



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115554180 B

(45) 授权公告日 2023.09.22

(21) 申请号 202211306298.X

A61Q 19/02 (2006.01)

(22) 申请日 2022.10.24

A61Q 19/08 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 115554180 A

(56) 对比文件

CN 104306269 A, 2015.01.28

CN 108096095 A, 2018.06.01

(43) 申请公布日 2023.01.03

CN 112402316 A, 2021.02.26

(73) 专利权人 陕西畅想制药有限公司

US 2019336414 A1, 2019.11.07

地址 714000 陕西省渭南市经济技术开发区兴渭路

WO 2012056956 A1, 2012.05.03

CN 115006279 A, 2022.09.06

(72) 发明人 畅通 传雅萍 王永亮 王佳

CN 107374988 A, 2017.11.24

甄文超

CN 114272172 A, 2022.04.05

(74) 专利代理机构 深圳市恒程创新知识产权代

理有限公司 44542

CN 109363964 A, 2019.02.22

专利代理师 钟永翠

CN 114948824 A, 2022.08.30

CN 103536454 A, 2014.01.29

(51) Int. Cl.

CN 115120515 A, 2022.09.30

A61K 8/34 (2006.01)

JP 2010229068 A, 2010.10.14

A61K 8/86 (2006.01)

JP 2011001270 A, 2011.01.06

A61K 8/73 (2006.01)

US 2011318398 A1, 2011.12.29

A61K 8/23 (2006.01)

WO 2007077770 A1, 2007.07.12

A61K 8/60 (2006.01)

US 2006123564 A1, 2006.06.15

A61K 8/68 (2006.01)

A61K 8/14 (2006.01)

(续)

审查员 田肖

权利要求书1页 说明书9页 附图3页

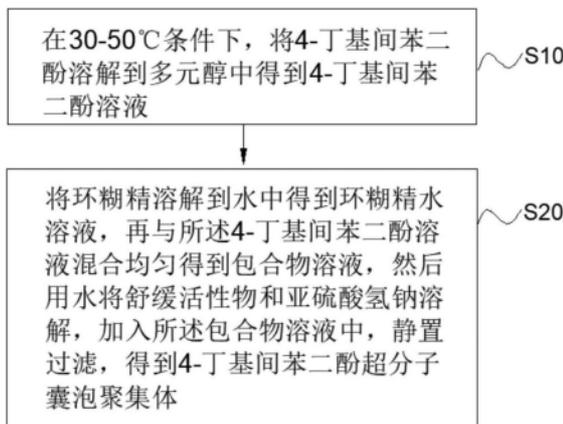
(54) 发明名称

一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体及其制备方法和化妆品组合物

能更好地发挥其生物活性,又缓解了对皮肤的刺激性,使4-丁基间苯二酚可以更好地应用于化妆品领域中。

(57) 摘要

本发明提供一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体及其制备方法和化妆品组合物,属于化妆品技术领域。通过将4-丁基间苯二酚溶解到多元醇中得到4-丁基间苯二酚溶液,将环糊精溶解到水中得到环糊精水溶液,然后将所述环糊精水溶液与上述4-丁基间苯二酚溶液混合均匀,再加入所述舒缓活性物和亚硫酸氢钠混合均匀,得到4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。本发明制备方法环保简单,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体提高了4-丁基间苯二酚的水溶性、生物相容性、透皮吸收性能和稳定性,不易氧化变色,既



CN 115554180 B

[接上页]

**(56) 对比文件**

彭冠杰,等.《美白化妆品科学与技术》.中国轻工业出版社,2019,135-139.

Kolbe et al..4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation.《JEADV》.2013,19-23.

1. 一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体,其特征在于,按重量份计算,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体包括以下组分:10-30份4-丁基间苯二酚、20-40份多元醇、20-40份环糊精、0.1-0.4份亚硫酸氢钠和0.1-3份舒缓活性物;

所述环糊精为 $\gamma$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、葡萄糖-环糊精和 $\beta$ -环糊精中的至少一种;

所述舒缓活性物包括甘油葡萄糖苷、 $\beta$ -葡聚糖、卡瓦胡椒提取物、青蒿提取物、光果甘草提取物、铁皮石斛提取物、红豆杉叶提取物、积雪草提取物、羧甲基 $\beta$ -葡聚糖钠、酵母菌/大米发酵产物滤液、库拉索芦荟叶提取物、红球姜提取物、4-叔丁基环己醇、燕麦提取物、芍药根提取物、牡丹根皮提取物、油橄榄叶提取物、母菊花提取物、黄芩根提取物、金黄洋甘菊提取物、羧甲基脱乙酰壳多糖、神经酰胺、红没药醇、泛醇中的至少一种;

所述多元醇包括丙二醇、丁二醇、双丙甘醇、聚乙二醇中的至少一种;

所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体通过以下制备方法制备得到:

S10,在30-50°C条件下,将4-丁基间苯二酚溶解到多元醇中得到4-丁基间苯二酚溶液;

S20,将环糊精溶解到水中得到环糊精水溶液,再与上述4-丁基间苯二酚溶液通过超声混合均匀得到包合物溶液,然后用水将舒缓活性物和亚硫酸氢钠溶解,加入上述包合物溶液中,静置过滤,得到4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

2. 根据权利要求1所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体,其特征在于,按重量份计算,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体包括以下组分:12份4-丁基间苯二酚、25份多元醇、25份环糊精、0.25份亚硫酸氢钠和1.5份舒缓活性物。

3. 一种根据权利要求1至2任意一项所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

S10,在30-50°C条件下,将4-丁基间苯二酚溶解到多元醇中得到4-丁基间苯二酚溶液;

S20,将环糊精溶解到水中得到环糊精水溶液,再与上述4-丁基间苯二酚溶液通过超声混合均匀得到包合物溶液,然后用水将舒缓活性物和亚硫酸氢钠溶解,加入上述包合物溶液中,静置过滤,得到4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

4. 根据权利要求3所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法,其特征在于,所述混合均匀得到包合物溶液的方式为超声处理,所述超声的频率为19.5kHz-21.5kHz,超声时间为1~2h。

5. 一种化妆品组合物,其特征在于,包括权利要求1至2任意一项所述的4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

6. 根据权利要求5所述化妆品组合物,其特征在于,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体在所述化妆品组合物中的质量浓度为1%~8%。

## 一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体及其制备方法和化妆品组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化妆品技术领域,尤其涉及一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体及其制备方法和化妆品组合物。

### 背景技术

[0002] 4-丁基间苯二酚是一种酪氨酸酶和过氧化物酶的强抑制剂、是一种有效的皮肤美白剂与正常皮肤的调色剂,可以有效的对抗黄褐斑并且对 $H_2O_2$ 诱导的DNA损伤有很强的保护作用。它可以通过直接抑制酪氨酸酶活性来减少酪氨酸酶合成,并对B16黑色素瘤细胞的黑色素生成有抑制作用,且不会产生任何细胞毒性。且有体外研究表明,4-丁基间苯二酚可抑制黑色素的产生以及酪氨酸酶和酪氨酸酶相关蛋白-1 (TRP-1) 的活性,TRP-1可以催化黑色素生成中间体5,6-二羟基吲哚-2-碳烯酸的氧化从而减少黑色素的产生。

[0003] 但是,4-丁基间苯二酚难溶于水,且容易氧化、变色,对皮肤具有刺激性,这些因素大大降低了其在化妆品应用中的生物活性,导致其功效无法最大程度地发挥出来。因此,如何改善4-丁基间苯二酚的稳定性、水溶性、生物相容性、透皮吸收性,使其在化妆品领域具有更广的应用范围,发挥其美白祛斑抗氧化功效,是值得研究的。

### 发明内容

[0004] 本发明的主要目的在于提供一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体及其制备方法和化妆品组合物,旨在解决4-丁基间苯二酚水溶性、生物相容性、透皮吸收性和稳定性较差,易氧化变色,对皮肤具有刺激性的技术问题。

[0005] 为实现上述目的,本发明提供一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体,按重量份计算,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体包括以下组分:10-30份4-丁基间苯二酚、20-40份多元醇、20-40份环糊精、0.1-0.4份亚硫酸氢钠和0.1-3份舒缓活性物。

[0006] 可选地,按重量份计算,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体包括以下组分:12份4-丁基间苯二酚、25份多元醇、25份环糊精、0.25份亚硫酸氢钠和1.5份舒缓活性物。

[0007] 可选地,所述环糊精包括 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ 环糊精、甲基- $\beta$ 环糊精、葡萄糖-环糊精、麦芽环糊精中的至少一种。

[0008] 可选地,所述舒缓活性物包括甘油葡糖苷、 $\beta$ -葡聚糖、卡瓦胡椒提取物、青蒿提取物、光果甘草提取物、铁皮石斛提取物、红豆杉叶提取物、积雪草提取物、羧甲基 $\beta$ -葡聚糖钠、酵母菌/大米发酵产物滤液、库拉索芦荟叶提取物、红球姜提取物、4-叔丁基环己醇、燕麦提取物、芍药根提取物、牡丹根皮提取物、油橄榄叶提取物、母菊花提取物、黄芩根提取物、金黄洋甘菊提取物、羧甲基脱乙酰壳多糖、神经酰胺、红没药醇、泛醇中的至少一种。

[0009] 可选地,所述多元醇包括丙二醇、丁二醇、双丙甘醇、聚乙二醇中的至少一种。

[0010] 此外,为实现上述目的,本发明还提供一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法,所述制备方法包含以下步骤:

[0011] S10,在30-50℃条件下,将4-丁基间苯二酚溶解到多元醇中得到4-丁基间苯二酚溶液;

[0012] S20,将环糊精溶解到水中得到环糊精水溶液,再与上述4-丁基间苯二酚溶液混合均匀得到包合物溶液,然后用水将舒缓活性物和亚硫酸氢钠溶解,加入上述包合物溶液中,静置过滤,得到4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

[0013] 可选地,在上述步骤S20中,所述混合均匀得到包合物溶液的方式包括超声、均质、搅拌、微射流中的任意一种。

[0014] 进一步可选地,所述混合均匀得到包合物溶液的方式为超声处理,所述超声的频率为19.5kHz-21.5kHz,超声时间为1~2h。

[0015] 本发明还提供一种化妆品组合物,所述化妆品组合物包括如上所述的4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

[0016] 可选地,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体在上述化妆品组合物中的质量浓度为1%~8%。

[0017] 本发明所能实现的有益效果:

[0018] 本发明提供了一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体及其制备方法,填补了现有技术中对4-丁基间苯二酚研究的空白。

[0019] 本发明的4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体提高了4-丁基间苯二酚的水溶性、生物相容性、透皮吸收性能和稳定性,不易氧化变色,既能更好地发挥其美白、抗氧化和祛斑功效,又缓解了对皮肤的刺激性,使4-丁基间苯二酚可以更好地应用于化妆品领域中,发挥其美白祛斑抗氧化功效。

## 附图说明

[0020] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图做简单的介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图示出的结构获得其他的附图。

[0021] 图1为本发明一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法的流程示意图。

[0022] 图2为实施例1的4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的TEM图。

[0023] 图3为应用例1中其中之一的志愿者VISIA测试的斑点特征计数、紫外色斑特征计数、棕色斑特征计数结果示意图。

[0024] 图4为应用例1中其中之一的志愿者VISIA测试的红色区特征计数结果示意图。

[0025] 本发明目的的实现、功能特点及优点将结合实施例,参照附图做进一步说明。

## 具体实施方式

[0026] 应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0027] 下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明的一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0028] 在本发明中如涉及“第一”、“第二”等的描述仅用于描述目的,而不能理解为指示或暗示其相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量。由此,限定有“第一”、“第二”的特征可以明示或者隐含地包括至少一个该特征。另外,各个实施例之间的技术方案可以相互结合,但是必须是以本领域普通技术人员能够实现为基础,当技术方案的结合出现相互矛盾或无法实现时应当认为这种技术方案的结合不存在,也不在本发明要求的保护范围之内。

[0029] 本发明提供一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体,按重量份计算,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体包括以下组分:10-30份4-丁基间苯二酚、20-40份多元醇、20-40份环糊精、0.1-0.4份亚硫酸氢钠和0.1-3份舒缓活性物。

[0030] 在一些实施例中,按重量份计算,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体包括以下组分:12份4-丁基间苯二酚、25份多元醇、25份环糊精、0.25份亚硫酸氢钠和1.5份舒缓活性物。

[0031] 通过以上的重量份配比,可以得到包封率高,稳定性、水溶性和生物相容性较好且无刺激性的4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体,可以最大程度发挥4-丁基间苯二酚美白、祛斑、抗氧化功效,给用户带来更佳的使用体验。

[0032] 本发明的4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体是一种具有空心球形或者管状结构的闭合聚集体。环糊精可以与疏水性的分子包含形成超分子双亲分子,进而组装成囊泡聚集体,而环糊精的空腔对4-丁基间苯二酚中的苯环具有较强的识别作用,会和4-丁基间苯二酚的苯环发生包含,形成超两亲分子,组装成囊泡聚集体,改善4-丁基间苯二酚的稳定性、生物相容性以及透皮吸收性能,囊泡聚集体的空腔和栅栏层还可以载运亲水性和疏水性的活性成分,改善了4-丁基间苯二酚的亲水性。

[0033] 4-丁基间苯二酚难溶于水,本发明用多元醇对其进行溶解,所述多元醇优选丙二醇、丁二醇、双丙甘醇、聚乙二醇中的至少一种。上述多元醇不仅对4-丁基间苯二酚具有很好的溶解作用,还可以起到保湿剂的功效,滋润了皮肤,还为提供了一个良好的环境,能协助提高活性物质在皮肤上的渗透率。

[0034] 本发明不限制所述环糊精的种类,优选 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、甲基- $\beta$ -环糊精、葡萄糖-环糊精、麦芽环糊精中的至少一种,上述环糊精的空腔对4-丁基间苯二酚中的苯环具有较强的识别作用,会和4-丁基间苯二酚的苯环发生包含,形成超两亲分子,组装成囊泡聚集体。

[0035] 4-丁基间苯二酚对皮肤具有一定的刺激性,尤其是高浓度的4-丁基间苯二酚,会造成不良的使用体验。本发明的超分子囊泡聚集体技术可以缓解4-丁基间苯二酚的刺激性,但是在释放4-丁基间苯二酚的过程中,随着4-丁基间苯二酚浓度升高,刺激性也会逐步增强,因此,本发明通过添加舒缓活性物质来缓解4-丁基间苯二酚在缓释过程中的刺激性。所述舒缓活性物包括甘油葡糖苷、 $\beta$ -葡聚糖、卡瓦胡椒提取物、青蒿提取物、光果甘草提取物、铁皮石斛提取物、红豆杉叶提取物、积雪草提取物、羧甲基 $\beta$ -葡聚糖钠、酵母菌/大米发酵产物滤液、库拉索芦荟叶提取物、红球姜提取物、4-叔丁基环己醇、燕麦提取物、芍药根提取物、牡丹根皮提取物、油橄榄叶提取物、母菊花提取物、黄芩根提取物、金黄洋甘菊提取物、羧甲基脱乙酰壳多糖、神经酰胺、红没药醇、泛醇中的至少一种。

[0036] 在上述舒缓活性物质的影响下,4-丁基间苯二酚从环糊精空腔内被释放出来时,

不仅不会刺激皮肤带来不好的使用体验,而且可以改善皮肤的易敏感状态。

[0037] 此外,本发明还提供一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法,包括以下步骤:

[0038] S10,在30-50℃条件下,将4-丁基间苯二酚溶解到多元醇中得到4-丁基间苯二酚溶液;

[0039] S20,将环糊精溶解到水中得到环糊精水溶液,再与上述4-丁基间苯二酚溶液混合均匀得到包合物溶液,然后用水将舒缓活性物和亚硫酸氢钠溶解,加入上述包合物溶液中,静置过滤,得到4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

[0040] 在一些实施例中,4-丁基间苯二酚溶解到多元醇中,可以以500-1000rpm的转速进行搅拌均匀。

[0041] 在一些实施例中,所述环糊精水溶液的质量浓度优选为1%~5%,可以理解的是,所述质量浓度指每100g水中环糊精的质量占比。

[0042] 将以上质量浓度的环糊精水溶液与4-丁基间苯二酚溶液进行混合,可以在保证4-丁基间苯二酚生物活性不被破坏的前提下完成包合,否则环糊精水溶液质量浓度过高,两者混合过程中,分子间的碰撞频率加快,容易发生局部升温,导致4-丁基间苯二酚的生物活性降低。

[0043] 优选地,步骤S20在30~40℃下完成各组分的混合,可以避免因高温破坏4-丁基间苯二酚的生物活性。

[0044] 在一些实施例中,环糊精水溶液和4-丁基间苯二酚溶液混合后,可通过超声、均质、搅拌、微射流中的任意一种方式达到混合均匀得到包合物溶液的目的。

[0045] 具体地,在一些实施例中,以超声的方式达到混合均匀的目的,所述超声的频率为19.5kHz-21.5kHz,超声时间为1~2h。

[0046] 在一些实施例中,用水将舒缓活性物和亚硫酸氢钠溶解后,在500~1000rpm的转速下与包合物溶液混合,搅拌均匀,静置1-2h,然后过滤,得到均一稳定的4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

[0047] 本发明还提供一种化妆品组合物,所述化妆品组合物包括如上所述的4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体,4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体在所述化妆品组合物中的质量浓度优选为1%~8%,可以理解的是,所述质量浓度指每100g化妆品组合物中4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的质量占比。

[0048] 本发明不限制所述化妆品组合物的状态,可以是乳液状、液体状或者膏体状,都可以发挥4-丁基间苯二酚的生物活性,而且添加少量就可以发挥其美白、抗氧化和祛斑功效。

[0049] 以下结合具体实施例对本发明的技术方案作进一步详细说明,应当理解,以下具体实施例仅仅用于解释本发明,并不用于限定本发明。

[0050] 实施例1

[0051] 参照图1,图1为本发明一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法第1实施例的流程示意图。

[0052] 本实施例中,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法包括以下步骤:

[0053] S10,按重量份计算,在30℃条件下,将12份4-丁基间苯二酚溶解到25份丙二醇中,以500rpm的转速搅拌均匀,得到4-丁基间苯二酚溶液;

[0054] S20,在30℃条件下,将25份羟丙基-β-环糊精溶解到去离子水中,得到质量浓度为4%的羟丙基-β-环糊精水溶液,再与步骤S10中的4-丁基间苯二酚溶液混合,在30℃下以19.5kHz的超声频率进行超声2h得到包合物溶液,然后用去离子水将0.25份亚硫酸氢钠和1.5份甘油葡萄糖苷溶解,在500rpm的转速下加入所述包合物溶液中,搅拌均匀,静置1h后过滤,得到4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

[0055] 实施例2

[0056] 参照图1,图1为本发明一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法第2实施例的流程示意图。

[0057] 本实施例中,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法包括以下步骤:

[0058] S10,在30℃条件下,将30份4-丁基间苯二酚溶解到40份双丙甘醇中,以1000rpm的转速搅拌均匀,得到4-丁基间苯二酚溶液;

[0059] S20,在30℃条件下,将40份γ环糊精溶解到去离子水中,得到质量浓度为5%的γ环糊精水溶液,再与步骤S10中的4-丁基间苯二酚溶液混合,在30℃下以21.5kHz的超声频率进行超声1h得到包合物溶液,然后用去离子水将0.3份亚硫酸氢钠和1.5份羧甲基脱乙酰壳多糖溶解,在1000rpm的转速下加入所述包合物溶液中,搅拌均匀,静置1h后过滤,得到4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

[0060] 实施例3

[0061] 参照图1,图1为本发明一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法第3实施例的流程示意图。

[0062] 本实施例中,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法包括以下步骤:

[0063] S10,在50℃条件下,将10份4-丁基间苯二酚溶解到20份丁二醇中,以800rpm的转速搅拌均匀,得到4-丁基间苯二酚溶液;

[0064] S20,在30℃条件下,将20份α-环糊精溶解到去离子水中,得到质量浓度为1%的羟丙基-β环糊精水溶液,再与步骤S10中的4-丁基间苯二酚溶液混合,在30℃下以19.5kHz的超声频率进行超声1.5h得到包合物溶液,然后用去离子水将0.4份亚硫酸氢钠和1份β-葡聚糖溶解,在1000rpm的转速下加入所述包合物溶液中,搅拌均匀,静置1h后过滤,得到4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

[0065] 实施例4

[0066] 参照图1,图1为本发明一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法第4实施例的流程示意图。

[0067] 本实施例中,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法包括以下步骤:

[0068] S10,在40℃条件下,将20份4-丁基间苯二酚溶解到30份聚乙二醇中,以600rpm的转速搅拌均匀,得到4-丁基间苯二酚溶液;

[0069] S20,在40℃条件下,将28份β-环糊精溶解到去离子水中,得到质量浓度为4.5%的β-环糊精水溶液,再与步骤S10中的4-丁基间苯二酚溶液混合,在40℃下以21.5kHz的超声频率进行超声2h得到包合物溶液,然后用去离子水将0.1份亚硫酸氢钠和0.1份羧甲基β-葡聚糖钠苷溶解,在600rpm的转速下加入所述包合物溶液中,搅拌均匀,静置2h后过滤,得到4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

[0070] 实施例5

[0071] 参照图1,图1为本发明一种4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法第5实施例的流程示意图。

[0072] 本实施例中,所述4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体的制备方法包括以下步骤:

[0073] S10,在35℃条件下,将10份4-丁基间苯二酚溶解到25份丙二醇中,以1000rpm的转速搅拌均匀,得到4-丁基间苯二酚溶液;

[0074] S20,在35℃条件下,将30份葡萄糖-环糊精溶解到去离子水中,得到质量浓度为2%的葡萄糖-环糊精水溶液,再与步骤S10中的4-丁基间苯二酚溶液混合,在35℃下以21.5kHz的超声频率进行超声2h得到包合物溶液,然后用去离子水将0.2份亚硫酸氢钠和3份神经酰胺溶解,在1000rpm的转速下加入所述包合物溶液中,搅拌均匀,静置1h后过滤,得到4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体。

[0075] 对比例1

[0076] 对比例1与实施例1的制备方法相同,投料不同,不同之处在于,用等重量份的去离子水代替羟丙基-β-环糊精。

[0077] 对比例2

[0078] 对比例2与实施例1的制备方法相同,投料不同,不同之处在于,用等重量份去离子水代替亚硫酸氢钠。

[0079] 对比例3

[0080] 对比例3与实施例1的制备方法相同,投料不同,不同之处在于,4-丁基间苯二酚的添加量为40份。

[0081] 对比例4

[0082] 对比例4与实施例1的投料相同,制备方法不同,不同之处在于,步骤S10在60℃条件下进行。

[0083] 对比例5

[0084] 对比例5与实施例1的制备方法相同,投料不同,不同之处在于,步骤S20将25份羟丙基-β-环糊精溶解到去离子水中,得到质量浓度为10%的羟丙基-β-环糊精水溶液。

[0085] 性能测试

[0086] 1、用投射电子显微镜对实施例1的4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体进行表征,得到TEM图,结果见图1。

[0087] 由图1可知,4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体为球形囊泡状结构,4-丁基间苯二酚被包合在环糊精中。

[0088] 2、分别测定实施例1至5和对比例1至5产品的包封率(%)、酪氨酸酶抑制率(IC50值mg/ml)、自由基DPPH清除率(IC50值mg/ml)以及稳定性。结果见表1。

[0089] 其中,在稳定性实验中,4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体呈现淡黄色透明状为稳定状态,变色为不稳定状态。

[0090] 表1实施例1至5和对比例1至5所得产品的性能对比

实验组	包封率%	酪氨酸酶抑制率 (IC <sub>50</sub> 值 mg/ml)	DPPH 清除率 (IC <sub>50</sub> 值 mg/ml)	耐寒-15℃ 稳定性 (90 天)	低温 4℃ 稳定性 (90 天)	耐热 45℃ 稳定性 (90 天)	耐热 45℃ 避光稳定性 (90 天)	-15℃/45℃ 冷热循环稳定性 (90 天)	室温避光稳定性 (90 天)
[0091] 实施例 1	99.86	0.00012	0.770	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体
实施例 2	98.25	0.00017	0.852	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体
实施例 3	96.19	0.00025	0.890	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体
实施	98.39	0.00014	0.792	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色
例 4				透明液体	透明液体	透明液体	透明液体	透明液体	透明液体
[0092] 实施例 5	98.13	0.00018	0.875	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体
对比例 1	/	0.0047	1.84	变色明显	变色明显	变色明显	变色明显	变色明显	变色明显
对比例 2	99.61	0.00079	0.980	变色明显	变色明显	变色明显	轻微变色	变色明显	轻微变色
对比例 3	88.71	0.00015	0.835	变色明显	变色明显	变色明显	变色明显	变色明显	变色明显
对比例 4	98.68	0.0019	0.987	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体
对比例 5	99.57	0.00030	0.910	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体	淡黄色 透明液体

[0093] 由表1可知:

[0094] 实施例1-5的环糊精可以将4-丁基间苯二酚包合到自身的空腔内,具有非常高的包封率,得到4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体,可以有效抑制酪氨酸酶,清除DPPH自由基,发挥出4-丁基间苯二酚强有效的美白抗氧化功效,此外,4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体还具有非常好的稳定性,在耐寒-15℃、低温4℃、耐热45℃、耐热45℃避光、-15℃/45℃冷热循环、室温避光的条件下分别放置90天,也不会出现变色。

[0095] 对比例1不添加环糊精对4-丁基间苯二酚进行包合,产品的生物活性不稳定,容易失活,酪氨酸酶抑制效果以及DPPH清除效果都变差了,且经过稳定性测试发现,在耐寒-15℃、低温4℃、耐热45℃、耐热45℃避光、-15℃/45℃冷热循环、室温避光的条件下分别放置90天,变色明显,稳定较差。

[0096] 对比例2不添加亚硫酸氢钠,产品进行稳定性测试后,在耐寒-15℃、低温4℃、耐热45℃、-15℃/45℃冷热循环条件下分别放置90天,变色明显,在耐热45℃避光、室温避光的条件下分别放置90天出现轻微变色,稳定性变差。

[0097] 对比例3中4-丁基间苯二酚的添加量为40份,添加过多,部分4-丁基间苯二酚游离

在环糊精空腔之外,包封率较低,产品的整体稳定性较差,经过稳定性实验后,在耐寒-15℃、低温4℃、耐热45℃、耐热45℃避光、-15℃/45℃冷热循环、室温避光的条件下分别放置90天,变色明显,稳定较差。

[0098] 对比例4步骤S10在60℃条件下进行,降低了4-丁基间苯二酚生物活性,导致酪氨酸酶抑制率以及DPPH清除率有所下降。

[0099] 对比例5环糊精水溶液浓度较高,达到10%,与4-丁基间苯二酚溶液混合时,可能由于体系局部升温,4-丁基间苯二酚的生物活性降低,产品的性能稍差。

[0100] 应用例1

[0101] 将实施例1所制得的4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体制成乳液剂型,其中4-丁基间苯二酚的质量浓度为4%。

[0102] 选择12名具有III型或IV型皮肤的志愿者,确保志愿者在测试期间内以室内活动为主,避免长期暴露于紫外线下(如工作性质决定或旅游等)。

[0103] 测试期内,志愿者分别于早、晚两次全面部使用上述乳液。

[0104] 选取志愿者面颊为测试部位,分别于使用试验品前及连续使用产品第7天和第14天进行VISIA测试,得到斑点特征计数、紫外线色斑特征计数、棕色斑特征计数和红区特征计数,结果见表2和图3-4。

[0105] 其中,图3至图4为其中一位志愿者VISIA测试结果,图3为斑点特征计数、紫外线色斑特征计数、棕色斑特征计数的示意图,图4为红色区的特征计数示意图。

[0106] 表2 12名志愿者VISIA测试结果

志愿者		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
斑点特征计数	使用前	149	126	155	114	197	167	185	128	145	73	150	106
	第7天	119	120	140	105	184	145	161	113	132	72	122	91
	第14天	83	105	133	90	158	124	143	100	112	60	101	89
紫外线色斑特征计数	使用前	363	320	515	346	547	341	408	426	540	257	254	335
	第7天	355	286	507	318	537	307	381	411	512	240	236	320
	第14天	202	265	457	252	450	298	346	398	477	212	204	297
棕色斑特征计数	使用前	168	140	170	126	182	91	166	156	199	106	147	136
	第7天	109	114	140	112	145	75	140	145	174	94	132	124
	第14天	84	101	135	101	112	66	131	123	145	86	121	111
红色区特征计数	使用前	120	265	181	455	234	275	165	198	321	144	82	169
	第7天	98	219	169	349	207	245	143	177	299	141	47	134
	第14天	27	198	80	295	202	218	132	154	248	123	35	86

[0109] 由图3、图4以及表2可知,志愿者未使用前,使用第七天,使用第14天的斑点特征计数、紫外线色斑特征计数、棕色斑特征计数以及红色区特征计数逐步减少。

[0110] 由此可见本发明的4-丁基间苯二酚超分子囊泡聚集体可以有效减少皮肤的斑点、紫外线色斑和棕色斑,并且没有刺激性,甚至可以缓解皮肤的易敏感状态。

[0111] 以上仅为本发明的优选实施例,并非因此限制本发明的专利范围,凡是利用本发明说明书及附图内容所作的等效结构或等效流程变换,或直接或间接运用在其他相关的技术领域,均同理包括在本发明的专利保护范围内。

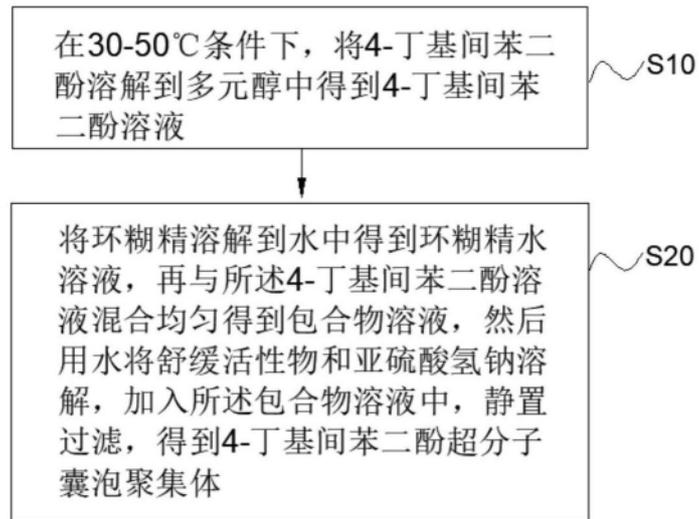


图1

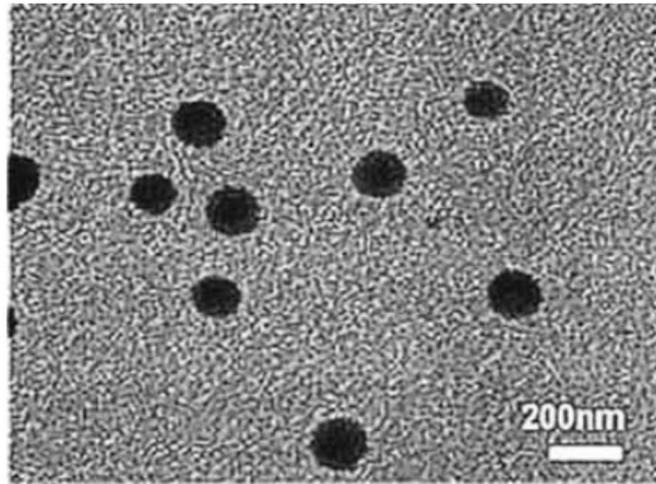


图2

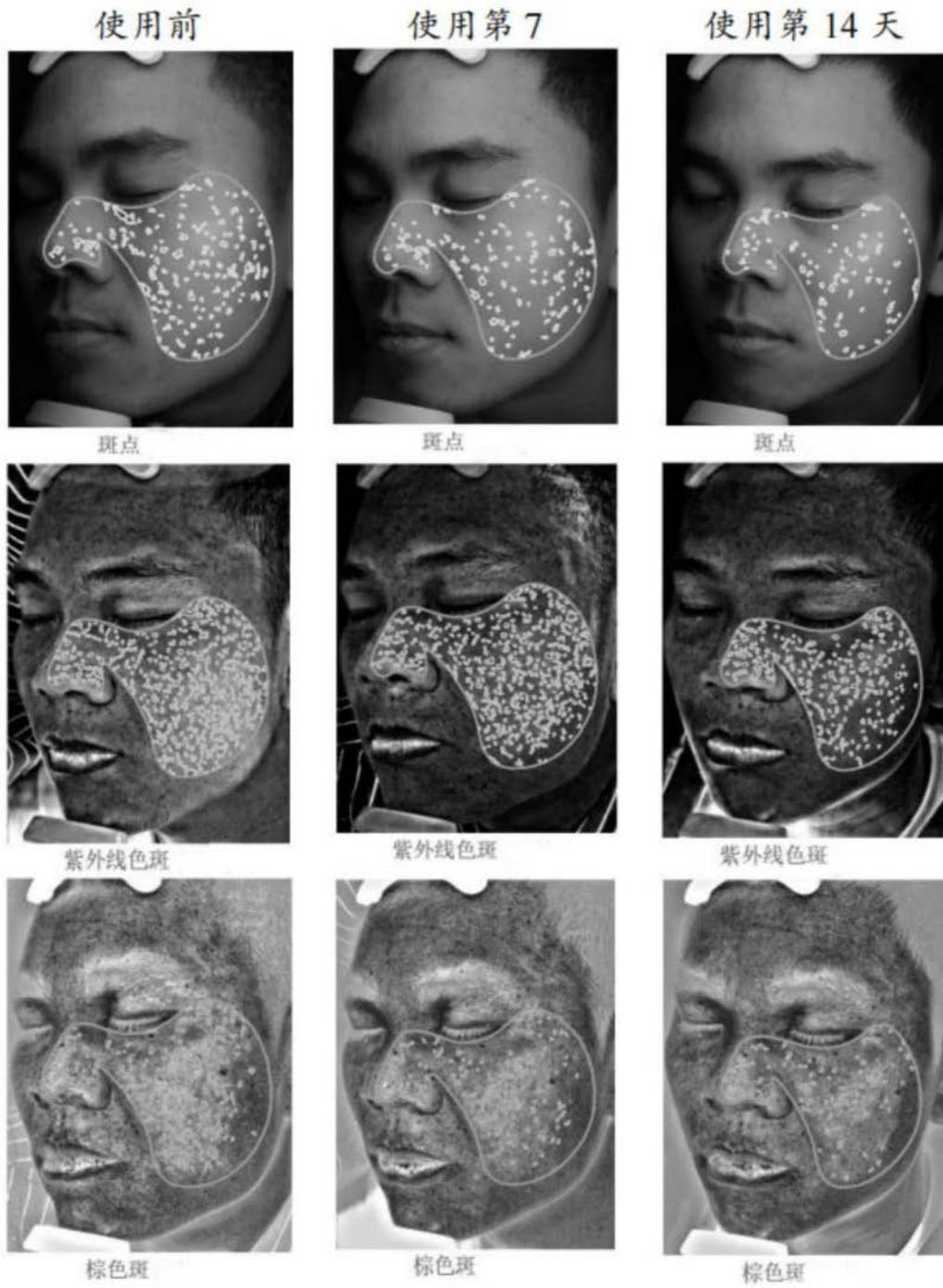


图3

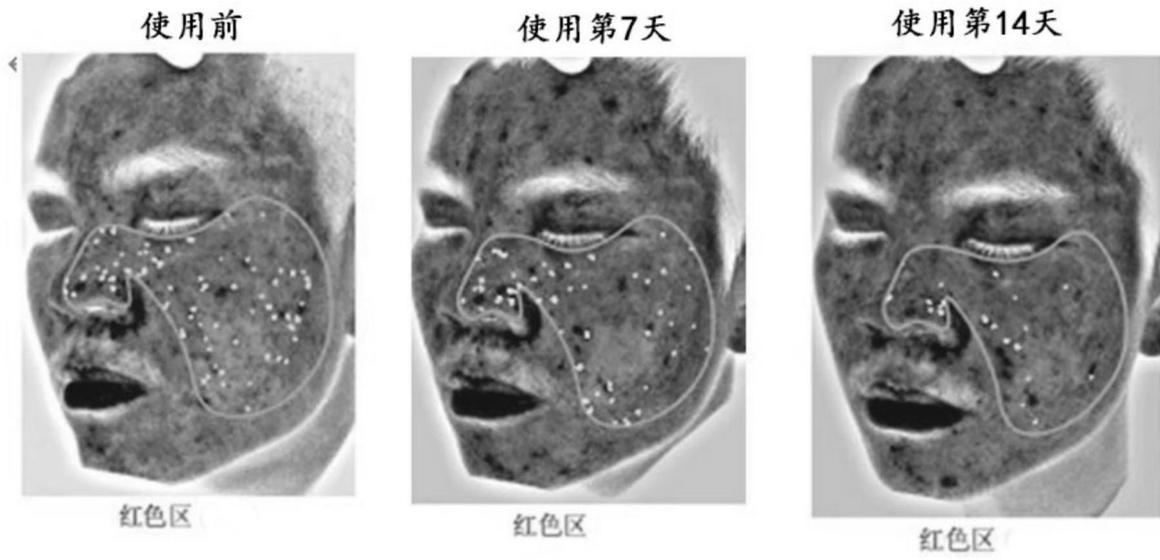


图4