

## 프로스타글란딘 E<sub>1</sub> 마이크로에멀전이 함유된 액상좌제의 제조 및 평가

김정환 · 이사원 · 박경미 · 최한곤\* · 김종국†

서울대학교 약학대학, \*영남대학교 약학대학  
(1999년 12월 2일 접수)

### Preparation and Evaluation of Liquid Suppository Containing Prostaglandin E<sub>1</sub>-loaded Microemulsion

Chung-Hwan Kim, Sa-Won Lee, Kyung-Mi Park, Han-Gon Choi\* and Chong-Kook Kim†

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

\*College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea

(Received December 2, 1999)

**ABSTRACT**—The purpose of this study is to develop a transurethral liquid suppository containing prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)-loaded microemulsion, which undergoes a phase transition to gels at body temperature. The effects of oils, ethanol as solvent and HCl as pH-controlling agent on the physicochemical properties of liquid suppositories composed of poloxamer P 407, P 188 and carbopol was investigated. The stability of PGE<sub>1</sub> and release of PGE<sub>1</sub> from liquid suppository were evaluated. Oils such as Neobee and soybean oil significantly decreased the gelation temperature but increased the gel strength of liquid suppository due to their strongly binding with the components of liquid suppository base. However, ethanol slightly did the opposite. The pH of liquid suppositories hardly affected the gelation temperature and gel strength due to addition of very small HCl (0.005-0.01%). A liquid suppository [PGE<sub>1</sub>/P 407/P 188/carbopol/Neobee/ethanol/HCl (0.2/14/14/0.4/7/2/0.005%)], which had the gelation temperature (34.2 ± 0.6°C) and gel strength (31.35 ± 4.37 sec) suitable for liquid suppository system, was easily administered and not leak out from the body. About 60% of PGE<sub>1</sub> was released out within 2 h from this formulation. It was shown that the release of PGE<sub>1</sub> was proportional to the square root of time, indicating that PGE<sub>1</sub> might be released from the suppository by Fickian diffusion. It was stable at 4°C for at least 2 months. The results suggest that transurethral liquid suppository containing prostaglandin E<sub>1</sub>-loaded microemulsion is thought to be a convenient, safe and effective dosage form for PGE<sub>1</sub>. However, it should be further developed as a more convenient and stable dosage form for PGE<sub>1</sub>.

**Keywords**—Prostaglandin E<sub>1</sub>, Microemulsion, Liquid suppository, Gelation temperature, Gel strength

프로스타글란딘 E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>)은 포유동물의 정액, 체액 및 조직에 다량 함유된 지방산으로  $\alpha$ -아드레날린 길항작용을 가지고 있기 때문에 혈관을 확장시키고 혈소판응집을 억제시키며 특히 요도에 투여할 경우 발기부전을 개선시키는 탁월한 효과를 가지고 있다.<sup>1-3)</sup> 그러나 PGE<sub>1</sub>은 수용액 중에서 매우 불안정한 약물이기 때문에 제제설계시 화학적 안정성을 반드시 고려하여야 한다.<sup>4-5)</sup> 최근 PGE<sub>1</sub>을 요도로 투여할 수 있도록 제형화하는 연구에 관심이 모아지면서 PGE<sub>1</sub>의 화학적 안정성을 확보하고자 하는 연구가 활발하게 이루어지고 있다.<sup>3-5)</sup> 분말 형태로 PGE<sub>1</sub>이 함유된 프로리포솜을 제조하여 투여할 때 기체에 용해한 후 즉시 사용하는 방법(이렉타액®, 새한제약) 및 폴리에틸렌글리콜에 약물을 분산시켜

세립으로 만드는 방법(뮤즈®, 한국 안센) 등은 이미 제품으로 개발되어 시판되고 있다. 그러나 PGE<sub>1</sub> 프로리포솜은 슬비톨을 담체로 한 분말상의 제형으로서 물을 가하면 PGE<sub>1</sub>을 함유한 미셀 또는 리포솜이 형성되는 제제로서 사용할 때마다 수용액에 용해시킨 후 즉시 사용하여야 하는 불편한 점이 가지고 있다. 또한 투여 후 체외로 유출되는 문제점이 있다. 폴리에틸렌글리콜을 기체로 사용한 PGE<sub>1</sub> 제제는 PGE<sub>1</sub>의 안정성을 확보한 제제이나 고체상의 입자이므로 요도투여시 물리적 자극은 물론 동통을 느끼고 이물감 및 거부감을 준다.

본 연구에서는 폴록사머 및 생체부착력 고분자를 사용하여 상온에서는 액체상태이고 체온에서는 겔이 되는 온도감응성 액상좌제를 만족할 수 있는 기제 조성을 확보하고 PGE<sub>1</sub>을 첨가하여 PGE<sub>1</sub> 온도감응성 요도좌제의 개발을 시도하였다. 이 온도감응성 액상좌제는 상온에서는 유동성이 큰

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)880-7867, E-mail : cckim@plaza.snu.ac.kr

액체상태로 존재하고 체온에서는 유동성이 작은 겔 상태로 되도록 하기 위하여 폴록사머 P 407 및 P 188을 기제로 하여 겔화온도가 30-36°C가 될 수 있도록 조성에 관한 연구를 수행하였다.<sup>6)</sup> 또한, 이 액상좌제를 체내에 투여한 후 체외로 빠져나가는 것을 방지하기 위하여 카보폴, 폴리카보필 및 알긴산나트륨 등의 생체부착성 고분자를 가지고 겔화온도 및 생체부착력을 조정하였다.<sup>7)</sup> 아세트아미노펜,<sup>7-9)</sup> 프로프라놀롤<sup>10)</sup> 및 인슐린<sup>11)</sup> 등 약물을 점막부착성 온도감응성 액상좌제로 제제화하여 투여가 용이하고 투여 후 체외로 빠져나가지 않으며 생체이용률이 기존제제와 동등하거나 향상된 직장좌제에 대한 연구결과를 수차례 보고된 바 있다. 그러나 점막부착성, 온도감응성 기제를 사용한 요도좌제에 대한 연구결과는 아직까지 보고된 바 없다.

기존의 직장 투여 액상좌제시스템은 수상에 약물과 첨가제가 분산되어 있는 상태로 존재하기 때문에 PGE<sub>1</sub>과 같이 수상에서 매우 불안정한 약물의 안정성을 확보하기는 용이하지 않다. 따라서 본 연구에서는 기제의 온도감응성과 PGE<sub>1</sub>의 안정성을 동시에 확보하기 위하여 마이크로에멀전 형태의 PGE<sub>1</sub> 함유 액상요도좌제의 개발을 시도하였다. 즉, 투여가 용이하고 투여 후 체외로 빠져 나오지 않으며 PGE<sub>1</sub>의 안정성이 증진된 요도투여용 액상좌제의 처방 및 제조방법에 대한 연구를 시도하였다. 먼저 액상좌제에 적합한 겔화온도 범위의 폴록사머겔에 약물, 용매 및 오일을 첨가한 후 겔화온도 및 겔강도 등 물리화학적 특성을 측정하였다. 이 결과를 토대로 요도투여용 액상좌제 처방을 선정 한 다음, PGE<sub>1</sub>의 방출 및 안정성을 검토하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

폴록사머 P 407 및 P 188은 BASF(German)에서, 카보폴은 BF Goodrich(USA)에서, 콩기름(soybean oil)은 Sigma chemical(USA)에서, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드(caprylic/capric triglyceride, Neobee® M-5)은 Stepan company(USA)에서, 프로스타글란딘 E<sub>1</sub>(prostaglandin E<sub>1</sub>)은 Everlight Chemical(Taiwan)에서 각각 구입하였으며 에탄올 및 파라히드록시안식향산에틸 등은 약전품을 사용하였다. 기기로는 HPLC(Hitachi, Japan), 유회기(Ultra-Turrax T 25, Ika Labortechnik, German) 저온항온조(Heto, High technology of Scandinavia), 교반기(DMS stirring hot plate, Model DS-201 HS), 프로펠러교반기(Homo-mixer, Hanyang Industry, Korea) 및 디지털온도계(Ika Labortechnik, RET digivisc) 등을 사용하였다. 겔화온도 및 겔강도 측정기는 자체적

으로 제작하였다.

### PGE<sub>1</sub> 액상좌제의 제조

물에 카보폴을 녹이고 4°C로 냉각시킨 후 폴록사머 P 407 및 P 188을 첨가하여 녹였다. 따로 PGE<sub>1</sub>을 에탄올에 녹이고 콩기름이나 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드('네오비'로 명명) 등의 오일을 혼합한 액을 위의 폴록사머 용액에 첨가하여 4°C에서 교반·유화시켰다.<sup>6-11)</sup>

### 물리화학적 특성 측정

**겔화온도** - 액상좌제 약 10 g을 20 ml 용기에 자석젓개와 함께 넣고 4°C의 항온조에 장치한 다음, 자석젓개와 접촉하지 않도록 디지털 온도계를 시료에 꽂았다. 일정속도로 교반하면서 온도를 분당 1°C의 속도로 상승시키면서 자석젓개가 완전히 멈추는 온도를 겔화온도로 하였다.<sup>6)</sup>

**겔강도** - 100 ml 메스실린더에 액상좌제 50 g을 넣고 36.5°C 항온조에서 30분간 평형시킨 후, 겔강도 측정기구를 메스실린더 위에 올려 놓고 겔강도 기구가 5 cm 내려갈 때의 시간(sec)을 측정하였다.<sup>6)</sup>

### PGE<sub>1</sub>의 함량 측정

**액상좌제내의 PGE<sub>1</sub> 함량 측정** - 액상좌제 약 5 g에 에탄올을 넣어 100 ml로 하고 교반하여 완전히 녹였다. 이 액 1 ml에 내부표준액인 파라히드록시안식향산에틸-에탄올용액(10 µg/ml) 1 ml를 첨가하고 다음의 HPLC 조건으로 액상좌제내의 PGE<sub>1</sub>의 함량을 정량하였다. 컬럼은 C18 (3.9×300 mm, 10 µm)을, 이동상은 0.002 M 인산이수소나트륨, 0.002 M 인산 및 아세트니트릴을 63:126:96으로 혼합한 액을 사용하였다. 유속은 1.0 ml/min, UV 검출파장은 200 nm 및 주입량은 25 µl이었다.<sup>2,4)</sup>

**계면에 존재하는 PGE<sub>1</sub>의 함량 측정** - 반투막(cut-off : 10,000 dalton)을 투석막 셀(dialysis cell)내에 끼우고 한쪽에는 액상좌제를 다른 한쪽에는 구연산완충용액(pH 5.2)을 각각 3 ml씩 넣었다. 이 투석막 셀을 4°C에서 24시간동안 흔든 다음 완충용액이 들어 있는 부분의 액 1 ml를 채취하여 내부표준액 1 ml를 첨가하고 HPLC로 액상좌제의 외상인 수층에 존재하는 PGE<sub>1</sub>을 정량하였다. 내상인 유적 및 유적의 계면에 존재하는 PGE<sub>1</sub>은 액상좌제에 함유된 PGE<sub>1</sub> 총량과 수층에 존재하는 PGE<sub>1</sub>의 차이에 의해 구하였다.<sup>4,5)</sup>

### 방출시험

액상좌제 5 g을 반투막 튜브에 넣고 인산완충용액(pH 6.8) 100 ml에 담근 후 50 rpm으로 36.5°C에서 2시간동안 교반하

면서 정해진 시간에 시료 1 ml를 채취한다. 이 액에 내부표준액 1 ml를 첨가하여 HPLC로 PGE<sub>1</sub>을 정량하였다.<sup>7,11)</sup>

**안정성시험**

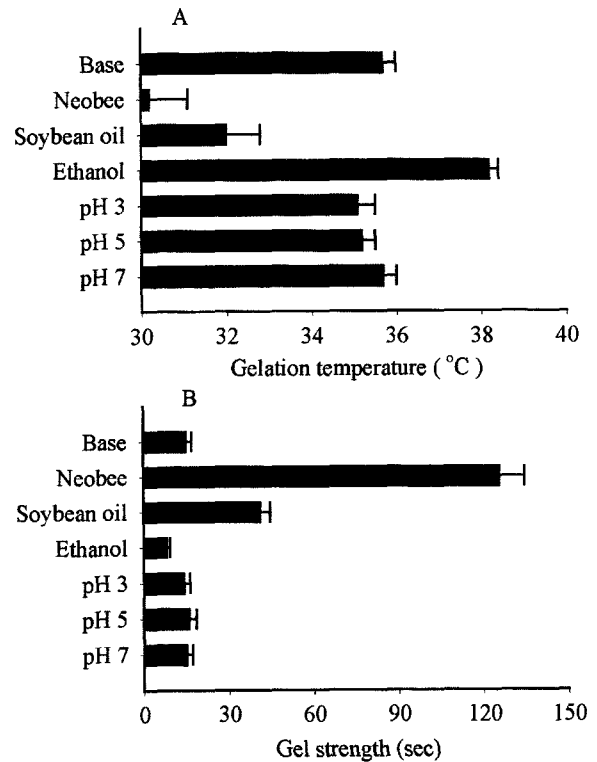
PGE<sub>1</sub> 액상좌제를 4°C에서 2개월간 보관하면서 정상 및 PGE<sub>1</sub> 함량을 측정하였다.

**결과 및 고찰**

액상좌제가 상온에서는 액상이고 체내에 투여하면 겔을 형성할 수 있도록 체내온도가 36.5°C인 것을 고려하여 액상좌제의 겔화온도범위를 30-36°C로 설정하였다. 겔강도, 즉 36.5°C에서 액상좌제의 점도는 투여가 용이하면서도 투여 후 체외로 빠져나가지 않는 범위 내에 들어야 한다.<sup>6-11)</sup> 액상좌제로 적합한 겔시스템은 10-50 sec 범위의 겔강도를 가지고 있어야 투여가 용이하고 투여 후 체외로 빠져나가지 않는다.<sup>7)</sup> 액상좌제의 겔강도가 10 sec 이하일 경우에는 투여 후 체외로 빠져나가며 50 sec 이상일 경우에는 투여가 용이하지 않다.

PGE<sub>1</sub> 액상좌제 기제로는 액상좌제에 적합한 겔화온도(35.7°C) 및 겔강도(15.24 sec)를 가지고 있는 폴록사머겔(P 407/P 188/카보폴(14/14/0.4%))을 사용하여 실험하였다.<sup>7)</sup> PGE<sub>1</sub> 액상좌제의 최종처방에 함유된 첨가제가 액상좌제 기제인 폴록사머겔의 물리화학적 특성에 미치는 영향을 검토하기 위해 요도용 PGE<sub>1</sub> 액상좌제의 내상을 형성하는 오일류인 콩기름 및 네오비 7%를, 주성분을 용해시키는 용매로는 에탄올 2%를, 폴록사머겔[P 407/P 188/카보폴(14/14/0.4%)]에 각각 첨가하였다. pH에 따른 액상좌제기제의 물리화학적 특성을 검토하기 위해 염산 0.01, 0.005 및 0%를 폴록사머겔 [P 407/P 188/카보폴(14/14/0.4%)]에 각각 첨가하여 pH를 3, 5 및 7로 조정하여 다음 물리화학적 특성을 측정하였다.

네오비 및 콩기름 등 오일류는 폴록사머겔의 겔화온도를 감소시키고 겔강도는 크게 증가시켰으며, 네오비는 콩기름보다 폴록사머겔의 물리화학적 특성에 더 큰 영향을 주었다(35.7 vs. 30.2, 32.0°C; 15.24 vs. 125.70, 41.45 sec) (Figure 1). 폴록사머겔은 저온에서 지그재그 모양으로 배열되어 있다가 온도가 올라감에 따라 폴록사머가 서로 뒤엉켜 그물망 구조로 변형되면서 폴록사머의 옥사이드기(oxide group)가 수소결합할 기회를 많이 가짐으로서 전체적인 결합력이 증가하기 때문에 저온에서는 액상이었다가 온도가 올라감에 따라 겔을 형성한다.<sup>12-15)</sup> 따라서 폴록사머와 강력한 수소결합을 할 수 있는 관능기를 가지고 있는 콩기름 및 네오비는



**Figure 1**—Effect of additives on the physicochemical properties of liquid suppository base : A, gelation temperature; B, gel strength. The liquid suppository base was composed of [P 407/P 188/carbopol (14/14/0.4%)]. The concentration of Neobee, soybean oil and ethanol were 7, 7 and 2%, respectively. The liquid suppositories with pH 3, 5 and 7 were prepared by adding 0.01, 0.005 and 0% HCl to the liquid suppository base, respectively. Each value represents the mean ± S.D. (n=5).

폴록사머 분자 사이에 끼어 들어가 강력한 결합을 함으로서 겔화온도는 감소되며 겔강도는 증가된다고 생각할 수 있다. 또한 네오비가 콩기름보다 폴록사머겔의 물리화학적 특성에 더 큰 영향을 주는 이유는 카프릴산 및 카프리카산 등의 관능기를 가지고 있는 네오비가 콩기름보다 수소결합능이 매우 커서 폴록사머와 매우 강력한 결합을 하기 때문이다. 에탄올은 폴록사머의 겔화온도를 증가시키고 겔강도를 1/2로 약화시킨다(35.7 vs. 38.2°C; 15.24 vs. 8.31 sec). 에탄올은 폴록사머의 결합력을 약화시켜 폴록사머의 그물망 입체구조를 지그재그 구조로 바꾼다. 이 에탄올을 함유한 폴록사머겔의 지그재그 구조를 그물망 구조로 변형시키기 위해서는 즉, 액상에서 겔상으로 변형되기 위해서는 좀 더 많은 에너지가 필요하기 때문에 에탄올이 함유되지 않은 폴록사머겔 자체보다 겔화온도는 높아지고 겔강도, 즉, 36.5°C에서의 점도는 매우 낮아진다.<sup>10)</sup> pH에 따른 폴록사머겔의 겔화온도 및 겔강도는 유의할만한 변화가 없으며 그 이유는 pH 조정제로 사용된 염산의 양(0.01-0.005%)이 매우 소량이기 때문에 폴

특사머겔의 결합력에 영향을 미치지 않기 때문인 것으로 사료된다.

PGE<sub>1</sub> 액상좌제 A[PGE<sub>1</sub>/P 407/P 188/카보폴/콩기름/에탄올(0.2/14/14/0.4/7/2%)] 및 액상좌제 B[PGE<sub>1</sub>/P 407/P 188/카보폴/네오비에탄올(0.2/14/14/0.4/7/2%)]은 액상좌제 시스템에 적합한 겔화온도(35.5±0.4, 34.2±0.6°C) 및 겔강도(23.24±2.13, 31.35±4.37 sec)를 가졌다. 따라서 실온에서 액체상태를 유지하기 때문에 요도투여가 용이하고 투여 후 겔상이 되어 체외로 쉽게 빠져 나오지 않을 것으로 예상된다(Table I).<sup>6-8)</sup> 또한 이 요도용 PGE<sub>1</sub> 액상좌제는 겔강도가 20-35 sec로 강한 겔이 아니기 때문에 약효발현 후 사정할 때나 배뇨 시 체외로 쉽게 배출될 것으로 예상된다.<sup>9-11)</sup>

요도용 액상좌제 A 및 액상좌제 B의 pH를 3, 5 및 7로 조정한 6종의 PGE<sub>1</sub> 액상좌제를 가지고 내상인 유적에 존재하는 PGE<sub>1</sub>을 측정하였다(Figure 2). PGE<sub>1</sub>은 양성화합물이기는 하나 물에 대한 용해도(93.99±7.66 µg/ml) 및 기름에 대한 용해도(콩기름, 15.4±8.7 µg/g; 네오비, 170.3±9.8 µg/g)가 매우 낮다. 내상인 기름이 7%인 에멀전시스템에 PGE<sub>1</sub>이 0.2% 함유하도록 액상좌제를 제조하였을 때 기름에 용해되어 있는 PGE<sub>1</sub>의 양은 무시할 정도로 적다. 대부분의 PGE<sub>1</sub>은 비이온성으로 유적의 계면상에 존재하며, pH에 따라 이온성 약물로서 일부 수층에 존재한다. 계면에 존재하는 비이온성 PGE<sub>1</sub>은 수상에 존재하는 이온성 PGE<sub>1</sub> 보다 매우 안정하다고 보고되어 있다.<sup>1-3)</sup> 따라서 유상 및 계면상에 존재하는 PGE<sub>1</sub> 계면상에 존재하는 PGE<sub>1</sub>의 함량측정은 제제에 함유된 PGE<sub>1</sub>의 화학적 안정성을 예측할 수 있는 척도가 될 수 있으며 유상 및 계면에 존재하는 PGE<sub>1</sub>은 액상좌제 내에 함유된 PGE<sub>1</sub>의 총량과 수층에 존재하는 PGE<sub>1</sub>의 차이에 의해 구할 수 있다.<sup>2-5)</sup> 대조실험으로 PGE<sub>1</sub>을 구연산 완충용액(pH 5.2)에 녹여 24시간 동안 함량변화를 조사한 결과 유의할 만한 변화는 보이지 않는 것으로 보아 PGE<sub>1</sub>의 수상에서 24시간동안의 안정성은 큰 문제가 없을 것으로 판단되었다.<sup>4,5)</sup> 요도용 액상좌제에서 계면상의 PGE<sub>1</sub>의 함량은 첨가제인 네오비나 콩기름 등 오일의 종류에는 거의 영향을 받지 않았으나(pH 3, 93.8±2.5 vs. 93.5±2.1%; pH 5, 97.7±1.8 vs.

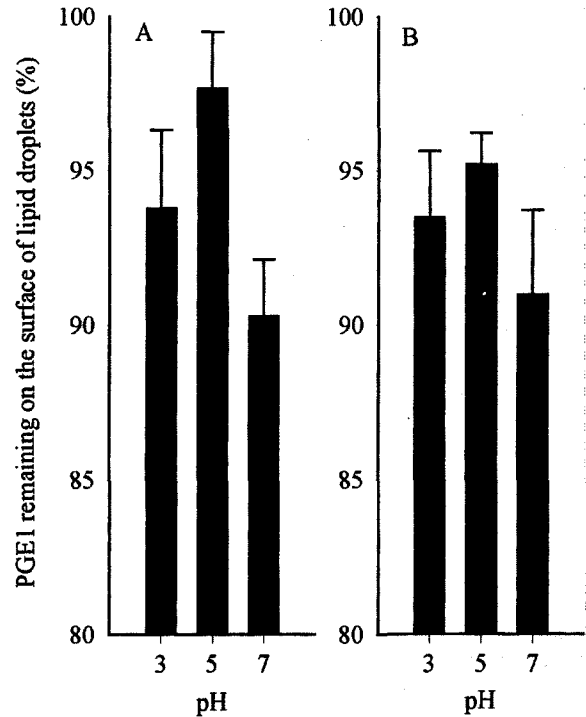


Figure 2—Effect of pH on the amounts of prostaglandin E<sub>1</sub> remaining on the surface of lipid droplets in liquid suppository : A, Neobee; B, soybean oil. Each value represents the mean ± S.D. (n=5).

95.2±1.0%; pH 7, 90.3±1.8 vs. 91.0±2.7%) 액상좌제의 pH에는 영향을 받았다. pH 3-5에서는 PGE<sub>1</sub>의 함량이 93-97% 이상으로서 pH 7에서의 함량 약 90-91% 보다 유의성 있게 큰 것으로 보아 오일의 종류에는 관계없이 pH 3-5의 요도용 PGE<sub>1</sub> 액상좌제가 pH 7의 액상좌제보다 PGE<sub>1</sub>의 안정성이 우수할 것으로 예상되었다. 따라서 계면상의 PGE<sub>1</sub>의 함량이 가장 큰 pH 5의 PGE<sub>1</sub> 액상좌제 [PGE<sub>1</sub>/P 407/P 188/카보폴/네오비에탄올/염산(0.2/14/14/0.4/7/2/0.005%)]을 선정하여 PGE<sub>1</sub>의 방출시험과 안정성시험을 시행하였다.

액상좌제에서 PGE<sub>1</sub>의 용출율은 2시간에 약 60% 방출되었다(Figure 3A). 요도용 PGE<sub>1</sub> 액상좌제로부터 PGE<sub>1</sub>의 방출메카니즘은 다음과 같은 Peppas가 제시한 식을 사용하여 해석하였다.<sup>16)</sup>

$$Mt/M = kt^n \tag{1}$$

$$\log (Mt/M) = \log k + n \log (t) \tag{2}$$

여기에서 Mt/M는 시간 t에서의 약물의 방출율이며 k는 방출정수이고 n은 방출메카니즘의 지표이다. n의 값이 1에 가까우면 0차 방출속도이고 0.5에 가까우면 Fickian 확산(Higuchi 모델)에 의한 1차 방출이다. log (t)에 대한 log (Mt

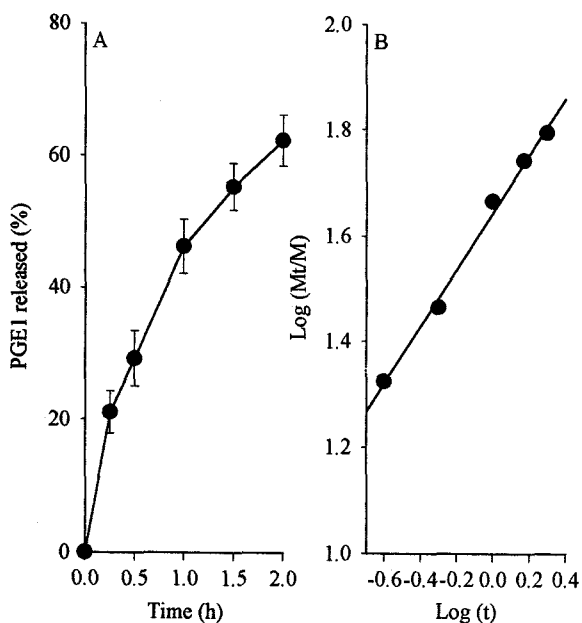
Table I—Physicochemical Properties of Liquid Suppositories Containing Prostaglandin E<sub>1</sub>-loaded Microemulsion

	Gelation temperature (°C)	Gel strength (sec)
Suppository Aa	35.4 ± 0.4	23.24 ± 2.13
Suppository Bb	34.2 ± 0.6	31.35 ± 4.37

<sup>a</sup>[PGE<sub>1</sub>/P 407/P 188/carbopol/soybean oil/ethanol (0.2/14/14/0.4/7/2%)]

<sup>b</sup>[PGE<sub>1</sub>/P 407/P 188/carbopol/Neobee/ethanol (0.2/14/14/0.4/7/2%)]

\* Each value represents the mean ± S.D. (n=5).



**Figure 3**—Release of prostaglandin E<sub>1</sub> from liquid suppository. : A, release test; B, release kinetics. PGE<sub>1</sub> emulsion-loaded liquid suppository was composed of [PGE<sub>1</sub>/P 407/P 188/carbopol/Neobee/ethanol/HCl (0.2/14/14/0.4/7/2/ 0.005%)]. Each value represents the mean  $\pm$  S.D. (n=6).

/M)을 그래프를 그리면(Figure 3B) 절편과 기울기에서 n 및 k의 값을 구할 수 있다. 액상좌제에서 PGE<sub>1</sub>의 방출은 n 값이 0.54로서 PGE<sub>1</sub>은 겔매트릭스사이의 수층 통로를 통한 Fickian 확산에 의한 1차 방출임을 알 수 있었다.<sup>7-9)</sup>

PGE<sub>1</sub> 마이크로에멀전을 함유한 요도용 액상좌제[PGE<sub>1</sub>/P 407/P 188/카보폴/세오비에탄올/염산(0.2/14/14/0.4/7/2/0.005%)]를 4°C에서 2개월 동안 저장 및 PGE<sub>1</sub> 함량을 측정하였다. PGE<sub>1</sub> 액상좌제는 2개월동안 상분리가 발생하지 않으며 PGE<sub>1</sub> 함량은 0, 1 및 2개월에서 각각 100.1 $\pm$ 3.5, 98.2 $\pm$ 3.2 및 94.5 $\pm$ 4.3%로서 2개월 동안 유의할만한 변화를 보이지 않았다(Table II). 2개월의 PGE<sub>1</sub> 함량 (94.5 $\pm$ 4.3%)이 초기의 PGE<sub>1</sub> 액상좌제의 계면상의 PGE<sub>1</sub>의 함량(97.7 $\pm$ 1.8%)보다 작았다. 이 함량의 차이로 보면 PGE<sub>1</sub> 마이크로에멀전 수상 내의 이온형 PGE<sub>1</sub>이 분해되면 남아있는 PGE<sub>1</sub>이 다시 수상과 계면상에서 이온형과 비이온형 PGE<sub>1</sub>으로 분배되어 수상의 이온형 PGE<sub>1</sub>이 분해가 계속 진행된다는 사실을 추

**Table II**—Stability of PGE<sub>1</sub> in Liquid Suppository [PGE<sub>1</sub>/P 407/P 188/carbopol/Neobee/ethanol(0.2/14/14/0.4/7/2%)] at 4°C

Time (months)	PGE <sub>1</sub> contents (%)
0	100.1 $\pm$ 3.5
1	98.2 $\pm$ 3.2
2	94.5 $\pm$ 4.3

\* Each value represents the mean  $\pm$  S.D. (n=4).

측할 수 있었다. 이 PGE<sub>1</sub> 액상좌제는 4°C에서 최소한 2개월간 안정한 것으로 판명되나 더 심도있는 안정성 연구를 추후 진행할 예정이다.

## 결론

요도투여가 용이하고 투여 후 체외로 빠져 나오지 않으며 PGE<sub>1</sub>이 4°C에서 최소한 2개월간 안정한 PGE<sub>1</sub> 마이크로에멀전을 함유한 요도투여용 액상좌제[PGE<sub>1</sub>/P 407/P 188/카보폴/세오비에탄올/염산(0.2/14/14/0.4/7/2/0.005%)]는 기체 자체의 물리적 안정성은 매우 우수하나 PGE<sub>1</sub>의 안정성 면을 충분히 검증하지 못하였기 때문에 현재로서는 보존기간이 충분하지 못한 단점이 있다. 그러나, 환자의 순응도가 타제제에 비하여 매우 우수하다고 생각되기 때문에 약국제제 등 단기간 사용은 가능하다고 생각되며 지속적인 연구를 통하여 안정성을 더욱 확보한다면 장기간 사용할 수 있는 최적의 요도투여용 PGE<sub>1</sub> 제제로도 개발할 수 있다고 사료된다.

## 감사의 말씀

이 연구는 서울대학교 약학대학 부속 종합약학연구소 및 신동방메디스(주)의 연구지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

## 문헌

- 1) Y. Mizushima, Lipid microspheres (Lipid emulsions) as drug carriers-overview, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **20**, 113-115 (1996).
- 2) Y. Mizushima, Lipid microspheres as drug carriers: a pharmaceutical point of view, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **20**, 117-130 (1996).
- 3) R. Igarashi, T. Takenenaga and T. Matsuda, Distribution of lipid microsphere preparations, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **20**, 147-154 (1996).
- 4) D.L. Teagarden, B.D. Anderson and W.J. Petre, Determination of the pH-dependent phase distribution of prostaglandin E<sub>1</sub> in a lipid emulsion by ultrafiltration, *Pharm. Res.*, **5**, 482-487 (1988).
- 5) D.L. Teagarden, B.D. Anderson and W.J. Petre, Dehydration kinetics of prostaglandin E<sub>1</sub> in a lipid emulsion, *Pharm. Res.*, **6**, 210-215 (1989).
- 6) H.G. Choi, M.K. Lee, M.H. Kim and C.K. Kim, Effect of additives on the physicochemical properties of liquid suppository bases, *Int. J. Pharm.*, **190**, 13-19 (1999).
- 7) H.G. Choi, J.H. Jung, J.M. Ryu, S.J. Yoon, Y.K. Oh and C.K. Kim, Development of in situ-gelling and mucoadhesive ace-

- taminophen liquid suppository, *Int. J. Pharm.*, **165**, 33-44 (1998).
- 8) H.G. Choi, Y.K. Oh and C.K. Kim, In situ-gelling and mucoadhesive liquid suppository containing acetaminophen : Enhanced bioavailability, *Int. J. Pharm.*, **165**, 23-32 (1998).
- 9) C.K. Kim, S.W. Lee, H.G. Choi, M.K. Lee, Z.G. Gao, I.S. Kim and K.M. Park, Trials of in situ-gelling and mucoadhesive acetaminophen liquid suppository in human subjects, *Int. J. Pharm.*, **174**, 201-207 (1998).
- 10) J.M. Ryu, S.J. Chung, M.H. Lee, C.K. Kim and C.K. Shim, Increased bioavailability of propranolol in rats by retaining thermally gelling liquid suppositories in the rectum, *J. Control. Rel.*, **60**, 163-172 (1999).
- 11) C.K. Kim, M.Y. Yun, H.G. Choi and J.H. Jung, Development of thermo-reversible insulin liquid suppository with bioavailability enhancement, *Int. J. Pharm.*, **189**, 137-145 (1999).
- 12) C. Abhaham, Poloxamer gel systems with gelling temperatures higher than room temperature, *Canadian Patent*, 1072413 (1994).
- 13) S.T. Blackman and I. Ralske, Gel bases for pharmaceutical bases, *US Patent*, 4,883,660 (1989).
- 14) S. Miyazaki, T. Nakamura, C. Yokouchi and M. Takada, Effect of Pluronic gels on the rectal absorption of indomethacin in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1243-1248 (1987).
- 15) S. Miyazaki and C. Yokouchi, Pluronic F-127 gels as a novel vehicle for rectal administration of indomethacin, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1801-1808 (1986).
- 16) N.A. Peppas, Analysis of Fickian and non-Fickian drug release polymers, *Pharm. Acta Helv.*, **60**, 110-111 (1985).