



등록특허 10-2273906



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월06일  
(11) 등록번호 10-2273906  
(24) 등록일자 2021년06월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 8/19* (2006.01) *A61K 33/24* (2019.01)  
*A61K 33/42* (2006.01) *A61K 6/00* (2020.01)  
*A61K 8/24* (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/68* (2006.01) *A61Q 11/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 8/19* (2013.01)  
*A61K 33/24* (2019.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7020157
- (22) 출원일자(국제) 2014년12월24일  
심사청구일자 2019년12월16일
- (85) 번역문제출일자 2016년07월22일
- (65) 공개번호 10-2016-0102294
- (43) 공개일자 2016년08월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/AU2014/050447
- (87) 국제공개번호 WO 2015/095932  
국제공개일자 2015년07월02일
- (30) 우선권주장  
2013905081 2013년12월24일 오스트레일리아(AU)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
JP2005145952 A\*
- \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 김예훈

(54) 발명의 명칭 안정화된 제1주석 조성물

**(57) 요 약**

본 발명은 제1주석 이온의 첨가에 의해 포스포펩티드/포스포단백질에 의해 안정화되는 무정형 칼슘 포스페이트 및/또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트의 개선된 복합체에 관한 것이다. 이러한 복합체는 이것이 초기 병기의 치아 우식을 재광화시키기 (복구시키기) 때문에 치아 구조를 보호하는 데 유용한 항우식 특성을 가지며, 다른 치과적/의학적 응용 (항-치석, 항-침식/부식 및 항-상아질 과민증을 포함함)을 갖는다. 본 발명의 복합체의 제조 방법 및 치아 우식, 치석, 치아 침식/부식 및 치아 과민증을 포함하는 다양한 치과 질병의 치료 또는 예방 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 33/42* (2013.01)  
*A61K 6/20* (2020.01)  
*A61K 6/74* (2020.01)  
*A61K 8/24* (2013.01)  
*A61K 9/0056* (2013.01)  
*A61K 9/0058* (2013.01)  
*A61K 9/006* (2013.01)  
*A61Q 11/00* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

---

(30) 우선권주장

2014901202 2014년04월03일 오스트레일리아(AU)  
2014903815 2014년09월24일 오스트레일리아(AU)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체로서,

상기 복합체는 포스포펩티드 1몰당 제1주석 1몰 이상의 제1주석 이온 함량을 갖는, 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (amorphous calcium phosphate; ACP) 또는 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (amorphous calcium fluoride phosphate; ACFP) 복합체인, 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

포스포펩티드 1몰당 제1주석 5몰 이상의 제1주석 이온 함량을 갖는, 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체.

#### 청구항 3

제2항에 있어서,

포스포펩티드 1몰당 제1주석 7몰의 제1주석 이온 함량을 갖는, 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

제1주석은 플루오르화제1주석, 염화제1주석, 포타슘 스태너스 플루오라이드, 소듐 스태너스 플루오로지르코네이트, 스태너스 클로라이드 플루오라이드, 아세트산제1주석, 소듐 스태너스 플루오라이드, 스태너스 헥사플루오로지르코네이트, 황산제1주석, 타르타르산제1주석, 글루콘산제1주석, 디소듐 모노스테너스 시트레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물에 의해 제공되는, 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

상기 화합물은 플루오르화제1주석인, 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

플루오라이드는 플루오르화나트륨 및 플루오르화제1주석에 의해 제공되는, 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체.

#### 청구항 7

pH를 6.5 이하에서 유지하면서 수성 용액에서 CPP-ACP 및 제1주석 화합물을 혼합하는 단계를 포함하는, 제1주석

-결부된 카제인 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP)의 제조 방법.

#### 청구항 8

pH를 6.5 이하에서 유지하면서 수성 용액에서 CPP-ACFP 및 제1주석 화합물을 혼합하는 단계를 포함하는, 제1주석-결부된 카제인 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP)의 제조 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체를 포함하는 치아 표면 또는 표면하 광화를 위해 사용되는, 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

크림형 치약, 치분 및 액상 치약을 포함하는 치약, 구강 세정제, 구강 청정제, 구강 스프레이, 바니시 (varnish), 치과용 시멘트, 트로키, 쥬잉 검(chewing gum), 치과용 페이스트, 치은 마사지용 크림, 가글용 정제, 유제품 및 기타 식품으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 입에 적용가능한 형태로 존재하는 조성물.

#### 청구항 11

제9항에 있어서,

상기 치아 표면은 치아 법랑질 또는 상아질인, 조성물.

#### 청구항 12

제9항에 있어서,

상기 치아 표면은 우식, 치아 침식 또는 불소증에 의해 야기되는 법랑질에서의 병소인, 조성물.

#### 청구항 13

제9항에 있어서, 플루오르화나트륨을 추가로 포함하는 조성물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체를 포함하는 구강 케어 제형.

#### 청구항 15

제14항에 있어서,

치약으로 제형화된 구강 케어 제형.

#### 청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 제1주석 이온의 첨가에 의해 포스포펩티드/포스포단백질에 의해 안정화되는 무정형 칼슘 포스페이트 및/또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트의 개선된 복합체에 관한 것이다. 이러한 복합체는 이것이 초기 병기의 치아 우식을 재광화시키기 (복구시키기) 때문에 치아 구조를 보호하는 데 유용한 항우식 특성을 가지며, 다른 치과적/의학적 응용 (항-치석, 항-침식/부식 및 항-상아질 과민증을 포함함)을 갖는다. 본 발명의 복합체의 제조 방법 및 치아 우식, 치석, 치아 침식/부식 및 치아 과민증을 포함하는 다양한 치과 질병의 치료 또는

예방 방법이 또한 제공된다.

[0002] 본 출원은 오스트레일리아 특허 출원 제201305081호, 오스트레일리아 특허 출원 제2014901202호 및 오스트레일리아 특허 출원 제2014903815호의 우선권을 주장하며, 이러한 특허 출원은 그 전체가 참고로 포함된다.

[0003] 저광화 병소의 일반적인 원인은 우식 및 불소증이다.

[0004] 치아 우식은 일반적으로 치태 치아병원성 세균에 의한 식이당의 발효에서 생성되는 유기 산에 의한 치아의 경조직의 탈광화에 의해 개시된다. 치아 우식은 여전히 주요한 공중 보건 문제이다. 또한, 복원된 치아 표면은 복원변연부 주위에서 추가의 치아 우식에 민감할 수 있다. 비록 치아 우식의 유병률이 대부분의 선진국에서 플루오라이드의 사용을 통하여 감소되었다 해도, 상기 질환은 여전히 주요한 공중 보건 문제인 채로 있다. 치아 침식 또는 부식은 식이 또는 역류 산에 의한 치아 광물의 손실이다. 치아 과민증은 보호 광화 층, 시멘트질의 손실을 통한 노출된 상아 세관으로 인한 것이다. 치석은 치아 표면 상에서의 칼슘 포스페이트 광물의 원하지 않는 부착이다. 따라서 모든 이러한 병태, 치아 우식, 치아 침식, 치아 과민증 및 치석은 칼슘 포스페이트의 수준의 불균형이다.

[0005] 법랑질 불소증 (반상)이 거의 1세기 동안 인지되었지만, 플루오라이드의 병인학적 역할은 1942년까지는 확인되지 않았다 (문헌[Black and McKay, 1916]). 불소증의 특징적인 외관은 다른 법랑질 장애와 구별될 수 있다 (문헌[Fejerskov *et al.*, 1991]). 법랑질의 불소증 관련 병소 (fluorotic lesion of enamel; FLE)의 임상적 특징은 주파선조를 따라 있는 미세한 불투명 선으로부터 백악질, 백색 법랑질까지의 범위의 연속체를 나타낸다 (문헌[Fejerskov *et al.*, 1990]; 문헌[Giambro *et al.*, 1995]). 불소증 관련 병소에 있어서의 비교적 고도로 광화된 법랑질 외면 및 저광화 표면하의 존재는 초기 법랑질 "백색 반점" 우식 병소를 시뮬레이션한다(simulate) (문헌[Fejerskov *et al.*, 1990]). 중증도가 증가함에 따라, 병소에 연루된 법랑질의 깊이 및 저광화 정도 둘 모두가 증가한다 (문헌[Fejerskov *et al.*, 1990]; 문헌[Giambro *et al.*, 1995]). 불소증의 발병은 플루오라이드 노출의 양, 지속 기간 및 타이밍(timing)에 고도로 의존하며 (문헌[Fejerskov *et al.*, 1990]; 문헌[Fejerskov *et al.*, 1996]; 문헌[Aoba and Fejerskov, 2002]), 상승된 혈청중 플루오라이드 농도에 관련된 것으로 생각된다. 백악질 "백색 반점" 병소는 또한 항생제를 이용한 치료 또는 발열과 같이 아동에 있어서 발달 중인 치아에서 또한 형성될 수 있다. 그러한 병소는 치아 법랑질의 저광화 영역을 나타낸다.

[0006] 병소 중증도에 따라, 불소증은 외측 법랑질의 복원적 대체 또는 마이크로마모(micro-abrasion)에 의해 임상적으로 관리되었었다 (문헌[Den Besten and Thariani, 1992]; 문헌[Fejerskov *et al.*, 1996]). 이러한 치료는 이것이 치아 조직의 복원 또는 제거를 수반하기 때문에 불만족스럽다. 요망되는 것은 자연적인 외관 및 구조를 생성하도록 저광화 법랑질을 광화시킬 치료법이다.

[0007] 카제인 포스포펩티드 및 무정형 칼슘 포스페이트의 특정 복합체 ("CPP-ACP", 리칼덴트(Recaldent)<sup>TM</sup>로서 구매가능함)는 시험관 내에서 그리고 원위치에서 법랑질 표면하 병소를 재광화시키는 것으로 밝혀졌다 (문헌[Reynolds, 1998]; 문헌[Shen *et al.*, 2001]; 문헌[Reynolds *et al.*, 2003]).

[0008] 더 유니버시티 오브 멜버른(The University of Melbourne)의 명의의 국제 공개 제98/40406호 (이의 내용은 완전히 참고로 포함됨)에는 카제인 포스포펩티드-무정형 칼슘 포스페이트 복합체 (CPP-ACP) 및 CPP-안정화된 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 복합체 (CPP-ACFP) (이는 알칼리 pH에서 생성됨)가 기술되어 있다. 그러한 복합체는 동물 및 인간의 원위치 우식 모델에서 법랑질 탈광화를 방지하고 법랑질 표면하 병소의 재광화를 촉진하는 것으로 밝혀졌다 (문헌[Reynolds, 1998]). 상기 복합체를 형성하는 데 있어서 활성을 갖는 CPP는 이것이 전장 카제인 단백질의 일부이든지 그렇지 않든지 간에 그렇게 한다. 전장 카제인의 트립신 분해 후 단리될 수 있는 활성 (CPP)의 예는 미국 특허 제5,015,628호에서 특정되었으며, 이는 웹티드 Bos α<sub>s1</sub>-카제인 X-5P (f59-79) [1], Bos β-카제인 X-4P (f1-25) [2], Bos α<sub>s2</sub>-카제인 X-4P (f46-70) [3] 및 Bos α<sub>s2</sub>-카제인 X-4P (f1-21) [4]를 포함한다. 게다가, 이러한 조성물에서의 개선이 국제 공개 제2006/056013호 및 국제 공개 제2007/090242호에 개시되어 있고 특정 용도 면에서 개시되어 있다 (이들의 내용은 본원에 완전히 참고로 포함됨).

[0009] 플루오르화제1주석 ( $\text{SnF}_2$ )은 항우식제 및 항치구형성제(anti plaque agent)로 제안된 많은 금속 플루오라이드 염 중 하나이지만, 제1주석 이온의 불안정성으로 인하여 이 에이전트(agent)를 크림형 치약, 구강 세정제 (mouthwash) 및 기타 구강 케어(care) 제품 중에 전달하는 데 어려움이 있다. 히드록시드 이온 및 포스페이트 이온의 존재 하에, 제1주석은 수산화제1주석 및 인산제1주석의 복합체로서 침전될 수 있다. 이 침전물은 생물학적으로 유의하게 덜 이용가능하며, 연하에 의해 구강으로부터 더 용이하게 제거될 수 있다. 더욱이, 제1주석 이

온은 활성이 매우 낮은 난용성 형태를 생성하도록 더욱 더 반응성인 제2주석 이온(SnIV)으로 산화될 수 있다.  $\text{SnF}_2$ 를 포함하는 새로운 크립형 치약 제형은 비-수성인 것에 의존하거나 폴리포스페이트를 이용하여 제1주석 이온을 안정화시킨다. 그러나, 이러한 제형은 특히 구내 건조가 있는 사람에 의해서는 허용이 적다. 저광화 병소에 대한 개선되거나 대안적인 치료를 제공할 필요가 있다.

[0010] 본 명세서에서 임의의 종래 기술의 언급은 이러한 종래 기술이 오스트레일리아 또는 임의의 다른 관할권에서 보통의 일반적인 지식의 일부를 형성한다는, 또는 이러한 종래 기술이 당업자에 의해 관련 있는 것으로서 규명되고, 이해되고 간주될 것으로 합리적으로 예상될 수 있다는 인정 또는 임의의 형태의 제안으로서 취해지는 것이 아니며, 상기 인정 또는 제안으로서 취해져서는 안 된다.

### 발명의 내용

[0011] 일 측면에서, 본 발명은 제1주석-결부된 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및/또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체를 제공한다.

[0012] 제1주석은 실시예 2의 실험 프로토콜을 사용하여 결정되는 바와 같이, 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및/또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP)에 결합될 수 있다. 일 실시 양태에서, 제1주석-결부된 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및/또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체는 실시예 1에 기술된 방법을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌, 본원에 기술된 방법에 의해 생성된다.

[0013] 임의의 이론 또는 작용 양식에 의해 구애됨이 없이, 포스포펩티드, 예컨대 카제인 포스포펩티드는 수성 환경에서, 그리고 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및 안정화된 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP)의 존재 하에 제1주석 화합물을 안정화시킬 수 있으며, 이러한 복합체는 법랑질 표면하 병소의 재광화에 있어서 다른 형태의 플루오라이드 및 안정화된 ACP 또는 ACFP보다 우월하다고 생각된다. 치아 표면의 광화는 안정화된 ACP 및/또는 안정화된 ACFP에 의한 광화 과정 동안 제1주석 화합물을 제공함에 의해 유의하게 향상될 수 있다. 특히, 안정화된 용해성 형태의 제1주석-결부된 ACP 복합체 및 제1주석-결부된 ACFP 복합체에 의한 법랑질의 광화는 결부된 제1주석을 포함하지 않는 안정화된 ACP 및 플루오라이드와 비교하여 향상됨이 밝혀졌다. 환연하면, CPP-ACP 및/또는 CPP-ACFP 복합체를 포함하는 제1주석 이온 복합체, 및 이러한 Sn-결부된 CPP-AC(F)P 복합체는 게다가 탁월한 특성을 전달한다. 투여를 위한 이러한 복합체를 포함하는 다양한 조성물이 유용하다. 플루오라이드 제1주석 염이 사용될 경우, 추가의 플루오라이드 이온이 제1주석-결부된 ACP/ACFP 복합체의 조성물에서 이용 가능하다. 추가의 플루오라이드 이온은 또한 조성물 중에  $\text{NaF}$ 를 포함시킴으로써 제공될 수 있다.

[0014] 또한 본 발명은 포스포펩티드 1몰당 1몰 이상의 제1주석의 제1주석 이온 함량을 갖는 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 제공한다. 바람직하게는, 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 포스포펩티드 1몰당 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10몰 이상의 제1주석의 제1주석 이온 함량을 갖는다. 훨씬 더 바람직하게는, 제1주석 이온 함량은 포스포펩티드 1몰당 제1주석 1 내지 100몰, 1 내지 50몰, 1 내지 20몰 또는 1 내지 10몰의 범위이다. 또한 본 발명은 본원에 개시된 제1주석-결부된 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체를 포함하거나 이로 이루어진 조성물을 제공한다.

[0015] 임의의 실시 양태에서, 상기 제1주석 이온 함량은 복합체 (본원에 개시된 바와 같음)에 단단히 결합된 제1주석 이온의 함량일 수 있다. 제1주석 이온 함량의 평가에 있어서, 단단히 결합된 제1주석 이온의 함량은 본원에, 특히 실시예 6에 기술된 방법에 의해 측정된다.

[0016] 또한 본 발명은 실온에서 약 3000 g에서 1시간 동안 1000의 분자량 컷오프(cut off) 필터에서 원심분리한 후 여전히 복합체와 결부된 채로 있는 제1주석 이온을 포함하는 제1주석-결부된 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체를 제공한다.

[0017] 또한 본 발명은 실시예 6의 방법에 의해 결정할 때 본 복합체와 단단히 결합된 채로 있는 제1주석이 적어도 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%인 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 제공한다.

[0018] 또한 본 발명은 복합체의 제조에서 사용되는 제1주석의 적어도 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%가 복합체 내에 포함된 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 제공한다. 복합체는 실시예 1에 약술된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0019] 일 실시 양태에서, 본 발명은 플루오르화제1주석 결부된 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및/또는 플루오르화제1주석 결부된 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP)의 복합체를 제공한다. 또 다른 측면에서,

본 발명은 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물을 제공한다. 어느 하나의 실시 양태에서, 제1주석 화합물은 바람직하게는 플루오르화제1주석 및/또는 염화제1주석이다. 임의로, NaF가 또한 포함된다.

[0020] 일 측면에서, 본 발명은 치아 표면 또는 표면하를 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함하는 치아 표면 또는 표면하의 광화 방법을 제공한다.

[0021] 제1주석 함유 화합물은 구강 사용에 적합한 임의의 용해성 제1주석 함유 화합물일 수 있다. 바람직하게는, 제1주석 함유 화합물은 제1주석 염이다. 제1주석 염은 플루오라이드를 함유할 수 있다. 제1주석 염은 플루오르화제1주석, 염화제1주석, 포타슘 스태너스 플루오라이드, 소듐 스태너스 플루오로지르코네이트, 스태너스 클로라이드 플루오라이드, 아세트산제1주석, 소듐 스태너스 플루오라이드, 스태너스 헥사플루오로지르코네이트, 황산제1주석, 타르타르산제1주석, 글루콘산제1주석, 디소듐 모노스테너스 시트레이트를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직한 제1주석 염은 플루오르화제1주석 및 염화제1주석을 포함한다.

[0022] 치아 표면은 바람직하게는 치아 법랑질 또는 상아질이다. 일 실시 양태에서, 치아 표면은 법랑질에서의 병소, 예컨대 우식, 치아 침식 또는 불소증에 의해 야기되는 병소이다. 또 다른 실시 양태에서, 상기 표면은 노출된 상아질로서, 이는 상아질 과민증을 야기한다.

[0023] 바람직하게는, 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및/또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP)는 포스포펩티드 안정화된다. 바람직하게는, 포스포펩티드 (하기에 정의된 바와 같음)는 카제인 포스포펩티드이다.

[0024] 바람직한 실시 양태에서, 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체는 단단히 결합된 그리고 느슨하게 결합된 칼슘을 가지며, 여기서, 상기 복합체 중 결합된 칼슘은 7.0의 pH에서 형성된 ACP 또는 ACFP 복합체 중 단단히 결합된 칼슘보다 더 적다. 임의로, ACP 또는 ACFP는 주로 염기성 형태로 존재한다.

[0025] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 플루오라이드를 추가로 포함하는, 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서, 플루오라이드는 플루오르화제1주석 및 플루오르화나트륨으로서 제공된다. 바람직하게는, 본 조성물은 2% (w/v)의 안정화된 ACP 또는 ACFP, 플루오르화제1주석으로서의 약 1100 ppm의 플루오라이드 및 플루오르화나트륨으로서의 약 350 ppm의 플루오라이드를 포함하거나, 본 조성물은 0.4% (w/v)의 안정화된 ACP 또는 ACFP, 플루오르화제1주석으로서의 약 220 ppm의 플루오라이드 및 플루오르화나트륨으로서의 약 70 ppm의 플루오라이드를 포함한다. 바람직하게는, 본 조성물은 크림형 치약이다.

[0026] 바람직한 실시 양태에서, 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체의 칼슘 이온 함량은 PP 1몰당 칼슘 약 30 내지 100몰의 범위이다. 더 바람직하게는, 칼슘 이온 함량은 PP 1몰당 칼슘 약 30 내지 약 50몰의 범위이다.

[0027] 바람직한 실시 양태에서, ACP 및/또는 ACFP는 카제인 포스포펩티드 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체의 형태로 존재한다.

[0028] 바람직하게는, ACP의 상은 주로 (즉, >50%) 염기성 상이며, 여기서, ACP는 주로 화학종  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  및  $\text{OH}^-$ 를 포함한다. ACP의 염기성 상은 일반 화학식  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_x[\text{Ca}_2(\text{PO}_4)(\text{OH})]$ 를 가질 수 있으며, 여기서,  $x \geq 1$ 이다. 바람직하게는  $x = 1$  내지 5이다. 더 바람직하게는,  $x = 1$ 이며, 즉, 상기 화학식의 두 구성 요소는 동일한 비율로 존재한다. 따라서, 일 실시 양태에서, ACP의 염기성 상은 화학식  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_2(\text{PO}_4)(\text{OH})$ 를 갖는다.

[0029] 바람직하게는, ACFP의 상은 주로 (즉, >50%) 염기성 상이며, 여기서, ACFP는 주로 화학종  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  및  $\text{F}^-$ 를 포함한다. ACFP의 염기성 상은 일반 화학식  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_x[\text{Ca}_2(\text{PO}_4)\text{F}]_y$ 를 가질 수 있으며, 여기서,  $y = 1$ 일 때에는  $x \geq 1$ 이거나  $x = 1$ 일 때에는  $y \geq 1$ 이다. 바람직하게는,  $y = 1$ 이며,  $x = 1$  내지 3이다. 더 바람직하게는,  $y = 1$ 이고,  $x = 1$ 이며, 즉, 상기 화학식의 두 구성 요소는 동일한 비율로 존재한다. 따라서, 일 실시 양태에서, ACFP의 염기성 상은 화학식  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_2(\text{PO}_4)\text{F}$ 를 갖는다.

[0030] 일 실시 양태에서, ACP 복합체는 본질적으로 포스포펩티드, 칼슘, 포스페이트 및 히드록시드 이온 및 물로 이루어진다.

[0031] 일 실시 양태에서, ACFP 복합체는 본질적으로 포스포펩티드, 칼슘, 포스페이트, 플루오라이드 및 히드록시드 이

온 및 물로 이루어진다.

- [0032] 본 발명의 추가의 측면에서, (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 제공하는 단계를 포함하는 치아 표면의 광화 방법이 제공된다. 바람직한 실시 양태에서, 치아 표면은 법랑질이다.
- [0033] 본 발명의 추가의 측면에서 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 제공하는 단계를 포함하는 치아의 표면 상에서의 층의 형성 방법이 제공된다. 바람직하게는 치아는 치아 침식, 탈광화, 우식 또는 상아질 과민증 중 임의의 1가지 이상에 민감하거나 이를 앓고 있는 것으로 확인된 대상체에 있다. 바람직하게는, 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및/또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP)는 포스포펩티드 안정화된다. 바람직하게는, 포스포펩티드 (하기에 정의된 바와 같음)는 카제인 포스포펩티드이다.
- [0034] 그러한 층은 칼슘 : 포스페이트 비가 정상적인 아파타이트와 동등한 것을 특징으로 할 수 있으며, 바람직하게는 상기 비는 약 2:1이다. 상기 층은 이상적으로는 약 20 중량%인 양의 칼슘을 함유한다.
- [0035] 바람직하게는, 상기 층은 온전한 법랑질보다 약 3 내지 12배 더 많은 제1주석 이온을 갖는다.
- [0036] 바람직하게는, 상기 층은 탄소, 산소, 플루오라이드, 포스페이트, 칼슘 및 제1주석을 함유한다. 상기 층은 20 내지 30 중량%의 탄소, 35 내지 45 중량%의 산소, 0.1 내지 1 중량%의 플루오라이드, 8 내지 12 중량%의 포스페이트, 16 내지 24 중량%의 칼슘 및/또는 0.5 내지 2 중량%의 제1주석의 대략적인 원소 분석치를 나타낼 수 있다. 대안적으로, 상기 층은 표 3 또는 표 4 중 어느 하나에 나타낸 바와 같이, 칼슘, 포스페이트, 플루오라이드, 탄소 및/또는 제1주석과 같은 원소 중 어느 하나의 원소 분석치를 나타낼 수 있다.
- [0037] 본 발명의 추가의 측면에서, 치아 표면 상에 정상 아파타이트의 것의 또는 정상 아파타이트의 것에 가까운 칼슘 : 포스페이트 비를 갖는 층을 형성하는 방법이 제공되며, 본 방법은 치아 표면을 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0038] 치아 표면을 보호하는 방법은 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 제공하는 단계를 포함한다. 전형적으로, 치아 표면은 예를 들어 탈광화 가능성의 증가로 인하여 표면 층으로부터 이익을 얻는 것으로 확인된 것일 수 있다. 치아 표면은 법랑질 표면 또는 상아질 표면일 수 있다.
- [0039] 본 발명의 추가의 측면에서, 치아 법랑질에서의 불소증 관련 병소를 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함하는 불소증의 치료 방법이 제공된다.
- [0040] 본 발명의 추가의 측면에서, 치아 법랑질에서의 우식 병소를 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함하는 치아 우식의 치료 방법이 제공된다.
- [0041] 본 발명의 추가의 측면에서, 침식에 의해 야기되는 치아 법랑질에서의 병소를 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함하는 치아 침식의 치료 방법이 제공된다.
- [0042] 본 발명의 추가의 측면에서, 노출된 상아질을 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함하는 상아질 과민증의 감소 방법이 제공된다.
- [0043] 본 발명의 추가의 측면에서, 치아 법랑질 또는 상아질에서의 병소를 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함하는, 치아 법랑질 또는 상아질에서의 병소의 재광화 방법이 제공된다.
- [0044] 바람직하게는 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 포스포펩티드 (PP)에 의해 안정화된다. 바람직한 실시 양태에서, 포스포펩티드는 카제인 포스포펩티드이다. 바람직하게는, ACP 또는 ACFP는 카제인 포스포펩티드 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체의 형태로 존재한다.
- [0045] 본원에 기술된 임의의 측면 또는 실시 양태에서, 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 또는 제1주석-결부된 안정화된 ACP

또는 ACFP는 추가의 칼슘 포스페이트를 포함하는 제형의 형태로 존재할 수 있다. 전형적으로, 본 제형은 PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체를 중량 기준으로 적어도 동일한 양의 칼슘 포스페이트과 함께 포함한다.

[0046] 본 발명의 추가의 측면에서, 치아 법랑질에서의 병소를 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계, 이어서 중탄산나트륨 또는 우레아를 함유하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 치아 법랑질에서의 병소의 재광화 방법이 제공된다. 바람직하게는, 조성물은 중탄산나트륨 또는 우레아를 함유하는 구강 청정제(mouthrinse) 또는 구강 세정제이다.

[0047] 본원에 기술된 본 발명의 임의의 측면 또는 실시 양태에서, 용액의 pH를 증가시키거나 유지할 수 있는 화합물이 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 동시에, 이들에 대한 전처리제로서 또는 이들에 대한 후처리제로서 투여될 수 있다.

[0048] 본원에 기술된 본 발명의 임의의 측면 또는 실시 양태에서, (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 치료를 필요로 하는 대상체에 의해 또는 구강 보건 케어 전문가에 의해 입, 치아 또는 병소에 적용될 수 있다.

[0049] 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물은 약 1 내지 60분의 기간 동안 또는 약 1 내지 30분 동안 치아 표면과 접촉될 수 있다. 일 실시 양태에서, 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP / ACFP를 포함하는 조성물은 약 20분 동안 치아 표면과 접촉된다.

[0050] 바람직하게는 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물은 약 1분 내지 2시간, 또는 5분 내지 60분 또는 약 10분의 기간 동안 치아 표면과 접촉된다. 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP / ACFP를 포함하는 조성물은 1일 내지 수 개월의 기간에 걸쳐 치아 표면에 반복적으로 적용될 수 있다.

[0051] 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 약 1 내지 60분의 기간 동안, 또는 약 1 내지 30분 동안 치아 표면과 접촉될 수 있다. 일 실시 양태에서, 제1주석-결부된 안정화된 ACP / ACFP는 약 20분 동안 치아 표면과 접촉된다.

[0052] 바람직하게는 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 약 1분 내지 2시간, 또는 5분 내지 60분 또는 약 10분의 기간 동안 치아 표면과 접촉된다. 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 1일 내지 수 개월의 기간에 걸쳐 치아 표면에 반복적으로 적용될 수 있다.

[0053] 일 실시 양태에서, (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 1 내지 60분, 또는 1 내지 30분, 또는 1 내지 5분 동안 치아 표면과 접촉된다.

[0054] 일 실시 양태에서, 치아 표면은 그러한 치료를 필요로 한다. 따라서 본 발명은 본원에 기술된 임의의 방법의 단계에 더하여, 불소증, 치아 우식, 상아질 과민증 또는 치석, 백색 반점 병소; 불소증 관련 병소; 우식 병소; 또는 치아 침식, 또는 치태 또는 치은염 또는 치주염에 의해 야기되는 병소로 고통을 받고 있는 대상체를 확인하는 단계를 포함한다.

[0055] 본 발명은 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는, 치구, 치은염 및 치주염을 또한 감소시킬 수 있는 치아 표면 또는 표면화 광화용 조성물을 제공한다.

[0056] 추가의 측면에서, (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 투여함으로써 각각의 치아 우식, 충치, 치아 침식 및 불소증 중 1가지 이상을 치료 또는 예방하는 단계를 포함하는, 각각의 치아 우식, 충치, 치아 침식 및 불소증 중 1가지 이상을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 본 복합체의 국소 투여가 바람직하다. 본 방법은 바람직하게는 상기에 기술된 제형 중 복합체의 투여를 포함한다.

[0057] 또한 본 발명은 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 함유하는 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 본 조성물은 제약상 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함한다.

[0058] 바람직한 실시 양태에서, 조성물 중 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체는 단단히 결합된 그리고 느슨하게 결합된 칼슘을 가지며, 여기서, 상기 복합체 중 결합된 칼슘은 7.0의 pH에서 형성된 ACP 또는 ACFP 복합체 중 단단히 결합된 칼슘보다 더 적다. 임의로, ACP 또는 ACFP는 주로 염기성 형태로 존재한다.

[0059] 또 다른 바람직한 실시 양태에서, 조성물 중 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체의 칼슘 이온 함량은 PP 1몰당 칼슘

약 30 내지 100몰의 범위이다. 더 바람직하게는, 상기 칼슘 이온 함량은 PP 1몰당 칼슘 약 30 내지 약 50몰의 범위이다.

[0060] 본원에 기술된 임의의 실시 양태에서, 조성물 중 ACP 및/또는 ACFP는 카제인 포스포펩티드 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체의 형태로 존재할 수 있다.

[0061] 또한 본 발명은 치아 우식, 불소증, 치아 과민증 및 치아 침식 중 1가지 이상의 치료 또는 예방을 위한 키트에 관한 것이며, 이는 하기를 포함한다:

[0062] (a) 용액의 pH를 증가시키거나 유지할 수 있는 화합물, 및

[0063] (b) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는

[0064] (c) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP.

[0065] 바람직하게는, 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 제약상 허용가능한 담체 중에 존재한다. 바람직하게는, 본 키트는 치아 표면의 광화에 대한, 그러한 치료를 필요로 하는 환자에서의 그의 사용 설명서를 추가로 포함한다. 상기 설명서는 각각의 치아 우식, 충치, 치아 침식, 치아 과민증 및 불소증 중 1가지 이상을 치료 또는 예방하기 위한 키트의 사용을 설명할 수 있다. 일 실시 양태에서, 본 에이전트 및 본 복합체는 환자의 치료에 적합한 양으로 존재한다.

[0066] 본 발명의 조성물 또는 키트는 플루오라이드 이온 공급원을 추가로 포함할 수 있다. 플루오라이드 이온은 임의의 적합한 공급원으로부터의 것일 수 있다. 플루오라이드 이온 공급원은 유리 플루오라이드 이온 또는 플루오라이드 염을 포함할 수 있다. 플루오라이드 이온 공급원의 예는 하기를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다: 플루오르화나트륨, 모노플루오로인산나트륨, 플루오르화제1주석, 규불화나트륨 및 아민 플루오라이드. 이들은 용액 (전형적으로 수성 용액) 또는 혼탁액으로 제공될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0067] 도 1: 안정화된  $\text{SnF}_2/\text{ACP}$ 를 이용한 처리 전 (도 1a) 및 처리 후 (도 1b) 법랑질 표면하 병소의 대표적인 SEM 영상으로서, 이는 또한 표면 층을 보여 준다.

도 2: 안정화된  $\text{NaF}/\text{ACP}$ 를 이용한 처리 전 (도 2a) 및 처리 후 (도 2b) 법랑질 표면하 병소의 대표적인 SEM 영상 [신규한 표면 층의 형성이 없음을 주지하라].

도 3: 안정화된  $\text{SnF}_2/\text{ACP}$ 를 이용한 처리에 의해 생성된 광화된 표면 층의 주사 전자 현미경법(Scanning Electron Microscopy)-에너지 분산형 분광법(Energy Dispersive Spectroscopy) (SEM-EDS).

도 4: 안정화된  $\text{SnF}_2/\text{ACP}$ 를 이용한 처리에 의해 생성된 광화된 표면 층의 SEM-EDS에 의한 원소 분석의 대표적인 SEM 영상.

도 5: 안정화된  $\text{SnF}_2/\text{ACP}$ 를 이용한 처리에 의해 생성된 광화된 표면 층의 SEM-EDS에 의한 원소 분석의 대표적인 SEM 영상.

도 6: 안정화된  $\text{NaF}/\text{ACP}$ 에 대비한 안정화된  $\text{SnF}_2/\text{ACP}$ 에 의한 법랑질 표면하 병소의 재광화. 이 도면의 수치 값이 표 2에 예시되어 있다.

도 7: CPP-ACP를 포함하거나 포함하지 않는  $\text{NaF}$ ,  $\text{SnF}_2$  및  $\text{NaF}$ , CPP-ACP와 비교하여 CPP-ACP  $\text{SnF}_2/\text{NaF}$ 에 의한 법랑질 표면하 병소의 원위치 재광화.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0068] 본 명세서에 개시되고 정의된 발명은 언급된 또는 본문 또는 도면으로부터 명백한 개별 특징 중 2가지 이상의 모든 대안적인 조합까지 연장됨이 이해될 것이다. 이러한 상이한 조합 전부는 본 발명의 다양한 대안적인 측면을 구성한다.

[0069] 본 발명의 추가의 측면 및 전술한 단락에 기술된 측면들의 추가의 실시 양태가 예로서 주어진 하기 설명으로부터 그리고 첨부 도면을 참고하면 자명해질 것이다.

- [0070] 이제 본 발명의 특정 실시 양태에 대한 언급이 상세하게 이루어질 것이다. 본 발명은 실시 양태와 함께 기술될 것이지만, 본 발명을 이러한 실시 양태에 한정하고자 하는 것은 아님이 이해될 것이다. 이와는 대조적으로, 본 발명은 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 커버(cover)하고자 한다.
- [0071] 당업자라면 본 발명의 실시에서 사용될 수 있는, 본원에 기술된 것과 유사하거나 등가인 많은 방법 및 재료를 인지할 것이다. 본 발명은 어떠한 방식으로든지 기술된 방법 및 재료에 한정되지 않는다.
- [0072] 본원에서 참고되는 특허 및 간행물 전부는 그 전체가 참고로 포함된다.
- [0073] 본 명세서를 해석하기 위하여, 단수형으로 사용되는 용어는 복수형을 또한 포함하며 그 역도 그러하다.
- [0074] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그 맥락이 달리 요구하는 경우를 제외하고는, "포함하다"라는 용어 및 이 용어의 변이형, 예컨대 "포함하는", "포함하고 있다" 및 "포함되는"은 추가의 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하고자 하는 것이 아니다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 그 맥락이 달리 요구하는 경우를 제외하고는, "포함하다" 및 "함유하다"는 상호교환가능하게 사용될 수 있다.
- [0075] 본 발명은 수성 환경에서 그리고 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및 안정화된 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP)의 존재 하에서 카제인 포스포펩티드가  $\text{SnF}_2$ 와 같은 제1주석 화합물을 안정화시킬 수 있으며, 이러한 제형은 법랑질 표면하 병소의 재광화에 있어서 다른 형태의 플루오라이드 및 안정화된 ACP 또는 ACFP보다 탁월하다는 발견을 기반으로 한다. 치아 표면의 광화는 안정화된 ACP 및/또는 안정화된 ACFP에 의한 광화 과정 동안 제1주석 화합물을 제공함으로써 유의하게 향상될 수 있다. 특히, 안정화된 용해성 형태의 제1주석-결부된 ACP 복합체 및 제1주석-결부된 ACFP 복합체에 의한 법랑질의 광화는 제1주석이 결부되지 않은 안정화된 안정화된 ACP 및 플루오라이드와 비교하여 향상됨이 밝혀졌다.
- [0076] 안정화된 ACP 및/또는 안정화된 ACFP의 존재 하에서의 제1주석 이온은 법랑질/상아질 상에 보호 표면 층을 생성하여 치아 우식, 상아질 과민증, 치태 및 치주 질환의 예방을 도울 수 있다. 제1주석 이온 및 안정화된 ACP 및/또는 안정화된 ACFP를 포함하는 층은 치아 표면 또는 표면하의 광화를 위한 칼슘, 포스페이트 및 플루오라이드의 저장부를 제공할 수 있다. 이러한 제형은 제1주석-결부된 안정화된 ACP 및 제1주석-결부된 안정화된 ACFP로 표기되었다.
- [0077] 임의의 이론 또는 작용 양식에 의해 구애됨이 없이, 제1주석 이온은 포스포펩티드, 특히 카제인 포스포펩티드의 존재에 의해 안정화된다고 생각된다. 따라서, 포스포펩티드는 제1주석 이온 및 플루오라이드 이온을 칼슘 이온 및 포스페이트 이온과 함께 전달하여 재광화를 촉진하는 것으로 생각된다. 재광화는 칼슘 및 제1주석 플루오르 아파타이트의 형성의 결과일 수 있다. 또한 제1주석 이온은 치아 표면에서 포스포펩티드 안정화된 ACP 또는 안정화된 ACFP를 가교결합시켜 치아 표면을 탈광화로부터 보호할 수 있는 층을 형성한다고 생각된다. 표면 층에서의 제1주석의 존재는 상기 층이 경질이 되게 하고 정상적인 마멸 및 인열 또는 다른 과정, 예컨대 침식으로 인한 열화에 대하여 저항성이 되게 한다. 본 발명의 추가의 이점은 제1주석 이온이 탈광화를 촉진하는 산 및 다른 대사 산물을 생성하는 구강 세균을 사멸시키는 것을 도울 수 있다는 것이다.
- [0078] 제1주석은 히드록시드 이온 및 포스페이트 이온에 의한 침전물을 형성함으로써 제1주석 이온의 생체이용성 및 활성을 감소시키는 것으로 공지되어 있다. 제1주석 이온에 의해 생성된, 안정화된-ACP/안정화된-ACFP에 의해 구동되는 재광화의 촉진은 놀라운 것이며, 그 이유는 안정화된-ACP 또는 안정화된-ACFP에 의해 제공되는 히드록시드 이온 (예를 들어,  $\text{OH}^-$ ) 및 포스페이트 이온 (예를 들어,  $\text{PO}_4^{3-}$ )이 제1주석의 수산화제1주석 및 인산제1주석으로의 침전을 야기함으로써 제1주석 함유 화합물의 임의의 활성을 심하게 감소시킬 것으로 예상되기 때문이다. 또한, 히드록시드 이온에 의한 제1주석 이온의 침전물의 형성은 제1주석 이온의 생체이용성을 감소시킬 뿐만 아니라 히드록시드 이온을 환경으로부터 제거함으로써 pH를 감소시키기도 할 것으로 예상된다. pH의 감소는 탈광화를 촉진하며 광화를 방해한다.
- [0079] 본 발명은 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체, 및 치아 표면 또는 표면하를 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 치아 표면 또는 표면하의 광화 방법을 제공한다. 치아 표면하는 치아 표면에 접촉된 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체는 임의의 표면 층, 즉, 피막(pellicle) 및/또는 치구를 통하여, 다공성 치아 표면을 통하여 재광화를 요구하는 영역으로 이동하도록 전형적으로 저광화된 병소이다. 이러한 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체는 또한 법랑질/상아질 상에 보호 표면 층을 생성하여 치아 우식, 상아질 과민증, 치태 및 치주 질환을 예방하는 것을 돋는다. 치아 표면은 바

람직하게는 치아 법랑질 또는 상아질이다. 치아 표면은 법랑질에서의 병소, 예컨대 우식, 치아 침식 또는 불소증에 의해 야기되는 병소일 수 있다.

[0080] 일 측면에서, 본 발명은 제1주석-결부된 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 또는 제1주석-결부된 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP)를 제공한다. 제1주석은 실시예 2의 실험 프로토콜을 사용하여 결정되는 바와 같이, 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및/또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP)에 결합될 수 있다. 일 실시 양태에서, 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 제1주석-결부된 안정화된 ACFP는 실시예 1에 기술된 방법을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌, 본원에 기술된 방법에 의해 생성된다.

[0081] 제1주석은 복합체에 결합되거나 복합체 중에 포함됨으로써 제1주석-결부된 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 또는 제1주석-결부된 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체에 존재한다. 이러한 복합체 결부된 제1주석 (여기서, 제1주석은 복합체에 결합되거나 복합체 중에 포함됨)은 여과 및 원자 흡광 분광광도법을 이용하여 결정될 수 있다. 단단히 결부된, 복합체 형성된 제1주석은 전체 제1주석과 덜 느슨하게 결합된 제1주석 사이의 차이로서 측정된다. 제1주석-결부된 복합체의 용액에 존재하는 전체 제1주석 (단단히 결합된 것 및 느슨하게 결합된 것 둘 모두)을 측정하기 위하여, 복합체를 함유하는 용액을 취하고, 이를  $\text{HNO}_3$  내에 넣고, 일정하게 느리게 빙글빙글 혼합하면서 실온에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 그 후, 상기 혼합물을 약 1000 g에서, 바람직하게는 실온에서 15분 동안 원심분리할 수 있다. 제1주석 이온 함량에 대하여, 바람직하게는 원자 흡광 분광광도법 (AAS)에 의해 분석할 때 상청액은 존재하는 전체 제1주석 (용액 중 유리된 것이든지 복합체 결합/결부된 것이든지 간에)에 대한 값을 제공할 것이다. 그 후, 용액 중 느슨하게 결합된 제1주석의 수준은 제1주석-결부된 복합체의 용액의 샘플을 취하고, 이를 1000 MWCO 필터를 갖춘 센트리콘(centricon) 내에 넣고, 약 3000 g에서, 바람직하게는 실온에서 1시간 동안 원심분리하여 AAS에 의한 분석에 충분한 여과액 (평형에 영향을 주지 않도록 전체 샘플의 <10%)을 생성함으로써 측정될 수 있다. 여과액은 느슨하게 결합된 제1주석 이온을 함유한다. 그 후, 단단히 CPP-결합된 (콜로이드성 보유액) 제1주석 이온은 전체 제1주석 이온과 느슨하게 결합된 제1주석 이온의 차이로부터 계산될 수 있다. '느슨하게 결합된' 제1주석은 상기에 기술된 바와 같이 단지 원심분리와 같은 방법에 의해 복합체로부터 분리가능한 제1주석이다. 느슨하게 결합된 제1주석은 여전히 복합체와 결부되어 있지만 상기에 설명된 덜 염격한 조건에 의해, 단단히 결합된 제1주석 이온보다 더 용이하게 해리가능하다.

[0082] 일 실시 양태에서, 제1주석-결부된 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 또는 제1주석-결부된 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체는 약 3000 g에서의, 바람직하게는 실온에서의 1시간 동안의 원심분리에 의해 복합체로부터 분리될 수 없는 제1주석을 포함한다.

[0083] 본 발명의 추가의 측면에서, (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 제공하는 단계를 포함하는 치아 표면의 광화 방법이 제공된다. 바람직한 실시 양태에서, 치아 표면은 법랑질이다.

[0084] 본 발명의 추가의 측면에서, 치아 법랑질에서의 불소증 관련 병소를 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함하는 불소증의 치료 방법이 제공된다.

[0085] 본 발명의 추가의 측면에서, 치아 법랑질에서의 우식 병소를 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함하는 치아 우식의 치료 방법이 제공된다.

[0086] 본 발명의 추가의 측면에서, 침식에 의해 야기되는 치아 법랑질에서의 병소를 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함하는 치아 침식의 치료 방법이 제공된다.

[0087] 본 발명의 추가의 측면에서, 침식을 나타내는 표면을 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시킴으로써 치아 침식의 진행을 억제하는 표면 층을 형성하는 단계를 포함하는 치아 침식의 치료 방법이 제공된다.

[0088] 본 발명의 추가의 측면에서, 노출된 상아질을 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함하는, 노출된 상아질에서의 상아질 과민증의 감소 방법이 제공된다.

- [0089] 본 발명의 추가의 측면에서, 치아 법랑질에서의 병소를 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계를 포함하는 치아 법랑질에서의 병소의 재광화 방법이 제공된다.
- [0090] 본 발명의 추가의 측면에서, 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 갖는 조성물의 재광화 효능의 증가 방법이 제공되며, 본 방법은 제1주석 화합물을 조성물에 첨가하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 제1주석 화합물은 제조 동안과 같이 조성물이 수성 상태로 존재할 때 조성물에 첨가된다.
- [0091] 바람직하게는 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 포스포펩티드에 의해 안정화된다. 바람직한 실시 양태에서, 포스포펩티드는 카제인 포스포펩티드이다. 바람직하게는, ACP 또는 ACFP는 카제인 포스포펩티드 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체의 형태로 존재한다.
- [0092] 본원에 기술된 임의의 측면 또는 실시 양태에서, 안정화된 ACP 및/또는 ACFP는 추가의 칼슘 포스페이트를 포함하는 제형의 형태로 존재할 수 있다. 전형적으로, 본 제형은 PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체를 적어도 중량 기준으로 동일한 양의 칼슘 포스페이트과 함께 포함한다.
- [0093] 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물은 약 1 내지 60분의 기간 동안 또는 약 1 내지 30분 동안 치아 표면과 접촉될 수 있다. 일 실시 양태에서, 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물은 약 20분 동안 치아 표면과 접촉된다. 이것을 성취하는 방법의 일례로는 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 구강용 조성물, 예컨대 페이스트로 제형화하고 그 후 이 조성물을 치아 표면에 접촉시키거나 적용하는 것이 있다. 구강용 조성물, 예컨대 페이스트는 요구되는 시간 기간 동안 치아 상에 보유되기에 충분한 점도를 갖는다.
- [0094] 바람직하게는 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물은 약 1분 내지 2시간, 또는 5분 내지 60분 또는 약 10분의 기간 동안 치아 표면과 접촉된다. 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP / ACFP를 포함하는 조성물은 1일 내지 수 개월의 기간에 걸쳐 치아 표면에 반복적으로 적용될 수 있다.
- [0095] 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 약 1 내지 60분의 기간 동안 또는 약 1 내지 30분 동안 치아 표면과 접촉될 수 있다. 일 실시 양태에서, 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 약 20분 동안 치아 표면과 접촉된다. 이것을 성취하는 방법의 일례로는 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 구강용 조성물, 예컨대 페이스트로 제형화하고 그 후 이 조성물을 치아 표면에 접촉시키거나 적용하는 것이 있다. 구강용 조성물, 예컨대 페이스트는 요구되는 시간 기간 동안 치아 상에 보유되기에 충분한 점도를 갖는다.
- [0096] 바람직하게는 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 약 1분 내지 2시간 또는 5분 내지 60분 또는 약 10분의 기간 동안 치아 표면과 접촉된다. 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP는 1일 내지 수 개월의 기간에 걸쳐 치아 표면에 반복적으로 적용될 수 있다.
- [0097] 일 실시 양태에서, 치아 표면은 그러한 처치를 필요로 한다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 임의의 방법의 단계에 더하여 불소증, 치아 우식, 상아질 과민증 또는 치아 치석, 백색 반점 병소; 불소증 관련 병소; 우식 병소; 또는 치아 침식, 치태, 치은염 또는 치주염에 의해 야기되는 병소로 고통을 받고 있는 대상체를 확인하는 단계를 포함한다.
- [0098] 본 발명은 치아 표면 또는 표면하를 광화시키고 그 치아 표면 상에서의 세균의 생존성을 감소시키는 데 사용하기 위한 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 제공한다.
- [0099] 본 발명의 임의의 방법에서, 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP는 치아 표면에 순차적으로 또는 동시에 적용된다. 임의의 실시 양태에서, 제1주석 화합물은 안정화된 ACP 또는 ACFP 전에 첨가된다. 임의의 실시 양태에서, 제1주석 화합물은 안정화된 ACP 또는 ACFP 후에 첨가된다.
- [0100] 본원에서 언급되는 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체는 7.0 미만의 pH에서 형성된 제1주석-결부된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체를 포함한다. 바람직하게는 본 복합체는 약 5.0에서 7.0 미만까지의 범위의 pH에서 형성된다. 더 바람직하게는 본 복합체는 약 4.0 내지 6.5, 또는 5.0 내지 약 6.0의 pH 범위에서 형성된다. 일 실시 양태에서, 형성 동안의 pH는 pH 6.5 이하에서 유지된다. 바람직한 실시 양태에서, 본 복합체는 약 5.5의 pH에서 형성된다. 바람직하게는, 복합체 중 ACP 또는 ACFP는 주로 염기성 형태로 존재한다. 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체는 산업 규모로 생성될 때 약 7.0, 바람직하게는 약 9.0 초과의 pH를 갖는 별크 (bulk) 용액으로 생성되지만, 복합체의 형성에서의 국소 pH는 약 7.0 미만, 바람직하게는 약 4.0 내지 6.5, 바

람직하게는 약 5.5이다.

[0101] 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP, 또는 안정화된 ACP 또는 ACFP가 상업적 생성량보다 더 적은 양으로 실험실에서 생성될 때, 전체 용액의 pH는 주어진 pH에서 유지될 수 있으며, 즉, CPP-ACP가 pH 5.5에서 제조된다면, CPP-ACP 형성 동안의 전체 용액은 pH 5.5에서 유지되었다. 그러나, 상업적 제조에서 전체 벌크 용액의 pH를 5.5까지 감소시키는 것이 필요하지 않을 수 있기도 하고 바람직하지 않을 수 있기도 하며, 그 이유는 산성 pH를 가질 것이 요구되는 벌크 용액의 유일한 부분이 복합체가 형성 중인 곳이고 그 벌크 용액은 국소화된 pH 변동을 가질 수 있으며 상기 변동을 갖기 때문이다. pH 변동은 특히 포스페이트 화합물, 예를 들어 디히드로젠 포스페이트에 의해 (이것이 첨가됨에 따라) 제공되는 양성자 및 산성 포스페이트 이온이 염기성 형태,  $\text{PO}_4^{3-}$ 로 전환될 때 산성 포스페이트 이온으로부터 유리되는 양성자에서 발생한다. 따라서, 벌크 용액의 전체 pH가 7.0 초과, 예를 들어 대략 pH 9일 수 있는 한편, CPP-ACP가 형성되는 국소화된 pH는 더 낮으며, 전형적으로 7.0 또는 6.5 미만, 바람직하게는 약 4.0 내지 6.5, 더 바람직하게는 약 5.5이다. 이러한 변동은 벌크 용액의 크기로 인하여 국소화된다.

[0102] 본 발명의 제1주석-결부된 안정화된 ACP의 1가지 형성 방법으로는 하기 단계를 포함하는 방법이 있다:

[0103] (i) 1가지 이상의 포스포펩티드를 포함하는 용액을 수득하는 단계; 및

[0104] (ii) pH를 약 7.0 이하에서 유지하면서 칼슘 이온, 포스페이트 이온 및 히드록시드 이온을 포함하는 용액들을 혼합하는 단계; 및

[0105] (iii) 제1주석 화합물을 혼합하는 단계;

[0106] 또는

[0107] (i) 안정화된 ACP의 용액을 제공하는 단계; 및

[0108] (ii) 제1주석 화합물을 혼합하는 단계.

[0109] 제1주석-결부된 안정화된 ACFP의 1가지 형성 방법으로는 하기 단계를 포함하는 방법이 있다:

[0110] (i) 1가지 이상의 포스포펩티드를 포함하는 용액을 수득하는 단계; 및

[0111] (ii) pH를 약 7.0 이하에서 유지하면서 칼슘 이온, 포스페이트 이온, 히드록시드 이온 및 플루오라이드 이온을 포함하는 용액들을 혼합하는 단계; 및

[0112] (iii) 제1주석 화합물을 혼합하는 단계;

[0113] 또는

[0114] (i) 안정화된 ACFP의 용액을 제공하는 단계; 및

[0115] (ii) 제1주석 화합물을 혼합하는 단계.

[0116] 히드록시드 이온을 용액 내로 적정하여 넣어서 포스포펩티드 용액을 본질적으로 일정한 pH에서 유지할 수 있다. 칼슘 및 포스페이트 이온을 일정하게 혼합하면서 그리고 포스포펩티드 용액 중 칼슘 포스페이트 침전물의 형성을 회피하는 속도로 포스펩티드 용액 내로 적정하여 넣을 수 있다.

[0117] 제1주석-결부된 안정화된 ACP는 pH를 약 6.5 이하에서 유지하면서 수성 용액에서 CPP-ACP 및 제1주석 화합물을 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0118] 제1주석-결부된 안정화된 ACFP는 pH를 약 6.5 이하에서 유지하면서 수성 용액에서 CPP-ACFP 및 제1주석 화합물을 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0119] 제1주석-결부된 안정화된 ACP는 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 생성될 수 있다:

[0120] (i) CPP-ACP를 포함하는 용액을 수득하는 단계; 및

[0121] (ii) pH를 약 6.5 이하에서 유지하면서 제1주석 화합물을 혼합하는 단계.

[0122] 제1주석 안정화된 ACFP는 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 생성될 수 있다:

[0123] (i) CPP-ACFP를 포함하는 용액을 수득하는 단계; 및

- [0124] (ii) pH를 약 6.5 이하에서 유지하면서 제1주석 화합물을 혼합하는 단계.
- [0125] 바람직하게는, 제1주석 화합물은 플루오르화제1주석이다. 임의로, 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 제1주석-결부된 안정화된 ACFP를 생성하는 방법은 단계 (ii)에서 플루오르화나트륨을 혼합하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0126] 바람직하게는 pH는 산, 예컨대 HCl을 이용하여 유지된다.
- [0127] 바람직하게는 CPP-ACP 또는 CPP-ACFP를 포함하는 용액은 CPP-ACP 또는 CPP-ACFP를 중류수 또는 탈이온수에 첨가함으로써 제조된다.
- [0128] 제1주석-결부된 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및/또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체는 안정화된 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및/또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체를 플루오르화제1주석과 혼합함으로써 형성될 수 있다.
- [0129] 본 명세서에 기술된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체는 문헌[Cross et al., 2007]의 도 2에 예시된 "폐쇄" 복합체일 수 있다.
- [0130] 본원에서 언급된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체는 그 내용이 참고로 포함된 국제 특허 제PCT/AU2005/001781호에 기술된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체를 포함한다.
- [0131] 바람직한 실시 양태에서, 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체는 단단히 결합된 그리고 느슨하게 결합된 칼슘을 가지며, 여기서, 복합체 중의 상기 결합된 칼슘은 7.0의 pH에서 형성된 ACP 또는 ACFP 복합체 중 단단히 결합된 칼슘보다 더 적다. 임의로, ACP 또는 ACFP는 주로 염기성 형태로 존재한다.
- [0132] 본원에서 언급되는 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체는 7.0 미만의 pH에서 형성된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체를 포함한다. 바람직하게는 본 복합체는 약 5.0에서 7.0 미만까지의 범위의 pH에서 형성된다. 더 바람직하게는 본 복합체는 약 5.0 내지 약 6.0의 pH 범위에서 형성된다. 바람직한 실시 양태에서, 본 복합체는 약 5.5의 pH에서 형성된다. 바람직하게는, 복합체 중 ACP 또는 ACFP는 주로 염기성 형태로 존재한다.
- [0133] 안정화된-ACP는 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 생성될 수 있다:
- [0134] (i) 1가지 이상의 포스포펩티드를 포함하는 용액을 수득하는 단계; 및
- [0135] (ii) pH를 약 7.0 이하에서 유지하면서 칼슘 이온, 포스페이트 이온 및 히드록시드 이온을 포함하는 용액들을 혼합하는 단계.
- [0136] 안정화된 ACFP는 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 생성될 수 있다:
- [0137] (i) 1가지 이상의 포스포펩티드를 포함하는 용액을 수득하는 단계; 및
- [0138] (ii) pH를 약 7.0 이하에서 유지하면서 칼슘 이온, 포스페이트 이온, 히드록시드 이온 및 플루오라이드 이온을 포함하는 용액들을 혼합하는 단계.
- [0139] 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체는 또한 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 수득 가능하거나 수득되는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 복합체 중 ACP는 단단히 결합된 그리고 느슨한 칼슘을 가지며, 복합체 중 단단히 결합된 칼슘은 7.0의 pH에서 형성된 ACP 또는 ACFP 복합체 중 단단히 결합된 칼슘보다 더 적고, ACP 또는 ACFP는 주로 염기성 형태로 존재한다:
- [0140] a) 칼슘 이온을 포함하는 제1 용액, 포스페이트 이온을 포함하는 제2 용액, 및 임의로, 플루오라이드 이온을 포함하는 제3 용액을 약 5 내지 7 미만까지의 pH를 갖는, 포스포펩티드 및 용매를 포함하는 용액에 혼합시키는 단계; 및
- [0141] b) 혼합 동안 용액의 pH를 히드록시드 이온의 첨가에 의해 약 5.0 내지 7.0 미만에서 유지하는 단계.
- [0142] ACP 또는 ACFP 중의 "단단히" 그리고 "느슨하게" 결합된 칼슘 및 포스페이트는 분석적 한외여파를 이용하여 결정될 수 있다. 간략하게는, pH를 약 7.0 이하에서 유지하면서 혼합된 포스포펩티드, 칼슘, 포스페이트 및 임의로 플루오라이드의 용액을 먼저 0.1 마이크로미터 필터를 통하여 여과하여 복합체와 결부되지 않은 유리 칼슘 및 포스페이트를 제거할 수 있다. 이러한 유리 칼슘 및 포스페이트는 여과액에 존재하며 이는 버려진다. 어떠한 방식으로든지 복합체와 결부되지 않은 임의의 유리 칼슘 또는 포스페이트는 생체이용성이 아니며, 즉, 포스포펩티드에 의해 치아로 전달된다. 0.1 마이크로미터 여과로부터의 보유액은 1,000 g에서 15분 동안 3000 mw 컷오프

필터를 통한 원심분리에 의해 추가로 분석될 수 있다. 생성된 여과액은 복합체와 느슨하게 결합된 또는 결부된 칼슘 및 포스페이트를 함유한다. 이러한 원심력에서, 복합체에 단단히 결합되지 않은 칼슘 및 포스페이트는 유리되어 여과액 내로 이동한다. 복합체 중의 단단히 결합된 Ca 및 Pi는 보유액 중에 보유된다. 그 후 보유액 중의 단단히 결합된 Ca 및 Pi의 양은 0.1 마이크로미터 여과의 보유액 중의 Ca 및 Pi의 총 양으로부터 여과액 중의 Ca 및 Pi의 양을 차감함으로써 결정될 수 있다.

[0143] 본원에서 언급되는 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체는 그 내용이 참고로 포함된 국제 특허 제PCT/AU2006/000885 호에 기술된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체를 포함한다.

[0144] "수퍼로딩된(super loaded)" 포스포펩티드 또는 포스포단백질 (PP) 안정화된-무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체. 본 복합체는 임의의 pH (예를 들어, 3 내지 10)에서 형성될 수 있다. 바람직하게는 포스포펩티드는 서열 -A-B-C-를 포함하며, 여기서, A는 포스포아미노산, 바람직하게는 포스포세린이고, B는 포스포아미노산을 포함하는 임의의 아미노산이며, C는 글루탐산, 아스파르트산 또는 포스포아미노산이다. 포스포아미노산은 포스포세린일 수 있다. PP에는 칼슘 및 포스페이트 이온이 수퍼로딩된다. 칼슘 이온은 PP 1몰당 Ca 30 내지 1000 mol의 범위, 또는 PP 1몰당 Ca 30 내지 100 또는 30 내지 50몰의 범위일 수 있다. 또 다른 실시 양태에서, PP 1몰당 Ca의 mol은 적어도 25, 30, 35, 40, 45 또는 50이다.

[0145] 포스포펩티드 또는 포스포단백질 (PP) 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 복합체는 PP 1몰당 칼슘 약 30몰 초과의 칼슘 이온 함량을 가질 수 있다. 바람직한 실시 양태에서, 칼슘 이온 함량은 PP 1몰당 칼슘 약 30 내지 100몰의 범위이다. 더 바람직하게는, 칼슘 이온 함량은 PP 1몰당 칼슘 약 30 내지 약 50몰의 범위이다.

[0146] 포스포펩티드 또는 포스포단백질 (PP) 안정화된-무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체는 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 생성될 수 있다:

(i) 칼슘, 무기 포스페이트 및 플루오라이드 (임의적)를 포함하는 용액들을 수득하는 단계; 및

(ii) (i)을 PP-ACP를 포함하는 용액과 혼합하는 단계.

[0149] 바람직한 실시 양태에서, PP는 카제인 포스포펩티드 (CPP)이다.

[0150] PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체는 적어도 중량 기준으로 동일한 양의 칼슘 포스페이트를 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는 칼슘 포스페이트는  $\text{CaHPO}_4$ 이다. 바람직하게는, 칼슘 포스페이트 (예를 들어,  $\text{CaHPO}_4$ )는 PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체와 건식 블렌딩된다. 바람직한 실시 양태에서, PP-ACP 및/또는 PP-ACFP 복합체:칼슘 포스페이트의 비는 약 1:1 내지 50, 더 바람직하게는 약 1:1 내지 25, 더 바람직하게는 약 1:5 내지 15이다. 일 실시 양태에서, PP-ACP 및/또는 PP-ACFP 복합체:칼슘 포스페이트의 비는 약 1:10이다.

[0151] 구강에서 사용될 때 PP 1몰당 칼슘 약 30몰 초과의 칼슘 이온 함량을 갖는 포스포펩티드 또는 포스포단백질 (PP) 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP) 및/또는 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP) 복합체를 포함하는 구강 케어 제형은 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 생성될 수 있다:

(i) PP-ACP 및/또는 PP-ACFP 복합체를 포함하는 분말을 수득하는 단계;

(ii) 유효량의 칼슘 포스페이트와 건식 블렌딩하는 단계; 및

(iii) 건식 블렌딩된 PP-ACP 및/또는 PP-ACFP 및 칼슘 포스페이트의 혼합물을 구강 케어 제형으로 제형화하는 단계.

[0155] 바람직하게는, 건식 블렌딩을 위한 칼슘 포스페이트의 형태는  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{Ca}_2\text{HPO}_4$  및 락트산칼슘을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌 임의의 용해성 칼슘 포스페이트이다.

[0156] 또한 본 발명은 하기 단계를 포함하는 치아 표면 또는 표면하의 광화 방법을 제공한다:

(i) 치아 표면을 단백질 파괴제와 접촉시키는 단계, 및

(ii) 치아 표면을 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP와 접촉시키는 단계.

[0159] 치아 표면은 바람직하게는 치아 범랑질이다. 일 실시 양태에서 치아 표면은 범랑질에서의 병소, 예컨대 우식, 치아 침식 또는 불소증에 의해 야기되는 병소이다. 임의의 적합한 단백질 파괴제가 본 발명의 방법에서 사용될

수 있다. 상기 단백질 파괴제는 치아 위의 피막과 같은 처리될 표면 위에 형성된 단백질성 장벽을 감소시키는데 요구된다. 적합한 에이전트의 예는 표백제, 세제, 카오트로픽제(chaotropic agent), 예컨대 우레아, 고 포스페이트 농축물, 프로테아제들 (예를 들어, 엔도펩티다아제, 프로테이나아제 및 엑소펩티다아제)의 칵테일(cocktail) 및 임의의 다른 단백질 가용화제, 파괴제 또는 가수분해제를 포함한다. 적합한 표백제의 예는 차아염소산나트륨 ( $\text{NaOCl}$ ) 및 카바마이드 페옥사이드 표백제를 포함한다. 바람직한 실시 양태에서, 표백제는 알칼리성 표백제이다. 추가의 바람직한 실시 양태에서, 알칼리성 표백제는  $\text{NaOCl}$ 이다. 단백질 파괴제는 단백질, 특히 피막의 단백질을 가용화하여 이를 치아 표면으로부터 부분적으로 또는 전적으로 제거하는 작용을 한다.

[0160] 본원에 개시된 조성물은 유리 플루오라이드 이온을 추가로 포함할 수 있다. 플루오라이드 이온은 임의의 적합한 공급원으로부터의 것일 수 있다. 플루오라이드 이온의 공급원은 유리 플루오라이드 이온 또는 플루오라이드 염을 포함할 수 있다. 플루오라이드 이온의 공급원의 예는 하기를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다: 플루오르화나트륨, 모노플루오로인산나트륨, 플루오르화제1주석, 규불화나트륨 및 아민 플루오라이드. 이들은 용액(전형적으로 수성 용액) 또는 혼탁액으로 제공될 수 있다.

[0161] 플루오라이드 이온은 바람직하게는 조성물에 1 ppm 초과의 양으로 존재한다. 더 바람직하게는, 상기 양은 3 ppm 초과이다. 또 다른 실시 양태에서, 이것은 바람직하게는 10 ppm 초과이다. 하기에 기술된 전형적인 실시 양태에서, 상기 양은 수 백 또는 수 천 ppm일 수 있다. 전형적으로 플루오라이드 함량은 본 기술 분야에서 일반적으로 사용되는 방식으로 구강용 조성물 중 ppm으로서 측정된다. 플루오라이드가 안정화된 ACP를 포함하는 공급원으로부터 제공될 경우, ppm은 그 공급원, 전형적으로, 생체이용가능한 플루오라이드의 용액 또는 혼탁액 중의 플루오라이드의 농도를 나타낸다.

[0162] 본 발명의 설명의 맥락에서 "포스포펩티드"는 1개 이상의 아미노산이 포스포릴화된 아미노산 서열을 의미한다. 바람직하게는, 포스포펩티드는 아미노산 서열 -A-B-C- 중 하나 이상을 포함하며, 여기서, A는 포스포아미노 잔기이고, B는 포스포아미노 잔기를 포함하는 임의의 아미노 아실 잔기이며, C는 글루타밀, 아스파르til 또는 포스포아미노 잔기로부터 선택된다. 포스포아미노 잔기 중 임의의 것은 독립적으로 포스포세릴 잔기일 수 있다. B는 바람직하게는 측쇄가 상대적으로 크지도 않고 소수성이지도 않은 잔기이다. 이것은 Gly, Ala, Val, Met, Leu, Ile, Ser, Thr, Cys, Asp, Glu, Asn, Gln 또는 Lys일 수 있다.

[0163] 또 다른 실시 양태에서, 본 서열 중 포스포아미노산 중 적어도 2개는 바람직하게는 연접한다. 바람직하게는 포스포펩티드는 서열 A-B-C-D-E를 포함하며, 여기서, A, B, C, D 및 E는 독립적으로 포스포세린, 포스포트레오닌, 포스포티로신, 포스포히스티딘, 글루탐산 또는 아스파르트산이고, A, B, C, D 및 E 중 적어도 2개, 바람직하게는 3개는 포스포아미노산이다. 바람직한 실시 양태에서, 포스포아미노산 잔기는 포스포세린, 가장 바람직하게는 3개의 연접 포스포세린 잔기이다. D 및 E가 독립적으로 글루탐산 또는 아스파르트산인 것이 또한 바람직하다.

[0164] 일 실시 양태에서, ACP 또는 ACFP는 온전한 카제인 또는 카제인의 단편의 형태로 존재하는 카제인 포스포펩티드(CPP)에 의해 안정화되며, 형성된 복합체는 바람직하게는 화학식  $[\text{CPP}(\text{ACP})_8]_n$  또는  $[(\text{CPP})(\text{ACFP})_8]_n$ 을 갖고, 여기서, n은 1 이상, 예를 들어 6이다. 형성된 복합체는 콜로이드성 복합체일 수 있으며, 여기서, 코어 입자는 물에 혼탁되는 큰 (예를 들어, 100 nm) 콜로이드성 입자를 형성하도록 응집된다. 따라서, PP는 카제인 단백질 또는 포스포펩티드일 수 있다.

[0165] PP는 임의의 공급원으로부터의 것일 수 있으며; 이것은 전장 카제인 폴리펩티드를 포함하는 더 큰 폴리펩티드의 맥락에서 존재할 수 있거나, 이것은 카제인, 또는 다른 포스포아미노산 풍부 단백질, 예컨대 포스피틴의 트립신 분해 또는 다른 효소적 또는 화학적 분해에 의해, 또는 화학적 또는 재조합적 합성에 의해 단리될 수 되, 단, 이것은 상기에 기술된 바와 같이 서열 -A-B-C- 또는 A-B-C-D-E를 포함한다. 이 코어 서열의 측면에 있는 서열은 임의의 서열일 수 있다. 그러나,  $\alpha_{s1}(59-79)$  [1],  $\beta(1-25)$  [2],  $\alpha_{s2}(46-70)$  [3] 및  $\alpha_{s2}(1-21)$  [4]의 측면 서열이 바람직하다. 측면 서열은 임의로, 1개 이상의 잔기의 결실, 부가 또는 보존적 치환에 의해 변형될 수 있다. 측면 영역의 아미노산 조성 및 서열은 결정적이지 않다.

[0166] 보존적 치환의 예가 하기 표 1에 예시되어 있다.

**표 1**

원래의 잔기	예시적인 보존적 치환	바람직한 보존적 치환
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Asn	Gln Lys His Phe	Gln
Gln	Asn	Asn
Gly	Pro	Pro
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe	Leu
Leu	Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, Gln, Asn	Arg
Phe	Leu, Val, Ile, Ala	Leu
Pro	Gly	Gly
Ser	Thr	Thr
Val	Ile, Leu, Met, Phe, Ala	Leu
Asp	Glu	Glu
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr	Tyr
Tyr	Trp Phe Thr Ser	Phe

[0167]

[0168] 측면 서열은 또한 비천연 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 유전 암호에 의해 코딩되지 않는 일반적으로 조우되는 아미노산은 하기를 포함한다:

[0169] Glu 및 Asp에 있어서 2-아미노 아디프산 (Aad);

[0170] Glu 및 Asp에 있어서 2-아미노피발산 (Apm);

[0171] Met, Leu, 및 기타 지방족 아미노산에 있어서 2-아미노부티르산 (Abu);

[0172] Met, Leu 및 기타 지방족 아미노산에 있어서 2-아미노헵탄산 (Ahe);

[0173] Gly에 있어서 2-아미노이소부티르산 (Aib);

[0174] Val, 및 Leu 및 Ile에 있어서 시클로헥실알라닌 (Cha);

[0175] Arg 및 Lys에 있어서 호모아르기닌 (Har);

[0176] Lys, Arg 및 His에 있어서 2, 3-디아미노프로파온산 (Dpr);

[0177] Gly, Pro, 및 Ala에 있어서 N-에틸글리신 (EtGly);

[0178] Asn, 및 Gln에 있어서 N-에틸아스파리긴 (EtAsn);

[0179] Lys에 있어서 히드록실라이신 (Hy1);

[0180] Lys에 있어서 알로히드록실라이신 (AHy1);

[0181] Pro, Ser, 및 Thr에 있어서 3-(및 4) 히드록시프롤린 (3Hyp, 4Hyp);

[0182] Ile, Leu, 및 Val에 있어서 알로이소류신 (Alle);

[0183] Ala에 있어서 p-아미디노페닐알라닌;

- [0184] Gly, Pro, Ala에 있어서 N-메틸글리신 (MeGly, 사르코신);
- [0185] Ile에 있어서 N-메틸이소류신 (MeIle);
- [0186] Met 및 기타 지방족 아미노산에 있어서 노르발린 (Nva);
- [0187] Met 및 기타 지방족 아미노산에 있어서 노르류신 (NIe);
- [0188] Lys, Arg 및 His에 있어서 오르니틴 (Orn);
- [0189] Thr, Asn 및 Gln에 있어서 시트룰린 (Cit) 및 메티오닌 솔폭시드 (MSO);
- [0190] Phe에 있어서 N-메틸페닐알라닌 (MePhe), 트리메틸페닐알라닌, 할로 (F, Cl, Br 및 I) 페닐알라닌, 트리플로우릴페닐알라닌.
- [0191] 일 실시 양태에서, PP는  $\alpha_{s1}(59-79)$  [1],  $\beta(1-25)$  [2],  $\alpha_{s2}(46-70)$  [3] 및  $\alpha_{s2}(1-21)$  [4]로 이루어진 군으로부터 선택되는 1가지 이상의 포스포펩티드이다:
- [0192] [1]  $\text{Gln}^{59}\text{-Met-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys}^{79}\alpha_{s1}(59-79)$
- [0193] [2]  $\text{Arg}^1\text{-Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Thr-Arg}^{25}\beta(1-25)$
- [0194] [3]  $\text{Asn}^{46}\text{-Ala-Asn-Glu-Glu-Tyr-Ser-Ile-Gly-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser(P)-Ala-Glu-Val-Ala-Thr-Glu-Glu-Val-Lys}^{70}\alpha_{s2}(46-70)$
- [0195] [4]  $\text{Lys}^1\text{-Asn-Thr-Met-Glu-His-Val-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Ile-Ser(P)-Gln-Glu-Thr-Tyr-Lys}^{21}\alpha_{s2}(1-21).$
- [0196] 본 발명의 또 다른 실시 양태에서, 제1주석-결부된 안정화된 ACP 및/또는 제1주석-결부된 안정화된 ACFP 복합체는 치아 우식, 충치, 치아 침식 또는 불소증, 상아질 과민증, 치태, 치은염 또는 치주염의 예방 및/또는 치료를 돋기 위하여 구강용 조성물, 예컨대 크림형 치약, 구강 세정제 또는 구강용 제형 내로 포함된다. 구강용 조성물은 치아 표면 상에 총을 형성하기에 충분한 양의 제1주석-결부된 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하며, 바람직하게는 상기 총은 정상 아파타이트와 동등한 칼슘 : 포스페이트 비를 가지며, 예를 들어, 상기 비는 약 2:1이다. 상기 총은 약 20 중량%인 양의 칼슘을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 상기 총은 표 3 또는 표 4 중 어느 하나에 예시된 바와 같이, 칼슘, 포스페이트, 플루오라이드, 탄소 및/또는 제1주석과 같은 원소 중 어느 하나의 대략적인 원소 분석치를 나타낼 수 있다. 제1주석-결부된 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체는 조성물의 중량을 기준으로 0.01 내지 50%, 바람직하게는 1.0 내지 50%로 포함될 수 있다. 구강용 조성물에 있어서, 투여되는 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체의 양은 조성물의 중량을 기준으로 0.01 내지 50%, 바람직하게는 1.0% 내지 50%인 것이 바람직하다. 특히 바람직한 실시 양태에서, 본 발명의 구강용 조성물은 약 2%의 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체 또는 이들 둘 모두의 혼합물을 함유한다. 상기 에이전트를 함유하는 본 발명의 구강용 조성물은 크림형 치약, 치분 및 액상 치약을 포함하는 치약, 구강 세정제, 구강 청정제, 구강 스프레이, 바니시(varnish), 치과용 시멘트, 트로키, 쥐잉 검(chewing gum), 치과용 페이스트, 치은 마사지용 크림, 가글용 정제, 유제품 및 기타 식품과 같이 입에 적용가능한 다양한 형태로 제조되어 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 구강용 조성물은 특별한 구강용 조성물의 유형 및 형태에 따라 추가의 잘 알려진 성분을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 조성물, 예컨대 크림형 치약, 치분 및 액상 치약, 구강 세정제, 구강 청정제 및 구강 스프레이에는 상대적으로 낮은 점도를 가지며, 구강에서의 상당한 체류 시간 없이 재광화 효과를 갖는다.
- [0197] 본 발명의 특정한 바람직한 형태에서, 구강용 조성물은 구강 세정제, 구강 청정제 또는 구강 스프레이와 같이 특징 면에서 실질적으로 액체일 수 있다. 그러한 제제에서, 비히클은 전형적으로, 하기에 기술된 바와 같이 바람직하게는 휴멕턴트(humectant)를 포함하는 물-알코올 혼합물이다. 일반적으로, 물:알코올의 중량비는 약 1:1 내지 약 20:1의 범위이다. 전형적으로 이러한 유형의 제제 중 물-알코올 혼합물의 총 양은 제제의 중량을 기준으로 약 70 내지 약 99.9%의 범위이다. 알코올은 전형적으로 에탄올 또는 이소프로판올이다. 에탄올이 바람직하

다.

[0198] 본 발명의 다른 바람직한 형태에서, 조성물은 치분, 치과용 정제 또는 크림형 치약(치과용 크림) 또는 젤형 치약과 같이 특징 면에서 실질적으로 고체이거나 페이스트형일 수 있다. 그러한 고형 또는 페이스트형 구강용 제제의 비히클은 일반적으로 치과용으로 허용가능한 폴리싱 재료를 함유한다. 폴리싱 재료의 예로는 수불용성 메타인산나트륨, 메타인산칼슘, 인산삼칼슘, 2수화 인산칼슘, 무수 인산이칼슘, 피로인산칼슘, 오르토인산마그네슘, 인산삼칼슘, 탄산칼슘, 수화 알루미나, 하소 알루미나, 규산알루미늄, 규산지르코늄, 실리카, 벤토나이트 및 이들의 혼합물이 있다. 다른 적합한 폴리싱 재료는 미립자형 열경화성 수지, 예컨대 멜라민-, 폐놀, 및 우레아-포름알데히드, 및 가교결합된 폴리에폭시드 및 폴리에스테르를 포함한다. 바람직한 폴리싱 재료는 입자 크기가 약 5 마이크로미터 이하이고 평균 입자 크기가 약 1.1 마이크로미터 이하이고 표면적이 약 50,000 cm<sup>2</sup>/g. 이하인 결정성 실리카, 실리카 젤 또는 콜로이드성 실리카, 및 복합 무정형 알칼리 금속 알루미노실리케이트를 포함한다.

[0199] 시각적으로 투명한 젤이 이용될 때, 콜로이드성 실리카의 폴리싱제, 예컨대 실로이드(Syloid) 72 및 실로이드 74로서 상표명 실로이드로 팔리는 것, 또는 산토셀(Santocel) 100으로서 상표명 산토셀로 팔리는 것, 알칼리 금속 알루미노실리케이트 복합체가 특히 유용하며, 그 이유는 이들이 치약에서 일반적으로 사용되는 젤화제-액체(물 및/또는 휴멕턴트를 포함함) 시스템의 굴절률에 가까운 굴절률을 갖기 때문이다.

[0200] 소위 "수불용성" 폴리싱 재료 중 많은 것은 특징 면에서 음이온성이이며, 이는 소량의 용해성 재료를 또한 포함한다. 따라서, 불용성 메타인산나트륨이 임의의 적합한 방식으로, 예를 들어 문헌[Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry, Volume 9, 4th Edition, pp. 510-511]에 예시된 바와 같이 형성될 수 있다. 마드렐 염(Madrell's salt) 및 쿠롤 염(Kurrol's salt)으로 공지된 불용성 메타인산나트륨의 형태가 적합한 재료의 추가의 예이다. 이러한 메타포스페이트 염은 물에서 단지 극미한 용해도를 나타내며, 따라서 일반적으로 불용성 메타포스페이트(insoluble metaphosphate; IMP)로 칭해진다. 그 안에는 불순물로서 소량의, 일반적으로 4 중량% 이하와 같은 몇 %의 용해성 포스페이트 재료가 존재한다. 불용성 메타포스페이트의 경우 용해성 트리메타인산나트륨을 포함하는 것으로 생각되는 용해성 포스페이트 재료의 양은 요망될 경우 물을 이용한 세척에 의해 감소되거나 제거될 수 있다. 불용성 알칼리 금속 메타포스페이트는 전형적으로 상기 재료 중 1% 이하가 37 마이크로미터보다 더 커지도록 하는 입자 크기의 분말 형태로 이용된다.

[0201] 일반적으로 폴리싱 재료는 고형 또는 페이스트형 조성물에 약 10% 내지 약 99%의 중량 농도로 존재한다. 바람직하게는, 이것은 크림형 치약 중에 약 10% 내지 약 75%의 양으로, 그리고 치분 중에 약 70% 내지 약 99%의 양으로 존재한다. 크림형 치약에서, 폴리싱 재료가 사실상 규질일 때, 이것은 일반적으로 약 10 내지 30 중량%의 양으로 존재한다. 다른 폴리싱 재료는 전형적으로 약 30 내지 75 중량%의 양으로 존재한다.

[0202] 크림형 치약에서, 액상 비히클은 물 및 휴멕턴트를 전형적으로 제제의 중량을 기준으로 약 10% 내지 약 80%의 범위의 양으로 포함할 수 있다. 글리세린, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 및 폴리프로필렌 글리콜이 적합한 휴멕턴트/담체를 예시한다. 또한 유리한 것은 물, 글리세린 및 소르비톨의 액상 혼합물이다. 굴절률이 중요한 고려 사항인 투명 젤에서, 약 2.5 - 30% (w/w)의 물, 0 내지 약 70% (w/w)의 글리세린 및 약 20 내지 80% (w/w)의 소르비톨이 바람직하게 이용된다.

[0203] 크림형 치약, 크림 및 젤은 전형적으로 천연 또는 합성 증점제 또는 젤화제를 약 0.1 내지 약 10, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 5% (w/w)의 비율로 함유한다. 적합한 증점제는 합성 헥토라이트, 합성 콜로이드성 마그네슘 알칼리 금속 실리케이트 복합 점토(예를 들어, 라포르테 인더스트리즈 리미티드(Laporte Industries Limited)에 의해 판매되는 라포나이트(Laponite)(예를 들어, CP, SP 2002, D)로서 입수가능함)이다. 라포나이트 D는 대략적으로 중량 기준으로 58.00%의 SiO<sub>2</sub>, 25.40%의 MgO, 3.05%의 Na<sub>2</sub>O, 0.98%의 Li<sub>2</sub>O, 및 약간의 물과 미량의 금속이다. 그의 참비중은 2.53이며, 이것은 8%의 수분에서 1.0 g/ml의 겉보기 밸크 밀도를 갖는다.

[0204] 다른 적합한 증점제는 아이리쉬 모스(Irish moss), 이오타 카라기난, 검 트래거캔스, 전분, 폴리비닐파롤리돈, 히드록시에틸프로필셀룰로오스, 히드록시부틸 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스(예를 들어, 나트로졸(Natrosol)로서 입수가능함), 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 및 콜로이드성 실리카, 예컨대 미분화된 실로이드(예를 들어, 244)를 포함한다. 가용화제, 예컨대 휴멕턴트 폴리올, 예컨대 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜 및 헥실렌 글리콜, 셀로솔브, 예컨대 메틸 셀로솔브 및 에틸 셀로솔브, 직쇄 중에 약 12개 이상의 탄소를 함유하는 야채 오일 및 왁스, 예컨대 올리브유, 피마자유 및 바셀린 및 에스테르, 예컨대 아밀 아세테이트, 에틸 아세테이트 및 벤질 벤조에이트가 또한 포함될 수 있다.

[0205]

통상적인 바와 같이 구강용 제제는 일반적으로 적합한 라벨링된 패키지로 판매되거나 또는 달리 유통됨이 이해될 것이다. 따라서, 구강 청정제의 병(jar)은 사실상 구강 청정제 또는 구강 세정제로서의 이것을 설명하는 그리고 그의 사용에 대한 지시 사항을 갖는 라벨을 가질 것이며; 크림형 치약, 크림 또는 젤은 일반적으로, 사실상 크림형 치약, 젤 또는 치과용 크림으로서 이것을 설명하는 라벨을 갖는, 압출 튜브, 전형적으로 알루미늄, 라이닝된(lined) 납 또는 플라스틱, 또는 다른 스queeze(squeeze), 펌프 또는 가압 디스펜서(dispenser) (내용물을 미터아웃(metering out)하기 위한 것임) 내에 존재할 것이다.

[0206]

유기 표면 활성제를 본 발명의 조성물에서 사용하여 증가된 예방 작용을 성취하고 구강 전체에 걸친 상기 활성제의 철저하고 완전한 분산을 성취하는 것을 돋고 본 발명의 조성물이 더 많이 미용적으로 허용가능해지게 할 수 있다. 유기 표면 활성 재료는 바람직하게는 사실상 음이온성, 비이온성 또는 양쪽성이며, 바람직하게는 활성제와 상호작용하지 않는다. 표면 활성제로서 조성물에 세제 특성 및 발포 특성을 부여하는 세제 재료를 이용하는 것이 바람직하다. 음이온성 계면활성제의 적합한 예로는 고급 지방산 모노글리세라이드 모노설페이트의 수용성 염, 예컨대 수소화 코코넛유 지방산의 모노설페이트(monosulfated) 모노글리세라이드의 나트륨 염, 고급 알킬 술페이트, 예컨대 소듐 라우릴 술페이트, 알킬 아릴 술포네이트, 예컨대 소듐 도데실 벤젠 술포네이트, 고급 알킬설포-아세테이트, 1,2-디히드록시 프로판 술포네이트의 고급 지방산 에스테르, 및 저급 지방족 아미노카르복실산 화합물의 실질적으로 포화된 고급 지방족 아실 아미드, 예컨대 지방 산, 알킬 또는 아실 라디칼 내에 12 내지 16개의 탄소를 갖는 것 등이 있다. 마지막에 언급된 아미드의 예로는 N-라우로일 사르코신, 및 N-라우로일, N-미리스토일, 또는 N-팔미토일 사르코신의 나트륨, 칼륨 및 에탄올아민 염 (이것에는 비누 또는 유사고급 지방산 재료가 실질적으로 없어야 함)이 있다. 본 발명의 구강용 조성물에서의 이러한 사르코나이트 화합물의 사용은 특히 유리하며, 그 이유는 이러한 재료가 산 용액에서의 치아 법랑질의 용해도의 일부 감소를 발휘하는 것에 더하여 탄수화물 분해로 인한 구강에서의 산 형성의 억제에 있어서 장시간의 뚜렷한 효과를 나타내기 때문이다. 사용하기에 적합한 수용성 비이온성 계면활성제의 예로는 에틸렌 옥사이드와, 이와 반응성인, 긴 소수성 사슬 (예를 들어, 약 12 내지 20개의 탄소 원자의 지방족 사슬)을 갖는 다양한 반응성 수소-함유 화합물의 축합 생성물이 있는데, 상기 축합 생성물 ("에톡사머(ethoxamer)")은 친수성 폴리옥시에틸렌 모이어티(moiety), 예컨대 폴리 (에틸렌 옥사이드)와 지방산, 지방 알코올, 지방 아미드, 다가 알코올 (예를 들어, 소르비탄 모노스테아레이트) 및 폴리프로필렌옥사이드 (예를 들어, 플루로닉(Pluronic) 재료)의 축합 생성물을 함유한다.

[0207]

전형적으로 표면 활성제는 약 0.1 내지 5 중량%의 양으로 존재한다. 표면 활성제는 본 발명의 활성제의 용해를 돋고 이에 의해 필요한 가용화 휴맥턴트의 양을 감소시키는 것을 도울 수 있음이 주목할 만하다.

[0208]

다양한 다른 재료, 예컨대 미백제, 보존제, 실리콘, 엽록소 화합물 및/또는 암모니아 처리된(ammoniated) 재료, 예컨대 우레아, 인산이암모늄 및 이들의 혼합물이 본 발명의 구강용 제제 내에 포함될 수 있다. 이러한 아쥬반트(adjuvant)는 존재할 경우, 요망되는 특성 및 특징에 실질적으로 불리하게 영향을 주지 않는 양으로 제제 내에 포함된다.

[0209]

임의의 적합한 착향제 또는 감미제가 또한 이용될 수 있다. 적합한 착향 성분의 예로는 착향 오일, 예를 들어, 스페아민트(spearmint), 페퍼민트(peppermint), 워터그린(wintergreen), 사사프拉斯(sassafras), 정향, 세이지, 유칼립투스, 마요라나(marjoram), 계피, 레몬, 및 오렌지의 오일, 및 메틸 살리실레이트가 있다. 적합한 감미제는 수크로스, 락토스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 소듐 시클라메이트, 페릴라르틴, AMP (아스파르탈 페닐 알라닌, 메틸 에스테르), 사카린 등을 포함한다. 적합하게는, 착향제 및 감미제는 각각 또는 함께, 제제의 약 0.1% 내지 5%로 또는 이보다 더 많이 포함될 수 있다.

[0210]

본 발명의 조성물은 또한 로젠지 내에 또는 츄잉 검 또는 기타 제품 내에, 예를 들어 가온 검 베이스 내로 교반하여 넣거나 검 베이스 (이의 예시적인 것으로는 젤루통(jelutong), 고무 라텍스, 비닐라이트 수지 등이 있음)의 외부 표면을 코팅함으로써, 바람직하게는 통상적인 가소제 또는 연화제, 설탕 또는 기타 감미제 또는 예컨대 글루코스, 소르비톨 등과 함께 포함될 수 있다. 본 발명의 조성물은 이중 상 조성물일 수 있으며, 여기서, 각각의 상은 상이한 시간 기간에 걸친 성분들의 방출을 가능케 한다. 예를 들어, 사용에 있어서, 이중 상 조성물은 제2 상으로부터의, 용액의 pH를 증가시키거나 유지할 수 있는 화합물보다 더 빠른 속도로 제1 상으로부터 제1주석-결부된 안정화된 ACP 및/또는 제1주석-결부된 안정화된 ACFP, 바람직하게는 CPP-ACP/SnF<sub>2</sub> 및/또는 CPP-ACFP/SnF<sub>2</sub>를 방출할 수 있다. 바람직하게는, 이중 상 조성물은 이중 상 츄잉 검이다.

[0211]

대안적인 조성물은 안정화된 ACP 또는 ACFP 및 제1주석 화합물을 제공하는 것일 수 있으며 이는 그 후 원위치에서, 예컨대 구강에서 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 형성한다. 예시적인 조성물은 웰렛 내에 안정화

된 ACP 또는 ACFP, 그리고 중앙 츄 내에 제1주석 화합물을 함유하는 츄잉 검일 수 있다.

[0212] 추가의 측면에서, 본 발명은 상기에 기술된 (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체 중 임의의 것을 용액의 pH를 증가시키거나 유지할 수 있는 화합물 및 제약상 허용가능한 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 그러한 조성물은 치과용, 항우식 조성물 및 치료용 조성물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 치과용 조성물 또는 치료용 조성물은 젤, 액체, 고체, 산제, 크림 또는 로젠지의 형태로 존재할 수 있다. 치료용 조성물은 또한 정제 또는 캡슐의 형태로 존재할 수 있다. 일 실시 양태에서, 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체는 그러한 조성물의 실질적으로 유일한 광화 활성 성분이다. 예를 들어, 하기를 함유하는 크림 제형이 이용될 수 있다: 물; 글리세롤; CPP-ACP/SnF<sub>2</sub>; D-소르비톨; 이산화규소; 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 (CMC-Na); 프로필렌 글리콜; 이산화티타늄; 자일리톨; 인산; 구아 검; 산화아연; 소듐 사카린; 에틸 p-히드록시벤조에이트; 산화마그네슘; 부틸 p-히드록시벤조에이트 및 프로필 p-히드록시벤조에이트.

[0213] 본 발명은 추가로, 상기에 기술된 제형에 치아 우식 또는 충치, 치아 침식 및 불소증, 상아질 과민증, 치태, 치은염 또는 치주염 중 임의의 1가지 이상을 치료 또는 예방하기 위한 그의 사용 설명서가 함께 제공된 것을 포함한다.

[0214] 또 다른 실시 양태에서, 본원에 기술된 본 발명의 조성물은 포스페이트 완충제 및/또는 칼슘 칼레이팅제를 포함하지 않는다. 예를 들어, 본원에 기술된 임의의 치약은 포스페이트 완충제 및/또는 칼슘 칼레이팅제를 포함하지 않을 수 있다.

[0215] 본 발명의 소정 실시 양태에서, 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체를 포함하는 치아 광화용 조성물이 제공되며, 여기서, 조성물은 포스페이트 완충제 및/또는 칼슘 칼레이팅제를 포함하지 않는다.

[0216] 또 다른 실시 양태에서, 본원에 기술된 본 발명의 조성물은 점도 조절제, 또는 0.5 내지 50%의 점도 조절제를 포함하지 않는다.

[0217] 또 다른 실시 양태에서, 본원에 기술된 본 발명의 조성물은 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 또는 에스테르화도가 0.7 내지 1.0인 0.01 내지 10%의 소듐 카르복시메틸셀룰로오스를 포함하지 않는다.

[0218] 일 실시 양태에서, 조성물의 활성 성분은 본질적으로 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체로 이루어진다.

[0219] 추가의 측면에서, (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체를 대상체의 치아에 투여하는 단계를 포함하는, 각각의 치아 우식, 충치, 치아 침식 및 불소증, 상아질 과민증, 치태, 치은염 및 치주염 중 1가지 이상의 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 본 복합체의 국소 투여가 바람직하다. 본 방법은 바람직하게는 상기에 기술된 제형 중 복합체의 투여를 포함한다.

[0220] 추가의 측면에서, 치아 우식, 충치, 치아 침식 및 불소증, 치아 과민증, 치태, 치은염 및 치주염 중 1가지 이상의 치료 및/또는 예방을 위한 조성물의 제조에 있어서의, (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체의 용도가 제공된다.

[0221] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, (a) 제1주석 화합물 및 안정화된 ACP 또는 ACFP를 포함하는 조성물, 또는 (b) 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체가 첨가된, 치과용 복원 재료를 포함하는 치아 복원용 조성물이 제공된다. 치과용 복원 재료의 베이스는 유리 이오노머 시멘트, 복합 재료 또는 임의의 다른 복원 재료 (이는 양립가능함)일 수 있다. 유리 이오노머 시멘트가 바람직하다. 치과용 복원 재료에 포함되는 안정화된 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체, 바람직하게는 CPP-ACP/SnF<sub>2</sub> 복합체 또는 CPP-ACFP/SnF<sub>2</sub> 복합체의 양은 0.01 내지 80 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 10 중량%, 그리고 더 바람직하게는 1 내지 5 중량%인 것이 바람직하다. 상기 에이전트를 함유하는 본 발명의 치과용 복원 재료는 치과 실무에 적용가능한 다양한 형태로 제조되어 사용될 수 있다. 이러한 실시 양태에 따른 치과용 복원 재료는 특별한 치과용 복원 재료의 유형 및 형태에 따라 다른 이온, 예를 들어 항균 이온인 Zn<sup>2+</sup>, Ag<sup>+</sup> 등 또는 다른 추가의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 실시 양태에 따른 치과용 복원 재료의 pH는 2 내지 10, 더 바람직하게는 5 내지 9, 그리고 훨씬 더 바람직하게는 5 내지 7인 것이 바람직하다. 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체를 함유하는 치과용 복원 재료의 pH는 약 2 내지 10의 범위, 더 바람직하게는 약 5 내지 9의 범위, 그리고 훨씬 더 바람직하게는 약 5 내지 7의 범위인 것이 바람직하다.

- [0222] 본 명세서는 구체적으로 인간에서의 응용을 언급하지만, 본 발명은 수의학적 목적에 또한 유용함이 명백하게 이해될 것이다. 따라서, 모든 측면에서 본 발명은 가축, 예컨대 소, 양, 말 및 가금류; 반려 동물, 예컨대 고양이 및 개; 및 동물원 동물에 유용하다.
- [0223] 광화 조성물의 1가지 예는 하기를 포함한다 (감소하는 비율 순서대로):
- [0224] 물
- [0225] 글리세롤
- [0226] CPP-ACP/SnF<sub>2</sub>
- [0227] D-소르비톨
- [0228] 이산화규소
- [0229] 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 (CMC-Na)
- [0230] 프로필렌 글리콜
- [0231] 이산화티타늄
- [0232] 자일리톨
- [0233] 인산
- [0234] 구아 검
- [0235] 산화아연
- [0236] 소듐 사카린
- [0237] 에틸 p-히드록시벤조에이트
- [0238] 산화마그네슘
- [0239] 부틸 p-히드록시벤조에이트
- [0240] 프로필 p-히드록시벤조에이트
- [0241] 이제 본 발명을 하기 비제한적 실시예를 참고하여 추가로 설명할 것이다.
- [0242] 실시예 1
- [0243] 카제인 포스포펩티드-무정형 칼슘 포스페이트 (CPP-ACP)를 캐드베리 엔터프라이즈 피티이 엘티디(Cadbury Enterprises Pte Ltd)로부터 상표명 리칼덴트™로 획득하였다. 0.4% (w/v)의 CPP-ACP, SnF<sub>2</sub>로서의 220 ppm의 F 및 NaF로서의 70 ppm의 F를 생성하도록 CPP-ACP, SnF<sub>2</sub> 및 NaF를 사용하여 용액을 제조하였다 (pH 5.6). 구체적으로, 중류수/탈이온수에 CPP-ACP를 첨가하고, 그 후 SnF<sub>2</sub> (고체) 및 NaF를 첨가함으로써 CPP-ACP/SnF<sub>2</sub> 복합체를 제조하였으며, 이때 1 M HCl을 첨가하여 pH를 4.0 내지 6.5로 유지하였다. pH를 6.5 초과로 되지 않도록 하였다. 첨가된 산의 총 부피는 CPP-ACP/SnF<sub>2</sub> 용액 부피의 1% 미만이었다. 이 용액을 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP로 표기하였다. 이 방법에서 NaF를 첨가하기는 하지만, 이것은 소량 성분이며, 대다수의 플루오라이드는 SnF<sub>2</sub>로부터 유래된다. 본 방법을 SnF<sub>2</sub>만을 사용하여 (NaF를 이용하지 않음) 수행할 수 있었다. 0.4% (w/v)의 CPP-ACP, 및 NaF로서의 290 ppm의 F를 생성하도록 CPP-ACP 및 NaF를 사용하여 또 다른 용액을 제조할 수 있었다 (pH 5.6). 이 용액을 안정화된 NaF/ACP로 표기하였다.
- [0244] 상기 둘 모두의 용액은 침전물 없이 몇 개월 동안 실온(20°C)에서 안정하였다. 상기 둘 모두의 용액을 그의 법랑질 표면하 병소의 재광화 능력에 대하여 테스트하였다. 인간 치아 법랑질 탈광화 표면하 병소를 문헌 [Reynolds, (1997). J Dent Res 76:1587-1595]의 방법을 이용하여 세 번째 대구치 법랑질 블록에서 준비하였다. 37°C에서 7일 동안, 절반의 상기 블록을, 이를 개별적으로 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP 용액 내에 현수시킴으로써 그리고 다른 절반을 안정화된 NaF/ACP 용액 내에 현수시킴으로써 재광화시켰다. 재광화 후, 상기 법랑질 블록을 매립시키고(embedded), 박편화하고 (sected), 횡단 미세 방사선 촬영술(transverse

microradiography) 및 텐시토미터에 의한 영상 분석(densitometric image analysis) (문현[Reynolds (1997)]에 이전에 기술된 바와 같음)을 가하여 표 2에 나타낸 미네랄 함량 증가 퍼센트 (재광화율 (%))를 결정하였다. 투키 HSD 사후 비교(Tukey HSD *post hoc* comparison)를 이용하여 결정할 경우 평균의 차이를 이용한 일원 분산 분석에 의하면, 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP 용액을 이용한 처치가 재광화 수준을 32%만큼 유의하게 증가시킴이 밝혀졌다.

## 표 2

안정화된 NaF/ACP에 대비한 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP에 의한 법랑질 표면하 병소의 재광화

용액	재광화율 (%)
안정화된 SnF <sub>2</sub> /ACP [0.4% (w/v)의 CPP-ACP SnF <sub>2</sub> 로서의 220 ppm의 F NaF로서의 70 ppm의 F]	46.1 ± 5.7*
안정화된 NaF/ACP [0.4% (w/v)의 CPP-ACP NaF로서의 290 ppm의 F]	35.0 ± 5.4

\*유의하게 상이함,  $p < 0.01$

[0245]

[0246] 주사 전자 현미경법을 이용한 법랑질 병소의 분석 (도 1 및 도 2)에 의하면, 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP로 처치된 병소가 표면 층을 추가로 가짐이 나타났다. 놀랍게도, 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP 제형은 유의하게 더 큰 법랑질 표면하 병소 재광화율을 생성하였으며 (표 2), 또한 보호 표면 층을 형성하는 것으로 보였고, 이는 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP 제형의 예기치 않은 탁월성을 입증하는 것이었다. 표면 층의 주사 전자 현미경법 - 에너지 분산형 분광법(SEM-EDS)을 이용한 실험 (도 3 및 표 3)에 의하면, 이것이 아파타이트라는 것이 확인되었다. 표면 층의 EDS 분석에 의하면, 이것이 10.33 중량%의 P 및 21.18 중량%의 Ca를 함유하여서 2.05의 전형적인 아파타이 Ca:P 중량% 비를 제공함이 밝혀졌다. 건강한 법랑질은 15.26 중량%의 P 및 30.99 중량%의 Ca를 함유하여서 2.03의 동일한 전형적인 아파타이트 Ca:P 중량% 비를 제공하였다.

[0247]

이러한 데이터는 표면 층이 아파타이트로 구성되지만, 표면 층이 더 많은 Sn (건강한 법랑질에 있어서의 0 중량%에 대비하여 1.23 중량%) 및 플루오라이드 (건강한 법랑질에 있어서의 0.11%에 대비하여 0.54 중량%)를 가졌음을 나타낸다. 이것은 물론, Sn 및 F를 함유하는 CPP-안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP 용액과 일치한다. CPP는 또한 표면 층의 형성에 연루되었으며, 그 이유는 C가 표면 층에서는 26.53 중량%이지만 건강한 법랑질에서는 단지 대략 10 중량%이기 때문이었다 (표 4). 이는 제1주석 이온이 포스포펩티드 안정화된 ACP 또는 안정화된 ACFP를 치아 표면에서 가교결합시켜 치아 표면을 탈광화로부터 보호할 수 있는 층을 형성하는 기작을 지지한다.

[0248]

이러한 결과는 CPP-안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP의 처리가 실질적으로 더 양호한 표면하 재광화를 생성하였을 뿐만 아니라 균일한 보호 표면 층을 생성하기도 하였음을 나타낸다.

[0249]

가교결합된 표면 층에서의 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP의 보유는 (i) 이것이 상아 세관을 밀봉하기 때문에 치아 민감성으로부터 보호하며, (ii) 이것이 항균 이온 Sn을 함유하기 때문에 치구 형성으로부터 보호하며, (iii) 치아 침식 및 치아 우식으로부터 보호한다. 또한 이것은 표면하 재광화를 촉진한다. 임의의 이론 또는 작용 기작에 의해 구애됨이 없이, 제1주석 이온은 CPP-ACP 또는 CPP-ACFP를 법랑질의 표면에서 가교결합시킴

으로써 표면 층을 촉진하는 것을 돋는 것으로 보인다.

### 표 3

안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP 를 이용한 처리에 의해 생성된 광화된 표면 층의 SEM-EDS 에 의한 원소 분석

원소	SnF <sub>2</sub> /ACP 표면 층 (중량%)	정상적인 건강한 법랑질 (중량%)
C	26.53	12.28
O	39.59	40.59
F	0.54	0.11
Na	0.31	0.47
P	10.33	15.26
Cl	0.29	0.30
Ca	21.18	30.99
Sn	1.23	0
합계	100	100

[0250]

[0251] 매립 수지를 배제시킨 다양한 층의 더 상세한 주사 전자 현미경법 - 에너지 분산형 분광법(SEM-EDS) 분석이 표 4에 예시되어 있다. 이는, 표 3에서의 건강한 법랑질에서의 고 탄소 함량이 수지를 포함하고 있음을 나타낸다. 수지를 배제시켰을 때, 건강한 법랑질의 탄소 함량은 6 내지 10 중량%의 범위였다. CPP-안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP의 처리에 의해 생성된 표면 층의 탄소 함량은 건강한 법랑질보다 거의 3배 더 컸으며, 이는 포스포펩티드가 상기 층에 존재함을 나타내는 것이었다. 제1주석-결부된 안정화된 ACP 복합체에 의해 형성된 보호 표면 층은 플루오라이드 공급원을 제공하며, 그 이유는 광화 표면 층 중 플루오라이드의 수준이 건강한 법랑질 중 플루오라이드의 수준보다 5배 더 크기 때문이다. 또한, 존재하는 플루오라이드의 수준은 재광화된 병소에 존재하는 것보다 더 크다. 표면 층에 존재하는 제1주석의 수준은 재광화된 병소보다 유의하게 더 높았으며, 12배 더 높았다.

[0252]

제1주석 결부된 결부된 ACP로 재광화된 병소에서의 플루오라이드의 수준은 CPP-ACP 및 플루오르화나트륨보다 더 크다. 또한, CPP-ACP 및 플루오르화나트륨과 비교하여 제1주석-결부된 안정화된 ACP에 의해 재광화된 병소에 존재하는 칼슘의 증가가 있었다. 이러한 칼슘 수준은 건강한 법랑질에 존재하는 칼슘 수준에 육박하고 있다.

## 표 4

CPP 안정화된  $\text{SnF}_2/\text{ACP}$  를 이용한 처리에 의해 생성된 광화된 표면 층의 SEM-EDS에 의한 상세한 원소 분석

원소 중량%	건강한 법랑질	탈광화된 병소	CPP- ACP/ $\text{NaF}$ 에 의해 재광화된 병소	CPP- $\text{ACP}/\text{SnF}_2$ 에 의해 재광화된 병소	CPP- $\text{ACP}/\text{SnF}_2$ 에 의해 광화된 표면 층
C	6 – 10 <sup>a</sup>	ND <sup>b</sup>	ND	$17.49 \pm 0.59$	$26.53 \pm 0.44$
O	$40.59 \pm 0.63$	$38.14 \pm 0.32$	$37.94 \pm 10.44$	$37.93 \pm 0.49$	$39.59 \pm 0.38$
F	$0.11 \pm 0.31$	$0.12 \pm 0.12$	$0.21 \pm 0.16$	$0.34 \pm 0.23$ (3.1배 증가)	$0.54 \pm 0.19$ (5배 증가)
P	$15.26 \pm 0.26$	$13.64 \pm 0.13$	$14.05 \pm 0.18$	$14.02 \pm 0.19$	$10.33 \pm 0.13$
Ca	$30.99 \pm 0.44$	$27.97 \pm 0.21$	$28.49 \pm 0.29$	$29.25 \pm 0.33$	$21.18 \pm 0.21$
Sn	< 0.1	$0.13 \pm 0.13$	$0.11 \pm 0.17$	$0.24 \pm 0.2$ (2.4배 증가)	$1.23 \pm 0.16$ (12.3배 증가)
Ca:P	2.031 <sup>c</sup>	2.051	2.028	2.086	2.050

a. 문헌[Sabel et al. Scientific World Journal (2012)]

b. ND = 아직 결정되지 않음

c. Ca:P 의 중량% 비: HA 의 경우 = 2.157 및 ACP 의 경우 = 1.941

[0253]

[0254]

실시예 2

[0255]

이 실시예는 용액에서의 CPP-결합된 (단단히 결합된) 이온, 느슨하게 결합된 이온 및 유리 이온의 측정에 대한 실험 프로토콜을 설명한다.

[0256]

실시예 1에서 제조한 각각의 용액의 샘플을 취하고, 3000 분자량 컷오프 센트리프렙(Centrifprep) 3 한외여과막을 이용하여 10% 미만을 여과액으로서 수집하였다. 샘플을 포함하는 센트리프렙을 JA 10.5 회전자를 이용하여 베크만(Beckman) J2-21 원심분리기에서 1,000 g에서 15분 동안 원심분리하였다. 센트리프렙 원심분리 전의 원래의 샘플 및 센트리프렙 원심분리 후 여과액의 샘플을 칼슘, 포스페이트 플루오라이드 및 제1주석 농도 분석을 위하여 취하였다. 원래의 샘플의 분석은 전체 칼슘, 포스페이트, 플루오라이드 및 제1주석 이온 농도를 제공하고, 여과액의 분석은 유리 (미결합) 칼슘, 포스페이트 및 플루오라이드 농도를 제공하였다. 전체 농도와 미결합된 것의 농도 사이의 차이는 CPP에 의한 Ca, Pi, F 및 Sn의 결합 농도이다.

[0257]

실시예 3

[0258]

하기 성분을 갖는 전형적인 크림을 본 발명에 따라 생성할 수 있다:

[0259]

물

[0260]

글리세롤

- [0261] 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP 및/또는 SnF<sub>2</sub>/ACFP
- [0262] D-소르비톨
- [0263] 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 (CMC-Na)
- [0264] 프로필렌 글리콜
- [0265] 이산화규소
- [0266] 이산화티타늄
- [0267] 자일리톨
- [0268] 인산
- [0269] 플루오르화나트륨
- [0270] 착향제
- [0271] 소듐 사카린
- [0272] 에틸 p-히드록시벤조에이트
- [0273] 프로필 p-히드록시벤조에이트
- [0274] 부틸 p-히드록시벤조에이트
- [0275] 실시예 4  
하기 조성을 갖는 구강 청정제 제형을 본 발명에 따라 생성할 수 있다:
- [0277] 물
- [0278] 알코올
- [0279] 폴록사머(Poloxamer) 407
- [0280] 소듐 라우릴 숤페이트
- [0281] 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP 및/또는 SnF<sub>2</sub>/ACFP
- [0282] 플루오르화나트륨
- [0283] 착향제
- [0284] 소듐 사카린
- [0285] 에틸 p-히드록시벤조에이트
- [0286] 프로필 p-히드록시벤조에이트
- [0287] 부틸 p-히드록시벤조에이트
- [0288] 실시예 5  
하기 조성을 갖는 무설탕 츄잉 검 제형을 본 발명에 따라 생성할 수 있다:
- [0289] 결정성 소르비톨/만니톨/자일리톨
- [0290] 검 베이스
- [0292] 탄산칼슘
- [0293] 글리세린
- [0294] 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP 및/또는 SnF<sub>2</sub>/ACFP
- [0295] 플루오르화나트륨

[0296] 착향 오일

[0297] 물

[0298] 실시예 6

[0299] 하기는 CPP 안정화된 ACP/SnF<sub>2</sub> 용액의 이온 분석을 위한 프로토콜이다. 전체 (단단히 그리고 느슨하게 결합된) 샘플 및 느슨하게 결합된 샘플을 하기와 같이 제조하였다:

[0300] 전체 (단단히 그리고 느슨하게 결합된 것): 1 mL의 0.4% CPP-ACP/220 ppm F(SnF<sub>2</sub>로서)/70 ppm F(NaF로서)의 용액을 취하고, 19 mL의 1 M HNO<sub>3</sub> 내로 넣고, 24시간 동안 일정하게 느리게 빙글빙글 혼합하면서 (20 rpm) 실온에서 인큐베이션하였다. 상기 혼합물을 실온에서 15분 동안 1000 g에서 원심분리하였다. 상청액을 칼슘, 제1주석, 포스페이트 및 플루오라이드에 대하여 분석하였다.

[0301] 느슨하게 결합된 것: 0.4% CPP-ACP/220 ppm F(SnF<sub>2</sub>로서)/70 ppm F(NaF로서)의 용액의 샘플을 취하고, 1000 MWCO 필터를 갖춘 센트리콘 내에 넣고, 실온에서 1시간 동안 3000 g에서 원심분리하여 원자 흡광 분광광도법 (AAS) 및 이온 크로마토그래피 (ion chromatography; IC)에 의한 분석에 충분한 여과액 (평형에 영향을 주지 않도록 전체 샘플의 <10%)을 생성하였다. 그 후 상기 여과액을 측정하여 느슨하게 결합된 이온을 제공하였다.

[0302] 용액 중 전체의 그리고 느슨하게 결합된 칼슘, 제1주석, 포스페이트 및 플루오라이드를 이온 크로마토그래피 (플루오라이드 및 포스페이트의 경우) 및 원자 흡광 분광법 (칼슘 및 제1주석의 경우)에 의해 결정하였다.

[0303] CPP에 의해 단단히 결합된 (콜로이드성 보유액) 이온을 전체와 느슨하게 결합된 것 (상기에 설명한 바와 같음) 사이의 차이로부터 계산하였다. 이 실시예를 기반으로 하면, 제1주석-결부된 ACP 복합체는 포스포펩티드 1몰당 약 6 내지 8몰의 제1주석 이온 함량을 가졌다.

## 표 5

원자 흡광 분광법 (제 1 주석 및 칼슘의 경우) 및 이온 크로마토그래피 (플루오라이드 및 포스페이트의 경우)에 의한, pH 5.5 및 pH 4.0에서의 0.4% CPP-ACP/220 ppm F(SnF<sub>2</sub>로서)/70 ppm F(NaF로서) 용액의 이온 분석

	pH	Ca μM	Pi μM	Sn μM	F ppm
전체	5.5	16160.0 ± 83.1	8380.0 ± 385.5)	5582.2 ± 140.3	292.5 ± 1.7
	4.0	17045.3 ± 92.4	8670.0 ± 157.4	5672.1 ± 118.3	289.5 ± 12.0
단단히 결합된 것	5.5	15389 (95.2%)	7688 (91.7%)	5545 (99.3%)	120.2 (41.1%)
	4.0	13788 (80.9%)	5499 (63.4%)	5150 (90.8%)	164.2 (56.7%)
느슨하게 결합된 것	5.5	770.7 ± 6.5 (4.8%)	692.0 ± 193.5 (8.3%)	37.1 ± 3.4 (0.7%)	172.3 ± 2.7 (58.9%)
	4.0	3257.1 ± 16.4 (19.1%)	3170.7 ± 55.1 (36.6%)	522.3 ± 13.4 (9.2%)	125.3 ± 1.1 (43.3%)

[0304]

[0305] 실시예 7

[0306] 이러한 원위치에서의 연구를 하기 5가지의 용액에 의해 촉진되는, 확립된 구강내 재광화 모델을 이용한 재광화를 비교하기 위하여 설계하였다:

[0307] 1) 0.4% (w/v) 칼슘 포스포펩티드 안정화된-무정형 칼슘 포스페이트 (CPP-ACP), 220 ppm 플루오르화제1주석

(SnF<sub>2</sub>) 및 70 ppm 플루오르화나트륨 (NaF) (도 7에서 2% CPP-ACP+SnF<sub>2</sub>로 나타냄);

[0308] 2) 0.4% (w/v) CPP-ACP 및 290 ppm NaF;

[0309] 3) 0.4% (w/v) CPP-ACP;

[0310] 4) 220 ppm SnF<sub>2</sub> 및 70 ppm NaF (CPP-ACP를 포함하지 않음) (도 7에서 SnF<sub>2</sub>로 나타냄); 및

[0311] 5) 290 ppm NaF.

[0312] 이러한 모델에서, 대상체는 구개 장치를 착용하며, 5 mL의 용액을 이용하여 5회의 14 연속일 처리 기간 (주말을 포함함) 동안 일일 4회 행구고, 각각의 처리 기간 동안 상이한 용액으로 행군다.

[0313] 이러한 무작위 대조 연구는 구강내 재광화 모델을 이용하여 범랑질 재광화를 향상시키는 5가지 용액의 효과를 평가하기 위하여 이중 맹검, 파이브-웨이 크로스오버(five-way crossover) 설계를 이용하였다. 각각의 용액은 동일한 양의 290 ppm F (1/5로 회석시킨 크림형 치약 중 1450 ppm의 F와 동등함)를 함유하였다 [상기 참조]. 대상체를 제1 처리 기간 동안 5가지의 용액 중 1가지에 무작위로 할당하고, 1주일의 세출 휴식 기간 후, 제2 처리 기간 동안 또 다른 용액 쪽으로 넘어갔다. 이를 5회의 처리에 대하여 반복하였다. 각각의 대상체는 인공적으로 생성된 표면하 병소를 포함하는 4개의 사전 살균된 범랑질 슬랩(slab)을 포함하는 주문 제작 구개 장치를 착용 하였으며, 주말을 포함하여 14 연속일 동안 (처리 기간) 일일 4회, 1분 동안, 5 mL의 그의 할당된 용액으로 행구고, 그 후 모든 용액을 뺏고, 타액을 모으고, 계속하여 그의 장치를 착용하였다. 일일 4회 행군을 (i) 아침 식사 후, (ii) 점심 식사 후, (iii) 저녁 식사 후 및 (iv) 밤에 잠자리에 들기 전에 수행하였다. 각각의 처리 기간의 일일 제1 행군 후, 3개의 상이한 날에 대상체는 상기 용액을 뺏고, 타액을 이온 분석을 위하여 청결한 튜브 내에 모았다. 대상체는 시간별 및 지속 기간별 일기를 쓰고, 대상체는 그의 용액으로 행구었다. 대상체에게 처리 기간의 지속 기간 동안 그의 정상식 및 정상적인 구강 위생 절차를 유지하도록 지시하였다. 연구 기간 동안 대상체의 정상적인 구강 위생 절차 동안 장치를 제거하였다. 구강 위생 절차를 위한 장치의 제거 후, 대상체는 지시된 대로 칫솔 및 플루오라이드-무함유 의치용 페이스트 (둘 모두 공급됨)로 그의 장치를 청결하게 하여 트로프(trough) 영역을 회피하고, 그의 장치를 DDW로 온화하게 행군 후 상기 장치를 교체하였다. 입 밖에 있을 때, 상기 장치를 밀봉된 습한 용기 내에 보관하였다. 모든 대상체는 연구 기간 동안 후원자가 제공한 표준 플루오라이드 크림형 치약으로 치아를 칫솔질하였다. 대상체는 각각의 14일간의 처리 기간의 끝에 그의 장치 및 일기를 가지고서 임상 장소로 되돌아갔다.

[0314] 연구자는 어떠한 처리가 투입되었는지도 알지 못하고 대상체도 알지 못하였다. 연구자도, 기록자도, 처리 코드에 접근하지 않았다. 테스트 용액을 분배하거나 그의 사용을 감독하는 직원은 잠재적인 편견을 최소화하기 위하여 범랑질 절반-슬랩의 조사에 참여하지 않았다. 기저선 조사 후, 대상체에게 대상체 번호를 할당하였다. 대상체 번호를 그의 사례 보고서에 기록하였다. 대상체를 제1 처리 기간 동안 용액들 중 1가지를 사용하도록 무작위로 할당하고, 그 후 제2 내지 제5 처리 기간 동안 또 다른 용액 쪽으로 넘어갔다. 상기 크로스오버 연구에서의 처리 횟수에 대한 표준 무작위화 표를 이용하여 무작위화를 행하였다. 원위치 연구의 결과를 도 7에 나타낸다. 이러한 결과는, 원위치 모델에서 제1주석-결부된 안정화된 복합체 (플루오르화제1주석 및 플루오르화나트륨을 포함하는 2% CPP-ACP로서, 최우측 컬럼, 본원에서 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP로도 칭해짐)를 포함하는 용액이 플루오르화나트륨 단독, 플루오르화제1주석 및 플루오르화나트륨, CPP-ACP 단독 또는 플루오르화나트륨을 포함하는 CPP-ACP와 비교하여 유의하게 더 큰 수준의 범랑질 표면하 재광화를 제공함을 나타낸다. 2% CPP-ACP+NaF 및 2% CPP-ACP+SnF<sub>2</sub>로 라벨링된 2개의 최우측 컬럼은 유의하게 상이하였다 ( $p<0.01$ ). 이는 생체 내에서 구강 내에서 본 발명의 제1주석-결부된 안정화된 복합체가 병소를 재광화하는 능력이 탁월함을 명백하게 입증한다.

[0315] 각각의 대상체를 위한 구개 장치는 상치열궁 및 하치열궁의 알기네이트 인상(impression)을 채득함으로써 제조 하였는데, 이로부터 연구 모델을 생성하고 분명히 표현하였다. 치열궁에서 첫 번째 소구치에서 마지막 치아까지 커버하는 제거 가능한 구개 아크릴 장치를 각각의 대상체를 위하여 제작하였다. 상기 장치는 4개의 스테인리스강 결쇠에 의해 입 안에 유지되는 구개판으로 이루어졌다. 악골 소구치/대구치의 구개 표면에 인접한 상기 장치의 양편의 트로프는 탈광화된 표면하 병소를 포함하는 2개의 범랑질 절반-슬랩을 수용하였다. 따라서, 각각의 장치는 4개의 범랑질 절반-슬랩을 포함하였다. 상기 장치는 그의 표면이 대상체에게 편안하고 매끄러운 것을 보장하도록 설계되었다.

[0316] 발치된 세 번째 대구치를 로얄 덴탈 하스피탈 오브 멜버른(Royal Dental Hospital of Melbourne), 및 구강 외과 의사 및 개업한 일반의로부터 획득하였다. 임의의 부착된 연조직을 제거하고, 치아를 중류된 탈이온수(DDW)

에서 세척하였다. 이 연구에서 모든 치아를 10% (v/v)의 중성 완충 포르말린 용액에서 실온에서 2주 이상 동안 보관함에 의해 살균하였다. 포르말린에서의 보관 후, 치아를 DDW에서 철저하게 세척하고, 요구될 때까지 DDW에서 보관하였다. 최소 균열, 칙색 및 불소증 (해부 현미경 하에서 관찰할 때)을 갖는 살균된 법랑질의 상대적으로 건강한, 상대적으로 평탄한 협측 및 설측 표면을 선발하고, DDW로 다시 철저하게 행구었다. 표재 균열을 포함하는 외측 법랑질 표면을 제거하고, 그 후 느린 속도의 콘트라-앵글 치과용 핸드피스(contra-angle dental handpiece) 상의 소플렉스(Soflex)<sup>TM</sup> (쓰리엠(3M))를 이용하여 미러 피니시에 대하여 습식 폴리싱하였다. 그 후, 각각의 폴리싱된 표면을 수냉식 다이아몬드 블레이드 톱을 사용하여 대략 8 x 4 mm 슬랩으로서 치아로부터 잘라 냈으며, 전체 슬랩을 약 1 mm만큼 서로로부터 분리된 2개의 (교합 및 치은) 근원심 윈도(mesiodistal window) (대략 1 x 7 mm)를 제외하고서 산-내성 매니큐어로 덮었다. 각각의 슬랩을 치과용 점착성 황납의 3 내지 4 cm의 스틱(stick)의 단부에 설치함으로써 그리고 37°C에서 4일 동안, pH 4.8의, 80 mL/L의 노베라이트(Noverite) K-702 (폴리크아크릴레이트, 미국 오하이오주 위클리프 소재의 루브리졸 코포레이션(Lubrizol Corporation); 문헌[White, 1987]), 500 mg/L의 히드록시아파타이트 (바이오-겔(Bio-Gel)<sup>®</sup> HTP, CL 리치몬드 소재의 바이오 라드 래보러토리즈(Bio Rad Laboratories)) 및 0.1 mol/L의 락트산 (NSW 오번 소재의 아작스 케미칼즈(Ajax Chemicals))으로 이루어진, 비교반 탈광화용 완충제 40 mL 중에 침지시킴으로써 병소를 상기 법랑질 윈도에서 생성하였다. 2일 후에 용액을 교환하였는데, 이 시점에 슬랩을 상기 용액으로부터 꺼내고, DDW로 3회 행구고, 블로팅 건조시키고, 신선한 탈광화용 완충제 내에 넣었다. 4일의 탈광화 후 상기 슬랩을 유사하게 행구고 건조시켰다. 이러한 탈광화 절차는 인공 병변의 박편의 미세 방사선법에 의해 평가되는 바와 같이, 온전한 표면 층에서 80 내지 100 μm 깊이의 일관된 표면하 병소를 생성한다. 탈광화 후, 각각의 법랑질 슬랩을 각각의 윈도의 중심선을 통하여 2개의 4 x 4 mm 슬랩으로 잘라 냈으며, 각각의 슬랩의 절단된 표면을 매니큐어로 덮었다. 각각의 슬랩의 하나의 절반을 탈광화 대조구 (대조용 절반-슬랩)로서 보유하고, 한 드롭의 DDW와 함께 라벨링된 0.5 mL 마이크로원심분리 퓨브 내에 보관하고, 이에 의해 습한 환경을 생성하였다. 다른 절반의 법랑질 슬랩을 재광화 프로토콜을 위하여 치과용 왁스를 사용하여 구강내 장치 내로 삽입하였다 (테스트용 절반-슬랩). 인공 병소를 왁스로 덮지 않도록 주의하였다. 원위치 처리 기간의 마지막에, 법랑질 절반-슬랩을 제거하고, 새로운 테스트 기간의 시작을 위하여 새로운, 사전 살균된 법랑질 절반-슬랩으로 대체하였다. 각각의 처리 기간 후, 각각의 테스트용 절반-슬랩은 그의 대조용 절반 슬랩과 쌍을 형성시키고, 이를 매립하고, 박편화하고 분석하여 미네랄 변화를 결정하였다.

[0317]

법랑질 절반-슬랩들의 각각의 쌍 (재광화용 절반-슬랩과 그의 탈광화용 대조용 절반-슬랩이 쌍을 형성한 것)에서 매니큐어를 조심스럽게 제거하고, 이를 종류된 탈이온수(DDW)로 철저하게 행구었다. 법랑질 절반-슬랩의 쌍 (테스트용 재광화용 절반-슬랩과 그의 탈광화용 대조용 절반-슬랩이 쌍을 형성한 것)을 작은 플라스틱 바이알 내에 그 절단면 상에 배치하고 병소 윈도들을 평행하게 하여, 투명한 냉간 경화 메타크릴레이트 수지 (독일 헤라에우스 쿨체르 소재의 팔라두르(Paladur)를 상기 절반-슬랩 위에 붓고, 실온에서 경화시켰다. 테스트용 및 대조용 절반-슬랩을 확인하기 위하여, 영구적인 확인 마크를 테스트용 법랑질 절반-슬랩 다음의 메타크릴레이트 블록면 상에 그렸다. 200 내지 300 μm 두께의 박편을 내측 환형 톱식 마이크로톱(internal annulus saw microtome) (라이츠 (Leitz) 1600, 독일 소재의 에른스트 라이츠 웨츨라르(Ernst Leitz Wetzlar))을 이용하여 둘 모두의 절반-슬랩의 중심선을 통하여 병소 표면에 수직으로 매립 절반-슬랩으로부터 절단하였다. 그 후, 상기 박편을 1200 그릿(grit) 랩핑지(lapping paper)를 이용하여 로토폴(RotoPol)-21/로토포스(RotoForce)4 랩핑기기 (덴마크 소재의 스트루에르스(Struers))를 이용하여 80 ± 5 μm까지 랩다운시켰다(lapped down). 랩핑된 박편을 상기 랩핑 기기로부터 제거하고, DDW에서 행구고, 블로팅 건조시키고, 유리 슬라이드들 사이의 소프트 티슈(soft tissue) 상에 보관하였다. 동일한 법랑질 슬랩으로부터의, 쌍 형성된 탈광화 대조용 절반 병소 및 재광화된 절반-병소를 포함하는 각각의 박편을, DF3 발전기 (스펠맨 하이 볼티지 일렉트로닉스 코포레이션 (Spellman High Voltage Electronics Corporation))에 의해 작동되는, 구리 타겟 (PW2213/20)을 갖춘 PANalytical 미세 초점 유리 XRD 퓨브를 갖춘 XMR 미세 방사선 촬영 시스템 (디프렉션 테크놀로지스 피티와이 엘티디(Diffraction Technologies Pty Ltd))을 사용한 20 kV 및 30 mA에서의 8분 동안의 니켈 여파 구리 K<sub>a</sub> 방사선 및 마이크로크롬 (Microchrome) 고해상도 유리 플레이트 (3" x 3" x 0.06"; 미국 소재의 마이크로크롬)를 사용하여 10 x 37.5 μm의 두께 중분의 알루미늄 스텝웨지(stepwedge)를 따라서 방사선 촬영하였다. 각각의 유리 플레이트를 5분 동안 마이크로크롬 디벨로퍼(Developer) D5 (1:4로 희석, 미국 소재의 마이크로크롬)에서 혼상하고, 빙초산 중지조(stop bath) 내에 30초 동안 두고, 마이크로크롬 디벨로퍼 F4 (1:4로 희석, 미국 소재의 마이크로크롬)에서 5분 동안 고정시켰다. 모든 사진약품의 온도를 20°C에서 유지하였다.

[0318]

병소의 방사선 촬영 영상을 다이알룩스(Dialux) 20 현미경 (독일 소재의 에른스트 라이츠 웨츨라르)을 통하여

투과광을 통하여 관찰하였다. 영상을 PC (펜티엄(Pentium) III)에서 실행되는 영상화 소프트웨어 (이미지 프로 플러스(Image Pro Plus) 버전 7)의 제어 하에 디지털 카메라 (인사이트(Insight)<sup>TM</sup>)에 의해 획득하였다. 병소 및 이웃하는 건강한 법랑질 영역의 영상을 0과 256 사이의 회색 값으로 판독치를 제공하는 상기 프로그램의 선 휘도 기능을 이용하여 스캐닝하였다. 인공물 또는 크랙이 없는 영역을 분석을 위하여 선택하였다. 각각의 스캔은 치아 표면으로부터 건강한 법랑질까지 취해지는 200개의 판독치를 포함하였다. 각각의 슬라이드 상의 스텝웨지 영상을 스캐닝하고, 평균을 구한 스텝 회색 값 판독치를 알루미늄 두께에 대하여 도시하였다. 치아 박편 영상의 판독치는 스텝웨지 곡선의 선형 부분 내에 있었으며, 선형 회귀를 이용하여 회색 값 데이터를 등가의 알루미늄 두께 값으로 환산하였다. 박편 두께를 측정하고, 미네랄 % 데이터를 문헌[Angmar et al. (1963)]의 방정식 및 알루미늄, 유기 물질 + 물 및 아파타이트 미네랄의 선형 흡광 계수 (각각 131.5, 11.3, 및 260.5)를 이용하여 계산하였다. 2개의 병소 사이의 중간 스트립의 영상을 6회 스캐닝하고, 평균을 구하여 대조용의 건강한 법랑질의 텐시토미터 프로파일을 제공하였다. 중간 스트립의 치은측 및 교합면에 대한 병소 영상 (재광화 윈도 및 탈광화 대조 윈도)을, 중간 스트립에 가능한 한 가깝게 그러나 병소 에지에서 일반적으로 발견되는 임의의 불규칙성을 회피하면서 유사하게 스캐닝하였으며, % 미네랄 프로파일을 계산하였다.

[0319] 실시예 8

[0320] 이 실시예에서, 다수의 제형을 제공하여 본 발명의 복합체를 상이한 목적의 조성물용으로 제형화할 수 있는 방법을 예시하며, 이는 더 일반적으로 상기에 기술된 바와 같다. 이들은 본 발명의 다양한 실시 양태를 이용하여 제공될 수 있는 제형의 유형의 예일 뿐이다.

[0321] 제1주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP를 함유하는 크림형 치약 제형

#### 제형 1

성분	% (w/v)		
	A	B	C
소르비톨	53.0	53.0	53.0
실리카 (제오덴트(Zeodent) 119)	20.0	20.0	20.0
정제수	잔부	잔부	잔부
소듐 라우릴 솔레이트	4.0	4.0	4.0
제 1 주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP	1.2	1.2	2.0
모노플루오로인산나트륨	0.3	-	-
착향제	1.0	1.0	1.0
소듐 카르복시메틸 셀룰로오스	0.75	0.75	0.75
이산화티타늄	0.525	0.525	0.525
잔탄 검	0.475	0.475	0.475
소듐 사카린	0.350	0.350	0.350
pH 를 인산을 이용하여 7.0 까지 조정함			

[0322]

제형 2

성분	% (w/v)	% (w/v)	% (w/v)
소르비톨	22.0	22.0	22.0
아이리쉬 모스	1.0	1.0	1.0
간트레즈(Gantrez)	19.0	19.0	19.0
정제수	잔부	잔부	잔부
모노플루오로인산나트륨	-	-	0.76
소듐 사카린	0.3	0.3	0.3
피로포스페이트	2.0	2.0	2.0
수화 알루미나	47.0	47.0	47.0
착향제	0.95	0.95	0.95
제 1 주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP	1.0	2.0	2.0
소듐 라우릴 숤페이트	2.0	2.0	2.0
pH 를 NaOH 를 이용하여 5 내지 7 까지 조정함			

[0323]

제형 3

성분	% (w/v)
인산이칼슘 2 수화물	45.0
소르비톨	10.0
글리세롤	10.0
소듐 카르복시메틸 셀룰로오스	1.0
소듐 라우릴 숤페이트	1.5
소듐 라우릴 사르코니세이트	0.5
착향제	1.0
소듐 사카린	0.1
모노플루오로인산나트륨	0.3
클로르헥시딘 글루코네이트	0.01
덱스트라나아제	0.01
제 1 주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP	5.0
정제수	잔부
pH 를 인산을 이용하여 5 내지 7 까지 조정함	

[0324]

제형 4

성분	% (w/v)
소르비톨	22.0
아이리쉬 모스	1.0
간트레즈	19.0
정제수	잔부
소듐 사카린	0.3
피로포스페이트	2.0
수화 알루미나	43.0
모노플루오로인산나트륨	0.3
착향제	0.95
제 1 주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP	5.0
소듐 라우릴 슬레이트	2.0
pH 를 NaOH 를 이용하여 5.5 까지 조정함	

[0325]

제형 5

성분	% (w/v)
인산이칼슘 2 수화물	45.0
소르비톨	10.0
글리세롤	10.0
소듐 카르복시메틸 셀룰로오스	1.0
소듐 라우릴 슬레이트	1.5
소듐 라우릴 사르코니세이트	0.5
착향제	1.0
소듐 사카린	0.1
클로르헥시딘 글루코네이트	0.01
덱스트라나아제	0.01
모노플루오로인산나트륨	0.3
제 1 주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP	5.0
정제수	잔부
pH 를 인산을 이용하여 5.5 까지 조정함	

[0326]

제형 6

성분	% (w/v)	
	1	2
소르비톨	53.0	53.0
실리카 (제오덴트 119)	20.0	20.0
정제수	잔부	잔부
소듐 라우릴 숤페이트	4.0	4.0
제 1 주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP	5.0	5.0
모노플루오로인산나트륨	-	0.3
인산이수소나트륨	1.45	1.45
착향제	1.0	1.0
소듐 카르복시메틸 셀룰로오스	0.75	0.75
이산화티타늄 (금홍석)	0.525	0.525
잔탄 검	0.475	0.475
소듐 사카린	0.350	0.350
플루오르화나트륨	0.243	-
pH 를 인산/NaOH 를 이용하여 5 내지 7 까지 조정함		

[0327]

제형 7

성분	% (w/v)	
	1	2
소르비톨 (70% 용액)	31.0	31.0
정제수	잔부	잔부
실리카	17.0	17.0
글리세롤	8.0	8.0
소듐 라우릴 슬레이트	4.0	4.0
폴리에틸렌 글리콜 300	1.0	1.0
플루오르화나트륨	0.243	-
이산화티타늄 (금홍석)	0.525	0.525
잔탄검	0.475	0.475
소듐 카르복시메틸 셀룰로오스	0.5	0.5
소듐 사카린	0.286	0.286
산성 피로인산나트륨	2.4	2.4
피로인산사나트륨	2.2	2.2
착향제	1.0	1.0
제 1 주석-결부된 안정화된 ACP 또는 ACFP	5.0	5.0
모노플루오로인산나트륨	-	0.3

pH 를 인산/NaOH 를 이용하여 5 내지 7 까지  
조정함

[0328]

[0329] 본 명세서에 개시되고 정의된 발명은 언급되거나 본문 또는 도면으로부터 명백한 개별 특징 중 2가지 이상의 모든 대안적인 조합까지 연장됨이 이해될 것이다. 이러한 상이한 조합들 전부는 본 발명의 다양한 대안적인 측면을 구성한다.

[0330]

## 참고 문헌

- Aoba T, Fejerskov O (2002). Dental fluorosis: chemistry and biology. Crit Rev Oral Biol Med 13:155-70.
- Den Besten PK, Thariani H (1992). Biological mechanisms of fluorosis and level and timing of systemic exposure to fluoride with respect to fluorosis. J Dent Res 71:1238-43.
- Fejerskov O, Manji F, Baelum V (1990). The nature and mechanisms of dental fluorosis in man. J Dent Res 69 Spec No:692-700; discussion 721.
- Fejerskov O, Yanagisawa T, Tohda H, Larsen MJ, Josephsen K, Mosha HJ (1991). Posteruptive changes in human dental fluorosis--a histological and ultrastructural study. Proc Finn Dent Soc 87:607-19.
- Giambro NJ, Prostak K, Den Besten PK (1995). Characterization of fluorosed human enamel by color reflectance, ultrastructure, and elemental composition. Caries Res 29:251-7.
- Reynolds EC (1998). Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. Spec Care Dentist 18:8-16.
- Reynolds EC, Cai F, Shen P, Walker GD (2003). Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. J Dent Res 82:206-11.
- Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC (2001). Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. J Dent Res 80:2066-70.

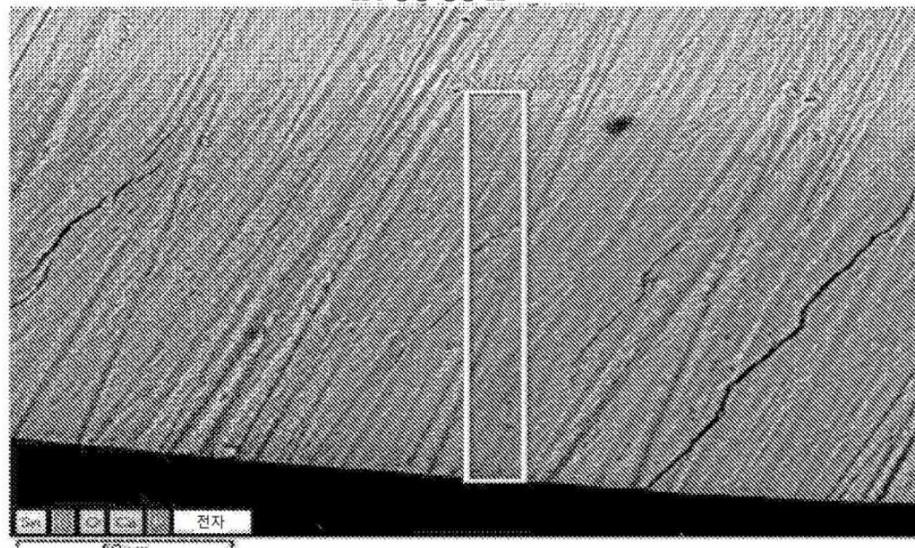
[0331]

## 도면

## 도면 1a

안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP를 이용한 처리 전

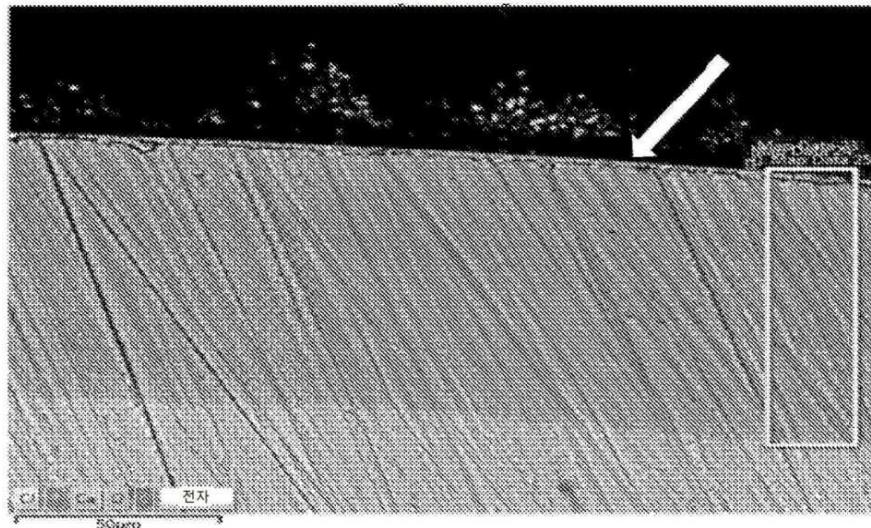
EDS 총상 영상 22



도면 1b

신규한 표면 층 (화살표)을 나타내는, 안정화된  $\text{SnF}_2/\text{ACP}$ 를 이용한 처리 후

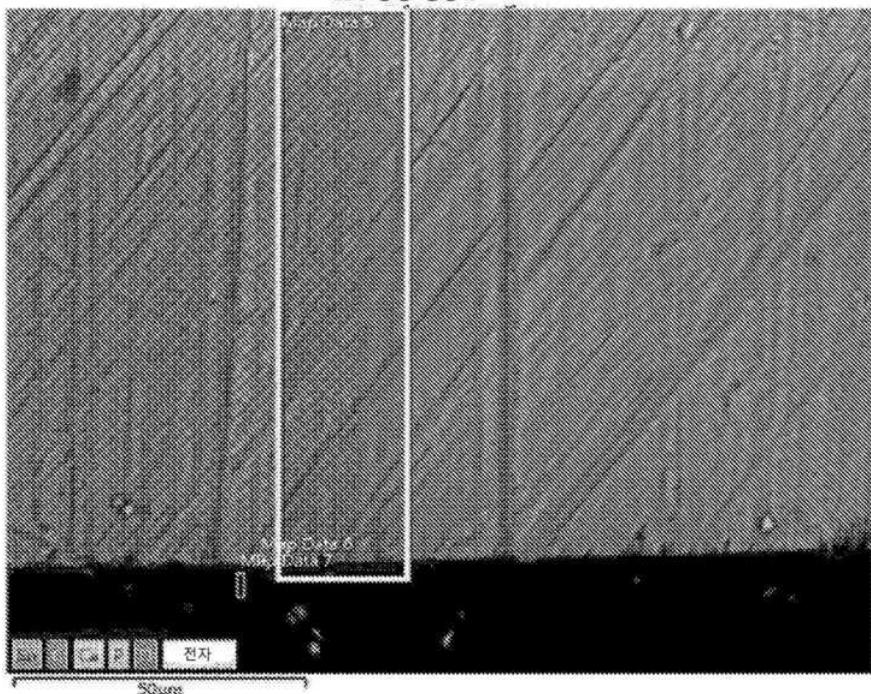
EDS 층상 영상 25



도면 2a

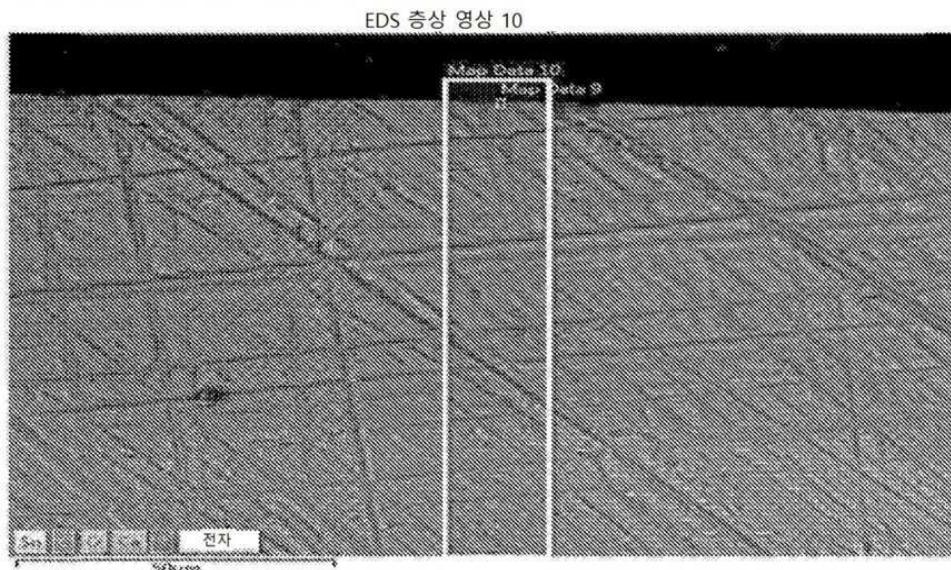
안정화된  $\text{NaF}/\text{ACP}$ 를 이용한 처리 전

EDS 층상 영상 8

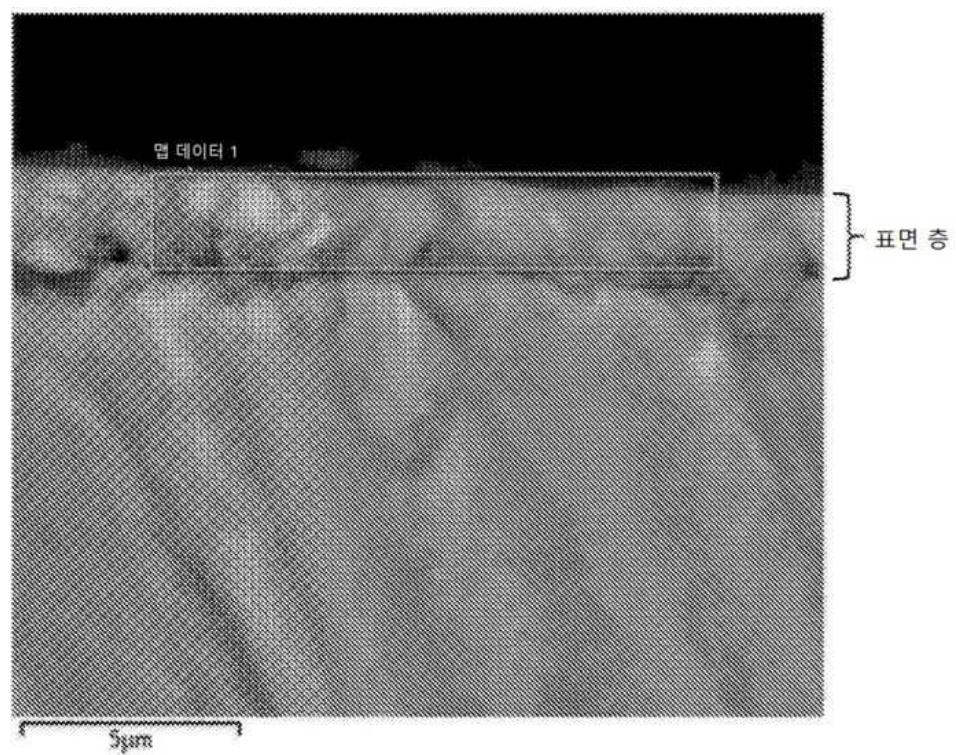


### 도면2b

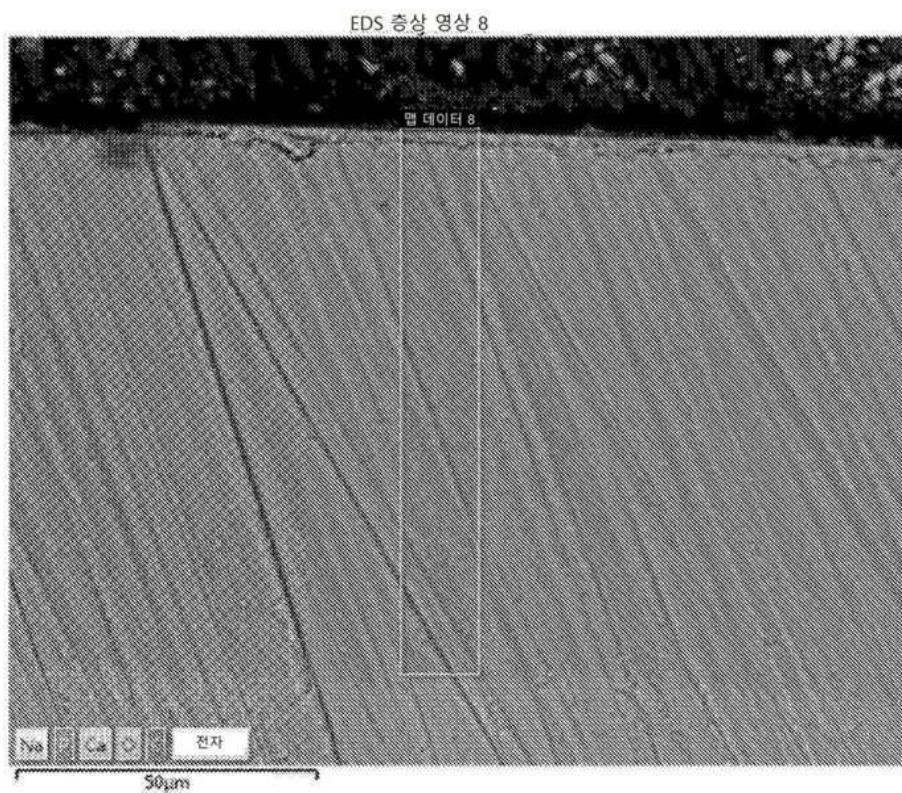
안정화된 NaF/ACP를 이용한 처리 후



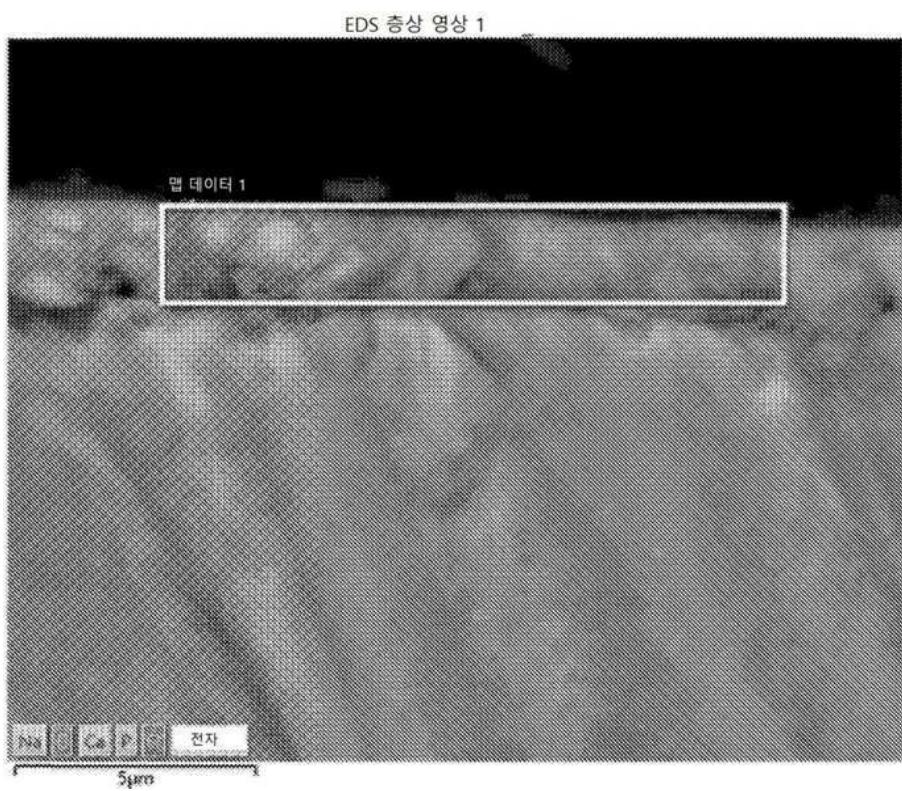
### 도면3



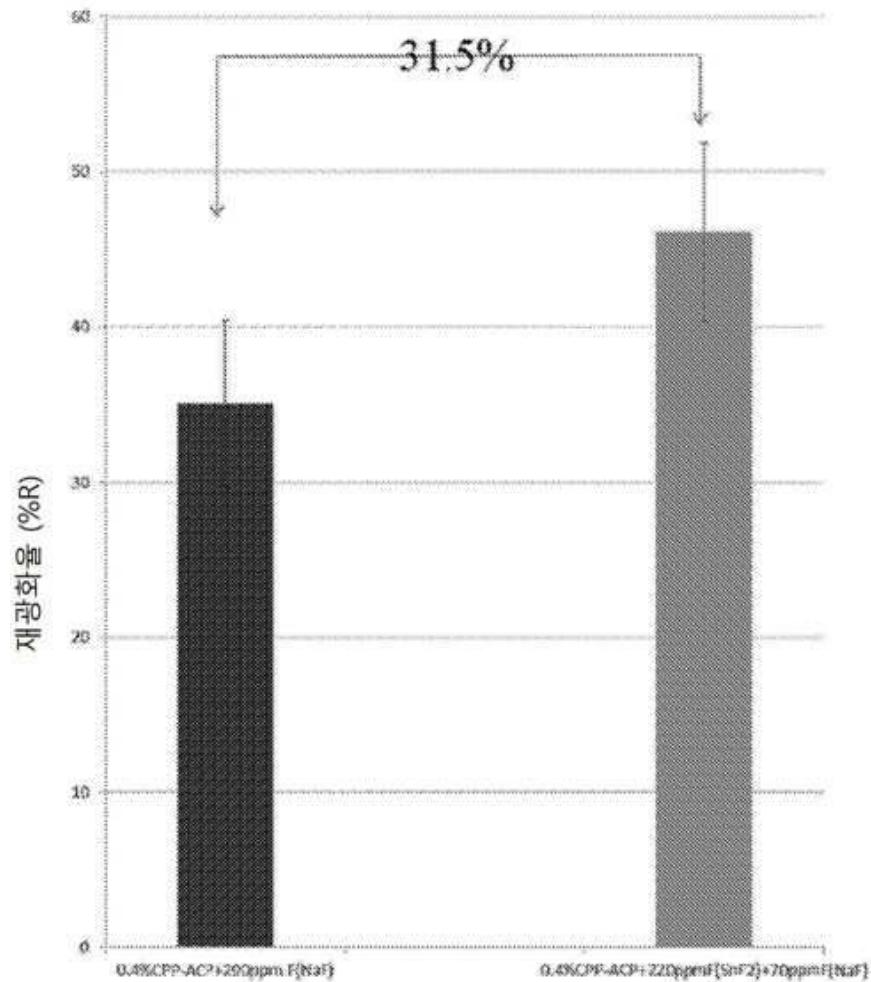
도면4



도면5

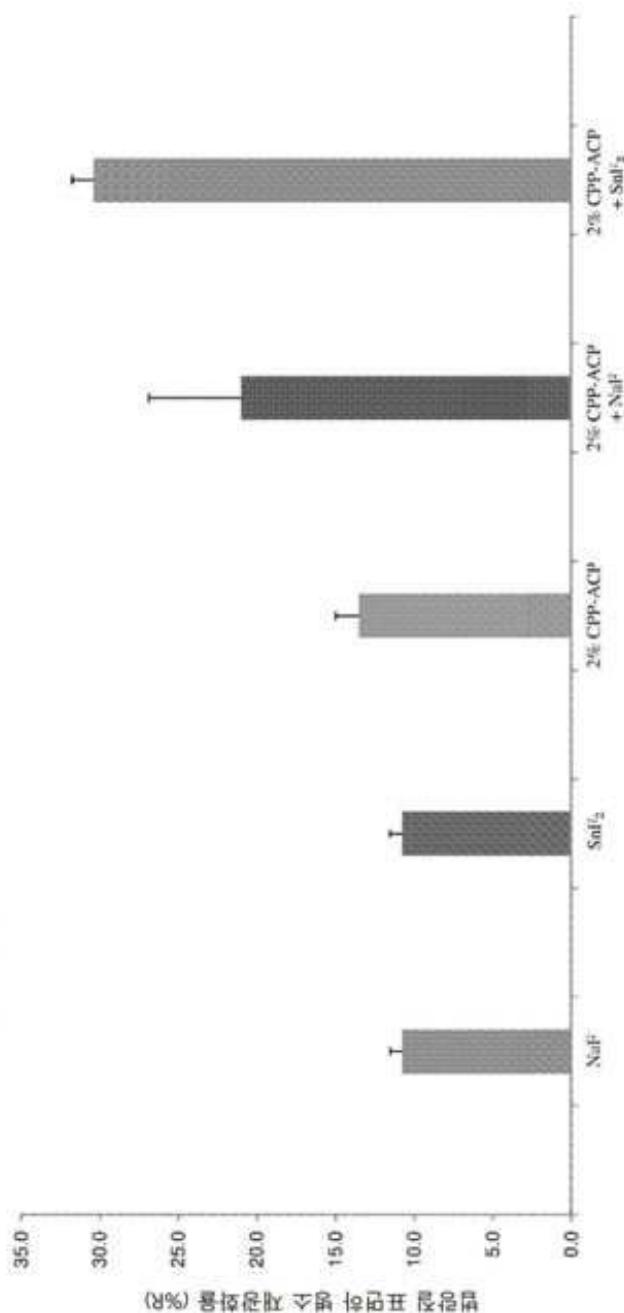


## 도면6

시험관 내에서의 CPP-ACP + NaF 대 SnF<sub>2</sub>

## 도면7

CPP-ACP를 포함하는 그리고 포함하지 않는 NaF와 비교하여 안정화된 SnF<sub>2</sub>/ACP에 의한 원위치에서의  
법랑질 표면화 병소의 제강화



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 7

【변경전】

pH를 6.5 이하에서 유지하면서 수성 용액에서 CPP-ACP 및 제1주석 화합물을 혼합하는 단계를 포함하는, 제1주석-결부된 카제인 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP)의 제조 방법.

【변경후】

pH를 6.5 이하에서 유지하면서 수성 용액에서 CPP-ACP 및 제1주석 화합물을 혼합하는 단계를 포함하는, 제1주석-결부된 카제인 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 포스페이트 (ACP)의 제조 방법.

### 【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 8

### 【변경전】

pH를 6.5 이하에서 유지하면서 수성 용액에서 CPP-ACFP 및 제1주석 화합물을 혼합하는 단계를 포함하는, 제1주석-결부된 카제인 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP)의 제조 방법.

### 【변경후】

pH를 6.5 이하에서 유지하면서 수성 용액에서 CPP-ACFP 및 제1주석 화합물을 혼합하는 단계를 포함하는, 제1주석-결부된 카제인 포스포펩티드 안정화된 무정형 칼슘 플루오라이드 포스페이트 (ACFP)의 제조 방법.

### 【직권보정 3】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 9

### 【변경전】

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체를 포함하는 치아 표면 또는 표면하 광화를 위해 사용되는, 조성물.

### 【변경후】

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체를 포함하는 치아 표면 또는 표면하 광화를 위해 사용되는, 조성물.

### 【직권보정 4】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 14

### 【변경전】

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체를 포함하는 구강 케어 제형.

### 【변경후】

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 제1주석-결부된 포스포펩티드 안정화된 복합체를 포함하는 구강 케어 제형.