(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2013 년 1 월 3 일 (03.01.2013)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2013/002505 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01) *A61C 19/06* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2012/004828

(22) 국제출원일: 2012 년 6 월 19 일 (19.06.2012)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2011-0062345 2011 년 6 월 27 일 (27.06.2011) KR

(71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **조선대학교 산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, CHOSUN UNIVERSITY)** [KR/KR]; 501-759 광주광역시 동구 서석동 375, Gwangju (KR).

(72) 발명자; 겸
(75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **이상호 (LEE, Sang Ho)** [KR/KR]; 501-759 광주광역시 동구 서석동 375, Gwangju (KR). **이인화 (LEE, In Hwa)** [KR/KR]; 503-875 광주광역시 남구 노대동 휴먼시아아파트 505-1201, Gwangju (KR).

(74) 대리인: **이재량 (LEE, Jea Ryang)**; 506-301 광주광역시 광산구 도천동 621-15 중소기업종합지원센터 5 층, Gwangju (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

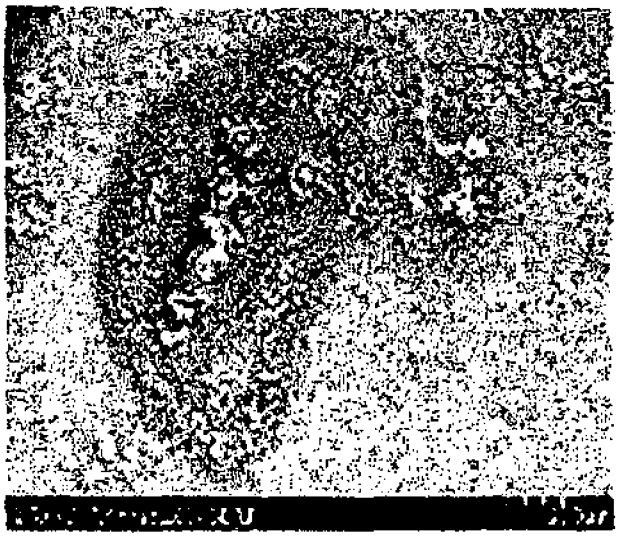
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
— 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: TAPE-TYPE FLUORINE PREPARATION USING A BIODEGRADABLE POLYMER MATERIAL, AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 발명의 명칭 : 생분해 고분자 소재를 이용한 테입형 불소제제 및 이의 제조방법

[Fig. 1]



(57) Abstract: The present invention relates to a tape-type fluorine preparation using a biodegradable polymer material, and to a method for producing same, and more particularly, to a tape-type fluorine preparation, and to a method for producing same, wherein the tape-type fluorine is attached to teeth so as to maintain an appropriate fluorine concentration in the mouth by gradually discharging fluorine and self-degrades after a predetermined lapse of time. The tape-type fluorine preparation of the present invention comprises an adhesive sheet containing fluorine and being attachable to teeth, wherein the adhesive sheet is formed of a hydrophilic polymer material which is biodegradable in the mouth in order to delay a discharged rate of the fluorine.

(57) 요약서: 본 발명은 생분해 고분자 소재를 이용한 테입형 불소제제 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 치아에 부착되어 불소를 서서히 방출하여 구강 내에서 적절한 불소 농도를 유지할 수 있으며 일정 시간 경과 후 스스로 분해되는 테입형 불소제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 테입형 불소제제는 불소를 함유하며 치아에 부착가능한 점착시트를 포함하고, 상기 점착시트는 상기 불소의 방출 속도를 늦추기 위해 구강 내에서 생분해가 가능한 친수성 고분자 물질로 형성된다.

WO 2013/002505 A1

명세서

생분해 고분자 소재를 이용한 테입형 불소제제 및 이의 제조방법

기술분야

[1] 본 발명은 생분해 고분자 소재를 이용한 테입형 불소제제 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 치아에 부착되어 불소를 서서히 방출하여 구강 내에서 적절한 불소 농도를 유지할 수 있으며 일정 시간 경과 후 스스로 분해되는 테입형 불소제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 불소 이온이 치아 조직에 작용하여 치아조직을 강화시키는 것은 잘 알려져 있고, 불소 이온 방출성 물질을 배합한 치과 재료가 우식의 예방 및 억제를 목적으로 하여 이미 실용되고 있다.

[3] 치아우식증을 예방하기 위한 대표적인 방법으로는 치면 세균막 관리법, 불소이용법, 치면열구전색법, 식이 조절법을 들 수 있다. 그 중에 1938년 Dean이 음료수 중 불소이온농도와 우식발생이 역비례 한다는 연구를 시작으로 치아우식증 예방에 불소를 이용하는 많은 연구가 진행되었다.

[4] 예를 들어, 특허 문헌 1(일본 공개특허공보 소57-88106호)에는 (메트)아크릴산 플루오라이드의 호모폴리머 또는 (메트)아크릴산 플루오라이드와 (메트)아크릴산 저급 알킬에스테르의 코폴리머를 불소 이온 서방성 물질로서 함유하는 치과 재료가 기재되어 있고, 또 특허 문헌 2(일본 공개특허공보 평7-101819호)에는, 특정의 불소 함유 포스파젠 모노머를 불소 이온 서방성 물질로서 함유하는 치과용 레진 조성물이 기재되어 있다.

[5] 불소는 치질의 탈회를 억제하고 재광화를 증진시킴으로써 건전한 치아나 우식이 진행된 치아에 우식 예방효과를 나타낸다. 즉, 불소이온이 치아 표면 법랑질에 작용하여 법랑질 수산화인회석 결정의 수산기와 치환되면 인회석 결정을 안정화시키고, 따라서 치질의 내산성을 증가시켜 치아우식을 예방하는 것이다. 불소를 법랑질 형성시기에 복용하면, 법랑질의 불소이온농도가 높아져 내산성이 증가하고 우식발생을 억제하게 되는데, 이와 더불어 보조수단으로 개발된 것이 불소도포법이다.

[6] 불소도포법은 법랑질의 불소이온농도를 높임으로써 우식증을 예방하거나 지각과민치아의 처치방법으로도 이용되고 있다.

[7] 불소겔이나 불소바니쉬를 이용한 불소도포가 시행되고 있으나 불소겔은 수용성으로 치아와의 접촉시간이 짧으며, 도포과정 중 삼킬 위험성이 있고, 기존 심미 수복물을 변색, 침식시키는 것 등이 단점으로 대두되어 최근 불소 바니쉬를 이용이 증가되고 있다.

[8] 불소바니쉬는 1960년대 후반 유럽에서 처음으로 1세대 바니쉬인 Duraphat.. (Colgate-Palmolive, USA)이 개발, 시판된 이래로 현재 개별 포장형태의 3세대

불소바니쉬까지 개발되었다. 불소바니쉬는 치아에 부착성이 좋은 천연수지에 불소를 결합시켜 고농도의 불소를 치아에 장기간 접촉시켜 치면에 불화칼슘 침착기회를 증가시킬 수 있고, 도포시간이 짧으며, 시술이 간편하다는 장점이 있다.

[9] 그러나 불소바니쉬는 주 성분이 레진이어서 도포시 치아의 일시적인 착색, 불쾌한 맛, 끈적끈적한 질감 등으로 인한 불편감이 존재한다. 게다가 불소바니쉬는 치면에 오래 붙어 있지 않고 타액이나 음식에 의해 쉽게 씻겨져 내려가므로 구강 내에서 적절한 불소 농도를 오랫동안 유지할 수 없다는 문제점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 본 발명은 상기의 문제점을 개선하고자 창출된 것으로서, 치아에 부착되어 장기간 불소의 방출이 서서히 이루어져 치아 조직에 높은 항우식성을 부여하며, 일정 시간 경과 후 스스로 분해되는 생체친화적인 테입형 불소제제 및 이의 제조방법을 제공하는 데 그 목적이 있다.

기술적 해결방법

[11] 상기의 목적을 달성하기 위한 본 발명의 테입형 불소제제는 불소를 함유하며 치아에 부착가능한 점착시트를 포함하고, 상기 점착시트는 상기 불소의 방출 속도를 늦추기 위해 구강 내에서 생분해가 가능한 친수성 고분자 물질로 형성된 것을 특징으로 한다.

[12] 상기 친수성 고분자 물질은 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohol) 및 메틸셀룰로스(methyl cellulose) 중 적어도 어느 하나인 것을 특징으로 한다.

[13] 상기 점착시트는 치아에 대한 부착력을 증대시키기 위한 점착제를 함유하는 것을 특징으로 한다.

[14] 상기 점착시트의 일면에는 치아의 표면에 부착될 수 있는 점착층을 형성된 것을 특징으로 한다.

[15] 그리고 상기의 목적을 달성하기 위한 본 발명의 테입형 불소제제의 제조방법은 생분해가 가능한 친수성 고분자 물질에 용매를 가한 후 교반하여 고분자용액을 수득하는 제 1단계와; 상기 고분자 용액에 폴리에틸렌 글리콜(polyethylen glycol)을 첨가하여 교반하는 제 2단계와; 상기 고분자 용액에 불소화합물을 첨가하여 교반하는 제 3단계와; 상기 고분자 용액을 필름형태로 성형하는 제 4단계;를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[16] 상기 친수성 고분자 물질은 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohol) 및 메틸셀룰로스(methyl cellulose) 중 적어도 어느 하나인 것을 특징으로 한다.

[17] 상기 제 3단계에서 치아에 대한 부착력을 증대시키기 위한 점착제를 더 첨가하는 것을 특징으로 한다.

유리한 효과

[18] 상술한 바와 같이 본 발명의 테입형 불소제제를 치아에 부착하면 장기간 불소의 방출이 서서히 이루어져 구강 내에서 적절한 불소 농도를 오랫동안 유지시켜 줄 수 있다. 따라서 치아 조직에 높은 항우식성을 부여한다.

[19] 또한, 본 발명은 일정 시간 경과 후 스스로 분해되어 제거됨으로써 생체친화적이고 친환경적인 치과용 구강 내 약제로 유용하게 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[20] 도 1 내지 도 9는 불소제제의 인공타액내에서 시간에 따른 변화를 나타낸 사진이고,

[21] 도 10은 타액 내 평균 불소농도 변화를 나타낸 그래프이고,

[22] 도 11은 시간대 별로 얼음막대를 치아에 접촉시켜 통증 정도를 측정하여 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[23] 이하, 본 발명의 바람직한 실시 예에 따른 생분해 고분자 소재를 이용한 테입형 불소제제 및 이의 제조방법에 대하여 구체적으로 설명한다.

[24] 본 발명의 불소제제는 치아에 부착가능한 점착시트를 포함한다. 점착시트는 테입형태로 얇은 박막으로 형성된다. 점착시트는 강도와 탄성을 유지하면서 치아의 굴곡면에 잘 적응될 수 있는 두께를 갖는 것이 바람직하다. 이를 위해 점착시트의 두께는 10 내지 30㎛가 바람직하다.

[25] 점착시트에는 일정량의 불소가 함유된다. 바람직한 불소의 함량은 전체 불소제제 총 중량에서 5 내지 15중량%이다.

[26] 본 발명에서 점착시트는 불소가 분산된 형태로 함유된다. 점착시트는 불소의 방출 속도를 늦춰 구강 내에서 장기간 지속적으로 불소를 방출할 수 있고, 생분해가 가능한 친수성 고분자 물질로 형성된다.

[27] 상기 친수성 고분자 물질은 친수성 수용체로서 역할을 하는데, 인체에 무해하면서도 생분해가 가능한 물질이다. 가령, 친수성 고분자 물질로 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohol) 또는 메틸셀룰로스(methyl cellulose)이다. 또한, 폴리비닐알코올과 메틸셀룰로스의 혼합물이다.

[28] 폴리비닐 알코올은 부분 또는 완전 검화되고, 분자량 500 내지 1700인 것을 사용할 수 있으나, 바람직하게 완전검화된 분자량 1700인 폴리비닐 알코올이다.

[29] 그리고 메틸셀룰로스로 소디움카르복시메틸셀룰로스(sodium carboxymethyl celluolse, CMC)를 이용할 수 있다. 소디움카르복시메틸셀룰로스는 인체 안정성이 입증된 생체 친화적 물질이다. 이러한 소디움카르복시메틸셀룰로스를 이용한 점착시트는 치면에 잘 부착되며, 끈적이는 느낌이 없어 불쾌감이 적고, 타액 내에서 생분해되는 장점을 갖는다. 메틸셀룰로스는 점도에 따라 물리적 특성이 다르다. 본 발명에 적합한 메틸셀룰로스는 인장강도와 신장률면에서 점도 400cp(centipoise)이다.

[30] 폴리비닐 알코올 및 메틸셀룰로스를 혼합하는 경우 인장강도와 신장률면에서

폴리비닐 알코올 대 메틸셀룰로스의 중량비는 3:2~5인 것이 바람직하다.

[31] 상술한 친수성 고분자 물질 외에도 폴리알킬비닐에테르-말레인산 공중합체(PVM/MA copolymer), 폴리아크릴산, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체(PVP/VA copolymer), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리쿼터늄-11(Polyquaternium-11), 폴리쿼터늄-39(Polyquaternium-39), 젤라틴(gelatin) 또는 알긴산나트륨(sodium alginate)과 같은 알긴산염을 단독 또는 2종 이상 사용할 수 있다.

[32] 친수성 고분자 물질의 함량은 불소 제제 전체 중량에서 50 내지 70중량%일 수 있다.

[33] 그리고 상기 점착시트에는 친수성 고분자의 물질의 물리적 성질을 향상시키기 위해 가소제가 함유될 수 있다. 가소제로 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 글리세린 등을 이용할 수 있다. 적절한 연성을 갖기 위해 가소제의 함량은 불소 제제 전체 중량에서 5 내지 15중량%인 것이 바람직하다.

[34] 한편, 상기 점착시트는 치아에 대한 부착력을 증대시키기 위한 점착제를 함유할 수 있다. 점착제의 함량은 불소 제제 전체 중량에서 10 내지 30중량%인 것이 바람직하다. 점착제로 카르복시비닐폴리머(Carboxyvinyl Polymer)가 적용될 수 있다. 점착제는 점착시트의 성형 과정에서 첨가되어 점착시트에 함유될 수 있다.

[35] 또한, 점착시트의 일면에 점착제를 도포하여 점착층을 형성하여 치아에 대한 점착시트의 부착력을 증대시킬 수 있다.

[36] 이하, 상술한 테입형 불소제제를 제조하기 위한 방법을 설명한다.

[37] 본 발명의 일 실시 예에 따른 불소제제의 제조방법은 생분해가 가능한 친수성 고분자 물질에 용매를 가한 후 교반하여 고분자용액을 수득하는 제 1단계와, 고분자 용액에 가소제를 첨가하여 교반하는 제 2단계와, 고분자 용액에 불소화합물을 첨가하여 교반하는 제 3단계와, 고분자 용액을 필름형태로 성형하는 제 4단계를 포함한다.

[38] 먼저, 친수성 고분자 물질에 용매를 가하여 10 내지 20분 동안 교반하여 고분자 용액을 수득한다. 친수성 고분자 물질은 상술한 바와 같다. 용매 100중량부에 대하여 친수성 고분자 물질은 10 내지 25중량부를 혼합한다. 용매로 증류수 또는 에탄올(Ethanol)과 메탄올(Methanol)등의 알콜류를 사용할 수 있다. 알콜류 용매로는 에탄올 및 메탄올 외에도 n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 이소부탄올, 아밀알콜, 3-펜탄올, n-헥산올, 메틸아민알콜, 2-에틸부탄올, n-헵탄올, 2-헵탄올, 3-헵탄올, n-옥탄올, 2-옥탄올, 2-에틸헥산올 및 3,3,5-트리메틸헥산올 등을 사용할 수 있음은 물론이다.

[39] 다음으로 고분자 용액에 가소제를 첨가하여 10 내지 20분간 교반한다. 가소제는 상술한 바와 같다. 가소제는 고분자 용액 100중량부에 대하여 1 내지 10중량부를 첨가한다.

[40] 그리고 가소제가 첨가된 고분자 용액에 불소화합물을 첨가하여 10 내지 20분

동안 교반한다. 이때 불소화합물은 고분자 용액 100중량부에 대하여 1 내지 10중량부를 첨가한다. 예를 들어 불소화합물은 불소화나트륨, 불소화칼륨, 불소화주석, 나트륨 모노플루오로포스페이트, 칼륨 모노플루오로포스페이트 등이다.

[41] 상기 고분자 용액에 불소화합물 외에도 점착제를 더 첨가할 수 있다. 점착제는 고분자 용액 100중량부에 대하여 2 내지 20중량부이다.

[42] 다음으로, 가소제 및 불소화합물이 용해된 고분자 용액을 80℃에서 10 내지 20분 동안 중탕하여 졸을 형성한다. 그리고 졸을 평판 필름 제조기를 이용하여 두께 약 10~30㎛의 테입 형태의 점착시트를 성형한다. 성형된 점착시트는 건조기에서 건조시켜 본 발명의 불소 제제를 얻는다.

[43] 이와 같이 본 발명에서는 불소를 서서히 유리시키기 위한 방법으로 인체 안정성이 입증된 고분자 물질로 이루어진 점착시트에 불소를 함유시킴으로써, 치아에 접착력이 좋아 오랫동안 치아에 접착된 상태로 불소의 방출이 서서히 이루어지므로 효과가 우수하다.

[44] 이하, 실시 예를 통하여 본 발명의 불소제제에 대해 설명하고자 한다. 다만, 하기의 실시 예는 본 발명을 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위를 하기의 실시 예로 한정하는 것은 아니다.

[45] (실시 예)

[46] 증류수 85g에 친수성 고분자 물질 15g을 가하여 80℃에서 2시간 교반하여 고분자 용액을 준비하였다. 그리고 고분자 용액에 폴리에틸렌 글리콜 3g을 첨가하여 80℃에서 2시간 교반하였다. 그리고 불소화나트륨 2.5g, 카르복시비닐폴리머 7g을 첨가하여 교반한 다음 80℃에서 115분 동안 중탕하여 졸을 형성하였다. 그리고 평판 필름 제조기를 이용하여 졸을 테입 형태의 점착시트로 성형한 다음 60℃에서 24시간 동안 건조시켜 불소 제제를 제조하였다.

[47] 본 실시 예에서 친수성 고분자 물질로 폴리비닐 알코올(PVA) 단독, 소디움카르복시메틸셀룰로스(CMC) 단독, 폴리비닐알코올과 소디움카르복시메틸셀룰로스를 혼합한 것을 이용하여 여러 종류의 불소제제를 제조하였다. 폴리비닐알코올과 소디움카르복시메틸셀룰로스를 혼합한 경우 소디움카르복시메틸셀룰로스의 함량을 변화시켰다.

[48] <1. 고분자 물질의 인장강도 및 신장률 실험>

[49] 불소제제에 적합한 고분자 물질을 탐색하기 위해 고분자 물질에 따른 인장강도 및 신장률을 측정하였다.

[50] 필름 제조용 유리판은 400 mm×400 mm×5 mm 크기로 일반유리로 제조하였으며, 두께 조절은 12.5~250㎛까지 조절이 가능한 YOSHIMITSU 사의 YBA-7 applicator와 0.1~10mm까지 조절이 가능한 SHEEN 사의 applicator를 사용하여 필름 형태로 제조하였다. 시편의 두께는 0.25㎛ 정밀도를 지닌 다이알 캘리퍼스(Mitutoyo, Japan)를 사용하여 필름의 상단부, 중간부, 하단부에서

취해진 시편을 각각 5번 이상 측정한 후 평균값으로 나타내었다.

[51] 실험은 플라스틱 필름 및 시트의 인장 시험방법(KS M 3054)에 의해 상기 실시예의 불소제제를 시료로 이용하여 인장강도와 신장률을 측정하였다. 실험조건은 20~25℃, 상대습도 50±5%, 5개의 시편을 만들어 측정하였다. 각 시편은 너비 20mm, 길이 200mm, grip 거리는 10mm로 절단하여 200N load cell이 장착된 UTM(Shimadzu. Japan)기로 측정하였다.

[52] 첫번째로, 폴리비닐 알코올의 종류에 따른 인장강도와 신장률을 살펴보았다. 폴리비닐알코올은 검화도와 분자량을 달리하여 실험하였다. 즉, 폴리비닐알코올로 부분검화된 분자량 500(P-05A), 부분검화된 분자량 1700(P-17A), 부분검화된 분자량 2000(P-20A), 완전검화된 분자량 1700(F-17A)를 이용하였다. 실험 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

[53] 표 1

구분	tensile strength(MPa)			elongation(%)			Thickness(㎛)		
	Min.	Max.	Mean	Min.	Max.	Mean	Min.	Max.	Mean
P-05A	15.1	29.4	20.2	8.4	23.6	15.1	0.023	0.029	27
P-17A	23.3	42.4	32.1	21.3	84.1	60.6	0.031	0.037	30
P-20A	31.9	47.7	38.6	26.9	90.1	51.2	0.025	0.027	26
F-17A	45.7	55.3	51.1	2.9	3.5	3.1	0.040	0.043	40

[54] 상기 표 1의 결과를 참조하면, F-17A 폴리비닐알코올이 인장강도 및 신장률 면에서 가장 우수하여 두께 조절이 용이할 것으로 나타났다.

[55] 다음으로, 소디움카르복시메틸셀룰로스의 점도에 따른 인장강도와 신장률을 실험하였다. 소디움카르복시메틸셀룰로스는 점도에 따라 15, 400, 1500cp(centipoise)를 이용하였다. 실험 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

[56] 표 2

구분	tensile strength(MPa)	elongation(%)	Thickness(㎛)
15cp	15.44	26.42	9
400cp	20.92	49.31	33
1500cp	21.70	41.98	76

[57] 상기 표 2를 참조하면, 소디움카르복시메틸셀룰로스의 점도가 높을수록 인장강도가 증가하지만, 신장률은 400cp의 소디움카르복시메틸셀룰로스 필름이 가장 높았다. 인장강도와 신장률은 두께에도 많은 영향을 받지만 두께가 두꺼워질수록 인장강도와 신장률의 변화폭은 두께의 변화폭만큼 비례하지 않았다. 이는 두께가 인장강도와 신장률에 영향을 주기는 하지만 큰 폭의 영향을 주지 않는다는 것을 의미한다.

[58] 그리고 15 cp, 400 cp, 1500 cp의 소디움카르복시메틸셀룰로스 필름 제조 과정 중 15 cp, 400 cp는 제조하기가 용이하였으나 1500 cp의 필름은 높은 점도 때문에 두께 조절과 건조과정 중에 투명도가 떨어진다는 것을 보여줬다. 1500 cp를 갖는 CMC로 필름을 제조하여야 높은 인장강도를 갖지만 400 cp 필름과의 인장강도 차이가 거의 나지 않았으며, 신장률 부분에서는 400cp 필름이 오히려 더 높게 나타났다. 이는 불소제제의 제조시에 400cp를 갖는 소디움카르복시메틸셀룰로스를 이용하는 것이 효율적임을 의미한다.

[59] 상술한 실험 결과로부터 폴리비닐알콜은 F-17A를 사용하고, 소디움카르복시메틸셀룰로스는 점도 400cp를 갖는 것을 사용하는 것이 우수한 특성의 불소 제제를 제조할 수 있음을 알 수 있다.

[60] <2. 불소제제의 인장강도 및 신장률 실험>

[61] 상기 실시 예에서 제조한 불소제제를 시료로 하여 인장강도 및 신장률을 측정하였다. 제 1시료는 친수성 고분자 물질로 폴리비닐 알코올(PVA)을 단독으로 사용한 것이고, 제 2 내지 제 14시료는 친수성 고분자 물질로 폴리비닐알코올과 소디움카르복시메틸셀룰로스를 혼합하여 사용한 것이고, 제 15시료는 친수성 고분자 물질로 소디움카르복시메틸셀룰로스(CMC)를 단독으로 사용한 것이다. 그리고 폴리비닐알코올과 소디움카르복시메틸셀룰로스를 혼합한 경우 폴리비닐알코올중량 대비 소디움카르복시메틸셀룰로스의 중량 비율로 표시하였다.

[62] 불소제제의 제조에 사용된 폴리비닐알코올은 완전검화된 분자량 1700(F-17A), 소디움카르복시메틸셀룰로스는 점도 400cp를 이용하였다. 실험방법은 플라스틱 필름 및 시트의 인장 시험방법(KS M 3054)에 의해 인장강도와 신장률을 측정하였다. 각 시험시료에 따른 인장강도 및 신장률을 하기 표 3에 나타내었다.

[63] 표 3

구분	tensile strength(MPa)			elongation(%)		
	Min.	Max.	Mean	Min.	Max.	Mean
제 1시료(PVA 단독)	58.44	61.32	59.88	130.94	149.05	139.99
제 2시료(PVA+ CMC 1%)	45.66	67.14	53.41	103.35	165.09	123.38
제 3시료(PVA+ CMC 3%)	43.09	60.47	52.47	71.04	132.35	105.18
제 4시료(PVA+ CMC 5%)	34.12	49.24	41.68	59.09	125.04	92.06
제 5시료(PVA+ CMC 8%)	37.58	44.73	41.14	70.23	104.91	80.81
제 6시료(PVA+ CMC 10%)	37.36	44.25	40.76	92.67	121.27	109.53
제 7시료(PVA+ CMC 15%)	34.72	43.41	39.50	112.04	169.37	149.62
제 8시료(PVA+ CMC 20%)	29.25	33.33	31.96	103.87	134.06	122.86
제 9시료(PVA+ CMC 25%)	26.67	29.58	28.06	96.84	125.73	114.80
제 10시료(PVA +CMC 30%)	21.65	25.51	23.78	54.51	114.76	85.08
제 11시료(PVA +CMC 35%)	21.13	22.10	21.78	33.84	79.88	47.26

제 12시료(PVA +CMC 40%)	19.27	20.42	19.96	33.06	39.50	36.19
제 13시료(PVA +CMC 45%)	19.09	20.25	19.74	42.36	53.88	48.06
제 14시료(PVA +CMC 50%)	17.62	21.74	19.42	30.81	61.92	46.95
제 15시료(CMC 단독)	12.24	17.74	15.44	21.21	34.24	26.42

[64] 상기 표 3의 결과를 참조하면, 인장강도 및 신장률에서 친수성 고분자 물질로 폴리비닐 알코올(PVA)을 단독으로 이용한 경우가 소디움카르복시메틸셀룰로스(CMC) 단독 또는 폴리비닐알코올과 소디움카르복시메틸셀룰로스를 혼합한 경우보다 더 우수한 것으로 나타났다. 그리고 폴리비닐알코올에 소디움카르복시메틸셀룰로스를 10 내지 25%를 혼합한 경우 신장률면에서 비교적 우수한 것으로 나타났고, 특히, 폴리비닐알코올에 소디움카르복시메틸셀룰로스를 15% 혼합한 경우 폴리비닐 알코올(PVA)을 단독으로 사용한 경우보다 신장률이 더 큰 것으로 나타났다.

[65] <3. 불소방출실험>

[66] 상기 실시예에서 제조된 불소 제제(상기 표 3의 제 10시료)의 불소 방출 효과를 살펴보기 위해 통상적인 겔타입의 불소겔(topex, sultan, USA), 바니쉬타입의 불소바니쉬(cavityshield, ominii pharmaceuticals, USA)와 함께 불소 방출실험을 하였다. 시간에 따른 타액 내 평균 불소농도 변화를 도 10에 그래프로 나타내었고, 그 결과를 하기 표 4에 정리하였다.

[67] 표 4

구분	경과시간						
	1hr	3hrs	5hrs	7hrs	1day	2days	3days
불소겔	8.85 ±12.44*	3.14 ±3.84*	0.97 ±0.70*	0.59 ±0.30*	0.15 ±0.08	0.17 ±0.07	0.17 ±0.07
불소바니쉬	16.49 ±8.47*	10.14 ±9.57*	1.98 ±1.59*	0.85 ±0.48*	0.14 ±0.06	0.17 ±0.08	0.20 ±0.10
제 10 시료 (불소 테입)	1.09 ±0.41*	0.72 ±0.26*	0.64 ±0.30*	0.72 ±0.58*	0.21 ±0.11	0.20 ±0.16	0.25 ±0.08

[68] [Asterisk(*) indicates significant difference in fluoride concentration between baseline and each measuring time($p<0.05$)]

[69] 도 10 및 상기 표 4를 참조하면, 실험 후 7시간까지 타액 내 불소농도는 불소바니쉬, 불소겔, 불소테입 순으로 높았다. 그러나 시간이 지남에 따라 불소겔 및 불소바니쉬의 불소 농도는 현저히 감소하는 것으로 나타나 24시간 이후부터는 불소테입보다 오히려 불소 농도가 더 낮은 것으로 나타났다. 이로써 본 발명의 불소제제는 장기간 불소의 방출이 서서히 이루어져 구강 내에서 적절한 불소 농도를 오랫동안 유지할 것으로 기대된다. 참고로, 도 10에서 'APF gel'은 겔타입의 불소겔이고, 'F-varnish'는 바니쉬타입의 불소바니쉬이고, 'F-tape'는 상기 표 3의 제 10시료인 불소제제를 의미한다.

[70] <4. 생체분해실험>

[71] 상기 실시 예에서 제조된 불소제제(상기 표 3의 제 10시료)의 구강 내에서의 분해를 살펴보기 위해 불소제제를 인공타액에 침지시켰다. 인공타액은 수산화인산칼슘(calcium phosphate- tribasic, Sigma,USA)이 50% 포화된 0.1M lactic acid와 Carbopol 0.2% (#907,BF Goodrich,USA)를 함유하고 pH4.0으로 조정한 용액을 사용하였다.

[72] 실험 전과 실험 시작 후 20초마다 불소제제의 미세구조의 변화를 주사전자현미경으로 촬영하여 그 결과를 도 1 내지 9에 각각 나타내었다.

[73] 도 1은 실험 전 불소제제의 사진이고, 도 2 내지 도 9는 실험 시작 후 20초마다 순차적으로 나타낸 사진이다.

[74] 도 1 내지 도 9를 참조하면, 본 발명의 불소제제는 용해 전 치밀한 조직을 갖는 것으로 확인되었다. 그리고 40초가 경과하면서 기공이 형성되기 시작하였고, 그 이후 시간이 지남에 따라 조직이 서서히 분해되는 것을 확인할 수 있었다.

[75] 다음으로 고분자 물질의 종류에 따른 분해시간을 살펴보기 위해 4종류의 불소제제를 이용하여 실험을 하였다.

[76] 실험에 이용된 시료는 상기 표 3에 나타난 제 4시료(폴리비닐알코올(PVA) 15%+ 소디움카르복시메틸셀룰로스(CMC) 5%), 제 7시료(폴리비닐알코올(PVA) 15%+ 소디움카르복시메틸셀룰로스(CMC) 15%), 제 9시료(폴리비닐알코올(PVA) 15%+ 소디움카르복시메틸셀룰로스(CMC) 25%), 제 14시료 (폴리비닐알코올(PVA) 15%+ 소디움카르복시메틸셀룰로스(CMC) 50%)를 이용하였다.

[77] 4종 시료의 호기성 퇴비화 조건에서 생분해도를 확인하기 위하여 KS M 3100-1 : 2003 (퇴비-퇴비화 조건에서 플라스틱의 호기성 생분해도 및 붕괴도 측정 - 제1부 : 적정에 의한 발생 이산화탄소의 정량법)을 적용하여 호기성 퇴비화 과정에서 발생하는 이산화탄소의 발생량을 측정하는 방법으로 시험을 실시하였다.

[78] 호기성 퇴비화 조건에서 각 시험병에서 발생된 누적이산화탄소의 발생량 및 누적생분해도는 다음 식을 사용하여 계산하였고, 그 결과는 하기 표 5에

나타내었다.

[79] 누적이산화탄소 발생량: $ThCO_2 = M_{TOT} \times C_{TOT} \times (44/12)$

[80] (여기에서, M_{TOT} : 시험 시작시 퇴비에 첨가된 시료 중 총 건조 고형분의 양(g); C_{TOT} : 시료의 총 건조고형분에 포함된 유기탄소의 비율(g/g); 44,12 : 이산화탄소의 분자량과 탄소의 원자량)

[81] 누적생분해도: $D_T = \{((CO_2)_T - (CO_2)_B)/ThCO_2\} \times 100$

[82] (여기에서, $(CO_2)_T$: 시료가 담긴 퇴비화 용기로부터 발생한 이산화탄소의 누적량(g); $(CO_2)_B$: 접종원 용기로부터 발생하는 이산화탄소 누적량의 평균(g); $ThCO_2$: 용기 속 시료에 의해 발생하는 이론적 이산화탄소의 양(g))

[83] 표 5

구분	$ThCO_2$(gCO_2/ves.)	생분해도(% at 45day)	comparative Value at reference(% at 45day)
ReferenceN=3, 평균	8.0910	73.5	-
제 4시료N=3, 평균	2.4967	30.0	40.8
제 7시료N=3, 평균	2.2830	41.0	55.8
제 9시료 N=3, 평균	2.0557	54.4	74.0
제 14시료N=3, 평균	1.2998	74.9	101.9

[84] 이산화탄소 발생량은 퇴비화 용기내의 미생물에 의한 고분자 물질의 생분해도의 척도가 된다. 상기 표 5를 참조하면, 제 4시료가 생분해도가 가장 낮고 제 14시료가 생분해도가 가장 높은 것으로 나타났다.

[85] <5. 임상실험>

[86] 대학생들을 대상으로 시린이에 일반 불소 바니쉬 제품(CavityShield)과 실시예의 불소제제(상기 표 3의 제 10시료)를 적용하고 시간대 별로 얼음막대를 치아에 접촉시켜 통증 정도를 측정하여 그 결과를 도 11에 나타내었다. 도 11에서 VAS 점수 0은 통증이 전혀 없는 경우이고, 100은 매우 통증이 심한 경우로 구분된다. 도 11그래프에서 'SCMC-S-T'는 제 10시료로 이용된 불소제제이고, 'cavityshieldTM'은 일반 불소 바니쉬 제품을 의미한다.

[87] 실험 결과, 종래의 불소 바니쉬 제품과 실시 예의 불소제제는 유의적인 차이는 없는 것으로 나타났다. 이는 실시 예의 불소제제 역시 효과가 우수한 것임을 나타낸다.

[88] 이상에서 본 발명은 실시 예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 실시 예가 가능하다는 점을 이해할 것이다.

[89] 따라서 본 발명의 진정한 보호 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 정해져야 할 것이다.

산업상 이용가능성

[90] 본 발명은 치아우식증을 예방하기 위한 치과용 구강 내 약제로 유용하게 이용될 수 있으며, 사용자 스스로 치아에 부착하는 간단한 방법으로 치아우식증을 예방하는 제품으로 활용할 수 있다.

청구범위

[1] 불소를 함유하며 치아에 부착가능한 점착시트를 포함하고,
상기 점착시트는 상기 불소의 방출 속도를 늦추기 위해 구강 내에서
생분해가 가능한 친수성 고분자 물질로 형성된 것을 특징으로 하는 테입형
불소제제.

[2] 제 1항에 있어서, 상기 친수성 고분자 물질은 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohol) 및 메틸셀룰로스(methyl cellulose) 중 적어도 어느 하나인 것을
특징으로 하는 테입형 불소제제.

[3] 제 2항에 있어서, 상기 폴리비닐 알코올은 완전검화되고 분자량 1700이며,
상기 메틸셀룰로스는 점도 400cp인 소디움카르복시메틸셀룰로스인 것을
특징으로 하는 테입형 불소제제.

[4] 제 1항에 있어서, 상기 점착시트는 치아에 대한 부착력을 증대시키기 위한
점착제를 함유하는 것을 특징으로 하는 테입형 불소제제.

[5] 제 1항에 있어서, 상기 점착시트의 일면에는 치아의 표면에 부착될 수 있는
점착층이 형성된 것을 특징으로 하는 테입형 불소제제.

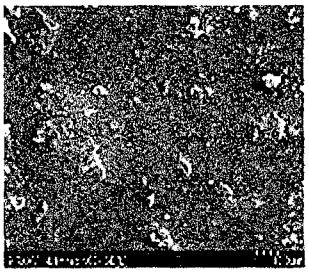
[6] 생분해가 가능한 친수성 고분자 물질에 용매를 가한 후 교반하여
고분자용액을 수득하는 제 1단계와;
상기 고분자 용액에 가소제를 첨가하여 교반하는 제 2단계와;
상기 고분자 용액에 불소화합물을 첨가하여 교반하는 제 3단계와;
상기 고분자 용액을 필름형태로 성형하는 제 4단계;를 포함하는 것을
특징으로 하는 테입형 불소제제의 제조방법.

[7] 제 6항에 있어서, 상기 친수성 고분자 물질은 폴리비닐 알코올(polyvinyl alcohol) 및 메틸셀룰로스(methyl cellulose) 중 적어도 어느 하나인 것을
특징으로 하는 테입형 불소제제의 제조방법.

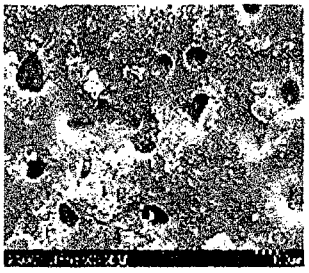
[Fig. 1]



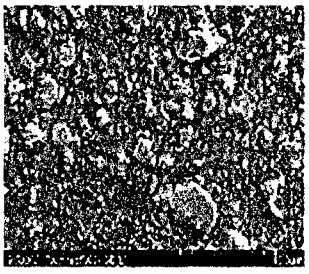
[Fig. 2]



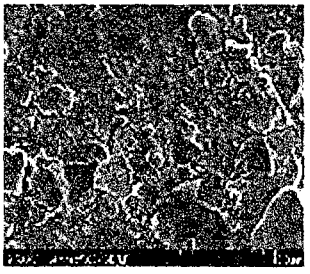
[Fig. 3]



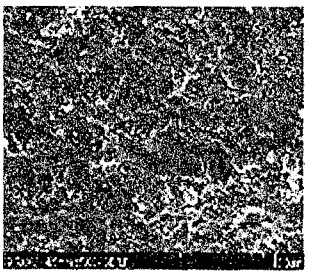
[Fig. 4]



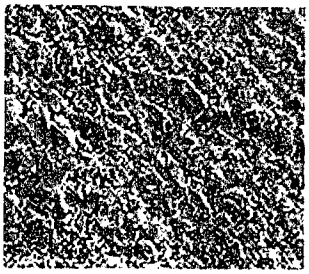
[Fig. 5]



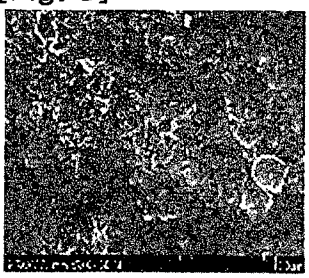
[Fig. 6]



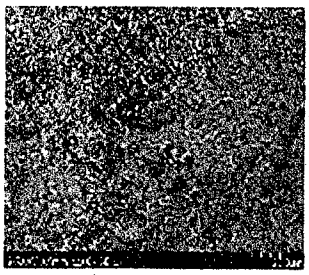
[Fig. 7]



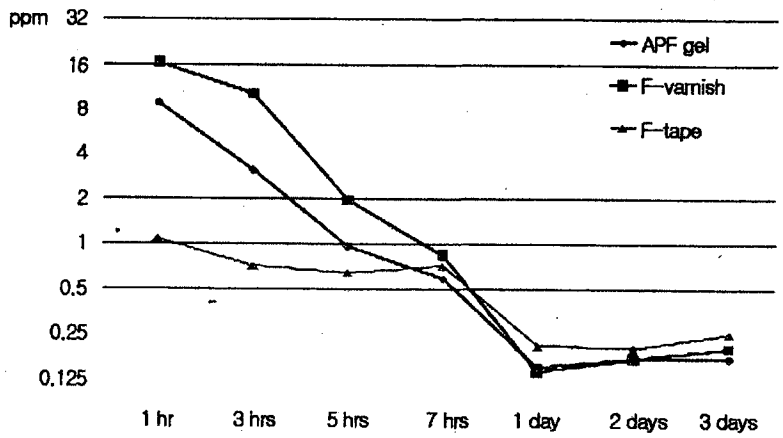
[Fig. 8]



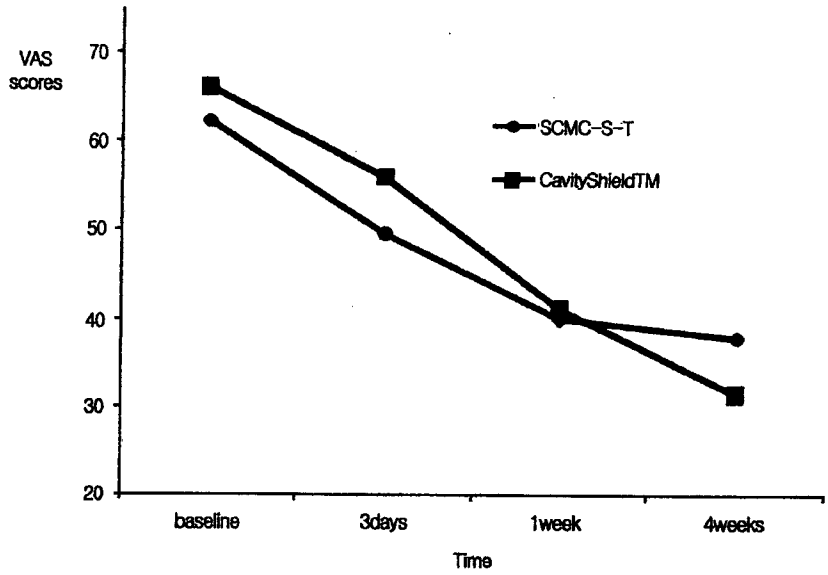
[Fig. 9]



[Fig. 10]



[Fig. 11]


VAS scores
70
60
50
40
30
20
SCMC-S-T
CavityShieldTM
baseline
3days
1week
4weeks
Time

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2012/004828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 47/34(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61C 19/06(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/70; A61K 7/20; A61K 8/22; A61K 8/03; A61K 8/20; A61Q 11/00; A61K 8/72

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: fluorine, adhesion, hydrophilic polymer, tape, PVA, methyl cellulose, plasticizer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2009-0092520 A (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) 01 September 2009 See abstract, descriptions <20> to <57>, <71> and all claims.	1-7
A	US 2004-0062724 A1 (D. G. MORO et al.) 01 April 2004 See abstract and all claims.	1-7
A	KR 10-2003-0059552 A (SK CHEMICALS CO., LTD.) 10 July 2003 See abstract and all claims.	1-7
A	KR 10-0873274 B1 (LG HOUSEHOLD & HEALTH CARE LTD.) 11 December 2008 See abstract and all claims.	1-7
A	KR 10-2004-0090061 A (AE KYUNG INDUSTRIAL CO.,LTD) 22 October 2004 See abstract and all claims.	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 NOVEMBER 2012 (06.11.2012)	**07 NOVEMBER 2012 (07.11.2012)**

Name and mailing address of the ISA/KR
Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea
Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2012/004828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2009-0092520 A	01.09.2009	NONE	
US 2004-0062724 A1	01.04.2004	AU 2002-326664 B2	06.03.2008
		CA 2459692 A1	27.02.2003
		CN 101849924 A	06.10.2010
		CN 1738599 A	22.02.2006
		CN 1738599 C0	22.02.2006
		EP 1418889 A2	19.05.2004
		EP 1909754 A1	16.04.2008
		EP 2206490 A2	14.07.2010
		EP 2206490 A3	28.07.2010
		HU 0401281 A2	29.11.2004
		HU 0401281 A3	28.04.2008
		IL 160410 A	03.08.2009
		IL 160419 D0	27.09.2004
		IS 7155 A	16.02.2004
		JP 2005-504763 A	17.02.2005
		JP 2005-504763 T	17.02.2005
		JP 2010-159268 A	22.07.2010
		KR 10-2004-0039290 A	10.05.2004
		MX PA04001491 A	17.05.2004
		NZ 531766 A	23.12.2005
		PL 373327 A1	22.08.2005
		RU 2004107575 A	20.04.2005
		RU 2343903 C2	20.01.2009
		US 2003-0044446 A1	06.03.2003
		US 2006-0073174 A1	06.04.2006
		US 6585997 B2	01.07.2003
		WO 200-3015748 A3	04.12.2003
		WO 2003-015748 A2	27.02.2003
		WO 2007-016394 A1	08.02.2007
		ZA 200402067 A	28.05.2005
KR 10-2003-0059552 A	10.07.2003	KR 10-0796385 B1	22.01.2008
KR 10-0873274 B1	11.12.2008	NONE	
KR 10-2004-0090061 A	22.10.2004	NONE	

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2012/004828

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 47/34(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61C 19/06(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 9/70; A61K 7/20; A61K 8/22; A61K 8/03; A61K 8/20; A61Q 11/00; A61K 8/72

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 불소, 점착, 친수성 고분자, 테잎, 폴리비닐알콜, 메틸셀룰로오스, 가소제

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2009-0092520 A (연세대학교 산학협력단) 2009.09.01 요약, 명세서 <20> 내지 <57>, <71> 및 전체 청구항 참조.	1-7
A	US 2004-0062724 A1 (D. G. MORO 외 2명) 2004.04.01 초록 및 전체 청구항 참조.	1-7
A	KR 10-2003-0059552 A (에스케이케미칼주식회사) 2003.07.10 요약 및 전체 청구항 참조.	1-7
A	KR 10-0873274 B1 (주식회사 엘지생활건강) 2008.12.11 요약 및 전체 청구항 참조.	1-7
A	KR 10-2004-0090061 A (애경산업(주)) 2004.10.22 요약 및 전체 청구항 참조.	1-7

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2012년 11월 06일 (06.11.2012)	**2012년 11월 07일 (07.11.2012)**

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 82-42-472-7140

심사관
이선화
전화번호 82-42-481-5606

국 제 조 사 보 고 서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2012/004828

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2009-0092520 A	2009.09.01	없음	
US 2004-0062724 A1	2004.04.01	AU 2002-326664 B2	2008.03.06
		CA 2459692 A1	2003.02.27
		CN 101849924 A	2010.10.06
		CN 1738599 A	2006.02.22
		CN 1738599 C0	2006.02.22
		EP 1418889 A2	2004.05.19
		EP 1909754 A1	2008.04.16
		EP 2206490 A2	2010.07.14
		EP 2206490 A3	2010.07.28
		HU 0401281 A2	2004.11.29
		HU 0401281 A3	2008.04.28
		IL 160410 A	2009.08.03
		IL 160419 D0	2004.09.27
		IS 7155 A	2004.02.16
		JP 2005-504763 A	2005.02.17
		JP 2005-504763 T	2005.02.17
		JP 2010-159268 A	2010.07.22
		KR 10-2004-0039290 A	2004.05.10
		MX PA04001491 A	2004.05.17
		NZ 531766 A	2005.12.23
		PL 373327 A1	2005.08.22
		RU 2004107575 A	2005.04.20
		RU 2343903 C2	2009.01.20
		US 2003-0044446 A1	2003.03.06
		US 2006-0073174 A1	2006.04.06
		US 6585997 B2	2003.07.01
		WO 200-3015748 A3	2003.12.04
		WO 2003-015748 A2	2003.02.27
		WO 2007-016394 A1	2007.02.08
		ZA 200402067 A	2005.05.28
KR 10-2003-0059552 A	2003.07.10	KR 10-0796385 B1	2008.01.22
KR 10-0873274 B1	2008.12.11	없음	
KR 10-2004-0090061 A	2004.10.22	없음	