(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0116111
(43) 공개일자 2014년10월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/63 (2006.01) *A61K 8/41* (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7019874
(22) 출원일자(국제) 2011년12월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년07월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/066482
(87) 국제공개번호 WO 2013/109236
국제공개일자 2013년07월25일

(71) 출원인
브라이엄 영 유니버시티
미국 84602 유타주 프로보 3760 에이치비엘엘 테크놀로지 트랜스퍼 오피스
(72) 발명자
바즈케즈, 조
미국 08690 뉴저지주 해밀턴 브랜디와인 웨이 8
첸, 단단
미국 08817 뉴저지주 에디슨 블루베리 코트 1110
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **구강 관리 조성물**

(57) 요 약

양이온성 스테로이드 화합물 및 4차 암모늄 화합물을 포함하는 수성 구강용 조성물; 및 그의 제조 및 사용 방법이 본원에 개시된다.

(72) 발명자

트리베디, 하쉬 엠.

미국 08844 뉴저지주 힐스보로 버니스턴 코트 30

메레테아브, 앰마누엘

미국 08854 뉴저지주 피스캐터웨이 쏘톤 레인 9

두-썸, 로렌스

미국 08540 뉴저지주 프린스턴 우드필드 코트 16

셰브지크, 그레고리

미국 08822 뉴저지주 플레밍턴 애버딘 서클 29

하오, 지강

미국 08807 뉴저지주 브리지워터 텐 브록 코트 24

특허청구의 범위

청구항 1

양이온성 스테로이드 화합물; 및

4차 암모늄 화합물

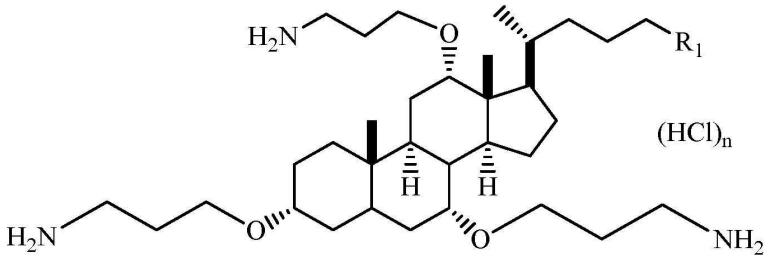
을 포함하는 수성 구강 관리용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물이 구강청정제인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 양이온성 스테로이드 화합물이 하기 화학식(I)의 화합물인 조성물.

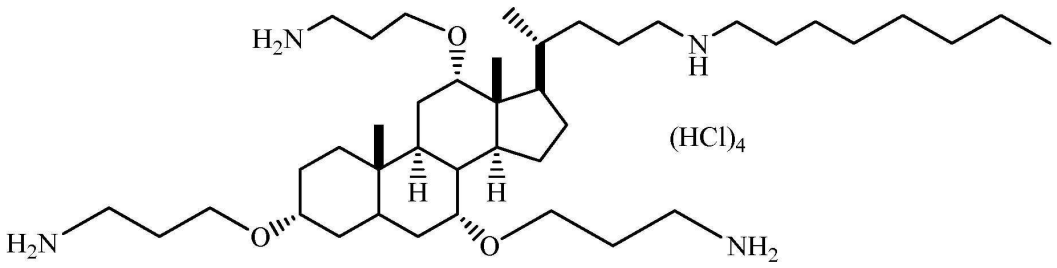


(I)

상기 화학식에서, R_1은 -OH 및 NH-R_2로부터 선택되며, R_2는 C_2-C_{14} 알킬, C_2-C_{14} 알케닐 또는 C_2-C_{14} 알키닐이며, n은 3 또는 4이다

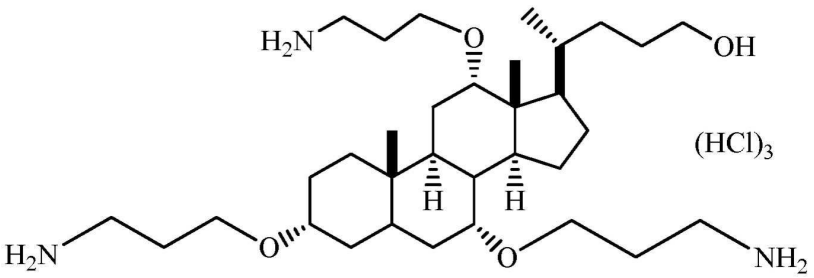
청구항 4

제3항에 있어서, 화학식(I)의 화합물이 하기 화학식(II)의 화합물



(II)

및 하기 화학식(III)의 화합물

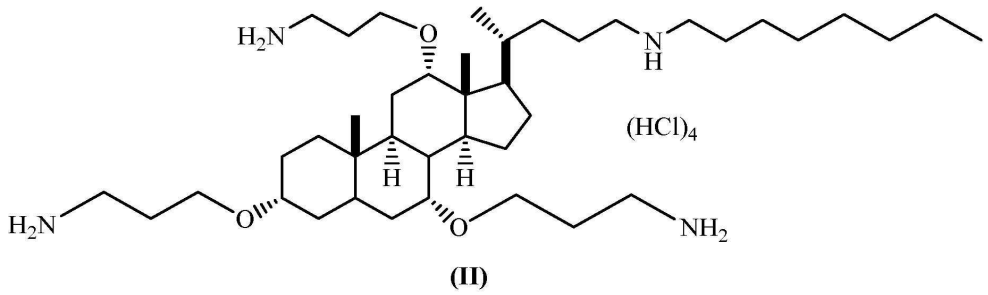


(III)

로부터 선택된 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온성 스테로이드 화합물이 하기 화학식(II)의 화합물인 조성물.



(II)

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 4차 암모늄 화합물이 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 메틸벤제토늄 클로라이드, 세트알코늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세트리모늄, 세트리미드, 도파늄 클로라이드, 테트라에틸암모늄 브로마이드, 디데실디메틸암모늄 클로라이드 및 도미펜 브로마이드로부터 선택된 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 4차 암모늄 화합물이 세틸피리디늄 클로라이드를 포함하는 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온성 스테로이드 화합물이 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 0.1 중량%의 농도로 존재하는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 4차 암모늄 화합물이 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 0.1 중량%의 농도로 존재하는 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온성 스테로이드 화합물 및 4차 암모늄 화합물이 조성물에서 그들 각각의 농도에 기준하여 1:1 중량비로 존재하는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온성 스테로이드 화합물이 조성물의 약 0.05 중량%의 농도로 존재하는 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 4차 암모늄 화합물이 조성물의 약 0.05 중량%의 농도로 존재하는 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 플루오린화제1주석, 플루오린화나트륨, 플루오린화칼륨, 모노플루오로인산나트륨, 플루오로규산나트륨, 플루오로규산암모늄, 플루오린화아민, 플루오린화암모늄, 및 이들 중 둘 이상의 조합으로부터 선택된 플루오라이드 이온 공급원을 더 포함하는 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 플루오라이드 이온 공급원이 플루오린화나트륨을 포함하는 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 필요로 하는 대상체의 구강에 투여하는 것을 포함하는, 구강의 질환 또는 상태의 치료 방법.

청구항 16

양이온성 스테로이드 화합물을 포함하는 조성물을 필요로 하는 대상체의 구강에 투여하는 것을 포함하는, 구강의 염증 상태의 치료 방법.

청구항 17

양이온성 스테로이드 화합물을 포함하는 조성물을 필요로 하는 대상체의 구강에 투여하는 것을 포함하는, 휘발성 황 화합물의 감소 방법.

명 세 서

배 경 기 술

[0001] 세라제닌(Ceragenin)은 스테롤 골격으로부터 합성 제조되는 양이온성 스테로이드 항미생물제이다.

[0002] 4차 암모늄 화합물은 항균 활성을 갖는 것으로 알려져 있으며 구강 관리에서 이들의 용도 또한 알려져 있다. 그러나, 4차 암모늄 화합물과 양이온성 스테로이드 화합물의 조합을 포함하는 구강 관리 제품은 지금까지 알려져 있지 않다.

발명의 내용

[0003] 본 발명의 일부 실시양태는 양이온성 스테로이드 화합물 및 4차 암모늄 화합물을 포함하는 수성 구강 관리 조성물을 제공한다.

[0004] 다른 실시양태는 앞의 청구항에 따른 조성물을 필요로 하는 대상체의 구강에 투여하는 것을 포함하는, 구강의 질환 또는 상태의 치료 방법을 제공한다.

[0005] 본 발명의 추가적 응용 가능 분야는 이하에서 제공되는 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 상세한 설명 및 특정 예시는 발명의 바람직한 실시양태를 나타내지만, 단지 예시적 목적일 뿐으로 발명의 범위를 제한할 의도가 아니라는 점을 이해해야 한다.

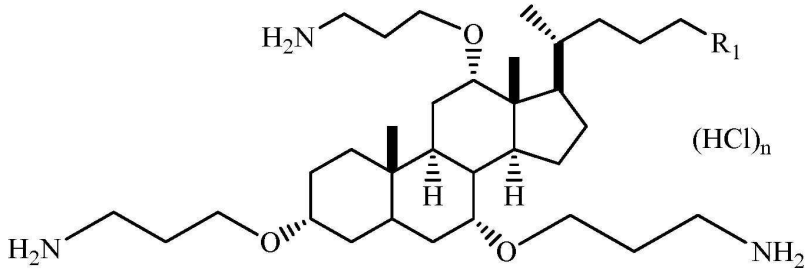
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0006] 본 발명의 일부 실시양태는 양이온성 스테로이드 화합물 및 4차 암모늄 화합물을 포함하는 수성 구강 관리 조성물을 제공한다.

[0007] 본원에서 사용되는 용어 "수성"은 약 40 중량% 이상의 자유수 함량을 의미한다.

[0008] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 40 내지 약 97 중량%의 자유수를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 50 중량% 초과의 자유수를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 50 내지 약 90 중량%의 자유수를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 60 내지 약 85 중량%의 자유수를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 73 중량% 내지 약 83 중량%의 자유수를 포함한다. 일부 실시양태는 약 74 중량%, 약 75 중량%, 약 76 중량%, 약 77 중량%, 약 78 중량%, 약 79 중량%, 약 80 중량%, 약 81 중량% 또는 약 82 중량%의 자유수를 포함한다.

[0009] 일부 실시양태에서, 양이온성 스테로이드 화합물은 화학식(I)의 화합물이며

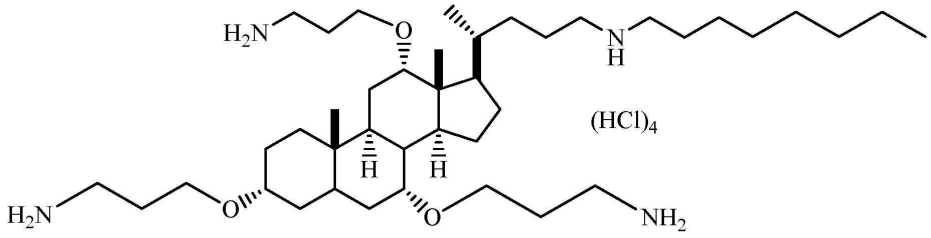


(I)

[0010]

[0011] 여기서 R_1은 -OH 및 NH-R_2로부터 선택되고, R_2는 C_2-C_{14} 알킬, C_2-C_{14} 알케닐 또는 C_2-C_{14} 알키닐이며, n은 3 또는 4이다.

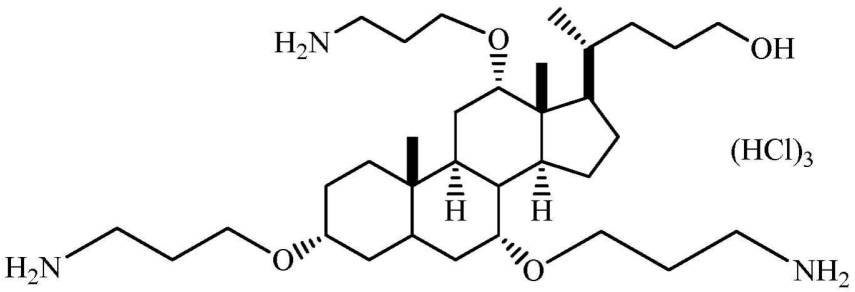
[0012] 일부 실시양태는 화학식(I)의 화합물이 화학식(II)의 화합물



(II)

[0013]

[0014] 및 화학식(III)의 화합물

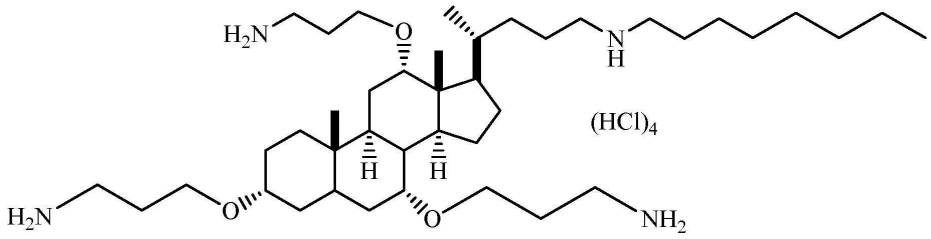


(III)

[0015]

[0016] 로부터 선택된 조성물을 제공한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 양이온성 스테로이드 화합물은 화학식(II)의 화합물이다.



(II)

[0018]

[0019] 일부 실시양태에서, 양이온성 스테로이드 화합물은 약 500 내지 약 1000의 분자량을 가진다. 일부 실시양태에서, 양이온성 스테로이드 화합물은 약 650 내지 약 850의 분자량을 가진다.

[0020] 일부 실시양태에서, 양이온성 스테로이드 화합물은 조성물에서 약 0.01 중량% 내지 약 0.1 중량%의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 양이온성 스테로이드 화합물은 조성물의 약 0.05 중량%의 농도로 존재한다.

[0021] 일부 실시양태에서, 4차 암모늄 화합물은 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 메틸벤제토늄 클로라이드, 세트알코늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 세트리모늄, 세트리미드, 도파늄 클로라이드, 테트라에틸암모늄 브로마이드, 디데실디메틸암모늄 클로라이드 및 도미펜 브로마이드로부터 선택된다. 일부 실시양태에서 4차 암모늄 화합물은 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.

[0022] 4차 암모늄 화합물은 유기 라디칼이 원래의 암모늄 양이온의 4개의 수소를 모두 치환한 암모늄 염의 기이다. 이들은 4 개의 유기 라디칼 및 1 개의 산 라디칼에 연결된 중심 질소 원자를 가진다. 예시적 발명의 용도에 적합한 4차 암모늄 화합물의 예시는 벤즈알코늄 또는 벤제토늄 브로마이드 또는 플루오라이드를 포함하나 이들에 제한되지 않는 다른 벤즈알코늄 또는 벤제토늄 할라이드, 세틸 p-알킬아미도프로프알코늄 클로라이드, 베헨알코늄 클로라이드, 베헨트리모늄 메토술페이트, 베헨아미도프로필에틸디모늄 에토술페이트, 스테아르알코늄 클로라이드, 올레알코늄 클로라이드, 세트리모늄 클로라이드, 데퀄리늄 클로라이드, N-미리스틸-N-메틸-모르폴리늄 메틸 술페이트, 폴리[N-[3-(디메틸암모니오)프로필]-N'-[3-(에틸렌옥시에텔렌디메틸암모-이니오)프로필]우레아 디클로라이드], 알파-4-[1-트리스(2-히드록시에틸)암모늄 클로라이드-2-부테닐]-오메가-트리스(2-히드록시에틸)암모늄 클로라이드, 폴리[옥시에틸렌(디메틸이미니오)에틸렌(디메틸이미니오)-에틸렌 디클로라이드]를 추가로 포함한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 4차 암모늄 화합물은 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 0.1 중량%의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 4차 암모늄 화합물은 조성물의 약 0.05 중량%의 농도로 존재한다.

[0024] 일부 실시양태에서, 양이온성 스테로이드 화합물 및 4차 암모늄 화합물은 조성물에서 중량 기준으로 그들의 각각의 농도에 기준하여 1:1의 비로 존재한다.

[0025] 본 발명의 일부 실시양태는 플루오린화제1주석, 플루오린화나트륨, 플루오린화칼륨, 모노플루오로인산나트륨, 플루오로규산나트륨, 플루오로규산암모늄, 플루오린화아민, 플루오린화암모늄, 및 이들 중 둘 이상의 조합으로부터 선택된 플루오린화 이온 공급원을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 플루오린화 이온 공급원은 플루오린화나트륨을 포함한다.

[0026] 다른 실시양태는 앞의 청구항에 따른 조성물을 필요로 하는 대상체의 구강에 투여하는 것을 포함하는, 구강의 질환 또는 상태의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 구강의 질환 또는 상태는 염증 질환 또는 상태이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태는 치은염, 치주염 및 충치로부터 선택된다.

[0027] 일부 실시양태에서, 본 발명은 양이온성 스테로이드 화합물을 포함하는 조성물을 필요로 하는 대상체의 구강에 투여하는 것을 포함하는, 구강의 염증 상태의 치료 방법을 제공한다.

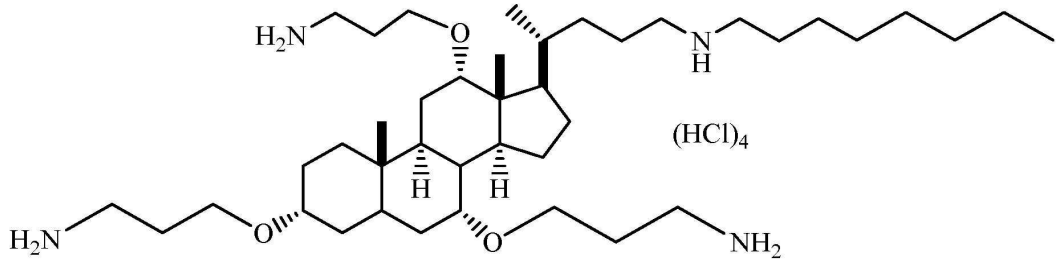
[0028] 일부 실시양태는 본 발명의 조성물의 유효량을 필요로 하는 대상체의 구강에 투여하는 것을 포함하는, 구취의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서 본 발명의 조성물은 악취 생성 타액 세균으로부터 생성되는 휘발성 황 화합물(VSC)을 감소시킨다.

[0029] 본 발명자들은 양이온성 스테로이드 화합물(예컨대, 세라제닌) 및 4차 암모늄 화합물(예컨대, 세틸피리디늄 클로라이드)의 조합이 예상치 않게 강화된 항균 활성을 제공한다는 점을 발견했다.

[0030] 본원에서 용어 "세라지닌(ceraginin)"은 세라지닌의 조합을 포함하며 "4차 암모늄 화합물"은 4차 암모늄 화합물의 조합을 포함한다.

[0031] 세라제닌은 양이온성 스테로이드 항생제(CSA)이다. 이들은 합성 제조될 수 있으며 스테롤 골격과 그에 부착된 아미노산 및 다른 화학기로 구성된 작은 분자 화합물이다. 이들 화합물은 특정 바이러스, 진균류 및 세균의 음으로 하전된 세포막에 정전기적으로 끌리는 알짜 양전하를 가진다. CSA는 이러한 막에 대해 높은 결합 친화력을 가지며 표적 막을 신속하게 붕괴시켜 신속한 세포사멸에 이르게 한다.

[0032] 세라지닌의 양이온 특성은 퀩티드의 양이온 전하를 모방한다. 본 발명에서 유용하다고 여겨지는 세라지닌은 US 특허 제6,767,904에 개시된다. 일 실시양태에서 세라지닌은 화학식(II)의 화합물이다.



(II)

[0033]

[0034] 세라제닌 및 4차 암모늄 화합물의 생물학적 활성은 일정 시간 동안 흡광도(OD)의 변화가 관찰되지 않는 최소의 농도가 최소 억제 농도(MIC)로 기록되는 "최소 억제 농도(MIC)" 분석과 같은 당업자의 표준법으로 결정될 수 있다. 단독 화합물이 화합물 없는 대조군에 대해 테스트되면, 단독 화합물의 항균 효과가 결정된다.

[0035] 대안으로, "부분 억제 농도(FIC)"가 화합물간의 시너지의 결정에 또한 유용하다. 본 발명에서 용어 "시너지성" 및 "시너지"는 둘 이상의 화합물의 적용으로부터 개별 화합물의 적용에 의해 생성되는 항균 효과의 합보다 더 큰 항균 효과를 생성하는 항균 효과를 의미한다. FIC 과정으로 화합물의 조합의 시너지성 효과를 결정할 수 있다. FIC는 예컨대, 미세적정 플레이트의 일 차원에서는 한 화합물, 다른 차원에서는 다른 화합물로 하는 바둑판식 적정에 의해 수행될 수 있다. FIC는 다른 화합물의 MIC에 대한 한 화합물의 영향, 또는 그 반대의 영향을 관찰함으로써 계산된다. 1의 FIC는 화합물의 영향이 가산적임을 나타내고 1 미만의 FIC는 시너지를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 0.7 미만의 FIC는 평가되는 화합물간의 시너지를 나타낸다.

[0036] 본원에 사용되기로, FIC는 FIC = A + B 로 결정될 수 있으며, 여기서 A = (조합 X + Y의 MIC)/(X 단독의 MIC), B = (조합 X + Y의 MIC)/(Y 단독의 MIC)이다.

[0037] 본 발명의 항균 화합물의 조합은 구강 세균과 같은 광범위한 미생물에 대해 효과적이다. 이러한 세균의 예시는 *악티노미세스 비스코수스(Actinomyces viscosus), 스트렙토코쿠스 뮤탄스(Streptococcus mutans), 포르피로모나스 긴기발리스(Porphyromonas gingivalis), 푸소박테리움 누클레아툼(Fusobacterium nucleatum)* 등을 포함하나, 이들에 반드시 제한되지 않는다.

[0038] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 약 30초 이후 항미생물 효과를 제공할 수 있다. 30초는 구강청정제의 통상적인 사용 시간에 상응하기 때문에 이 능력은 구강청정제의 형태인 본 발명의 실시양태에 특히 유리하다.

[0039] 일부 실시양태에서, 조성물은 완충제, 예컨대, 인산나트륨 완충액(예컨대, 일염기성 인산나트륨 및 인산이나트륨)을 포함한다.

[0040] 일부 실시양태에서, 조성물은 습윤제를 포함한다. 본원에서 유용한 습윤제는 다가 알코올 즉 글리세린, 소르비톨, 자일리톨 또는 저분자량 PEG, 알킬렌 글리콜 즉 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 습윤제는 공기 노출 시에 반죽이나 겔 조성물의 경화를 방지하도록 작동할 수 있다. 다양한 실시양태에서 습윤제는 또한 감미료로 기능할 수 있다.

[0041] 일부 실시양태에서, 습윤제는 약 1 중량% 내지 약 40 중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 습윤제는 소르비톨이다. 일부 실시양태에서 소르비톨은 약 5 내지 약 25 중량%의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서 소르비톨은 약 5 내지 약 15 중량%의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서 소르비톨은 약 10 중량%의 농도로 존재한다. 본원에서 소르비톨의 언급은 70 % 수용액으로 상업적으로 이용가능한 통상의 물질을 의미한다. 일부 실시양태에서, 총 습윤제 농도는 약 1 내지 약 60 중량%이다. 일부 실시양태에서, 습윤제는 글리세린이다. 일부 실시양태에서, 글리세린은 약 5 내지 약 15 중량%의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서 글리세린은 약 7.5 중량%의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 습윤제는 프로필렌 글리콜이다. 일부 실시양태에서, 프로필렌 글리콜은 약 5 내지 약 15 중량%의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 프로필렌 글리콜은 약 7 중량%의 농도로 존재한다.

[0042] 일부 실시양태에서, 조성물은 셀룰로스 중합체 즉 히드록시알킬 메틸 셀룰로스(즉 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시부틸 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 메틸 셀룰로스, 히드록시메틸 메틸 셀룰로스 및 히드록시에틸프로필 메틸 셀룰로스); 카르복시알킬 메틸셀룰로스(즉 카르복시프로필 메틸 셀룰로스, 카르복시부틸 메틸 셀룰로스, 카르복시에틸 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 메틸 셀룰로스 및 카르복시에틸프로필 메틸 셀룰로스);

히드록시알킬 셀룰로스(즉 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시부틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스 및 히드록시에틸프로필 셀룰로스); 알킬 셀룰로스(즉 프로필 셀룰로스, 부틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스); 카르복시알킬 셀룰로스(즉 카르복시프로필 셀룰로스, 카르복시부틸 셀룰로스, 카르복시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스 및 카르복시에틸프로필 셀룰로스), 및 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 셀룰로스 중합체는 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다.

[0043] 일부 실시양태에서, 조성물은 검 중합체 즉 카라기난 검, 크산탄 검, 및 그의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 검 중합체는 크산탄 검을 포함한다.

[0044] 일부 실시양태는 폴리아크릴레이트 중합체 또는 공중합체 즉 카르보머를 포함한다. 일부 실시양태에서, 폴리아크릴레이트 중합체 또는 공중합체는 폴리알케닐 폴리에테르와 교차결합된 아크릴산의 동종중합체 및 공중합체로부터 선택된다. 카르보머로 알려진 아크릴산의 합성 고분자량 중합체는 알릴 에테르 펜타에리트리톨, 수크로스의 알릴 에테르 또는 프로필렌의 알릴 에테르와 교차결합된 아크릴산의 동종중합체일 수 있다. 카르보머는 "카르보머 동종중합체 타입 A"의 USP 분류를 가진다. 카르보머는 수분을 흡착, 유지하고 이들의 원래 부피의 수 배로 팽창하는 능력을 가진다. 카르보머 코드(910, 934, 940, 941, 971, 974 및 934P)는 분자량의 표시이며 중합체의 특정 성분이다. 카르보머는 루브리졸(Lubrizol) 등의 회사에서 상표명 카르보폴(Carbopol)®로 상업적으로 이용가능하다.

[0045] 일부 실시양태는 본원에 기술된 임의의 실시양태에서 제시된 성분들을 결합함으로써 얻거나 얻을 수 있는 조성물을 제공한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 조성물은 구강청정제, 구강헹굼제, 무스, 폼, 구강 스프레이, 로젠지(lozenge), 정제, 치과 도구, 및 애완 동물 관리 제품으로부터 선택되는 형태를 가진다. 일부 실시양태에서, 조성물은 구강청정제 또는 구강헹굼제이다.

[0047] 본 발명의 일부 실시양태는 중량 기준으로 다음 성분들을 포함하는 수성 조성물을 제공한다.

성분	농도 범위 (% wt/wt)
물	50 – 90
습윤제	1 - 25
계면활성제	0.01- 10
방부제	0.01- 1
향	0.01- 1
셀룰로스 중합체	0.01- 0.5
검 중합체	0.01- 0.5
폴리아크릴레이트 중합체 또는 공중합체	0.01- 0.5
플루오린화나트륨	0- 0.05
에틸 알코올	0 - 8
감미료	0.01- 0.5
세틸피리디늄 클로라이드	0.01- 1
화학식(II)의 화합물	0.01- 1

[0048]

[0049] 일부 실시양태는 본 발명의 임의의 실시양태를 필요로 하는 대상체의 구강에 투여하는 것을 포함하는 구취의 치료 방법을 제공한다.

[0050] 일부 실시양태는 착색제를 포함한다. 색소와 같은 착색제는 색소 즉 FD&C 레드 제3호(테트라아이오도플루오레신의 나트륨 염), 푸드 레드 17, 6-히드록시-5-{(2-메톡시-5-메틸-4-술포페닐)아조}-2-나프탈렌술폰산의 이나트륨 염, 푸드 옐로우 13, 퀴노프탈론 또는 2-(2-퀴놀릴)인단디온의 모노 및 디술폰산의 혼합물의 나트륨 염, FD&C 옐로우 제5호(4-p-술포페닐아조-1-p-술포페닐-5-히드록시피라졸-3 카르복실산의 나트륨 염), FD&C 옐로우 No. 6(p-술포페닐아조-B-나프톨-6-모노술포네이트의 나트륨 염), FD&C 그린 제3호(4-{[4-(N-에틸-p-술포벤질아미노)-페닐]-(4-히드록시-2-술포늄페닐)-메틸렌}-[1-(N-에틸-N-p-술포벤질)-.델타.-3,5-시클로헥사디엔이민]의 이나트륨 염]), FD&C 블루 제1호(디벤질디에틸-디아미노-트리페닐카르비놀 트리술폰산 경석고의 이나트륨 염), FD&C 블루 제2호(인디고틴의 디술폰산의 나트륨 염) 및 이들의 다양한 비율의 혼합물을 포함하는, 식품 및 섭취 의약품에서의 사용을 위한 식약품 및 화장품 법(Food Drug & Cosmetic Act) 하에 현재 인증된 식품 색상 첨가제일 수 있다. 통상적으로, 착색제는 만약 포함된다면 매우 적은 양으로 존재한다.

[0051] 향미제는 본 발명의 일부 일시양태에 또한 포함될 수 있다. 이러한 향료는 합성 착향 오일 및 착향 방향, 및/또는 식물, 잎, 꽃, 과일 등으로부터 유래된 오일, 함유 수지 및 추출물, 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 대표적인 착향 오일은 스피아민트 오일, 시나몬 오일, 페퍼민트 오일, 클로브 오일, 베이 오일, 타임 오일, 시더잎 오일, 넛멕 오일, 세이지 오일, 및 비터 아몬드 오일을 포함한다. 이들 향미제는 개별적으로나 혼합물로서 사용될 수 있다. 흔히 사용되는 향은 개별적으로나 혼합물로 이용되는 민트 즉 페퍼민트, 인공 바닐라, 시나몬 유도체, 및 다양한 과일 향을 포함한다. 일반적으로, 문헌[Chemicals Used in Food Processing, publication 1274 by the National Academy of Sciences, pages 63-258]에 기재된 것과 같은 임의의 향료 또는 식품 첨가제가 사용될 수 있다. 통상적으로, 향미제는 만약 포함된다면 약 0.01-1 중량%로 존재한다. 일부 실시양태에서, 향미제는 약 0.2 중량%로 존재할 수 있다.

[0052] 감미료는 천연 및 인공 감미료를 포함한다. 적당한 감미료는 수용성 감미제 즉 단당류, 이당류 및 다당류 즉 크실로스, 리보스, 글루코스(덱스트로스), 만노스, 갈락토스, 프룩토스(레불로스), 수크로스(설탕), 말토스, 수용성 인공 감미료 즉 가용성 사카린 염, 즉, 나트륨 또는 칼슘 사카린 염, 시클라메이트 염 디펩티드 기반의 감미료, 즉 L-아스파르트산 유래 감미료, 즉 L-아스파르틸-L-페닐알라닌 메틸 에스테르(아스파르탐)를 포함한다. 일반적으로, 감미료의 유효량은 특정 조성을 위해 원하는 단맛의 수준을 제공하기 위해 활용되며, 선택되는 감미료에 따라 달라질 것이다. 이 양은 보통 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%일 것이다. 일부 실시양태에서, 감미료는 나트륨 사카린이고 조성물의 약 0.01 중량%로 존재한다.

[0053] 임의적으로 구강 청량제가 제공될 수 있다. 아연 염 즉 아연 글루코네이트, 아연 시트레이트 및 아연 클로라이트, 알파-이오논 및 그의 혼합물을 제한없이 포함하는 임의의 구강 적합성 구강 청량제가 사용될 수 있다. 하나 이상의 구강 청량제는 임의적으로 구강 청량에 유효한 총량으로 존재한다.

[0054] 임의적으로, 조성물은 치석 제어제(항치석제)를 포함할 수 있다. 그 중에서 본원에서 유용한 치석 제어제는 인산염 및 폴리인산염(예컨대 피로인산염), 폴리아미노프로판술폰산(AMPS), 폴리올레핀 술포네이트, 폴리올레핀 포스페이트, 디포스포네이트 즉 아자시클로알칸-2,2-디포스포네이트(예컨대, 아자시클로헵탄-2,2-디포스폰산), N-메틸 아자시클로펜탄-2,3-디포스폰산, 에탄-1-히드록시-1,1-디포스폰산(EHDP) 및 에탄-1-아미노-1,1-디포스포네이트, 포스포노알칸 카르복실산 및 이들 작용제의 임의의 염, 예컨대 이들의 알칼리 금속 및 암모늄 염을 포함한다. 유용한 무기 인산염 및 폴리인산염은 일염기성, 이염기성 및 삼염기성 인산나트륨, 트리폴리인산나트륨, 테트라폴리인산나트륨, 피로인산모노-, 디-, 트리- 및 테트라나트륨, 트리메타인산나트륨, 헥사메타인산나트륨 및 그의 혼합물을 포함하며, 여기서 나트륨은 임의적으로 칼륨이나 암모늄으로 대체될 수 있다. 다른 유용한 항치석제는 폴리카르복실레이트 중합체 및 폴리비닐 메틸 에테르/말레산 무수물(PVME/MA) 공중합체, 즉 뉴저지주 웨인(Wayne) ISP의 간트레즈(Gantrez)™ 브랜드로 이용가능한 것들을 포함한다.

[0055] 일부 실시양태에서, 치석 제어제는 약 0.01 내지 10 중량%의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 치석 제어제는 약 1 중량%의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 치석 제어제는 완충제로 작용하기도 한다. 예컨대, 인산염 완충 시스템에서, 일염기성 인산나트륨은 약 0.01 내지 약 5 중량%의 농도로 존재하며, 인산이나트륨은 약 0.01 내지 약 5 중량%의 농도로 존재하며, 정확한 비는 제제 중의 기타 부형제 및 원하는 pH에 따라 달라진다.

[0056] 항산화제는 또다른 유형의 임의적인 첨가제이다. 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 비타민 A, 카로티노이드, 비타민 E, 플라보노이드, 폴리페놀, 아스코르브산, 허브 항산화제, 클로로필, 멜라토닌, 및 그의 혼합물을 포함하는 임의의 구강 적합성 항산화제가 사용될 수 있다.

[0057] 또한 예컨대 구갈의 개선에 유용한 임의적인 타액 자극제가 포함될 수 있다. 식품산 즉 시트르산, 락트산, 말산, 숙신산, 아스코르브산, 아디프산, 푸마르산, 및 타르타르산, 및 그의 혼합물을 제한 없이 포함하는 임의의 구강 적합성 타액 자극제가 사용될 수 있다. 하나 이상의 타액 자극제는 타액 자극에 유효한 총량으로 임의적으로 존재한다.

[0058] 임의적으로, 항플라크제(예컨대, 플라크 붕괴제)가 포함될 수 있다. 주석, 구리, 마그네슘 및 스트론튬 염, 디메티콘 코폴리올 즉 세틸 디메티콘 코폴리올, 파파인, 글루코아밀라제, 글루코스 옥시다제, 우레아, 칼슘 락테이트, 칼슘 글리세로포스페이트, 스트론튬 폴리아크릴레이트 및 그의 혼합물을 제한 없이 포함하는 임의의 구강 적합성 항플라크제가 사용될 수 있다.

[0059] 임의적 탈민감화제는 시트르산칼륨, 염화칼륨, 타르타르산칼륨, 중탄산칼륨, 중탄산칼륨, 옥살산칼륨, 질산칼

륨, 스트론튬 염, 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0060] 일부 실시양태에서, 방법은 본원에 개시된 조성물로 구강을 헹구는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서 5 ml 이상의 조성물로 양치된다. 일부 실시양태에서, 10 ml 이상이 사용된다. 일부 실시양태에서, 10-50 ml이 사용된다. 일부 실시양태에서, 15-25 ml 이상이 사용된다. 일부 실시양태에서, 15 ml 이상이 사용된다. 일부 실시양태에서, 개인은 하루 수 회씩 조성물로 양치한다. 일부 실시양태에서, 개인은 수 일 동안 조성물로 양치한다. 일부 실시양태에서, 개인은 매 4 내지 6 시간마다 하루 6 회까지 조성물로 양치한다.

[0061] 전반에 걸쳐 사용되기로, 범위는 범위 이내의 각각 그리고 모든 값을 기술하기 위해 약칭으로 사용된다. 범위 이내의 임의의 값은 범위의 종점으로 선택될 수 있다. 더욱이, 본원에서 인용된 모든 참고문헌은 이에 전체로서 참고문헌으로 포함된다. 본 개시와 인용 문헌 사이에 정의상의 충돌이 있으면, 본 개시가 우선한다.

[0062] 달리 명시되지 않는 한, 본원과 명세서 내 다른 곳에서 표현되는 모든 백분율과 양은 중량 기준 백분율을 의미함을 이해하여야 한다. 주어진 양은 물질의 실제 중량에 기반한다.

[0063] <실시예>

실 시 예 1

[0064] 표 1(아래)은 본 발명의 두 예시적 조성물의 제제를 기술한다(조성물 I 및 조성물 II)

표 1

	조성물 I	**조성물 II**
성분	**중량%**	
수크랄로스	0.02	0.02
플루오린화나트륨	0.05	0.05
나트륨 벤조에이트	0.11	0.11
글리세린	7.5	7.5
소르비톨	5.5	5.5
프로필렌 글리콜	5	5
플루로닉 F127	0.15	0.15
에틸 알코올	--	6
물	81.57	75.57
세틸피리디늄 클로라이드	0.05	0.05
화학식(II)의 화합물	0.05	0.05
전체	**100**	**100**

[0065]

실 시 예 2

[0066] 예시적 제조 방법

[0067] 본 발명의 일부 실시양태는 다음 과정에 따라 제조될 수 있다. 예비-혼합물은 용기에 프로필렌 글리콜을 첨가하고 거기에 멘톨을 첨가함으로써 제조된다. 조합물은 멘톨이 분산될 때까지 혼합된다. 향이 첨가되고 약 3 분 동안 혼합된다. 그 다음 물이 주 믹서에 첨가되고 믹서가 켜진다. 그 다음 플루로닉이 충분히 분산될 때까지 첨가된다. 그 다음 사카린, 칼륨 소르베이트 및 화학식(II)의 화합물이 주 믹서에 첨가되고 약 3 분 동안 혼합된다. 시트르산이 주 믹서에 첨가되고 약 5 분 동안 혼합된다. 글리세린이 주 믹서에 첨가된다. 소르비톨이 주 믹서에 첨가되고 약 5 분 동안 혼합된다. 그 다음 예비-혼합물이 주 믹서에 첨가되고 약 15 분 동안 혼합된다.

실 시 예 3

[0068] 최소 억제 농도(MIC)를 평가하기 위해, 610 nm에서 0.2의 광학 밀도를 얻도록 로그기 24 시간의 배양의 농도가 트립신 소이 브로스(tryptic soy broth; TSB)로 희석함으로써 조정된다. 이렇게 하여 테스트용 세균 배양액이 준비된다.

[0069] 3 가지 용액, 즉 (1) 에탄올 내 1 % CPC 용액; (2) 물 내 화학식(II)의 화합물의 1 % 용액; 및 (3) 0.5 %의 화학식(II)의 화합물 + 0.5 %의 CPC가 제조된다. 용액은 TSB에서 1:9로 희석된다. 이들은 96-웰 플레이트에 첨가되고 플레이트에 걸쳐 계대 희석(2 배)된다. 0.2 OD의 세균 접종액 100 μL가 모든 웰에 첨가된다. 플레이트는 밤새 인큐베이션되고 다음날 플레이트 판독기에서 판독된다.

표 2

활성제	MIC (ppm)
음성 대조물	>250
화학식(II)의 화합물	0.49
CPC	0.98
화학식(II)의 화합물 + CPC	<0.12

[0070] 0.5% CSA-13 + 0.5% CPC가 <0.4이면 시너지성이다.

실 시 예 4

[0071] 물이 음성 대조용으로 사용된다. 각 샘플이 0.04 ml씩 GC 헤드스페이스 바이알로 첨가되고 샘플당 2 번 테스트된다. 타액 접종액이 점심 이후 수집된 전타액 65 %, 탈이온화된 물 30 %, 및 FTG 배지 5 %를 사용하여 제조된다. 3 밀리리터의 타액 혼합물이 샘플을 포함하는 바이알에 첨가된다. 타액 혼합물 및 샘플을 포함하는 바이알에 뚜껑이 씌워진다.

[0072] 뚜껑이 씌워진 바이알은 37 ℃ 수조에서 진탕하면서 밤새 인큐베이션된다. 가스 크로마토그래피(GC)가 음성 대조물에 대한 휘발성 황 화합물(VSC)의 감소량을 결정하기 위해 활용된다.

[0073] 표 3(아래)에서 기술된 데이터는 본 발명의 조성물이 휘발성 황 화합물의 감소에 효과적이며 따라서 구취의 치료에 효과적일 수 있음을 설명한다.

표 3

제제	VSC의 감소
음성 대조물	13.1
화학식(II)의 화합물 0.05 %	97

[0074]

실 시 예 5

[0075] 이 분석에서, 두 형광 색소가 세균 생존력의 빠른 측정을 제공하기 위해 사용된다.

[0076] OD~0.6의 혼합종 세균 케모스태트 배양으로부터의 샘플을 멸균 1.5 mL 마이크로원심분리 튜브에 옮기고 세균을 펠렛화하기 위해 12,000 x g에서 10 분 동안 원심분리한다. 그 다음 세균은 100 μL의 멸균 인산염 완충 식염수(PBS)에 재현탁된다. 샘플은 100 μL(고용량) 또는 20 μL(저용량)의 구강청정제 또는 대조용 용액으로 처리된다. 1.35 ml의 D/E 누트럴라이제이션 버퍼(Neutralization Buffer)(인비트로젠(Invitrogen))의 첨가에 의해 나타나는 것처럼, 살균은 30 초 이후 중단된다. 샘플은 세균을 펠렛화하기 위해 12,000 x g에서 10 분 동안 원심분리되고 펠렛은 세척을 위해 500 μL의 멸균 PBS에 재현탁되고, 그 다음 다시 원심분리된다. 최종적으로 샘플은 150 μL의 멸균 PBS로 재부유되고, 50 μL의 분액이 멸균 96-웰 플레이트의 각 세 개의 웰로 옮겨지며, 인비트로젠 박라이트 라이브/데드(BacLight Live/Dead) 세균 생존력 키트를 사용하여 세균 염색된다. 두 색소(SYTO9 색소[녹색] 및 프로피듐 아이오다이드 [적색])를 포함하는 50 ul의 2x 용액이 96-웰 플레이트 내의 샘플에 첨가된다. 플레이트는 차광되어 상온에서 15 분 동안 인큐베이션되고 여기 파장 485 nm 및 방출 파장 535 및 635 nm에서 형광 판독된다. 결과는 PBS 처리된 대조용 샘플에 대한 생존한 세포의 백분율로 나타난다.

[0077] 표 4(아래)는 본 발명의 조성물이 사용 30 초 이후 시너지성 항미생물 효과를 제공함을 설명한다.

표 4

제제	30 초에서 로그 감소
0.05% CPC	3.93
화학식(II)의 화합물 0.05 %	0.38
화학식(II)의 화합물 0.05 % + CPC 0.05%	7.52

[0078]

실 시 예 6

[0079] 화학식(II)의 화합물의 소염 활성이 6 가지 인간 염증성 시토카인, PGE_2, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, 및 GM-CSF에 대해 개별 실험 세트로, 즉 먼저 PGE2에 대해, 그 다음 5 개의 다른 시토카인에 대해 연구된다. 인간 단핵구 U937 세포는 열사(heat-killed)된 *P.긴기발리스(gingivalis)*(HKPG, 1 x 10^8 개의 세포)를 사용하여 세포를 자극함으로써 대식세포로 분화되고 그 다음 시토카인의 생성이 유도된다. 상이한 유형의 염증성 시토카인이 U973 세포에 의해 생성되고 상층액으로 방출된다.

[0080] 화학식(II)의 화합물은 세 가지 시토카인, IL-1β, IL-6, 및 TNF-α에 대해서 더 높은 소염 효능을 나타낸다. 구체적으로, 0.1 ppm 농도에서, 화학식(II)의 화합물은 21 %의 IL-1β, 60 %의 IL-6 및 80 %의 TNF-α를 감소시킨다.