



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0097495
(43) 공개일자 2015년08월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/27 (2006.01) A61K 33/30 (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01) A61K 8/67 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)
A61K 8/27 (2013.01)
A61K 33/30 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7015478
(22) 출원일자(국제) 2012년12월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년06월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/070497
(87) 국제공개번호 WO 2014/098817
국제공개일자 2014년06월26일

(71) 출원인
콜게이트-파아프올리브컴파니
미합중국뉴욕주뉴욕시파아크아바뉴300
(72) 발명자
하오, 지강
미국 뉴저지 08807 브릿지워터 텐 블록 코트 24
양, 잉
미국 뉴저지 08852 먼마우스 정선 체사피크 로드
49
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
차윤근

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 구강 관리 조성물

(57) 요약

본원에서 경구로 허용가능한 수성 부형제와 항균 성분을 포함하는 구강 관리 조성물로서, 항균 성분이 아연 아스코르빌 인산염을 포함하는 구강 관리 조성물 및 본원에서 개시하는 구강 관리 조성물을 사용하여 구강의 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)

A61K 8/55 (2013.01)

A61K 8/676 (2013.01)

A61Q 11/00 (2013.01)

A61K 2800/92 (2013.01)

(72) 발명자

리우, 찰치앙

미국 뉴저지 08807 브릿지워터 카터렛 로드 1040

수, 귀평

미국 뉴저지 08536 플레인스보로 실버스 레인 40

빈센티, 폴 조셉

미국 뉴저지 07849 제퍼슨 미니싱크 로드 95

특허청구의 범위

청구항 1

경구로 허용가능한 수성 부형제 및 향미생물 성분을 포함하는 구강 관리 조성물로서, 향미생물 성분은 하나 이상의 아연 아스코르빌 인산염을 포함하는 구강 관리 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 아연 아스코르빌 인산염은 아스코르빌포스페이트 아연(II)을 포함하는 것인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 하나 이상의 아연 아스코르빌 인산염은 아스코르빌포스페이트클로리드 아연(II)을 포함하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아연 아스코르빌 인산염은 아스코르빌포스페이트히드록소 아연(II)을 포함하는 것인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 하나 이상의 아연 아스코르빌 인산염은 아스코르빌포스페이트 아연(II), 아스코르빌포스페이트클로리드 아연(II) 및 아스코르빌포스페이트히드록소 아연(II)의 혼합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 아연 아스코르빌 인산염은 조성물에 적어도 3.0 mM의 농도로 있는 것인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 pH는 6 내지 8 범위인 것인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 추가로 계면활성제, 탈감제(desensitizing agent), 미백제, 치석 제거제(tartar control agent), 연마제, 결합제, 증점제, 세정제, 접착제, 거품 조절제(foam modulator), pH 조정제, 구강 촉감제(mouth feel agent), 감미제, 향미료, 착색제, 보존제, 보습제, 불화물 이온 원 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 성분을 포함하는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 치약 형태인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 구강 린스제 형태인 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 또는 동물 대상에서 구강의 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 조성물을 대상의 구강에 적용하는 것을 포함하는 방법에 사용하기 위한 것인 조성물.

청구항 12

구강 관리 조성물에서 향미생물 성분으로서 아연 아스코르빌 인산염의 용도.

청구항 13

인간 또는 동물 대상에서 구강의 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 조성물을 대상의 구강에 적용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 구강 관리 키트.

청구항 15

구강 관리 조성물의 제조 방법으로서,

산화아연의 현탁액을 제조하는 단계;

아스코르빌 인산염의 용액을 제조하는 단계;

산화아연 현탁액과 아스코르빌 인산염 용액을 혼합하는 단계; 및

착물을 형성하도록 산화아연을 아스코르빌 인산염과 반응시키는 단계를 포함하는 제조 방법.

명세서

배경 기술

[0001] 구강 세균은 충치, 치은염과 치주염과 같은 치주 질환, 치석, 구취 및 입 냄새를 포함하여, 구강의 다양한 질병 또는 질환을 야기한다고 알려져 있다. 구강 세균, 및 이들이 원인이 되는 구강 조직의 만성 염증은 또한 심혈관 질환을 포함하여, 다양한 전신 질환에 연루되었다.

[0002] 따라서 항균제를 포함하는 구강 관리 조성물을 제공하는 것이 바람직하다. 많은 항균제가 이전에 사용되었으며, 성공 정도는 달랐다. 아연 화합물, 특히 산화아연이 의미 있는 전망을 나타냈다. 이들의 항미생물 특성 외에, 아연 화합물은 치석을 없앨 수 있고, 결석 형성을 예방할 수 있으며, 입 냄새를 줄일 수 있다. 아연 화합물은 또한 농루 및 치아 과민증과 같은 다른 구강 상태의 치료 및 예방에 사용되었다.

[0003] 이들 가망 있는 특성에도 불구하고, 구강 관리 조성물에서 아연의 사용은 그래도 제한되었다. 많은 항미생물 아연 화합물, 및 특히 산화아연은 낮은 용해도로 불리해진다. 이는 선행 기술의 아연 화합물이 혼입될 수 있는 제제의 범위를 제한한다. 낮은 용해도는 구강 관리 제제의 제조 중 균일한 제품을 성취하는데 어려움을 유발할 수 있다. 따라서 본 기술에서 용해도가 향상된 아연 화합물이 필요하다.

[0004] 일반적으로 항미생물 성분에 고 효능을 제공하는 것이 바람직하다. 효능은 최소 억제 농도(MIC, minimum inhibitory concentration) 측정에 의해 정량화될 수 있다. MIC는 살생물 또는 생물 정역학적(biostatic) 효과를 나타내는데 필요한 최소 농도이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 아연은 바람직하지 못한 감각 자극 특성이 있다고 보고되었고, 구강 자극을 야기할 수 있으므로, 본 기술에서 아연의 유용한 기능성을 유지하면서 더 낮은 용량의 아연을 사용가능하게 하는, 효능이 향상된 아연 화합물이 필요하다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명의 적용성에 대한 추가 영역은 이후 제공되는 상세한 설명으로부터 명백할 것이다. 상세한 설명과 구체적인 실시예는 당연히 본 발명의 바람직한 실시형태를 나타내면서 예시 목적만으로 의도되며, 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다.

[0007] 본 발명의 목적은 수성 매질에서 용해도가 개선되고, 항미생물 효능이 향상된 아연 화합물을 함유하는 구강 관리 조성물을 제공하는 것이다.

[0008] 제1 양태에서, 본 발명은 경구로 허용가능한 수성 부형제(vehicle)와 항미생물 성분을 포함하는 구강 관리 조성물로서, 항미생물 성분은 아연 아스코르빌 인산염(zinc ascorbyl phosphate)을 포함하는 구강 관리 조성물을 제

공한다.

- [0009] 임의로, 아연 아스코르빌 인산염은 아스코르빌포스페이트 아연(II), 아연 아스코르빌포스페이트클로리도 아연(II), 아스코르빌포스페이트히드록소 아연(II), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0010] 임의로, 아연 아스코르빌 인산염은 조성물에 적어도 3.0 mM의 농도로 존재한다.
- [0011] 임의로, 조성물의 pH는 5.5 내지 10, 바람직하게는 6 내지 8 범위이다.
- [0012] 임의로, 조성물은 추가로 계면활성제, 탈감제(desensitizing agent), 미백제, 치석 제거제(tartar control agent), 연마제, 결합제, 증점제, 세정제, 접착제, 거품 조절제(foam modulator), pH 조정제, 구강 촉감제(mouth feel agent), 감미제, 향미제(flavouring), 착색제, 보존제, 보습제, 불화물 이온 원 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 성분을 포함한다.
- [0013] 임의로, 조성물은 치약(dentifrice) 형태이다.
- [0014] 임의로, 조성물은 구강 린스제의 형태이다.
- [0015] 임의로, 조성물은 인간 또는 동물 대상에서 구강의 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 사용하기 위한 것이며, 이 방법은 대상의 구강에 조성물을 적용하는 것을 포함한다.
- [0016] 제2 양태에서, 본 발명은 구강 관리 조성물에서 향미생물 성분으로서 아연 아스코르빌 인산염의 용도를 제공한다.
- [0017] 제3 양태에서, 본 발명은 인간 또는 동물 대상에서 구강의 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상의 구강에 본 발명의 조성물을 적용하는 것을 포함한다.
- [0018] 제4 양태에서, 본 발명은 아연 아스코르빌 인산염을 포함하는 구강 관리 조성물을 포함하는 구강 관리 키트를 제공한다.
- [0019] 제5 양태에서, 본 발명은 산화아연의 현탁액을 제조하는 단계; 아스코르빌 인산염의 용액을 제조하는 단계; 산화아연 현탁액과 아스코르빌 인산염 용액을 혼합하는 단계; 및 산화아연을 아스코르빌 인산염과 반응시켜 복합체를 형성하는 단계를 포함하는 구강 관리 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0020] 아연 아스코르빌 인산염은 선행 기술의 향미생물 성분과 비교하여 용해도와 향미생물 효능이 상당히 더 크다는 사실을 의외로 밝혀냈다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0021] 바람직한 실시형태(들)에 대한 하기 설명은 특성상 예시일 뿐이며, 어느 식으로든 본 발명, 그의 응용 분야, 또는 용도를 제한하려는 것은 아니다.
- [0022] 본 발명의 구강 관리 조성물은 향미생물 성분으로서 작용하는 아연 아스코르빌 인산염 및 경구로 허용가능한 수성 부형제를 포함한다. 아연 아스코르빌 인산염은 의외로 구강 관리 조성물에 종래에 사용된 아연 화합물보다 수성 매질에서 가용성이 더 크다고 밝혀졌다. 개선된 용해도는 일반적으로 배합자(formulator)에게 제조 어려움을 줄일 뿐만 아니라 더 큰 용통성을 허용하므로 바람직하다. 아연 아스코르빌 인산염은 또한 구강 건강을 촉진하는 이례적으로 양호한 향미생물 특성과 항산화 특성이 있다고 밝혀졌다. 이는 구강 관리 조성물에서 아연의 양을 줄이게 할 수 있으며, 이로써 아직 아연의 바람직한 기능성을 전하면서 아연의 부정적인 감각 자극 특성에 대한 소비자 인식을 감소시킬 수 있다. 또한 상업적 관점에서 구강 관리 조성물에서 활성 성분의 양, 및 따라서 비용을 줄이는 것이 바람직하다.
- [0023] 용어 "아연 아스코르빌 인산염"은 일반적으로 아연 중심과 하나 이상의 아스코르빌 인산염 리간드(ligand)를 포함하는 임의 착물을 의미한다.
- [0024] 아연 아스코르빌 인산염은 임의로 1 이상의 추가 리간드를 포함할 수 있다. 추가 리간드의 특성은 특히 제한되지 않으나, 단 생성된 착물은 구강 관리 조성물에 사용하는데 적합하다. 바람직한 추가 리간드의 일례는 히드록소 및 클로리도 리간드, 할라이드(예, 플루오로, 브로모, 요도) 및 유기 음이온(예, 아세테이트, 포르메이트 및 니트레이트)을 포함한다.
- [0025] 바람직하게는, 아연 아스코르빌 인산염은 하기 단계의 공정으로부터 얻어지거나, 이 공정에 의해 얻어질 수 있는 아연 아스코르빌 인산염이다:

- [0026] a. 산화아연의 수성 현탁액을 제조하는 단계;
- [0027] b. 아스코르빌 인산염의 수용액을 제조하는 단계;
- [0028] c. 산화아연 현탁액과 아스코르빌 인산염 용액을 혼합하는 단계;
- [0029] d. 임의로 혼합물의 pH를 조정하는 단계로서, 바람직하게는 용액의 pH가 pH 7로 조정되고/되거나 바람직하게는 용액의 pH가 염산과 같은 산을 사용하여 조정되는 단계; 및
- [0030] e. 바람직하게는 생성된 용액을 맑은 용액이 얻어질 때까지 가만히 두게 하는 단계.
- [0031] 특정 이론에 매이길 원하지 않지만, 상기 공정은 아연 착물의 혼합물을 생성한다고 생각된다. LC-MS-MS에 의해 분석될 때, 착물의 혼합물은 주로 아스코르빌포스페이트 아연(II), 아스코르빌포스페이트클로리도 아연(II) 및 아스코르빌포스페이트히드록소 아연(II)을 포함하는 것으로 보인다. 다른 미량 성분이 존재할 수 있다.
- [0032] 바람직하게는, 아연 아스코르빌 인산염은 아스코르빌포스페이트 아연(II), 아스코르빌포스페이트클로리도 아연(II), 아스코르빌포스페이트히드록소 아연(II) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 아연 아스코르빌 인산염이다.
- [0033] 더 바람직하게는, 아연 아스코르빌 인산염은 아스코르빌포스페이트 아연(II), 아스코르빌포스페이트클로리도 아연(II) 및 아스코르빌포스페이트히드록소 아연(II)의 혼합물이다. 3 성분 중 2 성분의 나머지에 대한 비는 1:6 내지 6:1이다. 바람직하게는, 아스코르빌포스페이트 아연(II):아스코르빌포스페이트클로리도 아연(II):아스코르빌포스페이트히드록소 아연(II)의 비는 3:5:1이다.
- [0034] 경구로 허용가능한 수성 부형제는 물과 구강 관리 성분을 포함하는 임의 혼합물이다. 구강 관리 성분의 특성은 특히 제한되지 않는다. 구강 관리 성분은 예를 들어 계면활성제, 탈감제, 미백제, 치석 제거제, 연마제, 결합제, 증점제, 세정제, 접착제, 거품 조절제, pH 조정제, 구강 촉감제, 감미제, 향미료(flavorant), 착색제, 보존제, 보습제, 불화물 이온 원 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 바람직하게는, 경구로 허용가능한 수성 부형제는 불화물 이온 원 및/또는 보습제를 포함한다. 바람직하게는, 아연 아스코르빌 인산염은 경구로 허용가능한 수성 부형제에 녹는다. 경구로 허용가능한 수성 부형제는 임의로 1 이상의 공용매를 포함할 수 있다. 공용매는 예를 들어 에탄올일 수 있다. 추가로, 공용매는 글리세린 또는 프로필렌 글리콜일 수 있다.
- [0035] 본원에서 기재하는 구강 관리 조성물은 본 기술에서 알려진 임의 전달 형태로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 구강 린스제, 연고, 겔, 로젠지(lozenge)(용해가능하거나 씹을 수 있는), 스프레이, 검 또는 필름(전체 또는 부분적으로 가용성 또는 불용성)으로 제제화될 수 있다. 조성물은 임의의 종래 부형제 또는 담체를 함유할 수 있다. 부형제는 물론 제형 또는 선택되는 투약량 수단에 따라 달라질 것이다.
- [0036] 바람직하게는, 구강 관리 조성물은 치약으로서 제제화될 수 있다. 치약의 일예는 투스페이스트(toothpaste)와 겔을 포함한다. 바람직하게는, 치약은 치아를 닦는데 사용하기 위해 제제화된다. 치약으로서 제제화될 때, 조성물은 바람직하게는 불소 또는 불화물 화합물을 포함한다.
- [0037] 대안으로, 본 발명의 조성물은 구강 린스제로서 제제화될 수 있다. 구강 린스제는 전형적으로 1 이상의 구강 관리 성분의 수용액 또는 알코올 용액을 포함한다.
- [0038] 전형적으로, 구강 관리 조성물은 적어도 유효량의 아연 아스코르빌 인산염을 포함할 것이다. 유효량은 하나 이상의 미생물의 성장을 억제하거나 살생물 효과를 제공하는 양이다. 미생물은 전형적으로 세균이다. 바람직하게는, 미생물은 구강에서 발견되는 미생물이다. 더 바람직하게는, 미생물은 구강에서 발견되는 병원 미생물이다.
- [0039] 바람직하게는, 구강 관리 조성물은 아연 아스코르빌 인산염을 적어도 3.0 mM, 또는 적어도 3.5 mM, 또는 적어도 4.0 mM, 또는 적어도 4.5 mM, 또는 적어도 5.0 mM, 또는 적어도 6.0 mM의 농도로 포함한다.
- [0040] 전형적으로, 구강 관리 조성물은 최대 안전 농도 미만의 아연 아스코르빌 인산염을 포함할 것이다. 최대 안전 농도는 구강 관리 조성물이 대상에게 투여될 때 대상에 끊임없이 해를 끼치지 않고, 구강 관리 조성물에 혼입될 수 있는 최고 농도이다. 바람직하게는, 구강 관리 조성물은 전형적인 소비자가 이해할 수 있는 농도 미만의 아연 아스코르빌 인산염을 함유한다. 바람직하게는, 아연 아스코르빌 인산염의 농도는 조성물에서 아연 아스코르빌 인산염의 열역학적 용해도를 초과하지 않는다.
- [0041] 구강 관리 조성물은 아연 아스코르빌 인산염을 50 mM, 또는 10 mM, 또는 5 mM, 또는 3 mM 이하의 농도로 포함할

수 있다.

- [0042] 바람직하게는, 아연 아스코르빌 인산염은 조성물에서 농도가 3 mM 내지 5 mM 범위일 수 있다. 더 바람직하게는, 아연 아스코르빌 인산염은 조성물에 3 mM 내지 4 mM 범위의 농도로 존재한다. 임의로, 아연 아스코르빌 인산염은 조성물에서 농도가 3 mM, 또는 3.5 mM, 또는 4.0 mM, 또는 4.5 mM, 또는 5.0 mM, 또는 5.5 mM, 또는 6.0 mM 일 수 있다.
- [0043] 조성물에서 아연 아스코르빌 인산염의 농도는 조성물의 특성에 따라 당연히 달라질 것이다. 전형적으로, 조성물의 pH는 pH 2 내지 pH 10 범위일 것이다. 임의로, 조성물의 pH는 pH 2 내지 pH 8, 또는 pH 3 내지 pH 8, 또는 pH 4 내지 pH 8, 또는 pH 5 내지 pH 7, 또는 pH 6 내지 pH 10 또는 pH 7 내지 pH 9 범위일 것이다. 치약에서 아연 아스코르빌 인산염의 농도에 대한 바람직한 범위는 조성물의 0.05 내지 4 중량%이다. 구강 린스 조성물에서 아연 아스코르빌 인산염의 농도에 대한 바람직한 범위는 조성물의 0.05 내지 2 중량%이다.
- [0044] 조성물은 구강 관리 조성물에서 사용하는데 허용가능한 임의 pH를 가질 수 있다. 바람직하게는, 조성물의 pH는 pH 5.5 내지 pH 10의 범위이다. 더 바람직하게는, 조성물의 pH는 pH 6 내지 pH 8의 범위이다. 더욱더 바람직하게는, pH는 pH 6.5 내지 pH 7.4의 범위이다. 가장 바람직하게는, 조성물의 pH는 pH 7이다.
- [0045] 본 발명의 조성물은 1 이상의 추가 구강 관리 성분을 포함할 수 있다. 1 이상의 추가 구강 관리 성분은 임의로 계면활성제, 탈감제, 미백제, 치석 제거제, 연마제, 결합제, 증점제, 세정제, 접착제, 거품 조절제, pH 조절제, 구강 촉감제, 감미제, 향미료, 착색제, 보존제, 보습제, 불화물 이온 원 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [0046] 계면활성제는 본 발명의 구강 관리 조성물에 사용되어 조성물에 거품, 맛, 향미, 텍스처(texture) 및 구강 촉감 특성을 제공하며, 특히 조성물을 더 미용상으로 허용가능하게 부여할 수 있다. 적합한 계면활성제는 제한 없이 C₈₋₂₀ 알킬 설페이트의 수용성 염, C₈₋₂₀ 지방산의 설포화 모노글리세라이드, 사르코시네이트(sarcosinate), 타우레이트(taurate), 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 코코일 모노글리세라이드 설포네이트, 소듐 라우릴 사르코시네이트, 소듐 라우릴 이소에티오네이트, 소듐 라우릴 카르복실레이트 및 소듐 도데실 벤젠설포네이트, 및 코코아미도프로필 베타인(betaine)을 포함한다. 바람직하게는, 계면활성제는 소듐 라우릴 설페이트(SLS)를 포함한다.
- [0047] 본 발명의 조성물은 임의로 1 이상의 탈감제, 예를 들어 칼슘염 예컨대 질산칼슘, 중탄산칼슘, 염화칼슘, 시트르산칼슘, 및 옥살산칼슘; 캡사이신; 유계놀; 스트론튬염; 아연염; 염화물 염 및 이들의 조합을 포함한다. 이러한 제제는 유효량으로, 예를 들어 선택되는 제제에 따라, 조성물의 총 중량을 기준으로 1 중량% 내지 20 중량% 범위의 양으로 첨가될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 치아에 적용될 때 상아질 세관을 차단함으로써 과민증을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0048] 본 발명의 조성물은 임의로 치아 미백제 또는 치아 표백제를 포함할 수 있다. 적합한 미백 및 표백제는 과산화물, 금속 아염소산염, 과황산염을 포함한다. 과산화물은 히드로과산화물, 과산화수소, 알칼리 금속과 알칼리 토금속의 과산화물, 유기 퍼옥시 화합물, 퍼옥시 산, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 알칼리 금속과 알칼리 토금속의 과산화물은 과산화리튬, 과산화칼륨, 과산화나트륨, 과산화마그네슘, 과산화칼슘, 과산화바륨, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 다른 과산화물은 과붕산염, 과산화요소, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적합한 금속 아염소산염은 아염소산칼슘, 아염소산바륨, 아염소산마그네슘, 아염소산리튬, 아염소산나트륨, 및 아염소산칼륨을 포함할 수 있다. 이러한 제제는 유효량으로, 예를 들어 선택되는 제제에 따라, 조성물의 총 중량을 기준으로 1 중량% 내지 20 중량% 범위의 양으로 첨가될 수 있다.
- [0049] 본 발명의 구강 관리 조성물은 임의로 디알칼리 또는 테트라알칼리 금속 피로인산염 예컨대 Na₄P₂O₇, K₄P₂O₇, Na₂K₂P₂O₇, Na₂H₂P₂O₇ 및 K₂H₂P₂O₇을 포함하는 피로인산염, 트리폴리인산나트륨, 장쇄 폴리인산염 예컨대 헥사메타인산나트륨 및 사이클릭 인산염 예컨대 삼메타인산나트륨과 같은 치석 제거제를 포함할 수 있다.
- [0050] 본 발명의 조성물은 또한 연마제를 포함할 수 있다. 연마제는 평균 입자 크기가 약 20 마이크론 이하인 침강 실리카 또는 수화 실리카와 같은 실리카 연마제, 예컨대 제이 엠 후버사(J.M. Huber Chemical Division, 21078 매릴랜드 하브레 드 그레이스)가 시판한 Zeodent 105 및 Zeodent 114, 또는 더블유 알 그레이스 앤 컴퍼니(W.R. Grace & Company)의 데이비슨(Davison) 화학부가 시판한 Sylodent 783일 수 있다. 다른 유용한 치약 연마제는 메타인산나트륨, 메타인산칼륨, 인산삼칼슘, 이수화 인산이칼슘, 규산알루미늄, 하소 알루미늄, 벤토나이트 또는 다른 규질 물질, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0051] 다른 가능한 연마제 재료는 흡유량이 100 cc/100 g(실리카) 미만 및 임의로 45 cc/100 g(실리카)로부터 70

cc/100 g(실리카) 미만까지의 범위인 실리카 겔 및 침강 비정질 실리카를 포함한다. 이들 실리카는 평균 입자 크기가 3 마이크로미터 내지 12 마이크로미터, 및 임의로 5 내지 10 마이크로미터이며, pH 범위가 슬러리 5 중량%로서 측정될 때 4 내지 10 임의로 6 내지 9인 콜로이드 입자이다.

[0052] 연마제는 임의로 조성물의 중량을 기준으로 15 내지 35 중량%, 임의로 조성물의 중량을 기준으로 20 내지 30 중량% 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0053] 본 발명의 조성물은 결합제를 함유할 수 있다. 임의의 종래 결합제가 사용될 수 있다. 적합한 제제는 해양 콜로이드(marine colloid), 카르복시비닐 중합체, 카라기난, 전분, 셀룰로스 중합체 예컨대 히드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스(카르멜로스), 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 이들의 염(예, 카르멜로스 나트륨), 천연 검 예컨대 카라야, 크산탄, 아라비아 검 및 트라가칸트, 키토산, 콜로이드 규산 알루미늄 마그네슘, 및 콜로이드 실리카를 포함한다. 바람직하게는, 조성물이 치약인 경우 결합제는 조성물의 0.5 중량% 내지 5 중량% 범위의 양으로 조성물에 존재한다.

[0054] 본 발명의 조성물에 사용하는데 적합한 증점제는 천연과 합성 검 및 콜로이드를 포함한다. 적합한 증점제는 천연 중합체 예컨대 카라기난, 크산탄 검, 상품명 Polyox 하에 판매된 다양한 분자량의 폴리글리콜, 및 폴리비닐 피롤리돈을 포함한다. 양립가능한 무기 증점제는 증점제로서 작용하는 비정질 실리카 화합물을 포함하며, 카보트사(Cabot Corporation)가 제조하고, 레나페 케미칼(Lenape Chemical, 뉴저지 바운드 브룩)이 분배하는 상업 명칭 Cab-o-sil; 제이 엠 후버사제 Zeodent 165; 및 더블유 알 그레이스사(W. R. Grace Corporation, 21203 매릴랜드 볼티모어)의 데이비스 화학부로부터 입수가능한 Sylodent 15 하에 입수가능한 콜로이드 실리카 화합물을 포함한다. 다른 무기 증점제는 천연과 합성 점토 예컨대 헥토라이트(hectorite) 점토, 규산 마그네슘 리튬(라포나이트(laponite)) 및 규산 알루미늄 마그네슘(비이검(Veegum))을 포함한다.

[0055] 본 발명의 구강 관리 조성물은 임의로 1 이상의 접착제를 포함할 수 있다. 접착제는 중합체 접착 물질일 수 있다. 중합체 접착 물질은 포유동물 치아의 표면에 및/또는 또한 치아 표면에 존재할 수 있는 비균질 생체막에 부착하는 본 기술에서 공지되거나 개발될 임의의 물질일 수 있다. 부착은 임의의 수단, 예컨대 이온 상호작용, 반데어 발스 힘, 소수성 친수성 상호작용, 등에 의해 일어날 수 있다. 접착 물질은 예를 들어 치아 표면에 부착되는 임의의 단독 중합체 또는 공중합체(이후 일괄적으로 "중합체"로서 언급됨)일 수 있다. 이러한 중합체는 셀룰로스 중합체, 예를 들어 1 이상의 히드록시알킬 셀룰로스 중합체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 히드록시에틸프로필 셀룰로스(HEPC), 히드록시부틸메틸 셀룰로스(HBMC), 카르복시메틸 셀룰로스(CMC)를 포함할 수 있다.

[0056] 바람직하게는, 중합체 접착 물질은 하나 이상의 셀룰로스 물질, 예를 들어 소듐 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다.

[0057] 중합체 접착 물질은 대안으로 또는 추가로 폴리(에틸렌 옥사이드) 중합체(예컨대 다우 케미칼(Dow Chemical)제 POLYOX), 선형 PVP 및 가교된 PVP, PEG/PPG 공중합체(예컨대 BASF Pluracare L1220), 에틸렌 옥사이드(EO) 프로필렌 옥사이드(PO) 블록 공중합체(예컨대 바스프사(BASF Corporation)로부터 입수가능한 상표명 Pluronic 하에 시판된 중합체), 에스테르 검, 셀락(shellac), 감압성 실리콘 접착제(예컨대 다우 코닝(Dow-Corning)제 BioPSA), 메타크릴레이트, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 공중합체는 (PVM/MA)를 포함한다. 임의로, 공중합체는 폴리(메틸비닐에테르/말레산 무수물), 또는 폴리(메틸비닐에테르/말레산), 또는 폴리(메틸비닐에테르/말레산) 반 에스테르, 또는 폴리(메틸비닐에테르/말레산) 혼합 염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0058] 예를 들어 50,000 내지 500,000, 500,000 내지 2,500,000 또는 2,500,000 내지 10,000,000의 분자량을 포함하여, 임의의 분자량의 중합체가 사용될 수 있다(수 평균 또는 중량 평균에 의해 산출된다).

[0059] 본 발명의 구강 관리 조성물은 또한 거품 조절제를 포함할 수 있다. 거품 조절제는 예를 들어, 본 발명의 조성물을 사용하여 구강을 닦을 때, 생성된 거품의 양을 전형적으로 증가시킨다.

[0060] 거품 양을 증가시키는 거품 조절제의 예시 일에는 알긴산염 중합체를 포함하나, 이에 한정되지 않는 특정 중합체 및 폴리옥시에틸렌을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

[0061] 폴리옥시에틸렌은 본 발명의 구강 관리 담체 성분에서 생성되는 거품의 양과 거품의 두께를 증가시킬 수 있다. 폴리옥시에틸렌은 또한 통상 폴리에틸렌 글리콜("PEG") 또는 폴리에틸렌 옥사이드로서 알려져 있다. 본 발명에 적합한 폴리옥시에틸렌은 분자량이 200,000 내지 7,000,000, 및 바람직하게는 600,000 내지 2,000,000 및

더 바람직하게는 800,000 내지 1,000,000일 것이다.

[0062] 폴리옥시에틸렌은 본 발명의 구강 관리 조성물 중 구강 관리 담체 성분의 1 중량% 내지 90 중량%, 일 실시형태에서 5 중량% 내지 50 중량% 및 또 다른 실시형태에서 10 중량% 내지 20 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 구강 관리 조성물에서 발포제의 용량(즉, 1회 양)은 0.01 내지 0.9 중량%, 0.05 내지 0.5 중량%, 및 또 다른 실시형태에서 0.1 내지 0.2 중량%이다.

[0063] 임의로, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 pH 조정제를 포함한다. 이러한 제제는 pH를 낮추는 산성화제, pH를 올리는 염기성화제, 및 pH를 원하는 범위 내로 조절하는 완충제를 포함한다. 예를 들어, 산성화제, 염기성화제 및 완충제로부터 선택되는 1 이상의 화합물이 포함되어 2 내지 10, 또는 다양한 예시 실시형태에서, 2 내지 8, 3 내지 9, 4 내지 8, 5 내지 7, 6 내지 10, 7 내지 9, 등의 pH를 제공할 수 있다. 제한 없이, 카르복실산, 인산 및 설폰산, 산염(예, 시트르산일나트륨, 시트르산이나트륨, 말산일나트륨, 등), 알칼리 금속 수산화물 예컨대 수산화나트륨, 탄산염 예컨대 탄산나트륨, 중탄산염, 세스퀴탄산염, 붕산염, 규산염, 인산염(예, 인산일나트륨, 인산삼나트륨, 피로인산염, 등), 이미다졸 등을 포함하는, 임의의 경구로 허용가능한 pH 조정제를 사용할 수 있다. 1 이상의 pH 조정제는 임의로 조성물을 경구로 허용가능한 pH 범위로 유지하는데 유효한 총량으로 존재한다.

[0064] 본원에서 사용될 수 있는 구강 촉감제는 조성물의 사용 중에 바람직한 텍스처 또는 다른 감촉을 부여하는 물질을 포함한다. 이러한 제제는 치아와 겹에 이산화탄소의 거품 발생과 방출로 인해 "청결감"(clean feel)을 부여할 수 있는 중탄산염을 포함한다. 제한 없이 알칼리 금속 중탄산염 예컨대 중탄산나트륨 및 칼륨, 중탄산암모늄, 및 이들의 혼합물을 포함하는, 임의의 경구로 허용가능한 중탄산염이 사용될 수 있다. 1 이상의 중탄산염은 임의로 0.1 중량% 내지 50 중량%, 예를 들어 5 중량% 내지 20 중량% 범위의 총량으로 존재한다.

[0065] 본 발명의 조성물은 임의로 감미제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 감미제는 인공 감미제 예컨대 사카린, 아세설팜, 네오탐(neotam), 시클라메이트 또는 수크랄로스; 천연 고감도 감미제 예컨대 타우마틴, 스테비오사이드 또는 글리시리진; 또는 당 알코올 예컨대 소르비톨, 자일리톨, 말티톨 또는 만니톨을 포함한다. 이들은 조성물의 중량을 기준으로 0 중량% 내지 0.2 중량%, 임의로 0.005 중량% 내지 0.1 중량% 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0066] 본 발명의 조성물은 임의로 향미료를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있는 향미료는 다양한 향미 알데히드, 에스테르, 알코올, 및 유사 물질뿐만 아니라 에센셜 오일(essential oil)을 포함한다. 에센셜 오일의 일예는 스피어민트, 페퍼민트, 애니시드, 노루발풀(wintergreen), 사사프라스, 정향(clove), 세이지, 유칼립투스, 마조람, 계피, 레몬, 라임, 자몽, 및 오렌지의 오일을 포함한다. 멘톨, 카르본, 및 아네톨과 같은 화학제품이 또한 유용하다. 이들 중에서, 페퍼민트와 스피어민트의 오일이 가장 통상적으로 사용되고 있다. 향미료는 구강 관리 조성물에 0.1 내지 5 중량% 및 전형적으로 0.5 내지 1.5 중량% 범위의 농도에서 혼입될 수 있다.

[0067] 구강 관리 조성물이 구강 린스제로서 제제화되는 경우, 향미료는 바람직하게는 조성물의 중량을 기준으로 0 중량% 내지 0.5 중량%, 임의로 0.03 중량% 내지 0.3 중량% 범위의 양으로 사용된다.

[0068] 구강 관리 조성물이 치약 또는 치아용 젤(tooth gel)로서 제제화되는 경우, 향미료는 바람직하게는 조성물 중량을 기준으로 0.1 내지 5 중량%, 임의로 0.5 내지 1.5 중량% 범위의 양으로 존재한다.

[0069] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 착색제를 포함할 수 있다. 본원에서 착색제는 안료, 염료, 레이크 및 진주 광택제(pearling agent)와 같은 특정 광택 또는 반사를 부여하는 제제를 포함한다. 제한 없이 활석, 운모, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 규산마그네슘, 규산 알루미늄 마그네슘, 실리카, 이산화티탄, 산화아연, 적색, 황색, 갈색 및 흑색 철 산화물, 페로시아화 제2철 암모늄, 망간 바이올렛, 울트라마린, 티탄산화 운모, 옥시염화 비스무트 등을 포함하는, 임의의 경구로 허용가능한 착색제가 사용될 수 있다. 1 이상의 착색제는 임의로 조성물의 총 중량에 의해 0.001 중량% 내지 20 중량%, 예를 들어 0.01 중량% 내지 10 중량%, 또는 0.1 중량% 내지 5 중량% 범위의 총량으로 존재한다.

[0070] 보존제, 예컨대 클로르헥시딘, 트리클로산, 4차 암모늄 화합물(예컨대 염화 벤즈알코늄) 또는 파라벤(예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤)이 조성물에 사용될 수 있다. 보존제의 양은 조성물의 중량을 기준으로 전형적으로 0 내지 0.5 중량%, 임의로 0.05 내지 0.1 중량% 범위이다.

[0071] 본 발명의 조성물은 임의로 보습제를 포함할 수 있다. 제한 없이, 다가 알코올 예컨대 글리세린, 소르비톨, 자일리톨 또는 저 분자량 PEG를 포함하는, 임의의 경구로 허용가능한 보습제가 사용될 수 있다. 대부분의 보습제

는 또한 감미제로서 작용한다. 1 이상의 보습제는 임의로 조성물의 총 중량에 의해 1 중량% 내지 70 중량%, 예를 들어, 1 중량% 내지 50 중량%, 2 중량% 내지 25 중량%, 또는 5 중량% 내지 15 중량% 범위의 총량으로 존재한다.

[0072] 바람직하게는, 조성물은 불화물 이온 원을 포함한다. 불화물 이온 원은 불화 주석, 불화 나트륨, 불화 칼륨, 모노플루오로인산칼륨, 모노플루오로인산나트륨, 모노플루오로인산암모늄, 플루오로규산나트륨, 플루오로규산암모늄, 불화 아민 예컨대 올라플루르(olafleur)(N'-옥타데실트리메틸렌디아민-N,N,N'-트리스(2-에탄올)-디히드로플루오라이드), 불화 암모늄, 및 이들의 조합을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 임의로, 불화물 이온 원은 불화 주석, 불화 나트륨, 불화 아민, 모노플루오로인산나트륨, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 구강 관리 조성물은 또한 50 내지 5000 ppm의 불화물 이온, 예를 들어, 100 내지 1000, 200 내지 500, 또는 250 ppm의 불화물 이온을 공급하는데 충분한 양으로 불화물 이온 또는 불소 제공 성분의 원을 함유할 수 있다. 불화물 이온 원은 본 발명의 조성물에 0.001 중량% 내지 10 중량%, 예를 들어, 0.003 중량% 내지 5 중량%, 0.01 중량% 내지 1 중량% 범위, 또는 0.05 중량%의 수준으로 첨가될 수 있다. 그러나 적합한 수준의 불화물 이온을 제공하는 불화물 염의 중량은 염에서 짝 이온의 중량을 기준으로 명백히 달라질 것으로 이해될 것이며, 당업자는 이러한 향을 쉽게 결정할 수 있다. 바람직한 불화물 염은 불화 나트륨일 수 있다.

[0073] 또한 인간 또는 동물 대상에서 구강의 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 아연 아스코르빌 인산염을 포함하는 구강 관리 조성물을 대상의 구강에 적용하는 것을 포함한다.

[0074] 바람직하게는, 대상은 인간, 또는 반려 동물 예컨대 고양이, 개 또는 말이다. 가장 바람직하게는, 대상은 인간이다. 조성물은 본 기술에서 알려진 임의의 적합한 방법에 의해 적용될 수 있다. 조성물은 본 기술에서 알려진 임의의 적합한 기술을 사용하여 대상의 구강에 적용될 수 있다. 기술은 조성물의 특성에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 조성물이 치약인 경우, 바람직하게는 칫솔질에 의해 및 더 바람직하게는 약 2분간 칫솔질에 의해 적용된다.

[0075] 임의의 적합한 투약 계획은 본 발명의 방법과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 대상의 구강에 1일 1회, 1일 2회, 또는 더 자주 적용될 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 대상의 구강에 1일 2회 적용된다. 대상은 적어도 1일, 적어도 1개월, 적어도 6개월, 적어도 1년의 기간 동안, 또는 평생 동안 조성물로 치료될 수 있다.

[0076] 구강의 다양한 질병과 질환이 본 발명의 방법 및 조성물을 사용하여 치료되거나 예방될 수 있다. 임의로, 본 발명의 방법 및 조성물은 만성 질병 또는 질환을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다. 질병 또는 질환은 충치일 수 있다. 질병 또는 질환은 치주 질환, 또는 치주 염증일 수 있다. 치주 질환은 치은염일 수 있다. 질병 또는 질환은 입 냄새일 수 있다.

[0077] 질병 또는 질환은 치아 과민증일 수 있다. 질병 또는 질환이 치아 과민증인 경우, 조성물은 바람직하게는 탈감제인 추가의 구강 관리 성분을 포함한다. 질병 또는 질환은 치석 및/또는 결석 형성의 적층(buildup)일 수 있다. 질병 또는 질환이 치석 및/또는 결석 형성의 적층인 경우, 조성물은 바람직하게는 치석 제거제 및/또는 연마제인 추가의 구강 관리 성분을 포함한다.

[0078] 임의로, 질병 또는 질환은 치아 변색일 수 있다. 질병 또는 질환이 치아 변색인 경우, 조성물은 바람직하게는 치아 미백제인 추가의 구강 관리 성분을 포함한다.

[0079] 추가 양태에서, 본 발명은 구강 관리 조성물을 포함하는 구강 관리 키트를 제공하며, 조성물은 아연 아스코르빌 인산염을 포함한다. 본 발명의 키트는 바람직하게는 적합한 포장재에 배치되는 본 발명의 조성물을 포함한다. 본 발명의 키트는 임의로 어플리케이터(applicator), 예컨대 칫솔 등을 포함할 수 있다. 본 발명의 키트는 임의로 조성물의 적절한 용량을 측정하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 조성물이 구강 린스제인 경우, 조성물의 적절한 용량을 측정하기 위한 수단은 바람직하게는 눈금을 매긴 측정 용기를 포함한다.

[0080] 추가 양태에서, 본 발명은 구강 관리 조성물의 제조 방법을 제공한다. 이 방법은 아연 아스코르빌 인산염을 제조하는 것을 포함한다. 그 후 본 기술에서 알려진 임의의 적합한 방법을 사용하여 아연 아스코르빌 인산염을 구강 관리 조성물에 혼입할 수 있다.

[0081] 바람직하게는, 아연 아스코르빌 인산염을 제조하는 단계는

[0082] a. 산화아연의 현탁액, 바람직하게는 수성 현탁액을 제조하는 단계;

- [0083] b. 아스코르빌 인산염의 용액, 바람직하게는 수용액을 제조하는 단계;
- [0084] c. 산화아연 현탁액과 아스코르빌 인산염 용액을 혼합하는 단계;
- [0085] d. 임의로 혼합물의 pH를 조정하는 단계로서, 바람직하게는 용액의 pH가 pH 7로 조정되고/되거나 바람직하게는 용액의 pH가 염산과 같은 산을 사용하여 조정되는 단계; 및
- [0086] e. 바람직하게는 혼합물을 맑은 용액이 얻어질 때까지 가만히 덩으로써 산화아연을 아스코르빌 인산염과 반응시키는 단계를 포함한다.
- [0087] 임의로, 아연 아스코르빌 인산염의 제조 공정을 관찰하는데 액체 크로마토그래피를 사용할 수 있다.
- [0088] 바람직하게는, 산화아연은 10 내지 20 mg/mL의 산화아연을 함유한다. 아연 아스코르빌 인산염 용액은 바람직하게는 50 내지 70 mg/mL의 아스코르빌 인산염을 포함한다.
- [0089] 산화아연과 아스코르빌 인산염의 혼합물의 pH는 구강 관리 제제와 양립가능한 임의의 산 또는 염기를 사용하여 조정될 수 있다. 바람직하게는, pH는 산에 의해 조정된다. 산은 바람직하게는 염산이다. pH를 조정하는데 사용되는 용액 및/또는 시약의 pH를 바꾸면 생성된 아연 아스코르빌 인산염의 조성을 바꿀 것으로 생각된다.
- [0090] 추가의 리간드가 본 기술에서 공지되는 임의의 적합한 방법을 사용하여 아연 아스코르빌 인산염에 혼입될 수 있다.
- [0091] 실시예
- [0092] 실시예 1: 아연 아스코르빌 인산염 착물의 합성과 특성화
- [0093] 산화아연의 수성 현탁액을 아스코르빌 인산염의 수용액과 혼합하고, 생성된 혼합물의 pH를 약 7.0으로 조정함으로써 아연 아스코르빌 인산염 착물을 합성하였다. 생성된 용액의 조성을 액체 크로마토그래피와 질량 분석법에 의해 조사하였다. 3개의 아연 아스코르빌 인산염 착물의 혼합물을 형성하였다. 혼합물은 0.08 mM의 농도에서 수용성이었다.
- [0094] 물질 및 방법: 산화아연(162 mg)의 현탁액을 탈이온수(10 ml)에서 제조하였다. 아스코르빌 인산염(646 mg)의 용액을 탈이온수(10 ml)에서 제조하였다. 일정 분량의 산화아연 현탁액(1 ml)을 일정 분량의 아스코르빌 인산염 용액(1 ml)과 혼합하였다. 1 N 염산을 사용하여 생성된 혼합물의 pH를 약 7.0으로 조정하였다. 그 후 맑은 용액이 얻어질 때까지 용액을 대략 3 시간 동안 실온에서 그대로 두었다. 액체 크로마토그래피 전기 분무 이온화 직렬식(tandem) 질량 분석법(LC-ESI-MSMS)을 사용하여 맑은 용액의 샘플을 분석하였다.
- [0095] ESI 인터페이스(interface)와 Agilent 1100 모세관 LC 시스템(모델 Agilent 1100, 어질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies), 미국 캘리포니아 팔로 알토)을 장착한 TSQ 양자 직렬식 질량 분석계(서모 일렉트론사(Thermo-Electron Company), 미국 캘리포니아 산 호세)를 사용하여 LC 분석을 수행하였다.
- [0096] 모세관 LC 시스템에 모세관 이원(binary) 펌프(모델 G1376A), 다이오드 어레이 검출기(모델 1315B), 마이크로 진공 탈기 및 항온(thermostatted) 칼럼 구획(compartment)(모델 G1316A)을 구비하였다. 모세관 펌프를 미세 흐름(micro-flow) 모드로 설정하였다. 크기가 5 μ m인 입자를 포함하는, 직경 2.1 mm 및 길이 50 mm인 Atlantis HILIC 칼럼(워터스사(Waters Corporation), 미국 매사추세츠 밀포드, 파트 번호 186002012)을 사용하여 LC 분리를 달성하였다. 이동상은 15%의 물과 85%의 메탄올로 이루어졌다. 유량은 분당 100 μ L이었고, 주입량은 1 μ L이었다.
- [0097] TSQ 양자 직렬식 질량 분석계를 하기 조건 하에 음 이온(negative-ion) 모드로 작동시켰다: 시스(sheath) 가스 및 보조 가스로서 각각 35 psi 및 5 단위의 압력에서 질소(>99.99% 순도)를 사용하였다. ESI 분무 전압은 4.5 kV이었다. 가열된 모세관의 온도를 350°C에 유지하였다. MS 스크린 범위는 80 내지 1200 m/z이었다. Xcalibur 소프트웨어 시스템(서모 일렉트론사, 미국 캘리포니아 산 호세)을 사용하여 데이터를 얻었다.
- [0098] 결과 및 논의:
- [0099] 질량 스펙트럼을 기초로, 3종의 아연 착물이 제조되었다고 생각된다. 착물 1은 아스코르빌포스페이트 아연(II)이다. 착물 2는 아스코르빌포스페이트클로리도 아연(II)이다. 착물 3은 아스코르빌포스페이트히드록소 아연(I)이다.
- [0100] 실시예 2: 아연 아스코르빌 인산염 착물의 생물 활성

[0101] 실시예 1에서 얻어진 착물의 혼합물에 대한 최소 억제 농도를 측정하였다. 아연 아스코르빌 인산염 착물의 혼합물은 산화아연 단독, 아스코르빌 인산염 단독, 및 구강 관리 조성물에서 사용된 종래의 항미생물 성분, 아연 리신 착물보다 최소 억제 농도가 더 낮다고 밝혀졌다.

[0102] 물질 및 방법

[0103] 실시예 1의 아연 아스코르빌 인산염, 아스코르빌 인산염, 산화아연, 및 아연 리신 착물의 저장 용액을 각각 물에서 제조하였다. 각 용액에서 활성 성분의 농도는 0.1 M이었다. 일정 분량의 각 시험 용액(200 μ L)을 96 웰 플레이트의 제1 열에 놓았다. 저장 용액을 트립신 대두 배양액(tryptic soy broth)과 1:1 기준으로 혼합함으로써 저장 용액의 연속 희석액을 플레이트 위에서 제조하였다. 이러한 기준으로 제조된 활성 성분의 농도는 50 mM에서 0.00488 mM까지 다양하였다.

[0104] 610 nm에서 광학 밀도가 0.2인 에이. 비스코서스(*A. viscosus*) 용액을 제조하였다. 그 후 일정 분량의 에이. 비스코서스 용액(100 μ L)을 각 시험 웰에 첨가하였다. TSB 완충액과 에이. 비스코서스 용액을 함유하는 4개의 대조 웰을 제조하였다. TSB 완충액만을 함유하는 4개의 블랭크 웰을 또한 제조하였다.

[0105] 그 후 플레이트를 37°C에서 18 시간 배양하였다. 그 후 플레이트 리더(reader)를 사용하여 610 nm에서 각 웰의 광학 밀도를 기록하였다.

[0106] 결과 및 논의

[0107] 표 1에서는 조사한 화합물 각각에 대해 얻어진 광학 밀도 눈금을 보여준다. 더 낮은 광학 밀도 눈금은 더 낮은 농도의 세균, 및 따라서 향상된 항균 효과에 연관된다.

표 1

	아스코르빌 팔미트산염	산화아연	아연 리신 착 물	아연 아스코 르빌 인산염	매질 대조	세균 대조
활성 성분의 농도/mM						
50	0.64	1.55	0.56	0.32	0.04	0.73
25	0.68	0.65	0.35	0.14	0.04	0.71
12.5	0.72	0.40	0.20	0.11	0.04	0.71
6.25	0.69	0.29	0.15	0.11	0.04	0.71
3.125	0.68	0.33	0.34	0.32		
1.563	0.70	0.45	0.44	0.57		
0.781	0.70	0.60	0.58	0.53		
0.391	0.69	0.66	0.65	0.62		
0.195	0.71	0.67	0.69	0.67		
0.00977	0.71	0.68	0.71	0.68		
0.005	0.70	0.68	0.68	0.69		

[0109] 데이터에서는 아연 아스코르빌 인산염이 0.195 mM 이상의 양으로 존재할 때 세균 성장을 억제한다는 것을 보여준다. 아연 아스코르빌 인산염은 조사한 모든 농도에서 아스코르빌 인산염 또는 아연 리신 착물보다 항균 활성에 대해 더 큰 효과를 나타냈다. 0.391 mM 내지 12.5 mM의 농도에서, 아연 아스코르빌 인산염은 산화아연보다 더 큰 억제 효과를 나타낸다. 0.195 mM의 투여량에서, 아연 아스코르빌 인산염은 대략 산화아연의 억제 효과와 동일한 억제 효과를 나타냈다.

[0110] 산화아연은 수성 조건 하에 난용성이다. 액체 중 고체 입자의 현탁액은 고체 입자에 의한 광 산란으로 인해 높은 겔보기 흡광도 값을 갖는 경향이 있다. 따라서 25 mM 및 더 높은 농도에서 용액에 대해 관찰된 비정상적으로 높은 광학 밀도 눈금은 고체 침전물의 존재와 일치한다.

[0111] 아연 아스코르빌 인산염은 양의 용량 반응, 즉 농도에 의한 항균 효과의 증가를 보여준다. 일단 산화아연의 농도가 용해도 한계를 초과하면 산화아연에 대해 항균 효과의 증가가 관찰되지 않을 것으로 생각된다. 따라서 아연 아스코르빌 인산염은 산화아연보다 고 농도에서 세균 성장에 대해 더 큰 억제를 보여줄 것으로 생각된다.

[0112] 구강 관리 조성물에서 불용성 성분의 존재는 특히 구강 린스 제제에서 바람직하지 못할 수 있다. 불용성 성분은 예를 들어 처리 어려움과 대상의 치료 방법에서 조성물이 사용될 때 전달되는 활성 성분의 용량에서 변화를 야

기할 수 있다. 따라서 아연 아스코르빌 인산염은 그의 향상된 용해도 때문에 산화아연보다 더 큰 유용한 용량 범위를 가질 것이다.

[0113] 순수 화합물 또는 혼합물로서 아연 아스코르빌 인산염을 포함하는 본 발명의 일예의 치약을 표 2에 기재한다.

표 2

[0114]

성분	중량%
PEG600	3
CMC-7	0.65
크산탄	0.2
소르비톨	27
글리세린	20
사카린	0.3
피로인산사나트륨	0.5
피로인산칼슘	0.25
제이인산나트륨	3.5
불화 나트륨	0.32
이산화 티탄	0.5
연마제 실리카	8
중점제 실리카	8
소듐 라우릴 설페이트	1.5
향미제	1.2
아연 아스코르빌 인산염	2
물	QS

[0115] 순수 화합물 또는 혼합물로서 아연 아스코르빌 인산염을 포함하는 본 발명의 일예의 구강 린스 제제를 표 3에 기재한다.

표 3

[0116]

성분	중량%
소르비톨	5.5
글리세린	7.5
프로필렌 글리콜	7
소듐 사카린	0.02
시트르산(무수)	0.05
아연 아스코르빌 인산염	0.1
향료/염료	0.12
소르브산칼륨	0.05
코카미도프로필 베타인	1
물	QS
총계	100

[0117] 전체에 사용되는 바와 같이, 범위는 범위 내에 있는 각각의 값과 모든 값을 기재하기 위해 축소한 표현으로서 사용된다. 범위 내의 임의 값은 범위의 한계로서 선택될 수 있다. 추가로, 본원에서 인용한 모든 문헌은 본 문서로서 이들 전체를 참조로서 원용한다. 본 개시 내용에서 정의 및 인용 문헌의 정의에서 대립의 경우, 본 개시 내용이 통제한다.

[0118] 달리 규정되지 않는 한, 본원에서 및 명세서 중 다른 곳에서 표시한 모든 퍼센트와 양은 당연히 중량 퍼센트를 의미한다. 제시한 양은 물질의 활성 중량을 기준으로 한다.