

## 프로스타글란딘 E<sub>1</sub>의 안정성 및 경피흡수

신동숙 · 오승열†

숙명여자대학교 약학대학  
(1999년 10월 26일 접수)

## Stability and Percutaneous Transport of Prostaglandin E<sub>1</sub>

Dong-suk Shin and Seung-youll Oh†

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea  
(Received October 26, 1999)

**ABSTRACT**—We have studied the stability and transdermal flux of prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) from various donor solutions through hairless mouse skin. Stability in HEPES buffer or in propylene glycol (PG) solution where enhancer (oleic acid (OA), propylene glycol monolaurate (PGML), transcutol (TC), ethanol (EtOH)) is dissolved was investigated. PGE<sub>1</sub> was not stable in HEPES buffer. The concentration of PGE<sub>1</sub> decreased continuously for 7 days, and the degradation rate constant was 0.0028 h<sup>-1</sup>, assuming first order reaction. The effect of current or penetration enhancer on the degradation was minimal. Percutaneous transport from HEPES buffer by passive or iontophoretic delivery without enhancer was close to nil. When OA or PGML was used together with PG, both passive and iontophoretic flux increased. PGML showed better enhancing effect than OA. Flux by cathodal delivery was about 2 times larger than that by passive delivery. Flux by anodal delivery was lower than that by passive delivery. TC and EtOH also increased the transdermal flux, but the effect was not as good as that observed when OA or PGML was used. These stability and flux data provide important information on how to formulate the patch, which will be the next step of this work, and on the polarity of current to use during iontophoresis.

**Keywords** – Iontophoresis, Enhancer, Stability, Prostaglandin E<sub>1</sub>, Transdermal flux

Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)은 peripheral vasodilation과 platelet aggregating inhibition<sup>1)</sup>을 일으키는 약물로서 주로 말초순환장애, 협심증, 창상치료, 천식, 위장관궤양 및 발기부전 치료제로 사용되고 있으며 경구, 정맥주사, 구강 점막, 경피, 설하 등의 경로를 통한 다양한 제형이 연구되어졌다.<sup>2,3)</sup> 특히 강한 혈관확장작용이 있어 발기부전치료 및 개선에 많이 응용되어 왔다. 현재 발기부전치료제로 시판되고 있는 제형으로는 Upjohn사의 Caverject™ 및 Vivus사의 Muse™가 있다. Caverject는 약물을 직접 erectile tissue에 투여하는 intracavernous 주사제로 다른 투여 방법에 비해 현재 가장 확립된 발기부전 치료 방법이며 이러한 치료에 의해 약 30%의 환자들이 정상 발기기능을 회복했다는 보고가 있다.<sup>4)</sup> 그러나 이 방법은 약물 투여 시 self-injection의 두려움과 통증 때문에 치료 환자의 50%가 치료를 포기하고 있다.<sup>5)</sup> 또한 주사에 의한 투여 시 자주 발생하는 부작용의 하나로 지속적인 발기 및 이로운 통증을 들 수 있다. 한편 Vivus사의 Muse는 요도

삽입제제인데 이것도 역시 투여 시에 urethral burning pain과 dysuria (배뇨곤란)가 있어서 환자들이 사용하기를 기피하고 있는 실정이다.<sup>6)</sup> 이러한 단점을 극복하기 위해서는 경구투여나 경피흡수 제형과 같은 noninvasive한 투여방법의 개발이 필요하다. GE<sub>1</sub>의 경우 약물이 쉽게 dehydration되어 다른 유도체 (PGA<sub>1</sub>, PGB<sub>1</sub>)로 변하기 때문에<sup>7)</sup> 경구투여가 불가능하며 국소적인 약효가 요구되기 때문에 경피흡수 제형이 보다 적합한 제형으로 생각된다. 본 연구에서는 PGE<sub>1</sub>의 패취를 제조하기 전에 여러 피부투과촉진제, 전류의 적용 및 전류의 polarity가 약물의 피부 투과에 미치는 영향을 조사하였다. 또한 PGE<sub>1</sub>의 안정성은 온도,<sup>8)</sup> 산·염기<sup>9)</sup> 및 사용하는 buffer<sup>10)</sup>의 종류 등에 의해 영향을 받기 때문에 본 연구에서도 HEPES buffer 및 피부투과촉진제를 함유한 PG 용액 내에서의 약물의 안정성에 대한 연구를 실시하였으며 전류적용 및 피부와의 접촉이 약물의 분해에 미치는 영향도 조사하였다. 이러한 연구 결과는 본 연구의 다음 단계인 PGE<sub>1</sub> 패취의 조성, 피부투과촉진제 선택 및 전류적용조건 결정에 기초 자료를 제공하게 될 것이다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)710-9563, E-mail : syoh@Sdic.sookmyunh.ac.kr

## 실험방법

### 시약 및 기기

PGE<sub>1</sub>은 미국 CASCADE사 제품을 구입하여 사용하였고, 피부투과촉진제로 propylene glycol (PG, 덕산화학), Transcutol (TG, Gattefosse', 프랑스), ethanol (EtOH, 덕산화학), oleic acid (OA, 일본 Junsei) 및 propylene glycol mono-laurate (PGML)를 각각 구입하여 사용하였으며 buffer 제조에 사용된 HEPES (N-[2-hydroxy-ethyl]-piperazine-n'-12-ethane sulfonic acid)는 Aldrich사로부터 구입하여 사용하였다. Diffusion cell은 donor chamber 및 receptor chamber의 부피가 최소 (1 ml)가 되도록 제작하였다 (유일과학, 부산). Donor 및 receptor cell 용액의 stirring 목적으로는 multi-stirrer (Varimag사, Electronicruhrer Poly 15)를 사용하였고 실험기간 중의 온도는 항온조절이 가능한 incubator (Jeio Tech, SI-900, 안산)를 사용하였다. DC power supply로는 PT70-10 MDC (Power Tech사, 안산)를 사용하였다. Ag/AgCl 전극은 Ag wire를 AgCl액에 dipping하여 coating하는 방법으로 제조하였다. Skin은 hairless mouse (female, 8-12주의 whole skin)를 사용하였으며 HPLC system<sup>11)</sup>으로는 Shimadzu CBM-10A system과 SIL-10A auto injector가 사용되었고, 칼럼으로는 Waters사의  $\mu$ Bondapak C<sub>18</sub> (3.9×300 mm)를 사용하였다.

### 약물의 안정성

폐취에 사용될 수 있는 여러 조건에서 약물의 안정성을 조사하였다. 먼저 실험기간 (24 시간) 동안 약물이 donor 용액 (HEPES buffer)에서 어느정도 분해되는지를 알기 위해 약물 자체의 HEPES buffer 내에서의 안정성을 조사하였다. PGE<sub>1</sub>을 HEPES (pH 7.4) 용액에 녹여 36.5°C incubator에서 7일간 약물용액의 농도 변화를 조사하였다. 전류의 흐름도 약물의 분해에 영향을 미칠 수 있기 때문에 전류의 약물 분해에 미치는 영향도 조사하였다. PGE<sub>1</sub>용액 1 ml에 0.1 mA, 0.2 mA 및 0.3 mA의 전류를 흐르게 하고 36.5°C incubator에서 24 시간 동안 조사하였다. 피부의 진피층의 효소에 의한 약물분해는 side-by-side 확산 cell에 갓 적출된 피부를 장착하고 시간별로 receptor 층의 약물의 농도변화를 조사하였다. 한편 투과 증진제 (PGML, OA, EtOH, TC)가 10% 녹아있는 PG 용액의 약물분해에 미치는 영향도 24 시간 동안 조사하였다.

### 약물 용액으로부터의 flux 연구

HEPES buffer (pH 7.4)에 PGE<sub>1</sub>을 농도가 0.5 mg/ml이

되도록 녹여서 donor 용액으로 사용하였으며 receptor 용액으로는 약물이 없는 HEPES buffer(pH 7.4)를 사용하였다. Side-by-side diffusion cell 두 개 사이에 hairless mouse의 피부를 놓고 clamp로 고정시킨 후 buffer를 채우고 전극을 각 chamber에 넣어 24 시간 동안 iontophoresis (0.2 mA/cm<sup>2</sup>)를 실시하였다. 한편 여러 피부투과촉진제의 피부투과도 증진효과에 대한 연구는 PG에 TC, OA, EtOH 또는 PGML을 10% (w/w) 녹인 용액에 약물을 녹여 1 mg/ml의 농도로 만든 다음 이 용액 1 ml와 HEPES buffer 0.2 ml를 donor cell에 함께 넣어주고 실험하였다. PGE<sub>1</sub>의 passive 및 iontophoresis에 의한 flux를 조사 비교하였으며 donor chamber에 양극 전극을 넣은 경우 (anodal delivery)와 음극을 넣은 경우 (cathodal delivery)의 flux도 비교해 보았다. 모든 data는 평균값±표준편차로 하여 나타내었다. 필요할 경우 tail은 단측분포로 검정의 종류는 쌍으로 지정하여 Student's t-test를 실시하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의성 있는 차이가 있다고 판정하였다.

## 결과 및 고찰

### 약물의 안정성

**Buffer의 영향** - 일정량의 PGE<sub>1</sub>을 HEPES용액에 녹여 36.5°C의 incubator 안에서 7일간 약물용액의 농도 변화를 조사하였는데 시간이 지날수록 약물 농도는 감소하였으며, 1차 반응에 의한 분해를 가정할 때 그 속도 상수 k는 0.00209 h<sup>-1</sup>이었다 (Figure 1). 용액을 이용한 피부투과 실험을 하는 시간 (최대 24시간) 동안의 약물 분해는 5% 이하임을 알 수 있어 donor chamber의 약물농도 감소는 대부분 피부투과에 의한 것임을 알 수 있다.

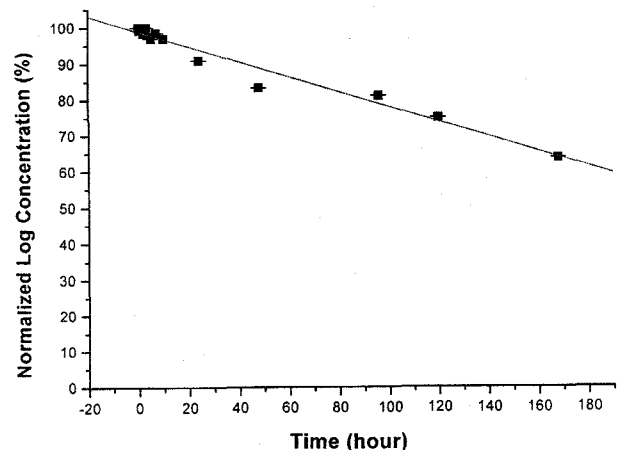
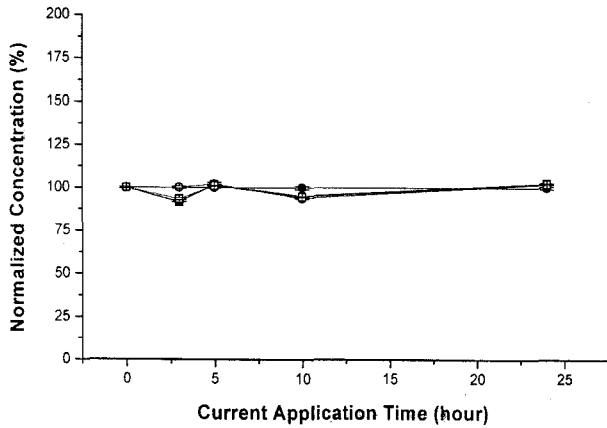


Figure 1—Chemical stability of PGE<sub>1</sub> in HEPES buffer at 36.5°C. Data represents mean±S.D. on n=3 samples.

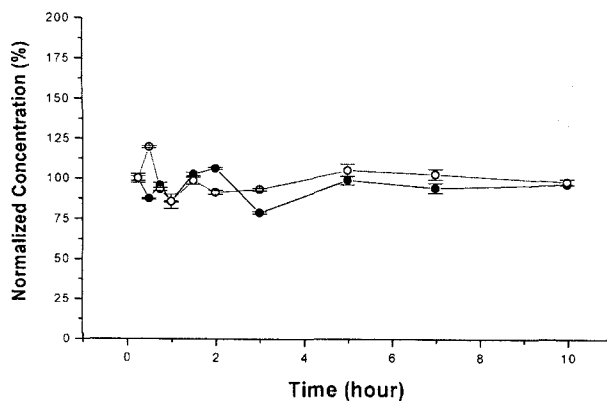


**Figure 2**—Effect of current application on the stability of PGE<sub>1</sub> in HEPES buffer at 36.5°C. Data represents mean±S.D. on n=3 samples. Key : ● ; control, ○ ; 100µA, ■ ; 200µA, □ ; 300µA.

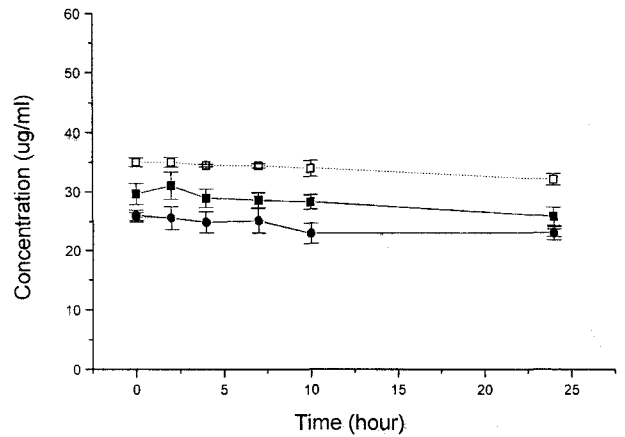
**전류의 영향** - Figure 2는 전류의 약물분해에 미치는 영향을 보여주는데 36.5°C에서 24 시간 동안 여러 세기의 전류 흐름에 따른 약물분해가 전류를 흐르지 않았을 때와 유사한 양상을 보여 전류에 의한 약물분해는 일어나지 않았음을 알았다.

**피부와의 접촉에 의한 분해** : 피부의 각질층과 진피층의 효소나 화합물에 의한 약물의 분해는 36.5°C에서 diffusion cell에 갓 적출된 피부를 진피 또는 각질층이 HEPES buffer와 접촉하도록 올려놓고 HEPES buffer 내 약물의 농도변화를 시간에 따라 조사하였다. 12시간 동안 피부와의 접촉에 의한 약물의 분해는 없었다 (Figure 3).

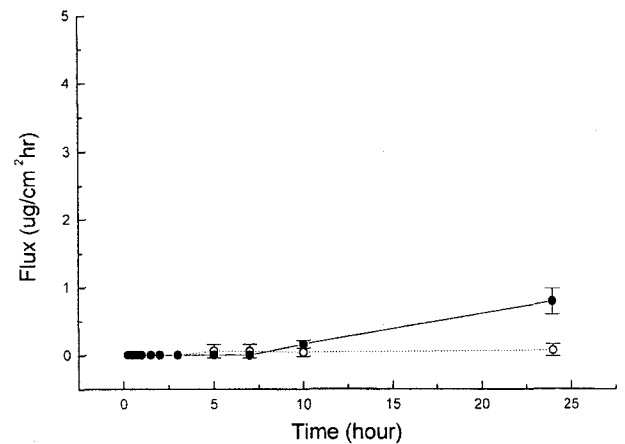
**피부투과촉진제가 함유된 PG 용액에서의 안정성** : 투과촉진제 (PGML, OA, EtOH, TC)가 10%녹아있는 PG 용액 (36.5°C)에서 24 시간 동안 약물의 농도변화를 조사하였는데 전류의 흐름 및 그 강도에 따른 약물의 분해는 매우 작았다 (Figure 4).



**Figure 3**—Effect of skin contact on the stability of PGE<sub>1</sub> in HEPES buffer at 36.5°C. Data represents mean±S.D. on n=3 samples. Key : ● ; stratum corneum side, ○ ; skin dermal side.



**Figure 4**—Effect of enhancers on the stability of PGE<sub>1</sub> in PG at 36.5°C. Data represents mean±S.D. on n=3 samples. Key : ● ; TC, ○ ; PGML, ■ ; EtOH, □ ; OA.

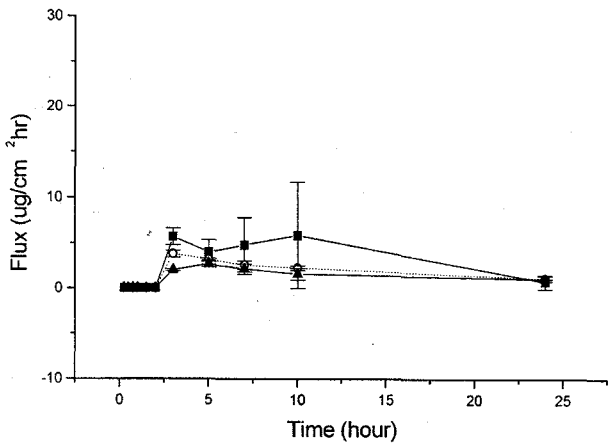


**Figure 5**—Percutaneous transport of PGE<sub>1</sub> from 0.5 mg/ml HEPES solution through the hairless mouse skin at 36.5°C. Data represents mean±S.D. on n=3 samples. Iontophoretic flux was similar to passive flux. Key : ● ; cathode, ○ ; passive.

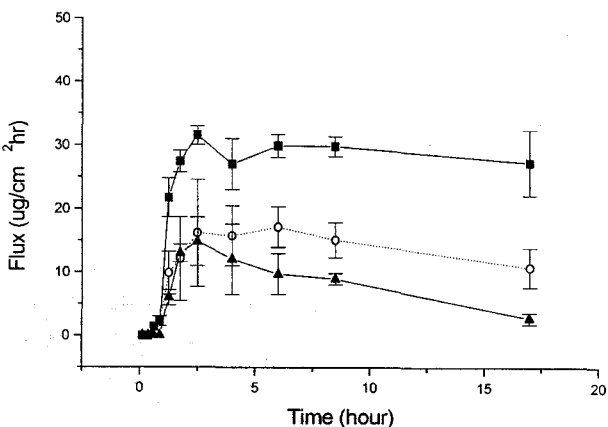
**약물 용액으로부터의 flux 연구**

**Buffer 용액으로부터의 flux** : Figure 5는 PGE<sub>1</sub>이 500 µg/ml 녹아있는 HEPES buffer 용액으로부터 hairless mouse의 피부를 통한 PGE<sub>1</sub>의 투과를 보여준다. 단순확산 (passive)인 경우 flux는 거의 없었으며 iontophoresis의 경우에 10시간 이후에 약간의 flux (약 1-2 µg/cm<sup>2</sup>·hr)가 관찰되었으나 본 약물의 용도를 생각해 볼 때 짧은 시간에 피부투과가 일어나야만 하므로 피부투과촉진제를 사용하여야 함을 알려주고 있다.

**PG, TC 및 EtOH의 flux에 미치는 영향** : 약물 (농도 1 mg/ml), HEPES buffer (농도 10% w/w) 및 TC 또는 EtOH (농도 10% w/w)가 녹아있는 PG 용액 (36.5°C)으로부터 hairless mouse의 피부를 통한 PGE<sub>1</sub>의 flux를 24시간 동안 조사하였는데 그 결과가 Figure 6에 나타나 있다. 두



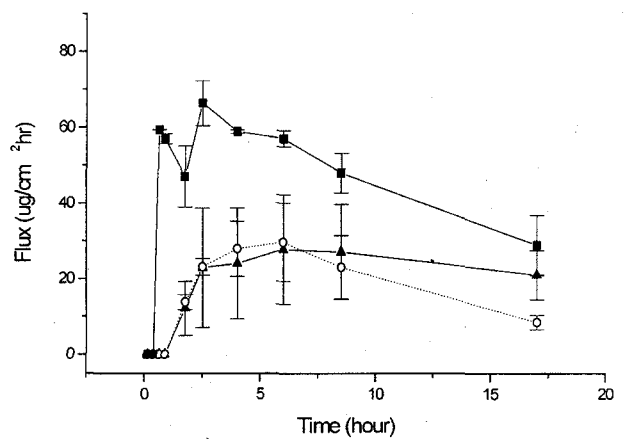
**Figure 6**—Effect of EtOH, TC and PG on the transport of PGE<sub>1</sub> from PG solution (1 mg/ml) through the hairless mouse skin at 36.5°C. Data represents mean±S.D. on n=3 samples. Key : ○ ; TC, ■ ; EtOH, ▲ ; PG.



**Figure 7**—Effect of OA on the transport of PGE<sub>1</sub> from PG solution (1 mg/ml) through the hairless mouse skin at 36.5°C. Data represents mean±S.D. on n=3 samples. Cathodal delivery was significantly different from anodal and passive delivery (p<0.01). Key : ○ ; passive, ■ ; cathode, ▲ ; anode.

경우 모두 약 5-6  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{hr}$ 의 maximum flux를 보였으며 피부투과촉진제가 없었을 때 (Figure 5)에 비해 2-3배의 flux 증가효과를 나타냈다.

OA의 flux에 미치는 영향 : 약물 (농도 1 mg/ml), HEPES buffer (농도 10% w/w) 및 OA (농도 10% w/w)가 녹아있는 PG 용액 (36.5°C)으로부터 hairless mouse의 피부를 통한 PGE<sub>1</sub>의 flux를 24시간 동안 조사하였는데 그 결과가 Figure 7에 나타나있다. Passive의 경우 flux는 서서히 증가하여 약 3시간 후에 최대치에 도달하였으며 그 크기는 약 15  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{hr}$ 였다. Iontophoresis의 경우 donor 쪽에 양극 전극을 넣은 경우 (anodal delivery)와 음극을 넣은 경우 (cathodal delivery)를 조사하였는데 cathodal delivery의 경우 passive보다 2배 이상의 flux 증가가 관찰되었다. Cathodal



**Figure 8**—Effect of PGML on the transport of PGE<sub>1</sub> from PG solution (1 mg/ml) through the hairless mouse skin at 36.5°C. Data represents mean±S.D. on n=3 samples. Cathodal delivery was significantly different from anodal and passive delivery (p<0.01). Key : ○ ; passive, ■ ; cathode, ▲ ; anode.

delivery의 경우 steady-state에 도달하는 시간은 약 3시간으로 그 크기는 약 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{hr}$ 였다. 한편 anodal delivery의 경우 처음 3시간 동안에는 flux가 passive 경우와 비슷했으나 그 후로는 오히려 passive 경우보다 감소하였다. anodal delivery와 cathodal delivery의 차이는 약물의 이온화 (즉 PGE<sub>1</sub>이 해리하면 음의 전하를 갖게됨)에 의한 것으로 생각된다. 한편 이 결과는 OA의 flux 증진효과가 TC나 EtOH에 비해 월등히 우수함을 알려준다.

PGML의 flux에 미치는 영향 : 약물 (농도 1 mg/ml), HE PES buffer (농도 10% w/w) 및 PGML (농도 10% w/w)이 녹아있는 PG 용액 (36.5°C)으로부터 PGE<sub>1</sub>의 flux를 24시간 동안 조사하였는데 그 결과가 Figure 8에 나타나있다. Passive의 경우 flux는 서서히 증가하여 약 7시간 후에 steady-state 값에 도달하였고 그 값은 약 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{hr}$ 으로 OA를 사용하였을 때 보다 약 2배의 증가를 보였다. Cathodal delivery의 경우 passive보다 약 2배의 flux 증가 (약 60  $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{hr}$ )가 관찰되었으며 약 3시간 후 최대의 flux 값에 도달하였고 그 후 서서히 감소하였다. 한편 anodal delivery의 경우 OA의 경우와 매우 유사한 패턴을 보였는데 처음 7시간 동안에는 flux가 passive 경우와 비슷했으나 그 후로는 오히려 passive 경우보다 감소하였다. 이 결과는 PGML이 OA보다 PGE<sub>1</sub>의 피부투과에 더 우수한 피부투과 촉진제임을 나타내고 있다.

이상의 결과들은 가장 적절한 약물투여조건을 선택하는데 중요한 자료를 제공하고 있다. 먼저 약물은 buffer 내에서는 쉽게 분해 ( $k=0.00209 \text{ h}^{-1}$ )되나 유기용매 내에서는 매우 느리게 분해됨을 알았으며 피부접촉이나 전류의 흐름에 의해서 거의 영향을 받지 않음을 알았다. 패취로부터의 약물전

달은 cathodal deliery에 의해 이루어져야 하며 피부투과촉진제로는 PGML이 OA보다 우수함을 알았다.

## 결 론

본 연구에서는 PGE<sub>1</sub>을 함유하는 용액 내 약물의 안정성 및 피부투과촉진제 (PGML 및 OA)가 flux에 미치는 영향을 연구하였다. 연구 결과 약물은 여러 조건 (buffer, 전류적용, 피부와의 접촉, 여러 피부투과촉진제가 함유된 PG 용액)에서 실험기간 (12-24시간) 동안 분해가 매우 미미함을 알았다. 피부를 통한 약물의 투과는 피부투과촉진제를 사용하지 않았을 때 passive 및 iontophoresis 경우 모두 매우 낮았으며 PGML 또는 OA를 함유한 PG 용액을 사용하였을 때 큰 증가를 나타냄을 알았다. 본 연구 결과는 PGE<sub>1</sub>의 경피패취 제조 시 그 조성의 선택에 중요한 지식을 제공하고 있다.

## 감사의 말씀

이 연구는 보건복지부 보건의료기술연구개발사업 (HMP-97-D-2-0008) 연구비로 수행되었습니다.

## 문 헌

1) M. Wiese, H.P Cordes, H. Chi, J.K. Seydel, T. Backensfel and B.W. Muller, Interaction of prostaglandin E<sub>1</sub> with  $\alpha$ -cyclo-

- dextrin in aqueous systems : stability of the inclusion complex, *American Pharmaceutical Association*, **80**, 153-156 (1991).
- 2) H. Wendel and F.J. Braun, Transdermal prostaglandin composition, *US Patent*, 5,380,760 (1995).
- 3) M.J.N.C. Keirse, Therapeutic uses of prostaglandins, *Bailliere's Clin. Obstet. Gynaecol.*, **6**, 787-808 (1992).
- 4) H. Gunjior, I. Ono, T. Tateshita and F. Kaneko, Clinical effectiveness of ointment containing prostaglandin E<sub>1</sub> for wounds, *Burns*, **22**, 399 (1996).
- 5) E.D. Kim and K. Mcvary, Topical prostaglandin E<sub>1</sub> for a treatment of erectile dysfunction, *J. Urology*, **153**, 1828-1830 (1995).
- 6) H.S Chiang, Y.H. Kao and M.T. Sheu, Papaverin and prostaglandin E<sub>1</sub> gel application for impotence, *Ann. Acad. Med.*, **24**, 767-769 (1995).
- 7) K.C. Lee and P.P. Dceluca, Simultaneous determination of prostaglandin E<sub>1</sub>, A<sub>1</sub> and B<sub>1</sub>, for the kinetic studies of prostaglandin E<sub>1</sub> in solution, *J. Chromatogr.*, **555**, 73-80 (1991).
- 8) N.H. Shulman and R.K. Fyfe, Shelf-life dtermination of PGE<sub>1</sub> injections, *J. Clin. Pharm. Therapeutics*, **20**, 41-44 (1995).
- 9) R.G. Stehle, T.O. Oesterling, Stability of prostaglandin E<sub>1</sub> and Dinoprostone (prostaglandin E<sub>2</sub>) under strongly acidic and basic conditions, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1590-1595 (1977).
- 10) E.W. Yonuger and R.M. Szabo, The stability of prostaglandin E<sub>1</sub> in dilute physiological solution at 37°C, *Prostaglandins*, **31**, 923-927 (1986).
- 11) K. Yamamura, J. Yamada and T. Yotsuyanagi, High-performance liquid chromatographic assay for prostaglandin E<sub>1</sub> in various ointment vehicles: separation and stability testing, *J. Chromatogr.*, **303**, 165-172 (1984).