

HPMC의 점도에 따른 염산 알푸조신 과립정제의 용출률 조절

김 원 · 송병주 · 김대성 · 김수진 · 이선경 · 김혜린 · 이동원[†] · 강길선[†]

전북대학교 BIN 융합공학과, 고분자나노공학과

(2010년 1월 8일 접수, 2010년 2월 9일 수정, 2010년 2월 10일 채택)

Effect of the Viscosity of (Hydroxypropyl)methyl Cellulose on Dissolution Rate of Alfuzosin-HCl Granule Tablet

Won Kim, Byung Joo Song, Dae Sung Kim, Su Jin Kim,
Seon Kyoung Lee, Hye Lin Kim, Dongwon Lee[†], and Gilson Khang[†]

Department of BIN Fusion Technology & Department of Polymer Nano Science &
Technology, Chonbuk National University, 664-14 Dukjin Ku, Jeonju 561-756, Korea
(Received January 8, 2010; Revised February 9, 2010; Accepted February 10, 2010)

초록: 본 연구는 염산 알푸조신의 서방화를 위한 과립제의 최적 구성을 찾기 위해 수행되었으며, 이에 따라 고분자의 점도에 따른 염산 알푸조신 과립정제를 제조하였다. 사용된 고분자는 경구를 통한 약물전달 시스템 설계에 가장 널리 사용되는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)이며, HPMC의 팽윤성은 가장 중요한 특성으로 약물의 방출에 큰 영향을 미친다. 염산 알푸조신 과립정제의 구조변화를 확인하기 위하여 적외선분광법(FTIR)을 분석하였으며, 결정학적 특성을 알아보기 위해 X선 회절분석법(XRD)을 이용하여 분석하였다. 과립정제를 제조하여 인공장액에서의 방출거동을 알아보았으며, 본 연구를 통해 첨가제로 사용된 HPMC의 점도에 따라 모델약물인 염산 알푸조신의 방출거동을 조절할 수 있었다.

Abstract: The primary objective of this work is to find the optimal condition for the granule tablet for—mulation of alfuzosin—HCl that aims to achieve a sustained drug release. (Hydroxypropyl)methyl cellulose (HPMC) is one of the most widely used polymer as a drug formulation and therefore has been utilized in this study as an excipient. Alfuzosin—HCl granule tablet was developed using the various viscosities of HPMC and the effects of viscosity on drug release was investigated. Fourier transform—infrared (FTIR) and X—ray diffraction (XRD) were employed to investigate the chemical structure and crystallization of alfuzosin—HCl in the formulation. We prepared the granule tablet by a direct compression method and studied the release profile in the stimulated intestinal fluid (pH 6.8). As the viscosity of HPMC increased the release of alfuzosin—HCl decreased, demonstrating that controlled release of alfuzosin—HCl can be achieved by varying the viscosity of HPMC.

Keywords: alfuzosin—HCl, HPMC, granule tablet, drug delivery system, release behavior.

서 론

전립선비대증은 요도주위의 전립선이 비정상적으로 비대해짐으로써 전립선 한가운데를 통과하는 요도를 압박하여 배뇨 장애나 성기능 장애를 일으키는 질환이다. 이 질환은 60세 남성의 50%이상, 85세 남성중에서는 90% 정도로 중년 이후 남성에게서 흔하게 발생하며,¹⁻⁴ 고령인구의 증가와 더불어 환자들도 계속 증가하고 있는 추세이다.⁵ 전립선비대증의 치료는 불과 10년 전까지만 해도 경요도전립선 절제술인 수술적 치료가 주종을 이루었으나, 수술에 대한 합병증과 고령 인구의 증가로 마취가 불가능한 환자가 많아 최근에는 요도내 스텐트

삽입, 온열요법, 풍선확장술 그리고 경요도 전립선치킴과괴술 등의 최소침습적 치료와⁶ 알파1A-아드레날린성 수용체차단제 또는 5알파-항원효소 억제제를 사용하는 약물치료가 제시되고 있다.⁷ 그 중에서도 증상의 개선정도가 좋지 못하고, 재시술률도 높은 최소침습적 치료보다 약물치료가 상대적으로 비용대비 효과면에서 높은 효율을 보이고 있어 약물전달시스템을 이용한 전립선비대증 치료에 관한 연구들이 활발히 진행되고 있다.

약물전달시스템을 이용한 치료 중에서도 알파1A-아드레날린성 수용체차단제는 전립선평활근에 많이 분포되어있는 알파1A 수용체를 선택적으로 차단함으로써 더욱 효과적이며, 상대적으로 부작용이 적은 약물이다.^{8,9} 이러한 알파1A-아드레날린성 수용체차단제로는 염산 알푸조신, 탐솔로신, 테라조신, 독사조신 등이 있다.¹⁰⁻¹³ 그 중 염

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: gskhang@jbnu.ac.kr, dlee@jbnu.ac.kr

산 알푸조신(Alfuzosin-HCl)은 전립선비대증 치료약물로서^{14,15} 그 효능과 안정성을 FDA로부터 인정받았으며,¹⁶⁻¹⁸ 실험적 또는 임상적으로도 비뇨기 선택적 약물이라는 것이 밝혀짐에 따라 심혈관계에 관한 부작용이 거의 나타나지 않는 것으로 보고되었다.¹⁹⁻²¹ 염산 알푸조신을 이용한 시판제제로는 사노피-아벤티스사의 자트랄®XL 정이 있으며, 이 정제는 약물방출조절을 위해 고분자의 팽윤특성을 이용한 삼중층구조로 이루어져 있다.

히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC)는 수분을 머금게 되면 팽윤하는 특성을 가진 대표적인 고분자로서²² 경구용제 설계시 널리 이용되고 있다.²³⁻²⁵ 제제 설계시에 이용되는 HPMC의 분말입자크기와 점도에 따라 용해도가 달라지는데, HPMC의 입자크기가 클수록 팽윤속도 및 겔층 형성속도가 느려지게 된다. 또한, HPMC의 점도가 높아질수록 겔의 강도를 상승시켜 수분의 침투를 어렵게 하고, 이는 수화되는 속도를 감소시키므로 약물의 방출을 늦어지게 한다.²⁶⁻²⁸ 따라서, HPMC를 이용한 정제의 약물방출속도를 조절하는데 가장 편리한 방법은 HPMC의 점도 등급을 적절히 조절하여 선택하는 방법이다.

본 연구의 목적은 속방형 약물인²⁹ 염산 알푸조신의 초기 빠른 방출로 인한 급격한 혈중농도의 증가에 따른 부작용을³⁰ 최소화시키기 위해 초기방출을 지연시키고 장에서 꾸준히 방출이 이루어지도록 함으로써 높은 생체이용률을 가진 경구용 제제를 설계하는 것이다. 따라서, 본 실험에서는 고분자인 HPMC의 점도에 따른 염산 알푸조신의 과립제를 제조하였는데, 이는 과립제가 산제에 비해 비산성이 작고 유동성이 크므로 타정시 충전성을 높일 수 있을 뿐만 아니라 비표면적이 작아 보존성이 좋기 때문이다.³¹ 정제는 직접분말 압축법을 통해 제조하였으며, 제조된 과립정제의 형태학적 및 화학적 특성변화를 관찰하기 위해 전자현미경(SEM), Fourier변형 IR(FTIR), 열시차주사열량계(DSC) 분석을 수행하였다.³² 또한, 생체의 방출거동을 알아보고 이를 시판제인 자트랄®XL정과 비교하였다.

실 험

시약 및 재료. 본 실험에 사용한 약물인 염산 알푸조신은 GL Pharm Tech(한국)에서 제공받았으며, HPMC K100LVCR, K4MCR, K15MCR, K100MCR(점도: 각각 100, 4000, 15000, 100000 cps)는 (주)화원약품(한국)으로부터 구입하여 사용하였다. 제조된 정제와 방출거동을 비교하기 위한 대조군으로 시판제인 자트랄®XL정(Xatral®XL, 사노피-아벤티스, 한국)을 구입하여 사용하였다. 본 연구에 사용한 용매 및 기타 시약은 HPLC 등급을 사용하였다.

과립제의 제조. 염산 알푸조신(100 mg)을 각 고분자(900 mg)와 섞은 후, 95% 에탄올(0.5 mL)을 붓고 연합한다. 연합된 것을 12호(1700 μm) 체에 거른 후, 열풍 건조기에 20분간 건조시킨 후, 다시 14호(1400 μm) 체와 45호(355 μm) 체를 이용하여 입자크기가 355~1400 μm 인 과립제를 얻는다. 모든 시료는 제조한 후 사용하기 전까지 데시케이터에 보관하였다.

염산 알푸조신 과립 정제의 제조. 정제의 제조 방법은 HPMC 점도별로 제조한 과립제와 활택제인 스테아린산 마그네슘(1.0%, w/w)을 균일하게 혼합한 후 직경이 8 mm인 몰드에 넣고 가압프레스(MH-50Y CAP 50 ton, 일본)를 이용하여 20 초 동안 40 kg/cm²의 힘을 가하여 제조하였다. 제조된 정제는 사용시까지 데시케이터에 보관하

였다.

형태학적 특성 분석. 과립제의 입자상태 및 표면을 관찰하기 위하여 SEM(LV-SEM S-3000N, Hitachi Co, Tokyo, 일본)을 이용하여 분석하였다.³³ SEM 사진 촬영을 위한 전처리하는 시료를 금속판 위에 고정시킨 후, 아르곤 가스를 충전하여 백금 코팅을 실시하였으며, 코팅이 완료된 시료는 전자현미경을 이용하여 10 kV에서 관찰하였다.

결정학적 특성 분석. 염산 알푸조신과 HPMC 그리고 제조된 과립제 샘플의 결정학적 구조를 XRD(D/MAX02200V, Rigaku, Japan)를 이용하여 분석하였다. X선 회절은 0.3 mm의 투명한 유리기관에 일정량의 시료를 충분히 적층하여 배향이 발생하지 않도록 5°/min의 속도로 10~50° 범위 내에서 30 mA, 40 kV 조건으로 측정하였다. 또한, 염산 알푸조신의 결정성과 열적 특성을 관찰하기 위하여 DSC(TA Instrument DSC 3100, Dupont, 미국)를 이용하여 10 °C/min의 승온속도로 70~260 °C 범위에서 온도를 증가시켜 결정성을 확인하였다.

구조학적 특성 분석. 염산 알푸조신과 HPMC의 점도에 따른 과립제의 화학변화를 알아보기 위해서 FTIR(GX, Perkin Elmer, 미국)을 이용하였으며, 과량의 KBr에 시료를 100:1로 혼합하여 투명한 디스크 형태로 준비한 후 400~4000 cm⁻¹ 파장에서 분석하였다.

생체의 방출거동. 대조군으로는 염산 알푸조신 약물만을 100 mg으로 정제하여 만든 것과 자트랄®XL정 10 mg을 사용하였고 실험군으로는 제조된 과립제로 타정한 정제를 사용하였다. 방출실험은 대한약전 9개정 용출시험 제 2법 패들법으로 실시하였으며, 용출액은 인공장액(pH 6.8)으로 대한약전(제 9개정 봉쇄시험법 제 2액-인공장액)에 따라 제조하여 사용하였다. 용출기는 DST-6100(Fine Sci Instr, 한국)을 사용하였으며 패들속도는 50 rpm, 용출액의 온도는 37±0.5 °C, 용출액의 양은 각각 900 mL로 설정하였다.³⁴ 정해진 시간에 따라 시료를 1 mL 취하여 0.45 μm PTFE 필터로 여과 후 HPLC를 이용하여 측정하였다.

HPLC 분석. 염산 알푸조신의 방출거동을 확인하기 위한 HPLC 분석기는 NS-4000 HPLC system(Futechs, 한국)과 NS-6000 autosampler(Futechs, 한국)로 구성되었다. 이동상은 아세트니트릴 : 메탄올 : 포름산 수용액(0.2%), (20:20:60%, v/v/v)로 제조하였으며,

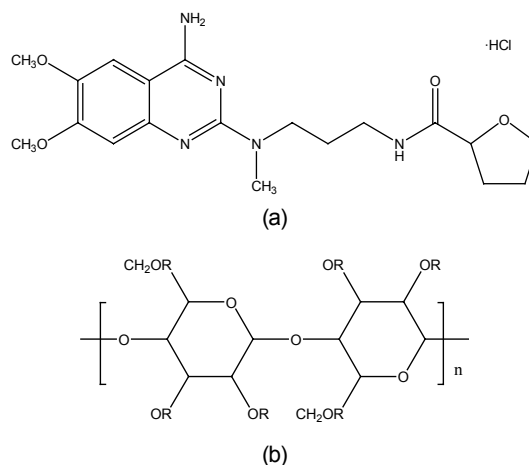


Figure 1. Chemical structures of (a) alfuzosin-HCl; (b) HPMC.

사용하기 전에 초음파 분쇄기를 이용하여 잔존가스를 제거한 후 사용하였다. 염산 알푸조신의 검출과장은 250 nm로 사용하였으며 분석에 이용한 컬럼은 ProntoSIL 120-5-C₁₈-ace-EPS (5 μ m, 250 $\times$ 4.6 mm)를 사용하였다. 유속은 1.0 mL/min로 하였고 시료 주입량은 20 μ L로 설정하여 분석하였다.

결과 및 토론

염산 알푸조신 과립정제의 제조. 염산 알푸조신과 각 점도별 HPMC를 이용하여 과립제를 제조하였으며, 제조된 과립제는 직접분말압축법을 통해 정제로 제조되었다. 과립제 제조시 사용된 약물 및 고분자의 함량은 Table 1에 나타내었으며, 정제를 제조할 때 활택제로 스테아린산 마그네슘을 사용함으로써 분체간의 마찰력을 감소시켜 분체의 유동성을 높였다.^{35,36}

과립제의 형태학적 분석. SEM 분석을 통한 염산 알푸조신 및 점도별 HPMC와의 과립제들의 입자상태 및 표면관찰을 Figure 2에

Table 1. Preparation Condition of Granule

Batch No.	Alfuzosin-HCl (mg)	HPMC K100MCR (mg)	HPMC K4MCR (mg)	HPMC K15MCR (mg)	HPMC K100MCR (mg)
1	100	900	—	—	—
2	100	—	900	—	—
3	100	—	—	900	—
4	100	—	—	—	900

나타내었다. (a)는 염산 알푸조신을 5천배율로 관찰한 SEM 분석결과로서 특유의 결정성 형태를 가진 10~30 μ m 크기의 입자임을 확인할 수 있는 반면 (b)는 HPMC K100MCR로서 무정형임을 확인할 수 있다. (c)~(f)는 각각 Batches 1~4로서 비교적 매우 작은 크기의 염산 알푸조신 입자가 포접되어 있는 긴 형태의 무정형을 보여주고 있는데, 이는 첨가물로 긴 형태를 가진 HPMC를 사용하였으며, 또한 과립제 제조과정 중 체로 걸러내는 과정에서 그러한 형태를 가지게 된 것으로 사료된다.

과립제의 결정학적 분석. 염산 알푸조신과 HPMC 그리고 제조된 과립제 샘플의 결정학적 구조를 알아보기 위해 XRD 분석을 수행하였으며, 분석결과 Figure 3에 나타내었다. (a)는 염산 알푸조신으로서 고유 회절피크가 20~30°에서 관찰되는 것으로 보아 결정성 약물임을 확인할 수 있었고, (b)는 HPMC K100MCR로서 회절피크가 나타나지 않는 것으로 미루어 무정형임을 알 수 있었다. Batches 1~4의 분석결과는 각각 (c)~(f)에 나타내었는데, 25° 부근에서 염산 알푸조신의 고유 회절피크가 약간 나타남으로써 과립제 제조 과정에서 약물의 고유 결정성을 거의 잃었지만 완전한 무정형은 아니었음을 알 수 있었다.

Figure 4는 결정학적 특성을 알아보기 위한 DSC 분석결과이다. (a)는 염산 알푸조신의 분석 결과로서 염산 알푸조신은 결정성 약물임을 확인할 수 있다. 이는 235~245 °C 부근에서 나타난 뚜렷한 흡열피크가 증명하고 있다. (b)는 HPMC K100MCR로서 115 °C 부근에서 약한 흡열피크가 나타나는 것을 볼 수 있는데, 이는 DSC 분석과정에서 높은 온도로 인한 고분자의 탈수로 인해 나타난 것으로 사료된다.³⁷⁻³⁹ (c)~(f)는 제조된 과립제의 분석결과이다. (c)~(f)는 각각

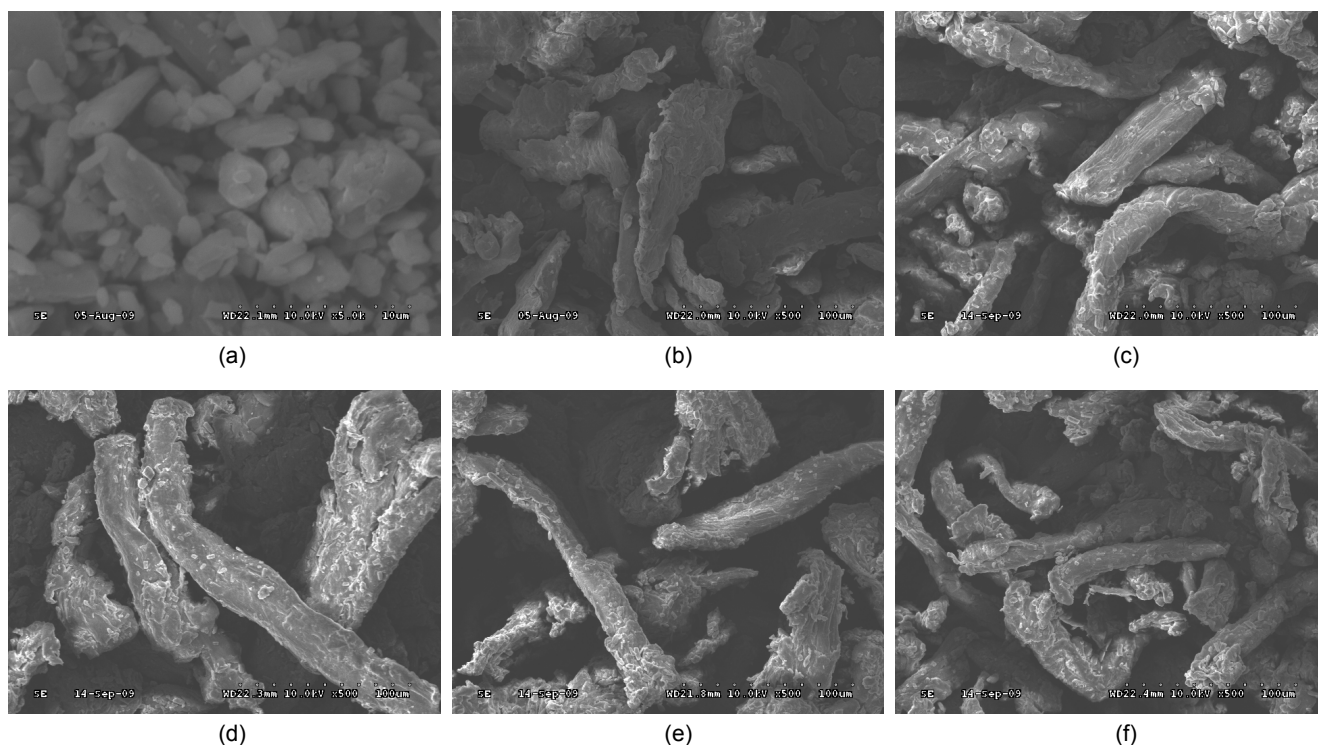


Figure 2. SEM microphotography of (a) alfuzosin-HCl; (b) HPMC K100MCR, granule of alfuzosin-HCl with various HPMC viscosity; (c) 100 cps; (d) 4000 cps; (e) 15000 cps; (f) 100000 cps.

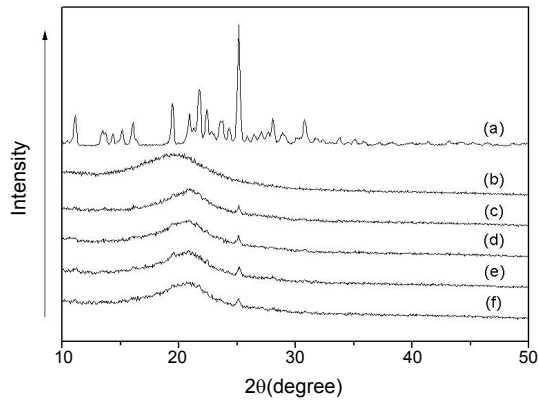


Figure 3. XRD spectra of (a) alfuzosin-HCl; (b) HPMC K100MCR, granule of alfuzosin-HCl with various HPMC viscosity; (c) 100 cps; (d) 4000 cps; (e) 15000 cps; (f) 100000 cps.

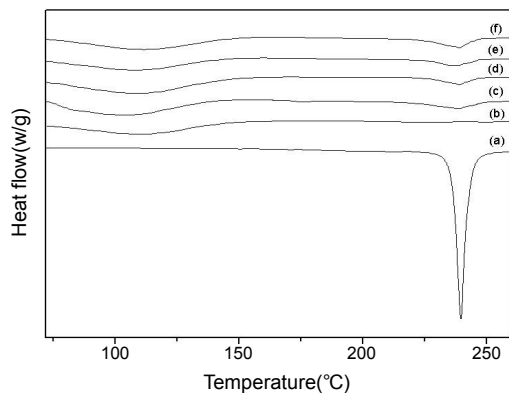


Figure 4. DSC thermograms of (a) alfuzosin-HCl; (b) HPMC K100MCR, granule of alfuzosin-HCl with various HPMC viscosity; (c) 100 cps; (d) 4000 cps; (e) 15000 cps; (f) 100000 cps.

Batches 1~4에 해당하며, 모두 115 °C에서 고분자의 탈수로 인한 약한 흡열피크와 염산 알푸조신의 결정성을 보여주는 240 °C 부근에서의 흡열피크를 보여주고 있다.

제조된 과립제는 과립제조과정 중에 염산 알푸조신의 결정성을 거의 잃었으며, 이에 따라 약물의 결정학적 특성을 약간 갖고 있지만 무정형에 가까워졌음을 XRD와 DSC의 분석결과를 통해 확인할 수 있었다.

과립제의 구조학적 분석. 염산 알푸조신 및 HPMC 점도별 과립제의 FTIR 분석 결과를 Figure 5에 나타냈으며, (a)는 염산 알푸조신의 분석결과로서 3300 cm^{-1} 에서 아민의 N-H 스트레칭, 1650 cm^{-1} 에서 아마이드의 C=O 스트레칭이 나타났다. (b)는 HPMC의 분석결과로서 3400 cm^{-1} 에서 O-H 스트레칭, 1100 cm^{-1} 에서 C-O-C 스트레칭이 나타났으며, (c)~(f)는 과립제의 분석결과인데 염산 알푸조신의 아민의 N-H 스트레칭과 아마이드의 C=O 스트레칭 그리고 HPMC의 O-H 스트레칭 및 C-O-C 스트레칭이 모두 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 이는 염산 알푸조신과 HPMC 사이에서 수소결합을 통해 염이 형성된 것으로 사료된다.

생체의 방출거동. Figure 6은 실험군인 Batches 1~4를 인공장액 (pH 6.8)에서 용출실험한 결과를 나타낸 것으로써, 모델 약물인 염산 알푸조신을 HPMC의 점도별(각각 100~100000 cps)로 과립제

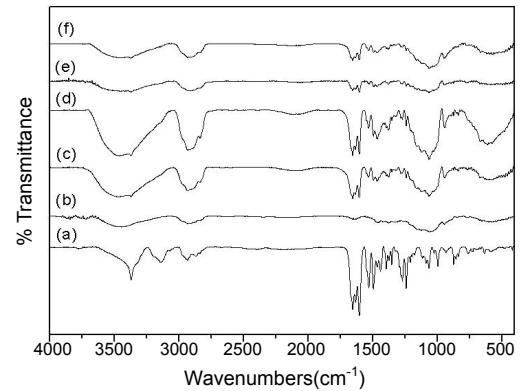


Figure 5. FTIR spectra of (a) HPMC K100MCR; (b) alfuzosin-HCl, granule of alfuzosin-HCl with various HPMC viscosity; (c) 100 cps; (d) 4000 cps; (e) 15000 cps; (f) 100000 cps.

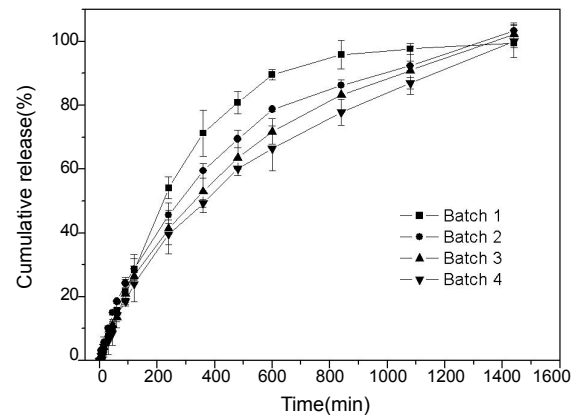


Figure 6. Dissolution behaviors in the simulated intestinal juice, pH 6.8 (n=3).

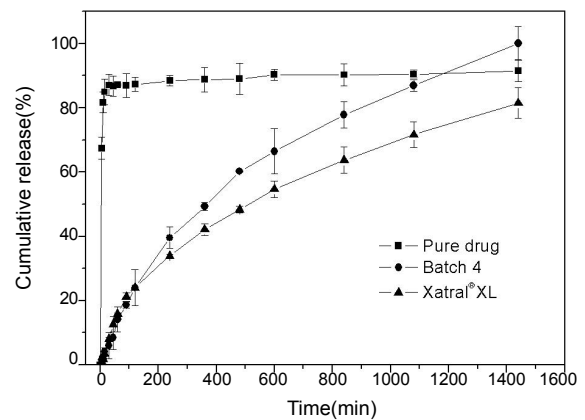


Figure 7. Dissolution behaviors in the simulated intestinal juice, pH 6.8 (n=3).

조 후 정제화한 것이다. Figure 6을 보면 HPMC의 점도가 높은 과립제일수록 완만한 방출곡선을 나타내는 것을 알 수 있는데, 이를 통해 첨가제인 HPMC의 점도가 높을수록 초기 방출률이 낮으면서 24시간 후의 최종 용출률은 거의 유사함을 알 수 있다.

Figure 7은 실험군 중 가장 완만한 방출곡선을 나타낸 Batch 4를

대조군인 자트랄®XL 및 시판제제인 순수 염산 알푸조신을 정제화한 것과 비교하여 나타낸 것이다. 대조군으로서 시판제제인 자트랄®XL 정제는 서방정답게 용출실험 24시간 동안 지연된 방출거동을 보였으며, 최종 용출률은 81%를 나타내었다. 반면, 또 다른 대조군인 순수 염산 알푸조신 정제는 속방형 약물방출 특성을 그대로 보여주며 용출실험 시작 15분만에 90%를 상회하는 것을 확인할 수 있었다. Figure 7에 나타낸 생체의 방출거동 결과를 통해 제조된 과립 정제가 순수한 염산 알푸조신의 속방성을 서방화시켰음을 알 수 있었고, 또한 시판제제인 자트랄®XL 보다도 높은 용출률을 보였음을 알 수 있었다. 이는 첨가제로 사용된 HPMC가 수분을 머금어 팽윤하는 과정에서 이에 포집된 약물의 방출을 지연시키기 때문으로 사료된다.

결론

본 연구의 모델약물이자 전립선비대증 치료약물로 알려진 염산 알푸조신은 속방성 약물로서 하루 1정 복용을 위해 24시간에 걸친 지속적인 약물방출 제어, 즉 약물의 서방화가 요구된다. 따라서, 본 연구는 고분자로서 HPMC를 100 cps부터 100000 cps까지 점도별로 사용하여 과립제를 제조하였으며, 이를 직접분말압축법을 통해 정제를 제조하였다. 제조된 과립제는 SEM을 통해 형태학적인 관찰을 할 수 있었으며, DSC와 XRD분석을 통해 과립 제조과정동안 비록 완전하지는 않지만 결정성이 많이 감소됨으로써 무정형에 가까워졌음을 알 수 있었다.

또한, FTIR의 분석결과를 통해 약물과 고분자의 수소결합을 통한 염형성을 확인할 수 있었으며, 인공장액(pH 6.8)에서 수행된 생체의 방출거동을 통해 과립제 제조시에 첨가된 HPMC의 점도가 높아질수록 더욱 서방성의 약물방출거동이 나타남을 알 수 있었다. 실험군의 모든 Batch가 24시간내에 100%에 가까운 방출거동을 나타내었으며, 특히 염산 알푸조신과 HPMC K100MCR(100000 cps)로 제조된 Batch 4는 시판제제인 자트랄®XL정과 유사한 방출곡선을 보여주면서 24시간의 최종 용출률은 훨씬 높게 나타났다. 이러한 결과를 바탕으로 첨가제로 사용된 HPMC의 점도에 따라 모델약물인 염산 알푸조신의 방출거동을 조절할 수 있었으며, 대조군에 비해 향상된 용출률을 가진 경구용 제제로서의 가능성을 확인할 수 있었다.

감사의 글: 본 연구는 WCU(R31-2009)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. D. B. Patel and N. J. Patel, *Int. J. Chem. Tech. Res.*, **1**, 985 (2009).
2. K. T. McVary, *J. Urol.*, **175**, 35 (2006).
3. S. J. Berry, D. S. Coffey, P. C. Walsh, and L. L. Ewing, *J. Urol.*, **132**, 474 (1984).
4. W. M. Garraway, G. N. Collins, and R. J. Lee, *Lancet*, **338**, 469 (1991).
5. G. P. Hoke, *Am. J. Med.*, **121**, S3 (2003).
6. S. H. Lee, *J. Korean Acad. Fam. Med.*, **28**, 193 (2007).
7. H. S. Chang and C. H. Park, *J. Korean Continence Society*, **7**, 25 (2003).
8. C. Franklin and M. D. Lowe, *Clin. Ther.*, **26**, 1701 (2004).
9. M. Miner, T. Matt, and Rosenberg, *Clin. Ther.*, **28**, 13 (2006).
10. J. Y. Lee, N. K. Choi, S. Y. Jung, Y. J. Kim, J. M. Seong, S. J. Oh, and B. J. Park, *J. Prev. Med. Public Health*, **42**, 165 (2009).
11. C. R. Chapple, *Rev. Urol.*, **7**, 22 (2005).
12. W. J. G. Hellstrom and S. C. Sikka, *J. Urol.*, **176**, 1529 (2006).
13. M. C. Blouin, *J. Cataract Refract. Surg.*, **33**, 1227 (2007).
14. N. A. Gomes, A. Pudage, S. S. Joshi, V. V. Vaidya, S. A. Parekh, and A. V. Tamhankar, *Chromatographia*, **69**, 9 (2009).
15. H. N. Mistri, A. G. Jangid, A. Pudage, D. M. Rathod, and P. S. Shrivastav, *J. Chromatogr. B*, **876**, 236 (2008).
16. A. E. Lacerda, Y. A. Kuryshv, Y. Chen, M. Renganathan, H. Eng, S. J. Danthi, J. W. Kramer, T. Yang, and A. M. Brown, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **324**, 427 (2008).
17. S. Pattnaik, K. Swain, and S. Mallick, *Lat. Am. J. Pharm.*, **28**, 62 (2009).
18. Q. Liu and R. Fassihi, *Int. J. Pharm.*, **348**, 27 (2008).
19. B. H. Chung, *Korean J. Urol.*, **48**, 233 (2007).
20. A. Jardin, H. Bensadoun, M. C. Delauche-Cavallier, A. Stalla-Bourdillon, and P. Attali, *Br. J. Urol.*, **74**, 579 (1994).
21. N. Mottet, F. Bressolle, V. Delmas, M. Robert, and P. Costa, *Eur. Urol.*, **44**, 101 (2003).
22. 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).
23. J. Siepmann and N. A. Peppas, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **48**, 139 (2001).
24. P. Colombo, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **11**, 37 (1993).
25. J. Y. Youn, S. W. Park, S. Y. Lee, M. S. Kim, B. Lee, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **32**, 322 (2008).
26. J. L. Ford, M. H. Rubinstein, and J. E. Hoagen, *Int. J. Pharm.*, **24**, 327 (1985).
27. K. Mitchell, J. L. Ford, M. H. Rubinstein, D. J. Armstrong, P. N. C. Elliot, J. E. Hoagen, and C. Rostron, *Int. J. Pharm.*, **156**, 49 (1997).
28. H. Kurahashi, H. Kami, and H. Sanada, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 829 (1996).
29. L. S. Marks, C. G. Roehrborn, and M. Gittelman, *Adult Urol.*, **62**, 888 (2003).
30. J. H. Park, S. H. Kim, J. M. Oh, S. I. Ahn, Y. T. Kim, S. H. Jung, J. H. Choi, D. Lee, I. Yoo, J. M. Rhee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **6**, 995 (2009).
31. B. J. Lee, et al., *Galenical Pharmacy*, Hanrimwon, Seoul, 2004.
32. J. H. Im, Y. Lee, and K. M. Huh, *Polymer(Korea)*, **32**, 143 (2008).
33. J. S. Park, J. S. Oh, J. M. Oh, Y. T. Kim, J. H. Lee, J. H. Mo, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **32**, 193 (2008).
34. 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).
35. D. S. Kim, K. Y. Seong, W. Kim, H. K. Hong, S. I. Ahn, J. H. Park, J. M. Oh, Y. T. Kim, E. Y. Lee, D. Lee, J. M. Rhee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **6**, 903 (2009).
36. S. Virtanen, H. Salokangsa, and J. Yliruusi, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **34**, S27 (2008).
37. P. Mura, M. T. Fauucci, A. Manderioli, G. Bramanti, and L. Ceccarelli, *J. Pharmaceut. Biomed.*, **18**, 151 (1998).
38. A. C. Williams, P. Timmins, M. Lu, and R. T. Forbes, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **26**, 288 (2005).
39. J. H. Park, J. Ku, S. I. Ahn, J. H. Lee, Y. T. Kim, D. S. Kim, W. Kim, J. M. Rhee, and G. Khang, *Tissue Eng. Regen. Med.*, **5**, 729 (2008).