



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년05월16일
(11) 등록번호 10-2397070
(24) 등록일자 2022년05월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01) A61K 33/00 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01) A61K 33/42 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/143 (2013.01)
A61K 31/191 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7019831
- (22) 출원일자(국제) 2015년12월15일
심사청구일자 2020년12월15일
- (85) 번역문제출일자 2017년07월17일
- (65) 공개번호 10-2017-0105517
- (43) 공개일자 2017년09월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2015/051327
- (87) 국제공개번호 WO 2016/095036
국제공개일자 2016년06월23일
- (30) 우선권주장
62/093,026 2014년12월17일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
국제공개공보 W02014/076194 A1 (2014.05.22.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
마슈 웰스 컴퍼니즈 인크.
캐나다 퀘벡 에이치7엘 4에이8 라발 세인트 엘지
알 블러바드 웨스트 2150
- (72) 발명자
웰던, 바르톨로뮤
미국 60613 일리노이주 시카고 엔. 허미티지 애비
뉴 4216 인베이도 파마슈티칼스, 엘엘씨 내
코버스, 에드워드
미국 07417 뉴저지주 프랭클린 레이크스 테라스
로드 235
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 **구강 염증용의 칼슘 및 포스페이트의 제제**

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 구강에 액체 조성물을 투여하는 것에 의해 구강 염증을 치료하기 위한 액체 조성물 및 방법에 관한 것이다. 상기 액체 조성물은 칼슘 글리세로포스페이트, 1종 이상의 나트륨 포스페이트 염, 나트륨 클로라이드, 그리고 임의적으로 나트륨 비카르보네이트 및 실리카를 함유하는 분말로부터 제조된다. 상기 분말은 일정량의 물과 혼합됨으로써, 칼슘 이온 및 포스페이트 이온이 과포화되어 있으며 본질적으로 눈에 보이는 입자 및 침전물이 없는 액체를 형성한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/661 (2013.01)
A61K 33/00 (2013.01)
A61K 33/14 (2013.01)
A61K 33/42 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/006 (2013.01)
A61K 9/0095 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

뒤플랑, 셴드린

캐나다 퀘벡 에이치7브이 4에이6 라발 아만드 프라
피어 불러바드 200 코레알리스 파마 인크. 내

베탄코트, 아임스터

캐나다 퀘벡 에이치7브이 4에이6 라발 아만드 프라
피어 불러바드 200 코레알리스 파마 인크. 내

고셀린, 패트릭

캐나다 퀘벡 에이치7브이 4에이6 라발 아만드 프라
피어 불러바드 200 코레알리스 파마 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

분말 중 5 %w/w 내지 25 %w/w의 양의 칼슘 글리세로포스페이트;

분말 중 0.5 %w/w 내지 10 %w/w의 양으로 존재하는 무수 이염기성 나트륨 포스페이트, 및 분말 중 0.3 %w/w 내지 6 %w/w의 양으로 존재하는 무수 일염기성 나트륨 포스페이트; 및

나트륨 클로라이드

를 포함하며,

칼슘 이온 및 포스페이트 이온이 과포화되어 있고 물과 혼합했을 때 눈에 보이는 입자 또는 침전물이 없는 액체 조성물을 생성할 수 있는 분말.

청구항 2

제1항에 있어서, 무수 이염기성 나트륨 포스페이트가 분말 중 4.5 %w/w 이하의 양으로 존재하며, 무수 일염기성 나트륨 포스페이트가 분말 중 2.5 %w/w 이하의 양으로 존재하는 것인 분말.

청구항 3

제1항에 있어서, 나트륨 비카르보네이트를 추가적으로 포함하는 분말.

청구항 4

제3항에 있어서, 나트륨 비카르보네이트가 분말 중 1 %w/w 내지 7.5 %w/w의 양으로 존재하는 것인 분말.

청구항 5

제4항에 있어서, 액체 조성물이 6.5 내지 7.5의 pH를 갖는 것인 분말.

청구항 6

제1항에 있어서, 실리카를 추가적으로 포함하는 분말.

청구항 7

제1항에 있어서, 분말 중 고체 성분의 중량 백분율을 기준으로 계산하여 20,000 ppm 내지 40,000 ppm인 칼슘 농도를 포함하는 분말.

청구항 8

제1항에 있어서, 조성물이 분말 중 고체 성분의 중량 백분율을 기준으로 계산하여 60,000 ppm 내지 90,000 ppm인 포스페이트 농도를 포함하는 것인 분말.

청구항 9

제1항에 있어서,

벤조카인, 리도카인, 테트라카인, 헥실카인, 부피바카인, 프로파라카인, 프릴로카인, 베녹시네이트, 메피바카인, 프로폭시카인, 디클로닌, 프라독신, 메피바카인, 프로카인, 클로로프로카인, 로피바카인, 디부카인 및 에티도카인, 및 이들의 혼합물로부터 선택된 진통제,

디펜히드라민,

프레드니손,

클로르헥시딘 및 퍼옥시드 화합물로부터 선택되는 항-미생물제,

니스타틴 및 암포테리신으로부터 선택된 항-진균제, 또는

소르브산 및 그의 염, 벤조산 및 그의 염, 칼슘 프로피오네이트, 나트륨 니트라이트, 나트륨 니트레이트, 이산화황, 나트륨 비술파이트, 칼륨 수소 술파이트, 디나트륨 EDTA, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), tert-부틸 히드로퀴논 (TBHQ) 및 프로필 갈레이트로부터 선택되는 보존제

중 1종 이상을 추가적으로 포함하는 분말.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 구강 점막염, 칸디다증, 모닐리아증, 패혈증, 홍반, 쇠그렌 증후군, 삼킴곤란, 구내염, 구강건조증, 또는 만성 타액분비저하증 중 1종 이상의 치료를 필요로 하는 대상체에서 구강 점막염, 칸디다증, 모닐리아증, 패혈증, 홍반, 쇠그렌 증후군, 삼킴곤란, 구내염, 구강건조증, 또는 만성 타액분비저하증 중 1종 이상을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법이

분말을 물과 혼합함으로써, 액체 조성물을 형성시키는 것;

액체 조성물을 대상체의 구강에 수용하는 것;

구강 내에서 조성물을 이동시키는 것; 및

대상체의 구강으로부터 조성물을 방출하는 것

을 포함하는 것인 분말.

청구항 11

제10항에 있어서, 대상체가 구강건조증 또는 만성 타액분비저하증의 치료를 필요로 하는 것인 분말.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 분말을 0.005:1 내지 0.1:1의 분말 대 물 중량비로 물과 혼합하는 것의 생성물이며, 눈에 보이는 입자 또는 침전물이 없고, 칼슘 이온 및 포스페이트 이온이 과포화되어 있는 액체 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 구강 점막염, 칸디다증, 모닐리아증, 패혈증, 홍반, 쇠그렌 증후군, 삼킴곤란, 구내염, 구강건조증, 또는 만성 타액분비저하증 중 1종 이상의 치료를 필요로 하는 대상체에서 구강 점막염, 칸디다증, 모닐리아증, 패혈증, 홍반, 쇠그렌 증후군, 삼킴곤란, 구내염, 구강건조증, 또는 만성 타액분비저하증 중 1종 이상을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 상기 방법이

액체 조성물을 대상체의 구강에 수용하는 것;

구강 내에서 조성물을 이동시키는 것; 및

대상체의 구강으로부터 조성물을 방출하는 것

을 포함하는 것인 액체 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 물에 용해되었을 때 칼슘 및 포스페이트 이온이 과포화된 액체 조성물을 형성하는 분말 제제에 관한

것이다. 상기 액체 조성물은 구강 점막 조직의 감염 또는 외상에 기인할 수 있는 구강 연조직 염증의 예방 및 치료, 또는 구강건조증 또는 만성 타액분비저하증, 또는 이들로부터의 합병증의 예방 또는 치료를 위한 구강 세정액으로 사용될 수 있다.

배경 기술

- [0002] 인간의 타액은 입안 감염의 예방 및 치유, 그리고 치아의 재무기질화(remineralization)를 돕는 것을 포함하여, 구강에서 수많은 역할을 하고 있다. 타액은 전해질, 단백질, 이뮤노글로불린, 효소, 뮤신, 우레아 및 암모니아를 포함한 많은 무기 및 유기 성분들로 구성된다. 상기 무기 성분에는 타액의 완충 능력을 돕는 나트륨 비카르보네이트가 포함된다. 타액은 또한 과포화된 상태의 칼슘 및 포스페이트 이온을 포함하는데, 이들은 치아 무기질 완전성의 유지 및 연조직 치유의 촉진을 가능케 한다. 칼슘은 입안에서 구강 감염을 예방하고, 구강 점막을 보호하며, 상처를 치유하는 역할을 하는 것으로 여겨진다. 포스페이트는 입안에서 pH 균형을 조절함으로써, 치아를 보호하고 점막 손상을 복구하는 것을 돕는다.
- [0003] 뉴트라살(NeutraSal)® 분말은 인베이도 파마슈티칼스(Invado Pharmaceutical), LLC 사에 의해 제조되는 시중에서 구입가능한 제품이다. 그것은 입안의 건조 (타액분비저하증, 구강건조증); 항히스타민제 또는 아트로핀, 또는 타액 분비를 억제하는 다른 항콜린제와 같은 약물로 인한 구강 점막의 건조; 그리고 입안 건조에 걸린 환자를 위한 구강 위생 프로그램의 일부용으로 표시되어 있다. 이들 이상에서의 구강 점막 건조의 완화는 통증의 개선과 연관된다. 시중에 제공되어 있는 뉴트라살® 생성물은 대략 칼슘 클로라이드 2수화물, 나트륨 클로라이드, 나트륨 포스페이트 염 및 나트륨 비카르보네이트를 함유하는 분말이다. 시중 생성물은 538 mg의 분말, 그리고 분말을 30 ml의 수돗물, 증류수 또는 정제수에 혼합함으로써 칼슘 및 포스페이트 이온 둘 다로 과포화된 액체를 형성시켜야 한다는 것을 설명하는 지침이 들어있는 포장으로 제공된다. 뉴트라살® 분말은 20,000 내지 25,000 ppm의 이론적 칼슘 이온 농도 및 45,000 내지 60,000 ppm의 이론적 포스페이트 이온 농도 (포스페이트로서)를 함유한다 (건조 분말 중 각 성분의 중량 백분율을 기준으로 계산).
- [0004] 카포졸(Caphosol)®은 재즈 파마슈티칼스(Jazz Pharmaceuticals) 사로부터 시중에서 구입가능한 제품이며, 입안, 혀 및 인후의 점막을 비롯한 구강을 보습하고, 윤활화하고 세척하기 위한 입안 세정제로서의 전해질 용액을 제공한다. 카포졸®은 이염기성 나트륨 포스페이트 0.032 %w/w, 일염기성 나트륨 포스페이트 0.009 %w/w, 칼슘 클로라이드 0.052 %w/w, 나트륨 클로라이드 0.569 %w/w 및 적량으로의 정제수를 함유하는 것으로 언급되어 있다. 카포졸®은 분말로는 제공되지 않는 대신; 양 앰플 용액이 동일한 부피로 합쳐질 경우 칼슘 및 포스페이트 이온 둘 다와 관련하여 과포화된 용액을 형성하는 포스페이트 용액 (카포졸 A) 및 칼슘 용액 (카포졸 B)인 2개의 별도로 포장된 수성 용액으로 제공된다.
- [0005] 구강 세정액에 관한 추가적인 정보는 통(Tung)의 US 특허 5,268,267호; 통의 U.S. 특허 제5,427,768호; 요한센(Johansen) 등의 US 특허 제5,993,785호; 요한센 등의 US 특허 제6,387,352호; 자라(Zahra) 등의 US 특허 공개 제20090130232호; 이쉬바시(Ishibashi) 등의 US 특허 공개 제20060159632호, 삼파트쿠마르(Sampathkumar)의 US 특허 제4,716,035호, 터너(Turner)의 US 특허 제5,540,913호; 문헌 [Papas AS et al, "A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation", Bone Marrow Transplantation (2003), 31: 705-12]; [Carl & Emrich, "Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: A study of 98 patients", J Prosthet Dent (1991), 66: 361-69]; [Corral, LG et al, "Antimicrobial activity of sodium bicarbonate" J Food Science (1988) 53; 3: 981-982]에서 찾아볼 수 있다.
- [0006] 웰던(Weldon)의 US 공개 제2011/0086108호는 본 발명과 같이 원양수인(original assignee) (인베이도 파마슈티칼스 LLC 사)에게 양도되었었다. 그것은 물에 용해되었을 때 칼슘 및 포스페이트 이온이 과포화된 비-가압 카르보네이트화 용액을 형성하며 또한 이산화 탄소 및 나트륨 비카르보네이트의 존재를 포함하는 안정한 분말에 대해 개시하고 있다. 생성 용액은 구강 점막 조직의 감염 또는 외상에 기인할 수 있는 입안, 인후 및 구강 연조직의 염증 과정 예방 및 치료를 위한 구강 세정액으로 사용될 수 있다.
- [0007] 문헌 [Levin, "The Beneficial Effects of a Supersaturated Calcium Phosphate Rinse on the Oral Cavity in Xerostomia Patients" (May 2014)]은 구강건조증 환자에 있어서의 과포화된 칼슘 포스페이트 세정제의 유의한 효과에 대해 논의하고 있다. 과포화된 칼슘 포스페이트 세정액에서 발견되는 칼슘 포스페이트 및 나트륨 비카르보네이트 이온 둘 다는 구강의 조직을 치유하고 보호하는 데에 중요한 역할을 한다. 과포화된 칼슘 포스페이트 세정제가 구강건조증의 치료제는 아니지만, 구강건조증 환자와 연관되어 있는 입안 건조의 매우 다양한 증상

및 중증도의 관리 및 치료에서 강력한 보조제가 된다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0008] **[발명의 개요]**

[0009] 본 발명은 구강 손상, 구강 염증 또는 구강 통증을 치료하는 데에 유용한 조성물을 제공한다. 본 발명은 칼슘 글리세로포스페이트, 칼슘 락테이트 글루코네이트, 또는 이들의 혼합물을 포함하여 사용한다.

[0010] 본 발명의 일 측면으로서, 구강 손상, 구강 염증 및/또는 구강 통증을 치료하기 위한 액체 조성물 생성용으로 분말이 적합화된다. 상기 분말은 칼슘 글리세로포스페이트 또는 칼슘 락테이트 글루코네이트; 나트륨 포스페이트; 및 나트륨 클로라이드를 포함한다. 예를 들면, 상기 분말은 분말 중 적어도 약 5 %w/w 내지 25 %w/w 이하의 양으로 칼슘 글리세로포스페이트를 포함할 수 있고/거나, 상기 분말은 분말 중 적어도 약 0.5 %w/w 내지 약 10 %w/w 이하의 양으로 존재하는 무수 이염기성 나트륨 포스페이트, 및/또는 분말 중 적어도 약 0.3 %w/w 내지 약 6 %w/w 이하의 양으로 존재하는 무수 일염기성 나트륨 포스페이트를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 분말은 분말 중 고체 성분의 중량 백분율을 기준으로 계산하여 적어도 20,000 ppm의 칼슘 이온; 적어도 60,000 ppm의 포스페이트 이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분말은 나트륨 비카르보네이트와 같은 pH 완충제를 포함하며, 분말로부터 제조되는 액체 조성물은 약 6.5 내지 약 7.5의 pH를 갖는다.

[0011] 본 발명의 또 다른 측면으로서, 구강이 있는 대상체의 치료 방법이 제공된다. 상기 방법은 본원에서 기술되는 바와 같은 분말을 물과 혼합함으로써, 액체 조성물을 형성시키는 것; 액체 조성물을 구강 손상, 구강 염증 또는 구강 통증 중 1종 이상의 치료를 필요로 하는 대상체의 구강에 수용하는 것; 구강 내에서 상기 조성물을 이동시키는 것; 및 대상체의 구강으로부터 조성물을 방출하는 것을 포함한다.

[0012] 본 발명의 또 다른 측면으로서, 구강 손상, 구강 염증 및/또는 구강 통증을 예방하거나 치료하는 데에 사용하기 위한 액체 조성물이 제공된다. 상기 액체 조성물은 구강건조증 또는 만성 타액분비저하증, 또는 타액분비저하증의 합병증을 예방하거나 치료하는 데에도 사용될 수 있다. 상기 액체 조성물에는 칼슘 이온 및 포스페이트 이온이 과포화되어 있다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물에는 본질적으로 눈에 보이는 입자 또는 침전물이 없다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 본원에서 기술되는 바와 같은 분말을 약 0.005:1 내지 약 0.1:1의 분말 중량비로 물에 혼합하여 포함하는 것의 생성물이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 개시내용은 부분적으로 구강 손상, 구강 염증의 치료 및/또는 구강에서의 통증 완화에 있어서 제조, 저장 및 사용하기가 용이한 생성물에 대한 요구를 바탕으로 한다. 치료를 필요로 하는 대상체에게 해당 조성물을 투여하는 것에 의해 구강 손상, 구강 염증 및/또는 구강 통증을 치료하기 위한 액체 조성물이 제공된다. 인간 타액은 보통 칼슘 및 포스페이트와 관련하여 과포화되어 있는 것으로 알려져 있다. 분말에 의해 생성되는 구강 세정액은 타액에서 보통 발견되는 것에 비해 상당히 더 높은 농도의 칼슘 및 포스페이트 이온을 함유한다. 생성되는 액체 조성물은 일반적인 인간 타액에서 발견되는 것의 10배, 100배 또는 그 이상의 수준으로 칼슘 및 포스페이트 이온이 과포화될 수 있다.

[0014] 일부 실시양태에서, 본 발명은 칼슘 글리세로포스페이트 또는 칼슘 락테이트 글루코네이트, 일염기성 및 이염기성 포스페이트 염, 1종 이상의 pH 완충제, 특히 나트륨 비카르보네이트, 나트륨 클로라이드 및 임의적으로 크실리톨의 혼합물을 함유하는 분말로서 제공될 수 있다. 상기 분말은 실리카 및/또는 다른 성분을 함유할 수도 있다. 그와 같은 분말에 예를 들면 약 0.018 내지 약 1의 물에 대한 분말의 중량비로 적합한 양의 물이 첨가될 경우, 분말은 빠르게 용해되어 칼슘 및 포스페이트 이온과 관련하여 과포화되며 약 6.5 내지 약 7.5 범위, 대안적으로는 약 7 내지 약 7.4의 pH를 갖는 액체 조성물을 생성시키게 된다. 본 발명은 그와 같은 분말로부터 제조되는 액체 조성물로서 제공될 수도 있다.

[0015] 본 발명의 액체 조성물 또는 분말은 타액에서 자연 발생적으로 발견되는 용질, 진통제, 향미제, 보존제, 플루오라이드 염 또는 플루오라이드 이온, 스트론튬 염 또는 스트론튬 이온, 및/또는 친수성 중합체를 포함할 수도 있다. 본 발명의 액체 조성물 또는 분말은 1종 이상의 보존제, 진통제, 향히스타민제, 코르티코스테로이드, 항-미생물제 및/또는 항-진균제를 포함할 수도 있다. 상기 분말 성분들은 바람직하게는 식품-등급 성분들이다.

[0016] 일부 실시양태에서, 칼슘 글리세로포스페이트 또는 칼슘 락테이트 글루코네이트 또는 이들의 혼합물은 분말 중

적어도 약 5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 6 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 7 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 8 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 9 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 10 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 11 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 12 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 13 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 14 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 15 %w/w이다. 일부 실시양태에서, 칼슘 글리세로포스페이트 또는 칼슘 락테이트 글루코네이트 또는 이들의 혼합물은 분말 중 약 25 %w/w 이하, 대안적으로는 약 24 %w/w 이하, 대안적으로는 약 23 %w/w 이하, 대안적으로는 약 22 %w/w 이하, 대안적으로는 약 21 %w/w 이하, 대안적으로는 약 20 %w/w 이하, 대안적으로는 약 19 %w/w 이하, 대안적으로는 약 18 %w/w 이하, 대안적으로는 약 17 %w/w 이하, 대안적으로는 약 16 %w/w 이하, 대안적으로는 약 15 %w/w 이하이다. 전기한 최대값 및 최소값들은, 최소값이 최대값 미만인 한, 조합되어 범위를 형성할 수 있다.

[0017] 일부 실시양태에서, 칼슘 글리세로포스페이트 또는 칼슘 락테이트 글루코네이트는 적어도 1,000 ppm, 대안적으로는 적어도 2,000 ppm, 대안적으로는 적어도 5,000 ppm, 대안적으로는 적어도 10,000 ppm, 대안적으로는 적어도 15,000 ppm, 대안적으로는 적어도 20,000 ppm, 대안적으로는 적어도 또는 최대 22,000 ppm, 대안적으로는 적어도 또는 최대 25,000 ppm, 대안적으로는 적어도 또는 최대 30,000 ppm, 대안적으로는 40,000 ppm 이하의 칼슘 이온 농도에 해당하는 양으로 분말 중에 존재한다. 상기 칼슘 이온 농도는 분말 중 고체 성분의 중량 백분율을 기준으로 계산된다. 전기한 최대값 및 최소값들은, 최소값이 최대값 미만인 한, 조합되어 범위를 형성할 수 있다.

[0018] 적합한 포스페이트 염에는 나트륨 포스페이트 (예컨대 무수 이염기성 나트륨 포스페이트 및 무수 일염기성 나트륨 포스페이트), 칼륨 포스페이트, 칼륨 시트레이트 등이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 포스페이트 염 (들)은 적어도 5,000 ppm, 대안적으로는 적어도 10,000 ppm, 대안적으로는 적어도 20,000 ppm, 대안적으로는 적어도 50,000 ppm, 대안적으로는 적어도 60,000 ppm, 대안적으로는 적어도 또는 최대 65,000 ppm, 대안적으로는 적어도 또는 최대 70,000 ppm, 대안적으로는 적어도 또는 최대 75,000 ppm, 대안적으로는 적어도 또는 최대 80,000 ppm, 대안적으로는 90,000 ppm 이하의 포스페이트 이온 농도에 해당하는 양으로 분말 중에 존재한다. 상기 포스페이트 이온 농도는 분말 중 고체 성분의 중량 백분율을 기준으로 계산된다. 전기한 최대값 및 최소값들은, 최소값이 최대값 미만인 한, 조합되어 범위를 형성할 수 있다.

[0019] 일부 실시양태에서, 무수 이염기성 나트륨 포스페이트는 분말 중 적어도 약 0.5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 0.7 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 1 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 1.1 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 1.2 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 2 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 2.5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 4 %w/w이다. 일부 실시양태에서, 무수 이염기성 나트륨 포스페이트는 분말 중 약 10 %w/w 이하, 대안적으로는 약 7.5 %w/w 이하, 대안적으로는 약 6 %w/w 이하, 대안적으로는 약 5 %w/w 이하, 대안적으로는 약 4 %w/w 이하, 대안적으로는 약 3.25 %w/w 이하, 대안적으로는 약 3 %w/w 이하, 대안적으로는 약 2.5 %w/w 이하, 대안적으로는 약 2 %w/w 이하, 대안적으로는 약 1.5 %w/w 이하이다. 전기한 최대값 및 최소값들은, 최소값이 최대값 미만인 한, 조합되어 범위를 형성할 수 있다.

[0020] 일부 실시양태에서, 무수 일염기성 나트륨 포스페이트는 분말 중 적어도 약 0.3 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 0.5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 0.6 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 0.7 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 0.8 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 0.9 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 1 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 1.5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 2 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 2.5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 3 %w/w이다. 일부 실시양태에서, 무수 일염기성 나트륨 포스페이트는 분말 중 약 6 %w/w 이하, 대안적으로는 약 5 %w/w 이하, 대안적으로는 약 4 %w/w 이하, 대안적으로는 약 3.5 %w/w 이하, 대안적으로는 약 3 %w/w 이하, 대안적으로는 약 2.5 %w/w 이하, 대안적으로는 약 2 %w/w 이하, 대안적으로는 약 1.5 %w/w 이하, 대안적으로는 약 1 %w/w 이하, 대안적으로는 약 0.9 %w/w 이하, 대안적으로는 약 0.85 %w/w 이하이다. 전기한 최대값 및 최소값들은, 최소값이 최대값 미만인 한, 조합되어 범위를 형성할 수 있다.

[0021] 일부 실시양태에서는, 나트륨 비카르보네이트 또는 또 다른 pH 완충제가 분말에 포함된다. 상기 pH 완충제 (바람직하게는 나트륨 비카르보네이트)는 분말 중 적어도 약 1 % w/w, 대안적으로는 적어도 약 1.5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 2 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 2.5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 3 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 3.5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 4 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 4.5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 5.5 %w/w, 대안적으로는 적어도 약 6 %w/w일 수 있다. 일부 실시양태에서, 나트륨 비카르보네이트는 분말 중 약 9 %w/w 이하, 대안적으로는 약 8.5 %w/w 이하, 대안적으로는 약 8 %w/w 이하, 대안적으로는 약 7.5 % w/w 이하, 대안적으로는 약 7 %w/w 이하, 대안적으로는 약 6.5 %w/w 이하, 대안적으로는 약 6 %w/w 이하, 대안적으로는 약 5.5 %w/w 이하, 대안적으로는 약 5 %w/w 이하, 대안적으로는 약 4.9 %w/w 이

하, 대안적으로는 약 4.5 %w/w 이하일 수 있다. 전기한 최대값 및 최소값들은, 최소값이 최대값 미만인 한, 조합되어 범위를 형성할 수 있다.

- [0022] 적합한 진통제에는 벤조카인, 리도카인, 테트라카인, 헥실카인, 부피바카인, 프로파라카인, 프틸로카인, 베녹시네이트, 메피바카인, 프로폭시카인, 디클로닌, 프라목신, 메피바카인, 프로카인, 클로로프로카인, 로피바카인, 디부카인 및 에티도카인, 및 이들의 혼합물이 포함된다.
- [0023] 적합한 보존제에는 식품-등급 보존제 또는 보존제 시스템, 예컨대 소르브산 및 그의 염, 벤조산 및 그의 염, 칼슘 프로피오네이트, 나트륨 니트라이트, 나트륨 니트레이트, 술폰아이트 (예컨대 이산화 황, 나트륨 비술파이트 및 칼륨 수소 술폰아이트), 디나트륨 EDTA, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), tert-부틸 히드로퀴논 (TBHQ) 및 프로필 갈레이트가 포함된다.
- [0024] 적합한 항히스타민제에는 항-염증 이익을 제공할 수 있는 디펜히드라민이 포함된다. 적합한 코르티코스테로이드에는 프레드니손이 포함된다. 디펜히드라민 및/또는 프레드니손은 항-염증 이익을 제공하기 위한 바람직한 성분으로 고려된다.
- [0025] 적합한 항-미생물제에는 클로르헥시딘 및 퍼옥시드 화합물이 포함된다. 적합한 항-진균제에는 니스타틴 및 암포테리신이 포함된다.
- [0026] 적합한 식품-등급 친수성 중합체에는 폴리알킬렌 글리콜 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 아크릴산의 카르보머 또는 다른 중합체, 및 구아 검과 같은 검이 포함될 수 있다. 본 발명의 조성물은 분말의 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 내지 70 중량%, 대안적으로는 0.5 중량% 내지 25 중량%, 대안적으로는 1 중량% 내지 20 중량%, 대안적으로는 5 중량% 내지 15 중량%의 친수성 중합체를 포함할 수 있다.
- [0027] 본 개시내용은 또한 구강 손상, 구강 염증 및/또는 구강 통증의 치료에 사용하기에 적합한 액체 조성물의 제조 방법을 제공한다. 적합한 조성물은 하기와 같이 제조된다. 분말을 원하는 농밀도가 달성되도록 적절한 부피의 물과 조합하여 혼합한다. 예를 들면, 538 mg의 분말 (또는 또 다른 양)을 30 ml (30 g) 또는 40 ml (40 g) 또는 또 다른 적합한 양의 물과 혼합할 수 있다. 분말 대 물의 바람직한 중량비에는 약 0.005:1 내지 약 0.1:1, 대안적으로는 0.01:1 내지 약 0.05:1, 대안적으로는 약 0.015:1 내지 약 0.02:1이 포함된다. 본 개시내용은 전기한 분말 대 물의 중량비에서는 본질적으로 눈에 보이는 입자 또는 침전물이 없는 액체 조성물을 제공한다. 상기 물은 증류수, 수돗물, 병입수 또는 또 다른 공급원으로부터의 물일 수 있다. 분말은 튜브, 사체 또는 다른 용기와 같은 포장 중에 포장될 수 있다. 상기 포장은 호일 포장과 같이 본질적으로 수분 불투과성일 수 있다.
- [0028] 본 개시내용은 또한 구강 상처, 구강 점막염 또는 염증, 구강 통증, 구강건조증, 만성 타액분비저하증 또는 이들의 합병증의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 예를 들면 액체 구강 세정액으로서의 본원에서 기술되는 바와 같은 액체 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 구강 염증, 손상 또는 통증은 비제한적으로 칸디다증, 모넨리아증, 잠복 바이러스의 재활성화 및 이차 감염, 패혈증, 및 이들의 조합을 포함한 입안 감염으로부터 발생한다. 일부 실시양태에서, 상기 염증은 구강 점막염, 홍반, 쇠그렌 증후군 및 이들의 임의 조합과 연관되어 있는 더 광범위한 증후군의 일부이다. 본 발명의 방법은 골수 이식 환자 및 AIDS 환자를 포함한 면역-훼손 환자와 연관되어 있거나 화학요법 또는 방사선 치료와 연관되어 있는 구강 염증의 치료에 사용될 수도 있다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 약제 부작용, 탈수, 타액선과 연관되어 있는 방사선요법, 또는 질환으로서 발생하는 구강건조증 및/또는 만성 타액분비저하증의 치료 방법을 제공한다. 구강건조(xerogenic) 부작용이 있는 약제에는 항히스타민제, 항우울제, 항콜린제, 식욕억제제, 항고혈압제, 항정신병제, 항-파킨슨병제, 이뇨제 및 진정제가 포함된다. 구강건조증을 야기하는 질환에는 쇠그렌 증후군, 류마티스 관절염, 전신성 홍반 루푸스, 공피증, 당뇨병, 고혈압, 남성 섬유증, 및 타액선의 질환이 포함된다. 구강건조증 및/또는 만성 타액분비저하증의 합병증에는 충치, 치아 우식, 구강 칸디다증, 미각 이상, 구강 감각장애 등이 포함된다. 본 발명의 방법은 삼킴곤란 및/또는 구내염의 예방 및 치료에 사용될 수 있다. 상기 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에게 예를 들면 액체 구강 세정액으로서의 본원에서 기술되는 바와 같은 액체 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0030] 구강건조증으로 고통받는 대상체에서의 타액 pH는 통상적으로 6.4 이하의 pH를 가지는 산성이다. 산성 환경에서는 에스. 뮤탄스(S. mutans) 세균이 번성한다. 구강건조증 환자에서는, 종종 500,000 집락-형성 단위 (CFU)를 초과하는 상승된 수준의 에스. 뮤탄스 세균을 발견하는 것이 이상하지 않다. 상승된 수준의 에스. 뮤탄스는

치아 우식의 위험성을 증가시킨다. 타액 pH를 완충하는 것은 에스. 뮤탄스의 수준을 더 낮은 수준 (예컨대 500,000 CFU 미만)으로 조절하고/거나 감소시킬 수 있다. 타액 pH를 완충하는 것은 또한 더 적은 미관성 조직 병변을 허용한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 해당 대상체에게 본원에서 기술되는 바와 같은 액체 조성물을 투여하는 것에 의한, 구강건조증 및/또는 만성 타액분비저하증으로 고통받는 대상체와 같이 해당 조절을 필요로 하는 대상체의 구강에서의 평균 타액 pH의 조절 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 평균 타액 pH는 적어도 0.3 pH 단위, 대안적으로는 적어도 0.5 pH 단위, 대안적으로는 적어도 0.7 pH 단위, 대안적으로는 적어도 1 pH 단위, 대안적으로는 적어도 1.2 pH 단위 상승된다. 일부 실시양태에서, 평균 타액 pH는 적어도 6, 대안적으로는 적어도 6.2, 대안적으로는 적어도 6.5, 대안적으로는 적어도 6.6, 대안적으로는 적어도 6.7, 대안적으로는 적어도 6.8, 대안적으로는 적어도 6.9, 대안적으로는 적어도 7, 대안적으로는 적어도 7.1로 상승된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에서 기술되는 바와 같은 액체 조성물을 투여하는 것에 의한, 에스. 뮤탄스 세균과 같은 균총의 조율 또는 감소 방법을 제공한다. 예를 들면, 대상체 구강의 에스. 뮤탄스 균집은 500,000 cfu/ml 초과로부터 500,000 cfu/ml 미만, 대안적으로는 350,000 cfu/ml 미만, 대안적으로는 200,000 cfu/ml 미만으로 감소될 수 있다.

[0031] 상기 액체 조성물은 입안의 무손상 및 훼손된 조직 모두와 생리학적으로 상용성이 되도록 설계됨으로써, 입안 및 구강 점막 조직의 모든 유형의 손상과 연관되어 있는 통증을 경감하게 된다. 조성물의 pH 및 삼투압은 예를 들면 적절한 양의 나트륨 비카르보네이트를 포함시키는 것과 같은 것에 의해 타액과 상용성이 되도록 조정될 수 있다. 나트륨 비카르보네이트는 입안에서 pH 및 구강 산의 완충을 조율하는 것을 돕는다.

[0032] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 액체 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체의 입안에 수용하는 것, 액체 조성물을 휘젓거나 가글링하는 것, 및 대상체의 입안으로부터 액체 조성물을 방출하는 것을 포함한다.

[0033] 액체 조성물의 pH 및 삼투압은 타액과 상용성이 되도록 조정될 수 있다. 액체 조성물의 적합한 pH 범위는 5.5 내지 7.8, 대안적으로는 6 내지 7.5, 대안적으로는 6.6 내지 7.1, 대안적으로는 6.8 내지 7을 포함한다.

[0034] **[실시예]**

[0035] **실시예 1**

[0036] 본 실시예는 과포화된 구강 세정액에서 때때로 관찰되었던 눈에 보이는 입자 또는 침전물 형성의 원인(들)을 조사하기 위하여 수행된 시험을 기술한다. 하기 표 1은 다양한 성분들 (시중 샘플 포함)을 사용하여 수행된 가시적 용해도 시험에 대한 설명을 제공하는 바, 각 생성물의 양을 칭량하고, 성분들을 수중에서 혼합한 후 가시적으로 관찰하였다. 관찰된 눈에 보이는 입자 또는 침전물의 원인을 평가하려는 바람으로 시험을 수행하였는데, 입자 또는 침전물을 회피하는 것은 그것이 생성물의 효능과 관련한 어떠한 문제도 야기하지 않는다 할지라도, 더 가시적으로 만족스러운 생성물을 제공할 수 있었기 때문이다.

[0037] 용해를 평가하기 위해서는, 성분들을 칭량한 후, 실온에서 30 ml의 수돗물을 포함하는 원심분리 튜브에 위치시켰다. 상기 튜브를 30초 내지 1분 동안 손으로 (위 아래 움직임) 천천히 교반하였다. 다음에, 분산액에 대하여 혼탁도, 및 현탁액 중 입자 또는 침전물의 존재를 가시적으로 평가하였다. pH 측정기인 메틀러 톨레도 세븐 멀티(Mettler Toledo Seven Multi)를 사용하면서 USP <791> 방법에 따라 pH도 평가하였다.

[0038] 하기 2종의 샘플만이 현탁액 중 입자 또는 침전물을 산출하였다: 시중 샘플 (시험 12), 및 무수 이염기성 나트륨 포스페이트와 칼슘 클로라이드 2수화물의 조합 (시험 7). 따라서, 시험은 해당 농도로 조합되었을 때의 무수 이염기성 나트륨 포스페이트 및 칼슘 클로라이드 2수화물의 상대적 불용성을 입증하였다. 또한, 한 가지 공급원으로부터의 나트륨 클로라이드를 사용한 경우 약간 불투명한 액체가 관찰되었으나 (시험 4), 또 다른 공급원으로부터 공급된 나트륨 클로라이드 시약에서는 투명한 용액이 관찰되었다 (시험 13).

[0039] <표 1>

시험	성분 1	성분 2	성분 1의 중량 (mg)	성분 2의 중량 (mg)	가시적 관찰	pH
1	무수 이염기성 나트륨 포스페이트	NA	28.4	NA	용해됨 (1 분)	NA
2	일염기성 나트륨 포스페이트	NA	17.2	NA	용해됨 (30 초)	NA
3	칼슘 클로라이드 2수화물	NA	44.1	NA	용해됨 (30 초)	NA
4	나트륨 클로라이드	NA	404.9	NA	용해됨 (약간 불투명)	NA
5	나트륨 비카르보네이트	NA	44.6	NA	용해됨 (30 초)	NA
6	실리카	NA	2.1	NA	용해됨 (30 초)	NA
7	무수 이염기성 나트륨 포스페이트	칼슘 클로라이드 2수화물	27.4	44.0	용해되지 않음	5.96
8	일염기성 나트륨 포스페이트	칼슘 클로라이드 2수화물	17.5	44.0	용해됨 (30 초)	5.78
9	칼슘 클로라이드 2수화물	나트륨 클로라이드	44.1	404.6	용해됨 (약간 불투명)	NA
10	칼슘 클로라이드 2수화물	나트륨 비카르보네이트	44.6	44.5	용해됨 (30 초)	NA
11	칼슘 클로라이드 2수화물	실리카	44.5	3.1	용해됨 (30 초)	NA
12	시중 샘플	NA	543.8	NA	용해되지 않음	6.34
13	나트륨 클로라이드 시약	NA	404.9	NA	용해됨 (30 초)	NA
14	무수 이염기성 나트륨 포스페이트	일염기성 나트륨 포스페이트	29.4	19.7	용해됨 (1 분)	NA
15	무수 이염기성 나트륨 포스페이트	나트륨 클로라이드	25.8	408.3	용해됨 (약간 불투명)	NA
16	무수 이염기성 나트륨 포스페이트	나트륨 비카르보네이트	27.0	46.5	용해됨 (1 분)	NA

[0040]

시험	성분 1	성분 2	성분 1의 중량 (mg)	성분 2의 중량 (mg)	가시적 관찰	pH
17	무수 이염기성 나트륨 포스페이트	실리카	29.8	2.0	용해됨 (1 분)	NA
18	일염기성 나트륨 포스페이트	나트륨 클로라이드	16.3	407.2	용해됨 (약간 불투명)	NA
19	일염기성 나트륨 포스페이트	나트륨 비카르보네이트	19.7	47.1	용해됨 (30 초)	NA
20	일염기성 나트륨 포스페이트	실리카	17.1	1.9	용해됨 (30 초)	NA

[0041]

[0042] 이러한 관찰은 이들 성분의 대부분 조합이 실온의 수돗물 30 ml에 30초 또는 1분 이내에 용해되지만, 소정 농도의 소정 성분 조합은 적정하게 용해되지 않는다는 것을 보여주었다.

[0043] 실시예 2

[0044] 무수 이염기성 나트륨 포스페이트와 칼슘 클로라이드 2수화물 조합에 의해 야기되는 눈에 보이는 입자 및 침전물의 형성 또는 존재를 회피하기 위하여, 잠재적인 대체물로서 다른 성분들을 평가하였다. 3종의 상이한 칼슘 공급원을 사용하여 2반복으로 가시적 용해도 시험을 수행하였다. 물질의 양은 상이한 각 염으로부터 일관된 칼슘 함량을 유지하도록 조정하였다. 하기 표 2는 제조된 고체 조성물, 해당 조성물이 실온에서 30 ml의 수돗물과 혼합되었을 때의 가시적 관찰, 그리고 생성되는 액체 조성물에 대하여 측정된 pH를 나타낸다. 칼슘 클로라이드 2수화물은 2종의 상이한 공급원으로부터 시험하였다. 모든 분산액에 대하여 pH도 평가하였다. 양 공급원인 칼슘 글리세로포스페이트 및 칼슘 락테이트 글루코네이트 염으로부터의 칼슘 클로라이드는 모두 충분히 가용성인 것으로 밝혀졌는데, 7.6 내지 8.1의 생성되는 pH를 가졌다. 칼슘 락테이트 글루코네이트 염은 평가된 다른 염들 대비 더 낮은 칼슘 함량을 가짐으로써, 일부 실시양태에서는 그것이 바람직하지 않을 수 있다.

[0045] <표 2>

시험	성분	중량 (mg)		관찰	pH	
		시험 1	시험 2		시험 1	시험 2
1	수돗물	NA	NA	NA	7.55	7.44
2	칼슘 클로라이드 2수화물	44.0	44.1	용해됨 (1 분)*	7.65	7.67
3	칼슘 글리세로포스페이트	63.1	63.3	용해됨 (1 분)*	8.08	8.07
4	칼슘 락테이트 글루코네이트	133.4	133.3	용해됨 (1 분)*	7.73	7.74

* 양 시험에서 동일한 관찰

[0046]

[0047] 실시예 3

[0048] 하기 표 3 내지 5는 상이한 칼슘 공급원들의 조합에서 수행된 시험들의 설명을 제공하는 바, 각 표는 상이한 칼슘 및 나트륨 포스페이트 염들의 혼합물을 기술한다. 해당 농도에서 양 칼슘 염은 이염기성 나트륨 포스페이트와 비상용성이라는 것이 발견되었다. 글리세로포스페이트 염이 액체 조성물에서 더 높은 pH로 이어진다는 것도 발견되었다.

[0049] <표 3>

항목	성분 명칭	mg / 단위	칭량	30 ml 물에서의 용해도	pH
a	이염기성 나트륨 포스페이트	27	27.1	용해되지 않음 (약간 불투명)	5.81
b	일염기성 나트륨 포스페이트	17	18.3		
c	칼슘 클로라이드 2수화물	44	44.1		

[0050]

[0051] <표 4>

항목	성분 명칭	mg / 단위	칭량	30 ml 물에서의 용해도	pH
a	이염기성 나트륨 포스페이트	27	27.5	용해되지 않음 (약간 불투명)	5.91
b	일염기성 나트륨 포스페이트	17	18.5		
c	칼슘 클로라이드 2수화물	44	44.4		

[0052]

[0053] <표 5>

항목	성분 명칭	mg / 단위	칭량	30 ml 물에서의 용해도	pH
a	이염기성 나트륨 포스페이트	27	27.1	용해되지 않음 (약간 불투명)	6.76
b	일염기성 나트륨 포스페이트	17	17.9		
c	칼슘 클로라이드 2수화물	67	67.9		

[0054]

[0055] 실시예 4

[0056] 다양한 제제들의 가시적 용해도 및 pH 수준을 평가하기 위하여, 하기의 시험들을 수행하였다. 실시예 4a, 4b 및 4c에서는 실리카를 그것이 pH 또는 다른 성분들의 용해도에 영향을 주지 않기 때문에 실제로는 포함시키지 않았으나, 예정 제제에서의 그의 양은 하기 표 7-9에 나타난 바와 같다. 실시예 4d 및 4e는 인베이드 사의 원래의 성분을 함유하지 않았으며, 실리카 (콜로이드성 이산화 규소)가 블렌드의 일부였다. 모든 로트는 주걱을 사용하여 성분들을 손으로 건조 블렌딩하는 것에 의해 제조하였다. 제제 세부사항, 가시적 용해도 및 실험 pH 는 하기는 물론, 표 6 내지 10에서 찾아볼 수 있다.

[0057] 실시예 4a는 표 6에 나타난 성분 및 백분율을 사용하여 참조 블렌드로서 제조하였다. 예상대로, 이와 같은 제제는 실온에서 30 ml 물과 혼합되었을 때 침전을 초래하였다.

[0058] <표 6>

항목	성분 명칭	%	mg / 단위	30 ml 수돗물에서의 용해도	pH
a	무수 이염기성 나트륨 포스페이트	4.98%	26.78	불투명한 현탁액 (입자 침전)	6.88
b	무수 일염기성 나트륨 포스페이트	3.17	17.04		
c	칼슘 클로라이드 2수화물	8.14%	43.82		
d	결정질 나트륨 클로라이드	75.11%	404.11		
e	나트륨 비카르보네이트	8.14%	43.82		
f	실리카	0.45%	2.43		
합계		100.00%	538.00		

[0059]

[0060] 실시예 4b는 나트륨 클로라이드 원래의 양을 100 mg만큼 (404.11 mg에서 304.11 mg으로) 감소시켜 538.0 mg 대신 438.0 mg의 최종 분말 블렌드를 생성시키는 것에 의해 제조하였다. 성분 및 그의 양을 표 7에 나타내었다. 이와 같은 제제 역시 실온에서 30 ml의 물과 혼합되었을 때 침전을 산출하였다.

[0061] <표 7>

항목	성분 명칭	%	mg / 단위	30 ml 수돗물에서의 용해도	pH
a	무수 이염기성 나트륨 포스페이트	6.11%	26.78	불투명한 현탁액 (입자 침전)	6.93
b	무수 일염기성 나트륨 포스페이트	3.89%	17.04		
c	칼슘 클로라이드 2수화물	10.00%	43.82		
d	결정질 나트륨 클로라이드	69.43%	304.11		
e	나트륨 비카르보네이트	10.00%	43.82		
f	실리카	0.55%	2.43		
합계		100.00%	438.00		

[0062]

[0063] 실시예 4c는 이염기성 나트륨 포스페이트 없이 원래의 제제에 사용되었던 칼슘 클로라이드 2수화물 염을 칼슘 글리세로포스페이트 염으로 대체하는 것에 의해 제조하였다 (표 9). 이염기성 나트륨 포스페이트 없이 생성된 분산액은 흐릿하였으나, 현탁액 중 입자 및 눈에 보이는 침전물은 관찰되지 않았다.

[0064] <표 8>

항목	성분 명칭	%	mg / 단위	30 ml 수돗물에서의 용해도	pH
a	무수 이염기성 나트륨 포스페이트	0.00%	0	흐릿한 외관	7.02
b	무수 일염기성 나트륨 포스페이트	3.21%	17.04		
c	칼슘 글리세로포스페이트	11.87%	62.93		
d	결정질 나트륨 클로라이드	76.20%	404.11		
e	나트륨 비카르보네이트	8.26%	43.82		
f	실리카	0.46%	2.43		
합계		100.00%	530.33		

[0065]

[0066] 실시예 4d는 실시예 4c에 사용되었던 성분들에 무수 이염기성 나트륨 포스페이트를 첨가하는 것에 의해 제조하였다 (표 10). 포스페이트 수준은 감소시켰다. 생성되는 분산액이 흐릿하였으나, 현탁액 중 입자 및 눈에 보이는 침전물은 관찰되지 않았으므로, 이와 같은 실험은 이염기성 나트륨 포스페이트와 칼슘 클로라이드에 비해 칼슘 글리세로포스페이트의 향상된 상용성을 보여준다.

[0067] <표 9>

항목	성분 명칭	%	mg / 단위	30 ml 수돗물에서의 용해도	pH
a	무수 이염기성 나트륨 포스페이트	2.57%	13.78	약간 흐릿한 현탁액 외관	7.23
b	무수 일염기성 나트륨 포스페이트	1.64%	8.77		
c	칼슘 글리세로포스페이트	11.74%	62.93		
d	나트륨 클로라이드	75.42%	404.11		
e	나트륨 비카르보네이트	8.18%	43.82		
f	콜로이드성 이산화 규소	0.45%	2.43		
합계		100.00%	535.83		

[0068]

[0069] 실시예 4e를 표 10에 제시하였는데, 이는 (실시예 4a와 같은 원래의 비에 대비하여) 나트륨 비카르보네이트의 비를 감소시키고 이염기성 및 일염기성 나트륨 포스페이트의 비를 증가시키는 것에 의해 제조하였다. 수득된 pH는 7.0에 가까웠다. 포스페이트 및 칼슘 함량이 원래의 뉴트라샬 제제와 동등하고, 생성되는 분산액이 흐릿하였으나 현탁액 중 입자 및 눈에 보이는 침전물은 관찰되지 않았으므로, 이와 같은 제제는 유망한 것으로 간주되었다.

[0070] <표 10>

항목	성분 명칭	%	mg / 단위	30 ml 수돗물에서의 용해도	pH
a	무수 이염기성 나트륨 포스페이트 분말	4.98%	26.78	약간 흐릿한 현탁액 외관	6.95
b	무수 일염기성 나트륨 포스페이트	3.17%	17.04		
c	칼슘 글리세로포스페이트	11.64%	62.65		
d	나트륨 클로라이드	75.11%	404.11		
e	나트륨 비카르보네이트	4.65%	25.0		
f	콜로이드성 이산화 규소	0.45%	2.43		
합계		100.00%	538.00		

[0071]

[0072] 실시예 4e의 ICP 결과를 바탕으로, 실시예 4f에 비해 2중 나트륨 포스페이트 염의 양을 감소시키고 칼슘 글리세로포스페이트 비를 증가시키는 것에 의해 실시예 4f를 제조하였다 (표 11). 목적은 포장 당 칼슘 이온 22,000

내지 25,000 ppm 및 포스페이트 이온 65,000 내지 70,000 ppm (포스페이트로서)의 비를 수득하는 것이었다.

[0073] 수득된 pH는 7.23으로 실시예 4e에 비해 약간 더 높았으나, 여전히 6.5-7.5의 허용가능한 범위였다. 생성된 분산액은 약간 흐릿하였으나, 실시예 4e에 비해서는 덜하였다.

[0074] <표 11>

항목	성분 명칭	%	mg / 단위	30 ml 수돗물에서의 용해도	pH
a	무수 이염기성 나트륨 포스페이트	1.31%	7.05	매우 약간 흐릿한 현탁액 외관	7.23
b	무수 일염기성 나트륨 포스페이트	0.83%	4.49		
c	칼슘 글리세로포스페이트	13.37%	71.92		
d	나트륨 클로라이드	79.12%	425.65		
e	나트륨 비카르보네이트	4.89%	26.33		
f	콜로이드성 이산화 규소	0.48%	2.56		
합계		100.00%	538.00		

[0075]

[0076] 요약하면, 이염기성 나트륨 포스페이트와 칼슘 클로라이드 조합의 상대적으로 높은 불용성이 눈에 보이는 입자 및 침전물을 생성시킨다는 것이 발견되었다. 놀랍게도, 칼슘 글리세로포스페이트의 사용이 이염기성 나트륨 포스페이트와의 조합에서 향상된 용해도를 나타내었으며, 흐릿한 제구성 분산액으로 이어졌지만, 눈에 보이는 입자 또는 눈에 보이는 침전물은 관찰되지 않았다.

[0077] 칼슘 글리세로포스페이트를 사용하는 것에 관한 전기 실시예들에 의해 발견된 다른 장점은 (1) 제제 중 나트륨 비카르보네이트의 감소를 가능케 하는 증가된 pH; 및 (2) 칼슘 클로라이드에 대비해 감소된 로트벨 가변성 및 취급 문제이다. 실제로, 칼슘 클로라이드 2수화물은 극히 흡습성이다. 물 함량은 저장 조건은 물론, 환경적 조건 및 제조 기간에 따라서도 달라진다. 습기는 분말이 물과 혼합되었을 때 칼슘 및 포스페이트 분자가 반응하여 불용성인 $Ca_3(PO_4)_2$ (삼염기성 칼슘 포스페이트)을 형성하도록 함으로써, 침전을 생성시킬 수 있다.

[0078] 실시예 4f는 약 22,000 내지 약 25,000 ppm의 칼슘 이온 함량, 약 65,000 내지 약 70,000 ppm의 포스페이트 이온 함량, 및 약 6.5 내지 약 7.5의 pH라는 목적과 특히 일치한다. 더 구체적으로, 그것은 22,923 ppm의 칼슘 이온 함량 계산치 및 69,944 ppm의 포스페이트 이온 함량 계산치 (포스페이트로서)를 가졌다. 둘 모두는 분말 중 고체 성분의 중량 백분율을 기준으로 계산된 것이다.

[0079] 전기한 실시양태 및 상세한 설명에서, 실질적으로 동일한 분말 또는 액체 중 칼슘 함량을 수득하기 위해서는 칼슘 락테이트 글루코네이트의 양이 칼슘 글리세로포스페이트 양의 약 2.1배로 증가되어야 한다는 것을 제외하면, 칼슘 글리세로포스페이트 대신 칼슘 락테이트 글루코네이트가 사용될 수 있다.

[0080] 명세서에서 기술된 조성물과 관련하여, 본 명세서는 기술된 방법에서의 해당 조성물들 중 어느 것의 사용 방법에 대한 설명도 제공하는 것으로 하고자 한다. 명세서에서 기술된 제조 방법과 관련하여서는, 본 명세서가 본원에서 기술된 조성물들 중 어느 것의 제조에 대한 설명도 제공하는 것으로 하고자 한다.

[0081] 특허, 특허 출원 및 공개를 포함하여, 본원에서 인용된 모든 참고문헌은 그 전체가 의거 참조로써 개재된다.

[0082] 일반적으로, 용어들은 적어도 부분적으로는 문맥상의 용법으로부터 이해될 수 있다. 예를 들어, "및", "또는" 또는 "및/또는"과 같은 용어들은 문맥상 달리 지정되지 않는 한 호환가능하게 사용된다. 또한, 본원에서 사용될 때의 "1종 이상"이라는 용어는 적어도 부분적으로는 문맥에 따라 단수의 의미로 임의의 성분을 기술하는 데에 사용될 수 있거나, 또는 복수의 의미로 특징, 구조 또는 특성들의 조합을 기술하는 데에 사용될 수 있다. 마찬가지로, "a", "an" 또는 "the"와 같은 용어들 역시 문맥상 달리 표시되지 않는 한 단수의 용법을 전달하거나 복수의 용법을 전달하는 것으로 이해될 수 있다. 본원에서 사용될 때의 "일 실시양태에서"라는 구가 반드시 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니며, 본원에서 사용될 때의 "또 다른 실시양태에서"라는 구가 반드시 다른 실시양태를 지칭하는 것은 아니다. 예를 들면, 청구되는 주제는 예시되는 실시양태들 전부 또는 일부의 조합을 포함하는 것으로 하고자 한다.

[0083] 범위는 "약" 일 특정 값으로부터, 및/또는 "약" 또 다른 특정 값까지로 표현될 수 있다. 그와 같은 범위가 표현되는 경우, 또 다른 측면은 일 특정 값 및/또는 정확히 다른 특정 값까지를 포함한다. 마찬가지로, "약"이라

는 선행사의 사용에 의해 개략치로서 값이 표현되는 경우, 특정 값이 또 다른 측면을 형성하며 본 발명자들에 의해 개시되는 것으로 이해되게 된다. 본원에서 개시되는 수많은 값들이 존재한다는 것, 그리고 각 값이 그 값 자체에 대하여 "약" 그 특정 값으로도 본원에서 개시된다는 것 또한 양해된다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되는 경우라면, "약 10" 역시 개시되는 것이다.

[0084]

본 발명의 구체적인 요소, 실시양태 및 적용분야를 나타내고 기술하였지만, 특히 전기한 교시에 비추어 본 개시 내용의 영역에서 벗어나지 않고도 관련 기술분야 통상의 기술자에 의해 변형이 이루어질 수 있으므로, 당연히 본 발명이 거기에 제한되는 것은 아님이 이해될 것이다.