

구강점막에서 약물의 직접적용을 위한 연구

부산대학교 치의학전문대학원 구강내과학 교실

정성희 · 옥수민 · 허준영 · 고명연 · 안용우

일반적으로 약물은 경구투여를 우선으로 한다. 그것은 환자에게 투여하기가 가장 쉬운 방법이기 때문이다. 하지만 경구투여를 하는 경우 인체에서 약물이 분해 및 흡수되면서 거치는 과정 중에 상당수가 없어지고 약효를 발휘하는 부분은 그다지 많지 않다. 그러다 보니 적절한 혈중 농도를 유지하기 위하여 실제 필요한 약물의 양보다 많은 양을 투여하게 되므로, 부수적으로 따라다니는 약의 부작용 또한 증가하게 된다.

피부질환의 경우에는 약물의 흡수를 돕도록 하는 많은 첨가물과 함께 개발된 외용제가 있다. 대부분 크림형태로 시판되고 있으며 약효를 내는 용량을 피부에 도포하였을 때 전신으로 흡수되는 양은 많지 않아 부작용이 적은 것이 장점이다.

구강점막은 자연적인 barrier가 많은 피부와 달리 혈관까지 도달하는 길이가 짧고, 도포가 어려운 장점막과 달리 접근성이 용이하다. 따라서 도포용 약물의 개발이 많이 시도되고 있으나 타액에 의해 많은 부분이 세척되어 없어지거나 타액속의 물질들로 인하여 변질이 일어나고 있어 피부와 같은 크림형 제제의 개발이 어려운 실정이다. 따라서 현재 판매되고 있는 구강내 외용제는 그 수가 매우 제한되어 있다.

도포용 약물을 개발하여 오래 구강점막에 부착하게 하는 것이 용이하지 않으므로 임상가들이 약물을 용액 형태로 사용하여 환자에게 도포하고 있다. 이러한 용액을 머금고 있다가 뱉어내게 하는 가글형태의 약물도포 또한 그 약효가 인정되고 있다.

따라서 현재 임상에서 도포형태로 사용하고 있는 약물의 종류와 효과, 그리고 일반적인 경구투여 약물을 적절한 용해제를 선택하여 용액으로 사용하였을 때 임상적으로 기대할 만한 약효를 발휘할 수 있을지에 대하여 연구해 본다.

주제어: 구강점막, 약물도포, 경구투여, 약물흡수

I. 서 론

구강점막에서 나타나는 질환들은 그 종류와 병리학적인 기전이 다양하다. 치료에 쓰이는 약물 또한 다양한 방향으로 접근하지만 대부분의 약물은 주로 경구투여에 의해 투약된다. 이는 손쉽게 투여할 수 있을

뿐 아니라 전문적인 기술이 없어도 약물을 투약할 수 있다는 장점 때문이다. 하지만 약물의 경구투여시에는 대사량을 고려하여 필요한 약물용량보다 많은 약물을 투여하게 되며, 각 약물의 대사 경로에서 나타나는 전신적인 부작용 또한 발생할 가능성이 아주 높다. 구강점막질환을 주로 호소하는 환자군은 그 연령층이 다소 높고, 전신적인 기저질환에 대한 약물을 복용하고 있을 확률이 높다. 따라서 체내에서 약물들의 상호작용에 의한 부작용이 발생할 가능성이 많고, 여러 가지 약물복용에 따른 간기능 저하, 환자의 협조도 부족 등으로 인하여 구강점막질환에 대한 경구투여에는 여러 제한이 따른다.

구강내 약물을 경구투여 하지 않고 점막에 약물을 흡수시키는 방법은 현재 많은 개발 중에 있으나 여러 가지 변수로 인하여 개발이 용이하지 않다. 약물의 흡수에 영향을 주는 주요 변수는 구강내 환경이다. 구강내는 많은 미생물과 타액에 의해 화학적인 영향을 받

교신저자 : 안용우

경남 양산시 물금읍 범어리

부산대학교 치의학전문대학원 구강내과학교실

전화: 055-360-5230

Fax: 055-360-5238

E-mail: ahnyongw@pusan.ac.kr

원고접수일: 2010-10-30

심사완료일: 2010-11-25

* 본 연구는 2010년도 부산대학교병원 임상연구비 지원으로 이루어 졌음.

을 수 있고, 기능시 잦은 혀의 움직임과 협점막의 움직임으로 인하여 약물이 필요한 부위에 오래 붙어있는 것도 제한을 받는다.

구강조직은 혈관이 많이 발달되어 있고 점막의 투과도가 높으므로 약물을 국소적용 하기에는 아주 좋은 환경이다. 따라서 여러 가지 한계에도 불구하고 구강점막으로 약물이 침투하기 용이한 조건을 찾아서 약물을 적용한다면 전신적인 부작용 없이 약물의 효능만을 취할 수 있을 것이다.

이에 저자는 현재 임상에서 도포용으로 사용하고 있는 약물의 종류와 효과, 그리고 일반적인 경구투여 약물을 적절한 용해제를 선택하여 용액으로 사용하였을 때 임상적으로 기대할 만한 약효를 발휘할 수 있을지에 대하여 연구해 보고자 한다.

II. 본 론

1. 약물의 일반적 흡수경로

약물은 화학적 작용을 통해 생체의 기능에 변화를 가져오게 하는 모든 물질을 말한다. 분자량이 클수록 확산이 불가하므로 최대 분자량은 1000 이하여야 하고, 약물의 분자량이 작을수록 여러 가지 수용체(Receptor)에 결합하여 원하지 않는 다른 작용을 일으킬 수 있기 때문에, 원하는 수용체에만 결합하게 하기 위하여 분자량이 최소 100 이상은 되어야 한다. 약물은 보통 세포의 내, 외부에 있는 수용체에 선택적으로 결합하여 활성화 되는데 수용체와 결합하여 수용체를 활성화시키는 약물을 ‘효능제(Agonist)’ 라고 하고, 수용체에 결합하여 다른 분자의 결합을 방해하는 약물을 ‘길항제(Antagonist)’ 라고 한다. 약물의 작용 시간은 보통 약물이 수용체에 있을 때만 작용한다. 그러나 대부분은 약물이 수용체에서 해리된 경우에도 효과가 지속되게 된다.¹⁾

약물이 생체내에서 이용되기 위해서는 흡수, 투과, 분포, 그리고 제거의 순서를 따르게 된다. 일단 약물이 흡수된 후에는 수성확산 또는 지질확산의 방법으로 세포막을 투과한다. 수성확산은 간질간격이나 세포내액과 같은 세포의 수성구획에서 상피막의 치밀 결합이나 혈관의 내막의 수성세공을 통하여 일어난다. 수성확산에서는 약물의 분자량이 20000~3000까지 통과가 가능하다. 세포에서 가장 중요한 투과 제한인자인 지질장벽을 통하여 확산이 일어나는 것을 지질 확산이라 한다. 지질장벽은 세포막의 수성구획을 갈

라놓고 있기 때문에 지질확산에서의 약물의 세포막 투과성은 수성과 지질구획 사이의 약물분자의 이동성을 결정하는 약물의 지질과 수액 분포계수에 따라 결정된다. ‘pH’ 또한 약물투과에 영향을 미치는데 일반적으로 산성 pH 에서는 약산의 약물에 대한 지용성이 많아지고, 알칼리성 pH 에서는 알칼리성 약물의 지용성이 커진다. 이는 일단 약물이 이온화되면 지질장벽을 통과하기가 어렵기 때문이다. 치과에서 흔히 사용되는 약물 중 약산성의 약물은 acetaminophen, aspirin, ibuprofen, furosemide, ampicillin 등이 있고, 약알칼리성의 약물은 atropine, diazepam, lidocaine, morphine, pilocarpine 등이 있다.¹⁾

경구투여를 하게 되면 약물은 대부분 소장에서 흡수가 되는데 이때 위장내용물의 여부에 따라 흡수의 차가 있어 효력이 일정치 않을 수 있다. 위장관에서 흡수를 용이하게 하려면 약물의 투여형태가 정제(tablet)보다는 용액에 가까울수록 좋다. 그리고 위장관내의 pH에도 약물이 분해되지 않거나, 또는 역으로 강산에 의해 활성화 되는 형태를 투여하게 되면 경구투여를 통해서도 일정한 효능을 기대할 수 있게 된다.

소장에서 흡수된 대부분의 약물은 체내로 순환하기 전에 간에서 대사가 되는데 이것을 초회통과 효과(First-pass effect) 라고 한다. 따라서 실제로 전신순환에 도달하는 유효약물이 줄어들게 되어 원하는 효과를 얻기 위하여 보다 많은 양의 약물이 필요하게 된다. 분자량이 커서 모세혈관으로 투과되기 어렵던가, 초회통과효과로 대부분의 약물이 제거되던가 하는 약물의 특징에 따라 여러 가지 약물 투입법이 이용된다. 이들 방법에는 주사(Injection), 설하(Sublingual), 흡입(Inhalation), 좌약(Suppository), 외용(External application) 투입법이 있다.

이렇게 흡수된 약물들은 혈관을 통해 수송되어 목표(target)지점에 도달한 후 해당 수용체에서 결합되어 작용을 하게 된다.

2. 점막을 통한 약물의 수송

최근 구강점막을 통한 약물수송에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있다. 점막을 통해 약물을 수송하게 될 경우 위장내용물의 존재여부에 관계없이 흡수속도가 빠르고, 약물이 위장관에서 파괴되는 것을 피할 수 있으며, 위장 자극작용을 피할 수 있고, 경구투여한 약물의 초회통과효과(first pass effect)를 피할 수 있어 투여량의 감소가 가능하며, 환자의 상태에 따라

손쉽게 투여시작 및 중지가 가능하다는 장점이 있다. 다만, 국소자극이 발생할 가능성이 있고²⁾, 약물의 소독 및 멸균이 필요하며, 경구투여에 비해 투여가 복잡하고, 가격이 비쌀 수 있다는 단점이 있다.³⁾ 점막이 아니라 경피를 통해 투여되고 있는 대표적인 약물로는 scopolamine, 설하에 투여하고 있는 nitroglycerin, nicotine 등이 있다.⁴⁾

그러나 아쉽게도 구강점막질환에서 자주 이용되는 스테로이드 계열은 피부에 직접 도포하는 외용제로 많이 사용되고 있지만 점막에 적용하는 형태로는 아직도 개발대상 약물에 들어있다.

점막투과를 통한 약물전달을 위해서는 반감기가 짧고 적절한 분배계수값을 가지는 약물이 적절하다. 약물의 친수성이 크면 각질층으로 분배가 일어나지 않고, 친유성이 크면 각질층에서 진피층으로 분배가 일어나지 않기 때문이다. 일일 소요량이 10mg 이하인 약물을 선택하는 것이 좋는데 그 이유는 점막에 투여를 아무리 많이 해도 흡수되는 양은 한도가 있으므로, 만약 필요량이 많은 약물을 선택한다면 하루 종일 약물을 물고 있거나 피부를 통한다면 온몸에 붙여야 하는 결과가 생긴다. 독성을 나타내는 농도와 최소 효과를 나타내는 농도 사이의 범위를 'therapeutic window'라고 하는데 약물에 따라 이 범위가 좁은 경우는 전신독성을 피하고 혈중농도를 일정범위 내에 지속적으로 유지시킬 수 있는 경피전달제형이 유리하다. 그리고 약물이 효과는 좋으나 위장장애가 심하다면 점막이나 경피를 통한 약물투입을 시도해 보는 것이 좋다.

점막이나 피부를 통한 약물의 흡수는 단순확산에 의한다. 단순확산이 용이 하려면 약물의 분자량은 500이하인 것이 좋다. 각질층은 약물흡수의 가장 큰 장애가 되며 흡수속도를 저하시키는 일차관문이다. 이온화된 약물이나 일부 수용성 약물들은 부속기관(appendage)를 통한 흡수속도가 각질을 통한 것보다 빠르다. 그러나 이들 부속기관은 전체 피부표면적의 0.1% 미만을 차지하므로 전체 약물흡수에는 크게 영향이 없다. 따라서 대부분의 약물은 부속기관을 통하지 않는 경로를 따르게 되는데 세포를 직접 통과하는 'transcellular pathway'와 세포사이를 통과하는 'intercellular pathway'로 나뉘게 된다. 'transcellular pathway'의 경우는 세포내부의 각질로 인하여 약물의 투과가 어려우므로 주로 'intercellular pathway'에 따르게 된다. 따라서 약물의 투과속도 및 양은 세포간 지질에 대한 약물의 분배계수에 의해 결정된다.⁵⁾

3. 약물흡수 촉진

피부나 점막을 통한 약물흡수를 촉진하기 위해서는 손상을 입히지 않고 피부의 흡수장벽에 직접적으로 영향을 미쳐 흡수도를 변화시켜야 한다. 피부각질의 저항력을 감소시킨다던가 약물의 피부분배를 증가시키는 방법을 사용할 수 있다. 이때는 가능한 자극이 적고, 결과가 예상가능하며, 작용에 필요한 시간이 짧고, 약물을 제거하였을 때는 조직이 다시 원래의 상태로 돌아와야 한다는 조건을 생각하여야 한다.⁶⁾

흡수를 촉진하기 위하여 여러 가지 화합물을 동시 투여하는 방법이 있다. 이러한 첨가물 덕분에 각질층과의 친화도가 증가하고 세포간 지질에 대해 유동성이 증가하게 할 수 있다. 보통 사용되는 화합물로는 sulfoxide, pyrrolidone, fatty acid, surfactant 계열 화합물 및 alcohol, glycols, essential oils, terpenes, urea, cyclic urea 등이 사용된다⁷⁾. 이중 가글제에 많이 포함되어 있는 알코올은 지질층의 두께를 감소하기 위하여 사용되는데 피부에서는 특별한 자극이 없지만 점막에서는 자극이 심하므로 점막이 정상적이지 않을 때는 그 사용을 제한해야 한다.

전류를 이용하여 전하를 띤 약물의 흡수를 촉진시키거나(iontophoresis) 고전압을 이용하면 지질층에 pore가 유도되어 약물투과를 증가시킬 수 있다.^{8,9)} 전류를 이용한 투과촉진에 사용되는 약물로는 lidocaine, steroid, NSAIDs, Vit C 등이 있다.¹⁰⁾ 최근에는 피부에 물리적인 pore를 형성하는 microneedle 형태의 투과증진법이 개발되고 있다.¹¹⁾

자체로는 흡수가 어려운 약물의 경우 약물의 화학적 구조를 변형시켜 흡수가 용이한 형태로 투여한 후, 체내에서 효소나 가수분해에 의해 원래의 약물로 전환시켜서 약효를 내게 하는 방법도 있다(bioconvertible prodrug).¹²⁾

4. 구강점막

보통의 경피흡수용 제제의 개발은 대부분 피부를 기준으로 진행되고 있다. 구강점막의 경우는 각질층은 얇고 혈관의 분포가 많아 피부보다 상대적으로 많은 양의 약물이 혈관에 도달하게 할 수 있다. 구강점막질환에서 도포용으로 약물을 선택하는 목적은 혈관으로의 약물투여보다는 약물이 기저막정도로 침투한 후 오랜기간 동안 작용하는 것이다.¹³⁾

구강점막의 표피는 중층편평 상피, 기저막, 고유층,

점막하층으로 나뉜다. 표피층은 협점막의 경우 40~50 개 세포층으로 이루어져 있고, 약 500 μ m 이상의 두께를 보인다.¹⁴⁾ 구강점막의 투과도는 협점막에서 피부보다 최고 4000배의 투과도를 보인다.¹⁵⁾ 각화정도와 상피의 두께에 따라 설하층의 투과도가 가장 높고 협점막, 구개점막의 순서를 보인다.^{16,17)} Wertz 등¹⁸⁾에 의하면 구강점막에서 각화 그 자체는 barrier로써 크게 역할을 하지는 않고 막피복 과립(membrane coating granule)의 위치가 더욱 중요하다고 한다. 이러한 막피복과립은 각화상피와 비각화상피에서 다르게 나타나는데 모양 또한 다르게 나타나지만 구성하는 지질 성분 또한 다르게 나타난다.^{19,20)}

구강점막 주변은 점액물질인 뮤신(mucin)이 도포되어 있으므로 이 뮤신에 약물이 결합 할 수만 있다면 오히려 점막에 접촉하여 약물이 오래도록 구강내에 남아있을 수 있는 조건이 될 수 있다.²¹⁾ 구강내 뮤신의 70%는 소타액선에서 분비되며²²⁾ 음전하를 띠고 있다.²³⁾

구강점막세포의 교환주기는 약 5-6일정도이고 협점막이 다른 점막에 비하여 상대적으로 두껍다. 각화상피는 보통 물의 침투를 허용하지 않지만 비각화상피는 물의 침투를 허용하므로 일반적으로 수용성 약물의 침투를 허용한다.^{17,24)}

구강점막에 약물을 적용할 때 고려해야 할 가장 중요한 부분은 타액이다. 타액의 분비량은 하루 중 시점, 자극원의 종류, 자극의 정도에 따라 달라지게 되므로 정확한 양을 확인하기가 쉽지 않다.²⁴⁾ 타액의 pH 또한 약산과 약알칼리를 넘나들지만, 충분히 고려할 사항은 타액의 분비량이 증가할수록 pH는 알칼리로 갈 수 있다는 것이다. 하지만 이러한 부분도 개인차가 크기 때문에 모든 환자에서 일반적으로 적용할 수는 없는 부분이다. 개인차를 떠나서 타액분비가 원활한 구강환경을 가진 환자에서는 약물이 점막에 침투할 때 일차적인 방어막으로 타액이 존재한다는 것이 사실이므로 약제를 선택할 때는 친수성의 약물이 더욱 효과적일 수 있다고 하겠다.

5. 점막투과성 약물

약물의 세포투과시에 고려할 사항은 약물이 세포층의 투과를 할 때 세포막은 지질 친화성이지만 세포내부는 친수성이라는 사실이다. 그리고 세포내부로 침투된 약물은 세포내부에 존재하는 각 효소에 의해

서 빠르게 분해될 수도 있다.¹⁷⁾ 따라서 흡수되는 약물의 양은 약물의 농도, 약물의 운송수단, 점막 접촉 시간, 약물의 이온화 정도, pH, 약물의 크기 및 지질용해도에 따라 달라질 수 있다. 보통 투과되는 약물이 이온화되고 친수성인 경우는 세포간극을 통하여 확산이 되고, 소수성인 경우는 세포막을 통과하게 된다.²⁵⁾

구강점막에서 적용가능한 흡수촉진제로는 b-methylated cyclodextrin이나²⁶⁾ 키토산(chitosan)²⁷⁾ 등이 연구되어져 있는데 점막 투과성을 높이게 되면 구강내 미생물에 대하여도 투과성이 증진되고 구강점막의 연속성에 문제를 일으킬 수 있으므로 임상적 적용에는 아직 제한이 따른다.²⁸⁾

따라서 여러가지 변수를 고려하면 구강내 국소투여가 가능한 성공적인 약물은 자극이나 이차적인 감염이 없어야 하고, 점막에 빨리 그리고 오래 붙어서 작용하는 것이 좋으며, 주변환경에 별로 영향을 받지 않고, 투여가 용이하면 되겠다.⁴⁾

점막투과성 약물을 선택할 시에는 각 약물의 투여 형태에 따라서 여러가지를 고려해야 한다. 오랫동안 사용되어져 오고 있는 설하투여용 nitroglycerin¹⁾, 현재 구강작열감증후군에서 국소적으로 투여하고 있는 clonazepam²⁹⁾처럼 구강내에서 친천히 녹여서 적용하게 되어있는 고형제가 있다.³⁰⁾ 고형제는 빨아먹는 제제이므로 타액에 영향을 많이 받는데 빨아먹을 때 속도나 힘이 센 경우는 상대적으로 구강내 접촉하는 시간이 짧아서 그 효과가 많이 떨어질 수 있다.¹⁷⁾ 상품명인 Nicorette[®]로 알려진 Fentanyl의 경우 투여하기 편하도록 껌의 형태로 개발되어 시판되고 있으나 고형제제와 마찬가지로의 제한점을 가진다.¹⁷⁾ 최근에는 얇은 필름형태로 제작을 시도하고 있는 패치(Patches)도 있다.³¹⁾ BEMA[™]System[®]은 Metronidazole 성분으로 구성된 협점막에 붙이는 형태(Buccal adhesive disk)로 시판되었다. 패치의 경우 약물이 타액의 영향을 받지 않고 지속적으로 약물을 분비할 수 있다는 점에서 매력적이 있으나 구강점막에 접촉시 이물감이 심해 아직 시판되는 형태가 많지 않다.⁴⁾ 그외에 용액(solution)이나 현탁액(suspension), 젤형태(gel-forming liquids)로 만들 수 있다. 이들 용액은 구강점막에 영향을 미칠 수 있는 상부식도 점막에도 약물이 접촉될 수 있다는 장점이 있으나 타액으로 인한 약물 접촉이 방해될 수 있고 점막에 오랫동안 남아있는 약물을 개발하기가 용이하지 않다.³²⁾

6. 구강점막질환에 대한 약물의 국소적용

현재 구강점막질환의 완화 또는 치료를 위해 사용되고 있는 도포용 약물들은 항진균제, 스테로이드제, 통증조절을 위한 국소마취제나 항경련제 등이다. 스테로이드는 강력한 소염제로써 감염이 아닌 구강점막질환에서 소염작용을 하는데 아주 유효한 약물이다. 구강편평태선과 같이 장기적으로 사용해야 하는 환자들의 경우 전신투여보다는 국소투여를 더 선호하게 된다. 합성 스테로이드 약물 중에서 국소도포용으로 개발된 약물은 많이 있지만 구강점막용으로 시판되는 것은 많지 않다. 가장 흔하게 환자들이 접할 수 있는 약물은 triamcinolone acetate가 주성분인 오라메디[®] 연고이다. 이외에도 dexaltin을 주성분으로 하는 페리텍스[®] 연고가 있다. 구강내에서 사용할 수 있도록 개발된 이들 연고들은 타액으로 인하여 희석되거나 제거되는 것을 막기 위하여 구강내 점착도를 증가시킬 수 있도록 개발되었으나 높은 점착성 및 점착도로 인하여 불편감을 호소하기도 하고, 질환부위가 넓은 경우 국소도포에는 한계가 생기게 된다.

약물의 점착면적을 넓히기 위해서는 용액형태로 가글하는 방법이 있다. 스테로이드제인 dexamethasone을 용액의 형태로 사용하기 위해서는 수용성인 Dexamethasone sodium phosphate를 사용해야 한다. 이때 1% carboxymethyl cellulose를 첨가하면 구강건조감을 막을 수 있으며, 향이 나는 물질을 섞어서 환자들에게 거부감을 덜 주도록 제조할 수도 있다. 현재 시판되는 스테로이드 가글제제는 티오바론구강세척액[®]이 있다.

구강 칸디다 감염에 사용하는 항진균제의 도포용 약물로는 니스타틴(nystatin)과 플루코나졸(fluconazole)을 많이 사용한다. 니스타틴은 구강칸디다 감염에 일차적으로 사용되나 분자량이 크므로 혈관으로는 흡수가 되지 않으므로 보통 국소도포용으로 사용한다. 플루코나졸은 수용성이며 분자량이 작아서 점막 침투율도 높지만 경구투여나 정맥내 주사시 더욱 큰 효과가 있다고 알려져 있다.

구강건조증 환자에서 1차선택 약물로 사용되고 있는 Pilocarpine은 발한등의 부작용으로 인하여 전신투여가 힘들 수 있다. 수용성약물이며 점안액으로도 개발되어 있는 Pilocarpine은 수용성이므로 물에서도 높은 용해도를 가진다. 따라서 물에 녹여 구강내에 국소적으로 적용하면 소타액선(minor salivary gland)에 대해서는 충분한 자극효과를 가질 것으로 사료된다.³³⁾

수용성 약물 이외에도 지용성 약물의 경우도 국소적으로 충분한 작용을 할 수 있는데 그 일례가 Clonazepam이다. 경구투여용으로 개발되어 시판되고 있지만 보통 0.5 mg을 하루 세번 국소적으로 도포했을 때 약 4주정도 지나면 통증조절이 된다고 알려져 있다.³⁰⁾ 이때 특별한 용매는 사용하지 않으며 구강내에서 침에 의해 녹게 하는데 약물의 적용후에 추가적인 부작용은 거의 나타나지 않는다. 그러나 이 약물이 구강내에서 작용하는 정확한 기전은 아직 알려져 있지 않다. 다만 clonazepam은 경구로 투여했을 때 빠르게 분해되고 총 약물중 약 90%가 생체이용이 가능한 경로로 보아 분해되어도 상당히 안정적인 약물인 것으로 추정된다.

III. 결 론

구강점막질환에서 약물의 사용은 일차적으로 경구투여를 선택하나 전신적인 부작용 및 환자의 많은 약물사용으로 경구투여가 불가능할 경우 점막에 직접 약물을 적용시키는 것을 고려해 볼 수 있다. 약물을 점막에 직접적용을 할 때는 약물의 수용체에 대한 고려, 확산이 가능한 분자량, 조직내로 약물이 침투되는 시간, 약물의 투과를 용이하게 하는 조건, 직접 접촉 시 가능한 부작용 등 여러가지를 고려해야 한다. 현재 경구투여를 하고 있는 고형제제의 약물들도 약물의 특성에 맞는 보완적인 연구가 시행된다면 구강점막에 도포용 약제로 사용이 가능할 것이다. 따라서 점막에 직접적용된 약물의 효용성을 확인하기 위해서는 정상점막과 질환이 있는 점막의 약물흡수에 대한 차이에 대한 연구, 수용체의 변화, 투과도의 변화 등에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Bertam G., Katzung. Katzung's Basic & Clinical Pharmacology, 2002, 대한의학서적, pp. 1-34.
2. Torres V, Lopes JC, Silva M, Soares AP. Transdermal contact dermatitis from nitroglycerin. Contact Derm 1990;23:265-265.
3. Tennstedt D, Lachapelle J. Allergic contact dermatitis from colophony in a nitroglycerin transdermal therapeutic system. Contact Derm 1990;23:254-255.
4. Madhav NV, Shakya AK, Shakya P, Singh K. Orotransmucosal drug delivery systems: A review. J Control Release 2009;140:2-11.
5. 오승열. 경피약물전달. 한국피부장벽학회지 2006;8:76-82.

6. Hadgraft J. Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery. *Int J Pharm* 1999; 184:1-6.
7. Guy RH. Current status and future prospects of transdermal drug delivery. *Pharm Res* 1996;13:1765-1769.
8. Prausnitz MR, Bose VG, Langer R, Weaver JC. Electroporation of mammalian skin: A mechanism to enhance transdermal drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:10504-10508.
9. Simon L, Weltner AN, Wang Y, Michniak B. A parametric study of iontophoretic transdermal drug-delivery systems. *J Membr Sci* 2006;278:124-132.
10. Chang SL, Hofmann GA, Zhang L, Deftos LJ, Banga AK. The effect of electroporation on iontophoretic transdermal delivery of calcium regulating hormones. *J Control Release* 2000;66:127-133.
11. Henry S, McAllister DV, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated microneedles: A novel approach to transdermal drug delivery. *J Pharm Sci* 1999;88:948.
12. Gupta H, Bhandari D, Sharma A. Recent trends in oral drug delivery: A review. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2009;3:162-173.
13. Naik A, Kalia YN, Guy RH. Transdermal drug delivery: Overcoming the skin's barrier function. *Pharm Sci Technol Today* 2000;3:318-326.
14. Kligman AM. Skin permeability: Dermatologic aspects of transdermal drug delivery. *Am Heart J* 1984;108:200-206.
15. Lee J, Lee SK, Choi YW. The effect of storage conditions on the permeability of porcine buccal mucosa. *Arch Pharm Res* 2002;25:546-549.
16. Shojaei AH. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: A review. *J Pharm Pharm Sci* 1998; 1:15-30.
17. Squier CA. The permeability of oral mucosa. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991;2:13-32.
18. Wertz PW, Squier CA. Cellular and molecular basis of barrier function in oral epithelium. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1991;8:237-269.
19. Squier CA, Kremer MJ, Bruskin A, Rose A, Haley JD. Oral mucosal permeability and stability of transforming growth factor beta-3 in vitro. *Pharm Res* 1999;16:1557-1563.
20. Ganem-Quintanar A, Falson-Rieg F, Buri P. Contribution of lipid components to the permeability barrier of oral mucosa. *Eur J Pharm Biopharm* 1997;44:107-120.
21. Slomiany BL, Murty VL, Piotrowski J, Slomiany A. Salivary mucins in oral mucosal defense. *Gen Pharmacol* 1996;27:761-771.
22. Rathbone MJ, Drummond BK, Tucker IG. The oral cavity as a site for systemic drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1994;13:1-22.
23. Gandhi RB, Robinson JR. Oral cavity as a site for bioadhesive drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1994;13:43-74.
24. Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: Clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:661-680.
25. Harris D, Robinson JR. Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity. *J Pharm Sci* 1992;81: 1-10.
26. Motlekar NA, Youan BB. The quest for non-invasive delivery of bioactive macromolecules: A focus on heparins. *J Control Release* 2006;113:91-101.
27. Aksungur P, Sungur A, Unal S, Iskit AB, Squier CA, Senel S. Chitosan delivery systems for the treatment of oral mucositis: In vitro and in vivo studies. *J Control Release* 2004;98:269-279.
28. Gonzalez-Mariscal L, Hernandez S, Vega J. Inventions designed to enhance drug delivery across epithelial and endothelial cells through the paracellular pathway. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2008;2:145-176.
29. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML *et al*. Topical clonazepam in stomatodynia: A randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004;108:51-57.
30. 심영주, 최종훈, 안형준, 권정승. 구강작열감 증후군에서 클로나제팜의 국소적 적용. *대한구강내과학회지* 2009; 34:429-433.
31. Audet MC, Moreau M, Koltun WD *et al*. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2347-2354.
32. Nangia A. Science and technology of bioadhesive-based targeted oral delivery systems. *Pharm Technol* 2008;32:100-121.
33. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiodt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 Suppl:S66.e1-19.

ABSTRACT

A Study for Direct Application of Drug on Oral Mucosa

Sung-Hee Jeong, D.M.D.,M.S.D.,Ph.D., Soo-Min Ok, D.D.S.,M.S.D.,
Joon-Young Huh, D.D.S.,M.S.D., Myung-Yun Ko, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D.,
Yong-Woo Ahn, D.D.S.,M.S.D.,Ph.D.

Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Pusan National University

A common method for treating oral mucosal diseases is taking medication by oral administration. The oral administration is the method of least resistance. Because large part of drugs is degraded by liver, it is necessary to take more drugs getting to appropriate level in blood stream. And there are so many side effects when patients take drugs by oral administration.

In so many cases, the patients who suffer from oral mucosal problems have the other general diseases simultaneously. Willingly or not, some patients can't take the medicine by oral administration.

Number of topical drugs for oral mucosal disease is less than that for skin diseases because the environment of oral mucosa prevents activity of medicine.

In this paper, research on effects of topical type medication for treating oral mucosal diseases is conducted through investigating currently used medications and their effects. In addition, effects of dissolved oral medications with appropriate solvent are demonstrated if this medication is useful for patients clinically.

Key words: Oral mucosa, Drug, Topical application, Transdermal drug delivery system
