ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 33271 B1

(43) Date de publication :
02.05.2012

(51) Cl. internationale :
A61K 8/67; A61K 8/34; A61K 8/36; A61K 8/49; A61K 8/92; A61Q 19/02

(21) N° Dépôt :
34348

(22) Date de Dépôt :
14.11.2011

(30) Données de Priorité :
14.05.2009 FR 0953180

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2010/056533 12.05.2010

(71) Demandeur(s) :
PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE, 45, place Abel Gance 92100 Boulogne-Billancourt (FR)

(72) Inventeur(s) :
POIGNY, Stéphane ; BELAUBRE, Françoise ; SAURAT, Jean-Hilaire ; SORG, Olivier ; KASRAEE, Behrooz

(74) Mandataire :
CABINET PATENTMARK

(54) Titre : **UTILISATION DE DELTA-TOCOPHÉRYL-CARBOHYDRATE EN TANT QU'AGENT DE DÉPIGMENTATION**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition cosmétique ou pharmaceutique pour une application cutanée et dont le but est la dépigmentation de la peau.

(استخدام كربوهيدرات دلتا - توكوفيريل كمادة لإزالة الاصطباغ)

الملخـــص

يتعلق الاختراع الحالي بتركيبة تجميلية أو صيدلانية توضع على الجلد، ويتمثل الهدف منها في إزالة الاصطباغ من البشرة.

(استخدام كربوهيدرات دلتا - توكوفيريل كمادة لإزالة الاصطباغ)

الوصف الكامل

الخلفية التقنية

يتعلق الاختراع الحالي بمستحضرات تجميلية وجلدية تحتوي على كربوهيدرات دلتا - توكوفيريل لعلاج التغيرات التجميلية والجلدية بالبشرة التي تتعلق بالصبغة الزائدة، بشكل موضعي، على سبيل المثال الوحمات أو النمش، أو بشكل أعم، على سبيل المثال في المساحات الكبيرة من الجلد. ويمكن أن تكون الصبغة الزائدة طبيعية أو ناتجة عن البيئة.

وتكون خلايا الميلانين، وهي خلايا نجمية الشكل، مسئولة عن صبغة الجلد وتوجد في أعمق طبقة من البشرة، أي الطبقة القاعدية. وتتمثل الوظيفة الرئيسية لخلايا الميلانين في ضمان توليد الميلانين، وهي العملية التي يتخلق بواسطتها الميلانين في جزئيات عضوية خاصة تسمى الأجسام الميلانينية. وبعد ذلك يتم نقل الأجسام الميلانينية، التي تحتوي على الميلانين، وتوزيعها على خلايا كيراتينية مجاورة بواسطة تفرعات خلايا الميلانين. وهذا الاتصال بخلايا الميلانين يؤدي إلى صبغ الجلد، وهي آلية تحمي البشرة من آثار الأشعة فوق البنفسجية المسببة للتحول الخلقي. ويمكن أن تكون منبهات فسيولوجية مختلفة مسئولة عن تخليق الميلانين.

وتعتبر الشمس منبهاً فسيولوجياً طبيعياً ومعتاداً لتخليق الميلانين، مما يؤدي إلى زيادة فيعدد خلايا الميلانين، وتخليق جديد للميلانين، وتغيرات شكلية

لخلايا الميلانين، مع زيادة في تفرعاتها وزيادة في تحول الأجسام الميلانينية إلى خلايا كيراتينية.

وعلى المستوى الجزيئي، يتكون توليد الميلانين من سلسلة تفاعلات إنزيمية تكون المادة البادئة لها هي التيروسين. وفي حالة التعرض للشمس، يعمل هذا التعرض على تنبيه تخليق وإفراز هرمون ألفا المنبه لخلايا الميلانين (α-MSH). ويؤدي α-MSH إلى زيادة تركيز AMP الحلقي في خلية الميلانين، وتنشيط معامل النسخ، ومعامل النسخ المرتبط بصغر العينين (Mitf)، الذي ينبه بدوره نشاط نسخ الجينات المشفرة لثلاثة إنزيمات تشارك بشكل أساسي في عملية توليد الميلانين: تيروسيناز وبروتينات 1 و2 المرتبطة بتيروسيناز (TRP-1 و TRP-2).

كما تكون إنزيمات تيروسيناز و TRP-1 و TRP-2 فعالة ومسئولة عن صبغ الجلد عندما يكون هناك مثير آخر غير الشمس.

ويعمل إنزيم تيروسيناز على تحفيز تحول التيروسين إلى دوباكينون. ومن هذه النقطة، يحتمل وجود طريقين للتخليق: توليد ميلانين جيد وتوليد ميلانين قاتم. ويتم تحويل دوباكينون إلى ميلانين جيد بسلسلة متتالية من تفاعلات الأكسدة باستخدام TRP-1 و TRP-2. ويناظر الميلانين الجيد الصبغات السوداء والبنية، مع محتوى كبريت منخفض، ويضمن قدرة على الحماية من الضوء. وفي عملية توليد الميلانين القاتم، تتحد جزيئات ذات محتوى كبريت مرتفع مع دوباكينون لتعطي ميلانين قاتم، ذا لون أصفر - برتقالي، يوجد في بشرة الأشخاص ذوي الشعر الأحمر.

ويمكن تثبيط توليد الميلانين بإعاقة تفاعلات الأكسدة الإنزيمية التي تستخدم إنزيمات تيروسيناز و/أو TRP-1 و/أو TRP-2. كما يمكن تثبيط توليد الميلانين بإعاقة بلمرة دوباكينون.

وبالتالي يمكن أن تحدث إعاقة إنتاج الميلانين لأسباب مختلفة. وتُعرف جزيئات معينة خارجية المنشأ للتنظيم السلبي لتوليد الميلانين. ويقوم هيدروكينون بتثبيط تخليق الميلانين بإدخال نفسه في صورة طبقة تحتية من إنزيم تيروسيناز لتحويل نشاطه. ويعمل أربيوتين المحتوي على هيدروكينون بنفس الطريقة. ويقلل حمض كوجيك من نشاط إنزيم تيروسيناز ولكنه أيضاً يعمل كخافض قوي يمنع تلون الميلانين بواسطة الأكسدة. ويقلل فيتامين (أ) من ظهور إنزيم تيروسيناز TRP-2.

وبصفة خاصة، تعرف في المطبوعات عائلة مركبات توكوفيرول المحتوية على عوامل لإزالة الاصطباغ. وبشكل طبيعي يوجد ألفا - توكوفيرول، أو فيتامين هـ، في كثير من النباتات، عادة مع مركبات أخرى مثل بيتا - توكوفيرول، أو جاما - توكوفيرول أو دلتا - توكوفيرول. وتوجد في الأسواق بالفعل مركبات تجميلية لإزالة الاصطباغ تحتوي على مركبات توكوفيرول المذكورة.

وبالرغم من ذلك، اتضح أنه تحت ظروف أكسدة بسيطة، يؤدي وضع مضاد الأكسدة المذكورة على الجلد مباشرة إلى آثار تنذر بالالتهاب تحدث نتيجة للنشاط الزائد في التركيزات المستخدمة موضعياً. وبالتالي، تم إجراء تعديلات تركيبية متعددة لمركبات توكوفيرول المذكورة مكنت من حصر الآثار

الجانبية، لتسمح باستخدامها في العلاج والوقاية من مشاكل وأمراض جلدية أخرى.

فمثلاً، يصف الطلب الدولي رقم WO 98/51679 بوصف إسترات توكوفيرول في المركبات التجميلية والصيدلانية. وكشف هذا الطلب الدولي عن أنه لإسترات توكوفيرول المذكورة فاعليات مضادة للتشقق ومضادة للالتهاب، تدعم تمييز خلايا الكيراتين، وتحسن ترطيب ونعومة الجلد، ولها فاعلية مضادة لتقدم السن أو لإزالة الاصطباغ.

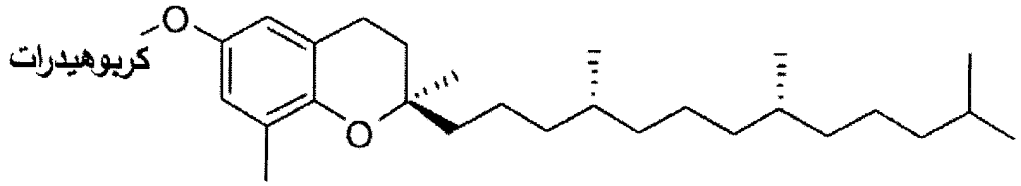
وبشكل أفضل، تصف براءة الاختراع الأوروبية رقم EP 1062223 مواد بادئة لمركبات فعالة تستخدم في التجميل أو الأمراض الجلدية، وبشكل أكثر تحديداً في علاج الأمراض الجلدية (التهاب الجلد الاستشرائي، حب الشباب، الصدفية). ويتعلق هدف الاختراع في استخدام إنزيم جلوكوسريبروسيداز، وهو إنزيم لجسم ذوبان يوجد في كل الخلايا وبالتالي يوجد بشكل طبيعي في الجلد. ويقوم إنزيم جلوكوسريبروسيداز بإماهة المادة البادئة للمركب الفعال، وبالتالي تحرر المادة الفعالة بيولوجياً. وبهذه الطريقة، تقل الآثار الجانبية، ويتم التخلص منها أيضاً. وهكذا تكشف براءة الاختراع الأوروبية رقم EP 1062223 عن استخدام المواد البادئة من الكربوهيدرات لدلتا - توكوفيرول. وبشكل أكثر تحديداً، تكشف براءة الاختراع الأوروبية رقم EP 1062223 عن الخصائص الكيميائية الفيزيائية والبيولوجية لجلوكو بيرانوسيد - دلتا - توكوفيريل. وتعمل الإماهة الإنزيمية عن طريق إنزيم جلوكوسريبروسيداز لجلوكو بيرانوسيد - دلتا - توكوفيرول على التحرر البطيء لدلتا - توكوفيرول، بخصائص حركية أقل من المشتق المرجعي (جلوكو بيرانوسيد

4- ميثيل أمبليفيريل). ويتجنب التحرر البطيء التركيز المرتفع للمادة الفعالة دلتا - توكوفيرول وبالتالي أي تأثير التهابي أثناء وضع المنتج. وهكذا، يضمن التحرر البطيء للمادة الفعالة التوافر الحيوي الأفضل لها في وسط الجلد وبالتالي يضمن حماية أكثر فعالية.

وبالنسبة لمركبات جلوكو الاقترانية ذات الفعالية المنخفضة جداً بالمقارنة بتلك الخاصة بالمادة الفعالة الحرة فيتم الكشف عنها بصفة خاصة في براءة الاختراع الأوروبية رقم EP 1062223: وبالتحديد فإن لجلوكو بيرانوسيد دلتا - توكوفيريل قدرة ضعيفة مضادة للأكسدة بالمقارنة بتلك الخاصة بدلتا - توكوفيرول. وبالتالي، ووفقاً للمعلومات الاختصاصية السابق ذكرها، فإن فاعلية إزالة الاصطباغ الخاصة بجلوكو بيرانوسيد - دلتا - توكوفيريل يجب أن تكون مساوية أو أقل بالمقارنة بتلك الخاصة بدلتا - توكوفيرول.

ولكنه حتى الآن، لوحظ أنه بطريقة مدهشة جداً وبطريقة عكسية يتصف جلوكو بيرانوسيد - دلتا - توكوفيريل بفعالية لإزالة الاصطباغ أعلى إلى حد بعيد من تلك الخاصة بدلتا - توكوفيرول الذي يحرره أثناء الوضع على البشرة (أنظر مثال (1)). ولا يمكن تعليل هذا التأثير بالتحرر المنفرد لدلتا - توكوفيرول وهو غير متوقع تماماً.

ونتيجة لذلك يتعلق هدف الاختراع الحالي في استخدام كربوهيدرات دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I) كمادة تجميلية لإزالة الاصطباغ.



الصيغة (I)

وتتكون كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من جزئين متحدين مع بعضهما. والجزء الأول هو الكربوهيدرات والثاني هو دلتا - توكوفيرول. وتتساوى في الاختراع الحالي المصطلحات أحادي السكريد، والسكريد، والكربوهيدرات والسكر.

ويمكن أن تتحد الكربوهيدرات مع دلتا - توكوفيرول عن طريق روابط جليكوسيدية α أو β إذا كانت الرابطة على مصاوغ كربوني للكربوهيدرات. كما يمكن أن تتحد الكربوهيدرات مع دلتا - توكوفيرول بواسطة رابطة إيثر بسيطة إذا تمت الرابطة على الأكسجين الخاص بغير المصاوغ الكربوني للكربوهيدرات.

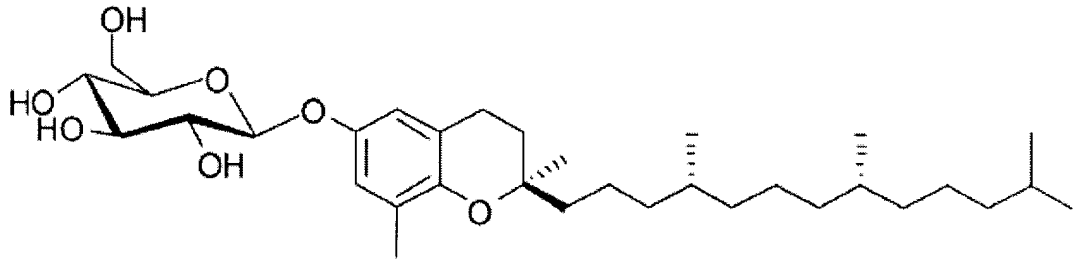
وبشكل مناسب، يتم اختيار الكربوهيدرات الخاصة بالصيغة (I) من بين المركبات أحادية السكريد.

وبشكل مناسب أكثر، يتم اختيار الكربوهيدرات الخاصة بالصيغة (I) من بين المركبات أحادية السكريد للسلسلة (د).

وبشكل مناسب أكثر أيضاً، يتم اختيار الكربوهيدرات من الصيغة (I) من بين المركبات أحادية السكريد للسلسلة (د) التي بها محتوى كربون C_3-C_6 مثل جليسيرالديهيد، وإريثروز، وثريوز، وكايبوز، وأرابينوز، وزيلوز، وليكسوز، وألوز، وألتروز، وجلوز، وإيدوز، وتالوز، وجلوكوز، وجالاكتوز، ومانوز وفركتوز وأيضاً مشتقاتها مثل الأشكال الحلقية منها عندما توجد، مثلاً بيرانوز أو فورانوز على سبيل المثال. ويمثل د- جلوكوبيرانوز مركب أحادي

السكريد المفضل في الاختراع الحالي.

وتتمثل كربوهيدرات دلتا - توكوفيريل المستخدمة وفقاً للاختراع في جلوكو بيرانوسيد - دلتا - توكوفيريل المحددة بالصيغة (II) التالية:



الصيغة (II)

وفي الاختراع الحالي، تستخدم كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل كمادة تجميلية لإزالة الاصطباغ. ويمكن استكمال وظيفة إزالة الاصطباغ الخاصة بكربوهيدرات دلتا - توكوفيريل بأي تأثير فسيولوچي إضافي ينتج عن طريقة عملها.

ويمكن الحصول على المواد البادئة للمادة الفعالة أو المركبات الاقترانية وفقاً للاختراع بواسطة عملية كيمائية حيوية أو بعملية تخليق عضوي. ووفقاً لأحد عمليات التخليق العضوي، تقترن المادة الفعالة بالكربوهيدرات، المعالجة فيما سبق بتترا - أسيل وتنشط في الموضع (1) (كربون تشاكل سكري، ويسمى أيضاً مصاوغ كربوني) بواسطة إيميدات. وبعد ذلك تتم إماهة مجموعات الأسيتيل بواسطة أيونات ميثانولات. ويمكن استخدام تقنيات تخليق أخرى، معروفة جيداً للمختص في هذا المجال، لتخليق هذه الجزيئات أو جزيئات مناظرة لها وظيفة إيثر على موقع كربون آخر، على سبيل المثال، (2، أو 3، أو 4، أو 5، أو 6).

ويتعلق هدف آخر للاختراع بتركيبة تجميلية لإزالة الاصطباغ تشتمل على مادة حاملة مقبولة للاستخدام بشكل تجميلي على الجلد كمكون فعال وكمية فعالة من كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I)، ويفضل من الصيغة (II).

وتعني كلمة "مادة حاملة" أي مادة مساعدة أو سواغ يسمح بتصنيع، أو حفظ، أو تناول المركب الصيدلاني. ويمكن في تركيبة الاختراع الحالي استخدام أي مادة حاملة مقبولة من وجهة النظر الجلدية - التجميلية، ويتم اختيارها من بين الأسوغة المستخدمة بشكل معتاد في التركيبات الصيدلانية. وبشكل موات، يحتوي مركب الاختراع من 0.01% إلى 5% بالوزن من كربوهيدرات - دلتا -توكوفيريل من الصيغة (I)، ويفضل من 0.03% إلى 2.5% بالوزن من كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I)، وبشكل أكثر تفضيلاً ما بين 0.05% و1% بالوزن من كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I) بالمقارنة بالوزن الإجمالي للتركيبة.

وبشكل مفضل، يحتوي مركب الاختراع من 0.01% إلى 5% بالوزن من جلوكوبيرانوسيد - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (II)، ويفضل من 0.03 إلى 2.5% بالوزن من جلوكو بيرانوسيد - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (II)، وبشكل أكثر تفضيلاً ما بين 0.05% و1% بالوزن من جلوكو بيرانوسيد - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (II) بالمقارنة بالوزن الإجمالي للتركيبة.

ويمكن تقديم مركب الاختراع في صورة مستحلب زيت في ماء (o/w) أو ماء في زيت (w/o). كما يمكن تقديمه في صورة كريات مثل الأجسام الدهنية، أو

الكبسولات الصغيرة أو الكرات الصغيرة.

وتتمثل أطوار الزيت المستخدمة في الاختراع في:

- أطوار زيت صلب أو غليظ القوام مثل شمع العسل، وشمع كانديلا، وشمع كرنوبا، وشمع النفط (أو شموع دقيقة التبلور)، وبرافين؛ ومخاليط منها؛
- زيوت من أصل حيواني و/أو نباتي؛ ومخاليط منها؛
- زيوت هيدروكربونية من أصل تخليقي، بها أكثر من 8 ذرات كربون، إما خطي أو متفرع، مشبع أو غير مشبع؛ مثل بولي أيزو بيوتيلين مهدرج (زيت بارليم)، أو زيت برافين (أو فازلين، أو زيت معدني)، أو أيزوبرافينات، أو ليمونين، أو سكالين، أو بولي أيزوبيوتين أو أيزو - أوكتان؛ ومخاليط منها؛
- زيوت متشكلة من أحماض دهنية مرتفعة، بـ C_{10}-C_{22} معين، مثل حمض ميرستيك، أو حمض بلميتيك، أو حمض إستياريك، أو حمض بهنيك، أو حمض أوليك، أو حمض لينوليك، أو حمض لينولينيك أو حمض أيزو إستياريك؛
- زيوت مشكلة من كحول دهني مرتفع، وبصفة خاصة C_{10}-C_{22}، مثل كحول أوليك، أو كحول لينوليك أو لينولينيك، أو كحول أيزو إستياريك أو دوديكانول أوكتيل؛ ومخاليط منها؛
- زيوت متشكلة من إسترات خطية أو متفرعة، مشبعة أو غير مشبعة من الصيغة RCOOR'، حيث فيها R تمثل المتبقي من حمض دهني مرتفع يتضمن من 7 إلى 19 ذرة كربون و R' تمثل سلسلة هيدروكربون

تتضمن من 3 إلى 20 ذرة كربون، وبالتحديد إسترات C_{12}-C_{36} مثل مايرستات أيزو بروبيل، بالميتات أيزو بروبيل، إستيارات بيوتيل، لورات هكسيل، أديبات داي أيزو بروبيل، أيزو نونانوات أيزو نونيل، بالميتات 2- إيثيل - هكسيل، لورات 2- هكسيل - ديسيل، بالميتات 2- أوكتيل ديسيل، مايرستات أو لاكتات 2- أوكتيل - دوديسيل، سكسينات داي (2- إيثيل - هكسيل)، مالات داي أيزو إستيريل، هيدروكسي إستيارات أيزو إستياريل، هيدروكسي إستيارات إيثيل هكسيل، إيثيل هكسانوات ستيريل؛ أيزو إستيارات أيزو إستياريل؛ ومخاليط منها؛

- زيوت متشكلة من مونو جليسيريدات حمض كربوكسيلي C_1-C_{30}، داي جليسيريدات حمض كربوكسيلي C_1-C_{30}، تراي جليسيريدات حمض كربوكسيلي C_1-C_{30}، مثل مونو -، أو داي -، أو تراي جليسيريدات حمض كبريليك أو كبريك، مونو -، أو داي -، أو تراي جليسيريدات حمض بالميتيك، مونو -، أو داي -، أو تراي جليسيريدات حمض لينوليك، مونو -، أو داي -، أو تراي جليسيريدات حمض إستياريك، مونو -، أو داي -، أو تراي جليسيريدات حمض أيزو إستياريك، مونو -، أو داي - أو تراي جليسيريدات حمض بهينيك، مونو -، أو داي -، أو تراي جليسيريدات حمض أوليك، مونو -، أو داي - أو تراي جليسيريدات حمض مايرستيك، مونو -، أو داي -، أو تراي جليسيريدات حمض لينولينيك؛ ومخاليط منها؛
- زيوت سيليكونية غير متطايرة مثل سيلوكسانات بولي داي ميثيل غير متطايرة (PDMS)؛ بولي سيلوكسانات معدَّلة؛ سيليكونات أمينية، أو

سيليكونات بمجموعات هيدروكسيل، أو معالجة بالفلور؛ وداي ميثيكونات؛ وتراي ميثيكونات؛ ومخاليط منها. وبشكل مفضل، تتوافر داي ميثيكونات التي يمكن استخدامها في سياق الاختراع الحالي بالأسماء التجارية VICASIL® (جنرال إلكتريك كومباني)، أو DOW CORNING 200®5 (داو كورنينج كوربوريشن، DC200، DOW CORNING 225®)، أو أي طور زيتي آخر معروف للمختص في المجال.

ويمكن أن تشتمل التركيبة أيضاً على مواد لتلطيف البشرة.

وتشتمل أمثلة المواد الخاصة بتلطيف البشرة، على سبيل المثال لا الحصر، على مستحلبات أنيونية، أو كتيونية أو غير أيونية مثل سلفات لورات صوديوم، وسلفوسكسينات صوديوم داي أوكتيل، وإستيارات صوديوم، وإسترات سوربيتان، وأحماض إيثوكسيل دهنية، وكحولات إيثوكسيل دهنية، وإيثيل هكسانات PEG-5 وتراي ديسيث-9، وأي مستحلبات أو مواد ملطفة معروفة للمختص في المجال؛ ومخاليط منها.

وبالنسبة لتركيبات الاختراع التي تتضمن قاعدة كحولية أو مائية - كحولية، يكون من المناسب استخدام أي كحول أحادي.

كما يمكن أن تشتمل التركيبة أيضاً على بولي أول قابل للامتزاج بالماء عند درجة حرارة الغرفة (25°م) ويتم اختياره بشكل ملحوظ من بين البولي أولات التي تتضمن بصفة خاصة من ذرتين إلى 20 ذرة كربون، وبشكل مفضل بها من ذرتين إلى 10 ذرات كربون، ويفضل بها من ذرتين إلى 6 ذرات كربون، مثل الجلسرين ومشتقات جليكول مثل جليكول بروبيلين،

وجليكول بيوتيلين، وجليكول بنتيلين، وجليكول هكسيلين، وجليكول داي بروبيلين، وجليكول داي إيثيلين، وإيثرات جليكول مثل إسترات مونو -، أو داي أو تراي بروبيلين جليكول ألكيل (C_1-C_4)، وإيثرات مونو، أو داي أو تراي إيثيلين جليكول ألكيل (C_1-C_4)؛ ومخاليط منها.

كما يمكن أن تتضمن التركيبة مواداً مضادة للأكسدة يتم اختيارها من بين الأحماض الأمينية (على سبيل المثال جليسين، هايستيدين، تيروسين، تريبتوفان) ومشتقات منها، وإيميدازولات ومشتقات منها، وببتيدات مثل D، L- كرنوسين، وD- كرنوسين، وL- كرنوسين ومشتقات منها، وكاراتينويدات، وكاروتينات ومشتقات منها، وأحماض كلوروچينية ومشتقات منها، وأحماض ليبويك ومشتقات منها (على سبيل المثال حمض داي هيدروليبويك)، وكبريتات (على سبيل المثال ثيوريدوكسين، وجلوتاثيون، وسيستيين، وسيستين، وسيستامين وجليكوسيل، وN- أسيتيل، وميثيل، وإيثيل، وبروبيل، وأميل، وبيوتيل ولوريل، وبالميتويل، وأوليل، وكوليستيريل وإستر جليسيريل، وأورو ثيو جلوكوز، وبروبيل ثيو راسيل ومشتقات منها)، ومركبات سلفوكسيمين (على سبيل المثال سلفوكسيمين بيثيونين، وهوموسيستين ومشتقات منها) بجرعات ذات إطاقة منخفضة (بمعنى P مول/كجم)، وكذلك مواد ربط (أحماض دهنية معالجة بالهيدروكسي، وحمض فايتيك، ولاكتوفريين، وأحماض ستريك، وحمض لاكتيك، وحمض ماليك، وEDTA، وEDTA داي صوديوم، وEGTA ومشتقات منها)، وأحماض دهنية غير مشبعة ومشتقات منها)، وحمض فوليك، ومشتقات منه، وأبيكينون وأبيكينول ومشتقات منها، وفيتامين (C) ومشتقات منه (على سبيل المثال

بالميتات أسكوربيل)، وفيتامين (A) ومشتقات منه، وحمض روتينيك، وكرنوسين، وحمض بوليك، ومانوز ومشتقات منها، وزنك ومشتقات منه (على سبيل المثال ZnO، و$ZnSO_4$)، وسيلينيوم ومشتقات منه (على سبيل المثال سيلين ميثايونين)، وستلبينات ومشتقات منها (على سبيل المثال ستلبين متأكسد، وداي موتاز سوبر أكسيد ومشتقاته، ومضادات أكسدة أخرى معروفة للمختص في المجال، ومخاليط منها.

كما يمكن أن تتضمن التركيبة مواد مضادة للميكروبات مثل المواد الحافظة أو مضادات الفطريات التي يتم اختيارها من بين الكحولات، التي يمكن أن تحتوي على واحد أو أكثر من المواد البديلة العطرية، على سبيل المثال مركبات فينوكسي إيثانول مثل 2- فينوكسي إيثانول، و1- فينوكسي -2- بروبانول، كحول بنزيليك، و2- هيدروكسي باي فينيل، وبارابينات، وبشكل مفضل ميثيل بارابين، وإيثيل بارابين، وبروبيل بارابين، وبيوتيل بارابين، وأيزو بيوتيل بارابين، وصوديوم ميثيل بارابين، وصوديوم إيثيل بارابين، وصوديوم بروبيل بارابين، وصوديوم أيزو بيوتيل بارابين، وصوديوم بيوتيل بارابين وصوديوم أيزو بيوتيل بارابين، ويوريا إيميدازوليدينيل، ويوريا دايازوليدينيل، وصوديوم هيدروكسي ميثيل جليسينات، ومشتقات هالوچينية مثل أيودو بروبينيل بيوتيل كربامات، و2- برومو -2- نيترو بروبان -1، 3- دايول، و2، 4، 4□- تراي كلورو -2□- هيدروكسي داي فينيل إيثر (تراي كلوزان)، و3، 4، 4□- تراي كلورو كربانيليد (تراي كلوكربان)، وكلور بيوتانولون، وكحول 2، 4- داي كلورو بنزيليك، ويوريا N- (4- كلوروفينيل -N□- (3، 4- داي كلورو فينيل)، أو 1، 2- داي برومو -2، 4- داي سيانو

بيوتان، وكلوروكسينول، وكيتوكونازول، وأوكسيكونازول، وبيوتاكونازول، وكلوتريمازول، وإيكونازول، أو إنيلكونازول، وفنتيكونازول، وميكونازول، وسلكونازول، وترايوكونازول، وفلوكونازول، وإتراكونازول، وتركونازول، ومواد فعالة تحتوي على واحد أو أكثر من نيتروچينات كتيونية مثل كلوريد سيتيلتراي ميثيل أمونيوم، وكلوريد سيتيل بيريدينيوم، وكلوريد بنزثونيوم، وكلوريد داي أيزو بيوتيل إيثوكسي إيثيل - داي ميثيل بنزيل أمونيوم، وكلوريد داي أيزو بيوتيل فينوكسي - إيثوكسي إيثيل - داي ميثيل بنزيل - أمونيوم، وكلوريد، وبروميد، وسكرينات N- ألكيل -N، N- داي إيثيل - بنزيل - أمونيوم، وكلوريد تراي ميثيل أمونيوم، وصوديوم ألومنيوم كلورو هيدروكسي أسيتات، وكلوريد تراي سيتيل ميثيل أمونيوم، وداي أمينو ألكيل أميد، وأحماض عضوية وأملاحها، مثل حمض ستريك، ومواد غير مشبعة مضادة للميكروبات مثل فارنيسول، أو تربينافين أو نافتيفين، ومواد أروماتية حلقية غير متجانسة مثل باي فونازول، أو كلوكونازول، أو أيزو كونازول، أو أي مادة أخرى مضادة للميكروبات والفطريات معروفة للمختص في المجال؛ ومخاليط من ذلك.

كما يمكن أن تشتمل التركيبة على مواد تغليظ أو مواد تعدِّل الإنسيابية، على سبيل المثال مركبات يوريثان غير أيونية معالجة بالإيثوكسيل ومعدَّلة بشكل طارد للماء، ومواد تغليظ حمض بولي كربوكسيلي مثل بوليمر مشترك من مركبات أكريلات/ إستياريث -20 ميثاكريلات، وكربومرات، وبوليمرات أكريلات مشتركة ومركبات أكريلات ألكيل C_{10}-C_{30} مترابطة بشكل مستعرض؛ ومخاليط من ذلك.

ويمكن أن تشتمل التركيبة أيضاً على أحماض وقواعد لضبط مدى pH للتركيبة السابق ذكرها. ويمكن أن تكون القواعد معدنية (صودا، بوتاس، أمونيا) أو عضوية مثل مونو -، أو داي - أو تراي إيثانولامين، وأمينو ميثيل بروبادايول، وN- ميثيل - جلوكامين، وأحماض أمينية قاعدية مثل أورجينين وليسين؛ ومخاليط منها.

كما يمكن أن تشتمل التركيبة على واحد أو أكثر من المكونات الإضافية مثل محلول منظّم لـ pH، وفيتامينات، ومواد معطرة، وأي مركب مفيد آخر معروف للمختص في المجال.

ويمكن تهيئة التركيبة التجميلية الخاصة بالاختراع في صورة مرهم، أو رذاذ، أو غسول، أو جل، أو رغوة، أو مستعلق مشتت، أو سيروم، أو قناع، أو حليب للجسم أو كريم، على سبيل المثال.

ولتقوية فاعلية إزالة الاصطباغ لكربوهيدرات دلتا - توكوفيريل التي لها الصيغة (I) أو (II)، فيمكن دمجها مع مادة أخرى واحدة على الأقل لإزالة الاصطباغ.

ويتم اختيار مادة إزالة الاصطباغ التي يتم دمجها مع كربوهيدرات دلتا - توكوفيريل التي لها الصيغة (I) أو (II) في مركب إزالة الاصطباغ من بين مشتقات داي فينيل ميثان معالجة بالهيدروكسيل، وبصفة خاصة 4- (1- فينيل إيثيل) -1، 3- داي هيدروكسي بنزين، أو مواد مشابهة لفيتامين (A)، وبصفة خاصة رتينال، 4- بيوتيل - ريسورسينول (وهو يباع تحت الاسم التجاري Rucinol®)، أو حمض كوجيك، أو حمض لينوليك أو زيت غني بحمض

اللينوليك في صورة تراي جليسيرات، أو بصفة خاصة زيت زهرة الربيع التي تتفتح في المساء، أو مخاليط منها.

وبشكل موات، تتمثل مادة إزالة الاصطباغ التي يتم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I) أو (II) في تركيبة إزالة الاصطباغ في 4-(1- فينيل إيثيل) -1، 3- داي هيدروكسي بنزين. وبالتالي، تحتوي تركيبات الاختراع من 0.01% إلى 10%، ويفضل من 0.1% إلى 5%، من 4- (1-فينيل إيثيل) -1، 3- داي هيدروكسي بنزين بالمقارنة بالوزن الإجمالي للتركيبة.

وبشكل ملائم، تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا -توكوفيريل من الصيغة (I) أو (II) في تركيبة إزالة الاصطباغ، عبارة عن رتينال. وبالتالي، تحتوي تركيبات الاختراع من 0.001% إلى 5%، ويفضل من 0.01% إلى 1%، من رتينال بالمقارنة بالوزن الإجمالي للتركيبة.

وبشكل مناسب، تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا -توكوفيريل من الصيغة (I) أو (II) في تركيبة الاختراع عبارة عن حمض لينوليك. وبالتالي، تحتوي تركيبات الاختراع من 0.01% إلى 5%، ويفضل من 0.1% إلى 5%، من حمض لينوليك بالمقارنة بالوزن الإجمالي للتركيبة.

وعلى نحو موات، تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I) أو (II) في تركيبة إزالة الاصطباغ عبارةعن زيت نباتي غني بحمض لينوليك في صورة تراي

جليسيرات. وبالتالي، تحتوي تركيبات الاختراع من 0.01% إلى 5%، ويفضل من 0.1% إلى 5%، من زيت نباتي غني بحمض لينوليك في صورة تراي جليسيرات بالمقارنة بالوزن الإجمالي للتركيبة. ويعتبر زيت زهرة الربيع التي تتفتح في المساء مثالاً لزيت نباتي غني باللينوليك في صورة تراي جليسيرات.

وبشكل مناسب، تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I) أو (II) في تركيبة إزالة الاصطباغ عبارة عن زيت زهرة الربيع التي تتفتح في المساء. وبالتالي، تحتوي تركيبات الاختراع من 0.01% إلى 5%، ويفضل من 0.1% إلى 5%، من زيت زهرة الربيع التي تتفتح في المساء بالمقارنة بالوزن الإجمالي للتركيبة.

وبشكل ملائم، تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I) أو (II) في تركيبة الاختراع عبارة عن 4- بيوتيل - ريسورسينول. وبالتالي، تحتوي تركيبات الاختراع من 0.01% إلى 5%، ويفضل من 0.1% إلى 1%، من 4- بيوتيل - ريسورسينول بالمقارنة بالوزن الإجمالي للتركيبة.

وبشكل موات، تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I) أو (II) عبارة عن حمض كوجيك. وبالتالي، تحتوي تركيبات الاختراع من 0.01% إلى 10%، ويفضل من 0.1% إلى 5%، من حمض كوجيك بالمقارنة بالوزن الإجمالي للتركيبة.

وبشكل مناسب، وكمكون فعال لإزالة الاصطباغ يحتوي مركب إزالة

الاصطباغ الخاص بالاختراع على خليط من كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I) أو (II)، و4- (1- فينيل إيثيل) -1، 3- داي هيدروكسي بنزين، ورتينال وزيت نباتي غني بحمض لينوليك في صورة تراي جليسيرات. وبالتحديد، يكون زيت زهرة الربيع التي تتفتح في المساء هو الزيت النباتي الغني بحمض اللينوليك في صورة تراي جليسيرات المستخدم في هذا الخليط.

وعلى نحو ملائم، كمكون فعال لإزالة الاصطباغ يحتوي مركب إزالة الاصطباغ الخاص بالاختراع على خليط من كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I) أو (II)، و4- (1- فينيل إيثيل) -1، 3- داي هيدروكسي بنزين، ورتينال وزيت زهرة الربيع التي تتفتح في المساء.

وبشكل ملائم، كمكون فعال لإزالة الاصطباغ يحتوي مركب إزالة الاصطباغ الخاص بالاختراع على خليط من كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I) أو (II)، و4- (1- فينيل إيثيل) -1، 3- داي هيدروكسي بنزين، ورتينال وحمض لينوليك.

وسيتضح الاختراع الحالي بطريقة غير حاصرة عن طريق الأمثلة التالية.

مثال (1)

مقارنة خصائص إزالة الاصطباغ لدلتا - توكوفيريل - جلوكوبيرانوسيد، ودلتا - توكوفيرول وألفا - توكوفيرول.

يتم إدخال خلايا B16-F10 في أطباق ذات 96 عين في DMEM (وسط Dulbecco's Modified Eagle) مزود بمصل عجل جنيني (Foetal Calf Serum) ويتم تحضينها

لمدة 24 ساعة عند 37°م، و5% من CO_2. وتتم إثارة توليد الميلانين بواسطة α-MSH (0.1 ميكرومولار) لمدة 3 أو 5 أيام. يتم اختبار كل تركيز للمادة الفعالة في الثلاث حالات. وبعد ذلك يتم فحص إجمالي الميلانين والميلانيين الموجود في الخلية والذائب في المحلول المنظم للانحلال عن طريق قراءة الامتصاص عند 405 نانومتر. ويتم فحص إجمالي البروتينات في ناتج الانحلال وفقاً لبروتوكول (SRD/TO/154/012) ويتم التعبير عن النتيجة بمجم ميلانين/ مجم بروتينات. ويتم حساب النسبة المئوية للفعالية كما يلي:

النسبة المئوية للتثبيط = [NMC /(NMT-NMC)] × 100

NMC هو المتوسط العياري لعينة المقارنة

NMT هو المتوسط المعياري للعينة التي تم علاجها

جدول (1): قياس النسبة المئوية لتثبيط الميلانين في الخلية

	دلتا - توكوفيريل - جلوكوبيرانوسيد		دلتا - توكوفيرول		ألفا - توكوفيرول	
	3 أيام	5 أيام	3 أيام	5 أيام	3 أيام	5 أيام
10 ميكرومولار	%22	%38	غير فعال	غير فعال	غير فعال	غير فعال
50 ميكرومولار	%68	%90	%41	%48	غير فعال	غير فعال

مثال (2): مثال التركيبة

جدول (2): تركيبة من چل محتوي على كريم وفقاً للاختراع

مكونات (أسماء تجارية)	تصنيف INCI	النسبة المئوية بالوزن	الوظيفة

	بنسبة 100% تفي بالغرض	ماء	1- ماء منقي
مرطب، مادة حافظة	3	بنتيلين جليكول	هيدروليت ®5
مادة عازلة	0.1	داي صوديوم EDTA	EDTA ،2Na
مواد حافظة	0.8	بارلينات - فينوكسي إيثانول	ميكروكير ®PM4
مرطب مائي	1.5	تراي ديسيث -9 و PEG-5 إيثيل هكسانوات	PCL قابل للذوبان في الماء
مواد للتحويل إلى جل، مواد مثبتة	0.5	بوليمرات مشتركة من أكريلات ألكيل مترابطة بشكل مستعرض مع أكريلات C_{10-30}	2- بميولين®TR-1
مستحلب، عامل تماسك	2	حمض إستياريك	3- إستيارين TP
مرطب	3	هكسونات ستياريل وميرستات أيزو بروبيل	PCL سائل
مرطب	0.3	داي ميثيكون	DC200®
مرطب	3	تراي جليسيريدات كبريك/ كبريليك	ميريتول® 318
مرطب	2	بارافين سائل	برايمول® 352
مادة فعالة	0.5	1) جليكوبيرانوسيد - دلتا - توكوفيريل	4- مادة فعالة
مادة لضبط pH	0.08	صودا	5- صودا

مثال (3): مثال التركيبة

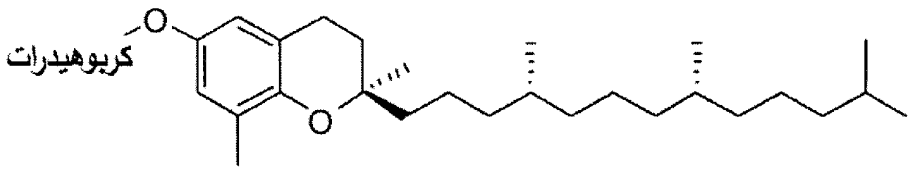
جدول (3): تركيبة لإزالة الاصطباغ تشتمل على خليط من مكونات فعالة لإزالة الاصطباغ.

الوظيفة	النسبة المئوية بالوزن	تصنيف INCI	مكونات (أسماء تجارية)
	بنسبة	ماء	1- ماء نقي

	100% تفي بالغرض		
هيدروليت ®5	بنتيلين جليكول	3	مرطب، مادة حافظة
EDTA ،2Na	داي صوديوم EDTA	0.1	مادة عازلة
ميكروكير ®PM4	بارلينات - فينوكسي إيثانول	0.8	مواد حافظة
PCL قابل للذوبان في الماء	تراي ديسيث -9 و PEG-5 إيثيل هكسانوات	1.5	مرطب مائي
2- بميولين®TR-1	بوليمرات مشتركة من أكريلات ألكيل مترابطة بشكل مستعرض مع أكريلات C_{10}-C_{30}	0.5	مواد للتحويل إلى چل، مواد مثبتة
3- إستيارين TP	حمض إستياريك	2	مستحلب، عامل تماسك
PCL سائل	هكسونات ستياريل وميرستات أيزو بروبيل	3	مرطب
®DC200	داي ميثيكون	0.3	مرطب
ميريتول® 318	تراي جليسيريدات كبريك/ كبريليك	3	مرطب
برايمول® 352	بارافين سائل	2	مرطب
4- مواد فعالة	1) جليكوبيرانوسيد - دلتا - توكوفيريل 2) 4- (1- فينيل إيثيل) -1، 3- داي هيدروكسي بنزين 3) رتينالديهيد 4) زيت زهرة الربيع التي تتفتح في المساء	0.5 0.5 0.05 1	مادة فعالة
5- صودا	صودا	0.08	مادة لضبط pH

عناصر الحماية

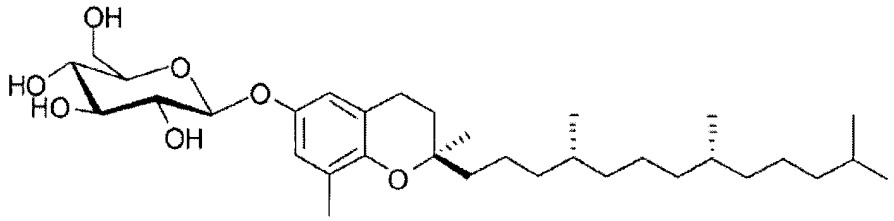
1- استخدام هيدروكربونات - دلتا - توكوفيريل لها الصيغة (I)



الصيغة (I)

كمادة تجميلية لإزالة الأصطباغ.

2- الاستخدام وفقاً لعنصر الحماية (1)، حيث فيه يكون لكربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل السابق ذكرها الصيغة (II) التالية:



الصيغة (II)

3- تركيبة تجميلية لإزالة الاصطباغ تتميز بأنها تحتوي، في صورة مادة حاملة مقبولة في مجال التجميل، من 0.03% إلى 2.5% بالوزن ويفضل من 0.05% إلى 1% بالوزن من كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من الصيغة (I)، ويفضل من الصيغة (II)، ويتم التعبير عن النسب المئوية بالمقارنة بالوزن الإجمالي للتركيبة السابق ذكرها.

4- التركيبة التجميلية لإزالة الاصطباغ وفقاً لعنصر الحماية (3)،

تتميز بأنه يتم دمج كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل مع مادة أخرى واحدة على الأقل لإزالة الاصطباغ.

5- التركيبة التجميلية لإزالة الاصطباغ وفقاً لعنصر الحماية (4)، تتميز بأنه يتم اختيار مادة إزالة الاصطباغ التي يتم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل من بين مشتقات ميثان - داي فينيل معالجة بالهيدروكسيل، وبالتحديد 4- (1- فينيل إيثيل) - 1، 3- داي هيدروكسي بنزين، أو مواد مشابهة لفيتامين (A)، وبالتحديد رتينال، وراسينول، وحمض كوچيك، وحمض لينوليك وزيت نباتي غني بحمض اللينوليك في صورة تراي جليسيرات، وبالتحديد زيت زهرة الربيع التي تتفتح في المساء، أو خليط من ذلك.

6- التركيبة التجميلية لإزالة الاصطباغ وفقاً لعنصر الحماية (5)، تتميز بأن تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل هي 4- (1- فينيل إيثيل) -1، 3- داي هيدروكسي بنزين.

7- التركيبة التجميلية لإزالة الاصطباغ وفقاً لعنصر الحماية (5)، تتميز بأن تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل هي رتينال.

8- التركيبة التجميلية لإزالة الاصطباغ وفقاً لعنصر الحماية (5)، تتميز بأن تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع

كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل هي حمض لينوليك.

9- التركيبة التجميلية لإزالة الاصطباغ وفقاً لعنصر الحماية (5)، تتميز بأن تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل هي راسينول.

10- التركيبة التجميلية لإزالة الاصطباغ وفقاً لعنصر الحماية (5)، تتميز بأن تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل هي زيت زهرة الربيع التي تتفتح في المساء.

11- التركيبة التجميلية لإزالة الاصطباغ وفقاً لعنصر الحماية (5)، تتميز بأن تكون مادة إزالة الاصطباغ التي تم دمجها مع كربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل هي حمض كوجيك.

12- التركيبة التجميلية لإزالة الاصطباغ وفقاً لعنصر الحماية (5)، تتميز بأنها تحتوي على خليط من 4- (1- فينيل إيثيل) -1، 3- داي هيدروكسي بنزين، وكربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل، ورتينال وزيت زهرة الربيع التي تتفتح في المساء كمكون فعال لإزالة الاصطباغ.

13- التركيبة التجميلية لإزالة الاصطباغ وفقاً لعنصر الحماية (5)، تتميز بأنها تحتوي على خليط من 4- (1- فينيل إيثيل) -1، 3- داي هيدروكسي بنزين، وكربوهيدرات - دلتا - توكوفيريل، ورتينال وحمض لينوليك كمكون فعال لإزالة الاصطباغ.