

부유 기술을 이용한 위체류 이중정의 개발

박준범^{1*}

¹삼육대학교 약학대학

Development of Gastric Retentive Bi-layered Tablet using Floating Drug Delivery System

Jun-Bom Park^{1*}

¹College of Pharmacy, Sahmyook University

요약 본 연구의 목적은 부유 기술을 이용하여 제형이 위에 더 오래도록 머무르면서 약물을 지속적으로 방출하는 이중정을 개발하는 것이다. 실험방법으로는 메트포르민을 주 약물로 선정하였는데, 그 이유는 메트포르민은 주로 소장 상부에서만 흡수되는 좁은 흡수 영역 대를 가지고 있는 점, 용해도가 매우 높아 약물 방출을 조절하는 것이 쉽지 않은 점 등 때문이다. 정제의 부유를 위한 가스를 생성하는 부분과 약물의 방출을 조절하는 부분의 간섭을 최소화하기 위해 이중정 타정 기를 사용해 이중정으로 제조하였으며, 정제의 모양, 질량 및 경도를 측정하였고, 부유정의 중요한 요소인 부유 촉발시간과 부유유지 시간을 평가하였다. 또, 약물의 방출 조절을 평가하기 위해 용출시험을 시행하였으며, 그 결과를 시판되고 있는 메트포르민 서방성 제제인 Glucophage XR[®] 과 비교평가 하였다. 그 결과, 부유 촉발제인 NaHCO₃ 및 약물 방출 조절제인 hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)의 사용량에 따라 13초의 부유 촉발시간, 10시간 이상의 부유 유지시간 및 시판 제제와 매우 유사한 약물 방출 거동을 확인할 수 있었다 (f_2 : 89.6). 결론적으로 메트포르민을 함유한 위 체류 이중정을 성공적으로 개발할 수 있었으며, 그로 인해 메트포르민의 치료효과도 극대화 할 수 있을 것으로 예상된다.

Abstract The aim of this study was to develop gastric retentive bi-layered tablet using floating drug delivery technique. Metformin was selected as a model drug due to its narrow absorption window as well as very highly water solubility. These properties of metformin led to be difficult controlling the drug release. The bi-layered tablet was prepared with bi-layered compression machine to minimize interference between floating part and controlling part. The tablet weight, appearance and hardness were evaluated after compression process. The times of 'time to floating' and 'Floating duration' were tested for floating ability and drug release study was also carried out to understand drug release behavior. Furthermore, the drug release of bi-layered tablet was compared with marketed metformin tablet with sustained release pattern (Glucophage XR[®]). The floating ability and drug release behaviors were well controlled by changing amounts of NaHCO₃ (floating substance) and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC; release control material). Bi-layered tablet had 13s of time to float, over 10h of floating duration and very similar drug release behavior compared with Glucophage XR[®] (f_2 : 89.6). Consequently, the bi-layered tablet with floating ability was successfully prepared and these properties can maximize the efficacy of metformin.

Keywords : Bi-layer tablet; Floating Delivery; Gastric retentive; HPMC; Metformin,

1. 서론

메트포르민은 인슐린-비의존성 진성당뇨병의 치료에

사용되는 비구아니드(biguanide) 계열의 항 과혈당성 제제이다. 설폰닐우레아 계열의 약물과 다르게 이 약물은 체중증가나 저혈당 같은 부작용이 현저히 적어 인슐린-

*Corresponding Author : Jun-Bom Park(Sahmyook University)

Tel: +82-2-3399-1624 email: junji4@gmail.com

Received September 25, 2015

Accepted November 6, 2015

Revised (1st October 15, 2015, 2nd October 19, 2015)

Published November 30, 2015

비의존성 당뇨병에 1차 선택약으로 수십 년간 사용되고 있다[1,2].

그러나, 메트포르민은 위장관 상부에서만 대부분이 흡수되고, 위장관 상부를 지나게 되면 흡수율이 현저히 낮아져[3] 이 약물의 생체이용률 (bioavailability)은 40% 정도로 낮은 편이다[4]. 따라서 우리 몸의 위장관 운동을 순행하지 않으면서 약물이 흡수 부위인 소장상부에 오래도록 머무르면서 약물을 서서히 계속적으로 방출 할 수 있다면 메트포르민의 치료효과를 극대화 할 수 있다.

또한, 메트포르민은 물에 매우 잘 녹는 성질을 가지고 있어 (>300 mg/mL, 25°C)[5] 약물을 인체내에서 서서히 계속적으로 방출하는 제어방출 제제로의 개발도 쉽지 않은 실정이다.

위에서 언급한 메트포르민의 두 가지 문제점을 극복하고자, 최종 제형이 위내에서 오랫동안 머무르면서 약물을 서서히 방출할 수 있는 제제를 설계하고자 부유능을 이용한 위 체류 약물전달 시스템을 메트포르민에 적용하게 되었다.

위 체류 약물전달 시스템은 일반적인 약물이나 음식물이 위를 지나가는 데 약 2시간이 소요되는데 반해 6시간 이상 위내에 머무르게 하는 약제학적 기술이며, 메트포르민처럼 흡수부위가 매우 좁은 약물에 가장 효과적으로 작용할 수 있는 기술이며, 이 위 체류 약물 전달 기술 중에서도 가스를 발생시켜 제형을 위내에서 부유 (floating)하게 하는 가스 발생형 부유정은 가장 선호되는 제형이다[6,7]. 그 이유는 위장관 점막에 부착하거나, 제제가 크게 부풀어 오르는 제형과는 다르게 위장관의 운동성에 거의 영향을 주지 않으며, 정제 제조 시 외관상으로 큰 부피변화 없이 제조 할 수 있기 때문이다. 특히 가스를 이용한 위 부유정은 최소한의 부형제만을 필

요로 하기 때문에 최근 각광받고 있는 기술이다[8-10].

이 연구의 목적은 위장관 운동을 방해하지 않으면서, 가스를 발생시켜 위 체류를 할 수 있어 메트포르민의 치료 효과를 극대화하고 생체이용률을 높일 수 있는 서방형 약물방출 양상을 가지는 메트포르민 이중정을 제제설계하고 평가하는 것이다. 그 모식도를 아래에 그림으로 나타 내었다(Fig. 1).

2. 실험방법

2.1 시약 및 기기

시약은 metformin HCl(Hwail, Korea), hydroxy propyl methyl cellulose(HPMC, Shin-Etsu, Japan), lactose monohydrate(NZ, newzealand), Polyvinyl pyrrolidone(BASF, Germany), magnesium stearate (Petwre greven, Germany), Ammonium phosphate monobasic 98% (Daejung, Korea), NaHCO₃ (Daejung, Korea)과 용매로서 Methanol (HPLC grade, Daejung, Korea), Acetonitrile (HPLC grade, Daejung, Korea), water (3차 증류수)를 사용하였고 정제성형장치로는 이중정 타정기(Sejong Pharmatech MRC-49D, Korea) [11] 를 사용하고 분석기기로는 dissolution tester (Hanson SR8PLUS, USA)[12], HPLC(Agilent 1200, USA) [13] 등을 사용하였다.

2.2 메트포르민 위 체류 정제의 제조

메트포르민염산염 500 mg, 히프로멜로스 (HPMC 100,000 SR) 200~400 g를 혼합기에서 10분간 혼합 후, 스테아린산 마그네슘을 넣고 5분간 혼합하여 이중정의 아래층 최종혼합물을 제조하였다. 한편, 탄산나트륨 25~50 mg과 히프로멜로스 (HPMC 4,000) 100 g과 미결정셀룰로오스 (Avicel) 100 g 을 혼합기에서 10분간 혼합 후, 스테아린산 마그네슘 5 mg을 넣고 5분간 더 혼합하여 이중정의 위층 최종 혼합물을 제조하였다.

위에서 제조된 아래층 혼합물과 위층 혼합물을 이중정 타정기에 투입하여 이중정의 정제로 제조하였다. F-1~F-3은 이중정의 아래층에서 메트포르민의 방출을 조절하는 히프로멜로스의 양을 결정하는 단계이고, F-4~F-6은 이중정에서 위층의 가스발생 물질의 양을 조절하는 단계이다.

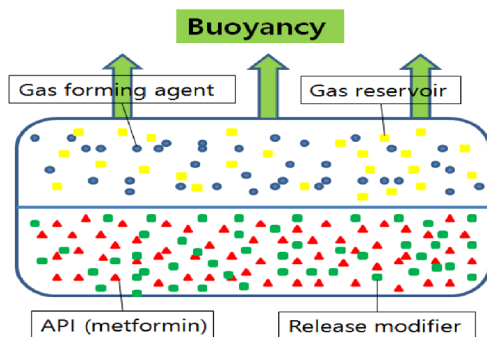


Fig. 1. Structure of Bi-layered GR tablet

각 formulation (F1~F6) 별로 2,000 정씩 이중정 타정기를 이용해 타정하였으며, 원형의 정제를 얻었다. 그 자세한 사항을 Table 1과 Fig. 2에 나타내었다.

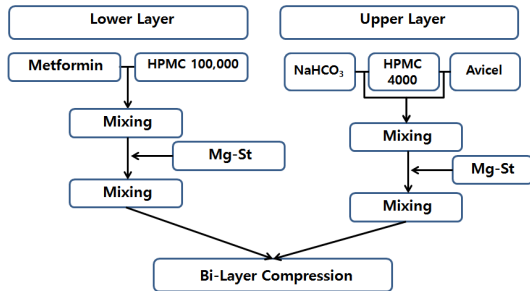


Fig. 2. Scheme of preparation method for bi-layered tablet.

Table 1. Composition of metformin GR tablet (mg/1T)

No	Lower layer			Upper layer			
	Metformin	HPMC	Mg-St	NaHCO ₃	HPMC	Avicel	Mg-st
F-1		200		50			
F-2		300		50			
F-3		400		50			
F-4	500	300	10	40	100	100	5
F-5		300		30			
F-6		300		20			

2.3 메트포르민 위 체류 정제의 평가

2.3.1 메트포르민 정제

각각의 formulation에 맞게 타정한 각각의 샘플 중에서 정제 20 썩을 취해 무게와 두께를 측정하고, Fig. 3와 같은 방법으로 정제의 경도를 측정했다.

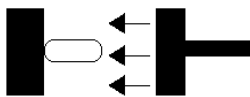


Fig. 3. Scheme of Hardness Tester

2.3.2 부유촉발시간과 부유유지시간

용출실험에 사용하는 인공위액(0.1N-HCl)에 정제를 넣고 용출실험을 함과 동시에 정제가 떠오르는 시간 (time to float)과 떠오른 상태를 지속하는 시간 (floating duration time)을 관찰하고 시간을 측정했다. 정제의 부유는 한 번에 일어나는 과정이 아니므로 최종적으로 부

유된 시점을 부유가 일어난 시간으로 간주했다. 수면의 상층부에서 부유시간이 1분 이상 지속된 시점을 판단기준으로 했으며, 15분 이내에 부유가 일어나는 것을 유의적인 것으로 간주하고 평가하였다[14,15].

2.3.3 약물 방출

인공 위액 (pH 1.2) 완충액 900 mL을 사용하여 37±5℃에서 대한약전 용출시험 제 2법, 패들법으로 회전수 50 rpm에서 용출을 진행하였고 0, 0.5, 1, 2, 4, 8, 10시간에서 5 mL의 용출액을 채취하고 동량의 용출액으로 보충하였으며 채취한 용출액은 0.45 μm 시린지 필터를 이용하여 여과한 후 바이알에 담아 검액을 제조하였다. 이를 통해 시간별 약물 방출량을 정제의 함량에 대비하여 계산하여 시간에 따른 약물방출비율로 계산하여 그래프로 나타내었다.

2.4 HPLC의 분석

표준액으로 염산 메트포르민 표준품 30 mg을 정밀하게 달아 아세트니트릴 100 mL을 가하여 이 액 5 mL을 정확하게 취해 이동상으로 10배 희석하여 표준액으로 한다. 검출기는 자외부흡광광도계로써 232 nm 파장에서 측정하며 C₁₈ 컬럼(5 μm, 250×4.6 mm)을 사용하였다. 칼럼온도는 40℃로 하고 유속은 1.0 mL/min이었다.

2.5 유사인자(f₂)에 의한 평가

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (1) [16,17]$$

위의 식 (1)에서, n은 용출률 (%)을 측정하는 시점의 수이며, R_j와 T_j는 각각 시점 j에서 대조샘플과 시험샘플의 평균 용출률 (%)이다. 각 시간대의 용출률을 이용하여 용출유사 정도인 유사인자(f₂)를 계산하였으며, 그 값이 50에서 100사이의 수치를 지니면 두 용출 곡선은 유사한 것으로 간주한다. 따라서 이 f₂ 값이 클수록 두 용출 곡선의 유사성이 증가된다고 할 수 있다[16,17].

3. 결과

3.1 메트포르민 위 체류 정제의 평가

Formulation 별로 제조된 정제 중 20정을 각 각 선별

하여 정제의 무게, 두께, 길이 및 경도를 각각 측정하였으며, 그 결과를 아래 Table 2 에 나타내었다. 각 formulation에 따라 무게와 두께가 차이가 있었으나, 정제의 모양과 지름에는 전혀 차이가 없었다. 경도는 HPMC의 비중이 커질수록 유의성 있게 감소하였다.

Table 2. The results of tablet test

	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6
Weight (mg)	967±12	1063±10	1167±8	1059±10	1042±5	1032±7
Thickness (mm)	5.7±0.1	6.3±0.1	6.9±0.3	6.3±0.1	6.3±0.1	6.3±0.1
Length (mm)	12.8±0.0	12.8±0.0	12.8±0.0	12.8±0.0	12.8±0.0	12.8±0.0
Hardness (kp*)	20.7±2.5	13.5±1.4	10.2±1.1	13.2±1.2	14.0±2.3	14.2±1.1

* kp (kiloponds): the unit of forces associated with 1 kilogram of mass

3.2 NaHCO₃ 사용량이 고정된 formulation에서 HPMC의 사용량에 따른 비교용출

NaHCO₃ 함량을 고정하고 HPMC 100,000 SR의 양을 200 mg, 300 mg, 400 mg으로 증가 시키면서 (F-1~F-3) 인공위액에서의 용출률을 평가하였으며, 그 결과를 Fig. 4 에 도식화 하였다. Glucophage XR[®] 이 실험은 US Pharmacopeia (USP)의 용출실험방법을 따랐는데 이는 정제가 위에서 방출패턴을 보여 주는 것이다. Glucophage XR[®] (Merck, Korea)를 대조군으로 선정하여 0~10 시간 동안 7 포인트에서 메트포르민의 방출을 비교평가 하였다. HPMC의 함량이 증가할수록 메트포르민 약물 방출도 지

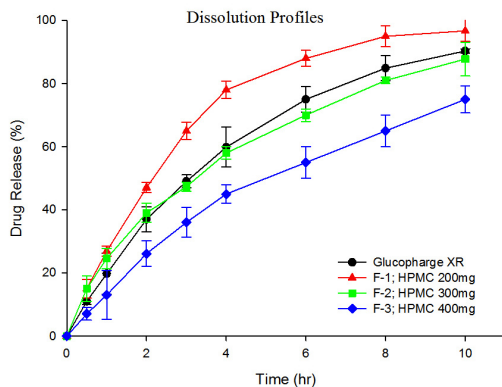


Fig. 4. Dissolution profiles in F-1, F-2, F-3 and Glucophage XR[®].

연되었다. F-2의 경우 대조약 (Glucophage XR[®])과 매우 비슷한 약물 방출 패턴을 보였으나, 대조군에 비해 초기 방출이 조금 빨랐고, 그에 따라 6시간부터 용출률도 조금 감소한 것으로 보였다. 객관적인 용출 비교 지표인 유사성 인자(f_2)를 계산했을 때, Glucophage XR[®] vs F-1, F-2, F-3는 각각 순서대로 46.8, 72.1, 42.4 이었다. 이것은 F-2 formulation 만 시판제제인 Glucophage XR[®]과 비슷한 약물방출 패턴을 가지고 있다고 할 수 있다.

3.3 HPMC 사용량이 고정된 formulation에서 NaHCO₃의 사용량에 따른 비교용출

앞선 실험에서 F-2가 대조군과 인공위액에서 가장 유사한 방출패턴을 보였음을 확인하였으나, 초기 방출이 대조군에 비해 빠르고 그로 인해 4시간 이후의 용출률이 감소하는 점에 착안하여 탄산수소나트륨의 양을 조절하였으며, 그 용출률을 Fig. 5 에 나타내었다. 50 mg으로 고정했었던 탄산수소나트륨을 40, 30, 20 mg으로 줄여가며 용출시험을 하여 대조군과 유사성 인자(f_2) 값이 72.1 (F-4), 83.6 (F-5), 89.6 (F-6)으로 증가하였다.

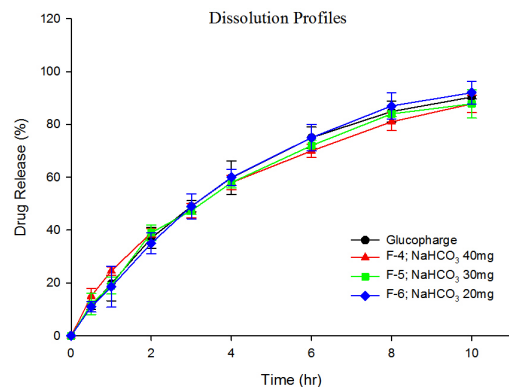


Fig. 5. Dissolution profiles in F-4, F-5, F-6 and Glucophage XR[®].

3.4 부유촉발시간과 부유유지시간

유사성 인자(f_2) 값이 높은 세 formulation인 F-4, 5, 6을 선정하여 부유촉발시간과 부유유지시간을 측정하였으며, 그 결과를 Table 3에 나타내었으며, 부유 이미지를 Fig. 6에 나타내었다.

용출기의 베셀(Vessel)의 바닥에서부터 수면위로 떠오르는데 걸린 시간을 부유촉발시간으로 정의하고 수면위로 떠오른 뒤에 가라앉지 않고 얼마나 지속되는지를

부유유지시간으로 정의하여 평가 하였다. 떠오른 것은 정제의 위치가 수면에서 1분 이상 지속되는 것으로 앞서 정의한 바 있다. F-4와 F-5는 부유촉발시간이 각각 11분과 13분으로 양호하였으나 탄산수소나트륨이 가장 적게 함유되어 있는 F-6은 기준인 15분을 초과하는 좋지 않은 결과를 보여주었다. 그러나 모든 formulation에서 부유유지시간은 10시간이상이었다. 정제가 부상하기 시작하는 시간은 이보다 훨씬 빠른 5분 대였으나 이내 가라앉고 뜨는 과정을 반복하였었다. 가스발생물질의 첨가로 메트포르민 서방성 정제는 위액에서 부유하여 장시간 동안 유문을 통과하지 않고 위에 머물면서 약물을 계속적으로 방출할 수 있을 것으로 사료되었다[18,19].

결론적으로 단순 용출 곡선만 보자면 F-6이 대조군과의 유사성 인자(f_2)값에서 더 좋은 결과를 보였지만, F-6 정제는 부유촉발 시간이 상대적으로 너무 긴 경향을 보여 F-5 정제가 최적의 formulation으로 간주되었다.

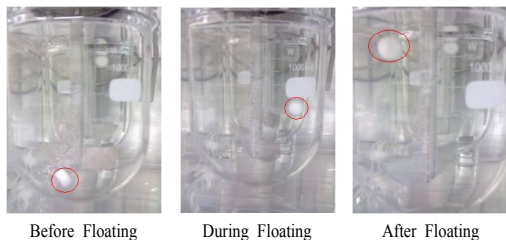


Fig. 6. Visual Observation of Floating

Table 3. The results of 'time to floating' and 'floating duration'

	Time to Floating (min±SD)	Floating Duration (hr)
F-4	11.37±0.91	>10
F-5	13.48±0.93	>10
F-6	24.33±1.27	>10

4. 고찰

본 연구에서는 메트포르민을 함유하는 위 체류 이중정을 만들어 시판중인 Glucophage XR[®]과 비교하였다. 메트포르민은 소장 상부에서만 주로 흡수하는 흡수 영역대가 좁은 약물[3]이기 때문에 위 내에서 체액에 의해 떠오르면 위의 유문을 일반적인 정제보다 천천히 통과하는 위 체류 제제로 개발하게 되었다[6]. 그로 인해 약물의 혈중

농도를 높일 수 있어 약물의 치료효과를 극대화 할 수 있다. 정제가 위에서 부유하면서 체류할 수 있는 원리는 정제 내에 있는 탄산수소나트륨(NaHCO_3)이 인공위액의 HCl과 반응하여 이산화탄소를 만들어 매트릭스를 다공성으로 만들어[7-10], 위에서 체액에 떠올라 소장으로의 이동을 막으며, 위에서 약물을 서서히 계속적으로 방출함으로 소장 상부에서의 흡수를 극대화 할 수 있을 것으로 사료된다. 탄산수소나트륨의 사용량도 40 mg에서 최종 20 mg으로 감량하여 대조약과의 약물 방출 곡선을 거의 동일하도록 조절할 수 있었다 (Fig. 4).

또한 물을 접촉하여 고분자 네트워크를 형성하여 약물의 방출을 조절하는 기전을 가지는 HPMC를 약물 방출 조절제로 사용하였는데, 이 물질은 약물 방출 조절에는 탁월하지만, NaHCO_3 등의 salt를 만나면 그 네트워크가 무너져 약물방출 조절이 원활하지 않는 상황들이 자주 발생되었었다[19-21]. 그러나, 본 연구에서 사용된 주 약물인 메트포르민의 치료를 극대화하기 위해서는 NaHCO_3 를 이용하여 정제가 위내에서 떠오르는 형태인 부유정과 더불어 매우 수용성인 메트포르민[5]의 방출을 조절할 수 있는 HPMC도 동시에 정제에 탑재되어야만 하였다. 따라서 본 연구에서는 NaHCO_3 와 HPMC 간의 간섭을 없애고자 단일정이 아닌 이중정으로 가스 발생층과 약물 방출조절 층을 구분하여 제조하였고, 그 결과 Fig. 5와 6에서 보이듯이 HPMC와 NaHCO_3 사이의 간섭이 없이 연구자의 의도대로 약물이 떠오르면서 서서히 방출되는 것으로 관찰되었다.

또한 메트포르민은 복용량이 매우커서 (500 mg 이상) 최종 정제의 무게가 대부분 1 g 이상이였으나 (Table 2), 정제의 지름이 2 cm미만이고 두께가 7 mm 미만이면 성인이 쉽게 삼킬 수 있는 것으로 보고되어 있으므로 정제의 크기에도 문제가 없는 것으로 판단되었다[18].

육안관찰을 통해 얻어진 정제의 부유촉발시간과 부유유지시간을 통해 시험군 정제가 위액환경에서 정해진 시간 내에 충분히 부유할 수 있었고 충분한 시간동안 위에서 체류할 수 있음을 확인하였다.

5. 결론

이상의 모든 결과들을 종합적으로 고려해 볼 때, HPMC가 300 mg, NaHCO_3 이 30 mg 함유된 부유능을 가진 위체류 형태의 메트포르민 이중정을 성공적으로 개발할 수 있었다.

References

- [1] M. Rendell, Diabetes "New drug options and old choices", Consultant, Vol. 53, pp. 217-227, 2013.
- [2] R. Damodar et al., Preparation and In-vitro Evaluation of Metformin HCl Tablets Containing Sustained Release Beads for Increasing Therapeutic Window. J Bioequivalence & Bioavailability, Vol. 6, pp. 91-95, 2014.
- [3] R. Chandrasekaran et al., The influence of calcium ions, acetate and L-glycerate group on the gellan double helix. Carbohydrate Polymer, Vol. 12, pp. 431-442, 1990.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0144-8617\(90\)90092-7](http://dx.doi.org/10.1016/0144-8617(90)90092-7)
- [4] L. Rojas et al., Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. Diabetology & Metabolic Syndrome, Vol. 5, pp. 1-15, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-5-6>
- [5] H. Balpande et al., Compatibility study of metformin with pharmaceutical excipients. International Journal of ChemTech Research, Vol. 5, pp. 1684-1693, 2013.
- [6] G. Namdeo et al., Advances in Gastroretentive Drug Delivery System: An Review, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research, Vol. 4, pp. 37-48, 2014.
- [7] J. Patel et al., Formulation and Optimization of Floating Effervescent Tablet of Roxitidine Acetate, International Journal of Pharmaceutical Archives, Vol. 3, pp. 447-452, 2014.
- [8] B. Singh et al., Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention, Journal of Controlled Release, Vol. 63, pp. 235-259, 2000.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00204-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00204-7)
- [9] P. Jha et al., Pharmaceutical Aspects of Various Floating Drug Delivery System, World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 4, pp. 569-589, 2015.
- [10] A. Chandel et al., Floating Drug Delivery Systems: A Better Approach, International Current Pharmaceutical Journal, Vol. 1, pp. 110-118, 2012.
- [11] Hiten Panchal et al., Novel Approach of Bilayer tablet Technology: An Review. Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol. 4 (4), pp. 892-904, 2012
- [12] Karel Six et al., Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion, European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 24 (2-3), pp. 179-186, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2004.10.005>
- [13] Lara Tutunji et al., Simultaneous determination of irbesartan and hydrochlorothiazide in human plasma using HPLC coupled with tandem mass spectrometry: Application to bioequivalence studies, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 51 (4), pp. 985-990, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2009.10.023>
- [14] S. El-Zahaby et al., Design and evaluation of gastroretentive levofloxacin floating mini-tablets-in-capsule system for eradication of Helicobacter pylori, Saudi Pharmaceutical Journal, Vol. 22, pp. 570-579, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2014.02.009>
- [15] S. Jagdale et al., Formulation and evaluation of gastroretentive drug delivery system of propranolol hydrochloride, AAPS PharmSciTech, Vol. 10, pp. 1071 - 1079, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-009-9300-8>
- [16] S. Alshahrani et al., Stability-enhanced Hot-melt Extruded Amorphous Solid Dispersions via Combinations of Soluplus® and HPMCAS-HF, AAPS PharmSciTech, Vol. 16, pp. 824-834, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-014-0269-6>
- [17] S. Alshehri et al., Mefenamic acid taste-masked oral disintegrating tablets with enhanced solubility via molecular interaction produced by hot melt extrusion technology, Journal of Drug Delivery Science and Technology, Vol. 27, pp. 18-27, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2015.03.003>
- [18] G. Rombopoulos et al., Treatment Compliance with Fixed-Dose Combination of Vildagliptin / Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy: A 24-Week Observational Study. International Journal of Endocrinology, Vol. 2015, pp. 1-5, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/251485>
- [19] T. Yoshida et al., Salting-out taste-masking system generates lag time with subsequent immediate release, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 365 (1-2), pp. 81-88, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.08.026>
- [20] S. Banks et al., The influence of substituted phenols on the sol : gel transition of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) aqueous solutions. Carbohydrate Polymers, Vol. 101 (30), pp. 1198-1204, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.10.061>
- [21] P. Sharma et al., Co-processing of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) for improved aqueous dispersibility. International Journal of Pharmaceutics, Vol. 485 (1-2), pp. 348-356, 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.036>

박 준 범(Jun-Bom Park)

[정회원]



- 2001년 2월 : 삼육대학교 일반대학원 약학과 (약제학 석사)
- 2012년 8월 : 강원대학교 일반대학원 약학과 (약제학 박사)
- 2015년 3월 ~ 현재 : 삼육대학교 약학대학 약학과 조교수

<관심분야>

약학, 약제학, 약물전달시스템