



- (51) 국제특허분류: *A61K 8/49* (2006.01) *A23L 1/30* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/002499
- (22) 국제출원일: 2016년 3월 14일 (14.03.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2015-0038769 2015년 3월 20일 (20.03.2015) KR
- (71) 출원인: (주)아모레퍼시픽 (AMOREPACIFIC CORPORATION) [KR/KR]; 04386 서울시 용산구 한강대로 106, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 송민정 (SONG, Min Jeong); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 고재영 (KO, Jaeyoung); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 황정아 (HWANG, Jeong Ah); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 박녹현 (PARK, Nok Hyun); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 양피

숙 (YANG, Misuk); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 이해광 (LEE, Hae Kwang); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 플러스 (PLUS INTERNATIONAL IP LAW FIRM); 35209 대전시 서구 한밭대로 809 10층, Daejeon (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

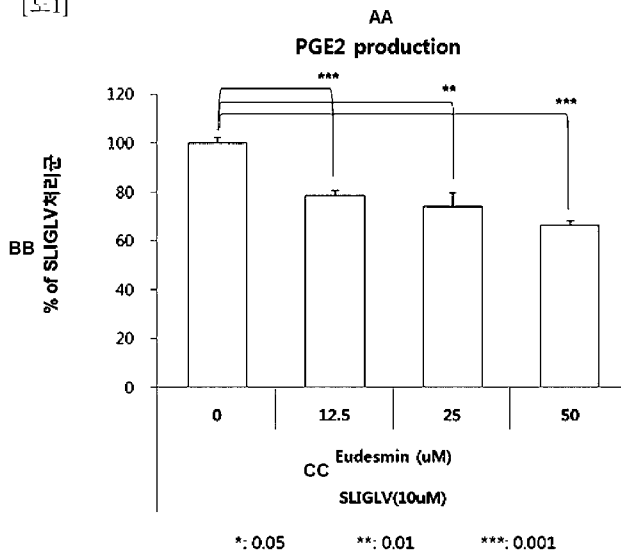
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: COSMETIC COMPOSITION FOR IMPROVING SKIN WHITENING

(54) 발명의 명칭: 피부미백 증진용 화장품 조성물

[도1]



(57) Abstract: The present invention relates to a cosmetic composition for improving skin whitening. More specifically, the present invention provides: a cosmetic composition for improving skin whitening through the inhibition of an intermediate factor which promotes melanogenesis; and a health functional food for improving skin whitening, having a skin whitening improving effect, through intake.

(57) 요약서: 본 발명은 피부미백 증진용 화장품 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 멜라닌의 생성을 촉진하는 중간인자의 억제력을 통한 피부미백 증진용 화장품 조성물 및 섭취함으로써 피부미백 개선효과 갖는 피부미백 개선용 건강기능성 식품을 제공하는 것이다.



ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, **공개:**

TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

## 명세서

### 발명의 명칭: 피부미백 증진용 화장품 조성물

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 피부미백 증진용 화장품 조성물에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 사람의 피부색은 멜라닌 색소를 만드는 멜라노사이트(melanocyte)의 활동성, 혈관의 분포, 피부의 두께 및 카로티노이드 또는 빌리루빈 등 인체 내외의 색소함유 유무 등의 여러요인들에 의해 결정된다. 그 중 멜라노사이트(melanocyte)에서 생성되는 멜라닌이라는 흑색 색소가 사람의 피부색에 가장 중요한 영향을 미친다. 멜라닌 색소의 형성에는 유전적 요인, 호르몬 분비 및 스트레스 등과 관련된 생리적 요인 및 자외선 조사 등과 같은 환경적 요인이 영향을 미친다. 멜라닌은 피부에 존재하여 자외선으로부터 신체를 보호하는 중요한 기능을 가지고 있지만 멜라닌이 과잉생산됨으로써 기미, 주근깨 또는 색소침착 등과 같은 피부색소 이상침착 증상과 자외선 노출 등에 의해 발생된 과도한 멜라닌 색소 침착을 치료 또는 경감시키기 위한 미백개선을 목적으로 하는 기능성 화장품의 연구가 활발하게 진행되고 있다.
- [3] 미백효과를 갖는 대표적인 원료로써 코직산(Kojic acid)이 화장품이나 의약품에 배합되어 사용되어 왔으나 코직산의 불충분한 미백효과, 피부에 대한 안전성 문제, 배합 시 제형 및 안정성 등의 문제로 사용 중지가 되는 계기로 코직산 대신할 수 있는 대체 성분으로 사용할 수 있는 신원료에 대한 수요가 커지고 있다.
- [4] 한편, 색소 침착을 예방하는 미백 효과를 갖는 화장품을 개발은 티로시나제의 활성 또는 생성억제, 멜라닌을 생성을 촉진하는 중간인자(mediator)의 억제, 생성된 멜라닌의 환원 및 광산화 억제, 멜라닌의 배설촉진 및 자외선 커트 등 위한 연구를 통해 개발되고 있다.
- [5] 멜라닌 생성을 촉진하는 중간인자의 생성이 증가하면 멜라노사이트(melanocyte)의 수상돌기(Dendrite) 길이가 증가하여 주변세포의 멜라닌 전달이 용이해져 색소침착이 증가된다(Biol. Pharm. Bull. 34(5) 748-754(2011)). 이에, 본 발명은 멜라닌의 생성을 촉진하는 중간인자로써 PGE<sub>2</sub>의 생성을 억제시켜 미백효과를 갖는 물질에 대한 연구를 수행하였다.
- [6] 본 발명자는 멜라닌의 생성을 촉진하는 중간인자인 프로스타글란딘 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)의 증가를 억제하여 멜라닌 생성을 억제함으로써 미백효과를 갖는 피부미백 증진용 화장품 조성물을 제공하고자 본 발명을 완성하게 되었다.

#### 발명의 상세한 설명

##### 기술적 과제

- [7] 본 발명의 목적은 피부미백 증진용 화장품 조성물을 제공하는 것이다.

[8] 본 발명의 목적은 멜라닌의 생성을 촉진하는 중간인자의 억제를 통한 피부미백 증진용 화장품 조성물을 제공하는 것이다.

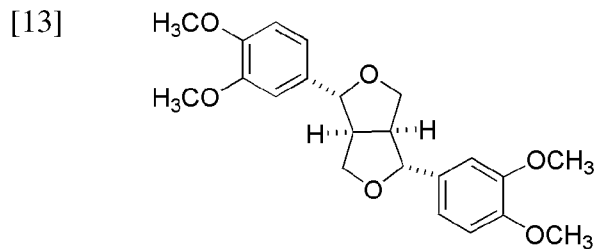
[9] 본 발명의 목적은 피부미백 개선용 건강기능성 식품을 제공하는 것이다.

[10] 본 발명의 목적은 이너뷰티 푸드(inner beauty food)로 섭취함으로써 피부미백 개선효과 갖는 피부미백 개선용 건강기능성 식품을 제공하는 것이다.

### 과제 해결 수단

[11] 본 발명의 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부미백 증진용 화장품 조성물을 제공한다.

[12] [화학식 1]



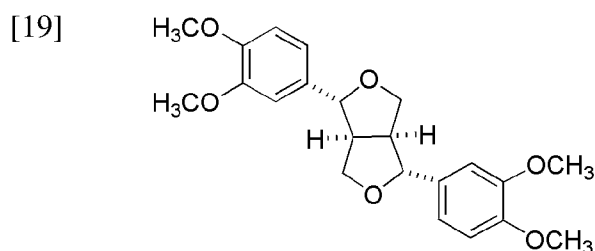
[14] 본 발명의 일 예로써 본 발명의 상기 화합물은  $\text{PGE}_2$  (Prostaglandin  $\text{E}_2$ ) 활성을 억제함으로써 피부 멜라닌 생성을 억제하는 것을 특징으로 하는 피부미백 증진용 화장품 조성물을 제공할 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다.

[15] 본 발명의 일 예로써 본 발명의 상기 화합물은 단백질분해효소 활성화 수용체-2 (Proteinase-activated receptor-2, PAR-2)에 의한 멜라닌세포의 수지상세포 형성(DC formation)을 억제하는 것을 특징으로 하는 피부미백 증진용 화장품 조성물을 제공할 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다.

[16] 본 발명의 일 예로써 상기 화합물은 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 10중량%로 함유하는 것을 특징으로 하는 피부미백 증진용 화장품 조성물을 예시할 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다.

[17] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 각질세포 및 멜라닌형성세포에 처리하여  $\text{PGE}_2$  (Prostaglandin  $\text{E}_2$ ) 증가를 억제하여 멜라닌 색소 침착을 억제시키는 방법을 제공한다.

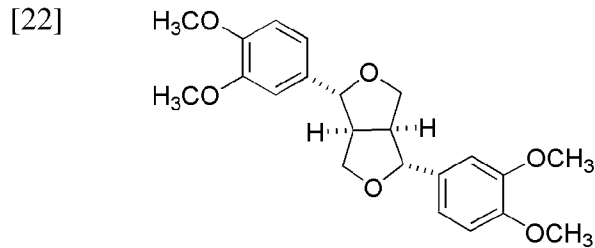
[18] [화학식 1]



[20] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 각질세포 및 멜라닌형성세포에 처리하여 단백질분해효소 활성화 수용체-2 (Proteinase-activated receptor-2, PAR-2)에 의한 멜라닌 형성세포(Melanocyte)의 수지상세포 형성(DC

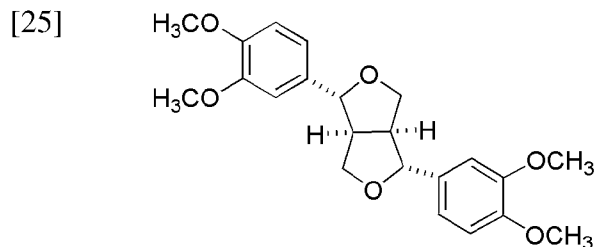
formation)을 억제시키는 방법을 제공한다.

[21] [화학식 1]



[23] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부미백 개선용 건강기능성 식품을 제공한다.

[24] [화학식 1]



[26] 본 발명의 일 예로써 상기 건강기능성 식품은 이너뷰티 푸드(inner beauty food)인 것을 특징으로 하는 피부미백 개선용 건강기능성 식품을 포함할 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다.

### 발명의 효과

[27] 본 발명은 피부미백 증진용 화장품 조성물은 멜라닌 생성을 촉진하는 중간인자로서  $\text{PGE}_2$  (Prostaglandin  $\text{E}_2$ )의 생성을 억제함으로써 멜라닌 생성을 저해하는 방법으로 피부미백의 효과를 갖는 피부미백 증진용 화장품 조성물을 제공할 수 있다.

[28] 또한, 본 발명에 의한 피부미백 증진용 화장품 조성물을 이용하여 피부미백 개선에 효능이 뛰어나면서 세포독성이 낮은 피부미백 증진용 화장품뿐만 아니라, 피부미백 개선용 건강기능성 식품을 제공할 수 있다. 상기 피부미백 개선용 건강기능성 식품은 이너뷰티 푸드(inner beauty) 형태로 섭취함으로써 더욱 우수한 피부미백 개선효과를 갖는 장점을 가진다.

### 도면의 간단한 설명

[29] 도 1은 프로스타글란딘  $\text{E}_2$  (Prostaglandin  $\text{E}_2$ ,  $\text{PGE}_2$ ) 억제 효능평가 결과이다.

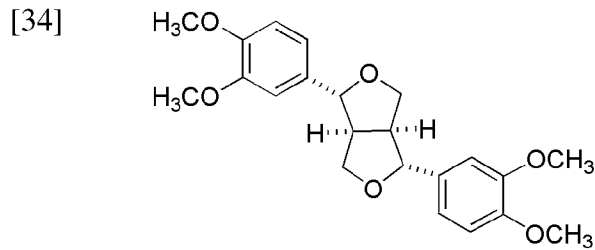
[30] 도 2는 멜라닌형성세포의 수지상세포 형성(Melanocyte dendrite cell formation) 억제실험 결과이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

[31] 이하, 본 발명을 보다 자세하게 설명하고자 한다.

[32] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백증진용 화장품 조성물을 제공한다.

[33] [화학식 1]



[35] 상기 화합물은 항염, 항균, 살균작용 등에 효과가 있는 것으로 알려져 있어 혈압을 낮추고, 축농증, 두통, 치통, 비염 등의 항염의 용도로 사용되고 있다. 하지만, 본 발명자는 이러한 항염의 효과를 갖는 화합물이 피부 미백개선의 효능을 가짐을 처음으로 도출하여 상기 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부 미백개선용 화장품 조성물을 제공하고자 본 발명을 완성하였다.

[36] 본 발명의 일 예로 상기 화합물은  $\text{PGE}_2$  (Prostaglandin  $\text{E}_2$ ) 활성을 억제하여 피부 멜라닌 생성을 억제함으로써 색소침착을 방지하는 것을 특징으로 하는 피부 미백증진용 화장품 조성물을 제공할 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다.

[37] 세포 내에서 단백질을 분해 효소 활성화 수용체 (Protease-activated receptor-2, PAR-2)에 의해 염증유발물질인  $\text{PGE}_2$ 가 증가하면 주변 멜라닌세포의 수상돌기 (Dendrite) 길이가 증가되어 주변 세포에 멜라닌 전달이 용이해져 멜라닌 형성에 의한 색소침착이 증가된다.

[38] 이에 본 발명은 염증유발물질인  $\text{PGE}_2$ 과 같은 멜라닌의 생성을 촉진하는 중간인자의 생성을 억제함으로써 색소침착을 억제시키기 위한 방법으로, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 이용하여 단백질을 분해 효소 활성화 수용체 (PAR-2)의 활성화에 의해 유발되는  $\text{PGE}_2$ 의 생성을 억제시켜 멜라닌 형성을 억제함으로써 피부 미백개선용 화장품 조성물을 제공한다.

[39] 보다 구체적으로, 상기 멜라닌 형성 억제는 본 발명의 화합물을 이용하여 상기 멜라닌의 생성을 촉진하는 중간인자인  $\text{PGE}_2$ 의 생성을 방지하게 되면,  $\text{PGE}_2$ 에 의해 유발되는 멜라닌세포의 수지상세포 형성 (DC formation)을 억제할 수 있어, 주변 세포로 멜라닌 전달을 막아 색소 침착을 억제시킬 수 있다.

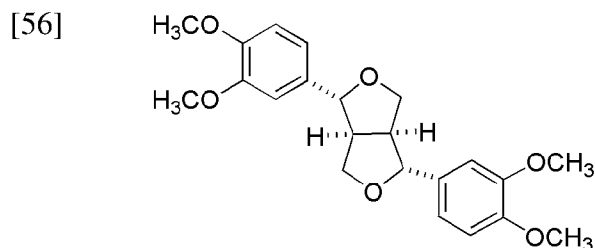
[40] 따라서, 본 발명은 상기 피부 미백증진용 화장품 조성물은 멜라닌 생성을 촉진하는 중간인자의 증가를 방지함으로써 멜라닌 생성 억제시킬 수 있으며, 이는 상기 멜라닌 생성촉진 중간인자에 의해 유발되는 멜라닌세포의 수지상세포 형성 (DC formation)을 억제시키는 방법으로, 주변 세포로 멜라닌 전달을 막아 멜라닌 생성의 의한 색소 침착을 억제시킬 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다.

[41] 본 발명의 일 실시예로써 상기 화합물을 각질세포 및 멜라닌형성세포의 공배양계에 처리하여 피부 미백 효과실험을 수행할 수 있다. 즉, 상기 세포에 상기 화합물을 처리하여 멜라닌의 생성을 촉진하는 중간인자인  $\text{PGE}_2$ 의 생성을 억제함을 확인함으로써 피부 미백효능을 확인할 수 있다.

- [42] 본 발명의 일 예로써 상기 세포에 단백질분해효소 활성화 수용체(PAR-2)를 활성화시켜 염증물질인 PGE<sub>2</sub>의 생성을 유발 시킨 후, 상기 화합물을 세포에 처리하였을 때, 화합물의 농도 의존적으로 멜라닌의 생성촉진 중간인자인 PGE<sub>2</sub>의 생성이 억제되는 지를 확인하기 위한 실험을 통해 상기 화합물이 PGE<sub>2</sub>에 의해 유발되는 멜라닌 생성을 억제하여 피부 미백효과를 가짐을 확인할 수 있다.
- [43] 본 발명의 또 다른 일 실시예로써 상기 화합물을 각질세포 및 멜라닌형성세포의 공배양계에 처리하여 멜라닌형성세포의 수지상세포 형성(Melanocyte dendrite cell formation) 억제 효능을 평가할 수 있다.
- [44] 상기 상술한 바와 같이, 색소침착은 PAR-2 활성화에 의해 염증물질인 PGE<sub>2</sub>가 증가되면 주변 멜라닌 세포(melanocyte)의 수상돌기(dendrite) 길이가 증가하여 주변 세포에 멜라닌 전달이 용이해져 색소 침착이 유발된다. 따라서, 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 멜라닌세포에 처리 시, 상기 화합물에 의해 멜라닌세포의 수지상세포 형성(DC formation)을 억제되는 지를 확인하기 위한 실험을 통해 멜라닌 생성 억제를 통한 피부 미백효과를 입증하였다.
- [45] 또한, 본 발명의 피부 미백증진용 화장료 조성물은 필요에 따라 식물성 에스트로젠을 더 포함할 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다. 상기 식물성 에스트로젠은 식물 유래의 천연 에스트로젠인 피토에스트로젠(Phytoestrogen)이라 부르며, 에스트로젠과 기능 및 구조가 유사하여 체내에서 에스트로젠과 같은 작용을 한다.
- [46] 보다 자세하게는 본 발명의 화합물과 같은 에스트로젠 활성화에 유의성 있는 라리아 큐네폴리아(*Larrea cuneifolia* Cav.) 추출물을 포함할 수 있다. 상기 추출물은 남가새과 상록 관목의 식물로서, 남미지역에서 민간요법으로 소화불량치료 등에 사용된다고 알려져 있으나, 아직까지 그 효능이 과학적으로 밝혀진 바는 없으며, 라리아(*Larrea*)속 식물로는 L.트리덴타타(*L. tridentata*) 또는 L.디바리카타(*L. divaricata*)관목의 항염, 항세균, 항바이러스 등의 약리작용이 보고된 바 있다.
- [47] 이러한 라리아 큐네폴리아(*Larrea cuneifolia* Cav.) 추출물을 본 발명의 조성물에 첨가함으로써 놀랍게도 피부 미백증진에 더욱 효과를 가질 수 있다. 이는 상기 추출물은 나이가 증가함에 따라 감소하는 에스트로젠의 기능을 대신할 수 있는 식물성 에스트로젠 성분으로서, 멜라닌세포 형성과 티로시나제 활성 억제에 영향을 주며, 멜라닌소체(melanosome)을 생성하는 각질형성세포의 생성을 억제함으로써 피부 미백에 도움을 주는 것으로 추측된다.
- [48] 또한, 본 발명은 스테로이드 유사체인 스테로이드 사포노사이드(Steroidic Saponoside)을 함유하고, 피부에 항염효과를 갖는 키젤리아(*Kigelia Africana*) 추출물을 더 포함함으로써 피부 조직의 탄력을 유지할 수 있는 효과를 부여하고, 무엇보다 상기 식물성 에스트로젠인 라리아 큐네폴리아(*Larrea cuneifolia* Cav.) 추출물과 병용할 시에 식물성 에스트로젠(Phytoestrogen)의 활성화에 도움을 주어 피부미백에 시너지 효과를 가질 수 있다.

- [49] 본 발명의 피부 미백증진용 화장료 조성물에 있어서, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물은 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 10중량%로 함유하는 것을 특징으로 하는 피부미백 증진용 화장료 조성물을 제공할 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다. 보다 구체적으로는 0.1 내지 10중량%로 함유하는 것이 미백효과에 있어 가장 우수한 효능을 가질 수 있어 좋다.
- [50] 상기 범위로 포함하는 경우 원료 효율성이 가장 높으며, 피부 자극유발 없이 피부 미백효과가 가장 우수할 수 있는 범위이나 이에 한정하는 것은 아니다.
- [51] 상기 피부 미백증진용 화장료 조성물의 제형은 특별히 한정되지 않으며, 목적하는 바에 따라 적절히 선택될 수 있다. 예를 들어, 토너, 화장수, 로션, 맛사지크림, 영양크림, 모이스처 크림, 핸드크림, 파운데이션, 에센스, 팩, 비누, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 바디로션 또는 바디클렌저 등의 제형으로 제조될 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다.
- [52] 상기 제형에 따라 담체성분이 추가로 포함될 수 있으며, 상기 제형에 따라 적절히 첨가될 수 있다. 예를 들어, 용매, 용매화제 또는 유탁화제가 이용될 수 있으며, 예를 들면, 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르, 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아마이드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 리놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 일 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다.
- [53] 상기 첨가물과 더불어 필요에 따라 일반적인 화장료 조성물에 포함되는 성분을 배합할 수 있다. 이외에 포함되는 배합 성분으로서는 유지 성분, 보습제, 에몰리엔트제, 계면 활성제, 유기 및 무기 안료, 유기 분체, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, 식물 추출물, pH 조정제, 알콜, 색소, 향료, 혈행 촉진제, 냉감제, 제한(制汗)제, 정제수 등을 들 수 있으나 이에 한정하는 것은 아니다.
- [54] 본 발명의 또 다른 양태로 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부미백 개선용 건강기능성 식품을 제공한다.

[55] [화학식 1]



[57] 상기 피부미백 개선용 건강기능성 식품은 다양한 형태의 식품 첨가제 또는

기능성 식품을 제공할 수 있다. 상기 피부미백 개선용 건강기능성 식품으로 예를 들면, 침출차, 액상차, 음료, 발효유, 치즈, 요구르트, 주스, 생균제제 및 건강보조식품 등으로 가공될 수 있으며, 그 외 목적에 따라 다양한 식품 첨가제의 형태로 사용될 수 있다. 또한, 건강기능성 식품의 제형은 용액, 유화물, 점성형 혼합물, 타블렛, 분말, 환 등의 다양한 형태일 수 있으며, 이는 단순 음용, 주사투여, 스프레이 방식 또는 스퀴즈 방식 등의 다양한 방법으로 투여될 수 있다.

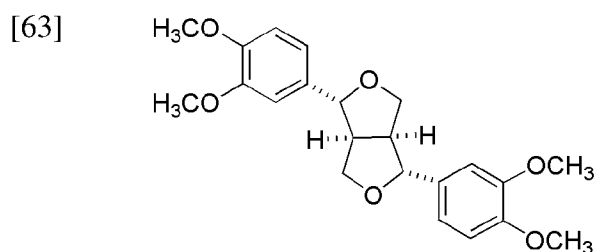
[58] 바람직하게는, 상기 피부미백 개선용 건강기능성 식품은 이너뷰티 푸드(inner beauty) 형태로 섭취함으로써 더욱 우수한 피부미백 개선효과를 갖는 장점을 가진다. 상기 이너뷰티(inner beauty)는 '먹는 화장품 또는 뷰티 푸드'로 일컬어지는 이너뷰티 푸드로, 피부에 좋은 여러 가지 성분을 몸속으로 흡수시켜 피부 체질을 건강하게 바꾸는 식품을 지칭하며, 피부 타입에 맞는 화장품을 고르듯 피부 컨디션과 라이프스타일을 고려해 개개인에게 맞는 이너뷰티 푸드를 선택하여 섭취할 수 있다. 보다 바람직하게는 상기 화장품 조성물을 포함하는 화장품과 상기 화합물을 포함하는 이너뷰티 푸드를 혼용할 경우, 화장품만 사용하는 것에 비해 피부미백 개선효과가 월등히 높아져 더욱 효과적인 피부 미백개선 효과를 볼 수 있는 장점을 가진다.

[59] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않은 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명한 것이다.

[60]

[61] 화학식 1의 화합물의 물질정보

[62] [화학식 1]



[64] CAS No.:526-06-7

[65] Molecular Weight: 396.44

[66] 구입처: Sigma-Aldrich

[67] 기원식물: 운향과(Rutaceae family)

[68]

[69] (실시예 1)Prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>) 생성 억제 실험

[70] 사람유래 각질세포인 HaCat cell(Human immortal Keratinocyte)와 멜라닌형성세포(melanocyte)를 공배양계를 이용하여 배양한 후, 단백질분해효소

활성화 수용체(Proteinase-activated receptor-2, PAR-2)을 활성화시키기 위한 유도물질로 SLIGLV(Ser-Leu-Ile-Gly-Lys-Val-amide) 10uM을 세포에 처리하였다. 상기 SLIGRL 처리하여 PAR-2를 활성화시켜 PGE<sub>2</sub>의 생성을 촉진시킨 후, 화학식 1의 화합물을 상기 세포에 각각 0uM, 12.5uM, 25uM 및 50uM의 농도로 처리하였다. 일정 시간 후, 세포의 배양 배지에 분비된 PGE<sub>2</sub>의 단백질 양을 ELISA를 수행하여 측정하였다. 그 결과, 상기 화합물 처리 후, 6일 이상 배양 시 상기 화합물을 처리하지 않은 대조군의 PGE<sub>2</sub> 생성률(100%)을 기준으로, 상기 화합물을 25uM, 50uM의 고농도에서 처리한 군에서의 PGE<sub>2</sub> 생성억제율이 약 40% 정도로 PGE<sub>2</sub> 생성억제효과를 가짐을 확인하였다. 상기 결과는 도 1에 나타내었다.

[71]

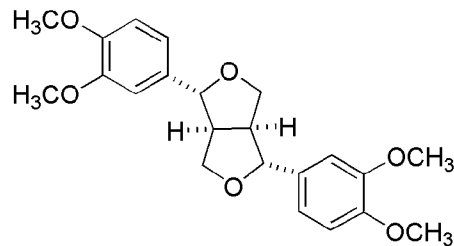
[72] (실시예 2)멜라닌형성세포의 수지상세포 형성(Melanocyte dendrite cell(DC) formation) 억제 실험

[73] 사람유래 각질세포인 HaCat cell(Human immortal Keratinocyte)와 멜라닌형성세포(melanocyte)를 공배양계를 이용하여 배양한 후, 단백질분해효소 활성화 수용체(Proteinase-activated receptor-2, PAR-2)을 활성화시켜 염증물질인 PGE<sub>2</sub>을 생성시키기 위한 유도물질로 SLIGLV(Ser-Leu-Ile-Gly-Lys-Val-amide) 10uM을 세포에 처리하였다. 상기 SLIGLV 처리하여 PAR-2를 활성화시켜 PGE<sub>2</sub>의 생성을 촉진시킨 후, 화학식 1의 화합물을 상기 세포에 각각 0uM, 25uM 및 50uM의 농도로 처리하였다. 일정 시간이 지난 후, 멜라닌 생성 세포(Melanocyte)를 티로시나아제(tyrosinase) 항체로 면역염색하여 멜라닌 생성세포의 수지상세포(dendrite cell, DC) 길이를 관찰하였다. 그 결과는 도 2에 나타냈으며, 양성대조군으로 SLIGLV만 처리한 군에 비해, 화학식 1의 화합물을 처리한 군에서 멜라닌형성세포의 수지상세포(dendrite cell, DC) 형성이 현저히 억제되었음을 확인하였다. 또한 상기 화합물과 L.큐네폴리아(*Larrea cuneifolia* Cav.)추출물을 병용하여 처리한 군에서 멜라닌형성세포의 수지상세포(dendrite cell, DC) 형성이 현저히 억제되었다.

## 청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부미백 증진용 화장품 조성물.

[화학식 1]



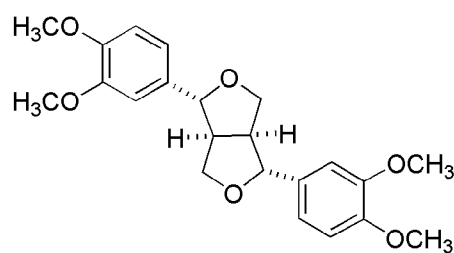
[청구항 2] 제 1항에 있어서,  
상기 화합물은 프로스타글란딘 E<sub>2</sub>(Prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 활성을 억제함으로써 피부 멜라닌 생성을 억제하는 것을 특징으로 하는 피부미백 증진용 화장품 조성물.

[청구항 3] 제 2항에 있어서,  
상기 화합물은 단백질분해효소 활성화 수용체-2(proteinase-activated receptor-2, PAR-2)에 의한 멜라닌세포의 수지상세포 형성(dendrite cell formation, DC formation)을 억제하는 것을 특징으로 하는 피부미백 증진용 화장품 조성물.

[청구항 4] 제 1항에 있어서,  
상기 화합물은 조성물 총 중량에 대하여 0.001 내지 10중량%로 함유하는 것을 특징으로 하는 피부미백 증진용 화장품 조성물.

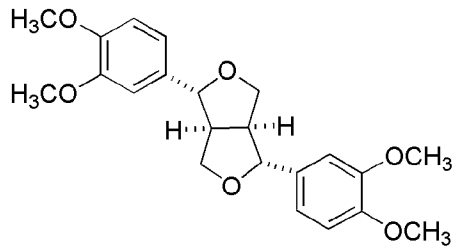
[청구항 5] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 각질세포 및 멜라닌형성세포에 처리하여 프로스타글란딘 E<sub>2</sub>(Prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 증가를 억제하여 멜라닌 색소 침착을 억제시키는 방법.

[화학식 1]



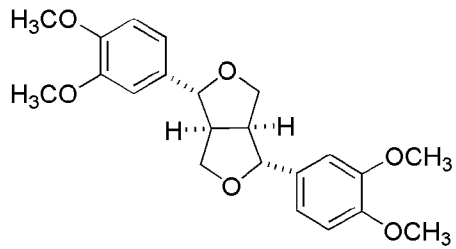
[청구항 6] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 각질세포 및 멜라닌형성세포에 처리하여 단백질분해효소 활성화 수용체-2(proteinase-activated receptor-2, PAR-2)에 의한 멜라닌세포의 수지상세포 형성(DC formation)을 억제시키는 방법.

[화학식 1]



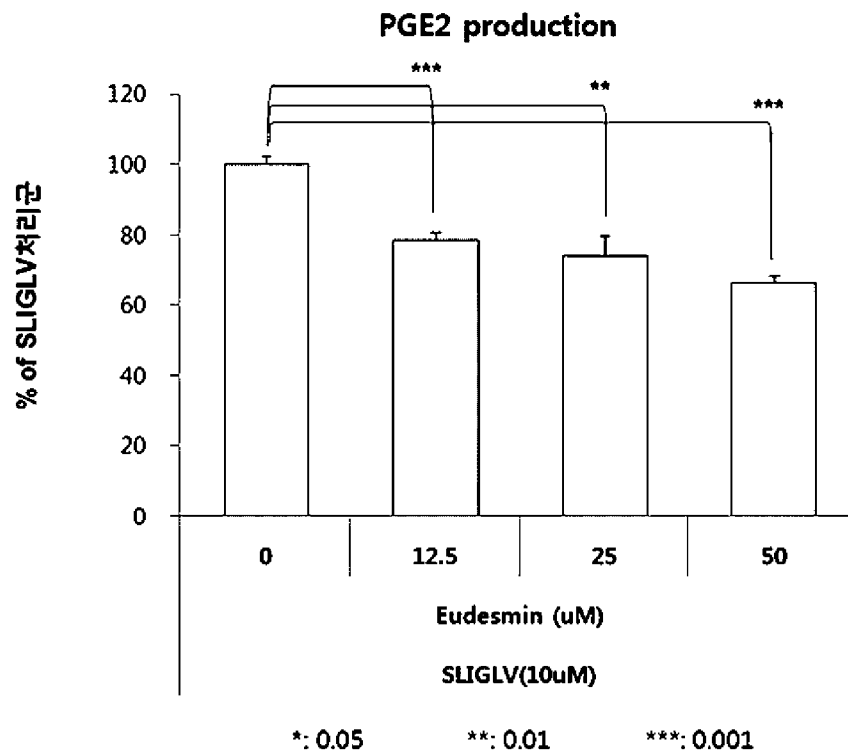
[청구항 7] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 피부미백 개선용 건강기능성 식품.

[화학식 1]



[청구항 8] 제 7항에 있어서,  
상기 건강기능성 식품은 이너뷰티 푸드(inner beauty food)인 것을  
특징으로 하는 피부미백 개선용 건강기능성 식품.

[51]



[도2]

대조군

SLIGLV 10uM

Eudesmine 25uM

**Eudesmine 50uM**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2016/002499****A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****A61K 8/49(2006.01)i, A23L 1/30(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 8/49; A61K 8/44; A61K 31/34; A61Q 19/02; A23L 1/30; A61K 8/67; A61K 7/48; A61K 7/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) &amp; Keywords: skin, prostagladin, melanin, keratinocyte, eudesmin

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP 2011-102272 A (SHISEIDO CO., LTD.) 26 May 2011<br>See abstract and claims 2-3.                                                                                                                                                                 | 1-4,7-8               |
| A         | LI, Wei - Jen et al., "Biofunctional Constituents from Liriodendron Tulipifera with Antioxidants and Anti-Melanogenic Properties", International Journal of Molecular Sciences, 2013, vol. 14, no. 1, pages 1698-1712<br>See the entire document. | 1-4,7-8               |
| A         | WO 2012-011908 A1 (THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY et al.)<br>26 January 2012<br>See the entire document.                                                                                                                                          | 1-4,7-8               |
| A         | KR 10-2002-0076775 A (TAEPYEONGYANG CORPORATION) 11 October 2002<br>See the entire document.                                                                                                                                                      | 1-4,7-8               |
| A         | JP 2004-284990 A (KANEBO LTD.) 14 October 2004<br>See the entire document.                                                                                                                                                                        | 1-4,7-8               |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**30 MAY 2016 (30.05.2016)**

Date of mailing of the international search report

**31 MAY 2016 (31.05.2016)**

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/002499

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5-6  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 5-6 include a method for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2016/002499**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|
| JP 2011-102272 A                          | 26/05/2011          | JP 5274431 B2           | 28/08/2013          |
| WO 2012-011908 A1                         | 26/01/2012          | CA 2805480 A1           | 26/01/2012          |
|                                           |                     | CN 103002869 A          | 27/03/2013          |
|                                           |                     | CN 103002869 B          | 05/08/2015          |
|                                           |                     | EP 2442784 A1           | 25/04/2012          |
|                                           |                     | EP 2442784 B1           | 01/05/2013          |
|                                           |                     | JP 2012-519735 A        | 30/08/2012          |
|                                           |                     | KR 10-2013-0020964 A    | 04/03/2013          |
| KR 10-2002-0076775 A                      | 11/10/2002          | KR 10-0406124 B1        | 05/11/2003          |
| JP 2004-284990 A                          | 14/10/2004          | NONE                    |                     |

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**

A61K 8/49(2006.01)i, A23L 1/30(2006.01)i

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 8/49; A61K 8/44; A61K 31/34; A61Q 19/02; A23L 1/30; A61K 8/67; A61K 7/48; A61K 7/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 피부, 프로스타글란딘, 멜라닌, 각질세포, 유테스민

**C. 관련 문헌**

| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                                         | 관련 청구항   |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| A     | JP 2011-102272 A (SHISEIDO CO. LTD.) 2011.05.26.<br>요약 및 청구항 제2-3항 참조.                                                                                                                                             | 1-4, 7-8 |
| A     | LI, WEI-JEN 등, 'Biofunctional constituents from Liriodendron tulipifera with antioxidants and anti-melanogenic properties', International Journal of Molecular Sciences, 2013, 14권, 1호, 페이지 1698-1712<br>전체 문헌 참조. | 1-4, 7-8 |
| A     | WO 2012-011908 A1 (THE PROCTER AND GAMBLE COMPANY 등) 2012.01.26.<br>전체 문헌 참조.                                                                                                                                      | 1-4, 7-8 |
| A     | KR 10-2002-0076775 A (주식회사 태평양) 2002.10.11.<br>전체 문헌 참조.                                                                                                                                                           | 1-4, 7-8 |
| A     | JP 2004-284990 A (KANEBO LTD.) 2004.10.14.<br>전체 문헌 참조.                                                                                                                                                            | 1-4, 7-8 |

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 05월 30일 (30.05.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 05월 31일 (31.05.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

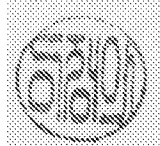
대한민국 특허청  
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,  
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이정아

전화번호 +82-42-481-8740



**제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)**

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 5-6  
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,  
청구항 제5-6항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법을 포함하고 있으므로, PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:  
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:  
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

**제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)**

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에  
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌               | 공개일        |
|-----------------------|------------|----------------------|------------|
| JP 2011-102272 A      | 2011/05/26 | JP 5274431 B2        | 2013/08/28 |
| WO 2012-011908 A1     | 2012/01/26 | CA 2805480 A1        | 2012/01/26 |
|                       |            | CN 103002869 A       | 2013/03/27 |
|                       |            | CN 103002869 B       | 2015/08/05 |
|                       |            | EP 2442784 A1        | 2012/04/25 |
|                       |            | EP 2442784 B1        | 2013/05/01 |
|                       |            | JP 2012-519735 A     | 2012/08/30 |
|                       |            | KR 10-2013-0020964 A | 2013/03/04 |
| KR 10-2002-0076775 A  | 2002/10/11 | KR 10-0406124 B1     | 2003/11/05 |
| JP 2004-284990 A      | 2004/10/14 | 없음                   |            |