

公告本
-----

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96109767

A61K 8/365

※ 申請日期：96.3.21

※IPC 分類：~~A61K~~

A61K 8/19

A61K 8/30

A61Q 19/02

一、發明名稱：(中文/英文)

皮膚美白劑、組合物及方法

SKIN LIGHTENING AGENTS, COMPOSITIONS AND METHODS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

荷蘭商聯合利華公司

UNILEVER N.V.

代表人：(中文/英文)

里歐尼 瓦肯森

WATKINSON, LEONIE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

荷蘭鹿特丹市威納455號

WEENA 455, 3013 AL ROTTERDAM, THE NETHERLANDS

國籍：(中文/英文)

荷蘭 THE NETHERLANDS

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 雷諾德 J 修爾  
SHORE, LEONARD J
2. 席拉 亞維斯 洛奇  
ROCHA, SHEILA ALVES
3. 馬汀 D 麥凱尼  
MCKINNEY, MARTIN D

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 巴西 BRAZIL
3. 美國 U.S.A.

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年03月30日；11/394,250

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

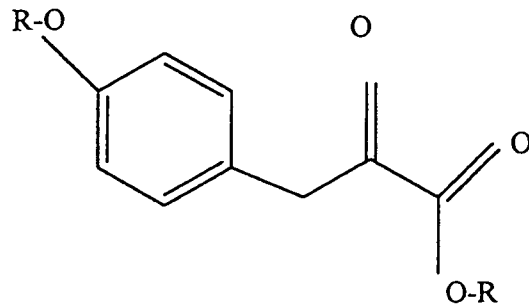
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

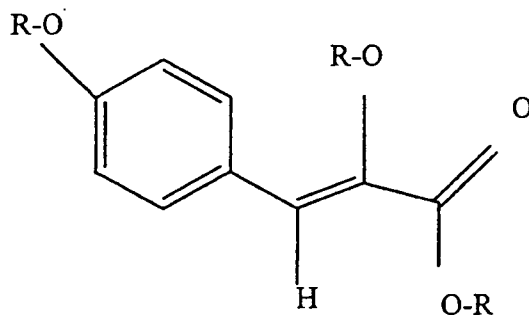
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於單獨使用或與其他皮膚有益劑組合且連同化妝媒劑之通式I及/或II之化合物及衍生物作為皮膚美白劑，尤其用於皮膚美白之化妝組合物及方法：



(I)



(II)

其中R各自獨立地表示氫原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>鹵基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。較佳地，該化合物為4-羥基苯基丙酮酸酯，亦即，其中在該式I中之R各自為氫。

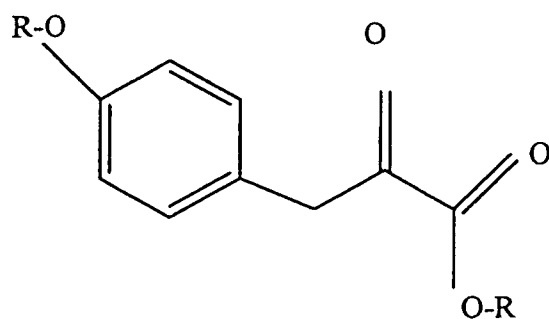
## 六、英文發明摘要：

## 七、指定代表圖：

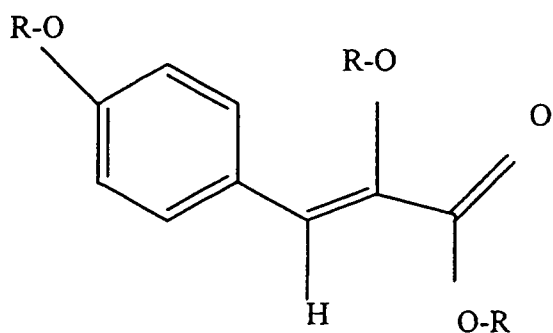
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)



(II)

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於使用4-羥基苯基丙酮酸酯及衍生化合物作為皮膚美白劑之化妝組合物及方法。

### 【先前技術】

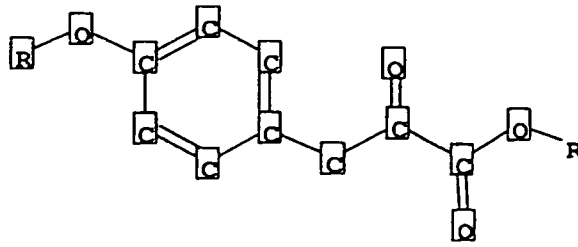
許多人關注其皮膚之色素沉著度。例如，具有老人斑或雀斑之人可能希望此等色素斑較不顯著。其他人可能希望減少由曝露於日光下所致之皮膚變黑或美白其天然膚色。為滿足此需要，已進行許多嘗試來研製降低在黑色素細胞中產生色素之產品。然而，迄今鑑定之物質傾向於具有低功效或不當副作用，例如，毒性或皮膚刺激。因此，繼續需要具有改良之總有效性之新穎化妝皮膚美白劑。

申請者現已發現4-羥基苯基丙酮酸酯及衍生化合物具有皮膚美白效益。在下文中更詳細討論此等化合物之通用化學式及結構。已發現4-羥基苯基丙酮酸酯及衍生化合物有化妝效果且可能較少地刺激皮膚。本發明之此等化合物未用於化妝品中，其亦未特定用於美白皮膚。4-羥基苯基丙酮酸酯購自Sigma-Aldrich。

### 【發明內容】

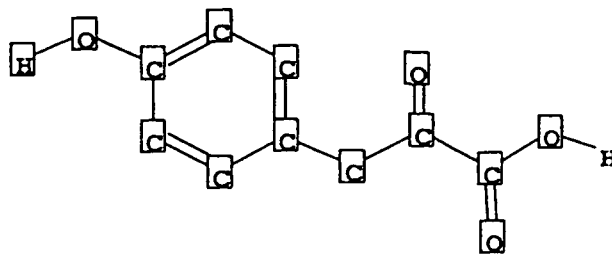
使用通式I化合物及其衍生物及包括其之組合物提供具有潛在降低之刺激之皮膚美白效益。本發明提供一種皮膚美白之化妝組合物及方法，其使用包含除化妝上可接受之媒劑外之約0.000001%至約50%之通式I化合物或其衍生物的組合物：

(I)



其中R各自獨立地表示氫原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醯基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

較佳地，至少一個R表示氫。更佳地，如由式II之4-羥基苯基丙酮酸酯(或縮寫為對-羥基苯基丙酮酸酯(p-hydroxyphenylpyruvate)之對羥基苯基丙酮酸酯(para-hydroxyphenylpyruvate))化合物表示，R各自為氫：



(II)

其他皮膚有益劑可包括於本發明之化妝組合物中。亦可包括有機及無機(例如，微粉化金屬氧化物)防曬劑。

本發明化妝組合物及方法具有有效皮膚美白性質且可較少地刺激皮膚。

### 【實施方式】

如本文所用，術語"化妝組合物"意欲描述用於局部塗覆於人類皮膚之組合物。

如本文所用之術語"皮膚"包括面部、頸部、胸部、背部、胳膊、腋、手、腿及頭皮之皮膚。

除在實例中，或若另外明確指示，否則在本說明書中指示反應物質或條件、物質物理性質及/或使用之量的所有數值均理解為由字"約"修飾。除非另有規定，否則所有量均係以組合物之重量計。

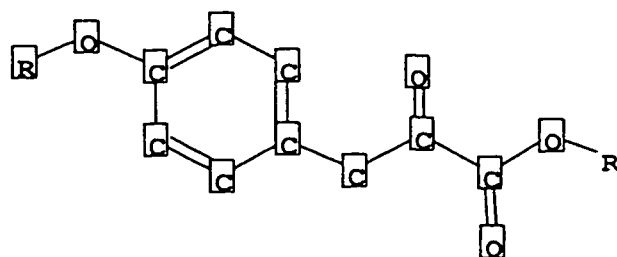
應瞭解在表示濃度之任何範圍中，任何特定上限濃度可與任何特定下限濃度相關。

術語"包含"在本文中使用的包括構成(made up of、composed of)、組成及/或基本上組成之其一般含義及意思。換言之，該術語定義為不窮舉其所指之步驟、組份、成份或特徵。

### 皮膚美白劑

本發明係關於使用以下展示之通式I化合物及其衍生物及包括其之組合物作為皮膚化妝劑，尤其作為皮膚美白劑的用途。本發明組合物及方法之特定優勢為通式I化合物及其衍生物與已知皮膚美白化合物相比可較少地刺激皮膚。

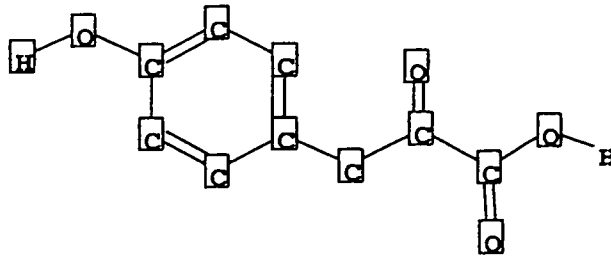
(I)



其中R各自獨立地表示氫原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>醯基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷

基。

較佳地，至少一個R表示氫。更佳地，如由式II之4-羥基苯基丙酮酸酯化合物表示，R各自表示氫：



(II)

本發明化合物可用於降低總皮膚色素沉著且降低諸如瑕疵及雀斑之不連續色素沉著過度，以及用於降低與諸如視黃醇之刺激性皮膚有益劑相關之刺激。

其他皮膚有益劑可包括於本發明之化妝組合物中。亦可包括有機及無機防曬劑。

本發明化妝組合物及方法具有有效皮膚美白性質且可較少地刺激皮膚。

該等組合物通常含有約0.000001%至約50%之通式I化合物。式II化合物較佳。通式I化合物或通式II化合物之量較佳在化妝組合物之總量的約0.00001%至約10%，更佳約0.001%至約7%，最佳0.01%至約5%之範圍中。

#### 可選的皮膚有益劑

較佳化妝組合物為適於根據本發明之方法塗覆於人類皮膚的彼等化妝組合物，視情況，但較佳地，其包括另一皮膚有益劑。

適當額外皮膚有益劑包括防老化劑、減皺紋劑、皮膚增白劑、防痤瘡劑及減皮脂劑。此等皮膚有益劑之實例包括 $\alpha$ -羥基酸、 $\beta$ -羥基酸、聚羥基酸、樺木酸、玻尿酸、氫醌、第三丁基氫醌、維生素B衍生物、維生素C衍生物；尿囊素、胎盤提取物；二元酸、類視色素及間苯二酚衍生物。

### 化妝上可接受之載劑

化妝上可接受之媒劑可充當用於組合物中之皮膚有益成份之稀釋劑(dilutant)、分散劑或載劑，以便當將組合物塗覆於皮膚時，促進皮膚有益成份之分佈。

媒劑可為含水的、無水的或為乳液。較佳地，組合物為含水的或為乳液，尤其為油包水或水包油乳液，較佳為水包油乳液。當水存在時，其將以自5重量%變化至99重量%，較佳自20重量%變化至70重量%，最佳在40重量%與70重量%間之範圍內的量存在。

除水外，相對揮發性溶劑亦可在本發明組合物內充當載劑。最佳為單羥基 $C_1$ - $C_3$ 烷醇。此等單羥基 $C_1$ - $C_3$ 烷醇包括乙醇、甲醇及異丙醇。單羥基烷醇之量可自1重量%變化至70重量%，較佳自10重量%變化至50重量%，最佳在15重量%與40重量%之間的範圍內。

潤膚劑物質亦可充當化妝上可接受之載劑。此等潤膚劑物質可呈矽油及合成酯形式。潤膚劑之量可自0.1重量%變化至50重量%，較佳在1重量%與20重量%之間的範圍內。

矽油可分為揮發性及非揮發性種類。如本文所用之術語

"揮發性"係指在周圍溫度下具有可量測蒸氣壓之彼等物質。揮發性矽油較佳係選自含有3至9個，較佳4至5個矽原子之環狀或線性聚二甲基矽氧烷。線性揮發性聚矽氧物質在25°C下通常具有小於約5厘托(censtoke)之黏度而環狀物質通常具有小於約10厘托之黏度。適用作潤膚劑物質之非揮發性矽油包括聚烷基矽氧烷、聚烷基芳基矽氧烷及聚醚矽氧烷共聚物。適用於本文中之基本上非揮發性聚烷基矽氧烷包括例如，在25°C下具有約5厘托至約25,000,000厘托之黏度之聚二甲基矽氧烷。適用於本發明組合物之較佳非揮發性潤膚劑為在25°C下具有約10厘托至約400厘托之黏度之聚二甲基矽氧烷。

酯潤膚劑為：

(1)具有10至20個碳原子之脂肪酸之烯基酯或烷基酯。其實例包括新戊酸異花生酯、異壬酸異壬酯、油醇十四烷酸酯、油醇硬脂酸酯及油醇油酸酯。

(2)醚-酯，諸如乙氧基化脂肪醇之脂肪酸酯。

(3)多元醇酯。乙二醇單脂肪酸酯及乙二醇二脂肪酸酯、二乙二醇單脂肪酸酯及二乙二醇二脂肪酸酯、聚乙二醇(200-6000)單脂肪酸酯及聚乙二醇(200-6000)二脂肪酸酯、丙二醇單脂肪酸酯及丙二醇二脂肪酸酯、聚丙二醇2000單油酸酯、聚丙二醇2000單硬脂酸酯、乙氧基化丙二醇單硬脂酸酯、單脂肪酸甘油酯及二脂肪酸甘油酯、聚脂肪酸聚甘油酯、乙氧基化單硬脂酸甘油酯、1,3-丁二醇單硬脂酸酯、1,3-丁二醇二硬脂酸酯、聚氧乙烯多元醇脂肪

酸酯、脫水山梨醇脂肪酸酯及聚氧乙烯脫水山梨醇脂肪酸酯為令人滿意的多元醇酯。

(4) 蠟酯，諸如蜂蠟、鯨蠟、十四烷酸十四烷酯、硬脂酸硬脂醯基酯及蘿酸花生酯。

(5) 固醇酯，其實例為膽固醇脂肪酸酯。

亦可包括具有10至30個碳原子之脂肪酸作為用於本發明組合物之化妝上可接受之載劑。此類別之例示例為壬酸、月桂酸、十四烷酸、棕櫚酸、硬脂酸、異硬脂酸、羥基硬脂酸、油酸、亞麻油酸、蓖麻油酸、花生酸、蘿酸及芥子酸。

多元醇類型之保濕劑亦可用作本發明組合物中之化妝上可接受之載劑。保濕劑輔助提高潤膚劑之有效性，減少起鱗屑(scaling)，有助於移除堆積之鱗屑且改良皮膚感覺。典型多元醇包括甘油、聚伸烷二醇且更佳為伸烷基多元醇及其衍生物，包括丙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇及其衍生物、山梨醇、羥基丙基山梨醇、己二醇、1,3-丁二醇、1,2,6-己三醇、乙氧基化甘油、丙氧基化甘油及其混合物。為得到最佳結果，保濕劑較佳為丙二醇或玻尿酸鈉。保濕劑之量可自組合物之0.5重量%變化至30重量%，較佳在1重量%與15重量%之間的範圍內。

亦可利用增稠劑作為根據本發明組合物之化妝上可接受之載劑的一部分。典型增稠劑包括交聯丙烯酸酯(例如，Carbopol 982)、經疏水性改質之丙烯酸酯(例如，Carbopol 1382)、纖維素衍生物及天然膠。適用纖維素衍生物為羧

基甲基纖維素鈉、羥基丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基乙基纖維素、乙基纖維素及羥基甲基纖維素。適於本發明之天然膠包括瓜爾膠、三仙膠、菌類植物膠(sclerotium)、角叉菜膠、果膠及此等膠之組合。增稠劑之量可自0.0001重量%變化至5重量%，通常自0.001重量%變化至1重量%，最佳自0.01重量%變化至0.5重量%。

水、溶劑、聚矽氧、酯、脂肪酸、保濕劑及/或增稠劑將共同構成1重量%至99.9重量%，較佳80重量%至99重量%之量的化妝上可接受之載劑。

主要視所使用乳化劑之平均親水性-親脂性平衡(HLB)而定，可存在一油或油性物質以連同乳化劑一起提供油包水乳液或水包油乳液。

界面活性劑亦可存在於本發明之化妝組合物中。界面活性劑之總濃度將以組合物之重量計，自0.1%變化至40%，較佳自1%變化至20%，最佳自1%變化至5%。界面活性劑可選自由陰離子型活性劑、非離子型活性劑、陽離子型活性劑及兩性活性劑組成之群。尤其較佳之非離子型界面活性劑為具有以下各物之彼等非離子型界面活性劑：與每莫耳疏水物2莫耳至100莫耳環氧乙烷或環氧丙烷縮合之C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>脂肪醇或C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>脂肪酸疏水物；與2莫耳至20莫耳氧化烯縮合之C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基酚；乙二醇之單脂肪酸酯及二脂肪酸酯；脂肪酸單甘油酯；脫水山梨醇單C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>脂肪酸及脫水山梨醇二C<sub>8</sub>-C<sub>20</sub>脂肪酸；嵌段共聚物(環氧乙烷/環氧丙烷)；及聚氧乙烯脫水山梨醇以及其組合。烷基多醣

苷及醣脂肪醯胺(例如，甲基葡糖醯胺)亦為適當非離子型界面活性劑。

較佳陰離子型界面活性劑包括皂、烷基醚硫酸鹽及烷基醚磺酸鹽、烷基硫酸鹽及烷基磺酸鹽、烷基苯磺酸鹽、烷基磺基丁二酸鹽及二烷基磺基丁二酸鹽、 $C_8-C_{20}$ 醯基羥乙基磺酸鹽、醯基麩胺酸鹽、 $C_8-C_{20}$ 烷基醚磷酸鹽及其組合。

### 可選的組份

其他輔佐微量組份亦可併入化妝組合物中。此等成份可包括著色劑及/或顏料；遮光劑、香料、其他增稠劑、增塑劑；爐甘石(calamine)；抗氧化劑；螯合劑；以及額外防曬劑，諸如有機防曬劑。以組合物之重量計，此等其他輔佐微量組份之量可自0.001%變化至20%間。

### 防曬劑

對於用作防曬劑而言，金屬氧化物可單獨或呈混合物及/或呈與有機防曬劑之組合使用。有機防曬劑之實例包括但不限於在下表中列出之彼等有機防曬劑：

102年4月29日(更)正替換頁

表 1

CTFA名稱	商品名稱	供應商
二苯甲酮-1	UVINUL400	BASF Chemical Co.
二苯甲酮-2	UVINUL D-50	BASF Chemical Co.
二苯甲酮-3	UVINUL M-40	BASF Chemical Co.
二苯甲酮-4	UVINUL MS-40	BASF Chemical Co.
二苯甲酮-6	UVINUL D-49	BASF Chemical Co.
二苯甲酮-8	SPECRA-SORB UV-24	American Cyanamide
二苯甲酮-12	UVINUL 408	BASF Chemical Co.
甲氧基肉桂酸酯	BERNEL HYDRO	Bernel Chemical
乙基二羥基丙基-PABA	AMERSCREEN P	Amerchol Corp.
甘油基PABA	NIPA G.M.PA.	Nipa Labs.
胡莫柳酯(Homosalate)	KEMESTER HMS	Hunko Chemical
鄰胺基苯甲酸甲酯	SUNAROME UVA	Felton Worldwide
奧克立林(Octocrylene)	UVINUL N-539	BASF Chemical Co.
辛基二甲基PABA	AMERSCOL	Amerchol Corp.
甲氧基肉桂酸辛酯	PARSOL MCX	Bernel Chemical
水楊酸辛酯	SUNAROME WMO	Felton Worldwide
PABA	PABA	National Starch
2-苯基苯并咪唑-5-磺酸	EUSOLEX 232	EM Industries
TEA水楊酸酯	SUNAROME W	Felton Worldwide
3-(4-甲基亞苯甲基)-樟腦	EUSOLEX 6300	EM Industries
4-異丙基二苯甲醯基甲烷	EUSOLEX 8020	EM Industries
丁基甲氧基二苯甲醯基甲烷	PARSOL 1789	Givaudan Corp.
依託立林(Etocrylene)	UVINUL N-35	BASF Chemical Co.

在化妝組合物中之有機防曬劑之量較佳係在約0.1重量%至約10重量%，更佳約1重量%至5重量%之範圍中。

較佳有機防曬劑為PARSOL MCX及Parsol 1789，此歸因於其有效性及工業可用性。

#### 組合物之用途

根據本發明之方法主要意欲出於包括(但不限於)皮膚美白之化妝效益而使用個人護理產品用於局部塗覆於人類皮

膚。

本發明化合物及組合物可用於降低總皮膚色素沉著且降低諸如瑕疵及雀斑之不連續色素沉著過度，以及用於降低與諸如視黃醇之刺激性皮膚有益劑相關之刺激。

使用時，自適當容器或塗抹器，將例如 1 ml 至 5 ml 之少量組合物塗覆於皮膚表面且若必要，則使用手或手指或適當裝置使其展布於皮膚上及/或擦入皮膚中。

### 產品形式及封裝

適用於本發明之方法之化妝組合物可調配成具有 4,000 mPas 至 10,000 mPas 黏度之洗劑、具有 10,000 mPas 至 20,000 mPas 黏度之流體乳膏或具有 20,000 mPas 至 100,000 mPas 或更高黏度之乳膏。組合物可包裝於適合其黏度及消費者期望之用途之適當容器中。例如，洗劑或流體乳膏可封裝於一瓶中或一滾球塗抹器中或一經推進劑驅動之噴霧裝置中或一配備有適於手指操作之泵的容器中。當組合物為乳膏時，可將其簡單地儲存於一不可變形之瓶中或擠壓容器中，諸如一管或一有蓋之瓶子。當組合物為固體或半固體膏狀物時，可將其封裝於用於人工或機械推出或擠壓組合物之適當容器中。

因此，本發明亦提供一種含有如本文所定義之化妝上可接受之組合物的密閉容器。

以下實例係經由本發明之原理之實例(不限制本發明之原理)以說明執行本發明之最佳模式。

### 實例 1

製備在本發明範疇內之化妝組合物。4-羥基苯基丙酮酸酯得自 Sigma-Aldrich。

在攪拌下，藉由將相 A 之成份加熱至 70°C 至 85°C 製成在下表中展示之基礎調配物。在攪拌下，將相 B 之成份在另一容器中加熱至 70°C 至 85°C。隨後，將相 A 添加至相 B 中，同時使兩相保持在 70°C 至 85°C。在 70°C 至 85°C 下，將混合物攪拌至少 15 分鐘，隨後冷卻。

表 2

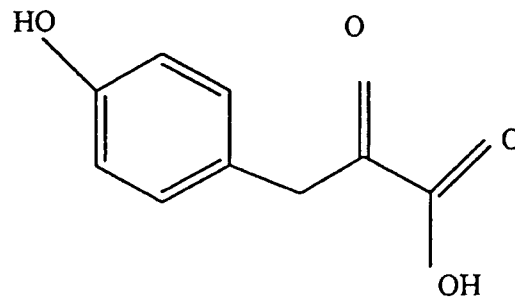
成份	2a 重量%	2b 重量%	相
棕櫚酸異硬脂醯基酯	6.00	6.00	A
辛酸 C <sub>12</sub> -C <sub>15</sub> 烷酯	3.00	3.00	A
PEG-100 硬脂酸酯	2.00	2.00	A
羥基硬脂酸甘油酯	1.50	1.50	A
硬脂醇	1.50	1.50	A
硬脂酸	3.00	4.00	A
TEA, 99%	1.20	1.20	B
二甲聚矽氧烷	1.00	1.00	A
脫水山梨醇單硬脂酸酯	1.00	1.00	A
矽酸鎂鋁	0.60	0.60	B
維生素 E 乙酸酯	0.10	0.10	A
膽固醇	0.50	0.50	A
聚二甲矽氧烷	0.01	0.01	B
三仙膠	0.20	0.20	B
羥基乙基纖維素	0.50	0.50	B
對羥基苯甲酸丙酯	0.10	0.10	B
EDTA 二鈉	0.05	0.05	B
丁基化羥基甲苯	0.05	0.05	B
4-羥基苯基丙酮酸酯	0.05	2.00	B
菸鹼醯胺	1.00	1.00	B
金屬氧化物	2.50	5.00	B
對羥基苯甲酸甲酯	0.15	0.15	B
水	BAL*	BAL*	B
總計	100.00	100.00	B

\*BAL 意謂其餘。

## 實例 2

製備在本發明範疇內之化妝組合物。本發明化合物之酮形式與烯醇形式具有皮膚美白效應。

酮形式



烯醇形式

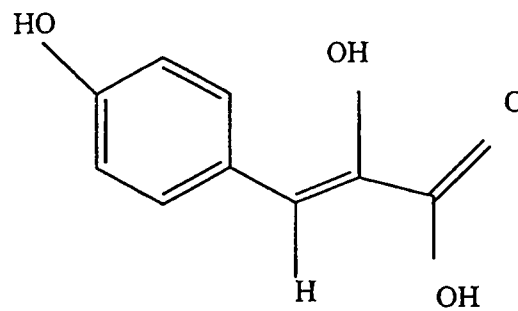


表 3

	重量%	相
水, DI	其餘	A
EDTA二鈉	0.05	A
矽酸鎂鋁	0.6	A
對羥基苯甲酸甲酯	0.15	A
聚二甲矽氧烷	0.01	A
1,3-丁二醇	3.0	A
羥基乙基纖維素	0.5	A
甘油, USP	2.0	A
三仙膠	0.2	A
三乙醇胺	1.2	B
硬脂酸	3.0	B
對羥基苯甲酸丙酯NF	0.1	B
羥基硬脂酸甘油酯	1.5	B
硬脂醇	1.5	B
棕櫚酸異硬脂醯基酯	6.0	B
C12-15醇辛酸酯	3.0	B
二甲聚矽氧烷	1.0	B
膽固醇NF	0.5	B
脫水山梨醇硬脂酸酯	1.0	B
微粉化二氧化鈦	5.0	C
生育酚乙酸酯	0.1	B
PEG-100硬脂酸酯	2.0	B
硬脂醯基乳酸鈉	0.5	B
羥基辛酸	0.1	C
4-羥基苯基丙酮酸酯	10.0	C
PARSOL MCX	2.4	C
$\alpha$ -沒藥醇	0.2	C

如下製備此實例之組合物：

1. 將相 A 加熱至 80°C
2. 在另一容器中，將相 B 加熱至 75°C
3. 將 B 添加至 A 中且在熱散失下混合 30 min。

4. 在 50°C 下添加相 C 且混合 10 min。

### 實例 3-10

在本發明之範疇內製備一組適用於本發明之方法之其他組合物且在下表中列出。

表 4

成份	相	實例(重量%)							
		3 酸皂鹼	4	5	6	7	8	9	10
硬脂酸	A	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9	17.9
鯨蠟硬脂基硫酸鈉*(乳化劑)	A		2.2		1	1.5	2	3	2
Myrj 59*(乳化劑)	A			2	2	2	2	2	1
Span 60*(乳化劑)	A			2	2	2	2	2	1
4-羥基-苯基丙酮酸酯	B	0.05	0.05	2.0	2.0	3.5	3.5	5.0	10.0
微粉化氧化鋅	B	2.50	5.00	5.00	2.50	2.50	5.00	2.50	5.00
KOH, 22%(皂與硬脂酸就地形成)		2.20							
甲氧基肉桂酸辛酯		2.50			2.50	2.50		2.50	
水	B	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL	BAL
甘油	B	1	1	1	1	1	1	1	1

### 實例 11

此實例展示根據本發明之方法使用 4-羥基苯基丙酮酸酯作為皮膚美白劑之皮膚美白效應。此實驗係使用 Melanoderm 培養物進行。使用色度計量測發光以檢定 3-D 皮膚模型之黑化程度。

### 用於 Melanoderm 培養物之方法

Melanoderm 培養物係得自 MatTek Corporation, Ashland, Massachusetts。根據製造者之指示維持 Melanoderm。用於

維持Melanoderm培養物之基礎培養基為除抗真菌劑及抗生素外，補充未指定量之表皮生長因子、胰島素、氫皮質酮及專屬表皮分化化合物之DMEM。

為長期維持Melanoderm，基礎培養基補充有bFGF與MSH，其為黑素細胞生長及黑素生成之刺激劑之化合物。每隔一天饋入培養物，歷時共達2週，在執行饋料時，在DMSO或培養基中製得之新鮮活性製劑亦施用於Melanoderm。每一處理條件進行兩次且進行Melanoderm培養物之數位攝影以評估總色素沉著。同樣，進行Melanoderm之微觀成像以評估角質細胞及黑素細胞之細胞生存力。為進一步證明處理無細胞毒素，在處理培養物後24小時，執行上澄液之LDH檢定(Promega, Madison, WI)。

#### Solvable黑色素檢定

製備用於檢定之組織：

處理後，通常將組織冷凍直至完成實驗。每次解凍少量組織且將其置放於D-PBS中以自培養基及殘餘測試物品中移除過量酚紅。自插入物移出單一組織。將墨點乾燥且置放於1.7 ml微量離心管中。對所有樣品進行重複。添加250 µl Solvable™(組織及凝膠增溶劑 0.5 M-Packard BioScience Co.，目錄編號6NE9100(NEF910))。將管密閉且確保組織完全浸沒。連同標準品一起在60°C下培養隔夜。早上，將樣品渦旋。有時，厚組織將需要額外時間完成溶解過程。

製備標準品：

將黑色素 (Sigma, 目錄編號 M 8631) 溶解於 1 mg/ml 之 Solvable 中。可在 37°C 下將溶液逐漸溫熱，歷時 15 分鐘。避光儲存溶液。

製備標準曲線品：

自含有於總共 250  $\mu$ l Solvable 中之 0  $\mu$ g 至 250  $\mu$ g 黑色素之標準品製備稀釋物。將稀釋物連同樣品一起培養。

讀取檢定：

將樣品及標準品冷卻。在 13,000 rpm 下離心 5 分鐘得離心塊。用 200  $\mu$ l 樣品及標準品之每一者填充微孔板 (C-96)。當吸液時，有一些樣品發泡。在進行板讀數前，輕輕吹過樣品以使氣泡破碎。在 490 nm 下，進行板讀數。在下表中展示結果。

表 5

黑色素標準品 mg/ml	OD=490 nm
800	2.727
400	1.321
200	0.573
100	0.321
50	0.184
25	0.065
對照物	OD=490 nm
ETOH	1.035
未處理物	1.259
4-羥基苯基丙酮酸酯 ( $\mu$ M)	OD=490 nm
5	1.236
50	0.687
500	0.565
1000	0.453

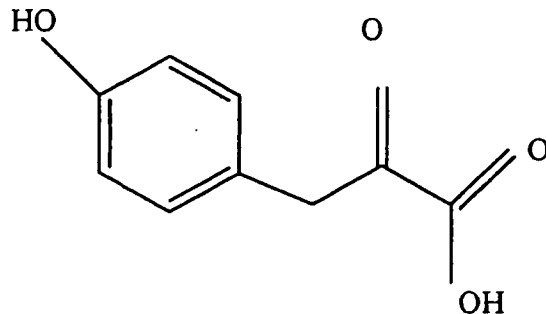
自以上列表顯示之結果看出本發明之化合物4-羥基苯基丙酮酸酯降低黑色素合成。

應瞭解，本文中說明且描述之本發明之特定形式意欲僅具代表性。在不脫離本揭示內容之明確教示之情況下，可在例示性實施例中進行包括(但不限於)彼等在本說明書中提出之變化。因此，在確定本發明之全部範疇過程中，應參考以下隨附申請專利範圍。貫穿本申請案，引用各種公開案。此等公開案之每一者之全文係藉此以引用的方式併入本文中。

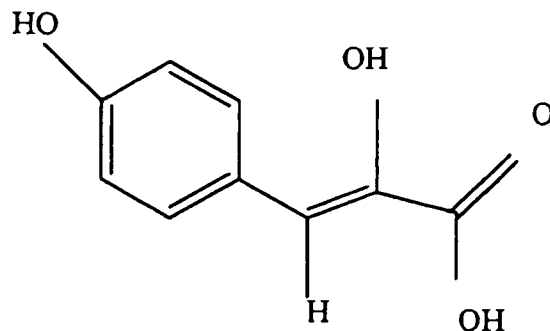
## 十、申請專利範圍：

1. 一種包含以下物質的組合物於製備用於皮膚美白之化妝品之用途，

a. 0.000001%至50%之通式IA化合物、通式IIA化合物或其混合物：



(IA)



(IIA)

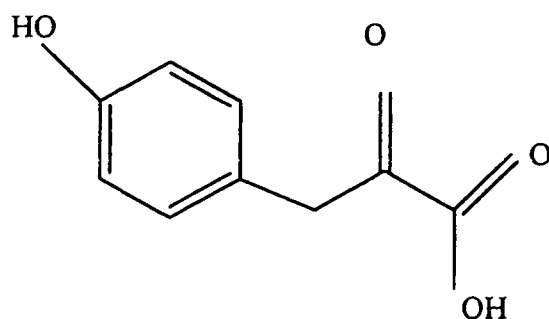
；及

b. 化妝品上可接受之載劑。

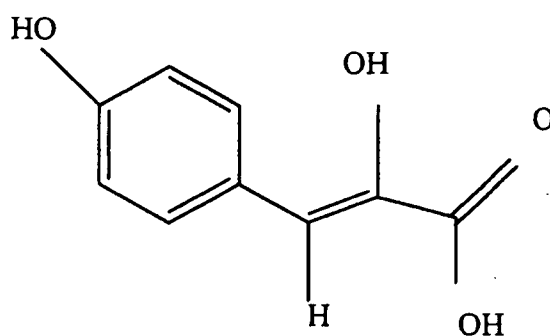
2. 如請求項1之用途，其中該化合物為4-羥基苯基丙酮酸酯。
3. 如請求項1之用途，其中該組合物進一步包含防曬劑。
4. 如請求項3之用途，其中該防曬劑為微粉化金屬氧化

物。

5. 如請求項1之用途，其中該組合物進一步包含選自由下列各物組成之群的皮膚有益劑： $\alpha$ -羥基酸、 $\beta$ -羥基酸、聚羥基酸、樺木酸、玻尿酸、氫醌、第三丁基氫醌、維生素C衍生物、二元酸、類視色素、間苯二酚衍生物及其混合物。
6. 如請求項1之用途，其中該組合物進一步包含選自由下列各物組成之群的有機防曬劑：二苯甲酮-3、二苯甲酮-4、二苯甲酮-8、DEA、甲氧基肉桂酸酯、乙基二羥基丙基-PABA、甘油基PABA、胡莫柳酯(Homosalate)、鄰氨基苯甲酸甲酯、奧克立林(Octocrylene)、辛基二甲基PABA、甲氧基肉桂酸辛酯(PARSOL MCX)、水楊酸辛酯、PABA、2-苯基苯并咪唑-5-磺酸、TEA水楊酸酯、3-(4-甲基亞苯甲基)-樟腦、二苯甲酮-1、二苯甲酮-2、二苯甲酮-6、二苯甲酮-12、4-異丙基二苯甲醯基甲烷、丁基甲氧基二苯甲醯基甲烷(PARSOL 1789)、依託立林(Etocrylene)及其混合物。
7. 一種化妝組合物，其包含：
  - a. 0.000001%至50%之通式IA化合物、通式IIA化合物或其混合物：



(IA)



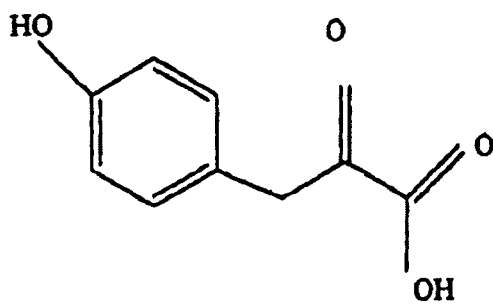
(IIA)

；及

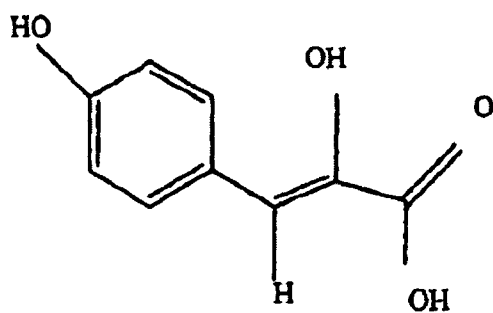
b. 化妝上可接受之載劑。

8. 如請求項7之化妝組合物，其中該化合物為4-羥基苯基丙酮酸酯。
9. 如請求項8之化妝組合物，其中該化合物構成0.00001%至10%之該組合物。
10. 如請求項8之化妝組合物，其中該化合物構成0.001%至7%之該組合物。
11. 如請求項8之化妝組合物，其中該化合物構成0.01%至5%之該組合物。
12. 一種用於皮膚美白之化妝組合物，其包含：

a. 0.000001%至50%之通式IA化合物、通式IIA化合物或其混合物：



(IA)



(IIA)

；及

b. 化妝上可接受之載劑。