

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410073910.9

[51] Int. Cl.

C07F 9/06 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61P 17/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年6月3日

[11] 授权公告号 CN 100494205C

[22] 申请日 2004.9.6

[21] 申请号 200410073910.9

[30] 优先权

[32] 2003.9.5 [33] JP [31] 2003-314212

[32] 2004.6.29 [33] JP [31] 2004-190728

[73] 专利权人 花王株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 天野新哉 佐野友彦 川田裕三

川田贵史

[56] 参考文献

JP2002-187817A 2002.7.5

JP2001-192315A 2001.7.17

US4510070A 1985.4.9

审查员 田 芳

[74] 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司

代理人 龙 淳

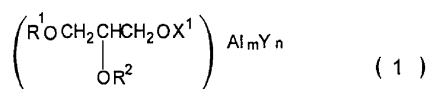
权利要求书2页 说明书8页

[54] 发明名称

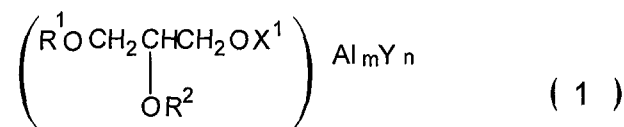
磷酸甘油醚铝盐

[57] 摘要

本发明涉及以通式(1)表示的磷酸甘油醚铝盐及含有该铝盐的皮肤外用剂,该化合物具有优良的毛孔收缩作用,而且油溶性也很好,式中,R¹表示碳原子数8~32的烷基或烯基;R²表示氢原子、磷酸残基或-CH₂CH(OR²)CH₂OR¹,其中,R¹和R²与同上所述,但当R²为-CH₂CH(OR²)CH₂OR¹时,重复结合的最大数为4;X¹表示氢原子或磷酸残基,X¹和R²中至少1个是磷酸残基;Y表示碱金属原子或碱土类金属原子;m为0.3~1的数字,n为0~1的数字。



1. 一种磷酸甘油醚铝盐，其特征在于，以通式（1）表示，



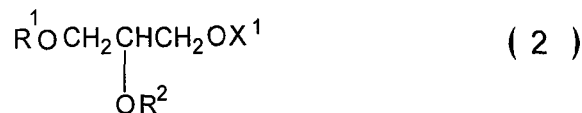
式中， R^1 表示碳原子数8~32的烷基或烯基； R^2 表示氢原子、磷酸残基或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}_2\text{OR}^1$ ，其中， R^1 和 R^2 同上所述，但当 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}_2\text{OR}^1$ 时，重复结合的最大数为4； X^1 表示氢原子或磷酸残基， X^1 和 R^2 中至少1个是磷酸残基； Y 表示碱金属原子或碱土金属原子； m 为0.3~1的数字， n 为0~1的数字。

2. 如权利要求1所述的磷酸甘油醚铝盐，其特征在于， R^1 为碳原子数为10~22的直链或支链的烷基或烯基。

3. 如权利要求1所述的磷酸甘油醚铝盐，其特征在于， R^1 为碳原子数10~22的支链烷基。

4. 如权利要求1所述的磷酸甘油醚铝盐，其特征在于，所述磷酸甘油醚铝盐为1-异硬脂基甘油-3-磷酸铝盐。

5. 制造如权利要求1所述的磷酸甘油醚铝盐的方法，其特征在于，由下述通式（2）所示磷酸甘油醚与铝化合物反应而得，



式中， R^1 表示碳原子数8~32的烷基或烯基； R^2 表示氢原子、磷酸残基或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}_2\text{OR}^1$ ，其中， R^1 和 R^2 同上所述，但当 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}_2\text{OR}^1$ 时，重复结合的最大值为4； X^1 表示氢原子或磷酸残基， X^1 和 R^2 中至少1个是磷酸残基。

6. 如权利要求 5 所述的制造方法, 其特征在于, R^1 为碳原子数为 10~22 的直链或支链的烷基或烯基。

7. 如权利要求 5 所述的制造方法, 其特征在于, R^1 为碳原子数 10~22 的支链烷基。

8. 如权利要求 5 所述的制造方法, 其特征在于, 目标产品为 1-异硬脂基甘油-3-磷酸铝盐。

9. 含权利要求 1~4 中任一项所述磷酸甘油醚铝盐和油剂的皮肤外用剂组合物。

10. 含权利要求 1~4 中任一项所述磷酸甘油醚铝盐的毛孔收缩剂。

11. 含权利要求 1~4 中任一项所述磷酸甘油醚铝盐的皮肤弹性改善剂。

12. 如权利要求 1~4 中任一项所述磷酸甘油醚铝盐在制造毛孔收缩剂或皮肤弹性改善剂方面的应用。

13. 改善皮肤弹性和 / 或使毛孔收缩的方法, 其特征在于, 将含权利要求 1~4 中任一项所述磷酸甘油醚铝盐的组合物适用于皮肤。

磷酸甘油醚铝盐

技术领域

本发明涉及一种新型磷酸甘油醚化合物，及含有钙化合物的皮肤外用剂组合物。

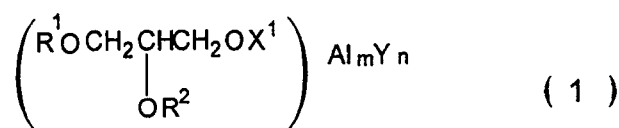
背景技术

皮肤毛孔粗大是最令女性苦恼的肌肤问题。毛孔粗大的原因有，形成于毛孔中的角质层栓（指毛孔中的污物和油脂，下简称为角栓）、沉淀色素、毛孔开口部分的形状等。其中，针对角栓人们开发出了各种除角栓剂，并得到广泛应用。然而，问题是，即使除去了角栓，除非毛孔缩小，否则，毛孔反而会变得更粗大。因此，人们希望能开发出一种可使毛孔本身收缩，避免其变粗大的毛孔收缩剂。由此观点出发，已知，明显使角化细胞收缩的化合物有磷酸甘油醚类（JP-A1-2002-187817）。且这种磷酸甘油醚类是一种广为人知的皮肤弹性改善剂（JP-A1-2001-192315）。

由皮脂、角栓等的存在可知，毛孔处于亲油环境下。但上述现有磷酸甘油醚类是水溶性的。为此需要更高效地与毛孔作用的化合物。

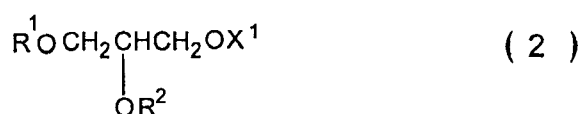
发明内容

本发明涉及以通式（1）表示的磷酸甘油醚铝盐及其制造方法，



式中， R^1 表示碳原子数8~32的烷基或烯基； R^2 表示氢原子、磷酸残基或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}_2\text{OR}^1$ ，在该通式中， R^1 和 R^2 同上所述，但当 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}_2\text{OR}^1$ 时，重复结合的最大数为4。 X^1 表示氢原子或磷酸残基， X^1 和 R^2 中至少1个是磷酸残基；Y表示碱金属原子或碱土金属原子；m为0.3~1的数字，n为0~1的数字。

本发明涉及以通式(2)表示的为磷酸甘油醚与铝化合物的反应产物的磷酸甘油醚铝盐及其制造方法,



式中, R^1 表示碳原子数 8~32 的烷基或烯基; R^2 表示氢原子、磷酸残基或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}_2\text{OR}^1$, 在该通式中, R^1 和 R^2 同上所述, 但当 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}_2\text{OR}^1$ 时, 重复结合的最大值为 4; X^1 表示氢原子或磷酸残基, X^1 和 R^2 中至少 1 个是磷酸残基。

本发明涉及含有以上述通式(1)表示的磷酸甘油醚铝盐、或由上述方法得到的磷酸甘油醚铝盐和油剂的皮肤外用剂组合物。

本发明还涉及含有以上述通式(1)表示的磷酸甘油醚铝盐、或由上述方法得到的磷酸甘油醚铝盐的毛孔收缩剂和皮肤弹性改善剂。

本发明还涉及以上述通式(1)表示的磷酸甘油醚铝盐、或由上述方法得到的磷酸甘油醚铝盐在制造毛孔收缩剂或皮肤弹性改善剂方面的应用。

且本发明还涉及一种改善皮肤弹性和 / 或使毛孔收缩的方法, 其特征在于, 将以上述通式(1)表示的磷酸甘油醚铝盐或由上述方法得到的磷酸甘油醚铝盐适用于皮肤。

具体实施方式

本发明人等在探寻了油溶性和毛孔收缩作用两者兼优的化合物后, 意外发现磷酸甘油醚的铝盐不仅具有优良的毛孔收缩作用, 而且具有优良的与各种油性成分的相溶性, 可稳定配合在含油剂的皮肤外用剂中。

本发明的化合物具有优良的毛孔收缩作用和皮肤弹性改善作用, 且油溶性高, 与含油剂的各种皮肤外用剂的配合也很好。

通式(1)中, R^1 所示烷基或烯基的碳原子数为 8~32 个, 优选为 10~22, 更优选为 16~20。烷基和烯基中优选为烷基。上述烷基和烯基既包括直链烷基, 也包括支链烷基。具体的烷基可以举出正癸基、三甲基癸基、正十一烷基、2-庚基十一烷基、正十二烷基、正十三烷基、

异十三烷基、正十四烷基、正十五烷基、正十六烷基、异十六烷基、正十七烷基、正十八烷基、甲基十七烷基（异硬脂基）、正十九烷基、正二十烷基、正二十二烷基等，其中特别优选为异十三烷基、异十六烷基、甲基十七烷基（异硬脂基）、2-庚基十一烷基等 10~22 个碳的支链烷基。另外，由于异硬脂醇是在以牛脂、大豆油等为原料制造二聚酸时，将副产物异硬脂酸还原而得，所以异硬脂基是主链上各位置上具有甲基支链的混合物。具体的烯基可以举出 10-十一碳烯基、9-十八碳烯基（油烯基）、9,12-辛二烯基（亚油基）、13-二十二碳烯基等。

R^2 表示氢原子、磷酸残基或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}_2\text{OR}^1$ 。其中优选为氢原子。

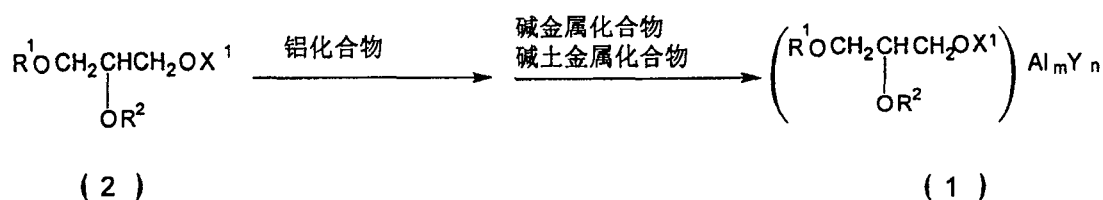
X^1 表示氢原子或磷酸残基，优选为磷酸残基。Y 表示碱金属原子或碱土金属原子，优选为钠、钾、锂、钙，特别优选为钠、钾。m 为 0.3~1 的数字，n 为 0~1 的数字。

通式 (1) 中，优选为 R^2 为氢原子， X^1 为磷酸残基。而该化合物中，有时也会混入少量的 R^2 为磷酸残基的化合物或 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}_2\text{OR}^1$ 的化合物。当 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^2)\text{CH}_2\text{OR}^1$ 时，重复结合的最大值为 4，优选为 2。

本发明化合物 (1) 中的磷酸甘油醚与铝生成的盐，可以是复盐、配位化合物等形态。磷酸甘油醚与铝的配比优选在 1:0.3~1 的范围内。本发明的化合物 (1) 也可以氢氧化物的形态存在。

另外，部分盐为碱金属或碱土金属盐，如钠盐或类似钠盐的碱金属盐等时，n 的取值为 0~1。将本化合物用于配制化妆品等时，考虑到体系稳定性，n 优选为大于 0.05。而考虑到化合物是否易于制造时，n 优选为小于 0.7。另外，上述其它金属盐也可全部或部分为钾盐、钙盐等。

本发明的化合物 (1) 可按如下反应式制得：



式中， R^1 、 R^2 、 X^1 、Y、m 和 n 与上述含义相同

即，使通式(2)所示磷酸甘油醚与铝化合物反应，然后根据需要，与钠化合物等碱金属化合物或碱土金属化合物反应，得到本发明化合物(1)。

反应所用铝化合物可以举出硫酸铝、硝酸铝、氯化铝、氢氧化铝等。该反应例如可在乙醇、异丙醇等醇类溶剂中，相对于1摩尔磷酸甘油醚(2)，添加0.3甚至10摩尔以上的过量铝化合物，优选为0.3~2摩尔的钠化合物，在室温~100℃下反应30分钟~50小时，优选为30分钟~5小时。

反应所用碱金属化合物中，钠的化合物可以举出氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠等。该反应例如可在甲苯、醇的混合溶剂中，相对于1摩尔磷酸甘油醚(2)，添加0乃至5摩尔以上的过量的钠化合物，优选为0.05~0.7摩尔的钠化合物，在室温~100℃下反应30分钟~50小时，优选为30分钟~5小时。钾化合物可使用氢氧化钾、碳酸钾等，而钙化合物可使用氢氧化钙等，与钾化合物或钙化合物反应时可在与钠化合物反应时相同的条件下进行。

反应后，利用洗净、再结晶等操作很容易分离出本发明的化合物。

本发明中，使上述通式(2)所示的磷酸甘油醚与铝化合物反应，然后根据需要，与碱金属化合物或碱土金属化合物反应，就得到磷酸甘油醚铝盐。

本发明的化合物(1)具有优良的毛孔收缩作用和皮肤弹性改善作用，可用作毛孔收缩剂和皮肤弹性改善剂，并能配制在皮肤外用剂中。且本发明的化合物(1)具有可溶于各种油性基料的性质，能稳定地配合在含油剂的皮肤外用剂中，尤其是可配合在含油剂的皮肤化妆品中。

这类皮肤外用剂可以举出乳化化妆品、乳液、化妆水、面霜、油性化妆品等。在无损于本发明效果的范围内，该皮肤外用剂还可适当配合植物油、动物油、合成油等油性基料，水，乳化剂，镇痛消炎剂，杀菌消毒剂，收敛剂，皮肤软化剂，激素剂、维生素类、保湿剂、紫外线吸收剂、醇类、螯合剂、pH值调节剂、防腐剂、增稠剂、色素、香料等。通式(1)化合物在上述皮肤外用剂中的配合量为0.001~20重量%，优选为0.01~5重量%。

实施例

制造例 1

1-异硬脂基甘油-3-磷酸铝盐的制造 (1)

在 150ml 甲苯中混合 95%磷酸 47.4g (0.459mol)，在室温下，在氮气环境中，经 30 分钟滴加 50g (0.153mol) 的异硬脂基缩水甘油醚。然后再搅拌 2 小时，加入 50g 蒸馏水和 25g 异丙醇，分离水层，依次用 2.5%硫酸钠水溶液、蒸馏水将有机层洗净，然后浓缩有机层，得到 72.1g 的 1-异硬脂基甘油-3 磷酸的粗制产物。

凝胶渗透色谱分析 (洗提液: THF, 检测: RI, 面积百分率)

1-异硬脂基甘油-3-磷酸: 85.5%

1-异硬脂基-2-(3'-异硬脂基甘油酰)甘油-3-磷酸: 12.8%

1-异硬脂基-2-(3'-异硬脂基-2'-(3''-异硬脂基甘油酰)甘油酰)甘油-3-磷酸: 1.7%

IR(cm^{-1} , NaCl 板): 3296, 2928, 2860, 1466, 1380, 1120, 1022

$^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, CDCl_3): 4.20~3.90(m), 3.78~3.43(m), 1.57(s), 1.28~1.21(s), 0.85(s)

将 72.1g 制得的 1-异硬脂基甘油-3-磷酸粗制产物溶解在乙醇中，加入 70°C 时 19.3g (0.0306mol) 硫酸铝·14~18 水合物溶于 85g 水中得到的溶液，在 70°C 下搅拌 30 分钟。然后，加入甲苯、异丙醇，分离水层，用蒸馏水洗净有机层。并将有机层缓缓加入冷却至 10°C 以下的丙酮中，并用丙酮洗净析出的白色粉末，干燥后得到 48.1g 的 1-异硬脂基甘油-3-磷酸铝盐。

将该制品放入 50%硫酸中，搅拌 30 分钟后，用醚提取，馏去溶剂，用凝胶渗透色谱法测定所得样品，得到如下分析结果，可知该制品甘油醚部分的组成如下。

凝胶渗透色谱分析 (洗提液: THF, 检测: RI、面积百分率)

1-异硬脂基甘油-3-磷酸: 85.5%

1-异硬脂基-2-(3'-异硬脂基甘油酰)甘油-3-磷酸: 12.8%

1-异硬脂基-2-(3'-异硬脂基-2'-(3''-异硬脂基甘油酰)甘油酰)甘油-3-磷酸: 1.7%

IR(cm^{-1} , KBr 片剂法): 3424, 2928, 2860, 1470, 1380, 1124, 1060

P 含量 (元素分析): 6.3%

Al 含量 (ICP 分析: 发光光度分析): 2.6%

m=0.5

n=0

制造例 2

1-异硬脂基甘油-3-磷酸铝盐的制造 (2)

将 505g 与制造例 1 一样得到的 1-异硬脂基甘油-3-磷酸粗制产物溶于乙醇, 加入 70°C 时 174g (0.276mol) 硫酸铝·14~18 水合物溶于 595g 水中得到的溶液, 在 70°C 下搅拌 30 分钟。然后, 加入甲苯、异丙醇, 分离水层, 依次用 634.2g 的含 39.2g (0.467mol) 碳酸氢钠的水、595g 蒸馏水将有机层洗净。并将有机层缓缓加入到冷却至 10°C 以下的丙酮中, 并用丙酮洗净析出的白色粉末, 干燥后得到 349g 的 1-异硬脂基甘油-3-磷酸铝盐。

将该制品放入 50%硫酸中, 搅拌 30 分钟后, 用醚提取, 馏去溶剂, 用凝胶渗透色谱法测定所得样品, 得到如下分析结果, 可知该制品的甘油醚部分组成如下。

凝胶渗透色谱分析 (洗提液: THF, 检测: RI, 面积百分率)

1-异硬脂基甘油-3-磷酸: 85.5%

1-异硬脂酰基-2-(3'-异硬脂基甘油酰)甘油-3-磷酸: 12.8%

1-异硬脂酰基-2-(3'-异硬脂基-2'-(3''-异硬脂基甘油酰)甘油酰)甘油-3-磷酸: 1.7%

IR (cm⁻¹, KBR 片剂法): 3424, 2928, 2860, 1470, 1380, 1124, 1060

P 含量 (元素分析): 6.3%

Al 含量 (ICP 分析): 2.6%

Na 含量 (原子吸光分析): 0.77%

m=0.5

n=0.18

制造例 3

1- 异硬脂基甘油-3-磷酸铝盐的制造 (3)

将 72.1g 制造例 1 中得到的 1-异硬脂基甘油-3-磷酸溶于乙醇-己烷混合溶剂中, 在 50°C 下缓慢加入 26.65g (0.153mol) 的 L-精氨酸, 在 70°C 下搅拌 2 小时。过滤除去不溶物, 将滤液缓慢加入到冷却至 10°C 以下的丙酮中, 用丙酮洗净析出的白色粉末, 干燥后得到 61.3g 的 1-异硬脂基甘油-3-磷酸单精氨酸盐。

IR (cm^{-1} , KBr 片剂法): 3380, 2928, 2860, 1676, 1642, 1470, 1082, 936

NMR (δ , ppm, $\text{D}_2\text{O}-\text{CD}_3\text{OD}$): 3.96~3.49, 3.23, 1.90, 1.74~1.14, 0.88

将所得 61.3g 单精氨酸盐溶于 1120g 离子交换水, 在 70°C 下边搅拌边加入 17.86g (0.103mol) 的 L-精氨酸, 再搅拌 30 分钟。然后加入 70°C 时加入 23.6g (0.037mol) 硫酸铝·14~18 水合物溶于 66.4g 水中得到的溶液, 在 70°C 下搅拌 1 小时。然后过滤析出的白色沉淀物, 用水洗净, 干燥后得到 47.3g 的 1-异硬脂基甘油-3-磷酸铝盐。

IR (cm^{-1} , KBr 片剂法): 3424, 2928, 2860, 1470, 1380, 1124, 1060

P 含量 (元素分析): 6.0%

Al 含量 (ICP 分析): 4.1%

$m=0.66$

$n=0$

试验例 1 (向油剂中的溶解性)

研究 1-异硬脂基甘油-3-磷酸铝盐和 1-异硬脂基甘油-3-磷酸钠盐、钾盐或精氨酸盐在各种油剂中的溶解性。即, 将 3g 试验化合物与 30ml 的各种油剂混合, 在室温下搅拌 30 分钟后, 观察溶解性。结果示于表 1。以无浑浊、体系均匀、无任何不溶物的情况为“溶解”, 而有浑浊、体系不均匀的情况为“不溶”。

表 1 中, Na 盐、K 盐、精氨酸盐和 Al 盐分别指 1-异硬脂基甘油-3-磷酸钠盐、钾盐、精氨酸盐和铝盐 (制造例 2)

表 1

溶剂	试验化合物					
	Al 盐(制造例 1)	Al 盐(制造例 2)	Al 盐(制造例 3)	K 盐	Na 盐	精氨酸盐
异壬酸异十三酯 (Salacos 913, 日清制油)	可溶	可溶	可溶	不溶	不溶	不溶
烷基-1,3-二甲基丁醚 (ASE-166, 花王)	可溶	可溶	可溶	不溶	不溶	不溶
二异硬脂酸聚甘油酯 (Cosmol 42 日清制油)	可溶	可溶	可溶	不溶	不溶	不溶
十四烷酸异硬脂酸甘油酯 (Exceparl DG-MI, 花王)	可溶	可溶	可溶	不溶	不溶	不溶
二癸酸新戊酯 (Estemol N-01, 日清制油)	可溶	可溶	不溶	不溶	不溶	不溶
乙二醇角鲨烷 (Nikkol 角鲨烷, 日光化学)	可溶	可溶	不溶	不溶	不溶	不溶
水	不溶	不溶	不溶	可溶	可溶	可溶

试验例 2

将加入试验化合物的样品乳液，每天两次涂布在健康男性（7 人）的脸上，一直涂 6 周。结果，含 2 质量%的制造例 2 中的所得化合物的乳液，7 人中有 5 人确认有毛孔收缩效果。