

## 삼투정을 이용한 약물전달기술 특허의 진화과정

이해방<sup>†</sup> · 이동현\* · 강복기\* · 정상영 · 강길선\*

한국화학연구원 생체의료고분자팀, \*전북대학교 고분자공학과

(2002년 8월 16일 접수 · 2002년 9월 24일 승인)

### Evolution of the Patent for Osmotic Drug Delivery

Hai Bang Lee<sup>†</sup>, Dong Hun Lee\*, Bok Ki Kang\*, Sang Young Jeung and Gilson Khang\*

Biomaterials Laboratory, Korea Research Institutes of Chemical Technology, P.O.Box 107 Yusung, Daejeon 305-600, Korea

\*Department of Polymer Science and Technology, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea

(Received August 16, 2002 · Accepted September 24, 2002)

**ABSTRACT**—Such osmotic drug delivery systems are based on osmosis, the diffusion of water transversely from a medium with a low osmotic pressure to a medium with a high osmotic pressure for the controlled delivery of active agents. In this review, U.S. Patents on osmotic drug delivery analyze 261 patents until December 2001. These devices form now a major market of drug delivery products. Because of their advantage and innovate idea, it appears that the future of oral drug delivery market in Korea is promising.

**Key words**—Osmotic drug delivery, Osmosis, Patent

지난 30여년간 삼투압을 이용한 약물전달관련 특허가 2001년까지 약 3,200여편 등록되어 있다. 최초의 아이디어는 1955년에 Rose-Nelson에 의하여 목초지의 소와 양등에 구충제를 장기간 복용시킬 목적으로 제안되었으나 이 기본원리를 이용한 특허는 실용화에 미치지 못하였다. 그러나 1970년대와 1980년대에 걸쳐서 Alza사의 Theeuwes등에 의하여 최초의 개념을 계속 발전시키고 단순화시켜 이 분야의 발명과 개발을 주도해왔다. 니페디핀을 응용하여 제조한 상품은 '96년 현재 3조원 (25억불)의 매출을 달성하고 있으며, 이는 지난 45여년 동안 삼투정의 지속적인 개발과 실용화가 공학을 바탕으로 한 발명이 어떻게 사회 및 산업에 파급효과를 나타내는 것인가를 보여주는 하나의 대표적인 예이다.

## 서 론

지금까지 수많은 기술들이 약물방출제어 전달기술로서 사용되어 왔다. 그중 하나로써 약물을 전달시킬 수 있는 에너지원인 삼투압을 이용한 기술은 매우 흥미로운 것이다.<sup>1-6)</sup> 수많은 논문에서 삼투압 개념하에서 약물의 방출제어에 대하여 설명하고 있다. 그러나 대부분의 관련 정보는 타 연구분야와는 달리 발표된 논문의 수가 극히 적은 반면 특허에 많

은 수가 포함되어 있으며 특허 내에 설명되어 있는 정보들도 대부분의 많은 연구자들이 정확한 내용을 이해하기가 난해하다.<sup>7)</sup> 왜냐하면 특허는 쓰여지는 방식에 따라 매우 읽기가 어렵게 쓰여지고 있으며 또한 이를 분석하고 판단하기가 매우 어렵다. 특허는 창의력과 중요한 정보의 근원으로 사용되는 면에서는 별로 중요하게 인용되지 않기 때문이다. 따라서 본 고에서는 삼투정을 이용한 발명특허의 진화과정을 살펴보기 위하여 2001년까지 등록된 삼투압펌프 관련 특허 3,200여편중 중요한 특허 약 300여편에 대하여 고찰하였고 이들을 Table I에 분류하였다. Tables II-XV에서 특허 분류 시 첫 번째 숫자는 특허가 발행된 연도를 말하며 그 다음의 숫자는 분류된 분야에서 발행된 특허의 순번이다. 그리고 \* 표는 중요 또는 많은 정보가 있는 특허를 의미한다.

삼투압을 이용한 특허분야는 단연 Alza사가 주도하고 있으며, 현재 시장에서 삼투압을 기본으로 하여 출시된 상품을 비롯하여 분석된 특허의 90%가 이 회사에 속해있다. 상품 Oros<sup>®</sup>는 경구투여용 정제로서 기관지확장제인 살부타몰과 혈압강하제인 니페디핀에 응용된 대표적인 예이다.<sup>8-11)</sup> 니페디핀은 미국에서 Procardia XL<sup>®</sup> 이라는 상표명 (Pfizer사)으로 시판되고 있으며, 영국과 프랑스 등 유럽국가들과 아르헨티나, 브라질 등의 남미 등지에서는 Adalat<sup>®</sup> (Bayer사)로 상품화되어 있는 약물이다. 또한 '96년도 세계 주요 약품 중 매출액 25억불로서 랭크 7위인 약품이다. 대부분의 상용화에 핵심적인 특허가 특허기간이 만료되었거나 또는 수년 내 특

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 042)860-7220, E-mail : hblee@kriect.re.kr

**Table I—Classification of osmotic drug delivery systems**

Category	No. of patents to December 2001
Rose-Nelson pump	11
Higuchi-Leeper-Theeuwes pump:	
Higuchi-Leeper	31
Higuchi-Theeuwes	41
Elementary osmotic pump:	
General Oros®	59
Device preparation	14
Multichamber pumps	74
Other systems	31
Total	261

\*The numbers of U.S. Patent for osmotic tablets are 3,200 surveyed using www2.wips.co.kr until December 2001. We selected the most important 261 patents. (Key word: osmotic \* and A61 \* (International Patent Classification Number) (「\*」 ; operator))

허가 만료될 것이므로, 이미 상품화된 것을 바탕으로 한 연구개발이 국내 여건상 제제연구개발 개선이라는 측면에서 고려할 때 적합하다고 사료되어 본고에서 고찰하였다.

**삼투압 현상의 기본원리**

삼투압 현상에 대하여서는 1748년 Abbe Nollet에 의하여 최초 보고되었고, 1877년 정량적인 측정이 Pfeffer에 의해 수행되었다. Pfeffer의 실험에서 물은 투과하고 설탕은 투과하지 않는 반투막을 이용하였다. 설탕용액에 압력  $\pi$ 를 가할 때까지 물이 반투막을 통하여 설탕용액으로 이동함을 증명하였고, 삼투압  $\pi$ 는 설탕의 농도와 온도에 비례함을 증명하였다. 그후 몇 년이 지난 후 vant Hoff가 이 실험결과를 다음과 같은 관계식으로 나타냈다.

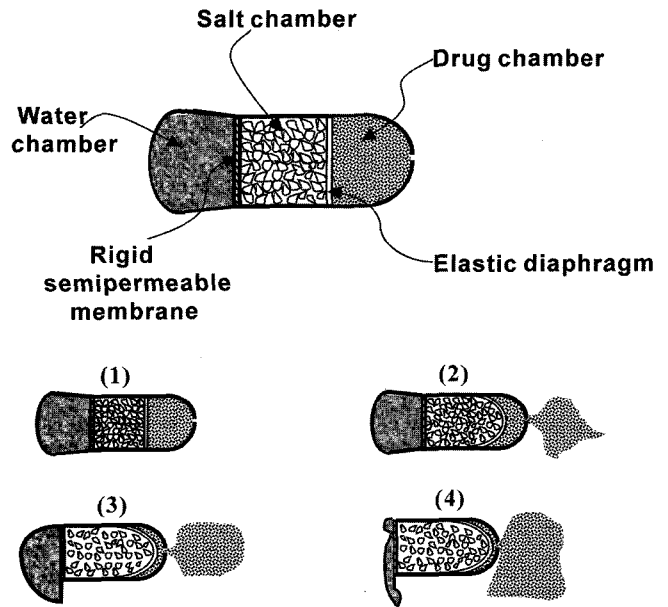
$$\pi = \rho CRT \tag{1}$$

상기 식에서  $\rho$ 는 용액에서의 삼투압계수를 나타내며,  $C$ 는 용액에서 설탕의 몰농도를  $R$ 과  $T$ 는 각각 기체상수와 절대온도를 나타낸다.

일례로 방출제어형 배합처방에 사용되는 용질의 삼투압은 인산나트륨의 경우 30기압, 유당-과당의 경우 500기압 정도로 보고되고 있다. 이러한 삼투압은 반투막을 통한 물의 흐름을 생성시키며, 물의 흐름양은 다음 식으로 주어진다.<sup>12)</sup>

$$\frac{dv}{dt} = \frac{A\theta\Delta\pi}{l} \tag{2}$$

$A$ 는 삼투막의 면적,  $l$ 은 두께,  $\theta$ 는 삼투압에 의한 투과도 ( $\text{cm}^3 \cdot \text{cm}/\text{cm}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{atm}$ ), 그리고  $\Delta\pi$ 는 막 양쪽에 있는 용액에 의한 삼투압의 차이이다. 이 식은 선택성 투과막에 대하여 성립하는 식으로써 물은 투과되고 삼투압 물질은 투과



**Figure 1—Principle of the three-chamber Rose-Nelson osmotic pump first described in 1995.**

가 안 되는 반투막에 대하여 성립되는 관계식이다. 이 식은 대부분의 투과막에 대하여 성립된다. 물의 투과도는 많은 차이가 있으나, 대부분의 삼투정은 다공성 셀룰로오스 아세테이트막 재료가 광범위하게 사용된다. 셀룰로오스막에 대한 물의 투과도는  $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-7} \text{ cm}^3 \cdot \text{cm}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr} \cdot \text{atm}$ 이다.

**Rose-Nelson Pump**

현대 삼투정 발명의 선구자는 Rose-Nelson이다. Rose와 Nelson은 호주의 생리학자로서 양과 소의 장에 약물을 전달시키는데 흥미가 있었다. 그들이 고안한 펌프는 Figure 1에 나타내었으나 이것은 특허화되지 않았다. 이 펌프는 세 개의 저장소로 이루어져 있다. 즉 약물저장소, 과량의 염으로 이루어진 저장소, 그리고 물로 이루어진 저장소로 구성되어 있다.

약물과 물 저장소는 딱딱한 반투막으로 분리되어 있다. 삼투압 차이로 물의 저장소에서 물이 염저장소로 이동하게 된다. 물의 흐름으로 인하여 염저장소의 부피는 증가되게 된다. 따라서 염과 약을 분리하는 저장소간의 막이 팽창하면서 약을 삼투정 외부로 밀어 방출되게 한다. Rose-Nelson 펌프가 용액상태의 약물을 방출시키는 속도는,

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{dv}{dt} \cdot C \tag{3}$$

로 표현되며,  $dM_t/dt$ 는 약물의 방출속도,  $dv/dt$ 는 염저장소

Table II—Rose-Nelson osmotic pump patents

Code number	U.S. Patent number	Assignee	Comments
71-1*	3,604,417	Cyanamid	First patent on an osmotic device
82-1	4,340,048	Alza	Hypodermic injector
84-1	4,474,575	Alza	Minor variations on rose-Nelson pump
85-1	4,552,651	Alza	A self-driven pump
86-1	4,619,652	Alza	Low-profile unitary Rose-Nelson pump
88-1	4,753,651	Alza	Self-driven pump with possibility of pulses
89-1*	4,838,862	Pharmetrix	A Rose-Nelson pump with an activation mechanism to start drug delivery
90-1	4,898,582	Pharmetrix	Similar to 89-1 but with a flat configuration of the pump
92-1	5,135,498	Pharmetrix	Means to reduce the lag time between activation and the start of infusate flow
92-2	5,169,390	Pharmetrix	Fluid transport means in a pump with activation mechanism
93-24	5,257987	Pharmetrix	Two pouches, one containing drug, the other containing an osmotic agent

\*Particularly important or informative patent.

로 물이 흘러 들어간 양이며,  $C$ 는 약물저장소 내에서 약물의 농도이다.

식 (2)을 (3)에 대입하면,

$$\frac{dM_i}{dt} = \frac{A\theta\Delta\pi C}{l} \quad (4)$$

으로 표현할 수 있다. 이 기본식 (4)는 삼투압을 이용한 모든 삼투정의 작동상태를 나타내는데 설명될 수 있다. 포화된 염 용액의 삼투압은 수십 기압 정도로 높으며, 유화된 약물용액을 밀어내는데는 충분한 압력이다. 따라서 염 저장소에는 고형상태의 염 내에 물이 반투막을 통해 일정한 속도로 유입되면서 포화용액을 만들어주기 때문에 일정한 삼투압을 유지시켜준다.<sup>13)</sup>

Table II는 여러 형태의 Rose-Nelson 펌프와 관련된 특허들이다. 대부분의 이들 특허는 환자에게 부착하는 작은 주입형 시스템으로써 카테터에 내재되어 약을 전달시키는 시스템이다. 이들의 대표적인 예가 Cyanamid사 특허 (미국특허 3,604,417)이다. 이 특허에서 Rose-Nelson 삼투정의 탄성격리막은 움직이는 피스톤으로 대체되었다. 이것이 약물방출 추진력을 삼투압을 이용하여 만든 첫 번째의 삼투정으로 특허화되었다. 초창기 Rose-Nelson 펌프의 문제점 중 하나는 반투막에 물이 스며들어 오자마자 삼투작용이 일어나는 것이다. 이는 즉 펌프가 물이 없는 빈 상태로 보관하다가 사용하기 직전 물을 넣는 것이다. 이는 불편하며 실제로 적용하기에 어려운 조작을 해야만 되는 번거로움이 있다. 이러한 어려움은 특허분류 89-1 (Figure 2)에 기술된 Pharmetrix 삼투정의 특허에서 극복되었다. 이 삼투정에서는 반투막과 물 저장소 사이에 물이 통하지 않도록 봉인이 되어있다. 사용할 때 이 봉인이 터지면 펌프가 작동되게 되어있다. 물이 심지에 의하여 반투막 표면으로 흘러 들어가면 염저장소가 부풀면서 약물이 저장되어 있는 고무주머니를 압축하여 약

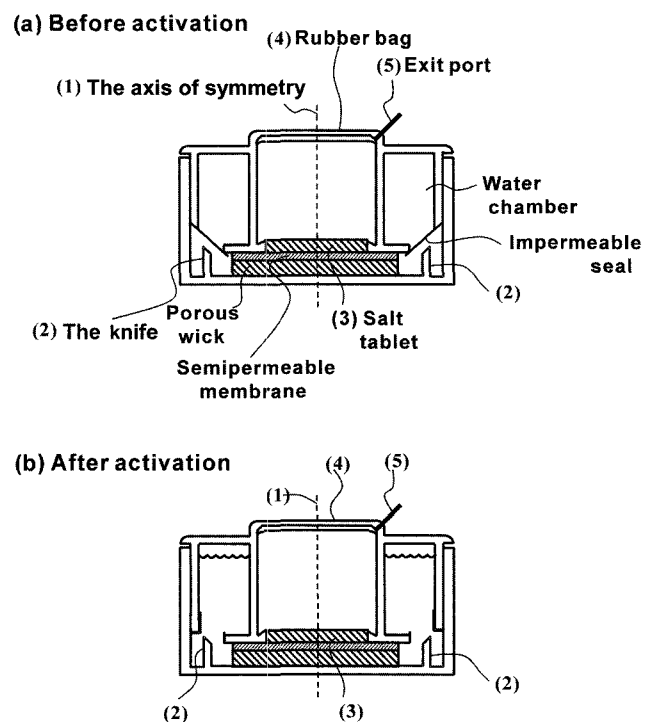


Figure 2—Design of the Pharmetrix pump with an activating device from 92-2 (U.S. Patent 5,169,390).

물이 조그만 구멍이 뚫린 출구를 통하여 방출하게 된다. 이와 같은 고안은 삼투정을 사용할 때까지 오랜 기간 보관할 수 있게 하였다.

### Higuchi-Leeper Pump

Higuchi-Leeper 펌프는 1970년대 처음으로 Alza사에서 Rose-Nelson 펌프를 단순화시킨 많은 특허 중 첫 번째의 것이다. Figure 3이 이들이 고안한 개념의 모식도이다. Higuchi-Leeper 펌프의 특징은 물 저장소가 없으며, 이 삼투정은 주

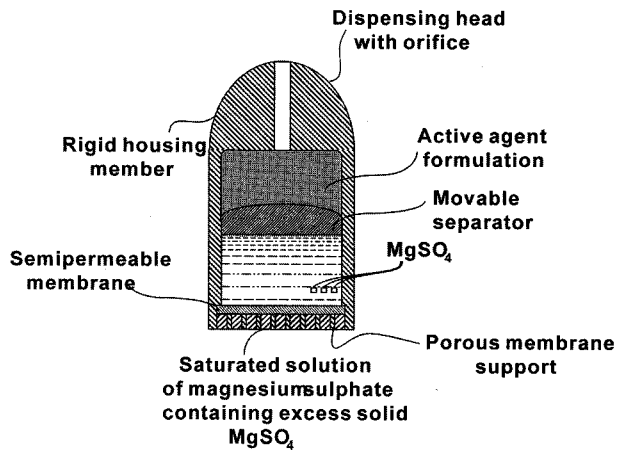


Figure 3—Higuchi-Leeper pump design from 73-2 (U.S. Patent 3,760,804).

변환경으로부터 물을 흡수하여 작동되게 하는 것이다. 이 원리는 약물을 봉입한 후 사용하기전 몇 주 또는 몇 달 동안 보관할 수 있는 장점이 있다. 이 삼투정은 경구로 투여되던

지, 체내에 이식되었을 때부터 펌프의 원리가 작동되는 것이다. Higuchi-Leeper 펌프는 견고한 도포막을 가지며, 이 반투막은 다공성 재료로 만든 골격지지체로 지지를 받고 있다. 이러한 형태의 펌프는 과량의 고형상태의 염과 액체를 포함한 저장소로 구성되어 있다. Higuchi-Leeper 펌프는 총 31개의 특허가 발행되었으며, 이들을 Table III에 요약되어 있다. 이들 특허는 2개의 그룹으로 나눌 수 있다. 첫 그룹은 1973-1977에 등록된 것, 두 번째 그룹은 1991-2001에 등록된 것으로 구분된다. 대부분 이들의 응용은 성장호르몬과 항생제 전달 응용분야이었다. 이는 동물에게 반복 투약의 어려움을 이 삼투정에 의하여 해결하려는 것이었다. 동물이 이 삼투정을 삼킨 후 이것이 위에 머무르는 동안 몇 일부터 몇 주 동안 계속해서 투약이 되도록 하는 것이다. Table III의 특허 73-1, 73-2 그리고 73-3은 세 개의 특허가 동시에 등록된 것으로 이들이 Higuchi-Leeper 펌프 디자인의 기본구조를 특허화 한 것이다. 76-1과 76-2와 같은 다른 특허들은 약물저장칸막이 내의 조성변화나 77-1과 같이 탄성분리막 등

Table III—Higuchi-Leeper osmotic pump patents

Code number	U.S. Patent number	Comments
73-1*	3,732,865	Use of closely fitting half shells to form the pump chambers
73-2	3,760,804	Covers the use of MgSO <sub>4</sub> as a particularly useful salt chamber solute
73-3	3,760,805	A pump in which the salt and drug chambers are formed from two flexible bags
76-1	3,929,132	The drug is formulated as a semisolid gel
76-2	3,995,632	The drug is formulated in a carrier solid at room temperature and fluid at body temperature
77-1	4,034,756	A flexible bag is used as the impermeable elastic diaphragm between the salt and drug chambers
82-2	4,350,271	The device contains a hydrophilic swellable polymer
84-2	4,455,145	A variation of 77-1
91-1	5,017,381	Plurality of movable active agent units
91-2	5,023,088	Similar to 91-1
91-3	5,030,216	Rigid housing is a syringe
91-4	5,034,229	Dispenser with an expandable member
91-5	5,037,420	Similar to 91-4
91-6	5,057,318	Similar to 91-4
91-7	5,059,423	Similar to 91-4
92-3	5,110,596	Similar to 91-4
92-4*	5,110,597	Telescopic housing with expandable driving members
92-5	5,135,523	Similar to 91-4
92-6	5,137,727	Similar to 91-4
92-7	5,174,999	Similar to 91-4
93-1	5,209,746	Describes how pulsatile delivery is achieved by a series of stops that regulate movement of a piston driving the drug chamber fluid
93-2	5,221,278	Describes pulsatile delivery in response to a pressure differential
93-3	5,223,265	Telescopic housing with expansion chamber
98-2	5,795,591	Similar to 91-4
98-3	5,798,119	The emanator pad.
99-1	5,861,166	Similar to 91-4
99-7	5,904,934	A ruminal drug delivery device
99-8	5,922,353	Similar to 91-4
99-13	5,980,509	Similar to 91-4
99-14	5,997,527	Similar to 91-4
99-15	5,997,902	Similar to 99-7

\*Particularly important or informative

을 변화시킨 특허들이다.

1991년 초부터 연속적으로 새로운 특허가 등록되기 시작하였다. 이들 특허에서 설명된 삼투정의 기본 디자인이 특허 91-4이다. 이 특허들은 Higuchi-Leeper 펌프를 좀 더 실용성 있게 고안한 것으로 이 삼투정은 더 실용화에 가깝게 고안된 것이다. 이들 삼투정에서의 도포막은 2개의 저장소로 나누어져 있다. 하나는 딱딱한 비투과성 도포막과 다른 하나는 반투과막이다. 실제로 이 삼투정은 동물에 이식되거나 경구로 투여되면 생체조직으로부터 물이 유입되어서 생성되는 삼투압 원리에 따라 삼투압 액체가 반투막을 통하여 삼투정 저장소 내로 들어오게 된다. 약물과 삼투정 저장소를 분리하는 탄성황경막 대신 파라핀왁스와 같은 낮은 용융점의 고형왁스가 사용되었다. 이들 특허에서 공지된 예들은 대부분이 소마토프로핀과 같은 호르몬과 관련된 것이었다. 최근 이들과 관련된 연속특허 93-1과 93-2는 맥류(pulse)성 전달을 시킬 수 있도록 고안된 것이다. 약물의 맥류성 방출은 신축형 구멍의 크기가 삼투압의 정도에 따라 조절되는 것이다. 즉 어떤 압력 하에서는 구멍이 열리고 약이 방출되며, 압력이 어떤 일정수준이하로 떨어지면 구멍이 닫히는 과정이 자동적으로 반복되도록 한 것이다.<sup>14,15)</sup>

### Higuchi-Theeuwes 펌프

1970년초 Higuchi와 Theeuwes가 Rose-Nelson 펌프를 단순화시킨 또 다른 펌프를 개발하였다. 이들 삼투정 디자인의 기본개념을 Figure 4에 보여주고 있다. Higuchi-Leeper 펌프와 같이 펌프에 삼투압 현상을 만들기 위하여 물을 주변환경으로부터 얻는다. Higuchi-Theeuwes 펌프에서는 딱딱한 겹겹데기가 반투막으로 이루어져 있으며 펌프 겉을 둘러싸고 있다. 이 반투막은 기계적 강도가 매우 견고하여 펌프 내에서 발생하는 압력에 충분히 견디어 낼 수 있다. 약물이 봉

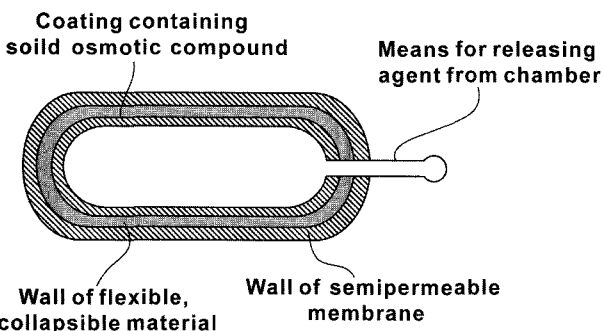


Figure 4—An illustration of Higuchi-Theeuwes pump design described in 76-4 (U.S. Patent 3,995,631).

입된 이 삼투정이 수용액 중에 놓이게 되면, 염 저장소 내에 있는 염과 겹겹데기의 반투막의 투과도에 따라서 약물의 방출량을 원하는 시간에 따라 일정하게 방출시킬 수 있다. 대부분의 Higuchi-Theeuwes 펌프는 염 저장소 내에 적당한 운송체와 고형의 염을 분산시킨 분산체를 이용하였다. Higuchi-Theeuwes 펌프디자인 특허는 Table IV에 보여주고 있다. Higuchi-Theeuwes 펌프의 핵심특허는 76-4이며, 이것이 Higuchi-Theeuwes 펌프의 기본 모형 전부를 대변하는 것이다. Figure 4에서 보여주듯이 펌프는 고형상태의 염이 반투막으로 둘러싸여 있다. 실제 사용에 있어 염 때문에 반투막을 통하여 주변에서 물을 끌어들이는 것이다. 이 물은 염 저장소의 부피를 증가시키고 이것이 부피증가에 따라 약물 저장소에 압력을 가하게 되므로 조그만 구멍을 통하여 약물을 방출시키게 한다. 이러한 원리를 이용하여 여러 개의 연속적으로 발행된 특허 80-1, 80-2와 81-1는 펌프의 탄성황경막에 압력을 주는 것을 특징으로 되어 있다. 특허 76-3, 81-2와 82-3은 Higuchi-Theeuwes 펌프를 수정 보완시킨 것으로 후에 산업화시킨 Alzet<sup>®</sup> 펌프도 이 특허부류에 포함된다. 특허 82-4와 84-3은 외부 반투막의 특징을 기술하고 있다.

### 최소단위 삼투정 (Elementary Osmotic Pump, EOP)

실제로 삼투정을 이용하여 약물방출 조절을 상업적으로 응용하게 된 것은 1974년 Theeuwes에 의한 EOP원형의 발명이며 가장 간단한 아이디어로 가장 경제적인 효과를 나타내는 것으로 대표적 DDS의 예가 되고 있다. 이 발명의 기본개념은 Figure 5에 설명되어 있다. 이 삼투정은 Higuchi-Theeuwes 펌프를 좀더 개선한 것으로서, 약물자체를 삼투제로 사용함으로써 염저장소가 없는 것이 특징이다. 이 삼투정은 적당한 삼투압을 가지는 약물을 타정 기계를 이용하여 타정한 후에 본 정제(tablet)를 반투막, 일반적으로 셀룰로오스 아세테이트로 코팅하며, 조그만 하나의 구멍을 반투막에 천공한다. 이 삼투정이야말로 Rose-Nelson 삼투정을 최대로 단순화시킨 것이다. 이 정제가 수용액 중에 방치되면 정제 내의 용해성 약물의 삼투압으로 인하여 코팅된 반투막을 통하여 물을 흡수하고, 삼투정 내에 포화수용액을 만든다. 반투막은 비팽창형이기 때문에 흡수된 물 때문에 증가된 부피는 삼투정의 압력을 높이지 않는다. 이 압력은 조그만 구멍을 통하여 약물용액을 방출하는 원동력이 된다.<sup>15-18)</sup> 이러한 일련의 과정은 정제 내의 약물이 모두 용해될 때까지 일정한 속도로 계속되며 24시간 후에는 반투과막의 빈껍데기 속에는 용액만이 남게 된다. 즉 정제 안팎의 삼투압이 평형이 될 때

Table IV—Higuchi-Theeuwes osmotic pump patents

Code number	U.S. Patent number	Comments
73-4	3,760,984	Describes a pump with separate loading and delivery ports
76-3	3,987,790	Uses a long delivery tube to minimize diffusion effects
76-4*	3,995,631	The most important Higuchi-Theeuwes pump patent, covering the overall structure and operation of the device
80-1	4,203,440	A hydrophilic swellable polymer is used to compress the drug chamber
80-2	4,203,441	Describes a pump in which water entering the salt chamber generates a gas (CO <sub>2</sub> ) to expel the drug
81-1	4,286,067	The salt chamber is replaced by a hydrophilic swellable polymer
81-2*	4,300,558	Describes the Alzet <sup>®</sup> Higuchi-Theeuwes pump
81-3	4,304,232	The salt is replaced by a swellable polymer
82-3	4,320,758	Covers the method of making the Alzet <sup>®</sup> commercial system
82-4	4,340,054	Uses a semipermeable membrane consisting of an impregnated microporous membrane
83-1	4,367,741	A swellable polymer replaces the osmotic salt
84-3	4,450,198	The semipermeable membrane consists of a microporous film impregnated with a hydrophilic polymer
86-2*	4,595,583	Covers the delivery of ivermectin to the rumen of cattle/sheep
87-1	4,663,148	Dispenser with a compartment containing a heat responsive composition
87-2	4,663,149	Similar to 87-1
87-3	4,678,467	Similar to 87-1
87-4	4,684,524	A heat-sensitive material is used as a matrix for the active ingredient
87-5	4,692,326	Similar to 87-1
87-6	4,692,336	C.I.P. of 86-2
87-7	4,704,118	Expandable composition comprising a dense member
88-2	4,716,031	Similar to 87-1
88-3	4,717,566	C.I.P. of 86-2
88-4	4,717,718	Very similar to 86-2
88-5	4,729,793	Similar to 86-2. It specifies the wall composition
88-6	4,772,474	Similar to 86-2, with a lamina for lessening the incidence of mixing the heat sensitive agent with the hydrogel
89-2	4,814,180	Similar to 87-1
89-3	4,855,141	Device for delivering porcine somatotropine
89-4	4,865,598	Hydrogel for adsorbing water and density means
89-5	4,865,845	Higuchi-Theeuwes pump with integral sleeves to adjust delivery
89-6	4,872,873	Mesh screen on the orifice
90-2	4,927,633	Similar to 86-2. Formulation comprising selenium
90-3	4,929,233	Improved closure by snap-on closure
90-4	4,963,141	Means for adsorbing water and density means
90-5*	4,976,966	Water swellable composition to exposure wicking layers and membrane to exterior
91-8	5,000,957	Similar to 86-2
92-8	5,122,128	Grid-like structure on the exit
93-4	5,198,229	Device with low initial density to float and then high density to sink
93-5	5,213,809	Heat responsive composition with compound to enhance viscosity
93-6	5,215,753	Similar to 93-5
93-7	5,223,266	Prehydration of the device to reduce lag time
93-8	5,229,133	Similar to 93-5

\*Particularly important or informative

까지 용해된 약물을 조그만 구멍을 통하여 보내게 된다. 삼투정 내에 물이 삼투압 현상에 의하여 흡수되는 힘은 정제 내에 약물의 포화용액에 외부환경 사이에 삼투압의 차이이다. 약물의 용해도가 5-10 wt% 이상이면 이 삼투정에 잘 적용될 수 있다.<sup>19)</sup>

EOP는 Alza의 Oros<sup>®</sup>라는 상품명으로 개발되었으며 여러 종류의 약물에 응용되어 실용화되었다. 이 기술은 초반에 매우 어렵게 시작되었다. 그 이유는 첫 번째 상품인 Osmosin<sup>®</sup> (방출조절용 인도메타신)이 부작용 때문에 시장에서 철수해

야만 되었기 때문이다. 그후 우여곡절 끝에 수많은 상품과 함께 25억불대의 판매고를 올리는 니페디핀 (미국에서는 Procardia XL<sup>®</sup>, 유럽, 아시아, 남미에서는 Adalat<sup>®</sup>)를 비롯하여, Acutrim<sup>®</sup> (페닐프로판올아민), Minipress XL<sup>®</sup> (프라조신)과 Volmax<sup>®</sup> (살부타몰), 그밖에 그리피지이드, 딜티아젬, 베라파밀, 겐피브로질과 이스라디프 등이 실용화의 좋은 예이다.<sup>20-26)</sup> 이러한 예들은 이 삼투정의 상업적 중요성이 입증되었으며, 고찰한 특허 300여편 중 160여편 이상의 특허가 경구로 응용되는 것들이었다. 이제 일반적인 삼투정 관련 기

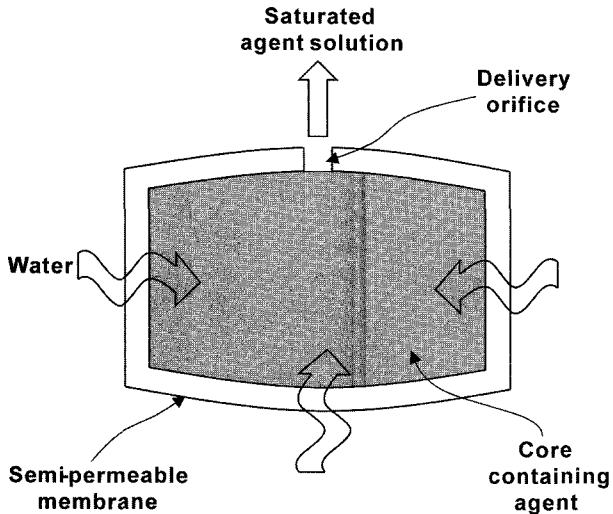


Figure 5—The basic concept of the Theeuwes elementary osmotic pump (U.S. Patent 3,845,770).

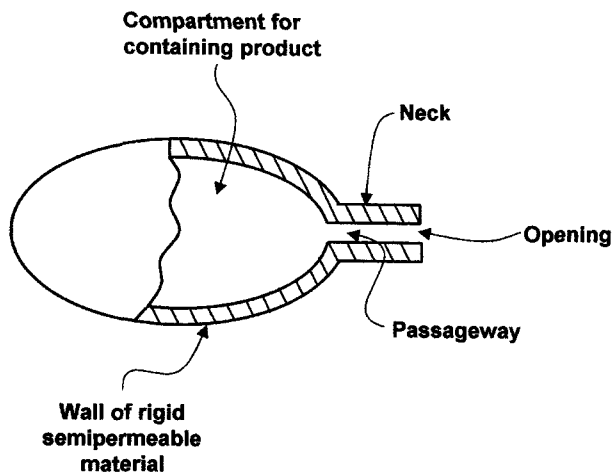


Figure 6—The features of Alza's Oros® system as illustrated in their first key patent 74-1 (U.S. Patent 3,845,770).

술, 삼투정 제작의 특허범위, 그리고 개선된 삼투정의 특허 범위 등을 고찰하고자 한다.

### 삼투정 특허

가장 중요한 삼투압을 이용한 약물의 전달 시스템은 1974년 11월 5일 Alza사에 발행된 미국특허 3,845,770로서 Theeuwes의 EOP 디자인이다. 기본 개념은 Figure 6에 보여주고 있다. 특허의 기본골격을 살펴보면 외형은 가용성 필요 약물을 반투막으로 둘러싸므로 물이 반투막을 통해서 유입되고 물에 용해되거나 혼합된 약물은 삼투압에 의하여 조그만 구멍을 통하여 밖으로 방출되게 된다. 이 특허가 경구투여 약물 전달에 매우 중요함에 비하여 아이러니컬하게도 이 특허의 첫 응용은 약물을 눈에 전달시키는데 응용하였다. 이 특허가 등록된 후 경구용 약물전달 분야에서 정제의 응용분야가 주요 특허로 되었다. EOP 특허들은 Tables V-VIII에 보여주듯이 몇 개의 그룹으로 분류할 수 있다.

Table V의 특허들은 Oros® 시스템에 대한 전반적인 디자인 변형과 관련된 것들이다. 이들 초기 Oros® 특허들은 실제 실시예와 함께 잘 설명되어 있으며 여러 가지 다른 약물에 대한 제제 처방들이 예로서 나와있다. 특허 74-1과 75-1들이 첫 번째 가장 중요한 특허들로서 여러 약물에 따라 제조된 삼투정을 레이저 광선으로 천공된 구멍의 최적 크기가 기술되었다. 그후에 발행된 특허 86-3과 87-9는 약리활성물질인 약물을 삼투정 바깥쪽 벽에 함유하게 함으로써 초기 약물방출을 증진시키고 또한 초기지연을 방지하기 위한 특허이다. 마지막으로 특허 86-4, 87-10, 87-14 그리고 88-13은 pH에 따라 약물방출이 조절되는 매우 작은 삼투정에 대한 것이다. 이 삼투정은 장의 부작용을 최소화시키며 또한 여러 가지 생물학적 반감기를 가지는 약물을 혼합시켜 전달시킬 수 있다는 것이다.

Table VI에 기술된 제 2군은 Oros® 삼투정에 사용되는 여러 가지 반투막 관련 특허이다. Oros® 삼투정은 비교적 고밀도의 반투막 코팅을 하며, 코팅되는 반투막은 삼투정 내에서 생기는 압력에 견딜 수 있는 200–300 μm 정도의 두께이어야만 된다. 이들 반투막은 비교적 두껍게 코팅되기 때문에 물의 투과속도가 느리다. 특히 비교적 난용성이며, 낮

Table V—EOP patents

Code number	U.S. Patent number	Comments
74-1*	3,845,770	First general patent describing the Oros® system
75-1	3,916,899	Continuation of 74-1. Calculation of the optimum diameter of the passway.
86-3	4,576,604	Active ingredient in the external wall
86-4*	4,578,075	Tiny osmotic tablets in a capsule
87-9	4,673,405	Active ingredient in the external wall
87-10	4,681,583	Plurality of tiny osmotic tablets in a capsule
87-14	4,705,515	Similar to 86-4
88-13	4,773,907	Similar to 87-10

\*Particularly important or informative patent.

Table VI—EOP patents for the use of various membrane

Code number	U.S. Patent number	Comments
77-2*	4,008,719	Use of composite membranes in the Oros <sup>®</sup>
77-3	4,014,334	Similar to 77-2
77-5	4,036,227	Use of bioerodible outer coating to delay drug release
77-7	4,058,122	Composite membranes made from plasticized cellulosic material
78-1	4,077,407	Mixed cellulose ester, cellulose ether membranes
78-2	4,093,708	Use of bioerodible outer coating
78-3	4,096,238	Use of bioerodible outer coating
78-4	4,116,241	Cellulosic composite membrane formulations
79-1	4,135,514	Ocular osmotic device incorporating bioerodible coating
79-2	4,142,526	Another patent with a bioerodible coating
79-3*	4,160,020	Composite membranes. Contains useful permeability data
79-4	4,160,452	Composite membranes in which part of the membrane is microporous
81-4	4,256,108	Composite membranes. Limited to particular drugs
85-2	4,503,030	pH-sensitive membrane for delivery to stomach and small intestine
85-3	4,519,801	Membrane of cellulose ether and a permeability enhancer
85-4	4,522,625	Semipermeable membrane blended with enteric coatings
86-5	4,587,117	Continuation of 85-2
86-7	4,615,698	Osmotic device that delivers to stomach and small intestine and then collapses
86-8	4,627,851	Delivery to the colon
87-13	4,693,895	Oros <sup>®</sup> with enteric coatings
88-9	4,743,248	Two walls with different behavior to pH changes
91-11	5,019,397	Aqueous coating of on Oros <sup>®</sup>
2001-2	6,210,712	A drug surrounded by a first coat and second coat

\*Particularly important or informative patent

은 삼투압을 가지는 경우에 응용할 수 있다. 따라서 일반적으로 조밀한 반투막으로 코팅된 삼투정은 수용성 약물을 전달시키는데 적합하다. 물을 잘 투과하는 반투막을 사용할 경우라도, 비교적 난용성 약물의 경우는 전달속도가 느리다. 이를 위한 해결방법은 다른 특허들에 기술되어 있다. 이러한 문제해결책의 하나의 방법은 복합구조를 가지는 반투막을 사용하는 것으로 특허 77-2, 78-1 그리고 81-4에 이에 대한 기본개념이 특허로 되어 있다. Figure 7에서 보여주듯이 복합막과 관련된 다른 특허는 77-3, 77-7, 78-4 그리고 79-3에는 매우 유용한 투과도 데이터가 포함되어 있다. 고밀도 반투막은 매우 얇기 때문에 물의 이동량은 많다. 따라서 낮

은 삼투압을 가지며 보통의 가용성을 가지는 약물일지라도 약물을 많이 전달시킬 수 있다. 다공성 필름과 반투막 제조 관련 실험의 상세한 내용은 특허 79-4와 81-4에 기술되어 있다.

반투막 재료의 또 다른 변수는 장용피 코팅에서 생분괴성 코팅기술을 사용하여 약물을 적당하게 방출시키는 것이다. 이들의 예가 특허 77-5, 78-2와 78-3이며, 장용피 코팅에 의한 반투막의 변형관련 특허는 85-2, 86-5, 86-8, 87-13과 수용액 코팅 특허 91-11이다.<sup>15-18)</sup> 마지막으로 최근의 이중층으로 코팅된 반투막인 2001-2는 더 안정적인 방출효과를 보여 주고 있다.

제 2의 그룹특허로서 적당한 약물방출을 위한 약물 저장소에 대한 여러 가지 변형은 Table VII에 보여주고 있다. 특허 77-6과 82-6은 약물저장소에 카보네이트와 바이카보네이트를 첨가하는 것이다. 삼투정에서 약물을 포함한 수용액이 방출되면, 위장내 강산성에서 카보네이트가 CO<sub>2</sub>로 변하게 된다. 이러한 이산화탄소 발포작용은 정제로부터 약물전달 경로상에 약물의 침전을 방지하게 해준다. 특허 76-5, 77-4 그리고 81-6은 매트릭스 내에 포함된 약물관련 특허이며 87-12는 용량이 적은 약물에는 소수성 재료가 적합하다는 것이다. 용해도를 조절하는 방법은 특허 82-5에 공지되어 있으며 완충화합물을 이용하는 내용이다. 약물의 용해도를 변형시킴으로서, 완충용액이 약물전달 경로를 변형시킨다.

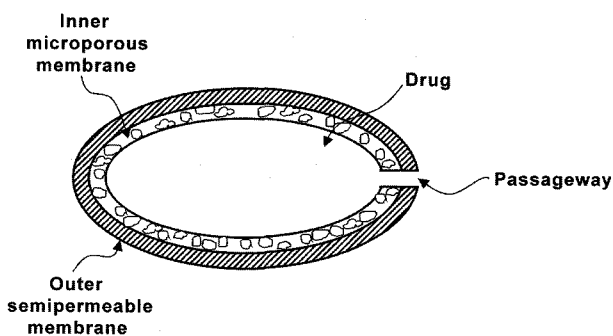


Figure 7—The composite membrane coating used deliver moderately soluble drugs at useful rates from 77-2 (U.S. Patent 4,008,719).



Table VII—EOP patents for modification of the drug compartment

Code number	U.S. Patent number	Comments
76-5	3,977,404	Microporous matrix to hold the drug in the reservoir
77-4	4,034,758	Similar to 76-5
77-6*	4,036,228	Effervescent mixture to speed drug release
81-6	4,278,087	Polymer matrix tablet core
82-5*	4,326,525	Buffer compounds to moderate drug solubility
82-6	4,344,929	Carbonate to prevent precipitates from blocking exit hole
86-6	4,609,374	Core containing an inert carrier for the drug
87-12	4,693,886	Drug on hydrophobic material; for small doses of drug
88-12	4,755,180	Means for controlling the solubility of the drug
91-10	4,992,278	Poorly water soluble drugs and a swelling agent
95-2	5,458,887	A water swellable component

\*Particularly important or informative patent.

88-12에서는 완충용액이 필름으로 둘러싸여져 있다. 특허 91-10과 95-2는 삼투압 관련 특허 중 Alza사가 아닌 다른 회사가 발명한 몇 개 안 되는 특허들 중의 일부로써 각각 Ciba사와 Andrex사에서 기술한 주요내용은 낮은 용해도 약물과 친수성 수팽윤제를 포함하는 코어 제조에 관한 것이다.

삼투정 특허의 마지막 부류는 Table VIII에 기술되어 있으며 이는 특정약물에 대한 배합처방에 관한 것이다. 예로서 인도메타신의 전달은 특허 81-5에 보고되고 있으며, 여기에서는 약물의 출구경로에 침전을 방지하기 위하여 거품이 될 혼합물을 사용하는 것이다. 이 특허는 Merck사의 Osmosin® 상품을 보호하기 위한 것이다. 그러나 부작용 때문에 1983년에 상품이 시장에서 철수되었다. 특허 88-11과 89-8은 기관지확장제인 살부타몰을 전달시키는 매우 흥미로운 삼투정이다. 이 정제는 살부타몰의 특이한 용해도 성질을 이용하여 개발된 것이다. 순수한 물에서 270 mg/ml의 용해도인 약물에 소금이 첨가되면서 덜 용해되어 포화식염수에서는 11 mg/dl로 감소한다. 이 삼투정은 Figure 5에 기술된 일반적인 EOP 형태의 것이다. 삼투정의 핵심(core)은 살부타몰과 소금의 혼

합물로 이루어져 있다. 실제 사용에서 살부타몰과 소금의 포화용액 삼투압에 의하여 정제가 물을 흡수하게 된다. 삼투정에는 과량의 살부타몰이 내재되어 있기 때문에, 소금이 첫 번째로 소진되며, 이어 삼투정 내의 삼투압의 감소 때문에 삼투정 내부로 물의 유입이 동시에 감소하게 된다. 삼투정 내에서 적은 양의 약물과 염의 혼합용액을 외부로 밀어내어도 살부타몰의 용해도는 염의 농도감소에 따라 빠르게 증가되므로 체내에 전달되는 살부타몰의 양은 실제적으로 증가한다. 실제로는 초기 염이 모두 소진될 때까지 살부타몰을 상대적으로 일정한 속도로 전달시키고, 후에 잔존되어 있는 약물을 한꺼번에 많이 전달시키게 된다. 이러한 현상을 이용하여 야행성 천식을 치료하기 위하여 삼투정을 복용한 다음 수 시간 후에 많은 양의 살부타몰을 방출시키는 것이 가능해졌다.

#### EOP 삼투정의 제조공정특허

모든 종류의 EOP 삼투정 관련 특허 이상으로 또다른 많은 특허가 이들 삼투정을 제조하는 방법에 관한 특허이다. 특별히 Table IX에 기술된 바와 같이 삼투정 코팅에 천공을

Table VIII—EOP patents related to specific drugs

Code number	U.S. Patent number	Comments
81-5	4,265,874	Covers Oros® of indometacin
81-7	4,305,927	Acetazolamide Oros® formulations
84-4	4,439,195	Theophylline Oros® formulations
84-5	4,484,921	Theophylline Oros® formulations
87-8	4,662,880	Delivery of pseudoephedrine and bromopheniramine
88-8	4,732,915	Haloperidol and maleic acid to increase solubility
88-11*	4,751,071	Covers Oros® of salbutamol (Volmax®)
89-8	4,851,229	Salbutamol, constant rate modulated by pulsed delivery
89-7	4,842,867	Immediate and delayed doses of doxylamine
89-9	4,857,330	Chlorpheniramine Oros® formulations
91-9	4,986,987	Division of 89-7-Dimenhydrinate
92-9	5,147,654	Buccal nicotine osmotic device
93-9	5,200,194	Buccal nicotine and other drugs

\*Particularly important or informative patent.

Table IX—EOP patents for device preparation

Code number	U.S. Patent number	Comments
75-1*	3,916,899	Use of laser drilling to produce a passageway in osmotic tablets
78-5*	4,088,864	Laser drill
81-8	4,271,113	Indentation not covered during the coating process
90-6	4,892,739	Water-soluble coating layer between core and semipermeable membrane
90-7*	4,931,285	Subcoat and overcoat annealed to form a single layer
91-12	5,006,346	Similar to 90-7
91-13	5,019,397	Cured aqueous emulsion
91-14	5,024,842	Similar to 90-7
91-15	5,071,607	Apparatus with slidable punches for forming hole in an osmotic device
92-10	5,160,743	Similar to 90-7

\*Particularly important or informative patent.

하는 방법과 반투막 성질을 개선하는 많은 특허가 기술되어 있다. 삼투정에 구멍을 정확한 크기로 그리고 빠른 속도로 제조할 수 있는 기계장치의 고안은 이 기술의 개발자들에게 매우 도전적인 것이었다. 단순 기계적 드릴은 분당 10~20개의 구멍을 만들 수 있으나 산업적 생산에서는 분당 1,000~10,000개 정도를 생산해야만 된다. 레이저를 이용한 천공시스템은 처음에 개발된 방법이며 또한 현재까지 광범위하게 이들 삼투정을 생산하는 방법으로서 특허 75-1과 78-5에 기술되어 있다. 레이저는 1979년까지 유아 우유병 찢꼭지의 천공에 사용되어 왔으며 또한 레이저가 삼투정을 천공하는데 충분한 에너지가 있음은 이미 주지의 사실이다. 그러나 빠른 속도의 공정이 요구되기 때문에 레이저는 빠른 속도로 움직이는 삼투정에 천공을 하여야만 한다. 레이저빔을 알맞은 주파수에서 삼투정에 초점을 맞추어서 서서히 움직이는 삼투정에 구멍을 뚫을 수가 있다. 그러나 삼투정의 움직이는 속도가 증가됨에 따라 레이저를 쏘는 동안 삼투정이 움직이기 때문에 구멍은 타원형이 된다. 그러므로 어느 정도 속도 이상에서는 천공이 불가능하다. 이 문제의 해결책이 특허 75-1과 78-5에 기술되어 있는 광학추적시스템이다.

#### 개선된 EOP 디자인 : 다 저장소 삼투정 특허들

1980년경 초기에 Oros<sup>®</sup>가 상품으로 출시되었으며, 이어서 이러한 삼투압을 이용한 약물전달 방법은 여러 종류의 약물에 확대하여 사용하려 하였다. 특히 Figures 6과 7에 설명된 고안은 상대적으로 가용성 약물전달, 즉 2~5 wt% 이상의 용해도를 가지는 약물로 한정되어 있다. 이를 해결하기 위한 하나의 방법으로 초기에 발명된 것은 대부분 저장소 삼투정 개발이었다. 이 연구개발은 궁극적으로 Alza사의 Procardia<sup>®</sup> XL 상품을 탄생시켰다. 이러한 다 저장형 삼투정은 2개의 그룹으로 나눌 수 있다. 첫째는 한 저장소가 다른 저장소로 팽창하던가, 둘째는 저장소들이 견고하여 사용기간 중 저장소 부피를 그대로 유지하게 하는 것이다.<sup>27-33)</sup>

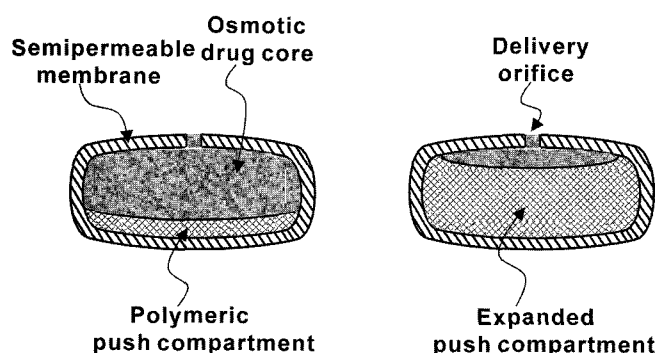
팽창형 두 개의 저장소를 가지는 삼투정-탄성 또는 가변성 벽으로 분리된 2개의 저장소형 삼투정은 특정약물과 삼투정 디자인과 관련된 많은 특허가 등록되었다. 이러한 삼투정은 난용성 약물을 전달시킬 수 있기 때문에 매우 흥미 있으며 중요한 것이다. 2가지 기본접근방법은 다음과 같다. 예로서 Table X의 특허 78-6에 기술된 삼투정은 최초의 정지된 상태에서 팽창된 상태로 이동하는 내부벽 필름을 가지는 것이다. 다시 말해, 저장소들의 부피가 사용되는 동안 변하는 것이다.

둘째 그룹은 출구들과 연결되어진 부피가 고정된 저장소들을 가지는 것이다. 두 번째 저장소가 팽창하는 삼투압 저장소를 가지는 삼투정과 관련된 특허들은 Table X에 표시되어 있다. 두 번째 저장소가 팽창하는 삼투정에서는 물이 2개의 저장소 내로 삼투압의 차에 따라 스며들어오게 되며, 따라서 저장소의 부피가 팽창하게 된다. 따라서 약물을 구멍을 통하여 밖으로 밀어내게 된다. 이 삼투정들이 작동되는 메카니즘이 Figure 8에 설명되어 있다. 개념적으로 볼 때, 이 삼투정은 앞서 기술된 Higuchi-Leeper 펌프와 관련되어 있다. 그러나 이들 삼투정에서는 반투막으로 삼투정의 피복 전부를 둘러싸며, 양쪽 칸막이에 물이 동시에 들어간다. 이와 같은 두 저장소 삼투정 특허는 일찍이 1978년에 등록되었으나 이 개념을 이용한 첫 상품이 나오기까지는 그 후 10년 이상이 소요되었다. 물론 문제는 삼투정 제제를 값싸고, 믿을 수 있으면서 작은 제형으로 다량 생산하는 기술을 완성하는 것이었다. 하나의 문제로 제기되었던 것은 약물의 저장소로 반투막을 통하여 물이 들어와서 충분한 삼투압을 갖도록 매트릭스내의 약물을 현탁하는 방법이었다. 이 매트릭스는 또한 물이 흡수되었을 때 액체와 같이 되어 탄성황경막에 의한 작은 압력에도 조그만 구멍을 통해 삼투정 외부로 약물이 방출될 수 있어야 된다는 것이다. 많은 방법이 시도되었으며, 가장 성공적인 것이 미세한 약물을 친수성 고분자 겔 내에 분산시키는 것이었다. 하이드로겔의 성질은 93-

**Table X—Patents covering devices with a second expandable osmotic chamber**

Code number	U.S. Patent number	Comments
78-6	4,111,201	Second expandable chamber. Drug in suspension
78-7*	4,111,202	Essentially a miniature Higuchi-Leeper pump
78-8	4,111,203	Similar to 78-6. Drug in solution
80-4	4,203,439	One of the two chambers contains a gas generating mixture
80-6	4,235,236	The tablet contains expandable chambers
82-7	4,309,996	Osmotic chamber contains a swellable hydrophilic gel
82-8	4,320,759	Similar to 78-7. The hole is replaced by a microporous wall
82-9*	4,327,725	A swellable hydrogel pushes the drug out from the system
82-10	4,331,728	Two-chamber device using a gas generating mixture to expel the drug
86-9	4,608,048	Delivery to preselected regions of the gastrointestinal tract
86-11	4,624,847	Drug-coated swellable insert without movable film or complex layers arrangement
86-12	4,627,971	Drug in contact with an osmopolymer
88-15	4,743,247	Osmotic device that can be filled with the drug after manufacturing
88-17	4,781,714	Thermoresponsive composition
89-11	4,814,181	Core comprises a rapid-release layer and a slow-release layer
90-11	4,915,953	Similar to 89-11
90-12	4,915,954	Similar to 89-11
90-17	4,960,416	Three-layer compartment: drug, hydrophobic composition, hydrophilic composition
91-16	5,019,396	Composition with two different polyethylene oxide osmopolymers
91-17	5,021,053	Osmotic delivery to the oral cavity
91-22	5,053,032	Similar to 91-17
91-23	5,057,321	Expandable hydrophilic maltodextrin
92-11	5,082,668	Dual osmotic activity
92-14	5,128,145	Similar to 91-23
92-15	5,156,850	Provides time varying patterns of drug delivery. Contains a description of osmopolymers
93-13	5,200,195	Delivery to the oral cavity
93-14	5,200,196	Pulsed delivery
93-16	5,208,037	Carboxymethylcellulose of two different molecular weights
93-18	5,232,705	Similar to 92-15
93-23	5,254,349	Method to reduce irritation
98-4	5,800,422	A fluid - imbibing drug delivery device
98-5	5,817,335	Reversibly sliding telescoping arrangement
98-6	5,842,476	Similar to 91-15
99-2	5,869,096	Similar to 91-17
99-3	5,869,097	An osmotic caplet
99-6	5,902,605	Similar to 98-4
99-10	5,938,654	Similar to 98-4. Delayed delivery of agent
2000-2	6,132,420	The liquid or gel additive is an incompressible lubricating fluid
2001-1	6,183,466	An injection-molded compartment housing a capsule

\*Particularly important or informative patent.



**Figure 8—Drug delivery process of two-chamber osmotic tablets.**

18에 기술되어 있다. 많은 유용한 하이드로젤이 있으며 그중 대표적인 것이 소듐 카복시메틸 셀룰로오스와 같은 이온

성 재료이다. 이들 고분자 내에 있는 이온화 관능기를 반투막을 통하여 물을 끌어들이어 삼투압을 생성시킨다. 이들 고분자가 건조된 상태에서는 프레스를 사용하여 타정할 수 있다. 그러나 수분이 흡수되었을 때에는 유동성 젤로 되어 삼투정의 작은 구멍을 통해 밖으로 빠져나갈 수 있으며, 녹아있거나 현탁되어있는 약물을 체내에 전달시키는 것이다. 이 방법은 난용성 약물을 삼투압을 이용하여 전달시킬 수 있게 하며 여러 가지 제품에 확대 응용시킬 수 있다. Figure 8과 같은 아이디어에서는 실제 두 가지 이상의 친수성 고분자가 사용된 것 같이 보이나 실제 상용화된 것에는 PEO 한가지만이 사용되었다. 단지 니페디핀을 함유한 PEO는 분자량이 30만 g/mole인 것을 물을 함유하여 삼투압을 발생시키는 하단부는 분자량 800만 g/mole의 PEO가 사용되었다. 이 얼마나

간단한 아이디어로 최대의 방출효과를 달성할 수 있는 아이디어인가? 물론 레이저 천공시에 상단 및 하단을 구분할 수 있는 기술도 동반하여 필요하였고 물론 해결하였다.

두 번째 중요한 문제는 이 삼투정을 제조할 때 염과 저장소를 분리하는 벽을 만드는 것이다. 여러 가지 방법이 사용되었으며, 예로서 특허 82-7과 82-9에서 기술된 것은 염 저장소에 물을 끌어들이며, 정제로부터 약물을 밀어내는 피스톤과 같은 형태의 가교화된 하이드로겔을 사용하는 것이다. 또한 약물을 밀어내기 위하여 염 저장소에 탄산가스를 발생시킬 수 있는 탄산염을 사용하기도 하였다. 최종 해결책은 Procardia® XL에 활용되었다. 니페디핀 삼투정 (Procardia® XL)은 Figure 9에 설명되고 있다. 이 삼투정은 셀룰로오스 아세테이트 반투막으로 싸여져 있으며, 레이저를 이용하여 천공하였다. 약물저장소는 니페디핀과 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 (HPMC)와 PEO, 그리고 물을 끌어들이기 위한 염을 포함하고 있다. 하이드로겔 저장소는 PEO와 HPMC의 혼합물로 이루어져 있다. 이러한 두 층의 정제는 특별한 타정기나 Manesty Layerpress와 같은 것으로 제조된다. 약물이 포함된 조성물을 프레스 주형 속에 주입시켜 첫 번째로 딱딱한 한 층을 만든다. 그후 제 2의 층은 하이드로겔 층으로, 첫째층 위에 얹혀놓고 압력을 가하여 2층구조의 코어를 만든다. 그 후 코어는 일반적인 코팅기를 이용하여 코팅한 후 레이저로 삼투정에 천공한다. 삼투정으로부터 니페디핀의 방출은 약물저장소 내 조성물이 물을 흡수하여 약물과 함께 액상으로 변하고 이것이 조그만 구멍의 통로를 통하여 밖으로 밀려나가게 된다. 또한 동시에 제 2층의 하이드로겔 역시 물을 흡수하여 팽창되며, 첫 번째 저장소 조성물을 압력으로 밀어내게 된다. 삼투정은 약물을 전달시키기 위해 마지

피스톤과 같이 움직이며 팽창하는 제 2의 조성물을 가진 원통형 디바이스로 생각할 수 있다.

여러 가지 특정 약물관련 특허는 Table XI에 적혀져 있다. 예로서 특허 89-12, 90-15 그리고 91-21은 이소라디핀 전달용 삼투정과 관련된 것들이다. 이 제품은 최초로 미국 FDA로부터 받은 허가 받은 Sandoz사의 상품명 Dynacirc®이다. 이외에도 배합과 관련된 특허 중, 글리피자이드는 특허 91-19에, 혈당강하제와 관련하여 슈도에페드린과 브로모페닐아민 관련 특허는 89-10, 91-19과 2000-3, 감기와 알레르기 치료제와 관련된 특허는 90-14와 92-13 그리고 피임스테로이드와 관련된 것은 특허 93-15, 또한 심혈관계 약물인 베라파밀에 대하여서는 92-16과 93-22, 항생물질인 니스타틴과 관련하여 99-2, 호르몬제인 에스트로제닉 스테로이드와 관련된 특허는 98-6,<sup>24)</sup> 알츠하이머 치료제인 타크린에는 2000-1 등과 같이 특허화가 되어 있다.

**비팽창형 두 개의 저장소를 가지는 삼투정**-다 저장형의 제 2분류는 비팽창형 두 개의 칸막이를 가지는 시스템이다. 이 그룹은 다시 제 2의 저장소의 기능에 따라 2개의 세부그룹으로 나눌 수 있다.

이들 삼투정의 한 분류는, 제 2의 저장소가 삼투정으로부터 방출되는 약물용액을 희석시키는 기능을 하게 하는 것이다. 이 방법은 만약 약물의 포화용액이 소화기 장내에 부작용을 주는 약물인 경우 이를 해결하기 위하여 매우 유용하다. 포화용액에 대한 하나의 문제였던 예로서 인도메타신, 삼투정 (상품명 Osmosin®)이 시장에서 철수되었다. 삼투정 내에서 약물용액을 희석시키는 원리가 Figure 10에서 보여주고 있다. 이 삼투정은 약물의 포화용액을 삼투정으로부터 방출하는 일반적인 Oros® 삼투정과 같이 구성되어 있다. 그러나 다른 것은 삼투정으로부터 약물이 방출되기 전에 반드시 제 2의 저장소를 통과해야 된다. 물이 제 2의 저장소에 삼투압에 의하여 스며들어오는데 이는 특허 80-3에 기술된 바와 같이 약물용액의 삼투압 때문이던가, 특허 80-5에 기술된 바와 같이 염과 같은 물에 용해되는 전해질이 제 2의 칸막이 내에 있기 때문이다. 비팽창형 다 저장소 삼투정의 제 2분류는 Table XII에 적혀져 있다. 특허 84-7과 84-8는 이러한 타입 중 가장 간단한 삼투정들을 설명하고 있다. 2개의 Oros® 삼투정을 하나의 삼투정으로 합친 디바이스가 Figure 10에 기술되어 있다. 약물이 동시에 양쪽 구멍에서 방출된다. Merck사의 특허 84-6과 84-9에 기술된 삼투정은 좀더 복잡하며 두 개의 딱딱한 저장소로 구성되어 있다. 첫 번째 저장소는 설탕이나 염과 같은 생화학적으로 불활성 화합물을 내재하고 있으며, 둘째 저장소에는 약물이 내재되고 있다. 실제 사용에 있어 Figure 11에 보여주듯이 둘러싸인

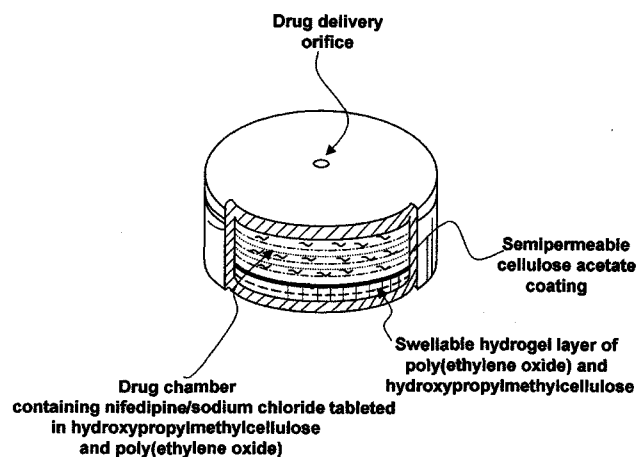
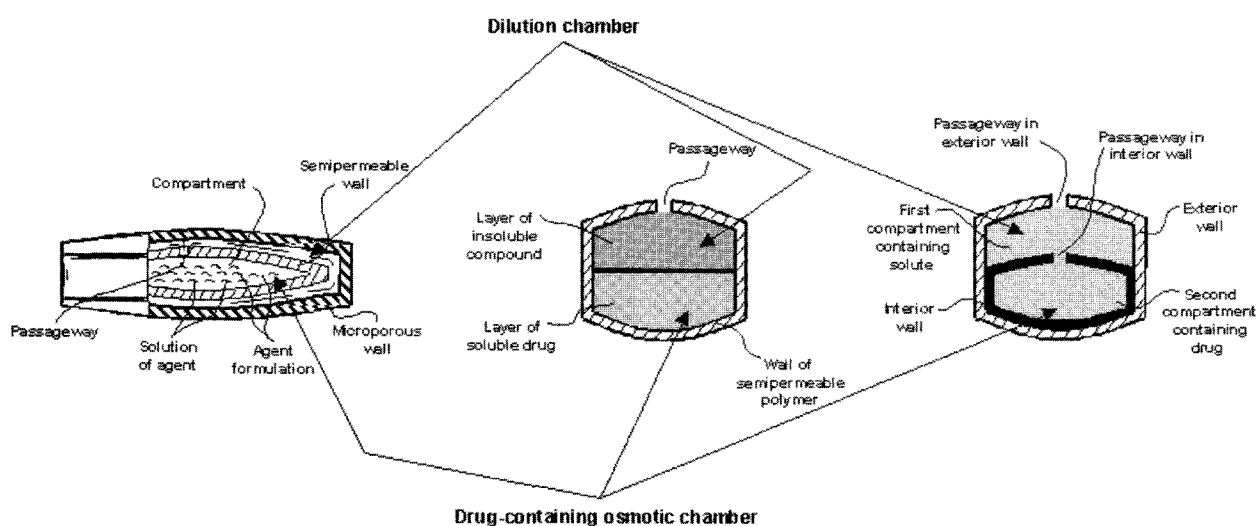


Figure 9—Osmotic tablet of nifedipine (Procardia® XL) from 88-16 (U.S. Patent 4,765,989).

**Table XI—Multichamber osmotic device patents for specific drugs**

Code number	U.S. Patent number	Comments
86-10*	4,612,008	Diclofenac sodium
88-16*	4,765,989	Nifedipine and $\alpha$ blockers
88-18	4,783,337	Calcium antagonists, ACE inhibitors
89-10*	4,810,502	Pseudoephedrine and bromopheniramine with rapid pulsed dose
89-12*	4,812,263	Delivery of isradipine
89-13	4,837,111	Delivery of doxazosin
89-14	4,859,470	Delivery of diltiazem
90-9*	4,904,474	Delivery to the colon of beclometasone
90-10	4,915,952	Similar to 89-10
90-14	4,948,593	Delivery of contraceptive steroids
90-15	4,950,486	Delivery of isradipine
90-18	4,966,769	Similar to 89-14
91-18	5,023,076	Similar to 89-10
91-19*	5,024,843	Delivery of glipizide
91-20	5,028,434	Delivery of nilvadipine
91-21	5,030,456	Delivery of isradipine. C.I.P. of 90-15
92-12	5,091,190	Similar to 91-19
92-13*	5,098,714	Delivery of contraceptives with external coat for quick release
92-16*	5,160,744	Delivery of verapamil
93-10	5,185,158	Buccal delivery of tandospirone
93-11	5,190,763	Delivery of antiparkinson drugs
93-12	5,192,550	Delivery of antiparkinson, antiepileptic drug
93-15	5,200,197	Similar to 92-13
93-17	5,221,536	Similar to 93-11
93-19	5,246,710	Similar to 93-10
93-20	5,246,711	Similar to 93-19
93-21	5,248,310	Delivery of beclomethasone to the oral cavity
93-22	5,252,338	C.I.P. of 92-16. Subcoat to delay release
96-1	5,512,299	Similar to 90-9
98-6	5,842,476	Delivery of estrogenic steroid
99-2	5,869,096	Delivery of nystatin
99-11	5,906,832	Delivery of antiepilepsies
99-12	5,955,103	Similar to 99-11
2000-1	6,036,973	Delivery of tacrine
2000-3	6,099,862	Delivery of antihyperglycemic drug

\*Particularly important or informative patent.



**Figure 10—Examples of osmotic pumps with a drug-dilution chamber (U.S. Patent 4,210,139).**

**Table XII—Patents related to device with drug dilution chambers**

Code number	U.S. Patent number	Comments
80-3*	4,200,098	Osmotic tablet that includes a distribution system to reduce irritation
80-5	4,210,139	Two-chamber device designed to dilute the drug solution
81-9	4,285,987	Covers the method of making 80-3
81-10	4,298,003	Method to dilute the drug solution exiting the orifice

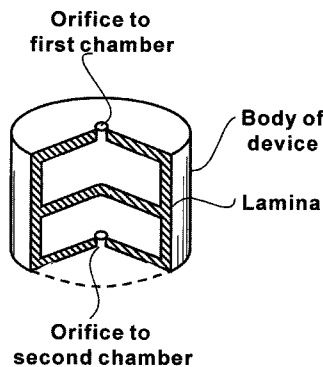
\*Particularly important or informative patent.

**Table XIII—Patents related to devices with a non-expanding second chamber**

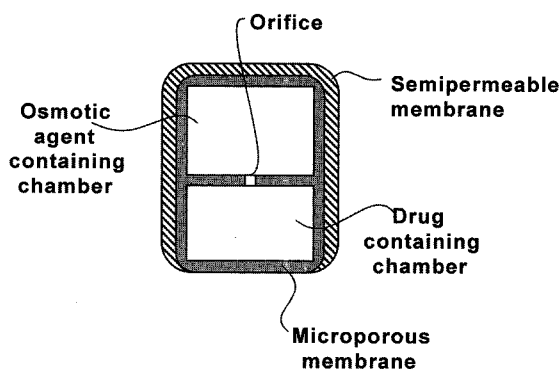
Code number	U.S. Patent number	Comments
84-6*	4,439,196	Rigid osmotic agent chamber. Issued to Merck
84-7	4,449,983	Two chambers containing different drugs
84-8	4,455,143	Different drugs in two rigid chambers
84-9	4,475,916	Similar to 84-6. Issued to Merck

\*Particularly important or informative patent.

**(a) 84-7 (U. S. Patent 4,449,983)**



**(b) 84-6 (U. S. Patent 4,439,196)**



**Figure 11—Example of multichamber osmotic devices with chambers separated by rigid non-expanding walls from 84-6 (U.S. Patent 4,439,196).**

반투막을 통하여 양쪽 저장소로 물이 스며들어 온다. 첫 저장소에 형성된 삼투유발제 용액이 미세다공성막을 통하여 방출되기전 약물저장소에 연결된 구멍을 통해 약물용액과 혼합된다. 이 삼투정은 일반적으로 비교적 난용성 약물을 전달

시키는데 사용할 수 있다.

### 그밖에 다른 삼투압 시스템

마지막으로 삼투압 현상은 많은 다른 디바이스에 응용되었으며, 예로써 다공성을 가지는 반투막으로 코팅된 삼투정, 고분자 약물 매트릭스, 그리고 자체 내에서 자동 배합되는 주사약물 등에 응용되고 있다. Tables XIV와 XV에는 삼투정 시스템을 2개의 부류로 구분하였다.<sup>34,46)</sup>

하나는 삼투정이며 또 다른 하나는 parenteral in-line 시스템이다. 또 하나의 흥미로운 삼투정의 부류는 기계적으로나 레이저로 구멍을 뚫는 번거로움을 피하기 위한 방법이다. 삼투정은 삼투정 코팅 내에 만들어진 다공체를 통하여 약물이 방출되는 것이다. 이 다공체는 삼투정 코팅에 존재하는 성분이 삼투정을 복용하게 되면 물에 용해되어 다공이 만들어진다. 이렇게 만든 삼투정은 여러 가지 이점을 가질 수가 있음으로서 위의 부작용을 감소시켜 줄 수 있다. 또한 코팅 공정에서 구멍이 형성됨으로써 레이저로 구멍을 뚫는 기구가 필요 없다. 또한 적당한 반투막 막으로 매우 작은 삼투정을 제조할 수 있다. Merck사의 3개의 특허 89-16, 89-17과 89-18 경우, pH에 민감하지 않으며, 구멍을 형성시킬 수 있는 첨가제를 가지는 것을 특징으로 한 삼투정 관련 특허들이다. Pfizer사의 97-1 특허는 불균질막을 이용한 것으로 Figure 12에서 보는 것처럼 약물의 방출 유도구가 없는 것이 특징이며 불균질막으로 이루어진 내부에는 약물과 pH를 제어하는 부형제와 방출속도를 조절하기 위한 소형 정제가 존재하며, 막을 통하여 약물이 방출된다.

삼투압을 이용하여 주사제로 사용할 고형약물 자동 주입 in-line 시스템은 매우 흥미로운 일례 중의 하나이다. 카트리

Table XIV—Other oral tablet osmotic pump systems

Code number	U.S. Patent number	Comments
76-6*	3,952,741	Water swells the tablet leading to membrane rupture
77-8	4,016,880	Water forms microdefects with coating leading to osmotic drug release
79-5	4,177,256	Drug released by an osmotic swelling mechanism
81-11	4,428,925	Drug released by osmosis. Limited to nitroglycerin
81-12	4,428,926	Identical to 81-11. Limited to propranolol
84-10	4,432,965	Identical to 81-11. Limited to quinidine
87-16	4,687,660	Semipermeable membrane with leachable pore forming particles. Issued to Burrough
88-19	4,769,027	Pellet with osmotic membrane and pore forming material. Issued to Burrough
89-16*	4,851,228	Multiparticulate osmotic pump. Issued to Merck
89-17	4,880,631	Multiparticulate osmotic pump. Issued to Merck
89-18	4,886,668	Similar to 89-17. Issued to Merck
90-19	4,968,507	pH-insensitive pore-forming additive. Issued to Merck
90-20	4,975,284	Core coated with membrane containing particles which dissolve and form pores. Issued to Russel Uclaf
92-17	5,126,146	Coating of cellulose latex with pore forming agent. Issued to Merck
96-2	5,543,154	Gelatinous microscopic particles
96-3	5,582,838	Microscopic gelatinous beads
97-1*	5,697,922	An asymmetric membrane
98-1	5,792,471	A plurality of pores
99-4	5,876,741	The pores retain the hydrogel within the compartment
99-5	5,882,682	Identical to 96-2. Limited to simvastatin
99-9	5,935,593	Similar to 99-4
99-16	6,004,582	Multi-layered osmotic device
2000-4	6,110,498	Nonswelling solubilizing and wicking agents

\*Particularly important or informative patent.

Table XV—Parenteral in-line system patents

Code number	U.S. Patent number	Comments
84-11*	4,474,574	Describes the IVOS <sup>®</sup> cartridge
85-5	4,493,702	Parenteral delivery with chamber having an osmotic drug dispenser in secondary line
85-6	4,515,585	Delivery of two agents simultaneously at independent rates and for independent time
85-7	4,533,348	Piston dispenser with solid drug
89-15	4,832,690	A needle-pierceable cartridge for i.v. drug delivery
91-24	4,985,017	Cell that includes a tablet formulated in a matrix
91-25	5,030,203	Ampoule with flexible walls for delivery of anticoagulant to blood
93-25	5,250,028	Drug permeates through a 'drug delivery window' into i.v. system

\*Particularly important or informative patent.

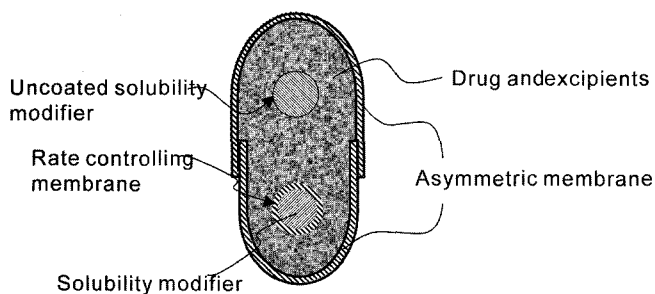


Figure 12—Design of asymmetric membrane capsules containing encapsulated excipients for the resulting pH of the solution from 97-1 (U.S. Patent 5,697,922).

지와 같은 시스템을 일반적으로 사용되는 시스템에 접속시킨다. 이렇게 접속되므로 약물 방출구 라인이 카트리지를 통

하여 액상상의 약물 배합을 재구성하게 되며, 필요한 복용량 형태로 약물방출속도 조절형으로 약물의 저장소로부터 액체가 반투막을 통하여 흡수되어 약물저장소의 약물을 용해시킨다. 이 용액이 반투막에 의해 분리된 약물저장소를 통하여 일정한 속도로 방출된다. 약물이 약물저장소에서 방출됨에 따라, 고무 횡경막이 그 공간을 채워지게 된다. 마지막으로 또 다른 미국특허인 4,655,766은 삼투압을 이용한 경피투여용 패취관련 응용을 설명하여 주고 있다. 실제 사용에 있어 저장소에서 약물의 배합처방은 피부로부터 물을 저장소로 흡수시킨 물에 용해된다. 물을 일정한 속도로 흡수하여, 약물 저장소내의 약물을 용액으로 만들어 외부유출 통로를 통하여 밀어냄으로써 약물이 피부와 직접 접촉하게 되어 체내로 약물이 통과하게 되어있다.

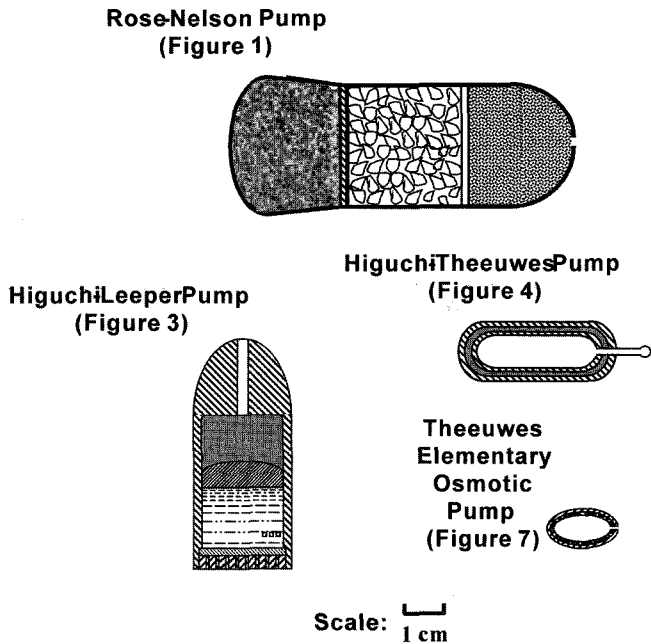


Figure 13-The main types of osmotic pump system drawn to scale.

결 론

본 고를 통하여 삼투압을 이용한 약물전달 분야의 특허들이 가지고 있는 기본적 아이디어의 진화과정을 살펴보았다. 기술된 디바이스들은 발명이 하나의 중요한 이정표를 어떻게 만드는지 매우 흥미 있는 예가 된다. 첫 번째로 Rose와 Nelson이 만든 삼투정은 매우 중요한 6개의 조성을 가지고 있으며 전체 부피가 80 cm<sup>3</sup>나 되는 것으로 그것은 실용성과는 거리가 먼 단지 하나의 연구였을 뿐이었다. 그러나 1980년 초 Theeuwes등이 연속적으로 단순화시키고, 이 개념을 더욱 다듬고, 보기에도 정말 단순하게 디바이스를 만들었다. 최종 산물인 EOP는 하나의 정제형태에 하나의 구멍을 가지고 있다. 그러나 사실 1 cm<sup>3</sup>도 안 되는 부피를 가지면서, 단지 두 개의 조성물로 되어 있으며, 거의 0차의 약물전달을 이룩하며, 최소의 비용으로 엄청난 매출액을 발생시킨 매우 고상한 발명이었다. Figure 13은 특허들에서 인용한 주요 4개 종류 삼투압 펌프를 비교하였고 그간의 연구개발의 발전과정을 보여주기 위하여 삼투압 펌프들을 같은 크기로 비교하였다. 삼투정의 진화과정으로써 초기의 크기에 비해서 약 1/80의 크기로 그리고 이루고 있는 제제의 구성성분도 6가지에서 2가지로 줄었음에도 불구하고 약물전달 성능은 더욱 향상되는 기술의 발전을 한눈에 보여주고 있다.

이상과 같이 고찰하였듯이 약물전달 시스템 개발을 이용한 간단한 삼투정 하나가 거의 신약개발과 맞먹는 효과와 동

반하여 경제적으로도 엄청난 효과를 이룩하였다. 또한 이렇게 이룩한 아이디어를 지키기 위하여 수많은 방어특허를 등록하였고 동시에 특허를 공격하기 위하여 수많은 그리고 월등한 아이디어를 가진 공격적 특허도 소개되었다. 중요한 사실은 삼투정이라는 디바이스를 이용하면 엄청난 효과를 거둘 수 있다는 초창기 과학자들의 끈기와 그리고 수많은 난관과 고난을 극복할 수 있는 「물고 늘어지는 근성」이 오랜 기간 동안 연구개발되었다는 것이 우리 나라의 연구개발과 근본적인 차이점이 있다는 것이었다. 현재 Alza사의 브랜드 가치는 80억불 이상의 가격이 내재되어 있다고 한다. 우리 나라에서도 우수하고도 창조적인 두뇌를 가진 젊은 석, 박사과정 학생들을 비롯한 연구자와 과학자가 수도 없이 많다. 따라서 국가적으로도 또한 의약품제제 측면에서 무한한 부가가치를 지니는 이런 삼투정과 같은 테마에 집중적으로 그리고 연구특성상 의사, 약학자 그리고 공학자들이 다학제간의 연구를 장기간 동안 「fresh」한 아이디어로 공격한다면 국내여건에 적합한 연구라고 할 수 있다.

문 헌

- 1) L. Perkins, C. Peer and V. Fleming, Pumps/osmotic-alzet system : In *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol. 2, E. Mathiowitz (Ed.), Wiley, New York, U.S.A, pp. 900-906 (1999).
- 2) J. Magruder, Pumps/osmotic-VITS veterinary implant : In *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol. 2, E. Mathiowitz (Ed.), Wiley, New York, U.S.A, pp. 906-909 (1999).
- 3) J.C. Wright, C.L. Stevenson and G.R. Stewart, Pumps/osmotic-DUROS osmotic implant for humans : In *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol. 2, E. Mathiowitz (Ed.), Wiley, New York, U.S.A, pp. 909-915 (1999).
- 4) J. Wright, Pumps/osmotic-ruminal osmotic bolus : In *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol. 2, E. Mathiowitz (Ed.), Wiley, New York, U.S.A, pp. 915-920 (1999).
- 5) F. Theeuwes, P.S.L. Wong, T.L. Burkoth and D.A. Fox, Osmotic systems for colon-targeted drug delivery : In *Colonic Drug Absorption and Metabolism*, P.R. Bieck (Ed.), Marcel Dekker, New York, U.S.A, pp. 137-158 (1993).
- 6) A. Amkraut, J.B. Eckenhoff and K. Nichols, Osmotic delivery of peptides and macromolecules, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **4**, 255-276 (1990).
- 7) G. Santus and R.W. Baker, Osmotic drug delivery: A review of the patent literature, *J. Control. Release*, **35**, 1-21 (1995).
- 8) B. Eckenhoff, F. Theeuwes and J. Urquhart, Osmotically actuated dosage forms for rate-controlled drug delivery, *Pharm. Tech.*, **5**, 35-44 (1981).
- 9) F. Theeuwes, Elementary osmotic pump, *J. Pharm. Sci.*, **64**,



- 1987-1991 (1975).
- 10) F. Theeuwes, D. Swanson, P. Wong, P. Bonsen, V. Place, K. Heimlich and K.C. Kwan, Elementary osmotic pump for indomethacin, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 253-258 (1983).
  - 11) F. Theeuwes, D.R. Swanson, G. Guittard, A. Ayer and S. Khanna, Osmotic delivery systems for the beta-adrenoceptor antagonists metoprolol and oxprenolol: design and evaluation of systems for once-daily administration, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 69-76 (1985).
  - 12) R.K. Verma, B. Mishra and S. Garg, Osmotically controlled oral drug delivery, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 695-708 (2000).
  - 13) D.R. Swanson, B.L. Barclay, P.S.L. Wong and F. Theeuwes, Nifedipine gastrointestinal therapeutic system, *Am. J. Med. (Suppl. 6B)*, **83**, 3-9 (1987).
  - 14) G.M. Zentner, G.S. Rork and K.J. Himmelstein, The controlled porosity osmotic pump, *J. Control. Release*, **1**, 269-282 (1985).
  - 15) P. Schultz, I. Tho and P. Kleinebudde, A new multiparticulate delayed release system. Part II. Coating formulation and properties of free films, *J. Control. Release*, **47**, 191-199 (1997).
  - 16) S.M. Herbig, J.R. Cardinal, R.W. Korsmeyer and K.L. Smith, Asymmetric membrane tablet coatings for osmotic drug delivery, *J. Control. Release*, **35**, 127-136 (1995).
  - 17) A.G. Thombre, J.R. Cardinal, A.R. DeNoto, S.M. Herbig and K.L. Smith, Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery I. Development of a manufacturing process, *J. Control. Release*, **57**, 55-64 (1999).
  - 18) A.G. Thombre, J.R. Cardinal, A.R. DeNoto and D.C. Gibbes, Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery II. *In vitro* and *in vivo* drug release performance, *J. Control. Release*, **57**, 65-73 (1999).
  - 19) G.M. Zentner, G.S. Rork and K.J. Himmelstein, Osmotic flow through controlled porosity films: An approach to delivery of water soluble compounds, *J. Control. Release*, **2**, 217-229 (1985).
  - 20) G.A. McClelland, S.C. Sutton, K. Engle and G.M. Zentner, The solubility-modulated osmotic pump: *In vitro/in vivo* release of diltiazem hydrochloride, *Pharm. Res.*, **8**, 88-92 (1991).
  - 21) G.M. Zentner, G.A. McClelland and S.C. Sutton, Controlled porosity solubility- and resin-modulated osmotic drug delivery systems for release of diltiazem hydrochloride, *J. Control. Release*, **16**, 237-244 (1991).
  - 22) R.K. Verma and B. Mishra, Studies on formulation and evaluation of oral osmotic pumps of nimesulide, *Pharmazie*, **54**, 74-75 (1999).
  - 23) A.G. Thombre, A.R. DeNoto and D.C. Gibbes, Delivery of glipizide from asymmetric membrane capsules using encapsulated excipients, *J. Control. Release*, **60**, 333-341 (1999).
  - 24) K. Okimoto, R.A. Rajewski and V.J. Stella, Release of testosterone from an osmotic pump tablet utilizing (SBE)- $\gamma$ - $\beta$ -CD as both a solubilizing and an osmotic pump agent, *J. Control. Release*, **58**, 29-38 (1999).
  - 25) K. Okimoto, M. Miyake, N. Ohnishi, R.A. Rajewski, V.J. Stella, T. Irie and K. Uekama, Design and evaluation of an osmotic pump tablet (OPT) for prednisolone, a poorly water soluble drug, using (SBE)- $\gamma$ - $\beta$ -CD, *Pharm. Res.*, **15**, 1562-1568 (1998).
  - 26) K. Okimoto, A. Ohike, R. Ibuki, O. Aoki, N. Ohnishi, T. Irie, K. Uekama, R.A. Rajewski and V.J. Stella, Design and evaluation of an osmotic pump tablet (OPT) for chlorpromazine using (SBE)- $\gamma$ - $\beta$ -CD, *Pharm. Res.*, **16**, 549-554 (1999).
  - 27) L. Liu, J. Ku, G. Khang, B. Lee, J.M. Rhee and H.B. Lee, Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system, *J. Control. Release*, **68**, 145-156 (2000).
  - 28) L. Liu, G. Khang, J.M. Rhee and H.B. Lee, Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery, *J. Control. Release*, **67**, 309-322 (2000).
  - 29) N. Ozdemir and J. Sahin, Design of a controlled release osmotic pump system of ibuprofen, *Int. J. Pharm.*, **158**, 91-97 (1997).
  - 30) S. Mohammadi-Samani, M. Adrangui, M.R. Siah-Shaddbad and A. Nokhodchi, An approach to controlled-release dosage form of propranolol hydrochloride, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 91-94 (2000).
  - 31) S.V. Sastry, I.K. Reddy and M.A. Khan, Atenolol gastrointestinal therapeutic system: optimization of formulation variables using response surface methodology, *J. Control. Release*, **45**, 121-130 (1997).
  - 32) S.V. Sastry, M.D. DeGennaro, I.K. Reddy, and M.A. Khan, Atenolol gastrointestinal therapeutic system. I. Screening of formulation variables, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **23**, 157-165 (1997).
  - 33) S.V. Sastry and M.A. Khan, Aqueous-based polymeric dispersion: Face-centered cubic design for the development of atenolol gastrointestinal therapeutic system, *Pharm. Dev. Tech.*, **3**, 423-432 (1998).
  - 34) L.E. Appel and G.M. Zentner, Use of modified ethyl cellulose lattices for microporous coating of osmotic tablets, *Pharm. Res.*, **8**, 600-604 (1991).
  - 35) M. Kelbert and S.R. Büchard, Evaluation of cellulose acetate (CA) latex as coating material for controlled release products, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 519-538 (1992).
  - 36) J.L. Jensen, L.E. Appel, J.H. Clair and G.M. Zentner, Variables that affect the mechanism of drug release from osmotic pumps coated with acrylate/methacrylate copolymer latexes, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 530-533 (1995).
  - 37) J. Yuan and S.H. Wu, Sustained-release tablets via direct compression: A feasibility study using cellulose acetate and cellulose acetate butyrate, *Pharm. Tech.*, **24**, 92-106 (2000).
  - 38) B. Lindstedt, G. Ragnarsson and J. Hjartstam, Osmotic pumping as a release mechanism for membrane-coated drug formulations, *Int. J. Pharm.*, **56**, 261-268 (1989).
  - 39) B. Lindstedt, M. Sjöberg and J. Hjartstam, Osmotic pumping release from KCl tablets coated with porous and nonporous

- ethyl cellulose, *Int. J. Pharm.*, **67**, 21-27 (1991).
- 40) A.G. Ozturk, S.S. Ozturk, B.O. Palsson, T.A. Wheatley and J.B. Dressman, Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film, *J. Control. Release*, **14**, 203-213 (1990).
- 41) J. Guo, Effects of plasticizers on water permeation and mechanical properties of cellulose acetate: Antiplasticization in slightly plasticized polymer film, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **19**, 1541-1555 (1993).
- 42) J. Guo, An investigation into the formation of plasticizer channels in plasticized polymer films, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20**, 1883-1893 (1994).
- 43) L. Liu, G. Khang, J.M. Rhee and H.B. Lee, Preparation and characterization of cellulose acetate membrane for monolithic tablet, *Korea Polym. J.*, **7**, 289-296 (1999).
- 44) K. Okimoto, A. Ohike, R. Ibuki, O. Aoki, N. Ohnishi, R.A. Rajewski, V.J. Stella, T. Irie and K. Uekama, Factors affecting membrane-controlled drug release for an osmotic pump tablet (OPT) utilizing (SBE)- $\gamma$ - $\beta$ -CD as both a solubilizer and osmotic agent, *J. Control. Release*, **60**, 311-319 (1999).
- 45) C. Bindschaedler, R. Gurny and E. Doelker, Mechanically strong films produced from cellulose acetate latexes, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 335-338 (1987).
- 46) C. Bindschaedler, R. Gurny and E. Doelker, Osmotic water transport through cellulose acetate membranes produced from a latex system, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 455-460 (1987).