



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월05일

(11) 등록번호 10-2285368

(24) 등록일자 2021년07월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/02 (2006.01) **A61K 8/34** (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 8/0225 (2013.01)
A61K 8/345 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2019-0030608
 (22) 출원일자 2019년03월18일
 심사청구일자 2019년03월18일
 (65) 공개번호 10-2019-0109315
 (43) 공개일자 2019년09월25일
 (30) 우선권주장
 1020180031106 2018년03월16일 대한민국(KR)
 (56) 선행기술조사문헌
 JP2001103925 A*
 KR101272226 B1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 주식회사 김스제약
 서울특별시 마포구 성미산로 48, 3층(성산동)
 연세대학교산학협력단
 서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
 (72) 발명자
 김승현
 서울시 마포구 도화4길 73, 202-1801 (도화동, 현대홈타운)
 황성주
 서울특별시 송파구 문정로 83 128동 2104호 (문정동, 삼성래미안아파트)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 특허법인남촌

전체 청구항 수 : 총 5 항

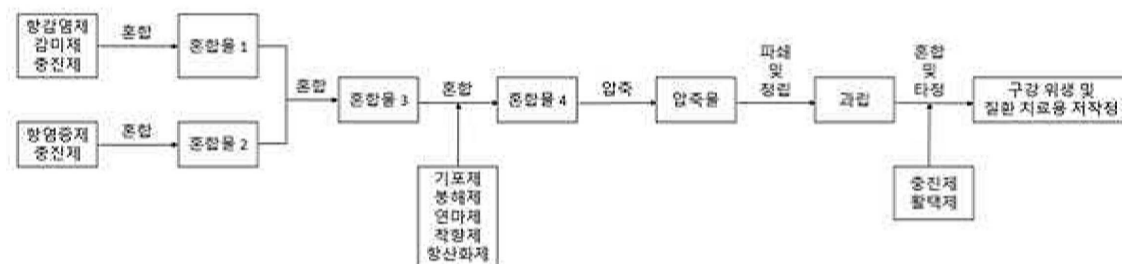
심사관 : 최경윤

(54) 발명의 명칭 저자극성 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약 및 제조방법

(57) 요약

본 발명은, 항감염제, 항염증제, 항산화제 및 이들의 혼합물을 포함하는 약제학적 유효성분, 내흡습성 충전제 및 질감개선 담체를 포함하며, 상기 내흡습성 충전제는 에리스리톨, 만니톨, 말티톨, 이소말트, 락티톨, 이들을 분무 건조한 것 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상을 포함하며, 상기 질감개선 담체는 질감개선제를 수불용성

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1

매트릭스 구조체에 혼입한 것을 포함하며, 상기 질감개선제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 21, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 트리올레이트 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상인 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약에 관한 것이다.

본 발명에 의하면, 다습한 환경에서 흡습도가 현저하게 감소되어, 여름철과 같은 다습한 환경에서 정제를 제조할 경우 타정력이 우수할 뿐만 아니라 여름철이나 습식 욕실과 같은 다습한 환경에서의 보관안정성이 향상시켜 유효성분의 안정성을 높인 정제형 치약을 제공할 있다.

또한 압축과립을 제조하여 타정 시 혼합물의 흐름성 및 타정성이 증가하여 각 정제형 치약마다 유효성분의 함량이 균일한 정제형 치약을 제조하는 방법을 제공할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61Q 11/00 (2013.01)

A61K 2800/80 (2013.01)

(72) 발명자

홍승현

충북 단양군 단양읍 별곡3로 106-1 102동 1003호
(신성단양미소지움)

서예지

충청남도 천안시 서북구 쌍용12길 14-2, 301호

유나래

경기도 수원시 팔달구 경수대로642번길 42-5, 402호(우만동)

선보경

인천광역시 연수구 송도과학로27번길 55 202동 825호 (송도동, 송도롯데캐슬캠퍼스타운오피스텔)

명세서

청구범위

청구항 1

항감염제, 항염증제, 항산화제 및 이들의 혼합물을 포함하는 약제학적 유효성분, 내흡습성 충전제 및 질감개선 담체를 포함하며,

상기 내흡습성 충전제는 80% 상대습도에서 20% 이하의 흡습성을 가진 에리스리톨, 만니톨, 말티톨, 이소말트, 락티톨, 이들을 분무 건조한 것 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상을 포함하며,

상기 질감개선 담체는 질감개선제를 수불용성 매트릭스 구조체에 혼입한 것으로, 상기 수불용성 매트릭스 구조체 및 상기 질감개선제의 함량 비율은 1:2 내지 1:6 몰비(molar ratio)의 범위내인 것을 포함하며,

상기 질감개선제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 21, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 트리올레이트 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상인 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 수불용성 매트릭스 구조체는 칼슘 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 카보네이트, 콜로이드성 이산화규소, 미결정셀룰로오스 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 정제형 치약은 붕해제, 연마제, 기포제, 감미제, 착향제 및 활택제 중 선택되는 1종 이상의 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 조성물의 구성성분들의 함량은 전체 정제형 치약 대비

항감염제 0.01 내지 0.2 중량%, 항염증제 0.01 내지 1 중량%, 항산화제 0.01 내지 10 중량%, 내흡습성 충전제 40 내지 80 중량%, 붕해제 1 내지 20 중량%, 연마제 1 내지 30 중량%, 기포제 1 내지 20 중량%, 감미제 0.5 내지 10 중량%, 착향제 0.5 내지 10 중량%, 질감개선 담체 1 내지 20 중량%; 및 활택제 0.5 내지 5 중량%인 것을 특징으로 하는 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약.

청구항 7

항감염제, 항염증제, 항산화제 및 약제학적으로 허용가능한 유효성분과 80% 상대습도에서 20% 이하의 흡습성을 가진 내흡습성 충진제, 붕해제, 감미제, 착향제, 기포제, 및 연마제를 혼합한 후 이를 압축하여 압축물을 만드는 단계;

상기 압축물을 파쇄한 후 정립하여 압축과립을 제조하는 단계;

칼슘 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 카보네이트, 콜로이드성 이산화규소 및 미결정셀룰로오스 등의 수불용성 매트릭스 구조체 또는 이들의 혼합물을 혼합하여 제조된 매트릭스 구조 내에, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 21, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 트리올레이트 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상의 질감개선제를 혼입한 것으로, 상기 수불용성 매트릭스 구조체 및 상기 질감개선제의 함량 비율은 1:2 내지 1:6 몰비(molar ratio)의 범위내인 질감개선 담체를 제조하는 단계;

상기 압축과립에 상기 질감개선 담체, 80% 상대습도에서 20% 이하의 흡습성을 가진 내흡습성 충진제, 활택제 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 및

상기 혼합물을 타정하는 단계

를 포함하는 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 구강의 위생 및 청량감과 치아 및 구강 점막 질환의 예방 및 치료를 위한 구강 점막 저자극성 고형제 제로서, 보다 상세하게는 주위의 수분에 쉽게 영향을 받지 않으면서 저작시 질감이 부드러우며, 유효성분의 안정성 및 함량균일성이 확보된 구강 위생 및 질환 치료용 정제용 치약 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 일반적인 구강 위생제의 종류는 치약, 양치액, 필름 및 스프레이 등으로 분류할 수 있다. 이들 구강용품의 사용 목적에는 구강의 미백, 치석 침착 예방, 구취 억제 등 심미적인 것과, 충치나 잇몸질환의 치료 및 예방과 같은 것들이 있다.

[0004] 현재 대부분의 구강 위생제는 페이스트 제형으로 시판되고 있다. 페이스트 제형의 구강 위생제는 보통 100g 내지 120g의 포장단위로 다회투여용량으로 시판되어 사용자가 스스로 투여량을 측정하여 사용해야 하므로 투여용량에서의 오차가 발생하게 된다. 또한 페이스트와 같은 반고형제체의 경우 건조 상태의 고형제체보다 물리화학적으로 약물이 더 불안정하여 유효기간이 짧으며, 일단 개봉하여 사용하게 되면 보관 상태에 따라 미생물의 오염문제를 일으킬 우려가 많다.

[0005] 반면 정제를 포함한 고형제체의 경우 1회 사용량이 단위 제형에 정확히 들어있어 투여용량에서의 오차가 거의 없고, 정제 내부에 수분이 거의 없어 유효성분이 물리화학적으로 안정하며, 페이스트 제형에 비해 부피가 작아 보관하기 쉽고, 출하 시 파손과 누출의 위험성이 현저하게 작다는 장점이 있다.

[0006] 따라서, 페이스트 제형의 구강 위생제를 정제화하기 위한 다양한 제조방법이 개발되고 있다.

[0008] 대한민국 특허 제10-1272226호는 정제형 치약 및 그의 제조방법을 개시한다. 이 제제는 결합체인 소르비톨, 연마제, 기포제, 감미제, 항산화제, 착향제, 겔화제, 활택제, 불소 화합물, 재석회화제, 향균제, 미백제, 치석 침착 억제제, 치주질환 예방제, 시린이 완화제, 점증제 및 보존제를 함유한 분말을 혼합하여 분체상의 치약 혼합물을 만든 후 제약용 타정기로 직접타정법을 실시하여 정제 제형으로 제조한다. 하지만 직접타정법의 경우, 각 부형제들을 분말 자체로 혼합하기 때문에 분말 사이의 응집, 침전, 부착 및 집진 등이 쉽게 일어나 분체의 흐름성이 감소하여 타정기의 호퍼에서 브릿징과 아치 현상 등이 발생하게 되고, 이에 따라 유효성분의 함량불균일이 발생할 수 있다. 그리고 분체상의 치약 혼합물을 직접 타정할 경우, 저작 시 정제가 깨지면서 내부의 분체가 구

강 내에서 흘날려 기침을 유발하여 사용감이 떨어지게 된다. 또한 흡습성이 커 여름철과 같은 다습한 환경에서는 타정 공정 중 편치의 표면에 분말이 부착하여 정제표면에 흠이 생길 수 있으며, 습식 욕실에 정제를 보관할 시 욕실 내 습기를 흡수하여 정제가 물러지게 되며 유효성분이 물리화학적으로 불안정해지는 문제가 발생하게 된다.

[0009] 대한민국 특허 제10-0942964호는 구강 내에 청량감을 제공하며 구강 위생제 유효성분의 전달이 용이한 동시 용해 및 겔화 정제형 구강 위생 조성물을 개시한다. 이 제제는 수용성의 다공성 플라스틱 파립 재료, 결합제, 겔 화제, 물 침투 확장제, 치아 부착 방지제 및 보습제를 필수 구성성분으로 하여 습식과립법을 사용하여 다공성 플라스틱 파립을 제조하고, 이를 타정하여 물 또는 타액에 의하거나 저작에 의해 용해 및 겔화가 가능하다. 그러나, 이 방법은 결합액의 건조 및 제립공정을 포함한 여러 공정을 거쳐야 하기 때문에 제조시간이 증가하고 경제성이 떨어지며 결합액으로 인하여 구강 위생제의 유효성분이 물리화학적으로 불안정하여 분해될 수 있다는 단점을 가진다.

[0010] 대한민국 특허 제10-0294515호에는 구강청결을 위한 발포성 정제를 개시하고 있다. 발포제인 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼슘 등과 유기산인 구연산 또는 주석산 등이 첨가된 구강청결을 위한 발포성 정제는 발포제가 물과 반응하였을 때 탄산이 발생하여 구강 내에서 저작 후 청량감을 제공하고 정제가 보다 빨리 분해된다는 장점이 있다. 그러나 정제를 저작하였을 때 유기산으로 인하여 신맛이 발생하여 사용감이 떨어지며, 유기산 및 탄산으로 인한 낮은 pH는 치아의 부식을 유발한다. 또한 습도가 높은 환경에서는 주위의 습도로 인하여 정제 내 발포제가 자발적으로 반응하여 정제의 보관 안정성이 떨어지는 단점을 가진다.

[0011] 이에 본 발명자들은 물 없이도 간편하게 사용 가능하고 주위의 수분에 쉽게 영향을 받지 않으면서 저작 시 질감이 부드럽고 유효성분의 안정성 및 함량균일성이 확보된 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약을 개발함으로써 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0013] (특허문헌 0001) 대한민국 특허 제10-1272226호
(특허문헌 0002) 대한민국 특허 제10-0942964호
(특허문헌 0003) 대한민국 특허 제10-0294515호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로, 물 없이도 간편하게 사용 가능하고 주위의 수분에 쉽게 영향을 받지 않으면서 저작 시 질감이 부드러우며, 유효성분의 안정성 및 함량균일성이 확보된 저작극성 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약을 제공하는 데 그 목적이 있다.

[0015] 본 발명의 다른 목적은 상기 제조된 구강 위생 및 질환의 치료용 정제형 치약의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0017] 본 발명은 상기의 목적을 달성하기 위한 것으로, 향감염제, 항염증제, 항산화제 및 이들의 혼합물을 포함하는 약제학적 유효성분, 내흡습성 충전제 및 질감개선 담체를 포함하며, 상기 내흡습성 충전제는 에리스리톨, 만니톨, 말티톨, 이소말트, 락티톨, 이들을 분무 건조한 것 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상을 포함하며, 상기 질감개선 담체는 질감개선제를 수불용성 매트릭스 구조체에 혼입한 것을 포함하며, 상기 질감개선제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 21, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 트리올레이트 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상인 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약을 제공한다.

[0018] 또한, 상기 내흡습성 충전제는 80% 상대습도에서 20% 이하의 흡습성을 가진 에리스리톨, 만니톨, 말티톨, 이소

말트, 락티톨, 이들을 분무 건조한 것 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 한다.

[0019] 또한, 상기 수불용성 매트릭스 구조체는 칼슘 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 카보네이트, 콜로이드성 이산화규소, 미결정셀룰로오스 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 한다.

[0020] 또한, 상기 수불용성 매트릭스 구조체 및 상기 질감개선제의 함량 비율은 1:2 내지 1:6 몰비(molar ratio)의 범위내인 것을 특징으로 한다.

[0021] 또한, 상기 정제형 치약은 봉해제, 연마제, 기포제, 감미제, 착향제 및 활택제 중 선택되는 1종 이상의 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0022] 또한, 상기 조성물의 구성성분들의 함량은 전체 정제형 치약 대비, 향감염제 0.01 내지 0.2 중량%, 항염증제 0.01 내지 1 중량%, 항산화제 0.01 내지 10 중량%, 내흡습성 충전제 40 내지 80 중량%, 봉해제 1 내지 20 중량%, 연마제 1 내지 30 중량%, 기포제 1 내지 20 중량%, 감미제 0.5 내지 10 중량%, 착향제 0.5 내지 10 중량%, 질감개선 담체 1 내지 20 중량%; 및 활택제 0.5 내지 5 중량%인 것을 특징으로 한다.

[0023] 본 발명은 상기의 목적을 달성하기 위한 것으로, 향감염제, 항염증제, 항산화제 및 약제학적으로 허용가능한 유효성분과 충전제, 봉해제, 감미제, 착향제, 기포제, 및 연마제를 혼합한 후 이를 압축하여 압축물을 만드는 단계; 상기 압축물을 파쇄한 후 정립하여 압축과립을 제조하는 단계; 칼슘 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 카보네이트, 콜로이드성 이산화규소 및 미결정셀룰로오스 등의 수불용성 매트릭스 구조체 또는 이들의 혼합물을 혼합하여 제조된 매트릭스 구조 내에, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 21, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 트리올레이트 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상의 질감개선제를 혼입하여 질감개선 담체를 제조하는 단계; 상기 압축과립에 상기 질감개선 담체, 충전제, 활택제 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 및 상기 혼합물을 타정하는 단계를 포함하는 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

[0025] 본 발명에 의하면, 다습한 환경에서 흡습도가 현저하게 감소되어, 여름철과 같은 다습한 환경에서 정제를 제조할 경우에도 타정력이 우수할 뿐만 아니라, 여름철이나 습식 욕실과 같은 다습한 환경에서의 보관안정성을 향상시켜 유효성분의 안정성을 높인 정제형 치약을 제공할 수 있다.

[0026] 또한, 질감개선 담체의 제조 및 혼합으로 내흡습성 충전제의 물리화학적 특성으로 인해 발생할 수 있는 저작 시 질감의 저하가 개선된 정제형 치약을 제조하는 방법을 제공할 수 있다.

[0027] 또한 압축과립을 제조하여 타정 시 혼합물의 흐름성 및 타정성이 증가하여 각 정제형 치약마다 유효성분의 함량이 균일한 정제형 치약을 제조하는 방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 본 발명의 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 제조 방법 모식도

도 2는 본 발명의 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 제조에서, 봉해제를 과립 공정의 전후로 나누어 투입하는 방법의 모식도

도 3은 질감개선 담체를 사용한 저자극성 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 제조 방법 모식도

도 4는 질감개선 담체의 형태에 대한 모식도

도 5은 실시예 및 비교예에 따른 타정한 정제들의 타정장애 유무와 흡습도를 나타낸 그래프

도 6은 실시예 1 내지 3에 따른 정제형 치약의 제조에서, 온도와 상대습도가 각각 25 내지 30 ℃와 70 내지 75%의 환경에서의 정제형 치약 형태

도 7은 비교예 1 내지 3에 따른 정제형 치약의 제조에서, 온도와 상대습도가 각각 25 내지 30 ℃와 70 내지 75%의 환경에서의 정제형 치약 형태

도 8은 실시예 1 내지 3에 따른 정제형 치약의 제조에서, 온도와 상대습도가 각각 40℃와 75%인 항온항습기 내

에서 6시간 동안 보관한 이후의 정제형 치약 형태

도 9는 비교예 1 내지 3에 따른 정제형 치약의 제조에서, 온도와 상대습도가 각각 40℃와 75%인 항온항습기 내에서 6시간 동안 보관한 이후의 정제형 치약 형태

도 10은 실시예 1 내지 3에 따른 정제형 치약의 제조에서, 온도와 상대습도가 각각 40℃와 75%인 항온항습기 내에서 한 달 동안 보관한 이후의 정제형 치약 형태

도 11은 비교예 1 내지 3에 따른 정제형 치약의 제조에서, 온도와 상대습도가 각각 40℃와 75%인 항온항습기 내에서 한 달 동안 보관한 이후의 정제형 치약 형태

도 12는 실시예 7 내지 9 및 비교예 5에 따른 타정한 정제들의 타정장애 유무를 나타내는 정제형 치약 형태

도 13은 비교예 6에 따른 정제형 치약의 제조과정에서, 타정의 진행에 따른 타정장애를 나타내는 정제형 치약 형태

도 14는 실시예 8 및 비교예 6의 정제의 경도 및 마손도 시험 결과 그래프

도 15는 실시예 8에 따른 정제형 치약의 제조에서, 온도와 상대습도가 각각 40℃와 75%인 항온항습기 내에서 6시간 동안 보관한 이후의 정제형 치약 형태

도 16은 비교예 6에 따른 정제형 치약의 제조에서, 온도와 상대습도가 각각 40℃와 75%인 항온항습기 내에서 6시간 동안 보관한 이후의 정제형 치약 형태

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 본 발명은, 향감염제, 향염증제, 향산화제 및 이들의 혼합물을 포함하는 약제학적 유효성분, 내흡습성 충진제 및 질감개선 담체를 포함하며, 상기 내흡습성 충진제는 에리스리톨, 만니톨, 말티톨, 이소말트, 락티톨, 이들을 분무 건조한 것 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상을 포함하며, 상기 질감개선 담체는 질감개선제를 수불용성 매트릭스 구조체에 혼입한 것을 포함하며, 상기 질감개선제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 21, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 소르비탄 모노이소스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 트리올레이트 및 이들의 혼합물 중 선택되는 1종 이상인 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약에 관한 것이다.

[0032] 이하, 본 발명을 첨부한 도면을 참조하여 상세히 설명한다.

[0034] 본 발명의 일 측면은 향감염제, 향염증제, 향산화제 및 약제학적으로 허용가능한 압축과립과 낮은 흡습성을 가진 충진제를 포함하여 물 없이도 간편하게 사용 가능하고 주위의 수분에 쉽게 영향을 받지 않으면서도 동시에, 내흡습성 충진제의 물리화학적 특성으로 인해 발생할 수 있는 저작 시 질감의 저하를 개선하기 위하여 질감개선 담체를 제조 및 혼합함으로써 유효성분의 안정성 및 함량균일성이 개선된 저자극성 구강위생 및 질환 치료용 정제형 치약에 관한 것이다.

[0036] 본 발명자들은 정제형 치약의 종래 선행기술문헌들에 개시된 내용을 따를 경우, 다음과 같은 문제들이 있음을 인식하게 되었다.

[0037] 분체를 혼합하여 분체 상의 치약 혼합물을 만든 후 타정기로 직접타정법을 실시하여 구강위생용 정제형 치약을 제조할 경우, 분체의 체적 대비 높은 표면적에 의하여 분체 사이의 응집, 침전, 부착 및 집진 등이 발생하여 분체의 흐름성이 감소하는 문제점이 있으며, 이로 인하여 타정기의 호퍼에서 브릿징과 아치 현상 등이 발생하여 유효성분의 함량불균일이 발생하는 단점이 있음을 확인하였다. 또한 분체상의 치약 혼합물을 직접타정할 경우, 저작 시 정제가 깨지면서 내부의 분체가 구강 내에서 흩날려 기침이 유발되어 사용감이 떨어지는 문제점이 있음을 인식하였다. 또한 붕해와 질감을 향상시키기 위하여 소르비톨을 결합제로 사용하게 되는데, 소르비톨은 흡습성이 큰 결합제로서 여름철과 같은 다습한 환경에서 타정 공정을 실시할 경우, 편치의 표면에 치약 혼합물이 부착되어 정제 표면에 흠이 생길 수 있으며, 다습한 여름철이나 습식 욕실과 같은 다습한 환경에서 정제를 보관할 시 소르비톨이 습기를 흡수하여 정제가 물러지고 유효성분이 물리화학적으로 불안정해지는 문제가 있음을 인식하였다.

[0038] 다음으로 물 또는 에탄올 등의 결합액을 첨가하는 습식과립법을 통해 치약 과립을 제조하고 이를 타정하여 구강위생용 정제형 치약을 제조할 경우, 결합액의 건조 및 제립공정을 포함한 여러 공정이 추가되기 때문에 제조 시간 및 추가적인 설비로 인한 비용의 증가로 경제성이 떨어지는 문제가 있음을 인식하였다. 또한 결합액의 첨가

와 건조공정으로 인하여 구강 위생제의 유효성분이 물리화학적으로 불안정하여 재결정화되거나 또는 분해가 될 수 있다는 단점을 인식하였다.

[0039] 또한 선행특허공보 제942964호와 같이, 동시 용해 및 겔화 특성을 얻기 위하여 물이나 타액과 접촉시 빨리 녹고 분산될 수 있는 재료를 사용한 수용성의 다공성 플라스틱 과립을 제조한 경우, 정제 내부로의 빠른 수분의 침투로 신속히 용해될 수 있는 반면, 다습한 환경에서는 주위 습기가 정제 내부로 쉽게 침투하여 수용성의 다공성 플라스틱 구조가 변형되어 정제가 물러지고 유효성분이 물리화학적으로 불안정해지는 문제가 있음을 인식하였다. 또한 동시 용해 및 겔화 특성을 위한 수용성의 다공성 플라스틱 과립은 속용해성 정제의 성질을 유지하기 위해선 비교적 낮은 압력으로 타정하여야 하며, 이는 정제의 경도 및 마손도의 저하를 일으켜 운송 중 정제의 파손 및 개별 포장으로 인해 제품의 경제성이 떨어지는 문제가 있음을 인식하였다.

[0041] 이러한 문제를 해결하기 위해 연구한 결과, 본 발명자들은 물 없이도 간편하게 사용 가능하고 주위의 수분에 쉽게 영향을 받지 않으면서, 유효성분의 안정성 및 함량균일성이 확보된 저자극성 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약을 위해, 결합액 없이 항감염제, 항염증제, 항산화제 또는/및 약제학적으로 허용가능한 유효성분과 충진제, 붕해제, 감미제, 착향제, 기포제, 및 연마제를 혼합한 후 이를 압축, 파쇄 및 정립하여 유효성분이 포함된 압축과립을 제조하여 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약을 제조할 경우, 유효성분의 재결정화와 분해가 거의 발생하지 않아 물리화학적으로 안정하다는 것을 발견하였다. 또한, 충진제로 에리스리톨, 만니톨, 말티톨, 이소말트, 락티톨 또는 이들을 분무 건조한 것 또는 이들의 혼합물을 사용할 경우 다습한 환경에서 흡습도가 현저히 감소되어 정제형 치약의 보관 및 유효성분의 안정성을 확보할 수 있음을 발견하였다.

[0042] 또한 내흡습성 충진제인 에리스리톨, 만니톨, 말티톨, 이소말트, 락티톨 또는 이들을 분무 건조한 것 또는 이들의 혼합물을 충진제로 사용할 경우, 이들의 물리화학적 특성으로 인해 발생하는 저작 시 질감의 감소를 개선하기 위하여 높은 점도의 질감개선제를 사용할 수 있다. 하지만 질감개선제를 단독으로 사용할 경우, 질감개선제의 높은 점성으로 인하여 혼합물의 흐름성에 문제가 생기게 되어 타정시 질량편차 및 함량의 불균일이 발생할 수 있으며, 정제에 스틱킹(Sticking)과 같은 타정장애가 발생하게 되므로 생산이 불가능하게 된다. 이 때, 질감개선제를 칼슘 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 카보네이트, 콜로이드성 이산화규소 및 미결정셀룰로오스 등의 수불용성 매트릭스 구조체 또는 이들의 혼합물과 물리적으로 혼합함으로써, 수불용성 매트릭스 구조 내에 질감개선제를 혼입하여 질감개선 담체를 제조한 후, 이를 혼합하여 타정하면 혼합물의 흐름성이 확연히 개선되며, 타정시 스틱킹과 같은 타정장애가 발생하지 않는 것을 발견하였다. 또한, 정제를 충분히 저작하게 되면 담체의 구조가 붕괴되어 담체 내 혼입된 높은 점도의 질감개선제가 구강 내로 방출되어 내흡습성 충진제를 사용함으로써 인해 발생할 수 있는 저작시 질감의 저하를 개선할 수 있음을 발견하였다.

[0043] 따라서, 본 발명의 일측면은 구강 점막 질환의 예방 및 치료를 위한 항감염제인 붕사, 염화벤제토늄, 염화세틸 피리디늄, 잔토리졸, 티몰, 클로르헥시딘, 항염증제인 글레시레틴산, 라타니아, 몰약, 트리암시놀론아세토니드, 카모필레 및/또는 항산화제인 다이드제인, 라이코펜, 레스베라트롤, 루테인, 안토시아닌, 제니스테인, 카테킨, 프로안토시아닌, 비타민, 미네랄을 유효성분으로 하는 과립;

[0044] 80% 상대습도에서 20% 이하의 흡습성을 가진 에리스리톨, 만니톨, 말티톨, 이소말트, 락티톨 등의 당알콜류 또는 이들을 분무건조한 것, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 충진제;

[0045] 알긴산, 알긴산 소듐, 알긴산 칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘염, 카르복시메틸셀룰로오스 소듐염, 셀룰로오스 분말, 키토산, 콜로이드성 이산화규소, 전분 및 전호화전분, 크로스카멜로오스 소듐, 크로스포비돈, 구아검, 히드록시프로필셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 마그네슘알루미늄실리케이트, 메틸셀룰로오스, 포비돈, 전분글리콜산소듐 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 붕해제;

[0046] 모노스테아린산알루미늄, 수산화알루미늄, 이산화규소, 이인산칼슘무수물, 이인산칼슘이수화물, 인산일수소칼슘무수물, 제3인산칼슘, 칼슘피로인산염, 콜로이드성 이산화규소, 탄산칼슘, 셀룰로오스 및 그 유도체와 같은 천연 섬유질 연마제, 계란껍질과 조개껍질 분쇄분 등의 천연물질 분쇄분 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 연마제;

[0047] 소듐라우릴설페이트, 소듐 코코넛 모노글리세리드 셀포네이트, 소듐라우로일사르코시네이트, 타우레이트, 소듐라우릴설프아세테이트, 소듐라우로일이세티오네이트, 소듐라우레스카르복실레이트, 소듐도데실벤젠설프오네이트와 이 밖에 코크아미도프로필 베타인, 폴록사머, 소르비탄 모노올레이트, PEG-40 소르비탄 아이소스테아레이트, 자당지방산에스테르 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 기포제;

[0048] 네오탐, 네오헤스페리딘, 텍스트로오스, 락티톨, 만니톨, 말토오스, 말티톨, 사카린, 사카린 소듐염, 소듐싸이

클라메이트, 솔비톨, 수크랄로오스, 아세설파포타슘, 아스파탐, 아이소말트, 에리쓰리톨, 이눌린, 자일리톨, 타가로오스, 트레할로오스, 프럭토오스 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 감미제;

[0049] 말톨, 메틸 살리실레이트, 멘톨, 모노소듐 글루타메이트, 페퍼민트, 스피어민트 등의 민트, 바닐린아니스, 에틸 말톨, 에틸바닐린, 윈터그린, 유칼립투스, 유게놀, 티몰, 폴리프로필렌글리콜, 녹차, 딸기, 메론, 오렌지향 분말 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 착향제;

[0050] 높은 점도의 질감개선제와 칼슘 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 카보네이트, 콜로이드성 이산화규소 및 미결정셀룰로오스 등의 수불용성 매트릭스 구조체 또는 이들의 혼합물을 물리적으로 혼합하여 매트릭스 구조 내에 질감개선제를 혼입하여 제조한 질감개선 담체;

[0051] 마그네슘 스테아레이트, 마그네슘 트리실리케이트, 알루미늄 스테아레이트, 산화 마그네슘, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 전분, 제3인산칼슘, 칼슘 스테아레이트, 콜로이드성 실리카, 탄산 마그네슘, 탈크 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 활택제;

[0052] 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함한다.

[0054] 본 발명의 일측면의 좀 더 구체적인 내용으로는,

[0055] 본 발명에 따른 구강 점막 질환의 예방 및 치료를 위한 항감염제, 항염증제, 항산화제로 이루어진 과립에서, 항감염제는 구강 내 유해 미생물 및 세균의 살균작용을 통하여 구강 점막의 감염을 예방하고 질환을 치료하는 것으로 붕사, 염화벤제토늄, 염화세틸피리디늄, 잔토리졸, 티몰, 클로르헥시딘 및 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 정제형 치약 총 중량의 0.01 내지 0.2 중량 % 범위에서 사용할 수 있다.

[0056] 항염증제는 구강 내 붓기를 가라앉히기 위한 것으로 잇몸의 붓기와 발적을 완화하게 된다. 글레시레틴산, 라타니아, 몰약, 트리암시놀론아세토니드, 카모릴레 및 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 정제형 치약 총 중량의 0.01 내지 1 중량 % 범위에서 사용할 수 있다.

[0057] 항산화제는 혈액의 순환을 도와 잇몸의 율혈을 개선하고 제품의 품질저하를 일으키는 화학반응 중 하나인 산화반응을 차단하기 위한 것으로, 다이드제인, 라이코펜, 레스베라트롤, 루테인, 안토시아닌, 제니스테인, 카테킨, 프로안토시아닌, 비타민, 미네랄 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 항산화제는 정제형 치약 총 중량의 0.01 내지 10 중량 % 범위에서 사용할 수 있다.

[0058] 충전제는 주약이 소량일 경우 희석 혹은 증량의 목적으로 첨가하여 정제형 치약을 적당한 크기로 제조하기 위하여 사용된다. 특히 당알콜류는 포도당사슬의 환원말단이 환원반응에 의해 비환원말단(알코올기)가 되면서 대기 중의 습도변화에도 불구하고 높은 보습성을 보이고 체내에서 소화성이 감소되어 당뇨병 환자에게도 사용가능하며 구강 내에서 충치를 유발하는 균들의 에너지원으로 사용될 수 없어 충치를 일으키지 않는 특징을 가지게 된다. 그러나 단당류인 소르비톨의 경우 흡습성이 매우 크다는 단점을 가지고 있다. 즉, 여름철과 같은 조건에서 타정을 하게 되면 정제형 치약 표면에 흠이 생기게 되며, 습식 욕실에서 소르비톨이 함유된 구강위생정을 사용하게 되면 흡습으로 인하여 정제형 치약의 표면이 물러지는 현상이 발생하게 된다. 따라서, 구강 위생 및 질환 치료를 위한 정제형 치약에는 80%의 상대습도에서 흡습성이 20% 이하인 에리쓰리톨, 만니톨, 말티톨, 이소말트, 락티톨 등의 당알콜류 또는 이들을 분무건조한 것 또는 이들의 혼합물을 40 내지 80 중량 % 범위에서 사용할 수 있다.

[0059] 봉해제는 정제형 치약에 첨가하여 봉해를 촉진하는 물질을 말하며, 정제형 치약이 작은 입자로 깨지도록 한다. 알긴산, 알긴산 소듐, 알긴산 칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘염, 카르복시메틸셀룰로오스 소듐염, 셀룰로오스 분말, 키토산, 콜로이드성 이산화규소, 전분 및 전호화전분, 크로스카멜로오스 소듐, 크로스포비돈, 구아검, 히드록시프로필셀룰로오스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 마그네슘알루미늄실리케이트, 메틸셀룰로오스, 포비돈, 전분글리콜산소듐 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 정제형 치약 총 중량의 1 내지 20 중량 % 범위에서 사용할 수 있다.

[0060] 연마제는 치아 표면의 착색, 플라그 및 치아 사이의 음식물을 제거하여 구강의 세정에서 가장 핵심적인 역할을 한다. 모노스테아린산알루미늄, 수산화알루미늄, 이산화규소, 이인산칼슘무수물, 이인산칼슘이수화물, 인산일수소칼슘무수물, 제3인산칼슘, 칼슘피로인산염, 콜로이드성 이산화규소, 탄산칼슘, 셀룰로오스 및 그 유도체와 같은 천연 섬유질 연마제, 계란껍질과 조개껍질 분쇄분 등의 천연물질 분쇄분 및 그 혼합물을 사용할 수 있으며, 정제형 치약 총 중량의 1 내지 30 중량 % 범위에서 사용할 수 있다.

[0061] 기포제는 양치 시 거품을 생성하며 계면장력을 저하시켜 칫솔질에 의한 구강청결 효과를 높이고, 배합성분들의

분산 및 침투성을 도와주어 효과를 증대시키는 역할을 한다. 기포제로는 음이온성 계면활성제인 소듐라우릴설페이트, 소듐 코코넛 모노글리세리드 설페이트, 소듐라우로일사르코시네이트, 타우레이트, 소듐라우릴설페이트, 소듐라우로일이세티오네이트, 소듐라우레스카르복실레이트, 소듐도데실벤젠설페이트와 이 밖에 코크아미도프로필 베타인, 폴록사머, 소르비탄 모노올레이트, PEG-40 소르비탄 아이소스테아레이트, 자당지방산에스테르 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 정제형 치약 총 중량의 1 내지 20 중량 % 범위에서 사용할 수 있다. 사용가능한 기포제의 종류는 정해진 바 없으나, 소듐라우릴설페이트와 같은 음이온성 계면활성제는 구강 내 점막에 자극을 일으킬 수 있으므로, 바람직하게는 구강점막에 자극이 현저히 낮은 자당지방산에스테르와 같은 비이온성 계면활성제를 사용하는 것이 사용감 및 치료효과에 있어 우수하다.

[0062] 감미제는 단맛을 내는 첨가물의 총칭으로, 정제의 쓴 맛을 차폐하여 사용감을 증진시키기 위하여 사용된다. 감미제의 양이 너무 부족할 경우 단맛을 느낄 수 없으며, 반대로 감미제의 양이 지나칠 경우 단맛이 입 안에 오래 남아 사용감이 하락하게 된다. 감미제로는 천연감미제와 합성감미제를 사용할 수 있으며 네오탐, 네오헤스페리딘, 텍스트로오스, 락티톨, 만니톨, 말토오스, 말티톨, 사카린, 사카린 소듐염, 소듐싸이클라메이트, 솔비톨, 수크랄로오스, 아세설파포타슘, 아스파탐, 아이소말트, 에리스리톨, 이눌린, 자일리톨, 타가로오스, 트레할로오스, 프럭토오스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 정제형 치약 총 중량의 0.5 내지 10 중량 % 범위에서 사용할 수 있다.

[0063] 착향제는 제품에 향을 보강, 변형 또는 억제하기 위한 수단으로 사용하는 첨가물로 말톨, 메틸 살리실레이트, 멘톨, 모노소듐 글루타메이트, 페퍼민트, 스피어민트 등의 민트, 바닐린아니스, 에틸말톨, 에틸바닐린, 윈터그린, 유칼립톨, 유게놀, 티몰, 폴리프로필렌글리콜, 녹차, 딸기, 메론, 오렌지향 분말 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 정제형 치약 총 중량의 0.5 내지 10 중량 % 범위에서 사용할 수 있다.

[0064] 질감개선 담체는 내흡습성 충전제를 사용하여 발생하는 저작시 질감 저하를 개선하기 위한 수단으로 사용된다. 내흡습성 충전제의 물리화학적 특성으로 인해 발생하는 저작 시 질감의 감소를 개선하기 위하여 질감개선제와 수불용성 매트릭스 구조체를 물리적으로 혼합하여 매트릭스 구조 내에 질감개선제를 혼입하여 질감개선 담체를 제조한다.

[0065] 질감개선제는 점성을 가짐으로 인해 저작 시 고체 성분들의 습윤 및 분산을 도와 질감을 개선시키는 물질의 총칭으로 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 21, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 소르비탄 모노올레이트 및 소르비탄 트리올레이트와 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 이 때, 질감개선제의 점도가 너무 낮을 경우, 충분한 질감개선 효과를 얻을 수 없으며, 점도가 너무 높으면 액체의 유동성이 저하되어 매트릭스 구조체와 혼합할 때 분사노즐에서 미세액적의 분출이 어려울 뿐만 아니라, 분사패턴의 품질이 저하되어 덩어리가 지는 등의 문제점이 발생할 수 있다. 따라서, 효과적인 질감개선 및 공정상의 용이성을 위하여 질감개선제의 점도는 200 mPa·s 내지 2500 mPa·s 로 포함하도록 하는 것이 바람직하다.

[0066] 수불용성 매트릭스 구조체는 칼슘 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 카보네이트, 콜로이드성 이산화규소 및 미결정셀룰로오스와 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 이 때, 수불용성 매트릭스 구조체의 양이 부족할 경우, 매트릭스가 포화되어 담체가 끈적해져 혼합물의 흐름성 감소 및 타정 시 스틱킹(sticking)이 일어날 수 있으며, 수불용성 매트릭스 구조체의 양이 너무 많을 경우, 충분한 질감 개선 효과를 얻을 수 없다. 따라서, 효과적인 질감개선을 위하여 수불용성 매트릭스 구조체 대 질감개선제의 함량의 비율을 1 : 2 내지 1 : 6의 몰비(molar ratio)로 포함하도록 하는 것이 바람직하며, 정제형 치약 총 중량의 1 내지 20 중량% 범위에서 사용할 수 있다.

[0067] 활택제는 타정시 타정기와 분말간의 마찰을 감소시키고, 성형을 원활하기 위해 사용된다. 활택제의 양이 부족할 경우 타정기와 분말간의 마찰로 인하여 타정장애가 발생할 수 있고, 활택제의 양이 많을 경우 정제의 붕해가 지연될 수 있다. 마그네슘 스테아레이트, 마그네슘 트리실리케이트, 알루미늄 스테아레이트, 산화 마그네슘, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 전분, 제3인산칼슘, 칼슘 스테아레이트, 콜로이드성 실리카, 탄산 마그네슘, 탈크 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 정제형 치약 총 중량의 0.5 내지 5 중량% 범위에서 사용할 수 있다.

[0068] 이 외에 본 발명의 구강 청결 및 질환 치료용 정제형 치약에는 상술한 성분 이외에 착색제를 포함한 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

[0069] 또한 본 발명의 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 제조에서, 상기 조성물 각각의 분말은 60 내지 120 메쉬(mesh)의 체로 선별되도록 입자크기가 125 내지 150 μm 로 분쇄시킨 것일 수도 있다.

- [0071] 본 발명의 다른 측면으로는,
- [0072] 항감염제, 항염증제, 항산화제 및 약제학적으로 허용가능한 유효성분과 충전제, 붕해제, 감미제, 착향제, 기포제, 및 연마제를 혼합한 후 이를 압축하여 압축물을 만드는 단계;
- [0073] 압축물을 파쇄한 후 정립하여 과립을 제조하는 단계;
- [0074] 고점도의 질감개선제와 칼슘 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 카보네이트, 콜로이드성 이산화규소 및 미결정셀룰로오스 등의 수불용성 매트릭스 구조체 또는 이들의 혼합물을 물리적으로 적절한 방법으로 혼합하여 매트릭스 구조 내에 질감개선제를 혼입하여 질감개선 담체를 제조하는 단계;
- [0075] 제조된 과립에 질감개선 담체, 충전제, 활택제 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하는 단계; 및
- [0076] 혼합물을 타정하는 단계를 포함하는 상기 본 발명의 일 측면에 따른 저자극성 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 제조방법을 제공한다.
- [0078] 이하에서는 본 발명에 따른 저자극성 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 제조방법에 대해 구체적으로 설명한다.
- [0079] 본 발명 조성물에 첨가되는 각 분체의 입자크기는 125 내지 150 μm 의 범위내에 있는 것이 바람직하다.
- [0080] 압축과립은 과립의 입자크기가 600 내지 850 μm 이어야 하며, 이에 대한 제조방법은 다음과 같다. 항감염제, 감미제 및 충전제 일부를 적절한 방법을 사용하여 혼합하여 혼합물 1을 제조하고, 항염증제와 충전제 일부를 적절한 방법을 사용하여 혼합물 2를 제조한다. 두 혼합물을 적절한 방법을 사용하여 혼합하여 혼합물 3을 제조한 후, 이 혼합물에 기포제, 붕해제, 연마제, 착향제 및 항산화제를 넣어 적절한 방법을 사용하여 혼합하여 혼합물 4를 제조한다. 이 혼합물을 타정기나 롤러압축기를 사용하여 압축하여 압축물을 만든다.
- [0081] 제조된 압축물을 적절한 방법을 사용하여 파쇄하고, 이 파쇄물을 20 내지 30 메쉬(mesh) 체로 정립하여 입자크기가 600 내지 850 μm 인 압축과립을 제조한다.
- [0082] 질감개선 담체는 수불용성 매트릭스 구조체 대 질감개선제의 함량의 비율을 1 : 2 내지 1 : 6의 몰비(molar ratio)의 범위에서 수불용성 매트릭스 구조체에 질감개선제를 투여한 후, 물리적으로 적절한 방법으로 혼합하여 수불용성 매트릭스 구조 내에 질감개선제를 혼입시켜 제조한다.
- [0083] 제조된 압축과립에 충전제, 질감개선 담체, 활택제 및 착색제와 같은 약학적으로 허용가능한 첨가제를 첨가하여 혼합한다.
- [0084] 최종 혼합물을 타정기를 이용하여 타정하여 저자극성 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약을 제조한다.
- [0085] 도 1 내지 도 2는 본 발명의 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 제조과정을 모식적으로 나타낸 것으로, 도 1은 본 발명의 저자극성 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 제조과정이며 도 2는 붕해제를 과립 내외로 나누어 첨가하여 제조하는 방법의 모식도이며, 도 3은 질감개선 담체를 사용한 저자극성 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 제조과정이며, 도 4는 질감개선 담체의 형태에 대한 모식도를 보여준다.
- [0087] 이하 실시예를 들어 본 발명을 더욱 자세히 설명하나, 본 발명에 따른 실시예가 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0089] **[실시예]**
- [0090] 아래의 표 1에 기재된 성분과 함량을 바탕으로 혼합한 후, 타정기로 타정하여 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약을 제조하였다.
- [0091] 실시예 1 내지 3은 80%의 상대습도 조건에서 20% 이하의 흡습성을 가진 당알콜류 충전제에서, 만니톨, 말티톨, 분무건조한 만니톨을 사용한 것이다.
- [0092] 비교예 1과 2는 각각 80%의 상대습도 조건에서 20% 이상의 흡습성을 가진 자일리톨과 소르비톨을 실시예와 같은 비율로 사용한 것이고, 비교예 3은 선행기술문헌(특허공보 제1272226호)에 개시된 것과 동일한 조성물이다.

표 1

[0093]

	실시에			비교예		
	1	2	3	1	2	3
	비율(%)	비율(%)	비율(%)	비율(%)	비율(%)	비율(%)
엽화세틸피리디늄	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	-
토코페콜아세테이트	4	4	4	4	4	1
β -글리시레틴산	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0
실리카	11	11	11	11	11	10
제이인산칼슘이수화물	11	11	11	11	11	-
저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	5	5	5	5	5	-
만니톨	51.05	-	-	-	-	-
말티톨	-	51.05	-	-	-	-
분무건조 만니톨	-	-	51.05	-	-	-
자일리톨	-	-	-	51.05	-	1
소르비톨	-	-	-	-	51.05	78.00
소듐라우릴황산염	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1	5
페퍼민트	1	1	1	1	1	3
멘톨	1	1	1	1	1	-
자일리톨	5	5	5	5	5	1
아스파탐	1	1	1	1	1	1
마그네슘스테아레이트	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-
합계	100	100	100	100	100	100

[0095]

위 표 1의 조성물을 가지고 온도와 상대습도가 각각 25 내지 30 ℃와 70 내지 75%의 환경에서 로타리타정기로 타정하여 정제형 치약의 성상을 관찰하였다. 또한 제조된 정제형 치약 중, 세 개의 정제형 치약을 임의로 취하여 평균 무게를 측정한 후, 항온항습기의 온도와 상대습도를 각각 40℃와 75%로 설정하여 정제형 치약을 페트리 디쉬(petri dish)에 넣어 뚜껑을 연 채 보관하였다. 이 후 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간 및 6시간에서의 무게를 측정하여 정제형 치약의 흡습 정도를 파악하였고, 같은 조건에서 한 달동안 정제형 치약을 담은 페트리 디쉬를 뚜껑을 연 채 한 달 동안 보관하여 정제의 물러짐 현상을 관찰하였다.

[0096]

도 5 및 표 2는 표 1의 조성물을 가지고 타정한 정제들의 타정장애 유무와 흡습도를 나타낸 것이다. 타정장애의 유무는 육안 관찰을 통하여 정제의 상태를 확인하고, 정제표면에 흠이 생긴 경우 타정장애가 발생한 것으로, 그렇지 않은 경우 타정장애가 발생하지 않은 것으로 나타내었다.

표 2

[0097]

실시에 및 비교예	타정장애 유무	정제형 치약의 질량 (g)							총 질량 증가량 (g)
		Initial	1시간	2시간	3시간	4시간	5시간	6시간	
실시에 1	X	1.66	1.68	1.69	1.70	1.71	1.72	1.72	0.06
실시에 2	X	1.68	1.69	1.71	1.72	1.74	1.74	1.75	0.07
실시에 3	X	1.67	1.70	1.72	1.74	1.75	1.75	1.75	0.08
비교예 1	0	1.68	1.74	1.79	1.83	1.86	1.89	1.91	0.23
비교예 2	0	1.66	1.73	1.78	1.82	1.85	1.88	1.90	0.24
비교예 3	0	1.68	1.74	1.84	1.91	1.98	2.04	2.08	0.40

[0099]

실시에 1 내지 3은 모두 다습한 환경에서 타정장애가 발생하지 않았으며, 질량증가량은 실시에 1이 0.06g, 실시에 2가 0.07g, 실시에 3이 0.08g으로 흡습도에서 우수한 것으로 나타났다. 비교예 1 내지 3의 경우 다습한 환경에서 타정할 시 질량증가량이 각각 0.23g, 0.24g 및 0.40g으로 흡습도가 큰 것을 확인할 수 있었으며, 도 7에서 볼 수 있듯이, 타정시 스틱킹(sticking)이 일어나 정제 표면에 흠이 생기는 현상이 발생하였다. 또한 도 8와 도 9에서 볼 수 있듯이, 실시에 1 내지 3은 다습한 항온항습기 내에 보관하여도 정제의 형태가 변하지 않은 반면, 비교예 1 내지 3은 습기를 흡수하여 질량이 큰 폭으로 증가하였으며, 흡습으로 인하여 정제가 물러지거나 녹아 버리는 현상이 발생하여 정제의 보관 안정성이 떨어지는 것으로 나타났다.

[0100]

다음으로 실시에 1 내지 3과 비교예 1 내지 3을 가지고 타정하여 제조한 정제형 치약을 페트리 디쉬에 넣고 뚜

경을 연 채 온도와 상대습도를 각각 40℃와 75%인 항온항습기에 넣어 보관한 결과, 실시예 1 내지 3은 도 10과 같이 정제의 물러짐과 성상의 변화가 발생하지 않았으나 비교예 1 내지 3은 도 11와 같이 정제의 형태를 유지하지 못하고 물에 녹아버렸다. 따라서 보관 안정성은 실시예 1 내지 3이 비교예 1 내지 3보다 매우 우수하다고 할 수 있다.

[0102] 다음으로, 아래 표 3에 기재된 공정, 성분, 및 함량을 바탕으로 실시예는 도 1의 방법, 비교예는 직접타정법에 따라 구강 위생 및 질환치료용 정제형 치약을 제조하였다. 구체적으로는 다음과 같다. 실시예 4 내지 6은 항감염제, 항염증제, 항산화제, 기포제, 봉해제, 연마제, 착향제와 충전제의 일부를 도 1에 따라 전혼합을 실시한 후 이를 압축하여 압축물을 제조한 후, 이를 파쇄 및 정립공정을 통해 파립을 제조한다. 뒤이어 충전제의 일부와 활택제를 혼합한 후 이를 타정하여 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약을 제조한다. 비교예 4는 모든 조성물을 각 비율에 맞게 첨가하여 혼합한 후 이를 타정하여 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약을 제조한다.

[0103] 아래 표 3의 공정 및 조성물을 가지고 유효성분의 함량균일성을 평가하였다.

표 3

공정		실시예			공정	비교예
		4	5	6		4
		비율(%)	비율(%)	비율(%)		비율(%)
전혼합	염화세틸피리디늄	0.05	0.05	0.05	혼합	0.05
	도코페콜아세테이트	4	4	4		4
	β -글리시레틴산	0.3	0.3	0.3		0.3
	실리카	11	11	11		11
	제이인산칼슘이수화물	11	11	11		11
	저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	5	5	5		5
	만니톨	45.05	-	-		51.05
		-	36.05			
		-		26.05		
	소듐라우릴황산염	9.1	9.1	9.1		9.1
	페퍼민트	1	1	1		1
	멘톨	1	1	1		1
	자일리톨	5	5	5		5
	아스파탐	1	1	1		1
압축 및 파쇄						
정립 (25 mesh)						
후혼합	만니톨	6	-	-		-
		-	15			
		-		25		
	마그네슘스테아레이트	0.5	0.5	0.5		0.5
타정						
합계		100	100	100	합계	100

[0106] [유효성분의 함량균일성 평가]

[0107] 유효성분의 함량균일성 평가는 상기 실시예 4 내지 6 및 비교예 4에 따라 제조한 정제 각각에 대해 아래의 시험조건으로 실시하였다.

[0108] 1) 시험 방법 : 대한민국 약전(KP) 일반시험법의 제제균일성시험법 중 함량균일성시험법 규정에 따른다.

[0109] 2) 시험 군수 : 10개의 무작위 선별

[0110] 3) 기준 : 판정치 15 이하

표 4

유효 성분	실시예 및 비교예	판정치
-------	-----------	-----

염화세틸피리디늄	실시예 4	11.2
	실시예 5	11.7
	실시예 6	12.4
	비교예 4	26.1
토코페롤 아세테이트	실시예 4	1.03
	실시예 5	1.10
	실시예 6	1.18
	비교예 4	3.4
β -글리시레틴산	실시예 4	4.12
	실시예 5	4.87
	실시예 6	5.31
	비교예 4	21.1

[0113] 함량균일성시험 결과, 표 4와 같이 실시예 4 내지 6에서 제조한 정제형 치약의 경우 유효 성분의 함량균일성이 대한민국 약전에서 규정하고 있는 기준인 15 이하에 적합한 수준으로 제품 간 유효 성분의 함량 균일이 우수함을 확인할 수 있었다. 이는 본 발명에서와 같이 입도가 600 내지 850 μm 인 압축과립을 사용한 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약의 함량균일성이 뛰어난을 보여준다. 반면 비교예 4에서 제조한 정제형 치약의 경우 토코페롤 아세테이트를 제외한 유효 성분이 대한민국 약전에서 규정하고 있는 기준을 만족하지 못하여 제품 간 유효 성분의 함량이 균일하지 못하여 비교예 4의 제조방법은 질환 치료용 의약품에는 적절하지 못함을 확인할 수 있었다.

[0115] 다음으로, 아래 표 5에 기재된 공정, 성분 및 함량을 바탕으로 구강 위생 및 질환치료용 정제형 치약을 제조하였다. 구체적으로는 다음과 같다. 실내 온도 $20 \pm 1^\circ \text{C}$, 상대습도 $40 \pm 2\%$ 의 조건에서 실시예 7 내지 9는 도 3의 방법에 따라 전혼합을 실시한 후 이를 압축하여 압축물을 제조한 후, 이를 과쇄 및 정립공정을 통해 과립을 제조한다. 뒤이어 Polysorbate 80과 칼슘실리케이트를 물리적으로 혼합하여 질감개선 담체를 제조한다. 마지막으로 질감개선 담체, 충전제의 일부 및 활택제를 혼합한 후 이를 타정하여 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약을 제조한다. 비교예 5는 도 3의 방법에서 수불용성 매트릭스 구조체를 사용하지 않고, 글리세린을 일정 비율 첨가하여 혼합한 후 이를 타정하여 구강 위생 및 질환 치료용 정제형 치약을 제조한다.

[0116] 아래 표 5의 공정 및 조성물을 가지고 타정시 발생하는 타정장애의 유무를 평가하였다.

표 5

공정	실시예				비교예
		7	8	9	5
		비율 (%)	비율 (%)	비율 (%)	비율 (%)
전혼합	염화 세틸피리디늄	0.05	0.05	0.05	0.05
	토코페롤 아세테이트	4	4	4	4
	β -글리시레틴산	0.3	0.3	0.3	0.3
	실리카	11	11	11	11
	제이인산칼슘이수화물	11	11	11	11
	저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	5	5	5	5
	만니톨	39.05	-	-	41.05
		-	35.05		
		-		31.05	
	소듐라우릴 황산염	9.1	9.1	9.1	9.1
	페퍼민트	1	1	1	1
	멘톨	1	1	1	1
	자일리톨	5	5	5	5
	아스파탐	1	1	1	1
압축 및 과쇄					
정립 (25 mesh)					
질감개선 담체 제조	트윈 80	4	4	4	6

후혼합	칼슘 실리케이트	2			4
			6		-
				10	
	만니톨	6	6	6	
	마그네슘 스테아레이트	0.5	0.5	0.5	0.5
	합계	100	100	100	100

[0119] 다음으로, 아래 표 6에 기재된 공정, 성분, 및 함량을 바탕으로 실시예 8은 도 3의 방법에 따라 실내 온도 $20 \pm 1^\circ \text{C}$, 상대습도 $40 \pm 2\%$ 의 조건에서 구강 위생 및 질환치료용 정제형 치약을 제조하였다. 비교예 6은 선행 기술문헌(특허공보 제942964호)에 개시된 것과 동일하게 수용성의 다공성 플라스틱 과립을 제조한 후 건조기에 충분히 건조하여 건조감량(Loss of Dry, LOD)가 3% 이하가 될 때까지 건조한 후, 활택제를 혼합하고 타정하여 정제형 치약을 제조한다.

표 6

[0120]

공정	실시예 8		공정	비교예 6				
		비율 (%)			비율 (%)			
전혼합	엽화 세틸피리디늄	0.05	수용성 다공성 플라스틱 과립 제조	솔비톨	26.11			
	토코페롤 아세테이트	4		자일리톨	26.02			
	β -글리시레틴산	0.3		라우릴황산나트륨	2.00			
	실리카	11		카보폴	1.50			
	제이인산칼슘이수화물	11		탄산칼슘	35.00			
	저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	5		탄산수소나트륨	1.00			
	만니톨	35.05		제3인산나트륨	0.40			
	소듐라우릴 황산염	9.1		잔탄검	1.00			
	페퍼민트	1		미세결정 셀룰로오스	1.00			
	멘톨	1		질감개선제	5.00			
	자일리톨	5		불화나트륨	0.22			
				사카린나트륨	0.25			
	아스파탐	1	글리세릴 모노스테아레이트	0.5				
			결합액	2% HPMC 수용액				
압축 및 파쇄			제립 및 건조					
정립 (25 mesh)			정립 (25 mesh)					
질감개선 담체 제조	트윈 80	4	후혼합	마그네슘 스테아레이트	플라스틱 과립의 1%			
	칼슘 실리케이트	6						
후혼합	만니톨	6						
	마그네슘 스테아레이트	0.5						
합계		100	합계		100			

[0122] 상기 표 5 및 표 6의 공정 및 조성물을 가지고 타정시 발생하는 타정장애의 유무, 정제의 강도 및 정제의 보관 안정성을 평가하였다.

[0124] [타정장애 유무 판단]

[0125] 타정장애의 유무는 이전과 마찬가지로 육안 관찰을 통하여 정제의 상태를 확인하고, 정제표면에 흠이 생긴 경우 타정장애가 발생한 것으로, 그렇지 않은 경우 타정장애가 발생하지 않은 것으로 간주하였다.

[0126] 도 12에서 볼 수 있듯이 실시예 7 내지 9는 모두 실내 온도 $20 \pm 1^\circ \text{C}$, 상대습도 $40 \pm 2\%$ 의 조건에서 타정장애가 발생하지 않았다. 반면 비교예 5의 경우는 타정 초반부부터 혼합물이 편ちに 달라붙는 스틱킹(Sticking)

현상이 발생하여 정제의 표면에 흠이 생긴 것을 관찰할 수 있었다. 이는 고점도 액체인 Polysorbate 80가 수용성의 매트릭스 구조체 내부로 혼입되어 고체상의 다른 첨가물과 물리적으로 분리되지만, 구조체가 없을 경우 Polysorbate 80이 고체상의 다른 첨가물 표면에 부착되어 혼합물이 끈적해지므로 스틱킹 현상이 발생하기 때문이다.

[0127] 또한 도 13에서 볼 수 있듯이 비교예 6은 타정 초반부에는 타정장애가 발생하지 않았지만 타정이 진행되면서 점차적으로 편치의 표면에서 스틱킹이 발생하여 편치의 표면에서 물질의 축적이 일어나 정제의 표면에 흠이 생기는 것을 알 수 있었다. 이는 물에 빨리 녹을 수 있는 물질이나 분산될 수 있는 재료를 사용한 수용성의 다공성 플라스틱 과립이 주위 습기를 빠르게 흡습하였기 때문이다. 또한 실시예의 제조과정과는 다르게 점성이 높은 보습제인 글리세린을 다공성 플라스틱 과립 내로 혼입시키지 않기 때문에 고점도의 글리세린이 혼합물과 분리되지 않아 스틱킹이 일어났다고 볼 수 있다.

[0129] [정제의 강도 평가]

[0130] 정제의 강도를 평가하기 위해 상기 실시예 8 및 비교예 6의 조성 및 제조방법에 따라 정제를 제조하여 경도와 마손도를 측정하였다. 이 때, 정제를 타정할 때 타정압을 낮은 압력, 중간 압력 및 높은 압력으로 나누어 타정을 진행하였다.

[0131] 정제의 강도는 정제의 경도 및 마손도 측정을 통해 확인하였다. 정제의 경도는 상기 실시예 8 및 비교예 6의 조성 및 제조방법에 따라 제조한 정제 각각에 대해 3정을 취하여 경도측정기 (TBF1000)를 사용하여 측정하고 그 평균값을 기록하였다.

[0132] 정제의 마손도 평가는 아래의 시험 조건으로 실시하였다.

[0133] 1) 시험 방법 : 대한민국약전(KP)의 정제의 마손도시험법 규정에 따른다.

[0134] 2) 시험 군수 : 대한민국약전(KP)의 정제의 마손도시험법 규정에 따라 6.5g에 근접한 양 또는 10 정 of 정제를 무작위로 취하여 시험한다.

[0135] 도 14에서 나타난 바와 같이, 정제의 경도 및 마손도 시험 결과, 비교예 6은 수용성의 다공성 플라스틱 과립의 흡습으로 인하여 경도가 일정 정도 이상 증가하지 않았고, 낮은 경도로 인해 마손도가 높아 정제가 쉽게 파손될 수 있음을 확인할 수 있었다. 반면 실시예 8은 넓은 범위의 경도를 가진 정제를 타정할 수 있었고, 이에 따라 비교예 6보다 낮은 마손도를 가진 정제를 제조할 수 있었다. 따라서, 정제의 강도는 실시예 8이 보다 우수하다.

[0137] [정제의 보관안정성 평가]

[0138] 정제의 보관안정성 평가는 실시예 8 및 비교예 6의 조성 및 제조방법에 따라 제조한 정제형 치약 중, 세 개의 정제형 치약을 임의로 취하여, 항온항습기의 온도와 상대습도를 각각 40℃와 75%로 설정하여 정제형 치약을 페트리 디쉬(petri dish)에 넣어 뚜껑을 연 채 보관하였다. 이 후 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간 및 6시간에서 정제의 성상을 육안으로 확인하였다.

[0139] 정제의 보관 안정성 실험 결과, 실시예 8은 도 15와 같이 정제의 물러짐과 성상의 변화가 발생하지 않았으나 비교예 6은 도 16과 같이 정제의 형태를 유지하지 못하고 물러짐 현상을 보였다. 따라서 보관 안정성은 실시예 8이 비교예 6보다 매우 우수하다고 할 수 있다.

[0141] [저작 감성 평가]

[0142] 저작 감성 평가는 실험의 목적을 충분히 인지시킨 성인 15명을 대상으로 5점 평점법을 실시하였다. 5점 평점법은 실시예 4 내지 9 및 비교예 4를 가지고 정제형 치약을 제조하여 직접 사용하게 한 후 저작 시 분진 날림, 구강 내 정제의 봉해 정도, 양치 후 잔여감, 양치 후 청량감 및 전체적인 선호도를 1점부터 5점까지의 점수로 평가하여 평균값을 구하였다.

표 7

[0143]

항목	평점	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9	비교예 4
저작 시 분진 날림	1점 매우 날림 2점 조금 날림 3점 보통 4점 날리지 않음 5점 거의 날리지 않음	5	4	4	5	5	5	2
구강 내 정제의 봉해 정도	1점 매우 나쁨2점 나쁨 3점 보통 4점 좋음 5점 매우 좋음	4	4	4	4	3	3	3
양치 후 잔여감	1점 매우 심함2점 심함 3점 보통 4점 덜함 5점 매우 덜함	4	5	4	4	4	3	4
양치 후 청량감	1점 매우 나쁨2점 나쁨 3점 보통 4점 좋음 5점 매우 좋음	4	4	4	4	4	4	3
전체적 선호도	1점 매우 나쁨2점 나쁨 3점 보통 4점 좋음 5점 매우 좋음	5	4	4	5	5	4	2

[0145]

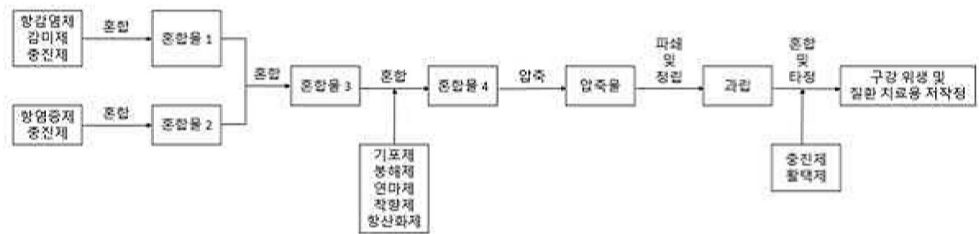
표 7과 같이 압축과립을 사용한 실시예 4 내지 9은 저작시 분진날림이 덜 한 반면, 직접타정법을 사용한 비교예 4의 경우 저작 시 분진이 날림이 발생함을 알 수 있었다. 분진이 날리게 되면 분진이 기관지 내로 들어가 기침을 유발하게 되므로 제품의 만족도가 떨어지게 되며 이로 인하여 전체적인 선호도는 압축과립을 사용한 정제형 치약이 직접타정법에 의해 확연히 높음을 확인할 수 있다.

[0146]

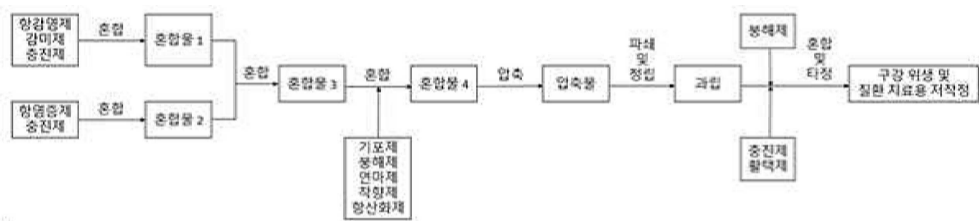
또한 질감개선 담체를 사용한 실시예 7 내지 9는 저작 시 분진날림과 전체적 선호도에서 담체를 사용하지 않은 실시예 4 내지 6에 비해 확연히 개선이 되었음을 확인할 수 있었다.

도면

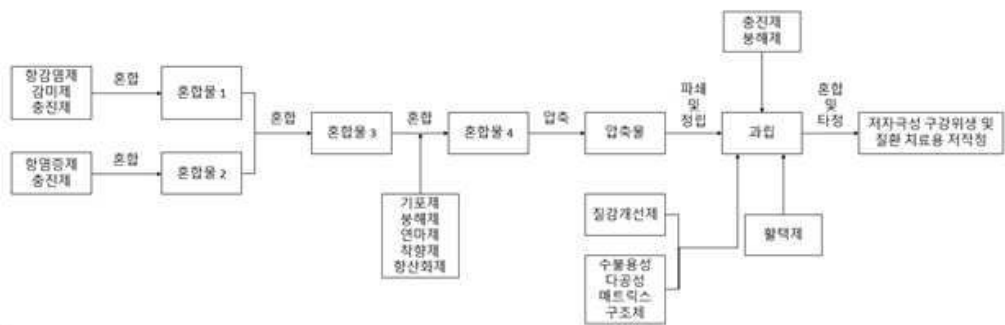
도면1



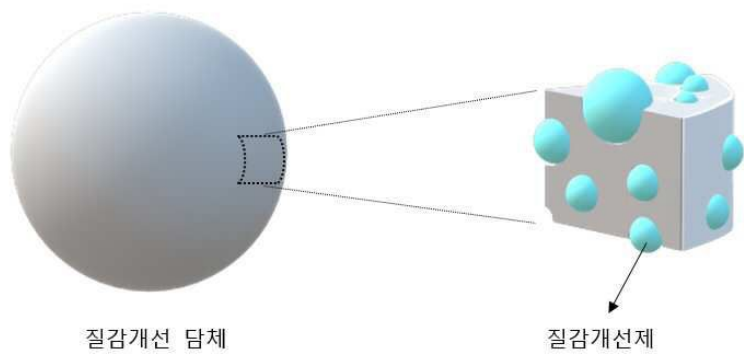
도면2



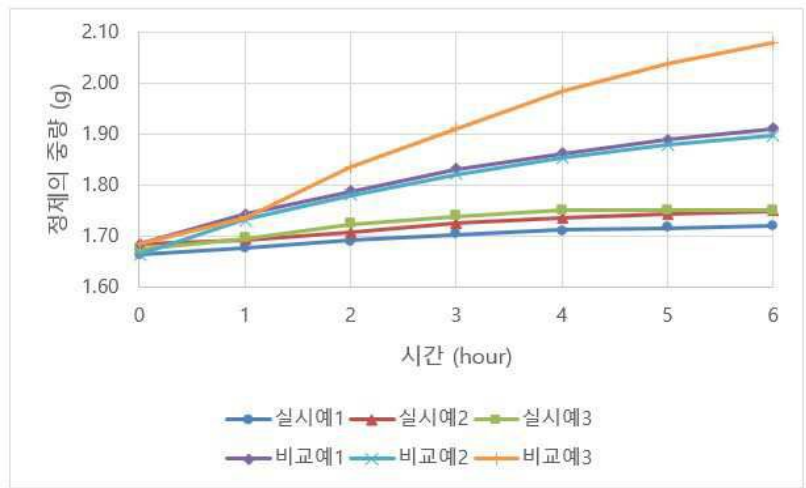
도면3



도면4



도면5



도면6



도면7



도면8



도면9



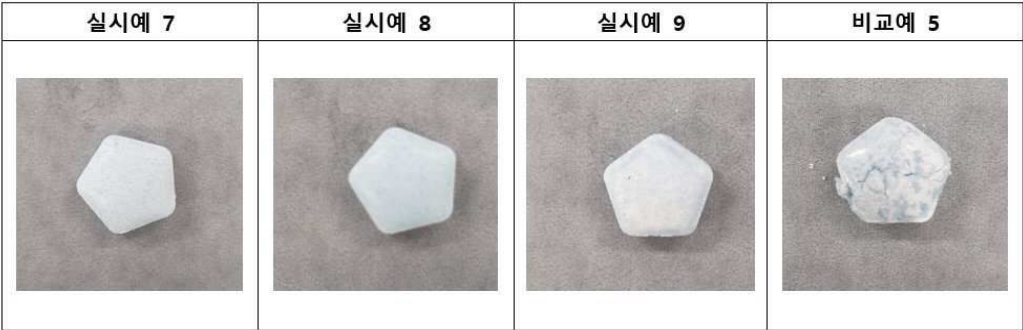
도면10



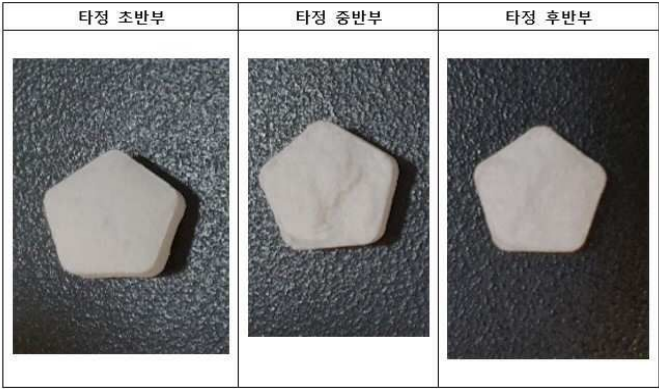
도면11



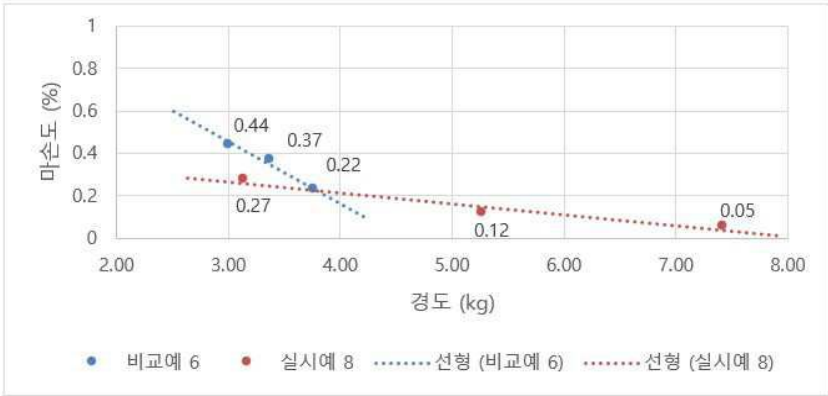
도면12



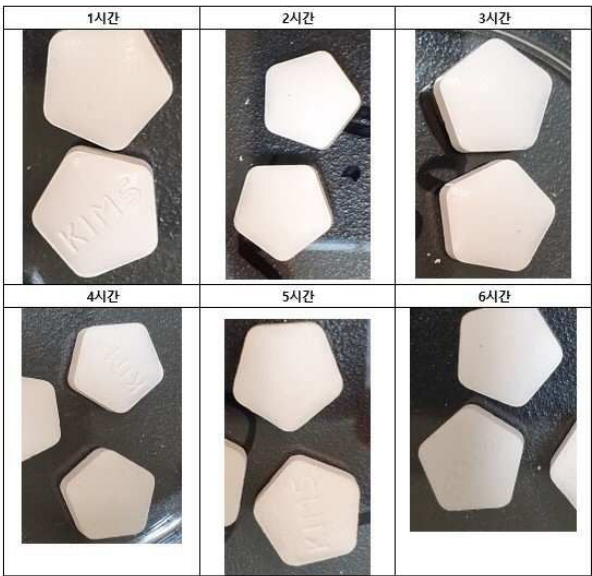
도면13



도면14



도면15



도면16

