

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 7/48



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98801417.3

[43] 授权公告日 2003 年 6 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1110298C

[22] 申请日 1998.9.22 [21] 申请号 98801417.3
[30] 优先权
[32] 1997. 9.26 [33] JP [31] 279507/1997
[86] 国际申请 PCT/JP98/04274 1998.9.22
[87] 国际公布 WO99/16411 日 1999.4.8
[85] 进入国家阶段日期 1999.5.26
[71] 专利权人 株式会社资生堂
地址 日本东京都中央区银座7丁目5番5号
[72] 发明人 山口贤志 八木荣一郎 长沼雅子
畑尾正人 岩井一郎
[56] 参考文献
WO9102538A1 1991.03.07 A61K7/48
WO9102538A1 1991.03.07 A61K7/48
审查员 王 宏

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 杨丽琴

权利要求书 1 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 皮肤外用剂

[57] 摘要

以含有硫醇化合物和氧化锌为特征的皮肤外用剂。通过将硫醇化合物和氧化锌配合,可以提供一种能稳定的含有硫醇化合物的皮肤外用剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种皮肤外用剂，其特征在于含有硫醇化合物和氧化锌，上述氧化锌的平均粒径为 $0.001 \sim 0.2\mu\text{m}$ ，所述氧化锌表面经过选自肉豆蔻酸、肉豆蔻酸锌、肉豆蔻酸铝、软脂酸、糊精软脂酸、软脂酸锌、
5 软脂酸铝、硬脂酸、糊精硬脂酸、硬脂酸锌、硬脂酸铝和硅酮的疏水化处理剂疏水化处理。

2. 如权利要求 1 所述的皮肤外用剂，其特征在于上述硫醇化合物是谷胱甘肽及其衍生物的一种或两种以上。

3. 如权利要求 1 所述的皮肤外用剂，其特征在于上述硫醇化合物
10 是半胱氨酸及其衍生物的一种或两种以上。

4. 如权利要求 1、2 或 3 所述的皮肤外用剂，其特征在于上述硫醇化合物的含量相对于皮肤外用剂的总量为 $0.001 \sim 20.0$ 重量%。

5. 如权利要求 1、2 或 3 所述的皮肤外用剂，其特征在于上述氧化锌的含量相对于皮肤外用剂的总量为 $0.01 \sim 50.0$ 重量%。

皮肤外用剂

技术领域

- 5 本发明涉及皮肤外用剂。更详细的说，本发明涉及可以稳定的含有硫醇化合物的皮肤外用剂。

背景技术

- 10 硫醇化合物一般对光、热和氧非常不稳定，因此含有硫醇化合物的皮肤外用剂具有受光、热或氧的影响容易被氧化失去药效的缺点，有必要置于冷处、避光或气密、密封保存，其使用形态受到很大的限制。

另外，硫醇化合物的前体一般带有令人不愉快的气味，而且溶解到水溶液中时会产生来自硫的恶臭，从而导致对皮肤外用剂中含量的限制。

- 15 因此，皮肤外用剂中含有硫醇化合物时，有必要使用高价的遮光容器、透氧性低的容器、密封性高的容器或用时调配的形态以防止硫醇化合物的分解。

另外，即使采取这样的措施，在不能防止分解产生另人不愉快的气味时，仍然存在着必需降低含量等的制约。

- 20 本发明者鉴于上述观点进行了悉心的研究，结果发现在皮肤外用剂中同时含有硫醇化合物和氧化锌时，可以防止由于光、热、氧化等产生的另人不愉快的气味，可以稳定的含有硫醇化合物，从而完成了本发明。

- 25 本发明的目的是提供一种可以稳定的含有硫醇化合物的皮肤外用剂。

发明的公开

也就是说，本发明提供一种皮肤外用剂，其特征在于含有硫醇化合物和氧化锌。

- 30 另外，本发明还提供一种如上所述的皮肤外用剂，其特征在于上述硫醇化合物是谷胱甘肽及其衍生物的一种或两种以上。

此外，本发明还提供一种如上所述的皮肤外用剂，其特征在于上述硫醇化合物是半胱氨酸及其衍生物的一种或两种以上。

另外,本发明还提供一种如上所述的皮肤外用剂,其特征在于上述氧化锌的平均粒径在 $0.2\mu\text{m}$ 以下。

此外,本发明还提供一种如上所述的皮肤外用剂,其特征在于上述硫醇化合物的含量相对于皮肤外用剂的总量为 $0.001 \sim 20.0$ 重量 %。

另外,本发明还提供一种如上所述的皮肤外用剂,其特征在于上述氧化锌的含量相对于皮肤外用剂的总量为 $0.01 \sim 50.0$ 重量 %。

实施发明的最佳方案

下面对本发明的构成作出说明。

10 本发明使用的硫醇化合物可以举出的例子有谷胱甘肽、乙酰化谷胱甘肽、谷胱甘肽盐酸盐、磷酸盐、硫酸盐、半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸、盐酸半胱氨酸、硫酸半胱氨酸、磷酸半胱氨酸等含有半胱氨酸的氨基酸衍生物、巯基醋酸、巯基丙酸、硫代乳酸铵盐、单乙醇胺硫代乳酸酯等。

15 在皮肤外用剂中含有的硫醇化合物可以根据皮肤外用剂的用途适当选择使用,一般由于硫醇化合物具有还原作用可以作为抗氧化剂使用,从使用性、安全性、有效性的角度考虑,优选氨基酸类化合物谷胱甘肽及其衍生物或半胱氨酸及其衍生物,特别是最优选谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸。

20 硫醇化合物的含量根据皮肤外用剂的用途而有所不同,通常相对皮肤外用剂的总量在 $0.001 \sim 20.0$ 重量 % 范围内。对于本发明的皮肤外用剂, 0.1 重量 % 以上特别是 1 重量 % 以上的高含量时具有本发明的意义。

25 本发明中使用的氧化锌用作硫醇化合物的稳定化剂。具体的可以举出氧化锌、微粒氧化锌、超微粒氧化锌等例子。

氧化锌优选粉末,特别是微细粉末。粉末的微细度越小硫醇化合物的稳定化效果越高。从使用性的角度考虑,优选平均粒径为 $0.001 \sim 0.2\mu\text{m}$ 的氧化锌,更优选平均粒径为 $0.005 \sim 0.1\mu\text{m}$ 的氧化锌,市售商品有超微粒化氧化锌 FINEX75、FINEX50、FINEX25(サカイ化学工业株式会社生产)等。

30 另外,在本发明中可以使用表面经过疏水化处理的氧化锌。疏水化处理剂有肉豆蔻酸处理、肉豆蔻酸锌处理、肉豆蔻酸铝处理、软脂

酸处理、糊精软脂酸处理、软脂酸锌处理、软脂酸铝处理、硬脂酸处理、糊精硬脂酸处理、硬脂酸锌处理、硬脂酸铝处理、硅酮处理等。

氧化锌的含量相对于皮肤外用剂的总量优选 0.01 ~ 50.0 重量%。更优选 0.05 ~ 20 重量%。未达到 0.01 重量%时不能充分发挥本
5 发明的效果，另外，含量超过 50 重量%时会给基质的稳定性带来不好的影响。

本发明中，如果除了上述必需成分还含有抗氧化剂，则可以增大硫醇化合物的稳定化。可以含有的抗氧化剂可以举出
BHT(dibutylhydroxytoluene)、BHA(butylhydroxyanisol)、没食子
10 酸酯类、NDGA(nordihydroguaiaretic)的例子，特别优选 BHT、BHA。

抗氧化剂在皮肤外用剂中的含量依赖于硫醇化合物与氧化锌的含量，通常相对于皮肤外用剂的总量优选 0.001 ~ 10.0 重量%。更优选 0.01 ~ 2 重量%。

本发明由于在含有硫醇化合物的皮肤外用剂中还同时含有氧化
15 锌，可以防止来自硫醇化合物的令人不愉快的气味稳定地含有该化合物。因此，本发明的皮肤外用剂由于可以防止光、热、氧等所产生的令人不愉快的气味提高稳定性，因而以前所使用的避光容器、透氧性低的容器、密封性高的容器等不再是必要的，此外还具有可以根据目的调整硫醇化合物含量的优点。

20 本发明的皮肤外用剂中，在不破坏本发明效果的范围内，还可以含有上述硫醇化合物以外的药效成分，例如保湿剂、美白剂、消炎剂、赋活剂、血流促进剂、抗酯漏剂、植物萃取液、各种维生素等、其它皮肤外用剂中通常可以含有的成分。

本发明的皮肤外用剂是指使用于表皮的化妆品、医药品、医药外
25 用品等，其剂型可以采用水溶液类、可溶类、乳化类、粉末类、油类、凝胶类、软膏类、气溶胶类、水-油 2 相系、水-油-粉末 3 相系等多种剂型。例如，如果是基础化妆品，可以采用上述多种剂型，以洗面剂、化妆水、乳液、霜剂、凝胶、香料(美容液)、面膜等制品形态使用。另外，如果是化妆品以基础的制品形态可以广泛的使用。而且，
30 如果是医药品或医药外用品，以各种软膏剂等的制品形态可以广泛适用。本发明的皮肤外用剂并不局限于剂型和制品形态。

本发明的皮肤外用剂相应于上述所需的剂型和制品形态除了加

入上述必需成分,在不破坏本发明效果的范围内,还可以加入通常用于皮肤外用剂的公知的基质成分,按照常规方法制造。

- 例如可以适当加入鳄梨油、山茶油、月见草油、海龟油、澳洲坚果油、玉米油、貂油、橄榄油、菜籽油、蛋黄油、芝麻油、楸树油、
5 小麦胚芽油、山茶花油、蓖麻油、亚麻子油、藏红花油、棉籽油、苏子油、大豆油、花生油、茶籽油、榧子油、米糠油、桐油、日本泡桐油、ホホバ油、胚芽油、三甘油、三辛酸甘油、异软脂酸甘油等液体油脂;可可脂、椰子油、马油、硬化油、棕榈油、牛油、羊油、硬化牛油、棕榈核油、猪油、牛骨油、木蜡核油、硬化油、牛蹄油、木蜡、
10 硬化蓖麻油等固体油;蜂蜡、カデリラロウ、棉蜡、巴西棕榈蜡、月桂子蜡、中国蜡、鲸蜡、褐煤蜡、糠蜡、羊毛脂、木棉蜡、醋酸羊毛脂、液态羊毛脂、甘蔗蜡、羊毛脂脂肪酸异丙酯、月桂酸己酯、还原羊毛脂、希蒙德木蜡、硬质羊毛脂、虫胶蜡、POE 羊毛脂醇醚、POE 羊毛脂醇醋酸酯、POE 胆固醇醚、羊毛脂脂肪酸聚乙二醇、POE 加氢羊毛脂醇醚等蜡;液体石蜡、地蜡、角鲨烯、松鼠胆(リスタン)、石蜡、白地蜡、角鲨烯、凡士林、微晶蜡等烃油;月桂酸、肉豆蔻酸、软脂酸、硬脂酸、山萘酸(二十二碳烷酸)、油酸、12-羟基硬脂酸、十一碳烯酸、トール酸、异硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、二十烷戊烯酸(EPA)、二十二碳六烯酸(DHA)等高级脂肪酸;月桂醇、鲸蜡醇、硬脂
20 醇、ヘニル醇、肉豆蔻醇、油醇、十八醇十六醇混合物等直链醇;单硬脂酰甘油醚(パチアルコール)、2-癸基四癸醇、羊毛脂醇、胆固醇、植物甾醇、己基十二烷醇、异硬脂酰醇、辛基十二烷醇等支链状高级醇;肉豆蔻酸异丙酯、辛酸鲸蜡酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、软脂酸异丙酯、硬脂酸丁酯、月桂酸己酯、肉豆蔻酸十四烷基酯、油酸癸酯、二甲基辛酸己基癸酯、乳酸十六烷基乳酸十四烷基酯、醋酸羊毛脂、硬脂酸异鲸蜡酯、异硬脂酸异鲸蜡酯、12-羟基硬脂酸胆固醇酯、二-2-乙基己酸乙二醇酯、二戊赤藓醇脂肪酸酯、单异硬脂酸N-烷基乙二醇酯、二癸酸新戊基乙二醇酯、苹果酸二异硬脂酰酯、二-2-庚基十一烷酸甘油酯、三-2-乙基己酸三羟甲基丙酯、三异硬脂酸三羟甲基丙酯、四-2-乙基己酸戊赤藓醇酯、三-2-乙基己酸甘油酯、三异硬脂酸三羟甲基丙酯、十六烷基-2-乙基酸酯、2-乙基己基软脂酸酯、三肉豆蔻酸甘油酯、三-2-庚基十一烷酸甘油
- 25
30

- 酯、蓖麻油脂肪酸甲酯、油酸油酯、十八醇十六醇混合物、乙酰甘油酯、软脂酸 2-庚基十一烷基酯、己二酸二异丁酯、N-月桂酰-L-谷氨酸-2-辛基十二烷基酯、己二酸二-2-庚基十一烷基酯、乙基月桂酸酯、癸二酸二-2-乙基己酯、肉豆蔻酸 2-己基癸酯、软脂酸
- 5 2-己基癸酯、己二酸 2-己基癸酯、癸二酸二异丙酯、琥珀酸 2-乙基己酯、醋酸乙酯、醋酸丁酯、醋酸戊酯、枸橼酸三乙酯等合成酯；二甲基聚硅氧烷、甲基苯基聚硅氧烷、甲基氢化二烯聚硅氧烷等链状聚硅氧烷，十甲基聚硅氧烷、十二甲基聚硅氧烷、四甲基四氢二烯聚硅氧烷等环状聚硅氧烷，形成三维网状结构的硅树脂、硅胶等硅类；
- 10 肥皂用基料、月桂酸钠、软脂酸钠等脂肪酸肥皂，月桂基硫酸钠、月桂基硫酸 K 等高级烷基硫酸酯盐，POE 月桂基硫酸三乙醇胺、POE 月桂基硫酸钠等烷基醚硫酸酯盐，月桂酰肌氨酸钠等 N-酰基肌氨酸，N-肉豆蔻酰基-N-甲基牛磺酸钠、椰子油脂肪酸甲基牛磺酸钠、月桂基甲基牛磺酸钠等高级脂肪酸胺磺酸盐，POE 油醚磷酸钠、POE 硬脂酰基醚磷酸等磷酸酯盐，二-2-乙基己基硫代琥珀酸钠、单月桂酰基单乙醇胺聚氧乙烯硫代琥珀酸钠、月桂基聚丙二醇硫代琥珀酸钠等硫代琥珀酸盐，线形十二烷基苯磺酸钠、线形十二烷基苯磺酸三乙醇胺、线形十二烷基苯磺酸等烷基苯磺酸盐，N-月桂酰基谷氨酸单钠盐、N-硬脂酰基谷氨酸二钠盐、N-肉豆蔻酰基-L-谷氨酸单钠盐等 N-酰基谷氨酸盐，硬化椰子油脂肪酸甘油酯硫酸钠等高级脂肪酸酯硫酸酯盐，蓖苳油等硫酸化油，POE 烷基醚羧酸、POE 烷基烯丙基醚羧酸盐、 α -烯炔磺酸盐、高级脂肪酸酯磺酸盐、二元醇硫酸酯盐、高级脂肪酸烷醇胺硫酸酯盐、月桂酰单乙醇胺枸橼酸钠、N-软脂酰天冬氨酸二三乙醇胺、酪蛋白酸钠等阴离子表面活性剂；氯化硬脂酰三甲基铵、氯化月桂基三甲基铵等烷基三甲基铵盐，氯化二硬脂酰基二甲基铵二烷基二烷基二甲基铵盐、氯化聚(N, N'-二甲基-3, 5-亚甲吡啶鎓)、氯化十六烷基吡啶鎓等烷基吡啶鎓盐、烷基季铵盐、烷基二甲基苯甲铵盐、烷基异喹啉鎓盐、二烷基モリホニウム盐、POE 烷基胺、烷基胺盐、聚氮脂肪酸衍生物、戊醇脂肪酸衍生物、氯化新洁尔灭、氯化苜甲乙氧铵等阳离子表面活性剂；2-十一烷基-N, N, N-(羟乙基羧甲基)-2-咪唑啉钠、2-可可基-2-咪唑啉鎓氢氧化物-1-羧基乙氧基 2 钠盐等咪唑啉类两性表面活性
- 25
- 30

剂, 2-十七烷基-N-羧甲基-N-羟乙基咪唑啉鎓三甲胺乙内酯、月桂基二甲氨基醋酸三甲胺乙内酯、烷基三甲胺乙内酯、酰氨基三甲胺乙内酯、硫代三甲胺乙内酯等三甲胺乙内酯类表面活性剂等两性表面活性剂; 脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单异硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单软脂酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇倍半油酸酯、脱水山梨糖醇三油酸酯、五-2-乙基己酸二甘油脱水山梨糖醇、四-2-乙基己酸二甘油脱水山梨糖醇等脱水山梨糖醇脂肪酸酯, 单棉籽油脂肪酸甘油酯、单芥子酸甘油酯、倍半油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、 α, α' -油酸焦谷氨酸甘油酯、单硬脂酸甘油苹果酸等甘油聚甘油脂肪酸类, 单硬脂酸丙二醇酯等丙二醇脂肪酸酯, 硬化蓖麻油衍生物、甘油烷基醚、聚氧乙烯·甲基聚硅氧烷共聚物等亲油性非离子表面活性剂; POE 脱水山梨糖醇单油酸酯、POE-脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、POE-脱水山梨糖醇单油酸酯、POE-脱水山梨糖醇四油酸酯等 POE 脱水山梨糖醇脂肪酸酯, POE-山梨糖醇单月桂酸酯、POE-山梨糖醇单油酸酯、POE-山梨糖醇五油酸酯、POE-山梨糖醇单硬脂酸酯等 POE 山梨糖醇脂肪酸酯, POE-甘油单硬脂酸酯、POE-甘油单异硬脂酸酯、POE-甘油三异硬脂酸酯等 POE 甘油脂肪酸酯, POE 单油酸酯、POE 二硬脂酸酯、POE 单二油酸酯、二硬脂酸乙二醇酯等 POE 脂肪酸酯, POE 月桂基醚、POE 油基醚、POE 硬脂酰基醚、POE 二十二烷基醚、POE2-辛基十二烷基醚、POE 胆甾烷醇醚等 POE 烷基醚类, POE 辛基苯基醚、POE 壬基苯基醚、POE 二壬基苯基醚等 POE 烷基苯基醚类, 普朗尼克等 pluronic 类, POE·POP 十六烷基醚、POE·POP2-癸基十四烷基醚、POE·POP 单丁基醚、POE·POP 加氢羊毛脂、POE·POP 甘油醚等 POE·POP 烷基醚类, テトロニック等四 POE·四 POP 乙烯二胺缩合物, POE 蓖麻油、POE 硬化蓖麻油、POE 硬化蓖麻油单异硬脂酸酯、POE 硬化蓖麻油三异硬脂酸酯、POE 硬化蓖麻油单焦谷氨酸单异硬脂酸二酯、POE 硬化蓖麻油马来酸等 POE 蓖麻油硬化蓖麻油衍生物, POE 山梨糖醇蜂蜡等 POE 蜂蜡·羊毛脂衍生物、椰子油脂肪酸二乙醇胺、月桂酸单乙醇胺、脂肪酸异丙醇胺等烷醇胺, POE 丙二醇脂肪酸酯、POE 烷基胺、POE 脂肪酸胺、蔗糖脂肪酸酯、POE 壬基苯甲醛缩合物、烷基乙氧基二甲基氧化胺、三油基磷酸等亲水性非离子表面活性剂; 对羟基苯甲酸甲酯、

对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯等防腐剂；依地酸钠盐、EDTA等金属离子封闭剂；阿拉伯胶、西黄蓍胶、半乳糖胶、愈疮胶、角豆树胶、梧桐胶、カラギーナン、果胶、琼脂、クインスード(マルメロ)、海藻胶(褐藻提取物)、淀粉(稻米、玉米、马铃薯、小麦)、

5 甘草酸等植物高分子，黄原胶、葡聚糖、琥珀酰葡聚糖、茁霉多糖等微生物高分子，骨胶原、酪蛋白、白蛋白、明胶等动物高分子等天然水溶性高分子；羧甲基淀粉、甲基羟丙基淀粉等淀粉类高分子，甲基纤维素、硝酸纤维素、乙基纤维素、甲基羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、纤维素硫酸钠、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠(CMC)、结晶纤维素、纤维素末等纤维素类高分子，海藻酸钠、海藻酸丙二醇酯等海藻酸类高分子等半合成水溶性高分子；聚乙烯醇、聚乙烯甲基醚、聚乙烯吡咯烷酮、羧乙烯基聚合物(卡波普)、烷基变性羧乙烯基聚合物等乙烯类高分子，聚乙二醇 2000、4000、6000 等聚氧乙烯类高分子，聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物共聚类高分子，聚丙烯酸钠、聚丙烯酸乙

15 酯、聚丙烯酰胺等丙烯酸类高分子，聚乙烯亚胺、阳离子聚合物等合成的水溶性高分子；膨润土、硅酸 AlMg(veegum)、ラボナイド、锂蒙脱石、硅酸酐等无机水溶性高分子；酪蛋白、糊精、明胶、果胶酸钠、甲基纤维素、CMC、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、PVA、PVM、PVP、聚丙烯酸钠、羧乙烯基聚合物、刺槐豆胶、愈疮胶、罗望子胶、二烷基二甲基铵硫酸纤维素、黄原胶、硅酸铝镁、膨润土、锂蒙脱石等增稠剂；绢云母(sericite)、白云母、金云母、合成云母、红云母、黑云母、锂氧母、蛭石、碳酸镁、碳酸钙、硅酸铝、硅酸钡、硅酸钙、硅酸镁、硅酸锶、钨酸金属盐、镁、二氧化硅、沸石、硫酸钡、脱水硫酸钙(熟石膏)、磷酸钙、氟磷灰石、羟基磷灰石、陶瓷粉末、金属

20 皂(肉豆蔻酸锌、软脂酸钙、硬脂酸铝)、氮化硼等无机粉末，聚胺树脂粉末(尼龙粉末)、聚乙烯粉末、聚异丁烯酸甲酯粉末、聚苯乙烯粉末、苯乙烯与丙烯酸的共聚物树脂粉末、三聚氰二胺树脂粉末、聚四氟乙烯粉末、纤维素粉末等有机粉末等合成粉末；二氧化钛、氧化锌等无机白色颜料，氧化铁(铁丹)、钛酸铁等无机红色颜料， γ -氧化铁等无机褐色颜料，氧化铁黄、黄土等无机黄色颜料，氧化铁黑、碳黑、低价氧化钛等无机黑色颜料，锰紫、钴紫、等无机紫色颜料，氧化铬、氢氧化铬、钛酸铬等无机绿色颜料，群青、紺紫等无机青色颜

25

30

料，氧化钛涂敷云母、氧化钛涂敷氧氯化铋、氧化钛涂敷滑石粉、着色氧化钛涂敷云母、氧氯化铋、鱼鳞箔等灰白色颜料，铝粉末、铜粉末等金属粉末颜料，红色 201 号、红色 202 号、红色 204 号、红色 205 号、红色 220 号、红色 226 号、红色 228 号、红色 405 号、橙色 203 号、橙色 204 号、黄色 205 号、黄色 401 号及青色 404 号等有机颜料，红色 3 号、红色 104 号、红色 106 号、红色 227 号、红色 230 号、红色 401 号、红色 505 号、橙色 205 号、黄色 4 号、黄色 5 号、黄色 202 号、黄色 203 号、绿色 3 号、青色 1 号等锆、钡或铝色淀等有机颜料，叶绿素、β-胡萝卜素等天然色素等，三氧化钛、カ-サミン、红花红等着色剂等；香料、水、醇等。本发明的皮肤外用剂的具体的制剂记载在后面的实施例中。

下面，结合实施例对本发明作具体的说明。但是本发明的技术范围并不局限于以下的实施例。另外，没有其它限定时，含量用重量%表示。

15 〔硫醇化合物稳定化实验〕

对于谷胱甘肽的的气味稳定化，是使之含有各种金属的盐及氧化物粉末后再评价其气味。在 50℃ 条件下将以下制剂的粉末混合水溶液放置 2 个月，由 3 名专门审查员对气味的变化进行感官评价并按照以下的基准判断。结果如表 1 所示。

20 〔判断基准〕

- ：完全没有令人不愉快的气味
- ：几乎没有令人不愉快的气味
- △：稍有令人不愉快的气味
- ×：有令人不愉快的气味

25 〔粉末混合水溶液制剂〕

离子交换水	98.0 重量%
谷胱甘肽	1.0
各种金属粉末(表 1 所示)	1.0

表 1

各种金属粉末	评价结果
对照(离子交换水 99% 与谷胱甘肽 1%)	×
氧化铝	×

硫酸铝	×
氯化镁	×
硫酸镁	×
硝酸镁	×
硫酸亚铁	×
氧化钛	×
氧化铝处理氧化钛	×
硫酸锌	×
碳酸锌	×
氧化锌(平均粒径: 1μm)	○
超微粒氧化锌(平均粒径: 0.1μm)	○
软脂酸糊精处理微粒氧化锌(平均粒径: 0.1μm)	○

由“表 1”可知在谷胱甘肽中加入氧化锌得到的粉末混合水溶液没有令人不愉快的气味，较稳定。另外，含有平均粒径为 0.1μm 的超微粒氧化锌时具有特别优良的效果。因此，在谷胱甘肽中加入氧化锌可以制造没有令人不愉快的气味的、稳定的皮肤外用剂。

按照下述“表 2”、“表 3”及“表 4”所述的制剂，制造乳液，进行与上述相同的效果实验。结果如各表所示。

表 2

	实 施 例						比较例
	1	2	3	4	5	6	1
液体石蜡	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
2-乙基己酸十六烷基酯	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ホホバ油	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
十甲基环戊硅氧烷	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
聚氧亚烷基变性有机聚							

硅氧烷	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
微粒氧化锌(平均粒径 0.02 μm)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	-
有机变性膨润土	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
1, 3-丁二醇	5.0	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0
EDTA. 3Na. 2H ₂ O	0.5	0.5	0.5	-	0.5	0.5	0.5
醋酸生育酚	1.0	1.0	1.0	1.0	-	1.0	1.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-	0.5
谷胱甘肽	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
蒸馏水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量
气味评价	○	○	○	○	○	○	×

表 3

	实 施 例					比较例	
	7	8	9	10	11	12	2
液体石蜡	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
2-羟基-4-甲氧基二 苯甲酮	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
2-乙基己酸十六烷基酯	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ホホバ油	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
十甲基环戊硅氧烷	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
聚氧亚烷基变性有机聚 硅氧烷	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
微粒氧化锌(平均粒径 0.04 μm)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	-
有机变性膨润土	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
1, 3-丁二醇	5.0	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0
EDTA. 3Na. 2H ₂ O	0.5	0.5	0.5	-	0.5	0.5	0.5
醋酸生育酚	1.0	1.0	1.0	1.0	-	1.0	1.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-	0.5
N-乙酰半胱氨酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
蒸馏水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量
气味评价	○	○	○	○	○	○	×

表 4

	实 施 例						比较例
	13	14	15	16	17	18	3
液体石蜡	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
2-羟基-4-甲氧基二	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
苯甲酮							
2-乙基己酸十六烷基酯	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ホホバ油	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
十甲基环戊硅氧烷	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
聚氧亚烷基变性有机聚	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
硅氧烷							
微粒氧化锌(平均粒径	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	-
0.04 μm)							
有机变性膨润土	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
1,3-丁二醇	5.0	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0
EDTA.3Na.2H ₂ O	0.5	0.5	0.5	-	0.5	0.5	0.5
醋酸生育酚	1.0	1.0	1.0	1.0	-	1.0	1.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-	0.5
谷胱甘肽	5.0	5.0	5.0	-	-	-	5.0
N-乙酰半胱氨酸	-	-	-	5.0	5.0	5.0	-
抗氧化剂①	-	1.0	-	-	1.0	-	1.0
抗氧化剂②	-	-	1.0	-	-	1.0	-
蒸馏水	余量	余量	余量	余量	余量	余量	余量
气味评价	○	○	○	○	○	○	×

抗氧化剂①: 二丁基羟基甲苯

抗氧化剂②: 丁基羟基苯甲醚

如“表 2”、“表 3”及“表 4”所示, 含有氧化锌的实施例中的皮肤外用剂没有令人不愉快的气味非常稳定。另外, 含有抗氧化剂时, 即使含有高浓度的硫醇化合物, 也具有优良的稳定化效果。

以下是本发明皮肤外用剂的其它实施例。任意一个实施例中, 制剂中的硫醇化合物的稳定性在 50℃ 条件下 2 个月内是稳定的, 确认没有令人不愉快的气味产生, 本发明的皮肤外用剂无论采用何种剂型都

能成分发挥本发明的效果。

实施例 19： 添加了粉末的凝胶

通过搅拌水相使之溶解并在其中加入醇相，搅拌制得下述配方的凝胶。

成分	含量 重量 %
A. 水相	
蒸馏水	余量
聚乙二醇 400	5.0
丙二醇	5.0
甘草酸二钾	0.1
透明质酸钠	0.05
羧乙烯基聚合物	0.5
氢氧化钾	0.2
羟基甲氧基二苯甲酮磺酸钠	0.1
谷胱甘肽	0.5
微粒氧化锌 (平均粒径 0.04μm)	0.5
B. 醇相	
乙醇	10.0
POE (25) 辛基十二烷基醚	0.5
对甲氧基桂皮酸 2- 乙基己酯	0.05
醋酸生育酚	0.1
对羟基苯甲酸甲酯	0.1
香料	适量

5

实施例 20： 乳液

通过将油性成分加入到水相成分中同时用乳化机乳化，制得下述配方的乳液。

成分	含量 重量 %
A. 油相	
硬脂酸	2.0
鲸蜡醇	1.0
凡士林	2.0

液体石蜡	9.0
2-乙基己酸十六烷基酯	1.0
ホホバ油	1.0
角鲨烷	2.0
四-2-乙基己酸五赤藓醇脂	3.0
甲基苯基聚硅氧烷	2.0
月见草油	0.5
二对甲氧基桂皮酸单-2-乙基己酸	1.5
甘油酯	
POE(10)单油酸酯	0.1
硬脂酸处理微粒氧化锌(平均粒径 5.0 0.02 μm)	
对羟基苯甲酸丁酯	0.2
香料	适量
B. 水相	
丙二醇	5.0
1,3-丁二醇	2.0
对苯二酚葡萄糖苷	5.0
羧乙烯基聚合物	0.2
三乙醇胺	0.2
N-乙酰半胱氨酸	3.0
氧化锌	5.0
蒸馏水	余量

实施例 21: 霜剂

通过将油性成分添加到水相成分中同时用乳化机乳化, 制得下述配方的霜剂。

成分	含量	重量%
A. 油相		
硬脂酸	2.0	
硬脂酰醇	7.0	
还原羊毛脂	2.0	

橄榄油	1.0
三-2-乙基己酸甘油酯	3.0
辛基十二烷醇	5.0
POE(25)十六烷基醚	3.0
甘油单硬脂酸酯	2.0
对二甲胺基安息香酸2-乙基己酯	0.5
2-羟基-4-甲氧基二苯甲酮	0.5
软脂酸糊精处理氧化锌(平均粒径5.0 0.04 μm)	
对羟基苯甲酸丙酯	0.3
香料	适量
B. 水相	
1,3-丁二醇	6.0
一缩二丙二醇	3.0
甘油	4.0
凝血酸	2.0
磷酸-L-抗坏血酸镁	0.1
泛酸	0.1
谷胱甘肽	2.0
蒸馏水	余量

实施例 22: 双层型化妆水

通过搅拌水相使之分散并在其中加入醇相,制得下述配方的双层型化妆水。

成分	含量 重量%
A. 水相	
精制水	余量
丙二醇	4.0
尿囊素	0.2
食盐	0.1
膨润土	1.0
滑石粉	0.5

纤维素末	0.5
二氧化硅	1.0
羟基甲氧基二苯甲酮磺酸钠	0.1
谷胱甘肽	0.5
微粒氧化锌(平均粒径 0.02 μm)	1.0
B. 醇相	
乙醇	15.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.1
薄荷醇	0.05
POE(60)甘油单异硬脂酸酯	0.5
醋酸生育酚	0.01
香料	适量

实施例 23: 剥离型面膜

通过搅拌水相使之溶解并在其中添加醇相制得下述组成的剥离型面膜。

成分	含量 重量%
A. 水相	
蒸馏水	余量
聚乙二醇 1500	5.0
聚乙烯醇	13.0
胎盘提取物	0.3
N-乙酰半胱氨酸	0.5
氧化锌	1.0
微粒氧化锌(平均粒径 0.1 μm)	1.0
B. 醇相	
乙醇	7.0
POE(20)油醇醚	1.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.2
肉豆蔻酸处理微粒氧化锌	1.0
香料	适量

实施例 24: 防晒霜

通过将油性成分添加到水相成分中同时用乳化机乳化, 制得下述配方的防晒霜。

成分	含量 重量 %
A. 油相	
甲氧基肉桂酸辛酯	5.0
十甲基环戊硅氧烷	20.0
甲基聚硅氧烷	5.0
POE 甘油三异硬脂酸酯	1.5
有机变性粘度矿物(膨润土 38)	0.5
硅酮树脂	5.0
醋酸维生素 E	0.05
对羟基苯甲酸甲酯	0.5
氧化铝处理氧化钛	5.0
硅酮处理氧化锌(平均粒径 0.02 μ m,	5.0
硅酮处理按照特公平 1-54381 号公报记载的方法进行处理。)	
香料	适量
B. 水相	
1, 3-丁二醇	5.0
甘油	5.0
EDTA. 3Na. 2H ₂ O	0.5
谷胱甘肽	1.0
蒸馏水	余量

产业利用可能性

- 如上所述, 按照本发明可以提供一种能抑制硫醇化合物随时间而产生令人不愉快的气味并大幅度的提高稳定性的皮肤外用剂。