

PGE₁ 요도좌제의 제조 및 평가

박소민 · 최명신 · 한규원 · 김길수[#]

이화여자대학교 약학대학

(Received April 4, 2005; Revised April 11, 2005)

Preparation and Evaluation of PGE₁ Urethral Suppositories

Somin Park, Myeongsin Choi, Kyuwon Han and Kil-Soo Kim[#]

College of Pharmacy, Ewha Womans University, 11-1, Seoul 120-750, Korea

Abstract — PGE₁ is an endogenous substance of potent vasodilator as well as inhibitor of platelet aggregation. It has been used therapeutically in peripheral arterial occlusive disease and impotence. Intracavernous injection of PGE₁ for erectile dysfunction has been established for several years as a treatment option for erectile dysfunction of diverse etiologies, but this mode of administration is limited by penile discomfort, pain at the injection site, inconvenience and noncompliance. As the matter of worse, the β -hydroxy moiety of PGE₁ is extremely susceptible to dehydration in solution to give inactive PGA₁ and PGB₁. For the improvement of stability, rapid absorption at action site and the convenience of application, PGE₁ was formulated as urethral suppositories of three types of formulations, such as PEG, witepsol, and the mixture of PEG and witepsol. The stability test of PGE₁ and the release test in urinary suppositories were performed. Furthermore, the effect of enhancers and vehicle composition on the penetration of PGE₁ through excised rat skin was evaluated by permeability coefficient and enhancement ratio.

Keywords □ PGE₁, urethral suppositories, stability, enhancer

Prostaglandin E₁(이하 PGE₁)은 혈관확장, 혈액응고저해의 작용을 가지는 내인성 물질로서 주로 말초순환장애의 치료에 사용되어 왔으며, 최근에는 혈류 개선 효과에 의한 발기부전 치료제로 응용되었다. 정상적으로는 성기 주위의 동맥이 이완되어 성기 내의 해면체(Corpus cavernosum)의 발기조직에 혈액이 채워져 발기가 이루어지게 되는데 동맥의 이완에 문제가 생김으로써 발기부전이 일어나는 것이다. 이러한 동맥의 이완은 약물을 투여함으로써 가능하게 되는데 현재 사용하는 약물로서는 PGE₁, papaverin, phenotolamine, PGE₂, atropine, yohimbine, trazodone, testosterone, bromocriptine, nitroglycerine, minoxidil 등이 있다.¹⁾ 이러한 약물을 투여할 경우 음경섬유증이나 지속발기증 등 국소 또는 전신적인 부작용이 크나 PGE₁의 경우 남성의 발기과정에서 자연적으로 발기를 유발하는 단계에서 분비되는 물질로서 부작용을 나타낼 확률이 높지 않으며 심혈관계, 당뇨병 환자

에게도 안전하다. 이 약물의 투여방법으로 가장 많이 사용되는 것이 Intracavernous 주사로서 발기조직(erecile tissue)에 약물을 직접 넣는 것이며 현재 잘 확립된 발기부전 치료방법이기도 하다.²⁻⁷⁾ 그러나 이 방법은 약물 투여시 자가주사의 두려움과 주사 후에 나타나는 불쾌감이나 통증 등을 수반하게 되어 환자에게 불편함을 준다.^{3,4,7-12)} 따라서 새로운 경로로 투여하는 제형이 요구되며 이에 요도에 주입하는 요도좌제를 연구하였다.

요도 점막은 약 이행의 일반적인 경로로 인식되어 있지 않으나 작용부위와 약물자체가 피부를 투과하기 어려운 성질을 고려할 때 피부보다 적합한 표면으로서 약물 투과가 쉬워 신속한 효과를 볼 수 있다는 것이 장점이다. 즉 요도 점막은 피부를 이루고 있는 중층편평상피(strified squamous epithelial cell)가 아니라 위중층원주상피(pseudostratified columnar epithelium)로 이루어진 것이므로 약물이 요도를 구성하는 조직을 쉽게 투과하여 점막하 정맥을 거쳐 발기의 주된 축인 음경해면체로 쉽게 이행하는 것이다.¹³⁾ 요도좌제에서 어떠한 기구의 도움 없이 삽입하려면 어느 정도 경도를 유지하는 기제의 사용이 요구되며 PGE₁의 요도좌제의 경우 약물의 빠른 시간 내의 발현을 위해서 일단 요

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-3277-3015 (팩스) 02-3277-3051
(E-mail) kskim@ewha.ac.kr

도에 삽입되었을 때는 빨리 녹아서 약물의 흡수가 이루어져야 한다. 이에 체액에서 용해되는 PEG와 체온에 의하여 용해되는 witepsol로 체내에서 용해되는 기전이 각각 다른 기제를 사용하였다.

또한 PGE₁의 경우에는 약효는 우수하나 생리적으로 활성이 없는 dienone까지 변화되는데 이 분해반응은 매우 빨라 안정성에 문제점이 있다. 본 연구에서는 PGE₁의 탈수(dehydration)의 억제로 안정성을 확립하고 작용부위의 빠른 흡수와 제제 사용의 편리성을 고려하여 요도좌제를 설계하였으며 기제의 조성을 변화시켰을 때의 PGE₁의 흡수에 미치는 영향과 지방산 및 알코올류를 투과촉진제로 선택하여 절제한 흰쥐 피부(excised rat skin)로 촉진효과를 비교하여 평가하였다.

실험 방법

시약

PGE₁은 Cascade사(Coke, Ireland)로부터 구입하였으며 기제로 사용된 witepsol은 한미약품(화성, 한국)으로부터 얻었다. PEG와 투과촉진제로 사용된 lauryl alcohol은 Junsei Chemical Co.사(동경, 일본)로부터 구입하였으며 tween 80과 oleic acid는 Showa Chemicals Inc.사(동경, 일본)에서 구입하였다. 기타 용매류와 염류는 HPLC grade, 특급 또는 일급을 사용하였다.

요도좌제의 제조

Witepsol H15를 기제로 한 요도좌제의 경우 witepsol H15를 45°C에서 녹인 후 PGE₁을 넣고 10분간 교반하여 좌제틀에 붓고 식힌 후 단위길이 2 cm로 하였다. PEG를 기제로 한 요도좌제는 PEG 4000과 PEG 1500을 2:1의 비율로 섞어 65°C에서 녹인 후 PGE₁을 넣고 10분간 교반하고, PEG의 물리화학적 성질에 따른 제조의 용이성을 위하여 1 ml 주사기로 취한 후 적당히 굳혀서 피스톤으로 밀어내고 단위길이 2 cm로 하였다. 세 번째로 Witepsol H15와 PEG의 혼합기제로 한 요도좌제는 PEG 4000, PEG 1500, witepsol H15, 및 tween 80을 65°C에서 녹인 후 PGE₁을 넣고 10분간 교반하여 좌제틀에 붓고 식힌 후 단위길이 2 cm로 하여 각각을 냉동보관하였다.

PGE₁의 정량

HPLC를 사용하여 정량하였으며 칼럼은 μ -Bondapak[®]C₁₈ (Waters)을 사용하였고 방출시험과 안정성시험의 분석시의 이동상은 0.2 mM KH₂PO₄-CH₃CN(67:33)의 조성으로, 피부에서 나온 분출물 피크와의 분리를 위해 투과시험의 분석을 위한 이동상으로는 2 mM KH₂PO₄-CH₃CN(68.5:31.5)를 사용하였다. 검출기는 UV 205 nm를 사용하였으며 유속은 1.4 ml/min, 주입량은 20 μ l씩으로 integrator로 계산된 피크면적의 절대 검량선법

으로 측정하였다.^{14,15)}

안정성 시험

PEG기제의 요도좌제의 경우, 단위 제제의 길이의 절반인 1 cm로 자른 요도좌제를 시험관에 넣고 마개를 한 후 각각 60, 70 및 80°C로 조절된 항온기에 보관하면서 0, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 및 192시간 단위로 검체를 취하고 분석할 때까지 -70°C 냉동건조기에 보관하였다. 분석시 pH 7.4 인산염 완충액을 10 ml씩 넣어 모두 녹을 때까지 vortexing하고 10분간 강하게 흔들어 주었다.¹⁵⁾ 검체를 0.45 μ m-밀리포아 여과지로 여과하고 205 nm에서 PGE₁을 HPLC로 정량하였다. witepsol H15 기제와 PEG, witepsol의 혼합기제에서의 안정성시험도 동일하나 분석시는 n-Hexane을 5 ml씩 시험관에 넣고 기제가 모두 녹을 때까지 Vortexing하고 pH 7.4 인산염 완충액을 10 ml씩을 넣어 10분간 강하게 흔들어 주었다. 1000 rpm에서 10분간 원심분리하고 수층을 취해 0.45 μ m-밀리포아 여과지로 여과하고 205 nm에서 HPLC로 정량하였다.

방출시험

용출시험기에 pH 7.4 인산완충액 300 ml를 붓고 제조된 요도좌제의 무게를 측정 후 지름 8 mm, 길이 60 mm인 원통형 싱커를 사용하여 단위제제를 그 안에 넣고 가라앉히고 37°C, 50 rpm에서 패들법으로 실시하였다. 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 180, 240, 300분 간격으로 검액 0.3 ml씩 취하여 0.45 μ m 밀리포아 여과지로 여과하여 HPLC로 방출된 PGE₁을 정량하고 용출된 %를 계산하였다.¹⁶⁾

투과시험

체중 200~250 g의 Sprague-Dawley 계열 웅성 흰쥐를 사용하였다. 흰쥐를 에틸로 마취시키고 복부의 털을 제거한 후 복부 피부를 사각형으로 절제하여 붙어 있는 지방과 다른 내장 파편들을 제거하고 즉시 사용하거나 -70°C의 냉동건조기에 냉동 보관하였다. 투과시험 직전 버니어 캘리퍼스를 사용하여 마이크로미터(μ m) 단위까지 피부 두께를 측정하였다. 피부 투과시험을 위해 개량형 Franz cell인 Keshary-Chien diffusion cell을 사용하였다.^{14,17-20)} 25 ml 부피의 receptor compartment에 pH 7.4 인산염 완충액을 채우고 절제한 흰쥐 피부를 각질층이 donor compartment쪽으로, 진피(dermis)가 아래로 오게 하여 donor와 receptor compartment 사이에 끼운 후 clamp로 고정하였다. 약물의 유효 투과 면적은 1.327 cm²이었다. 약물을 포함한 다른 조성의 기제의 요도좌제를 donor compartment에 취하고 이 때, 제제가 흰쥐 피부에 닿을 때를 zero time으로 정하였다. 피부 투과 시험동안 용출 용매의 온도를 37±0.1°C로 일정하게 유지시켰고 마그네틱바를 사용하여 일정 속도로 교반시켰다. 총 72시간까지

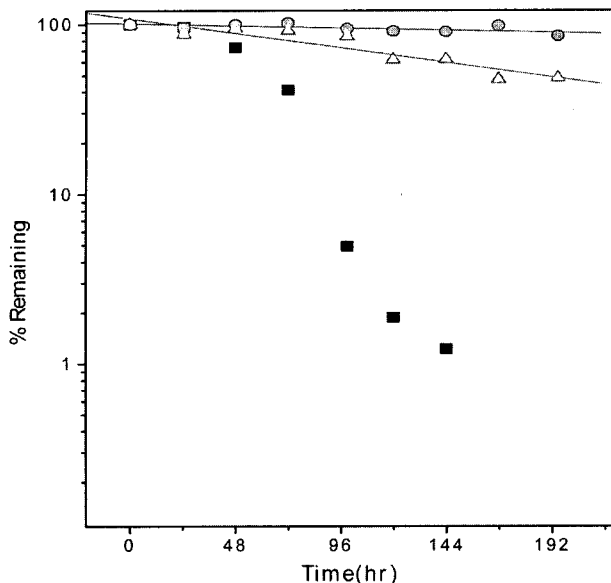


Fig. 1 - Degradation of PGE₁ in PEG vehicles at 60, 70, 80°C. Key : ●: 60°C, ▲: 70°C, ■: 80°C.

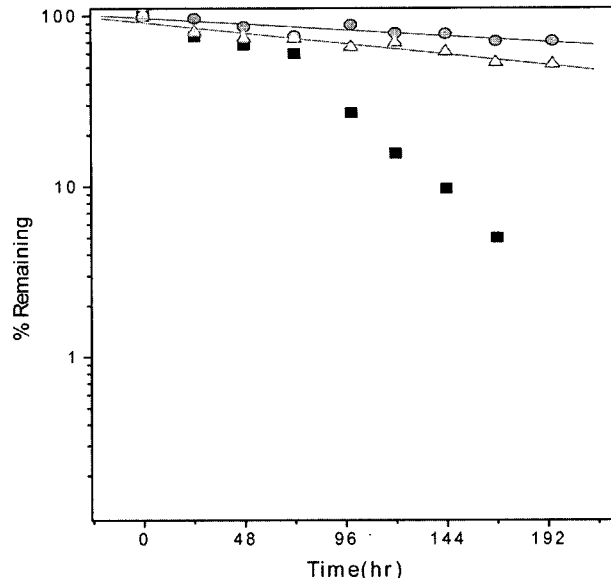


Fig. 2 - Degradation of PGE₁ in mixture of PEG and witepsol at 60, 70, 80°C. Key : ●: 60°C, ▲: 70°C, ■: 80°C.

미리 정해진 시간에 용출 용매 0.25 ml를 sampling port를 통해 동일 지역에서 취하고 동량의 인산염 완충액을 즉각 보충하였다. 용출 용매 내의 PGE₁은 0.45 μm-필리포아 여과지로 여과하고 HPLC를 사용하여 205 nm에서 정량하였다.

결과 및 고찰

안정성 시험

반응속도에 영향을 미치는 인자와 그 작용을 정확하게 이해하는 일은 의약품 제제의 안정성 연구 및 안정화를 도모하는데 중요하다. 특히 PGE₁의 경우 수용액에서 탈수가 일어나 활성이 없는 물질인 cyclopentanone으로 바뀌는 불안정한 약물이므로 안정성 확립이 중요하다. 본 실험에서는 세 가지 기제에서의 PGE₁의 안정성을 비교하고 아울러 pH 7.4 수용액에서의 PGE₁의 안정성과 비교하여 개선정도를 검토하였다.¹⁴⁾

Witepsol H15 기제의 경우 80°C 192시간까지 약물함량의 변화가 없었으며, PEG기제, PEG와 witepsol H15의 혼합기제에서의 시간에 따른 온도에 의한 함량 변화는 Fig. 1~2에 그림으로 나타내었다. 그림에 나타난 바와 같이 약물농도의 %대수치를 세로축에, 시간을 가로축에 취하여 그래프를 그렸을 때 직선이 되

므로 온도에 의한 분해는 보고된 연구들과²¹⁻²⁵⁾ 마찬가지로 일차 속도식을 따르는 일차반응으로서 온도의존성을 확인할 수 있었다.

80°C에서 PEG 기제와 혼합기제에서의 약물의 함량변화는 two phase로 초기 72시간까지는 천천히 분해되다가 후반에서는 분해 속도가 빨라져서 분해 속도 정수값이 커졌다.

예상되는 평균실온에서의 반응속도 정수를 구하여 안정성을 예측하는 데에는 반응속도 정수 k와 절대온도 T와의 관계를 설명하는 Arrhenius식이 유용하다.^{21,23)}

Arrhenius식으로부터 Ea를 구하면 PEG 기제에서 1675.15 kcal/mole, 혼합기제에서 787.63 kcal/mole였고, 20°C에서의 k값을 구해보면 PEG 기제에서 4.924×10⁻⁷ hr⁻¹, 혼합기제에서 5.307×10⁻⁵ hr⁻¹이었다(Table I). 따라서 안정성 실험의 결과는 약물이 80°C, 192시간까지 분해 되지 않은 witepsol H15에서 가장 안정하였고 T_{90%}의 값이 213,241시간인 PEG 기제에서 그 다음으로 안정하였으며 T_{90%}의 값이 1988시간인 혼합기제 순으로 안정하였다. 이것은 PGE₁의 분해가 수분에 의해서는 크게 영향을 받으나 수분을 함유하지 않는 기제에서는 어느 정도의 높은 온도에서도 안정함을 알 수 있으며 수용성 기제에서보다 지용성 기제에서 안정성이 더 좋았다는 보고¹⁵⁾와도 일치한다. 그러나 PEG 단일기제에서보다 혼합기제에서의 PGE₁의 안정성이 떨어지는

Table I - Activation energies and predicted stability of PGE₁ in PEG vehicle and mixture of vehicles in urinary suppositories at 20°C

	Ea (kcal/mole)	k (hr ⁻¹)	t _{1/2} (day)	T _{90%} (day)
pH 7.4 buffer solution	22.166	7.041×10 ⁻⁴	41.0	6.2
PEG	1676.15	4.924×10 ⁻⁷	58641.4	8885.1
Mixture vehicles	787.63	5.307×10 ⁻⁵	544.1	82.8

이유는 제조시 사용된 tween 80의 작용이라 생각되며, tween 80을 첨가함으로써 일어난 pH의 변화나 혹은 계면활성제의 직접적인 작용으로 인하여 PGE₁의 분해가 촉진되었다^{23,25}고 생각된다. 또한 PEG 1500 기체 자체에 어느 정도 수분을 함유하고 있음에도 불구하고 수용액에서보다 훨씬 안정한 것은 PEG 4000과 혼합되어 있는 고체상태로서 물의 활동도가 수용액에서보다 훨씬 떨어지기 때문이다.

방출시험

Witepsol H15, PEG, PEG와 witepsol의 혼합기체인 세 종류의 요도좌제를 방출실험한 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 세 기체 모두 초기 phase에 PGE₁의 전량이 빠른 속도로 방출되었으며 그 중에서도 혼합기체에서의 PGE₁의 방출속도가 제일 빨랐다. 이는 약물방출에 있어서 계면활성제의 종류와 농도가 방출의 양상에 영향을 미칠 수 있다는 것¹⁶을 감안할 때 혼합기체 내의 PEG와 witepsol H15를 혼합시키기 위해 사용한 tween 80의 영향이라고 생각된다.

요도 내에서의 환경과 *in vitro* 시험에서는 방출 조건이 많이 다르므로 방출결과가 일치하지는 않겠지만 PGE₁ 약물의 빠른 방출을 요구하는 점에 있어서 초기에 빨리 용출되어 나오는 결과는 바람직하다고 할 수 있다.

PEG 기체와 witepsol H15 기체는 체내에서 용출되는 기전이 다른데 PEG의 경우 체액에 의해 용해되고 witepsol H15의 경우는 체온에 의해 용융됨으로써 약물이 방출된다. 실제로 PEG 기체의 좌제를 25°C, 35°C 및 45°C의 각각 다른 온도에서 용출

실험했을 때 초기 방출 2분과 5분까지는 액의 온도가 높아질수록 빨리 용출되어 나왔으나 5분 이후는 비슷한 방출양상을 나타내었다. 이로 미루어 보아 PEG 기체의 경우 온도보다는 용출액에 의해 더 큰 영향을 받는다는 사실을 알 수 있다. 요도좌제의 medium인 뇨가 음식물의 종류나 생리적인 조건에 따라서 달라지므로 *in vivo*에서는 *in vitro* 실험에서의 결과와는 다른 양상을 보일 수도 있다. 실제로 witepsol H15 기체의 PGE₁ 좌제를 pH 5에서 실험한 결과 pH 7.4일 때보다 초기의 방출이 지연된 결과로 나타났다.

투과촉진시험

기체 조성 성분의 영향 - 약물의 투과정도는 약의 물리화학적 성질이나 사용한 투과촉진제의 종류나 농도에 따라서도 달라지지만 기체의 조성에 따라서도 투과양상이 달라진다. 따라서 기체에 의한 투과의 영향을 알아보기 위하여 witepsol기체, PEG 기체 및 PEG와 witepsol의 혼합기체의 피부투과도를 살펴보았다(Fig. 4). 또한 서로 다른 기체에 동일한 투과촉진제를 사용하였을 경우의 투과 그래프(Fig. 5~6)를 구한 결과 투과촉진제를 첨가하지 않았을 때는 혼합기체에서의 PGE₁의 투과량이 다른 기체에 비해 현저히 많았으나 5% oleic acid와 5% lauryl alcohol의 투과촉진제를 사용하였을 때는 결과가 예상과는 달리 PEG 기체에서 PGE₁의 투과가 훨씬 높게 나타났다. 그리고 witepsol과 혼합기체에서의 PGE₁의 투과정도는 비슷하였다. 이로 미루어 보아 순수하게 PEG와 witepsol의 기체의 조성의 영향으로 투과정도가 높아졌다고보다는 두 기체의 혼합을 위해 사용된 tween

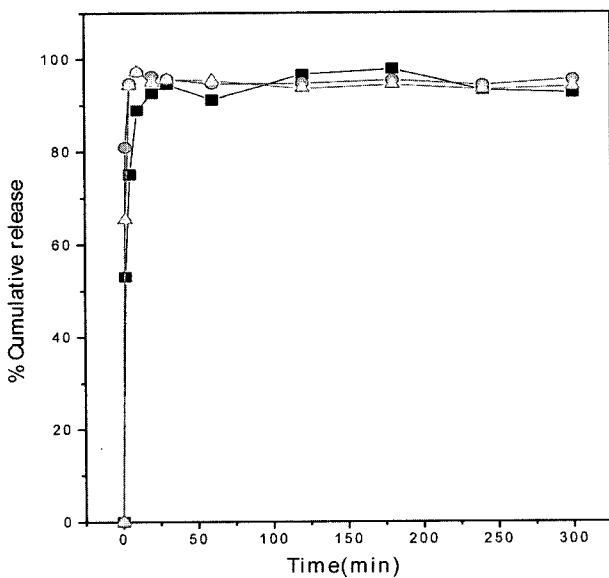


Fig. 3 - Release of PGE₁ from urinary suppositories containing different vehicles in phosphate buffer pH 7.4 at 37°C. Key : ■: witepsol (n=6), ▲: PEG (n=6), ●: the mixture of PEG and witepsol (n=6).

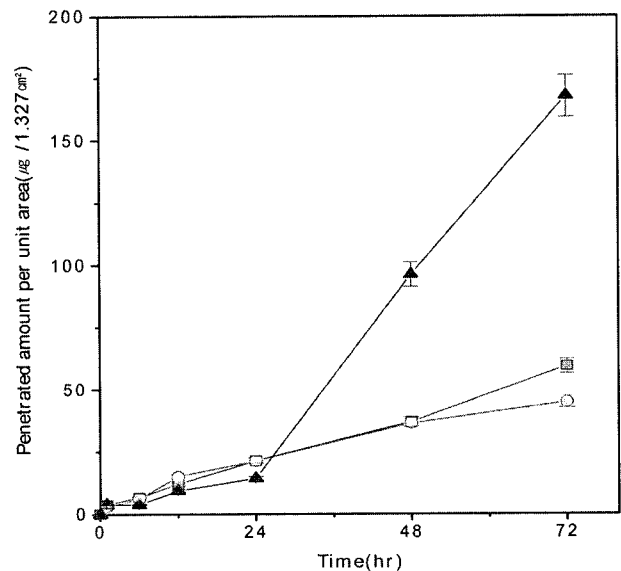


Fig. 4 - Comparison of PGE₁ penetration in different vehicles. The error bars represent the S.E.M. (standard error of the means). Key : ▲: the mixture of witepsol and PEG (n=6), ■: witepsol (n=7), ●: PEG (n=7).

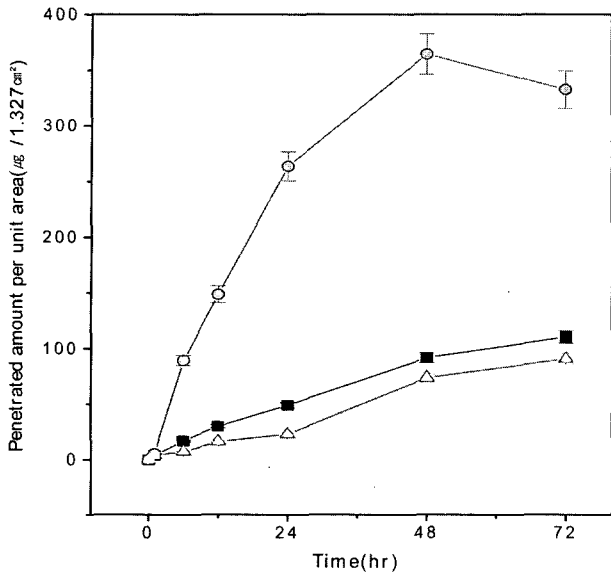


Fig. 5 - Comparison of PGE₁ penetration in the different vehicles : Lauryl alcohol 5%. The error bars represent the S.E.M. (standard error of the means). Key : ●: PEG (n=7), ■: witepsol (n=5), ▲: mixture vehicles (n=5).

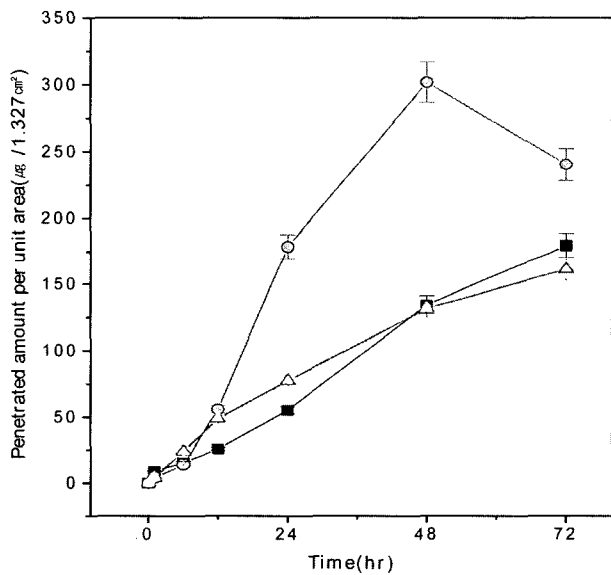


Fig. 6 - Comparison of PGE₁ penetration in different vehicles : Oleic acid 5%. The error bars represent the S.E.M. (standard error of the means). Key : ●: PEG (n=5), ■: witepsol (n=7), ▲: mixture vehicles (n=5).

80의 투과촉진에 의한 것임이 예상되고 이를 알아보기 위해 같은 농도의 tween 80을 첨가하여 투과시험을 했을 때 PEG 기제에서는 영향이 없었으나 witepsol에서는 투과촉진 효과가 나타났다. 결과적으로 순수하게 기제 조성에 의한 PGE₁의 투과의 영향은 크게 다르지 않았으나 같은 농도의 투과촉진제가 첨가되었을 경우에는 기제 조성에 따라 그 투과양상이 달라짐을 알 수 있

다. 5% oleic acid와 5% lauryl alcohol의 투과촉진제 모두 PEG 기제에서 투과촉진효과가 현저하였고 48시간 이후에는 투과량이 감소한 것으로 보아 pH 7.4 수용액에 투과된 PGE₁의 분해가 이루어졌음을 알 수 있다.

제제에 포함된 투과촉진제는 witepsol에서보다 수용성의 PEG 기제에서 PGE₁의 용해도를 증가시켰거나, 수분의 함량이 높은 PEG 기제에서 유동이 용이하여 투과촉진제가 더 큰 영향을 미칠 수 있었으리라 생각된다. 또한 PEG 기제에서의 수분에 의해 피부가 수화되는 효과에 의해서도 촉진효과가 나타난 것²⁶⁾으로 생각된다.

투과촉진제의 종류 및 농도의 영향 - 절제 흰쥐 피부를 통한 PGE₁의 투과에 사용된 투과 촉진제가 혼합기제에서의 lauryl alcohol을 제외하고는 모두 촉진효과를 나타내었다. 결과를 보면 witepsol 기제에서는 oleic acid가 lauryl alcohol보다 투과촉진효과가 컸으며, PEG 기제에서는 lauryl alcohol을 사용했을 때 투과촉진효과가 컸고 혼합기제에서는 lauryl alcohol이든 oleic acid든 투과촉진효과가 크지 않았다. 혼합기제 투과의 경우 계면활성제로 쓰인 tween 80에 의해 이미 투과촉진효과가 나타난 상태로 lauryl alcohol나 oleic acid를 가했을 때 현저한 투과촉진의 효과는 없었다. 오히려 lauryl alcohol의 경우에는 투과촉진제를 사용하지 않았던 혼합기제보다 오히려 투과도가 더 낮았다. 또한 witepsol 기제에서 사용된 oleic acid와 PEG 기제에서의 lauryl alcohol 모두, 농도 의존적으로 촉진효과를 나타내었는데 특히 PEG 기제에서 lauryl alcohol을 사용하였을 때 뛰어난 촉진효과를 보였다. Fig. 7~8은 PEG 기제와 witepsol 기제에서 같

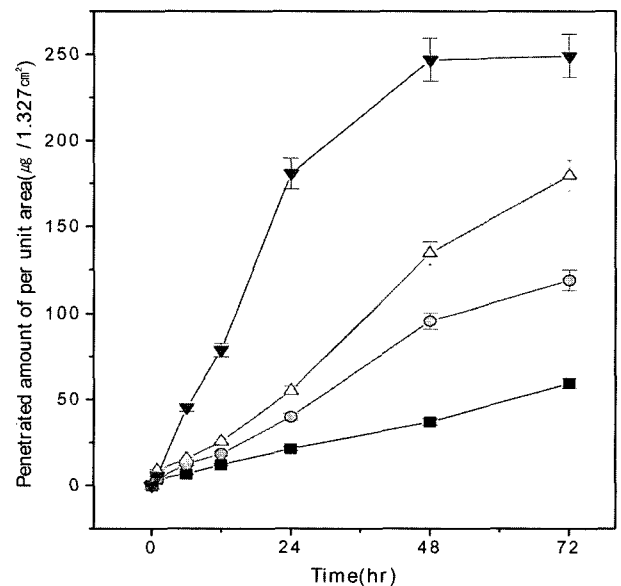


Fig. 7 - Effect of oleic acid concentration on PGE₁ penetration in witepsol vehicles. The error bars represent the S.E.M. (standard error of the means). Key : ▼: 10% (n=6), ▲: 5% (n=7), ●: 2.5% (n=5), ■: control (n=7).

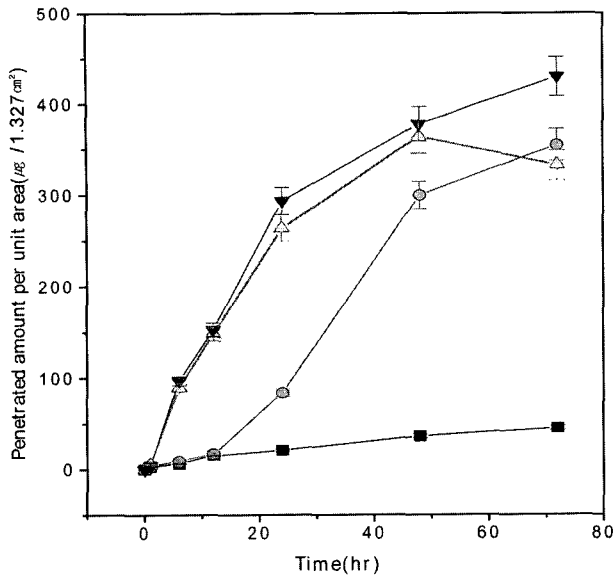


Fig. 8 - Effect of lauryl alcohol concentration on PGE₁ penetration in PEG vehicles. The error bars represent the S.E.M. (standard error of the means). Key : ▼: 10% (n=6), ▲: 5% (n=7), ●: 2.5% (n=5), ■: control (n=7).

은 종류의 투과촉진제를 농도를 달리했을 때의 PGE₁의 투과량에 대한 투과촉진제의 효과를 비교한 것이다.

시간을 X축으로, 단위 면적당 투과량을 Y축으로 한 그래프를 그려 그의 기울기로부터 Flux를 구하고, 그 때의 제제 중 약물 농도로 나누어 permeability coefficient(P_m)를 구하였다. 투과촉진제를 포함하지 않은 제제의 PGE₁의 flux를 1로 보았을 때 ER은 식(1)와 같이 구하였다.^{27,28)}

$$ER = \frac{\text{The PGE}_1 \text{ flux with enhancer}}{\text{The PGE}_1 \text{ flux without enhancer}} \quad (1)$$

투과촉진제의 종류 및 각각의 농도에 대한 permeability coefficient(P_m)와 enhancement ratio(ER)을 계산하여 Table II에 정리하였다.

Oleic acid의 경우 C₁₈ 사슬 가운데에 cis 이중결합이 꼬이게 되어 이것이 지질 구조내로 들어가면 구부러진 구조 때문에 각 질층의 지질을 혼란시키고 지질 유동화(lipid fluidization)와 지질 상 분리현상(lipid phase separation)을 일으키게 된다. 이렇게 하여 약물 투과도가 증대되는 것으로 설명하고 있다.^{17,28-30)} Lauryl alcohol의 투과 촉진효과는 각질층의 주요 구성 지방산 탄소사슬 C₁₆보다 더 짧은 지방산 사슬 C₁₂의 피부 도입으로 oleic acid와 유사하게 지질 혼란을 유도한 것이다.³¹⁾ 계면활성제의 경우에는 C₁₂ hydrophobic group이 분배계수와 monomer농도의 최적 균형을 맞춰주고, 투과촉진제로 작용시 대개 coil 상태인 open cyclohexane 구조로 작용하게 되는데 이러한 구조를 이루는 분자는 최소 C₁₂이며 분자량이 작을수록 막투과가 증대가 된다.³²⁾

Table II - Evaluations of Permeability coefficient & Enhancement ratio

Penetration enhancer	Permeability coefficient	Enhancement ratio
	(P _m =K · D) (mean value ± s.e.m) × 10 ⁻⁵	
PEG	0.493 ± 0.188	1
PEG+oleic acid 5%	5.9536 ± 1.438	11.95
PEG+lauryl alcohol 2.5%	4.571 ± 0.217	2.098
PEG+lauryl alcohol 5%	8.498 ± 1.667	17.06
PEG+lauryl alcohol 10%	8.924 ± 1.948	18.01
witepsol	0.766 ± 0.095	1
witepsol+lauryl alcohol 5%	0.976 ± 0.382	1.27
witepsol+oleic acid 2.5%	1.607 ± 0.182	2.10
witepsol+oleic acid 5%	2.651 ± 0.893	3.46
witepsol+oleic acid 10%	4.244 ± 1.113	5.54
mixture (PEG+witepsol)	1.774 ± 0.382	1
mixture+oleic acid 5%	1.426 ± 0.571	0.804
mixture+lauryl alcohol 5%	0.889 ± 0.287	0.501

는 가설로도 lauryl alcohol의 촉진효과를 설명할 수 있다.

대부분의 약물의 경우에는 oleic acid 첨가시 촉진효과가 더 우수했으나 PGE₁의 경우에는 lauryl alcohol에서 더 촉진효과가 큰 것으로 나타났다. 이것은 투과촉진제의 적당한 alkyl chain의 길이가 약 C₁₂라는 보고와 일치하며³²⁾ 각질층에 대한 PGE₁의 용해도가 oleic acid에 의한 것 보다 lauryl alcohol에 의해 더 커져 분배계수가 커지기 때문일 것이라고 생각된다.

결론

1. 수분에 매우 불안정한 약물인 PGE₁의 안정성을 개선하고 작용부위에서의 빠른 흡수와 제제 사용의 편리성을 고려하여 PEG 기제, witepsol 기제, PEG와 witepsol의 혼합기제의 세 종류의 기제로 요도좌제를 제조하였다.
2. 이 세 가지 기제에서의 PGE₁ 요도좌제의 안정성을 평가하기 위하여 가속안정성 실험을 하였고 그 결과 지용성 기제인 witepsol에서의 PGE₁은 80°C, 192시간까지 함량의 변화가 없었으며 PEG 기제에서의 PGE₁의 유효기간이 88,851일, 혼합기제에서 82.8일로 나타나서 수분의 함량이 가장 적은 witepsol에서의 안정성이 가장 뛰어났고 PEG 기제, 혼합기제 순서로 안정했다.
3. 또한 세 가지 기제에서 패들법으로 방출시험한 결과 단위제제의 절반량이 되는데 걸리는 시간은 혼합기제에서 0.834분, PEG 기제에서 0.858분, witepsol에서 1.037분으로 혼합기제에서의 방출속도가 가장 빨랐으나 세 기제에서 모두 대체적으로 초기 phase에 빠른 속도로 용출되었다.
4. 절제 흰쥐 피부를 사용한 PGE₁의 투과시험에 있어서 세 가지 기제 중 혼합기제에서의 PGE₁의 투과가 가장 우수했으나 투과촉진제를 사용했을 때는 투과개선 효과가 크게 나타나지 않았

다. 반면 witepsol 기제에서는 oleic acid를 사용하였을 때 PGE₁의 투과촉진효과가 컸으며 특히 PEG 기제에서 lauryl alcohol을 사용하였을 때 현저한 투과촉진효과를 관찰할 수 있었으며 두 기제에서 모두, 투과촉진제의 농도 의존적으로 투과가 증가하였다.

5. 이로써 요도좌제에서의 PGE₁의 안정성이 개선되었고, PGE₁의 투과흡수는 기제의 조성을 변화시키거나 투과촉진제를 이용하여 개선될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 이화여자대학교 약학대학 약학연구소 연구비로 수행되었으며 지원에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Montorsi, F., Guazzoni, G., Rigatti, P. and Pozza, G. : Pharmacological management of erectile dysfunction. *Drugs* **50**, 465 (1995).
- 2) Goldschalk, M. F., Chen, J., Katz, P. G. and Mulligan, T. : Treatment of erectile failure with prostaglandin E₁ : a double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *J. Urology* **151**, 1530 (1994).
- 3) Martinez-Pineiro, L. M., Tello, J. L., Alonso Dorrego, J. M., Cisneros, J., Cuervo, E. and Martinez-Pineiro, J. A. : Preliminary results of a comparative study with intracavernous sodium nitroprusside and prostaglandin E₁ in patients with erectile dysfunction. *J. Urology* **153**, 1487 (1995).
- 4) Chen, J., Goldschalk, M., Katz, P. G. and Mulligan, T. : The lowest effective dose of prostaglandin E₁ as treatment for erectile dysfunction. *J. Urology* **153**, 80 (1995).
- 5) Prost, H., Review Article : The nationale for prostaglandin E₁ in erectile failure: a survey of worldwide experience. *J. Urol.* **155**, 802 (1996).
- 6) Montague, D. K. *et al.* : Clinical guidelines panel on erectile function: summary report on the treatment of organic erectile dysfunction. *J. Urol.* **156**, 2007 (1996).
- 7) Foldvari, M., Oguejiofor, C. J. N., Wilson, T. W., Afridi, S. K. and Kudel, T. A. : Transcutaneous delivery of prostaglandin E₁ : *in vitro* and laser doppler flowmetry study. *J. Pharm. Sci.* **87**, 721 (1998).
- 8) Kim, E. D. and Macvary, K. T. : Topical prostaglandin E₁ for the treatment of erectile dysfunction. *J. Urology* **153**, 1828 (1995).
- 9) Mizushima, Y. : Lipo-prostaglandin preparations. *Prostagl. Leukotr. Essent. Fatty Acids* **42**, 1 (1991).
- 10) Lakin, M. M., Montague, D. K., Medendorps, V. B. and Schover, L. R. : Intracavernous Injection therapy : analysis of results and complications. *J. Urol.* **143**, 1138 (1990).

- 11) Linet, O. I. and Ogrninc, F. G. : Efficiency and safety of intracavernous alprostadil in men with erectile dysfunction. *The New Engl. J. Med.* **334**, 873 (1996).
- 12) Waldhauser, M. and Schramek, P. : Efficiency and side effect of prostaglandin E₁ in the treatment of erectile dysfunction. *J. Urol.* **140**, 525- (1998).
- 13) Harin, P. A., Wayne, J. G. and Fran, E. K. : Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral Alprostadil. *The New Eng. J. Med.* **336**, 1 (1997).
- 14) 유도라 : 반고형 외용제제에서의 PGE₁의 안정화 및 투과촉진에 관한 연구. 이화여자대학교 대학원 석사학위 청구논문(1998).
- 15) Yamamura, K. : High-performance liquid chromatographic assay prostaglandin E₁ in various ointment vehicles. *J. Control. Rel.*, **303**, 165 (1984).
- 15) Shulman, N. H. and Fyfe, R. K. : Shelf-life determination of prostaglandin E₁ injections. *J. Clin. Pharm. The.* **20**, 41 (1995).
- 16) Blaey, C. J. and Fokkens, J. G. : Drug release from suppositories. *Pharmaceutical Res.* (1985).
- 17) Sloan, K. B., Siver, K. G. and Koch, S. A. M. : The effect of vehicle on the diffusion of salicylic acid through hairless mouse skin. *J. Pharm. Sci.* **75**, 744 (1986).
- 18) Jain, G. K., Kaul, J. L. and Agrawal, S. S. : *In vitro* transdermal delivery of atenolol using mouse and guinea pig. *Indian J. Exp. Biol.* **31**, 691 (1993).
- 19) Ghosh, T. K., Gokhale, R. D. and Chiao, C. S. : *In-vitro* assessment of a matrix system of levobunolol. *J. Pharm. Pharmacol.* **44**, 512 (1992).
- 20) Jain, G. K. and Agrawal, S. S. : *In vitro* percutaneous absorption of verapamil. *Indian J. Exp. Biol.* **34**, 475 (1996).
- 21) Shulman, N. H. and Fyfe, R. K. : Shelf-life determination of prostaglandin E₁ injections. *J. Clin. Pharm. The.* **20**, 41 (1995).
- 22) Monkhouse, D. C., CampenL, V. and Aguiar, A. J. : Kinetics of dehydration and isomerization of prostaglandins E₁ and E₂. *J. Pharm. Sci.* **62**, 576 (1973).
- 23) Stehle, R. G. and Oesterling, T. O. : Stability of prostaglandin E₁ and dinoprostone (prostaglandin E₂) under strongly acidic and basic conditions. *J. Pharm. Sci.* **66**(11), 1590 (1977).
- 24) Younger, E. W. and Szabo, R. M. : The stability of prostaglandin E₁ in dilute physiological solution at 37 degrees C. *Prostaglandins* **31**(5), 923 (1986).
- 25) Teagarden, D. L., Anderson, B. D. and Petre, W. J. : Dehydration kinetics of prostaglandin E₁ in a lipid emulsion. *Pharm. Res.* **6**, 210 (1989).
- 26) Barry, B. W. : Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J. Control. Rel.* **6**, 85 (1987).
- 27) Singh, S. K., Durrani, M. J., Reddy, I. K. and Khan, M. A. : Effect of permeation enhancers on the release of ketoprofen through transdermal drug delivery systems. *Pharmazie.* **51**, 741 (1996).

- 28) Hanif, R. M., Qineng, P. and Zhan, G. : Penetration enhancing effect of tetrahydrogeraniol on the percutaneous absorption of 5-fluorouracil from gels in excised rat skin. *J. Control Release* **55**, 297 (1998).
- 29) Green, P. G., Guy, R. H. and Hadgraft, J. : *In vitro* and *in vivo* enhancement of skin permeation with oleic and lauric acids. *Int. J. Pharm.* **48**, 103 (1988).
- 30) Naik, A. L., Pechtold, A. R. M., Potts, R. O. and Guy, R. H. : Mechanism of oleic acid-induced skin penetration enhancement *in vivo* in humans. *J. Control. Rel.* **37**, 299 (1995).
- 31) Elias, P. M. : Epidermal lipids, barrier function and desquamation. *J. Invest. Dermatol.* **80**, Suppl., 44 (1983).
- 32) Bhatt, P. P., Rytting, J. H., and Topp, E. M. : Influence of Azone? and lauryl alcohol on the transport of acetaminophen and ibuprofen through shed snake skin. *Int. J. Pharm.*, **72**, 219 (1991).