



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101829028 A

(43) 申请公布日 2010.09.15

(21) 申请号 201010144541.3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2004.06.17

A61K 8/35(2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 8/49(2006.01)

03013724.4 2003.06.17 EP

A61Q 5/00(2006.01)

A61Q 5/02(2006.01)

(62) 分案原申请数据

200480017173.9 2004.06.17

(71) 申请人 DSM IP 资产公司

地址 荷兰海尔伦

(72) 发明人 于尔根·H·沃尔哈特

拉斐尔·比梅尔

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

权利要求书 1 页 说明书 17 页

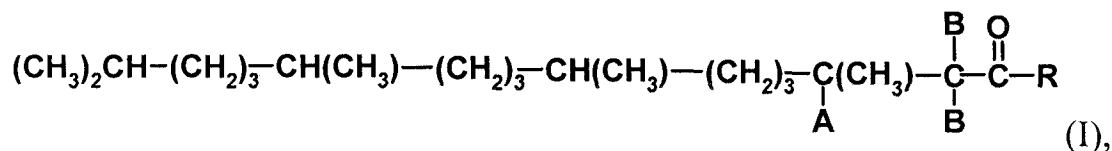
(54) 发明名称

含有植烷酸或其衍生物的局部用制剂

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物的局部应用制剂, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(CH<sub>3</sub>) - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH(CH<sub>3</sub>) - (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- C(A)(CH<sub>3</sub>) - C(B)<sub>2</sub>-C(O) - R, 其中 R 代表氢、OR<sup>1</sup>、N(OH)R<sup>1</sup>或 NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和 R<sup>3</sup>独立地代表氢、C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>链烯基、C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>芳烷基(尤其是苄基、苯乙基和苯丙基)、视黄基、维生素 E 基(tocopheryl)、抗坏血酸基(ascorbyl)或衍生于氨基酸或肽的基团, A 和 B 代表氢原子或者 A 和一个基团 B 形成双键并且另一个基团 B 代表氢原子, 或者基团 A 代表氢原子并且两个基团 B 一起形成氧原子, 或者一个基团 B 代表羟基并且另一个基团 B 和基团 A 代表氢原子。所述制剂含有式 (I) 化合物和药学上和 / 或美容学上可接受的载体, 条件是该制剂不含有任何类视黄醇。

1. 下式化合物的局部应用制剂,



其中 R 是  $\text{OR}^1$ ,

$\text{R}^1$  是  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{22}$  烷基, 以及 A 和 B 是氢原子;

其含有式 (I) 化合物和药学上和 / 或美容学上可接受的载体, 条件是该制剂不含有类视黄醇。

2. 根据权利要求 1 的制剂, 其特征在于 R 是  $\text{OR}^1$  基团,  $\text{R}^1$  是  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$  烷基, 并且 A 和 B 都是氢原子。

3. 根据权利要求 1 的制剂, 其特征在于与植烷酸有关。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的制剂, 其特征在于该制剂是美容制剂并且载体是美容学上可接受的载体。

5. 根据权利要求 1-3 中任一项的制剂, 其特征在于该制剂含有选自咖啡因、黄酮和异黄酮的其他活性物质。

6. 根据权利要求 1-3 中任一项的制剂, 其特征在于与头发护理产品有关。

7. 根据权利要求 6 的制剂, 其特征在于与香波或深度调理剂有关。

8. 根据权利要求 1-3 中任一项的制剂, 其特征在于该制剂是药物并且载体是药学上可接受的载体。

9. 根据权利要求 1 的制剂, 其中 R 基团代表  $\text{OR}^1$  并且  $\text{R}^1$  是正丙基或  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{22}$  烷基。

## 含有植烷酸或其衍生物的局部用制剂

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2004年6月17日;申请号:200480017173.9(国际申请号:PCT/EP2004/006520);发明名称:含有植烷酸或其衍生物的局部用制剂)的分案申请。

[0002] 本发明涉及含有植烷酸或其衍生物的用于局部给药的制剂。该制剂尤其适合于治疗蜂窝组织(cellulite)和/或皮下脂肪垫,也适于治疗皮肤老化或者扰乱性或功能异常性表皮屏障。

[0003] 橙子皮肤或蜂窝组织是困扰很多女性患者的广泛分布的美容问题。蜂窝组织,也称作局部脂肪营养不良,最初是由于淋巴和血液循环变化而产生的,所述变化相应地引发皮下脂肪组织和周围胶原基质的结构重排。由于这些病变,脂肪细胞与营养和排泄途径相分离并且肿大形成毫米范围的被固体胶原组织包围的小结。随后这些小结结合形成具有大到20mm直径的更大聚集物并强行进入真皮。由于周围胶原纤维保持固着在皮下组织,被认为是该美容问题起因的缢痕就发生了。在后期,由于这些小结因压力刺激神经末梢,也可能有特别的疼痛感觉。

[0004] 蜂窝组织通常被认为是美容问题,然而,蜂窝组织也能够被认为是需要治疗的疾病。这是以尤其是在淋巴管区域高脂肪皮下组织可以引起需要药物治疗的疼痛的事实为基础的。蜂窝组织也可以是其患者的沉重精神负担并要求相应的治疗。

[0005] 基本上,技术水平区分成两种方法来预防和治疗蜂窝组织。一方面采用机械治疗比如按摩,另一方面是对皮肤应用某些制剂。那些应用于皮肤的制剂能够分成三组。第一组包括具有适合于提高蛋白网络重组的活性物质的制剂。它们包括例如类视黄醇(A. Kligman等, *Topical retinol improves cellulite*, *J. Dermatol. Treat.* 10, 119-126, 1999, 以及 *J. Invest. Dermatol.* 96, 975, 1991, *Topical all-trans retinoic acid stimulates collagen synthesis*)。然而,这些制剂不适合于积极地影响脂肪垫的大小,并且类视黄醇在局部应用时被很多病人不耐受。

[0006] 第二组制剂含有改善血液供给的活性物质。此方面,尤以具有咖啡因的制剂为已知。这些制剂在血管充分穿透皮下脂肪组织的蜂窝组织早期尤为有效。然而,随着病情的发展,肿胀的脂肪组织中的血管数量急剧下降,这样的制剂也就失去了功效。

[0007] 方法的第三组是试图积极地影响脂肪代谢。脂肪分解和脂肪生成之间的平衡决定脂肪垫的大小并且因此是在脂肪生成有利的不平衡中加速蜂窝组织发展的必要因素。例如,WO 03/009826 说明了使用甾体来恢复平衡。然而使用甾体可以引起相当大的副作用。

[0008] 已知有大量能够用于抵抗皮肤老化或抵抗扰乱性表皮屏障功能(扰乱性或损伤性皮肤屏障)的制剂,例如从WO 01/43704 或WO 98/32444 中已知的。

[0009] WO 01/43704 公开了大量能局部地应用于皮肤并且支持内源性化学物质生物合成和/或生物活性的化合物。具体地,这些化合物应通过活化改善细胞活性的基因表达,使得在角质形成细胞、成纤维细胞和皮肤的其他类型细胞之间产生联系。WO 01/43704 提到了大量具有这样活性的化合物,其中有植醇和其衍生物。此公开没有涉及植烷酸也没有涉及对蜂窝组织和皮下脂肪垫的治疗。



[0021]  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  独立地是氢、 $C_1$ - $C_{22}$  烷基、 $C_1$ - $C_{22}$  链烯基、 $C_7$ - $C_{12}$  芳烷基（尤其是苜基、苜乙基和苜丙基）、视黄基、维生素 E 基（tocopheryl）、抗坏血酸基（ascorbyl）或衍生于氨基酸或肽的基团，A 和 B 是氢原子或者 A 和一个基团 B 形成双键并且另一个基团 B 是氢原子，或者基团 A 是氢原子并且两个基团 B 一起形成氧原子，或者一个基团 B 是羟基并且另一个基团 B 和基团 A 是氢原子。

[0022] 在一个具体实施方案中，基团  $R^2$  和  $R^3$  之一是氢原子并且第二个基团是如上所定义的。

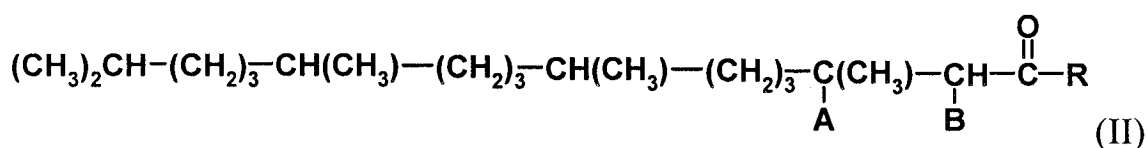
[0023] 在另外一个优选实施方案中，基团 B 之一是羟基。

[0024] 在另外一个优选实施方案中，两个基团 B 形成氧原子。

[0025] 所述芳烷基通过烷基单位连接。

[0026] 在一个尤其优选实施方案中，本发明涉及使用下式化合物

[0027]



[0028] 其中 R 是氢、 $\text{OR}^1$ 、 $\text{NHR}^1$  或  $\text{N}(\text{OH})\text{R}^1$ ，

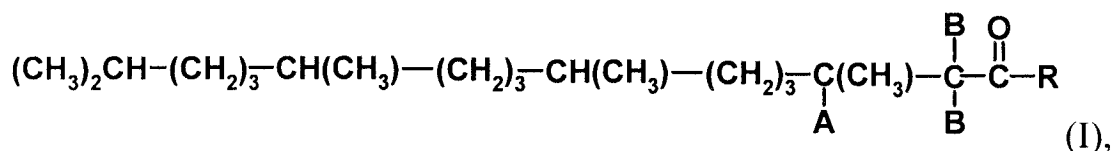
[0029]  $R^1$  是氢、 $C_1$ - $C_{22}$  烷基、 $C_1$ - $C_{22}$  链烯基、苜基、苜乙基、苜丙基、视黄基、维生素 E 基、抗坏血酸基或衍生于氨基酸或肽的基团，并且 A 和 B 或者都是氢原子或者一起形成双键。

[0030] 在式 I 和 II 化合物的一个具体实施方案中，R 是氢、 $\text{OR}^1$ 、 $\text{NHR}^1$  或  $\text{N}(\text{OH})\text{R}^1$  并且  $R^1$  代表氢、 $C_1$ - $C_{22}$  烷基、 $C_1$ - $C_{22}$  链烯基、苜基、苜乙基、苜丙基、视黄基、维生素 E 基、抗坏血酸基或衍生于氨基酸或肽的基团，并且 A 和 B 或者都是氢原子或者一起形成双键。

[0031] 具体地，本发明涉及以下方面：

[0032] 1. 下式化合物的局部应用制剂，

[0033]



[0034] 其中 R 是  $\text{OR}^1$ ，

[0035]  $R^1$  是  $C_1$ - $C_{22}$  烷基，以及 A 和 B 是氢原子；

[0036] 其含有式 (I) 化合物和药学上和 / 或美容学上可接受的载体，条件是该制剂不含有类视黄醇。

[0037] 2. 根据项 1 的制剂，其特征在于 R 是  $\text{OR}^1$  基团， $R^1$  是  $C_1$ - $C_8$  烷基，并且 A 和 B 都是氢原子。

[0038] 3. 根据项 1 的制剂，其特征在于与植烷酸有关。

[0039] 4. 根据项 1-3 中任一项的制剂，其特征在于该制剂是美容制剂并且载体是美容学上可接受的载体。

[0040] 5. 根据项 1-3 中任一项的制剂，其特征在于该制剂含有选自咖啡因、黄酮和异黄酮的其他活性物质。

[0041] 6. 根据项 1-3 中任一项的制剂，其特征在于与头发护理产品有关。

[0042] 7. 根据项 6 的制剂,其特征在于与香波或深度调理剂有关。

[0043] 8. 根据项 1-3 中任一项的制剂,其特征在于该制剂是药物并且载体是药学上可接受的载体。

[0044] 9. 根据项 1 的制剂,其中 R 基团代表  $OR^1$  并且  $R^1$  是正丙基或  $C_4-C_{22}$  烷基。

[0045] 本发明的制剂既是美容制剂其中植烷酸或其衍生物与美容学可接受的添加剂形成制剂,也是药物制剂其中植烷酸或其衍生物与药学可接受的添加剂形成制剂。在本申请中除非另有说明,所公开的添加剂是美容学可接受的添加剂和药学可接受的添加剂。

[0046] 本发明也提供将如上所定义的植烷酸和其衍生物用于制备局部用美容制剂以及制备用于防止和 / 或治疗如下的局部用制剂:蜂窝组织、皮下脂肪垫、皮肤老化,具体地使皮肤皱纹和小皱光滑、减少老年斑、改善皮肤的机械性质比如光滑性、纹理、弹性,和改善皮肤紧张性和均匀色泽,以及用于治疗或修复受损害或损伤的皮肤屏障。

[0047] 本发明也提供如上所定义的植烷酸或其衍生物的美容用途用来治疗蜂窝组织、皮下脂肪垫、皮肤老化,具体地使皮肤皱纹和小皱光滑、减少老年斑、改善皮肤的机械性质比如光滑性、纹理、弹性,和改善皮肤紧张性和均匀色泽,以及用来治疗或修复受损害或损伤的皮肤屏障。

[0048] 如上所定义的植烷酸或其衍生物用途在例如如下方面是有用的:治疗和积极地防止干性皮肤和加强皮肤的屏障功能,以及治疗、护理和防止敏感皮肤,和 / 或治疗和防止健康皮肤生理性自体调节中的症状或消极变化,具体地是不充分的、敏感的或活性减退的皮肤疾病或皮肤附属物的不充分的、敏感的或活性减退的疾病,炎性皮肤病和特应性湿疹,多形光照性皮肤病,牛皮癣,白癜风,敏感性、搔痒或刺激性皮肤,正常脂质过氧化反应的变化,健康皮肤神经酰胺、脂质和能量代谢的变化,水份的生理学经表皮损失的变化,皮肤水合的减少和皮肤含水量的降低,天然保湿因子含量的变化,细胞 - 到 - 细胞联系的减少,细胞内 DNA 合成缺乏症状, DNA 损害和内源性 DNA 修复机制的减少,金属蛋白酶和 / 或其他蛋白酶的活化或者相应的内源性 DNA 修复机制的抑制和从结缔组织组分的正常翻译后修饰的偏离。

[0049] 植烷酸调节皮肤的皮脂产生并且防止皮脂的过度产生。在头皮区域,头发的复生油脂随着清洗而减少。因此含有植烷酸的头发护理产品非常适合于易生油脂头发或简称为很快可见复生油脂的头发类型。皮肤脂质的调节因为抵抗皮屑的形成而对头皮也有有利的作用。皮屑的形成尤其被干性皮肤所支持。根据本发明植烷酸因此也能够用于治疗 and 防止皮屑。

[0050] 作为结果,本发明也涉及如上所定义的植烷酸或其衍生物用作定型的或能够被洗掉的头发护理产品,比如深度调理剂 (deep conditioners) 或香波,尤其涉及治疗和 / 或防止油发和 / 或皮屑形成。

[0051] 本发明的植烷酸和其衍生物不与类视黄醇一起使用,并且植烷酸不用来增强其他的成分比如类视黄醇。本发明的制剂优选地不含有类视黄醇。根据本发明优选使用植烷酸或其衍生物作为治疗蜂窝组织和 / 或皮下脂肪垫的唯一活性物质。

[0052] 根据本发明优选使用植烷酸和另外一种或多种选自以下的活性物质:

[0053] 咖啡因

[0054] 黄酮和异黄酮,例如染料木苷

- [0055] 卡尼汀
- [0056] 七叶皂苷
- [0057] 甾体, 比如在 WO 03/009826 中提到的那些甾体
- [0058] 罗斯考皂苷元
- [0059] 右泛醇, 泛醇,
- [0060] 烟酸盐, 比如维生素 E 烟酸酯和烟酸苄酯
- [0061] 烟酰胺
- [0062] 维生素, 抗坏血酸苷或抗坏血酸磷酸钠
- [0063] 薄荷醇
- [0064] 水杨酸
- [0065] 芦丁基二硫酸钠 (disodium rutinyl disulfate)
- [0066] 根皮苷 (phloridzine)
- [0067] 辅酶 A
- [0068] 橙皮碱甲基查耳酮 (methylchalcon)
- [0069] 甘露糖醛酸甲基硅烷醇
- [0070] 植物提取物, 比如:
- [0071] 藻提取物, 比如墨角藻 (*fucus vesiculosus*) 提取物, 绿茶或冬青茶提取物, 积雪草提取物,
- [0072] 常春藤 (*Hedera helix*), 绿毛山柳菊 (*Hieracium pilosella*), 锦葵 (*Malvasylvestris*), 中国人参 (*Panax ginseng*),
- [0073] 玳玳 (*Citrus aurantium amara*) (苦橙) 花提取物,
- [0074] 苹果提取物 (苹果提取物 (*pyrus malus*)), 瓜拿纳 (*guarana*) (*paulliniacupana*) 提取物
- [0075] cola 提取物, 马栗 (*horse chestnut*) 提取物 (七叶树 (*Aesculus hippocastanum*) 提取物),
- [0076] 银杏叶。
- [0077] 到目前说明书中提到的没有伴随更详细说明的“制剂”是美容制剂也是药物。为了区分美容制剂和药物, 可以参考例如 **Römpp** 的 *Chemielexikon*, 第 10 版和其引用的文献。
- [0078] 将 WO 01/66080 作为术语“类视黄醇”的定义的参考文献。在本发明中“类视黄醇”的表述与 WO 01/66080 定义的相同。
- [0079] 本说明书中使用的术语“植烷酸”是指 3,7,11,15-四甲基十六酸。当然, 该酸以两种形式存在, 即 3R,7R,11R 型和 3S,7R,11R 型。根据本发明术语“植烷酸”是指单独或混合的和其他形式的任何天然存在形的植烷酸, 和一种或多种非天然存在形的植烷酸的混合物, 任选与一种或两种天然存在形的混合物。根据本发明植烷酸优选地以天然存在形或两种天然存在形混合物来使用。植烷酸是已知化合物并是商业可获得的。植烷酸的所有差向异构体都包括在内。
- [0080] 谈到植烷酸的使用, 据本发明也优选使用如上所定义的植烷酸的衍生物, 尤其是在应用前或应用中在皮肤上或在皮肤中全部或部分转化成植烷酸的衍生物。本发明所用的具体优选植烷酸衍生物是植烷酸酯, 尤其是烷基酯, 例如植烷酸的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基酯。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基

酯,尤其是甲酯、乙酯、异丙酯、正丙酯、正丁酯和叔丁酯是尤其优选的。植烷酸酯可以根据标准方法以已知的方式从植烷酸来获得。制备所述优选植烷酸酯的适合方法在实施例中进行了解说。

[0081] 根据本发明还优选如上所定义的式 (I) 化合物,其中  $R^1$  基团是  $C_1-C_{10}$  链烯基,尤其是  $C_1-C_6$  链烯基。所述链烯基优选地具有少于三个双键,尤其优选一个或两个双键。还尤其优选的是如上所定义的式 (I) 化合物,其中  $R^1$  基团代表抗坏血酸基团。 $R^1$  基团也能够是氨基酸或肽基团。这样的化合物是植烷酸的典型形式,因为它代表了将化合物转化成植烷酸的蛋白酶或酰胺酶的底物。如果  $R$  基团是氢原子,式 (I) 化合物是植醛 (phytal) 并且根据本发明植醛的所有差向异构体也包括在内。如果基团 A 和 B 一起形成双键是植烯酸 (phytenic acid) 衍生物,这些化合物的所有差向异构体以及 E 型和 Z 型都包括在内。然而,A 和 B 优选地代表氢原子并且,如果 A 和 B 形成双键, $R^1$  基团优选地是羟基,那么该化合物代表植烯酸本身。所述化合物可以例如采用基于植烷酸的化学标准方法以已知的方式来制备。

[0082] 如上所定义的式 II 化合物也是新型的,其中  $R$  基团代表  $OR^1$  并且  $R^1$  是正丙基或  $C_4-C_{22}$  烷基,本发明也涉及比如这样的新化合物。

[0083] 植烷酸衍生物本身是蜂窝组织和 / 或皮下脂肪垫活性拮抗剂或者在局部应用前或应用中或应用后能够转化成活性植烷酸。

[0084] 本发明制剂尤其适合蜂窝组织或皮下脂肪垫的美容或药物治疗。而且,它们对防止和治疗皮肤老化显著有效,具体地是使皮肤皱纹和小皱光滑、减少老年斑、改善皮肤的机械性质比如光滑性、纹理、弹性,还有它们改善皮肤紧张性和均匀色泽。本发明制剂还对如在 WO 98/32444 中提到的扰乱性或损伤性皮肤屏障 (表皮屏障) 以及由此诱发的疾病的美容或药物治疗具有特殊的益处,例如,具体为液体或电解质异常、通过年龄小于 33 周的早产儿皮肤的低体温和感染、粘膜炎症比如唇炎、唇皸裂、鼻刺激和外阴阴道炎,湿疹性皮炎比如特应性或脂溢性皮炎、变应性皮炎或非变应性接触性皮炎,裂性湿疹,光敏性皮炎,光毒性皮炎,植物光照性皮炎,放射性皮炎和郁血性 (statis) 皮炎,由外伤、烧伤引起的溃疡和表面皮肤缺损,大疱疾病或者皮肤或粘膜局部缺血,几种形式的鱼鳞病,大疱性表皮松懈,牛皮癣,肥大性癩和癩痕瘤,光老化的内在老化皮肤变化,由于皮肤机械剪切产生的摩擦而引起的起疱和由于皮质甾类的局部使用而引起的真皮萎缩。

[0085] 关于要治疗的疾病以 WO 98/32444 的全部内容作为参考。

[0086] 本发明制剂含有植烷酸和 / 或植烷酸衍生物和适合的美容和 / 或药理学上可接受的添加剂。

[0087] 尤其优选本发明这些制剂中含有活性物质即植烷酸或植烷酸衍生物的量是基于该组合物总重量的 0.0001% 重量 ~ 大约 50% 重量。更优选地,含有植烷酸或植烷酸衍生物的量是基于该组合物总重量的 0.01% 重量 ~ 大约 20% 重量,更优选地量是大约 0.1% 重量 ~ 大约 15% 重量,例如 1 ~ 大约 5%。

[0088] 本发明制剂包括一种或多种美容上可接受的或在药理学上可接受的载体和 / 或添加剂或者在这些制剂中通常使用的活性物质。此处能够举例的有下列物质:脂肪、油、蜡、硅酮、乳化剂、醇、多元醇、增稠剂、湿润剂和 / 或保湿物质、表面活性剂、增塑剂、泡沫抑制剂,阴离子的、阳离子的、非离子的或两性的聚合物,碱化或酸化剂、软化剂、吸附剂、光稳定剂、



电解质、掩蔽剂、有机溶剂、防腐剂、杀菌剂、抗氧化剂、维生素、芳香物质、香料、增甜剂、染料和颜料。

[0089] 适合的组合物是例如液体或固体水包油乳剂、油包水乳剂、多层乳剂、微乳剂、PIT 乳剂、pickering 乳剂、水凝胶、醇凝胶、脂凝胶 (lipogels)、单相或多相溶液、泡沫体、软膏、硬膏、混悬剂、散剂、乳膏或其他常规制剂。本发明制剂也能制备成无水形式比如油或香膏,例如用植物油或动物油、矿物油、合成油或这些的混合物作为载体物质。

[0090] 以黄酮和异黄酮作为活性物质治疗蜂窝组织的适合制剂在 W001/64177 中进行了说明。那里所说明的治疗蜂窝组织的局部用制剂在原则上也适合于植烷酸和其衍生物制剂,以植烷酸或其衍生物代替 W0 01/64177 制剂中的活性物质或植物提取物。关于这点,以 W0 01/64177 的说明作为参考。

[0091] 本发明制剂优选地含有一种或多种常规脂肪物质,例如植物油、液体石蜡油、异链烷烃油、合成碳氢化合物、二-正-烷基酯、脂肪酸、脂肪醇、酯油、羟基碳酸烷基酯、二碳酸酯、二醇酯,碳酸与脂肪醇形成的对称的、不对称的或环酯,饱和的和 / 或不饱和的线形和 / 或支链脂肪酸与甘油形成的单-、二-和三脂肪酸酯、蜡和硅酮化合物。这些脂肪物质的适合实例在 W001/64177 中进行了说明,在这方面以该文献作为参考。

[0092] 所述脂肪物质通常在本发明制剂中存在的量为 0.1 ~ 50% 重量,优选地 0.1 ~ 20% 重量,尤其是 0.1 ~ 15% 重量(每个都是基于整个制剂)。

[0093] 类似于 W0 01/64177 中的制剂,本发明制剂可以含有一种或多种表面活性物质作为乳化剂或分散剂。这样的乳化剂或分散剂的适合实例在 W001/64177 中进行了说明,在这方面以该文献作为参考。

[0094] 本发明制剂中含有的乳化剂的比例可以是例如整个制剂的 0.1 ~ 25% 重量,更优选地 0.5 ~ 15% 重量。

[0095] 本发明制剂也可以含有常规光稳定剂,例如常规 UV-A 和 / 或 UV-B 滤光剂(filters)。可以在本发明制剂中使用的常规 UV-A 和 UV-B 滤光剂系列可以在例如 EP-A-1 081 140 中找到。根据本发明,在该公开中首次披露的该新型暗色滤光剂当然也能够在本发明制剂中使用。

[0096] 适合的有机、无机或修饰的无机光稳定滤光剂也在 W0 01/64177 中提到了,在这方面以该文献作为参考。

[0097] 如果期望,本发明制剂也能够含有如 W0 01/64177 中所说明的蛋白水解物或其衍生物以及适合的单-、寡-或多糖或其衍生物。还有适合的辅助物质和添加剂,比如维生素、维生素原和维生素前体、阿兰品(alantopine)、红没药醇,抗氧化剂、神经酰胺和假神经酰胺、三萜烯、单体儿茶酸、增稠剂、植物糖苷、赋予结构物质(structure-imparting)(结构剂(structurants)),二甲基异山梨醇、溶剂、溶胀和渗透助剂、香料油、染色制剂用的颜料和染料、调节 pH 的物质、络合剂、遮光剂、珠光剂、发泡剂、成膜剂、乳剂稳定剂、增稠剂或粘性聚合物,尤其是阳离子的、阴离子的和非离子的聚合物也在 W001/64177 中进行了说明,在这方面以该文献作为参考。

[0098] 本发明制剂按照通常的方法制备。下列实施例例证了 O/W 乳剂的制备。这些制剂和其他制剂的制备是本领域技术人员熟知的,可以以常规制剂书作为参考。

[0099] 本发明制剂制备成适合于局部给药。所述局部给药至少一天一次,例如一天两次

或三次。治疗期通常是至少两天直到取得期望的效果。治疗期也能够是几周或几个月。损伤性皮肤屏障的治疗在一个相对短的时期比如 1 天~1 周之后能够成功地取得,其中对蜂窝组织和皮肤老化的治疗通常花费 1~2 个月。

[0100] 制剂应用的量依赖于制剂中活性物质的浓度和所要治疗的疾病的严重性或所期望的美容结果。原则是,作为药用的每次应用的活性物质质量大于美容用的。应用的适合量依赖于主治医师或美容师已知的皮肤的质量、所要治疗的人和所要治疗的蜂窝组织的严重性和其他因素。例如,所述应用可以是将乳膏应用到皮肤上。乳膏通常应用的量是 2mg 乳膏/cm<sup>2</sup> 皮肤。对于治疗蜂窝组织或皮下脂肪垫,使用的活性物质的量应该是大约 10 μg ~ 1mg/cm<sup>2</sup> 皮肤。治疗蜂窝组织或皮下脂肪垫的乳膏因此应该含有 0.5% 重量~50% 重量的式 I 活性物质。对于修复皮肤的屏障功能,经常是较小量的活性物质比如 2 μg/cm<sup>2</sup> 皮肤就足够了,所以该局部用制剂可以具有相应较小的活性物质浓度。然而,所应用的量并不是不关键的,并且如果某应用的活性物质的量不产生成功的治疗,则能够提高该应用量比如使用具有更高浓度的局部用制剂。

[0101] 本发明制剂通常含有 0.05~50% 重量的式 I 化合物,更优选地 0.1~40% 重量,例如 0.5~40% 重量。活性物质浓度优选地选择以致当通常量的该制剂应用到皮肤时,提供 1 μg ~ 2mg 活性物质/cm<sup>2</sup> 皮肤,更优选地 2 μg 活性物质~1mg 活性物质/cm<sup>2</sup> 皮肤,例如 10 μg ~ 500 μg 活性物质/cm<sup>2</sup>。

[0102] 本发明制剂的一个特殊优势在于它们能特别快速的修复皮肤的健康状态。具体地,在洗完因溶解屏障脂质而破坏皮肤屏障的皮肤后应用体用洗剂是有益的。该问题也在例如 WO 98/32444 中进行了清楚地说明。

[0103] 根据本发明,式 I 活性物质能够这样应用或以脂质体形式应用。脂质体有利地用卵磷脂同时添加或不添加甾醇或植物甾醇来形成。式 I 活性物质能够就这样封入胶囊或与其他活性物质一起封入胶囊。

[0104] 本发明制剂尤其适合于治疗人但也能够用于治疗动物。

[0105] 下列实施例对本发明进行说明。

[0106] 实施例 1

[0107] 植烷酸乙酯的制备

[0108] 3,7,11,15-四甲基十六酸乙酯:

[0109] 将 3,7,11,15-四甲基十六酸 (28.9g, 90.0mmol) 溶解于无水 CHCl<sub>3</sub> (100ml) 中。加入过量的乙醇 (157.5mmol) 和浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (450mg), 将所得溶液在具有分子筛(4Å)的索格利特提取器上回流 4 天。然后将反应混合物用 10% 碳酸氢钠水溶液 (2x100ml) 在分液漏斗中洗涤。将合并的水相用乙酸乙酯 (2x100ml) 再提取一次。然后将合并的有机相在硫酸钠上干燥,并在减压下将溶剂蒸馏除去。残留物在 140°C, 3.0x10<sup>-1</sup>mbar 下蒸馏。收率: 28.6g 纯物质, 93% 收率。-R<sub>f</sub> (正己烷/乙酸乙酯 9:1) = 0.78; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.12 (q, J = 7.2, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.44-1.02 (m, 24H), 0.98-0.80 (m, 14H); MS (EI): 340 (12) [M<sup>+</sup>], 115 (100) [C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>]; IR (膜层 (film)) cm<sup>-1</sup>: ν = 2925, 1737, 1462, 1376, 1165, 1033, 930, 847。

[0110] 实施例 2

[0111] 植烷酸正丁酯的制备

[0112] 3,7,11,15-四甲基十六酸正丁酯：

[0113] 将 3,7,11,15-四甲基十六酸 (10.0g, 32.0mmol) 溶解于过量的正丁醇 (160.0mmol) 中。然后加入浓硫酸 (345mg)，并将所得溶液在具有分子筛(4Å)的索格利特提取器上回流 4 天。然后将反应混合物用 10% 碳酸氢钠水溶液 (2x100ml) 在分液漏斗中洗涤。将合并的水相用乙酸乙酯 (2x100ml) 再提取一次。然后将合并的有机相在硫酸钠上干燥，并在减压下将溶剂蒸馏除去。残留物在 142°C,  $4.4 \times 10^{-1}$  mbar 下蒸馏。收率：9.8g 纯物质，83% 收率。 $-R_f$  (正己烷 / 乙酸乙酯 49 : 1) = 0.48 ;  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 4.07 (t,  $J$  = 6.8Hz, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.43-1.01 (m, 22H), 0.97-0.90 (m, 6H), 0.88-0.82 (m, 12H) ; MS (EI) : 368 (20) [ $\text{M}^+$ ], 143 (100) [ $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^+$ ] ; IR (膜层)  $\text{cm}^{-1}$  :  $\nu$  = 2925, 2869, 1736, 1462, 1378, 1166, 1022。

[0114] 下列制剂实施例是以基于组合物的全部重量的 % 重量表示的。

[0115] 制剂实施例 1

[0116] 含咖啡因的抗 - 蜂窝组织乳膏

[0117]

	组分	%重量
A)	花生醇和山箭醇和花生葡糖苷	5.00
	异壬酸异壬酯	4.00
	矿物油	4.00
	Dow Corning 硅酮 345(环聚二甲基硅氧烷)	2.00
	鲸蜡醇	2.00
	植烷酸乙酯	1.00
	角鲨烷	2.00
	Dow Corning 硅酮 DC 200/100(聚二甲基硅氧烷)	0.50
	BHT	0.05
	Phenonip(苯氧基乙醇和对羟基苯甲酸酯)	1.00
B)	水	适量 (基于组分 A、B 和 C)
	咖啡因	5.00
	甘油	4.00
	丁二醇	2.00
	丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.20
	EDTA 二钠	0.10
C)	泛醇	1.00
	醋酸维生素 E	0.50
	香料	0.10
D)	三乙醇胺	适量

[0118] 制备说明

[0119] 将 A 部分和 B 部分分别加热到 80℃。在 Ultraturax 上以 13000rpm 有力搅拌下缓慢地将 A 部分加入到 B 部分中并匀化 2 分钟。将乳剂冷却到 45℃并在缓慢搅拌下加入 C 部分的成分。然后用 D 部分将 pH 调节到 6.0。

[0120] 制剂实施例 2

[0121] 抗 - 蜂窝组织乳膏

[0122]

	组分	%重量
A)	花生醇和山萘醇和花生葡糖苷	5.00
	异壬酸异壬酯	2.00
	矿物油	4.00
	Dow Corning 硅酮 345(环聚二甲基硅氧烷)	2.00
	鲸蜡醇	2.00
	角鲨烷	1.00
	植烷酸正丁酯	4.00
	Dow Corning 硅酮 DC 200/100(聚二甲基硅氧烷)	0.50
	BHT	0.05
	Phenonip(苯氧基乙醇和对羟基苯甲酸酯)	1.00
B)	水	适量 (基于组分 A、B 和 C)
	甘油	4.00
	丁二醇	2.00
	丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.20
	EDTA 二钠	0.10
C)	泛醇	1.00
	醋酸维生素 E	0.50
	香料	0.10
D)	三乙醇胺	适量

[0123] 制备说明

[0124] 将 A 部分和 B 部分分别加热到 80℃。在 Ultraturax 上以 13000rpm 有力搅拌下缓慢地将 A 部分加入到 B 部分中并匀化 2 分钟。将乳剂冷却到 45℃并在缓慢搅拌下加入 C 部分的添加剂。然后用 D 部分将 pH 调节到 6.0。

[0125] 制剂实施例 3

[0126] 抗 - 蜂窝组织乳膏

[0127]

	组分	%重量
A)	植烷酸	2.00
	硬脂酸甘油酯 SE	5.00
	2-辛基十二烷醇	.00
	矿物油	4.00
	Dow Corning 硅酮 345(环聚二甲基硅氧烷)	2.00
	Cetaryl Alcohol	2.00
	硬脂酸	1.00
	角鲨烷	2.00
	Dow Corning 硅酮 DC 200/100(聚二甲基硅氧烷)	0.50
	Phenonip(苯氧基乙醇和对羟基苯甲酸酯)	0.50
B)	水	适量 (基于组分 A、B 和 C)
	咖啡因	1.00
	甘油	4.00
	肌肤	0.20
	染料木黄酮	0.10
	丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.20
	EDTA 二钠	0.10
C)	泛醇	1.00
	醋酸维生素 E	0.50
	香料	0.20
D)	氢氧化钾	适量

[0128] 制备说明

[0129] 将 A 部分和 B 部分分别加热到 80℃。在 Ultraturax 上以 13000rpm 有力搅拌下缓慢地将 A 部分加入到 B 部分中并匀化 2 分钟。将乳剂冷却到 45℃并在缓慢搅拌下加入 C 部分的添加剂。然后用 D 部分将 pH 调节到 7.5。

[0130] 制剂实施例 4

[0131] 使用了植烷酸正丁酯的减肥洗剂

[0132]

	组分	%重量
A)	肉豆蔻酸甘油酯	4.00
	鲸蜡醇	1.00
	乙基己基十二烷醇	2.00
	植烷酸正丁酯	3.00
	聚二甲基硅氧烷	2.00
	醋酸维生素 E	2.00
	EDTA 二钠	0.10
	苯氧基乙醇和对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸乙酯和对羟基 苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯	0.60
	磷酸鲸蜡酯	0.84
B)	水	10.00
	氢氧化钾	1.60
C)	水	加至 100
	卡波姆	0.10
	丙二醇	5.00
D)	氢氧化钾	0.50
E)	抗坏血酸磷酸钠	0.50
	水	10.00

[0133] 制备说明

[0134] 在搅拌下将 A 部分加热到 85℃。当每种物质都溶解后,加入 B 部分。然后在 Ultraturax 上以 13000rpm 有力搅拌下缓慢加入加热到 80℃的 C 部分。也缓慢加入 D 部分。匀化 1 分钟。将乳剂冷却到 40℃并在缓慢搅拌下加入 E 部分的添加剂。然后用氢氧化钾溶液将 pH 调节到 6.0。

[0135]

制剂实施例	5	6
成分	% (w/w)	% (w/w)
肉豆蔻酸甘油酯	4.00	4.00
鲸蜡醇	2.00	2.00

制剂实施例	5	6
Steareth-2	2.00	2.00
Steareth-21	2.00	2.00
肉豆蔻酸异丙酯	5.00	5.00
醋酸维生素 E	0.50	0.50
杏仁油	2.00	2.00
BHT	0.05	0.05
苯氧基乙醇和对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯和对羟基苯甲酸异丙酯	0.80	0.80
水	加至 100	加至 100
EDTA 二钠	0.10	0.10
D- 泛醇	0.30	0.30
抗坏血酸磷酸钠	0.50	0.50
丙二醇	4.00	4.00
聚丙烯酰胺和 C13-14 异链烷烃和 Laureth-7	0.50	0.50
植烷酸	0.50	1.00
三乙醇胺	适量	适量
制剂实施例	7	8
成分	% (w/w)	% (w/w)
水	加至 100	加至 100
丙烯酸酯 /C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.60	0.60
NaOH 30%	0.40	0.40
EDTA 二钠	0.10	0.10



制剂实施例	5	6
D-泛醇	0.50	0.50
角鲨烷	2.00	2.00
Coco-Carylat/Caprat	4.00	4.00
BHT	0.05	0.05
苯氧基乙醇和对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯和对羟基苯甲酸异丙酯	0.80	0.80
环聚二甲基硅氧烷	4.00	4.00
甘油	3.00	3.00
醋酸维生素 E	0.30	0.30
植烷酸	0.50	1.00
制剂实施例	9	10
成分	% (w/w)	% (w/w)
水	加至 100	加至 100
丙二醇	3.00	3.00
丙烯酸酯 /C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.60	0.60
NaOH 30%	0.40	0.40
乙醇	5.00	5.00
EDTA 二钠	0.10	0.10
抗坏血酸磷酸钠	0.30	0.30
D-泛醇	1.00	1.00
角鲨烷	2.00	2.00
Coco-Carylat/Caprat	4.00	4.00

制剂实施例	5	6
BHT	0.05	0.05
苯氧基乙醇和对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯和对羟基苯甲酸异丙酯	0.80	0.80
环聚二甲基硅氧烷	4.00	4.00
甘油	3.00	3.00
醋酸维生素 E	0.50	0.50
植烷酸	0.50	1.00
三乙醇胺	适量	适量
制剂实施例	11	12
成分	% (w/w)	% (w/w)
水	加至 100	加至 100
丁二醇	4.00	4.00
丙烯酸酯 /C10-30 烷基丙烯酸酯交联聚合物	0.60	0.60
NaOH 30%	0.40	0.40
环聚二甲基硅氧烷	5.00	5.00
EDTA 二钠	0.10	0.10
D- 泛醇	0.50	0.50
苯氧基乙醇和对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯和对羟基苯甲酸异丙酯	0.80	0.80
甘油	3.00	3.00
多乙氧基醚 20	0.80	0.80
维生素 K1 ( 维生素 K1)	0.10	0.10

制剂实施例	5	6
醋酸维生素 E	0.10	0.10
植烷酸	0.50	1.00

[0136]

[0137]

[0138]

[0139] 制剂实施例 5 和 6 是具有抗皱作用的面用乳膏,制剂实施例 7 和 8 是用于敏感皮肤的乳膏,制剂实施例 9 和 10 代表皮肤保护体用洗剂,制剂实施例 11 和 12 是眼用轮廓凝胶。

[0140] 本发明制剂的有效性能够通过对于患有蜂窝组织和 / 或皮下脂肪垫的病人给予适合量的例如制剂 1 或制剂 2 来进行检查。可以以例如每 10cm<sup>2</sup> 皮肤 20mg 制剂实施例 2 制剂的量应用,一天三次。在适合的治疗期例如 2 个月后,受试者显示出清楚可见的蜂窝组织改善。