



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2010106614/13, 24.07.2008**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.07.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.07.2007 FR 0705426(43) Дата публикации заявки: **27.08.2011** Бюл. № 24(45) Опубликовано: **20.02.2013** Бюл. № 5(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **JP 61-148111 A, 05.07.1986. DE 19834812
A1, 03.02.2000. SU 487923 A, 15.10.1975. WO
2004/082581 A2, 30.09.2004.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **25.02.2010**(86) Заявка РСТ:
FR 2008/001101 (24.07.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/044010 (09.04.2009)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"**

(72) Автор(ы):

**ПРЮСС Ребекка (FR),
ДРУО Сирилль (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

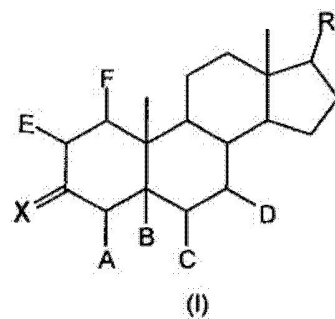
ТРОФО (FR)**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДНОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИМА ХОЛЕСТ-4-ЕН-3-ОНА В КАЧЕСТВЕ АНТИОКСИДАНТА**

(57) Реферат:

Изобретение может быть использовано при производстве косметических, пищевых и фармацевтических продуктов. В качестве антиоксиданта применяют соединение структурной формулы (I) или одну из его аддитивных солей с фармацевтически приемлемыми кислотами, или один из его сложных эфиров, или одну из аддитивных солей с фармацевтически приемлемыми кислотами упомянутых сложных эфиров. В структурной формуле X означает гидроксиминогруппу (=NOH), A означает

атом водорода или совместно с B означает связь "углерод-углерод", B означает атом водорода, гидроксигруппу или совместно с A означает связь "углерод-углерод", C означает атом водорода, кетогруппу или гидроксиминогруппу (=NOH) или совместно с D означает связь "углерод-углерод", D означает атом водорода или совместно с C означает связь "углерод-углерод", E означает атом водорода или совместно с F означает связь "углерод-углерод", F означает атом водорода или совместно с E означает связь "углерод-углерод", R является радикалом. В

предпочтительном варианте в качестве антиоксиданта применяют оксим холест-3-она, оксим холест-4-ен-3-она или оксим холест-1,4-диен-3-она. 11 з.п. ф-лы, 5 табл., 5 пр.



RU 2 4 7 5 0 5 2 C 2

RU 2 4 7 5 0 5 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION(21)(22) Application: **2010106614/13, 24.07.2008**(24) Effective date for property rights:
24.07.2008

Priority:

(30) Convention priority:
25.07.2007 FR 0705426(43) Application published: **27.08.2011 Bull. 24**(45) Date of publication: **20.02.2013 Bull. 5**(85) Commencement of national phase: **25.02.2010**(86) PCT application:
FR 2008/001101 (24.07.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/044010 (09.04.2009)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**PRJuSS Rebekka (FR),
DRUO Sirill' (FR)**

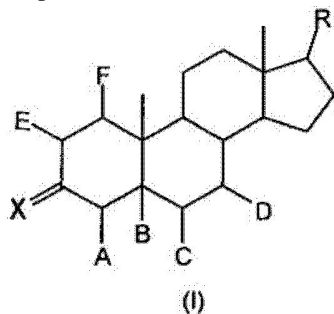
(73) Proprietor(s):

TROFO (FR)**(54) APPLICATION OF AT LEAST ONE DERIVATIVE OF CHOLEST-4-EN-3-ONE OXIME AS ANTIOXIDANT**

(57) Abstract:

FIELD: food industry.

SUBSTANCE: antioxidant is represented by a compound with structural formula



or one of the antioxidant addition salts with pharmaceutically acceptable acids or one of the antioxidant compound ethers or one of the addition salts with pharmaceutically acceptable acids of the said compound ethers. In the structural formula X means a hydroxyimino group (=NOH), A means a

hydrogen atom or, combined with B, means a "carbon-to-carbon" bond, B means a hydrogen atom, a hydroxy group or, combined with A, means a "carbon-to-carbon" bond, C means a hydrogen atom, a ketogroup or a hydroxyimino group (=NOH) or, combined with D, means a "carbon-to-carbon" bond, D means a hydrogen atom or, combined with C, means a "carbon-to-carbon" bond, E means a hydrogen atom or, combined with F, means a "carbon-to-carbon" bond, F means a hydrogen atom or, combined with E, means a "carbon-to-carbon" bond, R is a radical. In the preferable version the antioxidant is represented by cholest-3-one oxime, cholest-4-en-3-one oxime or cholest-1.4-diene-3-one oxime.

EFFECT: invention may be used during production of cosmetic, food and pharmaceutical products.

12 cl, 5 tbl, 5 ex

Настоящее изобретение относится к применению по меньшей мере одного производного оксима холест-4-ен-3-она, обусловленному его антиоксидантными свойствами. Более предпочтительно настоящее изобретение относится к применению по меньшей мере одного производного оксима холест-4-ен-3-она в качестве
5 антиоксиданта в областях косметических и пищевых продуктов и в качестве консерванта-антиоксиданта, приемлемого для использования, в частности, в косметических, пищевых и фармацевтических продуктах.

Окислительный стресс является одним из биологических следствий использования
10 кислорода организмом. Он выражается в образовании в клетках свободных радикалов. Свободные радикалы при отсутствии контроля могут быстро реагировать с окружающими их молекулами, образуя токсичные соединения, которые могут вмешиваться в нормальные физиологические процессы. Такие вещества могут
15 приводить к повреждению клеток в случае недостаточности противорадикальных защитных механизмов. Все в большем числе работ показывается, что химически активные формы кислорода играют важную роль во многих биологических процессах и, в частности, в развитии многих патологических состояний человека и в старении.

Кумулятивные эффекты таких реакций могут полностью подавлять нормальные
20 механизмы восстановления клеток.

Известна роль клеточного окисления в старении и, в частности, во внешнем или внутреннем старении кожи, в частности в фотоиндуцированном старении. Старение
25 кожи выражается в различных клинических признаках, в частности в появлении мелких и глубоких морщин, увеличивающихся с возрастом. Кроме того, ухудшается внешний вид кожи, в том числе кожи волосистой части головы. В общем случае изменяется цвет кожи и в некоторых зонах кожи могут появляться диффузные раздражения и иногда телеангиэктазии.

Другим клиническим признаком старения является сухость и шероховатость кожи, обусловленные в основном большей степенью десквамации. Также отмечается потеря
30 тургора и тонуса кожи, что, как в случае крупных и мелких морщин, объясняется, по меньшей мере частично, атрофией кожи и эпидермиса, а также подавлением дермогенеза. Таким образом, можно констатировать, что клинические признаки старения кожи в основном являются следствием нарушений функционирования
35 главных биологических механизмов, действующих на уровне кожи.

Профилактика или лечение внешнего или внутреннего старения кожи и описанных ранее клинических признаков сводится к поддержанию или улучшению внешнего вида
40 кожи, в том числе кожи волосистой части головы.

На предшествующем уровне техники описаны различные антиоксиданты, приемлемые для профилактики или лечения старения кожи.

Антиоксиданты представляют собой вещества, нейтрализующие свободные радикалы или их действие. Таким образом, они способствуют защите клеток от
45 повреждения свободными радикалами.

В число природных антиоксидантов входят, например, витамины (в частности, А, Е и С), каротиноиды (такие как бета-каротин), полифенолы и микроэлементы (такие как селен, медь и цинк).

Известен положительный эффект экзогенного введения антиоксиданта для
50 ограничения окислительного стресса и усиления антиоксидантной защиты путем приема внутрь. Последними научными данными доказано, что у некоторых видов животных введение антиоксидантов эффективно тормозит процесс старения и увеличивает продолжительность жизни животного.

Таким образом, иногда для обеспечения нормального функционирования организма эффективным является введение в достаточном количестве путем приема внутрь компонентов, обладающих антиоксидантным действием.

Антиоксиданты оказывают положительный эффект также при нанесении на кожу, на практике их используют в косметических средствах.

Также известно применение антиоксидантов в качестве консервантов в различных типах продуктов, чувствительных к окислению.

Однако соединения, используемые в качестве антиоксидантов, иногда являются неприемлемыми или обладают недостаточным действием. Например, известно, что токоферол, который в данной области является эталонным соединением, чувствителен к свету и для сохранения требует применения особых средств.

Таким образом, существует реальная потребность в антиоксидантных соединениях, вследствие чего представляет интерес предложение новых антиоксидантов, которые имеют мощную антиоксидантную активность и которые могли бы проявлять положительный эффект в области косметических средств, в области пищевых продуктов и также иметь эффект при консервации продуктов.

Настоящее изобретение удовлетворяет этому запросу на мощные антиоксидантные соединения, поскольку оно относится к применению в качестве антиоксидантов производных холест-4-ен-3-она, являющихся мощными антиоксидантами.

Авторами настоящего изобретения на практике показано мощное антиоксидантное действие по меньшей мере одного производного оксима холест-4-ен-3-она, в частности оксима холест-4-ен-3-она, в отношении окисления, сопровождаемого образованием пероксидов липидов, и также в отношении веществ, способных вступать в термо- или фотоиндуцированные реакции окисления (таких как белки, сахара, пигменты, витамины, полимеры).

Именно поэтому целью настоящего изобретения является применение по меньшей мере одного производного оксима холест-4-ен-3-она в качестве антиоксиданта.

Соответственно настоящему изобретению термин "антиоксидант" относится к способности соединения уменьшать повреждения, вызываемые свободными радикалами:

- в организме, выступая в качестве активного ингредиента в области косметических средств и в области пищевых продуктов;
- в любом типе продуктов, требующих применения такого соединения для лучшего сохранения, выступая в качестве консерванта.

Любое использование таких соединений в качестве активного ингредиента для терапевтического применения исключено.

Помимо своих превосходных антиоксидантных свойств такие соединения обладают следующими преимуществами:

- их синтез является низкочувствительным;
- они не проявляют какой-либо доказанной токсичности при приеме внутрь животными в течение 9 месяцев с большими дозами, т.е. они могут быть использованы как в пищевых продуктах, так и в фармацевтических, дерматологических или косметических продуктах, при этом такое использование не создает какой-либо проблемы в отношении здоровья или токсичности;
- в силу того, что они представляют собой мощные антиоксиданты, требуемая доза является очень малой;
- такие соединения не поглощают в УФ/видимой части спектра, поэтому они не взаимодействуют с традиционными противосолнечными соединениями, которые

поглощают УФ-излучение (ультрафиолетовой части спектра), и не подвержены риску химической нестабильности в данной области длин волн;

- такие соединения представляют собой кристаллический порошок и очень хорошо хранятся при комнатной температуре без какой-либо деградации в течение по

5 меньшей мере 24 месяцев;

- они обладают очень хорошей растворимостью в жировых веществах;

- они не имеют цвета, вкуса и запаха, что представляет собой преимущество, в частности, при применении в областях пищевых и косметических продуктов;

10 - они являются биологически активными, что ставит их в ряд соединений, от которых можно ожидать, что они имеют системную активность при приеме внутрь;

- тот факт, что клеточная мембрана является их пунктом назначения (BORDET et coll., J. Pharmacol. Exp. Ther., 322: 709-720 (2007)) после приема и ассимиляции, ставит их в ряд превосходных кандидатов для защиты компонентов мембраны, в частности

15 липидов, против окисления с образованием пероксидов.

Антиоксидантные свойства соединений по настоящему изобретению позволяют рекомендовать их для применения в области косметических средств.

Таким образом, первым аспектом настоящего изобретения является применение по

20 меньшей мере одного производного оксима холест-4-ен-3-она для защиты кожи.

Кожа представляет собой, в частности, место для проявления вредного воздействия внешних и внутренних токсических факторов. В число внешних факторов входят, например, ультрафиолетовое излучение, ветер, низкая влажность, абразивные вещества и сильные поверхностно-активные вещества. Внутренние факторы

25 представляют собой возрастное старение и биохимические изменения кожи.

Существует причинно-следственная связь между повторяемой экспозицией УФ-излучения и преждевременным старением кожи. Избыточная экспозиция солнечного света способствует преждевременному снижению качества и количества эластина и

30 коллагена в коже и гипертрофии эпидермиса. Такие изменения проявляются в типичных признаках старения, таких как морщины, потеря эластичности, сухость кожи и более частое появление пятен, и в доброкачественных или злокачественных новообразованиях.

35 Соединения по настоящему изобретению способны обеспечивать эффективную защиту от факторов, провоцирующих появление морщин и других гистологических изменений, связанных со старением кожи.

Таким образом, одной из целей настоящего изобретения является также применение антиоксидантных свойств соединений по настоящему изобретению в отношении

40 симптомов старения, вызываемых УФ-излучением, т.е. в отношении повреждений кожи, которые появляются в результате повторяемой экспозиции солнечного света, для профилактики, ослабления и лечения крупных и мелких морщин кожи, и/или для борьбы с дряблостью кожи и/или подкожного слоя; и/или для улучшения структуры кожи и восстановления блеска кожи; и/или уменьшения размеров пор кожи.

45 Интересные свойства соединений по настоящему изобретению, их нулевое поглощение в спектре УФ-А и очень низкое поглощение в спектре УФ-В определяют также их применение в защитном креме против солнечного излучения при этом без какого-либо риска нарушения действия компонентов, специально выбранных для

50 поглощения ими УФ-излучения. Соединения по настоящему изобретению способны улавливать активную форму кислорода при солнечном облучении. Такая активная форма кислорода, называемая синглетным кислородом, представляет собой химически активную частицу, образующуюся при повреждениях клеток.

Другим аспектом настоящего изобретения является применение соединений по настоящему изобретению в продуктах для очистки и/или снятия макияжа, а также в продуктах для защиты кожи и/или волос против вторичных явлений действия УФ-излучения.

5 Антиоксидантные свойства по меньшей мере одного производного оксима холест-4-ен-3-она позволяют также рекомендовать его применение в области пищевых продуктов в виде пищевой добавки. Таким образом, в объем патентной охраны по настоящему изобретению входит применение соединений по настоящему изобретению
10 в качестве антиоксидантов в области пищевых продуктов.

Под антиоксидантом в области пищевых продуктов в настоящем изобретении понимают соединение, которое индивидуально или в смеси с различными носителями и/или другими допустимыми пищевыми добавками может находиться в сыпучей
15 форме, в виде желатиновых капсул, таблеток или в другой твердой форме, которая может при необходимости включать в себя жировую или водную фазу или представлять собой раствор или суспензию для питья.

Соединение предпочтительно может употребляться индивидуально, между приемами пищи или во время приема пищи.

20 Преимущественно соединение может быть употреблено во время приема пищи в качестве пищевой добавки, сочетаемой с другими пищевыми продуктами. Соединение предпочтительно можно вводить в пищевой продукт или наносить на него в виде порошка. На практике пищевые продукты могут представлять собой простые или
25 комбинированные пищевые продукты и могут иметь любые традиционные формы, известные для продуктов питания человека. Под пищевым продуктом в смысле настоящего изобретения понимают любой пищевой продукт, который может быть съеден индивидуально или в сочетании, в сыром или термически обработанном виде, без кулинарного приготовления или приготовленный каким бы то ни было способом,
30 такой как, например, мясо и продукты на основе мяса, продукты, добываемые в морских или пресных водах, молоко и молочные продукты, включая молоко с приданными свойствами женского молока, яйца и продукты из яиц, фрукты и овощи, злаки и продукты на основе злаков, крахмалистые продукты, такие как макаронные изделия и рис, масло, уксус и специи, соусы и съедобные жиры, сахаристые продукты,
35 конфитюры, желе, компоты, паштеты, кондитерские изделия, консервы и пресервы, супы, кофе, чай, напитки, пирожное, какао, шоколад, глясе, пищевые заменители, свежие, глубокозамороженные или стерилизованные готовые блюда и кулинарные полуфабрикаты, хлеб и хлебопекарные изделия.

40 Так, например, соединение может быть прибавлено к любому пищевому продукту, не искажая вкуса и не вызывая неприятных ощущений у потребителя. Употребление соединения напоминает акт приема пищи. Оно не напоминает прием лекарственных средств или пищевых заменителей. Соединения по настоящему изобретению могут быть заморожены или, напротив, нагреты без потери их свойств.

45 Изобретение относится также к применению соединений по настоящему изобретению в качестве консервантов-антиоксидантов в различных продуктах, в частности в косметических, пищевых и фармацевтических продуктах.

Под консервантом понимают соединение, которое предохраняет продукт от
50 любого ухудшения физико-химических свойств.

Известно, что жировые вещества и некоторые активные вещества, используемые, в частности, в косметических, дерматологических и фармацевтических композициях, или детергенты обладают склонностью к окислению даже при комнатной температуре, и

что такое окисление придает им новые свойства, в частности, воспринимаемые обонянием и являющиеся нежелательными. Например, известно, что некоторые виды мыла приобретают горьковатые, резкие и фруктовые запахи уже после нескольких недель хранения на воздухе. Однако появление таких неприятных запахов может быть затруднено или по меньшей мере предотвращено в течение существенно более длительного периода хранения при прибавлении к ним одного из соединений по настоящему изобретению. Подобные эффекты были отмечены также в случае шампуней или гелей для душа или ванны, кремов и косметического молочка, косметических продуктов или продуктов для очистки кожи или волос, содержащих вещества, которые могут окисляться на воздухе и/или на свету. В объем патентной охраны настоящего изобретения входит применение соединений по настоящему изобретению в качестве антиоксидантов для сохранения косметических, дерматологических и фармацевтических продуктов, детергентов и отдушек.

Аналогичным образом, пищевые продукты портятся под действием окисления на воздухе, которое вызывает изменение консистенции, цвета и вкуса и может делать пищевые продукты непригодными для употребления.

Заявителем было найдено, что соединения по настоящему изобретению позволяют обеспечить лучшее сохранение косметических или дерматологических композиций, содержащих жирную фазу, избегая прогоркания содержащихся в ней ненасыщенных жиров, и что они могут также позволять избегать окислительной деградации содержащихся в таких композициях активных соединений, таких как витамин А или каротиноиды.

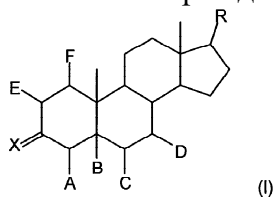
Таким образом, в объем патентной охраны этого изобретения входит применение соединений по настоящему изобретению в качестве консервантов, в частности, для сохранения органолептических и питательных свойств пищевых продуктов и напитков, в частности фруктовых соков.

Поскольку соединения по настоящему изобретению обладают сильными антиоксидантными свойствами, они могут быть использованы в качестве консервантов-антиоксидантов в любой композиции на основе жиров, такой как пищевые, косметические и дерматологические продукты, отдушки, детергенты или фармацевтические продукты.

Таким образом, объектом настоящего изобретения является применение соединений по настоящему изобретению в качестве консервантов, в частности, в косметических или дерматологических и пищевых продуктах.

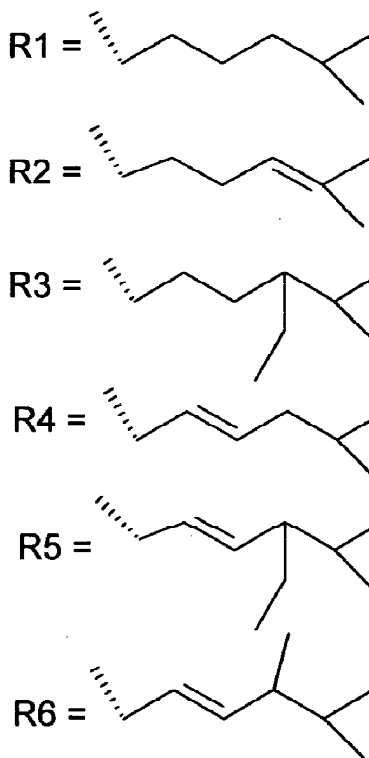
Именно поэтому объектом настоящего изобретения является применение в качестве антиоксидантов по меньшей мере одного производного оксима холест-4-ен-3-она или одной из его аддитивных солей с приемлемыми кислотами, или одного из его сложных эфиров, или одной из аддитивных солей упомянутых сложных эфиров с приемлемыми кислотами.

По настоящему изобретению в качестве антиоксидантов предпочтительно используют по меньшей мере одно соединение, соответствующее формуле I:



где X означает гидроксиминогруппу (=NOH);

R означает группу, выбранную из:



А означает атом водорода или совместно с В означает связь "углерод-углерод";
 В означает атом водорода, гидроксигруппу или совместно с А означает связь "углерод-углерод";

С означает атом водорода, кетогруппу или гидроксиминогруппу (=NOH) или совместно с D означает связь "углерод-углерод";

D означает атом водорода или совместно с С означает связь "углерод-углерод";

Е означает атом водорода или совместно с F означает связь "углерод-углерод";

F означает атом водорода или совместно с Е означает связь "углерод-углерод";
 или одну из его аддитивных солей с приемлемыми кислотами, или один из его сложных эфиров, или одну из аддитивных солей упомянутых сложных эфиров с приемлемыми кислотами.

Соединения формулы I, такие как определено ранее, описаны в международной заявке, опубликованной 30 сентября 2004 года под номером WO2004/082581, а также во французской заявке, опубликованной 22.06.2007 под номером FR2894968.

По настоящему изобретению предпочтительно используют по меньшей мере одно соединение формулы I, выбранное из соединений, в которых X означает гидроксиминогруппу (=NOH), причем:

- А совместно с В означает связь "углерод-углерод", С и D означают атомы водорода, Е и F означают атомы водорода или совместно означают связь "углерод-углерод", а R имеет значение R1;

- А совместно с В означает связь "углерод-углерод", С и D означают атомы водорода, Е и F означают атомы водорода, а R имеет значение R2, или R3, или R4;

- А совместно с В означает двойную связь, С совместно с D означает связь "углерод-углерод", Е и F означают атомы водорода, а R имеет значение R1 или R6;

- А совместно с В означает двойную связь, С совместно с D означает связь "углерод-

углерод", E совместно с F означает связь "углерод-углерод", а R имеет значение R1;

- E совместно с F означает двойную связь, C, D, A и B означают атомы водорода, а R имеет значение R1;

5 или одну из его аддитивных солей с приемлемыми кислотами, или один из его сложных эфиров, или одну из аддитивных солей упомянутых сложных эфиров с приемлемыми кислотами.

Более предпочтительно по настоящему изобретению используют оксим холестан-3-она, оксим холест-4-ен-3-она, оксим холест-1,4-диен-3-она и наиболее
10 предпочтительно используют оксим холест-4-ен-3-она или оксим холест-1,4-диен-3-она, или одну из их аддитивных солей с фармацевтически приемлемыми кислотами, или один из их сложных эфиров, или одну из аддитивных солей упомянутых сложных эфиров с фармацевтически приемлемыми кислотами.

По настоящему изобретению аддитивными солями с фармацевтически
15 приемлемыми кислотами могут быть, например, соли, образованные соляной, бромоводородной, азотной, серной, фосфорной, уксусной, муравьиной, пропионовой, бензойной, малеиновой, фумаровой, янтарной, винной, лимонной, щавелевой, глиоксиловой и аспарагиновой кислотами, алкансульфоновыми кислотами, такими
20 как метан- или этансульфовая кислота, арилсульфоновыми кислотами, такими как бензол- или паратолуолсульфовая кислота, или карбоновыми кислотами.

По настоящему изобретению подразумевается, что гидроксиминогруппа означает оба син- и анти-изомера в смеси или по отдельности.

Разумеется, по настоящему изобретению можно использовать производное оксима холест-4-ен-3-она по отдельности или в смеси по меньшей мере с одним другим
25 производным оксима холест-4-ен-3-она.

Можно также использовать производные оксима холест-4-ен-3-она по отдельности или в смеси соответственно описанному ранее в сочетании с одним или несколькими
30 другими известными соединениями, обладающими антиоксидантными свойствами.

В качестве примеров других известных соединений, обладающих антиоксидантными свойствами, можно назвать соединения из группы тиолов, фенолов и полифенолов, такие как, например, флавоноиды (очень распространенные в растениях), фенолпроизводные кислоты (содержащиеся в злаках, фруктах и овощах),
35 таннины (содержащиеся в какао, кофе, чае, винограде и т.д.), антоцианы (содержащиеся, в частности, во фруктах красного цвета); β -каротин (провитамин А); токоферолы (витамин Е) или их сложные эфиры, такие как альфа-токоферол, гамма-токоферол, дельта-токоферол; некоторые хелатообразующие соединения металлов или аскорбиновая кислота и ее сложные эфиры, такие как аскорбат натрия или
40 кальция; диацетил-5-б-1-аскорбиновая кислота, пальмитил-6-1-аскорбиновая кислота, лимонная кислота и цитраты, такие как цитраты натрия, калия и кальция; винная кислота и тартраты, такие как тартраты натрия и калия; бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол; октил- или додецилгаллаты; лактаты натрия, калия или
45 кальция; лецитины; глутатион или ферменты, такие как каталазы, супероксиддисмутазы и некоторые пероксидазы.

Антиоксиданты, пригодные для использования в композиции по настоящему изобретению, могут быть натуральными или синтетическими.

50 Таким образом, одним из аспектов настоящего изобретения является разработка антиоксидантной косметической композиции, содержащей по меньшей мере в косметически приемлемой среде эффективное количество по меньшей мере одного производного оксима холест-4-ен-3-она.

Объектом настоящего изобретения является также косметическая композиция, предназначенная для борьбы с хронобиологическим и/или фотоиндуцированным старением и содержащая в косметически приемлемой среде эффективное количество по меньшей мере одного производного оксима холест-4-ен-3-она.

Под косметически приемлемой средой понимают среду, совместимую с кожей, кожей с волосатым покровом, слизистыми оболочками, ногтями и волосами.

Количество холест-4-ен-3-она или одного из его производных, приемлемых для использования по настоящему изобретению, совершенно очевидно зависит от требуемого эффекта и должно представлять собой количество, достаточное для оказания требуемого антиоксидантного эффекта.

В качестве примера количество по меньшей мере одного производного оксима холест-4-ен-3-она или его производных, приемлемых для использования по настоящему изобретению, может составлять, например, от 0,01 до 30% и предпочтительно от 0,1 до 10% от общей массы композиции.

Композиция по настоящему изобретению содержит также косметически приемлемый носитель и может находиться в любых галеновых формах, традиционно используемых, в частности, для местного применения. Так, например, композиция может представлять собой, в частности, водный, водно-спиртовый или масляный раствор, эмульсию типа "масло в воде" или "вода в масле" или множественную эмульсию, гель на водной или масляной основе, безводный жидкий, пастообразный или твердый продукт, дисперсию масла в водной фазе на основе сферул, причем такие сферулы могут представлять собой полимерные наночастицы, такие как наносферы и нанокапсулы или предпочтительно жировые пузырьки ионогенного и/или неионогенного типа.

Такая композиция может быть более или менее жидкой и иметь форму белого или окрашенного крема, помады, молочка, лосьона, сыворотки, пасты, пены. При необходимости ее можно наносить на кожу в виде аэрозоля. Она может находиться также в твердой форме, например в форме стержня.

Композиция по настоящему изобретению может быть использована в качестве продукта для ухода, в качестве очищающего продукта, в качестве продукта для макияжа или также в качестве простого дезодорирующего продукта.

Известным образом композиция по настоящему изобретению может содержать также добавки, принятые в областях косметики и дерматологии, такие как гидрофильные или липофильные гелеобразователи, гидрофильные или липофильные активные вещества, консерванты, растворители, отдушки, наполнители, фильтры, пигменты, хелатообразователи, поглотители запаха и окрашивающие вещества. Количество различных таких добавок соответствует количествам, традиционно используемым в рассмотренных областях, и составляет, например, от 0,01 до 20% от общей массы композиции. Такие добавки соответственно их природе могут быть введены в жировую фазу, в водную фазу, в жировые пузырьки и/или в наночастицы.

В случае когда композиция по настоящему изобретению представляет собой эмульсию, содержание жировой фазы может составлять от 5 до 80 мас.% и предпочтительно от 5 до 50 мас.% от общей массы композиции. Масла, эмульгаторы и соэмульгаторы, используемые в композиции в виде эмульсии, выбирают из веществ, традиционно используемых в рассмотренной области. Эмульгатор и соэмульгатор содержатся в композиции в количестве от 0,3 до 30 мас.% и предпочтительно от 0,5 до 20 мас.% от общей массы композиции.

В качестве масел, пригодных для использования по настоящему изобретению,

можно назвать минеральные масла, масла растительного происхождения (абрикосовое масло, подсолнечное масло, масло карите), масла животного происхождения, синтетические масла, кремнийорганические масла и фторсодержащие масла (простые перфторполиэфиры). В качестве жировых веществ можно
5 использовать также жирные спирты (цетиловый спирт), жирные кислоты, воски (пчелиный воск).

В качестве эмульгаторов и соэмульгаторов, пригодных для использования по настоящему изобретению, можно назвать, например, сложные эфиры жирной кислоты
10 и полиэтиленгликоля, такие как стеарат PEG-40, стеарат PEG-100, сложные эфиры жирной кислоты и полиола, такие как глицерилстеарат и сорбитанотристеарат.

В качестве гидрофильных гелеобразователей можно назвать, в частности, карбоксивиниловые полимеры (карбомеры), акриловые сополимеры, такие как акрилат/алкилакрилатные сополимеры, полиакриламиды, полисахариды, природные
15 камеди и глины, а в качестве липофильных гелеобразователей можно упомянуть модифицированные глины, такие как бентониты, соли, образуемые ионами металлов и анионами жирных кислот, гидрофобный диоксид кремния и полиэтилены.

Композиция может содержать другие гидрофильные активные вещества, такие как
20 белки или гидролизаты белков, аминокислоты, полиолы, мочевины, аллантоин, сахара и производные сахаров, водорастворимые витамины, растительные экстракты и гидроксикислоты.

В качестве липофильных активных веществ можно использовать ретинол (витамин А) и его производные, токоферол (витамин Е) и его производные,
25 незаменимые жирные кислоты, церамиды, эфирные масла, салициловую кислоту и ее производные.

По настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним производным оксима холест-4-ен-3-она можно использовать также соединения, в число которых
30 входят:

- растительные гормоны (ауксины);
- антибактериальные средства, такие как макролиды, пиранозиды и тетрациклины, в частности эритромицин;
- агенты-антагонисты кальция, такие как верапамил и дилтиазем;
- 35 - акцепторы радикалов ОН, такие как диметилсульфоксид;
- экстракты из растений, таких как ирисовые или соя, причем экстракты необязательно могут содержать изофлавоны;
- экстракты из микроорганизмов, в частности бактериальные экстракты, такие как
40 экстракты из нефотосинтезирующих нитчатых бактерий.

Помимо добавок, указанных в приведенном перечне, могут быть добавлены также другие соединения, например открыватели калиевых каналов, такие как диазоксид и миноксидил, спироказон, фосфолипиды, такие как лецитин, линолевая и линоленовая
45 кислоты, салициловая кислота и ее производные, описанные во французском патенте FR2581542, такие как производные салициловой кислоты, имеющие алкил, содержащий от 2 до 12 атомов углерода, в положении 5 бензольного кольца, гидроксикарбоновые или кетокислоты и их сложные эфиры, лактоны и их соответствующие соли, антралин, каротиноиды, эйкозатетраеновая и эйкозатриеновая
50 кислоты или их сложные эфиры и амиды, витамин D и его производные.

По настоящему изобретению можно, в частности, сочетать производное оксима холест-4-ен-3-она с другими активными веществами, предназначенными, в частности, для профилактики и/или лечения кожных заболеваний. Среди таких активных веществ

в качестве примеров можно упомянуть:

- средства, модулирующие дифференциацию и/или пролиферацию, и/или пигментацию кожи, такие как ретиноевая кислота и ее изомеры, ретинол и его сложные эфиры, витамин D и его производные, эстрогены, такие как эстрадиол, койевая кислота или гидрохинон;
- средства, модулирующие бактериальную адгезию на коже и/или слизистых оболочках, такие как мед, в частности мед акации, и некоторые производные сахаров;
- противопаразитарные средства, в частности метронидазол, кротамитон или пиретриноиды;
- противогрибковые средства, в частности соединения, принадлежащие к классу имидазолов, такие как эконазол, кетоконазол или миконазол или их соли, полиеновые соединения, такие как амфотерицин В, соединения группы аллиламинов, такие как тербинафин или также октопирокс;
- противовирусные средства, такие как ацикловир;
- противовоспалительные стероидные средства, такие как гидрокортизон, валерат бетаметазона или пропионат клобетазола, или противовоспалительные нестероидные средства, такие как ибупрофен и его соли, диклофенак и его соли, ацетилсалициловая кислота, ацетаминофен или глицирретиновая кислота;
- анестезирующие средства, такие как гидрохлорид лидокаина и его производные;
- противозудные средства, такие как теналдин, тримепразин или ципрогептадин;
- кератолитические средства, такие как альфа- и бета-гидроксикарбоновые или бета-кетокрбоновые кислоты, их соли, амиды или сложные эфиры и более предпочтительно гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота, молочная кислота, салициловая кислота, лимонная кислота и вообще фруктовые кислоты, и н-октаноил-5-салициловая кислота;
- противосеборейные средства, такие как прогестерон;
- средства против шелушения, такие как октопирокс или пиритион цинка;
- противоугревые средства, такие как ретиноевая кислота или пероксид бензоила;
- такие вещества, как антагонисты субстанции P, CGRP или брадикинина или ингибиторы NO-синтазы, причем данные соединения описаны как активные вещества, используемые при лечении чувствительной кожи и оказывающие действие, снимающее раздражение, в частности, в отношении раздражающих соединений, при необходимости содержащихся в композициях.

Таким образом, другим объектом настоящего изобретения является композиция, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного оксима холест-4-ен-3-она и по меньшей мере одно средство, выбранное из антибактериальных, противопаразитарных, противогрибковых, противовирусных, противовоспалительных, противозудных, анестезирующих, кератолитических, противосеборейных средств, средств против шелушения, противоугревых средств, средств, модулирующих дифференциацию и/или пролиферацию, и/или пигментацию кожи, антагонистов субстанции P, CGRP или брадикинина или ингибиторов NO-синтазы.

В качестве активных веществ можно использовать, в частности, гидратирующие агенты, такие как полиолы (например глицерин), витамины (например D-пантенол), противовоспалительные средства, успокаивающие средства (аллантоин, васильковая вода), фильтры УФ-А и УФ-В, матирующие средства (например, частично сшитые полидиметилорганосилоксаны, продаваемые компанией Shin Etsu под названием KSG®) и их смеси.

Также можно прибавлять активные вещества для устранения морщин и, в частности, продукты, обладающие стягивающим действием, такие как растительные белки и их гидролизаты, в частности экстракт соевых белков, продаваемый компанией LSN под названием Eleseryl[®], или производное овса, продаваемое компанией Silab под названием Reductine[®].

Другие характеристики и преимущества настоящего изобретения могут быть лучше поняты из представленных далее примеров, приведенных в качестве иллюстрации и неограничительным образом. В предыдущей и последующей частях описания содержание ингредиентов приведено в массовых процентах, если не указано иное.

Следующие далее примеры приведены для пояснения настоящего изобретения без его ограничения.

Пример 1. Сравнение оксима холест-4-ен-3-она с 5,5-диметил-1-пирролин-1-оксидом в присутствии свободных радикалов

Противорадикальные свойства заявленных соединений доказаны в сравнительных исследованиях с эталонным соединением, принадлежащим к группе нитронов. Нитроны, такие как DMPO (5,5-диметил-1-пирролин-1-оксид), широко описаны в качестве соединений, обладающих очень большой реакционной способностью в отношении свободных радикалов (Novelli G.P. and al. Free Radical Res. Commun. 1986, 1, 321). Нитроны улавливают частицы радикалов ($R^{\cdot}$, $RO^{\cdot}$) и могут быть исследованы методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР (RPE)) (Degray J. and al. Electron Spin Resonance, Ed. N.M. Atherton, Athaeum Press Ltd; Cambridge, 1994, 14, 246).

Выдерживание DMPO (Interchim-U2469) (20 мМ) в обескислороженном толуоле (Sigma-Aldrich) в присутствии радикалов tBuO (трет-бутоксил), образованных фотолизом, позволяет идентифицировать и количественно определять сигнал радикала DMPO-tBuO методом ЭПР. Данный сигнал подавляется в присутствии эквимольного количества оксима холест-4-ен-3-она.

Сигнал ЭПР допускает интегрирование площади пика сигнала аддукта DMPO-tBuO и, таким образом, позволяет определять относительное количество такой радикальной частицы.

Все испытания производили на приборе Bruker ESP300 в полосе рентгеновского излучения (9,5 ГГц) при комнатной температуре. Растворы исследовали в кварцевых ампулах для ЭПР.

Цифровые данные представлены в приведенной далее таблице.

t-BuO:(t-BuO) ₂ , 20 мМ, фотолиз при 350 нм	Площадь пика сигнала DMPO-tBuO при 200 с в относительных единицах	Площадь пика сигнала DMPO-tBuO при 400 с в относительных единицах
Только DMPO (20 мМ)	6,0	9
DMPO (20 мМ) + оксим холест-4-ен-3-она (20 мМ)	3	5,5
Ингибирование радикала DMPO-tBuO, %	50%	40%

Заключение

Оксим холест-4-ен-3-она ингибирует около 50% концентрации радикала, соответствующего сигналу DMPO-tBuO, причем с высокой скоростью, т.е. меньше чем за 10 мин. Интенсивность улавливания радикала tBuO и его кинетика доказывают противорадикальные свойства и, таким образом, антиоксидантное действие заявленных соединений.

Пример 2. Антиоксидантное действие оксима холест-4-ен-3-она в модели окисления кумола активным кислородом

Для доказательства значимости антиоксидантного действия соединения оксима

холест-4-ен-3-она было изучено ингибирование окисления кумола до гидропероксикумола. Данное испытание показывает перспективность воздействия на биологически наиболее значимый окислитель, т.е. на газообразный кислород. Окисление кумола кислородом при атмосферном давлении и 37°C в присутствии инициатора свободных радикалов, такого как AIBN (азо-бис-изобутиронитрил), известно и описано (Blanchard H.S., J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 4548). В одной из недавних публикаций описано использование данной реакции для классификации антиоксидантного потенциала известных соединений, таких как витамин Е (который представляет собой универсальный эталон), ВНТ (бутилированный гидрокситолуол) и других соединений.

В описанном далее эксперименте заявителями воспроизведены экспериментальные условия, аналогичные условиям, описанным Becker D.A. и соавт. (J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 4678-4684). Для обнаружения гидропероксида кумола был использован способ высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с УФ детектором. Была использована колонка Agilent Zorbax Eclipse XDB RPC8 (150*4,6 мм), соединенная с УФ-детектором, воспринимающим при 254 нм. Изменения градиента элюирования представлены в приведенной далее таблице.

Время, мин	Вода, %	Ацетонитрил, %	Скорость подачи, мл/мин
0	35	65	1,5
5	35	65	1,5
5,5	0	100	1,5
10	0	100	1,5

Условия эксперимента

Смешивают 2 мл кумола (AcrosOrganic) и 0,5 мл метанола, прибавляют азо-бис-изобутиронитрил (AcrosOrganic) (2 эквивалента) и раствор выдерживают при 45°C для ускорения химической реакции. Образующийся со временем гидропероксид кумола количественно определяют способом ВЭЖХ.

Для доказательства возможности количественного определения образования гидропероксида кумола строят прямую линейной регрессии. Результаты представлены в приведенной далее таблице.

Концентрация гидропероксида кумола, мМ	Время, мин
0,25	0
1	15
1,5	30
2,2	45
3	60
3,7	75

Полученная прямая линейной регрессии соответствует следующей формуле: $y = 0,0444x + 0,2694$; $R^2 = 0,994$.

Примененная методика позволила сравнить образование гидропероксида кумола в присутствии антиоксиданта, такого как заявленные соединения, и витамина Е, использованного в качестве эталонного соединения.

Экспериментальные данные и результаты по степени окисления кумола в процентах представлены в приведенной далее таблице.

Условия эксперимента	Продолжительность выдерживания	Площадь пика сигнала гидропероксида кумола в относительных единицах	Уменьшение степени окисления кумола, %
----------------------	--------------------------------	---	--

Смесь "кумол-метанол" + 100 мкМ оксима холест-4-ен-3-она и 2 эквивалента AIBN	2 часа при 45°C	250	38%
Смесь "кумол-метанол" + 200 мкМ оксима холест-4-ен-3-она и 2 эквивалента AIBN	2 часа при 45°C	175	57%
Смесь "кумол-метанол" + 100 мкМ витамина Е и 2 эквивалента AIBN	2 часа при 45°C	245	39%
Смесь "кумол-метанол" и 2 эквивалента AIBN	2 часа при 45°C	400	0% (позитивный контроль)

Таким образом, оксим холест-4-ен-3-он уменьшает приблизительно на 40% окисление кумола кислородом и проявляет активность, аналогичную активности витамина Е в таких же условиях и при таких же концентрациях.

Пример 3. Исследование токсического действия, оказываемого оксимом холест-4-ен-3-она

Было осуществлено исследование общей токсичности на собаках породы Beagle, получавших оксим холест-4-ен-3-она в виде суспензии в кукурузном масле перорально один раз в день в течение 39 недель. Токсикологический анализ, подробно описанный в данном исследовании, позволил установить, что доза в 50 мг/кг не вызывает какой-либо наблюдаемый эффект (NOEL). Такой результат доказывает существенную безопасность данного соединения.

Пример 4. Исследование фармакокинетики оксима холест-4-ен-3-она на собаках

Исследование фармакокинетики при пероральном введении в виде суспензии в кукурузном масле и при внутривенном введении в виде раствора "кремофор/этанол/вода" (5%, 10%, 85%) позволило рассчитать биодоступность соединения. Определение содержания соединения в плазме осуществляли способом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией.

Так, например, при дозе 500 мг/кг, введенной перорально, рассчитанная биодоступность составила 6%. Таким образом, содержание циркулирующего оксима холест-4-ен-3-она может быть определено количественно и доказывает реальное всасывание соединения.

Пример 5. Химическая стабильность оксима холест-4-ен-3-она

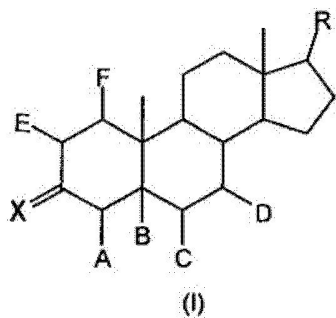
Исследование химической стабильности в условиях хранения, описанных в нормах ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), соединения, хранившегося в состоянии порошка, доказало значительную химическую стабильность. При этом анализы были выполнены способом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с УФ-детектором. Данный способ позволяет определять количество примесей на уровне 0,05%. Результаты (сумма примесей в зависимости от времени) представлены в приведенной далее таблице.

Условия хранения	T=0	T=6 месяцев	T=24 месяца
25°C при 60%-й относительной влажности	1,8%	-	1,8%
40°C при 75%-й относительной влажности	2,1%	1,9%	-

Какое-либо ухудшение качества соединения не было выявлено после хранения в течение 6 месяцев при 40°C и, в частности, после хранения в течение 2 лет при 25°C.

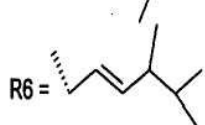
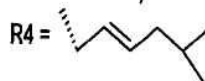
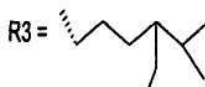
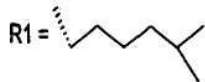
Формула изобретения

1. Применение по меньшей мере одного соединения, соответствующего формуле I



10 где X означает гидроксиминогруппу (=NOH);

R означает группу, выбранную из



30 A означает атом водорода или совместно с B означает связь "углерод-углерод";
B означает атом водорода, гидроксигруппу или совместно с A означает связь "углерод-углерод";

C означает атом водорода, кетогруппу или гидроксиминогруппу (=NOH) или совместно с D означает связь "углерод-углерод";

35 D означает атом водорода или совместно с C означает связь "углерод-углерод";

E означает атом водорода или совместно с F означает связь "углерод-углерод";

F означает атом водорода или совместно с E означает связь "углерод-углерод";
или одной из его аддитивных солей с фармацевтически приемлемыми кислотами,

40 или одного из его сложных эфиров, или одной из аддитивных солей с фармацевтически приемлемыми кислотами упомянутых сложных эфиров в качестве антиоксиданта.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы I выбрано из соединений, в которых X означает гидроксиминогруппу (=NOH), причем:

- A совместно с B означает связь "углерод-углерод", C и D означают атомы

45 водорода, E и F означают атомы водорода или совместно означают связь "углерод-углерод", а R имеет значение R1;

- A совместно с B означает связь "углерод-углерод", C и D означают атомы водорода, E и F означают атомы водорода, а R имеет значение R2, или R3, или R4;

50 - A совместно с B означает двойную связь, C совместно с D означает связь "углерод-углерод", E и F означают атомы водорода, а R имеет значение R1 или R6;

- A совместно с B означает двойную связь, C совместно с D означает связь "углерод-углерод", E совместно с F означает связь "углерод-углерод", а R имеет значение R1;

- E совместно с F означает двойную связь, C, D, A и B означают атомы водорода, а R имеет значение R1.

3. Применение по п.2, отличающееся тем, что соединение формулы I выбрано из оксима холестан-3-она, оксима холест-4-ен-3-она и оксима холест-1,4-диен-3-она.

4. Применение по п.3, отличающееся тем, что соединение формулы I выбрано из оксима холест-4-ен-3-она или оксима холест-1,4-диен-3-она.

5. Применение по п.1 в качестве антиоксидантов в области косметики.

6. Применение по п.5 для борьбы с окислительным стрессом.

7. Применение по п.5 для лечения старения, в частности старения кожи.

8. Применение по п.7 для лечения мелких и крупных морщин, изменения цвета кожи, сухости и шероховатости кожи, потери тургора и/или тонуса кожи.

9. Применение по п.1 в качестве антиоксидантов в области пищевых продуктов.

10. Применение по п.9 в качестве пищевой добавки.

11. Применение по п.1 в качестве консервантов-антиоксидантов, в частности, в косметических, пищевых и фармацевтических продуктах.

12. Применение по п.1, при котором производные оксима холест-4-ен-3-она используют индивидуально или в смеси при необходимости в сочетании с одним или несколькими другими известными соединениями, обладающими антиоксидантными свойствами.