

아프타성 구내염 치료용 구강 패취의 설계 : 약물층

이규현 · 박은석 · 지상철[†]

성균관대학교 약학대학
(1995년 10월 18일 접수)

Design of Oral Patches for the Treatment of Aphthous Stomatitis : Drug Layer

Kyu-Hyun Lee, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi[†]

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University
(Received October 18, 1995)

For the effective treatment of aphthous stomatitis, the matrix type mucoadhesive patches containing triamcinolone acetonide have been formulated. The drug layer was obtained by drying the polymer gel which was prepared with carbomer 934P, ammoniomethacrylate copolymer, titanium dioxide and polyethylene glycol 400. The effects of the content of additives on physical characteristics of the polymer gel and the drug layer were evaluated. The addition of carbomer increased the yield point and the zero-shear viscosity of polymer gel as well as the thickness, the water absorption ratio, the adhesive time and $T_{50\%}$ of drug layer. The adhesive time and the water absorption ratio of drug layer were also improved by the addition of ammoniomethacrylate copolymer, but the addition of titanium dioxide had decreased the zero-shear viscosity of polymer gel and the adhesive time of drug layer.

Keywords—Triamcinolone acetonide, Mucoadhesive patch, Aphthous stomatitis

피로, 영양부족 등에 의해 발생한다고 알려진 아프타성 구내염은 치주, 혀, 뺨의 안쪽면 등에 발생하는 직경 1 cm 이내의 원형 또는 타원형의 희백색 발진으로서 발병부위에 심한 동통과 이물감을 동반하는 국소 질환이다.^{1,2)} 증상의 경감을 위하여 강력한 항염증 제제들을 발진부위에 국소적으로 투여하는 것이 효과적임이 보고되었는데 이중 합성 부신피질 호르몬인 트리암시놀론아세토니드가 탁월한 증상 경감효과를 가지고 있다고 알려져왔다.^{3,4)} 하지만 발진부위에의 투여를 위하여 개발된 기존의 제형중 액제, 연고제, 크림제 등은 환부에 적용하였을 때 타액과 체온 등에 의해 제제 자체가 용해되거나 타액에 의해 제거됨으로써 장시간의 약효를 기대하기 어려우며 또한 1회의 투여량이 일정하지 않기 때문에 일정한 효과를 기대하기 어려운 문제점을 안고 있다.^{5,6)} 한편 이러한 문제점의 개선을 위하여 고안된 구강점막 부착형 정제는 특정한 용량을 환부에 적용할 수 있으므로 1회 투여량을 일정하게 유지하고 그 효과도 일정하게 나타낼 수 있는 장점이 있

으나 두께가 두꺼우므로 구강점막에 부착하고 난 후 이물감을 느끼게 되고, 제거하고 싶은 충동감을 주는 등 사용감에 있어서 역시 문제점이 지적되어 왔다.^{9,10)} 연고제와 정제의 단점을 개선하기 위하여 최근에 얇은 필름형 구강점막 패취의 설계가 시도되었지만 구강점막에 대한 부착시간이 충분하지 않는 문제점이 보고되었다.¹⁰⁾ 이에 저자 등은 이러한 문제점을 해결하여 구강점막 부착성이 우수하며 두께가 얇아 착용시 이물감을 최소화 할 수 있는 트리암시놀론아세토니드 함유 구강패취 제제를 설계하고자 하였다. 이 노력의 일부로 본 연구에서는 약물층 제조를 위하여 사용한 첨가제들이 약물층의 두께, 점착력, 수분 흡수 및 약물 방출에 미치는 영향을 검토하여 적절한 두께로 충분한 부착시간을 제공하며 일정시간 지속적인 약물의 방출을 나타낼 수 있는 최적의 약물층 처방을 찾고자 하였다.

실험방법

시약

[†]이 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

다음의 시약들은 구입 후 더 이상 정제하지 않고 사용하였다: 트리암시놀론아세토니드(홍성약품), 카보머 934P(Carbopol® 934P, BF Goodrich Co., U.S.A., 이하 CP라 약함), 암모니오메타아크릴레이트공중합체(Eudragit® RSPO, Röhm Pharma GMBH, Germany, 이하 ER이라 약함), 이산화티탄(Kronos Inc., Canada, 이하 TD라 약함), 폴리에틸렌글리콜 400(ICI, Australia, 이하 PEG 400이라 약함), HPLC용 메탄올(J.T. Baker, U.S.A.). 물은 실험실에서 역삼투수를 정제하고 여과하여 사용하였으며 기타 시약은 시판 특급품을 사용하였다.

약물층의 제조

약물층은 Table I에 나타난 CP, ER, TD의 조합을 가지고 제조하였으며 이들 부형제들을 에탄올 90ml에 가한 후 서서히 교반하면서 10시간이상 방치하였다. 여기에 주성분으로서 트리암시놀론아세토니드 15 mg, 가소제로서 PEG 400을 CP와 ER 첨가량에 대하여 30% 양으로 가하고 에탄올로 전량을 100 ml로 맞추어 약물층 제조에 사용할 중합체 겔을 제조하였다. 제조된 중합체 겔은 삼단로라에서 3분간 혼합한 후 두께 50 µm의 폴리비닐클로리드 필름에 2mm의 두께로 전연하였다. 실온에서 5시간 건조한 다음 잔존하는 에탄올을 완전히 제거하기 위해 40°C 항온기에서 1시간 건조하여 약물층을 제조하였다(Scheme I). 이때 CP와 ER은 각각 3, 4, 5g/100 ml와 0, 0.5, 1.0g/100 ml의 3가지의 서로 다른 함량으로, TD는 0, 0.2g/100 ml의 2가지의 서로 다른 함량으로 하여 18개의 서로 다른 처방의 약물층을 제조하였다(Table I).

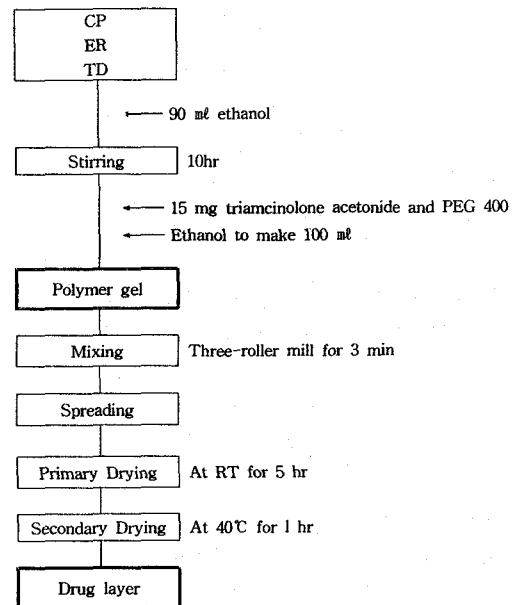
중합체 겔의 점탄성 측정

CP, ER, TD의 첨가량의 변화가 약물층 제조의 작업성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 점탄성 평가의 지표로 서로 다른 처방으로 제조한 중합체 겔들의 항복치(yield point)와 정점도(zero-shear viscosity)를 측정하였다. 중합체 겔 약 1 ml를 측정판(Haake, Model MP35) 상단에 올려놓고 그 위에 rotor를 측정판과 1 mm의 간극을 유지하도록 고정시켰다. 측정 도중에 용매의 휘발을 막기 위하여 용매휘발 방지장치를 기기에 부착하여 사용하였고, 측정온도는 $20 \pm 0.2^\circ\text{C}$ 를 유지하였다. 항복치는 전단응력(shear stress)을 180초간에 걸쳐 1에서 300Pa이 되도록 증가시키면서 전단속도(shear rate)를 측정된 후 전단응력에 따른 전단속도의 그래프에서 접선을 통해 구하였다. 한편 정점도는 600초간에 걸쳐 5Pa의 전단응력을 가해 변형이 평형상

Table I—Formulations of Drug Layer in Triamcinolone Acetonide Patch

Trial No.	Amount added(g/100 ml)		
	CP*	ER*	TD*
1	3	0	0
2	4	0	0
3	5	0	0
4	3	0.5	0
5	4	0.5	0
6	5	0.5	0
7	3	1	0
8	4	1	0
9	5	1	0
10	3	0	0.2
11	4	0	0.2
12	5	0	0.2
13	3	0.5	0.2
14	4	0.5	0.2
15	5	0.5	0.2
16	3	1	0.2
17	4	1	0.2
18	5	1	0.2

*CP: Carbopol® 934P, *ER: Eudragit® RSPO, *TD: Titanium dioxide



Scheme I—Preparation of drug layer in triamcinolone acetonide patch.

태에 도달된 후 전단응력을 제거하고 600초간에 걸쳐 변형의 회복 양태를 측정하므로써 계산에 의해 구하였으며 모든 실험은 각 처방에 대하여 3회씩 실시하였다.

약물층의 물성 측정

두께—구강점막 부착형 제제의 적용시 그 두께가 두꺼울수록 이물감 등의 사용상 불편한 점이 있다. 따라서 가급적 두께는 얇을수록 좋으며 약물층의 처방중 어떤 인자가 약물층의 두께에 영향을 미치는지 검토하기 위하여 직경 1cm의 원형으로 절단된 10개의 검체에 대해 지지체층으로 사용한 폴리비닐클로라이드 필름을 제외한 각 처방의 약물층만의 두께를 슬라이드캘리퍼(Mitutoyo, Japan)로 측정하여 그 평균값을 구하였다.

점착력 시험—각 처방의 약물층을 직경 1cm의 원형으로 절단한 후 점착력 시험의 검체로 사용하였다. 구강점막에 대한 부착성을 측정하기 위해 Mizobuchi 등의 방법⁸⁾을 응용하였다. 즉 대한약전 제6개정용 용출시험법 중 제2법(패들법)을 이용하여 패들은 100rpm으로 회전시켰고 pH 7.0의 인공타액 800 ml를 약물층의 점착력 시험용 시험액으로 사용하고 37±0.5°C로 유지시켰으며, 미리 용출시험 용기에 부착시킨 10개의 검체에 대하여 점착시간을 측정하였다. 이때 인공타액은 Miwa 등의 방법¹¹⁾으로 제조하였다.

약물 방출 시험—약물층으로부터 트리암시놀론아세트나이드의 방출은 Keshary-Chien diffusion cell을 사용하여 측정하였다. 0.45 μm 멤브레인 필터(Nylon 66 membranes, Alltec, U.S.A.) 위에 각 처방의 직경 1 cm 원형 약물층을 올려놓고 테이프로 고정시켰다. Receptor phase로 약 12 ml의 pH 7.0의 인공타액과 메탄올의 8:2(v/v) 혼합액을 사용하였으며 온도는 37±0.5°C로 유지하였고 600rpm으로 일정하게 교반하였다. 실험 개시 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6시간째에 0.3 ml의 receptor phase를 채취하였으며 즉시 동량의 37°C, pH 7.0의 인공타액과 메탄올의 8:2(v/v) 혼합액으로 보충하였다.

Receptor phase 내로 방출된 트리암시놀론아세트나이드의 양은 Tymes가 보고한 HPLC 방법¹²⁾을 일부 변경하여 분석하였다. HPLC 시스템은 등속펌프(Hitachi, Model L-6200), 자동주입기(Hitachi, Model AS-4000), UV/Vis 검출기(Hitachi, Model L-4250), 적분계(Hitachi Model D-6000)를 사용하였다. 분석조건으로 이동상은 65% 메탄올이었으며 그 유속은 1.0 ml/min이었다. 실험에 사용된 칼럼은 Cosmosil 5C₁₈ AR (5 μm particle size, 4 mm×150 mm, Nacalai Tesque, Japan)이었고 칼럼의 온도는 실온이었다. 검출파장은 238 nm이었으며 주입용적은 20 μl이었다.

수분 흡수 시험—트리암시놀론아세트나이드의 약물층이 구강점막에 부착된 후 약물층의 수분 흡수율을 측정하기 위하여 한천 plate를 구강점막 모델로 설정한 Machida 등의 방법¹³⁾을 응용하였다. 즉 직경 90 mm의 petri dish에 85°C의 1% 한천 용액을 20 g 가하고 실온에서 방치하여 제조한 한천 플레이트위에 각 처방의 직경 1 cm 원형 약물층을 올려놓고 실험 개시후 0.5, 1, 2, 4, 6시간째에 중량을 측정하여 초기 중량 대비 수분 흡수 후의 중량 %를 계산하였다. 실험은 각 처방에 대하여 3회씩 실시하였다.

결과 및 고찰

중합체 겔의 항복치에 미치는 영향

비뉴턴 유체(non-Newtonian fluid)는 작은 외력에서 유동하지 않으나 어떤 크기 이상의 외력에 의하여 유동하는 특성을 나타내며 이 성질을 소성 또는 가소성(plasticity)이라고 한다. 이때 유동이 일어날 때의 최소 응력이 항복치이며 이 값은 패취의 약물층 제조를 위한 전연공정에 영향을 미치게 된다. 즉 약물층 제조에 사용한 중합체 겔의 항복치가 너무 크면 전연시 die swell에 의해 두께가 일정치 않게 되며 너무 작으면 전연후 정착(setting)성이 저하되어 중합체 겔이 건조되기 전에 흐르거나 수축되어 변형되는 현상이 발생된다.

CP, ER, TD의 첨가량의 변화에 따른 중합체 겔의 항복치를 측정하여 Fig. 1에 나타내었다. 항복치는 70~140 Pa의 범위에서 CP의 첨가량이 많아질수록 높아졌고 ER의 첨가는 거의 영향을 나타내지 않았으며 TD를 첨가하면 첨가하지 않은 경우보다 대체적으로 낮아졌으나 그 정도는 거의 무시할 수 있는 수준이었다. 따라서 중합체 겔의 유동성은 주로 CP의 첨가량의 변화를 통하여 조절이 가능하리라 사료된다.

중합체 겔의 정점도에 미치는 영향

비뉴턴 유체는 전단속도에 따라서 점도가 변화하며 트리암시놀론아세트나이드 패취의 중합체 겔도 이와 같은 특성을 갖고 있다. 그러나 비뉴턴 유체라 하여도 아주 낮은 전단속도에서는 점도가 일정하게 유지되며 이때의 점도를 정점도라고 한다. 이 정점도는 물질의 평균분자량에 크게 영향을 받으며 유체의 유동성을 예측할 수 있는 비뉴턴 유체 고유의 특성치이다. 각 처방의 중합체 겔의 정점도를 구하기 위해 크립실험(creep test)을 하여 다음 식으로 구하였다.

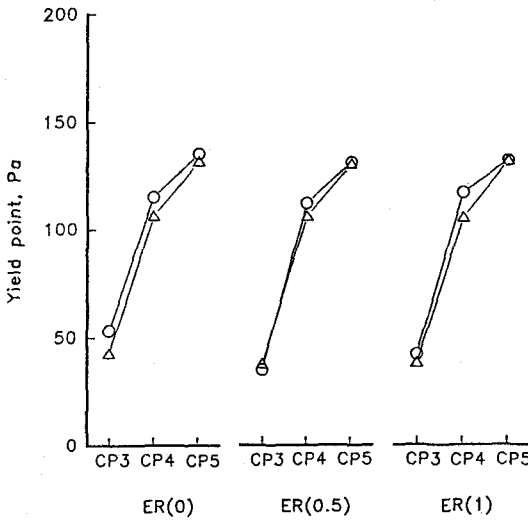


Figure 1—Effects of the content of CP, ER and TD on the yield point of triamcinolone acetonide polymer gel for drug layer in the patch. Key : ○ : TD(0), △ : TD(0.2)

$$\eta_0 = \frac{\tau}{\gamma}$$

여기서 η_0 는 정점도, τ 는 전단응력, γ 는 평형상태에서의 전단속도를 나타낸다.

각 처방의 정점도를 구하고 각 인자의 첨가량이 중합체 겔의 정점도에 미치는 영향을 Fig. 2에 나타내었다. 중합체 겔의 정점도는 $7.0 \times 10^5 \sim 17.0 \times 10^5 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 의 범위내에서 CP의 첨가량의 증가에 따라 급격히 증가되었으며 TD의 첨가에 의해서 어느정도 낮아지는 경향을 나타내었으나 ER의 첨가량은 유의성 있는 영향이 없었다. 즉 약물층의 점착력, 약물방출 등에 영향을 미칠 것으로 예측되는 주기제 CP는 첨가량이 증가할수록 중합체 겔의 정점도를 급격히 상승시켰으나, 이때 TD의 첨가는 CP의 첨가량이 증가할수록 중합체 겔의 정점도를 낮추어 주기 때문에 CP의 첨가 가능한 수준을 넓힐 수 있는 역할을 할 수 있을 것이라 사료된다.

약물층의 두께에 미치는 영향

CP, ER, TD의 첨가량에 따른 각 인자의 트리암시놀론아세토이드 패치의 약물층의 두께에 미치는 영향을 Fig. 3에 나타내었다. ER과 TD를 첨가하지 않고 CP만을 3g/100ml 첨가하여 제조한 약물층인 Trial No. 1(Table I)의 평균 두께가 47 μm 로 가장 얇았으며, CP, ER, TD를 각각 5, 1, 0.2g/100ml 첨가하여 제조한 약물층인 Trial No. 18의 평균 두께가 179

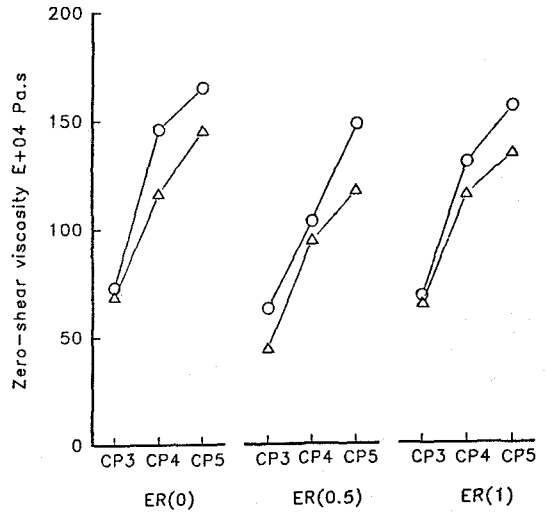


Figure 2—Effects of the content of CP, ER and TD on the zero-shear viscosity of triamcinolone acetonide polymer gel for drug layer in the patch. Key : ○ : TD(0), △ : TD(0.2)

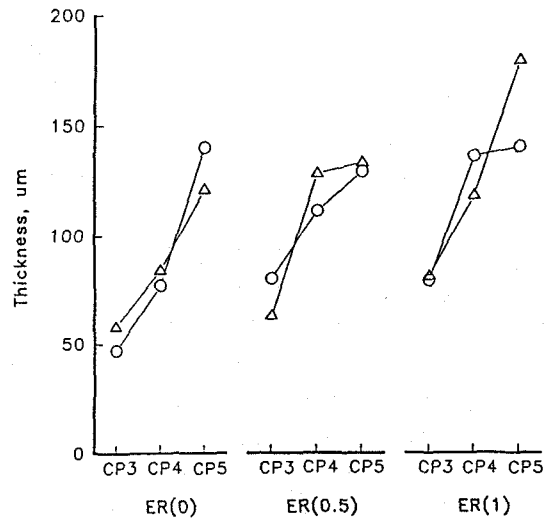


Figure 3—Effects of the content of CP, ER and TD on the thickness of drug layer in triamcinolone acetonide patch. Key : ○ : TD(0), △ : TD(0.2)

μm 로 가장 두꺼웠다. 제조된 약물층의 두께가 47~179 μm 이므로 이는 Takayanagi와 Sawai^{9,10}가 제시한 구강점막 부착형 제제의 두께인 200 μm 이하의 기준에 모두 적합하였다. 약물층의 두께는 이물감의 감소를 위하여 얇을 수록 좋는데 CP와 ER의 첨가량이 많아질수록 약물층은 두꺼워졌으며 TD의 첨가는 Tri-

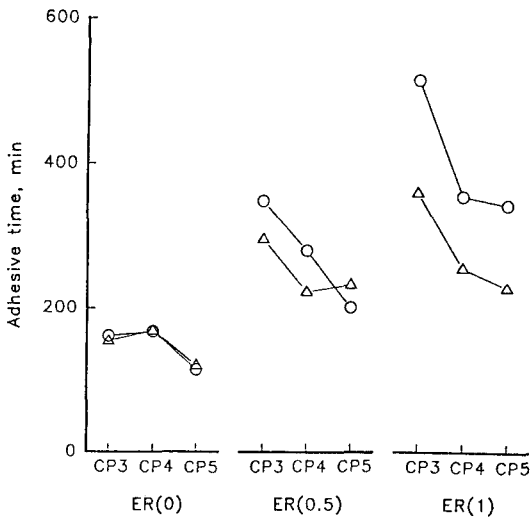


Figure 4—Effects of the content of CP, ER and TD on the adhesiveness of drug layer in triamcinolone acetone patch.
Key : ○ : TD(0), △ : TD(0.2)

al 18을 제외하고는 약물층 두께에 영향을 미치지 않았다. 특히 주기제 고분자인 CP는 첨가량이 많고 사용 수준의 범위 또한 넓기 때문에 상대적으로 첨가량이 적고 사용수준의 범위 또한 좁은 수불용성 고분자인 ER에 비하여 약물층의 두께에 미치는 영향이 더 컸다고 판단된다.

약물층의 점착력에 미치는 영향

CP, ER, TD의 첨가량에 따른 트리암시놀론아세토니드 패취의 약물층의 점착력의 변화를 Fig. 4에 나타내었다. ER과 TD는 첨가하지 않고 CP만을 5g/100 ml 첨가하여 제조한 약물층인 Trial No. 3의 평균 점착시간이 113.5분으로 가장 짧았으며, TD는 첨가하지 않고 CP, ER을 각각 3, 1g/100 ml 첨가하여 제조한 약물층인 Trial No. 7의 평균 점착시간이 516.4분으로 가장 길었다. ER의 첨가량이 많아질수록 점착시간은 길어졌고 ER의 첨가량이 동일한 경우 CP의 첨가량이 적을수록 점착시간은 길었다. 또한 ER을 첨가하지 않은 처방(Trial No. 1~3, 10~12)에 TD를 첨가하였을 경우에는 약물층의 점착시간에 거의 영향을 미치지 않았으나, 1g/100 ml의 ER이 첨가된 처방(Trial No. 7~9, 16~18)에 TD를 첨가하면 약물층의 점착시간이 단축되었다. 이는 ER을 첨가하면 수불용성 매트릭스를 형성하여 약물층의 팽윤을 막아 부착시간을 연장시킨다고 판단되며, ER이 첨가된 처방에 대한 TD의 점착력 저하 효과는 수불용성 성분들인 ER과 TD의 총

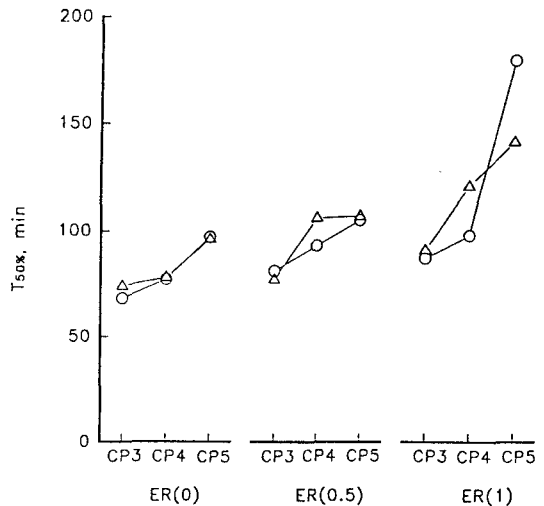


Figure 5—Effects of the content of CP, ER and TD on the T_{50%} of drug layer in triamcinolone acetone patch.
Key : ○ : TD(0), △ : TD(0.2)

량이 일정범위 이상이 되어 전체 약물층의 점착력에 대한 주기제 CP의 기여도를 상대적으로 감소시켜 나타난다고 사료된다. 특별히 수불용성 고분자인 ER은 약물층의 점착강도를 증가 시키지는 못하지만 약물층의 팽윤에 기인한 탈착을 방해하여 점착시간을 증가시킨다고 판단된다.

이상의 결과로서 구강점막 부착형 제제의 처방 설계 시 매우 중요한 특성 중에 하나인 구강점막 부착 시간은 구강점막 부착성 고분자인 CP의 첨가량뿐만 아니라 병용하는 수불용성 고분자인 ER과 수불용성 무기물인 TD의 첨가량에 의하여 조절될 수 있음을 알 수 있었다.

약물 방출에 미치는 영향

CP, ER, TD의 첨가량이 패취의 약물층으로부터 트리암시놀론아세토니드의 방출에 미치는 영향을 검토하기 위해 처방의 약물층에서 트리암시놀론아세토니드가 50% 방출되는데 걸리는 시간(이하 T_{50%}로 약함)을 구하고 각 첨가제의 첨가량이 T_{50%}에 미치는 영향을 Fig. 5에 나타내었다. T_{50%}는 구강점막 부착성 고분자인 CP와 수불용성 고분자인 ER의 첨가량의 증가에 따라 증가하였으나 수불용성 무기물인 TD의 영향은 거의 나타나지 않았다. 즉 CP와 ER의 첨가량이 증가하면 트리암시놀론아세토니드의 방출이 지연되었으며 이러한 방출 지연 효과는 CP의 첨가량을 증가시킬 때 더 크게 나타났다. 본 실험에서 제조한 약물층은 매트

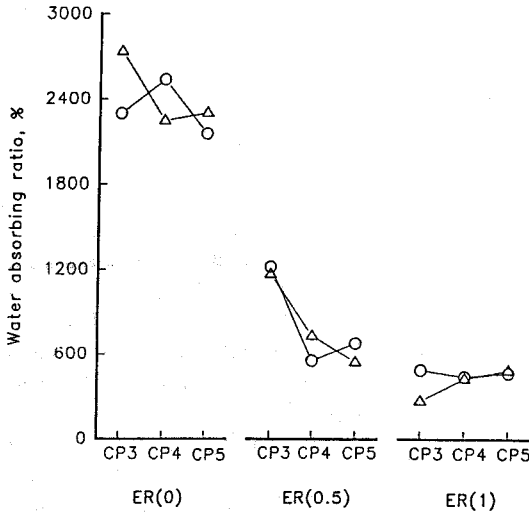


Figure 6—Effects of the content of CP, ER and TD on the water absorbing ratio of drug layer in triamcinolone acetonide patch.
Key : ○ : TD(0), △ : TD(0.2)

릭스형으로서 타액이 매트릭스에 침입하면 표면 뿐만 아니라 내부에서도 용해가 진행되어 매트릭스의 팽윤 및 공동화를 유발하게 된다. 이때 ER의 첨가는 수불용성 매트릭스를 형성하여 매트릭스의 팽윤 및 공동화를 지연시켜 매트릭스내에서의 약물의 확산을 늦추어 약물의 방출을 지연시킨다고 사료된다. 한편 CP의 첨가는 매트릭스가 팽윤시 이들의 점도를 증가시켜 매트릭스의 격자를 치밀하게 만들고 이로인하여 약물의 확산 및 자유로운 이동을 막아 약물의 방출을 지연시킨다고 판단된다. CP는 ER에 비하여 첨가량이 많고 그 첨가량의 변화도 많기 때문에 이의 약물방출 지연 효과도 ER에 비하여 크다고 사료된다.

수분 흡수에 미치는 영향

각 처방의 약물층의 수분흡수량을 구하고 CP, ER, TD의 첨가량이 트리암시놀론아세토니드 패치의 약물층의 수분 흡수에 미치는 영향을 Fig. 6에 나타내었다. 수분 흡수율은 각 처방 모두 4시간 이후 평형상태에 도달하였다. ER을 1g/100ml 첨가하여 제조한 약물층 (Trial No. 7~9, 16~18)은 초기 중량대비 평형상태에서의 수분 흡수율이 약 300~500% 이었으며, ER을 첨가하지 않고 제조한 약물층(Trial No. 1~3, 10~12)은 그 수분 흡수율이 약 2,200~2,900%로 약 6배 증가하였다. 즉 ER의 첨가량의 증가는 약물층의 수분 흡수율을 현저히 감소시켰으며, CP 및 TD의 첨가량은 수분 흡수에 영향이 없었다. 이는 ER이 수불용성

매트릭스를 형성하여 약물층의 팽윤과 공동화를 저해시켜 상대적으로 흡수될 수 있는 수분의 량을 제한하는 것으로 사료된다. 이는 타액이 항상 존재하는 구강내에서 약물층이 구강점막에 원형을 유지하며 장시간 부착할 수 있도록 해주는 바람직한 효과이며 이 결과는 ER의 첨가량이 많아질수록 점착시간이 길어지는 결과와 잘 일치되었다.

결론

아프타성 구내염의 치료를 위하여 구강점막에서 장시간 약물을 방출하고 두께가 200 μm이하가 되는 트리암시놀론아세토니드 패취제제 설계를 위하여 약물층 제조에 사용한 CP, ER, TD의 첨가량이 중합체 겔의 항복치 및 정점도와 약물층의 두께, 점착력, 약물방출 및 수분 흡수에 미치는 영향은 검토하여 다음의 결론을 얻었다. CP의 첨가는 중합체 겔의 항복치, 정점도와 약물층의 두께, 점착력, 그리고 T_{50%} 모두를 증가시켰으며, ER의 첨가는 중합체 겔의 특성에는 변화를 주지 않았으나 약물층의 점착력 및 T_{50%}를 증가시켰고 수분흡수율을 감소시켰다. TD의 첨가량의 증가는 중합체 겔의 정점도와 약물층의 점착력을 감소시키나, 약물층의 두께, T_{50%} 및 수분 흡수율에는 영향을 나타내지 않았다.

문헌

1. S.L. Robins, *Pathologic Basis of Disease*, 5th ed., Saunders Co., Philadelphia., p.736 (1994).
2. K.A. Arndt, Aphthous stomatitis. In *Manual of Dermatologic Therapeutics*, 4th ed., Little Brown, Boston, pp. 18-21 (1989).
3. B. Ro du and C.M. Russel, Performance of a hydroxypropyl cellulose film former in normal and ulcerated oral mucosa, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* **65**, 699-703 (1988).
4. S.J. Sveinsson and W.P. Holbrook, Oral mucosal ointment containing liposomal corticosteroid, *Int. J. Pharm.*, **95**, 105-109 (1993).
5. Y. Aoda, M. Akimoto and H. Ninomya, Manufacture of therapeutic adhesive paste, *Jpn. Kokai Tokko Koho*, 93-68706 (1991).
6. M. Takasugi, H. Miyasaka, T. Ito, T. Kikuchi and K. Tashiro, Adhesive tablets for administration through oral mucous membrane, *Jpn. Kokai Tokko Koho*, 87-22713 (1985)

7. K. Hasegawa, K. Nakajima, T. Tsuyoshi, T. Horiuchi and Y. Inoue, Pharmaceutical transdermal tapes for oral cavity, *Jpn. Kokai Tokko Koho*, 87-255417 (1986).
8. T. Mizobuchi, Y. Oji, S. Sato and K. Rokusa, Sheet-type buccal adhesive tapes for sustained drug delivery in oral cavity, *Jpn. Kokai Tokko Koho*, 87-178513 (1986).
9. H. Takayanagi and Y. Sawai, Medical adhesive tape for treatment of disease of the mouse mucosa, *Jpn. Kokai Tokko Koho*, 90-60644 (1986).
10. Y. Sawai and H. Takayanagi, Medical adhesive tape for treatment of disease of the mouse mucosa, *Jpn. Kokai Tokko Koho*, 91-35285 (1989).
11. Y. Miwa, A. Yamaji, Y. Miki, S. Kimura and H. Okada, The basic study on dissolution behavior of dental drugs, *Shika Yakubutsu Ryoho*, **10(2)**, 127-132 (1991).
12. N.W. Tymes, The determination of corticoids and related steroid analogs by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **12**, 151-155 (1977).
13. Y. Machida, H. Masuda, N. Fujiyama, N. Iwata and T. Nagai, Preparation and phase II clinical examination of topical dosage forms for treatment of Carcinoma Coli containing bleomycin with hydroxypropyl cellulose, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 93-100 (1979).