

美白化妆品的发展动向

毛培坤

(化学工程系)

人体表皮内含有多种氨基酸,其中酪氨酸在酪氨酸酶的作用下可以转变成黑色素,使人体表皮变黑,有的会出现雀斑、老人斑等症状。为此,科学家在寻找消去黑色素,美白皮肤的有效物质上进行了大量的工作。抑制酪氨酸酶活性的能力用来衡量一种物质的美白效果。其测定方法如下:

在0.9ml适当浓度的试样溶液中,加入1mlL-酪氨酸(0.3m/l)和1mlpH6.8的缓冲溶液(McIlvains缓冲液),在37℃恒温水槽中预热10min,再加入0.1ml酪氨酸酶水溶液(1.0mg/ml,McIlvains缓冲液),充分搅拌,在37℃反应15min后,测定475nm吸光度(D_1)。另外,用上述缓冲液代替试样同样反应,测得吸光度(D_2)。为了对照,在不加试样和酪氨酸酶的条件下,测得吸光度(D_3)。用下式求出酪氨酸酶活性抑制率(%)。

$$\text{酪氨酸酶活性抑制率}(\%) = \frac{D_2 - D_1}{D_2 - D_3} \times 100$$

早先,人们将过氧化氢、过氧化锌、过氧化镁、过氧化钠、过硼酸锌等过氧化物配入化妆品中,以利用过氧化物的还原作用达到美白皮肤的目的。但是过氧化物是极不稳定的物质,如何将过氧化物配入化妆品中,如何让过氧化物在贮存中保持稳定,这是一大难题。同时过氧化物的美白效果也不充分。后来开始研究抗坏血酸、谷胱甘肽(glutathione)、胶态硫等美白剂。抗坏血酸有较好的美白效果,但是对光、热极不稳定,易氧化,特别是在含水的化妆品中,极易分解,反而会引起皮肤着色。谷胱甘肽、胶态硫都有奇臭,不适宜配入化妆品中。进入80年代以来,美白物质的研究工作更加活跃。例如:培养曲霉菌得到的曲霉酸^[1,2]及其衍生物^[3,4,5],二吡咯基甲酮化合物(pyrrome)、色酮(chromone)化合物、黄酮-3-醇(flavonol)化合物[6—13]、胎盘萃取液^[14]、麦角硫因^[15]作为美白剂配入化妆品中,但是美白效果都不显著。

近年来发现壬二酸等直链二元羧酸对色素过多的雀斑、老人斑等皮肤病有美白作用^[16]。但是,游离状态的壬二酸极少用于化妆品配方中,原因是当pH下降时,可以析出脂肪酸,粘度下降,导致油水分层。其他直链脂肪族二元羧酸,由于溶解度低,贮存时易析出结晶而很少应用。也有将二元羧酸制成双酯的形式^[17],但是双酯不能抑制酪氨酸酶活性。

据近期文献报道,在研究高效皮肤美白剂,配制美白化妆品方面,取得了许多成绩。本

文就胎盘萃取液、壬二酸、抗坏血酸美白剂的改进和泛酸衍生物美白剂的开发研究作一简单介绍, 并列举少数应用例。

1 胎盘萃取液

胎盘萃取液有一定的美白效果, 但是其抑制酪氨酸活性的能力不大。文献[18]指出, 动物肝脏萃取液抑制酪氨酸活性的能力较胎盘萃取液大。若再与胎盘萃取液并用于化妆品中, 则对美白皮肤有明显的协同效应, 大大提高了对酪氨酸酶活性的抑制能力, 结果如图1所示。

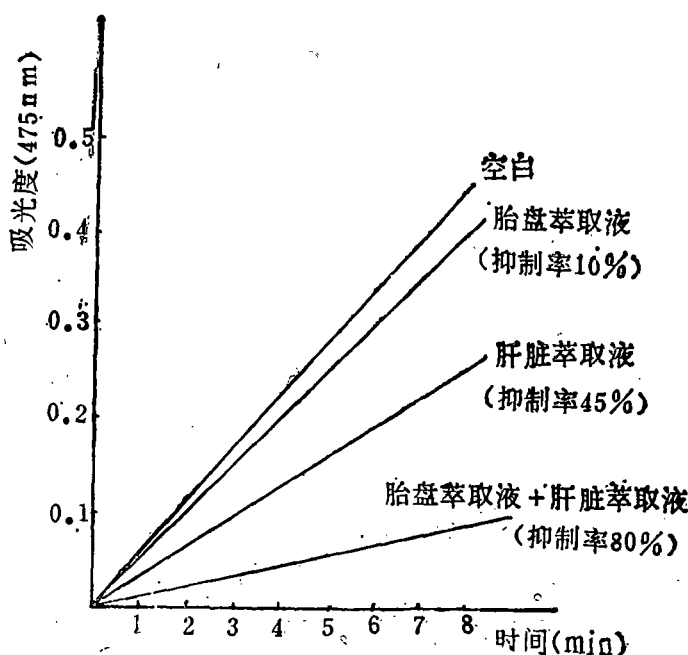


图1 吸光度随时间变化的关系

胎盘萃取液是通过将人或牛等动物的胎盘洗净, 除血, 破碎冻结等工序, 用水萃取水溶性部分, 再用过滤或透析法除去不纯物而得到的。

肝脏萃取液是将牛、猪、羊、山羊等哺乳动物, 鸡等鸟类的肝脏, 水洗除去血后磨碎成粥状, 加入2—3倍量的水等萃取溶剂。搅拌数小时后, 过滤除去蛋白质得到萃取液。

例1 将1kg猪肝磨碎, 加入2l水, 搅拌萃取3h后, 加入乳酸调整pH至4.5左右。加热至80℃以上, 使蛋白质变性, 和其他组织一起过滤除去。滤液再用硅藻土过滤, 得到萃取液2.5l。萃取液: 比重1.003—1.008, pH4.5—5.5, 蒸发残留物2.0g/100ml以下, 总氮90—150mg/100ml, 硝普钠反应和重氮反应都呈阳性。

例2 在10kg鸡肝中加入20l精制水, 用捣碎机将组织捣碎, 在80—90℃搅拌萃取3h后, 用10% H_2SO_4 调整pH=4.5, 用布等将蛋白质、组织碎片过滤除去, 更细小的粒子用离心分离或硅藻土等过滤, 得到萃取液。

再调整pH=2.0, 加热至50℃左右, 慢慢加入 CuO 20g, 搅拌2—3h, 析出氨基酸等铜盐, 用离心分离收集之, 用冷精制水洗涤铜盐数次。用5l精制水悬浮后, 吹入硫化氢气体,

铜以硫化铜沉淀。用滤纸过滤，将滤液减压浓缩至总容量 1/5，以除去过剩的硫化氢。这种萃取液通常稀释至 20l，可以用于化妆品配方。

10份胎盘萃取液可加 5—0.01份肝脏萃取液。

在化妆品中胎盘萃取液占 0.1—10wt%，萃脏萃取液占 0.01—5 wt% 就有显著的美白作用。

文献[19]指出，胎盘萃取液与麦角硫因并用于化妆品中，也有很好的美白协同效应。结果如图 2 所示。

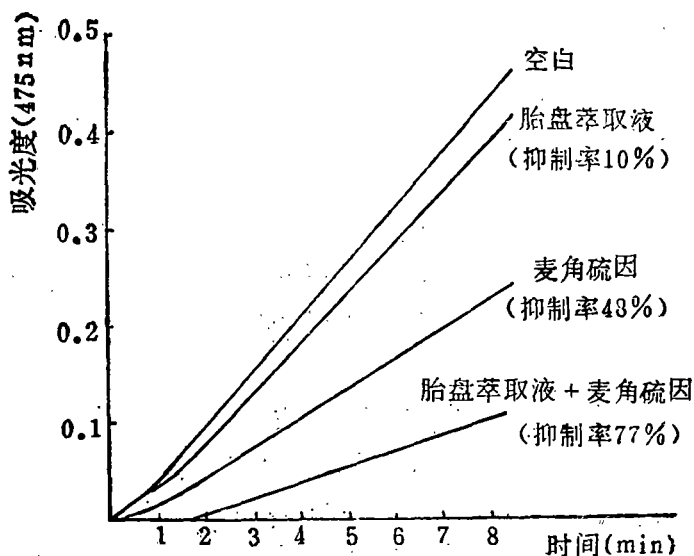


图 2 吸光度随时间变化的关系

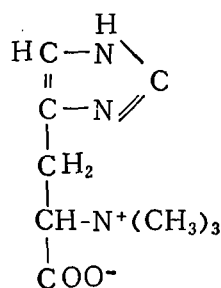


图 3 麦角硫因结构式

结构式表示麦角硫因见图3。

人体血液和肝脏等器官中含有这种物质^[20]，也可采用合成法制造^[21]。

10份胎盘萃取液可加 5—0.01份麦角硫因。

在化妆品中胎盘萃取液占 0.1—10%，麦角硫因占 0.01—5.0% 就有显著的美白效果。

文献[22]指出，异曲酸是一种新型美白化妆料，与胎盘萃取液并用，可以起到有效的美白皮肤的效果。

结构式图 4 表示异曲酸，是 6-羟基-2-羟甲基-1-4-吡喃酮。

分子量 142，熔点 183℃， $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$ ，水溶性物质，与 CuCl 呈红色反应，与铜生成耐晒绿 (Light Green) 沉淀。

异曲酸可以由微生物培养法生产，也可用化学合成法生产。

在化妆品中加入量一般为 0.01—10%。

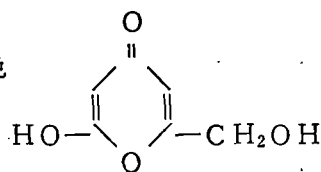


图 4 异曲酸结构式

2 壬二酸

壬二酸有较强的美白效果，由于其对乳化体系的不良影响和溶解性等问题，限制了在化妆品中的应用。文献[23]指出，用尿素将壬二酸络合后，其水溶性显著增大，即使配入水系乳化体系内也不会促使粘度下降，pH降低时，也不存在析出壬二酸的问题。可以充分发挥其

抑制酪氨酸酶活性作用, 美白皮肤效果显著。

壬二酸尿素酯合物是白色粉末, 熔点 $90.4-10.4^{\circ}\text{C}$, 水中难溶, 醇中易溶, 醚中难溶, 已烷中不溶。

壬二酸尿素酯合物在化妆品中的用量随化妆品的形态而不同。一般在 $0.05-15\text{mt}\%$ 范围内较合适。

例3 将 $6.27\text{g}(0.033\text{mol})$ 壬二酸和 $6.06\text{g}(0.101\text{mol})$ 尿素分别溶于 50ml 甲醇和 50ml 水中, 分别加热至 80°C 。将壬二酸甲醇溶液加至尿素水溶液中, 充分搅拌混合, 冰冷, 析出壬二酸尿素酯合物沉淀。过滤, 用冷甲醇洗涤, 精制, 干燥, 得精制壬二酸尿素酯合物。酯合物的元素分析结果: $\text{H}=7.57\%$, $\text{C}=43.39\%$, $\text{N}=17.10\%$ 。可以确认络合物中壬二酸与尿素的摩尔比为 $1:2$, 但酯合 1mol 尔壬二酸需要 3mol 尿素。

3 抗坏血酸

抗坏血酸具有抑制酪氨酸酶使酪氨酸生成黑色素的作用, 或者将浓色氧化型黑色素转变成淡色还原型黑色素, 因此可以美白皮肤, 治疗、改善黑皮症、肝斑等。但是抗坏血酸对光、热、水极不稳定, 因而使其在化妆品中的应用受到限制。为使抗坏血酸稳定, 有人建议将抗坏血酸制成高级脂肪酸和磷酸的酯类体, 或者添加抗氧化剂或还原剂, 但是若抗坏血酸达到稳定的程度, 则其美白效果就差, 若是增加用量, 又会出现皮肤刺激等问题。

文献[24]指出, 丝瓜的液汁有美白皮肤作用, 若与L-抗坏血酸及其酯类衍生物并用, 可以增强L-抗坏血酸及其酯类衍生物对酪氨酸酶活性的抑制作用。

L-抗坏血酸一般又称维生素C, 由于有较强的还原作用, 而具有细胞呼吸作用, 酶赋活作用、胶原形成作用和黑色素还原作用。与丝瓜汁并用的L-抗坏血酸的酯类衍生物可以选择: L-抗坏血酸单硬脂酸酯、-单棕榈酸酯、-单油酸酯、-单磷酸酯、-2-硫酸-类L-抗坏血酸单酯衍生物, L-抗坏血酸二硬脂酸酯-二棕榈酸酯、-二油酸酯、-二磷酸酯一类L-抗坏血酸二酯衍生物, L-抗坏血酸三硬脂酸酯、-三棕榈酸酯、-三油酸酯、-三磷酸酯一类L-抗坏血酸三酯衍生物等。

L-抗坏血酸及其酯类衍生物在化妆品中的配入量为 $0.001-10\%$ 。

丝瓜原产地在热带地方, 中国南部各省都有种植。丝瓜汁是从丝瓜的果实或茎浸出的液汁。丝瓜汁有芳香气味和保水作用, 有很好的护肤作用。

丝瓜汁在化妆品中的添加量为 0.001% 以上。

抗坏血酸(或其酯类)与丝瓜汁的配合比为 $1:20-20:1$ 。

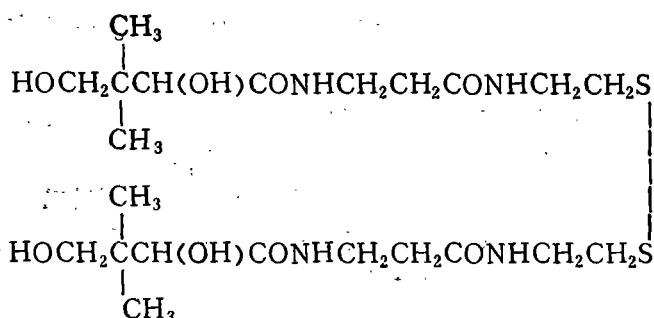
4 泛酸衍生物

文献[25]指出, 在化妆品中添加少量双泛酰硫乙胺及其酰化衍生物, 能抑制酪氨酸酶的活性, 黑色素脱除作用显著, 有很好的美白效果。

双泛酰硫乙胺是生物体内泛酸反应的产物, 与泛酰硫氢乙胺共存于生物体内。还原的泛酰硫氢乙胺是乙酰辅酶、乙酰载体蛋白的构成成分, 在碳水化合物代谢、脂肪酸分解与合成等方面有广泛的生理作用。最近发现双泛酰硫乙胺对脂肪代谢的影响, 预防或修复动脉硬化有注目的药理作用。

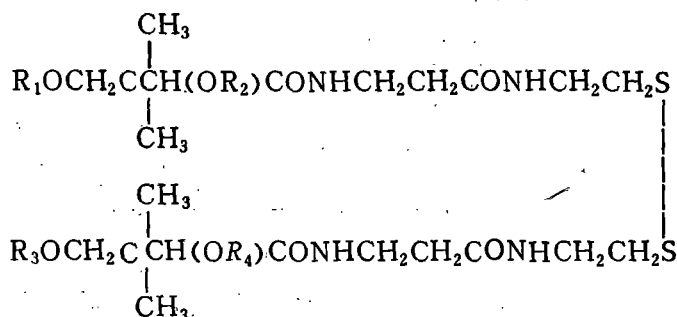
双泛酰硫乙胺用于化妆品配方, 由于其前驱物泛酸的作用, 只要添加很少量, 就有显著的酪氨酸酶活性抑制作用。在化妆品中添加量为0.01—1 wt%。

一般式



为双泛酰硫乙胺。

一般式



(式中 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ 中至少有一个是 C_{2-10} 的直链或支链酰基, 其他为氢原子)为酰化双泛酰硫乙胺。

例4 二丁双泛酰硫乙胺

溶解11g双泛酰硫乙胺和4.5g三乙胺于50mlN,N-二甲基甲酰胺中。在冰冷下, 滴加30ml已溶解5.5g酪酰氯的四氢呋喃溶液, 再室温下反应2h后, 脱去溶剂, 用乙酸乙酯萃取。萃出物用硅胶柱展开, 梯度洗脱($\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 8:2$)精制, 得到7.8g粘稠液状二丁酰泛酰硫乙胺。NMR(δ 值): 2.9($\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2$), 4.0(COOCH_2)



元素分析值(以 $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2$ 计算)

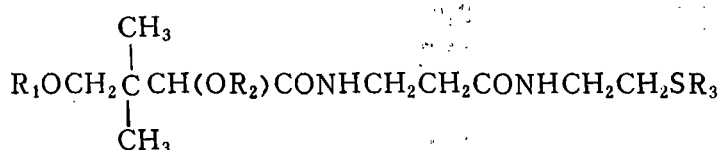
分析值(%) C51.58, H8.01, N8.10

计算值(%) C51.85, H7.33, N8.06

文献[26]指出, 直接将泛酰硫氢乙胺或其酰化物加入化妆品中, 也可得到稳定及安全的美白化妆品。

泛酰硫氢乙胺可以由泛酸(盐)合成法制造^[27], 也可用单离辅酶A的方法制造^[28]。

一般式



(式中 R_1 , R_2 , R_3 中至少有一个是直链或支链酰基, 其他为氢原子)为酰化泛酰硫氢乙胺。

例5 S, O, O-三棕榈酰泛酰硫氢乙胺

溶解2.8g泛酰硫氢乙胺和3.3g三乙胺于30ml N,N-二甲基甲酰胺中。在冰冷下, 滴加含6.8g棕榈酰氯的四氢呋喃溶液20ml, 1h内加完。搅拌反应2h后, 加入300ml乙酸乙酯萃取, 水洗。再加入无水 Na_2SO_4 干燥后, 蒸去溶剂, 溶解在30ml乙酸乙酯中, 5℃放置一夜, 得到8.3g白色结晶S, O, O-三棕榈酰泛酰硫氢乙胺(得率80%)。

元素分析值:

分析值(%) C71.90%, H11.30%, N2.71%

计算值(%) C71.32%, H11.36%, N2.82%

IR: 1640, 1670, 1740 Cm^{-1} 有吸收峰。

5 美白化妆品配方例

5.1 美白化妆膏

	A ^[18]	D ^[19]	C ^[22]
肝脏萃取液	1.0wt%	—	—
麦角硫因	—	1.0wt%	—
异曲酸	—	—	1.0wt%
胎盘萃取液	5.0	5.0	5.0
聚氧乙烯(POE)硬酯基醚	2.09	2.09	2.09
POE鲸蜡基醚	2.91	2.91	2.91
蜂蜡	4.0	4.0	4.0
棕榈酸异丙酯	2.0	2.0	2.0
鲸蜡醇	3.0	3.0	3.0
液体石蜡	15.0	15.0	15.0
PCE单硬脂酸酯	0.5	0.5	0.5
精制水	64.4	64.4	64.4
对羟基苯甲酸甲酯	0.1	0.1	0.1

5.2 美白营养膏^[24]

硬酯酸	2.0wt%
硬酯醇	7.0
加氢羊毛脂	2.0
三十碳烷	5.0
十八醇	6.0
POE(20)鲸蜡基醚	3.0

单硬脂酸甘油酯	2.0
防腐剂	适量
香料	适量
丙二醇	5.0
抗坏血酸二磷酸酯	0.3
抗坏血酸二油酸酯	0.2
丝瓜液汁	3.0
精制水	至100

5.3 美白化妆膏

	A ^[25]	B ^[26]
硬脂酸	8.0wt%	8.0wt%
鲸蜡	4.0	4.0
鲸蜡醇	4.0	4.0
羊毛脂	2.0	2.0
肉豆蔻酸异丙脂	6.0	6.0
三十碳烷	7.0	7.0
橄榄油	2.0	2.0
三-2-乙基己酰双酰硫乙胺	0.7	—
S, O, O 三棕榈酰泛酰硫氢乙胺	—	0.7
POE失水山梨醇单硬脂酸酯	5.0	5.0
失水山梨醇单硬脂酸酯	1.0	1.0
丙二醇	5.0	5.0
对羟基苯甲酸丁酯	0.1	0.1
对羟基苯甲酸甲酯	1.0	1.0
三丁羟基甲苯	0.05	0.05
双泛酰硫乙胺	0.1	0.1
香料	0.3	0.3
精制水	54.5	54.5

5.4 美白乳液

	A ^[18]	B ^[19]	C ^[22]
肝脏萃取液	2.wt%	—	—
麦角硫因	—	2.0wt%	—
异曲酸	—	—	2.0wt%
胎盘萃取液	4.0	4.0	4.0
自乳化型单硬脂甘油酯	1.1	11.1	11.1
POE鲸蜡基醚	11.89	1.89	1.89
硬脂酸	2.0	2.0	2.0
鲸蜡醇	1.0	1.0	1.0
肉豆蔻酸异丙酯	2.0	2.0	2.0

精制水	85.9	85.9	85.9
对羟基苯甲酸	0.1	0.1	0.1
香料	微量	微量	微量

5.5 美白乳液^[23]

液体石蜡	5.0wt%
凡士林	2.0
蜂蜡	0.8
失水山梨醇单硬脂酸酯	0.8
POE(20)鲸蜡基醚	1.2
对羟基苯甲酸甲酯	0.2
羟基乙烯基聚合物(水溶液)	20.0
KOH	0.1
精制水	63.2
壬二酸尿素络合物	2.0
丙二醇	5.0
香料	适量

5.6 美白化妆水

	A ^[18]	B ^[19]	C ^[22]
肝脏萃取液	3.0wt%	—	—
麦角硫因	—	3.0wt%	—
异曲酸	—	—	3.0wt%
胎盘萃取液	10.0	10.0	10.0
乙醇	10.0	10.0	10.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.1	0.1	0.1
柠檬酸	0.2	0.2	0.2
香料	微量	微量	微量
精制水	76.7	76.7	76.7

5.7 美白化妆水^[23]

甘油	2.0wt%
吡咯烷酮羧酸	1.0
盐酸维生素B ₆	0.05
POE(60)加氢蓖麻油	0.4
精制水	79.55
壬二酸尿素络合物	2.0
二缩丙二醇	5.0
香料	适量
乙醇	10.0

5.8 美白化妆水^[24]

乙醇	15.0wt%
----	---------

POE(20)油醇醚	0.8
2-羟基-4-甲氧基苯酚	0.1
柠檬酸	0.05
柠檬酸钠	0.01
L-抗坏血酸	0.05
丝瓜液汁	0.05
甘油	5.0
防腐剂	适量
香料	适量
精制水	至100

5.9 美白化妆水^[25]

乙醇	10.0wt%
丙二醇	5.0
POE(50)加氢蓖麻油	0.5
柠檬酸	0.5
柠檬酸钠	0.1
对羟基苯甲酸甲酯	0.05
二丁酰双泛酰硫乙胺	1.0
香料	0.4
精制水	83.0

参 考 文 献

- 1 特许公报, 昭56—18569
- 2 公开特许, 昭53—3538
- 3 公开特许, 昭56—7710
- 4 公开特许, 昭56—7776
- 5 公开特许, 昭56—79619
- 6 公开特许, 昭55—92305
- 7 公开特许, 昭55—111410
- 8 公开特许, 昭55—111411
- 9 公开特许, 昭55—143908
- 10 公开特许, 昭55—157580
- 11 公开特许, 昭57—14517
- 12 公开特许, 昭57—35506
- 13 公开特许, 昭58—131911
- 14 特许公报, 昭35—15399
- 15 特许公报, 昭55—27883
- 16 公开特许, 昭53—130433
- 17 公开特许, 昭58—103319

- 18 特许公报, 昭62—59085
- 19 特许公报, 昭63—24967
- 20 Melvile D B, Horner W H, Lubschez R Biol J, Chem. 1954, 206, 221
- 21 Heath H, Lawson A, Rimington C, J Chem. Soc 1951, 2215
- 22 特许公报, 昭62—59084
- 23 特许公报, 昭62—41685
- 24 特许公报, 平1—18044
- 25 特许公报, 昭63—20205
- 26 特许公报, 平1—14202
- 27 特许公报, 昭51—32607
- 28 公开特许, 昭53—28119