

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014년 6월 19일 (19.06.2014)

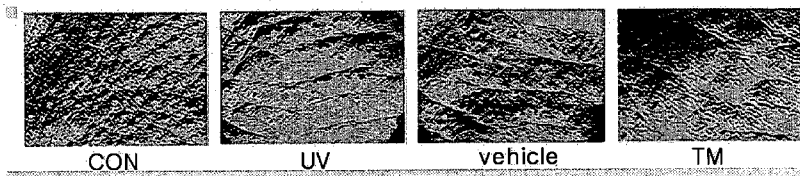
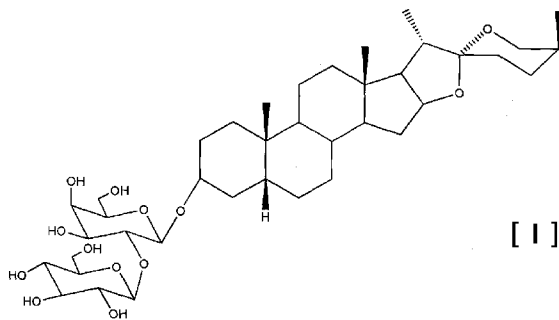


(10) 국제공개번호
WO 2014/092325 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/40 (2006.01) A61K 31/7028 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) A61K 31/70 (2006.01)
 - (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/009357
 - (22) 국제출원일: 2013년 10월 18일 (18.10.2013)
 - (25) 출원언어: 한국어
 - (26) 공개언어: 한국어
 - (30) 우선권정보:
10-2012-0145799 2012년 12월 13일 (13.12.2012) KR
 - (71) 출원인: 한국한의학연구원 (KOREA INSTITUTE OF ORIENTAL MEDICINE) [KR/KR]; 305-811 대전시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR).
 - (72) 발명자: 채성욱 (CHAE, Sung Uk); 302-829 대전시 서구 대덕대로 175 번길 60, 메르하우젠 524 호, Daejeon (KR). 이미영 (LEE, Mi Young); 305-811 대전시 유성구 유성대로 1672, Daejeon (KR).
 - (74) 대리인: 이문섭 (LEE, Moon-Sup); 151-832 서울시 관악구 인현동 1659-2, 청동빌딩 301 호, 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, 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, LT, 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, 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).
- 공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: SKIN-MOISTURISING OR WRINKLE-IMPROVING EXTERNAL COMPOSITION AND COSMETIC COMPOSITION

(54) 발명의 명칭: 피부 보습 또는 주름 개선용 외용제 조성물 및 화장품 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a skin-moisturising or wrinkle-improving external composition or cosmetic composition which contains, as an active ingredient, a compound represented by formula 1, which can be extracted from *Anemarrhena asphodeloides*, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The composition prevents skin moisture loss and thus suppresses skin tissue damage induced by ultraviolet and so has a skin-wrinkle preventing or alleviating effect.

(57) 요약서: 본 발명은 지모로부터 추출할 수 있는 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 피부 보습 또는 주름 개선용 외용제 조성물 또는 화장품 조성물에 관한 것이다. 이에 따른, 조성물은 피부 수분 손실을 방지함으로써, 자외선에 의해 유발된 피부 조직 손상을 억제하여 피부 주름 예방 또는 완화 효과가 있다.

WO 2014/092325 A1

【명세서】

【발명의 명칭】

피부 보습 또는 주름 개선용 외용제 조성물 및 화장료 조성물

5

【기술분야】

본 발명은 지모로부터 추출할 수 있는 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 피부 보습 또는 주름 개선용 외용제 조성물 또는 화장료 조성물에 관한 것이다.

10

【배경기술】

피부는 신체의 외부에 덮고 있는 하나의 막으로 여러 가지 외부의 자극, 장애, 건조 등의 환경요소로부터 신체를 보호해 주는 다양한 생리적 기능을 수행하여 내부 장기와 그 밖의 체내 기관을 보호 조절하는 역할을 한다. 조직학적으로 피부를 수직으로 잘라 현미경으로 관찰하면 상피조직인 표피, 결체조직인 진피, 피하조직으로 이루어져 있고, 각각의 조직은 특이적 기능을 지니고 있으며 서로 상호적 관계를 갖는다.

그 중 결체조직은 주로 콜라겐과 엘라스틴으로 구성되어 있으며, 콜라겐은 피부 진피의 구조를 유지하는데 결정적인 역할을 한다. 피부의 진피층에 존재하는 콜라겐은 세포의 기질의 대부분을 차지하고 있으며, 피부의 기계적인 견고성 유지, 결합조직의 저항력 및 조직의 결합력 강화, 세포 접착의 지탱, 세포분할 및 분화의 유도 등이 알려져 있다. 콜라겐을 포함하여 진피의 세포의 기질을 구성하는 엘라스틴과 프로테오글리칸, 피브로넥틴, 라미닌 등과 같은 당 단백질은 대부분 섬유아세포에서 만들어져 세포 밖으로 내보내지며 모든 영양소와 대사 폐기물은 이 세포의 공간을 통해 운반되고 대사된다. 상기 당 단백질은 수많은 세포-표면 반응에 관여하며, 다량의 수분을 세포 외 기질에 보유하게 함으로써 피부에 탄력을 유지하고 주름을 방지하는 역할을 한다(Ko, J.H., Lee, S.J., and Lim, K.T., Toxicol. in Vitro, 19, 353, 2005; Cho, W.G., Kyung K.Y., and Yu, S.M., J. of the Korean Chemists, Soc., 26(2), 191, 2009).

25
30

또한, 피부보습 정도는 화장품, 피부과학 및 의약품 등의 분야에서

중요한 요소로, 각질층의 보습상태는 피부의 외형(피부의 유연성 및 거친 정도)과 직접적으로 연관되어 있으며, 건강상태의 척도가 된다. 또한, 각질층의 피부 수분 함량은 피부의 컨디션 및 투과성과 관련되는 피부 막 항상성에 영향을 미치므로, 화장품 또는 바르는 의약품의 흡습도가 달라질 수 있어 피부 보습이 중요한 요소로 작용하고 있다(Esposito E, Drechsler M, Mariani P, Sivieri E, Bozzini R, Montesi L, Menegatti E, Cortesi R, Int J Cosmet Sci, 29, p 39-47, 2007; Kasting GB, Barai ND, J Pharm Sci, 92, p1624-31, 2003).

한편, 피부의 노화는 나이가 들어감에 따라 자연적으로 발생하는 내인성 노화(intrinsic aging 또는 자연노화)와 광노화(actinic aging)가 합쳐져 나타난다. 두 가지의 노화 사이에는, 주름이 생성되고 피부면역세포인 랑거한스 세포와 진피세포 성분이 줄어드는 등 공통점이 많이 있으나 광노화에서는 피부가 두꺼워지고 탄력섬유가 증가하는데 반하여 자연노화는 피부가 얇아지는 차이가 있다. 이러한 자연노화와 광노화가 복합적으로 작용하면 주름을 형성시키게 된다. 즉, 피부조직의 노화에 따라 진피층에 있는 섬유아세포(human skin fibroblast)가 노화되어 섬유질과 기질의 생성능력이 줄어들게 되며, 기질의 양이 전반적으로 감소하여 피부의 두께가 얇아지고 피부의 탄력을 저하시켜 주름이 형성되거나, 자외선 노출에 의하여 자유 라디칼(free radical)과 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 생성으로 인해 피부를 축축하고 부드러우며 유연하게 탄력을 유지시키는 교원질과 섬유질을 공격하여 주름생성을 가속화한다. 한편, 많은 연구 결과 대부분의 피부 노화는 연령적인 자연노화보다는 햇빛에 의해 더 많이 진행된다는 사실이 밝혀졌다. 어떤 학자는 80% 이상의 주름은 햇빛에 의해 생긴다는 연구 결과를 발표한바 있다.

자외선에 만성적으로 노출될 때의 영향을 가장 상징적으로 보여주는 것이 농부나 어부들의 피부이다. 외관적으로 피부가 거칠고 깊은 주름이 있으며, 자외선에 노출되기 쉬운 목덜미 부분에서 특징적인 마름모꼴의 주름을 볼 수 있다. 이와 같은 변화를 자연적인 노화와 구별하여 광노화라고 하며, 이런 증상이 크게 나타나는 부위가 항상 햇빛에 노출되는 안면부위이다.

또한, 근래는 환경오염에 의해 지표상에 도달하는 자외선의 양이 증가하고 있으며, 레저 및 야외활동 등의 증가로 자외선에 노출될 가능성이 높아지고 있는 실정이다. 따라서, 광노화로 인해 피부가 거칠어지고 주름이 형성되는 것에 대한 케어가 더욱더 중요해지고 있다.

5 시기적으로 가을은 여름철에 있었던 많은 야외 활동에서 자외선 등의 영향을 받아 각질층이 두꺼워지고 피부가 거칠어져 있으며, 잔주름도 많이 형성되어 있다. 이러한 상태에서 건조해지는 가을 공기와 접촉하게 되면 피부는 점점 더 거칠어지고 잔주름이 급격히 늘어나게 된다. 또한, 겨울이 되면 기온이 급격하게 떨어져 운동량도 적어질 뿐 아니라, 우리 몸속의
10 혈액이 원활하게 순환되지 못하여 피부의 신진대사 주기가 길어지기 때문에 피부를 더 거칠어 지고 잔주름이 증가하게 된다. 또한, 찬바람에 직접 맞닿는 피부는 피부를 보호하기 위해 각질층을 두껍게하여 피부를 거칠게 만든다. 그 중에서도 외부와 직접적으로 접촉하는 피부는 건조화가 심화되어 각질이 생기기도 하며, 피부가 찬바람에 맞서기 위해 두껍고
15 뻣뻣해지게 된다.

 한편, 피부는 약 28일을 주기로 새로운 피부 세포를 만들어내며 묵은 세포들을 각질층으로 밀어 올린다. 이것을 세포재생 회전주기(Cell turnover cycle)라고 한다. 여성의 연령이 25세 이후부터 여러 가지 이유로 세포재생 회전주기가 길어지면서 피부 트러블이 발생되고 피부가
20 칙칙해지고 수분 보유력이 저하되어 거칠어지고 급기야 잔주름이 많아지면서 노화가 시작된다. 특히, 환절기에는 차갑고 건조한 바람에 피부는 수분을 다량 빼앗겨 거칠고 메마르게 된다. 게다가 신진대사가 둔화되어 땀과 피지의 분비량이 급격히 줄어들기 때문에 피부가 더욱 건조해지면서 피부 표면에 불필요한 각질도 더욱 증가하고 건조해 진다.

25 상기와 같은 복합적인 원인으로 인해, 특히 25세 이후부터는 각질층이 두꺼워지고 피부가 거칠어지며 잔주름이 급격히 늘어나게 된다. 피부관리에 대한 관심이 폭발적으로 증가하고 있는 현 시점에서, 이러한 거친 피부와 잔주름을 개선할 수 있는 화장품에 대한 요구 또한 절실한 실정이다. 특히, 잔주름 및 거친 피부를 개선하는 우수한 효과를
30 나타내면서도 안전성이 입증되어 소비자들이 거부감 없이 안심하고 사용할 수 있는 화장료를 비롯한 피부외용제가 요구되고 있다.

이에, 피부 주름 개선 및 피부 보습 강화를 위하여 다양한 방법이 제안되고 있다. 예를 들어, 피부 노화에 대한 광범위한 연구가 발전되면서 피부 내에서의 콜라겐이 갖는 기능에 주목하여, 피부 주름을 개선하고자 콜라겐을 적용한 화장품들이 시판되고 있다. 그러나, 콜라겐을 배합한
5 화장품은 콜라겐을 피부 표면에 도포하는 것으로서, 고분자인 콜라겐이 경피 흡수되어 그 기능을 수행하기는 어려우므로, 주름 개선의 효과는 미미하다.

또한, 콜라겐 합성 촉진물질로 기존에 retinoic acid, TGF(transforming growth factor, 발암증식인자: Cardinale G. et al, Adv.
10 Enzymol., 41, p. 425, 1974), 동물 태반 유래의 단백질(JP8-231370), betulinic acid(JP8-208424), 클로렐라 추출물(JP9-40823, JP10-36283, 섬유아세포 증식 촉진작용) 등이 알려져 있으나, 피부에 적용시 자극과 발적 등의 안전성의 문제로 사용량이 제한이 있으며, 효과가 미미하여 실질적인 피부 기능 개선 효과를 기대하기 어려운 단점이 있다. 따라서,
15 피부에 적용시 생체에 안전하고 주름 개선 효과가 우수한 피부외용제의 개발이 필요한 실정이다.

상기와 같은 배경 하에, 본 발명자들은 피부에 안전하고 보습 및 주름 개선효과가 우수한 물질을 연구하던 중, 지모 추출물로부터 수득한 화학식 1로 표시되는 화합물을 동물모델 피부에 도포한 결과 피부 장벽의
20 손상을 개선하여 피부 손실을 억제시켜줌으로써, 주름의 깊이, 길이 등을 완화시켜주는 것을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

25 본 발명의 목적은 지모로부터 추출한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 피부 보습 또는 주름 개선에 탁월한 효과가 있는 약학적 조성물 또는 화장료 조성물을 제공하는 것이다.

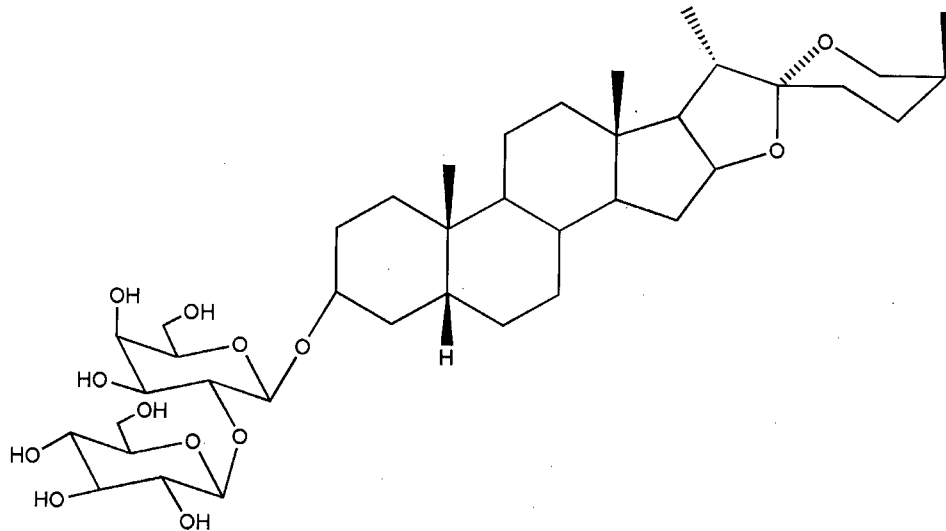
본 발명의 다른 목적은 지모로부터 추출한 화학식 1로 표시되는
30 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 피부 보습 또는 주름 개선용 조성물의 제조를 위한 용도, 또는 치료학적 유효량의 지모로부터 추출한

화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 필요로 하는 대상체에 투여하는 것을 포함하는 피부 보습 또는 주름 개선 방법을 제공하는 것이다.

5 【기술적 해결방법】

상기의 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 피부 보습 또는 주름 개선용 약학적 조성물을 제공한다.

10 [화학식 1]



상기 약학적 조성물은 피부외용제 조성물인 것이 바람직하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

15 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 지모로부터 추출되는 것이 바람직하다. 상기 추출은 당업계에서 공지된 통상적인 방법을 통하여 수행할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는 하기와 같은 방법을 통하여 지모로부터 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 수득하였다.

20 지모를 에탄올로 3시간씩 3회 환류 냉각추출하고 감압농축하여 에탄올 농축액을 수득하였다. 수득한 지모 에탄올 농축액을 n-헥산, 에틸아세테이트 및 n-부탄올 순으로 단계적으로 분획하여 n-부탄올 분획을 얻은 후 상기 n-부탄올 분획을 물과 메탄올의 혼합용매를 사용하여 기울기

용리 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 5개의 소분획을 얻었다. 이때, 물과 메탄올은 10:0(v/v) 내지 7:3(v/v)의 비율로 사용하였다. 상기의 5개의 소분획 중 4번째 소분획을 다시 물과 메탄올의 혼합용매를 사용하여 기울기 용리 역상 크로마토그래피를 실시하여 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 분리하였다. 이때, 물과 메탄올은 10:0(v/v) 내지 5:5(v/v)의 비율로 사용하였다.

한편, 본 발명에서 사용하는 용어 "지모(*Anemarrhena asphodeloides* Bunge)"는, 외떡잎식물 백합목 지모과의 여러해살이풀로서 보통 근경을 건조하여 약재로 사용하고 있다.

본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기의 지모로부터 추출한 화학식 1로 표시되는 화합물을 동물모델의 피부에 자외선을 조사하면서 도포한 결과, 경피의 수분손실을 억제함으로써 자외선에 의하여 증가된 주름의 깊이를 완화시키고, 콜라겐 조직 파괴 반응을 억제하는 효과가 있었다.

본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있으며, 이러한 염으로는 약학적으로 허용되는 유리산(free acid)에 의해 형성되는 산부가염 또는 염기에 의해 형성되는 금속염이 있다. 상기 유리산으로는 무기산과 유기산이 사용될 수 있으며, 무기산으로는 염산, 황산, 브롬산, 아황산 또는 인산 등이 사용될 수 있고 유기산으로는 구연산, 초산, 말레인산, 후마산, 글루콘산, 메탄술폰산 등이 사용될 수 있다. 상기 금속염으로는 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염이 있으며, 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염이 유용하다.

또한, 본 발명은 지모로부터 추출되는 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 이외에 피부 보습 또는 주름 개선 효능이 있는 물질, 예컨대 레티놀, 레티닐팔미테이트, 아데노신, 폴리에톡실레이트드레틴마이드, 콜라겐, TGF 또는 동물태반 유래의 단백질을 추가로 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

본 발명의 조성물은 투여를 위하여, 상기 기재한 유효성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토오스, 덱스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸

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

본 발명의 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 5 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형; 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상세하게는 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제; 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 10 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형제제는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 15 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 과제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 20 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔, 마크로솔, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

본 발명의 조성물의 적합한 투여량(치료학적 유효량)은 환자(대상체)의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 상기 화학식 1로 25, 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 일일 투여량은 바람직하게는 1 mg/kg 내지 500 mg/kg이며, 필요에 따라 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.

또한, 본 발명은 상기의 약학적 조성물을 포함하는 피부 보습 또는 주름 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

30 본 발명의 조성물은 상기 유효성분 이외에 통상적으로 이용되는 성분들을 포함할 수 있으며, 예컨대 항산화제, 안정화제, 용해화제, 비타민,

안료 및 향료와 같은 통상적인 보조제, 그리고 담체를 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물은 당업계에서 통상적으로 제조되는 어떠한 제형으로도 제조될 수 있으며, 예를 들어, 용액, 현탁액, 유탁액, 페이스트, 겔, 크림, 로션, 파우더, 비누, 계면활성제-함유 클렌징, 오일, 분말
5 파운데이션, 유탁액 파운데이션, 왁스 파운데이션 및 스프레이 등으로 제형화될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 보다 상세하게는, 유연 화장수(스킨), 영양 화장수(밀크로션), 영양크림, 마사지크림, 에센스, 아이크림, 클렌징 크림, 클렌징 폼, 클렌징 워터, 팩, 스프레이 또는 파우더의 제형으로 제조될 수 있다.

10 본 발명의 제형이 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물성 오일, 식물성 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.

본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서
15 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있으며, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.

본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액인 경우에는 담체 성분으로서
20 용매, 용해화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.

본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올
25 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상의 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소 결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수 있다.

본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클렌징인 경우에는 담체
30 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체,

메틸타우레이트, 사르코시테이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 오일, 라놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.

5

【유리한 효과】

본 발명에 따른 지모로부터 추출한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 피부 보습 또는 주름 개선 효과, 특히 피부 수분 손실을 방지함으로써 자외선에 의해 유발된 10 피부 조직 손상을 억제하여 주름의 예방 또는 완화 효과가 있다.

따라서, 상기 조성물은 피부 보습 또는 주름 개선 효과를 갖는 피부외용제 또는 화장료에 유용하게 적용할 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

15 도 1은, 본 발명의 일 실시예에 따른 모사판을 이용한 무모랫트 피부의 주름형성 정도 이미지를 나타낸 것이다.

도 2는, 본 발명의 일 실시예에 따른 무모랫트 피부의 주름 길이 변화 결과를 나타낸 것이다.

20 도 3은, 본 발명의 일 실시예에 따른 무모랫트 피부의 주름 깊이 변화 결과를 나타낸 것이다.

도 4는, 본 발명의 일 실시예에 따른 무모랫트 피부 조직의 H&E 염색을 통한 각질층 두께 측정 결과를 나타낸 것이다.

도 5는, 본 발명의 일 실시예에 따른 무모랫트 피부 조직의 Masson's trichome 염색을 통한 콜라겐섬유 관찰 결과를 나타낸 것이다.

25 도 6은, 본 발명의 일 실시예에 따른 H&E 염색 처리된 무모랫트 피부 조직의 표피두께 측정 결과를 나타낸 것이다.

도 7은, 본 발명의 일 실시예에 따른 무모랫트 피부 조직의 경피 수분손실량 측정 결과 그래프를 나타낸 것이다.

30 **【발명의 실시를 위한 최선의 형태】**

이하, 하기 제조예 및 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세하게

설명하고자 한다. 단, 하기 제조예 및 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

실시예: 지모로부터 화학식 1로 표시되는 화합물 추출

- 5 지모는 옴니허브로부터 구입하였으며, 온도 $5.5 \pm 0.3^\circ\text{C}$, 습도 $55 \pm 5\%$ 로 유지되는 약재보관용 냉장고에서 보관하였다. 지모 3 kg에 이의 10배량(부피)에 해당하는 70% 에탄올을 사용하여 3시간씩 3회 환류 냉각 추출하여 추출물을 제조하였다. 여과지를 이용하여 얻어진 여액을 감압농축기를 이용하여 용매를 제거한 후 지모 에탄올 추출물을 제조하였다.
- 10 상기 지모 에탄올 추출물을 n-헥산, 에틸아세테이트 및 n-부탄올을 단계적으로 처리하여 n-부탄올 분획을 수득하였다. 수득한 n-부탄올 분획을 diaion HP-20 레진을 사용하여 물과 메탄올 혼합용액으로 기울기 용리 컬럼 크로마토그래피로 5개의 소분획을 분리하였다. 이때, 물과 메탄올은 10:0(v/v) 내지 7:3(v/v)의 비율로 사용하였다. 5개의 소분획 중 4번째
- 15 소분획을 다시 RP-18 역상 레진(LiChroprep)을 이용하여 물과 메탄올 혼합용액으로 기울기 용리 역상 크로마토그래피를 실시하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 분리하였다. 이때, 물과 메탄올은 10:0(v/v) 내지 5:5(v/v)의 비율로 사용하였다.

^1H NMR(400 MHz, Pyridine- d_5) δ : 0.83 (3H, s, H-18), 0.98 (3H, s, H-19), 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-21), 1.17 (3H, d, J = 6.4 Hz, H-27), 3.39 (1H, d, J = 10.8 Hz, H-26 β), 4.94 (1H, d, J = 7.6 Hz, H-1'), 5.31 (1H, d, J = 7.6 Hz, H-1").

^{13}C NMR(100 MHz, Pyridine- d_5) δ : 110.0 (C-22), 106.5 (C-1"), 102.9 (C-1'), 82.2 (C-2'), 81.7 (C-16), 78.7 (C-5"), 78.3 (C-3"), 25 77.3a (C-2"), 76.9 (C-5'), 75.8a (C-3), 75.5a (C-3'), 72.0 (C-4"), 70.2 (C-4'), 65.4 (C-26), 63.3 (C-17), 63.1 (C-6"), 62.5 (C-6'), 56.8 (C-14), 42.8 (C-20), 41.2 (C-13), 40.6b (C-12), 40.5b (C-9), 37.3 (C-5), 35.8c (C-10), 35.6c (C-8), 32.5 (C-15), 31.3 (C-1 and C-4), 27.9 (C-25), 27.3 (C-2), 27.1 (C-6 and C-7), 26.7 (C-23), 26.5 (C-24), 24.3 30 (C-19), 21.5 (C-11), 16.9 (C-18), 16.6 (C-27), 15.2 (C-21).

실험예: 보습 및 주름 개선 효과 분석

상기 실시예에서 제조한 화학식 1로 표시되는 화합물을 무모랫트 피부에 도포하여 보습 및 주름 개선 효과를 확인하였다.

5 1) 실험동물 및 시료투여

실험동물은 7주령의 수컷 무모랫트(male HR-1, hairless mice, Japan SLC, Inc.)를 중앙실험동물로부터 구입하여 1주 동안 적응시킨 후 사용하였다. 적응기간 중 일반 상태를 관찰하여 건강한 상태의 동물을 시험에 사용하였다. 사육환경은 온도 $23\pm 3^{\circ}\text{C}$, 습도 $50\pm 5\%$, 명암주기 10 12시간(7:00-19:00/조명시간)으로 유지하였다. 시험기간 중 실험동물은 폴리카보네이트 케이지(200×320×145 mm, Three-shine Co., Daejeon, Korea)에 실험군당 7마리로 사육하였고 사료는 마우스 전용사료 5L79(Charles river, USA)를 자유 급이 하였으며, 음수는 자외선으로 소독한 상수도수를 자유 급이 하였다.

15 시료투여는 대조군(Con), 자외선 처리군(UV), 부형제 처리군(Vehicle) 및 상기 실시예에서 제조한 화학식 1로 표시되는 화합물 처리군(TM)으로 나누어 실험을 하였다. 시료투여는 피부 도포를 통해 총 20 12주동안 실시하였다. 화합물 처리군(TM)은 화합물을 DMSO (Dimethyl sulfoxide)에 녹인 후 Propylene glycol, ethanol, Poly ethylene glycol의 1:1:1 혼합용액에 녹인 제형(화합물의 최종농도는 0.25% (w/v))을 피부면적 6cm² 당 40 uL의 용량으로 1일 1회씩 주 5일 동안 피부도포하였으며, 부형제 처리군(Vehicle)은 화합물을 생략한 것을 제외하고는 상기 화합물 처리군(TM)과 동일하게 실시하였다.

25 자외선조사는 UVB 램프(Mineralight UV Display lamp, UVP, USA)를 사용하여, 대조군을 제외한 나머지 실험군에 8주 동안 주 3회 실시하였다. 자외선의 조사량은 1-2주간은 60 mJ/cm², 3-5주는 90 mJ/cm², 6-8주는 120 mJ/cm²으로 8주 동안 조사하였으며, 자외선 조사량은 광측정기(Delta OHM, Italy)를 이용하여 광량을 측정 후 조사시간으로 조절하였다. 하기 표 1에 실험군별 자외선 조사 및 시료 용량을 나타내었다.

【표 1】

실험군	자외선조사	시료용량
대조군(Con)	×	
자외선 처리군(UV)	○	
부형제 처리군(Vehicle)	○	
화학식 1로 표시되는 화합물 처리군(TM)	○	0.25%(w/v)

2) 피부주름 측정

5 각 실험군의 무모랫트의 등 피부 부위에 실리콘고무로 모사판을 제작하여 주름의 형성정도를 측정하였다. 모사판 제작은 Repliflo Cartridge Kit(CuDerm Corporation, USA)를 사용하였으며, 등 부분에 얇게
 10 펴 바르고 완전히 말린 다음 디스크를 조심스럽게 떼어서 모사판을 제작하였다. 모사판 제작은 온도 20-22℃, 습도 40-50%의 항온항습 상태에서 실시하였다. 그 후, 특별한 광원이 통과되도록 제작된 카트리지에
 15 제작된 모사판을 끼우고 광원을 입사각 35도로 통과시켜 모사판의 두께에 따라 생성되는 그림자 명암 영상을 CCD카메라를 이용하여 파일화한 후 컴퓨터 영상분석 시스템인 Skin Visiometer VL 650 소프트웨어를 이용하여 주름의 깊이와 길이를 측정하였으며, 도 1 내지 도 3에 결과를 나타내었다.

15 도 1에 나타난 바와 같이, 자외선 조사군(UV)은 대조군(CON)에 비해서 굵고 깊게 패인 주름과 잔주름이 유발되었고, 화학식 1로 표시되는 화합물 처리군(TM)은 자외선조사군(UV)에 비해서 굵은 주름이 완화되었음을 확인할 수 있었다.

20 도 2에 나타난 바와 같이, 자외선 조사군(UV)은 대조군(CON)에 비해서 주름의 길이가 증가함을 확인할 수 있었다($p < 0.0001$). 이에 반해, 화학식 1로 표시되는 화합물 처리군(TM)은 자외선 조사군(UV)과 vehicle에 비해서 주름의 평균길이가 유의성 있게 감소한 것을 확인하였다($p < 0.0001$).

25 또한, 도 3에 나타난 바와 같이, 자외선 조사군(UV)은 대조군(CON)에 비해서 주름의 깊이가 증가되었으며($p < 0.0001$), 화학식 1로 표시되는 화합물 처리군(TM)은 자외선 조사군(UV)에 비해서 주름깊이가 유의성 있게 감소하는 것을 확인하였다($p < 0.0001$).

상기의 결과를 통하여, 실시예에서 제조된 화학식 1로 표시되는 화합물을 처리함으로써 자외선에 의하여 증가된 주름의 길이 및 깊이를 유의성 있게 감소시킬 수 있음을 확인하였다. 따라서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 피부 주름 개선에 효과적이며, 특히 자외선에 의해 발생된 주름을 완화시켜주는 효과가 있음을 확인하였다.

3) 피부의 조직학적 관찰

주름억제 효능을 확인하기 위하여, 각 실험군의 무모랫트 등 피부조직을 적출하고 10% 중성 포르말린 용액에 고정한 후 통상적인 방법으로 수세, 탈수, 투명, 침투과정을 거친 다음 파라핀으로 포매하고 4 μm 두께로 절편을 만든 후 Hematoxylin & Eosin(H&E) 염색 및 Masson's trichome 염색을 실시하였다. 결과를 도 4 및 도 5에 나타내었다.

도 4에 나타난 바와 같이, H&E 염색을 실시한 결과 자외선 조사군(UV)과 vehicle은 대조군(CON)에 비해서 각질층이 일어났으며, 표피두께도 증가된 것을 확인하였다. 반면, 화학식 1로 표시되는 화합물 처리군(TM)은 자외선 조사군(UV)과 vehicle에 비하여 각질층이 완화되었고, 표피두께도 감소하였음을 확인할 수 있었다. 이는, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 각질층 완화 및 표피두께 감소 효과가 있음을 나타내는 것으로 볼 수 있다.

또한, 도 5에 나타난 바와 같이, Masson's trichome 염색 결과 대조군(CON)은 조직의 대부분이 진피층으로 콜라겐 부위가 골고루 분포하고 있는 것을 관찰할 수 있었으나, 자외선 조사군(UV)과 vehicle은 콜라겐 섬유가 잘 관찰되지 않았다. 반면, 화학식 1로 표시되는 화합물 처리군(TM)은 콜라겐 섬유가 자외선 조사군(UV)에 비하여 증가되었음을 확인할 수 있었다. 따라서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 자외선에 의한 콜라겐 조직의 파괴 반응을 억제하는 효과가 있는 것으로 볼 수 있다.

4) 표피두께 변화에 의한 주름억제 효능 분석

상기 실험예 3)의 H&M 염색을 실시한 조직의 케라틴층에서 '표피세포 기저막(epidermal basement membrane)까지의 두께를 현미경에 장착된 자를 이용하여 측정하였으며, 도 6에 결과를 나타내었다.

도 6에 나타난 바와 같이, 자외선 조사군(UV)에서 확인할 수 있듯이 자외선에 의해 표피두께가 증가되는 것을 확인하였다($p < 0.0001$). 또한, 화학식 1로 표시되는 화합물 처리군(TM)에서 표피두께가 유의성 있게 감소하는 것을 확인할 수 있었다($p < 0.05$).

5

5) 경피 수분손실량(TEWL: transepidermal water loss) 분석

보습 효과를 확인하기 위하여 각 실험군의 무모랫트의 등 피부에서 경피 수분손실량 분석을 실시하였다. 경피 수분손실량 수치는 피부로부터 발산되는 수분량으로서, 수치가 높을수록 피부의 보습 기능이 떨어져 있음을 의미하며, 피부 고유의 장벽 기능이 손상되었음을 나타낸다. 경피 수분 증발량은 항온, 항습 조건(23℃, 상대습도: 50%)에서 투와미터(Tewameter Courage & Khazaka, Germany)를 이용하여 피부에서 증발하는 수분의 양을 면적과 시간에 따라 계산하였으며, 증발하는 수분의 양($g/m^2/hr$)을 보습 전자센서로 읽고, 이를 수치화하여 피부의 보습력을 측정하였다. 결과를 도 7에 나타내었다.

도 7에 나타난 바와 같이, 자외선조사에 의해 피부 장벽이 손상되어 피부 보습 기능이 떨어졌음을 확인할 수 있었으며($p < 0.0001$), 화학식 1로 표시되는 화합물 처리에 의하여 자외선에 의해 유발된 피부 수분 손실을 유의성 있게 방지하는 것을 확인하였다($p < 0.01$). 따라서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물이 피부 보습효과가 있음을 확인할 수 있었다.

상기 모든 실험의 결과치는 one-way ANOVA와 Student t-test를 이용하여 대조군과 실험군간의 유의성을 검정하였다($p < 0.05$).

이하, 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물을 포함하는 화장료 조성물의 제형예를 설명하나, 이들 제형예는 예시일뿐, 본 발명의 화장료 조성물의 제형이 이에 제한되는 것은 아니다.

제형예 1. 유연 화장수(스킨)의 제조

본 발명의 화학식1의 화합물을 함유한 화장료 중 유연 화장수(스킨)의 제조예를 하기 표 2에 나타내었다.

【표 2】

번호	원료	단위 (중량%)
1	화학식1의 화합물	0.1
2	글리세린	3.0
3	부틸렌 글리콜	2.0
4	프로필렌 글리콜	2.0
5	폴리옥시에칠렌(60)경화 피마자유	1.00
6	에탄올	10.0
7	트리에탄올아민	0.1
8	방부제	미량
9	색소	미량
10	향료	미량
11	정제수	잔량
합계		100

5 상기 표 2에서, 원료물질 11에 2, 3, 4 및 8을 순서대로 투입하여 교반하여 용해시킨 후, 5를 60℃정도에서 가열하여 용해시킨 후 10을 투입, 교반한 것을 상기 11(2, 3, 4 및 8이 투입된)에 투입한다. 마지막으로 1과 6, 7 및 9를 상기 11에 투입하여 충분히 교반한 뒤 마이크로플루다이저(Microfluidizer)를 통과시킨 후 숙성시킨다.

제형예 2. 영양화장수(로션)의 제조

10 본 발명의 화학식 1의 화합물을 함유한 화장료 중 영양화장수(로션)의 제조예를 하기 표 3에 나타내었다.

【표 3】

번호	원료	단위 (중량%)
1	화학식1의 화합물	0.1
2	시토 스테롤	1.70
3	폴리글리세릴 2-올레이트	1.50

4	세테아레스-4	1.2
5	콜레스테롤	1.5
6	디세틸포스페이트	0.4
7	농글리세린	5.0
8	선플라우어오일	10.0
9	카르복시비닐폴리머	0.2
10	산탄검	0.3
11	방부제	미량
12	향료	미량
13	정제수	잔량
합 계		100

상기 표 3에서, 원료물질 2, 3, 4 및 5를 일정한 온도에서 균질화하여 이를 비이온계 양친매성 지질이라 칭한다. 상기 비이온계 양친매성 지질과 원료물질 1과 6, 7 및 13을 혼합하고 일정한 온도에서 균질화하여 마이크로플루다이저를 통과하고 이어 8을 일정한 온도에서 서서히 첨가하여 균질화한 후 다시 마이크로플루다이저에 재차 통과시킨다. 그리고 9, 10, 11 및 12를 투입하여 분산시켜 안정화하고 숙성시킨다.

제형예 3. 영양크림의 제조

10. 본 발명의 화학식1의 화합물을 함유한 화장품 중 영양크림의 제조예를 표 4에 나타내었다.

【표 4】

번호	원료	단위 (중량%)
1	화학식1의 화합물	0.1
2	시토 스테롤	4.0
3	폴리글리세릴 2-올레이트	3.0
4	세테아레스-4	2.0
5	콜레스테롤	3.0

6	디세틸포스페이트	0.4
7	농글리세린	5.0
8	선프라우어오일	22.0
9	카르복시비닐폴리머	0.5
10	트리에탄올아민	0.5
11	방부제	미량
12	향료	미량
13	정제수	잔량
합 계		100

상기 표 4에서, 원료물질 2, 3, 4 및 5를 일정한 온도에서 균질화하여 비이온계 양친매성 지질이라 칭한다. 상기 비이온계 양친매성 지질과 원료물질 1과 6, 7 및 13을 혼합하고 일정한 온도에서 균질화하여 마이크로플루다이저를 통과하고 이어 8을 일정한 온도에서 서서히 첨가하여 균질화한 후 다시 마이크로플루다이저에 재차 통과시킨다. 그리고 9, 10, 11 및 12를 투입하여 분산시켜 안정화하고 숙성시킨다.

【산업상 이용가능성】

본 발명에 따른 지모로부터 추출한 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물은 피부 보습 또는 주름 개선 효과, 특히 피부 수분 손실을 방지함으로써 자외선에 의해 유발된 피부 조직 손상을 억제하여 주름의 예방 또는 완화 효과가 있다.

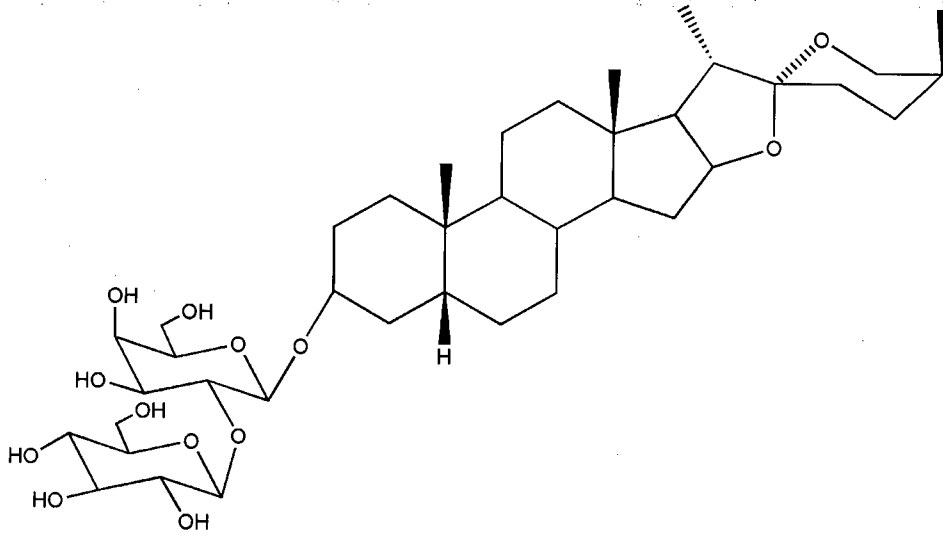
따라서, 상기 조성물은 피부 보습 또는 주름 개선 효과를 갖는 피부외용제 또는 화장료에 유용하게 적용할 수 있다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 피부 보습 또는 주름 개선용 약학적 조성물.

5 **【화학식 1】**



【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 지모로부터 추출되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

【청구항 3】

제1항에 있어서, 상기 조성물은 피부외용제인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

15

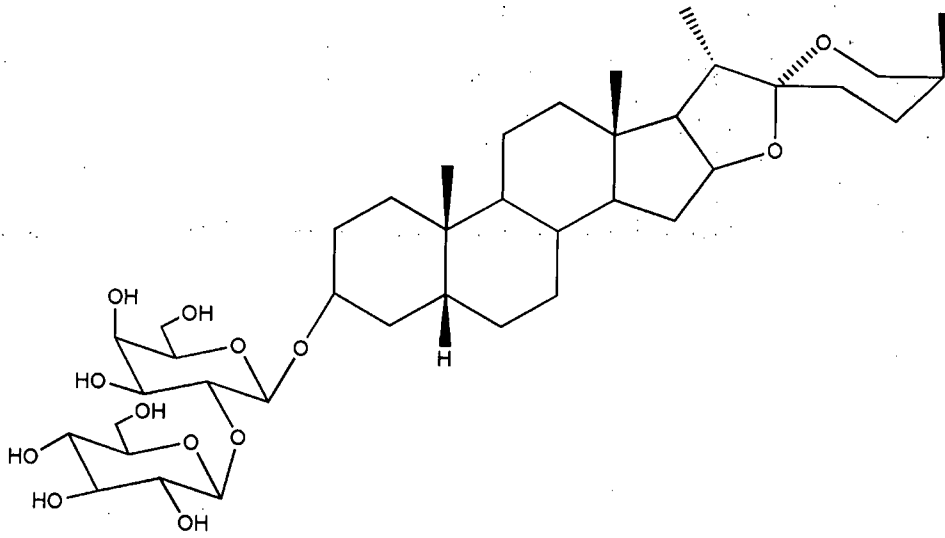
【청구항 4】

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 포함하는 피부 보습 또는 주름 개선용 화장품 조성물.

20 **【청구항 5】**

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 피부 보습 또는 주름 개선용 조성물의 제조를 위한 용도.

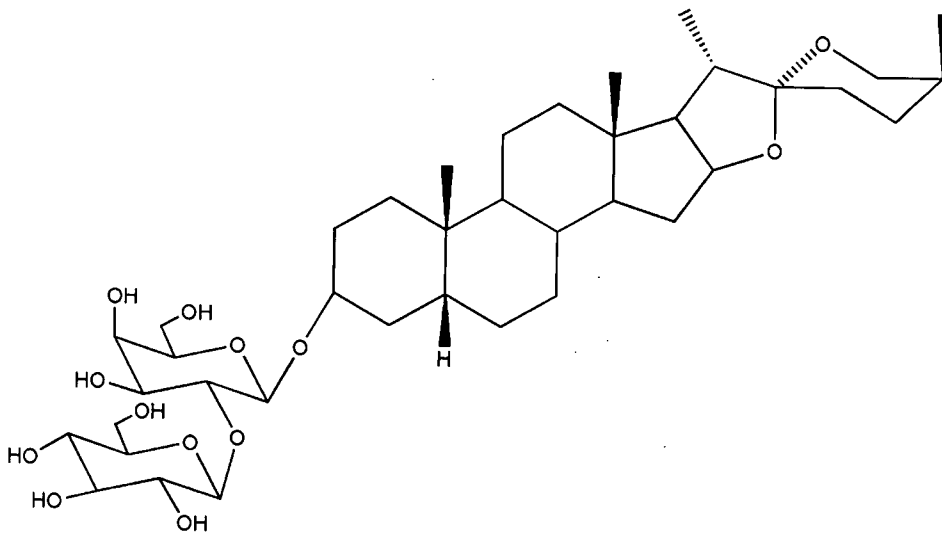
[화학식 1]



【청구항 6】

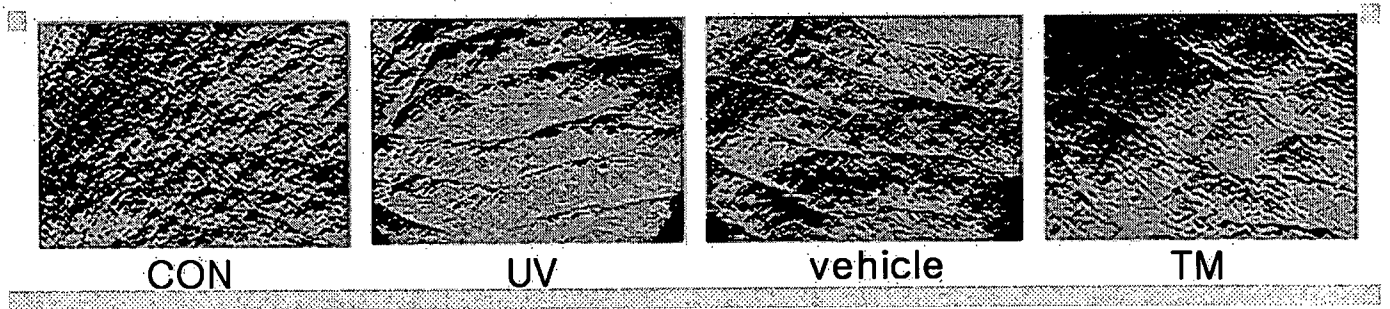
- 5 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 피부 보습 또는 주름 개선 방법.

[화학식 1]

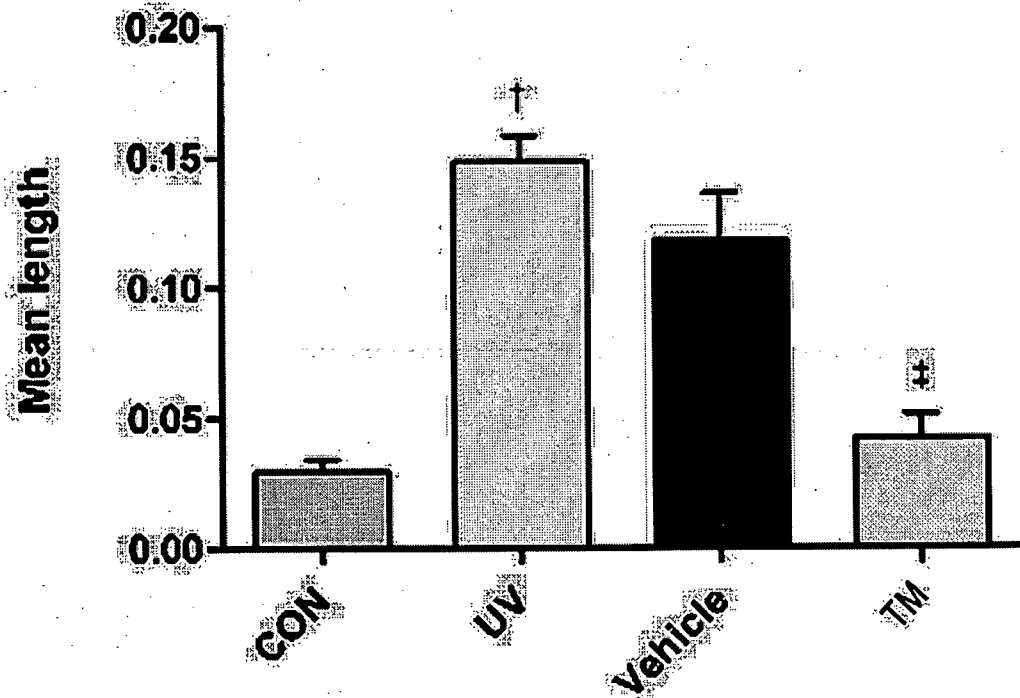


1/4

도 1



도 2



2/4

Figure 3

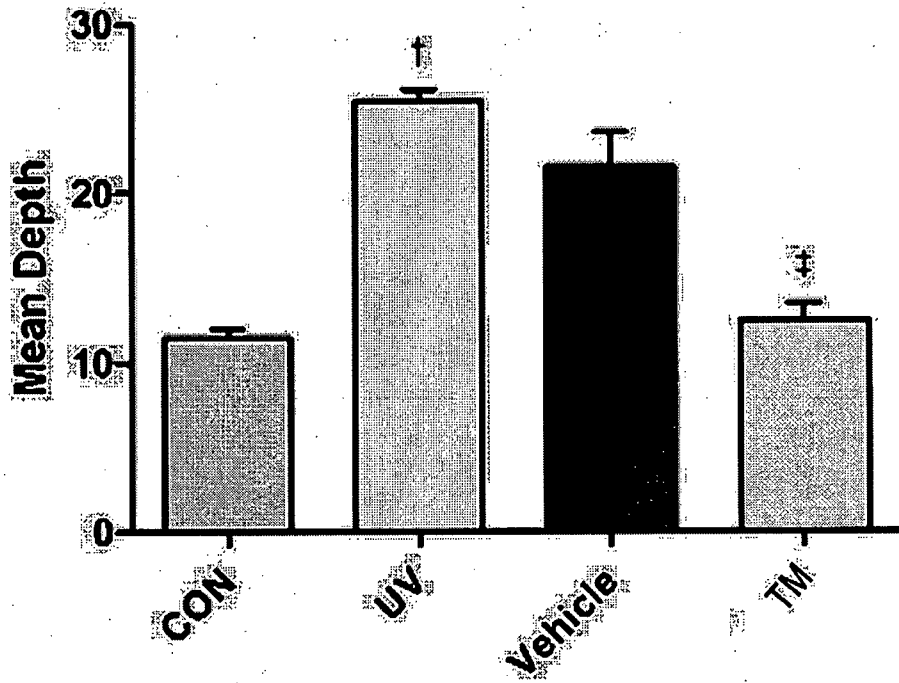
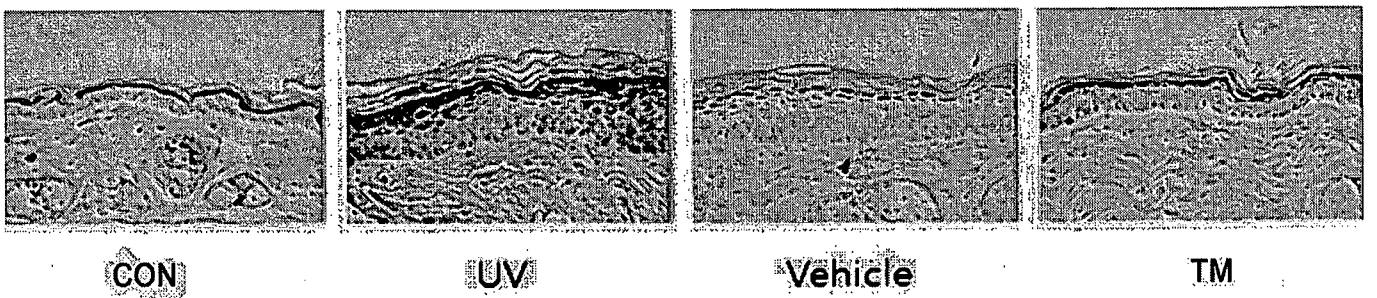
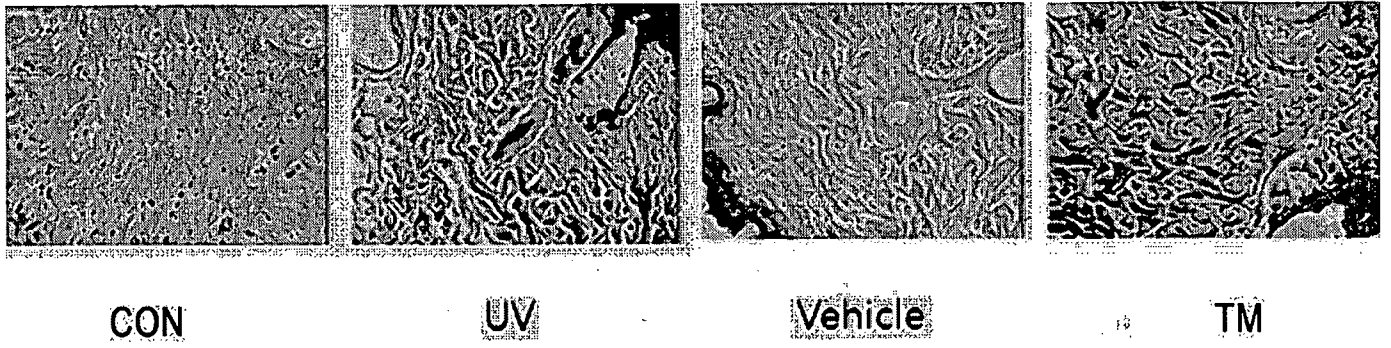


Figure 4

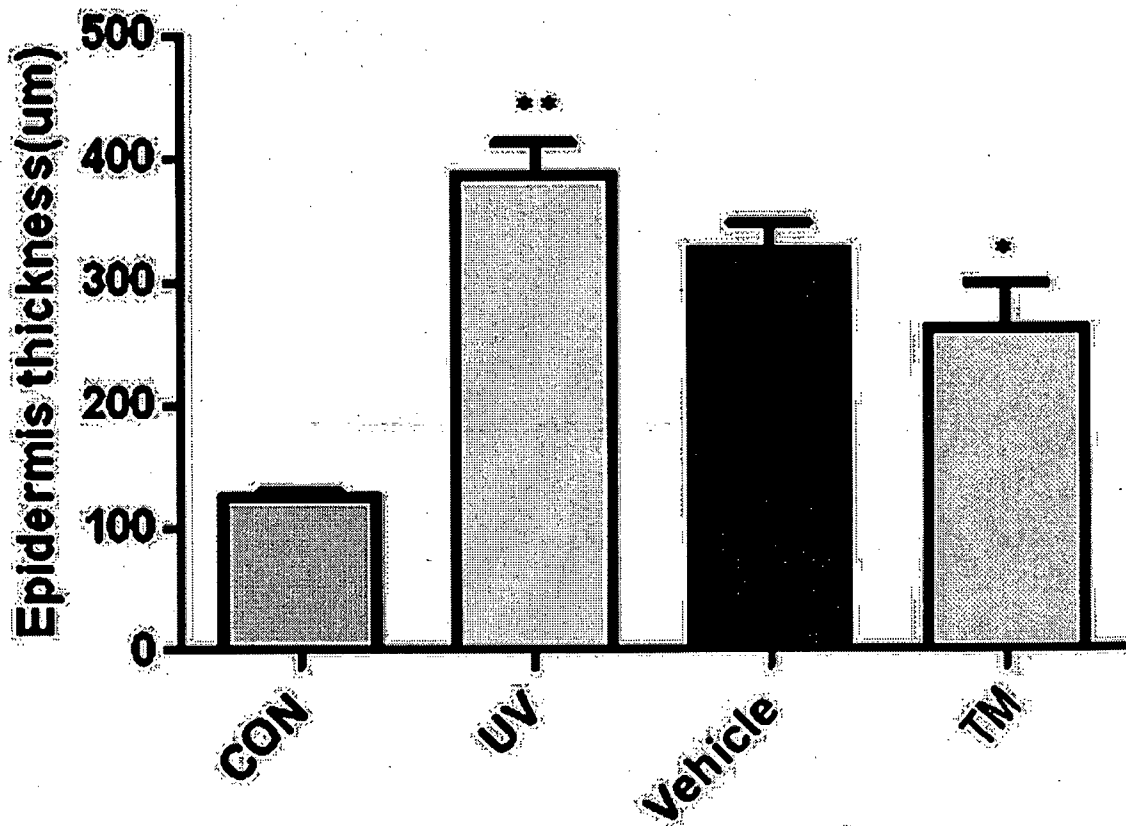


3/4

도 5

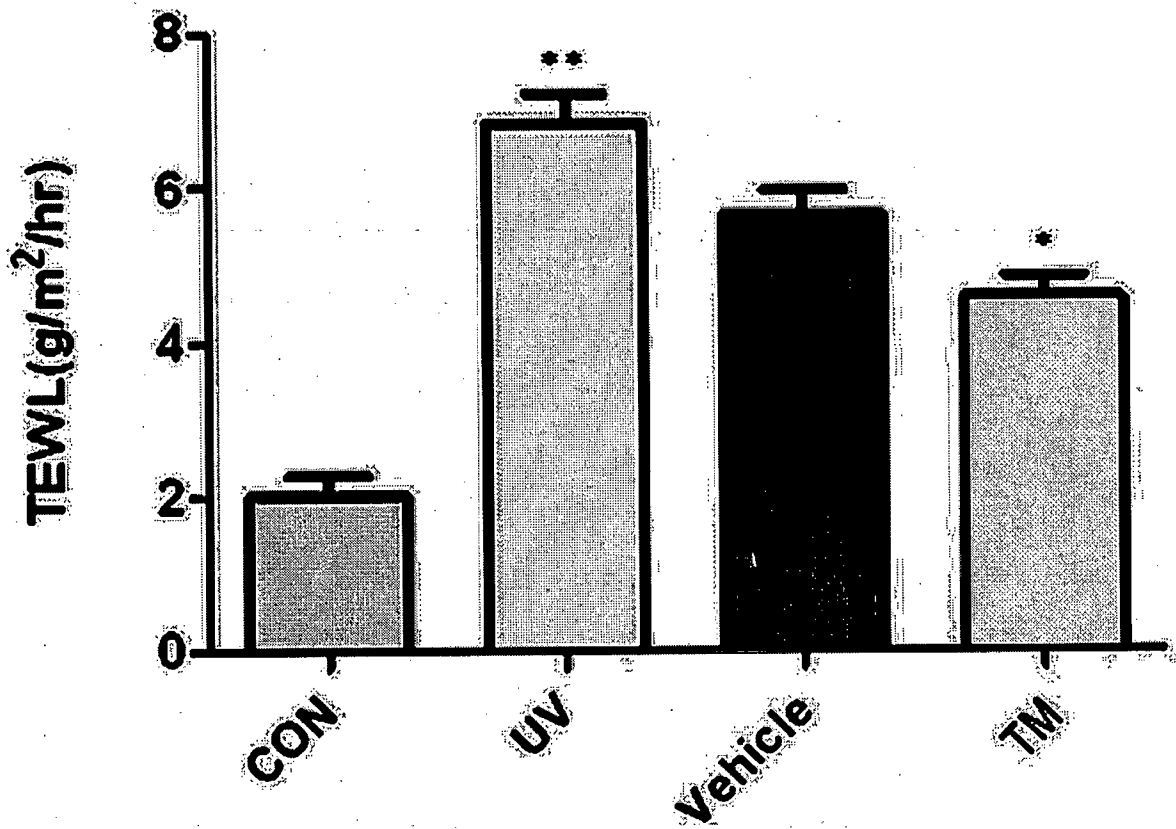


도 6



4/4

도 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/009357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/40(2006.01)i, A61K 31/56(2006.01)i, A61K 31/7028(2006.01)i, A61K 31/70(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 31/40; A61K 8/30; A61K 8/19; A61K 7/48; A61K 7/00; A61K 31/56; A61K 31/7028

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: Anemarrhena asphodeloides Bunge, timosaponin, Anemarrhena asphodeloides, timosaponin, skin, wrinkle, moisturizing, cosmetics, cosmetic composition, skin, cosmetic

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	G. S. KIM et al., Isolation and HPLC analysis of Timosaponin AIII from Rhizomes of Anemarrhena asphodeloides bunge, Korean J. Medicinal Crop Sci., 1999, vol. 7, no. 1, pages 45-50 See page 49.	1-5
A	JP 08-133955 A (SHISEIDO CO., LTD.) 28 May 1996 See claims 1-3 and paragraph [0007].	1-5
A	KR 10-2011-0102682 A (AMOREPACIFIC CORPORATION) 19 September 2011 See paragraph [0009].	1-5
A	S. H. LEE et al., Antitumor agent for the Rhizome of Anemarrhena asphodeloides, Kor. J. Pharmacogn., 1995, vol. 26, no. 1, pages 47-50 See page 47.	1-5

 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

29 JANUARY 2014 (29.01.2014)

Date of mailing of the international search report

29 JANUARY 2014 (29.01.2014)

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/KR2013/009357

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.: **6**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 6 pertains to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy 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

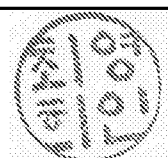
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/009357

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 08-133955 A	28/05/1996	NONE	
KR 10-2011-0102682 A	19/09/2011	NONE	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/40(2006.01)i, A61K 31/56(2006.01)i, A61K 31/7028(2006.01)i, A61K 31/70(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/40; A61K 8/30; A61K 8/19; A61K 7/48; A61K 7/00; A61K 31/56; A61K 31/7028 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: 지모, 티모사포닌, Anemarrhena asphodeloides, timosaponin, 피부, 주름, 보습, 화장품, 화장료, skin, cosmetic		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	G. S. KIM et al, Isolation and HPLC analysis of Timosaponin AIII from Rhizome s of Anemarrhena asphodeloides bunge, Korean J. Medicinal Crop Sci., 1999, Vol. 7, No. 1, pages 45-50 페이지 49 참조.	1-5
A	JP 08-133955 A (SHISEIDO CO., LTD.) 1996.05.28 청구항 1-3 및 식별번호 [0007] 참조.	1-5
A	KR 10-2011-0102682 A ((주)아모레퍼시픽) 2011.09.19 식별번호 [0009] 참조.	1-5
A	S. H. LEE et al, Antitumor agent for the Rhizome of Anemarrhena asphodeloides, Kor. J. Pharmacogn., 1995, Vol. 26, No. 1, pages 47-50 페이지 47 참조.	1-5
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허문헌 “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 2014년 01월 29일 (29.01.2014)	국제조사보고서 발송일 2014년 01월 29일 (29.01.2014)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140	심사관 최영희 전화번호 +82-42-481-8287	

제2기제란 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: 6
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제6항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 치료방법에 관한 것입니다(PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)).
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.

제3기제란 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 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 08-133955 A	1996/05/28	없음	
KR 10-2011-0102682 A	2011/09/19	없음	