(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년01월11일
(11) 등록번호 10-0794264
(24) 등록일자 2008년01월07일

(51) Int. Cl.
A61K 9/28 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-0130087
(22) 출원일자 2006년12월19일
심사청구일자 2006년12월19일
(56) 선행기술조사문헌
KR 1019990031439

(73) 특허권자
고려대학교 산학협력단
서울 성북구 안암동5가1 고려대학교 내
(72) 발명자
오유경
서울 도봉구 도봉동 삼환아파트 4-405
김원기
서울 도봉구 도봉동 삼환아파트 4-405
(74) 대리인
이원희

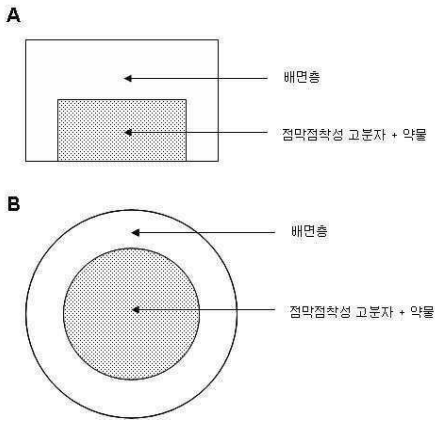
전체 청구항 수 : 총 14 항 심사관 : 김문경

(54) 구강 점막 투여용 다중 약물 제형

(57) 요 약

본 발명은 구강 점막 투여용 다중 약물 제형에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 본 발명은 점막에 점착하는 약물 제형 하단층의 표면적의 일부분을 차지하도록 설계된 점막 점착성 고분자를 함유하는 점막 점착층과 상기 점막 점착층 주위를 둘러싸는 배면층을 포함하여 구성되는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형에 대한 것이다. 본 발명에 따르면 점막 투여용 다층 구강점막 제형에서 점막 점착성 고분자 기제가 상층의 배면층 보다 넓은 부위로 팽윤되어 나옴에 따라서 병소가 아닌 다른 부위로 점착되는 문제점을 현저히 해결하는데 이용될 수 있다.

대표도 - 도3



특허청구의 범위

청구항 1

점막에 점착하는 약물 제형 하단층의 표면에 구비되며 점막 점착성 고분자를 함유하는 점막 점착층, 및

상기 점막 점착층 주위를 둘러싸는 배면층

을 포함하는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약물 제형은 정제 또는 필름형 제형인 것을 특징으로 하는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약물 제형은 잇몸, 입천장, 혀, 혀 아래 부분의 점막 또는 볼 안쪽의 점막 부분에 적용하는 것을 특징으로 하는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 점막 점착층은 점막에 점착하는 약물 제형 하단층의 표면적의 40~95%를 차지하도록 설계된 것을 특징으로 하는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 배면층은 약물 제형 하단층 중 제4항의 점막 점착층이 차지하는 표면적을 제외한 나머지 표면을 둘러싸는 것을 특징으로 하는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 점막 점착층이 활성 약물 또는 흡수촉진제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 활성 약물은 트리암시놀론 아세토나이드, 프레드니솔론, 미노사이클린, 클로로헥시딘, 세틸피리디늄 클로라이드, 니트로글리세린, 스코폴라민, 에스트라디올, 백신 항원 및 유전자로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상인 것을 특징으로 하는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 흡수촉진제는 소듐 디옥시콜레이트, 소듐 타우로콜레이트, 소듐 우르소데옥시콜레이트, 소듐 글리코디옥시콜레이트, 소듐 글리코콜레이트 및 기타 담즙산 염, 소듐 라우레이트, 소듐 미리스테이트, 올레인산, 라우린산, 슈크로오즈 라우레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 사이트레이트, 살리실레이트, 에틸렌디아민 테트라아세트산, 아프로티닌, 베스타틴, 사이클로덱스트린 및 키토산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상인 것을 특징으로 하는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 점막 점착층과, 상기 점막 점착층 위에 활성 약물을 함유하는 별도의 약물 저장층을 더 포함하고, 상기 점막 점착층 및 약물 저장층을 둘러싸는 배면층을 포함하여 구성되는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 점막 점착층과, 상기 점막 점착층 위에 약물 방출을 조절하는 별도의 약물 방출 조절층과, 상기 약물 방출 조절층 위에 활성 약물을 함유하는 별도의 약물 저장층을 더 포함하고, 상기 점막 점

착층, 상기 약물 방출 조절층 및 상기 약물 저장층을 둘러싸는 배면층을 포함하여 구성되는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 약물 방출 조절층은 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리아크릴아마이드, 폴리에틸렌 옥사이드 및 에틸렌 비닐아세테이트 공중합체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 점막 점착층을 구성하는 점막 점착성 고분자는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 카복시프로필셀룰로오스 및 그 염, 잔탄검, 카라게난검, 카라얀검, 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 주형의 중합 고분자, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트 공중합체, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리아크릴산, 폴리알킬비닐에테르-말레인산 공중합체, 폴리알긴산 및 그 염, 키토산, 히알루론산 및 그 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약물 제형.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 배면층은 폴리비닐아세테이트, 에틸셀룰로오즈, 프로필셀룰로오즈, 폴리메틸메타아크릴레이트, 메타아크릴로일에틸베타인/메타아크릴레이트공중합체, 메타아크릴산 공중합체, 메타아크릴 공중합체, 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체, 셀룰로오즈아세테이트프탈레이트 및 이들 단독 또는 이들의 혼합물, 카르나우바 왁스, 옐로우 왁스, 화이트 왁스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약물 제형.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 약물 제형이 다층 필름 제형인 경우 상기 가소제는 트리에틸시트레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 400, 글리세린, 소르비톨, 글리세롤 트리아세테이트, 지방산 트리글리세리드, 광유 및 캐스터 오일로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상인 것을 특징으로 하는 필름용 약물 제형.

명 세 서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<12> 본 발명은 구강 점막 투여용 다중 약물 제형에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 점막 투여용 다층 구강점막 제형에서 점막 점착성 고분자 기제가 상층의 배면층 보다 넓은 부위로 팽윤되어 나옴에 따라서 병소가 아닌 다른 부위로 점착되는 문제점을 해결하는데 이용될 수 있는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형에 대한 것이다.

<13> 점막은 위장관 등 외부에 노출되지 않은 곳을 비롯하여 비강, 구강 등 외부에 노출된 곳에도 존재하고 있다. 이들 점막 부위는 대부분 피부와는 달리 활성성분의 흡수가 용이하여 흡수가 신속하고 펩타이드 구조를 가진 약물 등 비교적 분자량이 큰 활성성분도 흡수가 잘되는 편이어서 활성성분의 주요 투여 경로로써 활용 가치가 매우 높다고 볼 수 있다. 특히, 구강 등의 점막이나 잇몸을 통한 활성성분의 전달은 체내에 투여된 약물이 순환계에 들어가기 전에 간에서 대사되는 현상인 간초회통과 효과를 받지 않고 전달속도를 지속적으로 비교적 일정하게 유지시킬 수 있으며 필요 시 활성성분의 전달을 손쉽게 중단시킬 수 있고, 효과 발현 시간이 경피 흡수에 비하여 훨씬 짧다는 장점을 가지고 있다. 동시에, 구강점막을 통한 약물처리는 약제를 투여하는 데에 의료 전문가를 필요로 하지 않는 장점이 있다.

<14> 최근, 구강 점막 부위로 약물을 적용하는 구강 점막 적용 제형이 점점 중요하게 되었으며 이러한 투약 수단을 사용한 경험이 많아짐에 따라, 점점 더 많은 수의 국소 또는 전신 활성 약제를 점막 경로를 통하여 투여할 수 있다는 것을 인식하게 되었다. 현재 구강 점막 투여 제형으로는 연고 제형, 스프레이 제형, 젤 제형, 부착정,

첩부형 필름 제형 등이 사용되고 있다.

<15> 점막을 통하여 활성성분을 투여하기 위해서는 약물을 함유하는 제제가 필요한 시간 동안 그 형태가 크게 변함이 없이 점막에 부착되어 활성 성분을 체내로 전달하여야 한다. 그러나 대부분의 점막에 점착력을 가지는 고분자 물질은 수분과 접촉시 빠르게 수분을 받아들여 일단 팽윤(swelling)이 되고 다음에 용해되기 때문에 점막에 장시간 머무르지 못하고 떨어져 나가게 되어 활성 성분 전달이 중단되게 된다. 또한 고분자의 팽윤과 함께 활성 성분의 확산 양식이 변하기 때문에 활성 성분의 전달속도를 예측하기 힘들게 된다.

<16> 미국 등록특허 제6,998,110호에는 구강 점막 투여용 스프레이 및 캡슐 제형에 대한 기술이 설명되어 있고, 유럽 특허 제1,656,112호에는 필름 제형으로 약제를 구강 점막에 투여하는 기술이 설명되어 있다. 또한, 미국 등록특허 제4,829,056호에 기술된 구강점막 부착정 또는 미국 등록특허 제6,375,963호에 기술된 바와 같은 점막 점착성 필름형 구강점막 부착제형의 경우 다른 제형들에 비하여 구강 체류시간이 비교적 길어서 투여 부위에서의 약효를 지속시키는데 적합한 제형으로 인식되고 있으나 구강의 병소 부위에 투약한 다음 부착정이 떨어지거나 다른 부위로 부착하는 문제가 특별히 해결해야할 과제 중의 하나이다.

<17> 점막 부착제형이 점막에 투여된 다음 다른 부위로 점착하는 것은 현재 점막 부착제형의 제제 설계가 갖는 문제점이다. 일반적으로 구강 점막 점착성 제형은 점막 점착성 고분자가 함유되어 있으며, 이러한 점막 점착고분자 단층으로만 구성된 매트릭스 제형으로 제작할 경우, 다른 부위로 점착되는 문제가 매우 심각하므로 점막 점착성 고분자층의 상층에 점막 점착성이 없는 배면층을 추가적으로 설계하여 다층 제형을 제조하는 경우가 대부분이다. 미국 등록특허 제4,900,552호에서는 점막 점착성이 있는 성분으로 구성된 층, 약물 저장층, 비수용성인 막층의 3층으로 구성된 다층 필름 제형에 대하여 설명한 바 있다. 다층정으로 구성된 구강점막 점착제형의 경우 점막 점착성이 있는 최하부층, 점막 점착성이 없는 중간층 또는 상층으로 구성되어 있으며, 약물은 점막 점착성이 있는 최하부층에 분산 또는 용해되어 있거나 약물의 방출을 조절하도록 중간층에 존재할 수 있다. 그러나 이들 점막 점착성 다층 제형의 경우, 대한민국 등록특허 제10-0245546호에도 도시된 것과 같이 일반적으로 모든 층의 면적이 균일하게 제조되고 있으며(**도 1** 참조), 이러한 형태의 점막 점착성 제형의 경우, 실제 점막에 부착하는 부위의 점막 점착성 고분자를 함유하고 있는 층의 고분자들이 상부의 배면층보다 크게 팽윤하여 점착할 경우, 상기 점막과 접촉이 많은 치아, 다른 점막 부위로 제형이 달라붙을 확률이 커지게 되며, 이 경우 약물을 함유하는 점막 점착층이 점막의 반대 방향으로 노출되고 배면층이 점막 부위에 달라붙어서 약물의 손실을 유발하는 문제점을 초래하게 된다(**도 2** 참조). 이러한 경우, 약물이 처리되는 부위는 의도한 용량보다 낮은 용량을 받게 된다. 즉, 환자가 부적절한 치료를 받게되는 것이다.

<18> 이에, 본 발명자들은 점막점착성 제형이 점착된 후에 치아 또는 다른 점막 부위로 달라붙는 단점을 해결하기 위해 연구한 결과, 점막 점착성 고분자를 함유하는 층의 구형 면적이 상층의 점막 점착성이 없는 부분의 면적보다 작게 설계함으로써, 점막 점착성 고분자 층에서 팽윤하는 고분자들이 제형 바깥 부분으로 빠져나오지 못하게 하여 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<19> 따라서, 본 발명의 목적은 점막 점착성 제형이 점착된 후에 치아 또는 다른 점막 부위로 달라붙는 단점을 해결하고 약물이 효율적으로 점막 해당부위에 전달될 수 있는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

<20> 상기의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 점막에 점착하는 약물 제형 하단층의 표면에 구비되며 점막 점착성 고분자를 함유하는 점막 점착층 및 상기 점막 점착층 주위를 둘러싸는 배면층을 포함하는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형을 제공한다.

<21> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

<22> 본 발명은 구강 점막 투여용 다중 약물 제형을 제공한다.

<23> 구체적으로, 본 발명은 점막에 점착하는 약물 제형 하단층의 표면적의 일부분을 차지하도록 설계된 활성 약물 및 점막 점착성 고분자를 함유하는 점막 점착층과 상기 점막 점착층 주위를 둘러싸는 배면층을 포함하여 구성되는 구강 점막 투여용 다중 약물 제형을 제공한다(**도 3, 도 4, 도 5, 도 6, 도 7** 및 **도 8** 참조).

<24> 본 발명의 상기 약물 제형은 정제 또는 필름형 제형으로 이용될 수 있다. 본 발명에 따른 다중 정제 또는 필름형 제형은 점막 점착성 고분자 및 약물이 함유된 점막 점착층과 배면층으로 구성되어 있다(**도 3** 참조).

<25> 상기 점막 점착성 고분자를 함유하는 점막 점착층은 점막에 점착하는 약물 제형 하단층 표면적의 40~95%를 차지하도록 설계되는 것이 바람직하고, 그에 따라 상기 배면층은 상기 점착층의 점막 점착 표면적의 40~95%를 제외한 나머지 표면을 둘러싸는 것이 바람직하다.

<26> **도 3**에 나타난 것과 같이, 본 발명은 점막 점착층이 다층 제형 최하부 표면적의 40~95%를 차지하고 점막 점착성이 작은 배면층의 성분이 나머지 바깥 표면을 둘러싸고 있어서 구강 점막 제형들이 실제 구강점막에 부착된 다음, 점착된 부위로만 점막 점착성 고분자가 한정되어 점성 고분자가 배면층보다 크게 팽윤된 다음 바깥 부분으로 빠져나와 다른 부위에 점착되지 않음으로 약물이 적용된 부위에 집중될 수 있고, 따라서 투약된 후 환자의 치료효과를 높이게 되는 결과를 얻게 된다.

<27> 상기 점막 점착층은 활성 약물 또는 흡수촉진제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 점막 점착층은 **도 4** 및 **도 5**에 나타난 바와 같이, 점막 점착성 고분자, 약물 및 추가의 약물 또는 흡수촉진제를 함유하여 구성될 수 있다.

<28> 본 발명에 따른 상기 약물 제형에 사용 가능한 활성 약물은 트리암시놀론 아세토나이드, 프레드니솔론, 미노사이클린, 클로로헥시딘, 세틸피리디늄 클로라이드, 니트로글리세린, 스코폴라민, 에스트라디올, 백신, 유전자 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

<29> 상기 흡수촉진제는 약물의 흡수를 촉진하는 것으로, 소듐 디옥시콜레이트, 소듐 타우로콜레이트, 소듐 우르소데옥시콜레이트, 소듐 글리코디옥시콜레이트, 소듐 글리코콜레이트 및 기타의 담즙산 염류를 사용할 수 있으며, 소듐 라우레이트, 소듐 미리스테이트, 올레인산, 라우린 산 등의 지방산류, 슈크로오즈 라우레이트, 소듐 라우릴 설페이트 등의 계면활성제류, 소듐 사이트레이트, 살리실레이트, 에틸렌디아민 테트라아세트산 등의 킬레이트류, 아프로티닌, 베스타틴 등의 효소 저해제, 사이클로덱스트린 및 키토산 등을 사용할 수 있다.

<30> 상기 약물 제형은 상기 점막 점착층과, 상기 점막 점착층 위에 활성 약물을 함유하는 별도의 약물 저장층을 더 포함하고, 상기 점막 점착층 및 약물 저장층을 둘러싸는 배면층을 포함하여 구성되는 3층의 약물 제형으로 설계될 수 있고(**도 6** 참조), 이때, 상기 점막 점착층은 흡수촉진제를 추가로 포함할 수 있다(**도 7** 참조).

<31> 또한, 상기 약물 제형은 상기 점막 점착층과, 상기 점막 점착층 위에 약물 방출을 조절하는 별도의 약물 방출 조절층과, 상기 약물 방출 조절층 위에 활성 약물을 함유하는 별도의 약물 저장층을 더 포함하고, 상기 점막 점착층, 상기 약물 방출 조절층 및 상기 약물 저장층을 둘러싸는 배면층을 포함하여 구성되는 4층의 약물 제형으로 설계될 수 있다(**도 8** 참조).

<32> 상기 약물 방출 조절층은 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리아크릴아마이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 에틸렌 비닐아세테이트 공중합체 등을 사용할 수 있다.

<33> 상기 점막 점착층을 이루는 점막 점착성 고분자는 셀룰로오스 계열의 고분자, 검(gum) 종류의 고분자, 비이온성 고분자, 음이온성 고분자, 이들의 유도체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있다. 상기 셀룰로오스 계열의 고분자는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 카복시프로필셀룰로오스 및 그 염으로 된 고분자 등 일 수 있고, 상기 검 종류의 고분자는 크산탄검(xanthan gum), 카라게난검(carrageenan gum), 카라얀검(karayan gum) 등 일 수 있고, 또한 상기 비이온성 고분자는 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈 주형의 중합 고분자, 폴리비닐피롤리돈-비닐아세테이트공중합체, 폴리에틸렌 옥사이드 등 일 수 있으며, 상기 음이온성 고분자는 폴리아크릴산, Carbopol® 폴리머 및 그 중화된 고분자, 기타 폴리알킬비닐에테르-말레인산 공중합체(상품명, Gantrez), 폴리알긴산 및 그 염, 키토산, 히알루론산 및 그 유도체 등 일 수 있다.

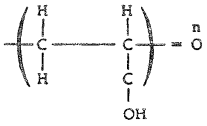
상기 Carbopol® 의 정의는 다음과 같습니다:

- Carbomer의 상품명

- 실험식: $-(C_3H_4O_2)_x \cdot (-C_3H_5\text{-Sucrose})_y-$,

- 분자량: Carbomer 934: 3×10^6, Carbomer 940: 4×10^6, Carbomer 941: 1×10^6,

- 구조식:



상기 배면층의 주요기제로는 비수용성 고분자, 왁스류 등 타액의 침투 속도를 저하시켜 구강에서의 제형의 소실 속도를 지연시키는 성분을 사용할 수 있다. 비수용성 고분자로서는 폴리비닐아세테이트, 에틸셀룰로오즈, 프로필셀룰로오즈, 폴리메틸메타아크릴레이트, 메타아크릴산 공중합체 예를 들면 메타아크릴로일에틸베타인/메타아크릴레이트 공중합체, 메타아크릴공중합체(methacrylic acid copolymers; Eudragit L 100, Eudragit L 12,5, Eudragit L 100-55, Eudragit L 30D-55), 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체(aminoalkyl methacrylate copolymers; Eudragit E 100, Eudragit E 12,5, Eudragit RL 100, Eudragit RL 30D), 셀룰로오즈아세테이트프탈레이트 및 이들 단독 또는 이들의 혼합물의 형태로 사용할 수 있다. 그 외에도 pH 6 내지 8 사이의 구강 조건 내에서는 녹지 않는 고분자라면 사용 가능하다. 또한, 왁스류로는 카르나우바 왁스, 옐로우 왁스, 화이트 왁스 등을 사용할 수 있다.

<34> 삭제

<35> 이들 배면층 성분에 결정성 셀룰로스, 락토스, 자일리톨 혹은 솔비톨 등의 부형제를 첨가하여 사용하는 것이 바람직하다.

<36> 다중 필름형 제형을 제조하기 위해서는 가소제를 추가할 수 있는데, 상기 가소제는 트리에틸시트레이트, 트리아세틴, 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜), 폴리에틸렌 글리콜 400, 다가 알코올(예를 들어, 글리세린, 소르비톨), 글리세롤 에스테르(예를 들어, 글리세롤 트리아세테이트), 지방산 트리글리세리드, 광유, 식물성 오일(예를 들어, 캐스터 오일) 등의 여러 물질 중에서 선택할 수 있다.

<37> 상기 도면들에 제시된 제형 구조는 정제 및 필름 정에 모두 적용 가능하다. 이러한 제형을 제조하기 위해서는 점막 점착층을 1차로 제조하고, 2차적으로 점막 점착층의 바깥부분을 점막 점착성이 없는 중간층이나 배면층의 성분으로 둘러쌀 수 있는 주형을 제작하여 2차 타정 또는 압착하거나 배면층을 별도로 제조하여 점막 점착층 상부에 적층하고 압착한다. 3층 이상의 다중으로 제작되는 경우에는 타정 또는 압착의 회수를 증강시켜 본 발명의 구강 점막 투여용 다중 약물 제형을 제조할 수 있다.

<38> 본 발명의 점막 점착성 구강점막 제형의 경우 사용되는 약제는 국소 또는 전신 치료효과를 나타낼 수 있는 물질 모두에 가능하다. 물론, 원하는 치료효과를 얻는데에 필요한 약제의 양은 사용하는 특정한 약제에 따라 달라진다. 본 발명을 실행함에 있어서, 광범위한 종류의 국소적 활성 약제를 그들의 공지된 용량 및 용도에 따라 사용할 수 있다.

<39> 적절한 약제에는 소염제(예를 들어, 코르티코스테로이드(예를 들어, 트리암시놀론 아세토나이드, 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 플루드로코르티손, 플루란드레놀론, 플루메타손, 덱사메타손 나트륨 포스페이트, 베타메타손, 베타메타손 발레레이트 및 플루오시놀론 아세토니드) 및 플루오르메톨론), 항종양제(예를 들어, 메토트렉세이트) 및 항균제(예를 들어, 미노사이클린, 독시사이클린, 클로로헥시딘, 세틸 피리디늄 클로라이드, 바시트라신, 네오마이신, 에리트로마이신, 테트라사이클린 HCI, 클로로테트라사이클린 HCI, 클로람페니콜, 옥시테트라사이클린, 폴리믹신 B, 헥사클로로펜, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 메틸벤즈에토늄 클로라이드 및 네오마이신 설페이트), 항분비제(예를 들어, 염화 알루미늄), 방취제(예를 들어, 헥사클로로펜 및 메틸벤즈에토늄 클로라이드), 수렴제(예를 들어, 탄산), 자극제(예를 들어, 메틸 살리실레이트, 캠퍼 및 칸타리드)가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<40> 적절한 전신 약제에는 항균제(예를 들어, 페니실린, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 클로로테트라사이클린, 크로르암페니콜 및 설폰아미드), 진정제 및 수면제(예를 들어, 펜타바르비탈 나트륨, 페노바르비탈, 세코바르비탈 나트륨, 코데인,(α-브로모이소발레릴)우레아, 카브로말 및 나트륨 페노바르비탈), 정신활력제(예를 들어, 3-(2-아미노프로필)인돌 아세테이트 및 3-(2-아미노부틸)인돌 아세테이트), 신경안정제(예를 들어, 레세르핀, 크로르트로마진 히드로클로라이드 및 티오프로파제이트 히드로클로라이드), 호르몬(예를 들어, 아드레노코르티코스테로이드(예를 들어, 6α-메틸-프레드니솔론), 안드로제닉 스테로이드(예를 들어, 메틸테스토스테론 및 플루옥시메스테론), 에스트로제닉 스테로이드(예를 들어, 에스트론, 17β-에스트라디올 및 에티닐

에스트라디올), 프로제스테론, 노르에틴드론 및 티록신), 해열제(예를 들어, 아스피린 살리실아미드 및 나트륨 살리실레이트), 모르핀 및 기타의 마취성 진통제, 당뇨병 치료제(예를 들어, 인슐린), 심장혈관제(예를 들어, 니트로 글리세린 및 심장 글리코시드(예를 들어, 디기톡신, 디곡신 및 오우아바인)), 항경련제(예를 들어, 아트로핀, 메트스코폴아민 브로마이드 및 페노바르비탈과 혼합된 메트스코폴아민 브로마이드), 말라리아 예방약(예를 들어, 4-아미노-퀴놀린, 9-아미노-퀴놀린 및 피리메타민), 영양제(예를 들어, 비타민, 필수 아미노산 및 필수 지방), 백신 항원 및 유전자 등이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

<41> 상기 약제에 있어서, 약제를 '전신적' 또는 '국소적' 활성으로 규정한 것은 단지 편의상 행한 것이다. 또한, 특정한 약제는 이의 사용방법에 따라 전신적 및 국소적으로 모두 작용할 수 있으며, 상기에서 언급한 약제 이외에도, 이들 약제의 약제학적으로 허용되는 간단한 유도체(예를 들어, 에테르, 에스테르, 아미드, 아세탈, 염등) 등을 약제의 조성 성분으로 사용하여 본 발명의 실행에 사용할 수 있다. 물론, 유도체는 변형, pH 등에 영향을 미치는 신체 효소의 작용을 통하여 체내에서 활성 약제로 전환될 수 있는 것이어야 한다.

<42> 상기의 약제 및 기타의 약제는 약물 함유층에 단독으로 존재하거나, 흡수 촉진제 등과 혼합된 형태로 존재할 수 있고, 또한 상기 제형의 어느 층이던지 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 등과 같은 보조제를 함유할 수 있다.

<43> 본 발명의 점막 점착성 제형은 처리하고자 하는 점막 부위에 직접 적용시켜 제형을 적용시킨 부분에 치료적으로 유효한 양의 약제가 방출되도록 할 수 있다. 구강 점막 부위로는 잇몸, 입천장, 혀, 혀 아래 부분의 점막 또는 볼 안쪽의 점막 부분에 적용될 수 있으며, 경우에 따라서는 질 점막, 비강 점막 등 기타의 점막에 본 제형을 적용시킬 수 있다.

<44> 이하, 실시예, 실험예 및 도면을 통해 본 발명을 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예, 실험예 및 도면은 본 발명을 예시하는 것인 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<45> <실시예 1> 점막 점착성 2중 정제의 제작

<46> 본 발명에 따른 점막 점착성 2중 정제를 하기와 같이 제조하였다(**도 3** 참조). 점막 점착성 고분자 물질인 Carbopol® 934P(300 mg)와 트리암시놀론 아세토나이드(95 mg)를 균질하게 혼합한 다음 면적이 1 ㎠인 몰드에 충전한 후 압력을 가하여 1차 나정을 타정하였다. 또한, 배면층 조성성분인 에틸 셀룰로오스(150 mg), 유당(50 mg), 유드라짓 RL(40 mg) 및 마그네슘 스테아레이트(10 mg)를 혼합한 후 타정하였다. 상기 타정된 점막 점착층 나정을 면적 1.5 ㎠인 몰드의 중심에 위치시킨 후, 상기 타정된 배면층 조성성분이 상기 나정의 바깥 부분 및 상층 부분을 둘러싸도록 타정하여 2중 정제를 제조하였다. 이때 최하층의 표면 중 약물을 함유한 점막 점착층의 약제 방출표면이 66%를 차지하였으며, 34%는 배면층의 성분이 표면을 차지하였다.

<47> <실시예 2> 점막 점착성 2중 필름 제형의 제작

<48> 본 발명에 따른 점막 점착성 2중 필름 제형을 하기와 같이 제조하였다(**도 3** 참조). 점막 점착성 고분자물질인 Carbopol® 934P(1 g)와 폴리에틸렌 옥사이드(0.5 g) 및 트리암시놀론 아세토나이드(500 mg)를 에탄올 수용액에 균질하게 혼합한 다음 용액의 기포를 제거하고 사각 주형의 판에 도포한 후 건조하여 점착층의 필름층을 제조하였다. 상기 제조된 필름을 면적 0.7 ㎠의 사각형 또는 원형의 형태로 잘라서 준비하였다. 배면층으로서 에틸 셀룰로오스(1 g), 카르나우바 왁스(0.2 g), 트리에틸 시트레이트(0.5 g)를 에탄올 수용액에 균질하게 혼합하고 박막 형태로 건조한 다음 면적 1.2 ㎠의 사각형 또는 구형의 형태로 잘라서 준비하였다. 상기 점막 점착층 필름막의 상부에 점착층 보다 면적이 큰 상기 배면층 필름막을 놓고 압착기로 두 종류의 막을 함께 적층시켜 2중 필름 제형을 제조하였다.

<49> <실시예 3> 2개의 상이한 활성 약제 조성물을 함유하는 점막 점착성 2중 정제의 제작

<50> 2개의 상이한 활성 약제 조성물을 함유하는 점막 점착성 2중 정제를 하기와 같이 제조한다(**도 4** 참조). 점막 점착성 고분자물질인 소듐 히알루로네이트(100 mg), Carbopol® 934P(200 mg)의 혼합 조성에 약물인 트리암시놀론 아세토나이드(5 mg)와 미노사이클린(2 mg)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 균질하게 혼합한 다음 면적 1 ㎠인 몰드에 충전한 후 압력을 가하여 1차 나정을 타정하였다. 또한, 배면층 조성성분인 에틸 셀룰로오스(150 mg), 유당(50 mg), 프로필 셀룰로오스(40 mg) 및 마그네슘 스테아레이트(10 mg)를 혼합한 후 타정하였다. 상기 타정된 점막 점착층 나정을 면적 1.2 ㎠인 몰드의 중심에 위치시킨 후, 상기 타정된 배면층 조성성분이 상기 나정의 바깥 부분 및 상층 부분을 둘러싸도록 타정하여 2중 정제를 제조하였다. 이때 최하층의 표면중 약물을 함유한 점막 점착층의 약제 방출표면이 83%를 차지하였으며, 17%는 배면층의 성분이 표면을 차지하였다. 따라서, 상기

제형은 2가지 상이한 활성 약제를 점막 부위에 전달할 수 있다.

<51> <실시예 4> 활성 약제 조성물과 흡수촉진제를 함유하는 점막 점착성 2중 정제의 제작

<52> 활성 약제 조성물과 흡수촉진제를 함유하는 점막 점착성 2중 정제는 하기와 같이 제조하였다(**도 5** 참조). 점막 점착성 고분자물질인 폴리비닐피롤리돈(100 mg), Carbopol® 934P(200 mg)의 혼합 조성에 약물인 세틸피리디늄 클로라이드(5 mg)와 흡수촉진제인 소듐 디옥시콜레이트(0.5 mg)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 균질하게 혼합한 다음 면적이 1 ㎠인 몰드에 충전한 후 압력을 가하여 1차 나정을 타정하였다. 또한, 배면층 조성성분인 에틸 셀룰로오스(150 mg), 유당(50 mg), 프로필 셀룰로오스(40 mg) 및 마그네슘 스테아레이트(10 mg)를 혼합한 후 타정하였다. 상기 타정된 점막 점착층 나정을 면적 1.4 ㎠인 몰드의 중심에 위치시킨 후, 상기 타정된 배면층 조성성분이 상기 나정의 바깥 부분 및 상층 부분을 둘러싸도록 타정하여 2중 정제를 제조하였다. 이때 최하층의 표면중 약물을 함유한 점막 점착층의 약제 방출 표면이 83%를 차지하였으며, 17%는 배면층의 성분이 표면을 차지하였다. 따라서, 상기 제형은 흡수촉진제와 활성 약제를 점막 부위에 전달할 수 있다.

<53> <실시예 5> 점막 점착성 3중 정제의 제작

<54> 활성 약제를 점막 점착층과는 별도의 층 함유하고 배면층을 포함하는 점막 점착성 3중 정제를 하기와 같이 제조하였다(**도 6** 참조). 점막 점착성 고분자물질인 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(150 mg)와 소듐 히알루로네이트(50 mg), 폴리비닐피롤리돈(10 mg)을 각각 균질하게 혼합한 다음 이를 면적 1 ㎠인 몰드에 충전한 후 압력을 가하여 1차 나정을 타정하였다. 또한, 약물층으로서 피록시캄(50 mg)과 락토오스(150 mg)로 구성된 혼합 분말을 제조한 후, 상기 몰드의 타정된 나정 위로 상기 혼합 분말을 첨가한 후 타정하여 2중층의 나정을 제작하였다. 그 후에, 배면층 조성성분인 에틸 셀룰로오스(100 mg), 유당(50 mg), 프로필 셀룰로오스(50 mg)를 혼합한 후 타정하였다. 상기 타정된 2중층의 나정을 면적 2.2 ㎠인 몰드의 중심에 위치시킨 후, 상기 타정된 배면층 조성성분이 상기 나정의 바깥 부분 및 상층 부분을 둘러싸도록 타정하여 3중 정제를 제조하였다. 따라서, 상기 제형은 활성 약제를 점막 점착층을 통하여 점막 부위에 전달할 수 있다.

<55> <실시예 6> 점막 점착층에 흡수촉진제를 함유하는 점막 점착성 3중 정제의 제작

<56> 점막 점착층에 흡수 촉진제를 함유하고 활성 약제층을 별도로 함유하는 점막 점착성 3중 정제를 하기와 같이 제조하였다(**도 7** 참조). 점막 점착성 고분자물질인 Carbopol® 934P(200 mg)에 흡수촉진제인 소듐 타우로콜레이트(5 mg)를 각각 균질하게 혼합한 다음 면적 1 ㎠인 몰드에 충전한 후 압력을 가하여 1차 나정을 타정하였다. 또한, 약물층으로서 소듐 클로로헥시딘(2 mg)과 락토오스(150 mg)로 구성된 혼합 분말을 제조하였다. 1.2 ㎠인 몰드 중심에 상기 타정된 1차 나정을 위치시키고 상기 혼합 분말을 첨가한 후 타정하여 2중층의 2차 나정을 제작하였다. 그 후에, 배면층 조성성분인 에틸 셀룰로오스(100 mg), 카르나우바 왁스(50 mg) 및 프로필 셀룰로오스(50 mg)를 혼합한 후 타정하였다. 상기 타정된 2중층의 나정을 동일 면적의 몰드 중심에 위치시킨 후, 상기 타정된 배면층 조성성분을 첨가하고 타정하여 3중 정제를 제작하였다. 따라서, 상기 제형은 활성 약제와 흡수촉진제를 점막 부위에 전달할 수 있다. 또한, 소듐 타우로콜레이트의 침투촉진 특성으로 인하여 약물의 점막을 통한 전신흡수도가 증대된다.

<57> <실시예 7> 점막 점착성 4중 정제의 제작

<58> 점막 점착층에 흡수 촉진제를 함유하고 활성 약제층 및 약물방출 조절층을 별도로 함유하는 점막 점착성 4중 정제는 하기와 같이 제조하였다(**도 8** 참조). 점막 점착성 고분자물질인 Carbopol® 934P(200 mg)에 흡수촉진제인 소듐 타우로콜레이트(5 mg)를 각각 균질하게 혼합한 다음 면적 1 ㎠인 몰드에 충전한 후 압력을 가하여 2중의 1차 나정을 타정하였다. 또한, 약물층으로 소듐 클로로헥시딘(2 mg)과 락토오스(150 mg)로 구성된 혼합 분말을 제조하였다. 상기 1차 나정을 동일한 면적의 몰드를 사용하여 폴리메틸메타크릴레이트(20 mg)을 첨가하고 타정한 다음, 상기 혼합 분말을 첨가한 후 타정하여 3중정을 제작하였다. 그 후에, 배면층의 조성성분인 에틸 셀룰로오스(100 mg), 카르나우바 왁스(50 mg) 및 프로필 셀룰로오스(50 mg)를 혼합한 후 타정하였다. 마지막으로 상기 3중정의 나정을 면적 1.6 ㎠인 몰드의 중심에 위치시킨 다음 상기 타정된 배면층 조성성분을 첨가하고 타정하여 4중 정제를 제작하였다.

<59> <비교예 1> 종래의 점막 점착성 2중 정제의 제작

<60> 기존의 점막 점착성 2중 정제는 하기와 같이 제조하였다(**도 1** 참조). 점막 점착성 고분자물질인 Carbopol® 934P(300 mg)와 트리암시놀론 아세토나이드(5 mg)를 균질하게 혼합한 다음 면적 1.5 ㎠인 몰드에 충전하고 1차

타정하였다. 배면층의 조성성분인 에틸 셀룰로오스(100 mg), 유드라짓 RL(100 mg), 카르나우바 왁스(30 mg) 및 마그네슘 스테아레이트(20 mg)를 혼합한 후 타정하였다. 동일한 몰드에서 상기 배면층과 점막 점착층의 2중정을 제조하였다. 이때 최하층의 표면중 약물을 함유한 점막 점착층이 약제 방출표면의 100%를 차지하였다.

<61> <실험예 1> 본 발명의 2중 정제의 안정성 실험

<62> 기존 발명에 따른 비교예 1의 2중 정제 및 본 발명에 따른 실시예 1의 2중 정제를 1% 뮤신 용액으로 코팅이 된 슬라이드 글라스 위에 점착시키고 상기 슬라이드 글라스를 37℃의 생리식염수가 든 비이커 안에 넣은 후 20분간 방치하였다. 방치 후, 꺼내어 제형의 변화를 관찰하였다.

<63> **도 2**는 비교예 1의 제형을 슬라이드 글라스 위에 점착시킨 경우로서 20분간 방치 후 측면도(A) 및 평면도(B)를 나타낸다. **도 2**에 나타난 바와 같이, 기존 제형처럼 최하층의 표면 중 약물을 함유한 점막 점착층이 약제 방출표면의 100%를 차지하는 경우, 점막 점착층을 구성하는 고분자 층이 팽윤하여 배면층 바깥부위로 나와 다른 부위로 점착될 가능성이 높아진다.

<64> **도 9**는 실시예 1의 제형을 슬라이드 글라스 위에 점착시킨 경우로서 20분간 방치 후 측면도(A) 및 평면도(B)를 나타낸다. **도 9**에 나타난 바와 같이, 본 발명에서처럼 점막부위 점착 표면 중 점막 점착성 고분자로 구성된 점막 점착층이 약제 방출표면의 일부를 차지하고 배면층 성분이 바깥부분을 차지하게 되는 경우, 약물이 제형 바깥으로 나오지 못하게 되어있음으로써 점착한 부위로의 약물 방출이 집중될 수 있음을 알 수 있다.

<65> <실험예 2> 점착물질의 팽윤에 따른 초기점착부위 외의 타부위 점착빈도 측정

<66> 본 발명의 실시예 1~7의 다중정과 비교예 1의 2중정을 대상으로 각 그룹에서 다중정 10 개씩을 1% 뮤신이 코팅된 슬라이드 글라스 위에 점착시켰다. 정제가 부착된 상기 슬라이드 글라스를 생리식염수가 있는 수조에 넣고 10분간 방치한 후 제형이 충분히 팽윤된 슬라이드 글라스를 꺼내어 상기 슬라이드의 상부에 크기가 동일한 여과지를 30초간 겹쳐 놓았다. 30초 경과 후 여과지를 떼어내었다. 이때, 점착성 성분이 0.5 cm 이상 딸려나오는 빈도를 평가하였고, 그 결과를 **표 1** 및 **도 10**에 나타내었다.

표 1

<67>

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	비교예 1
타부위 점착빈도 (%)	10	0	0	10	0	20	20	100

<68> **표 1** 및 **도 10**에 나타난 바와 같이, 비교예 1의 경우 100%의 제형이 다른 쪽의 여과지로 부착이 되었으나, 본 발명의 경우 실시예 6 및 7은 20%, 실시예 1 및 4는 10%, 실시예 2, 3 및 5는 0%로서 여과지 표면에 점착되는 양이 감소하였음을 확인하였다. 이러한 결과는 본 발명의 다중 점막 점착성 제형의 경우, 점착물질의 팽윤에 따른 타 부위와의 불필요한 점착 빈도가 현저히 감소됨을 나타낸다.

<69> <실험예 3> 인체 구강 점막에서의 다른 부위로의 이동 점착 빈도 실험

<70> 본 발명의 실시예 1~7의 다중정, 비교예 1의 2중정 및 현재 시판중인 점막 부착정인 아프타치 정(제조사-일본 데이진 제약)을 대상으로 구강점막의 표적부위에 점착한 다음 다른 부위로 부착되거나 부착 면에서 떨어지는 빈도를 평가하였다. 각 군에 대하여 사람의 구강 점막에 각각 20회씩 실험하였으며 표적부위에 초기 점착된 다음 표적부위가 아닌 다른 부위로 점착되거나 떨어지는 빈도를 측정하였다. 그 결과를 **표 2** 및 **도 11**에 나타내었다. 다른 부위로 점착되는 정도는 실험대상이 되는 정제의 반지름에 해당되는 거리를 초기 점착부위에서 움직인 경우로 정의하였으며 경우에 따라 잇몸이나 치아, 혹은 반대편 점막으로 점착되는 경우가 나타났으며 그 빈도를 총 실험횟수로 나눈 백분율로 계산하여 세로축에 표시하였다.

표 2

<71>

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7	비교예 1	시판품
인체 구강점막 중 타부위 점착빈도 (%)	5	0	0	10	5	10	10	70	55

<72> **표 2** 및 **도 11**에 나타난 바와 같이, 비교예 1의 경우 70%, 시판중인 아프타치 정제의 경우 55%의 점착부위 이동빈도를 나타냈으나, 본 발명의 경우 실시예 4, 실시예 6 및 실시예 7은 10%, 실시예 1 및 실시예 5는 각각 5%에 불과한 낮은 이동빈도를 나타내었다. 또한, 실시예 2 및 실시예 3은 초기 점착된 부위에서 다른 부위로의 이동성이 0%인 것으로, 본 발명의 필름 또는 정제 형태의 다중 점착 제형들이 인체의 구강점막에 적용한 경우에도 기존 제형이나 시판품에 대하여 표적부위에 초기 점착된 다음 표적부위가 아닌 다른 부위로 이동 점착되는 빈도가 현저히 낮은 것으로 나타났다.

발명의 효과

<73> 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명은 구강점막에 점착성을 부여하는 점막 점착성 부형제 성분을 함유하는 점막 점착층이 점막에 점착하는 약물 제형 표면의 40~95%를 차지하도록 점막 점착제 함유층을 1차 제작하고, 점막 점착 표면의 나머지 부분은 점막 점착성이 거의 없는 배면층 구성 성분이 차지하도록 고안됨으로써, 본 발명의 점막 투여용 다중 약물 제형은 점막 투여용 다층 구강점막 제형에서 점막 점착성 고분자 기제가 상층의 배면층 보다 넓은 부위로 팽윤되어 나옴에 따라 병소가 아닌 다른 부위로 점착되는 문제점을 현저히 해결하는데 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

<1> **도 1**은 선행기술에 따른 전형적인 2중층(A) 및 3중층(B) 점막투여 제형의 단면도이고,

<2> **도 2**는 선행기술에 따른 다층 제형을 슬라이드 글래스 위에 점착시키고 일정시간 후의 변화를 측면(A) 및 평면(B)에서 관찰한 바를 나타내고,

<3> **도 3**은 본 발명에 따른 2층형 점막투여 제형의 단면도(A) 및 평면도(B)이고,

<4> **도 4**는 2가지의 상이한 약물을 함유하는 2층형 점막투여 제형의 단면도(A) 및 평면도(B)이고,

<5> **도 5**는 점막 점착층에 약물 및 흡수촉진제를 함유하는 2층형 점막투여 제형의 단면도(A) 및 평면도(B)이고,

<6> **도 6**은 활성 약제를 점막 점착층과는 별도의 2중층에 함유하고 배면층을 포함하는 점막 점착성 3중 제형의 단면도(A) 및 평면도(B)이고,

<7> **도 7**은 점막 점착성 고분자와 흡수촉진제가 함유된 점막 점착층과 약물함유 중간층, 배면층의 3층으로 구성된 3중 제형의 단면도(A) 및 평면도(B)이고,

<8> **도 8**은 점막 점착층에 흡수 촉진제를 함유하고 활성 약제층 및 약물방출 조절층을 별도로 함유하는 점막 점착성 4중 제형의 단면도(A) 및 평면도(B)이고,

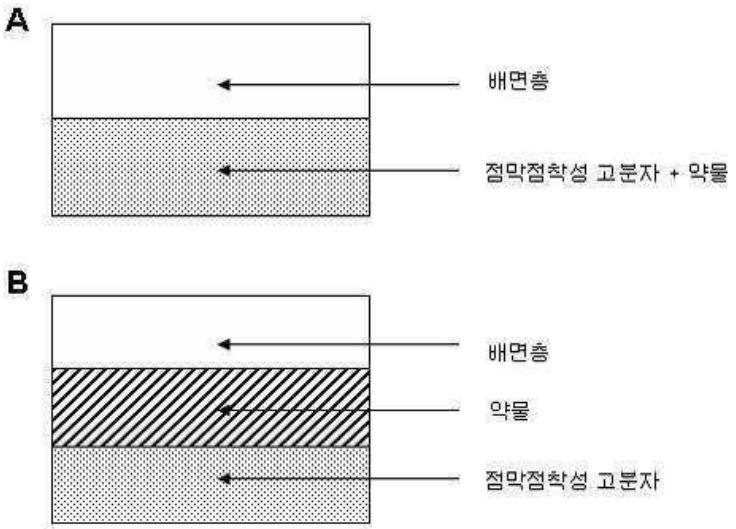
<9> **도 9**는 본 발명에 따른 다층 제형을 슬라이드 글래스 위에 점착시키고 일정시간 후의 변화를 측면(A) 및 평면(B)에서 관찰한 바를 나타내고,

<10> **도 10**은 생체외(in vitro)에서 본 발명의 다중 제형과 비교예 1의 다중 제형의 점착물질의 팽윤에 따른 초기 점착부위 외의 타 부위와의 점착 빈도를 나타내고,

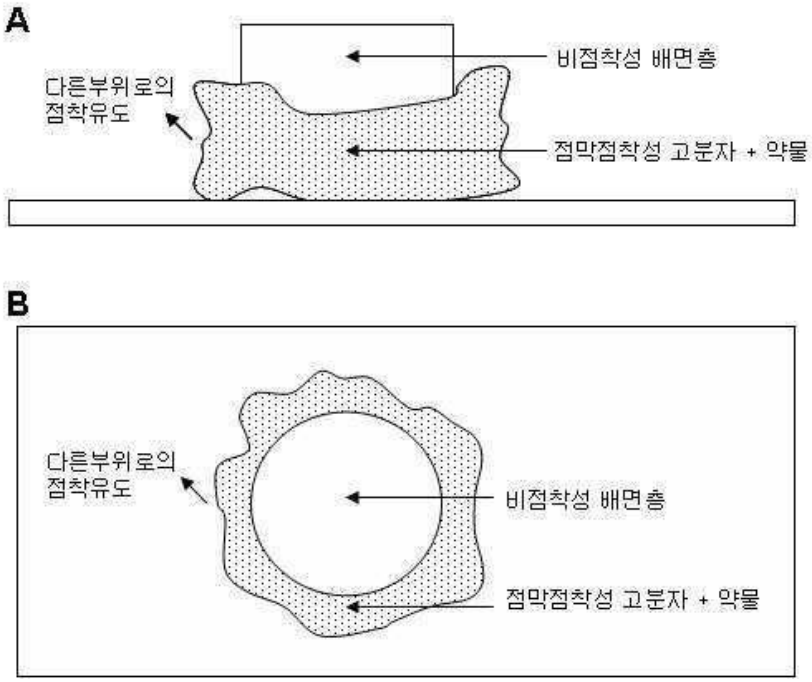
<11> **도 11**은 인체 구강점막(in vivo)에서 본 발명의 다중 제형, 비교예 1 및 시판중인 다중 제형의 다른 부위로의 이동 점착 빈도를 나타낸다.

도면

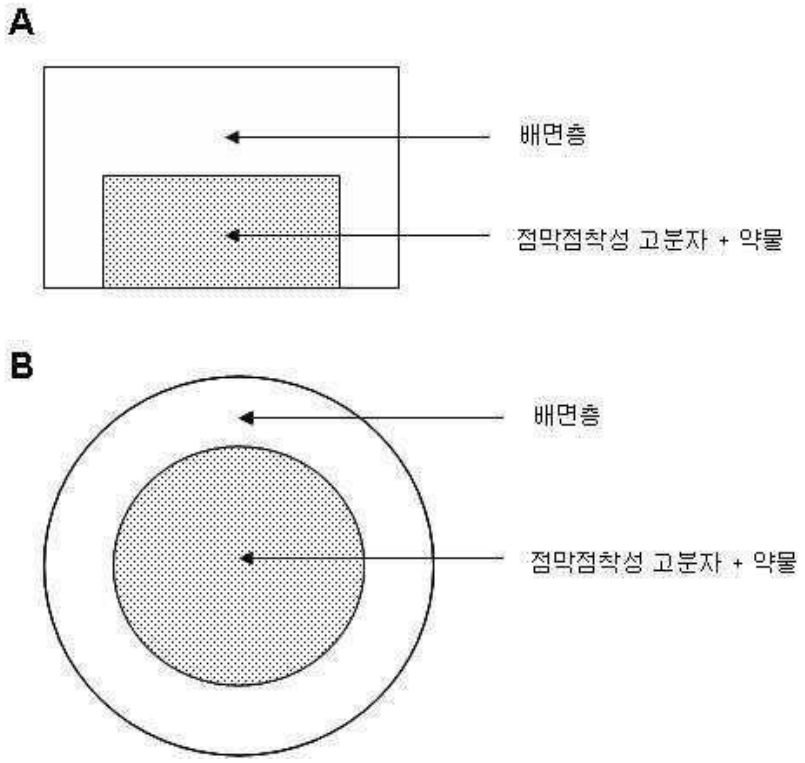
도면1


A
배면층
점막점착성 고분자 + 약물
B
배면층
약물
점막점착성 고분자

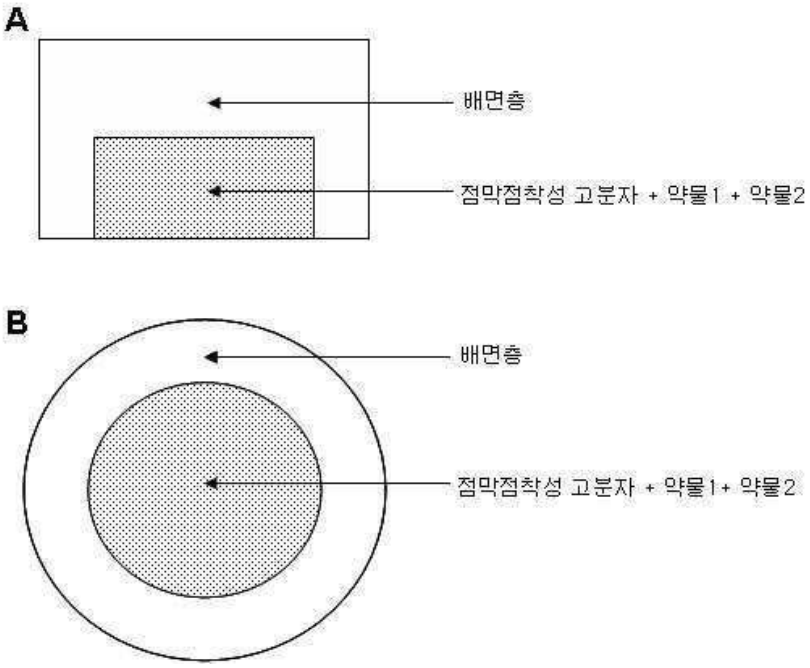
도면2


A
다른부위로의
점착유도
비점착성 배면층
점막점착성 고분자 + 약물
B
다른부위로의
점착유도
비점착성 배면층
점막점착성 고분자 + 약물

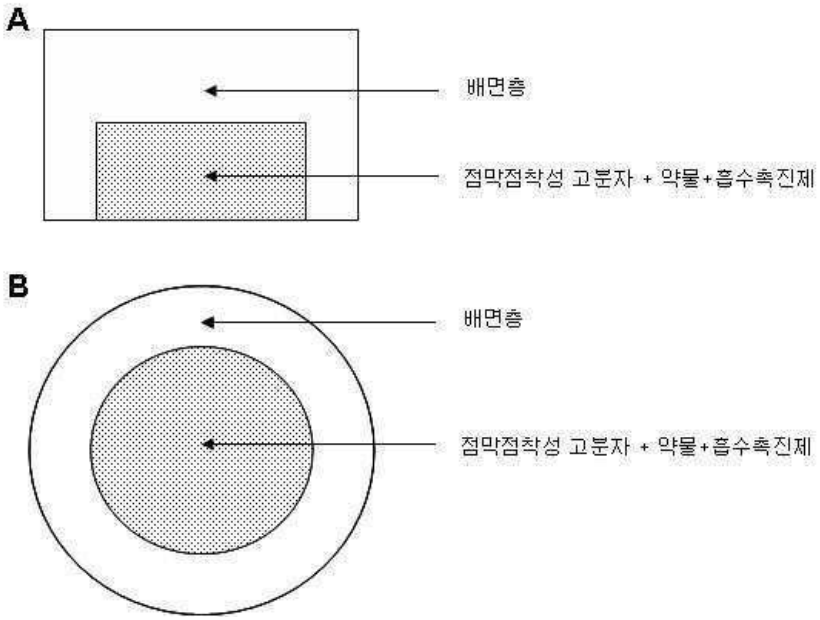
도면3


A
배면층
점막점착성 고분자 + 약물
B
배면층
점막점착성 고분자 + 약물

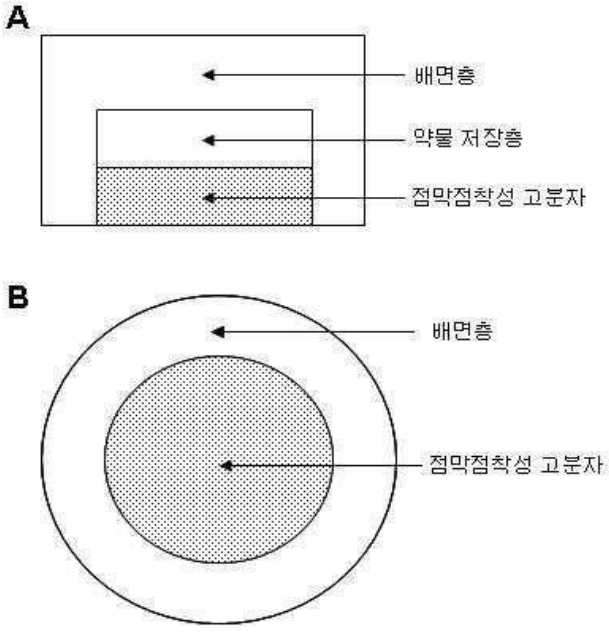
도면4


A
배면층
점막점착성 고분자 + 약물1 + 약물2
B
배면층
점막점착성 고분자 + 약물1+ 약물2

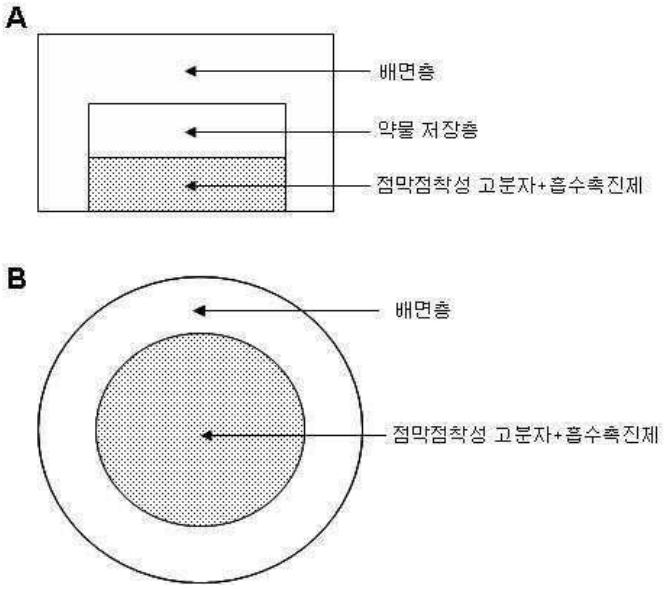
도면5


A
배면층
점막점착성 고분자 + 약물+흡수촉진제
B
배면층
점막점착성 고분자 + 약물+흡수촉진제

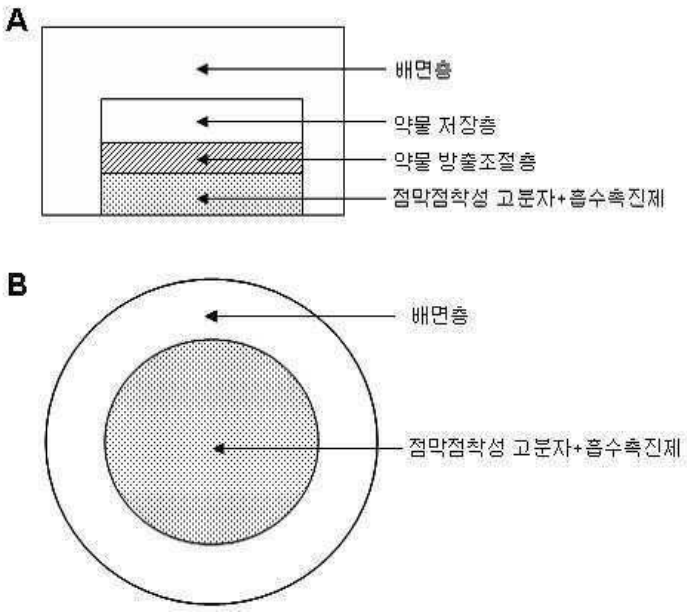
도면6


A
배면층
약물 저장층
점막점착성 고분자
B
배면층
점막점착성 고분자

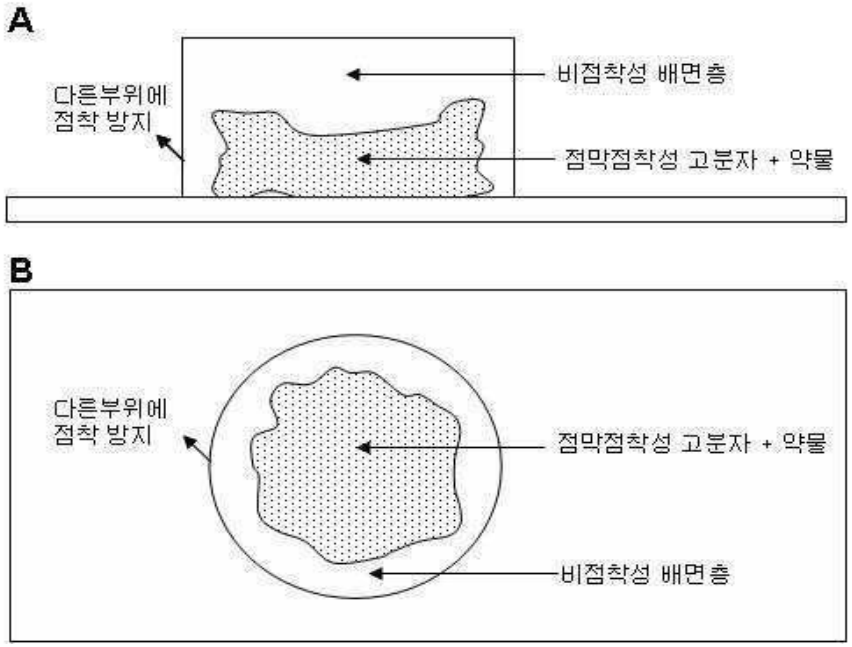
도면7


A
배면층
약물 저장층
점막점착성 고분자+흡수촉진제
B
배면층
점막점착성 고분자+흡수촉진제

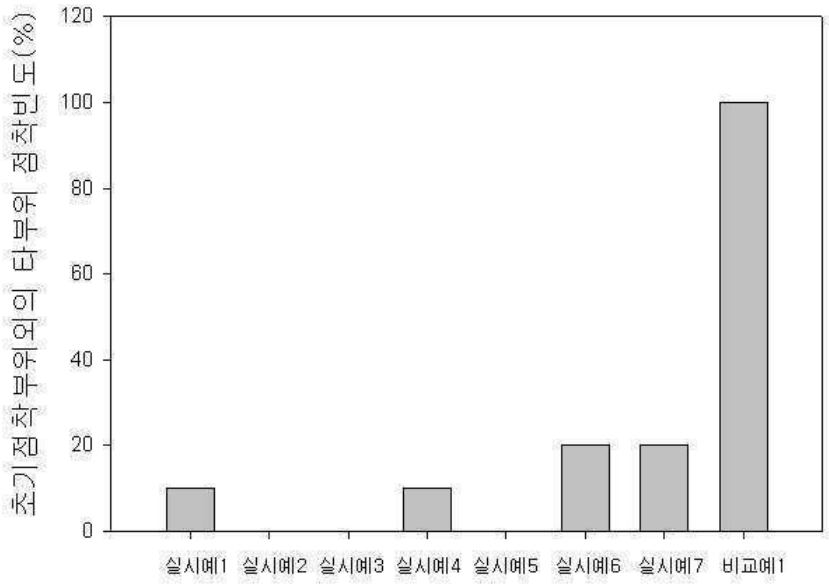
도면8


A
배면층
약물 저장층
약물 방출조절층
점막점착성 고분자+흡수촉진제
B
배면층
점막점착성 고분자+흡수촉진제

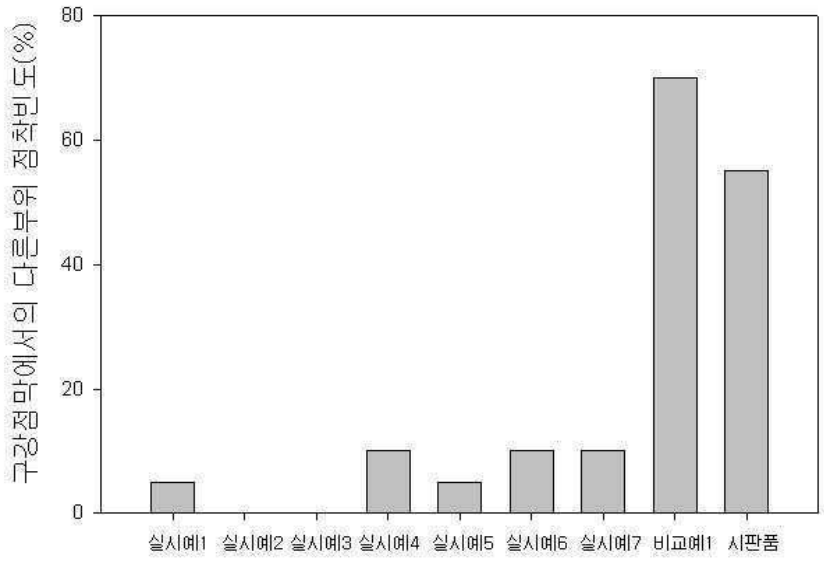
도면9


A
다른부위에
점착 방지
비점착성 배면층
점막점착성 고분자 + 약물
B
다른부위에
점착 방지
점막점착성 고분자 + 약물
비점착성 배면층

도면10


초기 점착 부위외의 타부위 점착빈도(%)
120
100
80
60
40
20
0
실시예1
실시예2
실시예3
실시예4
실시예5
실시예6
실시예7
비교예1

도면11


구강점막에서의 다른부위 점착빈도(%)
80
60
40
20
0
실시예1
실시예2
실시예3
실시예4
실시예5
실시예6
실시예7
비교예1
시판품