

## 강화된 점막 점착력과 약물 방출이 가능한 아프타성 구내염 치료제의 개발

김호용\*<sup>#,✉</sup> · 송예진\*<sup>#</sup> · 김한별\* · 김민지\* · 오세행\*<sup>\*\*,†,✉</sup>

\*단국대학교 나노바이오의학과

\*\*단국대학교 의생명과학부 의생명시스템학전공

(2024년 5월 22일 접수, 2024년 8월 23일 수정, 2024년 9월 2일 채택)

## Development of a Porous Film with Enhanced Mucosal Adhesion and Drug Release Properties for the Treatment of Aphthous Stomatitis

Ho Yong Kim\*<sup>#,✉</sup>, Ye Jin Song\*<sup>#</sup>, Han Byeol Kim\*, Min Ji Kim\*, and Se Heang Oh\*<sup>\*\*,†,✉</sup>

\*Department of Nanobiomedical Science, Dankook University, Cheonan 31116, Korea

\*\*Department of Biomedical Sciences & System Biology, Dankook University, Cheonan 31116, Korea

(Received May 22, 2024; Revised August 23, 2024; Accepted September 2, 2024)

**초록:** 아프타성 구내염의 치료를 위해 약물의 경구 투여가 일반적으로 이루어지고 있으나, 위장관계를 지나는 동안 대사 과정 및 효소에 의해 그 효율이 저하된다는 단점이 존재한다. 이러한 한계를 개선하기 위해 점막을 통한 직접전달법이 이용되고 있지만, 제제의 점막 점착력이 충분치 않아 단시간에 탈락되어 상처보호 및 약물 전달 효율이 낮아지는 문제가 여전히 존재하고 있다. 이를 해결하기 위해, 본 연구에서는 점막 점착제와 약물이 도입된 polycaprolactone(PCL) 기반의 나열적층구조 다공성 필름을 제작하였다. 돼지의 구강점막조직을 이용한 점막 점착력 평가 결과, 높은 초기 점막 점착력과 함께 12시간 동안의 점막 점착력을 유지함을 확인하였다. 또한, 약물인 triamcinolone acetonide(TA)가 필름의 나열적층구조로부터 점착력이 유지되는 12시간 동안 천천히 방출됨을 확인하였다. 본 연구에서 개발된 높은 점막 점착력과 약물의 서방형 방출이 가능한 필름은 기존 점막 점착제제의 한계를 극복할 수 있는 하나의 해결책이 될 수 있으리라 사료된다.

**Abstract:** Oral administration of drugs is a commonly used therapeutic tool for aphthous stomatitis. However, metabolic and enzymatic degradation of drugs during transit through the gastrointestinal tract remains a clinical hurdle. For effective drug delivery to the wound site, mucosal delivery has been considered as a solution. However, there is still a problem of insufficient mucosal adhesion of the formulation, which leads to short-term detachment and thus reduced wound protection/drug delivery efficiency. In this study, we developed a polycaprolactone (PCL)-based porous film with a leaf-like structure loaded with mucosal adhesives and drug. The mucosal adhesion and retention were evaluated using porcine mucosal tissues, and it was observed that the film showed high initial mucosal adhesion force and maintained mucosal adhesion for 12 hours. In addition, the drug, triamcinolone acetonide (TA), was slowly released from the film during the 12-hour adhesion period. The film with high mucoadhesion and sustained drug release may be a solution to overcome the limitations of conventional mucoadhesive agents for aphthous stomatitis.

**Keywords:** mucoadhesive film, leaf-stacked structure, HPMC, Carbopol, aphthous stomatitis.

## 서 론

아프타성 구내염은 전세계 인구의 25%가 평생동안 한번은 경험하게 되는 가장 흔한 구강 점막 질환이다. 아프타성 구내염은 입술, 혀, 입천장, 인두 등의 구강 점막에 통증이 있는

구강 병변이 형성되는데 이러한 병변은 환자가 먹고, 마실 때 통증과 불편함을 유발하여 환자의 삶의 질에 영향을 미치며, 나아가 충치와 영양실조로 이어질 수 있다.<sup>1,3</sup> 이러한 아프타성 구내염의 치료는 통증 완화와 빠른 상처회복을 위한 진통제, 항생제, 소독제, 항염증제, 스테로이드 등의 투여를 통해 진행되고 있다.<sup>2</sup> 약물들의 상처부위로의 전달을 위해 일반적으로 환자들에게 익숙한 경구 투여가 우선적으로 선택되고 있지만, 경구용 제형의 경우, 활성 의약품 성분이 위장관으로 흡수되어야만 전신을 통한 효과가 발휘될 수 있고, 또한 간에서 쉽게 대사되거나, 위에서 효소에 의해 분해되어 약물 효율이 떨어

<sup>#</sup>These two authors contributed equally to this work.

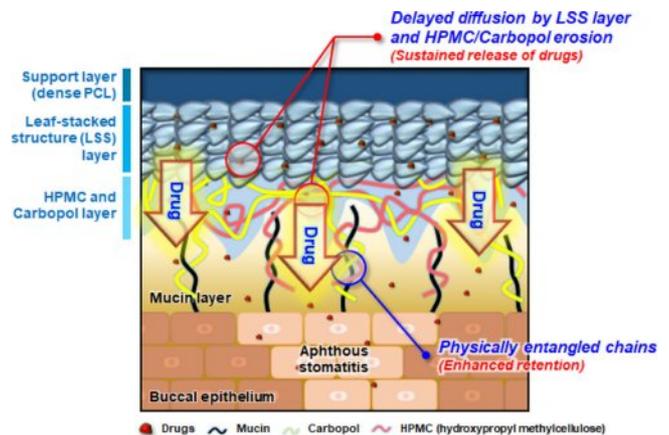
<sup>†</sup>To whom correspondence should be addressed.

seheangoh@dankook.ac.kr, ORCID<sup>®</sup> 0000-0002-4635-6809

©2024 The Polymer Society of Korea. All rights reserved.

지는 한계가 여전히 존재한다. 따라서 이러한 한계를 극복하기 위해 경구 투여 대신 점막을 통한 직접 투여가 대안으로 연구 및 적용되고 있다.<sup>4</sup> 점막으로 흡수된 약물은 점막에 넓게 분포하는 혈관으로 공급되기 때문에 소화 기관에서의 분해와 간을 통한 대사를 우회할 수 있다. 또한 점막 투여는 신속한 약물의 흡수를 통해 적은 양의 약물로도 효과를 볼 수 있고, 원하는 부위에만 국한시켜 투여할 수도 있다.<sup>5,6</sup> 따라서, 구강 점막에 약물 전달을 위한 필름(film), 패치(patch), 젤(gel), 스프레이(spray), 연고제 등이 활발히 개발되고 있다. 그러나 구강 내 타액 환경에서 점착력이 감소하는 문제와 더불어 언어 소통, 음식물 섭취, 혀의 움직임 등과 같은 물리적인 움직임에 의해 단시간 내에 떨어지거나 소실되어 충분한 약물전달 및 상처보호가 되지 못하는 문제점이 점막 약물전달체의 한계로 남아있다. 또한, 점착이 제대로 이루어진다고 하더라도 약물이 빠른 속도로 흡수/확산되어 상처부위에서 적절한 효과를 나타내지 못한다고 보고되어 있다.<sup>2,5</sup> 따라서, 생체적합성이 우수하고 충분한 점막 점착력을 가지는 제제의 개발이 필요하며, 환자의 편리성과 약물 전달 효율의 극대화를 위해 적어도 4시간 이상 점막에 점착되어 지속적인 약물 방출이 가능한 점막 점착 제제의 개발이 요구된다.<sup>2</sup> 점막 점착성을 향상시키기 위해 점막 점착 작용기전에 대해 이해할 필요가 있다. 점막과 맞닿은 소재는 체액에 의해 팽윤이 일어나고, 점막의 mucin 사슬과 소재의 고분자 사슬 간의 상호 침투가 이루어지면서 물리적으로 서로 얽히게 된다.<sup>7,8</sup> 따라서 점막 점착성을 향상시키기 위한 생체적합성 소재로는 친수성 소재와 점막 간의 얽힘이 일어날 수 있는 충분한 유연성, 그리고 높은 표면적이 요구된다.<sup>9</sup> Hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC),<sup>10,13</sup> poly(acrylic acid)(PAA),<sup>10,13</sup> polyvinyl alcohol (PVA),<sup>14</sup> polyvinylpyrrolidone(PVP),<sup>15</sup> chitosan,<sup>11,15</sup> sodium alginate,<sup>16</sup> polyethylene glycol(PEG),<sup>13</sup> poly(lactide-co-glycolide) (PLGA),<sup>17</sup> poly(methyl methacrylate)(PMMA)<sup>18</sup> 등은 상기의 조건을 충족할 수 있어 점막 점착력 향상을 위한 첨가제로의 활용 가능성이 보고되고 있다. 그 중 HPMC와 PAA의 상표명인 Carbopol(CP)은 점막과의 점착력이 매우 우수할 뿐 아니라, 높은 생체적합성, 우수한 안정성, 낮은 세포독성의 특성을 가져 점막 점착력 향상을 위한 후보재료로 우선적으로 고려되고 있다.<sup>19,20</sup>

본 연구팀은 수년간의 선행연구를 통해 생체적합성과 생분해성을 가지는 polycaprolactone(PCL) 매트릭스(e.g., 미세입자, 필름, 3D 프린팅 지지체 등) 표면이 인체 적용이 가능한 tetraglycol 내에서 단순한 heating-cooling 과정을 통해 다공성의 낙엽적층구조(leaf-stacked structure)가 도입될 수 있음을 확인하였다. 또한, 이 낙엽적층구조의 넓은 표면적과 복잡한 다공구조로 인해 세포/조직과의 우수한 점착특성과 단순 흡착을 통해 생리활성인자들의 탑재 및 이들이 서방형으로 방출됨을 보고하였다.<sup>21-25</sup> 상기 문헌들과 본 연구팀의 연구결과를



**Figure 1.** Schematic illustration of a mucoadhesive film with enhanced retention and sustained drug delivery using mucoadhesive agents and leaf-stacked structure layer for aphthous stomatitis treatment.

토대로, 다공성의 낙엽적층구조에 점막 점착력을 향상시킬 수 있는 고분자 재료와 구내염 치료약물인 triamcinolone acetone(TA)를 도입한다면 구내염 상처부위에 필름형태의 제제가 안정적으로 적정기간동안 존재하고 약물이 지속적으로 공급되어, 기존 구내염 치료제들이 해결하지 못하고 있는 문제점을 극복할 수 있는 하나의 해결책이 될 수 있을 것이라고 기대하였다. 이를 위해, 본 연구에서는 PCL 필름의 한쪽면에 낙엽적층구조를 형성시키고, HPMC/CP/TA 혼합물을 낙엽적층구조에 도입하여 우수한 점막 점착력 및 약물의 지속적인 공급이 가능한 구내염 패치제를 개발하고자 하였다(Figure 1).

## 실 험

**재료 및 시약.** 의료용 PCL( $M_n \sim 80000$  Da)은 Evonik(독일)에서 구입하였고, tetraglycol은 Sigma-Aldrich(미국)에서 구입하였다. HPMC( $M_n$  1000~5000 Da)와 Carbopol 941은 각각 FUJIFILM Wako Chemicals(일본)와 Lubrizol(미국)에서 구입하여 사용하였다. 그 밖의 시약 정보는 따로 표기를 하였으며, 실험에 사용된 물은 3차 증류수를 사용하였다.

**PCL 낙엽적층구조 필름의 제조.** 황동 몰드( $15 \times 15 \times 0.02$  cm)에 PCL 펠렛을 넣고 유압프레스를 이용하여  $80^\circ\text{C}$ 에서 150 bar의 압력으로 1분간 압축하여 dense PCL 필름(DF)을 제조하였다. 필름의 한쪽면에 낙엽적층구조를 도입하기 위해, PCL 필름을 테플론 몰드( $10 \times 10 \times 5$  cm)에 고정 후,  $55^\circ\text{C}$ 로 데워진 tetraglycol 10 mL을 몰드에 추가하여 100초동안 보관하였다. 이후, 몰드를  $4^\circ\text{C}$ 의 온도에서 10분간 보관한 후, 필름 표면에 존재하는 tetraglycol을 마이크로피펫을 이용하여 조심스럽게 제거하고, 세척 및 동결건조를 통해 다공성의 낙엽적층구조를 갖는 PCL 필름(film with leaf-stacked structure, FLSS)을 제조하였다. 또한, 소수성 FLSS를 친수화 처리하기 위해, 12 mm

×12 mm 크기의 FLSS를 상온의 1 N NaOH 수용액에서 10분 동안 처리하고 과량의 증류수로 세척하였다. 제작된 DF와 FLSS는 단국대학교 바이오의료공학 핵심연구지원센터의 주사전자현미경(Model S-4300, Hitachi, 일본)으로 표면과 단면을 관찰하였으며, Image J 프로그램으로 촬영된 이미지의 분석을 진행하였다.

**HPMC, CP 및 TA가 도입된 FLSS의 제조.** 친수화 처리된 FLSS에 점막 점착력 향상 및 다공성의 낙엽적층구조로부터 약물 방출을 유도하기 위해, HPMC/CP [1:1 (w/w)] 혼합물을 50% 에탄올 용액에 2 wt%로 용해시켜 HPMC/CP 혼합용액을 제조하였다. 이후 0.7 mg의 TA를 HPMC/CP 혼합용액 70 µL에 혼합하여 HPMC/CP/TA 용액을 제조하였다. HPMC/CP/TA 용액을 낙엽적층면에 고르게 덮어주고, 반복적인 음압-상압을 가해줘서 HPMC/CP/TA 용액이 다공성의 FLSS 내부로 균일하게 침투되도록 하였다. 이후, 상온에서 24시간 동안 건조하여 점막 점착특성과 서방형 약물 방출을 기대할 수 있는 HPMC/CP/TA-FLSS를 제조하였다(Figure 2). 상기와 동일한 방법으로 DF의 한쪽면에 HPMC/CP/TA가 도입된 HPMC/CP/TA-DF를 비교군으로 제조하였다.

**HPMC/CP/TA-FLSS의 ex vivo 점착 강도 측정.** 제조된 필름들의 점막 점착력을 비교하기 위해, HPMC/CP/TA-DF, HPMC/CP/TA-FLSS 및 상용화된 구강 점막 점착 필름인 Ora-Aid (TBM(주), 한국)를 10×20 mm로 길쭉하게 재단하고, 각 필름의 길이 방향으로 10 mm 부분까지를 돼지의 구강 점막 조직(10×20 mm)에 5초 동안 손가락을 이용한 약간의 압력으로 부착하여 점막 점착력 측정을 위한 시료로 사용하였다. 시료의 양쪽 끝을 만능 시험기(UTM-5980, Instron, 미국)의 그립에 연결한 후, 인장전단 점착시험(lap-shear test)을 진행하였다. 측정을 위해 10 kN load cell이 이용되었고, cross-head speed는 10 mm/min으로 수행되었다. 사용된 점막 조직은 대

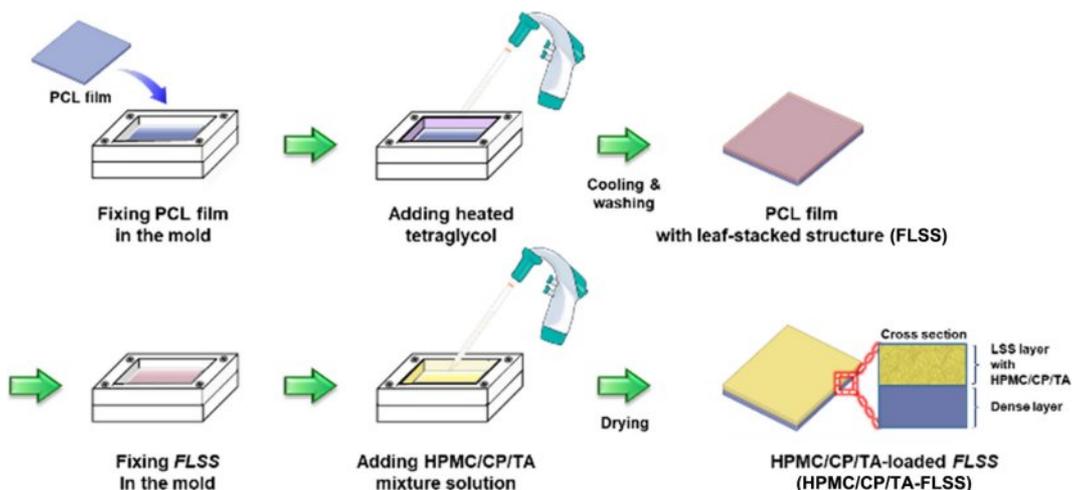
전충남양돈농협에서 식용 목적으로 도축된 돼지의 구강에서 채취/구입하여 사용하였다.

**HPMC/CP/TA-FLSS의 ex vivo 점막 점착력 유지능 평가.** 제조된 필름들의 점막 점착력 유지 시간을 비교하기 위해, HPMC/CP/TA-DF, HPMC/CP/TA-FLSS 및 Ora-Aid를 점막 점착강도 측정과 동일한 방법으로 돼지의 구강 점막조직 표면에 부착시켰다. 제조된 시료는 petri dish(ø90 mm)에 위치시키고, 37 °C의 인산완충액(phosphate-buffered saline, PBS; pH ~7.4)을 넣어 시료가 완전히 잠기게 한 후, 50 rpm으로 교반하면서 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3.5, 12시간 마다 필름의 부착 상태를 육안 관찰하였다.

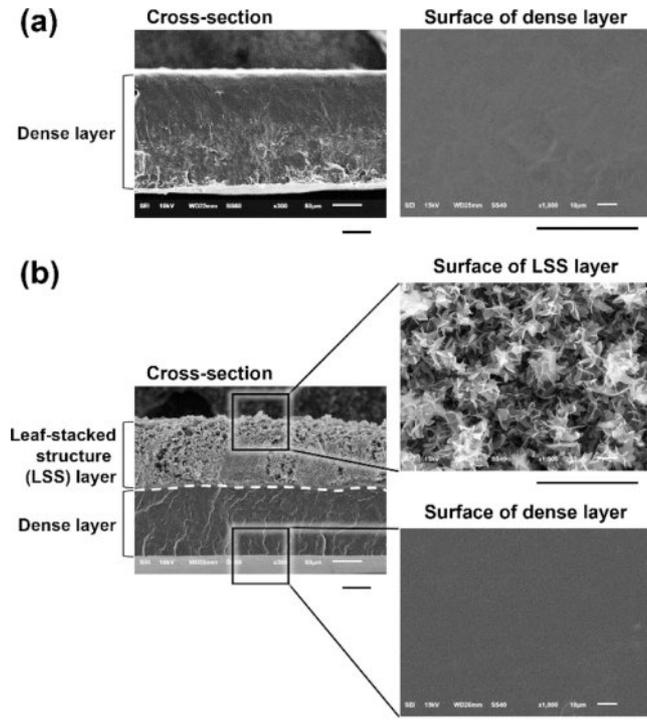
**HPMC/CP/TA-FLSS의 약물 방출 거동 측정.** 대표적인 스테로이드계 구내염 치료제로 사용되고 있는 triamcinolone acetone(TA, 동화제약, 한국)가 탑재된 HPMC/CP/TA-FLSS로부터의 약물 방출거동이 관찰되었다. 이를 위해, 12×12 mm의 시료를 1 mL PBS에 담그고, 37 °C, 50 rpm에서 보관하였다. 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 그리고 12 시간마다 모든 용액을 모두 채취하고 새로운 PBS로 갈아주었으며, 채취한 용액은 UV-Vis 분광 광도계를 통해 238 nm에서 흡광도를 측정하여 약물의 방출량을 계산하였다.

## 결과 및 토론

**모폴로지 분석.** Figure 3의 주사전자현미경 사진에서 확인할 수 있듯이, DF (Figure 3(a))와 FLSS (Figure 3(b))의 두께는 각각  $185.43 \pm 1.38 \mu\text{m}$ 와  $223.03 \pm 1.37 \mu\text{m}$ 였다. DF의 한쪽면이 tetraglycol을 이용한 heating-cooling 과정을 통해 다공구조(낙엽적층구조)가 형성되고 이 다공구조가 FLSS의 두께를 증가시켰다고 판단된다. FLSS에 형성된 낙엽적층구조 층의 두께는  $106.95 \pm 2.24 \mu\text{m}$ 임을 확인할 수 있었다. Tetraglycol이 당

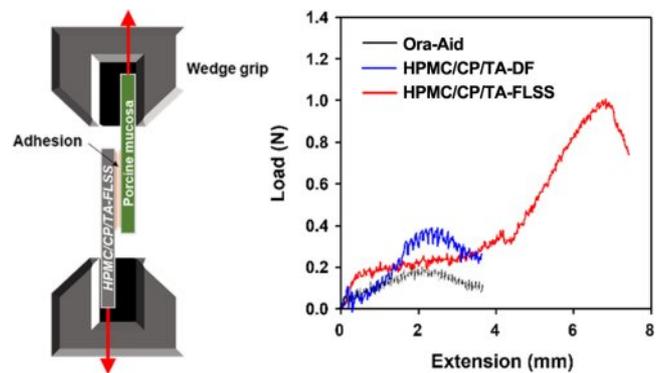


**Figure 2.** Schematic diagram showing the fabrication of HPMC/CP/TA-loaded PCL film with leaf-stacked structure (HPMC/CP/TA-FLSS).



**Figure 3.** Cross-section, top surface, and bottom surface morphology of the (a) DF; (b) FLSS. The scale bar indicates 50  $\mu\text{m}$ .

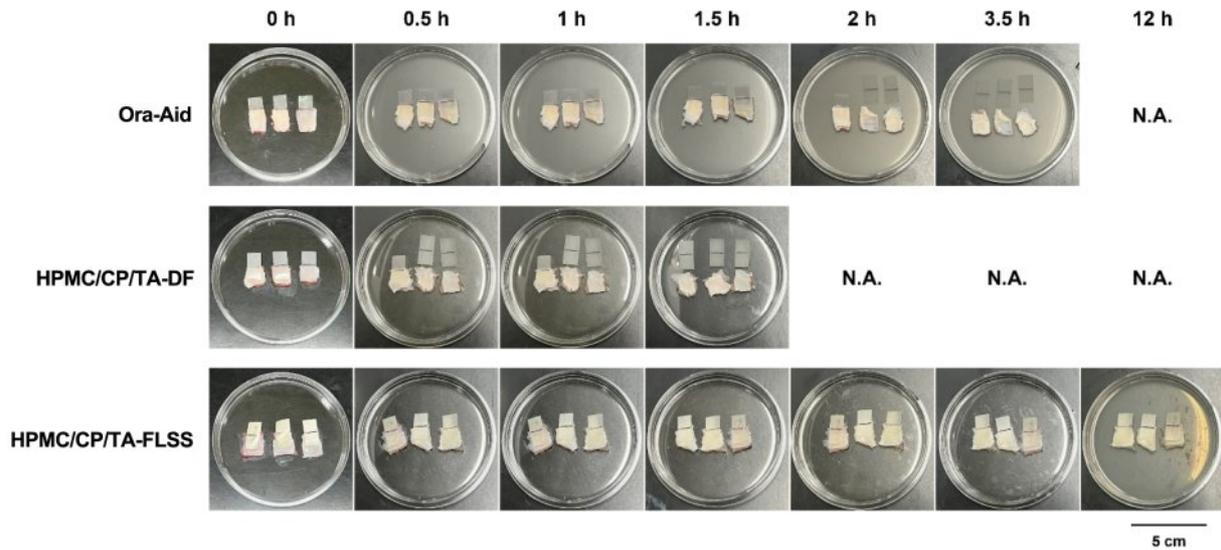
있던 FLSS의 낙엽적층구조 표면은 높은 다공성과 낙엽이 적층된 것과 유사한 독특한 형태를 가지고 있었고, 다공의 크기는  $4.54 \pm 1.38 \mu\text{m}$ 로 균일하게 존재하는 것을 확인할 수 있다. 이러한 독특한 다공구조의 형성은 55  $^{\circ}\text{C}$ 의 뜨거운 tetraglycol과 접촉한 DF 표면의 PCL이 약간 용해되었다가 용해도가 낮은 저온(4  $^{\circ}\text{C}$ )에서 낙엽과 같은 구조로의 침전 및 성장으로 설명될 수 있다.<sup>21</sup> 반면, tetraglycol과의 접촉이 이루어지지 않은 반대면은 DF와 동일한 비다공성 구조를 유지하고 있음을 관찰할 수 있었다. 낙엽적층구조의 표면은 높은 다공도, 넓은 표면적 및 독특한 pillar 유사구조로 인해 세포/조직과의 점착력 증가(focal adhesion 향상),<sup>26</sup> 점착 점착물질의 표면적 증가(점착의 mucin 사슬과 접촉면적 증가), 약물의 다량 탑재를 위한 저장소(reservoir)로서의 역할뿐 아니라 약물의 서방형 방출을 유도할 수 있으리라 기대되었다. 본 연구팀에서는 낙엽적층구조가 복잡한 다공성 구조와 넓은 표면적에 기인하는, 우수한 세포/조직 점착력, 어떠한 표면개질 없이도 생리활성 인자의 탑재 및 이들의 서방형 거동을 보고한 바 있다. 이러한 결과들을 바탕으로, 넓은 표면적의 표면에 점착물질의 충분한 도입에 의한 향상된 조직 점착력 및 다공구조에 도입된 TA의 복잡한 3차원 공간을 통한 외부로의 방출이 예상되므로, 구내염 패치가 점착에 충분한 시간동안 점착되어 있고, 이 기간 동안 아프타성 구내염 치료약물의 지속방출이 가능할 것으로 예상되었다.<sup>21-25</sup>



**Figure 4.** A lap-shear test to measure the strength of mucosal adhesion between porcine mucosa and the films (Ora-Aid, HPMC/CP/TA-DF, and HPMC/CP/TA-FLSS) ( $n = 3$ ).

**점착 강도 측정.** 돼지의 구강 점막조직에 각 필름을 부착한 뒤, 필름이 점막조직에서 떨어지기까지 소모된 힘을 측정된 결과를 Figure 4에 나타내었다. Ora-Aid와 HPMC/CP/TA-DF의 점막조직과의 점착력이 각각 0.20 N과 0.38 N으로 측정되었다. 그에 비해, HPMC/CP/TA-FLSS의 점착력은 1.00 N으로 Ora-Aid와 HPMC/CP/TA-DF에 비하여 2.6~5배 높은 점착력을 가짐을 확인할 수 있었다. 또한, 점착된 면이 완전히 떨어지기까지 인장된 길이는 Ora-Aid와 HPMC/CP/TA-DF가 약 3.5 mm인데 비해, HPMC/CP/TA-FLSS는 약 7.0 mm로 측정되었다. 이는 높은 표면적을 갖는 낙엽적층구조 자체 및 이 표면에 코팅된 HPMC 및 CP에 기인하는, 점막조직과의 높은 점착력으로 해석할 수 있다. 그러나, Ora-Aid와 HPMC/CP/TA-DF의 경우 상대적으로 낮은 표면적(매끈한 표면)과 DF의 표면에 얇게 코팅된 HPMC 및 CP의 낮은 안정성(빠른 시간 내에 쉽게 용해되어 표면에서 사라짐)으로 인해 충분치 않은 점막 점착력을 보이는 것으로 판단되었다.

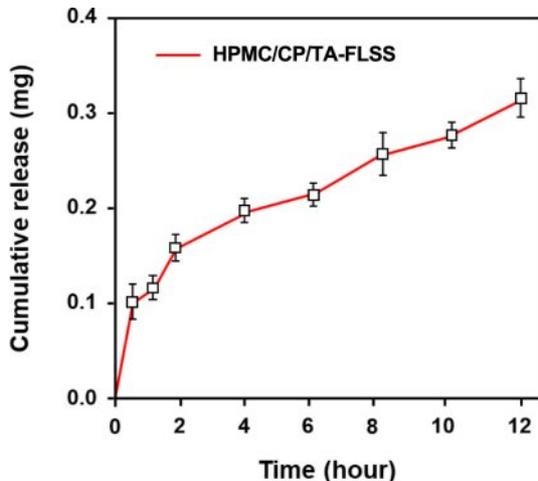
**점착 유지력 평가.** 돼지의 점막조직을 이용하여 구강 환경을 모사한 동적 환경에서 정해진 시간에 따라 각 필름의 점착 점착 지속력을 평가하였다(Figure 5). Ora-Aid는 1.5시간까지 안정적으로 점막과 점착이 가능하였고 3시간부터 일부 필름이 떨어지며, 30분이 지난 3.5시간에 모든 필름이 떨어진 것을 확인할 수 있었다. HPMC/CP/TA-DF는 0.5시간부터 필름이 점막조직에서 떨어지기 시작하며, 1.5시간이 지나자 모두 떨어진 것을 관찰하였다. 그러나 HPMC/CP/TA-FLSS는 교반 시작 후, 12시간까지도 점막조직으로부터 떨어지지 않고 안정적으로 부착되어 있는 것을 확인할 수 있었다. 이는 넓은 표면적을 가지는 다공성 낙엽적층구조와 넓은 표면적에 코팅된 HPMC/CP 점착강화제의 장기간 안정성에 기인된 결과로 사료된다. 이러한 HPMC/CP/TA-FLSS의 동적인 수용액 상태에서의 장기간 점착력 유지 특성은 아프타성 구내염 부위에서도 12시간 이상 상처를 보호할 수 있음은 물론, 환부에 안정적인 약물 전달이 가능할 것으로 판단하였다. 실제 임상에서



**Figure 5.** Mucoadhesion retention test of the films (Ora-Aid, HPMC/CP/TA-DF, and HPMC/CP/TA-FLSS) attached to porcine mucosa in a dynamic environment of 37 °C PBS at 50 rpm for 12 hours (N.A., no adhesion; n = 3).

사용되고 있는, Ora-Aid에 비해 약 3배이상 현저히 증가된 점착 유지력을 가지므로, 기존 패치형 아프타성 구내염 치료제들의 한계(구강 내 타액 환경에서 빠른 점착력 소실에 따른 상처면 보호 및 국소 약물전달의 어려움<sup>2)</sup>를 극복할 수 있는 하나의 해결책으로 제시가 가능할 것으로 사료된다.

**약물 방출 거동 평가.** 아프타성 구내염 치료에 사용되는 스테로이드계 약물인 TA를 HPMC/CP 용액에 혼합하여 FLSS에 담지한 HPMC/CP/TA-FLSS를 제조하였고, 이 필름으로부터의 약물 방출 거동을 인체의 생리학적 환경과 유사한 pH 7.4의 PBS에서 관찰하였다(Figure 6). 초기 0.5 시간에 약간의 burst 방출이 관찰되었으나, 그 이후에는 유사한 양의 TA가 12시간 동안 지속적으로 방출됨을 확인하였다. 일반적인



**Figure 6.** The cumulative release profile of TA from HPMC/CP/TA-FLSS in 37 °C PBS for 12 hours (n = 3).

패치형 아프타성 구내염 치료제는 잠자리에 들기 직전에 상처면에 적용하게 되며, 수면을 취하는 동안 치료효과를 기대하는 경우를 고려하여 약물 방출 기간을 12시간으로 설정하여 진행하였다. 12시간의 방출 시간 동안 TA의 총 누적 방출량은 0.32 mg로 총 담지량인 0.7 mg 대비 약 46%의 약물이 방출되었음을 확인할 수 있었다. 이러한 약물의 지속적인 방출은 나열적층구조라고 하는 표면적이 넓은 다공구조 표면에 코팅되어 있는 HPMC/CP가 팽윤되고 침식(erosion)이 일어나면서 HPMC/CP 고분자 사슬 네트워크 내에 갇혀 있던 TA가 서서히 노출되고, 이렇게 수용액으로 노출된 TA가 또다시 3차원의 미로와 같은 복잡한 나열적층구조를 통해 외부로 방출되는 2단계의 방출과정을 통해 발생하는 현상으로 이해할 수 있으리라 생각된다.<sup>227</sup> HPMC/CP/TA-FLSS의 나열적층구조에 의한 지속적인 TA 방출과 높은 표면적의 구조 자체에서 기인하는 점막조직에서의 안정적인 체류는, 필름이 구강 점막에 부착되어있는 12시간 이상 동안 TA를 지속적으로 손상된 점막에 안정적으로 전달함으로써 약물의 효능을 극대화할 수 있음을 시사한다.

결과적으로, 12시간 이상 동안의 안정적인 점착 및 이를 통한 약물방출은 효과적인 아프타성 구내염 치료는 물론 환자에게 사용용이성을 부여할 수 있으리라 기대되었다.

## 결론

본 연구에서는 기존의 제한된 성능을 가지는 약물전달체로서의 아프타성 구내염 치료용 점막 점착 제제의 한계를 극복하고자, 구내염 치료약물로 널리 사용되는 triamcinolone acetate(TA), 점막 점착물질인 HPMC와 CP가 도입된, 높은

표면적의 독특한 나열적층구조를 가지는 PCL 필름을 제조하였다(HPMC/CP/TA-FLSS). 돼지의 구강점막조직을 이용한 점막 점착력 평가 결과, HPMC/CP/TA-FLSS은 상용화되어 사용되고 있는 Ora-Aid 및 비다공성 표면을 가지는 것 외에는 HPMC/CP/TA-FLSS와 동일한 HPMC/CP/TA-DF에 비해 높은 초기 점막 점착력과 함께 12시간 동안의 점막 점착력을 유지함을 확인할 수 있었다. 또한, 약물인 TA가 필름의 나열적층구조로부터 점착력이 유지되는 12시간 동안 천천히 방출됨을 확인하였다. 이러한 결과를 토대로, 본 연구에서 개발된 높은 점막 점착력과 약물의 서방형 방출이 가능한 필름은 기존 아프타성 구내염 치료용 점막 점착제제의 한계를 극복할 수 있는 하나의 해결책이 될 수 있으리라 사료된다. 뿐만 아니라 다양한 점막 조직의 재생촉진을 위해 하나의 tool로서 활용도 가능하리라 기대된다. 현재, 개발된 필름의 *in vivo*에서의 아프타성 구내염 치료효능 검증을 위한 동물모델 개발과 이를 활용한 치료능 검증연구가 진행중이다.

**감사의 글:** 본 연구는 한국연구재단(과학기술정보통신부; No. 2021R1A2C1093441) 및 범부처 재생의료기술개발사업단(과학기술정보통신부/보건복지부; RS-2022-00070460)의 지원을 받아 수행된 결과이며, 이에 감사드립니다.

**이해상충:** 저자들은 이해상충이 없음을 선언합니다.

## 참 고 문 헌

- Suharyani, I.; Fouad Abdelwahab Mohammed, A.; Muchtaridi, M.; Wathoni, N.; Abdassah, M. Evolution of Drug Delivery Systems for Recurrent Aphthous Stomatitis. *Drug Des. Devel. Ther.* **2021**, *15*, 4071-4089.
- Alhallak, M.; Karpukhina, N.; Patel, M. Triamcinolone Acetonide Release Modelling from Novel Bilayer Mucoadhesive Films: An *in Vitro* Study. *Dent. Mater.* **2023**, *39*, 595-602.
- Colley, H. E.; Said, Z.; Santocildes-Romero, M. E.; Baker, S. R.; D'Apice, K.; Hansen, J.; Madsen, L. S.; Thornhill, M. H.; Hatton, P. V.; Murdoch, C. Pre-Clinical Evaluation of Novel Mucoadhesive Bilayer Patches for Local Delivery of Clobetasol-17-Propionate to the Oral Mucosa. *Biomaterials* **2018**, *178*, 134-146.
- Alaei, S.; Omidian, H. Mucoadhesion and Mechanical Assessment of Oral Films. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2021**, *159*, 105727.
- Alopaeus, J. F.; Hellfritzsch, M.; Gutowski, T.; Scherliess, R.; Almeida, A.; Sarmiento, B.; Skalko-Basnet, N.; Tho, I. Mucoadhesive Buccal Films Based on a Graft Co-Polymer - a Mucin-Retentive Hydrogel Scaffold. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2020**, *142*, 105142.
- Silva, B. M.; Borges, A. F.; Silva, C.; Coelho, J. F.; Simoes, S. Mucoadhesive Oral Films: The Potential for Unmet Needs. *Int. J. Pharm.* **2015**, *494*, 537-551.
- Zhang, Q.; Li, X.; Jasti, B. R. Role of Physicochemical Properties of Some Grades of Hydroxypropyl Methylcellulose on *in Vitro* Mucoadhesion. *Int. J. Pharm.* **2021**, *609*, 121218.
- Smart, J. D. The Basics and Underlying Mechanisms of Mucoadhesion. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 1556-1568.
- Baek, E.-J.; Shin, B.-K.; Nho, Y.-C.; Lim, Y.-M.; Park, J.-S.; Park, J.-S.; Huh, K.-M. Preparation of Poloxamer-Based Hydrogels Using Electron Beam and Their Evaluation for Buccal Mucoadhesive Drug Delivery. *Polym. Kor.* **2012**, *36*, 182-189.
- Skulason, S.; Asgeirsdottir, M. S.; Magnusson, J. P.; Kristmundsdottir, T. Evaluation of Polymeric Films for Buccal Drug Delivery. *Pharmazie* **2009**, *64*, 197-201.
- Sanap, S. N.; Bisen, A. C.; Kedar, A.; Yadav, K. S.; Krishna, A.; Akhri, A.; Chopra, S.; Mugale, M. N.; Bhatta, R. S. Chitosan/Hpmc-Based Mucoadhesive Film Co-Loaded with Fluconazole and Ofloxacin for Management of Polymicrobial Keratitis. *Int. J. Biol. Macromol.* **2022**, *222*, 2785-2795.
- Yehia, S. A.; El-Gazayerly, O. N.; Basalious, E. B. Fluconazole Mucoadhesive Buccal Films: *In Vitro/in Vivo* Performance. *Curr. Drug Deliv.* **2009**, *6*, 17-27.
- Lim, S. Y.; Dafydd, M.; Ong, J.; Ord-McDermott, L. A.; Board-Davies, E.; Sands, K.; Williams, D.; Sloan, A. J.; Heard, C. M. Mucoadhesive Thin Films for the Simultaneous Delivery of Microbicide and Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Periodontal Diseases. *Int. J. Pharm.* **2020**, *573*, 118860.
- Vecchi, C. F.; Cesar, G. B.; Souza, P. R.; Caetano, W.; Bruschi, M. L. Mucoadhesive Polymeric Films Comprising Polyvinyl Alcohol, Polyvinylpyrrolidone, and Poloxamer 407 for Pharmaceutical Applications. *Pharm. Dev. Technol.* **2021**, *26*, 138-149.
- Sizilio, R. H.; Galvao, J. G.; Trindade, G. G. G.; Pina, L. T. S.; Andrade, L. N.; Gonsalves, J.; Lira, A. A. M.; Chaud, M. V.; Alves, T. F. R.; Arguelho, M.; Nunes, R. S. Chitosan/Pvp-Based Mucoadhesive Membranes as a Promising Delivery System of Betamethasone-17-Valerate for Aphthous Stomatitis. *Carbohydr. Polym.* **2018**, *190*, 339-345.
- Pamlenyi, K.; Kristo, K.; Sovany, T.; Regdon, G., Jr. Development and Evaluation of Bioadhesive Buccal Films Based on Sodium Alginate for Allergy Therapy. *Heliyon* **2022**, *8*, e10364.
- Perugini, P.; Genta, I.; Conti, B.; Modena, T.; Pavanetto, F. Periodontal Delivery of Ipriflavone: New Chitosan/Plga Film Delivery System for a Lipophilic Drug. *Int. J. Pharm.* **2003**, *252*, 1-9.
- Cilurzo, F.; Minghetti, P.; Selmin, F.; Casiraghi, A.; Montanari, L. Polymethacrylate Salts as New Low-Swellable Mucoadhesive Materials. *J. Control. Release* **2003**, *88*, 43-53.
- Deshmukh, K.; Basheer Ahamed, M.; Deshmukh, R. R.; Khadheer Pasha, S. K.; Bhagat, P. R.; Chidambaram, K. 3 - Biopolymer Composites with High Dielectric Performance: Interface Engineering. In *Biopolymer Composites in Electronics*, Sadasivuni, K. K., Ponnamma, D., Kim, J., Cabibihan, J. J., AlMaadeed, M. A. Eds.; Elsevier, 2017; pp 27-128.
- Tang, C.; Yin, L.; Yu, J.; Yin, C.; Pei, Y. Swelling Behavior and Biocompatibility of Carbopol-Containing Superporous Hydrogel Composites. *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, *104*, 2785-2791.
- Kim, H. Y.; Lee, J. H.; Lee, H. A. R.; Park, J.-S.; Woo, D. K.; Lee, H.-C.; Rho, G.-J.; Byun, J.-H.; Oh, S. H. Sustained Release

- of Bmp-2 from Porous Particles with Leaf-Stacked Structure for Bone Regeneration. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, 10, 21091-21102.
22. Kim, H. Y.; Park, J. H.; Byun, J.-H.; Lee, J. H.; Oh, S. H. Bmp-2-Immobilized Porous Matrix with Leaf-Stacked Structure as a Bioactive Gbr Membrane. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, 10, 30115-30124.
23. Kim, H. Y.; An, B. S.; Kim, M. J.; Jeoung, Y. J.; Byun, J.-H.; Lee, J. H.; Oh, S. H. Signaling Molecule-Immobilized Porous Particles with a Leaf-Stacked Structure as a Bioactive Filler System. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2020**, 6, 2231-2239.
24. Seok, J. M.; Kim, M. J.; Park, J. H.; Kim, D.; Lee, D.; Yeo, S. J.; Lee, J. H.; Lee, K.; Byun, J. H.; Oh, S. H.; Park, S. A. A Bioactive Microparticle-Loaded Osteogenically Enhanced Bioprinted Scaffold That Permits Sustained Release of Bmp-2. *Mater. Today Bio* **2023**, 21, 100685.
25. Kim, M. J.; Park, J. H.; Seok, J. M.; Jung, J.; Hwang, T. S.; Lee, H. C.; Lee, J. H.; Park, S. A.; Byun, J. H.; Oh, S. H. Bmp-2-Immobilized Pcl 3d Printing Scaffold with a Leaf-Stacked Structure as a Physically and Biologically Activated Bone Graft. *Biofabrication* **2024**, 16, 025014.
26. Kuo, C. W.; Chueh, D. Y.; Chen, P. L. Investigation of Size-Dependent Cell Adhesion on Nanostructured Interfaces. *J. Nanobiotechnol.* **2014**, 12, 54.
27. Ammar, H. O.; Ghorab, M. M.; Mahmoud, A. A.; Shahin, H. I. Design and in Vitro/in Vivo Evaluation of Ultra-Thin Mucoadhesive Buccal Film Containing Fluticasone Propionate. *AAPS PharmSciTech* **2017**, 18, 93-103.

**출판자 공지사항:** 한국고분자학회는 게재된 논문 및 기관 소속의 관할권 주장과 관련하여 중립을 유지합니다.