

(19)대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. ⁶ A61K 6/00		(45) 공고일자	2005년09월02일
		(11) 등록번호	10-0463469
		(24) 등록일자	2004년12월16일
(21) 출원번호	10-1998-0706403	(65) 공개번호	10-1999-0082658
(22) 출원일자	1998년08월18일	(43) 공개일자	1999년11월25일
번역문 제출일자	1998년08월18일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/002463	(87) 국제공개번호	WO 1997/29731
국제출원일자	1997년02월19일	국제공개일자	1997년08월21일
(81) 지정국			
<p>국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본,</p> <p>AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 케냐,</p> <p>EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스,</p> <p>EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 오스트리아, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 영국,</p>			
(30) 우선권주장	08/602,500	1996년02월20일	미국(US)
(73) 특허권자	<p>캐링턴 라보라토리즈, 인코포레이티드</p> <p>미합중국 텍사스주 75038 어빙 월넛 힐 레인 2001</p>		
(72) 발명자	<p>홀 존 이.</p> <p>미국 텍사스주 75050 그랜드 프레یری 헤리티지 코트 25</p> <p>에이즈 케네쓰 엠.</p> <p>미국 텍사스주 75050 그랜드 프레یری 노팅검 2413</p>		
(74) 대리인	<p>홍동오</p> <p>이병호</p> <p>김영관</p>		

심사관 : 정진욱

(54) 알로에추출물을함유하는의치용접착제조성물및이의제조방법

요약

본 발명은 의치의 생체 접촉면을 알로에 잎으로부터 유도된 화학 물질을 포함하는 의치용 접착제 조성물로 처리하여 처리된 의치를 수득하는 단계 및 처리된 의치를 잇몸 또는 구개에 상당히 근접하게 위치시켜 처리된 의치와 잇몸 또는 구개가 교합되도록 하는 단계를 포함하여, 생체 접촉면을 갖는 의치를 잇몸 또는 구개에 고착시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 알로에 잎으로부터 유도된 화학 물질을 함유하는 의치용 접착제 조성물의 제조방법에 관한 것이기도 하다.

대표도

도 1

명세서

배경기술

본 발명은 의치용 접착제에 관한 것이며, 보다 구체적으로는 알로에 베라 잎으로부터 분리되거나 유도된 물질을 함유하는 의치용 접착제의 용도 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 당해 물질은 알로에 베라 겔 추출물, 벌크 아세틸화 만난 또는 벌크 약제학적 만난 및 아세만난 등과 같은 알로에로부터 수득한 농축 겔일 수 있으며, 이들 모두는 알로에 겔 필릿(aloe gel fillet)으로부터 분리되거나 유도될 수 있다.

알로에 베라

알로에는 가장자리에 가시가 있고 날카로운 끝이 있는 피침형 잎을 특징으로 하는 열대 또는 아열대 식물이다. 수세기 동안, 이 식물은 이들의 약학 및 치료학적 특성에 대한 근거의 확실한 이해 또는 과학적인 분석 없이, 이러한 특성을 갖는 것으로 여겨져 왔고, 이에 대하여 사용되어 왔다. 또한, 신선한 알로에 식물의 생물학적 활성은 매우 신속히 감소되는 것으로 공지되어 있다.

이러한 알로에 식물에 대한 지식의 결여로 인하여, 식물의 가공시 사용되는 대부분의 방법은 광범위하게 변하는 최종 생성물을 생성한다. 또한, 알로에 잎은 황색 수액에 안트라퀴논을 함유한다. 안트라퀴논 함유 황색 수액은 상당히 자극적인 설사약으로서 알려진 통변 작용을 갖는 것으로 공지되어 있다. 다양한 알로에 제품의 통상적인 제조방법은 통상, 알로에 식물의 전체 잎을 분쇄(압축 로올러), 연마(예: 톱슨 알로에 잎 슬리터의 사용) 또는 압축(TCX 가압 압출기)시켜 알로에 베라 즙을 생성하는 단계에 이어, 즙의 각종 여과 및 안정화 단계를 포함한다. 그 다음에, 생성된 혼합물은 다른 용액 또는 다른 제제로 혼입하거나 이들과 혼합하여, 예를 들면, 향장품, 건강 음료 또는 국소용 연고제일 수 있는 제품을 제조한다. 불행하게도, 적절치 못한 가공법으로 인하여, 많은 이들 소위 알로에 제품은 생활성 화학 물질 또는 성분을 함유하지 못한다.

또한, 주의깊게 조절된 공정이 알로에 식물의 잎의 가공시 사용되지 않는 경우에, 잎의 활성 화학 물질 또는 성분이 공정 도중에 파괴된다.

알로에 베라 잎은 다양한 화학 물질 및 성분을 함유한다. 알로에 잎의 활성 화학 물질의 혼합물은 각각이 본 명세서에 참조로 인용된 미국 특허 제4,735,935호, 제4,851,224호, 제4,917,890호, 제4,957,907호, 제4,959,214호 및 제4,966,892호에 기술된 바와 같이 확인되고, 분리되고, 안정화되었다. 활성 화학 물질의 한 그룹은 알로에 베라 점질 다당류로서 칭해지고 있다. 심지어 알로에 베라 점질 다당류도 다당류의 혼합물로부터 제조된다. 용어 "다당류"는 탄수화물의 올리고머 및 중합체를 모두 포함하도록 막연하게 사용되어 오고 있다. 알로에 베라 겔 추출물로부터 수득한 이러한 다당류 그룹은 아세만난(acemannan)이란 명칭으로 제공되고 있다. 아세만난은 실질적으로 아세틸화된 만노즈 단량체의 순차 선형 중합체이다.

알로에 베라 점질 다당류의 생물학적 또는 생리학적 활성 및 이들의 약제학적 용도는 캐링턴 라보라토리즈(Carrington Laboratories)를 포함한, 수많은 실험실의 수많은 연구 목적이 되어 오고 있다. 알로에 제품의 용도는 각각이 본 명세서에 참조로 인용되고, 각각 캐링턴 라보라토리즈, 인코포레이티드에 양도된 미국 특허 제5,106,616호, 제5,118,673호, 제5,308,838호, 제5,441,943호 및 제5,443,830호에 기술되어 있다. 이들 연구는 주로 항바이러스제, 중앙 치료제, 면역 촉진제, 면역 조절제, 백신 보조제, 기회적 감염을 감소시키는 수단, 염증을 조절하는 수단 및 상처 치유법을 촉진하는 수단으로서의 알로에 베라의 생활성 화학물질의 활성에 집중되고 있다.

알로에 베라 점질 다당류는 조절된 연구에서 동물의 치유 속도를 증가시키는 것으로 알려지고 있다. 알로에 베라 점질 다당류는 또한 동물 연구에서 위궤양에 효과적인 치료제인 것으로 밝혀졌다.

아세만난은, 예를 들면, 실험실 연구에서 화상, 궤양 및 피부와 위장 내막의 다른 상처를 치유하는데 관여하는 것으로 알려진 조직 배양에서 섬유아세포의 복제를 48시간 이내에 300% 까지 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

의치용 접착제

이동성 보철학의 개념이 오늘날 광범위하게 허용되고 있다. 의치용 접착제 등의 보조 장치가 오늘날 대중적으로 광범위하게 사용되고 있다.

의치용 접착제의 개략으로, 안켈(Yankell)은 1913년에 허여된 의치용 접착제에 관한 최초의 특허를 기술했다(참조: S. L. Yankell, "Overview of Research and Literature on Denture Adhesives", Compend Cont. Educat., suppl. 4, S18-S21, 1984). 다른 의치용 접착제에 대한 특허가 1920년대 및 1930년대에 이어졌다. 1935년의 허여된 의치 치료법에서, 미국 치과 협회(American Dental Association)의 치과용 재료, 기구 및 장치 협의회(the Council of Dental Materials, Instruments and Equipment)는 의치용 접착제가 의약이 아니라는 입장을 취했다. 실제로, 의치용 접착제는 그 당시에 사용되지 못하였다. 의치용 접착제에 대한 부정적인 태도는 적절히 작용하는 잘 구성된 의치의 경우에, 접착제나 다른 보조 장치가 전혀 필요없어야 한다는 생각으로부터 일부 유도되었다(참조: F. H. McKevitt, "The Measured Vertical Dimension and Denture Adhesive Powders", J. Prosth. Dent. 1:393-401, 1950). 이러한 관점이 여전히 유지되고 있다(참조: W.B. Love, et al., "Denture Adhesives-pH and Buffering Capacity", J. Prosth. Dent. 66:356-360, 1991).

의치용 접착제의 사용에 대한 많은 부정적인 태도는 대부분의 의치용 접착제가 의치 환자에게 유해한 효과를 유발한다는 보고에 기인한다. 의치용 접착제는 장애 적응 의치(ill fitting denture)의 연장된 사용에 대해 비난이 일고 있다. 더욱이, 의치용 접착제는 교합의 수직 치수를 증가시키고, 알러젠 또는 자극제로서 작용하며, 구강의 미생물총을 변화시키는 것으로 보고되고 있다.

지난 5년 동안, 의치용 접착제를 사용하지 않던 일반적인 태도가 변하였다. 연구로부터 의치용 접착제 사용에 대한 긍정적인 결과가 밝혀졌다. 미소한 양의 의치용 접착제는 의치 보유력을 개선시키고, 불쾌감을 감소시키며, 빈번한 조정 필요성을 감소시키고, 심지어 점막 혈액 공급의 교역을 방지할 수 있다. 의치용 접착제는 또한, 장애 적응 의치로부터의 점막 자극을 감소시키고, 압박 궤양을 감소시키며, 패치 염증을 감소시키는 것으로 보고되고 있다. 실제로, 민감한 구강 점막을 갖는 환자가 의치용 접착제를 사용하면 대부분 효과를 나타낼 수 있는 환자이다. 의치용 접착제의 사용으로 (1) 의치 기저 아래에 음식물이 끼는 것이 감소시켜 그 주변에 미생물의 부하량이 감소되고; (2) 의치를 포함하는 조직에 대한 교합력의 보다 큰 분포 및 국부 압력점의 감소로 인하여 저작 효율(chewing efficiency) 및 깨무는 힘이 개선되며; (3) 마찰 및 점막 자극을 감소시키는 완충 또는 윤활 효과가 제공된다고 보고되고 있다. 의치 아래로부터 서서히 용해되는 상당히 점성인 의치용 접착제는 구내건조증 환자의 조직의 탈수를 또한 방지할 수 있다. 의치용 접착제를 사용하면 유리할 수 있는 다른 환자로는 호르몬 또는 신경전달물질 변화, 중증근육무력증, 근위축증, 운동이상증, 파킨슨 증후군 또는 알츠하이머 병 등의, 근 조절 결핍으로 고생하는 환자가 포함된다. 의치용 접착제는 본래 용적의 약 50 내지 약 150 용적%로 팽윤될 수 있다. 이러한 접착제의 팽윤으로 의치의 기저와 구강의 지지 점막 사이의 공백을 채울 수 있다. 공백에서 발견되는 물 및 침은 접착제로 대체된다. 의치 기저와 지지 점막 사이의 유체막의 표면 장력 계수는 의치용 접착제의 존재에 의해 증가된다. 접착제에 의해 흡수된 물 또는 침은 재료의 "점착성(stickiness)"에 또한 기여한다.

개인적인 기준에 있어서, 의치용 접착제는 이들이 보다 먹기 편하고 사회적으로 보다 나은 기회를 갖도록 새로운 의치 착용자의 신뢰도를 개선시킨다.

오늘날, 모든 치과의사의 약 75%가 이들의 의치 환자에게 의치와 함께 특정종류의 의치용 접착제를 사용할 것을 권장하고 있다. 따라서, 수백만의 의치 착용자는 오늘날 의치용 접착제를 사용하고 있다. 의치 착용자의 약 1/6이 일주일에 8회 이상 의치용 접착제를 사용하고 있으며, 의치 착용자의 약 2/5가 일주일에 약 8회 이 제품을 사용하고 있고, 나머지 환자는 일주일에 약 4회 이를 사용하고 있는것으로 추산된다.

미국 치과 협회 협의회에 의해 "승인"이라는 표시를 받은 의치용 접착제의 경우에, 특정 기준에 부합되어야 한다. 생성물은 접착제로서 작용해야만 하며, 의치 본래의 상태에 영향을 주어서는 안되고, 생물학적 허용성을 나타내어야 한다. 1990년 이래로, "승인"이라는 표시를 받은 제품에는 다음의 상표 또는 상표명을 갖는 것이 포함된다: 코르가(Corga), 에페그립(Effergrip), 펄덴트(Firmdent), 오라픽스(Orafix), 퍼마그립 페이스트와 분말(Permagrip paste and powder), 리지던트(Rigident) 페이스트와 분말, 베르넷(Wernet) 크림과 분말, 슈퍼 베르넷 분말, 시큐어(Secure) 및 기타.

현재 시판되는 의치용 접착제는 분말, 페이스트 또는 고체 필름의 형태이다. 이들은 대개 물의 흡수시 팽윤되어 점착성 및 점성이 되는 하나 이상의 성분을 함유한다. 이들 성분의 일부 예로는 카라야 고무, 아카시아 고무, 젤라틴, 펙틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로즈, 하이드록시메틸 셀룰로즈 및 카복시메틸 셀룰로즈 등의 천연 성분이 포함된다. 유용한 합성 중합체로는 폴리에틸렌 옥사이드, 비닐 메틸에테르/말레산 무수물, 양이온성 폴리아크릴아미드, 아세트산 폴리비닐 화합물 및 기타가 포함된다. 주로, 이들 성분은 탄수화물이거나 탄수화물과 유사하게 작용하는 화학물질이다(참조: G. Stafford, "Efficiency of Denture Adhesives and Their Possible Influence on Oral microorganisms", J. Dent Res. 50:832-836, 1971), 의치용 접착제에서 발견되는 다른 성분에는 착색제, 향미제, 습윤제 및 방부제가 포함된다. 통상 사용되는 방부제는 붕산나트륨, 사붕산나트륨, 헥사클로로펜 및 프로필하이드록시벤조에이트이다. 의치용 접착제에 또한 첨가될 수 있는 희석제 및 결합제로는 폴리에틸렌, 광유 및 석유 생성물이 포함된다. 응집되는 것을 방지하기 위하여, 분말 제품은 요오드화마그네슘, 인산나트륨 또는 규산칼슘을 포함할 수 있다(참조: B. Ellis, et al., "The composition and Rheology of Denture Adhesives", J. Dent. 8:109-118, 1980).

처음 적용하는 경우에, 의치용 접착제는 의치를 매우 잘 유지한다. 접착제는 구강내에서 물을 흡수하여 팽윤되어 연속상 중합체 매트릭스를 형성한다. 그러나, 시간이 경과함에 따라, 침 및 다른 구강 액체는 중합체 매트릭스를 붕해시키기 시작하여, 접착제는 이의 점성, 이의 "점착성" 및 이의 결합 강도를 잃게 된다. 대부분의 시판되고 있는 의치용 접착제는 약 3 내지 8시간 동안 이들의 결합 능력을 유지할 수 있다.

바람직한 의치용 접착제는 원하는 경우에, 의치를 적소에 단단히 고정시킬 수 있어야 한다. 이상적인 의치용 접착제는 약 12 내지 약 16시간 동안 이의 점착성을 유지해야 한다. 독성이어서도 안되며, 지지 구강 점막을 자극해서도 안되고, 바람직하게는, 하부의 구강 점막에 편안함을 제공하여야 한다. 의치용 접착제는 접착제를 사용하는 사람에 알려지 반응을 유발해서는 안된다. 맛과 냄새가 없는 것이 또한 도움이 된다. 또한, 의치용 접착제는 적용과 제거가 용이해야 한다. 더욱이, 접착제는 치아의 탈광화를 유발하지 않는 pH를 가져야 한다. 접착제는 정상적인 구강 식물상을 방해해서는 안된다. 의치용 접착제는 또한 의치용 재료 또는 다른 치과용 회복재에 손상을 유발해서는 안된다.

불행하게도, 현재 시판되고 있는 모든 의치용 접착제는 이상적이지 못하다. 이들의 고유한 문제점들은 이들의 용도를 제한하며, 이들의 효과를 저하시키거나, 심지어 의치 착용자에게 해를 유발한다.

예를 들면, 많은 의치용 접착제는 카라야 고무를 함유한다. 카라야 고무는 물을 흡수하고 점도를 증가시키기 위하여 의치용 접착제 조성물에 포함되는 통상의식물성 고무이다. 카라야 고무를 함유하는 접착제는 접착제를 사용하는 특정 환자에 알려지 반응을 유발하는 것으로 알려져 왔다. 증상에는 두드러기, 상복부 동통, 오심, 혈관신경성 부종 및 심지어 구토가 포함된다(참조: W. J. Hogan, "Allergic Reaction to Denture Adhesive Powders", N.Y. Dent. J. 20:65-66, 1954; 및 K. D. Figely, "Karaya gum Hypersensitivity", JAMA 114:747-748, 1940). 보다 심한 경우에는, 일부 의치용 접착제의 제조 공정은 사람의 구강에서는 거의 발견되지 않는 미생물을 접착제로 도입시킨다(참조: G. Stafford, et al., "Efficiency of Denture Adhesives and Their Possible Influence on Oral Microorganisms", J Dent. Res. 50:832-836, 1971). 시판되고 있는 많은 의치용 접착제는 구강에서 미생물의 성장을 개시하고 촉진하는 것으로 알려져 있다(참조: W. D. Gates, et al., "Microbial Contamination in Four Commercially Available Denture Adhesives", J. Prosth Dent. 71:154-158, 1994). 미생물총은 특정 미생물이 한편으로는 성장하면서 다른 것의 성장을 억제하는 경우에, 균형을 유지할 수 없는 것으로 보고되고 있다(참조: H. Bartels, "Bacteriological Appraisal of Denture Adhesive Powders", J. Dent. Res. 24:15-16, 1945). 시판되고 있는 의치용 접착제의 거의 모두는 배양액 중에서 성장된 혐유아세포에 대해 세포독성이 있는 것으로 알려지고 있다(참조: B. Elkstrand, et al., "Denture Adhesives: Cytotoxicity, Microbial Contamination and Formaldehyde Content", J. Prosth. Dent., 69:314-317, 1993). 이들중 일부는 효능있는 알러젠이며, 이들중 일부는 심지어 포름알데히드를 사용 도중에 구강으로 방출한다(참조: S. L. Yankell, "Overview of Research and Literature on Denture Adhesives", Compend. Cont. Educat. Suppl. 4, S18-S21, 1984). 포름알데히드는 물론, 독성이 있고, 알러젠이다(참조: W. P. Jodan, et al., "Threshold Responses in Formaldehyde-Sensitive Subjects", J. Am. Acad. Dermatol. 1:44-48, 1979). 시판되고 있는 의치용 접착제의 거의 모두는 다량의 나트륨 염, 방부제 및/또는 항생제를 함유한다. 나트륨은 만성적인 접촉을 통한 섭식 또는 흡수에 의해 의치 착용자의 시스템으로 도입될 수 있다. 나트륨은 물론, 환자의 상당 부분을 차지하는 노인성 의치 착용자의 특별한 관심사인 고혈압 환자에게 유해하다(참조: M. E. Safar, et al., "Sodium, Large Arteries and Diuretic Compounds in Hypertension", Amer. J. Med. Scien. 307 Suppl 1:S3-S8, 1994).

위에서 언급한 바와 같이, 시판되고 있는 많은 의치용 접착제는 카라야 고무를 함유한다. 카라야 고무는 의치 착용자의 구강에서 산성 용액을 형성한다. 구강에서 희석시킴에도 불구하고, 이들 접착제는 약 24시간 동안 구강내에 산성 상태를 형성할 수 있다. 용액의 pH는 5.5 미만으로 강해질 수 있다. 하이드록시아파타이트 구조는 약 5.5의 임계 pH 미만인 산도

를 갖는 용액에 용해된다(참조: G. N. Jenkins, The Physiology and Biochemistry of the Mouth, 4th Ed., London:Blackwell Scientific publications; 299, 1978). 문제를 악화시키는 것은 많은 이들 제품이 완충화되며, 사용된 완충액(들)은 보다 장시간 동안 구강내에서 의치용 접착제의 낮은 산성 pH를 유지하는 것을 도움으로써, 산성 pH를 갖는 구강 환경을 연장한다는 것이다. 산성 환경은 산이 치아 에나멜 중의 하이드록시아파타이트를 탈석회질화시킬 수 있기 때문에, 나머지 천연치에 손상을 유발한다. 따라서, 본래 산성인 접착제는 카리에스 발생 빈도를 증가시키고, 심지어 의치 착용자가 카리에스되기 쉽도록 할 수 있다. 이러한 현상은 구내건조증 및 근 카리에스되기 쉬운 나이많은 의치 착용자의 특별한 관심사이다. 가공의치로서 천연치에 의해 지지되는 중첩의치 보철을 착용하는 사람은 지지 천연치에서 탈석회질화되는 위험이 또한 존재한다.

시판되고 있는 거의 모든 의치용 접착제의 다른 주요 단점은 접착제가 물에용이하게 용해되지 않음으로써, 이들을 물로 세척하여 제거하기가 어렵다는 점이다. 따라서, 의치의 오목한 부분에 체류하는 접착제의 나머지는 불가능하지는 않지만, 물로 간단히 세척하여 세정하기가 매우 어렵다.

전술한 이유로 인하여, 위에서 논의한 모든 기준에 부합되는 의치용 접착제가 필요한 것이 분명하다.

발명의 요약

(1) 의치의 생체 접촉면을 알로에 잎으로부터 유도된 화학 물질을 포함하는 의치용 접착제 조성물로 처리하여 처리된 의치를 수득하는 단계 및 (2) 처리된 의치를 잇몸 또는 구개에 상당히 근접하게 위치시켜 처리된 의치와 잇몸 또는 구개가 교합되도록 하는 단계를 포함하는, 생체 접촉면을 갖는 의치를 잇몸 또는 구개에 고찰시키는 방법에 관한 것이다. 필요한 성분과 물을 혼합하여 실질적으로 균질한조성물을 수득함으로써 알로에 잎으로부터 유도되는 화학 물질을 포함하는 의치용 접착제 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1 내지 도 6은 다양한 의치용 접착제 용액의 각각의 농도에 대한 24시간에 걸친 평균 pH 값을 도시한 것이다. 용액의 농도는 도 1, 도 2, 도 3, 도 4, 도 5 및 도 6에 대해 각각 5%, 3.3%, 2.5%, 2%, 1.3% 및 1%이다.

도 7 내지 도 10은 다양한 의치용 접착제 용액의 상이한 농도에서의 평균 pH값의 변화를 도시한 것이다. 의치용 접착제는 도 7, 도 8, 도 9 및 도 10에 대해 각각 아세만난 웨이퍼(Acemannan Wafer; "AM"), 슈퍼 베르넷(Super Wernet; "SW"),픽소덴트 프레쉬(Fixodent Fresh; "FX") 및 슈퍼 폴리 그립(Super Poli Grip;"SP")이다.

도 11 내지 도 14는 다양한 배양 시간 후에 상이한 의치용 접착제에 의해 표현되는, 광학 밀도로 제시되는, 세포 생존율의 MTT 세포학적 검정을 도시한 것이다. 배양 시간은 도 11, 도 12, 도 13 및 도 14의 경우에 각각, 3시간, 6시간, 12시간 및 24시간이다.

도 15는 상이한 의치용 접착제의 평균 접착 강도를 도시한 것이다.

도 16은 상이한 의치용 접착제의 초기 건조 강도를 도시한 것이다.

도 17 내지 도 22는 다양한 시간이 경과한 후의 상이한 의치용 접착제의 습윤 강도를 도시한 것이다. 시간은 도 17, 도 18, 도 19, 도 20, 도 21 및 도 22의 경우에 각각, 0분, 3분, 6분, 9분, 15분 및 20분이다.

발명의 상세한 설명

현재 시판되고 있는 의치용 접착제에서 고유한, 위에서 논의한 문제점들은 한 측면에 있어서, 알로에 베라 잎으로부터 분리되고 유도되는 물질을 함유하는 의치용 접착제의 제조방법 및 용도에 관한 본 발명의 양태로 해결되어 왔다. 당해 물질은 알로에 베라 겔 추출물, 원료 알로에 겔, 벌크 아세틸화 만난 또는 벌크 약제학적 만난 및 아세만난 등의 알로에로부터 수득한 농축 겔일 수 있고, 이들은 모두 알로에 겔 필릿으로부터 제조되고, 유도되며 분리될 수 있다.

알로에 베라 겔 추출물, 알로에로부터 수득한 벌크 아세틸화 만난 및 알로에로부터 수득한 벌크 약제학적 만난 중의 어떠한 것도 독성이거나, 사용된 수준에서 사람에게 알려지 반응을 유발하지 않는 것으로 공지되어 있다. 오히려, 이들 물질은 소염 효과를 나타내고, 국소로 사용되는 경우에, 상처 치유를 촉진시키는 것으로 보고되어 왔다. 이들은 이들이 적용되는 조

직에 진정 효과를 제공한다. 알로에로부터 수득한 이들 물질은 포름알데히드를 함유하지 않는다. 또한, 이들 물질은 유해한 양의 나트륨 염을 함유하지 않는다. 더욱이, 이들 물질은 용이하고 완전하게 물로 세척 제거될 수 있다. 적절히 제조되는 경우에, 알로에로부터 수득한 이들 물질은 필수적으로 무맛이고, 미생물이 살게하지 않는다.

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "활성(active)"은 "생체 활성(bioactive)"을 의미한다. 생체 활성은 약물학적 또는 치료학적 활성과 같은 생물학적 활성을 가짐을 의미한다.

실질적으로 안트라퀴논이 존재하지 않는 알로에 겔 필릿은 알로에 식물의 잎으로부터 다음의 단계에 의해 제조할 수 있다:

1. 살균 용액에서 알로에 잎을 세척하여 실질적으로 모든 표면의 먼지 및 박테리아를 제거하는 단계;
2. 세척된 잎으로부터 적어도 최초 말단 부분을 제거하는 단계;
3. 절단되고 세척된 잎으로부터 안트라퀴논이 풍부한 수액을 배수, 보존 및 수집하는 단계 및
4. 잎으로부터 껍질을 제거하여 실질적으로 안트라퀴논이 존재하지 않는 겔 필릿을 생성하는 단계.

용해되고 현탁된 물질을 갖는 실질적으로 안트라퀴논이 존재하지 않는, "알로에 원료 겔(aloe raw gel)", "원료 겔(raw gel)" 또는 "알로에 즙(aloe juice)"으로서 공지된 알로에 베라 겔 추출물은 실질적으로 안트라퀴논이 존재하지 않는 알로에 겔 필릿을 연마하고 균질화시켜 수득할 수 있다.

활성 화학 물질(들)을 함유하는 알로에 베라 겔 추출물은 다음의 단계에 의해 제조할 수 있다:

1. 용해되고 현탁된 물질을 갖는 "알로에 원료 겔", "원료 겔" 또는 "알로에즙"을 수득하는 단계;
2. 수용성의 저급 지방족 극성 용매(예: 에탄올)를 알로에 즙에 가하여 활성화학 물질(들)을 침전시킴으로써, 불균질한 용액/현탁액을 형성하는 단계 및
3. 불균질 용액으로부터 수용성의 저급 지방족 극성 용매 및 용해된 물질을 제거하여 침전된 활성 화학 물질(들)을 분리하는 단계.

경우에 따라, 건조된 알로에 베라 겔 추출물[종종, 알로에 베라 점질 다당류(Aloe Vera Mucilaginous Polysaccharide; "AVMP^R") 분말로써 칭함]은 위에서 수득한 침전된 활성 화학 물질(들)을 건조, 바람직하게는 동결 건조시켜 제조할 수 있다.

활성 화학 물질(들)을 함유하는 알로에 베라 겔 추출물의 다른 형태는 다음의 단계에 의해 제조할 수 있다:

1. 용해되고 현탁된 물질을 갖는 "알로에 원료 겔", "원료 겔" 또는 "알로에 즙"을 수득하는 단계;
2. 알로에 즙의 pH를 약 3 내지 약 3.5로 조절하는 단계;
3. 수용성의 저급 지방족 극성 용매(예: 에탄올)를 알로에 즙에 가하여 활성화학 물질(들)을 침전시킴으로써, 불균질한 용액/현탁액을 형성하는 단계 및
4. 불균질 용액으로부터 수용성의 저급 지방족 극성 용매 및 용해된 물질을 제거하여 침전된 활성 화학 물질(들)을 분리하는 단계.

경우에 따라, 건조된 알로에 베라 겔 추출물은 위에서 수득한 침전된 활성 화학 물질(들)을 건조, 바람직하게는 동결 건조시켜 제조할 수 있다.

일반적으로, "벌크 아세틸화 만난(bulk acetylated mannan; "BAM") 또는 "벌크 약제학적 만난(bulk pharmaceutical mannan; "BPM")은 알로에 잎으로부터 다음과 같이 제조할 수 있다:

1. 알로에 잎을 세척하고, 속이 보이도록 절단하여, 필릿화함으로써, 잎의 껍질을 제거한다. 깨끗한(실질적으로 안트라퀴논이 존재하지 않는) 내부의 겔을 유지하면서, 녹색 껍질을 제거한다.

2. 필릿화된 재료를 균질화(크레파로)시키고, 피니셔 모델(Finisher Model)75(FMC, Chicago, Illinois)로 광범위하게 여과하여 대부분의 펄프를 제거한다.

3. 투명한 점성 겔을 묽은 HCl을 사용하여 대략 3.2의 pH로 산성화시킨다.

4. 그 다음에, 산성화된 겔을 주위 온도에서 95% 에탄올 4용적으로 추출한다. 부유 물질을 제거한 다음, 알콜/물 혼합물을 흡입하면서, 고체 침전물을 원심분리로 수집한다. 대부분의 알콜/수용성 물질(예: 유기산, 올리고 당, 단당류, 안트라퀴논 및 무기 염)은 알콜 추출법에 의해 제거된다.

5. 이어서, 고체 알로에 베라 추출물을 새로운 알콜로 세척하고, 원심분리하여, 동결 건조시킨 다음, 백색 분말로 연마한다. 이 단계의 생성물은 여전히 약간의 습기, 단백질, 단당류, 올리고 당, 유기/무기 염 및 다른 물질을 함유한다. 생성물은 BPM의 공급원으로서 저장할 수 있다. 생성물은 추가의 습기로부터 보호되는 경우에, 수년 동안 동결 건조된 형태로 실온에서 안정하다. 실질적으로 안트라퀴논이 존재하지 않는 알로에 겔의 제조방법, 실질적으로 안트라퀴논이 존재하지 않는 알로에 즙의 제조방법, 알로에 잎으로부터 활성 화학 물질(들)을 추출하는 방법, BPM의 제조방법 및 알로에 잎으로부터 만노스의 실질적으로 비분해성 동결 건조된 순차 선형 중합체를 추출하는 방법이 각각 본 명세서에 참조로 인용된, 미국 특허 제4,735,935호, 제4,851,224호, 제4,917,890호, 제4,957,907호, 제4,959,214호 및 제4,966,892호에 상세하게 기술되어 있다.

알로에 생성물의 사용이 본 명세서에 각각 참조로 인용된, 캐링턴의 미국 특허 제5,106,616호, 제5,118,673호, 제5,308,838호, 제5,409,703호, 제5,441,943호 및 제5,443,830호에 기술되어 있다.

여과되고 방사선 조사된 벌크 약제학적 만난("FBA")은 BPM을 여과(기공 크기가 약 25 μ m인 필터를 사용함)한 다음, 감마조사(약 2.5 Mrad)하여 제조하고 생성할 수 있다.

알로에 베라 잎으로부터 분리되고 제조된 화학 물질을 함유하는 의치용 접착제의 기술된 제조방법 및 용도에 대한 다양한 변형태와 다른 변형태, 변화 및 등가물은 위의 일반적인 기술을 검토해 보면 당해 분야의 전문가에게 명백할 것이다. 다음의 실시예는 단지 예시이며, 첨부된 특허청구의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니고, 상기의 변형태, 등가물 또는 변화를 포함한다.

실시예1

벌크 아세틸화 만난("BAM") 또는 벌크 약제학적 만난("BPM")의 제조

사용하기에 적합한 알로에 잎을 0.02%의 차아염소산칼슘으로 세척한다. 물로 세정한 후에, 잎 끝과 밑등을 제거하고, 잎은 잘라낸 손상 부위에 대해 다시 한번 검사한다.

세척하고 잘라낸 잎은 손으로 필릿화하거나, 손으로 슬리터에 공급하여 잎의 펄프로부터 외측 잎의 껍질을 분리한다. 필릿을 분쇄기에 공급하고, 껍질은 폐기시키기 위하여 수집한다. 분쇄기로부터 배출되는 분쇄된 알로에 겔은 뚜껑을 덮은 스테인레스 강 탱크에서 수집한다.

분쇄된 알로에 겔을 함유하는 탱크는 겔이 크레파코(Crepaco) 균질화기에서 균질화되는 영역으로 이동시킨다. 균질화된 겔 또는 "원료 겔"은 다른 스테인레스강 탱크로 배출시키고, 여과를 위하여 피니셔(finisher) 영역으로 옮긴다.

그 다음에, 원료 겔은 수평 스크류 형태의 추출기(FMC)인 피니셔를 통하여 펌핑하여 폐기시킬 펄프를 여과한다. 100겔론의 여과된 겔을 100겔론의 스테인레스 강 탱크로 펌핑시킨다.

이어서, 여과된 겔은 6N 염산을 사용하여 약 3.2의 pH로 조절한다. pH 조절된 겔은 겔을 주위 온도에서 겔 1부 대 알콜 4부의 비로 알콜에 가하여 "에탄올 침전"시키고, 응집된 침전물이 형성될 때 까지 550겔론의 스테인레스 강 탱크에서 혼합한다.

일단 침전물이 형성되면, 배치를 서서히 혼합하면서, 포지티브 전위 펌프에 의해 연속 유동 샤프리 원심 분리기로 옮겨서 BAM 또는 BPM을 수집한 다음, 약 100 mTorr의 감압하에 동결 건조시킨다. 저장 온도(shelf temperature)를 -30℃로 설정하고, 생성물을 약 24시간 동안 또는 모든 온도 프로브가 -30℃에 이를 때 까지 동결 건조시킨다.

실시예 2

알로에 추출물을 함유하는 의치용 접착제

광범위하게, 본 발명의 의치용 접착제는 알로에로부터 수득한 농축 겔로부터 제조된다. 임의로, 분산제 또는 증점제나, 이들 모두를 본 발명의 의치용 접착제에 혼입시킬 수 있다.

알로에로부터 수득한 농축 겔은 알로에 원료 겔, 알로에 베라 겔 추출물, 벌크 아세틸화 만난("BAM") 또는 벌크 약제학적 만난("BPM"), 알로에 겔로부터 수득한 추출된 탄수화물, 알로에로부터 분리 유도된 탄수화물, 동결 건조된 알로에 겔, 아세 만난, 카라신(Carrasyn^R) 및 알로에 겔로부터 유도된 다른 분획일 수 있다. 분획은 원심분리, 여과, 한외여과, 크로마토그 래피, 투석, 선택적 침전, pH 조절, 방사선 조사, 균질화 또는 이러한 공정의 조합에 의해 유도될 수 있다.

본 발명의 의치용 접착제의 제조 도중에 사용되는 알로에로부터 수득한 농축겔의 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.005 내지 약 1%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.6% 및 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.3%의 범위일 수 있다.

분산제(또는 보호용 콜로이드, 현탁제, 안정화제 또는 유화제)는 광범위한 종류의 물질로부터 선택될 수 있다. 비제한적 인 예로는 글리세린, 폴리비닐피롤리돈("PVP") 또는 PVP K 단독중합체(예: 평균 분자량("Mv")이 8000달톤인 PVP K-15 분말: Mv가 38,000달톤인 PVP K-30 분말; Mv가 216,000달톤이고 45% 용액인 PVP K-60; Mv가 630,000달톤인 PVP K-90 분말 또는 Mv가 2,900,000달톤인 PVP K-120 분말)가 포함된다. 다른 분산제로는 에탄올 용액("E"), 이소프로판올 용액("T") 또는 고체("S")로서 공급되는, VP/VA 몰 비[괄호에 제시됨]의 범위를 포함하는 일련의 비닐피롤리돈 ("VP")/비닐 아세테이트("VA") 공중합체가 포함되며, 그 예로 PVP/VA E-735[70/30], PVP/VA E-635[60/40], PVP/VA E-535[50/50], PVP/VAE-335[30/70], 상응하는 이소프로판올 용액 및 PVP/VA I-235[20/80], PVP/VAS-630[60/40]이 있다. 다른 분산제로는 포비돈 USP 또는 폴리비도늄으로서 공지된 약제학적 등급의 폴리비닐피롤리돈이 포함되며, 이들 중 일부는 플라스돈(Plasdone) C-15, 플라스돈 C-30, 플라스돈 K-25, 플라스돈 K-26/28, 플라스돈 K-29/32, 플라스돈 K-90 또는 플라스돈 K-120으로서 공급되고 있다. 다른 그룹의 분산제에는 크로스포비돈 NF 폴리비도늄 불용성의 가교결합된 N-비닐-2-피롤리돈이 있다. 또 다른 분산제로는 막 삼투압법에 의해 측정된 분자량 ("M.Wt")이 20,000인 간트레즈(Gantrez^R) AN-119, M.Wt.가 41,000인 간트레즈^R AN-139, M.Wt.가 50,000인 간트레즈^R AN-149 및 M.Wt.가 67,000인 간트레즈^R AN-169로서 공급되는 일련의 공중합체인, 폴리(메틸비닐 에테르/말레산 무수물)(1:1 몰 비의 선형 공중합체)이 포함된다.

분산제는 종종 보호용 콜로이드, 현탁제 또는 유화제로서 칭명된다.

본 발명의 의치용 접착제의 제조 도중에 사용되는 분산제의 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 1 내지 약 15%, 바람직하게는 약 5 내지 약 10% 및 가장 바람직하게는 약 5 내지 약 7%의 범위일 수 있다.

본 발명에 유용한 증점제의 예로는 천연 유기 중합체(예: 카라야 고무, 아카시아 고무, 트라가칸트, 젤라틴, 펙틴, 메틸셀룰로즈, 하이드록시메틸셀룰로즈 및 나트륨 카복시메틸셀룰로즈) 또는 합성 중합체(예: 폴리에틸렌 옥사이드, 비닐 메틸 에테르/말레산 무수물 화합물, 양이온성 폴리아크릴아미드 화합물 또는 아세트산 폴리비닐)인 것이 포함된다. 이들 중 다수가 대부분 탄수화물 또는 탄수화물과 유사한 것이며, 물을 부가하면 팽윤된다. 바람직하게는, 증점제는 하이드록시메틸셀룰로즈[예: 나트로졸(Natrosol) H(38000 cp), 나트로졸 250 G 팜(150 내지 200cp) 및 나트로졸 250 GL(75 내지 150cp)]이다.

본 발명의 의치용 접착제의 제조 도중에 사용되는 증점제의 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 2 내지 약 15%, 바람직하게는 약 5 내지 약 12% 및 가장 바람직하게는 약 7 내지 약 10%의 범위일 수 있다.

전술한 물질 이외에, 의치용 접착제 조성물은 의치용 접착제 분야에 익히 공지된 추가의 임의 성분과 함께 제형화하거나 제조할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 이러한 임의 물질에는 과산화수소, 방부제, 향미제, 착색제 및 감미제 등이 포함될 수 있다.

임의로, 희석된 과산화수소를 본 발명의 의치용 접착제의 제조 도중에 "예비-혼합물"에 가할 수 있다. 제조 공정 도중에 사용되는 희석된 과산화수소(약 3%)의 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 5 내지 약 25%, 바람직하게는 약 10 내지 약 20% 및 가장 바람직하게는 약 15 내지 약 20%의 범위일 수 있다.

다른 임의 성분은 방부제이다. 본 발명의 의치용 접착제 제형의 제조시 유용할 수 있는 방부제에는 당해 분야에 통상 사용되는 공지된 향미생물제, 예를 들면, 붕산나트륨 및 사붕산나트륨; 헥사클로로펜; 벤조산, 프로필하이드록시 벤조에이트 및 나트륨 벤조에이트; 파라벤; 소르브산 및 소르베이트; 프로피온산 및 프로피오네이트; 아세트산 및 아세테이트; 질산염 및 아질산염; 이산화황 및 아황산염; 항생제; 디에틸 피로카보네이트; 에폭사이드 및 인산염이 포함된다. 파라벤에는 파라하이드록시벤조산의 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 에스테르가 포함된다. 바람직한 방부제에는 벤즈에토늄 클로라이드 및 메틸 파라벤이 포함된다. 본 발명의 의치용 접착제의 제조에 사용되는 방부제의 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.002 내지 약 0.5%, 바람직하게는 약 0.02 내지 약 0.3% 및 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.15%의 범위일 수 있다.

또 다른 임의 성분은 완충제이다. 통상의 완충제에는 포스페이트, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 시트르산, 아세트산 및 염산의 염이 포함된다. 본 발명의 의치용 접착제의 제조에 사용되는 완충제의 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.05 내지 약 15%, 바람직하게는 약 3 내지 약 10%, 가장 바람직하게는 약 3 내지 약 7%의 범위일 수 있다.

또 다른 임의 성분은 킬레이트화제이다. 통상의 킬레이트화제는 이나트륨EDTA이다. 본 발명의 의치용 접착제의 제조에 사용되는 킬레이트화제의 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.05 내지 약 0.4%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.3%, 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.2%의 범위일 수 있다.

다른 임의 성분은 충전제(예: 산화마그네슘), 습윤제(예: 나트륨 라우릴 설페이트) 및 가소제이다. 일반적으로, 충전제가 사용되는 경우에, 이는 의치용 접착제의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 1 내지 약 25중량%의 범위일 수 있다.

여전히 또 다른 임의 성분은 향미제이다. 의치용 접착제 분야에 익히 공지된, 바람직하게는 수용성인 향미제를 본 발명의 제조 도중에 첨가할 수 있다. 이들 향미제는 합성 가미유 및/또는 식물, 잎, 꽃과 과일 등으로부터 유도된 오일 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다. 대표적인 향미제에는 스페아민트 오일, 신나몬 오일, 동록유(메틸살리실레이트), 바닐라 및 페퍼민트 오일이 포함된다. 인공, 천연 또는 합성 과일 향미제(예: 레몬, 오렌지, 포도, 라임 및 그레이프프루트를 포함한 감귤류 오일) 및 사과, 딸기, 체리, 파인애플 등을 포함한 과일 에센스가 또한 유용하다. 향미제는 액체이거나, 분무 건조되거나, 캡슐화되거나, 담체 위에 흡수되거나 이들의 혼합된 형태일 수 있다. 본 발명의 의치용 접착제의 제조에 사용되는 향미제의 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.01 내지 약 5%, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 1%, 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.2%의 범위일 수 있다.

본 발명의 의치용 접착제의 제조 도중에 사용될 수 있는 또 다른 임의 제제는 감미제이다. 감미제는 수용성 제제, 수용성 인공 감미제, 디펩티드계 감미제 및 이들의 혼합물을 포함하는 광범위한 물질로부터 선택될 수 있다. 유용한 감미제에는 크실로즈, 리보즈, 글루코즈, 만노즈, 갈락토즈, 프럭토즈, 텍스트로즈, 슈크로즈, 당, 말토즈, 옥수수 시럽, 소르비톨, 자일리톨, 만니톨, 말티톨, 사카린 염, 사이클라메이트 염, 슈크랄로즈 및 L-아스파틸-L-페닐알라닌 메틸 에스테르 등이 포함된다.

일반적으로, 감미제의 양은 특별한 의치용 접착제 제형용으로 선택되는 감미제의 바람직한 양에 따라 변한다. 본 발명의 의치용 접착제의 제조에 사용되는 감미제의 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 하여, 약 0.01 내지 약 1%, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 0.5%, 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.2%의 범위일 수 있다.

또 다른 임의 성분은 착색제이다. 본 발명에 유용한 착색제에는 안료(예: 이산화티탄) 및 식품, 약제 및 향장용으로 적합한 염료가 포함된다. 이들 착색제는 F. D. & C 염료로서 공지되어 있다. F. D. & C. 착색제 및 이들의 상응하는 화학 구조를 문헌[참조: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd Edition, in Vol. 6]에서 발견할 수 있다. 일반적으로, 사용되는 경우에, 착색제는 의치용 접착제 조성물을 기준으로 하여, 약 0.005 내지 약 0.5중량%의 양으로 사용된다.

A. 본 발명의 의치용 접착제의 한 양태는 다음의 성분을 혼합 및 배합하여 제조한다:

	<u>중량%</u>
벌크 아세틸화 만난("BAM")	0.1
PVP K-30	5.7
나트로졸 250 G	5.1
과산화수소(3%)	17.2
물	71.9

제시된 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 한다.

B. 본 발명의 의치용 접착제의 다른 양태는 다음의 성분을 혼합 및 배합하여 제조한다:

	<u>중량%</u>
BAM	0.1
PVP K-29/32	5.7
나트로졸 250 G	5.1
과산화수소(3%)	17.2
벤즈에토늄 클로라이드	0.050
물	71.9

제시된 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 한다.

C. 본 발명의 의치용 접착제의 또 다른 양태는 다음의 성분을 혼합 및 배합하여 제조한다:

	<u>중량%</u>
BAM	0.1
PVP K-29/32	5.7
나트로졸 250 H	4.0
과산화수소(3%)	17.2
벤즈에토늄 클로라이드	0.025
물	73.0

제시된 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 한다.

D. 본 발명의 의치용 접착제의 또 다른 양태는 다음의 성분을 혼합 및 배합하여 제조한다:

	<u>중량%</u>
BAM	0.2
PVP K-29/32	5.7
나트로졸 250 H	2.0
과산화수소(3%)	17.2
벤즈에토늄 클로라이드	0.025
물	74.9

제시된 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 한다.

E. 본 발명의 의치용 접착제의 다른 양태는 다음의 성분을 혼합 및 배합하여 제조한다:

	<u>중량%</u>
BAM	0.2
PVP K-29/32	5.7
나트로졸 250 H	3.0
과산화수소(3%)	17.2
벤즈에토늄 클로라이드	0.050
물	73.8

제시된 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 한다.

F. 본 발명의 의치용 접착제의 다른 양태는 다음의 성분을 혼합 및 배합하여 제조한다:

	<u>중량%</u>
아세만난	0.100
포비돈	1.000
나트로졸 250 H	0.900
과산화수소(3%)	0.260
벤즈에토늄 클로라이드	0.004
물	97.736

제시된 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 한다.

G. 본 발명의 의치용 접착제의 또 다른 양태는 다음의 성분을 혼합 및 배합하여 제조한다:

	<u>중량%</u>
BAM	0.2
PVP K-29/32	5.7
나트로졸 99-250 G 팜	10
메틸 파라벤	0.1
벤즈에토늄 클로라이드	0.05
이나트륨 EDTA	0.1
0.1N 수산화나트륨	5
뉴트라스위트(Nutrasweet)	0.2
물	78.66

제시된 중량%는 의치용 접착제 조성물의 전체 중량을 기준으로 한다.

실시예 3

알로에 추출물을 함유하는 의치용 접착제의 제조

본 발명의 의치용 접착제의 한 양태는 다음의 단계에 의해 제조한다:

1. 알로에로부터 수득한 농축 겔, 분산제, 증점제 및 다른 임의 성분의 필요량을 혼합하여 혼합물을 수득하는 단계;
2. 상기의 성분의 혼합물에 물을 가하여 물을 함유하는 혼합물을 수득하는 단계 및
3. 물을 함유하는 혼합물을 배합하여 비교적 균질한 최종 혼합물을 수득하는 단계.

또는, 비교적 건조된 성분의 혼합물을 물에 가한 다음, 혼합 및 배합하여 비교적 균질한 최종 혼합물을 수득한다. 그 다음에, 경우에 따라, 비교적 균질한 혼합물을 바람직하게는 동결 건조에 의해 건조시켜 고체 또는 발포체의 시트를 수득할 수 있다. 이어서, 고체를 분말로 분쇄할 수 있다.

또는, 본 발명의 의치용 접착제의 다른 양태는 다음과 같이 제조한다:

1. 물을 약 35 내지 60℃의 온도로 가열하고;
2. 방부제를 교반하에 가열된 물에 가하여 방부제를 물에 용해시키고;
3. 다른 성분을 방부제가 용해된 물에 혼합 및 배합하여 비교적 균질한 최종혼합물을 수득한다.

이어서, 경우에 따라, 비교적 균질한 최종 혼합물을 바람직하게는 동결 건조에 의해 건조시켜 고체 또는 필름 시트를 수득할 수 있다. 그 다음에, 고체를 분말로 분쇄할 수 있다.

본 발명의 의치용 접착제는 공지된 방법에 의해 고체 분말, 발포체, 페이스트, 필름 또는 겔의 형태로 제조할 수 있다.

실시예 4

알로에 추출물을 함유하는 의치용 접착제의 용도

통상, 의치를 먼저 철저히 세정하여야 한다.

이어서, 소량의 본 발명의 의치용 접착제를 잇몸 또는 구개와 접촉되는 의치의 모든 면, 즉 생체 접촉면에 고르게 도포한다. 그 다음에, 과량의 의치용 접착제는 제거한다. 사용된 접착제가 고체 분말 또는 발포체의 형태인 경우에, 소량의 물 또는 다른 유체를 의치용 접착제에 가하여 "습윤"된 의치용 접착제를 생성할 수 있다. 또는, 의치용 접착제의 고체 분말 또는 발포체를 도포하기 전에, 의치를 습윤 상태로 방치할 수 있다. 이어서, "습윤"된 의치용 접착제를 손가락 또는 다른 도포기로 퍼지게 하여 전체 접촉면 또는 의치 위에 얇고 고른 층을 형성한다. 사용된 접착제가 페이스트 또는 농후한 겔의 형태인 경우에는, "예비-습윤(pre-wetting)" 또는 "후-습윤(post-wetting)"이 대개 필요치 않다. 마찬가지로, 접착제를 퍼지게 하여 의치의 전체 접촉면 위에 접착제의 얇고 고른 층을 형성하는 것이 바람직하다.

이어서, 의치용 접착제의 얇은 층을 갖는 의치를 적소에 배치하고, 가압하에 적소에 고정시킨다.

구강에 의치를 유지시키는 목적하는 기간에 따라, 환자는 대개 가능한 한 적은 양의 접착제를 사용하여 개시한다. 접착제의 양은 의치가 목적하는 기간 동안 구강에 안전하게 유지될 때 까지 증가시킬 수 있다.

실시예 5

알로에 추출물을 함유하는 의치용 접착제의 평가

재료 및 방법

pH 측정

본 연구에서 시험하는 의치용 접착제: (a) 슈퍼 베르넷 분말("SW")(제조원:Block Drug Company); (b) 슈퍼 폴리 그립 크림("SP")(제조원: Block Drug Company); (c) 픽소텐트 프레쉬("FX")(제조원: Proctor and Gamble); 및 (d) "아세만난 동결 건조된 웨이퍼"("AM")를 함유하는 본 발명의 의치용 접착제. 간단히 하기 위하여, 아세만난 동결 건조된 웨이퍼를 함유하는 의치용 접착제의 본 발명의 한 양태는 종종 "아세만난 웨이퍼"로서 칭한다. "아세만난 웨이퍼"는 주로 물, 하이드록시 에틸셀룰로즈, 알로에 베라 겔 추출물의 하이드로겔 및 벤즈에토늄 클로라이드로 구성된다. 슈퍼 베르넷 분말은 주로 하이드록시폴리엔(옥시에틸렌) 및 나트륨 카복시메틸셀룰로즈로 구성된다. 슈퍼 폴리 그립은 탄화수소 오일과 탄화수소 왁스, 하이드록시폴리엔 및 나트륨 카복시메틸셀룰로즈를 함유한다. 픽소텐트프레쉬는 탄화수소 오일, 말레산 무수물과의 공중합체 및 나트륨 알기네이트로 불리우는 다당류 유도체를 함유한다(참조: R Koppang, et al., "A Method for Testing Denture Adhesive", J. Prosth. Dent. 73:486-491 (1995); 이는 본 명세서에 참조로 인용됨).

각 재료의 샘플을 칭량하고, 균일한 겔이 형성될 때 까지 탈이온수와 혼합한다(5% 용액을 제조하기 위하여 1g/20ml). 그 다음에, 계속해서 희석하여 3.3%, 2.5%, 2%, 1.3% 및 1%의 용액을 형성한다. 순수한 탈이온수의 별도 샘플은 대조군으로서 사용한다. 샘플을 제조한 직후에, 각각의 희석액 및 탈이온수 대조군의 pH값을 측정한다. pH는 염 브릿지 및 벡크만(Beckman) pH-50 pH 미터가 있는 유리pH 전극을 사용하여 측정한다. 초기 pH 판독치를 기록한 다음, 대조군 뿐만 아니라, 모든 샘플을 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 및 24시간 간격으로 측정한다. 모든 샘플 희석액 및 대조군은 시험 과정 도중에 25℃에서 저장한다.

세포 독성 시험

각 샘플의 세포 독성은 시험관내에서 테트라졸륨계 MTT 열계량 검정을 사용하여 평가한다. 이 검정에 사용되는 염료는 테트라졸륨 염, 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드(MTT)이므로, MTT 검정으로 불리운다. 이 방법은 세포와 생체 물질 사이의 혼화성을 정량적으로 평가할 뿐만 아니라, 세포 생존율을 측정하기 위한 광범위하게 허용되고 신뢰할 수 있는 민감한 시험이다. 재생성, 단순성, 경비 효율 및 방사능 폐기물의 결여를 장점으로 한다(참조: G. Ciapetti, "In Vitro Evaluation of Cell/Biomaterial Interaction By MTT Assay", Biomaterials, 14:359-364 (1993); 이는 본 명세서에 참조로 인용됨). MTT 검정은 세포 중의 미토콘드리아의 석신산 데하이드로게나제 활성을 측정한다.

기본적으로, 시험은 미토콘드리아 기능이 아데노신 트리포스페이트("ATP") 생성과 관련이 있고 정상 상태이며, 살아있는 세포에서 최대 조건이므로, 특별한 배양시 생존 세포의 수를 측정하는데 사용될 수 있다는 사실에 기초한다(참조: T. Mosmann, "Rapid Calorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application To Proliferation and Cytotoxic Assays", J. Immunol. Methods, 65:55-63 (1983); 이는 본 명세서에 참조로 인용됨). 미토콘드리아는 이들의 내부 및 외부 막 사이에서 크렙스 사이클을 통하여 탄수화물, 단백질 및 지질로부터 ATP를 합성한다. 석시네이트는 크렙스 사이클의 초기에 석신산 데하이드로게나제("SDH")에 의해 푸마레이트로 환원된다. 이 환원 반응을 완결하기 위하여, FAD는 FADH₂를 통하여 수소를 운반해야 한다. 시험관내 반응에서, FADH₂는 테트라졸륨 염(MTT)을 포르마잔으로 환원시킨다. 포르마잔은 청색이고, 불용성이므로 미토콘드리아에 침전된다. 이나트륨 석시네이트는 이 검정에 필요한 기질이다. 반응이 완결되면, 색상은 황색에서 청색으로 변화되며, 완결 정도는 테트라졸륨 염의 효소반응에 직접 비례한다. 결정성 MTT-포르마잔 생성물은 분광 광도법 전에 디메틸설폭사이드에 의해 용해된다. 분광 광도계는 550nm에서 액체 모액 중에서의 청색의 광학 밀도를 판독하기 위하여 사용된다. 광학 밀도는 미토콘드리아 활성 및 생존 세포의 수에 합당하게 필적할 만 하다(참조: F. Denizot, et al., "Rapid Calorimetric Assay for Cell Growth and Survival. Modification to the Tetrazolium Dye Procedure Giving Improved Sensitivity and Reliability", J. Immunol. Methods, 89:271-277 (1986)). 이어서, 광학 밀도는 배양 배지에 놓인 다양한 물질의 독성을 배양 배지에 어떠한 물질도 첨가되지 않은 대조군과 비교하기 위하여 사용된다. 용량-반응 곡선을 소정의 시간에 플롯팅하여 세포의 50%를 치사하는 독성 농도(TC₅₀)를 나타낼 수 있다. 또한, 대조군(최대 청색 강도)에 대한 청색 반응 생성물의 %로서 표시되는 독성을 기준으로 하여 상이한 물질을 비교할 수 있다.

의치용 접착제의 세포 독성을 측정하기 위하여 사용되는 세포의 개체군은 ATCC로부터 단지 최근에 입수할 수 있는 사람의 치은 섬유아세포(Human gingival fibroblast; HGF)를 나타낸다. HGF를 페트리 접시에서 100unit/ml의 페니실린, 100mg/ml의 스트렙토마이신 및 10% 태아 소 혈청으로 보충한 10ml RPMI-1640-L-글루타민 중에서 배양한다. 배양물은 95%의 공기 및 포화된 습도하에, 37°C, 5% CO₂에서 유지한다. 페트리 접시에서 2주 동안 스톱 배양물을 배양시킨 후에, 배지를 제거하고, 각각의 접시는 여과된 포스페이트 완충 염수로 세척하여 과량의 배지를 제거한다. 이어서, 트립신(PBS 중의 10%)을 적용시켜 접시 바닥에 대한 섬유아세포의 부착물을 제거한다. 세포 분리는 광현미경으로 확인한다. 세포 현탁액을 수득하여, 원심분리(3000 x G)로 스핀 다운(spin down)시킨다. 노이바우러 혈구계(Neubauer hemocytometer)(0.01mm 깊이)를 세포를 카운팅하기 위하여 사용한다. 20ml의 세포 현탁액을 12개의 웰 마이크로플레이트의 각각의 웰에 가하여 웰 당 25,000개의 세포를 수득한다. 24시간 동안 배양한 후에, 각각의 의치용 접착제를 신선한 배지 중의 1% 농도로 마이크로플레이트의 웰로 가한다. 이들 용액을 37°C에서 3, 6, 12 및 24시간 동안 각각 배양한다. 각각의 배양 시간이 경과한 후에, 배양 배지 상등액을 제거하고, 웰을 PBS로 세척한 후, 30mg의 MTT 분말 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드, 15ml의 증류수, 7.5ml의 0.2M 트리스 완충액, 3ml의 0.005M 염화파그네슘, 1.5ml의 0.05M 염화코발트, 3ml의 이나트륨 석시네이트 및 12μl의 10N 염산을 함유하는 2ml의 MTT 용액을 각각의 웰에 가한다. 그 다음에, 마이크로플레이트를 60분 동안 배양시킨다. MTT 용액을 제거하고, 각각의 웰에 1ml의 10% 중성 완충된 포르말린을 10분 동안 가하여 세포를 고정시킨다. 이때, 콘포칼 현미경(Confocal microscope)을 사용하여 HGF의 핵에서 포르마잔을 확인할 수 있다. 그 다음에, 포르말린을 제거하고, 세포를 멸균증류수로 세척한 다음, 건조시킨다. 디메틸 설폭사이드 및 50μl NAOH의 1ml 용액을 각각의 웰에 가하여 청색 포르마잔 생성물을 용해시킨다. 마이크로플레이트를 10분 동안 진탕시킨 후에, 각각의 웰로부터 액체를 제거하고, 표지된 큐벳에 배치한다. 광학 밀도를 550nm에서 분광 광도계로 측정한다.

강도 시험

의치용 접착제는 구강 환경에 노출되는 경우에, 시간이 경과함에 따라 파괴, 회식 및 용해된다. 결합 강도를 측정하기 위하여 본 연구에서 사용되는 방법은 의치용 접착제의 생체내 거동을 모의하는 것이다(참조: F. Floyststrand, et al., "An Experimental Model For Testing Denture Adhesive", J. Prosth. Dent., 66:501-504 (1991); 이는 본 명세서에 참조로 인용됨). 본 방법은 신뢰할 수 있고 타당한 데이터를 생성하는 아크릴 수지 샘플 사이의 시험관내 의치용 접착제의 결합 강도를 측정한다. 본 데이터는 가속화된 방법으로 수집함에도 불구하고, 의치용 접착제 성능의 생체내 시험에 대해 수득된 값에 상응한다(참조: F. Floyststrand, et al., "An Experimental Model For Testing Denture Adhesives In Vivo", J. Dent. Res., 64:768 (1985); 이는 본 명세서에 참조로 인용됨).

본 연구에서 의치용 접착제는 시간이 경과함에 따른 성능의 비교 평가를 위하여 인장 강도 시험을 수행한다. 4개의 메틸 메타크릴레이트 수지(Lucitone 199) 실린더를 가열 처리하고, 높이 5cm 및 직경 3cm로 분쇄한다. 이 물질은 통상 완전한 의치 제조용 수지로 사용되며, 모든 의치용 접착제에 대한 결합면 중의 하나로서 작용한다. 그 다음에, 수지 실린더는 13/16"의 나사못이 들어가는 3/32" 구멍을 천공하여 인장 시험 장치용으로 준비한다. 두 개의 구멍을 수지 실린더의 상부에

서로 마주보게 배치하고, 1 1/4" 기계 나사 및 # 6-32 너트를 아이(eye)를 통하여 배치한다. 사용되는 시험 장치는 인스트론 유니버설 시험기(Instron Universal Testing Machine), 모델 #1125이다. 실린더를 이 기계에 부착시키고, 9" 쇠를 수지 실린더에 결합시키기 위하여 말단에 S-축을 사용하여 기계의 상부 유니버설 헤드에 부착시킨다. 이러한 배열은 인장력이 적용되는 경우에, 원치않는 토크(torquing)를 제거하는 유니버설 조인트를 허용한다.

그 다음에, 의치용 접착제는 수지 실린더의 건조된 내부 표면에 물질 0.1gm을 적용시켜 시험한다. 이어서, 수지 샘플은 직경이 9.5cm인 건조된 진공 혼합기의 연마된 아크릴 수지 바닥면에 대하여 부드럽게 가압한다. 2kg 중량을 수지 실린더의 상부에 15초 동안 적용시켜 시험하는 모든 접착제에 대해 일관된 적용력을 보장한다. 2kg의 적용력을 가한 직후에, 각각의 건조 조립체를 초기 강도 값을 측정하기 위하여 인스트론 기기에 배치한다. 탈이온수(37℃)를 용기에 가하여 수지 실린더의 2/3를 차지하도록 한다. 이때, 초기 결합 강도가 습윤 상태에 대해 인스트론에 의해 취득된다. 그 다음에, 조립체를 열순환 장치(thermocycling device)의 가열된 수조에 배치하는데, 여기에서 물은 37℃의 일정한 온도를 유지한다. 시험편은 수조에서 3, 6, 9, 15 및 20분 동안 유지시킨다. 적절한 시간이 경과한 후에, 조립체를 열순환 장치로부터 제거하고, 용기에 잔류하는 물과 함께 인스트론 기기에 부착시킨 다음, S-축을 사용하여 쇠에 결합시킨다. 인스트론 기기는 사용전에, 5pound로 조정하고, 0.5"/min의 크로스 헤드 속도로 고정시켜 스냅 형 인장력을 제공한다. 차트지 속도는 2.0cm/min이며, 부하 셀은 1000pound이고, 이는 인장 시험에 대해 허용된다. 그 다음에, 수지 실린더를 이들 각각의 용기로부터 멀리 당기는데 필요한 힘을 적용시키고, 측정하여 기록한다. 각각의 의치용 접착제는 매시간 간격으로 5회 시험한다. 시험사이에, 용기는 철저히 세척하고, 수지 실린더는 60Ogrit의 샌드 페이퍼로 가볍게 연마하여 가능한 오염을 방지한다. 인장 시험에 이어서, 사진 자료는 결합 손실 형태를 주관적으로 특성화하는 시험편으로 이루어진다. 통계학적 분석은 분산의 전체 단일 경로 분석(overall one-way analysis of variance)(ANOVA) 및 터키(Tukey)-크라머(Kramer) 다중 비교 시험을 사용하여 수집한 모든 데이터에 대해 완결한다.

결과

pH 시험으로부터, 각각의 희석 범위에서, 시간이 경과함에 따라 모든 물질에서 최소의 pH 변화가 유발됨을 알 수 있다. 시험된 접착제의 각각의 희석액에 대한 24시간 동안의 평균 pH 값은 도 1 내지 도 6에 제시되어 있다. "CL"은 도에서 대조군을 나타낸다. 상당히 작은 SEM 값은 시간이 경과함에 따르는 pH 안정성을 나타냄을 주목하여야 한다. 또한, 5% 농도에서는, 모든 평균 pH 값이 상당히 상이함을 알 수 있다(도 1). 본 발명의 의치용 접착제인 "아세만난 웨이퍼(Acemannan Wafer)"는 슈퍼 베르넷, 픽소텐트 프레쉬 및 슈퍼 폴리 그립보다 상당히 더 산성인 5% 용액이다($P < 0.001$). 3.3% 및 2.5% 농도에서는, 슈퍼 베르넷 접착제가 모든 다른 제품에 비하여 평균 pH가 상당히 더 크다(각각, 도 2 및 도 3). 2% 농도에서, 아세만난 웨이퍼는 모든 다른 접착제보다 상당히 낮은 평균 pH를 갖는다(도 4). 1.3% 및 1% 농도에서는, 접착제 간에 현저한 평균 pH 차가 없었다(각각, 도 5 및 도 6).

일부 물질은 이들이 도 7 내지 도 10에 제시된 바와 같이 희석되는 경우에, 현저한 pH 변화를 나타낸다. 5% 용액에서, 아세만난 웨이퍼의 평균 pH는 이의 각각의 3.3%, 2.5%, 2%, 1.3% 및 1% 용액보다 현저히 상이하며($P < 0.001$), 평균 pH 값은 일반적으로 희석이 증가됨에 따라 보다 알칼리성으로 된다(5.2 ± 0.2 의 5% 평균 pH 대 6.3 ± 0.1 의 1% 평균 pH)(도 7). 1% 슈퍼 베르넷 용액의 평균 pH는 모든 다른 % 용액보다 현저히 상이하며($P < 0.001$), 평균 pH는 일반적으로 보다 산성이다(7.2 ± 0.2 의 5% 평균 pH 대 6.4 ± 0.1 의 1% 평균 pH)(도 8). 5% 용액에서, 픽소텐트 프레쉬는 이의 3.3%, 2.5%, 2%, 1.3% 및 1% 용액보다 현저히 상이한 평균 pH 값을 가지며($P < 0.001$), 이 값은 일반적으로 보다 알칼리성으로 된다(5.8 ± 0.1 의 5% 평균 pH 대 6.2 ± 0.2 의 1% 평균 pH)(도 9). 슈퍼 폴리 그립은 전반적으로 최소한의 pH 변화를 나타낸다(6.5 ± 0.2 의 5% 평균 pH 대 6.4 ± 0.1 의 1% 평균 pH)(도 10).

모든 희석액에 대하여 특정 시간에서 각 제품의 pH 값을 또한 평가한다. 모든 희석액에서, 아세만난 웨이퍼 및 픽소텐트 프레쉬는 시간 경과에 따라 pH의 점진적인 증가를 나타낸다. 슈퍼 베르넷은 모든 희석액에서 시간 경과에 따라 pH의 점진적인 감소를 나타내지만, 슈퍼 폴리 그립은 모든 희석액에서 시간 경과에 따라 비교적 pH가 안정하다. 슈퍼 베르넷 및 슈퍼 폴리 그립은 모든 희석액에서 시간에 따라 하이드록시아파타이트의 용해에 대한 임계 pH 값($pH=5.5$)보다 높게 유지되는 반면에, 아세만난 웨이퍼 및 픽소텐트 프레쉬의 pH 값은 각각의 희석액에 대해 시간에 따라 임계 pH 값보다 낮다.

MTT 세포학적 검정의 결과로부터, 3시간 배양시, 의치용 접착제와 대조군 사이의 광학 밀도(세포 생존율)에는 현저한 차이가 없음을 알 수 있다(도 11). 6시간 배양 후, 픽소텐트 프레쉬는 대조군 및 모든 다른 접착제보다 많은 섬유아세포 치사율을 나타내는 현저히 낮은($P < 0.01$) 광학 밀도를 나타낸다(도 12). 세포를 12시간 및 24시간 동안 배양한 후에, 픽소텐트 프레쉬는 계속해서 대조군, 아세만난 웨이퍼, 슈퍼 베르넷 및 슈퍼 폴리 그립보다 낮은 광학 밀도($P < 0.001$)를 나타낸다(각각, 도 13 및 도 14).

시험관내 접착제 강도 시험에서, 0시에 습윤 상태(수온은 대략 37℃)로 시험된 알로에 베라 점질 다당류("AVMP^R") 분말은 평균 힘이 1.1931b인 것으로 밝혀졌다. 동일한 분말이 건조 상태로 시험되는 경우에, AVMP^R 분말의 평균 힘은 1.6171b인 것으로 밝혀졌다.

접착 강도 시험의 결과로부터, 아세만난 웨이퍼가 전반적으로 가장 강력한 접착제일 뿐만 아니라, 픽소텐트 프레쉬보다 현저히 강함($P < 0.01$)을 알 수 있다. 전체 시험 기간에 대한 제품의 평균 접착 강도가 도 15에 제시되어 있다. 초기 건조 배치시, 아세만난 웨이퍼는 슈퍼 폴리 그립, 슈퍼 베르넷 및 픽소텐트 프레쉬 보다 상당히 강하다($P < 0.001$)(도 16). 아세만난 웨이퍼는 또한 초기(0시) 습윤 기록 및 3분 습윤 기록에서 다른 접착제보다 상당히 강하다($P < 0.001$)(각각, 도 17 및 도 18). 6분 습윤시에는 제품 간의 현저한 차이를 나타내지 않는다(도 19). 9분 및 15분 습윤시, 픽소텐트 프레쉬는 다른 접착제보다 상당히 약하다($P < 0.01$)(각각, 도 20 및 도 21). 20분 습윤시, 접착제 제품 간에 현저한 차가 나타나지 않는다(도 22).

의치용 접착제는 제품 중에 다양한 결합 손실 형태를 나타내지만, 시간이 경과함에 따라 일관되게 유지되고, 건조 상태에 대한 습윤 상태는 동일하다. 슈퍼 베르넷은 아크릴 수지 실린더에 잔류하는 물질의 약 90%와 점착적으로 결합되지 않는다(접착 실패). 이 물질은 점착성 점액 필름 잔사로 인하여 취급 및 세정하기가 가장 어렵다. 픽소텐트 프레쉬 및 슈퍼 폴리 그립은 주로 아크릴 수지 실린더와 용기 바닥에 모두 잔류하는 알맞게 동일한 양과 점성 결합 실패를 나타낸다. 픽소텐트 프레쉬는 두 개의 페이스트의 점도가 낮고 필름 두께가 보다 얇은 것점 보인다. 아세만난 웨이퍼는 완전한 점성 결합 실패를 나타내며, 습윤 상태에서는 상당히 얇은 층으로 용해되어 육안으로 보기가 어렵지만, 아크릴 수지 실린더 또는 용기 바닥에서 손가락으로 느낄 수 있는 것으로 보인다. 세정은 아세만난 웨이퍼의 경우에 가장 용이하며, 필름 두께는 다른 제품 중의 어떠한 것보다도 상당히 더 얇다.

다른 연구에 있어서, 알로에로부터 분리되거나 유도된 물질을 모두 함유하는 두 개의 의치용 접착제의 접착력을 다양한 시간 동안 주위 온도에서 물에 침지시킨 후에 측정한다. 시험할 의치용 접착제 중의 하나는 아세만난 웨이퍼이며, 시험할 나머지 의치용 접착제는 실시예 2의 양태 B에 기술된 바와 같이 제조된다. 연구 결과가 하기에 제시되어 있다:

표 1.

아세만난 웨이퍼의 접착력(1b.)

샘플	시간(분)					
	0	3	6	9	15	20
1	3.515	4.401	2.301	3.895	4.375	4.047
2	4.476	4.047	4.072	3.212	3.819	3.263
3	3.718	3.389	2.833	2.858	2.504	5.21
4	3.869	2.782	2.327	2.681	3.364	3.92
5	4.021	4.578	3.92	4.957	2.883	3.161
평균	3.92	3.84	3.09	3.52	3.39	3.92
표준 편차	0.36	0.75	0.85	0.93	0.74	0.82

실시예 2, 양태 B에 따르는 의치용 접착제의 접착력(1b.)

샘플	시간(분)					
	0	3	6	9	15	20
1	6.045	4.906	5.615	4.881	4.52	3.895
2	5.286	4.755	4.198	4.552	5.008	5.159
3	4.755	5.438	4.957	4.502	5.918	5.488
4	5.893	5.235	6.727	6.879	5.21	5.792
5	6.07	5.26	5.817	6.323	4.603	5.589
평균	5.61	5.12	5.46	5.43	5.05	5.18
표준 편차	0.57	0.28	0.95	1.10	0.58	0.76

논의

어떤 시점에서 희석된 본 연구에서 시험된 의치용 접착제는 모두 하이드록시아파타이트를 용해시키기 위한 임계값으로 여겨지는 5.5 미만의 pH 값을 나타낸다. 아세만난 웨이퍼 및 픽소텐트 프레쉬는 24시간 동안 대부분 pH 6.5 미만인 반면에, 슈퍼 베르넷 및 슈퍼 폴리 그룹은 pH가 6.5 이상이다. 이는 본 제형에 관한 한, 후자의 두 개의 의치용 접착제가 에나멜(하이드록시아파타이트)의 산성 용해에 대해 민감할 수 있는 부분 빈치 환자에 보다 적합하다는 것을 나타낸다. 그러나, 본 연구에서 시험된 접착제는 전술한 연구 뿐만 아니라, 구강에서 예상되는 상태와 일치하는 % 용액의 탈이온수에 용해된다(참조: W. B. Love, et al., "Denture adhesive-pH and Buffering Capacity", J. Prosth. Dent., 66:356-360 (1991)). 생체내 시험에서 사용된 의치용 접착제는 탈이온수에 존재하지 않는 많은 성분을 함유하는 침에 의한 희석 및 용해에 영향을 받게 된다. 더블유. 비이. 러브 등(동 동일 문헌 참조)은 슈퍼 베르넷 및 슈퍼 폴리 그룹이 상당히 희석될 때까지 침에 노출되는 경우에, 상당히 완충화되고, pH 변화에 내성인 것으로 밝혀졌다. 이러한 완충화는 이들 의치용 접착제가 본 실험 조건을 사용하여 임계 pH 아래로 결코 강아되지 않기 때문에 단점일 수 없다. 아세만난 웨이퍼는 이의 성분에 있어서 완충제의 결여로 인하여 완충화가 가능하지 않은 것으로 여겨진다. 따라서, 아세만난 웨이퍼는 배치시 초기의 비교적 산성인 조건으로부터 시간이 경과함에 따라 보다 염기성인 상태로 가장 큰 pH 변화를 나타내며, 실제로 2.5% 용액을 초과하여 희석되는 경우에 다른 제품에 비하여 상당한 차를 나타내지 않는다. 아세만난 웨이퍼는 수회 희석에 따라 최저 평균 pH를 나타낸다. 본 시스템에서 의치용 접착제의 세포학적 평가로부터, 픽소텐트 프레쉬를 제외한 제품의 어떠한 것도 대조군에 비하여 세포 독성을 갖지 않는 것으로 나타났다. 픽소텐트 프레쉬는 사람의 치은 섬유아세포에 노출된 지 6시간 후에 상당한 세포 독성을 나타내기 시작한다. 광학밀도는, 건강한 미토콘드리아를 갖지 않는 세포가 MTT 검정에 의해 측정하는 경우에 낮은 석신산 데하이드로게나제 활성을 나타내기 때문에, 대표적인 세포 생존율로 여겨진다. 검정은 시험된 제품의 광학 밀도 중 어떠한 것도 대조군 값보다 상당히 크지 않기 때문에 정확하고 신뢰할 수 있는 것으로 여겨진다. 다른 제품 간의 일부 차는 존재하지만, 현저하지는 않았다.

본 연구에서 세포학적 시험에 사용되는 MTT 검정은 세포 치사율을 측정하기 위하여 아가로즈 중첩 형태의 시험을 사용했던 이전의 연구와는 상이하다. MTT 검정은 활성 미토콘드리아 효소의 존재 결과로서 세포 생존율 및 세포의 기능적 활성화를 감지하는 이점을 갖는 반면에, 아가로즈 중첩 시험은 치명적인 세포 개체군의 일부로서 활성화되지 않거나 "병든(sick)" 세포를 카운팅할 수 있다. 잠재적으로 세포 독성인 방부제의 예로는 헥사클로로펜, 사붕산나트륨, 붕산나트륨 및 에탄올이 포함된다. 슈퍼 베르넷 및 슈퍼 폴리 그룹은 이들의 낮은 세포 독성을 설명하는 세포 독성이 덜하거나 보다 소량의 방부제를 함유하는 것으로 여겨진다. 의치용 접착제의 최소한의 세포 독성을 갖는 아세만난 웨이퍼는 방부제로서 벤즈 에토늄클로라이드를 함유하며, 이는 유발되는 최소한의 세포 치사에 관여할 수 있다.

구강 미생물총에 노출되는 경우에, 알로에 베라 겔 추출물에서의 미생물 성장 가능성을 연구하는 보고는 없었다. 이의 탄수화물 특성, 낮은 세포 독성 및 확실히 낮은 수준의 방부제는 건조된 알로에 추출물을 의치용 접착제에 대한 독특한 성분으로 만들어 준다.

이전의 연구는 픽소텐트 및 다른 유사한 시판되고 있는 의치용 접착제에 대한 유지력 값(retension value)이 최대에 이른 다음, 시간의 함수로서 감소된다고 기술하고 있다. 이는 실험실 및 생체내 시험으로 보고되고 있다(참조: F. Floystrand, et al., "A Method for Testing Denture Adhesives", J. Prosth. Dent., 66:501-504 (1991)). 물 또는 침에 대한 초기 노출 시간으로부터, 접착제는 물을 흡수하고 팽윤되어 결합 강도가 계속해서 증가되는 연속상 친수성 중합체 매트릭스를 형

성한다고 알려지고 있다. 최대 결합 강도를 수득한 다음, 접착제는 중합체 매트릭스의 파괴와 결합된 회석 효과의 결과로서 시간이 경과함에 따라 점도를 손실한다(참조: B. Ellis, et al., "The Composition and Rheology of Denture Adhesive", J. Dent., 8:109-118 (1980)). 그러나, 이러한 연구로부터 슈퍼 폴리 그립, 픽소텐트 프레쉬 및 슈퍼 베르넷의 결합 강도는 37°C의 탈이온수에 노출되는 경우에, 초기에 강해지고, 6분을 경과하여 최대 20분이 경과하면 결합 강도는 점차 증가된다는 것을 나타내고 있다. 하나의 가능한 이유는 물이 결합면에 먼저 도입되는 경우에, 형성된 물질 관계를 파괴하여 일시적인 결합 강도의 감소를 유발할 수 있다는 것이다. 물 흡수가 개시되면, 강도 값이 점차 증가되는 중합체 매트릭스가 형성될 수 있다.

아세만난 웨이퍼는 20분이 지나면 모든 접착제의 최고 평균 결합 강도를 가지며, 픽소텐트 프레쉬보다 현저히 강하다. 아세만난 웨이퍼는 동결 건조된 웨이퍼가 적용 전에 물로 포화되면 하이드로겔이 된다. 확실히, 배치 후 물 흡수 전에, 통상적인 분말 및 페이스트보다 다량의 물을 함유한다. 이러한 특징은 모든 다른 접착제에 비하여 이의 상당히 보다 높은 초기 건조 강도, 초기 습윤 강도 및 3분 습윤 결합 강도를 설명할 수 있다.

의치용 접착제의 성공 또는 실패에 대한 중요한 측면은 환자의 수용성이다. 환자의 편안함, 사용 용이성 및 세정은 다른 것에 대하여 특별한 제품을 선택하는데 있어서 환자에게 영향을 줄 수 있는 모든 요인이다. 환자는 본 발명의 의치용 접착제인 아세만난 웨이퍼에 의해 제공되는 우수한 물질 조도, 맛 및 용이한 세정의 이점을 누릴 수 있다. 실제로, 이들 요인은 제품이 환자에게 유용하다면 모든 다른 고려 조건을 압도할 수 있다.

치과의사가 중요하게 고려하는 요인은 의치용 접착제의 필름 두께이다. 두꺼운 필름은 교합의 수직 치수를 방해한다. 완전 의치의 경우, 의치용 접착제에 대한 이상적인 필름 두께는 1mm인 것으로 보고되고 있다(참조: D. Benson, et al., "The Effect of A Denture Adhesive on the Oral Mucosa and the Increase in Vertical Dimension of Complete Denture Patients", J. South. Calif. Dent. Assoc., 40:468-473 (1972)). 슈퍼 폴리 그립 및 슈퍼 베르넷의 수직 의치 변위값은 0.3 내지 0.5mm이고, 분말은 보다 작은 변위를 나타낸다(참조: R. Norman et al., "In Vitro Measurement of Vertical Denture Displacement by Denture Adhesives", Dent. Mater., 3:342-346 (1987)). 본 발명의 아세만난 웨이퍼는 모든 의치용 접착제 중 가장 얇고 고른 필름 두께를 제공하는 것으로 밝혀졌다.

근 운동과 조합된 구강내 온도 및 pH 변동은 확실히 의치용 접착제 결합 강도에 대해 어떤 효과를 갖는다. 시험관내 연구는 이들 변수를 반드시 정확하게 나타내지 못한다. 또한, 시험관내 결합 강도 연구에 사용되는 표면은 반드시 결합식의 구강 점막면을 적절히 나타내지 못한다. 의치용 접착제는 확실히 이들이 아크릴 수지에 결합되는 경우에 수행했던 바와 같이 케라틴화 점막에 결합되는 경우에 동일한 방법으로 수행될 지는 매우 의심스럽다. 그러나, 시험관내 연구는 장래의 임상 시도를 유효하게 하기 위하여 현재 이용되고 있는 의치용 접착제와 새롭게 개발된 의치용 접착제를 평가하고 비교하는 역할을 한다.

결론

pH에 있어서, 슈퍼 베르넷 및 슈퍼 폴리 그립은 24시간 동안의 시험 기간에 대하여 임계 pH보다 크게 유지되는 반면에, 본 발명의 의치용 접착제인 아세만난 웨이퍼 및 픽소텐트 프레쉬는 그렇지 않다. 1% 및 1.3% 회석시 제품간의 평균 pH차는 현저하지 않지만, 매 시간 간격에 대한 다양한 회석시에는 다방면에 걸쳐 현저한 차가 존재한다.

픽소텐트 프레쉬는 6시간 경과시 본 발명의 아세만난 웨이퍼보다 세포 독성이 훨씬 더 크고($P < 0.01$), 12 및 24시간 경과시에는 시험된 모든 제품보다 훨씬 세포 독성이 크다($P < 0.001$).

본 실험의 습윤 상태에 20분 동안 노출시킨 후에, 제품간에는 현저한 차가 없었다. 그러나, 다른 시간 간격의 경우에는, 제품간에 다소 상당한 차가 있었다. 또한, 본 발명의 의치용 접착제인 아세만난 웨이퍼는 픽소텐트 프레쉬보다 상당히 큰 전반적인 평균 결합 강도를 나타낸다($P < 0.01$).

알로에 베라 잎으로부터 분리되고 유도된 화학 물질을 함유하는 의치용 접착제를 수득하고 사용하는 바람직한 방법이 기술되었지만, 수많은 변형태 및 변화가 위의 교시의 측면에서 가능함을 당해 분야의 전문가에게 자명할 것이다. 이러한 변형태 및 변화는 첨부된 특허청구의 범위에 제시된 바와 같은 본 발명의 취지 및 범주를 벗어나지 않는다는 것을 당해 분야의 전문가가 또한 이해해야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

알로에 베라 겔 추출물, 벌크 아세틸화 만난 및 아세만난으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 알로에 겔 필릿(fillet)으로부터 유도된 화학 물질을 포함하는 잇몸 또는 구개에 고착되는 의치의 생체 접촉면을 처리하기 위한 의치용 접착제 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 알로에 겔 필릿으로부터 유도된 화학 물질이 알로에로부터 수득한 농축 겔로 존재하는 조성물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 분산제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 4.

제3항에 있어서, 분산제가 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐리폴리돈 단독중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서, 증점제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 6.

제5항에 있어서, 증점제가 하이드록시알킬셀룰로즈, 알킬셀룰로즈, 카복시알킬셀룰로즈, 카라야 고무, 트라가칸트, 젤라틴 및 펙틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 7.

제5항에 있어서, 증점제가 폴리에틸렌 옥사이드, 비닐 알킬 에테르 말레산무수물, 폴리아크릴아미드, 및 아세트산 측쇄를 갖는 폴리비닐 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 8.

제1항 또는 제2항에 있어서, 방부제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 9.

제8항에 있어서, 방부제가 붕산 염, 벤조에이트 염, 소르베이트, 파라벤 및 벤즈에토늄 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 10.

제3항에 있어서, 방부제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 11.

제10항에 있어서, 방부제가 붕산 염, 벤조에이트 염, 소르베이트, 파라벤 및 벤즈에토늄 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 12.

제1항 또는 제2항에 있어서, 분산제 및 증점제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 13.

제12항에 있어서, 분산제가 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐피롤리돈 단독중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 14.

제12항에 있어서, 증점제가 하이드록시알킬셀룰로즈, 알킬셀룰로즈, 카복시알킬셀룰로즈, 카라야 고무, 트라가칸트, 젤라틴 및 펙틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 15.

제12항에 있어서, 증점제가 폴리에틸렌 옥사이드, 비닐 알킬 에테르 말레산무수물, 폴리아크릴아미드, 및 아세트산 측쇄를 갖는 폴리비닐 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 16.

제12항에 있어서, 방부제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 17.

제16항에 있어서, 방부제가 붕산 염, 벤조에이트 염, 소르베이트, 파라벤 및 벤즈에토늄 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 18.

조성물의 전체 중량을 기준으로 하여,

(i) 알로에 베라 젤 추출물, 벌크 아세틸화 만난 및 아세만난으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 알로에로부터 수득한 농축 젤 0.005 내지 1중량%,

(ii) 폴리비닐피롤리돈 1 내지 15중량%,

(iii) 하이드록시알킬셀룰로즈 2 내지 15중량%,

(iv) 3% 과산화수소 5 내지 20중량%,

(v) 벤즈에토늄 클로라이드 0.002 내지 0.5중량% 및

(vi) 물 잔여량을 혼합함으로써 제조된, 잇몸 또는 구개에 고착되는 의치의 생체 접촉면을 처리하기 위한 의치용 접착제 조성물.

청구항 19.

조성물의 전체 중량을 기준으로 하여,

(i) 알로에 베라 겔 추출물, 벌크 아세틸화 만난 및 아세만난으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 알로에로부터 수득한 농축 겔 0.005 내지 1중량%,

(ii) 폴리비닐피롤리돈 1 내지 15중량%,

(iii) 하이드록시알킬셀룰로즈 2 내지 15중량%,

(iv) 메틸 파라벤 0.002 내지 0.5중량%,

(v) 벤즈에토늄 클로라이드 0.002 내지 0.5중량%,

(vi) 킬레이트화제 0.05 내지 0.4중량%,

(vii) 묽은 무기 염기 2 내지 10중량%,

(viii) 감미제 0.01 내지 1중량% 및

(ix) 물 잔여량을 혼합함으로써 제조된, 잇몸 또는 구개에 고착되는 의치의 생체 접촉면을 처리하기 위한 의치용 접착제 조성물.

청구항 20.

물을 35 내지 60℃의 온도로 가열하는 단계,

방부제를 가열된 물에 가하여 방부제 함유 물을 수득하는 단계 및

알로에 베라 겔 추출물, 벌크 아세틸화 만난 및 아세만난으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 알로에 겔 필릿으로부터 유도된 화학 물질과 폴리에틸렌 옥사이드, 비닐 알킬 에테르 말레산 무수물, 폴리아크릴아미드, 및 아세트산 측쇄를 갖는 폴리비닐 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 증점제를 포함하는 혼합물에 배합하는 단계를 포함하는, 의치용 접착제 조성물의 제조방법.

청구항 21.

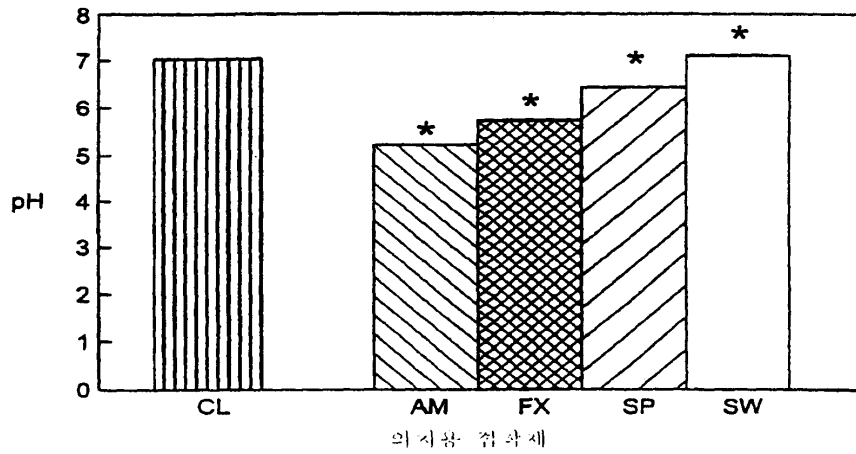
제5항에 있어서, 방부제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 22.

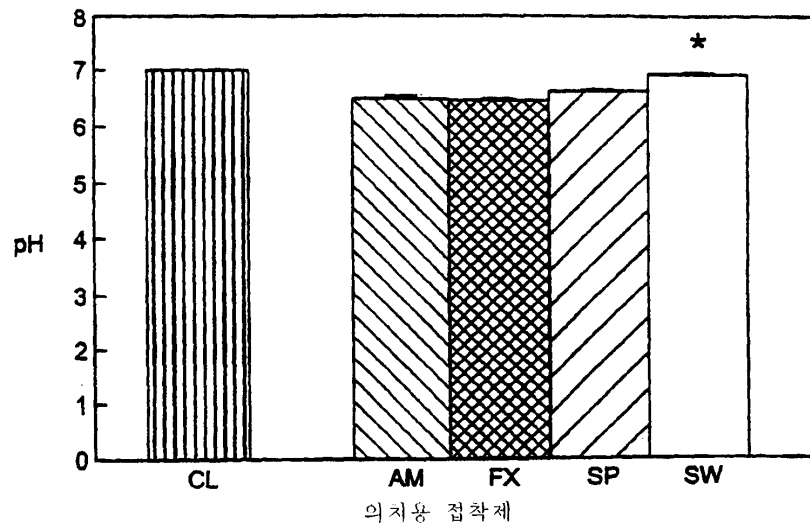
제21항에 있어서, 방부제가 붕산 염, 벤조에이트 염, 소르베이트, 파라벤 및 벤즈에토늄 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

도면

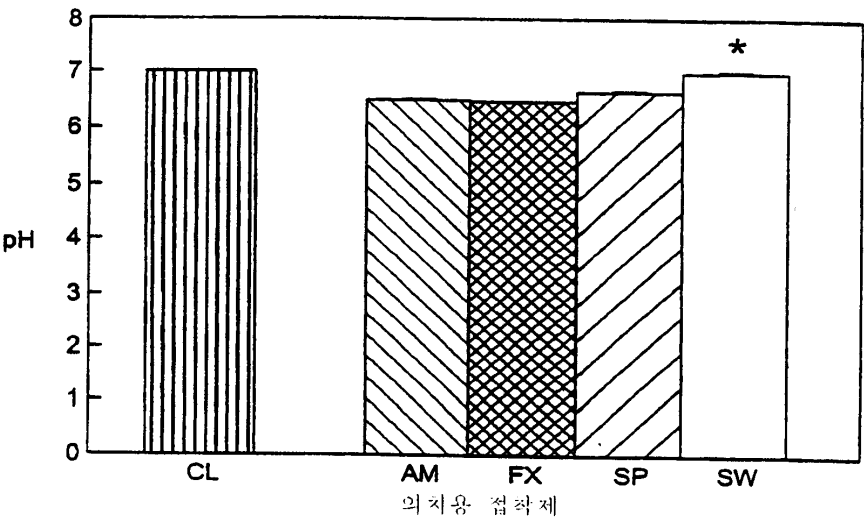
도면1



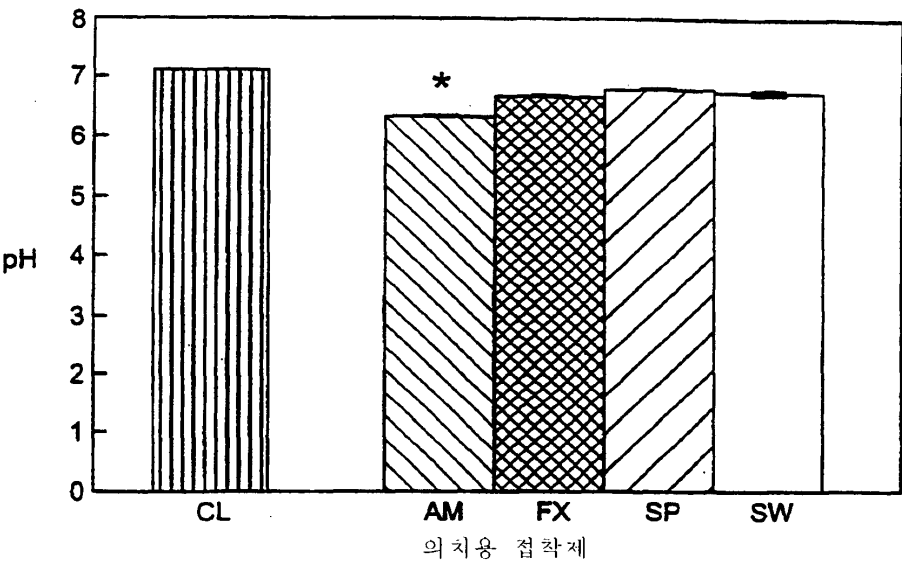
도면2



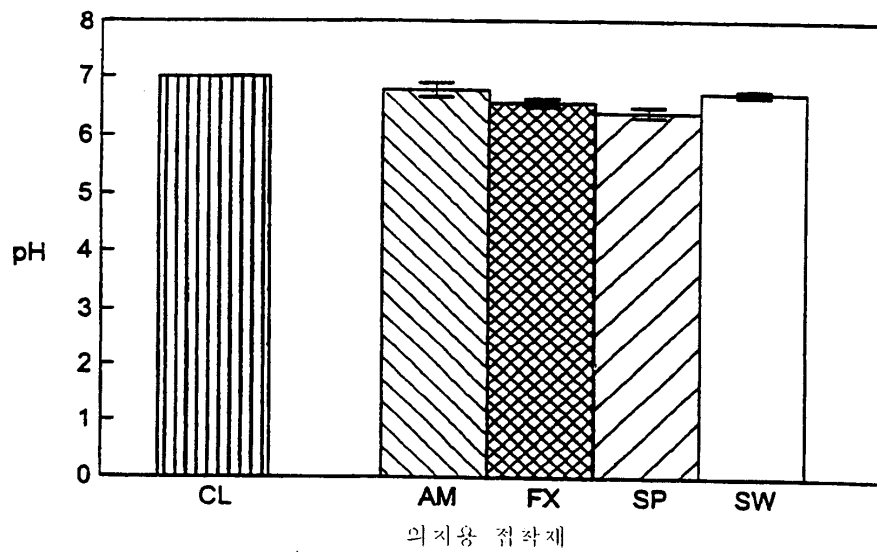
도면3



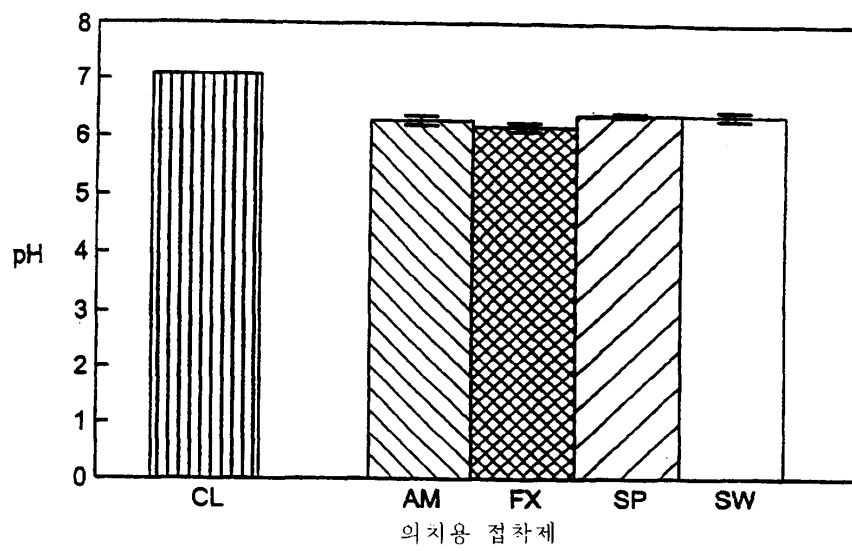
도면4



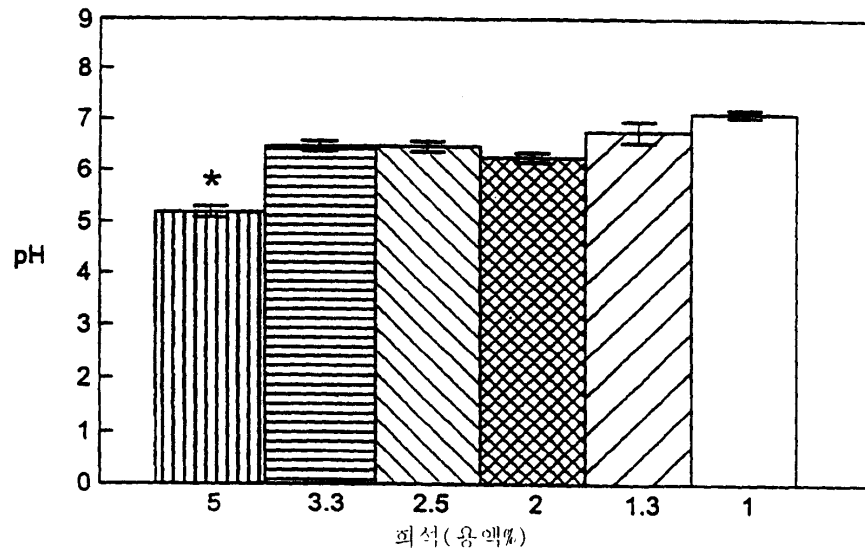
도면5



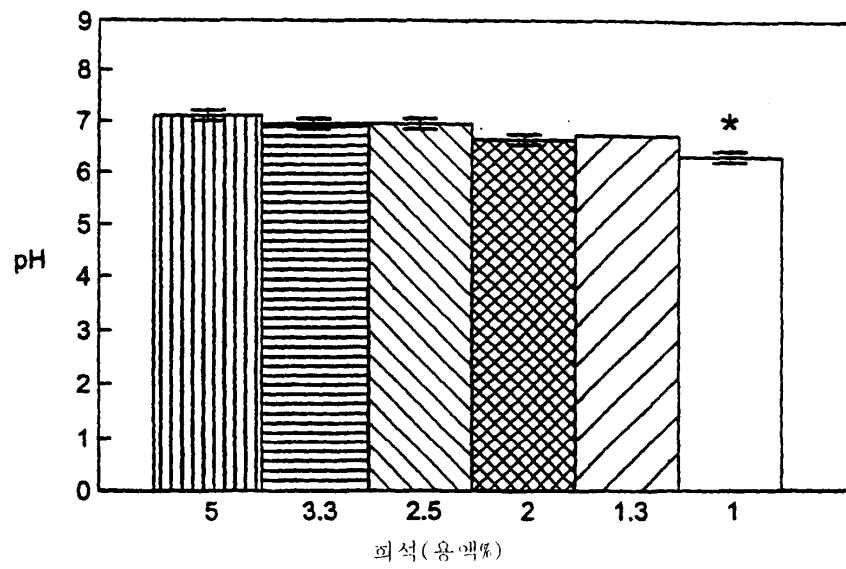
도면6



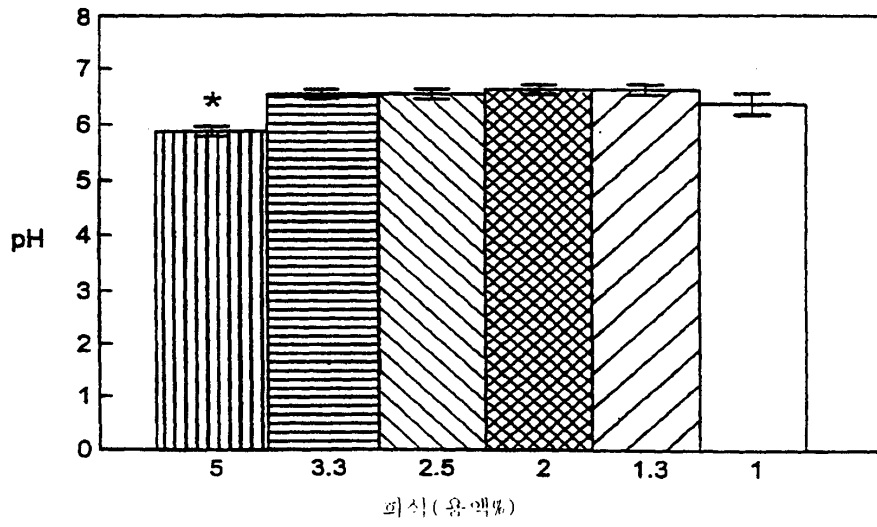
도면7



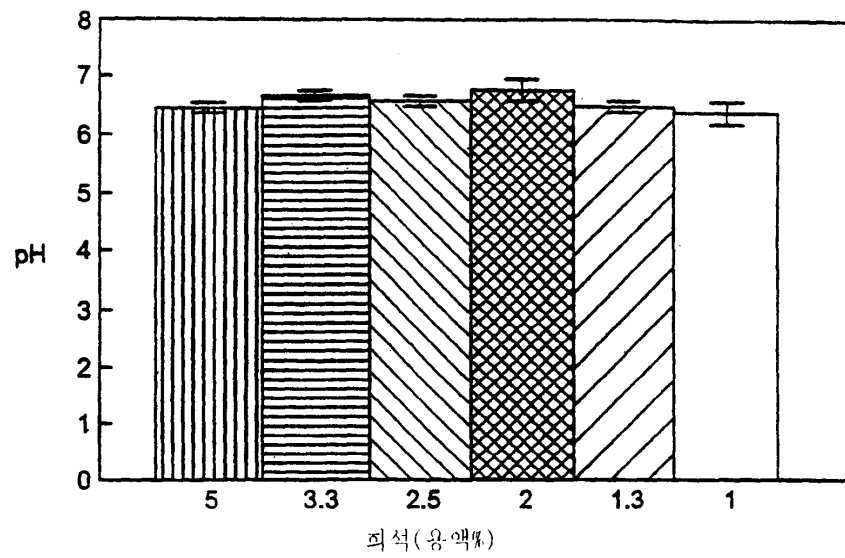
도면8



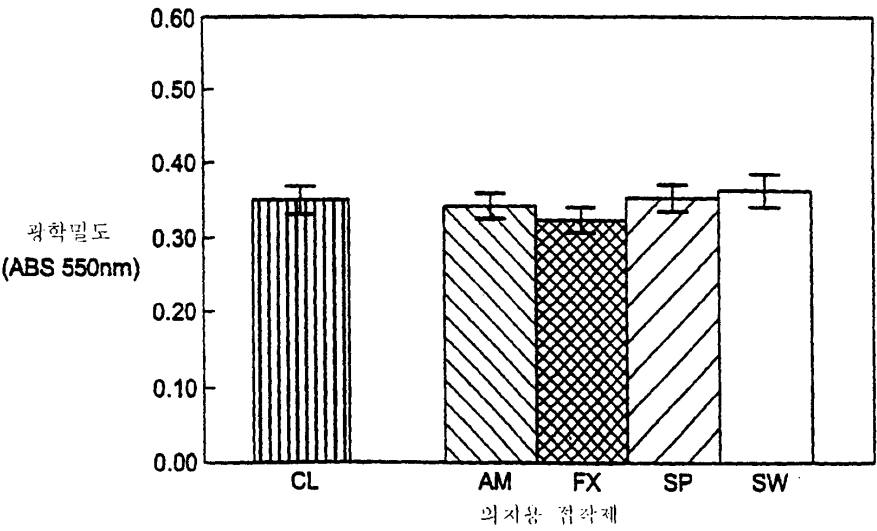
도면9



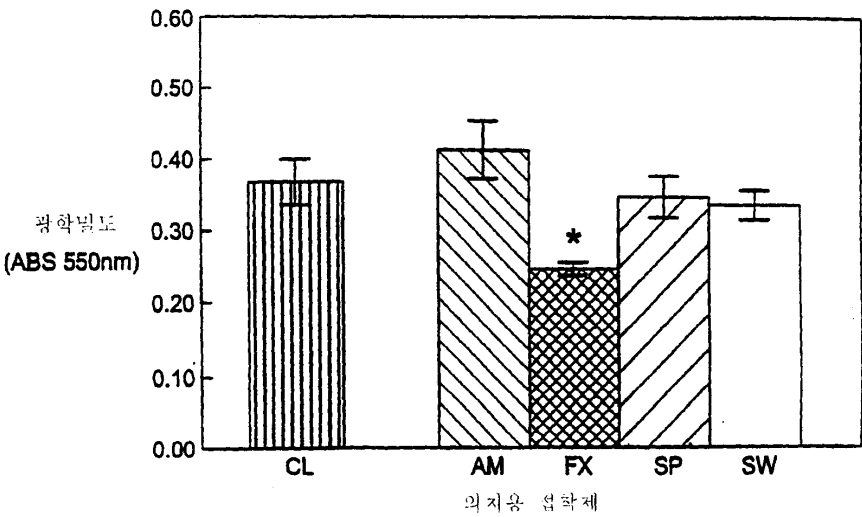
도면10



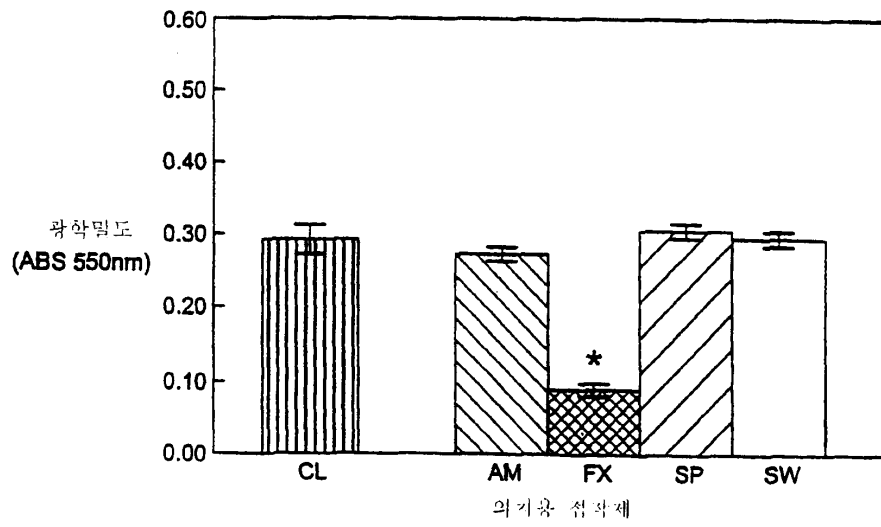
도면11



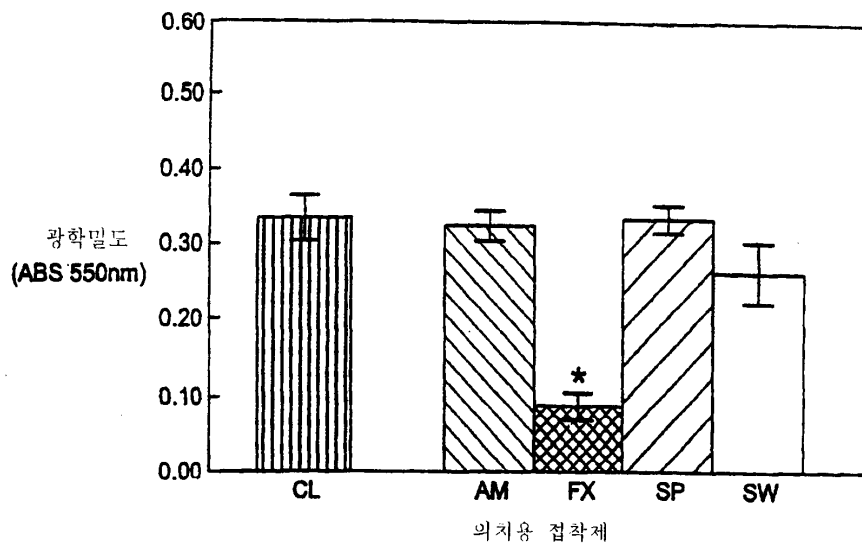
도면12



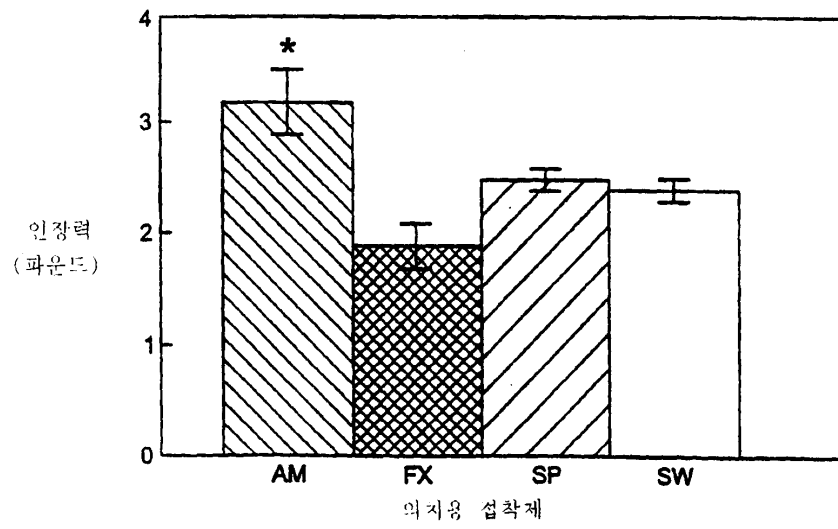
도면13



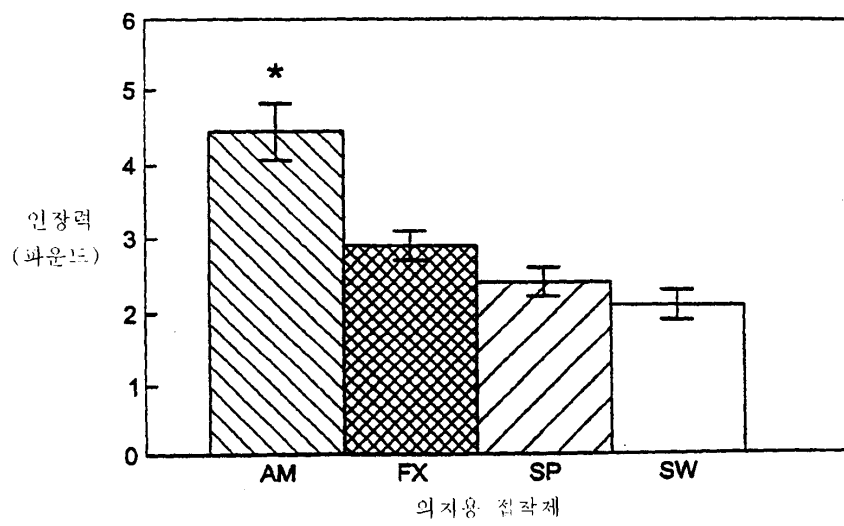
도면14



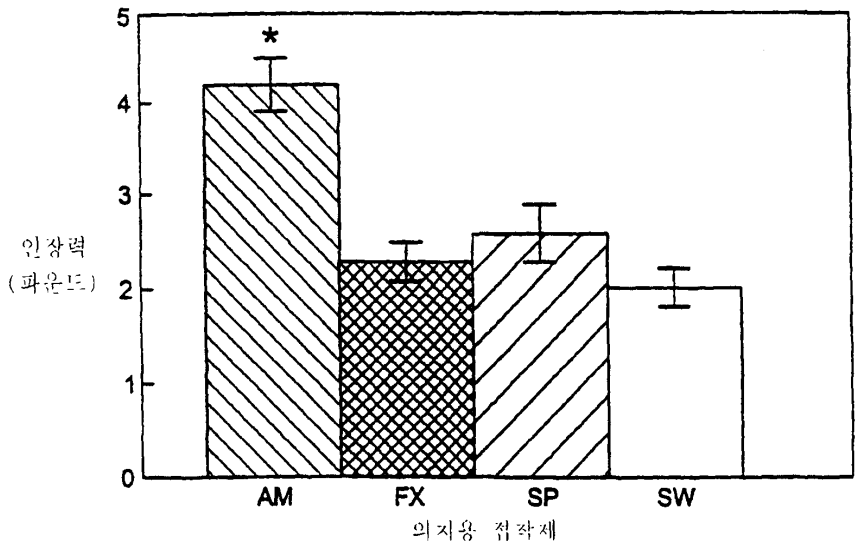
도면15



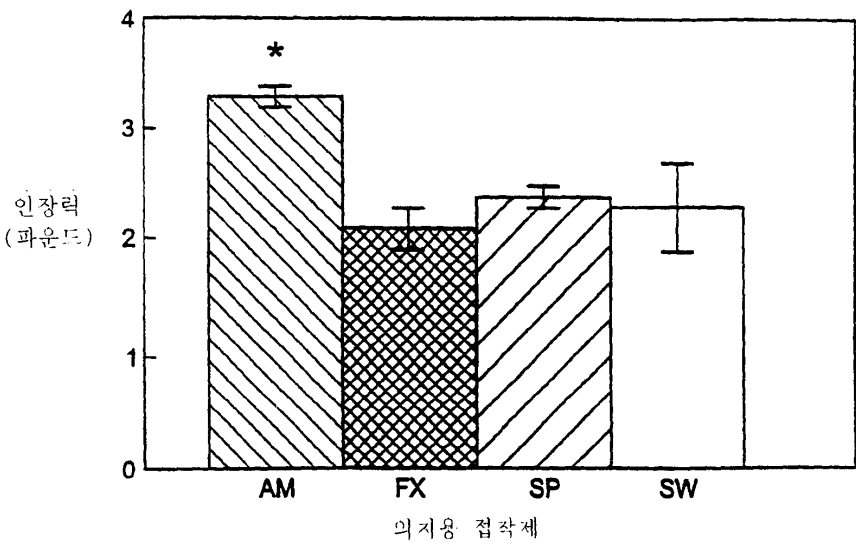
도면16



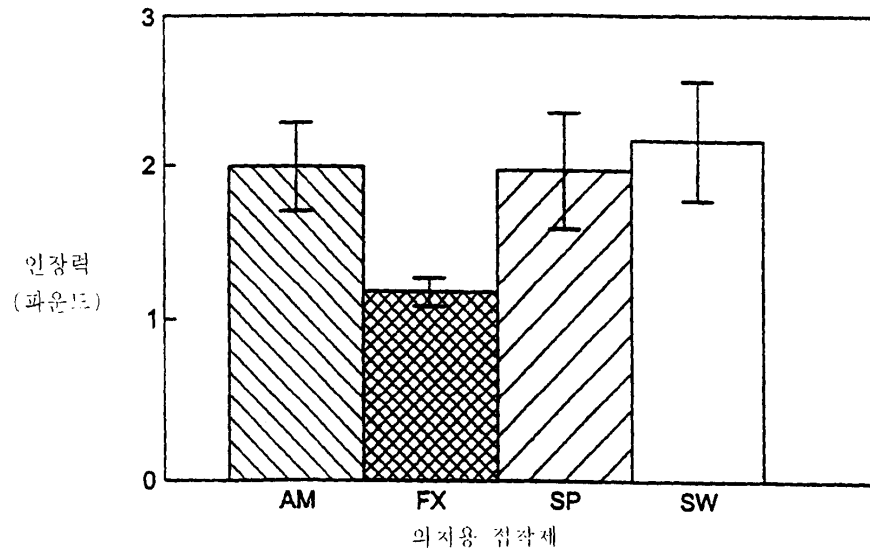
도면17



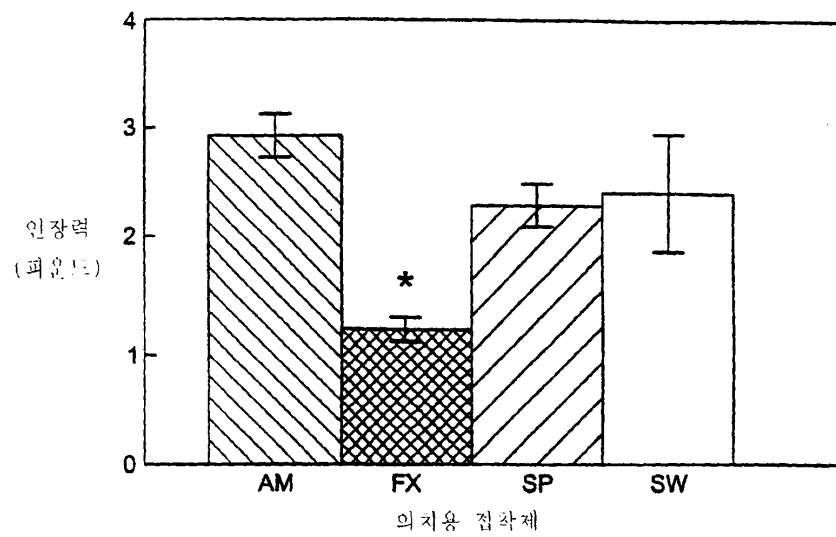
도면18



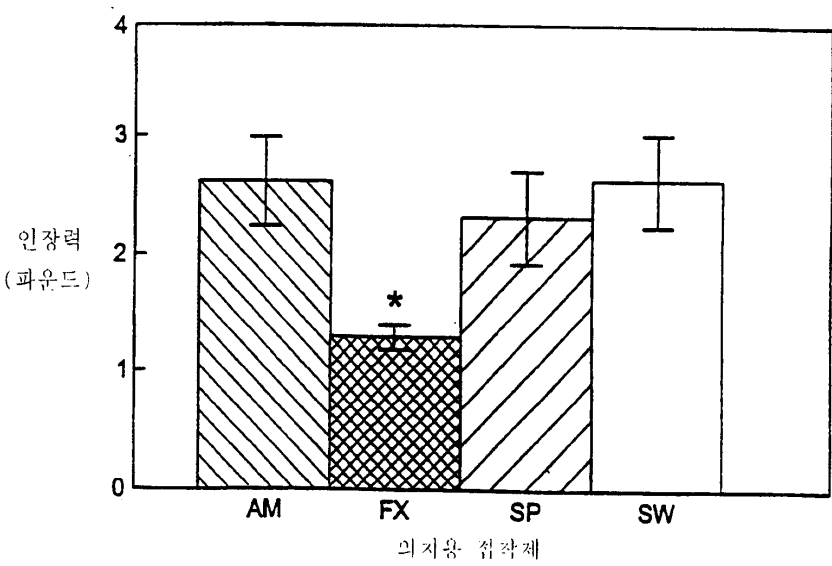
도면19



도면20



도면21



도면22

