

메트포르민의 서방출을 위한 팽윤성 위체류 약물전달시스템 설계

원권연¹, 김세기^{2*}

¹대구가톨릭대학교 약학대학, ²대구가톨릭대학교 제약공학과

Design of swelling gastroretentive drug delivery system for sustained release of metformin

Kwon Yeon Weon¹, Se Gie Kim^{2*}

¹College of Pharmacy, Daegu Catholic University

²Department of Pharmaceutical Engineering, Daegu Catholic University

요약 메트포르민은 제2형 당뇨병의 1차 치료제로 사용되는 약물로 다른 당뇨병 치료제에 비해 투여 용량이 크고 용해도는 높으나 위장관 투과도가 낮은 특성을 갖고 있으며 주로 위장관 상부에서만 흡수되는 이유로 생체이용률이 40~60%로 낮은 편이다. 따라서 본 연구를 통해 위체류 약물전달시스템을 적용하여 제제가 위에 머무르는 시간을 증가시키고 제제로부터 방출된 약물을 서서히 소장으로 이동시킨다면 생체이용률을 증가시킬 수 있을 것으로 기대된다. 팽윤성 시스템은 다른 위체류 약물전달시스템에 비해 안정성이 높아 개발목표기술로 선정하였고, 팽윤성 기제로는 기존의 연구와 다르게 카라기난과 히프로멜로오스를 병용하여 차별성을 확보하였다. 카라기난과 히프로멜로오스 병용 시스템은 각각의 함량이 15/110 질량분율일 때 가장 높은 팽윤성과 적절한 서방성 용출패턴을 나타내었다. 또한 각각의 함량이 15%와 14%가 되도록 제조한 메트포르민 정제를 시판 정제와 비교 시 더 우수한 팽윤성이 나타남을 확인하였다. 결론적으로 본 연구 결과에 의해 메트포르민의 서방출을 위한 새로운 팽윤성 위체류 약물전달시스템이 개발되었으며 다양한 주성분에 대한 추가적인 연구가 수행되면 의약품, 화장품, 건강기능식품 등의 분야에서 효과적인 약물전달시스템으로 응용될 수 있을 것으로 기대된다.

Abstract Metformin is a recommended first-line therapy drug for type 2 diabetes patients. However, compared to other oral antidiabetic drugs (OAD), metformin has a large unit dosage, with bioavailability of 40-60%. This limiting bioavailability is because metformin is absorbed only in the upper gastrointestinal tract as a BCS class 3 drug. Hence, we propose that applying the Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS) and extending drug release time in the stomach will result in improved bioavailability. We selected the swelling type delivery system, as it is considered the most stable gastroretention technology compared to other GRDDSs. We modified the swelling excipient by using a natural swelling excipient to form a swelling tablet made of carrageenan and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Our results indicate that the swelling complex tablet made of carrageenan and HPMC has a good swelling ability and shows required sustained release in a dissolution pattern. In addition, the carrageenan complex has a better swelling ability than the marketed metformin tablet, as determined by the ratio, (swelling ability)/(excipient weight). Taken together, our results indicate that the carrageenan complex can be developed as a good swelling excipient. Further optimizations are required for the commercialization of the carrageenan complex.

Keywords : Carrageenan, Design of experiment, Gastroretentive, Metformin, Swelling system

*Corresponding Author : Se Gie Kim(Daegu Catholic University)

email: sgkim7@cu.ac.kr

Received November 6, 2019

Revised February 10, 2020

Accepted March 6, 2020

Published March 31, 2020

1. 서론

당뇨병은 전세계적으로 증가하는 만성 대사성 질환으로 의약품 시장에서 당뇨병 치료제가 차지하는 비중은 매우 크다[1]. 국내의 경우 2016년 당뇨병 환자는 30세 이상 성인 인구의 14.4 %를 차지하였고 2050년에는 국내 당뇨병 인구가 6백만 명을 넘을 것으로 예상되고 있으며, 국내 당뇨병 치료제 시장도 2010년 4,401억 원, 2016년 9,300억 원으로 점차 시장이 성장하는 추세이다 [2-4]. 이와 같은 상황에서 2형 당뇨병의 1차 치료제인 메트포르민은 시장성이 클 뿐 아니라 여러 당뇨병 복합 치료제의 기본 약물로도 연구 가치가 크다. 메트포르민은 물에 대한 용해도는 높으나 위장관 투과도가 낮은 특성을 갖는 생물약제학적 분류체계 Class III에 해당하며 단위 투여용량이 500, 750, 1000 mg으로 다른 약물에 비해 매우 커서 복용에 어려움이 있는 약물이다. 또한, 이 약물은 위장관 상부에서만 주로 흡수되며 동시에 약물 흡수과정에서 포화현상도 일어나 단순 지속방출로는 정제가 소장 상부를 지난 후부터 방출하는 약물을 거의 흡수하지 못하기 때문에 일반방출제제의 생체이용률은 약 40~60 %로 낮은 편이다[5-8]. 따라서 메트포르민과 같은 특성의 약물은 정제가 일정시간 동안 위에서 머물면서 약물을 주 흡수부위로 방출하는 위체류 약물전달시스템(GRDDS: Gastro Retentive Drug Delivery System)을 적용하는 것이 바람직하다[9,10].

위체류 약물전달시스템의 기전은 크게 4가지로 분류되며 팽윤시스템(swelling or expansion system), 생체접착성 시스템(bio/muco-adhesive system), 부유시스템(floating or low density system), 침강시스템(sedimentation or high density system) 등이 있다 [11,12]. 팽윤시스템은 주로 정제를 위 내에서 유문보다 크게 팽윤시켜 그 정제가 유문을 통과하지 못하게 만들어 위에서 체류하는 시스템이다[4]. 생체접착성시스템은 주로 접착성 폴리머로 코팅된 약물 펠렛을 위 점막층에 부착시켜 약물 방출을 일으키는 시스템이다[13]. 부유시스템의 경우 위에서 정제의 밀도를 위액보다 작게 만들어 위액 상부에 정제가 부유한 상태로 위에 체류하게 만드는 시스템이다[14]. 침강시스템은 주로 정제의 밀도를 위 내용물보다 크게 만들어 위 하단부에 위치한 유문 부 주위의 주름에 갇히게 하여 약물 방출을 일으키는 시스템이다[11]. 메트포르민의 단위 용량이 다른 약물들에 비해 큰 편이어서 고용량의 약물 덩핑이 일어나지 않는 안정적인 약물 매트릭스가 필요하고 큰 용량 단위로 인

해 쉽게 접근 가능한 팽윤형 위체류 약물전달시스템이 적합하다고 판단하였다. 선행연구를 보면 팽윤성 폴리머로는 주로 히프로멜로오스(hydroxypropyl methylcellulose), 폴리에틸렌옥사이드(polyethylene oxide), 폴리아크릴산(polyacrylic acid) 등을 단독, 또는 병용하여 사용한다[15,16]. 팽윤 시스템은 위체류 약물전달시스템 중에서도 가장 보편적인 시스템으로 선행 연구와 결과들이 많았지만[17,18], 본 연구에서는 이전의 결과물들과는 차별성을 가지면서 우수성을 보이기 위한 신규 물질로 카라기난을 선택하였고, 히프로멜로오스와 카라기난(carrageenan)을 병용해 팽윤성 부형제로 사용하여 기존의 제품들보다 개선된 팽윤성을 확보하고자 하였다.

2. 실험방법

2.1 시약 및 기기

시약은 메트포르민 염산염(metformin·HCl, Farmhispania SA, Spain), 히프로멜로오스(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC2208 METOLOSE 90SH-100000SR, ShinEtsu, Japan), 아이오타-카라기난(iota-carrageenan, GENUVisco, CPKelco, Denmark), 락토오스 일수화물(lactose monohydrate, DAEJUNG, Korea), 포비돈(polyvinylpyrrolidone, PVP K-90, BASF), 스테아르산 마그네슘(Mg-St: magnesium stearate)과 용매로서 물(3차 정제수, Milli-Q Direct 8), 아세토나이트릴(acetonitrile, HPLC grade)을 사용하였고, 실험 기기로는 수동 프레스(manual presses, Carver 3912, CARVER, USA), 고성능 액체크로마토그래피(HPLC, Shimadzu 10A, SHIMADZU, Japan), 용출기(dissolution tester, Distek 2500 with auto sampler 4300, DISTEK, USA), 건열건조기, 캘리퍼(calipers, Digi Kanon ULJ-20, NAKAMURA Mfg, Japan)를 사용하였다.

2.2 메트포르민 팽윤성 정제의 제조

메트포르민 팽윤성 정제의 제조공정도는 Fig. 1와 같으며 습식과립법으로 압축정제를 제조하였다[19,20]. 먼저 메트포르민염산염, 히프로멜로오스, 카라기난, 락토오스 일수화물을 15분간 혼합 후 5~20 % 농도로 물에 녹인 포비돈으로 10분간 연합하고 18 mesh 체로 제립하였다. 1차 과립은 건열건조기에 넣고 60 °C에서 2시간

동안 건조한 후 다시 20 mesh 체로 정립하였다. 이 과정에 스테아르산 마그네슘을 첨가하여 활택한 뒤 직경이 12 mm인 원형 정제 몰드에 일정량씩 충전하고 가압프레스(Carver press®)를 이용하여 1.5 t의 압력으로 3초 동안 타정하였다.

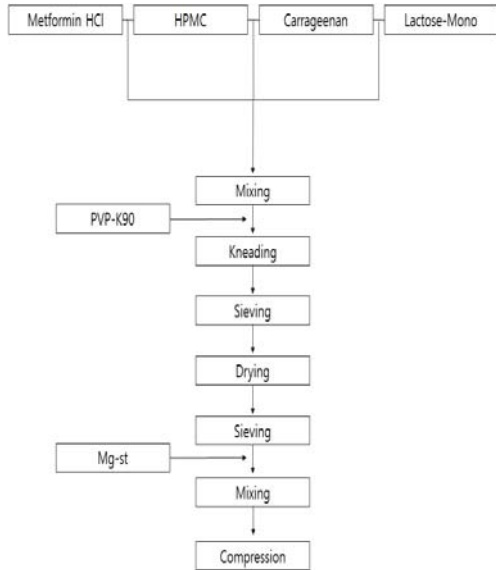


Fig. 1. Manufacturing process of metformin sustained release tablet

2.3 정제의 조성

히프로멜로오스, 카라기난을 각각 독립변수 x_1, x_2 로 정하고 Modde 4.0(Design of experiment software)을 이용하여 2 levels, 2 factors, 3 center points의 실험계획법(DOE: Design of experiment)에 따라 Table 1.과 같이 7가지의 조성으로 정제를 제조하였다.

Table 1. Composition of metformin sustained release tablet

(mass fraction)					
No	Metfor min	HPMC	Carrageenan	Mg-St	PVP K-90
E1-01	76.5	5.0	5.0	1.0	2.5
E1-02	76.5	15.0	5.0	1.0	2.5
E1-03	76.5	5.0	15.0	1.0	2.5
E1-04	76.5	15.0	15.0	1.0	2.5
E1-05	76.5	10.0	10.0	1.0	2.5
E1-06	76.5	10.0	10.0	1.0	2.5
E1-07	76.5	10.0	10.0	1.0	2.5

2.4 정제의 팽윤성 평가

정제의 초기 직경과 높이, 무게를 측정하였고 인공위액(pH 1.2, 제1액) 900 mL가 담긴 비커에 넣어 약전 용출시험법 제2법(패들법)에 따라 액의 온도는 37 ± 0.5 °C, 회전수 50 rpm에서 팽윤시켰다. 팽윤성 평가는 시간에 따른 정제의 직경, 높이, 무게의 변화된 값의 백분위로 평가하였고 각각 SI(Swelling Index), DI(Diameter Index), HI(Height Index)로 표현하였다[21]. SI, DI, HI는 Eq. (1), (2), (3)과 같다.

$$SI = \frac{M_t - M_0}{M_0} \times 100 \quad (1)$$

$$DI = \frac{D_t - D_0}{D_0} \times 100 \quad (2)$$

$$HI = \frac{H_t - H_0}{H_0} \times 100 \quad (3)$$

2.5 정제의 서방능 평가

히프로멜로오스, 카라기난 복합 메트포르민 정제가 처방에 따라 방출제어가 가능한 서방성을 갖는지 확인하기 위해 제조된 정제를 각각 3정씩 약전 용출시험법 제2법(패들법)으로 인공위액 900 mL(pH 1.2, 제1액), 37 ± 0.5 °C, 회전수 50 rpm의 조건에서 용출하였으며 일정 시간 뒤 정제가 부유하여 패들에 닿는 것을 방지하기 위해 원통형의 검체통을 싱커(sinker)로 이용하였다. 그리고 검액은 Distek DS 2500의 Evolution 4300 autosampler (Distek Inc., USA)를 이용하여 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 24시간에 각각 2 mL씩 채취하고 동량의 용출액을 보충하였다. 검액은 HPLC를 이용하여 분석하였는데 그 조건은 Table 2에 나타내었다[22,23].

Table 2. HPLC condition for the assay of metformin dissolution rate

Parameter	Condition
HPLC	Shimadzu HPLC (SCL-10A, Shimadzu Co, Japan) UV-vis Detector (SPD-10A, Shimadzu Co, Japan)
Column	Agilent ZORBAX SB-C8 Column (4.6 x 250mm)
Mobile phase	Acetonitrile : Water (Triethylamine 0.1%, pH 3.0) = 50 : 50 adjusted with phosphoric acid
Flow rate	1 mL/min
Wavelength	236 nm
Retention time	2.35 min
Injection volume	10 μ L

2.6 시판 정제와 팽윤성 비교 평가

히프로멜로오스와 카라기난 복합 메트포르민 정제를 시판된 대조군(A제품, A사)과 비교하여 팽윤성을 확인하였다. 실험 정제의 조성은 Table 3.에 나타내었다. 시판 정제와 주성분의 양이 같도록 메트포르민의 양은 1000 mg으로 고정하였으며 히프로멜로오스와 카라기난의 함량은 각각 14, 15 %인 비교적 고함량 처방으로 팽윤성을 극대화하였다. Table 3의 조성에 따라 각각 4정씩 조제된 정제와 대조군의 초기 장방경, 직경, 높이, 무게를 측정하였고 인공위액(pH 1.2, 제1액)이 담긴 비커에 넣어 $37 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 에서 팽윤시켰다. 팽윤성 평가는 시간에 따른 정제의 직경, 높이, 무게의 변화된 값의 백분위로 평가하였다. 또한 대조군-R 값은 얻어진 대조군의 백분위에 r값을 곱하여 평가하였다. 그 값은 각각 rSI(relative Swelling Index), rDI(relative Diameter Index), rHI(relative Height Index)로 표현하였으며[21] Fig. 7~10에서는 대조군-R(Control-R)로 표기하였다. rSI, rDI, rHI는 Eq. (4), (5), (6)와 같다.

$$rSI = r \times \frac{M_t - M_0}{M_0} \times 100 \quad (4)$$

$$rDI = r \times \frac{D_t - D_0}{D_0} \times 100 \quad (5)$$

$$rHI = r \times \frac{H_t - H_0}{H_0} \times 100 \quad (6)$$

(이때, r 은 $r = \frac{\text{시험군의 부형제 양(mg)}}{\text{대조군의 부형제 양(mg)}}$ 이다.)

Table 3. Composition of metformin compared to the marketed control drug.

(mg/1Tab.)						
No	Metformin	HPMC	Carrageenan	Mg-St	PVP K-90	Lactose-Mono
E2-01	1000.0	209.0	223.9	22.4	37.3	0.0
E2-02	1000.0	209.0	223.9	7.5	37.3	14.9

메트포르민을 제외한 부형제의 함량은 E2-01과 E2-02 모두 492.6 mg이었다. 대조군의 평균 질량은 2171 mg으로 메트포르민의 양, 1000 mg을 제외한 부형제의 함량은 약1171 mg으로 시험군의 약 2.38배이다. 따라서 $r = 0.421$ 이었다. Mg-st에 의한 팽윤성 차이도 함께 확인하기 위해 함량을 두 가지로 나눠 시험하였고 Lactose-Mono를 필러로 사용하였다. 또한 대조군의

형태가 장방형인 것을 고려하여 시험군도 장방형 정제로 타정하였다.

3. 결과

3.1 정제의 팽윤성 평가 결과

Table 1의 조성으로 제조된 7가지 조성의 시간별 무게 팽윤성을 설명하는 Fig. 2를 보면 히프로멜로오스가 팽윤 계수에 큰 영향을 주었음을 알 수 있는데 히프로멜로오스 함량이 가장 큰 E1-02, 04 처방이 높은 팽윤 계수를 보였고 히프로멜로오스 함량이 같은 E1-02, 04 내에서는 카라기난의 함량이 큰 E1-04가, E1-01, 03 내에서는 E1-03이 보다 큰 팽윤 계수를 나타내었다. 이 결과는 통계분석법을 통한 평가에서도 확인되었는데 팽윤 계수에 대해 히프로멜로오스, 카라기난 모두 통계적 유의구간을 넘어서는 영향을 주지만 카라기난 보다 히프로멜로오스의 영향이 크다는 것을 Fig. 3에 나타내었다. 직경 팽윤성을 나타낸 Fig. 4에서도 히프로멜로오스의 함량이 적은 E1-01, 03 조성에서 낮은 직경 팽윤 계수를 확인하였다. Fig. 5의 높이 팽윤성에서는 히프로멜로오스의 함량에 따른 특이한 경향이 확인되지 않았으나 7가지 조성 모두에서 3시간 이후 25 % 이상의 높은 높이 팽윤 계수를 나타내었다. 이를 종합하면 히프로멜로오스와 카라기난의 함량이 높으면서 히프로멜로오스의 비중이 높은 조성일수록 팽윤 계수가 커지는 것을 확인하였다.

3.2 정제의 서방능 평가 결과

팽윤능이 우수했던 E1-02, E1-04을 대상으로 용출실험을 수행한 결과 상대적으로 카라기난 함량이 높은 E1-04이 좀 더 우수한 서방출 특성을 나타내었다(Fig. 6). 특히, E1-04의 경우 8 hr, 65-90 %라는 미국약전(USP) 기준에 적합하며 R. B. Kakde 등[24]이 메트포르민 서방정 연구에서 밝힌 연구결과와도 유사한 용출양상(3 hr 30-60 %, 6 hr 60-80 %)을 나타내어 제제로부터 메트포르민의 방출이 적합한 수준임을 확인하였다.

3.3 시판 정제와 팽윤성 비교 평가 결과

히프로멜로오스와 카라기난 복합 메트포르민 정제를 시판된 대조군(A제품, A사)과 비교하여 팽윤성을 확인한 결과 매 시간대 마다 E2-01, 02 처방이 대조군보다 약 1.5-3배 우수한 팽윤 계수를 나타내었다(Fig. 7). 특히

대조군의 팽윤 계수를 E2처방과 대조약 간의 부형제 함량 비로 환산한 대조군-R 값은 약 3-6배에 달하는 매우 우수한 팽윤 특성을 보여준다. Fig. 8은 장축 계수의 변화를 보여주는데 시험군이 대조군보다 약 1.5배, 대조군-R 값을 기준으로 약 3배의 장축 계수 변화에 우수함을 보여준다. Fig. 9와 10은 높이 팽창 계수와 직경 팽창 계수를 나타내었는데 시험군과 대조군 간의 차이가 적거나 반대로 대조군이 우수한 결과를 나타내었지만 부형제 함량비로 환산한 대조군-R 값은 시험군이 더 우수함을 보여준다. 따라서 주약성분 외 부형제의 질량이 동일 할 때 팽윤성을 나타내는 모든 지표에서 히프로멜로오스와 카라기난 복합 처방이 시판 제품인 대조약보다 우수함을 확인할 수 있다.

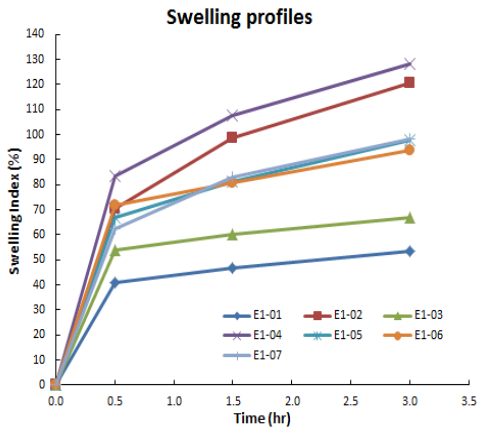


Fig. 2. The swelling index profiles of E1-01 ~ 07 tablets for 3 hours

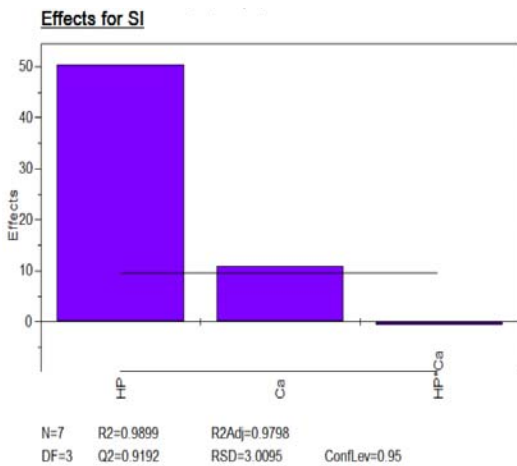


Fig. 3. The factors and effects on Swelling index by Modde 4.0

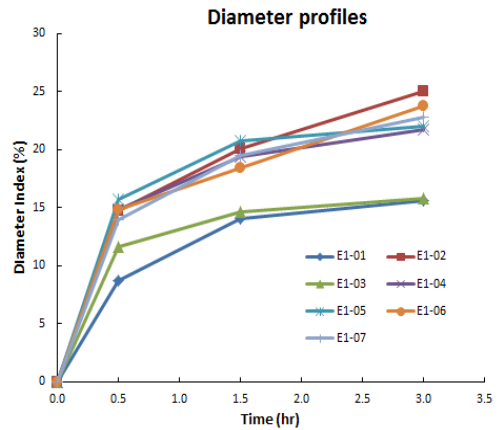


Fig. 4. The diameter index profiles of E1-01 ~ 07 tablets for 3 hour

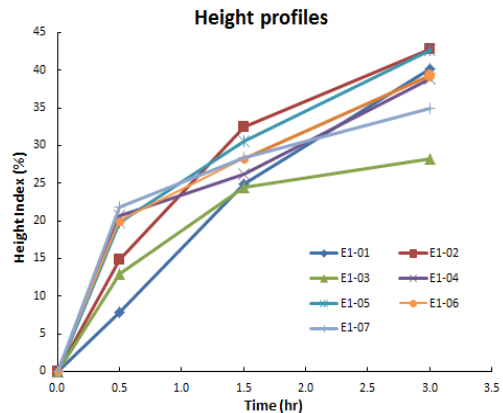


Fig. 5. The height index profiles of E1-01 ~ 07 tablets for 3 hour

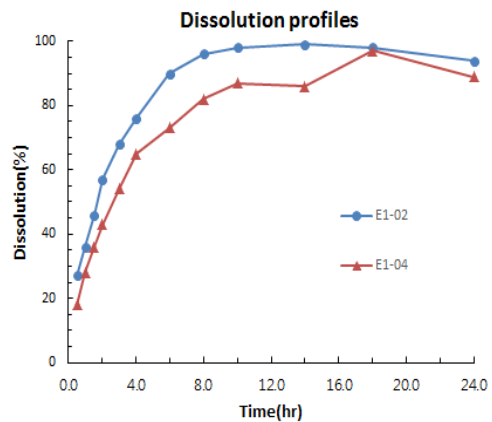


Fig. 6. The dissolution profiles of E1-02, 04 tablets for 24 hours

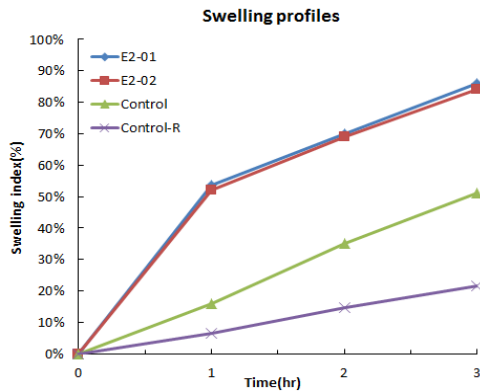


Fig. 7. The swelling index profiles of E2-01, 02 tablets and control drug for 3 hour.

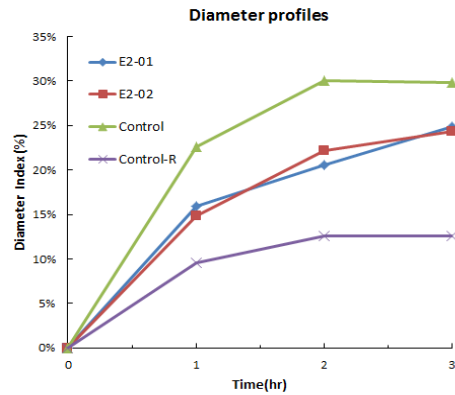


Fig. 10. The diameter index profiles of E2-01, 02 tablets and control drug for 3 hour.

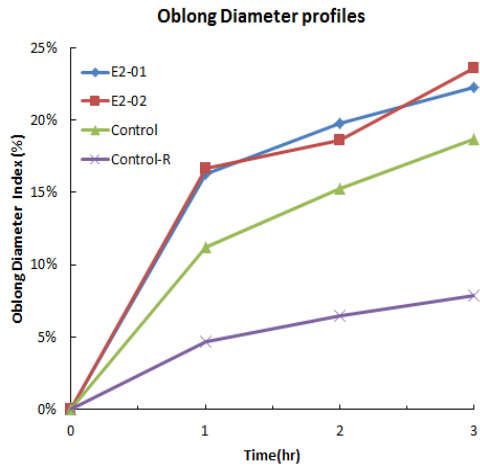


Fig. 8. The oblong diameter index profiles of E2-01, 02 tablets and control drug for 3 hour.

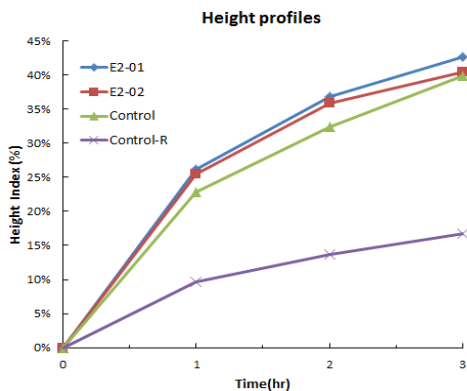


Fig. 9. The height index profiles of E2-01, 02 tablets and control drug for 3 hour.

4. 결론

이 연구의 결과로부터 팽윤성에 있어서는 히프로멜로오스의 함량 증가가 카라기난보다 높은 팽윤 지수 상승 결과를 도출하며 서방출 특성에 있어서는 카라기난의 함량 증가가 우수한 서방능을 이끌어 낼 수 있었다. 따라서 목적에 따라 카라기난과 히프로멜로오스의 함량을 조절하여 원하는 물성을 얻는 것이 가능하게 되었다. 결론적으로, 목표하였던 팽윤성 위체류 약물전달시스템의 기능성 첨가제로서 카라기난의 활용 가능성을 확인하였으며, 특히 상대적으로 적은 부형제의 양으로도 시판제품보다 우수한 팽윤성을 입증하였다. 이는 카라기난과 히프로멜로오스 조합을 이용한 새로운 조성의 Metformin 팽윤성 위체류 약물전달시스템이 확보되었음을 의미하며 이후 제제 조성의 최적화 연구, 완제품에 대한 생체 내 생체이용률 연구 및 안정성 시험을 거쳐 상업화 가능성을 확인할 수 있을 것으로 사료된다. 또한, 다양한 주성분에 대한 추가적인 연구가 수행되면 의약품, 화장품, 건강기능식품 등의 분야에서 효과적인 약물전달시스템으로 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

References

- [1] M. Bartholow, "Top 200 drugs of 2010", *Pharmacy Times*, Vol.77, No.5, pp.52, May 2011.
- [2] K. Kim, "The influencing factors associated with glycemic control among adult diabetes patients", *Journal of the Korea Academia- Industrial cooperation*

- Society*, Vol.16, No.5, pp.3284-3292, May 2015.
- [3] D. J. Kim, "The epidemiology of diabetes in Korea", *Diabetes & metabolism journal*, Vol. 35, No.4, pp.303-308, August 2011.
DOI: <https://doi.org/10.4093/dmi.2011.35.4.303>
- [4] J. Y. Jeon, S. H. Ko, H. S. Kwon, N. H. Kim, J. H. Kim, C. S. Kim, K. H. Song, J. C. Won, S. Lim, S. H. Choi, M. J. Jang, Y. Kim, K. Oh, D. J. Kim, B. Y. Cha, "Prevalence of diabetes and prediabetes according to fasting plasma glucose and HbA1c", *Diabetes & metabolism journal*, No.37, Vo.5, pp.349-357, Oct. 2013.
DOI: <https://doi.org/10.4093/dmi.2013.37.5.349>
- [5] A. J. Scheen, "Clinical pharmacokinetics of metformin". *Clinical pharmacokinetics*, Vol.30, No.5, pp.359-371, May 1996.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00003088-199630050-00003>
- [6] D. W. Kim, "Evaluation of Sustained-release Dosage Form with Novel Metformin Salts", *Journal of the Korea Academia-Industrial cooperation Society*, Vol.16, No.11, pp.7838-7843, November 2015.
DOI: <https://doi.org/10.5762/KAIS.2015.16.11.7838>
- [7] C. Garg, & V. Saluja, "Once-daily sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride based on an enteric polymer and chitosan", *Journal of pharmaceutical education and research*, Vol.4, No.1, pp.92, May 2013.
- [8] J. Ali, S. Arora, A. Ahuja, A. K. Babbar, R. K. Sharma, R. K. Khar, & S. Baboota, "Formulation and development of hydrodynamically balanced system for metformin: in vitro and in vivo evaluation", *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, Vol.67, No.1, pp.196-201, August 2007.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eipb.2006.12.015>
- [9] J. B. Park, "Development of Gastric Retentive Bi-layered Tablet using Floating Drug Delivery System", *Journal of the Korea Academia- Industrial cooperation Society*, Vol.16, No.11, pp.7549-7554, November 2015.
DOI: <https://doi.org/10.5762/KAIS.2015.16.11.7549>
- [10] S. Shep, S. Dodiya, S. Lahoti, & R. Mayee, "Swelling system: a novel approach towards gastroretentive drug delivery system", *Indo global journal of pharmaceutical sciences*, Vol.1, No.3, pp.234-242, March 2011.
- [11] A. K. Nayak, J. Malakar, & K. K. Sen, "Gastroretentive drug delivery technologies: Current approaches and future potential", *Journal of Pharmaceutical Education and Research*, Vol.1, No.2, pp.1, December 2010.
- [12] Y. H. Cho, J. H. Lee, & G. W. Lee, "Development and evaluation of gastro retentive floating matrix tablet containing valsartan solid dispersion", *Korean society for biotechnology and bioengineering journal*, Vol.31, No.4, pp.219-227, December 2016.
DOI: <https://doi.org/10.7841/ksbbj.2016.31.4.219>
- [13] R. Garg, & G. D. Gupta, (2008). "Progress in controlled gastroretentive delivery systems", *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 7(3), pp.1055-1066, September 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v7i3.14691>
- [14] B. N. Singh, & K. H. Kim, " Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention", *Journal of Controlled release*, Vol.63, No.3, pp.235-259, February 2000.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00204-7](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00204-7)
- [15] A. S. Matharu, M. G. Motto, M. R. Patel, A. P. Simonelli, & R. H. Dave, "Evaluation of hydroxypropyl methylcellulose matrix systems as swellable gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS)", *Journal of pharmaceutical sciences*, Vol.100, No.1, pp.150-163, January 2011.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.22252>
- [16] R. Mahalingam, B. Jasti, R. Birudaraj, D. Stefanidis, R. Killion, T. Alfredson, & X. Li, "Evaluation of polyethylene oxide compacts as gastroretentive delivery systems", *AAPS PharmSciTech*, Vol.10, No.1, pp.98-103, March 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-008-9182-1>
- [17] R. C. Mamajek, & E. S. Moyer, " Drug-dispensing device and method", US Patent 4,207,890, June 1980.
- [18] J. Urquhart, & F. Theeuwes, "Drug delivery system comprising a reservoir containing a plurality of tiny pills", US Patent 4,434,153, Feb. 1984.
- [19] Y. Cui, S. S. Kim, E. S. Park, & S. C. Chi, "Formulation of sustained-release matrix tablets of nifedipine", *Journal of Pharmaceutical Investigation*, Vol.32, No.2, pp.95-101, May 2002.
- [20] S. H. Seok, J. S. Choi, C. H. Hwang, & C. Y. Kang, "Enhanced dissolution rate of metformin HCl via GR-type tablet with PAA and HPMC", *Journal of Pharmaceutical Investigation*, Vol.38, No.1, pp.51-55, Jan. 2008.
- [21] V. N. Deshmukh, S. P. Singh, & D. M. Sakarkar, "Formulation and evaluation of sustained release metoprolol succinate tablet using hydrophilic gums as release modifiers", *International journal of pharm tech research*, Vol.1, No.2, pp.159-63, April 2009.
- [22] K. S. Ashutosh, D. Manidipa, R. J. V. L. N. Seshagiri, & S. D. Gowri, "New validated stability indicating RP-HPLC method for simultaneous estimation of metformin and alogliptin in human plasma", *Journal of Chromatography & Separation Techniques*, Vol.6, No.6, pp.1-6, Jun. 2015.
DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7064.1000293>
- [23] S. Mandal, B. Patel, A. Bose, G. Swamy, S. N. Pandit, & D. Goli, "Stability indicating assay method by HPLC for simultaneous estimation of Metformin and glipizide in bulk and pharmaceutical dosage form", *World Journal of Pharmacy Pharmaceutical Sciences*, Vol.4, No.6, pp.1410-31, May 2015.

- [24] K. J. Wadher, R. B. Kakde, M. J. Umeka, "Study on sustained-release metformin hydrochloride from matrix tablet: Influence of hydrophilic polymers and *in vitro* evaluation", *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, Vol.1, No.3, pp.157-163, July 2011.

원 권 연(Kwon Yeon Weon)

[정회원]



- 1989년 2월 : 경희대학교 일반대학원 약학과 (약학석사)
- 1999년 2월 : 경희대학교 일반대학원 약학과 (약학박사)
- 2006년 3월 ~ 2013년 8월 : (주)한독약품 중앙연구소장
- 2013년 9월 ~ 현재 : 대구가톨릭대학교 약학부 교수

<관심분야>

약물전달기술(DDS) 연구, 제형개발

김 세 기(Se Gie Kim)

[정회원]



- 1993년 2월 : 고려대학교 화학과 (이학학사)
- 2001년 8월 : 대구한의대학교 일반대학원 향장과학 (이학석사)
- 2010년 8월 : 대구한의대학교 일반대학원 화장품약리학과 (화장품약리학박사)
- 2002년 1월 ~ 2013년 8월 : ㈜이지함화장품 연구소장
- 2013년 9월 ~ 현재 : 대구가톨릭대학교 제약공학과 교수

<관심분야>

제형개발, 화장품개발