

나프록센 함유 방출제어형 패치의 제제설계 및 평가

이계주[†] · 홍석천 · 황성주

충남대학교 약학대학
(1999년 10월 26일 접수)

Formulation and Evaluation of Controlled Release Patch Containing Naproxen

Gye Ju Rhee[†], Seok-Cheon Hong and Sung-Joo Hwang

College of Pharmacy, Chungnam National University
220 Kung-Dong, Yusung-Gu, Taejon 305-764, Korea
(Received October 26, 1999)

ABSTRACT—The purpose of this study is to prepare the controlled release adhesive patch containing naproxen. Pressure-sensitive adhesive (PSA)-type patch was fabricated by casting of polyisobutylene (PIB) and mineral oil in toluene. Membrane-controlled release (MCR)-type patch was prepared by the attachment of the controlled release membrane on the PSA-type patch. The membrane was mainly composed of Eudragit, polyethylene glycol(PEG) and glycerin. The drug release profile and skin permeation test with various patches were evaluated *in vitro*. The release of naproxen from PIB-based PSA-type patch with various loading doses fitted Higuchi's diffusion equation. However, the permeation of naproxen through hairless mouse skin from PSA-type patch followed zero-order kinetics. In MCR-type patch, thickness of controlled release membrane affected on the drug release rate highly. In the composition of membrane, the release rate was decreased as the ratio of Eudragit increased. The drug release from the MCR-type patch followed zero order kinetics. The permeation of naproxen through hairless mouse skin from MCR-type patch showed lag time for the initial release period and didn't fit the zero-order kinetics

Keywords—Naproxen, Transdermal, Pressure-sensitive, Membrane-controlled, Polyisobutylene, Eudragit

나프록센은 비스테로이드성 항염증제(NSAID)로 주로 프로스타글란딘 생합성을 저해함으로써 항염증효과를 나타낸다.^{1,2)} 이 약은 위장관에서 신속히 흡수되며 투여후 2~4 시간 내에 최고혈중농도를 나타내며, 치료농도 범위에서 흡수된 약물의 99% 이상이 혈장단백과 결합한다. 12시간 간격으로 4-5회 투여하면 정상상태에 도달하며, 반감기는 약 13시간이다. 흡수된 약물 중 약 95%는 뇨로 배설되는데, 이때 나프록센, 6-O-desmethylnaproxen 및 그 conjugates의 형태로 배설된다. 체내 약물 농도를 유효혈중농도 범위 내에서 일정하게 유지할 때 부작용을 최소화하고 가장 좋은 치료 효과를 기대할 수 있다. 이와 같이 일정한 혈중 농도를 유지할 수 있는 가장 좋은 방법은 정맥내 점적주입이지만, 환자가 통상 입원하여야 하고 수시로 감독을 해야 하는 불편함이 있고 주사제에서 발생할 수 있는 부작용도 감수해야 한다. 이러한 주사제의 단점을 보완하고 비교적 일정한 혈중

농도를 유지할 수 있는 투여 경로로서 최근 많은 관심을 받고 있는 것은 피부를 통한 투여 방법이다. 피부를 통하여 약물을 전달하는 경피흡수제의 장점으로는 일정 속도로 지속적으로 약물을 전달시킬 수 있으며, 간초회 통과효과를 받지 않고, 필요시에는 약물 투여를 쉽게 중단할 수 있다는 점이다. 나프록센은 진통, 해열, 항염 효과를 나타내지만, 부작용으로 변비, 구토, 위장관 장애에서 심하게는 위궤양까지 나타낸다.³⁻⁵⁾ 이러한 부작용을 줄이기 위하여 장용성 제제,⁶⁾ 방출 조절형 정제,⁷⁻⁹⁾ gel 제제,¹⁰⁾ 포접화합물¹¹⁾ 등이 연구되어 있고 이미 몇몇 제제는 상품화되어 시판되고 있다.

이 연구에서는 경구 투여시의 나프록센의 부작용을 개선시키고, 류마티스성 질환과 같이 장기간 투여가 필요한 경우 복약 순응도와 장기 독성을 개선하기 위한 목적으로 경피흡수제제를 연구하였다. 경피흡수 방법으로는 polyisobutylene (PIB)을 이용하여 방출제어막이 없는 pressure-sensitive adhesive(PSA) type^{12,13)}과 방출제어막이 존재하는 membrane-controlled release(MCR)-type¹⁴⁻¹⁶⁾의 방출 조절형 패치를 제조하였고, *in vitro* 방출 실험을 통하여 방출 특성을 연구하였으

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)821-5932, E-mail : dongch@hanbat.chungnam.ac.kr

며, 피부 투과 실험을 통하여 나프록센의 방출 조절형 지속성 패취로서의 가능성을 추구하고 있다.

실험방법

시약

나프록센은 (주)중근당으로부터 공급받았으며, PIB (polyisobutylene, 평균분자량 42,000 및 1,200,000)는 삼아약품 주식회사로부터 공급받아 사용하였다. 다른 시약 및 재료로는 Eudragit RS 100, Eudragit RL 100 (ROehm Gm bH), mineral oil (Sigma Co.), 톨루엔(Junsei Chemical Co., Ltd.), 클로르포름(EM Science), 옥탄올, 프로필렌글리콜(이하 PG) (Junsei Chemical Co., Ltd.), 메탄올 (EM Science), 아세톤, 인산, 인산이수소칼륨 및 인산일수소칼륨(Duksan Pharmaceutical Co., Ltd)을 사용하였고, 기타 시약 및 용매는 일급 또는 특급을 사용하였다.

실험동물

실험에 사용된 동물은 실험실 환경에 잘 적응된 것으로 6-8주령의 웅성 무모 마우스를 사용하였다. 동물 사육 조건은 온도 20-23°C, 상대 습도 55±5%, 명암 교대 시간은 12시간을 유지하였다. 실험 중을 제외하고는 물과 먹이를 충분히 공급하였다.

기기

본 실험에 사용된 기기는 HPLC (SPD 10A UV-VIS Detector, LC-10AD Liquid Chromatograph, Shimadzu, Japan), Rheodyne 7725 injector (Cotati, CA, USA), Autochro Data Module (Youngin, Korea), modified Franz cell (15 ml, Pyrex, 선진상사), diffusion cell drive system (model MS-2006, 선진상사), pH meter (DP-135, DMS Korea), magnetic stirrer (Cimarec 2), motor stirrer (Chang sin scientific Co.), 전연틀 (대유공업), shaking incubator (KumHwa Industrial Co., Korea), cellulose membrane (dialysis tubing 0.45 µm thickness Sigma Co.), membrane filter (Nylon 7404 004, Whatman), siliconized polyester film (75 µm thickness, 3M Co.) 등을 사용하여 실험하였다.

HPLC에 의한 나프록센의 정량법

나프록센 100 mg을 메탄올 100 ml에 녹이고, 같은 용액으로 희석하여 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1, 0.5, 및 0.25 µg/ml의 농도로 표준 용액을 만들어 다음과 같은 HPLC 조건으로 피크 높이를 측정하여 검량선을 작성하여, 나프록

센을 정량하였다. 칼럼은 µBondapak™ C₁₈ 125Å 10 µm (3.9×300 mm, Waters)을 사용하였고, 이동상으로 메탄올/PBS(pH 2.0) (65 : 35)을 사용하였다. 검액은 20 µl씩 주입하였으며, 칼럼온도는 40±2°C로 유지하였고, 평균 유속은 1.0 ml/min로 하여 271 nm에서 UV 검출기로 측정하였다. 이 때 나프록센의 retention time은 약 6.8분이었다.

PSA-type의 패취 제조

PIB(평균분자량 42,000), PIB(평균분자량 1,200,000), mineral oil을 각각 1.2 : 1 : 2의 중량비(w/w)로 톨루엔에 용해시켰다. 여기에 나프록센을 용해시키거나 균일하게 분산시킨 다음, 감압하에서 기포를 제거하고 위 용액을 1.0 mm의 전연틀을 사용하여 polyester film에 전연시킨 후 실온에서 건조시켜, PSA-type 패취를 제조하였다(Figure 1A).

MCR-type의 패취 제조

약물저장층 - 앞에서 만든 PSA-type 자체를 약물저장층으로 사용하였다.

방출제어막의 제조 - Table I에 나타난 조성으로 Eudragit RS, Eudragit RL를 에탄올과 아세톤의 혼합 용매에 용해시키고, 이 용액에 가소제로 일정량의 PEG 400과 글리세린을 가하였다. 이 용액을 200 µm (Table I의 처방 A) 또는 500 µm (Table I의 처방 B, C 및 D)의 전연틀을 이용하여 polyester film에 전연시켜 실온에서 하룻밤 건조시킨 후, dry oven으로 40°C에서 1시간 더 건조시켜 방출제어막을 제조하였다(Figure. 1B). 이 방출제어막을 손으로 박리시켜 polyester film에 부착된 면을 약물저장층위에 펼쳐서 압착하여 부착시켰다.

점착층(adhesive layer)의 제조 - 주약은 사용하지 않고 다른 성분은 약물저장층과 동일한 조성의 처방으로 점착층용 고분자용액을 조제한 후 이 용액을 방출제어막 상에 직접

Table I-Composition and thickness of controlled-release membrane of MCR-type patches

	Formula			
	A	B	C	D
Eudragit RL(g)	0.9	0.9	0.66	0.5
Eudragit RS(g)	0.9	0.9	0.66	0.5
PEG(g)	0.2	0.2	0.66	1
Glycerin(g)	0.5	0.5	0.5	0.5
Thickness (µm)(± S.D., n=10)	52±0.42	81±6.11	76±5.22	Re65±3.81
Release rate (µg/cm ² /hr)	9.28	7.79	9.95	10.37

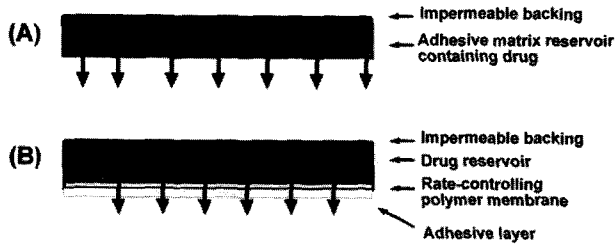


Figure 1—Diagram of pressure-sensitive adhesive(PSA)-type patch (A) and membrane-controlled release(MCR)-type patch (B).

500 μm 의 전연들을 사용하여 전연시켜 MCR-type 패취를 제조하였다(Figure 1B). Figure 1에 이 실험에서 제조한 두 가지 형태의 패취를 나타내었다.

약물 방출 실험

Modified Franz 셀을 사용하여 패취로부터의 약물의 방출량을 측정하고 방출속도를 구하였다. 즉, 1 cm^2 의 패취를 셀룰로오스 막(dialysis tubing, Sigma Co.)위에 부착시키고 receptor phase로는 실험전 미리 37°C로 가온하여 준비한 PG와 0.02M pH 7.4 인산염완충액의 혼합액(40:60)을 사용하였다. 셀의 부피는 15.2 ml, 실험 중 온도와 교반속도를 37 \pm 0.5°C, 600 rpm으로 일정하게 유지하였다. 실험을 진행하면서 일정 시간 간격마다 0.2 ml의 검액을 채취하여 HPLC로 분석하였다. 채취된 양은 즉시 동량의 신선한 인산염완충액으로 보충하였다.¹⁷⁾

약물 방출에 미치는 약물 함량의 영향

약물 방출에 미치는 약물 함량의 영향을 알아보기 위하여 패취 두께를 1.0 mm로 PSA-type 패취를 제조하고 각각에 대해 약물 함량을 1, 3, 5, 7%로 증가시키면서 방출 실험을 실시하였다.

피부 투과도의 측정

6~8 주령의 웅성 무모 마우스의 피부를 적출하여 실험에 사용하였다. 무모 마우스를 경추 탈골법으로 안락사 시킨 후 등 쪽과 복부의 피부를 떼어 내고 피부 밑에 붙어 있는 피하지방과 조직을 pH 7.4 인산염완충액을 사용하여 피부가 상하지 않도록 제거한 후, 즉시 사용하였다.¹⁸⁻²⁰⁾ 나프록센을 함유한 패취로부터 적출 피부를 통한 약물의 피부 투과도를 1 cm^2 modified Franz 셀을 사용하여 측정하였다. 1 $\text{cm} \times 1 \text{cm}$ 의 패취를 적출 피부에 붙이고, 적출 피부를 donor와 receptor phase사이에 고정시킨 후 receptor phase로는 실험전 미리 37°C로 가온한 PG와 0.02M pH 7.4 인산염 완충액의 혼합액(40:60)을 사용하였다. 셀의 용량은 15.2 ml로 채

운 후, diffusion cell drive system을 사용하여 37 \pm 0.5°C, 600 rpm으로 일정하게 교반시켰다. 48시간까지 일정 시간 간격으로 0.2 ml의 receptor phase를 채취하여 HPLC로 정량하였다. 채취된 양을 즉시 동량의 신선한 완충액으로 보충하였다.

결과 및 고찰

PSA-type 패취로부터의 약물 방출

방출제어막이 없는 PSA-type 패취에 있어서 약물함량에 따른 약물방출량을 누적방출량과 방출시간의 제곱근으로 plot 한 결과 약물 함량이 증가할수록 방출 속도가 유의성 있게 증가하였으며, 시간이 경과함에 따라 방출속도가 감소하는 경향을 나타내었다(Figure 2). 약물 함량이 1, 3, 5, 7%로 증가할수록 방출속도가 증가하는 이유는 확산층을 포화시키는 약물의 농도가 크기 때문에 일어나는 당연한 결과라고 사료된다. 그리고, 편의상 0차 속도로 방출된다고 가정하여 볼 때, 약 12시간을 전후하여 방출 속도가 변하는 two phase 현상이 나타났는데, 이 12시간을 기준으로 평균 약물 방출속도를 계산하면 Table II와 같다.^{21,22)} 이 도표에서 보는 바와 같이, 초기의 12 시간까지 단위면적, 단위시간당 방출되

Table II—Release rate of naproxen from PSA-type patches with various loading doses

Loading dose(%)	Release rate ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	
	Phase I ^a	Phase II ^b
1%	6.30	1.52
3%	9.86	3.36
5%	11.81	5.49
7%	44.43	7.46

^a0 ~ 12 hr ^b12 ~ 60 hr

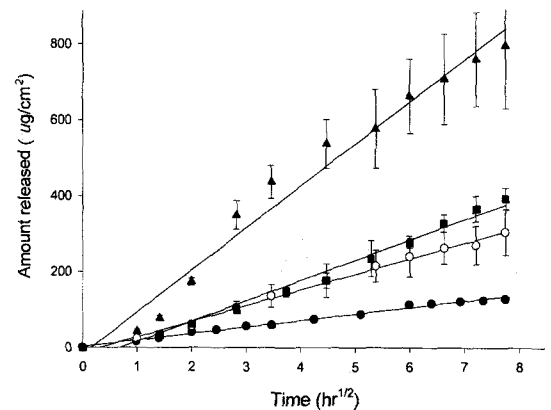


Figure 2—Higuchi's plot of the naproxen release from PSA-type patches with various loading doses (mean \pm S.D, n=3). Key ; -●- : 1% loading patch, -○- : 3% loading patch, -■- : 5% loading patch, -▲- : 7% loading patch.

는 약물량은 12시간 이후의 방출속도에 비하여 2.1~6 배 정도 많음을 알 수 있다.

Figure 2에서 보는 바와 같이 모든 패취에서 직선관계를 나타내었다. 따라서 방출제어막이 없는 PSA-type 패취로부터의 약물방출은 Higuchi의 확산 모델^{23,24}에 따르는 것을 알 수 있다. 즉, 약물이 방출됨에 따라 그 확산거리가 점차 길어져서 방출 속도가 감소하는 양상을 나타내었다.

약물 방출에 미치는 방출 제어막의 영향

Table I에 방출제어막의 조성을 나타내었다. 이 도표에서 보는 바와 같이 조성이 동일한 patch A와 patch B의 방출 제어막은 전연들의 두께가 각각 200 μm 와 500 μm 로 다른 전연들을 이용하여 제조한 제어막이다. 또한 polymer와 가소제의 조성에 따른 영향을 알아보기 위하여 조성이 다른 patch B, C 및 D를 동일한 두께(500 μm)의 전연들을 사용하여 제어막을 제조하였다. Table I에서 보는 바와 같이 동일한 두께의 전연들을 사용하더라도 조성이 다르면 두께가 달라짐을 알 수 있었다.

약물함량은 모두 7%로 동일하게 하고, 방출제어막이 없는 PSA-type 패취와 방출제어막의 두께와 조성이 다른 MCR-type 패취로부터의 약물 방출을 실험한 결과 Figure 3과 같았다. 이 그림에서 보는 바와 같이 모든 방출막에서 방출속도 양상은 0차 속도 과정을 따르는 것이 관찰되었다. 앞의 방출제어막이 없는 PSA-type 패취에서는 Higuchi 확산식에 따라 약물이 방출되는 것과 비교하여 볼 때, 방출제어막이 있는 MCR-type 패취에서는 0차 속도로 방출되는 것이 흥미롭다. 이는 방출제어막 내부의 약물농도가 장시간 거의 일정하게 유지되어 방출제어막의 내부와 외부의 농도 차가 장시간 일정하게 유지되기 때문이라 사료된다. Figure 3에서 보는 바와 같이 방출제어막이 있는 MCR-type 패취(A, B, C, D)는 모두 방출 조절막이 없는 PSA-type 패취에 비해서 방출 속도가 느린 것은 당연한 결과이다. 또한, Figure 3과 Table I에서 보는 바와 같이 제어막의 두께가 두꺼울수록 방출 속도가 감소하고(patch B, C 및 D), Eudragit의 비율이 감소할수록 즉, 가소제의 사용비율이 증가할수록 방출 속도가 증가함을 알 수 있었다. Table I에 방출제어막의 조성파 두께에 따른 0차 속도과정의 방출 속도를 나타내었다.

피부를 통한 In vitro 약물 투과

방출제어막이 없는 PSA-type 패취에 대하여 웅성 무모 마우스 피부를 사용하여 투과 실험을 행한 결과, Figure 4에서 보는 바와 같이 나프록센의 피부 투과는 초기의 lag time을 제외하고는 시간 t에서의 투과량 Q가 시간 t에 대하

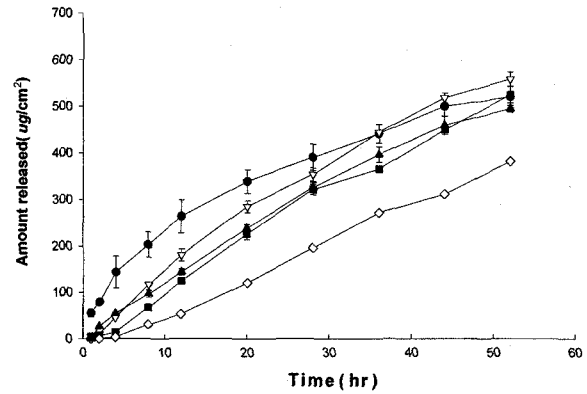


Figure 3—Effect of controlled release membrane on the naproxen release(mean \pm S.D., n=3) from PSA-type patch (●) and MCR-type patches(▲ : patch A, ◇ : patch B, ■ : patch C and ▽ : patch D). The loading doses of all patches are 7%.

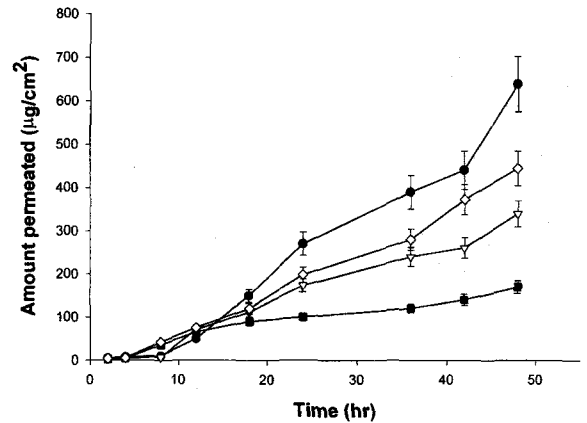


Figure 4—Permeation profiles of naproxen through hairless mouse skin from PSA-type patch (◇) and MCR-type patch(▽ : patch A, ■ : patch B and ● : patch C). The loading dose of all patches is 7%.

여 전체적으로 직선적으로 나타나는 0차 속도식을 나타내었다. 이것은 나프록센이 무모 마우스 피부를 일정한 속도로 투과함을 나타낸다. 즉, 초기의 lag time까지는 확산 속도가 일정하지 않은 비정상상태이지만 그 후 점차 확산 속도가 일정하게 되어 정상 상태에 도달하여 투과 곡선이 직선을 나타내었다. 앞의 Figure 2에서 보는 바와 같이 방출제어막이 없는 PSA-type 패취의 약물방출속도는 Higuchi 확산식을 따랐으나, 피부의 각질층을 통한 투과는 정상상태에 도달하면 0차 속도 과정으로 투과되는 것을 의미한다. Figure 3에서 보는 바와 같이 방출제어막이 있는 MCR-type 패취의 경우 약물방출 속도도 0차 속도과정으로 방출되는 것과 비교하여 볼 때, 피부 각질층이 방출제어막과 매우 유사한 작용을 한 결과 0차 속도로 투과되는 것으로 사료된다.

그러나, Figure 4에서 보는 바와 같이 방출조절막이 있는

MCR-type의 경우 lag time이 너무 길어 초기 방출량이 매우 느림을 알 수 있었으며, lag time이후에도 패취 B의 경우 0차 속도과정으로 투과되지 못함을 알 수 있었다. 이는 패취 자체에 있는 방출제어막에 의해 방출이 너무 지나치게 지연되어 피부의 각질층을 포화시키기 위한 충분한 약물량이 방출되지 않기 때문이라고 사료되어진다. 그러나, 방출조절막이 있는 MCR-type 패취의 경우에도 방출제어막의 두께가 얇은 패취 A의 경우와 가소제의 사용비율이 높은 패취 D의 경우에는 상대적으로 방출속도가 빠르므로 lag time 이후에는 유사 0차 속도과정으로 투과되는 경향을 나타내었다.

결 론

나프록센을 약물로 하여 방출 제어형 패취를 제조하고자 PIB를 이용하여 pressure-sensitive adhesive(PSA)-type 패취와 membrane-controlled release(MCR)-type 패취를 제조하고 Eudragit, PEG를 이용하여 방출제어막을 제조하였다. 이 패취로부터의 *in vitro* 약물 방출실험과 피부투과 실험을 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 약물 함량이 증가할수록 PSA-type 패취로부터의 약물 방출속도는 증가하였고, 그 방출 양상은 Higuchi 확산식에 따름을 알 수 있었다.
2. MCR-type 패취에서는 방출제어막의 두께가 약물 방출에 가장 큰 영향을 주었으며 Eudragit의 비율이 증가할수록 방출 속도가 감소하였으며, 모든 경우에 있어서 약물 방출이 0차 속도 과정에 따르는 것이 관찰되었다.
3. 방출제어막이 없는 PSA-type 패취의 약물방출속도는 Higuchi 확산식을 따랐으나, 피부의 각질층을 통한 투과는 정상상태에 도달하면 0차 속도 과정으로 투과되었다. 그러나, 방출 제어막이 존재하는 MCR-type 패취에서는 피부투과시 lag time이 존재하고 0차 속도 과정으로 투과되지 못함을 알 수 있었다.

이상의 결과로부터 PIB를 이용한 나프록센의 패취는 적당한 두께와 조성의 방출 제어막을 사용할 경우 약물 방출을 48시간 동안 제어할 수 있는 지속성 제제로 개발이 가능하리라 기대된다.

문 헌

- 1) J.E.F. Reynolds, *Martindale, The Extra Pharmacopoeia*, 30th edition, The Pharmaceutical Press, London, pp. 25-26 (1993).
- 2) A.R Gennaro, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, pp. 1119 (1985).

- 3) D.M. Dvornik, Tissue selective inhibition of prostaglandin biosynthesis by etodolac, *J. Rheumato.*, **24**, 40-47 (1997).
- 4) C. Albrecht, D.K.F. Meijer, C. Lebbec, H. Sagesser, B.N. Melgert, K. Poelstra and J. Reichen, Targeting naproxen coupled to human serum albumin to nonparenchymal cells reduces endotoxin-induced mortality in rats with biliary cirrhosis, *Hepatology*, **26**, 1553-1559 (1997).
- 5) W. Golden, Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects, *J. Am. Med. Ass.*, **243**, 408-412 (1980).
- 6) J.G. Hardy, D.F. Evans and A.G. Clark, Evaluation of an enteric coated naproxen tablet using gamma scintigraphy and pH monitoring, *Int. J. Pharm.*, **37**, 245-250 (1987).
- 7) T.C. Dahl, T. Calderwood, A. Bormeth and K. Trimble, Influence of physico-chemical properties of hydroxypropyl methylcellulose on naproxen release from sustained release matrix tablets, *J. Controlled Release*, **14**, 1-10 (1990).
- 8) S.S. Davis, J.G. Hardy, C.G. Wilson, L.C. Feely and K.J. Palin, Gastrointestinal transit of a controlled release naproxen tablet formation, *Int. J. Pharm.*, **32**, 85-90 (1986).
- 9) T. Dahl, T. Ling, J. Yee and A. Bormeth, Effects of various granulating systems on the bioavailability of naproxen sodium from polymeric matrix tablets, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 389-390 (1990).
- 10) C. Claramonte, A.P. Vialard and F.G. Vilchez, *In vitro* percutaneous absorption of naproxen from gels using a double-layer artificial membrane, *Int. J. Pharm.*, **98**, 37-43 (1993).
- 11) N. Erden and N. elebi, A study of the inclusion complex of naproxen with β -cyclodextrin, *Int. J. Pharm.*, **48**, 83-89 (1988).
- 12) K. Sugibayashi and Y. Motimoto, Polymers for transdermal drug delivery systems, *J. Controlled Release*, **29**, 177-185 (1994).
- 13) 최후균, 경피흡수제제의 개발과 전임상 단계에서의 평가, 제 8회 제제기술워크샵, 한림원, 3-32 (1996).
- 14) J. Shaw, Development of transdermal therapeutic systems, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 579-603 (1983).
- 15) W.R. Good, Transderm^R-Nitro controlled delivery of nitroglycerin via the transdermal route, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**, 647-670 (1983).
- 16) Y.W. Chien, Development of transdermal controlled release drug delivery system : An overview : In *Transermal Delivery of Drugs*, Vol. 1, A.F. Kydonieus and R. Berner(Eds.), CRC Press, Boca Raton, Florida, U.S.A., pp. 482 (1987).
- 17) E. Touitou and L. Abed, Effect of propylene glycol, Azone and *n*-decylmethyl sulfoxide on skin permeation kinetics of 5-fluorouracil, *Int. J. Pharm.*, **27**, 98-98 (1985).
- 18) T.K. Ghosh, J. Adir, S.-L. Xiang and S. Onyilofur, Transdermal delivery of metoprolol II: *In vitro* skin permeation and bioavailability in hairless mice and rats, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 158-160 (1995).
- 19) S.-C. Chi, E.-S. Park and H. Kim, Effect of penetration enhancers on flurbiprofen permeation through rat skin, *Int. J. Pharm.*, **126**, 267-274 (1995).
- 20) E. Touitou, Skin permeation enhancement by *n*-decylmethyl

- sulfoxide, effect of solvent systems and insights on mechanism of anion, *Int. J. Pharm.*, **43**, 1-7 (1988).
- 21) T.K. Ghosh, M.J. Habib, K. Childs and M. Alexander, Transdermal delivery of metoprolol I: Comparison between hairless mouse and human cadaver skin and effect of *n*-decylmethyl sulfoxide, *Int. J. Pharm.*, **88**, 391-396 (1992).
- 22) H. Sezaki, 심창구, 정연복, 강연숙, 약물 송달학, 한림원, pp. 135-140 (1993).
- 23) W.I. Higuchi, Analysis of data on the medicament release from ointment, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 802-804 (1962).
- 24) T. Higuchi, Rate of release of medicament release from ointment bases containing drugs in suspension, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 874-875 (1961).