

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)****(11) 공개번호** 10-2020-0018652  
**(43) 공개일자** 2020년02월19일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)<br/>A61K 47/12 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)<br/>A61K 9/70 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 9/2013 (2013.01)<br/>A61K 31/4045 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7001344</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년06월15일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년01월15일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2018/037698</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/236678<br/>국제공개일자 2018년12월27일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>62/522,473 2017년06월20일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>피지션즈 쉘, 엘엘씨<br/>미국, 플로리다 33487, 보카 라톤, 홀랜드 드라이브 1100</p> <p>(72) 발명자<br/>샤 사이드 엠<br/>미국 33487 플로리다주 보카 라톤 홀랜드 드라이브 1100<br/>하싼 다니엘<br/>미국 33487 플로리다주 보카 라톤 홀랜드 드라이브 1100<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>김진희, 김태홍</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 42 항

**(54) 발명의 명칭** 타액에 멜라토닌을 가용화하는 산성화제를 포함하는 구강 용해 멜라토닌 제제**(57) 요약**

조성물은 타액에서 붕해되고, 타액에 용해되어 있는 시간 동안 타액 내에서 4 이하의 pH를 유지하도록 구성된 약학 제형을 포함한다. 상기 제형은 담체 매트릭스 중 치료적 유효량의 멜라토닌, 붕해제, 및 타액에 상기 pH를 부여하기에 충분한 양의 산을 포함한다. 상기 붕해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 10분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분하다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/12* (2013.01)

*A61K 9/006* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61K 9/7007* (2013.01)

*A61P 25/20* (2018.01)

(72) 발명자

**하산 프레드**

미국 33487 플로리다주 보카 라톤 홀랜드 드라이브  
1100

**코르시노 패트릭**

미국 33487 플로리다주 보카 라톤 홀랜드 드라이브  
1100

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

구강 타액에서 분해되고, 타액에 용해되어 있는 시간 동안 타액 내에서 4 이하의 pH를 유지하도록 구성된 약학 제형을 포함하는 조성물로서, 상기 제형은 담체 매트릭스 중 치료적 유효량의 멜라토닌, 붕해제, 및 타액에 상기 pH를 부여하기에 충분한 양의 산을 포함하고, 상기 붕해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 10분 이내에 타액에서 완전히 분해되도록 하기에 충분한 것인 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 제형이 설하정, 버칼정, 및 중합체 스트립 중 하나 이상인 것인 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 제형이 버칼정 또는 설하정이고, 산이 20% w/w 이상인 것인 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 제형이 중합체 스트립이고, 산이 5% w/w 이상인 것인 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 제형이 버칼정이고, 붕해제가 6% w/w 이상인 것인 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 제형이 설하정이고, 붕해제가 15% w/w 이상인 것인 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 치료적 유효량의 멜라토닌이 0.2 mg 내지 20 mg인 것인 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 제형이 정제이고, 담체 매트릭스가 제형의 45% w/w 이상의 미정질 셀룰로스를 포함하고, 산이 제형의 20% w/w 이상이고, 붕해제가 제형의 6% w/w 이상인 것인 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 산이 카르복실산인 것인 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 산이 시트르산인 것인 조성물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 붕해제의 양이, 제형이 타액과 접촉하고 나서 2분 이내에 타액에서 완전히 분해되도록 하기에 충분한 것인 조성물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 붕해제의 양이, 제형이 타액과 접촉하고 나서 1분 이내에 타액에서 완전히 분해되도록 하기에 충분한 것인 조성물.

#### 청구항 13

약학 제형을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 상기 약학 제형은, 제형이 용해되어 있는 시간 동안 타액 내에서 4 이하의 pH를 유지하면서 대상의 타액에 용해되고, 상기

제형은 담체 매트릭스 중 치료적 유효량의 멜라토닌, 붕해제, 및 타액에 상기 pH를 부여하기에 충분한 양의 산을 포함하고, 상기 붕해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 10분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분한 것인 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 제형이 설하정, 버칼정, 및 중합체 스트립 중 하나 이상인 것인 방법.

**청구항 15**

제13항에 있어서, 제형이 버칼정 또는 설하정이고, 산이 20% w/w 이상인 것인 방법.

**청구항 16**

제13항에 있어서, 제형이 중합체 스트립이고, 산이 5% w/w 이상인 것인 방법.

**청구항 17**

제13항에 있어서, 제형이 버칼정이고, 붕해제가 6% w/w 이상인 것인 방법.

**청구항 18**

제13항에 있어서, 제형이 설하정이고, 붕해제가 15% w/w 이상인 것인 방법.

**청구항 19**

제13항에 있어서, 치료적 유효량의 멜라토닌이 0.2 mg 내지 20 mg인 것인 방법.

**청구항 20**

제13항에 있어서, 제형이 정제이고, 담체 매트릭스가 제형의 45% w/w 이상의 미정질 셀룰로스를 포함하고, 산이 제형의 20% w/w 이상이고, 붕해제가 제형의 6% w/w 이상인 것인 방법.

**청구항 21**

제13항에 있어서, 대상이 잠들기 원하는 시간으로부터 30분 이내에 투여를 행하는 것인 방법.

**청구항 22**

제13항에 있어서, 밤에 대상이 잠에서 깬 후 다시 잠들기를 원할 때 투여를 행하는 것인 방법.

**청구항 23**

제13항에 있어서, 산이 카르복실산인 것인 방법.

**청구항 24**

제13항에 있어서, 산이 시트르산인 것인 방법.

**청구항 25**

제13항에 있어서, 붕해제의 양이, 제형이 타액과 접촉하고 나서 2분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분한 것인 방법.

**청구항 26**

제13항에 있어서, 붕해제의 양이, 제형이 타액과 접촉하고 나서 1분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분한 것인 조성물.

**청구항 27**

타액에서 붕해되고, 타액에 용해되어 있는 시간 동안 타액 내에서 4 이하의 pH를 유지하도록 구성된 약학 제형을 포함하는 조성물로서, 상기 제형은

0.2% w/w 내지 20% w/w의 치료적 유효량의 멜라토닌,

45% w/w 내지 68% w/w의 충전제, 6% w/w 내지 20% w/w의 붕해제를 포함하는 담체 매트릭스로서, 붕해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 10분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분한 것인 담체 매트릭스, 및 20% w/w 내지 30% w/w의 산으로서, 산의 양은 타액에 상기 pH를 부여하기에 효과적인 것인 산을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 제형이 설하정 또는 버칼정인 것인 조성물.

**청구항 29**

제27항에 있어서, 붕해제가 크로스포비돈을 포함하고, 충전제가 미정질 셀룰로스를 포함하고, 산이 시트르산을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 30**

제27항에 있어서, 제형이 설하 제형이며 붕해제가 제형의 15% w/w 이상인 것인 조성물.

**청구항 31**

제27항에 있어서, 치료적 유효량의 멜라토닌이 0.2 mg 내지 20 mg인 것인 조성물.

**청구항 32**

제27항에 있어서, 산이 카르복실산인 것인 조성물.

**청구항 33**

제27항에 있어서, 산이 시트르산인 것인 조성물.

**청구항 34**

제27항에 있어서, 붕해제의 양이, 제형이 타액과 접촉하고 나서 2분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분한 것인 조성물.

**청구항 35**

제27항에 있어서, 붕해제의 양이, 제형이 타액과 접촉하고 나서 1분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분한 것인 조성물.

**청구항 36**

타액에서 붕해되고, 타액에 용해되어 있는 시간 동안 타액 내에서 4 이하의 pH를 유지하도록 구성된 구강 스트립 약학 제형을 포함하는 조성물로서, 상기 제형은

0.2% w/w 내지 20% w/w의 치료적 유효량의 멜라토닌,

45% w/w 내지 90% w/w의 수용성 중합체, 1% w/w 내지 20% w/w의 가소제를 포함하는 담체 매트릭스, 및 5% w/w 내지 20% w/w의 산으로서, 산의 양은 타액에 상기 pH를 부여하기에 효과적인 것인 산을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 스트립의 두께가 1 mm 이하인 것인 조성물.

**청구항 38**

제36항에 있어서, 제형이 20% w/w 내지 30% w/w의 계면활성제를 추가로 포함하는 것인 조성물.

**청구항 39**

제36항에 있어서, 수용성 중합체가 제형의 50% w/w 내지 70% w/w인 것인 조성물.

**청구항 40**

제36항에 있어서, 산이 제형의 8% w/w 내지 12% w/w인 것인 조성물.

**청구항 41**

제36항에 있어서, 산이 카르복실산인 것인 조성물.

**청구항 42**

제36항에 있어서, 산이 시트르산인 것인 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

**분야**

본 발명은 구강 용해 약학 제형 분야 및, 특히, 멜라토닌을 함유하는 것에 관한 것이다.

**관련 출원에 대한 상호 참조**

본 출원은 2017년 6월 20일 출원된 미국 가출원 제62/522,473호에 대한 우선권을 주장하며, 상기 가출원은 그 전체가 참조로 포함되어 있다.

**배경 기술**

멜라토닌은 신체의 수면/각성 주기를 조절하는 것을 돕는 자연적으로 생성된 호르몬이다. 신체가 생성하는 멜라토닌의 양은 시간에 따라 다르다. 내인성 멜라토닌 수치는 저녁에 증가하기 시작하여, 늦은 밤 시간 중에 최고조에 달하고, 이른 아침에 점차 감소하기 시작한다.

멜라토닌은 특히 수면과 관련하여 많은 치료 효과를 갖는 것으로 알려져 있다. 멜라토닌은 불면증 및 시차증과 같은 수면 문제를 치료하는 데 사용되었다. 멜라토닌은 또한 환자들이, 시간 변화로 인한 명/암 주기의 변화의 원인인 생체 시계를 다시 프로그래밍하는 것을 돕는 데 사용되었다. 멜라토닌은 또한 항산화제로서 작용하는 것이 제안되었다.

종래의 구강 멜라토닌 치료는 몇 가지 문제점을 나타낸다. 구강 제형은 낮고 가변적인 생체이용률을 보여주었다. 위장 관을 통해 투여될 때 혈장 내로 흡수되는 데 긴 시간이 걸린다. 이는 부분적으로, 멜라토닌이 우선 제형으로부터 방출되고, 혈류에 들어가기 전 위장 관의 벽에 침투해야 하기 때문이다.

구강 용해 구강 제형 또한 존재하지만, 그 자체의 문제점이 있다. 구강 용해 구강 제형은 종종 환자에게 신뢰할 수 없는 측정가능한 양의 멜라토닌을 제공한다. 동일한 제품이 동일한 환자 또는 상이한 환자에게 투여될 때에도 환자가 흡수하는 양이 달라질 수 있다.

**발명의 내용**

본원에 기술되는 멜라토닌 조성물은 멜라토닌이 구강 점막을 통해 신체에 흡수되는 입으로 멜라토닌을 전달하도록 제제화된다. 타액 및 혀의 높은 pH를 극복하기 위해, 조성물은 입 안의 pH를 낮추는 산성화제를 포함하며, 이는 멜라토닌의 구강 용해도를 향상시킨다. 입에 더 잘 용해됨으로써, 멜라토닌은 더 쉽게 구강 점막을 통하여 혈류 내로 전달될 수 있다. 이는 종래의 구강 용해 멜라토닌 제형에 비해 혈장 내 멜라토닌 양을 보다 예측 가능하게 할 수 있다.

조성물의 제1 예는 타액에서 붕해되고, 타액에 용해되어 있는 시간 동안 타액 내에서 4 이하의 pH를 유지하도록 구성된 약학 제형을 포함한다. 제형은 담체 매트릭스 중 치료적 유효량의 멜라토닌, 붕해제, 및 타액에 상기 pH를 부여하기에 충분한 양의 산을 포함할 수 있다. 붕해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 10분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분하다.

- [0011] 이러한 제1 예의 제형은 설하정, 버칼정, 및 중합체 스트립 중 하나 이상일 수 있다.
- [0012] 이러한 제1 예의 제형이 버칼정 또는 설하정인 경우, 산이 20% w/w 이상일 수 있다.
- [0013] 이러한 제1 예의 제형이 중합체 스트립인 경우, 산이 5% w/w 이상일 수 있다.
- [0014] 이러한 제1 예의 제형이 버칼정인 경우, 붕해제가 6% w/w 이상일 수 있다.
- [0015] 이러한 제1 예의 제형이 설하정인 경우, 붕해제가 15% w/w 이상일 수 있다.
- [0016] 이러한 제1 예에서 치료적 유효량의 멜라토닌은 0.2 mg 내지 20 mg일 수 있다.
- [0017] 이러한 제1 예의 제형은 정제일 수 있고 담체 매트릭스는 제형의 45% w/w 이상의 미정질 셀룰로스, 제형의 20% w/w 이상의 산, 및 제형의 6% w/w 이상의 붕해제를 포함한다.
- [0018] 이러한 제1 예에서 산은 시트르산과 같은 카르복실산일 수 있다.
- [0019] 이러한 제1 예의 제형에서, 붕해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 2분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분할 수 있다.
- [0020] 이러한 제1 예의 제형에서, 붕해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 1분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분할 수 있다.
- [0021] 조성물의 제2 예는 타액에서 붕해되고, 타액에 용해되어 있는 시간 동안 타액 내에서 4 이하의 pH를 유지하도록 구성된 약학 제형을 포함한다. 제형은 0.2% w/w 내지 20% w/w의 치료적 유효량의 멜라토닌, 45% w/w 내지 68% w/w의 충전제를 포함하는 담체 매트릭스, 및 6% w/w 내지 20% w/w의 붕해제를 포함한다. 붕해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 10분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분하다. 제형은 또한 20% w/w 내지 30% w/w의 산을 포함한다. 산의 양은 타액에 상기 pH를 부여하는 데 효과적이다.
- [0022] 이러한 제2 예의 제형은 설하정 또는 버칼정 중 하나 이상일 수 있다.
- [0023] 이러한 제2 예의 제형에서, 붕해제는 크로스포비돈을 포함할 수 있고, 충전제는 미정질 셀룰로스를 포함할 수 있고, 산은 시트르산을 포함할 수 있다.
- [0024] 이러한 제2 예의 제형이 설하정인 경우, 붕해제는 제형의 15% w/w 이상일 수 있다.
- [0025] 이러한 제2 예에서 치료적 유효량의 멜라토닌은 0.2 mg 내지 20 mg일 수 있다.
- [0026] 이러한 제2 예에서 산은 시트르산과 같은 카르복실산일 수 있다.
- [0027] 이러한 제2 예의 제형에서, 붕해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 2분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분할 수 있다.
- [0028] 이러한 제2 예의 제형에서, 붕해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 1분 이내에 타액에서 완전히 붕해되도록 하기에 충분할 수 있다.
- [0029] 조성물의 제3 예는 타액에서 붕해되고, 타액에 용해되어 있는 시간 동안 타액 내에서 4 이하의 pH를 유지하도록 구성된 구강 스트립 약학 제형을 포함한다. 제형은 0.2% w/w 내지 20% w/w의 치료적 유효량의 멜라토닌, 45% w/w 내지 90% w/w의 수용성 중합체를 포함하는 담체 매트릭스, 1% w/w 내지 20% w/w의 가소제, 및 5% w/w 내지 20% w/w의 산을 포함한다. 산의 양은 타액에 상기 pH를 부여하는 데 효과적이다.
- [0030] 이러한 제3 예의 조성물에서, 스트립의 두께는 1 mm 이하이다.
- [0031] 이러한 제3 예의 조성물에서, 제형은 20% w/w 내지 30% w/w의 계면활성제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0032] 이러한 제3 예의 조성물에서, 수용성 중합체는 제형의 50% w/w 내지 70% w/w일 수 있다.
- [0033] 이러한 제3 예의 조성물에서, 산은 제형의 8% w/w 내지 12% w/w일 수 있다.
- [0034] 이러한 제3 예의 조성물에서, 산은 시트르산과 같은 카르복실산일 수 있다.
- [0035] 앞서 기술된 조성물의 제1, 제2, 및 제3 예 중 어떠한 것이든 치료 방법에 사용될 수 있다. 이러한 방법의 예는 약학 제형을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 제형이 용해되어 있는 시간 동안 타액 내에서 4 이하의 pH를 유지하면서, 약학 제형은 대상의 타액에서 붕해된다. 제형은 담체 매트릭스 중 치료적 유효량의 멜라토닌, 붕해제, 및 타액에 상기 pH를 부여하기에 충분한 양의 산을 포함한다. 붕해제

의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 10분 이내에 타액에서 완전히 분해되도록 하기에 충분하다.

- [0036] 이러한 방법에서 제형은 설하정, 버칼정, 및 중합체 스트립 중 하나 이상일 수 있다.
- [0037] 이러한 방법에서 제형은 버칼정 또는 설하정일 수 있고, 산이 20% w/w 이상이다.
- [0038] 이러한 방법에서 제형은 중합체 스트립일 수 있고, 산이 5% w/w 이상이다.
- [0039] 이러한 방법에서 제형은 버칼정일 수 있고, 분해제가 6% w/w 이상이다.
- [0040] 이러한 방법에서 제형은 설하정일 수 있고, 분해제가 15% w/w 이상이다.
- [0041] 이러한 방법에서, 치료적 유효량의 멜라토닌은 0.2 mg 내지 20 mg일 수 있다.
- [0042] 이러한 방법에서 제형은 정제일 수 있고 담체 매트릭스는 제형의 45% w/w 이상의 미정질 셀룰로스, 제형의 20% w/w 이상의 산, 및 제형의 6% w/w 이상의 분해제를 포함할 수 있다.
- [0043] 이러한 방법에서, 대상이 잠들기 원하는 시간으로부터 30분 이내에 투여를 행할 수 있다.
- [0044] 이러한 방법에서, 밤에 대상이 잠에서 깬 후 다시 잠들기를 원할 때 투여를 행할 수 있다.
- [0045] 이러한 방법에서, 산은 시트르산과 같은 카르복실산일 수 있다.
- [0046] 이러한 방법에서, 분해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 2분 이내에 타액에서 완전히 분해되도록 하기에 충분할 수 있다.
- [0047] 이러한 방법에서, 분해제의 양은, 제형이 타액과 접촉하고 나서 1분 이내에 타액에서 완전히 분해되도록 하기에 충분할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0048] **예시적 실시양태의 설명**
- [0049] 구강 방출 제형을 통해 멜라토닌을 투여하는 것의 문제점은 입, 특히 설태의 pH가 너무 높다는 것이다. 타액의 pH는 약 6.4 내지 6.6인 것으로 보고되었고, 설태의 pH는 약 7.1 내지 7.4인 것으로 보고되었다. 문헌 [Tollentino et al, Journal of Applied Oral Science, 19(2), pg. 90 (2011)]을 참조한다. 멜라토닌은 중성 및 염기에 가까운 pH에서 거의 가용화되지 않기 때문에, 구강 방출 제형 중의 멜라토닌은 구강 점막, 특히 설하 또는 협측 점막을 통한 흡수에 이용가능할 만큼 충분히 가용화되지 않을 수 있다.
- [0050] 본원에 기술된 조성물은 이러한 문제점을 극복한다. 상기 조성물은 구강 점막을 통해 멜라토닌이 흡수될 수 있는 입에서 멜라토닌을 방출하도록 적합화된 구강 점막 전달 제형 중 멜라토닌, 및 멜라토닌을 수용성으로 만들기 위해 제형 근처에서 제형 및 타액에 충분히 낮은 pH를 부여하는 산성화제를 포함한다.
- [0051] 조성물은 구강 점막을 가로질러 멜라토닌을 전달하도록 제제화된다. 구강 점막은 예를 들어 협측 점막 및 설하 점막이다. 제제화에 따라, 조성물의 다양한 예가 협측 및/또는 설하 전달을 목표로 할 수 있다.
- [0052] 설하 점막은 가장 투과성이 있는 구강 점막이며 확립된 경구 투여 경로이다. 협측 점막은 설하 점막보다 덜 투과성이 있지만, 이 또한 확립된 경구 투여 경로이다. 설하 및 버칼 제형의 일부 예는 용해 정제, 로젠지, 캔디, 스트립, 및 연질 캡슐을 포함한다. 설하 및 버칼 제형은 각각 멜라토닌의 높은 설하/협측 농도를 생성하여 멜라토닌이 설하/협측 점막을 가로질러 흡수될 수 있다. 설하 또는 협측 점막을 통해 활성 성분을 전달하는 것은 활성 성분의 작용의 빠른 작용을 일으키는 것으로 알려져 있고, 위장 관을 우회한다.
- [0053] 구강 점막에 의한 활성 성분의 흡수에 대한 다양한 유형의 구강 용해 제형이 있다. 구강 점막 제형의 일부 예는 구강 용해 정제, 씹을 수 있는 정제, 용해 과립, 로젠지, 스트립, 츄잉 검 등을 포함한다. 이들 제형의 특정 예가 본원에 기술되지만, 본 발명의 범위가 임의의 이들 제형 및 본원에 상세하게 언급되지 않은 유사한 제형으로 조성물을 제조하는 것을 포함한다는 것이 이해되어야 한다.
- [0054] 구강 용해 정제 또는 구강 분해 정제는 전체를 삼키기보다는 입에서 분해되도록 제제화된다. 이러한 제형의 한 가지 장점은 물 없이 투여될 수 있다는 것이다. 대상의 입의 타액이 정제를 분해되게 한다. 멜라토닌이 대상의 구강 점막 내로 흡수되는 동안, 분해된 내용물은 특정 시간 동안 삼켜지지 않고 대상의 입에 유지될 수 있다.
- [0055] 구강 용해 정제는 성분들을 함께 블렌딩하고 이를 정제로 압축함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의의 원하는 형상을 가질 수 있지만, 종종 원반형이며, 전달을 목표로 하는 구강 점막에 인접한 구강에 위치할 만큼 충분히

작다.

- [0056] 설하정은 정체가 봉해되고 설하 점막을 통해 멜라토닌이 흡수되는 일정 시간 동안 삼켜지지 않고 혀 아래에 유지되도록 의도된다. 이에 따라, 설하정은 혀 아래에 넣기에 편한 크기 및 형상을 가져야 한다.
- [0057] 버칼정은 정체가 봉해되고 협측 점막을 통해 멜라토닌이 흡수되는 일정 시간 동안 삼켜지지 않고 치아와 볼 사이에 유지되도록 의도된다. 이에 따라, 버칼정은 치아와 볼 사이에 넣기에 편한 크기 및 형상을 가져야 한다.
- [0058] 흡수에 대한 의도된 목표에 관계 없이, 정체가 용해될 수 있는 혀에 정체를 바로 넣을 수 있으며 멜라토닌은 일반적으로 구강 점막을 통해 흡수될 수 있다.
- [0059] 다른 예에서, 정체는 환자가 씹을 수 있는 정체이다. 씹을 수 있는 정체는 환자의 입에 배치되어 투여될 수 있다. 씹을 수 있는 정체는 씹는 동안 입 안에서 움직일 수 있다. 씹은 제품은 때때로 잇몸과 볼 사이에 또는 혀 아래에 둘러싸일 수 있다.
- [0060] 중합체 스트립, 구강 용해 스트립, 또는 구강 박막 제형은 입 안의 피부에 부착되고 여기에서 빠르게 봉해되는, 보통 두께가 1 mm 미만인 중합체 박막이다. 스트립은 멜라토닌을 함유하는 친수성 중합체 담체 매트릭스를 포함한다. 스트립은 타액과 접촉 시 봉해되기 때문에 투여를 위한 물을 필요로 하지 않는다.
- [0061] 정체에 비해, 스트립은 유연하며 더 적은 패키징 공간을 필요로 한다. 스트립은 또한 정체에 비해 피부와 접촉하는 더 큰 표면적을 제공한다. 표면적은 예를 들어 1 내지 20 cm<sup>2</sup>일 수 있다.
- [0062] 스트립은 입 안쪽의 피부, 주로 혀 위에, 혀 아래에, 또는 볼에 넣도록 의도되며, 스트립이 봉해되고 구강 점막을 통해 멜라토닌이 흡수되는 일정 시간 동안 삼켜지지 않고 유지되도록 의도된다.
- [0063] 중합체 스트립 제형은 용매 캐스팅, 핫멜트(hot-melt) 압출, 반고체 캐스팅, 고체 분산 압출, 및 롤링과 같은 통상적인 접근법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0064] 제형이 입에 투여되고 타액과 접촉하고 나서 약 15분, 약 10분, 약 5분, 약 3분, 약 2분, 또는 약 1분 내에 입 안에서 완전히 봉해되는 방식으로 조성물이 제제화될 수 있다.
- [0065] 산성화제는 입 안의 pH를 낮추어 타액 및/또는 설태의 국소 pH를 일시적으로 낮추어 점막 계면에서의 흡수를 위해 멜라토닌을 가용성 형태로 유지시킨다. 산성화제는 타액 및/또는 설태의 pH를 약 4 이하, 약 1 내지 약 4, 약 2 내지 약 4, 또는 약 3 내지 약 4의 pH로 낮춘다. 조성물이 타액에서 봉해되기 시작할 때부터 타액에서 완전히 봉해될 때까지의 실질적으로 전체 시간 동안 pH는 원하는 수준에서 유지될 수 있다. 특정 예에서, pH는 멜라토닌의 pKa보다 낮은 3.3 이하로 유지된다.
- [0066] 조성물은 타액에서 봉해되고, 제형이 타액에 용해되어 있는 시간 동안 타액 내에서 4 이하의 pH를 유지하도록 구성된다. 특정 예에서 pH는 3.3 이하 또는 2 내지 3.3에서 유지된다. "제형이 용해되어 있는 시간 동안"이라는 어구는 제형 중의 멜라토닌을 가용성으로 만들기 위해 원하는 범위 내의 국소 pH를 생성하기 위해 제형이 타액에서 충분히 봉해된 때로부터의 시간을 의미한다. 조성물 중 산성화제의 양은 원하는 pH를 제공하도록 선택된다.
- [0067] 산성화제는 시트르산과 같은 카르복실산, 석신산, 타르타르산, 아세트산 등; 및 인산, 염산 등을 포함하는 1종 이상의 유기 및/또는 무기 산을 포함할 수 있다.
- [0068] 산성화제는 산성화제에 사용된 산(들)의 짝염기와 같은 1종 이상의 완충제를 포함할 수 있다. 그 예는 시트르산 일나트륨과 같은 시트르산 염, 및 인산 일칼륨 염과 같은 인산 염 등을 포함한다.
- [0069] 조성물의 성분들은 제형의 물리적 구조를 제공하는 담체 매트릭스에 조합된다. 담체 매트릭스의 조성은 사용되는 제형의 종류에 따라 달라질 것이다.
- [0070] 정제형 제형 등에서, 담체 매트릭스의 주성분은 약학 충전제 또는 증량제일 수 있다. 이러한 충전제의 예는 수크로스, 락토스, 만니톨, 인산이칼슘 이수화물, 전분, 셀룰로스성 물질, 미정질 셀룰로스 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0071] 정제형 제형 등에서, 담체 매트릭스는 또한 봉해제를 포함할 수 있다. 봉해제는 종종 팽창하고 제형이 분해되도록 함으로써 입에서 제형의 봉해 속도를 가속화하는 데 효과적이다. 봉해제의 일부 예는 크로스카멜로스나트륨, 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 봉해제는 또한 초봉

해제(superdisintegrant)로 불릴 수 있다.

- [0072] 조성물은 제형의 성분이 함께 부착되는 것을 돕는 결합제를 포함할 수 있다. 결합제의 예는 글루코스, 락토스, 텍스트로스, 프룩토스, 수크로스 등과 같은 당; 만니톨, 솔비톨, 및 자일리톨 등과 같은 당 알코올; 아카시아 검, 잔탄 검, 구아 검, 로커스트 콩 검 등과 같은 검; 전분; 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 젤라틴, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리아크릴산, 폴리에틸렌 글리콜, 및 다른 가능한 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0073] 중합체 스트립형 제형에서, 담체 매트릭스는 수용성 중합체를 포함할 수 있다. 수용성 중합체의 예는 폴리에틸렌 옥사이드, 말토덱스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 전분, 개질 전분, 풀란 (pullan), 젤라틴, 카르복시메틸 셀룰로스 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0074] 중합체 스트립형 제형에서, 담체 매트릭스는 또한 통상적으로 중합체보다 더 적은 양의 가소제를 포함할 수 있다. 가소제는 중합체를 연화시키고, 가소제가 없을 때보다 더 유연하도록 만드는 데 효과적이다. 가소제의 예는 글리세롤, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 솔비톨, 솔비탄 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0075] 조성물은 증점제를 포함할 수 있다. 증점제의 예는 검 베이스 등, 아카시아 검, 잔탄 검, 구아 검, 로커스트 콩 검, 카라기닌 등과 같은 검을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 증점제는 중합체 스트립 제형에 특히 유용할 수 있다.
- [0076] 조성물은 계면활성제를 포함할 수 있다. 계면활성제의 예는 나트륨 라우릴 술페이트, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈토늄, 폴리솔베이트 20, 세테아릴 알코올, 글리세릴 계면활성제, 염화 세틸 피리디늄 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0077] 조성물은 제형이 구강 점막에 접촉하는 것을 향상시키고, 또한 원하는 전달 장소에 머무르는 것을 개선할 수 있는, 점막접착 중합체와 같은 점막접착제를 포함할 수 있다. 점막접착제의 예는 알기네이트, 렉틴, 카라기닌, 펙틴, 셀룰로스성 물질 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0078] 조성물은 제형의 맛을 향상시키는 감미제를 포함할 수 있다. 감미제는 비제한적으로 수크랄로스, 아스파탐, 사카린, 스테비아, 아세실팜 칼륨, 당 알코올 예컨대 글리세롤, 솔비톨, 말티톨, 만니톨, 및 에리트리톨, 이소말트, 말토덱스트린, 천연 당 등을 포함하는 천연 및 인공 감미제 둘 다를 포함한다.
- [0079] 조성물은 천연 또는 인공 향료와 같은 향료를 포함할 수 있다. 조성물은 또한 제형에 원하는 색상을 부여하는 착색제를 포함할 수 있다.
- [0080] 이제 조성물의 몇 가지 더 구체적인 예를 기술한다. 이들 예는 제형에 대한 특정 성분의 중량(%w/w)로 표현된다. 아래에 열거된 %w/w의 성분의 임의의 조합이 본원에 논의된 임의의 예시적 조성물에 이용될 수 있다.
- [0081] 일부 조성물에서, 멜라토닌은 조성물의 0.1% 내지 5% w/w, 0.1% 내지 2% w/w, 0.1% 내지 1% w/w, 또는 0.2% 내지 0.7% w/w일 수 있다.
- [0082] 일부 조성물에서, 산성화제는 조성물의 0.5% 내지 30% w/w, 1% 내지 25% w/w, 25% 내지 30% w/w, 8% 내지 12% w/w, 1% 내지 15% w/w, 5% 내지 15% w/w, 2% 내지 10% w/w, 7% 내지 15% w/w, 6% 내지 10% w/w, 또는 7% 내지 9% w/w일 수 있다. 산성화제의 양은 멜라토닌을 타액에 가용화하기 위해 제형 및 제형 근처의 타액에 본원에 논의된 pH를 부여하는 데 효과적이다.
- [0083] 이제 가능한 제형의 3개의 더 구체적인 예가 논의된다. 3개의 이들 제형 예 모두는 앞서 논의된 조성물의 제1 예의 예시라는 것이 이해되어야 한다.

**표 1**

**표 1. 제형 중 특정 성분의 가능한 양의 예**

성분	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
멜라토닌	0.2-2	0.5-1.5	0.8-1.2	약 1
붕해제	15-20	16-19	16-18	약 17.5
산성화제	20-30	22-29	25-29	약 27.5
충전제	46-63	50-60	52-58	약 54

[0084]

[0085]

표 1은 설하정과 같은 제형의 특정 주요 성분의 예시적 %w/w 범위의 몇 가지 예를 제공한다. 표 1의 제형의 나머지 %w/w는 예를 들어 유동제, 감미제, 향료, 및 착색제를 포함할 수 있다. 유동제는 제형의 0.05% w/w 내지 0.2% w/w 또는 약 0.1% w/w일 수 있다. 향료는 제형의 0.1% w/w 내지 5% w/w 또는 약 2.5% w/w일 수 있다. 감미제는 제형의 0.1% w/w 내지 5% w/w 또는 약 2.5% w/w일 수 있다. 착색제는 제형의 0.25% w/w 내지 0.75% w/w 또는 약 0.5% w/w일 수 있다.

**표 2**

**표 2. 제형 중 특정 성분의 가능한 양의 예**

성분	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
멜라토닌	0.2-2	0.5-1.5	0.8-1.2	약 1
붕해제	6-10	7-9	7.5-8.5	약 8
산성화제	20-30	22-29	25-29	약 27.5
충전제	50-68	55-61	56-60	약 58

[0086]

[0087]

표 2는 버칼정과 같은 제형의 특정 주요 성분의 예시적 %w/w 범위의 몇 가지 예를 제공한다. 표 2의 제형의 나머지 %w/w는 예를 들어 유동제, 감미제, 향료, 및 착색제를 포함할 수 있다. 유동제는 제형의 0.05% w/w 내지 0.2% w/w 또는 약 0.1% w/w일 수 있다. 향료는 제형의 0.1% w/w 내지 5% w/w 또는 약 2.5% w/w일 수 있다. 감미제는 제형의 0.1% w/w 내지 5% w/w 또는 약 2.5% w/w일 수 있다. 착색제는 제형의 0.25% w/w 내지 0.75% w/w 또는 약 0.5% w/w일 수 있다.

**표 3**

**표 3. 제형 중 특정 성분의 가능한 양의 예**

성분	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
멜라토닌	0.05-2	0.25-1.5	0.25-0.75	약 0.5
담체 매트릭스 중합체	45-90	55-65	58-62	약 60
산성화제	5-20	7-13	8-12	약 10.5

[0088]

[0089]

표 3은 중합체 스트립과 같은 제형의 특정 주요 성분의 예시적 %w/w 범위의 몇 가지 예를 제공한다. 표 3의 제형의 나머지 %w/w는 예를 들어 가소제, 계면활성제, 증점제, 감미제, 향료, 및 착색제를 포함할 수 있다. 가소제는 제형의 1% w/w 내지 20% w/w 또는 약 10% w/w일 수 있다. 계면활성제는 제형의 0% w/w 내지 20% w/w 또는 약 10% w/w일 수 있다. 증점제는 제형의 2.5% w/w 내지 5% w/w 또는 약 3.5% w/w일 수 있다. 향료는 제형의

0.1% w/w 내지 5% w/w 또는 약 2.5% w/w일 수 있다. 감미제는 제형의 0.1% w/w 내지 5% w/w 또는 약 2.5% w/w 일 수 있다. 착색제는 제형의 0.25% w/w 내지 0.75% w/w 또는 약 0.5% w/w일 수 있다.

- [0090] 표 1 내지 3에 나타난 임의의 예에 대하여, 특정 성분은 예를 들어 이전 단락들에서 논의된 각 부류의 성분 중 하나 이상일 수 있다.
- [0091] 조성물은 인간 또는 동물 환자에게, 신체의 질병 또는 병태에 영향을 미치는 치료적 이점을 제공하기에 충분한 양인 치료적 유효량으로 경구 투여될 수 있다.
- [0092] 치료적 유효량의 멜라토닌은 예를 들어 0.01 내지 1,000 mg, 0.01 내지 500 mg, 0.01 내지 100 mg, 0.01 내지 50 mg, 0.01 내지 25 mg, 0.01 내지 10 mg, 0.01 내지 5 mg일 수 있다. 치료적 유효량은 또한 이들 범위를 벗어나서 달라질 수 있다. mg 단위의 증량은 종종 kg 단위의 환자 체중으로 교정되므로, 이들 예시적인 용량은 또한 1일당 체중 1 kg당 mg로 기록될 수 있다.
- [0093] 실제로, 나이, 체중, 신장, 병태의 중증도, 투여 기술, 및 기타 요인을 포함하는, 환자와 관련된 수많은 요인에 따라 치료적 유효량은 달라질 수 있다. 환자에게 투여되는 치료적 유효량은 관련 상황을 고려하여 의료진에 의해 결정될 수 있다.
- [0094] 치료적 유효량은 경험적 증거로부터 결정되거나 예측될 수 있다. 특정 투여량은 수많은 요인에 따라 달라질 수 있으며, 실험에 기초하여 초기에 결정될 수 있다.
- [0095] 조성물은 단일 용량으로 또는 투약 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 투약 요법에서, 원하는 치료 반응을 제공하기 위해 치료적 유효량은 용량별로 조정 가능하다.
- [0096] 다중 용량이 미리 결정된 시간 간격으로 투여될 수 있으며, 상황에 따라 후속 용량은 비례적으로 감소하거나 증가할 수 있다.
- [0097] 조성물은 멜라토닌이 치료적 이익을 제공하는 많은 생리학적 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 특정 사용 방법에서, 조성물은 취침 시간 또는 취침 시간 근처 또는 환자가 깨어나서 다시 잠들기를 원할 때 환자에게 급성 용량의 멜라토닌을 제공하는 데 사용된다. 위장 관을 통해 전달되는 통상의 멜라토닌 제형과 비교하여, 구강 점막 제형은 멜라토닌의 수면 보조 효과의 더 빠른 발생을 제공할 것이다.
- [0098] 예시적 치료 방법은 멜라토닌, 약학 담체, 및 설태의 pH를 4 이하의 pH로 낮추는 데 효과적인 양의 산성화제를 포함하는 치료적 유효 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 조성물은 환자, 의사, 또는 환자의 보호인에 의해, 환자의 입에 조성물을 넣고 내용물을 삼키지 않고 입 안에 유지함으로써 투여될 수 있다. 이러한 방법에서, 조성물은 환자가 잠든 후 한밤 중에 깨어난 경우 및/또는 환자가 취침 시간에 처음 잠드는 것을 돕기 위해 투여할 때 특히 유리하다. 예를 들어, 대상이 잠들기를 원하는 시간 및/또는 밤에 대상이 잠에서 깬 후 다시 잠들기를 원하는 시간으로부터 30분 이내에 투여를 행할 수 있다.
- [0099] 조성물은 투여될 때 환자의 입으로 도입되고 제형이 붕해되는 동안 입 안에 유지된다. 일부 경우에, 제형은 붕해되는 동안 혀의 상부에 배치될 수 있다. 다른 경우에 제형은 설하 및/또는 협측 점막과 같은 전달을 목표로 하는 점막에 배치되고 제형이 붕해되는 동안 유지될 수 있다.
- [0100] **실시예**
- [0101] 다음의 실시예는 조성물의 특정 예의 측면을 설명하기 위해 제공된다. 가능한 실시예의 범위는 이들 실시예의 세부사항에 한정되지 않는다.
- [0102] **실시예 1**
- [0103] **설하 전달용 정제**
- [0104] 표 4는 설하정 제형의 실시예 및 특정 실시예에서의 이의 성분 및 다른 가능한 실시예에서의 가능한 양의 범위를 제공한다.

**표 4**

**표 4. 설하정 제제**

성분	양 (mg/gm)	최소 범위 (mg/gm)	최대 범위 (mg/gm)
멜라토닌	10	.2	20
붕해제(예를 들어 크로스카멜로스 나트륨)	175	150	200
시트르산	275	200	300
충전제/안정화제 (예를 들어 미정질 셀룰로스)	539	460	630
유동제(예를 들어 스테아르산 마그네슘)	1	.5	2
향료(예를 들어 멘톨, 라벤더)	25	1	50
감미제(예를 들어 아스파탐, 솔비톨)	25	1	50
착색제 (예를 들어 이산화티타늄, FD&C 착색 안료)	5	2.5	7.5
총	1000		

[0105]

[0106]

설하정은 혀 아래에 넣도록 경구 투여되는 작고 편평한 정제이다. 그 지점에서, 정제는 빠르게 붕해되기 시작하여, 구강 점막을 통해 멜라토닌이 바로 흡수되도록 하며, 초회 통과 대사를 우회하고 정맥혈 공급으로 바로 분배된다.

[0107]

이 실시예에서 정제의 제조는 건조 블렌딩 및 멜라토닌과 부형제를 편평한 원반으로 압축하는 단계를 포함한다. 시트르산은 경피 전달을 가능하게 하도록 pH를 제어하고, 타액을 자극하여 용해 및 흡수를 돕는 작용을 한다. 다른 성분으로는 고농도의 붕해제, 정제 충전제, 분말 유동제, 뿐만 아니라 향료, 감미제 및 착색제를 포함한다.

[0108]

**실시예 2**

[0109]

**협측 전달용 정제**

[0110]

표 5는 버칼정 제형의 실시예 및 특정 실시예에서의 이의 성분 및 다른 가능한 실시예에서의 가능한 양의 범위를 제공한다.

**표 5**

**표 5. 버칼정 제제**

성분	양 (mg/gm)	최소 범위 (mg/gm)	최대 범위 (mg/gm)
멜라토닌	10	.2	20
붕해제(예를 들어 크로스카멜로스 나트륨)	80	60	100
시트르산	275	200	300
충전제/안정화제 (예를 들어 미정질 셀룰로스)	579	500	675
유동제(예를 들어 스테아르산 마그네슘)	1	.5	2
향료(예를 들어 멘톨, 라벤더)	25	1	50
감미제(예를 들어 아스파탐, 솔비톨)	25	1	50
착색제 (예를 들어 이산화티타늄, FD&C 착색 안료)	5	2.5	7.5
총	1000		

[0111]

[0112]

버칼정은 불과 잇몸(협강) 사이에 넣도록 경구 투여되는 작고 편평한 정제이다. 그 지점에서, 정제는 빠르게 붕해되기 시작하여, 구강 점막을 통해 멜라토닌이 바로 흡수되도록 하며, 초회 통과 대사를 우회하고 정맥혈 공급으로 바로 분배된다.

[0113]

이 실시예에서 정제의 제조는 건조 블렌딩 및 멜라토닌과 부형제를 편평한 원반으로 압축하는 단계를 포함한다. 시트르산은 경피 전달을 가능하게 하도록 pH를 제어하고, 타액을 자극하여 용해 및 흡수를 돕는 작용을 한다. 다른 성분으로는 붕해제, 정제 충전제, 분말 유동제, 뿐만 아니라 향료, 감미제 및 착색제를 포함한다. 성분 및 범위 목록은 아래의 표 2에서 확인할 수 있다.

- [0114] 실시예 3
- [0115] 구강 박막

[0116] 표 6은 중합체 스트립 또는 구강 박막 제형의 실시예 및 특정 실시예에서의 이의 성분 및 다른 가능한 실시예에서의 가능한 양의 범위를 제공한다.

표 6

표 6. 중합체 스트립 제제

성분	양 (mg/gm)	최소 범위 (mg/gm)	최대 범위 (mg/gm)
멜라토닌	5	0.5	20
수용성 중합체(예를 들어 폴리에틸렌 옥사이드, 말토덱스트린, 히드록시 프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시 프로필 셀룰로스, 전분 또는 개질 전분, 폴루란, 젤라틴, 카르복시 메틸 셀룰로스)	600	450	900
가스제(예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜)	100	10	200
시트르산	105	50	200
안정화제/중점제 (예를 들어 잔탄 겔, 로커스트 콩 겔, 카라기닌)	35	25	50
계면활성제(예를 들어 나트륨 라우릴 술페이트, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈트륨, 트윈(tween))	100	10	200
향료(예를 들어 멘톨, 라벤더)	25	1	50
감미제(예를 들어 아스파탐, 솔비톨)	25	1	50
착색제 (예를 들어 이산화티타늄, FD&C 착색 안료)	5	2.5	7.5
총	1000		

- [0117]
- [0118] 중합체 스트립은 혀 아래에서 빠르게 분해되도록 디자인된 얇은 스트립이다. 설하정과 유사하게, 중합체 스트립은 구강 점막을 통해 바로 흡수되며, 초회 통과 대사를 우회하고 정맥혈 공급으로 바로 분배된다.
- [0119] 이러한 막의 제조는 핫멜트 압출에 의한 것이다. 이러한 공정에서, 멜라토닌 및 부형제를 포함하는 고체 물질은 호퍼에 로딩되고, 운반되고, 램 또는 스크류 압출기에 의해 혼합 및 용융된다. 그 후 압출물은 바람직한 형태의 다이에 침착된다.
- [0120] 시트르산은 경피 전달을 가능하게 하도록 pH를 제어하고, 타액을 자극하여 용해 및 흡수를 돕는 작용을 한다. 다른 성분으로는 막의 벌크로서 작용하는 수용성 중합체, 막 유연성을 허용하는 가스제, 안정화제, 계면활성제, 향료, 감미제, 및 착색제를 포함한다.
- [0121] 본 발명은 예시적 실시양태들을 기술하였지만, 조성물 또는 관련된 방법의 모든 가능한 실시양태는 아니다. 특정한 특징이 특정 예시적 실시양태의 상황에서 개시되는 경우, 그 특징은 또한 다른 실시양태와 조합하여 및/또는 다른 실시양태의 상황에서 가능한 정도로 사용될 수 있다. 조성물 및 관련 방법은 많은 다양한 형태로 구현될 수 있으며 본원에 기술된 실시예에만 한정되는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0122] 조성물 및 방법은 예시적 실시양태와 관련하여 기술된 세부사항에만 한정되지 않는다. 청구되는 것의 범위로부터 벗어나지 않고 만들어질 수 있는 조성물 및 방법의 수많은 변화 및 변형이 있다.