

오메프라졸 함유 직장좌제의 제제설계*

이창현 · 황성주 · 오세종 · 이계주[‡]

충남대학교 약학대학

(Received July 26, 1993)

Formulation of Rectal Suppositories of Omeprazole*

Chang-Hyun Lee, Sung-Joo Hwang, Sea Jong Oh and Gye Ju Rhee[‡]

Chungnam National University, Taejon, 306-764, Korea

Abstract—In order for formulation of rectal containing OMZ, the OMZ suppositories were prepared using water-soluble base, PEG 4000 base and oil-soluble base, Witepsol H 15. Chemical stability of OMZ in suppositories was increased when Witepsol H 15 was used as a suppository base and arginine was added as a stabilizer. The decomposition of OMZ in suppository bases followed the first-order kinetics and their rate constants were 0.11 day⁻¹ ($t_{1/2} = 6.25$ days) for Witepsol H 15 suppository and 0.48 day⁻¹ ($t_{1/2} = 1.43$ days) for PEG 4000 suppository, respectively. On the other hand, the decomposition rate constants of Witepsol suppository and PEG suppository stabilized with arginine were 3.89×10^{-3} day⁻¹ ($t_{1/2} = 171.1$ days) and 8.76×10^{-3} day⁻¹ ($t_{1/2} = 79.9$ days), respectively. Shelf-lives of the Witepsol and PEG suppositories stabilized with arginine were $t_{90\%} = 291.8$ days and $t_{90\%} = 282.1$ days at 35°C and 75% RH, respectively. The dissolution test of OMZ suppositories was performed by rotating dialysis cell(RDC) method and the release rate constant was calculated by the simplified Higuchi's equation, $Q' = K' t^{1/2}$. Dissolution of OMZ from suppositories was augmented as arginine was added, particle size of OMZ was reduced and a suitable surfactant such as SLS was added. RDC method was more appropriate and available than Paddle method to evaluate the dissolution rate of lipophilic-base suppositories. Arginine was found to be a very useful excipient for the enhancement of stability and dissolution of OMZ in suppositories.

Keywords □ Omeprazole, Arginine, Lipophilic-base suppository, Witepsol H 15, PEG 4000, Stability, Dissolution, Decomposition rate constant, Rotating dialysis cell(RDC) method, Shelf-life.

최근 위·십이지장 궤양치료제로 획기적이라 할 수 있는 제 4세대 궤양치료제로서 sulfinyl benzimidazole 유도체들이 신약으로 개발되었거나 활발히 개발되고 있는데, 이 부류의 약물들은 모두 산에 매우 불안정하고¹⁻³⁾ 특히 소장 상부에서만 흡수가 잘 되는 특성으로 흡수부위가 매우 제한되어 있기 때문에, 종래의 제제학적 기법으로 제품을 개발하기에는 매우 까다로운 부류에 속하는 약물들이다. 이러한 부류에 속하는 의약품을 연구 개발하기 위한 초기 단계의 동물실험을 할 경우, 약물 그 자체를 그대로 투여하면

위장관에서 매우 신속하게 분해되기 때문에 전혀 약효를 발휘하지 못하고 된다. 따라서, 이들 약물을 개발하기 위해서는 초기 단계부터 유효성이 충분히 발휘될 수 있도록 제제화의 연구가 선행되어야 한다. 이 유도체 중의 하나인 omeprazole(OMZ)^{4, 25)}은 위장관벽세포에 존재하는 K⁺-H⁺ ATPase(proton pump)의 기능을 차단하여 위장관내에서 H⁺의 농도를 저하시킴으로써 위산의 생성을 억제하게 되며,¹³⁾ 따라서 위산으로 인한 여러가지 소화관 질환 즉, 위·십이지장궤양, Zollinger-Ellison 증후군 등의 질환을 치료하는데 효과적인 약물이다. 임상시험결과^{3,5)} 지금까지 소화성궤양의 치료제로 사용되어 온 anticholi-

*오메프라졸에 관한 연구 제 3보

[‡]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

nergic agents, H₂-antagonists, gastrin antagonists 등에 비하여 이 약물이 매우 우수한 효과가 있음이 증명되어 임상적으로 널리 사용되기 시작하였다.

OMZ은 물에 약간 녹고 알칼리성 수용액, 메탄올, 에탄올 및 메칠렌클로라이드에 매우 잘 녹으며, pKa가 3.97과 8.8인 양성화합물로서 산성수용액에서는 산촉매반응에 의하여 쉽게 분해되어 암자색 물질로 변화되며,²⁶⁾ 메탄올 및 메칠렌클로라이드 용액에서도 신속하게 변화된다. 수용액의 안정성은 pH 4.0 이하에서 반감기가 10분 이하이고, pH 4.0~6.5에서는 18시간 이하이며, pH 11에서 300일 이하이다.³¹⁾ 이를 분말상태로 보관할 때도 습기와 온도의 영향을 받아 쉽게 갈색 내지는 흑자색으로 변색되는 매우 불안정한 물질이다. 따라서 안정성이 확보된 제품으로 제제화하는데에는 많은 제약이 따르기 때문에 현재 경구용 과립제만이 제품화되어 시판되고 있다. 그러나 장용성 과립제를 경구로 투여할 때는 위장관내의 환경변화 즉 pH변동, 위장관의 운동성변화 및 음식물의 섭취량 상승에 따라 약물자체의 분해와 흡수율의 차이가 크게 일어날 수 있으며, 경구투여가 불가능할 경우에는 다른 투여경로를 모색하여야 한다.²⁷⁾ 이에 저자들은 비경구투여 경로를 선택하여 새로운 오메푸라졸 제제를 개발하고자 직장 점막경로에 의한 투여 가능성을 모색하고자 하였다.

직장은 S상 결장과 연결된 최말단의 소화관으로서 보통사람의 직장부분은 길이 10~15 cm, 폭 1.5~3.3 cm 정도이고, 총 표면적은 200~400 cm²로서 동일한 직경을 가진 소장관벽의 표면적의 500분의 1에 불과하지만 직장점막 표면에는 원주상의 상피세포가 나란히 상접해 있으며, 이들 대부분이 흡수세포이다. 약물의 흡수는 세포내 통과에 의하여 이루어 진다는 것이 정실인 바, 흡수이론도 이를 기초로 하고 있다.²⁷⁾ 약물의 소화관흡수에 대하여서는 pH분배설²⁸⁾ 30)이 유력시 되고 있으며 일반적인 약물은 비교적 분자량이 적고(100~800) 산성이나 염기성이기 때문에 소화관 내에서의 흡수가 약물의 지용성과 이온해리도의 크기에 따라 좌우된다. 이에 근거하여 흰쥐의 직장과 결장부위를 이용하여 소화관 하부에서의 흡수율과 약물의 이온해리를 실측한 결과 pKa 4.3 이상의 약산은 흡수율이 양호하고, pKa 2.9~4.3 범위의 산은 흡수율이 떨어지며 pKa 2.4 이하의 산은 흡수가 거의

일어나지 않으며, pKa 8.5 이하의 약염기는 흡수율이 양호하고 중등도의 해리성인 pKa 9~12 범위의 염기는 흡수율이 떨어지며, 완전히 해리되는 4급 암모늄은 거의 흡수되지 않는다고 보고하였다. 사람의 직장내 체액은 3 ml/ 정도이며 인체액의 pH는 보통 7~8로서 완충능력이 대단히 낮아서 투여된 약물의 pH에 따라 쉽게 변화를 받을 수 있다.²⁹⁾

또한 직장점막에서 일어나는 약물수송은 수동수송이 지배적이라고 할 수 있으며, 직장내 정맥계는 상직장정맥, 중직장정맥 및 하직장정맥으로 구분되고 이 중에서 중직장정맥과 하직장정맥이 합쳐져서 내장 골정맥이 되어 직접 하대정맥으로 흘러 들어가지만, 상직장정맥은 하장간맥정맥을 거쳐 문맥에 도달한다. 이와같이 직장정맥계의 특징 때문에 직장 하부로부터 흡수된 약물은 간장을 경유하지 않고 대정맥으로부터 직접 전신으로 순환되어 간 초회통과 효과를 받지 않을 가능성이 있어서 직장투여의 장점으로 주목되고 있다.³¹⁾ 그러나 좁은 표면적에 고농도의 약물이 직접 접촉되기 때문에 장기간 투여할 경우에는 점막 자극에 의한 점막의 변성에 유의하여야 한다.^{32,33)}

이와같은 직장투여 경로의 특성을 이용하여 OMZ의 직장투여에 관하여 제제화할 수 있는 기초연구와 실용화할 수 있는 가능성을 구체적으로 연구하고자, 안정성이 확보된 좌제의 제제설계화 방법을 강구하고 좌제설계시 또는 제조시에 약물의 용출을 in vitro로 측정할 수 있는 시험방법³⁴⁾과 약물의 용출에 미치는 각종 인자의 영향²⁷⁾을 파악하여 동물실험의 전단계로 안정성과 용출이 양호하여 시판 가능하고 흡수가 잘 될 것으로 예상되는 좌제를 설계하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

본 실험에서 사용한 시약은 Polyethylene glycol 4000(BASF, 이하 PEG 4000으로 표기), 반합성 지방산 트리글리세라이드(Dynamit Noyel, 이하 Witepsol H 15로 표기), 유리구(glass bead, ϕ 3.0 mm, Superior, Germany), HVLV filter(0.45 μ m, Pharma Test, Germany), 등이며 기타의 시약들은 특급 또는 일급 시약을 사용하였다.

본 연구에 사용한 기기는 Humidistat(Fine Sci.

FLT-400D), HPLC(Hitachi, L-6200 Pump, 4200 Detector, 2500 Integrator), Dissolution Tester(NTR-VS 3), Rotary Dialysis Cell Apparatus (Pharma test PWSW), Centrifuge (Kokusan Einsiki Co, Type H-360A), Microcentrifuge(Beckman Microfuge F4), pH Meter (Phoenix Scientific Co.), Vortex Mixer (Thermolyne) 등이다.

좌제의 제조

친수성기제로 PEG 4000을 사용하고 친유성기제로는 Witepsol H 15를 사용하여 각각 70~80°C 로 가온하여 용융시키고, 다시 62~67°C 로 냉각시킨 다음, 여기에서 1좌제당 20 mg의 OMZ와 필요시 안정화제로 인산일수소나트륨(이하 Na_2HPO_4 라 한다, 1좌제당 10 mg)이나 arginine(1좌제당 10, 20, 30 mg)을 첨가하여 혼합시킨 후, 이 혼합물을 미리 성형한 공필름에 충전, 냉각시켜 고화·성형하였다. 이때 좌제 1개의 평균 중량은 1.1g으로 제조하였다.

좌제중의 OMZ함량시험

OMZ 20 mg을 함유하는 좌제 1개를 0.1N-NaOH·에탄올·물 혼합액 (5 : 5 : 90)에 녹인 후 0.45 μm 의 Millex HV filter로 여과하여 이 여액 10 μl 를 주입하여 유속 1.2 ml/분, 감도 0.1 Aufso로 하여 280 nm의 파장에서 고속액체크로마토그래프법으로 정량하였다. 이때 칼럼으로는 μ -Bondapak C_{18} (R : Waters)을 사용하고, 이동상으로는 아세트니트릴·pH 7.6 인산완충액 혼합액(34 : 66)을 사용하였다. 여기서 pH 7.6 인산완충액은 1M- NaH_2PO_4 1.32 ml와 0.5M- Na_2HPO_4 22 ml를 1L의 메스플라스크에 넣고 증류수를 가하여 전체량이 1L가 되도록 표선하여 조제하였다.

좌제의 안정성시험

가속시험— 친수성 기체인 PEG 4000과 친유성 기체인 Witepsol H 15를 기제로 한 좌제에서 안정화제의 종류 및 양에 따른 안정성을 검토하고자 40°C, 70% RH에서 17일 동안 가속시험을 실시하고 잔존량을 측정하여 얻은 데이터를 반응속도론적으로 분석하였다.

장기보존시험²⁵⁾— 안정화제로 arginine을 10 mg 함유하는 PEG 4000과 Witepsol H 15기제의 OMZ좌제

를 각각 3 Lot씩 제조하여, 시중에 유통할 때의 안정성을 검토하고자 35°C, 상대습도 75%의 환경에서 8개월간 저장하여 안정성 시험을 실시하였다.

친유성 좌제중의 OMZ의 용출시험법 확립

USP Paddle법—OMZ 20 mg과 arginine 10 mg을 함유하는 PEG 4000과 Witepsol H 15기제의 좌제를 조제하고, 37°C 에서 1 L의 pH 7.4 phosphate buffered saline(이하 pH 7.4 PBS라 한다, BP)중에서 50 rpm으로 교반하면서, USP의 paddle법으로 실험을 실시하면서 일정량의 용출액을 취하여 0.45 μm 의 Millex-HV filter로 여과하고, 여액중의 OMZ의 양을 앞과 동일하게 HPLC로 정량하였다.

Rotating dialysis cell법(RDC method)—Paddle법에서 사용한 것과 같은 좌제 시료에 대하여 pH 7.4 PBS를 용출시험액(내상액과 외상액)으로 하여 Fig. 1과 같은 장치로 용출시험을 하였다. 이때 회전수(100, 120 및 140 rpm), filter의 상태(activated HVLP filter와 inactivated HVLP filter), 내상액의 부피(internal phase volume 1, 2 및 5 ml) 및 직경 3 mm인 유리구의 개수(0, 15, 30 및 50개)등과 같은 인자에 따른 OMZ의 용출시험을 실시하였다.

분배계수 측정

37°C 수욕상에서 OMZ를 포화시킨 pH 7.4 PBS 100

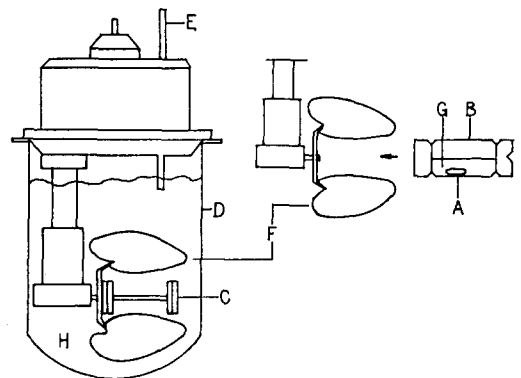


Fig. 1—Rotating dialysis cell apparatus.

A, suppository ; B, filter ; C, cell holder ; D, flask ; E, sampling tube ; F, stirring wing ; G, internal phase ; H, external phase

mL를 만들고, 여기에 같은 용량의 Witepsol H 15 100 mL를 첨가하여 격렬하게 충분히 진탕하여 평형에 도달시켰다. 그 다음 pH 7.4 PBS층을 5 mL 취하여 10 배 희석한 후, 안정성 시험법에서 시행한 HPLC 조건으로 OMZ를 정량하고 다음의 식에 따라 분배계수를 구하였다.

$$P = \frac{C_{oil}(mg/ml)}{C_{water}(mg/ml)}$$

유수용적비의 변화에 따른 A_w/A 의 측정

37°C 수욕상에서 OMZ를 포화시킨 pH 7.4 PBS층의 용적(V_w)에 대한 Witepsol H 15 층의 용적(V_o)의 비 즉, $\phi = V_o/V_w$ 를 각각 0.5, 0.65, 1, 1.5, 2의 비로 하여 격렬하게 진탕하여 분배시킨 후, 분배계수의 측정과 동일한 방법으로 원층액층에 존재하는 OMZ의 양(A_w)을 mg 단위로 측정한다. 그리고 처음의 포화원층액에 존재하는 OMZ의 총량(A mg)으로부터 A_w/A 를 산출하였다.

용출에 미치는 기제량의 영향

유수용적비 ϕ 가 0.5(좌제 1개 무게 0.84 g), 0.65(좌제 1개 무게 1.1 g), 1.0(좌제 1개 무게 1.68 g), 1.5(좌제 1개 무게 2.52 g), 2.0(좌제 1개 무게 3.36 g)이 되도록 OMZ 20 mg과 arginine 10 mg을 함유하는 Witepsol H 15좌제를 각각 만들어 RDC법(Fig. 1)으로 용출시험을 실시하였다. 이때 유수용적비 ϕ 는 좌제중의 Witepsol H 15의 양을 밀도($P=0.84$)로 나눈 값, 즉 Witepsol H 15의 부피를 대상액의 부피 (2 mL)로 나눈 값이다.

실험결과 및 고찰

좌제중의 OMZ의 정량성

좌제중의 OMZ를 정량하기 위하여 OMZ의 함량시험법을 검색한 결과 앞의 조건에서 HPLC법으로 만족스럽게 측정할 수가 있었다. 즉, 좌제중의 OMZ 정량시험법에서 제시된 분석조건에 따라 정량성을 검토하기 위하여 OMZ 농도와 HPLC chromatogram의 피크면적간의 검량선을 작성한 결과 Fig. 2와 같이 50 μ g/mL~150 μ g/mL의 농도에서 직선성($r=0.9998$)을 나타내었고 검출한도는 5 μ g/mL이었다.

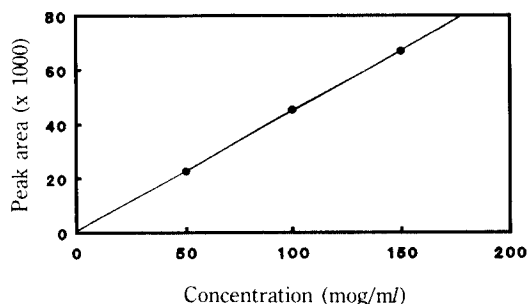


Fig. 2—Calibration curve of omeprazole($r=0.9998$)

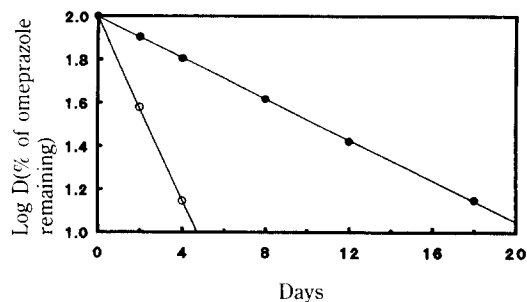


Fig. 3—First-order plots for degradation of omeprazole in suppositories without stabilizer at 40°C and 70% RH.

Key : ●, Witepsol H 15 ; ○, PEG 4000

좌제 중 OMZ의 안정성

가속안정성—친수성 기제인 PEG 4000과 친유성 기제인 Witepsol H 15를 기제로 한 좌제에서 주약의 안정성을 높이기 위하여, 안정화제로 무기 알칼리성 염인 Na_2HPO_4 와 염기성 아미노산인 arginine을 첨가하여 안정성 및 안정화 정도를 검토한 결과 다음과 같았다.

안정화제를 첨가하지 않은 좌제에서는 OMZ가 Fig. 3에서와 같이, 1차반응에 따라 분해되었다. 이때 기제로서 PEG 4000을 사용한 좌제의 경우에는 OMZ의 1차 분해속도상수 $k=0.48 \text{ day}^{-1}$ 이며, 반감기 $t_{1/2}=1.44$ 일이었고, Witepsol H 15를 기제로 사용한 좌제의 경우에는 $k=0.11 \text{ day}^{-1}$ 와 $t_{1/2}=6.3$ 일로서 친수성 기제인 Witepsol H 15를 사용한 쪽이 친수성인 PEG 4000을 사용한 경우에 비하여 더 안정하였다($P<0.01$)²⁷⁾.

또한, 안정화제로 Na_2HPO_4 를 10 mg 첨가한 좌제에서는, Fig. 4에서와 같이 PEG 4000기제의 경우 $k=22.8 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ 이고, $t_{1/2}=30.4$ 일이었으며, Witep-

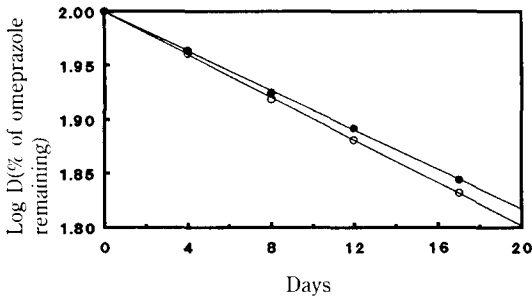


Fig. 4—First-order plots for degradation of omeprazole in suppositories containing Na_2HPO_4 as stabilizer at 40°C and 70% RH.

Key : ●, Witepsol H 15 ; ○, PEG 4000

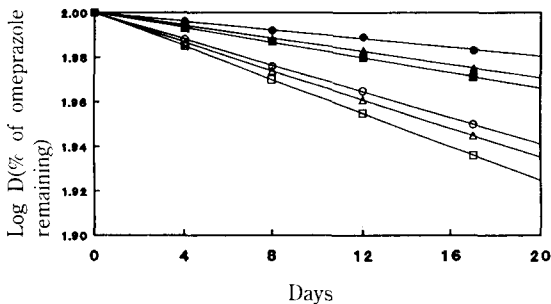


Fig. 5—First-order plots for degradation of omeprazole in Witepsol H 15 (closed symbols) and PEG 4000 (open symbols) base suppositories containing arginine at 40°C and 70% RH.

Key : Amount of arginine per suppository : 30 mg (●, ○) ; 20 mg (▲, △) ; 10 mg (■, □)

sol H 15 기제를 사용한 경우에는 $k=21.1 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ 이고, $t_{1/2}=32.8$ 일이었다. 따라서, 안정화제를 첨가하지 않은 경우에 비하여, Na_2HPO_4 를 안정화제로 첨가함으로써 안정성이 유의성 있게 증가하였다 ($P < 0.01$, Fig. 3 대 Fig. 4).

안정화제로 arginine을 좌제 1개당 10 mg을 첨가한 좌제에서는 Fig. 5에서 보는 바와 같이 기제가 PEG 4000인 경우 $k=8.67 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ 와 $t_{1/2}=79.9$ 일하였고, Witepsol H 15인 경우 $k=3.89 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ 이며, $t_{1/2}=178.1$ 일로 나타났다. 따라서 Na_2HPO_4 와 arginine은 OMZ좌약에 대해 유의성 있는 안정화 효과가 있다고 판단되며, Na_2HPO_4 와 arginine을 비교해 보면 arginine이 OMZ를 보다 유의성있게 안정화시켰다

($P < 0.01$, Fig. 4 대 Fig. 5)

또한, 안정화제인 arginine의 사용량에 따른 OMZ의 안정성을 실험해 본 결과 Fig. 5에서 보는 바와 같이 arginine의 양이 증가할 수록 안정성이 향상되는 것(분해속도상수 k 는 작아지고 반감기는 길어지는 것)을 알 수 있었다.

이상의 안정성시험 결과 OMZ 좌제의 제제설계에 있어서 염기성 아미노산인 arginine이 안정화제로서 매우 유용하다고 판단되며, 좌제의 기제로는 친수성인 PEG 4000보다는 친유성인 Witepsol H 15를 사용할 때 보다 더 안정하였다.

장기보존시험에 의한 보존기간 설정

Arginine 10 mg을 첨가한 PEG 4000 기제와 Witepsol H 15기제의 OMZ좌제를 폴리에틸렌프로필렌 film으로 포장하여 시중에 유통시켰을 때의 안정성 내지 유효기간을 검토하기 위하여 고전적인 방법에 따라 shelf-life($t_{90\%}$) test를 35°C 와 RH 75%의 환경에서 8개월간 실시한 결과 Table I과 같았다. PEG 4000 기제의 경우에는 OMZ의 $k=3.64 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ ($r=0.970$)이고, $t_{90\%}=291.8$ days이었고, Witepsol H 15기제의 경우에는 OMZ의 $k=3.69 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ ($r=0.965$), $t_{90\%}=282.1$ days로서 PEG 4000기제나 Witepsol H 15기제 사용시에는 모두 OMZ가 유의성 있게 안정하였다 ($p < 0.05$).

따라서 arginine 10 mg 정도를 친유성인 Witepsol H 15기제의 좌제에 첨가하면 OMZ를 상품화하여 시판이 가능할 것으로 사료된다.

USP Paddle법에 의한 좌제로부터의 OMZ의 용출³⁶⁾

수용성 기체인 PEG 4000으로 만든 좌제와 유지성 기체인 Witepsol H 15로 만든 좌제를 가지고 Paddle시험법에 따라 실험을 실시한 결과 Fig. 6과 같다. 수용성기제의 경우에는 용출시간 20분에서 90% 이상의 용출율을 나타내었고, 지용성기제의 경우에는 100분간에 불과 20% 미만의 용출율을 나타내었다. 이것은 용출율이 나쁘다기 보다는 본 Paddle법에 의한 용출시험법 자체에 문제가 있다고 생각된다. 따라서 유지성기제의 좌약으로부터 용출되는 약물의 시험은 다른 별도의 용출시험법을 검토하여야 했다.

용출량과 용출시간과의 관계를 용출속도식으로 해

Table I—Results of the degradation for omeprazole suppositories at 35°C and 75% RH

Base	Lot No.	Initial	Aging Time(months)				k(day ⁻¹)	t _{90%} (days)
			2	4	7	8		
PEG 4000	1	100.2	98.1	95.2	93.1	92.1	3.64 × 10 ⁻⁴	291.8
	2	100.8	97.5	94.1	92.4	91.1		
	3	100.3	98.9	95.6	94.1	92.8		
	mean	100.4	98.2	95.0	93.2	92.0		
Witepsol H 15	1	100.5	98.5	95.2	94.1	92.4	3.69 × 10 ⁻⁴	282.1
	2	100.4	98.3	95.1	94.5	91.9		
	3	100.1	98.3	94.4	93.1	90.8		
	mean	100.2	98.2	94.9	93.9	91.7		

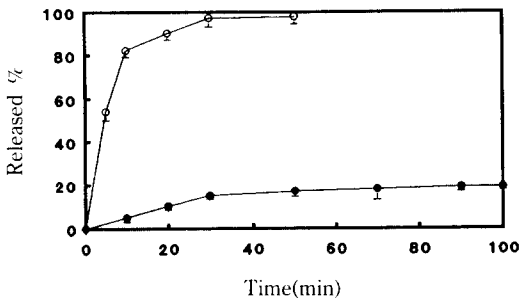


Fig. 6—Dissolution profiles of omeprazole from Witepsol H 15 (●) and PEG 4000(○) suppositories by Paddle method at 50 rpm.

석하기 위하여 Higuchi의 확산식인

$$Q' = K't^{1/2}$$

과 1차반응속도식인

$$\log(A - Q') = \log A - \frac{K't}{2.303}$$

를 적용시켜 해석하였다.³⁹⁻⁴¹⁾ 여기서 A는 좌제중에 원래 존재하는 OMZ의 양(mg)이며, Q'는 시간 t동안 좌제로부터 방출된 약물량(mg)이다. 이 식들에서 Q'와 t^{1/2} 또는 log(A-Q')와 t간에는 일정한 일차기울기를 갖게 된다. 이 일차기울기를 방출 속도정수로 해석하면 이 방출속도 정수를 가지고 용출속도를 평가할 수 있으며, 각 식에 대한 상관계수 r를 구하면 어느 속도식에 더 잘들어 맞는지의 정도를 평가할 수 있다.

Fig. 6에 나타난 자료를 위의 2가지 식으로 plot하여 용출속도정수와 상관계수 r을 계산해 본 결과, Table II와 같이 수용성기체인 PEG 4000의 경우에는 Higu-

Table II—Higuchi's and first-order rate constants of omeprazole from suppositories prepared by PEG 4000 and Witepsol H 15 bases

Base	Higuchi's diffusion model		First order release	
	K'(mg·min ^{-1/2})	r*	K'(min ⁻¹)	r
PEG 4000	1.634	0.846	0.069	0.936
Witepsol H 15	0.381	0.929	1.531	0.881

* ; correlation coefficient

chi의 변형확산식에서 용출속도정수 K'가 1.634 mg·min^{-1/2}(r=0.846)이었으며, 이를 일차반응속도론으로부터 구하면 일차속도정수 K'=0.069 min⁻¹(r=0.936)으로서 일차반응속도론에 더 가까운 용출양상을 보였다. 지용성 기체인 Witepsol H 15의 경우에는 Higuchi 확산식에서 K'=0.381 mg·min^{-1/2}(r=0.929)이었으며 일차반응속도론으로부터 산출하면 1차 속도정수 K'=1.531 × 10⁻³ min⁻¹(r=0.881)로서 Higuchi 확산식에서 더 가까운 용출양상을 나타내었다.

Rotating dialysis cell법에 의한 좌제로부터의 OMZ의 용출³⁷⁾

지용성기체로 제조된 좌제에 대하여 최적한 용출 시험법을 검색하기 위하여 rotating dialysis cell(RDC) 용출시험 기구를 이용하여 용출시험을 검토하였다. 이때 용출에 미치는 인자를 확인하고자, 지용성 기체의 좌제 {OMZ(<200 mesh) 20 mg, arginine 10 mg, Witepsol H 15 1,070 mg}를 대상으로하여 filter의 상태, 유리구(glass bead)의 수, 내상액의 부피 및 회전수(rpm)을 인자로 선택하고 이들 인자에 따른 용출시험을 실시한 결과 다음과 같았다.

Filter의 활성화여부에 따른 OMZ의 용출-친수성

filter를 메탄올에 침적시킨 후 물로 세척하여 활성화시킨 것과, 미처리 filter를 가지고 회전수 100 rpm, 내상액을 5 ml로 용출시험을 실시했을 때의 결과는 Fig. 7과 같다. 또한 activated filter를 사용한 것이 용출속도정수 $K' = 0.960 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r = 0.993$)이고 ted filter를 사용했을 때에는 $K' = 0.714 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r = 0.987$)로서, 전자가 용출속도가 높고 Higuch 확산식에 더 가까운 양상을 나타내었다.

유리구의 수에 따른 OMZ의 용출 - 유리구의 수를 0, 15, 30, 50개로 변화시키면서 activated HVLP filter, 회전수 100 rpm, 내상액의 부피는 5 ml로 용출시험을 실시했을 때는 Fig. 8과 같다. 그리고 유리구를 사용하지 않은 경우의 용출속도정수는 $0.942 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r = 0.987$)이었으며, 유리구 15개를 사용한 경우에는 용출속도정수 $1.177 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r = 0.993$)이었다. 또한 유리구 30개와 50개를 각각 사용한 경우에는 모두 용출속도정수가 $1.196 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r = 0.997$)으로 같았으며, 유리구의 갯수를 증가시키에 따라 용출속도정수가 커지고 r값은 1에 가까와 졌다.

내상액의 부피에 따른 OMZ의 용출 - 내상액의 부피를 1, 2 및 5 ml로 변화시키고, activated HVLP filter, 회전수 100 rpm, 유리구 30개의 조건으로 용출을 시험한 결과 Fig. 9와 같다. 즉, volume이 1 ml인 경우에는 용출속도정수가 $1.068 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r = 0.993$)이었고, 2 ml인 경우에는 용출속도정수가 $1.348 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r = 0.998$)이었으며, 5 ml인 경우에는 용출속

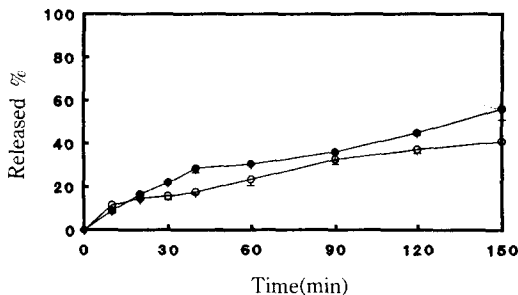


Fig. 7—Effect of filter activation on dissolution of omeprazole from Witepsol H 15 base suppositories by RDC method at 100 rpm when volume of internal phase was 5 ml. (mean \pm SD, $n = 3$)

Key : ●, activated HVLP filter ; ▲, inactivated HVLP filter

도정수가 $1.196 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r = 0.997$)로서, 2 ml인 경우에 용출속도정수가 가장 높았다.

회전수에 따른 OMZ의 용출 - 회전수를 100, 120 및 140 rpm으로 변화시키고 activated HVLP filter, 유리구 30개 및 내상액의 부피를 2 ml로 하여 용출 시험을 실시한 결과 Fig. 10과 같았다. 회전수를 100 rpm으로 용출시켰을 때는 용출속도정수가 $1.335 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r = 0.991$)이었고, 회전수 120 rpm의 경우에는 용출속도가 $1.382 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r = 0.993$)이었으며, 회전수 140 rpm의 경우에는 용출속도정수가 $1.554 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r = 0.998$)로서 회전수가 증가하면 증가할 수

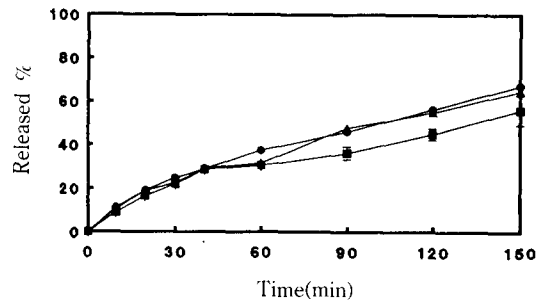


Fig. 8—Effects of number of glass bead on dissolution of omeprazole from Witepsol H 15 base suppositories by RDC method at 100 rpm when the volume of internal phase was 5 ml and HVLP filter was activated. (mean \pm SD, $n = 3$)

Key : Number of glass beads : ●, 30 and 50 ; ▲, 15 ; ■, no glass bead

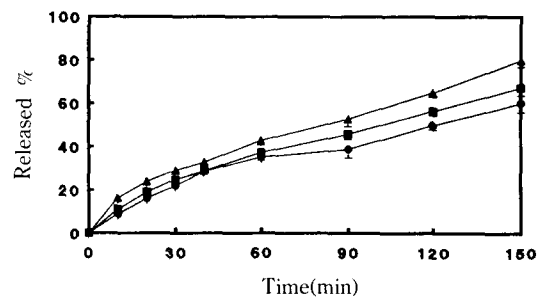


Fig. 9—Effect of internal phase volume on dissolution of omeprazole from Witepsol H 15 base suppositories by RDC method at 100 rpm when the number of glass beads used was 30 and HVLP filter was activated. (mean \pm SD, $n = 3$)

Key : Internal phase volume : ●, 1 ml ; ▲, 2 ml ; ■, 5 ml

Table III—Effect of filter activation, number of glass bead, internal phase volume, and rpm on release rate constant of omeprazole prepared by using Witepsol H 15 base and arginine

Factor		Release rate constant, K' (mg·min ^{-1/2})
Filter	activated	0.960 (r=0.993)
	inactivated	0.714 (r=0.987)
No. of glass bead	0	0.942 (r=0.987)
	15	1.177 (r=0.993)
	30	1.196 (r=0.997)
	50	1.196 (r=0.997)
Internal phase volume(ml)	1	1.068 (r=0.993)
	2	1.348 (r=0.998)
	5	1.196 (r=0.997)
	100	1.335 (r=0.991)
RPM	120	1.382 (r=0.993)
	140	1.554 (r=0.998)

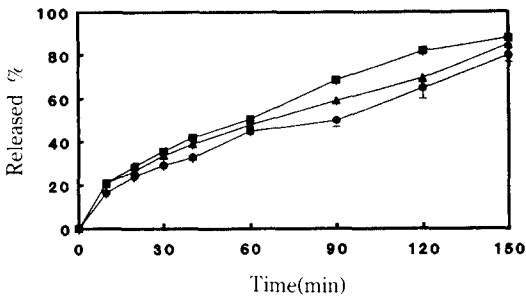


Fig. 10—Effects of rpm on dissolution of omeprazole from Witepsol H 15 base suppositories by RDC method, when the volume of internal phase was 2 ml, number of glass beads used was 30 and HVLP filter was activated. (mean±SD, n=3)

Key : ●, 100 rpm ; ▲, 120 rpm ; ■, 140 rpm

록 용출속도정수가 커지며 직선성이 양호하여 짐을 알 수 있었다 (Table III).

이상의 결과로부터 RDC 용출시험에서 activated HVLP filter를 사용하고, 유리구 30개, internal volume 2 ml 및 회전수 140 rpm의 조건으로 영향을 주는 인자들을 고정하여 용출시험을 하면 바람직한 결과를 얻을 수 있다고 평가되어 지용성좌제의 용출시험은 RDC법이 적절한 방법이라고 생각된다.

OMZ 용출에 미치는 Arginine의 영향

안정화제로 arginine을 첨가하여 제조한 지용성 및 수용성 좌제(200 mesh OMZ 20 mg, arginine 10 mg, Witepsol H 15 또는 PEG 4000 1,070 mg)와 arginine을 함유하지 않은 좌제(200 mesh OMZ 20 mg, Witepsol H 15 또는 PEG 4000 1,080 mg)를 가지고 RDC법으로 용출시험(activated HVLP filter, 유리구 30개, 내상액의 부피 2 ml, 140 rpm)을 실시한 결과, Fig. 11과 같았다. 즉, 지용성 기재인 Witepsol H 15을 사용할 때 arginine 함유 좌제에서는 용출속도정수가 1.554 mg·min^{-1/2}(r=0.998)이었고, arginine 미함유 좌제에서는 용출속도정수가 0.947 mg·min^{-1/2}(r=0.978)이고, arginine을 첨가한 경우가 64.1%의 용출증대 효과가 있음을 알 수 있었고, 수용성기재 PEG 4000의 좌제에서는 arginine을 함유한 좌제의 용출속도정수가 2.060 mg·min^{-1/2}(r=0.968)이고, arginine을 함유하지 않은 좌제에서는 용출속도 정수가 2.323 mg·min^{-1/2}(r=0.955)로서 용출속도에 유의성 있는 차이가 나타나지 않음을 알 수 있었다.

따라서 OMZ의 좌제설계에서 지용성 기재인 Witepsol H 15를 사용한 OMZ 좌제의 경우에는 arginine을 기재에 10 mg정도 가함으로서 OMZ주약의 용출속도를 크게 향상시킬 수가 있었다.

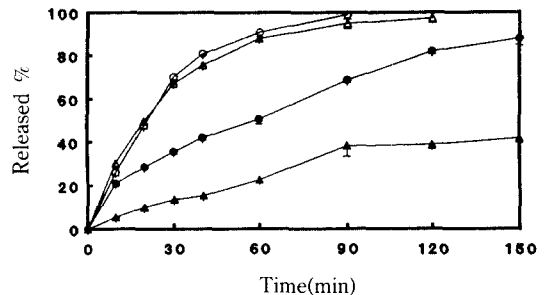


Fig. 11—Effects of arginine on dissolution rate of omeprazole from Witepsol H 15 (closed symbols) and PEG 4000(open symbols)base suppositories by RDC method at 140 rpm, when the volume of internal phase was 2 ml, number of glass beads used was 30 and HVLP filter was activated. (mean±SD, n=3)

Key : ● and ○, arginine used ; ▲ and △, without arginine

OMZ 입자도가 용출에 미치는 영향

원료 약품의 입자도가 지용성 좌제로부터 약물의 용출에 미치는 영향을 검토하기 위하여 주약물의 입자도를 50~100 mesh, 100~200 mesh 및 200 mesh 이상의 세가지로 분급하여 각 좌제당 OMZ 20 mg, arginine 10 mg 및 Witepsol H 15 1,070 mg을 함유한 좌제에 대해서 RDC법으로 용출시험을 실시한 결과 Fig. 12와 같았다. 즉, 입자가 50~100 mesh의 약물을 함유한 지용성 좌제에서는 용출속도정수가 $0.712 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r=0.996$)이었고, 100~200 mesh의 좌제에서는 용출속도정수 $0.851 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r=0.989$)이었으며, 200 mesh 이상의 좌제에서는 용출속도정수가 $1.554 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r=0.998$)을 나타내었다. 따라서 OMZ를 함유한 지용성기체의 좌제에서도 입자를 가급적 미세하게 분쇄하는 것이 용출속도를 증대시키는데 일반적으로 유용한 방법임을 알 수 있었다.

OMZ의 용출에 미치는 기타 첨가제의 영향

좌제의 제조시에 약물의 분산 또는 가용화를 위하여 계면활성제를 첨가하는 경우가 자주 있으며, 이 경우에는 난용성 약물의 미셀형성, 약물의 용해도 증가, 방출성 증가 및 흡수세포의 투과성 증가를 가져올 수 있다. 실제로 sulfisoxazole의 친유성 기제에서 sodium lauryl sulfate(SLS)등 계면활성제를 0.5~5%까지 사용하여 흡수증가를 확인한 실험이 보고되었다.⁴²⁾ 특히 Ca^{2+} 이온은 점막상의 세포의 구조유지에 중요한 역할을 한다. 그래서 이 Ca^{2+} 이온을 EDTA-2Na 등의 킬레이트화제로 제거하면 세포 구조변화에 의해 약물투여에 영향을 미친다는 보고들이 있다.⁴³⁾ 따라서 본 실험에서는 몇가지 계면활성제와 킬레이트화제(EDTA-2Na)가 OMZ의 용출속도에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 각 좌제(1.1g)당 OMZ 20 mg 및 arginine 10 mg을 함유하도록 하고, 여기에 계면활성제로서 SLS 5 mg, Span 60 20 mg, Tween 60 20 mg 및 Brij 35 20 mg 등이나 킬레이트화제로서 EDTA-2Na 20 mg을 가하고 나머지는 친유성기체인 Witepsol H 15를 가하여 제조된 좌제에 대하여 RDC법으로 용출시험을 실시하였다. 그 결과, Fig. 13과 같았다.

Fig. 13의 그래프로부터 확산에 의한 용출속도정수 K'는 SLS의 경우 $1.997 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$, Span 60의 경우 $1.684 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$, Tween 60의 경우 $1.636 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$,

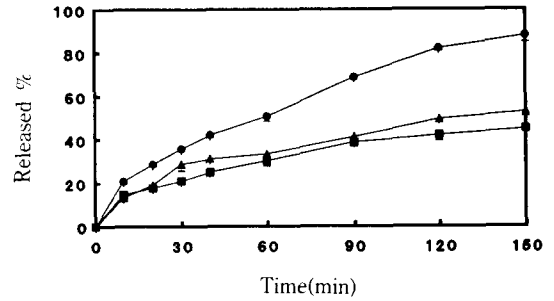


Fig. 12—Effect of particle size omeprazole on its dissolution rate from Witepsol H 15 base suppositories by RDC method at 140 rpm, when the volume of internal phase was 2 ml, number of glass beads used was 30 and HVLP filter was activated. (mean±SD, n=3)
Key : Particle size : ●, <200 mesh ; ▲, 100~200 mesh ; ■, 50~100 mesh

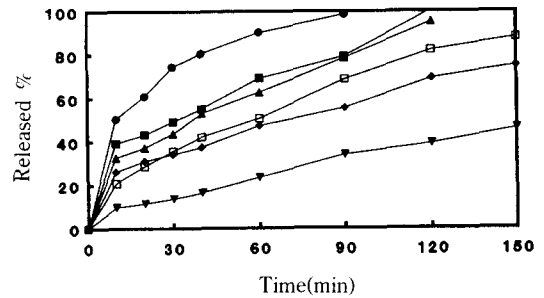


Fig. 13—Effects of additives on dissolution rate of omeprazole from Witepsol H 15 base suppositories by RDC method at 140 rpm, when the volume of internal phase was 2 ml, number of glass beads used was 30 and HVLP filter was activated. (mean±SD, n=3)
Key : ●, SLS ; ▲, Tween 60 ; ■, Span 60 ; ◆, Brij 35 ; ▼, EDTA-2 Na ; □, no additive

첨가제를 사용하지 않았을 경우 $1.554 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$, Brij 35의 경우 $1.120 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$, EDTA의 경우 $0.851 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ 이었다. 즉, Fig. 13에서 Witepsol H 15 좌제로부터 OMZ의 용출속도에 미치는 영향의 크기의 순서는 SLS(HLB=40)>Span 60(HLB=4.7)>Tween 60(HLB=14.9)>no additive>Brij 35(HLB=16.9)과 같았다. 이상의 결과로부터 OMZ의 용출속도정수는

계면활성제를 첨가함으로써 변할 수 있으나, 그 계면활성제의 HLB 값과는 유의성있는 상관관계가 없었다.

분배계수와 용출동태

油·水 용적비(V_o/V_w)에 따른 A_w/A 의 변화²⁷⁾ - Witepsol H 15-pH 7.4 PBS계에서 OMZ의 분배계수를 측정할 결과 다음식으로 계산하면 1.35 ± 0.01 이었다.

$$P = \frac{C_{oil}}{C_{water}} = \frac{0.2585 \pm 8.73 \times 10^{-4} (\text{mg/ml})}{0.1909 \pm 8.73 \times 10^{-4} (\text{mg/ml})} = 1.35 \pm (n=3)$$

친유성기제의 좌제는 직장투여 후에 액화되어 유지용액 내지는 유지현탁액으로 된다. 이때 약물의 흡수는 유지용액에서 직접 흡수되거나 직장 분비액으로 약물이 이행한 다음에 이 수용액으로부터 점막을 통하여 흡수될 수 있다. 이때 직장내에서 액화된 다음 분비액에 분산되어 통상적으로 O/W형 유화제로 존재하게 된다. 이때 약물의 분배계수(P), 수상 중의 약물량(A_w), 유상중의 약물량(A_o), 수상의 용적(V_w) 및 유상의 용적(V_o)과의 관계에서 분배계수(P)는 다음식으로 나타낼 수 있다.

$$P = \frac{C_{oil}}{C_{water}} = \frac{A_o/V_o}{A_w/V_w}$$

용적비(V_o/V_w)를 ϕ 라고 하면은 다음 식과 같다. ($\phi = V_o/V_w$)

$$P = \frac{A_o}{A_w \phi}$$

이때 총 약물량(A)은 $A = A_o + A_w$ 로 나타낼 수 있으므로 P는 다시 다음과 같다.

$$P = \frac{A - A_w}{A_w} \times \frac{1}{\phi}$$

따라서 수상 중의 약물량(A_w)은 다음과 같다.

$$A_w = \frac{A}{P\phi + 1}$$

여기에서 분배계수 P가 증가하거나, 유수용적비 ϕ 가 커지면 A_w/A 는 작아지기 때문에 약물의 흡수율이 떨어지게 된다. 따라서 친유성 좌제를 설계할 때에는 사용된 약물과 친유성기제의 분배계수를 측정하여 유지성기제의 종류를 선택하여야 하고, 사용할 유지의 양을 조정할 필요가 있다.

이상의 실험방법에 따라 A_w/A 를 실측하고 식에서 구한 이론치 A_w/A 를 용적비(ϕ)에 대하여 비교한 결과, Table IV와 같으며 실측한 A_w/A 는 ϕ (용적비 V_o/V_w)가 증가함에 따라 감소하였으나 이론치보다 실측치가 더 크게 나타났다.

기제의 양이 OMZ의 용출에 미치는 영향

실험방법에 따라 기제의 양을 변화시킨 좌제를 제조하고 V_o/V_w 의 변화에 따른 용출속도정수의 변화치를 Table IV에 나타내었다. 즉, 이 Table IV에서 보는 바와 같이 용출속도 정수는 V_o/V_w 가 0.5일 때 $1.510 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r=0.991$), 0.65일 때 $1.554 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r=0.998$), 1.0일 때 $1.171 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r=0.993$), 1.5일 때 $0.920 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r=0.982$), 2.0일 때 $0.835 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1/2}$ ($r=0.987$)으로 V_o/V_w 값이 커짐에 따라 용출속도정수가 감소함을 알 수 있었다.

결 론

OMZ의 직장투여 좌제에 관한 제제설계를 위하여

Table IV—Effect of V_o/V_w (ϕ) on dissolution rate constants and (A_w/A) under dissolution conditions of internal phase volume 2 ml, 30 glass beads, activated HVLP filter and 140 rpm. (mean \pm SD, n=3)

ϕ	0.5	0.65	1.0	1.5	2.0
A_w/A	0.597	0.533	0.426	0.331	0.270
(Theoretical value)					
A_w/A	$0.727 \pm$	$0.590 \pm$	$0.419 \pm$	$0.367 \pm$	$0.326 \pm$
(Experimental value)	0.50×10^{-3}	8.90×10^{-3}	6.00×10^{-3}	22.5×10^{-3}	6.00×10^{-3}
Release rate constant	1.510	1.554	1.171	0.920	0.835
$K'(\text{mg} \cdot \text{min}^{-1/2})$	($r=0.991$),	($r=0.998$)	($r=0.993$)	($r=0.982$)	($r=0.987$)

약물의 안정성, 용출시험법의 개선 및 용출동태에 대하여 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 좌제중에서 OMZ의 분해는 1차 반응으로 일어났고, 친유성 기재(Witepsol H 15)나 친수성기재(PEG 4000)를 사용한 좌제에서 모두 안정화제로서는 arginine이 매우 우수하였다.

2. arginine을 안정화제로 사용할 때 35°C, 75% RH에서 장기보존시험 결과, Witepsol H 15 기재의 경우 분해속도 정수, $k=3.63 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$, 유효기간 $t_{90\%}=291.8 \text{ days}$ 이었으며, PEG 4000 기재의 경우에는 $k=3.69 \times 10^{-4} \text{ day}^{-1}$ 및 $t_{90\%}=282.1 \text{ days}$ 로 나타났다으므로, 본 좌제를 시판용으로 제제설계할 수 있다고 판단된다.

3. 좌제제조시 arginine를 첨가하거나 OMZ 원료 입자를 미세화하거나 적절한 계면활성제를 첨가함으로써 OMZ의 용출속도가 증가되었으며, 지용성기재의 사용량이 증가함에 따라 감소하였다.

4. 좌제중 약물의 용출시험장치의 적합성을 검토한 결과, 수용성기재의 경우에는 USP Paddle법이 가능하나, 지용성기재의 경우에는 Paddle법이 부적당하였고, 친유성기재의 좌약에 대하여서는 RDC법으로 활성화 HVLP 여지를 사용하고 유리구를 30개 정도 가하고 내상액의 부피는 2 ml, 회전수는 140 rpm으로 하여 시험할 때 가장 적합하였고, 그 용출양식은 Higuchi변형 확산식에 부합하였다. RDC용출시험이 친유성 기재의 좌제를 평가 개발 설계하는데 유용한 지표가 될 수 있다고 생각된다.

감사의 말씀

이 논문은 1991년도 교육부 지원 한국학술진흥재단의 대학 부설연구소 지원 학술조성 연구비와 보건사회부 신약개발지원 사업으로 진행되었기에 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

1) Lövgren, K.I., Gunnar, A.G., Yasumura, M., Morigaki, S., Oda M. and Ohishi, N. : Pharmaceutical formulations of acid labile substances of oral use. *Eur. Pat.*, 0,244,380 (1987).

2) Lövgren, K.I., Yasumura, M., Morigaki, S., Oda, M. and Ohishi, N. : New pharmaceutical preparation for oral use. *U.S. Pat.* 4,787,505 (1988).

3) Pilbrant, A. and Cedeberg, C. : Development of an oral formulation of omeprazole. *Scand. J. Gastroenterol.* **20**, 113-120 (1985).

4) Junggren, U.K. and Sjöstrand, S.E. : Gastric acid secretion inhibiting substituted 2-(2-benzimidazolyl) pyridines pharmaceutical preparations containing same and method for inhibiting gastric acid secretion. *U.S. Pat.* 4,255,431 (1981).

5) 한국병원약사회뉴스, Proton Pump Inhibitor의 임상약리, **4(6)**, 1-4 (1988).

6) Prichard, P.J., Rubinstein, D. and Jones, D.B. : Double blind comparative study of omeprazole 10 mg and 30 mg daily for healing duodenal ulcers. *Br. Med. J.*, **290**, 601 (1985).

7) Gustavsson, S., Loof, L. and Adami, H.O. : Rapid healing duodenal ulcers with omeprazole, double-blind dose-comparative trial. *Lancet*, **2**, 124 (1983).

8) Lauritsen, K., Rune, S.J. and Bytzer, P. : Effect of omeprazole trial. *N. Engl. J. Med.*, **312**, 958 (1985).

9) Classen, M., Dammenn, H.G. und Domschke, W. : Abheilungstraten nach omeprazole and ranitidine-behandlung, des ulcus ventriculi. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **110**, 628 (1985).

10) Classen, M., Dammenn, H.G. and Domschke, W. : Kurzzeit-therapie des ulcus duodeni mit omeprazole und ranitidin. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **110**, 210 (1985).

11) Meyrick-Thomas, J., Misiewics, J.J. and Troftman, I.F. : Omeprazole in duodnal ulceration, acid inhibition, symptom relief, endoscopic healing, and recurrence. *Br. Med. J.*, **289**, 525 (1984).

12) Bianchi, A., Rotenberg, A. and Soule, J.C. : Tratement de l'ulcere duodenal en pousse par l'omeprazole. Resultats d'une etude non controlee multicentrique. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **8**, 943 (1984).

13) Oberg, K. : Reduction of gastric hypersecretion in Zollinger-Ellison syndrom with omeprazole. *Lancet*, **1**, 66 (1983).

14) Bianchi, A. : Control of acute Zollinger-Ellison syndrom with intravenous omeprazole. *Lancet*, **2**, 1223

- (1982).
- 15) Lamers, C.B.H.W., Lind, T. and Moberg, S. : Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrom. *N. Engl. J. Med.* **310**, 758 (1984).
 - 16) Wallmark, B., Lorentzon, P. and Larsson, H. : The mechanism of action of omeprazole a survey of its inhibitory action *in vitro*. *Scand.J. Gastroenterol.*, **20**, 37-51 (1985).
 - 17) Larsson, H., Mattson, H., Sundell, G. and Carlsson, E. : Animal pharmacodynamics of omeprazole-A survey of its pharmacological properties *in vivo*. *Scand.J. Gastroenterol.*, **20**, 23-35 (1985).
 - 18) Stephen, S.P., Clissold and Campoli-Richards, D.M. : Omeprazole-A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drug*, **32**, 15-47 (1986).
 - 19) Howden, C.W., Meredith, P.A., Forrest, J.A.H. and Reid, J.L. : Oral pharmacokinetics of omeprazole. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **26**, 641-643 (1984).
 - 20) Okabe, S. : Effects of gastric proton pump inhibitors on gastric secretion and peptic ulcers. *Folia Pharmacol., Japan*. **87**, 351-360 (1986).
 - 21) Lagerström, P. and Persson, B.A. : Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine by liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **309**, 347-356 (1984).
 - 22) Persson, B.A., Lagerström, P.O. and Grudevik, I. : Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine. *Scand. J.Gastroenterol.*, **20**, 71-77 (1985).
 - 23) Vezzadini, P. : Omeprazole in the medical treatment of Zollinger-Ellison syndrom. *Curr. Ther. Res.*, **35**, 772 (1984).
 - 24) Mignon, M. : Modifications secretories, pH metriques, et ultrastructurales gastriques auours d'un traitement prolonge par l'omeprazole dans une forme severe de syndrome de Zollinger-Ellison. *Coin. Biol.*, **8**, 947 (1984).
 - 25) MeArthur, K.E. : Omeprazole, Effective convenient therapy for Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterol.*, **88**, 939 (1985).
 - 26) Rackur, G., Bickel, M., Fehlhaber, H.W., Herling, A., Hitzel, V., Lang, H.J., Rösner, M. and Weyer, R. : 2-((2-Pyridylmenthyl)sulfinyl) benzimidazole-Acid sensitive suicide inhibitors of the proton transport system in the parietal cell. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **128**(1), 477-484 (1985).
 - 27) Shozo, M., : *Suppositories-form dosage forms to clinical application*. Nanzando company, Limited, Tokyo (1985).
 - 28) Ho, N.F.H., Park, J.Y., Amidon, C.E. and Higuchi, W.I. : in *Gastrointestinal Absorption of Drugs*, A.J., American Pharmaceutical Association, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington, DC (1981).
 - 29) Higuchi, W.I., Ho, N.F.H., Park, J.Y. and Komiyaa, I. : in *Drug Absorption*, Prescott, L.F. and Nimmo, W.S., Ed., Adis Press, Balgowlah, NSW 2093, Australia, pp. 35-60 (1981).
 - 30) Hoener, B. and Benet, L. : *Modern pharmaceutics*, Banker, G. and Rhodes, C., Eds., Marcell Decker, New York, Chapter 4 (1979).
 - 31) de Boer, A.G., Molenaar, F. and Breimer, D.D. : Rectal drug adminstraton-Clinical pharmacokinetic consideration. *Clin. Pharmacokinet.*, **7**, 285-311 (1982).
 - 32) Reid, A.S., Thomas, N.W., Palin, K.J. and Gould, P.L. : Formulation of fenbufen suppositories. I. Quantitive histological assessment of the rectal mucosa of rats following treatment with suppository base. *Int. J.Pharm.*, **40**, 181-185 (1987).
 - 33) Muynck, C.D., Cuvelier, C., Steenkiste, D.V., Bonnarens, L. and Remon, J.P. : Rectal mucosa damage in rabbits after subchronical application of suppository bases. *Pharm. Res.*, **8**, 945-950 (1991).
 - 34) Hiroshi, Y., Michiko, O., Minoru, I. and Tomotsu, F. : Comparative study of various relase test methods on commerical indomethacin suppositories of water-soluble and fatty bases. *Yakuzaigaku*, **50** (3), 313-321 (1990).
 - 35) 공정서협회 : 醫藥品製造指針, 일본공정서협회, 약업시보사, pp. 100-102 (1990).
 - 36) USP 22th rev., United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Md., pp. 1578-1579 (1990).
 - 37) Masasto, T., Toshihide, F. and Michito, N. : Dissolution test by RDC method for oily semisolid matrix type the soft-gelatin capsules containing caffeine. *J. Pharm. Sci & Techn.* (Japan), **50**(2), 133-

- 140 (1992).
- 38) Robert, E. Notari : *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 4th ed., Marcell Dekker, Inc., New York, pp. 61-71 (1987).
- 39) Weiss, A.L. and Sciarrone, B.j. : Release rates of salicylates from cocoa butter I. *J. Pharm. Sci.*, **58**, 980 (1969).
- 40) Shozo, M., Yoko, O. and Hitoshi, S. : Manufacture and examination of apparatus for drug release from suppositories. *Yakuzaigaku*, **39**(1), 1-7 (1979).
- 41) 이승룡, 신상철, 이민화, 심창구 : 소수성 가소제 Diethylphthalate가 ethylcellulose 필름으로부터의 살리실산 방출에 미치는 영향. *YAKHAK HOEJI*, **28**(3), 169-177 (1984).
- 42) Kiichiro, K., Hitoshi, S., Shozo, M. and Hidefumi, M. : Absorption and excretion of drugs. XXIX. Effect of surface active agents on rectal absorption of sulfisoxazole from oily bases. *Chem. Pharm. Bull.*, **15**(2), 172-178 (1969).
- 43) Oschman, J. : *Membrane structure and function*. (ed. by Bittar, E.), John Willey and Sons, N.Y. **2** pp. 141 (1980).