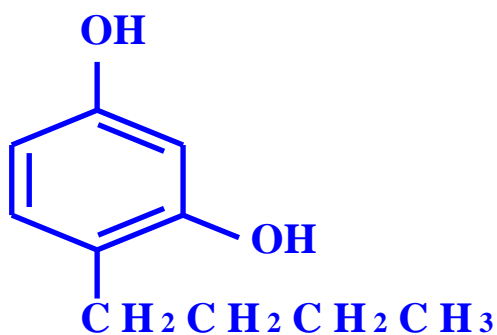




Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

KOPCINOL **(4-n-BUTYLRESORCINOL)** **(4-n-丁基间苯二酚)**



一个安全和高性价比的美白产品

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

索引

主题	页码
1. 产品信息	3
2. 规格	3
3. 主要皮肤美白概述	3
4. 将N-丁基间苯二酚 与其他皮肤美白成分对比(附件1)	5
5. 对比N-丁基间苯二酚 和 4-己基间苯二酚	5
6. 独具特色的Kopcinol	6
7. 作用机制	6
8. 临床研究的文学成就	7 -16
9. 配方	17
10. 溶解度数据	17
11. 毒理学数据	18
12. 技术数据表(附加)	18
13. MSDS(附加)	18
14. 应用	18
15. 配方举例	19
16. 市面上含有N-丁基间苯二酚 的产品	20 -22
17. 目标市场	22
18. 目标产品	22

Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

1. 产品信息

分子式:	: C ₁₀ H ₁₄ O ₂
化学名称:	: 1,3-Dihydroxy-4-n-butyl benzene (4-n-Butyl Resorcinol)
CAS No.	: [18979 – 61 - 8]
EINECS / ELINCS	: 无资料
分子量:	: 166.22
统一关税号:	: 2907 2900

2. 规格

外观:	白色至米白色粉末
气味:	特殊气味
溶解度:	溶于大多数有机溶剂, 微溶于水
鉴定(IR):	与标准相符
水分(by KF):	0.1% w/w max.
熔点:	~50°C
硫酸灰分:	0.5% w/w max.
纯度 (GC, Area %):	98.0% min

3. 主要美白产品概述:

对苯二酚

作为欧洲的禁用品、美国的非处方药, 它将被禁用, 因为它的致突变、细胞毒性、黄褐病(胶原蛋白及弹性纤维的变异®变黑)的各种作用。

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

熊果苷, 熊果酚甙

对苯二酚的B-D-葡萄糖苷, 预计类似对苯二酚的毒性问题, 水解不稳定。有关于它的生殖毒性潜力方面的报告。

曲酸

在日本被禁用, Tumorigenic (mice), 快速渗透肌肤, 诱发过敏性接触性皮炎, 在水溶液中不稳定。

维生素C衍生物

镁/钠抗坏血酸磷酸盐 (MAP / SAP) /抗坏血酸葡萄糖苷苯甲酸钠, MAP和SAP 的pH值限制 (< 7.0), 在铁存在的环境中不稳定。

植物提取物中含有作为活性成分的多酚

- 提取物中含有葱醌、芳基苯并呋喃、查耳酮、香豆素类、黄酮类化合物, 芪类等: 不确定的提取物, 有一些有稳定性及颜色问题
- 甘草提取物(欧亚甘草; 甘草精): 标准化的光甘草定; 活跃的范围从20%到40%。良好的抗氧化活性及皮肤美白特性。明艳的黄色; 但是久而久之色彩会加深是一个问题
- 余甘子果实提取物(余甘子): 标准化的低分子量水解丹宁; 活跃的范围从60至75%。用途广泛的稳定氧化性 & 优秀的美白效果。颜色在配方存储中变化是一个问题。

天然烷基间苯二酚

烷基间苯二酚很常见, 被认为是可降解的, 大量存在于小麦、黑麦和其他谷物的分离部分的麸皮中。

4.将n-丁基间苯二酚 与其他皮肤美白成分对比(附件1)

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

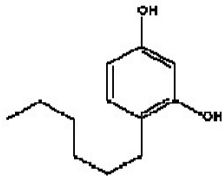
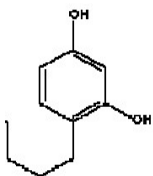
中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

5.对比N-丁基间苯二酚 和 4-己基间苯二酚

4-己基间苯二酚	N-丁基间苯二酚
结构: 	结构: 
皮肤美白剂: <ul style="list-style-type: none">•酪氨酸酶和过氧(化)物酶的强抑制剂•有效的皮肤美白剂与正常皮肤的调色剂•很强的抗菌能力•不是传统的抗氧化剂•激发合成谷胱甘肽还原酶•效力不如n-丁基间苯二酚•透气性随链的长度增加而减弱, 不到4 NBR	皮肤美白剂: <ul style="list-style-type: none">•酪氨酸酶和过氧(化)物酶的强抑制剂•有效的皮肤美白剂与正常皮肤的色调•很强的抗菌能力•不是传统的抗氧化剂•激发合成谷胱甘肽还原酶•效力是其他任何美白剂的60倍•透气性优于 6-己基间苯二酚
LD50:550mg/KgforMouse LD50:1040mg/kgforrat	LD50:550mg/kg
IC50:1.20μM	IC50:2.16μM
配方的粘度: 在50°C以上的温度, 使用了4-己基间苯二酚的配方往往失去原价粘度	配方的粘度: 使用N-丁基间苯二酚的配方即使温度达到70°C也保持原来的粘度
质感: 油腻的	质感: 不油腻的
毒性: 因为分子量更多所以毒性更大。	毒性: 因为分子量更少所以毒性更小。

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

Ref: Int.Jour. cosmetic Science,25,169(2008);Jour.of Enviro.Dermat. 9,11(2002), ZEBET Germany (tox data)

6.独具特色的Kopcinol

美白剂:

- * 酪氨酸酶和过氧(化)物酶的强抑制剂
- * 有效的皮肤美白剂与正常皮肤的调色剂
- 色素沉淀肌肤的有效美白剂
- * 有效对抗黄褐斑 (暴露在阳光下色素沉着过多的肌肤)

护肤剂:

- 对H₂O₂诱导的DNA损伤有很强的保护作用.
- 证明具有抗糖化效果

7. 作用机制

- * 酪氨酸酶在黑色素生成中扮演关键作用, 因为它控制黑色素沉着的速率
- * 4-N-丁基间苯二酚对黑色素生成有抑制作用, 通过直接抑制酪氨酸酶的活性, 以及抑制酪氨酸酶的合成的B16黑色素瘤细胞, 而不引起任何细胞毒性。
- * 在一些体外研究中显示, 4-N-丁基间苯二酚能抑制黑色素的生成, 以及酪氨酸酶的活性和TRP-1。

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

8. 临床研究

A. 黄褐斑患者血清: 一个随机对照试验

作者: Khemis A, Kaiafa A, Queille-Roussel C, Duteil L, Ortonne JP.

来源:

Dermatology Department, Hôpital de L'Archet 2, Nice cedex 3, France.
(法国皮肤科医院)

摘要

背景:

黄褐斑是女性暴露在阳光下的肌肤上的一种色素沉着症，往往很难治愈。市面上大分治疗都是用酪氨酸酶抑制剂，一种在黑色素形成中很关键的酶。总的来说，然而，这个疗法的疗效在某种程度上是有限的。近期的研究发现了其他在黑素生成中很重要的酶，包括与酪氨酸酶相关的蛋白-1(TRP-1)，它能催化黑色素中介5,6-二羟吲哚-2-石碳酸(5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid)的氧化。Rucinol (4-N-丁基间苯二酚)被证明能有效抑制酪氨酸酶和TRP-1两者的活性。

目的:

首先是为了评估含0.3%rucinol 精华液治疗黑斑病的疗效；第二个目标是为了评价区域和总体的耐受性，并评估目标人群的皮肤对rucinol的接受程度。

方法:

根据以单个中心、双盲、随机、控制变量和双向(对立)比较试验的方法，给32个有黑斑病的女人提供有标记的管，管里有0.3%的rucinol 或 vehicle. 将两种产品分别用于同一个人的两边脸，根据随机计划，每天2个共12周(阶段一)。同时每天使用一个广谱的防晒霜(防晒系数60)。在第1,4,8和12周评估，包括一个皮肤科医生的临床评估，紫外线测试和录像，还有皮肤的可接受性和耐受性评估。12周后，让病人选择是否接受额外的3个月用rucinol进行全脸治疗，并在第16,20和24个星期后进行评估(阶段二)

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

结果:

28个病人完成了第一阶段和26个病人完成了第二阶段。12个周后，使用rucinol治疗的皮肤临床色素测试得分明显比用vehicle治疗的皮肤要少(P = 0.027)。在第二阶段期间，rucinol显著减少了前一阶段使用vehicle治疗后的平均色素沉着。同时之前用rucinol治疗的那一半脸也有了明显的改善。Chromametry 的测试显示皮肤更加白皙并去黄，并有减轻皮肤红肿的趋势。Rucinol表现出很好的耐受性和接受性，并对78%的病人有良好的效果。

总结:

在治疗黑斑病方面，相比vehicle，Rucinol 具有更好的疗效。

Published paper - 2

[Journal List](#) > [Ann Dermatol](#) > [v.22\(1\): Feb 2010](#)

Abs+Ref | A+Fig&Tbl+R | Full Text | XML | PDF | Links | KoreaMed | Journal Web | Export Citation

Ann Dermatol. 2010 Feb;22(1):21-25.
Published online 2010 February 28. <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2010.22.1.21>

Copyright © 2010 Korean Dermatological Association and The Korean Society for Investigative Dermatology

B. 0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜对治疗黑斑病的疗效和安全性: 一个随机对照分体式试验

作者: Sun Young Huh, M.D.,² Jung-Won Shin, M.D.,² Jung-Im Na, M.D.,^{1,2} Chang-Hun Huh, M.D.,^{1,2} Sang-Woong

^{1,2}
1, 皮肤科, 韩国城南市盆唐首尔国立大学医院

2, 皮肤科教研室, 汉城国立大学医学院, 首尔, 韩国。

转载要求请联系: Kyoung-Chan Park, M.D., Department of Dermatology, Seoul National University Bundang Hospital, 300,
Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea.

Tel: 82-31-787-7311, Fax:82-31-787-4058, Email: gcpark@snu.ac.kr

收稿日期: 2009.03; 2009年9月15日修订; 2009年9月27日定稿

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

摘要

背景:

黄褐斑是一种常见的对称性色素沉着症，一般出现在女性受阳光直射的裸露肌肤。尝试了很多治疗方式，但还没有能令人满意的结果。1995年引进的间苯二酚的衍生物——4-N-丁基间苯二酚，能有效抑制酪氨酸酶和与酪氨酸酶相关的蛋白-1的活性，作为新的色素减退因子近期引起了广泛关注。然而，4-N-丁基间苯二酚对人类的色素减退功效只有在少数研究中证实。

目的:

这项研究的目标是调查0.1%的4-N-丁基间苯二酚对治疗黄褐斑的色素减退功效和安全性。

方法:

抽取黄褐斑的20例患者，进行随机，双盲，控制变量，裂面的比较研究。这些患者都使用了0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜或赋形剂，分别用于同个人的一边脸，每天2次一共8周。并同时在最初、第四周和第八周拍摄记录患者的照片，观察和记录整个研究过程中的不良反应。

结果:

所以患者都完成了这个研究。研究数据显示，接受0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜治疗的那一半脸部的黑色素指数比接受赋形剂治疗的脸要明显小，4周后 ($p=0.006$)和8周后 ($p<0.0005$)。并且其他所有的不良反应都是轻微和短暂的。

结论:

0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜具有快速的疗效，并当用于治疗黄褐斑是具有很好的耐受性。

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

C. 0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜对治疗黑斑病的疗效和安全性: 一个随机对照分体式试验

作者: Sun Young Huh, M.D., Jung-Won Shin, M.D., Jung-Im Na, M.D., Chang-Hun Huh, M.D., Sang-Woong Youn, M.D., and Kyoung-Chan Park, M.D.

- 1, 皮肤科, 韩国城南市盆唐首尔国立大学医院
- 2, 皮肤科教研室, 汉城国立大学医学院, 首尔, 韩国。



转载要求请联系: Kyoung-Chan Park, M.D., Department of Dermatology, Seoul National University Bundang Hospital, 300,

Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea.

Tel: 82-31-787-7311, Fax: 82-31-787-4058, Email: gcpark@snu.ac.kr

收稿日期: 2009.03; 2009年9月15日修订; 2009年9月27日定稿

Other Sections ▼

Abstract INTRODUCTION MATERIALS AND METHODS RESULT DISCUSSION References Abstract

背景:

黄褐斑是一种常见的对称性色素沉着症, 一般出现在女性受阳光直射的裸露肌肤。尝试了很多治疗方式, 但还没有能令人满意的结果。1995年引进的间苯二酚的衍生物——4-N-丁基间苯二酚, 能有效抑制酪氨酸酶和与酪氨酸酶相关的蛋白-1的活性, 作为新的色素减退因子近期引起了广泛关注。

目的:

这项研究的目的是调查0.1%的4-N-丁基间苯二酚对治疗黄褐斑的色素减退功效和安全性。

方法:

抽取黄褐斑的20例患者, 进行随机, 双盲, 控制变量, 裂面的比较研究。这些患者都使用了0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜或赋形剂, 分别用于同个人的一边脸, 每天2次一共8周。并同时在最初、第四周和第八周拍摄记录患者的照片, 观察和记录整个研究过程中的不良反应。

结果:

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

所以患者都完成了这个研究。研究数据显示，接受0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜治疗的那一半脸部的黑色素指数比接受赋形剂治疗的脸要明显小，4周后 ($p=0.006$)和8周后 ($p<0.0005$)。并且其他所有的不良反应都是轻微和短暂的。

结论:

0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜具有快速的疗效，并当用于治疗黄褐斑是具有很好的耐受性。

关键词: 4-N-丁基间苯二酚，黄褐斑，随机对照试验，分脸对比设计，治疗

[Other Sections ▼](#)

Abstract INTRODUCTION MATERIALS AND
METHODS RESULT DISCUSSION References **INTRODUCTION**

黄褐斑是一种后天黑色素失调病症，主要对称分布在阳光直射的肌肤上，大部分是在脸部。它常见于中年妇女脸上。阳光直射、口服避孕药、怀孕、内分泌功能紊乱和遗传易感性，这些都是黄褐斑的潜在诱因。而这些因素中，又以肌肤暴露在紫外线辐射下为最主要因素。

众所周知，酪氨酸酶在黑色素生成中扮演关键作用，因为它控制黑色素沉着的速率。因此，当治疗黄褐斑时，控制黑色素的形成和沉淀是主要的方法。市场是主要治疗黄褐斑的药物里面都含有酪氨酸酶的活性成分。对苯二酚，曲酸和熊果苷是最常使用，并通常结合其他如维生素A酸、外用皮质类固醇或激光治疗等一起协助治疗的。然而，目前还没有任何一种能取得满意的效果。

在1995年，Okubo et al (人名) 报道说4-N-丁基间苯二酚能有效抑制B16黑色素瘤细胞的黑色素，因为它能直接抑制酪氨酸酶的活性，同时在不引发任何细胞毒性的条件下抑制酪氨酸酶的合成。

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

从那时起，更多的体外研究表明4-N-丁基间苯二酚能抑制黑色素的生成和酪氨酸酶与酪氨酸酶相关的蛋白质-1(TRP-1)。尽管越来越人关注，只有小部分的临床试验能证明4-N-丁基间苯二酚的这个功能。另外，间苯二酚的衍生物—4-N-丁基间苯二酚还可能会刺激皮肤，并且是当高浓度使用时。在各种方法中，使用低浓度的4-N-丁基间苯二酚能减少皮肤刺激的可能性。

[Other Sections](#) ▼

Abstract INTRODUCTION MATERIALS AND
METHODS RESULT DISCUSSION References MATERIALS AND
METHODS

研究设计和患者

我们通过进行随机，双盲，控制变量，分脸对照等比较研究，0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜对治疗黄褐斑的功效。这项研究经过我们的机构审查委员会批准核实。所有的患者在参与实验前都有签署书面同意书。这些患者都是被诊断为患有黄褐斑的20岁或以上的健康女性。记录了所有患者的肤质类型。排除了怀孕、母乳喂养、传染性皮肤病、严重的内科疾病、近期有激素或皮质激素治疗等可能有影响的因素。

一开始，所有患者都拿到了2个包装相似的产品：一个是含有0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜和赋形剂，另一个只含有赋形剂。他们被要求每天使用2个产品的相同量，即指尖一抹的量，在两边脸分别使用，一天两次，坚持8个星期。至于每个患者的哪边脸使用哪种产品，是随机由患者自主选择。在实验期间，患者们都不允许使用其他任何美白产品。他们同时也被要求要避免阳光直射，并使用一个同样的广谱防晒霜。

疗效和安全性评价

这些患者来我们的部门三次（分别是第一周、第四周和第八周），并使用 Mexameter® (MX-18; Courage & Khazaka Electronic GmbH, 科隆, 德国) 对其进行皮肤颜色测量。

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

三次连续测量他们的皮肤最黑的地方的黑色素指数 (MI)。从每半边脸中获得的数据计算平均值，然后作比较。另外，同时用照片记录患者的变化过程，患者的任何不良反应都由患者随时进行报告。

通过临床诊断，研究者将每次的不良反应，包括红斑，脱屑，瘙痒和发热，划分为0 ~ 3级 (0, 没有1, 轻度2, 中度3, 重度) **Statistical analysis**

统计分析

经过统计分析，一个独立样本测试被用来和4-N-丁基间苯二酚面霜治疗和赋形剂治疗的所得MI数据作对比。这些数据通过SPSS软件分析 (SPSS V12.0K, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)。p值 <0.05被认为有统计意义。

Other Sections ▼

Abstract INTRODUCTION MATERIALS AND METHODS RESULT DISCUSSION References **RESULTS**

共有20个黄褐斑患者，全部是韩国女性，她们的主要年龄都 40.40 ± 6.03 岁 (年龄阶段: 28~49岁)。菲茨帕特里克皮肤类型是10个(50%)是III, 6个(30%)是V和4个(20%)是IV。所有人都完成了试验。

经过4周的使用，使用4-N-丁基间苯二酚面霜者的黑色素系数(MI)有了明显的降低 (-3.43%)，相比较使用赋形剂的患者(-0.15%)而言，通过Mexameter®测量(p=0.006)。经过8周后，使用4-N-丁基间苯二酚面霜者的黑色素系数(MI)同样有了明显的降低(-4.87%)，相反的，使用赋形剂患者的黑色素系数(MI)反而有一点增加(+2.21%) (p<0.0005)

(图表 1).

Table 1

八周期间接受0.1%4-N-丁基间苯二酚治疗和赋形剂治疗的患者的黑色素指数的变化(MI)

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

这八周期间的黑色素指数变化在数据图1中表示出来。

这些图片，数据图2-4，展示了3个患者由于黑色素指数降低量不同而发生的脸部变化。

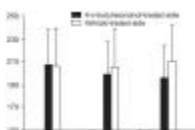


Fig. 1

八周期间接受0.1%4-N-丁基间苯二酚治疗和赋形剂治疗的患者的黑色素指数的变化(MI)

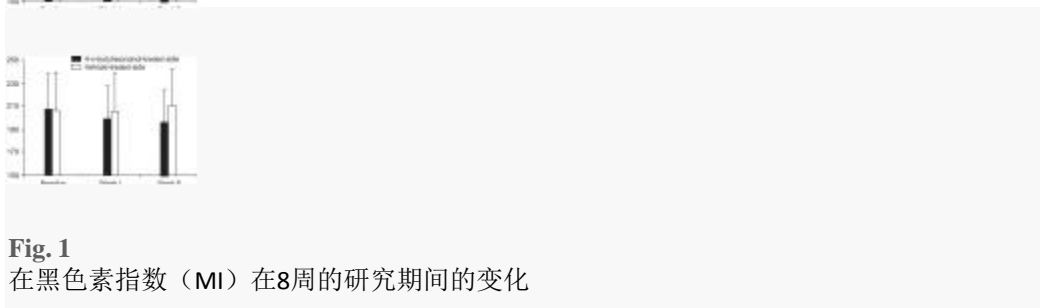


Fig. 1

在黑色素指数 (MI) 在8周的研究期间的变化

Fig. 2



患者 1: 一个使用0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜的41岁女性黄褐斑患者, 她的黑色素指数(MI)从221.33 下降到 210.33 (-11.00); 最初临床表现为MI: 221.33 (A), 经过四周后为MI: 215.33 (B) 而八周后为MI: 210.33 (C)。

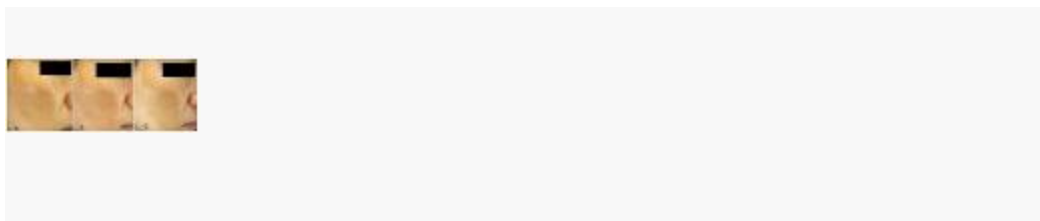


Fig. 2

患者 1: 一个使用0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜的46岁女性黄褐斑患者, 她的黑色素指数(MI)从234.00下降到208.00 (-26.00); 最初临床表现为MI: 234.00 (A), 经过四周后为MI: 213.00 (B) 而八周后为MI: 208.00 (C)。



Fig. 4

患者 3: 一个使用0.1%的4-N-丁基间苯二酚面霜的44岁女性黄褐斑患者, 她的黑色素指数(MI)从223.00 下降到 189.33 (-33.67); 最初临床表现为MI: 223.00 (A), 经过 四周后为MI: 197.33 (B)而八周后为MI: 189.33 (C)

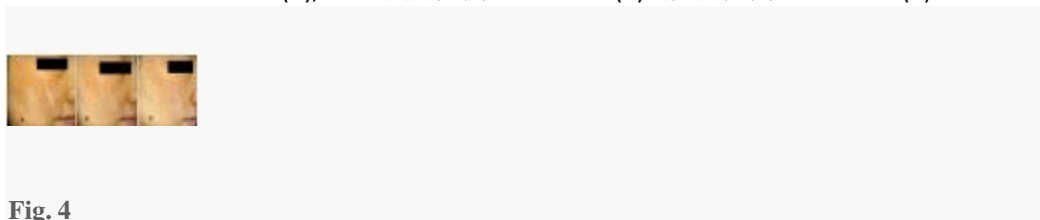


Fig. 4

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

Patient 3:一位患有黄褐斑的44岁女性, 用含有0.1%4-n-丁基间苯二酚的面霜治疗, 她的黑色素指数从223.00下降到189.33 (-33.67). 最初临床表现为223.00 (A), 四周后MI为197.33 (B), 八周后MI为189.33(C).

副作用是极少的。四周后, 在2个患者(10%)身上有发现轻微的红斑和发痒, 这是所有疾病的自限性。八周后, 研究员或患者自己都没有观察到有关这个产品的副作用。

Other Sections ▼

AbstractINTRODUCTIONMATERIALS AND
METHODSRESULTSDISCUSSIONReferencesDISCUSSION

Melasma is a chronic distressing condition that is often therapeutically challenging. 4-n-butylresorcinol is a newly developed hypopigmenting agent that has an inhibitory effect against both tyrosinase and TRP-1. The hypopigmenting efficacy of 4-n-butylresorcinol has been demonstrated through several *in vitro* and *in vivo* studies since it was first reported on in 1995³⁻¹⁰. In an 18-week, placebo-controlled clinical study, 4-n-butylresorcinol 0.3% serum induced significant improvement in patients with post-laser pigmented lesions, as compared with that of a placebo group⁸. For melasma patients, 4-n-butylresorcinol 0.3% serum was found to be effective in 84% of the patients with melasma in a 24-week open-treatment study⁹. In another recent randomized, double-blind, vehicle-controlled, split-face study of 28 patients with melasma, 4-n-butylresorcinol 0.3% serum was found to have significant greater efficacy than a vehicle control after 12 weeks application, based on clinical assessments and colorimetric measurements¹⁰. However, a relatively longterm application of 4-n-butylresorcinol was necessary to achieve the hypopigmenting effect in the previous studies. Additionally, adverse events, including mild erythema, dryness, peeling and desquamation, were experienced in 8/28 patients (28.6%) in a recent double-blind study¹⁰. Therefore, we designed this clinical study using a lower concentration of 4-n-butylresorcinol.

To the best of our knowledge, this is the first study that has evaluated the effects of 4-n-butylresorcinol 0.1% cream in patients with melasma. Compared to vehicle, the 4-n-butylresorcinol 0.1% cream showed significant efficacy even after 4 weeks of treatment, which lasted until the end of the study.

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

总的说来，黑色素指数在研究结束的时候，4-n-丁基间苯二酚治疗皮肤和vehicle治疗皮肤的分别是4.87%和+2.21%，统计上显著差额是($p < 0.0005$)。所有的患者都能接受治疗并且副作用很轻微，很短暂。

这个结果表明，降低4-n-丁基间苯二酚的浓度可以安全的用来治疗黄褐斑。此外，和之前的研究对比，4-n-丁基间苯二酚0.1%能够同样有效的治疗或甚至在短期内更有效的治疗。

可是，在这个研究中，我们没有完成改善的临床评估。临床评估也许不适用于评估那些由化妆品引起的色素沉着病变，这种病变可能只显示微小的色素问题¹³。我们的结果有和Khemis et al的进行对比¹⁰。当对比从生物工程测量得来的客观数据时，生物工程测量和临床评估的多种方法的进一步研究将有助于示范4-n-丁基间苯二酚0.1%精华液的海波色素对于治疗黄褐斑的功效。

总之，4-n-丁基间苯二酚0.1%精华液和vehicle相比，显示了重大的功效，并且它在治疗黄褐斑时，表现出很好的耐受性。

Fig. 3

Patient 2: 患者2: 一位有黄褐斑的46岁女性，使用4-n-丁基间苯二酚0.1%精华液治疗，她的MI从234.00下降到208.00 (-26.00)。最初的MI是234.00 (A)，四周后MI是213.00 (B)，八周后是MI: 208.00 (C)



Fig. 3
Patient 2: A 46-year-old woman with melasma was treated with 4-n-butylresorcinol 0.1% cream, and her MI decreased from 234.00 to 208.00 (-26.00). The clinical presentation at baseline with the MI: 234.00 (A), after 4 weeks with the MI: 213.00 (B) and after 8 weeks with the MI: 208.00 (C).

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

9. 配方

- 建议使用量: 0.5 - 5.0% w/w

配方的选择

- 乳液, 乳霜, 凝胶, 喷雾等

配方设计师的选择

- 独特的美白护肤/护肤产品
- 针对防晒、晒后产品、护肤、皮肤保健的复合配方

10. 溶解度数据

- 1) 1克的Kopcinol溶于5克辛酸癸酸甘油三酯
- 2) 1克的Kopcinol溶于5克PEG-8 辛酸/癸酸甘油酯类
- 3) 1克的Kopcinol溶于2克乙醇
- 4) 1克的Kopcinol溶于5克IPA (异丙基乙炔) .
- 5) 1克的Kopcinol溶于5克丙二醇
- 6) 1克的Kopcinol溶于10克甘油
- 7) 1克的Kopcinol溶于10克PPG-15 硬脂基醚
- 8) 1克的Kopcinol溶于3克聚甘油-3 二异硬脂酸酯

- 水乳状液的油是含有4-丁基间苯二酚乳液霜的合适类型
- 在这种类型的护肤霜配方中, 活性成分 (Kopcinol) 溶解在溶剂 (例如: - 甘油) 中, 然后这需要在低于45摄氏度的配方后乳化时添加。

上述所提到的4-丁基间苯二酚在化妆品溶剂中的溶解度细节已通过KRC验证。

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

11. 毒理学数据

急性口服LD50

根据体重，大鼠，兔，豚鼠和狗口服LD50丁基间苯二酚的量介于550至5000毫克/公斤

亚急性毒性

小鼠和大鼠的口服剂量高达500毫克/千克，只有雄性鼠有体重减轻的趋势，没有其他相关化合物研究发现

过敏性/皮肤刺激/皮肤过敏

在豚鼠的试验表明，己基间苯二酚局部使用时不会引起过敏；

HRIPT (玉米油中1%, 2% & 5%,总量240) 表明它是非主要的刺激物和非主要过敏剂；

过敏性皮肤上使用0.1 %和疤痕皮肤上使用0.5%：表明皮肤刺激性倾向呈低刺激性，与生理盐水相似

12. 技术数据表 (附件)

13. MSDS(附件)

14. 应用

- KopcinoI可以安全使用，因为它不含芳香剂和颜料添加剂
- KopcinoI能快速渗透入皮肤深处
- KopcinoI能防止黑色素的形成，比其他传统的美白产品效果更佳

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

15. 配方举例(kopcinol)

例子1

为水包油型皮肤准备一个脱色霜，其中面霜中包括（重量%）：

内容：

丁基间苯二酚3%、甘油硬脂酸2%、聚山梨醇酯60 (吐温60) 1%、硬脂酸, 十八酸1.4%.sup.
三羟乙基胺0.7%.sup. 卡波姆0.4%.sup. 氢化聚异丁烯12%、Perhydrosqualene 12%、甘油 5%、
抗氧化剂0.05%、防腐剂q.s. 水 q.s. 100%

例子2

为肌肤准备的脱色凝胶，其中凝胶成分是(重量%):

内容：

丁基间苯二酚5%、羟乙基纤维素1%、抗氧化剂0.05%、异丙醇40%
防腐剂q.s. 水 q.s. 100%

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

16.市面上含有N-丁基间苯二酚的产品



A. MELAKLEAR反黄褐斑美白精华

神奇的美白精华，能使黄褐斑和暗沉皮肤恢复明亮

- 斑点及黄褐斑在7天内减少和褪色，在3个星期内，肤色就能看起来是白皙和晶莹剔透。
- 由法国化妆品疗效专家Spincontrol Lab.测试，并且100%的使用者对其疗效很满意。
- 安全与抗刺激性由德国Derma Consult Lab.测试。

滋养精华的新创新：

- Zerpine P3能很好地帮助解决黑斑和暗沉的肌肤问题。
- 美白成分滋养肌肤的同时均匀肤色
- 滋润成分带给肌肤清新亮泽

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

成份:

水、丙二醇、甘油、甘蓝型油菜提取物、玻璃苣籽油、Lepidium Sativum Sprout Extract家独行菜芽提取物、4-Butylresorcinol 4-丁基间苯二酚、精氨酸、大豆异黄酮、尿素、PCA酸钠、海藻糖、聚季铵盐-51、卵磷脂、透明质酸钠、Hexanoyl Di peptide-3 Norleucine Acetate己酰基二肽-3 正亮氨酸乙酸盐、Triacetin三醋精、Cellulose Gum纤维素胶、PPG-26-Buteth-26 PPG-26-丁醇聚醚-26、PEG-40 Hydrogenated Castor Oil PEG-40 氢化蓖麻油、卡波姆, 糊精, Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer丙烯酸二甲基牛磺酸铵/VP 共聚物、Methylparaben对羟基苯甲酸甲酯、Methylisothiazolinone甲基异噻唑啉酮、Polysobate 80, Phenoxyethanol苯氧乙醇、Methyl propanediol甲基丙二醇、Sodium Hydroxide氢氧化钠、Benzophenone-4 二苯甲酮-4、Disodium EDTA乙二胺四乙酸二钠盐、Benzoic Acid苯甲酸、Butylparaben尼泊金丁酯、Ethylparaben对羟基苯甲酸乙酯、Progpyparaben尼泊金丙酯、Isobutylparaben对羟基苯甲酸异丁酯、Potassium Sorbate己二烯酸钾、酒精

B. 产品推荐 – POLA Whitissimo White Shot W

发表于2011年5月21日 by Mileena



Pola Whitissimo White Shot W (0.8 fl. oz/25 ml) 我推荐它是因其有限的非活性成分列表和活性皮肤美白成分-Rucinol.

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575



Kumar Organic Products Limited

Product Information Dossier (Marketing)

Rucinol (4-N-丁基间苯二酚) 是一种还未被人所知的美白成分，目前还很少研究能支持它有抑制酪氨酸酶和黑色素的合成的美白功效。

在黄褐斑患者的随机分脸对照的研究中，含有0.1 % Rucinol 的色素沉着纠正霜，在8个星期内显著降低黄褐斑的黑色素，几乎无不良影响。

成份:

水, 木瓜提取, 酒精, 丁二醇, PEG -32, 水解胶原蛋白, 4-N-丁基间苯二酚, 蔗糖椰子酸酯, 甘草酸二钾, 二苯甲酮- 4, 乙二胺四乙酸二钠盐, 维生素E

16. 目标市场

1. 护肤
2. 防晒

17. 目标产品

1. 美白面霜，乳液，喷雾剂
2. 美白成分的防晒配方
3. 美容香皂（美白）

Business Manager
Dr. Rakesh Ratnam

Date: 7th June 2012

Technical Inputs
Dr. Ranganathan & Dr. Jeyaraman

Kumar Organic Products Limited

中国区销售经理: Johnny Cong Phone: 18651302575