

## 사람 카다베르 피부를 통한 케토롤락 트로메타민의 경피 흡수에 L-menthol 이 미치는 영향

이용석<sup>#</sup> · 오홍설 · 김하형 · 이광표

중앙대학교 약학대학 약품물리화학교실

(Received September 29, 2000)

### Effect of L-Menthol on the Percutaneous Absorption of Ketorolac Tromethamine Across Human Cadaver Skin

Yong Seok Lee<sup>#</sup>, Heung Seol Oh, HaHyung Kim and Kwang Pyo Lee

Division of Physical Pharmacy, College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

**Abstract** — Transdermal delivery of ketorolac tromethamine, a potent non-narcotic analgesic, through human cadaver skin was investigated *in vitro*. A mixture of ethanol/water (40/60) containing 0, 1, 3, 5, and 8 (w/v)% L-menthol were used as a vehicle and penetration enhancer, respectively. The permeation of ketorolac through human cadaver skin from saturated drug solution was evaluated at 37°C with modified Franz diffusion cell. The *in vitro* skin flux and lag time were  $1.23 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$  and  $5.56 \pm 0.34 \text{ hr}$ , respectively. The cumulative amount of penetrated ketorolac containing L-menthol in ethanol/water (40/60) binary system was increased by the following order; 3%, 5%, 8%, 1%, 0%, and the lag time was decreased by the following order; 3%, 5%, 8%, 0%, 1%. The results suggested that a potential use of 3% L-menthol is an effective penetration enhancer of ketorolac tromethamine through the human cadaver skin.

**Keywords** □ Ketorolac tromethamine, enhancer, L-menthol, skin permeation rate, cadaver skin.

케토롤락 트로메타민(ketorolac tromethamine)은 소염, 해열작용 및 강력한 진통작용을 나타내는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)계 약물이며,<sup>1,2)</sup> 임상시험에서 중증등~중증 수술후 통증치료에 morphine, meperidine 및 pentazocine보다 단일 용량에서 더 진통효과가 뛰어나고, 부작용이 적은 것으로 알려져 있다. 또한 케토롤락은 마약성 진통제를 이용한 통증치료시 주로 발생하는 탐닉성 문제와 호흡 억제 효과를 나타내지 않으므로 수술후 통증 치료를 위한 치료제로써 마약성 진통제보다 더 적절한 치료제로 알려져 있다.<sup>3)</sup>

케토롤락은 현재 근육주사, 혈관주사, 경구 및 국소적인 안약으로 투여되고 있다. 근육주사는 환자 순응도가 매우 낮은 투여경로일지라도 중증 통증 치료시

선호되는 투여 경로이며(30 mg q.i.d.),<sup>4)</sup> 정제를 이용한 경구 투여는 경증~중증도 통증치료시 선호되는 투여 경로이다(10 mg q.i.d.).<sup>5)</sup> 또한, 경구투여시 매우 낮은 간초회 통과효과 때문에 생물학적인 이용율은 90% 정도이고, 투여경로에 상관없이 생물학적 반감기( $T_{1/2}$ )는 4~6시간이므로 수술한 환자의 통증을 완화시키기 위한 약물 효과를 유지시키기 위해서는 빈번한 약물 투여가 필요하다.<sup>3)</sup> 근육주사와 같은 공격적인(invasive) 약물 투여 방법을 회피하고 빈번한 약물 투여 횟수를 줄기 위해서는 비공격적인(non-invasive) 대체 투여방법의 개발이 필요한 실정이다. 약물의 전신작용 및 투여간격을 연장할 수 있고 비공격적인 투여방법의 한 수단으로 피부를 통한 약물 전달 시스템은 주사제의 단점을 보완하고 비교적 일정한 혈중 농도를 유지할 수 있는 투여경로로서 최근 많은 관심을 받고 있다.<sup>6)</sup> 여러 가지 비스테로이드성 항염증 치료제를 대상으

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-820-5612 (팩스) 02-820-5612

로 실시한 비교 연구에서 ketoprofen이 가장 높은 약물 투과를 나타내었지만, 약물학적 효능 및 약물동태학적인 측면에서 다른 NSAIDs 약물보다 케토폴락이 경피제제로서의 후보 약물로 가장 적절한 것으로 보고되고 있다.<sup>7)</sup>

또한, 사람의 피부를 이용한 연구에서 케토폴락은 isopropyl alcohol, water, isopropyl myristate의 삼상 시스템에서 뛰어난 투과 효과를 나타내었지만<sup>8)</sup> 이때 사용한 isopropyl alcohol은 피부자극이 심하여 임상에서 사용하는데 문제가 있는 것으로 알려져 있다.

약물의 생체막 통과를 증가시키려는 방법에 대해서는 여러 방법이 보고되고 있다.<sup>9-11)</sup> 그 중 투과촉진제를 이용한 방법은 대부분의 치료약물이 약물 단독으로 사용시에는 치료효과를 나타내기 힘들다는 점에서 주목받고 있는 방법이다. 이상적인 투과 촉진제의 조건은 약물학적으로 무해하며, 자극성이 없어야 하고, 피부에 비가역적인 손상을 입히지 말아야 한다는 것이다. 현재, dimethyl sulfoxide,<sup>12)</sup> surfactant,<sup>13)</sup> alcohols<sup>14)</sup> 및 urea와 그 유도체들<sup>15)</sup>에 대한 피부 투과연구가 활발히 진행되고 있으나, 이들에 의한 부작용 때문에 사용이 제한되고 있는 실정이다.

최근, 투과 촉진제로써 terpenes계와 같은 천연물에서 유래된 화학물의 사용이 대두되고 있다. 천연 essential oil에서 분리된 terpenes계은 안전하고 자극이 없는 투과 촉진제로,<sup>16-18)</sup> L-menthol을 비롯한 D-limonene, menthone, carvone 및 1,8-cineole과 같은 terpene 투과 촉진제들은 5-fluorouracil,<sup>9)</sup> indomethacin,<sup>20)</sup> zidovudine,<sup>21)</sup> 및 diclofenac sodium<sup>22)</sup>을 포함하는 약물의 경피 전달을 촉진시키기 위해서 연구되고 있다. 이와 같은 촉진제들은 낮은 피부자극과 가역적인 피부 장막기능을 나타내었으며,<sup>17,23)</sup> 약물 투과에 대한 현저한 효과는 1~5%의 낮은 농도에서 나타내어 효과적인 투과 촉진제로써의 가능성을 나타내었다. Terpene계 중 특히, L-menthol은 천연에서 유래되어 많은 국소 적용 제제의 첨가제로 많이 사용되고 있으며, 경피 흡수제제 연구에서는 수용성 약물의 경우에 피부투과 촉진 효과가 뛰어난 것으로 보고되고 있다.<sup>24)</sup>

본 논문은 EtOH/water(40/60)의 이상 시스템에 피부 투과 촉진제로 terpene계중 친수성 약물에서 뛰어난 피부 투과 효과를 나타낸 L-menthol을 이용하여 사람 카다베르 피부를 통한 케토폴락 트로메타민의 피

부투과 촉진 효과를 평가하고, 피부 투과를 촉진하는 vehicle의 구성을 적정화하여 케토폴락의 경피흡수제제 개발의 가능성을 평가하였다.

## 실험방법

**시약** - 케토폴락 트로메타민은 한국 로슈로부터 공급받은 것을 사용하였다. Cadaver skin은 IIMA (International Institute for the Advancement of Medicine, USA)에서 구입하였다. L-menthol, 에탄올, 수소화나트륨인산염, 염화나트륨은 Junsei Chemical사로부터 구입하였다. HPLC 분석에 이용한 아세트니트릴은 Fisher Scientific로 부터 구입하였고, 기타 시약은 일급 또는 특급 시약을 사용하였다. 실험에 사용한 초순수(저항 $\geq 18$  MM $\Omega$ cm)는 Millipore System(Milli-Q UF plus)을 이용해 실험실적으로 제조하여 사용하였다.

**Vehicle의 제조** - 전체적인 vehicle의 조제는 water : EtOH을 60 : 40의 비율로 하여 제조하였으며, 촉진제로 선택한 L-menthol은 에탄올에 녹인 후 전체 비율이 각각 0, 1, 3, 5, 8%가 되도록 제조하였다. 주약인 케토폴락은 100 mg/m<sup>2</sup>이 함유되도록 조제하고, 각 vehicle을 제조하였다.

**Cadaver skin의 처리** - 사망 한 사체에서 72시간 이내 적출하여 glycerin으로 처리한 후 냉동 보관된 것을 구입하여, -70°C인 냉동고에 보관하였다. Franz cell을 이용한 투과도 실험을 실시하기 전에 skin을 꺼내 필요한 만큼의 크기로 찢은 후 해동시키고 남은 skin은 다시 냉동보관한다. 해동된 skin은 피부에 묻어 있는 glycerin을 제거하기 위해 2~3차례 milli-Q수로 washing하여 제거한 후 60°C의 water bath에 넣어 2~3분간 방치한 다음 꺼내 핀셋을 이용하여 조심스럽게 각질층(stratum corneum)을 분리하였다. 분리된 각질층은 확대경을 이용하여 손상된 부위여부를 확인하였다.

**In vitro 피부 투과도 실험** - Modified Franz cell의 투과면적 부위를 덮을 만큼의 크기로 찢은 cadaver skin의 각질층을 receptor phase의 윗부분에 놓고 적출한 각질층이 위쪽으로 향하고 표피쪽이 receptor phase 쪽을 향하도록 modified Franz cell 위에 고정시켰다. 이때 receptor phase로는 실험전 미리 37°C로 가온한 황산가나미신 0.002%를 함유하고 있는 인산염 완충액(pH 7.4)을 사용하였다. 실험 직전

에 donor phase에는 조제한 시료 1 ml를 넣고 sample의 증발을 막기 위하여 sealing film으로 즉시 밀폐시켰다.

Skin은 실험하기 전에  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 인산염 완충액에서 30분간 방치하여 평형에 도달하게 하였고, 셀의 부피는 5 ml, 온도는  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 이 유지되도록 하였으며 투과된 약물이 신속하게 혼합되도록 magnetic stirrer를 이용하여 일정한 속도를 유지하면서 교반하였다. Receptor phase로 방출되는 약물량을 일정 시간마다 0.1 ml씩 채취하여 HPLC로 분석하였다. 채취된 양은 즉시 같은 양의 인산염 완충액으로 보충하였다. 누적 투과량은 다음 식을 이용하여 보정하였다.

$$C_n = C_{n1} + \frac{0.2^{s-n-1}}{0.636} \sum_{s=1} C_s$$

$C_n$ ; corrected concentration at the time of the n-th sampling point

$C_{n1}$ ; measured concentration of sample at the time of n-th sampling point

$C_s$ ; measured concentration of before sample at the n-th sampling point

**Data 분석** - 평형상태에서의 Flux는 다음의 식을 이용하여 계산하였다.

$$J = \frac{V}{A} \left( \frac{dQ}{dt} \right)$$

J; permeation rate at steady state ( $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )

$dQ/dt$ ; drug amount penetrated through skin per unit hour at normal state ( $\mu\text{g}/\text{hr}$ )

A; skin permeation area of drug ( $\text{cm}^2$ )

즉, 시간(t)에 따르는 단위 면적당 피부를 통과하는 케토롤락의 양을 도식화하고 이 직선 부분의 기울기를 이용하여 피부 투과 속도를 계산하여 투과도를 얻었다.

**HPLC 분석** - 투과된 약물의 분석을 위하여 Jasco 펌프 PU-980, UV/VIS 검출기(UV-975)와 Integrator (807-IT)으로 구성된 HPLC 시스템을 사용하였으며, 컬럼은 SynChropak® C<sub>18</sub> 컬럼을 이용하였다. 이동상은 60% 아세트니트릴을 균일하게 혼합하여 조제한 후 o-phosphoric acid를 가해 pH  $2.8 \pm 0.1$ 로 맞추어 제조하여,<sup>25)</sup> 1 ml/min의 유량으로 일정하게 흘려주고 파장 313 nm에서 검출하였다.

## 결과 및 고찰

**피부 투과 실험** - Cadaver skin에서의 케토롤락 투과도를 알아보기 위하여 케토롤락 용액을 포화용액 ( $200 \text{ mg}/\text{ml}$ )으로 제조하여 modified Franz cell을 이용하여 실험하였다. *in vitro*에서 케토롤락 포화용액의 사람 cadaver skin을 투과한 시간대별 투과 누적량은 Fig. 1에 나타내었다. 그 결과, 케토롤락의 확산류(flux)는  $1.23 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 이고 지연시간(lag time)은  $5.56 \pm 0.34 \text{ hr}$ 로 나타났다.

**L-menthol을 이용한 피부 투과 실험** - EtOH/water (40/60) 이상 시스템을 이용하여 투과 촉진제로 terpene계 L-menthol을 첨가하여 각 농도별 투과 효과를 비교하고 케토롤락의 투과 촉진 효과를 확인하였다.

Hydroxy group이 없는 소수성 terpene계인 limonene은 친유성 약물인 indomethacin에서 현저한 투과 촉진 효과를 나타냈었으나 친수성 약물에서는 효과가 미약한 것으로 보고되었으며, 투과 촉진제로 사용한 L-menthol의 경우는 친수성 약물인 propranolol을 이용한 연구에서 hydroxyl group을 가진 terpene계인 carvacrol, menthol 및 linalool의 투과 촉진제가 피부 투과를 촉진시킨다는 연구 결과가 보고 되고 있다.<sup>24)</sup>

일반적으로 피부 투과 투과 촉진제의 작용 기전은 intercellular lipid 또는 intracellular protein에 작용하여 피부를 통한 투과도를 증가시키며, 각질층으로의 약물 분배를 증가시키는 것과 관련되어 있다. Lipid-protein 분배이론에 따르면 terpene계 투과 촉진제는 각질층의 lipid 또는 protein 구조를 변형시키거나 조직으로의 약물분배를 증가시키는데 작용하는 것으로 알려져 있다. 친유성인 L-menthol인 경우는 각질층의 intercellular lipid에 작용하는 것으로 알려지고 있다.

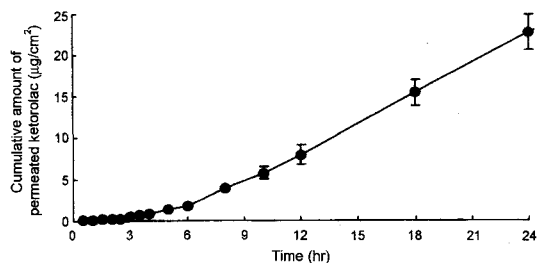
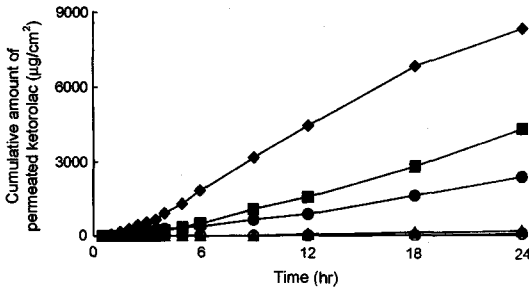
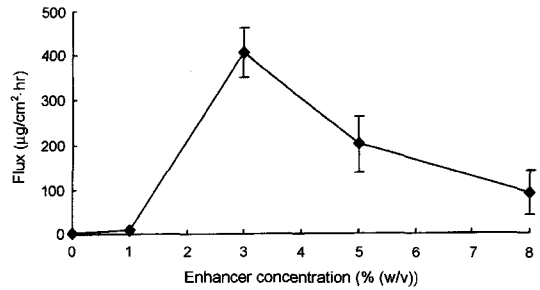


Fig. 1 - Cumulative amount of saturated ketorolac solution across Human cadaver skin (n=3). Each point represents mean for three experiments.



**Fig 2** – Cumulative amount of ketorolac from EtOH/water (40/60) binary phase containing various concentration of L-menthol (n=3). Each point represents mean for three experiments. Key : ▲ 0%, ○ 1%, ◆ 3%, ■ 5%, ● 8%



**Fig 3** – Effect of L-menthol concentration on human cadaver skin permeation rate from EtOH/water (40/60) cosolvent system containing various concentration of L-menthol (n=3).

EtOH/water(40/60) 이상 시스템에 L-menthol을 첨가하지 않은 경우 확산률은  $1.6 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ , 지연시간은  $4.25 \pm 0.39 \text{ hr}$ 로 나타났으며, L-menthol을 1, 3, 5, 8%를 첨가한 경우, 확산률은 각각  $9.80 \pm 1.69$ ,  $406.12 \pm 56.09$ ,  $200.66 \pm 62.53$ ,  $90.77 \pm 49.97 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 로 현저하게 증가하여 L-menthol을 첨가하지 않은 경우보다 많은 양의 케토롤락이 피부를 투과한 것으로 나타났다(Fig. 2, Table D). L-menthol의 농도에 따른 케토롤락의 확산률의 촉진 효과는  $3\% > 5\% > 8\% > 1\%$ 의 순으로 나타났다(Fig. 3).

Propranolol, zidovudine을 이용한 실험에서는 저농도(1-5%)에서 가장 높은 확산률을 나타낸 후 농도가 증가할 수록 약간 감소하는 결과를 나타내었으며, 케토롤락을 이용한 본 실험에서 3%의 경우 가장 좋은 확산률을 나타낸 후 투과 촉진제 농도가 증가할 수록 감소하는 유사한 결과를 나타냈다. 이는 실험에 사용한 40%의 에탄올에서 소수성을 나타내는 menthol의 용해도가 저하된 것으로 사려되며, 비교적 적은 용량인 3% 첨가시 가장 좋은 결과를 나타내어 친수성 약물의 경피 제제를 개발할 때 안전하고 효과적인 촉진제로 사려된다.

한편, 투과 촉진제인 L-menthol의 첨가 여부 및 농도에 따른 케토롤락의 투과도 실험에서 얻은 지연 시

간은 Table I에 나타내었다. 3% 농도의 L-menthol에서 가장 짧은 지연시간( $1.54 \pm 1.12 \text{ hr}$ )을 나타내었고 5%( $3.48 \pm 1.29 \text{ hr}$ ), 8%( $3.99 \pm 1.74 \text{ hr}$ ), 0%( $4.25 \pm 0.39 \text{ hr}$ ) 및 1%( $5.52 \pm 2.25 \text{ hr}$ ) 순으로 나타내었다. 이 결과, 3%의 L-menthol 첨가시 피부 투과 촉진제로 작용하여 케토롤락의 피부 투과 지연 시간을 가장 많이 단축시켜 짧은 시간 내에 약물이 피부를 투과할 수 있고, 확산률도 가장 높게 증가시켜 많은 양의 케토롤락이 피부를 투과할 수 있는 결과를 알수있게 되었다.

**결론**

케토롤락 트로메타민은 우수한 진통효과에도 불구하고 반감기가 짧고 주로 주사제로 빈번하게 투여하여야 하는 단점이 있으며, 본 연구에서는 이와 같은 단점을 해소하고자 EtOH/water(40/60)의 이상 시스템에서 피부 투과 촉진제로 terpene계중 L-menthol을 이용하여 사람 카다베르 피부에 대한 케토롤락 트로메타민의 피부투과 효과를 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Cadaver skin에서 케토롤락 포화용액의 확산률 및 지연 시간은 각각  $1.23 \pm 0.11 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ ,  $5.56 \pm 0.34 \text{ hr}$ 로 나타났다.
2. EtOH/water(40/60)의 이상 시스템에서 투과 촉진

**Table I** – Effect of L-menthol on the human cadaver skin permeation rate of ketorolac tromethamine

Concentration(w/v)	0%	1%	3%	5%	8%
Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ )	$1.60 \pm 0.11$	$9.80 \pm 1.69$	$406.12 \pm 56.09$	$200.66 \pm 62.53$	$90.77 \pm 49.97$
Lag time (hr)	$4.25 \pm 0.39$	$5.52 \pm 2.25$	$1.54 \pm 1.12$	$3.48 \pm 1.29$	$3.99 \pm 1.74$

Each value represents Mean  $\pm$  S.D. (n=3)

진제로 L-menthol을 0, 1, 3, 5, 8%의 농도로 첨가하여 실험한 결과, 3%에서  $406.12 \pm 56.09 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hr}$ 로 가장 높은 확산률을 나타냈고 5, 8, 1% 순으로 나타났다.

3. 지연 시간의 경우 3%의 농도에서  $1.54 \pm 1.12$ 시간으로 가장 짧았으며 5, 8, 1% 순으로 나타났다.

이상의 결과로 사람 카다베르 피부를 통한 케토롤락의 경피흡수 실험결과, EtOH/water(40/60)의 이상 시스템에서 투과 촉진제로 3% L-menthol을 첨가한 경우가 가장 효과적인 것으로 나타났으며 이 조성을 이용하여 효과적인 케토롤락 경피흡수 제제 개발 가능성이 제시되었다.

### 문 헌

- 1) Yee, J., Brown, C., Sevelius, H and Wild, V.: The analgesic effect of ( $\pm$ )-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo [1, 2a] pyrrole-1-carboxylic acid tromethamine salt, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **35**, 284 (1984).
- 2) Rooks, W. H., Maloney, P. J., Shott, L. D., Schuler, M. E., Sevelius, H., Strosberg, A. M., Tanenbaum, L., Tomolonis, A. J., Wallach, M. B., Waterbury, D. and Yee, J. P.: The analgesic and anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt, *Drugs Exp. Clin. Res.*, **11**(8), 479 (1985).
- 3) Jane, C. G., and Rex, N. B.: Ketorolac; A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management, *Drugs*, **53**(1), 139 (1997).
- 4) Yee, J., Allison, C., Koshiver, J. and Brown, C. R.: Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery, *Pharmacotherapy*, **6**(5), 253 (1986).
- 5) Mrosczak, E. J., Ling, T., Yee, J., Massey, I. and Sevellius, H.: Ketorolac tromethamine absorption and pharmacokinetics in humans, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **37**, 215 (1985).
- 6) Shaw, J. E., Chandrasekaran, S. K. and Campbell, P.: Percutaneous absorption; Controlled drug delivery for topical or systemic therapy, *J. Invest. Dermatol.*, **67**, 677 (1976).
- 7) Cordero, J. A., Alarcon, L., Escriband, E., Obach, R. and Domenech, J.: A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal antiinflammatory drugs, *J. Pharm. Sci.*, **86**(4), 503 (1997).
- 8) Samir, D. R. and Elizabeth M.: Transdermal delivery of ketorolac tromethamine; Permeation enhancement, device design and Pharmacokinetics in healthy humans, *J. Pharm. Sci.*, **84**(10), 1190 (1995).
- 9) Brucks, R., Nanavaty, M., Jung, D. and Seigel, F.: The effect of ultrasound on the in vitro penetration of ibuprofen through human epidermis, *Pharm. Res.*, **6**(8), 679 (1989).
- 10) Otake, K., Yamaguchi, H. and Kawai, Y.: New iontophoretic transdermal administration of the beta-blocker metoprolol, *J. Controlled Release*, **4**(2), 79 (1986).
- 11) Kondo, S. and Sugimoto, I.: Enhancement of transdermal delivery by superfluous thermodynamic potential. I; Thermodynamic analysis of nifedipine transport across the lipoidal barrier, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**(10), 587 (1987).
- 12) Stoughton, R. B.: Enhanced percutaneous penetration with 1-dodecylazacyclohepan-2-one, *Arch. Dermatol.*, **118**, 474 (1982).
- 13) Ashton, P., Hadgraft, J. and Walter, K. A.: Effects of surfactants in percutaneous absorption, *Pharm. Acta Helv.*, **61**(8), 228 (1986).
- 14) Barry, B. W. and Bennet, S. L.: Effect of penetration enhancers on the permeation of mannitol, hydrocortisone and progesterone through human skin, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 535 (1986).
- 15) Wong, O., Huntington, J., Konishi, R. Rytting, J. H. and Higuchi, T.: Unsaturated cyclic ureas as new nontoxic biodegradable transdermal penetration enhancers I, *Synthesis, J. Pharm. Sci.*, **77**(11), 967 (1988).
- 16) Williams, A. C., Barry, B. W., Scott, R. C., Guy, R. H. and Hadgraft, J.(eds.): *Prediction of percutaneous penetration*, IBC Technical Services, London, Vol. 2, 224 (1990).
- 17) Barry, B. M.: Mode of action of penetration enhancers in human skin, *J. Controlled. release*, **6**, 85 (1987).
- 18) Williams, A. C. and Barry, B. W.: Skin absorption enhancers, *Crit. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys.*, **9**, 305 (1992).
- 19) Williams, A. C. and Barry, B. W.: Terpenes and the lipid-protein-partitioning theory of skin penetration

- enhancement, *Pharm. Res.*, **8**(1), 17 (1991).
- 20) Levison, K. K., Takayama, K., Isowa, K., Okabe, K. and Nagai, T. : Formulation Optimization of indomethacin gels containing a combination of three kinds of cyclic monoterpenes as percutaneous penetration enhancers, *J. Pharm. Sci.*, **4**(9), 1367 (1994).
- 21) Kararli, T. T., Kirchoff, C. F. and Penzotti, S. C. : Enhancement of transdermal transport of azidothymidine (AZT) with novel terpene and terpene-like enhancers; in vivo-in vitro correlations, *J. Controlled Release*, **34**(1), 43 (1995).
- 22) Arellano, A., Santoyo, S., Martin, C. and Ygartua, P. : Enhancing effect of terpenes on the in vitro percutaneous absorption of diclofenac sodium, *Int. J. Pharm.*, **130**(1), 141 (1996).
- 23) Opdyke, D. L. : *Food Cosmet. Toxicol.*, **12-14** (1974-76, supp.).
- 24) Jeevan, R. K., Venkat R. G., Harry, O. B., Mansoor A. K. and Indra, K. R. : Effect of menthol and related terpenes on the percutaneous absorption of propranolol across excised hairless mouse skin, *J. Pharm. Sci.*, **86**(12), 1369 (1997).
- 25) Chaudhary, R. S., Gangwal, S. S., Jindal, K. C. and Khanna, S. : Reversed-phase high-performance liquid chromatography of ketorolac and its application to bioequivalence studies in human serum, *J. chromatogr.*, **614**, 180 (1993).