(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0162072
(43) 공개일자 2024년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/44 (2006.01) *A61K 8/23* (2006.01)
A61K 8/43 (2006.01) *A61K 8/60* (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01) *A61Q 11/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 8/447 (2013.01)
A61K 8/23 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032611
(22) 출원일자(국제) 2023년03월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/055265
(87) 국제공개번호 WO 2023/166108
국제공개일자 2023년09월07일
(30) 우선권주장
102022000003869 2022년03월02일 이탈리아(IT)

(71) 출원인
카스텔라치오 레스티투타
이탈리아 사론노 21047 비아 트렌토, 34
(72) 발명자
카스텔라치오 레스티투타
이탈리아 사론노 21047 비아 트렌토, 34
(74) 대리인
박영순

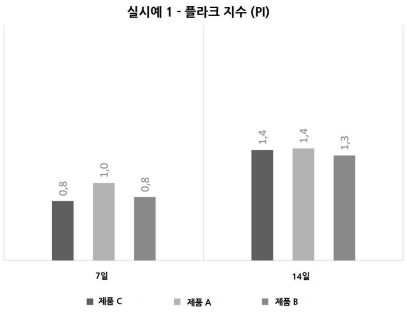
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **구강 보호용 제품**

(57) 요 약

본 발명은 클로르헥시딘 치료를 받는 환자에서 상기 환자의 치아 표면, 치아 점막, 치아 복원물 혹은 치아 보철 제품의 착색을 방지함에 있어서 알칼리 혹은 알칼리토금속의 메타중아황산염과 아스코르빈산의 효과를 증대하기 위해 N-아세틸 시스테인을 사용하는 것과, 또한 클로르헥시딘, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염, 아스코르빈산 및 N-아세틸 시스테인을 포함하는 구강 보호제품에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 8/43 (2013.01)
A61K 8/606 (2013.01)
A61K 8/676 (2013.01)
A61Q 11/00 (2013.01)
A61K 2800/592 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

클로르헥시딘 치료를 받는 환자에서 클로르헥시딘의 부작용을 치료하는 방법에 사용되는 N-아세틸 시스테인으로서, 상기 부작용은 상기 환자의 치아 표면, 치아 점막, 치아 복원물 혹은 치아 보철제품에 착색을 수반하는 것이며, 상기 N-아세틸 시스테인은 상기 치아 표면, 치아 점막, 치아 복원물 혹은 치아 보철제품의 착색을 방지함에 있어서 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염 및 아스코르빈산의 효과를 증대시키는 것인, N-아세틸 시스테인.

청구항 2

클로르헥사딘, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염, 아스코르빈산, 및 N-아세틸 시스테인을 포함하는 구강 보호제품.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 클로르헥시딘은 염 혹은 착염 형태인 것인 구강 보호제품.

청구항 4

제 2 항 또는 3 항에 있어서,

나트륨 DNA를 포함하는 것인 구강 보호제품.

청구항 5

제 2 항 내지 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

구강세정제, 치주용 겔 및 치약으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 구강 보호제품.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 제품은 구강세정제이고, 클로르헥시딘의 양은 구강세정제 전체 부피에 대해 0.01 내지 0.30 중량%의 범위인 것인 구강 보호제품.

청구항 7

제 5 항 또는 6 항에 있어서,

상기 제품은 구강세정제이고, 상기 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염의 양은 구강세정제 전체 부피에 대해 0.1 내지 0.5 중량%의 범위인 것인 구강 보호제품.

청구항 8

제 5 항 내지 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제품은 구강세정제이고, 아스코르빈산의 양은 구강 세정제 전체 부피에 대해 0.1 내지 1.0 중량%의 범위인 것인 구강 보호제품.

청구항 9

제 5 항 내지 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제품은 구강세정제이고, N-아세틸 시스테인의 양은 구강세정제 전체 부피에 대해 0.01 내지 1.0 중량%의 범위인 것인 구강 보호제품.

청구항 10

제 5 항 내지 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제품은 구강세정제로서, 이 구강세정제는 구강세정제 전체 부피에 대해 0.01 내지 0.30 중량%의 클로르헥시딘, 0.1 내지 0.5 중량%의 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염, 0.1 내지 1.0 중량%의 아스코르빈산, 0.01 내지 1.0 중량%의 N-아세틸 시스테인, 0.01 내지 0.2 중량%의 나트륨 DNA, 0.05 내지 1.0 중량%의 적어도 하나의 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체로 구성되는 것인 구강 보호제품.

청구항 11

제 5 항에 있어서,

상기 제품은 치주용 겔로서, 이 치주용 겔은 치주용 겔 전체 부피에 대해 0.5 내지 1.0 중량%의 클로르헥시딘을 포함하는 것인 구강 보호제품.

청구항 12

제 5 항 또는 11 항에 있어서,

상기 제품은 치주용 겔이고, N-아세틸 시스테인의 양이 치주용 겔 전체 부피에 대해 0.01 내지 1.0 중량%의 범위인 것인 구강 보호제품.

청구항 13

제 5 항에 있어서,

상기 제품은 치약으로서, 이 치약은 치약 전체 부피에 대해 0.05 내지 0.2 중량%의 클로르헥시딘을 포함하는 것인 구강 보호제품.

청구항 14

제 5 항 또는 13 항에 있어서,

상기 제품은 치약이고, N-아세틸 시스테인의 양이 치약 전체 부피에 대해 0.01 내지 1.0 중량%의 범위인 것인 구강 보호제품.

청구항 15

제 2 항 내지 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

치은염, 세균성 플라크 및 치주염으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 병리를 치료하는데 사용되는 것인 구강 보호제품.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

상기 클로르헥시딘을 이용한 치료는 제2항 내지 15항 중 어느 한 항에 따른 구강 보호제품을 이용하여 수행하는 것인, 클로르헥시딘의 부작용을 치료하는 방법에 사용되는 N-아세틸 시스테인.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 클로르헥시딘 치료를 받고있는 환자들의 치아착색 방지를 위해 알칼리 혹은 알칼리토금속의 메타중아황산염 및 아스코르빈산의 효과를 증대시키기 위한 N-아세틸 시스테인의 용도, 및 클로르헥시딘, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염, 아스코르빈산 및 N-아세틸 시스테인을 포함하는 구강 보호용 제품에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 화학적 치태 (플라크)의 억제는 다수의 치과 치료 및 일반 가정용 구강 위생책에서 가장 중요한 단계들 중 하나이다. 이를 위해, 많은 활성 성분들이 제조 및 시판되고 있으며 대부분은 구강청정제, 치약 혹은 스프레이 등의 형태로서, 활성 성분들 중 클로르헥시딘, 에센스 오일, 불소 유도체, 델모피놀 등을 주로 언급할 수 있다. 그러나, 최근 수년간의 문헌에 나와있는 데이타에서 클로르헥시딘은 현재 화학적 플라크의 억제에 가장 효과적인 산물이며 따라서 이를 기준이 되는 활성 성분으로 정의하는 것이 적절할 것이다.

[0003] 클로르헥시딘은 비스-구아니드 종에 속하는 분자로서 화학적 플라크 및 치은염 억제에 현저한 활성이 있는 것으로 알려져 있다. 다양한 박테리아종의 고유 특징과 관련이 있긴 하지만, 실제로 이 화합물은 저농도로 사용시 세균 억제 작용이 있으며 고농도로 사용하면 확실히 살균 효과가 있는 것으로 공지되어 있다. 클로르헥시딘은 박테리아 세포벽에 존재하는 음이온기 (인산염, 황산염, 카르복실기)와 화학결합을 형성하고 따라서 높은 세포 투과율 증가 및 삼투압 평형의 변동을 유도하는 능력 때문에 자체적인 살균 효과를 발현한다.

[0004] 양이온 성질 때문에 클로르헥시딘은 또한:

[0005] - 구강 점막;

[0006] - 에나멜 히드록시아파타이트 (수산화인회석);

[0007] - 치아 표면에 존재하는 2차막;

[0008] - 타액 단백질; 및

[0009] - 박테리아와 박테리아에 기원하는 세포성 다당류 등에 결합하는 것으로 공지되어 있다.

[0010] 이들 구강 구조에 결합시 클로르헥시딘은 약 5 내지 16시간 동안 미생물에 대하여 효과적인 농도를 유지하면서 천천히 방출할 수 있다. 활성 성분이 투여후 수시간 이상 효과적인 농도 (유효농도)를 유지하도록 하는 이러한 효과를 직접성 (substantivity)라고 칭하며 이는 활성 성분의 강도를 나타낸다.

[0011] 약리학적 활성 측면에서 클로르헥시딘의 다수의 장점에도 불구하고, 이 활성 성분은 또한 다소 성가신 부작용을 가진 것으로 알려졌다. 공지의 주요 부작용 중에서 가장 일반적인 것은 갈색으로 착색되는 문제로서 이는 치아 표면 및 점막, 특히 수지성 복원물 혹은 보철 제품에 일어나며 따라서 상기 화합물의 장기 사용이 제한된다. 특히, 색소와 수산화인회석 간의 결합은 염료 분자의 음이온기 및 클로르헥시딘의 양이온기 간의 상호작용에 의해 중재되는데, 일단 결합되면 갈색막을 생성하며 이는 단순 양치만으로는 제거하기가 매우 어렵다.

[0012] 상기 부작용은 주로 장기간의 클로르헥시딘 사용, 특히 고농도 클로르헥시딘 (0.2% 혹은 일부 구강용 겔의 경우 1%에 달함)을 함유한 제형을 장기 사용한 후에 야기된다.

[0013] 클로르헥시딘을 함유하는 구강 보호제품의 위와 같은 부작용을 상쇄할 목적의 얼룩방지 첨가제가 공지되어 있다. 이러한 첨가제 중에서 아스코르빈산과 메타중아황산 나트륨염으로 구성된 ADS 시스템은 클로르헥시딘의 살균 효과라는 이점을 양보함 없이 치아 착색을 감소시킬 수 있는 것으로 알려졌다 (Cortellini P, Labriola A, Zambelli R, Pini Prato GP, Nieri M, Tonetti M: 주기적인 플랩수술후 항변색 시스템을 가진 클로르헥시딘: 교차 무작위 3중 맹검 임상실험, Journal of Clinical Periodontology. 35, 7: 614, 200).

[0014] 본 출원인은 아스코르빈산과 메타중아황산 나트륨으로 구성된 ADS 시스템이 살균 효능을 잃지 않으면서 클로르헥시딘 치료를 받는 환자의 치아 표면 및 점막, 치아 복원물, 치아 보철제품 등에 대한 착색을 방지함에 있어서 분명하고도 적절한 효능을 발휘함에도 불구하고 특히 장기 치료시 ADS 시스템의 항착색 효과를 개선하는 것이 여전히 요구되는 것을 발견하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 따라서 본 발명의 목적은 살균 효능을 잃지 않으면서 특히 장기간 클로르헥시딘 치료를 받는 환자의 치아 표면 및 점막, 치아 복원물, 치아 보철제품 등에 대한 착색/얼룩을 방지함에 있어서 알칼리 혹은 알칼리토금속의 메타중아황산염 및 아스코르빈산의 효과를 개선 및 향상시키는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명에 따르면, 출원인은 알칼리 혹은 알칼리토금속의 메타중아황산염 및 아스코르빈산과 함께, 클로르헥시딘 치료를 받는 환자의 치아 표면 및 점막, 치아 복원물, 치아 보철제품 등의 착색을 방지함에 있어서 알칼리 혹은 알칼리토금속의 메타중아황산염 및 아스코르빈산의 효과를 증대시킬 수 있는 것으로 공지된 N-아세틸 시스테인을 조합하여 사용시 위와 같은 결과를 얻을 수 있다는 놀라운 사실을 발견했다.

[0017] 그러므로, 본 발명의 제1 측면은 클로르헥시딘 치료를 받는 환자에서 클로르헥시딘의 부작용을 치료하는 방법에 N-아세틸 시스테인을 사용하는 방법에 관한 것으로서, 상기 부작용은 상기 환자의 치아 표면, 치아 점막, 치아 복원물, 또는 치아 보철제품에 대한 착색을 수반하고, 또한 상기 N-아세틸 시스테인은 치아 표면, 치아 점막, 치아 복원물 또는 치아 보철제품에 대한 착색을 방지함에 있어서 아스코르빈산 및 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염의 효과를 증대시킨다.

[0018] N-아세틸 시스테인과 알칼리 혹은 알칼리토금속의 메타중아황산염 및 아스코르빈산의 조합은, 살균 효능을 잃지 않으면서 심지어 장기간에 걸쳐 클로르헥시딘 치료를 받는 환자의 클로르헥시딘으로 인한 치아 표면 및 점막, 치아 복원물, 치아 보철제품 등에 대한 착색/얼룩의 대비 효과를 증대시키는 놀라운 사실을 발견했다.

[0019] N-아세틸 시스테인, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염, 아스코르빈산 또한 클로르헥사딘의 특정 조합 때문에, 결과적으로 ADS 시스템에 기초한 구강 보호제품의 특성을 개선할 수 있는 소정 범위의 특징들을 가진 구강 보호제품을 제공할 수 있으며, 따라서 그 응용 가능성도 확대되었다.

[0020] 그러므로 또다른 측면에서 본 발명은 또한 클로르헥시딘, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염, 아스코르빈산 및 N-아세틸 시스테인을 포함하는 구강 보호제품에 관한 것이다.

[0021] N-아세틸 시스테인, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염 및 아스코르빈산의 존재 때문에, 클로르헥시딘에 기초한 본 발명에 따른 산물은 구강내 병원균 특히 세균성 플라크에 대해 효과적이며 동시에, 치아 표면, 점막, 치아복원물 및 치아 보철제품의 착색을 수반하는 상기 활성 성분의 장기 사용에 따른 부작용을 야기하지 않거나 크게 제한할 수 있다.

[0022] 따라서, 본 발명의 또다른 측면은 클로르헥시딘, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염, 아스코르빈산, 및 N-아세틸 시스테인을 포함하는 것으로서 치료가 필요한 환자의 세균성 플라크의 치료에 사용하기 위한 구강 보호제품에 관한 것이다.

발명의 효과

[0023] 본 출원인은 실제로 클로르헥시딘을 이용한 항플라크 치료를 받는 환자의 치아 표면, 점막, 치아복원물 및 치아

보철제품의 착색을 방지함에 있어서 본 발명에 따른 N-아세틸 시스테인을 사용하는 것이 알칼리 혹은 알칼리토금속의 메타중아황산염과 아스코르빈산의 효과를 개선 및 향상시킴으로써 상기 구강 보호제품의 특별한 가치에 대한 혁신적인 측면을 구성하는 것임을 확인하였다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 실시예 1에 따른 제품 A, B 및 C를 사용한 그룹에서의 7일 내지 14일간의 플라크 지수 (PI) 시험 결과를 도시하고;

도 2는 실시예 1에 따른 제품 A, B 및 C를 사용한 그룹에서의 7일 내지 14일간의 치은염 지수 (GI) 시험 결과를 도시하고;

도 3은 실시예 1에 따른 제품 A, B 및 C를 사용한 그룹에서의 착색지수 (SI) 시험 결과를 도시하고;

도 4는 실시예 2에 따른 제품 D, E 및 F를 사용한 그룹에서의 7일 내지 14일간의 플라크 지수 (PI) 시험 결과를 도시하고;

도 5는 실시예 2에 따른 제품 D, E 및 F를 사용한 그룹에서의 7일 내지 14일간의 치은염 지수 (GI) 시험 결과를 도시하고;

도 6은 실시예 2에 따른 제품 D, E 및 F를 사용한 그룹에서의 착색지수 (SI) 시험 결과를 도시하고;

도 7는 실시예 3에 따른 제품 A, B 및 C를 사용한 그룹에서의 7일 및 14일의 플라크 지수 (PI) 시험 결과를 도시하고;

도 8는 실시예 3에 따른 제품 A, B 및 C를 사용한 그룹에서의 7일 및 14일의 치은염 지수 (GI) 시험 결과를 도시하고;

도 9은 실시예 3에 따른 제품 A, B 및 C를 사용한 그룹에서의 7일 및 14일의 착색지수 (SI) 시험 결과를 도시한다. 상기 세가지 그룹은 상이한 경향을 나타낸다. 14일간 종래의 구강세정제에 따라 야기된 착색은 ADS 구강세정제 경우의 2배를 상회한다. ADS 구강세정제는 T = 7일 및 T = 14일 양측에서 통계적으로 유의미한 대조군 "구강세정제" (CHX, C 그룹)에 대해 유의미한 차이를 나타낸다. B 그룹 (CHX - ADS - NAC)은 또한 T = 14일에 A 그룹 (CHX-ADS)보다 유의미하게 낮은 SI값을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 제1 측면에서 본 발명은 클로르헥시딘 치료를 받는 환자의 클로르헥시딘의 부작용을 치료하는 방법에서 N-아세틸 시스테인을 사용하는 것에 관한 것으로서, 상기 부작용은 상기 환자의 치아 표면, 치아 점막, 치아 복원물, 또는 치아 보철제품에 대한 착색을 포함하고, 또한 상기 N-아세틸 시스테인은 치아 표면, 치아 점막, 치아 복원물 또는 치아 보철제품에 대한 착색을 방지함에 있어서 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염 및 아스코르빈산의 효과를 증대시킨다.

[0026] 출원인은 실제로, 클로르헥시딘 자체의 살균 효능을 양보하지 않고 클로르헥시딘 치료를 받는 환자의 치아 표면 및 점막, 치아 복원물, 치아 보철제품 등의 착색/얼룩을 방지함에 있어서, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 메타중아황산염 및 아스코르빈산을 상기 착색에 대한 대비 효과를 증가시킬 수 있는 것으로 공지된 N-아세틸 시스테인과 조합하여 사용하면 알칼리 혹은 알칼리토금속의 메타중아황산염 및 아스코르빈산의 효과를 개선 및 향상시킬 수 있다는 놀라운 사실을 발견했다,

[0027] N-아세틸 시스테인, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염 및 아스코르빈산과 클로르헥시딘의 특정 조합 덕분에, 결과적으로 ADS 시스템에 기초한 구강 보호제품의 특성을 개선할 수 있는 소정 범위의 특징들을 가진 구강 보호제품을 제공할 수 있으며, 따라서 그 응용 가능성도 확대되었다.

[0028] 그러므로 또다른 측면에서 본 발명은 또한 클로르헥시딘, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염, 아스코르빈산 및 N-아세틸 시스테인을 포함하는 구강 보호제품에 관한 것이다.

[0029] 본 발명은 하나 이상의 측면 혹은 후술하는 하나 이상의 바람직한 특징을 확인할 수 있으며, 이들은 응용 요건에 따라 바람직하다면 서로 조합할 수 있다.

[0030] 본 상세한 설명 및 첨부된 특허청구범위의 맥락에서, 별도의 지시가 없을 경우, 양, 변수, 백분율 등을 나타내는 모든 수치적 크기는 "약" 이라는 용어를 사용하여 모든 사정을 고려한 것으로 한다. 또한, 모든 수치적 크

기의 범위는 최대값 및 최소값의 모든 가능한 조합 및 이들 사이의 가능한 모든 범위, 또한 하기에서 나타낸 것들을 포함한다.

[0031] 본 발명에서는, 다음의 표현들을 사용한다:

[0032] - 제품, 예를 들어 구강세정제의 "전체 부피에 대한 중량%"는 상기 제품의 100 밀리리터 (mL)에 존재하는 한 성분의 그램 단위 양을 의미하고; 또한

[0033] - "클로르헥시딘"은 별도로 특정하지 않는 한, 1,1'-헥사메틸렌비스 [5-(p-클로르페닐)비구아니드] 화합물, 이의 염 혹은 착염을 의미한다.

[0034] 바람직하게, 구강 보호제품에서 클로르헥시딘은 염이나 착염 형태이다. 클로르헥시딘 염, 예를 들어, 클로르헥시딘 디글루코네이트 혹은 클로르헥시딘 디아세테이트를 본 발명에 따른 구강세정제에 사용할 수 있다. 바람직하게, 본 발명에 따른 구강 보호제품은 클로르헥시딘 글루코네이트 형태의 클로르헥시딘을 포함한다.

[0035] 바람직하게, 구강 보호제품은 또한 나트륨 DNA를 포함한다. 본 발명에서 "나트륨 DNA"는 데옥시리보핵산의 나트륨 염, 예를 들어, 수컷 철갑상어의 생식선 조직에서 천연 데옥시리보핵산을 추출하여 얻을 수 있는 염을 말하며, 이는 후속으로 정제 탈중합 및 나트륨 이온으로 중화처리한다.

[0036] 본 발명의 목적에 적합한 나트륨 DNA는 현재 시판하고 있으며, 예를 들어, Kalinat AW 분말이라는 상품명으로 판매되는 제품일 수 있다 (Kalichem). 상기 나트륨 DNA의 양은 실제로 구강내 점막에 클로르헥시딘의 자극 효과를 방지하기에 최적인 것으로 입증되었으며, 상기 점막에 대해 보호 효과 및 구강내 생길 수 있는 상처를 치유하는 효과 등을 제공하고 따라서 구강 점막 자체의 올바른 영양기능에 유리하다.

[0037] 이의 바람직한 일 실시예에서, 상기 구강 보호제품은: 구강세정제, 치주용 겔, 및 치약으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0038] 그러므로 바람직한 제1 실시예에서, 본 발명에 따른 구강 보호제품은 구강 세정제이다.

[0039] 바람직하게, 상기 구강세정제는 이 구강세정제 전체 부피에 대해 0.01 내지 0.30 중량%, 더 바람직하게는 0.05 내지 0.30 중량%, 더욱 바람직하게는 0.09 내지 0,20 중량% 범위의 양으로 클로르헥시딘을 포함한다.

[0040] 본 발명에 따른 구가세정제는 또한 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염을 포함한다.

[0041] 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염이 존재할 경우 클로르헥시딘의 부작용으로서 치아에 검은 착색이 생기는 결점을 방지할 수 있다.

[0042] 바람직하게, 상기 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염은 메타중아황산 나트륨, 메타중아황산 칼륨, 메타중아황산 칼슘으로 이루어진 군에서 선택된다. 더욱 바람직하게, 본 발명에 따른 구강세정제는 메타중아황산 나트륨이다.

[0043] 바람직하게, 본 발명에 따른 구강세정제에서, 상기 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염의 양은 구강세정제 전체 부피에 대해 0.1 내지 0.5 중량%, 더 바람직하게는 0.15 내지 0.3 중량%의 범위이다.

[0044] 본 발명에 따른 구강세정제는 추가로 아스코르빈산을 포함한다.

[0045] 바람직하게, 본 발명에 따른 구강세정제에서, 아스코르빈산의 양은 구강세정제 전체 부피에 대해 0.1 내지 1.0 중량%의 범위이다.

[0046] 아스코르빈산이 존재하면 클로르헥시딘의 부작용으로서 치아에 검은 착색이 생기는 결점을 방지한다.

[0047] 바람직하게, 본 발명에 따른 구강세정제는 아스코르빈산 및 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염을 포함하며, 더욱 바람직하게는 구강세정제 전체 부피에 대해 0.1 내지 0.5 중량%의 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염 및 0.1 내지 1.0 중량%의 아스코르빈산을 포함한다.

[0048] 상기 성분들을 상기의 양으로 조합하는 것은, 치아의 검은 착색이라는 클로르헥시딘의 부작용을 방지하는데 특히 효과적이라는 것이 이미 입증되었으며, 또한 이는 ADS 시스템의 기초가 된다.

[0049] 본 발명에 따른 구강세정제는 또한 N-아세틸 시스테인을 포함한다.

[0050] N-아세틸 시스테인은 또한 본 실험부문에서 확인되는 바와 같이, 클로르헥시딘 치료를 받는 환자의 치아 표면, 점막, 복원물 및 치아 보철제품의 갈변 착색이라는 결점을 방지함에 있어 알칼리 혹은 알칼리토금속의 메타중아

황산염 및 아스코르빈산의 효과를 증대할 수 있는 것으로 공지되었다.

[0051] 바람직하게, 본 발명에 따른 구강세정제에서 N-아세틸 시스테인의 양은 구강세정제 전체 부피에 대해 0.01 내지 1.0 중량%, 더 바람직하게는 0.2 내지 0.7 중량%의 범위이다.

[0052] 상술한 성분들 외에 본 발명에 따른 구강세정제는 바람직하게는 시트르산 3염기 나트륨을 포함한다.

[0053] 바람직하게, 본 발명에 따른 구강세정제에서 시트르산 3염기 나트륨의 양은 구강세정제 전체 부피에 대해 0.8 내지 2.0 중량%, 더 바람직하게는 0.8 내지 1.2 중량%의 범위이다.

[0054] 상술한 양의 범위로 시트르산 3염기 나트륨이 존재하면 용도에 적합한 수준으로 구강세정제의 pH 값을 조정할 수 있으므로 유리하다.

[0055] 바람직한 일 실시예에서, 본 발명에 따른 구강세정제는 아스코르빈산과 시트르산 3염기 나트륨을 포함한다. 더 바람직하게, 본 발명에 따른 구강세정제는 구강세정제 전체 부피에 대해 0.1 내지 1 중량%의 아스코르빈산 및 구강세정제 전체 부피에 대해 0.8 내지 2.0 중량%의 시트르산 3염기 나트륨을 포함한다.

[0056] 실제로, 상기와 같은 아스코르빈산과 시트르산 3염기 나트륨의 조합에 따라 본 발명에 따른 구강세정제의 제형이 안정화할 수 있다는 놀라운 사실이 확인되었다.

[0057] 바람직하게, 본 발명에 따른 구강세정제는 적어도 하나의 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체를 포함한다. 본 발명의 목적에 적합한 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체는 시판하고 있으며 예를 들어 Luviskol® 이라는 상품명으로 판매되는 제품을 들 수 있다 (BASF SE).

[0058] 상기 적어도 하나의 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체는 본 발명에 따른 구강세정제에서 막 형성 및 플라크 방지 작용을 하므로 유리하다.

[0059] 바람직하게, 본 발명에 따른 구강세정제에서 상기 적어도 하나의 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체의 양은 구강세정제 전체 부피에 대해 0.05 내지 1 중량%, 더 바람직하게는 0.3 내지 1 중량%의 범위이다.

[0060] 바람직하게, 상기 구강세정제는 또한 나트륨 DNA를 포함한다.

[0061] 나트륨 DNA는, 세포핵의 퇴화, 공포화 등을 포함한 세포 구조의 변경 및 세포간 간격의 확대 등을 포함하는, 클로르헥시딘계 구강 보호제품의 장기 사용시 일어나는 일부 부작용을 더욱 제한하여 구강 점막의 보호 및 치유 효과를 제공하므로 유리하다.

[0062] 바람직하게 구강세정제내 나트륨 DNA의 양은 구강세정제 전제 부피에 대해 0.01 내지 0.2 중량%, 더 바람직하게 0.05 내지 0.1 중량%의 범위이다.

[0063] 바람직한 일 실시예에서, 본 발명에 따른 구강 보호제품은 구강세정제이며, 이 구강세정제는: 구강 세정제 전체 부피에 대해, 0.01 내지 0.03 중량%의 클로르헥시딘; 0.1 내지 0.5 중량%의 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염; 0.1 내지 1.0 중량%의 아스코르빈산; 0.01 내지 1.0 중량%, 더 바람직하게는 0.2 내지 0.7 중량%의 N-아세틸 시스테인; 0.01 내지 0.2 중량%, 더 바람직하게는 0.01 내지 0.1 중량%의 나트륨 DNA; 0.05 내지 1 중량%, 더 바람직하게는 0.3 내지 1 중량%의 적어도 하나의 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체를 포함한다.

[0064] 본 발명에 따른 구강세정제는 구강 위생 솔루션을 위한 당해 분야에서 공지된 또다른 가능한 성분들 중 하나 이상을 함유할 수 있다.

[0065] 특히, 본 발명에 따른 구강세정제는 감미제, 향미제, 습윤제, 보존제, 유화제, pH 조절제, 식품 착색제 등으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 첨가제를 더 포함할 수 있다.

[0066] 감미제로서, 본 발명에 따른 구강세정제는 예를 들어, 자일리톨, 사카린나트륨, 아세술팜 칼륨, 수크랄로스, 스테비아 추출물 등을 포함할 수 있다.

[0067] 향미제로서, 본 발명에 따른 구강세정제는 예를 들어 페퍼민트, 멘톨, 아니톨, 멘타비리디스, 시나몬, 클로브, 유칼립톨 등을 포함할 수 있다.

[0068] 습윤제로서, 본 발명에 따른 구강세정제는 예를 들어 프로필렌글리콜, 소르비톨, 글리세린 등을 포함할 수 있다.

[0069] 보존제로서, 본 발명에 따른 구강세정제는 예를 들어 벤조산 나트륨, 메틸이소티아졸리논 등을 포함할 수 있다.

[0070] 가용화 계면활성제로서, 본 발명에 따른 구강세정제는 예를 들어 수소첨가 캐스터유 Peg 40, 폴록사머 407 등을 포함할 수 있다.

[0071] pH 조절제로서, 본 발명에 따른 구강세정제는 예를 들어 시트르산 나트륨, 시트르산 등을 포함할 수 있다.

[0072] 착색제로서, 본 발명에 따른 구강세정제는 예를 들어 CI 19140, CIU 42090, CI 17200 등을 포함할 수 있다.

[0073] 본 발명에 따른 구강세정제는 종래에는 적절한 용매 매질, 바람직하게는 물에 용해시킨 용액이나 현탁액 형태로 공지 방식에 따라 제조된다.

[0074] 바람직한 일 실시예에 따르면, 본 발명의 구강세정제는 다음과 같은 성분들을 포함한다:

[0075] 1. 물

[0076] 2. 자일리톨

[0077] 3. 프로필렌글리콜

[0078] 4. 수소첨가 캐스터유 PEG 40

[0079] 5. 아세트산 나트륨

[0080] 6. 아스코르빈산

[0081] 7. 클로르헥시딘 디글루코네이트

[0082] 8. 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체

[0083] 9. N-아세틸 시스테인

[0084] 10. 나트륨 DNA

[0085] 11. 향미제

[0086] 12. 폴록사머 407

[0087] 13. 메타중아황산 나트륨

[0088] 14. 수산화 나트륨

[0089] 15. 벤조산 나트륨

[0090] 16. 아세트산

[0091] 또다른 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명의 구강세정제는 다음의 성분들을 포함한다:

[0092] 1. 물

[0093] 2. 자일리톨

[0094] 3. 프로필렌글리콜

[0095] 4. 수소첨가 캐스터유 PEG 40

[0096] 5. 아스코르빈산

[0097] 6. 클로르헥시딘 디글루코네이트

[0098] 7. 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체

[0099] 8. N-아세틸 시스테인

[0100] 9. 나트륨 DNA

[0101] 10. 향미제

[0102] 11. 폴록사머 407

[0103] 12. 메타중아황산 나트륨

[0104] 13. 시트르산 나트륨

[0105] 14. 시트르산

[0106] 15. C.I. 42090

[0107] 16. C.I. 17200

[0108] 또다른 바람직한 실시예에서, 본 발명에 따른 구강 보호제품은 치주용 겔이다.

[0109] 바람직한 일 실시예에 따르면, 본 발명의 치주용 겔은 다음의 성분들을 포함한다:

[0110] 1. 물

[0111] 2. 프로필렌글리콜

[0112] 3. 히드록시에틸 셀룰로오스

[0113] 4. 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체

[0114] 5. 수소첨가 캐스터유 PEG 40

[0115] 6. 클로르헥시딘 디글루코네이트

[0116] 7. N-아세틸 시스테인

[0117] 8. 아세트산 나트륨

[0118] 9. 나트륨 DNA

[0119] 10. 멘톨

[0120] 11. 페퍼민트 오일

[0121] 12. 아세트산

[0122] 13. 메타중아황산 나트륨

[0123] 14. 아스코르빈산

[0124] 바람직하게, 본 발명에 따른 치주용 겔은 치주용 겔의 전체 부피에 대해 0.5 내지 1.0 중량%의 클로르헥시딘을 포함한다.

[0125] 바람직하게, 본 발명에 따른 치주용 겔은 치주용 겔의 전체 부피에 대해 0.01 내지 1.0 중량%, 더 바람직하게는 0.2 내지 0.7 중량%의 N-아세틸 시스테인을 포함한다.

[0126] 바람직하게, 본 발명에 따른 치주용 겔은 나트륨 DNA, 더 바람직하게는 치주용 겔의 전체 부피에 대해 최대 0.3 중량%, 더 바람직하게는 0.01 내지 0.3 중량%의 양으로 상기 나트륨 DNA를 포함한다.

[0127] 본 발명에 따른 구강세정제에 대해 이미 언급한 바와 같이, 나트륨 DNA는 세포핵의 퇴화, 공포화 등을 포함한 세포 구조의 변경 및 세포간 간격의 확대 등을 포함하는, 클로르헥시딘계 구강 보호제품의 장기 사용시 일어나는 일부 부작용을 더욱 제한하여 구강 점막의 보호 및 치유 효과를 제공하므로 유리하다.

[0128] 그외 또다른 바람직한 실시예에서, 본 발명에 따른 구강 보호제품은 치약이다.

[0129] 바람직한 일 실시예에 따라, 본 발명의 치약은 다음의 성분들을 포함한다:

[0130] 1. 소르비톨

[0131] 2. 물

[0132] 3. 실리카 (수화 실리카)

[0133] 4. 글리세롤

[0134] 5. 자일리톨

[0135] 6. 코카미도프로필 베타인

[0136] 7. 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체

[0137] 8. 수소첨가 캐스터유 PEG 40

[0138] 9. N-아세틸 시스테인

[0139] 10. 향미제

[0140] 11. 클로르헥시딘 디글루코네이트

[0141] 12. 카르복시메틸 셀룰로오스

[0142] 13. 아스코르빈산

[0143] 14. 메타중아황산 나트륨

[0144] 15. 나트륨 DNA

[0145] 16. 사카린 나트륨

[0146] 17. 벤조산 나트륨

[0147] 18. 시트르산 나트륨

[0148] 바람직하게, 본 발명에 따른 치약은 치약의 전체 부피에 대해 0.05 내지 0.2 중량%의 클로르헥시딘을 포함한다.

[0149] 바람직하게, 본 발명에 따른 치약은 아스코르빈산과 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염, 더 바람직하게는 치약의 전체 부피에 대해 0.1 내지 0.5 중량%의 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염 및 0.1 내지 1.0 중량%의 아스코르빈산을 포함한다.

[0150] 본 발명에 따른 구강세정제 및 치주용 겔에 대해 이미 언급한 바와 같이, 상기 성분들의 조합은 치아의 검은 착색이라는 클로르헥시딘의 부작용을 방지함에 있어 특별히 효과적이며 또한 ADS 시스템의 기초가 된다.

[0151] 바람직하게, 본 발명에 따른 치약은 치약의 전체 부피에 대해 0.01 내지 1.0 중량%, 더 바람직하게는 0.2 내지 0.7 중량%의 N-아세틸 시스테인을 포함한다.

[0152] 바람직하게, 적어도 하나의 무기 불화물이 본 발명에 따른 치약내 선택적으로 존재할 수 있다.

[0153] 바람직하게, 본 발명에 따른 치약에서, 나트륨 DNA의 양은 치약의 전체 부피에 대해 0.01 내지 0.05 중량%의 범위이다.

[0154] 본 발명에 따른 치약에 대해 이미 언급한 바와 같이, 나트륨 DNA는 세포핵의 퇴화, 공포화 등을 포함한 세포 구조의 변경 및 세포간 간격의 확대 등을 포함하는, 클로르헥시딘계 구강 보호제품의 장기 사용시 일어나는 일부 부작용을 더욱 제한하여 구강 점막의 보호 및 치유 효과를 제공하므로 유리하다.

[0155] N-아세틸 시스테인, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염 및 아스코르빈산의 존재 덕분에, 본 발명에 따른 클로르헥시딘계 제품은 구강내 병리 상태, 특히 세균성 플라크에 대해 효과적이며 동시에 치아 표면, 점막, 복원물 및 치아 보철제품의 착색을 수반하는 상기 활성 성분의 장기 사용에 따른 부작용을 야기하지 않거나 크게 제한할 수 있다.

[0156] 따라서, 또다른 측면에서 본 발명은 클로르헥시딘, 알칼리 혹은 알칼리토금속의 적어도 하나의 메타중아황산염, 아스코르빈산, 및 N-아세틸 시스테인으로 구성된 것으로서, 치료가 필요한 환자의 세균성 플라크를 치료하는데 사용하기 위한 구강 보호제품에 관한 것이다.

[0157] 본 출원인은 실제로, 클로르헥시딘을 이용한 항-플라크 치료를 받는 환자의 치아 표면, 점막, 치아복원물 및 치아 보철제품의 착색을 방지함에 있어서 본 발명에 따른 N-아세틸 시스테인을 사용하는 것이 알칼리 혹은 알칼리토금속의 메타중아황산염과 아스코르빈산의 효과를 개선 및 향상시킴으로써 상기 구강 보호제품의 특별한 가치에 대한 혁신적인 측면을 구성하는 것임을 확인하였다.

[0158] 따라서, 바람직한 측면에서 본 발명은 상기 본 발명의 제1 측면에 따른 클로르헥시딘 치료를 받는 환자에 N-아세틸 시스테인을 사용하는 방법에 관한 것으로서, 여기서 상기 클로르헥시딘 치료는 본 발명에 따른 구강 보호제품을 이용하여 수행한다.

[0159] **실험 부문**

[0160] 본 발명은 예시를 위한 것으로서 비제한적인 목적의 실시예를 통해 구체적으로 설명한다.

[0161] **실시예 1**

[0162] 연구 목표

[0163] 이 연구의 목적은 0.01 중량%의 나트륨 DNA 및 항착색 ADS 시스템 (0.5 중량%의 메타중아황산 나트륨 및 0.5 중량%의 아스코르빈산)을 함유하는 0.2% 클로르헥시딘 구강세정제의 효능을 평가 및 이를 동일한 조성이지만 추가적으로 0.5 중량%의 N-아세틸 시스테인을 더 포함하는 구강세정제와 비교하는 것이었다. 대조군으로서, 종래의 구강세정제를 메타중아황산 나트륨, 아스코르빈산, 나트륨 DNA 혹은 N-아세틸 시스테인 없이 0.2% 클로르헥시딘과 함께 사용하였다.

[0164] 재료와 방법

[0165] 본 연구에서, 헬싱키 선언 원칙에 따라 15명의 연령 19세 내지 29세의 건강한 남성 및 여성 자원 참가자를 선택했다. 심각한 전신 질환, 예컨대 심혈관 질환, 당뇨, 신경학적 혹은 정신질환적 증후군, 또는 감염성 질환을 가진 환자들은 본 실험에 포함되지 않았다. 또한, 가정에서의 구강 위생책을 정확하게 수행할 수 없는 환자, 치주낭 깊이가 4 mm를 초과하는 만성적 치주질환을 가진 환자, 또한 치열궁 (dental arch) 내의 치형요소 (element)가 20개 미만인 대상자 모두가 본 연구에서 제외되었다.

[0166] 등록후 3종류의 병을 각 환자를 위해 준비했으며, 이들 병은 완전히 동일하고, 불활성 및 불투명하며 용량 250 ml 으로서 여기에는:

[0167] - 제품 A: 구강세정제 전체 부피에 대해 0.2 중량%의 클로르헥시딘과 함께 0.5 중량%의 메타중아황산 나트륨, 0.5 중량%의 아스코르빈산 및 0.01 중량%의 나트륨 DNA를 함유하는 구강세정제;

[0168] - 제품 B: 제품 A와 같으나 구강세정제 전체 부피에 대해 0.5 중량%의 N-아세틸 시스테인이 첨가된 구강세정제; 및

[0169] - 제품 C: 구강세정제 전체 부피에 대해 0.2 중량%의 클로르헥시딘을 포함하는 종래의 구강세정제가 도입되었다.

[0170] 중립 라벨을 붙인 각각의 병은 이것이 할당된 환자를 고유 식별한 영숫자 코드 (alphanumeric code)로 간단히 표시했다. 판독 열쇠는 평가 종료시까지 시험 조직자에게 공지되지 않았으며 이는 참여한 환자나 평가를 위해 선별된 운영자가 시험에 사용된 구강세정제 종류를 알 수 없도록 하기 위한 것이다. 다음, 시험을 "이중맹검" 기준에 따라 수행했다.

[0171] 연구를 시작하기 전에, 모든 환자들은 전문적인 구강 위생기간을 거쳐 기존의 연질 및 경질 치태 침착물을 제거하여 분석할 치주 지수가 '0'이 되게 했다:

[0172] - 플라크 지수 (PI)는 존재하는 치태량을 나타낸다 (Loe H., Silness J: 임신중 치주질환. 유병율과 위중도. Acta odontologica Scandinavia. 1963; 21: 533-551).

[0173] - 치은염 지수 (GI)는 잇몸 염증의 수준을 나타낸다 (Silness J, Loe H: 임신중 치주질환. II. 구강 위생과 치주 상태의 상관관계. Acta odontological Scandinavica. 1964; 22: 121-135).

[0174] - 착색 지수 (SI)는 착색 정도에 관한 것이다 (Lobene RR: 양치질을 이용한 치아 얼룩에 대한 연마제 효과. J. Am. Dent. Assoc. 1968; 77: 849-855, Soskoine W.A., Heasman P.A., Stabholz A., Smart G.J., Palmer M., Flashner M., Newman H.N.: 치주염 치료에서 클로르헥시딘의 서방형 국소 전달: 멀티센터 연구. J Clin Periodontol 1997; 68: 32-38).

[0175] 15명의 환자를 동일한 수의 3개 그룹으로 나누고 각각 A 그룹 (제품 A), B 그룹 (제품 B) 및 C 그룹 (제품 C)으로 할당했으며, 그 다음 각 환자들에게 해당 제품을 2병씩 제공했다.

[0176] 환자들은 제공된 제품으로 14일간의 린스 (헹굼) 주기를 수행했다. 각 주기는 1분간 해당 제품만 15 ml의 양으로 사용하여 린스하는 것을 포함하고 이를 1일 2회 수행했다. 구강세정제 사용 기간동안, 환자들은 양치나 기타 다른 구강 위생기구를 사용하지 않았다. 마지막으로, 환자들에게 린스 전후 1시간 이내에 커피, 차, 레드와인 혹은 흡연 등과 같이 착색 침착을 야기하기 쉬운 물질을 취하지 말도록 요청했으며 혹시 섭취 가능성이 있는 경우 해당 일자에 특정 양식의 용지에 기입하여 보고하도록 했다.

[0177] 7일 및 14일 후 상기 SI에 추가하여 치주 파라미터 PI 및 GI를 측정했다.

[0178] 1명의 시험관이 관련 폴더에 모든 데이타를 수집하고 분석 프로그램과 스프레드시트를 통해 분석했다. 페어링되지 않은 데이타는 스튜던트 t-검정법으로 통계 분석을 수행했다.

[0179] 결과

[0180] 선별된 15명의 모든 참가 환자들이 연구를 완료했다. 규칙에 장애가 되는 점은 없었으며 평가 기간 중 지연사례도 없었다. 환자들은 자신들이 받은 치료 주기 동안 유사한 식이요법을 유지했으며 제공받은 특정 양식의 용지에 기입 보고하도록 요청받은 착색 물질들을 섭취함에 있어 특별히 유의미한 차이가 없었다.

[0181] 측정시, 플라크 지수와 치은염 지수값은 모든 종류의 구강세정제에서 유사한 경향을 보였다 (도 1 및 2). 특히, 치아 표면에 점진적인 플라크 축적이 대부분의 경우에서 부각되었다. 치주 탐침을 이용하여 플라크의 양을 평가했을 때 실제로 제1주에는 축적이 거의 눈에 보이지 않았고 (PI = 0 혹은 1) 제2주부터 좀더 가시화 되었다 (PI = 2).

[0182] 치은염 지수 분석에 있어서, 상술한 플라크 축적에도 불구하고 특별한 염증성 치은염 상태는 확인되지 않았으며 다만 몇몇 대상자에게서 경계 수준의 가벼운 잇몸 충혈이 있었다 (GI = 1).

[0183] 이러한 결과에서 유의미한 기간인 치료 기간 전체에 걸쳐, 제품 A 및 B의 클로르헥시딘 살균 효능이 유지되었음을 확인했다.

[0184] 착색 지수 (SI)의 평가 중에 3가지 구강세정제가 치아 착색의 진행에서 상이한 결과들을 나타냈다 (도 3).

[0185] 평균값의 분석 결과는, 제품 A 및 B를 이용한 치료 주기후 치아 표면의 착색 경향이 대조군 구강세정제 (제품 C)와 비교시 더 낮다는 것을 보여주었다. 이미 7일후부터 나타난 이러한 차이는 제품 C로 치료한 그룹과 비교시 제품 A 혹은 B로 치료한 그룹들에서 치료 14일 후 특히 뚜렷하게 나타났다.

[0186] 이에 더하여, 제품 B로 치료한 환자 그룹에서 착색 경향이 더욱 낮은 것으로 확인되었으며, 이는 클로르헥시딘 치료를 받는 환자의 치아 착색을 방지함에 있어 메타중아황산 나트륨과 아스코르빈산을 함유한 ADS 시스템의 효과가 N-아세틸 시스테인을 사용하는 방식에 따라 증가할 수 있음을 부각하는 것이다.

[0187] **실시예 2**

[0188] 연구 목표

[0189] 이 연구의 목적은 0.2% 클로르헥시딘 구강세정제 및 얼룩방지 ADS 시스템 (0.5 중량%의 메타중아황산 나트륨 및 0.5 중량%의 아스코르빈산)의 효능을 평가 및 이를 동일한 조성이지만 추가적으로 0.5 중량%의 N-아세틸 시스테인을 더 포함하는 구강세정제와 비교하는 것이었다. 대조군으로서, 종래의 구강세정제를 메타중아황산 나트륨, 아스코르빈산, 나트륨 DNA 혹은 N-아세틸 시스테인 없이 0.2% 클로르헥시딘과 함께 사용하였다.

[0190] 재료와 방법

[0191] 본 연구에서, 헬싱키 선언 원칙에 따라 18명의 연령 21세 내지 33세의 건강한 남성 및 여성 자원 참가자들을 선택했다. 심각한 전신 질환, 예컨대 심혈관 질환, 당뇨, 신경학적 혹은 정신질환적 증후군, 또는 감염성 질환을 가진 환자들은 본 실험에 포함되지 않았다. 또한, 가정에서의 구강 위생책을 정확하게 수행할 수 없는 환자, 치주낭 깊이가 4 mm를 초과하는 만성적 치주질환을 가진 환자, 또한 치열궁 내의 치형요소가 20개 미만인 대상자 모두가 본 연구에서 제외되었다.

[0192] 등록후 3종류의 병을 각 환자를 위해 준비했으며, 이들 병은 완전히 동일하고, 불활성 및 불투명하며 용량 250 ml 으로서 여기에는:

[0193] - 제품 D: 구강세정제 전체 부피에 대해 0.2 중량%의 클로르헥시딘과 함께 0.5 중량%의 메타중아황산 나트륨, 0.5 중량%의 아스코르빈산을 함유하는 구강세정제;

[0194] - 제품 E: 제품 D와 같으나 구강세정제 전체 부피에 대해 0.5 중량%의 N-아세틸 시스테인이 첨가된 구강세정제; 및

[0195] - 제품 F: 구강세정제 전체 부피에 대해 0.2 중량%의 클로르헥시딘을 포함하는 종래의 구강세정제가 도입되었다.

[0196] 실시예 1과 마찬가지로, 중립 라벨을 붙인 각각의 병은 이것이 할당된 환자를 고유 식별한 영숫자 코드로 간단

히 표시했다. 판독 열쇠는 평가 종료시까지 시험 조직자에게 공지되지 않았으며 이는 참여한 환자나 평가를 위해 선별된 운영자가 시험에 사용된 구강세정제 종류를 알 수 없도록 하기 위한 것이다. 다음, 시험을 "이중맹검" 기준에 따라 수행했다.

[0197] 연구를 시작하기 전에, 모든 환자들은 전문적인 구강 위생기간을 거쳐 기존의 연질 및 경질 치태 침착물을 제거하여 분석할 치주 지수가 '0'이 되게 했다: 플라크 지수, 치은염 지수 및 착색 지수는 모두 실시예 1에 사용한 것과 동일한 방법에 따른다.

[0198] 18명의 환자를 동일한 수의 3개 그룹으로 나누고 각각 D 그룹 (제품 D), E 그룹 (제품 E) 및 F 그룹 (제품 F)으로 할당했으며, 그 다음 각 환자들에게 해당 제품을 2병씩 제공했다.

[0199] 환자들은 제공된 제품으로 14일간의 린스 주기를 수행했다. 각 주기는 1분간 해당 제품만 15 ml의 양으로 사용하여 린스하는 것을 포함하고 이를 1일 2회 수행했다. 구강세정제 사용 기간동안, 환자들은 양치나 기타 다른 구강 위생기구를 사용하지 않았다. 마지막으로, 환자들에게 린스 전후 1시간 이내에 커피, 차, 레드와인 혹은 흡연 등과 같이 착색 침착을 야기하기 쉬운 물질을 취하지 말도록 요청했으며 혹시 섭취 가능성이 있는 경우 해당 일자에 보고 용지에 기입하여 기록하도록 했다.

[0200] 7일 및 14일 후 상기 SI에 추가하여 치주 파라미터 PI 및 GI를 측정했다.

[0201] 1명의 시험관이 관련 폴더에 모든 데이타를 수집하고 분석 프로그램과 스프레드시트를 통해 분석했다. 페어링되지 않은 데이타는 스튜던트 t-검정법으로 통계 분석을 수행했다.

[0202] 결과

[0203] 선별된 18명의 모든 참가 환자들이 연구를 완료했다. 규칙에 장애가 되는 점은 없었으며 평가 기간 중 지연사례도 없었다. 환자들은 자신들이 받은 치료 주기 동안 유사한 식이요법을 유지했으며 제공받은 특정 양식의 용지에 기입 보고하도록 요청받은 착색 물질들을 섭취함에 있어 특별히 유의미한 차이가 없었다.

[0204] 측정시, 플라크 지수와 치은염 지수값은 모든 종류의 구강세정제에서 유사한 경향을 보였으며 (도 4 및 5), 이는 실시예 1에서 부각된 것과 완전히 일치했다.

[0205] 또한, 착색 지수 (SI)의 평가 중에 3가지 구강세정제는 실시예 1에서 얻은 것과 일치하는 결과들을 나타냈다 (도 6).

[0206] 평균값의 분석 결과는, 제품 D 및 E를 이용한 치료 주기후 치아 표면의 착색 경향이 대조군 구강세정제 (제품 F)와 비교시 더 낮다는 것을 보여주었다. 이미 7일후부터 나타난 이러한 차이는 치료 14일 후 특히 뚜렷하게 나타났다.

[0207] 이에 더하여, 상기 실시예 1에서 부각된 경향과 같이, 제품 E로 치료한 환자 그룹에서 착색 경향이 더욱 낮은 것으로 확인되었으며, 이는 클로르헥시딘 치료를 받는 환자의 치아 착색을 방지함에 있어 메타중아황산 나트륨과 아스코르빈산을 함유한 ADS 시스템의 효과가 N-아세틸 시스테인을 사용하는 방식에 따라 증가할 수 있음을 부각하는 것이다.

[0208] **실시예 3**

[0209] 연구 목표

[0210] 이 연구의 목적은, 치아 착색 발생을 방지하도록 설계된 얼룩방지 ADS 시스템 (0.5 중량%의 메타중아황산 나트륨 및 0.5 중량%의 아스코르빈산)과 0.2% 클로르헥사딘의 효능을 더 큰 대상군으로부터 평가하고 또한 이를 동일한 조성을 갖지만 추가적으로 0.5 중량%의 N-아세틸 시스테인을 더 함유한 혁신적인 구강세정제와 비교하는 것이었다. 대조군으로서, 종래의 구강세정제를 메타중아황산 나트륨, 아스코르빈산, 나트륨 DNA 혹은 N-아세틸 시스테인 없이 0.2% 클로르헥시딘과 함께 사용하였다.

[0211] 재료와 방법

[0212] 본 연구에서, 밀라노의 IRCCS 갈레아치 협회 및 밀라노와 시니셀로 발사모의 무소속 치과 2곳으로부터, 60명의 연령 19세 내지 31세의 건강한 남성 및 여성 환자를 헬싱키 선언의 규칙에 따라 자발적 참여에 근거하여 선별했다. 60명의 환자들은 수술이나 발치, 치주 혹은 임플란트 치료후 구강 위생책을 보류하고 살균 치료를 받았다. 심각한 전신 질환, 예컨대 심혈관 질환, 당뇨, 신경학적 혹은 정신질환적 증후군, 또는 감염성 질환을 가진 대상자, 및 사용된 제품의 구성분에 대해 알레르기가 확인된 대상자들은 본 실험에 포함되지 않았다. 또한, 가정

에서의 구강 위생책을 정확하게 수행할 수 없는 환자 또한 본 연구에서 제외되었다.

[0213] 등록후 3종류의 병을 각 환자를 위해 준비했으며, 이들 병은 완전히 동일하고, 불활성 및 불투명하며 용량 250 ml 으로서 여기에는:

[0214] - 제품 A: 구강세정제 전체 부피에 대해 0.2 중량%의 클로르헥시딘과 함께 0.5 중량%의 메타중아황산 나트륨, 0.5 중량%의 아스코르빈산 및 0.01 중량%의 나트륨 DNA를 함유하는 구강세정제;

[0215] - 제품 B: 제품 A와 같으나 구강세정제 전체 부피에 대해 0.5 중량%의 N-아세틸 시스테인이 첨가된 구강세정제; 및

[0216] - 제품 C: 구강세정제 전체 부피에 대해 0.2 중량%의 클로르헥시딘을 포함하는 종래의 구강세정제가 도입되었다.

[0217] 중립 라벨을 붙인 각각의 병은 이것이 무작위 소프트웨어 (Random Allocation Software®)를 통해 할당된 환자를 고유 식별한 영숫자 코드로 간단히 표시했다. 판독 열쇠는 평가 종료시까지 시험 조직자에게 공지되지 않았으며 이는 참여한 환자나 평가를 위해 선별된 운영자가 시험에 사용된 구강세정제 종류를 알 수 없도록 하기 위한 것이다. 그 다음, 시험을 "이중맹검" 기준에 따라 수행했다.

[0218] 연구를 시작하기 전에, 모든 환자들은 전문적인 구강 위생기간을 거쳐 기존의 연질 및 경질 치태 침착물을 제거하여 분석할 치주 지수가 '0'이 되게 했다:

[0219] - 플라크 지수 (PI)는 존재하는 치태량을 나타낸다.

[0220] - 치은염 지수 (GI)는 잇몸 염증의 수준을 나타낸다.

[0221] - 착색 지수 (SI)는 착색 정도에 관한 것이다.

[0222] 플라크 지수, 치은염 지수 및 착색 지수는 모두 실시예 1에서 사용한 것과 동일한 방법에 따라 분석했다.

[0223] 60명의 환자를 동일한 수의 3개 그룹으로 나누고 각각 A 그룹 (제품 A), B 그룹 (제품 B) 및 C 그룹 (제품 C)으로 할당했으며 다음 각 환자들에게 전체 사용 기간을 충당하기에 충분한 양으로서 해당 제품을 2병씩 제공했다.

[0224] 환자들은 제공된 제품으로 14일간의 린스 주기 및 정기적으로 처방한 클로르헥시딘계 살균 요법을 수행했다. 각 주기는 1분간 해당 제품만 15 ml의 양으로 사용하여 린스하는 것을 포함하고 이를 1일 2회 수행했다. 구강세정제 사용 기간동안, 환자들은 양치나 기타 다른 구강 위생기구를 사용하지 않았다. 마지막으로, 환자들에게 린스 전후 1시간 이내에 커피, 차, 레드와인 혹은 흡연 등과 같이 착색 침착을 야기하기 쉬운 물질을 취하지 말도록 요청했으며 혹시 섭취 가능성이 있는 경우 해당 일자에 특정 양식의 용지에 기입하여 보고하도록 했다.

[0225] 7일 및 14일 후 상기 SI에 추가하여 치주 파라미터 PI 및 GI를 측정했다. 14일후, 환자는 수술 치료로 회복되었을 경우 일반적인 위생 절차를 재개하였다.

[0226] 1명의 시험관이 특정의 데이타 폴더에 모든 데이타를 수집한 다음 분석 프로그램과 스프레드시트를 통해 분석했다. 변화량 분석을 위해서는 ANOVA 검정법으로 통계 분석을 수행했다.

[0227] 결과

[0228] 시험을 위해 선별 포함된 총 60명의 참가 환자들 중에서, 57명이 연구를 완료했으며, 2명의 환자는 (1명의 A 그룹이고 다른 1명은 B 그룹) 7일-후속 단계에 출석하지 않았고, 나머지 1명은 14일째에 출석하지 않았다.

[0229] 시험 규칙에 장애가 되는 점은 없었으며 평가 기간 중 지연사례도 없었다. 환자들은 자신들이 받은 치료 주기 동안 유사한 식이요법을 유지했으며 제공받은 특정 양식의 용지에 기입 보고하도록 요청받은 착색 물질들을 섭취함에 있어 특별히 유의미한 차이가 없었다.

[0230] 측정시, 플라크 지수와 치은염 지수값은 모든 종류의 구강세정제에서 유사한 경향을 보였다 (도 7 및 8). 이는 실시예 1에서 수행 및 기술한 시험 결과를 입증하는 것이다.

[0231] 특히, 치아 표면에 점진적인 플라크 축적이 관측 기간중 대부분의 경우에서 부각되었으며, 수술 봉합부와 플랩이 존재하는 경우 더욱 뚜렷했다. 치주 탐침을 이용하여 플라크의 양을 평가했을 때 실제로 제1주에는 축적이 거의 눈에 보이지 않았으나 (PI = 0 혹은 1) 제2주에는 치주 탐침에 의해 축적이 확인되었다 (여러 대상자들에서 PI = 2). 그러나, PI 및 GI에 관련하여 수집한 데이타에서 3가지 구강세정제 제형들 간의 통계학적으로 유의미한 차이는 나타나지 않았다.

[0232] 클로르헥사딘을 수반한 기타의 수많은 연구에서와 유사하게, 플라크의 존재에도 불구하고, 치은염 지수를 분석할 때 상기 3가지 그룹에서 특별한 치은 염증 상태는 확인되지 않았으며 다만 몇몇 대상자에서 경계 수준의 가벼운 잇몸 충혈이 있었다 (GI = 1). 상기 도면 (도 8) 역시 실시예 1에 기술된 동일한 제형들에 대해 수행된 앞서의 시험과 연계된 결과를 나타낸다.

[0233] 그러나, 착색 지수 (SI)의 기록은 앞서 실시예 1에서 얻은 결과와 비교시 유의미한 차이점을 나타냈으며: 실제로 3가지 구강세정제는 도 9에서 보는 바와 같이 치아 착색의 진행에서 상이한 결과들을 나타냈다.

[0234] 평균 SI 값에 관련한 분석에서 실제로, ADS 시스템 (제품 A 및 B)이 구비된 구강세정제에 대한 효과적인 항착색 작용을 ADS 없이 클로르헥시딘만 함유하는 대조군 구강세정제 (제품 C)와 비교했을 때 7일 관측과 14일 관측 양쪽 모두에서 통계학적으로 유의미한 결과를 확인했다.

[0235] 실제로 수년간, ADS 성분은 항-플라크 활성을 저해함 없이, 클로르헥시딘을 이용한 살균 결과로서 생긴 치아 착색을 감소시킬 수 있는 것으로 공지되었다. ADS 시스템의 작용은 사용기간 동안 대상자에 의해 생긴 발색 물질의 양에 의해 조절될 수 있으나, 식이요법과 의사의 처방 및 항착색 시스템을 적절히 제어하면 실제 임상 사용 조건에서도 뚜렷한 얼룩방지 효과를 얻을 수 있다. ADS 시스템을 사용한 두 그룹 (제품 A 및 B)과 ADS 시스템을 사용하지 않은 그룹 (제품 C) 간의 SI 측정값 차이는 7일간 및 14일간의 치료 모두에서 통계학적으로 유의미했다. 놀랍게도, 더 제한된 수의 대상자들에 대해 실시예 1에서 수행한 시험과 비교시, 본 시험에서 ADS/NAC 얼룩방지 시스템 (제품 B)을 이용한 구강세정제는 단지 14일 후에 A 그룹과 비교하여 통계학적으로 유의미한 착색 감소 효과를 발현하는 경향을 나타냈다.

[0236] 결론

[0237] 수집 및 분석 결과에 비추어, 본 시험에서 분석하고 클로르헥시딘 구강세정 제형에 도입한 얼룩방지 시스템은 (Anti Discoloration System, ADS®) 문헌 상의 결과를 입증하며 (Van Swaaij BWM, et al. "Does chlorhexidine mouthwash, with an anti-discoloration system, reduce tooth surface discoloration without losing is efficacy? A systematic review and meta-analysis (항변색 시스템을 함유한 클로르헥시딘 구강세정제는 그 효능을 상실하지 않고 치아표면 변색을 감소시키는가 체계적 검토 및 메타 분석)." Int J Dent Hyg. 2020 Feb; 18(1):27-43), 또한 클로르헥시딘을 함유한 종래의 구강세정제와 비교시 치아 착색의 발생을 방지하는데 효과적으로 작용하는 것을 나타낸다.

[0238] 본 연구에서 얻은 데이타로부터, ADS® 얼룩방지 시스템 (제품 A)은 치아 착색 문제를 완전히 해결할 수 있는 것으로 보이지는 않는다. 치아 얼룩은 사실상 다수의 요인과 연관이 있으며 그중 첫번째는 처방약 및 치과 치료후 의사가 제시한 행동 요령에 지나치게 집착하는 것이다. 그러나, 착색 지수값 (도 9)를 단순 분석하기만 해도 ADS 시스템이 포함된 구강세정제를 14일간 사용한 후 얻은 실제의 착색 상태는 지수값 1 (거의 착색없음) 보다도 훨씬 밑도는 상태를 유지하며, 반면에 알코올 함유 CHX의 종래적인 구강세정제의 경우 지수값 1 내지 2 (뚜렷한 착색) 사이이고 심지어 지수값 2를 넘는 정점도 나타난다. 더욱이, 3가지 구강세정제 간의 SI 값의 차이에서 볼때 ADS 시스템을 함유한 구강세정제 (제품 A 및 B)를 사용하는 것이 7일간 및 14일간 관측한 양쪽 모두에서 통계학적으로 유의미한 이점이 있다.

[0239] 새로운 NAC 성분을 ADS 및 DNA 시스템이 포함된 구강세정제 (제품 B)에 도입하는 것에 관련하여, 본 발명에 따르면 클로르헥시딘의 살균 효능을 보존하면서 동시에 7일 이상 및 14일간 치아 착색 정도를 더욱 감소시키는 것을 관측할 수 있었다. 이 시험에서, 구강세정제 A (제품 A: CHX-ADS-DNA) 및 구강세정제 B (제품 B: CHX-ADS-DNA-NAC) 간의 차이에서 볼때 14일간의 사용 직후 본 발명의 제품 B (CHX-ADS-DNA-NAC)가 통계학적으로 유의미한 이점이 있었다. 건강한 참가자에서 실행한 실시예 1은 치아 착색의 감소 측면에서 클로르헥시딘과 ADS 시스템을 포함한 구강세정제에 NAC를 첨가한 것에서 유래한 추가적인 이점을 나타냈다.

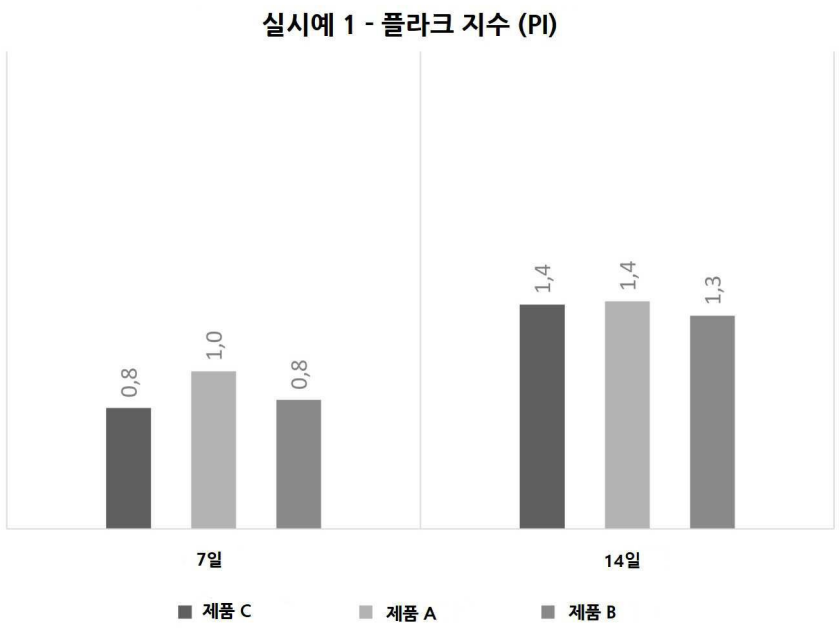
[0240] 다른 한편으로 본 발명의 실시예에서는 이전에 지적한 바와 같이, 치아 얼룩의 차이가 14일간의 관측후 유의미한 수준까지 더욱 뚜렷하게 나타난다.

[0241] 실시예 1과 3의 결과 차이를 설명하기 위하여, 몇가지 가설이 세워졌다. 먼저, 실시예 3은 실제로 구강 위생책을 보류할 필요가 있는 치과 치료를 받은 환자들에게서 수행되었다: 발치, 임플란트 시술, 잇몸 수술 등. 이경우, 건강한 참가자들과 비교시 (실시예 1), 이들 환자는 권고사항을 지키려는 경향이 훨씬 높았으며 무엇보다도 양치질하고 싶은 유혹을 단념할 수 있는데 이는 건강한 참가자들이 본 연구에 수반될 때는 확증할 수 없는 사항이다. 플라크의 대량 축적 및 결과적으로 발색소의 축적은 특히, 수술 상처 및 봉합부가 있는 경우 등에서 얼룩방지 시스템의 이점을 증폭시킬 수 있었다. 시험에 포함된 유의미한 수의 환자들 (A 그룹 = 28명, B 그룹 =

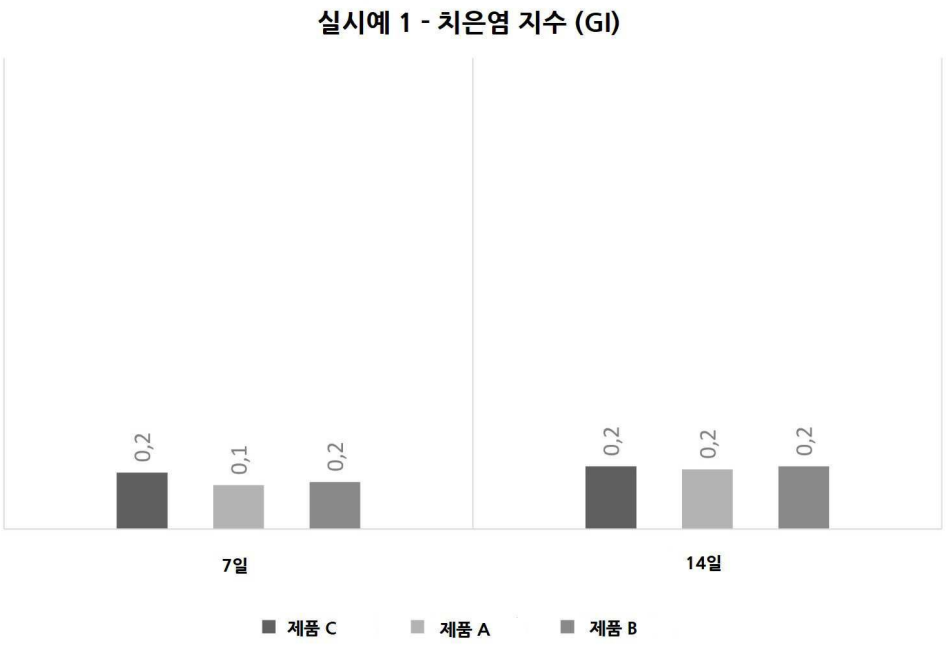
29명, C 그룹 = 30명)과 실제 임상적으로 수술 치료를 받은 환자들의 특성 (및 실시예 1에서와 같은 건강한 참가자가 아닌) 때문에 본 시험이 특히 흥미로운 연구가 되었다: 문헌에 이미 공지된 ADS 시스템을 N-아세틸-시스테인 (NAC)와 조합함으로써 임상 조건에서 ADS 단독의 얼룩방지 작용을 개선할 수 있으며, 또한 환자의 편의와 양호한 치료 결과를 얻는 측면에서도 이점이 있음을 확인하게 된다.

도면

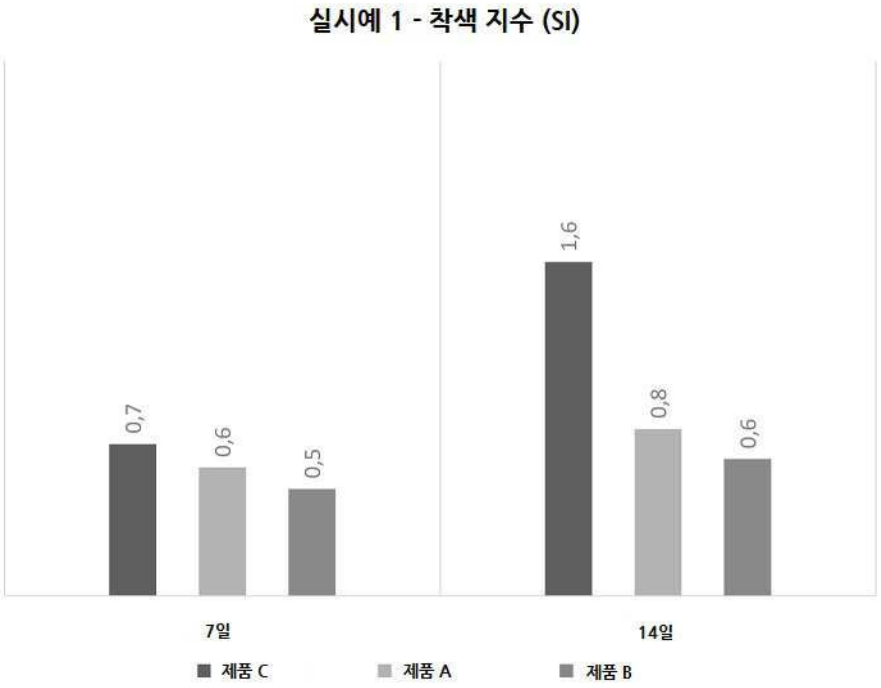
도면1



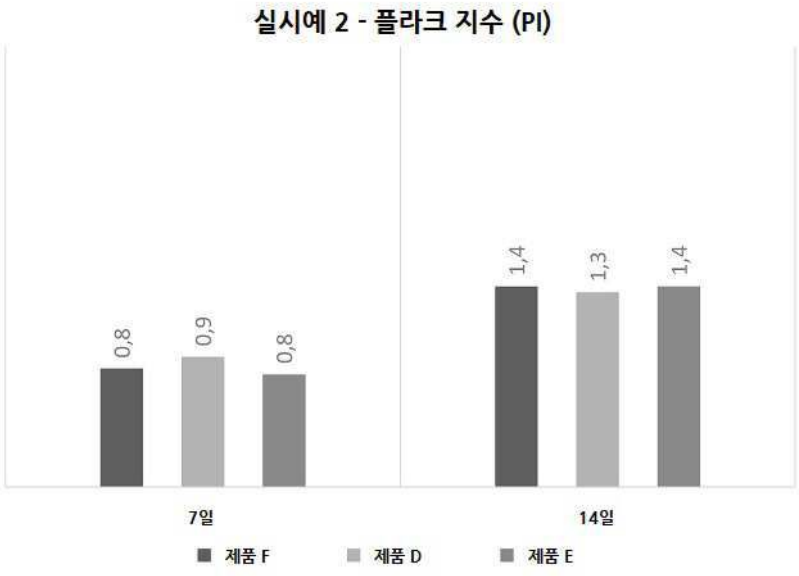
도면2



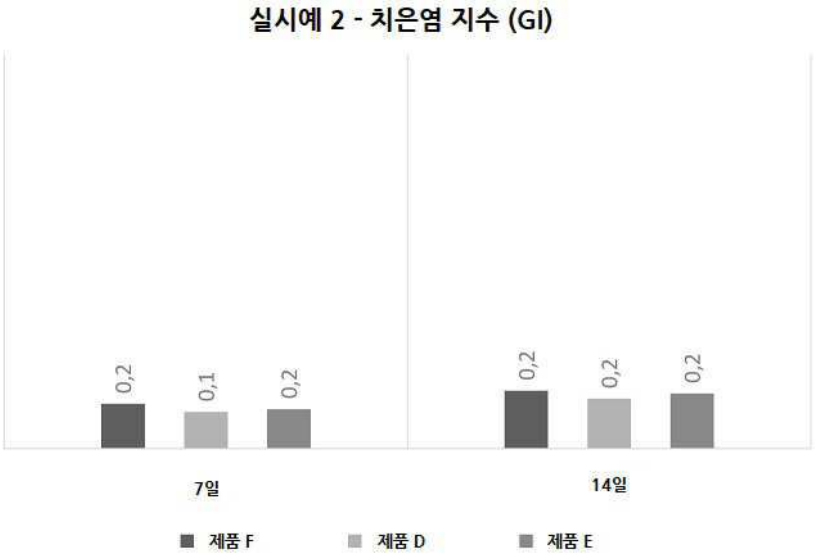
도면3


실시예 1 - 착색 지수 (SI)
0,7
0,6
0,5
1,6
0,8
0,6
7일
14일
제품 C
제품 A
제품 B

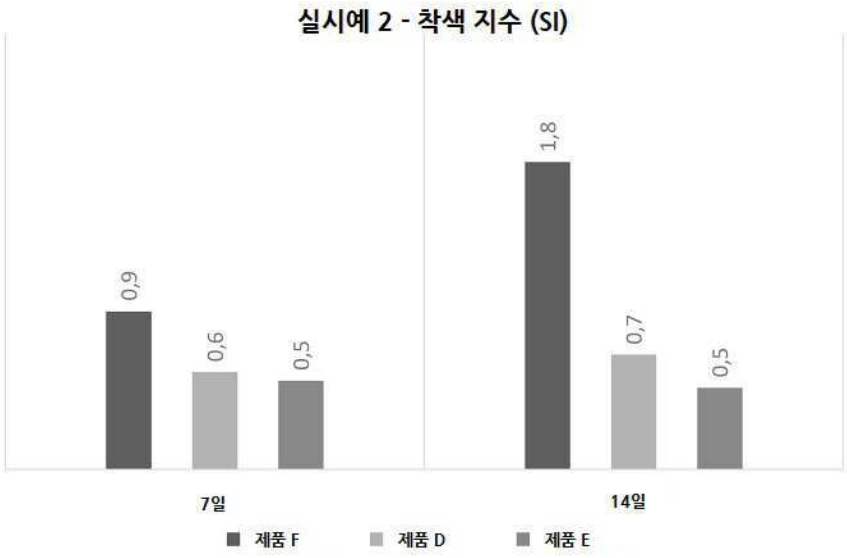
도면4


실시예 2 - 플라크 지수 (PI)
0,8
0,9
0,8
1,4
1,3
1,4
7일
14일
제품 F
제품 D
제품 E

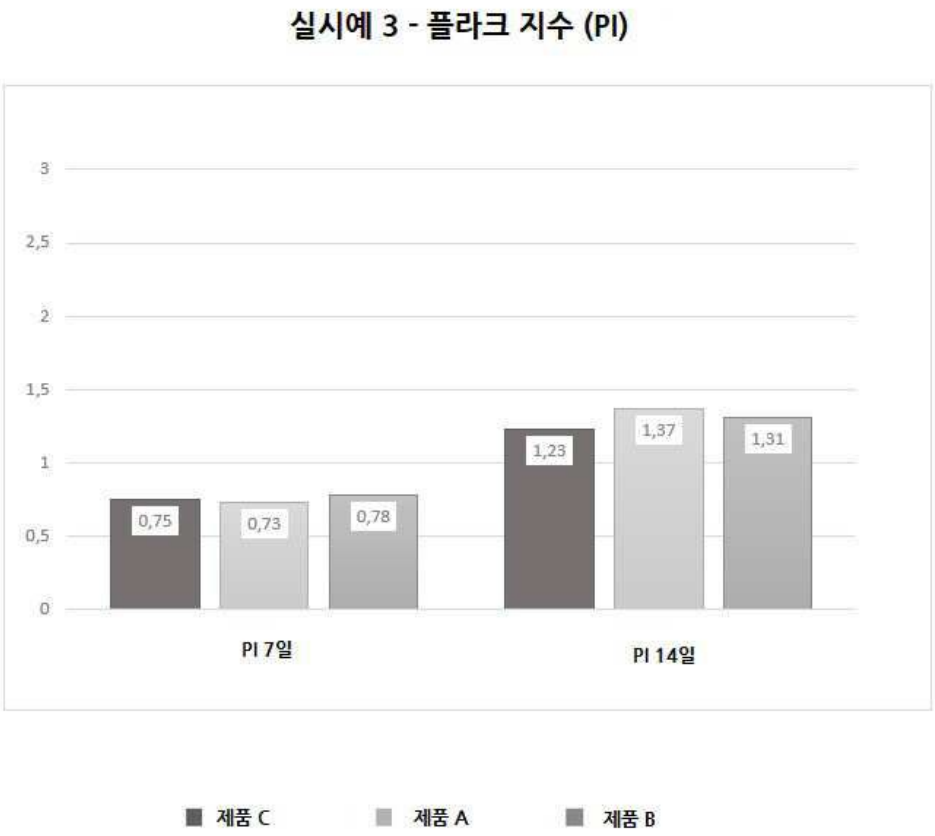
도면5


실시예 2 - 치은염 지수 (GI)
0,2
0,1
0,2
0,2
0,2
0,2
7일
14일
제품 F
제품 D
제품 E

도면6


실시예 2 - 착색 지수 (SI)
0,9
0,6
0,5
1,8
0,7
0,5
7일
14일
제품 F
제품 D
제품 E

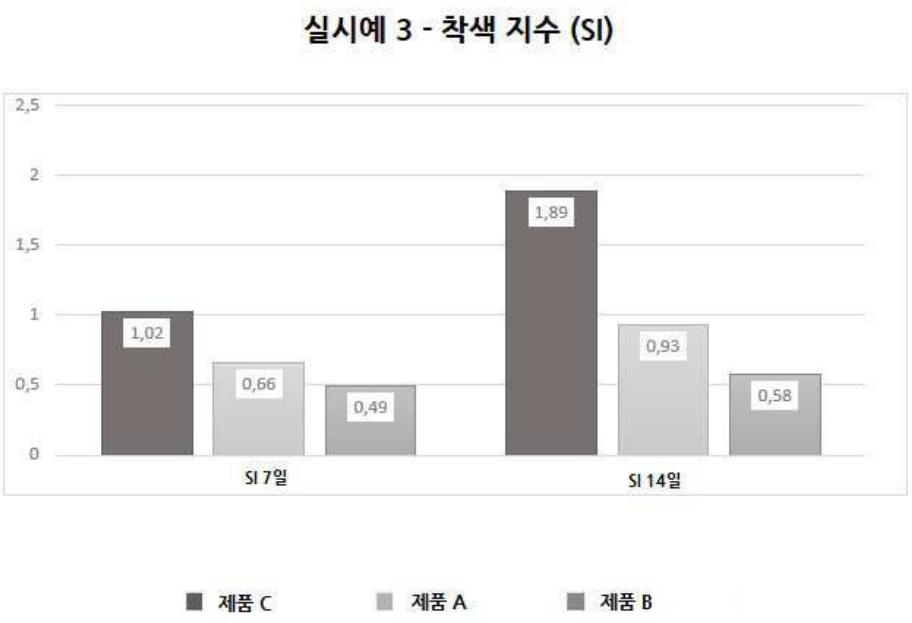
도면7


실시예 3 - 플라크 지수 (PI)
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
0,75
0,73
0,78
1,23
1,37
1,31
PI 7일
PI 14일
제품 C
제품 A
제품 B

도면8


실시예 3 - 치은염 지수 (GI)
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0,21
0,15
0,23
0,3
0,26
0,31
GI 7일
GI 14일
제품 C
제품 A
제품 B

도면9


실시예 3 - 착색 지수 (SI)
2,5
2
1,5
1
0,5
0
1,02
0,66
0,49
1,89
0,93
0,58
SI 7일
SI 14일
제품 C
제품 A
제품 B