(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020 년 12 월 24 일 (24.12.2020)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2020/256381 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 8/31 (2006.01) *A61K 31/01* (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A23L 33/10 (2016.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2020/007780

(22) 국제출원일: 2020 년 6 월 16 일 (16.06.2020)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0071588 2019 년 6 월 17 일 (17.06.2019) KR

(71) 출원인: 연세대학교 산학협력단 (**INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY**) [KR/KR]; 03722 서울시 서대문구 연세로 50, Seoul (KR).

(72) 발명자: 박태선 (**PARK, Tae Sun**); 03174 서울시 종로구 사직로8길 20, 101동 1103호., Seoul (KR).

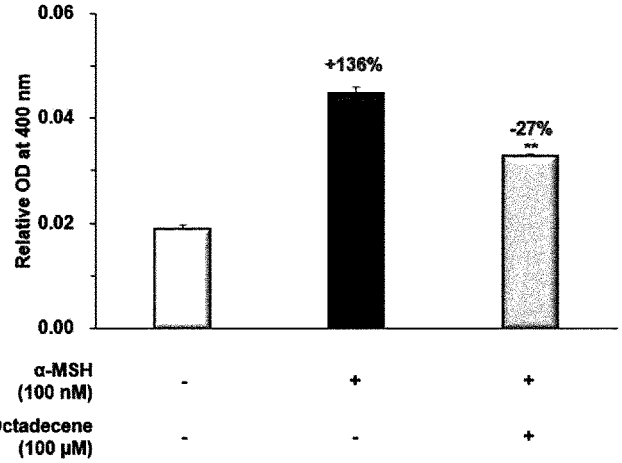
(74) 대리인: 특허법인 이룸리온 (**ERUUM & LEEON INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM**); 06575 서울시 서초구 사평대로 108, 3층 (반포동), Seoul (KR).

(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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, 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).

(54) **Title:** SKIN WHITENING COMPOSITION COMPRISING OCTADECENE OR SALT THEREOF AS ACTIVE INGREDIENT

(54) **발명의 명칭:** 옥타데센 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물



(57) **Abstract:** The present invention relates to a skin whitening composition comprising octadecene or a salt thereof as an active ingredient and, more particularly, to a skin whitening composition which can realize an excellent melanin production inhibitory effect by comprising octadecene or a salt thereof as an active ingredient. The composition according to the present invention has the excellent melanin production inhibitory effect induced by melanocyte-stimulating hormone (αMSH), is safe for the human body, and has few side effects, and therefore can be variously used as a material for cosmetics, health functional foods, pharmaceuticals, or quasi-drugs.

(57) **요약서:** 본 발명은 옥타데센(octadecene) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 옥타데센(octadecene) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함함으로써 우수한 멜라닌 생성 억제 효과를 구현할 수 있는 피부 미백용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 조성물은 멜라닌 세포 자극 호르몬 (Melanocyte-Stimulating Hormone, αMSH) 에 의해 유도되는 멜라닌 생성 억제 효과가 우수하고, 인체에 안전하며 부작용이 적어 화장품, 건강기능식품, 의약품 또는 의약외품 등의 소재로 다양하게 사용될 수 있다.

WO 2020/256381 A1

[다음 쪽 계속]

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

— 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

명세서

발명의 명칭: 옥타데센 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물

기술분야

[1] 본 출원은 2019년 6월 17일 출원된 대한민국 특허출원 제10-2019-0071588호를 우선권으로 주장하고, 상기 명세서 전체는 본 출원의 참고문헌이다.

[2] 본 발명은 옥타데센(octadecene) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 옥타데센(octadecene) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함함으로써 우수한 멜라닌 생성 억제 효과를 구현할 수 있는 피부 미백용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[3] 사람의 피부색은 멜라닌, 카로틴 및 헤모글로빈의 양에 따라 결정되는데 이중에서도 멜라닌이 피부색을 결정하는 주요인자로 작용한다. 멜라닌은 피부 표피층(epidermis)에 존재하는 멜라닌세포(melanocyte)에서 생성된 후 주변의 각질형성 세포(keratinocyte)로 전이(migration)되어 피부색을 나타내는 것으로 알려져 있다. 이외에도 멜라닌은 자외선에 의한 피부 손상을 막고 활성산소(reactive oxygen species, ROS)를 제거하여 피부를 보호하는 역할을 한다. 그러나 만성적인 자외선 노출은 멜라닌세포(melanocyte)에서 멜라닌 생성을 촉진시켜 색소침착(pigmentation)을 유발하는 것으로 알려져 있다.

[4] 멜라닌 생성은 멜라닌세포 내의 멜라노좀(melanosome)에서 개시된다. 피부가 자외선과 같은 외부 스트레스에 노출되면 멜라닌세포에서 α-MSH(α-melanocyte stimulating hormone)의 생성량이 증가하고, α-MSH는 멜라닌세포에서만 발현되는 막 수용체인 MC1R(melanocortin 1 receptor)과 결합하여 아데닐일 사이클라제(adenylyl cyclase)를 활성화시켜 세포 내 cAMP(cyclic adenosine monophosphate)를 증폭시키는 것으로 알려져 있다. 세포 내 cAMP 수준이 증가하면 PKA(protein kinase A)가 활성화됨에 따라 CREB(cAMP response element binding protein)가 인산화되고, 결과적으로 MITF (microphthalmia transcription factor)의 발현이 증가된다. MITF는 멜라닌 합성과정의 중요 전사인자로서 멜라닌 합성의 주요 효소인 티로시나아제의 수준을 증가시키며, 티로시나아제는 멜라닌 합성의 초기단계에 작용하여 멜라닌 합성의 속도를 조절하는 것으로 잘 알려져 있다. 이러한 경로로 멜라닌 세포에서의 멜라닌 합성은 MITF, 티로시나아제 등의 효소가 관여하는 복잡한 과정을 통해 이루어진다.

[5] 본 발명자는, 피부 미백 효과가 우수한 물질에 대한 연구을 진행한 결과, 옥타데센(Octadecene) 또는 이의 염의 멜라닌 생성 억제 효과가 우수하다는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[6] 선행기술문헌

[7] 특허문헌 대한민국 공개특허 제10-2018-0117252호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[8] 본 발명의 목적은 옥타데센(octadecene) 또는 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 화장료 조성물을 제공하는 것이다.

[9] 본 발명의 또 다른 목적은 옥타데센(octadecene) 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 건강기능식품 조성물에 관한 것이다.

[10] 본 발명의 또 다른 목적은 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 색소 침착의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

[11] 본 발명의 또 다른 목적은 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 색소 침착의 예방 또는 개선용 의약외품 조성물에 관한 것이다.

[12] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

[13] 본 발명은, 옥타데센(octadecene) 또는 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 화장료 조성물을 제공한다.

[14] 상기 유효성분은 MITF(microphthalmia transcription factor) 또는 티로시나아제의 발현을 억제할 수 있다.

[15] 상기 유효성분은 멜라닌 세포 자극 호르몬 (Melanocyte-Stimulating Hormone, α-MSH)에 의해 유도되는 멜라닌 생성을 억제할 수 있다.

[16] 상기 조성물은 스킨로션, 스킨 소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 맛사지 크림, 영양크림, 모이스처 크림, 핸드크림, 에센스, 팩, 마스크팩, 마스크시트, 각질제거제, 비누, 샴푸, 클렌징 폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 바디로션, 바디클렌저, 유액, 프레스파우더, 루스파우더 및 아이섀도로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 제형으로 제조될 수 있다.

[17] 상기 유효성분은 화장료 조성물 전체 중량에 대하여 0.0001 내지 20 중량%로 포함될 수 있다.

[18] 또한, 본 발명은 옥타데센(octadecene) 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[19] 상기 조성물은 정제, 과립, 분말, 캅셀, 액상의 용액 및 환으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 제형으로 제조될 수 있다.

[20] 또한, 본 발명은 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 색소 침착의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[21] 또한, 본 발명은, 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 색소 침착의 예방 또는 개선용 의약외품 조성물을 제공한다.

[22] 또한, 본 발명은, 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여 또는 복용시키는 단계를 포함하는 피부 색소 침착의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[23] 또한, 본 발명은, 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 피부 색소 침착의 예방 또는 치료 용도를 제공한다.

발명의 효과

[24] 본 발명에 따른, 옥타데센(octadecene) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 조성물은 멜라닌 세포 자극 호르몬 (Melanocyte-Stimulating Hormone, αMSH)에 의해 유도되는 멜라닌 생성 억제 효과가 우수하고, 인체에 안전하며 부작용이 적어 화장품, 건강기능식품, 의약품 또는 의약외품 등의 소재로 다양하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[25] 도 1은 옥타데센을 처리한 B6F10 멜라닌세포의 펠릿(pellet)색 변화를 분석한 결과를 나타내는 것이다.

[26] 도 2는 옥타데센을 처리한 B6F10 멜라닌세포의 멜라닌 생성량 변화를 나타내는 그래프이다 (각 값은 3 회의 평균 ± SEM 임)[일원분산분석(one-way ANOVA)].

[27] 도 3은 옥타데센을 처리한 B6F10 멜라닌세포의 유전자 발현 변화를 나타내는 그래프이다(각 값은3 회의 평균 ± SEM 임; 막대 위의 글자는 $P<0.05$에서 통계적 유의적 차이를 나타낸 것임)[일원분산분석(one-way ANOVA)].

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[28] 본 발명자는 옥타데센(Octadecene) 또는 이의 염이 현저하게 우수한 미백 효과를 나타내는 것을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

[29]

[30] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[31]

[32] 본 발명은 옥타데센(octadecene) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 조성물을 제공한다.

[33] 상기 유효성분은 MITF(microphthalmia transcription factor) 또는 티로시나아제의 발현을 억제할 수 있다. 또한 상기 유효성분은 멜라닌 세포 자극 호르몬

(Melanocyte-Stimulating Hormone, αMSH)에 의해 유도되는 멜라닌 생성을 억제할 수 있다.

[34]

[35] 옥타데센(Octadecene)은 알켄(alkene)계 화합물이다. 옥타데센의 화학식은 $C_{18}H_{36}$이고 분자량은 252.5 g/mol이며, 구조는 아래 화학식 1과 같다. 옥타데센은 투명한 고체이며, 알코올, 아세톤 등에는 잘 용해되며, 물에는 잘 녹지 않는다. 옥타데센은 주로 윤활제, 광택보조제 등으로 상업적으로 이용되고 있다. 그러나 현재까지 옥타데센의 미백 효능은 알려진 바 없다.

[36]

[37] [화학식 1] 옥타데센(octadecene)의 분자구조

[38]

[39]

[40] 본 발명의 옥타데센(octadecene)의 수득 방법은 특별히 한정되지 않으며, 천연물에서 분리하거나, 공지된 제법을 사용하여 화학적으로 합성하거나, 시판되는 것을 사용할 수 있다.

[41]

[42] 본 발명에서, 상기 옥타데센(octadecene)은 이와 동일한 효능을 갖는 범위 내에서 옥타데센(octadecene) 수화물, 옥타데센(octadecene) 유도체 등을 포함할 수 있으며, 이의 용매화합물이나 입체 이성질체를 포함할 수 있다.

[43]

[44] 본 발명에서, 용어 "피부 미백"은 멜라닌 색소의 합성을 저해함으로써 피부 톤을 맑게 할 뿐만 아니라, 자외선, 호르몬 또는 유전에 기인한 기미나 주근깨 등의 피부 과색소 침착을 개선하는 것을 의미한다.

[45]

[46] 본 발명에서, 용어 "화장품학적으로 허용 가능한 염", "식품학적으로 허용 가능한 염", "약학적으로 허용 가능한 염" 또는 "이의 염"은 옥타데센(octadecene)이 다른 물질과 결합한 염의 형태인 것으로, 옥타데센과 유사한 활성을 나타낼 수 있는 물질을 의미할 수 있다. 상기 "화장품학적으로 허용 가능한 염", "식품학적으로 허용 가능한 염", "약학적으로 허용 가능한 염" 또는 "이의 염"은 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염일 수 있다. 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 동 몰량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올 (예를 들어, 글리콜 모노메틸 에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.

[47]

[48] 상기 유리산으로는 무기산 또는 유기산을 사용할 수 있다. 상기 무기산의 비제한적인 예로는 염산, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있으며, 이들은 단독으로 사용되거나 2 종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다. 상기 유기산의 비제한적인 예로는 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산 (maleic acid), 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산 (fumaric acid), 만데르산, 프로피온산 (propionic acid), 구연산 (citric acid), 젖산 (lactic acid), 글리콜산 (glycollic acid), 글루콘산 (gluconic acid), 갈락투론산 (galacturonic acid), 글루탐산, 글루타르산 (glutaric acid), 글루쿠론산 (glucuronic acid), 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로아이오딕산 등을 사용할 수 있다. 이들은 단독으로 사용되거나 2 종 이상을 혼합하여 사용될 수 있다.

[49]

[50] 또한, 상기 옥타데센(octadecene)은 염기를 사용하여 화장품학적으로 또는 식품학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 상기 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 바람직하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염 (예를 들어, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[51] 상기 옥타데센의 염은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 옥타데센의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 모두 포함할 수 있다. 예를 들어 상기 옥타데센의 염으로는 하이드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 화장품학적으로 허용 가능한 염으로는 하드로브로마이드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트 (토실레이트)염 등을 들 수 있으며 당업계에서 알려진 염의 제조 방법을 통하여 제조될 수 있다.

[52]

[53] 본 발명은, 옥타데센(octadecene) 또는 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 화장료 조성물을 제공한다.

[54] 본 발명의 화장료 조성물에서 상기 유효성분의 유효 함량은 특별히 제한되지 않으며, 조성물 전체 중량에 대하여 0.0001 내지 20 중량%로 포함되는 것일 수 있다. 상기 유효성분이 화장료 조성물 내에 0.0001 중량% 미만인 경우에는 그 용량이 소량이어서 기대하는 미백 개선 효과가 없을 수 있으며, 20 중량%를 초과하는 경우 효과의 변화가 미미하거나 기존에 알려진 독성을 나타낼 가능성이 있다.

[55]

[56] 본 발명에서 사용되는 용어, "화장료 조성물"은 상기 화합물을 포함하는 조성물로서 그 제형은 어떠한 형태라도 가능하다. 이러한 제형의 예를 들면 상기 조성물을 이용하여 제조된 화장료는 영양크림, 아이크림, 마사지크림, 클렌징 크림과 같은 크림류, 팩류, 영양로션과 같은 로션류, 에센스류, 유연화장수, 영양 화장수와 같은 화장수류, 파우더류, 파운데이션류 및 메이크업 베이스류 등이고, 본 발명의 목적을 달성하기 위하여 이러한 제형 중 어떠한 형태로도 제조되어 상용화될 수 있으며, 상기 예들에 한정되지 않는다. 또한, 본 발명에 따른 화장료 조성물에는 통상의 화장료 제조 방법으로 제형화할 수 있다.

[57] 구체적으로 본 발명의 화장료는 스킨로션, 스킨 소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 맛사지 크림, 영양크림, 모이스처 크림, 핸드크림, 에센스, 팩, 마스크팩, 마스크시트, 각질제거제, 비누, 샴푸, 클렌징 폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 바디로션, 바디클렌저, 유액, 프레스파우더, 루스파우더 및 아이새도로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 제형으로 제조될 수 있다.

[58] 본 발명의 화장료 조성물은 상기 유효성분(옥타데센 또는 이의 염)에 더하여 부형제, 담체 등 기타 첨가제를 포함할 수 있으며, 일반 피부 화장료에 배합되는 보통의 성분을 필요한 만큼 적용 배합하는 것이 가능하다.

[59] 구체적으로, 본 발명의 화장료 조성물은 경피 침투 강화제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 용어, 경피 침투 강화제란 피부의 혈관세포 내로 원하는 성분이 높은 흡수율로 침투할 수 있게 해주는 조성물이다. 바람직하게는 레시틴 화장품에 사용되는 다른 인지질 성분, 리포좀 성분 등이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[60] 또한, 유상 성분으로서 주로 사용될 수 있는 오일로는 식물성 오일, 광물성 오일, 실리콘유 및 합성유 중에서 선택된 하나 이상을 사용할 수 있다. 보다 구체적으로, 미네랄오일, 사이크로메치콘, 스쿠알란, 옥틸도데실 미리스테이트, 올리브 오일, 비티스 비니페라 씨드 오일, 마카다미아너트오일, 글리세릴옥타노에이트, 캐스터 오일, 에칠헥실 이소노나노에이트, 디메치콘, 사이크로펜타실록산 및 선플라워 씨드 오일 등을 사용할 수 있다.

[61] 또한, 유화 능력을 보강하기 위하여 계면활성제, 고급 알콜 등을 0.1 내지 5 중량% 첨가할 수 있다. 이러한 계면 활성제로는 비이온 계면활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제, 양성 계면 활성제, 인지질 등과 같은 통상적인 계면활성제를 사용할 수 있으며, 구체적으로, 소르비탄세스퀴놀리에이트, 폴리솔베이트 60, 글리세릴 스테아레이트, 친유형 글리세릴스테아레이트, 소르비탄 올리에이트, 소르비탄 스테아레이트, 디이에이-세틸포스페이트, 소르비탄스테아레이트/슈크로스코코에이트, 글리세릴스테아레이트/폴리에틸렌글라이콜-100 스테아레이트, 세테아레스-6 올리베이트, 아라키딜알코올/베헤닐알코올/아라키딜 글루코사이드,

폴리프로필렌글라이콜-26-부테스-26/폴리에틸렌글라이콜-40 하이드로제네이티드 캐스터오일 등을 사용할 수 있다. 고급 알콜로는 탄소수가 12 내지 20인 알코올, 예컨대 세틸알코올, 스테아릴 알코올, 옥틸도데칸올, 이소스테아릴 알코올 등을 단독으로 또는 1종 이상 혼합하여 사용할 수 있다.

[62] 수상 성분은 수상의 점도 또는 경도를 조절하기 위하여 카보머, 잔탄검, 벤토나이트, 마그네슘알루미늄실리케이트, 셀룰로오스검, 덱스트린 팔미테이트 등과 같은 1종 이상의 점증제를 0.001 내지 5 중량% 더 첨가할 수 있다.

[63] 또한, 본 발명의 화장료 조성물에는 필요에 따라 고급 지방산, 비타민 등의 약효 성분과 자외선 차단제, 산화 방지제(부틸히드록시아니솔, 갈릭산프로필, 엘리소르빈산, 토코페릴아세테이드, 부틸레이티드하이드록시톨루엔 등), 방부제(메칠파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 페녹시에탄올, 이미다졸리디닐우레아, 클로르페네신 등), 착색제, pH 조절제(트리에탄올아민, 씨트릭애씨드, 시트르산, 시트르산나트륨, 말산, 말산나트륨, 프말산, 프말산나트륨, 숙신산, 숙신산나트륨, 수산화나트륨, 인산일수소나트륨 등), 보습제(글리세린, 솔비톨, 프로필렌 글라이콜, 부틸렌 글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 디글리세린, 베타인, 글리세레스-26, 메칠글루세스-20 등), 윤활제 등의 성분을 더 첨가할 수 있다.

[64] 또한, 본 발명의 화장료 조성물은 피부에 필수 영양소를 보조적으로 제공할 수 있는 물질을 추가로 포함하는데, 바람직하게는 천연향, 화장품향, 또는 한약재가 포함되지만 이들에 국한되지 않는 보조제를 함유할 수 있다.

[65]

[66] 또한 본 발명은, 옥타데센(octadecene) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 피부 외용제 조성물을 제공한다.

[67] 본 발명의 용어 "피부 외용제"는 일반적으로 피부 외용에 사용하는 물질 전반을 포함하는 포괄하는 개념으로, 피부 외용제 제형의 비제한적인 예로는 경고제(PLASTERS), 로션제(LOTIONS), 리니멘트제(LINIMENTS), 액제(LIQUIDS AND SOLUTIONS), 에어로솔제(AEROSOLS), 엑스제(EXTRACTS), 연고제(OINTMENTS), 유동엑스제(FLUIDEXTRACTS), 유제(EMULSIONS), 현탁제(SUSPESIONS), 캅셀제(CAPSULES), 크림제(CREAMS), 연질, 경질 젤라틴 캅셀, 첩부제, 또는 서방화 제제 등이 있다.

[68] 본 발명에 따른 피부 외용제는 상용되는 무기 또는 유기의 담체, 부형제 및 희석제를 가하여 고체, 반고체 또는 액상의 형태로 제제화된 비경구 투여제일 수 있다. 상기 비경구 투여를 위한 제재로는 점적제, 연고, 로션, 겔, 크림, 패취, 스프레이, 현탁제 및 유제로 이루어진 군에서 선택되는 경피 투여형 제형일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[69] 상기 외용제에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트,

셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[70] 본 발명의 옥타데센 또는 이의 염의 함량은 피부 외용제 조성물의 총 중량을 기준으로 각각 0.0001 내지 20 중량% 인 것이 바람직하다. 20 중량%를 초과하는 경우에는 조성물 제조 시 안정성 등이 떨어질 수 있고, 0.0001% 미만의 경우에는 그 작용효과가 미미하다.

[71] 각 제형에 의한 피부 외용제 조성물에 있어서, 상기한 본 발명의 조성물 이외의 다른 성분들을 기타 피부 외용제의 제형 또는 사용 목적 등에 따라 당업자가 어려움 없이 적의 선정하여 배합할 수 있으며, 이 경우 다른 원료와 동시에 적용할 경우 상승효과가 일어날 수 있다.

[72]

[73] 또한 본 발명은, 옥타데센(octadecene) 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[74] 본 발명에서 용어 "건강기능식품"은 인체에 유용한 기능성을 가진 원료나 성분을 사용하여 정제, 캅셀, 분말, 과립, 액상 및 환 등의 형태로 제조 및 가공한 식품을 말한다. 여기서 '기능성'이라 함은 인체의 구조 및 기능에 대하여 영양소를 조절하거나 생리학적 작용 등과 같은 보건용도에 유용한 효과를 얻는 것을 의미한다. 본 발명의 건강기능식품은 당 업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조 시에는 당 업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 상기 건강기능식품의 제형 또한 건강기능식품으로 인정되는 제형이면 제한 없이 제조될 수 있다. 본 발명의 건강기능식품 조성물은 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어나, 피부 미백 효과를 증진시키기 위한 보조제로 섭취가 가능하다.

[75] 본 발명의 건강기능식품 조성물은 정제, 과립, 분말, 캅셀, 액상의 용액 및 환으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 제형으로 제조된 것일 수 있다.

[76] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 옥타데센(octadecene) 또는 이의 염을 유효성분으로 포함시켜 분말제, 액제, 정제, 연질캅셀제, 과립제, 티백차, 인스턴트 차 또는 드링크제 등의 형태로 제형화될 수 있다. 유효성분으로서의 옥타데센 또는 이의 염의 함량은 그 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강기능식품 조성물 중에 포함되는 상기 유효성분(옥타데센 또는 이의 염)의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 20 중량%로 가할 수 있다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 상기 유효성분 이외에 본 발명이 목적으로 하는 주효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 바람직하게는 주효과에 상승효과를 줄 수 있는 다른 성분 예를 들면, 비타민 C와 같은 미백 개선용

화합물 또는 녹차 추출물, 닥나무 추출물, 감초추출물, 상백피 추출물, 빈랑자 추출물, 황금 추출물, 산삼 추출물 등의 천연물을 함유하는 것도 무방하다.

[77] 상기와 같은 형태로 제형화된 건강기능식품 조성물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 식품의 예로는 드링크제, 육류, 소시지, 빵, 비스킷, 떡, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알코올 음료 및 비타민 복합제, 유제품 및 유가공 제품 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품은 모두 포함한다.

[78] 본 발명의 건강기능식품 조성물이 드링크제인 경우는 지시된 비율로 필수성분으로서 옥타데센 또는 이의 염을 함유하며, 그 밖의 드링크제 제조를 목적으로 사용되는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제 및 합성 향미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ㎖당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

[79] 또한 본 발명의 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에도 본 발명의 본 발명의 식품 조성물은 천연 과일 쥬스 및 과일 쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 유효성분(옥타데센 또는 이의 염) 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[80]

[81] 또한 본 발명은, 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 색소 침착의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[82] 본 발명의 옥타데센 또는 이의 염의 함량은 조성물의 총 중량을 기준으로 각각 0.0001 내지 20 중량% 인 것이 바람직하다. 20 중량%를 초과하는 경우에는 효과의 변화가 미미하거나 기존에 알려진 독성을 나타낼 수 있고, 0.0001% 미만의 경우에는 그 작용효과가 미미하다.

[83] 본 발명의 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을

의약품으로 사용하는 경우, 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다. 예컨대, 공지의 미백 성분을 포함할 수 있을 것이다. 추가적인 미백 성분을 포함하게 되면 본 발명의 조성물의 피부 미백 효과는 더욱 증진될 수 있다. 상기 성분 추가 시에는 복합 사용에 따른 피부 안전성, 제형화의 용이성, 유효성분들의 안정성을 고려할 수 있다. 본 발명의 일실시예에서, 상기 의약품 조성물은 당업계에 공지된 미백 성분으로서, 비타민 C 등을 추가로 포함할 수 있다. 추가의 미백 개선 성분은 전체 조성물 중량에 대하여 0.0001 내지 10 중량%로 포함될 수 있을 것이며, 상기 함량 범위는 티로시나아제의 활성 억제 효과, 피부 안전성, 상기 화학식 1의 화합물의 제형화 시의 용이성 등의 요건에 따라 조절될 수 있을 것이다.

[84] 또한, 본 발명의 피부 색소 침착의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함할 수 있다.

[85] 약학적으로 허용되는 담체는 완충액, 주사용 멸균수, 일반 식염수 또는 인산염 완충 식염수, 슈크로스, 히스티딘, 염 및 폴리솔베이트 등과 같은 여러 성분을 함유할 수 있다.

[86] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있으며, 일반 의약품 제제의 형태, 예를 들어, 임상투여 시 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.

[87] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 본 발명의 약학적 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다.

[88] 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[89] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌 글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[90] 본 발명의 약학적 조성물은 유효량의 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 때 바람직한 피부 색소 침착의 예방 또는 치료를 제공할 수 있다. 본 발명에 있어서, '유효량'이라 함은 피부 색소 침착이 생성되는 것을 억제 또는 저해하거나, 이미 생성된 색소를 완화시킬 수 있는

화합물의 양을 의미한다. 본 발명의 조성물에 포함되는 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 조성물이 제품화되는 형태, 상기 화합물이 피부에 적용되는 방법 및 피부에 머무르는 시간 등에 따라 달라질 수 있다. 예컨대, 상기 조성물이 피부의 색소 침착 등에 따른 피부과적 치료를 위한 의약품으로 제품화되는 경우에는 일상적으로 피부에 적용하게 되는 화장품으로 제품화되는 경우에 비해 높은 농도로 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있을 것이다.

[91] 본 발명에 따른 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서는 1일 0.0001 내지 2,000 mg/kg으로, 바람직하게는 0.001 내지 2,000 mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수회 나누어서 투여할 수도 있다. 다만, 상기 투여량에 의해서 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[92]

[93] 또한 본 발명은, 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 색소 침착의 예방 또는 개선용 의약외품 조성물을 제공한다.

[94] 본 발명에서 사용되는 용어 "의약외품"은 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 개선, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 물품들 중 의약품보다 작용이 경미한 물품들을 의미하는 것으로, 예를 들어 약사법에 따르면 의약외품이란 의약품의 용도로 사용되는 물품을 제외한 것으로, 사람·동물의 질병 치료나 예방에 쓰이는 제품, 인체에 대한 작용이 경미하거나 직접 작용하지 않는 제품 등이 포함된다.

[95] 본 발명의 의약외품 조성물은 피부 색소 침착의 예방 또는 개선을 목적으로 사용되는 것으로, 그 제형에 있어서 특별히 한정되는 바가 없으며, 예를 들면, 유연화장수, 영양화장수, 마사지크림, 영양크림, 팩, 마스크팩, 마스크시트, 젤 또는 피부 점착타입 화장료의 제형을 갖는 화장료 조성물일 수 있으며, 또한, 로션, 연고, 겔, 크림, 패취 또는 분무제와 같은 경피투여형 제형일 수 있다.

[96] 또한, 각 제형에 있어서 의약외품 조성물은 다른 성분들을 기타 의약외품의 제형 또는 사용목적 등에 따라 임의로 선정하여 배합할 수 있다. 유효 성분의 혼합양은 사용 목적(억제 또는 완화)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 예를 들어, 점증제, 안정화제, 용해화제, 비타민, 안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제, 및 담체 등을 포함할 수 있다.

[97] 본 발명의 옥타데센 또는 이의 염의 함량은 의약외품 조성물의 총 중량을 기준으로 각각 0.0001 내지 20 중량% 인 것이 바람직하다. 20 중량%를 초과하는 경우에는 조성물 제조 시 색상 및 안정성이 떨어질 수 있고, 0.0001% 미만의 경우에는 그 작용효과가 미미하다.

[98] 또한, 각 제형의 의약외품 조성물에 있어서, 상기한 필수 성분 이외의 다른

성분들은 제형 또는 사용목적 등에 따라 당업자가 어려움 없이 적의 선정하여 배합할 수 있다.

[99]

[100] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[101]

[102] ***실시예: B6F10 멜라닌세포(B6F10 melanocyte)를 이용한 옥타데센의 멜라닌 생성 억제 효능 평가***

[103]

[104] **1-1. 실험방법**

[105] **1) 실험재료 및 세포배양**

[106] 본 실험에서 사용된 α-MSH (alpha-melanocyte stimulating hormone) 및 옥타데센(Octadecene)은 모두 Sigma Aldrich(St Louis, MO, USA) 사에서 구입하였다. B16F10 멜라닌세포(B16F10 melanocyte)는 ATCC사(Manassas, VA, USA)에서 구입하여 사용하였으며, 구입한 세포는 FBS(fetal bovin serum)가 포함된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Media) 배지를 이용하여 37℃, 5% CO_2 인큐베이터에서 배양하였다.

[107]

[108] **2) 세포 내 멜라닌 생성량 측정**

[109] B6F10 멜라닌세포를 10% FBS가 포함된 DMEM배지에서 37℃, 5% CO_2 조건에서 배양 후 6 웰 플레이트에 1×10^5 cells/well로 분주하여 세포를 부착시켰다. 정상세포는 멜라닌 생성을 유도하는 α-MSH를 처리하지 않은 세포로, 대조세포는 α-MSH(100 nM)을 처리한 세포로 설정하였다. 상기 조건으로 배양한 세포에 α-MSH(100 nM)와 함께 옥타데센(100 μM)을 처리하고 48 시간 동안 배양하였다.

[110] 이후 PBS(phosphate buffered saline)로 2회 세척 후 세포를 회수하였다. 회수한 세포는 1,000 rpm으로 5 분간 원심분리 후 육안으로 펠릿(pellet) 색을 관찰하였다. 이후 세포 펠릿은 10% DMSO가 첨가된 1N NaOH 용액 200 μL을 넣어 용해시킨 다음 마이크로플레이트 리더(microplate reader)로 400 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[111]

[112] **3) RNA 추출 및 PCR 분석**

[113] 총 RNA는 트리졸(Trizol)을 이용하여 세포에서 추출하였으며, 추출된 RNA 시료를 대상으로 dT 프라이머(oligo dT primer)와 역전사 효소(superscript reverse transcriptase, GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA)를 이용하여 역전사(reverse transcription)를 수행하여 cDNA를 합성하였다. 역전사(reverse transcription)를

통해 얻은 cDNA를 주형(template)으로 하고 증폭하고자 하는 유전자 cDNA의 5'과 3'플랭킹 서열(flanking sequence)을 프라이머로 하며, iQ SYBR green supermix (Bio-Rad)와 CFX Connect™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad)을 사용하여 정량적 PCR을 수행하였다. 이때 사용된 프라이머 서열(primer sequence)은 [표 1]에 나타내었다.

[114]

[115] [표1]

PCR에 사용된 프라이머 서열

Gene description	프라이머	서열 (5'→3')	어닐링 온도(℃)	PCR 산물 (bp)
Tyrosinase	F	CTCTGGGCTTAGCAGTAGGC(서열번호 1)	55	164
	R	GCAAGCTGTGGTAGTCGTCT(서열번호 2)		
MITF (microphthalmia transcription factor)	F	AGCGTGTATTTTCCCCACAG(서열번호 3)	55	103
	R	TAGCTCCTTAATGCGGTCGT (서열번호 4)		
GAPDH (Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase)	F	CAAAATGGTGAAGGTCGGTG(서열번호 5)	55	104
	R	TTTGCCGTGAGTGGAGTCAT(서열번호 6)		

[116]

[117] **1-2. 실험결과**

[118] **1) B6F10 멜라닌세포(B16F10 melanocyte)에서 옥타데센의 멜라닌 생성 억제 효과**

[119] 멜라닌은 멜라닌 세포 내 세포 소기관인 멜라노좀에서 합성이 개시되며 자외선에 노출되면 멜라닌 세포가 활성화되면서 일련의 효소반응을 거쳐 생성된다.

[120] B6F10 멜라닌세포의 펠릿(pellet) 색을 육안적으로 관찰한 결과, α-MSH를 처리한 대조세포의 펠릿은 α-MSH를 처리하지 않은 정상세포의 펠릿에 비해 검은색으로 변한 것을 확인하였다. α-MSH와 함께 옥타데센을 처리한 세포 펠릿의 색은 α-MSH만 처리한 대조세포에 비해 현저히 옅어진 것을 확인할 수 있었다(도 1). 이를 녹여서 색을 정량한 결과, α-MSH를 처리한 대조세포의 멜라닌 함량은 α-MSH를 처리하지 않은 정상세포에 비해 136% 유의적으로

증가하였다. 한편, α-MSH와 함께 옥타데센을 처리한 세포에서 멜라닌 함량은 대조세포에 비해 27% 유의적으로 감소한 것을 확인하였다(도 2). 따라서, 옥타데센의 멜라닌 생성 저해 효과가 우수함을 알 수 있다.

[121]

[122] **2) B6F10 멜라닌세포에서 유전자 발현변화를 통한 멜라닌 생성 억제 확인**

[123] 티로시나아제는 멜라닌세포 내 멜라닌 합성의 초기단계에 작용하여 멜라닌 합성 속도를 조절하는 것으로 잘 알려져 있으며, MITF는 티로시나아제의 유전자 프로모터(gene promotor)에 존재하는 E-box (CATGTG)에 결합하여 효소 발현을 유도하는 것으로 알려져 있다.

[124] 옥타데센의 멜라닌 생성 억제효과가 티로시나아제와 같은 효소 발현 억제와 전사 인자(transcription factor)인 MITF 발현 조절과 관련되었는지 확인하고자 B6F10 멜라닌세포에서 PCR 분석을 수행하였다. 그 결과, 정상세포(basal)에 비해 α-MSH를 처리한 대조세포에서 MITF 및 티로시나아제의 발현이 유의적으로 증가한 것을 확인하였으며, α-MSH와 함께 옥타데센을 처리한 세포에서는 대조세포에 비해 MITF 및 티로시나아제의 발현이 각각 36%, 30% 유의적으로 감소한 것을 확인하였다(도 3).

[125]

발명의 실시를 위한 형태

[126] 이하, 본 발명에 따른 상기 옥타데센을 유효성분으로 함유하는 의약품, 식품 또는 화장품의 제조예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다. 하기와 같은 조성성분 및 조성비에 따라 제조예 1 내지 3의 의약품, 식품 또는 화장료 조성물을 통상적인 방법에 따라서 제조하였다.

[127]

[128] **[제조예 1] 화장품의 제조**

[129] 1-1. 유연 화장수의 제조

[130] 하기 표 2의 조성으로, 옥타데센을 함유하는 유연 화장수를 제조하였다.

[131] [표2]

조성	제조예 1-1(중량%)
옥타데센	0.1
에탄올	10.0
폴리라우린산 폴리옥시에틸렌 소르비탄	1.0
파라옥시안식향산메칠	0.2
글리세린	5.0
1,3-부틸렌글리콜	6.0
향	적량
색소	적량

[132] 1-2. 영양 화장수의 제조

[133] 하기 표 3의 조성으로, 옥타데센을 함유하는 영양 화장수를 제조하였다.

[134] [표3]

조성	제조예 1-2(중량%)
옥타데센	0.05
와셀린	2.0
세스퀴올레인산소르비탄	0.8
폴리옥시에틸렌올레일에틸	1.2
파라옥시안식향산메칠	적량
프로필렌글리콜	5.0
에탄올	3.2
카르복시비닐폴리머	18.0
수산화칼륨	0.1
색소	적량
향	적량

[135] 1-3. 영양 크림의 제조

[136] 하기 표 4의 조성으로, 옥타데센을 함유하는 영양 크림을 제조하였다.

[137] [표4]

조성	제조예 1-3(중량%)
옥타데센	0.2
스테아린산	15.0
세탄올	1.0
수산화칼륨	0.7
글리세린	5.0
프로필렌글리콜	3.0
방부제	적량
향	적량
정제수	to 100

[138] 1-4. 팩의 제조

[139] 하기 표 5의 조성으로, 옥타데센을 함유하는 팩을 제조하였다.

[140] [표5]

조성	제조예 1-4(중량%)
옥타데센	0.05
글리세린	5.0
프로필렌글리콜	4.0
폴리비닐알코올	15.0
에탄올	8.0
폴리옥시에틸렌올레일에칠	1.0
파라옥시안식향산메칠	0.2
색소	적량
향	적량

[141] 1-5. 에센스의 제조

[142] 하기 표 6의 조성으로, 옥타데센을 함유하는 에센스를 제조하였다.

[143] [표6]

조성	제조예 1-5(중량%)
옥타데센	0.2
프로필렌글리콜	10.0
글리세린	10.0
히아루론산나트륨수용액(1%)	5.0
에탄올	5.0
폴리옥시에틸렌경화피마자유	1.0
파라옥시안식향산메칠	0.1
향	적량
정제수	to 100

[144] **[제조예 2] 건강기능식품의 제조**

[145] 2-1. 건강기능식품의 제조

[146] 하기 표 7의 조성으로, 옥타데센을 함유하는 건강기능식품을 제조하였다.

[147] [표7]

조성	제조예 2-1
옥타데센	1000 ㎎
비타민 혼합물	적량
비타민 A 아세테이트	1.0 ㎎
비타민 E	0.13 ㎎
비타민 B1	0.15 ㎎
비타민 B2	0.5 ㎎
비타민 B6	0.2 ㎍
비타민 B12	10 ㎎
비타민 C	10 ㎍
비오틴	1.7 ㎎
니코틴산아미드	50 ㎍
엽산	0.5 ㎎
판토텐산 칼슘	적량
무기질 혼합물	적량
황산제1철	1.75 ㎎
산화아연	0.82 ㎎
탄산마그네슘	25.3 ㎎
제1인산칼륨	15 ㎎
제2인산칼륨	55 ㎎
구연산칼륨	90 ㎎
탄산칼슘	100 ㎎
염화마그네슘	24.8 ㎎

[148] 상기 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강기능식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강기능식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강기능식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[149]

[150] 2-2. 건강 음료의 제조

[151] 하기 표 8의 조성으로, 옥타데센을 함유하는 건강 음료를 제조하였다.

[152] [표8]

조성	제조예 2-2(mg)
옥타데센	1000 ㎎
구연산	1000 ㎎
올리고당	100 g
매실농축액	2 g
타우린	1 g
정제수	적량

[153] 통상의 건강 음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85 에서 교반 가열한 후 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 21 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 볼 발명의 건강 음료 조성물의 제조에 사용한다. 상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

[154]

[155] 2-3. 정제의 제조

[156] 하기 표 9의 조성으로, 통상의 정제 제조방법에 따라 타정하여 옥타데센을 함유하는 정제를 제조하였다.

[157] [표9]

조성	제조예 2-3(mg)
옥타데센	100 ㎎
옥수수 전분	100 ㎎
유당	100 ㎎
스테아린산 마그네슘	2 ㎎

[158] 2-4. 캡슐제의 제조

[159] 하기 표 10의 조성으로, 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 젤라틴 캡슐에 충전하여 옥타데센을 함유하는 캡슐제를 제조하였다.

[160] [표10]

조성	제조예 2-4(mg)
옥타데센	100 ㎎
옥수수 전분	100 ㎎
유당	100 ㎎
스테아린산 마그네슘	2 ㎎

[161] 2-5. 환의 제조

[162] 하기 표 11 조성으로, 통상의 환 제조 방법에 따라 1환 당 4 g이 되도록 환을 제조하였다.

[163] [표11]

조성	제조예 2-5(mg)
옥타데센	1 g
유당	1.5 g
글리세린	1 g
자일리톨	0.5 g

[164] 2-6. 과립의 제조

[165] 하기 표 12의 조성으로, 30% 에탄올 100 ㎎을 첨가하여 섭씨 60도에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충진하여 과립을 제조하였다.

[166] [표12]

조성	제조예 2-6(mg)
옥타데센	150 ㎎
대두추출물	50 ㎎
포도당	200 ㎎
전분	600 ㎎

[167] **[제조예 3]**

[168] 피부 외용 연고의 제조

[169] 하기 표 13의 조성으로, 옥타데센을 함유하는 피부 외용 연고를 제조하였다.

[170] [표13]

조성	제조예 3(중량%)
옥타데센	0.5
디에틸 세바케이트	8.0
경납	5.0
폴리옥시에틸렌올레일에테르 포스페이트	6.0
벤조산 나트륨	적량

청구범위

[청구항 1] 옥타데센(octadecene) 또는 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 화장료 조성물.

[청구항 2] 청구항 1에 있어서,
상기 유효성분은 MITF(microphthalmia transcription factor) 또는 티로시나아제의 발현을 억제하는 것을 특징으로 하는 피부 미백용 화장료 조성물.

[청구항 3] 청구항 1에 있어서,
상기 유효성분은 멜라닌 세포 자극 호르몬 (Melanocyte-Stimulating Hormone, α-MSH)에 의해 유도되는 멜라닌 생성을 억제하는 것을 특징으로 하는 화장료 조성물.

[청구항 4] 옥타데센(octadecene) 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 미백용 건강기능식품 조성물.

[청구항 5] 청구항 4에 있어서,
상기 조성물은 정제, 과립, 분말, 캅셀, 액상의 용액 및 환으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 제형으로 제조된 것을 특징으로 하는 건강기능식품 조성물.

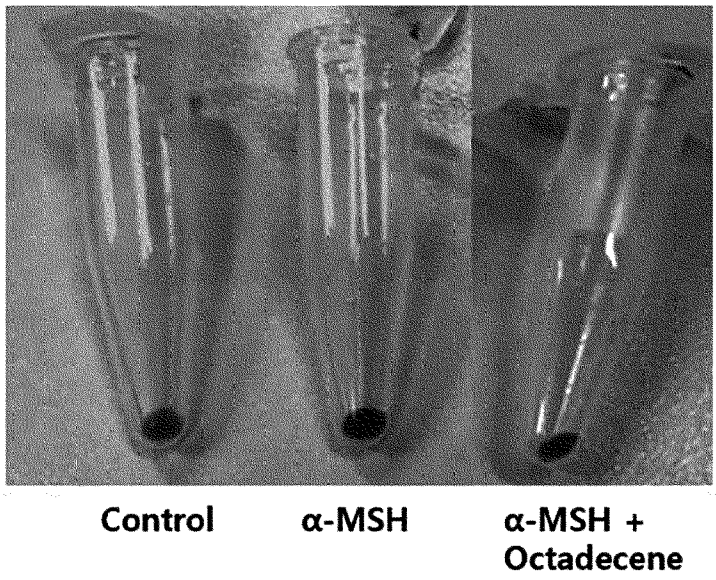
[청구항 6] 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 색소 침착의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 7] 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 색소 침착의 예방 또는 개선용 의약외품 조성물.

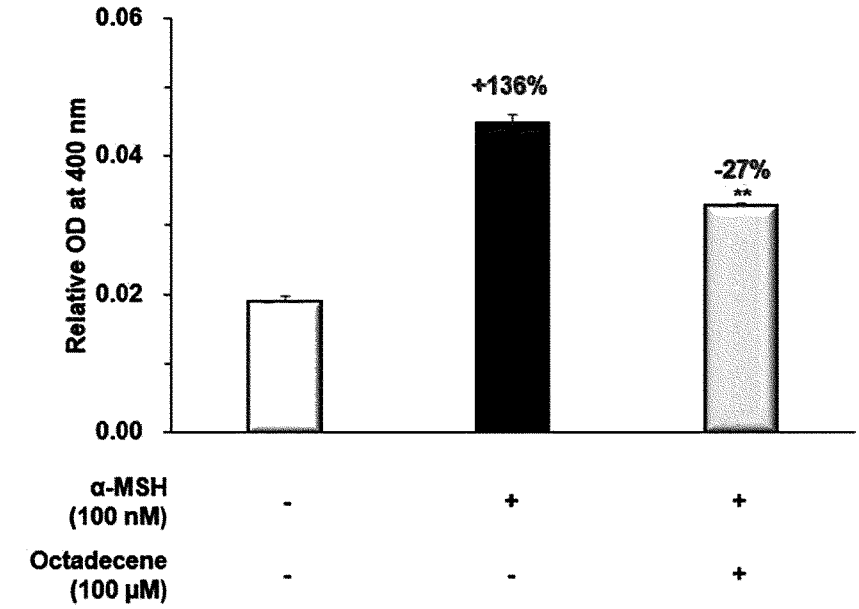
[청구항 8] 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 투여 또는 복용시키는 단계를 포함하는 피부 색소 침착의 예방 또는 치료 방법.

[청구항 9] 옥타데센(octadecene) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물의 피부 색소 침착의 예방 또는 치료 용도.

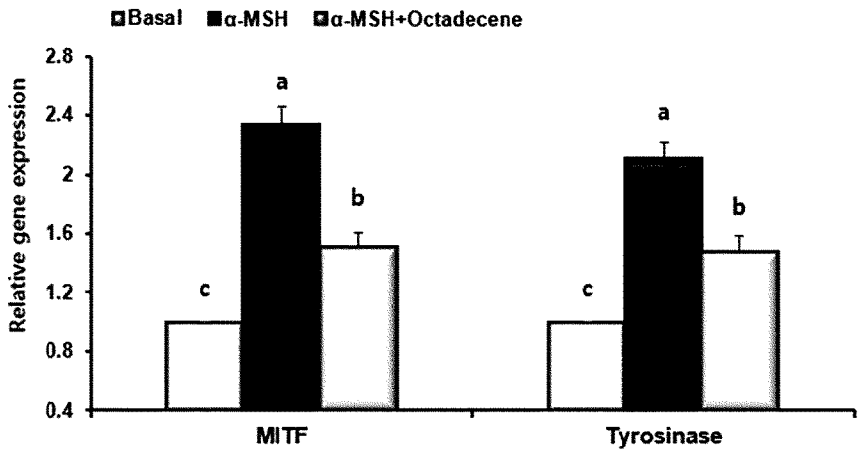
[도1]


Control
α-MSH
α-MSH +
Octadecene

[도2]


0.06
0.04
0.02
0.00
Relative OD at 400 nm
+136%
-27%
**
α-MSH
(100 nM)
-
+
+
Octadecene
(100 μM)
-
-
+

[도3]


Basal
α-MSH
α-MSH+Octadecene
2.8
2.4
2
1.6
1.2
0.8
0.4
Relative gene expression
a
b
c
a
b
c
MITF
Tyrosinase

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2020/007780

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 8/31(2006.01)i, A61Q 19/02(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i, A61K 31/01(2006.01)i, A61P 17/00(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 8/31; A23L 33/10; A61K 7/00; A61K 7/025; A61K 7/42; A61K 7/44; A61K 8/30; A61K 8/362; A61K 8/40; A61Q 19/02; A61K 31/01; A61P 17/00

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) & Keywords: octadecene, skin, whitening, tyrosinase, cosmetic, pharmaceutical, melanocyte-stimulating hormone (a-MSH)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-040719 A (CRODA JAPAN KK.) 26 February 2009 See abstract; paragraph [0011]; and claims 1 and 2.	1-7,9
A	KR 10-2005-0043781 A (BEIERSDORF AG.) 11 May 2005 See abstract; page 2; and claims 1 and 8.	1-7,9
A	JP 2002-249414 A (L'OREAL SA.) 06 September 2002 See abstract; and claims 1, 4 and 6.	1-7,9
A	KR 10-2013-0125878 A (DOCTOR COSTEC, CO., LTD.) 20 November 2013 See abstract; and claims 1 and 3.	1-7,9
A	US 4522807 A (KAPLAN, C.) 11 June 1985 See abstract; and page 2.	1-7,9
PX	KR 10-2076932 B1 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) 12 February 2020 See abstract; and claims 1-3 and 6-7. ※ The above document is the registered document for the priority of the present international application.	1-7,9

☐ 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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 SEPTEMBER 2020 (22.09.2020)	**22 SEPTEMBER 2020 (22.09.2020)**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2020/007780

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.: **8**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 8 pertains to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertains to a 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/KR2020/007780

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2009-040719 A	26/02/2009	None	
KR 10-2005-0043781 A	11/05/2005	DE 10155959 A1	22/05/2003
		DE 10155961 A1	22/05/2003
		EP 1448157 A1	25/08/2004
		JP 2005-507946 A	24/03/2005
		US 2005-0019279 A1	27/01/2005
		WO 03-039502 A1	15/05/2003
JP 2002-249414 A	06/09/2002	AT 369116 T	15/08/2007
		DE 60221592 T2	08/05/2008
		EP 1232742 A1	21/08/2002
		EP 1232742 B1	08/08/2007
		ES 2290255 T3	16/02/2008
		FR 2820972 A1	23/08/2002
		FR 2820972 B1	16/05/2003
		JP 2007-145873 A	14/06/2007
		US 2002-0164294 A1	07/11/2002
		US 2002-0182158 A1	05/12/2002
KR 10-2013-0125878 A	20/11/2013	KR 10-1425902 B1	05/08/2014
US 4522807 A	11/06/1985	CA 1196577 A	12/11/1985
		EP 0085334 A2	10/08/1983
		EP 0085334 A3	07/08/1985
		JP 58-128315 A	30/07/1983
		US 4522807 B1	30/01/1996
KR 10-2076932 B1	12/02/2020	None	

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2020/007780

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 8/31(2006.01)i, A61Q 19/02(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i, A61K 31/01(2006.01)i, A61P 17/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 8/31; A23L 33/10; A61K 7/00; A61K 7/025; A61K 7/42; A61K 7/44; A61K 8/30; A61K 8/362; A61K 8/40; A61Q 19/02; A61K 31/01; A61P 17/00

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: 옥타데센 (octadecene), 피부 (skin), 미백 (whitening), 티로시나아제 (tyrosinase), 화장품 (cosmetic), 약학 (pharmaceutical), 멜라닌세포자극호르몬 (a-MSH)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	JP 2009-040719 A (CRODA JAPAN KK) 2009.02.26 요약; 단락 [0011]; 청구항 1, 2	1-7,9
A	KR 10-2005-0043781 A (바이어스도르프 악티엔게젤샤프트) 2005.05.11 요약; 페이지 2; 청구항 1, 8	1-7,9
A	JP 2002-249414 A (L`OREAL SA) 2002.09.06 요약; 청구항 1, 4, 6	1-7,9
A	KR 10-2013-0125878 A ((주) 닥터코스텍) 2013.11.20 요약; 청구항 1, 3	1-7,9
A	US 4522807 A (KAPLAN, C.) 1985.06.11 요약; 페이지 2	1-7,9
PX	KR 10-2076932 B1 (연세대학교 산학협력단) 2020.02.12 요약; 청구항 1-3, 6-7 ※ 본 국제출원 우선권 출원의 등록 공보임	1-7,9

☐ 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

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

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

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

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

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

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

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

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

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2020년 09월 22일 (22.09.2020)	2020년 09월 22일 (22.09.2020)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
허주형
전화번호 +82-42-481-8150

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2020/007780

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: 8
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 8은 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것이므로 PCT 조약 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.

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2020/007780

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 2009-040719 A	2009/02/26	없음	
KR 10-2005-0043781 A	2005/05/11	DE 10155959 A1	2003/05/22
		DE 10155961 A1	2003/05/22
		EP 1448157 A1	2004/08/25
		JP 2005-507946 A	2005/03/24
		US 2005-0019279 A1	2005/01/27
		WO 03-039502 A1	2003/05/15
JP 2002-249414 A	2002/09/06	AT 369116 T	2007/08/15
		DE 60221592 T2	2008/05/08
		EP 1232742 A1	2002/08/21
		EP 1232742 B1	2007/08/08
		ES 2290255 T3	2008/02/16
		FR 2820972 A1	2002/08/23
		FR 2820972 B1	2003/05/16
		JP 2007-145873 A	2007/06/14
		US 2002-0164294 A1	2002/11/07
		US 2002-0182158 A1	2002/12/05
KR 10-2013-0125878 A	2013/11/20	KR 10-1425902 B1	2014/08/05
US 4522807 A	1985/06/11	CA 1196577 A	1985/11/12
		EP 0085334 A2	1983/08/10
		EP 0085334 A3	1985/08/07
		JP 58-128315 A	1983/07/30
		US 4522807 B1	1996/01/30
KR 10-2076932 B1	2020/02/12	없음	