

## 인다파마이드가 함유된 서방형 과립의 제조 및 용출 특성

박지선<sup>1,2</sup> · 서희<sup>1,2</sup> · 김병진<sup>2</sup> · 정상영<sup>1</sup> · 신병철<sup>2†</sup> · 육순홍<sup>2</sup> · 황성주<sup>1</sup> · 조선행<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>충남대학교 약학대학 제제공학실, <sup>2</sup>한국화학연구원 신약기반기술연구센터

(2008년 2월 4일 접수 · 2008년 3월 7일 승인)

### Preparation and Dissolution Characteristics of Sustained Release Granules Containing Indapamide

Ji Seon Park<sup>1,2</sup>, Hui Seo<sup>1,2</sup>, Byung Jin Kim<sup>2</sup>, Sang Young Jeong<sup>1</sup>, Byung Cheol Shin<sup>2†</sup>,  
Sun Hong Yuk<sup>2</sup>, Sung Joo Hwang<sup>1</sup> and Sun Hang Cho<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>College of pharmacy, Chungnam National University, 220 Kung-dong Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea

<sup>2</sup>Center for Drug Discovery Technologies, Korea Research Institute of Chemical Technology,  
P. O. Box 107, Yuseong-gu, Daejeon 305-606, Korea

(Received February 4, 2008 · Accepted March 7, 2008)

**ABSTRACT** – Indapamide (4-chloro-N-(2-methyl-1-indoliny)-3-sulfamoyl-benz-amide) is an oral antihypertensive diuretic agent indicated for the treatment of hypertensive. The diuretic and natriuretic effects are mainly due to the structure of o-chlorobenzenesulfonamide.

The objective of this study was to formulate sustained release indapamide granules and assess their formulation variables. Granules were prepared by fluid bed coating method and consist of drug layer and membrane layer. The granules were coated with HPC and ethyl cellulose along with plasticizer dibutyl sebacate. The release of indapamide depended on the type of Eudragit such as RS and NE 30 D used in the formulation controlled release layer. These results obtained clearly suggest that the sustained release oral delivery system for indapamide could be designed with satisfying drug release profile approved.

**Key words** – Indapamide, Sustained release, Eudragit, Fluid-bed coating

약물은 치료를 목표로 하는 작용부위에 도달하였을 때만 정상적으로 그 효과를 발휘하며 그 외의 경우에는 부작용의 원인이 된다. 이를 위해 도입된 약물전달 시스템은 약물을 작용부위에 효율적으로 전달함으로써 약물의 부작용을 줄일 뿐만 아니라 약물에 대한 환자 순응도를 높이며, 효능 및 효과를 극대화시킬 수 있도록 제형을 설계하는 기술을 말한다. 이러한 약물전달 시스템을 이용하여 경구제제, 경피 및 비강 등과 관련된 제제의 제조와 효능 및 효과에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다.<sup>1-10)</sup>

고혈압은 혈압이 정상치보다 높은 상태가 계속되는 것을 말한다. 고혈압은 만성 순환기계 질환 중 발생빈도가 가장 높은 질환으로 최근 그 발생빈도가 증가하고 있는 추세이다. 또한 고혈압은 비교적 증상이 없는 편이지만 뇌졸중, 심부전, 관상동맥질환 등 치명적인 합병증을 유발할 수 있기 때문에

보다 적극적인 환자 관리와 치료가 요구되고 있다. 고혈압의 약물요법은 혈압뿐 아니라 합병증의 존재 여부, 흡연, 고지혈증, 당뇨, 연령, 성별, 심질환의 가족력 등 혈압 위험인자, 표적장기의 손상 등에 따라 달라진다. 혈압을 떨어뜨리기 위해 사용하는 약제로는 이뇨제부터 시작하여 베타차단제, 알파차단제, 칼슘길항제, ACE저해제, 안지오텐신2수용체차단제 (ARB), 혈관확장제 등이 있는데 이 중에서도 이뇨제 티아자이드 (thiazide)는 항고혈압제로 널리 쓰이고 있으나, 지질 특성에 변화를 주고 혈당 조절에 영향을 줄 수 있다는 단점이 있다.<sup>11-13)</sup>

인다파마이드(Indapamide, M.W=365.84)는 이런 부작용을 최소화하기 위해 개발된 티아자이드 유도체이다. 이 약제는 치료용량에서 이뇨효과가 거의 없으면서 특이하게 혈관벽에 작용하여 혈압상승아민류의 혈관벽에 대한 과민반응을 억제하는 국소적 작용에 의해 혈압을 강하시킨다. 따라서 기존 전신작용에 의한 강압제인 중추신경계에 작용하는 약물, 혈관확장제, 이뇨제 베타차단제에 비해 부작용이 적다. 국내에서는 한국세르비에(주)에서 “후루텍스® 서방정 SR”이라는

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

상품명으로 인다파마이드 정제 (인다파마이드 1.5 mg)를 판매하고 있다. 이 제제는 고분자물질의 팽창에 의한 약물 전달 방법으로 hydrogel의 팽창 속도에 의해 약물 방출을 조절하는 방법을 사용하고 있다. 하지만 *in vivo* 실험 시 정제가 위장관의 점막에 부착되어 약물의 burst effect가 일어나 초기 약물 방출이 증가 되는 문제점이 있다.<sup>14)</sup>

본 연구에서는 이러한 문제점을 개선하고 정제가 가지는 문제점의 하나로 코팅이 불완전할 경우 생길 수 있는 약물의 과다복용 현상을 줄이고자 유동층 코팅기를 사용하여 과립 제제로 제조하였으며, 약물방출의 변화를 알아보기 위해 결정성 핵물질로 사용된 설탕핵 크기변화와 약물함유층 및 방출제어층의 구성성분 변화에 따른 영향을 알아보았다. 약물함유층에서는 수용성 고분자와 수불용성 고분자를 사용하여 기체의 변화에 따른 약물의 방출정도를 알아보았으며, 방출제어층에 여러 종류의 유드라짓<sup>®</sup>을 사용하여 약물의 방출을 확인하였다.

## 실험 방법

### 시약

본 실험에서 사용한 인다파마이드(Indapamide, MW=365.84)는 Zhenjiang Dabang Imp. and Exp. Trade Co., Ltd, China에서 구입하였고, 결정성 핵물질로 사용된 설탕핵(공과립, sugar spheres, 600~710 μm)은 IPS사(Milan, Italy)에서 구입하여 사용하였다. 하이드록시 프로필 셀룰로오스(HPC, Nisso, Japan), 에틸셀룰로오스(EC, 제로텍, Korea), cellulose acetate (Sigma Chem. Co.66), 유드라짓 RS (DegussaKorea, Korea)는 결합제로 사용하였고, 가소제로 사용된 dibutyl sebacate (DBS)는 Sigma Chem. Co. (USA)에서 구입하여 사용하였다. 탈크는 덕우상사(Korea)에서 구입하였으며, 본 실험에서 사용된 물은 정제한 3차 증류수(Milli-Q, Millipore, France)로 18.2 MΩ·cm의 순수한 것을 사용하였고, 그 외에 사용된 모든 유기용매는 HPLC 등급(Burdic & Jackson, Miami, USA)을 사용하였다.

### 기기 및 장치

인다파마이드를 함유한 과립을 제조하기 위해 유동층코팅기(Uniglatt<sup>®</sup>, Glatt, Germany)를 사용하였고, 비교용출시험은 용출기(TDT-08L, Electrolab, India)를 사용하였으며, 용출시험 용출액은 HPLC를 사용하여 분석하였다. 과립의 약물 방출 전·후의 차이를 관찰하기 위해 전자주사현미경(SEM, Scanning Electron Microscope, Model:S-2250N, Hitachi Co., Tokyo, Japan)을 이용하였다. 분석에 사용된

Table I-Conditions of Coating Machine for Each Process

	Coating Condition	
	Indapamide containing layer	Membrane Coating layer
Nozzle size	1.0 mm	1.0 mm
Inlet air volume	30~40	35
Inlet temperature	34°C	29°C
Outlet temperature	32°C	28°C
Atomizing air pressure	1.5 bar	1.2 bar
Flow rate	8~16	10
Air distribution plate type	D	D

Table II-Formulation of Indapamide-containing Layer

Coating Formulation	A	B	C
	Weight (g)	Weight (g)	Weight (g)
Seed (25/30 mesh)	200	200	-
Seed (35/40 mesh)	-	-	200
Indapamide	2	2	2
HPC	20	20	20
Ethyl Cellulose	-	10	10
DBS	1	1	1
Methylene Chloride	400	400	400
Isopropylalcohol	100	100	100
Total	723	733	733

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 사용하였으며, UV검출기는 UV-3000i(Futecs Co., Ltd, Korea)를 사용하였다. 또한 본 실험에서 제조한 방출제어층의 세공크기를 확인하기 위한 확산실험은 Franz Diffusion cell을 이용하여 실험하였고, 세공크기는 Mercury porosimeter (Autopore IV 9500, Micromeritics, USA)를 사용하여 측정하였다.

### 서방형 과립의 제조

인다파마이드를 함유한 서방형 과립은 이중층으로 구성되어 있는데, 각각의 층은 결정성 핵 또는 설탕을 이용하여 제조된 과립이나 논파레일(공과립) 등으로 제조된 펠렛(pellet) 표면에 인다파마이드와 결합제인 HPC, 에틸셀룰로오스, 가소제로 DBS를 사용하여 이들을 methylene chloride, isopropylalcohol에 용해 또는 분산시켜 코팅하였다. 코팅에 사용된 조성물질의 양은 Table II에 나타내었고, 코팅기의 조건은 Table I에 나타내었다. 이렇게 제조된 인다파마이드를

**Table III—Formulation of Sustained Release Membrane Layer**

Process	Ingredients	D	E
		Weight (g)	Weight (g)
Sustained membrane coating	Granules containing Indapamide	100	100
	Eudragit RS PO	10	-
	Eudragit NE 30 D	-	33.3
	Talc	3	10
	Dibuthyl sebacate	1	-
	D.I. Water	-	50
	Ethanol	150	-
	Acetone	150	-
	Total	414	193.3

함유한 과립에 약물의 방출을 제어하기 위한 기제로 유드라짓®을 사용하여 코팅하였다. 유드라짓®은 서방형 제제를 제조하기 위한 고분자 코팅 물질로 사용되어지며 서방성 고분자 중 대표적인 합성 고분자로서 폴리메타아크릴레이트계통의 수·불용성 코팅 기제이고, 매트릭스 정제, 공침물 등에 사용되어지고 있다. 이의 코팅에 사용된 조성 물질과 양을 Table III에 나타내었고, 코팅 조건은 Table I에 나타내었다. 이렇게 하여 제조된 인다파마이드가 함유된 서방형 과립은 이중층구조이고 균일한 입자 사이즈를 얻을 수 있으며, 약물이 서서히 일정하게 방출되도록 하는 서방성층을 형성하였다.

**서방형 과립의 함량 분석**

인다파마이드 30 mg을 정량하여 100 mL의 용량 플라스크에 메탄올을 가해 완전히 녹여 전량을 100 mL로 한 다음, 2시간을 더 교반하여 원심분리한 후 상층액 10 mL를 50 mL 부피 플라스크에 이동상을 가해 전량 50 mL로 하여 표준액을 제조하였다. 이를 원심분리하고 상층액을 취하여 0.45 mL 실린지 필터로 여과한 후, 1 mL를 채취하여 HPLC로 분석하였다. 컬럼은 C<sub>18</sub>(4.0×125 nm, 5 μm EuroBOND), 이동상은 인산염완충용액:아세트니트릴:메탄올(55:40:5)을 사용하였다. 검출 파장은 240 nm, 이동상의 유속은 1 mL/min, 시료 주입량은 50 μL로 설정하여 측정하였다.

**방출제어층의 확산실험 및 세공크기 측정**

Franz diffusion cell (1.7671 cm<sup>2</sup>)을 사용하여 방출제어층 필름으로부터 약물확산실험을 실시하였다. 제조한 방출제어층 필름과 비교하기 위한 대조군으로 dialysis 멤브레인을 약물을 주는 부분과 약물을 받는 부분 사이에 놓고 clamp로 고정하였다. 약물을 주는 부분에는 3차 증류수에 녹인 인다파마이드 3 μg/mL의 약물 4 mL로 채웠고, 약물을 받는 곳에

는 3차 증류수 4 mL을 가한 후 magnetic bar를 넣어 균일한 상태를 유지하도록 하였다. diffusion cell의 외부온도는 37.5°C로 유지하였고 16시간 동안 실험을 실시하였다. 일정 시간 간격으로 시험액을 채취하여 0.45 μm 실린지 (멤브레인) 필터로 여과한 후 HPLC로 분석하였다.

확산 실험 후 방출 제어층 필름의 세공크기는 Mercury porosimeter를 이용하여 측정하였다. 본 실험에서 사용한 기기의 압력범위는 0.5~60,000 psi이고, 세공크기는 0.0004 μm~300 μm이다.

**서방형 과립의 비교용출시험**

대조약인 후루덱스® SR(인다파마이드 1.5 mg)과 제조된 과립 중 인다파마이드 1.5 mg에 해당하는 서방성 과립을 대한약전 제 8개정 용출시험법 제 2법(패들법)에 따라 시험하였다. 용출액으로 3차 증류수 500 mL을 사용하였고 용출액의 온도는 37±0.5°C의 조건하에서 50 rpm의 교반속도로 실시하였다. 16시간동안 용출시험을 하였고, 일정 시간 간격으로 용출시험액 1 mL을 채취하여 0.45 μm 실린지 (멤브레인) 필터로 여과한 후 HPLC로 분석 및 정량하였다.

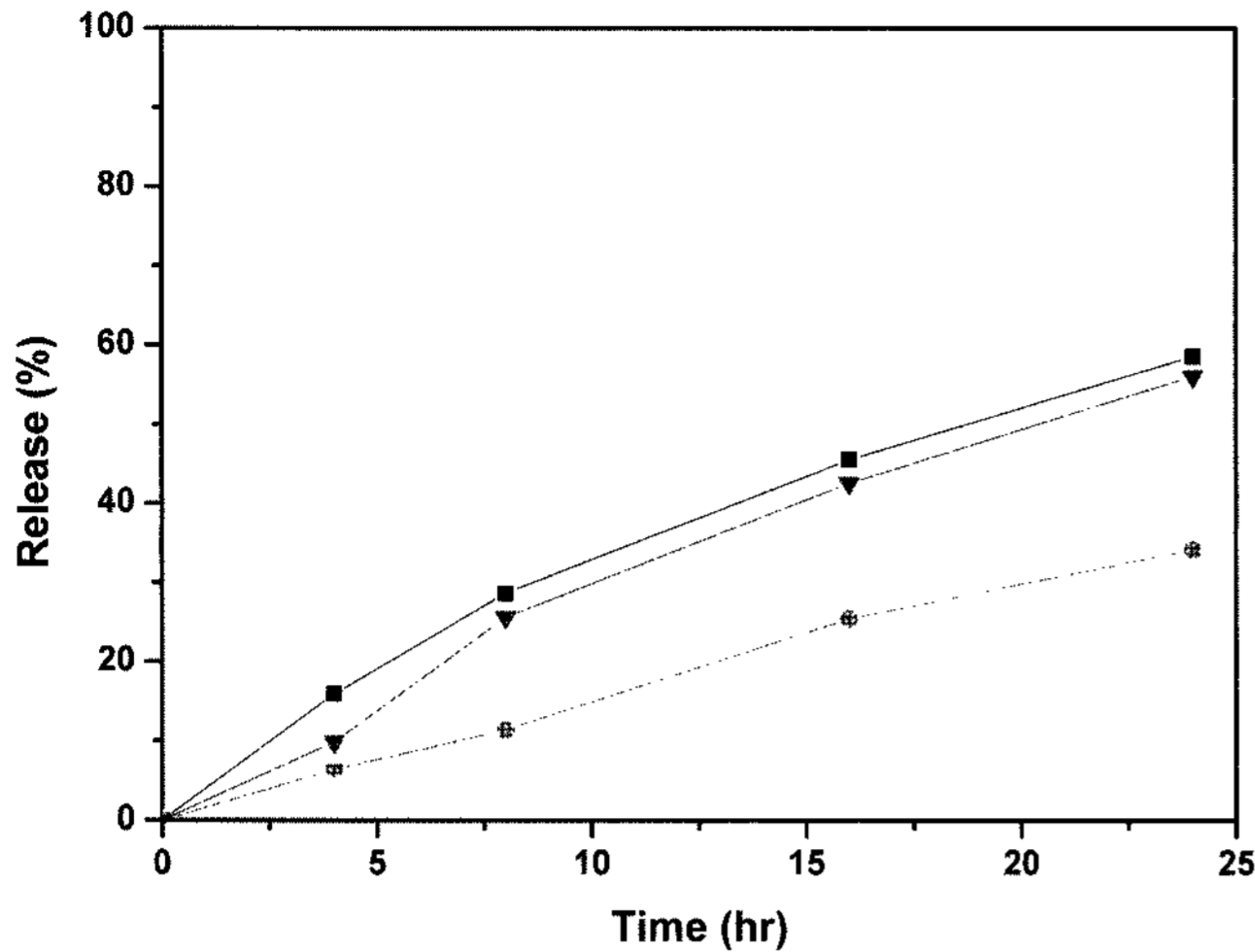
**결과 및 고찰**

**서방성 과립의 함량 분석**

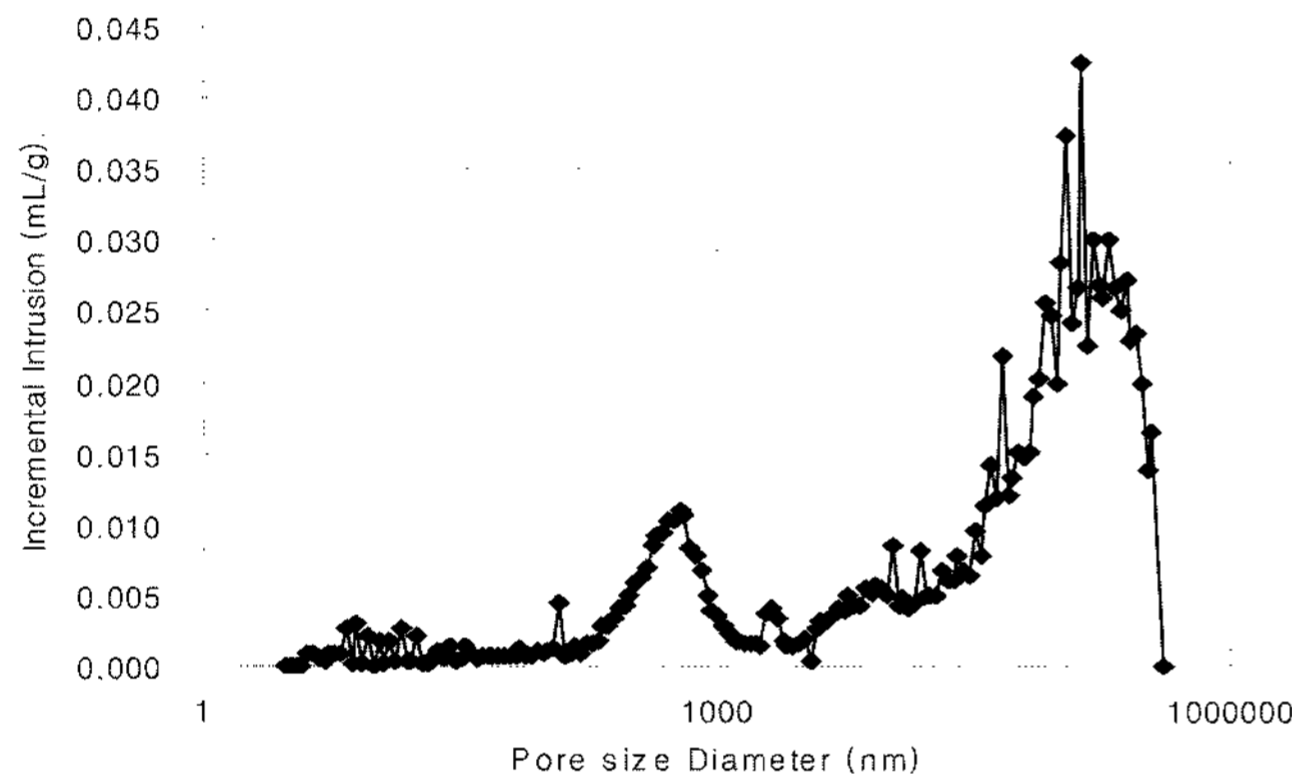
약물을 함유한 서방성 방출 제어층이 코팅된 과립에 대하여 함량 분석을 한 결과 99% 이상의 높은 함량을 나타냄으로써 코팅에 의한 약물 손실은 거의 나타나지 않았다. 단지 인다파마이드가 함유된 약물층에 서방성 기제를 코팅 할 때, 코팅 완료 후 수득율이 85% 정도로 손실이 있었으나 이는 서방성 기제보다는 부형제인 탈크에 의한 것으로 사료된다.

**방출제어층의 확산실험 및 세공크기 분석**

제조한 방출 제어층 필름의 세공크기를 확인하기 위하여 확산실험을 한 후 세공크기를 측정하였다. 확산 거동은 Figure 1에 나타내었고, 세공크기는 Figure 2에 나타내었다. 확산실험의 대조군으로는 dialysis 멤브레인 MWCO (molecule weight cut off) 3500, 10000 및 12000을 사용하였는데 멤브레인의 세공크기가 클수록 약물이 더 잘 빠져나오는 것을 확인할 수 있다. 확산실험의 결과로 제조한 방출 제어층 필름이 dialysis 멤브레인 MWCO 12000 보다 더 큰 세공크기를 가지는 것을 알 수 있었으며, 이를 확인하기 위하여 Mercury porosimeter를 이용하여 세공크기를 측정하였다. 측정결과 평균 77904.1 nm의 세공크기를 가지는 것을 확인할 수 있었다.



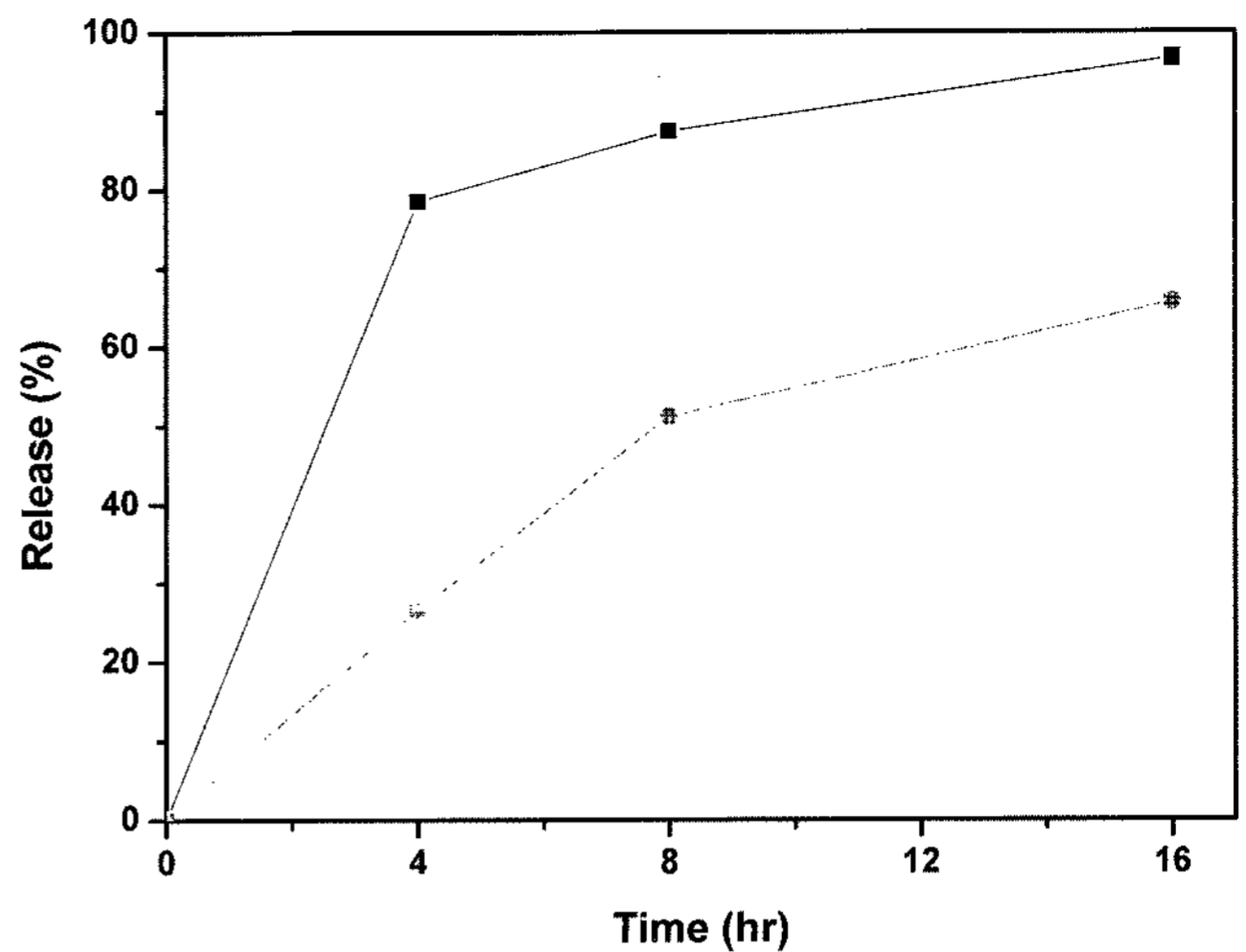
**Figure 1**—Concentration of indapamide in donor part on the diffusional behaviors (■ : sustained-release layer film, ● : MW 3,500 dialysis membrane, ▲ : MW 10,000 dialysis membrane, ▼ : MW 12,000 dialysis membrane).



**Figure 2**—Pore size distribution of sustained-release layer film.

**약물함유층 수, 불용성 기체에 따른 용출 특성**

약물함유층의 다양한 수용성 및 수불용성 기체의 변화에 따른 약물 방출을 확인하기 위하여 약물함유층의 인다파마이드와 다른 기체들의 농도를 일정하게 유지시키고, 또한 방출제어층을 이루는 기체 역시 일정하게 유지시켜 실험을 실시하였다. 수용성 기체로 하이드록시 프로필 셀룰로오스 (HPC), 수불용성 기체로는 에틸셀룰로오스 (EC)를 사용하여 약물함유층 기체에 따른 용출 특성을 알아보았다. 인다파마이드의 시판제제의 용출 기준은 4시간 후의 용출률은 표시량의 17~27%, 8시간 이후의 용출률은 35~55%, 16시간 후의 용출률은 75% 이상으로 지속적인 약물 방출을 요구하고 있다. 시간경과에 따른 용출률 (%)은 Figure 3에 나타내었다. 수용성 기체만 사용한 경우 4시간 동안 75% 이상의 방출률을 보이며 방출 8시간 후 85% 이상, 16시간 후에는 90% 이상의 방출률을 나타내었다. 수불용성 기체를 함유한



**Figure 3**—Dissolution of sustained-release granules containing indapamide in distilled water medium(n=3, ■ : water-soluble polymer, ● : water-insoluble polymer, ▲ : FLUDEX<sup>®</sup> SR tablets).

경우 4시간 후 25% 이상, 8시간 이후 50% 이상, 16시간 후의 용출률은 65% 이상의 약물이 용출되었다. 용출결과 수불용성 기체를 함유한 경우보다 수용성 기체만 사용한 경우 초기 4시간 이후의 용출률이 50%나 더 높게 나왔고, 8시간과 16시간 전체적으로 많은 양의 약물이 용출되었다. 이는 HPC가 용출액에서 용해되는 성질 때문에 수용성 기체를 사용한 과립이 수불용성 기체를 함유한 과립보다 용출액에서 용해속도가 빨라 약물의 초기 방출이 높게 나온 것으로 생각된다. 약물함유층 수불용성 고분자는 방출제어층에서 뿐만 아니라 약물함유층에서도 약물의 방출을 제어하는 것으로 이 중으로 약물 방출을 제어하여 약물의 초기 방출을 조절하기 위해 사용하였다. 용출결과 이 중으로 약물 방출을 제어하는 효과를 나타냄을 확인하였다.

**공과립의 크기에 따른 용출 특성**

공과립 크기의 변화에 따른 약물 방출을 확인하기 위하여 약물함유층의 인다파마이드 및 다른 기체와 방출제어층의 기체를 일정하게 유지하고 공과립의 크기만 변화시켜 실험을 실시하였다. 공과립은 #25-30와 #35-40의 크기를 사용하였고, 시간 경과에 따른 용출률은 Figure 4에 나타내었다. 공과립 #25-30의 경우 4시간 동안 25% 이상의 방출률을 보이며 방출 8시간 후 50% 이상, 16시간 후에는 65% 이상의 방출률을 나타내었다. 4시간, 8시간동안은 시판제제와 비슷한 양상을 보였지만 16시간 후의 방출이 떨어지는 것을 확인할 수 있었다. 공과립 #35-40을 사용한 경우 4시간 후 54% 이상, 8시간 이후 70% 이상, 16시간 후의 용출률은 80% 이상의 약물이 용출되었다. 전반적으로 시판제제보다

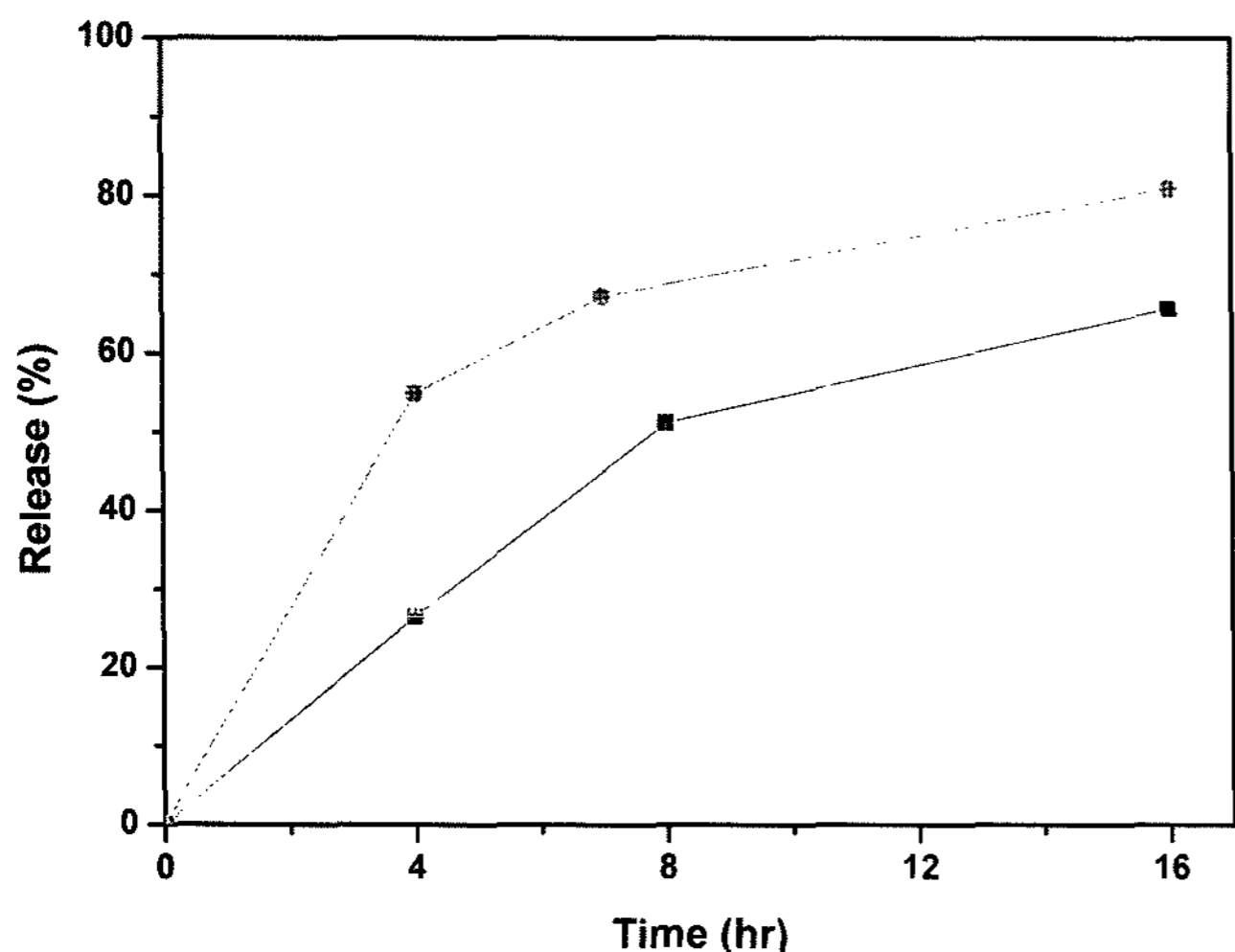


Figure 4—Dissolution of sustained-release granules containing indapamide in distilled water medium(n=3, ■ : sugar spheres size #25-30, ● : sugar spheres size #35-40, ▲ : FLUDEX<sup>®</sup> SR tablets).

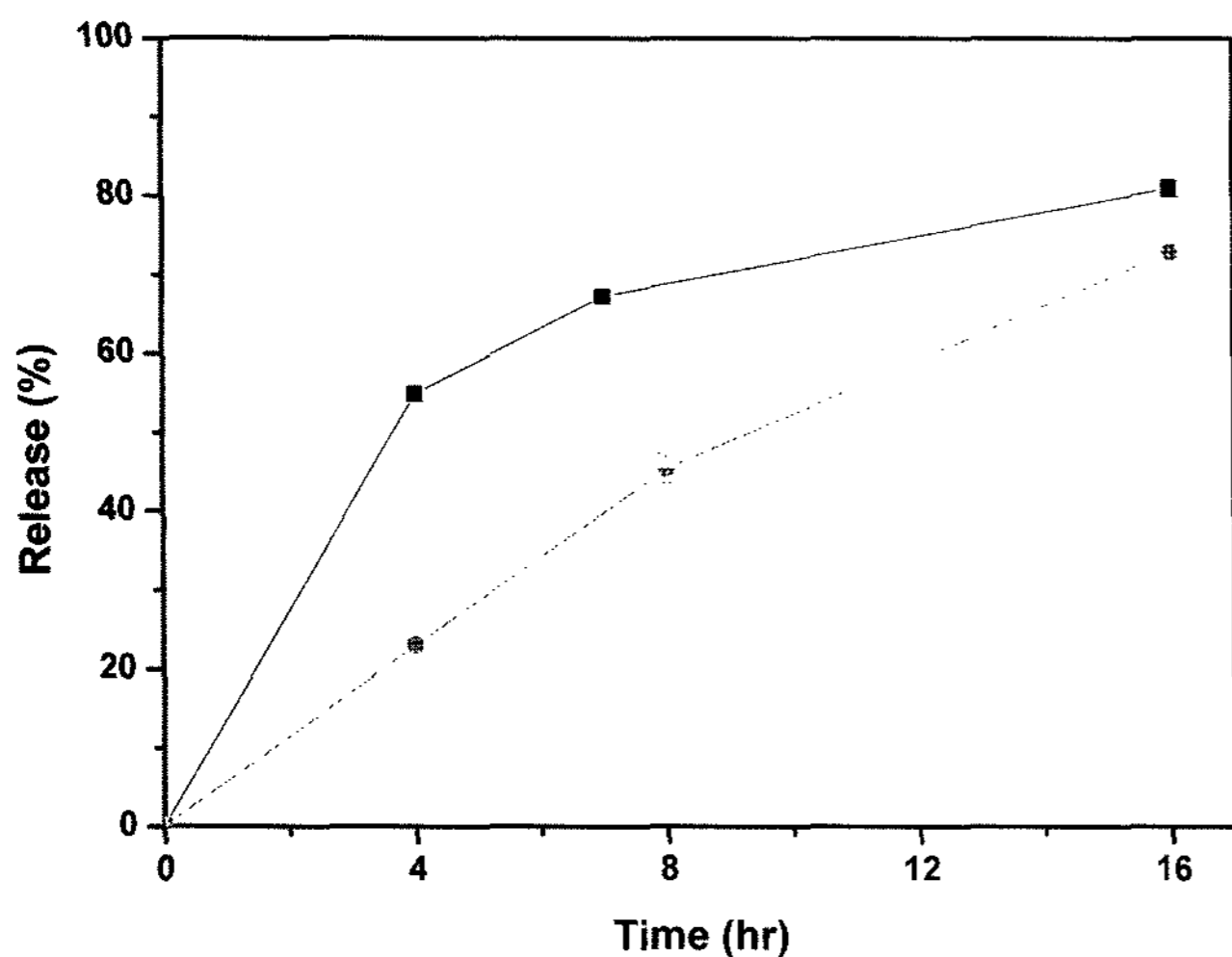


Figure 5—Dissolution of sustained-release granules containing indapamide in distilled water medium(n=3, ■ : 10% Eudragit NE 30 D, ● : 10% Eudragit RS, ▲ : FLUDEX<sup>®</sup> SR tablets).

많은 양의 약물을 방출하는 것을 확인할 수 있었다. 여기서 코팅 seed 물질로 사용되는 과립의 크기에 의해 용출률에 차이를 나타낼 수 있었다. 즉 #25~30/#35~40의 용출률 차이는 코팅된 입자의 표면에 기인하며, 이의 차이에 의해 용출률에서 15% 이상의 차이를 나타내었다.

**약물방출제어층 구성성분의 종류에 따른 용출 특성**

약물 방출 제어층의 유드라짓<sup>®</sup> 등급에 따라 다른 방출패턴을 보였으며, 시간에 따른 용출률을 Figure 5에 나타내었다. 방출률을 조절하기 위해 중간 정도의 투과성을 나타내는 유드라짓 NE 30 D를 사용하여 코팅을 한 경우 4시간 동안

54%, 8시간 후 65% 이상, 16시간 후에는 80% 이상의 약물이 용출되었다. 또한 투과력이 가장 낮은 유드라짓 RS를 사용한 경우 4시간 후 20% 이상, 8시간 이후 45% 이상, 16시간 후의 용출률은 70% 이상으로 유드라짓 NE 30 D보다 낮은 용출을 보이는 것을 확인할 수 있다. 그 이유는 유드라짓 NE 30 D의 경우 물에서 빠르게 수화되어 고분자층에 있는 인다파마이드가 신속하게 방출되고, 유드라짓 RS는 서서히 수화되면서 확산에 의하여 방출되기 때문이다. 유드라짓 RS는 매우 딱딱한 필름의 형태로 가소제가 필요하며, 가소제의 종류에 따라 약물 방출이 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 유드라짓 NE 30 D의 경우는 매우 부드러운 형태의 고분자로 가소제에 의한 영향이 없으며, 유기 용매를 사용하지 않고 수액코팅 할 수 있는 장점이 있다.

**결론**

인다파마이드가 함유된 서방형 제제를 개발하기 위해 유동층 코팅기를 사용하여 수불용성 고분자와 함께 약물이 함유된 내피층을 일정한 크기의 설탕과립에 코팅하여 균일한 과립을 제조하였다. 여기에 지속적인 방출을 할 수 있도록 등급에 따른 유드라짓<sup>®</sup>으로 서방형 약물 방출제어막을 코팅하였다. 그 후 서방형 과립에 대한 *in vitro* 용출시험을 실시하여 약물의 용출 패턴을 비교한 결과 다음의 결론을 확인하였다.

첫 번째로 유동층 코팅기를 사용하여 인다파마이드를 함유한 서방형 과립을 제조할 수 있었고, 방출 제어층에 pore가 형성되는 것을 확인할 수 있었다.

두 번째로는 인다파마이드를 함유한 과립은 약물함유층의 다양한 기체 변화에 따라 다른 방출 패턴을 나타내는 것을 확인하였고, 공과립의 사이즈에 따라 약물 방출이 달라지는 것을 확인하였다.

마지막으로 인다파마이드를 함유한 과립에 대해 유드라짓의 등급에 따라 약물의 방출이 지연되는 것을 확인할 수 있었고, 시판되고 있는 인다파마이드를 함유한 서방성 코팅정과 유사한 용출패턴을 나타내는 것을 확인하였다.

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

**참고문헌**

1) 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).
- 2) 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).
  - 3) G. Khang, H.S. Choi, J.C. Cho, S.C. Yoon, J.M. Rhee and H.B. Lee, Controlled release of gentamicin sulfate from poly(3-hydroxy -butyrate-co-3-hydroxyvalenrate) wafers for the treatment of osteomyelitis, *Korea polymer J.*, **8**(6), 253-260 (2000).
  - 4) 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-hydroxyvalenrate) microspheres for the sustained release of 5-fluorouracil, *Bio-Med. Mater. Eng.*, **11**, 89-103 (2001).
  - 5) 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).
  - 6) 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).
  - 7) 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).
  - 8) S.W. Kim, G. Khang, J.M. Rhee and H.B. Lee, Effect of cosolvents on release profiles of 5-fluorouracil loaded poly(3-hydro-xybutyrate-co-3-hydroxyvarelarelate) microspheres, *Macromol. Chem. Symp.*, **14**, 108-119 (2001).
  - 9) M.K. Choi, G. Khang, I.W. Lee, J.M. Rhee and H.B. Lee, Fabrication and characterization of porous PLLA scaffolds with gentamicin sulfate release system, *Polymer(Korea)*, **3**, 318-326 (2001).
  - 10) B.J. Lee and G.H. Min, Oral controlled released of melatonin using polymer reinforced and coated alginate beads, *Int. J. Pharm.*, **212**, 63-71 (2001).
  - 11) T.-J. Hang, W. Zhao, J. Liu, M. Song, Y. Xie, Z. Zhang, J. Shen and Y. Zhang, A selective HPLC method for the determination of indapamide in human whole blood: Application to a bioequivalence study in Chinese volunteers, *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **40**, 202-205 (2006).
  - 12) I. Suslu and S. Altinoz, Two derivative spectrophotometric determinations of indapamide in pharmaceutical dosage forms, *J. Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **30**, 357-364 (2002).
  - 13) D. Zendelovska, T. Stafilov and M. Stefova, Optimization of a solid-phase extraction method for determination of indapamide in biological fluids using high-performance liquid chromatography, *J. Chromatography B.*, **788**, 199-206 (2003).
  - 14) D. S. Jane, G. Subbaiah, M. Sanyal, U. C. Pande and P. Shrivastav, Liquid chromatography-tandem mass spectrometry validated method for the estimation of indapamide in human whole blood, *J. Chromatography B.*, **834**, 149-154 (2006).