

발명의 설명

발명의 명칭: 치주 질환의 예방 또는 치료

용 조성물 및 치과용 복합 항생제 연고 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물 및 치과용 복합 항생제 연고 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 치주질환은 잇몸, 치아, 임플란트 부위의 구강위생이 유지되지 않아 생긴 세균 감염에 의해 발생한다. 주로 자연치에서 발생하는 치주염과 치과용 임플란트를 이식한 부위에서 발생하는 임플란트 주위염이 있다. 치주염의 경우 중증으로 진행될 때, 치주낭의 깊이 증가 및 출혈, 잇몸침식, 골소실 등의 증상을 동반한다.
- [3] 임플란트 주위염은 치주염과 유사하지만 치주염에 비해 병소가 치근단 부위까지 확장되어 있으며, 급성염증 증상을 보인다. 또한 치주염의 구강 미생물 분포가 치주염이 가지는 미생물 분포와는 다르며, 임플란트 부위의 발적, 부종, 점막 비대, 농양, 출혈, 치주낭 깊이의 증가, 골소실의 증가가 발생하게 된다.
- [4] 치주염과 임플란트 주위염의 증상은 차이가 있지만, 치료방법은 외과적 치료와 비외과적 치료로 나눌 수 있으며 각 질환에 대하여 유사하게 치료를 진행할 수 있다. 외과적으로 치주염의 경우 잇몸절개 후 치석제거 및 치근활택술과 같은 술식을 통해 염증 및 치석치태 제거, 치은외형을 재형성하는 치료를 진행한다. 임플란트 주위염의 경우 치주염과 유사하게 염증을 제거하며, 레이저나 니켈-티타늄 브러시 등을 이용하여 임플란트 표면의 biofilm을 제거하는 과정을 거치기도 한다. 두 치주질환 모두 필요한 경우 골이식을 진행하여 소실된 잇몸뼈를 수복하는 과정을 거치기도 한다.
- [5] 비외과적으로는 치주염, 임플란트 주위염 모두 항생제를 이용하여 치료를 진행하며, 현존하는 치과용 항생제 연고는 미노사이클린염산염을 주성분으로 하는 치과용 연고를 사용하여 비외과적으로 치료를 진행하고 있다. 치과용 연고의 경우 치주낭에 있는 치석, 치태, 염증 등을 제거한 후 치주낭 사이에 연고를 주입하여 항생제를 직접적으로 주입하며, 국소적인 치료로 진행된다. 현재 시판중인 치과용 연고의 치주염에 대하여 효과가 있다는 많은 임상증례가 있다.
- [6] 다만 임플란트 주위염의 치료에 있어서 현존하는 단일성분 치과용 연고로는 해당 증상에 대한 모든 구강 미생물을 처리하기 어렵고 병리학적으로 차이가 있기 때문에, 기존 치료약이 임플란트 주위염에 대하여 명확한 비외과적인 처치방법으로 적용되기에는 한계점이 있어 다른 약물을 적용하는 방향을 모색해야 한다.
- [7] 따라서 본 발명에서는 기존 단일성분 항생제를 이용한 치과용 연고의 문제점을 해결하기 위해서 두 가지 항생제를 복합해서 사용하는 항생제 연고 조성물을 개발하였다. 본 발명을 통해 기존 단일성분 치과용 연고보다 치주염 및 임플란트

주위염과 같은 치주질환을 더 효과적으로 치료할 수 있는 비외과적 치료제로써 사용할 수 있도록 하고자 하였다.

- [8] 특허문헌 1: Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014 Dec;16(6):783-93. doi: 10.1111/cid.12052. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23527870.
- [9] 특허문헌 2: Maruyama, N., Maruyama, F., Takeuchi, Y. et al. Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis. *Sci Rep* 4, 6602 (2014).
- [10] 특허문헌 3: Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. *Learned and unlearned concepts. Periodontol* 2000. 2013 Jun;62(1):218-31. doi: 10.1111/prd.12008. PMID: 23574468.
- [11] 특허문헌 4: 대한민국 등록특허공보 제10-0252699호
- [12] 특허문헌 5: Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol*. 2011 Mar;38 Suppl 11:188-202. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01672.x. PMID: 21323715.
- [13] 특허문헌 6: Becker ST, Beck-Broichsitter BE, Graetz C, Dörfer CE, Wiltfang J, Hasler R. Peri-implantitis versus periodontitis: functional differences indicated by transcriptome profiling. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2014 Jun;16(3):401-11. doi: 10.1111/cid.12001. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22967131.

발명의 내용

기술적 과제

- [14] 본 발명자들은 상기 종래 기술의 문제점 해결하기 위하여, 미노사이클린 및 메트로니다졸을 유효성분으로 포함하는 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물 및 치과용 복합 항생제 연고 조성물을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

- [15] 본 발명은, 상기 언급한 과제 해결을 위하여, 미노사이클린 및 메트로니다졸을 유효성분으로 포함하는 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [16] 또한, 본 조성물에 있어서, 상기 미노사이클린은 미노사이클린 염산염 및 상기 메트로니다졸은 메트로니다졸 벤조산염을 유효성분으로 포함하는 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공할 수 있다.
- [17] 또한, 본 조성물에 있어서, 상기 미노사이클린 및 상기 메트로니다졸은 1:1 내지 1:25의 중량비로 혼합되어 사용되는 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공할 수 있다.
- [18] 또한, 본 조성물에 있어서, 상기 메트로니다졸 입도(D90)는 5 내지 150 μ m인 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공할 수 있다.
- [19] 또한, 본 조성물에 있어서, 상기 메트로니다졸의 겉보기 밀도(bulk density)는 0.2 내지 0.5 g/cm³인 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공할 수 있다.

- [20] 또한, 본 발명의 다른 실시예에 있어서, 미노사이클린, 메트로니다졸, 기제, 유화제, 점도 조절제, 안정화제 및 산화방지제를 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물을 제공한다.
- [21] 또한, 본 연고에 있어서, 상기 미노사이클린은 연고 전체 중량의 0.1 내지 2중량%의 비율로 사용되며, 상기 메트로니다졸은 연고 전체 중량의 0.1 내지 50중량%의 비율로 사용되는 치과용 복합 항생제 연고 조성물을 제공할 수 있다.
- [22] 또한, 본 연고에 있어서, 상기 기제는 연고 전체 중량의 5 내지 25중량%의 비율로 사용되며, 농글리세린, 폴리에틸렌글리콜 400, 폴리에틸렌글리콜 4000, 프로필렌글리콜, 1,3-프로판디올, 이소프렌 글리콜, 펜틸렌글리콜, 헥실렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 디글리세롤, 에리스리톨, 아라비톨, 아도니톨, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 돌시톨, 글루코스, 프럭토스, 자일로스, 트레할로스, 말토스, 사카로스 및 락토스로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나 이상을 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물을 제공할 수 있다.
- [23] 또한, 본 연고에 있어서, 상기 유화제는 연고 전체 중량의 20 내지 50중량%의 비율로 사용되며, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 아세틸화 모노글리세라이드, 백색 바세린, 유동 파라핀, 파라핀, 스테아르산, 세토스테아릴알코올, 이소프로필 미리스테이트 및 세틸팔미테이트로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나 이상을 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물을 제공할 수 있다.
- [24] 또한, 본 연고에 있어서, 상기 점도 조절제는 연고 전체 중량의 1 내지 20중량%의 비율로 사용되며, 미네랄오일, 참기름, 티트리오일, 아보카도 오일, 캐스터 오일, 카놀라 오일, 커피 오일, 옥수수 오일, 호호바 오일, 카야 오일, 린씨드 오일, 마카다미아 오일, 올리브 오일, 피넛 오일, 유채꽃유, 면실유, 미강유, 홍화씨유, 동백유, 해바라기씨유, 대두유, 시어버터, 녹차씨유, 보리지 오일, 월넛 오일, 달맞이꽃유, 라놀린유, 카렌듈라 오일, 로즈힙 오일, 코코넛 오일, 겨자유, 팜올레인유, 팜유, 팜핵유, 살구씨유, 포도씨유, 피마자유, 포피시드 오일, 아르간 오일, 아마씨유, 아몬드유, 헤이즐넛 오일, 헴프시드 오일 및 호박씨 오일로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나 이상을 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물을 제공할 수 있다.
- [25] 또한, 본 연고에 있어서, 상기 안정화제는 연고 전체 중량의 1 내지 8중량%의 비율로 사용되며, 염화마그네슘을 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물을 제공할 수 있다.
- [26] 또한, 본 발명은, 상기 산화방지제는 연고 전체 중량의 2중량% 이하의 비율로 사용되며, 아스코르빌팔미테이트를 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물을 제공할 수 있다.

발명의 효과

- [27] 본 발명에 따른 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물은, 단일 성분 항생제로 해결하지 못하였던 임플란트 주위염 내지 치주염을 포함하는 치주 질환에 따른 세균을 복합 항생제를 적용하여 제거하여 이들을 치료할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [28] 본 명세서에서 첨부되는 다음의 도면들은 본 발명의 바람직한 실시예를 예시하는 것이며, 발명의 상세한 설명과 함께 본 발명의 기술사상을 더욱 이해시키는 역할을 하는 것이므로, 본 발명은 그러한 도면에 기재된 사항에만 한정되어 해석되어서는 아니 된다.
- [29] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 치과용 복합 항생제 연고 조성물의 시린지 주입력 시험한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [30] 도 2 및 도 3은 본 발명의 비교예들에 따른 시린지 주입력 시험한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [31] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 치과용 복합 항생제 연고 조성물과 단일성분 연고인 비교예 1의 인공 타액에서의 점착성 시험한 결과를 나타내는 도면이다.
- [32] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 메트로니다졸 벤조산염의 겉보기 밀도에 따른 연고 조성물의 점도 및 성상을 나타내는 도면이다.
- [33] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 연고 조성물과 단일성분 연고인 비교예 1 처리에 따른 치주낭 깊이 수복률을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [34] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 연고 조성물과 단일성분 연고인 비교예 1 처리에 따른 염증 유무 변화를 측정한 도면이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [35] 본 발명은, 상기 언급한 과제 해결을 위하여, 미노사이클린 및 메트로니다졸을 유효성분으로 포함하는 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

발명의 실시를 위한 형태

- [36] 이하에서는 본 발명의 실시 예를 첨부 도면을 참조하여 상세히 설명한다. 이하의 실시 예는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제시하는 것이다. 본 발명은 여기서 제시한 실시 예만으로 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 도면은 본 발명을 명확히 하기 위해 설명과 관계없는 부분의 도시를 생략하고, 이해를 돕기 위해 구성요소의 크기를 다소 과장하여 표현할 수 있다.
- [37] 본 명세서에 사용되는 전문 용어는 단지 특정 실시예를 언급하기 위한 것이며, 본 발명을 한정하는 것을 의도하지 않는다. 그리고, 여기서 사용되는 단수 형태들은 문구들이 이와 명백히 반대의 의미를 나타내지 않는 한 복수 형태들도 포함한다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 '포함' 또는 '함유'의 의미는 특정 특성, 영역, 정수, 단계, 동작, 요소 또는 성분을 구체화하며, 다른 특정 특성, 영역, 정수, 단계, 동작, 요소, 또는 성분의 부가를 제외시키는 것은 아니다.

- [38] 본 발명에서, 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는 데 사용되며, 상기 용어들은 하나의 구성 요소를 다른 구성 요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다.
- [39] 또한, 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 예시적인 실시예들을 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도는 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다", "구비하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 실시된 특징, 숫자, 단계, 구성 요소 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 구성 요소, 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [40] 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 예시하고 하기에서 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [41]
- [42] 이하, 본 발명에 따른 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물 및 치과용 복합 항생제 연고 조성물에 관하여 순차적으로 상세히 설명하도록 한다.
- [43] 본 발명의 일 실시예에 따른, 상기 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물은 미노사이클린 및 메트로니다졸을 유효성분으로 포함한다.
- [44] 상기 미노사이클린 및 상기 메트로니다졸은 항생제로 치주 질환의 예방 또는 치료를 위한 성분으로 사용될 수 있다. 기존에 널리 사용되던 미노사이클린 뿐만 아니라 메트로니다졸을 병용으로 사용하여, 단일 성분 항생제가 처리하지 못한 균을 처리할 수 있다.
- [45] 예를 들어, 상기 미노사이클린은 미노사이클린 염산염 및 상기 메트로니다졸은 메트로니다졸 벤조산염을 유효성분으로 포함할 수 있다.
- [46] 상기 미노사이클린 및 상기 메트로니다졸은 1:1 내지 1:25의 중량비로 혼합되어 사용될 수 있다.
- [47] 상기 미노사이클린 및 상기 메트로니다졸의 혼합 비율이 1:1 미만인 경우 치료 효과를 가지기에 너무 낮은 약물농도를 가지며, 1:25를 초과하면, 연고 제형에 있어 성상유지 측면에서 문제점이 있다.
- [48] 상기 메트로니다졸 입도(D90)는 5 내지 150 μ m일 수 있다.
- [49] 상기 메트로니다졸 입도가 5 μ m 미만시, 조성물 점도가 너무 높아지게 되며, 조성물 내 분산이 잘 이루어지지 않고 뭉쳐져 상기 메트로니다졸의 효과를 얻기 곤란하며, 입도가 150 μ m 초과시 조성물 점도가 낮아지며, 치주낭에 적용가능한 규격의 시린지 노즐(노즐 diameter 0.4~0.6mm)을 적용할 때, 막힘 현상이 발생하는 문제점이 있다.

- [50] 바람직하게는, 상기 메트로니다졸 입도(D90)는 5 내지 100 μm 일 수 있고, 상기 메트로니다졸 입도(D90)는 10 내지 90 μm 일 수 있고, 상기 메트로니다졸 입도(D90)는 20 내지 50 μm 일 수 있다.
- [51] 상기 메트로니다졸의 밀도(density)는 0.2 내지 0.5 g/cm³ 일 수 있다.
- [52] 상기 메트로니다졸의 밀도가 0.2 g/cm³ 미만이면, 조성물 내지 연고의 점도가 너무 높아 연고제로 사용시 발림성이 저하되며, 상기 메트로니다졸의 밀도가 0.5 g/cm³ 초과이면, 점도가 너무 낮아 연고제로 사용시 발리지 않고 피부에 부착되지 않고 떨어져 나가는 문제점이 있다.
- [53] 본 발명의 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물은 연고제(軟膏劑)의 형태로 제형화 될 수 있다.
- [54] 본 발명의 일 실시예에 따른, 상기 치과용 복합 항생제 연고 조성물은 미노사이클린, 메트로니다졸, 기제, 유화제, 점도 조절제, 안정화제 및 산화방지제를 포함한다.
- [55] 상기 미노사이클린은 연고 전체 중량의 0.1 내지 2중량%의 비율로 사용되며, 상기 메트로니다졸은 연고 전체 중량의 0.1 내지 50중량%의 비율로 사용될 수 있으며, 치주 질환의 예방 또는 치료를 위한 유효한 효과를 나타내기 위하여 유효 함량으로 첨가되는 것이 바람직하다.
- [56] 본 발명의 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물은 연고제(軟膏劑)의 형태로 제형화 될 수 있도록 기제를 사용할 수 있다.
- [57] 상기 기제는 연고 전체 중량의 5 내지 25중량%의 비율로 사용되며, 농글리세린, 폴리에틸렌글리콜 400, 폴리에틸렌글리콜 4000, 프로필렌글리콜, 1,3-프로판디올, 이소프렌 글리콜, 펜틸렌글리콜, 헥실렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 디글리세롤, 에리스리톨, 아라비톨, 아도니톨, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 돌시톨, 글루코스, 프럭토스, 자일로스, 트레할로스, 말토스, 사카로스 및 락토스로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [58] 상기 유화제는 연고 전체 중량의 20 내지 50중량%의 비율로 사용되며, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 아세틸화 모노글리세라이드, 백색 바세린, 유동 파라핀, 파라핀, 스테아르산, 세토스테아릴알코올, 이소프로필미리스테이트 및 세틸팔미테이트로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [59] 예를 들어, 상기 기제 및 상기 유화제는 1:1 내지 1:4의 중량비로 혼합되어 사용될 수 있다.
- [60] 상기 기제 및 상기 유화제의 중량비가 1:1 미만인 경우, 상기 치과용 복합 항생제 연고 조성물의 점도가 너무 높아 시린지 토출이 되지 않는 문제가 있으며, 상기 기제 및 상기 유화제의 중량비가 1:4 초과인 경우, 점도가 너무 낮아 연고제로 사용시 발리지 않고 피부에 부착되지 않고 떨어져 나가는 문제점이 있다.

- [61] 상기 점도 조절제는 연고 전체 중량의 1 내지 20중량%의 비율로 사용되며, 미네랄오일, 참기름, 티트리오일, 아보카도 오일, 캐스터 오일, 카놀라 오일, 커피 오일, 옥수수 오일, 호호바 오일, 카야 오일, 린씨드 오일, 마카다미아 오일, 올리브 오일, 피넛 오일, 유채꽃유, 면실유, 미강유, 홍화씨유, 동백유, 해바라기씨유, 대두유, 시어버터, 녹차씨유, 보리지 오일, 월넛 오일, 달맞이꽃유, 라놀린유, 카렌듈라 오일, 로즈힙 오일, 코코넛 오일, 겨자유, 팜올레인유, 팜유, 팜핵유, 살구씨유, 포도씨유, 피마자유, 포피시드 오일, 아르간 오일, 아마씨유, 아몬드유, 헤이즐넛 오일, 헴프시드 오일 및 호박씨 오일로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [62] 상기 안정화제는 연고 전체 중량의 1 내지 8중량%의 비율로 사용되며, 염화마그네슘을 포함할 수 있다.
- [63] 상기 산화방지제는 연고 전체 중량의 2중량% 이하의 비율로 사용되며, 아스코르빌팔미테이트를 포함할 수 있다.
- [64] 상기 조성물은 바람직하게는 약학적 조성물일 수 있고, 보다 바람직하게는 연고제 형태의 제형을 갖는 조성물일 수 있다.
- [65] 상기 조성물은 유효성분을 단독으로 포함하거나, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하여 약학적 조성물로 제공될 수 있다.
- [66] 상기 "약학적으로 허용되는"이란 상기 조성물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것을 의미한다.
- [67] 나아가 상기 조성물은 종래에 알려져 있는 치주 질환 치료물질과 혼합하여 제공될 수도 있다. 즉, 상기 조성물은 치주 질환의 예방 또는 치료하는 효과를 가지는 공지의 화합물과 병행하여 투여할 수 있다.
- [68] 상기 "투여"란 적절한 방법으로 개체에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, "개체"란 치주 질환이 발병하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 쥐, 생쥐, 가축 등의 모든 동물을 의미한다. 구체적인 예로, 인간을 포함한 포유동물일 수 있다.
- [69] 상기 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 바람직한 효과를 위해서, 상기 조성물은 0.01 ~ 1000mg/kg/day로, 바람직하게는 0.1 ~ 500mg/kg/day로 투여하는 것이 바람직하나 이에 한정되지 않는다. 상기 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 그 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [70]
- [71] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 보다 상세히 설명한다.
- [72] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.
- [73]
- [74] 실시예 1

[75] 하기 표 1의 조성비에 따라, 치과용 복합 항생제 연고 조성물을 제조하였다.

[76] [표1]

원료명	함량(wt%)	역할
미노사이클린염산염	2.0	항생제
메트로니다졸벤조산염	40.2	항생제
농글리세린	25.0	기제
글리세릴모노올리에이트	25.0	유화제
참기름	3.0	점도조절제
염화마그네슘	4.0	안정화제
아스코르빌팔미테이트	0.8	산화방지제
총합	100	-

[77] 상기 실시예 1에 따라 제조된 치과용 복합 항생제 연고 조성물의 시린지에 각 연고를 첨가 후 주입력을 측정하였다. 비교예로 미노사이클린 단일성분 제품으로 시중에 판매중인 A사의 제품(비교예 1) 및 B사의 제품(비교예 2)의 시린지 주입력을 비교 측정하였다.

[78] 여기서, 비교예 1의 조성은 주성분으로 미노사이클린염산염, 기제로 알긴산나트륨, 플라스틱베이스, 히프로멜로오스2910 및 폴리소르베이트80, 항산화제로 키토산, 점증제로 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 및 카보머을 포함하며, 비교예 2의 조성은 주성분으로 미노사이클린염산염, 서방화제로 히드록시에틸셀룰로오스 및 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 가용화제로 트리아세틴, 안정화제로 염화마그네슘, 용제로 농글리세린을 포함한다.

[79] 각 시린지에 상기 실시예 1, 비교예 1 및 2에 따라 제조된 치과용 복합 항생제 연고 조성물 1ml를 플라스틱 주사기 용기에 충전하였다. 소형 탁상 정밀 만능 시험기의 시험고정대에 주사기를 장착하고 force gauge를 이용하여 주사기 밀대에 100 ± 5 mm/min의 속도로 수직 하향력을 가하였다. 주사기 내 연고를 토출할 때 필요한 힘을 측정하였고, 시린지 내 공칭용량의 10%이하에서 시험기를 정지시켜 최대하중을 기록하고 연고가 시린지 용기로부터 용이하게 토출되는지 확인하였다. 하중값이 20 N이하의 것을 합격(○판정), 20 내지 25N 사이를 적절(Δ), 25 N를 넘는 것을 불합격(x판정)으로 했다. 이에 다른 결과는 하기 표 2 및 도 1 내지 3에 나타내었다.

[80] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 치과용 복합 항생제 연고 조성물의 시린지 주입력 시험한 결과를 나타낸 그래프이다. 도 2 및 도 3은 본 발명의 비교예 1 및 비교예 2에 따른 시린지 주입력 시험한 결과를 나타낸 그래프이다.

[81] [표2]

	시린지 주입력 (N)	평가 결과
--	-------------	-------

실시예 1	15.22 ± 0.57	O
비교예 1	28.49 ± 0.98	X
비교예 2	35.74 ± 1.28	X

[82] 상기 실시예 1에 따라 제조된 치과용 복합 항생제 연고 조성물과 비교예로 비교예 2에 대하여 인공 타액에 대한 점착성 3회씩을 시험하였으며, 그 결과는 하기 표 3 및 도 4에 나타내었다. 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 치과용 복합 항생제 연고 조성물과 단일성분 연고인 비교예 2의 인공 타액에서의 점착성 시험한 결과를 나타내는 도면이다.

[83] [표3]

	잔류량 (%)	평균 잔류량 (%)
실시예 1-1	93.47	91.27
실시예 1-2	92.24	
실시예 1-3	88.11	
비교예 2-1	77.532	75.88
비교예 2-2	78.723	
비교예 2-3	71.374	

[84] 실시예 2 내지 4, 비교예 1 내지 4

[85] 상기 실시예 1에서 기재 및 유화제에 해당하는 농글리세린 및 글리세릴모노올리에이트의 혼합비율을 하기 표 4와 같이 조절하여 치과용 복합 항생제 연고 조성물을 제조하였다.

[86] [표4]

	농글리세린: 글리세릴모노올리에이트 중량비
실시예 1	1:1
실시예 2	1:1.5
실시예 3	1:4
비교예 3	글리세릴모노올리에이트 100%
비교예 4	농글리세린 100%
비교예 5	1.5:1
비교예 6	4:1

[87] 또한, 상기 실시예 1 내지 3, 비교예 3 내지 6에 따라 제조된 치과용 복합 항생제 연고 조성물의 점도를 측정하였으며, 시린지에 각 연고를 첨가 후 주입력을 측정하여 하기 표 5에 나타내었다.

[88] [표5]

	점도(cPs)	시린지 주입력 평가 결과
실시예 1	10,338.3 $\pm$ 289.3	Δ
실시예 2	7,716.7 $\pm$ 278.3	O
실시예 3	7,391.7 $\pm$ 953.3	O
비교예 3	-	-
비교예 4	13,877.3 $\pm$ 518.7	X
비교예 5	13,514.0 $\pm$ 1,518	X
비교예 6	13,939.3 $\pm$ 1,729.3	X

[89] 실시예 4 내지 6, 비교예 7 및 8

[90] 상기 실시예 1에서 메트로니다졸벤조산염의 겔보기 밀도(bulk density)를 하기 표 6과 같이 조절하여 치과용 복합 항생제 연고 조성물을 제조하였으며, 이에 따른 점도를 측정하여 그 결과를 표 6 및 도 5에 나타내었다.

[91] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 메트로니다졸 벤조산염의 겔보기 밀도에 따른 연고 조성물의 점도 및 성상을 나타내는 도면이다.

[92] [표6]

	겔보기 밀도(g/cm ³)	점도(cPs)
비교예 7	0.155	14,052
실시예 4	0.244	8,130.3
실시예 5	0.345	6,324.7
실시예 6	0.412	6,792.3
비교예 8	0.685	4,504.7

[93] 또한, 상기 실시예 5 및 비교예 8에 따라 제조된 치과용 복합 항생제 연고 조성물 처리에 따른 치주낭 깊이 수복률을 시험하였으며, 그 결과를 도 6에 나타내었다.

[94] 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 연고 조성물과 단일성분 연고인 비교예 1 처리에 따른 치주낭 깊이 수복률을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

[95] 표 6 및 도 6을 참조하면, 실시예 5에 해당하는 겔보기 밀도 0.35의 경우 파란색으로 그래프가 도시되어 있으며, 시간의 경과에 따라 치주안 깊이 수복률이 급격히 증가하며 3주후 약 78.90%의 수복률을 나타내며, 12주가 경과시 83.9%의 높은 수복률을 나타냄을 알 수 있었다.

[96] 이와 달리, 비교예 8에 해당하는 겔보기 밀도 0.68의 경우 회색으로 그래프가 도시되어 있으며, 시간의 경과에 따라 12주 경과시 68.9%로 수복률을 나타내나, 실시예 5 대비 현저히 낮은 속도로 치주낭 깊이 수복률을 나타내는 것을 알 수 있었다.

- [97] 뿐만 아니라, 미노사이클린 단일제로 사용한 비교예 1의 경우는 주황색으로 그래프가 도시되어 있으며, 연고 미처리(노란색으로 도시됨)한 경우보다는 치주낭 깊이 수복률이 뛰어나나, 복합 항생제 연고 대비 수복률이 열위하며, 특히 실시예 5 대비 현저히 낮은 수복률을 나타내는 것을 알 수 있었다.
- [98] 또한, 상기 실시예 5 및 비교예 8에 따라 제조된 치과용 복합 항생제 연고 조성물 처리에 따른 염증 변화를 관찰하였으며, 그 결과를 도 7에 나타내었다.
- [99] 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 연고 조성물과 단일성분 연고인 비교예 1 처리에 따른 염증 유무 변화를 측정한 도면이다.
- [100] 표 6 및 도 7을 참조하면, 실시예 5에 해당하는 겔보기 밀도 0.35의 경우 2~3주 차췌 염증이 대부분 사라진 것을 확인할 수 있었고, 비교예 6에 해당하는 겔보기 밀도 0.68의 경우 4주차를 지나야 염증이 사라지는 것을 확인할 수 있었으며, 미노사이클린 단일제로 사용한 비교예 1의 경우는 8주차를 경과하여야 염증이 사라지는 것을 확인할 수 있었으며, 미처리군의 경우 염증이 계속 유지되는 것을 확인할 수 있었다.
- [101] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.
- [102] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

- [청구항 1] 미노사이클린 및 메트로니다졸을 유효성분으로 포함하는 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 미노사이클린은 미노사이클린 염산염 및 상기 메트로니다졸은 메트로니다졸 벤조산염을 유효성분으로 포함하는 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 미노사이클린 및 상기 메트로니다졸은 1:1 내지 1:25의 중량비로 혼합되어 사용되는 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 메트로니다졸 입도(D90)는 5 내지 $150\mu\text{m}$ 인 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 메트로니다졸의 겉보기 밀도(bulk density)는 0.2 내지 0.5 g/cm^3 인 치주 질환의 예방 또는 치료용 조성물.
- [청구항 6] 미노사이클린, 메트로니다졸, 기재, 유화제, 점도 조절제, 안정화제 및 산화방지제를 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물.
- [청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 미노사이클린은 연고 전체 중량의 0.1 내지 2중량%의 비율로 사용되며,
상기 메트로니다졸은 연고 전체 중량의 0.1 내지 50중량%의 비율로 사용되는 치과용 복합 항생제 연고 조성물.
- [청구항 8] 제6항에 있어서,
상기 기재는 연고 전체 중량의 5 내지 25중량%의 비율로 사용되며,
농글리세린, 폴리에틸렌글리콜 400, 폴리에틸렌글리콜 4000, 프로필렌글리콜, 1,3-프로판디올, 이소프렌 글리콜, 펜틸렌글리콜, 헥실렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 디글리세롤, 에리스리톨, 아라비톨, 아도니톨, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 돌시톨, 글루코스, 프럭토스, 자일로스, 트레할로스, 말토스, 사카로스 및 락토스로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나 이상을 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물.
- [청구항 9] 제6항에 있어서,
상기 유화제는 연고 전체 중량의 20 내지 50중량%의 비율로 사용되며,
글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 아세틸화 모노글리세라이드, 백색 바세린, 유동 파라핀, 파라핀, 스테아르산, 세토스테아릴알코올, 이소프로필

미리스테이트 및 세틸팔미테이트로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나 이상을 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물.

[청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 점도 조절제는 연고 전체 중량의 1 내지 20중량%의 비율로 사용되며,
미네랄오일, 참기름, 티트리오일, 아보카도 오일, 캐스터 오일, 카놀라 오일, 커피 오일, 옥수수 오일, 호호바 오일, 카야 오일, 린씨드 오일, 마카다미아 오일, 올리브 오일, 피넛 오일, 유채꽃유, 면실유, 미강유, 홍화씨유, 동백유, 해바라기씨유, 대두유, 시어버터, 녹차씨유, 보리지 오일, 월넛 오일, 달맞이꽃유, 라놀린유, 카렌둘라 오일, 로즈힙 오일, 코코넛 오일, 겨자유, 팜올레인유, 팜유, 팜핵유, 살구씨유, 포도씨유, 피마자유, 포피시드 오일, 아르간 오일, 아마씨유, 아몬드유, 헤이즐넛 오일, 헴프시드 오일 및 호박씨 오일로 이루어진 그룹에서 선택되는 어느 하나 이상을 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물.

[청구항 11] 제1항에 있어서,
상기 안정화제는 연고 전체 중량의 1 내지 8중량%의 비율로 사용되며,
염화마그네슘을 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물.

[청구항 12] 제1항에 있어서,
상기 산화방지제는 연고 전체 중량의 2중량% 이하의 비율로 사용되며,
아스코르빌팔미테이트를 포함하는 치과용 복합 항생제 연고 조성물.