

프로스타글란딘 E₁ 요도좌제의 제조 및 평가

김종오 · 권기철 · 이종달 · 최한곤 · 용철순[†]

영남대학교 약학대학
(2000년 3월 16일 접수)

Preparation and Evaluation of PGE₁ Transurethral Suppositories

Jong Oh Kim, Qi-Zhe Quan, Jong-Dal Rhee, Han-Gon Choi and Chul Soon Yong[†]

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea
(Received March 16, 2000)

ABSTRACT—The purpose of this work is to develop a transurethral suppository containing prostaglandin E₁ (PGE₁), which stabilizes the drug, gives no irritation to physiological body and enhances the erectile response of PGE₁. PGE₁ transurethral suppositories were prepared with various amounts of compositions such as saturated polyglycolysed glyceride (Suppocire[®] AP, SAP), polyoxyethylene hydrogenated castor oil (HCO-50) and ethanol. The melting points, viscosities and PGE₁ release of the suppositories were investigated. Ocular irritation test was carried out after application of PGE₁ suppository to rabbit's eye. The intracavernous pressure (ICP), penile length and duration of erectile response were determined after transurethral administration of PGE₁ suppository and compared with those after intracavernosal injection of PGE₁ solution to cats. HCO-50 hardly affected the melting points and viscosities of PGE₁ suppositories. Additionally, PGE₁ transurethral suppositories, whose melting point ranges was 34-35°C, was speedily melted in physiological body. HCO-50 significantly decreased the dissolution rates of PGE₁ from the suppositories. Dissolution mechanism analysis showed the release of PGE₁ was proportional to the square root of time, indicating that PGE₁ might be released from the suppositories by Fickian diffusion. The release rate of PGE₁ from PGE₁ suppository [PGE₁/SAP/HCO-50/ethanol (1/94.5/2.5/2%)] was about 80% within 2 h. This PGE₁ suppository gave no significant irritation to the ocular tissue, expecting that it gave no irritation to the urethral tissue less sensitive than ocular tissue. Furthermore, PGE₁ in this suppository was stable at 4°C for 2 years. This suppository increased the ICP and penile erection similar to those of injectable PGE₁ solution. However, it gave 2.5-fold increased duration of erectile response than injectable PGE₁ solution. Our results suggested that it gave more effective erectile response than injectable PGE₁ solution in cats. It is concluded that this PGE₁ suppository with good safety, excellent stability and enhanced erectile response, could be a more effective and convenient transurethral delivery system of PGE₁.

Keywords—Prostaglandin E₁, Transurethral suppository, Stability, Irritation, Erectile dysfunction

발기부전이란 만족스런 성관계를 가질 만큼 충분한 발기를 일으키지 못하거나 이를 지속적으로 유지하지 못하는 증세로 정의된다.¹⁾ 전세계 1억명 이상의 남성이 발기부전 증세를 가지고 있는 것으로 추정되고 있으며, 국내에서는 200만명 정도의 환자가 있는 것으로 집계되어 있다. 또한 발기부전은 연령증가와 당뇨병, 고혈압과 같은 질병으로 인해 발병이 증가하는 것으로 보고되고 있다.²⁻⁴⁾

프로스타글란딘 E₁(PGE₁)은 포유동물의 정액, 체액 및 조직에 다량 함유된 지방산으로 α -아드레날린 길항작용을 가지고 있기 때문에 혈관을 확장시키고 혈소판응집을 억제시키며 특히 요도에 투여할 경우 발기부전을 개선시키는 탁월

한 효과를 가지고 있다.⁵⁻⁷⁾ 현재 발기부전 치료제로는 경구제, 음경해면체내 주사제 및 요도내 삽입제 등이 있다. PGE₁은 수중에서 매우 불안정하고 산과 염기성에서 신속히 분해되는 특성이 있어 경구투여가 불가능하며^{8,9)} 주사제(카바젝트[®], 업존)의 경우 약물투여시 자가주사에 대한 두려움과 투여시 통증 등으로 인한 부작용 때문에 환자들에게 큰 불편을 초래한다. 그러나 요도좌제의 경우 요도로 투여된 약물이 흡수되어 corpora cavernosa에 전달되므로 전신 부작용이 적어서 고혈압 환자나 당뇨병 환자 등 많은 발기부전환자의 치료에 효과적이며^{10,11)} 주사제 투여에 따른 두려움과 동통이 없어 환자순응도가 높은 편이다. 따라서 최근 PGE₁을 요도내 삽입제로 투여할 수 있도록 제형화하는 연구가 활발하게 이루어지면서 PGE₁의 화학적 안정성을 확보하고자 하는 연구가 활발하게 이루어지고 있다.^{12,13)} 이 중 프로리포

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 053)813-0065, E-mail : csyong@yu.ac.kr

좁을 제조하여 투여할 때 기체에 용해하여 즉시 사용하는 방법(이렉타액®, 새한제약) 및 폴리에틸렌글리콜을 기체로 사용하여 안정성을 향상시킨 연구(뮤즈®, 한국 안센) 등은 이미 제품으로 개발되어 시판되고 있다.¹¹⁻¹³⁾ 그러나 PGE₁ 프로리포솜은 소비를 담체로 한 제형으로서 물에 용해시키면 PGE₁을 함유한 미셀 또는 리포솜을 형성하는 제제로서 사용할 때마다 수용액에 용해시킨 후 즉시 사용하여야 하는 불편함을 가지고 있다. 폴리에틸렌글리콜을 기체로 사용한 PGE₁ 제제는 PGE₁의 안정성을 확보한 제제이나 점도가 높아 요도 투여시 동통을 느끼고 이물감 및 거부감을 준다.^{5-7,12,13)}

따라서 본 연구에서는 양극성 화합구조를 가지고 있어 친수성을 나타내며 약물을 신속히 방출하는 성질을 가지고 있는 saturated polyglycolysed glyceride인 Suppocire AP® (SAP)를 좌제 기체로, 좌제의 경도 및 약물의 방출을 조절할 수 있는 계면활성제인 HCO-50®(polyoxyethylene hydrogenated castor oil 50)을 가소제로 사용하여 탁월한 약효뿐만 아니라 PGE₁의 안전성 및 안정성을 확보한 PGE₁ 요도좌제를 개발하고자 하였다. 먼저 HCO-50의 양을 변경하면서 제조한 요도좌제에 대한 점도, 융점 및 약물의 용출 등 물리화학적 특성을 검토하였으며 이 좌제의 안전성은 안점막자극시험으로 확인하였다. 또한 기체에서의 PGE₁의 안정성을 검토하였으며 실험동물인 고양이로 기력 시험을 실시하였다.

실험방법

시약 및 기기

프로스타글란딘 E₁(prostaglandin E₁, PGE₁), Suppocire AP(saturated polyglycolysed glyceride, SAP) 및 HCO-50 (polyoxyethylene hydrogenated castor oil 50)은 Cascade Biochemical(U.K.), Gattafoss(France) 및 Nikkol Chemical(Japan)에서 각각 구입하였다. 에탄올은 약전품을 사용하였으며 그 외의 모든 시약은 특급 또는 일급을 사용하였다. HPLC(Jasco, Japan), 자석교반기(Corning, USA), sonicator (Branson, USA), aspirator(Eyela, Japan), 미량원심분리기 (Eppendorf 5415C, Germany), pH meter(Orion research Inc., USA), grass model 7 polygraph(Grass instruments Co. USA), staturum pressure transducer(라이프케어코리아, 한국) 및 점도계(Brookfield DV II+, USA) 등을 사용하였다.

요도좌제의 제조

SAP를 45°C로 가온하여 녹이고 여러 농도의 HCO-50를 첨가하여 좌제 기체를 제조한 후 미리 에탄올에 녹인 PGE₁

Table I—Composition of PGE₁ Transurethral Suppositories

Composition	S1	S2	S3
SAP	97	94.5	92
HCO-50	-	2.5	5
Ethanol	2	2	2
PGE ₁	1	1	1
Total (mg)	100	100	100
Melting Range (°C)	34.1 ± 0.2	34.3 ± 0.1	34.5 ± 0.3
Viscosity (cps, at 37°C)	33.0 ± 0.8	34.7 ± 1.2	37.4 ± 1.3

을 서서히 첨가하며 균질하게 혼합하였다. 이 혼합물을 특별히 제작한 좌제틀에 붓고 실온으로 냉각하여 요도좌제를 제조하였다. PGE₁ 요도좌제의 상세한 조성은 Table I에 나타내었다.^{14,15)}

융점 및 점도 측정

좌제를 45°C에서 녹여 모세관속에 넣고 10°C 이하에서 24시간 방치한다. 이 검체가 수은구의 중앙외측에 오도록 고무줄로 온도계에 붙들어 매고 검체의 아래 끝이 수면아래 30 mm의 위치에 고정하도록 수욕상에 장치한 다음 온도를 1°C/분씩 올리면서 검체를 관찰하여 모세관 중에서 검체가 상승할 때의 온도를 융점으로 하였다. 점도는 Brookfield DV II+ 점도계를 사용하여 측정하였다.

방출시험

좌제 50 mg을 반투막 튜브에 넣고 인산완충용액(pH 7.4) 100 ml에 담근 후 100 rpm으로 36.5°C에서 2시간동안 교반하면서 정해진 시간에 시료 1 ml를 채취하고 밀리포아여과기로 여과한 후 다음의 HPLC 조건으로 PGE₁을 정량하였다. 컬럼은 C₁₈(3.9×300 mm, 10 μm)을, 이동상은 아세트 니트릴 및 인산완충용액(0.025M, pH 7.0)을 73:27로 혼합한 액을 사용하였다. 유속은 1.2 ml/min, UV 검출파장은 200 nm, 주입량은 20 ml이었다.¹⁶⁻¹⁸⁾

안정성시험

PGE₁ 요도좌제를 4°C, 37°C 및 45°C에서 4달간 보관하면서 PGE₁의 함량을 정량하였다. PGE₁은 유발 및 유봉으로 분쇄한 PGE₁ 요도좌제 약 10 mg을 에탄올 20 ml에 넣고 5분간 교반하고 밀리포아여과기로 여과한 후 상기의 HPLC 조건으로 정량하였다.

안점막자극시험

백색토끼(체중 2.0~3.0 kg) 9 마리의 눈을 실험 개시 24

시간 전에 검사를 실시하여 정상임을 확인한 다음 PGE₁ 요도좌제 100 mg을 토끼 한쪽 눈에 점안하고 다른 쪽 눈을 대조로 하여 1시간 및 1, 2, 3, 4, 7일에 각막, 홍채, 결막의 혼탁이나 출혈, 발적 및 배출물등의 변화를 육안으로 관찰하였다.

고양이를 이용한 동물실험

2.5~4.0 kg 정도의 성숙한 수고양이를 펜토바비탈(40 mg/kg)로 마취시키고 성기를 덮고 있는 피부를 절개한 다음 오른쪽 corpus cavernosum에 요도좌제를 투여할 수 있게 29G 바늘을, 왼쪽에는 음경해면체내압(ICP)을 측정하기 위해 23G 바늘을 각각 삽입하였다. 요도좌제 50 mg(PGE₁ 0.5 mg 해당량)을 음경해면체내압이 정상일 때 29G 바늘을 통하여 고양이 요도로 주입하고 ICP, 발기팽창의 발현시간 및 지속시간, 음경크기 등을 측정하였다. ICP,^{19,20)} 발기팽창의 발현시간 및 지속시간은 grass model 7 polygraph에 연결된 statum P23 transducer에 의해, 음경크기²¹⁻²⁴⁾는 자를 이용하여 측정하였다.

결과 및 고찰

PGE₁ 요도 좌제는 Table I의 조성으로 제조하였다. 요도 좌제 제조시 PGE₁의 분해를 방지하기 위하여 에탄올에 녹인 PGE₁을 첨가한 후 실온으로 빨리 교반·냉각시켰다. 제조후 S1, S2 및 S3 요도좌제에서의 PGE₁의 함량은 모두 첨가량의 99.3±1.5%로서 유의할 만한 변화를 나타내지 않았다. HCO-50 0(S1), 2.5(S2) 및 5%(S3)를 각각 함유한 PGE₁ 좌제의 용점은 각각 34.1±0.2, 34.3±0.1 및 34.5±0.3°C이었다. 좌제의 용점은 HCO-50이 증가함에 따라 높아지는 경향을 보였으나 유의성있는 차이는 없었다(Table I). 발기전 음경의 온도가 35~36°C인 것을 감안하면 PGE₁ 좌제 S1-S3 모두 요도내에서 신속하게 녹아 약물을 방출할 것으로 예상되었다. 또한 S1, S2 및 S3의 점도는 33.0±0.8, 34.7±1.2 및 37.4±1.3 cps이었다. 좌제의 점도도 HCO-50이 증가함에 따라 높아지는 경향을 보였으나 유의성있는 차이는 없었다(Table I). HCO-50을 사용하지 않고 SAP를 단독으로 사용한 PGE₁ 좌제(S1)은 단단하여 고양이의 요도 주입이 용이하지 않았으나 가소제인 HCO-50을 2.5% 이상 함유한 좌제(S2 및 S3)은 부드러워 고양이의 요도 주입이 매우 용이하였다. 이와 같이 HCO-50은 요도좌제의 용점이나 점도 등 물리화학적 성질에 크게 영향을 미치지 않았으나 높은 농도의 HCO-50을 함유한 좌제는 부드러워 투여가 용이하였다.

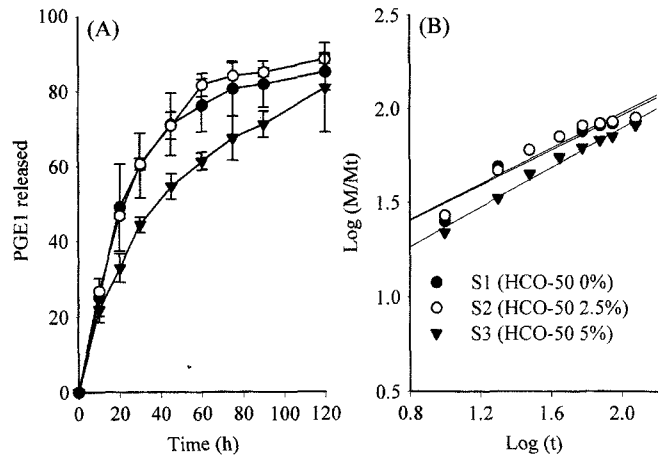


Figure 1—Release (A) and release kinetics (B) of PGE₁ from transurethral suppositories. The transurethral suppositories were composed of 1% PGE₁, 2% ethanol, various concentration of SAP and HCO-50. Each value represents the mean±S.D. (n=6).

Table II—Release Kinetic Parameters

Parameters	n	k	R
S1	0.514	1.028	0.943
S2	0.513	1.016	0.891
S3	0.524	0.841	0.987

PGE₁ 좌제 S1, S2 및 S3에서 PGE₁의 용출율은 2시간에 약 89, 81 및 60%로 HCO-50 농도가 증가할수록 용출율은 저하되었으며 HCO-50 2.5% 이하일 경우 80%의 높은 용출율을 보였다(Figure 1A). PGE₁ 좌제로부터의 PGE₁의 방출 메카니즘은 다음과 같은 Peppas가 제시한 식을 사용하여 해석하였다.²⁵⁾

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

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

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. 또한 k의 값이 크면 용출율은 크다. log(t)에 대한 log(Mt/M)을 그래프를 그리면(Figure 1B) 절편과 기울기에서 n 및 k의 값을 구할 수 있다(Table II). 요도좌제 S1, S2 및 S3에서 PGE₁의 방출은 n 값이 거의 0.5에 가까운 것으로 보아 PGE₁은 겔매트릭스 사이의 수층 통로를 통한 Fickian 확산에 1차 방출임을 알 수 있었으며 HCO-50은 PGE₁의 방출메카니즘에 영향을 미치지 않았다.^{7,9)} 또한 k 값을 비교하면 HCO-50의 양이 증가할수록 k 값이 작아지는 것으로 보아 HCO-50은 요도좌제에서의 PGE₁의 방출을 지연시킴을 알 수 있었다. 그 이유

Table III—Ocular Irritation of PGE₁ Suppository

Eye tissue	Time (day)							maximum possible score
	0	1/24	1	2	3	4	7	
Cornea	0	0.83	0	0	0	0	0	80
Iris	0	0	0	0	0	0	0	10
Conjunctiva	0	2.67	0.67	0	0	0	0	20
Mean total score	3.5	0.67	0	0	0	0	0	110

는 HCO-50은 소수성이므로 좌제기체내로의 용출액의 침투를 방해하기 때문인 것으로 사료된다. 따라서 요도좌제의 물리화학적 성질, 용점 및 점도에 큰 영향을 미치지 않았으며 투여가 용이하고 용출률이 2시간내에 80% 이상인 PGE₁ 요도좌제 S2 [PGE₁/SAP/HCO-50/ethanol(1/94.5/2.5/2%)]를 PGE₁ 요도좌제의 최적처방으로 선정하였다.

PGE₁ 요도좌제에 대한 요도내 자극성이나 과민성 여부를 조사하기 위하여 신체내에서 가장 예민한 안점막에 대한 자극실험을 실시하였다. 토끼의 눈에 HCO-50 2.5%를 함유한 PGE₁ 좌제 S2를 투여하고 일정시간 경과 후 각막의 혼탁 정도와 혼탁된 각막의 범위, 홍채반응, 결막의 발적, 결막부종 및 배출물 등을 검사하였다(Table III). 요도좌제 S2는 1시간 후에는 일부 토끼에서 혼탁이 분산 혹은 밀집되어 있었으나 홍채의 말단이 명확히 관찰되었으며 결막의 혈관이 조금 충혈되었으나 하루정도 지난 후에는 거의 대부분이 정상으로 되돌아 오는 것으로 보아 요도좌제는 안점막에 거의 자극을 주지않는 것으로 판명되었다. 따라서 PGE₁ 요도좌제는 신체에서 가장 민감한 안점막에서 안전한 것으로 보아 안점막보다 예민하지 않은 요도점막에 대해서도 자극이 없을 것으로 예상된다.

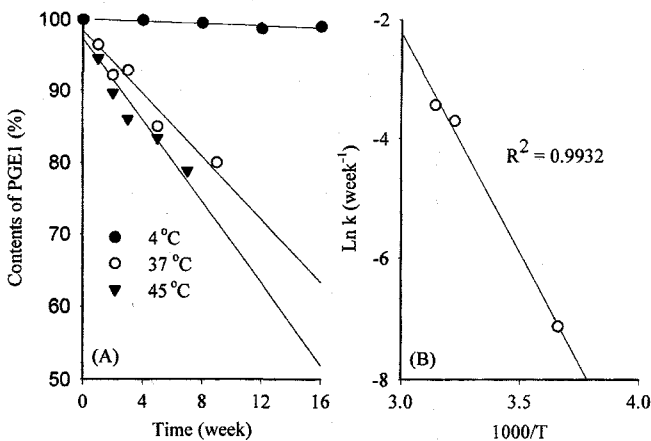


Figure 2—Degradation profiles (A) and Arrhenius plots (B) of PGE₁ in transurethral suppository. The transurethral suppository was composed of 1% PGE₁, 94.5% SAP, 2.5% HCO-50 and 2% ethanol. Each value represents the mean \pm S.D. (n=3).

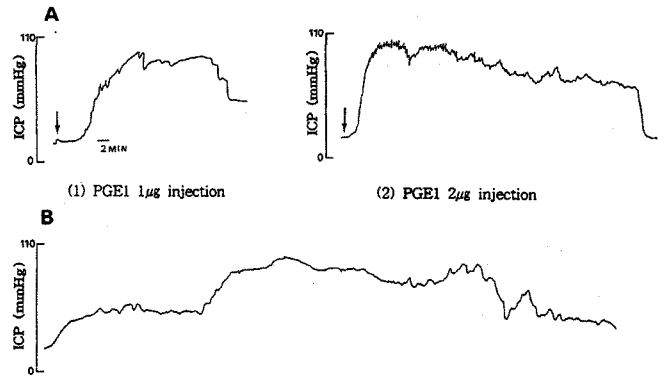


Figure 3—Representative time course change after transurethral administration of PGE₁ suppository to cats. PGE₁ suppository was composed of 1% PGE₁, 94.5% SAP, 2.5% HCO-50 and 2% ethanol.

요도좌제내의 PGE₁의 안정성을 확인하기 위하여 4, 37 및 45°C에서 4달 동안 보관하면서 PGE₁의 함량을 조사하였다. HCO-50 2.5% 함유한 S2안의 PGE₁은 37 및 45°C에서 PGE₁은 거의 zero order reaction에 의하여 분해되었으며(37°C에서의 R값, 0.946; 45°C에서의 R값, 0.928) 4°C에서는 16주 동안 거의 분해되지 않았다(Figure 2A). 각 온도 별 분해상수 값을 근거로 Arrhenius plot²²⁾을 하면 (Figure 2B) R값은 0.9932로서 좋은 상관성을 나타내었으며 이 직선을 외삽하여 4°C에서의 요도좌제의 유효기간 (T₉₀)을 구하면 약 2년이였다. 따라서 SAP 및 HCO-50을 기제로 사용한 PGE₁ 요도좌제는 4°C에서 2년 동안 안정할 것으로 예상되었다.

PGE₁ 요도좌제의 효력을 검토하기 위하여 좌제 S2를 고양이 요도에 투여한 후 발기발현시간, ICP, 음경크기 및 지속시간을 PGE₁ 1 µg 주사액을 대조로 하여 검토하였다. 좌제 S2 요도주입시 발기발현시간은 약 10분 정도로 PGE₁ 1 µg을 음경해면체내 주사했을 때(5분)보다 늦었다. 그러나 좌제 S2 요도주입시 ICP는 발기전 18.5 \pm 3.0 mmHg에서 101.0 \pm 16 mmHg로 크게 증가하였으며, PGE₁ 1 µg을 음경해면체내 주사했을 때(96 \pm 13 mmHg)와 비슷한 ICP를 나타내었다(Figure 4A). 음경크기는 발기전 약 16 mm에서 약 27 mm 정도로 증가하였으며 PGE₁ 1 µg을 음경해면체내 주사했을 때(약 27 mm)와 비슷한 크기를 나타내었다(Figure 4B). 좌제 S2 요도내 투여시 발기 지속시간은 81 \pm 32 분으로 PGE₁ 1 µg을 음경해면체내 주사했을 때(28 \pm 11 분)보다 2.5배 긴 발기 지속시간을 나타내었다(Figure 4C). 따라서 PGE₁ 요도좌제의 요도내 주입은 PGE₁ 음경해면체내 주사보다 발기발현시간은 늦었으나 약효를 유사하게 발현하였으며 발기 지속시간은 유의성있게 증가한 것으로 보아 약효가 매우 우수할 것으로 판명되었다.

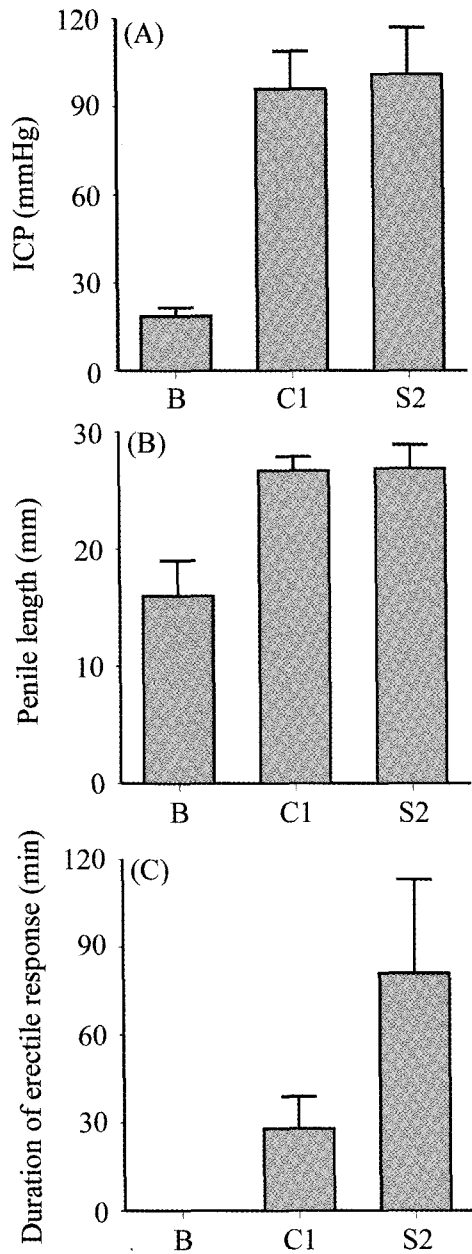


Figure 4—Erectile response of PGE₁ suppository after its transurethral administration to cat. (A), Intracavernosal pressure (ICP); (B), penile length; (C), duration of erectile response. B, baseline; C1, intracavernosal injection of PGE₁ solution (1 μg); S2, transurethral administration of PGE₁ suppository. PGE₁ solution was prepared by dissolving 1 mg PGE₁ in 2 ml ethanol. PGE₁ suppository was composed of 1% PGE₁, 94.5% SAP, 2.5% HCO-50 and 2% ethanol. Each value represents the mean ± S.D. (n=6).

결 론

SAP 및 HCO-50을 기제로 사용하여 제조한 PGE₁ 요도 좌제는 부드럽고 요도 주입시 투여가 용이하였으며 투여 후 신속히 녹아 2시간내에 80%의 용출을 보였다.

이 좌제는 4°C에서 2년 동안 안정할 것으로 예상되었고 고양이의 안점막에 손상을 주지 않았다. 또한 고양이에서 요도내 주입시 주사제보다 발현시간은 늦었으나 약효를 유사하게 발현하였으며 발기 지속시간은 유의성있게 증가하였다. 따라서 이 PGE₁ 요도좌제는 안정성, 안전성 및 약효성이 확보된 우수한 요도 주입식 PGE₁ 좌제이다.

감사의 말씀

이 논문은 “재단법인 보건장학회” 및 “영남대학교 약학대학 후원 및 장학회” 연구비로 수행되었으며 이에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) NIH consensus conference, Development panel on impotence: impotence, *JAMA*, **270**, 83-90 (1993).
- 2) R.E. Nellans, L.R. Ellis and D. Kramer-Levien, Pharmacological erection: diagnosis and treatment applications in 69 patients, *J. Urol.*, **138**, 52-54 (1987).
- 3) P. Halter, Trends in urology, *Med. Device Diagn. Industry*, **12**, 52-54 (1990).
- 4) J.R. White and R.K. Campbell, Drug induced male sexual dysfunction. *U.S. Pharmacist Diabetes Supplement. Complications*, **November**, 44-47 (1990).
- 5) Y. Mizushima, Lipid microspheres (Lipid emulsions) as a drug carries-overview, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **20**, 113-115 (1996).
- 6) Y. Mizushima, Lipid microspheres as drug carriers: a pharmaceutical point of view, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **20**, 117-130 (1996).
- 7) R. Igarashi, T. Takenenaga and T. Matsuda, Distribution of lipid microsphere preparations, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **20**, 147-154 (1996).
- 8) R.G. Stehle and T.O. Oesterling, Stability of prostaglandin E₁ and dinoprostone (prostaglandin E₂) under strongly acidic and basic condition, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1590-1595 (1977).
- 9) D.C. Monkhouse, L. Van Campen and A.J. Aguiar, Kinetics of dehydration and isomerization of prostaglandins E₁ and E₂, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 576-580 (1973).
- 10) H. Padma-Nathan, W.J. Hellstrom, F.E. Kaiser, R.F. Labasky, T.F. Lue, W.E. Nolten, P.C. Norwood, C.A. Peterson, R. Shabsigh, P.Y. Tam, V.A. Place and A. Gesundheit, Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group, *N. Engl. J. Med.*, **336**, 1-7 (1997).
- 11) G. Williams, C.-C. Abbou, E.T. Amar, P. Desvaux, T.A. Flam, G.A.B. Lycklama Nijeholt, S.F. Lynch, R.J. Morgan, S.C. Muller, H. Porst, J.P. Pryor, P. Ryan, U.K.F. Witzsch, M.M. Hall, V.A. Place, A.P. Spivack and N. Gesundheit, Efficacy

- and safety of transurethral alprostadil therapy in men with erectile dysfunction, *Brit. J. Urol.*, **81**, 889-894 (1998).
- 12) D.L. Teagarden, B.D. Anderson and W.J. Petre, Determination of the pH-dependent phase distribution of prostaglandin E1 in a lipid emulsion by ultrafiltration, *Pharm. Res.*, **5**, 482-487 (1988).
 - 13) D.L. Teagarden, B.D. Anderson and W.J. Petre, Dehydration kinetics of prostaglandin E1 in a lipid emulsion, *Pharm. Res.*, **6**, 210-215 (1989).
 - 14) O.I. Linet, F.G. Orrinc, Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction, *N. Engl. J. Med.*, **334**, 873-877 (1996).
 - 15) L. Garcia-Reboll, J.P. Mulhall and I. Goldstein, Drugs for the treatment of impotence, *Drugs & Aging*, **11**, 140-151 (1997).
 - 16) H.G. Choi, Y.K. Oh and C.K. Kim, In situ-gelling and muco-adhesive liquid suppository containing acetaminophen : Enhanced bioavailability, *Int. J. Pharm.* **165**, 23-32 (1998).
 - 17) 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).
 - 18) N. Aoyagi, N. Kaniwa and M. Uchiyama, Inter-laboratory reproducibility of release tests for suppositories, *Drug. Develop. Ind. Pharm.*, **21**, 176-183 (1995).
 - 20) H.C. Champion, T.J. Bivalacqua, R. Wang, P.J. Kadowitz, L.K. Keefer, J.E. Saavedra, J.A. Hrabie, P.C. Doherty and W.J.G. Hellstrom, Induction of penile erection by intracavernosal and transurethral administration of novel nitric oxide donors in the cat, *J. Urol.*, **161**, 2013-2019 (1999).
 - 21) W.J.G. Hellstrom, R. Wang, P.J. Kadowitz, F.R. Domer, Potassium channel agonists cause penile erection in cats, *Int. J. Impot. Res.*, **53**, 1365-1372 (1992).
 - 22) R. Wang, F.R. Domer, S.C. Sika, P.J. Kadowitz and W.J. Hellstrom, Nitric oxide mediates penile erection in cats, *J. Urol.*, **151**, 234-237 (1994).
 - 23) H.C. Champion, R. Wang, W.J. Hellstrom and P.J. Kadowitz, Nocleptin, a novel endogenous ligand for the ORL1 receptor, has potent erectile activity in the cat, *Am. J. Physiol.*, **273**, E214-E219 (1997).
 - 24) H.C. Champion, R. Wang, J.A. Santiago, W.A. Murphy, D.H. Coy, P.J. Kadowitz and W.J.G. Hellstrom, Comparison of responses to adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide in the feline erection model, *J. Androl.*, **18**, 513-521 (1997).
 - 25) N.A. Peppas, Analysis of fickian and non-fickian drug release polymers, *Pharm. Acta Helv.*, **60**, 110-111 (1985).