

THE BIOAVAILABILITY
OF WHITENING PRODUCTS



起效率



渗透率



抑制率



融合率



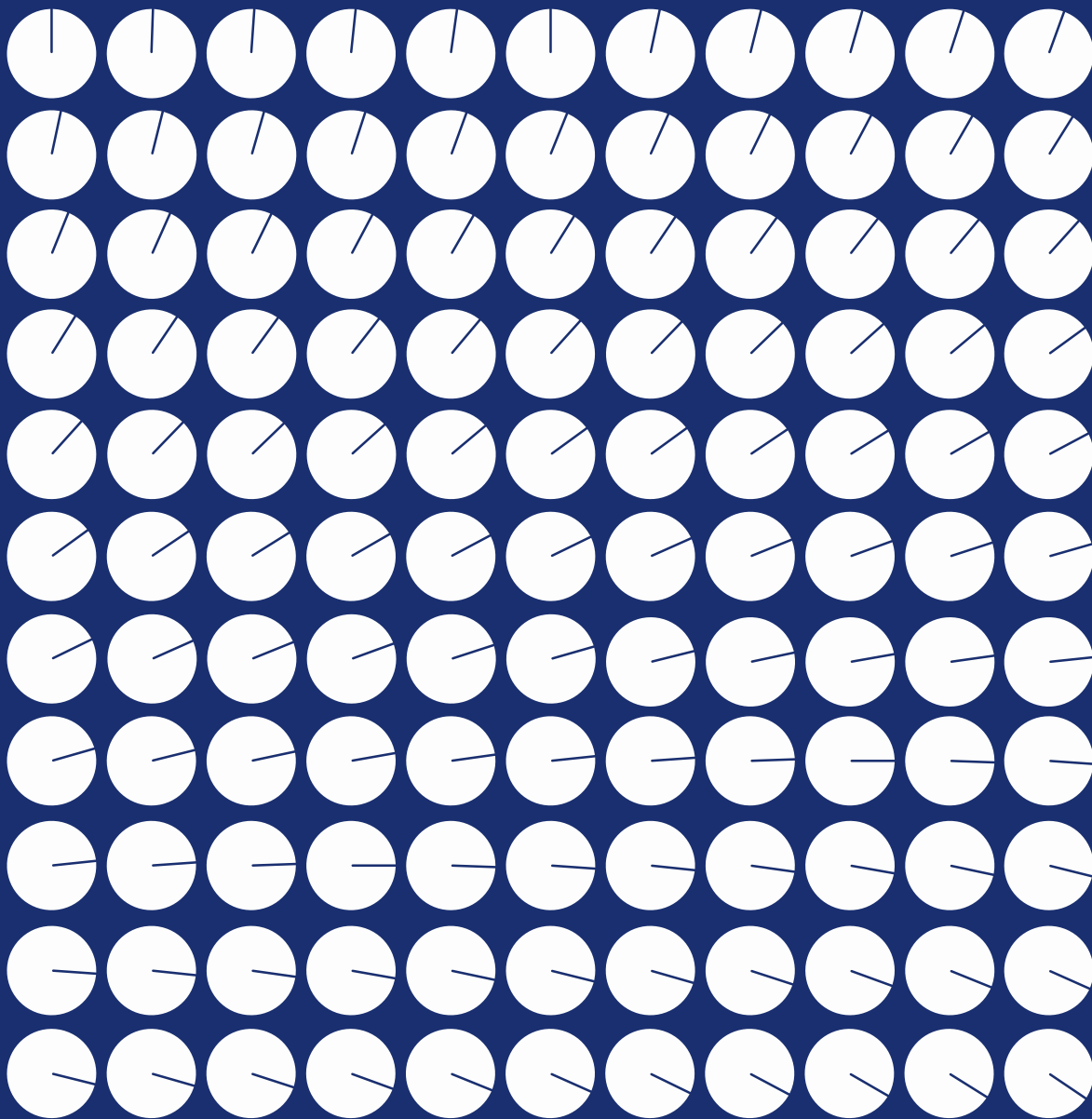
美白速率



温和度

美白白皮书

WHITENING





THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING AGENTS

CONTENT

美白产品的生物利用度

THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

目 录	01
前 言	02
01 美白市场及发展趋势	04
1.1 美白市场法规变化简要分析	04
1.2 美白技术的发展趋势	05
1.3 美白市场的发展趋势	07
02 黑色素形成机理	08
2.1 黑色素细胞结构	09
2.2 黑色素生成信号的传导	09
2.3 黑色素的形成	11
2.4 黑色素合成后的转移和代谢	12
03 常见美白机制	13
3.1 抑制黑色素生成信号的传导	15
3.2 抑制黑色素生成	15
3.3 抑制黑素小体的增殖和转移	15
3.4 加快皮肤角质层的代谢	16
04 美白产品的生物利用度	17
4.1 皮肤结构	18
4.2 针对美白产品的系统性评估方法	18
• 4.2.1 起效率	19
• 4.2.2 亲和率	22
• 4.2.3 渗透率	25
• 4.2.4 抑制率	26
• 4.2.5 美白速率	28
• 4.2.6 温和度	29
结 语	30



FOREWORD

前言

随着时代的变迁,亚洲女性对于美白的追逐只增不减,美白产品远期具有十分广阔的市场前景。研究人员针对美白问题进行了大量研究,对于黑色素生成与沉积的机理问题已有相对深入的了解,不少围绕抑制黑色素生成的结果问世,但很多用以解决黑色素沉积问题的成分在临床阶段难以触达靶点,使得很多产品存在体外有效而临床效果不佳的问题。因此,如何科学的筛选功效成分、如何合理的搭建配方从而最大程度的协同提升美白功效、如何完善的评估美白产品的美白效果将成为解决美白问题的关键点。为解决以上行业问题,本书就美白产品的构建、评估进行了深入研究。

01

MARKET&DEVELOPMENT TRAND

美白市场及发展趋势

01 美白市场及发展趋势

MARKET & DEVELOPMENT TREND

1.1 美白市场法规变化简要分析

根据美丽修行提供的数据分析,美白淡斑市场的销售规模达到5013亿,与2015年同期相比,增加了42.6%。巨大的数字吸引了更多的目光,带来更多的机遇,但同时也出现了更多的挑战。接下来,本章将从法规变化,技术发展,市场需求几方面对美白行业进行简要分析。

近年来,化妆品市场向着更加严格、更加规范的趋势迈进。这也标志着我国化妆品领域的高速发展。

1989年11月,《化妆品卫生监督条例》发布,1990年01月01日起施行。明确特殊化妆品是用于育发、染发、烫发、脱毛、美乳、健美、除臭、祛斑、防晒的化妆品。

2013年12月16日,国家食品药品监督管理总局发布《关于调整化妆品注册备案管理有关事宜的通告》(第10号),美白化妆品纳入祛斑类化妆品监管;已经取得备案凭证的美白产品,需在2015年6月30日重新申报并取得特殊用途化妆品批准证书。

2020年6月,《化妆品监督管理条例》发布,2021年1月1日起施行。《化妆品卫生监督条例》退出历史大舞台。2021年03月,国家局药品监督管理局发布《化妆品祛斑美白功效测试方法》。

2021年04月,国家局药品监督管理局发布《化妆品功效宣称评价规范》,要求自2022年1月1日起,化妆品注册人、备案人申请美白特证应当依据《规范》的要求对化妆品的功效宣称进行评价,并在国家药监局指定的专门网站上传产品功效宣称依据的摘要;历史产品也应当依据过渡期要求,逐步补充开展功效测评,并上传摘要。

从这些关键历史事件中可以看出,国家对于美白类化妆品的管理越来越科学化、规范化,且同时对原料和产品的功效进行监管,以保证所宣称的内容真实、合理、不夸大;完善的法规可以帮助肃清市场乱象,整顿不合法生产,让消费者放心产品,也为扎实发展的企业给予了重要的产品开发方向。法规要求每一个从业人员都要用良心做好产品,用功效讲真道理。虽然这会让产品的开发周期变长,对于时间节奏较为敏感的快消品市场是极大的挑战,但正是这种规范、完善的制度才能提升整个行业的开发能力、才能创造高质量的化妆品、才能给行业带来划时代的巨变。

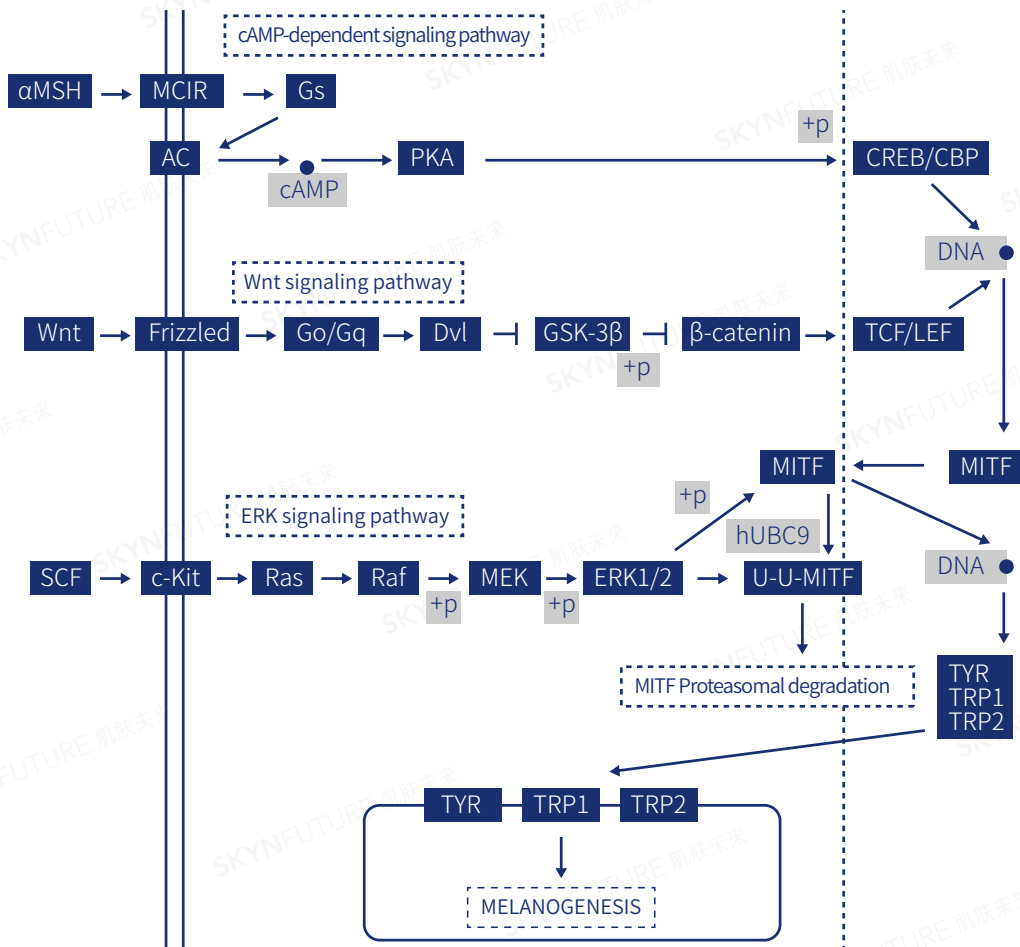


01 美白市场及发展趋势

MARKET & DEVELOPMENT TREND

1.2 美白技术的发展趋势

卓越的产品需要经过多重打磨。随着市场的逐步理性，消费者更愿意为切实有效的产品买单。因此，除在使用场景上深入挖掘，对于美白产品这一类机理研究相对较为深入的品类，在产品的开发阶段应更聚焦于配方的逻辑性，以及产品的实际功效性。科学家对于色素沉着的过程有着较为系统的认知，但随着研究的不断深入，更多针对性的靶点和机理被发掘出来，例如当黑素细胞膜中的MC1R激活PKA信号，导致MITF因子激活进而会增加黑素的合成和转运[1]。YUANG等人则通过研究发现刺鼠信号蛋白可诱导褐黑素的生成，并能下调由 α -MSH诱导的MITF的表达，从而减少酪氨酸酶以及相关酶的表达，以降低真黑素的合成[2]。



酪氨酸酶的激活路径[3]

01 美白市场及发展趋势

MARKET & DEVELOPMENT TREND

新机制的发现会推动行业的发展,更多关键性靶点的出现为多元化改善美白效率打下基础;通过对降低黑色素合成相关酶的信号响应,选择性提升褐黑素生成率,竞争性抑制底物的转化、快速还原中间产物、提升表皮代谢能力等过程进行多维度、多靶点、多机制协同抑制黑色素,将是美白产品未来的发展思路。另外,随着皮肤学领域的不断进展,科学家发现,作为人体的天然屏障,皮肤对功效成分也有一定的阻挡作用,很多功效成分虽然在离体实验中表现优异,但其分子量过大、极性弱等问题则导致其难以渗入表皮发挥作用,使成分的功效“徒有虚名”。因而,美白产品不应只追求离体表现性,更应关注功效原料在配方中的表现,不同的配方对功效成分的渗透性有较大的影响,例如:比较1%的盐酸四环素在微乳剂、凝胶剂和霜剂的透皮吸收性发现,微乳剂作为赋形剂时,活性成分的透皮吸收率最高。而配方中一些促渗成分也会对功效能否实现产生影响,例如在配方中添加薄荷醇和桉叶油,可与神经酰胺分子形成氢键,破坏角质层类脂网的结构,从而增强皮肤对于活性功效成分的渗透性[4]。因而,研发人员在搭建配方时,应将产品在表皮的亲和性、渗透性、起效性、温和度等都纳入对配方是否真实有用的评价维度。比起单纯的添加功效成分,如何设计配方使得功效成分最大化的在目标靶点处充分发挥功能,应是美白产品进一步发展的方向。真实有效的临床实验数据将为产品实际使用情况提供支撑,有效避免功效原料体外实验数据优异,而在临床使用过程中难以起效的尴尬情况。



01 美白市场及发展趋势

MARKET & DEVELOPMENT TREND

1.3 美白市场的发展趋势

美白产品的市场竞争日益激烈，消费者的需求逐步细化，品牌在进行产品策划时，应对消费人群、使用场景进行深入挖掘，并在剂型选择、使用方法的构建、功效成分的运用、肤感的把控、外观的设计等方面投入更多的思考。以户外运动爱好者人群为例，这类消费者长时间暴露于强日晒的环境中，会有更多晒伤、晒黑的可能性，因此在设计针对这类消费者的美白产品时，要将美白、舒缓、修复功效共同考虑，综合性解决皮肤晒伤、晒黑问题。在剂型方面要选择低敏低刺激的配方，针对性的在配方中减少香精、乳化剂等刺激性成分的添加，以防止在皮肤晒伤后，某些刺激性成分会加重皮肤问题。偏好户外的人喜好自然，选择天然的功效成分以及具有环保、可循环类型的原料和包装材料更能在心里层面拉近与消费者的距离。为方便外出携带，可尽量选择小包装、或一次性的试用装，既符合目标人群的使用习惯，同时可降低初次使用的成本，以获取更多的潜在客户。

随着线上渠道的不断壮大、营销玩法逐步革新，新锐品牌如雨后春笋，而大量新品牌、新产品的出现带来的是消费者尝新意愿明显，但与品牌之间的粘性较差。如能将产品与使用场景进行捆绑，则可借消费者对于产品使用场景的深刻印象以提升消费者对于产品的认可度与忠诚度，从而带来产品的复购率。因而深度挖掘消费者生活中的美白场景，打造更适宜场景的产品，或应成为品牌重点关注的内容。例如随着生活节奏的加快，消费者使用电子产品时间越来越长，且熬夜、工作压力给身体带来了不小的负担，这些叠加的问题均会降低皮肤的抵抗力，使皮肤容易受到外界环境的侵袭，从而带来肤色暗沉、泛黄、敏感泛红、易出油、易起痘等皮肤问题。因而面对“熬夜党”、“工作族”时，应将美白、抗衰、平衡皮肤水油状态等元素综合考虑，推出多方位改善肤色的产品。多数美白成分的作用机制集中在抑制酪氨酸酶的活性、抑制黑色素的生成上，但实际皮肤的亮白度受表皮光滑度、皮肤内胶原蛋白含量等多重因素的影响，而一些抗衰抗皱、抗糖去黄的成分则可提升皮肤平整度，去除皮肤黄化，从而影响到皮肤的整体亮白度，帮助实现消费者对于美白的诉求。因而，针对熬夜党用户的美白产品，可复配多肽、维生素C衍生物、透明质酸等成分。此外，“熬夜党”和“工作族”人群普遍年龄集中在20-35岁之间，对于新鲜事物接受度高，也有较强的学习意愿和学习能力，对于这类人可尽量多的推出科技感强的成分，例如4-叔丁基环己醇、视黄醇类衍生物等，部分功效成分有诺奖背景作为加成，能够强烈引起消费者的好奇心，产生购买欲望。优化产品剂型，使产品更贴合消费者使用习惯，也可带来更多的关注度。因而在这类产品的开发过程中，应更多的关注在产品剂型和使用方法的优化上。

本文中将对黑色素的生成过程、黑色素的抑制方法进行介绍，为多靶点、多通路的打造美白产品提供基础。本文还将对如何多维度、综合性、科学性的评价美白产品功效进行梳理，以提供更为系统的验证方式，帮助开发更为有效的产品。

02

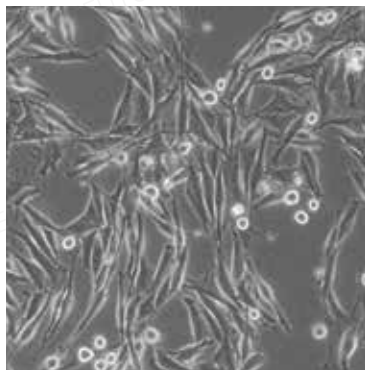
THE ACTION MECHANISM OF MELANIN PRODUCTION

黑色素形成机理

02

黑色素形成机理

THE ACTION MECHANISM OF MELANIN PRODUCTION



显微镜下黑色素细胞的形貌

黑色素主要由位于皮肤基底层的黑色素细胞产生。外源性的黑色素沉着可以简要分为黑色素生成前的信号传导阶段、黑色素形成阶段以及黑色素合成后的转移和沉积几个阶段。当皮肤受到不同外界刺激时，皮肤会分泌相关的信号因子，这些信号因子会通过不同的路径激活酪氨酸酶的活性，从而使酪氨酸酶具备催化黑色素生成的能力。在黑色素生成阶段，受到激活的酪氨酸酶会将黑色素细胞内的酪氨酸进行催化，依次生成多巴、多巴醌，再经一系列酶促或非酶反应生成黑色素，该过程为耗氧过程，因此，除了酪氨酸酶活性会对黑色素生成阶段产生巨大影响外，氧自由基的存在也会加速该过程。黑色素形成初期，主要位于基底层细胞附近，在其成熟过程中会借助黑色素细胞特有的树突结构不断向皮肤的表层迁移，当黑色素到达树突与角质形成细胞层边界时，黑色素将被转移至角质形成细胞层，并随着角质形成细胞的生理过程在表皮沉积。本章节将对黑色素的形成机理进行更为详细的介绍。

2.1 黑色素细胞结构

黑色素细胞遍布于全身的表皮中，成年人体表约有20亿个黑色素细胞。黑色素细胞是一种腺细胞，内含较多线粒体、内质网和核糖体。当黑色素细胞在表皮基底层成熟时，会生长出细长的树突结构，这些树突结构与角质形成细胞相连接，形成表皮黑色素单元，一般情况下，每个黑色素细胞将通过树突结构连接30-40个角质形成细胞，形成表皮黑色素单元。在每个黑色素单元中，黑色素细胞可将形成的黑色素通过树突结构转运至皮肤基底，并随角质形成细胞增殖至皮肤表面。而角质形成细胞则会因外界环境的改变而分泌细胞因子或炎症因子，负反馈调节黑色素细胞的形态，从而影响黑色素细胞的活性。

在黑色素细胞中存在黑色素小体，是黑色素生成的场所。黑色素小体是一种由双层脂质构成的细胞内膜细胞器，由内质网产生，内含酪氨酸酶，是黑色素合成、储存、运载的主要场所。黑色素小体最初为球状，称为前黑色素小体，此时的黑色素小体为无色。

2.2 黑色素生成信号的传导

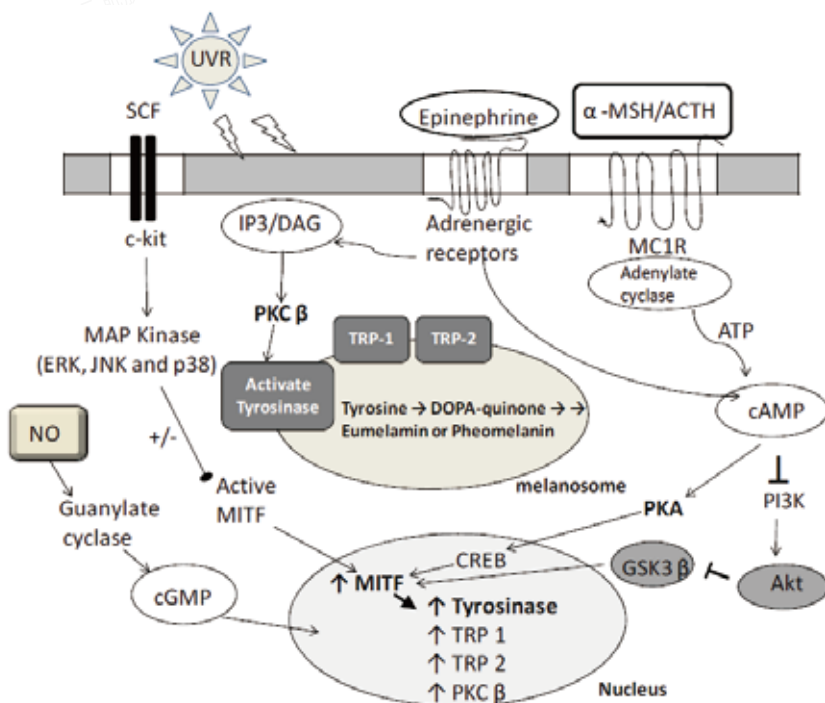
黑色素合成过程中受多种因素影响。目前较为常见的信号通路包括环磷酸腺苷(cAMP)信号通路、 β 链蛋白(Wnt)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、环磷酸鸟苷(cGMP)信号通路。

2.2.2- (1) cAMP信号通路

cAMP信号通路即环磷酸腺苷(Cyclic Adenosine monophosphate)通路，细胞的很多生理过程都与该通路息息相关。在诱导黑色素细胞的过程中，促黑色素 α -MSH是该信号通路中的主要激活因子。 α -MSH是一种13肽，是由腺垂体前叶分泌的一种激素。在该通路中，促黑色素 α -MSH将与黑色素细胞的G蛋白偶联受体结合，使细胞中的三磷酸腺苷脱掉两个磷酸，转变为环腺苷酸，并激活蛋白激酶PKA(Protein kinase A)，PKA原本为无活性状态存在于细胞中，当其被激活后，将激活小眼畸形转录因子(MITF)的表达，从而诱导黑色细胞的增殖和分化，同时使得树突结构生长，促进酪氨酸酶的活性，使得黑色素的形成。这一过程同时将受到成纤维细胞生长因子、肥大细胞生长因子的协同调控作用。另外，该过程主要形成真黑色素。

02 黑色素形成机理

THE ACTION MECHANISM OF MELANIN PRODUCTION



黑色素合成的多种信号通路[6]

2.2.2- (2) Wnt信号通路

Wnt通路主要通过β链蛋白信号的调节实现刺激黑色素生成，其中β链蛋白是指糖原合成酶（GSK-3β）磷酸化之后的物质。在该通路诱导黑色素形成的过程中，MITF同样起到较为重要的作用。Wnt是一种含有半胱氨酸的糖蛋白，当Wnt蛋白与细胞上的卷曲蛋白受体相结合时，会导致β-链蛋白富集并进入细胞核，形成一种可上调MITF蛋白表达的复合物，因而调高酪氨酸酶的活性，引发黑色素的形成。

2.2.2- (3) MAPK信号通路

MAPK通路是即丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase）是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶，当其受到外界信号刺激时，可将信号传递到细胞内调控细胞的增殖、分化、转移、凋亡等过程，是生命活动非常重要的信号转导通路。在黑色素形成的过程中，MAPK通路接收到细胞因子、神经递质、激素等多种信号，之后激活MITF，使得酪氨酸酶的表达被上调，最终导致黑色素的形成。

2.2.2- (4) cGMP信号通路

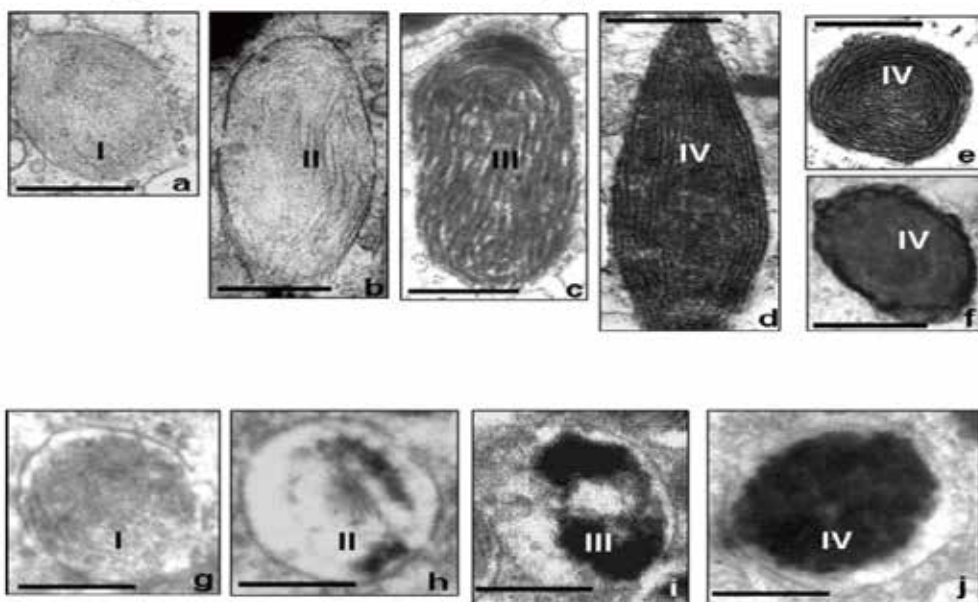
cGMP指环磷酸鸟苷通路。在该通路中，一氧化氮（NO）为非常重要的细胞信息传递物质，当紫外线照射皮肤时，人体内会产生NO，它可以激活鸟苷酸环化酶，从而上调黑色素细胞内cGMP的活性，从而调高酪氨酸酶的活性响应，使得黑色素生成。

02 黑色素形成机理 THE ACTION MECHANISM OF MELANIN PRODUCTION

2.3 黑色素的形成

在黑色素形成过程中,酪氨酸酶首先将底物酪氨酸转化为L-多巴,整个过程速度较慢,为黑色素形成过程的决速步。所生成的L-多巴会进一步被氧化生成多巴醌,再经分子重排形成无色多巴色素,之后自发性脱羧生成5,6-二羟基吲哚(DHI)并最终形成不溶性的黑色色素。此外,无色多巴色素可在多巴色素异构酶作用下形成5,6-二羟基吲哚羧酸(DHICA),最终形成可溶性淡棕色色素。

形成的黑色素沿着细胞内的纤维基质不断沉积。当黑色素沉淀足够后,黑素小体完全被黑化,形成成熟的黑素小体。数据显示,每个黑色素细胞每天约产生100个黑素小体,可通过树突结构向周围的20-40个角质形成细胞传递黑色素。



黑色素形成过程中黑素小体的变化情况:黑素体发育(a-f)、黑素生成(g-j)
a-j 中的 I、II、III 和 IV 的 1、3 和 4 代表黑素体发育的阶段。[5]



黑素进入角质形成细胞后,会随角质形成细胞的分化逐步转移至表皮角质层,在这一过程中黑素小体结构中的脂质会不断降解,部分黑素小体在随细胞分化抵达表皮层之前便会被降解。另有部分黑色素最终会角质化,随角质一起脱落。研究发现,黑素这种大分子物质具有十分稳定的结构,即使在盐酸条件下,也很难将其降解。在白种人皮肤中,黑素小体会立即被水解,不会迁移至表皮层。而在深色人种的皮肤种,黑素小体会沉积在表皮结构中,很难被降解。因此一旦黑素形成,并在皮肤表皮沉着,可通过提升皮肤的代谢能力,加快表皮细胞的更新,搭建健康的皮肤屏障。

The diagram illustrates the skin barrier function. It shows the skin layers: the stratum corneum (最上層), epidermis (表皮), and dermis (真皮). The stratum corneum is the outermost layer, composed of multiple layers of keratinocytes (角化細胞) and contains ceramides (セラミド) and lipids (脂質). The epidermis contains keratinocytes (角化細胞) and melanocytes (メラノサイト). The dermis contains fibroblasts (繊維芽細胞) and collagen (コラーゲン). The diagram also shows the process of keratinization (角化作用) and the role of various components in maintaining the barrier, such as ceramides (セラミド), lipids (脂質), and proteins (タンパク質). The diagram is labeled with '上表皮' (upper epidermis) and '表皮' (epidermis).

03

THE ACTION MECHANISM OF WHITENING

常见美白机制

03 常见美白机制 THE ACTION MECHANISM OF WHITENING

前一章节对黑色素形成的机制进行了介绍,根据黑色素形成的机制,可以简要的将美白机制归纳为:抑制黑色素生成信号的传导、抑制黑色素生成、抑制黑色素增殖和转移、加快皮肤角质层的代谢。促进黑色素生成信号包括白细胞介素、肿瘤坏死因子、内皮素、一氧化氮、促黑素细胞激素等。如能有效抑制这些因子的分泌和传导,即可有效的在源头抑制黑色素的生成。在黑色素生成过程中,酪氨酸酶扮演最为重要的角色,如能从酪氨酸酶的催化特性入手,利用竞争抑制、非竞争抑制、降低底物浓度,抑制氧化进程等多种手段对该催化过程进行抑制,则可显著降低黑色素的沉着。抑制黑色素转移也可一定程度上降低黑色素沉积,这一过程可以通过改变黑素细胞的树突数量以及降低黑素转移效率来实现。对于已生成的黑色素,可通过加快皮肤代谢速度,增强皮肤细胞活性来达到美白的目的。

03

常见美白机制

THE ACTION MECHANISM OF WHITENING

3.1

抑制黑色素生成信号的传导

黑色素细胞在受到外界刺激时，会提升细胞内酪氨酸酶的活性，进而促进黑色素的合成，因此如能有效的阻断外界影响因子对酪氨酸酶的激活作用，则可从源头抑制黑色素的生成。在日常生活中，可通过防晒、规律的饮食、正确的护肤等手段来尽量降低外界因素带来的刺激问题，避免由于光损伤、炎症信号等问题带来的酪氨酸酶激活。而当不可避免要与刺激源接触时，则可使用一些信号抑制成分，调低酪氨酸酶活性的响应。这类成分主要包括氨甲环酸，十一碳烯酰苯丙氨酸等。氨甲环酸可以作用于纤溶酶原，组织纤溶酶原与角质形成细胞的结合从而阻止由于紫外线导致的黑色素沉着问题。有研究表明，在使用5%的氨甲环酸12周后，受试者面部的黄褐斑问题得到了显著的改善。

此外，对一些新成分的抑黑机理的发掘，也会给产品的开发带来新的思路，例如从决明子中分离得到的蒽酮二聚体糖苷可以通过抑制MITF的产生从而抑制黑色素的生成[7]；离子通道活性剂可通过对蛋白信号通路GSK 3 β / β -catenin的调控来抑制黑色素[8]。

3.2 抑制黑色素生成

酪氨酸酶的催化作用是整个黑色素形成过程中的速控步，因此如能抑制酪氨酸酶的活性，将有效的降低和减缓黑色素的生成。常见的酪氨酸酶抑制机理主要包括酪氨酸酶的破坏性抑制、酪氨酸酶的非破坏性抑制。酪氨酸酶的破坏性抑制是将酪氨酸酶的活性位点进行改性，使之失去对酪氨酸的催化功能。现常见的酪氨酸酶抑制位点主要集中在铜离子的改性方面，例如谷胱甘肽对铜离子进行络合，即可抑制酪氨酸酶的活性。

非破坏性的酪氨酸酶抑制主要指竞争性抑制、非竞争性抑制以及混合性抑制。竞争性抑制是利用与酪氨酸具有相似结构的物质，与酪氨酸酶结合，以降低酪氨酸酶对底物酪氨酸的作用。非竞争性抑制机理主要是利用一些成分可以与活性中间体结合，从而抑制黑色素的进一步生成。在这一过程中，酪氨酸依旧可以与酪氨酸酶相结合形成中间体，此时抑制剂会与酶-底物活性中间体相互作用。常见的酪氨酸酶抑制剂主要包括多酚类物质，例如熊果苷、己基间苯二酚、苯乙基间苯二酚、光甘草定等。

其中，有研究表明，苯乙基间苯二酚对酪氨酸酶的单酚酶和二酚酶的半抑制浓度IC₅₀分别为0.28和31 μ mol/L，对酪氨酸酶表现为非竞争性抑制。其与酪氨酸酶的端基产生疏水作用，有助于苯乙基间苯二酚进入酶活性中心。

3.3 抑制黑素小体的增殖和转移

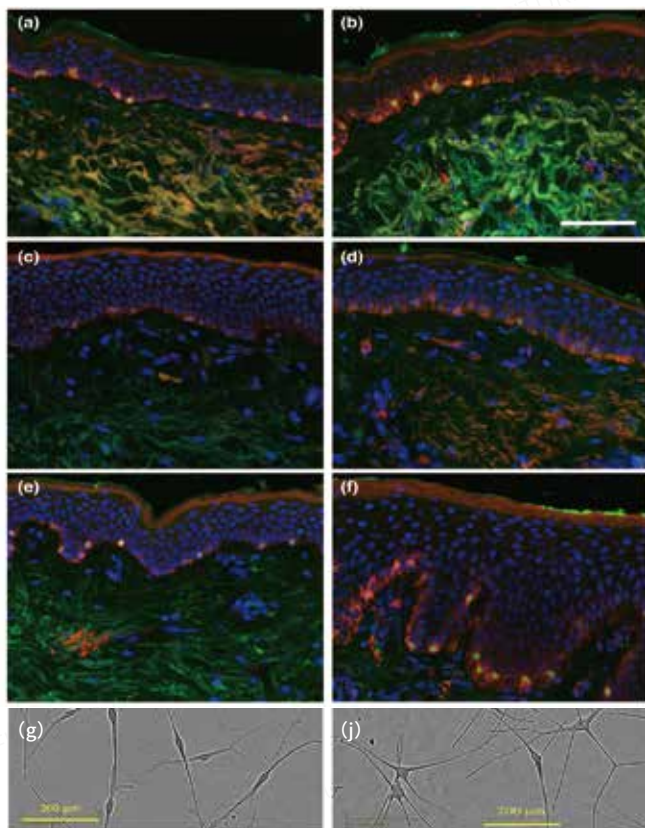
黑素小体形成后，其内部不断生成真黑素，且黑素会被逐步转移至黑素细胞的树突末端，并进入角质形成细胞中。这一过程中，黑素细胞的形态，树突的长度、数量都会影响到黑素小体的转移。由于黑色素转移过程相较酪氨酸酶抑制作用来讲，并不容易被证实，因此，对于该作用机制的检测和验证主要通过观察美白剂对黑素细胞形态的作用，以及通过排除其他黑素抑制作用来证实。

烟酰胺是一种常用的美白剂，其主要作用在抑制黑色素的转移作用上。Hakozaki团队利用0.1 mmol/L-10.0 mmol/L的烟酰胺进行蘑菇酪氨酸酶抑制率的测试，结果显示烟酰胺对酪氨酸酶并没有明显的抑制作用，但细胞及人体测试结果证实，烟酰胺可以显著淡化黑色素的沉积，并能有效缓解面部色斑问题，因此推测烟酰胺并非针对酪氨酸酶位点抑制黑色素的生成，而是通过抑制黑色素向角质形成细胞转移从而达到美白的效果。

03 常见美白机制

THE ACTION MECHANISM OF WHITENING

另外,通过对黑色素细胞形貌的观察,也可以论证美白剂对细胞转运的抑制作用[9]。Wang等人对面部有斑处的皮肤和面部没斑处的皮肤进行荧光染色观察,图(a、c、e)为非斑点处的皮肤,图(b、d、f)为面部有斑处,图中可以看出,有斑点处的皮肤,其黑色素细胞的树突更为明显,直观证实了树突与色斑形成的关系。当利用蔗糖二月桂酸酯和蔗糖月桂酸酯对树突结构进行抑制后,其树突数量减少。而在人体层面,与对照组相比,受试者使用蔗糖二月桂酸酯和蔗糖月桂酸酯的第4、6、8周后,面部色斑均被有效的抑制。证实通过影响树突的结构,能够有效的影响黑色素的沉着[10]。



图(a、c、e)为非斑点处的皮肤,图(b、d、f)为面部有斑点处;
(g)为蔗糖二月桂酸酯和月桂酸酯处理后的黑色素细胞(f)为蔗糖二月桂酸酯和月桂酸酯处理前的黑色素细胞

3.4 加快皮肤角质层的代谢

黑色素在黑素小体中生成后,由黑色素细胞的树突末端释放到角质形成细胞中,并随角质形成细胞的生长逐步沉积在角质层中,在这一过程中,角质形成细胞内的酸性水解酶可降解黑色素中的蛋白质或脂质结构,而没有被降解掉的黑色素则最终积累在角质层中,并随角质的脱落而被代谢。黑色素的结构很稳定,外用美白成分很难将已生成的黑色素降解,因此,在黑色素已形成后,应提升皮肤的新陈代谢能力,加快美白的进程,缩短美白所需的时间,实现美白速率的提升。

常见的提升角质层代谢的方式为刷酸,刷酸主要是利用酸类物质可以调控角质形成、清除角质层细胞等方面加速新陈代谢。部分酸可降低皮肤角质形成细胞的粘连性、并可活化固醇硫酸酯酶和丝氨酸蛋白酶降解桥粒,对角质的形成过程起到调节作用,从而对角质起到快速剥脱的作用。此外,通过对角质层表面的死亡细胞进行清除,可加速皮肤中一些废物的排泄,有利于保持皮肤的健康状态。护肤品中常见的酸类主要包括果酸、乳酸、苹果酸、酒石酸等[11]。

04

THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

美白产品的生物利用度

04 美白产品的生物利用度

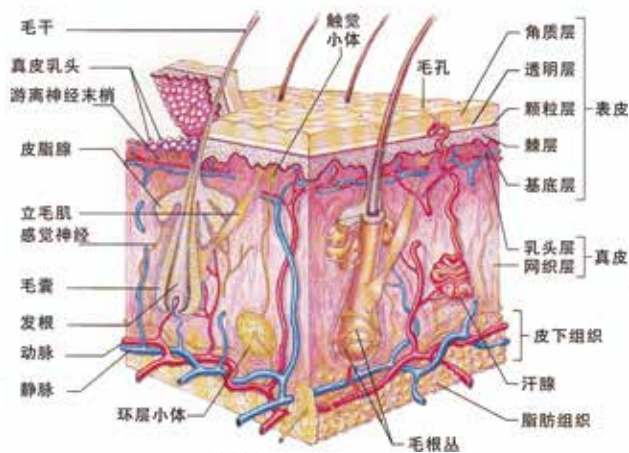
THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

4.1 皮肤结构



皮肤是人体最大的器官，充当着帮助阻挡外界有害侵袭、保护机体、防止水分或营养物质流失的重要角色。皮肤由表皮、真皮、皮下组织及相关附属器组成，面积约为1.5-2m²。其中表皮处于最外层，包含角质层、透明层、颗粒层、棘层、基底层等几部分，成年人的表皮厚度通常为0.035-0.15mm。表皮层最外层为角质层，角质层细胞结构致密，可以帮助减少水分流失，且角质层中存在角蛋白纤维，降解后可形成氨基酸、乳酸等成分，有效帮助角质层锁水保湿；同时，角质层中含有一定量的蛋白质、酶、多肽片段等物质，可对表皮脂质的代谢造成影响。角质层的理化性质对于皮肤发挥屏障作用具有很重要的影响。

角质层下方为皮肤的活性层，主要包括透明层、颗粒层、棘层、基底层。在活性层中，细胞不断更新，保持表皮层中的细胞活性，提升表皮抵抗外界刺激的能力。正常成年人的角质形成细胞从基底细胞层移至角质层完成一个周期的生长和代谢约需要28天，该日期的长短可评估皮肤的健康状态。



皮肤结构图

4.2 针对美白产品的系统性评估方法

美白类产品是否能够起效，需要经过多重手段进行系统性的评估。通常，研究人员会先在体外对活性成分进行理化或细胞层面的功效测试，这类测试有助于科研人员从大量原料中筛查出具有人体潜在使用价值的功效成分。同时开展原料细胞刺激性的实验，以初步确认原料是否存在毒性。对于通过体外理化测试的原料，会利用皮肤细胞模型进一步测试，这一过程会对原料与皮肤间的兼容性、渗透性进行评估，以确认原料是否能真正突破皮肤屏障的影响，进入到表皮层中起效。特别是主打酪氨酸酶抑制的美白类产品，如原料不能进入黑色素细胞所在的基底层，则即使产品具有体外活性，但受制于皮肤屏障的影响，功效成分难以接触到靶点，很难真正发挥效用，因此原料的渗透性具有十分重要的意义。

04 美白产品的生物利用度

THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

当原料通过渗透率测试后,可利用皮肤模型对美白剂的黑色素生成抑制效果进行测试。这一步中的皮肤模型与人体结构相似,所得到的黑色素生成抑制率更具有参考价值。如功效成分在3D皮肤模型中有较好的美白效率,则可进一步采用临床试验,以消费者亲身使用反馈情况对原料或产品的功效性进行评估。下文中,将分别从功效原料的起效率、亲和率、渗透率、抑制率、美白速率以及温和度等维度详细说明如何科学、系统的评估美白产品的功效作用。

本单元以肌肤未来新产品的研发过程为例,以说明“五率一度”在产品开发过程中如何发挥作用。肌肤未来新产品中应用到自研CMF发酵成分、TSD-107(主要成分含光甘草定+苯乙基间苯二酚,辅以其关键成分)美白技术成分,后文将详细阐述五率一度体系对CMF以及TSD-107的评估结果。

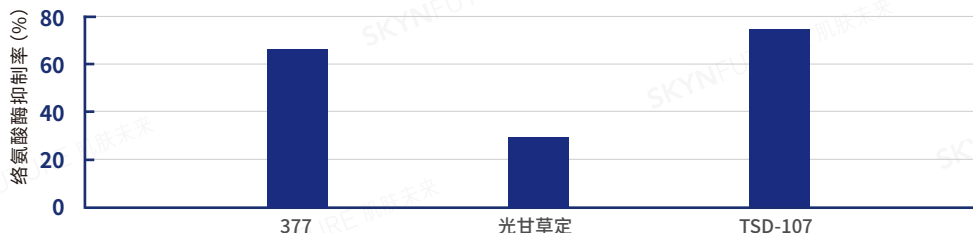
4.2.1 起效率

在本内容中,起效率指功效原料在离体测试中展现出来的美白作用率。一般来说,皮肤变白主要是通过抑制黑色素在皮肤表面沉积这一过程,但除此之外还可通过减少皮肤黄化、降低皮肤出油氧化引起的暗沉等相关方法。因此,在该阶段,起效率可通过对酪氨酸酶的抑制作用,黑色素瘤细胞生长的抑制率、抗炎症因子实验进行具体的描述。同时,也可通过抗黄、抗氧化等多重手段来实现。下面对相关测试手段及评估方法进行详细描述。

4.2.1-(1) 酪氨酸酶抑制实验

该方法利用多巴色素在475 nm处具有最大的紫外吸收的原理进行。在测试时,将底物酪氨酸/L-多巴、酪氨酸酶、待测试美白成分按照一定配比混合均匀,在30°C条件下使用紫外分光光度计测试待测物对酪氨酸酶的抑制作用。根据随时间变化,吸光值的变化情况,判断测试成分对于酪氨酸酶的抑制能力。该方法操作简单、快捷、结果较为稳定,但所测试结果与真正生物体的复杂反应相去甚远,仅可参考性的作为美白剂成分的初筛,其结果仍需进一步的美白功效论证。

本研究利用酪氨酸酶的抑制机理,考察了多组分的潜在美白应用价值,377、光甘草定对酪氨酸酶都有很好的抑制作用,通过多种美白成分组合,发现与单一的377、光甘草定相比较,组合物TSD-107对酪氨酸酶活性有明显提升。



377、光甘草定、TSD-107酪氨酸酶抑制情况

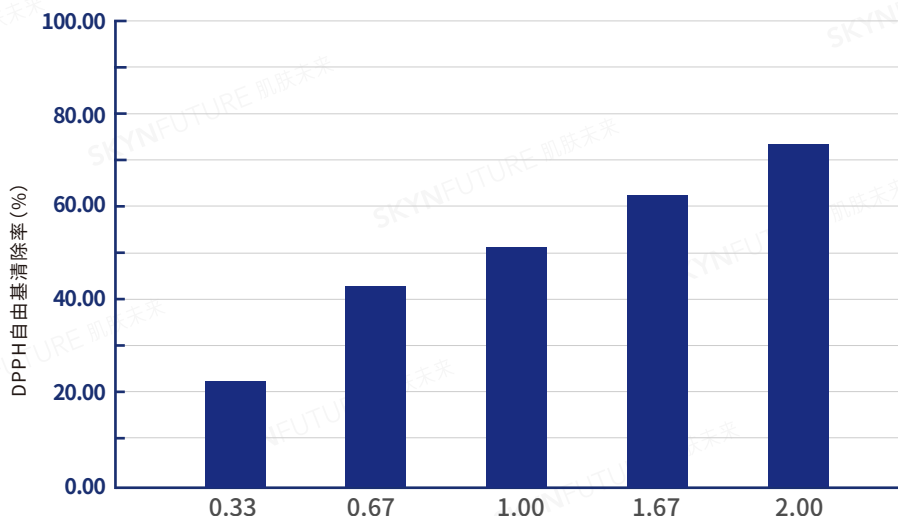
该数据有助于在配方研发初期,对功效成分进行初筛。对于理化实验结果较好的原料,可对其的最佳用量、最佳赋形剂等内容进一步延伸探索。

04 美白产品的生物利用度

THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

4.2.1- (2) 抗氧化模型实验

人体细胞每天生化代谢产生大量的ROS。黑色素的生成过程为需氧反应, 过多ROS的存在会加速黑色素的生成, 因此, 原料的自由基清除能力, 可以间接影响黑色素的生成。对于抗氧化能力这一指标, 可利用DPPH自由基清除的方法或总抗氧化的方法进行理化检测。



不同cmf添加量对dpph自由基清除率的影响

在肌肤未来最新产品的研发初期, 研发人员利用DPPH自由基清除法测试核心技术成分CMF对自由基的清除效果, 得到如上图结果, 从该图中可以看出, 2%的发酵物即可清除70%的自由基, 因此证实该发酵成分可起到辅助美白的重要作用。

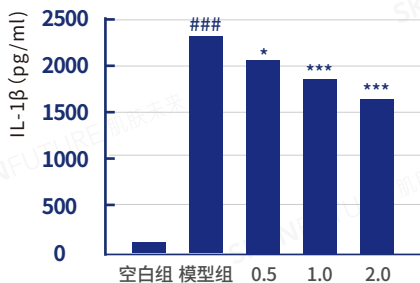
除理化检测方法外, 对于自由基清除还存在有细胞测试方法, 通常采用人表皮细胞进行测试: 细胞收到外界刺激 (如紫外诱导) 产生氧化应激, 细胞中加入测试原料后, 测定抗氧化因子评估其抗氧化作用。其中超氧化物歧化酶 (SOD) 和过氧化氢酶 (CAT) 在自由基生成的起始阶段发挥预防性作用, 而谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 发挥抗脂质过氧化作用。①比色法检测SOD, CAT和GSH-Px等酶活性的变化; ②RT-PCR检测相关因子的mRNA表达量; ③荧光探针法测定细胞ROS含量, 免疫荧光法测定相关蛋白表达。

04 美白产品的生物利用度 THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

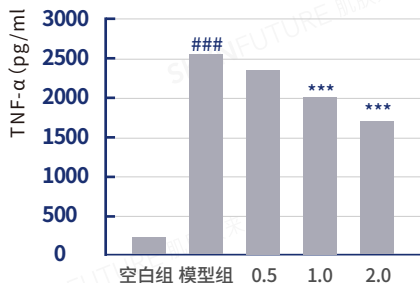
4.2.1- (3) 炎症细胞模型

炎症因子会调高酪氨酸酶的活性, 因此, 对于炎症因子的抑制作用是评估原料美白作用的方法之一, 常利用佛波酯 (PMA) 将THP-1细胞诱导分化为巨噬细胞, 然后采用LPS与激活物 (ATP、Nigericin、CPPD或CaCl₂) 进行造模, 评价原料对炎症细胞模型的影响: ①ELISA法检测细胞上清中炎症因子如IL-1 β 、TNF- α 和IL-6的水平; ②RT-PCR法检测细胞中相关因子如IL-1 β 、TNF- α 和IL-6 mRNA的表达; ③Western Blot法检测细胞裂解液中炎症通路相关蛋白表达。

在本组关于美白成分的研究中, 曾使用CMF进行炎症因子抑制实验, 通过研究发现, 自研的CMF发酵液对于IL-1 β , 以及TNF- α 均具有很强的抑制作用, 而CMF的酪氨酸酶抑制作用也证实, 得益于其极佳的炎症因子抑制作用, CMF发酵液同时展现出极佳的美白应用价值。



发酵物CMF的百分含量%



发酵物CMF的百分含量%

4.2.1- (4) 抗糖基化测试方法

皮肤黄化也是影响肤色的指标, 糖和蛋白质非酶糖化产物的自动氧化会生成脂褐素, 导致皮肤老化泛黄。研究表明牛血清白蛋白 (BSA) -果糖模拟反应体系可用来评价蛋白质非酶糖基化过程中荧光性AGEs的生成情况, 将1 mL果糖溶液与样品溶液混合, 37 °C孵育1-3 h后, 加入1 mL 30 mg/mL BSA溶液, 以上反应物均用含有0.1%叠氮化钠的磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 溶解。将样品置于生化培养箱中, 37°C孵育5-8d, 采用荧光分光光度法测定。

丙酮醛是非酶糖基化过程中重要的中间产物, BSA-丙酮醛模拟反应体系可用来评价蛋白质糖基化中间化合物的形成, 将1 mL 60 mmol/L MGO溶液与样品溶液混合, 37 °C孵育1-3 h后, 加入1 mL 30 mg/mL的BSA溶液。以上反应物均用含有0.1%叠氮化钠的磷酸盐缓冲液 (pH 7.4) 溶解, 将样品置于生化培养箱中, 37°C孵育5-8d, 采用荧光分光光度法测定。

除此, 其它常用的AGEs测定方法有免疫荧光法、HPLC-DAD法、LC-MS/MS法、ELISA法。

04 美白产品的生物利用度

THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

4.2.2 亲和率

在本研究内容中,亲和率主要用以表述美白功效成分与皮脂膜的融合能力。当功效原料在体外呈现出较好的酪氨酸酶抑制作用时,会对其与皮肤的亲和性以及透过性进行考察。累积率则用累积量与测试初始量之比进行描述。在探索过程中,我们考察了美白组分TSD-107与发酵物CMF复配前后,功效成分与皮肤的亲和效果,得到结果如下表。从表中可以看出,当TSD-107与CMF复配后,功效成分377与光甘草定与表皮的亲和率都有所提升,因此证实发酵成份有助于功效成分在表皮的均匀附着。二者的协同增效作用有助于提升产品的美白应用价值。

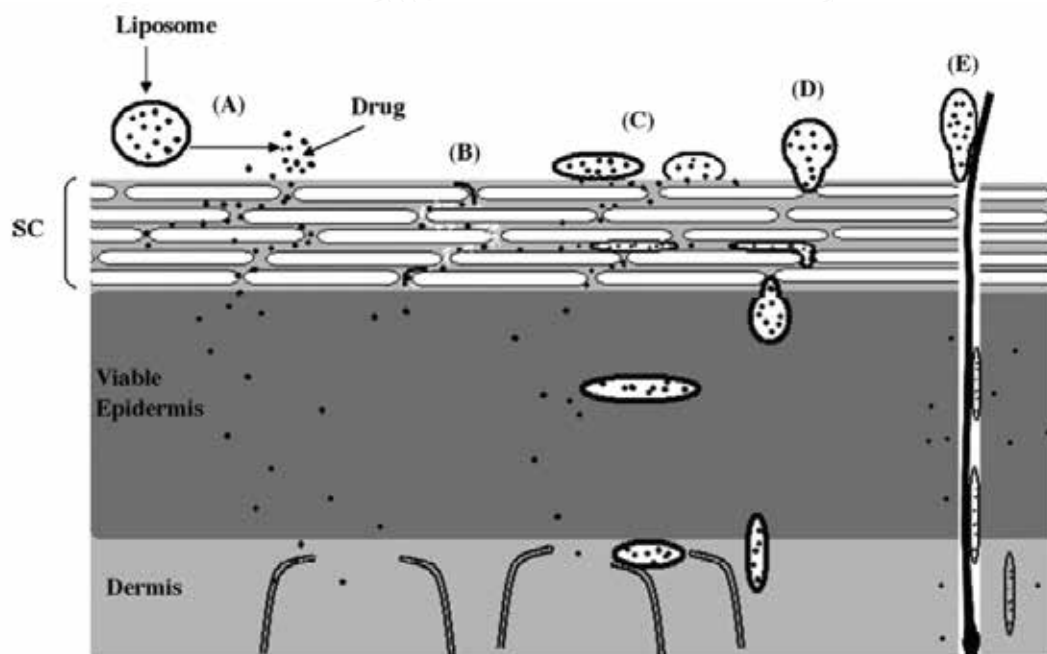
TSD-107与发酵物CMF复配前后对皮肤亲和率的影响

	377皮肤模型中的累积量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	377累积率(%)	光甘草定在皮肤中的累积($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	光甘草定累积率(%)
TSD-107 /甘油-水溶剂	41.89	29.60	46.92	3.31
TSD107+CMF /甘油-水溶剂	80.82	57.10	130.14	9.19

亲和率有助于帮助研究人员分析功效成分与皮肤的键合作用,只有功效原料能够在皮肤中有一定渗透和存留时,才可能起作用。一些赋形剂的特点,如粘性、促渗作用、亲脂作用,都会影响亲和率这一指标。有研究表明,利用脂质体包裹,可以有效提高产品的透皮效率。脂质体中的磷脂能够与角质层的脂质融合,使角质层脂质的组成和结构发生改变,从而使细胞间隙扩大,帮助脂质体内部的活性成分渗透到皮肤中。同时,脂质体能够增强皮肤的水合作用,降低皮肤的屏障作用以提升经皮输送能力。

04 美白产品的生物利用度

THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

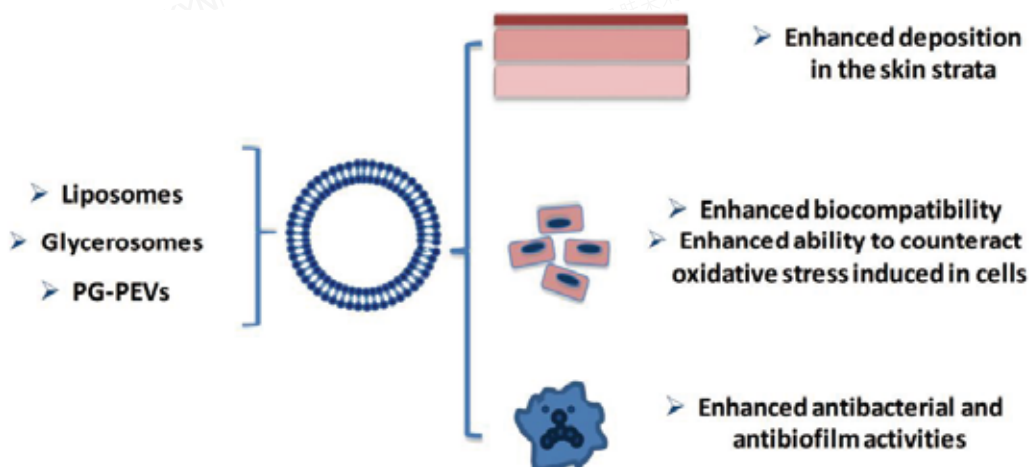


脂质体作为皮肤给药系统的可能作用机制

- (A) 是游离药物机制
- (B) 是脂质体成分的渗透增强过程
- (C) 表示囊泡吸附到角质层 (SC) 和/或与角质层融合
- (D) 表示完整的囊泡渗透到或穿过完整的皮肤
- (E) 通过附属细胞器渗透[12]

04 美白产品的生物利用度 THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

Junyaparsert利用乳化剂和多元醇制备了负载鞣花酸的类脂质体,通过研究发现,利用脂质体作为载体,可以使更多的鞣花酸透过角质层进入到皮肤深层[13]。Radmard等利用Tween 20和Span 20制备了熊果苷的类脂质体,与普通凝胶相比,利用类脂质体的方法可以显著提高熊果苷的渗透率约36%。除包裹体的选择外,配方中的物质也会对产品与皮脂膜的亲和率有所影响。有研究表明,在配方中添加甘油可以改变角质层中脂质的堆积状态,从而提升产品与皮肤的亲和度[14]。



甘油、脂质体对皮肤的影响

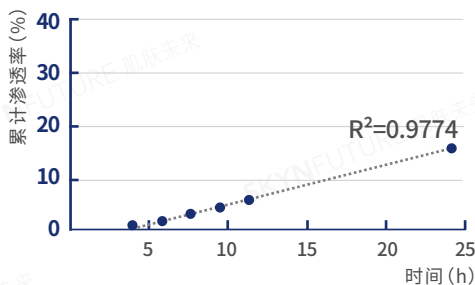
04 美白产品的生物利用度 THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

4.2.3 渗透率

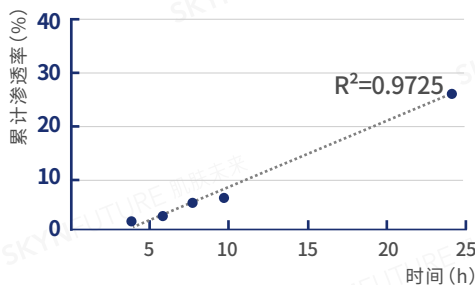
渗透率主要是用以描述美白剂透过角质层、到达皮肤活性层的含量。通过对活性物渗透率的考察，可以为不同的活性物质选择更为适合的类型，同时还能调整促渗剂的类型与使用量，以得到最佳渗透效果。

利用渗透模型，我们考察了377在不同体系中的累积渗透率，经过考察377在精华液、面霜和30%(w)甘油-水中的24h累积渗透率分别为3.03%、5.13%和2.39%。377在面霜和精华液中的渗透率与甘油-水溶液中相比较，分别有114.6%和26.78%的提升。

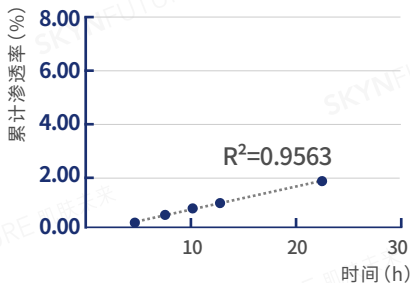
根据377对人体酪氨酸酶的抑制研究，面霜在前4小时已超过EC50值，而且活性物缓慢释放，长效、温和。



0.05% 377在精华液中的累积渗透率



0.05% 377在面霜中的累积渗透率



0.05% 377在甘油-水溶液的累积渗透率

因此，渗透模型法可以帮助我们选择最佳的赋形剂，同时能帮助我们研究活性成分的起效时间，及留存效率。为配方的改良起到了很好的指导作用。

04 美白产品的生物利用度

THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

4.2.4 抑制率

在经过离体测试、渗透性考察之后，需模拟人体的皮肤结构，对待测功效成分的人体黑色素抑制率进行考察。通常可根据美白功效成分或美白产品在3D皮肤模型实验中对黑色素生成的抑制率进行评估、也可通过人体的临床试验结果进行分析。

(1) 3D黑色素细胞模型

该方法采用人原代表皮角质形成细胞及黑素细胞共培养形成的一种复层化、高度分化的三维重建皮肤模型。该类模型需对外界刺激(UVB、 α -MSH、ET-1等)具有黑化响应，对具有生物化学美白机理的化妆品原料及成品进行美白功效性测试。

化妆品原料采用液下给药方式，在气液面培养的第6天(TA6)开始给药，连续给药6次，单次孵育时长为24h。化妆品成品采用表面给药方式，在模型气液面培养第6天(TA6)，第8天(TA8)进行2次给药，剂量为10 μ L/次，单次给药后孵育时长为48h。待测物给药、孵育全部结束后，去除待测物残留，对暴露后的体外重组3D黑色素细胞模型进行表观色度，L*值，黑色素分布及黑素含量等测试。其中，表观色度与L*值用于测定待测物的亮白作用；黑素颗粒分布用于测定待测物的黑素转运抑制作用；黑素含量用于测定待测物的黑素合成抑制作用。

(2) 临床测试

a. VISIA全脸分析法

VISIA皮肤检测仪利用多重光谱影像科技，能够检测皮肤色斑、毛孔、皱纹、紫外线斑、日光损伤等皮肤问题进行定量评估。在进行VISIA实验时，安排受试者在标准灯光照射下进行面部拍摄，通过对使用产品前后面颜色、斑点数量、色斑大小进行评估来评价美白效果。



VISIA全脸分析法

04 美白产品的生物利用度

THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

b. 人体皮肤模型法 ($L^*a^*b^*$ 色度系统)

CIELAB色度空间分析法是国际照明委员会规定的色度系统。 $L^*a^*b^*$ 色度系统可量化的表达颜色的空间位置,该系统运用领域广泛,对于皮肤色度变化的研究具有十分重要的意义。在该评价系统中, L^* 值用以代表皮肤的黑白的, L^* 值越大,代表皮肤越亮白; a^* 值代表红绿度,该值越大,说明皮肤的颜色越偏红; b^* 值代表蓝黄色度,数值越大,皮肤颜色越偏黄。常见的肤色测量仪器为三刺激比色计,通过测量得到的 $L^*a^*b^*$ 值,可以计算得到 ITA° 值,该值被欧洲化妆品盥洗用品及香水协会规定用以表征皮肤的亮度, ITA° 值越大,皮肤越明亮。



在测试过程中需进行紫外线黑化模型的建立:紫外线黑化模型的实验方法参考自《化妆品安全技术规范》(2015年版),该测试模型要求在受试者手臂或背部,选择3个实验区域,作为测试区、阴性对照区、阳性对照区。利用特定MED剂量的日光模拟光线照射,在照射结束后对黑化部位的皮肤进行视觉、色度仪指标的评估,之后在测试区涂抹待测美白剂,在阳性对照组涂抹维生素C制品,阴性对照组做空白对照,之后每周利用仪器记录皮肤颜色的变化情况,并计算 ITA° 值。

本研究组利用该方法对产品肌源美白淡斑霜的黑色素生成抑制率进行检测,得到如下结果:

受试者使用肌肤未来肌源美白淡斑霜前后皮肤 ITA° 差值(均值 $\pm$ 标准差)

评测时间 测试区	1周	2周	3周	4周
试验产品	$1.79 \pm 1.57^*$	$2.93 \pm 1.81^*$	$4.21 \pm 2.23^*$	$5.65 \pm 2.82^*$
阴性对照	-0.05 ± 2.07	0.95 ± 2.62	2.34 ± 2.59	4.05 ± 2.68
阳性对照	$1.06 \pm 2.34^*$	$2.58 \pm 2.53^*$	$3.84 \pm 2.73^*$	4.91 ± 3.17

从结果中可以看出,试验产品在涂抹1、2、3、4周后, ITA° 在涂抹前后差值与阴性对照组比较有显著改善; ITA° 回归系数分析整体判断试验产品与阴性对照相比皮肤黑化显著改善($P < 0.05$),认定试验产品具有祛斑美白功效。

04 美白产品的生物利用度

THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

对该数据做进一步分析,从图中可以看出,与未使用产品时的皮肤美白指标值相比,在使用肌肤未来肌源美白淡斑霜后,皮肤的美白指标值有27.35%的提升,证实该产品在改善皮肤美白指标值方面具有更突出的表现,且在第二到第三周使用过程中,改善效果最佳。

肌肤未来肌源美白淡斑霜人体功效测试美白值变化情况表

评测时间	1周	2周	3周	4周
美白指标值变化率	5.77%	12.03%	22.17%	27.35%

4.2.5 美白速率

美白速率用以描述单位时间内的美白效果。通常以受试者的使用结果进行描述。在本研究中认为,单位时间内,黑色素抑制率越高,美白速率越快。可参考使用功效成分第一周时,皮肤色度的变化情况。或在达到同样美白改善率的情况下,需要花费的时间。所需美白时间越短,则美白效率越高。在本实验测试中,我们对肌肤未来光感透润美白面膜的人体测试数据进行分析,结果如下表所示。从ITA°值变化的数据可以看出,14天皮肤白亮度与阴性对照组相比提升12.60%,28天皮肤白亮度提升22.75%,56天皮肤亮白度提升21.54%,表明在使用前期,皮肤亮白度变化快速,而长期使用时,皮肤亮白度变化较为缓慢。这可能是由于在长期使用该产品的过程中,皮肤逐步贴近受试者本身的皮肤颜色,因而美白速率逐步变慢。而在使用初期,肤色变化较快,可以满足晒黑后想要立即美白的消费人群,有助于实现即时美白、快速美白的使用场景。依据MI值变化幅度的数据可以得到类似的结论,与阴性对照组相比,在使用该美白产品的前两周,黑素含量约下降3.39%,而在使用4周后,则黑素含量有了4.03%的降低,说明该产品能够在使用两周内快速美白。

ITA°值提升幅度(均值±标准差)

评测时间 测试区	2周	4周	8周
试验产品	(8.14±17.52)%*	(18.88±23.88)%*	(16.37±22.72)%*
阴性对照	(-4.46±23.06)%	(-3.87±27.59)%	(-5.17±29.54)%

MI值降低幅度(均值±标准差)

评测时间 测试区	2周	4周	8周
试验产品	(-1.79±5.34)%*	(-4.91±7.30)%*	(-5.85±6.42)%*
阴性对照	(1.60±4.87)%	(-0.88±5.38)%	(0.01±5.55)%

当前市场对于即时性的产品有越来越多的需求,这类产品中除添加高效美白产品,还可添加一定量的果酸类产品,起到快速去除角质,加快皮肤代谢的目的。此外通过配方中添加具有光感的粉体或油脂,提亮面部光泽感,也可快速改善肤色。

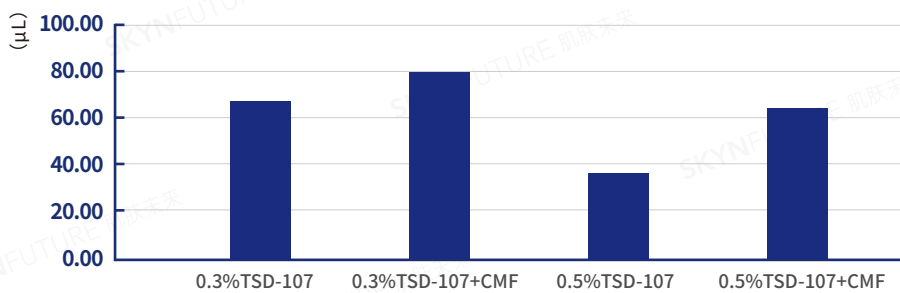
04 美白产品的生物利用度

THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING PRODUCTS

4.2.6 温和度

安全度、温和度是产品应用过程中非常重要的指标。在进行人体测试前，一般会对原料或产品的细胞毒性优先进行考察，通常可选用红细胞溶血实验进行测试。

在本研究体系中，利用红细胞溶血实验对海茴香的舒缓功效进行评估。通过实验发现，当配方中添加0.3%的苯乙基间苯二酚时，通过在配方中添加海茴香发酵液可以降低20.4%的刺激性；而当配方中添加0.5%的苯乙基间苯二酚时，复配海茴香发酵液可以降低84.1%的刺激性。因此，红细胞溶血试验可以帮助研发人员对产品的安全性和温和度进行快速识别。



EPILOGUE

结 语

每一款优异的美白产品在设计初期，均需要经过深入的机理分析，经过多位研发人员的探讨、推敲得到最佳的美白方案。在配方搭建过程中，所有配方均应经过多重测试，以期配方中的每款原料均有价值、有意义、且具有安全性、对皮肤无负担。在本研究体系中涉及的美白产品依次经过起效率、亲和率、渗透率、抑制率、美白速率以及温和度的多维评估，其美白效果得到了充分的验证。完善的验证手段帮助研发人员实现从原料到配方每一个步骤均经得起科学的推敲，终呈现出经得住消费者的美白功效测评考验的、安全、快捷、高效的美白产品。这也将成为美白功效验证的重要流程，将为美白产品的开发带来指导性的思路。

SKYNFUTURE 肌肤未来



引用文献

- [1]Horrell E M W , D'Orazio J A . Melanocortin 1 Receptor (MC1R) as a Global Regulator of Cutaneous UV Responses: Molecular Interactions and Opportunities for Melanoma Prevention[J]. Springer International Publishing, 2016.
- [2]Vasoactive intestinal peptide stimulates melanogenesis in B16F10 mouse melanoma cells via CREB/ MITF/tyrosinase signaling [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016,477(3): 336-342.
- [3]Chang T S . Natural Melanogenesis Inhibitors Acting Through the Down-Regulation of Tyrosinase Activity[J]. Materials (1996-1944), 2012, 5(9):1661.
- [4]Narishetty S T K , Panchagnula R . Effect of L-menthol and 1,8-cineole on phase behavior and molecular organization of SC lipids and skin permeation of zidovudine.[J]. Journal of Controlled Release Official Journal of the Controlled Release Society, 2005, 102(1):59-70.
- [5]Slominski, A. Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation[J]. Physiological Reviews, 2004, 84(4):págs. 1155-1228.
- [6]Chin-Feng, Chan, Ching-cheng Huang, Ming-Yuan Lee, Yung-Sheng Lin, Fermented broth in tyrosinase-and melanogenesis inhibition.[J] molecules, 2014, 19, 13122-13135.
- [7]Weicheng, Wang, Yi, et al. Inhibition of melanin production by anthracenone dimer glycosides isolated from Cassia auriculata seeds.[J]. Journal of natural medicines, 2019.
- [8]Kyung T , Noh, Hyun S , et al. The ion channel activator CyPPA inhibits melanogenesis via the GSK3 β / β -catenin pathway.[J]. Chemico-Biological Interactions, 2018.
- [9]Hakozaki T , Minwalla L , Zhuang J , et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer[J]. British Journal of Dermatology, 2002, 147(1):20-31.
- [10]J. Wang,1,B. Jarrold,1, W. Zhao, G. Deng, L. Moulton, T. Laughlin, T. Hakozaki1,The combination of sucrose dilaurate and sucrose laurate suppresses HMGB1: an enhancer of melanocyte dendricity and melanosome transfer to keratinocytes[J]. European Academy of Dermatology and Venereology,2022, 36 (Suppl. 3), 3–11
- [11]周轶,陈力.果酸在皮肤科的应用[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2009,8(06):389-391.
- [12]Maghraby G , Barry B W , Williams A C . Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 2008, 34(4-5):203-222.
- [13]Varaporn Buraphacheep Junyaprasert, Pratyawadee Singhsa, Jiraphong Suksiriworapong, et al. Physicochemical properties and skin permeation of Span 60/Tween 60 niosomes of ellagic acid[J].International Journal of Pharmaceutics, 2012, 423z (2) : 303-311.
- [14]Aryana Radmard, Majid Saeedi, Katayoun Morteza-Semnani, et al. An eco-friendly and green formulation in lipid nanotechnology for delivery of a hydrophilic agent to the skin in the treatment and management of hyperpigmentation complaints: Arbutin niosome (Arbusome) [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2021, 201:111616.



THE BIOAVAILABILITY OF WHITENING AGENTS

