



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년06월17일  
(11) 등록번호 10-2675209  
(24) 등록일자 2024년06월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/047 (2006.01)  
A61K 31/702 (2006.01) A61K 8/34 (2006.01)  
A61K 8/60 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)  
A61Q 17/00 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)  
A61Q 19/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/107 (2013.01)  
A61K 31/047 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7038297
- (22) 출원일자(국제) 2018년06월27일  
심사청구일자 2021년06월25일
- (85) 번역문제출일자 2019년12월26일
- (65) 공개번호 10-2020-0024786
- (43) 공개일자 2020년03월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/067337
- (87) 국제공개번호 WO 2019/002421  
국제공개일자 2019년01월03일
- (30) 우선권주장  
62/525,489 2017년06월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
W02013122931 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
로타팜 에스.피.에이.  
이탈리아 밀라노 갈레리아 유니온 5 (우:20122)
- (72) 발명자  
자나르디 안드레아  
이탈리아 20156 밀라노 비아 마르칸토니오 달 레 20  
세라치 알레산드라  
이탈리아 10040 리발타 디 토리노 비아 페네스트렐 63  
몬탈도 이반  
이탈리아 12050 카스타그니토 비아 4 노베프레 54/에이
- (74) 대리인  
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 피부과학적 치료에서 갈락토올리고당류 및 자일리톨의 항박테리아 활성

(57) 요약

본 발명은 갈락토올리고당류; 0.01 중량% 내지 10 중량%의 자일리톨; 및 약제학적으로 또는 미용적으로 허용가능한 담체를 포함하는 국소 제형물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 제형물의 용도 및 이들의 제조 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/702* (2013.01)  
*A61K 8/345* (2013.01)  
*A61K 8/604* (2013.01)  
*A61K 9/0014* (2013.01)  
*A61P 17/00* (2018.01)  
*A61P 31/04* (2018.01)  
*A61Q 17/005* (2013.01)  
*A61Q 19/00* (2013.01)  
*A61Q 19/10* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

0.01 중량% 내지 5 중량%의 갈락토올리고당류(galactooligosaccharide);

0.01 중량% 내지 10 중량%의 자일리톨; 및

약제학적으로 허용가능한 담체

를 포함하고, 10 : 1 내지 1 : 10의 갈락토올리고당류 : 자일리톨의 중량비를 포함하는, 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)로 인한 아토피성 피부염의 치료를 위한 국소 제형물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제형물은 0.01 중량% 내지 5 중량%의 자일리톨을 포함하는, 스타필로코커스 아우레우스로 인한 아토피성 피부염의 치료를 위한 국소 제형물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 제형물은 에멀전(O/W 에멀전 또는 W/O 에멀전), 연화제, 페이스트, 크림, 연고 또는 젤인, 스타필로코커스 아우레우스로 인한 아토피성 피부염의 치료를 위한 국소 제형물.

#### 청구항 4

0.01 중량% 내지 5 중량%의 갈락토올리고당류;

0.01 중량% 내지 10 중량%의 자일리톨; 및

약제학적으로 허용가능한 담체

를 포함하는, 스타필로코커스 아우레우스로 인한 아토피성 피부염의 치료를 위한 국소 제형물.

#### 청구항 5

0.01 중량% 내지 5 중량%의 갈락토올리고당류;

0.01 중량% 내지 10 중량%의 자일리톨; 및

미용적으로 허용가능한 담체

를 포함하는, 국소 화장 제형물.

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 갈락토올리고당류 및 자일리톨을 포함하는 국소 제형물 및 이들의 국소적 적용에 의한 치료법에서의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 인체의 가장 큰 기관은 피부이며, 이는 병원성 감염과 유해 제형물의 침투로부터 숙주를 보호하는 데 중요한 역할을 담당한다. 출생 전 피부는 완벽하게 무균 상태이지만, 출생 후에 숙주와 항상성을 유지하는 환경 미생물이 서식하게 된다. 더욱이, 질 분만 이후에 모체의 박테리아 미생물총에 속하는 대변 및 질 미생물도 유아의 피부에서 군집화된다. 인간 피부에 살고 있는 미생물 군집은 피부 미생물상으로 불리고, 100개가 넘는 구별된 박테리아 종으로 구성된다. 피부는 외부 세계에 대한 신체의 경계면이고, 비-병원성 공생 미생물의 집단을 보유하며, 이는 피부 건강과 질병에 중요한 기능을 갖는다.

[0003] 우리의 피부는 제곱 센티미터 당 약  $10^6$  개의 박테리아를 보유하여 우리의 피부 미생물총을 형성한다. 건강한 균형 잡힌 피부 생물상은 병원성 미생물에 대항하는 미생물 보호막이며, 건조한 피부 병태를 예방하고 피부 건강을 개선할 수 있다.

[0004] 피부 미생물 생태군에서의 변경은 아토피성 피부염의 병리생리학의 중요한 구성 요소이다. 아토피성 피부염에 의해 침범된 피부는 종종 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)가, 구체적으로 질병 발작 동안 군집화되는 반면, 다른 공생 박테리아의 과다 증식은 현저하게 감소된다. 피부 미생물 생태군에서의 이러한 변화는 표피 장벽에 부정적인 영향을 미치고, 염증을 개시시킨다. 스태필로코커스 아우레우스와 같은 박테리아가 피부 표면에 부착될 때, 이들은 추가의 박테리아 성장을 위한 발판으로서 작용하는 바이오필름을 형성한다. 항생제는 피부 자극 및 박테리아 내성과 같은 문제로 인해 아토피성 피부염 환자의 피부에서 박테리아를 제거하기 위한 최적의 치료법이 아니다.

[0005] 본 발명의 목적은 피부 질환 또는 장애, 예를 들면 아토피성 피부염을 치료하기 위한 국소 제형물을 제공하는 것이다.

**선행기술문헌**

중국 공개특허공보 제104 976 176호 (공개일: 2015. 10. 14.)

중국 공개특허공보 제106 071 033호 (공개일: 2016. 11. 9.)

중국 공개특허공보 제106 616 602호 (공개일: 2017. 5. 10.)

Masako K *et al.*, "A novel method to control the balance of skin microflora (Part I)", *Journal of Dermatological Science*, pp. 197-205 (공개일: 2005. 6. 1.)

Masako K *et al.*, "A novel method to control the balance of skin microflora (Part II)", *Journal of Dermatological Science*, pp. 207-213 (공개일: 2005. 6. 1.)

Al-Ghazzewi F H *et al.*, "Impact of prebiotics and probiotics on skin health", *Beneficial Microbes*, pp. 99-107 (공개일: 2014. 2. 28.)

국제 공개특허공보 제WO 2013/122931호 (공개일: 2013. 8. 22.)

국제 공개특허공보 제WO 2008/148694호 (공개일: 2018. 12. 11.)

중국 공개특허공보 제103 462 881호 (공개일: 2013. 12. 25.)

중국 공개특허공보 제105 796 377호 (공개일: 2016. 7. 27.)

### 발명의 내용

[0006] 제1 양태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 국소 제형물을 제공한다:

[0007] \* 갈락토올리고당류;

[0008] \* 0.01 중량% 내지 10 중량%의 자일리톨; 및

[0009] \* 약제학적으로 또는 미용적으로 허용가능한 담체.

[0010] 제2 양태에서, 본 발명은 치료법에 사용되는, 본 발명의 제1 양태에 의해 정의된 바와 같은 제형물을 제공한다.

[0011] 제3 양태에서, 본 발명은 국소적 적용에 의한 치료법에 사용되는, 다음을 포함하는 제형물을 제공한다:

[0012] \* 갈락토올리고당류;

[0013] \* 자일리톨; 및

[0014] \* 약제학적으로 또는 미용적으로 허용가능한 담체.

[0015] 제4 양태에서, 본 발명은 화장품에 사용되는, 본 발명의 제1 양태에 의해 정의된 바와 같은 제형물을 제공한다.

[0016] 놀랍게도, 본 발명자들은 갈락토올리고당류 및 자일리톨을 포함하는 제형물이 피부 미생물 생태군에 미치는 유익한 효과를 갖으며, 이로써 피부의 질환 및 장애를 치료하고, 피부의 외양을 개선하는 미용적 용도에 적합한 점을 발견하였다.

[0017] 제5 양태에서, 본 발명은 국소적 적용에 의해 아토피성 피부염을 치료하는데 사용되는, 갈락토올리고당류를 포함하는 국소 제형물을 제공한다.

[0018] 본 발명의 추가적인 양태는 다음의 다양한 구현예의 상세한 설명에서 보다 완전하게 설명된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명은 다음을 포함하는 국소 제형물을 제공한다:

[0020] \* 갈락토올리고당류;

[0021] \* 0.01 중량% 내지 10 중량%의 자일리톨; 및

[0022] \* 약제학적으로 또는 미용적으로 허용가능한 담체.

[0023] 국소 제형물은 갈락토올리고당류를 포함한다. 의심을 회피하기 위해, 용어 갈락토올리고당류는 혼합물(예컨대, 하나 이상의) 갈락토올리고당류를 포함하고, 갈락토올리고당류의 혼합물을 포함하는 제형물은 본 발명에 의해 포괄된다.

[0024] 갈락토올리고당류는 프리바이오틱스 군에 속하고, 이는 유익한 박테리아의 성장 및/또는 활성을 자극함으로써 숙주에 이로운 영향을 미치는 소화되지 않는 식품 성분이다. 갈락토올리고당류는 유아 및 성인 둘 다를 위한 식

품과 같은 시판되는 제품에 존재한다. 갈락토올리고당류는 락토스의 효소적 전환을 통하여 또는 식물 공급원으로부터 생산되며, 이 갈락토올리고당류 분획의 조성은 사슬 길이 및 단량체 단위 사이의 연결 유형이 다양하다.

- [0025] 갈락토올리고당류는 주로 포도당으로 끝나거나 때로 갈락토스 분자로 끝나는 갈락토스 분자의 올리고체 또는 중합체이며, 다양한 중합도 및 결합 유형을 갖는다. 일 구현예에서, 갈락토올리고당류는 갈락토스 및 글루코스 분자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 갈락토올리고당류는 갈락토스 분자만을 포함한다. 추가의 구현예에서, 갈락토올리고당류는  $[\beta\text{-D-Gal-(1-6)}]_n\text{-}\beta\text{-D-Gal-(1-4)-D-Glc}$  형태의 갈락토스-함유 올리고당류이고, 여기서 n은 2 내지 20이다. 또 다른 구현예에서, 갈락토올리고당류는  $\text{Glc-}\alpha\text{-1-4-}[\beta\text{-Gal 1-6}]_n$  형태의 갈락토스-함유 올리고당류이고, 여기서 n은 2 내지 20이다. 또 다른 구현예에서, 갈락토올리고당류는  $\alpha\text{-D-Glc(1-4)-}[\beta\text{-D-Gal-(1-6)}]_n$  형태이고, 여기서 n은 2 내지 20이다. Gal은 갈락토피라노스 단위이고, Glc(또는 Glu)는 글루코피라노스 단위이다.
- [0026] 갈락토올리고당류는 인간 및 소의 모유에서 발견된다. 갈락토올리고당류는 효소 베타-갈락토시다제의 트랜스갈락토실라제 활성을 사용하여 락토스 시럽으로부터 생산될 수 있다(Crittenden, (1999) Probiotics: A Critical Review. Tannock, G. (ed) Horizon Scientific Press, Wymondham, pp. 141-156).  $\beta\text{-D-갈락토시다제}$ 는 락토스의  $\beta\text{-D-갈락토시드}$  결합의 가수분해를 촉진하여 D-포도당 및 D-갈락토스를 제공하고, 뿐만 아니라 베타-D-갈락토시드의 D-갈락토실 작용기가 하이드록실화된 수여체 상으로 전달되는 트랜스갈락토실화 반응을 수행하는 것으로 알려져 있다. 예를 들면, 락토오스 또는 또 다른 탄수화물과 같은  $\beta\text{-D-갈락토시드}$ 가 존재할 때, D-갈락토스 단위와 수여체 사이에 새로운 글리코시드 결합을 얻는 것이 가능하다. 락토오스와 같은 출발 갈락토시드는 또한 트랜스갈락토실화 반응 이후에 갈락토올리고당류 혼합물에 존재할 수 있다.
- [0027] 본원에 사용된 바, 갈락토올리고당류는 글리코시드 및  $\beta\text{-갈락토시다제}$ 의 트랜스갈락토실화 반응으로부터 생산되었던 하나 이상의 당류를 포함한다. 따라서, 갈락토올리고당류는 트랜스갈락토실화된 올리고당류(예컨대, 트랜스갈락토-올리고당류) 또는 트랜스갈락토실화된 이당류와 같은 당류를 포함한다. 형성된 올리고당류의 중합도(DP)는 효소 공급원에 따라 전형적으로 2 내지 20으로 변할 수 있다. 일 구현예에서, 갈락토올리고당류 조성물은 DP 범위가 2 내지 6(예컨대, 이당류 내지 육당류)인 하나 이상의 당류의 배합이다.
- [0028] 또 다른 구현예에서, 갈락토올리고당류 조성물은 DP 범위가 2 내지 8(예컨대, 이당류 내지 팔당류)인 하나 이상의 당류의 배합이다. 또 다른 구현예에서, 갈락토올리고당류 조성물은 DP 범위가 8보다 큰 하나 이상의 당류의 배합이다. 또 다른 구현예에서, 갈락토올리고당류 조성물은 DP 범위가 9 내지 15인 하나 이상의 당류의 배합이다. 또 다른 구현예에서, 갈락토올리고당류 조성물은 DP가 1, DP 범위가 2 내지 6, DP 범위가 6 내지 8이고, DP 범위가 8보다 큰 하나 이상의 당류의 배합이다.
- [0029] 일 구현예에서, 국소 제형물은 0.01 중량% 내지 10 중량%의 갈락토올리고당류, 예를 들면 0.01 중량% 내지 5 중량%의 갈락토올리고당류를 포함한다. 대안적으로, 제형물은 0.1 중량% 내지 5 중량%의 갈락토올리고당류 또는 0.5 중량% 내지 5 중량%의 갈락토올리고당류를 포함한다.
- [0030] 바람직한 구현예에서, 국소 제형물은 0.01 중량% 내지 5 중량%의 갈락토올리고당류를 포함한다.
- [0031] 국소 제형물은 0.01 중량% 내지 10 중량%의 자일리톨을 포함한다. 자일리톨은 감미료로서 사용되는 자연 발생 당 알코올이다. 이것은 많은 과일 및 채소의 섬유질에서 낮은 농도로 발견되며, 다양한 베리, 귀리 및 버섯, 뿐만 아니라 옥수수 껍질 및 사탕수수 껍질과 같은 섬유질 물질로부터 추출될 수 있다.
- [0032] 일 구현예에서, 국소 제형물은 0.01 중량% 내지 5 중량%의 자일리톨을 포함한다. 대안적으로, 제형물은 0.1 중량% 내지 5 중량%의 자일리톨 0.5 중량% 내지 5 중량%의 자일리톨을 포함한다.
- [0033] 바람직한 구현예에서, 국소 제형물은 0.01 중량% 내지 5 중량%의 자일리톨을 포함한다.
- [0034] 일 구현예에서, 국소 제형물은 갈락토올리고당류 : 자일리톨의 10 : 1 내지 1 : 10, 8 : 1 내지 1 : 8, 5 : 1 내지 1 : 5 또는 3 : 1 내지 1 : 3의 중량비를 포함한다.
- [0035] 바람직한 구현예에서, 국소 제형물은 갈락토올리고당류 : 자일리톨의 2 : 1 내지 1 : 2의 중량비를 포함한다.
- [0036] 국소 제형물은 구체적으로 국소적 적용에 의한 치료법에 사용하기 위한 것이다.
- [0037] 일 구현예에서, 본 발명은 국소적 적용에 의한 치료법에 사용되는, 다음을 포함하는 국소 제형물을 제공한다:
- [0038] \* 갈락토올리고당류;

- [0039] \* 자일리톨; 및
- [0040] \* 약제학적으로 또는 미용적으로 허용가능한 담체.
- [0041] 추가의 구현예에서, 본 발명은 국소적 적용에 의해 아토피성 피부염을 치료하는데 사용되는, 갈락토올리고당류를 포함하는 국소 제형물을 제공한다.
- [0042] 일 구현예에서, 제형물은 피부 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0043] 일 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 따른 국소 제형물의 유효량의 국소적 적용을 포함하는 피부 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0044] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 피부 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용되는 약제의 제조를 위한 갈락토올리고당류 및 자일리톨의 용도를 제공한다.
- [0045] 일 구현예에서, 국소 제형물은 스태필로코커스 아우레우스와 연관된 피부 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다. 스태필로코커스 아우레우스와 연관된 피부 질환 또는 장애는 스태필로코커스 아우레우스에 의해 유발되거나 촉진되는 것이다.
- [0046] 스태필로코커스 아우레우스는 임상 염증부터 폐렴, 심내막염 및 패혈증을 유발하는 중증 감염에 이르는 광범위한 병태를 부여하는 그람 양성 병원성 균주이다. 스태필로코커스 아우레우스는 인간 질환에서 가장 중요한 박테리아 중 하나이다. 스태필로코커스 아우레우스는 구체적으로 급성 습진성 병변 흥반을 특징으로 하는 보편적인 만성 염증성 피부 질환인 아토피성 피부염과 관련이 있다. 소양증이 또한 현저하고 지속적이며, 이로써 삶의 질에 영향을 미친다. 아토피성 피부염은 선진국에서 아동의 10 내지 30% 및 성인의 2 내지 3%를 침범하고 있다. 스태필로코커스 아우레우스는 또한 여드름, 농가진, 연조직염 및 모낭염과 같은 기타 경미한 피부 감염의 발병 기전에서, 및 폐렴, 질염, 수막염, 골수염, 독성 쇼크 증후군, 박테리아 혈증 및 패혈증과 같은 더 심각한 침습성 질환에서 발병 요인 또는 복합적 요인이다.
- [0047] 일 구현예에서, 피부 질환 또는 장애는 아토피성 피부염(예컨대, 아토피성 습진)이고, 구체적으로 스태필로코커스 아우레우스와 관련된 아토피성 피부염이다.
- [0048] 이론에 구속되지 않고도, 본 발명의 국소 제형물은 호기성 미생물총이 최대 90%를 구성하는 건강한 피부에서 가장 공통적으로 단리되는 박테리아 종인 스태필로코커스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*)의 성장을 촉진하는 것으로 생각된다. 스태필로코커스 에피더미디스는 피부 손상 후 염증 반응의 균형을 잡고, 피부 병원균을 선택적으로 억제하는 항균성 분자를 생산한다. 스태필로코커스 에피더미디스의 성장은 스태필로코커스 아우레우스의 성장을 억제하는 것으로 생각된다.
- [0049] 따라서, 본 발명은 특히 인간 또는 동물의 피부 상에서 스태필로코커스 아우레우스의 성장을 예방하기 위한 본 발명의 국소 제형물의 용도를 제공한다.
- [0050] 다시 이론에 구속되지 않고도, 본 발명의 국소 제형물은 스태필로코커스 아우레우스의 바이오필름의 형성을 방지하거나, 일단 형성된 이러한 바이오필름을 특히 인간 또는 동물의 피부 상에서 제거하는 것으로 생각된다.
- [0051] 따라서, 본 발명은 스태필로코커스 아우레우스의 바이오필름의 형성을 방지하거나, 일단 형성된 이러한 바이오필름을 특히 인간 또는 동물의 피부 상에서 제거하기 위한 본 발명의 국소 제형물의 용도를 제공한다.
- [0052] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 국소 제형물의 화장품으로서 용도를 제공한다. 본 발명의 미용적 용도에서, 국소 제형물은 치료법에 사용되지 않는다. 오히려, 제형물은 표면의 외양, 예로 제형물이 국소적으로 적용되는 피부의 외양을 개선시키는데 사용된다.
- [0053] 본 발명의 또 다른 양태는 갈락토올리고당류를 포함하는 국소 제형물의 제조 방법이다. 일 구현예에서, 방법은 갈락토올리고당류, 자일리톨 및 약제학적으로 또는 미용적으로 허용가능한 담체를 혼합한 다음으로 국소 제형물을 단리하는 단계를 수반한다.
- [0054] 국소 제형물은 국소적 적용을 위한 것이다. 국소 제형물은 피부과학적 제형물일 수 있다.
- [0055] 바람직하게 국소 제형물은 피부에 적용된다. 따라서, 국소 제형물은 전형적으로 액체 또는 반-고체 형태, 예를 들면 에멀전(예컨대, O/W 에멀전 또는 W/O 에멀전), 연화제, 페이스트, 크림, 연고, 젤, 샴푸 또는 와이프이다.
- [0056] 따라서, 제형물은 또한 국소적 적용을 목적으로 하는 응용에 적합한 종류의 약제학적으로 또는 미용적으로 허용

가능한 담체를 포함한다.

- [0057] 국소 제형물은 바람직하게 오일, 적어도 하나의 표면활성제-에멀전화제, 갈락토올리고당류, 자일리톨 및 물을 포함하는 O/W 에멀전이다.
- [0058] 오일은 일반적으로 미네랄 오일이다. 에멀전은 O/W 에멀전에 전형적으로 존재하는 기타 성분을 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 제형물은 선택적으로 글리세린과 같은 수분 보호제를 포함할 수 있다. 이러한 제형은 또한 지방산 알코올, 예로 스테아릴 알코올, 팔미틸 알코올, 말레익 알코올 또는 세틸 알코올을 포함할 수 있다. 본 발명의 제형물은 또한 수용성 배지, 예로 일반적인 정제수를 포함한다.
- [0059] 지방산은 무엇보다도 최대 16 내지 18개의 탄소, 예를 들면 스테아레이트 및 팔미테이트를 가질 수 있다. 선택적인 인헨서, 예를 들면 시트레이트, 말레산, 에틸렌디아민 테트라아세트산, 유리 아미노산 및 카보폴, 잔탄검, 카라기난 및 조건부 사차화된 중합체가 포함될 수 있다.
- [0060] 추가적으로, 본 발명의 제형물에 소량의 보존제를 포함하여 제형물을 양호한 조건으로 저장할 수 있는 것이 바람직하다. 펜옥시에탄올, 소듐 벤조에이트 및 포타슘 소르베이트와 같은 다른 공지된 보존제뿐만 아니라 메틸 및 프로필 파라벤과 같은 보존제가 사용될 수 있다. 제형물은 역시 펜틸렌 글리콜, 데실렌 글리콜, 1,2-옥탄디올, 1,2-헥산디올 및 o-시멘-5-올을 사용하여 보존될 수 있다.
- [0061] 추가적으로, 본 발명의 제형물에 표면활성제를 포함하는 것이 바람직하다. 제형물은 소듐 라우레스 설페이트, 소듐 미레스 설페이트, 디소듐 라우레스 설포숙시네이트, 소듐 코코암포아세테이트 및 소듐 코코암포아세테이트를 포함할 수 있다.
- [0062] 제형물의 특이적 제형에 의존하여 다른 성분 또는 부형제는 기능성 및 양이 변할 것이다. 예를 들면, 갈락토올리고당류 및 자일리톨에 추가하여, 바디 워시, 바디 로션, 연화제 및 바디 워시 제형물은 전형적으로 다음의 부형제의 양을 포함한다.

바디 워시 (양 중량 %)	
물	75-90
표면활성제	5-10
보습제	0.1-5
컨디셔너	0.1-5
향료	0.1-2
연화제	0.1-2
겔화제	0.1-2
보존제	0.1-2
완충제	0.1-2

바디 로션 (양 중량 %)	
물	55-70
연화제	5-20
컨디셔너	5-10
보습제	0.1-10
표면활성제	0.1-3
향료	0.1-2
항산화제	0.1-2
안정화제	0.1-5
점도 조절제	0.1-2
겔화제	0.1-2
에멀전화제	0.1-2
흡착제	0.1-2
완충제	0.01-0.5

샴푸 (양 중량 %)	
물	80-95
표면활성제	5-12
보습제	0.1-5
컨디셔너	0.1-2
향료	0.1-2
연화제	0.1-2
항산화제	0.1-2
항균제	0.1-2
완충제	0.1-2
킬레이팅제	0.01-0.5

연화제 (양 중량 %)	
물	50-70
연화제	5-15
보습제	5-15
컨디셔너	5-15
에멀전화제	1-10
안정화제	0.1-5
항산화제	0.1-2
겔화제	0.1-2
킬레이팅제	0.1-2
차단제	0.1-2
완충제	0.01-0.5

[0063]

[0064]

본 발명에 따른 제형물은 안정하고, 상온보다 높은 온도에서도 시간 경과 시 양호한 물리적 및 화학적 안정성을 나타낸다.

[0065]

또 다른 구현예에서, 국소 제형물은 와이프 상에 공급된다. 본 구현예에서, 사용자는 와이프를 사용하여 제형물을 국소적으로 적용할 수 있다.

[0066]

다음의 실시예는 본 발명의 제형물로의 스테필로코커스 아우레우스의 성공적인 억제를 기술하고 있고, 따라서 국소 제형물은 피부 질환 및 장애, 구체적으로 아토피성 피부염을 치료하는데 유용할 것이라는 점을 나타낸다.

[0067]

**실시예**

[0068]

실시예 1

[0069] 다음의 국소 제형물은 피부 클렌저이다.

	중량 %
포타슘 글리시리치네이트	0.1-0.5
니아신아미드	0.1-1
자일리톨	5
갈락토올리고당류	0.5
잔탄 겜	0.1-0.5
카프릴산/카프리 트리글리세리드	4
글리신 콩 (대두) 스테롤	0.1-1
당스핑고지질, 인지질, 콜레스테롤	0.1-0.5
BHT	0.05-1
폴리글리세릴-6 디스테아레이트 (및) 호호바 에스테르 (및) 폴리글리세릴-3 밀랍 (및) 세틸 알코올	3-5
이소아밀 라우레이트	1-3
포타슘 세틸 포스페이트, 수소화된 팜 글리세리드	0.4-1
라우레스-9	1-3
글리세릴 라우레이트	1-3
세테아릴알코올	1-3
부티로스퍼뮴 파키	5-10
수소화된 레시틴	0.1-3
스테아릴 글리시레티네이트	0.1-0.5
리눔 우시타티시뮴 종자 오일	2-5
토코페릴 아세테이트	1-4
아크릴레이트 / C10 내지 30 알킬 아크릴레이트 교차중합체	0.1-2
메틸프로판디올, 카프릴릴 글리콜, 페닐프로판올	1-4
아르기닌	1-3
물	100까지

[0070]

[0071] 실시예 2

[0072] 다음의 국소 제형물은 연화제이다.

	중량 %
자일리톨	5
디소듐 라우레스 설포속시네이트	5-15
라우레스-9	1-3
소듐 코코암포아세테이트	1-15
하이드록시프로필 구아 (guar) 하이드록시프로필트리모늄 염화물	0.5-4
락트산	
카프리릴 글리콜	0.5-3
소듐 라우릴 설포아세테이트	1-5
프로필렌 글리콜	1-5
니아신아미드	0.1-3
갈락토올리고당류	0.5
디포타슘 글리시리제이트	0.1-1
말바 실베스트리스 (Malva sylvestris) 꽃 / 잎 / 줄기 추출물	1-3
수분 / 물	100까지

[0073]

[0074] 2개의 상이한 스타필로코커스 아우레우스 균주(ATCC 29213 및 815)의 대략  $1 \times 10^4$  개 cfu를 실시예 1 및 2의 제형물에 첨가하였다. 결과는 3시간에서 성장 억제 및 바이오필름 형성 증식의 %로서 표현된다.

표 1

	실시예 1		실시예 2	
	ATCC 29213	815	ATCC 29213	815
스타필로코커스 아우레우스				
성장 억제	3시간에서 99.99%	3시간에서 99.99%	3시간에서 99.99%	3시간에서 100%
바이오필름 형성 억제	3시간에서 99.99%	3시간에서 99.99%	3시간에서 99.99%	3시간에서 99.99%

[0075]

[0076] 모든 제형물은 3시간 이내에 스타필로코커스 아우레우스 균주 둘 다의 성장을 신속하게 억제하였고, 바이오필름의 형성을 억제하였다. 이러한 결과는 방부제가 없는 프로바이오틱-함유 제형물을 사용하여 피부 장애에서의 병원성 피부 미생물총을 억제할 가능성을 보여준다.

[0077] 실시예 3

[0078] 표 2는 특정한 유형의 제형물에서 제형물의 갈락토올리고당류(GOS) 및 자일리톨(w/w)의 전형적인 양을 제시한다.

표 2

제형물	GOS 중량%	자일리톨 중량%
클렌저	0.01-3, 예로 0.5	1-10, 예로 5
연화제	0.01-3, 예로 0.5	1-10, 예로 5
바디 워시	0.01-3, 예로 0.5	0.01-3, 예로 0.5
기저귀 발진 크림	0.5-2.5, 예로 1	0.1-3, 예로 1
보습 크림	0.1-3, 예로 1	0.1-3, 예로 1
물티슈	0.01-3, 예로 0.1	0.01-3, 예로 0.1
바스폼	0.01-3, 예로 0.1	0.01-3, 예로 0.1
샴푸	0.01-3, 예로 0.1	0.01-3, 예로 0.1
바디 로션	0.1-3, 예로 1	0.1-3, 예로 1

[0079]

[0080] 실시예 4

[0081] 갈락토올리고당류 및 자일리톨은 상이한 농도(농도: 0, 1, 2.5 및 5%)에서 단독으로 및 조합하여 박테리아성 플라크톤 생산에 영향을 주도록 평가되었고, 스타필로코커스 아우레우스 815(임상 균주) 및 스타필로코커스 에피더미디스 317(임상 균주)의 표준화된 배양액의 바이오필름 형성 능력도 측정되었다.

[0082] 플랑크톤 형태의 박테리아는 액체 배지 내에서 현탁액으로서 독립적으로 부유하거나 존재하는 분리된 세포를 특징으로 한다. 바이오필름(또는 응집된/무병) 형태는 세포가 서로 긴밀하게 구속되고 단단히 부착된 상태를 특징으로 한다. 전형적으로 바이오필름 형태는 인간에서 임상적 염증 및 감염과 연관되어 있다.

[0083] 실시예 4.1 - 플랑크톤 상

[0084] 상이한 농도의 갈락토올리고당류, 자일리톨 및 이들의 조합을 96 웰 플레이트에 첨가하여 스타필로코커스 아우레우스 및 스타필로코커스 에피더미디스 박테리아성 플랑크톤 집단에 미치는 이들의 시험관내 효과를 평가하였다. 배양 박테리아 접종물을 트립신 대두 배양액(TSB)에 준비하였고, 실험을 위해 동일한 배지로 교체하여 OD600 = 0.12(대략  $5 \times 10^6$  개 CFU/mL)로 조정하였다. 대조군을 위해, 갈락토올리고당류 및 자일리톨을 단독으로 또한 분석하였다. 호기성 조건에서 플레이트를 t = 3 및 37°C에서 6시간 동안 배양하였다. 각각의 측정은 세 번의 독립적인 실험에 대해 두 번이 수행되었고, 바이오매스는 사프라닌 염색법을 사용하여 평가되었다.

[0085] 각각의 배양 시간 이후에, OD600의 감소는 대조군과 관련하여 평가되었고, 0 및 24시간에서 콜로니 형성 단위(CFU)/mL가 검출되었다. 각각의 측정은 세 번의 독립적인 실험에 대해 두 번으로 수행되었고, 바이오매스는 사프라닌 염색법을 사용하여 평가되었다.

[0086] 표 3은 3 및 6시간 이후에 상이한 농도(OD600)의 갈락토올리고당류, 자일리톨 및 이들의 조합의 존재 시 플랑크톤 상의 스타필로코커스 아우레우스 815 및 스타필로코커스 에피더미디스 317 성장의 감소 백분율을 개략하고 있다.

표 3

3시간 - 스타필로코커스 아우레우스 815

		자일리톨 (%)			
		0	1	2.5	5
GOS (%)	0	0	14.38	23.93	26.70
	1	13.88	22.47	27.94	30.23
	2.5	18.78	26.80	32.24	34.96
	5	29.52	34.26	38.88	40.66

6시간 - 스타필로코커스 아우레우스 815

		자일리톨 (%)			
		0	1	2.5	5
GOS (%)	0	0	15.86	27.80	35.13
	1	22.59	34.54	41.18	43.60
	2.5	22.35	31.44	37.39	46.42
	5	32.26	41.88	51.35	55.50

[0087]

3시간 - 스타필로코커스 에피데미디스 317

		자일리톨 (%)			
		0	1	2.5	5
GOS (%)	0	0	13.40	19.36	27.13
	1	10.89	19.94	27.10	32.94
	2.5	20.94	32.16	34.57	38.81
	5	31.35	33.38	38.70	45.34

6시간 - 스타필로코커스 에피데미디스 317

		자일리톨 (%)			
		0	1	2.5	5
GOS (%)	0	0	22.11	28.57	29.99
	1	15.92	27.86	37.78	42.89
	2.5	26.63	34.75	40.18	45.87
	5	36.67	40.41	45.70	51.06

[0088]

[0089] 단독으로 및 조합하여 투약된 갈락토올리고당류 및 자일리톨은 스타필로코커스 아우레우스 815 및 스타필로코커스 에피데미디스 317의 플랑크톤성 성장에서 감소를 제공한다.

[0090] 실시예 4.2 - 바이오필름 상

[0091] 대수기에서 0.5%(v/v) 포도당이 보충된 TSB에서 배양된 박테리아 현탁액을 평면 바닥의 96  $\mu$ L 플레이트 상에서 상이한 농도의 갈락토올리고당류 또는 자일리톨 또는 이들의 조합 또는 TSB(대조군)의 존재 하에 배양하였다.

37℃에서 3시간 및 24시간 동안 배양 이후에, 각각의 웰을 멸균 PBS로 두 번 세척하고, 공기 건조시키고, 0.1% 사프라닌으로 1 분 동안 염색하고, PBS로 세척하였다. 염색된 바이오필름을 200 μL 에탄올(95 부피%)에 재현탁시키고, ELISA 판독기를 사용하여 분광 광도법으로 OD492를 측정하였다.

[0092] 표 4는 상이한 농도의 갈락토올리고당류, 자일리톨 및 이들의 조합의 존재 시 스타필로코커스 아우레우스 815 및 스타필로코커스 에피데미디스 317의 바이오필름 감소의 백분율(부착 방지(3시간) 및 항-바이오필름(24시간))을 개략하고 있다.

**표 4**

3시간 – 스타필로코커스 아우레우스 815

		자일리톨 (%)			
		0	1	2.5	5
GOS (%)	0	0	21.61	28.81	36.98
	1	16.66	29.44	33.15	38.45
	2.5	21.02	25.62	31.47	35.36
	5	28.16	29.97	35.89	39.60

[0093]

24시간 – 스타필로코커스 아우레우스 815

		자일리톨 (%)			
		0	1	2.5	5
GOS (%)	0	0	51.68	47.8	56.02
	1	38.59	35.94	48.94	51.53
	2.5	40.88	33.76	39.79	61.13
	5	32.14	33.93	36.07	50.03

3시간 – 스타필로코커스 에피데미디스 317

		자일리톨 (%)			
		0	1	2.5	5
GOS (%)	0	0	1.00	10.64	14.16
	1	2.56	2.50	11.73	11.16
	2.5	1.20	2.84	13.83	14.86
	5	1.00	3.45	18.65	19.77

24시간 – 스타필로코커스 에피데미디스 317

		자일리톨 (%)			
		0	1	2.5	5
GOS (%)	0	0	22.81	22.18	5.67
	1	4.70	8.34	18.02	11.50
	2.5	8.13	4.64	1.33	21.05
	5	8.76	8.30	12.49	13.69

[0094]

- [0095] 단독으로 및 조합하여 투약된 갈락토올리고당류 및 자일리톨은 스타필로코커스 아우레우스 815에서 처리 3시간 후 40%까지(부착 방지 효과) 및 24시간 후 60%까지(항-바이오필름 효과) 바이오필름 형성의 감소를 제공한다. 스타필로코커스 에피데미디스 317의 경우, 이러한 효과가 관찰되지 않았다.
- [0096] 본 발명은 또한 다음의 구현예를 포함한다:
- [0097] 1. 갈락토올리고당류를 포함하는 피부과학적 제형물의 국소적 적용을 포함하는, 스타필로코커스 아우레우스에 대한 항박테리아 효능을 개선하는 방법.
- [0098] 2. 제형물은 자일리톨을 추가로 포함하는, 방법.
- [0099] 3. 피부과학적 제형물은 연화제, 계면활성제, 페이스트 또는 겔로서 제형화되는, 방법.
- [0100] 4. 갈락토올리고당류는 제형물의 0 중량% 내지 5 중량%의 양으로 존재하는, 방법.
- [0101] 5. 자일리톨은 제형물의 0 중량% 내지 5 중량%의 양으로 존재하는, 방법.
- [0102] 6. 0 중량% 내지 5 중량%의 갈락토올리고당류의 제형물 및 0 중량% 내지 5 중량%의 자일리톨의 제형물을 포함하는 피부과학적 제형물의 국소적 적용을 포함하는 스타필로코커스 아우레우스에 대한 항박테리아 효능을 개선하는 방법.
- [0103] 7. 0 중량% 내지 5 중량%의 갈락토올리고당류의 제형물 및 0 중량% 내지 5 중량%의 자일리톨의 제형물을 포함하는 피부과학적 제형물.
- [0104] 8. 갈락토올리고당류의 유효량을 포함하는 국소 조성물을 이러한 치료를 필요로 하는 개인의 피부 상에 국소적으로 적용하는 단계를 포함하는, 아토피성 피부염의 치료 방법.
- [0105] 9. 조성물은 에멀전으로서 제형화되는, 방법.

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 3

【변경전】

제1항에 있어서,

상기 제형물은 에멀전(예컨대, O/W 에멀전 또는 W/O 에멀전), 연화제, 페이스트, 크림, 연고 또는 겔인, 스타필로코커스 아우레우스로 인한 아토피성 피부염의 치료를 위한 국소 제형물.

【변경후】

제1항에 있어서,

상기 제형물은 에멀전(O/W 에멀전 또는 W/O 에멀전), 연화제, 페이스트, 크림, 연고 또는 겔인, 스타필로코커스 아우레우스로 인한 아토피성 피부염의 치료를 위한 국소 제형물.