

니페디핀을 포함한 삼투성펠렛의 제조와 다공성막을 통한 약물방출제어

윤주용*** · 구 정* · 김병수**** · 김문석** · 이 봉*** · 강길선*,† · 이해방**†

* 전북대학교 BK-21 고분자 BIN 융합연구팀,

** 한국화학연구원 융합바이오 기술연구센터, *** 부경대학교 고분자공학과

(2007년 12월 24일 접수, 2008년 1월 8일 수정, 2008년 1월 15일 채택)

Controlled Release of Nifedipine from Osmotic Pellet Based on Porous Membrane

Ju Yong Youn***, Jeong Ku*, Byung Soo Kim****

Moon Suk Kim**, Bong Lee***, Gilson Khang*,†, and Hai Bang Lee**†

* BK-21 Polymer BIN Fusion Research Team, Chonbuk National University,
664-14, Dujin Ku, Jeonju 561-756, Korea

** Fusion Bio Research Center, Korea Research Institute of Chemical Technology,
P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-600, Korea

*** Department of Polymer Engineering, Pukyong National University,
Yongdang Dong, NamKu, Busan 608-739, Korea

(Received December 24, 2007; Revised January 8, 2008; Accepted January 15, 2008)

초록 : 삼투압을 이용한 약물전달시스템은 소화관내의 물이 다공성막을 통하여 시스템 내부로 침투하면 시스템 내부에 있던 삼투압물질과 섞여 삼투압을 발생시키고, 이 삼투압의 힘으로 시스템 내부에 있는 약물을 시스템 외부로 일정한 속도로 방출하는 제제기술이다. 이러한 삼투압을 이용하여 상용화된 대표적인 제품으로 니페디핀을 모델약물로 한 타블렛 제형인 Procardia XL® (Pfizer)과 Adalat® (Bayer)가 널리 상용화되어 있다. 이번 연구에서는 타블렛 형태의 삼투압정을 유동층코팅 기술을 이용하여 삼투성펠렛으로 제조하였다. 삼투성펠렛은 수팽윤성 고분자와 삼투염을 포함한 시드층, 모델약물인 니페디핀을 포함하는 약물층 그리고 약물의 방출을 조절할 수 있는 다공성막으로 구성되어 있다. 본 연구에서는 다공성막으로 사용되는 초산셀룰로오스(CA)와 Eudragit® RS의 구성비와 코팅두께에 따른 약물방출 거동을 확인하였으며, 다공성막의 구성물질인 CA의 비가 증가할수록 또한 다공성막의 코팅두께가 증가할수록 같은 측정시간 내에 약물의 방출이 낮게 나타남을 확인하였다. 약물방출 전후의 펠렛의 형태를 확인하기 위하여 SEM을 측정하였다.

Abstract : The osmotic delivery systems are based on osmosis. The transverse diffusion of water through a porous membrane from a medium with a low osmotic pressure to a medium with a high osmotic pressure. Nifedipine tablet dosage forms of Procardia XL® (Pfizer) and Adalat® (Bayer) are commercialized systems of this type that push-pull osmotic tablet operates successfully in delivering water-insoluble drugs. We prepared osmotic pellet system by fluidized bed coating method, and model-drug used nifedipine. The osmotic pellet system was composed of the core material, the swelling and osmotic pressure layer, the drug coating layer, and the porous membrane. This work is performed to investigate the effect of different factors, such as composition and thickness of membrane. The osmotic pellet has been successfully prepared by fluidized bed coating technology. The drug release behavior depended on the increase of CA ratio and thickness in porous membrane. The morphology of the osmotic pellet before and after the dissolution test were observed by SEM. In conclusion, we found that the drug release of osmotic pellet depended on the composition and coating thickness of porous membrane.

Keywords : nifedipine, osmotic pellet system, porous membrane, drug release, fluidized bed coater.

서 론

지난 수십년간 수많은 기술들이 약물방출제어 전달기술로서 사용되어 왔다. 그중 하나로 약물을 전달시킬 수 있는 에너지원으로 삼투

압을 이용한 기술을 들 수 있다. 삼투압을 이용한 약물방출제어 기술은 약물을 효율적으로 체내에 전달하기 위하여 사용되어 왔다. 약물방출에 있어서 삼투압제어시스템은 위장관내의 물이 반투막을 통하여 시스템내부로 침투하게 되면 시스템 내부에 있던 삼투압물질에 의하여 삼투압이 발생하고, 이 삼투압의 힘으로 시스템 내부에서 외부로 약물을 일정한 속도로 방출시키는 시스템을 말한다.¹⁻⁶ 현재 사용하

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: hblee@kriict.re.kr, gskhang@chonbuk.ac.kr

고 있는 삼투압정은 약물전달시스템 중에서 용매에 활성화를 이용한 것으로 고분자를 팽윤하게 하거나, 수성환경에서 정제 붕괴억제와 막 내부에서 발생하는 삼투압을 이용하여 약물방출을 지연시키고 약효를 연장시키기 위한 방법이다. 이 삼투압정의 장점은 위장관의 운동이나 pH에 무관하게 일정한 속도로 약물이 방출되는 것이다. 또한 하루에 한번의 섭취로 약제의 빈번한 복용에 따른 불편을 줄이는 장점을 가진다.¹⁻³

이러한 삼투압을 이용한 제형은 Rose-Nelson 펌프, Higuchi-Leeper 펌프, Higuchi-Theeuwes 펌프를 거쳐 1974년에 Theeuwes의 연구에 의해 최소단위삼투압정 (elementary osmotic pump, EOP)이 발명되었고, Alza사의 Oros[®]라는 상품명으로 개발되었으며 Procardia XL[®] (Pfizer)과 Adalat[®] (Bayer)라는 상품으로 산업적으로 중요한 위치를 점하고 있다.^{4,7,8} 이러한 EOP의 구조는 약물을 포함하는 약물층과 삼투염 및 팽윤능력을 지닌 친수성 고분자층으로 구성된 이중구조로 외부는 반투막으로 코팅이 이루어져 있어 외부로부터 용매만을 선택적으로 받아들인다. 그 외에도 팽윤능력을 지닌 친수성 고분자를 두 개 또는 그 이상의 층으로 두는 여러 형태의 정제가 연구되어 왔다.⁹⁻¹¹ 하지만 이러한 우수한 약물전달시스템을 가진 삼투압정을 이용하는데 있어 몇 가지 단점을 가지고 있다. 먼저 제조 공정상에서 여러 단계를 거쳐야만 하나의 정제를 얻을 수 있다는 것과 한번에 하나의 정제를 복용하기 때문에 정제가 제대로 작동하지 않을 경우 아무런 약효를 낼 수 없을 뿐만 아니라 복용한 환자에게 심각한 문제를 일으킬 수도 있다. 또한 레이저를 이용하여 오리피스 만들기 때문에 생산비용이 많이 든다.¹²⁻¹⁷

이러한 정제의 문제점을 해결하기 위하여 삼투압정과 유사한 형태를 가지는 펠렛을 유동층코팅 기술을 이용하여 제조하였다. 유동층코팅 기술을 이용한 펠렛의 제조는 결정성 핵물질 위에 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자 층과 약물을 함유하고 있는 약물층으로 코팅을 하여 제형을 완성하는 것이다. 이렇게 얻어진 펠렛에 약물의 방출을 제어하는 다공성막을 코팅함으로써 삼투성펠렛을 얻을 수 있다. 유동층코팅 기술로 제조된 펠렛은 이전의 정제가 가지는 단점들을 보완할 수 있게 되었다.^{18,19} 우선 유동층코팅 기술의 가장 큰 장점인 많은 양의 펠렛을 간단한 공정으로 생산할 수 있으며, 비용이 많이 드는 오리피스를 만드는 과정은 다공성막 내에 공극형성 물질을 넣음으로써 해결할 수 있다. 또, 하나의 정제를 복용함으로써 나타날 수 있는 문제점은 수 백개의 펠렛을 한번에 복용함으로써 해결 가능하다. 이러한 여러 장점들로 인하여 다양한 약물전달시스템에서 삼투압을 이용한 펠렛의 연구가 많이 진행되고 있다.²⁰⁻²⁵

본 연구에서는 다공성막의 구성물질의 비와 두께에 따른 약물방출 거동을 확인하였다. 실험에 사용된 모델약물은 효율적인 칼슘채널 차단제로 고혈압 치료에 널리 사용되고 있는 니페디핀을 사용하였다.²⁶⁻²⁹

실 험

시약 및 재료. 본 연구에 사용된 모델약물은 니페디핀으로 Unique Chem. Co. Ltd.(인도)에서 구입하였다. 결정성 핵 물질로 사용된 설탕핵은 IPS(밀란, 이탈리아)에서 구입하여 사용하였으며, D-프루토트스와 트리에틸렌시트레이트(TEC)는 Sigma Chem. Co.(세인트 루이스, 미주리, 미국)에서 구입하여 사용하였다. Tween 80은 Junsei

Chem. Co. Ltd.(일본)에서 구입하였다. 부형제로 사용된 락토오스는 DOW Chem.(미국)에서 구입하였으며, 결합제로 사용된 메틸기가 29%이고 히드록시프로필기가 10%인 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC E5)와 히드록시프로필셀룰로오스(HPC)는 BFGoodrich(한국)에서 구입하였다. 폴리에틸렌글리콜 200(PEG 200), 폴리에틸렌글리콜 6000(PEG 6000)과 염화칼륨(KCl)은 ShowaChem. Co. Ltd.(도쿄, 일본)에서 구입하여 사용하였다. 초산셀룰로오스(CA)는 아세탈기가 39.8 wt% 함유된 것을 Aldrich Chem. Co.(밀워키, 미국)에서 구입하였다. 유드라짓(Eudragit[®]) RS 100(Mw=135000 g/mol)은 Röm GmbH & Co. KG(독일)에서 구입하였다. 또한 본 연구에 사용된 물은 Milli-Q 정화시스템(Millipore, 물심, 프랑스)을 이용하여 정제한 3차 증류수를 사용하였고, HPLC 분석을 위한 아세토니트릴과 메탄올은 Burdic & Jackson(머스키건, 미국)에서 HPLC 용 등급을 이용하였다.

기기 및 기구. 펠렛의 제조를 위해 사용된 유동층코팅기는 GPCG1 (Glatt, 독일)을 이용하였다. 제조된 펠렛의 *in vitro* 실험은 용출시험기 DST-610A(Fine Sci. Instr., 서울, 한국)를 이용하였다. 약물을 검출하기 위해 UV검출기(UV-1, Dynamax[®], 휴스턴, 미국)를 사용하였다. 컬럼은 XTerra[®] RP18(5 μ m×150 mm×3.9 mm, Waters Co., 미국)를 사용하였다. 제조된 펠렛의 모폴로지 관찰을 위해 전자주사현미경(SEM)은 S-2250N(Hitachi, 일본)을 사용하였으며, 백금코팅은 플라즈마 스퍼터 K575(Emitech Ltd., 일본)를 사용하였다. 또한 펠렛의 방출 전후 단면의 모폴로지 관찰을 위한 SEM은 JSM-840 A(JEOL Ltd., 일본)를 이용하여 관찰하였다.

약물을 포함한 펠렛의 제조. 다공성막을 가진 펠렛의 제조는 설탕핵(850~1180 μ m)에 수팽윤성 고분자인 HPMC를 결합제로 이용하여 D-프루토트스와 염화칼슘과 같은 삼투성물질을 포함하여 여러 부형제와 함께 유동층코팅기를 이용하여 시드층을 코팅하였다. 제조된 시드층에 니페디핀을 포함한 약물층을 동일한 유동층코팅기를 이용하여 제조하였다(Tables 1 and 2). 또한 모델약물인 니페디핀의 방출을 제어하기 위한 다공성막을 반투막 코팅기체인 CA와 Eudragit[®] RS에 다공형성 물질인 TEC와 PEG 200을 포함한 코팅액을 제조하여 코팅을 실시하였다(Table 3). 이때 최적의 코팅을 위한 유동층코팅기의 코팅조건을 Table 4에 기술하였다. 코팅 후에는 제조된 펠렛의 잔존용매를 제거하기 위하여 유동층코팅기를 10분간 공회전시켰으며, 24시간 동안 40 $^{\circ}$ C 오븐에서 보관하였다.

Table 1. The Formulation of Seed Layer

Ingredients	Weight(g)	Weight(%)
Sugar sphere	1,000	19.01
Lactose	666	12.67
Fructose	166	3.16
HPMC (E5)	66.3	1.26
KCl	80.5	1.53
SiO ₂	14.7	0.28
PEG 6000	13.15	0.25
Water	916.3	17.42
Ethanol	669.6	12.73
Acetone	1,665.8	31.67
Total	5,258.35	99.98

Table 2. The Formulation of Drug Layer

Ingredients	Weight (g)	Weight (%)
Seed layer	1000	16.98
Lactose	625	10.61
Fructose	218.5	3.71
HPMC (E5)	74.8	1.27
KCl	24.7	0.42
SiO ₂	21.8	0.37
PEG 6000	18.8	0.32
Nifedipine	218.5	3.71
Tween 80	12.4	0.21
Water	750	12.73
Ethanol	1050	17.83
Acetone	1874	31.83
Total	5,888.5	99.99

Table 3. The Formulation of Porous Membrane Layer

Ingredients	CA : Eudragit® RS/Weight (g)		
	1 : 9	1 : 1	9 : 1
Drug layer	600	600	600
CA	0.9	4.52	8.13
Eudragit® RS 100	8.13	4.52	0.9
HPC	7.32	7.32	7.32
PEG200	0.72	0.72	0.72
TEC	1.26	1.26	1.26
Water	7	7	7
Ethanol	37	37	37
Acetone	366	366	366
Total	1028.33	1028.34	1028.33

Table 4. Coating Machine Condition

Process parameter	Seed layer	Drug layer	Membrane layer
Inlet temperature (°C)	35~38	33~35	28~30
Outlet temperature (°C)	33~35	30~34	27~28
Nozzle diameter (mm)	1.2	1.2	1.2
Atomization pressure (bar)	2.0	2.0	2.0
Spray rate (gmin ⁻¹)	14~17	12~15	8

함량 분석 및 표준검정곡선 제조. 모델약물인 니페디핀의 표준검정곡선 그래프를 얻기 위해 니페디핀 100, 10 및 1 µg/mL의 농도로 제조한 후, HPLC를 이용하여 분석하였다. 얻어진 표준검정곡선 그래프는 식 (1)으로 결정하였으며,

$$Y(\text{피크 면적}) = A \times X(\text{농도}) + B \quad (1)$$

이 식으로부터 약물의 농도를 결정하였다. 펠렛 내부에 있는 니페디핀의 양을 결정하기 위해 제조된 펠렛의 0.1 g을 100 mL의 메탄올에 넣어 초음파분쇄기를 이용하여 용해시킨 후 0.45 µm 크기의 실린지 필터(Millipore, USA)로 여과시킨다. 여과된 용액의 1 mL을 채취하여 HPLC 분석을 하여 그 양을 결정하였다. 함량 샘플의 수는 용출실험 시 샘플과 동일한 방법으로 실시하였다.

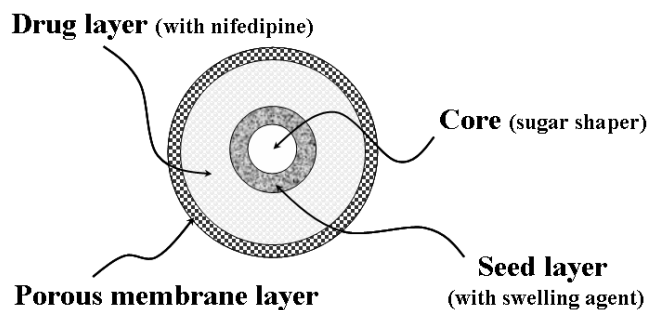
제조된 펠렛의 용출실험. 제조된 펠렛은 1호 젤라틴 캡슐에 0.3 g을 정량하여 넣었으며, DST-610(Fine Sci. Instr., 한국) 용출실험기를 사용하여 용출실험을 실시하였다. 이때 용출실험 방법은 USP 제 2법 패들법으로 실시하였으며, 용출액은 제 2액(인공장액, pH 6.8)을 제조하여 사용하였다. 용출실험시 용액의 온도는 37.0±0.5 °C, 패들속도 100 rpm으로 실험을 실시하였다. 시료의 채취는 1, 2, 4, 8, 12, 20 및 24시간에 각각 1 mL씩 채취하였으며, 각 시료의 샘플 수는 5개로 하였다(n=5).

HPLC 분석. 니페디핀의 약물방출거동을 확인하기 위해 HPLC를 이용하여 측정하였다. 이번 분석에 사용된 HPLC는 용매펌프(SD-200, Dynamax®, Houston, USA)와 자동샘플인젝터(AI-3, Dynamax®, Houston, USA)로 구성되었다. 샘플의 데이터 처리를 위한 시스템은 멀티스코 2000(V. 4.2)을 사용하였다. 약물검출을 위해 UV검출기(UV-1, Dynamax®, Houston, USA)를 사용하였으며, 이때 UV파장은 350 nm로 검출하였다. 컬럼은 XTerra® RP 18(5 µm×150×3.9 mm, Waters Co., 미국)을 사용하였다. 이동상은 물과 아세트노트리를 6 : 4(v/v)으로 사용하여 제조하고, 초음파분쇄기를 이용하여 탈기한 후, 0.45 µm 크기의 필터로 여과하여 준비하였다. 이동상의 유속은 0.5 mL/min으로 하였고, 샘플의 수는 각 시료당 5개로 하였으며, 이 중 최저, 최고값을 뺀 나머지를 평균하여 구하였다.

SEM 측정. SEM(S-2250N, Hitachi Co., 도쿄, 일본)을 이용하여 펠렛의 제조단계별 모폴로지를 관찰하였다. SEM을 측정하기 위하여 펠렛을 금속판 위에 고정시킨 후, 비활성 기체인 아르곤가스를 충전하고, 플라즈마 스퍼터 K575(Emitech Ltd., 일본)를 이용하여 시료를 얇은 금박으로 코팅하였다. 또한 약물방출 전후의 정확한 모폴로지 관찰을 하고자 JSM-840 A(JEOL Ltd., 일본)를 사용하였다.

결과 및 토론

니페디핀 펠렛의 제조. GPCG1 유동층코팅기를 이용하여 수평운성 고분자와 삼투염제를 포함한 시드층, 삼투염제와 모델약물을 포함한 약물층, 약물의 방출을 조절하기 위한 다공성막을 CA와 Eudragit RS의 비와 두께에 따라 각각 코팅하였다(Figures 1 and 2). 시드층과 약물층은 코팅수율이 각각 96%와 85%를 얻었으며, 시드층과 약물층의 수율에 따른 약물방출의 변수를 줄이고자 약물층까지 과량 제조하여 동일한 수율의 펠렛으로 다공성막을 코팅하였다. 약물방출을 조절하는 다공성막의 코팅수율은 92~95% 정도의 비교적 일정

**Figure 1.** Schematic diagram of osmotic pellet.

한 수율을 얻었다. 시드층, 약물층 및 다공성막 등 세 차례의 코팅 과정을 거친 펠렛은 Figure 3에서 볼 수 있는 것처럼 대략 1000~

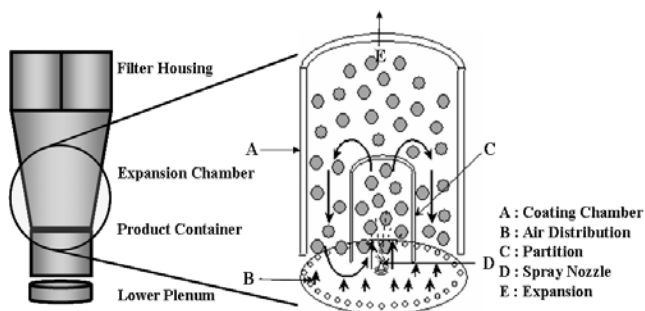
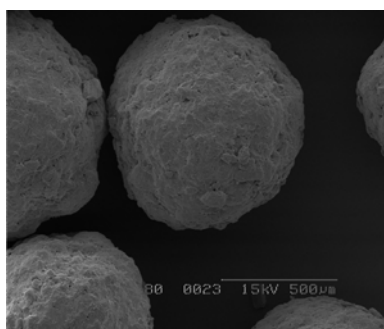
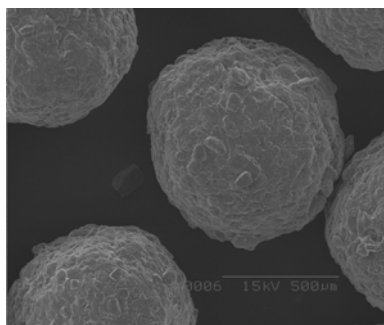


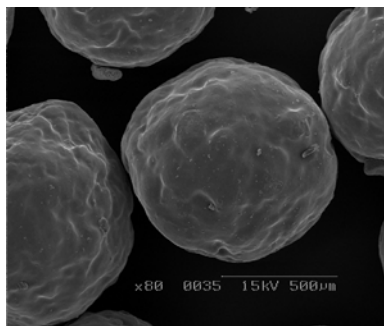
Figure 2. Schematic diagram of the fluidized-bed spray coater.



(a)



(b)



(c)

Figure 3. SEM images of the osmotic pellet at each step. (a) seed layer, (b) drug layer, and (c) porous membrane (original magnification $\times 80$).

1200 μm 크기의 비교적 균일한 구형의 형태를 가졌다.

제조된 펠렛의 약물방출 거동. 제조된 펠렛은 약물층에 들어있는 염화칼슘과 같은 삼투염제의 삼투압에 의해 용출액내의 물이 다공성막을 통하여 펠렛 내부로 들어오게 된다. 물이 펠렛의 내부로 들어올 때 다공성막의 친수성 가소제인 TEC와 PEG 200, 친수성 결합제인 HPC를 용해시키고, 용해된 친수성 가소제와 결합제는 펠렛의 외부로 방출된다. 이렇게 외부로 방출된 친수성 가소제와 결합제에 의해 다공성막에 다공이 형성되고, 이 다공을 통하여 약물방출이 일어나게 된다. 또한 약물층을 용해시킨 물은 수팽윤성인 시드층으로 들어가 HPMC와 같은 수팽윤성 고분자를 팽윤시키게 된다. 수팽윤성 고분자의 팽윤은 용해된 약물이 펠렛 외부로 방출되는 것을 돕게 된다. 본 연구에서는 이와 같이 제조된 펠렛의 약물방출 거동을 조절하기 위하여 다공막을 구성하는 구성물질의 비와 두께를 변화시켜 약물방출을 조절하였다.

다공성막의 구성물질의 비에 따른 약물방출 거동. 유동층 코팅기를 이용하여 제조된 펠렛의 약물방출을 제어하는데 가장 큰 역할을 하는 것은 다공성막이며, 다공성막의 주요 구성물질로 CA와 Eudragit® RS가 사용되었다. Figure 4는 다공성막의 코팅두께를 총 고형분 대비 3%로 고정하고, CA와 Eudragit® RS의 비를 각각 9 : 1, 1 : 1, 그리고 1 : 9로 제조하였을 때의 누적약물 방출량을 나타낸 그래프이다. CA의 비가 증가할수록 같은 측정시간 때에 약물의 방출이 낮게 나타남을 확인할 수 있다. 이는 친수성인 4차 암모늄 양이온이 치환된 아미노메타크릴레이트의 공중합체로 구성된 Eudragit® RS가 상대적으로 CA에 비하여 친수성이 크고, 투과도가 좋기 때문으로 사료된다.

다공성막의 코팅 두께에 따른 약물방출 거동. 일반적으로 다공성막을 통한 약물방출은 다공성막의 친수성 가소제와 친수성 결합제에 의해 형성된 다공을 통하여 일부는 용해되어 펠렛의 외부로 빠져나가고, 일부는 용해되지 않은 상태로 확산에 의해 빠져나가게 된다. Figure 5는 다공성막의 코팅두께에 따른 누적약물 방출량을 나타낸 그래프로 다공성막의 CA와 Eudragit® RS의 비를 1 : 1로 고정하고, 다공성막의 두께를 총고형분 대비 1.5, 3, 5, 그리고 8%로 코팅하였을 때의 결과를 나타내고 있다. 약물방출 결과 다공성막의 코팅 두께에 따라 약물방출량에 상당한 차이를 보임을 확인할 수 있었다. 이는

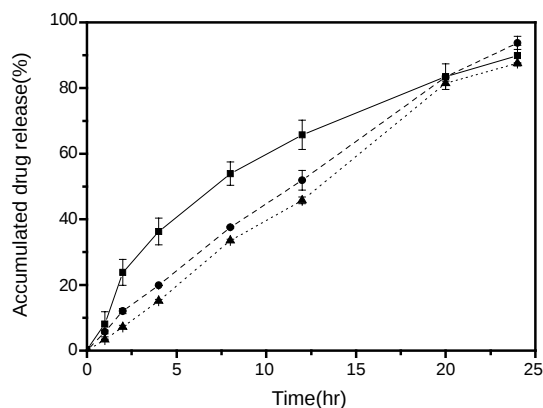


Figure 4. Nifedipine release profile for osmotic pellet by composition change of membrane (10% ■, 50% ●, and 90% ▲ percent of CA).

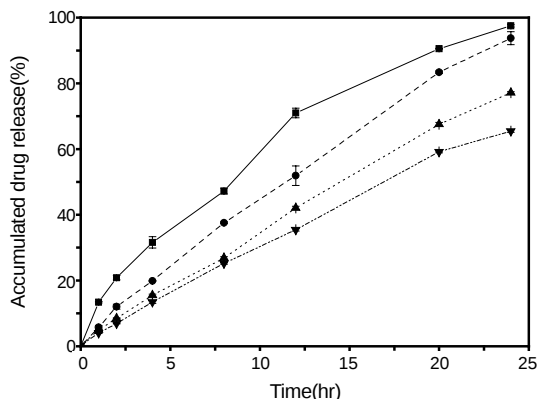
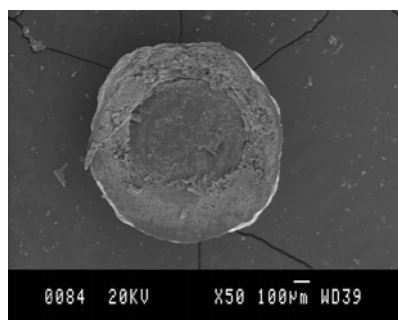
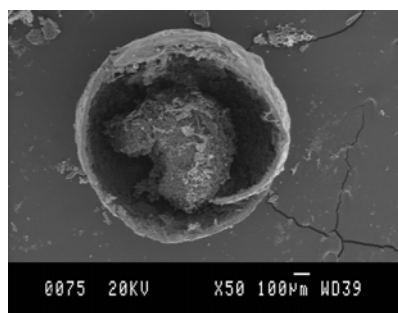


Figure 5. Nifedipine release profile for osmotic pellet by thickness change of membrane (1.5% (—■—), 3% (---●---), 5% (····▲····), and 8% (—▼—) thickness of total bulk material).



(a)



(b)

Figure 6. SEM photographs of cross-section in osmotic pellet. (a) before the dissolution test and (b) after the dissolution test (original magnification : X50).

다공성막의 코팅두께가 증가할수록 약물이 다공성막을 통하여 외부로 빠져 나을 때 통과해야 할 통로의 길이가 길어지고, 다공의 굴절률이 증가하게 되어 약물방출이 같은 측정시간 내에 낮게 나타나는 것으로 사료된다.

제조된 펠렛의 모폴로지. 제조된 펠렛의 용출실험 전후의 펠렛의 단면의 형태를 SEM을 통하여 관찰하였다(Figure 6). 용출실험 전 펠렛의 내부는 설탕핵을 중심으로 시드층과 약물층으로 가득 차 있으며, 외부에 다공성막이 얇게 입혀져 있다. 용출실험 후 펠렛의 단면을 통하여 관찰된 펠렛의 내부는 얇은 다공성막 안에 약물층 대부분

이 비어있음을 확인할 수 있으며, 중심부에 핵층 일부만이 남아있음을 관찰하였다. 이는 내부의 약물층이 용해되어 다공성막의 다공을 통하여 외부로 빠져나갔기 때문으로 사료된다. 또한 다공성막이 그 형태를 유지함으로써 약물방출을 24시간 동안 제어함을 확인하였다.

결 론

본 연구에서는 GPCG1 유동층코팅기를 이용하여 고혈압치료제인 니페디핀을 포함한 삼투성펠렛을 제조하였다. 제조된 펠렛의 약물방출을 제어하기 위하여 다공성막의 두께를 변화시키고, 다공성막의 구성물질인 CA와 Eudragit® RS의 비를 변화시킴으로써 니페디핀의 방출거동을 확인할 수 있었다. 또한 제조된 펠렛의 방출 전후 모폴로지를 관찰함으로써 형성된 다공을 통하여 약물이 대부분 빠져나갔음을 확인할 수 있었다. 이번 연구를 통하여 삼투성펠렛의 다공성막의 구성물질의 비와 두께를 통하여 약물방출을 조절할 수 있음을 확인할 수 있었다.

감사의 글 : 본 연구는 산업자원부 차세대 성장동력산업 과제와 과학교육기술부에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, "Drug Delivery System Using Osmotic Pump", in *High Efficiency Anticancer Drug Using Polymeric Biomaterials*, H. B. Lee, Editor, Munundang Publishing Co., Seoul, Chap. 10, pp 135~154 (2004).
2. N. Ray and F. Theeuwes, "Implantable osmotically powered drug delivery systems", in *Drug Delivery Systems*, P. Johnson and J. G. Lloyd-Jones, Editors, Ellis Horwood Ltd., Chichester (England), Chap. 7, pp 120~138 (1987).
3. M. S. Kim, S. Y. Lee, G. Khang, J. Y. Youn, J. S. Lee, H. J. Kil, J. C. Jeong, and H. B. Lee, "Drug Delivery System Using Osmotic Pump", in *Drug Delivery System Technology and Application*, H. B. Lee and S. C. Song, Editors, Munundang Publishing Co., Seoul, Chap. 2, pp 10~24 (2007).
4. H. B. Lee, D. H. Lee, B. K. Kang, S. Y. Jeung, and G. Khang, *J. Korean Pharm. Sci.*, **32**, 241 (2002).
5. S. Azarmi, J. Farid, A. Nokhodchi, S. M. Bahari-Saravi, and H. Valizadeh, *Int. J. Pharm.*, **246**, 171 (2002).
6. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **7**, 289 (1999).
7. P. S. L. Wong, B. L. Barclay, J. C. Deters, and F. Theeuwes, U.S. Patent 4,765,989 (1986).
8. S. C. Jeong, Y. H. Jo, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **30**, 112 (2006).
9. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 297 (1999).
10. L. Liu, J. Ku, B. Lee, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *J. Control. Release*, **68**, 145 (2000).
11. V. M. Rao, J. L. Haslam, and V. J. Stella, *J. Pharm. Sci.*, **90**,

- 807 (2001).
12. A. G. Thombre, L. E. Appel, M. B. Chidlaw, P. D. Daugherty, F. Dumont, L. A. F. Evans, and S. C. Sutton, *J. Control. Release*, **94**, 75 (2004).
 13. S. C. Jeong, S. K. Chon, Y. H. Jo, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **29**, 288 (2005).
 14. L. Liu, G. Khang, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **3**, 47 (1999).
 15. D. H. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Biomater. Res.*, **5**, 1 (2001).
 16. S. N. Makhija and P. R. Vavia, *J. Control. Release*, **89**, 5 (2003).
 17. L. Liu and B. Che, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **64**, 180 (2006).
 18. H. Ho, C. Chen, and M. Sheu, *J. Control. Release*, **68**, 433 (2000).
 19. Y. Wang and M. A. Winnik, *Macromolecules*, **23**, 4731 (1990).
 20. J. Siepmann, F. Lecomte, and R. Bodmeier, *J. Control. Release*, **60**, 379 (1999).
 21. M. F. Saettone, G. Perini, P. Rijli, L. Rodriguez, and M. Cini, *Int. J. Pharm.*, **126**, 83 (1995).
 22. P. S. Shah and J. L. Zatz, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 1759 (1992).
 23. T. U. Okarter and K. Singla, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **26**, 323 (2000).
 24. R. C. Rowe, A. D. Kotaras, and E. F. T. White, *Int. J. Pharm.*, **22**, 57 (1984).
 25. J. C. Gutierrez-Rocca and J. W. McGinity, *Int. J. Pharm.*, **103**, 293 (1994).
 26. I. Niopas and A. C. Daftsios, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 1213 (2003).
 27. M. Takahashi, M. Mochizuki, T. Itoh, and M. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 333 (1994).
 28. J. Y. Youn, J. Ku, S. Y. Lee, B. S. Kim, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **31**, 329 (2007).
 29. H. Kage, R. Abe, R. Hattanda, T. Zhou, H. Ogura, and Y. Matsuno, *Powder Technol.*, **130**, 203 (2003).