

푸로푸라놀롤 좌제 개발에 관한 연구

김가나 · 최준식[†] · 이진환

조선대학교 약학대학
(1991년 5월 5일 접수)

Study on the Design of Propranolol Rectal Suppository

Ga Na Kim, Jun Shik Choi[†] and Jin Hwan Lee

College of Pharmacy, Chosun University, Kwangju 501-759, Korea
(Received May 5, 1991)

The influence of different suppository bases on the rectal absorption and the dissolution rate of propranolol was investigated. The bioavailability of propranolol in rectal suppository was determined by comparing the area under the concentration-time curves(AUC) for oral administration with rectal suppositories in rabbits. The dissolution rates(D_{20min}) were higher in such order as tween (TWE), witepsol H-15(WIT), polyethylene glycol(PEG) suppository. The maximum blood concentrations (C_{max}) were 803.9 ng/ml for TWE suppository, 770.2 ng/ml for WIT suppository, 281.2 ng/ml for PEG suppository and 177.1 ng/ml for oral administration. The relative bioavailabilities were 233.5% for TWE suppository, 218.1% for WIT suppository, 191.3% for PEG suppository. The correlation between D_{20min} and AUC, the time for dissolution in 75% and C_{max} , the mean dissolution time and the mean residence time showed significant linear relationship respectively.

Keywords—propranolol suppository, rectal absorption, Tween, Witepsol H-15, polyethylene glycol, dissolution, relative bioavailability, relationship.

의약품의 직장투여는 경구투여시에 야기되는 약물의 불활성화, 위장관내지는 간장 초회 통과효과, 위장장애 등을 피할 수 있으므로 널리 이용되고 있다.^{1,2)} 좌제로부터의 직장 약물흡수는 좌제의 기제, 첨가물의 영향을 받기 쉽다.³⁻¹⁴⁾ 최근에 약물의 직장흡수를 증가시키기 위해 Tween, sodium lauryl sulfate 등의 계면활성제의 첨가,¹⁵⁻¹⁷⁾ cholic acid 등의 담즙산염의 첨가,^{18,19)} 캡셀형 좌제 및 Hollow형 좌제의 개발,²⁰⁾ β -cyclodextrin 첨가,^{21,22)} salicylate 병용^{23,24)} 및 여러 약물의 첨가로 인한 약물 상호작용²⁵⁻³³⁾ 등 다양한 제제학적 방법이 연구되고 있다.

푸로푸라놀롤은 고혈압, 협심증, 부정맥 치료에 임상적으로 사용되고 있는 β -아드레날린 수용체 차

단제이다. 푸로푸라놀롤은 장관으로부터 대부분 흡수되며, 전신에 도달되기 전에 위장과 간장에서 초회 통과효과를 많이 받기 때문에 상당한 약효의 감소를 초래한다. 푸로푸라놀롤의 직장흡수에 관해서는 새로운 기제 Pharmasol에서의 푸로푸라놀롤 직장흡수³⁴⁾와 Hollow형 푸로푸라놀롤 좌제의 직장흡수³⁵⁾에 관한 보고가 있을 뿐이다.

저자 등은 푸로푸라놀롤의 생체내 이용률과 환자의 compliance를 증가시킬 목적으로, 초회 통과효과가 적은 좌제를 개발하고자, 유지성 기제로는 Witepsol H-15를, 유제성 기제로는 Tween 80이 함유된 기제를, 수용성 기제로는 polyethylene glycol을 선택하여 좌제를 제조하여, 용출률, 가토의 직장에 투여

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

하여 경구투여시의 혈중농도와 생체내 이용률, 누적요중 배설량의 비교 및 용출률과 생체내 이용률과의 상관관계를 검토하였다.

실험 방법

시료, 시약 및 기기

시료로는 푸로푸라놀롤(Sigma Co.), Tween 80(林純藥工), Witepsol H-15(Dynamic Nobel), polyethylene glycol(Junsei Co.)을, 기기로는 형광분광광도계(Shimadzu), 등속주입펌프(Sage instruments), 용출시험기(화인기기, 서울) 등을 사용하였다.

좌제 조제

유지성 푸로푸라놀롤(WIT) 좌제는 45°C에서 용융시킨 Witepsol H-15 기체에 100 mesh체를 통과하고 200 mesh 체를 통과하지 않는 푸로푸라놀롤 분말 16 mg을 소량씩 가하면서 고르게 잘 용해시켜 기체내에 균일하게 함유되도록 한 다음, 1g용 좌제 성형기에 냉각 고화시켜 조제하였다. 유제성(TWE) 좌제는 Tween 80이 3% 함유된 Witepsol H-15 기체를 그리고 수용성(PEG) 좌제는 polyethylene glycol 4000과 polyethylene glycol 1500의 비율을 6:4로 한 기체를 사용하여, WIT 좌제의 조제법과 동일하게 각각 제조하였다.

좌제의 용출실험

바스켓트 방법을 적용하여, 인공장액(pH 6.8) 900 ml를 37°C로 하여 100 rpm으로 회전하면서 용출액을 5, 10, 20, 30, 40, 60분에서 각각 1.0 ml씩 채취하여 용출량을 측정하였으며, 좌제마다 6개씩을 취하여 각각 용출시험을 하였다. 푸로푸라놀롤 16 mg을 같은 방법으로 60분간 용출시킨 표준용액으로부터 용출률을 산출하였다.

실험동물 및 약물투여

체중 2-2.5 kg 전후의 건강한 웅성 가토 6마리를 1군으로 하여, 실험 전 24시간 동안 물만 공급하고 절식시킨 후, 20% 우레탄 4 ml/kg을 피하주사하여 마취시키고 고정대 위에 가토를 고정시킨 후, 양측 요관과 우측 대퇴동맥에 폴리테틸렌관을 삽입하고 좌제 1개를 항문 입구에서 약 2 cm까지 삽입한 후 크립으로 고정하였다. 그리고 경구투여는 카테타를 사용하여 푸로푸라놀롤 용액을 8 mg/kg 투여하였으며 정맥투여는 귀정맥에 4 mg/kg 투여하였다. 노는

1, 2, 3, 6, 9시간에서 집뇨하여, 각각 0.5 ml씩 채뇨하였고, 혈액은 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 6, 9 시간에서 혈액을 채혈하여 혈장 1 ml를 각각 취하여, 분석시까지 냉동 보관하였다. 가토는 생체항등성을 유지하기 위하여 채혈량만큼 생리식염수를 등속주입펌프를 사용하여 귀정맥을 통해 주입하였고, 가토의 정상체온을 유지하기 위해서 백열등을 조명하였다.

약물분석방법

푸로푸라놀롤의 분석은 Shand 등³⁶⁾의 방법에 준하여, 채취된 혈장 1 ml(노는 0.5 ml)에 1 N NaOH 1 ml를 넣고, 헵탄 7 ml를 넣은 후 15분간 혼합하고 20분간 방치시킨 다음, 3000 rpm으로 5분간 원심분리시킨 후, 상층액 5 ml를 취하여 0.1 N HCl 2 ml를 넣고, 15분간 혼합한 다음 20분간 방치시킨 후, 수층을 취하여 여기 295 nm와 발광 353 nm에서 형광강도를 측정하였다.

약물 동태학적 분석

약물 동태학적 파라미터는 비선형 최소자승법인 MULTI를 써서 2-컴파트먼트 모델에 적용하여 계산하였다. 최고 혈중농도(C_{max})와 최고 혈중농도 도달시간(T_{max})은 실제 측정치를 사용하였고 AUC(혈중농도 곡선하 면적)와 AUMC(혈중농도 모멘트 곡선하 면적)는 사다리꼴공식과 β 를 이용하여 구하였으며, MRT(평균체류시간)는 AUMC/AUC 식으로 구하였다. 상대적 생체내 이용률(Fr)은 경구투여에 대한 좌제의 AUC 백분율로 구하였으며, 절대적 생체내 이용률(F)은 DOSE iv/DOSE test \times AUC test/AUC iv 식으로 구하였다. 용출시험은 75%가 용출되는 시간($T_{75\%}$)과 20분 및 60분에서의 용출률(D_{20min} , D_{60min})을 그리고 MDT(평균 용출시간)는 MRT와 같은 방법으로 용출속도-시간 곡선에서 구하였다.

실험 결과

푸로푸라놀롤 좌제의 용출률

푸로푸라놀롤 좌제의 용출시험 결과는 Fig. 1과 같았다. 용출률은 TWE 좌제와 WIT 좌제가 PEG 좌제보다 더 높았다. 평균용출시간(MDT)은 TWE 좌제, WIT 좌제, PEG 좌제에서 각각, 34.3 min, 34.6 min, 36.7 min 이었다.

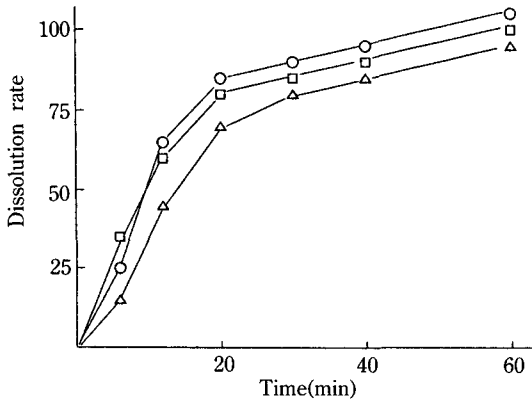


Figure 1—Mean dissolution rate(%) of propranolol from different suppositories in artificial intestinal juice.
○ TWE, □ WIT, △ PEG

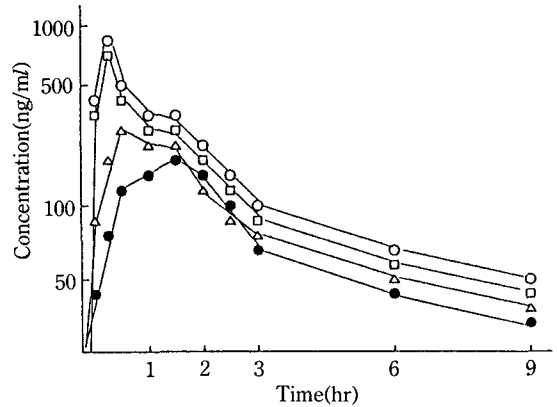


Figure 2—Plasma concentration of propranolol after administration of rectal suppositories in rabbits.
● Oral, ○ TWE, □ WIT, △ PEG

푸로푸라놀롤 좌제의 혈중농도

푸로푸라놀롤 좌제의 혈중농도는 Fig. 2와 같았다. 경구투여시 푸로푸라놀롤의 최고 혈중농도는 177.1 ng/ml로 가장 낮았으며, 유제성 기제인 TWE 좌제에서 803.9 ng/ml로 가장 높았고, 유지성 기제인 WIT 좌제에서 770.2 ng/ml, 수용성 기제인 PEG 좌제에서 281.2 ng/ml을 나타냈다. 최고 혈중농도 도달시간은 TWE 좌제에서 16.5분으로 가장 빨랐으며, WIT 좌제에서 22.5분, PEG 좌제에서 30분이었으며 경구투여에서 72.5분으로 가장 느렸다.

푸로푸라놀롤 좌제의 상대적 생체내 이용률

각종 좌제의 기제가 푸로푸라놀롤의 약물동태 파라메타에 미치는 결과는 Table I과 같았다. AUC는 경구투여에서 722.2 ng/ml·hr이었으며, WIT 좌제에서 1574.9 ng/ml·hr, TWE 좌제에서 1686.2 ng/ml·

hr, PEG 좌제에서 1381.8 ng/ml·hr 그리고 정맥투여 (4 mg/kg i.v)시 1751.2 ng/ml·hr이었다. 경구투여 AUC에 대한 상대적 생체내 이용률은 TWE와 WIT 좌제에서 각각 233.5%와 218.1%로 유의성 있게 증가하였다. β값은 경구투여에 비해 좌제에서 유의성 있게 감소하였으며, β상에서의 생물학적 반감기는 경구투여에 비해 좌제에서 유의성 있게 증가하였으며, 체내 평균 체류시간도 증가하였다.

푸로푸라놀롤 좌제의 노중 배설

푸로푸라놀롤 좌제의 누적 노중 배설량은 Fig. 3과 같았다. 9시간 까지의 누적 노중 배설량은 경구투여에서 10 μg이었으며, WIT, TWE, PEG 좌제에서 각각 48.6 μg, 48.1 μg, 48.2 μg으로 경구투여에서 보다 더 많은 노중 배설량을 나타냈다.

푸로푸라놀롤 좌제의 용출률과 생체내 이용률의

Table I— Bioavailability and Pharmacokinetics Parameters of Propranolol.

| Suppositories Parameters | Oral | WIT | TWE | PEG | I.V. ^(a) |
|--------------------------|--------------|----------------|-----------------|---------------|---------------------|
| C _{max} (ng/ml) | 177.1± 88.8 | 770.2± 286.6** | 803.9± 218.2** | 218.2± 59.0 | — |
| T _{max} (min) | 72.5± 24.9 | 22.5± 9.2** | 16.5± 6.2** | 30.3± 10.4 | — |
| AUC (ng/ml·hr) | 722.2± 218.2 | 1574.9± 621.8* | 1686.2± 599.2** | 1381.8± 429.2 | 1751.2± 598.2* |
| Fr (%) | 100.0 | 218.1± 68.2* | 233.5± 82.9* | 191.3± 68.8 | — |
| F | 0.21± 0.09 | 0.45± 0.12 | 0.48± 0.13 | 0.39± 0.18 | 1.00 |
| β (hr ⁻¹) | 0.141± 0.081 | 0.053± 0.021** | 0.053± 0.022** | 0.046± 0.029 | 0.143± 0.051 |
| t _{1/2} (hr) | 4.90± 2.91 | 13.2± 6.21 | 12.9± 7.24 | 15.1± 7.21 | 4.85± 1.20 |
| MRT (hr) | 4.32± 2.02 | 9.57± 3.92 | 9.10± 4.20 | 12.5± 4.21* | — |

Mean values± S.D, ^(a); 4 mg/kg i.v, *<0.05, **<0.02, Fr; relative bioavailability to oral, F; absolute bioavailability to I.V, MRT; mean residence time.

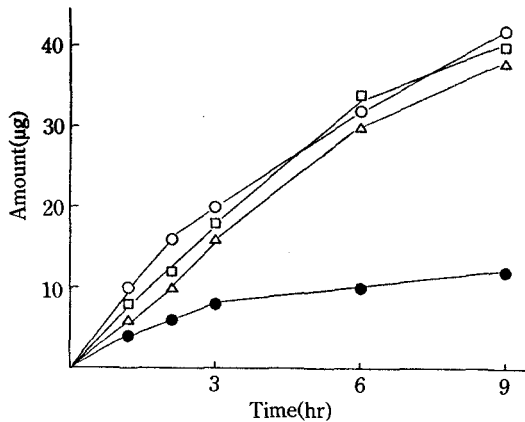


Figure 3—Amount of cumulative urinary excretion of propranolol rectal suppositories.

● Oral, ○ TWE □ WIT △ PEG

상관관계

푸로푸라놀롤 좌제의 용출률(D_{20min})과 혈중농도 곡선하면적(AUC)과의 상관관계는 $y=55.1x-2606$ ($r=0.999$)로, 75%가 용출되는 시간($T_{75\%}$)과 최고 혈중농도 도달시간(T_{max})과는 $y=2.25x-10.75$ ($r=0.998$)로, 그리고 평균 용출시간(MDT)과 평균 체류시간(MRT)과는 $y=1.41x-39.21$ ($r=0.999$)로 각각 유의성 있는 상관관계를 나타냈다.

고 찰

직장에서 흡수된 약물은 위장 또는 간장의 초회 통과효과를 거의 받지 않으며, 사용되는 주약과 기제의 물리화학적 성질과 상호작용, 주약의 방출, 안정성 등에 영향을 받아 직장의 온도에 의해 용출되어 직장 점막을 통하여 흡수된다.³⁻¹⁴⁾ 본 실험에서는 푸로푸라놀롤을 유지성 기체인 WIT 좌제, 유제성 기체인 Tween 80을 Witepsol H-15에 첨가시킨 TWE 좌제, 수용성 기체인 PEG 좌제를 용출시험한 결과, TWE 좌제에서 용출률이 가장 높았으며, WIT 좌제, PEG 좌제 순이었다. 최고 혈중농도는 TWE 좌제에서 가장 높게 나타났다. 이것은 Nikanishi 등이 Tween 80이 rat의 직장 조직에서 조직학적 영향을 주어 약물의 투과성을 증가시킨다는 보고¹⁵⁾와 같이 가토 직장에서도 일치됨을 알 수 있었다. 좌제의 상대적 생체내 이용률이 경구투여에 비해 2배 이상의 증가를 나타내는 것은 직장흡수가 초회

통과효과를 받지 않는데 기인²⁾한 것으로 사료된다. 이는 김 등의 좌제 기체에 따른 아스피린의 직장 좌제연구³⁷⁾와 거의 일치하였다. 용출률과 생체내 이용률 사이에 유의성 있는 상관관계를 나타내어, 용출의 증가에 따라 생체내 이용률이 증가됨을 알 수 있었다. 이상에서 푸로푸라놀롤의 부작용 경감, 생체내 이용률과 환자의 compliance를 증가시키기 위하여 좌제 기체와 첨가제의 적절한 선택으로 푸로푸라놀롤 직장좌제를 개발함으로써 그 임상적 응용가치가 충분하다고 사료되었다.

결 론

좌제 기체와 첨가제를 달리하여 좌제를 조제하여, 용출시험과 가토의 직장에 투여하여 혈중농도, 생체내 이용률, 뇨중 배설, 용출률과 생체내 이용률과의 상관관계는 다음과 같았다.

용출률은 유제성 기체인 TWE 좌제에서 가장 높았으며, 유지성 기체인 WIT 좌제 그리고 수용성 기체인 PEG 좌제의 순이었다. 최고 혈중농도는 TWE 좌제에서 803.9 ng/ml, WIT 좌제에서 770.2 ng/ml, PEG 좌제에서 281.2 ng/ml, 경구투여에서 177.1 ng/ml의 순이었으며, 최고 혈중농도 도달시간도 경구투여에 비해 빨랐다. 상대적 생체이용률은 TWE 좌제에서 233.5%, WIT 좌제에서 218.1%, PEG 좌제에서 191.3%의 순이었다. 용출률과 생체내 이용률과는 유의성 있는 상관관계를 나타냈다. 이로부터 푸로푸라놀롤의 좌제 개발로, 보다 좋은 임상 효과가 있을 것으로 기대된다.

문 헌

- 1) J.B. Taylor, The in vitro melting and dissolution behaviour of aminophylline suppository, *Bull. Tech and Gatte fosse Rep.*, **72**, 6 (1979).
- 2) J.F. Brower and D.P. Page, Decomposition of drug in suppository formation, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 942 (1980).
- 3) Y.H. Kim, Effect of suppository bases absorption of lithium carbonate, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **16**, 148 (1986).
- 4) L.J. Coben and N.G. Lord, Physical stability of semisynthetic suppository bases, *J. Pharm.*

- Sci.*, **69**, 955 (1980).
- 5) K. Sugawara, H. Nagooka and K. Kobayashi, Effect of bases on release of theophylline from suppository and on plasma level in rabbit, *Yakuzaigaku*, **43**, 43 (1983).
 - 6) M. Kobayashi and H. Yoshino, Influence of drugs on the physical stability of fatty suppository, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 992 (1982).
 - 7) K. Ichikawa and S. Kawamura, Rectal absorption in rabbits, *J. Pharm. Pharmacol.* **32**, 314 (1980).
 - 8) E. Toitou, M. Donbrow and S. Azaz, Rectal and vaginal absorption of insulin, heparin, phenol red and gentamycin, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 806 (1978).
 - 9) M. Shichiri, Y. Yamazaki and H. Abe, Increased intestinal absorption of insulin suppository, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 662 (1978).
 - 10) Y. Nishioka and T. Kawamura, Changes in blood sugar value after rectal administration of insulin suppository to rabbits, *Yakuzaigaku*, **37**, 88 (1977).
 - 11) N.J. Vidras, V.E. Reld and F.M. Plakogiannis, Medicament release from suppository bases: Physicochemical characteristic and bioavailability of indomethacin in rabbits, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 945 (1982).
 - 12) T. Kuroda, T. Yokoyama, T. Umeda, A. Matsuzawa and S. Asada, Studies on sustained release dosage forms: Pharmacokinetics after rectal administration of indomethacin suppositories in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3319 (1983).
 - 13) F. Moolenaar, S. Bakker, J. Visser and T. Huizinga, Biopharmaceutics of rectal administration of drugs in man.: Comparative biopharmaceutics of the diazepam after single rectal, oral, intramuscular and intravenous administration in man, *International J. Pharmaceutics*, **5**, 127 (1980).
 - 14) S. Noro, Y. Komazada and T. Uesugi, Influence of surfactants, polymer and concentration of the water phase on in vitro drug release from emulsion type suppositories, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2912 (1982).
 - 15) K. Nakanishi, M. Masada and T. Nadai, Effect of pharmaceutical adjuvants on the rectal permeability of drugs.: Effect of tween type surfactants on the permeability of drugs in the rat rectum, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 1628 (1984).
 - 16) 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**, 3255 (1983).
 - 17) 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).
 - 18) T. Murakami, Y. Sasaki and N. Yata, Effect of bile salts on the rectal absorption of sodium ampicillin in rats, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1948 (1984).
 - 19) T. Hirsawa, M. Hayashi, M. Shiga, T. Horie and S. Awazu, Promoting mechanism by bile salt related to water absorption in drug rectal absorption, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 211 (1985).
 - 20) Y. Watanabe, K. Yokoyama, M. Yamaji, F. Tanaka and M. Matsumoto, The pharmaceutical evaluation of hollow type suppository.: Indomethacin added form and release characteristic of hollow suppositories, *Yakagaku Zasshi*, **105**, 278 (1985).
 - 21) R. Iwaoku, N. Arimori, M. Nakano and K. Uekama, Enhanced absorption of phenobarbital from suppositories containing phenobarbital, β -cyclodextrin inclusion complex, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1416 (1982).
 - 22) K. Uekama, T. Imari, T. Maeda, T. Irie, F. Hirayama and M. Otagiri, Improvement of dissolution and suppositories release characteristics of flurbiprofen by inclusion complexation with heptakis(2,6-di-o-methyl)- β -cyclodextrin, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 841 (1985).
 - 23) T. Nishihata, J.H. Rytting and T. Higuchi, Effect of salicylate on rectal absorption of lidocaine, levodopa and cefmetazine in rats, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 71 (1981).
 - 24) T. Nishihata, J.H. Rytting and T. Higuchi, Effect of salicylate on rectal absorption of theophylline, *J. Pharm. Sci.*, **70**, 71 (1981).
 - 25) T. Nishihata, S. Kim, S. Morishita, A. Ka-

- mada, N. Yata and T. Higuchi, Adjustment effect of glyceryl esters acetoacetic acid on rectal absorption of insulin in rabbits, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 280 (1983).
- 26) K. Nakanishi, H. Saitoh, M. Masada, A. Tamematsu and T. Nadai, Mechanism of the enhancement of rectal permeability of drugs by nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3187 (1984).
- 27) T. Nishihata, H. Takahagi, M. Yamamoto, H. Tomida, J.H. Rytting and T. Higuchi, Enhanced rectal absorption of cefmetazole, cefoxitin in the presence of epinephrin metabolite in rats and high performance liquid chromatographic assay for cephamycin antibiotics, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 109 (1984).
- 28) T. Nishihata, J.H. Rytting and T. Higuchi, Enhanced rectal absorption of theophylline, lidocaine, cefmetasol and levodopa by several adjuvants, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 865 (1982).
- 29) M. Sekine, K. Sasahara, T. Kojima, K. Hasegawa and R. Okada, Improvement of poorly intestinally absorbed drugs from medium chain glyceride base. Enhanced of the rectal absorption of cefmetasol sodium in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4189 (1984).
- 30) J.A. Fix, P.A. Porter and P.S. Leppert, Involvement of active sodium transport in the rectal absorption of gentamycin sulfate in the presence and absence of absorption promoting adjuvants, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 698 (1983).
- 31) H. Ichibagase, Y. Imamura, T. Manako, K. Uekama and M. Otagiri, Effect of simultaneous administration of drugs of absorption and excretion. Differential effects of oral and rectal administration of chloral hydrate on the gastrointestinal absorption of sulfisoxazol in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4560 (1984).
- 32) K. Yonezawa, I. Yamaguchi, S. Iba, Y. Kanakubo and M. Nakamura, Effect of additives on rectal absorption and comparison of absorption by oral administration and rectal suppositories, *Yakuzaigaku*, **38**, 174 (1978).
- 33) N. Yata, W.M. Wu, R. Yamajo, T. Murakami, Y. Higashi and T. Higuchi, Enhanced rectal absorption of sodium ampicillin by N-acyl derivatives of collagen peptide in rabbits and rats, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 1058 (1985).
- 34) C.C. Huang, N. Nambu and T. Nagai, Pharmaceutical characteristics and rectal absorption of new suppository bases.: Pharmasol containing indomethacin and propranolol hydrochloride, *Yakuzaigaku*, **44**, 141 (1984).
- 35) Y. Matsumoto, Y. Watanabe, O. Hirota and M. Matsumoto, Rectal absorption of propranolol in rabbits from release-restricted hollow type suppositories, *Yakuzaigaku*, **48**, 48 (1988).
- 36) D.G. Shand, E.M. Nucolls and J.A. Oates, Plasma propranolol level in adults with observations in four children, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **11**, 112 (1970).
- 37) Y.H. Kim, J.H. Lee and J.S. Choi, Effects of suppository bases on bioavailability of aspirin in suppositories, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 6 (1988).