[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/15
A61K 7/06
A61K 7/02
A61K 7/48
A61P 17/00

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00101169.3

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1213745C

[22] 申请日 2000.1.26 [21] 申请号 00101169.3

[30] 优先权

[32] 1999. 1.27 [33] FR [31] 99/00882

[71] 专利权人 莱雅公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 R·图罗普 M·菲利普

审查员 许 磊

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张广育 杨丽琴

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 包含至少一种含有苯基肟片段的化合物的组合物

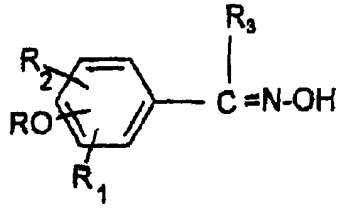
[57] 摘要

本发明涉及至少一种包含苯基肟片段的化合物在局部美容组合物中的用途或在制备用于去除色素和/或漂白人皮肤，体毛或头发的局部皮肤用组合物中的用途。 包含苯基肟片段的优选化合物为对羟基苯乙酮肟。

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1. 至少一种以下式(I)化合物的衍生物在制备除色素和/或漂白人皮肤和/或从皮肤除去色素斑和/或使体毛和/或头发褪色的、包含皮肤可接受介质并用于局部施用于皮肤和/或其体表浅层生长物的美容用或皮肤用组合物中的用途:



(I)

其中

R = H 或包含 1 - 6 个碳原子的烷基基团,

OR 相对于亚胺官能团为对位,

R_1 和 R_2=H 或 OH 或包含 1-6 个碳原子的烷基基团,

R_3=H 或包含 1-6 个碳原子的烷基基团.

2. 根据权利要求 1 的用途,特征在于所述衍生物满足:

R = H,

OR 相对于亚胺官能团为对位,

R_1 和 R_2=H,

$R_3 = CH_3$。

3. 根据权利要求 1 或 2 的用途,特征在于式(I)衍生物以占组合物总重量的 0.001-10%的量存在于组合物中。

4. 根据权利要求 1 或 2 的用途,特征在于该组合物还包含至少一种选自溶角蛋白剂和/或去皮剂、UV 遮掩剂和其它脱色素剂的活性剂。

包含至少一种含有苯基肟片段的化合物的组合物

本发明涉及至少一种包含苯肟片段的化合物在局部美容组合物中的用途或在制备用于去除色素和/或漂白人皮肤，体毛或头发的局部皮肤用组合物中的用途.

人皮肤的颜色取决于各种因素，尤其是取决于每年的季节，种族和性别，它主要由黑色素细胞产生的黑色素的性质和浓度决定。黑色素细胞为借助于特定的细胞器，黑色素体合成黑色素的特化的细胞。此外，在他们生命中的各个阶段，某些个体在皮肤上产生较黑和/或有色的斑点，更尤其是是在手上，使得皮肤不均匀。这些斑点还由于位于皮肤表面的角质形成细胞中的高的黑色素浓度。

类似地，体毛和头发的颜色是由于黑色素，并且当体毛或头发是黑色时，某些个体希望使它们更浅。这对于当其为浅色时比当为深色时更不明显的体毛尤为有利。

最常用作为除色素剂的物质更具体地说为氢醌和其衍生物，尤其是它的醚，如氢醌单甲基醚和单乙基醚。不幸的是，虽然这些化合物具有一定程度的功效，但由于其毒性它们具有副作用，这使得它们在使用时存在问题或甚至存在危险。该毒性来自于这一事实，即它们通过杀死某些细胞干扰黑色素原生成的关键机制，这些细胞接着产生打乱其生物环境并随后迫使皮肤通过生成毒素去除它们的危险。

因此，氢醌是对黑色素细胞尤其具有刺激性和细胞毒性的化合物，许多作者已设想了对其全部或部分替代.

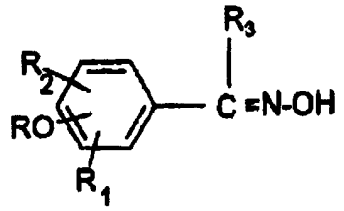
尤其希望使用具有良好功效的无害局部除色素的物质以治疗由黑色素细胞机能亢进导致的区域性色素沉积过多，如在妊娠(“妊娠纹”或黄褐斑)或雌孕激素避孕时产生的自发性黑斑病，由良性黑色素细胞的超活性和增殖导致的局部黑色素沉积过多，如已知为光化性雀斑的老年性色素斑、偶然的黑色素沉积过多或除色素作用，它们可能是由于光敏或由于损伤后结瘢以及某些白斑病，如白斑。对于丧失损伤皮肤色素重新沉积能力的后一种色素沉积疾病(结瘢可能导致产生皮肤较白外观的瘢痕和白斑病)，最终采用的方法是让剩余的正常皮肤区域色素沉积以产生整体上为一个均匀白色阴影的皮肤。

因此，需要用于漂白人皮肤，体毛或/或头发的新的物质，该物质与已知的物质一样有效，但不具有它们的缺陷，即它对皮肤无刺激性，无毒和/或无过敏性并在组合物中稳定。

申请人出乎意料地发现包含苯基肟片段的化合物甚至在低浓度时具有除色素活性而不显示任何细胞毒性。

这些化合物中的一些已被描述作为用于保护皮肤抗光诱导老化和太阳性红斑(WO95/01157)的光照保护化合物，与干扰素结合(US-4762705)用于治疗痤疮的口服组合物中的酪氨酸酶抑制剂，或在抗炎组合物作为脂肪氧合酶抑制剂(US-4816487)。然而，根据申请人的知识，从未提出过使用它们作为除色素剂或用于除色素组合物中。

本发明的一个目的是至少一种下式(I)化合物在用于局部施用于皮肤和/或其体表浅层生长物的包含美容可接受的介质的用于除色素和/或漂白人皮肤、体毛或头发的组合物中的用途:



(I)

其中

.R 代表选自下面的基团:

-氢原子;

-直链、支链或环状、饱和或不饱和 C_1-C_{24} 烷基基团，任选被一个或多个羟基官能团羟化;

-芳基，该芳基可未被或被一个或多个选自下面的官能团取代:

-OH; NH_2; -COOH; $-NO_2$; $-OR_5$， 其中 R_5 = C_1-C_{24} 烷基; $-COOR_6$，其中 R_6 = C_1-C_{24} 烷基; $-NR_7R_8$，其中 R_7 = H 或 C_1-C_{24} 烷基，R_8 = H 或 C_1-C_{24} 烷基;

-基团 $-COR_9$，其中 R_9 代表直链、支链或环状、饱和或不饱和 C_1-C_{24} 烷基基团，任选被一个或多个羟基官能团羟化，或可未被或被一个或多个选自-OH、$-NH_2$、-COOH、$-NO_2$、$-OR_5$、$-COOR_6$ 和 $-NR_7R_8$ 的官能团取代的芳基，其中 R_5、R_6、R_7 和 R_8 具有如上相同的定义;

.R_1和R_2，它们可相同或不同，

代表选自下面的基团：

-氢原子；

-直链、支链或环状、饱和或不饱和 C_1-C_{24} 烷基基团，任选被一个或多个羟基官能团羟化；

-芳基，该芳基可未被或被一个或多个选自下面的官能团取代：-OH、$-NH_2$、-COOH、$-NO_2$、$-OR_5$、$-COOR_6$和$-NR_7R_8$，其中 R_5、R_6、R_7和 R_8具有如上相同的定义；

-选自下面的基团：-OH；$-OQ_1$；$-COQ_2$；$-COOQ_3$；$-NQ_4Q_5$；$-CONQ_6Q_7$；$-SQ_8$；$-CH_2OQ_9$；Q_1，Q_2，Q_3，Q_4，Q_5，Q_6，Q_7，Q_8和 Q_9可相同或不同，选自氢原子、直链、支链或环状、饱和或不饱和 C_1-C_{24} 烷基基团，任选被一个或多个羟基取代，或可未被或被一个或多个选自-OH、$-NH_2$、-COOH、$-NO_2$、$-OR_5$、$-COOR_6$和$-NR_7R_8$的官能团取代的芳基，其中 R_5、R_6、R_7和 R_8具有如上相同的定义；和

-氨基酸残基和环状或非环状糖残基；

.R_3代表选自下面的基团：

-氢原子；

-直链、支链或环状、饱和或不饱和 C_1-C_{24} 烷基基团，任选被一个或多个羟基官能团羟化，和

-可未被或被一个或多个选自-OH、$-NH_2$、-COOH、$-NO_2$、$-OR_5$、$-COOR_6$和$-NR_7R_8$的官能团取代的芳基，其中 R_5、R_6、R_7和 R_8具有如上相同的定义。

本发明的另一个目的是至少一种上面式(I)化合物在制备用于除色素和/或漂白人皮肤和/或从皮肤除去色素斑和/或用于使体毛和/或头发褪色的包含皮肤可接受介质并用于局部施用于皮肤和/或其体表浅层生长物的皮肤用组合物中的用途。

这些化合物具有容易获得的优点。它们尤其可通过将羟胺与醛(乙醛肟)或酮(酮肟)反应来获得。羰基试剂可任选以乙缩醛的形式使用。

具体可提及的包含 1-24 个碳原子的直链饱和烷基基团为甲基、乙基、丙基、丁基、己基、辛基、壬基、十二烷基、十六烷基、二十二烷基和十八烷基。

具体可提及的包含 1-24 个碳原子的支链饱和烷基基团为异丙基、叔丁基、2-乙基己基、2-丁基辛基和 2-己基癸基基团。

具体可提及的不饱和烷基基团为烯丙基。

当烷基基团为环状时，可能特别提及环己基、胆甾烯基或叔丁基环己基基团。

根据一个优选的具体实施方案，本发明式(I)化合物为满足至少下面一个条件的那些:

-R = H 或包含 1 - 6 个碳原子的烷基基团，

-OR 相对于亚胺官能团为邻位或对位，

$-R_1=R_2=H$ 或 OH 或包含 1-6 个碳原子的烷基基团，

$-R_3=H$ 或包含 1-6 个碳原子的烷基基团。

根据一个优选的实施方案，本发明式(I)化合物为

满足至少下面一个条件的那些:

-R = H,

-OR 相对于亚胺官能团为邻位或对位，

$-R_1=R_2=H$,

$-R_3$ 为包含 1-6 个碳原子的烷基基团，优选甲基基团。

式(I)的优选化合物为对羟基苯乙酮肟。

相对于已知为除色素剂的现有技术的化合物，式(I)化合物具有更为有效的优点，如以下试验所示。

根据本发明的组合物适宜于局部施用，因此包含美容或皮肤可接受的介质，即与皮肤、体毛或头发相容的介质。

不用说，根据本发明的组合物中的式(I)衍生物的量取决于所需效果，因此在宽范围内变化。有利地，式(I)衍生物将以占组合物总重量的 0.001-10%，优选 0.005-5%的量存在于组合物中。

本发明的组合物可为通常用于局部施用的任何药物形式，尤其是为水性、水-醇或油状溶液、水包油或油包水或多重乳状液、水性或油状凝胶、液体、膏状或固体无水产品，借助于小球体的油在水相中的分散液，这些小球体可为聚合物纳米颗粒，如纳米球体和纳米小囊或更优选为离子和/或非离子类型的脂质泡。

该组合物可或多或少为流体，并可具有白色或有色的乳油、软膏、乳、洗剂、清液、霜或摩丝的外观。它任选以气雾剂的形式施用

至皮肤或头发。它也可为固体形式，例如以发胶的形式。它可被用作护理产品和/或化妆产品。它还可为香波或调节剂。

在已知方法中，本发明的组合物还可包含美容和皮肤学中常规的辅助剂，如亲水性或亲脂性凝胶剂、亲水性或亲脂性活化剂、防腐剂、抗氧化剂、溶剂、芳香剂、填充剂、防晒剂、颜料、气味吸附剂和染料。各种这些辅助剂的量为常规用于所涉及领域的那些，例如为组合物总重量的 0.01-20%. 取决于它们的性质，这些辅助剂可被加入至脂相，水相，脂质泡和/或纳米颗粒中。

无需说明，本领域技术人员就可以自己选择这些任选的活性或非活性成分，和/或它们的量，这样根据本发明化合物的有利的特性不或基本上不受所设想的条件的不利影响。

当本发明的组合物为乳液时，脂相的比例可为相对于组合物总量的 5-80%(重量计)，优选 5-50%(重量计)。用于为乳状液形式的组合物中的油、乳化剂和辅助乳化剂选自常用于所涉及的领域中的那些。乳化剂和辅助乳化剂以相对于组合物总重量 0.3-30%(重量计)，优选 0.5%-20%(重量计)的比例存在于组合物中。

作为可用于本发明的油，可能提及矿物油(液体凡士林)、植物来源的油(鳄梨油，豆油)、动物来源的油(羊毛脂)、合成油(全氢化角鲨烯)、硅氧烷油(cyclomethicone)和氟代油(全氟聚醚)。脂肪醇(鲸蜡醇)、脂肪酸和蜡(巴西棕榈蜡，地蜡)也可用作脂肪物质。

可用于本发明的乳化剂和辅助乳化剂可以为例如聚乙二醇的脂肪酸酯，如 PEG-20 硬脂酸酯和甘油的脂肪酸酯，如硬脂酸甘油酯。

作为亲水性凝胶剂，尤其可能提及羧基乙烯基聚合物(carbomer)、丙烯酸共聚物，如丙烯酸/烷基丙烯基共聚物、聚丙烯酰胺、多糖、天然树胶和粘土。作为亲脂性凝胶剂，可能提及改性的粘土，如膨润土、脂肪酸的金属盐、疏水性硅胶和聚乙烯。

尤其可使用的活性剂为多元醇、维生素、溶角蛋白剂和/或去皮剂、抗炎剂、镇静剂和其混合物。式(I)化合物也可与其他除色素剂混合，如曲酸或氢醌以及其衍生物，它允许这些物质以较小的剂量使用。在不相容性时，这些活性剂和/或式(I)化合物可掺入至小球体中，尤其是离子或非离子泡和/或纳米颗粒(纳米小囊和/或纳米球体)中以在组合物中将它们相互分开。优选地，该组合物还包含至少一种选自溶角蛋白剂和/或去皮剂、UV 遮掩剂和其它脱色素剂的活性剂。

具有亲脂或亲水特性的 UV 掩蔽剂也可用于这些组合物中，如苯-1,4-双(3-次甲基-10-樟脑磺酸)、α氰基-β,β-二苯基丙烯酸 2-乙基己酯或氧双苯丙烯酸辛酯、丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷、甲氧基肉桂酸辛酯和/或氧化钛和氧化锌.

现将借助于下面的实施例说明本发明．浓度以重量百分数给出．

化合物的实施例：对羟基苯乙酮肟

将 1.1 当量的羟基胺盐酸盐加入至对羟基苯乙酮的吡啶溶液中(16%稀释度)．将反应混合物保持在回流下直至起始的苯乙酮消失，并接着倾入冰冷的水中．将介质用乙酸乙酯萃取、干燥后，除去有机相，定量获得相应的肟．成分的分析与结构一致．

试验：

生物试验证实式(I)化合物的除色素活性．

该试验与申请人提交的专利 FR2734825 以及 R.Schmidt, P.Krien 和 M.Regniier,分析生物化学，235(2),113-18,(1996)的文章中描述的一致．因此，该试验在角质形成细胞与黑色素细胞的共培养物中进行．

测定了每个试验化合物的 IC_{50} 值，其对应于观察到黑色素生成被 50%抑制的微摩尔(μM)浓度．

而且，根据它们最大的除色素活性给出了每种化合物的分级值：

等级 1：相对于对照组(没有试验化合物的相同实验)，黑色素生成的 10－30%的抑制；

等级 2：相对于对照组(没有试验化合物的相同实验)，黑色素生成的 30－60%的抑制；

等级 3：相对于对照组(没有试验化合物的相同实验)，黑色素生成的 60－100%的抑制．

结果收集在下表中：

	浓度	等级
曲酸	500μM	2
对羟基苯乙酮肟	1μM	1
	10μM	2

此外，对于曲酸 IC_{50} 值为 500μM，对于对羟基苯乙酮肟为 200μM.

因此，这些式(I)化合物具有比曲酸更高的除色素功效。此外，它们具有对角质形成细胞和黑色素细胞无细胞毒性的优点，其中该毒性是已知的除色素剂一个主要的缺陷。

组合物的实施例

实施例 1: O/W 乳液

-硬脂酸甘油酯和 PEG-100 硬脂酸	3%
-山嵛醇	2.5%
-硬脂酸	1.5%
-蜂蜡	4%
-辛/癸酸三甘油酯	7%
-氢化的聚异丁烯	12%
-聚丙烯酰胺/C_{13-14}异石蜡/laureth-7(Sepigel 305)	0.5%
-甘油	5%
-UV 遮掩剂	7%
-防腐剂	0.5%
-对羟基苯乙酮肟	0.5%
-软化水	至 100%

当每天施用时，获得的乳液使得有可能漂白皮肤.

实施例 2: 治疗液体

-双甘油/CHDM/间苯二甲酸酯/SIP 共聚物	2%
-甘油	5%
-杏仁油	14%
-环戊硅氧烷	6%
-防腐剂	1%
-UV 遮掩剂	7%
-对羟基苯乙酮肟	1%
-软化水	至 100%

所得的液体可以每天使用，能够去除色素.

实施例 3: 治疗凝胶

-甘油	5%

-丙烯酸/C_{10}-C30 烷基丙烯酸共聚物 (Pemulen TR2)	0.5%
-防腐剂	0.1%
-乙醇	5%
-UV 遮掩剂	7%
-对羟基苯乙酮肟	1%
-软化水	至 100%

当用在色素斑上时，获得的凝胶使其减轻或使得它们完全消失.