

# 위 체류 약물전달시스템의 개발 동향 및 전망

## Current Status and Perspective of Gastro Retentive Drug Delivery System

조영호, 이준우, 김해진, 신민혜, 이계원(건양대학교)

### 차 례

1. 서론
2. 위 체류 약물전달시스템
3. 국내외 특허동향
4. 개발 사례 및 동향
5. 결론 및 전망

■ keyword : 위체류약물전달시스템, 팽윤시스템, 생접착시스템, 부유시스템

## 1. 서론

미래학자들은 앞으로 한 세기가 지나면 평균수명이 120세로 늘어나 지금의 70~80세 노인들은 그 때에는 노인으로 분류되지 못하는 현상이 발생할 것으로 전망하고 있다. 이러한 평균수명의 연장은 약의 발달이 가장 크게 이바지하고 있다. 과거에 있어 이러한 약의 발전 과정은 효과의 입증과 부작용 등에 대한 안전성이라는 두 가지 측면을 확인해 왔다. 그러나 기본적인 의식주가 해결되고 먹고 사는 것이 풍족해지면서 점점 더 높은 삶의 질을 추구하게 되었으며 이러한 추세에 맞추어 현대에는 약의 효과 및 안전성과 더불어 약의 복용 편의성 또한 중요한 약의 선택 기준이 되고 있다. 따라서 현대의 많은 연구자들은 적용이 편리하고 약리효과가 최적으로 발현될 수 있는 약물전달시스템 개발에 관심을 가지고 노력하고 있다. 특히 약물을 서서히 방출시켜 약의 복용횟수를 줄여 주는 '서방성 약물 전달시스템 (Sustained Released Drug Delivery System)' 기술은 1970년대 처음 연구된 이래로 약물의 흡수와 관련된 제제기술의 진화는 급속한 발전을 이루고 있다. 최근에는 약물의 봉해 시간을 지연시키는 단순한 서방성 약물전달시스템에서 벗어나, 약물을 소장 상부에서 최대한 흡수시키기 위한 시스템이 성과를 보이고 있으며 '위 체류 약물전달시스템 (Gastro-Retentive Drug Delivery System: 이하 GRDDS로 약함)'도 그들 중 하나이다. 특히 1997년에 미국 FDA의 최종 승인을 받은 Bristol-Myers Squibb

사의 당뇨병 치료제인 Glucophage XR의 개발 이후 흡수창이 좁은 약물들에 대한 연구가 더욱 활발히 진행되고 있다.

따라서 본 연구에서는 위 체류 약물전달시스템 (GRDDS)의 기술적인 개발 방법과 제제학적인 고찰 및 국내외 특허 동향을 알아봄으로써 GRDDS의 전망에 대해 알아보려고 하였다.

## 2. 위 체류 약물전달시스템(Gastro Retentive Drug Delivery System : GRDDS)

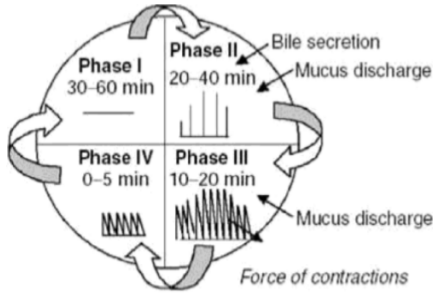
### 2.1 위의 생리적 특징

GRDDS에 약물을 적용하기 위해서는 적용 부위에 대한 이해가 중요하다고 할 수 있다.

위는 음식을 저장하고 섞어서 십이지장으로 보내주는 기능을 가지고 있다. 위의 끝과 대장의 첫 부분은 위 유문에 의해 연결되어 있으며 밸브 방식으로 최대 12.8±7mm까지 열릴 수 있어 이 크기 이상이어야 머무를 수 있다. 위에 머무는 동안 위액의 양은 최소 25~50ml이고 일반적으로 공복시의 pH는 1.5~2이지만 음식을 먹으면 2~6으로 변하다가 위액이 분비되면서 곧 회복되게 된다.

또한 공복시에 어떤 제형은 위머무름 시간(Gastric Retention Time, GRT)이 1~2.5시간이지만 음식물 특히 지용성 음식을 섭취하게 되면 증가하게 된다.

음식물은 Migrating Myoelectric Complex(MMC) cycle이라는 특수한 위 운동 패턴에 의해 장으로 넘어가게 된다. MMC는 다음과 같은 4개의 phase로 분류된다 [그림1].



▶▶ 그림 1. MMC Cycle

MMC cycle은 2~3시간동안 반복되며 음식물을 섭취하면 5~10분 후에 motor activity가 시작되어 위에 음식물이 남아 있는 동안 지속되므로 음식물을 많이 섭취할수록 늘어나게 된다.

## 2.2 위 체류 약물전달시스템

GRDDS는 약물을 복용한 후 약물이 일정 시간(12~24시간) 동안 위장에 머물면서 약물을 지속적으로 방출하도록 설계되어 소장 상부에서 약물의 흡수를 극대화시키는 시스템으로 현재까지 알려진 좁은 영역의 흡수창을 가지고 있는 약물의 흡수와 관련된 경구용 약물전달 시스템으로는 가장 진보된 기술로 인정받고 있다[1].

GRDDS는 장시간 동안 약물의 방출을 제어할 수 있기 때문에 투여빈도를 줄여 환자의 복약 순응도를 향상할 수 있을 뿐만 아니라 지속적인 약물 방출로 혈장 약물 농도가 유지되므로 간 초회 통과를 하거나 짧은 반감기를 가지는 약물들의 생체이용률을 향상할 수 있다. 특히 위에서만 용해하는 약물의 경우 지속적으로 약물을 방출시켜 흡수를 높여 생체이용률을 향상시킬 수 있고 위에 대한 자극이 감소되는 장점을 가지고 있다[2].

이러한 장점을 가지고 있음에도 불구하고 GRDDS는 위에 병리적 변화를 일으키거나 위의 환경에서 불안정한 약물들은 적용할 수 없다. 또한, 체류시키는 방법에 따라 몇 가지 제한점을 가진다.

팽윤시스템을 적용한 정제는 위가 비워지기 전에 빠른 속도로 최대 팽윤을 이루어져 위에 머물러야 하지만 무산증 환자의 경우 정상적인 사람에 비해 위산이 부족해

위액의 pH가 높아 약물이 팽윤하는 시간에 영향을 받을 수 있다.

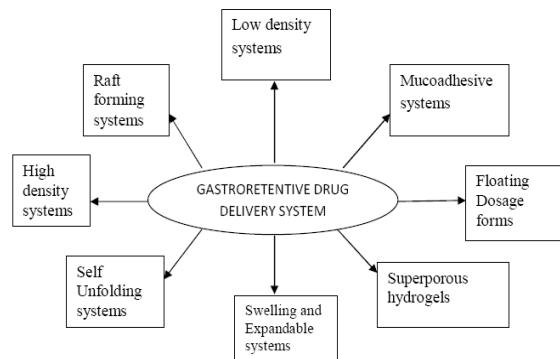
생접착성시스템을 적용한 정제는 위 속 산성 환경과 재생력을 가진 위장 벽의 점액에 의해 접착력이 감소해 체류시간이 감소할 수 있다. 그러므로 완전히 팽윤 되지 않거나 접착부에서 떨어져 약물이 유문을 통해 방출될 경우 GRDDS의 효과를 기대할 수 없다.

부유시스템은 부유하여 효율적으로 효과를 발휘하기 위해서는 많은 양의 위액이 필요하므로 처방 시 많은 양의 물을 먹을 것을 권하고 있다. 또한 제형의 크기가 충분히 커지지 않았을 때 수면과 같이 누워있는 자세에서는 수축과에 의해 씻겨 내려갈 수 있으므로 자기 전에 복용해야 된다.

음식도 중요한 인자로서 음식이 존재하면 음식과 제형의 emptying time을 연장시킬 수 있으므로 음식물과 같이 복용하는 것이 좋다.

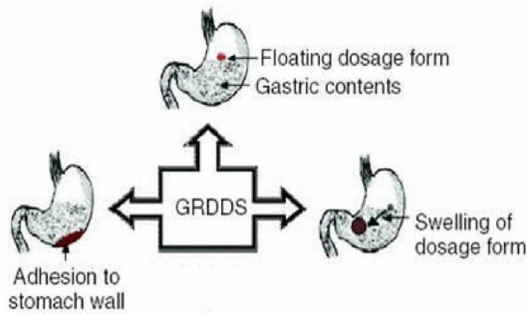
따라서 GRDDS의 성공적인 개발을 위해 가장 중요하고 기본적인 요구사항은 위의 생리학적인 특징에 관한 이해와 시스템의 물리적 온전함이라고 할 수 있다.

## 2.3 GRDDS의 세부적 분류



▶▶ 그림 2 .약물을 위에 체류시키는 방법

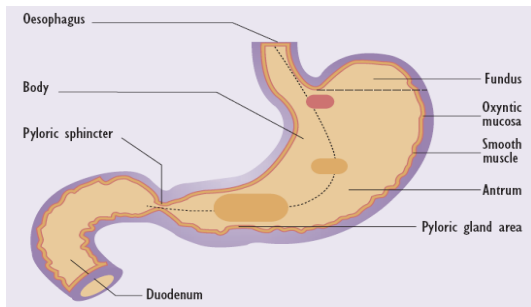
GRDDS는 약물을 위에 체류시키는 방법에 따라 세부적으로 그림 2와 같이 8가지의 방법이 있다고 알려져 있다[2]. 이 중에서 가장 많이 연구되고 적용되어지는 방법은 그림 3과 같이 약물을 위 내에서 부풀려 유문을 통과하지 못하도록 하는 팽윤시스템(Swelling system), 약물을 위벽에 부착시키는 ‘생접착성시스템(Bio-adhesive system)’, 그리고 부력에 의해 약물을 위액에 띄워 체류시간을 증가시키는 ‘부유시스템(Floating system)’의 세 가지를 들 수 있다.



▶▶ 그림 3. 부유, 팽윤 및 생접착성 시스템

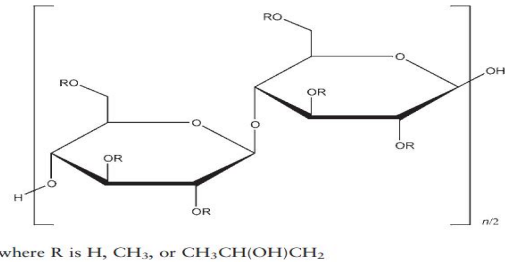
### 2.3.1 팽윤시스템(Swelling system)

팽윤시스템은 가장 보편화 된 시스템으로서 팽윤성 폴리머와 약물을 혼합하여 급속히 팽윤되게 하여 위 유문을 통과하지 못하도록 하여 위액에서 지속적으로 약물을 방출시키는 방식이다[그림 4]. 최초로 GRDDS를 적용하여 FDA 승인을 얻은 Bristol-Myers Squibb사의 Glucophage XR이 대표적인 예이다.



▶▶ 그림 4. Illustration of the Transit of the Superporous Hydrogel

팽윤 시스템을 성공적으로 개발하기 위해서는 먼저 다음과 같은 세 가지 조건을 만족해야 한다. 즉 첫째, 충분한 경구 섭취를 가능하게 하는 작은 축소 구성이 이루어져야 하며 둘째, 충분히 팽윤 되어 위를 통과하지 않고 지속적으로 약물이 방출되어야 하고 셋째, 약물 방출이 끝난 이후에는 정제가 위액에 녹아야 한다. 이를 해결하기 위해서는 폴리머의 선택이 중요하다고 할 수 있다. 이러한 목적으로 주로 사용되는 폴리머는 Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (이하 HPMC로 약함) 2910과 2208이다[그림 5]. 많은 양의 폴리머가 약물의 겉면을 둘러싸면 약물이 확산을 통해 이동하는 거리가 멀어져서 농도 기울기가 작아지고 약물 방출속도가 늦어져 서방출이 가능해질 수 있다[5].



where R is H, CH<sub>3</sub>, or CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>

▶▶ 그림 5. Swelling polymer(Hypromellose, HPMC 2910 / 2208)

그러나 이러한 세가지 조건을 충족한다고 해도 다음과 같은 경우에는 시스템 개발에 실패할 수도 있다.

첫째, 목적하는 크기의 팽윤은 이루어졌으나 약물의 방출 조절에 실패하거나 약물의 방출 조절에만 신경을 쓰다 팽윤 후, 그 형태가 급속히 붕괴 되는 경우가 가장 많이 발생할 수 있다.

둘째, 팽창에 따른 비중 감소로 인해 팽윤시스템 내에서 지속적으로 부유하게 되면 정제와 위액의 접촉면이 감소되어 목적하는 약물 방출이 이루어지지 않을 수 있다.

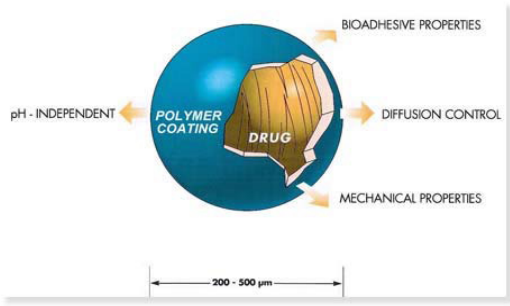
셋째, 사용하는 폴리머의 결합구조 차이에 따라 위액이 흡수되는 정도의 차이가 발생할 수 있다. 즉 그물의 형태가 촘촘할 경우에는 팽윤 후 형태가 소실되면서 약물의 방출이 조절되게 되지만, 덜 촘촘할 경우에는 팽윤 후 결합구조의 틈으로 내부의 약물이 계속 방출되게 되면서 방출이 제대로 조절되지 않는다. 위 유문을 지속적으로 통과하지 못하도록 설계하기 위해서는 연쇄 결합형태가 촘촘한 폴리머를 선택하는 것이 유리하다고 할 수 있으나, 모든 약물에 이러한 원리가 적용된다고 보기는 어렵다.

따라서 시스템의 개발에 성공하기 위해서는 팽윤 후에 약물의 방출 조절을 위한 팽윤성과 방출속도의 적절한 조화가 가장 중요하다고 할 수 있으며 이를 위해서는 정제의 붕괴, 형태가 유지되는 시간 및 pH와의 관계를 잘 관찰해야 한다.

### 2.3.2 생접착성시스템(Bio-adhesive system)

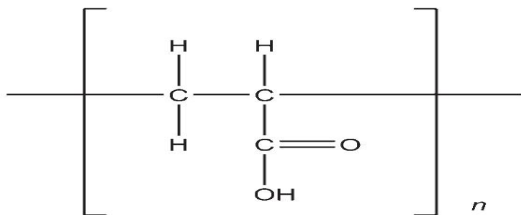
생접착성시스템은 약물이 위벽 또는 상피 세포에 부착되어 약효를 발휘하는 시스템으로 제제 외곽 층의 지속적인 수화 또는 전단작용으로 접착력이 약해질 때까지 위장 내에 체류하도록 하는 방식이다.

Fimeal Tech사에서 개발한 Micropump system이 대표적인 예이다[그림 6].



▶▶ 그림 6. Micropump system

생접착성시스템은 경구 투여된 후에 약물이 체액을 흡수하여 외곽 층이 위 점막 또는 점액층에 접착할 수 있게 점성이 있는 접착성 폴리머를 적용하여 설계된다. 주로 사용하는 폴리머로는 점막과 끈기있는 결합을 생성하여 강한 접착력을 가지게 되는 Carbopol이 있다[그림 7].



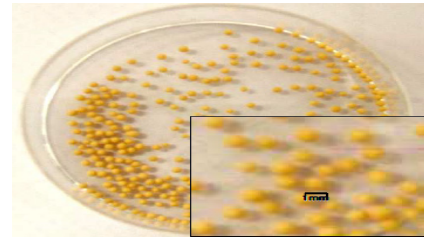
▶▶ 그림 7. Mucoadhesive polymer (Carbopol)

Carbopol은 점도에 따라 941, 934, 940이 있는데 그 중에서 940은 넓은 pH 영역과 적은 농도에서 점증 효과가 우수하여 강한 생접착성을 나타내므로 가장 널리 사용되고 있다.

이와 같이 생접착성 시스템에서 가장 중요한 점막 부착력은 제형의 크기나 위 내용물의 변화 및 점액 분비에 영향을 받아 약물의 재현성에 문제를 일으킬 수 있으므로 개발과정에서 충분히 고려되어야 한다. 즉 제형의 무게가 커서 점막에 부착할 수 있는 능력을 초과하게 되면 점막으로부터 떨어질 수 있으므로 적용할 수 있는 제형의 크기는 제한적일 수밖에 없다. 또한 위 내용물의 변화 및 시간의 흐름에 따른 위벽에서의 점액분비 등에 의해 부착력의 감소도 발생할 수 있다.

그러므로 생접착성 시스템은 정제와 같이 상대적으로 무거운 제형에는 적용이 어렵고, 크기가 작아 제형 하나 하나의 무게가 상대적으로 작은 과립제나 core seed에 접착성 폴리머를 코팅한 펠릿에 많이 적용되어지고 있다 [그림 8]. 왜냐하면 펠릿은 정제에 비해 방출면적이 상대

적으로 넓기 때문에, 약물의 절대적인 흡수량도 많아질 수 있으며, 투여되는 펠릿의 수를 통하여 흡수량을 조절하기에는 유리하기 때문이다[6].

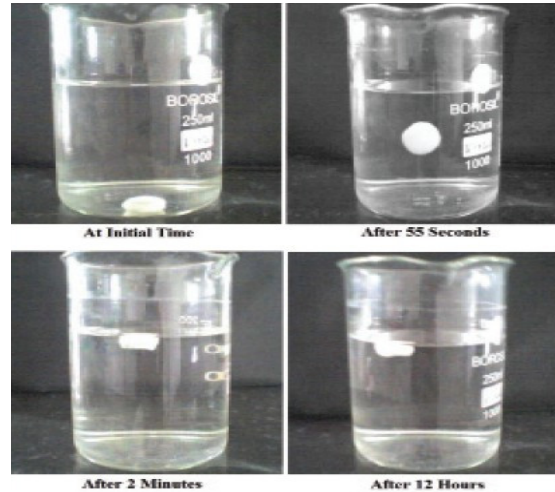


▶▶ 그림 8. Coated pellet with adhesive polymer

### 2.3.3 부유시스템(Floating system)

부유시스템은 발생 되는 기포(주로 CO<sub>2</sub>)에 의해 제형의 밀도를 저하함으로써 위 내부의 위액 상단부에 부유하도록 설계된 시스템이다[그림9][7].

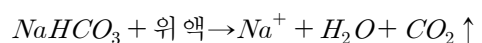
Helicobacter pylori 감염 치료에 사용되는 메트로니다졸(metronidazole)을 부유층, 서방출층, 속방출층의 다층 구조로 제형을 설계한 정제가 대표적인 예이다.



▶▶ 그림 9. 부유시스템을 이용한 정제의 시간에 따른 부유 양상

일반적으로 부유시스템은 흡수창이 좁은 영역의 약물에도 적용할 수 있지만, 위 내부의 국소적인 치유를 목적으로 하는 경우에 더 많이 적용하고 있다.

이 시스템에서는 투여된 탄산염에 의해 발생하는 CO<sub>2</sub>의 양을 통하여 부유 시간을 조절하게 된다. 이때 기포는 다음과 같은 반응으로 발생하게 된다.



이 때 기포가 많이 발생하면, 발생한 공극으로 다량의 수분이 유입되어 제형이 붕괴될 수 있으며 기포의 발생이 부족하면 부유가 되지 않을 수 있다. 또한 제형이 너무 견고하게 설계될 경우에는 위액과 탄산염의 접촉이 차단되어 기포 발생이 원활하지 않을 수 있다.

따라서 폴리머와 탄산염의 비율을 잘 조절하여 적당한 경도를 가질 수 있도록 설계해 주어야 개발에 성공할 수 있다.

## 2.4 GRDDS 적용 약물

위장관은 해부학, 생화학적 환경, 미생물, 수송의 표현, 흡수 특성이 다른 여러 개의 영역으로 구성되어 있다.

위장관 안에서 제형으로부터 약물의 방출은 화학/ 효소/ 세균의 분해, 흡수(수동 또는 능동), 침전, p-glycoprotein 펌프에 의한 유출 및 CYP 450 효소에 의한 대사를 포함하여 동시에 발생할 수 있는 여러 가지 과정이 있다[2]. 이러한 위장관 내에서 약물 방출의 특징을 고려하였을 때 GRT를 늘리면 적합한 약물들은 [표 1]과 같다.

표 1. GRDDS에 적합한 약물

약물	예
정상적인 결장 미생물을 방해하는 약물	Antibiotics against <i>Helicobacter pylori</i>
낮은 용해성을 갖는 약물	Diazepam Chlordiazepo Verapamil
소화관의 좁은 흡수창을 갖는 약물	DOPA, Furosemide p-aminobenzoic acid Riboflavin
장자 또는 결장에서 불안정한 약물	Captopril, Metronidazole Ranitidine HCl
위에서 활성하는 약물	Misoprostol Antacids

일반적으로 용해도가 낮은 약물은 GRT를 증가시킬 때 더 높은 용해율을 가질 수 있다. 정상적인 결장의 미생물을 방해하는 약물을 위 내에 체류시키면 미생물을 보호할 수 있으며 소장에서 거의 흡수하지 못하거나 소장의 상부에서 흡수하는 좁은 흡수창을 갖는 약물을 위 내에 체류시킴으로써 장시간 동안 소량을 약물을 계속 보내주면서 흡수율을 높일 수 있게 된다. 또한, 생체이용률이 낮고 반감기가 짧은 약물을 위 내에 체류시킴으로써 생체이용률을 높일 수 있다[8].

실제 개발되어 시판되고 있는 약물은 Diazepam(호프

만-라로쉬, Valrelease정<sup>®</sup>)과 Misoprostol(화이자, Cytotec정<sup>®</sup>)이 대표적이라 할 수 있다.

위 환경에 불안정하거나 산에서 낮은 용해성을 보이는 약물, 위 점막에 자극을 주는 약물은 위 내에 체류시키는 것은 부적합하다고 할 수 있다[표 2].

표 2. GRDDS에 적합하지 않은 약물

약물	예
위 환경에서 불안정한 약물	Erythromycin
산에서 낮은 용해성을 보이는 약물	Phenytoin
초회통과대사를 통과하는 약물	Nifedipine
위 점막에 자극을 줄 수 있는 약물	-

중추신경계 약물(파킨슨병, 간질, 알츠하이머 및 편두통), 항바이러스 약물(HIV, 포진 및 간염) 및 특정 항생제, 항고혈압 약물, GI 감염의 치료를 위한 제2형 당뇨병에 사용하는 항당뇨병제 및 위 효소보충제 등을 포함한 약물은 GRDDS를 이용하면 많은 기대효과가 있을 것으로 사료되어진다.

## 3. 국내외 특허 동향

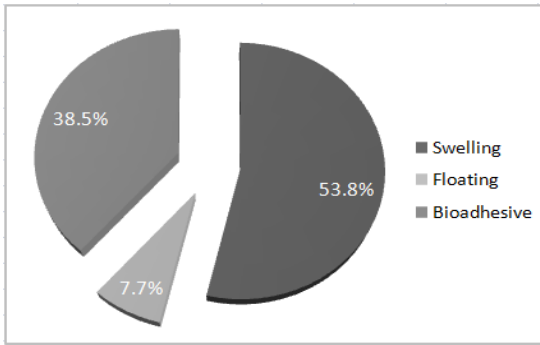
### 3.1 국내 특허동향

1976년 로슈사에서 최초로 부유시스템 특허를 출원한 이래 국내에서는 지난 40여 년간 GRDDS 관련 특허출원은 총 52건이었다. 1980년대까지 5건에 불과하였던 출원이 1990년대 이후 급격히 증가하여 불과 20년 사이에 9배 이상 증가되고 있는 추세이다.

이 중 내국인은 총 15건(29.4%), 외국인은 총 36건(70.6%)으로서 내국인에 비해 외국인이 2배가량 많이 출원하고 있다. 국내에서는 시스템의 개발보다는 성분을 변화시킨 출원이 일반적이어서 아직 GRDDS의 독창적 기술개발은 외국인의 출원이 주를 이루고 있다고 할 수 있다.

국내 출원 동향을 세부 적용기술의 특징으로 분류할 때 팽윤시스템 관련 특허출원이 53.8%(28건), 부유시스템 관련 특허출원이 7.7%(4건), 생접착성시스템 관련 특허출원이 38.5%(20건)으로 주로 팽윤시스템 기술 개발에 집중되어 있다는 것을 알 수 있다[그림 10]. 현재 CJ, 위더스, 유한양행, 셀트리온, 태평양과 같은 국내에 많은 제약회사가 팽윤성 위 체류 약물인 Metformin을 시판하

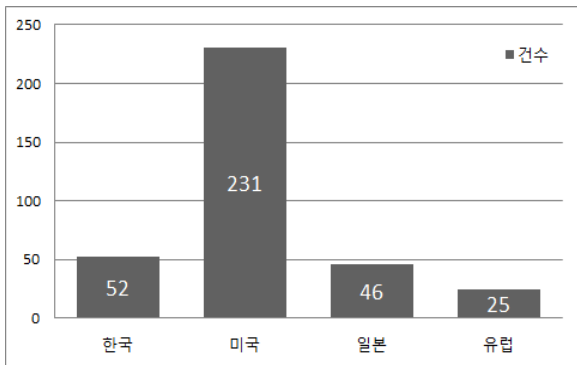
고 있다.



▶▶ 그림 10. 국내 GRDDS 세부기술적용에 따른 출원 비율

### 3.2 국외 특허동향

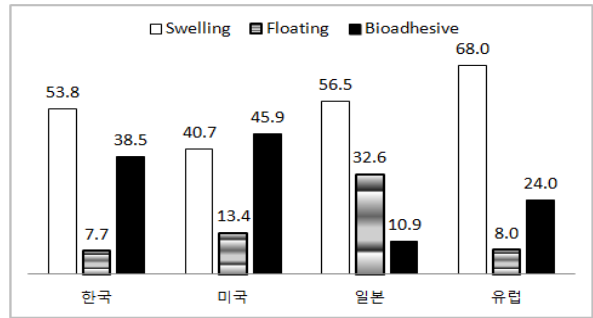
국외의 GRDDS 관련 특허출원은 미국 231건, 일본 46건 그리고 유럽 25건의 순으로 미국에서 가장 많이 개발되고 있는 것으로 나타났다[그림 11].



▶▶ 그림 11. 주요 국가 특허형태별 GRDDS 관련 특허 건수

특히 미국, 일본 및 유럽의 출원 동향을 세부적용기술 특징으로 분류하면 각각 팽윤시스템의 경우 94건(40.7%), 26건(56.5%) 및 17건(68.0%), 부유시스템은 31건(13.4%), 15건(32.6%) 및 2건(8.0%), 생접착성시스템은 106건(45.9%), 5건(10.9%), 및 6건(24.0%)이었다. 일본과 유럽은 국내의 경우와 마찬가지로 팽윤시스템에 개발이 집중되어 있으나 가장 많은 개발을 하고 있는 미국에서는 팽윤시스템보다 오히려 생접착성시스템의 개발로 연구동향이 바뀌고 있어 위에 부착시키는 기술이 많이 향상되고 있음을 알 수 있다. 또한 위체류 기술 중에서도 가장 오랜 역사를 가지고 있는 부유시스템은 적용할 수 있는 제형의 크기에 영향을 받을 수 있는 단점을 지니고 있어 대부분의 국가에서 특허출원은 미미한 수준

에 머무르고 있었다[그림 12].



▶▶ 그림 12. 주요 국가의 GRDDS 관련 세부적용기술별 출원비율

미국 내 대표적인 체내리사인 DepoMed, Inc.가 6건(팽윤시스템)으로 가장 많이 출원하였으며, 연구기관인 Brown University Research Foundation이 5건(생접착성 시스템), DDS 전문기업인 Alza Corporation이 4건(팽윤시스템)으로 비교적 많은 출원을 하였다. 특히 DepoMed, Inc.는 유럽과 일본에도 각각 5와, 8건의 출원을 하여 GRDDS 기술개발에 상당한 노력을 기울이고 있음을 알 수 있다.

일본에서도 오노약품, 다케다 약품, 야마노우치 제약, 메이지 유업 등에서 10건을 출원하였으며, 약 21.7%의 자국 기업 출원율을 나타내어 국내 출원 건에서 내국인이 차지하는 출원 건수(29.4%)와 비슷하였다.

미국, 유럽, 일본에서 GRDDS 관련 출원 기업들은 거대 다국적기업보다는 Depomed, Inc. Teva Pharmaceuticals, Sun Pharma, Ranboxy 등의 체내리사 전문기업과 Alza Corporation과 같은 DDS 기술개발 전문기업이 주 출원기업으로 나타났다[7].

### 4. 개발 사례 및 동향

GRDDS를 적용해 상용화된 제품은 1999년 미국 FDA의 승인을 받고 시판 중인 '팽윤시스템(Expansion(Swelling) system)'을 적용한 Bristol-Myers Squibb사의 당뇨병 치료제인 Glucophage XR(성분명: Metformin HCl)이 최초이며, 이후 동일 성분의 GRDDS 적용 제품들이 인도의 Depomed사 등에서 개발됐고, 국내에서도 Generic 개발이 완료된 상태에 있다.

'위 체류 약물전달시스템을 이용한 경구용 방출 제어형 레바미피드 함유 이층정 제제', '난용성 약물을 함유하는



팽윤성 위 체류 정제 조성물' 등을 대표적이라 할 수 있다. GRDDS를 이용한 경구용 방출 제어형 레바미피드 함유 이층정 제제'는 서방부와 속방부로 구성되어 있다. 서방부에는 레바미피드, 팽윤성 폴리머 및 결합제를 포함하고, 속방부에는 레바미피드, 부형제, 붕해제 및 결합제를 포함하도록 설계되어 있어 약물의 초기 방출을 빠르게 함으로써 레바미피드의 국소 흡수를 증진하고 혈중 농도를 유지할 수 있다는 장점이 있다[10]. 또한 '난용성 약물을 함유하는 팽윤성 위 체류 정제 조성물'은 난용성 약물인 베타-라파촌의 용해도를 개선한 팽윤성 위 체류 정제는 기존보다 팽윤성, 용출 특성 및 기계적 강도가 개선되어 생체 이용률을 크게 향상할 수 있으며, 적절하게 팽윤 되어 우수한 용출 특성을 나타내고, 위 운동에 견딜 수 있는 충분한 기계적 강도를 나타내는 장점이 있다고 할 수 있다[11].

현재에는 팽윤시스템이 가장 많이 개발되고 있으나 최근 팽윤성을 이용한 부유시스템 개발과 같이 두 가지 이상의 시스템을 접목한 개발이 주목받고 있다. 즉 Cefpodoxime Proxetil(CP)과 같이 위액과 장액에서 용해가 잘 안 되는 난용성 약물을 먼저 고체분산체로 제조하여 가용화한 후 GRDDS를 이용하여 위 내부에 부유시켜 생체 이용률을 높이고자 하였다[12].

## 5. 결론 및 전망

인간의 평균수명은 지속해서 연장되고 있고 이러한 평균수명에는 약의 발달이 가장 큰 공헌을 했다고 할 수 있다. 과거에는 약의 개발 주요점은 질병의 치료였으나 삶의 질이 풍요로워지면서 질병의 치료뿐만 아니라 복용의 편의성도 중요한 약의 선택기준이 되고 있다. 이러한 관점에서 봤을 때 GRDDS의 개발은 매우 반가운 일이다. 실제로도 GRDDS가 적용된 Glucophage XR이 상용화된 이후에 미국 내에서는 GRDDS가 적용된 수많은 약품이 FDA에 허가를 받고 시판 중이며 국내에서도 계속해서 GRDDS를 적용한 사례들이 증가하고 있다.

GRDDS를 포함한 약물전달시스템의 세계 시장 규모는 2001년에 약 190억 달러 정도이던 것이 2013년 1,223억 달러를 형성했을 뿐만 아니라 2017년에는 1,984억 달러 규모가 도달할 것이라고 예상하고 있으며, GRDDS를 적용한 당뇨병치료제인 메트포르민(Metformin HCl)의 시장규모만도 올해 약 19억달러 규모로서 10년간 연평균

8.2%의 성장을 할 것으로 예상하고 있어 장기 복용이 필수적인 순환기계 질환 치료성분들에 확대 적용할 경우 향후 GRDDS의 시장규모는 더욱 더 커질 것으로 예상할 수 있다.

신약 개발을 위하여 일반적으로 제약 산업에서는 약 3~6억 불의 막대한 비용과 10~15년의 긴 기간이 소요되는 데 반하여 GRDDS를 포함한 약물 전달 시스템의 개발을 통한 개량 신약의 개발은 안전성과 유효성이 입증된 기존 약물을 사용함에 따라 약 0.5억 불의 상대적으로 적은 개발비용과 3~5년의 짧은 기간을 투자하여 고부가가치의 의약품 개발할 수 있다. 따라서 GRDDS는 자본과 인프라가 취약한 국내 제약기업들 또한 도전해볼 수 있는 고부가가치 전달 시스템 중의 하나라고 사료된다.

## 참고문헌

- [1] Gastro-retentive drug delivery system, pp. 8-26, 2008년
- [2] S. Shep, S. Dodiya, S. Lahoti, R. Mayee, Swelling System: A Novel Approach Towards Gastroretentive Drug Delivery System, Indo-Global Journal of Pharmaceutical Sciences, 1(3), pp. 234-242, 2011년
- [3] 대한민국약전 제10개정, '히프멜로오스 Hypromellose' 항목, 식품의약품안전청, 2012년
- [4] Siepmann, J. et al. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Advanced Drug Delivery Reviews, 48, pp.139 - 157, 2001년
- [5] 약학정보원, 'Hypromellose' 성분을 포함하는 의약품
- [6] J. E .Lee, Pharmacokinetic Study of Gastroretentive Metformin Pellet s& Glucose-Lowering Effect in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats, Sookmyung Women's Univ., 2006년
- [7] 위체류 약물전달시스템의 기술 및 특허동향, 특허청 pp. 9-11, 2008년
- [8] S. Chaturvedi, Gastroretentive drug delivery system, International Journal of Applied Pharmaceutical sciences and Bio Medical Sciences, 1(2), pp. 160-180, 2012년
- [9] 난용성 약물제어 약물전달 시스템 개발 기술, 특허청 pp. 58-62, 2006년
- [10] 위체류 약물 전달시스템을 이용한 경구용 방출제어형 레바미피드-함유 이층정 제제 및 그 제조방법, 1012770210000, 특허청, 2010년

[11] 난용성 약물을 함유하는 팽윤성 위체류 정제 조성물, 1020140052542, 특허청, 2012년  
 [12] N. Sharma, N. Jain, S. Ck, S, Jain, Formulation and evaluation of gastri retentive floating tablets containing cefpodoxime proxetil solid dispersions, *Int J Curr Pharm Res*, 4(4), pp. 82-87, 2012년

**저자 소개**

● 조 영 호(Yong-Ho Cho)



- 1991년 2월 : 대구대학교 생물공학과(공학사)
- 1993년 2월 : 건국대학교 축산대학원(농학석사)
- 2004년 2월 : 대구대학교 생물공학과(공학박사)
- 2007년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 부교수

<관심분야> : 기능성 화장품 소재 및 화장품 개발, 피부 면역 증진 소재 및 제형 개발, 난용성 생리활성 물질의 가용화 기술 및 제제 개발

● 이 준 우(Jun-Woo Lee)



- 2009년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 제약생명공학과 재학

<관심분야> : ODF를 이용한 제형변화 및 제제 개발

● 김 해 진(Hae-Jin Kim)



- 2012년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 제약생명공학과 재학

<관심분야> : SMEDDS를 이용한 난용성 약물의 용출 향상 연구 및 제제 개발

● 신 민 혜(Min-Hye Shin)



- 2012년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 제약생명공학과 재학

<관심분야> : GRDDS를 이용한 제제 개발

● 이 계 원(Gye-Won Lee)



- 1989년 2월 : 충남대학교 약학대학(약학사)
- 1992년 2월 : 충남대학교 약학대학(약학석사)
- 1995년 8월 : 충남대학교 약학대학(약학박사)
- 2002년 3월 ~ 현재 : 건양대학교 부교수

<관심분야> : 약물 전달 시스템(DDS), NLC 약물의 가용화 및 나노제제 기술, Method validation development