

[19] Patents Registry [11] 40076552 B
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區
專利註冊處

[12] **STANDARD PATENT (R) SPECIFICATION**
轉錄標準專利說明書

[21] Application no. 申請編號 [51] Int. Cl.
42022065502.1 A61K 8/49 (2006.01) A61K 8/04 (2006.01)
[22] Date of filing 提交日期 A61K 8/31 (2006.01) A61K 8/37 (2006.01)
12.12.2022 A61K 8/891 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)

[54] OIL-BASED COMPOSITION
油性組合物

[30] Priority 優先權 15.11.2017 JP 2017-220078	[73] Proprietor 專利所有人 宝丽化成工业有限公司 日本 静冈县袋井市 爱野 1234 番地
[43] Date of publication of application 申請發表日期 17.02.2023	[72] Inventor 發明人 大乐左知子 竹内里美
[45] Date of publication of grant of patent 批予專利的發表日期 02.08.2024	[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址 HKIPA LIMITED 香港 新界白石角香港科學園第三期 科技大道西 12 號 2 樓 230 室
CN Application no. & date 中國專利申請編號及日期 CN 202210972255.9 30.10.2018	
CN Publication no. & date 中國專利申請發表編號及日期 CN 115192470 18.10.2022	
Date of grant in designated patent office 指定專利當局批予專利日期 18.06.2024	



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115192470 B

(45) 授权公告日 2024.06.18

(21) 申请号 202210972255.9

(74) 专利代理机构 苏州创元专利商标事务所有
限公司 32103

(22) 申请日 2018.10.30

专利代理人 冯尚杰

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 115192470 A

(51) Int.CI.

A61K 8/49 (2006.01)

(43) 申请公布日 2022.10.18

A61K 8/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 8/31 (2006.01)

2017-220078 2017.11.15 JP

A61K 8/37 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 8/891 (2006.01)

201880071202.1 2018.10.30

A61Q 19/00 (2006.01)

(73) 专利权人 宝丽化成工业有限公司

审查员 徐湉

地址 日本静冈县

(72) 发明人 大乐左知子 竹内里美

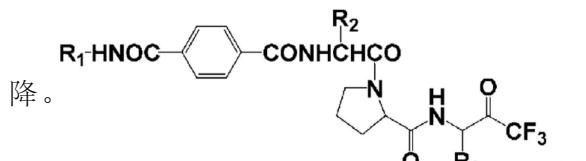
权利要求书1页 说明书13页

(54) 发明名称

油性组合物

(57) 摘要

本发明提供了将有效预防或改善皮肤老化的化合物化学稳定地配制成组成物的方法。此外，本发明还提供了用于改善所述化合物在组合物中的均匀分散性的方法。通过将下述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐分散在具有0~2个羟基的油剂中形成油性组合物，抑制所述化合物的分解。此外，所述组合物中进一步包含粉体、固态脂和/或半固态脂，抑制所述化合物在组合物内的随时间的沉降。

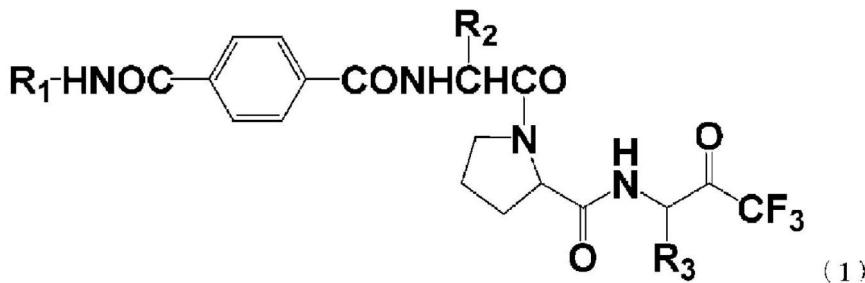


B

式中， R_1 表示被羧基取代的碳原子数1~4的直链或支链的烷基、或者被具有碳原子数1~4的烷基链的羧酸酯基取代的碳原子数1~4的直链或支链的烷基， R_2 和 R_3 分别独立地表示碳原子数1~4的直链或者支链的烷基。

CN 115192470 B

1. 一种油性组合物,含有:下述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐、以及具有0个羟基的油剂,所述具有0个羟基的油剂的含量为组合物整体的50质量%以上;



式中,R₁表示被羧基取代的碳原子数1~4的直链或支链的烷基、或者被具有碳原子数1~4的烷基链的羧酸酯基取代的碳原子数1~4的直链或支链的烷基,R₂和R₃分别独立地表示碳原子数1~4的直链或者支链的烷基。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其特征在于,所述具有0个羟基的油剂选自烃油、硅油以及酯油组成的组。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其特征在于,所述组合物进一步含有油性凝胶化剂。

4. 根据权利要求1或2所述的组合物,其特征在于,所述组合物进一步含有粉体。

5. 根据权利要求4所述的组合物,其特征在于,所述粉体的含量为组合物整体的0.5~20质量%。

6. 根据权利要求1或2所述的组合物,其特征在于,所述组合物为油凝胶剂型。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其特征在于,含有组合物整体的5质量%以上的固态脂和/或半固态脂。

8. 根据权利要求1或2所述的组合物,其特征在于,所述组合物含有组合物整体的0.1质量%以下的水。

9. 根据权利要求1或2所述的组合物,其特征在于,所述组合物为皮肤外用剂。

油性组合物

[0001] 本申请是申请号为201880071202.1、名称为《油性组合物》的发明专利申请的分案申请，上述发明专利申请为申请日为2018年10月30日、申请号为PCT/JP2018/040287的PCT国际申请的中国国家阶段申请。

技术领域

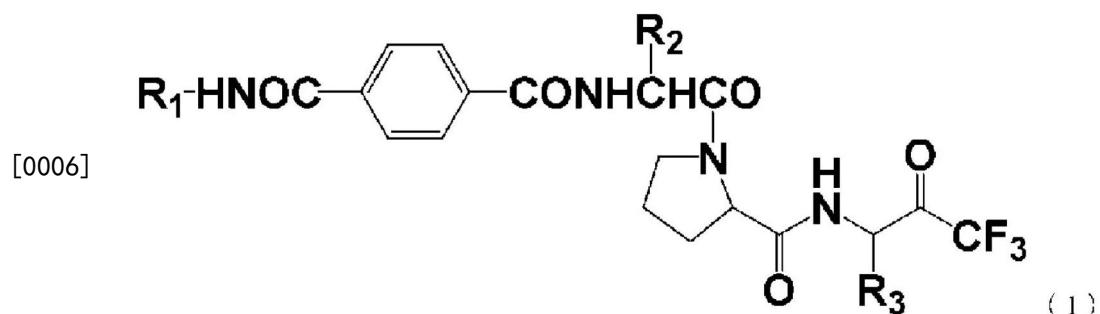
[0002] 本发明涉及稳定地含有抗老化用化妆品的有效成分的油性组合物。

背景技术

[0003] 作为年龄增长引起的皮肤老化现象的代表性症状，可以列举皱纹的形成。皱纹被大致分类为可通过保湿来改善的皮肤表面形成的浅皱纹和因紫外线暴露、物理刺激的累积而产生的深皱纹，后者深皱纹形成的预防或改善非常困难。此外，到目前为止，正在进行各种皱纹改善剂的开发（例如，参照非专利文献1）。作为这样的皱纹改善剂，以视黄酸为有效成分的皱纹改善剂很有名。在美国，视黄酸作为皱纹、粉刺用的治疗医药品被许可，但由于在安全性方面存在问题，如皮肤刺激，因此在日本并未被许可。此外，作为其他的皱纹改善剂，报道了胶原蛋白产生促进剂（例如，参照专利文献1）、透明质酸产生促进剂（例如，参照专利文献2）等。但是，很难说上述的皱纹改善剂都具有足够的效果，且未能确立有效的手段。

[0004] 弹性蛋白酶抑制剂是具有与上述皱纹改善剂不同作用机理的皱纹改善剂。作为存在于皮肤组织内的结构蛋白之一的弹性蛋白形成交联结构，并维持组织的弹性。众所周知，如紫外线等皮肤刺激通过对弹性蛋白分解酶的弹性蛋白酶进行过度表达和活化，使弹性蛋白变性和崩解，引起皮肤的张力和弹性降低，促使皱纹形成。弹性蛋白酶抑制剂通过抑制上述弹性蛋白分解酶，发挥预防或改善皱纹形成的效果。另一方面，虽然弹性蛋白分解酶和基质的结构分析、结构活性相关研究不断发展，但难以通过有机低分子实现较高的酶抑制活性和选择性，具有较高的酶抑制作用的成分中存在大量肽及其衍生物（例如，参照专利文献3）。

[0005] 作为这种肽衍生物的弹性蛋白酶抑制剂，已知以WS7622A单硫酸酯或二硫酸酯为代表的肽衍生物（例如，参照专利文献4），人们试图通过这种药理作用将其应用于缺血性疾病。此外，已知下述通式（1）所示的化合物与WS7622A同样地存在白细胞弹性蛋白酶抑制作用，并且已经报道了对皮肤老化的预防或治疗作用（例如，参照专利文献5）。



[0007] 式中, R_1 表示被羧基取代的碳原子数1~4的直链或支链的烷基、或者被具有碳原子数1~4的烷基链的羧酸酯基取代的碳原子数1~4的直链或支链的烷基, R_2 和 R_3 分别独立地表示碳原子数1~4的直链或者支链的烷基。

[0008] 现有技术文献

[0009] 专利文献1:日本特开2002-255847号公报

[0010] 专利文献2:日本特开2004-123637号公报

[0011] 专利文献3:国际公开第2001/40263号

[0012] 专利文献4:国际公开第1998/27998号

[0013] 专利文献5:国际公开第1999/43352号

[0014] 非专利文献1:防老化・美白・保湿化妆品的开发技术、CMC出版、鈴木正人监修、
第2章防老化抗皱)功能性化妆品

发明内容

[0015] 本发明要解决的问题

[0016] 本发明人等发现,由于所述通式(1)所示的化合物容易分解,因此在皮肤抗老化用组合物中含有该化合物时,存在稳定性问题。

[0017] 本发明是在以下状况下做出的,要解决的问题在于提供一种上述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐在组合物中化学稳定地配制的方法。

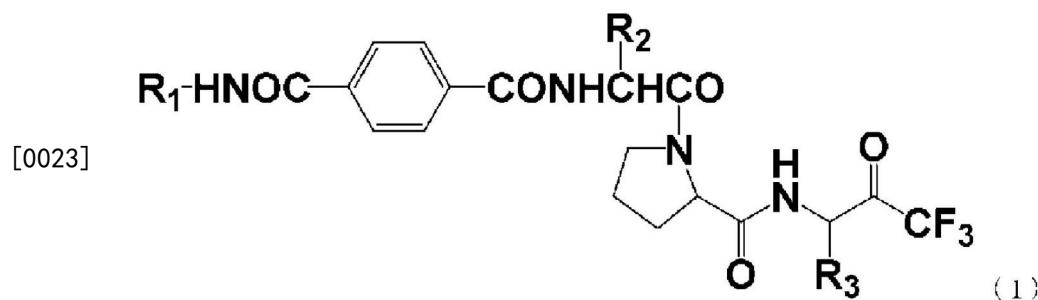
[0018] 解决问题的手段

[0019] 鉴于上述情况,本发明人等经过深入研究后发现,通过将所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐分散到特定的油剂中成为油性组合物,能够抑制所述化合物的分解。

[0020] 此外,在分散系组合物中通常随着时间经过分散成分会沉降,本发明人等发现,通过使所述组合物进一步含有粉体、固态脂和/或半固态脂,能够使所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或药学上可接受的盐均匀地分散,能够实现经时的分散稳定性,从而完成了本发明。

[0021] 即,本发明如下所述。

[0022] [1]一种油性组合物,含有:下述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐、以及具有0~2个羟基的油剂。



[0024] 式中, R_1 表示被羧基取代的碳原子数1~4的直链或支链的烷基、或者被具有碳原子数1~4的烷基链的羧酸酯基取代的碳原子数1~4的直链或支链的烷基, R_2 和 R_3 分别独立地表示碳原子数1~4的直链或者支链的烷基。

[0025] [2][1]所述的组合物中,所述具有0~2个羟基的油剂选自烃油、硅油以及酯油组成的组。

[0026] [3][1]或[2]所述的组合物中,所述具有0~2个羟基的油剂的含量为组合物整体的50质量%以上。

[0027] [4][1]~[3]中任一项所述的组合物进一步含有油性凝胶化剂。

[0028] [5][1]~[4]中任一项所述的组合物进一步含有粉体。

[0029] [6][5]所述的组合物中,所述粉体的含量为组合物整体的0.5~20质量%。

[0030] [7][1]~[6]中任一项所述的组合物中,为油凝胶剂型。

[0031] [8][7]所述的组合物中,含有组合物整体的5质量%以上的固态脂和/或半固态脂。

[0032] [9][1]~[8]中任一项所述的组合物,基本上不含水。

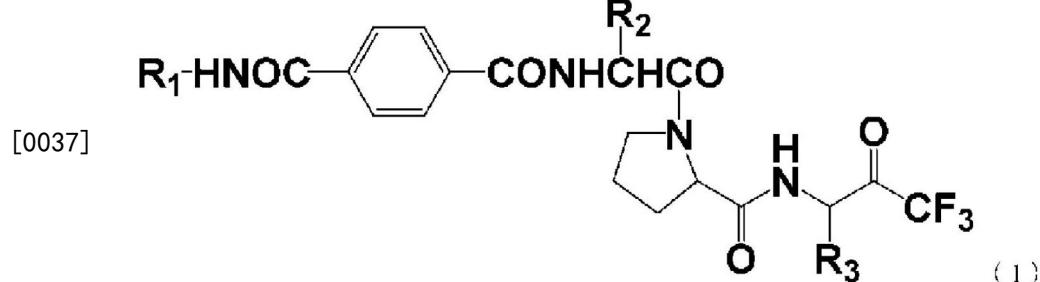
[0033] [10][1]~[9]中任一项所述的组合物,为皮肤外用剂。

[0034] 本发明的效果

[0035] 根据本发明,能够提供所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐的分解得到抑制的化学稳定的组合物。此外,还能够提供经过一段时间后所述化合物仍均匀分散的组合物。

具体实施方式

[0036] 本发明的组合物的特征在于,含有:通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐、以及具有0~2个羟基的油剂。



[0038] 所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐可以通过例如日本特开平04-297446号公报记载的方法制造。

[0039] 所述通式(1)所示的化合物为分子结构中具有多个不对称碳原子的光学活性化合物,因此作为其异构体,存在对映异构体、非对映异构体。进而,作为本发明的所述通式(1)所示的化合物,存在外消旋体、对映异构体、非对映异构体以及上述异构体以任意比例混合的化合物。

[0040] 关于本发明的所述通式(1)所示的化合物,式中,R₁表示被羧基取代的碳原子数1~4的直链或支链的烷基、或者被具有碳原子数1~4的烷基链的羧酸酯基取代的碳原子数1~4的直链或支链的烷基,R₂和R₃分别独立地表示碳原子数1~4的直链或者支链的烷基。

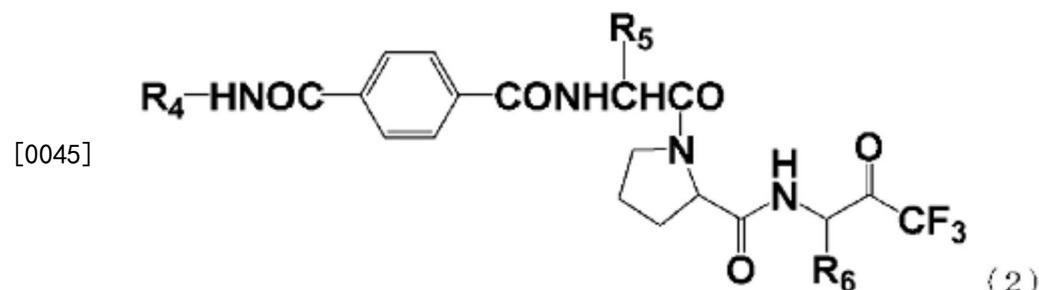
[0041] 所述R₁,优选地可具体列举:羧甲基、羧乙基、羧丙基、羧丁基、甲氧基羧基甲基、甲氧基羧基乙基、甲氧基羧基丙基、甲氧基羧基丁基、乙氧基羧基甲基、乙氧基羧基乙基、乙氧基羧基丙基、乙氧基羧基丁基、丙氧基羧基甲基、丙氧基羧基乙基、丙氧基羧基丙基、丙氧基

羧基丁基、丁氧基羧基甲基、丁氧基羧基乙基、丁氧基羧基丙基、丁氧基羧基丁基等，更优选地可列举羧甲基。

[0042] 所述R₂和R₃,优选地可各自独立地具体列举:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等,更优选地可列举异丙基。

[0043] 所述通式(1)所示的化合物具有人白细胞弹性蛋白酶抑制活性,有望对以脑梗塞为代表的脑缺血性疾病产生治疗效果。此外,例如,如国际公开1999/43352号小册子所记载,具有皮肤老化的预防或治疗效果。此外,本发明的所述通式(1)所示的化合物具有真皮乳头部的弹性纤维的新生、表皮正下方的真皮部位的微细胶原纤维的新生、表皮厚度增加等作用,通过这些作用发挥对皱纹形成的预防或改善效果。

[0044] 所述通式(1)所示的化合物优选为下述通式(2)所示的化合物。



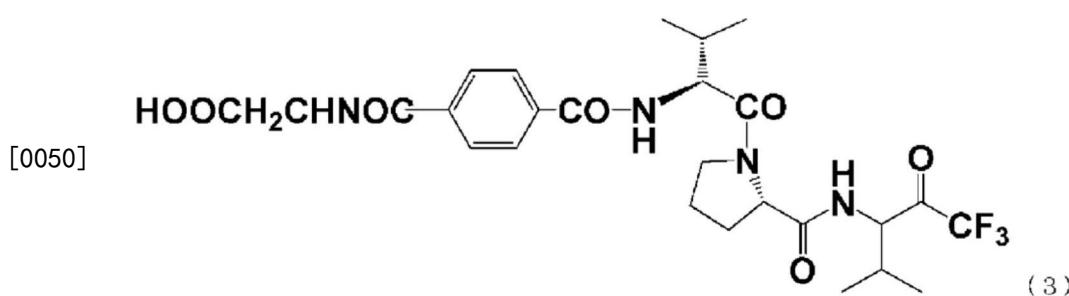
[0046] 关于本发明的所述通式(2)所示的化合物，式中， R_4 表示被羧基取代的碳原子数1~4的直链或者支链的烷基， R_5 和 R_6 分别独立地表示碳原子数1~4的直链或者支链的烷基。所述 R_4 表示被羧基取代的碳原子数1~4的直链或者支链的烷基，关于所述 R_4 优选地可具体列举羧甲基、1-羧基乙基、2-羧基乙基、1-羧基丙基、2-羧基丙基、3-羧基丙基、1-羧基丁基、2-羧基丁基、3-羧基丁基、4-羧基丁基等，进一步优选地可列举羧甲基。

[0047] 所述R₅和R₆分别独立地表示碳原子数1~4的直链或者支链的烷基，所述R₅和R₆优选地可具体列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等，进一步优选地可列举异丁基。进而，作为所述通式(2)所示的化合物，适宜地可以列举3-[[4-(羧甲基氨基羰基)苯基羰基]-异戊氨酰基-脯氨酰基]氨基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-氧代戊烷、N-[4-[[羧甲基氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[[羧基乙基]氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[[羧基丙基]氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[[羧基丁基]氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[[羧甲基]氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[[羧基乙基]氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[[羧基丙基]氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[[羧基丁基]氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[[羧甲基]氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[[羧基乙基]氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[[羧基丙基]氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[[羧基丁基]氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺。

L-脯氨酸酰胺、N-[4-[(羧基丁基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-丙氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[(羧甲基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[(羧基乙基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[(羧基丙基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[(羧基丁基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[(羧基乙基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[(羧基丙基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[(羧基丁基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺(3(RS)-N-[4-[(羧甲基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺)、N-[4-[(羧基乙基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[(羧基丙基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺、N-[4-[(羧基丁基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[3,3,3-三氟-1-(1-甲基乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺。

[0048] 上述通式(2)所示的化合物中,更优选地可列举3-[[4-(羧甲基氨基羰基)苯基羰基]-异戊氨酸酰基-脯氨酸酰基]氨基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-氧代戊烷,进一步优选下述式(3)所示的3(RS)-[[4-(羧甲基氨基羰基)苯基羰基]-L-异戊氨酸酰基-L-脯氨酸酰基]氨基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-氧代戊烷。另外,作为本发明的组合物中含有的化合物,特别优选所述3(RS)-[[4-(羧甲基氨基羰基)苯基羰基]-L-异戊氨酸酰基-L-脯氨酸酰基]氨基-1,1,1-三氟-4-甲基-2-氧代戊烷的钠盐(以下,也记作“KSK32”)。

[0049] 需要说明的是,KSK32按照其他命名法,也可以表述为N-[4-[(羧甲基)氨基]羰基]苯甲酰基]-L-异戊氨酸酰基-N-[(RS)-3,3,3-三氟-1-(1-甲基乙基)-2-氧代丙基]-L-脯氨酸酰胺,为同一化合物。



[0051] 本发明中,所述通式(1)所示的化合物可以直接包含在组合物中,也可以与药学上可接受的酸或者碱一起进行处理转化为盐的形式,作为盐来使用。例如,可以列举盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、碳酸盐等无机酸盐;马来酸盐、富马酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐等有机酸盐;钠盐、钾盐等碱金属盐;钙盐、镁盐等碱土金属盐;三乙胺盐、三乙醇胺盐、铵盐、单乙醇胺盐、哌啶盐等有机胺盐;赖氨

酸盐、精氨酸盐等碱性氨基酸盐等。

[0052] 此外,本发明的组合物中还可以含有从所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐中选择的一种或者两种以上。

[0053] 本发明的组合物中的所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐的含量没有特别的限定,相对于组合物整体优选为0.01~10质量%,更优选为0.1~5质量%。通过在该范围内含有,使所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐容易发挥其预防或改善皱纹的形成的效果。

[0054] 能够充分地发挥。

[0055] 本发明的组合物通过在具有0~2个羟基的油剂中分散所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐而得到。

[0056] 所述油剂没有特别的限定,选自烃油、硅油以及酯油组成的组。此外,羟基的数量更优选为0~1个,进一步优选为0个即没有羟基。

[0057] 在此,羟基的数量是指一个分子中的数量。

[0058] 作为烃油,可优选地列举例如石蜡、异链烷烃、液体石蜡、 α -烯烃低聚物、聚乙烯、角鲨烷、异十二烷、异十六烷等。

[0059] 作为硅油,可以具有侧链也可以没有,可以交联也可以不交联,优选地可列举例如聚硅氧烷、二甲基聚硅氧烷、十甲基环五硅氧烷、甲基聚硅氧烷、二苯基二甲硅油等。

[0060] 作为酯油,优选地可列举例如三-2-乙基己酸甘油酯、三异硬脂酸甘油酯、2-乙基己酸十六烷基酯、三(辛酸/癸酸)甘油酯、二硬脂酸乙二醇酯、N-月桂酰肌氨酸酯、三异硬脂酸甘油酯、苹果酸二异硬脂酯、单硬脂酸乙二醇酯等。

[0061] 本发明的组合物中的油剂能够分散所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐。

[0062] 此外,由于所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐容易分解,因此在含有它们的组合物中,存在该化合物的含量随时间而减少的问题。针对该问题,本发明通过使用具有0~2个羟基的油剂作为分散介质,能够使得该化合物化学稳定地配制在组合物中。

[0063] 本发明的组合物中的油剂中具有0~2个羟基的油剂的含量相对于组合物整体为50质量%以上,更优选为80质量%,进一步优选为90质量%以上。在该范围内,容易分散所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐。

[0064] 此外,本发明的组合物中的油剂的总含量通常相对于组合物整体为50质量%以上,优选为60质量%以上。

[0065] 此外,具有3个以上羟基的油剂的含量优选相对于组合物整体为50质量%以下,更优选为25质量%以下,进一步优选为5质量%以下。这是因为,具有3个以上羟基的油剂以一定程度以上的量共存时,所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐容易分解,存在组合物中的该化合物的残留量随着时间而减少的情况。

[0066] 在此,作为具有羟基的油剂,可以列举例如脂肪酸与聚甘油形成的单酯或者二酯、脂肪酸与糖醇形成的酯、脂肪酸与多糖醇形成的酯等,但不限于这些。

[0067] 进一步,本发明的组合物中的油剂优选含有固态脂和/或半固态脂,更优选具有0~2个羟基的固态脂和/或半固态脂,进一步优选不具有羟基的固态脂和/或半固态脂。

[0068] 通过含有固态脂或半固态脂,组合物的粘度变大,因此分散于组合物的所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐经过一段时间也不容易沉降,能够得到经时的分散稳定性优异的组合物。该实施方式适用于后述的油凝胶剂型等。

[0069] 固态脂和/或半固态脂的含量以总量计优选为组合物整体的5质量%以上,更优选为10质量%以上,进一步优选为20质量%以上。此外,优选为组合物整体的50质量%以下,更优选为40质量%以下,进一步优选为30质量%以下。

[0070] 在此,固态脂中包括半固态脂。需要说明的是,固态是指25°C下不具有流动性,半固态是指在1个大气压、20°C下不存在应力的环境中基本不变形,但施加少许的应力(10~100g/cm²左右)则发生变形。此外,优选熔点为50°C以上。

[0071] 作为植物来源的固态脂和/或半固态脂,可以列举巴西棕榈蜡、木蜡、小烛树蜡、米糠蜡、牛油树脂、非洲木脂等;作为动物来源的固态脂和/或半固态脂,可以列举蜂蜡、虫胶蜡、虫白蜡等,作为石油来源的物质,可以列举石蜡、微晶蜡等精制蜡;作为矿物来源的固态脂和/或半固态脂,可以列举地蜡、赛洛辛、蒙旦蜡等精制蜡。其中,通常动植物来源的固态脂或半固态脂容易含有具有羟基的成分,因此更优选石油或矿物来源的精制蜡。需要说明的是,这些固态脂和/或半固态脂可以单独使用或者两种以上组合使用。

[0072] 本发明的组合物优选地还含有油性凝胶化剂。通过含有油性凝胶化剂,组合物的粘度变大,因此分散于组合物的所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐经过一段时间也不容易沉降,能够得到经时的分散稳定性优异的组合物。

[0073] 在此,油性凝胶化剂是指,与油剂等油性成分具有相溶性的凝胶化剂,没有特别的限定,可以列示出12-羟基硬脂酸、棕榈酸糊精、(棕榈酸/辛酸)糊精、二丁基月桂酰谷氨酰胺、二甲基硅氧烷交联聚合物等。

[0074] 油性凝胶化剂的含量优选为组合物整体的0.5质量%以上,更优选为2质量%以上,进一步优选为5质量%以上。此外,优选为组合物整体的20质量%以下,更优选为15质量%以下,进一步优选为10质量%以下。

[0075] 本发明的组合物为后述的油凝胶剂型时,优选在所述的固态脂或半固态脂中进一步含有油性凝胶化剂,或者替换所述的固态脂或半固态脂而含有油性凝胶化剂。此时的含量优选与所述固态脂或半固态脂合计为组合物整体的5质量%以上。

[0076] 本发明的组合物优选地进一步含有粉体。通过含有粉体,组合物的粘度变大,因此分散于组合物的所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐经过一段时间也不容易沉降,能够得到经时的分散稳定性优异的组合物。该实施方式适宜于后述的油凝胶剂型等。

[0077] 粉体的含量优选为组合物整体的0.5~20质量%,更优选为1~5质量%。

[0078] 作为粉体类,可以列举:经过表面处理的如二氧化硅(无水硅酸)、云母、滑石、高岭土、合成云母、碳酸钙、碳酸镁、氧化铝、硫酸钡等粉体类,经过表面处理的如氧化铁红、氧化铁黄、氧化铁黑、氧化钴、群青、绀紫、氧化钛、氧化锌等无机颜料类,经过表面处理的如云母钛、鱼鳞箔、氯化铋等珠光剂类,经过色淀化的如红色202号、红色228号、红色226号、黄色4号、蓝色404号、黄色5号、红色505号、红色230号、红色223号、橙色201号、红色213号、黄色204号、黄色203号、蓝色1号、绿色201号、紫色201号、红色204号等有机染料类,如聚酯粉末、聚酰胺粉末、聚乙烯粉末、聚甲基丙烯酸甲酯、尼龙粉末、有机聚硅氧烷弹性体等有机粉体

类。

[0079] 此外,对形状没有特别的限定,可以列举通常化妆品等皮肤外用剂所用的球状、半球状、片状等,也可以为多孔性的。

[0080] 此外,粒径为通常化妆品等皮肤外用剂中所用的程度即可。

[0081] 其中,在本发明中,从组合物的分散稳定性的观点考虑,特别优选多孔二氧化硅。

[0082] 本发明的组合物为油性,通常基本上不含水。在此,“基本上不含”是指,其含量相对于组合物整体优选为0.1质量%以下,更优选为0.01质量%以下,进一步优选为0.001质量%以下。

[0083] 这是因为,组合物中存在水时,所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐会变得容易分解,存在组合物中该化合物的残留量随时间而减少的情况。

[0084] 无论有无流动性,本发明的油性组合物可以为乳剂型、膏剂型、油凝胶剂型等任意的剂型,优选为油凝胶剂型。

[0085] 本发明中的油凝胶剂型为通常具有高粘度、流动性低的状态。例如,优选25°C下不具有流动性,即为固态。此外,25°C下的粘度优选为20000Pa·s以上。通过采用该剂型,所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐经过一段时间也不容易沉降,可得到经时的分散稳定性优异的组合物。

[0086] 本发明的组合物中,所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐在组合物中的经时的残留量较高。具体而言,例如,相对于在5°C下保存2周后的该化合物的含量,在60°C下保存2周后该化合物的含量优选为60%以上,更优选为80%以上,进一步优选为95%以上。

[0087] 本发明的组合物为所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐在组合物中的经时的分散稳定性较高的组合物。具体而言,例如是指在40°C下静置1天后目视没有发现该化合物的沉降。或者,在40°C下静置1天后,组合物的上方的95v/v%中与下方95v/v%中的该化合物的浓度之差优选为10%以内,更优选为5%以内,进一步优选为0.5%以内。

[0088] 本发明的组合物中,如前所述,所述通式(1)所示的化合物、其异构体和/或它们的药学上可接受的盐能够发挥对皱纹形成的预防或改善作用。此外,本发明的组合物中的该化合物的经时的分解稳定性和分散稳定性优异。因此,本发明的组合物适宜于用作皮肤外用剂,更优选适用于化妆品,特别优选适用于抗老化用化妆品。需要说明的是,这里的化妆品包括准药品。

[0089] 本发明的组合物中,除上述成分以外,只要不损害本发明的技术效果,还可以任选含有通常的皮肤外用剂中使用的任意成分。作为这种任意成分,可以列举各种活性成分、油性成分、表面活性剂、多元醇、增稠剂、紫外线吸收剂等。

[0090] 作为活性成分,可以列举美白成分、皱纹改善成分、抗炎症成分、动植物来源的提取物等。

[0091] 作为美白成分,只要是一般化妆品中使用的物质即可,没有特别限定。例如可列举4-正丁基间苯二酚、抗坏血酸糖昔、3-O-乙基抗坏血酸、氨甲环酸、熊果昔、鞣花酸、曲酸、亚油酸、烟酰胺、5,5'-二丙基二苯基-2,2'-二醇、5'-腺苷酸二钠、氨甲环酸十六烷基酯、4-甲

氧基水杨酸钾盐、对苯二酚、泛酸等。

[0092] 作为其他皱纹改善成分,只要是一般化妆品中使用的物质即可,没有特别限定。例如可列举烟酰胺、维生素A或其衍生物(视黄醇、视黄醛、视黄酸、维甲酸、异维甲酸、视黄酸生育酚、棕榈酸视黄醇、乙酸视黄醇等)、熊果酸苄酯、熊果酸磷酸酯、桦木酸苄酯、苯甲酸磷酸酯。

[0093] 作为动植物来源的提取物,只要是一般化妆品中使用的物质即可,没有特别限定。例如优选可列举木通提取物、罗汉柏提取物、石刁柏提取物、鳄梨提取物、粗齿绣球提取物、杏仁提取物、山金车提取物、芦荟提取物、山楸梅提取物、杏提取物、银杏提取物、花榈木提取物、茴香提取物、食用土当归提取物、野蔷薇提取物、刺五加提取物、延命草提取物、黄芩提取物、黄柏提取物、黄连提取物、人参提取物、小连翘提取物、短柄野芝麻提取物、甜橙提取物、火棘提取物、葛根提取物、洋甘菊提取物、胡萝卜提取物、茵陈蒿提取物、甘草提取物、猕猴桃提取物、黄瓜提取物、番石榴提取物、苦参提取物、栀子提取物、维氏熊竹提取物、苦参根提取物、核桃提取物、葡萄柚提取物、黑米提取物、小球藻提取物、桑树提取物、白花油麻藤提取物、月桃叶提取物、黄龙胆提取物、童氏老鹳草提取物、红茶提取物、牛蒡提取物、大米提取物、大米发酵提取物、稻糠发酵提取物、大米胚芽油、越桔提取物、一串红提取物、肥皂草提取物、皂角提取物、野山楂提取物、蚕沙提取物、秦椒提取物、香菇提取物、地黄提取物、紫草提取物、紫苏提取物、日本椴提取物、多叶蚊子草提取物、芍药提取物、生姜提取物、菖蒲根提取物、白桦提取物、问荆提取物、甜菊提取物、甜菊发酵物、洋常春藤提取物、锐刺山楂提取物、西洋接骨木提取物、欧蓍草提取物、辣薄荷提取物、药用鼠尾草提取物、锦葵提取物、川芎提取物、日本獐牙菜提取物、桑白皮提取物、大黄提取物、大豆提取物、大枣提取物、百里香提取物、蒲公英提取物、茶叶提取物、丁香提取物、甜茶提取物、辣椒提取物、当归提取物、金盏花提取物、桃仁提取物、云杉提取物、鱼腥草提取物、番茄提取物、纳豆提取物、胡萝卜提取物、大蒜提取物、野蔷薇提取物、玫瑰茄提取物、麦冬提取物、莲提取物、欧芹提取物、桦木提取物、北美金缕梅提取物、香茶菜提取物、日本扁柏提取物、枇杷提取物、款冬提取物、蜂斗菜茎提取物、茯苓提取物、假叶树提取物、葡萄提取物、葡萄籽提取物、丝瓜提取物、红花提取物、胡椒薄荷提取物、欧洲椴提取物、牡丹提取物、啤酒花提取物、红松提取物、甘牛至叶提取物、欧洲七叶树提取物、水芭蕉提取物、木槿子提取物、香蜂花提取物、奥氏海藻提取物、桃提取物、矢车菊花提取物、蓝桉提取物、草莓虎耳草提取物、柚子提取物、百合提取物、薏仁提取物、魁蒿提取物、薰衣草提取物、绿茶叶提取物、苹果提取物、路易波士茶提取物、灵芝提取物、莴苣提取物、柠檬提取物、连翘提取物、紫云英提取物、玫瑰提取物、迷迭香提取物、白花春黄菊提取物、蜂王浆提取物、地榆提取物等提取物。

[0094] 作为抗炎症成分,可以列举苦参酮、光甘草定、甘草酸、甘草次酸、泛醇等,优选甘草酸及其盐、甘草次酸烷基酯及其盐、以及甘草次酸及其盐。

[0095] 作为表面活性剂,可以列举脂肪酸皂(月桂酸钠、棕榈酸钠等)、月桂基硫酸钾、烷基硫酸三乙醇胺醚等阴离子表面活性剂类,硬脂基三甲基氯化铵、苯扎氯铵、月桂胺氧化物等阳离子表面活性剂类,甜菜碱类表面活性剂(烷基甜菜碱、酰胺基甜菜碱、磺基甜菜碱等)、咪唑啉类两性表面活性剂(2-椰油酰基-2-咪唑鎓氢氧化物-1-羧乙氧基二钠盐等)、酰基甲基牛磺酸等两性表面活性剂类,

[0096] 聚甘油倍半异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯类(脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱

水山梨糖醇倍半油酸酯等)、甘油脂肪酸酯类(单硬脂酸甘油酯等)、丙二醇脂肪酸酯类(单硬脂酸丙二醇酯等)、硬化蓖麻油衍生物、甘油烷基醚、POE脱水山梨糖醇脂肪酸酯类(POE脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单硬脂酸酯等)、POE山梨糖醇脂肪酸酯类(POE-山梨糖醇单月桂酸酯等)、POE甘油脂肪酸酯类(POE-甘油单异硬脂酸酯等)、POE脂肪酸酯类(聚乙二醇单油酸酯、POE二硬脂酸酯等)、POE烷基醚类(POE2-辛基十二烷基醚等)、POE烷基苯基醚类(POE壬基苯基醚等)、Pluronic类、POE/POP烷基醚类(POE/POP2-癸基十四烷基醚等)、Tetronic类、POE蓖麻油·硬化蓖麻油衍生物(POE蓖麻油、POE硬化蓖麻油等)、蔗糖脂肪酸酯、烷基糖苷等非离子表面活性剂类等。

[0097] 作为多元醇,可以列举聚乙二醇、甘油、1,3-丁二醇、赤藓糖醇、山梨糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、丙二醇、二丙二醇、二甘油、异戊二烯二醇、1,2-戊二醇、2,4-己二醇、1,2-己二醇、1,2-辛二醇等。

[0098] 作为增稠剂,可以列举瓜尔豆胶、榅桲籽、卡拉胶、半乳聚糖、阿拉伯胶、果胶、甘露聚糖、淀粉、黄原胶、可得然胶、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、甲基羟丙基纤维素、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、糖原、硫酸乙酰肝素、透明质酸、透明质酸钠、黄蓍胶、硫酸角质素、软骨素、硫酸黏液素、羟乙基瓜尔胶、羧甲基瓜尔胶、葡聚糖、硫酸角质素、刺槐豆胶、琥珀酰聚糖、卡龙酸、壳多糖、壳聚糖、羧甲基壳素、琼脂、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧乙烯基聚合物、烷基改性的羧基乙烯基聚合物、聚丙烯酸钠、聚乙二醇、膨润土等。

[0099] 作为紫外线吸收剂,可以列举对氨基苯甲酸类紫外线吸收剂、邻氨基苯甲酸类紫外线吸收剂、水杨酸类紫外线吸收剂、肉桂酸系紫外线吸收剂、二苯甲酮类紫外线吸收剂、糖类紫外线吸收剂、2-(2'-羟基-5'-叔辛基苯基)苯并三唑、4-甲氧基-4'-叔丁基二苯甲酰甲烷等紫外线吸收剂类等。

[0100] 本发明的组合物可以通过按照通常的方法对所述必须成分、优选成分、任选成分等进行处理来制造。

[0101] 实施例

[0102] 以下,将列举实施例来更详细地描述本发明,显然,本发明不限于这些实施例。

[0103] <制造例1>

[0104] 按照下述的表1和表2所示的配方,制造油凝胶剂型的皮肤外用剂。即,在95°C下将成分A加热溶解,并混合。然后使用分散器在95°C下以3000rpm搅拌1分钟,同时将成分B加入到上述混合物中。之后进行消泡,填充到容器中,并冷却固化,得到油性固体化妆品。

[0105] <试验例>

[0106] (1) KSK32的分解稳定性的评价

[0107] 将制备的各油性固态化妆品在60°C下保存2周后测定KSK32的含量,计算出以在5°C下保存2周后的KSK32的含量为100时的比例(残留率)。残留率为95%以上时对分解稳定性评价为◎,小于95%且80%以上时稳定性评价为○,小于80%且60%以上时稳定性评价为△,小于60%时稳定性评价为×。将结果一并示出于表1和表2。

[0108] 需要说明的是,称取约0.5g化妆品,稀释至50mL后作为样品溶液在流动相中进行高效液相色谱(HPLC),并测定KSK32的含量。

[0109] HPLC条件:柱:反相柱(3.0×100mm);柱温:室温;流动相:阴离子类磺酸型表面活性剂水溶液/THF25%;pH:3;流速:0.4mL/min;检测:240nm)。

[0110] (2) 分散稳定性的评价

[0111] 将制备的各油性固态化妆品在40℃下静置1天后,目视观察KSK32有无沉降,均匀分散时分散稳定性评价为○,发现沉降时分散稳定性评价为×。将结果一并示出于表1和表2。

成分※		实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10
三乙基己酮 (0)	69.45	67.45	71.95	-	-	-	-	-	69.45	88.45	51.45
角鲨烷 (0)	-	-	-	69.45	-	-	-	-	-	-	-
二甲硅油 (0)	-	-	-	-	69.45	-	-	-	-	-	-
氯化聚癸烯 (0)	-	-	-	-	-	69.45	-	-	-	-	-
十六烷基乙基己酸酯 (0)	-	-	-	-	-	-	69.45	-	-	-	-
A 三异硬脂酸甘油酯 (0)	-	-	-	-	-	-	-	69.45	-	-	-
单异硬脂酸聚甘油-2-醋 (3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
微晶蜡	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	22.00	3.00	40.00	
聚乙烯	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
石蜡	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
凡士林	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	
糊精棕榈酸酯	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
聚甘油倍半异硬脂酸酯	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
B KSK32	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
多孔二氧化硅	3.00	5.00	0.50	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
高岭土	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
合计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
KSK32 塑留率	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
KSK32 分散稳定性	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

※油剂名中括号内的数字表示羟基的数量。

表2 成分※ (质量%)

	实施例 11	实施例 12	实施例 13	实施例 14	实施例 15	实施例 16	实施例 17	实施例 18	实施例 19	比较例 1
三乙基己酮 (0)	69.45	69.45	67.45	52.45	69.45	89.45	49.45	24.45	-	-
角鲨烷 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
二甲硅油 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
氢化聚癸烯 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
十六烷基乙基己酸酯 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A 三异硬脂酸甘油酯 (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
聚甘油-2-单异硬脂酸酯 (3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
微晶蜡	-	-	22.00	22.00	25.00	-	22.00	22.00	22.00	-
聚乙烯	22.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
石蜡	-	22.00	-	-	-	-	-	-	-	-
凡士林	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	-
糊精棕榈酸酯	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.00
聚甘油倍半异硬脂酸酯	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	-
B KSK32	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
多孔二氧化硅	3.00	3.00	-	-	-	5.00	3.00	3.00	3.00	3.00
高岭土	-	-	5.00	20.00	-	-	-	-	-	-
合计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	99.55	81.05
KSK32 残留率	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	△	×	
KSK32 分散稳定性	○	○	○	○	○	×	○	○	○	○

※油剂名中括号内的数字表示羟基的数量。

[0113]

[0114] <制造例2>

[0115] 按照下述表3所示配方制造膏剂型的皮肤外用剂,按照表4所示配方制备乳剂型皮

肤外用剂。即，在95°C下将成分A加热溶解，并混合。然后使用分散器在95°C下以3000rpm搅拌1分钟，同时在所述混合物中添加成分B，得到各油性化妆品。

[0116] 对于实施例20和21的油性化妆品，通过上述试验例的方法确认KSK32的分解稳定性和分散稳定性良好。

[0117] 表3(质量%)

成分※		实施例 20
A	三乙基己酮(0)	57.00
	十六烷基-2-乙基己酸酯(0)	5.00
	糊精棕榈酸酯/糊精辛酸酯	3.00
	糊精棕榈酸酯	7.00
B	KSK32	3.00
	(乙烯基二甲硅油/甲硅油倍半硅氧烷)交联聚合物(球形)	20.00
	多孔二氧化硅(球形)	5.00
合计		100.00

[0119] ※油剂名中括号内的数字表示羟基的数量。

[0120] 表4(质量%)

成分※		实施例 21
A	三乙基己酮(0)	5.00
	角鲨烷(0)	88.00
	糊精棕榈酸酯/糊精辛酸酯	2.00
	糊精棕榈酸酯	2.00
B	KSK32	3.00
合计		100.00

[0122] ※油剂名中括号内的数字表示羟基的数量。

[0123] 工业适用性

[0124] 本发明能够应用于化妆品等皮肤外用剂。