

겔제제로부터 인도메타신의 피부투과

감성훈 · 박은석 · 지상철*

성균관대학교 약학대학
(1995년 3월 2일 접수)

Skin Permeation of Indomethacin from Gels

Sung-Hoon Kam, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi*

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon Kyunggi-Do 440-746, Korea
(Received March 2, 1995)

In order to reduce the systemic side effects and the gastrointestinal irritation of indomethacin following its oral administration, the drug was formulated as a transdermal gel using poloxamer 407. *In vitro* diffusion cells fitted with excised rat skins were used to evaluate the effects of formulation variables on skin permeation of indomethacin from poloxamer gels. The formulation variables were the concentrations of indomethacin, poloxamer 407 and ethanol, and the gel pH. The increase of the drug amount in the gel from 0.5% to 2.0% induced a direct but nonlinear increase in the skin permeation rate of indomethacin. The increase of poloxamer concentration from 17.5% to 25% in the gel resulted in a decrease of skin permeation rate of indomethacin, which was due to a reduction in the amount of free drug molecules available for permeation through skin by entrapping more drug molecules within the micelles formed by poloxamer. The increase of ethanol concentration from 10% to 20% in the gel resulted in a linear increase of permeation rate of indomethacin through skin, possibly due to the penetration enhancing effect of ethanol. The skin permeation of indomethacin was substantially influenced by the gel pH, exhibiting a maximum at pH 4.

Keywords—Indomethacin, Gel, Skin permeation, Poloxamer

비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)는 cyclooxygenase의 활성을 저해하므로써 프로스타그란딘의 생합성을 억제하여 소염진통 작용을 나타낸다. 이 약물 군은 대부분 경구로 투여되는데 약효 발현과 함께 프로스타그란딘 생합성 억제로 인한 전신적인 부작용이 나타나기도 하고 위산분비가 촉진되어 위장관 자극작용 등의 부작용이 나타나기도 한다. NSAID의 경구투여 후에 나타나는 이러한 부작용은 미약하지만 이 약물들이 통상 장기간에 걸쳐 복용되므로 이러한 부작용을 줄이는 것은 강력한 NSAID 신약의 합성만큼이나 비중이 주어져 왔다. 그 결과 유도체를 만들거나 complexation시키거나 지속성 방출제제로 만들거나 좌제로 설계하는 것 등이 연구의 주된 흐름이었으나 최근 관심을 끄는 것이 이 약물들을 외용제제로 개발

하는 것이다.¹⁻⁷⁾ NSAID를 경피로 투여할 경우 피부를 통하여 서서히 흡수되어 경구투여 직후 나타나는 높은 혈중농도가 없어짐으로써 전신적인 부작용을 줄일 수 있을 뿐만 아니라 위장관을 통과하지 않으므로 위장장애도 현저히 없앨 수 있고 초회통과효과를 피할 수 있기 때문이다. 아울러 소염제의 목적으로 이 외용제제를 주로 관절근처인 질환부위에 바로 경피로 투여하면 그 부위에서만 흡수 침투되어 염증부위에 많은 약물을 집중시킬 수 있다. 이러한 NSAID 외용제제 설계에는 인도메타신, 케토프로펜, 이브프로펜, 플루르비프로펜, 피록시카, 디클로페낙 등이 주 대상 약물이 되어왔다. 이 중 인도메타신은 NSAID중에서도 고전적인 약물이지만 아직도 가장 빈용되는 NSAID의 하나이다. 인도메타신은 일본 Sumitomo 사에 의하여 최초로 외용제제화되어 국내에도 소개되

*본 논문에 대한 문의는 이 저자에게로

있고 현재는 수종의 제품이 시판 중에 있다. 그러나 이들 기존 제제들은 다량의 유기용매를 함유하고 제제의 pH가 피부의 pH와 달라 자극성이 있고 제제로부터 약물의 피부투과도가 낮기 때문에 약물의 경피 흡수가 낮아 다량의 제제를 투여해야 한다는 단점을 가지고 있다.⁸⁻¹⁰ 본 연구에서는 이러한 기존의 인도메타신 외용제제의 단점을 보완한 새로운 기제의 인도메타신 겔제제를 설계하고자 겔제제에 사용된 설계인자들이 인도메타신의 피부투과에 미치는 영향을 적출 랫트 피부를 이용하여 평가하였다.

실험방법

시약

다음의 시약들은 구입한 후 더 이상 정제하지 않고 그대로 사용하였다: 폴록사머 407(poloxamer 407, BASF Wyandotte Corp., Germany), 인산이수소나트륨 (Junsei Chemical Co., Japan), 인산일수소나트륨 (Sigma Chemical Co., U.S.A.), 초산나트륨 (Shinyo Pure Chemicals Co., Japan), 에탄올, HPLC용 메탄올, HPLC용 초산 (J.T. Baker Inc., U.S.A.). 인도메타신은 대화제약(주)에서 제공받았고 옥사프로진은 일동제약(주)에서 제공받았다. 물은 역삼투수를 여과하여 사용하였다.

인도메타신 겔의 제조

인도메타신 겔은 Table I에 나타낸 처방에 따라 Schmolka¹¹⁾의 "hot method"를 이용하여 제조하였다. 인도메타신과 폴록사머 407을 115°C에서 15분간 가열한 다음 70°C로 냉각하고 미리 70°C로 가열한 물과 에탄올 혼합액을 첨가하여 투명하고 균질한 용액이 형성될 때까지 교반하였다. 이 용액을 실온으로 냉각하면 겔이 형성되었으며 제조한 겔은 실험에 사용될 때까지 실온에서 보관하였다. 실험에 사용된 퍼센트는 모두 중량 퍼센트이었다. 이와 같이 제조된 외용 겔들은 각 성분의 범위 내에서 겔 형성에 매우 적합하였으며 외관상 투명하고 유연하였고 피부에 바르면 얇고 매끄러운 막이 형성되거나 물로 쉽게 수세되었다.

랫트피부의 적출

체중 230±20 g의 웅성 Sprague-Dawley계 랫트의 피부를 적출하여 실험에 사용하였다. 랫트는 에텔 통에서 치사시키고 등 부위의 털은 전기 제모기 (Daito Electric Co., Japan, Model 808)로 깎았다. 대략 5 cm×5 cm 면적으로 피부를 등 부위에서 적출

한 후 피하지방과 조직들을 피부가 상하지 않도록 조심스럽게 제거하고 실험에 사용할 때까지 -20°C에서 유리판에 잘 펴서 보관하였다. 보관 기간은 일주일 이상 넘지 않도록 하였다.

인도메타신의 피부투과도 측정

겔로부터 적출한 피부를 통한 인도메타신의 투과속도 및 양은 Keshary-Chien 확산 셀을 사용하여 측정하였다. Receptor phase로 pH 7.4 인산염 완충액 (0.01 M)을 사용하였으며 600 rpm으로 계속 일정하게 교반하였으며 37±0.5°C로 유지하였다. Receptor phase와 접촉하는 피부의 면적은 5.065 cm²이었고 receptor phase의 용량은 15 ml이었다. 실험 전에 동결되어 있는 피부를 상온에서 서서히 녹여 37°C의 pH 7.4 인산염 완충액에 약 20분간 적신 다음 donor 콤팩트먼트와 receptor 콤팩트먼트 사이에 끼우고 피부의 표면은 실온에 노출시켰다. 약 3g의 겔을 donor 콤팩트먼트의 피부표면에 투여하고 매시간마다 10시간째까지 0.2 ml의 receptor phase를 채취하였고 즉시 동량의 신선한 인산염 완충액으로 보충하였다. 각 실험은 세번 반복하였다.

Receptor phase중 인도메타신의 정량

Receptor phase내의 인도메타신의 농도는 다음의 HPLC방법을 이용하여 정량하였다. 실험에 사용된 HPLC 시스템은 등속펌프 (Spectra-Physics, Model 8810), 수동주입기 (Rheodyne, Model 7125),

Table I - Formulation Variables in the Preparation of Indomethacin Gel (Unit: g/100g)

Formulations	Ingredients			
	Indomethacin	Poloxamer 407	Ethanol	Water
A		0.5		
		1.0		
		1.5	20	15
		2.0		qs
B			17.5	
			20	
	1.0		22.5	15
			25	qs
C			10	
	1.0	20	15	qs
			20	
D	1.0	20	15	qs with buffer*

*pH 3.4, 5.6, 7 buffers consisting of citric acid and sodium phosphate dibasic

UV 검출기(Spectra-Physics, Model SC 100), 적분계(Spectra-Physics, Model 4270)로 이루어졌으며 칼럼은 LiChrospher 100 RP-18 (Merck, 5µm particle size)를, HPLC 조건으로 이동상은 0.03 M 초산나트륨 완충액 (pH 4.0)/메탄올 (37/63 v/v%)이었으며 그 유속은 1.2 ml/min, 검출과장은 254 nm이었다. 채취한 receptor phase 0.2 ml와 동량의 내부표준용액(oxaprozin 5µg/ml in mobile phase)을 섞고 혼합시료 100 µl를 칼럼에 주입하였다. Receptor phase내 인도메타신 분석의 유효성 검토를 위하여 0.1~5µg/ml의 인도메타신 농도 범위내에서 검량선을 작성하고 정밀성과 정확성을 평가하였다.

경피 흡수 자료 분석

피부의 단위면적당 통과한 인도메타신의 양을 시간에 대한 함수로 나타낸 후 다음의 식을 이용하여 투과 파라메타들을 구하였다.¹²⁾

$$J_s = \frac{1}{A} \left(\frac{dQ}{dt} \right)_{ss} = \frac{DKC}{h}$$

$$D = \frac{h^2}{6T_L}$$

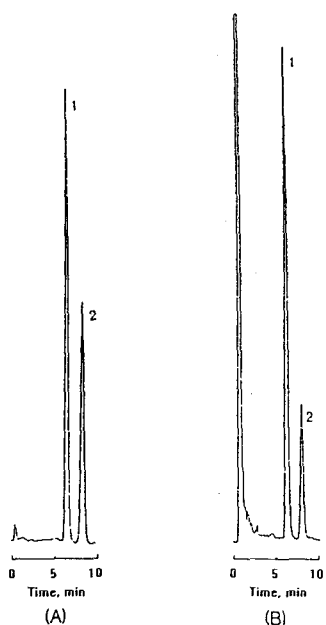


Figure 1—Representative chromatograms of indomethacin in mobile phase (A) and in receptor phase (B) containing the drug and internal standard. Key : 1: Internal standard(oxaprozin), 2: Indomethacin

단, J_s 는 평형상태에서의 투과속도($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$), A 는 투과가 일어나는 피부의 면적(cm^2), $(dQ/dt)_{ss}$ 는 평형상태에서의 단위 시간당 피부를 통과하는 약물의 양($\mu\text{g}/\text{hr}$), C 는 겔의 약물 농도($\mu\text{g}/\text{ml}$), K 는 약물의 분배계수(피부/기체), h 는 피부의 두께(cm), D 는 피부를 통한 약물의 확산계수(cm^2/hr), T_L 은 lag time(hr)이다.

통계처리

Student t-test를 이용하여 약물, 플록사머 407, 에탄올의 함량변화 그리고 pH 변화에 따른 인도메타신의 투과속도 및 피부투과 파라메타들이 유의성있는 차이가 있는지를 비교하였다.

결과 및 고찰

Receptor phase중 인도메타신의 HPLC 분석

본 실험의 분석방법에 따라 receptor phase내 인도메타신을 분석하여 얻은 대표적인 크로마토그램은 Fig. 1에 나타내었는데 약물의 피크와 내부표준물질의 피크간에 잘 분리되어 있고 receptor phase내의 내인성 물질과도 완전히 분리가 일어나 이 분석방법의 분리성이 양호함을 알 수 있다. 인도메타신의 농도 0.1~5µg/ml 범위에 걸쳐 내부표준물질의 피크 높이에 대한 인도메타신의 피크 높이의 비율을 계산하여 농도에 대한 함수로써 나타낸 검량선은 Fig. 2에 나타낸 바와 같이 모두 직선적이었고 절편은 원점과 유의성있는 차이가 없었다. 검량선의 평균 기울기는 0.280이

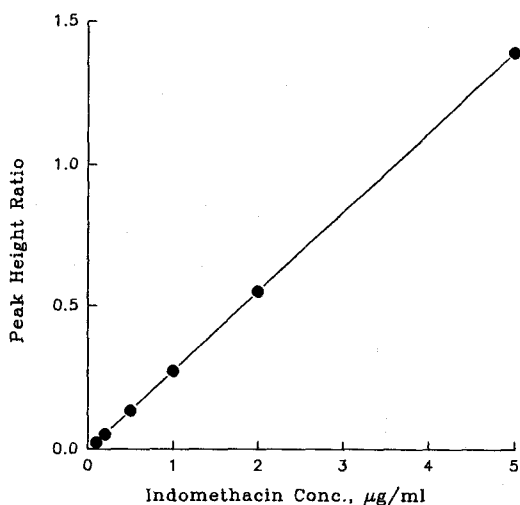


Figure 2—Standard calibration plot for the analysis of indomethacin in receptor phase.

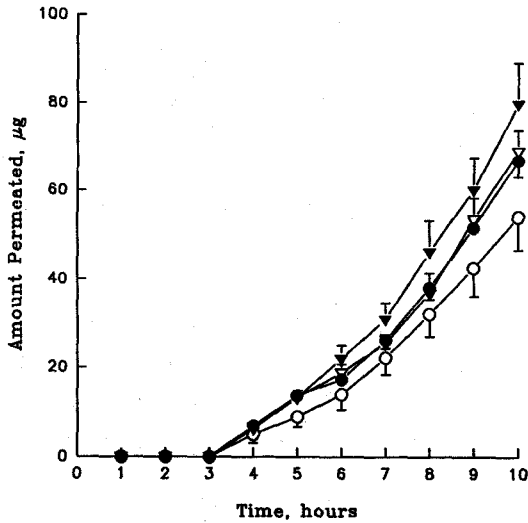


Figure 3—Permeation profiles of indomethacin through excised rat skins from 20% poloxamer 407 gels containing 15% ethanol and different concentration of indomethacin.
Key : ○: 0.5%, ●: 1.0%, ▽: 1.5%, ▼: 2.0%

었고 변동계수는 10%이하였으며 검량선의 상관계수는 모두 0.999 이상으로 직선성이 우수함을 보여주었다.

정밀성과 정확성 평가의 지표로 사용한 % CV(coefficient variation)와 absolute % deviation은 모든 표준농도에서 모두 10%이하로 나타났다.

인도메타신의 피부투과에 미치는 약물농도의 영향

보통 약물이 기체에 완전히 용해되었을 때 기체내 약물농도를 증가시키면 약물의 투과속도도 정비례하여 증가한다. 그러나 종종 투과속도와 약물농도 사이에 비직선적인 비례관계가 약물의 피부투과 실험에서 나타날 수 있다. 특히 폴록사머 겔제제에서는 약물의 함량이 약물의 피부투과에 영향을 미치므로^{13,14)} 본 실험에서도 다른 부형제들의 양을 고정시키고 인도메타신의 함량만을 0.5, 1.0, 1.5, 2.0%로 변화시켜 가면서 (Table I의 A군 처방) 인도메타신의 피부투과도를 측정하여 이들의 영향을 평가하였다. 실험결과 얻은 투과 양상은 Fig. 3과 같으며 인도메타신의 농도가 0.5%에서 2.0%로 증가함에 따라 약물의 투과속도도 2.1 µg/cm²/hr에서 3.2 µg/cm²/hr로 증가하였지만 기체내 약물농도에 따른 약물의 투과속도의 양상은 비직선적인 증가를 나타내었다(Fig. 4 참조). 계산에 의해 얻은 피부투과 파라메타들을 Table II에 나타내었는데 약물농도

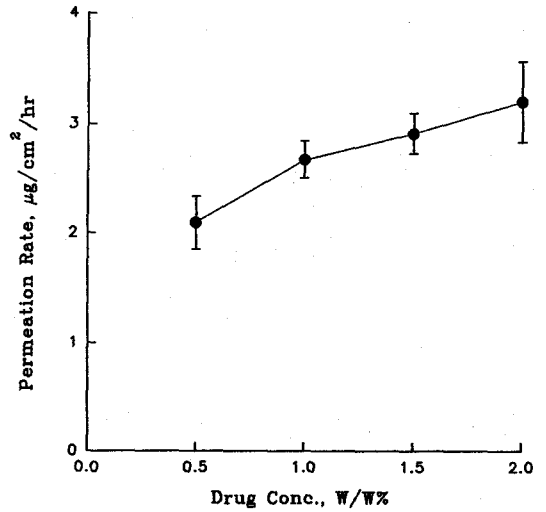


Figure 4—Effect of initial drug concentration on the drug permeation rate through excised rat skins from 20% poloxamer 407 gels containing 15% ethanol.

0.5~2.0% 범위에서 확산계수에는 변화가 없었으나 피부/기체간 분배계수는 약물농도가 증가함에 따라 감소됨을 알 수 있다. 이와 같이 약물농도의 증가가 피부/기체간 분배계수를 감소시켜 투과속도의 비직선적인 증가를 야기시킨 것으로 사료된다.

인도메타신의 피부투과에 미치는 폴록사머 407의 영향

적출 랫트피부를 통한 약물투과에 미치는 폴록사머 407농도의 영향은 Table I의 B군 처방을 가지고 측정하였다. 즉, 인도메타신을 1%로, 에탄올을 15%로 고정하여 놓고 폴록사머 407의 농도만을 17.5, 20, 22.5, 25%로 변화시킨 시료로부터 약물의 피부투과를 측정하였는데 그 투과양상은 Fig. 5와 같다. Fig. 6에 폴록사머 407의 농도가 증가함에 따른 약물의 투과속도의 변화를 나타내었는데 폴록사머 407의 농도가 높아질수록 인도메타신의 투과속도는 감소하였다. 이와같은 약물투과의 감소는 피부를 통한 투과 가능한 유리 약물 분자의 양이 감소하는데 원인이 있는 것으로 사료된다. 폴록사머 407은 일종의 계면활성제이므로 수용액 중에서 폴록사머 407의 농도가 높을수록 보다 많은 미셀이 형성되고 용액 중에 존재하는 약물 분자보다 미셀 안으로 들어가 있는 약물분자의 양이 많게 되어 결과적으로는 유효한 약물 농도를 낮게 유지시킴으로써 피부를 통한 인도메타신의 투과 속도를 줄이는 원인이 된다.

인도메타신의 피부투과에 미치는 에탄올의 영향

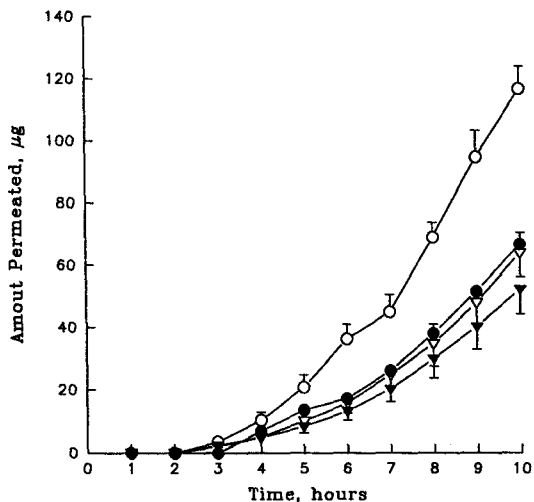


Figure 5—Permeation profiles of indomethacin through excised rat skins from 1% indomethacin gels containing 15% ethanol and different concentration of poloxamer 407. Key : ○: 17.5%. ●: 20%. ▽: 22.5%. ▼: 25%

일반적으로 보조용매는 여러 가지 기전을 통하여 약물의 경피흡수에 영향을 주는데 피부와의 어떤 작

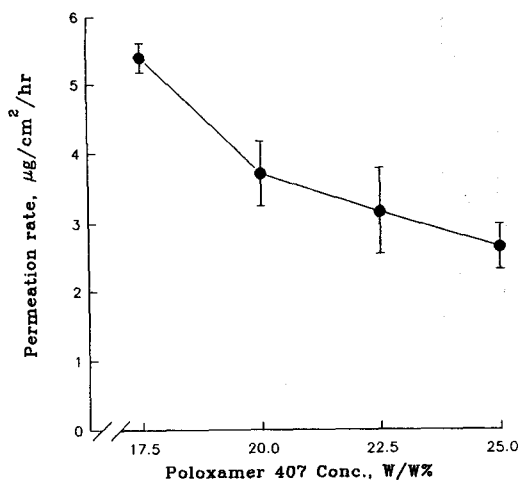


Figure 6—Effect of poloxamer 407 concentration on the drug permeation rate through excised rat skins from 1% indomethacin gels containing 15% ethanol.

용에 의해 용매가 피부성질을 변화시켜 분배계수를 높여서 약물의 피부투과를 증가시키는 경우가 많다. 본 연구에서는 소염진통제를 외용제제로 설계하였을

Table II—Permeation Parameters of Indomethacin through Excised Rat Skins from Poloxamer 407 Gels of Different Formula

Formulation variables (W/W%)	Permeation parameters*		
	T _L (hour)	K (x10 ²)	D (x10 ⁴ cm ² /hr)
Drug conc.			
0.5	4.9±0.32**	9.6±3.9	6.4±2.2
1.0	5.1±0.35	5.0±2.4 ^a	6.3±0.5
1.5	5.4±0.17	4.9±0.4 ^a	5.2±3.7
2.0	5.1±0.21	3.7±1.1 ^a	6.0±1.5
Poloxamer 407 conc.			
17.5	5.0±0.26	11.9±0.7	4.7±0.3
20	5.1±0.35	5.0±2.4 ^b	6.3±0.5
22.5	4.6±4.2	4.6±0.9 ^b	6.6±0.8
25	5.2±0.28	5.1±0.4 ^b	5.2±0.7
Ethanol conc.			
10	3.9±0.46	4.3±1.7	5.6±0.4
15	5.1±0.35	5.0±2.4	6.3±0.5 ^c
20	4.4±0.37	6.8±0.9 ^c	6.3±0.6 ^c
pH of gel			
7.0	3.4±0.04	1.3±0.2	10.1±1.2
6.0	2.4±1.25	2.8±2.4	12.7±7.2 ^d
5.0	4.6±0.24	7.91±1.5 ^d	4.8±0.8 ^d
4.0	4.7±0.25	10.4±2.0 ^d	4.8±1.0 ^d
3.0	4.6±0.32	7.5±0.6 ^d	6.9±0.4 ^d

*T_L: lag time, K: partition coefficient(skin/vehicle), D: diffusion coefficient

**Mean±S.D. (n=4)

^{a,b,c,d}significantly different from 0.5% indomethacin gel, 17.5% poloxamer 407 gel, 10% ethanol gel and pH 7.0 gel, respectively. (p<0.05)

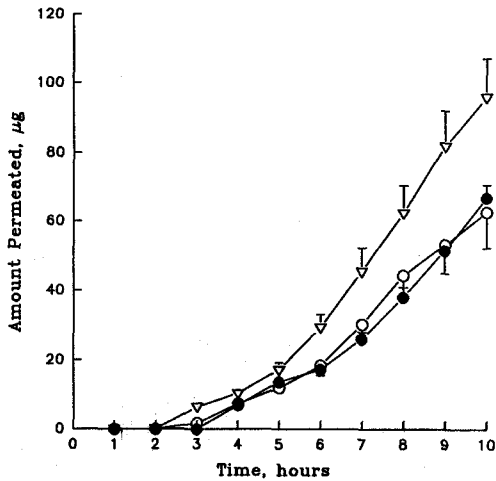


Figure 7—Permeation profiles of indomethacin through excised rat skins from 1% indomethacin gels containing 20% poloxamer 407 and different concentration of ethanol. Key : ○: 10%, ●: 15%, ▽:20%

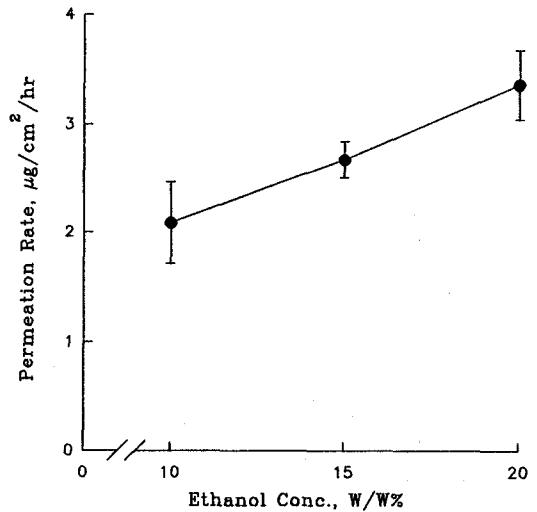


Figure 8—Effect of ethanol concentration on the drug permeation rate through excised rat skins from 20% poloxamer 407 gels containing 1% indomethacin.

때 용해보조제로 혼하게 사용되어 온^{7,15)} 에탄올이 겔로부터 인도메타신의 피부투과에 미치는 효과를 평가하였다. Table I의 C군 처방에 따라, 적출한 랫트피부를 통한 인도메타신의 피부투과 정도는 폴록사머 407을 20% 함유하는 1% 인도메타신 겔에서 에탄올의 농도만을 10, 15, 20%로 변화시키면서 평가하였다. Fig. 7에 에탄올의 농도를 변화시키면서 제조한 겔들을 적출한 랫트피부에 적용하였을 때 피부를 투과한 인도메타신의 양을 시간의 함수로 나타내었다. Fig. 8에서는 에탄올의 농도가 변함에 따른 인도메타신의 투과속도 변화를 보여주는데 에탄올의 농도가 10에서 20%로 변화되었을 때 투과속도는 2.1 µg/cm²/hr에서 3.4 µg/cm²/hr로 증가하였다. 에탄올이 인도메타신의 피부투과에 미치는 효과는 에탄올이 피부의 성질을 변화시켜서 약물분자를 피부에 좀 더 용이하게 통과할 수 있게 하는 피부 투과촉진제로서 작용하여 피부투과를 증가시킬 수 있고 에탄올에 의해 인도메타신의 용해도가 증가함으로 인해서 겔내에 형성된 미세 안의 약물분자를 수층으로 끌어내어 보다 많은 인도메타신 분자가 피부에 접촉할 수 있는 기회가 많아 피부투과를 증가시키는 것이다. Table II에 나타난 바와 같이 에탄올의 농도가 증가함에 따라 약물의 투과속도가 직선적으로 비례하여 증가한 것은 에탄올의 농도가 15%일 때는 확산계수의 증가에 의한 것이며 20%일 때는 확산계수와 피부/기체 사이의 분배계수가 모두 증가하였기 때문인 것으로 사료된다.

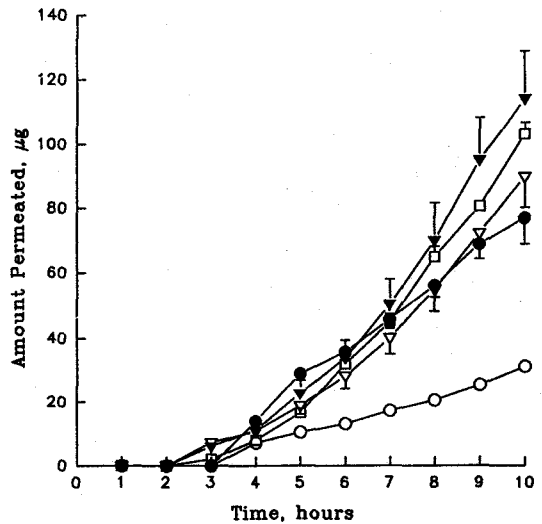


Figure 9—Permeation profiles of indomethacin through excised rat skins from 1% indomethacin gels containing 20% poloxamer 407 and 10% ethanol at different pH. Key : □: 3.0, ▽: 4.0, ▽: 5.0, ●: 6.0, ○: 7.0

인도메타신의 피부투과에 미치는 겔 pH의 영향

약산성 또는 약염기성 화합물의 경피흡수는 이러한 화합물의 이온화에 대한 pH의 효과 때문에 기체의 pH에 영향을 받는다고 알려져 있다.^{12,16,17)} 적출한 랫트피부를 통한 인도메타신의 투과에 대한 겔 pH에 따른 영향은 겔의 pH를 3, 4, 5, 6, 7로 변화시킨 겔을 사용하여 평가하였다(Table I의 D군 처방). 시간에

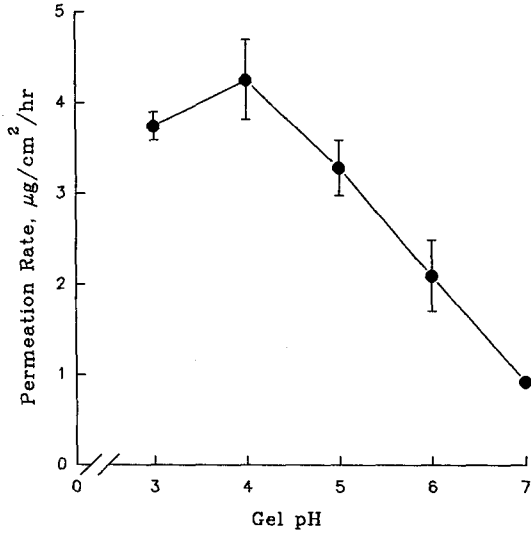


Figure 10—Effect of gel pH on the drug permeation rate through excised rat skins from 1% indomethacin gels containing 20% poloxamer 407 and 15% ethanol.

따른 인도메타신의 피부투과량을 Fig. 9에 나타내었으며 이 Figure로부터 산출한 인도메타신의 투과속도와 겔 pH와의 관계 Fig. 10를 보면 이 약물의 pKa 4.5부근인 pH 4.0에서 투과속도가 최고치인 4.3 µg/cm²/hr를 나타내어 인도메타신의 투과속도가 pH에 의해 영향을 받았음을 알 수 있다. 겔의 pH가 인도메타신의 pKa보다 높을 경우 이온형 인도메타신이 증가하여 피부투과가 감소되며 pKa보다 낮을 경우 인도메타신의 용해도가 감소되어 상대적으로 미셀내에 들어있는 약물의 농도가 높아지고 약물의 활성도가 떨어져서 피부투과에 필요한 비이온형 인도메타신의 양이 감소되었기 때문에 pKa 부근에서 약물의 투과속도가 최고치를 나타냈다고 할 수 있다. Table II에서 보는 바와 같이 겔의 pH가 3, 4, 5일 때 확산계수는 pH 7에 비해 감소하였지만 pH 3, 4, 5 사이에서는 큰 차이를 나타내지 않았고 피부/기체 사이의 분배계수는 겔의 pH가 4일 때 가장 큰 값을 나타내었다. 따라서 겔의 pH가 4일 때 가장 높은 투과속도를 나타낸 것은 피부/기체 사이의 분배계수가 가장 크기 때문인 것으로 사료된다.

결론

인도메타신의 경구투여시 나타나는 전신적인 부작용과 위장관 자극작용을 감소시키기 위하여 폴록사머

407을 겔형성제로 사용하여 인도메타신의 외용 겔을 제조하였으며 적출 랫트피부를 이용한 피부투과도 측정을 통하여 제제설계인자인 약물, 폴록사머 407, 에탄올의 함량과 겔내 pH 변화 등이 인도메타신의 피부투과에 미치는 영향을 검토한 결과 인도메타신의 함량을 증가시키면 약물의 피부투과속도는 비례적으로 증가한 반면 폴록사머 407의 함량을 증가시키면 겔내에 미셀의 형성을 증가시켜 많은 약물분자가 미셀에 포집되므로써 피부로의 약물 분배를 줄여 피부투과도가 감소하였다. 제제에 에탄올을 첨가하면 약물의 피부투과도는 에탄올의 함량에 직선적으로 비례하였다. 또한 인도메타신의 피부투과도는 겔 pH에 의존성을 보였으며 pH 4에서 최대치를 나타내었다.

문헌

- 1) S.-C. Chi and H.W. Jun, Release rates of ketoprofen from poloxamer gels in a membrane diffusion cell, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 280-283 (1991).
- 2) Y. Wada, Y. Etoh, H. Kimata, T. Koide, H. Ishihama and Y. Mizusdhima, Percutaneous absorption and anti-inflammatory activity of indomethacin in ointment, *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 467-468 (1982).
- 3) P. Schiantarelli, S. Cadel, D. Acerbi and L. Pavesi, Antiinflammatory activity and bioavailability of percutaneous piroxicam, *Arzneim.-Forsch.*, **32**, 230-235 (1982).
- 4) D.J. Schrier, S. Moniot, M.I. Gluckman and R.B. Gilbertsen, The topical anti-inflammatory effects of a topical preparation of meclofenamic acid on carrageenan induced footpad swelling in mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 57-59 (1987).
- 5) Van den F.A. Ouweland, P.C. Eenhoorn, Y. Tan and F.W.J. Gribnau, Transcutaneous absorption of naproxen gel, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 209-211 (1989).
- 6) Von W. Riess, K. Schmid, L. Botta, K. Kobayashi, J. Moppert, W. Schneider, A. Sioufi, A. Strusberg and M. Tomasi, Die perkutane resorption von diclofenac, *Arzneim.-Forsch.*, **36**, 1092-1196 (1986).
- 7) K. Noda, A. Nakagawa, T. Yamata, S. Hiragawa and M. Saita, Anti-inflammatory analgesic gel composition from ketoprofen and flurbiprofen, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **58**, 83, 622, May, 19th (1983).

- 8) Y. Itoh, H. Kato, K. Matsumura, T. Nishikawa, I. Nobe and A. Hisano, Antiinflammatory and analgesic creams, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 61, 238, 723, Oct., 24th (1986).
- 9) T. Ogiso, Y. Ito, M. Iwaki and H. Atago, Absorption of indomethacin and its calcium salt through rat skin : Effect of penetration enhancers and relationship between *in vivo* and *in vitro* penetration, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 517-525 (1986).
- 10) H. Nowack, U. Marin, R. Reger, H. Bohme, K.H. Schriever, P. Bocionek, R. Elbers and H.G. Kampffmeyer, Cutaneous absorption of indomethacin from two topical preparations in volunteers, *Pharm. Res.*, **2**, 202 (1985).
- 11) I.R. Schmolka, Artificial skin I : Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for the treatment of burns, *J. Biomed. Mater. Res.*, **6**, 571 (1972).
- 12) B.W. Barry, *Dermatological Formulations*, Marcel Dekker, New York, pp. 49-94 (1983).
- 13) S.-C. Chi, Biopharmaceutic and pharmacokinetic studies of ketoprofen topical gel preparations using Pluronic F-127, Ph.D. *Dissertation*, University of Georgia (1989).
- 14) P.-C. Chen-Chow, and S.G. Frank, *In vitro* release of lidocaine from Pluronic F-127 gels, *Int. J. Pharm.*, **8**, 89-99 (1981).
- 15) I. Kishi and H. Yoshida, Anti-inflammatory analgesic gelled ointments, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 61, 165, 325, Jul., 26th (1986).
- 16) J. Hadgraft, K.A. Walters and P.K. Wotton, Facilitated percutaneous absorption : A comparison and evaluation of two *in vitro* models, *Int. J. Pharm.*, **32**, 257-263 (1986).
- 17) F. Marcus, J.L. Colazzi and H. Barry, pH effects on salicylate absorption from hydrophilic ointment, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1616-1620 (1970).