

## 수성미세채널을 형성하는 서방성 매트릭스 장용정을 이용한 탐스로신의 방출제어

이기봉 · 최성업 · 전홍렬\* · 이봉상\* · 김현일\* · 이재휘 · 최영욱†

중앙대학교 약학대학, \*㈜씨티씨바이오 제약사업본부  
(2004년 10월 16일 접수 · 2004년 12월 3일 승인)

### Controlled Release of Tamsulosin from Enteric Coated Sustained-Release Matrices with Aqueous Microchannels

Kibong Lee, Sung-Up Choi, Hongryeol Jeon\*, Bongsang Lee\*, Hyun-Il Kim\*,  
Jaehwi Lee and Young Wook Choi†

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

\*Pharmaceutical Division, CTCBIO Inc., Hwaseong, Gyeonggi-do 445-913, Korea

(Received October 16, 2004 · Accepted December 3, 2004)

**ABSTRACT**—Tamsulosin has been frequently used for the treatment of benign prostatic hyperplasia. To avoid dose-dependent side effects of tamsulosin upon oral administration, the development of sustained-release delivery system is required, that can maintain therapeutic drug levels for a longer period of time. The aim of this study was therefore to formulate sustained-release tamsulosin matrix tablets and assess their formulation variables. We designed enteric coated sustained-release tamsulosin matrices to fulfill above statement. Aqueous microchannels in the enteric film need to be formed in order to obtain tamsulosin release even in an acidic environment such as gastric region. In the sustained-release tamsulosin matrix, low viscosity hydroxypropylmethylcellulose was used as a rate controller. Povidone K30 was also added to the matrices to facilitate water uptake so that a decrease in the release rate of tamsulosin as time elapses was prevented, possibly leading to pseudo zero-order release of the drug. The matrices were enteric-coated with hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP), along with povidone K30 as an aqueous microchannel former. With the aqueous microchannels formed within the enteric film, tamsulosin could be released in an acidic condition. The release of tamsulosin decreased with increasing thickness of HPMCP membrane while the release rates of tamsulosin from those having different HPMCP thickness in pH 7.2 aqueous media were not considerably different, indicating that the enteric film was promptly dissolved at pH 7.2. These results clearly suggest that the sustained-release oral delivery system for tamsulosin could be designed with satisfying drug release profile approved by the KFDA.

**Key words** – Tamsulosin, Aqueous microchannel, Controlled-release, Enteric coated sustained-release

염산탐스로신(tamsulosin hydrochloride, (-)-(R)-5-[2-[[2-(O-ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-methoxybenzenesulfonamide hydrochloride)은 전립선비대증(benign prostatic hyperplasia)의 치료에 사용되는  $\alpha_1$ -차단제로서 방광경부와 전립선 평활근의 수축의 수축력 저하없이 전립선 비대증의 기능적인 폐색을 완화시키는 약물로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 전립선비대증에 대한 최근 치료제개발의 경향은 비뇨기선택성 알파차단제의 개발에 집중되고 있으며,  $\alpha_1$ -수용체에는  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{1D}$ 의 세종류의 아형이 있으며 사람의 전립선에는  $\alpha_{1A}$  수용체가 많이 분포한다는 사실이 밝혀졌다. 탐스로신은  $\alpha_{1A}$ -차단제로서 좀 더 전립선에 선택적으로 작용

하여 전립선비대증의 치료에 있어서 다른 quinazoline계 알파차단제(terazosin, doxazosin, alfuzosin, prazosin 등)와 유사한 치료성격을 보이면서도 기립성 저혈압증과 같은 부작용은 상대적으로 적게 나타난다고 알려져 있다.<sup>1,3)</sup> 비염, 비정상적 사정, 현기증, 무기력증 등 탐스로신 관련 부작용은 용량의존성을 보여 용량이 증가할수록 부작용 발현율이 증가하는 것으로 보고되고 있다.<sup>1)</sup> 따라서 치료목적의 용량을 부작용 없이 투여하기 위해서는 서방성제제의 개발이 필요하다. 현재 국내에서 캡셀제 및 정제 형태의 서방성 제제가 판매되고 있다. 시판 캡셀제의 경우, 약물을 함유한 펠렛을 장용제피한 형태이며 대체로 고가의 장비가 필요하고 제조공정의 특성상 상당량의 주성분 손실이 초래되어 주성분이 고가인 점을 감안할 때 원가 상승 요인으로 작용할 수 있다. 정제의 경우는 약물을 함

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)820-5609, E-mail : ywchoi@cau.ac.kr

유한 장용제피된 입자와 제피되지 않은 약물이 매트릭스 내에 고르게 분산된 형태로 이루어져 있다. 탐스로신은 고용량에서의 부작용을 회피하기 위해 위장 및 장에서의 농도의 급속한 상승 없이 지속적으로 약물을 방출되도록 설계되어야 한다. 특히, 초기의 약물방출을 낮추고 후기의 약물방출을 증가시켜야 하는 탐스로신의 경우 일반적인 팽윤성 겔 매트릭스형 제제로 설계할 경우 초기의 급격한 약물 방출을 제어할 수 없으므로 추가적인 기술의 적용이 필요하다. 본 연구에서는 초기의 급격한 약물 방출을 억제하면서도 지속적으로 탐스로신을 방출할 수 있는 제제를 설계하고자 하였고, 최종적으로는 서방성 약물 함유 매트릭스를 장용제피한 형태로 처방화 하고자 하였다. 장용제피는 급격한 약물의 초기 방출을 억제하기 위해 사용되었으나, 이 경우 산성인 위장 환경에서는 전혀 약물이 방출되지 못하는 단점이 있어 장용피막 내에 수성미세채널(aqueous microchannel)을 형성시켜 투여 초기부터 약물이 지속적으로 방출되도록 하였다. 약물 함유 매트릭스는 수 팽윤성 고분자인 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC)를 함유하고 있어 탐스로신의 방출이 연장되었고,<sup>4,6)</sup> 이 매트릭스를 프탈산히드록시프로필 메칠셀룰로오스(HPMCP)와 포비돈 K30(PVP K30)을 사용하여 코팅함으로써 수성 미세채널이 형성된 장용성 피막을 형성시켰다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

염산탐스로신(tamsulosin hydrochloride)은 연성정밀화학(한국)에서 구입하였다. HPMC 2208(4000 cps 및 100 cps)과 HPMCP는 Shin-Etsu Chemical Company(일본)로부터, 전분글리콜산나트륨(Primojel)은 Avebe 사(네델란드), PVP K30은 BASF(독일)로부터 얻었다. 그 외 유당(Lactose 200 M, DMV, 네델란드), 미결정셀룰로오스(Avicel PH101 및 PH102, FMC, 미국), 스테아린산마그네슘(S-Mg, 화일약품, 한국) 등을 사용하였다. 정제의 타정에는 Rotary Tablet Machine(Piccola B-8, Riva, 아르헨티나)을, 제피 공정은 Hi-Coater(LDCS5, Vector, 미국)를 사용하였다.

### 약물 함유 서방성 매트릭스의 제조

주성분인 염산탐스로신을 에탄올에 녹인 후 여기에 포비돈을 가하여 결합액을 제조하였다. 유당과 미결정셀룰로오스 혼합물에 상기의 결합액을 가하여 균일하게 혼합한 후 제립하여 건조하였다. 건조 과립물을 정립한 후 HPMC 및 스테아린산마그네슘을 가하여 혼합한 후 타정하였다.

### 서방성 매트릭스의 장용성 제피

장용제피기체인 HPMCP와 포비돈을 에탄올에 용해시켜 장용성 제피액을 제조한 후 Hi-Coater 제피기에서 제피를 하였다. 제피는 매트릭스 정제의 중량이 3, 5, 8, 10 및 12% 증가하도록 하여 서로 다른 피막의 두께를 갖는 장용성 제피정을 제조하였다.

### 용출시험

용출시험기(VK-7025, Vankel, 미국)를 사용하여 검체를 싱커에 넣고 대한약전 용출시험법 제2법(Paddle method)에 준하여 시험하였다. 시험조건은 온도  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 회전수 100 rpm으로 하였고, 시험액은 붕해시험법 제1액인 pH 1.2 액 500 mL에 폴리소르베이트 80(Tween 80) 용액(3→200) 1 mL를 넣은 것을 사용하였다. 시험 개시 2시간 후 즉시 시험액을  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  pH 7.2 인산염완충액 500 mL로 바꾸어 계속 시험하였다. 미리 정해진 시간에 용출액 10 mL를 정취한 후 즉시  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  pH 7.2 인산염완충액 10 mL를 용출조에 넣어 보정하여 계속 시험하였다. 따로 염산탐스로신 표준품 약 50 mg을 정밀하게 달아 물:아세트니트릴 혼합액(7:3 v/v)을 넣어 녹여 정확히 100 mL로 하고, 이 액 2.0 mL를 정취하여 붕해시험액 제1액을 넣어 정확히 100 mL로 한 후, 이 액 2.0 mL를 정취하여 붕해시험액 제1액을 넣어 정확히 100 mL로 하여 표준액으로 하였다. 각 시간대 용출액 및 표준액을 가지고 염산탐스로신 양을 HPLC로 정량하여 용출률을 산출하였다.

### 용출액 중 탐스로신의 정량

탐스로신의 분석은 HPLC System(1100 Series, Agilent, USA)을 이용하였다. 각 시간대 용출액 및 표준액은 주성분을 흡착하지 않고 정량에 영향을 주지 않는 멤브레인필터(PVDF, 0.45  $\mu\text{m}$ )로 여과한 후 칼럼에 주입하였다. Symmetry C18(4.6×100 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ )을 분석용 칼럼으로 사용하였고, 이동상은 용액 A:아세트니트릴 혼합액(3:2, v/v)을 사용하였고(용액 A; 과염소산 8.7 mL 및 수산화나트륨 3.0 g을 물 1900 mL에 녹인 후 수산화나트륨시액으로 pH 2.0으로 조절하고 물을 넣어 2000 mL로 한 액), 검출파장은 UV 225 nm, 이동상의 유속은 1.0 mL/min, 주입량은 400  $\mu\text{L}$ 로 설정하였다.

## 결과 및 고찰

### 서방성 매트릭스로부터 탐스로신의 방출제어

염산탐스로신은 다른 quinazoline계 알파차단제와 비교 시

혈관평활근에 대한 작용이 낮아 혈압을 저하시키지 않으므로 용량을 점증할 필요가 없으나, 여전히 고용량 투여 시(즉, 혈중농도의 과도한 상승 시) 비염, 비정상적 사정, 현기증 등의 부작용이 용량의존적으로 증가하므로,<sup>1,7)</sup> 투여기간 동안 약물의 혈중농도를 일정하게 유지시킬 필요가 있다. 염산탐스로신의 시판제제 캡셀의 용출 기준 역시 2시간 동안 12~39%, 3시간 동안 44~70%, 5시간 동안 70% 이상으로 지속적인 약물방출이 이루어지고 있다. 본 연구에서도 상기의 용출속도 기준에 적합한 제제를 설계하고자 하였다. 이 경우 2시간 경과 후 용출액을 분해시험액 제1액에서 pH 7.2 인산염 완충액으로 바꾸어 시험하는데 이는 대개 경구 투여된 고형제제가 위장 내에서 2 시간 정도 머무르는 것을 나타내기 위함이다. 서방성 매트릭스의 경우, 초기(시험 시작 2시간 내외)에는 매트릭스 표면에 분포된 약물이 신속히 방출되고 그 이후의 약물 방출은 매트릭스 내부로부터 확산되어 나오는 약물량에 의존한다. 일반적으로 대부분의 약물은 매트릭스 내부에 위치하므로 수 팽윤성 고분자를 사용한 매트릭스의 경우,<sup>4,5)</sup> 약물의 확산을 제어하는 팽윤된 겔층이 시간에 따라 증가하므로 코어로부터 약물의 확산 거리가 증가하게 되고, 따라서 코어층 내부로의 수분 침투 시간이 증가하여 결과적으로 약물방출이 느려진다. 이와 같이 시간의 경과에 따라 서방성 매트릭스로부터 약물의 방출속도가 저하되는 것을 막기 위해 수 팽윤성 매트릭스에 분해제인 프

리모젤과 수용성 고분자인 PVP K30을 첨가하여 수분의 침투를 용이하게 설계하였다(Figure 1). 초기 위액에서의 약물 방출은 장용성 제피기체에 수용성 물질인 PVP K30을 가하여 수성마이크로채널을 만들어 매트릭스 표면의 약물이 쉽게 용출되도록 하였으며, 이후 장액에서는 제피막이 제거되고 매트릭스에 첨가된 수용성 물질인 PVP K30 및 프리모젤 등의 영향으로 수분의 빠른 침투를 돕고, 이러한 수용성 물질이 녹아 결과적으로 추가적인 수성마이크로채널이 생성되어 수분침투가 더욱 용이해지므로 매트릭스 내부로부터의 약물 방출은 수 팽윤성 고분자만을 사용한 경우보다 증가할 것으로 기대되었다.

**HPMC 점도의 영향**- 방출제어물질로서 통상적으로 사용되는 고점도의 HPMC 4000 cps와 저점도의 HPMC 100 cps를 사용하여 비교하였다. HPMC 4000 cps의 경우 소량 사용시(정제중량의 6~7 %w/w)에도 탐스로신의 방출이 과도하게 억제되었다. HPMC 100 cps의 경우 HPMC의 함량 변화에 따라 예측 가능한 방출속도의 변화를 관찰 할 수 있어 HPMC 100 cps를 본 제제의 방출제어 물질로 사용하였다. 최종적으로는 HPMC 100 cps가 20% 함유된 탐스로신 서방성 매트릭스를 사용하여 이후의 연구를 진행하였다.

**분해제의 영향**- 산성의 시험액 (pH 1.2)에서 2시간 경과 후 pH 7.2 시험액으로 용출액을 변경 할 때 방출제어물질 표면의 불완전한 수화(hydration)로 인하여 약물 방출이 다

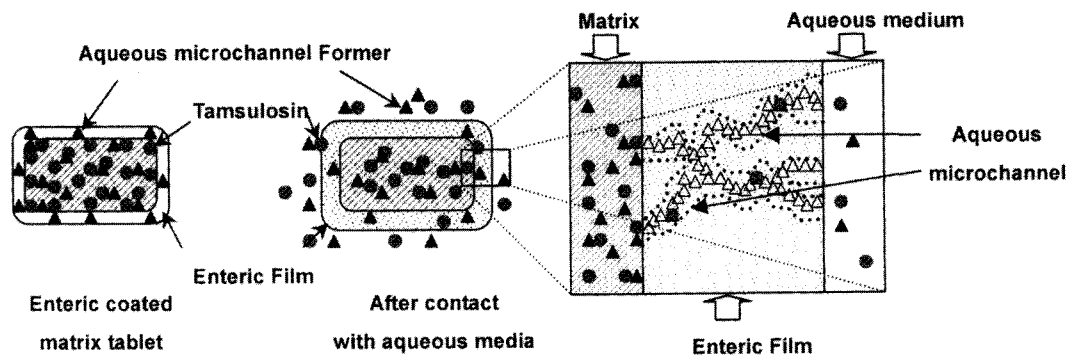


Figure 1-Illustration of enteric coated sustained-release matrix containing tamsulosin in contact with aqueous buffer media at 37°C.

Table I-Effect of Primogel Used as a Water Uptake Enhancer to Prevent a Decrease in the Release Rate of Tamsulosin as Time Elapses on the Release Kinetics

		Drug released (%)			k	R <sup>2</sup>
		2 hr	3 hr	5 hr		
Primogel	0%	19.2 ± 1.1	37.3 ± 2.5	46.9 ± 4.0	0.1171	0.9512
	5%	38.4 ± 2.9	43.6 ± 3.3	54.1 ± 4.8	0.1066	0.9680
	10%	50.9 ± 3.4	58.7 ± 4.1	71.9 ± 6.7	0.1098	0.9669
Target release range*		12~39%	44~70%	>70%		

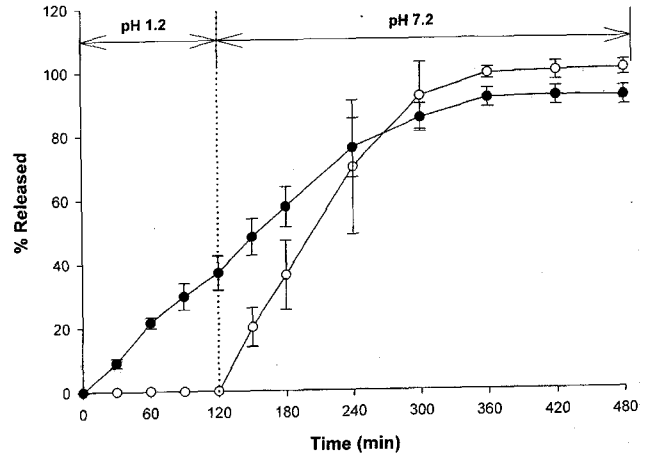
\*The percentile target of drug release rate shown above are satisfied with tamsulosin release rate approved by KFDA.

소 지연되는 경향이 나타났다. 이러한 문제점을 해결하기 위해 봉해제를 가하면 2시간 이후의 약물 방출에서 어느 정도 약물방출량을 높일 수 있을 것으로 예측하였고 이 결과를 Table I에 나타내었다. 프리모젤을 사용하지 않았을 경우와 5% 및 10% 사용한 경우를 비교할 때 각각, 2.0배 및 3.6 배 정도 초기 방출량(0.5 hr)이 증가하였다. 따라서 예상한 바와 같이 봉해제는 용출액 변경 후 초기 약물방출량에 영향이 있음을 확인하였으며, 이후 5시간까지 지속적으로 유사한 방출속도를 유지할 수 있었다.

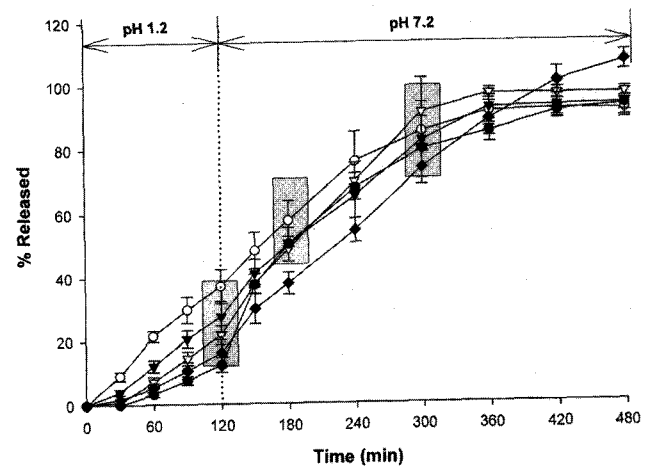
**장용제피된 서방성 매트릭스로부터 탐스로신의 방출제어**

**장용성 제피의 영향**- 장용제피막의 유무에 따라 초기 위액에서의 약물방출이 크게 영향을 받는 것은 주지의 사실이다. 2시간까지 pH 1.2 시험액에서의 용출시험을 수행한 결과, 장용제피를 한 경우 약물이 전혀 용출되지 않은 반면, 제피하지 않은 경우 초기부터 약물이 지속적으로 방출된 결과를 얻었다. 그러나, 2시간 이후 용출 시험액을 pH 7.2의 인산염 완충액으로 바꾸어 시험 하였을 때 약물의 용출속도를 Higuchi식에 의해 계산하면,<sup>5,8)</sup> 장용제피의 경우 3.42, 제피가 없는 경우 3.86로서 장용제피막의 유무에 관계없이 유사한 용출패턴을 보였다. 따라서 탐스로신의 약물방출을 제어함에 있어서 먼저 매트릭스로부터 2시간 이후의 약물방출속도를 pH 7.2의 인산염 완충액에서 일정한 범위로 정한 후 장용제피를 통하여 초기 2시간까지의 약물방출량을 설정하는 것이 합리적임을 알 수 있었다.

**장용제피에서의 수성미세채널(aqueous microchannel)의 영향**- 시판 캡슐의 약물용출기준은 2시간 동안 12~39%, 3시간 동안 44~70%, 5시간 동안 70% 이상으로 설정되어 있다. 용출시험은 처음 2시간 동안 pH 1.2 시험액에서 진행되므로 장용성 제피제<sup>9-11)</sup>인 HPMCP로만 이루어진 제피를 하는 경우, 처음 2시간까지의 약물방출은 거의 이루어지지 않는다. 따라서 처음 2시간 동안 12~39%의 약물방출을 얻기 위해서 제피제에 수용성 채널을 형성시켜 pH 1.2 시험액에서도 약물이 용출될 수 있도록 하고자 하였다. 본 연구에서는 장용제피 조성물로서, 제피제에는 HPMCP를, 수용성 채널 형성물질은 수용성 고분자인 PVP K30을 사용하였다. Figure 2에서와 같이 PVP K30을 첨가하지 않은 경우 처음 2시간 동안 약물방출이 거의 0%에 가까우며, PVP K30을 첨가하여 수성미세채널을 형성시킨 경우에는 목적인 정도의 초기 약물 방출을 얻을 수 있었다. 이는 장용제피를 하였음에도 불구하고, 피막내 수용성 물질이 일부 존재함에 따라 수용성 물질이 용출시험액과 접촉하여 용해되고, 이 때 생긴 pore를 통해 장용성 피막 내부의 코어로부터 약물이 서서히



**Figure 2**-Effect of PVP K30 used as aqueous microchannels former within enteric film on tamsulosin release (●; with aqueous microchannels, ○; without aqueous microchannels, pH 1.2 up to 2 hr and buffer transition to pH 7.2 after 2 hr, mean(S.D., n=6).



**Figure 3**-Effect of the thickness of enteric film having aqueous microchannels formed with PVP K30 on tamsulosin release (○;5%, ▼;8%, ▽;10%, ◆;12%, ●;Harnal™ capsule, pH 1.2 up to 2 hr and buffer transition to pH 7.2 after 2 hr, mean(S.D., n=6).

용출되어 초기 2시간까지의 용출량을 얻게 되는 것으로 시료된다. 수성미세채널 형성물질의 종류 및 함량을 조절하면 초기 2시간까지의 약물 용출량을 원하는 양과 속도로 조절 가능할 것으로 생각되었다.

**장용성 제피막 두께의 영향**- 초기 2시간까지의 약물방출량은 수성미세채널 형성물질인 PVP K30을 함유한 HPMCI 장용제피층의 두께로서도 제어가 가능하였다. Figure 3과 같이 코어 중량 대비 장용제피의 양이 증가함에 따라 초기 약물 방출량이 감소되었다. 이후 pH 7.2 시험액에서의 방출속도는 장용성 제피막의 두께에 큰 영향을 받지 않았다. 10% 제피한 경우(즉, 제피 후 코어 중량 대비 10% 중량 증대) 시판 제제와 유사한 용출패턴을 얻을 수 있었다.

이상의 연구 결과로부터, 제어방출 물질로서 HPMC를 사용한 매트릭스에 봉해체인 프리모젤을 사용하여 0차에 가까운 약물의 지속적인 방출을 얻을 수 있었다. 초기 2시간 동안 산성의 환경에서 약물의 방출을 유도하기 위해 장용성 제피기제로 사용한 HPMCP에 PVP K30을 수성미세채널 형성 물질로 첨가하였을 때, 용출시험 초기 산성의 조건에서도 일정한 약물방출을 얻을 수 있도록 설계할 수 있었다.

## 결 론

탐스로신 서방성 제제를 개발하기 위하여 HPMC를 이용한 매트릭스 정제를 제제설계하고 이 제제들로부터 약물의 용출양상을 평가한 결과 제조방법, HPMC의 종류와 함량, 장용피막의 종류, 수성미세채널 형성물질의 종류 등이 주성분의 용출에 영향을 미치는 제제설계인자로 밝혀졌으며, 이들의 조합으로부터 시판되고 있는 탐스로신 서방캡셀의 용출양상과 유사한 탐스로신 매트릭스 서방정의 제제화가 가능하였다.

## 문 헌

- 1) M.P. O'Leary, Tamsulosin: current clinical experience, *Urology*, **58**, Suppl. 1, 42-48 (2001).
- 2) M.C. Michel, M.T. Flannery and P. Narayan, Worldwide experience with alfuzosin and tamsulosin, *Urology*, **58**, 508-516 (2001).
- 3) K. Harada, A. Kawaguchi, M. Ohmori and A. Fujimara, Antagonistic activity of tamsulosin against human vascular 1-adrenergic receptor, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **67**, 405-412 (2000).
- 4) P. Colombo, R. Bettini, P. Santi and N.A. Peppas, Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance, *Pharm. Sci. Tech. Today*, **3**, 198-204 (2000).
- 5) S.U. Choi, J. Lee and Y.W. Choi, Development of a directly compressible poly(ethylene oxide) matrix for the sustained-release of dihydrocodeine bitartrate, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **29**, 1045-1052 (2003).
- 6) J.E. Hogan, Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **15**, 975-999 (1989).
- 7) K.A. Lyseng-Williamson, B. Jarvis and A.J. Wagstaff, Tamsulosin: An update of its role in the management of lower urinary tract symptoms, *Drugs*, **62**, 135-167 (2002).
- 8) P.L. Ritger and N.A. Peppas, A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Controll. Rel.*, **5**, 37-42 (1987).
- 9) J.T. Heinämäki, A.I. Colarte, A.J. Nordström, J.K. Yliruusi, Comparative evaluation of ammoniated aqueous and organic-solvent-based cellulose ester enteric coating systems: a study on free films, *Int. J. Pharm.*, **109**, 9-16 (1994).
- 10) M. Xiaohong, In vitro evaluation of HPMCP pseudolatex for producing an enteric coated tablet, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **4**, Suppl. 1, S185 (1996).
- 11) I.H. Kim, J.H. Park, I.W. Cheong and J.H. Kim, Swelling and drug release behavior of tablets coated with aqueous hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) nanoparticles, *J. Controll. Rel.*, **89**, 225-233 (2003).