

發明專利說明書²⁰⁰⁵²⁸¹²⁶

(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： 94102411

※申請日期： 94 1 27

※IPC 分類： A61K 35/18, 7/00

一、發明名稱：(中文/英文)

美白劑

WHITENING AGENT

A23L 1/28, 2/52,

C12N 9/99

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 三得利股份有限公司

SUNTORY LIMITED

2. 財團法人岐阜縣國際生物技術研究所

GIFU INTERNATIONAL INSTITUTE OF BIOTECHNOLOGY

代表人：(中文/英文)

1. 佐治信忠 / SAJI, NOBUTADA 2. 野澤義則 / NOZAWA, YOSHINORI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國大阪府大阪市北區堂島濱 2 丁目 1 番 40 號

1-40, Dojimahama 2-chome, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka, JAPAN

2. 日本國岐阜縣各務原市那加不動丘 1 丁目 1 番地

1, Nakafudogaoka 1-chome, Kakamigahara-shi, Gifu, Japan

國籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 諏訪芳秀

/ SUWA, YOSHIHIDE

2. 大口健司

/ OGUCHI, KENJI

3. 野澤義則

/ NOZAWA, YOSHINORI

4. 赤尾幸博

/ AKAO, YUKIHIRO

國籍：(中文/英文)

1. 至 4. 日本國 / JAPAN

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. 日本國；2004年01月30日；特願2004-024420（主張優先權）

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明乃關於美白劑。更詳言之，本發明乃關於含有殼斗科櫛屬植物之溶劑萃取物而具有美白作用之飲食品、香粧品或醫藥品。

【先前技術】

老人斑、雀斑及日曬後皮膚上之色素沈澱現象，隨著年齡之增加，容易發生、增加或不易消失而成為中高年齡層者之煩惱。為皮膚著色之原因之黑色素，由在表皮及真皮間之黑細胞(melanocyte)中之黑色素生成顆粒(melanosome)產生，所產生之黑色素藉滲透作用擴散到鄰近細胞。該黑細胞內之生化學反應被推測如下。即，為必需胺基酸之酪胺酸受酪胺酸激酶之作用而成為多巴醌，再藉酵素或非酵素性氧化作用經由紅色素及無色素而變成黑色之黑色素之過程乃係黑色素之產生過程。因此，抑制反應之第一階段之酪胺酸酶之作用在抑制黑色素產生上極為重要。防止該黑色素之產生及沈澱之藥劑，即美白劑之研發極受期待，至目前為止，已有很多藥劑被開發問市。

該藥劑中，有鞣花酸(參考專利文獻 1)、抗壞血酸、氫醌、麴酸、胎盤萃取物及熊果苷等。另外，植物萃取成分也有火棘(*Pyracantha fortuneana*)(參考專利文獻 2)之萃取物、杏仁或榎櫨之萃取物(參考專利文獻 3)、檜木或茉莉等(參考專利文獻 4)，或紅蔥(*Eleutherine plicata*)(參考專利文獻 5)等之報告。

專利文獻 1：特開昭 64-79103 號公報

專利文獻 2：特開 2001-139482 號公報

專利文獻 3：特開平 8-119848 號公報

專利文獻 4：特開平 11-60467 號公報

專利文獻 5：特開平 9-25214 號公報

【發明內容】

發明所欲解決之課題

然而，以往之黑色素生產抑制劑，就安定性、副作用、功效等而言，難令人滿意，且就供應穩定性或服藥順從性之觀點而言，也難令人滿意之問題。因此，本發明之目的在提供來源於自然，對於人體之安全性高，且供應穩定性無問題而服藥順從性也能令人充分滿意之美白劑。

解決課題之手段

本發明研究者為解決上述問題經銳意研究之結果，從特定植物最好利用特定溶劑而得之萃取物，發現具有強力之酪胺酸酶活性抑制作用或黑色素合成抑制作用，做為美白用組成物甚為有用。換言之，本發明研究者特別以乙醇等低級醇類之水溶液從山毛櫸類等殼斗科櫸屬植物萃取而得之萃取物，可提供美白用組成物，經再三檢討結果完成了本發明。

換言之，本發明係關於：

(1)一種美白劑，含有殼斗科櫸屬植物之溶劑萃取物。

(2)如(1)項之美白劑，其中萃取物係萃取液、萃取液之濃縮物或萃取液之乾燥物。

(3)如(1)項或(2)項之美白劑，其中殼斗科槲屬植物係山毛櫸類。

(4)如(1)項至(3)項中任一項之美白劑，其中殼斗科槲屬植物係呈山毛櫸類木材所構成之木片、或者威士忌酒或白蘭地酒熟成用酒桶之形態者。

(5)如(1)項至(4)項中任一項之美白劑，其中溶劑係含低級醇類之水溶液。

(6)如(5)項之美白劑，其中低級醇類係乙醇。

(7)如(6)項之美白劑，其中溶劑之乙醇濃度係10至100體積%者。

(8)如(6)項或(7)項之美白劑，其中溶劑係蒸餾含乙醇物而得者。

(9)如(1)項至(8)項之美白劑，其中溶劑萃取物係藉由將蒸餾含乙醇物所得者在山毛櫸桶中與山毛櫸桶材接觸而得者。

(10)如(9)項之美白劑，其中接觸期間在半年以上。

(11)如(1)項之美白劑，係威士忌酒、白蘭地酒、或者其濃縮物或乾燥物中之任一種。

(12)如(1)項至(11)項中任一項之美白劑，係屬飲品、香粧品或醫藥品。

(13)如(12)項之美白劑，係屬外用香粧品或外用醫藥品。

(14)如(12)項之美白劑，係屬飲品、口腔用香粧品或口服醫藥品。

(15)一種飲食品用、香粧品用或醫藥品用之添加劑或調配劑，其特徵為：含有殼斗科櫟屬植物之溶劑萃取物。

(16)一種黑色素產生抑制劑，其特徵為：含有殼斗科櫟屬植物之溶劑萃取物。

(17)一種殼斗科櫟屬植物之溶劑萃取物之用途，係用於製造美白劑。

發明之功效

依據本發明之殼斗科櫟屬植物之溶劑萃取物，其美白作用強而安全性高，因此，該溶劑萃取物或含有該溶劑萃取物之組成物可用於製造美白劑(例如具有美白作用之飲食品、香粧品或醫藥品等，或飲食用、香粧品用或醫藥品用之添加劑等)。再者，殼斗科櫟屬植物或其溶劑萃取物可做為具有美白作用之飲食品、香粧品或醫藥品之製造原料。

【實施方式】

實施本發明之最佳形態

本發明詳細說明如下：

本發明乃關於含有殼斗科櫟屬植物之溶劑萃取物之美白劑。

本發明所使用殼斗科(Fagaceae)櫟屬植物(*Quercus* sp.)之例，可列舉如枹(*Quercus serrata* Thunb.)、水櫟(*Quercus grosseserrata* Blume, *Quercus crispula* Blume, *Quercus mongolica* Fisch. var. *grosseserrata*(Blume) Rehd. et Wils.)、櫟(*Quercus acutissima* Carruth.)、雄櫟(*Quercus variabilis* Blume)、櫟(*Quercus dentata*

Thunb.)、枹櫟(*Quercus aliena blume*)、姥芽櫟(*Quercus phillyraeoides* A. Gray)、鐵櫟(*Quercus myrsinaefolia* Blume, *Cyclobalanopsis myrsinaefolia*(Blume) Oerst.)、櫟(*Quercus glauca* Thunb., *Cyclobalanopsis glauca*(Thunb.)Oerst.)、衝羽根櫟(*Quercus paucidentata* Franch., *Quercus salicina* Blume, *Cyclobalanopsis paucidentata* Kudo et Masam., *Quercus sessilifolia* Blume, *Cyclobalanopsis sessilifolia* Blume)、白背櫟(*Quercus stenophylla* Makino, *Quercus salicina* Blume, *Cyclobalanopsis salicina*(Blume) Oerst.)、縞紋櫟(*Quercus glauca* Thunb. var. *fasciata* Blume)、飛龍櫟(*Quercus glauca* Thunb. var. *lacera* Matsum.)、血櫟(*Quercus acuta* Thunb., *Cyclobalanopsis acuta*(Thunb.)Oerst.)、石櫟(*Quercus gilva* Blume, *Cyclobalanopsis gilva*(Blume)Oerst.)、白櫟(*Quercus alba* L.)、阿利桑那白櫟(*Quercus arizonica*)、沼澤白櫟(*Quercus bicolor* Willd.)、伊大利櫟(*Quercus cerris* L.)、阿利桑那低櫟(*Quercus chrysolepis* Liebm.)、黑傑克櫟(*Quercus marilandica*)、石栗(*Quercus cornea* Lour., *Lythocarpus cornea* (Lour.)Rehd.)、真櫟(*Quercus gambelii* Nutt.)、葉櫟(*Quercus agrifolia* Nee)、藍櫟(*Quercus douglasii*)、水櫟(*Quercus nigra*)、棕櫟(*Quercus palmeri*)、針櫟(*Quercus palustris*)、加州低櫟(*Quercus dumosa*)、愛美麗櫟(*Quercus emoryi* Torr.)、

聳櫟 (*Quercus engelmannii* Greene)、奧勒岡白櫟 (*Quercus garryana* Dougl)、加州白櫟 (*Quercus lobata* Nee)、黑櫟 (*Quercus velutina*)、加州黑櫟 (*Quercus kelloggii*)、大果櫟 (*Quercus macrocarpa*)、波葉櫟 (*Quercus undulata* Torr.)、軟木櫟 (*Quercus lucombeana* Sweet, *Quercus suber* L.)、聖櫟 (*Quercus ilex* L.)、琉球白背櫟 (*Quercus miyagii* Koidz., *Cyclobalanopsis miyagii* (Koidz.) Kudo et Masamune)、小櫟 (*Quercus pungens*)、蒙古枹 (*Quercus mongolica* Fisch. var. *mongolica*)、栗櫟 (*Quercus prinus* L.)、英國櫟 (*Quercus robur* L.)、西班牙櫟 (*Quercus falcata*)、北方血櫟 (*Quercus rubra*)、維吉尼亞櫟 (*Quercus virginiana*)、內陸櫟 (*Quercus wislizeni*)、星狀櫟 (*Quercus stellata*)、高山櫟 (*Quercus semicarpifolia* Sm.)、無柄櫟 (*Quercus peraea* (Mattuschka) Lieblein) 等。自古做為威士忌酒或白蘭地酒等之製造、貯藏用酒桶之原料之多數植物皆屬於該屬種類。特別是被稱為山毛櫟類 (oak 類) 之植物種類為較佳。本發明中所指山毛櫟類乃係殼斗科櫟屬植物中，威士忌酒或白蘭地酒等之製造、貯藏用酒桶之原料所使用之植物群。本發明中可善加利用該山毛櫟類。其中以白櫟、英國櫟、無柄櫟、西班牙櫟、大果櫟或水櫟等為最佳。

就上述植物而言，做為原料而使用之部位並無特別限制，樹幹、葉、枝、樹皮、花、果實等皆可利用，但以從樹幹及主枝除去樹皮之心材中萃取為宜。又，萃取可在採

取後立即進行，或於乾燥後進行。必要時可經粉碎、裁斷、切細、成形等加工後再使用。由上述植物之木材製得之切片、木粉、木桶等屬於上述加工品範圍。木桶在溶劑萃取前，以將內壁用火加熱處理為較宜。

本發明中所使用之萃取溶劑，以低級醇類之水溶液為較佳。上述低級醇類指碳數 1 至 4 之醇類(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等)。水溶液中之低級醇類濃度以能萃取得美白作用強之萃取物為要，具體言之，低級醇類水溶液中之低級醇類濃度，通常在約 10 至 100 體積%範圍，其中以約 30 至 99 體積%為較佳。倘若考慮最終調配在飲食品等中，萃取溶劑就安全性觀點而言，以使用乙醇水溶液為較佳。又，所述萃取溶劑，除低級醇類和水之外，在不會大幅度損及萃取效率範圍下，尚可含有其他成分。例如必要時可含有糖類、鹽類或胺基酸等水溶性成分或各種其他溶劑(例如乙酸乙酯、丙酮等)。

因此，使用例如乙醇為低級醇類時，乙醇水溶液可使用工業用級和水之混合物，或各種酒精製品或其半成品。例如白蘭地酒、威士忌酒、白酒、日本清酒、啤酒、發泡酒、蒸餾酒、伏特加酒或其半製品等。其製造方法可按照常法進行。使用植物原料製成木桶，注入溶劑於其中進行萃取時，溶劑以使用蒸餾乙醇含有物所得者為較佳。上述「蒸餾乙醇含有物所得者」乃指蒸餾含乙醇之溶液所得之蒸餾物。具體而言，將麥芽、米、葡萄等作為原料之一部分加以糖化，發酵所得之乙醇含有物，經單式蒸餾或複式

蒸餾而製成者。例如以使用燒酒、伏特加酒、威士忌酒貯藏前原酒(例如麥芽威士忌原酒之新壺(new pot)、穀物威士忌原酒之新酒(new make))、白蘭地酒貯藏前原酒(即 nouvelle)等為較佳。其中以威士忌酒貯藏前原酒、白蘭地酒貯藏前原酒為更佳。其製造方法可按照常法實施。該時，其萃取條件以室溫下進行約半年至 30 年左右為較佳。

本發明中做為原料植物之溶劑萃取方法並無特別限制，使溶劑和上述植物原料接觸而進行。將原料浸漬於溶劑中，或使用植物原料形成桶等容器，其中注入溶劑亦行。然後，靜置保存，或加熱迴流或浸漬萃取等，萃取方法係依照周知方法視期望之性質而適當地設定。萃取可在常溫或加溫下進行。萃取溫度無特殊限制，但在操作上，以在溶劑之沸點以下之溫度為宜。萃取所需時間隨溫度條件或萃取方法而異，通常在約 30 分鐘以上。對於萃取時間之上限無特殊限制，大多數情況約 30 年就已十分足夠。當然，本發明亦包括 30 年以上。

依據本發明，於上述萃取後藉由本身為周知方法，將殼斗科櫟屬植物，其處理物或其加工品與含有美白成分之萃取液加以分離。該分離方法可依照周知方法，例如離心，過濾等而實施。本發明可以將萃取液提供美白劑使用，也可將萃取液之濃縮物或乾燥物(濃縮乾涸物)做為美白劑使用。該濃縮可在常壓或減壓下進行。藉濃縮將濃縮液之體積減少成約 5 至 70 體積%，其中以減少成約 10 至 50 體積%為較佳。乾固物可由含有美白成分之萃取液在減壓下蒸發

溶劑而製得。

再者，本發明之溶劑萃取物也包括萃取所得萃取物再經例如管柱層析法等分離精製而成者。如此所得之溶劑萃取物可以完成萃取操作所得之萃取液，部分去除萃取液之溶劑而成之濃縮物，或完全去除溶劑之乾固物之狀態使用。就保存安定性或容易搬運之觀點而言，以使用乾燥物為較佳。本發明所謂溶劑萃取物乃指上述萃取液、濃縮物或乾燥物。又，製成含有本發明之溶劑萃取物之美白用組成物，該含有具備美白作用之上述萃取物之組成物可直接做為美白劑使用，另外，亦可例如添加氧化鈦、碳酸鈣、蒸餾水、乳糖、澱粉或下列實施例所記載之具體例等適當液態或固態之賦形劑或增量劑後而做為美白劑使用。美白劑中之溶劑萃取物之混合比例別無限制，依據萃取物之性狀(例如萃取液、濃縮物或乾燥物)，例如可適當地設定在約 0.01 至 100 重量%範圍。

又，依據本發明可調製成含有殼斗科櫨屬植物之溶劑萃取物之飲食品、香粧品及醫藥品等。溶劑萃取物之調配比例別無限制，視萃取物之性狀(例如萃取液、濃縮或乾燥物)，例如可調配在約 0.01 至 100 重量%範圍，其中以適度設定在約 0.1 至 80 重量%範圍為較佳。

上述飲食品，例如在水飴、含錠、口香糖、養樂多、冰淇淋、布丁、果凍、水羊羹、酒精飲料、咖啡飲料、純果汁、果汁飲料、碳酸飲料、清涼飲料、牛奶、乳液飲料、乳酸菌飲料等中含有適量之溶劑萃取物而提供為飲食品。

該飲食品在必要時依照常法調配各種添加劑而製造之。

調製該飲食品時，例如可將一般做為食品原料使用之下列添加劑，例如葡萄糖、果糖、蔗糖、麥芽糖、山梨醇、甜菊精(stevioside)、甜茶素(rubusoside)、玉米糖漿、乳糖、枸橼酸、酒石酸、蘋果酸、琥珀酸、乳酸、L-抗壞血酸、dl- α -生育酚、異抗壞血酸鈉(sod erythorbate)、甘油、丙二醇、甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、脂肪酸蔗糖酯、山梨醇酐脂肪酸酯、脂肪酸丙二醇酯、阿拉伯膠、角叉菜膠、酪蛋白、明膠、果膠、石花菜(瓊脂)、維生素B類、菸鹼醯胺、泛酸鈣、胺基酸類、鈣鹽類、色素、香料、保存劑等依照常法適量調配而製造之。

本發明中所謂香粧品乃包括被稱為化粧品或香料製品之製品，提供本發明之溶劑萃取物時，可在化粧水、化粧乳霜、乳液、粉底、口紅、整髮料、生髮水、生髮劑、洗髮劑、潤濕精、沐浴劑等非口腔用之香粧品、或牙膏、漱口劑、洗口液、口腔香料等口腔用之香粧品中含有適量之溶劑萃取物而製成香粧品。

該香粧品可適度配入一般作為香粧品原料使用之下列添加劑，例如植物油等油脂類、羊毛脂或蜜蠟等蠟類、碳化氫類、脂肪酸、高級醇類、酯類、各種界面活性劑、色素、香料、維生素類、植物、動物性萃取成分、紫外線吸收劑、抗氧化劑、防腐·殺菌劑、保濕劑(例如尿素、透明質酸)等，並按照常法而製造之。

做為醫藥品使用時，必要時可配入各種添加劑，並含

有適量之溶劑萃取物而製成各種劑型之醫藥品。例如做為錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、糖漿劑、萃取液劑等經口醫藥品，或軟膏、眼用軟膏、洗潔劑、乳霜、貼附劑、栓劑、點眼劑、注射劑等非經口醫藥品而提供。該醫藥品可使用各種添加劑依照常法而製造。所使用添加劑無特殊限制，可採用一般使用者，例如澱粉、乳糖、白糖、甘露醇、羧甲基纖維素、玉米澱粉、無機鹽等固形載劑、蒸餾水、生理食鹽水、葡萄糖水溶液、乙醇等醇類、或丙二醇、聚乙二醇等液體載劑、各種動植物性油、白色凡士林、石蠟、蠟等油性載劑等。

使用乙醇水溶液作為溶劑時，或使用飲食經驗豐富之山毛櫸類之萃取液作為原料植物時，由於經口服用時之安全性甚優，所以適合作為飲食品、經口醫藥品、口腔用香粧品等。因此，可使用威士忌酒或白蘭地酒，或其濃縮物以及乾燥物作為溶劑萃取物，調製成適當之飲食品、經口醫藥品、口腔用之香粧品。

又，使用本發明之溶劑萃取物調製飲食品、香粧品或醫藥品時，也可併用其他美白劑，或黑色素生產抑制劑，例如鞣花酸、抗壞血酸、氫醌、麴酸、胎盤萃取物、熊果苷、或火棘、杏仁、木瓜、扁柏、茉莉、紅蔥等植物之萃取成分等。該植物萃取成分和本發明之溶劑萃取物之調配比例雖不能一概而論，通常以重量比率計約在 1：9 至 9：1 範圍。

本發明中所謂飲食品用、香粧品用或醫藥品用之添加

劑或調配劑乃指香料、色素、抗氧化劑等飲食品、香粧品或醫藥品上通常使用之添加劑或調配劑中混合以溶劑萃取物者。其混合比率可適加設定之。一般，其混合比率在例如約 0.01 至 100 重量%範圍，其中以 0.1 至 80 重量%為較佳。此處所使用飲食品、香粧品或醫藥品用添加劑或調配劑如同上述各種添加劑。

實施例

本發明據實施例更詳細說明如下。但是本發明不侷限在其範圍。

(試驗方法)酪胺酸酶抑制活性之評估方法

下述實施例中，評估酪胺酸酶抑制活性以作為美白作用之指標。試驗方法如下。

B16 鼠黑色素瘤細胞在 5%二氧化碳、37°C 之條件下，藉含有 10%牛胎兒血清之 DMEM 培養基培養之。被檢驗物質係以 DMSO 適當地溶解凍結乾燥品而提供於試驗。將被檢驗物質與由 B16 黑色素瘤細胞調製成之酪胺酸酶粗酵素液混合，添加作為基質之 L-多巴並使其最終濃度為 0.05%。在 37°C 下反應 20 分鐘，測定 492nm 之吸光度 A。吸光度 A 和多巴色素量成比例。關於對照組，將上述反應系中未添加被檢驗試料者進行同樣操作而測定其 492nm 之吸光度 B，並按照下式計算酪胺酸活性抑制率。

$$\text{抑制率 (\%)} = (1 - A/B) \times 100$$

以梯度方式改變被檢驗試料濃度 ($\mu\text{g}/\text{反應溶液 ml}$) 並測定上述抑制率，由內插法求得抑制率為 50%時之試料

濃度，以該濃度做為 IC_{50} 。

實施例 1

探討白櫟萃取物之有無對於美白作用之影響。

(發明製品 1)：

將工業用乙醇與水混合，成為 60 體積%之乙醇水溶液。在該乙醇水溶液(2.4L)中添加白櫟木片(1×1×2cm)(240g)，在 85°C 下加熱 5 分鐘後，室溫下放置 24 小時，再於 85°C 下加熱 5 分鐘。所得萃取液經減壓乾燥而得乾燥製品(7.2g)。

(發明製品 2 至 5)：

調製威士忌酒貯藏前原酒使用之新壺(new pot)。即，粉碎發芽之大麥(麥芽)，混合溫水而行糖化，加入酵母於過濾之糖液使之發酵，而得酒精度數為 7.0 至 7.5 體積%之醪。放入該醪於銅質單式蒸餾器中，蒸餾二次，而得酒精濃度為 60 體積%之含酒精組成物(即新壺)。

其次，使用白櫟製造威士忌酒製造用之酒桶(內容量為 230L)。酒桶內壁用直火加熱處理之。

該酒桶中放入 210L 之上述酒精溶劑(即新壺)，加栓塞後，室溫下保存於貯藏庫中。經時採取萃取液，於 3 年(發明製品 2)，5 年(發明製品 3)，12 年(發明製品 4)，18 年(發明製品)之時點採取之。將所得萃取液減壓乾燥，做為被檢驗物質。

(發明製品 6)：

將按照相同方法製造且保存期間 12 年以上之萃取物

數種摻合所得之山多利威士忌山崎(註冊商標名)12年予以減壓乾燥，得到被檢驗物質(發明製品6)。

依照上述方法測定該發明製品之酪胺酸酶抑制活性。

關於對照品，使用新壺經減壓乾燥者(對照品1)。其結果示於表1。

較之對照品，本發明製品皆確認有強力酪胺酸酶抑制活性。特別是使用新壺做為溶劑時，保存期間愈長其作用愈強。

與多種化粧品或外用醫藥品中使用做為美白成分之鞣花酸以相同試驗系評估之結果($IC_{50}=137\mu\text{g/ml}$)相較，本發明製品顯示具有與鞣花酸同等以上之強力效果。

由上述可知本發明製品具備強力美白作用，特別是保存期間愈長其美白作用愈強。這些製品由於以乙醇水溶液作為溶劑，且按照飲食經驗豐富之威士忌酒之製造方法製成，因此可提供具有足可供口服之高安全性之美白劑。

表 1

被檢驗試料		酪胺酸酶抑制活性 IC ₅₀ (μ g/ml)
發明製品 1	白櫟木片萃取物	99
發明製品 2	室溫保存 3 年	355
發明製品 3	室溫保存 5 年	108
發明製品 4	室溫保存 12 年	52
發明製品 5	室溫保存 18 年	24
發明製品 6	山多利威士忌山崎 (註冊商標)12 年	50
對照品 1	新壺之乾燥品	10000 以上

實施例 2

探討英國櫟萃取物有無對於美白作用之影響。

(發明製品 7)：

將工業用乙醇與水混合成為 70 體積%之乙醇水溶液。在該乙醇水溶液(10L)中，添加為英國櫟之一種之利姆山櫟 1kg 經細切者，在 85°C 下加熱 5 分鐘後，放置室溫下 24 小時，再於 85°C 下加熱 5 分鐘。所得萃取液經減壓乾燥而得 148g 之乾燥品。

(發明製品 8 至 11)：

調製做為白蘭地酒貯藏前原酒用之 nouvelle。即，壓碎白葡萄搾取果汁，添加酵母使之發酵，而得酒精濃度 8 至 10 體積%之葡萄發酵液。在蒸餾器中蒸餾而得含有酒精濃度 70 體積%之含酒精組成物(nouvelle)。

接下來，使用英國櫟製造白蘭地製造用桶(內容量：

370L)。酒桶內壁用直火加熱處理之。

其次，將上述乙醇溶劑(即 nouvelle)350L 裝入該白蘭地酒製造用桶中加以栓塞，在貯藏庫中於室溫下保存之。經時採取，於 7 年(發明製品 8)，10 年(發明製品 9)，15 年(發明製品 10)，20 年(發明製品 11)之時點採取，將所得萃取液減壓乾燥，作為被檢驗物質。

(發明製品 12)：

將按照相同方法長期貯藏所得之萃取物數種混合而得之「山多利白蘭地最優」(註冊商標)減壓乾燥，得到被檢驗物質(發明製品 12)。

按照上述方法測定各發明製品之酪胺酸酶抑制活性。

關於對照品，使用 nouvelle 經減壓乾燥者(對照品 2)。其結果示於表 2。

較之對照品，本發明製品皆確認具有強力酪胺酸酶抑制活性。特別是使用 nouvelle 作為溶劑時，保存期間愈長其作用愈強。

表 2

被檢驗試料		酪胺酸酶抑制活性 IC ₅₀ (μ g/ml)
發明製品 7	英國標萃取物	411
發明製品 8	室溫保存 7 年	482
發明製品 9	室溫保存 10 年	413
發明製品 10	室溫保存 15 年	228
發明製品 11	室溫保存 20 年	97
發明製品 12	山多利白蘭地最優 (註冊商標)	109
對照品 2	nouvelle 之乾燥品	10000 以上

較之對照品，本發明製品皆確認具有強力之酪胺酸酶抑制活性。特別是使用 nouvelle 為溶劑時，保存期間愈長其作用愈強。

由上述顯示本發明製品之美白作用強，特別是保存期間愈長其美白作用愈強。這些製品由於使用乙醇水溶液做為溶劑，且按照飲食經驗豐富之白蘭地酒之製造方法而製成，所以可提供具有足可供口服之高安全性之美白劑。

實施例 3

使用發明製品 6 評估其細胞內黑色素生產抑制作用。

被檢驗物質使用上述發明製品 6(即山多利威士忌山崎(註冊商標)12 年)。即，將山多利威士忌山崎(註冊商標)12 年加以減壓乾燥，以最終濃度為 $100 \mu\text{g/ml}$ 而使用。

細胞內黑色素量按照下述方法測定之，將 4×10^4 個 B16 黑色素瘤細胞放置在 60mm 之塑膠質培養皿中進行預培

養。經 24 小時之預培養後添加被檢驗物質。於被檢驗物質存在下，再培養細胞 3 日之後，以 PBS 洗淨，加入 1N 之氫氧化鈉並加熱溶解。測定培養液之 470nm 處之吸光度 C。吸光度 C 和黑色素量成比例。關於對照品，將上述反應系中未添加被檢驗試料者進行同樣操作後，測定其 470nm 處之吸光度 D，再藉由下式計算細胞內黑色素生產抑制率。

$$\text{抑制率(\%)} = (1 - C/D) \times 100$$

又，同時計測細胞數目，探討試料對於細胞增殖之影響。其結果示於表 3。

表 3

	細胞內黑色素生產量之抑制率(%)
發明製品 6	28.5

發明製品 6 顯示細胞內黑色素生產量降低。又，本發明製品之細胞增殖具有與對照品相同之程度，發明製品對於細胞增殖並無影響。

由上述可知本發明組成物能使細胞內黑色素生產量顯著降低，並可提供安全性高之美白劑。

實施例 4

按照下述方法製造含有本發明溶劑萃取物之醫藥品。

錠劑：放入 1kg 之白櫟木片於不銹鋼容器中，加入乙醇濃度為 60 體積%之水溶液(30L)，在 60°C 下攪拌 3 小時。從所得萃取液除去溶劑，而得 15g 之白櫟萃取物(乾燥品)。

將該乾燥品(5g)與乳糖(490g)及硬脂酸鎂(5g)混合，

以單粒式製錠機製錠而成直徑 10mm，重量 300mg 之錠劑。

顆粒劑：粉碎上述錠劑，經整粒篩選而得 20 至 50mesh 之顆粒劑。

實施例 5

按照實施例 4 相同方法調製白櫟萃取物，以下述組成製造含有本發明之溶劑萃取物之各種飲食品。下述組成中之白櫟萃取物(乾燥品)乃實施例 4 所製成者。

水飴：

	(組成)	(重量份)
山梨醇粉末		99.7
香料		0.2
白櫟萃取物(乾燥品)		0.05
山梨醇種晶		0.05
總量		100

糖菓：

	(組成)	(重量份)
砂糖		47.0
水飴		49.76
香料		1.0
水		2.0
白櫟萃取物(乾燥品)		0.24
總量		100

含錠：

(組成)	(重量份)
------	-------

阿拉伯膠	6
葡萄糖	73
白櫟萃取物(乾燥品)	0.05
磷酸二鉀	0.2
磷酸一鉀	0.1
乳糖	17
香料	0.1
硬脂酸鎂	3.55

● 總量 100

口香糖：

(組成)

(重量份)

口香糖膠	20
碳酸鈣	2
甜菊精	0.1
白櫟萃取物(乾燥品)	0.05
乳糖	76.85
香料	1

● 總量 100

牛奶糖：

(組成)

(重量份)

粒狀糖	32.0
水飴	20.0
粉乳	40.0
硬化油	4.0

食鹽	0.6
香料	0.02
水	3.22
白櫟萃取物(乾燥品)	0.16
<hr/>	
總量	100

果凍(咖啡果凍):

(組成)

(重量份)

粒狀糖	15.0
● 明膠	1.0
咖啡萃取物	5.0
水	78.93
白櫟萃取物(乾燥品)	0.07
<hr/>	
總量	100

冰淇淋:

(組成)

(重量份)

● 鮮奶油(45%脂肪)	33.8
脫脂奶粉	11.0
粒狀糖	14.8
加糖卵黃	0.3
香草萃取物	0.1
水	39.93
白櫟萃取物(乾燥品)	0.07
<hr/>	
總量	100

卡士達布丁:

(組成)	(重量份)
牛奶	47.51
全蛋	31.9
高級白糖	17.1
水	3.4
白櫟萃取物(乾燥品)	0.09
總量	100

水羊羹：

(組成)	(重量份)
紅豆餡	24.8
瓊脂粉末	0.3
食鹽	0.1
高級白糖	24.9
白櫟萃取物(乾燥品)	0.1
水	49.8
總量	100

果汁飲料：

(組成)	(重量份)
冷凍濃縮溫州蜜柑果汁	5
果糖葡萄糖液糖	11
枸橼酸	0.2
L-抗壞血酸	0.02
白櫟萃取物(乾燥品)	0.05
香料	0.2



色素	0.1
水	83.43
總量	100

碳酸飲料：

(組成)

(重量份)

粒狀糖	8.0
濃縮檸檬果汁	1.0
L-抗壞血酸	0.10
● 枸橼酸	0.06
枸橼酸鈉	0.05
色素	0.05
香料	0.15
碳酸水	90.55
白櫟萃取物(乾燥品)	0.04

總量	100
----	-----

● 乳酸菌飲料：

(組成)

(重量份)

含乳固形物 21%發酵乳	14.76
果糖葡萄糖液糖	13.31
果膠	0.5
枸橼酸	0.08
香料	0.15
水	71.14
白櫟萃取物(乾燥品)	0.06

總量	100
咖啡飲料：	
(組成)	(重量份)
粒狀糖	8.0
脫脂奶粉	5.0
焦糖	0.2
咖啡萃取物	2.0
香料	0.1
聚甘油脂肪酸酯	0.05
食鹽	0.05
水	84.56
白櫟萃取物(乾燥品)	0.04

總量	100
酒精飲料：	
(組成)	(重量份)
50 體積%乙醇	32
砂糖	8.4
果汁	2.4
白櫟萃取物(乾燥品)	0.2
精製水	57.0

實施例 6

按照實施例 4 相同方法調製白櫟萃取物，以下列所示組成製造含有本發明溶劑萃取物之各種香粧品。下列組成中之白櫟萃取物(乾燥品)乃實施例 4 中所製得者。

牙粉劑：

	(組成)	(重量份)
磷酸氫鈣		42
甘油		18
角叉菜膠		0.9
硫酸月桂酯鈉		1.2
糖精鈉		0.09
對羥基苯甲酸丁酯		0.005
● 白櫟萃取物(乾燥品)		0.05
香料		1
水		36.755
<hr/>		
總量		100

洗口液：

	(組成)	(重量份)
硫酸月桂酯鈉		0.8
甘油		7
● 山梨醇		5
乙醇		15
白櫟萃取物(乾燥品)		0.05
1-薄荷醇		0.05
香料		0.04
糖精鈉		0.1
水		71.96
<hr/>		
總量		100

柔軟香粧品(弱酸性)：

(組成)	(重量份)
甘油	5.0
丙二醇	4.0
透明質酸鈉	0.1
白櫟萃取物(乾燥品)	0.05
聚氧化乙烯山梨糖酐單月桂酸酯 (20 E.O.)	1.5
● 聚氧化乙烯月桂基醚(20 E.O.)	0.5
乙醇	10.0
香料	0.1
染料	微量
防腐劑	微量
紫外光吸收劑	微量
精製水	78.75

潤膚霜：

(組成)	(重量份)
蜜蠟	2.0
硬脂醇	5.0
硬脂酸	8.0
角鯊烷	10.0
自身乳化型丙二醇單硬脂酸酯	3.0
聚氧化乙烯鯨蠟醚(20 E.O.)	1.0
香料	0.5

抗氧化劑	微量
防腐劑	微量
丙二醇	4.8
甘油	3.0
透明質酸鈉	0.1
白櫟萃取物(乾燥品)	0.1
三乙醇胺	1.0
精製水	61.5

● 潤膚洗劑：

(組成)

(重量份)

硬脂酸	2.0
鯨蠟醇	1.5
凡士林	3.0
羊毛脂醇	2.0
液態石蠟	10.0
聚氧化乙烯單油酸酯(10 E.O.)	2.0
香料	0.5
抗氧化劑	微量
防腐劑	微量
丙二醇	4.8
甘油	3.0
透明質酸鈉	0.1
白櫟萃取物(乾燥品)	0.1
三乙醇胺	1.0

精製水 70.0

乳液狀粉底：

(組成)

(重量份)

硬脂酸 2.4

丙二醇單硬脂酸酯 2.0

乙二醇

鯨蠟醇·硬脂醇混合物 0.2

液狀羊毛脂 2.0

液態石蠟 3.0

肉豆蔻酸異丙酯 8.5

對羥基苯甲酸丙酯 微量

精製水 64.1

羥甲基纖維素鈉 0.2

膨潤土 0.5

丙二醇 3.8

透明質酸鈉 0.1

白櫟萃取物(乾燥品) 0.1

三乙醇胺 1.1

對羥基苯甲酸甲酯 微量

氧化鈦 8.0

滑石 4.0

色素 微量

香料 微量

生髮水：

(組成)	(重量份)
乙醇	70.0
日本當藥萃取物	0.2
維生素 E	0.2
L-薄荷醇	0.4
甘草精	0.1
白櫟萃取物(乾燥品)	0.1
水楊酸	0.5
甘油	0.5
香料	微量
精製水	28.0

洗髮劑：

(組成)	(重量份)
烷基醚硫酸鈉(AES-Na)	16.0
月桂酸二乙醇醯胺	4.0
丙二醇	1.9
白櫟萃取物(乾燥品)	0.1
防腐劑	微量
色素	微量
香料	微量
精製水	78.0

潤髮劑：

(組成)	(重量份)
氯化硬脂基二甲基苯甲銨	1.4

硬脂醇	0.6
甘油單硬脂酸酯	1.5
食鹽	0.1
白櫟萃取物(乾燥品)	0.1
精製水	96.3

產業上之利用性

本發明乃關於含有殼斗科櫟屬植物之溶劑萃取物而具有美白作用之飲食品、香粧品或醫藥品。

五、中文發明摘要：

本發明提供來源於自然、對人體之安全性高、無供應穩定性問題且服藥順從性能令人滿意之美白劑，其特徵為含有山毛櫸類等殼斗科櫸屬植物之溶劑萃取物。

六、英文發明摘要：

The present invention provides a whitening agent that can be acquired from natural source, has high safety when administered to the human beings, can ensure a stable supply, and has satisfactory patient compliance, characterized in comprising the solvent extract of a plant which is Quercus species of the Fagaceae family.

十、申請專利範圍：

1. 一種美白劑，其特徵為含有殼斗科櫟屬植物之溶劑萃取物。
2. 如申請專利範圍第 1 項之美白劑，其中，萃取物係萃取液、萃取液之濃縮物或萃取液之乾燥物。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之美白劑，其中，殼斗科櫟屬植物係山毛櫸類。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之美白劑，其中，殼斗科櫟屬植物係呈山毛櫸類木材所構成之木片，或威士忌酒或白蘭地酒之熟成用酒桶之形態。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之美白劑，其中，溶劑係含低級醇類之水溶液。
6. 如申請專利範圍第 5 項之美白劑，其中，低級醇類係乙醇。
7. 如申請專利範圍第 6 項之美白劑，其中，溶劑之乙醇濃度係 10 至 100 體積%。
8. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項之美白劑，其中，溶劑係蒸餾含乙醇物而得者。
9. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之美白劑，其中，溶劑萃取物係藉由將蒸餾含乙醇物所得者在山毛櫸桶中與山毛櫸桶材接觸而得者。
10. 如申請專利範圍第 9 項之美白劑，其中，接觸期間在半年以上。
11. 如申請專利範圍第 1 項之美白劑，係威士忌酒、白蘭地

酒、或者其濃縮物或乾燥物中之任一種。

12. 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之美白劑，係屬飲食品、香粧品或醫藥品。
13. 如申請專利範圍第 12 項之美白劑，係屬外用香粧品或外用醫藥品。
14. 如申請專利範圍第 12 項之美白劑，係屬飲食品、口腔用之香粧品或口服醫藥品。
15. 一種飲食品用、香粧品用或醫藥品用之添加劑或調配劑，其特徵為含有殼斗科槲屬植物之溶劑萃取物。
16. 一種黑色素產生抑制劑，其特徵為含有殼斗科槲屬植物之溶劑萃取物。
17. 一種殼斗科槲屬植物之溶劑萃取物之用途，係用於製造美白劑。

七、指定代表圖： 無

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(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：

本案無代表之化學式。