

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1906204 B

(45) 授权公告日 2012.05.09

(21) 申请号 200480040675.3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2004.12.27

C07H 17/07(2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 8/60(2006.01)

102004002787.0 2004.01.19 DE

A61K 8/49(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61Q 17/04(2006.01)

2006.07.19

(86) PCT申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/EP2004/014729 2004.12.27

WO 02069926 A1, 2002.09.12, 权利要求 1 — 7.

(87) PCT申请的公布数据

T. K. NGUYEN, H. GALONS, C. CHEMTOB. STUDY OF INCLUSION COMPOUNDS OF RUTIN. 《TECHNOL. PHARM》. 1992, 第 5 卷 (第 6 期), 408–409 页.

(73) 专利权人 默克专利股份有限公司
地址 德国达姆施塔特

T. K. NGUYEN, H. GALONS, C. CHEMTOB. STUDY OF INCLUSION COMPOUNDS OF RUTIN. 《TECHNOL. PHARM》. 1992, 第 5 卷 (第 6 期), 408–409 页.

(72) 发明人 C·沃斯 R·罗斯科夫
H·布克霍尔茨

审查员 毛丹

(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 11038

代理人 程泳

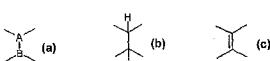
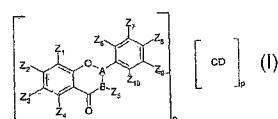
权利要求书 1 页 说明书 52 页

(54) 发明名称

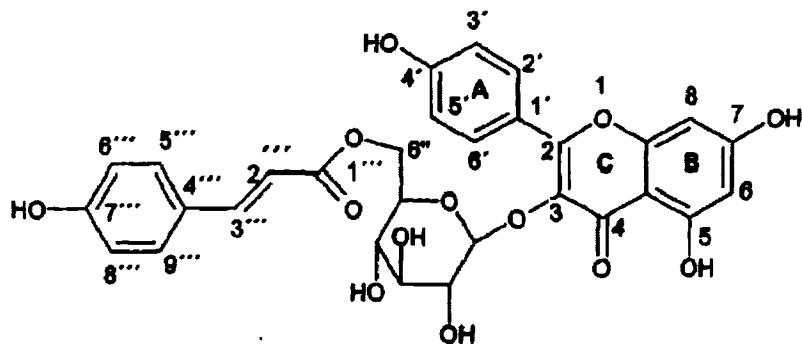
类黄酮环糊精配合物

(57) 摘要

本发明涉及某些类黄酮衍生物的复合物，包括这些衍生物的式 I 组合物、该类黄酮衍生物或含有它的组合物的相应制备方法，及其用途，特别是用于护理、保持或改善皮肤或毛发的整体状态。式 (I)，其中 Z₁ 至 Z₄ 和 Z₆ 至 Z₁₀ 各自彼此独立地表示 H、OH、CH₃COO、烷氧基、羟基烷氧基、单糖苷或低聚糖苷残基，并且其中烷氧基和羟基烷氧基可以是有支链和无支链的并且可以具有 1 至 18 个碳原子。式 (II) 代表 Z₅ 是单糖苷或低聚糖苷残基，其中与该糖苷残基键合（在各情形中借助 -O- 基团键合）的是选自某些苯并分子的至少一种残基。



1. 一种配位化合物, 其为 [银椴昔][羟基丙基 - γ - 环糊精]₂ 复合物。
2. 根据权利要求 1 所述的配位化合物, 特征在于银椴昔部分以植物提取物或纯化植物提取物的形式, 或者以由植物提取物制备的纯物质的形式使用, 其中植物提取物含有 5–90% 重量的银椴昔。
3. 制备如权利要求 1 中所述的配位化合物的方法, 特征在于将银椴昔化合物在溶液中与环糊精 CD 反应, 所述银椴昔化合物具有下列结构:



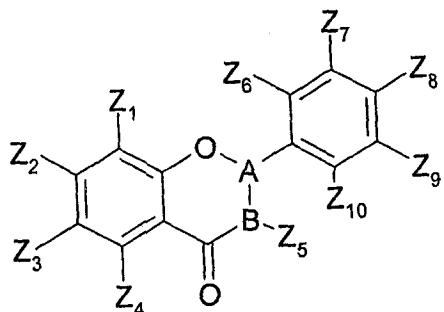
4. 如权利要求 3 的方法, 特征在于以银椴昔化合物为基础, 环糊精以过量或者精确地以 2 : 1 的摩尔比使用。
5. 组合物, 包含合适的赋形剂, 特征在于该组合物含有 0.005–99wt % 的根据权利要求 1 或 2 的配位化合物。
6. 如权利要求 5 的组合物, 特征在于配位化合物在组合物中的存在量是 0.01–20% 重量。
7. 如权利要求 6 的组合物, 特征在于配位化合物在组合物中的存在量是 0.05–10% 重量。
8. 如权利要求 7 的组合物, 特征在于配位化合物在组合物中的存在量是 0.1–5% 重量。
9. 权利要求 1 或 2 的配位化合物在制备用于预防和 / 或治疗乳癌、神经性皮炎、痒疹和干性皮炎的制剂中的用途。
10. 权利要求 1 或 2 的配位化合物在制备用于预防人皮肤或人毛发的时间 – 和 / 或光 – 诱导的老化过程的制剂中的用途。
11. 权利要求 10 的用途, 其中所述制剂用于预防干燥皮肤、起皱和 / 或色素缺陷, 和 / 或用于减少或预防 UV 射线对皮肤的破坏影响。
12. 权利要求 1 或 2 的配位化合物在制备用于预防或降低皮肤不匀度的制剂中的用途。
13. 权利要求 12 的用途, 其中所述制剂用于预防或减少皱纹、细线、粗糙皮肤或大孔皮肤。
14. 权利要求 1 或 2 的配位化合物在制备用于预防和 / 或治疗炎症或过敏反应的制剂中的用途。

类黄酮环糊精配合物

[0001] 本发明涉及某些类黄酮衍生物的配合物，含有这种衍生物的组合物，类黄酮衍生物或含有其的组合物的相应的制备方法以及其的用途，具体说是用于护理、保持或改善皮肤或毛发总体状态的用途。

[0002] 国际专利申请 W002/69926 中描述了以下化合物：

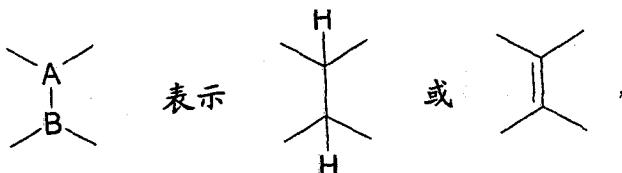
[0003]



[0004] 其中 Z_1 至 Z_4 和

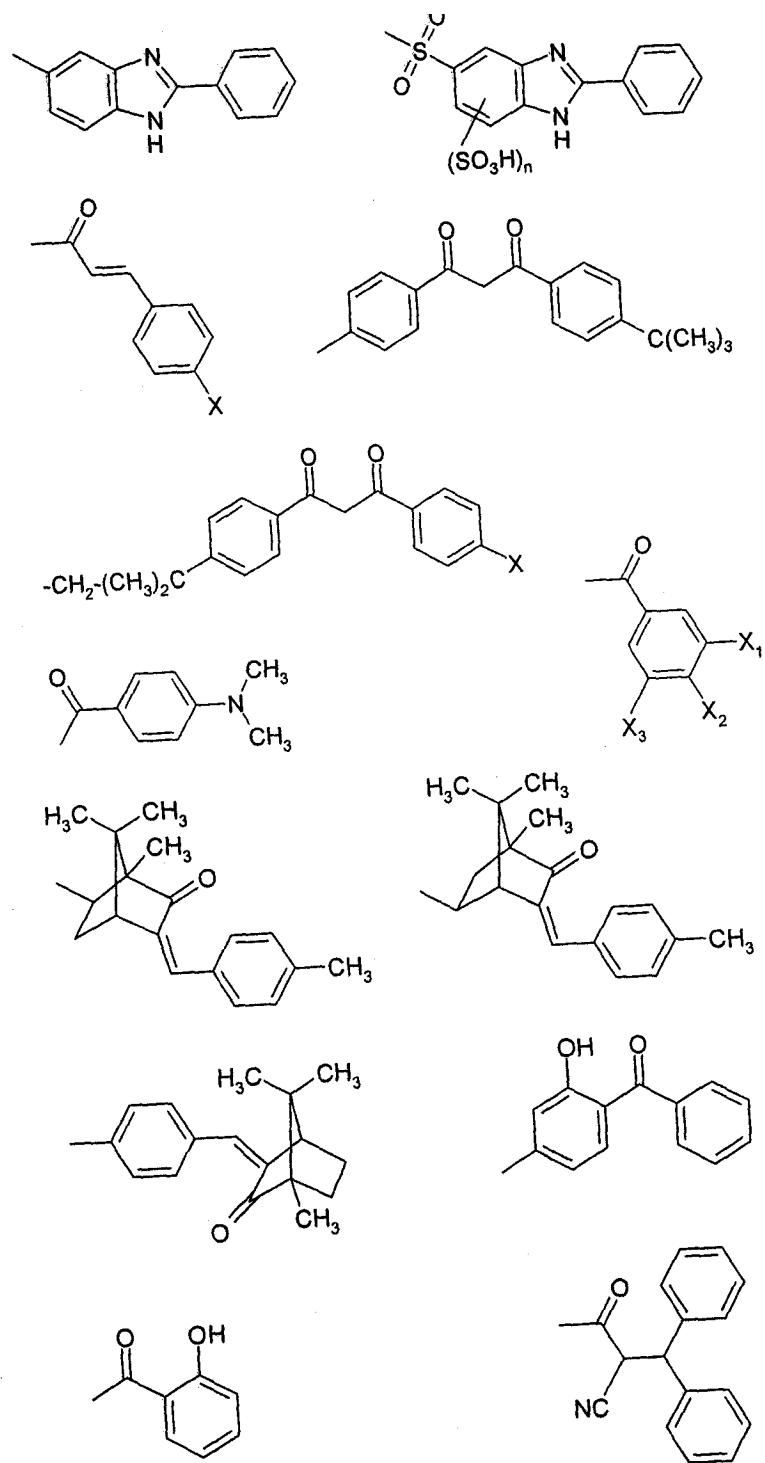
[0005] Z_6 至 Z_{10} 各自彼此独立地表示 H、OH、 CH_3COO 、烷氧基、羟基烷氧基、单糖苷或低聚糖苷残基，并且其中烷氧基和羟基烷氧基可以是有支链或无支链的并且可以具有 1 至 18 个碳原子，

[0006]

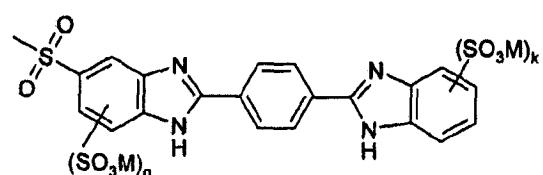
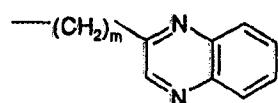


[0007] Z_5 是单糖苷或低聚糖苷残基，其中与该糖苷残基键合（在各情形中借助 -O- 基团键合）的是选自以下残基中的至少一种残基：

[0008]



[0009]



[0010] 其中 X、X₁、X₂ 和 X₃ 各自彼此独立地表示 OH、CH₃COO、具有 1-8 个碳原子的烷氧基残基或单糖苷残基, n 是 0、1、2 或 3, m 是 0 或 1, k 是 0、1、2、3 或 4 并且 M 是 H、Na 或 K, 并且

[0011] 其中取代基 Z₁ 至 Z₁₀ 中所提及的糖苷残基的 OH 基团中的一个或多个氢原子还可以各自彼此独立地被乙酰基或烷基所取代, 并且硫酸或磷酸也可以各自彼此独立地与取代基 Z₁ 至 Z₁₀ 中所提及的残基的一个或多个羟基键合。这些化合物适宜于在化妆品和药物组合物中使用。具体说, WO02/69926 描述了这些化合物适宜用作 UV 过滤剂 (filter) 和用作保护皮肤不受氧化应力影响和防止皮肤老化的活性成分。此外, 还描述了这些化合物显出抗变应性、抗炎、炎症抑制和抗刺激特性并且由此可以用于治疗或预防性治疗特别是皮肤的变应性、发炎和刺激。特别优选的代表是莰非醇-3-(6"-棓酰葡萄糖苷) 和莰非醇-3-(6"-对香豆酰葡萄糖苷), 其也被称作 tiliroside。

[0012] 例如, DE195 44 905 A1 中描述了制备含有 tiliroside 的植物提取物的方法及该植物提取物在药剂和食物制品中的用途。

[0013] DE 199 22 287 A1 中描述了 tiliroside 作为起始类黄酮用于制备 tiliroside 酯, 该 tiliroside 酯的酸单元含有 3-30 个碳原子。这些酯在化妆品中得到使用。然而 DE 199 22 287 A1 没有描述含有 tiliroside 的任何组合物。

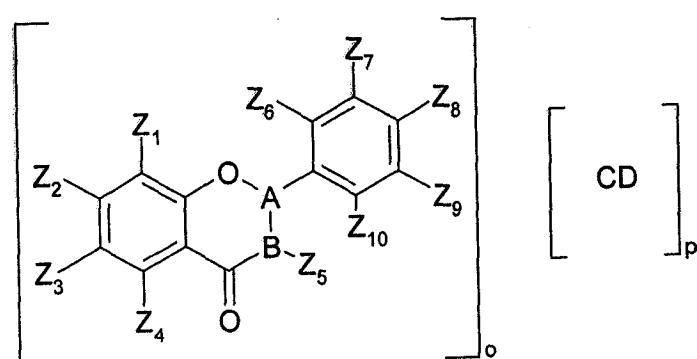
[0014] 早期欧洲专利申请 EP 03015616.0 描述了这些化合物适宜于治疗湿疹。所述化合物在治疗特应性湿疹是特别有利的, 例如乳痂、神经性皮炎、痒疹和干性皮炎 (dermatitis sicca)。该化合物能够达到降低急性症状、降低急性症状的发生频率, 并且通常能够有助于改善皮肤容貌。

[0015] 当使用这些化合物时, 希望其的施用形式可以更容易掺入组合物中, 其组合物显出增加的储存稳定性或者其中的化合物的生物可利用度得到增加。

[0016] 意想不到地, 现在发现将这些化合物与环糊精复合可以获得以优越方式符合所说要求的产品。

[0017] 因此, 本发明第一个方面涉及下式 I 的配位化合物

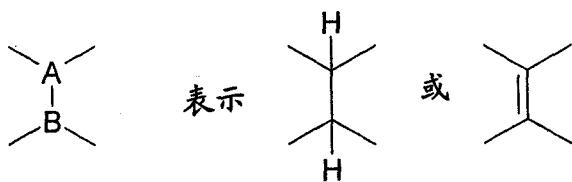
[0018]



[0019] 其中 Z₁ 至 Z₄ 和

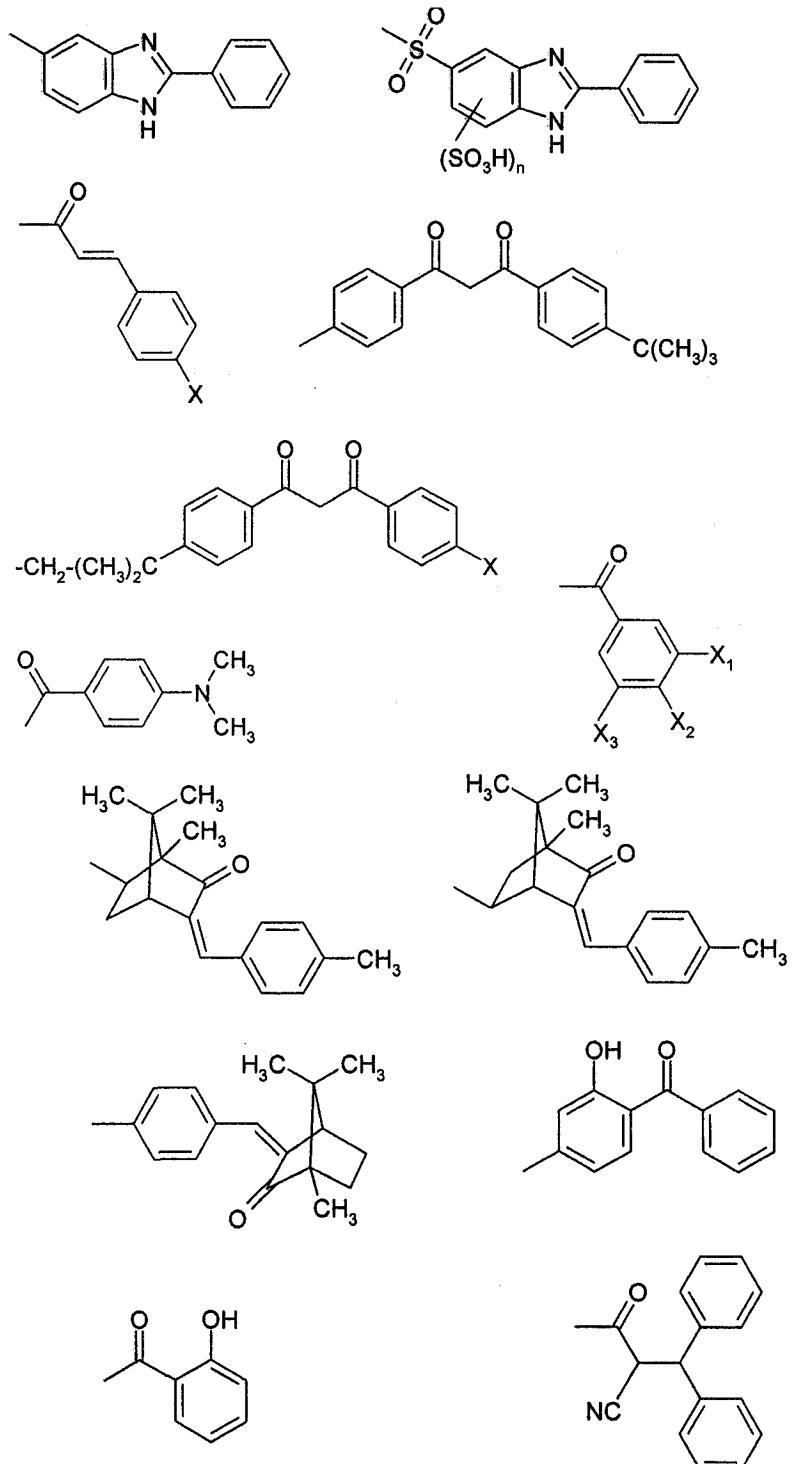
[0020] Z₆ 至 Z₁₀ 各自彼此独立地表示 H、OH、CH₃COO、烷氧基、羟基烷氧基、单糖苷或低聚糖苷残基, 并且其中烷氧基和羟基烷氧基可以是有支链或无支链的并且可以具有 1 至 18 个碳原子,

[0021]

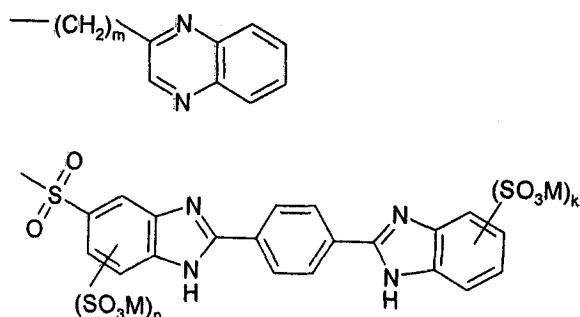


[0022] Z_5 是单糖苷或低聚糖苷残基, 其中与该糖苷残基键合 (在各情形中借助 -O- 基团键合) 的是选自以下残基中的至少一种残基 :

[0023]



[0024]



[0025] 其中 X、X₁、X₂ 和 X₃ 各自彼此独立地表示 OH、CH₃COO、具有 1-8 个碳原子的烷氧基残基或单糖苷残基，

[0026] n 是 0、1、2 或 3，

[0027] m 是 0 或 1，

[0028] k 是 0、1、2、3 或 4 并且

[0029] M 是 H、Na 或 K，且

[0030] CD 表示环糊精分子

[0031] o 表示数值 1 并且

[0032] p 表示 0.5-3 范围的数值，

[0033] 其中取代基 Z₁ 至 Z₁₀ 中所提及的糖苷残基的 OH 基团中的一个或多个氢原子还可以各自彼此独立地被乙酰基或 C₁₋₂₄ 烷基所取代，并且硫酸或磷酸也可以各自彼此独立地与取代基 Z₁ 至 Z₁₀ 中所提及的残基的一个或多个羟基键合。

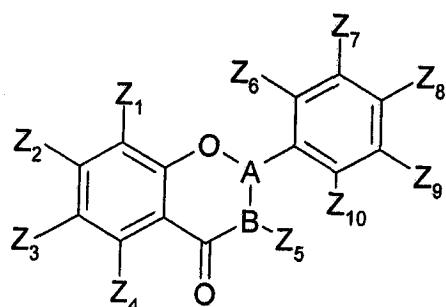
[0034] 本发明第二个方面涉及含有适宜赋形剂的组合物，其特征在于组合物：

[0035] - 含有 0.005-99wt% 根据权利要求 1 的式 I 的配位化合物，或者组合物：

[0036] - 含有 0.002-70wt% 环糊精和

[0037] - 0.001-60wt% 至少一种下式 II 的化合物或其的局部耐受性盐和 / 或衍生物，

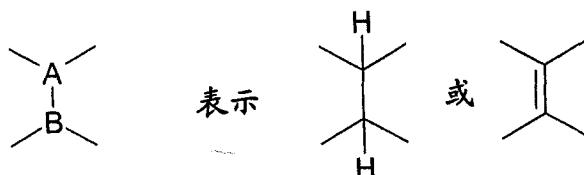
[0038]



[0039] 其中 Z₁ 至 Z₄ 和

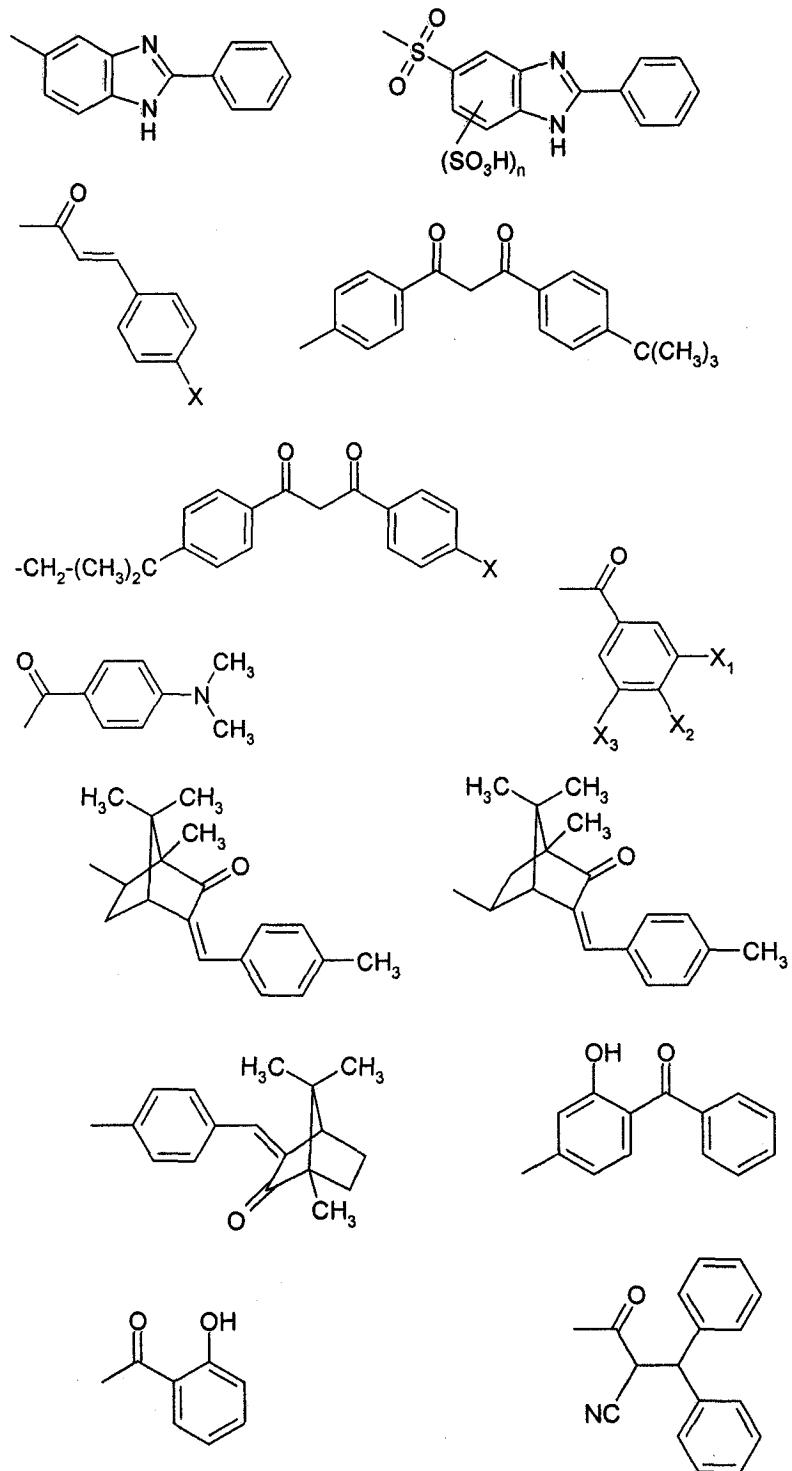
[0040] Z₆ 至 Z₁₀ 各自彼此独立地表示 H、OH、CH₃COO、烷氧基、羟基烷氧基、单糖苷或低聚糖苷残基，并且其中烷氧基和羟基烷氧基可以是有支链或无支链的并且可以具有 1 至 18 个碳原子，

[0041]

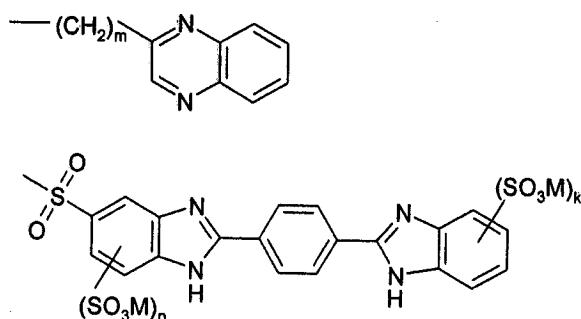


[0042] Z_5 是单糖昔或低聚糖昔残基, 具中与该糖昔残基键合 (在各情形中借助 -O- 基团键合) 的是选自以下残基中的至少一种残基:

[0043]



[0044]

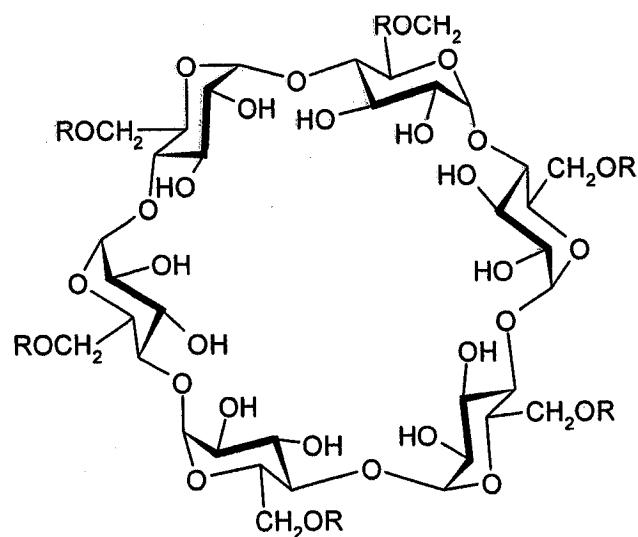


[0045] 其中 X、X₁、X₂ 和 X₃ 各自彼此独立地表示 OH、CH₃COO、具有 1~8 个碳原子的烷氧基残基或单糖苷残基，n 是 0、1、2 或 3，m 是 0 或 1，k 是 0、1、2、3 或 4 并且 M 是 H、Na 或 K，并且其中取代基 Z₁ 至 Z₁₀ 中所提及的糖苷残基的 OH 基团中的一个或多个氢原子还可以各自彼此独立地被乙酰基或 C_{1~24} 烷基所取代，并且硫酸或磷酸也可以各自彼此独立地与取代基 Z₁ 至 Z₁₀ 中所提及的残基的一个或多个羟基键合。

[0046] 本发明的组合物通常是局部使用的组合物，例如美容或皮肤用制剂，或者是药剂或食品或食品补剂。组合物中含有美容或皮肤或药物或食品适宜的赋形剂，并且取决于所需的特性，非必须地含有其它适宜的成分。

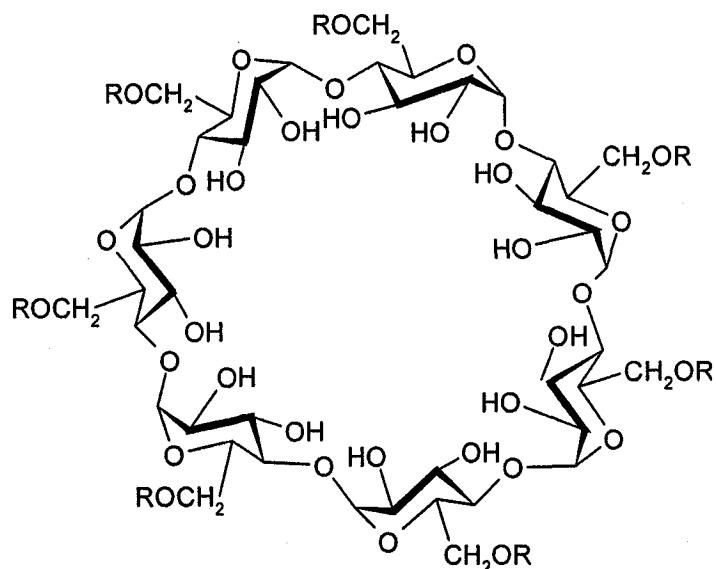
[0047] 环糊精由 6、7、8 或更多个 α-1,4- 连接的葡萄糖单元构成，环己烷直链淀粉 (α - 环糊精) 的区别性结构如下：

[0048]



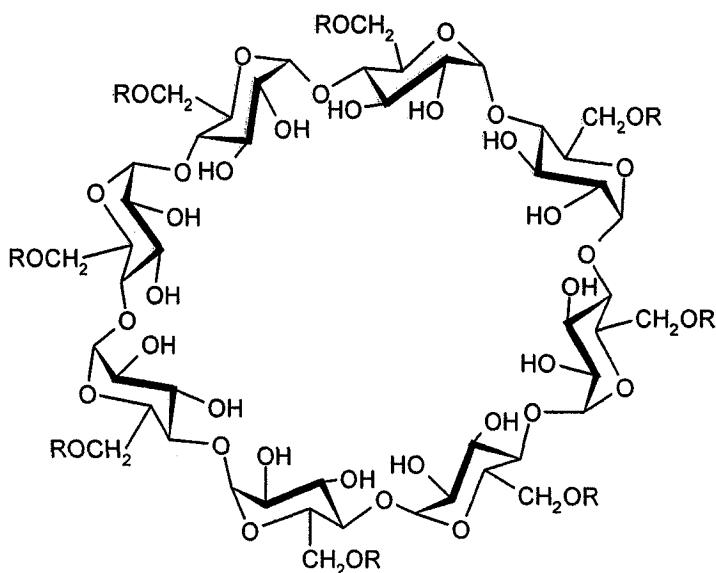
[0049] 环庚烷直链淀粉 (β - 环糊精，其中与该糖苷键合的 (在各情形中借助 -O- 基团键合) 的是选自 β - 环糊精中的至少一种) 的区别性结构如下：

[0050]



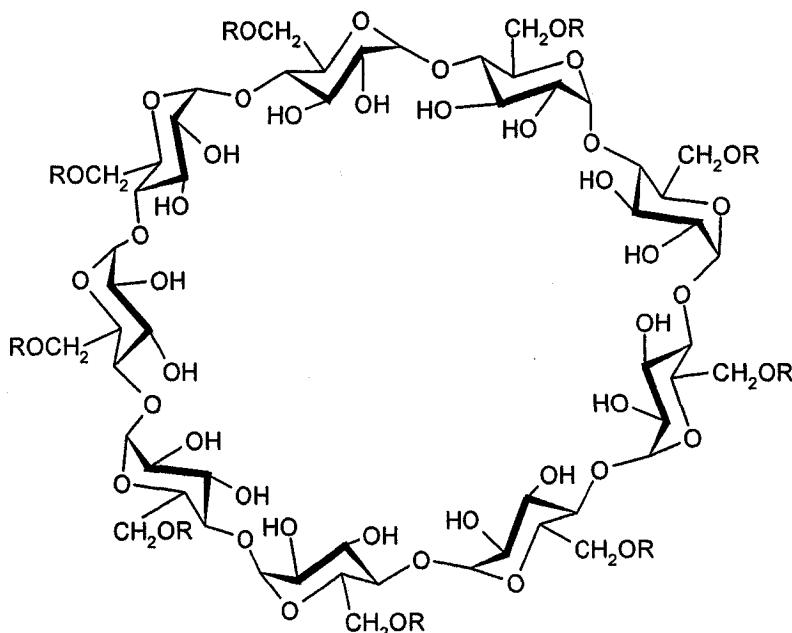
[0051] 环辛烷直链淀粉 (γ -环糊精) 的区别性结构如下：

[0052]



[0053] 环壬烷直链淀粉 (δ -环糊精) 的区别性结构如下：

[0054]



[0055] 环糊精可以是以未衍生的形式 ($R = H$) 或衍生的形式存在, 例如烷氧基化、羟基烷基化或烷基化的形式, 具体说在 R 位置上的丙氧基化或甲基化。

[0056] 生物类黄酮 / 环糊精配合物原则上是已知的 :

[0057] -K. Miyake, H. Arima 等 (Pharm. Dev. Techn. 5 (3) 2000, 399–407 描述了芸香苷与 β -环糊精的 1 : 1 配合物及其溶解性和释放性能。据发现, β -环糊精配合物和 2-羟基丙基- β -环糊精配合物是特别稳定的。根据该出版物, α -和 γ -环糊精配合物对于配合芸香苷来说, 不如 β -环糊精配合物适宜。

[0058] -T. K. Nguyen, H. Galons, C. Chemtob, Congr. Int. Technol. Pharm., 6th (1992), Vol 5, 408–16408–416 同样描述了芸香苷的各种环糊精配合物。2,6-二-O-甲基- β -环糊精配合物据证明是特别可溶性的, 描述了芸香苷:环糊精摩尔比为 1 : 1 和 1 : 2 的配合物。

[0059] - 欧洲专利申请 EP-A-796 624 中描述了大豆或发酵大豆中的异黄酮与 β -和 γ -环糊精的配合物。通过配合可以增加异黄酮的溶解性和降低它们的苦味。

[0060] - 日本专利申请 JP 05/9137499 中描述了芸香苷与 β -和 γ -环糊精的配合物及其作为抗氧化剂的用途。

[0061] - 日本专利申请 JP07/075536 中描述了含有栎精糖苷环糊精配合物的饮料。

[0062] - 日本专利申请 JP05/186344 描述了含有维生素 C 和维生素 P 环糊精配合物的组合物, 其中所说的维生素 P 环糊精配合物可提高维生素 C 的生物吸收性。描述了芸香苷、橙皮苷和 Eriocitrin 的配合物, 例如摩尔比为 1.2 的芸香苷 / β -环糊精配合物。

[0063] -S. Dimova, R. Mugabowindekwe 等 (Int. J. Pharm. 26381-2) 2003, 95–103 中研究了 3-甲氧基栎精与羟基丙基- β -环糊精的配合物对鼻上皮细胞的影响。

[0064] -R. Ficarra, S. Tommasini 等 ;J. Pharm. Biomed. Analysis 29 (6) 2002, 1005–1014 中表征了各种类黄酮 (橙皮素、橙皮苷、柚苷配基、柚皮苷) 的 β -环糊精配合物

[0065] -R. -L. Wang, Yu Yang 等 ;Yingyong Huaxue 19 (7) 2002 702–704 中比较了各种类黄酮 (芸香苷、栎精、桑黄素) 的各种 β -环糊精的稳定性和溶解性。据证明, 甲基- β -环糊精配合物具有特别高的溶解性。

[0066] -K. Hostettmann, M. Lederer 和 A. Marston ;Phytochemical Analysis 1186) 2000,

380-382 调查研究了 2-羟基丙基- β -环糊精对吸收在纤维素上的类黄酮的洗脱作用。

[0067] 据发现,以本领域技术人员预见到的方式,本发明的含有上述式 I 配位化合物或含有式 II 化合物和环糊精的局部用组合物可以弥补现有技术的缺陷。

[0068] 特别有利的是,如果所用的环糊精是 γ -环糊精,优选一个或多个羟基上取代有 C_{1-24} 烷基或 C_{1-24} 羟基烷基的 γ -环糊精,例如羟基丙基- γ -环糊精,或者是环糊精的混合物,其中含有至少 30wt% 的上述 γ -环糊精,以环糊精混合物的总重量计。

[0069] 此外,环糊精的含量为 0.01-20.0wt% 是有利的,优选 0.05-10.0wt%,特别优选 0.1-5.0wt%,以组合物的总重量计。式 II 化合物在组合物中的比例优选为 0.01-20wt%,特别优选 0.05-10wt% 并且尤其优选 0.1-5wt%,以组合物的整体计。式 II 化合物在组合物中的比例非常优选是 0.1-2wt%,以组合物的整体计。

[0070] 本发明的活性成分的组合或者含有这些活性成分组合的美容或皮肤用组合物,在各个方面都是令人满意的制剂。本领域技术人员不能预见到本发明的组合物:

[0071] • 可使式 I 化合物的生物利用度得到增加

[0072] • 可更好地保持或修复皮肤的屏障特性

[0073] • 可更好地防止皮肤干燥和

[0074] • 可比现有技术组合物更好地保护皮肤不受环境影响。

[0075] 意想不到地,当使用本发明所用的配位化合物或者本发明所用的具有活性含量活性成分组合的美容或局部皮肤用组合物时,不仅可以有效治疗,而且可以预防:

[0076] - 缺陷性、过敏性或活性不足的皮肤状态或缺陷性、过敏性或活性不足的皮肤附属物

[0077] - 因环境(抽烟、烟雾、反应活性氧、自由基)引起或在特殊光线下引起的皮肤或皮肤附属物的不利变化

[0078] - 光线引起的皮肤损害

[0079] - 瘙痒

[0080] - 干性皮肤状态和角质层屏蔽缺损

[0081] - 炎性皮肤状态和变应性皮炎、皮脂性湿疹、多形光皮肤病、牛皮癣、白癜风。

[0082] 然而,本发明的配位化合物或本发明的具有有效量配位化合物的美容或局部皮肤用组合物还以意想不到的方式起以下作用:

[0083] - 缓和过敏性或受刺激的皮肤

[0084] - 刺激细胞内 DNA 合成,特别是在缺陷性或活性不足的皮肤状态情形中

[0085] - 增加皮肤自身保护和修复机制(例如功能异常酶、DNA、脂类、蛋白质)

[0086] - 当在用于例如减少皱纹和瘢痕的局部使用激光和磨擦治疗情形中,用于治疗前或治疗后,以便防止所得皮肤受刺激和提高受损皮肤的再生过程。

[0087] 因此,本发明还可以使用式 I 的配位化合物或含有式 II 化合物和环糊精的组合物:

[0088] - 用于美容性或皮肤学性治疗或预防不期望的皮肤状态

[0089] - 用于预防和治疗炎性皮肤状态-以及变应性皮炎

[0090] - 在确定为过敏性的干性皮肤的情形中,用于保护皮肤

[0091] - 用于保护皮肤免受光反应

[0092] - 用于治疗和预防过敏性皮肤状态

[0093] - 用于增加皮肤自身的抗氧化性保护

[0094] - 和 / 或用于改善皮肤对环境影响的抵抗保护。

[0095] 本发明的配位化合物或含有活性成分组合的组合物，在所有这些用途中，相对于单独的组分而言具有协同作用。

[0096] 本发明的优点是使用环糊精和 / 或环糊精衍生物，用于增加式 II 化合物的溶解性。另一个优点是使用环糊精和 / 或环糊精衍生物，用于提高式 II 化合物的生物有效性。

[0097] 在式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分中，烷氧基优选是线性的并且具有 1-12 且优选 1-8 个碳原子。由此，这些基团相当于式 $-O-(CH_2)_m-H$ ，其中 m 表示 1、2、3、4、5、6、7 或 8 并且特别是 1-5。

[0098] 在式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分中，羟基烷氧基优选是线性的并且具有 2-12 且优选 2-8 个碳原子。由此，这些基团相当于式 $-O-(CH_2)_n-OH$ ，其中 n 表示 2、3、4、5、6、7 或 8，特别是 2-5 并且尤其优选是 2。

[0099] 如果式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分中的 Z_1 至 Z_4 和 Z_6 至 Z_{10} 的一个或多个残基表示单糖昔或低聚糖昔残基，则该糖昔残基借助氧原子与式 I 中相应的苯环直接键合。单糖昔或低聚糖昔残基优选由 1-3 个糖昔单元构成。这些单元优选选自己糖基，特别是鼠李糖基和葡萄糖基。然而，其它己糖基，例如阿洛糖基、阿卓糖基、半乳糖基、古洛糖基、艾杜糖基、甘露糖基和塔罗糖基，也可以得到有利地使用。本发明使用戊糖基也是有利的。

[0100] 式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分中的 Z_5 基团中存在的单糖昔或低聚糖昔残基借助氧原子键合并且优选由 1-3 个糖昔单元构成。 Z_1 至 Z_4 和 Z_6 至 Z_{10} 残基中的优选单元，对于 Z_5 基团中存在的单糖昔或低聚糖昔残基也是优选的。 Z_5 基团中存在的单糖昔或低聚糖昔残基特别优选选自葡萄糖、鼠李糖和芸香糖的残基。

[0101] 如果式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分中的 X 、 X_1 、 X_2 和 / 或 X_3 表示单糖昔残基，则这些糖昔残基各自借助氧原子与相应的苯环键合。 Z_1 至 Z_4 和 Z_6 至 Z_{10} 残基中的优选单元，对于该单糖昔残基也是优选的。如果 X 、 X_1 、 X_2 和 / 或 X_3 表示单糖昔残基，则葡萄糖残基是特别优选的。

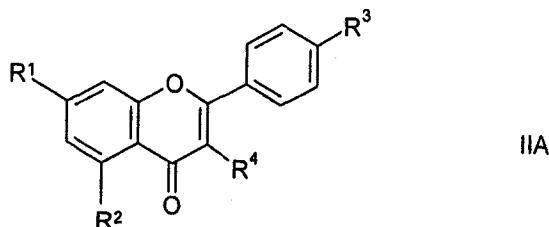
[0102] 在本发明的一个优选实施方案中，如果式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分的水溶解性需要增加，则将极性基团，例如将硫酸或磷酸基团各自彼此独立地与取代基 Z_1 至 Z_{10} 中所提及的残基的一个或多个羟基键合。适宜的抗衡离子是例如碱金属或碱土金属离子，选自例如钠或钾。

[0103] 在本发明的另一个优选实施方案中，优选在取代基 Z_5 中存在有芳族组成部分的式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分，借助 $-OOC-$ 基团与同样存在于 Z_5 残基中的单糖昔或低聚糖昔残基键合。

[0104] 在本发明的另一个优选的实施方案中，式 I 或式 II 的子式得自于以下化合物：芸香昔、三羟基乙基芸香昔（三羟乙基芦丁）、异栎精、三羟基乙基异栎精（三羟乙基异栎素）和 astragalin 及其硫酸酯和磷酸酯。

[0105] 在另一个优选的实施方案中，存在于本发明组合物中的式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分选自下式 IIA 的化合物

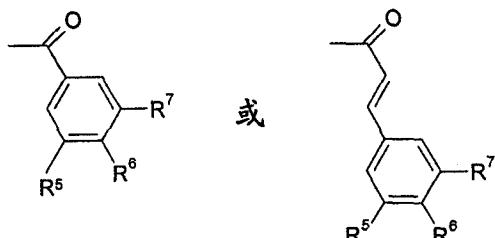
[0106]



[0107] 其中 R¹、R² 和 R³ 各自彼此独立地表示 OH、CH₃COO、具有 1-8 个碳原子的烷氧基或单糖苷，

[0108] R⁴ 是单糖苷或二糖苷，其中与糖苷残基键合（在各情形中借助 -O- 基团键合）的是选自以下的至少一种基团：

[0109]

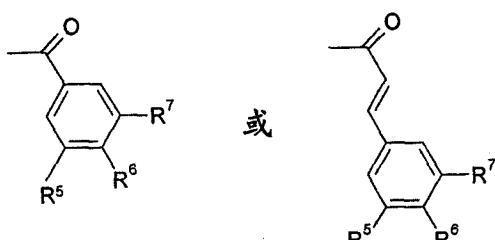


[0110] 其中 R⁵、R⁶ 和 R⁷ 可以各自彼此独立地是 H，或者具有 R¹ 至 R³ 的含义，并且其中糖苷残基的 OH 基团中的一个或多个氢原子还可以各自彼此独立地被乙酰基或 C₁₋₂₄ 烷基所取代，并且硫酸或磷酸也可以各自彼此独立地与式 IIA 化合物的一个或多个羟基键合。

[0111] 在一个优选的实施方案中，式 IIA 化合物中的 R² 残基选自 OH、CH₃COO 或具有 1-8 个碳原子的烷氧基。

[0112] 在式 IIA 的化合物中，R⁴ 的单糖苷或二糖苷的所有 OH 基团可以被选自下式的基团酯化：

[0113]



[0114] 然而，优选只有一个或两个得自于这些残基的残基与糖苷残基键合。

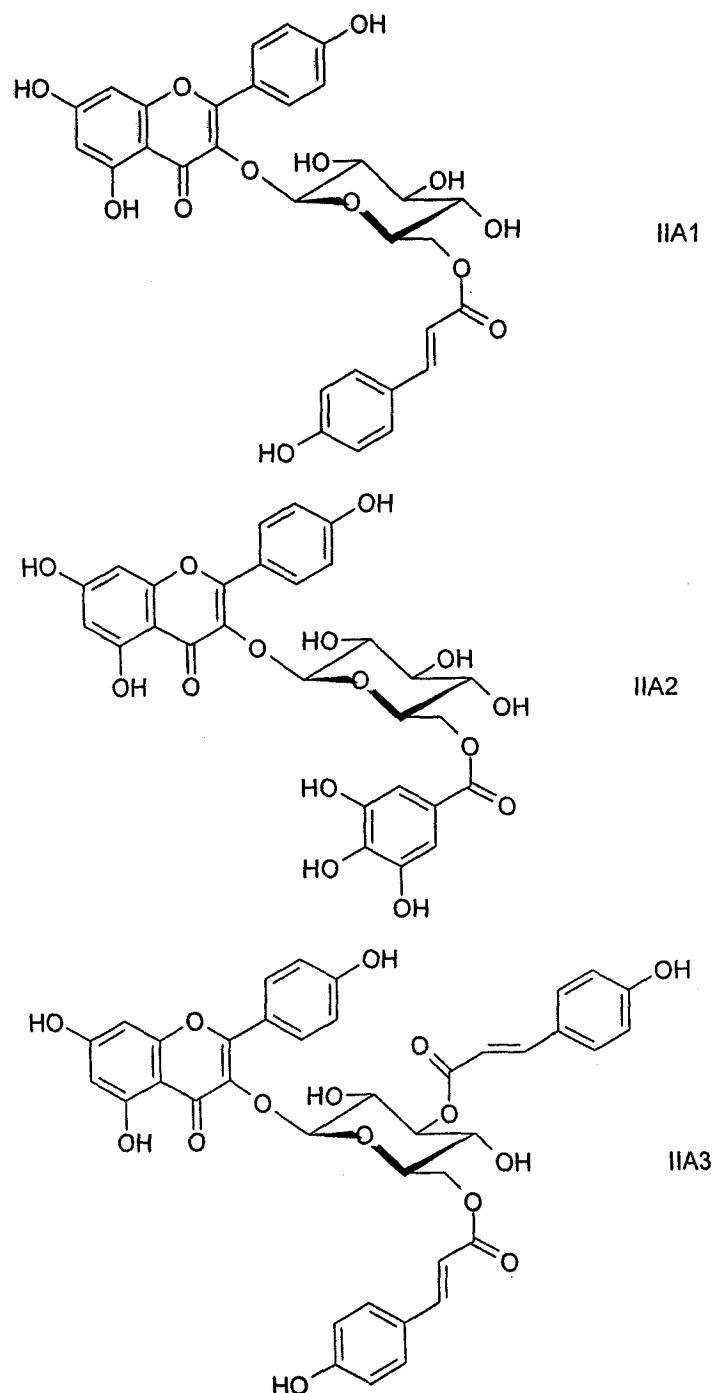
[0115] 如果 R⁴ 是其中 OH 基团的一个或多个氢原子已被乙酰基或烷基取代的单糖苷或二糖苷残基，则所有的可能被取代的 OH 基团，优选被乙酰基或烷基取代。

[0116] 在式 IIA 化合物中所提及的具有 1-8 个碳原子的烷氧基残基中，甲氧基是优选的。在式 IIA 化合物中所提及的具有 1-8 个碳原子的烷基中，甲基是优选的。

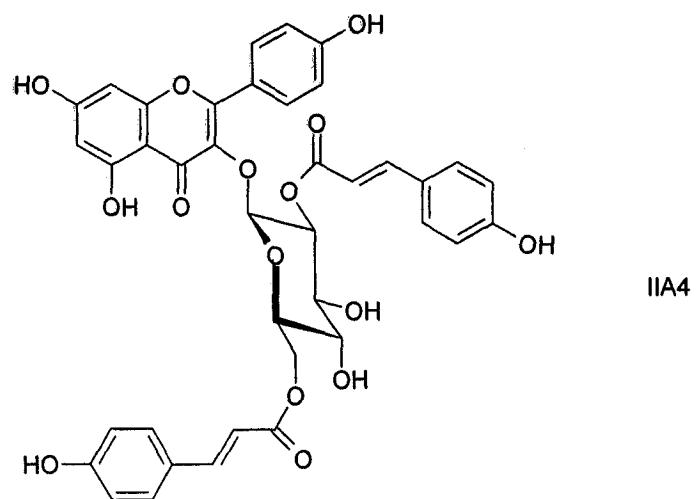
[0117] 式 IIA 化合物中所提及的单糖苷和二糖苷，优选由葡萄糖单元构成。

[0118] 选自式 IIA 化合物的优选的化合物 IIA1 至 IIA13 如下显示：

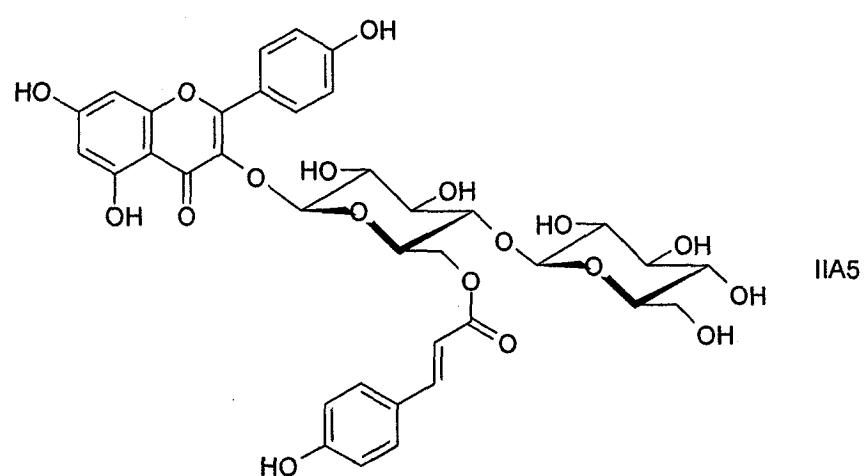
[0119]



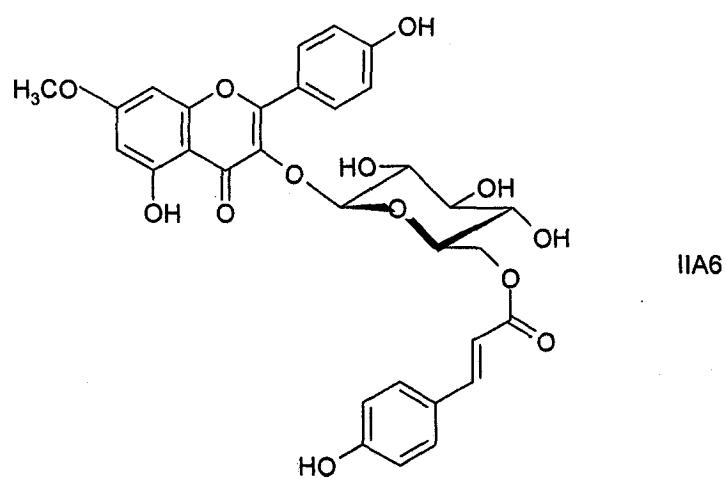
[0120]



IIA4

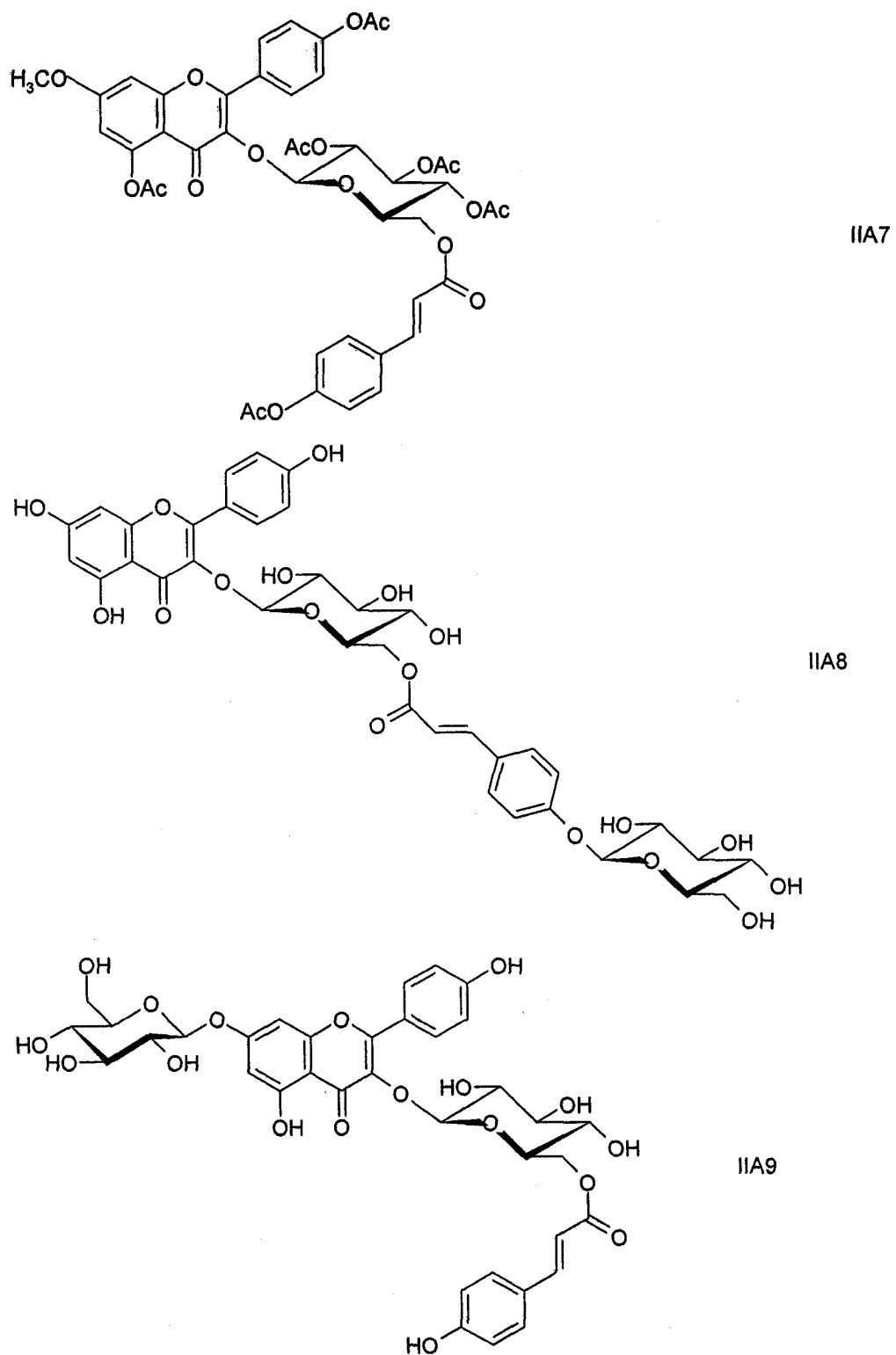


IIA5

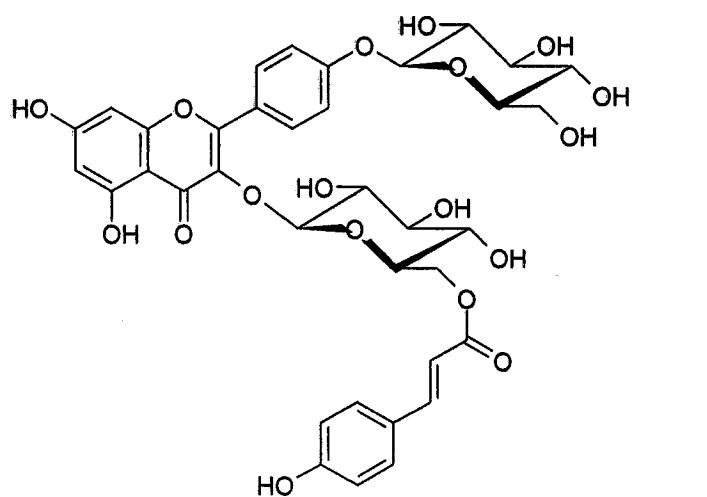


IIA6

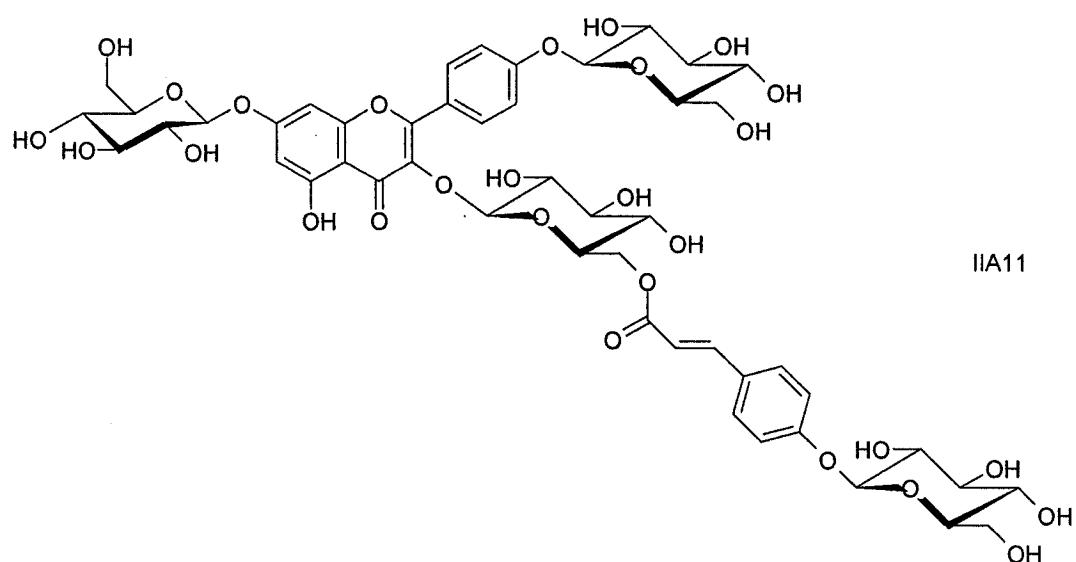
[0121]



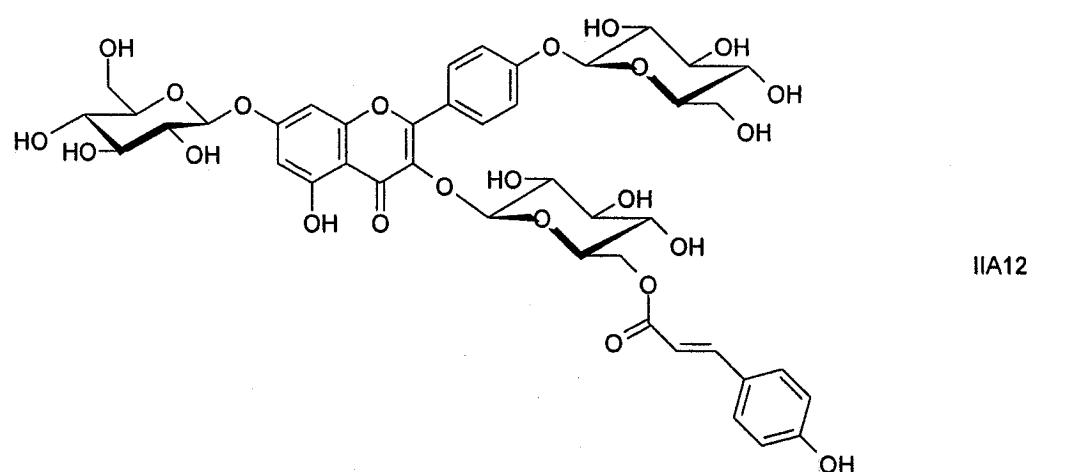
[0122]



IIA10

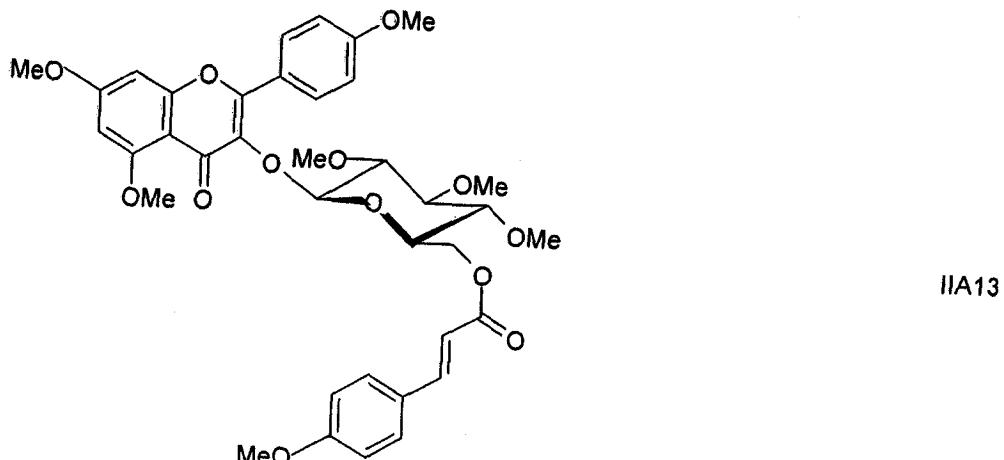


IIA11



IIA12

[0123]

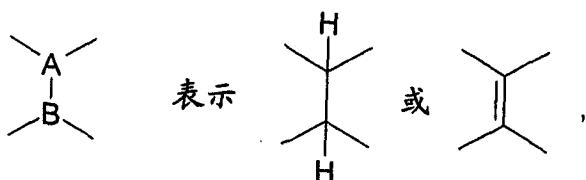


[0124] 在上述的式 IIA1-IIA13 的化合物中, Me 表示甲基并且 Ac 表示乙酰基.

[0125] 在式 IIA 的化合物中, 特别优选的是式 IIA1 和 IIA2 的化合物. 非常特别优选的是式 IIA1 的化合物, 即 tiliroside.

[0126] 在另一个优选的实施方案中, 存在于本发明组合物中的式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分选自所述化合物, 其中:

[0127]



[0128] Z_1 至 Z_4 和 Z_6 至 Z_{10} 各自彼此独立地表示 H、OH、烷氧基、羟基烷氧基、单糖苷或低聚糖苷残基, 并且其中烷氧基和羟基烷氧基可以是有支链和无支链的并且可以具有 1 至 18 个碳原子,

[0129] Z_5 、n、m、k 和 M 具有权利要求 1 给出的含义, 但取代基 Z_5 中存在的残基 X 、 X_1 、 X_2 和 X_3 各自彼此独立地表示 OH、具有 1-8 个碳原子的烷氧基残基或单糖苷残基,

[0130] 并且其中取代基 Z_1 至 Z_{10} 中所提及的糖苷残基的 OH 基团中的一个或多个氢原子还可以各自彼此独立地被 C_{1-24} 烷基所取代, 并且硫酸或磷酸也可以各自彼此独立地与取代基 Z_1 至 Z_{10} 中所提及的残基的一个或多个羟基键合。

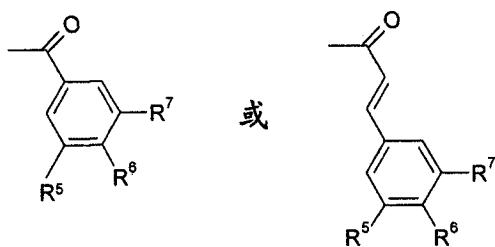
[0131] 在这些式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分中, Z_1 至 Z_4 和 Z_6 至 Z_{10} 优选各自彼此独立地表示 H、OH、烷氧基或羟基烷氧基。

[0132] 在另一个优选的实施方案中, 本发明组合物中存在的式 IIA 的化合物选自所述化合物, 其中:

[0133] R^1 、 R^2 和 R^3 各自彼此独立地表示 OH、具有 1-8 个碳原子的烷氧基或单糖苷残基,

[0134] R^4 是单糖苷或二糖苷残基, 其中与糖苷残基键合 (在各情形中借助 -O- 基团键合) 的是选自以下的至少一种基团:

[0135]



[0136] 其中 R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自彼此独立地表示 H、OH、具有 1-8 个碳原子的烷氧基或单糖苷，并且

[0137] 其中糖苷残基的 OH 基团中的一个或多个氢原子还可以各自彼此独立地被 C₁₋₂₄ 烷基所取代，并且硫酸或磷酸也可以各自彼此独立地与式 IIA 化合物的一个或多个羟基键合。

[0138] 在这些式 IIA 的化合物中，R¹ 至 R³ 优选各自彼此独立地表示 OH 或具有 1-8 个碳原子的烷氧基。

[0139] 一些式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分，例如，tiliroside，可以从植物中分离，例如从蜀葵属 (*Althaea*)、马兜铃属 (*Aristolochia*)、半日花属 (*Helianthemum*)、钓樟属 (*Lindera*)、木兰属 (*Magnolia*)、悬铃木属 (*Platanus*)、委陵菜属 (*Potentilla*)、栎属 (*Quercus*)、蔷薇属 (*Rosa*)、黄花稔属 (*Sida*)、花楸属 (*Sorbus*) 和 / 或椴属 (*Tilia*) 的植物。这些化合物可以按分离的形式或未分离的形式进一步加工，例如可以是以提取物的形式或以纯化提取物的形式掺入组合物中，或者以由植物提取物制备的纯物质的形式掺入组合物中。在所说的属中，优选以下种类的植物：药用蜀葵 (*Althaea officinalis*)，蜀葵 (*Althaea rosea*)，异叶马兜铃 (*Aristolochiaheterophylla*)，*Helianthemum glomeratum*，黑壳楠 (*Linderamegaphylla*)，*Magnolia salicifolia*，悬铃木 (*Platanusacerifolia*)，一球悬铃木 (*Platanus occidentalis*)，蕨麻 (*Potentilla anserina*)，*Quercus pubescens*，*Quercus suber*，*Quercus laurifolia*，石栎 (*Quercus ilex*)，*Quercus imbricaria*，*Quercus virginiana*，*Rosa pomifera*，白背黄花稔 (*Sidarhombifolia*)，*Sida poeppigiana*，心叶黄花稔 (*Sida cordifolia*)，*Sida glaziovli*，*Sorbus pendula*，茸毛椴 (*Tilia argenta*) 和心叶椴 (*Tilia cordata*)。

[0140] 如果本发明的组合物含有 tiliroside，则在另一个优选的实施方案中，该化合物被用于制备植物提取物形式的组合物，纯化植物提取物形式的组合物或由植物提取物制备的纯物质形式的组合物。

[0141] 在这种类型的组合物中，植物提取物含有例如 1-100wt% 的 tiliroside。在一个实施方案中，植物提取物优选含有 5-90wt% tiliroside。在另一个实施方案中，植物提取物优选含有 30-100wt%，特别优选 60-100wt% 并且尤其优选 90-100wt% tiliroside。

[0142] 在另一个优选的实施方案中，植物提取物从 *Sida glaziovii* 植物中提取而分离。

[0143] 在本发明的其中使用 tiliroside 的所有用途中，tiliroside 可以例如以合成获得的物质的形式、植物提取物、纯化植物提取物或单独物质的形式或者以从植物提取物中分离的纯物质的形式使用。在一个优选的实施方案中，tiliroside 以植物提取物、纯化植物提取物的形式或者以从植物提取物中制备的纯物质的形式使用。

[0144] 式 I 化合物或式 II 化合物的类黄酮部分可以通过本领域技术人员公知的方法来分离或制备，并且这些方法在文献中有所描述（例如，在标准工具书中，如 Houben-Weyl，

Methoden der organischen Chemie[有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)。

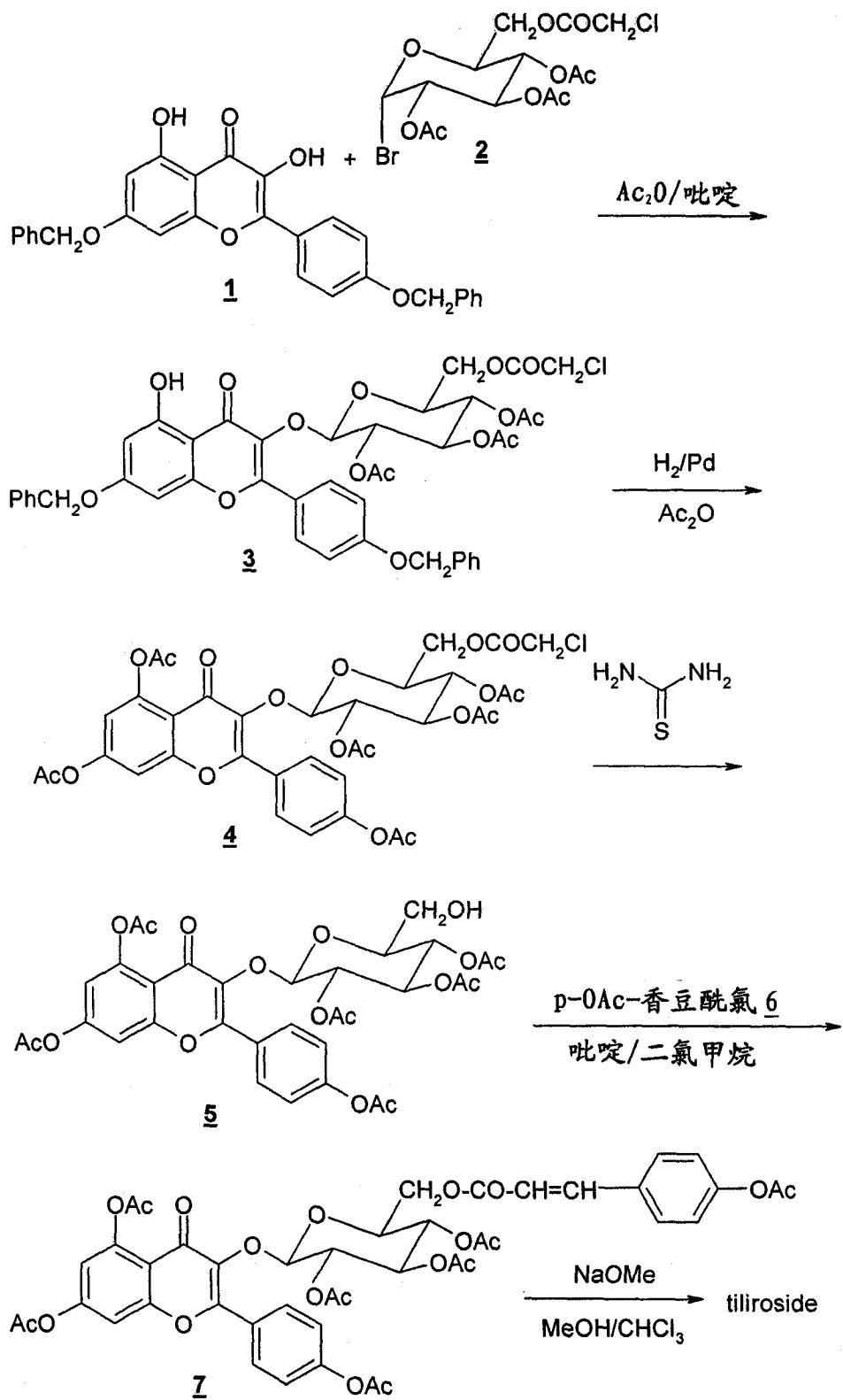
[0145] 例如, tiliroside 存在于植物中并且可以通过提取来分离。植物 提取物可以通过常规的方法从植物或植物部位中提取来制备。适宜的方法可以是 : 浸渍、再浸渍、消化、搅拌浸渍、流化床提取、超声提取、逆流提取、渗滤、再渗滤、evacolation、渗萃或通过连续回流进行固体 / 液体提取, 其在 Soxhlet- 提取器中进行。提取所用的溶剂可以是例如水或醇。

[0146] 这些提取怎样详细进行以及怎样可以将所得的粗提取物通过常规的方法纯化, 这些都归于本领域技术人员的公知常识。

[0147] 一种可能的 tiliroside 的合成途径, 例如还描述于 B. Vermes, H. Wagner, Stud. Org. Chem. (阿姆斯特丹)(1982), 卷日期 1981, 11(类黄酮, 生物类黄酮), 161-167 和 B. Vermes, V. M. Chari, H. Wagner, Helv. Chim. Acta(1981), 64(4), 1964-1967 中。

[0148] tiliroside 的合成示于路径 1 中。将 4',7- 二 苄 基 萍 非 醇 (1) [H. Wagner, H. Danninger, O. Seligmann, M. Nogradi, L. Farkas, N. Farnsworth, Chem. Ber. 103(1978) 3768] 与 2,3,4- 三 -O- 乙 酰 基 -6-O- 氯 乙 酰 - β -D- 吡 喹 葡 萄 糖 基 溴 (2) 在 Ag_2CO_3 和 吡 喹 的 存 在 下 反 应, 得 到 化 合 物 3。化 合 物 2 可 以 通 过 D. Y. Gagniere, P. J. A. Wottero, Carbohydrate Res. 28(1973) 1965 中 描 述 的 方 法 制 备。对 化 合 物 3 的 催 化 脱 苄 基 作 用 及 随 后 的 仔 细 乙 酰 化 作 用, 得 到 化 合 物 4。从 该 化 合 物 中, 在 使用 硫 脲 除 去 氯 乙 酰 基 团 之 后, 可 以 获 得 化 合 物 5。在 该 化 合 物 中, 只 有 一 个 羟 基 是 游 离 的, 即 意 味 着 化 合 物 5 的 酯 化 可 以 选 择 性 地 进 行。使 用 酰 基 氯 对 乙 酰 香 豆 酰 基 氯 6 的 酯 化 可 以 在 吡 喹 和 二 氯 甲 烷 的 混 合 物 中 进 行。为 确 保 酯 化 过 程 的 完 成, 过 量 的 酰 基 氯 和 在 室 温 下 的 长 反 应 时 间 (约 96h) 是 必 要 的。最 后 一 步, 可 以 通 过 G. Zemplén, Chem. Ber. 59(1926) 1258 中 描 述 的 方 法, 对 化 合 物 7 的 7 个 乙 酰 基 进 行 选 择 性 皂 化。其 使 用 催 化 量 的 NaOCH_3 和 计 算 量 的 甲 醇 来 完 成。

[0149]



路径 1

Ph=苯基, Ac=CH₃CO, Me=甲基

[0150] 路径 1

[0151] 其它式 I 化合物和式 II 化合物的类黄酮部分可以通过对路径 1 所示合成路径的常规改进来获得。取决于目标分子，可以使用不同的起始物料，即其它非必须保护的类黄酮、糖组分和能与糖组分连接的残基。

[0152] 使用芳族磺酸单元对糖昔 OH 基团的酯化可以例如通过 A. B. Foster 等, J. Chem.

Soc. (1954) 3625–3629 中描述的方法来进行。根据此方法,例如可以将糖组分与吡啶中的相应的芳族磺酰氯反应。

[0153] 使用芳族基团对糖昔 OH 基团的醚化可以通过例如 P. Beraud 等, Tetrahedron Let. 30 (3) (1989) 325–326 中描述的方法来进行。在这种 Mitsunobu– 反应中, 醚化可以例如通过将糖组分溶解在与三苯基膦 PPh_3 一起的吡啶中并且将该溶液与相应的酚组分和二乙基偶氮二羧酸酯反应来进行。

[0154] 使用饱和烃基团对糖昔 OH 基团的醚化可以例如通过 M. Goebel 等, Tetrahedron 53 (9) (1997) 3123–3134 中描述的方法来进行。醚化例如通过在惰性气体环境下向存在于无水二甲基甲酰胺中的糖组分仔细添加氢化钠, 然后仔细地将混合物与适宜的烷基化试剂例如相应的溴化物反应来进行。

[0155] 式 I 的配位化合物可以通过将式 II 的化合物与环糊精在溶液中反应来制备, 优选在升高的温度下。本发明还涉及相应的方法。

[0156] 据发现, 含有约 2mol 环糊精 / 摩尔式 II 类黄酮的配合物特别符合本发明的要求。因此, 本发明中, 优选式 I 中的 α 等于 1 并且 p 的范围为 1.75–2.1, 优选 p 等于 2。

[0157] 如果环糊精过量使用或者以 2 : 1 的摩尔比 (基于类黄酮) 精确使用, 则可以制备相应的化合物。

[0158] 在本发明的一个优选实施方案中, 组合物是用于保护体细胞不受氧化应力的组合物, 特别是用于降低皮肤老化的组合物, 其特征在于除一种和多种式 I 或式 II 的化合物外, 它还含有一种或多种其它的抗氧化剂。

[0159] 从专门文献中已知的据证实可以作为抗氧化剂使用的物质有很多, 例如氨基酸 (例如, 甘氨酸, 组氨酸, 酪氨酸, 色氨酸) 及其衍生物, 咪唑 (例如, 尿刊酸) 及其衍生物, 肽, 例如 D, L– 肌肤、D– 肌肤、L– 肌肤及其衍生物 (例如鹅肌肤), 类胡萝卜素, 胡萝卜素 (例如 α – 胡萝卜素、 β – 胡萝卜素, 番茄红素) 及其衍生物, 绿原酸及其衍生物, 硫辛酸及其衍生物 (例如, 二氢硫辛酸), 金硫葡萄糖, 丙基硫尿嘧啶和其它硫醇 (例如, 硫氧还蛋白, 谷胱甘肽, 半胱氨酸, 胱氨酸, 胱胺及其糖基–、N– 乙酰基–、甲基–、乙基–、丙基–、戊基–、丁基– 和月桂基–、棕榈酰基–、油基–、 γ – 亚油基、胆甾醇基– 和甘油基酯) 及其盐, 二月桂基硫代二丙酸酯, 二硬脂基硫代二丙酸酯, 硫代二丙酸及其衍生物 (酯, 醚, 肽, 脂类, 核苷酸, 核苷和盐) 及以非常低的耐受剂量 (例如 pmol 至 $\mu\text{mol}/\text{kg}$) 的硫砜亚胺化合物 (例如, Buthionine 硫砜亚胺, 高胱氨酸硫砜亚胺, Buthionine 砥, Penta–, Hexa–, Heptathionine– 硫砜亚胺), 还有 (金属) 融合剂 (例如, α – 羟基脂肪酸, 棕榈酸, 植酸, 乳铁蛋白), α – 羟基酸 (例如, 柠檬酸, 乳酸, 苹果酸), 腐殖酸, 胆汁酸, 胆汁提取物, 胆红素, 胆绿素, EDTA, EGTA 及其衍生物, 不饱和脂肪酸及其衍生物, 维生素 C 和衍生物 (例如, 抗坏血酸基棕榈酸酯, 抗坏血酸基硫酸镁, 抗坏血酸基乙酸酯), 生育酚和衍生物 (例如, 维生素 E 乙酸酯), 维生素 A 和衍生物 (例如, 维生素 A 棕榈酸酯), 及安息香树脂的松柏基苯甲酸酯, 芸香酸及其衍生物, α – 糖基芸香苷, 阿魏酸, 亚糠基葡萄糖醇, 肌肤, 丁基羟基甲苯, 丁基羟基茴香醚, 去甲二氢愈创木酸, 三– 羟基丁酰苯, 五羟黄酮, 尿酸及其衍生物, 甘露糖及其衍生物, 锌及其衍生物 (例如, ZnO , ZnSO_4), 硒及其衍生物 (例如, 硒代蛋氨酸), 均二苯乙烯及其衍生物 (例如, 氧化均二苯乙烯, 氧化反式均二苯乙烯)。

[0160] 抗氧化剂的混合物同样适宜在本发明的美容组合物中使用。已知和市售的混合

物是,例如,含有卵磷脂、L-(+)-抗坏血酸基棕榈酸酯和柠檬酸作为活性成分的混合物(例如,(例如,Oxynex® AP),天然生育酚、L-(+)-抗坏血酸基棕榈酸酯、L-(+)-抗坏血酸和柠檬酸(例如,Oxynex® K LIQUID),天然来源的生育酚提取物、L-(+)-抗坏血酸基棕榈酸酯、L-(+)-抗坏血酸和柠檬酸(例如,Oxynex® L LIQUID),DL- α -生育酚、L-(+)-抗坏血酸基棕榈酸酯、柠檬酸和卵磷脂(例如,Oxynex® LM)或丁基羟基甲苯(BHT)、L-(+)-抗坏血酸基棕榈酸酯和柠檬酸(例如,Oxynex® 2004)。这种类型的抗氧化剂通常以1000:1至1:1000的比例与式I或式II的化合物在组合物中使用,优选以100:1至1:100的量。

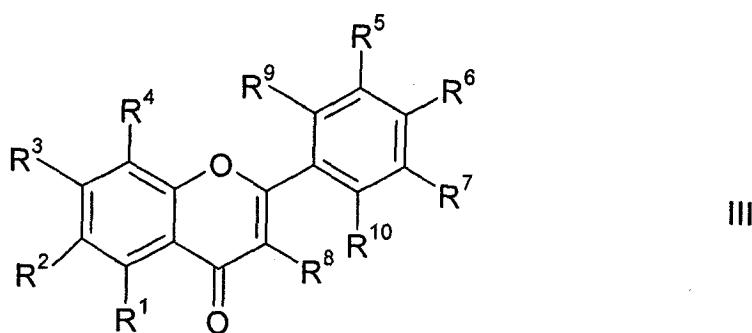
[0161] 本发明的组合物中可以含有维生素作为另外的成分。本发明的美容组合物优选含有维生素和维生素衍生物,选自维生素A、维生素A丙酸酯、维生素A棕榈酸酯、维生素A乙酸酯、视黄醇、维生素B、氯化硫胺盐酸盐(维生素B₁)、核黄素(维生素B₂)、烟酰胺,维生素C(抗坏血酸),维生素D、麦角骨化醇(维生素D₂),维生素E、DL- α -生育酚、生育酚乙酸酯,生育酚氢琥珀酸酯、维生素K₁、七叶苷(维生素P活性成分)、硫胺(维生素B₁)、烟酸(尼克酸)、吡哆醇、吡哆醛、吡哆胺、(维生素B₆)、泛酸、生物素、叶酸和钴胺素(维生素B₁₂),特别优选维生素A棕榈酸酯、维生素C及其衍生物、DL- α -生育酚、生育酚乙酸酯、烟酸、泛酸和生物素。维生素与式I或式II化合物通常以1000:1至1:1000的比例使用,优选以100:1至1:100的量。

[0162] 在具有抗氧化作用的酚类化合物中,多酚(其中一些是天然存在的)对于在药物、美容或营养领域的应用中是特别有用的。例如,类黄酮或生物类黄酮(它们主要已知是作为植物染料)通常具有抗氧化剂的潜能性。K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, I. M. C. M. Rietjens; Current Topics in Biophysics 2000, 24(2), 101-108提到单羟基和二羟黄酮的取代形式的效果。据观察,其中含有邻近于酮官能团的OH基团或者在第3',4'-或6,7-或7,8-位含有OH基团的二羟黄酮具有抗氧化特性,而其它的单羟基和二羟黄酮在一些情形中不具有抗氧化特性。

[0163] 五羟黄酮(cyanidanol、cyanidenolon 1522、棟精、sophoretin、ericin、3,3',4',5,7-五羟黄酮)经常被提到作为特别有效的抗氧化剂(例如,C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, G. Paganga, Trends in Plant Science 1997, 2(4), 152-159)。K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, R. Zielinski, A. E. M. F. Soffers, I. M. C. M. Rietjens; Free Radical Biology & Medicine 2001, 31(7), 869-881,研究了羟基黄酮抗氧化作用的pH依赖性。五羟黄酮在被研究的结构中在整个pH范围内显出最大的活性。

[0164] 适宜的抗氧化剂还是下式III的化合物:

[0165]



- [0166] 其中 R¹ 至 R¹⁰ 可以是相同或不同的，并且选自：
- [0167] -H
- [0168] -OR¹¹
- [0169] -直链或支化 C₁ 至 C₂₀- 烷基
- [0170] -直链或支化 C₃ 至 C₂₀- 链烯基，
- [0171] -直链或支化 C₁ 至 C₂₀- 羟基烷基，其中羟基可以键合至链的伯碳或仲碳原子，此外，烷基链还可以被氧所中断，和 / 或
- [0172] -C₃ 至 C₁₀- 环烷基和 / 或 C₃ 至 C₁₂- 环链烯基，其中环还可以各自被 -(CH₂)_n- 基团所桥接，其中 n = 1-3，
- [0173] 其中所有 OR¹¹，彼此独立地表示：
- [0174] -OH
- [0175] -直链或支化 C₁ 至 C₂₀- 烷氧基，
- [0176] -直链或支化 C₃ 至 C₂₀- 链烯氧基，
- [0177] -直链或支化 C₁ 至 C₂₀- 羟基烷氧基，其中羟基可以键合至链的伯碳或仲碳原子，此外，烷基链还可以被氧所中断，和 / 或
- [0178] -C₃ 至 C₁₀- 环烷氧基和 / 或 C₃ 至 C₁₂- 环链烯氧基，其中环还可以各自被 -(CH₂)_n- 基团所桥接，其中 n = 1-3，和 / 或
- [0179] -单和 / 或低聚糖基，
- [0180] 前提条件是 R¹ 至 R⁷ 的至少 4 个基团表示 OH 并且分子中存在至少两对相邻的 -OH 基团，
- [0181] -或 R²、R⁵ 和 R⁶ 表示 OH 并且 R¹、R³、R⁴ 和 R⁷⁻¹⁰ 表示 H，
- [0182] 如早期德国专利申请 DE 10244282.7 中所描述的。
- [0183] 本发明特别优选的组合物中，除式 I 或式 II 的化合物外，还含有 UV 过滤剂。
- [0184] 当使用二苯甲酰甲烷衍生物作为 UV-A 过滤剂与式 I 或式 II 化合物组合使用时，其中所说的二苯甲酰甲烷衍生物是特别优选的，产生附加的优点：UV- 敏感性二苯甲酰甲烷衍生物在式 I 或式 II 化合物的存在下得到进一步稳定。因此，本发明还涉及式 I 或式 II 化合物用于稳定组合物中的二苯甲酰甲烷衍生物的用途。
- [0185] 原则上讲，所有的 UV- 过滤剂都适宜与本发明的式 I 或式 II 化合物组合使用。特别优选的是其的生理学可接受性已经得到证实的 UV 过滤剂。对于 UVA 和 UVB- 过滤剂来说，从专业文献中都可以知道很多已得到证明的物质，例如，
- [0186] 亚苄基樟脑衍生物，如 3-(4' - 甲基亚苄基)-d1- 樟脑（例如，Eusolex ® 6300），3- 亚苄基樟脑（例如，Mexoryl ® SD），N-{(2 和 4)-[(2- 氧杂亚冰片 -3- 基) 甲基] 苄

基} - 丙烯酰胺 (例如, Mexoryl® SW), N, N, N- 三甲基 -4-(2- 氧杂亚冰片 -3- 基甲基) 甲基苯胺硫酸盐 (例如, Mexoryl® SK) 或 (2- 氧杂亚冰片 -3- 基) 甲苯 -4- 磺酸 (例如, Mexoryl® SL 的聚合物),

[0187] 苯甲酰甲烷或二苯甲酰甲烷, 如 1-(4- 叔丁基苯基)-3-(4- 甲氧基苯基) 丙 -1, 3- 二醇 (例如, Eusolex® 9020) 或 4- 异丙基二苯甲酰甲烷 (例如, Eusolex® 8020),

[0188] 二苯甲酮, 如 2- 羟基 -4- 甲氧基二苯甲酮 (例如, Eusolex® 4360) 或 2- 羟基 -4- 甲氧基二苯甲酮 -5- 磺酸及其钠盐 (例如, Uvinul® MS-40),

[0189] 甲氧基肉桂酸酯, 如甲氧基肉桂酸辛基酯 (例如, Eusolex® 2292), 4- 甲氧基肉桂酸异戊基酯, 例如, 以异构体的混合物的形式 (例如, NeoHeliopan® E 1000),

[0190] 水杨酸酯衍生物, 如 2- 乙基己基水杨酸酯 (例如, Eusolex® OS), 4- 异丙基苄基水杨酸酯 (例如, Megasol®) 或 3,3,5- 三甲基环己基水杨酸酯 (例如, Eusolex® HMS),

[0191] 4- 氨基苯甲酸及衍生物, 如 4- 氨基苯甲酸, 4-(二甲基氨基) 苯甲酸 2- 乙基己基酯 (例如, Eusolex® 6007), 乙氧基化乙基 4- 氨基苯甲酸酯 (例如, Uvinul® P25), 苯基苯并咪唑磺酸, 如 2- 苯基苯并咪唑 -5- 磺酸及其钾、钠和三乙醇胺盐 (例如, Eusolex® 232), 2,2-(1,4- 亚苯基) - 双苯并咪唑 -4,6- 二磺酸及其盐 (例如, Neoheliopan® AP) 或 2,2-(1,4- 亚苯基) - 双苯并咪唑 -6- 磺酸;

[0192] 和其它物质, 如:

[0193] -2- 氰基 -3,3- 二苯基丙烯酸 2- 乙基己酯 (例如, Eusolex® OCR),

[0194] -3,3' -(1,4- 亚苯基二亚甲基) - 双 -(7,7- 二甲基 -2- 氧杂双环 -[2.2.1] 庚 -1- 基甲磺酸及其盐 (例如, Mexoryl® SX) 和

[0195] -2,4,6- 三苯胺基 -(对 - 羰 -2' - 乙基己基 -1' - 氧基) -1,3,5- 三嗪 (例如, Uvinul® T 150)

[0196] -2-(4- 二乙基氨基 -2- 羟基 - 苯甲酰基) - 苯甲酸己酯 (例如, Uvinul® UVA Plus, BASF)。

[0197] 所列的化合物应当看作是实例。当然也可以使用其它 UV- 过滤剂。

[0198] 这些有机 UV- 过滤剂通常以 0.5-10wt% 的量掺入美容制剂中, 优选 1-8%。

[0199] 其它适宜的有机 UV- 过滤剂是, 例如:

[0200] -2-(2H- 苯并三唑 -2- 基) -4- 甲基 -6-(2- 甲基 -3-(1,3,3,3- 四甲基 -1-(三甲基甲硅氧基) 二硅噁烷基) 丙基) 苯酚 (例如, Silatrizole®),

[0201] -4,4' -[(6-[4-((1,1- 二甲基乙基) 氨基羰基) 苯基氨基] -1,3,5- 三嗪 -2, 4- 二基) 二亚氨基] 双 (苯甲酸) 2- 乙基己酯 (例如, Uvasorb® HEB),

[0202] -α-(三甲基甲硅烷基) -ω-[三甲基甲硅烷基) 氧基] 聚 [氧基 (二甲基 [和大约 6% 甲基 [2-[对 -[2,2- 双 (乙氧羰基] 乙烯基] 苯氧基] -1- 亚甲基乙基] 和大约 1.5% 甲基 [3-[对 -[2,2- 双 (乙氧羰基) 乙烯基] 苯氧基] -丙烯基] 和 0.1-0.4% (甲基氢] 亚甲硅基]] (n ≈ 60) (CAS- 号 207574-74-1)

[0203] -2,2' - 亚甲基 - 双 (6-(2H- 苯并三唑 -2- 基) -4-(1,1,3,3- 四甲基 - 丁基) 苯

酚) (CAS- 号 103 597-45-1)

[0204] -2,2' -(1,4- 亚苯基) 双 -(1H- 苯并咪唑-4,6- 二磺酸, 一钠盐) (CAS- 号 180 898-37-7) 和

[0205] -2,4- 双 {[4-(2- 乙基- 己基氨基)-2- 羟基]- 苯基}-6-(4- 甲氧基苯基)-1,3,5- 三嗪 (CAS- 号 103 597-45-, 187 393-00-6)

[0206] -4,4' -[(6-[4-((1,1- 二甲基乙基) 氨基羰基) 苯基氨基]-1,3,5- 三嗪-2,4- 二基) 二亚氨基] 双 (苯甲酸) 2- 乙基己酯 (例如, Uvasorb ® HEB),

[0207] 其它适宜的 UV- 过滤剂还有对应于早期德国专利申请 DE10232595.2 中的甲氧基黄酮。

[0208] 有机 UV- 过滤剂通常以 0.5-20wt% 的量掺入美容制剂中, 优选 1-15%。

[0209] 可以使用的无机 UV- 过滤剂是二氧化钛类的物质, 例如, 涂布二氧化钛 (例如, Eusolex ® T-2000, Eusolex ® T-AQUA, Eusolex ® T-AVO), 氧化锌 (例如, Sachtotec ®), 氧化铁或氧化铈。这些无机 UV- 过滤剂通常以 0.5-20wt% 的量掺入美容组合物中, 优选 2-10%。

[0210] 具有 UV 过滤特性的优选的化合物是 3-(4' - 甲基亚苄基)-d1- 樟脑, 1-(4- 叔丁基苯基)-3-(4- 甲氧基- 苯基)- 丙-1,3- 二醇, 4- 异丙基二苯甲酰甲烷, 2- 羟基-4- 甲氧基- 二苯甲酮, 甲氧基肉桂酸辛酯, 3,3,5- 三甲基- 环己基- 水杨酸酯, 4-(二甲基氨基) 苯甲酸 2- 乙基- 己酯, 2- 氰基-3,3- 二苯基- 丙烯酸 2- 乙基己酯, 2- 苯基- 苯并咪唑-5- 磺酸及其钾、钠和三乙醇胺盐。

[0211] 抗 UV 辐射损害效果的保护作用可以通过将一种或多种式 I 或式 II 的化合物与其它 UV- 过滤剂合并来优化。

[0212] 例如, 最佳的组合物可以含有有机 UV- 过滤剂 4' - 甲氧基-6- 羟基黄酮与 1-(4- 叔丁基苯基)-3-(4- 甲氧基苯基) 丙-1,3- 二醇和 3-(4' - 甲基亚苄基)-d1- 樟脑的组合。这种组合物可以产生广谱保护, 其可以通过添加无机 UV- 过滤剂如二氧化钛微粒来补充。

[0213] 所有所说的 UV- 过滤剂还可以是以包囊的形式使用。具体说, 以包囊的形式使用有机 UV- 过滤剂是有利的。详细说, 可以产生以下优点:

[0214] - 可以不考虑 UV 过滤剂的溶解性, 而设定胶囊壁的亲水性。由此, 例如还可以将疏水性 UV- 过滤剂掺入纯粹含水的组合物中。除此之外, 可以抑制对含有疏水性 UV 过滤剂的组合物的应用的油性影响, 而这种影响通常被认为是不愉快的。

[0215] - 某些 UV- 过滤剂, 具体说是二苯甲酰甲烷衍生物, 在美容组合物中仅表现出较低的光稳定性。将这些过滤剂或化合物包囊化, 可削弱这些过滤剂如肉桂酸衍生物光稳定性, 能够使整体组合物的光稳定性增加。

[0216] - 有机 UV- 过滤剂对皮肤的渗入及相关的直接应用于人皮肤上可能的刺激性在文献中反复讨论过, 将相应的物质包囊化可防止这种结果。

[0217] - 总的来说, 将单个 UV 过滤剂或其它成分包囊化, 能够使单个组合物构成成分彼此间的相互作用而引起的组合物问题例如结晶过程、沉淀和团聚物形成得以避免, 因为相互作用受到抑制。

[0218] 因此, 本发明优选一种或多种的上述 UV- 过滤剂是以包囊化的形式。胶囊小到它

们不能被裸眼所看到将是有利的。为达到上述效果，胶囊足够稳定并且被包囊的活性成分（UV 过滤剂）仅仅小程度地释放至环境中或者根本不释放到环境中，也是必要的。

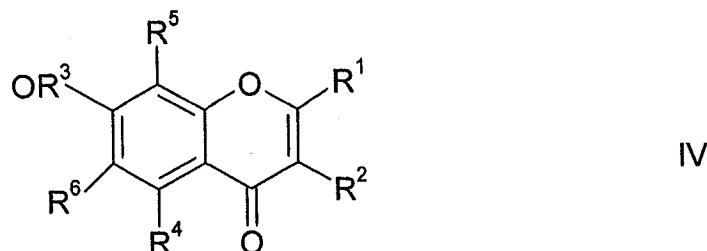
[0219] 适宜的胶囊可以具有无机或有机聚合物壁。例如 US 6, 242, 099B1 描述了生产具有甲壳质、甲壳质衍生物或多羟基化聚胺壁的适宜胶囊。可以在本发明中特别优选使用的胶囊具有可以通过溶胶 - 凝胶过程获得的壁，如申请 WO 00/09652、WO 00/72806 和 WO 00/71084 中所描述的。优选，其壁由硅胶（二氧化硅；不明确的硅氧化物氢氧化物）构成的胶囊。相应胶囊的生产是本领域技术人员已知的，例如从所提及的专利文献中，它们的内容显然也属于本发明的实质内容。

[0220] 本发明组合物中的胶囊的存在量优选能确保包囊的 UV- 过滤剂以上面所指的量存在于组合物中。

[0221] 本发明的组合物还可以含有其它常规的皮肤保护或皮肤护理活性成分。原则上这些成分可以是本领域技术人员已知的如何活性成分。

[0222] 它们可以是色酮衍生物。术语“色酮衍生物”优选是指某些色 -2- 酮衍生物，这些衍生物适宜作为人皮肤和人毛发防护处理的活性成分，用于抵抗老化过程和有害的环境影响。同时，它们显出对皮肤的低刺激可能性，对水在皮肤中的结合具有积极的效果，保持或增加皮肤的弹性并且由此促进皮肤的光滑。这些化合物优选符合下式 IV：

[0223]



[0224] 其中 R¹ 和 R² 可以相同或不同，并且选自：

[0225] -H, -C(=O)-R⁷, -C(=O)-OR⁷,

[0226] - 直链或支化 C₁ 至 C₂₀- 烷基，

[0227] - 直链或支化 C₃ 至 C₂₀- 链烯基，直链或支化 C₁ 至 C₂₀- 羟基烷基，其中羟基可以键合至链的伯碳或仲碳原子，此外，烷基链还可以被氧所中断，和 / 或

[0228] -C₃ 至 C₁₀- 环烷基和 / 或 C₃ 至 C₁₂- 环链烯基，其中环还可以各自被 -(CH₂)_n- 基团所桥接，其中 n = 1-3，

[0229] R³ 表示 H 或直链或支化 C₁ 至 C₂₀ 烷基，

[0230] R⁴ 表示 H 或 OR⁸，

[0231] R⁵ 和 R⁶ 可以相同或不同，并且选自：

[0232] -H, OH

[0233] - 直链或支化 C₁ 至 C₂₀- 烷基，

[0234] - 直链或支化 C₃ 至 C₂₀- 链烯基，

[0235] - 直链或支化 C₁ 至 C₂₀- 羟基烷基，其中羟基可以键合至链的伯碳或仲碳原子，此外，烷基链还可以被氧所中断，并且

[0236] R⁷ 表示 H, 直链或支化 C₁ 至 C₂₀- 烷基，多羟基化合物，例如优选抗坏血酸残基或糖昔残基，并且

[0237] R⁸ 表示 H 或直链或支化 C₁ 至 C₂₀- 烷基, 其中取代基 R¹、R²、R⁴-R⁶ 中的至少两个不是 H 或取代基 R¹ 和 R² 中的至少一个表示 -C(=O)-R⁷ 或 -C(=O)-OR⁷。

[0238] 选择色酮衍生物的一种或多种化合物在本发明组合物中的比例优选为 0.001-5wt%, 特别优选 0.01-2wt%, 以组合物的整体计。

[0239] 本发明的组合物中还优选含有至少一种拒斥剂, 其中拒斥剂优选选自 :N, N- 二乙基-3- 甲基苯甲酰胺, 3-(乙酰基-丁基-氨基)-丙酸乙酯, 邻苯二甲酸二甲酯, 丁基三甲苯基化氧, 2,3,4,5- 双 (2- 亚丁基)- 四氢-2- 糥醛, N,N- 二乙基辛酰胺, N,N- 二乙基苯甲酰胺, 邻-氯-N,N- 二乙基苯甲酰胺, 卡百酸二甲酯, 二-正丙基 2,5- 吡啶二羧酸酯, 2- 乙基己-1,3- 二醇, N-辛基-双环庚烯二甲酰亚胺, 胡椒基丁醚, 1-(2- 甲基丙氧羰基)-2-(羟基乙基)- 呋啶或其混合物, 其中特别优选选自 N, N- 二乙基-3- 甲基苯甲酰胺、3-(乙酰基-丁基-氨基)-丙酸乙酯、1-(2- 甲基丙氧羰基)-2-(羟基乙基)- 呋啶或其混合物。

[0240] 本发明的含有拒斥剂的组合物优选是驱虫剂。驱虫剂可以是以溶液、凝胶、棒、辊、泵喷剂和气溶胶喷剂的形式得到利用, 溶液和喷剂形成了主要的可商购获得产品。这两种产品形式通常由含醇或水 / 醇溶液形成, 添加成脂 (fattening) 物质和微香物质。

[0241] 特别优选的活性成分是嘧啶羧酸和 / 或芳基肟。

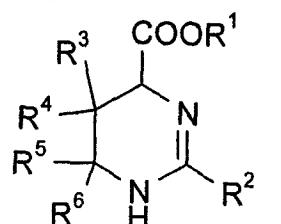
[0242] 嘧啶羧酸出现在亲卤素微生物中并且在这些微生物的渗透调节作用中起作用 (E. A. Galinski 等, Eur. J. Biochem., 149 (1985) P135-139)。在嘧啶羧酸中, 这里特别应当提到的是 ectoine ((S)-1,4,5,6- 四氢-2- 甲基-4- 嘧啶羧酸) 和羟基 ectoine ((S,S)-1,4,5,6- 四氢-5- 羟基-2- 甲基-4- 嘧啶羧酸及其衍生物。这些化合物可稳定水溶液和有机溶剂中的酶和其它生物分子。此外, 具体说它们可稳定化酶, 抵抗变性条件, 如盐、极端 pH 值、表面活性剂、脲、氯化胍和其它化合物。

[0243] ectoine 和 ectoine 衍生物, 如羟基 ectoine, 在药剂中使用可以是有利的, 具体说, 可以使用羟基 ectoine 制备用于治疗皮肤疾病的药剂。羟基 ectoine 和其它 ectoine 衍生物的其它应用领域一般是在例如海藻糖被用作添加剂的领域中。由此, ectoine- 衍生物例如羟基 ectoine, 可以在干燥酵母和细菌细胞中用作保护剂。药物产品, 例如非糖基化药学活性肽和蛋白质, 例如 t-PA, 也可以用 ectoine 或其衍生物来保护。

[0244] 在美容应用中, 特别应当提到的是使用 ectoine 和 ectoine 衍生物用于护理老化、干或受刺激的皮肤。由此, 欧洲专利申请 EP-A-0 671161 中描述了 ectoine 和羟基 ectoine 在美容组合物中的使用, 例如粉剂、皂剂、含表面活性剂的清洁产品、唇膏、胭脂、美容剂、护理霜和防晒制品。

[0245] 优选, 使用下式 V 的嘧啶羧酸 :

[0246]



V

[0247] 其中 R¹ 是 H 或 C₁₋₈- 烷基, R² 是 H 或 C₁₋₄- 烷基并且 R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自彼此独立地是选自 H、OH、NH₂ 和 C₁₋₄ 烷基的基团。优选, 使用其中 R² 是甲基或乙基并且 R¹ 或 R⁵ 和 R⁶

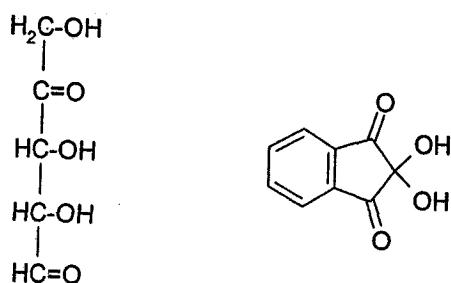
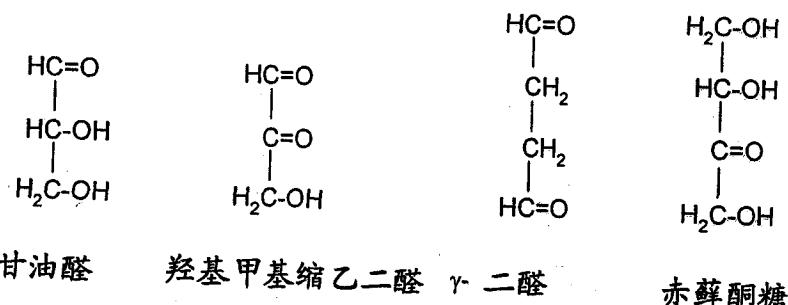
是 H 的嘧啶羧酸。特别优选使用嘧啶 - 羧酸 ectoine ((S)-1,4,5,6- 四氢 -2- 甲基 -4- 嘧啶羧酸) 和羟基 ectoine ((S, S)-1,4,5,6- 四氢 -5- 羟基 -2- 甲基 -4- 嘙啶 - 羧酸)。本发明的组合物优选含有最多 15wt% 的这种类型的嘧啶羧酸。相对于式 I 的化合物，嘧啶羧酸优选以 100 : 1-1 : 100 的比例使用，1 : 10-10 : 1 的比例范围是特别优选的。

[0248] 在芳基肟中，优选使用 2- 羟基 -5- 甲基月桂苯酮肟，其还已知是 HML0、LPO 或 F5，其能够在美容组合物中的使用公开于例如 DE-A-4116123 中。因此，含有 2- 羟基 -5- 甲基月桂苯酮肟的组合物适宜于治疗伴随炎症的皮肤疾病。已知这种类型的组合物可以用于，例如治疗牛皮癣，各种形式的湿疹、刺激性和毒性皮炎，UV 皮炎及皮肤和皮肤附属物的其它变应性和 / 或炎性疾病。本发明的除含有式 I 化合物外还含有芳基肟、优选 2- 羟基 -5- 甲基月桂苯酮肟的组合物，表现出出人意料的抗炎适宜性。本发明的组合物优选含有 0.01-10wt% 芳基肟，特别优选组合物含有 0.05-5wt% 芳基肟。

[0249] 在本发明的另一个同样优选的实施方案中，本发明的组合物含有至少一种自晒黑剂 (self-tanning agent)。

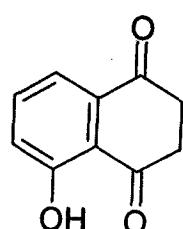
[0250] 可以使用的有利的自晒黑剂是：

[0251]



[0252] 还应当提到的是 5- 羟基 -1,4- 萍醌 (胡桃醌)，其从新鲜胡桃的壳中提取：

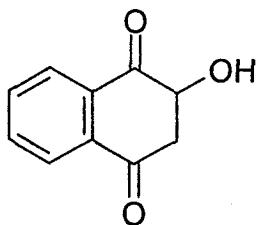
[0253]



[0254] 5- 羟基 -1,4- 萍醌 (胡桃醌)

[0255] 和 2- 羟基 -1,4 萍醌 (散沫花酮)，其存在于散沫花的叶子中。

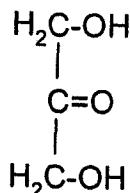
[0256]



[0257] 2-羟基-1,4-萘醌(散沫花酮)

[0258] 非常特别优选的是1,3-二羟基丙酮(DHA),一种存在于人体内的三官能糖,及其衍生物

[0259]



[0260] 1,3-二羟基丙酮(DHA)

[0261] 此外,本发明的组合物中还可以含有染料和有色颜料。染料和有色颜料可以选自German Cosmetics Regulation中对应位置的目录或化妆品着色剂的EC目录。在很多情形中,它们与被批准可用于食品的染料是完全相同。有利的有色颜料是例如二氧化钛、云母、氧化铁(例如,Fe₂O₃、Fe₃O₄、FeO(OH))和/或氧化锡。有利的染料例如是胭脂红、柏林蓝、氧化铬绿,群青色和/或锰紫。特别有利的是选择下面所列出的染料和/或有色颜料。比色指数数值(CIN)取自Rowe Colour Index,第3版,Society of Dyersand Colourists, Bradford,英格兰,1971。

[0262]

化学名称或其它名称	CIN	颜色
颜料绿	10006	绿色
酸性绿1	10020	绿色
2,4-二硝基羟基萘-7-磺酸	10316	黄色
颜料黄1	11680	黄色
颜料黄3	11710	黄色
颜料橙1	11725	橙色
2,4-二羟基偶氮苯	11920	橙色
溶剂红3	12010	红色
1-(2'-氯-4'-硝基-1'-苯基偶氮)-2-羟基萘	12085	红色
颜料红3	12120	红色
Ceres Red;Sudan Red;Fet Red G	12150	红色
颜料红112	12370	红色
颜料红7	12420	红色
颜料棕1	12480	棕色
4-(2'-甲氧基-5'-磺酰二乙基酰胺-1'-苯基偶氮)-3-羟基-5''-氯-2'',4''-二甲氧基-2-萘甲酰胺	12490	红色
分散黄16	12700	黄色
1-(4-磺基-1-苯基偶氮)-4-氨基-苯-5-磺酸	13015	黄色
2,4-二羟基-偶氮苯-4'-磺酸	14270	橙色
2-(2,4-二甲基苯基偶氮-5-磺酰)-1-羟基萘-4-磺酸	14700	红色
2-(4-磺基-1-萘基偶氮)-1-萘酚-4-磺酸	14720	红色

[0263]

2-(6-磺基-2,4-二甲苯基偶氮)-1-萘酚-5-磺酸	14815	红色
1-(4'-磺基偶氮)-2-羟基萘	15510	橙色
1-(2-磺酰-4-氯-5-羧酸-1-苯基偶氮)-2-羟基萘	15525	红色

1-(3-甲基-苯基偶氮-4-磺酰)-2-羟基萘	15580	红色
1-(4', (8') - 磺酰萘基偶氮)-2-羟基萘	15620	红色
2-羟基-1,2' - 偶氮萘-1' - 磺酸	15630	红色
3-羟基-4-苯基偶氮-2-萘基羧酸	15800	红色
1-(2-磺基-4-甲基-1-苯基偶氮)-2-萘基羧酸	15850	红色
1-(2-磺基-4-甲基-5-氯-1-苯基偶氮)-2-羟基-萘-3-羧酸	15865	红色
1-(2-磺基-1-萘基偶氮)-2-羟基萘-3-羧酸	15880	红色
1-(3-磺基-1-苯基偶氮)-2-萘酚-6-磺酸	15980	橙色
1-(4-磺基-1-苯基偶氮)-2-萘酚-6-磺酸	15985	黄色
Allura Red	16035	红色
1-(4-磺基-1-萘基偶氮)-2-萘酚-3,6-二磺酸	16185	红色
酸性橙 10	16230	橙色
1-(4-磺基-1-萘基偶氮)-2-萘酚-6,8-二磺酸	16255	红色
1-(4-磺基-1-萘基偶氮)-2-萘酚-3,6,8-三磺酸	16290	红色
8-氨基-2-苯基偶氮-1-萘酚-3,6-二磺酸	17200	红色
酸性红 1	18050	红色
酸性红 155	18130	红色
酸性黄 121	18690	黄色
酸性红 180	18736	红色
酸性黄 11	18820	黄色
酸性黄 17	18965	黄色
4-(4-磺基-1-苯基偶氮)-1-(4-磺苯基)-5-羟基-毗唑啉酮-3-羧酸	19140	黄色
颜料黄 16	20040	黄色
2,6-(4'-磺基-2'', 4''-二甲基)-双苯基偶氮)1,3-二	20170	橙色

[0264]

羟基苯		
酸性黑 1	20470	黑色
颜料黄 13	21100	黄色
颜料黄 83	21108	黄色
溶剂黄	21230	黄色
酸性红 163	24790	红色
酸性红 73	27290	红色
2-[4' -(4'' - 磺基-1'' - 苯基偶氮)-7' - 磺基-1' - 萘基偶氮]-1-羟基-7-氨基萘-3,6-二磺酸	27755	黑色
4-[4'' - 磺基-1'' - 苯基偶氮)-7' - 磺基-1' - 萘基偶氮]-1-羟基-8-乙酰基-氨基萘-3,5-二磺酸	28440	黑色
直接橙 34,39,44,46,60	40215	橙色
食品黄	40800	橙色
反式-β-阿朴-8'-胡萝卜素醛 (C30)	40820	橙色
反式-阿朴-8'-胡萝卜素酸 (C30)-乙酯	40850	橙色
斑蝥磺	40850	橙色
酸性蓝 1	42045	蓝色
2,4-二磺基-5-羟基-4'-4''-双(二乙基氨基)三苯基-甲醇	42051	蓝色
4-[-(4-N-乙基-对-磺苯基氨基)-苯基-(4-羟基-2-磺苯基)-(亚甲基)-1-(N-乙基-N-对-磺苯基)-2,5-环己二烯亚胺]	42053	绿色
酸性蓝 7	42080	蓝色
(N-乙基-对-磺苯基-氨基)-苯基-(2-磺苯基)-亚甲基-(N-乙基-N-对磺苯基)△2,5-环己二烯亚胺	42090	蓝色
酸性绿 9	42100	绿色
二乙基-二磺苯基-二-4-氨基-2-氯-二-2-甲基-fuchsonimmonium	42170	绿色
碱性紫 14	42510	紫色

[0265]

碱性紫 2	42520	紫色
2'-甲基-4'-(N-乙基-N-间-磺苯基)-氨基-4''-(N-二乙基)-氨基-2-甲基-N-乙基-N-间-磺苯基-fuchsonimmonium	42735	蓝色
4'-(N-二甲基)-氨基-4''-(N-苯基)-氨基萘并-N-二甲基 fuchsonimmonium	44045	蓝色
2-羟基-3,6-二磺基-4,4'-双-二甲基氨基萘并 fuchsonimmonium	44090	绿色
酸性红 52	45100	红色
3-(2'-甲基苯基氨基)-6-(2'-甲基-4'-磺苯基氨基)-9-(2''-羧基苯基)-占吨盐	45190	紫色

酸性红 50	45220	红色
苯基 -2- 氧基荧光酮 -2- 羧酸	45350	黄色
4,5- 二溴荧光素	45370	橙色
2,4,5,7- 四溴荧光素	45380	红色
溶剂染料	45396	橙色
酸性红 98	45405	红色
3',4',5',6' - 四氯 -2,4,5,7- 四溴荧光素	45410	红色
4,5- 二碘荧光素	45425	红色
2,4,5,7- 四碘荧光素	45430	红色
喹啉并酞酮	47000	黄色
喹啉并酞酮二磺酸	47005	黄色
酸性紫 50	50325	紫色
酸性黑 2	50420	黑色
颜料紫 23	51319	紫色
1,2- 二氧化蒽醌, 钙 / 铝络合物	58000	红色
3- 氧茈 -5,8,10- 磺酸	59040	绿色
1- 羟基 -4-N- 苯基 -氨基蒽醌	60724	紫色
1- 羟基 -4-(4' - 甲基苯基氨基) - 蕤醌	60725	紫色

[0266]

酸性紫 23	60730	紫色
1,4- 二 (4' - 甲基 - 苯基氨基) - 蕤醌	61565	绿色
1,4- 双 (邻 - 磺基 - 对 - 甲苯氨基) - 蕤醌	61570	绿色
酸性蓝 80	61585	蓝色
酸性蓝 62	62045	蓝色
N, N' - 二氢 -1,2,1' ,2' - 蕤醌丫嗪	69800	蓝色
Vat Blue 6 ; 颜料蓝 64	69825	蓝色
Vat Orange 7	71105	橙色
靛蓝	73000	蓝色
靛蓝二磺酸	73015	蓝色
4,4' - 二甲基 -6,6' - 二氯硫靛	73360	红色
5,5' - 二氯 -7,7' - 二甲基硫靛	73385	紫色
喹丫啶酮紫 19	73900	紫色
颜料红 122	73915	红色
颜料蓝 16	74100	蓝色
酞菁	74160	蓝色
直接蓝 86	74180	蓝色
氯化酞菁	74260	绿色
天然黄 6, 19 ; 天然红 1	75100	黄色
胭脂树素, 降胭脂树素	75120	橙色
番茄红素	75125	黄色
反式 -α -、β - 或 γ - 胡萝卜素	75130	橙色
胡萝卜素的酮和 / 或羟基衍生物	75135	黄色
鸟嘌呤或珠光剂	75170	白色
1,7- 双 (4- 羟基 -3- 甲氧基苯基) 1,6- 庚二烯 -3,5- 二 酮	75300	黄色
胭脂红酸的配盐 (Na、Al、Ca)	75470	红色
叶绿素 a 和 b ; 叶绿素和叶绿酸的铜复合物	75810	绿色
铝	77000	白色

[0267]

氢氧化铝	77002	白色
含水硅酸铝	77004	白色
群青	77007	蓝色
颜料红 101 和 102	77015	红色
硫酸钡	77120	白色
氯氧化铋及其与云母的混合物	77163	白色

碳酸钙	77220	白色
硫酸钙	77231	白色
碳	77266	黑色
颜料黑 9	77267	黑色
Carbo medicinalis vegetabilis	77268	黑色
	:1	
氧化铬	77288	绿色
氧化铬,含水	77278	绿色
颜料蓝 28, 颜料绿 14	77346	绿色
颜料金属 2	77400	棕色
金	77480	棕色
氧化铁和氢氧化铁	77489	橙色
氧化铁	77491	红色
氧化铁水合物	77492	黄色
氧化铁	77499	黑色
铁 (II) 和铁 (III) 六氰基高铁酸盐的混合物	77510	蓝色
颜料白 18	77713	白色
锰铵二磷酸	77742	紫色
磷酸锰 ;Mn ₃ (PO ₄) ₂ • 7H ₂ O	77745	红色
银	77820	白色
二氧化钛及其与云母的混合物	77891	白色
氧化锌	77947	白色
6,7- 二甲基-9-(1' -D-ribityl) 异咯嗪, 乳黄素		黄色

[0268]

糖染料		棕色
辣椒红, 辣椒玉红素		橙色
甜菜苷		红色
苯并吡喃酮盐, 花色素		红色
硬脂酸铝、锌、镁和钙		白色
溴百里酚蓝		蓝色

[0269] 此外, 从以下组中选择一种或多种物质作为染料可以是有益的 :2,4- 二羟基偶氮苯, 1-(2' - 氯 -4' - 硝基 -1' 苯基偶氮)-2- 羟基萘, CeresRed, 2-(4- 硼基 -1- 萘基偶氮)-1- 萘酚 -4- 硼酸, 2- 羟基 -1,2' - 偶氮萘 -1' - 硼酸的钙盐, 1-(2- 硼基 -4- 甲基 -1- 苯基偶氮)-2- 萘基羧酸的钙盐和钡盐, 1-(2- 硼基 -1- 萘基偶氮)-2- 羟基萘 -3- 羧酸的钙盐, 1-(4- 硼基 -1- 苯基偶氮)-2- 萘酚 -6- 硼酸的铝盐, 1-(4- 硼基 -1- 萘基偶氮)-2- 萘酚 -3,6- 二硼酸的铝盐, 1-(4- 硼基 -1- 萘基偶氮)-2- 萘酚 -6,8- 二硼酸, 4-(4- 硼基 -1- 苯基偶氮)-2-(4- 硼基苯基)-5- 羟基 - 吡唑啉酮 -3- 羧酸的铝盐, 4,5- 二溴荧光素的铝盐和锆盐, 2,4,5,7- 四溴荧光素的铝盐和锆盐, 3',4',5',6' - 四氯 -2,4,5,7- 四溴荧光素及其铝盐, 2,4,5,7- 四碘荧光素的铝盐, 喹啉并酞酮二硼酸的铝盐, 靛蓝二硼酸的铝盐, 红色和黑色氧化铁 (CIN :77491(红色) 和 77499(黑色)), 氧化铁水合物 (CIN :77492), 锰铵二磷酸和二氧化钛。

[0270] 有利的还有油溶性的天然染料, 例如辣椒粉提取物、β - 胡萝卜素或胭脂虫红。

[0271] 有利于本发明的还有含有珠光颜料的凝胶乳。特别优选的是以下所列类型的珠光颜料 :

[0272] 1、天然珠光颜料, 例如

[0273] 1、“珠光粉” (来自鱼鳞的鸟嘌呤 / 次黄嘌呤混合型晶体) 和

[0274] 2、“珍珠母”（磨碎的珠蚌壳）

[0275] 2、单晶珠光颜料，例如氯氧化铋 (BiOCl)

[0276] 3、层状底物颜料，例如云母 / 金属氧化物

[0277] 珠光颜料的基础是通过，例如，氯氧化铋和 / 或二氧化钛的粉状颜料或蓖麻油分散液以及在云母上的氯氧化铋和 / 或二氧化钛形成。例如，CIN 77163 下所列的光泽颜料是特别有利的。

[0278] 有利的还有，例如，下面的基于云母 / 金属氧化物的珠光颜料类型：

[0279]

组	涂层 / 层厚度	颜色
银白珠光颜料	TiO ₂ : 40–60nm	银色
干扰颜料	TiO ₂ : 60–80nm	黄色
	TiO ₂ : 80–100nm	红色
	TiO ₂ : 100–140nm	蓝色
	TiO ₂ : 120–160nm	绿色
带色光泽颜料	Fe ₂ O ₃	青铜色
	Fe ₂ O ₃	铜色
	Fe ₂ O ₃	红色
	Fe ₂ O ₃	红紫色
	Fe ₂ O ₃	红绿色
	Fe ₂ O ₃	黑色
组合颜料	TiO ₂ /Fe ₂ O ₃	金色
	TiO ₂ /Cr ₂ O ₃	绿色
	TiO ₂ / 柏林蓝	暗蓝色

[0280] 特别优选的是，例如，可从 Merck 按商标名称 Timiron, Colorona 或 Dichrona 获得的珠光颜料。

[0281] 所列出的珠光颜料当然不是限制性的。有利于本发明的珠光颜料可以通过许多本领域已知的途径来获得。例如，也可以用其它金属氧化物涂布其它底物（云母除外），如二氧化硅等等。例如，TiO₂ 和 Fe₂O₃ 涂布的 SiO₂ 颗粒（“ Ronosphere” 级），其由 Merck 市售并且特别适宜于细皱纹的光学减少，是有利的。

[0282] 完全省略底物如云母也可以是有利的。特别优选使用 SiO₂ 制备的珠光颜料。此等颜料，其还可以附加具有角色差效果，例如可从 BASF 按商标名称 Sicopearl Fantastico 获得。

[0283] 以涂有二氧化钛的硼硅酸钙钠盐为基础的 Engelhard/Mearl 颜料也可理想地使用。这些是以商品名 Reflecks 获得。由于它们的粒度为 40–80 微米，除颜色之外，它们具有闪光效应。

[0284] 另外，也特别理想的是可以从 Flora Tech 以商品名 MetasomesStandard/Glitter 分各种颜色（黄，红，绿，蓝）获得的效应颜料。这里的闪光颗粒与各种助剂和染料（例如，具有比色指数 (CI) 数值 19140, 77007, 77289, 77491 的染料）相混合存在。

[0285] 该染料和颜料能够单独或混合存在，并能够彼此涂敷，不同的涂层厚度通常导致不同的颜色效应。染料和颜色赋予性颜料的总量理想地选自例如 0.1wt% – 30wt%，优选 0.5–15wt%，尤其 1.0–10wt% 的范围，在所有情况下基于组合物的总重量。

[0286] 可用于该组合物的所有化合物或成分或者为已知并且可商购获得，或者可以通过已知方法合成。

[0287] 式 I 的一种或多种化合物可以常规方式加入到化妆用或皮肤病学组合物中。合适的组合物是外用的，例如以膏剂、洗剂、凝胶的形式或者作为可以喷雾到皮肤上的溶液。适合内用的是例如胶囊、涂布片剂、粉剂、片剂溶液或溶液的给药形式。

[0288] 本发明组合物的使用形式可以提及的例如有：溶液、悬液、乳液、PIT 乳液、糊剂、软膏、凝胶、膏剂、洗剂、粉剂、皂、含表面活性剂的清洁制剂、油、气溶胶和喷雾剂。其它使用形式例如有棒、香波和沐浴组合物。可以将任意所需的常规赋形剂、辅剂和任选其它活性成分加入到该组合物中。

[0289] 优选的辅剂源自防腐剂、抗氧化剂、稳定剂、增溶剂、维生素、着色剂、异味改善剂。

[0290] 软膏、糊剂、膏剂和凝胶可以包括常规赋形剂，例如动物和植物油脂、蜡、石蜡、淀粉、龙须胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土、二氧化硅、滑石和氧化锌、或这些物质的混合物。

[0291] 粉剂和喷雾剂可以包括常规赋形剂，例如乳糖、滑石、二氧化硅、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉、或这些物质的混合物。喷雾剂另外可以包括常规推进剂，例如氯氟烃、丙烷/丁烷或二甲醚。

[0292] 溶液和乳液可以包括常规赋形剂，例如溶剂、增溶剂和乳化剂，例如水、乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类，特别是棉子油、花生油、麦胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油，甘油脂肪酸酯、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、或这些物质的混合物。

[0293] 悬液可以包括常规赋形剂，例如液体稀释剂，例如水、乙醇或丙二醇，悬浮剂，例如乙氧基化异硬脂醇类、聚氧乙烯山梨糖醇酯类和聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯类、微晶纤维素、偏氢氧化铝 (aluminiummetahydroxide)、膨润土、琼脂和龙须胶、或这些物质的混合物。

[0294] 皂可以包括常规赋形剂，例如脂肪酸的碱金属盐、脂肪酸单酯的盐、脂肪酸蛋白质水解物、异硫代硫酸盐、羊毛脂、脂肪醇、植物油、植物提取物、甘油、糖、或这些物质的混合物。

[0295] 含有表面活性剂的清洁产品可以包括常规赋形剂，例如脂肪醇硫酸盐、脂肪醇醚硫酸盐、磺基琥珀酸单酯、脂肪酸蛋白质水解物、异硫代硫酸盐、咪唑啉鎓衍生物、牛磺酸甲酯、肌氨酸盐、脂肪酸酰胺醚硫酸盐、烷基酰氨基甜菜碱、脂肪醇、脂肪酸甘油酯、脂肪酸二乙醇酰胺、植物和合成油、羊毛脂衍生物、乙氧基化甘油脂肪酸酯、或这些物质的混合物。

[0296] 面部和身体油可以包括常规赋形剂，例如合成油，例如脂肪酸酯、脂肪醇、硅油、天然油，例如植物油和油性植物提取物、石蜡油、羊毛脂油、或这些物质的混合物。

[0297] 其它典型化妆使用形式还有唇膏、护唇膏、染睫毛油、眼线膏、眼影膏、口红、粉剂化妆品、乳剂化妆品和蜡化妆品、和遮光剂、晒前和晒后制品。

[0298] 本发明的优选组合物形式尤其包括乳剂。

[0299] 本发明的乳剂是有益的并且例如包括所述脂、油、蜡和其它脂肪物质、以及水和常用于这类组合物的乳化剂。

[0300] 脂相可有利地选自下组物质：

[0301] - 矿物油、矿物蜡；

[0302] - 油，如辛酸或癸酸的甘油三酯，优选天然油，例如蓖麻油；

[0303] - 脂、蜡以及其它天然和合成脂肪物质，优选脂肪酸与低碳数醇如异丙醇、丙二醇

或甘油的酯,或者脂肪醇与低碳数链烷酸或脂肪酸的酯;

[0304] - 硅油,如二甲基聚硅氧烷、二乙基聚硅氧烷、二苯基聚硅氧烷及其混合形式。

[0305] 为了本发明的目的,这些乳剂、油凝胶或水分散液或脂分散液的油相有益地选自具有3-30个碳原子的链长的饱和的和/或不饱和的、文化和/或未文化的链烷羧酸以及具有3-30个碳原子的链长的饱和的和/或不饱和的、文化和/或未文化的醇类的酯类,或者选自芳族羧酸和具有3-30个碳原子的链长的饱和的和/或不饱和的、文化和/或未文化的醇类的酯类。此类酯油理想地可以选自十四烷酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙基酯、油酸异丙酯、硬脂酸正丁酯、月桂酸正己酯、油酸正癸酯、硬脂酸异辛酯、硬脂酸异壬酯、异壬酸异壬酯、棕榈酸2-乙基己酯、月桂酸2-乙基己酯、硬脂酸2-己基癸酯、棕榈酸2-辛基十二烷基酯、油酸油基酯、芥酸油基酯、油酸瓢儿菜基酯、芥酸瓢儿菜基酯和此类酯的合成、半合成和天然混合物,例如霍霍巴油。

[0306] 此外,油相可以有利地选自文化和未文化烃和蜡、硅油、二烷基醚、饱和或不饱和、文化和未文化醇以及脂肪酸甘油三酯,即链长为8-24,尤其是12-18个碳原子的饱和和/或不饱和、文化和/或未文化链烷羧酸的甘油三酯。脂肪酸甘油三酯可以例如有利地选自合成、半合成和天然油,例如橄榄油、向日葵油、大豆油、花生油、菜籽油、杏仁油、棕榈油、椰子油、棕榈仁油等。

[0307] 此类油和蜡组分的任何所需混合物也可以有利地用于本发明的目的。也可以有利的是使用蜡,例如棕榈酸十六烷基酯,作为油相的唯一脂组分。

[0308] 油相可以有利的是选自异硬脂酸2-乙基己酯、辛基十二烷醇、异壬酸异十三烷基酯、异二十烷、椰油酸(cocoate)2-乙基己酯、苯甲酸C₁₂₋₁₅-烷基酯、辛酸/癸酸甘油三酯和二辛基醚。

[0309] 苯甲酸C₁₂₋₁₅-烷基酯和异硬脂酸2-乙基己酯的混合物、苯甲酸C₁₂₋₁₅-烷基酯和异壬酸异十三烷基酯的混合物、以及苯甲酸C₁₂₋₁₅-烷基酯、异硬脂酸2-乙基己酯和异壬酸异十三烷基酯的混合物是特别有利的。

[0310] 在烃之中,有利的是可以将石蜡油、角鲨烷和角鲨烯用于本发明的目的。

[0311] 而且,油相也可有利地含有环状或线性硅油或完全由此类油组成,但优选除了硅油以外还使用额外含量的其他油相组分。

[0312] 将环二甲基聚硅氧烷(八甲基环四硅氧烷)有利地用作本发明待用的硅油。然而,其他硅油也可有利地用于本发明的目的,例如六甲基环三硅氧烷、聚二甲基硅氧烷或聚(甲基苯基硅氧烷)。

[0313] 环二甲基聚硅氧烷和异壬酸异十三烷基酯的混合物以及环二甲基聚硅氧烷和异硬脂酸2-乙基己基酯的混合物也是特别有利的。

[0314] 本发明组合物的水相任选有利地含有:低碳数的醇、二元醇或多元醇,及其醚,优选乙醇、异丙醇、丙二醇、甘油、乙二醇、乙二醇单乙基醚或单丁基醚、丙二醇单甲醚、单乙醚或单丁醚、二甘醇单甲醚或单乙醚及类似产物,另外低碳数醇类,例如乙醇、异丙醇、1,2-丙二醇、甘油,特别是一种或多种增稠剂,它们可以有利地选自二氧化硅、铝硅酸盐、多糖及其衍生物,例如透明质酸、黄原胶、羟丙基甲基纤维素,特别有利地选自聚丙烯酸酯类,优选得自所谓Carbopol,例如Carbopol级980、981、1382、2984或5984的组的聚丙烯酸酯类,在每一情况下单独或混合。

[0315] 尤其是, 使用上述溶剂的混合物。在为醇性溶剂的情况下, 水可以是另一构成成分。

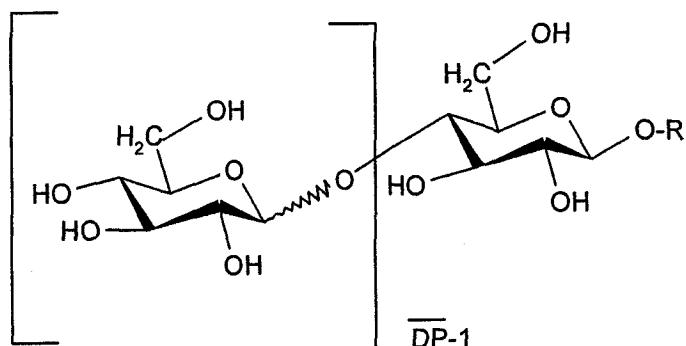
[0316] 本发明的乳剂是有益的并且例如包括所述脂、油、蜡和其它脂肪物质、以及水和常用于这类制剂的乳化剂。

[0317] 在一个优选实施方式中, 本发明的组合物包含亲水性表面活性剂。

[0318] 这些亲水性表面活性剂优选选自烷基糖苷类、酰基乳酰酸盐 (acyl lactylates)、甜菜碱和椰油两性乙酸盐 (coconut amphotacetates)。

[0319] 烷基葡萄糖苷类本身有利地选自以下列结构式为特征的烷基葡萄糖苷类:

[0320]



[0321] 其中 R 是带有 4-24 个碳原子的支链或非支链烷基, 并且其中 \overline{DP} 表示最多为 2 的平均葡萄糖基化度。

[0322] \overline{DP} 值代表本发明使用的烷基葡萄糖苷类的葡萄糖基化度并且将其定义为:

$$[0323] \overline{DP} = \frac{p_1}{100} \cdot 1 + \frac{p_2}{100} \cdot 2 + \frac{p_3}{100} \cdot 3 + \dots = \sum \frac{p_i}{100} \cdot i$$

[0324] 其中 $p_1, p_2, p_3 \dots p_i$ 代表以重量百分比计的一 - 、二 - 、三 - ... i - 倍葡萄糖基化产物的比例。本发明有利的产品具有的葡萄糖基化度为 1-2、特别有利的是 1.1-1.5、极为有利的是 1.2-1.4、特别是 1.3。

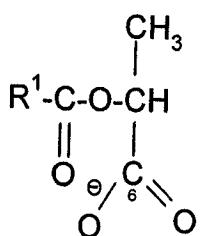
[0325] DP 值需考虑到作为它们制备结果的烷基葡萄糖苷类一般是单葡萄糖苷和寡葡萄糖苷的混合物形式这一事实。在本发明中, 通常为 40-70% 重量的相对高含量的单葡萄糖苷是有利的。

[0326] 特别有利地用于本发明的烷基葡萄糖苷类选自辛基吡喃葡萄糖苷、壬基吡喃葡萄糖苷、癸基吡喃葡萄糖苷、十一烷基吡喃葡萄糖苷、十二烷基吡喃葡萄糖苷、十四烷基吡喃葡萄糖苷和十六烷基吡喃葡萄糖苷。

[0327] 同样有利的是使用天然或合成的原料和助剂或以用于本发明的活性组分的有效含量为特征的混合物, 例如 Plantaren ® 1200 (Henkel KGaA)、Oramix ® NS 10 (Seppic)。

[0328] 酰基乳酰酸盐本身有利地选自以下列结构式为特征的物质:

[0329]

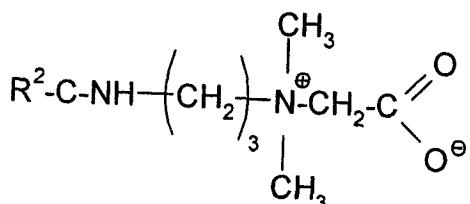


[0330] 其中 R¹ 代表带有 1-30 个碳原子的支链或非支链烷基，并且 M⁺ 选自碱金属离子和被一个或多个烷基和 / 或一个或多个羟基烷基取代的铵离子或相当于半数当量的碱土金属离子。

[0331] 例如，异硬脂酰乳酰酸钠 (sodium isostearyl lactylate)、例如来自 American Ingredients Company 的产品 Pathionic ® ISL 是有利的。

[0332] 甜菜碱有利地选自以下列结构式为特征的物质：

[0333]



[0334] 其中 R² 是带有 1-30 个碳原子的支链或非支链烷基。

[0335] 特别有利的是 R² 是带有 6-12 个碳原子的支链或非支链烷基。

[0336] 例如，癸酰氨基丙基甜菜碱，例如来自 Th. Goldschmidt AG 的产品 Tego ® Betain 810 是有利的。

[0337] 有利地，用于本发明的椰油两性乙酸盐，例如是椰油两性乙酸钠，其商品名为获自 Miranol Chemical Corp. 的 Miranol ® Ultra C32。

[0338] 本发明组合物的有利特征在于亲水性表面活性剂的浓度为 0.01-20% 重量，优选 0.05-10% 重量，特别优选 0.1-5% 重量，每种情况均以组合物的总重为基准。

[0339] 就应用而言，以通常化妆品所用方式将足量的本发明化妆品和皮肤用组合物施用于皮肤和 / 或毛发。

[0340] 本发明的化妆品和皮肤用组合物可以以各种形式存在。因此，它们可以是：例如，溶液、无水组合物、油包水 (W/O) 型或水包油 (O/W) 型乳剂或微乳、例如水 - 油 - 水 (W/O/W) 型的多重乳剂、凝胶、固体棒、软膏或气溶胶。另外有利的是例如使用胶原基质和其它常用包囊材料这样的包囊形式，例如作为纤维素包囊、使用明胶、蜡基质或脂质体包囊形式给予 ectoines。已经证实 DE-A 43 08 282 中所述的蜡基质是特别有利的。优选得到乳剂。O/W 乳剂是特别优选的。以常规方式可以获得 W/O 乳剂和 O/W 乳剂。

[0341] 可以使用的乳化剂例如是已知的 W/O 和 O/W 乳化剂。有利的是在本发明优选的 O/W 乳剂中使用其它常用的辅助乳化剂。

[0342] 本发明有利的辅助乳化剂例如是 O/W 乳化剂，它们主要来自具有 11-16HLB 值的物质，特别有利的是具有 14.5-15.5 的 HLB 值的物质，只要 O/W 乳化剂带有饱和基团 R 和 R'。如果 O/W 乳化剂带有不饱和基团 R 和 / 或 R' 或属于异烷基衍生物的情况，那么这类乳化剂

的优选的HLB值还可以更低或更高。

[0343] 有利的是选自乙氧基化十八烷醇、鲸蜡醇、鲸蜡基十八烷醇(cetearyl alcohols)的脂肪醇乙氧基化物。特别优选使用下列物质：聚乙二醇(13)硬脂酰醚(steareth-13)、聚乙二醇(14)硬脂酰醚(steareth-14)、聚乙二醇(15)硬脂酰醚(steareth-15)、聚乙二醇(16)硬脂酰醚(steareth-16)、聚乙二醇(17)硬脂酰醚(steareth-17)、聚乙二醇(18)硬脂酰醚(steareth-18)、聚乙二醇(19)硬脂酰醚(steareth-19)、聚乙二醇(20)硬脂酰醚(steareth-20)、聚乙二醇(12)异硬脂酰醚(isosteareth-12)、聚乙二醇(13)异硬脂酰醚(isosteareth-13)、聚乙二醇(14)异硬脂酰醚(isosteareth-14)、聚乙二醇(15)异硬脂酰醚(isosteareth-15)、聚乙二醇(16)异硬脂酰醚(isosteareth-16)、聚乙二醇(17)异硬脂酰醚(isosteareth-17)、聚乙二醇(18)异硬脂酰醚(isosteareth-18)、聚乙二醇(19)异硬脂酰醚(isosteareth-19)、聚乙二醇(20)异硬脂酰醚(isosteareth-20)、聚乙二醇(13)鲸蜡醚(ceteth-13)、聚乙二醇(14)鲸蜡醚(ceteth-14)、聚乙二醇(15)鲸蜡醚(ceteth-15)、聚乙二醇(16)鲸蜡醚(ceteth-16)、聚乙二醇(17)鲸蜡醚(ceteth-17)、聚乙二醇(18)鲸蜡醚(ceteth-18)、聚乙二醇(19)鲸蜡醚(ceteth-19)、聚乙二醇(20)鲸蜡醚(ceteth-20)、聚乙二醇(13)异鲸蜡醚(isoceteth-13)、聚乙二醇(14)异鲸蜡醚(isoceteth-14)、聚乙二醇(15)异鲸蜡醚(isoceteth-15)、聚乙二醇(16)异鲸蜡醚(isoceteth-16)、聚乙二醇(17)异鲸蜡醚(isoceteth-17)、聚乙二醇(18)异鲸蜡醚(isoceteth-18)、聚乙二醇(19)异鲸蜡醚(isoceteth-19)、聚乙二醇(20)异鲸蜡醚(isoceteth-20)、聚乙二醇(12)油醚(oleth-12)、聚乙二醇(13)油醚(oleth-13)、聚乙二醇(14)油醚(oleth-14)、聚乙二醇(15)油醚(oleth-15)、聚乙二醇(12)月桂醚(laureth-12)、聚乙二醇(12)异月桂醚(isolaureth-12)、聚乙二醇(13)鲸蜡基硬脂酰醚(ceteareth-13)、聚乙二醇(14)鲸蜡基硬脂酰醚(ceteareth-14)、聚乙二醇(15)鲸蜡基硬脂酰醚(ceteareth-15)、聚乙二醇(16)鲸蜡基硬脂酰醚(ceteareth-16)、聚乙二醇(17)鲸蜡基硬脂酰醚(ceteareth-17)、聚乙二醇(18)鲸蜡基硬脂酰醚(ceteareth-18)、聚乙二醇(19)鲸蜡基硬脂酰醚(ceteareth-19)、聚乙二醇(20)鲸蜡基硬脂酰醚(ceteareth-20)。

[0344] 另外有利的是选择来自下列物质的组的脂肪酸乙氧基化物：

[0345] 聚乙二醇(20)硬脂酸酯、聚乙二醇(21)硬脂酸酯、聚乙二醇(22)硬脂酸酯、聚乙二醇(23)硬脂酸酯、聚乙二醇(24)硬脂酸酯、聚乙二醇(25)硬脂酸酯、聚乙二醇(12)异硬脂酸酯、聚乙二醇(13)异硬脂酸酯、聚乙二醇(14)异硬脂酸酯、聚乙二醇(15)异硬脂酸酯、聚乙二醇(16)异硬脂酸酯、聚乙二醇(17)异硬脂酸酯、聚乙二醇(18)异硬脂酸酯、聚乙二醇(19)异硬脂酸酯、聚乙二醇(20)异硬脂酸酯、聚乙二醇(21)异硬脂酸酯、聚乙二醇(22)异硬脂酸酯、聚乙二醇(23)异硬脂酸酯、聚乙二醇(24)异硬脂酸酯、聚乙二醇(25)异硬脂酸酯、聚乙二醇(12)油酸酯、聚乙二醇(13)油酸酯、聚乙二醇(14)油酸酯、聚乙二醇(15)油酸酯、聚乙二醇(16)油酸酯、聚乙二醇(17)油酸酯、聚乙二醇(18)油酸酯、聚乙二醇(19)油酸酯、聚乙二醇(20)油酸酯。

[0346] 可以有利地使用的乙氧基化烷基醚羧酸或其盐是月桂基聚氧乙烯醚-11羧酸钠。可以有利地使用的烷基醚硫酸盐是月桂基聚氧乙烯醚-14硫酸钠。可以有利地使用的乙氧基化胆甾醇衍生物是聚乙二醇(30)胆甾醚。另外已经证实聚乙二醇(25)大豆甾醇是成功

的。可以有利地使用的乙氧基化甘油三酯类是聚乙二醇 (60) 月见草甘油酯类。

[0347] 另外有利的是选择聚乙二醇甘油脂肪酸酯类, 它们来自聚乙二醇 (20) 月桂酸甘油酯、聚乙二醇 (21) 月桂酸甘油酯、聚乙二醇 (22) 月桂酸甘油酯、聚乙二醇 (23) 月桂酸甘油酯、聚乙二醇 (6) 奚酸 / 己酸甘油酯、聚乙二醇 (20) 油酸甘油酯、聚乙二醇 (20) 异硬脂酸甘油酯、聚乙二醇 (18) 油酸 / 可可酸 (cocoate) 甘油酯。

[0348] 同样有利的是选择脱水山梨糖醇酯类, 它们来自聚乙二醇 (20) 脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙二醇 (20) 脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚乙二醇 (20) 脱水山梨糖醇单异硬脂酸酯、聚乙二醇 (20) 脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚乙二醇 (20) 脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0349] 然而, 可选的可能对本发明有利的 W/O 乳化剂如下:

[0350] 带有 8-30 个碳原子的脂肪醇类; 具有 8-24 个碳原子、特别是 12-18 个碳原子链长的饱和 / 或不饱和的、支链和 / 或非支链的烷羧酸类的单甘油酯类; 具有 8-24 个碳原子、特别是 12-18 个碳原子链长的饱和和 / 或不饱和的、支链和 / 或非支链的烷羧酸类的二甘油酯类; 具有 8-24 个碳原子、特别是 12-18 个碳原子链长的饱和和 / 或不饱和的、支链和 / 或非支链的烷羧酸类的单甘油醚类; 具有 8-24 个碳原子、特别是 12-18 个碳原子链长的饱和和 / 或不饱和的、支链和 / 或非支链的烷羧酸类的二甘油醚类; 具有 8-24 个碳原子、特别是 12-18 个碳原子链长的饱和和 / 或不饱和的、支链和 / 或非支链的烷羧酸类的丙二醇酯类; 和具有 8-24 个碳原子、特别是 12-18 个碳原子链长的饱和和 / 或不饱和的、支链和 / 或非支链的烷羧酸类的脱水山梨糖醇酯类。

[0351] 特别有利的 W/O 乳化剂是单硬脂酸甘油酯、单异硬脂酸甘油酯、单肉豆蔻酸甘油酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸二甘油酯、单异硬脂酸二甘油酯、单硬脂酸丙二醇酯、单异硬脂酸丙二醇酯、一辛酸丙二醇酯、单月桂酸丙二醇酯、脱水山梨糖醇单异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇一辛酸酯、脱水山梨糖醇异油酸酯、二硬脂酸蔗糖酯、鲸蜡醇、十八烷醇、花生醇 (arachidyl alcohol)、山嵛醇、异山嵛醇、鲨油醇、蛟肝醇、聚乙二醇 (2) 硬脂酰醚 (steareth-2)、单月桂酸甘油酯、单己酸甘油酯、一辛酸甘油酯。

[0352] 本发明的优选组合物特别适合于防止人皮肤受到老化过程和氧化性应激反应即由自由基 (在它们产生时) 导致的损害、例如日光刺激、热或其它影响因素导致的损害的影响。在这方面, 常用于这种应用的是不同给药剂型。例如, 特别是洗剂或乳剂的形式, 诸如霜剂或乳剂 (O/W、W/O、O/W/O、W/O/W) 的形式; 油 - 醇、油 - 水或水 - 醇凝胶或溶液的形式、固体棒形式或可以配制成气溶胶。

[0353] 该组合物可以包括常用于这类组合物的化妆品辅剂, 诸如, 例如增稠剂、软化剂、增湿剂、表面活性剂、乳化剂、防腐剂、消泡剂、香料、蜡、羊毛脂、推进剂、对组合物本身或皮肤染色的染料和 / 或颜料; 和常用于化妆品的其它组分。

[0354] 所用的分散剂或加溶剂可以是油、蜡或其它脂肪物质、低级一元醇或低级多元醇或其混合物。特别优选的一元醇类或多元醇类包括乙醇、异丙醇、丙二醇、甘油和山梨醇。

[0355] 本发明的一个优选实施方式是保护用霜剂或乳液形式的乳剂, 它除包括式 I 或式 II 的化合物外在水存在下还包括例如脂肪醇类、脂肪酸类、脂肪酸酯类、特别是脂肪酸的甘油三酯类、羊毛脂、天然和合成油或蜡类和乳化剂。

[0356] 其它优选实施方式是基于天然或合成油和蜡类、羊毛脂、脂肪酸酯类、特别是脂肪酸甘油三酯类的油洗剂或基于诸如乙醇这样的低级醇或诸如丙二醇这样的甘油和 / 或

诸如甘油这样的多元醇和油、蜡类和诸如脂肪酸甘油三酯类这样的脂肪酸酯类的油 - 醇洗涤剂。

[0357] 本发明的组合物还可以是包括一种或多种诸如乙醇、丙二醇或甘油这样的低级醇类或多元醇类和诸如硅藻土这样的增稠剂的醇凝胶形式。油 - 醇凝胶还包括天然或合成的油或蜡。

[0358] 固体棒由天然或合成的蜡类和油、脂肪醇类、脂肪酸类、脂肪酸酯类、羊毛脂和其他脂肪物质组成。

[0359] 如果将组合物配制成气溶胶,那么通常使用诸如烷、氟烷和氯氟烷这样的常用推进剂。

[0360] 还可以将该化妆品组合物用于防止毛发受到光化学损害的影响以防颜色改变、漂白或机械性质的损害。在这种情况下,合适的制剂是可冲洗掉的洗发剂、洗剂、凝胶或乳剂形式,在洗发之前或之后、染发或漂白之前或之后或永久性卷发之前或之后施用所述组合物。还能够选择固定发型或处理头发的洗剂或凝胶形式、选择梳理或卷发的洗剂或凝胶形式、选择发胶(hair lacquer)、永久性卷发组合物、头发用染色剂或漂白剂的形式。除式 I 或式 II 的化合物外,具有防光性能的该组合物可以包括用于这类组合物的各种辅剂,诸如表面活性剂、增稠剂、聚合物、软化剂、防腐剂、泡沫稳定剂、电解质、有机溶剂、硅氧烷衍生物、油、蜡类、抗动物脂剂、对组合物自身或头发染色的染料和 / 或颜料或常用于护发的其它组分。

[0361] 本发明还涉及一种组合物的制备方法,特征在于将具有如上所述自由基的式 I 或式 II 的至少一种化合物与化妆品或皮肤用或食品适用的赋形剂混合,本发明还涉及式 I 或式 II 的化合物用于制备组合物的用途。

[0362] 可以使用本领域技术人员众所周知的技术来制备本发明的组合物。

[0363] 该混合可以使得式 I 或式 II 的化合物溶解、乳化或分散到赋形剂中。

[0364] 还注意到式 I 或式 II 的化合物可能对所述组合物具有稳定作用。当用于相应产品中时,后者由此还可稳定较长时间且不会改变其外观。特别是,例如维生素这样的组分的有效性可以在延长时期限或延长 储存期限内应用的情况下得到保持。即,尤其是,就防止皮肤受到 UV 射线影响的组合物而言,这一结果特别有利,因为这些化妆品暴露于通过 UV 照射产生的特别高的应激反应。

[0365] 式 I 或式 II 的化合物的积极效果产生了其用于化妆品或药物组合物的特定适合性。

[0366] 同样应将式 I 或式 II 的化合物的特性看作用于食品或作为食品补充物或作为功能食品的作用是积极的。对食品给出的其它解释也相应地用于食品补充物和功能食品。

[0367] 可以富含一种或多种本发明的式 I 或式 II 的化合物的食品包括适合于动物食用或人食用的全部物质,例如维生素及其前维生素、脂肪、矿物质或氨基酸。(所述的食品可以是固体,也可以是液体、即饮料形式)。

[0368] 本发明因此还涉及式 I 或式 II 的化合物用作人或动物营养的食品添加剂的用途,并涉及含有相应赋形剂的作为食品或食品补充物的组合物。

[0369] 可以富含本发明式 I 或式 II 的一种或多种化合物的食品例如还有来源于单一天然来源的食品,诸如:例如糖、不加甜味料的汁、南瓜或单一植物种类的菜泥,诸如例如不加

甜味料的苹果汁（例如还可以是不同类型苹果汁的混合物）、葡萄汁、橙汁、苹果片、杏泥、番茄汁、番茄酱、土豆泥等。可以富含本发明一种或多种式 I 或式 II 的化合物的食品的其它实例是玉米或来自单一植物种类的谷类和由这类植物种类生产的物质，诸如：例如谷物浆、黑麦粉、小麦粉或燕麦麸。这类食品的混合物还适合于富含本发明式 I 或式 II 的一种或多种化合物，例如多维生素制品、矿物混合物或加甜味料的汁。作为可以富含一种或多种本发明式 I 或式 II 的化合物的食品的其它实例，可以提及的是食物组合物，例如精制谷物、饼干、混合饮料、诸如酸牛奶这样尤其为适合儿童精制的食品、膳食食品、低卡食品或动物饲料。

[0370] 可以富含本发明一种或多种式 I 或式 II 的化合物的食品由此包括所有可食用的碳水化合物、脂类、蛋白质、无机元素、微量元素、维生素、水或植物和动物的活性代谢物的组合。

[0371] 优选通过口服方式给予可以富含本发明一种或多种式 I 或式 II 的化合物的食品，例如粗粉、丸、片、胶囊、粉剂、糖浆、溶液或混悬液的形式。

[0372] 可以使用本领域技术人员众所周知的技术来制备富含本发明一种或多种式 I 或式 II 化合物的食品。

[0373] 由于它们的作用，式 I 或式 II 的化合物也适合作为药物成分。例如可以将式 I 或式 II 的化合物用于预防性治疗皮肤炎症和过敏以及预防某些类型的癌症。式 I 或式 II 的化合物特别适用于制备治疗尤其是皮肤的炎症、过敏和刺激的药物。还可以制备起下列作用的药剂：血管强壮剂；cuperose 抑制剂；化学、物理或光化性红斑抑制剂；用于治疗敏感性皮肤的活性剂；减充血剂；干燥剂；瘦身剂；抗皱剂；合成胞外基质成分的刺激物；改善皮肤弹性的补强剂；和抗老化剂。而且，在这一方面优选的式 I 或式 II 的化合物呈现抗过敏和消炎和抗刺激活性。因此它们适用于制备治疗炎症或过敏反应的药物。

[0374] 优选的炎症抑制组合物可以包括至少一种炎症抑制活性成分，它优选选自糖皮质激素或他克莫司。

[0375] 他克莫司已从真菌津岛链霉菌 (*Streptomyces sukukaensis*) 分离并呈现免疫抑制活性。

[0376] 合适的糖皮质激素例如有泼尼松、氯泼尼松、氟羟泼尼松、甲基氢化泼尼松、地塞米松、倍他米松、去羟米松、丁氯倍他松、哈西奈德、氯倍他索、泼尼松龙、氢化可的松丁酸酯、二丙酸倍他米松、氟轻松、氟轻松、戊酸倍他米松、皮质醇（考的松）、醋酸可的松、泼尼卡酯、双氟皮甾松戊酸酯、曲安奈德、氟轻松、氟可龙和氟可龙 21-己酸酯。

[0377] 这类组合物，包括至少一种式 I 的配位化合物或者至少一种式 II 的化合物和至少一种环糊精与至少一种上述其它炎症抑制活性成分的活性成分组合，显示特别强的炎症抑制活性。

[0378] 具体地说，已发现式 I 的配位化合物和本发明的组合物特别有利 地可用于治疗特应性湿疹，特别是例如乳痂、神经性皮炎、痒疹和干性皮炎 (dermatitis sicca)。本文已发现它们

[0379] – 能够大大降低急性症状，

[0380] – 能够降低急性症状发生的频率，

[0381] – 通常有利于改进皮肤外观。

[0382] 含有一种或多种式 I 化合物的组合物也适用于保护人皮肤或者保护体细胞抗氧化应激反应, 即例如防止因阳光、热或其它因素产生的自由基的损坏。

[0383] 含有一种或多种式 I 化合物的组合物特别适用于减少皮肤老化。

[0384] 本发明因此还涉及一种或多种式 I 化合物作为防止氧化应激反应的活性成分的用途。本发明还涉及一种或多种式 I 化合物用于防止皮肤老化的用途。

[0385] 式 I 的化合物具有抗过敏、消炎、炎症抑制和抗刺激性能并且因此可用于治疗或预防性治疗过敏、炎症和刺激, 尤其是皮肤的。本发明因此还涉及一种或多种式 I 化合物作为具有抗过敏、消炎、炎症抑制和抗刺激作用的活性成分的用途。

[0386] 式 I 的化合物或者含有至少一种式 I 的化合物的组合物的本发明的优选用途尤其是预防人皮肤或人毛发的时间 - 和 / 或光 - 诱导的老化过程的用途, 特别是用于预防抗干燥皮肤、起皱和 / 或色素缺陷、和 / 或减少或预防 UV 射线对皮肤的破坏影响、和预防或者降低皮肤不匀度, 例如皱纹、细线、粗糙皮肤或大孔皮肤 (large-pored skin) 的用途。

[0387] 如果用于本发明的化合物具有自由羟基, 那么它们除了呈现所述性能之外, 还具有作为抗氧化剂和 / 或自由基清除剂的作用。因此还优选具有光保护性能的组合物, 它包括至少一种式 I 的化合物, 特征在于基团 R¹-R³ 中至少一个代表 OH, 其中优选基团 R¹ 和 R² 中至少一个代表 OH。

[0388] 为使式 I 的化合物能够在皮肤上充分发挥其作为自由基清除剂的积极作用, 可以优选使式 I 的化合物透入较深的皮肤层。可以将几种 可能性用于该目的。首先, 式 I 的化合物可能具有足够的亲脂性以便能够透入外层皮肤而进入表皮层。作为另一种可能性, 也可以将有利于式 I 化合物通过外部皮肤层转运的例如脂质体这样相应的转运剂混入组合物中。最后, 式 I 化合物的全身性转运也是可以预想到的。在这种情况下, 以例如适合于口服给药的方式设计所述组合物。

[0389] 一般来说, 式 I 的物质起自由基清除剂的作用。自由基不仅由日光产生, 而且在不同条件下形成。实例是 : 阻断细胞色素氧化酶电子流上游并导致超氧自由基阴离子形成的缺氧 ; 特别与通过白细胞的膜 NADPH 氧化酶形成超氧阴离子相关、而且与通常涉及吞噬作用现象的羟基自由基和其它反应类基团形成 (通过在有铁 (II) 离子存在的情况下歧化反应) 相关的炎症 ; 和一般由羟基自由基引发并产生脂类烷氧基自由基和氢过氧化物的脂类自氧化。

[0390] 据推定, 式 I 的优选化合物还起酶抑制剂的作用。认为它们可抑制组氨酸脱羧酶、蛋白激酶、弹性蛋白酶、醛糖还原酶和透明质酸酶且由此能够使血管鞘的基本物质保持完整。此外, 认为它们以非特异性方式抑制儿茶酚 -O- 甲基转移酶, 从而增加可利用的儿茶酚胺类的量且由此增加血管强度。此外, 它们抑制 AMP 磷酸二酯酶, 从而产生具有抑制血小板凝集潜能的物质。

[0391] 由于这些特性, 本发明的组合物一般适合于免疫保护和用于 DNA 和 RNA 的保护。所述组合物特别适合于防止 DNA 和 RNA 受到氧化性攻击、自由基和辐射损害、特别是 UV 照射的影响。本发明组合物的另一优点是防止细胞、特别是防止朗格汉细胞受到由上述影响导致的损害。特别地, 所有这些用途和式 I 的化合物用于制备可以相应地使用的组合物的用途也是本发明的主题。

[0392] 具体地说, 本发明的优选组合物也适用于治疗影响分化和细胞增生的角质化障碍

有关的皮肤疾病,特别是治疗寻常痤疮、粉刺、多型痤疮、酒渣鼻、结节性痤疮、团状痤疮、老年性痤疮、继发性痤疮如日光性、药物性或职业性痤疮;用于治疗其它类型的角质化障碍,特别是鱼鳞病、鱼鳞病状态、毛囊角化病、棕榈跖皮肤角化病、粘膜白斑症和粘膜白斑状态、皮肤或粘膜疱疹(口腔)(苔癣);用于治疗与角质化障碍有关的具有炎性和/或免疫变应性成分的其它皮肤病变,特别是各种形式的牛皮癣(影响皮肤、粘膜和指甲的),甚至牛皮癣状风湿症和皮肤特异性变态,如湿疹或呼吸特异性变态,或者牙龈肥大;该化合物还能够用在某些不表现为角质化障碍的炎性病变,用来治疗各种可能是病毒源的良性或恶性的皮肤或表皮增生,例如寻常疣、扁平疣、疣状表皮发育不良、口腔乳头状瘤、papillomatosis florida;以及可能由紫外线诱发的增生,特别是基底细胞癌和棘细胞癌;用来治疗各种皮肤疾病,如营养不良大庖型表皮松解和胶原病;用来治疗某些眼科障碍,特别是角膜疾病;用来修复或对抗光诱发的年龄致皮肤老化,用来减少色素沉着和光化性角化病,和用来治疗各种与年龄性或光化性老化有关的疾病;用来预防或治愈因局部或全身使用皮质醇引起的表皮和/或真皮的伤口/伤疤萎缩和所有其它类型的皮肤萎缩;用于预防或治疗伤口愈合障碍,用于预防或修复妊娠纹或者用于促进伤口愈合;用来对抗皮脂腺功能障碍,比如皮脂过多性痤疮或单纯性皮脂溢;用于对抗或预防癌症状态或癌前状态,例如promyelocytic leukaemia;用于治疗炎性疾病,比如关节炎;用于治疗皮肤或身体其它区域的各种病毒源疾病中;用于预防或治疗脱发;用于治疗带有免疫成分的皮肤疾病或身体其它区域的疾病;用于治疗心血管疾病,例如动脉硬化或高血压,以及非胰岛素依赖性糖尿病;用于治疗因紫外线辐射引起的皮肤问题。

[0393] 而且,式 I 的化合物仅具有弱的固有颜色。例如如果这些成分的固有颜色由于美学原因而在产品中是不希望的,那么该弱的固有颜色是一个主要优点。

[0394] 以组合物整体为基础,式 I 的化合物在组合物中的比例优选是 0.01-20%重量,特别优选 0.05-10%重量,尤其优选 0.1-5%重量。以组合物整体为基础,式 I 的化合物在组合物中的比例最优选 0.1-2%重量。

[0395] 即使没有其它说明,认为本领域技术人员能够最广泛地利用上面的描述。这些优选实施方式因此应唯一地认为是描述性公开,绝不以任何方式进行限定。上下文提及的所有申请和出版物的整个公开内容通过引用加入本申请。下面的实施例旨在描述本发明。然而,它们绝不应看作是限制性的。可用于该组合物的所有化合物或成分都为已知并可商购获得或者可以通过已知方法合成。所用原料的 INCI 名称如下:

[0396] 实施例

[0397] 所用原料列表

[0398]

-----⑧-----⑧-----⑧-----⑧----- -----⑧-----⑧-----	
--	--

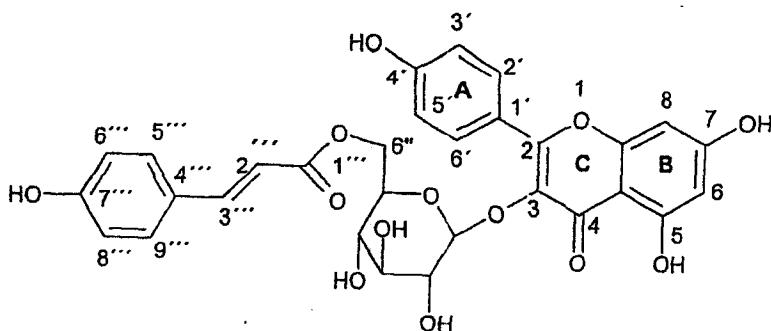
[0399]

Eusolex T-Aqua Eutanol G Germaben II	Aqua(水)、二氧化钛、氧化铝、偏磷酸 钠、苯氧基乙醇、甲基对羟基苯甲酸钠
Germaben II-E 甘油 甘油 (87%) 甘油 (87% 超纯)	辛基十二烷醇 丙二醇、Diazolidinyl Urea、对羟基 苯甲酸甲酯、对羟基苯
Imwitor 960K 片 Isolan PDI 肉豆蔻酸异丙酯 棕榈酸异丙酯 加州希蒙得木油 Karion F 液 Keltrol RD 硫酸镁 硫酸镁七水合物 4-羟基苯甲酸甲酯 Miglyol 812 Miglyol 812N Miglyol 812, 中性 油 Mirasil CM5	甲酸丙酯 丙二醇、Diazolidinyl Urea、对羟基 苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯 甘油 甘油 甘油 丙二醇 Isoceteth-3 乙酸酯 月桂酸己酯 甘油硬脂酸酯 SE 二异硬脂酰基聚甘油基-3-二异硬脂酸 酯 肉豆蔻酸异丙酯 棕榈酸异丙酯 Buxus Chinensis(加州希蒙得木油) 山梨糖醇 黄原胶 硫酸镁 硫酸镁 对羟基苯甲酸甲酯 辛酸/癸酸甘油三酯 辛酸/癸酸甘油三酯 辛酸/癸酸甘油三酯 环甲基甘油

[0400]

⑧ ⑧ ⑧

- [0401] RonaCare™ 生育酚乙生育酚乙酸酯
- [0402] 酸酯
- [0403] Sepigel 305 聚丙烯酰胺、C₁₃₋₁₄ 异石蜡烃、Laureth-7
- [0404] SFE 839 环五硅氧烷、二甲基硅油 / 乙烯基二甲基硅油交联聚合物
- [0405] 牛油脂 牛油脂
- [0406] Steareth-2 Steareth-2
- [0407] Steareth-10 Steareth-10
- [0408] 硬脂酸 硬脂酸
- [0409] DL-α - 生育酚乙酸酯 生育酚乙酸酯
- [0410] 三乙醇胺 三乙醇胺
- [0411] 三乙醇胺, 超纯 三乙醇胺
- [0412] 水, 软化 Aqua(水)
- [0413] 硬脂酸锌 硬脂酸锌
- [0414] 实施例 A- 银椴苷 (tiliroside) / 环糊精复合物的制备
- [0415] 最初将 0.9g 羟基丙基 - γ - 环糊精 (Aldrich; 2' - 羟基丙基 - 环辛烷直链淀粉 ; Cas. No. 128446-34-4) 加入到 8ml 水中并加热至 50 °C。室温下将 0.15g 银椴苷 (tiliroside) 溶解在 8ml 乙醇中并滴加到最初加入的溶液中。在 50 °C 下将溶液搅拌 3 天。从溶液中蒸馏掉乙醇。在减压下将残余物蒸发至干, 将剩下的黄色固体于 40 °C 和 200mbar 下后干燥过夜。产率 : 1.02g = 97.2% 的理论值, 黄色结晶残余物。
- [0416] 特征 :
- [0417] – 通过 2D-NMR 光谱评价复合物形成
- [0418] ROESY 光谱显示空间相邻原子的相互作用。在 ROESY 2D-NMR 光谱中空间上紧密相邻的原子给出信号。这里, 通过 ROESY 测定复合物以便阐明形成复合物的 tiliroside 的分子结构。
- [0419] 在 ROESY 光谱 (溶剂 D₂O) 中, 产生由于 tiliroside 原子 2'' ''、3'' ''、6 和 8 (参见结构式) 与环糊精分子相互作用造成的信号。
- [0420] [0421]



[0422] 该 NMR 数据与形成由 tiliroside 和两个在香豆酸的芳香环上或者在黄酮基本结构的环 B 上空间排列的环糊精分子组成的复合物的解释相符。

[0423] - 固体中 tiliroside 的含量 (HPLC 测定)

[0424] 在量瓶中将 8.0mg tiliroside 溶解在 3ml 甲醇和 1ml 的 THF 中并用稀释剂 (乙腈 / H₂O 2/8) 补至 10.0ml。 (12783970 的峰面积)。

[0425] 在量瓶中将 11.5mg 复合物溶解在 3ml 甲醇和 1ml 四氢呋喃中并用稀释剂 (乙腈 / H₂O 2/8) 补至 10.0ml。 (tiliroside 2503977 的峰面积)。

[0426] 计算 :8.0mg tiliroside 得到 12783970 的面积 11.5mg tiliroside 将得到 18376957 的面积。

[0427] 实测面积为 2503977。

[0428] 因此 :复合物含有 13.6% 重量的 tiliroside。复合物中 tiliroside :环糊精重量比是 13.6 : 86.4。这相当于 1 : 2 的摩尔比 (tiliroside(环糊精)₂ 复合物的理论重量比 = 14.4 : 85.6)。

[0429] 该复合物化合物是 [银椴苷] [羟基丙基 - γ - 环糊精]₂ 复合物。

[0430] 银椴苷 (tiliroside) / 环糊精复合物的溶解度 :

[0431] 在 1ml 水中溶解 0.5g 复合物, 未达到饱和。这相当于以纯 tiliroside 为基础至少 72mg/ml 的溶解度。

[0432] 在下面实施例制剂 1-5 中, 每一情况下将 tiliroside 以实施例 A 中的 tiliroside/ 羟基丙基 - γ - 环糊精复合物使用。

[0433] 实施例 1

[0434] 涂敷到皮肤上的洗剂 (W/O)

[0435] A

	% 重量
[0437] 聚甘油基 -2- 二多羟基硬脂酸酯	5.0
[0438] 蜂蜡	0.5
[0439] 硬脂酸锌	0.5
[0440] 月桂酸己酯	9.0
[0441] 异壬酸鲸蜡酯	6.0
[0442] 牛油脂	0.5
[0443] DL-α - 生育酚乙酸酯	1.0
[0444] Tiliroside	0.5
[0445] B	

[0446]	甘油	5.0
[0447]	硫酸镁七水合物	1.0
[0448]	防腐剂	适量
[0449]	水,软化	至 100

[0450] 制备

[0451] 将相 A 加热至 75°C 并将相 B 加热至 80°C。在搅拌下将相 B 慢慢加入到相 A 中。均质化之后,在搅拌下将混合物冷却。在 40°C 的温度下加入香料。

[0452] 使用下面的物质作为防腐剂 :

[0453] 0.05% 的 4- 羟基苯甲酸丙酯

[0454] 0.15% 的 4- 羟基苯甲酸甲酯

[0455] 实施例 2

[0456] 涂敷到皮肤上的洗剂 (W/O)

[0457]	A	%重量
--------	---	-----

[0458] 聚甘油基 -2- 二多羟基硬脂酸酯 5.0

[0459] 蜂蜡 0.5

[0460] 硬脂酸锌 0.5

[0461] 月桂酸己酯 9.0

[0462] 异壬酸鲸蜡酯 6.0

[0463] 牛油脂 0.5

[0464] DL-α - 生育酚乙酸酯 1.0

[0465] B

[0466] 硫酸 tiliroside, 钠盐 (实施例 A) 1.0

[0467] 甘油 5.0

[0468] 硫酸镁七水合物 1.0

[0469] 防腐剂 适量

[0470] 水,软化 至 100

[0471] 制备

[0472] 将相 A 加热至 75°C 并将相 B 加热至 80°C。在搅拌下将相 B 慢慢加入到相 A 中。均质化之后,在搅拌下将混合物冷却。在 40°C 的温度下加入香料。

[0473] 使用下面的物质作为防腐剂 :

[0474] 0.05% 的 4- 羟基苯甲酸丙酯

[0475] 0.15% 的 4- 羟基苯甲酸甲酯

[0476] 实施例 3

[0477] 涂敷到皮肤上的洗剂 (W/O)

[0478]	A	%重量
--------	---	-----

[0479] 4,6,3' ,4' - 四羟基苄基香豆冉酮 -3 1.0

[0480] 聚甘油基 -2- 二多羟基硬脂酸酯 5.0

[0481] 蜂蜡 0.5

[0482] 硬脂酸锌 0.5

[0483]	月桂酸己酯	9.0
[0484]	异壬酸鲸蜡酯	6.0
[0485]	牛油脂	0.5
[0486]	DL-α - 生育酚乙酸酯	1.0
[0487]	Tiliroside	1.0
[0488]	B	
[0489]	甘油	5.0
[0490]	硫酸镁七水合物	1.0
[0491]	防腐剂	适量
[0492]	水,软化	至 100
[0493]	<u>制备</u>	

[0494] 将相 A 加热至 75°C 并将相 B 加热至 80°C。在搅拌下将相 B 慢慢加入到相 A 中。均质化之后，在搅拌下将混合物冷却。在 40°C 的温度下加入香料。

[0495] 使用下面的物质作为防腐剂：

- [0496] 0.05% 的 4- 羟基苯甲酸丙酯
- [0497] 0.15% 的 4- 羟基苯甲酸甲酯

[0498] 实施例 4

[0499] 由以下组分制备含有 ectoine 的膏 (O/W) :

[0500]	A	% 重量
[0501]	石蜡,液体	(1) 8.0
[0502]	肉豆蔻酸异丙酯	(1) 4.0
[0503]	Mirasil CM5	(2) 3.0
[0504]	硬脂酸	(1) 3.0
[0505]	Arlacel 165V	(3) 5.0
[0506]	Tiliroside	1.0
[0507]	B	
[0508]	甘油 (87%)	(1) 3.0
[0509]	Germaben II	(4) 0.5
[0510]	水,软化	至 100
[0511]	C	
[0512]	RonaCare™Ectoine	(1) 1.0

[0513] 制备

[0514] 首先，将相 A 和 B 分别加热至 75°C。然后在搅拌下将相 A 慢慢加入到相 B 中，并且连续搅拌直到形成均质混合物。乳液均质化之后，在搅拌下将混合物冷却至 30°C。接着将混合物加热至 35°C，加入相 C，并将混合物搅拌均匀。

[0515] 供应商

- [0516] (1) Merck KGaA
- [0517] (2) Rhodia
- [0518] (3) Uniqema

- [0519] (4) ISP
- [0520] 实施例 5
- [0521] 作为 W/O 乳液的局部组合物
- | | |
|-------------------|----------|
| [0522] A | %重量 |
| [0523] Isolan PDI | (2) 3.0 |
| [0524] 石蜡油,液体 | (1) 17.0 |
| [0525] 肉豆蔻酸异丙酯 | 5.0 |
| [0526] 蜂蜡 | 0.2 |
| [0527] Cutina HR | (2) 0.3 |
| [0528] tiliroside | 1.0 |
- [0529] B
- | | |
|----------------------|---------|
| [0530] 水,软化 | 至 100 |
| [0531] 甘油 (87%) | 4.0 |
| [0532] 硫酸镁 | 1.0 |
| [0533] Germaben II-E | (3) 1.0 |
- [0534] C
- | | |
|----------------------|---------|
| [0535] RonaCare™ LPO | (1) 2.0 |
|----------------------|---------|
- [0536] 制备**
- [0537] 将相 A 和 B 加热至 75°C。在搅拌下将相 B 加入到相 A 中。接着使用 Turrax 在 9000rpm 下将混合物均质化 2 分钟。将最终混合物冷却至 30–35°C，并在搅拌下加入 C。
- [0538] 供应商**
- [0539] (1) Merck KGaA
- [0540] (2) Goldschmidt AG
- [0541] (3) ISP
- [0542] 实施例 6 :组合物**
- [0543] 通过下面的实施例显示含有实施例 A 的 tiliroside/(2-羟基丙基 -γ-环糊精) 复合物 (= tiliroside/CD) 的化妆品组合物的制剂。此外,显示可商购获得的化合物的 INCI 名称。
- [0544] UV-Pearl, OMC 代表具有 INCI 名称的组合物:水 (就 EU 而言:Aqua)、甲氧基肉桂酸乙基己酯、二氧化硅、PVP、氯苯甘醚、BHT;该组合物可以名称 Eusolex ® UV Pearl™OMC 从 Merck KGaA, Darmstadt 商购获得。表中所示的其它 UV-Pearl 各自具有类似组成,其中 OMC 用所示的紫外线过滤剂代替。
- [0545] 表 1W/O 乳剂 (数值以%重量计)
- [0546]
- | | 1-1 | 1-2 | 1-3 | 1-4 | 1-5 | 1-6 | 1-7 | 1-8 | 1-9 | 1-10 |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 二氧化钛 | | 2 | 5 | | | | | | | 3 |
| tiliroside/CD | 5 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 氧化锌 | | | | | | | | 5 | 2 | |
| UV-Pearl, OMC | 30 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| 聚甘油基
-3-Dimerate | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |

白蜡	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
氢化蓖麻油	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
石蜡液体	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
辛酸 / 壬酸甘油三酯	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
月桂酸己酯	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
PVP/Eicosene 共聚物	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
丙二醇	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
硫酸镁	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
生育酚	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
乙酸生育酚	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
环聚二甲基硅氧烷	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
对羟基苯甲酸丙酯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
对羟基苯甲酸甲酯	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
水	至 100										

[0547] 表 1(续)

[0548]

	1-11	1-12	1-13	1-14	1-15	1-16	1-17	1-18
二氧化钛	3		2		3		2	5
亚苄基丙二酸酯聚硅氧烷		1	0.5					
亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基苯酚	1	1	0.5					
tiliroside/CD	1	3	2	5	1	3	7	2
聚甘油基 -3-Dimerate	3	3	3	3				
白蜡	0.3	0.3	0.3	0.3	2	2	2	2
氢化蓖麻油	0.2	0.2	0.2	0.2				
石蜡液体	7	7	7	7				
辛酸 / 壬酸甘油三酯	7	7	7	7				
月桂酸己酯	4	4	4	4				
PVP/Eicosene 共聚物	2	2	2	2				
丙二醇	4	4	4	4				
硫酸镁	0.6	0.6	0.6	0.6				
生育酚	0.5	0.5	0.5	0.5				
乙酸生育酚	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	1	1
环聚二甲基硅氧烷	0.5	0.5	0.5	0.5				
对羟基苯甲酸丙酯								
对羟基苯甲酸甲酯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
二可可基季戊四醇基柠檬酸酯(和)脱水山梨糖醇倍半油酸酯(和)白蜡(和)硬脂酸铝					6	6	6	6
PEG-7 氢化蓖麻油					1	1	1	1
硬脂酸锌					2	2	2	2
芥酸油酯					6	6	6	6
油酸癸酯					6	6	6	6
二甲基硅油					5	5	5	5
氨基三醇					1	1	1	1
甘油					5	5	5	5
尿囊素					0.2	0.2	0.2	0.2
水	至 100							

[0549] 表 1(续)

[0550]

	1-19	1-20	1-21	1-22	1-23	1-24	1-25	1-26	1-27	1-28	1-29
二氧化钛		2	5							3	3
亚苄基丙二酸酯聚硅 氧烷				1					1	1	
氧化锌								5	2		
Tiliroside/CD	5	5	5	5	7	5	5	5	5	5	8
UV-Pearl, OCR		10									5
UV-Pearl、乙基己基二 甲基 PABA 酯			10								
UV-Pearl、胡莫柳酯				10							
UV-Pearl、水杨酸乙基 己酯					10						
UV-Pearl、OMC、BP-3						10					
UV-Pearl、OCR、BP-3							10				
UV-Pearl、乙基己基二 甲基 PABA 酯、BP-3								10			
UV-Pearl、胡莫柳酯、 BP-3									10		
UV-Pearl、水杨酸乙基 己酯、BP-3										10	
BMDBM											2
UV-PearlOMC、4- 甲基 亚苄基樟脑	25										
聚甘油基 -3-Dimerate	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
白蜡	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
氢化蓖麻油	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
石蜡液体	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
辛酸 / 奈酸甘油三酯	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
月桂酸己酯	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
PVP/Eicosene 共聚物	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
丙二醇	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
硫酸镁	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
生育酚	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
乙酸生育酚	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
环聚二甲基硅氧烷	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
对羟基苯甲酸丙酯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
对羟基苯甲酸甲酯	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
水	至 100										

[0551] 表 2 :O/W 乳剂, 数值以%重量计

[0552]

	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
二氧化钛		2	5							3
亚甲基双苯并三唑 基四甲基丁基苯酚						1	2	1		
2-(1-乙基-己 基)-5,7-二羟基-色烯-4-酮				1	2				1	1
4'- 甲氨基-6- 羟基 黄酮	1	3		2		5		5	2	
tiliroside/CD	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2- 羧基-5,7-二羟基-色烯-4-酮	1	5	4		6		7		2	1
4- 甲基亚苄基樟脑	2		3		4		3		2	
BMDBM	1	3		3	3		3	3	3	
硬脂醇 (和)Steareth-7(和)Steareth-10	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
硬脂酸甘油酯 (和)Ceteth-20	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
硬脂酸甘油酯	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Microwax	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
辛酸 Cetearyl 酯	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5
辛酸 / 奈酸甘油三 酯	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
油酸油酯	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
丙二醇	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
硬脂酸甘油酯 SE										
硬脂酸										

Persea Gratissima									
对羟基苯甲酸丙酯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
对羟基苯甲酸甲酯	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
氨丁三醇			1.8						
甘油									
水	至 100								

[0553] 表 2(续)

[0554]

	2-11	2-12	2-13	2-14	2-15	2-16	2-17	2-18
二氧化钛	3		2				2	5
亚苄基丙二酸酯聚硅氧烷		1	0.5					
亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基苯酚	1	1	0.5					
4' - 甲氨基 -7-β- 葡糖 苷黄酮				1	2			
tiliroside/CD	1	3	0.1	2	0.5	5	0.2	5
2- 羟基 -7- 羟基 - 色烯 -4- 酮	5	5	5	5	5	5	5	5
Ectoin	1	5	4		6		7	
氧化锌			2					
UV-Pearl、OMC	15	15	15	30	30	30	15	15
4- 甲基亚苄基樟脑				3				
BMDBM				1				
苯基苯并咪唑磺酸					4			
硬脂醇 (和) Steareth-7 (和) Steareth-10	3	3	3	3				
硬脂酸甘油酯 (和) Ceteth-20	3	3	3	3				
硬脂酸甘油酯	3	3	3	3				
Microwax	1	1	1	1				
辛酸 Cetearyl 酯	11.5	11.5	11.5	11.5				
辛酸 / 奈酸甘油三酯	6	6	6	6	14	14	14	14
油酸油酯	6	6	6	6				
丙二醇	4	4	4	4				
硬脂酸甘油酯 SE					6	6	6	6
硬脂酸					2	2	2	2
Persea Gratissima					8	8	8	8
对羟基苯甲酸丙酯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
对羟基苯甲酸甲酯	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
氨丁三醇					1.8			
甘油					3	3	3	3
水	至 100							

[0555] 表 2(续)

[0556]

	2-19	2-20	2-21	2-22	2-23	2-24	2-25	2-26	2-27	2-28
二氧化钛							3	3		2
亚苄基丙二酸酯 聚硅氧烷	1	2				1	1		1	0.5
7,8,3',4' - 四羟基黄酮				1	2				1	1
tiliroside/CD	1	3	0.2	2	0.3	5	0.5	5	2	0.8
2- 甲基 -5,7- 二羟基 - 色烯 -4- 酮	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基苯酚			1	2	1			1	1	0.5
氧化锌					5	2				2
UV-Pearl、OMC	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
辛酸 / 奈酸甘油三酯	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
硬脂酸甘油酯 SE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
硬脂酸	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Persea Gratissima	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
对羟基苯甲酸丙酯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
对羟基苯甲酸甲酯	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
甘油	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
水	至 100									

[0557] 表 3 : 凝胶, 数值以%重量计

[0558]

	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6	3-7	3-8	3-9	3-10
a = 水凝胶										
二氧化钛		2	5							3
tiliroside/CD	1	3	0.2	2	0.5	5	1	5	2	1.5
亚苄基丙二酸酯聚 硅氧烷			1	1	2				1	1
亚甲基双苯并三唑 基四甲基丁基苯酚		1				1	2	1		
氧化锌				2				5	2	
UV-Pearl、乙基己 基甲氧基肉桂酸酯	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15
4-甲基亚苄基樟脑					2					
丁基甲氧基二苯甲 酯基甲烷		1								
苯基苯并咪唑磺酸			4							
Prunus Dulcis	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
乙酸生育酚	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
辛酸 / 癸酸甘油三 酯	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
辛基十二烷醇	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
油酸癸酯	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
PEG-8(和) 生育酚 (和) 棕榈酸抗坏血 酸酯 (和) 抗坏血酸 (和) 柠檬酸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
山梨糖醇	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
聚丙烯酰胺 (和) C13-14 异链烷 烷 (和) Laureth-7	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
对羟基苯甲酸丙酯	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
对羟基苯甲酸甲酯	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
氨基三醇			1.8							
水	至 100									