

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480037282.7

[51] Int. Cl.

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/33 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61Q 19/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 6 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100496452C

[22] 申请日 2004.12.14

[21] 申请号 200480037282.7

[30] 优先权

[32] 2003.12.15 [33] JP [31] 416942/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2004/018649 2004.12.14

[87] 国际公布 WO2005/055962 日 2005.6.23

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.14

[73] 专利权人 可乐丽股份有限公司

地址 日本冈山县

共同专利权人 宝丽化学工业有限公司

[72] 发明人 多田明弘 金丸晶子

[56] 参考文献

CN1318366A 2001.10.24

JP11246347A 1999.9.14

JP5004905A 1993.1.14

US4959393A 1990.9.25

JP200038334A 2000.2.8

JP11246339A 1999.9.14

JP55111411A 1980.8.28

JP200016917A 2000.1.18

《Sesquiterpenes and Flavonoid Aglycones from a Hungarian Taxon of the Achillea millefolium Group》. Glasl S. 等人. Z. Naturforsch. . 2002

审查员 陶可鑫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 李炳爱

权利要求书 1 页 说明书 21 页

[54] 发明名称

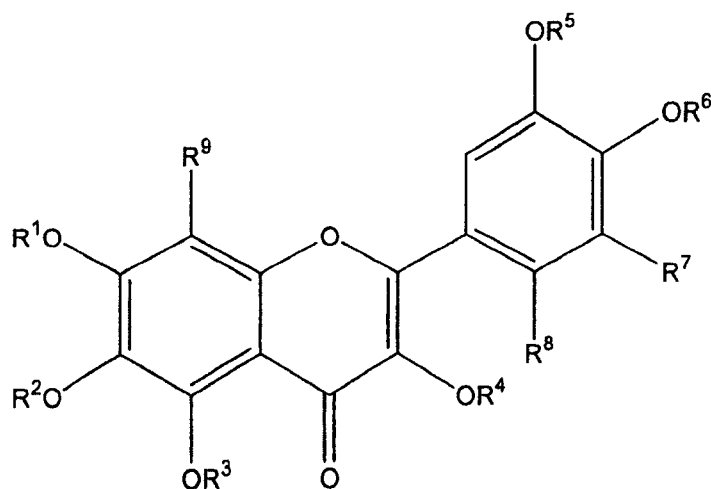
皮肤外用剂

[57] 摘要

本发明目的在于提供具有实质的美白化妆品功能的皮肤外用剂，其抑制过量的黑色素形成并因而表现出皮肤增白效果，同时保持天然美白，包括诸如以下的化合物和/或其盐以及 4 - 正丁基间苯二酚和/或其盐：5, 7 - 二羟基 - 3, 6 - 二甲氧基 - 2 - (5 - 羟基 - 4 - 甲氧基苯基) - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 4 - 酮，5, 7 - 二羟基 - 3, 6, 8 - 三甲氧基 - 2 - (3, 4, 5 - 三羟基苯基) - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 4 - 酮，3, 5 - 二乙氧基 - 6, 7 - 二甲氧基 - 2 - (5 - 乙氧基 - 4 - 甲氧基苯基) - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 4 - 酮，和 5, 6 - 二羟基 - 3, 7 - 二甲氧基 - 2 - (5 - 羟基 - 2, 4 - 二甲氧基苯基) - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 4 - 酮。

1. 皮肤外用剂，包括：

0.035~2质量%的由以下通式（1）表示的化合物和/或其盐



通式（I）；以及

0.05~5质量%的4-正丁基间苯二酚和/或其盐，

其中所述由通式（I）表示的化合物为选自以下的一种或两种或多种：

5,7-二羟基-3,6-二甲氧基-2-(5-羟基-4-甲氧基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮，

5,7-二羟基-3,6,8-三甲氧基-2-(3,4,5-三羟基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮，

3,5-二乙氧基-6,7-二甲氧基-2-(5-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮，和

5,6-二羟基-3,7-二甲氧基-2-(5-羟基-2,4-二甲氧基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮。

2. 权利要求1所述的皮肤外用剂，其中皮肤外用剂为增白化妆品。

3. 权利要求2所述的皮肤外用剂，其中皮肤外用剂为美白化妆品。

皮肤外用剂

技术领域

本发明涉及皮肤外用剂，更具体地涉及可用于美白化妆品（lightening cosmetic）的皮肤外用剂。

背景技术

许多人希望保持肤色白皙。另一方面，还有人抵触由于使用最近开发的多种增白化妆品而出现的皮肤异样白皙或令人觉得不舒服的白皙。因此，希望增白达到适当肤色和有自然观感的白皙皮肤。作为用于此目的的皮肤外用剂，近年来出现了被称作“美白化妆品”的化妆品领域（例如，参见专利文献1、2和3）。然而，虽然已经建立了美白化妆品的概念，但是因为没有活性组分实现该目的，目前的情况是应当说没有有效的美白化妆品。为了获得这种效果，据说美白化妆品需要具有不过度的适度抑制黑色素生成的作用、优异的皮肤调理效果、优异的保湿效果的组合。然而，目前未知提供上述作用的这种材料和组分的组合。

作为黑色素生成抑制组分并已被开发的“增白剂”的例子包括：胎盘提取物；鞣花酸及其盐；抗坏血酸及其衍生物；氨甲环酸及其盐；曲酸及其盐；熊果苷及其盐；和4-正丁基间苯二酚及其盐（例如参见非专利文献1）。

已知极少量的矢车菊黄素（其是由以下通式（1）表示的化合物之一）存在于菊科属（genus *Achillea* sp.）植物中，如洋蓍草（粉花洋蓍）（例如参见非专利文献2）。另外，已知菊科属植物的组分如洋蓍草具有增白作用（例如参见专利文献4、5和6）。还已知通过抑制黑色素细胞枝状突起的伸长实现增白（例如参见专利文献7和8）。

[非专利文献1] Takeda等人编辑，“Usefulness of Cosmetics. Advances and Future Perspective in Evaluation Technology. (Keshohin no Yuyosei. Hyokagijyutsu no Shimpo to Shoraitembo.)”，The Yakuji Nippo Limited, March 31, 2001.

[非专利文献2] Glasl S.等人，Z. Naturforsch., 2002 (11-12)，

976-982.

[专利文献1] JP 2003-212714 A

[专利文献2] JP 2000-502359 A

[专利文献3] JP 08-48620 A

[专利文献4] JP 08-104646 A

[专利文献5] JP 11-349435 A

[专利文献6] JP 2001-316214 A

[专利文献7] JP 2003-113027 A

[专利文献8] JP 2003-81807 A

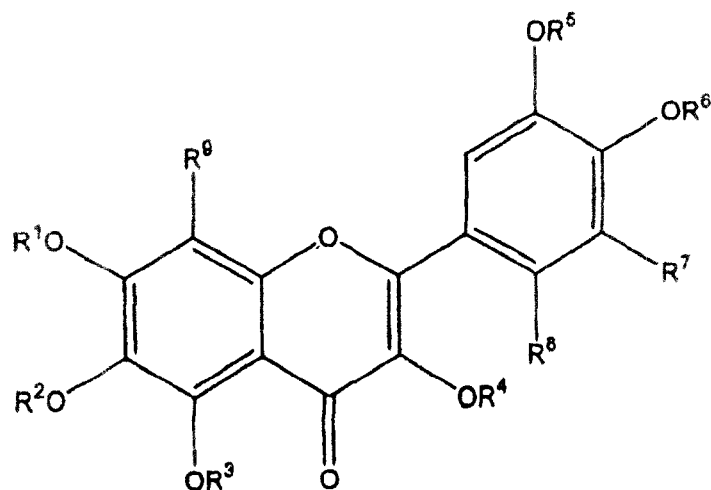
发明内容

在上述状况下完成了本发明，本发明的目的是提供具有实质的美白化妆品的功能的皮肤外用剂，其发挥抑制黑色素过度生成并保持自然白感的增白作用。

为了解决上述问题，本发明人锐意研究以获得具有实质的美白化妆品的功能的皮肤外用剂。结果是，我们发现了含有由以下通式（1）表示的化合物和/或其盐以及4-正丁基间苯二酚和/或其盐的皮肤外用剂具有所希望的性质。因此，我们完成了本发明。

更具体地，本发明涉及以下技术。

（1）皮肤外用剂，包括由以下通式（1）表示的化合物（下文可称为“化合物（A）”）和/或其盐以及4-正丁基间苯二酚和/或其盐，



通式 (I)

（在上式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地表示氢原子或含1-4

个碳原子的烷基, R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、羟基、或含1-4个碳原子的烷氧基。)

(2) 上述第(1)项所述的皮肤外用剂, 其中由通式(1)表示的化合物为选自以下的一种或两种或多种:

5,7-二羟基-3,6-二甲氧基-2-(5-羟基-4-甲氧基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮,

5,7-二羟基-3,6,8-三甲氧基-2-(3,4,5-三羟基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮,

3,5-二乙氧基-6,7-二甲氧基-2-(5-乙氧基-4-甲氧基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮, 和

5,6-二羟基-3,7-二甲氧基-2-(5-羟基-2,4-二甲氧基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮。

(3) 上述第(1)或(2)项所述的皮肤外用剂, 其中由通式(1)表示的化合物和/或其盐的起源是菊科蓍属或菊科矢车菊属(genus *Centaurea* sp.)的植物的提取物。

(4) 上述第(3)项所述的皮肤外用剂, 其中菊科蓍属的植物选自香叶蓍(*Achillea ageratum*)、银色浪花欧蓍草(*Achillea cartilaginea*)、银色欧蓍草(*Achillea clavenae*)、凤尾蓍(*Achillea filipendula*)、粉花洋蓍(*Achillea millefolium*)、矮蓍草(*Achillea nana*)、珍珠蓍(*Achillea ptarmica*)、和毛叶蓍草(*Achillea tomentosa*), 并且菊科矢车菊属的植物为矢车菊。

(5) 上述第(1)到(4)中任一项所述的皮肤外用剂, 其中由通式(1)表示的化合物和/或其盐的浓度为0.1 mM或更高。

(6) 上述第(1)到(4)中任一项所述的皮肤外用剂, 其中由通式(1)表示的化合物和/或其盐的含量为0.035质量%或更高。

(7) 上述第(1)到(6)中任一项所述的皮肤外用剂, 其中4-正丁基间苯二酚和/或其盐的含量为0.05到5质量%。

(8) 上述第(1)到(7)中任一项所述的皮肤外用剂, 其中皮肤外用剂为增白化妆品。

(9) 上述第(8)项所述的皮肤外用剂, 其中皮肤外用剂为美白化妆品。

实施本发明的最佳方式

根据本发明，可以实现发挥抑制黑色素过度生成并保持自然白感的增白作用的“美白化妆品”。

下文将详细讨论本发明。

在本发明中，“自然白感的皮肤”不是指肤色过白、失去皮肤真实感的皮肤，而是指具有作为有生命的人的皮肤的真实感并且总体上使人感觉皮肤外观很白的皮肤。具体地，人类中通用的“自然白感的皮肤”是指具有的肤色在芒塞尔色度坐标中，色相维持在10.0 R到5.0 YR的范围内，明度提高到3到7的皮肤。在诸如日本人的黄色人种中，“自然白感的皮肤”是指具有的肤色为色相维持在10.0 R到5.0 YR范围，明度提高到6到7的皮肤。彩度在2.8到4.2的范围内。色度值通常不随化妆品等的处置而变动。

芒塞尔色度坐标是通过明度(V)、彩度(C)和色相(H)三个轴表达颜色的色系统，由H. A. Munsell设计。据说芒塞尔色度坐标在表达人类可感知的色识别方面是优异的。一般已知，颜色由三个独立的刺激值的组合进行表达。这种使用三个刺激值的组合的色系可由RGB色系、XYZ色系等举例说明。然而，据说当使用芒塞尔色度坐标时，最容易从色度坐标感观地形成颜色(The COLOR SCIENCE ASSOCIATION OF JAPAN ed., “Color Science Handbook New Edition. (Sinpen Sikisai Kagaku Handbook.)”, University of Tokyo Press, September 10, 1985.)。

<1>关于化合物(A)和/或其盐，其各自为本发明的皮肤外用剂的必需组分

本发明的皮肤外用剂含有化合物(A)和/或其盐。在通式(1)中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地表示氢原子或烷基。烷基优选为含1-4个碳原子的烷基，其例子包括甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基和1,1-二甲基乙基。在这些烷基中，特别优选甲基和乙基。另外， R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地表示氢原子、羟基或烷氧基。烷氧基优选为含1-4个碳原子的烷氧基，其例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、正丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基和1,1-二甲基乙氧基。在这些烷氧基中，特别优选甲氧基。

上述化合物(A)的具体例子优选包括：

矢车菊黄素 (5,7-二羟基-3,6-二甲氧基-2- (5-羟基-4-甲氧基苯基) -4H-1-苯并吡喃-4-酮, 下文称为“化合物1”); 5,7-二羟基-3,6,8-三甲氧基-2- (3,4,5-三羟基苯基) -4H-1-苯并吡喃-4-酮 (下文称作“化合物2”); 3,5-二乙氧基-6,7-二甲氧基-2- (5-乙氧基-4-甲氧基苯基) -4H-1-苯并吡喃-4-酮 (下文称作“化合物3”); 和5,6-二羟基-3,7-二甲氧基-2- (5-羟基-2,4-二甲氧基苯基) -4H-1-苯并吡喃-4-酮 (下文称作“化合物4”), 在这些化合物中, 特别优选化合物1。另外, 这些化合物中的每一种可单独使用, 或可使用它们的两种或多种的组合。另外, 化合物(A)的盐的优选例子包括: 碱金属盐诸如钠盐和钾盐; 碱土金属盐诸如钙盐和镁盐; 铵盐; 有机胺盐诸如三乙醇胺盐和三乙胺盐; 和碱性氨基酸盐诸如赖氨酸盐和精氨酸盐。化合物(A)和/或其盐对黑色素细胞枝状突起的伸长具有抑制作用。通过这一作用与对黑色素生成抑制作用的组合, 本发明的皮肤外用剂发挥不过度地抑制黑色素生成的增白作用, 因此, 可实现不丧失自然白感的增白。

本发明使用的化合物(A)和/或其盐可以是纯形式, 或者可以是含有有效量的化合物(A)和/或其盐的植物提取物或其级分。这种植物的例子包括属于菊科著属的植物和属于菊科矢车菊属的植物。用于提取化合物(A)和/或其盐的植物可以是植物全体, 可以是含有化合物(A)和/或其盐的一部分, 或者可以是这些的加工物。例如, 化合物1可以通过纯化和分馏菊科著属植物地上部分的提取物获得。化合物1的鉴定可通过使用下述标准物质的高效液相色谱法(HPLC)进行。另外, 还可以类似方法鉴定其它化合物(A)。

洋蓐草提取物的特别优选的例子包括使用溶剂提取的提取物。溶剂的优选例子包括: 醚类诸如乙醚、异丙醚、和四氢呋喃; 卤代烃类诸如二氯甲烷和氯仿; 酯类诸如乙酸乙酯和甲酸甲酯; 酮类诸如丙酮和甲基乙基酮; 腈类诸如乙腈; 醇类诸如1,3-丁二醇、乙醇和异丙醇; 和水。在那些溶剂中, 更优选醇类, 特别优选乙醇。另外, 上述溶剂的每一种可单独使用, 或可使用它们的两种或多种的组合。

提取可通过加入相对于植物体(优选干燥的植物体)为1-10质量倍数的溶剂以将植物体浸渍在溶剂中, 在室温下浸渍若干天, 或在沸点左右温度下浸渍若干小时进行。提取后, 如有需要, 优选通过真空浓缩等除去溶剂。对已经除去溶剂的提取物使用乙酸乙酯和水进行液-

液提取等，或使用氯仿-甲醇作为洗脱溶剂用硅胶柱色谱法进行纯化。或者，将提取物分散在水中，并将分散体装在填充离子交换树脂的柱中（例如，DIAION（注册商标）HP-20，制造商为Mitsubishi Chemical Corporation）。在水流过柱后，用诸如醇等的溶剂进行洗脱，然后蒸馏除去洗脱液中的溶剂。因此，可以制备含有1到20质量%的上述化合物1的提取物。

上述菊科著属植物的例子包括香叶著、银色浪花欧著草、银色欧著草、凤尾著、洋著草、矮著草、珍珠著和毛叶著草。这些中的任一种都含有少量的化合物1，因此，按照上述的对洋著草的相同处理，能够制备含有1到20质量%的化合物1的提取物。

关于化合物2、3和4，可以通过上述提取操作，用菊科矢车菊属的植物代替菊科著属的植物，可以得到含有1到10质量%的上述化合物中的任一种或这些化合物的混合物的提取物。

如上获得的从提取物纯化的化合物（A）和/或其盐的优选含量，相对于皮肤外用剂的总量，总计为0.003质量%或更高，更优选为0.02质量%或更高。另外，化合物（A）和/或其盐的含量的优选上限值，相对于皮肤外用剂的总量，总计为2质量%或更低，更优选为1质量%或更低。这是因为，如果化合物（A）和/或其盐的含量太低时导致无效，而效果达到最大时太多的化合物（A）和/或其盐不提供更多的效果，另外，太多的提取物损害制剂的稳定性。

（制备例1-5）

将表1所述的菊科著属植物的地上部分的10千克干燥物细切并向其中加入50升乙醇，混合物加热回流3小时。冷却到室温后，减压浓缩混合物，向其中加入1升的乙酸乙酯和水，然后进行液-液提取，收集乙酸乙酯相并减压浓缩。将残余物分散在水中，然后将分散体装在填充上述离子交换树脂“HP-20”的柱中。在3升水已经流过该柱后，用1升的乙醇从柱上洗脱被吸附的组分。减压浓缩洗脱液，从而获得提取物。通过HPLC（柱：ODS，制造商为Shimadzu Corporation，洗脱：30%乙腈的水溶液，检测波长：UV 220 nm），用使用标准物质（使分离的产物从异丙醇中重结晶获得标准物质，并通过¹H-NMR识别）的绝对校准曲线确定提取物中的化合物1（矢车菊黄素）的量。

表 1 提取物和矢车菊黄素的含量

制备例	植物	提取物的收率 (%)	提取物中矢车 菊黄素的含量 (质量%)
1	香叶蓍	9.7	13.1
2	银色浪花欧蓍草	5.3	7.9
3	洋蓍草	8.5	14.4
4	矮蓍草	5.9	9.2
5	毛叶蓍草	7.3	7.6

(制备例6)

将在制备例3中获得的1克的洋蓍草提取物进一步通过硅胶柱色谱法纯化(柱:wakogel(注册商标)C-100(型号),制造商为wako Pure Chemical Industries, Ltd.,洗脱溶剂:氯仿:甲醇=100:0到90:10),从而获得43毫克的化合物1。按照在制备例1-5中使用HPLC进行测定的类似方法鉴定和测定洗脱液中的化合物1。

(制备例7)

按照制备例1的类似方法,将菊科矢车菊属的矢车菊的地上部分的10 kg干燥物细切并向其中加入50升乙醇,混合物加热回流3小时。冷却到室温后,减压浓缩混合物。向其中加入1升的乙酸乙酯和水,然后进行液-液提取,收集乙酸乙酯相并减压浓缩。将残余物分散在水中,然后将分散体装在填充上述离子交换树脂“HP-20”的柱中。在3升水已经流过该柱后,用1升的乙醇从柱上洗脱被吸附的组分。减压浓缩洗脱液,从而获得提取物。将1克提取物进一步通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱溶剂:氯仿:甲醇=100:0到90:10),从而得到71毫克的化合物2, 10.6毫克的化合物3,和59.1毫克的化合物4。按照在制备例1-5中使用HPLC进行测定的类似方法鉴定和测定洗脱液中的各化合物。

<2>关于4-正丁基间苯二酚和/或其盐,其各自为本发明的皮肤外用剂的必需组分

本发明的皮肤外用剂含有4-正丁基间苯二酚和/或其盐(以下称为“4-正丁基间苯二酚类”)。已知4-正丁基间苯二酚类为抑制黑色素生

成的增白组分（例如参见上述的非专利文献1）。

4-正丁基间苯二酚可以根据常规方法制备。例如，根据在Lille, J.; Bitter, L. A.; Peiner, V. Trudy-Nauchono-Issledovatel' skii Institut Slantsev (1969), No. 18, 127-34中所述方法制备4-正丁基间苯二酚。更具体地说，示例性的方法包括：在氯化锌的存在下使间苯二酚和丁酸缩合并用锌汞齐/盐酸还原该缩合产物，或者包括在200到400℃缩合间苯二酚和正丁醇的方法。

如此获得的4-正丁基间苯二酚可与各种碱性化合物反应形成盐，不特别地限制这些盐，只要它们是生理学可接受的即可，它们的优选例子包括：碱金属盐诸如钠盐和钾盐；碱土金属盐诸如钙盐和镁盐；铵盐；有机胺盐诸如三乙醇胺盐和三乙胺盐；和碱性氨基酸盐诸如赖氨酸盐和精氨酸盐。在这些盐中，特别优选碱金属盐，在碱金属盐中特别优选钠盐。

本发明的皮肤外用剂可含有一种单独的4-正丁基间苯二酚类，也可含有它们的两种或多种的组合。

在本发明的皮肤外用剂中的4-正丁基间苯二酚类的优选含量，相对于皮肤外用剂的总量，总计为0.05到5质量%，更优选0.1到3质量%。这是因为当该化合物太少时导致无效，而当作用达到最大时太多的化合物不提供更多的效果。

<3>关于本发明的皮肤外用剂

本发明的皮肤外用剂含有化合物(A)和/或其盐以及4-正丁基间苯二酚类。本发明的皮肤外用剂在皮肤外用剂中可含有除了那些必需组分之外的任选的常用组分。

这些任选组分的优选例子包括：油类和蜡，诸如昆士兰果油、鳄梨油、玉米油、橄榄油、菜籽油、芝麻油、蓖麻油、红花油、棉子油、荷荷巴油、椰子油、棕榈油、液体羊毛脂、氢化椰子油、氢化油、混浊蜡、氢化蓖麻油、蜂蜡、小烛树蜡、巴西棕榈蜡、虫蜡、羊毛脂、还原羊毛脂、硬羊毛脂和荷荷巴蜡；烃类诸如液状石蜡、角鲨烷、姥鲨烷、地蜡、石蜡、白地蜡、凡士林和微晶蜡；高级脂肪酸诸如油酸、异硬脂酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、山萘酸、和十一烯酸；醇类诸如乙醇、异丙醇、十六烷醇、十八醇、异十八醇、山萘醇、十八烷醇、十四烷醇、和十六醇十八醇混合物；油类诸如硅油类，包

括线性聚硅氧烷诸如二甲基聚硅氧烷、甲基苯基聚硅氧烷和二苯基聚硅氧烷，环状聚硅氧烷诸如八甲基环化四硅氧烷、十甲基环化五硅氧烷和十二甲基环化六硅氧烷，和改性聚硅氧烷诸如氨基改性的聚硅氧烷、聚醚改性的聚硅氧烷、烷基改性的聚硅氧烷和氟改性的聚硅氧烷；

阴离子表面活性剂诸如脂肪酸皂（包括月桂酸钠和棕榈酸钠）、十二烷基硫酸钾、和三乙醇胺烷基醚硫酸盐；阳离子表面活性剂诸如硬脂基三甲基氯化铵、苯扎氯铵和月桂胺氧化物；两性表面活性剂诸如咪唑啉基两性表面活性剂（包括2-椰油基-2-咪唑啉氢氧化物-1-羧基乙氧基-2-钠）、甜菜碱基两性表面活性剂（包括烷基甜菜碱、酰胺甜菜碱和磺基甜菜碱），和酰基甲基牛磺酸；合成酯油类诸如异辛酸十六烷基酯、肉豆蔻酸异丙酯、异硬脂酸十六烷基酯、己二酸二异丙酯、癸二酸二-2-乙基己基酯、乳酸十六烷基酯、苹果酸二（异十八烷基）酯、乙二醇二-2-己酸乙酯、二癸酸新戊二醇酯、甘油二-2-庚基十一烷酸酯、甘油三-2-己酸乙酯、三羟甲基丙烷三-2-己酸乙酯、三羟甲基丙烷三异十八烷基酯和季戊四醇四-2-己酸乙酯；非离子型表面活性剂诸如山梨聚糖脂肪酸酯（包括单硬脂酸山梨聚糖和倍半油酸山梨聚糖）、甘油脂肪酸（包括单硬脂酸甘油酯）、丙二醇脂肪酸酯（包括单硬脂酸丙二醇酯）、氢化蓖麻油衍生物、甘油烷基醚、聚氧乙烯（POE）山梨聚糖脂肪酸酯（包括POE单油酸山梨聚糖和聚氧乙烯单硬脂酸山梨聚糖）、POE山梨糖醇酐脂肪酸酯（包括POE-单月桂酸山梨聚糖）、POE甘油脂肪酸酯（包括POE-甘油单异硬脂酸酯）、POE脂肪酸酯（包括聚乙二醇单油酸酯和POE二硬脂酸酯）、POE烷基醚（包括POE2-辛基十二烷基醚）、POE烷基苯基醚（包括POE壬基苯基醚）、普卢兰尼克（pluronic）、POE·聚环氧丙烷（POP）烷基醚（包括POE·POP2-癸基十四烷基醚）、Tetronics、POE蓖麻油·氢化蓖麻油衍生物（包括POE蓖麻油和POE氢化蓖麻油）、蔗糖脂肪酸酯、和烷基糖苷；

多元醇诸如聚乙二醇、甘油、1,3-丁二醇、赤藓醇、山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇、丙二醇、二丙二醇、二甘油、异戊二烯二醇、1, 2-戊二醇、2-甲基-2,4-戊二醇、1,2-己二醇、1, 2-庚二醇、和1,2-辛二醇；

保湿成分如诸如其中聚丙烯酸或聚甲基丙烯酸作为基本物质并且引入亲水基团作为侧链的聚合物或共聚物，诸如聚甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、聚葡萄糖基氧基乙基甲基丙烯酸酯和聚甲基丙烯酰基赖氨酸

酸、吡咯烷酮羧酸钠、乳酸和乳酸钠；

增稠剂诸如瓜尔胶、温柏种子、角叉菜胶、半乳聚糖、阿拉伯胶、果胶、甘露聚糖、淀粉、黄原胶、热凝胶（curdlan）、甲基纤维素、羟基乙基纤维素、羧甲基纤维素、甲基羟基丙基纤维素、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、糖原、硫酸乙酰肝素、透明质酸、透明质酸钠、黄耆胶、硫酸角质素、软骨素、硫酸粘液素、羟基乙基瓜尔胶、羧甲基瓜尔胶、右旋糖酐、硫酸角质、刺槐豆胶、succinoglucan、charronic acid、壳多糖、脱乙酰壳多糖、羧甲基壳多糖、琼脂、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚羧乙烯、聚丙烯酸钠、聚乙二醇、和膨润土；

防腐剂诸如苯氧乙醇；

粉末，诸如已经进行表面处理的云母、滑石、高岭土、合成云母、碳酸钙、碳酸镁、硅酸酐（二氧化硅）、氧化铝、和硫酸钡；

无机颜料诸如已经进行表面处理的褐色氧化铁、黄色氧化铁、黑色氧化铁、氧化钴、深蓝色颜料、铁蓝色颜料、二氧化钛、和氧化锌；

珍珠，诸如已经进行表面处理的云母钛、鱼鳞鸟嘌呤、和氟氧化铋；

有机颜料，诸如可进行色淀的红色202号、红色228号、红色226号、黄色4号、蓝色404号、黄色5号、红色505号、红色230号、红色223号、橙色201号、红色213号、黄色204号、黄色203号、蓝色1号、绿色201号、紫色201号、和红色204号；

有机粉末，诸如聚乙烯粉末、甲基聚甲基丙烯酸酯粉末、尼龙粉末、和有机聚硅氧烷弹性体粉末；紫外线（UV）吸收剂诸如对氨基苯酸基UV吸收剂、邻氨基苯甲酸基UV吸收剂、水杨酸基UV吸收剂、肉桂酸基UV吸收剂、二苯酮基UV吸收剂、2-（2'-羟基-5'-叔-辛基苯基）苯并三唑和4-甲氧基-4'-叔丁基二苯甲酰基甲烷；

和维生素，诸如维生素A及其衍生物；维生素B类，包括盐酸维生素B₆、三棕榈酸维生素B₆、二辛酸维生素B₆、维生素B₂及其衍生物、维生素B₁₂、维生素B₁₅及其衍生物；维生素E类，包括α-生育酚、β-生育酚、δ-生育酚、和乙酸维生素E；维生素D类；生物素H；泛酸；泛硫乙胺；和吡咯并喹啉酮。

可根据常规方法通过对那些任选组分和上述必需组分进行加工而制备本发明的皮肤外用剂。

另外,本发明的皮肤外用剂可含有除了4-正丁基间苯二酚类之外的增白组分,只要不损害化合物(A)和/或其盐以及4-正丁基间苯二酚类的结合的作用即可。

本发明的皮肤外用剂可无特别限制地施用于任何组合物,只有其是处于对皮肤外用施用形态下的种类的组合即可。优选用途包括皮肤外用剂、化妆品和杂货,它们特别优选适用于化妆品。增白化妆品是优选的化妆品,并且所谓的美白化妆品是特别优选的增白化妆品。这是由于本发明的皮肤外用剂具有的自然白感作用(美白作用)的特征所致。对本发明的皮肤外用剂的剂型无特别限制,其例子包括化妆水、洗提液(extract)、乳液和霜剂。

在上述任选组分中,特别优选的组分首先是抗菌剂多元醇,诸如1,3-丁二醇、异戊二烯二醇、1,2-戊二醇、2-甲基-2,4-戊二醇、1,2-己二醇、1,2-庚二醇和1,2-辛二醇,其次是其中聚丙烯酸或聚甲基丙烯酸作为基本物质并且引入亲水基团作为侧链的聚合物或共聚物,诸如聚甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱、聚(葡萄糖基氧基乙基甲基丙烯酸酯)和聚甲基丙烯酰氧基赖氨酸。

在本发明中,术语“抗菌剂”包括严格意义上的“抗菌剂”(“抗微生物剂”)和“抑菌剂”或“抑霉剂”。具有杀菌作用或抑制微生物生长作用的多元醇属于本发明中所定义的“抗菌剂”。对抗菌剂多元醇无特别限制,只要其不损害本发明的效果即可。它们的例子包括各自具有比较长的碳链的线性烷基二醇诸如上述的多元醇,和可用于本发明的皮肤外用剂中的那些中的任一种。其中,可优选提及选自1,3-丁二醇、异戊二烯二醇、2-甲基-2,4-戊二醇、1,2-戊二醇、1,2-庚二醇、1,2-己二醇和1,2-辛二醇中的一种或两种或多种。多元醇的含量,相对于皮肤外用剂的总量,优选为1到10质量%。该组分的存在使得能够制备制剂而不使用防腐剂如对羟基苯甲酸,其可诱导皮肤刺激性。因此,可以使皮肤光滑和提高美白效果。

关于其中聚丙烯酸或聚甲基丙烯酸作为基本物质并且引入亲水基团作为侧链的聚合物或共聚物,可使用聚丙烯酸结构作为基本物质,但是聚甲基丙烯酸结构为优选的基本物质。上述亲水基团的优选例子包括糖类残基、氨基酸残基、和各自具有磷酸基的基团。这些聚合物或共聚物可以通过聚合(甲基)丙烯酸衍生物获得,所述(甲基)丙

烯酸衍生物通过丙烯酸或甲基丙烯酸与乙酰化糖类或溴化糖类反应获得；（甲基）丙烯酸衍生物通过用二氯亚砷等将丙烯酸或甲基丙烯酸转变成酰基氯并使酰基氯与氨基酸缩合获得；或者（甲基）丙烯酸衍生物通过酯化氯代醇和丙烯酸或甲基丙烯酸并且使酯化产物与氨基酸或磷酸胆碱缩合获得，等等，如果需要，在催化剂共存的条件下，通过溶液聚合等进行。另外，因为这些中的任一种可在市场上买到，因此可使用市售产品。其中聚丙烯酸或聚甲基丙烯酸作为基本物质并且引入亲水基团作为侧链的聚合物或共聚物的优选含量，相对于皮肤外用剂的总量，总计为0.01到5质量%。该组分具有改善皮肤表面的含水量的作用，从而显著地发挥美白效果。

实施例

本发明将参考以下进行更具体地说明，然而本发明的范围显然不受这些实施例的限制。

<试验例1>对枝状突起伸长的抑制作用

根据以下方法，使用人类黑色素细胞测量对枝状突起伸长的抑制作用。

（试剂等）

从Kurabo Industries Ltd.购买以下的细胞、基础培养基和试剂：

（细胞）正常人类黑色素细胞

（介质）基础培养基（Medium 154S），向其中加入以下试剂

（试剂）生长添加剂：牛垂体提取物（BPE）（培养基中的最终浓度为0.4% v/v）、胎牛血清（FBS）（培养基中的最终浓度为0.5% v/v）、人类重组碱性成纤维细胞生长因子（rFCF-B）（培养基中的最终浓度为3 ng/ml）、氢化可的松（培养基中的最终浓度为0.18 μg/ml）、胰岛素（培养基中的最终浓度为5 μg/ml）、运铁蛋白（培养基中的最终浓度为5 μg/ml）、佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯（PMA）（培养基中的最终浓度为10 ng/ml）、肝素（培养基中的最终浓度为3 μg/ml）、PSA溶液（在青霉素浓度为50,000单元/ml、链霉素浓度为50 μg/ml和两性霉素B浓度为12.5 μg/ml下的混合溶液，500 ml的培养基加入1 ml的混合溶液）。

（试验方法）

将正常人类黑色素细胞播种（3,000细胞/孔）在48孔微量培养板中，在该微量培养板中已经加入了上述培养基（198 μl /孔），在37℃培养24小时后，将在制备例6中制备的化合物1（矢车菊黄素）溶于二甲亚砜（DMSO）中，使得在介质中达到最终浓度0 mM（对照）、0.1 mM、0.5 mM和1 mM，以得到样品溶液。向1 μl 的每个样品溶液中加入9 μl 的培养基，将2 μl 的每个溶液加入到微量培养板中的每个孔中并继续培养，从加入样品开始的24小时后，观察枝状突起的长度。

（结果）

结果如表2所示，在对照（0 mM）中，枝状突起由于生长因子的加入效果而伸长，但是在加入化合物1（矢车菊黄素）的组中，发现枝状突起的伸长受到抑制。该作用可在化合物1（矢车菊黄素）的浓度为至少0.1 mM的情况中得以证实，当矢车菊黄素的浓度界限超过0.5 mM时，发现该作用特别显著。

表 2 化合物 1（矢车菊黄素）对枝状突起伸长的抑制作用

矢车菊黄素的浓度（mM）	枝状突起的长度（ μm ）
0	140 $\pm$ 29
0.1	101 $\pm$ 15
0.5	26 $\pm$ 8
1	24 $\pm$ 6

<试验例2>

按照试验例1的相同方法，但是使用在制备例1-5中制备的提取物，制备样品溶液使得化合物1（矢车菊黄素）在介质中的最终浓度为0.5 mM，从而检查对枝状突起伸长的抑制作用。结果如表3所示，结果表明可通过添加提取物实现对枝状突起伸长的抑制作用，只要提取物确保化合物1（矢车菊黄素）达到规定的量即可。

表3 提取物对枝状突起伸长的抑制作用

	提取物的浓度 (质量%)	枝状突起的长度 (μm)
在制备例1中制备的提取物	0.17	28 $\pm$ 10
在制备例2中制备的提取物	0.27	23 $\pm$ 6
在制备例3中制备的提取物	0.15	24 $\pm$ 9
在制备例4中制备的提取物	0.24	31 $\pm$ 8
在制备例5中制备的提取物	0.28	29 $\pm$ 13

<试验例3>

按照试验例1中相同的方法,进一步检查了化合物2-4对枝状突起伸长的抑制作用,条件是在介质中的最终浓度为0.5 mM。结果如表4所示,结果表明不同于化合物1(矢车菊黄素)的化合物(A)对枝状突起的伸长也有抑制作用。

表4 化合物2-4对枝状突起伸长的抑制作用

化合物	枝状突起的长度(μm)
化合物2	34 $\pm$ 19
化合物3	47 $\pm$ 28
化合物4	31 $\pm$ 22

<试验例4>

使用黑素瘤B-16细胞(得自Tohoku University, School of Medicine的Tomita Laboratory)研究了化合物(A)和4-正丁基间苯二酚并用的效果。加入不同浓度的化合物1(矢车菊黄素)和4-正丁基间苯二酚的MEM(改性的Eagle's培养基,其补充有15%的FBS(胎牛血清))置于微量滴定板的每个孔中。将黑素瘤B-16细胞播种在每个孔中,剂量为 5×10^5 细胞/毫升,并培养48小时,通过离心分离收集细胞,并用介质洗涤两次,然后使用评分判断细胞的颜色和数目。未加入化合物1和4-正丁基间苯二酚进行培养的细胞用作对照,根据以下标准进行判断:细胞的

颜色, 0分: 与对照相同, 1分: 比对照略显苍白, 2分: 比对照明显苍白, 3分: 细胞接近白色, 4分: 细胞为白色; 细胞数, 0分: 几乎所有的细胞死亡; 1分: 十分之九的死亡, 2分: 约一半的细胞死亡, 3分: 一些细胞死亡, 4分: 相当于对照细胞的数目。这些结果如表5所示。结果表明, 化合物1的存在抑制了细胞死亡。这种作用与化合物1抑制黑色素细胞枝状突起的作用很好地一致。

表5 化合物1(矢车菊黄素)和4-正丁基间苯二酚并用的效果

矢车菊黄素的浓度 (mM)	4-正丁基间苯二酚的浓度 (质量%)	细胞的 颜色	细胞数
0	0	对照	对照
0	0.01	1分	3分
0	0.1	3分	2分
0	0.5	4分	1分
0.1	0	1分	3分
0.1	0.01	1分	3分
0.1	0.1	4分	3分
0.1	0.5	4分	1分
0.5	0	1分	3分
0.5	0.01	2分	3分
0.5	0.1	4分	3分
0.5	0.5	4分	3分

<实施例1和比较例1>

根据以下配制组成, 制备本发明的皮肤外用剂的化妆品。更具体地, 将以下的指定组分加热到80℃并搅拌直到每个组分都溶解, 搅拌并冷却, 以得到化妆水1。同样地, 用水代替化妆水1中的化合物1制备比较例1的化妆水1'。将这些化妆水分配给五名志愿者(日本人)研究小组, 化妆水1用于右半侧脸, 比较例1的化妆水1'用于左半侧脸, 每天两次, 连续用80天。在使用试验终了后, 询问哪一侧感觉更好, 是左半侧脸还是右半侧脸。结果是, 所有5名志愿者都认为右半侧脸感觉较

好。他们的理由是自然美（白）感。5名志愿者的皮肤的芒塞尔色度值如表6所示。使用由Yokogawa M & C Corporation生产的分光光度计100测量色调。结果是，每个右半侧脸的明度改善6到7，并且保持了健康肤色的色相。在每个左半侧脸中，明度改善不充分，并且皮肤的色相位于健康皮肤的色相范围之外。这表明本发明的皮肤外用剂具有提供自然观感的增白作用并适用于美白化妆品。

表6 化妆水1的增白作用

研究小组 (日本人)	右半侧脸			左半侧脸		
	明度	色相	彩度	明度	色相	彩度
A	6.2	4.8YR	3.4	5.8	4.9YR	3.5
B	6.5	4.9YR	2.9	6.2	5.2YR	3.0
C	6.1	4.6YR	3.7	5.8	4.7YR	3.7
D	6.3	4.8YR	3.8	6.1	5.1YR	3.8
E	6.1	3.9YR	3.7	5.9	4.1YR	3.7

1,2-己二醇	3 质量份
1,3-丁二醇	5 质量份
甘油	2 质量份
苯氧乙醇	0.5 质量份
化合物1	0.05 质量份
聚氧乙烯氧化蓖麻油	0.1 质量份
乙醇	5 质量份
4-正丁基间苯二酚	0.3 质量份
聚甲基丙烯酰氧基赖氨酸	0.1 质量份
聚甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱	0.1 质量份
聚(葡萄糖基氧基乙基甲基丙烯酸酯)	0.1 质量份
水	83.75 质量份

<实施例2和比较例2>

按照实施例1的相同方法，但是根据以下配制组成，制备作为本发

明的皮肤外用剂的化妆水2。同样地，将化妆水2中的化合物2替换为水，制备比较例2的化妆水2'。将这些化妆水分配给五名志愿者（日本人）研究小组，化妆水2用于右半侧脸，比较例2的化妆水2'用于左半侧脸，每天两次，连续用80天。在使用试验終了后，询问他们哪一侧感觉更好，是左半侧脸还是右半侧脸。结果是，所有5名志愿者都认为右半侧脸感觉更好。他们的理由是自然美（白）感。这表明本发明的皮肤外用剂具有提供自然观感的增白作用并适用于美白化妆品。

1,2-己二醇	3 质量份
1,3-丁二醇	5 质量份
甘油	2 质量份
苯氧乙醇	0.5 质量份
化合物2	0.05 质量份
聚氧乙烯氧化蓖麻油	0.1 质量份
乙醇	5 质量份
4-正丁基间苯二酚	0.3 质量份
聚甲基丙烯酸氧基赖氨酸	0.1 质量份
聚甲基丙烯酸氧基乙基磷酸胆碱	0.1 质量份
聚（葡萄糖基氧基乙基甲基丙烯酸酯）	0.1 质量份
水	83.75 质量份

<实施例3和比较例3>

按照实施例1的相同方法，但是根据以下配制组成，制备作为本发明的皮肤外用剂的化妆水3。同样地，将化妆水3中的化合物3替换为水，制备比较例3的化妆水3'。将这些化妆水分配给五名志愿者（日本人）研究小组，化妆水3用于右半侧脸，比较例3的化妆水3'用于左半侧脸，每天两次，连续用80天。在使用试验終了后，询问他们哪一侧感觉更好，是左半侧脸还是右半侧脸。结果是，所有5名志愿者都认为右半侧脸感觉更好。他们的理由是自然美（白）感。这表明本发明的皮肤外用剂具有提供自然观感的增白作用并适用于美白化妆品。

1,2-己二醇	3 质量份
1,3-丁二醇	5 质量份
甘油	2 质量份
苯氧乙醇	0.5 质量份
化合物3	0.05 质量份
聚氧乙烯氢化蓖麻油	0.1 质量份
乙醇	5 质量份
4-正丁基间苯二酚	0.3 质量份
聚甲基丙烯酰氧基赖氨酸	0.1 质量份
聚甲基丙烯酰氧基乙基磷酰胆碱	0.1 质量份
聚(葡萄糖基氧基乙基甲基丙烯酸酯)	0.1 质量份
水	83.75 质量份

<实施例4和比较例4>

按照实施例1的相同方法，但是根据以下配制组成，制备作为本发明的皮肤外用剂的化妆水4。同样地，将化妆水4中的化合物4替换为水，制备比较例4的化妆水4'。将这些化妆水分配给五名志愿者（日本人）研究小组，化妆水4用于右半侧脸，比较例4的化妆水4'用于左半侧脸，每天两次，连续用80天。在使用试验終了后，询问他们哪一侧感觉更好，是左半侧脸还是右半侧脸。结果是，所有5名志愿者都认为右半侧脸感觉更好。他们的理由是自然美（白）感。这表明本发明的皮肤外用剂具有提供自然观感的增白作用并适用于美白化妆品。

1,2-己二醇	3 质量份
1,3-丁二醇	5 质量份
甘油	2 质量份
苯氧乙醇	0.5 质量份
化合物4	0.05 质量份
聚氧乙烯氢化蓖麻油	0.1 质量份
乙醇	5 质量份
4-正丁基间苯二酚	0.3 质量份

聚甲基丙烯酰氧基赖氨酸	0.1 质量份
聚甲基丙烯酰氧基乙基磷酰胆碱	0.1 质量份
聚(葡糖基氧基乙基甲基丙烯酸酯)	0.1 质量份
水	83.75 质量份

<实施例5和比较例5>

按照实施例1的相同方法，但是根据以下配制组成，制备作为本发明的皮肤外用剂的化妆水5。同样地，将化妆水5中的4-正丁基间苯二酚替换为抗坏血酸磷酸二钾，制备比较例5中的化妆水5'，其中抗坏血酸磷酸二钾用在常规的增白化妆品中作为增白剂。将这些化妆水分配给因肤色黑而烦恼的五名志愿者（日本人）研究小组，化妆水5用于右半侧脸，比较例5的化妆水5'用于左半侧脸，每天两次，连续用80天。表7表示五名志愿者的皮肤的芒塞尔色度值。使用Yokogawa M&C Corporation生产的分光光度计CD 100测量色调。结果是，在每个右半侧脸中明度提高到6-7，保持了健康肤色的色相。相比之下，在每个左半侧脸中，明度改善不充分和/或皮肤的色相在健康皮肤的色相范围之外。这表明本发明的皮肤外用剂具有提供自然观感的增白作用并适用于美白化妆品。

1,2-己二醇	3 质量份
1,3-丁二醇	5 质量份
甘油	2 质量份
苯氧乙醇	0.5 质量份
化合物1	0.05 质量份
聚氧乙烯氢化蓖麻油	0.1 质量份
乙醇	5 质量份
4-正丁基间苯二酚	2 质量份
聚甲基丙烯酰氧基赖氨酸	0.1 质量份
聚甲基丙烯酰氧基乙基磷酰胆碱	0.1 质量份
水	82.15 质量份

表 7 化妆水 5 的增白作用

研究小组	右半侧脸 (化妆水5)			左半侧脸 (化妆水5')		
	明度	色相	彩度	明度	色相	彩度
A	6.1	4.7YR	3.7	5.4	4.8YR	3.8
B	6.3	4.9YR	3.5	5.7	5.1YR	3.5
C	6.0	4.7YR	3.6	5.7	4.6YR	3.7
D	6.2	4.9YR	3.5	5.9	5.1YR	3.5
E	6.1	4.7YR	3.5	5.9	4.9YR	3.6

<比较例 6>

按照实施例1的相同方法,将化妆水5中的4-正丁基间苯二酚替换为熊果苷,制备比较例6中的化妆水6,其中熊果苷用在常规的增白化妆品中作为增白剂。将这些化妆水分配给因肤色黑而烦恼的五名志愿者(日本人)研究小组,化妆水5用于右半侧脸,比较例6的化妆水6用于左半侧脸,每天两次,连续用80天。表8表示五名志愿者的皮肤的芒塞尔色度值。使用Yoskogawa M&C Corporation生产的分光光度计CD 100测量色调。结果是,在每个右半侧脸中明度提高到6-7,保持了健康肤色的色相。相比之下,在每个左半侧脸中,明度改善不充分和/或皮肤的色相处在健康皮肤的色相范围之外。这表明本发明的皮肤外用剂具有提供自然观感的增白作用并适用于美白化妆品。

表 8 化妆水 5 的增白作用

研究小组	右半侧脸 (化妆水5)			左半侧脸 (化妆水6)		
	明度	色相	彩度	明度	色相	彩度
A	6.2	4.8Y	3.5	6.0	5.2Y	3.4
B	6.1	4.9Y	3.9	5.8	5.2Y	3.9
C	6.0	4.8Y	3.7	5.8	5.1Y	3.8
D	6.3	4.9Y	3.3	5.9	5.0Y	3.4
E	6.1	4.8Y	3.7	5.9	4.7Y	3.7

工业实用性

本发明可适用于实现自然美（白）感的增白化妆品。