

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 7/32

(11) 공개번호 특1998-076072
(43) 공개일자 1998년11월16일

(21) 출원번호	특1997-012592
(22) 출원일자	1997년04월04일
(71) 출원인	일동제약 주식회사 이명환 서울특별시 강남구 개포동 9-1007
(72) 발명자	단현광 서울특별시 서초구 서초3동 1506-12

심사청구 : 없음

(54) 구강 청정제

요약

고급알킬 N-베타인과 고급알킬-N,N-디메틸아민, 폴리디메칠실록산을 함유하며 산을 사용하여 pH를 4.5~6.5로 조정한 구강청정제.

이 조성물을 구강에 적용하면 구상의 유해세균과 플라그의 생성을 억제하여 구강위생을 증진시킬 수 있다.

명세서

[발명의 명칭]

구강 청정제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체에 특정 아민의 혼합물과 폴리디메칠실록산을 사용하여 치석의 생성을 방지하고 제거하는 독특한 발명에 관련된 것이다. 특히 이 발명은 알킬-N-베타인과 알킬 N,N-디메틸아민옥사이드, 폴리디메칠실록산으로 구성된 혼합물을 사용하는 방법으로 구체적으로는 치아의 에나멜층에 착색되지 않고 구강내 세균을 감소시키는 것이다.

아민 혼합물에 항세균효과가 있다는 것은 알려져 있다. 예로 그 기술은 알킬 N-베타인, 알킬-N-설포베타인, 아실베타인 또는 N-알킬치환 알라닌 2-아미노프로피온산 또는 알킬 N-디하이드록시 에칠 아민옥사이드 혼합물로 구성된 향미생물 효과가 있는 조성물에 관한 것이다. 거기에는 구강청정제의 조성에 관한 내용이 없다. US Pat. No. 4,130,637의 실시예에서 밝혀진 단순한 알킬베타인은 그와 관련된 양성 4급 암모늄염의 10분 1보다도 작다(R.L.Stedman et. al. J.Appl.Microbiology, 1, 142(1953)). 그러한 단순한 알킬베타인 단독으로는 안티플라그 효과를 나타내지 못한다. 안티플라그 효과를 지니기 위해서는 카르복실 그룹이 4급질소로 부터 10개 정도의 메칠렌그룹에 의해 떨어져 있어야 한다.

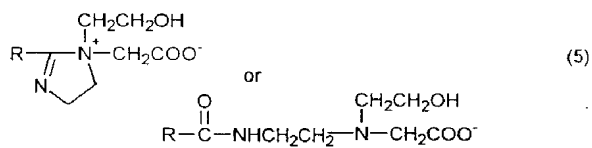
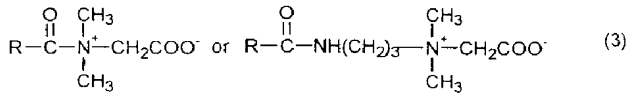
만약 플라그의 형성을 최소화 시키고 착색을 피할 목적으로 구강청정제에 첨가시에 단순한 베타인이 사용된다면 그러한 조항은 그 기술에 따른 인지된 목적을 충분히 만족시킬 것이다.

또한 본 발명자들은 폴리디메칠실록산을 추가함으로써 항균효과가 증가되는 것을 발견하였으며 또한 과도하게 발생하는 기포를 조절함으로써 사용할 때 불편함을 제거할 수 있게 하였다.

발명중에 이하 설명하는 베타인이 고급 지방아민옥사이드와의 조합에서 효과적인 향미생물 효과와 in-vivo에서 플라그의 증가를 억제한다는 사실을 알았으며 이는 다른 항생제와는 달리 치아를 착색시키지 않는다. 이 항착색, 항치석 조성물은 치아세척제로 뿐만 아니라 구강세척제 또는 구강린스제로 사용할 수 있다. 이때 겔화제, 연마제, 향료, 결합제 그리고 이와 동등한 구강청정제로서 이 발명에서 사용된 조성물의 유효성분으로 본질적으로 (a) 알킬 N-베타인, 알킬-N-설포베타인, 아실-N-베타인, 알킬 N-치환아미노프로피온산 또는 알킬이미다졸리늄베타인 (b) 알킬 N,N-디메틸옥사이드, 알킬-N,N-디하이드록시에틸아민옥사이드 또는 아실아미드 t-아민옥사이드와 (c) 폴리디메칠실록산의 혼합물이다. 성분(a)와 (b)는 실제 수성 또는 비수성 환경에서 25 - 80°C의 온도 범위에서 보통 혼합되며 (c)는 emulsion상태로 투여하여 혼합후 pH 4.5에서 6.5까지 낮추기 위해 산을 첨가한다.

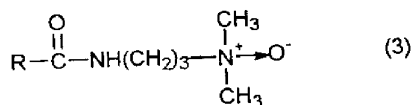
이렇게 만들어진 조성물은 구강의 세균성, 진균성 병원균에 대해 비교적 독성이 약한 향상된 광범위 항균 작용을 나타낸다.

알킬-N-베타인, 알킬-N-설포베타인, 아실-N-베타인, 알킬-N-치환 2-아미노프로피온산 그리고 알킬이미다졸리늄 베타인(codoamphoacetates라고도 함)은 발명된 조성의 (a) 성분으로 각기 다름과 같은 구조를 지닌다.



이미 언급한 이들 물질의 예는 다음과 같다 ; (1) 코코-N-베타인, 세틸-N-베타인, 이소스테아릴-N-베타인, 올레일-N-베타인 ; (2) 코코-N-설포베타인, 세틸-N-설포베타인, 스테아릴-N-설포베타인, 이소스테아릴-N-설포베타인, 올레일-N-설포베타인 ; (3) 코코아미드-N-베타인, 세틸아미드-N-베타인, 스테아릴아미드-N-베타인, 이소스테아릴아미드-N-베타인, 올레일-아미드-베타인 ; (4) N-코코-2-아미노프로피온산, N-세틸-2-아미노프로피온산, N-스테아릴-2-아미노프로피온산, N-이소스테아릴-2-아미노프로피온산, N-올레일-2-아미노프로피온산, N-스테아릴-bis-(2-아미노프로피온산), N-올레일-bis(2-아미노프로피온산), N-코코-bis(2-아미노프로피온산, N-세틸-bis(2-아미노프로피온산), (5) N-라우릴-bis(2-아미노프로피온산) 1-하이드록시에틸-1-카르복시에틸-2-데실이미다졸리늄 베타인 ; 1-하이드록시에틸-1-카르복시에틸-2-도데실이미다졸리늄 베타인 ; 1-하이드록시에틸-1-카르복시에틸-2-올레일 이미다졸리늄 베타인 ; 또는 동일한 것의 혼합물.

알킬이미다졸리늄으로 판매되고 있는 화합물의 구조는 다소 분명하지 않다. 알킬 이미다졸리늄은 이미 링구조를 갖고 있다고 생각하고 있었다. 그러나 현재에는 직선구조를 지닌다고 믿어지고 있다. 이미 언급한 혼합물의 성분(b)로 사용된 (1) 알킬-N,N-디메틸아민옥사이드, (2) 알킬-N,N-디하이드록시에틸아민 옥사이드, 또는 (3) 아실아마이드 N 아민옥사이드는 각각 다음의 구조를 지닌다.



여기서 R₁은 10에서 18개의 탄소원자로된 고급 알킬그룹이며 예로 데실, 운데실, 라우릴, 트리데실, 미리스틸, 세틸, 스테아릴, 이소스테아릴 또는 올레일과 같은 기이다. 아민옥사이드의 예는 다음과 같다 ; 데실-N,N-디메틸아민옥사이드, 라우릴-N,N-디메틸아민옥사이드, 스테아릴-N,N-디메틸아민옥사이드, 올레일-N,N-디메틸아민옥사이드, 코코-N,N-디하이드록시에틸아민옥사이드, 세틸-N,N-디하이드록시에틸아민옥사이드, 올레일-N,N-디하이드록시에틸아민 N,N-디하이드록시에틸아민옥사이드, 올레일-N,N-디하이드록시에틸

아민옥사이드, 그리고 같은 것의 혼합물이다.

일반적으로 전체적인 조성의 pH를 맞추는데 필요한 산은 다른 성분과 화학적으로 반응하지 않는 염산, 인산, 황산, 구연산, 초산 또는 니코틴산 같은 무기산이나 유기산을 산을 사용할 수 있다.

조성물의 pH 조정범위는 4.5에서 7.5이며 적당하기로는 4.5에서 6.5이다. 위에 열거한 본 발명의 성분으로 구성된 수용액의 pH는 활성성분이 중량비로 0.5%수용액에 대해 유리전극을 사용하여 측정하여 조성물의 산도를 정밀하게 결정한다.

실제로 성분(a)와 (b)가 전체 조성에서 차지하는 비는 중량비로 0.1에서 40비이다. 또한 폴리디메칠실록산 0.01~0.1 중량부이다. 산을 첨가한 다음 양을 맞추기 위해 물이나(C₁ ~C₄) 모노하이드릭 알리파틱 알코올 같은 생리학적으로 사용가능한 용매를 사용하여 전체 100 또는 그 이상이 되도록 한다.

물을 사용하는 경우 에탄올이나 프로판올 같은 알코올을 소량 처방에 첨가한다. 무기산이나 유기산을 사용하여 전체 pH를 요구되는 수준으로 맞춘다. 구상린스, 치약, 크림, 치마분 등에 한정된 성분을 pH 4.5 ~ 7.5 범위에서 0.1 ~ 5.0% 농도로 사용할 수 있다. 불화나트륨이나 불화인산나트륨 같은 불활성 불소화합물을 첨가할 수 있다.

세균이나 진균을 없애기 위해 본 발명의 조성물을 원하는 부위에 직접 적용하거나 작용에 앞서 약학적으로 허용가능한 담체에 용해시킨다.

본 발명의 화합물을 구강에 적용할 목적으로 조제될 때 중량비로 10%정도가 효과적이며 좋기로는 구강제제에 있어 중량비로 0.05 ~ 3%이다. 구상제제는 구강세척제와 같은 액체이다. 구강세척제는 에탄올이나 노말프로필알코올, 이소프로필알코올 같은 저급알코올을 0.1%에서 15% 함유하고 있다. 이와 달리 구상제제는 치약, 치아용크림 또는 분말이다. 이때 유효량 연마제, 향료, 결합제와 같은 고형분에 중량비로 0.025에서 10% 정도이다.

치약에는 물, 소르비톨 같은 습윤제, 프로필렌글리콜, 겔화제 그리고 카르복시메칠셀룰로오스, 보존제, 실리콘, 클로로필컴파운드, 향료 또는 감미제 그리고 불화나트륨이나 불화인산나트륨같이 불소이온을 제공해 주는 화학물이 들어있다. 일부 연마제는 연마제에는 NaHCO₃ · Al(OH)₃ 또는 용성메타인산나트륨이 있으며 제제에 이들을 사용하면 제제의 pH를 상당히 변화시킨다. 알루미늄, 알루미늄실리케이트, 지올라이트, 피로인산칼슘, 카올린 같은 실리카 타입의 연마제는 이 발명에 유용하다. 따라서 실리카 또는 동등한 다른 연마제를 함유하는 치약의 조성을 가리게 될 때 그 치약은 독특하다. 여기서 언급한 불활성연마제는 활성성분과 반응하지 않는 것이다.

위에서 언급한 베타인과 지방아민옥사이드의 혼합물과 함께 사용하기 위해 선택된 특별한 연마제는 구강 조성물의 각 성분과 함께 비교적 치석제거에 효과적이다.

본 발명의 구강제제는 양치질에 사용하거나 입을 헹구는데 사용한다.

본 발명의 베타인과 지방산 아민옥사이드 단독으로도 다른 항균제에 비해 구강세제로서 효과적이기 위해서는 구강에 적용되었을 때 다양한 농도범위에서 안전성과 항균효과를 나타내야 한다. 게다가 유효성분의 역가는 제제중의 어떠한 성분에 의해서도 감소되어서는 안된다.

예전에 치석을 제거하기 위해 사용하였던 항균계면활성제는 혀와 치주에 석회침착을 일으켜 효과적이지 못했다. 예로 항균제인 클로르헥시딘, 벤잘코니움클로라이드는 치아표면을 착색시킨다

US 4,130,637과 4,213,961에서 지적했듯이 구강위생용제에 유용한 항균제는 치아를 착색시키지 않으면서 치석을 억제해야만 한다. 본 발명의 항균제는 병원균을 제거하고 플라그의 형성을 억제하면서도 치아를 착색시키지 않는다. 그리고 오히려 커피, 담배 그리고 다른 음식에 의한 착색을 상당히 감소시켜준다.

본 발명의 조성물은 다양한 작용을 나타낸다.

미생물에 기인한 치석과 부식에 의한 당분해 억제와 ppm단위의 낮은 농도에서도 활성성분이 구강내 병원균에 대해 살균효과 및 치아표면의 세균부착을 억제해 나타낸다.

이하 구체적인 실시예를 들어 본 발명을 설명하나 이들 실시예에만 한정하는 것은 아니다. 단 본 명세서 및 실시예에 기재된 %는 중량%를 의미한다.

[실시예 1]

세틸베타인 18%액0.94%

미리스타민옥사이드 30%액0.44%

불화나트륨0.02%

폴리디메칠실록산 30%에멀전0.02%

에탄올6.6%

농글리세린6.0%

ℓ-멘톨0.05%

삭카린나트륨적량

구연산적량

색소적량

페퍼민트에센스적량

스피아민트엠텐스적량

세틸베타인액과 미리스타민옥사이드액을 물 일정량에 녹인 다음 구연산 수용액으로 pH를 4.85로 조정한다. 여기에, *l*-멘톨, 폴리디메틸실록산을 에탄올에 녹인후 넣고 섞는다. 글리세린, 불화나트륨, 삭카린나트륨을 물 일정량에 녹인후 앞에 혼합물에 넣어 혼합하면서 색소, 페퍼민트엠텐스, 스피아민트엠텐스를 추가하고 물로서 전체 중량을 조정한 후 전질균등하게 혼합시킨다.

[실시예 2]

코코-N-베타인 19%액0.8%

알킬 N,N-디메틸아민옥사이드 30%0.45%

불화나트륨0.02%

폴리디메틸실록산 30%에멀전0.01%

에탄올7.0%

소르비톨10.0%

l-멘톨0.04%

구연산적량

색소적량

페퍼민트엠텐스적량

스피아민트엠텐스적량

정제수적량

코코-N-베타인액과 알킬 N,N-디메틸아민옥사이드액을 물 일정량 녹인 다음 구연산수용액으로 pH를 4.5로 조정한다. 이하 실시예 1과 같은 방법으로 제조한다.

[실시예 3]

올레일-N-베타인 20%액1.2%

아실아미드 N-아민옥사이드 30%액0.8%

불화나트륨 0.02%

폴리디메틸실록산 30%에멀전0.03%

에탄올6.8%

글리세린8.0%

l-멘톨0.04%

주석산적량

색소적량

페퍼민트엠텐스적량

그레이프후르츠엠텐스적량

정제수적량

올레일-N-베타인과 아실아미드 N-아민옥사이드를 물 일정량에 녹인후 주석산 수용액으로 pH 4.8로 조정한다. 이하 실시예 1과 같은 방법으로 제조한다.

[실시예 4]

세틸-N-설포베타인 15%액0.7%

미리스타민옥사이드 30%액0.35%

불화나트륨0.02%

폴리디메틸실록산 30%에멀전0.03%

에탄올7.5%

글리세린8.5%

l-멘톨0.03%

구연산적량

색소적량

페퍼민트엠텐스적량

스피아민트엠텐스적량

정제수적량

세틸-N-설포베타인액과 미리스타인 옥사이드액을 물 일정량에 녹인후 구연산 수용액으로 pH 5.0으로 조정한다. 이하 실시예 1과 같은 방법으로 제조한다.

[실시예 5]

세틸아미드-N-베타인 20%액0.75%

아실아미드 N-아민옥사이드 30%액0.50%

불화나트륨0.03%

폴리디메틸실록산 30%에말전0.01%

에탄올8.0%

소르비톨9.5%

ℓ-멘톨0.04%

구연산적량

페퍼민트엠텐스적량

스피아민트엠텐스적량

정제수적량

세틸아미드-N-베타인액과 아실아미드 N-아민옥사이드액을 물 일정량에 녹인후 구연산 수용액으로 pH 5.0으로 조정한다. 이하 실시예 1과 같은 방법으로 제조한다.

[실시예 6]

실시예 1의 구강청정제와 주성분 이외의 담체성분, 기존 구강청정제로 사용되는 0.2% 클로르헥시딘액과 비료하여 측정하였다.

Streptococcus sanquis에 대한 역가를 gel diffusion에 방법을 사용하여 검출하였다. 한천배지에 박테리아를 접종한 후 시료수용액을 배지에 넣은 후 배양하였다. 항균작용은 각 배지의 저지환의 직경을 측정하여 구하였다. 결과를 표 1에 나타내었다.

표 1. Streptococcus sanquis에 대한 항균효과

시 험 액	저지환의 직경(mm)
· 실시예 1액	12
· 담 체 액	0
· 클로르헥시딘 0.2%액	9

실시예 1액의 저지환은 0.2% 클로르헥시딘액의 9mm보다 큰 12mm를 나타내고 담체액 자체는 저지환이 전혀 나타나지 않는다.

[실시예 7]

실시예 6과 같은 gel diffusion 방법을 사용하여 본 발명품의 효과를 측정하였는데 플라그와 치석을 형성시키는 구강병원균을 추가한 후 시험하였다.

G(+) 호기성균과 G(-) 비호기성균은 공동으로 치은염과 치근막의 질병을 일으킨다. 이 효과를 측정하기 위해 구강병원균 5개를 사용하였다.

그 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2. 구강청정제의 구강병원균에 대한 효과

시 험 액	각 병원균에 대한 저지환의 직경(mm)				
	1	2	3	4	5
· 담 체 액	0	0	0	0	0
· 실시예 1액	9	18	19	9	12
· 실시예 1에서 폴리디메틸 실록산을 뺀액	7	11	10	7	4
· 클로르헥시딘 0.2%액	7	15	10.5	7	10

1. Streptococcus sanquis (G(+)) 호기성균)
2. Actinomyces viscosus (G(+)) 호기성균)
3. Bacteriodes intermedius (G(-)) 비호기성균)
4. Capnocytophaga sputigens (G(-)) 비호기성균)
5. Antinobacillus actinomycetum comitans (G(-)) 비호기성균)

실시에 1액은 5가지 구강변원균에 대하여 클로르헥시딘 0.2%액보다 동등이상의 항균력을 나타내며 실시예 1에서 폴리디메칠실록산을 백액에 비해 높은 항균력을 나타낸다. 이것은 폴리디메칠실록산이 나머지 2개의 주성분과 상승작용에 의한 효과로 생각된다.

[실시에 8]

본 발명의 플라그형성 방지에 대한 실험을 kavanaugh등 (1974, J. Peridont, 45, 314-5)이 연구한 방법으로 실시하였다.

이 실험으로 치아 뿌리와 에나멜층의 균의 부착예방과 항당분해효과를 측정하였다.

발치한 치아를 세척후 이 뿌리를 드릴로 뚫고 니크롬선으로 매달았다.

치아와 선을 물이 있는 튜브에 넣고 멸균하였다.

8ml의 수용성 트림티케이스 소이 배지를 2ml의 멸균한 실험액에 넣고 각 튜브에 Streptococcus mutant 6715액 1ml를 접종하고 24시간 배양한다. 치아를 시험액에 30초간 담근후 꺼내어 앞에 제조한 배지에 놓고 37℃에서 24시간 배양한다. 24시간후에 다시 다른 배지에 치아를 담근다.

그후 치아에 축적된 플라그의 양을 계측한다.

니크롬선, 치아뿌리, 치아, 튜브에 형성된 플라그의 양을 0~3으로 나누어 계측한다. 0을 플라그가 전혀 자라지 않은 것이고 3은 매우 많이 자란 것이다.

마지막 24시간 배양후(합계 72시간) 이물질은 당을 대사시키는 효과를 측정하는 것이다. 치아를 접종배지에서 꺼낸후 멸균된 배지와 설탕에 놓고 37℃에서 하루 배양하여 당분해를 측정한다.

Negative control로는 정제수를 사용하였으며 positive control로는 시판되고 있고 세틸피리디움 클로라이드액을 사용하였다. 또한 주성분으로 사용한 각 성분도 동시에 각각 사용하여 시험하였다. 플라그 축적량과 당분해를 억제하는 pH의 측정결과를 표 3에 나타내었다.

표 3. 평균 플라그 축적량과 당분해 억제 pH

시 험 액	평균플라그 축적량(mg)	pH(당분해)
· 실시예 1액	2	5.6
· 물	38	4.4
· 세틸피리디움 클로라이드액	8	6.4
· 세틸베타인 0.1%액	22	5.0
· 미리스타인옥사이드 0.1%액	19	4.6
· 폴리디메칠실록산 0.01%액	20	5.2

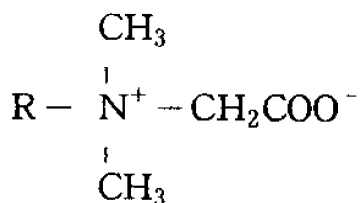
실시에 1액은 플라그 형상을 방지하고 산성에서 설탕의 당분해 효과를 나타낸다. 실시예 1액에 사용한 각 주성분들 자체는 플라그 형성 억제에 효과를 나타내지 못하고 각 주성분들의 상승작용에 의해 효과를 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

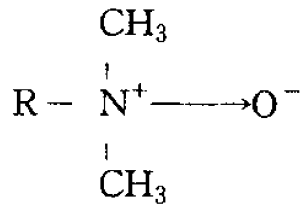
구강에 작용하여 구강 유해세균과 플라그의 생성을 방지하여 구강위생 증진 시킬 수 있는 아래와 같은 (1), (2), (3), (4)와 같은 물질을 함유하는 조성물

(1). 고급 알킬 N-베타인 0.1 ~ 40중량부



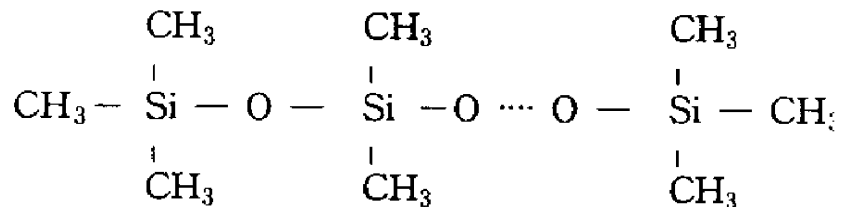
여기서 R은 고급 알킬그룹으로 10 ~ 18개의 탄소를 함유한다.

(2). 고급 알킬-N,N-디메틸아민 0.1~40중량부



여기서 R은 고급 알킬그룹으로 10 ~ 18개의 탄소를 함유한다.

(3). 폴리디메틸실록산 30% 에멀전 0.01 ~ 0.1중량부



(4). (1), (2), (3)을 구강에 적용할 수 있는 적합한 담체에 넣은 후 조성물에 산을 가하여 pH를 4.5에서 6.5로 조정하는데 사용하는 산

청구항 2

제 1항에서 고급 알킬 N-베타인은 코코베타인, 디메틸아민옥사이드는 코코아민옥사이드로 구성된 조성물

청구항 3

제 1항에서 고급 알킬 N-베타인은 코코베타인, 세틸-N-베타인, 스테아릴-N-베타인과 이소스테아릴-N-베타인중에서 선택된 1종 이상의 물질을 함유하는 조성물

청구항 4

제 1항에서 산을 가하여 pH를 4.5에서 6.5로 조정하는 방법

청구항 5

제 2항에서 산을 가하여 pH를 4.8로 조정하는 방법

청구항 6

제 3항에서 디메틸아민옥사이드는 미리스티민옥사이드로 구성된 조성물

청구항 7

제 1항에서 pH를 조정하기 위한 산으로는 염산, 인산, 황산, 구연산, 주석산, 니코틴산, 초산, 중에서 선택된 1종 이상의 물질을 사용함을 특징으로 하는 조성물

청구항 8

제 1항에서 제조된 조성물을 구강에 적용하여 구강 위생을 증진시키는 방법