

배뇨 장애 치료를 위한 실로도신과 솔리페나신 속신산염 함유한 새로운 복합 정제 개발

최형주, 이정균, 김경수*
경남과학기술대학교 제약공학과

Development of a novel combination tablet containing silodosin and solifenacin succinate for the treatment of urination disorder

Hyung-Joo Choi, Jeong-Gyun Lee, Kyeong Soo Kim*

Department of Pharmaceutical Engineering, Gyeongnam National University of Science and Technology

요약 본 연구의 목적은 배뇨장애 치료를 위한 실로도신과 솔리페나신 속신산염을 함유한 새로운 복합 정제를 개발하는 것이다. 이러한 목표를 달성하기 위하여 실로도신과 솔리페나신 속신산염의 동시 정량법을 확립하였다. 두 약물은 다양한 완충액에서 1 mg/ml 이상의 수용해도 값을 나타내었으며, 실로도신과 솔리페나신 속신산염이 함유된 시판제품의 용출은 다양한 용출조건에서 30분 이내에 완료되었다. 시차 주사 열량계를 사용하여 부형제와 약물 간 상호 반응성을 확인하여 선정된, 약물과 반응성이 없는 부형제를 사용하여 습식 과립화 방법을 사용하여 결합제와 붕해제의 사용에 따른 다양한 처방을 제조한 후 용출시험을 진행하였다. 제조한 정제의 처방 중 실로도신, 솔리페나신 속신산염, 유당, 미결정셀룰로오스 PH101, 소듐라우릴설페이트, 포비돈 K-30, 크로스포비돈 및 스테아린산마그네슘이 8/10/56/112/2/6/6/2(w/w)의 비율로 제조된 정제는 트루패스정(실로도신 시판 제품) 및 베시케어정(솔리페나신 속신산염 시판 제품)과의 비교용출 시험시 동등성을 나타내는 것을 확인하였다. 따라서, 본 연구를 통해 얻어진 복합 정제는 각 약물의 시판 제품과 동등한 생체이용률을 나타낼 수 있을 것으로 판단되며, 향후 배뇨 장애 치료에 복약순응도가 우수한 의약품으로 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

Abstract This study was undertaken to develop a new combination tablet containing silodosin and solifenacin succinate for treating urination disorders, for which a simultaneous analytical method of silodosin and solifenacin succinate was established. The aqueous solubility of silodosin and solifenacin succinate was determined to be higher than 1 mg/ml in various buffers, and dissolution of the silodosin and solifenacin succinate commercial products was accomplished within 30 minutes. The drug-excipients compatibility test was subsequently evaluated using differential scanning calorimetry. Excipients without compatibility were selected, and various combination formulations were prepared applying the wet granulation method. Of these, the formulation comprising silodosin, solifenacin succinate, lactose hydrate, MCC PH101, sodium lauryl sulfate (SLS), Povidone K30, crospovidone and magnesium stearate, having a weight ratio of 8/10/56/112/2/6/6/2, respectively, showed equivalence comparative to the dissolution achieved with the commercial products of silodosin (Thrupas tab) and solifenacin succinate (Vesicare tab). Thus, we propose that compared to the currently available commercial products, this novel combination tablet containing silodosin and solifenacin succinate is an effective alternative for the treatment of urination disorders.

Keywords : Silodosin, Solifenacin succinate, Combination tablet, Formulation development, Dissolution test

본 논문은 2020년도 경남과학기술대학교 교원 연구활성화 지원 사업의 예산지원으로 수행연구되었음.

*Corresponding Author : Kyeong Soo Kim(Gyeongnam National Univ. of Science and Technology)

email: soyoyu79@gntech.ac.kr

Received December 11, 2020

Revised January 5, 2021

Accepted March 5, 2021

Published March 31, 2021

1. 서론

조직학적으로 정의되는 양성 전립선 비대증은 남성에게 흔한 진행성 질환으로 70~80세 남성의 90%에서 관찰된다고 보고되고 있다[1]. 전립선 비대증은 노년의 남성층에서 흔하게 발생하는 질환으로 생명에 직접적인 영향을 주지는 않으나 전립선 비대증으로 인한 잔뇨감, 빈뇨, 긴박뇨, 세뇨, 배뇨지연, 야간뇨, 간헐뇨 등의 증상으로 남성 노인의 삶의 질을 저하시키는 원인으로 지적받고 있다[2]. 실로도신은 배뇨증상을 호전시키기 위하여 사용되는 약물로 전립선과 요도의 $\alpha 1$ 아드레날린 수용체를 길항 작용하여 하부요로 평활근을 이완시키는 작용 기전을 가지고 있다[3]. 솔리페나신 속신산염은 무스카린 수용체 (M3) 길항작용으로 축뇨 증상을 개선해 주는 약물로 사용되고 있는 약물이다[4]. 약리학적 메커니즘적으로 과활동 방광 증상을 수반하는 전립선 비대증 환자에 대하여 $\alpha 1$ 아드레날린 수용체 길항제와 무스카린 수용체 길항제의 병용 투여는 축뇨 증상에 관하여 뛰어난 개선 효과를 나타내는 것으로 알려졌다[5]. 따라서 실로도신과 솔리페나신 속신산염의 복합사용은 전립선 비대로 인한 배뇨 장애 치료의 개선 효과가 우수할 것으로 예상할 수 있다.

실로도신은 4 mg 용량을 1일 2회 아침 저녁 또는 1회 8 mg을 1일 1회 식후 경구 투여 형태로 사용되며, 솔리페나신 속신산염은 10 mg을 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용해야 한다[3, 4]. 그러나 실로도신과 솔리페나신 속신산염을 각각 단일 제제로 복용하기에는 복약의 불편함이 예상되기 때문에 복약 순응도가 우수한 복합제제의 개발이 필요한 상황이다[6]. 따라서 본 연구의 목적은 실로도신과 솔리페나신 속신산염을 함유한 새로운 복합 정제를 개발하여 사용이 편리한 배뇨 장애 치료제를 제공하는 것이다. 이러한 목표를 달성하기 위하여 시차 주사 열량계를 사용하여 약물과 반응성이 없는 부형제를 선택한 후 습식 과립법 방법을 사용하여 결합제와 붕해제의 사용에 따른 다양한 처방을 제조하여 용출시험을 진행하여 평가를 진행하였다. 최종선정된 복합제제와 시판되는 개별 단일제와의 비교용출 시험을 통하여 각각의 시판 제품과 동등성을 확인하였다.

2. 재료 및 방법

2.1 시약 및 기기

본 연구에서 사용한 실로도신 원료와 솔리페나신 속신

산염 원료, 트루패스정(Thrupas tab) (중외제약), 베시케어정(Vesicare tab) (한국아스텔라스)은 한미약품(Hwasung, South Korea)에서 제공 받아 사용하였다. 이외에도 미결절셀룰로오스 PH101, 유당, 소듐라우릴셀레이트, 포비돈 K-30, 크로스포비돈, 스테아린산마그네슘을 한미약품(Hwasung, South Korea)에서 공급받았다. 아세토니트릴 및 에탄올은 대정화금(Siheung, South Korea)에서 구매하여 사용하였으며 기타 시약 및 용매류는 모두 시판 시약급을 사용하였다.

HPLC 분석 장비는 Agilent 1260 Infinity HPLC system(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 선택하였으며, Chemstation software, G1311C 1260 Quat Pump, G1314 1260 VWD 검출기를 사용하였다. 시차 주사 열량계(DSC Q20, TA Instruments; New Castle, Delaware, USA)를 사용하였으며, 용출시험기는 드림테스트사(Seoul, South Korea)의 모델 RC-8DS를 사용하여 대한약전 용출시험 제2법(패들법)으로 시험하였다. 정제 제조는 7.5 mm 원형편치를 사용하여 KTP-12N 단발타정기(Korea Medi; Daegu, South Korea)를 이용하여 성형하였다.

2.2 연구 방법

실로도신과 솔리페나신 속신산염을 함유한 복합정제를 개발하기 위하여 실로도신과 솔리페나신 속신산염의 동시정량법을 HPLC 분석조건에서 확립한 후 각 약물의 용해도 평가를 진행하였다. 정제의 제조에 사용할 부형제를 선정하기 위하여 약물과 부형제간의 반응성을 시차주사열량계를 이용하여 평가한 후 선정된 부형제를 사용하여 습식과립법으로 다양한 정제를 제조한 후 용출양상 변화를 확인하였다. 최종선정된 정제 처방을 가지고 시판되고 있는 단일제 제품과 비교용출 시험을 진행하였다(Fig. 1).

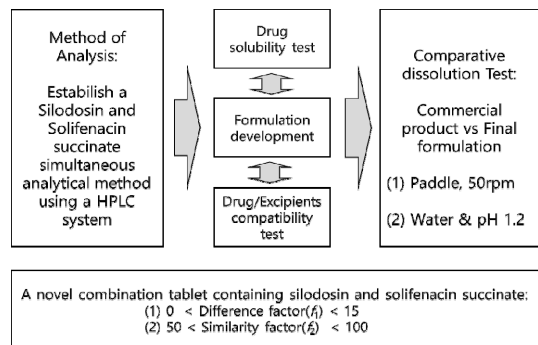


Fig. 1. Test plan.

2.3 HPLC 분석 조건

HPLC 분석용 컬럼은 Agilent Poroshell 120 EC -C18(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) 4.6 mm I.D. x 150 mm, 4 μm particle size를 선정하여 사용하였다. 이동상은 50mM K₂HPO₄ (H₃PO₄으로 pH6.0 조절) 및 Acetonitrile 이 70 : 30 의 부피비로 구성된 것을 선정하였으며, Flow rate는 1.0 ml/min, column temperature는 40°C, detection wavelength는 220 nm, injection volume는 10 μl로 실험하였다.

표준액 제조를 위해서 실로도신과 솔리페나신 속신산염을 각각 10 mg씩 정확하게 칭량하여 100 ml의 이동상에 각각 녹인 후 이동상으로 추출하여 100 μg/ml 농도의 표준원액을 제조한 후 다양한 농도의 약물이 함유된 분석용 샘플을 준비하였다. 모든 실험은 3회 반복하여 진행하였다.

2.4 용해도 시험 및 시판 제품 평가

실로도신과 솔리페나신 속신산염의 용해도를 평가하기 위해 Kim et al[7]의 방법을 참고하여 다양한 pH 조건에서 용해도 시험을 수행하였다. 실로도신과 솔리페나신 속신산염 약 10 mg을 정제수, pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 완충액이 들어있는 e-tube에 넣은 혼합액을 37°C의 진탕 항온수조(대한랩테크, LSB-045S, South Korea)에서 3일간 보관하면서 수시로 vortexer로 섞어 주면서 포화시켰다. 이 샘플을 10,000 g에서 10분 동안 원심분리(Hanil Science Industrial Co., South Korea)한 후 상층액을 0.45 μm 주사용 필터를 통해 여과한 액을 적절히 희석한 후 상기 HPLC 분석 조건을 이용하여 분석하였다.

시판 제품 용출 양상 평가는 실로도신 시판품인 트루패스정과 솔리페나신 속신산염 시판품인 베시케이정을 37 ± 0.5°C에서 용해 매질로서는 물, pH 1.2, pH 4.0 및 pH 6.8 완충액 900 mL를 사용하여 대한약전 용출시험 제 2법(때들법), 50 rpm 으로 각 조건마다 총 6구씩 용출시험을 진행하였다. 미리 정해놓은 시점에 용출액 3 mL를 샘플링하고 0.45 μm 주사용 멤브레인 필터를 통해 여과한 후 상기의 HPLC 분석조건에서 분석하여 용출률을 계산하였다.

2.5 시차 주사 열량 측정

시차 주사 열량 측정계를 이용한 열분석은 약물과 첨

가제의 1:1 혼합물을 만들어 시차 주사 열량계로 승온조건에서 열량변화를 측정하고, 1:1 혼합물의 시차 주사 열량 curve상에서 약물의 시차 주사 열량 curve와 비교할 때 peak의 생성, 이동 또는 소멸, 엔탈피의 변화 등이 있다면 두 물질간에 배합적합성(compatibility)에 문제가 있다고 예측하는 시험방법이다[8]. 시차 주사 열량계(DSC Q20, TA Instruments; New Castle, Delaware, USA)를 사용하여 샘플 약 5 mg을 알루미늄 팬에 넣고 밀봉한 후 50°C에서 200°C 사이의 온도 구간에서 분당 10°C 속도로 승온하여 열량 변화를 측정하여 용점을 확인하였다.

2.6 복합 정제의 제조 및 평가

실로도신과 솔리페나신 속신산염을 함유한 복합정제를 제조하기 위하여 실로도신 8mg과 솔리페나신 속신산염 10 mg 해당량이 정제 1 정에 포함되도록 Table 1의 조성비대로 크로스포비돈 및 스테아린산마그네슘을 제외한 모든 성분을 1차 혼합한 후, 결합액으로 물을 사용하여 제립된 혼합물을 건조기에서 건조 시켰다. 건조가 끝나 정제수가 제거된 과립을 16 mesh에 통과시켜 정립한 후, 습식과립 혼합물에 크로스포비돈 및 스테아린산마그네슘을 넣고 최종 혼합물을 만들고 KTP-12N 단발타정기(Korea Medi; Daegu, South Korea)를 이용하여 정제를 제조하였다. 구체적으로 7.5 mm 원형 펀치를 사용하여 질량을 조절한 후 처방(F1~F4) 별로 정제를 수득하고 평가에 사용하였다. 제조된 정제는 37 ± 0.5°C에서 용해 매질로 물 900 mL 사용하여 대한약전 용출시험 제 2법(때들법, 50rpm) 으로 각 조건마다 총 6구씩 용출시험을 진행하였다. 미리 정해놓은 시점에 용출액 3 mL를 샘플링하고 0.45 μm 주사용 멤브레인 필터를 통해 여과한 후 상기의 HPLC 분석조건에서 분석하여 용출률을 계산하였다.

2.7 비교 용출시험

최종 선정된 정제 조성물 F4를 37 ± 0.5°C에서 용해 매질로서는 물, pH 1.2 완충액 900 mL 를 사용하여 대한약전 용출시험 제 2법(때들법), 50 rpm 으로 각 조건마다 총 6구씩 용출시험을 진행하였고, 미리 정해놓은 시점에 용출액 3 mL를 샘플링하고 0.45 μm 주사용 멤브레인 필터를 통해 여과한 후 상기의 HPLC 분석조건에서 분석하여 용출률을 계산하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1 분석법 확인

HPLC를 이용하여 실로도신과 솔리페나신 숙신산염이 동시 정량 가능한 분석조건을 확립하였다.

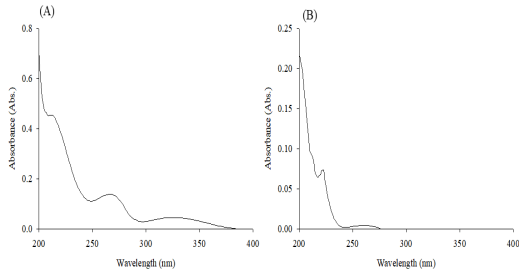


Fig. 2. UV scan analysis: (A), silodosin (B), solifenacin succinate.

UV-Vis 분광광도계를 이용한 흡수스펙트럼 곡선상의 흡수극대파장의 경우 실로도신은 213 nm, 솔리페나신 숙신산염의 경우 223 nm인 점을 고려하여 두 성분의 동시 정량을 위한 HPLC의 분석파장은 220 nm로 설정하였다(Fig. 2).

실로도신과 솔리페나신 숙신산염이 각각 100 µg/ml 씩 함유된 표준원액을 이용한 분석 결과 실로도신은 약 5.6 min, 솔리페나신 숙신산염은 약 13 min의 피크유지 시간을 나타내었으며(Fig. 3), 이때 실로도신의 이론단수는 13089, 솔리페나신 숙신산염의 이론단수는 14110, 두 성분의 분리도는 23.45이었다. 이 결과는 분석법 설정시 시스템 적합성 시험에서 요구하는 이론단수 2000 이상 및 분리도 2 이상 보다 높은 값으로, 설정된 분석법에서 두 성분간의 분리능이 우수함을 확인할 수 있었다 [9]. 5가지 농도(1, 2, 10, 20 및 100 µg/ml)의 실로도신 및 솔리페나신 숙신산염 표준액을 이용한 검량선의 회귀

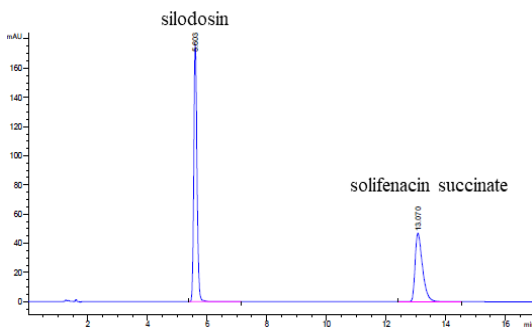


Fig. 3. HPLC chart of silodosin and solifenacin succinate.

직선식과 상관계수는 실로도신의 경우 '피크면적 = 25.41 x 농도(µg/ml) + 3.01, R² = 0.9997'이었으며, 솔리페나신 숙신산염의 경우 '피크면적 = 14.60 x 농도(µg/ml) + 3.25, R² = 0.9999'로 두 성분 모두 직선성이 양호하였다.

3.2 용해도 시험 및 시판 정제 평가

위장관 pH 범위에서의 두 약물의 수용해도 측정을 위한 포화용해도 시험을 pH 1.2, 4.0, 6.8 완충액 및 물을 용매로 진행하였다. 실험 결과 실로도신은 물에서 가장 낮은 0.53 ± 0.01 mg/ml의 용해도 값을 나타냈으며, 솔리페나신 숙신산염의 포화용해도는 pH 4.0 액에서 가장 낮은 8.61 ± 0.14 mg/ml의 용해도 값을 나타냈다(Fig. 4). 실로도신은 1일 상용량이 8 mg이며, 솔리페나신 숙신산염의 1일 상용량은 10 mg인 점을 고려하였을 때, 200 ~ 300 ml의 물과 함께 두 약물을 복용할 경우 상용량에 해당하는 두 약물은 위장관에서 모두 완전히 용해 가능한 충분히 높은 용해도 값을 가진 것으로 판단되었다.

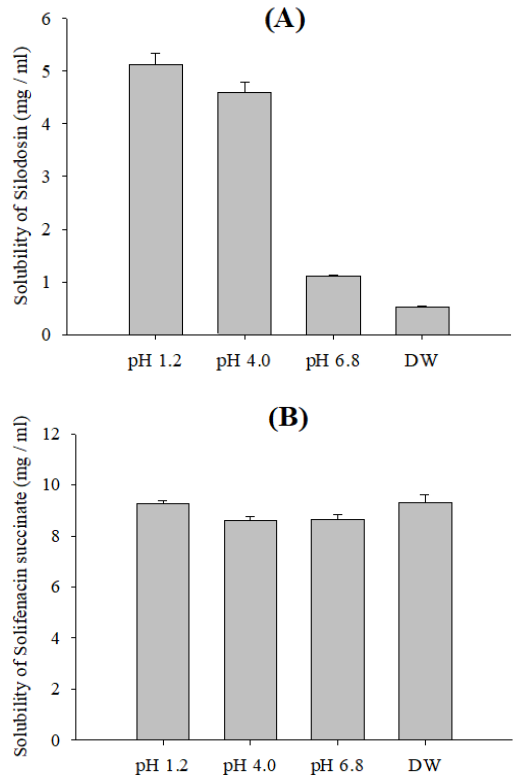


Fig. 4. Solubility of Silodosin (A) and Solifenacin succinate (B) in various pH buffer. Each value represents the mean ± S.D. (n=3).

실로도신 시판 의약품인 트루패스정과 솔리페나신 속신산염 시판 의약품인 베시케어정을 물, pH 1.2, pH 4.0 및 pH 6.8 완충액에서 진행한 용출시험 결과 두 제품 속 약물들은 모두 30분 이내 85% 이상의 용출률에 도달할 것을 확인할 수 있었다(Fig. 5).

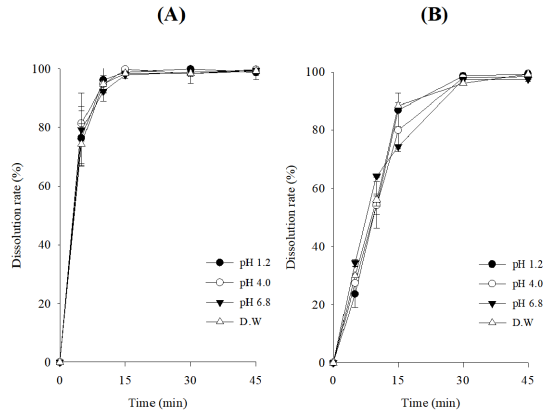


Fig. 5. Release profiles of silodosin (A) and solifenacin succinate (B) from the commercial silodosin and solifenacin succinate tablet at pH 1.2 and pH 4.0 and pH 6.8 and D.W. Each value represents the mean \pm S.D. (n=6).

실로도신과 솔리페나신 속신산염은 전 위장관 pH 범위에서 약물의 용해도가 양호하며, 두 시판 제품의 용출이 30분 이내에 완료되는 결과를 바탕으로 초기 용출속도가 우수한 두 성분의 복합제형을 만들기 위한 제형연구를 진행하였다.

3.3 부형제 선정 시험

시차주사열량계를 사용하여 약물과 부형제 사이의 배합적합성(compatibility)을 평가하는 방법은 소량의 샘플을 사용하여 간단하게 진행할 수 있는 경구 고형제 개발을 위한 제형 연구 방법으로, 결정성을 가지는 물질의 용점에서 나타나는 흡열 피크 패턴의 변화를 확인하여 약물과 부형제 사이의 물리·화학적 상호 작용을 예측하는 시험방법이다[10, 11]. 시차 주사 열량계를 이용하여 확인한 결과, 실로도신은 약 105°C, 솔리페나신 속신산염은 약 145°C 부근에서 흡열 피크를 나타낸 것으로 나왔으며, 두 약물은 혼합된 상태에서 공용혼합물을 형성하지 않고, 안정한 결정을 잘 유지하는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 6).

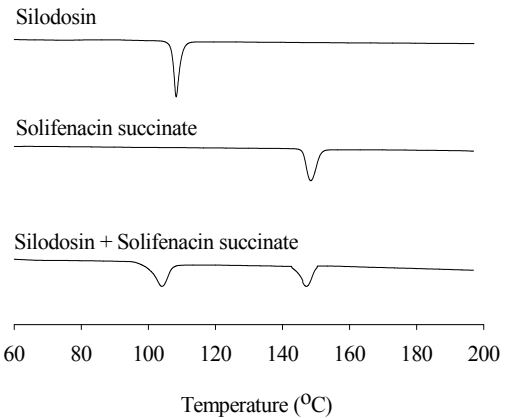
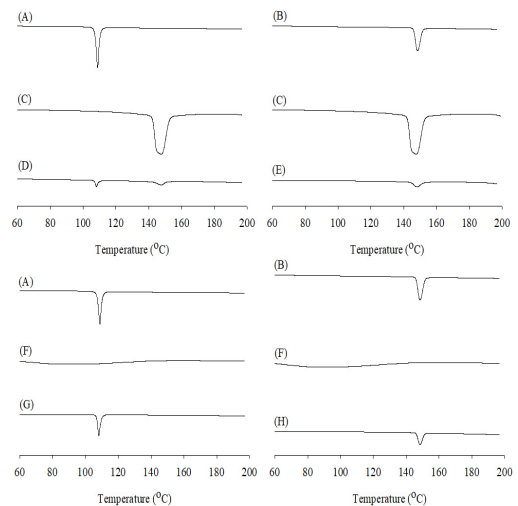


Fig. 6. DSC thermograms of silodosin and solifenacin succinate.

실로도신 또는 솔리페나신 속신산염과 다양한 부형제의 1:1 혼합물에 대한 시차 주사 열량계 시험법을 진행하였다. 이때 약물 또는 부형제 단독 샘플에서 얻어진 온도변화에 따른 열량 변화 그래프 값과, 혼합물에서 얻어진 열량 변화 그래프가 새로운 피크의 생성 또는 피크의 이동이나 소멸로 판단되는 엔탈피 값의 변화가 없으므로 판단되는 부형제를 스크리닝(Fig. 7)하여 최종적으로, 유당, 미결정셀룰로오스, 소듐라우릴설페이트, 포비돈, 크로스포비돈 및 스테아린산마그네슘을 사용가능한 부형제로 선정하였다[8, 10, 11].



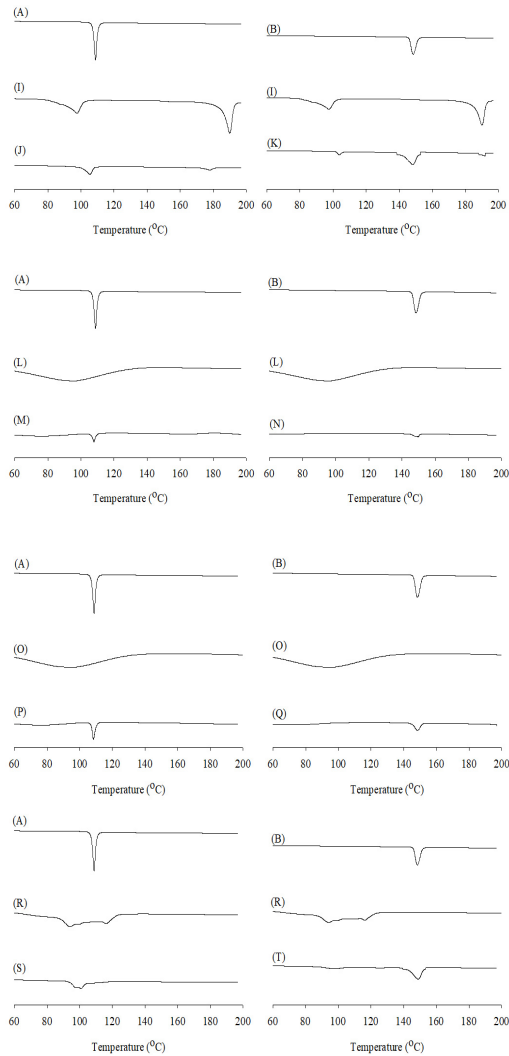


Fig. 7. DSC thermograms of drugs and excipients: (A), Silodosin (B), Solifenacin succinate (C), Lactose hydrate (D), Silodosin+Lactose hydrate (E), Solifenacin succinate+Lactose hydrate (F), Avicel PH101 (G), Silodosin+Avicel PH101 (H), Solifenacin succinate+Avicel PH101 (I), Sodium Lauryl Sulfate (J), Silodosin+Sodium Lauryl Sulfate (K), Solifenacin succinate+Sodium Lauryl Sulfate (L), Povidone K-30 (M), Silodosin+Povidone K-30 (N), Solifenacin succinate+Povidone K-30 (O), Crospovidone (P), Silodosin+Crospovidone (Q), Solifenacin succinate+Crospovidone (R), Magnesium stearate (S), Silodosin+Magnesium stearate (T), Solifenacin succinate+Magnesium stearate.

3.4 실로도신과 솔리페나신 속신산염 함유한 복합정제의 제조 및 평가

아래 Table 1 의 조성비에 따라 실로도신과 솔리페나신 속신산염을 함유한 복합정제(F1 ~ F4)를 제조한 후 정제수를 용출액으로 하여 용출 시험을 진행하여 제조된 복합 정제에 함유된 약물의 용출양상을 평가하였다(Fig. 8).

Table 1. Composition of combination tablet formulations.

| Ingredients (mg) | F1 | F2 | F3 | F4 |
|-----------------------|------|------|------|------|
| Silodosin | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Solifenacin succinate | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Lactose hydrate | 112 | 112 | 112 | 56 |
| MCC PH101 | 56 | 56 | 56 | 112 |
| Sodium Lauryl Sulfate | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Povidone K-30 | - | 6 | 6 | 6 |
| (Distilled Water) | (50) | (50) | (50) | (50) |
| Crospovidone | - | - | 6 | 6 |
| Magnesium stearate | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Total | 190 | 196 | 202 | 202 |

F1 조성물의 경우 유당과 미결정셀룰로오스를 2:1의 비율로 물을 결합액으로 습식과립화한 후 스테아린산마그네슘을 활택제로 정제를 제조한 조성물이다. F2 조성물의 경우 F1 처방에 결합제로 포비돈 K-30을 추가하였다. 결합제는 분말입자간의 부착력 증가와 결합력을 부여해 정제의 물리적인 형태를 유지시키는 것으로 알려져 있다[12]. F3 조성물에는 슈퍼붕해제로 알려진 크로스포비돈을 추가하였으며, 붕해제는 정제 또는 과립제에 첨가하여 붕해에 촉진하는 물질로서 수분에 노출되면 팽윤하여 위장관에서 정제를 미세한 입자를 깨는 역할을 한다고 알려져 있다[13]. F4 처방은 유당과 미결정 셀룰로오스의 비율을 1:2로 변경한 처방이다.

F1 조성물 정제의 경우 결합제의 첨가 없이 과립이 제조되었기 때문에 정제의 성형시 캡핑등의 타정 장애가 발생하였다(Data not shown). 붕해제가 없이 제조된 F1 및 F2 조성물 정제의 경우 F3, F4 조성물 정제에 비하여 15분 시점까지 유의적인 낮은 용출률을 나타내었다. 이러한 결과는 슈퍼붕해제인 크로스포비돈의 사용으로 정제의 붕해시간이 개선되었기 때문인 것으로 판단된다[13]. F3 정제와 F4 정제는 모두 15분 이내에 용출률이 85% 이상 도달하여 용출이 완료된 것으로 판단되었

다. 그러나 솔리페나신 속신산염의 용출률이 F3 조성물 정제의 경우 대조약인 베시케어정보다 5분 및 10분 시점에 다소 높은 용출률을 나타내었기 때문에 F4 조성물을 최종 처방으로 선정하였다.

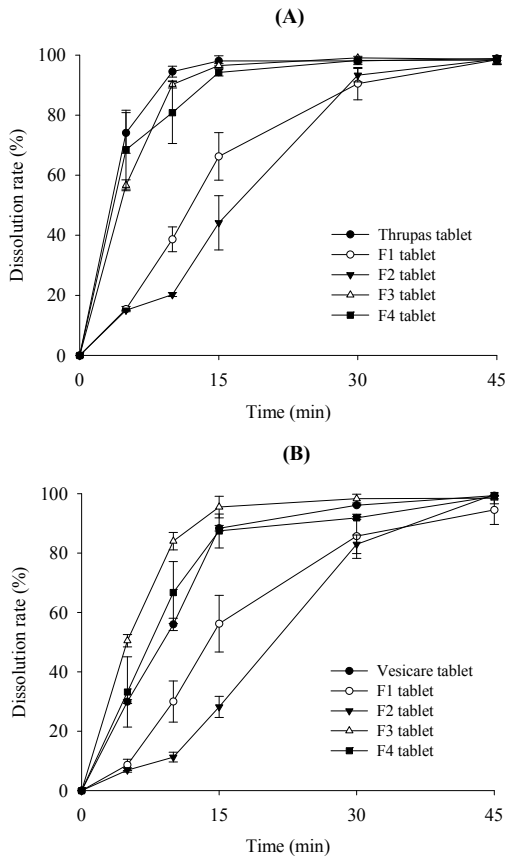


Fig. 8. Dissolution rate of combination tablet at D.W.: (A) Silodosin; (B) Solifenacin succinate. Each value represents the mean \pm S.D. (n=6).

3.5 비교 용출시험

최종 선정된 F4 정제의 조성물에는 실로도신, 솔리페나신 속신산염, 유당, 미결정셀룰로오스 101, 소듐라우릴 설페이트, 포비돈 K-30, 크로스포비돈 및 스테아린산 마그네슘이 8/10/56/112/2/6/6/2 질량비로 과립화된 후 혼합되어 타정된 정제이다. 대한약전 일반시험법의 용출 시험법 제 2법인 패들법 50rpm 조건에서 용출 시험액으로 pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8 액 및 물을 이용하여 평가하도록 되어 있는, 식품의약품안전처가 고시한 의약품동등성시험 기준의 비교용출 시험방법에 따라[14] 정제수

와 pH 1.2 완충액에서 제조된 복합제제와 각각의 시판 단일제품과의 비교용출시험을 진행하였다(Fig. 9).

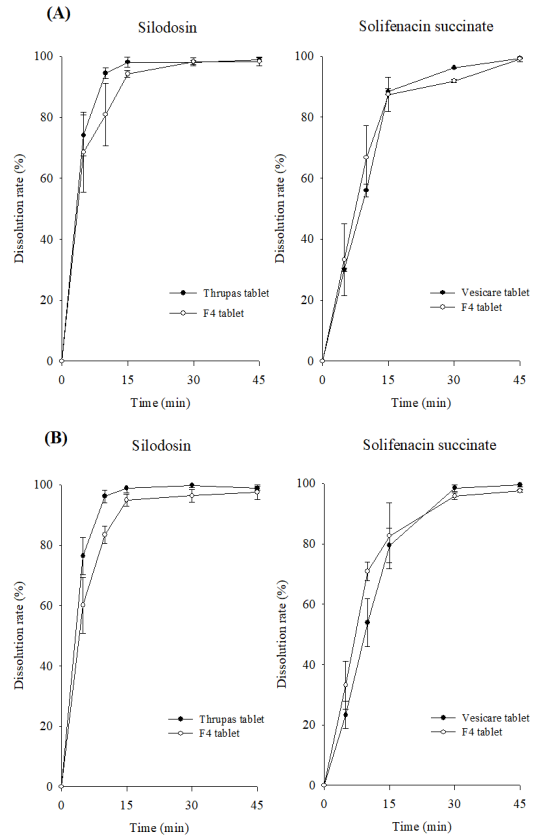


Fig. 9. Release profiles of silodosin and solifenacin succinate from the commercial silodosin and solifenacin succinate tablet and F4 tablet; (A), D.W. (B), pH 1.2 Buffer. Each value represents the mean \pm S.D. (n=6).

실로도신과 솔리페나신 속신산염은 용해도가 우수하고, 시판 대조약의 용출속도가 30분 이내에 완료되기 때문에 위장에서 대부분의 약물이 흡수될 것으로 판단되어 정제수와 pH 1.2액을 비교용출액으로 선정하였다. 정제수에서 진행한 용출시험 결과 실로도신의 시판제품인 트루패스정의 경우 5분, 10분, 15분 시점에서의 용출률이 $74.1 \pm 6.8\%$, $94.5 \pm 1.8\%$, $98.1 \pm 1.7\%$ 이었으며, F4 정제의 경우 5분, 10분 및 15분 시점에서의 실로도신 용출률은 $68.5 \pm 13.2\%$, $80.9 \pm 10.3\%$ 및 $94.3 \pm 1.2\%$ 를 나타내었다. 솔리페나신 속신산염의 시판제품인 베시케어정의 경우 5분, 10분, 15분 시점에서의 용출률이 $30.0 \pm 0.6\%$, $56.0 \pm 2.1\%$, $88.4 \pm 1.0\%$ 이었

다. F4 정제의 솔리페나신 속신산염의 용출률의 경우 5분, 10분 및 15분 시점에서 $33.2 \pm 11.8 \%$, $66.7 \pm 10.4 \%$, $87.4 \pm 5.7 \%$ 를 나타내었다. 차이도 인자(f_1 value) 및 유사도 인자(f_2 value)는 아래 식에 따라 계산되며[15], 두 제제간 차이도 인자(f_1 value)값 15 이하, 유사도 인자(f_2) 값 50 이상일 경우 동등하다고 판정할 수 있다[14]. n 은 용출액 샘플을 취한 횟수이며, T_i 와 R_i 는 t 시점에서의 용출율(%)을 나타낸다.

$$f_1 = [\Sigma(R_i - T_i) / \Sigma(R_i + T_i) / 2] \times 100 \quad (1)$$

$$f_2 = 50 \times \log\{[1 + 1/n \Sigma(R_i - T_i)^2]^{-0.5} \times 100\} \quad (2)$$

상기 식에 따라 계산된 차이도 및 유사도 인자 값은 Table 2에 정리하였으며, 실로도신과 솔리페나신 속신산염 두 성분 모두 동등성 기준을 만족하는 것으로 계산되었다.

Table 2. Difference factors and similarity factors between the F4 tablets and the commercial products.

| Dissolution medium | Distilled Water | | pH 1.2 | |
|----------------------------|-----------------|---------|--------|---------|
| | Silo. | .Solife | Silo. | Soilfe. |
| Difference factor(f_1) | 5.1 | 5.2 | 8.0 | 9.8 |
| Similarity factor(f_2) | 58.1 | 63.1 | 50.8 | 52.0 |

따라서 정제수 용출조건에서 시판 단일제와 F4 복합정제는 동등하다고 판정할 수 있었다. pH 1.2 용출액에서의 트루페스정, 베시케어정 및 F4 정제의 실로도신 및 솔리페나신 성분에 대한 용출시험 결과를 보면, 트루페스정의 경우 5분, 10분, 15분 시점에서의 용출률이 $76.3 \pm 6.2 \%$, $96.2 \pm 2.1 \%$, $98.8 \pm 1.5 \%$ 이었으며, F4 정제의 경우 5분, 10분 및 15분 시점에서의 실로도신 용출률은 $60.0 \pm 9.3 \%$, $83.5 \pm 2.9 \%$ 및 $95.0 \pm 2.0 \%$ 를 나타내었다. 솔리페나신 속신산염의 시판제품인 베시케어정의 경우 5분, 10분, 15분 시점에서의 용출률이 $23.3 \pm 4.5 \%$, $53.8 \pm 8.0 \%$, $79.5 \pm 5.8 \%$ 이었다. F4 정제의 솔리페나신 속신산염의 용출률의 경우 5분, 10분 및 15분 시점에서 $33.2 \pm 8.0 \%$, $70.9 \pm 3.1 \%$, $82.6 \pm 10.9 \%$ 를 나타내었다. pH 1.2 용출액에서의 시판단일제품과 F4 복합정제와의 실로도신과 솔리페나신 속신산염에 대한 차이도 및 유사도 인자값은 모두 15 이하 및 50 이상의 값을 나타내는 것을 확인할 수 있었으며, 이러한 결과를 바탕으로 두 제품은 용출률이 동등한 것으로 판단할 수 있었다[16].

이러한 결과에 따라 F4 복합정제는 위장관에서 30분

이내의 빠른 시간안에 용출이 완료되며, 시판되고 있는 대조약과 유사한 흡수양상을 나타낼 수 있을 것으로 기대할 수 있었다. 따라서 F4 복합정제는 시판 단일제의 대체품으로 사용이 가능한 복약 편의성이 우수한 경우의약품으로 활용 가능성이 큰 것으로 사료되었다.

4. 결론

본 논문에서는 전립선 비대로 인한 배뇨 장애 치료의 개선 효과가 우수할 것으로 예상되는 실로도신과 솔리페나신 속신산염을 함유한 복합 정제를 개발하는 연구를 진행하였다. 이러한 목표를 달성하기 위하여 실로도신과 솔리페나신 속신산염의 동시 정량법을 설정하였다. 다음으로 약물과 상호 작용이 없는 다양한 부형제를 이용하여 습식 과립법을 이용하여 과립을 제조한 후 타정하여 정제를 제조하였다. 제조한 정제의 처방 중 실로도신, 솔리페나신 속신산염, 유당, 미결정셀룰로오스 PH101, 소듐라우릴설페이트, 포비돈 K-30, 크로스포비돈 및 스테아린산마그네슘의 질량비가 8/10/56/112/2/6/6/2 인 정제 조성물은 식품의약품안전처가 고시한 의약품 동등성시험의 비교용출시험 방법 따라 시판되는 실로도신과 솔리페나신 속신산염의 대조약과의 비교용출시험 결과 정제수 및 pH 1.2 용출액에서 동등함을 확인할 수 있었다. 따라서 본 연구를 통해 얻어진 복합 정제는 실로도신과 솔리페나신의 복합 사용을 위한 복약순응도가 개선된 효과적인 경구 의약품으로 활용될 수 있을 것으로 기대할 수 있다.

References

- [1] P. Abrams, C. Chapple, S. Khoury, C. Roehrborn, J. Rosette et al., "Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men", *The Journal of Urology*, Vol.181, pp.1779-1787, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.127>
- [2] A. S. Salinas-Sanchez, I. Hernandez-Millan, J. G. Lorenzo-Romero, M. Segura-Martin, C. Fernandez-Olano et al., "Quality of life of patients on the waiting list for benign prostatic hyperplasia surgery", *Quality of Life Research*, Vol.10, pp.543-553, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1013004602682>
- [3] M. Yoshida, J. Kudoh, Y. Homma, K. Kawabe, "Safety and efficacy of silodosin for the treatment of benign prostatic hyperplasia", *Clinical Intervention in Aging*,

Vol.6, pp.161-172, 2011.

DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S13803>

- [4] S. J. Oh, "Review of the Anticholinergics for the Treatment of Overactive Bladder: 2009 Update", *International Neurology Journal*, Vol.13, pp.7-22, 2009.
DOI: <https://doi.org/10.5213/ikcs.2009.13.1.7>
- [5] K. Lee, M. Choo, D. Kim, J. Kim, H. Kim et al., "Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: A prospective, randomized, controlled multicenter study", *The Journal of Urology*, Vol.174, pp.1334-1338, 2005.
DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173630.94559.fd>
- [6] C. Cheong, J. C. Barner, K. A. Lawson, M. T. Johnsrud, "Patient Adherence and Reimbursement Amount for Antidiabetic Fixed-Dose Combination Products Compared with Dual Therapy Among Texas Medicaid Recipients", *Clinical Therapeutics*, Vol.30, pp.1893-1907, 2008.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.10.003>
- [7] J. Kim, K. Kim, D. Kim, S. Jin, D. Kim et al., "Effect of HM30181 mesylatesalt-loaded microcapsules on the oral absorption of paclitaxel as a novel P-glycoprotein inhibitor", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.506, pp.93-103, 2016.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iipharm.2016.04.034>
- [8] Y. Sohn, A. Lee, "Compatibility Study Using Differential Scanning Calorimetry", *Journal of Pharmaceutical Investigation*, Vol.29, pp.117-126, 1999.
- [9] H. Moon, A. Yousaf, K. Cho, C. Yong, J. Kim et al., "Evaluation of stability and simultaneous determination of fimasartan and amlodipine by a HPLC method in combination tablets", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.9, pp.123-128, 2014.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.04.002>
- [10] L. Martinez, E. Uribarri, A. Laguna, "Characterization and Compatibility Studies between Policosanol, a New Hypocholesterolemic Drug, and Tablet Excipients Using Differential Scanning Calorimetry (DSC)", *Archiv der Pharmazie*, Vol.332, pp.439-441, 1999.
DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4184\(199912\)332:12<439::AID-ARDP439>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4184(199912)332:12<439::AID-ARDP439>3.0.CO;2-5)
- [11] M. Kim, "Compatibility Study of Excipients for Pravastatin Tablet", *Journal of Life Science*, Vol.28, pp.472-477, 2018.
DOI: <https://doi.org/10.5352/JLS.2018.28.4.472>
- [12] P. Tian, F. Yang, L. P. Yu, M. M. Lin, W. Lin et al., "Applications of excipients in their field of 3D printed pharmaceuticals", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol.45, pp.905-913, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1576723>
- [13] C. Kim, S. Lee, K. Kim, "Development of a novel dapagliflozin orally disintegrating tablets", *Yakhak Hoeji*, Vol.64, pp.334-342, 2020.

DOI: <https://doi.org/10.17480/psk.2020.64.4.334>

- [14] K. Cho, Y. Choi, J. Kang, H. Choi, C. Y. J. Park et al., "Development of a novel combination table containing trimebutine maleate and mosaprid citrate for the treatment of functional dyspepsia", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.400, pp.145-152, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iipharm.2010.08.047>
- [15] H. T. Lim, P. Balakrishnan, D. Oh, K. Joe, Y. Kim et al., "Development of novel sibutramine base-loaded solid dispersion with gelatin and HPMC: Physicochemical characterization and pharmacokinetics in beagle dogs", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.397, pp.225-230, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iipharm.2010.07.013>
- [16] J. H. Cho, J. C. Kim, H. S. Kim, D. S. Kim, K. S. Kim et al., "Novel dabigatran etexilate hemisuccinate-loaded polycp: Physicochemical characterization and in vivo evaluation in beagle dogs", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.525, pp.60-70, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iipharm.2017.04.028>

최 형 주(Hyung-Joo Choi)

[준회원]



• 2019년 2월 : 경남과학기술대학교 제약공학과 (이학사)

<관심분야>

약물전달 시스템, 제형 설계, 난용성 약물 가용화

이 정 균(Jeong-Gyun Lee)

[준회원]



• 2019년 8월 : 경남과학기술대학교 제약공학과 (이학사)

<관심분야>

약물전달 시스템, 제형 설계, 난용성 약물 가용화

김 경 수(Kyeong Soo Kim)

[정회원]



- 2002년 2월 : 충북대학교 약학대학 약학과 (약학사)
- 2004년 8월 : 충북대학교 약학대학 약학과 (약학석사)
- 2015년 8월 : 한양대학교 약학대학 약학과 (약학박사)
- 2017년 9월 ~ 현재 : 경남과학기술대학교 제약공학과 교수

〈관심분야〉

약물전달 시스템, 제형 설계, 난용성 약물 가용화