

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6883090号
(P6883090)

(45) 発行日 令和3年6月9日(2021.6.9)

(24) 登録日 令和3年5月11日(2021.5.11)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 8/49	(2006.01)
A 6 1 Q 19/02	(2006.01)
A 6 1 K 31/4436	(2006.01)
A 6 1 P 17/00	(2006.01)
A 2 3 L 33/10	(2016.01)
A 6 1 K	8/49
A 6 1 Q	19/02
A 6 1 K	31/4436
A 6 1 P	17/00
A 2 3 L	33/10

請求項の数 8 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-506499 (P2019-506499)
(86) (22) 出願日	平成29年8月18日(2017.8.18)
(65) 公表番号	特表2019-526545 (P2019-526545A)
(43) 公表日	令和1年9月19日(2019.9.19)
(86) 國際出願番号	PCT/KR2017/009033
(87) 國際公開番号	W02018/038465
(87) 國際公開日	平成30年3月1日(2018.3.1)
審査請求日	令和2年6月4日(2020.6.4)
(31) 優先権主張番号	10-2016-0107873
(32) 優先日	平成28年8月24日(2016.8.24)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)

(73) 特許権者	506213681 アモーレパシフィック コーポレーション AMORE PACIFIC CORPOR ATION 大韓民国 ソウル特別市 龍山区 漢江大 路 100 100, Hangang-daero, Yongsan-gu, Seoul, Republic of Korea
(74) 代理人	110000556 特許業務法人 有古特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシリ] - N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドを含む皮膚美白用組成物。

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシリ] - N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(3-chloro-N-[trans-4-(methylamino)cyclohexyl]-N-[3-(4-pyridinyl)phenyl]methoxybenzo[b]thiophene-2-carboxamide)、その光学又は立体異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物を有効成分として含む皮膚美白用組成物。

【請求項 2】

前記3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシリ] - N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドは、メラニンの生成又は沈着を抑制するものである、請求項1に記載の皮膚美白用組成物。

【請求項 3】

前記3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシリ] - N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドは、チロシナーゼ(tyrosinase)又はTRP1(Tyrosinase-related protein 1)の発現を増進させるものである、請求項1に記載の皮膚美白用組成物。

10

20

【請求項 4】

前記 3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドは、しみ、そばかす、黒色点、母斑、黒色腫、紫外線による色素沈着、薬物による色素沈着、炎症後色素沈着、及び皮膚炎から発生する色素沈着からなる群より選ばれる一つ以上を予防、改善又は治療する、請求項 1 に記載の皮膚美白用組成物。

【請求項 5】

当該組成物中の 3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド、その異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物の含量は、前記組成物の総重量に対し、0.0001質量% ~ 20質量% の範囲である、請求項 1 に記載の皮膚美白用組成物。

10

【請求項 6】

前記 3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド、その異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物の投与量は、0.0001mg / kg / 日 ~ 20mg / kg / 日の範囲である、請求項 1 に記載の皮膚美白用組成物。

20

【請求項 7】

当該組成物が薬学組成物である、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか一項に記載の皮膚美白用組成物。

【請求項 8】

当該組成物が化粧料組成物である、請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか一項に記載の皮膚美白用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書は、3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドを含む皮膚美白用組成物に関するものであって、具体的に、メラニンの生成及び沈着を調節して皮膚美白効能を発揮する物質を含む組成物に関するものである。

30

【背景技術】

【0002】

メラニン (melanin) は、黒い色素とタンパク質との複合体形態を持つフェノール類の生体高分子物質であって、リンゴ、じゃがいも、バナナの切断された表面が空気中に露出したときに発生する褐変又は動物の外皮毛、皮膚、毛髪、眼部などで観察される。メラニンが過剰生成して皮膚に沈着すると、しみやそばかすなどができるため皮膚美白などと直結し、メラニンによって皮膚老化も促進され、皮膚癌を誘発することもある。

【0003】

紫外線、炎症、ホルモンなどによってメラニン細胞刺激ホルモン (melanocyte stimulating hormone、MSH) が分泌され、該 MSH は受容体と反応してメラニン形成細胞内において cAMP を向上させてメラニンを合成し、合成されたメラニンは、メラニン形成細胞の外部へ分泌され、紫外線などから皮膚を保護する役割をするようになる。メラニンの合成は、主に - MSH によって調節され、メラニンの合成に関与するタンパク質としては、MITF、TYR、TRP1、TRP2 などが知られている。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】CHEN, J. K. et al., Small Molecule Modulation of Smoothened Acti

50

vity., Proceedings of the National Academy of Science, 2002, vol. 99, no. 22, pages 14071-14076

【非特許文献 2】YANG, H. et al., Converse Conformational Control of Smoothened Activity by Structurally Related Small Molecules., Journal of Biological Chemistry, 2009, vol. 284, no. 31, pages 20876-20884

【非特許文献 3】MAK, S. K. et al., Small Molecules Greatly Improve Conversion of Human-induced Pluripotent Stem Cells to the Neuronal Lineage, Stem Cells International, 2012, vol. 2012, thesis no. 140427, internal pages 1-12

【非特許文献 4】FRANK-KAMENETSKY, M. et al., Small-molecule Modulations of Hedgehog Signaling: Identification and Characterization of Smoothened Agonists and Antagonists., Journal of Biology, 2002, vol. 1, no. 2, thesis no. 10, internal pages 1-19

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、一側面において、3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド、その光学又は立体異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物を有効成分として含む皮膚美白用組成物を提供して、皮膚美白関連分野の発展を図り、且つ皮膚美白関連消費者の需要を満たすことをその目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、一側面において、3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド、その光学又は立体異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物を有効成分として含む皮膚美白用組成物を提供する。

【0007】

本発明の他の側面において、前記 3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドは、メラニンの生成及び沈着を抑制させるものであってよい。

【0008】

また、本発明の他の側面において、前記組成物は薬学組成物又は化粧料組成物であってよい。

【0009】

本発明は、一側面において、3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (3 - Chloro - N - [trans - 4 - (methylamino) cyclohexyl] - N - [[3 - (4 - pyridinyl) phenyl] methyl] benzothiophene - 2 - carboxamide)、その光学又は立体異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物を個体に投与することを含む皮膚美白方法を提供する。

【0010】

また、本発明は、他の側面において、皮膚美白用途に用いるための有効成分として、3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド、その光学又は立体異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物を提供する。また、皮膚美白のための有効成分として、3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド、その光学又は立体異性体、その許容可能な塩、その

10

20

30

40

50

水和物、又はその溶媒和物の非治療的化粧用途を提供する。

【0011】

また、本発明は、他の側面において、皮膚美白用組成物の製造に用いるための 3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド、その光学又は立体異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物の用途を提供する。

【発明の効果】

【0012】

本発明は、一側面において、3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド、その光学又は立体異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物を有効成分として含む新しい皮膚美白用組成物を発掘及び提供することで、皮膚美白に関する新しい分野の開拓及び市場の拡張に寄与することができる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】B16F1細胞に - MSH、3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド、アルブチンを処理した場合のメラニンの含量の変化を示した図である。

【図2】B16F1細胞に - MSH、3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド、アルブチンを処理した場合のチロシナーゼ、TRP 1の発現に及ぼす影響を確認した図である。

【図3】皮膚モデルに3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドを処理した後の明るさの変化を確認した図である。

【図4】皮膚モデルに3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドを処理した後の色度計での明るさの変化を評価した図である。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本明細書において「皮膚」とは、動物の体表を覆う組織のことを意味し、顔又はボディーなどの体表を覆う組織だけではなく、頭皮や毛髪を含む最広義の概念である。

【0015】

本明細書において、「3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド」は、Smoアゴニスト、Smoothened agonist、Smo agonist、又はSAGと表されることがある。前記3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドは、ヘッジホッグシグナル伝達経路 (hedgehog signaling pathway) で主な役割を担うSmoothenedタンパク質の発現を誘導する物質を含むものであってよい。

【0016】

本明細書において「異性体」は、特に光学異性体 (optical isomers) (例えは、本質的に純粋なエナンチオマー (essentially pure enantiomers) 、本質的に純粋な立体異性体又はそれらの混合物、本質的に純粋なジアステレオマー (essentially pure diastereomers)) だけでなく、立体異性体、配座異性体 (conformation isomers) (すなわち、1つ以上の化学結合のその角度のみ異なる異性体) 、位置異性体 (position isomers) (特に、互変異性体 (tautomers)) 、又は幾何異性体

10

20

30

40

50

(geometric isomers) (例えば、シス-トランス異性体) を含む。

【0017】

本明細書において「本質的に純粋な (essentially pure)」とは、例えば、エナンチオマー、立体異性体、又はジアステレオマーと関連して用いた場合、エナンチオマー、立体異性体、又はジアステレオマーを例として挙げることのできる具体的な化合物が約90%以上、好ましくは約95%以上、より好ましくは約97%以上、又は約98%以上、さらに好ましくは約99%以上、最も好ましくは約99.5%以上 (w/w) 存在することを意味する。

【0018】

本明細書において「許容可能」とは、通常的又は医薬学的服用量 (dose) で利用する際に相当な毒性を避けることにより、動物、より具体的には、ヒトに使用することができるという政府またはこれに準ずる規制機構の承認を受けることができ、又は承認を受け、又は食品基準 (Food code)、健康機能食品基準、又は一般的な薬局方に列挙され、又はその他一般的な文献に記載されたものと認定されることを意味する。

【0019】

本明細書において「許容可能な塩」とは、通常的に又は医薬学的に許容可能であり、親化合物 (parent compound) の好ましい活性を有する本発明の一側面に係る塩を意味する。前記塩は、(1) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等といった無機酸から形成されるか；又は、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンテンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタン-ジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビシクロ[2,2,2]-oct-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸といった有機酸から形成される酸付加塩 (acid addition salt)；又は、(2) 親化合物に存在する酸性プロトンが置換されるときに形成される塩を含んでよい。

【0020】

本明細書において「水和物 (hydrate)」とは、水が結合している化合物を意味し、水と混合物との間に化学的な結合力のない内包化合物を含む広範囲な概念である。

【0021】

本明細書において「溶媒和物」とは、溶質の分子やイオンと溶媒の分子やイオンとの間に生じた高次の化合物を意味する。

【0022】

本発明は、一側面において、3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、その光学又は立体異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物を有効成分として含む皮膚美白用組成物を提供する。

【0023】

一具現例として、前記3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド (3-Chloro-N-[trans-4-(methylamino)cyclohexyl]-N-[3-(4-pyridinyl)phenyl]methyl]benzo[b]thiophene-2-carboxamide) は、クロロベンゾチオフェン系化合物であって、C₂₈H₂₈C₁N₃OSを含むものであってよく、下記の化学式で示されるものであってよい。

【0024】

10

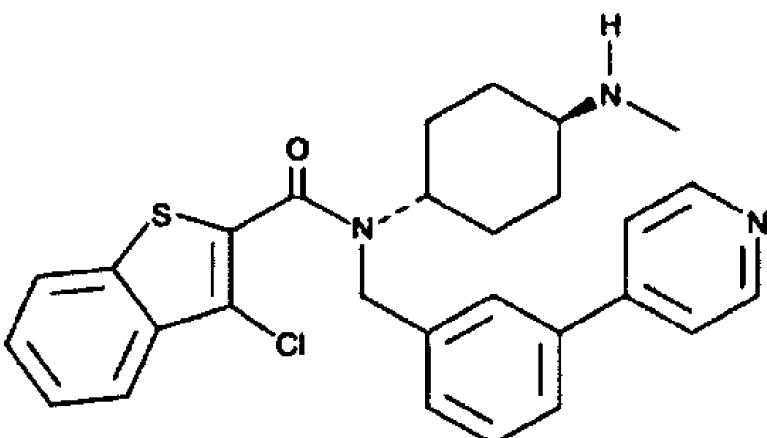
20

30

40

50

【化1】



10

【0025】

他の具現例として、前記化合物は合成により得たものであってよく、他の物質を加工して得たものであってもよく、生物体や微生物などに由来のものであってもよい。

【0026】

他の具現例として、前記3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシリル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドは、メラニンの生成又は沈着を抑制するものであってよい。

20

【0027】

本発明の他の側面によると、前記3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシリル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドは、チロシナーゼ(tyrosinase)又はTRP1(Tyrosinase-Related protein 1)の発現を増進させるものであってよい。前記化合物の処理後にチロシナーゼ又はTRP1の発現が前記化合物の処理前よりも少なくなるため、これを通じて前記化合物を皮膚美白用組成物の有効成分として用い得ることが分かる。また、前記化合物を処理した場合、チロシナーゼ又はTRP1が発現された細胞数を減少させたりもし、これを通じて前記化合物を皮膚美白用組成物の有効成分として用い得ることが分かる。

30

【0028】

メラニン(melanin)は動物の外皮毛、皮膚、頭部、眼部などから観察され、メラニンが過剰産生されると、皮膚に沈着してしみ、そばかすなどを形成したり、皮膚老化も促進したり、皮膚癌も誘発したりすることがある。前記メラニン過多生成による疾患又は症状は、しみ、そばかす、老人性しみ、細かいほこり、表皮メラニン細胞性病変(Epidermal melanocytic lesion)、カフェオレ斑(Cafe au lait macules)、母斑、ベッカー母斑(Becker's Nevus)、扁平母斑(Nevus Spilus)、黒子(Lentigines)、黒色点、真皮メラニン細胞性病変(Dermal melanocytic lesion)、蒙古斑(Mongolian spot)、太田母斑(Nevus of Ota)、遅発性両側性太田母斑様色素斑(Acquired bilateral nevus of Ota-like macules)、伊藤母斑(Nevus of Ito)、青色母斑(Blue nevus)、メラニン形成細胞性母斑(Melanocytic nevus)、境界性母斑(Junctional nevus)、複合性母斑(Compound nevus)、真皮内母斑(Intradermal nevus)、暈状母斑(Halo nevus)、先天性メラニン細胞性母斑(Congenital nevocytic nevus)、スピツ母斑(Spitz nevus)、異形成母斑(Dysplastic nevus)、黒色腫(Melanoma)、悪性黒字型黒色腫(Lentigo maligna melanoma)、表在拡大型黒色腫

40

50

(Superficial spreading melanoma)、末端性黒子性黒色腫(Acral lentiginous melanoma)、結節型黒色腫(Nodular melanoma)、色素性基底細胞癌(pigment basal cell carcinoma)、色素性皮膚線維腫(dermatofibromas)、色素性類皮囊胞(dermoid cyst)、色素性ケロイド(keloid)、紫外線による色素沈着、薬物による色素沈着、炎症後色素沈着、及び皮膚炎から発生する色素沈着及び色素性角化棘細胞腫(keratoacanthomas)からなる群より選ばれる1以上であってよい。

【0029】

本発明の一具現例として、前記3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドは、メラニンの生成及び蓄積を抑制するため、しみ、そばかす、黒色点、母斑、黒色腫、紫外線による色素沈着、薬物による色素沈着、炎症後色素沈着、及び皮膚炎から発生する色素沈着からなる群より選ばれる一つ以上を予防、改善又は治療するものであってよい。

【0030】

本発明は、一側面において、メラニン形成細胞にメラニン形成を誘導する物質を処理してメラニンを形成する過程が、3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドによって抑制されることを確認した。

【0031】

このような結果から、本発明者らは、3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドを皮膚美白用物質に用い得ることを見出した。このような3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドの効能を用いてメラニンに係る前記疾患や症状に対して予防、改善、及び治療などを図ることもできる。

【0032】

本発明のまた他の側面によると、前記組成物中の3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、その異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物の含量は、前記組成物の総重量に対し、0.0001質量%~20質量%の範囲であってよい。一具現例において、前記含量は、前記組成物の総重量に対し、0.0001質量%以上、0.0005質量%以上、0.001質量%以上、0.005質量%以上、0.01質量%以上、0.05質量%以上、0.1質量%以上、0.3質量%以上、0.5質量%以上、0.8質量%以上、1質量%以上、3質量%以上、5質量%以上、8質量%以上、10質量%以上、12質量%以上、15質量%以上、又は18質量%以上であってよい。また、前記含量は、前記組成物の総重量に対し、20質量%以下、18質量%以下、15質量%以下、12質量%以下、10質量%以下、8質量%以下、5質量%以下、3質量%以下、1質量%以下、0.8質量%以下、0.5質量%以下、0.3質量%以下、0.1質量%以下、0.05質量%以下、0.01質量%以下、0.005質量%以下、0.001質量%以下、又は0.0005質量%以下であってよい。

【0033】

本発明のまた他の側面によると、前記3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、その異性体、その許容可能な塩、その水和物、又はその溶媒和物の投与量は、0.0001mg/kg/日~20mg/kg/日の範囲であってよい。一具現例において、前記投与量は、0.0001mg/kg/日以上、0.0005mg/kg/日以上、0.001mg/kg/日以上、0.005mg/kg/日以上、0.01mg/kg/日以上、0.05mg/kg/日以上、0.1mg/kg/日以上、0.3mg/kg/日以上、0.5mg/kg/日以上、0.8mg/kg/日以上、1mg/kg/日以上、1.2mg/kg/日以上、1.5mg/kg/日以上、1.8mg/kg/日以上、2mg/kg/日以上、又は2.5mg/kg/日以上であってよい。

10

20

30

40

50

以上、0.01mg/kg/日以上、0.05mg/kg/日以上、0.1mg/kg/日以上、0.5mg/kg/日以上、0.8mg/kg/日以上、1mg/kg/日以上、2mg/kg/日以上、3mg/kg/日以上、5mg/kg/日以上、8mg/kg/日以上、10mg/kg/日以上、12mg/kg/日以上、15mg/kg/日以上、又は18mg/kg/日以上であってよい。また、前記投与量は、20mg/kg/日以下、18mg/kg/日以下、15mg/kg/日以下、12mg/kg/日以下、10mg/kg/日以下、8mg/kg/日以下、5mg/kg/日以下、3mg/kg/日以下、2mg/kg/日以下、1mg/kg/日以下、0.8mg/kg/日以下、0.5mg/kg/日以下、0.1mg/kg/日以下、0.05mg/kg/日以下、0.01mg/kg/日以下、0.005mg/kg/日以下、0.001mg/kg/日以下、又は0.0005mg/kg/日以下であってよい。 10

【0034】

本発明の一側面によると、前記組成物が薬学組成物である皮膚美白用組成物であってよい。

【0035】

前記薬学組成物は、保存剤、防腐剤、安定化剤、水和剤又は乳化促進剤、浸透圧調節のための塩及び/又は緩衝剤などの薬剤学的補助剤、並びにその他治療的に有用な物質をさらに含有していてよく、通常的な方法に従い多様な経口投与剤又は非経口投与剤の形態で剤形化していてよい。

【0036】 20

前記経口投与剤は、例えば、錠剤、丸剤、硬質及び軟質カプセル剤、液剤、懸濁剤、乳化剤、シロップ剤、粉剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、ペレット剤などがあり、これらの剤形は、有効成分の他、界面活性剤、希釈剤（例：ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及びグリシン）、滑沢剤（例：シリカ、タルク、ステアリン酸及びそのマグネシウム又はカルシウム塩、並びにポリエチレングリコール）を含有していてよい。錠剤は、さらに、マグネシウムアルミニウムシリケート、澱粉ペースト、ゼラチン、トラガカンス、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及びポリビニルピロリジンといった結合剤を含有していてよく、場合によって、澱粉、寒天、アルギン酸又はそのナトリウム塩といった崩解剤、吸収剤、着色剤、香味剤、及び甘味剤などの薬剤学的添加剤を含有していてよい。前記錠剤は、通常の混合、顆粒化又はコーティング方法によって製造されていてよい。 30

【0037】

また、前記非経口投与の形態としては、経皮投与型剤形であってよく、例えば、注射剤、点滴剤、軟膏、ローション、ゲル、クリーム、スプレー、懸濁剤、乳剤、坐剤、パッチなどの剤形であってよいが、これらに制限されるものではない。

【0038】

前記薬学組成物は非経口、直腸、局所、経皮、皮下などに投与されてよい。

【0039】

前記有効成分の投与量の決定は、通常の技術者の水準内にあり、薬物の1日投与量は、投与しようとする対象の進行程度、発病時期、年齢、健康状態、合併症などの多様な要因に応じて異なり得る。 40

【0040】

前記薬学組成物は皮膚外用剤であってよく、前記皮膚外用剤は、外皮に塗布されるものであればいずれも含み得る組成物の総称であって、多様な剤形の医薬品又は医薬外品がこれに含まれ得る。

【0041】

本発明のまた他の側面によると、前記組成物が化粧料組成物である皮膚美白用組成物であってよい。

【0042】

前記化粧料組成物には、機能性添加物及び一般的な化粧料組成物に含まれる成分がさら 50

に含まれていてよい。前記機能性添加物としては、水溶性ビタミン、油溶性ビタミン、高分子ペプチド、高分子多糖、スフィンゴ脂質及び海草エキスからなる群より選ばれた成分を含んでいてよい。その他含まれる配合成分としては、油脂成分、保湿剤、エモリエント剤、界面活性剤、有機及び無機顔料、有機粉体、紫外線吸収剤、防腐剤、殺菌剤、酸化防止剤、植物抽出物、pH調整剤、アルコール、色素、香料、血行促進剤、冷感剤、制汗剤、精製水などが挙げられる。

【0043】

前記化粧料組成物は、その剤形が特に限定されず、目的とするところに応じて適宜選択すればよい。例えば、スキンローション、スキンソフナー、スキントナー、アストリンゼント、ローション、ミルクローション、モイスチャーローション、栄養ローション、マッサージクリーム、栄養クリーム、モイスチャークリーム、ハンドクリーム、ファウンデーション、エッセンス、栄養エッセンス、パック、石鹼、クレンジングフォーム、クレンジングローション、クレンジングクリーム、ボディーローション、及びボディークレンザーからなる群より選ばれたいずれか一つ以上の剤形で製造されていてよいが、これらに制限されるものではない。

【0044】

本発明の一側面に係る剤形がペースト、クリーム、又はゲルの場合は、担体成分として、動物繊維、植物繊維、ワックス、パラフィン、澱粉、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、シリカ、タルク、又は酸化亜鉛などが用いられていてよい。

【0045】

本発明の一側面に係る剤形がパウダー又はスプレーの場合は、担体成分として、ラクトース、タルク、シリカ、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、又はポリアミドパウダーが用いられていてよく、特にスプレーである場合は、さらに、クロロフルオロハイドロカーボン、プロパン／ブタン、又はジメチルエーテルのような推進剤を含んでいてよい。

【0046】

本発明の一側面に係る剤形が溶液又は乳濁液である場合は、担体成分として、溶媒、溶媒和剤、又は乳濁化剤が用いられ、例えば、水、エタノール、イソプロパノール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチルグリコールオイル、グリセロール脂肪族エステル、ポリエチレングリコール、又はソルビタンの脂肪酸エステルがある。

【0047】

本発明の一側面に係る剤形が懸濁液である場合は、担体成分として、水、エタノール、又はプロピレングリコールのような液状希釈剤、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールエステル、及びポリオキシエチレンソルビタンエステルのような懸濁剤、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、又はトラガカントなどが用いられていてよい。

【0048】

本発明の一側面に係る剤形が界面活性剤含有クレンジングである場合は、担体成分として、脂肪族アルコールスルフェート、脂肪族アルコールエーテルスルフェート、スルホサクシネートモノエステル、イセチオン酸、イミダゾリウム誘導体、メチルタウレート、サルコシネート、脂肪酸アミドエーテルスルフェート、アルキルアミドベタイン、脂肪族アルコール、脂肪酸グリセリド、脂肪酸ジエタノールアミド、植物性油、ラノリン誘導体、又はエトキシル化グリセロール脂肪酸エステルなどが用いられていてよい。

【0049】

以下、実施例、実験例を通じて、本発明の一側面の構成及び効果をより具体的に説明する。なお、下記の例は本発明に関する理解を助けるための目的から例示したものに過ぎず、本発明の範疇及び範囲がそれらによって制限されるものではない。

【0050】

[実施例1]

10

20

30

40

50

細胞及び皮膚モデルの準備

正常ヒト表皮メラニン形成細胞 (Normal human epidermal melanocytes、NHEMs、Cascade Biologics、Portland、OR、USA) を入手し、C57BL/6 J (black, a/a) マウス由来のメラニン形成細胞であるメラン-A (Melan-A) 細胞株を Dorothy C. Bennett 博士 (St. George's Hospital Medical School、London、UK) から入手した。B16F1 マウス黒色腫 (melanoma) 細胞株は ATCC (Manassas、VA、USA) から入手した。

【0051】

正常ヒト表皮メラニン形成細胞は、M-254 培地でヒトメラニン形成細胞増殖サプリメント (Human Melanocyte Growth Supplements、HMGs) (Cascade Biologics, Inc., Mansfield, UK) 下で維持させた。Melan-A 細胞は RPMI 1640 培地で 10% (v/v) ウシ胎児血清、1% (v/v) ペニシリン-ストレプトマイシン、及び 0.2 μM ホルボール 12-ミリスタート 13-アセタート (phorbol 12-myristate 13-acetate) 下で維持させた。B16F1 マウス黒色腫細胞株は 10% (v/v) ウシ胎児血清及び 1% (v/v) ペニシリン-ストレプトマイシンを添加した DMEM で培養した。

【0052】

三次元ヒト皮膚代替材 (Three-dimensional human skin substitute、MelanoDerm(商標)、MEL-312-B、MatTek 社、Seoul, Korea) は入手した後、KGF (Keratinocyte Growth Factor)、b-FGF (Fibroblast Growth Factor)、及び -MSH (alpha-melanocyte stimulating hormones) に最適化した EPI-100-NMM-113 培地で製造者の指示に従って維持した。

【0053】

前記皮膚モデルの明るさの変化 (L) 指数は、色度計 (colorimeter、CR-300、Konica Minolta 社、Tokyo, Japan) で測定された L 指数 (L value, lightness index) から計算し、L = 13 日目又は 20 日目の L (処置皮膚) - L (対照群皮膚) で計算した。L 指数の増加は、皮膚において化合物誘導による色素の過少沈着を示す (Lee et al., 2013)。

【0054】

試薬

3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドである「SAG」は、Calbiochem (San Diego, CA, USA) から入手した。-MSH、アルブチン (arbutin)、及びコウジ酸 (kojic acid) は Sigma-Aldrich 社 (St. Louis, MO, USA) から入手した。

【0055】

メラニンアッセイ

細胞をトリプシン / EDTA で処理後、1000 × g で 5 分間遠心分離し、PBS で 2 回洗浄した。チューブ内の最終細胞ペレットを写真に撮り、細胞ペレットは 1N NaOH に溶解させた。均質化させた細胞抽出物を 96-ウェル (well) プレートに移載し、ELISA プレートリーダーを利用して吸光度 405 nm における相対的メラニン量を測定した。

【0056】

ウエスタンプロット分析

10

20

30

30

40

50

すべての溶解物は $2 \times$ Laemmli サンプルバッファー ($2 \times$ Laemmli sample buffer、62.5 mM Tris-HCl、pH 6.8、25% [v/v] glycerol、2% [w/v] SDS、5% [v/v] - mercaptoethanol、及び0.01% [w/v] bromophenol blue) (Bio-Rad、Hercules社、CA、USA) を用いて準備した。すべての細胞タンパク質は Bradford solution (Bio-Rad) を用いて測定した。その後、前記試料は SDS-PAGE で分離し、PVDFメンブレン (Bio-Rad) に移転した。TBST (25 mM Tris、140 mM NaCl、及び0.05% [v/v] Tween (登録商標) 20) 中の 4% (w/v) スキムミルク (skim milk) でブロッキングした後、メンブレンを特定の 1 次抗体とともにオーバーナイト (overnight) 培養させた。
10

【0057】

抗アクチン抗体 (anti-actin antibody、MAB1501、1:10,000) は Millipore社 (Temecula、CA、USA) から入手し、抗 PEP7 (チロシナーゼ) 抗体 (anti-PEP7 (tyrosinase) antibody、1:1000) と抗 PEP1 (TRP1) 抗体 (anti-PEP1 (TRP1) antibody、1:1000) は、V. J. Hearing (NIH、Bethesda、MD) から入手した。タンパク質の検出のために、前記メンブレンは HRP-コンジュゲーティッド 2 次抗体を用いて培養し、シグナルは Super Signal (登録商標) West Dura HRP Detection Kit (Pierce社、Rockford、IL、USA) を利用して測定した。
20

【0058】

統計分析

各データは少なくとも 3 回の独立した実験を施して得たものとし、平均 \pm SE (標準誤差) で表した。結果の統計的評価は一元分散分析 (1-way ANOVA) を用いて行った (*: p < 0.05、**: p < 0.01)。

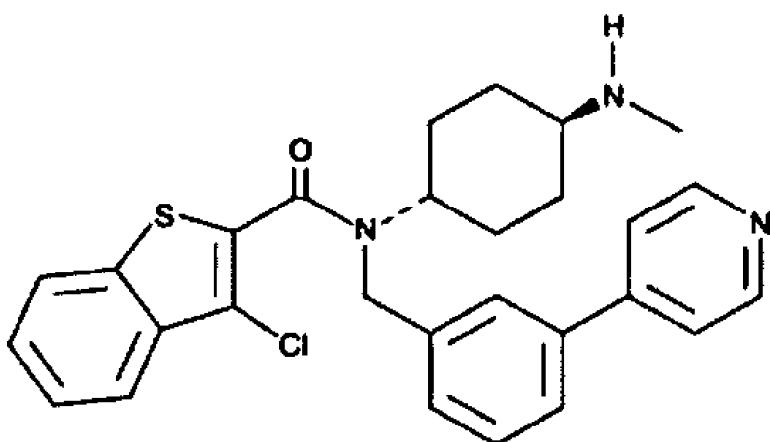
【0059】

[実験例 1] メラニン形成調節

3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシリル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミドは、下記の化学式 1 で示された物質である。
30

【0060】

【化 2】



40

【0061】

B16F1 細胞を -MSH (1 μ M) で事前処理し、24 時間後に、3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシリル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド (5 μ M) 又はアル
50

ブチン (a r b u t i n、5 0 0 μ M) を処理した。24時間後に、細胞メラニンの含量とチロシナーゼ、TRP1タンパク質の発現水準をウエスタンプロットで分析した。その結果、前記化合物は、-MSHを処理し培養したB16F1細胞においてメラニンの生成を抑制させた(図1)。前記化合物によってチロシナーゼ、TRP1タンパク質の発現水準も減少した(図2)。

【0062】

[実験例2] 人工皮膚実験

三次元ヒト皮膚代替材(正常ヒト表皮角質細胞及びNHMsを含む組換え表皮モデル)を用いてメラニンの生成の調節を実験した。

【0063】

具体的に、3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド(5 μ M)、コウジ酸(kojic acid、KA、5 mM)を、三次元ヒト皮膚代替材に3日に一回ずつ13日間及び20日間投与して色素沈着に及ぼす影響を評価した。色素沈着は色度計(colorimeter)で評価し、図4中、Lは対照群と物質処理群間の明るさの差を計算した値である。

【0064】

その結果、前記化合物によって皮膚色素沈着が減少した(図3及び図4)。これにより、前記化合物が三次元ヒト皮膚代替材でもメラニン形成を調節し且つ色素沈着を調節することを確認した。

【0065】

以下、本発明の一側面に係る組成物の剤形例について説明するが、他の様々な剤形への応用も可能であり、且つ、これらは本発明を限定するためのものではない、単に具体的に説明するためのものである。

【0066】

[剤形例1] 軟質カプセル剤

3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド20mg、L-カルニチン80~140mg、大豆油180mg、パーム油2mg、植物性硬化油8mg、黄蝶4mg及びレシチン6mgを混合し、通常の方法に従い1カプセルに充填して軟質カプセル剤を製造した。

【0067】

[剤形例2] 錠剤

3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド20mg、ガラクトオリゴ糖200mg、乳糖60mg及び麦芽糖140mgを混合して流動層乾燥機を利用して顆粒した後、糖エステル(sugar ester)6mgを添加して、打錠機で打錠して錠剤を製造した。

【0068】

[剤形例3] 顆粒剤

3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド20mg、無水結晶ブドウ糖250mg及び澱粉550mgを混合し、流動層造粒機を使用して顆粒に成形した後、包に充填して顆粒剤を製造した。

【0069】

[剤形例4] ドリンク剤

3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド20mg、ブドウ糖10g、クエン酸0.6g、及び液状オリゴ糖25gを混合した後、精製水300mlを加えて各瓶に200mlずつ充填する。瓶に充填した後、130で4

10

20

30

40

50

~ 5 秒間殺菌してドリンク剤を製造した。

【 0 0 7 0 】

[剤形例 5] 注射剤

3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド 5 0 m g 、適量の注射用滅菌蒸留水、適量の pH 調節剤を用いて通常の方法に従い注射剤を製造した。

【 0 0 7 1 】

[剤形例 6] 柔軟化粧水 (スキンローション)

3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド 3 . 0 質量 % 、 L - アスコルビン酸 - 2 - リン酸マグネシウム塩 1 . 0 0 質量 % 、水溶性コラーゲン (1 % 水溶液) 1 . 0 0 質量 % 、クエン酸ナトリウム 0 . 1 0 質量 % 、クエン酸 0 . 0 5 質量 % 、甘草エキス 0 . 2 0 質量 % 、 1 , 3 - ブチレングリコール 3 . 0 0 質量 % 、残量として精製水を用いて柔軟化粧水 (スキンローション) を製造した。

【 0 0 7 2 】

[剤形例 7] クリーム

3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド 3 . 0 0 質量 % 、ポリエチレングリコールモノステアレート 2 . 0 0 質量 % 、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン 5 . 0 0 質量 % 、プロピレングリコール 4 . 0 0 質量 % 、スクアレン 6 . 0 0 質量 % 、トリ 2 - エチルヘキサングリセリル 6 . 0 0 質量 % 、スフィンゴ糖脂質 1 . 0 0 質量 % 、 1 , 3 - ブチレングリコール 7 . 0 0 質量 % 、蜜蠟 5 . 0 0 質量 % 、残量として精製水を用いてクリーム状製剤を製造した。

【 0 0 7 3 】

[剤形例 8] パック

3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシル] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド 3 . 0 0 質量 % 、ポリビニルアルコール 1 3 . 0 0 質量 % 、 L - アスコルビン酸 - 2 - リン酸マグネシウム塩 1 . 0 0 質量 % 、ラウロイルヒドロキシプロリン 1 . 0 0 質量 % 、水溶性コラーゲン (1 % 水溶液) 2 . 0 0 質量 % 、 1 , 3 - ブチレングリコール 3 . 0 0 質量 % 、エタノール 5 . 0 0 質量 % 、残量として精製水を用いてパックを製造した。

【 0 0 7 4 】

[剤形例 9] 健康食品

下記の表に記載された組成にて通常の方法に従い健康食品を製造した。

【 0 0 7 5 】

【表1】

成 分	含 量
3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	10 mg
ビタミン混合物	
ビタミンAアセテート	70 µg
ビタミンE	1.0 mg
ビタミンB1	0.13 mg
ビタミンB2	0.15 mg
ビタミンB6	0.5 mg
ビタミンB12	0.2 µg
ビタミンC	10 mg
ビオチン	10 µg
ニコチニン酸アミド	1.7 mg
葉酸	50 µg
パントテン酸カルシウム	0.5 mg
無機質混合物	
硫酸第一鉄	1.75 mg
酸化亜鉛	0.82 mg
炭酸マグネシウム	25.3 mg
第一リン酸カリウム	15 mg
第二リン酸カルシウム	55 mg
クエン酸カリウム	90 mg
炭酸カルシウム	100 mg
塩化マグネシウム	24.8 mg

【0076】

前記ビタミン及び無機質混合物の組成比は、比較的に健康食品に適合した成分を例にして混合組成したが、その配合比を任意に変形実施しても構わなく、通常の健康食品の製造方法に従い前記成分を混合した後、通常の方法に従い健康食品の組成物の製造に用いてよい。

【0077】

[剤形例10] 健康飲料

【0078】

【表2】

成 分	含 量
3-クロロ-N-[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]-N-[[3-(4-ピリジニル)フェニル]メチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド	15 mg
クエン酸	1000 mg
オリゴ糖	100 g
梅濃縮液	2 g
タウリン	1 g
精製水	残量
総体積	900 ml

【0079】

前記表2のように総体積900mlになるように残量の精製水を添加して通常の健康飲料の製造方法に従い前記成分を混合してから約1時間85で攪拌加熱し、これにより調

30

40

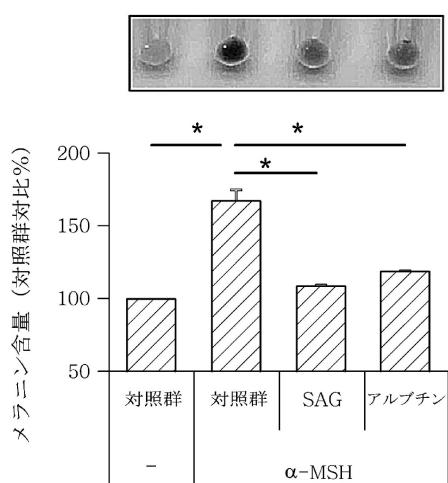
50

製された溶液をろ過して得られたろ液を滅菌された2リットルの容器に入れて密封滅菌した後に冷蔵保管して健康飲料を製造した。

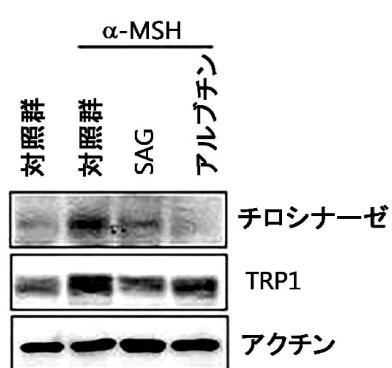
【0080】

以上、本発明内容の特定の部分を詳しく記述したが、当業界の通常の知識を有する者にとってこのような具体的な記述は単に好適な実施態様であるに過ぎず、これによって本発明の範囲が制限されるものではないことは明白であろう。したがって、本発明の実質的な範囲は添付の請求項とそれらの等価物によって定義されるといえよう。

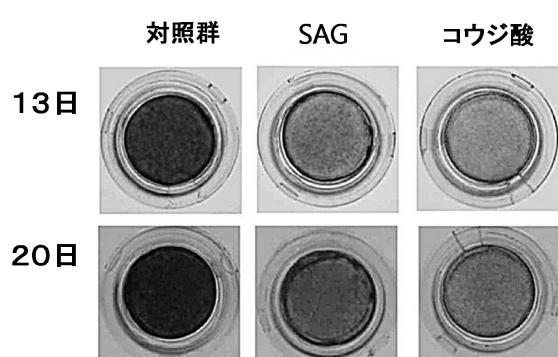
【図1】



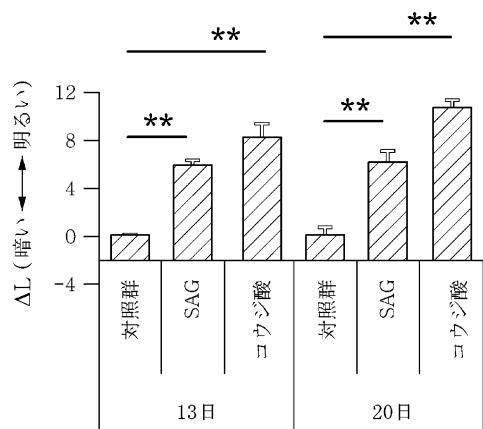
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 2 3 L 2/52 (2006.01) A 2 3 L 2/00 F

(72)発明者 チエ, ヒョン ジヨン
 大韓民国 17074 キョンギ-ド ヨンイン-シ ギフン-ク ヨンク-デロ 1920 ア
 モーレパシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 ペ, イル ホン
 大韓民国 17074 キョンギ-ド ヨンイン-シ ギフン-ク ヨンク-デロ 1920 ア
 モーレパシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 キム, ヒョン ジュン
 大韓民国 17074 キョンギ-ド ヨンイン-シ ギフン-ク ヨンク-デロ 1920 ア
 モーレパシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 イ, ヨン ジン
 大韓民国 17074 キョンギ-ド ヨンイン-シ ギフン-ク ヨンク-デロ 1920 ア
 モーレパシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 イ, テ リヨン
 大韓民国 17074 キョンギ-ド ヨンイン-シ ギフン-ク ヨンク-デロ 1920 ア
 モーレパシフィック アールアンドディー センター

(72)発明者 チョ, ドン ヒヨン
 大韓民国 17083 キョンギ-ド ヨンイン-シ ギフン-ク ハンボラ2口 167 90
 3ドン 1403ホ

審査官 松村 真里

(56)参考文献 國際公開第2010/022159 (WO, A1)
 國際公開第2014/084085 (WO, A1)
 PNAS, 2002年, Vol.99, No.22, p.14071-14076
 THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2009年, Vol.284, No.31, p.20876-20884
 Stem Cells International, 2012年, Vol.2012, Article ID: 140427, p.1-12
 Journal of Biology, 2002年, Vol.1, No.2, Article 10, p.1-19

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 31/00 - 33/44
 A 6 1 K 8/00 - 8/99
 J ST P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)

(54)【発明の名称】3 - クロロ - N - [トランス - 4 - (メチルアミノ) シクロヘキシリ] - N - [[3 - (4 - ピリジニル) フェニル] メチル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミドを含む皮膚美白用組成物