



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201302233 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：101122521

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 22 日

(51)Int. Cl. : A61K8/34 (2006.01)

A61K8/31 (2006.01)

A61Q19/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/01 日本

2011-147678

2012/04/26 日本

2012-100641

(71)申請人：花王股份有限公司 (日本) KAO CORPORATION (JP)

日本

高砂香料工業股份有限公司 (日本) TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION  
(JP)

日本

(72)發明人：佐藤晃司 SATOU, KOUJI (JP) ; 杉田淳 SUGITA, JUN (JP) ; 駒月康浩

KOMATSUKI, YASUHIRO (JP) ; 石田賢哉 ISHIDA, KENYA (JP)

(74)代理人：陳長文

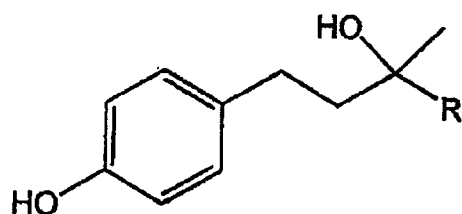
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 24 頁

(54)名稱

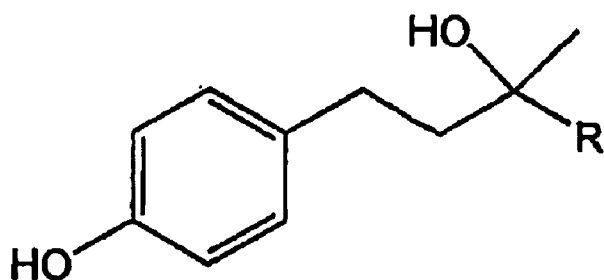
黑色素生成抑制劑

(57)摘要

本發明提供一種與既存之美白劑相比具有優異之效果且安全性亦優異之黑色素生成抑制劑。該黑色素生成抑制劑係將下述通式(1)所表示之化合物作為有效成分。(式中，R 表示碳數 1~8 之直鏈或支鏈之烴基)



(1)



(1)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201302233 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：101122521

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 22 日

(51)Int. Cl. : A61K8/34 (2006.01)

A61K8/31 (2006.01)

A61Q19/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/01 日本

2011-147678

2012/04/26 日本

2012-100641

(71)申請人：花王股份有限公司 (日本) KAO CORPORATION (JP)

日本

高砂香料工業股份有限公司 (日本) TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION  
(JP)

日本

(72)發明人：佐藤晃司 SATOU, KOUJI (JP)；杉田淳 SUGITA, JUN (JP)；駒月康浩

KOMATSUKI, YASUHIRO (JP)；石田賢哉 ISHIDA, KENYA (JP)

(74)代理人：陳長文

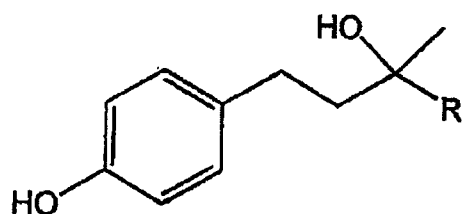
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：0 共 24 頁

(54)名稱

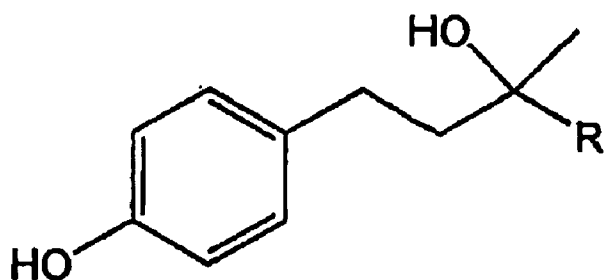
黑色素生成抑制劑

(57)摘要

本發明提供一種與既存之美白劑相比具有優異之效果且安全性亦優異之黑色素生成抑制劑。該黑色素生成抑制劑係將下述通式(1)所表示之化合物作為有效成分。(式中，R 表示碳數 1~8 之直鏈或支鏈之烴基)



(1)



(1)

# 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：101172521

※申請日：101.6.22

※IPC 分類：A61K 8/34(2006.01)

A61K 8/31(2006.01)

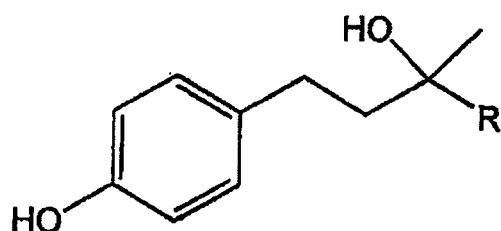
A61Q 19/00(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

黑色素生成抑制劑

## 二、中文發明摘要：

本發明提供一種與既存之美白劑相比具有優異之效果且安全性亦優異之黑色素生成抑制劑。該黑色素生成抑制劑係將下述通式(1)所表示之化合物作為有效成分。(式中，R表示碳數1~8之直鏈或支鏈之烴基)



(1)

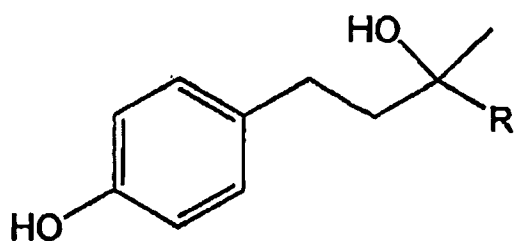
## 三、英文發明摘要：

四、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：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種黑色素生成抑制劑及含有其之皮膚外用劑。

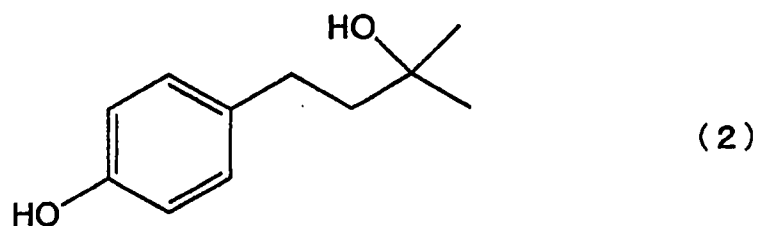
### 【先前技術】

黃褐斑、雀斑係黑色素之生成與排出之平衡崩潰且於表皮細胞中過量地蓄積黑色素而成者。雖然該等係由炎症、激素之平衡、遺傳性因素等各種原因所引起，但均因紫外線之影響而惡化。使增加之色素沈積緩和者為美白劑。其中，作為用以防止皮膚之黑化、黃褐斑、雀斑且保持本來之白色肌膚的美白化妝料所使用者，已知有麴酸或抗壞血酸衍生物等。然而，該等於美白效果之程度或於製劑中之穩定性方面等存在問題，迄今為止所提出之美白劑未必完全滿足要求。另一方面，已知具有酚性羥基之化合物抑制黑色素生成之限速酵素、即酪胺酸酵素之活性，作為美白劑而提出有具有本結構之數種化合物(專利文獻1~3)。然而，現狀係即便該等化合物，其酪胺酸酵素抑制活性亦不充分，於效果方面存在問題。

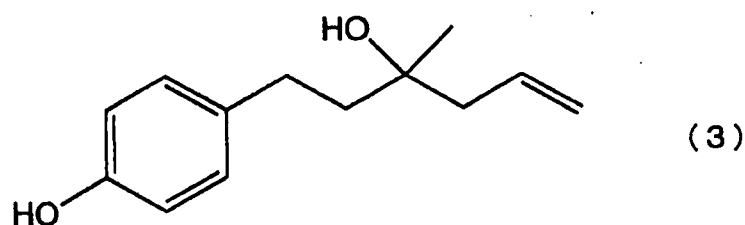
作為4-(3-羥基丁基)苯酚之3-羥基丁基之第3位氫原子經羥基取代的化合物，僅限於羥基為甲基之下式(2)所表示之化合物、羥基為2-丙烯基之下式(3)所表示之化合物，且僅存在於醫藥品中間物或肽合成用樹脂中之應用(專利文獻4、5)、及與有機合成反應相關之驗證實驗所使用的數例之見解(非專利文獻1~3)，該化合物本身之生理活性不為

人知，亦未提出於皮膚外用劑中之應用等。

[化 1]



[化 2]



[先前技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1] 日本專利特開平 6-107539 號公報

[專利文獻 2] 日本專利特開昭 63-8314 號公報

[專利文獻 3] 日本專利 3340935 號公報

[專利文獻 4] 日本專利特表 2001-525399 號公報

[專利文獻 5] 日本專利特開平 3-290406 號公報

[非專利文獻]

[非專利文獻 1] Journal of The American Chemical Society, 1958, 80 (12), pp. 3073-3076

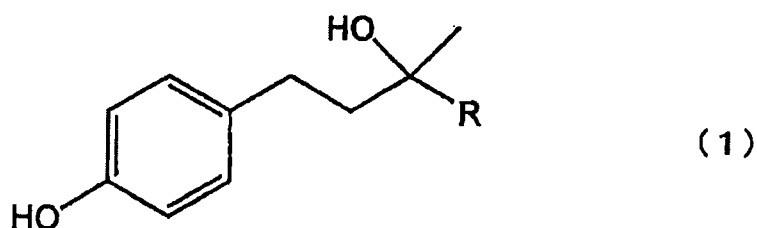
[非專利文獻 2] Tetrahedron Letters, 1992, 32 (3), pp. 4639-4642

[非專利文獻3] Organometallics, 1995, 14 (1), pp. 4697-4709

### 【發明內容】

本發明提供一種黑色素生成抑制劑，其係將下述通式(1)所表示之化合物作為有效成分。

[化3]



(式中，R表示碳數1~8之直鏈或支鏈之烴基)

又，本發明提供一種皮膚外用劑，其含有上述通式(1)所表示之化合物。

又，本發明提供一種美白劑，其係將上述通式(1)所表示之化合物作為有效成分。

又，本發明提供一種上述通式(1)所表示之化合物，其係用於抑制黑色素生成。

又，本發明提供一種上述通式(1)所表示之化合物之用途，其係用於抑制黑色素生成。

又，本發明提供一種上述通式(1)所表示之化合物之用途，其係用於製造黑色素生成抑制劑。

又，本發明提供一種黑色素生成抑制方法，其特徵在於將上述通式(1)所表示之化合物應用於皮膚。

又，本發明提供一種上述通式(1)所表示之化合物，其

係用於美白。

又，本發明提供一種上述通式(1)所表示之化合物之用途，其係用於美白。

又，本發明提供一種上述通式(1)所表示之化合物之用途，其係用於製造美白劑。

又，本發明提供一種美白方法，其特徵在於將上述通式(1)所表示之化合物應用於皮膚。

### 【實施方式】

本發明提供一種與既存之美白劑相比具有優異之效果且安全性亦優異之黑色素生成抑制劑。

本發明者等人為解決上述情況而進行了銳意研究，結果發現，下述通式(1)所表示之化合物與以酚性羥基作為活性部位之既存之美白劑相比，具有優異之黑色素生成抑制效果及美白效果，且安全性亦較高，從而完成本發明。

本發明所使用之化合物(1)具有優異之美白作用，用作黑色素生成抑制劑，且安全性亦優異，可提供具有良好之美白作用之皮膚外用劑。

以下，對本發明之實施形態進行詳細敘述。

關於本發明所使用之上述通式(1)所表示之化合物，該式中，R為碳數1~8之直鏈或支鏈之烴基。烴基可飽和，亦可不飽和，且亦可具有胺基或羥基等取代基。作為具體之碳數1~8之烴基，可列舉：甲基、乙基、乙烯基、正丙基、異丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、二甲基烯丙基、正己基、正辛基、2-

乙基己基等，若為該等範圍內，則黑色素生成抑制效果優異。該等烴中，就黑色素生成抑制效果及安全性方面而言，較佳為碳數1~8之直鏈或支鏈之烷基、碳數2~8之直鏈或支鏈之烯基，更佳為碳數1~6之直鏈或支鏈之烷基、碳數2~6之直鏈或支鏈之烯基，進而較佳為碳數2~4之直鏈或支鏈之烷基、碳數2~4之直鏈或支鏈之烯基，進而較佳為乙基、正丙基、異丙基、正丁基、乙烯基。

關於本發明所使用之通式(1)所表示之化合物之製造方法，可將利用周知之合成方法所獲得之4-(4-羥基苯基)-2-丁酮或自木莓等含有4-(4-羥基苯基)-2-丁酮之植物的萃取物中分離純化者用作起始原料，並藉由周知之有機合成反應而製造。例如，存在使4-(4-羥基苯基)-2-丁酮與具有對應目標化合物之鏈長之烴基的Grignard(格林納)試劑於四氫呋喃溶劑中進行反應之方法。又，亦可於利用適當之方法處理木莓等之植物萃取物後，藉由分離純化而獲得目標化合物。

於藉由上述方法等所獲得之式(1)之化合物中存在光學異構物，可單獨使用(+)體、(-)體之任一者，且亦可使用該等之混合物。

又，於本發明中，可單獨使用上述通式(1)所表示之化合物中之任一種，或者亦可製成該等之兩種以上之混合物而使用。

本發明之化合物(1)如下述實施例所示般具有優異之黑色素生成抑制作用，用作黑色素生成抑制劑及美白劑。

又，細胞毒性亦輕微，故而可作為皮膚外用劑而有效且安全地調配於各種各樣之製劑、尤其是以皮膚之美白為目的之美白化妝料中。

於將本發明之通式(1)所表示之化合物調配於皮膚外用劑中而使用之情形時，就其美白作用及安全性方面而言，通常可以皮膚外用劑之總量為基準而設為0.0001質量%以上、更佳為0.01質量%以上、進而較佳為0.1質量%以上之含量。又，其上限較佳為20質量%以下、更佳為10質量%以下、進而較佳為5質量%以下。具體而言，可設為較佳為0.0001~20質量%、更佳為0.01~10質量%、進而較佳為0.1~5質量%之範圍內之含量。

於將本發明之通式(1)所表示之化合物基於其黑色素生成抑制作用而調配於美白化妝料中之情形時，就其黑色素生成抑制作用之強化或輔助之觀點而言，可適當組合已周知之如下者而使用：對苯二酚、熊果苷、土耳其鞣酸、維生素C或其衍生物(例如，抗壞血酸葡糖苷、抗壞血酸磷酸酯鈉、抗壞血酸硫酸酯二鈉、抗壞血酸磷酸酯鎂、抗壞血酸異棕櫚酸酯、抗壞血酸乙酯等)、聯苯衍生物(例如，脫氫二甲酚、2,2'-二羥基-5,5'-二丙基聯苯等)、日本專利第3340935號所記載之4-(4-羥基苯基)-2-丁酮或其衍生物、4-(4-羥基苯基)-2-丁醇或其衍生物等黑色素生成抑制劑；火棘萃取物、菊葉薯蕷(*dioscorea composita*)萃取物、接骨木萃取物、岩白菜萃取物、洋甘菊提取物、腺苷5'-1-磷酸或其鹽、亞麻油酸衍生物、維生素B3或其衍生物、傳明

酸、傳明酸鹽、傳明酸衍生物等美白劑。

於本發明之皮膚外用劑中，除上述以外，亦可於不損害本發明之目的之範圍內適當調配如下者：玻尿酸、多元醇、糖醇等保濕劑；焦油系色素、氧化鐵等著色顏料；對羥基苯甲酸酯等防腐劑；脂肪酸皂、烷基硫酸鹽等陰離子性界面活性劑；聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯多元醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、多元醇脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯等非離子性界面活性劑；四烷基銨鹽等陽離子性界面活性劑；甜菜鹼型、磺基甜菜鹼型、磺基胺基酸型、N-硬脂鹽基-L-麩胺酸鈉等雙離子性界面活性劑；卵磷脂、溶血磷脂膽鹼等天然系界面活性劑；明膠、酪蛋白、澱粉、阿拉伯膠、刺梧桐樹膠、瓜爾膠、刺槐豆膠、黃蓍膠、榲桲籽膠、果膠、鹿角菜膠、海藻酸鈉等天然高分子；甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素等半合成高分子；聚乙醇醇、聚乙醇甲醚、其共聚物、聚乙醇吡咯啉酮、聚丙烯酸鈉、羧乙烯聚合物、聚環氧乙烷聚合物等合成高分子；三仙膠等增黏劑；氧化鈦等顏料；二丁基羥基甲苯等抗氧化劑等。

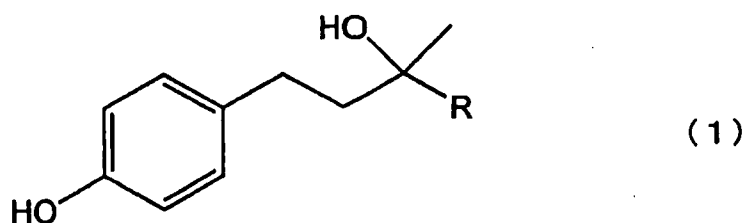
關於本發明之皮膚外用劑之劑型，只要可穩定地調配本發明之化合物，則並無特別限定，例如可列舉：洗液等液狀，凝膠、乳液、乳霜等乳化狀，片狀，棒狀，使用適當之賦形劑等之顆粒狀或粉末狀之劑型。作為乳化狀者，可為油中水型、水中油型、多重乳狀液之任一形狀者。又，

亦可用作淋浴劑。

以下，例示本發明及本發明之較佳之實施態樣之具體例。

<1>一種黑色素生成抑制劑，其係將下述通式(1)所表示之化合物作為有效成分。

[化4]



(式中，R表示碳數1~8之直鏈或支鏈之烴基)

<2>一種上述通式(1)所表示之化合物，其係用於抑制黑色素生成。

<3>一種上述通式(1)所表示之化合物之用途，其係用於抑制黑色素生成。

<4>一種上述通式(1)所表示之化合物之用途，其係用於製造黑色素生成抑制劑。

<5>一種黑色素生成抑制方法，其特徵在於將上述通式(1)所表示之化合物應用於皮膚。

<6>一種美白劑，其係將上述通式(1)所表示之化合物作為有效成分。

<7>一種上述通式(1)所表示之化合物，其係用於美白。

<8>一種上述通式(1)所表示之化合物之用途，其係用於美白。

<9>一種上述通式(1)所表示之化合物之用途，其係用於製造美白劑。

<10>一種美白方法，其特徵在於將上述通式(1)所表示之化合物應用於皮膚。

<11>一種皮膚外用劑，其含有上述通式(1)所表示之化合物。

<12>如上述<1>至<11>中任一項之黑色素生成抑制劑、化合物、用途、方法等，其中通式(1)中之R為碳數1~8之直鏈或支鏈之烷基、或者碳數2~8之直鏈或支鏈之烯基，較佳為碳數1~6之直鏈或支鏈之烷基、或者碳數2~6之直鏈或支鏈之烯基，更佳為碳數2~4之直鏈或支鏈之烷基、或者碳數2~4之直鏈或支鏈之烯基，進而較佳為乙基、正丙基、異丙基、正丁基或乙烯基。

<13>如上述<1>至<12>中任一項之皮膚外用劑、黑色素生成抑制劑、化合物、用途、方法等，其中通式(1)所表示之化合物之含量以皮膚外用劑、黑色素生成抑制劑或美白劑之總量為基準，為0.0001質量%以上、較佳為0.01質量%以上、更佳為0.1質量%以上，為20質量%以下、較佳為10質量%以下、更佳為5質量%以下，進而為0.0001~20質量%、較佳為0.01~10質量%、更佳為0.1~5質量%。

<14>如上述<11>至<13>中任一項之皮膚外用劑，其為美白化妝料。

<15>如上述<11>至<14>中任一項之皮膚外用劑，其進而含有：對苯二酚、熊果苷、土耳其鞣酸、維生素C或其衍

生物(例如，抗壞血酸葡糖苷、抗壞血酸磷酸酯鈉、抗壞血酸硫酸酯二鈉、抗壞血酸磷酸酯鎂、抗壞血酸異棕櫚酸酯、抗壞血酸乙酯等)、聯苯衍生物(例如，脫氫二甲酚、2,2'-二羥基-5,5'-二丙基聯苯等)、日本專利第3340935號所記載之4-(4-羥基苯基)-2-丁酮或其衍生物、4-(4-羥基苯基)-2-丁醇或其衍生物等黑色素生成抑制劑；火棘萃取物、菊葉薯蕷萃取物、接骨木萃取物、岩白菜萃取物、洋甘菊萃取物、腺苷5'-1-磷酸或其鹽、亞麻油酸衍生物、維生素B3或其衍生物、傳明酸、傳明酸鹽、傳明酸衍生物等美白劑。

#### [實施例]

以下，基於製造例、試驗例及實施例，對本發明進行詳細說明，但本發明並不限定於該等。再者，以下所記載之4-(4-羥基苯基)-2-丁酮、各Grignard試劑及反應溶劑等係使用作為通常之試劑而流通者。又，NMR(Nuclear Magnetic Resonance，磁核共振)係將CD<sub>3</sub>OD或CDCl<sub>3</sub>作為測定溶劑，藉由日本電子公司製造之JEOL JNM-LA400而測定。MS(Mass Spectrometry，質譜分析)係使用安裝有Agilent Technology公司製造之5975C MSD(Mass Selective Detector，質譜選擇檢測器)之GC(Gas Chromatography，氣相層析)系統而測定。

製造例：通式(1)所示之各種化合物之合成

通式(1)之化合物係基於通常之Grignard反應之條件而合成。即，於使4-(4-羥基苯基)-2-丁酮與對應目標化合物之

適當之鏈長的烴之鎂鹵化物於氮氣環境下一面冰浴冷卻一面進行反應後，進而於室溫下攪拌12~24小時。於將所獲得之粗產物以氯化銨水溶液等處理後，利用乙酸乙酯或二乙醚進行提取，藉由矽膠管柱層析法使濃縮物純化。

4-(3-羥基-3-甲基丁基)苯酚：無色針狀結晶

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) : 156.2, 134.9, 130.1, 116.1, 71.3, 47.3, 30.9, 29.2

MS (m/z) : 180 ( $\text{M}^+$ )

4-(3-羥基-3-甲基戊基)苯酚：白色非晶質

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 153.9, 134.6, 129.4, 115.4, 73.4, 43.3, 34.4, 29.5, 26.4, 8.3

MS (m/z) : 194 ( $\text{M}^+$ )

4-(3-羥基-3-甲基庚基)苯酚：白色非晶質

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 153.6, 134.7, 129.4, 115.2, 72.8, 43.9, 41.8, 29.4, 26.9, 26.2, 23.3, 14.1

MS (m/z) : 222 ( $\text{M}^+$ )

4-(3-羥基-3,4,4-三甲基戊基)苯酚：白色非晶質

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm) : 156.2, 135.5, 130.2, 116.1, 77.1, 40.1, 39.1, 30.6, 25.9, 20.7 MS (m/z) : 222 ( $\text{M}^+$ )

4-(3-羥基-3-甲基壬基)苯酚：白色非晶質

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 153.7, 134.6, 129.3, 115.3, 73.0, 43.8, 42.0, 31.8, 29.9, 29.4, 26.9, 23.9, 22.6, 14.1

MS (m/z) : 250 ( $M^+$ )

4-(3-羥基-3-甲基十一烷基)苯酚：白色非晶質

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 153.7, 134.5, 129.3, 115.3, 73.1, 43.8, 42.0, 31.9, 30.2, 29.6, 29.4, 29.3, 26.9, 24.0, 22.7, 14.1

MS (m/z) : 278 ( $M^+$ )

4-(3-羥基-3-甲基-4-戊烯基)苯酚：白色非晶質

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 153.7, 144.6, 134.1, 129.3, 115.3, 112.2, 73.7, 44.1, 29.4, 27.8

MS (m/z) : 192 ( $M^+$ )

試驗例1：使用B16黑色素瘤細胞之黑色素生成抑制試驗

對上述製造例中所獲得之4-(3-羥基-3-甲基戊基)苯酚、4-(3-羥基-3-甲基庚基)苯酚、4-(3-羥基-3-甲基壬基)苯酚、4-(3-羥基-3-甲基十一烷基)苯酚進行下述所示之試驗。再者，使用美白作用周知之酚系化合物、即4-(3-羥基丁基)苯酚作為比較對照。

(試驗方法)

於含有10 vol%胎牛血清之MEM(Minimum Essential Medium，最低必需培養基)培養基中，以於12孔培養板中成為 $1 \times 10^4$ 個/孔之方式播種B16黑色素瘤細胞，以常用方法預培養24小時。預培養後，與以各種濃度添加有各評價試樣之試驗培養基進行培養基交換，進行72小時培養。作為試驗培養基，使用以成為2 mmol/L之方式將茶鹼添加於上述預培養用培養基中而成者。於培養後，將細胞回收並

使其溶解於含有 10 vol% 二甲基亞碲之 1 mol/L 氫氧化鈉水溶液中，測定溶解液之 OD475 值作為黑色素量之指標。同時，使用 Coomassie Plus Protein Assay Kit(考馬斯增強型蛋白質檢測試劑盒)(PIERCE 公司製造)，對溶解液之總蛋白質質量進行定量，算出每份蛋白質質量之黑色素量。

(IC<sub>50</sub>)

基於算出之每份蛋白質質量之黑色素量並藉由下式而求出各種添加濃度下之黑色素生成抑制率。

黑色素生成抑制率(%)=(A-B)/A×100

(A：未添加試樣時之每份蛋白質質量之黑色素量，B：添加試樣時之每份蛋白質質量之黑色素量)

繼而，製作以橫軸為試樣添加濃度、以縱軸為黑色素生成抑制率而進行描繪之圖表，並根據該圖表而決定各評價試樣抑制 50% 之黑色素生成之濃度(IC<sub>50</sub>)。

將結果示於表 1 中。

[表 1]

| 化合物                 | IC <sub>50</sub><br>(μg/mL) |
|---------------------|-----------------------------|
| 4-(3-羥基-3-甲基戊基)苯酚   | 2.40                        |
| 4-(3-羥基-3-甲基庚基)苯酚   | 1.92                        |
| 4-(3-羥基-3-甲基壬基)苯酚   | 2.41                        |
| 4-(3-羥基-3-甲基十一烷基)苯酚 | 2.48                        |
| 4-(3-羥基-3-甲基丁基)苯酚   | 2.44                        |

根據表 1 之結果顯示，本發明之各化合物具有優異之黑色素生成抑制效果。又，可確認，4-(3-羥基-3-甲基戊基)

苯酚及4-(3-羥基-3-甲基庚基)苯酚係細胞毒性較低，於安全性方面亦尤其優異。

試驗例2：使用立體培養皮膚模型之黑色素生成抑制試驗

對上述製造例中所獲得之4-(3-羥基-3-甲基戊基)苯酚及4-(3-羥基-3-甲基戊烯基)苯酚進行下述所示之黑色素生成抑制試驗。再者，使用美白作用周知之酚系化合物、即4-(3-羥基丁基)苯酚作為比較對照。

(試驗方法)

於含有黑色素細胞之培養皮膚模型(MEL-300，Asian Doner，倉敷紡織股份有限公司製造)之皮膚模型杯中裝入試驗物質溶液0.2 mL，使用製品隨附之LLMM(Long Life Maintenance Medium，長效維持培養基)培養基將皮膚模型培養13天後，將皮膚模型洗淨，藉由使用AlamarBlue(阿拉莫耳藍)(Molecular Probe公司製造)試劑之螢光測定(激發(Excitation)：560 nm，發射(Emmition)：590 nm)而測定生存率，其後測定各皮膚模型中之黑色素合成量。黑色素合成量係藉由如下方法而求出：將各皮膚模型浸漬於PBS(Phosphate Buffer Solution，磷酸鹽緩衝液)中而使細胞層分離後，以PBS及含水乙醇洗淨，添加2 mol/L之NaOH水溶液0.2 mL並於100℃、3小時之條件下進行黑色素提取後之溶液之比色測定(405 nm)。

將結果示於表2中。

[表 2]

| 化合物                    | 添加濃度<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | 黑色素生成抑制率<br>(%) |
|------------------------|-------------------------------|-----------------|
| 4-(3-羥基-3-甲基戊基)苯酚      | 100                           | 57.8            |
| 4-(3-羥基-3-甲基戊烯基)苯酚     | 100                           | 47.3            |
| 4-(3-羥基丁基)苯酚           | 100                           | 18.6            |
| 4-(3-羥基-3-甲基丁基)苯酚      | 100                           | 21.5            |
| 4-(3-羥基-3-甲基庚基)苯酚      | 100                           | 51.8            |
| 4-(3-羥基-3,4,4-三甲基戊基)苯酚 | 100                           | 63.0            |

根據表 2 之結果顯示，本發明之化合物與周知之酚系化合物相比具有良好之美白作用。再者，於上述試驗濃度下，任一化合物均未檢測到顯著之細胞毒性。

#### 試驗例 3：美白實用試驗

根據常用方法製備調配有上述製造例中所獲得之 4-(3-羥基-3-甲基戊基)苯酚之下述表 3 所示之組成的潤膚液(實施例 1)，藉由下述方法進行美白實用試驗。再者，使用調配有美白作用周知之熊果苷之下述表 3 所示之組成的潤膚液(比較例 1)作為比較對照。

#### (試驗方法)

對 20 名試驗者之左右前臂內側部皮膚照射紫外線 3 小時(1 天 1.5 小時，連續兩天)。自照射後，於試驗者之左前臂內側部皮膚上，每天早晚各一次且連續 13 週塗佈實施例之潤膚液。又，於右前臂內側部皮膚上以同樣之條件塗佈比較例之潤膚液。於最終塗佈結束時，對於左右前臂內側部皮膚於連續使用前後之美白程度，由專門判定員進行評

價。再者，將確認到美白效果之試驗者記為「有美白效果」，評價結果係以其人數表示。

[表 3]

| 成分                | 調配量(質量%) |      |
|-------------------|----------|------|
|                   | 實施例1     | 比較例1 |
| 乙醇                | 20.0     | 20.0 |
| 1,3-丁二醇           | 10.0     | 10.0 |
| 4-(3-羥基-3-甲基戊基)苯酚 | 0.5      | -    |
| 熊果苷               | -        | 3.0  |
| 純化水               | 剩餘量      | 剩餘量  |

將結果示於下述表4中。根據本結果顯示，本發明之調配有4-(3-甲氧基戊基)苯酚之潤膚液與比較例1之調配有熊果苷之潤膚液相比較，作為美白化妝料而非常優異。再者，不存在，於試驗期間在塗佈有實施例1之潤膚液之部位確認到皮膚刺激反應及皮膚過敏反應的試驗者，從而確認本發明品於溶液之製劑形態下亦安全。

[表 4]

|      | 有美白效果<br>(人) |
|------|--------------|
| 實施例1 | 13           |
| 比較例1 | 7            |

#### 試驗例4：美白實用試驗

根據下述製造方法製備調配有上述製造例中所獲得之4-(3-羥基-3-甲基戊烯基)苯酚之下述表5所示之組成的潤膚

霜(實施例2)，藉由上述方法進行美白實用試驗。再者，使用調配有美白作用周知之4-(3-羥基丁基)苯酚之下述表5所示之組成的潤膚霜(比較例2)作為比較對照。

(製造方法)

對混合有表5所記載之A成分者進行加熱熔解並將溫度設為80℃，於其中注入B成分並使其乳化後，一面攪拌一面冷卻至30℃。

[表5]

| 成分                 | 調配量(質量%) |      |
|--------------------|----------|------|
|                    | 實施例2     | 比較例2 |
| (A)                |          |      |
| 單硬脂酸甘油酯            | 2.0      | 2.0  |
| 蜂蠟                 | 1.0      | 1.0  |
| 聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯       | 6.0      | 6.0  |
| 凡士林                | 4.0      | 4.0  |
| 液體石蠟               | 12.0     | 12.0 |
| 4-(3-羥基-3-甲基戊烯基)苯酚 | 3.0      | -    |
| 4-(3-羥基丁基)苯酚       | -        | 3.0  |
| (B)                |          |      |
| N-硬脂醯基-L-麩胺酸鈉      | 1.0      | 1.0  |
| 鹿角菜膠               | 0.3      | 0.3  |
| 對羥基苯甲酸甲酯           | 0.1      | 0.1  |
| 純化水                | 剩餘量      | 剩餘量  |

將結果示於下述表6中。根據本結果顯示，本發明之調配有4-(3-甲氧基戊烯基)苯酚之潤膚霜與比較例2之調配有4-(3-羥基丁基)苯酚之潤膚霜相比較，作為美白化妝料而

非常優異。再者，不存在，於試驗期間中在塗佈有實施例2之潤膚霜之部位上確認到皮膚刺激反應及皮膚過敏反應的試驗者，從而確認本發明品於乳化製劑之形態下亦安全。

[表 6]

|      | 有美白效果<br>(人) |
|------|--------------|
| 實施例2 | 18           |
| 比較例2 | 13           |

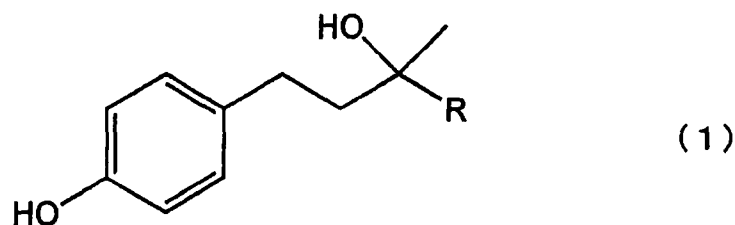
[產業上之可利用性]

本發明之化合物具有優異之黑色素生成抑制效果與安全性，可應用於廣泛之劑型，例如洗液類、乳液類、乳霜類、面膜類、淋浴劑等皮膚外用劑中，且具有優異之美白作用，故而於皮膚之美容方面非常有用。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種黑色素生成抑制劑，其係將通式(1)所表示之化合物作為有效成分，

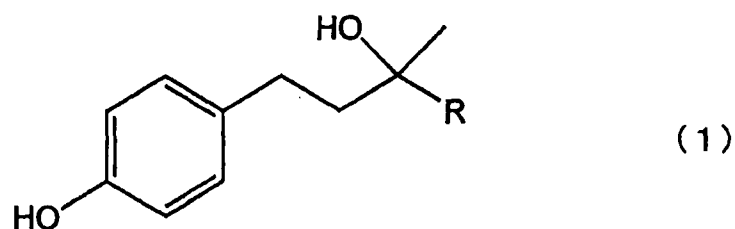
[化 1]



(式中，R表示碳數1~8之直鏈或支鏈之烴基)。

2. 如請求項1之黑色素生成抑制劑，其中通式(1)中之R為碳數2~4之直鏈或支鏈之烷基或烯基。
3. 一種皮膚外用劑，其含有通式(1)所表示之化合物，

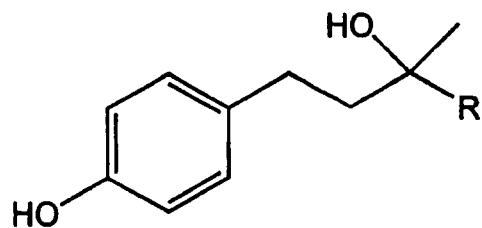
[化 2]



(式中，R表示碳數1~8之直鏈或支鏈之烴基)。

4. 如請求項3之皮膚外用劑，其中通式(1)中之R為碳數2~4之直鏈或支鏈之烷基或烯基。
5. 如請求項3或4之皮膚外用劑，其為美白化妝料。
6. 一種美白劑，其係將通式(1)所表示之化合物作為有效成分，

[化 3]



(1)

(式中，R表示碳數1~8之直鏈或支鏈之烴基)。

7. 如請求項6之美白劑，其中通式(1)中之R為碳數2~4之直鏈或支鏈之烷基或烯基。