矢车菊 (centaureidin) 和蓍草提取物、雏菊 (*Bellis perennis*) 提取物、油柑 (*phyllanthus emblica*) 提取物、水田芥 (water cress) 提取物、藜芦 (*Veratrum nigrum*) 提取物、*Sophora flavescens* 提取物、子囊菌衍生的黑色素退化酶、乙酰氧基芥子酸和 2-(4- 羟基苯氧基) 丙酸。

[0088] 本发明进一步涉及本发明中所定义的根据通式 (I) 的物质, 其用于治疗与皮肤的色素沉着方面的病症联系疾病。更优选, 本发明中所限定的根据通式 (I) 的物质涉及显示异常黑色素合成和 / 或分泌的疾病, 如黄褐斑 (由荷尔蒙因素引起并由日光照射影响放大的黑色素分泌过度)、着色斑、日光和老年性着色斑、Dubreuilh 黑素沉着、黑斑病或黑素沉着过度或黑色素细胞机能紊乱的任何形式。

[0089] 在另一个方面中, 本发明涉及包含如本发明中所限定的根据通式 (I) 的物质的化妆品组合物和 / 或局部组合物。

[0090] 在本发明的一个优选的实施方案中, 所述化妆品和 / 或局部组合物按基于组合物的总重量超过 0.0001wt%, 优选超过 0.0002wt%, 更优选超过 0.0005wt%, 优选超过 0.001wt% 的量包含根据通式 (I) 的物质。

[0091] 所述化妆品组合物和 / 或局部组合物可以按基于组合物的总量 0.0001-10wt%, 更优选超过 0.0001-8wt%, 优选 0.002-2wt%, 仍更优选 0.003-1wt% 的量包含本发明的根据通式 (I) 的物质。

[0092] 如果通式 (I) 的物质是 5- 甲氧基色氨酸, 则所述化妆品和 / 或局部组合物优选包含基于组合物的总量超过 0.0001wt%, 优选超过 0.0002wt%, 优选超过 0.0005wt%, 优选超过 0.001wt% 的 5- 甲氧基- 色氨酸。

[0093] 术语“化妆品”包括加药的化妆品例如皮肤科制剂、软膏、溶液、乳膏、乳液、调色剂、洗液、凝胶、香精、粉底 (foundation)、遮瑕霜 (pack mask)、唇膏、棒、浴用制剂等。

[0094] 化妆品剂型可以涵盖宽范围的配制剂类型例如溶液溶解的配方、粉末、粉末分散体、油质溶液、凝胶、软膏、气溶胶、油包水、固包油包水 (water-in-oil-in-solid) 类型等。

[0095] 根据本发明的化妆品组合物可以特别呈发用香波、洗发液、泡沫浴、淋浴乳、凝胶、洗液、醇性和水性 / 醇性溶液、乳液、蜡 / 脂肪物质、棒制剂、粉末或软膏形式。这些组合物还可以包含其它助剂和添加剂、温和表面活性剂、油体、乳化剂、珠光蜡、稠度调节剂、增稠剂、富脂剂、稳定剂、聚合物、硅酮化合物、脂肪、蜡、卵磷脂、磷脂、UV 光保护性因子、源自生物活性成分、抗氧化剂、除臭剂、防汗剂、去屑剂、成膜剂、溶胀剂、驱虫剂、自晒黑剂、水溶助剂、增溶剂、防腐剂、香料油、染料等。

[0096] 本发明化妆品组合物可以进一步包含至少一种表面活性剂。

[0097] 可以存在的表面活性物质是阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂、阳离子表面活性剂和 / 或两性表面活性剂或两性离子表面活性剂, 它们在组合物中的含量通常是大约 1-70wt%, 优选 5-50wt%, 尤其是 10-30wt%。阴离子表面活性剂的典型实例是皂、烷基苯磺酸盐、烷基磺酸盐、烯基磺酸盐、烷基醚磺酸盐、甘油醚磺酸盐、 α -甲基酯磺酸盐、磺基脂肪酸、烷基硫酸盐、烷基醚硫酸盐、甘油醚硫酸盐、脂肪酸醚硫酸盐、羟基混合醚硫酸盐、甘油单酯 (醚) 硫酸盐、脂肪酸酰胺 (醚) 硫酸盐、单烷基和二烷基磺基琥珀酸盐、单烷基和二烷基磺基琥珀酰胺酸盐、磺基甘油三酯、酰胺皂、醚羧酸及其盐、脂肪酸羟乙基磺酸盐、脂肪酸肌氨酸盐、脂肪酸氨基乙磺酸盐、N-酰基氨基酸如酰基乳酸盐、酰基酒石酸盐、酰基谷氨酸盐和酰基天冬氨酸盐, 烷基低聚糖苷硫酸盐、蛋白质脂肪酸缩合物 (特别是基于小麦的植物产物) 和烷基 (醚) 磷酸盐。如果阴离子表面活性剂含有聚二醇醚链, 则它们可以具有常规的同系物分布, 但优选具有窄的同系物分布。非离子表面活性剂的典型实例是脂肪醇聚二醇醚、烷基酚聚二醇醚、脂肪酸聚二醇酯、脂肪酸酰胺聚二醇醚、脂肪胺聚二醇醚、烷氧基化甘油三酯、混合醚和混合缩甲醛、任选部分氧化的烷 (烯) 基低聚糖苷和葡糖醛酸衍生物、脂肪酸 N-烷基葡糖酰胺、蛋白水解物 (尤其是基于小麦的植物产物)、多元醇脂肪酸酯、糖酯、脱水山梨糖醇酯、聚山梨酯和胺氧化物。如果非离子表面活性剂含有聚二醇醚链, 则它们可以具有常规的同系物分布, 但优选具有窄的同系物分布。阳离子表面活性剂的典型实例是季铵化合物, 例如氯化二甲基二硬脂基铵, 和酯季化物 (ester quats), 尤其是季铵化脂肪酸三链烷醇胺酯盐。两性表面活性剂和两性离子表面活性剂的典型实例是烷基甜菜碱、烷基酰氨基甜菜碱、氨基丙酸盐、氨基甘氨酸盐、咪唑啉甜菜碱和磺基甜菜碱。上述表面活性剂都是已知的化合物。尤其适合的温和的 (即特别的皮肤友好的) 表面活性剂的典型实例是脂肪醇聚二醇醚硫酸盐、甘油单酯硫酸酯盐、单烷基-和 / 或二烷基磺基琥珀酸盐、脂肪酸羟乙基磺酸盐、脂肪酸肌氨酸盐、脂肪酸氨基乙磺酸盐、脂肪酸谷氨酸盐、 α -烯基磺酸盐、醚羧酸, 烷基低聚葡糖苷、脂肪酸葡糖酰胺、烷基酰氨基甜菜碱、两性缩醛 (amphoacetals) 和 / 或蛋白质脂肪酸缩合物, 其中蛋白质脂肪酸缩合物优选基于小麦蛋白。

[0098] 另外或者可选地, 本发明化妆品组合物可以进一步包含至少一种油体。

[0099] 适合的油体是, 例如, 基于含 6-18 个碳原子, 优选 8-10 个碳原子的脂肪醇的格尔伯特 (Guerbet) 醇, 直链 C_6 - C_{22} 脂肪酸与直链或支化 C_6 - C_{22} -脂肪醇的酯和 / 或支化 C_6 - C_{13} -羧酸与直链或支化 C_6 - C_{22} -脂肪醇的酯, 例如, 肉豆蔻酸肉豆蔻酯、棕榈酸肉豆蔻酯、硬脂酸肉豆蔻酯、异硬脂酸肉豆蔻酯、油酸肉豆蔻酯、山萘酸肉豆蔻酯、芥酸肉豆蔻酯、肉豆

寇酸鲸蜡酯、棕榈酸鲸蜡酯、硬脂酸鲸蜡酯、异硬脂酸鲸蜡酯、油酸鲸蜡酯、山萘酸鲸蜡酯、芥酸鲸蜡酯、肉豆寇酸硬脂酯、棕榈酸硬脂酯、硬脂酸硬脂酯、异硬脂酸硬脂酯、油酸硬脂酯、山萘酸硬脂酯、芥酸硬脂酯、肉豆寇酸异硬脂酯、棕榈酸异硬脂酯、硬脂酸异硬脂酯、异硬脂酸异硬脂酯、油酸异硬脂酯、山萘酸异硬脂酯、油酸异硬脂酯、肉豆寇酸油酯、棕榈酸油酯、硬脂酸油酯、异硬脂酸油酯、油酸油酯、山萘酸油酯、芥酸油酯、肉豆寇酸山萘酯、棕榈酸山萘酯、硬脂酸山萘酯、异硬脂酸山萘酯、油酸山萘酯、山萘酸山萘酯、芥酸山萘酯、肉豆寇酸芥酯、棕榈酸芥酯、硬脂酸芥酯、异硬脂酸芥酯、油酸芥酯、山萘酸芥酯和芥酸芥酯。适宜的还有直链 C_6-C_{22} 脂肪酸与支化醇，特别是 2-乙基己醇的酯； $C_{18}-C_{38}$ 烷基羟基羧酸与直链或支化 C_6-C_{22} 脂肪醇的酯，特别是苹果酸二辛酯，直链和 / 或支化脂肪酸与多元醇（如丙二醇、二聚二醇或者三聚三醇）和 / 或格尔伯特醇的酯，基于 C_6-C_{10} 脂肪酸的甘油三酯，基于 C_6-C_{18} 脂肪酸的液态甘油单酯 / 甘油二酯 / 甘油三酯混合物， C_6-C_{22} 脂肪醇和 / 或格尔伯特醇与芳族羧酸，尤其是苯甲酸的酯， C_2-C_{12} 二元羧酸与具有 1-22 个碳原子的直链或支化醇或具有 2-10 个碳原子和 2-6 个羟基的多元醇的酯，植物油，支化伯醇，被取代的环己烷，直链和支化 C_6-C_{22} 脂肪醇碳酸酯如碳酸二辛酯（**Cetiol**[®] CC），基于具有 6-18 个碳原子，优选 8-10 个碳原子的脂肪醇的格尔伯特碳酸酯，苯甲酸与直链和 / 或支化 C_6-C_{22} 醇的酯（如 **Finsolv**[®] TN），每个烷基具有 6-22 个碳原子的直链或支化的对称或不对称的二烷基醚如二辛基醚（**Cetiol**[®] OE）、环氧化脂肪酸酯与多元醇的开环产物，硅氧烷油（特别是环状聚二甲基硅氧烷、silicon methicone 型）和 / 或脂族烃或环烷烃，例如角鲨烷、角鲨烯或二烷基环己烷。还适合的是 2-丙基庚醇与正辛酸酯的酯，即可以商品名称 **Cetiol**[®] Sensoft (Cognis GmbH) 商购的产品。还适合的是烃，例如十一烷和十三烷。还适合的是烷烃，例如 INCI Conocnut/Palm/Palm Kernel Oil Alkanes（可作为 Vegelight 1214 从 Biosynthesis 商购）。

[0100] 另外或可选地，本发明化妆品组合物可以进一步包含至少一种乳化剂。

[0101] 适合的乳化剂是，例如，选自以下组中至少一种的非离子表面活性剂：

[0102] • 2-30mol 环氧乙烷和 / 或 0-5mol 环氧丙烷加成到含 8-22 个碳原子的直链脂肪醇上的，加成到含 12-22 个碳原子的脂肪酸上的，加成到烷基中含 8-15 个碳原子的烷基酚上的，和加成到烷基中含 8-22 个碳原子的烷基胺上的加成产物；

[0103] • 烷（烯）基中含 8-22 个碳原子的烷基和 / 或烯基低聚糖苷和其乙氧基化类似物；

[0104] • 1-15mol 环氧乙烷加成到蓖麻油和 / 或氢化蓖麻油上的加成产物；

[0105] • 15-60mol 环氧乙烷加成到蓖麻油和 / 或氢化蓖麻油上的加成产物；

[0106] • 甘油和 / 或脱水山梨糖醇与含 12-22 个碳原子的不饱和、直链或饱和、支化脂肪酸和 / 或含 3-18 个碳原子的羟基羧酸的偏酯，和其与 1-30mol 环氧乙烷的加合物；

[0107] • 聚甘油（平均自缩合度 2-8）、聚乙二醇（分子量 400-5000）、三羟甲基丙烷、季戊四醇、糖醇（例如山梨糖醇）、烷基葡萄糖苷（例如甲基葡萄糖苷、丁基葡萄糖苷、月桂基葡萄糖苷）和多糖苷（例如纤维素）与含 12-22 个碳原子的饱和和 / 或不饱和、直链或支化脂肪酸和 / 或含 3-18 个碳原子的羟基羧酸的偏酯，和其与 1-30mol 环氧乙烷的加合物；

[0108] • 季戊四醇、脂肪酸、柠檬酸和脂肪醇的混合酯和 / 或含 6-22 个碳原子的脂肪酸、

甲基葡萄糖和多元醇,优选甘油或聚甘油的混合酯,

[0109] • 单、二和三烷基磷酸酯,和单、二和 / 或三 -PEG 烷基磷酸酯和其盐;

[0110] • 羊毛蜡醇;

[0111] • 聚硅氧烷 - 聚烷基 - 聚醚共聚物和相应的衍生物;

[0112] • 嵌段共聚物,例如聚乙二醇 -30 二多羟基硬脂酸酯;

[0113] • 聚合物乳化剂,例如得自 Goodrich 的 Pemulen 等级 (TR-1、TR-2);

[0114] • 聚亚烷基二醇,和

[0115] • 甘油碳酸酯。

[0116] • 环氧乙烷加成产物

[0117] 环氧乙烷和 / 或环氧丙烷加成到脂肪醇、脂肪酸、烷基酚或加成到蓖麻油上的加成产物是已知的,可商购的产品。它们是同系物混合物,其平均烷氧化程度对应于进行加成反应的环氧乙烷和 / 或环氧丙烷与底物的物质的量之比。环氧乙烷加成到甘油上的加成产物的 C_{12/18} 脂肪酸单酯和二酯称为用于化妆品制剂的脂平衡剂 (refatting agent)。

[0118] • 烷基和 / 或烯基低聚糖苷

[0119] 烷基和 / 或烯基低聚糖苷,它们的制备和它们的用途是现有技术中已知的。具体来说,它们是通过使葡萄糖或寡糖与含 8-18 个碳原子的伯醇反应制备的。至于糖苷基,其中环状糖基以糖苷键与脂肪醇连接的单糖苷,以及低聚度优选至多大约 8 的低聚糖苷都是适合的。低聚度在此是一个统计平均值,该值基于对这类技术级产品而言常规的同系物分布。

[0120] • 偏甘油酯

[0121] 适合的偏甘油酯的典型实例是羟基硬脂酸甘油单酯、羟基硬脂酸甘油二酯、异硬脂酸甘油单酯、异硬脂酸甘油二酯、油酸甘油单酯、油酸甘油二酯、蓖麻油酸甘油单酯、蓖麻油酸甘油二酯、亚油酸甘油单酯、亚油酸甘油二酯、亚麻酸甘油单酯、亚麻酸甘油二酯、芥酸甘油单酯、芥酸甘油二酯、酒石酸甘油单酯、酒石酸甘油二酯、柠檬酸甘油单酯、柠檬酸甘油二酯、苹果酸甘油单酯、苹果酸甘油二酯和它们的技术级混合物,它们还可以包括作为制备方法的副产物的少量的甘油三酯。同样适合的是 1-30mol,优选 5-10mol 环氧乙烷加成到所述偏甘油酯上的加成产物。

[0122] • 脱水山梨糖醇酯

[0123] 适合的脱水山梨糖醇酯是脱水山梨糖醇单异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇二异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇二油酸酯、脱水山梨糖醇三油酸酯、脱水山梨糖醇单芥酸酯、脱水山梨糖醇倍半芥酸酯、脱水山梨糖醇二芥酸酯、脱水山梨糖醇三芥酸酯、脱水山梨糖醇单蓖麻醇酸酯、脱水山梨糖醇倍半蓖麻醇酸酯、脱水山梨糖醇二蓖麻醇酸酯、脱水山梨糖醇三蓖麻醇酸酯、脱水山梨糖醇单羟基硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半羟基硬脂酸酯、脱水山梨糖醇二羟基硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三羟基硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单酒石酸酯、脱水山梨糖醇倍半酒石酸酯、脱水山梨糖醇二酒石酸酯、脱水山梨糖醇三酒石酸酯、脱水山梨糖醇单柠檬酸酯、脱水山梨糖醇倍半柠檬酸酯、脱水山梨糖醇二柠檬酸酯、脱水山梨糖醇三柠檬酸酯、脱水山梨糖醇单马来酸酯、脱水山梨糖醇倍半马来酸酯、脱水山梨糖醇二马来酸酯、脱水山梨糖醇三马来酸酯,以及它们的技术级混合物。同样适合的是 1-30mol,优

选 5-10mol 环氧乙烷加成到所述脱水山梨糖醇酯上的加成产物。

[0124] • 聚甘油酯

[0125] 适合的聚甘油酯的典型实例是聚甘油基-2 二聚羟基硬脂酸酯 (**Dehymuls**[®] PGPH)、聚甘油基-3 二异硬脂酸酯 (**Lameform**[®] TGI)、聚甘油基-4 异硬脂酸酯 (**Isolan**[®] GI 34)、聚甘油基-3 油酸酯、二异硬脂酰基聚甘油基-3 二异硬脂酸酯 (**Isolan**[®] PDI)、聚甘油基-3 甲基葡萄糖二硬脂酸酯 (Tego **Care**[®] 450)、聚甘油基-3 蜂蜡 (Cera **Bellina**[®])、聚甘油基-4 癸酸酯 (聚甘油癸酸酯 T2010/90)、聚甘油基-3 鲸蜡醚 (**Chimexane**[®] NL)、聚甘油基-3 二硬脂酸酯 (**Cremophor**[®] GS 32) 和聚甘油基聚蓖麻醇酸酯 (**Admul**[®] WOL1403)、聚甘油基二聚酯 (dimerate) 异硬脂酸酯和它们的混合物。其它适合的多元醇酯的实例是三羟甲基丙烷或季戊四醇与月桂酸、椰油脂肪酸、牛油脂肪酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、山萘酸等的任选与 1-30mol 环氧乙烷反应的单、二和三酯。

[0126] • 阴离子乳化剂

[0127] 典型的阴离子乳化剂是含 12-22 个碳原子的脂族脂肪酸,例如棕榈酸、硬脂酸或山萘酸,和含 12-22 个碳原子的二元羧酸,例如壬二酸或癸二酸。

[0128] • 两性和阳离子乳化剂

[0129] 另外,两性离子表面活性剂可以用作乳化剂。术语“两性离子表面活性剂”是指其分子中携带至少一个季铵基团和至少一个羧酸根或一个磺酸根基团的那些表面活性化合物。特别适宜的两性离子表面活性剂是所谓的甜菜碱,例如 N-烷基-N,N-二甲基甘氨酸铵,如椰油烷基二甲基甘氨酸铵, N-酰基氨基丙基-N,N-二甲基甘氨酸铵,如椰油酰基氨基丙基二甲基甘氨酸铵,和每种情况中在烷基或者酰基中含有 8 至 18 个碳原子的 2-烷基-3-羧基甲基-3-羟基乙基咪唑啉,以及椰油酰基氨基乙基羟基乙基羧基甲基甘氨酸盐。特别优选以 CTFA 名称 Cocamidopropyl Betaine (椰油酰基氨基丙基甜菜碱) 已知的脂肪酸酰胺衍生物。同样适合的乳化剂是两性表面活性剂。术语“两性表面活性剂”是指其分子中除了 C_{8/18}-烷基或者-酰基之外,还至少含有一个游离氨基和至少一个-COOH 或者-SO₃H 基团并能形成内盐的那些表面活性化合物。适合的两性表面活性剂的实例有 N-烷基甘氨酸、N-烷基氨基丙酸、N-烷基氨基丁酸、N-烷基亚氨基二丙酸、N-羟基乙基-N-烷基酰基氨基丙基甘氨酸、N-烷基牛磺酸、N-烷基肌氨酸、2-烷基氨基丙酸和烷基氨基乙酸,上述烷基在每种情况下含大约 8-18 个碳原子。尤其优选的两性表面活性剂是 N-椰油烷基氨基丙酸盐、椰油酰基氨基乙基氨基丙酸盐和 C_{12/18}-酰基肌氨酸。最后,阳离子表面活性剂也合适作为乳化剂,酯季化物 (ester quat) 型的那些,优选甲基-季铵化二脂肪酸三乙醇胺酯盐是尤其优选的。

[0130] 在本发明的一个实施方案中,化妆品组合物还包含至少一种脂肪或蜡。

[0131] 脂肪的典型实例是甘油酯,即主要由高级脂肪酸的混合甘油酯构成的固体或液体植物或动物产品,合适蜡特别是天然蜡,例如小烛树蜡 (candelilla wax)、巴西棕榈蜡 (carnauba wax)、日本蜡 (Japan wax)、芦苇草蜡 (esparto grass wax)、软木蜡 (cork wax)、guaruma 蜡、米胚芽油蜡、甘蔗蜡、小冠巴西棕榈蜡 (ouricury wax)、褐煤蜡、蜂蜡、紫胶蜡、鲸蜡、羊毛脂 (羊毛蜡)、尾脂油脂 (uropygial grease)、地蜡 (ceresin)、地蜡 (ozokerite) (地蜡 (earth wax))、矿脂、石蜡 (paraffin waxes)、微晶蜡;化学改性蜡 (硬

蜡),例如,蒙旦酯蜡(montan ester wax)、萨索尔(sasol)蜡、氢化霍霍巴木蜡和合成蜡,例如,聚亚烷基蜡和聚乙二醇蜡。除了脂肪之外,适合的添加剂还有脂肪状物质,例如卵磷脂和磷脂。术语卵磷脂本领域普通技术人员理解为是指由脂肪酸、甘油、磷酸和胆碱通过酯化得到的那些甘油磷脂。卵磷脂因此在专业领域中也通常为磷脂酰胆碱(PC)。可以提及的天然卵磷脂的实例是脑磷脂,其也称为磷脂酸,并构成1,2-二酰基-sn-甘油-3-磷酸的衍生物。与之相比,磷脂通常应理解为是指磷酸与甘油的单酯,优选二酯(磷酸甘油酯),它们一般算作脂肪。另外,鞘氨醇或鞘脂类也是适合的。

[0132] 在本发明的一个实施方案中,化妆品组合物还包含至少一种珠光蜡。

[0133] 适合的珠光蜡的实例是:亚烷基二醇酯,特别是乙二醇二硬脂酸酯;脂肪酸链烷醇酰胺,特别是椰油脂肪酸二乙醇酰胺;偏甘油酯,特别是硬脂酸甘油单酯;由多元的、任选羟基取代的羧酸与具有6-22个碳原子的脂肪醇形成的酯,特别是酒石酸的长链酯;总共具有至少24个碳原子的脂肪物质,如脂肪醇、脂肪酮、脂肪醛、脂肪醚和脂肪碳酸酯,特别是月桂酮和二硬脂基醚;脂肪酸如硬脂酸、羟基硬脂酸或者山萘酸,具有12-22个碳原子的烯烃环氧化物与具有12-22个碳原子的脂肪醇和/或具有2-15个碳原子和2-10个羟基的多元醇的开环产物及它们的混合物。

[0134] 在本发明的一个实施方案中,化妆品组合物还包含至少一种稠度调节剂和/或增稠剂。

[0135] 适合的稠度调节剂主要是含12-22,优选16-18个碳原子的脂肪醇或羟基脂肪醇,此外还有偏甘油酯、脂肪酸或羟基脂肪酸。优选这些物质与烷基低聚糖苷和/或具有相同链长度的脂肪酸N-甲基葡萄糖酰胺和/或聚甘油聚-12-羟基硬脂酸酯的组合。适合的增稠剂是,例如,Aerosil级(亲水性氧化硅),多糖,尤其是黄原胶,瓜尔胶,琼脂,藻酸盐和纤维基乙酸钠(tyloses),羧甲基纤维素,羟乙基纤维素和羟丙基纤维素,此外还有脂肪酸的较高分子量聚乙二醇单和二酯,聚丙烯酸酯(例如得自Goodrich的**Carbopols**[®]和Pemulen级;得自Sigma的**Synthalens**[®];得自Kelco的Keltrol级;得自Seppic的Sepigel级;得自Allied Colloids的Salcare级),聚丙烯酰胺,聚合物,聚乙烯醇和聚乙烯吡咯烷酮。膨润土,例如**Bentone**[®] Gel VS5PC(Rheox)(其是环五硅氧烷、二硬脂二甲铵锂蒙脱石(disteardimonium hectorite)和碳酸亚丙酯的混合物)也证明是尤其有效的。还适合的有表面活性剂,例如,乙氧基化脂肪酸甘油酯,脂肪酸与多元醇例如季戊四醇或三羟甲基丙烷的酯,具有窄同系物分布的脂肪醇乙氧基化物或烷基低聚糖苷,和电解质例如氯化钠和氯化铵。

[0136] 在本发明的一个实施方案中,化妆品组合物还包含至少一种富脂剂。

[0137] 可以使用的富脂剂是一些物质,例如羊毛脂和卵磷脂以及聚乙氧基化或者酰基化的羊毛脂衍生物和卵磷脂衍生物、多元醇脂肪酸酯、甘油单酯和脂肪酸链烷醇酰胺,其中后者也同时用作泡沫稳定剂。

[0138] 在本发明的一个实施方案中,化妆品组合物还包含至少一种稳定剂。

[0139] 可以使用的稳定剂是脂肪酸金属盐,例如镁、铝和/或锌的硬脂酸盐或者蓖麻醇酸盐。

[0140] 在本发明的一个实施方案中,化妆品组合物还包含至少一种聚合物。

[0141] 适宜的阳离子型聚合物有,例如阳离子纤维素衍生物,如季铵化羟乙基纤维素(以名称 Polymer JR 400[®]从 Amerchol 购得)、阳离子淀粉、二烯丙基铵盐与丙烯酰胺的共聚物、季铵化乙烯吡咯烷酮/乙烯咪唑聚合物如 **Luviquat[®]** (BASF)、聚二醇和胺的缩合产物、季铵化胶原多肽如月桂基二甲基铵 (lauryldimonium) 羟丙基水解胶原 (**Lamequat[®]** L/Grünau)、季铵化小麦多肽、聚乙烯亚胺、阳离子硅酮聚合物如酰胺基聚二甲基硅氧烷 (amodimethicones)、己二酸与二甲基氨基羟基丙基二亚乙基三胺的共聚物 (**Cartaretins[®]** /Sandoz)、丙烯酸与二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物 (**Merquat[®]** 550/Chemviron)、聚氨基聚酰胺和它们的交联的水溶性聚合物,阳离子壳多糖衍生物如季铵化脱乙酰壳多糖(任选地为微晶分散体)、二卤代烷如二溴丁烷与双二烷基胺(例如双二甲基氨基-1,3-丙烷)的缩合产物、阳离子瓜尔胶(例如 Celanese 公司的 **Jaguar[®]** CBS、**Jaguar[®]** C-17、**Jaguar[®]** C-16)、季铵化铵盐聚合物(例如 Miranol 公司的 **Mirapol[®]** A-15、**Mirapol[®]** AD-1、**Mirapol[®]** AZ-1)。

[0142] 适合的阴离子聚合物、两性离子聚合物、两性聚合物和非离子聚合物是,例如,乙酸乙烯酯-巴豆酸共聚物、乙烯吡咯烷酮-丙烯酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯-马来酸丁酯-丙烯酸异冰片酯共聚物、甲基乙烯基醚-马来酸酐共聚物及其酯、未交联的聚丙烯酸和与多元醇交联的聚丙烯酸、丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵-丙烯酸酯共聚物、辛基丙烯酰胺-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯-甲基丙烯酸 2-羟基丙酯共聚物、聚乙烯基吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯基吡咯烷酮-甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯-乙烯基己内酰胺三元共聚物以及任选衍生的纤维素醚和硅酮。

[0143] 在本发明的一个实施方案中,化妆品组合物还包含至少一种硅酮化合物。

[0144] 适合的硅酮化合物是,例如,二甲基聚硅氧烷,甲基苯基聚硅氧烷,环状硅酮和氨基-、脂肪酸-、醇-、聚醚-、环氧基-、氟-、糖苷-和/或烷基-改性的硅酮化合物,它们在室温下可以是液体或呈树脂形式。还适合有二甲基硅油 (simethicones),它们是平均链长为 200-300 个二甲基硅氧烷单元的聚二甲基硅氧烷和氢化硅酸酯的混合物。

[0145] 在本发明的一个实施方案中,化妆品组合物还包含至少一种 UV 光保护性滤光剂。

[0146] UV 光保护性因子例如可理解为是指在室温下呈液态或晶体的有机物质(光保护性滤光剂),其能够吸收紫外线并且能够以较长波长辐射形式(如热)将吸收的能量释放出来。UVB 滤光剂可以是油溶性的或水溶性的。油溶性的物质的实例是:

[0147] • 3-亚苄基樟脑或 3-亚苄基降樟脑和它们的衍生物,例如 3-(4-甲基亚苄基)樟脑;

[0148] • 4-氨基苯甲酸衍生物,优选 4-(二甲基氨基)苯甲酸 2-乙基己酯、4-(二甲基氨基)苯甲酸 2-辛酯和 4-(二甲基氨基)苯甲酸戊酯;

[0149] • 肉桂酸的酯,优选 4-甲氧基肉桂酸 2-乙基己酯、4-甲氧基-肉桂酸丙酯、4-甲氧基肉桂酸异戊酯、2-氰基-3,3-苯基肉桂酸 2-乙基己酯(氰双苯丙烯酸辛酯(octocrylene));

[0150] • 水杨酸的酯,优选水杨酸 2-乙基己酯、水杨酸 4-异丙基苄酯、水杨酸高薄荷酯;

[0151] • 二苯甲酮的衍生物,优选 2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮、2-羟基-4-甲氧

基-4'-甲基二苯甲酮、2,2'-二羟基-4-甲氧基二苯甲酮；

[0152] • 亚苄基丙二酸的酯,优选 4-甲氧基亚苄基丙二酸二-2-乙基己酯；

[0153] • 三嗪衍生物,例如 2,4,6-三苯胺基(对-羰-2'-乙基-1'-己氧基)-1,3,5-三嗪和辛基三嗪酮或二辛基丁酰氨基三嗪酮(**Uvasorb**[®] HEB)；

[0154] • 丙-1,3-二酮,例如 1-(4-叔丁基苯基)-3-(4'-甲氧基苯基)丙烷-1,3-二酮；

[0155] • 酮三环(5.2.1.0)癸烷衍生物。

[0156] 适合的水溶性物质是：

[0157] • 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸及其碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、烷基铵盐、烷醇铵盐和葡萄糖铵盐；

[0158] • 二苯甲酮的磺酸衍生物,优选 2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮-5-磺酸及其盐

[0159] • 3-亚苄基樟脑的磺酸衍生物,例如 4-(2-氧代-3-亚冰片基甲基)-苯磺酸和 2-甲基-5-(2-氧代-3-亚冰片基)磺酸和其盐

[0160] 具体来说,适合的典型的 UV-A 滤光剂是苯甲酰基甲烷的衍生物,例如 1-(4'-叔丁基苯基)-3-(4'-甲氧基苯基)丙烷-1,3-二酮,4-叔丁基-4'-甲氧基二苯甲酰基甲烷(**Parsol**[®] 1789),1-苯基-3-(4'-异丙基苯基)-丙-1,3-二酮以及烯胺化合物。UV-A 和 UV-B 滤光剂当然也可以混合使用。尤其有利的组合由苯甲酰基甲烷的衍生物例如 4-叔丁基-4'-甲氧基二苯甲酰基甲烷(**Parsol**[®] 1789)和 2-氰基-3,3-苯基肉桂酸 2-乙基己酯(氰双苯丙烯酸辛酯(octocrylene))与肉桂酸的酯,优选 4-甲氧基肉桂酸 2-乙基己酯和/或 4-甲氧基肉桂酸丙酯和/或 4-甲氧基肉桂酸异戊酯的组合组成。有利地,将这种组合与水溶性滤光剂如 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸和其碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、烷基铵盐、烷醇铵盐和葡萄糖铵盐组合。

[0161] 除了所述可溶性物质之外,不溶性防光颜料(light protection pigment),即细分散金属氧化物或盐也适合于这种目的。合适的金属氧化物的实例特别是氧化锌和二氧化钛,此外还有铁、锆、硅、锰、铝和铈的氧化物,以及它们的混合物。可以使用的盐是硅酸盐(滑石)、硫酸钡或者硬脂酸锌。所述氧化物和盐可以以颜料的形式用于皮肤护理和皮肤保护乳液和装饰性化妆品。颗粒在此的平均直径应当小于 100nm,优选为 5-50nm,尤其为 15-30nm。它们可以具有球形,但是也可以使用具有椭圆形或者以某些方式偏离球形的形状的颗粒。颜料也可以经表面处理,即是亲水化的或疏水化的。典型实例是经涂覆的二氧化钛,例如二氧化钛 T 805(Degussa)或**Eusolex**[®] T2000(Merck)。适合的疏水性涂覆剂在此主要是硅酮和,特别在这种情况下,是三烷氧基辛基硅烷或二甲基硅油。在防晒剂中,优选使用所谓的微米颜料或纳米颜料。优选使用微米化氧化锌。

[0162] 在本发明的一个实施方案中,化妆品组合物还包含至少一种源自生物的活性成分和/或抗氧化剂。

[0163] 源于生物的活性成分应理解为是指,例如,生育酚、生育酚乙酸酯、生育酚棕榈酸酯、抗坏血酸、(脱氧)核糖核酸及其断裂产物,β-葡聚糖,视黄醇、没药醇、尿囊素、植烷三醇、泛醇、AHA-酸、氨基酸、神经酰胺、准神经酰胺、精油,植物提取物,例如李属提取物、班巴拉坚果(bambaranut)提取物和复合维生素。

[0164] 抗氧化剂在 UV 辐射穿透皮肤时中断被触发的光化学反应链。它们的典型实例是氨基酸（例如甘氨酸、组氨酸、酪氨酸、色氨酸）及其衍生物，咪唑（如尿刊酸）及其衍生物，肽，如 D，L- 肌肽、D- 肌肽、L- 肌肽及其衍生物（如鹅肌肽），类胡萝卜素，胡萝卜素（例如 α - 胡萝卜素、 β - 胡萝卜素、番茄红素）及其衍生物，氯原酸及其衍生物，硫辛酸及其衍生物（例如二氢硫辛酸），金硫葡萄糖，丙硫氧嘧啶和其它硫醇（例如硫氧还蛋白、谷胱甘肽、半胱氨酸、胱氨酸、胱胺，及其糖基酯、N- 乙酰基酯、甲基酯、乙基酯、丙基酯、戊基酯、丁基酯、月桂基酯、棕榈酰基酯、油基酯、 γ - 亚油醇酯、胆甾醇酯和甘油基酯）及其盐，硫代二丙酸二月桂基酯，硫代二丙酸二硬脂基酯，硫代二丙酸及其衍生物（酯、醚、肽、脂类、核苷酸、核苷和盐）以及以很少的可接受剂量（如 pmol 至 μ mol/kg）的磺基胍（sulphoximine）化合物（例如丁基硫基磺基胍（buthionine sulphoximines），高半胱氨酸磺基胍（homocysteine sulphoximine），丁基硫基砜（buthionine sulphones），五-、六-、七- 硫基磺基胍），此外还有（金属）- 螯合剂（例如 α - 羟基脂肪酸、棕榈酸、植酸、乳铁蛋白）， α - 羟基酸（例如柠檬酸、乳酸、苹果酸），黑腐酸、胆汁酸、胆汁提取物、胆红素、胆绿素、EDTA、EGTA 及其衍生物，不饱和脂肪酸及其衍生物（例如 γ - 亚麻酸、亚油酸、油酸），叶酸及其衍生物，泛醌和泛醇及其衍生物，维生素 C 及其衍生物（例如棕榈酸抗坏血酸酯、抗坏血酸磷酸镁、乙酸抗坏血酸酯），生育酚及其衍生物（例如醋酸维生素 E 酯），维生素 A 及其衍生物（棕榈酸维生素 A 酯）以及安息香胶的苯甲酸松柏酯，芸香酸及其衍生物、 α - 糖基芸香苷、阿魏酸、亚糠基山梨糖醇、肌肽、丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚、去甲二氢愈创树酯酸（nordihydroguaiacic acid）、去甲二氢愈创木酸（nordihydroguaiaretic acid）、三羟基丁酰苯、尿酸及其衍生物、甘露糖及其衍生物，超氧化物歧化酶、锌及其衍生物（例如 ZnO、ZnSO₄）、硒及其衍生物（例如硒代甲硫氨酸）、1,2- 二苯乙烯及其衍生物（例如氧化 1,2- 二苯乙烯、氧化反式 1,2- 二苯乙烯）以及上述活性成分的适合本发明的衍生物（盐、酯、醚、糖、核苷酸、核苷、肽和脂类）。

[0165] 在本发明的一个实施方案中，化妆品组合物还包含至少一种抗微生物剂和 / 或防腐剂。

[0166] 适合的抗微生物剂原则上是所有有效防止革兰氏阳性细菌的物质，例如，4- 羟基苯甲酸及其盐和酯、N-(4- 氯苯基)-N'-(3,4- 二氯苯基) 脲、2,4,4'- 三氯-2'- 羟基二苯醚（三氯生）、4- 氯-3,5- 二甲基苯酚、2,2'- 亚甲基- 双(6- 溴-4- 氯苯酚)、3- 甲基-4-(1- 甲基乙基) 苯酚、2- 苄基-4- 氯苯酚、3-(4- 氯苯氧基)-1,2- 丙二醇、丁基氨基甲酸 3- 碘-2- 丙炔基酯、氯己定（chlorhexidine）、3,4,4'- 三氯 N- 碳酰苯胺（TTC）、抗菌香料、麝香草酚、百里香油、丁子香酚、丁子香油、薄荷醇、薄荷油、金合欢醇、苯氧乙醇、甘油单癸酸酯、甘油单辛酸酯、甘油单月桂酯（GML）、二甘油单癸酸酯（DMC），水杨酸-N- 烷基酰胺如 N- 辛基水杨酰胺或 N- 癸基水杨酰胺。

[0167] 适合的防腐剂是，例如，苯氧基乙醇、甲醛溶液、对羟基苯甲酸酯、戊二醇或山梨酸，和以商品名 **Surfacins**[®] 已知的银配合物，此外还有列在 Cosmetics Directive 的附件 6，部分 A 和 B 中的其它类别的物质。

[0168] 在本发明的一个实施方案中，化妆品组合物还包含至少一种成膜剂。

[0169] 常用的成膜剂是，例如，脱乙酰壳多糖、微晶脱乙酰壳多糖、季铵化脱乙酰壳多糖、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮- 乙酸乙烯酯共聚物、丙烯酸系的聚合物、季纤维素衍生

物、胶原、透明质酸和它们的盐,和相似的化合物。

[0170] 在本发明的一个实施方案中,化妆品组合物还包含至少一种溶胀剂。

[0171] 用于水相的溶胀剂可以是蒙脱土、粘土矿物质、Pemulen 和烷基-改性的 Carbopol 级 (Goodrich)。其它适合的聚合物和溶胀剂在 R. Lochhead 的 Cosm. Toil. 108, 95 (1993) 中的综述中给出。

[0172] 在本发明的一个实施方案中,化妆品组合物还包含至少一种水溶助剂。

[0173] 为了改善流动行为,也可以使用水溶助剂,例如乙醇、异丙醇或多元醇。在此适合的多元醇优选含 2-15 个碳原子和至少两个羟基。所述多元醇还可以含有其它官能团,尤其是氨基,或还可以用氮改性。典型实例是

[0174] • 甘油;

[0175] • 亚烷基二醇,例如乙二醇、二乙二醇、丙二醇、丁二醇、己二醇和具有 100-1000 道尔顿的平均分子量的聚乙二醇;

[0176] • 具有 1.5-10 的自缩合度的技术级低聚甘油混合物,例如具有 40-50wt% 的双甘油含量的技术级双甘油混合物;

[0177] • 羟甲基化合物,例如,特别是,三羟甲基乙烷、三羟甲基丙烷、三羟甲基丁烷、季戊四醇和二季戊四醇;

[0178] • 低级烷基葡萄糖苷,尤其是烷基中含 1-8 个碳原子的那些,例如,甲基和丁基葡萄糖苷;

[0179] • 含 5-12 个碳原子的糖醇,例如,山梨糖醇或甘露糖醇,

[0180] • 含 5-12 个碳原子的糖,例如,葡萄糖或蔗糖;

[0181] • 氨基糖,例如,葡糖胺;

[0182] • 二醇胺,例如二乙醇胺或 2-氨基-1,3-丙二醇。

[0183] 其它组分的总量可以是 1-50wt%,优选 5-40wt%,基于组合物。组合物可以通过常用的冷或热方法制备;优选使用相-转化温度方法。

[0184] 下面通过实施例进一步说明本发明。

实施例

[0185] 实施例 1

[0186] 6-氟-DL-色氨酸 [CAS 7730-20-3] 可以从 Sigma-Aldrich 获得。

[0187] 4-甲基-DL-色氨酸 [CAS 1954-45-6] 可以从 Sigma-Aldrich 获得。

[0188] 6-甲基-DL-色氨酸 [CAS 2280-85-5] 可以从 Sigma-Aldrich 获得。

[0189] 5-甲氧基-DL-色氨酸 [CAS 28052-84-8] 可以从 Sigma-Aldrich 获得。

[0190] 5-羟基-L-色氨酸 [CAS 4350-09-8] 可以从 Sigma-Aldrich 获得。

[0191] 实施例 2:黑素生成抑制试验

[0192] 将黑色素细胞 (B16 细胞系) 接种在具有胎牛血清 (FCS) 的细胞培养物的标准介质中。在 37°C 和 CO₂ = 5% 下培养 3 天之后,把生长介质换成具有一定范围浓度的用于各待试验化合物的标准介质和没有成分的对照介质。在培养 3 天之后,通过记录在 475nm 下的光学密度测量黑色素的水平。在通过平衡盐洗涤细胞,和在 0.1M NaOH 的溶液中均化之后,通过细胞蛋白的水平测定活细胞的数目 (Bradford 法)。

[0193] 结果以相对对照介质（没有化合物的细胞培养物介质）的%表示的基于 2-3 个试验的平均值，每个试验重复三次。

[0194] 表 1 :细胞蛋白 & 黑色素 / 对照介质的比率%（重复三次的试验的平均值）：

[0195]

	剂量% (w/v)	蛋白水平	黑色素水平
对照介质	-	100	100
6-氟-DL-色氨酸	0.001	106	44
	0.003	108	10
4-甲基-DL-色氨酸	0.001	97	56
	0.003	100	33
6-甲基-DL-色氨酸	0.003	102	81
	0.01	100	39
5-甲氧基-DL-色氨酸	0.001	96	90
	0.003	92	65

[0196]

[0197] 结果证实根据通式 (I) 的试验化合物以剂量依赖性方式减少黑色素细胞中黑色素合成的比率，而没有任何细胞毒性影响。

[0198] 实施例 3 :稳定性试验

[0199] 将 5-羟基-L-色氨酸、6-氟-DL-色氨酸、4-甲基-DL-色氨酸按 1 或 10mg/ml 溶解于 pH 值 5.5 和 pH 值 7 的水性缓冲物溶液（柠檬酸 0.1M, Na₂HPO₄ 0.2M）：乙醇 1 : 1vol : vol。保持溶液避光并储存在室温下。在 30、60 和 120 天之后，视觉评价溶液的着色。

[0200] 表 2 :在室温下在 pH 值 5.5 和 7 下在 30、60 和 120 天储存之后的染色

[0201]

	pH 值 5.5			pH 值 7		
	30 天	60 天	120 天	30 天	60 天	120 天
5-羟基-L-色氨酸	++	++	++	++	++	++
6-氟-DL-色氨酸	-	-	-	-	-	-
4-甲基-DL-色氨酸	-	-	-	-	-	-

[0202] - :无着色

[0203] + :中等着色

[0204] ++ :强着色

[0205] 直至在 pH 值 5.5 和 7 的质子溶液中培养 120 天,6-氟-DL-色氨酸和 4-甲基-DL-色氨酸仍表现高稳定性,而 5-羟基-L-色氨酸在 30 天就导致可见的暗-棕色着色的形成。