



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0107149
(43) 공개일자 2017년09월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/36 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 8/36 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2016-0030693
(22) 출원일자 2016년03월15일
심사청구일자 2016년03월15일

(71) 출원인
최한준
경기도 수원시 영통구 청명로 100 ,422동101호
(영통동, 건영1차아파트)
(72) 발명자
최한준
경기도 수원시 영통구 청명로 100 ,422동101호
(영통동, 건영1차아파트)
김현희
서울특별시 관악구 남부순환로216길 15, 506 (봉천동)
(74) 대리인
특허법인 태웅

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 카르노스산을 이용한 치아우식증 및 치주질환 개선용 조성물

(57) 요약

본 발명은 디스크 확산법과 액체배지 회석법을 통해 치아우식증의 원인균인 스트렙토코커스 뮤탄스와 치주질환의 원인균인 포피로모나스 진지발리스에 대해 항균 활성을 가짐을 확인된 카르노스산을 이용한 치아우식증 및 치주질환 개선용 조성물을 개시한다.

대표도 - 도1



R1 in olive oil



R1 in EtOH

1: 5%
2: 2.5%
3: 1.25%
4: Oil or EtOH
5: DIW

(52) CPC특허분류

A61K 31/192 (2013.01)

A61Q 11/00 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/312 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

카르노스산을 유효성분으로 포함하는 치아우식증 개선용 조성물.

청구항 2

카르노스산을 유효성분으로 포함하는 치주질환 개선용 조성물.

청구항 3

카르노스산을 유효성분으로 포함하는 스트렙토코커스 뮤탄스 또는 포피로모나스 진지발리스에 대한 항균용 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조성물은 구강청정제 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조성물은 치약 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조성물은 식품 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 조성물은 약제학적 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 카르노스산(Carnosic acid, CAS #3650-09-7)을 이용한 치아우식증 및 치주질환 개선용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 국민의 생활수준 향상과 의료기술 발달로 평균수명이 연장되면서 고령인구의 삶의 질을 높이기 위한 구강건강 관리의 중요성이 커지고 있다. 구강건강이 문제가 되어 치아상실까지 유발할 수 있는 대표적인 질환으로 치아우식증과 치주질환이 있다. 2013년 보건복지부의 자료에 따르면, 우리나라 성인 남성의 영구치우식 경험율은 87% 수준이었으며, 여성은 90% 이었다. 또한 우리나라 성인의 만 30세 이상 치주질환 유병률은 2007년부터 2012년까지 감소하다가 2013년에는 다시 증가하였고, 성인 세 명 중에 한명은 치주질환에 이완된 것으로 조사되었다.
- [0003] 치아우식증은 세계인구의 80% 이상이 경험하고 있으며 서구 일부 선진국에서 1970년대 이후 지속적으로 발병이 감소하고 있으나 우리나라를 비롯하여 동유럽과 일부 아프리카 지역 등에서는 아직도 증가하고 있다(Nishi et al., 2002 Community Dent Oral Epidemiol 2002 30:296-301.). 치아우식증은 여러 가지 동통을 유발할 뿐 아니라, 계속적으로 진행되면 치근단, 치조골 파괴 및 치아 상실을 유발한다. 치아우식증 발생은 식이습관 및 구강 내 미생물과 깊은 관련이 있으며 인체 구강에 서식하는 약 750여종에 달하는 미생물 중 치아우식증을 대표하는 원인균은 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus Mutans*)로 알려져 있다(Loesche WJ. Medical Microbiology 1996 (4th ed.); Kilian Clarke J. Br J Exp Pathol. 1924 Jun; 5(3): 141147.; 김혜영, 서울대학교 대학원 박사학위논문 2002).
- [0004] 구강 내에서 스트렙토코커스 뮤탄스가 당분 등을 접하게 되면 치아 사이에 polysaccharide 결정체를 만들어 저장하게 된다. 치아 피막에 부착하여 glucosyltransferase(GTase) 효소의 작용으로 불용성 글루칸(glucan)을 합성한다. 합성된 글루칸은 균 사이의 결합력을 증가시키고 신진대사 폐기물로 형성된 젖산이 polysaccharide 결정체 아래에 축적하여 농축된다. 이렇게 농축된 고농도의 젖산은 치아 구성성분인 인산칼슘 중 Ca^{2+} 를 녹아내리게 하여 치아 표면 법랑질에 구멍을 내며 치아우식증을 유발하는 것으로 알려져 있다(Sigmund, SS et al., 1992 J. Periodontol. 63:322-331.; Kim et al., Hyunmoonsa 2009 19:307-316). 이에 따라 치아우식증을 예방하기 위하여 스트렙토코커스 뮤탄스에 효과적인 항균제나 GTase의 억제 활성을 보유한 물질을 탐색이 활발하게 진행되고 있다.
- [0005] 치주질환은 치은출혈과 종창, 치주낭의 형성, 부착치은의 상실, 치조골의 파괴 및 구취와 같은 다양한 임상적인 증상을 나타낸다(Ali RW et al., J. Clin. Periodontol. 1997 24:830-835; Socransky SS et al., J. Clin.Periodontol. 1998 15:440-444). 치주질환은 병의 정도에 따라 치은염(gingivitis)과 치주염(periodontitis)으로 나눌 수 있는데 비교적 가볍고 회복이 빠른 형태의 치주질환으로 잇몸 즉, 치은출혈 등 연조직에만 국한된 형태를 치은염이라 하고, 이러한 염증이 잇몸과 잇몸뼈(치조골) 주변까지 진행되어 치조골의 흡수 등이 일어나는 경우에는 치주염이라 한다(petersen and Ogawa, J Periodontol. 2005 76:2187-2193).
- [0006] 치주질환은 감염성 원인인 가장 일반적인 만성 질환 중 하나로, 진단 상태에 따르는 하지만 10~60%의 성인이 갖고 있는 것으로 알려졌다(Xiong X et al., BJOG. 2006 113:135-143; Papapanou PN. Ann Periodontol. 1996 1:1-36; Albandar JM and Rams TE, Periodontol. 2002;29, 7-10). 치주질환은 구강 내 치태라는 생물막(biofilm)에 공존하는 미생물들과 염증작용을 유발하는 미생물 분비물들에 의해 발생하는 특이한 염증성 질환이며(Feng Z and Weinberg A, Periodontol. 2006, 40:50-76.) 미흡한 구강관리, 흡연, 고령화 등에 의해 촉발된다(Burt, J Periodontol. 2005 76:1406-1419).
- [0007] 치주질환의 원인균은 치은을 중심으로 그 하방에 존재하는 치은연하치태(subgingival plaque)에 존재하는 미생물 중 소위 complex라고 명명되는 군에 속한 균 중 포르피로모나스 진지발리스(*Porphyromonas gingivalis*)가 대표적으로 알려져 있다.
- [0008] 포르피로모나스 진지발리스는 숙주조직과 세포에 부착 또는 침투하는 과정에서 대사산물 또는 세포벽 구성성분인 리포폴리사카라이드(Lipopolysaccharide), nuclease, leukotoxin, 황화수소 등의 병원성 물질을 내어 주변 치주조직에 염증 반응을 일으킨다. 이때 숙주 세포에서 생산되는 사이토카인(cytokine), 그리고 사이토카인에 반응하여 생산된 면역계 물질이 치주조직을 더욱 파괴하게 된다(Noda D et al. J Periodontal Res. 2007 42(6): 566-571; Dong Chen et al., 2008 Pharmacology 82(4): 264-269). 치주세포에서 염증 반응이 유도되면 비활성형의 콜라게나제(collagenase)를 비롯한 매트릭스 메탈로프로테나제(matrix metalloproteinase, MMPs)의 활성이 높아지거나 이들의 분비가 자극된다. 매트릭스 메탈로프로테나제는 다형핵백혈구, 대식세포, 치은섬유아세포, 골세포와 같은 다양한 세포로부터 분비되는 칼슘 및 아연 의존 펩티다제로 중성의 pH에서 작용하며, 기질로서는 다양한 세포외기질을 이용하는데 콜라게나제 등의 매트릭스 메탈로프로테나제는 치주조직의 기질인 콜라겐(collagen) 등을 분해하여 국소적인 조직파괴를 일으키며 잇몸 퇴축을 유발한다(Jeng AY et al., Bioorg Med

Chem Lett 1998 8: 897.; Emingil G et al., J Clin Periodontol 2008 35(3): 221-229). 이와 같은 진행에 따라 결합조직의 부착상실 및 치조골 상실은 치아 상실로 이어지게 된다.

[0009] 만성질환인 치아우식증 또는 치주질환을 치료하기 위하여 일반 항균제 또는 소염제를 지속적인 복용할 경우엔 소화기장애, 과민반응, 신장독성, 구강내 독성, 치아변색 등 여러 부작용이 나타날 수 있기 때문에 해당 질환에 특이적이며 안전성이 높은 천연물질을 탐색이 지속적으로 시도되고 있다. 이에 따라 한국등록특허 제1015449390000호에서는 진교 추출물을 유효성분으로 포함하는 치아우식증 예방 또는 치료용 조성물을 개시하고 있으며 한국등록특허 제1015069950000호에서는 오리나무 수피 추출물, 한국등록특허 제1013158050000호에서는 씌마귀 추출물, 한국등록특허 제1012952420000호에서는 구맥 추출물을 유효성분으로 포함하는 치아우식증 예방 또는 치료용 조성물을 개시하고 있다. 또한 한국등록특허 제1008716280000호에서는 비틀대모자반 추출물, 한국등록특허 제1012808680000호에서는 야콘 추출물을 포함하는 포피로모나스 진지발리스 항균 조성물 또는 치주질환 예방용 조성물을 개시하는 등 활발한 연구가 진행되고 있다.

[0010] 본 발명은 치아우식증의 원인균인 스트렙토코커스 뮤탄스와 치주질환의 원인균인 포피로모나스 진지발리스에 대한 카르노스산의 항균 활성을 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 목적은 카르노스산을 이용한 치아우식증 및 치주질환 개선용 조성물을 제공하는 데 있다.

[0012] 본 발명의 다른 목적이나 구체적인 목적은 이하에서 제시될 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명은 아래의 실시예 및 실험예에서 확인되는 바와 같이, 디스크 확산법과 액체배지 회석법을 통해 카르노스산이 치아우식증의 원인균인 스트렙토코커스 뮤탄스와 치주질환의 원인균인 포피로모나스 진지발리스에 대해 항균 활성을 가짐을 확인함으로써 완성된 것이다.

[0014] 상기 카르노스산은 로즈마리(*Rosmarinus officinalis*), 셀비어(*Salvia officinalis*) 등에서 발견되는 벤젠다이올 아비에탄 디테르펜(benzenediol abietane diterpene)으로서, 강력한 항산화능을 가지고 있으며, 유방암 세포, 난소암 세포, 전립선암 세포 등에서 세포자멸(apoptosis)을 유발함으로써 항암 활성을 가진다고 보고되어 있는 화합물이다(International Journal of Molecular Sciences. 2014;15(7)12698-12713).

[0015] 진술한 바를 고려할 때, 본 발명은 일 측면에 있어서, 카르노스산을 유효성분으로 포함하는 치아우식증 개선용 조성물로 파악할 수 있고, 다른 측면에 있어서는 카르노스산을 유효성분으로 포함하는 치주질환 개선용 조성물로 파악할 수 있으며, 다른 측면에 있어서는 카르노스산을 유효성분으로 포함하는 스트렙토코커스 뮤탄스 또는 포피로모나스 진지발리스에 대한 항균용 조성물로 파악할 수 있다.

[0016] 본 명세서에서 "유효성분"이란 단독으로 목적하는 활성을 나타내거나 또는 그 자체는 활성이 없는 담체와 함께 활성을 나타낼 수 있는 성분을 의미한다.

[0017] 또 본 명세서에서, "개선"이란 대상 질환인 치아우식증 또는 치주질환의 예방, 치료 또는 증상의 경감을 포함하는 의미이다.

[0018] 본 발명의 치아우식증 개선용 조성물, 치주질환 개선용 조성물 또는 스트렙토코커스 뮤탄스 또는 포피로모나스 진지발리스에 대한 항균용 조성물(이하 통칭하여 "본 발명의 조성물")은 그 유효성분인 카르노스산을 스트렙토코커스 뮤탄스 또는 포피로모나스 진지발리스에 대한 항균 활성 등을 나타낼 수 있는 한 용도, 제형, 배합 목적 등에 따라 임의의 양(유효량)으로 포함할 수 있는데, 통상적인 유효량은 조성물 전체 중량을 기준으로 할 때 0.001 중량 % 내지 99.999 중량 % 범위 내에서 결정될 것이다. 여기서 "유효량"이란 스트렙토코커스 뮤탄스 또는 포피로모나스 진지발리스에 대한 항균 효과를 유도할 수 있는 유효성분의 양을 말한다. 이러한 유효량은 당업자의 통상의 능력 범위 내에서 실험적으로 결정될 수 있다.

[0019] 본 발명의 조성물은 구체적인 양태에 있어서, 식품 조성물로서 파악할 수 있다.

- [0020] 본 발명의 식품 조성물은 어떠한 형태로도 제조될 수 있으며, 예컨대 차, 주스, 탄산음료, 이온음료 등의 음료류, 우유, 요구르트 등의 가공 유류, 껌류, 떡, 한과, 빵, 과자, 면 등의 식품류, 정제, 캡슐, 환, 과립, 액상, 분말, 편상, 페이스트상, 시럽, 젤, 젤리, 바 등의 건강기능식품 제제류 등으로 제조될 수 있다. 또 본 발명의 식품 조성물은 법률상·기능상의 구분에 있어서 제조·유통 시점의 시행 법규에 부합하는 한 임의의 제품 구분을 뗄 수 있다. 예컨대 건강기능식품에관한법률에 따른 건강기능식품이거나, 식품위생법의 식품공전(식약처 고시, 식품의 기준 및 규격)상 각 식품유형에 따른 과자류, 두류, 두유류, 발효음료류, 특수용도식품 등일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 식품 조성물에는 그 유효성분 이외에 식품첨가물이 포함될 수 있다. 식품첨가물은 일반적으로 식품을 제조, 가공 또는 보존함에 있어 식품에 첨가되어 혼합되거나 침윤되는 물질로서 이해되는데, 식품과 함께 매일 그리고 장기간 복용되므로 그 안전성이 보장되어야 한다. 식품위생법에 따른 식품첨가물공전(식약처 고시, 식품첨가물 기준 및 규격)에는 안전성이 보장된 식품첨가물이 화학적 합성품, 천연 첨가물, 혼합 제제류로 구분하여 한정적으로 규정되어 있다.
- [0022] 이들 식품첨가물은 기능적 측면에 있어서는 감미제, 풍미제, 보존제, 유효제, 산미료, 점증제 등으로 구분될 수 있다.
- [0023] 감미제는 식품에 적당한 단맛을 부여하기 위하여 사용되는 것으로, 천연의 것이거나 합성된 것을 사용할 수 있다. 바람직하게는 천연 감미제를 사용하는 경우인데, 천연 감미제로서는 옥수수 시럽 고형물, 꿀, 수크로오스, 프룩토오스, 락토오스, 말토오스 등의 당 감미제를 들 수 있다.
- [0024] 풍미제는 맛이나 향을 좋게 하기 위하여 사용될 수 있는데, 천연의 것과 합성된 것 모두 사용될 수 있다. 바람직하게는 천연의 것을 사용하는 경우이다. 천연의 것을 사용할 경우에 풍미 이외에 영양 강화의 목적도 병행할 수 있다. 천연 풍미제로서는 사과, 레몬, 감귤, 포도, 딸기, 복숭아 등에서 얻어진 것이거나 녹차잎, 둥굴레, 대잎, 계피, 국화 잎, 자스민 등에서 얻어진 것일 수 있다. 또 인삼(홍삼), 죽순, 알로에 베라, 은행 등에서 얻어진 것을 사용할 수 있다. 천연 풍미제는 액상의 농축액이나 고형상의 추출물일 수 있다. 경우에 따라서 합성 풍미제가 사용될 수 있는데, 합성 풍미제는 에스테르, 알콜, 알데하이드, 테르펜 등이 이용될 수 있다.
- [0025] 보존제로서는 소듐 소르브산칼슘, 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 벤조산칼슘, 벤조산나트륨, 벤조산칼륨, EDTA(에틸렌디아민테트라아세트산) 등이 사용될 수 있고, 또 유효제로서는 아카시아검, 카르복시메틸셀룰로스, 잔탄검, 펙틴 등을 들 수 있으며, 산미료로서는 연산, 말산, 푸마르산, 아디프산, 인산, 글루콘산, 타르타르산, 아스코르브산, 아세트산, 인산 등이 사용될 수 있다. 산미료는 맛을 증진시키는 목적 이외에 미생물의 증식을 억제할 목적으로 식품 조성물이 적정 산도로 되도록 첨가될 수 있다.
- [0026] 점증제로서는 현탁화 구형제, 침강제, 겔형성제, 팽화제 등이 사용될 수 있다.
- [0027] 본 발명의 식품 조성물은 전술한 바의 식품첨가물 이외에, 기능성과 영양성을 보충, 보강할 목적으로 당업계에 공지되고 식품첨가물로서 안정성이 보장된 생리활성 물질이나 미네랄류를 포함할 수 있다.
- [0028] 그러한 생리활성 물질로서는 녹차 등에 포함된 카테킨류, 비타민 B1, 비타민 C, 비타민 E, 비타민 B12 등의 비타민류, 토코페롤, 디벤조일티아민 등을 들 수 있으며, 미네랄류로서는 구연산 칼슘 등의 칼슘 제제, 스테아린 산마그네슘 등의 마그네슘 제제, 구연산철 등의 철 제제, 염화 크롬, 요오드칼륨, 셀레늄, 게르마늄, 바나듐, 아연 등을 들 수 있다.
- [0029] 본 발명의 식품 조성물에는 전술한 바의 식품첨가물이 제품 유형에 따라 그 첨가 목적을 달성할 수 있는 적량으로 포함될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 식품 조성물에 포함될 수 있는 기타의 식품첨가물과 관련하여서는 식품공전이나 식품첨가물 공전을 참조할 수 있다.
- [0031] 본 발명의 조성물은 다른 구체적인 양태에 있어서는 약제학적 조성물로 파악될 수 있다.
- [0032] 본 발명의 약제학적 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하여 당업계에 공지된 통상의 방법으로 구강청정제 조성물 제형 또는 치약 조성물 제형 등의 의약품 제형, 경구용 제형 또는 비경구용 제형 등의 의약품 제형으로 제조될 수 있다. 여기서 "약제학적으로 허용되는" 의미는 유효성분의 활성을 억제하지 않으면서 적용(처방) 대상이 적용 가능한 이상의 독성을 지니지 않는다는 의미이다.
- [0033] 본 발명의 조성물이 구강청정제 조성물 제형, 치약 조성물 제형으로 제조될 경우, 페이스트상, 분말상, 분무상

또는 액상(가글상)으로 제조될 수 있으며, 본 발명의 유효성분인 카르노스산을 포함하는 이외에, 충치 예방 약효 성분, 연마제 성분, 습윤제 성분, 결합제 성분, 기포제 성분, 감미제 성분, 향료 성분 및 색소 성분으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 성분을 추가로 포함할 수 있다.

[0034] 상기 충치 예방 약효 성분으로서 불화나트륨, 불화인산나트륨, 불화아민, 불화주석, 클로로헥시딘, 세틸피리디움 클로라이드, 트리클로산, 자일리톨, 죽염 및 프로폴리스으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 성분을 사용할 수 있다.

[0035] 또 상기 연마제 성분으로서 침강실리카, 실리카겔, 지르코늄실리케이트, 인산일수소칼슘, 무수인산일수소칼슘, 함수알루미늄, 경질탄산칼슘, 중질탄산칼슘, 칼슘피로인산염, 불용성메타인산염 및 알루미늄실리케이트으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상의 성분을 사용할 수 있다.

[0036] 또 상기 습윤제 성분으로서 글리세린, 소르비톨, 자일리톨, 폴리에틸렌글리콜 및 프로필렌글리콜로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상을 사용할 수 있다. 이러한 습윤제 성분은 페이스트 제형을 만드는데 필수적인 베이스 성분으로 치약이 공기 중에 노출될 때 건조, 고화되는 것을 방지하고 치약의 표면에 윤기를 제공할 뿐만 아니라, 종류에 따라서는 양치시 감미 효과를 주는 역할을 한다.

[0037] 또 상기 결합제 성분으로서 수용성의 고분자 종류라면 어떤 것이든 사용할 수 있는데, 바람직하게는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 카라기난류, 잔탄검 등을 사용할 수 있다. 상기 결합제는 고체인 분말 성분과 액체 성분이 분리되지 않게 하는 작용을 한다.

[0038] 또 상기 기포제 성분으로서는 음이온성 계면활성제인 라우릴황산나트륨을 사용하는 것이 바람직하며, 제형의 특성에 따라 보조적으로 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌의 공중합체(폴록사머), 폴리옥시에틸렌경화피마자유 또는 폴리옥시에틸렌솔비탄 지방산에스테르 등의 비이온성 계면활성제를 사용할 수 있다. 이러한 기포제 성분은 제품의 사용감을 증진시키고 세정 작용을 도와주며, 기타 약효 성분의 분산 및 침투를 신속하게 하고, 계면장력을 감소시킴으로서 구강내 이물질을 쉽게 떨어지게 하는 작용을 한다.

[0039] 또 상기 향료 성분, 감미제 성분, 색소 성분 등은 치약 조성물의 사용감을 좋게 하기 위한 것으로, 향료 성분으로는 식용 가능한 것을 사용하는 것이 바람직한데, 그러한 성분으로는 예컨대 멘톨, 페파민트 오일, 스피아민트 오일, 세이지, 유칼립투스, 메틸살리실레이트 또는 과일추출물 등을 들 수 있다.

[0040] 또 상기 감미제 성분으로서는 삭카린나트륨을 사용하는 것이 바람직하며, 상기 색소 성분으로서는 식용색소를 사용하는 것이 바람직하다.

[0041] 본 발명의 약제학적 조성물이 경구용 제형으로 제조될 경우, 적합한 담체와 함께 당업계에 공지된 방법에 따라 분말, 과립, 정제, 환제, 당의정제, 캡슐제, 액제, 겔제, 시럽제, 현탁액, 웨이퍼 등의 제형으로 제조될 수 있다. 이때 약제학적으로 허용되는 적합한 담체의 예로서는 락토스, 글루코스, 슈크로스, 텍스트로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨 등의 당류, 옥수수 전분, 감자 전분, 밀 전분 등의 전분류, 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 마그네슘 스테아레이트, 광물유, 맥아, 젤라틴, 탈크, 폴리올, 식물성유 등을 들 수 있다. 제제화할 경우 필요에 따라 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 및/또는 부형제를 포함하여 제제화할 수 있다.

[0042] 본 발명의 약제학적 조성물이 비경구용 제형으로 제조될 경우, 적합한 담체와 함께 당업계에 공지된 방법에 따라 주사제, 경피 투여제, 비강 흡입제 및 좌제의 형태로 제제화될 수 있다. 주사제로 제제화할 경우 적합한 담체로서는 멸균수, 에탄올, 글리세롤이나 프로필렌 글리콜 등의 폴리올 또는 이들의 혼합물을 들 수 있으며, 바람직하게는 링거 용액, 트리에탄올 아민이 함유된 PBS(phosphate buffered saline)나 주사용 멸균수, 5% 텍스트로스 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있다. 경피 투여제로 제제화할 경우 연고제, 크림제, 로션제, 겔제, 외용액제, 파스타제, 리니멘트제, 에어솔제 등의 형태로 제제화될 수 있다. 비강 흡입제의 경우 디클로로플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 등의 적합한 추진제를 사용하여 에어로졸 스프레이 형태로 제제화될 수 있으며, 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 트윈(tween) 61, 폴리에틸렌글리콜류, 카카오지, 라우린지, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르류, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트류, 소르비탄 지방산 에스테르류 등이 사용될 수 있다.

[0043] 약제학적 조성물의 제제화와 관련하여서는 당업계에 공지되어 있으며, 보다 구체적인 사항은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(19th ed., 1995)] 등을 참조할 수 있다. 상기 문헌은 본 명세서의 일부로서 간주된

다.

[0044] 본 발명의 약제학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태, 체중, 성별, 연령, 환자의 중증도, 투여 경로에 따라 1일 0.001mg/kg ~ 10g/kg 범위, 바람직하게는 0.001mg/kg ~ 1g/kg 범위일 수 있다. 투여는 1일 1회 또는 수회로 나누어 이루어질 수 있다. 이러한 투여량은 어떠한 측면으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 아니 한다.

발명의 효과

[0045] 진술한 바와 같이, 본 발명에 따르면 카르노스산을 이용한 치아우식증 개선용 조성물, 치주질환 개선용 조성물 또는 스트렙토코쿠스 류탄스 또는 포피로모나스 진지발리스에 대한 항균용 조성물을 제공할 수 있다. 본 발명의 조성물은 구충 청량제, 치약, 기능성 식품, 약품 등으로 제품화될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0046] 도 1 및 2는 카르노스산이 스트렙토코쿠스 류탄스 및 포피로모나스 진지발리스에 대해 항균 활성을 가짐을 보여주는 원판 확산법에 따른 결과이다.

도 3은 카르노스산이 스트렙토코쿠스 류탄스에 대한 최소저해농도(MIC) 측정 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 이하 본 발명을 실시예를 참조하여 설명한다. 그러나 본 발명의 범위가 이러한 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[실시예] 스트렙토코쿠스 류탄스 및 포피로모나스 진지발리스에 대한 항균 활성 실험

[0049] 1. 재료 및 방법

[0050] (1) 재료

[0051] 카르노스산은 Sigma(St. Louis, MO, USA)로부터 구입하여 사용하였다. 균주 *S. mutans* KCTC 5316 및 *P. gingivalis* KCTC 5352로 한국생명공학연구소로부터 분양받아 사용하였다. 배지는 *S. mutans* 배양을 위해서는 brain heart infusion 배지를 사용하였고, *P. gingivalis* 배양을 위해서는 Hemin, Menadion과 5% defibrinated sheep blood가 포함된 Trypticase soy 배지가 사용하였다.

[0052] (2) 디스크 확산법을 이용한 정성적 항균 활성 실험

[0053] 시료의 항균성 정성 검사는 디스크 확산법(disc diffusion assay)으로 실험하였다. 시료는 상기 카르노스산(R 1)을 올리브 오일과 95% 에탄올에 각각 녹인 후 1.25%, 2.5%, 5%(w/v)의 농도로 희석하여 사용하였다. 음성 대조군으로는 멸균수, 올리브 오일 및 95% 에탄올을 사용하였다.

[0054] 6 mm paper disc를 멸균처리한 후에 준비된 시료 용액 30 μ l씩을 흡수시켜 건조시켰다. 24 시간 액체 배지에서 배양한 *S. mutans*를 OD₆₀₀ 값이 1.0 이 되도록 희석한 후 100 μ l를 아가 플레이트 위에 도말한 뒤에 준비된 paper disk를 밀착시키고 멸균수 20 μ l로 확산시켰다. 37 °C에서 24 시간 배양한 후 disk 주위의 inhibition zone을 확인하였다. *P. gingivalis*의 경우 혐기성 상태 유지를 위해 gas pak에 넣고 5% H₂, 5% CO₂, 90% N₂의 혼합기체를 가한 후에 37 °C 배양기에서 48 시간 배양한 후에 inhibition zone을 확인하였다.

[0055] (3) 액체배지희석법에 의한 최소저해농도(MIC) 측정

[0056] 카르노스산의 최소저해농도(minimal inhibitory concentration, MIC)를 측정하기 위하여 Lorian법을 개량하여 사용하였다. BHI 액체 배지 3 mL에 *S. mutans* 초기 군수가 1x 10⁶ CFU/mL가 되도록 무균적으로 접종하고 최고농도 125 μ g/mL부터 최저 농도 7.825 μ g/mL 까지 95% 에탄올로 단계적으로 희석한 에탄올에 녹인 카르노스산을 첨가하였다. 37 °C에서 24 시간 배양한 후 microplate reader를 사용하여 650 nm에서 흡광도를 측정하여 성장억제능을 조사하였다. 음성대조군은 멸균수(DIW) 및 95% 에탄올을 사용하였고, 양성대조군으로 ampicillin을 사용하

여 비교하였다. 실험은 triplicate로 3회 반복하여 통계처리하였다.

항균효과는 다음의 공식을 사용하여 나타내었다.

Antimicrobial activity (%)= $A-(B-C)/A \times 100$

A: 대조군 OD650

B: 24시간 후 OD650

C: 시료첨가 후 초기 OD650

2. 실험 결과

(1)디스크 확산법을 이용한 카르노스산의 항균 활성

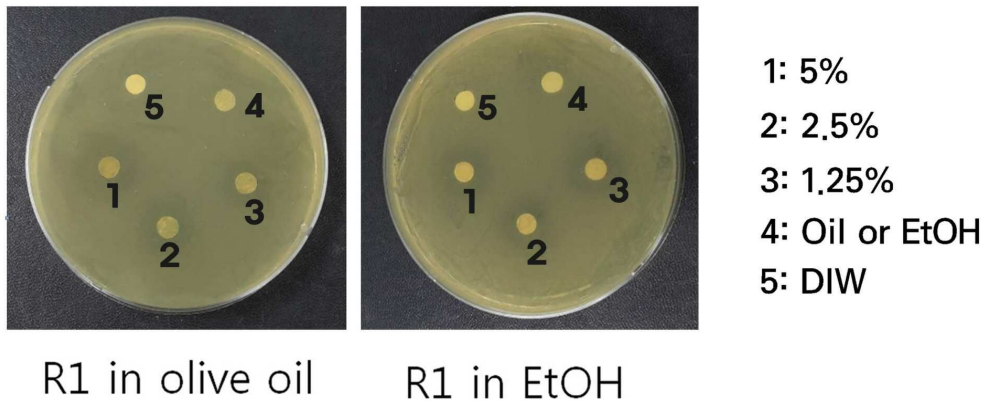
결과를 도 1 및 도 2에 나타내었다. 음성 대조군인 멸균수, 95% 에탄올, 올리브 오일은 *S. mutans*나 *P. gingivalis*의 성장을 저해하지 않았지만, 카르노스산은 올리브 오일에 녹인 것(R1 in olive oil)과 에탄올에 녹인 것(R1 in EtOH) 모두 농도(1.25%, 2.5% 및 5%)에 따라 disk 주변 growth inhibition zone의 크기가 변화를 나타내었다.

(2)*S.mutans*에 대한 최소저해농도(MIC)

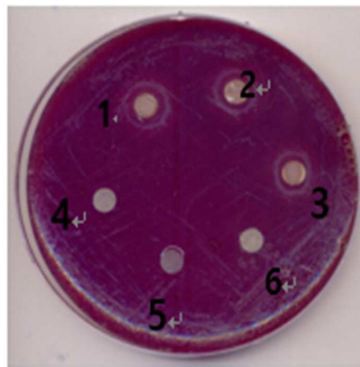
95% 에탄올에 용해시킨 R1의 *S. mutans*에 대한 최소저해농도를 측정한 결과, 도 3에서 보여지는 바와 같이 31.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 나타났다. 이 농도의 카르노스산 항균 효과는 양성대조군으로 사용한 ampicillin(50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)과 유사하게 99.9% 이상의 항균 효과를 나타내었다.

도면

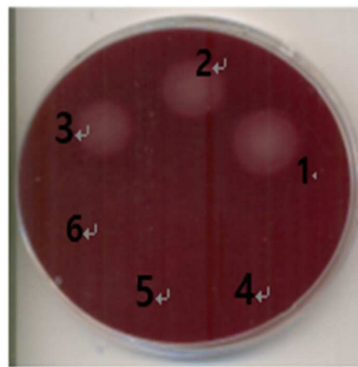
도면1



도면2



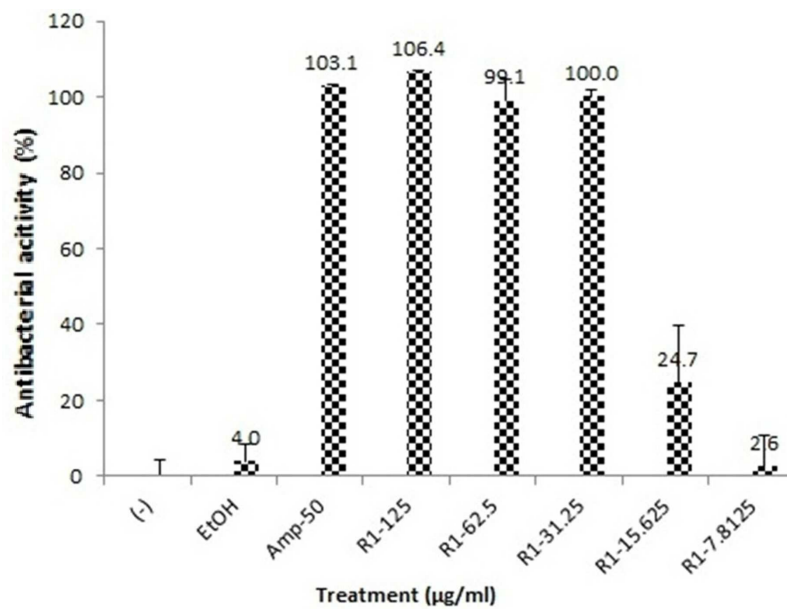
R1 in olive oil



R1 in EtOH

- 1: 5%
- 2: 2.5%
- 3: 1.25%
- 4: DIW
- 5: Oil
- 6: EtOH

도면3



Streptococcus mutans 대한 R1 (in EtOH) 농도별 항균 효과