

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015년 7월 16일 (16.07.2015)



(10) 국제공개번호
WO 2015/105294 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/7004 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2014/013005
- (22) 국제출원일: 2014년 12월 30일 (30.12.2014)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2014-0001924 2014년 1월 7일 (07.01.2014) KR
10-2014-0191320 2014년 12월 29일 (29.12.2014) KR
- (71) 출원인: 경북대학교 산학협력단 (KYUNGPOOK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 702-701 대구시 북구 대학로 80 (산격동, 경북대학교), Daegu (KR).
- (72) 발명자: 홍수형 (HONG, Su-Hyung); 706-804 대구시 수성구 무열로 39길 30, 102호 (만촌동, 만촌아름빌), Daegu (KR). 이현진 (LEE, Heon-Jin); 706-951 대구시 수성구 천을로 70, 103동 1001호 (시지동, 시지월드메르디앙), Daegu (KR). 도애진 (DO, Ae-Jin); 704-719 대구시 달서구 상원로 143, 102동 401호 (월성동, 삼성래미안), Daegu (KR). 박상빈 (PARK, Sang-Bin); 700-755 대구시 중구 대봉로 260, 108동 704호 (대봉동, 센트로

펠리스), Daegu (KR). 오태준 (OH, Tae-Jun); 580-753 전라북도 정읍시 수성택지 2길 17, 112동 1505호 (수성동, 부영아파트), Jeollabuk-do (KR). 이범기 (LEE, Bhumgey-David); 700-412 대구시 중구 동덕로 123-23, 301호 (삼덕동 2가, 대영빌라트), Daegu (KR). 이현호 (LEE, Hyun-Ho); 700-411 대구시 중구 동성로 4길 16 (삼덕동 1가), Daegu (KR). 이민찬 (LEE, Min-Chan); 700-411 대구시 중구 동성로 4길 16, 221호 (삼덕동 1가, 명의관), Daegu (KR). 이소희 (LEE, So-Hui); 704-743 대구시 달서구 성서동로 350, 201동 1503호 (용산동, 평화타운), Daegu (KR). 한세영 (HAN, Se-Yeong); 704-754 대구시 달서구 상인서로 46, 106동 106호 (상인동, 서한아파트), Daegu (KR).

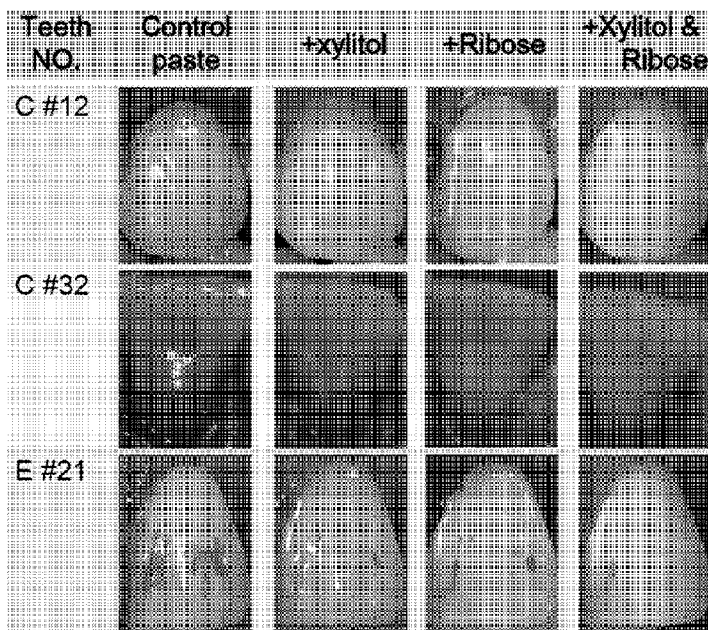
(74) 대리인: 이명진 (LEE, Myoung-Jin); 135-846 서울특별시 강남구 영동대로 85길 28, 6층 명진국제특허법률사무소, Seoul (KR).

(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,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING PENTOSE AND XYLITOL AS ACTIVE INGREDIENTS FOR SUPPRESSING ORAL BACTERIAL ATTACHMENT

(54) 발명의 명칭 : 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는 구강 세균 부착 억제용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a composition and an oral product, which contain a pentose and xylitol as active ingredients for suppressing oral bacterial attachment. The oral composition according to the present invention can suppress the inflow autoinducer-2 (AI-2), which is associated with bacterial plaque formation, into bacteria, and thus can reduce the expression of gbpC and dbIB, which are genes for promoting bacterial attachment, thereby effectively suppressing plaque formation. In addition, it was verified that the pentose has an effect of inhibiting reaction to xylitol resistance as well as boosting an effect of xylitol, which has been widely used for cavity inhibition. The pentose and xylitol of the present invention are cheap and harmless to the human body and add a flavor, and thus can be favorably used as a food additive.

(57) 요약서: 본 발명은 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는 구강 세균 부착 억제용 조성물 및 구강용 제품에 관한 것이다. 본 발명에 따른 구강 조성물은 세균 치태형성과 관련된 AI-2(autoinducer-2)의 세균 내 유입을 억제할 수 있으며, 이를 통해 세균 부착 촉진 유전자인 gbpC, dbIB의 발현을 감소시킴으로써 치태형성을 효과적으로 억제할 수 있는 효과가 있다. 또한, 5탄당

은 기존에 충치억제를 위해 널리 사용되고 있는 자일리톨의 효과를 상승시킬 뿐 아니라 자일리톨 내성에 의한 반작용을 억제시키는 효과도 있는 것으로 확인되었다. 본 발명의 5탄당 및 자일리톨은 가격이 저렴하며 인체에 무해할 뿐 아니라 맛을 더할 수 있어 식품첨가물로 유용하게 이용될 수 있다.

WO 2015/105294 A1



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))

명세서

발명의 명칭: 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는 구강 세균 부착 억제용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는, 구강 세균 부착 억제에 의한 바이오필름 형성 저해용 조성물 및 구강용 제품에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 구강 내 세균들은 치아 우식 및 치주질환을 비롯한 여러 구강질환의 원인으로 여겨진다. 이들은 단순히 구강 내에 부유하는 것이 아닌 구강내 조직(특히 치아)에 붙어있는 바이오필름(biofilm)으로 존재한다. 구강 바이오필름은 그 자체가 외부에 대한 방어막 효과를 가지며, 숙주면역, 항생제에 대한 저항성도 가진다. 구강 바이오필름은 특히 충치균으로 잘 알려져 있는 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 및 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*)에 의한 초기 부착이 중요하며 그 후 기타 그람 양성세균 외에 그람 음성세균들도 서로 응집하여 완전한 바이오필름을 이룬다. 따라서 구강질환의 예방을 위해서는 streptococci의 초기 부착을 어떻게 억제하느냐가 매우 중요한 것으로 추정되고 있다.

- [3] 그러나 많은 연구팀들이 바이오필름을 제거할 수 있는 항미생물제(antimicrobial agent)와 살충제(biocides)를 개발하였지만 이런 물질들은 대부분 비특이적으로 세균의 증식을 억제함으로 정상구강세균총의 균형을 파괴할 뿐 아니라 환경에도 유해한 영향을 미칠 수 있으므로 친환경적인 바이오필름 억제제를 개발할 필요가 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [4] 이에 본 발명자들은 구강 세균 부착을 억제할 수 있는 바이오필름 억제제를 개발하기 위하여 노력해온 결과, 5탄당 및 자일리톨이 상승작용에 의하여 단독 물질에 비하여 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 또는 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*)의 바이오필름 형성을 효과적으로 억제한다는 사실을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.
- [5] 따라서 본 발명의 목적은 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는 구강 세균 부착 억제용 조성물, 및 이를 이용한 구강질환의 예방 또는 치료방법을 제공하는 것이다.
- [6] 본 발명의 다른 목적은 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는 구강용 제품을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [7] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로

포함하는, 구강 세균 부착 억제용 조성물 및 구강용 제품을 제공한다.

- [8] 또한, 본 발명은 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에 처리함으로써 구강 세균의 부착을 억제하는 방법을 제공한다.
- [9] 또한, 본 발명은 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는 조성물의 구강 세균 부착 억제 용도를 제공한다.
- [10] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 5탄당은 D-아라비노스(D-arabinose), L-아라비노스(L-arabinose), D-라이보스(D-ribose), L-라이보스(L-ribose) 및 D-자일로스(D-xylose)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.
- [11] 본 발명의 다른 실시예에 있어서, 상기 구강 세균은 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 또는 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*)일 수 있다.
- [12] 본 발명의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 구강 세균은 자일리톨 내성균일 수 있다.
- [13] 본 발명의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 5탄당과 자일리톨은 0.1~10 : 1~100의 중량비로 함유될 수 있다.
- [14] 본 발명의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 조성물은 gbpC (glucan binding protein C) 및 dblB(dextran-binding lectin B) 유전자의 발현을 억제시킬 수 있다.
- [15] 본 발명의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 조성물은 치주질환, 치은염, 치주염 또는 치아우식을 예방 또는 치료할 수 있다.
- [16] 본 발명의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 구강용 제품은 치약, 가글링 제품, 껌, 사탕류, 카라멜류, 젤리류, 구강 스프레이, 구강용 연고, 구강세정제, 구강 청정제 및 치아미백제로 이루어지는 군 중에서 선택될 수 있다.

발명의 효과

- [17] 본 발명에 따른 구강 조성물은 세균치태 형성과 관련된 AI-2(autoinducer-2)의 세균 내 유입을 억제할 수 있으며, 이를 통해 세균 부착 촉진 유전자인 gbpC, dblB의 발현을 감소시킴으로써 치태형성을 효과적으로 억제할 수 있는 효과가 있다. 또한, 본 발명의 5탄당 및 자일리톨은 가격이 저렴하며 인체에 무해할 뿐 아니라 맛을 더할 수 있어 식품첨가물로 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [18] 도 1은 라이보스(D-ribose)가 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 및 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*) 바이오필름 형성에 미치는 영향을 분석한 결과이다. 바이오필름 형성은 바이오필름 내의 전체 세균과 죽은 세균을 특이적인 형광항체로 각각 염색 후 죽은 세균을 제외시키고 살아있는 세균만을 세어서 나타내었다.
- [19] 도 2는 D-arabinose, L-arabinose, L-ribose, D-xylose가 각각 5 mM 농도에서 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 및 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*) 바이오필름 형성에 미치는 영향을 분석한 결과이다.

- [20] 도 3은 ABC 트랜스포터 억제제인 레세르핀이 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 및 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*) 바이오필름 형성에 미치는 영향을 나타낸 결과이다.
- [21] 도 4는 라이보스 및 레세르핀이 *Streptococci* 증식 및 배지 pH에 미치는 영향을 나타낸 결과이다.(A) 라이보스(D-ribose), (B) 레세르핀
- [22] 도 5는 라이보스 및 레세르핀이 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*)의 gbpC, 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*)의 dblB 유전자의 발현에 미치는 영향을 나타낸 결과이다.
- [23] 도 6은 자일리톨과 라이보스를 동시에 처리하였을 때 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 및 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*)의 바이오필름 형성 억제에 대한 상승효과를 나타낸 결과이다.
- [24] 도 7은 자일리톨, 라이보스를 각각, 또는 동시에 처리하였을 때 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 및 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*) 증식 및 배지 pH에 미치는 영향을 나타낸 결과이다.(A) 세균의 증식, (B) 배지 pH
- [25] 도 8은 라이보스가 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*)의 자일리톨에 대한 내성을 억제함으로써 자일리톨에 오래 노출된 세균에서 바이오필름 형성이 증가되는 현상을 완하시키는 효과를 분석한 결과이다.
- [26] 도 9는 자일리톨, 라이보스를 단독, 또는 함께 포함하는 치약을 사용하였을 때 *in vivo*에서 구강의 치태 형성에 미치는 영향을 확인하기 위하여 치태염색제로 치아를 염색한 결과를 나타낸 사진이다.
- [27] 도 10은 자일리톨, 라이보스를 단독, 또는 함께 포함하는 치약을 사용하였을 때 *in vivo*에서 구강의 치태 형성에 미치는 영향을 확인하기 위하여 치태염색제로 치아를 염색한 후, 각각의 치태 면적을 대조군에 대한 상대적인 값으로 나타낸 그래프이다($p=0.004$).

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [28] 본 발명은 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는, 구강 세균 부착 억제용 조성물을 제공함에 그 특징이 있다.
- [29] 5탄당은 탄소원자 5개로 이루어진 단당류를 의미하는 것으로서, 흔히 펜토스라고 부른다. 화학식은 $C_5H_{10}O_5$ 이고, 알데하이드기를 가진 알도펜토스로서는 리보스, 아라비노스, 자일로스가 있고, 케토펜토스에는 자일로스, 리블로스 등이 있다. 천연으로 동식물계에 널리 분포하는 것은 D-리보스·D,L-아라비노스·D-자일로스 등이 있다고 알려져 있다.
- [30] 한편, 치아에 구강세균이 계속적으로 부착되어 치태가 형성되면 이 세균층에 대해 숙주는 계속적으로 면역반응을 일으키게 되고 또한 치태세균이 설당을 대사한 결과 생성되는 산이 치아를 부식시켜 다양한 치주질환이 발발하게 된다. 구강 치태, 즉 세균 바이오필름은 가장 초기에 *Streptococci* 군종이 치아표면에

- 부착되고 그 후 다른 구강세균총이 계속적으로 *Streptococci* 상부층에 부착되면서 점점 층이 두꺼워지는데 결국 초기에 *Streptococci*의 치아부착을 억제할 수 있다면 치태형성이 억제되어 결과적으로 구강질환을 예방할 수 있다.
- [31] 지금까지 자일리톨은 구강세균에 흡수는 되지만 에너지원으로 사용될 수 없어 결국 치태세균의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있지만 자일리톨에 노출된 후 세균의 세대수가 늘어갈수록 자일리톨에 대한 내성이 빈번하게 생겨 그 효과가 떨어진다. 또한, 자일리톨은 1일 10~25 g(일반적인 자일리톨껌 7통 정도)을 계속적으로 공급할 때만 충치 억제 효능을 기대할 수 있다.
- [32] 5탄당이 구강세균의 치태형성을 억제한다는 보고는 2007년 미국 플로리다 치과대학에서 발표된 이 후 많이 연구되어 왔는데 그 분자기전에 대해서는 *autoinducer-2*가 세포 내로 유입되는 과정에 관여한다는 정도로만 알려져 왔다. 세균은 환경에 대처하기 위해 서로 신호를 주고 받는데 특정한 물질을 합성하여 세포 외부로 분비하는 방법, 즉 일종의 퀴럼센싱 방법이 그 것이다. 세균 치태형성에서도 퀴럼센싱에 의한 신호전달이 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데 *autoinducer-2*(AI-2)를 세포 내부로 받아들인 후 이 물질에 의해 세균 부착을 촉진하는 유전자(*gbpC*, *dblB* 등)의 발현이 유도된다. 따라서 만약 AI-2의 세포내로의 유입을 줄일 수 있다면 치태형성을 효과적으로 억제할 수 있다. AI-2는 ABC 트랜스포터라는 특수한 수용체에 의해 세균 내로 유입되는데 이러한 특성을 고려하여 5탄당이 세균 부착성을 억제하는 기전을 연구한 결과 기본적인 분자구조가 AI-2와 유사한 5탄당이 세균 내로 유입되는 과정에서 AI-2와 서로 경쟁하는 것을 확인하였다.
- [33] 즉 본 발명의 일실시예를 통해 확인한 결과, 5탄당을 처리한 세균은 고체표면 부착성이 감소하며 AI-2 퀴럼센싱 결과 유도되는 *gbpC*, *dblB* 유전자의 발현이 감소되었음을 알 수 있었다.
- [34] 또한 ABC 트랜스포터 억제제인 레세르핀을 처리하였을 때도 동일한 결과를 얻었다.
- [35] 나아가 본 발명자들은 5탄당의 이러한 특성을 고려할 때 5탄당을 구강세균 억제기전이 전혀 다른 자일리톨과 함께 처리하였을 때 치태형성에 어떤 영향을 미칠지 조사하였는데 그 결과, 대표적 5탄당인 라이보스 10mM을 1% 자일리톨과 함께 충치균에 처리하였을 때 충치균의 바이오필름 형성 능력이 각각을 처리하였을 때보다 통계적으로 유의하게 감소하였음을 알 수 있었다. 또한, 세균 세대수가 증가할수록 나타나는 자일리톨 내성 현상이 현저히 감소하였음을 알 수 있었다.
- [36] 이러한 효과는 *in vivo*에서도 확인할 수 있었는데, 라이보스와 자일리톨이 함께 첨가된 치약을 사용할 경우, 단독 사용시보다 치태 형성이 현저히 저하됨을 알 수 있었다.
- [37] 그러므로 본 발명은 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는, 구강 세균 부착 억제용 조성물을 제공한다.

- [38] 상기 본 발명의 조성물은 치주질환, 치은염, 치주염 및/또는 치아우식을 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물로 사용될 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 조성물은 약학적으로 유효한 양의 5탄당을 단독으로 포함하거나 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기에서 약학적으로 유효한 양이란 상기 질환을 예방, 개선 및 치료하기에 충분한 양을 말한다. 이는 질환의 증상 정도, 환자의 연령, 체중, 건강상태, 성별, 투여 경로 및 치료기간 등에 따라 적절히 변화될 수 있다.
- [39] 또한, 상기에서 "약학적으로 허용되는"이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다. 상기 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필 하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 또한, 충진제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [40] 또한, 본 발명의 조성물은 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제형화될 수 있다. 제형은 분말, 과립, 정제, 에멀전, 시럽, 에어로졸, 연질 또는 경질 젤라틴캡셀, 멸균 주사용액, 멸균 분말의 형태일 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있으며, 활성 성분의 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 환자의 중증도 등의 여러 인자에 따라 적절히 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 치주질환, 치은염, 치주염 또는 치아우식등의 구강질환을 예방, 개선 또는 치료하는 효과를 가지는 공지의 화합물과 병행하여 투여할 수 있다.
- [41] 나아가 본 발명에 따른 조성물은 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 또는 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*)의 바이오필름 형성을 감소시키는 효과를 통해 치주질환 및 치아 우식 등 구강 질환을 완화시키는 효과를 제공할 뿐만 아니라, 약물에 대한 별다른 독성 및 부작용도 없어 장기간 복용 시에도 안심하고 사용할 수 있다.
- [42] 따라서 본 발명의 조성물은 구강질환의 예방 또는 치료, 구취 억제를 목적으로 하는 식품에 첨가할 수 있으므로, 구강질환 증상의 예방 및 개선, 구취 억제를 위한 식품용 조성물로 사용할 수 있다. 또한 구강질환 증상의 예방 및 개선에 효과가 있는 식품, 예컨대, 식품의 주원료, 부원료, 식품 첨가제, 기능성 식품 또는 음료로 용이하게 활용할 수 있다.
- [43] 본 발명에서 상기 식품이란, 영양소를 한 가지 또는 그 이상 함유하고 있는 천연물 또는 가공품을 의미하며, 바람직하게는 어느 정도의 가공 공정을 거쳐 직접 먹을 수 있는 상태가 된 것을 의미하며, 통상적인 의미로서, 식품, 식품

첨가제, 기능성 식품 및 음료를 모두 포함하는 것을 말한다.

- [44] 본 발명에 따른 조성물을 첨가할 수 있는 식품으로는 예를 들어, 각종 식품류, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 기능성 식품 등이 있다. 추가로, 본원발명에서 식품에는 특수영양식품(예, 조제유류, 영, 유아식 등), 식육가공품, 어육제품, 두부류, 묵류, 면류(예, 라면류, 국수류 등), 빵류, 건강보조식품, 조미식품(예, 간장, 된장, 고추장, 혼합장 등), 소스류, 과자류(예, 스낵류), 캔디류, 초코렛류, 껌류, 사탕류, 아이스크림류, 유가공품(예, 발효유, 치즈 등), 기타 가공식품, 김치, 절임식품(각종 김치류, 장아찌 등), 음료(예, 과일 음료, 채소류 음료, 두유류, 발효음료류 등), 천연조미료(예, 라면 스프 등)를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상기 식품, 음료 또는 식품첨가제는 통상의 제조방법으로 제조될 수 있다.
- [45] 또한, 상기 기능성 식품이란 식품에 물리적, 생화학적, 생물 공학적 수법 등을 이용하여 해당 식품의 기능을 특정 목적에 작용, 발현하도록 부가가치를 부여한 식품군이나 식품 조성이 갖는 생체방어리듬조절, 질병방지와 회복 등에 관한 체내조절기능을 생체에 대하여 충분히 발현하도록 설계하여 가공한 식품을 의미하며, 구체적으로는 건강 기능성 식품일 수 있다. 상기 기능성 식품에는 식품학적으로 허용 가능한 식품 보조 첨가제를 포함할 수 있으며, 기능성 식품의 제조에 통상적으로 사용되는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더욱 포함할 수 있다.
- [46] 또한, 본원발명에서 상기 음료란 갈증을 해소하거나 맛을 즐기기 위하여 마시는 것의 총칭을 의미하며 기능성 음료를 포함한다. 상기 음료는 지시된 비율로 필수 성분으로서 본 발명에 따른 치주질환, 치은염 또는 치아우식 등의 구강질환 치료 또는 예방용 조성물을 포함하는 것 외에 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다.
- [47] 나아가 상기 기술한 것 이외에 본원발명의 조성물을 함유하는 식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 충전제(치즈, 초콜릿 등), 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 있으며, 상기 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.
- [48] 본원발명의 조성물을 함유하는 식품에 있어서, 상기 본 발명에 따른 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.001중량% 내지 90중량%로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 0.1중량% 내지 40중량%로 포함할 수 있고, 음료의 경우, 100ml를 기준으로 0.001g 내지 2g, 바람직하게는 0.01g 내지 0.1g의 비율로 포함할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 건강 조절을 목적으로 하는 장기간 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로 사용될 수 있으므로 상기 범위에

한정되는 것은 아니다.

[49] 그러므로 본 발명은 본 발명에 따른 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 함유하는 치주질환, 치은염 또는 치아우식 등의 구강질환의 개선, 예방 또는 치료를 위한 건강기능식품을 제공할 수 있으며, 상기 식품의 형태는 이에 제한되지는 않으나, 분말, 과립, 정제, 캡슐 또는 음료 형태일 수 있다.

[50] 한편, 본 발명은 상기 조성물을 포함하는 구강용 제품을 제공한다. 5탄당을 유효성분으로 하는 본 발명에 따른 조성물은 일반적으로 구강 건강을 위해 제조, 시판되는 제품들에 모두 포함될 수 있는 구강 조성물로서, 적용되는 구강용 제품에는 제한이 없다. 예를들어, 상기 구강용 제품으로는 치약, 구강 스프레이, 구강 세정제, 구강용 연고, 구강 청정제, 가글링 제품, 껌 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 구강용 제품은 액상, 고상, 현탁액, 겔상, 에어로졸 형태일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 구강용 제품에 적용하기 위해서 적절한 첨가제, 담체 등을 상기 항균 조성물에 추가로 포함시킬 수 있으며, 상기 첨가제 및 담체 등을 본 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 적절히 선택 및 조합할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[51] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명하기로 한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[52]

[53] 하기 실시예에서 세균 부착, 즉 바이오필름 형성 정도는 공통적으로 다음과 같이 측정되었다. 구강세균의 초기 부착과정에서는 타액 성분 중 당단백질과 점액성 물질로 이루어지는 피막 (pellicle)이 중요한 역할을 한다. 따라서 본 실험에서도 구강환경을 흉내내기 위해 인공타액 (Taliba, 한림제약)을 플레이트 바닥에 골고루 뿌린 후 37°C에서 1시간동안 코팅한 후 사용하였다.

[54] 접종용 종균(*S.mutans*)은 BHI 액체배지에서 밤새 배양하였고, 다시 동일한 배지에 1% 접종 후 OD 0.3정도의 mid-log phase 것을 사용했다. 이 균을 12-웰 폴리스티렌 플레이트(well polystyrene plate; Corning, NY, USA) 각 웰에 분주되어 있는 BHI 배지 1 mL에 1%씩 접종하였다. 여기에 여러 오탄당 (D-ribose, L-ribose, D-arabinose, L-arabinose, D-xylose) 및 자일리톨(xylitol), 그리고 레세르핀(reserpine)을 농도별로 처리하고 이 때 sucrose의 영향을 확인하기 위해 sucrose도 다양하게 배지에 첨가하였다. ABC 막 수송 억제제인 레세르핀은 DMSO에 1000 배 농도로 녹여 사용했으므로 레세르핀 대조군 웰(reserpine control well)에는 DMSO를 1/1000 (v/v) 농도로 첨가하였다. 37°C 호기성 배양기에서 24시간 배양한 후 유세포 분석기에 의해 플레이트 바닥에 형성된 바이오필름 세균을 다음과 같이 정량하였다. 먼저 플레이트에서 배양된 세균 부유액을 제거한 후 멸균된 식염수로 3회 씻은 후 다시 1 mL의 식염수를 넣고 30초씩 3회

초음파 처리를 하여 부착된 세균을 떼어낸다. 그 후 죽은 세균만 붉은 색으로 염색하는 프로피디움 요오드화물(propidium iodide), 모든 세균을 녹색으로 염색하는 Cyto 9으로 동시에 염색한 후 유세포 분석기에 의해 붉은색을 띠지 않는 녹색만 측정함으로써 바이오필름 내의 생균수만을 정량한다. 각 실험은 3회 독립적으로 반복하여 통계처리 한다.

[55] <실시예 1>

[56] D-라이보스가 구강세균 바이오필름 형성에 미치는 영향

[57] 본 발명자들은 D-라이보스(ribose)(이하 '라이보스'라 명명함)가 구강세균 바이오필름 형성에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 구강세균인 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*)와 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*) 각각에 라이보스를 농도별로 처리한 뒤 바이오필름 형성 정도를 확인한 결과, 두 세균 모두 라이보스 농도가 증가할수록 바이오필름(biofilm) 형성 정도가 유의하게 감소하였음을 알 수 있었다(도 1 참조).

[58] 또한, 라이보스에 의한 바이오필름 형성 억제효과는 sucrose가 첨가되지 않은 배지에서 보다 sucrose가 각각 0.3%, 1% 첨가된 배지에서 통계적으로 유의하게 증가하였는데 ($P < 0.05 \sim 0.0001$), 이러한 현상은 sucrose가 충치를 촉진한다는 점을 고려할 때 충치예방에 더욱 효과적일 수 있음을 의미한다. 0.3% sucrose가 첨가된 배지에서 라이보스 10 mM 농도를 처리하면 두 세균 모두에서 바이오필름 형성 정도가 20% 이하로 감소하였는데 앞으로의 실험은 이 조건에서 행하였다.

[59]

[60] <실시예 2>

[61] 다른 종류의 5탄당이 구강세균 바이오필름 형성에 미치는 영향

[62] 본 발명자들은 실시예 1에서 라이보스가 구강세균 바이오필름의 형성을 억제가능함을 확인하였으며, 다른 종류의 5탄당에도 그러한 효과가 있는지를 알아보기 위하여 실시예 1에서 실험한 라이보스 이외의 5탄당(D-arabinose, L-arabinose, L-ribose, D-xylose) 각 5 mM를 0.3% sucrose-BHI 배지에 첨가한 후 세균 바이오필름 형성 정도를 조사하였다.

[63] 그 결과, 본 실험에 사용된 모든 5탄당에 대해 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*)와 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*)의 바이오필름 형성이 통계적으로 유의하게 감소하였음을 알 수 있었다(도 2 참조).

[64]

[65] <실시예 3>

[66] ABC 수송 억제제인 레세르핀이 세균 바이오필름 형성에 미치는 영향 분석

[67] 본 발명자들은 라이보스가 세균 바이오필름 형성을 억제하는 기전이 세균 바이오필름 형성을 조절하는 신호전달 물질인 AI-2가 세포 내로 유입될 때 AI-2와 라이보스(ribose)의 경쟁 때문인지를 확인하기 위해 ABC 수송억제제(transporter inhibitor)를 처리한 후 동일한 조건에서 바이오필름 형성

정도를 측정한 결과, 대조군인 DMSO에 비하여 레세르핀(reserpine) 농도가 1, 5, 10 μ M로 증가할수록 바이오필름 형성 정도가 유의하게 감소하는 양상을 보임을 알 수 있었다(도 3 참조).

[68]

[69] <실시예 4>

[70] 라이보스 및 레세르핀이 세균의 증식 및 배지 pH에 미치는 영향 분석

[71] 바이오필름 형성은 세균의 증식 정도와 배지 pH에 의해서도 영향을 받을 수 있다. 따라서 본 발명자들은 5탄당 및 레세르핀이 바이오필름 형성에 미치는 영향이 세균 증식 또는 배지 pH 변화에 의한 것인지를 확인하기 위해 하기와 같이 실험을 진행하였다.

[72] 여러 농도의 라이보스와 레세르핀이 첨가된 BHI-0.3% sucrose 배지에 세균을 접종하여 24시간 배양 후 배지 pH를 pH meter로 측정하였다. 그 후 30초 동안 2회 배지를 초음파 처리(sonication)하여 서로 응집된 세균을 완전히 분리한 후 분광광도계(spectrophotometer)에 의해 600 nM에서 흡광도를 측정하였다. 또한 자일리톨과 라이보스를 동시에 처리했을 때도 동일한 방법으로 세균의 증식 배지 pH 변화를 측정하였다. 이러한 실험을 3회 독립적으로 반복하여 통계처리하였다.

[73] 다양한 농도의 라이보스 및 레세르핀이 첨가된 0.3%-BHI 배지에서 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*)와 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*)를 24시간 배양한 후 OD600과 배지 pH를 측정한 결과, 라이보스 및 레세르핀은 모든 농도에서 세균의 증식 및 배지 pH에 큰 영향을 미치지 않았음을 알 수 있었다(도 4 참조).

[74] 따라서 라이보스에 의한 바이오필름 형성 억제효과는 세균의 증식 억제 때문이 아니라 세균의 부착성이 저하됨으로 초래된 결과임을 확인하였다.

[75]

[76] <실시예 5>

[77] gbpC & dbIB 유전자 발현[78] 라이보스 및 레세르핀이 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*)와 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*) 부착 억제기전을 확인하기 위해 각각의 세균으로부터 부착과정에서 중요한 역할을 하는 gbpC (glucan binding protein C) 및 dbIB (dextran-binding lectin B) 유전자의 발현을 분석하였다.

[79] 먼저, 라이보스 및 레세르핀이 첨가된 배지에서 8시간 배양된 두 세균 배양액으로부터 QIAzol solution (QIAGEN, CA, USA)을 사용하여 total RNA를 추출하였다. 그 후 분리된 RNA로 Omniscript RT kit 및 primers (QIAGEN, CA, USA)를 사용하여 cDNA를 합성하였다. 마지막으로 gene-specific primer pairs with SYBR Premix Ex taq (TaKaRa, WI, USA)을 사용하여 quantitative real-time PCR을 수행하였다 (ABI Prism 7500, Applied Biosystems, CA, USA). 이 때 사용한 프라이머 세트 시퀀스(primer set sequence)는 다음과 같다.

- [80] gbpC forward primer: 5'-AATTCTGATACTGTTGCA-3'
- [81] gbpc-reverse primer: 5'-TTCTGTTGCAGCCGGTTCT-3'
- [82] dblB forward primer: 5'-GGTGCGGCTTCTGTCTTACTTG-3'
- [83] dblb reverse primer: 5'-CGCGGAATTACCTGCTGTTT-3'
- [84] 16S-forward primer: 5'-ATCACTAGTAGATGGA-3'
- [85] 16S-reverse primer: 5'-TGTATCGTCGCCTTGGTAAG-3'

[86]

- [87] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이 라이보스가 첨가된 배지에서는 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*)와 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*) 두 세균 모두에서 각각 gbpC 및 dblb 유전자의 발현이 유의하게 감소하였음을 알 수 있었다.

[88]

- [89] <실시예 6>

- [90] in vitro에서 자일리톨과 라이보스의 바이오필름 억제 상승효과 확인

- [91] 자일리톨에 오래 노출된 세균은 자일리톨에 대한 내성이 생기면서 바이오필름 형성정도에도 변화가 초래되는 것으로 알려져 있어 본 연구에서는 라이보스가 자일리톨 내성균의 바이오필름 형성 정도에도 영향을 미치는지 하기와 같이 실험하였다.

- [92] 먼저 1% 자일리톨이 첨가된 BHI 배지에서 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*) 및 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*)를 15세대까지 2일에 한번 계대배양 하였다. 이때 자일리톨이 첨가되지 않은 배지에도 동일하게 대조균을 계대배양 하였다. 그 후 각 세대의 세균을 0.3% sucrose, 1% 자일리톨이 포함된 BHI를 기본배지로 하여 10 mM 라이보스를 첨가하였을 때와 그렇지 않을 때 각각 실시예 1과 동일한 방법으로 세균 바이오필름 형성을 정량화 하였다.

- [93] 그 결과, 0.3% sucrose-BHI 배지에서의 자일리톨 처리 균의 바이오필름 형성 정도를 확인한 결과, 41 ~ 52%정도 바이오필름 형성 정도가 감소한 반면, 라이보스 처리 균에서 87 ~ 88% 바이오필름 형성이 감소하였음을 알 수 있었다. 또한, 자일리톨과 라이보스를 동시에 처리한 균에서는 라이보스만 처리한 경우보다 통계적으로 유의하게 바이오필름 형성이 감소하였음을 알 수 있었다(도 6 참조).

[94]

- [95] <실시예 7>

- [96] 자일리톨과 라이보스 동시에 처리하였을 때의 세균의 증식 및 배지 pH 변화 확인

- [97] 본 발명자들은 자일리톨과 라이보스를 동시에 처리하였을 때의 세균의 증식 및 배지 pH 변화를 확인하기 위하여 실시예 4의 방법과 동일하게 실험을 진행하였다.

- [98] 그 결과, 1% 자일리톨을 24시간 처리하였을 때 세균의 증식이 다소 감소하였으나 통계적으로 유의성은 없었다. 또한, 자일리톨과 라이보스를 동시에 처리하였을 때에도 세균의 증식에 큰 영향은 없었으며, 배지 pH도 모든 경우에서 큰 차이를 보이지 않았음을 알 수 있었다(도 7 참조).
- [99]
- [100] <실시예 8>
- [101] 라이보스가 자일리톨 저항성 세균의 바이오필름 형성에 미치는 영향
- [102] 자일리톨이 포함된 배지에서 자라는 세균은 세대수가 증가할수록 자일리톨에 대한 내성이 생기는 것으로 알려져 있는데 본 실험에서는 1% 자일리톨이 포함된 BHI 배지에서 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*)를 15세대까지 계대배양한 후 (xylitol-resistant) 각 세대의 세균을 자일리톨 및 라이보스가 포함된 배지에 배양하면서 바이오필름 형성 정도를 측정하였다. 이 때 대조군으로는 자일리톨이 포함되지 않은 배지에서 15세대까지 계대배양한 세균 (xylitol-sensitive)을 사용하여 비교한 결과 도 8과 같은 결과가 나타났다.
- [103] 먼저 자일리톨에 내성이 생긴 스트렙토코커스 뮤탄스(xylitol-resistant *Streptococcus mutans*)는 세대 수에 따라 바이오필름 형성이 현저하게 감소하다가 8-10 세대 까지는 다시 증가하였으며 ($###P<0.0005$), 그 이후에는 80% 정도로 거의 일정하게 유지되었다. 자일리톨에 장시간 노출되지 않은 스트렙토코커스 뮤탄스(xylitol-sensitive *Streptococcus mutans*) 경우에도 6세대까지는 계속적으로 감소하였으며 다시 10세대까지는 증가하는 추세를 보이고 ($*P<0.05$), 그 이후에는 60% 정도로 거의 일정하게 유지되었다. 또한, 자일리톨에 내성이 생기지 않은 Xylitol-sensitive 군, 자일리톨에 내성이 생긴 xylitol-resistant 그룹 간의 바이오필름 형성 정도를 비교하면 전체적으로 자일리톨에 내성이 생기지 않은 Xylitol-sensitive 군에서 낮게 나타났음을 알 수 있었다.
- [104] 1세대 xylitol-resistant 세균의 바이오필름 형성 정도가 통계적으로 유의하게 증가하였는데 라이보스가 포함된 배지에서도 비슷한 양상을 보였다. 라이보스가 xylitol-resistant, xylitol-sensitive 세균 바이오필름 형성에 미치는 영향을 보았을 때 두 그룹 모두에서 전 세대를 통틀어 감소시키는 것을 알 수 있었다. 그리고 1세대에서는 두 그룹간의 바이오필름 형성정도의 차이가 30% 였지만 15세대에서는 5% 미만이었다.
- [105] 따라서, 이러한 결과는 라이보스가 세균의 바이오필름 형성 정도 측면에서는 자일리톨 저항성을 완화시켜 줄 수 있음을 의미한다.
- [106]
- [107] <실시예 9>
- [108] in vivo에서 자일리톨과 라이보스의 바이오필름 억제 상승효과 확인
- [109] 상기 실시예 6 내지 8을 통하여, in vitro에서 자일리톨과 라이보스를 동시 처리하였을 때 각각 처리한 군에 비하여 바이오필름 형성억제 효과가 더욱 상승되는 것을 확인하였기 때문에, 이러한 상승효과를 in vivo에서 더욱 확인하기

위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다.

- [110] 우선, 5명의 실험대상에 대해 각각 8개의 치아를 선택(total n=40)하고, 치간청결물리요법(PMTC; Professional Mechanical Tooth Cleaning)으로 치태를 제거한 후 치태염색제로 염색하여 사진 촬영해두었다. 이후, 각 실험대상에 대하여 무첨가 치약(대조군), 자일리톨(1중량%)만 첨가된 치약, 라이보스(0.15중량%)만 첨가된 치약, 자일리톨(1중량%)과 라이보스(0.15중량%)가 모두 첨가된 치약을 1주일간 사용하게 한 후 치태염색제로 염색하고 사진 촬영하였다(도 9 참조).
- [111] 이러한 과정을 1주일 term을 두고 총 4회 반복한 후, 사진 이미지 분석에 의해 치태 면적을 측정하였으며, 대조군의 치태 면적을 1.000로 하였을 때의 상대적인 값으로 정량화하고, 각 실험대상에서 8개의 치아에 대해 평균값을 구하였다.
- [112] 그 결과, 하기 표 1 및 도 10에 나타낸 바와 같이, 자일리톨과 라이보스가 모두 첨가된 치약을 사용할 경우, 자일리톨 또는 라이보스만 단독 첨가된 치약 사용시에 비하여, 치태 형성이 대략 2배 이상 저하되었음을 확인하였는 바, 이로써 *in vivo*에서도 구강 바이오필름 형성이 단독 사용군에 비하여 현저히 억제됨을 알 수 있었다.

- [113] 표 1

[Table 1]

치태 면적

	대조군	자일리톨 첨가 치약	라이보스 첨가 치약	자일리톨 + 라이보스 첨가 치약
실험대상 1	1.000	1.471	1.228	0.700
실험대상 2	1.000	1.489	1.059	0.525
실험대상 3	1.000	1.704	1.108	0.558
실험대상 4	1.000	1.350	0.912	0.717
실험대상 5	1.000	0.706	1.144	0.820
평균값	1.000	1.344	1.090	0.664

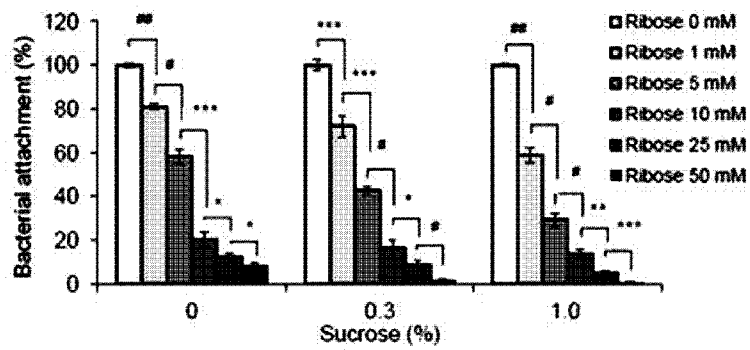
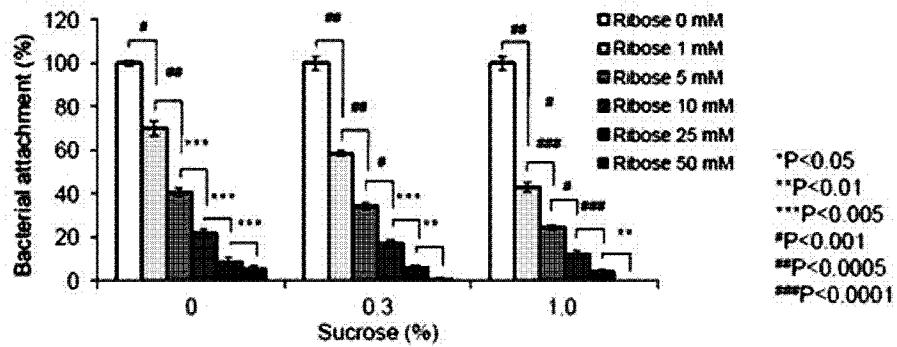
- [114]

- [115] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시 예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시 예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

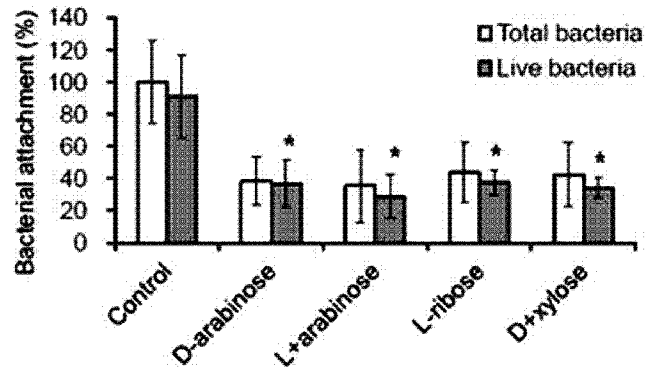
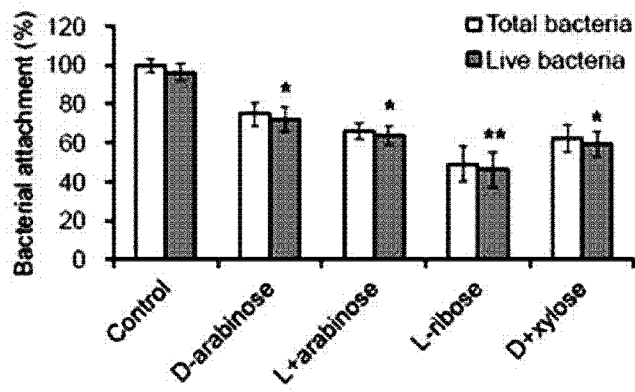
청구범위

- [청구항 1] 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는, 구강 세균 부착 억제용 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 5탄당은 D-아라비노즈(D-arabinose),
L-아라비노즈(L-arabinose), D-라이보스(D-ribose),
L-라이보스(L-ribose) 및 D-자일로스(D-xylose)로 이루어진
군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 구강 세균은 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*)
또는 스트렙토코커스 소브리너스(*Streptococcus sobrinus*)인 것을
특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 구강 세균은 자일리톨 내성균인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 5탄당과 자일리톨은 0.1~10 : 1~100의 중량비로 함유되어
있는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 gbpC (glucan binding protein C) 및
dblB(dextran-binding lectin B) 유전자의 발현을 억제시키는 것을
특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 치주질환, 치은염, 치주염 또는 치아우식을 예방
또는 치료하는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 구강용 제품.
- [청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 구강용 제품은 치약, 가글링 제품, 껌, 사탕류, 카라멜류,
젤리류, 구강 스프레이, 구강용 연고, 구강세정제, 구강 청정제 및
치아미백제로 이루어지는 군 중에서 선택되는 것을 특징으로
하는, 구강용 제품.
- [청구항 10] 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는 조성물을 개체에
처리하는 단계를 포함하는, 구강 세균 부착 억제방법.
- [청구항 11] 5탄당 및 자일리톨을 유효성분으로 포함하는 조성물의 구강 세균
부착 억제 용도.

[Fig. 1]

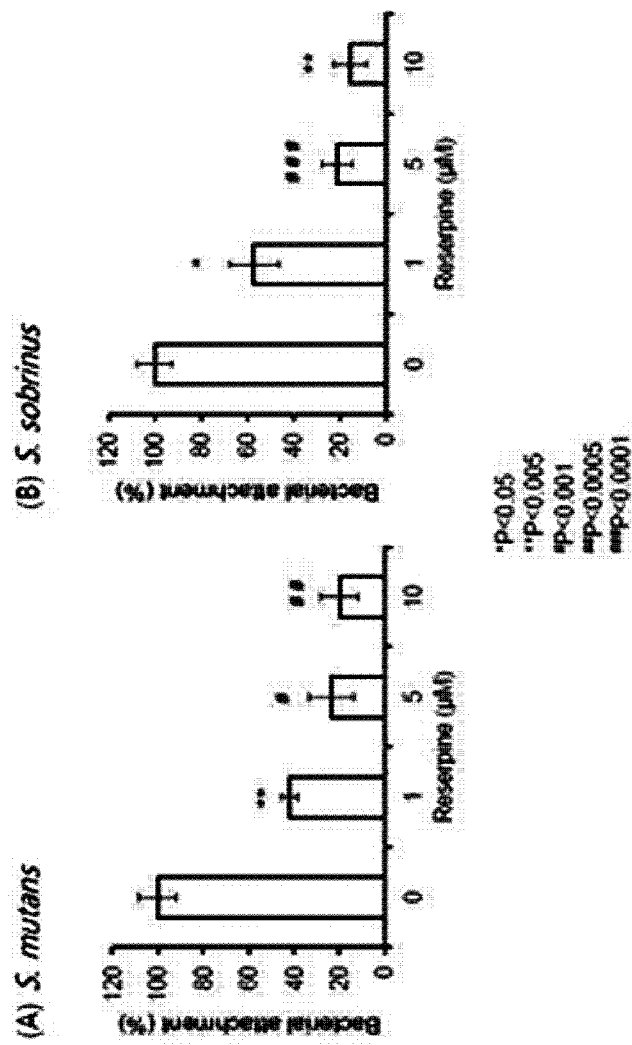
(A) *S. mutans*(B) *S. sobrinus*

[Fig. 2]

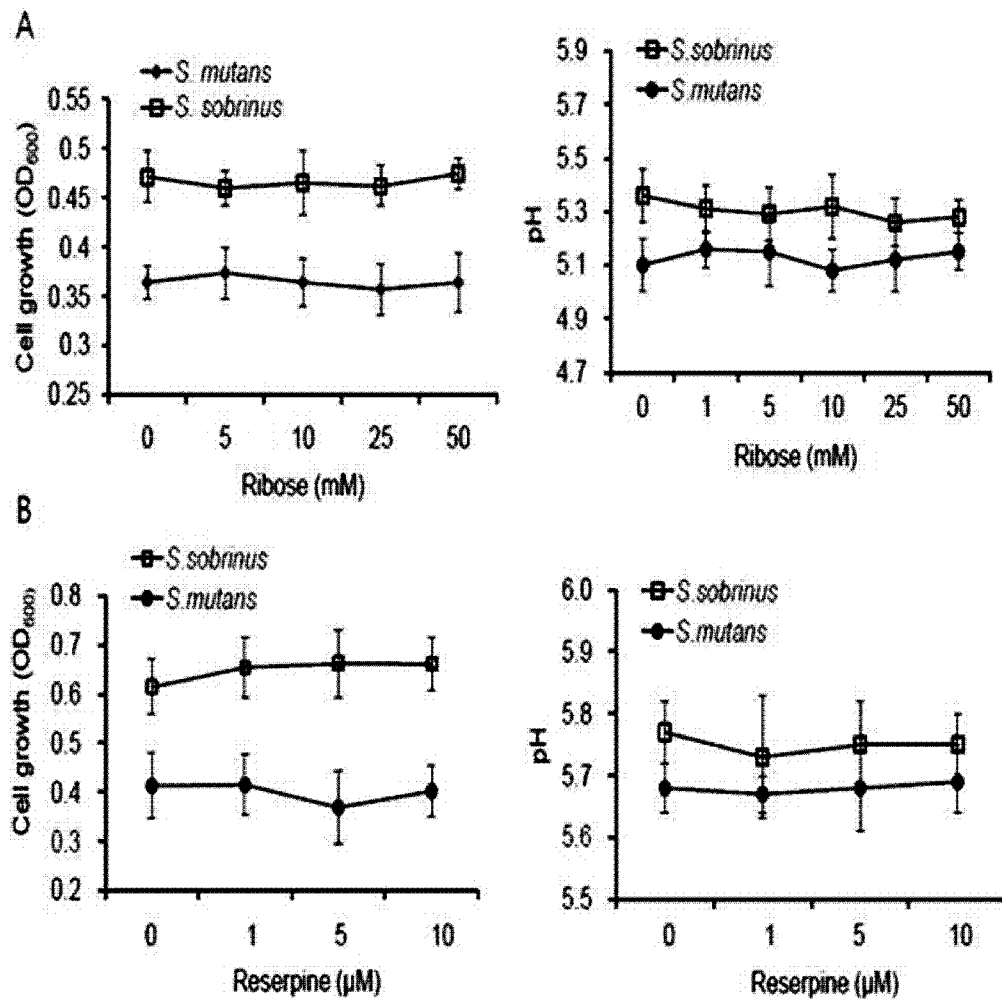
(A) *S. mutans*(B) *S. sobrinus*

*P<0.05, **P<0.01

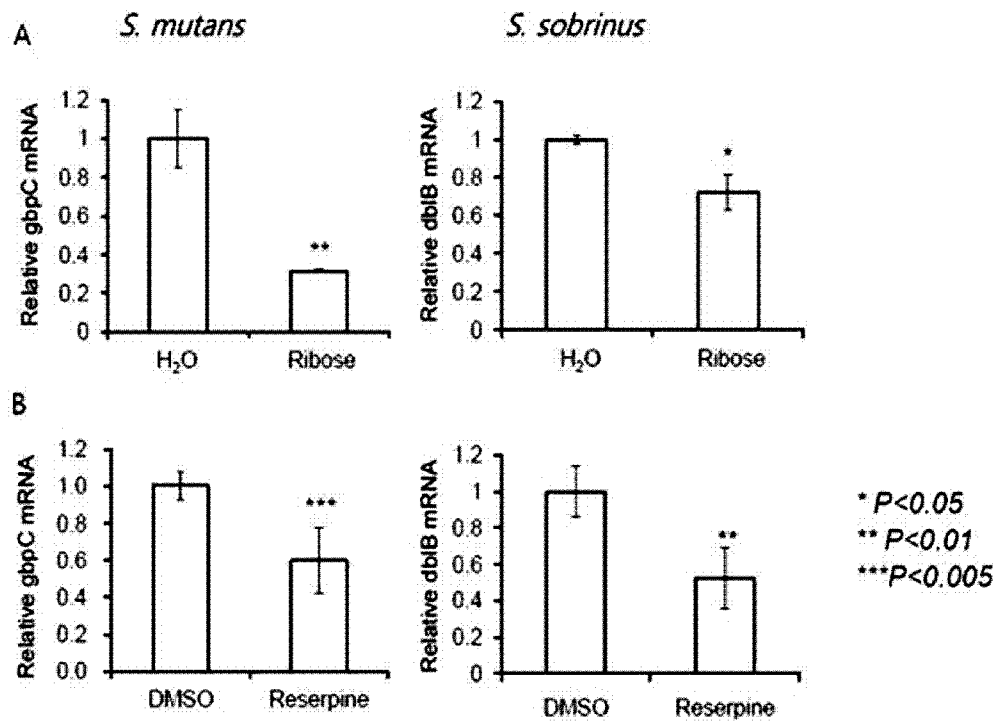
[Fig. 3]



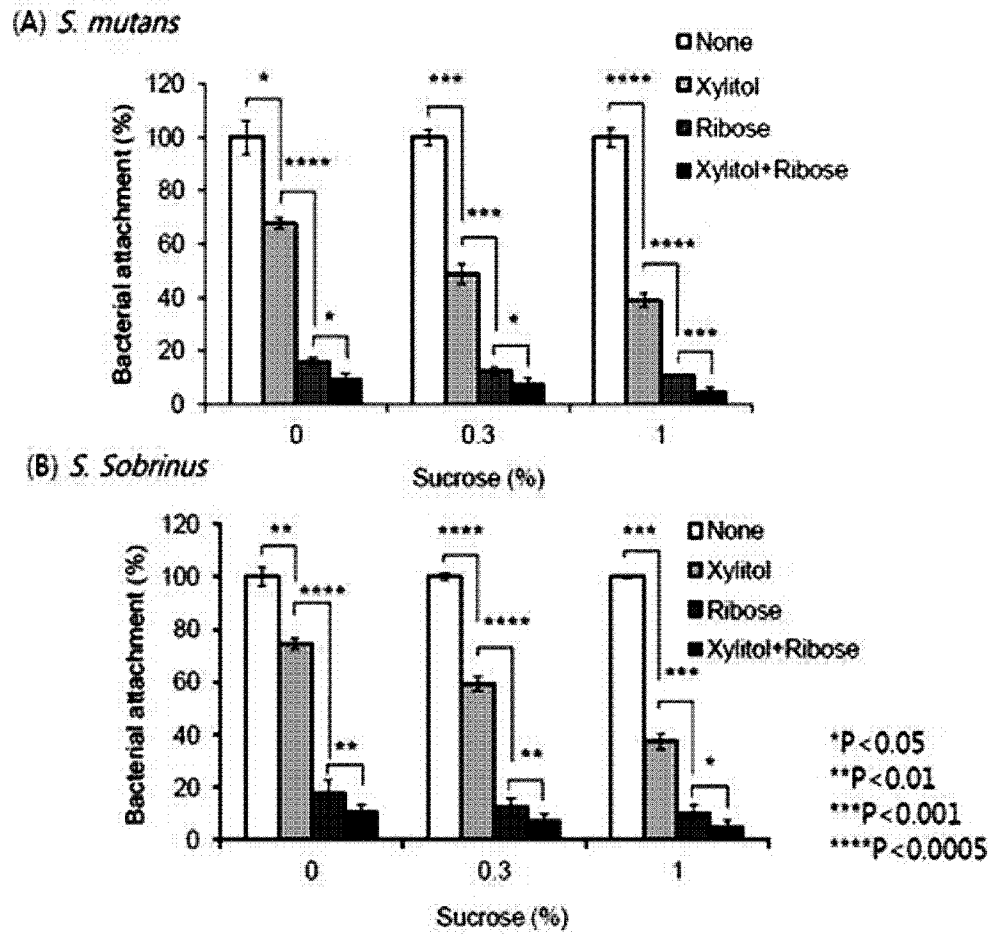
[Fig. 4]



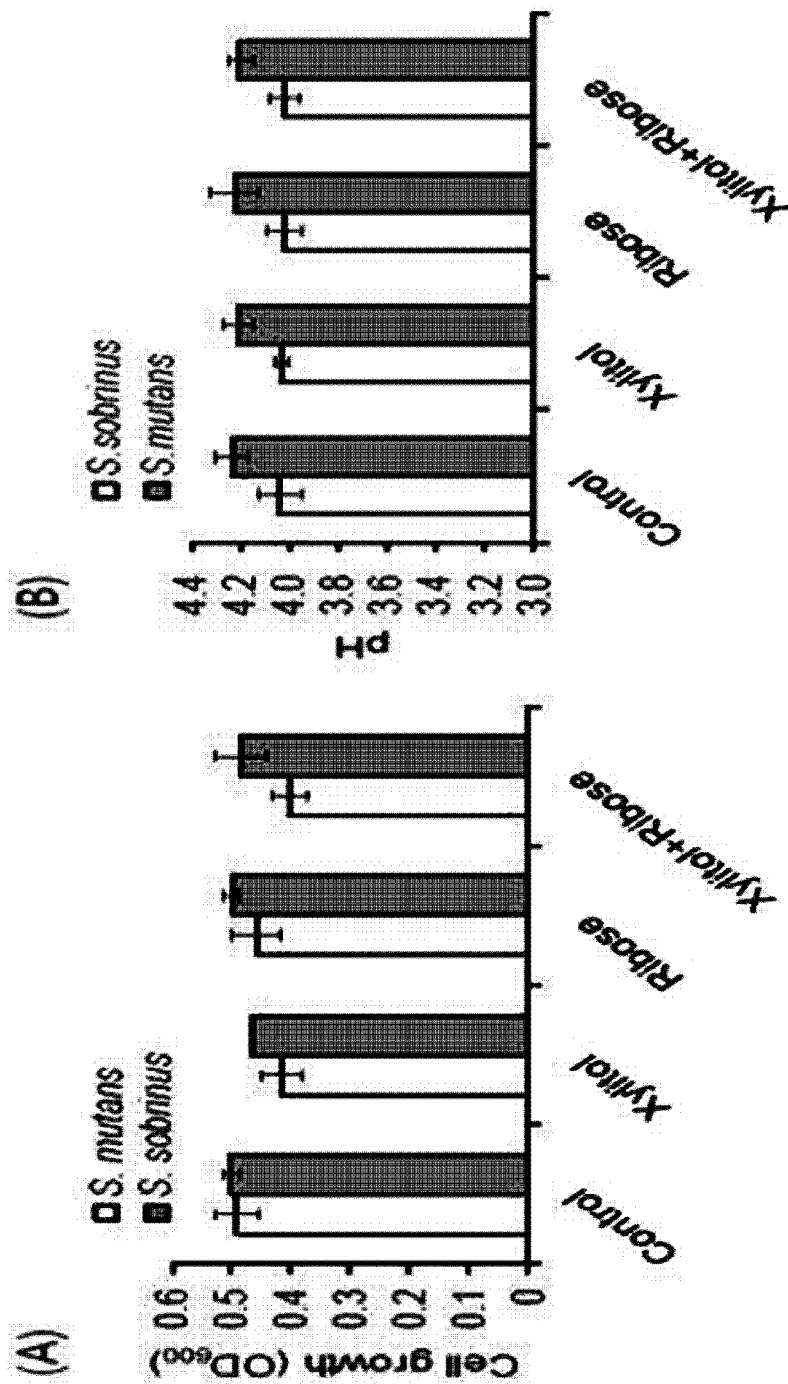
[Fig. 5]



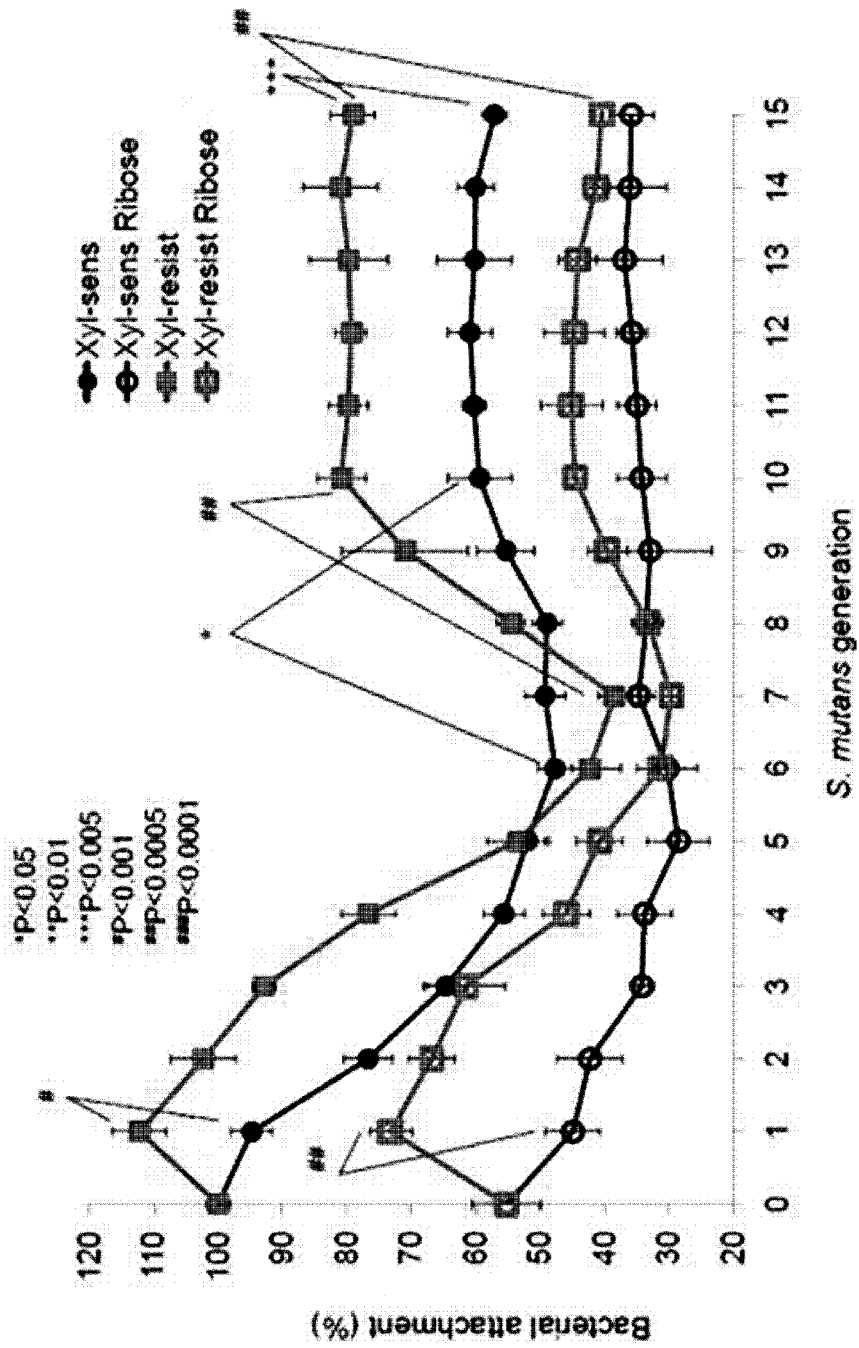
[Fig. 6]



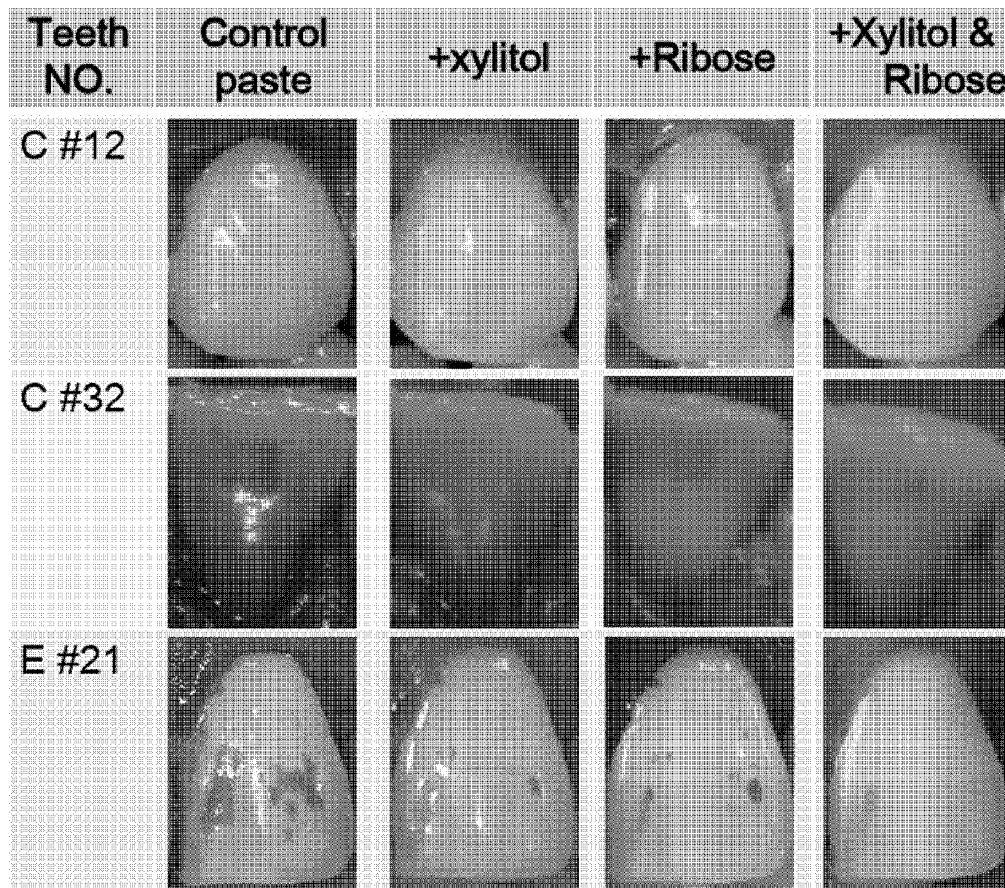
[Fig. 7]



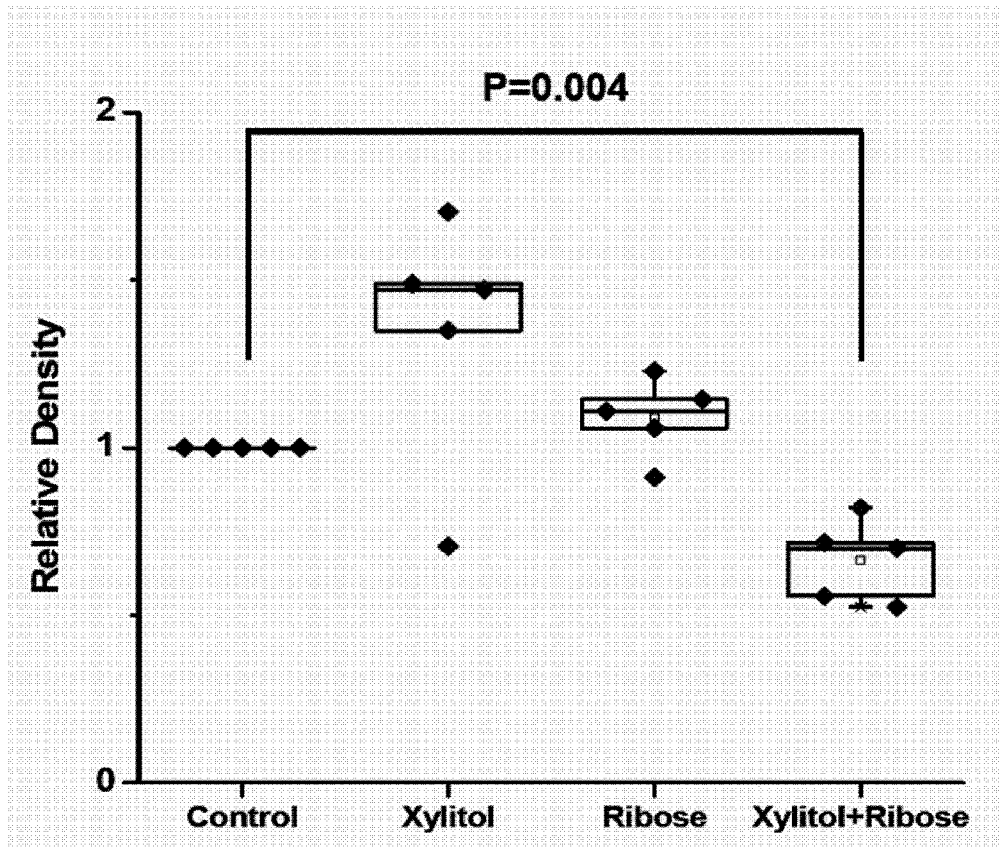
[Fig. 8]



[Fig. 9]



[Fig. 10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2014/013005**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****A61K 31/7004(2006.01)i, A61K 31/70(2006.01)i, A61P 1/02(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 31/7004; A61K 7/16; A61K 31/425; A61P 1/02

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: pentose, arabinose, ribose, xylose, xylitol, oral biofilm, streptococcus mutans, streptococcus sobrinus, gbpC, dbIB

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LEE, S. H. et al., "The cariogenic characters of xylitol-resistant and xylitol-sensitive Streptococcus mutans in biofilm formation with salivary bacteria", Archives of oral biology, 2012, vol. 57, no. 6, pages 697-703 See abstract; and page 702.	1-9,11
Y	LEE, Y. J. et al., "Inhibitory Effect of Pentose on Biofilm Formation by Oral Bacteria", International Journal of Oral Biology, 2010, vol. 35, no. 4, pages 203-207 See abstract; and page 205.	1-9,11
Y	JANG, Y. J. et al., "Autoinducer 2 of Fusobacterium nucleatum as a target molecule to inhibit biofilm formation of periodontopathogens", Archives of oral biology, 2013, vol. 58, no. 1, pages 17-27 See abstract; and pages 18, 25.	1-9,11
A	BISWAS, I. et al., "Regulation of gbpC expression in Streptococcus mutans", Journal of bacteriology, 2007, vol. 189, no. 18, pages 6521-6531 See abstract.	1-9,11
A	US 4291045 A (MACKAY, D. A. et al.) 22 September 1981 See abstract; column 5; and claims 1-2.	1-9,11



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

25 MARCH 2015 (25.03.2015)

Date of mailing of the international search report

26 MARCH 2015 (26.03.2015)

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/KR2014/013005

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	LEE, H. J. et al., "Synergistic inhibition of Streptococcal biofilm by ribose and xylitol", Archives of oral biology, Epub. 15 November 2014, vol. 60 no. 2, pages 304-312 See the entire document.	1-9,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2014/013005

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.: **10**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 10 pertains to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertains to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17 (2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2014/013005

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 4291045 A	22/09/1981	NONE	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/7004(2006.01)i, A61K 31/70(2006.01)i, A61P 1/02(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/7004; A61K 7/16; A61K 31/425; A61P 1/02

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: 5탄당, 아라비노즈, 라이보스, 자일로스, 자일리톨, 구강 바이오필름, 스트렙토코커스 뮤탄스, 스트렙토코커스 소브리너스, gbpC, dbIB

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	LEE, S. H. 외, 'The cariogenic characters of xylitol-resistant and xylitol-sensitive Streptococcus mutans in biofilm formation with salivary bacteria', Archives of oral biology, 2012, 57권, 6호, 페이지 697-703 요약; 및 페이지 702 참조.	1-9, 11
Y	LEE, Y. J. 외, 'Inhibitory Effect of Pentose on Biofilm Formation by Oral Bacteria', International Journal of Oral Biology, 2010, 35권, 4호, 페이지 203-207 요약; 및 페이지 205 참조.	1-9, 11
Y	JANG, Y. J. 외, 'Autoinducer 2 of Fusobacterium nucleatum as a target molecule to inhibit biofilm formation of periodontopathogens', Archives of oral biology, 2013, 58권, 1호, 페이지 17-27 요약; 및 페이지 18, 25 참조.	1-9, 11
A	BISWAS, I. 외, 'Regulation of gbpC expression in Streptococcus mutans', Journal of bacteriology, 2007, 189권, 18호, 페이지 6521-6531 요약 참조.	1-9, 11
A	US 4291045 A (MACKAY, D. A. 외) 1981.09.22 요약; 컬럼 5; 및 청구항 1-2 참조.	1-9, 11

☒ 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

2015년 03월 25일 (25.03.2015)

국제조사보고서 발송일

2015년 03월 26일 (26.03.2015)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

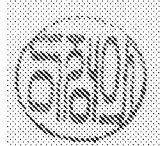
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 ++82 42 472 7140

심사관

이정아

전화번호 +82-42-481-8740



C(계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	LEE, H. J. 외, `Synergistic inhibition of Streptococcal biofilm by ribose and xylitol`, Archives of oral biology, Epub. 2014.11.15., 60권 2호, 페이지 304-312 전체 문헌 참조.	1-9, 11

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 10
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제10항은 치료에 의한 사람의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제 17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1 (iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 4291045 A	1981/09/22	없음	