

수불용성 고분자를 이용한 염산벤라팍신의 서방형 과립 설계

박지선 · 서진아* · 정상영 · 육순홍* · 신병철** · 황성주 · 조선행**†

충남대학교 약학대학 제제공학실 / *한남대학교 생명정보 신소재공학과 **한국화학연구원 나노생체재료팀

(2007년 2월 9일 접수 · 2007년 4월 19일 승인)

Formulation of Sustained Release Granule for Venlafaxine·HCl Using Water-Insoluble Polymer

Ji Seon Park, Jin-A Seo*, Sang Young Jeong, Soon Hong Yuk*, Byung Cheol Shin**,
Sung Joo Hwang and Sun Hang Cho**†

Laboratory of Industrial pharmacy, Chungnam National University, 220 Kung-dong Yusung-gu, Daejeon 305-764, Korea/

*Department of Information & Biomaterials, Hannam University, 133, Ojeong-dong, Daedeok-gu, Daejeon 306-791, Korea/

**Nanobiomaterials Laboratory, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-606, Korea

(Received February 9, 2007 · Accepted April 19, 2007)

ABSTRACT – Venlafaxine, 1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride is a novel, non-tricyclic antidepressant. Venlafaxine is a unique antidepressant that differs structurally from other currently available. The aim of the study was to formulate sustained-release venlafaxine granules and assess their formulation variables. It consists of two layers, venlafaxine drug layer and sustained release coating layer and manufactured by fluidized bed process. The sustained release of drug could be increased by double-control using various components in venlafaxine drug layer and sustained-release layer.

The drug-containing granules were coated with cellulose acetate, cetyl alcohol and Eudragit RS along with plastisizer such as dibutyl sebacate as a nano-pore former. The release of venlafaxine depended on the type of Eudragit such as RS, and RL used in the formulation of controlled release layer. These results obtained clearly suggest that the sustained release oral delivery system for venlafaxine could be designed with satisfying drug release profile approved.

Key words – Venlafaxine hydrochloride, Water-insoluble polymer, Fluid-bed coating

일반적으로 약물은 사용이 편리하고 약물의 효과가 최적 이 되도록 다양한 형태로 가공이 된 후에 체내에 투여하게 되는데 이렇게 투여된 약물은 필연적으로 체내의 대사작용 을 거치게 된다. 투여된 약물은 보통 혈류를 따라 각 장기로 전달되어 그 효과를 보인 다음 생체내 여러 기구의 대사를 통해 분해되거나 뇨중 배설로써 체외로 방출하게 된다.¹⁾ 약 물이 목표로 하는 작용부위에 도달했을 때에만 정상적으로 그 효과를 발휘하여 약물로써의 기능을 수행할 뿐이지 그 외 의 경우에는 부작용의 원인으로 작용하게 된다. 이런 부작용 을 줄이기 위해 도입된 약물전달 시스템은 기존의 약물 및 신약을 장시간동안 유효혈중농도로 유지시켜 치료효과를 극대화시키고 약물의 부작용을 극소화 시키는 새로운 투여경 로 및 제형을 일컫는다. 이러한 약물전달 시스템을 이용한

경피, 비강 및 경구제제 등과 관련된 제제의 제조 및 효능에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.²⁻⁸⁾

일반적으로 방출제어의 방법은 다양하게 있지만, 제제학적 으로는 매트릭스(matrix) 중에서 약물확산을 제어함으로써 약 물방출을 제어하는 방법과 방출제어막을 이용하여 약물을 방 출하는 방법이 있다.⁹⁾ 본 연구자들은 약물확산을 제어하는 두 가지 방법을 동시에 사용하여 수용성 약물의 서방형 약물전 달체를 완성하였다. 본 연구에서는 염산벤라팍신 (Figure 1) 을 모델약물로 선정하여 이중제어에 의해 24시간동안 일정한 약물방출을 나타내는 약물전달시스템을 개발하고자 하였다. 염산벤라팍신은 2세대 항우울제로 불리워지는 페네틸아민 이 환계 항우울제로서¹⁰⁾ 우울증치료 및 강박증후군치료에 사용되며 우울증치료제로 미국FDA의 승인을 받았으며, 그 외 만성피로증후군, 정서이상, 강박증후군 치료에 사용될 수 있다. 작용 기전은 세로토닌, 노르피네프린 및 도파민의 흡수를 선택적으로 저해하여 효능을 감소시키며 일반적으로 사용되는 다른 항우울제에서 나타나는 항콜린, 진정효과 및 심혈관 효

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

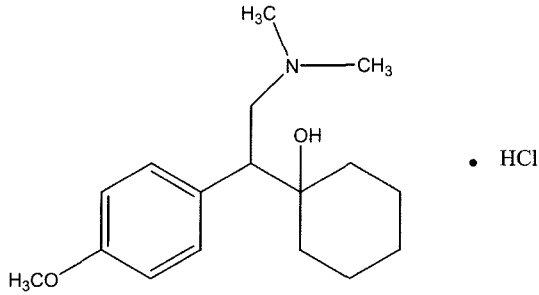


Figure 1—Chemical structure of Venlafaxine·HCl.

과를 보이지 않으며 monoamine oxidase를 저해하지 않는 약물이다.¹¹⁻¹³⁾ 현재 염산벤라팍신은 Wyeth(와이어스)에서 이팩사 XR[®]이라는 상품명으로 서방형 캡슐제가 시판중이다.

본 연구에서는 염산벤라팍신을 함유한 서방형 과립 제제를 설계하였으며, 약물의 방출을 알아보기 위해 약물함유층의 구성성분 중 다양한 기체의 변화에 따른 영향과 방출제어층을 이루는 다양한 기체에 따른 영향을 알아보았다. 약물함유층에서는 수용성 고분자인 HPMC와 수불용성 고분자인 셀룰로오스 아세테이트와 유드라짓 RS를 사용하여 기체의 변화에 따른 약물의 방출정도를 알아보았으며, 방출제어층에서는 여러 종류의 유드라짓을 사용하여 약물의 방출을 확인하였다.

약물층과 방출제어층의 제조방법은 공과립 표면에 유동층 코팅기(Uniglatt[®])로 약물과 여러 종류의 결합제를 사용하여 약물함유층을 제조하였으며, 그 위에 방출제어층을 형성시켜 이중 제어를 통한 염산벤라팍신을 함유한 서방형 약물 전달시스템을 제조하였다.

실험 방법

시약

본 연구에서 사용된 모델 약물인 염산벤라팍신은 (Zhejiang Xianju Chariteer, Changhai, China)구입하여 사용하였다. 결정성 핵물질로 사용된 설탕과립은 IPS사 (Milan, Italy)에서 구입하였고, 또한 디부틸세바케이트는 Sigma Chem. Co. (St. Louis, Mo, USA)에서 구입하여 사용하였다. 결합제로 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC 2910, ShinEtsu, Japan), 유드라짓 RS 100, 유드라짓 RL 100은 (DegussaKorea, Korea) 에서 구입하여 사용하였다. 또한 cellulose acetate는 Sigma Chem. Co. (St. Louis, Mo, USA)에서 구입하였다. 약물함량 분석을 위한 용매 메탄올과 이동상으로 사용한 아세트니트릴은 (Burdic & Jackson, Miami, America) HPLC 등급을 이용하였다. 정제한 3차 증류수(Milli-Q, Millipore, France)는 18.3 MΩ·cm의 순수한 것을 사용하였다.

Table I—Conditions of Coating Machine for Each Process

	Coating Condition	
	Venlafaxine coating layer	Membrane Coating layer
Nozzle size	1.0 mm	1.0 mm
Atomizing air pressure	1.5 bar	1.2 bar
Outlet temperature	35°C	28°C
Inlet temperature	38°C	30°C
Inlet air volume	30~40%	35%
Flow rate	10~20	5
Air distribution plate type	D	D

Table II—Composition of Venlafaxine·HCl-Containing Layer

	Coating Formulation			
	A Weight(g)	A Weight(%)	B Weight(g)	B Weight(%)
Seed (25/30 mesh)	200	3.45	200	10.34
Venlafaxine	240	4.14	141.0	7.29
HPMC	68.0	1.17	48.46	2.51
Cellulose Acetate	150.0	2.59		
Eudragit RS	54.0	0.93		
Starch	30.0	0.52		
Talc	30.0	0.52	38.26	1.98
DBS	21.8	0.38	5.88	0.30
Methylene Chloride	3000	51.78	1000	51.72
Acetone			100	5.17
Isopropylalcohol	2000	34.52	400	20.69
Total	5793.8	100	1933.6	100

서방형 과립의 제조

염산벤라팍신을 함유한 과립을 제조하기 위해 유동층 코팅기(fluid bed process, Uniglatt[®], Glatt, Germany)를 사용하였다. 염산벤라팍신을 함유한 서방형 과립은 이중층으로 구성되었다. 각각의 구성되어지는 층은 결정성 핵 또는 설탕을 이용하여 제조된 과립이나 논파레일(공과립) 등으로 제조된 펠릿(pellet)을 사용하여 표면에 염산벤라팍신 및 HPMC, 셀룰로오스 아세테이트, 유드라짓 RS등을 혼합하여 제조한 혼합물 methylene chloride(SK 케미칼, 한국), isopropylalcohol (SK 케미칼, 한국)에 용해 또는 분산시켜 약물함유층을 코팅하였다. 코팅 조건을 Table I에 나타내었고, 코팅에 사용된 조성물질의 양을 Table II에 나타내었다. 또한 일정한 크기로 구형을 형성시킨 후, 염산벤라팍신을 함유한 과립에 약물의 방

Table III—Composition of sustained-release membrane layer

Process	Ingredients	A	A	B	B
		Weight (g)	Weight (%)	Weight (g)	Weight (%)
Sustained membrane coating	Granules containing Venlafaxine	100	13.16	100	13.16
	Eudragit RS 100	20	2.63	18	2.37
	Eudragit RL 100			2	0.26
	Talc	8	1.06	8	1.06
	Dibuthyl sebacate	2	0.26	2	0.26
	D.I. Water	30	3.95	30	3.95
	Ethanol	300	39.47	300	39.47
	Acetone	300	39.47	300	39.47
Total		760	100	760	100

출을 제어하기 위한 기제로서 유드라짓을 사용하여 코팅하였다. 서방형 제제를 제조하기 위한 고분자 코팅 물질로 사용되어지는 유드라짓은 폴리메타아크릴레이트 계통의 합성 고분자로서 수분용성 코팅기제이다. 코팅에 사용된 조성물질의 양을 Table III에 나타내었다. 이렇게 제조된 염산벤라팍신이 함유된 서방성 과립은 이중층 (Figure 2)으로 제조되어 제조하기 쉽고 균일한 입자 사이지를 얻을 수 있을 뿐만 아니라 일정한 약물 방출 속도를 나타내었다.

In vitro 약물 방출 시험

제조된 염산벤라팍신을 함유한 서방성 과립과 기존 시판 제제인 EFEXOR[®] XR (LOT NO. 69101K)의 약물방출거동을 비교하기 위하여 대한약전 제 8 개정 용출시험법 제 1

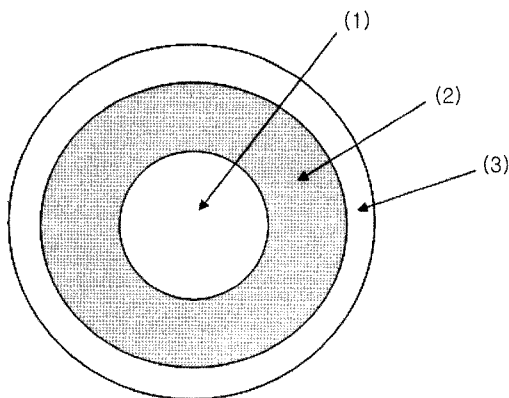
법(회전검체통법)으로 수행하였다. 용출액은 정제한 3차 증류수 900 mL을 사용하였고 용출액의 온도는 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 패들의 회전속도는 100 rpm으로 하였다. 시료는 2, 4, 8, 12 및 24시간에 각 2 mL씩을 채취하였으며, 동일한 온도로 보정한 3차 증류수를 동량 보충해 주었다.

서방형 과립의 함량 분석

염산벤라팍신 10 mg을 정확히 달아 100 mL 비중병에 옮기고 메탄올에 완전히 분산시켜 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 표준용액을 제조 후, 이 용액을 메탄올로 희석하여 10, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 표준용액을 제조하였다. 서방형 기제로 코팅한 벤라팍신 서방성 과립 100 mg을 100 mL의 비중병에 옮기고 30분 동안 교반한 다음 메탄올로 표선까지 채운다. 이 액 5 mL을 취하여 0.45 μm membrane filter로 여과한 후 샘플 2 mL을 채취하여 HPLC 분석을 통하여 약물의 양을 결정하였다.

용출액 중 벤라팍신의 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 멀티크로 2000(V. 4.2)을 사용하였고, UV검출기(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 (SC-04, 125 \times 4.0 mm, 5 μm EuroBOND)을 사용하였으며, 이동상은 0.02 M NaH₂PO₄ buffer (pH 3.8) 과 아세트니트릴 (70:30)을 사용하여 0.45 μm 크기의 필터로 여과한 후 초음파 분쇄기로 사용하여 탈기를 시켜 준비하였다. UV 파장은 229 nm로 검출하였고 이동상의 유속은



- (1) : Inert Core Material (Sugar Sphere)
 (2) : Drug (Venlafaxine) coated Layer
 (3) : Sustained-Release Layer

Figure 2—Structure of the prepared sustained-release granule.

1 mL/min, 시료 주입량은 100 μ L로 설정하여 측정하였다.

서방형 과립의 표면 구조 측정

설탕과립에 코팅된 약물함유층과 방출제어층을 확인하기 위해 전자주사현미경(SEM, Scanning Electron microscope, Model:S-2250N, Hitachi Co., Tokyo, Japan)을 이용하여 morphology를 확인하였다. SEM을 측정하기 위해 용출 전 과립과 용출 후 과립을 채취하여 동결 건조하여 금박으로 코팅하였다.

결과 및 고찰

과립의 morphology 비교

과립의 용출 전, 후의 morphology를 SEM으로 확인하여 Figure 3에 나타내었다. 용출 전은 Figure 3의 (a), (b)에서 확인 할 수 있듯이 코팅된 표면은 매우 고른 구형의 과립 구조를 나타내었으며 내부도 균일하게 코팅되어져 있는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 Figure 3의 (c), (d)와 같이 용출 후 과립내부는 용출액이 과립 내부로 확산되어 수용성 고분자가 용해되고, 이 경로를 따라 약물의 확산이 촉진됨을 확인하였다. 그러나 내부의 수불용성 고분자는 용해되지 않고 일정한 막을 형성함을 확인 하였고, 아울러 용출전과 후의 과립 표면을 비교하면 확연히 차이를 알 수 있었다.

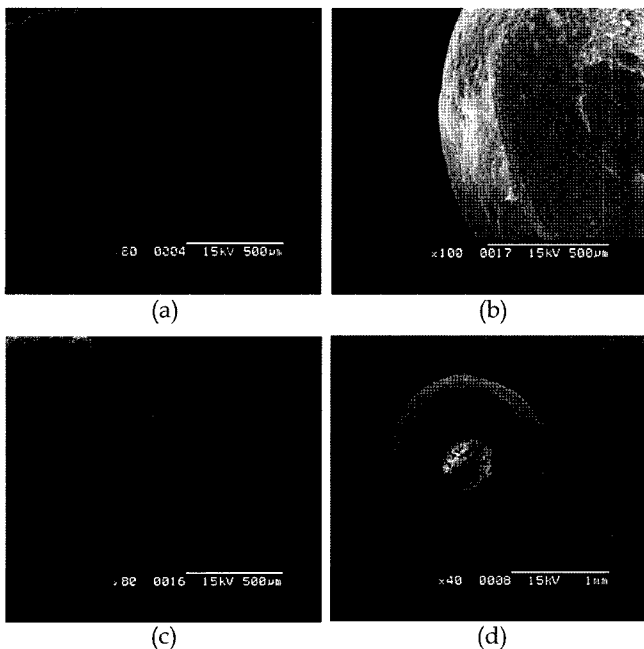


Figure 3—SEM photograph of granule (a) Before dissolution : surface, (b) Before dissolution : inside, (c) After dissolution : surface, (d) After dissolution : inside.

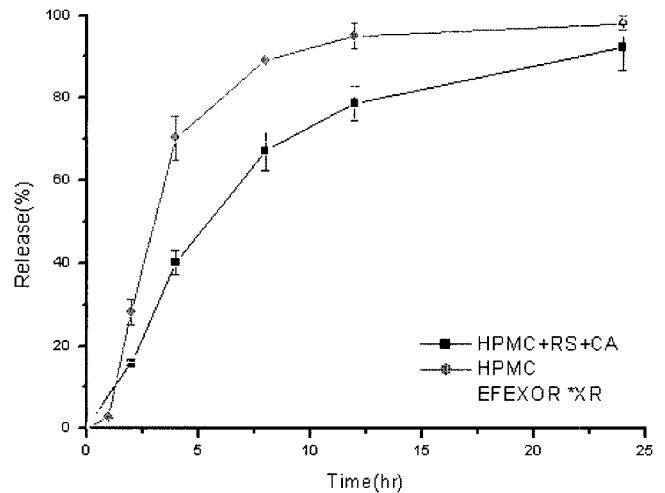


Figure 4—Dissolution profiles of the prepared sustained-release granules due to a various polymer in Venlafaxine·HCl containing layer (■); Water-insoluble polymer ●; Water-soluble polymer, ▲; EFEXOR *XR capsule ; dissolution media is distilled water, n=6).

약물함유층 수용성 기제에 따른 In vitro 약물 방출 거동

약물함유층의 다양한 수용성, 수불용성 기제의 변화에 따른 약물의 방출을 확인하기 위해 염산벤라팍신의 농도를 일정하게 하고 여러 기제를 변화시키고 또한 방출제어층을 이루는 기제 역시 일정하게 유지시켜 실시하였다. 수용성 기제로 사용한 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC)는 메톡시의 함량이 28.0~30.0%이며 하이드로프로필의 함량은 7.0~12.0%를 사용하였다. 시간의 경과에 따른 용출률 (%)을 Figure 4에 나타내었으며, 수용성 기제만 사용한 경우 초기의 용출이 수불용성 기제를 함유하였을 경우보다 높은 방출 속도를 나타냄을 확인하였다. 이는 HPMC가 용출액에서 용해되는 성질 때문으로 사료된다. 그러므로 수용성기제를 사용한 과립의 경우 용출액에서 용해속도가 빨라 약물의 초반 방출이 높게 나오는 현상을 확인하였다. 그러므로 약물의 초기 방출을 조절하기 위해서 과립내부로 용출액이 확산되는 것을 조절하기 위해 수불용성 기제를 첨가하는 것이 필요하다고 판단되어진다.

약물함유층 수불용성 기제에 따른 In vitro 약물 방출 거동

수불용성 기제로는 셀룰로오스 아세테이트와 유드라짓 RS를 일정비율로 혼합한 후 코팅 시 사용하였고 이렇게 제조된 과립의 시간에 따른 용출률을 Figure 4에 나타내었다. 제조된 과립은 용출액에서 초기 2시간 동안 약 10~15%의 약물이 방출되었다. 수불용성 고분자의 사용은 방출제어층에서 뿐만 아니라 약물함유층에서도 약물의 방출을 제어하는 것으로서 이중 약물 방출 제어 효과를 나타냄을 확인하였다.

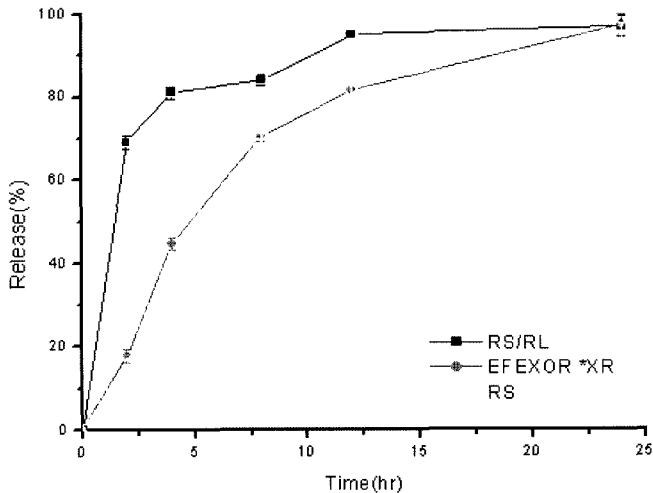


Figure 5—Dissolution profiles of the sustained-release granules coated due to a various Eudragit type in sustained-release layer (■, 15% Eudragit RS/RL 90/10 ◆; EFEXOR *XR capsule, ▲; 15% Eudragit RS ; dissolution media is distilled water, n=6).

다공성 방출제어층으로 이루어진 과립의 방출제어

제조된 과립 내부로 확산된 용출액은 과립 내부에 함유되어 있는 분자량이 적은 가소제나 수용성 고분자를 용해시키며, 용해된 가소제나 수용성 고분자는 과립 외부로 용해되어 나가게 되어 Figure 3의 (C)에 나타나 있는 것처럼 방출제어층에 미세 다공을 형성시키게 된다.¹⁴⁾ 형성된 다공으로 용출액이 유입되어 약물과 함께 용해되거나 붕해되면서 주약 성분을 용출액으로의 방출을 유도하게 된다. 염산벤라팍신의 시판제제 (이팍사 XR[®])의 용출 기준은 2시간 동안 0~30%, 4시간 동안 30~55%, 8시간 동안 55~80%, 12시간 동안 65~90%, 24시간 동안 80%이상의 지속적인 약물방출을 요구하고 있다. 본 실험에서는 상기의 용출속도 기준에 적합한 제제를 설계하고자 하였다. 방출제어 층에서 RS/RL=9/1 (중량% 대비 RS 18g/RL 2g)의 경우 약물의 투과력이 좋은 유드라짓 RL의 사용으로 2시간 동안 80%이상의 방출이 되었으며 약물의 투과력이 낮은 유드라짓 RS의 경우 (중량% RS 20g) 용출속도가 시판제제의 용출 기준에 가장 적합하였다(Figure 5). 이렇게 제조된 과립은 용출액에서 초기 2시간 동안 약 10-15%의 약물이 방출되었다. 그 이유는 용출초반의 방출제어층에서 유드라짓 RL이 용출액상으로 빠르게 수화되어 약물함유층에 용해되어 있는 염산벤라팍신이 신속하게 방출되지만, 반대로 유드라짓 RS는 비교적 서서히 수화됨으로 인해 확산에 의하여 방출되는 염산벤라팍신의 서방형에 적합한 방출양상을 나타낼 수 있었던 것으로 생각된다.¹⁴⁾ 시간의 경과에 따라 각 용출조건에서 두 제제는 매우 유사한 용출양상을 보여 주었다. 따라서 Figure 4와 5의 결

과를 종합해 볼 때, 생물학적 동등성 시험시 제조한 서방형 과립과 시판제제는 유사한 방출속도를 나타낼 수 있을 것으로 예측된다.

결 론

본 연구에서는 염산벤라팍신이 함유된 서방형 제제를 개발하기 위해 일정한 크기의 설당과립을 넣고 유동층 코팅기를 사용하여 균일한 과립을 제조한 후 서방형 과립에 대한 *in vitro* 용출시험을 실시하여 약물의 용출 양상을 비교한 결과 다음의 결론을 확인하였다.

1. 염산벤라팍신을 함유한 과립은 약물함유층의 다양한 기계 변화에 따라 약물 방출이 달라지는 것을 확인하였고, 수불용성 기제를 사용할 경우 방출이 지연됨을 알 수 있었다.
2. 염산벤라팍신을 함유한 과립은 방출제어층에서 유드라짓 등급에 따라 약물의 방출이 다르게 나타남을 알 수 있다.
3. 염산벤라팍신을 함유한 서방형 과립은 약물방출이 약물함유층과 방출제어막의 이중 제어로 이루어지며, 시판제품의 용출양상과 유사한 용출 결과를 나타냄을 확인하였다.

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

감사의 말씀

본 연구는 산업기술개발사업의 지원에 의하여 이루어 졌으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) B. K. Kang, G. Khang, J. M. Kim, S. Y. Jeung, H. B. Lee and S. H. Cho, Release and characterization of multiple coated pellets containing melatonin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**(3), 179-185 (2003).
- 2) G. Khang, J. C. Cho, J. W. Lee, J. M. Rhee and H. B. Lee, Preparation and characterization of Japanese encephalitis virus vaccine loaded poly(L-lactide-co-glycolide) microspheres for oral immunization, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **9**, 49-59 (1999).
- 3) J. C. Cho, G. Khang, H. S. Choi, J. M. Lee and H. B. Lee, Preparation of biodegradable PLGA microspheres for sustained local anesthesia and their *in vitro* release behavior, *polymer (Korea)*, **24**(5), 728-735 (2000).
- 4) G. Khang, H. Choi, J. C. Cho, S. C. Yoon, J. M. Rhee and H. B. Lee, Controlled release of gentamicin sulfate from poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalenrate) wafers for

- the treatment of osteomyelitis, *Korea polymer J.*, **8**(6), 253-260 (2000).
- 5) G. Khang, S. W. Kim, J. C. Cho, J. M. Rhee, S. C. Yoon, and H. B. Lee, Preparation and characterization of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) microspheres for the sustained release of 5-fluorouracil, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **11**, 89-103 (2001).
 - 6) D. Stephens, L. Li, D. Robinson, S. Chen, H. Chang, R. M. Liu, Y. Tian, E. J. Ginsburg, X. Gao and T. Stultz, Investigation of the *in vitro* release of gentamicin from a polyanhydride matrix, *J. Control. Rel.*, **63**, 305-317 (2000).
 - 7) Y. Ikada, S. H. Hyon, K. Jamshidi, S. Higashi, T. Yamamuro, Y. Katutani and T. Kitsugi, Release of antibiotic from composites of hydroxyapatite and poly(lactic acid), *J. Control. Rel.*, **2**, 179-186 (1985).
 - 8) G. Khang, J. H. Lee, J. W. Lee, J. C. Cho and H. B. Lee, Preparation and characterization of poly(L-lactide-co-glycolide) microspheres for the sustained release of AZT, *Korea polymer J.*, **8**(2), 80-88 (2000).
 - 9) K. H. Park, Clinical application of drug delivery system, *J. Korean Soc. Hosp. Pharm. PP.*, **9**(3), 194-208 (1992).
 - 10) G. Tournel, N. Houdret, V. Hedouin, M. Deveaux, D. Gosset, M. Lhermitte, High-performance liquid chromatographic method to screen and quantitate seven selective serotonin reuptake inhibitors in human serum, *J. Chromatogra B*, **761**, 147-158 (2001).
 - 11) Mary A. Gutierrez, Glen L. Stimmel and Janet Y. Aiso, New drugs ; Venlafaxine : A 2003 Update, **25**(8), 2138-2154 (2003).
 - 12) Sapna N. Makhija, and Pradeep R. Vavia, Stability indicating LC method for the estimation of venlafaxine in pharmaceutical formulations, *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **28**, 1055-1059 (2002).
 - 13) M. Matogaa, F. Pehourcqb, K. Titierb, F. Dumorab and C. Jarrya, Rapid high-performance liquid chromatographic measurement of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human plasma application to management of acute intoxications, *J. Chromatography B*, **760**, 213-218 (2001).
 - 14) S. M. Seo, H. S. Lee, J. Lee, H. Y. Lee, B. Lee, H. B. Lee and S. H. Cho, Controlled Release of Tamsulosin from Nanopore-Forming Granules, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **36**(1) 39-44 (2006).