



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93104058.2

[51]Int.Cl⁵

A61K 7/48

[43]公开日 1994 年 9 月 21 日

[22]申请日 93.3.12

[71]申请人 耶鲁大学

地址 美国康涅狄格州

[72]发明人 J·M·帕韦里克 J·L·博格尼亚

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 李 瑛

A61K 7/42 A61K 31/195

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 增白组合物及其方法

[57]摘要

皮肤增白和防晒组合物, 含有 (a) 减少谷胱甘
肽的化合物, 和 (b) 氢醌或其烷醚或其芳烷醚。

权 利 要 求 书

1. 皮肤增白和防晒组合物,含有(a)减少谷胱甘肽的化合物,和(b)氢醌或其烷醚或其芳烷醚。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中(a)是 α -谷氨酰合成酶的选择性抑制剂。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中(a)是丁硫堇硫酰亚胺(*Buthionine sulfoximine*)。

4. 根据权利要求1所述的组合物,其中(b)是氢醌或氢醌单苄醚。

5. 根据权利要求1所述的组合物,还可以含有(c)抗氧化剂。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其中(c)是抗坏血酸。

7. 根据权利要求5所述的组合物,还可以含有载体,(b)含量为每升大约0.025到0.5摩尔,(a):(b)重量比范围为10:1到1:10,(c)占该组合物的重量百分比大约为0.25到5%。

8. 皮肤增白的方法,包括给皮肤施用有效量的权利要求1所述的组合物。

9. 皮肤增白的方法,包括给皮肤施用有效量的权利要求7所述的组合物。

10. 皮肤增白方法,包括给皮肤施用有效量的丁硫堇硫酰亚胺

(*Buthionine sulfoximine*)。

增白组合物及其方法

本发明涉及使皮肤和毛发增白的组合物和方法。

美国专利 4,990,330 公开了局部使用的具有抑制黑色素形成活性的组合物,它含有曲酸或其酯和至少一种选自壬二酸,环庚三烯酚酮, *oipoic acid*, 山梨酸, 葡糖胺, 葡糖胺衍生物, 衣霉素, 脱氧野尻霉素, 谷胱甘肽, 半胱氨酸, 氢醌, 氢醌衍生物, 脱氢乙酸, 白屈菜酸和硫辛酰胺组成的小组中的化合物,这种组合物具有极好的增白人体皮肤和防晒功效也已公开。

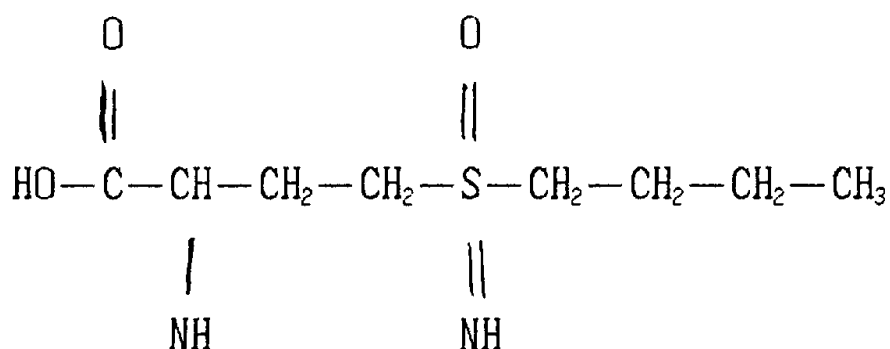
本发明的目的之一是提供一种新的,有效的并且安全的增白哺乳动物的皮肤和毛发并抑制暴露于阳光下的色素形成的方法。

本发明的另一目的是提供一种新的具有增白和抑制阳光介导的色素形成的功效的组合物。

按照本发明实现这些目的,是给哺乳动物尤其是人类使用有效剂量达到增白效果的减少谷胱甘肽的化合物,优选的是一种 α -谷氨酰合成酶可选择性抑制剂,最优选的为丁硫堇硫酰亚胺 (*Buthion ine sulfoximine*)。

所使用的有效物也包括氢醌或氢醌的烷基或芳烷基醚。

丁硫堇硫酰亚胺 (*Buthionine sulfoximine*) 是一个已知化合物, 结构式为:



尽管现已公开了它可杀死生长在培养基中的人黑色素瘤细胞，但它对人体皮肤和毛发的增白功效还未公开。

按照本发明,丁硫堇硫酰亚胺能单用或优先与氢醌或如上文所限定的它的一种醚合用;氢醌和其醚具有增白功效现为已知。然而,意外的是,丁硫堇硫酰亚胺和氢醌或其上述的醚合用具有比加合功效更好的效果。

在这种联合使用中,丁硫堇硫酰亚胺能被其他具有减少谷胱甘肽的化合物替代,特别是选择性地抑制 α -谷氨酰合成酶的那些化合物。

这些化合物可单用，但优选的是溶于或悬浮在一种载体中使用，这些载体包括水，常用皮肤增湿剂和膏，诸如此类。更有益的是，这些组合物还可再包括一种抗氧化剂，发现有此特殊用途的抗坏血

酸。

这些活性物质能以任一方式使用,但优选的是局部涂用,如洒或擦在要求增白的皮肤区。

α -谷氨酰合成酶选择性抑制剂,如丁硫堇硫酰亚胺,在载体中以每升大约 0.025 摩尔至 0.5 摩尔的浓度使用更为有效。

如上所述, α -谷氨酰合成酶抑制剂(a)与(b)氢醌或其烷醚或其芳烷醚如单苄醚合用更好。

当含有(b)时,(a):(b)重量比范围从 10:1 到 1:10,优选为大约 5:1 到 1:5,最优选的是大约为 1:1。

当需要含有一种抗氧化剂(c),如抗坏血酸时,它所占重量百分比大约为 0.25 到 5%,优选的是大约为 1%。

以下实施例将对本发明作进一步的描述,其中所有的份均按重量计,除非另有注释。

实施例 1

在普通培养基中培养小鼠黑色素瘤细胞。

分份各作如下处理:

i)空白;

ii) $2 \times 10^{-7}M$ 促黑激素(MSH)和 $10^{-4}M$ 异丁基甲基黄嘌呤(IBMx);

iii)MSH 和 IBMx 加 1×10^{-6} 氢醌(HQ);

iv)MSH 和 IBMx 加 $5 \times 10^{-6}M$ 丁硫堇硫酰亚胺(BSO);

v) *MSH* 和 *IBMX* 加 *HQ* 和 *BSO*。

处理后,离心收集细胞并照相。结果如下:

(i)无颜色变化并保持白色;(ii)和预期的一样变得相当黑,因为已知 *MSH* 和 *IBMX* 具有色素形成作用;(iii)和(iv)比(ii)变化较轻;(v)和(i)一样白,尽管存在 *MSH* 和 *IBMX*。结论是 *BSO* 与 *HQ* 合用对生成色素的细胞产生一种很强的增白效果,并防止由激素诱生色素。进一步的推论是因为 *MSH* 已知是一种紫外光诱发色素形成作用中的关键中间物,那就暗示着 *BSO* 和 *HQ* 也产生了抑制阳光介导的色素的形成。

实施例 2

给活 C_{57} 黑鼠的耳朵和周围附着毛发的皮肤上每天涂用水溶液,它含有 25% 的甘油,0.1 摩尔的 *TRIS*(三羟氨基甲烷,用缓冲液调 *PH* 为 6.8,并在这种溶液中加入(A)空白,(B)4%氢醌,(C)5%的丁硫堇硫酰亚胺,和(D)4%的氢醌加 5%丁硫堇硫酰亚胺,在 15 天后,擦用(A)和(C)的毛发周围没有脱色素作用,(B)有明显的脱色素作用,(D)有显著的脱色素作用。

实施例 3

活 C_{57} 黑鼠较低的背部,处理前除去毛发,每天擦用酸性罩霜(*Sandoz*)药物公司),它包括硫酸铝,醋酸钙,十六芳烷醇(*cetearyl-alcohol*),甘油,轻矿油,羟苯甲酸甲酯,纯化水,十二烷基硫酸钠,人工合成的蜂蜡,白凡士林,白马铃薯糊精,氢氧化铵和柠檬酸,并向其

中分别加入(A)空白(对照),(B)5%丁硫堇硫酰亚胺(BSO),(C)4%氢醌(HQ),和(D)5%丁硫堇硫酰亚胺加4%氢醌(BSO/HQ),持续处理到前去毛区的新毛发长出(大约15天)。从处理区取下近100根新毛,由两名单独观察者在—台显微镜下计算出黑毛发中的白毛发百分率,(A)和(B)没有出现白毛发,(C)大约出现2%的白毛发,(D)大约出现14%的白毛发。因而,BSO与HQ合用比二者分别单用在诱发增白功效方面增加了大约一个数量级。

实施例4

产生人皮肤增白和抑制紫外光色素形成作用的组合物和方法

在酸性罩霜(Sandoz 药物公司)(或本领域已知的其他适当载体)中含有1—4%氢醌和1—5%丁硫堇硫酰亚胺。

说明:每日涂用达到所希望的增白或防止阳光晒黑效果为止。

应当体会到本发明说明书和权利要求是用举例说明的方式来加以表述而不是限定的,在不脱离本发明构思和范围下,可以对本发明作各种改进和变动。