(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0129254
(43) 공개일자 2023년09월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/55 (2006.01) *A61K 31/662* (2006.01)
A61K 8/11 (2006.01) *A61K 8/58* (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01) *A61K 8/88* (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01) *A61Q 11/00* (2006.01)
A61Q 11/02 (2006.01) *C07F 9/38* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 8/55 (2013.01)
A61K 31/662 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7026315
(22) 출원일자(국제) 2022년01월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년08월01일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2022/050009
(87) 국제공개번호 WO 2022/149126
국제공개일자 2022년07월14일
(30) 우선권주장
279966 2021년01월05일 이스라엘(IL)

(71) 출원인
오.와이.엠. 이노베이션 리미티드
이스라엘 4029100 베이트 헤루트 하오렌 스트리트 132
바 이란 유니버시티
이스라엘 5290002 라마트 간 피.오. 박스 1530
(72) 발명자
마르겔 슐로모
이스라엘 7621108 레호보트 하차니므 스트리트 8
슈타인메츠 한나
이스라엘 4931938 페타 티크바 하다르 가님 하라브 이샤야후메쇼레르 14/13
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

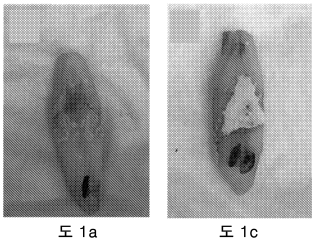
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 **치석 제거를 위한 포스포네이트 및 N-할라민 조성물**

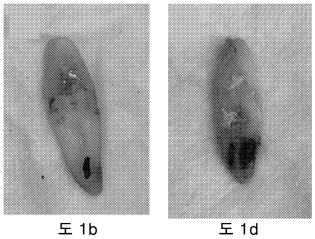
(57) 요 약

치아 관리를 위한 포스포네이트, N-할라민 또는 이들의 조합물을 포함하는 조성물 및 방법이 본원에서 제공된다. 구체적으로, 성숙 치석을 포함하는, 치석(결석)을 제거하기 위한 것이다.

대 표 도 - 도1



도 1a 도 1c



도 1b 도 1d

(52) CPC특허분류
A61K 8/11 (2013.01)
A61K 8/585 (2013.01)
A61K 8/8152 (2013.01)
A61K 8/88 (2013.01)
A61P 1/02 (2018.01)
A61Q 11/00 (2013.01)
A61Q 11/02 (2013.01)
C07F 9/3839 (2013.01)
A61K 2800/412 (2013.01)
(72) 발명자
겔버 첸
이스라엘 4250365 네타냐 베니 더블유. 라이히 스트리트 4아파트 31
골드슈타인 야르덴
이스라엘 4658110 헤르즐리야 아르벨 스트리트 14

명 세 서

청구범위

청구항 1

치아 관리 조성물로서, 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 상기 조성물의 0.05 중량% 내지 30 중량%의 양으로 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물.

청구항 2

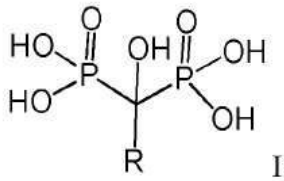
제1항에 있어서, 폴리-포스포네이트는 비스포스포네이트 화합물 또는 이의 염, 테트라-포스포네이트 화합물 또는 이의 염, 중합된 포스포네이트 또는 이의 염, 중합된 비스-포스포네이트 또는 이의 염, 또는 중합된 테트라-포스포네이트 또는 이의 염을 포함하는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 폴리-포스포네이트 또는 이의 염은 나노입자 또는 마이크로입자인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

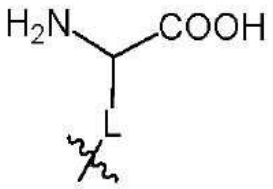
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리-포스포네이트 화합물은 화학식 I의 구조 또는 이의 염에 의해 표시되는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:

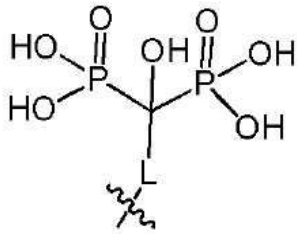


I;

여기서:

R은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴; 

, 또는



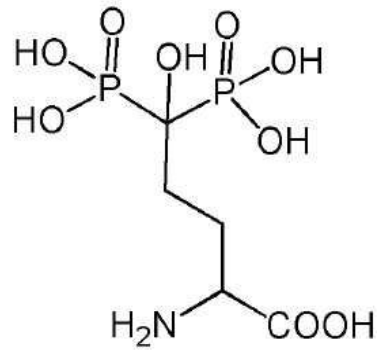
이며;

L은 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알키닐, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄이며; 여기서 아미노산의 측쇄는 탄소에 부착되고; 그리고

상기 알킬, 알킬아릴, 알키닐, 아릴, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄는 각각 치환되거나 비치환됨.

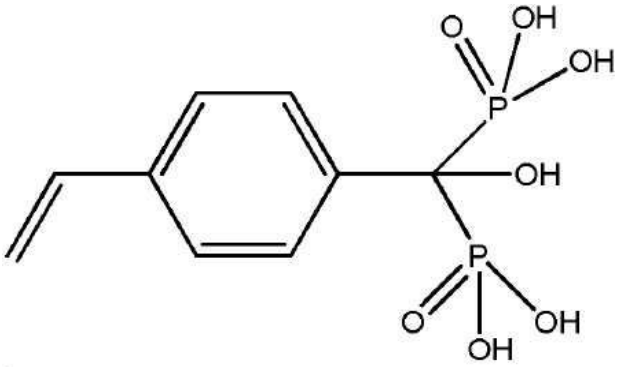
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리-포스포네이트 화합물은 다음의 구조(γ-Glu-BP) 또는 이의 염에 의해 표시되는 비스포스포네이트 화합물인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:



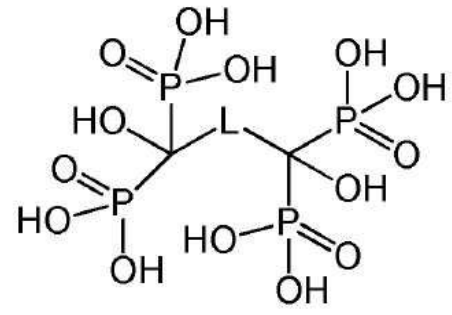
청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리-포스포네이트는 다음의 구조 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 비스포호프네이트 단량체에 기반한, 중합된 비스-포스포네이트인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:



청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리-포스포네이트는 다음의 구조 또는 이의 염에 의해 표시되는 테트라-포스포네이트 화합물인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:



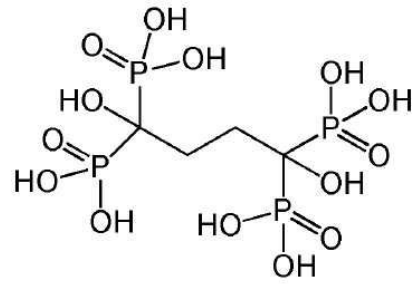
여기서,

L은 알킬, 알킬아릴, 알키닐, 아릴, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄이며; 여기서 아미노산의 측쇄는 탄소에 부착되고; 그리고

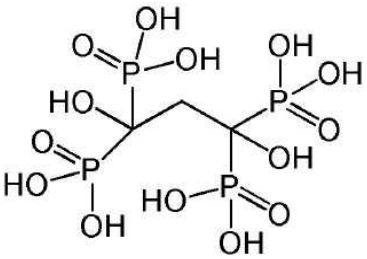
상기 알킬, 알킬아릴, 알키닐, 아릴, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄는 각각 치환되거나 비치환됨.

청구항 8

제7항에 있어서, 테트라-포스포네이트는 화합물은 다음의 구조(숙시닐 테트라 포스포네이트(-SUTP) 또는 이의 알칼리 염; 또는 말로닉 테트라 포스포네이트 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:



또는



.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 상기 조성물의 0.1 중량% 내지 10 중량%의 양으로 적어도 하나의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 추가로 포함하는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

청구항 10

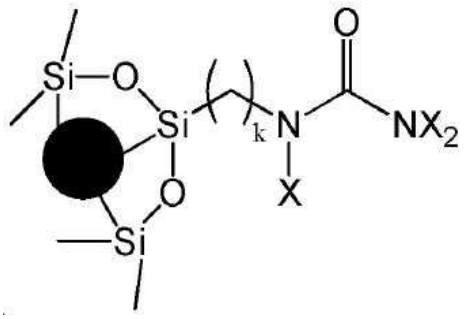
제9항에 있어서, N-할라민 화합물은 할로겐화된 1차 아민, 할로겐화된 2차 아민, 할로겐화된 아미드 또는 할로겐화된 우레아를 포함하는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, N-할라민계 입자는 나노입자 또는 마이크로입자인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

청구항 12

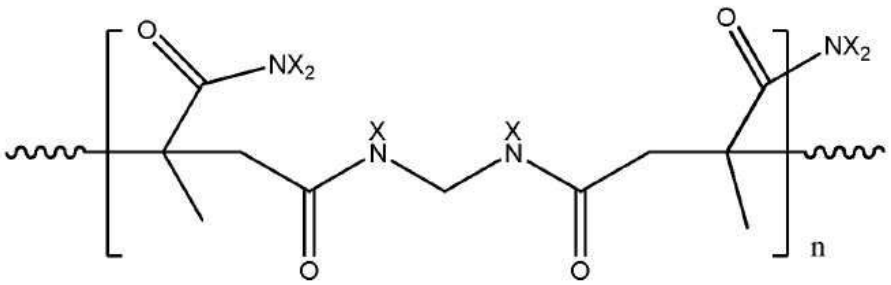
제9항 또는 제11항에 있어서, N-할라민계 입자는 다음의 구조에 의해 표시되는 코어/쉘 실리카 할라민-우레아 입자의 형태로 있는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:

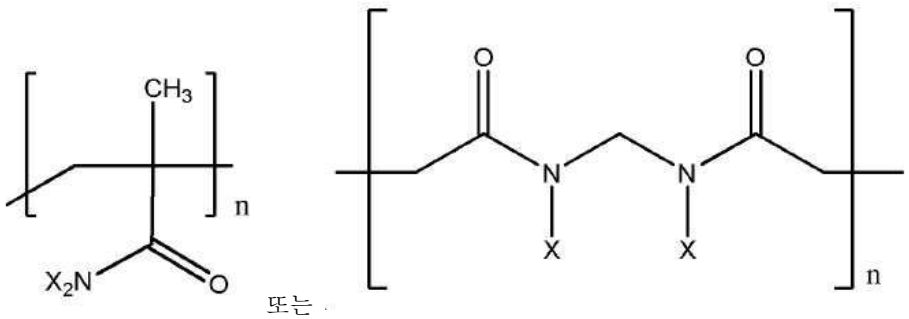


여기서 X는 독립적으로 할라이드이고 k는 1 내지 10임.

청구항 13

제9항에 있어서, N-할라민 중합체는 다음의 구조에 의해 표시되는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:





또는

여기서 X는 독립적으로 할라이드이고 n은 2 내지 100임.

청구항 14

제9항 또는 제13항에 있어서, N-할라민계 중합체는 나노입자 또는 마이크로입자인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

청구항 15

제12항 또는 제13항에 있어서, 할라이드는 클로라이드인, 치아 관리 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리-포스포네이트는 캡슐화되는, 치아 관리 조성물.

청구항 17

제9항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자는 캡슐화되는, 치아 관리 조성물.

청구항 18

치아 관리 조성물로서, 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 상기 조성물의 0.1 중량%㎾ 내지 10 중량%의 양으로 적어도 하나의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물.

청구항 19

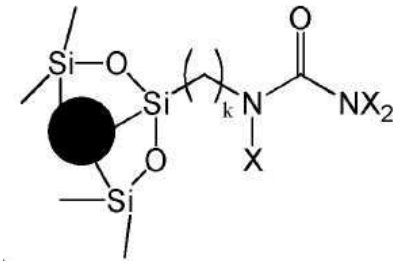
제18항에 있어서, 치석은 성숙 치석인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, N-할라민 화합물은 할로겐화된 1차 아민, 할로겐화된 2차 아민, 할로겐화된 아미드 또는 할로겐화된 우레아를 포함하는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

청구항 21

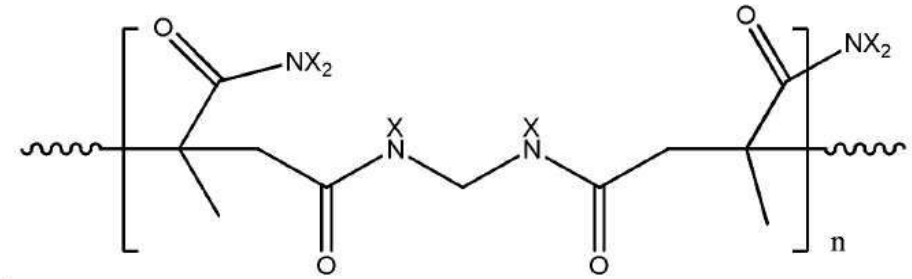
제18항 또는 제19항에 있어서, N-할라민계 입자는 다음의 구조에 의해 표시되는 코어/쉘 실리카 할라민-우레아 입자의 형태로 있는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:



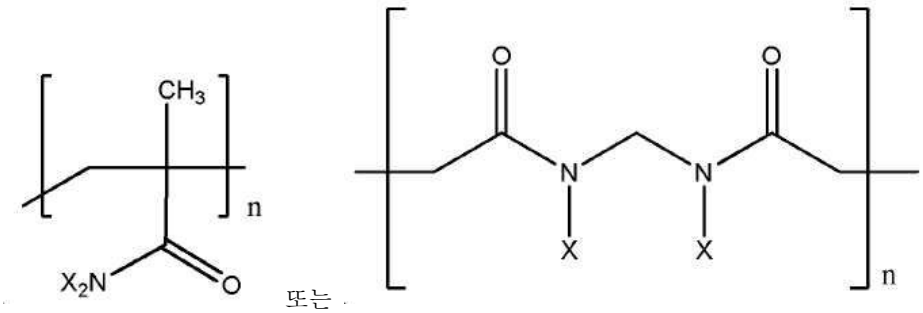
여기서 X는 독립적으로 할라이드이고 k는 1 내지 10임.

청구항 22

제18항 또는 19항에 있어서, N-할라민 중합체는 다음의 구조에 의해 표시되는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:



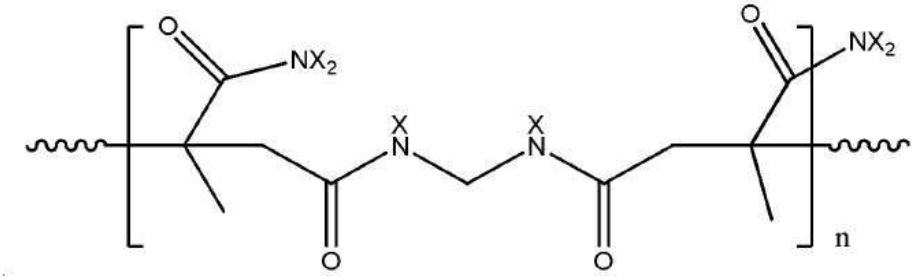
또는

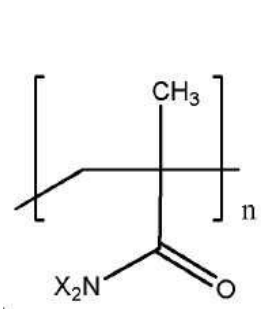


여기서 X는 독립적으로 할라이드이고 n은 2 내지 100임.

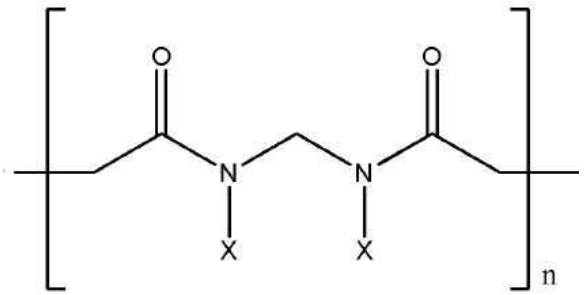
청구항 23

치아 충치를 치료 또는 예방함에 있어서 사용하기 위한 및/또는 임플란트 주위염 또는 치주 질환을 치료 또는 예방하기 위한, 조성물의 0.1 중량% 내지 10 중량%의 양으로 N-할라민계 중합체 또는 N-할라민계 입자, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 치아 관리 조성물로서, 여기서 N-할라민계 중합된 것은 다음의 구조에 의해 표시되고:



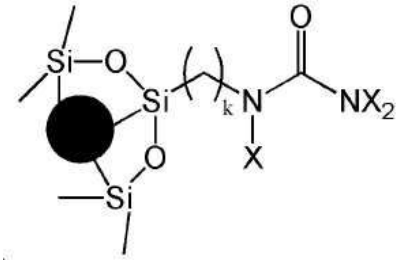


또는



;

N-할라민계 입자는 다음의 구조에 의해 표시되는 코어/쉘 실리카 할라민-우레아 입자의 형태로 있으며:



여기서 X는 독립적으로 할라이드이고 k는 1 내지 10인, 치아 관리 조성물.

청구항 24

제18항, 제19항, 제21항 및 제23항 중 어느 한 항에 있어서, N-할라민계 입자는 나노입자 또는 마이크로입자인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

청구항 25

제18항, 제19항, 제22항 및 제23항 중 어느 한 항에 있어서, N-할라민계 중합체는 나노입자 또는 마이크로입자인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

청구항 26

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 할라이드는 클로라이드인, 치아 관리 조성물.

청구항 27

제18항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 상기 조성물의 0.05 중량% 내지 30 중량%의 양으로 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 추가로 포함하는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

청구항 28

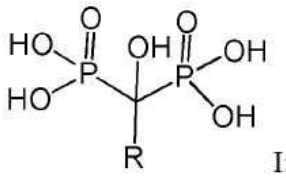
제27항에 있어서, 폴리-포스포네이트는 비스포스포네이트 화합물, 테트라-포스포네이트 화합물, 중합된 포스포네이트, 중합된 비스-포스포네이트, 또는 중합된 테트라-포스포네이트를 포함하는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 폴리-포스포네이트 또는 이의 염은 나노입자 또는 마이크로입자인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

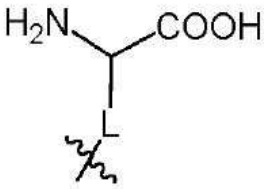
청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리-포스포네이트는 화학식 I의 구조 또는 이의 염에 의해 표시되는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:

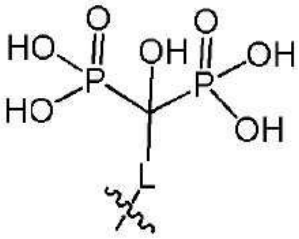


I;

여기서:



R은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴; 또는



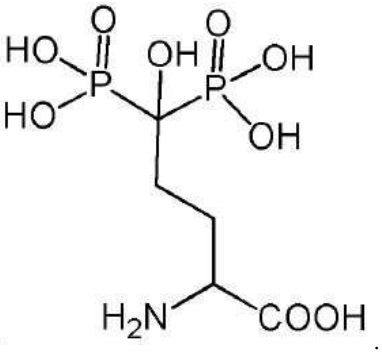
이며;

L은 알킬, 알킬아릴, 알키닐, 아릴, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄이며; 여기서 아미노산의 측쇄는 탄소에 부착되고; 그리고

상기 알킬, 알킬아릴, 알키닐, 아릴, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄는 각각 치환되거나 비치환됨.

청구항 31

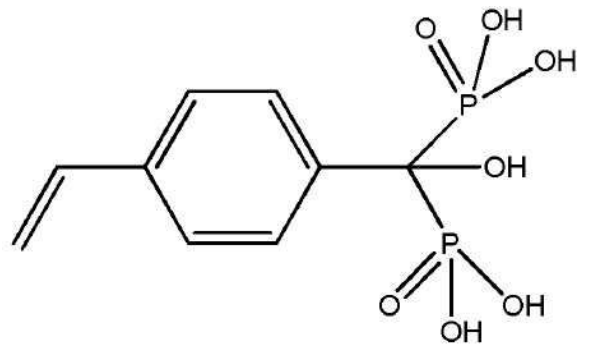
제30항에 있어서, 폴리-포스포네이트는 다음의 구조(γ-Glu-BP) 또는 이의 염에 의해 표시되는 비스포스포네이트 화합물인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:



.

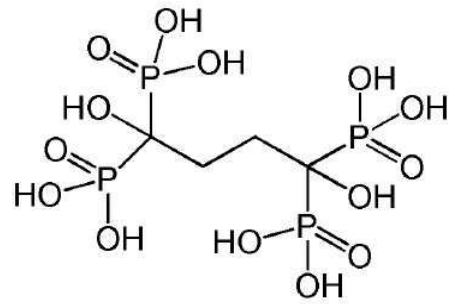
청구항 32

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리-포스포네이트는 다음의 구조 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 비스포호프네이트 단량체에 기반한, 중합된 비스-포스포네이트인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:

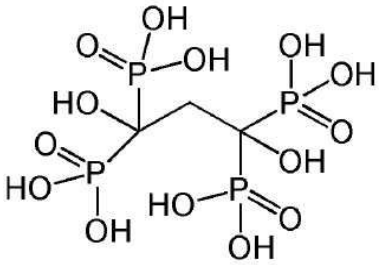


청구항 33

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리-포스포네이트는 다음의 구조(숙시닐 테트라 포스포네이트(-SUTP) 또는 이의 알칼리 염; 또는 말로닉 테트라 포스포네이트 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 테트라-포스포네이트 화합물인, 사용하기 위한 치아 관리 조성물:



또는



청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리-포스포네이트 또는 이의 염은 캡슐화되는, 치아 관리 조성물.

청구항 35

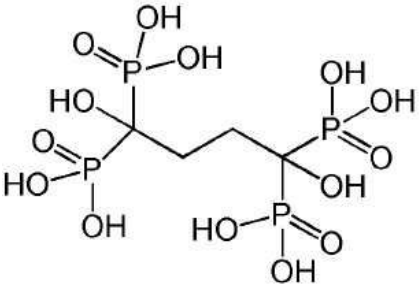
제18항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자는 캡슐화되는, 치아 관리 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 용액, 페이스트, 겔, 스프레이, 폼, 치약, 구강 세정제, 치아 트레이(tray), 치아 필러, 치마제, 용해성 또는 비-용해성 박막, 용해성 또는 비-용해성 치과용 스트립(strip)으로서, 식용 필름 형성 제제, 점적제, 츄잉껌으로서, 또는 치아 임플란트 상의 코팅으로서 제형화되는, 사용하기 위한 치아 관리 조성물.

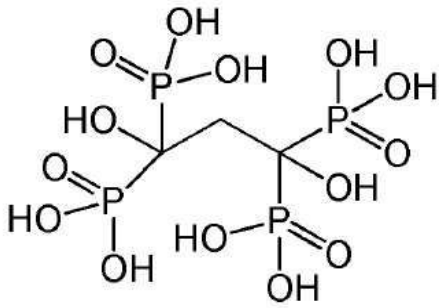
청구항 37

다음의 구조 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 숙시닐 테트라 포스포네이트 화합물:



청구항 38

다음의 구조 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 말로닐 테트라 포스포네이트 화합물:



청구항 39

제37항 또는 제38항에 따른 숙시닐 또는 말로닐 테트라 포스포네이트 화합물 또는 이의 알칼리 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 치아 관리를 위한 포스포네이트, N-할라민 또는 이들의 조합물을 포함하는 조성물 및 방법이 본원에서 제공된다. 특이적으로, 치석(결석(calculus))을 제거하기 위한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 치아 결석(치석)은 치아 상에서 굳어지는(석회화되는) 플라크(plaque) 축적으로 인한 단단한 물질이다.

[0003] 치태는 자연적으로 치아 표면 상에서 자라고 콜로니화 장벽으로서 작용함으로써 외인성 미생물의 숙주 방어의 입의 일부를 형성한다. 이 장벽 효과는 콜로니화에 대한 저항으로서 공지되어 있다. 플라크는 약 80%의 물 및 20%의 고체를 함유한다. 플라크의 건조 중량의 약 절반은 박테리아성 및 침 단백질이다. 대략적으로, 25% 플라크 건조 중량이 이의 높은 단백질 농도, 탄수화물, 및 지질에 더하여 플라크 매트릭스(matrix) 내에 있다.

[0004] 치아 결석(치석)은 경화된 표면이며 플라크가 부착될 보다 많은 표면적을 제공한다. 보다 많은 플라크는 보다 많은 치주 질환, 구취 및 충치를 의미할 수 있다. 그러므로, 결석을 제거하는 것은 장-기간 구강 건강에 대한 중요한 단계이다. 치석의 또다른 몰락(downfall)은 다공성 특성으로 인해 얼룩을 쉽게 흡수하는 능력이다.

[0005] 치태의 비제어된 박테리아는 치아 및 치은연하 표면 상에 위치한 구강 바이오필름의 형성을 일으킨다. 이것은 치주 질환의 추가의 발달과 함께 국소 염증(치은염)을 유도할 수 있다. 다양한 구강 박테리아, 예컨대 스트렙토코쿠스 뮤탄스(Streptococcus mutans) 및 포르하이로모나스 진지발리스(Porhyromonas gingivalis)가 치아 충치 및 치주염의 발병에 관여된다. 매우 자주 박테리아성 감염이 칸디다증(칸디다 알비칸스(Candida albicans))과 연관되어 있다.

[0006] 치아 결석(치석)의 두 가지 유형이 있다: (i) 치은연상 치석은 잇몸선 위에 형성한다. 이것은 황색 또는 황갈색이며 치아의 표면 상에서 볼 수 있고; 및 (ii) 치은연하 치석은 치아와 잇몸선 사이의 홈(sulcus)(틈) 내의 잇몸선 아래에 형성한다. 잇몸 퇴축이 이미 발생한 것이 아닌 한 이것은 전형적으로 맨눈으로 볼 수 없다.

[0007] 추가로 치아 결석(치석)의 두 가지 단계가 있다: (i) 초기(미성숙) 결석(초기 치석); 및 (ii) 성숙 결석(성숙 치석).

[0008] 초기 결석(초기 치석)은 대개 무기 수활석(Brucite) $CaHPO_4.2H_2O$인 치석을 형성하는 초기 단계를 지칭한다. 초기 결석은 본질적으로 보다 부드럽기 때문에 미백 치마제 및 치약으로 닦을 수 있다. 성숙 결석(성숙 치석)은, 추가로 하이드록사페타이트(hydroxapetite) $Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$ 및/또는 휘틀록석(whitlockite) $Ca_9(PO_4)_6XPO_4$으로 변화되는, 중간 상에서 인산8칼슘(octacalcium phosphate)의 적어도 하나를 함유하는 결석을 형성하는 치석의 후기의 단계를 지칭한다. 성숙 치석은 단단한 치석으로 또한 공지되어 있다.

[0009] 초기 결석은 치아 표면에 부착된 석회화된 플라크 같은 백악질 해면질이다. 이의 초기 단계에서 치석은 상대적으로 부드럽고 치아 표면에 대한 보다 약한 결합 강도를 갖는다. 추가로, 초기 치석은 칫솔질에 의해 및 화학적-예컨대 치석 제어 치약 내의 성분에 의해 보다 저해되는 경향이 있다. 초기 치석이 처리되지 않으면 이것은 석회화된 층을 보다 많이 축적하고 결정체가 단단해지고 치아 표면에 단단하게 결합되어 성숙 치석으로 간주된다.

[0010] 한번 성숙 결석이 치아 상에 형성되면, 이것은 치과 전문의에 의해서만 제거될 수 있으며, 규칙적인 칫솔질 및 치실질은 이를 제거하기에 효과적이지 않은 반면에, 초기-단계 치석은 치석 제어 치마제에 보다 더 민감하다. 성숙 치석은 치석을 제거하는 휴대용 기구에 의해 또는 초음파 장치를 사용하여 괴사 조직 제거로 공지된 과정을 통해 제거된다. 구강 결석은 건강한 이를 유지하기 위해 주기적으로 제거되어야 한다.

[0011] 오늘날, 큰 범위의 제품들이 '치석 제어' 또는 '치석 보호'로 라벨링되어 치석을 제거하기 위해 판매되고 있지만(구강 린스, 치약, 껌 등), 그러나, 성숙 결석(성숙 치석)을 제거하기 위한 상업적인 제품은 없다.

[0012] 많은 연구는 피로인산염이 치석 제거용 제품에서 일반적으로 사용됨을 나타내었지만, 그러나, 본 발명의 발명자들은 피로인산염이 성숙 치석을 제거하지 않음을 나타낸다(도 6-9).

[0013] 비스포스포네이트는, 칼슘 이온과 함께 이좌배위자 및/또는 세 자리 킬레이트를 형성하는 그들의 능력으로 인해 칼슘 이온에 대한 높은 친화도를 갖는 비-가수분해성 피로인산염 유사체이다. 결과적으로, 비스포스포네이트는 상아질, 법랑질 및 뼈와 강한 상호작용을 일으킨다. 현재까지, 승인된 비스포스포네이트의 광범위한 임상적 사용은 뼈 조각화, 예컨대 뼈 악성종양, 골다공증, 파제트병 등과 연관된 뼈 질환의 치료를 위한 것이다. 뼈 미네랄 중 그들의 칼슘 이온에 대한 강한 친화도에 더하여, 비스포스포네이트(특히 OH를 보유한 것)은 조골세포 활동을 가속화하는 동시에 파골세포를 강력하게 억제하여, 이에 따라 강화된 뼈 형성에 기여한다.

[0014] N-할라민은, 하나 이상의 질소-할로겐 공유 결합을 함유하는 화합물의 부류이며, 그들의 항균 활성으로 공지되어 있다. N-할라민은 수용액 중에서의 장기 안정성, 특이성, 낮은 독성, 상대적으로 저렴함, 및 할로겐을 운반하는 효율적인 재생에 대한 능력을 포함하여 여러가지 이점을 소유한다. 후자는 N-할라민을 다른 항균제와 구별하는 독특한 특성이다.

[0015] 임플란트 주위염 질환은 지지골의 손실을 초래하는 임플란트 부근의 연조직 및 경조직 부근에 영향을 미치는 염증 과정이다. 자연적인 치아와 유사하게, 박테리아는 잇몸선 아래, 임플란트의 바닥에 축적될 수 있다. 시간이 지남에 따라, 박테리아는 잇몸 조직을 자극하여, 이것에 염증을 일으키고, 조직을 손상시키며 초기에 잡히지 않으면 임플란트 아래의 뼈 구조가 악화되는 것을 야기한다.

[0016] 잇몸 질환으로도 또한 공지된 치주 질환은 치아를 둘러싼 조직에 영향을 미치는 일련의 염증 상태이다. 일반적으로 치아 부근 조직을 감염시키는 입 안 박테리아로 인해

[0017] 본원에서 결석(치석)을 제거하기 위한, 특히 치과 전문의의 필요 없이 성숙 결석(성숙 치석)을 제거하기 위한 폴리포스포네이트(비스포스포네이트, 테트라포스포네이트, 중합된 포스포네이트) 및/또는 N-할라민의 효율적인 사용이 제공된다. 추가로, 본 발명의 조성물은 또한 치아 충치를 치료 및 예방하거나 임플란트 주위염 또는 치주 질환을 치료한다.

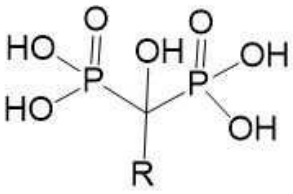
발명의 내용

[0018] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한; 조성물의 0.05 중량% 내지 30 중량%의 양으로 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 치아 관리 조성물을 제공한다. 또다른 구현예에서, 치아 관리 조성물은 추가로 N-할라민을 포함한다.

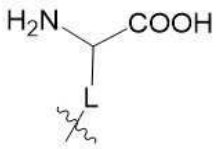
[0019] 일 구현예에서, 본 발명의 구강 관리 조성물은 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함하며, 여기서 폴리-포스포네이트는 비스포스포네이트 화합물, 테트라-포스포네이트 화합물, 중합된 포스포네이트, 중합된 비스포스포네이트, 또는 중합된 테트라-포스포네이트를 포함한다.

[0020] 일 구현예에서, 폴리-포스포네이트는 나노입자 또는 마이크로입자의 형태로 있다.

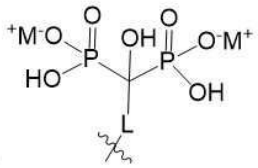
[0021] 일 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물은 다음의 구조에 의해 표시되는 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다:



[0022]



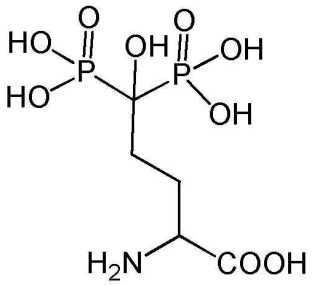
[0023] 여기서 R은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴; 또는



이고;

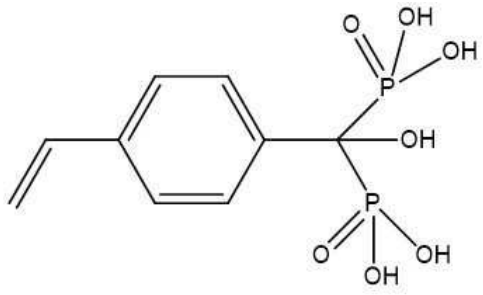
[0024] L은 알킬, 알킬아릴, 알키닐, 아릴, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄이며; 여기서 아미노산의 측쇄는 탄소에 부착되고; 여기서 상기 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알키닐, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄는 각각 치환되거나 비치환된다.

[0025] 또다른 구현예에서, 폴리-포스포네이트는 다음의 구조(γ-Glu-BP)에 의해 표시되는 비스포스포네이트 화합물 또는 이의 염이다:



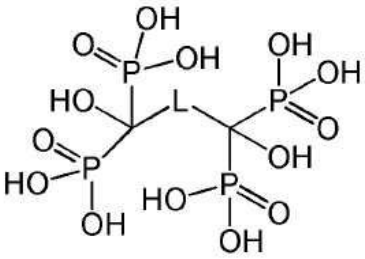
[0026]

[0027] 또다른 구현예에서, 폴리-포스포네이트는 다음의 구조에 의해 표시되는 비스포호포네이트 단량체를 포함하는 중합된 비스-포스포네이트 또는 이의 염이다:



[0028] .

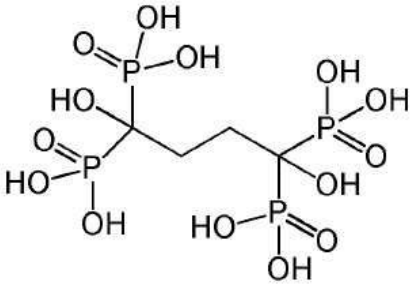
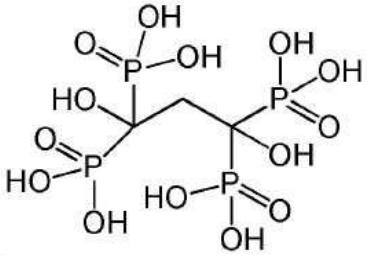
[0029] 또다른 구현예에서, 폴리-포스포네이트는 다음의 구조에 의해 표시되는 테트라 포스포네이트 화합물 또는 이의 염이다:

[0030] 

[0031] 여기서:

[0032] L은 알킬, 알킬아릴, 알키닐, 아릴, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄이며; 여기서 아미노산의 측쇄는 탄소에 부착되고; 및 여기서 상기 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알키닐, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄는 치환되거나 비치환된다.

[0033] 또다른 구현예에서, 테트라 포스포네이트 화합물은 다음의 구조에 의해 표시된다: (숙시닐 테트라 포스포네이트 (SUTP) 또는 이의 알칼리 염;; 또는 말로닉 테트라 포스포네이트 또는 이의 알칼리 염):

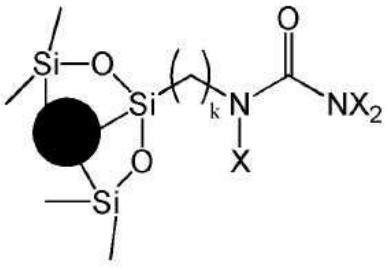
[0034]  또는 .

[0035] 또다른 구현예에서, 치아 관리 조성물은 추가로 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 상기 조성물의 0.1 중량% 내지 10 중량%의 양으로 포함한다.

[0036] 일부 구현예에서, 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 조성물의 0.1 중량% 내지 10 중량%의 양으로 적어도 하나의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 치아 관리 조성물이 본원에서 제공된다. 또다른 구현예에서, 치석은 성숙 치석이다.

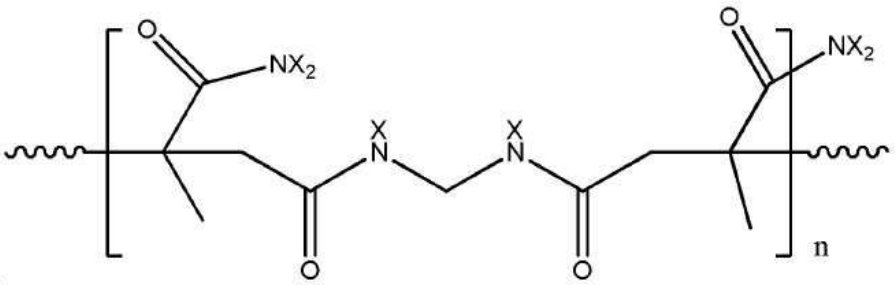
[0037] 또다른 구현예에서, N-할라민 화합물은 할로겐화된 1차 아민, 할로겐화된 2차 아민, 할로겐화된 아미드 또는 할로겐화된 우레아를 포함한다.

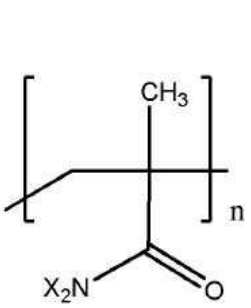
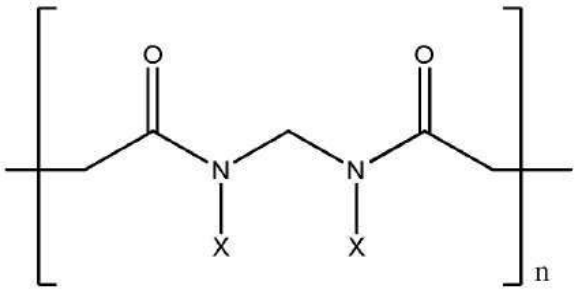
[0038] 또다른 구현예에서, N-할라민계 입자는 다음의 구조에 의해 표시되는 코어/쉘 실리카(silica) 할라민-우레아 입자의 형태로 있다:

[0039] 

[0040] 여기서 X는 독립적으로 할라이드이고 k는 1 내지 10이다.

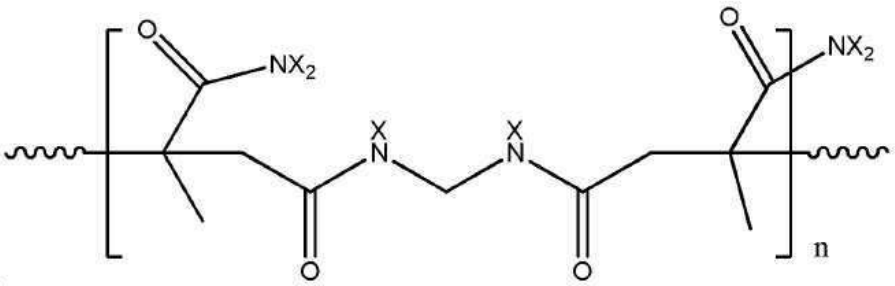
[0041] 또다른 구현예에서, N-할라민 중합체는 다음의 구조에 의해 표시된다:

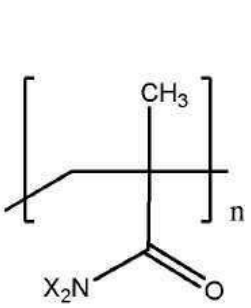
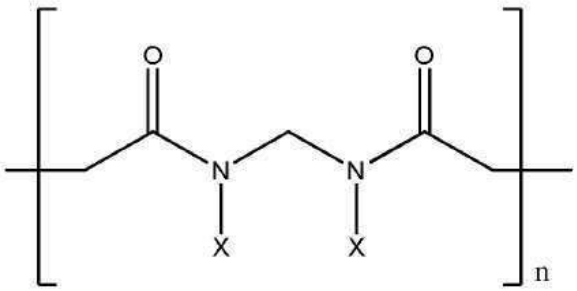
[0042] 

[0043]  또는 

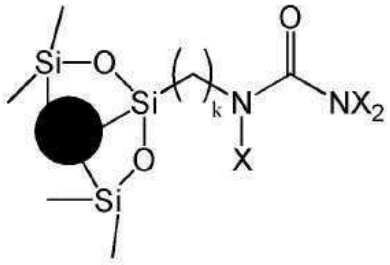
[0044] 여기서 X는 독립적으로 할라이드이고 n은 2 내지 100이다.

[0045] 일부 구현예에서, 치아 충치를 치료 또는 예방함에 있어서 사용하기 위한 및/또는 임플란트 주위염 또는 치주 질환을 치료 또는 예방하기 위한, 조성물의 0.1 중량% 내지 10 중량%의 양으로 적어도 하나의 N-할라민계 중합체 또는 N-할라민계 입자, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 치아 관리 조성물이 본원에서 제공되며, 여기서 N-할라민계 중합체는 다음의 구조에 의해 표시되고:

[0046] 

[0047]  또는 

[0048] N-할라민계 입자는 다음의 구조에 의해 표시되는 코어/쉘 실리카 할라민-우레아 입자의 형태로 있다:



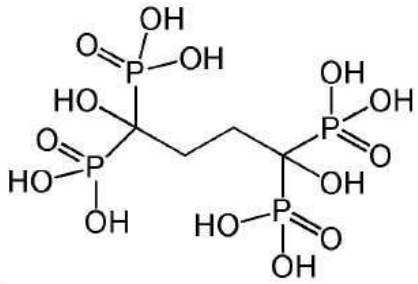
[0049]

[0050] 여기서 X는 독립적으로 할라이드이고 k는 1 내지 10이다.

[0051] 또다른 구현예에서, 치아 관리 조성물은 본원에 제공된 바와 같은 N-할라민 및 본원에 제공된 바와 같은 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다.

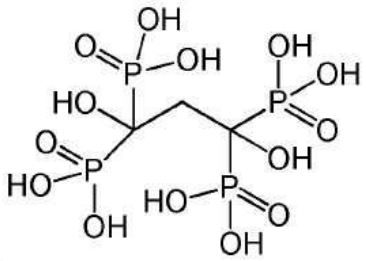
[0052] 일 구현예에서, 본원에서 제공되는 치아 관리 조성물은 용액, 페이스트, 겔, 스프레이, 폼, 치약, 구강 세정제, 치아 트레이(tray), 치아 필러, 치마제, 용해성 또는 비-용해성 박막, 용해성 또는 비-용해성 치과용 스트립(strip)으로서, 식용 필름 형성 제제, 점적제, 츄잉껌으로서, 또는 치아 임플란트 상의 코팅으로서 제형화된다.

[0053] 일 구현예에서, 본 발명은 다음의 구조에 의해 표시되는 숙시닐 테트라 포스포네이트 화합물 및 이의 알칼리 염;



[0054]

[0055] 또는 다음의 구조에 의해 표시되는 말로닐 테트라 포스포네이트 화합물 또는 이의 알칼리 염을 제공한다:



[0056]

[0057] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 숙시닐 또는 말로닐 테트라 포스포네이트 화합물 또는 이의 알칼리 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0058] 본 발명으로 간주되는 주제는 본 명세서의 결론 부분에서 특히 지적되고 명확하게 주장된다. 그러나, 본 발명은 이의 목적, 특징, 및 이점과 함께, 작동의 조직 및 방법 둘 다에 관하여 첨부된 도면과 함께 읽을 때 다음의 상세한 설명을 참조하여 가장 잘 이해될 수 있다.

도 1a-1d는 10 mg/mL의 숙시닐 테트라 포스포네이트, SUTP로(**도 1a**: 처리 전; **도 1b**: 처리 후); 및 1 mg/mL의 SUTP로(**도 1c**: 처리 전; **도 1d**: 처리 후) 처리 전 및 후의 성숙 치석이 있는 치아의 사진을 제시한다.

도 2a-2b는 폴리(스티릴 비스포스포네이트) NP(폴리(StBP) NP) 처리(1 mg/ml) 전(**도 2a**) 및 후(**도 2b**)의 성숙 치석이 있는 인간 치아의 사진을 제시한다.

도 3a-3b는 γ-Glu-BP 처리(1 mg/ml) 전(**도 3a**) 및 후(**도 3b**)의 성숙 치석이 있는 인간 치아의 사진을

제시한다.

도 4a-4d는 7.5 mM Si-우레아-Cl NP(**도 4a**: 처리 전 및 **도 4b**: 처리 후) 및 2 mM의 Si-우레아-Cl NP(**도 4c**: 처리 전 및 **도 4d**: 처리 후)로의 처리 전 및 후의 성숙 치석이 있는 치아의 사진을 제시한다.

도 5a-5d는 20 mM의 PMAA-Cl(**도 5a**: 처리 전; **도 5b**: 처리 후)로의; 및 2 mM의 PMAA-Cl(**도 5c**: 처리 전; **도 5d**: 처리 후)로의 처리 전 및 후의 성숙 치석이 있는 치아의 사진을 제시한다.

도 6은 1 mg/ml의 농도에서 숙시닐 테트라 포스포네이트(SUTP)로의 처리 전 및 후의 성숙 치석이 있는 치아의 사진을 제시한다.

도 7은 1 mg/ml의 농도로 사염기 피로인산나트륨 처리 전 및 후의 성숙 치석이 있는 치아의 사진을 제시한다.

도 8은 1 mg/ml의 농도로 이염기 피로인산나트륨 처리 전 및 후의 성숙 치석이 있는 치아의 사진을 제시한다.

도 9a-9c는 3가지 용액의 사진을 제시한다: 치아 칫솔질 후 (1 mg/ml)의 농도에서의 SUTP 용액(**도 9a**), 이염기 피로인산나트륨 용액(**도 9b**) 및 사염기 피로인산나트륨 용액(**도 9c**).

예시의 단순성과 명료성을 위해, 도면에 나타난 요소는 필연적으로 축적대로 그려지지는 않았다는 사실이 인식될 것이다. 예를 들어, 일부 요소의 치수는 명확성을 위해 다른 요소에 비해 과장될 수 있다. 추가로, 적절하다고 고려될 때, 대응하는 또는 유사한 요소를 가리키기 위해 도면 사이에 참조 번호가 반복될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 다음의 상세한 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 제공하기 위해 다수의 구체적인 세부사항이 제시된다. 그러나, 당업자는 본 발명이 이 특정한 세부사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 다른 경우에서, 널리-공지된 방법, 절차, 및 구성요소는 본 발명을 모호하게 하지 않기 위해 상세히 기재되지 않았다.

[0060] **조성물**

[0061] 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염, N-할라민 또는 이의 조합물; 또는 포스포네이트 백본(backbone) 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0062] 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염, N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, N-할라민계 입자 또는 이들의 임의의 조합물; 또는 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0063] 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다. 또다른 구현예에서, 폴리-포스포네이트는 비스포스포네이트 화합물, 테트라-포스포네이트 화합물, 중합된 포스포네이트, 중합된 비스-포스포네이트, 또는 중합된 테트라-포스포네이트를 포함한다.

[0064] 일부 구현예에서, 본 발명은 테트라-포스페이트 화합물 또는 이의 알칼리 염 및 비스포스포네이트 화합물 또는 이의 염을 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0065] 일부 구현예에서, 본 발명은 테트라-포스페이트 화합물 또는 이의 알칼리 염 및 중합된 비스포스포네이트 또는 이의 염을 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0066] 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0067] 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 하나의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, N-할라민계 입자, 또는 이들의 조합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0068] 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 및 적어도 하나의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, N-할라민계 입자; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0069] 본 발명은 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0070] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 적어도 하나

의 폴리-포스포네이트, N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, N-할라민계 입자, 또는 이들의 조합물; 또는 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다. 또다른 구현예에서, 치석은 초기 및 성숙 치석이다. 또다른 구현예에서, 치석은 성숙 치석이다.

[0071] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염, N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, N-할라민계 입자; 또는 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공하며; 여기서 폴리-포스포네이트는 비스포스포네이트 화합물, 테트라-포스포네이트 화합물, 중합된 포스포네이트, 중합된 비스-포스포네이트, 또는 중합된 테트라-포스포네이트를 포함한다.

[0072] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한; 조성물의 0.05 중량% 내지 30 중량%의 양으로 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 치아 관리 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 폴리-포스포네이트는 비스포스포네이트 화합물, 테트라-포스포네이트 화합물, 중합된 포스포네이트, 중합된 비스-포스포네이트, 또는 중합된 테트라-포스포네이트를 포함한다.

[0073] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한; 조성물의 0.05 중량% 내지 10 중량%의 양으로 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 치아 관리 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 폴리-포스포네이트는 비스포스포네이트 화합물, 테트라-포스포네이트 화합물, 중합된 포스포네이트, 중합된 비스-포스포네이트, 또는 중합된 테트라-포스포네이트를 포함한다.

[0074] 또다른 구현예에서, 본원에서 제공되는 폴리-포스포네이트는 또는 이의 염은나노입자 또는 마이크로입자의 형태로 있다.

[0075] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 조성물의 0.1 중량% 내지 10 중량%의 양으로 적어도 하나의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0076] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 적어도 하나의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자 또는 이들의 조합물; 또는

[0077] 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 및 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자의 조합물; 또는

[0078] 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다. 또다른 구현예에서, 치석은 성숙 치석이다.

[0079] 본 발명은 치아 충치를 치료 또는 예방함에 있어서 사용하기 위한, 적어도 하나의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자 또는 이들의 조합물; 또는

[0080] 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 화합물 및 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자의 조합물; 또는

[0081] 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다. 본 발명은 임플란트 주위염을 치료 또는 예방함에 있어서 사용하기 위한, 적어도 하나의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자 또는 이들의 조합물; 또는

[0082] 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 화합물 및 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자의 조합물; 또는

[0083] 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0084] 일부 구현예에서, 본 발명은 치주 질환을 치료 또는 예방함에 있어서 사용하기 위한, 적어도 하나의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자, 또는 이들의 조합물; 또는

[0085] 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 화합물 및 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자 N-할

라민계 중합체, N-할라민계 입자의 조합물 또는

[0086] 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0087] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석(결석)을 제거함 또는 (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거함에 있어 사용하기 위한, 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0088] 또다른 구현예에서, 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물.

[0089] 또다른 구현예에서, 대상체의 치아 표면으로부터 인산8칼슘 $Ca_4H(PO_4)_3.2H_2O$, 하이드록사페타이트 $Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$, 휘틀록석 $Ca_9(PO_4)_6XPO_4$ 또는 이들의 임의의 조합물을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물. 또다른 구현예에서, 치아 조성물은 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, N-할라민계 입자, 또는 이들의 조합물을 추가로 포함한다.

[0090] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 테트라-포스페이트 화합물 또는 이의 알칼리 염 및 비스포스포네이트 화합물 또는 이의 알칼리 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0091] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 테트라-포스페이트 화합물 또는 이의 알칼리 염 및 중합된 비스포스포네이트 또는 이의 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0092] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거함; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방함; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방함; 또는 (v) 치주(periodontal)를 치료 또는 예방함에 있어 사용하기 위한, N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, N-할라민계 입자, 또는 이들의 조합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다. 또다른 구현예에서, 치아 조성물은 폴리-포스포네이트를 추가로 포함한다.

[0093] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거함; (iv) 치아 충치를 치료 또는 예방함; (v) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방함; 또는 (vi) 치주를 치료 또는 예방함에 있어 사용하기 위한, N-할라민, 및 폴리-포스포네이트 또는 이의 염; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다; 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

[0094] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거함; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방함; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방함; 또는 (v) 치주를 치료 또는 예방함에 있어 사용하기 위한, 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다; 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

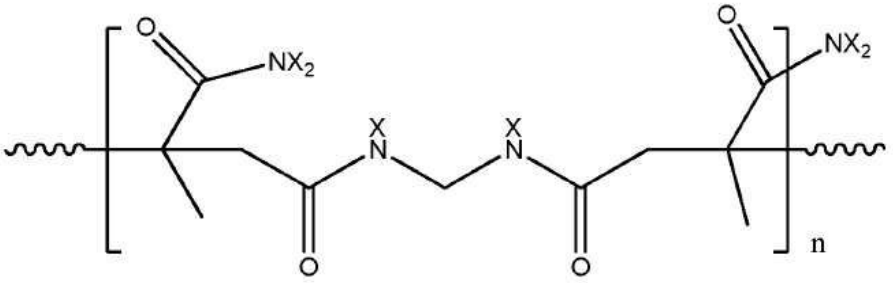
[0095] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거함; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방함; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방함; 또는 (v) 치주를 치료 또는 예방함에 있어 사용하기 위한, 적어도 하나의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염, N-할라민, 또는 이들의 조합물 또는 이들의 조합물; 또는 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

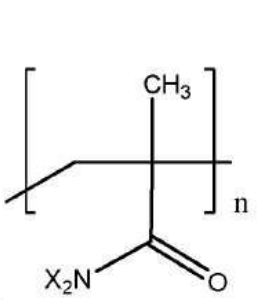
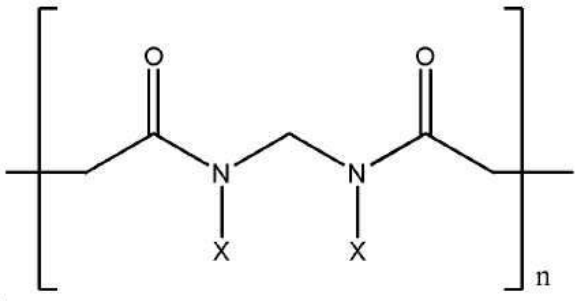
[0096] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거함; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방함; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방함; 또는 (v) 치주를 치료 또는 예방함에 있어 사용하기 위한, N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, N-할라민계 입자, 또는 이들의 조합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다. 또다른 구현예에서, 치아 조성물은 폴리-포스포네이트를 추가로

포함한다.

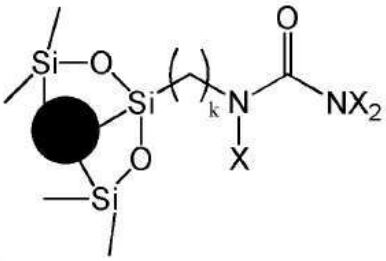
[0097] 일부 구현예에서, 본 발명은 임플란트 주위염을 치료 또는 예방함 또는 치주를 치료 또는 예방함에 있어서 사용하기 위한, N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, N-할라민계 입자, 또는 이들의 조합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다. 또다른 구현예에서, 치아 조성물은 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 추가로 포함한다.

[0098] 일부 구현예에서, 본 발명은 (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거함; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방함; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방함; 또는 (v) 치주를 치료 또는 예방함에 있어 사용하기 위한, N-할라민계 중합체, N-할라민계 입자, 또는 이들의 조합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공하며 여기서 N-할라민계 중합체는 다음의 구조에 의해 표시되고:

[0099] 

[0100]  또는 ;

[0101] N-할라민계 입자는 다음의 구조에 의해 표시되는 코어/쉘 실리카 할라민-우레아 입자의 형태로 있다:

[0102] 

[0103] 여기서 X는 할라이드이고 k는 1 내지 10이다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다. 또다른 구현예에서, 치아 조성물은 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 추가로 포함한다.

[0104] 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물은 치아 표면으로부터 성숙 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물은 이 표면으로부터 인산8칼슘 $Ca_4H(PO_4)_3.2H_2O$을 제거 또는 분해함에 있어서 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물은 하이드록사페타이트 $Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$ 및/또는 휘틀록석 $Ca_9(PO_4)_6XPO_4$의 제거 또는 분해함에 있어서 사용하기 위한 것이다.

[0105] 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물을 이용한 치석의 제거는 치은연상 치석의 제거를 지칭한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물을 이용한 치석의 제거는 치은연하 치석의 제거를 지칭한다.

[0106] 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물을 이용한 성숙 치석의 제거는 치은연상 성숙 치석의 제거를 지칭한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물을 이용한 성숙 치석의 제거는 치은연하 성숙 치석의 제거

를 지칭한다.

[0107] 본원에서 사용되는 바와 같이, **잇몸 질환**으로도 공지된 용어 "치주 질환"은 치아를 둘러싼 조직에 영향을 미치는 일련의 염증 상태이다. 일반적으로 치아 부근 조직을 감염시키는 입 안 박테리아로 인해. 치주 질환은 치은염 또는 치주염을 또한 포함한다.

[0108] 일 구현예에서, 임플란트 주위염 질환은 치아 임플란트 부근의 부드럽고 단단한 잇몸 조직에 영향을 미치는 염증 상태이다. 자연적인 치아와 유사하게, 박테리아는 잇몸선 아래, 임플란트의 바닥에 축적될 수 있다. 시간이 지남에 따라, 박테리아는 잇몸 조직을 자극하여, 이것에 염증을 일으키고, 조직을 손상시키며 초기에 잡히지 않으면 임플란트 아래의 뼈 구조가 악화되는 것을 야기한다.

[0109] 또다른 구현예에서 본원에서 제공되는 조성물 및 이의 사용 방법은 0.01 중량% 내지 10 중량%의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 30 중량% 폴리-포스포네이트를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 60 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 2 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 0.5 중량% 폴리-포스포네이트를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 0.5 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 1 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 0.2 중량% 폴리-포스포네이트를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 0.3 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 0.4 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 0.6 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 0.7 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 0.8 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 0.9 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 0.2 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 0.3 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 0.4 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 0.6 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 0.7 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 0.8 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 0.9 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 1 중량% 내지 3 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 1 중량% 내지 5 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 1.5 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 1.5 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 3 중량% 내지 10 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 1 중량% 내지 7.5 중량% 폴리-포스포네이트를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 2 중량% 내지 5 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 1 중량% 내지 5 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 4 중량% 내지 8 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 3 중량% 내지 10 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 5 중량% 내지 10 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.5 중량% 내지 10 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 7.5 중량% 폴리-포스포네이트를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 10 중량% 폴리-포스포네이트를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 20 중량% 폴리-포스포네이트를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.05 중량% 내지 25 중량% 폴리-포스포네이트를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 1 중량% 내지 20 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 2 중량% 내지 10 중량% 폴리-포스포네이트를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 2 중량% 내지 20 중량% 폴리-포스포네이트를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 5 중량% 내지 30 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 10 중량% 내지 12 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 15 중량% 내지 20 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 12 중량% 내지 20 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 20 중량% 내지 30 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 30 중량% 내지 40 중량% 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 40 중량% 내지 50 중량% 폴리-포스포네이

트 또는 이의 염을 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.01 중량%, 0.02 중량%, 0.03 중량%, 0.0.4 중량%, 0.05 중량%, 0.06 중량%, 0.07 중량%, 0.08 중량%, 0.09 중량%, 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1.0 중량%, 1.1 중량%, 1.2 중량%, 1.3 중량%, 1.4 중량%, 1.5 중량%, 1.6 중량%, 1.7 중량%, 1.8 중량%, 1.9 중량%, 2 중량%, 2.1 중량%, 2.2 중량%, 2.3 중량%, 2.4 중량%, 2.5 중량%, 2.6 중량%, 2.7 중량%, 2.8 중량%, 2.9 중량%, 3.0 중량%, 3.1 중량%, 3.2 중량%, 3.3 중량%, 3.4 중량%, 3.5 중량%, 3.6 중량%, 3.7 중량%, 3.8 중량%, 3.9 중량%, 4.0 중량%, 4.1 중량%, 4.2 중량%, 4.3 중량%, 4.4 중량%, 4.5 중량%, 4.6 중량%, 4.7 중량%, 4.8 중량%, 4.9 중량%, 5.0 중량%, 5.1 중량%, 5.2 중량%, 5.3 중량%, 5.4 중량%, 5.5 중량%, 5.6 중량%, 5.7 중량%, 5.8 중량%, 5.9 중량%, 6.0 중량%, 6.1 중량%, 6.2 중량%, 6.3 중량%, 6.4 중량%, 6.5 중량%, 6.6 중량%, 6.7 중량%, 6.8 중량%, 6.9 중량%, 7.0 중량%, 7.1 중량%, 7.2 중량%, 7.3 중량%, 7.4 중량%, 7.5 중량%, 7.6 중량%, 7.7 중량%, 7.8 중량%, 7.9 중량%, 8.0 중량%, 8.1 중량%, 8.2 중량%, 8.3 중량%, 8.4 중량%, 8.5 중량%, 8.6 중량%, 8.7 중량%, 8.8 중량%, 8.9 중량%, 9.0 중량%, 9.1 중량%, 9.2 중량%, 9.3 중량%, 9.4 중량%, 9.5 중량%, 9.6 중량%, 9.7 중량%, 9.8 중량%, 9.9 중량%, 10.0 중량%, 11 중량%, 11.5 중량%, 12 중량%, 12.5 중량% 13 중량%, 13.5 중량% 14 중량%, 14.5 중량% 15 중량%, 15.5 중량% 16 중량%, 16.5 중량%, 17 중량%, 17.5 중량%, 18 중량%, 18.5 중량% 19 중량%, 19.5 중량% 20 중량%, 21 중량%, 22 중량%, 23 중량%, 24 중량%, 25 중량%, 26 중량%, 27 중량%, 28 중량%, 29 중량%, 30 중량%, 35 중량%, 40 중량%, 45 중량%, 50 중량%, 55 중량%, 60 중량%의 폴리-포스포네이트 또는 이의 염 또는 이의 임의의 범위를 포함한다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

[0110] 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 10 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 2 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.5 중량% 내지 10 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.5 중량% 내지 2 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 0.5 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 1 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 1 중량% 내지 3 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 1 중량% 내지 5 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 1.5 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량% 내지 1.5 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다.

[0111] 또다른 구현예에서, 조성물은 2 중량% 내지 5 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 4 중량% 내지 8 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 3 중량% 내지 10 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 5 중량% 내지 10 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 또다른 구현예에서, 조성물은 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1.0 중량%, 1.1 중량%, 1.2 중량%, 1.3 중량%, 1.4 중량%, 1.5 중량%, 1.6 중량%, 1.7 중량%, 1.8 중량%, 1.9 중량%, 2 중량%, 2.1 중량%, 2.2 중량%, 2.3 중량%, 2.4 중량%, 2.5 중량%, 2.6 중량%, 2.7 중량%, 2.8 중량%, 2.9 중량%, 3.0 중량%, 3.1 중량%, 3.2 중량%, 3.3 중량%, 3.4 중량%, 3.5 중량%, 3.6 중량%, 3.7 중량%, 3.8 중량%, 3.9 중량%, 4.0 중량%, 4.1 중량%, 4.2 중량%, 4.3 중량%, 4.4 중량%, 4.5 중량%, 4.6 중량%, 4.7 중량%, 4.8 중량%, 4.9 중량%, 5.0 중량%, 5.1 중량%, 5.2 중량%, 5.3 중량%, 5.4 중량%, 5.5 중량%, 5.6 중량%, 5.7 중량%, 5.8 중량%, 5.9 중량%, 6.0 중량%, 6.1 중량%, 6.2 중량%, 6.3 중량%, 6.4 중량%, 6.5 중량%, 6.6 중량%, 6.7 중량%, 6.8 중량%, 6.9 중량%, 7.0 중량%, 7.1 중량%, 7.2 중량%, 7.3 중량%, 7.4 중량%, 7.5 중량%, 7.6 중량%, 7.7 중량%, 7.8 중량%, 7.9 중량%, 8.0 중량%, 8.1 중량%, 8.2 중량%, 8.3 중량%, 8.4 중량%, 8.5 중량%, 8.6 중량%, 8.7 중량%, 8.8 중량%, 8.9 중량%, 9.0 중량%, 9.1 중량%, 9.2 중량%, 9.3 중량%, 9.4 중량%, 9.5 중량%, 9.6 중량%, 9.7 중량%, 9.8 중량%, 9.9 중량%, 10.0 중량%의 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

[0112] 또다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 0.05% 내지 30% w/w의 폴리-포스프네이트 또는 이의 염 및 0.01% 내지 10% w/w N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함한다.

[0113] 일부 구현예에서, 폴리-포스포네이트, 및 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자를 포함하

는 치아 관리 조성물, 여기서 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자의 양은 상기 조성물의 0.1 내지 10 중량%이다.

[0114] 용어 "치석" 또는 "결석" 또는 "치아 결석"은 플라크의 성숙에 의해 형성된 치아 표면 상의 부분적으로 미네랄화된 퇴적물을 의미한다. 치석은 박테리아 음식물 찌꺼기 및 박리된 상피 세포와 혼합된 탄산칼슘 및 인산염으로 주로 구성된 무기염의 퇴적물이다.

[0115] 용어 "성숙 결석", "성숙 치석"은 적어도 하나의 인산8칼슘 $Ca_4H(PO_4)_3.2H_2O$, 하이드록사페타이트 $Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$ 및/또는 휘틀록석 $Ca_9(PO_4)_6XPO_4$을 함유하는 결석을 형성하는 후기의 단계를 의미한다. 또다른 구현예에서, 성숙 치석은 단단한 치석으로 또한 공지된다. 또다른 구현예에서, 성숙 치석은 치석을 제거하는 휴대용 기구에 의해 또는 초음파 장치를 사용하여 괴사 조직 제거로 공지된 과정을 통해 제거될 필요가 있는 치석을 지칭한다.

[0116] 본 발명의 조성물은 결석 또는 치석의 제거 또는 분해를 위해 사용된다. 일 구현예에서, 본 발명의 조성물은 성숙 결석(성숙 치석)의 제거를 위해 사용된다. 조성물은 임의의 공지된 방법에 의해 치아에 적용될 수 있다. 본원에서 제공되는 조성물은 치마제(치약 포함), 겔, 구강세정제, 용해성 또는 비-용해성 박막, 용해성 또는 비-용해성 치과용 스트립으로서, 식용 필름 형성 제제로서, 점적제 및 츄잉껌, 스프레이, 치아 파일러, 치아 트레이, 용액, 페이스트, 폼, 치약, 또는 치아 필러로서 제형화된다.

[0117] 또다른 구현예에서, 조성물은 드라제(dragee), 로젠지, 용해성 로젠지, 점적제 또는 츄잉껌으로서 제형화된다. 또다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 치아 임플란트에 대한 코팅으로서 사용된다.

[0118] 또다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은, 치약, 구강 겔, 습포제(예를 들어, 치과용 드레싱) 페이스트, 구강 세정제, 스프레이, 치마제, 치마분, 구강 린스, 츄잉껌, 로젠지, 또는 함침 치실(impregnated floss) 또는 칫솔, 치아 경화제로 제형화된다. 본 조성물은 또한 용해성 및 비-용해성 필름으로 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 용액, 페이스트, 겔, 구강 세정제 또는 크림이다

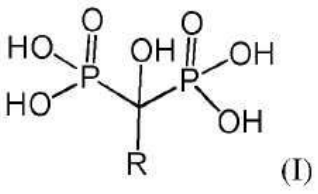
[0119] 일부 구현예에서, 폴리-포스포네이트 및 또는 이의 염, N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, N-할라민 입자 또는, 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체는 본원에서 결석 제거제로서 지칭된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 결석 제거제는 입자이다. 다른 구현예에서, 본 발명의 결석 제거제는 캡슐화된다. 다른 구현예에서, 본 발명의 결석 제거제는 중합된다.

[0120] ***폴리-포스포네이트***

[0121] 용어 "폴리-포스포네이트"는 본원에서 비스포쇼네이트 또는 이의 염, 트리포스포네이트 또는 그의 염, 테트라포스포네이트 또는 그의 염, 중합된 비스포쇼네이트 또는 그의 염, 중합된 트리포스포네이트 또는 그의 염, 중합된 테트라포스포네이트 또는 그의 염 또는 그 이상을 지칭한다.

[0122] 또다른 구현예에서, 본 발명의 구강 관리 조성물은 폴리-포스포네이트를 포함하며, 여기서 폴리-포스포네이트는 비스포스포네이트 화합물, 테트라-포스포네이트 화합물, 중합된 포스포네이트, 또는 중합된 비스포스포네이트, 또는 중합된 테트라-포스포네이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 폴리-포스포네이트 화합물은 나노입자 또는 마이크로입자이다.

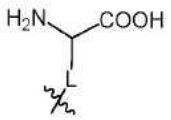
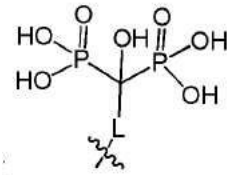
[0123] 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물 내의 폴리-포스포네이트는 화학식 I의 구조 또는 이의 염에 의해 표시된다:



(I)

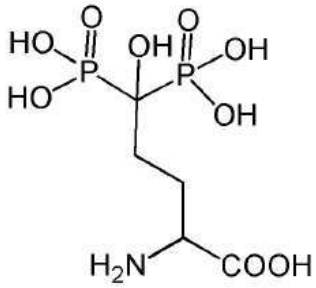
[0124]

[0125] 여기서

[0126] R은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, , 또는  이고;

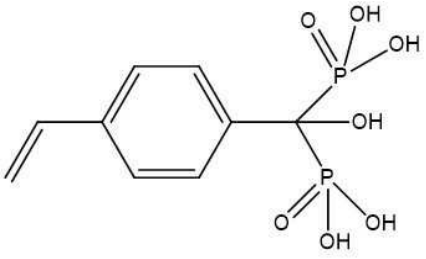
[0127] L은 알킬, 알킬아릴, 알키닐, 아릴, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄이며; 여기서 아미노산의 측쇄는 탄소(C-OH)에 부착되고; 및 여기서 상기 알킬, 알킬아릴, 알키닐, 아릴, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄는 각각 치환되거나 비치환된다.

[0128] 다른 구현예에서, 폴리-포스포네이트는 본 발명의 조성물 내의 비스포스포네이트 화합물이고 다음의 구조(γ-Glu-BP) 또는 이의 염에 의해 표시된다:

[0129] 

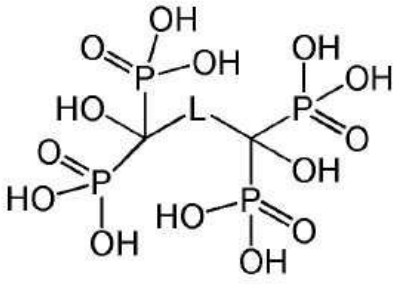
[0130] 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물 내의 폴리-포스포네이트는 중합된 비스-포스포네이트이다.

[0131] 일부 구현예에서, 폴리-포스포네이트는 다음의 구조 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 비스포호프 단량체에 기반한, 중합된 비스-포스포네이트이다:

[0132] .

[0133] 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물 내의 폴리-포스포네이트는 테트라-포스포네이트 화합물 또는 이의 알칼리 염을 포함한다.

[0134] 다른 구현예에서, 테트라-포스포네이트 화합물은 다음의 구조; 또는 이의 염에 의해 표시되고:

[0135] 

[0136] 여기서:

[0137] L은 알킬, 알킬아릴, 알키닐, 아릴, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄이며; 여기서 아미노산의 측쇄는 탄소에 부착되고; 및 여기서 상기 알킬, 알킬아릴, 알키닐, 아릴, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄는 치환되거나 비치환된다.

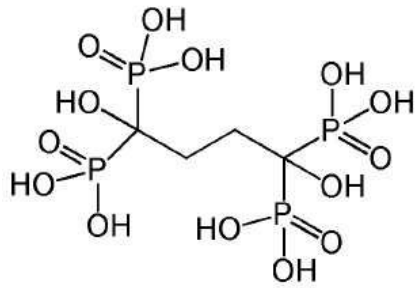
[0138] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리-포스포네이트의 L은 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알키닐, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄이며; 여기서 아미노산의 측쇄는 탄소에 부착된다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 또다른 구현예에서, L은 비치환된 알킬이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 알킬이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 또는 비치환된 C2-C5 알킬이다. 또다른 구현예에서, L은 비치환된 C2-C5 알킬이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 C2-C5 알킬이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 또는 비치환된 알킬아릴이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 또는 비치환된 알키닐이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 또는 비치환된 아릴이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 또는 비치환된 알킬 에테르이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 또는 비치환된 알킬 티오에테르이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 또는 비치환된 알킬 아미드이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 또는 비치환된 알킬 아민이다.

[0139] 또다른 구현예에서, 화학식 I의 또는 본원에서 제공되는 비스포스포네이트 또는 테트라포스포네이트 화합물의 L은 치환된 또는 비치환된 C1-C5 알킬이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 또는 비치환된 C2-C5 알킬이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 또는 비치환된 C2-C8 알킬이다. 또다른 구현예에서, L은 비치환된 C2-C3 알킬이다. 또다른 구현예에서, L은 치환된 C2-C3 알킬이다.

[0140] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리-포스포네이트의 L은 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알키닐, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드, 알킬 아민, 또는 아미노 측쇄이며, 여기서 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알키닐, 알킬 에테르, 알킬 티오에테르, 알킬 아미드 또는 알킬 아민은 치환되거나 치환되지 않는다. 치환기는 할로, CN, NO_2, 알킬, OH, COOH, 아민, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 옥소, 사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 나프틸, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 디알킬아미노, 디아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬헤테로아릴아미노, 아릴헤테로아릴아미노, 아실, 아실옥시, 카복시, 카바모일, 카복사미드, 시아노, 술포닐, 술포닐아미노, 술피닐, 술피닐아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 또는 알킬술포닐 기로부터 선택된다. 임의의 치환기는 비치환되거나 상기에 언급된 이들 치환기 중 임의의 어느 하나로 추가로 치환될 수 있다.

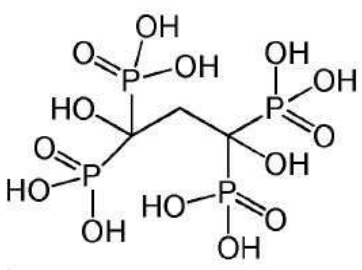
[0141] 일부 구현예에서, 본 발명의 폴리-포스포네이트는 캡슐화된다.

[0142] 또다른 구현예에서, 테트라-포스포네이트 화합물은 다음의 구조(숙시닐 테트라 포스포네이트-SUTP) 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시된다:



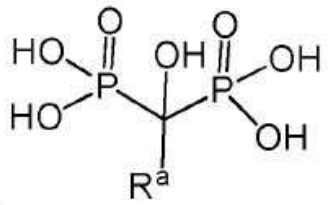
[0143]

[0144] 또다른 구현예에서, 테트라-포스포네이트 화합물은 다음의 구조(말로닐 테트라 포스포네이트) 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시된다:



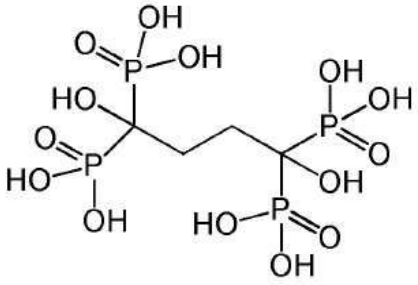
[0145]

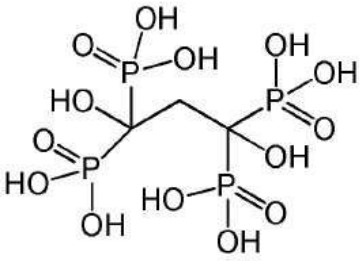
[0146] 일부 구현예에서, 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 조성물의 0.05 중량% 내지 30 중량%의 양으로 적어도 하나의 폴리-포스포네이트; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 치아 관리 조성물이 본원에서 제공되며; 여기서 폴리-포스포네이트는 비스포스포네이트 화합물 또는 테트라-포스포네이트 화합물을 포함하고; 여기서 비스포스포네이트는 다음의 구조 또는 이의 염에 의해 표시된다:



[0147]

[0148] 여기서 R^a은 아미노산이고, 여기서 아미노산의 측쇄는 탄소에 부착되며; 및 여기서 테트라-포스포네이트 화합물은 다음의 구조(숙시닐 테트라 포스포네이트(-SUTP) 또는 이의 알칼리 염; 또는 말로닉 테트라 포스포네이트 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시된다:

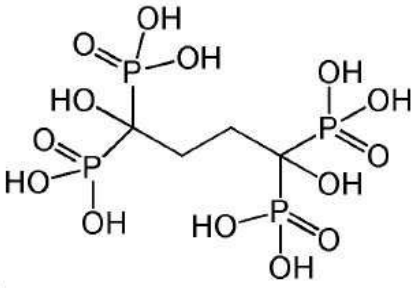


[0149]  또는 . 또다른 구현예에서, 치석은 성숙 치석이다.

[0150] 일 구현예에서, 폴리 포스페이트의 하이드록시기는 pH 환경에 따라 이온화될 수 있다. 또다른 구현예에서, 폴리 포스페이트의 하이드록시기의 이온화는 이의 알칼리 염을 포함한다.

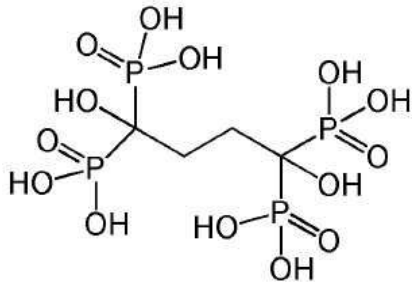
[0151] 또다른 구현예에서, 테트라-포스포네이트 화합물, 비스포스포네이트 화합물, 폴리-포스포네이트 또는 화학식 I의 구조의 알칼리 염은 Li+, Na+, K+, Rb+, 또는 Cs+이다. 또다른 구현예에서, 알칼리 염은 Na+이다.

[0152] 일 구현예에서, 본 발명은 다음의 구조 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 숙시닐 테트라 포스포네이트 화합물을 제공한다:



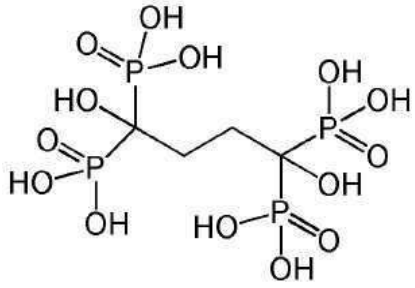
[0153]

[0154] 일 구현예에서, 본 발명은 다음의 구조 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 숙시닐 테트라 포스포네이트 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다:



[0155] . 또다른 구현예에서, 조성물은 치아 관리 조성물이다.

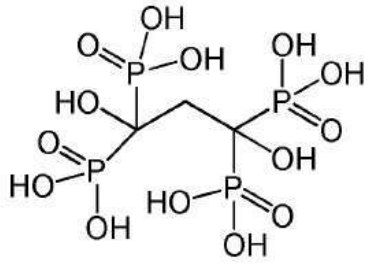
[0156] 일 구현예에서, 본 발명은 결석 제거제로서 사용하기 위한, 다음의 구조 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 숙시닐 테트라 포스포네이트 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다:



[0157] . 또다른 구현예에서, 조성물은 성숙 결석 제거제로서 사용하기 위한 것이다.

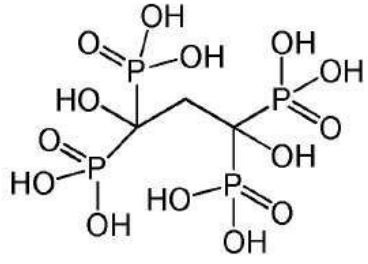
[0158] 일 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석을 제거하기 위해 치아를 처리함에 있어서 사용하기 위한 숙시닐 테트라 포스포네이트 화합물을 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다.

[0159] 일 구현예에서, 본 발명은 다음의 구조 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 말로닉 테트라 포스포네이트 화합물을 제공한다:



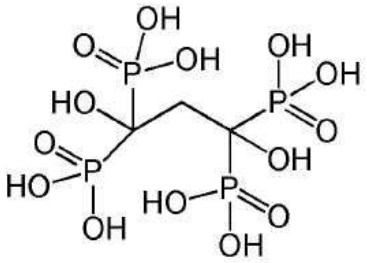
[0160]

[0161] 일 구현예에서, 본 발명은 다음의 구조 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 말로닉 테트라 포스포네이트 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다:



[0162] . 또다른 구현예에서, 조성물은 치아 관리 조성물이다.

[0163] 일 구현예에서, 본 발명은 결석 제거제로서, 항 치아 충치제로서, 또는 이들의 조합물로서 사용하기 위한, 다음의 구조 또는 이의 알칼리 염에 의해 표시되는 숙시닐 테트라 포스포네이트 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다:



[0164] .

[0165] 일 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하기 위해 이를 처리함에 있어서 사용하기 위한 말로닉 테트라 포스포네이트 화합물을 포함하는 치아 관리 조성물을 제공한다 또다른 구현예에서, 치석은 성숙 치석이다.

[0166] ***N-할라민***

[0167] 용어 "N-할라민"은 구체적으로 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체 및/또는 N-할라민 입자를 지칭하지 않는 경우에 본원에서 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체 및/또는 N-할라민 입자를 지칭한다.

[0168] 또다른 구현예에서, "N-할라민"은 N-할라민 화합물을 지칭한다. 또다른 구현예에서, "N-할라민"은 N-할라민계 중합체를 지칭한다. 또다른 구현예에서, "N-할라민"은 N-할라민계 입자를 지칭한다.

[0169] 또다른 구현예에서, N-할라민 화합물은 할로겐화된 1차 아민, 할로겐화된 2차 아민, 할로겐화된 아미드 또는 할로겐화된 우레아를 포함한다.

[0170] 또다른 구현예에서, N-할라민계 입자는 나노입자 또는 마이크로입자이다.

[0171] 또다른 구현예에서, N-할라민계 중합체는 나노입자 또는 마이크로입자이다.

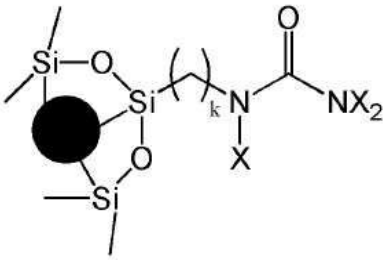
[0172] 또다른 구현예에서, N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자는 캡슐화된다.

[0173] 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물은 N-할라민 화합물을 포함한다. 다른 구현예에서, N-할라민 화합물은 할로겐화된 1차 아민, 2차 아민, 3차 아민, 1차 또는 2차 아미드, 이민, 또는 우레아를 포함한다. 다른 구현예에서, N-할라민은 N-클로로아민이다. 다른 구현예에서, N-할라민은 N-브로모아민이다. 다른 구현예에서, N-할라민은 N-요오도아민이다. 다른 구현예에서, N-할라민은 N-플루오르아민이다.

[0174] N-할라민 화합물의 예는 N-클로로글리신, N-브로모글리신, N-요오도글리신, N-클로로사르코신, N-브로모사르코신, N-요오도사르코신, N-클로로 알파 아미노 이소부티르산, N-클로로타우린, N-브로모타우린, N-요오도타우린, N-클로로아미노메탄술폰산 N- 클로로에탄올아민, N-클로로-N-아세틸 글리신, N-브로모에탄올아민, N-요오도에탄올아민, N-요오도-N-아세틸 글리신, N-브로모 N-아세틸 글리신, N-클로로알라닌, N-클로로 베타 알라닌, N-브로모 베타 알라닌, N-클로로세린, N-브로모세린, N-요오도세린, N-클로로-N-페닐알라닌, N-클로로이소류신, N-클로로노르발린, N-클로로류신, N-브로모류신, N-요오도류신, N-클로로프롤린, N- 브로모프롤린, N-요오도프롤린, N-클로로 하이드록시프롤린, N-클로로 오메가 아미노운데칸산, N-클로로아스파르트산, N-브로모아스파르트산, N-클로로글루탐산, N-요오도글루탐산, N-클로로발린, N-클로로티로신, N-브로모-티로신, N-요오도티로신, N-클로로에트레오닌, N-클로로시스테인, N-클로로시스틴, N-클로로메티오닌, N-클로로히스티딘, N-클로로아르기닌, N-클로로글루타민, N-브로모글루타민, N-클로로라이신, N-클로로 감마 아미노부티르산, N -클로로 알파, 입실론 디아미노피멜산, N-클로로-오르니틴, N-클로로 하이드록시 리신, N-클로로안트라닐산, N-클로로 p-아미노벤조산, N-클로로술파닐산, N-클로로 페닐술팜산, N-클로로 아미노프로판술폰산, N-클로로-프로판올아민, N-클로로-디에탄올아민, N-클로로 에틸렌 디아민 테트라아세트산을 포함한다.

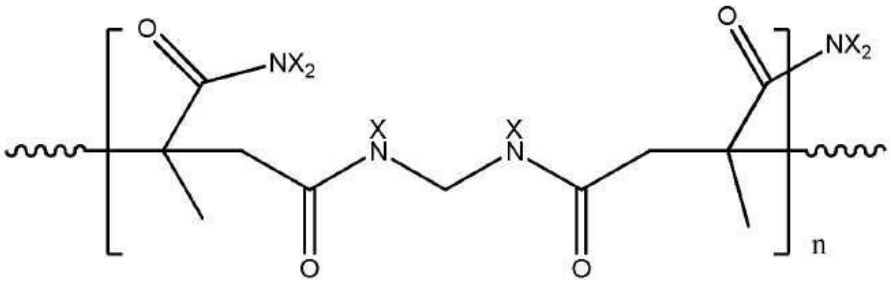
[0175] 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물은 N-할라민계 중합체를 포함한다. 다른 구현예에서, N-할라민 중합체는 나노입자 또는 마이크로입자를 형성한다.

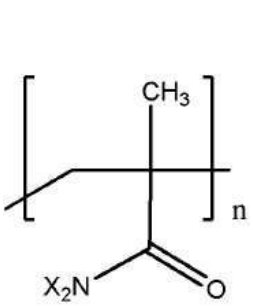
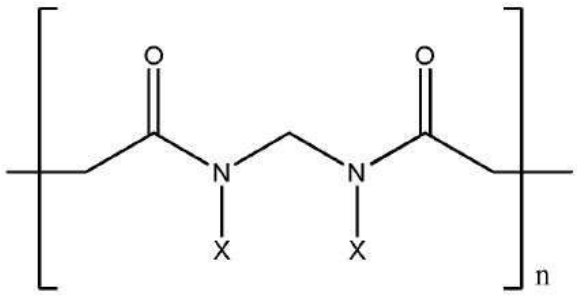
[0176] 또다른 구현예에서, N-할라민계 입자는 다음의 구조에 의해 표시되는 코어/쉘 실리카(silica) 할라민-우레아 입자의 형태로 있다:

[0177] 

[0178] 여기서 X는 독립적으로 할라이드이고 k는 1 내지 10의 정수이다. 또다른 구현예에서, 할라이드는 클로라이드이다.

[0179] 또다른 구현예에서, N-할라민 중합체는 다음의 구조에 의해 표시된다:

[0180] 

[0181]  또는 

[0182] 여기서

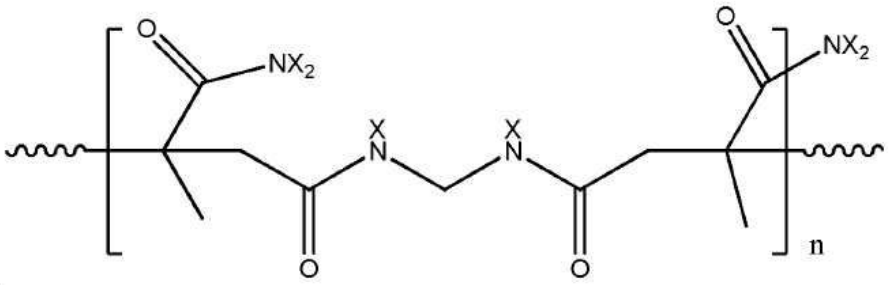
[0183] X는 독립적으로 할라이드이고 n은 2 내지 100이다. 또다른 구현예에서, 할라이드는 클로라이드이다.

[0184] 일부 구현예에서, N-할라민계 입자의 k는 1 내지 10의 정수이다. 또다른 구현예에서, k는 1 내지 5의 정수이다. 또다른 구현예에서, k는 2 내지 5의 정수이다. 또다른 구현예에서, k는 1 내지 8의 정수이다. 또다른 구현예에서, k는 2 내지 8의 정수이다. 또다른 구현예에서, k는 3 내지 5의 정수이다. 또다른 구현예에서, k는 2 내지 10의 정수이다. 또다른 구현예에서, k는 1이다. 또다른 구현예에서, k는 2이다. 또다른 구현예에서, k는 3이다. 또다른 구현예에서, k는 4이다. 또다른 구현예에서, k는 5이다. 또다른 구현예에서, k는 6이다. 또다른 구현예에서, k는 7이다. 또다른 구현예에서, k는 8이다. 또다른 구현예에서, k는 9이다. 또다른 구현예에서, k는 10이다.

[0185] 일부 구현예에서, N-할라민계 중합체의 n은 2 내지 100의 정수이다. 또다른 구현예에서, n은 정수 10 내지 20이다. 또다른 구현예에서, n는 20 내지 30이다. 또다른 구현예에서, n은 정수 30 내지 40이다. 또다른 구현예에서, n는 40 내지 50이다. 또다른 구현예에서, n는 50 내지 60의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 60 내지 70의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 70 내지 80이다. 또다른 구현예에서, n는 80 내지 90의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 90 내지 100의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 20의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 30의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 40의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 50의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 60의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 70의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 80의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 90의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 80의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 5 내지 25의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 80의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 25 내지 50의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 80

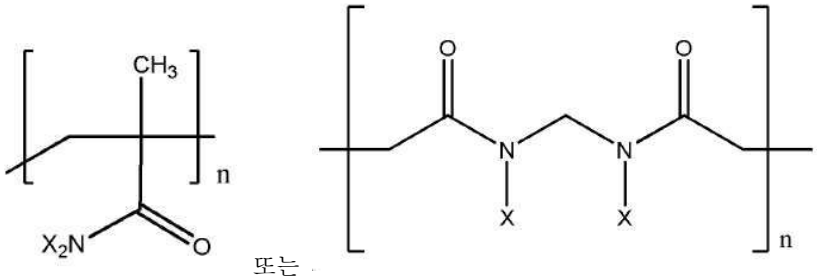
의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 50 내지 75의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 2 내지 80의 정수이다. 또다른 구현예에서, n는 75 내지 100의 정수이다.

[0186] 일부 구현예에서, 치아 관리 조성물은, N-할라민계 중합체를 포함하고, (할로겐화는 1차 및 2차 아미드 둘 다의 상에 있다), 다음의 구조에 의해 표시된다:

[0187] 

[0188] 여기서 X는 독립적으로 할라이드이고 n은 2 내지 100이다. 또다른 구현예에서, X는 Cl이다.

[0189] 일부 구현예에서, 치아 관리 조성물은, 중합된 N-할라민을 포함하고, 다음의 구조에 의해 표시된다:

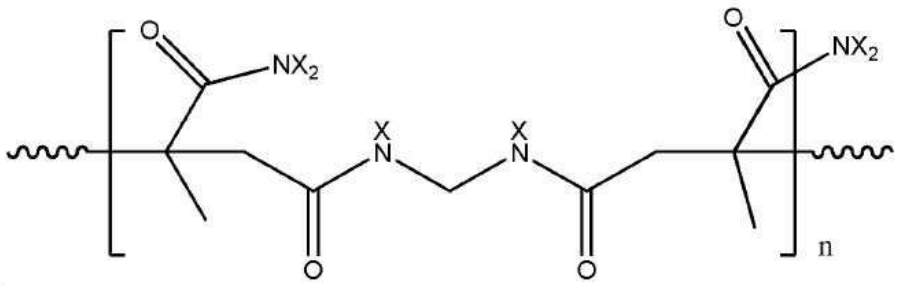
[0190]  또는

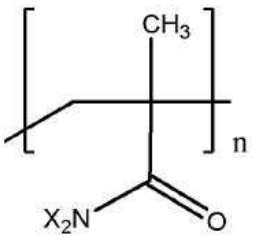
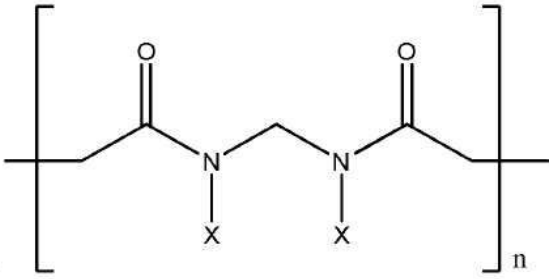
[0191] 여기서 X는 독립적으로 할라이드이고 n는 2 내지 100의 정수이다. 또다른 구현예에서, X는 Cl이다.

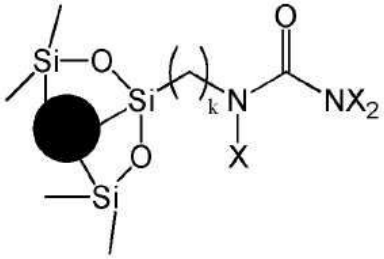
[0192] 일부 구현예에서, 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거함에 있어서 사용하기 위한, 조성물의 0.1 중량% 내지 10 중량%의 양으로 N-할라민 화합물, N-할라민계 중합체, 또는 N-할라민계 입자; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 치아 관리 조성물이 본원에서 제공된다. 또다른 구현예에서, 치석은 성숙 치석이다.

[0193] 또다른 구현예에서, N-할라민 화합물은 할로겐화된 1차 아민, 할로겐화된 2차 아민, 할로겐화된 아미드 또는 할로겐화된 우레아를 포함한다.

[0194] 일부 구현예에서, 치아 충치를 치료 또는 예방함에 있어서 사용하기 위한 및/또는 임플란트 주위염 또는 치주 질환을 치료 또는 예방하기 위한, 조성물의 0.1 중량% 내지 10 중량%의 양으로 N-할라민계 중합체 또는 N-할라민계 입자, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 상기 치아 관리 조성물이 본원에서 제공되며, 여기서 N-할라민계 중합된 것은 다음의 구조에 의해 표시되고:

[0195] 

[0196]  또는  ; N-할라민계 입자는 다음의 구조에 의해 표시되는 코어/쉘 실리카 할라민-우레아 입자의 형태로 있다:

[0197] 

[0198] 여기서 X는 할라이드이고 k는 1 내지 10이다.

[0199] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은, 일 구현예에서, "C_1 내지 C_{12} 알킬"을 지칭하며, 선형 및 분지형, 포화 또는 불포화(예를 들어, 알케닐, 알키닐)기를, 알킬 사슬의 탄소 원자의 수가 2보다 크거나 같을 때는 후자만을 나타내며, 혼합된 구조를 함유할 수 있다. 비-제한적인 예는 1개 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 알킬기(C_1 내지 C_6 알킬), 또는 1개 내지 4개 탄소 원자(C_1 내지 C_4 알킬)을 함유하는 알킬기이다. 포화된 알킬기의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 아밀, tert-아밀 및 헥실을 포함한다. 알케닐기의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 비닐, 알릴, 부테닐 등을 포함한다. 알키닐기의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 에티닐, 프로피닐 등을 포함한다. 유사하게, 용어 "C_1 내지 C_{12} 알킬렌"은 1개 내지 12개 탄소의 2가 라디칼을 나타낸다.

[0200] 알킬기는 비치환되거나, 할로겐, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 옥소, 시클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 나프틸, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 디알킬아미노, 디아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬헤테로아릴아미노, 아릴헤테로아릴아미노, 아실, 아실옥시, 니트로, 카복시, 카바모일, 카복사미드, 시아노, 술포닐, 술포닐아미노, 술피닐, 술피닐아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 또는 알킬술포닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 임의의 치환기는 비치환되거나 상기에 언급된 이들 치환기 중 임의의 어느 하나로 추가로 치환될 수 있다.

[0201] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 6개 내지 14개 고리 탄소 원자를 함유하는 방향족 고리 시스템을 나타낸다. 아릴 고리는 단환식, 이환식, 삼환식 등일 수 있다. 아릴기의 비-제한적인 예는 페닐, 1-나프틸 및 2-나프틸을 포함하는 나프틸 등이다. 아릴기는 비치환되거나 이용가능한 탄소 원자를 통해 하나 이상의 기, 예컨대 할로겐, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 옥소, 시클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 나프틸, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, 디알킬아미노, 디아릴아미노, 알킬아릴아미노, 알킬헤테로아릴아미노, 아릴헤테로아릴아미노, 아실, 아실옥시, 니트로, 카복시, 카바모일, 카복사미드, 시아노, 술포닐, 술포닐아미노, 술피닐, 술피닐아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 또는 알킬술포닐기로 치환될 수 있다. 임의의 치환기는 비치환되거나 상기에 언급된 이들 치환기 중 임의의 어느 하나로 추가로 치환될 수 있다.

[0202] 용어 "염"은 임의의 공지된 무기 또는 유기염을 지칭한다. 용어 주어진 화합물의 “염” 은 주어진 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 유지하며, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기산으로부터 유래된 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 유기산으로부터 유래된 염은 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산,

p-톨루엔-술폰산 등을 포함한다. 또다른 구현예에서, 용어 "염"은 알칼리금속, 알칼리토금속, 알루미늄, 아연 및 암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염기 또는 염기의 잔기(residue)를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은 NaOH, KOH 등을 포함한다. 유기 염기로부터 유래된 염은 NH_4OH, NH_3 등을 포함한다.

[0203] 또다른 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 아연 및 암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 무기 양이온을 포함한다. 각각의 가능성은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

[0204] 일 구현예에서, 염은 알칼리 염이다.

[0205] 용어 "알칼리 염"은 알칼리 양이온을 지칭한다. 본원에서 제공되는 폴리포스포네이트의 알칼리 염은 포스포네이트기 상에 적어도 하나의 OH가 O- M+인 것을 지칭하며, 여기서 M+는 알칼리 양이온이다.

[0206] "알칼리 양이온"은 본원에서 Li^+, Na^+, K^+, Rb^+, 또는 Cs^+을 지칭한다.

[0207] 일부 구현예에서, 본 발명의 치아 관리 조성물은 중합된 포스포네이트를 포함한다. 다른 구현예에서, 중합된 포스포네이트는 나노입자 또는 마이크로입자를 형성한다. 나노입자는 높은 표면적을 가지며 그러므로 그들의 표면상의 활성기의 효과가 증가할 수 있다는 사실이 널리 공지되어 있다.

[0208] "할라이드"는 본원에서 Cl, F, Br 또는 I를 지칭한다. 일 구현예에서, 할라이드는 클로라이드이다. 다른 구현예에서, 할라이드는 플루오라이드이다. 다른 구현예에서, 할라이드는 브로마이드이다. 다른 구현예에서, 할라이드는 요오다이드이다.

[0209] 일부 구현예에서, 본 발명의 구강 관리 조성물은 공-중합체를 포함하고, 여기서 공-중합체는 폴리-포스포네이트 백본 및 폴리-N-할라민 백본을 포함한다. 다른 구현예에서 폴리-포스포네이트 백본은 폴리-비스포네이트 백본을 포함한다. 다른 구현예에서 폴리-포스포네이트 백본의 비 제한적인 예는 폴리(스티릴 비스포스포네이트) 또는 폴리에틸렌글리콜 비스포스포네이트를 포함한다. 다른 구현예에서, 공-중합체는 나노입자 또는 마이크로입자의 형태로 있다.

[0210] 용어 "백본"은 공-중합체의 각각의 N-할라민 또는 포스포네이트기를 포함하는 단량체 단위를 지칭한다.

[0211] 일부 구현예에서, 본 발명은 적어도 하나의 폴리-포스포네이트, N-할라민 또는 이들의 조합물; 또는 폴리-포스포네이트 백본 및 폴리-N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체; 및 이의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치아 관리 조성물을 제공하며, 여기서 폴리-포스포네이트, N-할라민 및/또는 공-중합체는 캡슐화된다. 또다른 구현예에서, 폴리-포스포네이트는 캡슐화된다. 또다른 구현예에서, N-할라민은 캡슐화된다. 또다른 구현예에서, 공-중합체는 캡슐화된다. 또다른 구현예에서, 코어 쉘 실리카 우레아 입자의 형태로 캡슐화된 조성물이 본원에서 제공된다.

[0212] 본 발명의 결석 제거제를 캡슐화하기 위한 비 제한적인 예가 US10508126에서 발견될 수 있다.

[0213] 본 발명의 용어 "성숙 치석을 제거하는 것"은 대상체의 치아 표면으로부터의 인산8칼슘 $Ca_4H(PO_4)_3.2H_2O$, 하이드록사페타이트 $Ca_{10}(OH)_2(PO4)_6$ 및/또는 휘틀록석 $Ca_9(PO_4)_6XPO_4$의 제거 또는 분해를 지칭한다.

[0214] 일부 구현예에서, 용어 "제거"는 대상체의 치아 표면으로부터의 치석 또는 성숙 치석의 완전한 제거를 지칭한다.

[0215] 또다른 구현예에서, 치석에서 성숙 치석의 제거는 치아 표면으로부터의 적어도 50%를 지칭한다. 또다른 구현예에서, 치석에서 성숙 치석의 제거는 치아 표면으로부터의 적어도 60%를 지칭한다. 또다른 구현예에서, 치석에서 성숙 치석의 제거는 치아 표면으로부터의 적어도 70%를 지칭한다. 또다른 구현예에서, 치석에서 성숙 치석의 제거는 치아 표면으로부터의 적어도 75%를 지칭한다. 또다른 구현예에서, 치석에서 성숙 치석의 제거는 치아 표면으로부터의 적어도 80%를 지칭한다. 또다른 구현예에서, 치석에서 성숙 치석의 제거는 치아 표면으로부터의 적어도 85%를 지칭한다. 또다른 구현예에서, 치석에서 성숙 치석의 제거는 치아 표면으로부터의 적어도 90%를 지칭한다. 또다른 구현예에서, 치석에서 성숙 치석의 제거는 치아 표면으로부터의 적어도 95%를 지칭한다.

[0216] 일부 구현예에서, 치석 또는 성숙 치석의 완전한 제거는 본 발명의 조성물의 반복된 투여 또는 적용 후이다.

[0217] 일부 구현예에서, 치석 또는 성숙 치석의 완전한 제거는 본 발명의 조성물의 반복된 투여 또는 적용에 뒤이어

치아를 닦은 후이다.

[0218] 본 발명의 치아 관리 조성물용 약제학적 허용가능한 담체는 구강 점막에 본 조성물을 적용시키기 위해 사용될 수 있는 적합한 담체 적합한 비히클을 지칭한다.

[0219] 적합하게는, 본 발명의 조성물 중에서, 경구적으로 적합한 비히클은 다른 구성성분, 예컨대 향료, 착색제, 감미료, 습윤제, 증점제, 결합제 및 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0220] 결합제 및 증점제는 페이스트, 겔, 필름 및 액체 페이스트에서 물리적 온전함을 보장하기 위해 첨가될 수 있다. 바람직한 증점제 및 결합제는 예를 들어 천연 및 합성 검, 예컨대 잔탄 및 아카시아 검, 카라기난, 알기네이트, 셀룰로오스 에테르 및 에스테르, 예컨대 카복시 메틸 셀룰로오스, 폴리옥시알킬 중합체, 예컨대 플루오로닉스(Pluronics) 중합체, PVP 재료, 카복시비닐 중합체로 예시되는 특정한 중합체, 및 실리카를 포함한다.

[0221] 더욱이, 경구로 허용가능한 비히클은 임의로 계면활성제, 감미료, 착향제, 항충치제(포스포타아제 효소 억제제로서 제공되는 불소 이온 공급원에 더하여), 항-플라크제, 항균제, 예컨대 세틸 피리디늄 클로라이드, 치아 탈감작제, 착색제 및 색소를 포함할 수 있다.

[0222] 본 발명의 조성물은 구강세정제 또는 구강 린스로서 또한 제형화될 수 있다. 구강 세정제 또는 린스는 95% 까지의 물, 30%까지의 알코올, 맛, 다가 알코올, 항-충치제, 플라크 제거제, 감미료, 염료 및 레이크(lake)를 함유할 것이다.

[0223] 활성 재료는 또한 비-제한적인 예, 예컨대 세파콜(Cepacol)(레이크사이드 파마슈티컬스(Lakeside Pharmaceuticals)), 플락스(Plax),(화이자(Pfizer)), 스코프(Scope)(프록터&갬블(Procter & Gamble)) 등을 포함하는 현재 존재하는 제형 내로 통합될 수 있다.

[0224] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 용액이다. 또다른 구현예에서, 용액은 3.0 내지 9.5의 pH에 있다. 또다른 구현예에서, 용액은 산성이다. 또다른 구현예에서, 용액은 염기성이다.

[0225] **방법**

[0226] 본 발명은, 본원에서 제공되는 조성물을 투여함으로써 (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하고; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하고; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방하고; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하고; (v) 치주를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

[0227] 본 발명은 본 발명의 조성물을 필요로 하는 치아 표면에 투여/적용함으로써 치아 표면으로부터 치석을 제거하기 위한 방법을 제공한다.

[0228] 본 발명은 본 발명의 조성물을 필요로 하는 치아 표면에 투여/적용함으로써 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하기 위한 방법을 제공한다.

[0229] 본 발명은 본 발명의 조성물을 필요로 하는 치아 표면에의 반복된 투여 또는 적용에 의해 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하기 위한 방법을 제공한다.

[0230] 본 발명은 본 발명의 조성물을 필요로 하는 치아 표면에 투여/적용함으로써 치아 충치를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0231] 본 발명은 본 발명의 조성물을 필요로 하는 치아 표면에 투여/적용함으로써 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0232] 본 발명은 본 발명의 조성물을 필요로 하는 치아 표면에 투여/적용함으로써 치주를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0233] 다른 양태에서, 본 발명은, 본 발명의 조성물을 필요로 하는 치아에 투여하는 한편 나머지 치아는 영향받지 않은 채로 남겨두는; (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방하거나; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하거나; (v) 치주를 치료 또는 예방하기 위해 치아를 처리하는 방법이 제공된다. (예를 들어, 상아질 또는 법랑질, 전혀 영향받지 않음) 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

[0234] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 조성물을 필요로 하는 치아에 적용하는 한편, 나머지 치아는 영향받지 않은 채로 남겨둠으로써 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나 감소시키고 그러므로 플라크 및/또는 치

석의 축적을 예방하기 위해 치아를 처리하는 방법을 제공한다. (예를 들어, 상아질 또는 법랑질, 전혀 영향받지 않음) 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

[0235] 다른 양태에서, 본 발명은, 본 발명의 조성물을 필요로 하는 치아에 적용하여 이에 따라 드릴, 버(burr) 및 수동 공구에 의한 물리적 제거의 필요성을, 최소한으로 그들을 완전히 제거하는 정도로 감소시킴으로써, (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나; 또는 (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방하기 위해 치아를 처리하는 방법을 제공한다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

[0236] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 조성물을 필요로 하는 치아에 적용하여, 이에 따라 드릴, 버 및 수동 공구에 의한 물리적 제거의 필요성을, 최소한으로 그들을 완전히 제거하는 정도로 감소시킴으로써, 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하고 그러므로 플라크 및/또는 치석의 축적을 예방하기 위해 치아를 처리하는 방법을 제공한다. 또다른 구현예에서, 치석은 성숙 치석이다.

[0237] 본 발명은, 본원에서 제공되는 폴리-포스포네이트 또는 이의 염을 포함하는 조성물을 필요로 하는 치아에 투여함으로써; (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나; (iii) 대상체의 치아 표면 상에 치석 형성의 축적을 예방하거나; (iv) 치아 충치를 치료 또는 예방하거나; (v) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하거나; 또는 (vi) 치주를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0238] 본 발명은, 본원에서 제공되는 N-할라민을 포함하는 조성물을 필요로 하는 치아에 투여함으로써; (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나; (iii) 대상체의 치아 표면 상에 치석 형성의 축적을 예방하거나; (iv) 치아 충치를 치료 또는 예방하거나; (v) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하거나; 또는 (vi) 치주를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0239] 본 발명은, N-할라민 및 폴리-포스포네이트의 조합물을 투여함으로써; (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나; (iii) 대상체의 치아 표면 상에 치석 형성의 축적을 예방하거나 (iv) 치아 충치를 치료 또는 예방하거나; (v) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하거나; 또는 (vi) 치주를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하며, 여기서 N-할라민 및 폴리포스포네이트는 순서에 상관없이 순차적으로 또는 동시적으로 투여된다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

[0240] 본 발명은, N-할라민 및, 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체의 조합물을 투여함으로써; (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방하거나; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하거나; 또는 (v) 치주를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하며; 여기서 N-할라민 및 공-중합체는 순서에 상관없이 순차적으로 또는 동시적으로 투여된다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

[0241] 본 발명은, 폴리-포스판트 및, 포스포네이트 백본 및 N-할라민 백본을 포함하는 공-중합체의 조합물을 투여함으로써; (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방하거나; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하거나; 또는 (v) 치주를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하며; 여기서 폴리-포스판트 및 공-중합체는 순서에 상관없이 순차적으로 또는 동시적으로 투여된다. 각각은 본 발명의 개별적인 구현예를 대표한다.

[0242] **섭생**

[0243] 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아로부터, 치석을 제거하기 위한 섭생을 제공하며, 여기서 섭생은 본 발명의 치아 관리 조성물을 치아에 적용하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아로부터, 치석을 제거하기 위한 섭생을 제공하며, 여기서 섭생은 본 발명의 치아 관리 조성물을 치아에 적용하고, 뒤이어 치아를 닦는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아로부터, 치석을 제거하기 위한 섭생을 제공하며, 여기서 섭생은 본 발명의 치아 관리 조성물의 치아에의 반복된 적용을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체의 치아로부터, 치석을 제거하기 위한 섭생을 제공하며, 여기서 섭생은 본 발명의 치아 관리 조성물의 치아에의 반복된 적용에 뒤이어 치아를 닦는 것을 포함한다.

[0244] 본 발명은 (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방하거나; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하거나; 또는 (v) 치주를 치료 또는 예방하기 위한 섭생을 제공하며; 여기서 섭생은 본 발명의 치아 관리 조성물을

치아에 적용하는 것, 및 임의로 뒤이어 치아를 닦는 것을 포함한다.

[0245] 본 발명은 (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방하거나; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하거나; 또는 (v) 치주를 치료 또는 예방하기 위한 섭생을 제공하며; 여기서 섭생은 본 발명의 치아 관리 조성물을 치아 임플란트에 적용하는 것을 포함한다.

[0246] 일 구현예에서, (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방하거나; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하거나; 또는 (v) 치주를 치료 또는 예방하는 섭생은; 2분, 5분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 동안 또는 1시간 동안 치아에 제공되는 치아 관리 조성물을 적용하는 것을 포함한다. 또다른 구현예에서, (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나 감소시키거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나 감소시키거나; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방하거나; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하거나; 또는 (v) 치주를 치료 또는 예방하기 위한 섭생은; 본 발명의 치아 관리 조성물을 일일 1회, 일일 2회, 주 1회, 주 2회 치아에 적용하는 것, 및 임의로 뒤이어 치아를 닦는 것을 포함한다.

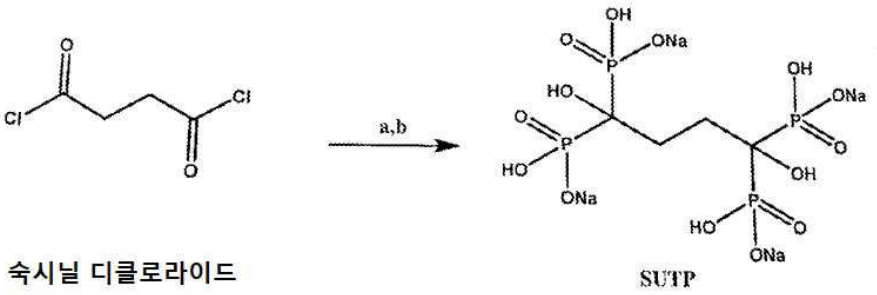
[0247] 또다른 양태에서, (i) 대상체의 치아 표면으로부터 치석을 제거하거나 감소시키거나; (ii) 대상체의 치아 표면으로부터 성숙 치석(성숙 결석)을 제거하거나 감소시키거나; (iii) 치아 충치를 치료 또는 예방하거나; (iv) 임플란트 주위염을 치료 또는 예방하거나; 또는 (v) 치주를 치료 또는 예방하기 위한 섭생은; 본 발명의 치아 관리 조성물을 일일 1회, 일일 2회, 주 1회, 주 2회 치아에 적용하는 것을 포함하고; 여기서 조성물은 구강세정제로 양치질하거나 치약을 바르거나 치아 트레이를 적용함으로써 적용된다.

[0248] 다음의 비-제한적인 실시예가 본 발명의 특정한 구현예를 보다 완전히 예시하기 위해 제시된다. 그러나, 이들은 본 발명의 넓은 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 당업자는 본 발명의 범주를 벗어나지 않고 본원에 개시된 원리의 많은 변형 및 수정을 용이하게 고안할 수 있다.

[0249] **실시예**

[0250] **실시예 1**

[0251] **숙시닐 테트라 포스포네이트의 합성(SUTP, 반응식 1)**



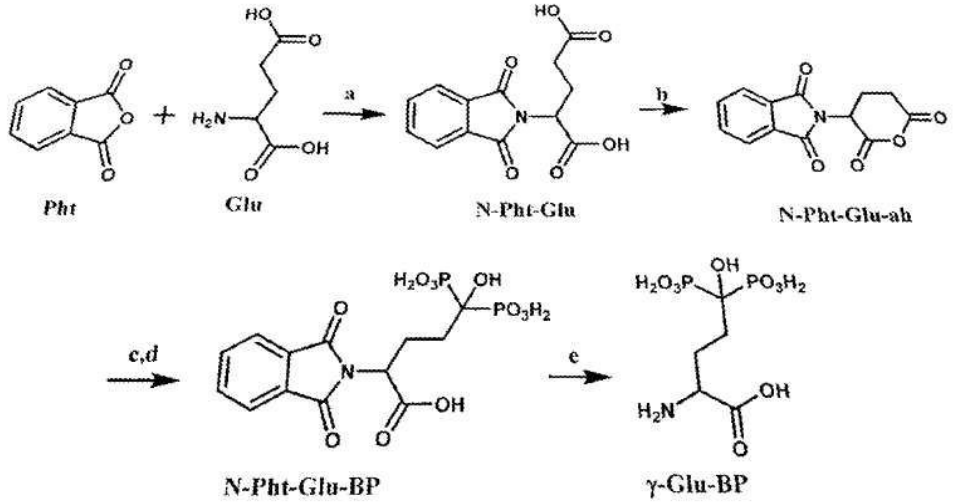
[0252]

[0253] **반응식 1:** SUTP의 합성: a) $P(OSiMe_3)_3$, THF, 0℃ 내지 R.T. b) MeOH, NaOH, R.T.

[0254] 숙시닐 디클로라이드(3.5 ml, 5 g, 0.03 mol)를 질소 환경 속에서 THF(100 ml) 중에 용해시키고 얼음 수조에 두었다. 트리스(트리메틸실릴) 포스파이트(46.8 ml, 41.8 g, 0.14 mol)를 첨가하고 결과적인 황색 혼합물을 그후에 RT에 도달하도록 허용하고 그후에 24시간 동안 교반하였다. 그후에, 혼합물을 건조를 위해 증발시키고, 그후에 메탄올(200 ml)을 첨가하여, 그후에 24시간 동안 RT에서 교반되어 흰색 침전물이 될 주황색 용액을 수득하였다. 흰색 고체를 버크너(Buckner) 여과에 의해 수집하고 메탄올(100 ml)로 세척하여 황색 여과물을 수득하였다. 이것을 진공에 의해 건조하여 원하는 화합물인 숙시닐 테트라 포스포네이트(SUTP, 도 1a-1d)를 얻었다.

[0255] **실시예 2**

[0256] **ɣ-Glu-BP의 합성(반응식 2)**



[0257]

[0258] **반응식 2**: ɣ-Glu-BP의 합성: a) AcOH, 145℃, 1.5 h, 44.4 %. b) Ac_2O, 100℃, 2 h. 91.6 %. c) $P(OSiMe_3)$, THF, R.T., o.n. d) MeOH, R.T. 2 h, 83.3 % (2개 단계에 대해). E) HCl 6M, 환류됨, o.n., 98.7 %.

[0259] *ɣ-N-프탈로일 글루탐산의 합성 - 단계 a*

[0260] N-프탈로일 글루탐산을 다음과 같이 합성하였다(반응식 2-단계 a) 아세트산(34 ml)를 프탈산 무수물(12.88 g, 0.087mol) 및 L-글루탐산(17 g, 0.11 mol)을 함유하는 500 ml 둥근 바닥 플라스크에 첨가하여, 탁한 용액이 되도록 하였다. 용액을 145℃에서 1.5 시간 동안 가열하여 깨끗한 무색 용액을 얻었다. 용액을 실온으로 냉각되도록 허용하고, 그후에 증발시켜 무색 오일을 얻었다. 재증류수(DDW)(334 ml)를 그후에 오일에 첨가하고 100℃로 가열하여, 깨끗한 무색 용액이 되도록 하였다. 용액을 그후에 실온으로 냉각되도록 허용하고, 32% HCl(6 ml)을 첨가하고 혼합물을 밤새도록 냉장보관하였다. 수득된 고체를 여과하고 건조하여 원하는 생산물(10.7 g. 44.4% 수율)을 수득하였다.

[0261] *N-프탈로일 글루탐산 무수물의 합성 - 단계 b*

[0262] N-프탈로일 글루탐산 무수물을 다음과 같이 합성하였다: 아세트산 무수물(40 ml) 중 N-프탈로일 글루탐산(10 g, 0.036 mol)의 현탁액을 100℃에서 2시간 동안 가열하여 깨끗한 무색의 용액을 얻었고, 그후에 실온으로 냉각시키고 증발시켜 원하는 화합물인, 흰색 분홍빛이 도는 고체(8.6 g, 91.6% 수율)를 수득하였다.

[0263] *N-Pht-Glu-BP의 합성 - 단계 c,d*

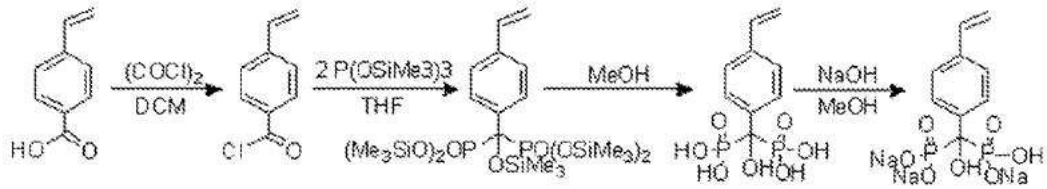
[0264] 질소 대기 하에서, N-프탈로일 글루탐산 무수물(8 g. 0.031 mol)을 200 ml의 건조 테트라히드로퓨란(THF) 중에 용해시켜, 깨끗한 미색 용액을 수득하였다. 트리스(트리메틸실릴)포스파이트(20 g, 0.07 mol)를 그후에 용액에 첨가하여 밤새도록 교반하였다. 수득된 깨끗한 무색 용액을 증발시켜 깨끗한 분홍빛이 도는 오일이 되도록 하였는데, 이를 그후에 메탄올(150 ml) 중에 용해시키고 2시간 동안 교반하여 깨끗한 무색 용액을 얻었다. 메탄올 용액을 증발시키고, 결과적인 주황색 오일을 디에틸 에테르(700 ml)로 세척하고 건조하여 원하는 화합물(10,8 g, 83.3% 수율)을 수득하였다.

[0265] *ɣ-Glu-BP의 합성-단계 e*

[0266] N-Pht-Glu-BP (10.8 g, 0.036 mol)을 HCl 용액(6M, 190 ml) 중에 용해시키고, 깨끗한 무색 용액을 밤새도록 환류하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 그후에 4시간 동안 냉장보관하였다. 결과적인 프탈산의 흰색 결정을 여과하고, 깨끗한 무색 여과물을 증발시켜 원하는 화합물(5.9 g, 98.7 % 수율)을 수득하였다.

[0267] **실시예 3**

[0268] **단량체 스티릴 비스포스포네이트의 합성(StBP, 반응식 3)**



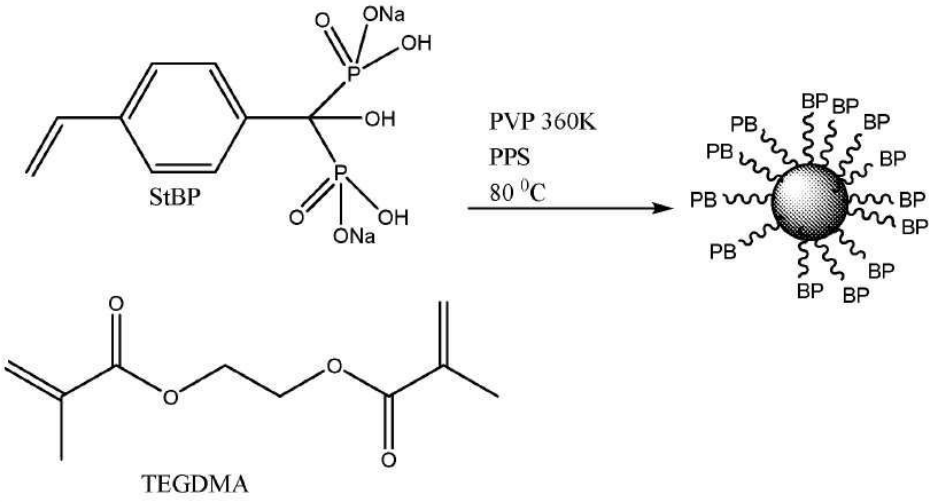
[0269]

[0270] **반응식 3:** StBP 단량체의 합성 반응식

[0271] StBP 단량체를 다음과 같이 기재된 바와 같이 제조하였다(반응식 3): 옥살릴 클로라이드(35 ml, 2 M) 및 N,N 디메틸포름아미드(1 방울)을 무수 DCM 중에 용해된 4-비닐벤조산(27 mmol)에 첨가하였고, 실온(RT)에서 밤새도록 교반하여, 4-비닐벤조일 클로라이드를 생산하였다. 용액을 증발시켜 황색 오일을 생산하였고, 그후에 무수 THF(100 ml)에 용해시켰다. 트리(트리메틸실릴) 포스파이트(77 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새도록 교반하였다. 용액을 증발시켜 원하는 화합물을 수득하였다. 무수 메탄올(100 ml)을, 뒤이어 메탄올 중 60 ml NaOH 용액(3.24 g)을 첨가하고 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 생산물을 여과하고 과량의 시약을 메탄올로 세척하고 진공에서 건조하였다(2 mmHg). 수득된 고체 잔류물(StBP 단량체)를 핵 자기 공명(NMR) 분광법, ^{1}H, ^{13}C 및 ^{31}P NMR(브루커 DMX-600 분광계, 각각 600.1, 150.9 및 242.9 MHz), 푸리에 변환 적외선(FTIR-IR) 분석(브루커 ALPHA-FTIR, QuickSnap™, 독일), 및 원소 분석(펄킨-엘머(Perkin-Elmer) 2400 시리즈 II 분석기, 마이크로애널라이시스 랩.(Microanalysis Lab.), 예루살렘 히브리 대학교 화학 연구소, 예루살렘, 이스라엘)에 의해 분석하였다.

[0272] **실시예 4**

[0273] **가교-결합된 폴리(스티릴 비스포스포네이트) 나노입자의 합성(폴리(StBP) NP, 반응식 4)**



[0274]

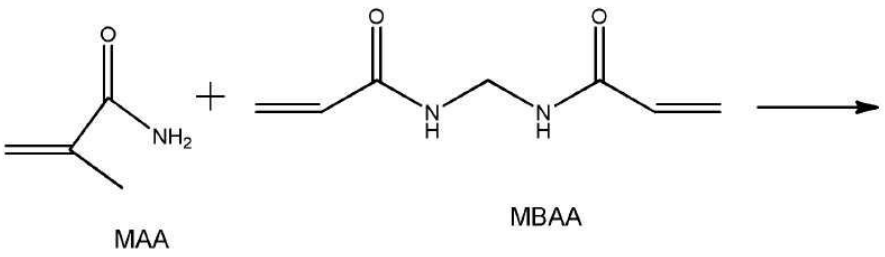
[0275] **반응식 4:** 폴리(StBP) NP의 합성.

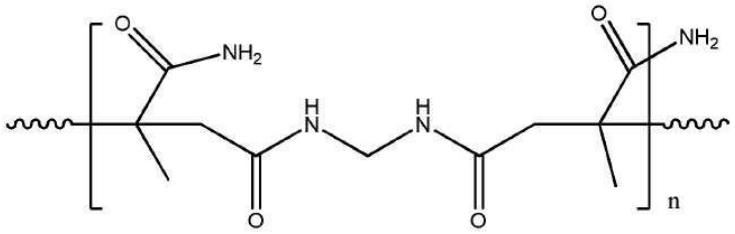
[0276] 건조 직경이 65 ± 7 nm(149 ± 15 nm의 유체역학적 직경)인 폴리(StBP) NP를 총 단량체 농도가 5%(w/v)인, 1-프로판올(40%(v/v))을 함유하는 0.3 HCl 수성 용액(2.5 ml) 중에서 분산 공중합반응 과정에 의해 합성하였다: 실시예 3에 기재된 57.25 mg StBP 단량체 및 62.5 mg TEGDMA[트리에틸렌 글리콜 디메틸아크릴레이트]. 더욱이, 억제제로서 6.25 mg의 PPS (5 % (w/w))[과황산칼륨] 및 안정화제로서 360 K 분자량(1 % w/v)의 25 mg PVP [폴리비닐 피롤리돈]을 단량체 용액에 첨가하였다.

[0277] 중합반응에 앞서, 혼합물을 함유한 바이알을 N_2로 퍼징(purging)하여 공기를 배제하였고 밤새도록 80℃에서 진탕하였다. 수득된 입자는 DDW를 이용한 광범위 투석 주기(1,000 kD의 컷-오프)에 의해 과량의 시약이 세척되었다. 입자 분산액을 중공 섬유 정용여과(750 kD 폴리술폰 막, 스펙트럼 랩스(Spectrum Labs) MiniKros® 샘플러 플러스(Sampler Plus) P/N M4AB-260-01P)를 사용하여 농축하였다.

[0278] **실시예 5**

[0279] **클로라민 나노/마이크로 입자**





P(MAA-MBAA)

[0280]

[0281] **반응식 6**: 가교-결합된 P(MAA-MBAA) NP의 합성

[0282] *가교-결합된 P(MAA-MBAA) 나노입자의 제조(반응식 6):*

[0283] 가교-결합된 P(MAA-MBAA) 나노입자의 제조(반응식 6) 18 ± 2 내지 460 ± 60 nm 범위의 유체역학적 크기의 P(MAA-MBAA) 나노입자를 연속상으로서 물 중에서 단량체 MMA 및 MBAA의 무-계면활성제 분산 공중합반응에 의해 형성하였다. 간략하게, 27 ± 3 nm 유체역학적 직경의 P(MAA-MBAA) 나노입자를 400 mL의 증류수 중 4.4 g의 MAA, 3.6 g의 MBAA(2% w/v 총 단량체), 및 240 mg PPS의 용해에 의해 형성하였다.

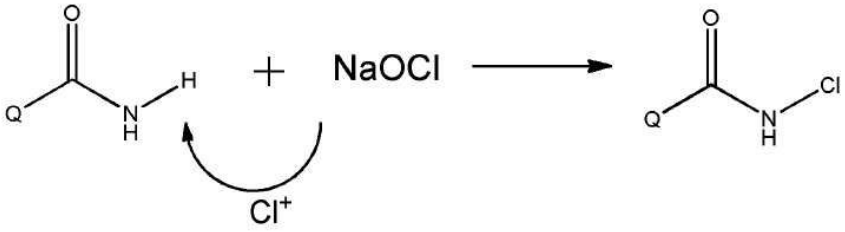
[0284] 이 용액을 함유하는 1L 둥근-바닥 플라스크를 기계적 교반기(200 rpm)로 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음에 MAA 및 MBAA 잔여물을 물에 대한 광범위 투석에 의해 나노입자 수성 분산액으로부터 제거하였다. 건조된 P(MAA-MBAA) 나노입자를 동결 건조에 의해 수득하였다.

[0285] 단량체의 P(MAA-MBAA) 나노입자로의 전환 백분율(중합반응 수율)은 다음의 표현을 사용하여 계산하였다:

[0286] $$\text{중합반응 수율(중량\%)} = \frac{W_{P(MAA-MBAA)}}{W_{(MAA+MBAA)}} \times 100$$

[0287] 여기서 $W_{P(MMA-MBAA)}$는 수득된 건조된 P(MAA-MBAA) 나노입자의 중량이고 $W_{(MAA+MBAA)}$는 단량체 MA 및 MBAA의 초기 중량이다. 상이한 크기의 P(MAA-MBAA) 나노입자를 다양한 중합반응 매개변수, 예를 들어, 단량체 농도, 개시제 유형, 및 농도를 변경함으로써 형성하였다.

[0288] *P(MAA-MBAA) 나노입자의 염소화(반응식 7):*



[0289]

[0290] **반응식 7**: 가교-결합된 P(MAA-MBAA) NP의 염소화.

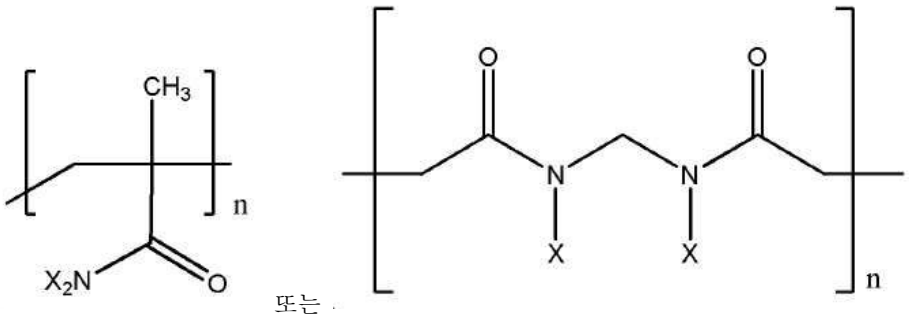
[0291] 차아염소산나트륨 수용액(5 mL, 4% w/v)을 P(MAA-MBAA) 나노입자(5 mL, 15 mg/mL)의 수성 분산액에 첨가하였는데, 이를 실온에서 1시간동안 진탕하였다. 과량의 차아염소산나트륨은 물에 대한 광범위 투석에 의해 P(MAA-MBAA)-Cl 나노입자 분산액으로부터 제거하였다.

[0292] P(MAA-MBAA)-Cl 나노입자의 결합된 Cl 함량은 다음의 표현을 사용하여 문헌[32]에 따라 요오드 측정/티오황산염 적정에 의해 결정하였다:

[0293] $$Cl^{+}(mM) = \frac{N \times V \times 1000}{2}$$

[0294] 여기서 N은 노말 농도(equiv/L)이고 V는 적정된 티오황산나트륨 용액의 부피(L)이다.

[0295] 중합된 할라민의 다른 예는 할로겐화된 폴리 MAA(메타크릴아미드) 또는 할로겐화 폴리 MBAA(N,N 메틸렌 비스아크릴아미드)의 NP/MP를 포함한다:

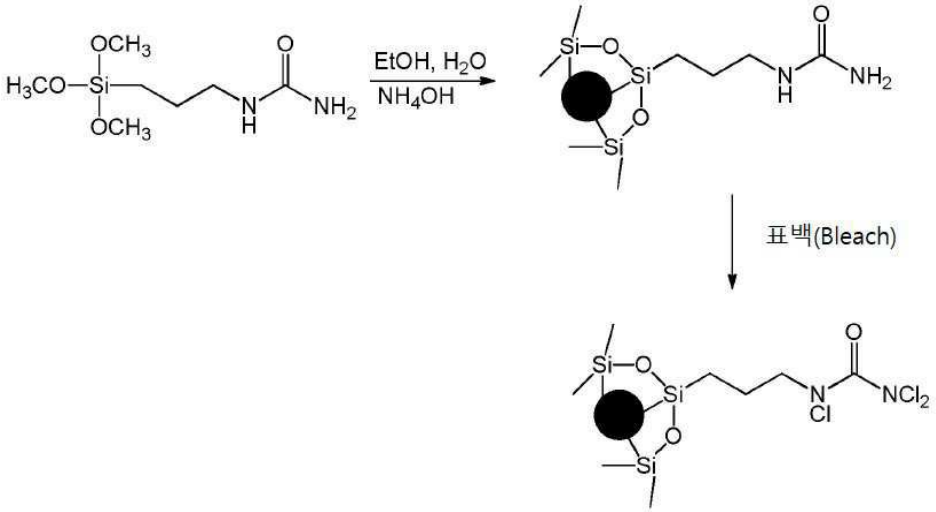
[0296]  또는

[0297] 여기서 X는 할라이드이고 n는 2 내지 200의 정수이다.

[0298] **실시예 6**

[0299] **코어 및 코어 쉘 실리카 할라민-우레아 입자의 제조(반응식 8)**

[0300] *코어 및 코어 쉘 실리카 할라민-우레아 입자의 제조*

[0301] 

[0302] **반응식 8**: SiO_2-우레아 N/MP의 합성

[0303] SiO_2-우레아 N/MP를 테트라에틸오르쏘실리케이트(TEOS) 및 1-[3-(트리메톡시실릴)프로필] 우레아(TMSPU)의 수정된 스토버(Stöber) 중합반응 과정을 사용하여 제조하였다. 전형적인 실험에서, 코어 입자는 상이한 양의 고순도 에탄올(ethanol absolute), 탈이온수, 수산화암모늄, TEOS 및 TMSPU을 튜브에 첨가하고 실온에서 4시간 동안 진탕함으로써 제조하였다. 그후에 형성된 SiO_2-우레아 N/MP를 에탄올 증발에 의해 물로 옮겼다.

[0304] 코어/쉘 SiO_2 우레아 NP/MP를 2 단계로 제조하였다. 먼저, 코어 SiO_2 NP/MP를 테트라에틸오르쏘실리케이트

(TEOS)의 수정된 스토버 중합반응을 사용하여 제조하였다. 그런후에, 1-[3-(트리메톡시실릴)프로필] 우레아(TMSPU)를 튜브에 첨가하여 이전에 생산된 SiO_2 N/MP 상에서 중합시켰다. 그후에 형성된 SiO_2-우레아 코어/쉘 N/MP를 에탄올 증발에 의해 물로 옮겼다. 코어 또는 코어/쉘 SiO2-우레아 입자의 염소화를 이전에 기재된 바와 같이 블리치(bleech)를 이용하여 수행하였다.

[0305] **실시예 7**

[0306] **인간 치아에 대한 SUTP, 폴리(StBP) NP, 및 γ-Glu-BP의 효과**

[0307] 인간 치아에 대한 SUTP(실시예 1), 폴리(StBP) NP(실시예 4), 및 γ-Glu-BP(실시예 2)의 효과를 다음과 같이 평가하였다:

[0308] 치아는 다음의 세 가지 개별적인 수용액 중에서 배양되었다: 실온에서 1시간 동안 SUTP, 폴리(StBP) NP, 및 γ-Glu-BP(1 mg/ml, 4 ml, pH=4). 배양 15분 후, 치석의 새로운 침전물이 자발적으로 관찰되었다. 그후에 치아를 칫솔로 닦아 남은 치아 상의 남은 치석층을 제거하고 SUTP, 폴리(StBP) NP, 및 γ-Glu-BP의 새로운 용액 중에서 밤새도록 배양하였다. 그후에, 치아를 DDW에 의해 세척하고 촬영하였다. 도 1-3은 SUTP(도 1a-1d), 폴리(StBP) NP(도 2a-2b), 및 γ-Glu-BP(도 3a-3b) 용액을 사용하여 치석으로부터 더러운 치아의 클리닝(cleaning)을 예시한다.

[0309] **실시예 8**

[0310] **인간 치아에 대한 할라민 NP의 효과**

[0311] 할라민 나노입자(표 1에 제시된 바와 같음) 및 SUTP 화합물의 인간 치아에서의 성숙 치석 제거에 대한 효과를 연구하였다. 5 mL의 각각의 수성 현탁액을 20 mL 바이알에 첨가하였고 치석이 있는 치아를 각각의 바이알에 첨가하였다. 그후에, 용액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 10분 후 치아를 부드러운 칫솔을 사용하여 닦고 치아의 사진을 찍었다.

[0312] **표 1: 치석에 대한 효과를 연구하기 위해 사용된 현탁액 내용물, 농도 및 pH**

시료 이름	농도	pH	이빨 번호
DDW	대조군	7	3
PMAA-Cl NP (PBS 중) - 20 mM	20 mM (9 mg/mL)	6-7	4 도 5b
PMAA-Cl NP (PBS 중) - 2 mM	2 mM (0.9 mg/mL)	6-7	2 도 5d
Si-우레아-Cl NP - 7.5 mM (실시예 6 에 예시된 바와 같음)	7.5 mM	6-7	16 도 4b
Si-우레아-Cl NP - 2 mM (실시예 6 에 예시된 바와 같음)	2 mM	6-7	15 도 4d
SUTP - 10 mg/mL (실시예 1 에 예시된 바와 같음)	10 mg/mL	3-4	1 도 1b
SUTP - 1 mg/mL (실시예 1 에 예시된 바와 같음)	1 mg/mL	3-4	10 도 1d

[0313]

[0314] 치아로부터 치석을 제거하기 위한 PMAA-Cl NP의 활성은 도 5a-5d에 제시되어 있다). 20 mM 농도의 PMAA-Cl NP로 처리된 치아는 10분의 교반 및 칫솔질 후 완전히 깨끗해졌다(도 5a 및 5b에 나타난 바와 같음). 2 mM의 보다 낮은 농도에서의 PMAA-Cl NP로 처리된 치아(도 5c 및 5d)은 부분적으로 깨끗했고 치석 제거 가능성을 나타내었다. 그러나, 1 mM의 농도에서의 PMAA-Cl NP는 치석에 대해 어떤 효과도 나타내지 않았다.

[0315] 치아로부터 치석을 제거하기 위한 Si-우레아-Cl NP의 활성은 도 4a-4d에 제시되어 있다. 도 4a 및 4c는 Si-우레아 NP로의 처리 전의 치아를 제시한다. 7.5 mM 농도에서의 Si-우레아-Cl NP로 처리된 치아는 10분의 교반 및 칫솔질 후 완전히 깨끗해졌다(도 4b). 2 mM의 보다 낮은 농도는 치석에 대해 유의적인 효과를 나타내지 않았으며 치아는 초기 상태와 같았다(도 4d). 교반 시간이 길어질 때 보다 낮은 농도가 보다 효과적일 것이라는 점이 가능하다.

[0316] 치아로부터 치석을 제거하기 위한 SUTP의 활성은 도 1a-1d에 나타나있다. 도 1a, 및 1c는 SUTP로의 처리 전의 치아를 제시한다. 10 mg/mL의 농도에서의 SUTP(pH 3-4)로 처리된 치아는 10분의 교반 및 칫솔질 후 완전히 깨끗해졌다(도 1b). 1 mg/mL의 보다 낮은 농도에서의 SUTP(pH 3-4 및 pH 6-7에서(각각 도 1d))로 처리된 치아는 부분적으로 깨끗했고 치석 제거의 전도유망한 가능성을 나타내었다. DDW가 사용되었을 때(음성 대조군) 치석에 대한 아무 효과도 없었다.

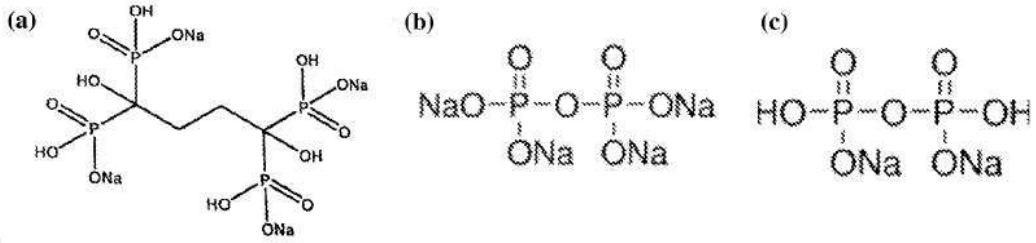
[0317] **실시예 9**

[0318] **인간 이에 대한 숙시닐 테트라포스포네이트와 2가지 유형의 공업용 피로인산염의 활성의 비교**

[0319] 성숙 치석을 가진 인간 치아에 대한 숙시닐 테트라포스포네이트 및 2가지 유형의 공업용 피로인산염의 효과를 다음과 같이 평가하였다:

[0320] 인간 치아를 SUTP((a) 하기 구조 참조), 사염기 피로인산나트륨((b) 하기 구조 참조) 및 이염기 피로인산나트륨((c) 하기 구조 참조)(1 mg/ ml, pH=7)가 있는 PBS의 5 ml 용액 중에서 10분 동안 배양하고 진탕하였다. 그후에

치아를 2분 동안 칫솔로 닦았다. 도 6(SUTP 이용), 도 7(사염기 피로인산나트륨 이용), 및 도 8(이염기 피로인산나트륨 이용) 처리 전 및 후에 이미지를 캡처하였다.



[0321]

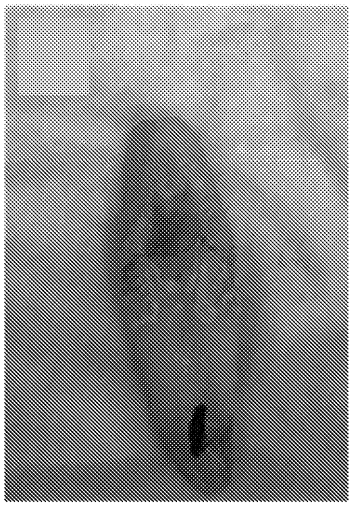
[0322] 도 6에 나타난 바와 같이, SUTP에서 유의적인 성숙 치석이 제거되었다. 사염기 피로인산나트륨은 성숙 치석을 제거하지 않았다(도 7). 이염기 피로인산나트륨 또한 성숙 치석을 제거하지 않았다(도 8).

[0323] 더욱이 농도 1 mg/ml인 용액(도 9)을 치아 칫솔질 후에 캡처하였고, 탁한 용액을 입증하였지만, SUTP 용액은 두 농도에서 다른 것들보다 유의적으로 더 탁하여, 치아로부터 제거된 유의적으로 더 많은 치석을 나타내었다.

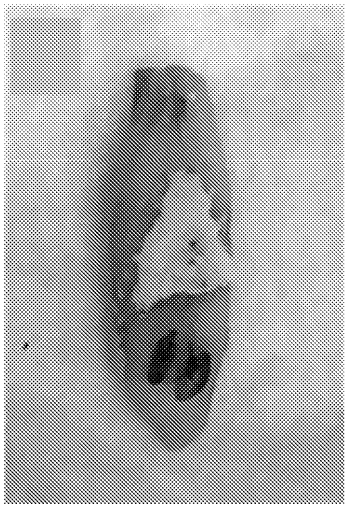
[0324] 본 발명의 특정한 특징이 본원에서 예시되고 기재되었지만, 이제 많은 변형, 대체, 변화, 및 동등물이 당업자에게 발생할 것이다. 그러므로, 첨부된 청구범위는 본 발명의 진정한 사상에 속하는 모든 그러한 변형 및 변화를 포함하도록 의도된 것으로 이해되어야 한다.

도면

도면1



도 1a



도 1c

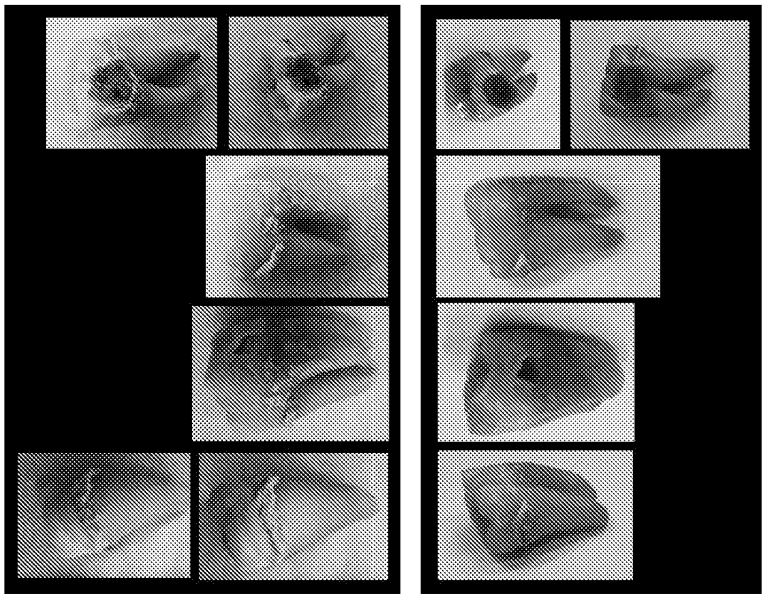


도 1b



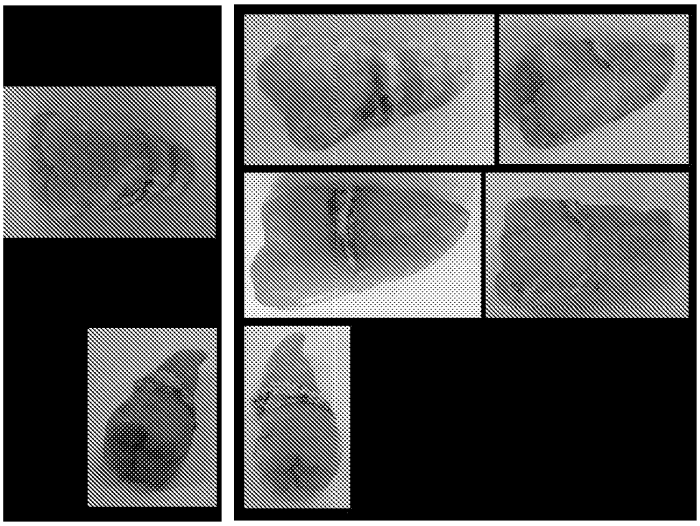
도 1d

도면2



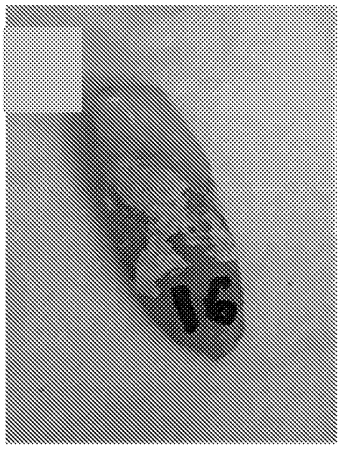
도 2a 도 2b

도면3

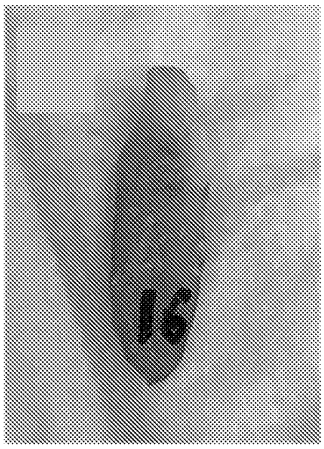


도 3a 도 3b

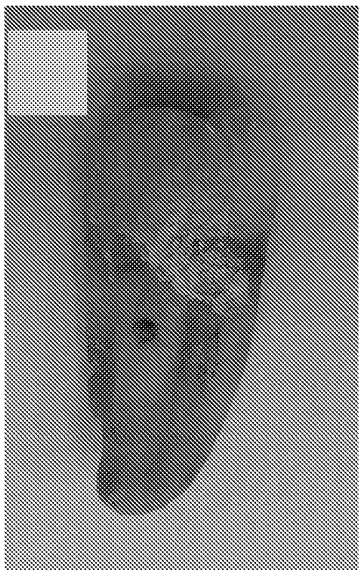
도면4



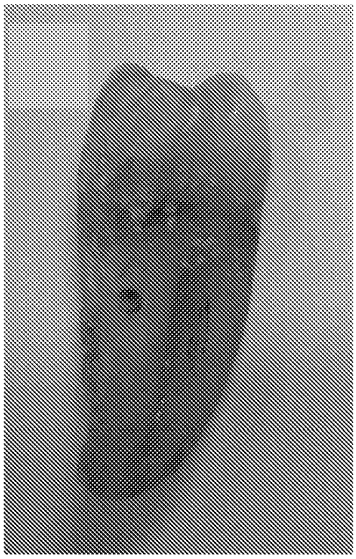
도 4a



도 4b



도 4c



도 4d

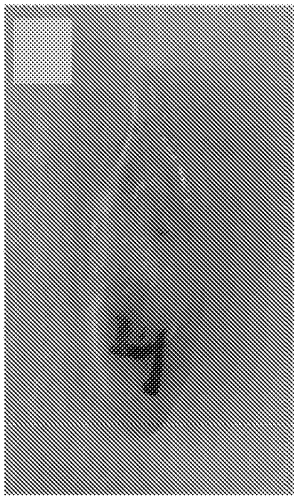
도면5



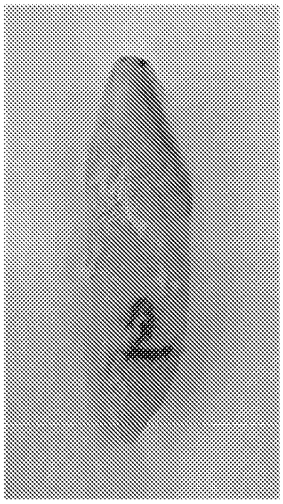
도 5a



도 5c

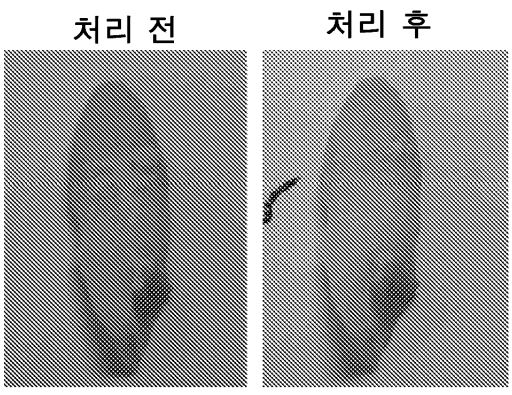


도 5b

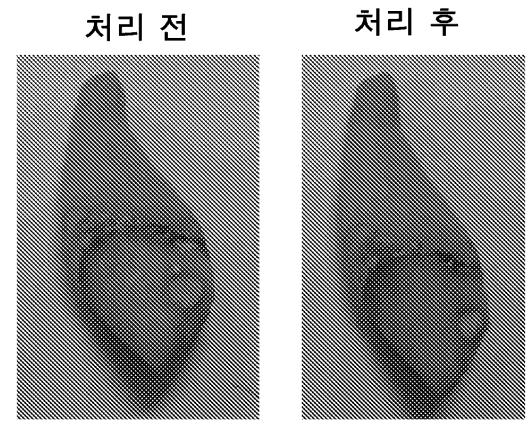


도 5d

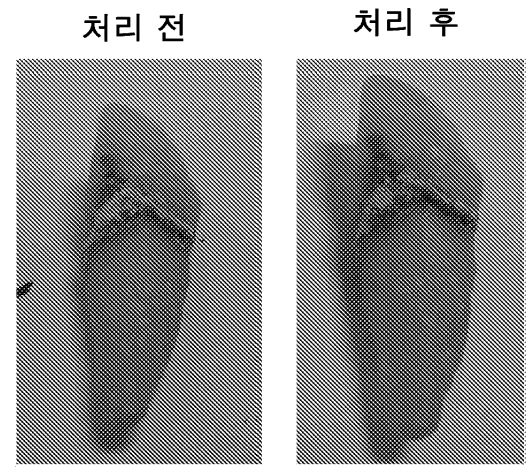
도면6



도면7



도면8



도면9



도 9c

도 9b

도 9a