

## 오메프라졸복합체 함유 직장좌제의 특성비교\*

황성주 · 박성배 · 이계주†

충남대학교 약학대학  
(1995년 7월 22일 접수)

### A Comparative Study on the Pharmaceutical Properties of Rectal Suppository containing Omeprazole Complexes

Sung-Joo Hwang, Sung Bae Park and Gye Ju Rhee†

College of Pharmacy Chungnam National University  
(Received July 22, 1995)

Omeprazole(OMP) complexes such as inclusion complexes of OMP with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin(HPCD) and  $\beta$ -cyclodextrin( $\beta$ -CD), OMP-cholestyramine(CHL) and OMP-ethylenediamine(OMP-ED) were prepared, respectively. The partition coefficients in Witepsol H-15 /pH 7.4 phosphate buffer solution of OMP complexes(OMP-HPCD:  $3.69 \pm 0.26$ , OMP- $\beta$ -CD:  $4.08 \pm 0.21$ , OMP-CHL:  $4.36 \pm 0.25$  and omeprazole sodium(OMP-Na):  $3.64 \pm 0.37$ ) were higher than that of OMP ( $2.66 \pm 0.47$ ). OMP was not completely dissolved until even 3 hrs. but all the OMP complexes studied were released about 100% in 20 min. The rectal suppositories containing OMP or each above OMP complex were prepared using Witepsol H-15 base, and their dissolution and stability were examined, and pharmacokinetic study were investigated after their rectal administrations to the rabbits. While the suppository containing OMP was released only less than 60% in 150 min, OMP- $\beta$ -CD, OMP-CHL, OMP-Na and OMP-ED suppositories were all released about 65% in 20 min. Especially, OMP-HPCD suppository released OMP about 70% in 10 min. All the additives such as sodium laurylsulfate, eglumine, arginine and PVP increased drug release from OMP-HPCD suppository to some extent. The decomposition rate constants of OMP in the suppositories were  $9.117 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$  for OMP suppository,  $2.121 \times 10^{-2}$  for OMP-HPCD,  $1.607 \times 10^{-2}$  for OMP- $\beta$ -CD,  $9.26 \times 10^{-3}$  for OMP-Na,  $6.769 \times 10^{-3}$  for OMP-CHL and  $5.58 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$  for OMP-ED suppository, respectively. Additives such as arginine, eglumine and ED had some stabilizing effect for OMP-HPCD, OMP-CHL and OMP-Na suppositories, respectively. After 6 month-storage at 30°C, 75% RH, OMP-CHL suppository was most stable. The values of T<sub>max</sub> for OMP-HPCD and OMP-Na suppositories were  $11.7 \pm 2.36$  and  $11.4 \pm 2.56$  min, respectively. The values of C<sub>max</sub> for OMP-HPCD and OMP-CHL suppository were  $2.31 \mu\text{g/ml}$  ( $p < 0.01$ ) and  $1.89 \mu\text{g/ml}$  ( $p < 0.01$ ), respectively. The values of AUC for OMP and OMP- $\beta$ -CD suppository were  $61.9 \pm 25.79$  and  $68.6 \pm 29.48 \mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ , and the corresponding values for OMP-HPCD and OMP-CHL were  $106.1 \pm 43.16$  ( $p < 0.05$ ) and  $127.3 \pm 42.52 \mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$  ( $p < 0.01$ ), respectively. The above results indicate the OMP-HPCD and OMP-CHL suppositories have the excellent bioavailabilities *in vivo* study.

**Keywords** — omeprazole, omeprazole- $\beta$ -cyclodextrin, omeprazole-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, omeprazole-cholestyramine resinate, omeprazole-ethylenediamine, bioavailability

오메프라졸(OMP)은 pK<sub>a</sub>가 3.97과 8.8인 양성 화합물로서, 강력한 위산분비 억제작용을 가지고 있어 위궤양 및 십이지장 궤양의 치료에 유용하지만, 산성 내지

중성에서 매우 불안정하여 그의 제제화에는 상당한 제약이 따르고 있다. 실제로 OMP는 산성(pH 4이하)에서는 반감기가 10분 미만이며, 분해된 생성물이 또한

\*오메프라졸에 관한 연구

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

산성을 나타내므로 산성에서의 OMP의 분해는 경시적으로 급격히 가속화된다. 중성(pH 7.0)에서는 반감기가 약 14시간으로 증가하며, pH가 증가할수록 길어져서 pH 11에서는 300일 정도인 것으로 보고되고 있다.<sup>1)</sup> OMP의 산에 의한 분해는 산촉매 전위반응<sup>2)</sup>으로 설명된다. 또한, OMP는 물에는 거의 용해되지 않지만, 알칼리 용액에 잘 용해되는 것으로 알려져 있다. 그러므로, OMP의 산에서의 불안정성 및 용해성을 개선하고자 하는 목적으로 산불안정성 난용성약물의 포접화합물이나 염 등을 만들고자 하는 노력이 경주되고 있다. 이 연구에서는 약물의 방출속도와 안정성을 향상시킬 목적으로 이온교환수지<sup>3,6)</sup>의 일종인 콜레스티라민(CHL)<sup>7)</sup>을 사용하여 OMP-CHL 복합체를 제조하였으며, 강력한 염기로서 아미노필린과 같은 난용성약물의 가용화제로 사용되는 에칠렌디아민(ED)과 난용성 OMP와 안정한 가용성을 제조하여 연구하였다.

그간 저자 등<sup>8,11,24)</sup>은 OMP의 용해도를 증가시키기 위하여 시클로덱스트린(CD)류의 포접화합물에 대한 연구를 계속하여 왔으며, 경구투여시에 나타나는 위산에 의한 불안정성이나 간초회통과효과 등의 문제점을 보완하고자 이들 CD 포접화합물을 직장투여에 이용하려는 연구를 진행하여 왔다. 즉, 약물만을 함유하는 좌제와 비교하여 볼 때, 포접화합물의 좌제가 *in vitro* 용출 및 *in vivo* 생체이용률이 상당히 향상된다는 보고<sup>12-17)</sup>를 바탕으로하여, CD 복합체를 좌제의 제제설계에 이용하면 OMP만을 사용하는 경우에 비해서 좌제 내에서 약물이 균일하게 분포되며, 고화시키는 동안 분리나 침강현상이 나타나지 않을 것이므로 기제의 안정성이 향상되고 저장도 용이할 것으로 기대되었기 때문이다.

따라서 이 연구에서는 산에 불안정한 항궤양약물인 OMP의 안정성, 용해도, 생체이용률 등의 제제학적 문제점을 개선시키고 직장좌제로서의 제제설계 가능성을 검토할 목적으로 OMP-하이드록시프로필- $\beta$ -시클로덱스트린 포접화합물(OMP-HPCD), OMP- $\beta$ -시클로덱스트린 포접화합물(OMP- $\beta$ -CD), OMP의 Na염(OMP-Na), OMP-콜레스티라민 이온교환수지염(OMP-CHL) 및 OMP-에칠렌디아민(OMP-ED) 등을 제조하고 지용성 Witepsol H-15를 기제로 한 각종 OMP 복합체의 직장좌제를 제조하여 약물의 용출, 안정성 및 생체이용률 등을 비교 검토하였다.

## 실험방법

### 시약 및 재료

오메프라졸(OMP, 한미정밀화학, 서울), OMP-Na(한미약품), HPCD(분자량 1380, 평균 치환도 0.6, Aldrich Chemical Co., Milwaukee),  $\beta$ -CD(분자량 1135, Sigma Chemical Co.), 콜레스티라민 수지(cholestyramine resin, CHL, Sigma Chemical Co.), Witepsol H-15 (Dynamit Noyel, 반합성 지방산 트리글리세라이드), 메탄올, 아세트니트릴, 3차 증류수(Merck, Germany, HPLC grade) 및 Millex HV filter(0.45  $\mu$ m, Waters)를 사용하였으며, 기타 시약들은 특급 또는 1급 시약을 사용하였다.

### 실험동물

체중 1.5~2.3 kg의 수컷 Albino 토끼를 사용하였으며, 동물을 실험 전에 18~24 시간 동안 절식시키고 물은 자유롭게 섭취시켰다. 동물 사육조건은 온도 23±1 °C, 상대습도 55±5%, 명암교대시간 12시간(조명 시간 06:00~18:00)을 유지하였다.

### 기구 및 기기

Freeze dryer(Labomens Exporta), UV/visible spectrophotometer (UVICON 860, Kontron, Switzerland), Dissolution tester (SOTAX type AT 7, Sotax, Switzerland), Suppository release tester (Toyama TMS-103, Toyama Sanyo, Osaka, Japan), Homogenizer(H-AM, Kokusan Enshinko Co., Ltd, Japan), pH meter(DP 135, DMS, Korea), HPLC (Waters, 510 Pump, 481 Detector, 740 Integrator, U6K Injector 및 Hitachi, L-6200 Pump, 4200 Detector, 2500 Integrator), Incubator (Vision Scientific Co., Ltd.), Centrifuge(Wifug 2000 S, Wifug, England), Microcentrifuge(Beckman Microfuge F4, Beckman), Vortex Mixer (Thermolyne), Life tester (LT-6, Freund Co., Japan), Vacuum dry oven (Changsin Sci., Korea), Shaking incubator (Changsin Sci., Korea), Sonicator(Bransonic, Branson Ultrasonics Co.) 및 Dry block bath(EYELA, Tokyo Rikakikai Co., Ltd.) 등을 사용하였다.

### OMP 복합체 제조

**OMP-HPCD 포접화합물**—Rhee 등에 의한 방법<sup>8)</sup>에 따라 OMP 690.8 mg과 HPCD 2760 mg을 5% 암모니아수 100 ml에 용해시킨 다음 동결건조하고, 얻어진 분말을 감압건조시켜 검체로 하였다.

**OMP- $\beta$ -CD 포접화합물**—So 등이 발표한 제조방법<sup>9)</sup>과 동일한 방법으로 OMP와  $\beta$ -CD의 포접화합물

을 제조하였다.

OMP-CHL—Rhee 등의 방법<sup>10)</sup>과 유사한 방법으로 OMP-CHL을 제조하였다. 즉, CHL 5g을 에탄올 100 ml로 철저히 세척하고 여과한 후 다시 탈이온 증류수 100 ml로 세척한 다음 1N-NaOH 100 ml 및 1N-HCl 100 ml로 순서대로 세척한 후 최종적으로 세척액이 중성이 될 때까지 탈염증류수로 반복하여 세척하였다. 세척한 이온교환수지를 여과하여 50°C에서 건조시켜 활성화된 CHL 수지를 얻었다. CHL 수지의 총 음이온 교환능은 건조물로서 최대 3.5 mEq/g이고 OMP의 분자량은 345.42 g이므로 3.5 mEq는 1.2090 g이며, 이론적으로 CHL 수지 1g과 OMP 1.2090 g이 반응하지만 CHL 수지의 이온교환능은 보통 최대의 5~50% 정도 발휘하므로 OMP-CHL 수지염을 제조할 때 수지의 양은 OMP와 반응하는 양의 2배를 사용하였다. OMP 1g을 100 ml 용량 플라스크에 넣고 0.1 N-NaOH 수용액 100 ml를 가하여 완전히 용해시킨 수용액에 활성화시킨 CHL 2g(수분 12%, 건조물로서 1.76 g)을 실온에서 가하고 교반하면서 시간별로 반응액을 분취하여 용액 중의 OMP 농도를 HPLC에 의하여 정량하여 OMP와 수지의 반응량을 구하였다. HPLC에 의해 OMP가 더 이상 검출되지 않으면 반응 혼합물을 여과하고 얻어진 OMP-CHL 수지염을 탈염 증류수로 세척액이 중성이 될 때까지 세척한 후 건조하여 시료로 사용하였다.

OMP-ED—OH의 방법<sup>18)</sup>과 유사한 방법으로 제조하였는데, OMP 34.5 g(0.1 M)을 취하여 메탄올 300 ml에 현탁시킨 다음 에틸렌디아민 18.0 g(0.3 M)을 가하여 OMP를 용해시키고 메탄올량이 1/3량이 될 때까지 감압하 30~35°C에서 농축한 다음 에틸 50 ml를 가하여 흔들어 주고 냉장고에서 24시간 방냉시켜서 생긴 백색의 침전을 감압여과하여 테시케이타에서 건조시켰다.

#### 복합체 중의 OMP 함량분석

OMP 20 mg을 0.1 N-NaOH:에탄올:물(5:5:90)에 용해시켜 적당히 희석한 후 여과하여 표준액으로 하였다. 또한 OMP-HPCD, OMP-β-CD, OMP-Na 및 OMP-ED 각각에 대해서는 OMP 10 mg에 해당하는 양을 취하여 0.1 N-NaOH:에탄올:물(5:5:90)에 녹여 100 ml로 한 후 이를 물로 100 µg/ml 농도 범위로 희석하였고, OMP-CHL은 pH 7.0 인산염 완충액(0.1 M)으로 30 분간 초음파 분쇄시켜 100 ml로 한 후 역시 인산염 완충액으로 희석하여 검액으로 하여

HPLC법[칼럼:µ-Bondapak C18, 이동상: CH<sub>3</sub>CN: pH 7.6 인산염 완충액(34:66), 유속: 1.2 µl/min, 감도: 0.1 Auf, 주입량: 10 µl, 측정파장: 280 nm으로 OMP의 함량을 구하였다.

#### 시차주사열량 분석(DSC)

시료 4 mg을 40°C/min의 승온 속도로 50~250°C의 온도 범위에서 α-alumina를 표준 물질로 사용하여 DSC thermogram을 측정하였다.

#### 용해도 시험

각 화합물의 시료 일정 과량을 시험관에 넣고 증류수 20 ml를 가하고 25°C에서 1시간 동안 진탕시켜 용해가 평형에 도달하게 한 후 여과하고 여액을 302 nm에서 UV로 정량하여 용해된 OMP의 양을 산출하였다. 이 때 복합체중의 OMP의 최대흡수파장도 302 nm로서 OMP와 유사한 흡수스펙트럼을 나타내었다.

#### 복합체의 용출시험

대한약전 paddle법으로 시험하였다. 즉, 입자도가 150 µm(100 호체)이하인 시료에 대하여 OMP로서 20 mg에 해당되는 양을 취하여 용출시험액으로 pH 7.4 인산염 생리식염수 완충액(PBS) 500 ml 중에서 37°C, 100 rpm의 속도로 시험하면서 검액을 연속적으로 UV cell로 순환 공급시키면서 302 nm에서 흡광도를 측정하여 용출된 양을 정량하였다.

#### Witepsol H-15에 대한 분배계수

각 시료를 OMP로서 약 10 mg에 해당하는 양을 취하여 pH 7.4 PBS 100 ml에 가하고 초음파 진탕한 후 0.45 µm의 Millex HV 여과기로 여과한 다음 소량의 액을 취해 OMP를 HPLC로 분석하고, 이 액 5 ml를 시험관에 넣고 여기에 Witepsol H-15를 녹인 액 5 µl를 가해 30초간 격렬히 흔들어 주고 3분간 vortex 시킨 뒤 20분간 37°C의 진탕배양기에서 평형에 도달시킨 후 5분간 원심 분리하여 완충액 층을 취해 여과한 뒤 OMP를 HPLC로 분석하여 분배계수를 구하였다.

#### 좌제의 제조 및 함량분석

각 시료 화합물과 첨가물을 유발에 갈아 200호체(75 µm)로 통과시키고, Witepsol H-15를 60~70°C로 가온하여 용융시킨 다음, 이 액에 미리 200호체로 통과시킨 시료를 가하여 혼합시킨 후, 이 혼합물을 미리 성형한 공필름에 충전 냉각시켜 고화 성형하여 1 좌제당 OMP로서 20 mg과 첨가제를 함유하는 1.1 g의 좌제를 제조하였다.(Table I)

좌제 중 OMP의 분석은 수지염 좌제를 제외하고는

Table I—Formula Sheet of Omeprazole Suppositories

Ingredients	Quantity (mg) per Suppository					
	I	II	III	IV	V	VI
OMP						
OMP-β-CD	20	-	-	-	-	-
OMP-HPCD	-	140*	-	-	-	-
OMP-CHL	-	-	104*	-	-	-
OMP-ED	-	-	-	36.5*	-	-
OMP-Na	-	-	-	-	23.5	-
Arginine	-	-	-	-	-	22*
WITEPSOL	10	10	10	-	-	-
h-15	1,070	986	950	1,063.5	1,076.5	1,078
Total	1,100	1,100	1,100	1,100	1,100	1,100

\*20 mg as omeprazole

좌제 1개의 무게를 달아 수욕에서 녹인 후 0.1N NaOH:에탄올:물(5:5:90)을 가해 초음파 진탕한 뒤 냉수로 냉각하고 적당히 희석하여 0.45 μm의 Millex HV 여과기로 여과한 다음 OMP의 양을 HPLC로 정량하였다. OMP-CHL수지염 좌제의 경우에는 좌제로부터 약물을 추출할때 추출액의 이온강도가 중요하므로 우선 좌제 1개의 무게를 달아 수욕에서 녹인 후 pH 7.0 인산염 완충액 약 80 ml를 넣고 10분간 초음파 진탕하고, 에탄올을 10 ml 넣고 5분간 계속 진탕한 뒤 냉각하고 인산염 완충액을 가하여 100 ml로 한 후 적당히 희석하여 여과한 다음 같은 조건으로 HPLC법으로 정량하였다.

#### 좌제의 용출시험

좌제 용출시험기<sup>19)</sup>를 이용하여 각 좌제를 37°C의 pH 7.4 PBS 300 ml 중에서 50 rpm으로 교반하면서, 정해진 시간 간격으로 일정량의 용출액을 취하여 0.45 μm의 Millex HV 여과기로 여과하고, 여액에 대하여 방출된 OMP 양을 HPLC로 정량하였다.

#### 좌제의 안정성 시험

각종 좌제를 33°C, 75%(RH)의 습도 하에서 제조시의 성형 필름을 벗긴 채로 보관하면서, 일정시간 간격으로 좌제 중의 OMP를 HPLC로 측정하였다. 별도로 좌약을 필름에 밀봉한 채로 35°C, 70% RH에서 6개월간 보존하면서 일정 시간마다 각 좌제 중의 OMP를 HPLC로 분석하였다.

#### 직장 투여시험

토끼를 48시간 절식시켜도 완전하게 변을 제거할 수 없으므로 직경 5 mm의 levine 관으로 직장상부 15 cm까지 변을 밀어 넣은 후 좌제를 삽입하고, 2

cm 길이의 vinyl tape로 찬 숨을 곧바로 항문부에 넣고 clip으로 고정하여 약액이 누출되지 않도록 하였다. OMP 좌제의 경우에는 투여 후 15, 30, 60, 90, 150, 210 및 270 분 경과시마다 채혈하고 기타 각 포접화합물 좌제의 경우에는 초반 흡수가 클 것으로 예상하고 투여 후 5 및 10 분을 추가하여 2 ml씩을 채혈하였다. 혈액 채취는 xylene을 사용하여 토끼의 귀 정맥혈관을 확장시킨 후 heparin(1000 I.U./ml)으로 처리한 1회용 주사기를 써서 토끼의 귀 정맥혈 2 ml를 채취 원심분리하여(10,000 rpm, 10초) 혈장 1 ml를 얻었다. 또한, 좌제 투여 전 공시험용으로 2 ml를 채혈하였다.

#### 혈중농도 측정

OMP를 이동상에 녹여 최종 농도가 1 ml가 되게 한 용액을 표준액으로 하였고, 원심분리하여 얻은 혈장 1 ml에 1 M pH 9.5 탄산염완충액 200 ml를 가한 후 20초 동안 진탕하고 여기에 CH<sub>3</sub>CN:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 혼합액(1:1) 4 ml를 추가하여 5분 동안 진탕하고 2,000~2,500 rpm에서 10분 동안 원심분리한 후, 아래층을 취하여 여과하고 여액 2 ml를 취하여 시험관 건조기(dry block bath)에서 질소 기체를 통하면서 증발 건조시킨 다음 이동상 200 ml를 추가하고 30초 동안 진탕 용해시켰다. 이 액을 HPLC법(칼럼: μ-Bondapak® C18, Waters, 이동상: CH<sub>3</sub>CN : pH 7.6 인산염 완충액(28:72), 유속: 1.1 μl/min, 감도: 0.01 Auf, 주입량: 100 μl, 측정파장: 302 nm)으로 정량하였다.

#### 약물속도론적 파라미터 계산

실험으로 얻은 데이터로부터 혈장중 약물 농도-시간 곡선을 그리고, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>는 실측치를 그대로 사용하였다. AUC<sub>0-∞</sub>는 사다리꼴 공식에 의하여 구하였으며, AUC<sub>t-∞</sub>는 C<sub>t</sub>/K로 구하였다.<sup>20)</sup>

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{K}$$

여기서 K는 최종상의 직선부분의 직선회귀선으로부터 얻은 겉보기 소실속도상수 값을 의미하며, 이 최종상에서의 겉보기 반감기(apparent terminal half-life, t<sub>1/2</sub>)를 계산하였다. 또한, 혈장중 약물농도-시간의 1차모멘트 곡선하면적(AUMC), 평균체류시간(MRT) 등은 다음 식과 같이 Gibaldi와 Perrier의 방법<sup>20)</sup>에 따라 계산하였다.

$$AUMC = \int_0^t C_p dt$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

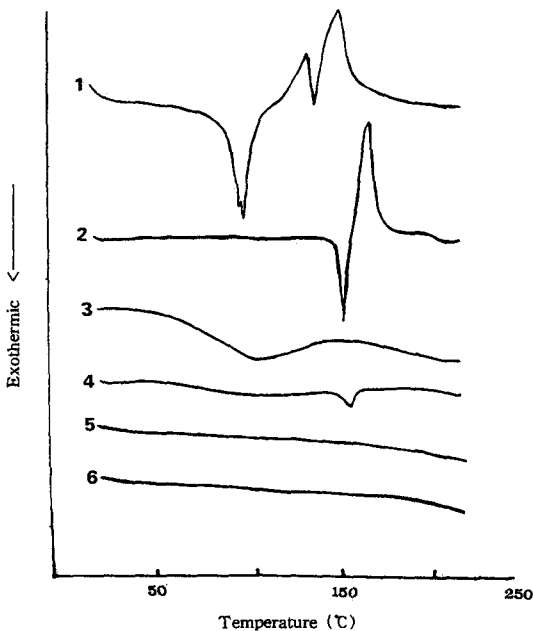
여기에서  $C_p$ 는 시간  $t$ 일 때의 혈장중 OMP의 농도이다. 약물속도론적 변수 중에서  $t_{1/2}$ 의 평균값은 Chiou<sup>22)</sup>가 제안한 조화평균값으로 계산하고, 결과는 Student's  $t$ -test를 시행하여 유의성을 검증하였다.

### 결과 및 고찰

#### 시차주사열량 분석

OMP-복합체들의 DSC곡선(Fig. 1) 상에서 보면 156°C에서 OMP의 흡열 피크가 나타나는 반면, HPCD와  $\beta$ -CD의 공동내로 유입된 OMP는 열에 대해 보호를 받게 되므로 포접화합물의 DSC곡선에서는 용융피크가 나타나지 않았으며, OMP-CHL에서도 OMP와 CHL가 염을 형성함으로써 열적으로 보호되어 OMP의 용융피크가 나타나지 않아서 새로운 복합체가 형성되었음을 간접적으로 확인할 수 있으며, OMP-ED와 OMP-Na의 DSC곡선에서는 OMP의 약한 흡열피크가 나타났다.

#### 용해도



**Figure 1**—DSC curves of OMP and various OMP complexes.  
Key : 1: OMP-ED, 2: OMP, 3: OMP-CHL, 4: OMP-Na, 5: OMP-HPCD, 6: OMP- $\beta$ -CD

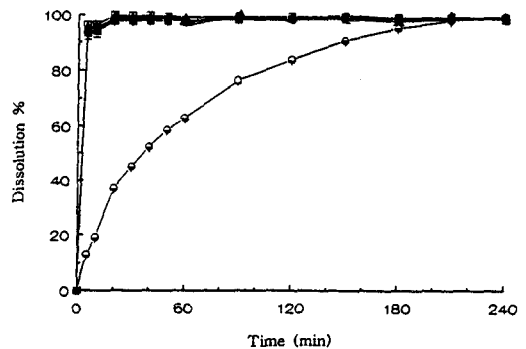
각 시료의 25°C에서 물에 대한 용해도는, OMP로서 OMP가 6.91 mg/ml, OMP-CHL이 18.88 mg/ml, OMP- $\beta$ -CD가 65.04 mg/ml, OMP-HPCD가 82.95 mg/ml, OMP-Na가 3,440 mg/ml로 각 복합체를 형성함으로써 용해도가 크게 증가되었다.

#### 복합체로부터의 약물의 용출

OMP 분말 및 각종 복합체의 분말을 37°C, pH 7.4 PBS에서 용출시험을 실시한 결과 Fig. 2와 같았다. 이 그림에서 보는 바와 같이 OMP 분말의 용출에 비해 OMP-HPCD, OMP- $\beta$ -CD, OMP-CHL, OMP-ED 및 OMP-Na 분말 등 각종 복합체들이 매우 신속하게 용출되어서, OMP-HPCD, OMP- $\beta$ -CD, OMP-CHL, OMP-ED 및 OMP-Na는 약 20분 이내에 거의 100% 가까이 용출된 반면, OMP는 완만하게 용해되어 3시간까지도 완전히 용출되지 않았다. 이는 OMP 포접화합물들은 OMP가 포접되어 약물의 결정성이 감소하여 용해도와 습윤성이 증가하였기 때문이고, OMP-CHL은 OMP와의 이온결합 형태이므로 pH 7.4 PBS 속에 들어가 신속히 이온 교환반응에 의해 OMP가 해리되기 때문인 것 같으며, OMP-Na 및 OMP-ED는 가용성염의 형태이기 때문에 용해성이 월등히 증가되었기 때문인 것으로 생각된다.

#### Witepsol H-15에 대한 분배계수

수상으로 pH 7.4 PBS를 사용하고 유상으로 Witepsol H-15를 사용하여 OMP와 OMP-복합체들의 분배계수를 측정된 결과 Table II와 같았다. 이 Table에서 보는 바와 같이, 각종 OMP-복합체들의 분배계수가 OMP(2.66)에 비해 증가하였다. 즉, OMP-복합체들은



**Figure 2**—Dissolution profiles of OMP and various OMP complexes in pH 7.4 phosphate buffered saline at 37±0.5°C by dispersed amount method (mean±SD, n=3).  
Key : -○-: OMP, -●-: OMP- $\beta$ -CD, -□-: OMP-HPCD, -■-: OMP-CHL, -△-: OMP-Na, -▲-: OMP-ED

**Table II**—Partition Coefficient of OMP and Various OMP Complexes in Witepsol H-15 / pH 7.4 PBS Solution

Sample	Partition coefficient
OMP	2.660±0.466
OMP-HPCD	3.693±0.255
OMP-β-CD	4.075±0.207
OMP-CHL	4.364±0.254
OMP-Na	3.643±0.374

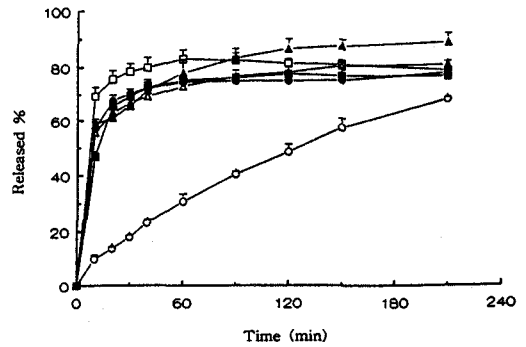
OMP자체에 비하여 물(수상)에 더 잘 용해될 뿐만 아니라 유상(Witepsol H-15)에서는 수상에 비하여 용해도가 더욱 더 증가하는 성질이 있음을 나타낸다. 약물의 흡수는 pH 분배설과 pK<sub>a</sub> 및 분배계수로 설명하는데,<sup>9)</sup> 사람의 직장내 체액은 3ml 정도가 되며 pH는 보통 7~8로서<sup>8)</sup> 직장에서는 지용성 약물일수록 흡수되기 쉽다고 알려져 있다. 따라서, OMP-복합체는 OMP자체에 비하여 Witepsol 기체에 보다 균일하게 분산될 수 있으므로, 보다 균일하고 안정성이 좋은 좌제를 제조할 수 있을 뿐만 아니라 지질막인 직장 점막의 투과성도 증가되어 흡수 증가가 기대된다.

**좌제로부터 약물의 용출**

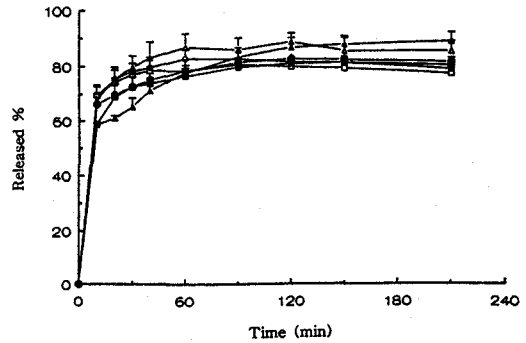
좌제가 직장 및 질에 투여될 때 약물은 일단 분비액에 방출된 후, 점막을 통하여 흡수된다고 생각되므로 혈중농도와 요중농도의 측정으로 얻어진 생체이용률 데이터는, 경구투여와 마찬가지로 좌제로부터 분비액으로의 방출과 분비액으로부터 직장흡수의 두 가지 단계가 관계되는데, 좌제방출시험기에 따른 평가방법은 방출에 대한 좌제의 성질을 파악하는 것으로서 경구투여제에 대한 용출시험법에 상응하는 것이다.

즉, 방출시험법은 좌제가 체강에 삽입된 후 흡수되기 위하여 직장이나 질에 도달하기까지의 체강 내에서 일어나는 일련의 과정동안 좌제의 방출 현상에 대하여 정보를 제공하므로 좌제의 최종제제로서의 품질평가 혹은 제제설계 과정에서 제제특성을 점검하기 위한 시험법으로서 중요한 위치를 차지한다. 약물의 흡수 및 효과를 기대하기 위해서는 체강 내에 존재하는 약간의 분비액에 적당한 속도로 방출되는 것이 필수 조건이고, *in vitro* 용출시험은 우선 체내에서의 생리적 조건에 가장 적합한 상태로 행하는 것이 바람직하다.

각 좌제시료에 대해 paddle법으로 용출시험한 결과 Fig. 3과 같았다. 즉, OMP 좌제는 그 자체의 용해도가 낮기 때문에 150분 동안 불과 60% 미만의 용출을 나타내었으나, OMP-HPCD 좌제는 초기 용출이 매우



**Figure 3**—Dissolution profiles of various suppositories in pH 7.4 phosphate buffered saline at 37±0.5°C and 50 rpm by suppository release tester (mean±SD, n=3). Key : -○-; OMP suppository, -●-; OMP-β-CD suppository, -□-; OMP-HPCD suppository, -■-; OMP-CHL suppository, -▲-; OMP-ED, -△-; OMP-Na suppository, -▲-; OMP-ED suppository

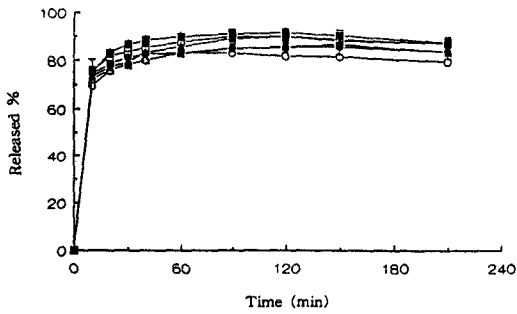


**Figure 4**—Dissolution profiles of OMP-HPCD suppositories added 0.4 mg of various additives per one suppository (mean±SD, n=3). Key : -○-; none, -●-; eglumine, -□-; arginine, -■-; PVP, -△-; SLS, -▲-; OMP-ED

우수하여 10분에 70% 정도가 용출되었고, OMP-β-CD 좌제, OMP-CHL 좌제, OMP-Na 및 OMP-ED 좌제는 약 30 분에서 70% 정도 용출되어서, 이들 좌제들은 모두 OMP 좌제에 비하여 용출이 신속하였다. 특히, OMP-HPCD 좌제의 용출이 매우 신속하였는데 이는 OMP-HPCD 자체의 물에 대한 용해도가 매우 크기 때문이라고 생각된다.

**첨가제가 OMP-HPCD 좌제의 용출에 미치는 영향**

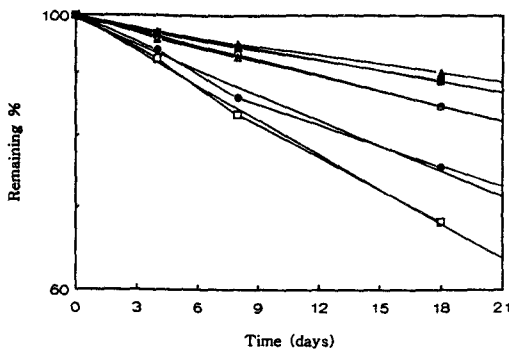
용출이 가장 양호한 OMP-HPCD 좌제에 대하여 용출에 미치는 첨가제의 영향을 파악하기 위하여, 좌제 중의 OMP 20mg에 대해 에글루민(eglumine), 아르기닌(arginine),<sup>11)</sup> 라우릴황산나트륨(SLS),<sup>23)</sup> 폴리비



**Figure 5**—Dissolution profiles of OMP-HPCD suppositories added 10 mg of various additives per one suppository (mean±SD, n=3).  
Key : -○-: none, -●-: eglumine, -□-: arginine, -■-: PVP, -△-: SLS, -▲-: OMP-ED

**Table III**—Kinetic Data for Degradation of OMP in Various OMP-Complex Suppositories at 33°C, 75% RH

Suppositories	k (day <sup>-1</sup> )
OMP	9.177 × 10 <sup>-3</sup>
OMP-β-CD	1.607 × 10 <sup>-2</sup>
OMP-HPCD	2.121 × 10 <sup>-2</sup>
OMP-CHL	6.769 × 10 <sup>-3</sup>
OMP-ED	5.58 × 10 <sup>-3</sup>
OMP-Na	9.264 × 10 <sup>-3</sup>



**Figure 6**—Degradation of OMP in various suppositories 33°C, 75% RH.  
Key : -○-: OMP, -●-: OMP-β-CD, -□-: OMP-HPCD, -■-: OMP-CHL, -△-: OMP-Na, -▲-: OMP-ED suppository

닐피롤리돈(PVP)을 각각 0.4 mg 및 10 mg 씩 첨가하고 좌제 중의 약물의 용출을 시험한 결과 Fig. 4 및 5와 같았다. 즉, 소량의 (0.4 mg) 첨가제에서는 용출속도의 변화가 거의 없었으며, 다만 SLS의 경우에는 용출량이 약간 증가하였다. 10 mg을 가한 경우에는 모든 첨가제에서 용출이 약간 증가되었고, 특히 PVP의 경

**Table IV**—Kinetic Data for Degradation of OMP in Three Kinds of Suppositories Containing Various Additives at 33°C, 75% RH

Suppositories	Additives	k (day <sup>-1</sup> )
OMP-HPCD	None	2.121 × 10 <sup>-2</sup>
	Arginine	2.708 × 10 <sup>-3</sup>
	Eglumine	2.820 × 10 <sup>-3</sup>
	Ethylenediamine	4.070 × 10 <sup>-3</sup>
OMP-CHL	None	6.769 × 10 <sup>-3</sup>
	Arginine	2.564 × 10 <sup>-3</sup>
	Eglumine	1.127 × 10 <sup>-2</sup>
	Ethylenediamine	1.160 × 10 <sup>-2</sup>
OMP-Na	None	9.264 × 10 <sup>-3</sup>
	Arginine	5.919 × 10 <sup>-3</sup>
	Eglumine	4.424 × 10 <sup>-3</sup>
	Ethylenediamine	2.309 × 10 <sup>-3</sup>

우 가장 많이 증가하였다. 염기성 아미노산인 아르기닌은 OMP를 안정화시키고 OMP 좌제에 대하여 용출을 증가한다고 밝혀져 있으며,<sup>11)</sup> SLS도 좌제에서 약물의 용출을 증가시킨 보고<sup>23)</sup>가 있는데 이는 지용성 Witepsol H-15 속으로 약물의 분배를 증가시키고 습윤성을 증가시키기 때문인 것으로 생각된다.

**각종 좌제의 안정성**

Table I의 처방으로 만든 각종 좌제에 대하여서 33°C, 상대습도 75%에서 약물의 안정성을 시험한 결과 Table III 및 Fig. 6과 같이 1차반응에 따라 분해하였다. 즉, OMP-β-CD 좌제와 OMP-HPCD 좌제는 OMP 좌제보다 안정성이 약간 떨어지고 OMP-CHL 좌제는 안정성이 증가하였다. 각 좌제들의 분해속도상수는 OMP 좌제가 9.177 × 10<sup>-3</sup> day<sup>-1</sup>, OMP-β-CD 좌제가 1.607 × 10<sup>-2</sup> day<sup>-1</sup>, OMP-HPCD 좌제가 2.121 × 10<sup>-2</sup> day<sup>-1</sup>, OMP-CHL 좌제가 6.769 × 10<sup>-3</sup> day<sup>-1</sup>, OMP-ED좌제가 5.58 × 10<sup>-3</sup> day<sup>-1</sup>이고 OMP-Na 좌제가 9.264 × 10<sup>-3</sup> day<sup>-1</sup> 로서 OMP-CHL 좌제와 OMP-ED좌제가 가장 안정하였다.

**안정화제의 영향**

OMP-HPCD 좌제, OMP-CHL 좌제, OMP-Na 좌제의 안정성을 개선하고자 안정화제로서 아르기닌, 에글루민, ED<sup>18)</sup>을 첨가하고 그 안정성을 시험한 결과 Table IV와 같다. 즉, OMP-HPCD 좌제에 있어서는 세 가지 모두가 안정화 효과가 있었으며 그 중 아르기닌과 에글루민을 가한 좌제는 매우 안정하였다 (Table IV). OMP-CHL 좌제에 있어서는 아르기닌만이 약간의 안정화 효과가 있었고, OMP-Na 좌제에 있어서는 세 가지 모두가 안정성이 약간 개선되었으며

**Table V**—Kinetic Data for Degradation of OMP in Various Suppositories at 35 °C, 70% RH for 6 Months

Suppositories	k (day <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2</sub> (days)
OMP	6.87 × 10 <sup>-2</sup>	251.6
OMP-β-CD	1.05 × 10 <sup>-1</sup>	191.2
OMP-HPCD	1.58 × 10 <sup>-1</sup>	134.5
OMP-CHL	3.89 × 10 <sup>-2</sup>	390.6
OMP-Na	3.01 × 10 <sup>-1</sup>	88.5

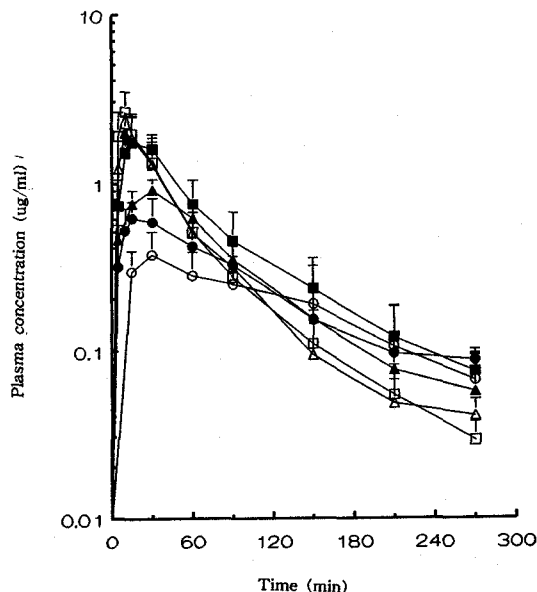
ED을 가한 좌제의 분해속도는 2.309 × 10<sup>-3</sup> day<sup>-1</sup>로 가장 안정하였다.

**장기보존시험**

좌제를 폴리에틸폴리프로필렌 film으로 포장하여 35°C, 상대습도 70%의 조건하에서 장기보존시험을 한 결과 Table V와 같았다. 분해속도상수와 반감기(t<sub>1/2</sub>)는 OMP 좌제가 각각 6.87 × 10<sup>-2</sup> day<sup>-1</sup>과 251.6일이었으며, OMP-CHL 좌제는 3.89 × 10<sup>-2</sup> day<sup>-1</sup>과 390.6일로서, OMP-β-CD 좌제, OMP-HPCD 좌제 및 OMP-Na 좌제는 OMP 좌제보다 장기적 안정성이 향상되지 않았으며, OMP-CHL 좌제가 그 중 가장 안정하였다.

**좌제약물의 흡수**

혈장 중의 OMP의 분석은 Lee<sup>24)</sup>의 방법과 같이 Amantea 등<sup>25)</sup>과 Mitsuyoshi<sup>26)</sup>의 방법을 개선하여 전처리 과정을 거침으로써 HPLC로 만족스럽게 분석할 수 있었다. 즉, OMP는 산성에서 매우 불안정하므로 실험 과정에 염기성 완충액을 사용하여 시료를 염기성 조건으로 해주었다. 이때 탄산염 완충액의 이온강도가 매우 중요한데 낮은 몰 농도를 사용하였을



**Figure 7**—Plasma concentration-time profiles of suppositories administered rectally to the rabbits (mean ± SD, n = 6). Key: -○-; OMP, -●-; OMP-β-CD, -□-; OMP-HPCD, -■-; OMP-CHL, -△-; OMP-Na suppository, -▲-; OMP-ED suppository

경우에는 약물의 추출이 제대로 이루어지지 않는다. 따라서, 완충액의 몰농도를 높이면 제단백 효과가 커져서 이 약물이 유기층 이행이 잘되어 추출이 완전하게 이루어져서 만족한 정량법을 확립할 수 있었다.

좌제를 직장투여한 후 채취한 혈액을 이와 같은 방법으로 분석한 혈중농도는 Fig. 7과 같았고, 이로부터 Moment 해석법<sup>21)</sup>으로 구한 각종 파라미터(t<sub>1/2</sub>,

**Table VI**—Pharmacokinetic Parameters of Rectal Suppositories Administered to the Rabbits (mean ± SD, n = 6)

Suppositories	t <sub>1/2</sub> (min)	AUC (μg · min/ml)	AUMC (μg · min <sup>2</sup> /ml)	MRT (min)	T <sub>max</sub> (min)	C <sub>max</sub> (μg/ml)
Omeprazole	110.8 ± 25.19	61.9 ± 25.79	10241 ± 4214.3	164.8 ± 10.17	37.5 ± 24.11	0.377 ± 0.14
OMP-β-CD	64.3* ± 20.58	68.6 ± 29.48	7658 ± 4385.2	105.9* ± 23.70	24.2 ± 17.18	0.710** ± 0.18
OMP-HPCD	58.9* ± 11.71	106.1** ± 43.16	6382 ± 2228.7	62.5* ± 11.89	11.7** ± 2.36	2.31* ± 0.88
OMP-CHL	57.21* ± 3.50	127.3* ± 42.52	10351 ± 4258.9	80.7* ± 13.76	20.0 ± 7.07	1.89* ± 0.60
OMP-ED	53.9 ± 20.05	86.5** ± 18.61	8349 ± 91.8	91.8 ± 26.86	30.00** ± 0.00	0.914 ± 0.153
OMP-Na	46.9* ± 8.71	99.8** ± 30.51	6080 ± 1742.0	61.3* ± 7.80	11.4** ± 2.36	2.05* ± 0.54

Significantly different from omeprazole suppository as determined Student's t-test: \*, \*p<0.01, \*\*p<0.05



AUC, AUMC, MRT,  $T_{max}$  및  $C_{max}$  값을 Table VI에 나타내었다.

즉, OMP-HPCD 좌제는  $T_{max}$ 에 도달하는 시간이 약 11분 정도로 빨랐고  $C_{max}$ 도 2.31  $\mu\text{m}/\text{ml}$ 로 가장 높아서, OMP 좌제(37.5 min., 0.38  $\mu\text{m}/\text{ml}$ ), OMP- $\beta$ -CD 좌제(24.10 min., 0.71  $\mu\text{m}/\text{ml}$ ) 및 OMP-ED 좌제(30 min., 0.914  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )에 비하여는 월등히 높았다. 흡수가 신속히 일어나고, 신속히 제거되므로 평균체류시간(MRT)도 62.45분으로 짧았는데, 이와 같이 OMP-HPCD 좌제의 흡수율이 높은 이유는 OMP-HPCD 포접화합물 자체의 우수한 용해성에 기인하며, 이는 *in vitro* 용출시험 결과와 잘 일치하였다. OMP-CHL 좌제도 흡수가 신속하여 약 20분만에  $T_{max}$ 에 도달하였고, 이 때의 혈중농도도 1.89  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 꽤 높았다. AUC 값은 오히려 OMP-HPCD 좌제보다 약간 컸는데 이는 초기의 빠른 흡수에도 불구하고 느리게 소실되므로 평균체류시간이 길어짐(80.65 min)에 기인하는 것 같다. OMP-Na 좌제는  $T_{max}$ 가 가장 빨랐고,  $C_{max}$ 도 2.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 높는데 AUC값이 OMP-CHL과 OMP-HPCD 좌제보다 작은 이유는 평균체류시간(61.33 min)이 더 짧은데 기인하는 것 같다. OMP- $\beta$ -CD 좌제도 OMP 좌제에 비하여는  $T_{max}$ 에 도달하는 시간이 13분 더 빠르고  $C_{max}$ 도 약 2배 가량 높았지만, AUC는 거의 비슷하였다. OMP 좌제의 흡수가 불량한 것은 *in vitro* 용출시험 결과와 같이 OMP 좌제의 용출율이 나쁘기 때문으로 생각된다.

이상의 사항을 종합하여 보면, OMP 좌제 및 OMP- $\beta$ -CD 좌제에 비하여 OMP-HPCD 좌제, OMP-CHL 좌제, OMP-Na 좌제 및 OMP-ED좌제의 상대적인 AUC값이 약 1.5~2배 정도로 높았고, 흡수율이 매우 증가되었으므로 이들 화합물의 좌제에 대한 안정성이 확립된다면 생체이용률이 우수한 직장투여용 제제의 개발이 가능하리라 생각된다.

## 결 론

OMP-HPCD, OMP- $\beta$ -CD, OMP-CHL, OMP-ED 및 OMP-Na 등을 제조하여 몇 가지 물성을 측정하고, Whitesol H-15 기체를 사용하여 직장투여용 좌제를 제제설계한 후 약물의 용출, 안정성 및 약물속도론적 흡수실험을 실시한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. OMP 분말의 경우 전부 용출되는데 3시간 이상이 걸

리는데 비하여 OMP-HPCD, OMP- $\beta$ -CD, OMP-CHL, OMP-ED 및 OMP-Na 등은 20분 이내에 전부 용출되었다.

2. Whitesol H-15에 대한 분배계수는 OMP가  $2.66 \pm 0.47$ 인데 비하여, 각 복합체의 분배계수는 OMP-HPCD가  $3.69 \pm 0.26$ , OMP- $\beta$ -CD가  $4.08 \pm 0.21$ , OMP-CHL가  $4.36 \pm 0.25$ , OMP-Na이  $3.64 \pm 0.37$  이었다.

3. OMP 함유 좌제의 약물 용출은 150분에 60% 미만인데 비하여, OMP 복합체 함유 좌제는 OMP- $\beta$ -CD, OMP-CHL 및 OMP-Na은 20분에 65%, OMP-HPCD는 10분에 70% 용출되어 OMP-HPCD 좌제의 용출이 가장 우수하였으며, OMP-HPCD 좌제는 SLS 0.4 mg 첨가로 약 5.4%, PVP 10 mg 첨가로 약 10% 용출이 증가되었다.

4. 각 좌제의 분해속도정수는 OMP가  $9.177 \times 10^3$ , OMP-HPCD가  $2.121 \times 10^2$ , OMP-Na가  $9.264 \times 10^3$  이고, OMP-CHL는  $6.769 \times 10^3 \text{ day}^{-1}$  으로 가장 안정하였으며, 6개월 간의 보존시험(35°C, 상대습도 70%)에서도 가장 안정하였다.

5. 첨가제 야르기닌이 OMP-HP- $\beta$ -CD 좌제( $k=2.708 \times 10^3 \text{ day}^{-1}$ )와 OMP-CHL 좌제( $k=2.564 \times 10^3 \text{ day}^{-1}$ )를 안정화시켰으며, ED는 OMP-Na 좌제( $k=2.309 \times 10^3 \text{ day}^{-1}$ )를 안정화시켰다.

6. 토끼 직장에 투여한 좌제의 약물속도론적 파라미터는 OMP-HPCD 좌제와 OMP-Na 좌제의  $T_{max}$ 가 약 11분으로 매우 빨랐고,  $C_{max}$ 는 OMP-HPCD 좌제가 2.31  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ( $p<0.01$ ), OMP-CHL 좌제가 1.89  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ( $p<0.01$ )로 OMP 좌제의 0.38  $\mu\text{g}/\text{ml}$  보다 매우 높았고, AUC는 OMP 좌제와 OMP- $\beta$ -CD 좌제가 각각  $61.89 \pm 25.79 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 와  $68.61 \pm 9.48 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 이었으나, OMP-HPCD 좌제와 OMP-CHL 좌제는 각  $106.07 \pm 43.16$ ( $p<0.05$ )과  $127.30 \pm 42.52 \mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 로 생체이용률이 크게 증가하였다.

7. OMP 좌제 및 OMP- $\beta$ -CD 좌제에 비하여 OMP-HPCD 좌제, OMP-CHL 좌제, OMP-Na 좌제 및 OMP-ED좌제의 상대적인 AUC값이 약 1.5~2배 정도로 높았고, 흡수율이 매우 증가되었으므로 이들 화합물의 좌제에 대한 안정성이 확립된다면 생체이용률이 우수한 직장투여용 제제의 개발이 가능하리라 생각된다.

## 감사의 말씀

본 논문은 충남대학교 약학대학 부속 의약품개발연

구조의 1994년도 교수 연구보조비에 의하여 이루어 졌기에 이에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) A. Pilbrant and C. Cedeborg, Development of an oral formulation of omeprazole, *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**(Suppl.108), 113-120 (1985).
- 2) G. Rackur, M. Bickel, H.-W. Fehhaber, A. Herling, V. Hitzel, H.-J. Lang, M. R sner and R. Weyer, 2-((2-Pyridylmethyl) sulfinyl) benzimidazoles : Acid sensitive suicide inhibitors of the proton transport system in the parietal cell, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **128**(1), 477-484 (1985).
- 3) N.J. Van Abbe and J.T. Rees, Amberlite resin XE-88 as a tablet disintegrant, *J. Am. Pharm. Ass. (Sci. Ed.)*, **47**(7), 487-489 (1958).
- 4) S.P. Manek and V.S. Kamet, Evaluation of indion CRP 244 and CRP 254 as sustained release and taste masking agents, *Indian J. Pharm. Sci.*, **43**, 209-212 (1981).
- 5) J.W. Keating, Pharmaceutical preparations comprising cation exchange resin adsorption compounds and treatment therewith, *U. S. Pat.*, **2, 990, 332** (1961).
- 6) R.T. Kubacka, Review of ion exchange resins, *U. S. Pharmacist*, 36-41 (1984).
- 7) R. Kunin and R.J. Myers, Exchange equilibria in anion-exchange resins : Porous exchangers, *Disc. Faraday Soc.*, **7**, 114-118 (1949).
- 8) G.J. Rhee, S.-J. Hwang and K.M. Lee, Complexation and properties of omeprazole with hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin, *Yakhak Hoeji*, **37**(4), 331-340 (1993).
- 9) J.I. So, C.H. Lee and G.J. Rhee, Studies on the formation of inclusion complex between omeprazole and  $\beta$ -cyclodextrin, *Yakhak Hoeji*, **35**(5), 372-378 (1991).
- 10) G.J. Rhee, K.M. Lee, E Y. Kim, C.H. Lee and S.-J. Hwang, Development of new omeprazole-ion exchange resin complex, *Yakhak Hoeji*, **38**(3), 250-264 (1994).
- 11) C.H. Lee, S.-J. Hwang, S.J. Oh and G.J. Rhee, Formulation of rectal suppositories of omeprazole, *Yakhak Hoeji*, **37**(4), 370-382 (1993).
- 12) R. Iwaoku, K. Arimori, M. Nakano, K. Uekama, Enhanced absorption of phenobarbital from suppositories containing phenobarbital- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**(4), 1416-1421 (1982).
- 13) K. Uekama, T. Imai, T. Maeda, T. Irie, F. Hirayama and M. Otagiri, Improvement of dissolution and suppository release characteristics of flurbiprofen by inclusion complexation with heptakis(2,6-di-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin, *J. Pharm. Sci.*, **74**(8), 841-845 (1985).
- 14) N. Celebi, M. Iscanoglu, T. Degim, The release of naproxen in fatty suppository bases by beta-cyclodextrin complexation, *Pharmazie*, **46**(12), 863-865 (1991).
- 15) H. Arima, T. Kondo, T. Irie, F. Hirayama, K. Uekama, T. Miyaji, Y. Inoue, Use of water-soluble beta-cyclodextrin derivatives as carriers of anti-inflammatory drug biphenylacetic acid in rectal delivery, *Yakugaku Zasshi*, **112**(1), 65-72 (1992).
- 16) H. Yanagi, N. Ishikura, H. Kenmotsu, N. Yagi, K. Goto, S. Kato, S. Sumiya, M. Takada, Effect of inclusion complexation of decanoic acid with alpha-cyclodextrin on rectal absorption of cefmetazole sodium suppository in rabbits, *Yakugaku Zasshi*, **111**(1), 65-69 (1991).
- 17) Y. Watanabe, Y. Matsumoto, M. Seki, M. Takase, M. Matsumoto, Absorption enhancement of polypeptide drugs by cyclodextrins. I. Enhanced rectal absorption of insulin from hollow-type suppositories containing insulin and cyclodextrins in rabbits, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**(11), 3042-3047 (1992).
- 18) S.J. Oh, A study on complexation of omeprazole for stabilization and pharmaceutical formulation, *Ph.D. Thesis*, Chungnam Natl. Uni. (1994).
- 19) S. Muranishi, Y. Okubo and H. Sezaki, Manufacture and examination of apparatus for drug release from suppositories, *Yakuzaigaku*, **39**(1), 1-7 (1979).
- 20) E. N. Robert, *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, 4th Ed., Marcell Dekker, Inc., New York, pp. 61-71 (1987).
- 21) M. Gibaldi and D. Perrier, *Pharmacokinetics*, 2nd Ed., Marcel Dekker, Inc. New York, pp. 433-444 (1982).
- 22) W.L. Chiou, New calculation method for mean apparent drug volume of distribution and application to rationale dosage regimen, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1067-1068 (1979).
- 23) K. Kiichiro, S. Hitoshi, M. Shozo and M. Hidefumi, Absorption and excretion of drugs.

- X X IX. Effect of surface active agents on rectal absorption of sulfoxazole from oily base, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**(2), 172-178 (1967).
- 24) C.H. Lee, S-J. Hwang, K.I. Kwon and G.J. Rhee, Pharmacokinetics of rectal suppositories containing omeprazole, *Yakhak Hoeji*, **37**(5), 427-436 (1993)
- 25) M. A. Amantea and P. K. Narang, Improved procedure for quantitation of omeprazole and metabolites using reversed-phase high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.*, **426**, 216-222 (1988).
- 26) N. Mitsuyoshi, Phase I study of omeprazole-single dose and multiple dose studies, *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **4**, 19-24 (1988).