

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 10월 6일 (06.10.2016)

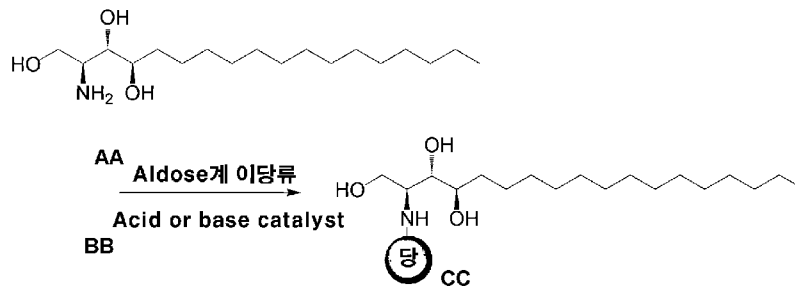


(10) 국제공개번호
WO 2016/159537 A1

- (51) 국제특허분류: C07H 15/04 (2006.01) C07C 235/28 (2006.01)
C07C 235/08 (2006.01)
 - (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/002501
 - (22) 국제출원일: 2016년 3월 14일 (14.03.2016)
 - (25) 출원언어: 한국어
 - (26) 공개언어: 한국어
 - (30) 우선권정보: 10-2015-0044835 2015년 3월 31일 (31.03.2015) KR
 - (71) 출원인: (주)아모레퍼시픽 (AMOREPACIFIC CORPORATION) [KR/KR]; 04542 서울시 중구 청계천로 100 (수표동), Seoul (KR).
 - (72) 발명자: 유재원 (YOU, Jae Won); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동), Gyeonggi-do (KR). 박태훈 (PARK, Tae Hun); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동), Gyeonggi-do (KR). 김용진 (KIM, Yong-Jin); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동), Gyeonggi-do (KR). 이준환 (LEE, Jon Hwan); 17074 경기도 용인시 기흥구 용구대로 1920 (보라동), Gyeonggi-do (KR).
 - (74) 대리인: 김성호 (KIM, Sung Ho) 등; 06134 서울시 강남구 테헤란로 7길 11 한덕빌딩 8층 워너비특허법률사무소, 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, 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, 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: PHYTOSPINGOSINE DERIVATIVE AND COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 발명의 명칭: 파이토스핑고신 유도체 및 이를 함유하는 조성물



AA ... Aldose-based disaccharide
BB ... Acid or base catalyst
CC ... Sugar

(57) Abstract: The present invention relates to a phytospingosine derivative generated by a condensation reaction of phytospingosine and maltose or lactose, which is an aldose-based disaccharide, and to a composition containing the same. The phytospingosine derivative of the present invention has high solubility in water compared with phytospingosine, is easy to formulate since the stabilization problem in a solution is solved, and maintains or further enhances the antibacterial effect of phytospingosine.

(57) 요약서: 본 발명은 파이토스핑고신에 알도오스계 이당류인 말토오스 또는 락토오스를 축합반응시켜 생성된 파이토스핑고신 유도체 및 이를 함유하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 파이토스핑고신 유도체는 파이토스핑고신에 비해 수중 용해도가 높고 용액에서의 안정화 문제가 개선되어 제형화가 용이하며, 파이토스핑고신의 항균 효과를 그대로 유지하거나 또는 더욱 향상시키는 효과가 있다.

WO 2016/159537 A1

명세서

발명의 명칭: 파이토스핑고신 유도체 및 이를 함유하는 조성물 기술분야

- [1] 본 출원은 2015년 3월 31일자 한국 특허 출원 제10-2015-0044835호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용을 본 명세서의 일부로서 포함한다.
- [2] 본 발명은 파이토스핑고신 유도체 및 이를 함유하는 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 파이토스핑고신에 알도오스계 이당류인 말토오스(Maltose) 또는 락토오스(Lactose)를 축합반응시켜 생성된 파이토스핑고신 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [3] 생체의 세포막 구성성분인 �핑고지질(Sphingolipid)은 �핑고신(Sphingosine), 파이토스핑고신(Phytosphingosine) 그리고 �핑가닌(Sphinganine)이라는 �핑고지질염기(Sphingoid Long Chain Base)를 기본골격으로 하고 있다. 피부 내 파이토스핑고신은 세라미다아제(Ceramidase)에 의해 세라마이드(Ceramid)가 분해되어 생성되며 각질층에서 약 1~2% 정도 존재하는 것으로 밝혀져 있다. 이는 외부 미생물에 대한 항균 작용, 피부의 염증완화 및 피부의 상처를 회복시켜주는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 파이토스핑고신은 피부 깊숙이 침투하여 세라마이드 합성의 전구물질로 사용되어 세라마이드 합성을 촉진하는 것으로 밝혀졌으며, 프로틴키나아제 C(Protein-kinase C)나 포스포리파아제 D(Phospholipase D)를 억제하여 염증을 완화시키는 것으로 확인되면서 아토피와 같은 만성 염증을 동반하는 피부질환을 완화하는 데 효과적이다. 특히, 아토피 피부염에서 흔히 발견되는 미생물인 포도상구균(*S. aureus*), 여드름의 원인균인 아크네스(*P. acnes*)에 대해서는 페니실린(Penicillin)이나 에리트로마이신(Erythromycin)과 같은 항생제보다 높은 항균력을 가지고 있고, 천연성분으로 부작용 없이 안전하며, 또한 콜라겐의 합성 및 표피 세포의 생성을 촉진하는 효과가 있는 것으로 보고된 바 있다.
- [4] 최초의 파이토스핑고신은 식물로부터 추출되었으나, 최근에는 곰팡이, 효모 등의 미생물뿐만 아니라 해양 생물, 특히 포유 동물의 조직에서 많이 발견되고 있다. 현재 사용되는 파이토스핑고신은 피카 시페리(*Pichai ciferrii*)라는 효모에서 추출되는 것이 대부분이며, 이러한 파이토스핑고신은 물에 대하여 불용성인 문제로 인하여 화장품 및 제약 용도로 사용하는데 한계점이 있다. 대한민국 등록특허공보 제0343885호에는 파이토스핑고신의 수중 용해도(Water Solubility) 문제를 해결하기 위한 방안으로, 알콜 등의 용매 사용을 배제하고 물에 유산과 버드나무 껍질 추출액을 첨가하여 파이토스핑고신을 용해시켜 투명한 수용액으로 제조하는 방법이 제시된 바 있으며, 대한민국 등록특허공보

제0690103호에는 고농도의 파이토스핑고신을 함유하는 100nm 이하 크기의 리포솜(Liposome)을 이용하여 수용액을 제조하는 방법이 제시된 바 있으나, 장시간 보관시 침전물 발생 또는 제형의 높은 점도로 인한 사용상의 문제점 등이 여전히 남아 있다.

- [5] 본 발명자들은 이와 같은 문제점을 해결하고자 다각도로 연구를 수행한 결과, 파이토스핑고신과 알도오스계 이당류인 말토오스(Maltose) 또는 락토오스(Lactose)를 사용하여 파이토스핑고신 유도체를 합성하는 경우, 파이토스핑고신의 수중 용해도 단점을 보완하면서도 항균 효과가 우수하고, 이를 함유하는 조성물이 세균성 피부질환, 염증성 피부질환, 나아가 자가면역질환 개선 및 예방 기능에 더 우수한 기능을 나타냄을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[6] [선행기술문헌]

- [7] 대한민국 공개특허공보 제0343885호 "파이토스핑고신의 수용액의 제조 방법(A Process For Preparing Phytosphingosine Aqueous Solution)"

발명의 상세한 설명

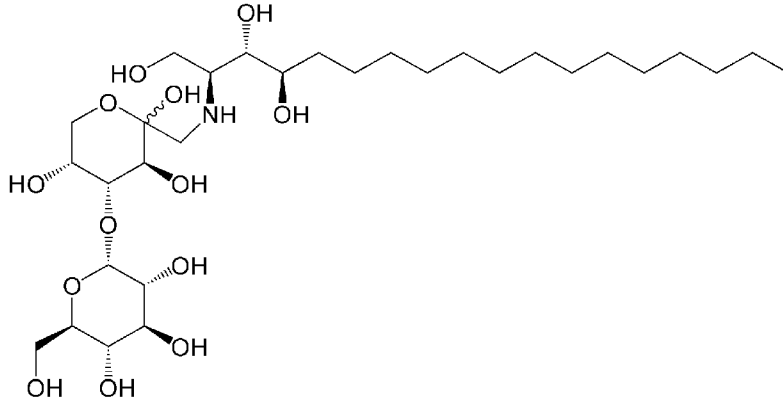
기술적 과제

- [8] 파이토스핑고신은 물에 대하여 불용성일뿐만 아니라 화장품의 원료로 사용가능한 이소세틸알콜(Isocetyl alcohol) 등의 용매에도 1 중량% 정도 밖에는 용해되지 않기 때문에, 기능성 화장품의 원료로서 효능을 나타내기 위한 충분한 양을 제형화하기에 기술적 어려움이 존재하며, 이러한 파이토스핑고신의 수중 용해도의 문제로 인하여 화장품 및 제약의 용도로 사용하는데 한계가 있는 실정이다.
- [9] 수중 용해도를 높이기 위한 방안으로 산 성분을 이용하여 파이토스핑고신을 암모늄염 형태로 전환하는 방법이 있으나, 이 방법은 파이토스핑고신의 항균 효과를 감소시켰으며, 다른 방안으로 특정 오일 성분을 이용하여 파이토스핑고신을 고온에서 용해시킨 뒤 제형화하는 방법이 있으나, 이 방법은 사용감 문제와 실온 보존 시 제형 내 석출의 우려가 존재한다.
- [10] 따라서 본 발명의 목적은 파이토스핑고신의 항균 효과를 유지하면서도 수중 용해도 문제를 개선하여 제형화가 용이한 파이토스핑고신 유도체 및 이를 함유하는 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [11] 본 발명은 상기의 과제를 해결하기 위하여 안출된 것으로, 본 발명을 통하여 파이토스핑고신에 알도오스계 이당류인 말토오스 또는 락토오스를 축합반응시켜 생성된 하기 <화학식 I> 또는 <화학식 II>의 파이토스핑고신 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 조성물을 제공한다.
- [12] <화학식 I>

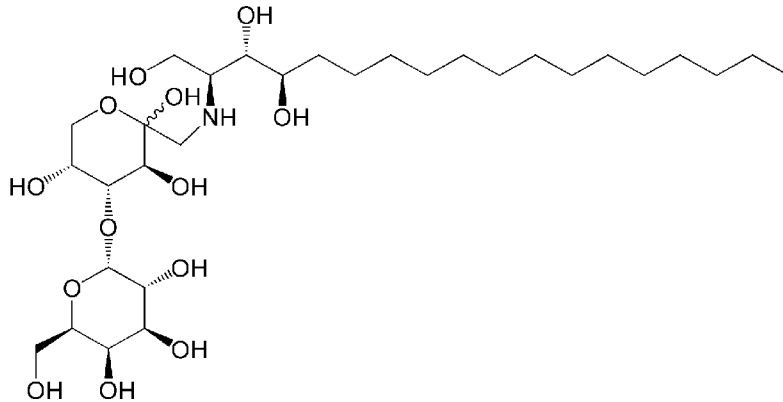
[13]



[14]

<화학식 II>

[15]



발명의 효과

[16]

본 발명의 파이토스핑고신에 알도오스계 이당류가 결합된 파이토스핑고신 유도체는 파이토스핑고신에 비해 수중 용해도가 높고 용액에서의 안정화 문제가 개선되어, 기존의 불용성 원료를 용해시키기 위한 별도의 기술 없이도 피부 외용제 등으로의 제형화가 용이한 효과를 나타낸다.

[17]

본 발명의 파이토스핑고신에 알도오스계 이당류가 결합된 파이토스핑고신 유도체는 종래의 파이토스핑고신의 항균 효과를 그대로 유지하거나 또는 더욱 향상시키므로 항균성 또는 피부질환 개선용 피부 외용제로서의 효과가 우수하다.

[18]

본 발명의 항균성, 피부질환 개선용 피부외용제 조성물에 의하면, 아토피성 피부염, 마른버짐, 수족버짐, 반상소수포성 백선, 각종 습진, 악성 여드름, 피부 가려움증, 대상포진, 건선, 만성피부소양, 수장족저농포증, 진균성 무좀, 악성 종창등 각종 질환을 갖고 있는 피부들의 질환부위를 정상적인 피부로 개선시키는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[19]

도 1은 본 발명의 파이토스핑고신 유도체의 제조방법을 개략적으로 나타낸 화학반응식이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[20]

본 발명은 파이토스핑고신 유도체 및 이를 함유하는 조성물에 관한 것으로,

보다 상세하게는 파이토스핑고신에 알도오스계 이당류인 말토오스 또는 락토오스를 축합반응시켜 생성된 파이토스핑고신 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 조성물에 관한 것이다. 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

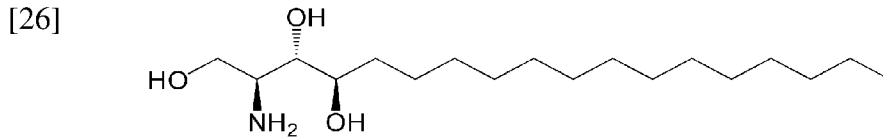
[21]

[22] 본 발명에서 사용된 용어 '유도체(誘導體, Derivative)'란 통상 어떤 화합물의 일부를 화학적으로 변화시켜서 얻어지는 화합물로서, 보통은 화합물 중의 수소원자 또는 특정 원자단이 다른 원자 또는 원자단에 의하여 치환된 화합물을 말한다. 본 발명의 '파이토스핑고신 유도체'는 하기 <화학식 A>의 구조를 가지는 파이토스핑고신과 <화학식 B>, <화학식 C>의 구조를 가지는 알도오스계 이당류인 말토오스 또는 락토오스가 화학적으로 결합하여 다음의 <화학식 I> 또는 <화학식 II>의 구조를 가지는 물질을 의미한다. 본 발명에서 '알도오스계 이당류'란 2개의 알도오스 단당류가 결합한 이당류이며, 대표적인 알도오스계 6탄당으로서 글루코오스(Glucose) 2분자가 결합한 말토오스와 글루코오스 1분자와 갈락토오스(Galactose) 1분자가 결합한 락토오스를 적용하였다.

[23]

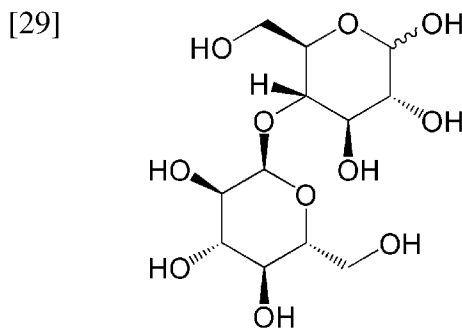
[24] 하기 <화학식 I>의 구조를 가지는 파이토스핑고신 유도체는 파이토스핑고신과 말토오스의 축합반응 생성물일 수 있으며, 하기 <화학식 II>의 구조를 가지는 파이토스핑고신 유도체는 파이토스핑고신과 락토오스의 축합반응 생성물일 수 있다. 도 1은 본 발명의 파이토스핑고신 유도체의 제조방법을 개략적으로 나타낸 화학반응식이다.

[25] <화학식 A> Phytosphingosine



[27]

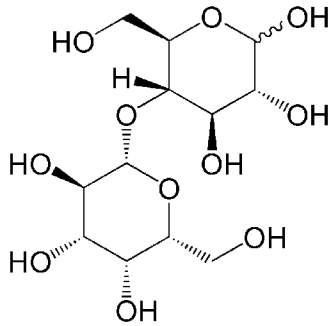
[28] <화학식 B> Maltose



[30]

[31] <화학식 C> Lactose

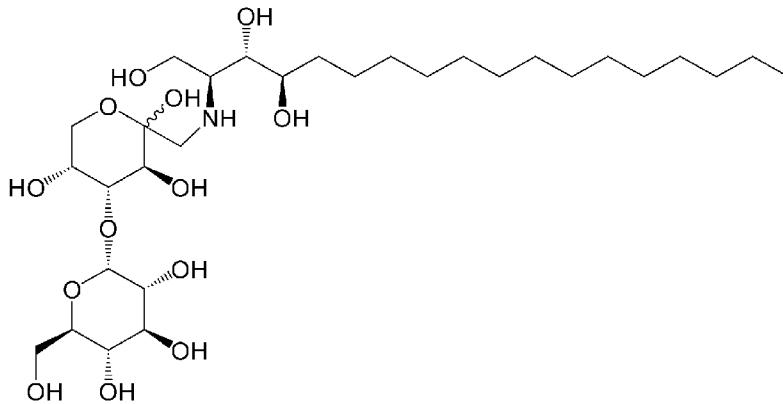
[32]



[33]

[34] <화학식 I>

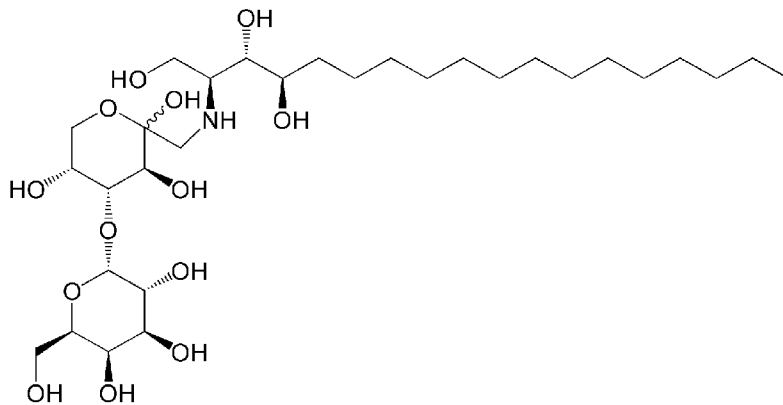
[35]



[36]

[37] <화학식 II>

[38]



[39]

[40] 본 발명의 상기 <화학식 I> 또는 <화학식 II>의 구조를 가지는 파이토스핑고신 유도체를 제조하기 위해서는 상기 <화학식 A>의 파이토스핑고신과 상기 <화학식 B> 또는 <화학식 C>의 알도오스계 이당류를 1 : 0.8 내지 1 : 1.2의 몰비율로 축합반응시키되, 산 또는 염기 촉매를 사용하는 것이 가능하다. 더욱 바람직하게는 파이토스핑고신과 알도오스계 이당류를 1 : 1.05의 몰비율로 반응시키며, 여기에 0.05 ~ 0.1 당량의 촉매를 사용할 수 있다. 또한 반응 용매는 극성 용매를 사용하며, 저가 알코올로서 메탄올이나 에탄올을 사용할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[41]

[42] 본 발명의 상기 <화학식 I> 또는 <화학식 II>의 구조를 가지는 파이토스핑고신 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 조성물은 항균성 조성물 또는 피부질환 개선용 피부외용제 조성물일 수 있으며, 그 제형 및 용도에 따라 의약품, 화장품 또는 세정용 피부외용제로서 사용될 수 있다.

[43]

[44] 피부외용제의 기재로서 사용하는 경우에 본 발명의 배합비율은 특별히 한정되지 않고 피부외용제의 형태, 효능 등에 따라 적절히 선택할 수 있으며, 다른 피부외용기재를 사용하여 적당한 제형, 예컨대, 액상, 겔상, 페이스트상, 크림상, 분말상, 고체상 등으로 제형화 할 수 있다.

[45]

[46] 본 발명의 피부외용제 조성물은 표피층 또는 진피층에 적용되는 화장료 조성물, 두발용(두피용 및 모발용) 조성물, 피부세정제 조성물, 의약품 조성물, 의약부외품 조성물 등에 널리 적용할 수 있고, 그 제형도 피부에 적용할 수 있는 것이라면 제한이 없으며, 용액계, 화장수 등의 가용화계, 유액이나 크림 등의 유화계, 분말 분산계, 수(水)-유(油) 2층계, 수(水)-유(油)-분말 3층계, 분산액, 연고, 젤, 에어졸계, 또는 종래의 피부외용제에 사용되고 있는 임의의 제형이 적용될 수 있다. 이들을 조제하는 데 있어서, 사용하는 성분의 종류 및 분량은 당업자가 통상의 범위에서 조정할 수 있다.

[47]

[48] 또한, 피부외용약제 또는 피부외용 화장료로 제형화하는 경우에는 본 발명의 조성물과, 일반적으로 사용되는 다른 외용기재, 계면활성제, 유지류, 보습제, 안정제, 방부제, 증점제, 색소나 향료, 청량제 등의 성분을 적절히 혼합할 수 있다.

[49]

[50] 상기 다른 외용기재로서는 예컨대, 백색 와셀린, 세탄올, 유동파라핀, 스쿠알렌, 스쿠알란, 라놀린, 중쇄지방산 트리글리세리드 등이 가능하며, 상기 계면활성제로서는 예컨대, 글리세린 지방산 에스테르, 수크로스 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 레시틴, 폴리옥시에틸렌(POE) 경화피마자유, 라우르산나트륨 등이 가능하다. 상기 안정제로서는 예컨대, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)의 4 또는 2 알칼리염, POE 소르비탄 지방산 에스테르 등을 들 수 있다. 상기 방부제로서는 예컨대, 파라옥시벤조산에스테르, 소르브산, 페놀, 벤질알코올 등이 가능하며, 상기 증점제로서는 예컨대, 아라비아검, 구아검, 카라기닌, 카르복시메틸셀룰로오스, 아세트산비닐수지에멸선, 폴리아크릴산염 등이 가능하고, 상기 향료 및 청량제로서는 예컨대, 박하유, 유칼립투스유, 멘톨, 장미유, 라벤더유, 오렌지유, 바닐라향, 과일향, 바닐린 등이 가능하다. 첨가 가능한 배합 성분은 이에

한정되는 것은 아니며, 상기 어느 성분도 본 발명의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 배합 가능하다.

[51]

[52]

또한 본 발명의 항균성 조성물 또는 피부질환 개선용 피부외용제 조성물은 유효성분으로 상기 <화학식 I> 또는 <화학식 II>의 구조를 가지는 파이토스핑고신 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 단독으로 포함하거나, 피부질환 개선 및 치료를 위한 증상 개선성분 또는 유효 치료성분을 1종 이상 추가로 포함할 수 있다. 예컨대, 소양증 완화작용이 있는 부펙사막, 알란토인, 글리시리즈산디칼륨, 리도카인 등이 배합 가능하다.

[53]

[54]

이하, 본 발명을 구체적인 실시예에 의해 보다 상세히 설명한다. 하지만, 본 발명은 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 기술 사상 범위 내에서 여러 가지 변형 또는 수정할 수 있음은 이 분야의 통상의 기술을 가진 자에게는 명백한 것이다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가진다. 따라서, 종래와 동일한 기술적 구성 및 작용에 대한 반복되는 설명은 생략하기로 한다.

[55]

[56]

실시예 1: 파이토스핑고신 유도체의 합성

[57]

파이토스핑고신 3.17g, 말토오스 모노하이드레이트(Maltose monohydrate) 3.78g 및 아세트산(Acetic acid) 30 μ l를 메탄올(Me-OH) 40ml에 넣고 환류(reflux)하면서 12시간 동안 반응시켰다. 반응을 종결한 후 용액을 상온으로 냉각하고 아세톤(Acetone)을 첨가하여 생성물을 석출하였다. 석출된 파이토스핑고신 유도체를 여과하여 건조하였다.

[58]

[59]

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O) δ : 0.89 (3H), 1.10 ~ 1.50 (26H), 2.90 ~ 3.20 (4H), 3.25 ~ 4.20 (14H), 4.66 & 5.20 ~ 5.45 (1H)

[60]

[61]

실시예 2: 파이토스핑고신 유도체의 합성

[62]

말토오스 모노하이드레이트 대신 락토오스 모노하이드레이트(Lactose monohydrate)를 이용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 같은 방법으로 파이토스핑고신 유도체를 제조하였다.

[63]

[64]

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O) δ : 0.89 (3H), 1.10 ~ 1.50 (26H), 2.90 ~ 3.20 (4H), 3.25 ~ 4.20 (14H), 4.66 & 5.20 ~ 5.45 (1H)

[65]

[66]

시험예 1: 파이토스핑고신 유도체의 용해도 테스트

[67]

50 ~ 60°C의 증류수에 상기 실시예 1 및 실시예 2에서 얻은 파이토스핑고신

유도체를 각각 전체 수용액 중량 대비 0.1 중량% 및 1.0 중량%로 용해시킨 후 상온에 두고 시간에 따른 석출 거동을 살펴보았다. 비교예로서 파이토스핑고신을 이용하여 동일하게 시험하였으며, 표 1에 그 결과를 나타내었다.

[68]

[69] [표1]

함량	실시예 1		실시예 2		비교예	
	0.1%	1.0%	0.1%	1.0%	0.1%	1.0%
1일	○	○	○	○	△	×
7일	○	○	○	○	×	×
30일	○	○	○	○	×	×

[70]

○ : 석출되지 않음

[71]

△ : 눈에 띄게 석출되지는 않았으나 미세한 입자들이 생성됨

[72]

× : 눈에 띄게 석출됨

[73]

[74]

상기 표 1을 보면, 비교예인 파이토스핑고신에 비하여 본 발명의 파이토스핑고신 유도체의 수중 용해도가 증대되었으며, 장기간 보관에도 석출되지 않은 점에서 수중 안정도 또한 우수한 것을 알 수 있다.

[75]

[76]

시험예 2: 파이토스핑고신 유도체의 항균 테스트

[77]

(1) 시험균액 준비

[78]

피부질환을 유발하는 대표적 미생물(진균, 세균)로서 말라세시아 글로보사균(*Malassezia globosa*), 말라세시아 레스트릭타(*Malassezia restricta*), 칸디다알비칸스(*C. albicans*), 아스페르길루스 니게르(*A. niger*), 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*), 브레분디모나스 베시쿨라리스(*Brevundimonas vesicularis*)의 6종을 각각 P.ovale 배지에 접종하여 32°C에서 3일간 진탕 배양하고 배양액을 P.ovale로 1.0 x 10⁷ CFU/ml 희석한 것을 시험균액으로 사용하였다.

[79]

[80]

(2) 시료용액 준비

[81]

P.ovale 배지에 상기 실시예 1에서 제조된 파이토스핑고신 유도체 및 비교예로서 파이토스핑고신 0.8%를 현탁한 현탁액을 시료용액으로 사용하였다.

[82]

[83]

(3) 시험 방법

[84]

① 96 well plate의 첫 번째 행에 (2)의 시료용액을 200μl 씩 넣었다. 나머지 well들에는 P.ovale 100μl 씩을 넣었다.

[85]

② 상기 첫 번째 행의 혼합액을 잘 섞어준 다음 100μl를 취하여 두 번째 행에

넣고 잘 섞어준 다음, 다시 100 μ l를 취하여 세 번째 행에 넣는 방식으로 이중희석(double dilution)을 하였다.

[86] ③ 32에서 48시간 배양 한 후 현탁이 된 정도로 균의 증식 유무를 판단하여 균의 증식이 없는 최소농도를 MIC(Minimum Inhibitory Concentration) 값으로 결정하였다. 혼합액이 불투명하여 균의 증식 유무를 판단하기 어려운 경우 현미경 관찰을 통하여 확인하였다.

[87] 테스트 결과를 표 2에 나타내었다.

[88]

[89] [표2]

	실시예 1	비교예
<i>Malassezia globosa</i>	0.001954	0.001954
<i>Malassezia restricta</i>	0.001954	0.001954
<i>C. albicans</i>	0.0019	0.0312
<i>A. niger</i>	0.25	0.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.0039	0.062
<i>Brevundimonas vesicularis</i>	<0.00097	<0.00097

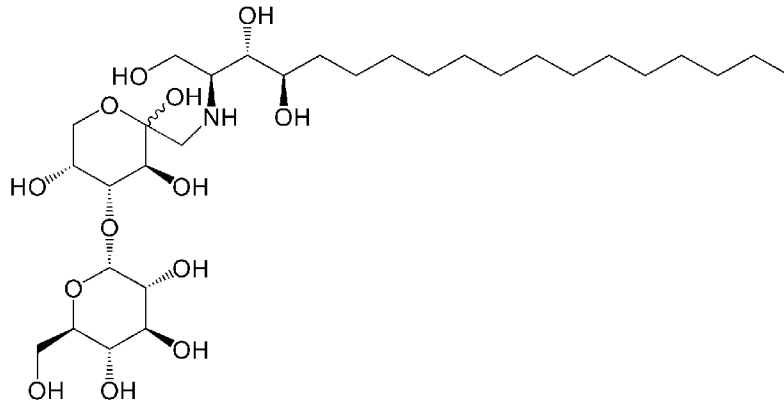
[90]

[91] 항균 테스트 결과, 실시예 1의 파이토스핑고신 유도체는 비교예의 파이토스핑고신과 비교하여 총 6종의 미생물 중 칸디다알비칸스(*C. albicans*), 아스페르길루스 니게르(*A. niger*), 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*)에 대하여 보다 우수한 항균 효과를 보였으며, 나머지 3종의 미생물에 대해서도 유사한 항균 효과를 보이는 것으로 나타났다.

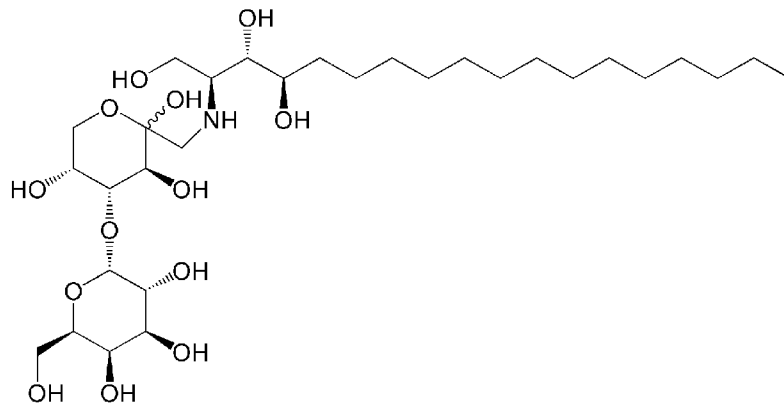
[92] 상기 용해도 테스트 및 항균 테스트 실시 결과 파이토스핑고신에 알도오스계 이당류인 말토오스 또는 락토오스가 결합된 본 발명의 파이토스핑고신 유도체는 종래의 파이토스핑고신에 비해 수중 용해도가 향상될 뿐만 아니라, 항균 효과가 우수하거나 유사한 것을 알 수 있었다.

청구범위

- [청구항 1] 하기 <화학식 I>로 표시되는 파이토스핑고신 유도체.
<화학식 I>



- [청구항 2] 하기 <화학식 II>로 표시되는 파이토스핑고신 유도체.
<화학식 II>



- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 파이토스핑고신 유도체는 파이토스핑고신과 말토오스의 축합반응 생성물인 것을 특징으로 하는 파이토스핑고신 유도체.

- [청구항 4] 제2항에 있어서,
상기 파이토스핑고신 유도체는 파이토스핑고신과 락토오스의 축합반응 생성물인 것을 특징으로 하는 파이토스핑고신 유도체.

- [청구항 5] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 파이토스핑고신 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 항균성 조성물.

- [청구항 6] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 파이토스핑고신 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 피부질환 개선용 피부외용제 조성물.

- [청구항 7] 알도오스계 이당류가 결합된 파이토스핑고신 유도체의 제조방법에 있어서,
파이토스핑고신과 알도오스계 이당류를 1:0.8 내지 1:1.2의 몰비율로 축합반응시키되,

상기 알도오스계 이당류는 말토오스 또는 락토오스인 것을 특징으로 하는 파이토스핑고신 유도체의 제조방법.

[청구항 8]

제7항에 있어서,

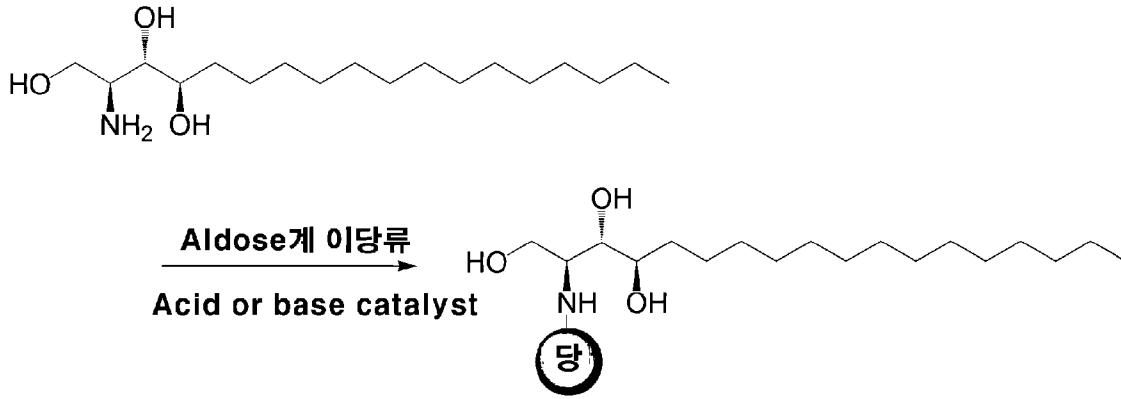
상기 축합반응은 산 촉매 하에서 진행되는 것을 특징으로 하는 파이토스핑고신 유도체 제조방법.

[청구항 9]

제7항에 있어서,

상기 축합반응은 염기 촉매 하에서 진행되는 것을 특징으로 하는 파이토스핑고신 유도체 제조방법.

[도1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/002501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 15/04(2006.01)i, C07C 235/08(2006.01)i, C07C 235/28(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)

C07H 15/04; C07C 235/74; C07F 9/11; C07C 235/08; C07F 9/22; A61K 31/164; C07C 247/08; C07C 215/24; A61K 31/047; C07C 235/28

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: phytosphingosine derivative, maltose, lactose, condensation reaction

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03-101937 A1 (BUNDLE, David, R. et al.) 11 December 2003 See pages 1, 32; and figures 16-18.	1-9
A	KR 10-2014-0097263 A (LCS BIOTECH. CO., LTD.) 06 August 2014 See the entire document.	1-9
A	KR 10-2013-0094547 A (PHYTOS CO., LTD.) 26 August 2013 See the entire document.	1-9
A	KR 10-2003-0014780 A (CHARMZONE CO., LTD.) 20 February 2003 See the entire document.	1-9
A	KR 10-2002-0042606 A (KOREA ATOMIC ENERGY RESEARCH INSTITUTE) 05 June 2002 See the entire document.	1-9

 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

"I" 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

08 JULY 2016 (08.07.2016)

Date of mailing of the international search report

08 JULY 2016 (08.07.2016)

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/002501

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 03-101937 A1	11/12/2003	AU 2003-233725 A1	19/12/2003
KR 10-2014-0097263 A	06/08/2014	WO 2013-081226 A1	06/06/2013
KR 10-2013-0094547 A	26/08/2013	KR 10-1340556 B1	05/12/2013
KR 10-2003-0014780 A	20/02/2003	KR 10-0423102 B1	03/03/2004
KR 10-2002-0042606 A	05/06/2002	AU 2003-269871 A1	02/12/2003
		KR 10-0459484 B1	22/11/2004
		WO 03-097631 A1	27/11/2003

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
C07H 15/04(2006.01)i, C07C 235/08(2006.01)i, C07C 235/28(2006.01)i

B. 조사된 분야
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
C07H 15/04; C07C 235/74; C07F 9/11; C07C 235/08; C07F 9/22; A61K 31/164; C07C 247/08; C07C 215/24; A61K 31/047; C07C 235/28

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: 파이토스펩고신 유도체, 말토오스, 락토오스, 축합반응

C. 관련 문헌

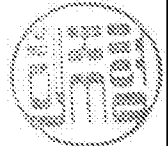
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	WO 03-101937 A1 (BUNDLE, DAVID, R. 등) 2003.12.11 페이지 1, 32; 및 도면 16-18 참조.	1-9
A	KR 10-2014-0097263 A (주식회사 엘씨에스바이오텍) 2014.08.06 전체 문헌 참조.	1-9
A	KR 10-2013-0094547 A (주식회사 피토스) 2013.08.26 전체 문헌 참조.	1-9
A	KR 10-2003-0014780 A (주식회사 참 존) 2003.02.20 전체 문헌 참조.	1-9
A	KR 10-2002-0042606 A (한국원자력연구소) 2002.06.05 전체 문헌 참조.	1-9

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
 “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 2016년 07월 08일 (08.07.2016)	국제조사보고서 발송일 2016년 07월 08일 (08.07.2016)
--	---

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
---	------------------------------------



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 03-101937 A1	2003/12/11	AU 2003-233725 A1	2003/12/19
KR 10-2014-0097263 A	2014/08/06	WO 2013-081226 A1	2013/06/06
KR 10-2013-0094547 A	2013/08/26	KR 10-1340556 B1	2013/12/05
KR 10-2003-0014780 A	2003/02/20	KR 10-0423102 B1	2004/03/03
KR 10-2002-0042606 A	2002/06/05	AU 2003-269871 A1 KR 10-0459484 B1 WO 03-097631 A1	2003/12/02 2004/11/22 2003/11/27