

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% กับครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เพื่อการปรับผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย

The Efficacy and Safety of Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol Cream Versus 2% Alpha-arbutin Cream in Facial Skin Whitening in Thais, a Randomized, Double-blind, Split-face Comparative Study

NORACHAK KOOMCHAMNARN

นพ.นรจักร คุ่มชำนาญ¹, นพ.ชูชัย ตั้งเลิศสัมพันธ์²

¹นิติระดับปริญญาโท, ²อาจารย์

นิติระดับปริญญาโท สาขาวิชาตจวิทยา มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง

บทคัดย่อ

การมีสีผิวที่ขาวเป็นค่านิยมของความงามในภูมิภาคของเอเชียที่มานาน และได้รับความนิยมมากขึ้นเรื่อยๆ มีหลายวิธีที่ช่วยปรับให้สีผิวขาวขึ้นได้ แต่วิธีที่ง่ายที่สุดคือการใช้ครีมทาปรับผิวขาว แต่มักพบว่าครีมทาปรับผิวขาวส่วนใหญ่จะผสมสารไฮโดรควิโนน หรือสารอนุพันธ์ของสารไฮโดรควิโนน ที่มีคุณสมบัติยับยั้งการสร้างเม็ดสีโดยยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการสร้างเม็ดสีแต่สารกลุ่มนี้มีผลข้างเคียงที่อันตรายหลายอย่าง ที่ผ่านมามีการศึกษา พบว่าสาร 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล ไม่เพียงแต่ มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase แต่ยังสามารถยับยั้งเอนไซม์ที่สำคัญอีกตัวในกระบวนการสร้างเม็ดสีคือ tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) จึงทำให้สีผิวดูขาวขึ้น ซึ่งการศึกษานี้ทำเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยเพื่อการปรับผิวหน้าขาวด้วย ไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% และอัลฟาอัลบูตินซึ่งเป็นสารอนุพันธ์ของสารไฮโดรควิโนนที่ถูกใช้เป็นส่วนผสมในครีมปรับผิวขาวกันอย่างแพร่หลาย

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัยของการทาครีม ครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เพื่อการปรับผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย

วิธีการศึกษา ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ต้องการปรับผิวหน้าขาว 32 คน ทาครีม ครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% และ ครีมอัลฟาอัลบูติน 2% แบบแบ่งครึ่งหน้าด้านซ้ายและขวาจากการสุ่มและปกปิด 2 ทาง ทาวันละ 2 ครั้ง เข้าและก่อนนอนเป็นเวลา 12 อาทิตย์ ประเมินผลก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดยา 2 อาทิตย์ในสัปดาห์ที่ 14 ตามลำดับ โดยใช้เครื่องเมกซามิเตอร์ 18 และ รูปถ่ายจากกล้องวีซีดี ประเมินความพึงพอใจและผลข้างเคียงโดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย

ผลการศึกษา ผู้เข้าร่วมวิจัย 30 คน เข้าร่วมจนจบโครงการ ค่าเฉลี่ยเมลานินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้งด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% โดยค่าเฉลี่ยเมลานิน ด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซิน

นอล 0.1% ลดลงมากกว่าข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ความพึงพอใจของด้านที่ทาครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% อยู่ในระดับที่มากกว่าข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยผลข้างเคียงพบได้จากทั้ง 2 ข้าง ไม่รุนแรงและหายได้เอง โดยผลข้างเคียงที่พบ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ ($p = 1.00$)

สรุป ครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% มีความปลอดภัยสูง และมีประสิทธิผลในการปรับผิวขาวมากกว่า ครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยความพึงพอใจต่อผลการรักษา จากการประเมินของทั้งผู้เข้าร่วมวิจัยและแพทย์ ในกลุ่มที่รักษาด้วยครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% สูงกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ชัดเจนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

คำสำคัญ: ปรับผิวหน้าขาว, ครีมไลโปโซม เอนแคปซูลเลข 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล, ครีมอัลฟาอัลบูติน

ABSTRACT

White or fair complexion is a popular for asian beauty trends. There are many whitening and bleaching agents, the easiest way to enhance even skin tone, which some substance have some serious side effects such as hydroquinone. Almost all of whitening agents as tyrosinase-enzyme inhibitors, which regulate a rate-limiting step of melanin synthesis such as Alpha Arbutin. 4-n-Butylresorcinol which has received attention as a potent whitening agent in the last nineteen years, the inhibitory effect against tyrosinase-enzyme and tyrosinase-related protein-1(TRP-1). However, a clinical study of 4-n-Butylresorcinol has been studied less. Liposome-encapsulated technology is known to enhance penetration of the drug delivery system with less skin irritation and improve stabilization. Therefore, liposome-encapsulated 4-n-Butylresorcinol may have higher efficacy and safety in Facial Skin Whitening than Alpha Arbutin which is a hydroquinone derivative.

Objectives: To compare efficacy of The Efficacy and Safety of Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol Cream Versus 2% Alpha-arbutin Cream in Facial Skin Whitening in Thais

Material and Methods: Thirty-two Thai adult volunteers with healthy facial skin condition were enrolled in a double-blind randomly split face comparative study. A cream containing Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol or a cream containing 2% Alpha-arbutin with similar consistency, color and same another composition was applied to each side of the face twice daily for 12 weeks. The investigators evaluated a skin whitening effect using mean melanin index measured by Mexameter MX18 at baseline and week 4, 8, 12 and 14 respectively. Patient satisfaction and side effects of these two creams were performed by questionnaires.

Results: At the end of the study, thirty volunteers were completed the study. Both sides of the face showed significantly reduction of baseline in mean melanin index ($p < 0.05$) and Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream also revealed statistic significant reduction of mean melanin index when compared with the 2% Alpha Arbutin cream in the 12th week of the treatment ($p < 0.05$). The patient satisfaction were performed by questionnaires by self-assessment indicated that Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream was considered to be efficacious in a good improvement level after the 12th week of the treatment and 2% Alpha Arbutin cream was considered to be efficacious moderate improvement level after the 12th week of the treatment. All volunteers were well tolerated, with side effects from this study, which is very low and can recover without treatment.

Conclusion: Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol cream was well tolerated and showed significant higher efficacy than 2% Alpha Arbutin cream in Facial Skin Whitening
Keywords: Liposome-encapsulated 0.1% 4-n-Butylresorcinol, 2% Alpha-arbutin, Skin Whitening Effect.

บทนำ

การมีสีผิวที่ขาวเป็นค่านิยมของความงามในภูมิภาคของเอเชียที่มานาน และได้รับความนิยมมากขึ้นเรื่อยๆ มีหลายวิธีที่ช่วยปรับให้สีผิวขาวขึ้นได้ แต่วิธีที่ง่ายที่สุดคือการใช้ครีมทาปรับผิวขาว แต่มักพบว่าครีมทาปรับผิวขาวส่วนใหญ่จะผสมสารไฮโดรควิโนน หรือสารอนุพันธ์ของสารไฮโดรควิโนน ที่มีคุณสมบัติยับยั้งการสร้างเม็ดสีโดยยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการสร้างเม็ดสีแต่สารกลุ่มนี้มีผลข้างเคียงที่อันตรายหลายอย่าง (Lawrence, Bligard, Reed, & Perret, 1988; Martins et al., 2012; Merola, Meehan, Walters, & Brown, 2008; Tan, 2010) ที่ผ่านมามีการศึกษาพบว่าสาร 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล ไม่เพียงแต่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ tyrosinase แต่ยังสามารถยับยั้งเอนไซม์ที่สำคัญอีกตัวในกระบวนการสร้างเม็ดสีคือ tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) จึงทำให้สีผิวดูขาวขึ้น (Huh et al., 2010a, 2010b; Khemis, Kaiafa, Queille-Roussel, Duteil, & Ortonne, 2007; D. S. Kim et al., 2005; H. Kim, Choi, Kim, & Park, 2012; S. Y. Kim, Park, Kwon, & Kim, 2012; Kolbe et al., 2013; Okubo, Oyohikawa, Futaki, Matsukami, & Fujii)

ซึ่งการศึกษานี้ทำเพื่อเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยเพื่อการปรับผิวหน้าขาวด้วย ไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% (Huh et al., 2010a) ซึ่งใช้ไลโปโซมเทคโนโลยีในการนำส่งสารเข้าสู่ผิว เพื่อลดการระคายเคือง (de Leeuw, de Vijlder, Bjerring, & Neumann, 2009) และอัลฟาอัลบูตินซึ่งเป็นสารอนุพันธ์ของสารไฮโดรควิโนนที่ถูกใช้เป็นส่วนผสมในครีมปรับผิวขาวกันอย่างแพร่หลาย

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการทาครีม ครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เพื่อการปรับผิวหน้าขาวในอาสาสมัครชาวไทย

วิธีการศึกษาและขั้นตอนการวิจัย

ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ต้องการปรับผิวหน้าขาว 32 คน ทาครีม ครีมไลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% และ ครีมอัลฟาอัลบูติน 2% แบบแบ่งครึ่งหน้าด้านซ้ายและขวาจากการสุ่ม และปกปิด 2 ทาง ทาวันละ 2 ครั้ง เช้าและก่อนนอนเป็นเวลา 12 อาทิตย์ ประเมินผลก่อนการรักษา และสัปดาห์ที่ 4, 8, 12 และหลังหยุดยา 2 อาทิตย์ในสัปดาห์ที่ 14 ตามลำดับ โดยใช้เครื่องเมกซามิเตอร์ 18 และ รูปถ่ายจากกล้องวีซีดี ประเมินความพึงพอใจและผลข้างเคียงโดยแพทย์และผู้เข้าร่วมวิจัย

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ประเมินการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังการทาครีมของข้อมูล โดยใช้สถิติ Paired T-test ส่วนการเปรียบเทียบผลการรักษาของข้อมูลระหว่างกลุ่ม ใช้สถิติ Paired T-test การเปรียบเทียบความพึงพอใจในการรักษาระหว่างกลุ่มทั้งจากผู้เข้าร่วมวิจัยและแพทย์ใช้สถิติ Wilcoxon Signed Ranks test และผลข้างเคียงของการทาครีมระหว่างกลุ่มใช้สถิติ McNemar test โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่น 95%

ผลการวิจัย

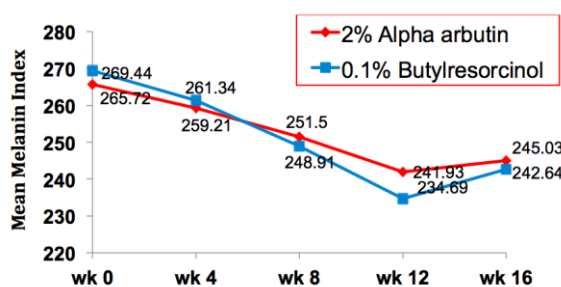
ผู้เข้าร่วมวิจัย 30 คน เข้าร่วมจนจบโครงการ ค่าเฉลี่ยเมลานินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้งด้านที่ทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% โดยค่าเฉลี่ยเมลานิน ด้านที่ทาครีม โลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% ลดลงมากกว่าข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ผลการศึกษา การกลับเพิ่มขึ้นของ ค่าเฉลี่ยเมลานิน ณ สัปดาห์ที่ 12 และหลังหยุดการรักษา 2 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 14) ของข้างที่ทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% บริเวณแก้มและหน้าผาก พบว่าผลต่างของค่าเฉลี่ยเมลานิน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่ค่า ($P < 0.05$) กล่าวคือมีการกลับเพิ่มขึ้นของ ค่าเฉลี่ยเมลานิน ของทั้งสองข้างทั้งบริเวณแก้มและหน้าผากเมื่อหยุดการรักษาเป็นเวลา 2 สัปดาห์

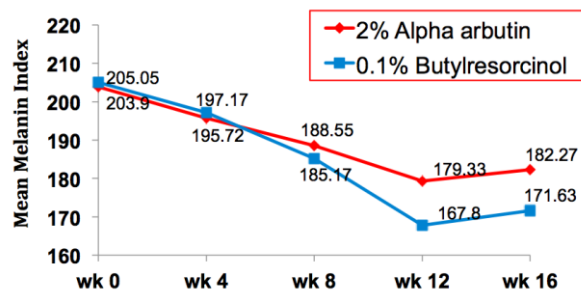
ในสัปดาห์ที่ 12 ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดประเมินความพึงพอใจในการปรับผิวขาวอยู่ที่ระดับแย่ลง และไม่ได้ผลทั้งด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% โดยค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของด้านที่ทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% มากกว่าด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.97 ± 0.41 และ 2.17 ± 0.59 ตามลำดับ ที่ $p\text{-value} < 0.001$)

การประเมินผลโดยแพทย์ซึ่งประเมินผลโดยรวมตลอดการรักษา โดยดูจากภาพถ่ายก่อนและหลังการรักษาที่สัปดาห์ที่ 12 โดยค่าเฉลี่ยความพึงพอใจของด้านที่ทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1% มีค่ามากกว่าด้านที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3 ± 0.45 และ 2.17 ± 0.65 ตามลำดับ ที่ $p\text{-value} < 0.001$)

ผลข้างเคียงที่ทั้งจาก 2 ข้างพบไม่รุนแรงและหายได้เอง โดยผลข้างเคียงที่พบไม่ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 1.00$)



ภาพที่ 1 กราฟเส้นแสดงเปรียบเทียบค่า Mean melanin index บริเวณหน้าผากในสัปดาห์ต่างๆ ในข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1



ภาพที่ 2 กราฟเส้นแสดงเปรียบเทียบค่า Mean melanin index บริเวณแก้มในสัปดาห์ต่างๆ ในข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และครีมโลโปโซม เอนแคปซูเลท 4-เอ็น-บูทิลรีซอร์ซินอล 0.1%

อภิปรายผลการทดลอง

จากผลการวิจัยพบว่าค่าเฉลี่ยเมลานินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งด้านที่ทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% และมีการกลับการกลับเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยเมลานินหลังหยุดทายา 2 สัปดาห์ทั้งสองด้าน ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่าการปรับสภาพผิวขาวโดยการทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% และครีมอัลฟาอัลบูติน 2% มีคุณสมบัติปรับผิวให้ขาวขึ้นได้ เนื่องจากสารครีมโลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% และอัลฟาอัลบูติน 2% มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosinase แบบย้อนกลับได้ และไม่ทำลายเซลล์เมลานินไซต์ ซึ่งเอนไซม์ tyrosinase เป็น rate-limiting enzyme ในการสังเคราะห์เมลานิน (Ando et al., 2007)

ส่วนค่าเฉลี่ยเมลานินด้านที่ทาครีมโลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% ลดลงมากกว่าข้างที่ทาครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) สามารถอธิบายได้ว่าครีมโลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% แตกต่างกับครีมอัลฟาอัลบูติน 2% เนื่องจากสารทั้งสองตัวมีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ Tyrosinase ซึ่งเอนไซม์ Tyrosinase เป็น rate-limiting enzyme ในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน ดังที่ได้กล่าวไว้ในข้างต้น แต่สาร 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอลนั้นยังมีคุณสมบัติในการ ยับยั้ง Tyrosinase-Related Protein-1 (TRP-1) (Huh et al., 2010a, 2010b; Khemis, Kaiafa, Queille-Roussel, Duteil, & Ortonne, 2007; D. S. Kim et al., 2005; H. Kim, Choi, Kim, & Park, 2012; S. Y. Kim, Park, Kwon, & Kim, 2012; Kolbe et al., 2013; Okubo, Oyohikawa, Futaki, Matsukami, & Fujii) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญอีกตัวที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินเช่นกันซึ่งเป็นคุณสมบัติที่ไม่พบในสารอัลฟาอัลบูติน

สรุปผล

ครีมโลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% มีความปลอดภัยสูง และมีประสิทธิผลในการปรับผิวขาวมากกว่า ครีมอัลฟาอัลบูติน 2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยความพึงพอใจต่อ ผลการรักษาในกลุ่มที่รักษาด้วยครีมโลโปโซม เอนแคปซูล 4-เอ็น-บูทิลเรซอร์ซินอล 0.1% มีคะแนนความพึงพอใจสูงกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยครีมอัลฟาอัลบูติน 2% ชัดเจนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

เอกสารอ้างอิง

- Ando, H., Kondoh, H., Ichihashi, M., & Hearing, V. J. (2007). Approaches to identify inhibitors of melanin biosynthesis via the quality control of tyrosinase. *J Invest Dermatol*, 127(4), 751-761. doi: 10.1038/sj.jid.5700683
- de Leeuw, J., de Vijlder, H. C., Bjerring, P., & Neumann, H. A. M. (2009). Liposomes in dermatology today. *Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology: JEADV*, 23(5), 505-516. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03100.x
- Huh, S. Y., Shin, J. W., Na, J. I., Huh, C. H., Youn, S. W., & Park, K. C. (2010a). Efficacy and safety of liposome-encapsulated 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment

- of melasma: a randomized controlled split-face trial. *J Dermatol*, 37(4), 311-315. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00787.x
- Huh, S. Y., Shin, J. W., Na, J. I., Huh, C. H., Youn, S. W., & Park, K. C. (2010b). The Efficacy and Safety of 4-n-butylresorcinol 0.1% Cream for the Treatment of Melasma: A Randomized Controlled Split-face Trial. *Ann Dermatol*, 22(1), 21-25. doi: 10.5021/ad.2010.22.1.21
- Khemis, A., Kaiafa, A., Queille-Roussel, C., Duteil, L., & Ortonne, J. P. (2007). Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 156(5), 997-1004. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07814.x
- Kim, D. S., Kim, S. Y., Park, S. H., Choi, Y. G., Kwon, S. B., Kim, M. K., . . . Park, K. C. (2005). Inhibitory effects of 4-n-butylresorcinol on tyrosinase activity and melanin synthesis. *Biol Pharm Bull*, 28(12), 2216-2219.
- Kim, H., Choi, H.-R., Kim, D.-S., & Park, K.-C. (2012). Topical hypopigmenting agents for pigmentary disorders and their mechanisms of action. *Annals Of Dermatology*, 24(1), 1-6. doi: 10.5021/ad.2012.24.1.1
- Kim, S. Y., Park, K. C., Kwon, S. B., & Kim, D. S. (2012). Hypopigmentary effects of 4-n-butylresorcinol and resveratrol in combination. *Pharmazie*, 67(6), 542-546.
- Kolbe, L., Mann, T., Gerwat, W., Batzer, J., Ahlheit, S., Scherner, C., . . . Stäb, F. (2013). 4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation. *Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology: JEADV*, 27 Suppl 1, 19-23. doi: 10.1111/jdv.12051
- Lawrence, N., Bligard, C. A., Reed, R., & Perret, W. J. (1988). Exogenous ochronosis in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 18(5 Pt 2), 1207-1211.
- Martins, V. M., Sousa, A. R., Portela Nde, C., Tigre, C. A., Goncalves, L. M., & Castro Filho, R. J. (2012). Exogenous ochronosis: case report and literature review. *An Bras Dermatol*, 87(4), 633-636.
- Merola, J. F., Meehan, S., Walters, R. F., & Brown, L. (2008). Exogenous ochronosis. *Dermatol Online J*, 14(10), 6.