

좌제기제가 아스피린 좌제의 생체내이용율에 미치는 영향

김용현·이진환·최준식[†]

조선대학교 약학대학
(1988년 4월 21일 접수)

Effects of Suppository Bases on Bioavailability of Aspirin Suppositories

Yong Hyun Kim, Jin Hwan Lee and Jun Shik Choi[†]

College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

(Received April 21, 1988)

The influence of different suppository bases on the dissolution, and the bioavailability of aspirin suppositories in rabbits and humans was investigated using Witepsol H15 (WIT), WIT-Tween 80 (TWE), WIT-sodium lauryl sulfate (SLS), polyethylene glycol (PEG), hollow WIT (WIT-HOLL) and capsule incorporated into WIT (WIT-CAP). The results obtained were as follows: 1) Dissolution rates of aspirin suppositories with different bases in distilled water were faster in the order of WIT-TWE > WIT-SLS > PEG > WIT-HOLL > WIT > WIT-CAP. 2) The maximum blood levels (C_{max}) of aspirin in rabbits and humans were highest in WIT-TWE and WIT-SLS bases, but C_{max} from WIT base was lower than that in oral administration of aspirin suspension. 3) The times reaching the maximum blood levels (T_{max}) in rabbits were 1hr for oral administration, 1.5-2.5 hr for WIT-TWE, WIT-SLS, PEG, and WIT bases, and 2.5-4.0 hr for WIT-HOLL and WIT-CAP bases, but T_{max} in humans were 1hr for oral administration and WIT-TWE base, and 2-4 hr for WIT and WIT-HOLL bases. 4) Relative bioavailability (RBA) of aspirin suppositories in rabbits was higher in WIT-SLS, WIT-TWE and PEG bases than that in oral administration, and RBA of aspirin suppositories in humans was higher in the order of WIT-TWE > PEG > WIT-HOLL > oral > WIT bases tested. 5) Good correlation between dissolution rates and C_{max} was obtained: $y = 0.60x + 32.23$ ($r = 0.96$) for rabbits, and $y = 0.60x + 35.74$ ($r = 0.97$) for humans.

해열, 진통, 소염제로서 널리 쓰이고 있는 아스피린은 장기간 경구투여되는 경우 오심, 구토, 위장출혈, 소화성궤양 및 위염 등을 유발하므로 약물에 대한 환자의 non-compliance로 인한 투여중단으로 치료의 지연 또는 재발 등을 초래할 수 있다. 또한 아스피린은 위장과 간장에서 초회통과효과¹⁾를 받기 때문에 상당한 약효감소를 초래한다.

Nowak 등²⁾은 어린이와 성인을 대상으로 아스피린 좌제로부터의 직장흡수에 대하여 보고하였으며, Gibaldi 등³⁾은 6 종류의 시판 아스피린 직장좌제의 생체내이용율에 관한 연구에서 경구투여에

비해 좌제는 흡수가 낮으며 투여량의 40% 정도의 아스피린만이 생체내에 이용되었다고 보고하였다. 또 Parrott^{4,5)}은 아스피린의 입자도와 좌제기제에 따라 요중 배설량이 변한다고 보고하였다. Borg 등⁶⁾도 아스피린 좌제의 생체내이용율과 내성에 관해 보고한 바 있다.

저자 등은 부작용을 경감시키고 생체내이용율과 환자의 compliance를 증가시킬 수 있는 아스피린의 직장좌제의 제조에 관하여 연구하였다. 유지성 기제로는 Witepsol H.15를, 수용성 기제로는 폴리에틸렌글리콜을, 유제성 기제로는 Tween 80 또

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

는 라우릴황산나트륨이 함유된 Witepsol 기제를 선택하여 아스피린 좌제를 제조하였다. 한편 hollow형 및 캡셀 충전형 좌제⁷⁾를 제조하여 *in vitro* 용출과 가토와 인체에 투여시의 생체내이용률 및 요중 배설을 경구투여시와 비교하였다.

실험방법

시약 및 기기

시료로는 100~200 mesh의 아스피린 (Bayer), Witepsol H 15 (Dynamit Nobel Chemicals), Tween 80, 라우릴황산나트륨 (SLS), 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 4000, 1500 (이상 純正化学, 특급) 을 사용하였으며 기타 시약은 시판 특급품을 사용하였다. 기기로는 자외부흡광도측정기 (Bausch and Lomb), syringe infusion pump (Sage Co.) 및 용출시험장치 (Fine Scientific Lab.) 등을 사용하였다.

아스피린 좌제의 조제

유지성 아스피린 좌제는 45°C에서 용용시킨 Witepsol H 15 (WIT) 기체에 아스피린 분말 50 mg을 소량씩 가하면서 잘 분산시켜 기체내에 균일하게 함유되도록 한 다음 1g용 좌제 성형기에 냉각, 고화시켜 조제하였다.

유제성 아스피린 좌제는 Witepsol H 15 기체에 SLS를 3% 함유시켜 유제성 기체 (WIT-SLS)로 하고 WIT를 기제로 한 것의 조제법과 같게 조제하였다. 또 Witepsol H 15 기체에 Tween 80을 3% 함유시켜 유제성 기체 (WIT-TWE)로 하고 WIT를 기제로 한 것의 조제법과 같게 조제하였다. 인체에 사용하는 좌제는 3g용 좌제 성형기에 아스피린 0.5g이 함유되도록 하여 위와 동일한 방법으로 조제하였다.

hollow형 아스피린 좌제는 Witepsol H 15 기체를 좌제 성형기에 주입한 후 가운데에 유리 막대를 꽂아 냉각시킨 후 유리 막대를 빼낸 후 (WIT-HOLL), 그 hollow에 아스피린 분말 50 mg을 충전시킨 후, 기제로 밀봉시켜 조제하였다⁷⁾. 인체에 사용하는 좌제는 3g용 좌제성형기에 아스피린 0.5g이 함유되도록 하여 위와 동일한 방법으로 조제하였다.

수용성 아스피린 좌제는 PEG 4000과 1500의 비율을 6:4(w/w)로 한 것을 수용성 기제로 하여 WIT을 기제로 한 것의 조제법과 같게 조제하였다. 인체내 시험용 좌제는 3g용 좌제 성형기에 아스피린 0.5g이 함유되도록 하여 위와 같은 방법으로 조제하였다.

캡셀형 아스피린 좌제는 5호 캡셀에 아스피린 분말 50 mg을 충전시킨 후, Witepsol H 15 기체를 좌제 성형기에 주입한 후 기체가 굳기 전에 캡셀을 기체 속으로 삽입하여 조제하였다 (WIT-CAP).

경구용 현탁액의 조제

0.5% CMC 용액 20 ml에 아스피린 분말 50 mg이 함유되도록 하여 자석식 교반기로 사용전에 교반시켜 경구투여하였다.

좌제의 용출시험

K. P. V의 용출시험법을 응용하여 증류수 900 ml를 시험액으로 하고 온도는 37°C로 하여 회전검체통에 좌제 1개를 넣고 70 rpm으로 회전시켰다. 용출액은 1시간에 걸쳐 매 10분마다 1.0 ml를 채취하여 용출량을 측정하였다. 각 좌제마다 6개씩을 취하여 시험하였으며, 에탄올 2 ml에 아스피린 분말 50 mg을 용해시킨 후 증류수를 넣어 900 ml로 하여 37°C에서 60분간 70 rpm으로 회전시킨 후 1.0 ml를 취한 용액을 기준으로 하여 용출율을 산출하였다.

동물실험

체중 2 kg 전후의 웅성 가토 6마리를 1군으로 하여, 실험전 24시간 동안 물만 공급하고 절식시킨 후, 20% urethane을 4 ml/kg로 피하주사하여 마취시키고 고정대 위에 가토를 고정시킨 후 하복부를 정중선을 따라 절개하여 방광을 노출시킨 후 양측 요관에 폴리에틸렌 관을 삽입하고, 좌제 1개를 항문 입구에서 약 2 cm까지 삽입한 후 크립으로 고정하였다. 1시간 간격으로 10시간까지 채뇨하였고, 좌제투여 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10시간에 우측 대퇴동맥으로부터 혈액을 1 ml씩 채혈하였다. 생체 항상성을 유지하기 위하여 채혈량만큼 생리식염수를 syringe infusion pump로 귀정맥으로 주입하였고 가토의 체온을 유지하기 위해서 백열등을 조명하였다.

Table I—Volunteers' Condition.

Volunteer	Age	Sex	Body weight (kg)	S-GOT	C _{cr}
1	23	male	57.5	26	116
2	23	male	58.0	17	112
3	23	male	59.0	20	114
4	32	male	62.0	24	120
5	28	male	65.0	19	110

인체실험

23~32세의 60 kg 전후의 건강한 남자 지원자 5명 (Table I)을 대상으로 저녁식사를 무자극성 유동식으로 하고 다음날 아침 배변한 후, 경구투여는 아스피린 정제(아스피린 0.5g 함유한 약전 규격품) 2정을 복용케 하였으며, 직장투여는 인체실험용 좌제 2개를 삽입한 후 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10시간에서 상완 정맥으로부터 1ml씩 채혈하였으며 오는 24시간까지 집뇨하여 누적 요중 배설량을 측정하였다. 본 실험은 교차실험방법으로 1주일 간격으로 5주간 행하였다.

아스피린의 정량

아스피린의 정량은 Brodie 방법⁸⁾에 의하여 채취된 혈액 1ml(오는 0.1ml)에 재증류수 2ml를 넣은 후 40% 수산화나트륨액 1ml를 가하고 1시간 동안 수욕상에서 95°C로 가열시켜 가수분해시킨 후 염산 1ml로 중화시켰다. 여기에 클로로포름 5ml씩 각각 2회 가하고 20분간 혼합하여 살리실산을 추출한 후 클로로포름 층을 분취하여 용매를 유기시킨 다음 잔류물에 질산제이철 4.2g, 질산 2.5ml를 증류수에 녹여 250ml로 조제한 액 5ml를 가하여 10분간 방치하고 3,000 rpm에서 5분간 원심분리 후 520nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다.

실험결과 및 고찰

용출율

각종 아스피린 좌제 6개씩을 취하여 용출시험을 실시한 결과는 Fig.1과 같다. 유제성 기체인 WIT-TWE 기체에서 60분에서 용출율이 95.4%로 가장 높았으며 WIT-SLS 기체가 93.0%로 두 번째로 높았다. 수용성인 PEG 기체는 90.0%로

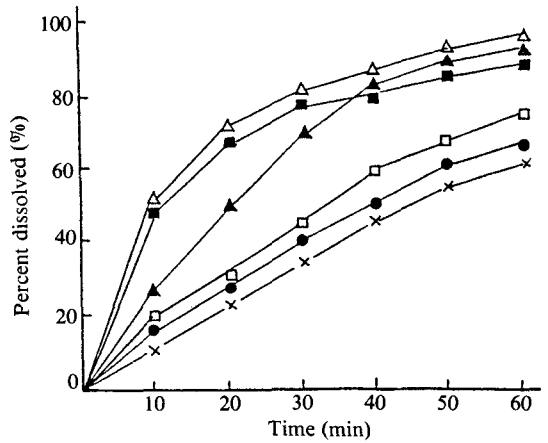


Figure 1—Percent of aspirin dissolved from different aspirin suppositories in distilled water at 37±0.5°C. Key: ●; WIT, ▲; WIT-SLS, △; WIT-TWE, ×; WIT-CAP, □; WIT-HOLL, ■; PEG

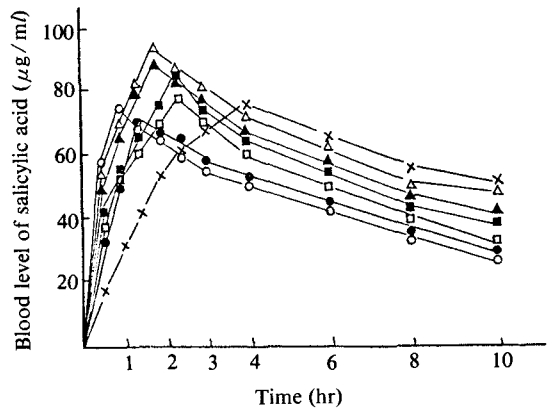


Figure 2—Blood levels of salicylic acid after rectal administration of aspirin suppositories in rabbits. For symbols, see Figure 1 except ○; ORAL

유제성 기체와 비슷하였으며, 유지성 기체인 WIT 기체에서 66.8%, WIT-HOLL형 기체에서는 76.8%, WIT-CAP형 기체에서는 63.3%로 낮은 용출율을 보여 주었다.

가토에서의 생체내이용율

각종 아스피린 좌제를 가토의 직장에 투여하여, 경구투여시와 비교한 혈중농도는 Fig.2 및 Table II와 같다. 유지성 기체인 WIT 기체에서 가장 낮았으며 유제성 기체인 WIT-TWE 기체에서 가장 높은 최고혈중농도를 나타내었다. 최고혈중농도 도달시간은 경구투여시에 1.0시간으로 가장 빨랐

Table II—Bioavailability Parameters of Salicylic Acid after Rectal Administration of Aspirin Suppositories in Rabbits.

Parameter	Suppository bases						Oral
	WIT	WIT-HOLL	WIT-CAP	PEG	WIT-SLS	WIT-TWE	
T_{max}	1.5	2.5	4.0	2.5	2.0	2.0	1.0
C_{max}	69.0 ± 5.6	76.0 ± 5.8	73.0 ± 6.0	83.0 ± 7.6	87.0 ± 7.0	92.0 ± 7.9	72.0 ± 5.8
$AUC_{0 \rightarrow 10}$	464.0 ± 37.4	509.3 ± 40.4	537.3 ± 44.4	557.6 ± 46.5	587.3 ± 49.7	616.5 ± 52.5	480.7 ± 39.9
RBA	96.5 ± 8.8	105.9 ± 9.6	111.8 ± 10.2	116.0 ± 12.5*	122.2 ± 13.2*	128.3 ± 9.2*	100.0

T_{max} : the time of maximum blood concentration (hr). C_{max} : the maximum blood concentration ($\mu\text{g}/\text{m}$). AUC: the area under the concentration-time curve ($\mu\text{g}/\text{m} \cdot \text{hr}$). RBA: relative bioavailability (%). *Significantly different from oral administration ($p < 0.05$)

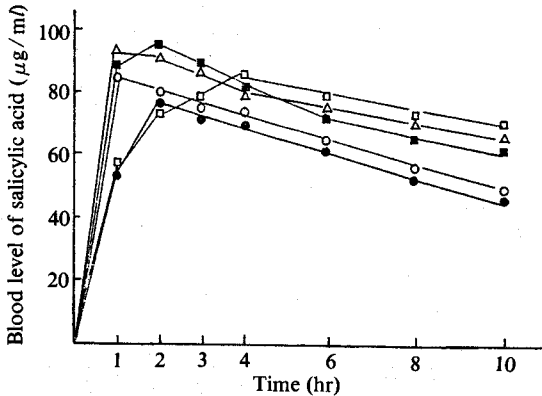


Figure 3—Blood levels of salicylic acid after rectal administration of aspirin suppositories in humans.
For symbols, see Figure 1 except ○; ORAL

으며, 유지성 기체의 좌제와 유제성 기체의 좌제에서 각각 1.5 및 2.0시간이었으며, 수용성 기체의 좌제와 WIT-HOLL 형 좌제와 WIT-CAP 형 좌제에서는 각각 2.5 및 4.0시간으로 최고혈중농도 도달시간이 지연되었다.

trapezoidal rule을 적용하여 계산한 AUC에 따른, 각종 아스피린 좌제의 경구투여에 대한 상대

적 생체내이용율은 유제성 기체인 WIT-TWE와 WIT-SLS 기체에서 각각 128.3%와 122.2%로 가장 증가되었으며, 수용성인 PEG 기체에서 116.0%로 각각 유의성($p < 0.05$) 있는 증가를 보였다.

인체에서의 생체내이용율

4종의 아스피린 좌제를 인체의 직장에 투여하였을 때의 살리실산의 혈중농도는 Fig. 3 및 Table III과 같다. 경구투여에 대해 모두 비슷한 상대 생체내 이용율을 나타냈으나 WIT-TWE 기체의 경우만은 경구투여시에 비해 유의성 있게 높았다. 최고혈중농도 도달시간은 WIT-TWE 기체에서 경구투여에서와 같이 1.0시간으로 가장 빨랐으며 PEG 기체에서는 2.0시간, WIT 기체에서 2.0시간, WIT-HOLL 형 기체에서는 4.0시간으로 최고혈중농도 도달시간이 지연되었다.

인체에서의 요중배설

4종의 기체에 따른 24시간까지의 누적 요중 배설량은 Table IV와 같다. WIT 기체를 제외한 모든 기체에서 경구투여시보다 더 높은 요중 배설을 나타내었다.

In Vitro 용출율과 In Vivo 파라메타간의

Table III—Bioavailability Parameters of Salicylic Acid after Rectal Administration of Aspirin Suppositories in Humans.

Parameter	Suppository bases					ORAL
	WIT	WIT-HOLL	PEG	WIT-TWE		
C_{max}	74 ± 6.4	83 ± 7.0	91 ± 7.8	92 ± 7.4		86 ± 7.1
T_{max}	2.0	4.0	2.0	1.0		1.0
$AUC_{0 \rightarrow 10}$	587 ± 49.0	689.5 ± 56.5	715 ± 56.9	728.5 ± 56.9*		638 ± 49.5
RBA	92.0 ± 7.8	108.0 ± 9.2	112.1 ± 9.8	114.2 ± 9.6*		100.0

For abbreviations and symbol, see Table II.

Table IV — Cumulative Urinary Salicylic Acid Excreted after Rectal Administration of Aspirin Suppositories in Humans.

Time (hr)	Suppository base				
	WIT	WIT-HOLL	PEG	WIT-TWE	ORAL
2	65 ± 3.4 [#]	68 ± 4.1	71 ± 5.3	74 ± 5.3	125 ± 9.2
4	116 ± 8.6	125 ± 9.7	141 ± 11.7	146 ± 11.8	217 ± 18.4
6	184 ± 14.8	204 ± 17.5	213 ± 19.2	225 ± 18.4	301 ± 27.8
8	251 ± 22.5	279 ± 24.0	296 ± 23.6	301 ± 23.5	378 ± 33.5
10	330 ± 28.2	358 ± 31.6	374 ± 31.4	383 ± 34.8	448 ± 40.6
24	701 ± 59.3	780 ± 61.2	807 ± 66.5	829 ± 79.0	758 ± 69.2

[#] Mean value ± S.E. (mg) (n=5). For abbreviations, see Table II.

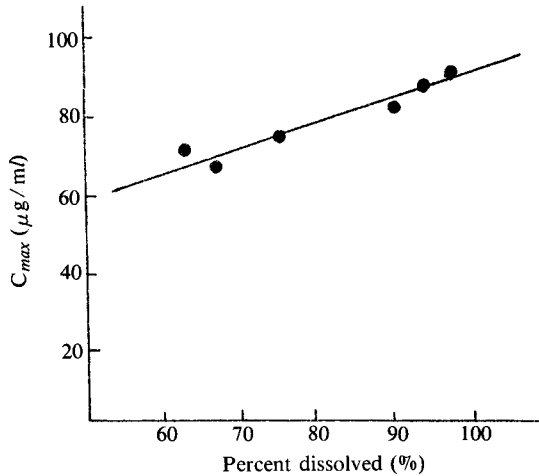


Figure 4 — Correlation between percent of aspirin dissolved and C_{max} from aspirin suppositories in rabbits.
 $y = 0.60x + 32.23$, $r = 0.96$ ($p < 0.01$)

상관관계

각종 기제에 따른 아스피린의 용출율과 가토에 직장투여 후 최고혈중농도와는 Fig. 4에서 보는 바와 같이 $y = 0.60x + 32.23$ ($r = 0.96$)으로 유의성 ($p < 0.01$) 있는 상관관계가 있었으나 용출율과 상대적 생체내 이용율과 관계는 $y = 0.64x + 61.46$ ($r = 0.80$)으로 유의성이 없었다.

한편 각종 기제에 따른 아스피린의 용출율과 인체에서의 고혈중농도와는 관계는 $y = 0.60x + 35.74$ ($r = 0.97$)으로 유의성 ($p < 0.05$) 있는 상관관계가 있었으나 상대적 생체내이용율과는 $y = 0.66x + 52.35$ ($r = 0.89$)로 유의성이 없었다.

WIT-TWE, WIT-SLS 및 PEG 기제는 아스피린의 높은 용출율과 더불어 가토에서 높은 최고혈중농도를 나타내었다. WIT-HOLL 및 WIT-

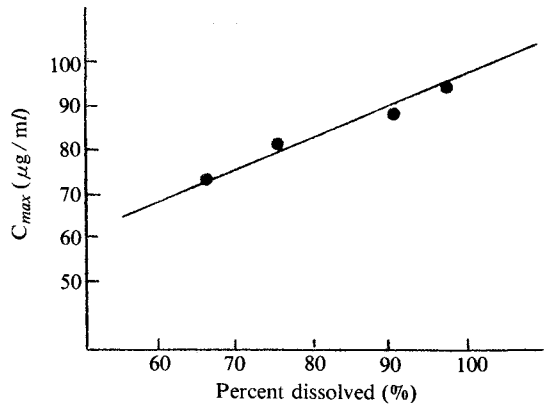


Figure 5 — Correlation between percent of Aspirin dissolved and C_{max} from aspirin rectal suppositories in humans.
 $y = 0.60x + 35.74$, $r = 0.97$ ($p < 0.05$)

CAP형 기제에서는 기제와 캡셀이 직장분비액에 녹는 시간이 길지만 일정시간이 지난 후 아스피린이 직장 분비액에 확산되는 양이 많아짐에 따라, 최고혈중농도가 경구투여나 WIT 기제에서보다 높게 나타났다. 이러한 결과는 Nakanishi 등⁹⁻¹¹의 Tween 80 및 SLS가 쥐의 직장조직에서 조직학적 영향을 주어 약물의 투과성을 증가시킨다는 보고와 Vidras 등¹²의 가토의 직장에서 수용성 기제의 좌제가 유지성 기제의 좌제보다 인도메타신의 용출과 생체내이용율을 높게 나타낸다는 보고와 일치하였다. 이는 수용성의 PEG 좌제가 유지성인 WIT 기제보다 직장분비액에 친화성이 더 강하기 때문인 것으로 사료된다.

또한 Watanabe 등⁷의 인도메타신 좌제에 있어서 유지성인 Witepsol 기제의 좌제보다 같은 종류의 유지성 기제로 만든 hollow형 좌제가 가토에서

생체내이용율이 더 우수하다는 보고처럼 아스피린 좌제에서도 WIT-HOLL형 기제가 WIT 기제보다도 최고혈중농도는 높았으나 반면에 혈중농도 도달시간은 오히려 길어졌다. WIT-CAP형 기제에서도 비슷한 경향이 보였는데 이는 직장에서 기제와 캡셀이 용해되는 시간이 길기 때문일 것이다.

인체에서의 최고혈중농도는 용출율이 낮은 WIT 기제에서 가장 낮으며, WIT-TWE, PEG 및 WIT-HOU형 기제 순으로 가토에서와 같았다. 인체에서의 상대적 생체내이용율은 WIT에서 92.0%로 가장 낮았으며, WIT-TWE와 PEG 기제에서는 각각 114.2%, 112.1%로 비슷하였으며 WIT-HOLL형 기제에서는 경구투여시 보다 약간 높았다. 이는 인체에서도 Tween 80과 SLS가 직장 점막조직에서 투과성을 향상시켜 아스피린 흡수를 촉진시켰기 때문으로 생각된다.

인체에서의 살리실산의 누적 요중 배설량도 상대적 생체내이용율의 순서와 유사하였다. 용출율과 가토에서의 최고혈중농도는 유의성 있는 상관관계를 나타내었으나 상대적 생체내이용율과는 별 유의성이 없었다. 용출율과 인체에서의 최고혈중농도와의 상관관계는 가토에서처럼 유의성이 있었으나 상대적 생체내이용율의 관계는 유의성이 없었다.

이상에서 기제와 첨가제를 적절히 선택하여 아스피린 직장좌제의 용출과 생체내이용율 등을 조절할 수 있음을 알았다.

결 론

좌제기제와 첨가제를 달리한 6종의 아스피린 좌제를 조제하여 용출시험, 가토와 인체내 직장투여시의 혈중농도, 생체내이용율, 요중 배설, 용출율과 최고혈중농도와의 상관관계 등에 대해서 비교 검토한 결과는 다음과 같다.

1. 37°C 증류수에서 1시간 동안의 아스피린의 용출율은 WIT-TWE, WIT-SLS 기제에 이어 PEG 기제, WIT-HOLL형 기제, WIT 기제, WIT-CAP형 기제의 순이었다.

2. 가토에서 최고혈중농도는 유제성 커체인

WIT-TWE와 WIT-SLS 기제에서 가장 높았다.

3. 가토에서 최고혈중농도 도달시간은 경구투여시에 1.0시간이었으며, WIT-TWE, WIT-SLS, PEG 및 WIT 기제에서는 1.5~2.5시간이었다. WIT-HOLL 및 WIT-CAP형 기제에서는 2.5~4.0시간으로 지연되었다.

4. 가토에서 상대적 생체내이용율은 WIT-SLS, WIT-TWE 및 PEG 기제의 경우가 경구투여의 경우보다 높았다.

5. 인체에서 최고혈중농도는 WIT-TWE와 PEG 기제에서 가장 높았으며 WIT 기제에서는 경구투여시보다 낮았다.

6. 인체에서 최고혈중농도 도달시간은 경구투여와 WIT-TWE 기제에서 1.0시간으로 빨랐으며 WIT기제와 WIT-HOLL형 기제에서는 2.0~4.0시간으로 지연되었다.

7. 인체에서 상대적 생체내이용율은 WIT-TWE 기제가 가장 높아 경구투여시보다 높았다.

8. 용출율과 가토에서의 최고혈중농도 사이에는 $y=0.60x+32.23$ ($r=0.96$)로, 그리고 용출율과 인체 최고혈중농도 사이에서는 $y=0.60x+35.74$ ($r=0.97$)로 각각 유의성 있는 상관관계가 있었다.

문 헌

1. K. Iwamoto, M. Takei and J. Watanabe, Gastrointestinal and hepatic first-pass metabolism of aspirin in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 176 (1982)
2. M.M. Nowak, B. Grundhofer and M. Gibaldi, Rectal absorption from aspirin suppositories in children and adults, *Pediatrics*, **54**, 23 (1974)
3. M. Gibaldi and B. Grundhofer, Bioavailability of aspirin from commercial suppositories, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1064 (1975)
4. E.L. Parrott, Influence of particle size on rectal absorption of aspirin, *ibid.*, **64**, 878 (1975)
5. E.L. Parrott, Salicylate absorption from rectal suppositories, *ibid.*, **60**, 867 (1971)
6. K.O. Borg, G. Enkenved, R. Elofsson and J. Sjögren, Bioavailability and tolerance studies on acetylsalicylic acid suppositories, *Acta*,

- Pharm. Suec.*, **12**, 491 (1975)
7. Y. Watanabe, K. Yokoyama, M. Yamaji, F. Tanaka and M. Matsumoto, Pharmaceutical evaluation of hollow type suppository. II. Indomethacin added form and release characteristic of hollow suppository, *Yakugaku Zasshi*, **105**, 278 (1985)
 8. B.B. Brodie and A.F. Courn, The determination of salicylic acid in plasma, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **80**, 114 (1944)
 9. K. Nakanishi, M. Masada and T. Nadai, Effect of pharmaceutical adjuvants on the rectal permeability of drugs. II. Effect of tween type surfactants on the permeability of drugs in the rat rectum, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3255 (1983)
 10. K. Nakanishi, M. Masada and T. Nadai, Effect of pharmaceutical adjuvants on the rectal permeability to macromolecular compounds in the rat, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1628 (1984)
 11. Y. Nishioka and T. Kawamura, Effect of surface active agent on insulin absorption upon rectal administration of insulin suppository to rabbits, *Yakuzaigaku*, **37**, 119 (1977)
 12. N.J. Vidras, V.E. Reid, N.R. Bohidar and F.M. Plakogiannis, Medicament release from suppository bases I: Physicochemical characteristics and bioavailability of indomethacin in rabbits, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 945 (1982)