

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 34840 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 36/28; A61K 31/12**

(43) Date de publication :  
**02.01.2014**

---

(21) N° Dépôt :  
**36134**

(22) Date de Dépôt :  
**18.07.2013**

(30) Données de Priorité :  
**18.01.2011 FR 1150386**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2012/050669 18.01.2012**

(71) Demandeur(s) :  
**PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE, 45 PLACE ABEL GANCE-92100 BOULOGNE-BILLANCOURT (FR)**

(72) Inventeur(s) :  
**MANDEAU, Anne ; POIGNY, Stéphane ; BELAUBRE, Françoise**

(74) Mandataire :  
**CABINET PATENTMARK**

---

(54) Titre : **DÉRIVÉS MONOTERPÈNES DE CHALCONE OU DE DIHYDROCHALCONE, ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'AGENTS DE DÉPIMENTATION**

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux dérivés monoterpènes de chalcone ou de dihydrochalcone, et leur utilisation en tant qu'agent de dépigmentation.

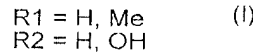
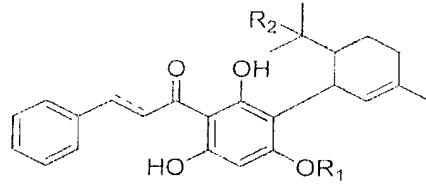
## المخلص

مشتقات مونوترابين من كالكون أو ثنائي هيدروكالكون واستخدامها كعوامل نزع الخضاب

يتعلق هذا الاختراع باستخدام في مجال نزع تصبغ مشتقات مونوترابين من كالكون أو ثنائي هيدروكالكون من الصبغة (I) والمستخلصات النباتية التي تحتوي عليها في تراكيب مستحضرات التجميل أو الأمراض الجلدية.

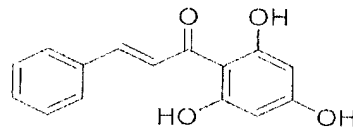
## 5 مشتقات مونوتربين من كالكون أو ثنائي هيدروكالكون واستخدامها كعوامل نزع الخضاب

يتعلق هذا الاختراع باستخدام في مجال نزع تصبغ مشتقات مونوتربين من كالكون أو ثنائي هيدروكالكون من الصيغة (I) والمستخلصات النباتية التي تحتوي عليها في تراكيب مستحضرات التجميل أو الأمراض الجلدية.



(I)

يتم الإفصاح عن ثلاثي هيدروكسي كالكونات لنشاطها لنزع الخضاب. يكون موضع مجموعات OH مهم بشكل خاص لهذا النشاط. يبين 2، 4، 6-ثلاثي هيدروكسي كالكون (II) IC50 على التيروزيناز (آخر أحادي فينولوكسيداز على التيروزيناز الفطرية) بكمية 120  $\mu\text{M}$ .



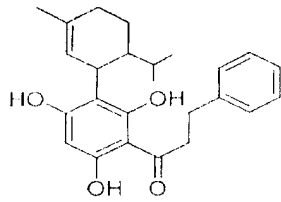
(II)

والمثير للدهشة وبشكل غير متوقع، أظهر المخترعون أن استبدال إضافي مع مجموعة تربين أو تربينول (الصيغة I) يعزز إلى حد كبير هذا النشاط. ونادرا جدا العثور على هذا النوع من الجزيء في النباتات. حتى الآن، وقد تم الكشف عن ثلاثة فقط المركبات الموجودة طبيعيا ممثلة في صيغة عامة (I) في الوثيقة: لنديراتين (III)، لينديراكالكون (IV) وميثيل لينديراتين (V).

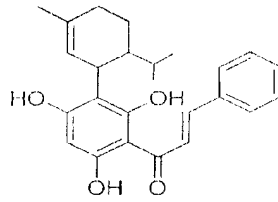
تم عزلها عن:

- بايبر أدنكوم<sup>ii</sup>، الأوراق، Piperaceae: (-) ميثيل- لنديراتين،
- *Piper Hostmannianum* var, *Berbicense*<sup>iii</sup>: (-) ميثيل- لنديراتين،
- لنديرا أميلاتا<sup>iv,v</sup> و *membranacea*<sup>iv,v</sup>، الأوراق<sup>vii</sup> أو اللحاء<sup>viii</sup>، لوراسيا: (+)- لنديراتين، لينديراكالكون<sup>ix</sup>، ميثيل- لنديراتين
- متريلا<sup>x</sup> *kntii*، لحاء الجذع، Annonaceae: لنديراتين<sup>x</sup>

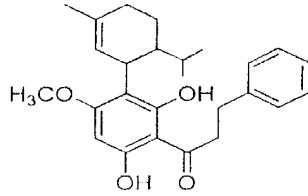
مركب مع هيكل وثيق الصلة، جيمنوكالكون (VI)، أو ألفا تربينول بينوسميرين كالكون، تم عزله للمرة الأولى من قبل الباحثين من الأجزاء الهوائية من هيليكريسيوم جيمنوسيفالوم (DC) همبرت.



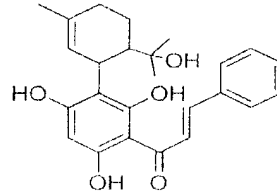
لينديراتين (III)



لينديراكالكون (IV)



مثيل-لينديراتين (V)



جيمنوكالكون (VI)

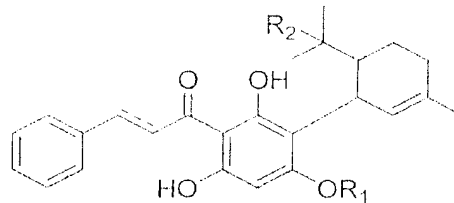
5

كان المخترعون أيضا أول من عزل لينديراتين من أوراق بايبر أديمكوم.

وفيما يتعلق بالأنشطة البيولوجية التي تم وصفها، عرض (-)-لينديراتين خاصية سمية على خط الخلايا السرطانية (سرطان الرئة) \* . (-) ميثيل لينديراتين لديه بدوره على نشاط مضاد بلاسمودي<sup>iii</sup>.

لم تم الكشف عن أي من المركبات المذكورة أعلاه لنشاطها لنزع الخضاب .

بالتالي، يوفر الهدف الأول للاختراع مستخلص من هيليكريسوم يمنوسيفالوم (DC) همبرت الغني بواحد أو أكثر من جزيئات الصيغة التالية (I)



حيث

هو رابطة أحادية أو مضاعفة

R1 = H أو CH3، و

R2 = H أو OH كعامل نزع الخضاب.

ويفضل أن R1 = H.

يفضل أن يكون  $\text{H} = \text{R1}$ ، الرابطة المضاعفة، و  $\text{H} = \text{R2}$  أو  $\text{OH}$ ، أو  $\text{H} = \text{R1}$  هو رابطة أحادية، أو  $\text{H} = \text{R2}$  و  $\text{CH3}$ .

ويفضل أكثر أن يكون  $\text{H} = \text{R1}$  و  $\text{H} = \text{R2}$ ، أي أن المستخلص وفق وفقا للاختراع غني باللنديراتين .

ويفضل أكثر أن  $\text{H} = \text{R1}$  و  $\text{OH} = \text{R2}$ ، أي أن المستخلص وفق الاختراع غني بالجيهنوكالكون. يكون هذا المستخلص مفيد وخاصة ومن غير المتوقع، أن المخترعين وجدوا أن جيمنوكالكون مستقر في الوقت المناسب فيه. في الواقع، لم يلاحظ عملية حلقة الشالكونات إلى فلافانول، بإضافة مجموعة الهيدروكسيل في الموضع 4،1- في مجموعة الكربونيل من نوع تفاعل مايكل، الذي يجلب عدم الاستقرار في الجالكونات، في هذه الحالة.

ويلاحظ مثل عملية حلقة لجيمنوكالكون المنقى. وبالتالي يفضل أن يتم استخدام جيمنوكالكون في شكل مستخلص من هيليكريسيوم جيمنوسيفالوم.

وقد أظهر المخترعون أن مثل مستخلص هيليكريسيوم جيمنوسيفالوم وفقا للاختراع أمر مفيد لنشاط نزع الخضاب لديها. وقد أظهر المخترعون أيضا أن مثل هذا النشاط محدد لاسيما من الأنواع جيمنوسيفالوم هيليكريسيوم حيث حضرت مستخلصات تحت نفس الظروف من هيليكريسيوم أريناريوم، هيليكريسيوم كورديفوليوم و هيليكريسيوم ستويشياس، على الرغم من أنها كلها غنية بمركبات الفلافونويد والجالكونات، لا تحمل أي نشاط تثبيط لتكوين الميلانين في الخلايا الصباغية B16 لدى الفئران.

ويفضل أن يتضمن المستخلص وفقا للاختراع وظيفة واحدة أو أكثر من جزيئات الصيغة | في كمية تتراوح بين 0.1 و 30 غ، ويفضل من بين 0.1 و 10 غ، ويفضل من بين 0.1 و 5 غرام، لكل 100 غرام من المواد الصلبة المستخلصة.

بشكل مفيد، ينبع المستخلص وفقا للاختراع من الأجزاء الهوائية من هيليكريسيوم جيمنوسيفالوم (DC) همبرت (استوليسيا، *syn. Stenocline gymnocephala*). يتم تحضيره من هذا النبات بعد الخطوات التقليدية المعروفة لدى المختصين في التقنية.

قد يتم جني الأجزاء الهوائية من هيليكريسيوم جيمنوسيفالوم (DC) همبرت في 5 مراحل مختلفة من نمو النبات: المرحلة الخضريّة، مرحلة ما قبل الإزهار، ومرحلة بداية من بين المزهرة، المرحلة المزهرة، مرحلة الإثمار.

بشكل مفيد، ينبع المستخلص وفق الاختراع من الأجزاء الهوائية من هيليكريسيوم جنوسيفالوم (DC) همبرت في مرحلة الإثمار، ويفضل في نهاية فترة الإثمار.

تزرع النبتة المجففة بشكل مفضل قبل أن يتم استخراجها بالمذيبات العضوية التي قد تكون استر (خلات الإيثيل، خلالات الأيزوبروبيل)، كحول (الميثانول والإيثانول وبروبانول، الأيزوبروبانول، بيوتانول)، كيتون (ميثيل إيثيل كيتون، ثنائي ميثيل كيتون، ميثيل الاستيوفينون كيتون)، هيدروكربونات هالوجينية (كلوروفورم، ثنائي كلورو ميثان) أو الماء أو خليط من هذه المذيبات في أي نسبة قابلة للامتزاج.

يتم تنفيذ الاستخلاص في نسبة النبتة /المذيب من حوالي 1/1، وحوالي 20/1 و يمكن ان تتكرر 2-3 مرات. قد تتراوح درجة حرارة الاستخلاص بالمذيبات من درجة حرارة الغرفة إلى فوق المحيط، وتصل إلى درجة حرارة غليان المذيب المعنية. يكون زمن اتصال النبات مع المذيب من حوالي 30 دقيقة إلى حوالي 72 ساعة.

ثم يتم فصل صلب/سائل، حيث يتم فصل النبات من المذيب على سبيل المثال عن طريق الترشيح أو الطرد المركزي.

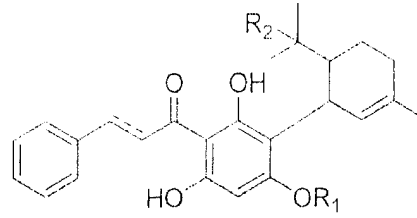
قد يكون الترشيح الذي تم الحصول عليه إما:

- يؤخذ مباشرة إلى جفاف عن طريق تبخير المذيب تماما، للحصول على المستخلص النهائي،
  - تخزين كسائل في الاستخلاص بالمذيبات إذا كان متوافقا مع الاستخدام المقصود منه. في هذه الحالة قد يكون أكثر أو أقل تركيزا بخطوة تبخر،
- 20 تتركز. يمكن القيام بخطوة التركيز هذه إلى مركب مهم بواسطة تقنيات معروفة لأحد المختصين في المجال مثل استخراج السائل/السائل بين 2 من المذيبات غير القابلة للامتزاج، وامتصاص على الناقل مثل السيليكا، راتنج التبادل الأيوني، الخ.

مستخلص حصل عليه بالاستخراج، الفصل صلب/سائل يليه تحفيف يتضمن كمية كتلة من مركب (مركبات) تتألف في الصيغة | من بين 0.1 و 30 غ، ويفضل ما بين 1.0 و 10 غرام، ويفضل ما بين 0.1 و 5 غرام، لكل 100 غرام من المواد المجففة المستخلصة. إذا تم الحفاظ على استخراج في محلول، يكون محتوى المواد المجففة لاستخراج السائل ما بين 0.1 و 80 غ لكل 100 مل.

هدف آخر للاختراع تتعلق عملية لتحضير مستخلص وفقا للاختراع.

يتعلق هدف آخر للاختراع باستخدام تجميلي من مستخلص من أصل نباتي غني بواحد أو أكثر من جزيئات من الصيغة (I) التالية أو استخدام تجميلي من جزيء من الصيغة التالية (I):



5

حيث

هو رابطة أحادية أو مضاعفة

و  $H = R1$  أو  $CH3$ ، و

$H=R2$  أو  $OH$  كعامل نزع الخضاب.

ويفضل أن  $H = R1$ .

يفضل أن يكون الرابطة المضاعفة،  $H = R1$  و  $H = R2$  أو  $OH$ ، أو هو رابطة أحادية،  $H = R1$  أو  $CH3$  و  $H = R2$ .

ويفضل أكثر أن يكون رابطة أحادية،  $H=R1$  و  $H = R2$ ، أي الاختراع يتعلق باستخدام تجميلي لمستخلص من أصل نباتي غني بجيمنوكالكون، أو باستخدام تجميلي لجزء جيمنوكالكون.

ويفضل أكثر أن يكون رابطة أحادية،  $H=R1$  و  $H = R2$ ، أي أن الاختراع يتعلق باستخدام تجميلي لمستخلص من أصل نباتي غني باللنديراتين، أو باستخدام تجميلي لجزء اللنديراتين.

ويفضل أكثر أن يتعلق الاختراع باستخدام تجميلي لمستخلص من أصل نباتي يتألف من واحد أو أكثر من جزيئات من الصيغة (I) في كمية تتراوح بين 0.1 و 30 غ، ويفضل ما بين 1.0 و 10 غرام، ويفضل ما بين 0.1 و 5 غرام، لكل 100 غرام من مستخلص المواد المجففة.

يضم (I) للمستخلص المعني واحد أو أكثر من جزيئات الصيغة (I) بشكل مفضل مستخلص من الاختراع

أو مستخلص من نباتات تنتمي إلى جنس هيليكريسيوم، بايبر، لنديرا أو متريلا، بما في ذلك: بايبر هوستمانيانوم، بايبر هسيديوم، بايبر أدنكوم، لنديرا اغريغاتا، لنديرا أمبيلاتا، لنديرا غلوكا، متريلا مسنيي، متريلا كنتي.

وبشكل أكثر تفضيلاً، سيتم استخدام لنديراتين وميثيل لنديراتين في مستحضرات التجميل وفقاً للاختراع في شكل نقي، كما ركبت، نظراً لأنها مستقرة في هذا الشكل.

من ناحية أخرى، من الأفضل استخدام تجميلي لجيمنوكالكون نقي، واستخدام تجميلي لمستخلص هيليكريسيوم جيمنوسيفالوم الغني بجيمنوكالكون ويفضل لأنه أكثر استقراراً مما كان عليه في شكل نقي.

بشكل مفيد، فإن المقصود من استخدام تجميلي وفقاً للاختراع لتبييض و/أو تفتيح الجلد و/أو الشعيرات و/أو الشعر والحد و/أو إزالة من بقع التقدم في السن في الجلد أو تخفيض و/أو إزالة بقع الصباغ البنية التي يمكن أن تكون ناجمة عن الأشعة فوق البنفسجية أو الكلف.

وقد أظهرت أيضاً جزيئات من الصيغة (I) و/أو المستخلصات النباتية التي تحتوي عليها، كعامل نزع الخضاب، قدرات جيدة للسيطرة و/أو تثبيط إنتاج الميلانينات، التي تعتبر مسؤولة عن التصبغ، وبالتالي عرض ميزة في تصبغ بعض البقع الصبغية غير جمالية بسبب فرط تصبغ في الأدمة، خصوصاً بقع التقدم في السن على الجلد.

ويمكن الحصول على جزيء من الصيغة (I) وفقاً لهذا الاختراع بتوليف كيميائي أو بيوكيميائي، أو من مستخلصات نباتية.

ويفضل أن يتم اختيار جزيء من الصيغة (I) من مجموعة تتألف من:

جيمنوكالكون (الصيغة VI) حيث  $\begin{array}{c} || \\ | \\ | \end{array}$  هو الرابطة المضاعفة،  $R_1 = H$  و  $R_2 = OH$ ،

لنديراتين (الصيغة III) حيث  $\begin{array}{c} || \\ | \\ | \end{array}$  هو رابطة أحادية،  $R_1 = H$  و  $R_2 = H$ ،

لنديركالكون (الصيغة IV) حيث  $\begin{array}{c} || \\ | \\ | \end{array}$  هو الرابطة المضاعفة،  $R_1 = H$  و  $R_2 = H$ ،

مethyl لنديراتين (الصيغة V) حيث  $\begin{array}{c} || \\ | \\ | \end{array}$  هو رابطة أحادية،  $R_1 = CH_3$  و  $R_2 = H$ .

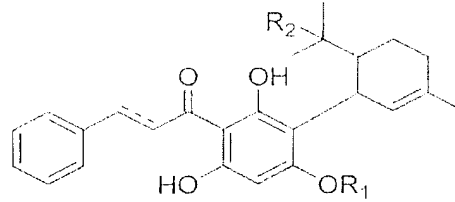
في حالة كان الجزيء عبارة عن جيمنوكالكون، فإن مصدر النبات يفضل أن يكون هيليكريسيوم جيمنوسيفالوم (DC) همبرت، ويفضل أكثر أن تكون الأجزاء الهوائية من هيليكريسيوم جيمنوسيفالوم (DC) همبرت، ويفضل أكثر أن تكون الأجزاء الهوائية من هيليكريسيوم جيمنوسيفالوم (DC) همبرت تحصد في مرحلة الإثمار.

في حالة كان الجزيء عبارة عن لنديراتين، ويفضل أن يتم الحصول عليه عن طريق التوليف الكيميائي.



في حالة كان الجزيء عبارة عن لنديراتين من أصل نباتي، فإن مصدر النبات يفضل أن يكون لنديرا أمبيلاتا فار. ممبراناسيا ولانسيا، ويفضل أكثر أن تكون عبارة عن أوراق أو لحاء منها.

يتصل هدف آخر من هذا الاختراع بتركيبة تجميلية أو جلدية تضم، كعنصر نشط، مستخلص من أصل نباتي فني بواحد أو أكثر من جزيئات الصيغة التالية (I)، أو واحد أو أكثر من جزيئات الصيغة التالية (I) :



حيث<sup>10</sup>

هو رابطة أحادية أو مضاعفة

و  $H = R1$  أو  $CH3$ ، و

$R2 - H$  أو  $OH$  كعامل نزع الخضاب.

ويفضل أن  $H = R1$ .

يفضل أن يكون الرابطة المضاعفة،  $H = R1$  و  $H = R2$  أو  $OH$ ، أو هو رابطة أحادية،  $H = R1$  أو  $CH3$  و  $H = R2$ .

ويفضل أكثر أن يكون رابطة أحادية،  $H = R1$  و  $H = R2$ ، أي الاختراع يتعلق باستخدام تجميلي لمستخلص من أصل نباتي غني بجيمنوكالكون، أو باستخدام تجميلي لجزيء جيمنوكالكون.

ويفضل أكثر أن يكون رابطة أحادية،  $H = R1$  و  $H = R2$ ، أي أن الاختراع يتعلق باستخدام تجميلي لمستخلص من أصل نباتي غني باللنديراتين، أو باستخدام تجميلي لجزيء لنديراتين.

ويفضل أكثر أن يتعلق الاختراع باستخدام تجميلي لمستخلص من أصل نباتي يتألف من واحد أو أكثر من جزيئات من الصيغة I في كمية تتراوح بين 0.1 و 30 غ، ويفضل ما بين 1.0 و 10 غرام، ويفضل ما بين 0.1 و 5 غرام، لكل 100 غرام من مستخلص المواد المجففة.

يضمّ المستخلص المعني واحد أو أكثر من جزيئات الصيغة (I) بشكل مفضل مستخلص من الاختراع

أو مستخلص من نباتات تنتمي إلى جنس هيليكريسيوم ، بايبر ، لنديرا أو متريلا، بما في ذلك: بايبر هوستمانيانوم، بايبر هسبيدوم، بايبر أدنكوم، لنديرا اغريغاتا، لنديرا أميلاتا، لنديرا غلوكا، متريلا مسني، متريلا كنتي.

يتعلق هدف آخر للاختراع بتركيبة جلدية وفقا للاختراع لاستخدامها كدواء.

يتعلق هدف آخر للاختراع بتركيبة جلدية وفقا للاختراع لاستخدامها لنزع خضاب الجلد و/أو الشعيرات و/أو الشعر 10

يتعلق هدف آخر للاختراع بتركيبة جلدية وفقا للاختراع لاستخدامها في علاج فرط التصبغ في الجلد.

بشكل مفيد، يتم استخدام تركيبة تجميلية وفقا للاختراع للحد و/أو إزالة و/أو منع بقع التصبغ على الجلد.

بشكل مفيد، يتم استخدام تركيبة تجميلية وفقا للاختراع لتبييض و/أو تفتيح لون الجلد و/أو الشعيرات و/أو الشعر.

بالتالي، يجعل استخدام جزيء من الصيغة I و/أو مستخلصات نباتية تحتوي على مثل جزيء وفقا لهذا الاختراع ممكناً حتى خارج لون الجلد: الذي يتميز بلون أفتح، موحد، أكثر شفافية، وأكثر إشراقاً. بالتالي تم تحسين هذه النتائج في سطوع لون البشرة.

بشكل مفيد، يتم استخدام تركيبة تجميلية وفقا للاختراع لتفتيح لون البشرة.

تكون المزايا التي تم الحصول عليها مع التركيبة وفقا لهذا الاختراع مفيدة بشكل خاص للبشرة الحساسة، بغض النظر عن طبيعتها (جافة، عادية، دهنية)، وأكثر من ذلك خاصة للبشرة الحساسة التي الباهتة وغير المشرقة.

بشكل مفيد، يتم استخدام تركيبة تجميلية وفقا للاختراع في البشرة الحساسة.

يكون استخدام جزيئات من صيغة (I) و/أو المستخلصات النباتية التي تحتوي عليها وفقا لهذا الاختراع مفيداً من أجل:

سواء تخفيض و/أو إزالة بقع التصبغ، مثل بقع فرط التصبغ بسبب إجهاد ما بعد الالتهاب، على سبيل المثال الأشعة فوق البنفسجية التي يسببها بقع الصباغ البني، أو تخفيض و/أو إزالة الكلف؛

تخفيف و/أو إعاقة إنتاج الميلانينات، التي تعتبر مسؤولة عن التصبغ.

تركيبة تجميلية و/أو جلدية وفقا لهذا الاختراع ويمكن أن تشمل، إلى جانب العنصر النشط (العناصر)، وسط مقبول من الناحية الفسيولوجية، أي يتوافق مع الجلد و/أو فروة الرأس، والأغشية المخاطية، والشعر، والشعر الخشن و/أو العينين.

بشكل مفضل، تشمل تركيبة تجميلية أو جلدية وفقا لهذا الاختراع، كمية جزئية من الصيغة (I)، كعنصر نشط، بين 10 ملغ و 5 غ، ويفضل أكثر ما بين 100 ملغ و 1 غرام لكل 100 غرام من التركيبة المعنية.

ويفضل أن تضم تركيبة تجميلية أو جلدية وفقا لهذا الاختراع كمية من مستخلصات نباتية وفقا للاختراع، كعنصر نشط، بين 0.1 غرام و 10 غرام، ويفضل أكثر ما بين 1 غرام و 5 غ لكل 100 غرام من التركيبة المعنية.

بشكل مفيد، قد توفر تركيبة تجميلية و/أو جلدية وفقا لهذا الاختراع في أي شكل من أشكال الجرعة المستخدمة في مجالات مستحضرات التجميل والمجالات الجلدية للاستخدام الموضعي أو عن طريق الفم.

ويفضل تقديم شكل موضعي وخاصة في شكل:

- اختياريًا محلول هلامي مائي أو مائي كحولي،
  - اختياريًا تشتت على مرحلتين من نوع محلول،
  - مستحلب الزيت في الماء أو الماء في الزيت أو مستحلب متعدد،
- 15 هلام مائي،

ويمكن تقديمه كمصل، كريم، هلام، مرهم، حليب، محلول، عجينة أو رغوة. ويمكن أيضا أن يطبق كهباء جوي أو كمادة صلبة، بما في ذلك على سبيل المثال في شكل عصا الستيك.

واحدة من مزايا هذا الاختراع هي أن التركيبات وفقا للاختراع تبدي تحملا جيدا للجلد، وحتى على البشرة الحساسة، بغض النظر عن طبيعتها (جافة، عادية، دهنية).

ويمكن تقديم هذه التركيبة أيضا في شكل جرعات عن طريق الفم، مثل قرص، كبسولة، مسحوق للتعليق صالح للشرب.

تركيبة يمكن أن تشمل أيضا أي المكونات المستخدمة عادة للتطبيق المقصود. وتشمل تلك التركيبات الماء، المذيبات والزيوت المعدنية، الحيوانية و/أو النباتية، الشموع والمواد الملونة والمواد الكيميائية أو المرشحات المعدنية، مضادات الأكسدة، الحشو، عوامل التوتر السطحي، المثبتات، مواد حافظة، العطريات والملونات.

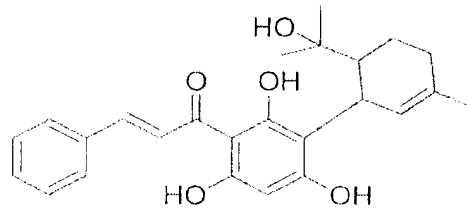
يمكن للتركيبة للتركيبة أيضا الجمع بين العنصر النشط لنزع الخضاب وفقا للاختراع مع نشاط آخر لنزع الخضاب معروف لدى المختصين في التقنية، منها: مشتقات فيتامين C ومشتقات الريسورسنول خاصة N-4-بوتيل ريسورسنول أو 4 - (1-فنيل) بنزين-1،3-ديول، هيدروكينون، أربوتين، حمض كوجيك ومشتقاته، مشتقات توكوفيرول.

وسيتم تحديد أيضا خيار و/أو كمية من واحدة أو أكثر من المكونات بالاحتياجات المحددة للجلد و/أو الشعيرات و/أو الشعر التي سيتم تطبيق تركيبها، فضلا عن الخصائص والاتساق المطلوبة للتركيبة وفقا لهذا الاختراع.

يتعلق هدف آخر للاختراع بطريقة تجميلية للتبييض و/أو تفتيح الجلد و/أو الشعيرات و/أو الشعر التي يتضمنها تطبيق تركيبية تجميلية على الجلد و/أو الشعيرات و/أو الشعر وفقا للاختراع.

يتعلق هدف آخر للاختراع طريقة تجميلية للحد من و/أو إزالة و/أو منع بقع التصبغ على الجلد تشمل تطبيق تركيبية تجميلية على الجلد على النحو المحدد في الاختراع.

يتعلق هدف آخر من أهداف الاختراع بجزء من الصيغة (VI) التالية:



10

يفضل أن يتم الحصول عليه بواسطة التوليف الكيميائي أو البيوكيميائي، أو من مستخلصات نباتية.

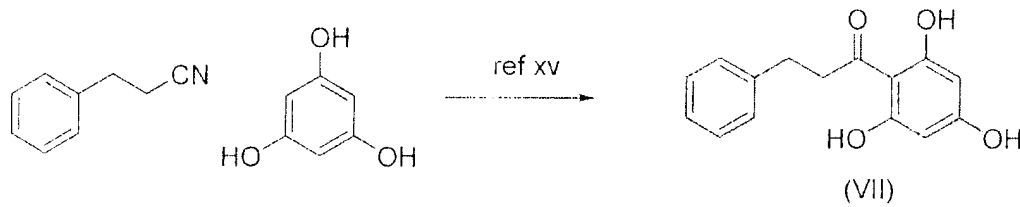
سوف يكون الاختراع مفهوما بشكل أفضل مع الإشارة إلى أمثلة غير الحصرية التالية والتي هي تجسيد محدد من التراكيب التجميلية و/أو الجلدية وفقا للاختراع.

**المثال 1: تحضير مستخلص من "الأجزاء الهوائية من هيليكريسم جيمنوسيفالوم**

تم استخراج 5 كغ من الأجزاء الهوائية المجففة مرتين مع 35 و 25 ل من الايثانول 95% تحت التكتيف. وركزت الرواشح مجتمعة وتم تجفيفها. يكون المستخلص الذي تم الحصول عليه، في شكل عجينة بنية، موجودا في 0.28 غرام من جيمنوكالكون لكل 100 غرام من المواد الصلبة.

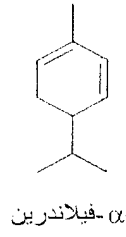
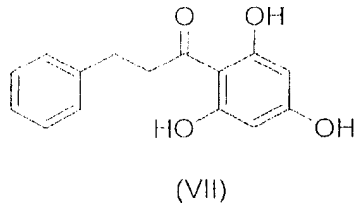
**المثال 2: تحضير لنديراتين عن طريق التوليف الكيميائي**

تم الحصول على لنديراتين بواسطة توليف في خطوتين في أعقاب مخطط تفاعل أدناه، الموجودة في التقنية<sup>xv, xvi</sup>.

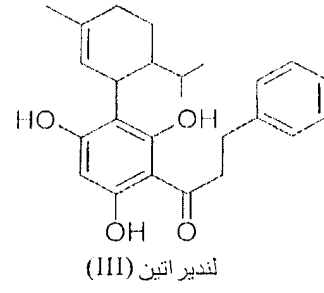


20

تم إجراء توليف الجزئي (VII) من خلال تكتيف فلوروغلوسين (2,4,6-ثلاثي هيدروكسي بنزين) مع هيدروكسي نامونتريل في وجود  $ZnCl_2$  وغاز حمض الهيدروكلوريك في الإيثر اللامائي.



ref xvi



5

تم الحصول على لنديراتين بواسطة تكثيف فيلاندرين الذي يتوفر تجاريا من سيغما دريتش (95%) وجزء (VII) في وجود حمض السلفونيك شبه التولوين في البنزين اللامائي.

كان لنديراتين الناتج متطابق في جميع النواحي للمنتج طبيعي الموصوف في التقنية<sup>xvi</sup>.

**المثال 3: تحضير جيمنوكالكون من الأجزاء الهوائية من هيليكريسوم جيمنوسيفالوم:**

تم تعفيف وزرع الأجزاء الهوائية المجففة، قبل أن يتم استخراجها بخلات الإيثيل. كان مثل هذا المستخلص مجزأ على عمود السيليكا للضغط المتوسط مزال مع هيبنتان، ثنائي كلورو ميثان والأسيتون، مما أدى إلى 11 جزء بعد تحليل TLC ومزيج من الأجزاء المتطابقة. ثم قسم الجزء النشط 8 على المطعنة السيليكا C-18 مع التدرج من الأسيتونيتريل/المياه + حامض الخليك 0.1%، مما أدى إلى عزل جيمنوكالكون من الصيغة VI (0.02% العائد / النبات الجاف).

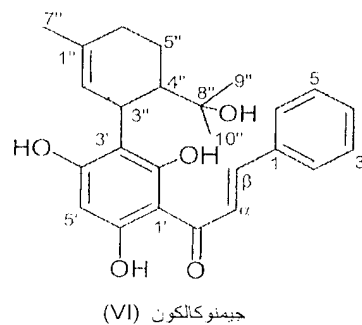
البيانات الهيكلية:

أعطى التحليل بالردز الالكتروني مصدر مطياف الكتلة في وضع ايون ايجابي على معقد إضافي

$[M+Na]^+ = 431.3$  و  $[2M+Na]^+ = 839.4$ . في وضع الأيونات السالبة، تم العثور على

$[M-Na]^- = 407.3$  وكانت كتلة المركب بالتالي 408 غ/مول. في MS/MS حرر الجزء 152 المقابل ل-α-تريبنول (p-منت-1-إن-8-أول).

أدى تجاذبية تحليل NMR الكربون والبروتون أحادي وثنائي الأبعاد في تحديد هيكل في التركيبة النسبية، له الصيغة التجريبية  $C_{25}H_{28}O_5$ .



وكانت جانب NMR مميزة للمكون 2، 4، 6-ثلاثي هيدروكسي كالكون (II)، ما عدا في الموضع 3. كما كان قريبا جدا من لنديراكالكو<sup>x</sup> (IV)، مع استثناء المواضع 8، 9 و 10، والتي تم نزع درعها بسبب وجود وظيفة الهيدروكسيل في الموضع 8.

الموضع	المجموعة الوظيفية	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C
1	CIV	/	137.2
2	CH	7.62	129.3
3	CH	7.62	129.3
4	CH	7.4	129.4
5	CH	7.4	129.9
6	CH	7.4	129.9
α	CH	8.22	130.9
β	CH	7.72	142.4
C=O	CIV	/	194.16
1'	CIV	/	105
2'	CIV	/	167
3'	CIV	/	112.9
4'	CIV	/	164
5'	CH	5.95	93.9
6'	CIV	/	161.6
1''	CIV	/	133.7
2''	CH	5	126.8
3''	CH	3.8	34.9
4''	CH	2.5	46.9
5''	CH <sub>2</sub>	1.41	26.5
6''	CH <sub>2</sub>	1.94	31.5
7''	CH <sub>3</sub>	1.65	23.5
8''	CIV	/	74.77
9''	CH <sub>3</sub>	1	29.4
10''	CH <sub>3</sub>	1.13	25.4

الجدول 1: تحولات NMR (في جزء في المليون) من بروتون وذرات الكربون من جيمنوكالكون في الكلوروفورم بالديوتيريوم.

المثال 4: تحضير ميثيل لنديراتين من أوراق بايبر أدنكوم

كانت الأوراق مجففة وموضوعة في الأرض، قبل أن يتم استخراج الإيثانول مع 96 (1 وزن/10 حجم) بواسطة النقع في درجة حرارة الغرفة لمدة 15 ساعة، في الظلام. قسم المستخلص (17% من العائد) على عمود السيليكا للضغط المتوسط مزال مع هيبتان، خلاص الإيثيل والميثانول، مما أدى إلى 21 جزء بعد تحليل TLC ومزيج من الكسور المتطابقة. قسم الجزء 3 و 4 في وقت لاحق بواسطة HPLC شبه تحضيرية على السيليكا المطعمة C-

18 مع التدرج من الأستونيترييل/المياه، مما أدى إلى عزل مثيل لنديراتين من الصيغة V (13)٪ العائد/المستخلص، 2.2٪/نبات جاف) .

وكانت بيانات مطياف الرنين المغناطيسي النووي والشامل متوافقة مع تلك التي أفصح عنها في تقنية مثيل لنديراتين<sup>أ</sup>.

### أمثلة عن التركيبات التجميلية

#### المثال 1: نزع خضاب المصل

الكميات	المركب
0.1 غ	لنديراتين
0.05 إلى 0.5 غ	EDTA (دي) الصوديوم
1 إلى 10 غ	سيترييل الكحول / ستيريث 33
1 إلى 10 غ	كابريليل (دي) إيثر
1 إلى 8 غ	غليسيريل ستيرات
1 إلى 10 غ	سيلوكسان (حلقي خماسي) عشاري مثيل
1 إلى 10 غ	كابريليك/تريغلي. كابريك 70 30
1 إلى 5 غ	حمض الجليكوليك
1 إلى 3 غ	هيدروكسيد الصوديوم
كمية كافية	حمض البنزويك
إلى 100 غ	ماء مصفى

#### المثال 2: كريم التبييض

الكميات	المركب
0.5 غ	مستخرج جاف من هيليكريسوم جموسيفالوم
0.05 إلى 1 غ	كاربومر K
كمية كافية	فينوكسيثانول
0.1 إلى 2 غ	سيتيل الكحول
1 إلى 8 غ	صوربيتان بالميتات
0.1 إلى 2 غ	(متعدد) سوربات 40
1 إلى 10 غ	كابريليك/تريغلي. كابريك 70 30
1 إلى 10 غ	(p) إيثل الميثوكسي سنيامات
0.5 غ	(ألفا) خلاص توكوفيريل
0.8 غ	(ثلاثي) إيثانولامين
1 إلى 10 غ	مزيج MBBT/ديسيلغلوكوزيد

## الاختبار الدوائي: تثبيط توليف الميلانين:

الخلايا الصباغية هي خلايا على شكل نجمة، والتي ترد في نسبة طفيفة في الطبقة القاعدية من البشرة. وظيفتها الرئيسية هي ضمان استحداث الميلانين، وهي عملية يتم بموجبها توليف الميلانين إلى عضيات متخصصة، والمعروفة باسم الأجسام الصباغية، ثم يتم نقلها وتوزيعها على الخلايا الكيراتينية المجاورة عبر امتداداتها الشعيرية. يمكن هذا الاتصال مع الخلايا الكيراتينية تصبغ الجلد، وآلية حماية البشرة ضد آثار التشوهات الخلقية من الأشعة فوق البنفسجية. وترتبط كل الخلايا الصباغية مع حوالي ستة وثلاثين خلية كيراتينية، وبالتالي تشكيل «وحدة ميلانين البشرة».

يتكون استحداث الميلانين من سلسلة من التفاعلات الإنزيمية والعفوية، مع التيروسين كسابقة. هناك ثلاثة إنزيمات رئيسية مشاركة في هذه العملية: التيروسيناز، والبروتينات ذات الصلة بالتيروزيناز 1 و 2 (TRP 1 و 2)<sup>xi</sup>.

ومن المعروف أن بعض الجزيئات الخارجية إلى أسفل تنظيم استحداث الميلانين. يثبط الهيدروكينون توليف الميلانين عن طريق توفير ركيزة التيروسيناز من أجل تحويل نشاطها<sup>xii</sup>. يؤثر أربوتين الذي يحتوي على الهيدروكينون بنفس الطريقة. يقلل حمض كوجيك من نشاط التيروسيناز عن طريق تثبيط الأشعة فوق البنفسجية التي يسببها فرط تصبغ<sup>xiii</sup>. يمنع الفيتامين ج التيروسيناز لكن أيضا يتصرف وكأنه مخفض قوي من خلال منع أكسدة تلويين الميلانين. يقلل فيتامين (أ) من التعبير عن التيروسيناز و TRP-2<sup>xiv</sup>.

لقد تم تطوير اختبار لقياس الميلانين باستخدام المقايسة اللونية على الفران لخط خلية سرطان الجلد-B16-F10. يمكن هذا الاختبار من اختبار قوة نزع الخضاب للمكونات النشطة.

المركب	IC50
جيمنوكالكون	17µM
لنديراتين	5µM
مثيل لنديراتين	6µM
حمض كوجيك	2400µM
أربوتين	158µM
إيثر أحادي مثيل يدروكينون	31 µM
مستخلص EtOH95 من هيليكريسوم جيمنوسيفالوم	10 ميكروغرام/مل

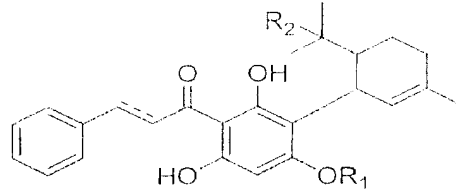


- <sup>i</sup> Bioorganic & Medicinal Chemistry 13, 2005, 433-441
- <sup>ii</sup> Orjala J. *et al.*, New monoterpene-substituted dihydrochalcones from *Piper aduncum*. *Helv. Chem. Acta* 1993, **76**, 1481-1488
- <sup>iii</sup> Portet B. *et al.*, Activity-guided isolation of antiplasmodial dihydrochalcones and flavanones from *Piper hostmannianum* var. *berbicense*. *Phytochemistry* 2007, **68**, 1312-1320
- <sup>iv</sup> Ichino K. *et al.*, Revised structures of Linderatone and methyllinderatone. *Heterocycles* 1990, **31**, 549-553.
- <sup>v</sup> Ichino K. *et al.*, Studies on the flavonoid components of *Lindera umbellata* THUNB. Var. *membranacea* (MAXIM.) MOMIYAMA *Chem Pharm Bull* 1989 **37**, 944-947
- <sup>vi</sup> Ichino K. *et al.*, A new flavanone, neolinderatone, from *Lindera umbellata* THUNB. Var. *Lancea* MOMIYAMA. *Chem Pharm Bull* 1989, **37**, 1426-1427
- <sup>vii</sup> Ichino K. *et al.*, Two novel flavonoids from the leaves of *Lindera umbellata* var. *Lancea* and *L. umbellata*. *Tetrahedron* 1988, **44**, 3251-3260
- <sup>viii</sup> Shimomura H. *et al.*, A chalcone derivative from the bark of *Lindera umbellata*. *Phytochemistry* 1988, **27**, 3937-3939
- <sup>ix</sup> Ichino K., Two flavonoids from two *Lindera umbellata* varieties. *Phytochemistry* 1989, **28**, 955-956
- <sup>x</sup> Benosman A. *et al.*, New terpenylated dihydrochalcone derivatives isolated from *Mitrella kentii*. *J. Nat. Prod.* 1997, **60**, 921-924.
- <sup>xi</sup> Jimbow, K. *et al.* Intracellular vesicular trafficking of tyrosinase gene family protein in eu- and phecomelanosome biogenesis. *Pigment Cell Res.* 2000. ;13 Suppl 8. :110. -7. **13 Suppl 8**, 110-117.
- <sup>xii</sup> Curto, E.V. *et al.* Inhibitors of mammalian melanocyte tyrosinase: in vitro comparisons of alkyl esters of gentisic acid with other putative inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* 1999, **57**, 663-672.
- <sup>xiii</sup> Kuwabara, Y. *et al.* Topical Application of gamma-Tocopherol Derivative Prevents UV-Induced Skin Pigmentation. *Biol. Pharm. Bull.* 2006. Jun. ;29. (6. ):1175. -9. **29**, 1175-1179
- <sup>xiv</sup> Ortonne, J. P. and Bissett, D. L. (2008) *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2008. Apr. ;13(1):10-4. **13**, 10-14
- <sup>xv</sup> Kamarul, A. M *et al.* *Tetrahedron* 59 (2003), 6113
- <sup>xvi</sup> Crombie L, *et al.* *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1988, 1251

## عناصر الحماية

5

1. مستخلص من هيليكريسيوم يمنوسيفالوم (DC) همبرت الغني بواحد أو أكثر من جزيئات الصيغة التالية (I):



حيث

أ هو رابطة أحادية أو مضاعفة

و  $R_1 = H$  أو  $CH_3$ ، و

$R_2 = H$  أو  $OH$ .

2. مستخلص وفقا لعنصر الحماية 1 يتألف من واحد أو أكثر من جزيئات الصيغة I في كمية تتراوح بين 0.1 و 30 غرام لكل 100 غرام من المواد المجففة.

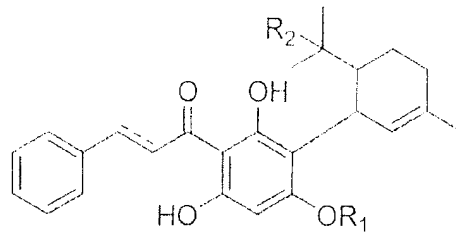
3. عملية لتحضير مستخلص وفقا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 2 تتألف من سلسلة من الخطوات التالية:

15 جني وتجفيف وطحن الأجزاء الهوائية من هيليكريسيوم جيمنوسيفالوم (DC) همبرت (استراسيا، syn. *Stenocline gymnocephala*).

- استخراج المواد المبطنة التي تم الحصول عليها من الخطوة السابقة مع مذيب عضوي في نسبة النبتة/المذيب من بين حوالي 1/1، وحوالي 20/1

- إخضاع لفصل صلب/سائل على سبيل المثال عن طريق الترشيح أو الطرد المركزي.

4. استخدام تجميلي لمستخلص من أصل نباتي غني بواحد أو أكثر من جزيئات الصيغة التالية (I)، أو من جزيء من الصيغة التالية (I):



حيث

أ هو رابطة أحادية أو مضاعفة

و  $R_1 = H$  أو  $CH_3$ ، و

$R_2 = H$  أو  $OH$  كعامل نزع الخضاب.

5. استخدام وفقا لعنصر الحماية 4 تميزت بكون هذا المستخلص من أصل نباتي الغني بواحد أو أكثر من جزيئات من صيغة (I) مستخلص وفقا لأي من عناصر الحماية 1-2.

6. استخدام وفقا لعنصر الحماية 4 تميزت في كون هذا المستخلص من أصل نباتي الغني بواحد أو أكثر من جزيئات من صيغة (I) هو مستخلص من النباتات تنتمي إلى جنس هيليكريسيوم ، بايبر، لنديرا أو متريلا، بما في ذلك: بايبر هوستمانيانوم، بايبر هسبيدوم، بايبر أدنكوم، لنديرا اغريغاتا، لنديرا أمبيلاتا، لنديرا غلوكا، متريلا مسنيو، متريلا كنتي.

7. استخدام وفقا لأي من عناصر الحماية 4 إلى 6 تتميز في أن:

هو رابطة مضاعفة

H=R1 ؛ و

. OH=R2

8. استخدام وفقا لأي من عناصر الحماية 4 إلى 6 تتميز في أن:

هو رابطة أحادية

H=R1 ؛ و

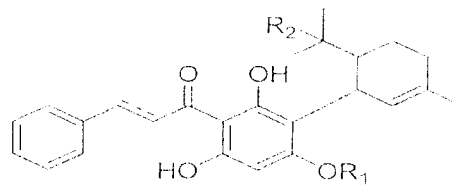
. H=R2

9. استخدام وفقا لأي من عناصر الحماية 4 إلى 8، لتبييض و/أو تفتيح الجلد و/أو الشعيرات و/أو الشعر.

10. استخدام وفقا لأي من عناصر الحماية 4 إلى 8، للحد و/أو إزالة بقع التقدم في السن على الجلد.

11. استخدام وفقا لأي من عناصر الحماية 4 إلى 8، للحد و/أو إزالة بقع الصباغ البني التي يمكن أن تنجم عن الأشعة فوق البنفسجية أو الكلف.

12. تركيبة تجميلية أو جلدية التي تضم، كعنصر نشط، مستخلص من أصل نباتي غني بواحد أو أكثر من جزيئات الصيغة التالية (I):



25

حيث

أوهو5رابطه أحادية أو مضاعفة

و CH3 أو H = R1

OH أو H=R2

13. تركيبية تجميلية أو جلدية وفقا لعنصر الحماية 12، وتتميز في كون هذا المستخلص من أصل نباتي غني بواحد أو أكثر من جزيئات من صيغة (I) مستخلص وفقا لأية واحدة من عناصر الحماية 1-2 أو مستخلص من النباتات تنتمي إلى جنس هيليكريسيوم، بايبر، لنديرا أو متريلا، بما في ذلك: هيليكريسيوم جيمنوسيفالوم (DC) همبرت، بايبر هوستمانيانوم، بايبر هسبيدوم، بايبر أدنكوم، لنديرا اغريغاتا، لنديرا أمبيلاتا، لنديرا غلوكا، متريلا مسيني، متريلا كنتي.

14. تركيبية جلدية وفقا لعنصر الحماية 12 أو 13 لاستخدامها كدواء.

15. تركيبية جلدية وفقا لعنصر الحماية 12 أو 13 لاستخدامها لتصبغ الجلد و/أو الشعيرات و/أو الشعر.

16. تركيبية جلدية وفقا لعنصر الحماية 12 أو 13 لاستخدامها في علاج فرط التصبغ في الجلد.

17. استخدام تركيبية تجميلية وفقا لعنصر الحماية 12 أو 1 للحد من و/أو إزالة و/أو منع بقع التصبغ على الجلد.

18. استخدام تركيبية تجميلية وفقا لعنصر الحماية 12 أو 13 لتبييض و/أو تفتيح الجلد و/أو الشعيرات و/أو الشعر.

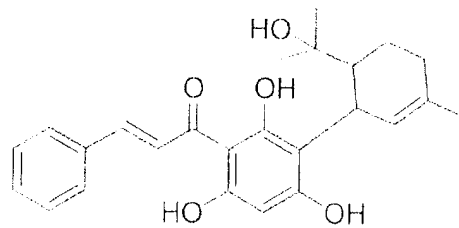
19. طريقة تجميلية لتبييض و/أو تفتيح الجلد و/أو الشعيرات و/أو الشعر وتشمل تطبيق على الجلد و/أو شعيرات

و/أو الشعر تركيبية تجميلية على النحو المحدد في عنصر الحماية 12 أو 13.

20. طريقة تجميلية للحد من و/أو إزالة و/أو منع بقع تصبغ على الجلد وتشمل تطبيق على الجلد تركيبية تجميلية

على النحو المحدد في عنصر الحماية 12 أو 13.

21. جزيء من الصيغة التالية (VI)



22. جزيء وفقا لعنصر الحماية 21، ويتميز في أنه يتم الحصول عليه بواسطة التوليف الكيميائي أو

البيوكيميائي، أو من مستخلصات نباتية.