

유동층 코팅기를 이용한 염산알푸조신의 서방형 과립 설계 및 제조

나진상¹ · 윤양노^{2,4} · 서희^{3,4} · 정상영^{3,4} · 박은석² · 황성주³ · 신병철⁴ · 김성훈^{1,†} · 조선행^{4,†}

¹경희대학교 한의과대학 · 동서의학대학원, ²성균관대학교 약학대학, ³충남대학교 약학대학, ⁴한국화학연구원 신약연구단
(2008년 9월 8일 접수 · 2008년 9월 25일 수정 · 2008년 10월 22일 승인)

Formulation and Preparation of Sustained Release Pellet for Alfuzosin HCl Using Fluid-bed coater

Jin Sang Na¹, Yang No Yoon^{2,4}, Hui Seo^{3,4}, Sang Young Jeong^{3,4}, Eun Seok Park²,
Sung Joo Hwang³, Byung Cheol Shin⁴, Sung Hoon Kim^{1,†} and Sun Hang Cho^{4,†}

¹Kyunghee University Graduate School of East-West Medical Science & College of Oriental Medicine,
1 Heogi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-701, Korea

²College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, 300 Cheoncheon-dong, Jangan-gu, Suwon, Gyeonggi-do 440-476, Korea

³College of Pharmacy, Chungnam National University, 220 Kung-dong Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea

⁴Korea Research Institute of Chemical Technology Drug Discovery Division, P.O. Box 107, Yuseong-gu, Daejeon 305-606, Korea
(Received September 8, 2008 · Revised September 25, 2008 · Accepted October 22, 2008)

ABSTRACT – Alfuzosin, an Alpha₁-adrenoceptor antagonist is used for the treatment of patients with voiding and in a lesser extent storage lower urinary tract symptoms (LUTS) associated to benign prostatic hyperplasia (BPH). The objective of this study was to formulate sustained release alfuzosin HCl granules and assess their formulation variables. The Eudragit[®] as a polymer, sustained release membrane, and dibutyl sebacate (DBS) as a plasticizer were used. Multi-coated alfuzosin HCl delivery systems composed of sugar sphere, various excipients, Eudragit[®] and HPMC (hydroxy propyl methyl cellulose), Cellulose Acetate were prepared by fluid-bed coater. Membrane layer were used Eudragit[®] RS PO and NE 30D. And the alfuzosin HCl coated beads were coated immediate release drug layer for initial burst. Its dissolution test was carried out compared to conventional products (XATRAL[®] XL). The release rate of drug from coated beads was higher than that from XATRAL[®] XL in pH 6.8.

Key words – Alfuzosin HCl, Fluid-bed coater, Eudragit[®] RS PO, Eudragit[®] NE 30D, Sustained-release pellet

전립선 비대증은 성인 남성에게서 흔하게 나타나는 비뇨기과 영역의 양성질환으로 최근에 여러 가지 치료방법들이 제시되고 있다. 현재까지의 전립선 비대증의 치료는 경요도 전립선절제술이 알려져 있으나,¹⁾ 수술에 대한 합병증과 고령 인구의 증가로 마취가 불가능한 환자가 많아 최근에는 경요도전립선절제술과 동등한 효과를 보이면서 합병증이 적은 치료방법이 소개되고 있다. 그 중 α_1 -아드레날린성 수용체 차단제 또는 5 α -환원효소 억제제를 사용한 내과적 요법이나 요도내 스텐트 삽입, 온열요법, 풍선확장술 그리고 경요도전립선침과외술과 같은 비침습적 외과적요법이 널리 이용되고 있다.¹⁻³⁾ 특히, 내과적 요법 중에서도 약물전달시스템을 이용한 치료는 체내에 장시간동안 유효혈중농도로 유지시켜 그

효과를 극대화 시킬 수 있고 부작용을 최소화 할 수 있기 때문에 약물전달시스템을 도입한 전립선 비대증의 치료에 관한 연구들이 활발히 진행되고 있다.⁴⁻⁶⁾

현재 전립선 비대증 치료제 중 염산알푸조신(alfuzosin HCl, M.W=425.9)은 α_1 -아드레날린 수용체에 대한 선택적인 길항제로서 구조적으로 prazosin과 유사한 quinazoline 유도체이며 특히 비뇨생식기계에 위치한 α_1 -수용체를 강력하고 선택적으로 차단할 뿐만 아니라 기립성 저혈압증, 비염 그리고 현기증 등의 부작용 또한 상대적으로 적게 나타난다고 알려져 있다. 이 약물을 이용해 국내에서 시판되고 있는 XATRAL[®] XL (염산알푸조신 10 mg)은 Sanofi-Aventis사의 제품으로 약물방출제어를 위해 삼중층으로 이루어진 정제로서 고분자물질의 팽창속도에 의한 약물 방출 조절이 가능하다. 이 제제에서 사용된 고분자는 pH에 따라 팽창속도가 달라져 낮은 pH에서는 일정하고 높은 방출율이 나타나지만 pH 6.8에서 낮은 약물방출로 소장하부에서의 약물흡수가 저

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)961-9233, E-mail : sungkim7@khu.ac.kr (Kim Sung Hoon)
Tel : 042)860-7225, E-mail : shcho@kriect.re.kr (Cho Sun Hang)

해될 것으로 사료된다.

따라서 본 연구에서는 이러한 단점과 정제 본래의 문제점인 제제 설계의 미세한 차이가 용출에 영향을 미쳐 약물의 효과를 저해하는 점을 개선하기 위해 경구 투여 시 위장관 내에서 균일하게 분산되어 약물의 흡수가 일정하게 일어나며, 개체 내 또는 개체간 약물방출의 변동폭이 작고, 제조 공정 수정이 용이하다는 장점을 갖고 있는 서방형 과립으로 제조하고자 시도하였다.¹¹⁻¹⁴⁾ 서방형 과립의 제조는 유동층 코팅기를 사용하여 약물함유층과 방출제어층 그리고 초기방출을 위해 표면에 약물함유층을 한번 더 코팅한 삼중층으로 제조하였다. 특히 방출제어층은 pH 변화에도 일정하게 약물이 방출되는 장점을 갖는 유드라짓®을 사용하여 종류와 양의 변화에 따른 약물방출 영향을 살펴보았다.

실험 방법

원료 및 기기

본 연구에서 사용한 염산알푸조신 (alfuzosin hydrochloride)은 Luna Chemicals Co., Ltd (China)에서, 결정성 핵물질로 사용한 백당 구형 과립(sugar spheres, 600~710 μm)은 IPS사 (Milan, Italy)로부터 구입하였다. 시험약 제조는 셀룰로오스 아세테이트 (CA, Sigma Chemical Co., USA), 유드라짓® RS PO, NE 30D (Evonik-Degussa, Germany)와 세탄올(cethyl Alcohol, Junsei Chemical, Japan)을, 결합제인 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스(HPMC, Nisso, Japan)와 가소제인 dibutyl sebacate (DBS, Sigma Chem. Co., USA)를, Talc 및 Starch (덕우상사, Korea)를 함께 사용하였고, 대조약은 XATRAL® XL (염산알푸조신 10 mg, LOT NO. U001, Sanofi-Aventis, France)을 사용하였다. 또한, 물은 3차 증류수를, 그 외의 유기용매는 HPLC등급 (Burdick & Jackson, Miami, USA)을 사용하였다.

염산알푸조신이 함유된 과립 제조는 유동층 코팅기 (Uniglatt®, Glatt, Germany)를, 용출시험은 용출기(TDT - 08L, Electrolab, India)를 사용하였다. 용출시험의 검액은 UV-spectrophotometer (UV - 1240 mini, Shimadzu, Japan)로 분석하였고, 함량시험의 표준액과 검액은 HPLC (FUTECS NS - 4000 Series, Korea)로 분석하였다. HPLC는 용매펌프,

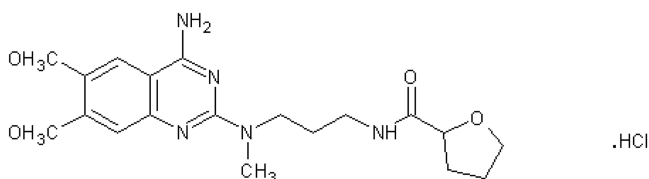


Figure 1—Chemical Structure of Alfuzosin HCl.

Table I—Formulation of Inner Alfuzosin HCl Layer

	Coating Formulation			
	A		B	
	Weight(g)	Weight(%)	Weight(g)	Weight(%)
Seed(20-25)	200	8.10	200	8.12
Alfuzosin HCl	30	1.22	20	0.81
Cellulose Acetate	100	4.05	100	4.06
HPMC	5	0.20	10	0.41
Cethyl Alcohol	80	3.24	80	3.25
Eudragit® RS	40	1.62	40	1.62
DBS	6	0.24	6	0.24
Starch	8	0.32	8	0.32
Ethanol	700	28.35	700	28.41
Methylene Chloride	1300	52.65	1300	52.76
Total	2469	100	2464	100

UV검출기 그리고 자동샘플주입기로 구성되어 있으며 데이터 수집 프로그램으로는 크롬퀘스트 (ChromQuest, ver. 3.0)를, 저장안정성 시험은 항온항습기 (DAIHAN, SH - C150, Korea)를 사용하였다.

서방형 과립 제조

염산알푸조신(Figure 1)을 함유하는 삼중층의 서방형 과립은 결정성 핵을 이용하여 제조된 과립으로, 세탄올, 유드라짓® RS PO, HPMC, CA, DBS 및 Starch를 유기용매인 에탄올과 메틸렌클로라이드에 용해 및 분산시켜 약물함유층을 코팅하였다.¹⁵⁾ 약물함유층을 코팅하기 위해 사용된 조성물은 Table I에, 방출제어층은 Table II에, 속방형약물층은 Table III에 각각의 유동층 코팅기 조건은 Table IV에 각각 나타내었다.

제조한 서방형 과립의 함량 분석 시험

염산알푸조신 50 mg을 메탄올 20 mL에 완전히 용해시킨 다음 0.01 mol/L 염산액을 넣어 100 mL로 하였다. 이 액을 0.5, 1, 2, 3, 4 및 5 mL 취하여 0.01 mol/L 염산액을 넣어 표준액을 제조하여 HPLC로 검량선을 작성하였다. 검액은 시험약 171 mg을 20 mL 메탄올 첨가한 후 초음파를 이용해 분해시킨 다음 0.01 mol/L 염산액으로 100 mL을 채워 제조한 후 HPLC로 분석하였다. 컬럼은 C₈ (Zorbax Eclipse XDB - C8 4.6×250 nm, 5 μm, Agilent)을 사용하였고 이동상은 과염소산완충액: 아세토니트릴: 테트라하이드로퓨란 (80:20:1)을 사용하였다. 유속을 1.5 mL/min, 시료주입량은

Table II—Formulation of Sustained-release Membrane Layer

	Coating Formulation							
	C		D		E		F	
	Weight(g)	Weight(%)	Weight(g)	Weight(%)	Weight(g)	Weight(%)	Weight(g)	Weight(%)
Seed	100	18.41	100	16.51	100	14.95	100	37.51
Eudragit [®] RS PO	14	2.62	16	2.64	18	2.69	-	-
Eudragit [®] NE 30 D	-	-	-	-	-	-	66.6	24.98
DBS	1.4	0.26	1.6	0.26	1.8	0.27	-	-
Talc	5.6	1.03	6.4	1.06	7.2	1.08	20	7.50
Starch	1.4	0.26	1.6	0.26	1.8	0.27	-	-
Water	-	-	-	-	-	-	80	30.01
Ethanol	210	38.71	240	39.63	270	40.37	-	-
Acetone	210	38.71	240	39.63	270	40.37	-	-
Total	542.4	100	605.6	100	668.8	100	266.6	100

20 μL으로 254 nm에서 약물을 정량하였다.¹⁸⁾

서방형 과립의 비교용출시험

대조약과 시험약은 염산알푸조신의 기준 및 시험법과 대

Table III—Formulation of Outer Alfuzosin HCl layer

	Coating Formulation	
	G	G
	Weight(g)	Weight(%)
Seed	100	47.04
Alfuzosin HCl	1.5	0.71
HPMC	0.5	0.24
DBS	0.2	0.09
Starch	0.4	0.19
Ethanol	35	16.46
Methylene Chloride	75	35.28
Total	212.6	100

Table IV—Coating Conditions of Each Process

	Coating Condition		
	Inner Alfuzosin HCl Coating layer	Membrane layer	Outer Alfuzosin HCl Coating layer
Nozzle size	8 mm	8 mm	8 mm
Inlet temperature	30°C	30°C	30°C
Atomizing Air pressure	1.5 bar	1.5 bar	1.5 bar
Flow rate	8~14	8	8~14
Air distribution plate type	D	D	D
Partition Height	10 mm	10 mm	10 mm

한약전 제 9개정의 용출시험법 제 2법에 따라 시험하였고, 검체통은 길이 37 mm, 직경 19 mm의 스테인리스 스틸 실린더를 사용하였다. 기준 및 시험법에 의한 시험은 0.01 mol/L의 염산액을 500 mL, 교반속도는 100 rpm, 용출액의 온도는 37.0±0.5°C로 설정하여 1, 6, 12 및 20시간에 채취하였다. 비교용출시험 용출액은 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8, 3차 증류수 900 mL을 사용하였고, 교반속도는 50 rpm, 용출액의 온도는 기준 및 시험법과 동일하게 설정하여 20시간의 약물 방출을 보았다. 검액은 pH 4.0, pH 6.8 및 물에서 1, 6, 12 및 20시간에 채취하였으며 pH 1.2는 30분, 1시간 및 2시간에 용출액을 채취하였다. 채취한 검액은 0.45 μm 밀리포아 여과지로 여과하여 330 nm에서 UV로 분석하였다.¹⁹⁾

저장 안정성 시험

염산알푸조신 과립의 저장안정성은 가속시험을 통한 함량 변화의 비교를 통해 평가하였다. 유드라짓[®] RS PO 14% 코팅한 과립을 캡슐 당 171 mg을 취해 대조약과 함께 40°C, 상대습도 75%의 항온항습기에 보관하여 일주일 간격으로 8주 동안 채취하였다. 채취한 제제는 진공오븐에서 6 시간 동안 건조시켜 함량시험을 실시하였다.⁴⁾

결과 및 고찰

서방형 과립 제조 및 함량 분석 시험

염산알푸조신이 함유된 삼중층 과립의 수득율은 각각 약물함유층은 97.5%, 방출제어층은 유드라짓[®] RS PO 일 때 88.6%, 유드라짓[®] NE 30D 일 때 82.0%이었으며 마지막 속방형 약물함유층은 98.7%를 나타내었다. 이 중 약물함유

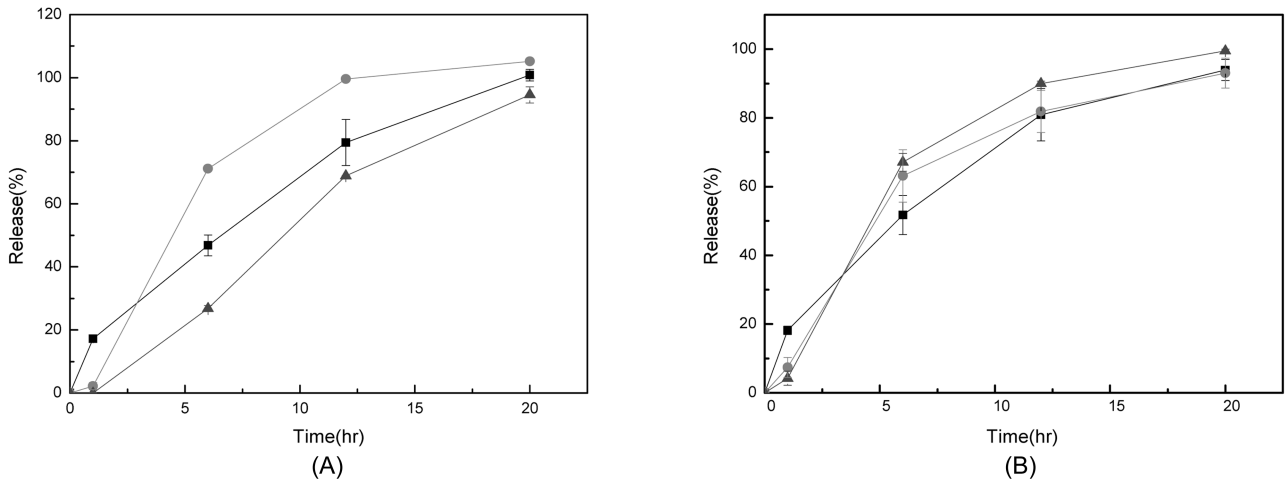


Figure 2—Dissolution profile of multi-layered pellet in 0.01 M·HCl (A: Eudragit® RS PO ●: 15%, ▲: 25%, ■: XATRAL® XL, B: Eudragit® NE 30D ▲: 12%, ●: 20% ■: XATRAL® XL, n=6).

층에 비해 방출제어층의 수득율이 낮은 이유는 코팅 공정시 용매에 용해되지 않고 분산된 Talc와 Starch 등의 부형제에 의한 것으로 사료된다.¹⁵⁾ 또한 염산알푸조신의 함량은 삼중층 과립 171 mg 당 10mg이었다.

약물방출제어층의 조성에 따른 용출 특성

대조약과 유사한 방출율을 얻기 위해 방출제어층에 유드라짓® RS PO와 NE 30D를 사용하였으며 유드라짓® 비율의 변화에 따른 시간별 방출양상을 Figure 2에 제시하였다. 유드라짓 RS PO를 중량 대비 15% 코팅한 과립은 대조약보다 방출양상이 6시간에 약 27%, 12시간에 약 22% 더 높았고, 25% 코팅한 과립의 방출양상은 6시간에 약 21%, 12시간에 약 9% 낮았다. 그러나 유드라짓® NE 30D

코팅한 과립은 6시간에 약 16%, 12시간에 약 9% 더 높은 방출양상을 보였고, 20% 코팅한 과립은 6시간에 13% 더 높게 나타났지만 12시간, 20시간의 방출양상이 대조약과 유사하였다. 그러나 제조된 과립들의 방출양상을 보면 1시간의 방출율이 대조약보다 10~15% 낮은 것으로 나타나 속방형 약물함유층 코팅을 실시하였다. 속방형 약물함유층 코팅 시 과립은 유드라짓® RS PO로 코팅된 과립을 사용하였다. 그 이유는 유드라짓® NE 30D로 코팅된 과립의 약물 방출이 많고 유드라짓® RS PO로 코팅된 과립보다 방출양상이 일정하지 않기 때문이다. 또한 유드라짓® RS PO가 서서히 수화되면서 확산에 의하여 방출돼 서방성 기준에 적합하기 때문이다.¹⁶⁾

속방형 약물층 코팅에 의한 방출 양상

Figure 3은 유드라짓® RS PO 14% 과립에 속방형 약물층을 10% 코팅한 삼중층 과립과 대조약의 방출양상을 비교하였다. 방출제어층을 18%로 코팅한 과립은 1시간에 16%, 6시간에 40%, 12시간에 58% 그리고 20시간에 81%로 적합하지 않은 방출양상을 보였고, 방출제어층을 16%로 코팅한 과립은 1시간에 17%, 6시간에 42%, 12시간에 60%, 그리고 20시간에 85%의 방출양상을 보여 기준에 부적합하였다. 그러나 방출제어층을 14%로 코팅한 과립은 1시간에 18%, 6시간에 49%, 12시간에 69% 그리고 20시간에 93%의 방출율을 나타내 대조약과 유사하였다.

과립의 pH에 따른 방출 양상 비교

대조약과 가장 유사한 방출양상을 보인 과립(시험약)을 이용해 pH 변화에 따른 비교 용출시험을 실시하였다. pH 용액 제조는 대한약전 비교용출시험의 시험액에 준하여 제조

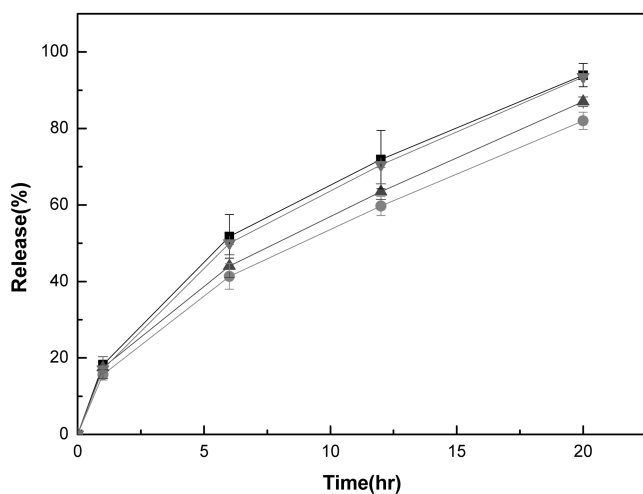


Figure 3—Dissolution profile of multi-layered pellet in 0.01 M·HCl (■: XATRAL® XL, ▼: 14%, ▲: 16%, ●: 18%, n=6).

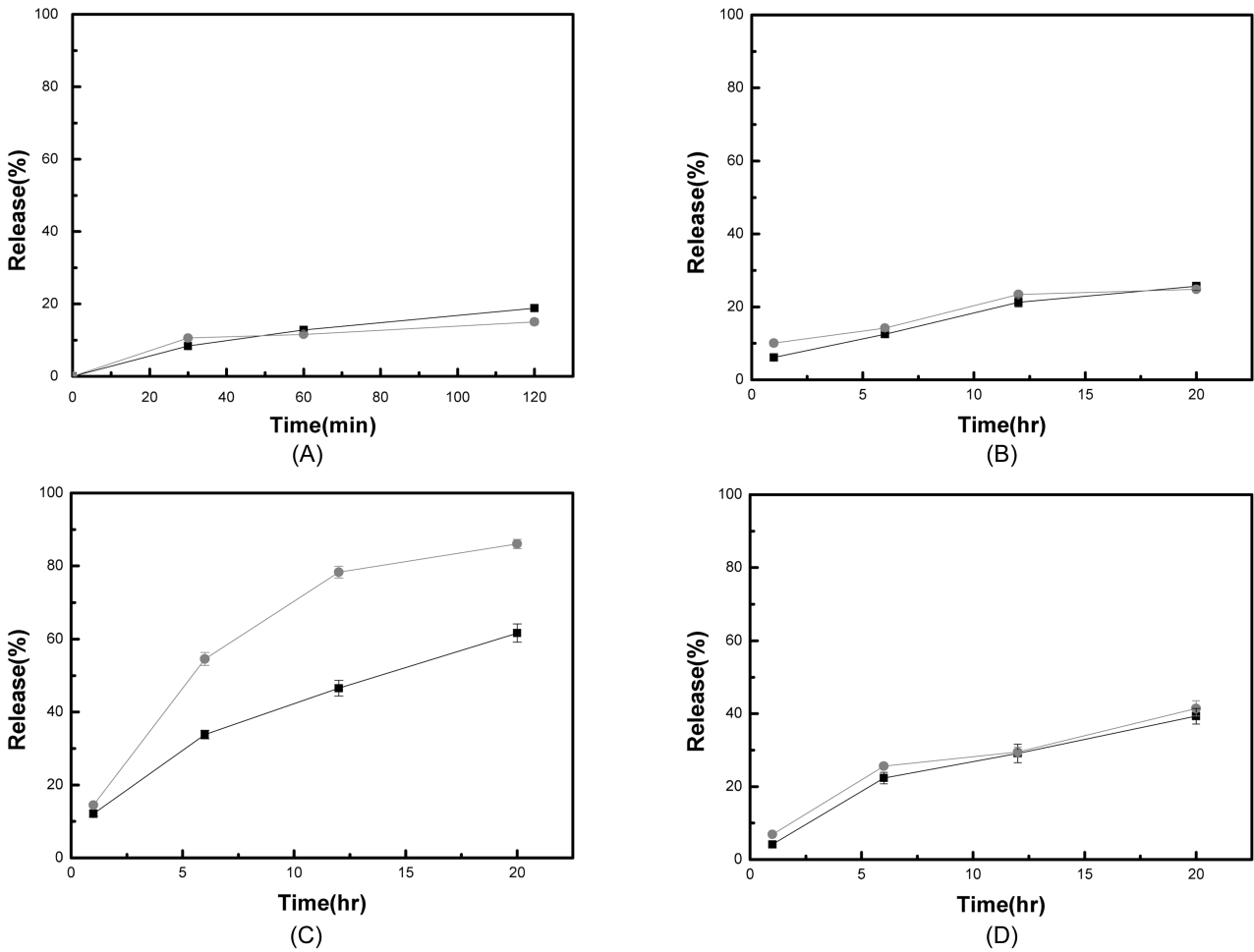


Figure 4—Dissolution profiles of multi-layered pellet in different media (A : pH 1.2, B : pH 4.0, C : pH 6.8, D : distilled water, ■ : XATRAL[®] XL, ● : Eudragit[®] RS PO 14% coating beads, n=6).

하였다. Figure 4는 각각의 pH에 따른 대조약과 시험약의 방출양상을 나타내었다. pH 1.2, pH 4.0, 그리고 3차 증류수에서의 비교용출시험결과 시험약은 대조약과 유사한 방출양상을 나타냈으나 pH 6.8에서는 대조약이 1시간에 12%, 6시간에 33%, 12시간에 45% 그리고 20시간에 59%의 방출율을 보인 반면, 시험약은 1시간에 14%, 6시간에 55%, 12시간에 77% 그리고 20시간에 85%의 방출율을 나타냈다. 이것은 유드라짓[®]이 pH의 변화에 영향을 덜 받기 때문인 것으로 사료된다.¹⁷⁾ 위의 실험 결과로 보아 제조한 염산알푸조신이 함유된 삼중층 과립은 과립의 크기도 균일하였고,¹⁴⁾ 일정한 약물 방출양상을 나타냈으며 pH 6.8에서는 20시간 후 대조약에 비해 25% 이상 방출율을 보였기 때문에¹⁸⁾ 소장하부에서 더 많은 흡수를 나타낼 것으로 사료된다.

안정성

Figure 5는 삼중층 과립과 대조약을 가지고 40°C 및

75% 상대습도의 가속조건에서 약물의 안정성을 평가한 결

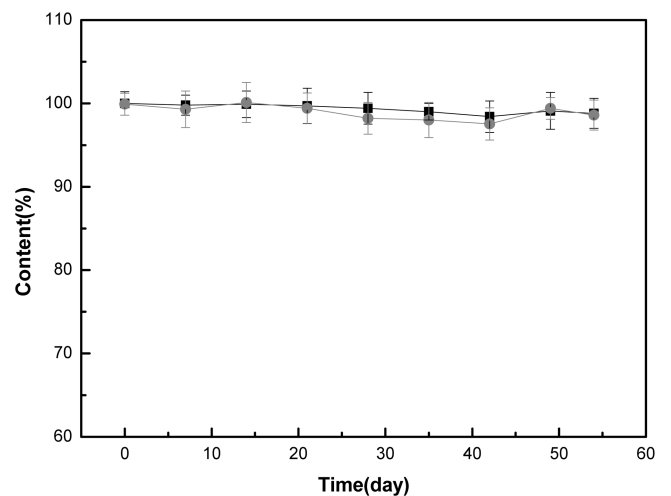


Figure 5—The storage stability of multi-layered alfuzosin HCl pellet (■ : XATRAL[®] XL, ● : 14% membrane layer coating beads, n=6).

과 8주 동안 약물의 함량이 95% 이상 유지하면서 유의할 만한 변화를 나타내지 않았다. 따라서 삼중층 과립은 40°C 및 75% 상대습도의 가속조건에서 최소 8주 이상 약물이 안정할 것으로 판단되어진다.

결 론

염산알푸조신이 함유된 서방형 제제를 개발하기 위해 약물층 위에 약물방출의 조절이 가능한 폴리메타아크릴레이트 계통의 수불용성 고분자인 유드라짓® RS PO를 사용해 과립을 제조하여 *in vitro* 용출시험 및 안정성 시험 결과로 다음과 같은 결론을 얻었다.

첫째, 유동층 코팅기를 이용해 염산알푸조신이 함유된 삼중층 서방형 과립의 제조가 가능하였다.

둘째, 염산알푸조신을 함유한 약물층 및 방출제어층에 다양한 코팅기제 및 고분자를 사용함으로써 약물 방출의 조절이 가능하였다.

셋째, 삼중층 서방형 과립의 pH에 따른 *in vitro* 용출은 pH 1.2, pH 4.0 및 물에서 대조약과 유사한 방출율을 보였으나 pH 6.8에서 대조약에 비해 높은 방출율을 나타냈다. 따라서 염산알푸조신 삼중층 서방형 과립 제제는 *in vivo*에서 대조약보다 소장하부에서 더 높은 흡수율을 나타낼 것으로 예상된다.

네째, 삼중층 과립은 40°C 및 75% 상대습도의 가속조건에서 최소 8주 이상 약물이 안정할 것으로 판단되어진다.

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 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) 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).
- 5) J. S. Park, J. A. Seo, S. Y. Jeong, S. H. Yuk, B. C. Shin, S. J. Hwang and S. H. Cho, Formulation of sustained release granule for venlafaxine·HCl using water-insoluble polymer, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **37**(2), 101-106 (2007).
- 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) M. Grassi, D. Voinovich, M. Moneghini, E. Franceschini, B. Perissutti and J. Filipovic-Grcic, Preparation and evaluation of melt pelleted paracetamol/stearic acid sustained release delivery system, *J. Control. Rel.*, **88**, 381-391 (2003).
- 9) F. Sadeghi, J. L. Ford and A. Rajabi-Siahboomi, The influence of drug type on the release profiles from Sure-release-coated pellets, *Int. J. Pharm.*, **254**, 123-135 (2003).
- 10) N. Pearnchob and R. Bodmeier, Dry powder coating of pellets with micronized Eudragit® RS for extended drug release, *Pharm. Res.*, **20**, 1970-1976(2003).
- 11) A. Dashevsky, K. Wagner, K. Kolter and R. Bodmeier, Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat® SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release, *Int. J. Pharm.*, **290**, 15-23 (2005).
- 12) A. Dashevsky, K. Wagner, K. Kolter and R. Bodmeier, pH-independent release of a basic drug from pellets coated with the extended release polymer dispersion Kollicoat® SR 30 D and the entric polymer dispersion Kollicoat® MAE 30 DP, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 45-49 (2004).
- 13) N. Sinchaipanid, V. Junyaprasert and A. Mitrevej, Application of hot-melt coating for controlled release of propranolol hydrochloride pellets, *Powder Technol.*, **141**, 203-209 (2004).
- 14) J. Hamdani, A.J. Mos and K. Amighi, Physical and thermal characterization of Precirol® and Compritol® lipophilic glycerides used for the preparation of controlled-release matrix pellets, *Int. J. Pharm.*, **260**, 47-57 (2003).
- 15) J. S. Park, H. Seo, B. J. Kim, S. Y. Jeong, B. C. Shin, S. J. Hwang and S. H. Cho, Preparation and dissolution characteristics of sustained release granules containing Indapamide, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **38**(2), 105-110 (2008).
- 16) 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).
- 17) A. Ceballos, M. Cirri, F. Maestrelli, G. Corti and P. Mura, Influence of formulation and process variables on *in vitro* release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets, *II Farmaco*, **60**, 913-918 (2005).
- 18) F. Hugon-Chapuis, J. U. Mullot, G. Tuffal, M. C. Hennion and V. Pichon, Selective and automated sample pretreatment by molecularly imprinted polymer for the analysis of the basic drug alfuzosin from plasma, *Journal of Chromatography A*, **1196-1197**, 73-80 (2008).
- 19) Q. Liu and R. Fassihi, Zero-order delivery of a highly soluble, low dose drug alfuzosin hydrochloride via gastro-retentive system, *Int. J. Pharm.*, **348**, 27-34 (2008).