

미세 다공성 과립을 이용한 탐스로신의 방출제어

서성미 · 이현숙* · 이재휘** · 이하영*** · 이봉 · 이해방*** · 조선행****

부경대학교 고분자공학과, *한남대학교 생명정보신소재공학과

중앙대학교 약학대학, *한국화학연구원 생체재료연구팀

(2006년 1월 25일 접수 · 2006년 2월 9일 승인)

Controlled Release of Tamsulosin from Nanopore-Forming Granules

Seong Mi Seo, Hyun Suk Lee*, Jachwi Lee**, Ha Young Lee***,
Bong Lee, Hai Bang Lee*** and Sun Hang Cho****†

Department of Polymer Engineering, Pukyong National University, 100 Yongdang-dong, Nam-gu, Pusan 608-739, Korea

*Department of Information and Biomaterials, Hannam University, 133 Ojeong-dong, Daedeuk-gu, Daejeon 306-791, Korea

**College of Pharmacy, Chung-Ang University, 221 Heuksuk-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-756, Korea

***Nanobiomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology,

PO Box 107, Yusung, Daejeon 305-600, Korea

(Received January 25, 2006 · Accepted February 9, 2006)

ABSTRACT – Tamsulosin or a salt thereof such as its hydrochloride salt has been known to have an adrenaline α receptor blocking action for urethra and prostate areas. It has been widely used as a drug which lowers the prostate pressure and improves urinary disturbance accompanied by prostate-gland enlargement, thus for the treatment of prostatic hyperplasia. To avoid dose-dependent side effects of tamsulosin upon oral administration, the development of sustained-release delivery system is essentially required, that can maintain therapeutic drug levels for a longer period of time. The aim of this study was therefore to formulate sustained-release tamsulosin granules and assess their formulation variables. We designed enteric coated sustained-release tamsulosin granules for this purpose. Nano-pores in the outer controlled release membrane were needed in order to obtain initial tamsulosin release even in an acidic environment such as gastric region. In our sustained-release osmotic granule system, hydroxypropylmethylcellulose in a drug-containing layer was used as a rate controller. The drug-containing granules were coated with hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP) and Eudragit, along with glycerol triacetate as an aqueous nano-pore former. The release of tamsulosin depended heavily on the type of Eudragit such as RS, RL, NE 30D, used in the formulation of controlled release layer. These results obtained clearly suggest that the sustained-release oral delivery system for tamsulosin could be designed with satisfying drug release profile approved by the Korean Food and Drug Administration.

Key words – Tamsulosin, Controlled-release, Enteric coated sustained-release

전립선 비대증은 성인 남자에게 가장 흔한 비뇨기과 영역의 양성질환으로 최근에 여러 가지 새로운 치료방법이 제시되고 있다. 지금까지 전립선 비대증의 치료는 경요도전립선 절제술이 ‘gold standard’로 알려져 있는데,¹⁾ 수술에 대한 합병증과 고령 인구의 증가로 마취가 불가능한 환자가 많아 최근에는 기존의 경요도전립선 절제술과 동등한 효과를 보이면서 합병증이 적은 치료방법이 소개되어, α_1 -아드레날린성 수용체 차단제, 5 α -환원효소 억제제와 같은 내과적 요법, 요도내 스텐트 삽입, 풍선확장술, 온열요법, 레이저 치료법, 경요도전립선 전기기화술, 경요도 전립선침파괴술과 같은 비침

습적 치료가 널리 이용되고 있다.¹⁻³⁾ Figure 1에 나타난 염산탐스로신(Tamsulosin · HCl, M.W.=444.98)은 요도 및 전립선의 α_{1A} 수용체를 차단하여, 요도내압곡선의 전립선 부압을 저하시킴으로써 양성 전립선 비대증에 수반하는 배뇨장애를 개선하는 약물이다.⁴⁾ 염산탐스로신은 α_{1A} 차단제로서 보다 더 전립선에 선택적으로 작용하여 전립선비대증의 치료에 있어서 다른 quinazoline계 알파차단제(terazosin,

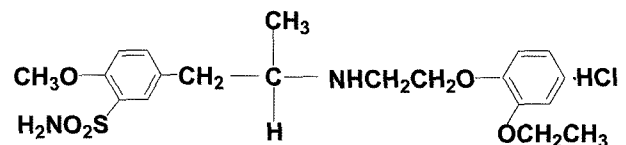


Figure 1—Chemical structure of Tamsulosin HCl.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)860-7225, E-mail : shcho@kriict.re.kr

doxazosin, alfuzosin, prazosin 등)와 유사한 치료성격을 보이면서도 기립성 저혈압증과 같은 부작용은 상대적으로 적게 나타난다고 알려져 있다.⁵⁻⁷⁾

전립선비대증의 치료제로써 α -아드레날린성 수용체 차단제는 1975년 Caine 등⁸⁾이 전립선, 전립선피막, 방광경부에 α -아드레날린성 수용체가 풍부하다고 규명한 후 사용되었으며, 1976년에 Caine 등⁹⁾이 phenoxybenzamine을 처음으로 사용하였으나 부작용과 종양 발생의 가능성으로 현재는 사용되지 않는다. 전립선에는 α_1 -수용체와 α_2 -수용체가 존재하지만 α_1 -수용체의 98%는 전립선의 간질에 분포하며 전립선비대증에 의한 방광출구 폐색은 α_1 -수용체에 의해 발생한다. α -차단제의 투여에 의한 부작용은 α_2 -수용체에 작용하여 일어나는 것으로 밝혀진 후 prazosin과 같은 α_1 -수용체에 선택적으로 작용하는 약물을 투여하여 phenoxybenzamin과 동등한 효과를 보이면서도 부작용을 줄일 수 있다.¹⁰⁻¹²⁾

탐스로신 관련 부작용은 비염, 비정상적 사정, 현기증, 무기력증 등이 있으며, 이는 용량의존성을 보여 용량이 증가할수록 부작용 발현율이 증가하는 것으로 보고되고 있다.⁷⁾ 따라서 치료목적의 용량을 부작용 없이 투여하기 위해서는 서방성제제로의 개발이 필요하다. 현재 국내에서는 제일약품이 일본에서 완제품을 수입하여 '하루날[®]'이라는 상품명으로 염산탐스로신 0.1 mg, 0.2 mg의 서방형 캡슐제를 시판중이다. 이 제제는 염산탐스로신과 메타아크릴산·아크릴산에칠코폴리머 및 기타 첨가제를 가해 습식과립을 만든 후 메타아크릴산·아크릴산에칠코폴리머로 코팅한 제제이다. 하지만, 이 제제는 습식과립 후 코팅을 거치기 때문에 과립의 크기가 고르지 않고 각 과립의 함량이나 용출률이 일정하지 않을 가능성이 있다. 따라서 우리는 이러한 염산탐스로신 제제의 문제점을 개선하기 위해 다공성막을 이용한 서방성 과립제 개발을 시작하였다.

본 연구에서는 시판제제의 성상을 보다 개선하고 함량과 용출률의 편차가 적은 제제를 제조하기 위해 균일한 크기를 갖는 설탕으로 만든 공과립(sugar spheres, 크기: 450 μ m) 표면에 유동층 코팅기(Uniglatt[®])로 약물과 팽윤성 고분자가 함유된 matrix 층을 균일하게 분포시켰다. 그 위에 약물방출 제어층을 형성 시키고 그 내부에는 nano pore를 형성시켜 투여 초기부터 약물이 지속적으로 방출되도록 하였다. 약물 함유 매트릭스층에는 수 팽윤성 고분자인 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC)를 사용하였고, 최외곽의 약물방출 제어층은 기제로서 유드라짓 고분자 및 프탈산히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMCP)를 그리고 가소제로 친수성인 triacetin을 사용함으로써 미세 다공을 형성하는 피막을 형성시킬 수 있었다.

실험 방법

시약 및 기기

염산탐스로신(Tamsulosin·HCl)은 연성정밀화학(한국)에서 구입하였다. 결정성 핵물질로 사용된 설탕핵(sugar spheres, 직경 450 μ m)은 IPS사(Milan, Italy)에서 구입하여 사용하였고, 락토오스는 Junsei Chem. Co. Ltd.(Japan)에서 구입하였다. 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC 606, BFGoodrich, Korea)는 결합제로 사용하였고, 약물함유 매트릭스 층에 가소제로 사용된 poly(ethylene glycol) 6000(PEG6000)은 Showa Chem. Co. Ltd.(Tokyo, Japan)로부터 구입하였고, 약물방출 제어층에 다공 형성 물질로 사용된 glycerol triacetate는 Yakuri Pure Chem. Co. Ltd.(Osaka, Japan)에서 구입하였다. HPMCP는 Shin-Etsu Chem. Co. Ltd.(Japan)에서, Eudragit[®] RS, RL과 Eudragit[®] NE 30D는 Röhm GmbH & Co. KG(Germany)에서 구입하였다. 본 실험에 이용된 물은 Milli-Q 정화시스템(Millipore, France)을 이용 정제한 3차 증류수를 사용하였고, 그 외에 사용된 모든 유기용매는 HPLC 등급의 것을 사용하였다.

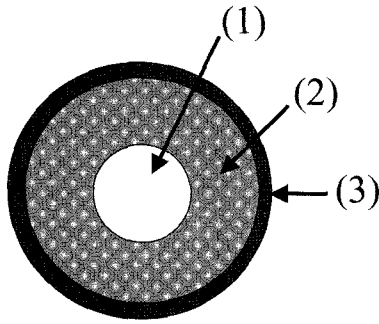
염산탐스로신을 함유한 과립을 제조하기 위해 fluid bed coater (Uniglatt[®], Glatt Co., Germany)를 사용하였으며 약물의 방출은 용출기 (DST-200, 화인기기, Korea)를 사용하여 측정하였다.

서방형 과립의 제조

염산탐스로신을 함유한 서방형 과립은 다층으로 구성되어 있는데, 각각의 구성되어지는 층은 결정성 핵(설탕 미세구) 표면에 염산탐스로신 및 HPMC로 형성시킨 내피층과 약물의 서방형 방출을 유도하는 유드라짓과 위액에서 약물의 방출을 지연하고 장액에서 방출을 유도하는 HPMCP로 구성되는 외피층으로 이루어져 있다. 또 유드라짓 고분자와 HPMCP로 구성되는 약물방출제어층에 수용성 가소제를 사용함으로써 경구투여 후 바로 수성 미세 다공을 형성하여 목적인 정도의 초기 약물 방출을 얻고자 하였다(Figure 2).

먼저 sugar sphere seed에 염산탐스로신과 결합제인 HPMC, 가소제로 PEG 6000, 그리고 부형제로서 전분을 사용하였으며, 이들을 water, ethanol, acetone에 용해 또는 분산시켜 코팅하였다. 코팅에 사용된 조성물질의 양을 Table I에 나타내었으며, 코팅기의 코팅조건을 Table II에 나타내었다.

이렇게 제조된 염산탐스로신을 함유한 과립에 약물의 방출을 제어하기 위한 기제로서 유드라짓[®]과 장용성 코팅 기제 HPMCP를 코팅하였다. 유드라짓[®]은 보통 용해성에 따라



(1) : Inert Core Material (Sugar Sphere)
 (2) : Drug Coating Layer
 (3) : Controlled Release Layer Formed by Eudragit, HPMCP and triacetin

Figure 2-Illustration of controlled-release Tamsulosin HCl granule.

Table I-Composition of Tamsulosin-containing Layer

Ingredients	Weight (g)	Weight (%)
Sugar	200	4.91
HPMC	100	2.46
PEG 6000	20	0.50
Starch (corn)	700	17.20
Tamsulosin	1	0.02
Water	1050	25.80
Acetone	950	23.36
Ethanol	1050	25.80
Total	4171	100.05

pH 의존형(유드라짓® E, L, S)과 pH 비의존형(유드라짓® RS, RL)으로 분류할 수 있으며, pH 비의존형을 다시 세분하면 유드라짓® RS 30D 또는 100, RL 30D 또는 100, NE 30D 등의 등급으로 분류된다. 그리고 유드라짓과 함께

Table II-Operation Conditions of Coating Machine for Each Process

	Coating condition	
	Tamsulosin layer coating	Eudragit and enteric coating
Nozzle size	0.08 mm	0.08 mm
Atomizing air pressure	1.7 bar	1.25~1.75 bar
Outlet temperature	25°C	32°C
Inlet temperature	32°C	40°C
Inlet air volume	25	25
Air distribution plate type	D	D
Flow rate	12	12
Increasing spray air pressure	0.5 bar/5 flow rate	0.5 bar/5 flow rate
Increasing flow rate	2 flow rate/5 min	2 flow rate/5 min
Increasing temperature rate	2°C/5 min	2°C/5 min

사용한 HPMCP는 약물방출제어층의 위산 저항성을 향상시키기 위해 함유되었다. 이의 코팅에 필요한 성분 및 조성을 Table III에 나타내었고, 코팅 조건을 Table II에 나타내었다. 이렇게 하여 제조된 염산탐스로스신이 함유된 서방성 과립은 다층구조(Figure 2)로 약알칼리성 또는 중성의 성질을 가지는 결합제 및 가소제를 선택 사용하여 염산탐스로스신이 안정하도록 하였다.

서방형 과립의 함량 분석

이 약 20개 이상 캡셀의 내용물을 주의하여 취하고 무게를 잰 후 염산탐스로스신 약 0.2 mg 해당 양을 정취 하여 100 mL 비중병에 넣은 후, 수산화나트륨용액(1→500) 40 mL을 가하여 50°C 10분간 가온 후 30분간 진탕혼화하고 아세트니트릴 20 mL을 가하고 0.2 N 염산시액 11 mL을 가

Table III-Compositions of Controlled Release Layer Covering Tamsulosin-containing Layer

Process	Ingredients	A	B	C
		Weight (%)	Weight (%)	Weight (%)
Sustained membrane coating in Enteric membrane	Granules containing Tamsulosin	49.75	49.75	49.75
	HPMCP	0.48	0.48	0.48
	Eudragit RS	3.38		
	Eudragit RL		3.38	
	Eudragit NE 30D			3.38
	Talc	3.98	3.98	3.98
	Triacetin	0.49	0.49	0.49
	Ethanol	13.9	13.9	13.9
	Acetone	27.8	27.8	27.8
	Total	100	100	100

하여 진탕 혼화 후 물·아세트니트릴혼액(7:3) 가하여 진탕 혼화 후 100 mL을 맞춘다. 이 액 10 mL을 취하여 공경 0.5 μm 이하의 멤브레인필터로 여과한다. 최초의 여액 5.0 mL을 버린 후 그 다음 취한 여액을 검액으로 한다.

서방형 과립의 용출 시험

하루날® (염산탐스로신 0.2 mg) 한 캡셀을 취하여 싱커에 넣고 대한약전 일반시험법 중 용출시험 제 2법에 준하여 시험한다. 단, 회전수는 100 rpm으로 하여 시험액은 봉해 시험법 제1액 500 mL에 용시조제한 폴리소르베이트80(Tween 80) 용액 (3→200) 1 mL를 정확히 가한 것을 사용하고 온도는 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 하여 용출시험을 시작한다. 용출시험 개시 2 시간 후 용출액 10 mL을 정취하고 즉시 시험액을 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 pH 7.2의 인산염완충액 500 mL로 바꾸어 계속 시험한다. 용출시험 개시 3시간 후 용출액 10 mL을 정취 후 즉시 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 pH 7.2의 인산염완충액 10 mL을 용출조에 보충하고 실험을 계속 진행한다. 용출시험개시 5시간 후 용출액 10 mL을 정취 한다. 용출개시 3시간 후 및 5시간 후 정취한 용출액에는 0.5 N-염산시액 1.0 mL을 가한 후, 공경 0.5 μm 이하의 멤브레인필터로 여과한다. 최초의 여액 5.0 mL을 버린 후 그 다음 취한 여액을 검액으로 한다.

용출액 중 탐스로신의 정량

분석에 사용된 HPLC는 용매펌프(NS-3000i, FUTECS, Co., Ltd, KOREA)와 자동샘플인젝터(NS-5000A, FUTECS, Co., Ltd, KOREA)로 구성되어 있고, 데이터를 처리하기 위한 시스템은 멀티크로2000(V. 4.2)을 사용하였고, UV검출기는 (UV-3000i, FUTECS, Co., Ltd, KOREA)를 사용하였다.

각 시간대 용출액 및 표준액은 주성분을 흡착하지 않고 정량에 영향을 주지 않는 멤브레인필터(PVDF, 0.45 μm)로 여과하여 준비하였다. 분리에 사용된 컬럼은 C₁₈(4×125 mm, 5 μm EuroBOND)을 사용하였으며, 이동상은 50 mM NaH₂PO₄ 740 mL에 아세트니트릴 260 mL을 혼합한 후, 빙초산으로 pH를 3.5로 맞춰 사용하였다. 검출 파장은 UV 225 nm, 이동상의 유속은 1.0 mL/min, 시료 주입량은 20 μL 로 설정하여 측정하였다.

결과 및 고찰

서방성 과립의 함량시험

서방성 외피 코팅된 염산탐스로신 과립에 대하여 함량시험을 한 결과 98% 이상의 함량 %를 나타내었으며, 코팅에 의한 약물 손실은 거의 나타나지 않았다. 단지 설탕 비드에 염산탐스로신이 함유된 약물층을 코팅 할 때, 코팅 완료 후 수득율이 82.2% 정도로 손실이 많았으나 약물 함량 측정 결과 약물 손실량은 그보다 적은 5%이었다. 손실이 일어난 것은 약물보다 부형제인 전분에 의한 것으로 사료된다.

약물 방출 거동

다공성 약물방출제어층을 통한 탐스로신의 방출제어-제조된 과립 내부로 흡수된 물은 반투막인 약물방출제어층 내부에 함유되어 있는 분자량이 적은 친수성 가소제를 용해시키게 되고, 물에 용해된 가소제는 확산에 의해 과립 외부로 용해되어 Figure 3(B)에서 나타낸 것처럼 반투막 내에 미세 다공이 형성된다. 이렇게 생성된 반투막의 미세 다공을 통해 더 많은 양의 물이 흡수되게 된다.¹³⁾ 흡수된 물은 약물 층의 약

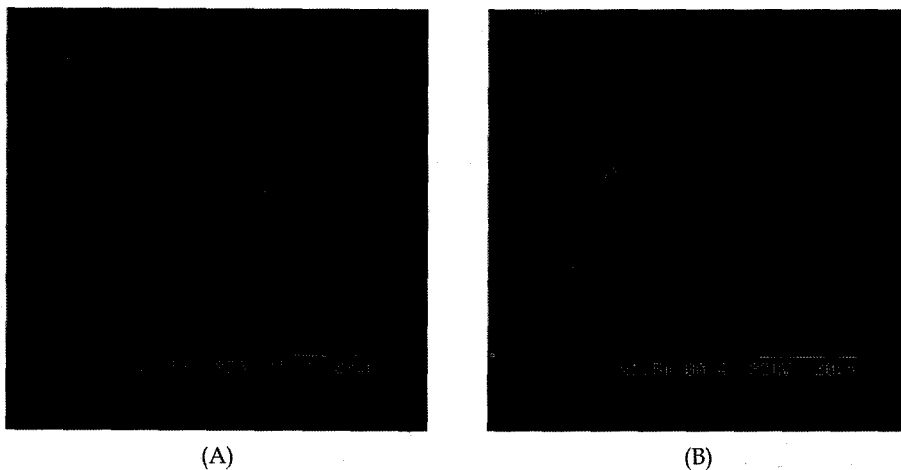


Figure 3—SEM photograph of the controlled release layer formed by Eudragit, HPMCP and triacetin, (A) Before dissolution, (B) After dissolution(original magnification : ×1500).

물을 용해시켜 방출을 유도한다. 과립내부로 흡수된 물은 시드 층으로 유입되고 팽윤능력을 가지는 친수성 고분자인 HPMC를 팽윤시키게 된다. 이렇게 팽윤된 친수성 고분자는 약물 층과 함께 용해되거나 붕해되면서 주약성분의 외부로 방출을 유도한다.

염산탐스로신의 경우 고용량 투여 시(즉, 혈중농도의 과도한 상승 시) 비염, 비정상적 사정, 현기증 등의 부작용이 용량 의존적으로 증가하므로,^{1,7)} 투여기간동안 약물의 혈중농도를 일정하게 유지시킬 필요가 있다. 염산탐스로신의 시판 제제 캡슐의 용출 기준 역시 2시간 동안 12~39%, 3시간 동안 44~70%, 5시간 동안 70% 이상으로 지속적인 약물방출을 요구하고 있다. 본 연구에서도 상기의 용출속도 기준에 적합한 제제를 설계하고자 하였다. 이 경우 2시간 경과 후 용출액을 봉해시험액 제 1액에서 pH 7.2 인산염 완충액으로 바꾸어 시험하는데 이는 대개 경구 투여된 고형제제가 위장 내에서 2시간 정도 머무르는 것을 반영하기 위함이다. 용출 시험 시작 후 2시간 동안에 위액에서 12~39%의 약물방출량은 약물방출제어층에 친수성 가소제를 가하여 반투막 내에 미세 다공을 형성시켜 약물이 용이하게 용출되도록 하여 확보하였고, 이후 장액에서는 이렇게 형성된 다공 내로 더 많은 양의 물이 흡수되어 수팽윤성 고분자를 통해 약물의 방출을 조절하였다.

약물방출제어층 구성성분 중 서방성기제의 영양-시간의 경과에 따른 용출률을 Figure 4에 나타내었으며, 유드라짓®의 등급에 따라 방출경향이 다른 것을 볼 수가 있었다. 투과력이 좋은 유드라짓® RL은 위액에서는 방출이 다소 지연되었으나

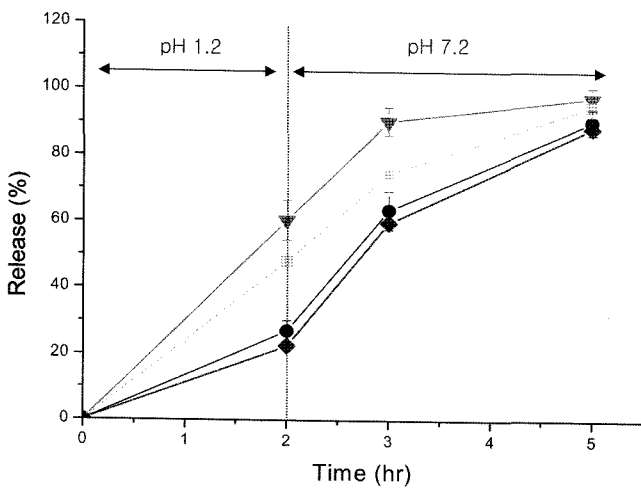


Figure 4—Dissolution profiles of controlled-release granules coated with different Eudragit grade/HPMCP (●; 20% Eudragit RS/HPMCP 85:15, ▼; 20% Eudragit RL/HPMCP 85:15, ■; 20% Eudragit NE 30D/HPMCP 85:15, ◆; Harnal™ capsule, pH 1.2 up to 2 hr and buffer transition to pH 7.2 after 2 hr, mean±S.D., n=3).

인공장액에서는 초기 1시간 동안까지 70% 이상의 방출률을 보이며 방출 4시간 후 90% 이상의 방출률을 나타내었다. 방출률을 조절하기 위해서 중간 정도의 투과성을 나타내는 유드라짓® NE 30D를 사용하여 코팅 시 장액에서 초기 1시간 동안 약 30%의 약물이 방출되었으며, 시험시작 3시간 이후에는 70% 이상의 약물이 용출되었다. 또한, 투과력이 가장 낮은 유드라짓® RS의 경우 시험기간 전체를 통해 방출률이 상대적으로 가장 낮았으나 비교제제인 하루날®과는 유사한 방출양상을 보여 주었다. 그 이유는 초기의 약물 방출은 유드라짓® RL이 장액에 빠르게 수화되어 고분자 층에 분산되어 있는 염산탐스로신이 신속하게 방출되지만, 반대로 유드라짓® RS는 비교적 서서히 수화됨으로 인해 확산에 의하여 방출되는 탐스로신의 서방성 기준에 적합한 방출양상을 나타낼 수 있었던 것으로 생각된다. 이것은 유드라짓® 구

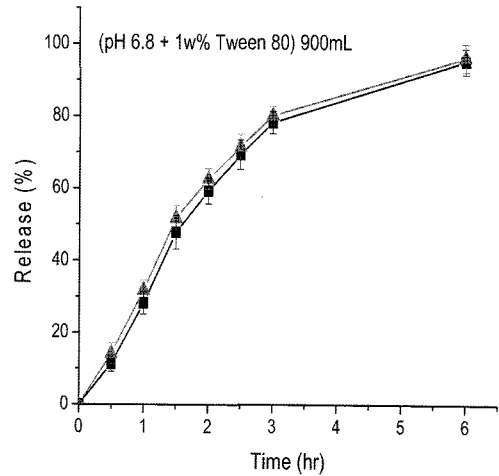
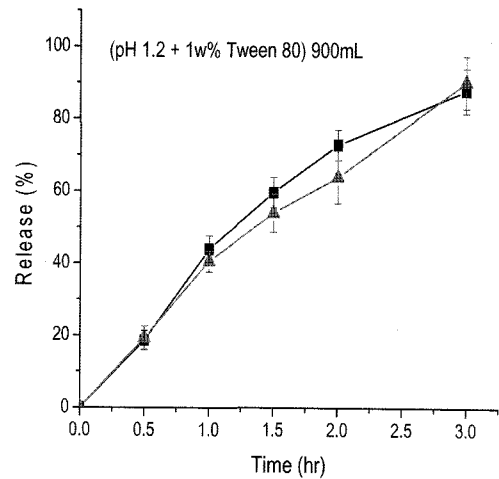


Figure 5—Dissolution profiles of controlled-release Tamsulosin granules in different media (■; 20% Eudragit RS/HPMCP 85:15, ▲; Harnal™ capsule).

조에서 폴리메타아크릴레이트에 결합되어 있는 3차 암모늄 염의 함량 차이에 의해서 투과성의 차이가 나타나는 것이다. 유드라짓® RS와 RL은 매우 딱딱한 필름의 형태로, 가소제가 필요하며 가소제의 종류에 따라 약물 방출이 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 유드라짓® NE 30D의 경우는 매우 부드러운 형태의 고분자로 가소제에 의한 영향이 없으며, 낮은 온도에서도 코팅이 가능하며 유기 용매를 사용하지 않아도 코팅이 이루어지는 장점이 있다. 약물 방출 특성은 코팅의 두께, 온도, 가소제의 종류 등에 의해 영향을 받으며, 이러한 조건에 따라 여러 가지 유형의 약물 방출 형태를 관찰할 수 있다. Figure 4는 하루날®과 유사한 방출양상을 보였던 유드라짓® RS 함유 제제의 방출양상을 인공위액과 인공장액에서 하루날®과 비교한 결과를 보여준다. 시간의 경과에 따라 각 용출매질 조건에서 두제제는 매우 유사한 용출양상을 보여 주었다. 따라서 Figure 4와 5의 결과를 종합해 볼 때, 경구투여 시 두 제제는 위장관 내에서 지속적으로 유사한 방출속도를 유지할 수 있을 것으로 예측된다.

결 론

본 연구에서는 염산탐스로신이 함유된 서방형 제제를 개발하기 위해 수팽윤성을 가지는 고분자와 함께 약물이 함유된 내피층을 설탕 비드에 코팅 한 뒤, 다시 여기에 위액에서 보호되고 장액에서 방출할 수 있는 장용성 코팅기제 HPMCP와 등급에 따른 유드라짓®으로 서방형 약물 방출 조절막을 형성시켰다. 그 후 서방형 과립에 대한 용출 시험을 실시하여 생체외에서 약물의 용출 양상을 비교한 결과 다음의 결론을 확인하였다.

1. 염산탐스로신을 함유한 과립에 대해 유드라짓®의 등급에 따라 약물의 방출이 지연되는 것을 관찰할 수 있었다.
2. 약물방출조절막에 수용성 가소제를 사용하여 미세다공을 형성하도록 하여 초기 2시간동안에 필요한 약물 방출률 (12~39%)을 달성할 수 있었다.
3. 유동층 코팅기(fluidized bed coater)를 사용하여 염산탐스로신을 함유한 서방형 과립을 제조할 수 있었고, 시판되고 있는 탐스로신 서방과립 함유 캡셀의 용출양상과 유사한 탐스로신의 서방성 과립물을 설계할 수 있었다.

이상의 실험결과로 얻어지는 염산탐스로신을 함유하는 서방형 제제는 치료효과를 유지하면서도 투여기간 동안 약물의 혈중농도를 일정하게 유지시킬 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) H.L. Hiltgrewe, Current trends in management of men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia, *Urology*, **51** (Supp. 4), 1-7 (1998).
- 2) P. Narayan and A. Tewari, Overview of a-blocker therapy for benign prostatic hyperplasia, *Urology*, **51** (Supp. 4), 38-45 (1998).
- 3) S.A. Kaplan, Minimally invasive alternative therapeutic options for lower urinary tract symptoms, *Urology*, **51** (Supp. 4), 32-37 (1998).
- 4) K.A. Lyseng-Williamson, B. Jarvis and A.J. Wagstaff, Tamsulosin: an update of its role in the management of lower urinary tract symptoms, *Drugs*, **62**, 135-167 (2002).
- 5) M.P. O'Leary, Tamsulosin: current clinical experience, *Urology*, **58** (Supp. 1), 42-48 (2001).
- 6) M.C. Michel, M.T. Flannery and P. Narayan, Worldwide experience with alfuzosin and tamsulosin, *Urology*, **58**, 508-516 (2001).
- 7) K. Harada, A. Kawaguchi, M. Ohmori and A. Fujimara, Antagonistic activity of tamsulosin against human vascular 1-adrenergic receptor, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **67**, 405-412 (2000).
- 8) M. Caine, S. Raz and M. Zeigler, Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck, *Br. J. Urol.*, **47**, 193-202 (1975).
- 9) M. Caine, A. Pfau and S. Perlberg, The use of alpha adrenergic blockers in benign prostatic obstruction, *Br. J. Urol.*, **48**, 258-263 (1976).
- 10) H. Lepor, M. Baumann and E. Shapiro, The stereospecificity of LY253352 for alpha-1 adrenoceptor binding sites in the brain and prostate, *Br. J. Pharmacol.*, **95**, 139-144 (1988).
- 11) S. Kobayashi, R. Tang, E. Shapiro and H. Lepor, Characterization and localization of prostatic alpha1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section, *J. Urol.*, **150**, 2002-2006 (1993).
- 12) S. Dutkiewicz and M. Filipek, Prazosin concentration monitoring in the treatment of prostatic adenoma, *Int. Urol. Nephrol.*, **23**, 143-150 (1991).
- 13) 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 (Ed.), Munundang Publishing Co., Seoul, Korea, pp. 135-154 (2004).