

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2018년 5월 24일 (24.05.2018) WIPO | PCT

WO 2018/093129 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A23L 33/10 (2016.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2017/012914

(22) 국제출원일:

2017년 11월 15일 (15.11.2017)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2016-0152163 2016년 11월 15일 (15.11.2016) KR

10-2017-0015459 2017년 2월 3일 (03.02.2017) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김경현 (KIM, Kyoung Heon); 06601 서울시 서초구 서초중앙로 200, 18동 805호(서초4동, 삼풍아파트), Seoul (KR). 윤은주 (YUN, Eun-Ju); 08640 서울시 금천구 시흥대로 53, 14동 104호(시흥동, 현대빌라), Seoul (KR). 유소라 (YU, Sora); 12239 경기도 남양주시 흥유릉로248번길 51, 103동 1002호(금곡동, 엘지아파트), Gyeonggi-do (KR). 김동현 (KIM, Dong-Hyun); 49374 부

산시 사하구 감천로105번길 40, 2동 305호(감천동, 감천아파트), Busan (KR). 이상현 (LEE, Sang-Hyun); 34049 대전시 유성구 엑스포로 448, 508동 1403호(전민동, 엑스포아파트), Daejeon (KR). 김정연 (KIM, Jung Yeon); 02412 서울시 동대문구 신이문로8길 44, 2층(이문동), Seoul (KR).

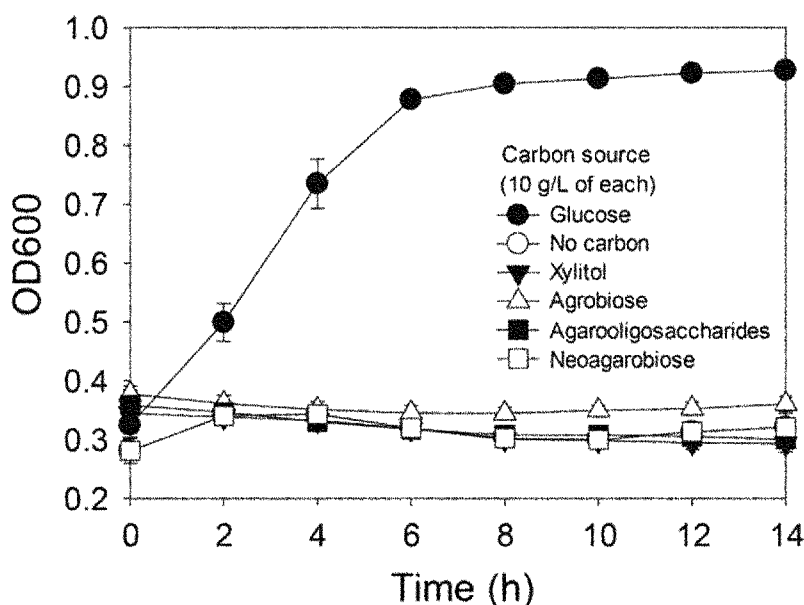
(74) 대리인: 특허법인 다나 (DANA PATENT LAW FIRM); 06242 서울시 강남구 역삼로 3길 11 광성빌딩 신관 5층, Seoul (KR).

(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, 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 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,

(54) Title: USE OF AGAROBIOSE OR AGAROLIGOSACCHARIDE HAVING ANTICARIOGENIC ACTIVITY

(54) 발명의 명칭: 항충치 활성을 갖는 아가로바이오스 또는 아가로올리고당의 용도



(57) Abstract: The present invention relates to a use of an agarobiose or agarooligosaccharide having anticariogenic activity. More specifically, a lower concentration of agarobiose or agarooligosaccharide than the concentration of xylitol suppresses the growth of *Streptococcus mutans* and suppresses acid production, and thus can be used for anti-cariogenic purposes.

(57) 요약서: 본 발명은 항충치 활성을 갖는 아가로바이오스 또는 아가로올리고당의 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는, 자일리톨보다 낮은 농도의 아가로바이오스 또는 아가로올리고당은 뮤탄스균의 성장을 저해하고, 산 생성을 억제하여 항충치 용도로 사용할 수 있다.

[다음 쪽 계속]



WO 2018/093129 A1



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 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 항충치 활성을 갖는 아가로바이오스 또는 아가로올리고당의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 항충치 활성을 갖는 아가로바이오스 또는 아가로올리고당의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 사람들이 치과를 찾는 주 원인 중의 하나인 치아우식증은 근대 사회에 설탕을 감미료로 사용하게 됨에 따라 발병률이 급격히 증가하였다. 치아우식증의 주 원인균으로는 류탄스균(*Streptococcus mutans*)을 들 수 있다(Loesche WJ *et al* (1975) *Infect Immun*. 11(6): 1252-60). 류탄스균은 구강 내 서식하는 박테리아로서, 당을 분해하고, 글루코실트랜스퍼라제(glucosyltransferase, GTF)를 분비하여 불용성 글루칸(glucan)을 치면에 형성한다. 류탄스균 또는 다른 각종세균들이 치아표면에 부착되고 증식하게 된다. 치면의 세균들에 의해 당이 분해되는데, 이때 생기는 당질 대사산물인 젖산과 같은 유기산에 의해 치아표면의 법랑질이 손상되고 이것이 충치를 유발하는 것이다(Dashper S.G., *et al.* (1996) *Microbiol*. 142, 33-29). 치면세균막 내 류탄스균의 수를 감소시켜 치아우식증을 예방하는 물질로 불소화합물과 자일리톨(xylitol)이 대표적으로 알려져 있다(Trahan L *et al* (1985) *Caries Res*. 19: 53-63). 자연계에 존재하는 5탄당 알코올인 자일리톨은 설탕과 비슷한 단맛과 청량감이 장점이다. 이런 장점으로 인해 현재 껌과 치약 등으로 제조되어 널리 사용되고 있지만 고농도의 자일리톨의 경우에서만 류탄스균의 성장을 억제할 수 있는 단점이 있다.
- [3] 현재 류탄스균에 대한 항균력이 있는 천연물질에 대한 연구와 항우식성 감미료로서 천연당에 대한 관심이 높아지고 있다. 하지만, 자일리톨 만큼의 항충치 효과를 가지는 천연당에 대한 연구결과는 미약하다. 자일리톨의 경우 류탄스균이 자일리톨을 섭취하였을 때 포스포엔올피루브산 자일리톨 포스포트랜스퍼라제 시스템(phosphoenolpyruvate-xylitol phosphotransferase system, PEP-xylitol PTS)에 의해 자일리톨-5-인산이 형성된다. 이는 당분해효소의 활성을 저해할 뿐만 아니라 더 이상 대사가 되지 않아 다시 자일리톨의 형태가 되어 세포 외로 배출된다. 이러한 과정을 통해 에너지는 생성되지 않고 소비만 되는 무익회로 과정을 통해 세균증식과 산 생성은 억제된다. 이때 자일리톨은 10 g/L 농도 이상의 고농도에서만 류탄스균의 성장을 억제할 수 있다고 알려져 있을 뿐만 아니라 자일리톨을 함유한 배지에서 지속적인 배양을 하면 성장이 저해되지 않는 내성균주가 형성된다는 연구결과도 있다(Trahan L *et al* (1985) *Caries Res*. 19: 53-63, Trahan L *et al* (1987) *J Dent Res*. 66: 982-988).

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [4] 본 발명의 목적은 아가로바이오스 또는 아가로올리고당의 항충치 용도를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [5] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 아가로바이오스 및 아가로올리고당으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [6] 또한, 본 발명은 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제조를 위한 상기 아가로바이오스 또는 아가로올리고당의 용도를 제공한다.
- [7] 본 발명은 또한 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 개체에 투여하여 구강 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [8] 본 발명은 또한 아가로바이오스 및 아가로올리고당으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 구강 질환의 예방 또는 개선용 구강 위생용 조성물을 제공한다.
- [9] 본 발명은 또한 아가로바이오스 및 아가로올리고당으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 구강 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [10] 상기 아가로올리고당은 아가로스의 산 가수분해 산물로부터 얻은 것일 수 있다. 더 구체적으로, 아가로스 0.1 내지 5%(w/v) 농도의 강산을 80 내지 140°C에서 5분 내지 30분 동안 반응시키고, 강염기를 부가하여 pH 5 내지 6으로 중화시켜 얻을 수 있다.
- [11] 상기 강산은 인산, 황산, 염산 및 질산으로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.
- [12] 상기 중화는 강산 처리된 아가로스 0.1 내지 5%(w/v) 농도에 강염기를 부가하여 pH 5 내지 6으로 조정하는 것일 수 있다.
- [13] 상기 강염기는 NaOH, KOH, Ca(OH)₂ 및 Ba(OH)₂로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [14] 상기 아가로올리고당은 아가로바이오스, 아가로테트라오스, 아가로헥사오스 및 아가로옥타오스가 혼합된 것일 수 있다.
- [15] 상기 아가로바이오스는 아가로스의 산 가수분해 산물에 대해 젤 투과 크로마토그래피를 수행하여 분리 정제한 것일 수 있다.
- [16] 상기 아가로바이오스 또는 아가로올리고당은 구강세균인 류탄스균의 성장을 저해하고, 류탄스균의 탄소원 소비에 의한 산의 생성을 저해할 수 있다.
- [17] 상기 구강 질환은 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

발명의 효과

- [18] 본 발명은 아가로바이오스 또는 아가로올리고당이 류탄스균의 성장을

억제하고 산 생성을 억제함을 규명함으로써 상기 아가로바이오스 또는 아가로올리고당이 치약, 구강 세정제, 구강 스프레이 등의 구강위생용품의 개발 분야 및 껌, 사탕 등의 식품 및 의약품 개발 분야에 적용 가능할 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [19] 도 1은 최소배지에서 뮤탄스균 성장에 대한 단일 탄소원의 효과를 나타낸 것으로, 기질 조건: 10 g/L의 글루코오스; No carbon, 탄소원 없음; 10 g/L의 자일리톨; 10 g/L의 아가로바이오스; 10 g/L의 아가로올리고당(중합도 2, 4, 6 및 8의 올리고당 혼합물); 10 g/L의 네오아가로바이오스.
- [20] 도 2는 10 g/L의 글루코오스를 함유하는 최소배지에 (A) 자일리톨 (B) 아가로바이오스 (C) 아가로올리고당, (D) 네오아가로바이오스의 농도별 뮤탄스균 성장 억제 효과를 나타낸 것이다.
- [21] 도 3은 10 g/L의 글루코오스를 함유하는 최소배지에 (A) 자일리톨, (B) 아가로바이오스, (C) 아가로올리고당, (D) 네오아가로바이오스를 농도별로 첨가했을 때 소비된 글루코오스 분석 결과를 나타낸 것이다.
- [22] 도 4는 10 g/L의 글루코오스를 함유하는 최소배지에 (A) 자일리톨, (B) 아가로바이오스, (C) 아가로올리고당, (D) 네오아가로바이오스를 농도별로 첨가했을 때 생성된 젖산 분석 결과를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [23] 본 발명자들은 아가로를 산 가수분해하여 중합도 2, 4, 6 및 8의 올리고당이 혼합된 아가로올리고당을 생산한 후, 뮤탄스균에 대한 탄소원으로 사용하였다. 또한, D-갈락토오스와 3,6-안하이드로-L-갈락토오스로 이루어진 아가로바이오스 이당체만 분리 정제하여 뮤탄스균에 대한 탄소원으로 사용하였다. HPLC를 이용한 아가로바이오스 정량 방법을 사용하여 정확하게 정량된 아가로바이오스에 대한 뮤탄스균의 성장과 산 생성 저해를 관찰함으로써 항충치 연구를 시행하였다. 대조군으로는 글루코오스와 자일리톨 그리고 네오아가로바이오스를 탄소원으로 사용하여 비교 실험하였다.
- [24] 그 결과, 본 발명은 뮤탄스균의 성장을 저해할 수 있다고 알려진 자일리톨보다 더 낮은 농도에서 세포의 성장을 저해할 수 있는 아가로바이오스와 아가로올리고당의 항충치 효과를 규명하였다. 홍조류 유래의 아가로올리고당과 아가로바이오스를 산 처리 및 분리 정제과정을 통해 생산한 뒤, 이를 탄소원으로 사용하여 뮤탄스균의 성장을 글루코오스, 자일리톨 또는 네오아가로바이오스를 탄소원으로 사용하였을 때의 세포 성장과 비교를 통해 관찰하였다. 또한 10 g/L의 글루코오스를 포함하는 배지에 아가로바이오스, 아가로올리고당, 자일리톨 또는 네오아가로바이오스를 농도별로 첨가하여 혼합 탄소원 조건에서 뮤탄스균의 성장과 산 생성을 관찰하였다. 상기 실험을 통해 순수 정제한 아가로바이오스는 기존에 알려진 자일리톨보다 낮은 농도에서 뮤탄스균의 높은

성장 억제와 산 생성 억제 효과가 있다는 것을 최초로 규명하였다.

아가로올리고당 또한 특정 농도 이상에서는 자일리톨보다 뮤탄스균의 성장 억제 효과와 산 생성 억제 효과가 크다는 것을 규명하였다.

- [25] 따라서, 본 발명은 아가로바이오스 및 아가로올리고당으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [26] 또한, 본 발명은 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물의 제조를 위한 아가로바이오스 또는 아가로올리고당의 용도를 제공한다.
- [27] 상기 아가로올리고당은 홍조류 바이오매스 유래의 아가로스 of 산 가수분해를 통해 얻을 수 있다.
- [28] 더 구체적으로, 아가로스 and 0.1 내지 5%(w/v) 농도의 강산을 80 내지 140°C에서 5분 내지 30분 동안 반응시키고, 강염기를 부가하여 pH 5 내지 6으로 중화시켜 얻을 수 있다.
- [29] 상기 강산의 농도는 0.1 내지 5%(w/v), 더 구체적으로, 0.5 내지 2%(w/v) 농도로 사용할 수 있다.
- [30] 상기 산 처리 반응 조건은 0.1 내지 5%(w/v) 농도의 강산과 아가르스를 80 내지 140°C에서 5분 내지 30분 동안, 더 구체적으로, 0.5 내지 2%(w/v) 농도의 강산과 100 내지 140°C에서 5분 내지 20분 동안 반응시키는 것일 수 있다.
- [31] 상기 강산은 인산, 황산, 염산 또는 질산 등일 수 있다. 보다 구체적으로, 인산일 수 있다.
- [32] 강산 처리에 사용되는 상기 아가르스의 함량은 건조중량 기준으로 10 내지 37%(w/v), 더 구체적으로 15 내지 31%(w/v), 보다 구체적으로 16.8 내지 30.7%(w/v)으로 사용될 수 있다. 상기 범위 내일 경우 90%, 95%, 또는 98% 이상의 액화율을 나타낼 수 있다. 상기 범위를 벗어나는 경우 기질의 분해율이 현저히 저하될 수 있다.
- [33] 상기에서 강산 처리된 아가르스에 대해 강염기를 부가하여 pH 5 내지 6이 되도록 중화한다.
- [34] 상기 강염기로, NaOH, KOH, Ca(OH)₂ 또는 Ba(OH)₂ 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한하지는 않는다.
- [35] 상기 아가르스의 산 가수분해로부터 얻은 아가로올리고당은 아가로바이오스, 아가로테트라오스, 아가로헥사오스 및 아가로옥타오스가 혼합된 것일 수 있다.
- [36] 본 발명의 약학 조성물에 사용하는 상기 아가로바이오스는 아가르스의 산 가수분해 산물에 대해 젤 투과 크로마토그래피를 수행하여 분리 정제한 것일 수 있다.
- [37] 상기 젤 투과 크로마토그래피로 바이오 젤 P2 크로마토그래피를 수행할 수 있다.
- [38] 본 발명의 약학 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함할 수 있다.
- [39] 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 의약 분야에서 통상 사용되는 담체 및

비히클을 포함하며, 구체적으로 이온 교환 수지, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질(예, 사람 혈청 알부민), 완충 물질(예, 각종 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분적인 글리세라이드 혼합물), 물, 염 또는 전해질(예, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨 및 아연 염), 교질성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로즈계 기질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 폴리아릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 양모지 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[40] 또한, 본 발명의 약학 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 유화제, 현탁제, 또는 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[41] 한 양태로서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 경구 투여 또는 비경구 투여를 위한 적합한 다양한 제형으로 제제화되어 사용될 수 있다.

[42] 상기 경구 투여용 제제의 비제한적인 예로는, 트로키제(troches), 로젠지(lozenge), 정제, 수용성 현탁액, 유성 현탁액, 조제 분말, 과립, 에멀전, 하드 캡슐, 소프트 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르제 등을 들 수 있다.

[43] 본 발명의 상기 약학 조성물을 경구 투여용으로 제제화하기 위하여, 락토오스, 사카로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴(Amylopectin), 셀룰로오스(Cellulose) 또는 젤라틴(Gelatin) 등과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트(Dicalcium phosphate) 등과 같은 부형제; 옥수수 전분 또는 고구마 전분 등과 같은 붕괴제; 스테아르산 마그네슘(Magnesium stearate), 스테아르산 칼슘(Calcium stearate), 스테아릴 푸마르산 나트륨(Sodium stearyl fumarate) 또는 폴리에틸렌 글리콜 왁스(Polyethylene glycol wax) 등과 같은 윤활유 등을 사용할 수 있으며, 감미제, 방향제, 시럽제 등도 사용할 수 있다.

[44] 나아가 캡슐제의 경우에는 상기 언급한 물질 외에도 지방유와 같은 액체 담체 등을 추가로 사용할 수 있다.

[45] 상기 비경구용 제제의 비제한적인 예로는, 주사액, 좌제, 호흡기 흡입용 분말, 스프레이용 에어로졸제, 구강용 스프레이제, 구강용 세정제, 치약제, 연고, 도포용 파우더, 오일, 크림 등을 들 수 있다.

[46] 본 발명의 상기 약학 조성물을 비경구 투여용으로 제제화하기 위하여, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결 건조 제제, 외용제 등을 사용할 수 있으며, 상기 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

[47] 또한, 보다 구체적으로 본 발명의 상기 약학 조성물을 주사액으로 제제화하는 경우, 본 발명의 상기 조성물을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고 이를 앰플(ampoule) 또는 바이알(vial)의 단위 투여용으로 제제화할 수 있다. 또한, 본 발명의 상기 약학적 조성물을 에어로졸제로 제제화하는 경우, 수분산된 농축물 또는 습윤 분말이 분산되도록

추진제 등이 첨가제와 함께 배합할 수 있다.

- [48] 또한, 본 발명의 상기 약학 조성물을 연고, 크림 등으로 제제화하는 경우에는, 동물성 유, 식물성 유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크, 산화 아연 등을 담체로 사용하여 제제화할 수 있다.
- [49] 본 발명의 상기 약학 조성물의 약학적 유효량, 유효 투여량은 상기 약학적 조성물의 제제화 방법, 투여 방식, 투여 시간 및/또는 투여 경로 등에 의해 다양해질 수 있으며, 상기 약학 조성물의 투여로 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 투여 대상이 되는 개체의 종류, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 질병의 증세나 정도, 성별, 식이, 배설, 해당 개체에 동시 또는 다른 시기에 함께 사용되는 약물 기타 조성물의 성분 등을 비롯한 여러 인자 및 의약 분야에서 잘 알려진 유사 인자에 따라 다양해질 수 있으며, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 목적하는 치료에 효과적인 투여량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 본 발명의 상기 약학 조성물의 투여는 하루에 1회 투여될 수 있고, 수회에 나누어 투여될 수 있다. 따라서 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [50] 본 발명의 상기 약학 조성물의 투여 경로 및 투여 방식은 각각 독립적일 수 있으며, 그 방식에 있어 특별히 제한되지 아니하며, 목적하는 해당 부위에 상기 약학 조성물이 도달할 수 있는 한 임의의 투여 경로 및 투여 방식에 따를 수 있다. 상기 약학 조성물은 경구 투여 또는 비경구 투여 방식으로 투여할 수 있다.
- [51] 상기 비경구 투여하는 방법으로는, 예를 들어 정맥 내 투여, 복강 내 투여, 근육 내 투여, 경피 투여 또는 피하 투여 등을 이용할 수 있으며, 상기 조성물을 질환 부위에 도포하거나 분무, 흡입하는 방법 또한 이용할 수 있으나 이들에 제한되지 아니한다.
- [52] 본 발명의 상기 약학 조성물은 바람직하게는 경구 투여되거나 주사 투여될 수 있다.
- [53] 본 발명에서 사용되는 용어, "예방"이란, 본 발명의 상기 약학 조성물을 개체에 투여하여 구강 질환의 발병을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [54] 본 발명에서 사용되는 용어, "치료"란, 본 발명의 상기 약학 조성물을 개체에 투여하여 구강 질환의 증세가 호전되도록 하거나 이롭게 되도록 하는 모든 행위를 의미한다.
- [55] 본 발명에서 상기 구강 질환은 구강에 발생하는 질환이라면 그 병중에 관계없이 모두 포함하는 개념이며, 예컨대, 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*), 포피로모나스 긴기발리스(*Porphyromonas gingivalis*), 프레보텔라 인터메디아(*Prevotella intermedia*), 액티노바실러스 액티노마이세템코미탄스(*Actinobacillus actinomycetemcomitans*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) 등과 같은 병원성 미생물을 포함하는, 칸디다속(*Candida spp.*)의 구강 병원균으로부터 주로 야기되는 구강 질환, 또는 구강 면역 저하에 의한 구강 질환을 의미할 수

있다. 상기 구강 질환의 비제한적인 예로는 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강 내 점막 궤양, 구취, 구강건조증 등을 들 수 있다.

[56] 본 발명은 또한 상기 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 개체에 투여하여 구강 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[57] 본 발명에서 사용되는 용어, "개체"는 쥐, 가축, 인간 등을 포함하는 포유 동물을 비롯한 모든 동물을 의미한다.

[58] 본 발명의 상기 구강 질환의 예방 또는 치료 방법에서, 상기 약학 조성물의 투여량, 투여 경로, 투여 방식 등에 관한 설명은, 본 발명의 상기 약학 조성물과 관련하여 상기에서 설명한 바와 동일하다.

[59] 본 발명은 또한 아가로바이오스 및 아가로올리고당으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 구강 질환의 예방 또는 개선용 구강 위생용 조성물에 관한 것이다.

[60] 본 발명에서, 상기 아가로바이오스 또는 아가로올리고당, 구강 질환 및 예방에 관한 설명은, 본 발명의 상기 약학 조성물과 관련하여 상기에서 설명한 바와 동일하다.

[61] 본 발명에서 상기 구강 위생용 조성물은 구강의 위생을 위하여 사용할 수 있는 모든 종류 및 제형을 포함한다. 상기 구강 위생용 조성물의 비제한적인 예로는, 치약, 구강 세정제, 구강용 스프레이, 구강용 연고제, 껌 등을 들 수 있다.

[62] 본 발명의 상기 구강 위생용 조성물은 경구 투여 또는 비경구 투여에 적합한 다양한 제형으로 제제화되어 사용될 수 있으며, 이에 관한 설명은 본 발명의 상기 약학 조성물과 관련하여 상기에서 설명한 바와 동일하다.

[63] 본 발명에서 사용되는 용어, "개선"은 치료되는 상태와 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 적어도 감소시키는 모든 행위를 의미한다.

[64] 본 발명은 또한 아가로바이오스 및 아가로올리고당으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 구강 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물에 관한 것이다.

[65] 본 발명에서, 아가로바이오스 또는 아가로올리고당, 구강 질환, 예방, 및 개선에 관한 설명은, 본 발명의 상기 약학 조성물과 관련하여 상기에서 설명한 바와 동일하다.

[66] 본 발명의 상기 식품 조성물은 특별히 제한되지 아니하며, 건강기능식품 조성물을 포함한다.

[67] 용어, "건강기능식품"이란, 상기 아가로바이오스 또는 아가로올리고당을 음료, 차류, 향신료, 껌, 과자류 등의 식품소재에 첨가하거나, 캡슐화, 분말화, 현탁액 등으로 제조한 식품으로, 이를 섭취할 경우 건강상 특정한 효과를 가져오는 것을 의미한다.

[68] 본 발명의 상기 건강기능식품 조성물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 조성물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다.

- [69] 상기 식품의 종류는 특별히 제한되지 아니하며, 통상적인 의미에서의 식품을 모두 포함한다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 비제한적인 예로는 육류, 소시지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 수프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등을 들 수 있다.
- [70] 본 발명의 상기 건강기능식품 조성물이 음료 조성물인 경우, 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비제한적인 예로 포도당, 과당과 같은 단당류; 말토스, 수크로스와 같은 이당류; 덱스트린, 사이클로덱스트린과 같은 천연 감미제; 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 들 수 있다. 상기 첨가되는 추가 성분의 비율은 당업자의 선택에 의해 적절하게 결정될 수 있다.
- [71] 상기 외에 본 발명의 건강기능식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 건강기능식품 조성물은 천연 과일 주스, 과일 음료 또는 야채 음료 등의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 사용되거나 2 이상을 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가물의 비율 또한 당업자에 의해 적절히 선택될 수 있다.
- [72] 이하, 본 발명에 따르는 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하나, 본 발명의 범위가 하기 제시된 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

발명의 실시를 위한 형태

- [73] <실시예 1> 아가로스의 인산 가수분해를 통한 아가로올리고당 생산
- [74] 2%의 인산에 30.7%(w/v) 농도의 아가로스가 되도록 녹여 microwave digester를 이용하여 110°C에서 10분간 반응시킨 후, 산 가수분해된 반응물은 5M NaOH를 이용하여 pH 5-6으로 중화하였다. 분말 상태의 아가로올리고당을 얻기 위해 동결건조를 실시하였다.
- [75] <실시예 2> Aga16B, Aga50D를 이용한 네오아가로바이오스 생산
- [76] 200 mL의 20 mM Tris-HCl 버퍼(pH7.0)로 5%의 아가로를 만들고 121°C에서 10분 간 오토클레이브에서 녹인 후 아가로를 분해하기 위하여 Aga16B(대한민국 특허출원 제2016-0006589호 참조)를 19.7mg을 넣어주고 55°C, 200rpm에서 12시간 동안 반응시켰으며 반응산물로는 네오아가로테트라오스와 네오아가로헥사오스를 생산하였다. 이 반응산물들을 분해하기 위해 exo-type의 이당체 생산 효소인 Aga50D(20mg)(대한민국 공개특허 제2010-0040438호, 2010.04.20 참조)와 25°C, 200rpm에서 반응시켰으며 반응 산물로 네오아가로바이오스를 생산하였다.
- [77] <실시예 3> 바이오 젤 P2 크로마토그래피를 이용한 분리 정제
- [78] 실시예 1과 2로부터 생산한 반응산물 중에서 아가로바이오스와

네오아가로바이오스만을 각각 분리 정제하기 위하여 젤 투과 크로마토그래피인 바이오 젤 P2 크로마토그래피를 실시하였다. 이동상은 물을 사용하였으며 이동상의 속도는 0.1 mL/min였다. 한 분획의 볼륨은 1 mL이었으며 총 100개의 분획 샘플을 TLC로 분석한 후 그 중 아가로바이오스와 네오아가로바이오스가 각각 있는 분획만을 모아 동결 건조하여 분말 상태의 아가로바이오스와 네오아가로바이오스를 얻었다.

[79] <실시에 4> HPLC를 통한 아가로올리고당 분석 및 아가로바이오스와 네오아가로바이오스의 정량

[80] 실시예 1을 통해 얻은 아가로올리고당을 HPLC로 분석하였다. 이때 사용한 컬럼은 KS-802(슈텍스)이며, 컬럼 온도 80°C 조건 및 0.5 mL/min의 유속으로 샘플을 분석하였다. 이때 사용한 이동상은 물이다.

[81] 분석 결과, 실시예 1을 통해 얻은 아가로올리고당은 주로 중합도 2, 4, 6, 8의 올리고당이 혼합되어 있음을 알 수 있었다.

[82] 그리고 실시예 3을 통해 생산한 고순도의 아가로바이오스와 네오아가로바이오스를 HPLC로 분석하여 정량하였다. 분석 시 사용한 컬럼, 컬럼 온도, 유속 및 이동상은 각각 KS-802(슈텍스), 80°C, 0.5 mL/min, 물로 아가로올리고당 분석 시와 동일하다.

[83] <실시에 5> 세포배양 조건

[84] 본 실험에서 사용한 균주는 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) ATCC 25175이다. 뮤탄스균을 Brain-heart infusion (BHI) 배지에 8시간 동안 전배양(pre-culture)을 하고 2mM 인산칼륨버퍼로 두 번 세척한 뒤 이전에 보고된 문헌을 참고하여 만든 최소배지에서 (Fujiwara *et al* (1978) *Arch Oral Biol.* 23, 601-602) 본 배양(main culture)을 37°C 조건에서 진행하였다. 최소배지는 50 mM Tris-HCl 버퍼(pH 7.4)에 2 g/L의 L-글루탐산, 0.2 g/L의 시스테인 염산염, 0.9 g/L의 L-루신, 1 g/L의 염화암모늄, 3.5 g/L의 인산수소칼륨, 1.5 g/L의 인산 이수소칼륨, 4.2 g/L의 탄산수소나트륨, 1.2 g/L의 황산마그네슘 7수화물, 0.02 g/L의 염화망간 4수화물, 0.02 g/L의 황산철 7수화물, 0.6 g/L의 피루브산나트륨, 1 mg/L의 리보플라빈, 0.5 mg/L의 티아민염산염, 0.1 mg/L의 비오틴, 1 mg/L의 니코틴산, 0.1 mg/L의 *p*-아미노벤조산, 0.5 mg/L의 판토텐산 칼슘, 1 mg/L의 피리독신염산염을 포함한다.

[85] <실시에 6> 단일 탄소원 조건에서 뮤탄스균의 성장 저해 효과

[86] 단일 탄소원 조건에서 뮤탄스균의 성장 저해 효과를 보기 위해 10 g/L의 아가로바이오스, 아가로올리고당, 글루코오스, 자일리톨, 네오아가로바이오스를 각각 함유하는 최소배지와 탄소원을 넣어주지 않은 최소배지에 뮤탄스균을 배양하였다. 실시예 5의 방법으로 14시간 동안 본 배양(main-culture)하여 2시간 마다 600 nm의 파장에서 배양액의 흡광도를 측정하여 세포 성장의 정도를 측정하였다.

[87] 그 결과 글루코오스의 조건에서는 뮤탄스균이 정지기(stationary phase)에

접어드는 8시간 경과후의 600 nm에서 흡광도 값이 0.927로 측정되었다. 하지만 글루코오스 이외의 조건 즉, 아가로바이오스, 아가로올리고당, 자일리톨, 네오아가로바이오스의 경우에는 뮤탄스균의 성장이 전혀 관찰되지 않았다. 따라서 아가로바이오스, 아가로올리고당, 네오아가로바이오스는 자일리톨과 같이 뮤탄스균에 대해 비발효성 당이라는 것을 확인하였고, 뮤탄스균에 있어 성장 저해 효과가 있음을 확인하였다 (도 1).

[88] <실시예 7> 혼합 탄소원 조건에서 뮤탄스균의 성장 저해 효과

[89] 실시예 5의 방법으로 10 g/L의 글루코오스와 농도별 아가로바이오스, 아가로올리고당, 자일리톨 또는 네오아가로바이오스를 포함하는 200 μ L의 최소 배지에 뮤탄스균을 96-웰 플레이트에 배양하고 시간별로 600 nm의 파장에서 흡광도를 측정하여 성장 저해 효과를 관찰하였다. 아가로바이오스, 아가로올리고당, 자일리톨 그리고 네오아가로바이오스의 농도는 0 g/L에서 20 g/L 사이의 농도로 각각 처리하였다.

[90] 실험 결과 20 g/L까지의 농도의 네오아가로바이오스 조건에서는 뮤탄스균의 성장에 큰 변화가 없었다. 하지만 아가로바이오스의 경우 2.5 g/L부터 20 g/L 조건에서 뮤탄스균의 성장이 저해되는 것을 관찰하였다. 또한 아가로바이오스의 농도가 높아질수록 뮤탄스균의 성장 저해 효과가 커지는 것을 확인하였다. 자일리톨의 경우에도 5 g/L부터 20 g/L 조건에서 뮤탄스의 성장이 저해되고, 농도가 높아질수록 성장 저해 효과가 크게 나타났다. 하지만, 14시간 배양 후, 최종 흡광도 값을 비교하였을 때, 동일한 농도의 아가로바이오스 조건에서 자일리톨 조건보다 더 낮은 흡광도 값을 가졌다. 따라서 자일리톨보다 아가로바이오스의 뮤탄스 성장 저해 효과가 더 크다는 것을 확인하였다 (도 2). 아가로올리고당 또한 5 g/L부터 20 g/L 조건에서 뮤탄스의 성장을 저해하였다. 아가로올리고당 5 g/L 조건의 최종 흡광도 값은 자일리톨 5 g/L 조건 최종 흡광도 값과 비슷하였지만, 10 g/L, 20 g/L 조건에서의 흡광도 값은 아가로올리고당 조건이 자일리톨 조건보다 낮게 나타났다. 이로부터 아가로올리고당의 뮤탄스 성장 저해 효과가 자일리톨보다 크다는 것을 확인하였다(도 2).

[91] <실시예 8> 혼합 탄소원 조건에서 뮤탄스균의 산 생성 저해 효과

[92] 아가로바이오스, 아가로올리고당, 자일리톨 또는 네오아가로바이오스가 뮤탄스균의 산 생성에 미치는 영향을 확인하기 위해 실시예 5의 방법으로 10 g/L의 글루코오스와 0, 2.5, 5, 10, 20 g/L의 아가로바이오스, 아가로올리고당, 네오아가로바이오스 또는 0, 5, 10, 20 g/L의 자일리톨을 각각 포함하는 200 μ L의 최소 배지에 뮤탄스균을 96-웰 플레이트에 배양하였다. 14시간 후, HPLC를 이용하여 세포 외 글루코오스 농도와 젖산 생성 농도를 확인하였다. HPLC 분석 시 사용한 컬럼은 Aminex HPX-87H이었다. 이동상으로 0.01N 황산을 65°C에서 0.5 mL/min의 속도로 흘려주었다.

[93] 탄소원으로 글루코오스만 포함하는 조건에서 14시간 배양 이후 600 nm에서의

흡광도 값은 0.927이었다. 이때 글루코오스는 8.37 g/L 소비되었으며, 생성된 젖산의 농도는 8.13 g/L로 측정되었다 (도 2, 도 3, 도 4).

- [94] 10 g/L의 글루코오스에 2.5 g/L의 아가로바이오스를 포함하는 조건에서는 14시간 배양 후의 흡광도 값은 0.55였으며, 이때 소비된 글루코오스와 생성된 젖산의 농도는 각각 6.78 g/L, 5.65 g/L이었다. 이는 아가로바이오스를 첨가하지 않은 경우와 비교하며 각각 19%, 32% 감소한 것이다. 이로부터 아가로바이오스의 경우 2.5 g/L의 농도부터 뮤탄스균의 성장을 저해한다는 것을 확인하였다. 또한, 아가로바이오스 10 g/L 조건에서 글루코오스 소비량과 생성된 젖산은 각각 4.05 g/L, 3.25 g/L로, 이는 0 g/L의 아가로바이오스 조건과 비교하여 각각 51.5%, 60% 감소한 것이다. 또한, 20 g/L의 아가로바이오스 조건에서 글루코오스 소비량과 젖산 생성량은 58.76%, 68% 감소된 것으로 보아 뮤탄스균의 산 생성정도는 아가로바이오스의 농도가 높아질수록 점차 감소하는 것을 확인하였다 (도 2, 도 3, 도 4).
- [95] 10 g/L의 글루코오스에 2.5 g/L, 5 g/L의 아가로올리고당을 포함하는 조건에서 14시간 배양 후 글루코오스 소비량과 생성된 젖산은 아가로올리고당을 첨가하지 않은 조건과 비교하여 큰 차이를 보이지 않았다. 하지만, 10 g/L의 아가로올리고당을 포함하는 조건에서 글루코오스 소비량과 생성된 젖산은 각각 5.63 g/L, 5.4 g/L로, 이는 아가로올리고당을 포함하지 않는 조건과 비교하여 각각 32%, 33.55% 감소한 수치이다. 20 g/L의 아가로올리고당 조건에서 또한 글루코오스 소비량과 젖산 생성량이 각각 44%, 47.7% 감소한 것을 확인하였다 (도 3, 도 4).
- [96] 대조군으로서 10 g/L의 글루코오스에 자일리톨을 농도별로 첨가하였다. 5 g/L의 자일리톨을 첨가한 조건에서 젖산 감소량은 30%로, 이는 2.5 g/L의 아가로바이오스의 젖산 감소량 32%보다 낮은 값을 나타내었다. 20 g/L의 자일리톨을 첨가한 조건에서 14시간 배양 후 600 nm에서의 흡광도 값은 0.595로 같은 농도의 아가로바이오스 조건보다 높게 나타났다. 또한, 글루코오스 소비량과 젖산 생성량은 각각 36.41%, 35% 감소하였다. 이 또한 같은 농도의 아가로바이오스 조건과 비교하여 감소된 정도가 낮았음을 확인하였다. 자일리톨과 아가로올리고당 조건을 비교했을 때, 10 g/L 조건에서는 글루코오스 소비량 감소 정도는 아가로올리고당이 32%로 같은 농도 조건의 자일리톨의 23.98%보다 큰 값을 가졌다. 이때, 생성된 젖산의 감소량은 아가로올리고당이 33.55%로 자일리톨 조건의 35%와 비슷하였다. 하지만, 20 g/L의 아가로올리고당 조건에서 글루코오스 소비량과 젖산 생성량은 각각 44%, 47.7% 감소하였고, 이는 자일리톨 조건의 36.41%, 35%보다 더 많이 감소했음을 알 수 있었다(도 2, 도 3, 도 4).
- [97] 아가로바이오스와 같이 홍조류 유래의 이당체인 네오아가로바이오스 또한 10 g/L의 글루코오스에 농도별로 첨가하여 배양한 후 비교하였다. 네오아가로바이오스의 경우 20 g/L까지 0 g/L 경우와 비교했을 때, 최종 흡광도

- [98] 값, 글루코오스 소비량, 젖산 생성량에서 큰 차이를 확인할 수 없었다 (도 3, 도 4). 이 결과를 통해 충치를 예방하는 당으로 알려진 자일리톨은 같은 농도의 아가로바이오스만큼 뮈탄스균의 성장과 산 생성을 저해하지는 못하는 것을 확인하였다. 또한, 아가로바이오스 5 g/L 조건에서의 뮈탄스균의 성장 저해와 산 생성 저해 정도가 자일로스 10 g/L 조건보다 크다는 것을 확인하였다. 이는 자일리톨보다 낮은 농도의 아가로바이오스에서 뮈탄스균에 대한 성장과 산 생성 저해 효과가 크다는 것을 의미한다. 아가로올리고당 또한 같은 농도의 자일리톨과 비교 하였을 때, 뮈탄스균의 성장 저해효과가 비슷하거나 크다는 것을 확인하였다. 하지만, 아가로바이오스와 같이 홍조류 유래의 이당체인 네오아가로바이오스의 경우, 뮈탄스균의 성장과 산 생성을 저해하지 못하였다. 이는 홍조류 유래의 이당체 중 아가로바이오스만이 뮈탄스균의 성장과 산 생성 저해 효과를 가지는 것을 의미한다.

산업상 이용가능성

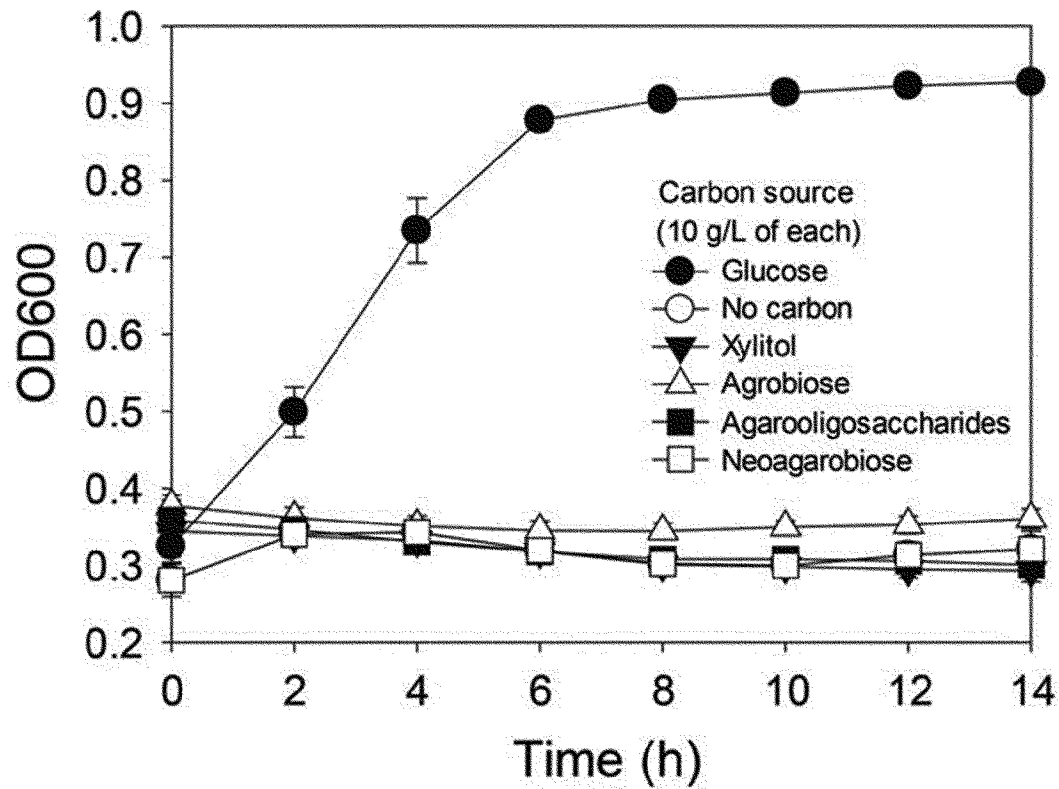
- [99] 본 발명은 치약, 구강 세정제, 구강 스프레이 등의 구강위생용품의 개발 분야 및 껌, 사탕 등의 식품 및 의약품 분야 개발 분야에 적용할 수 있다.
- [100]

청구범위

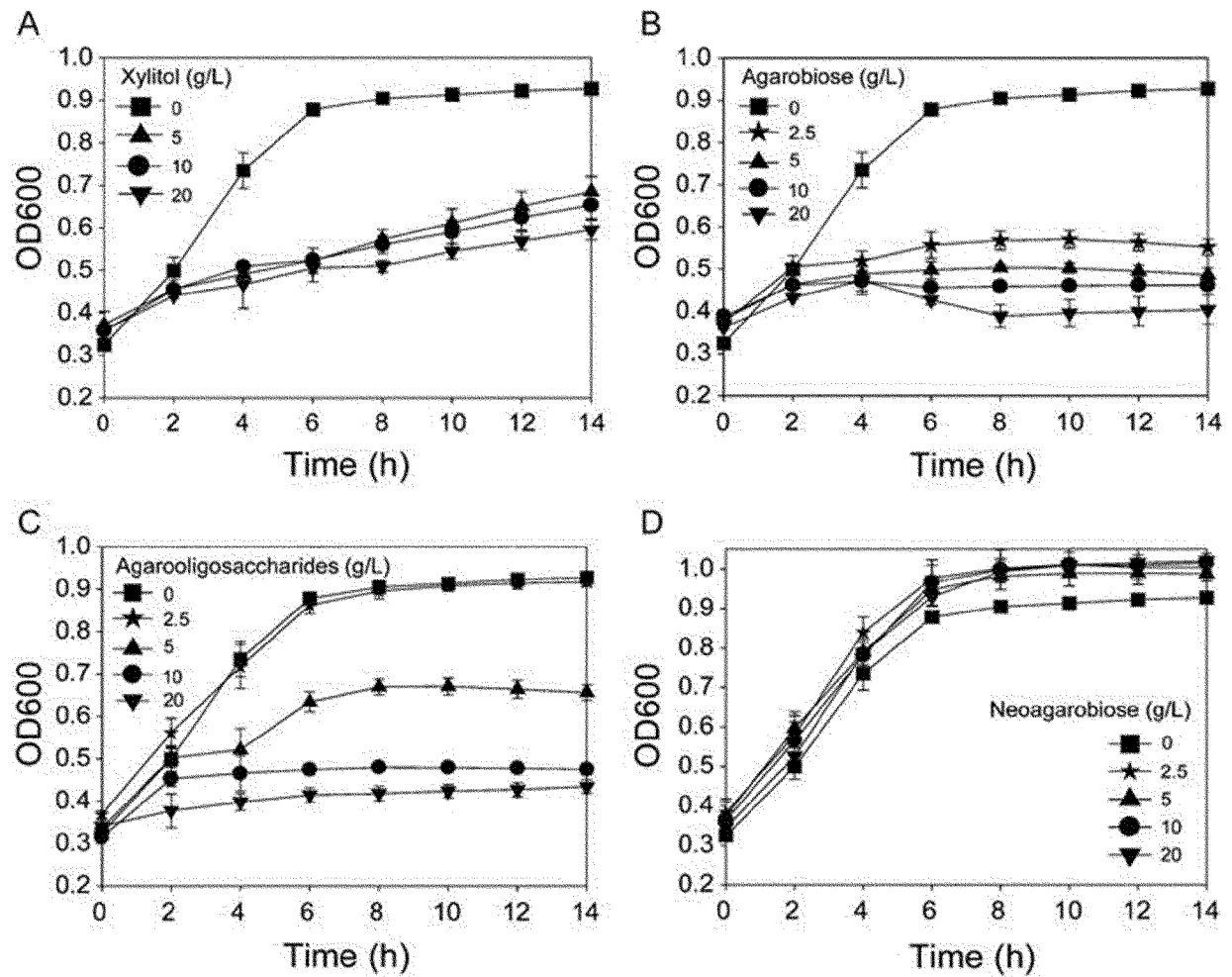
- [청구항 1] 아가로바이오스 및 아가로올리고당으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나의 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
아가로올리고당은 아가로스 of 산 가수분해 산물로부터 얻은 것인, 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나의 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
아가로올리고당은 아가로바이오스, 아가로테트라오스, 아가로헥사오스 및 아가로옥타오스가 혼합된 것인, 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나의 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
아가로바이오스는 아가로스 of 산 가수분해 산물에 대해 젤 투과 크로마토그래피를 수행하여 분리 정제한 것인, 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나의 구강 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 5] 아가로바이오스 및 아가로올리고당으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나의 구강 질환의 예방 또는 개선용 구강 위생용 조성물.
- [청구항 6] 제5항에 있어서,
아가로올리고당은 아가로스 of 산 가수분해 산물로부터 얻은 것인, 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나의 구강 질환의 예방 또는 개선용 구강 위생용 조성물.
- [청구항 7] 제5항에 있어서,
아가로올리고당은 아가로바이오스, 아가로테트라오스, 아가로헥사오스 및 아가로옥타오스가 혼합된 것인, 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나의 구강 질환의 예방 또는 개선용 구강 위생용 조성물.
- [청구항 8] 제5항에 있어서,
아가로바이오스는 아가로스 of 산 가수분해 산물에 대해 젤 투과 크로마토그래피를 수행하여 분리 정제한 것인, 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느

- 하나의 구강 질환의 예방 또는 개선용 구강 위생용 조성물.
- [청구항 9] 아가로바이오스 및 아가로올리고당으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상을 포함하는 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나의 구강 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 10] 제9항에 있어서,
아가로올리고당은 아가로스 of 산 가수분해 산물로부터 얻은 것인,
치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나의 구강 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 11] 제9항에 있어서,
아가로올리고당은 아가로바이오스, 아가로테트라오스, 아가로헥사오스 및 아가로옥타오스가 혼합된 것인, 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나의 구강 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.
- [청구항 12] 제9항에 있어서,
아가로바이오스는 아가로스 of 산 가수분해 산물에 대해 젤 투과 크로마토그래피를 수행하여 분리 정제한 것인, 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취 또는 구강건조증 중에서 선택된 어느 하나의 구강 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

[도1]

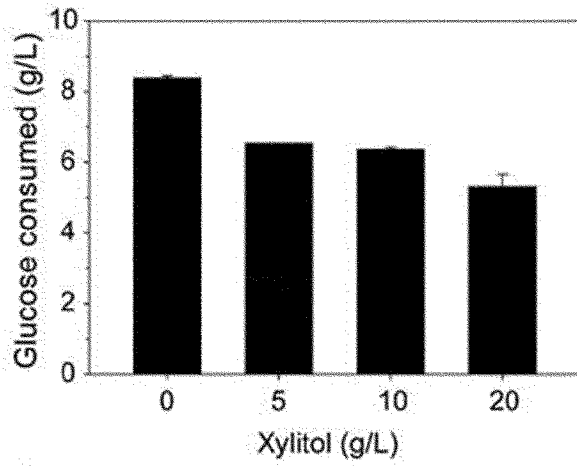


[도2]

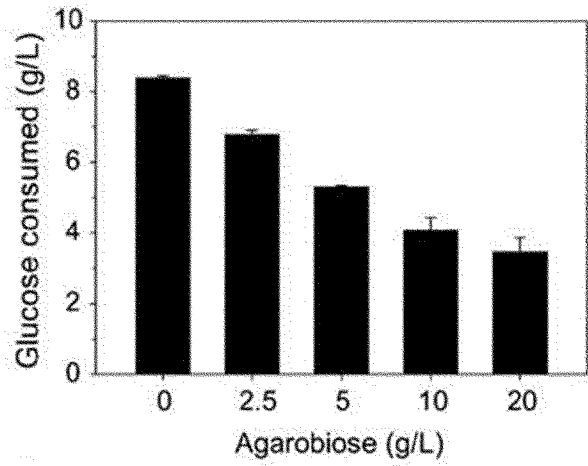


[도3]

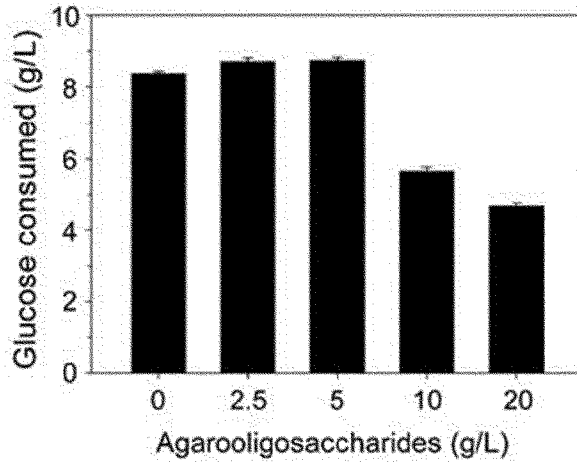
A



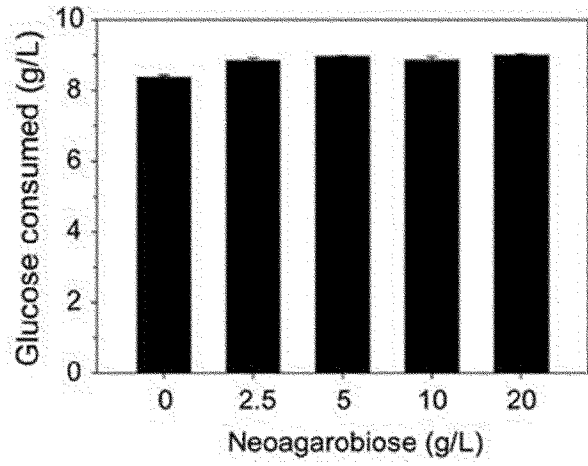
B



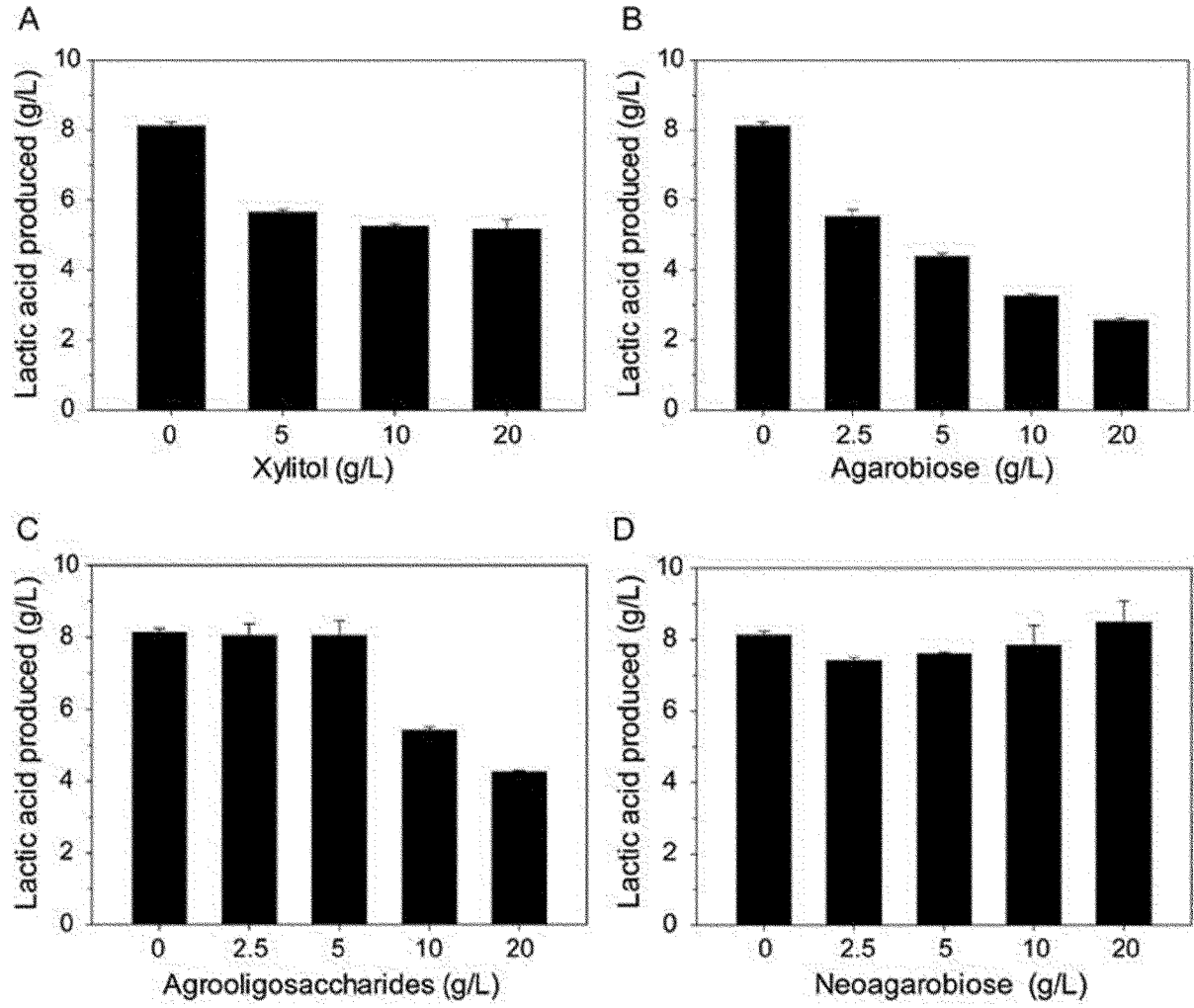
C



D



[도4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/012914**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A61K 8/73(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i, A61Q 11/00(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 8/73; A61K 47/36; A61P 43/00; C08B 37/12; A23L 27/30; A23L 17/60; A61K 7/26; A23L 33/10; A61Q 11/00

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: agarobiose, agarooligosaccharide, anticaries, dental caries, gingivitis, periodontitis, intra-oral mucosal ulcer, halitosis, xerostomia, acidolysis, gel-permeation chromatography

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-029952 A (KODAMA, T.) 29 January 2002 See paragraph [0012]; and claim 1.	1,2,5,6,9,10
Y		3,4,7,8,11,12
Y	KR 10-2007-0038182 A (TAKARA BIO INC.) 09 April 2007 See paragraphs [0023], [0024].	3,7,11
Y	KR 10-2001-0018802 A (YOON, Ui Gu et al.) 15 March 2001 See claim 1.	4,8,12
A	US 5502181 A (KOJIMA, M. et al.) 26 March 1996 See column 5, lines 22-29; and claim 1.	1-12
A	JP 2014-114282 A (KODAMA, T.) 26 June 2014 See claim 1.	1-12



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

13 FEBRUARY 2018 (13.02.2018)

Date of mailing of the international search report

13 FEBRUARY 2018 (13.02.2018)

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. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/012914

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 2002-029952 A	29/01/2002	NONE	
KR 10-2007-0038182 A	09/04/2007	AU 4318000 A	05/12/2000
		CN 101002599 A	25/07/2007
		CN 1313031 C	02/05/2007
		CN 1360470 A	24/07/2002
		EP 1179300 A1	13/02/2002
		EP 1987727 A1	05/11/2008
		JP 2008-278893 A	20/11/2008
		JP 4796697 B2	19/10/2011
		JP 4819849 B2	24/11/2011
		KR 10-0682592 B1	15/02/2007
		KR 10-0816665 B1	26/03/2008
		KR 10-2006-0080247 A	07/07/2006
		TW 1247585 B	21/01/2006
		US 2007-0202238 A1	30/08/2007
		US 7217817 B1	15/05/2007
		WO 00-69285 A1	23/11/2000
KR 10-2001-0018802 A	15/03/2001	NONE	
US 5502181 A	26/03/1996	EP 0570252 A2	18/11/1993
		EP 0873691 A2	28/10/1998
		EP 0873691 A3	14/07/1999
		JP 05-317008 A	03/12/1993
		JP 06-038691 A	15/02/1994
		JP 06-056625 A	01/03/1994
		JP 2795424 B2	10/09/1998
		JP 3023244 B2	21/03/2000
JP 2014-114282 A	26/06/2014	NONE	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 8/73(2006.01)i, A23L 33/10(2016.01)i, A61Q 11/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 8/73; A61K 47/36; A61P 43/00; C08B 37/12; A23L 27/30; A23L 17/60; A61K 7/26; A23L 33/10; A61Q 11/00

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: 아가로바이오스, 아가로올리고당, 항충치, 치아우식증, 치은염, 치주염, 구강내 점막 궤양, 구취, 구강건조증, 산 가수분해, 젤 투과 크로마토그래피

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	JP 2002-029952 A (KODAMA, T.) 2002.01.29 단락 [0012]; 및 청구항 1 참조.	1,2,5,6,9,10
Y		3,4,7,8,11,12
Y	KR 10-2007-0038182 A (다카라 바이오 가부시키키가이샤) 2007.04.09 단락 [0023], [0024] 참조.	3,7,11
Y	KR 10-2001-0018802 A (윤의구 등) 2001.03.15 청구항 1 참조.	4,8,12
A	US 5502181 A (KOJIMA, M. 등) 1996.03.26 칼럼 5, 라인 22-29; 및 청구항 1 참조.	1-12
A	JP 2014-114282 A (KODAMA, T.) 2014.06.26 청구항 1 참조.	1-12

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

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

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

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

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

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

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

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 02월 13일 (13.02.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 02월 13일 (13.02.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



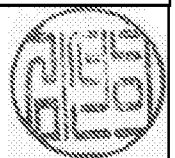
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

김선희

전화번호 +82-42-481-5405



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 2002-029952 A	2002/01/29	없음	
KR 10-2007-0038182 A	2007/04/09	AU 4318000 A CN 101002599 A CN 1313031 C CN 1360470 A EP 1179300 A1 EP 1987727 A1 JP 2008-278893 A JP 4796697 B2 JP 4819849 B2 KR 10-0682592 B1 KR 10-0816665 B1 KR 10-2006-0080247 A TW I247585 B US 2007-0202238 A1 US 7217817 B1 WO 00-69285 A1	2000/12/05 2007/07/25 2007/05/02 2002/07/24 2002/02/13 2008/11/05 2008/11/20 2011/10/19 2011/11/24 2007/02/15 2008/03/26 2006/07/07 2006/01/21 2007/08/30 2007/05/15 2000/11/23
KR 10-2001-0018802 A	2001/03/15	없음	
US 5502181 A	1996/03/26	EP 0570252 A2 EP 0873691 A2 EP 0873691 A3 JP 05-317008 A JP 06-038691 A JP 06-056625 A JP 2795424 B2 JP 3023244 B2	1993/11/18 1998/10/28 1999/07/14 1993/12/03 1994/02/15 1994/03/01 1998/09/10 2000/03/21
JP 2014-114282 A	2014/06/26	없음	