

## 인도메타신 소프트 하이드로겔로 부터 약물 방출에 미치는 피부투과촉진제의 영향

남현규 · 이치호<sup>1</sup> · 신영희<sup>†</sup>

경성대학교 약학대학, <sup>1</sup>부산대학교 약학대학  
(2002년 1월 14일 접수 · 2002년 2월 28일 승인)

### Effect of skin penetration enhancer on the drug release from indomethacin-soft hydrogel

Hyun-gue Nam, Chi-ho Lee<sup>1</sup> and Young-hee Shin<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Kyungshung University, Pusan 608-736, Korea  
<sup>1</sup>College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea  
(Received January 14, 2002 · Accepted February 28, 2002)

**ABSTRACT**—We prepared a novel dosage form, peel-off type soft hydrogel using poly(vinyl alcohol), and evaluated the effect of skin penetration enhancer on the indomethacin release from soft hydrogel by *in vitro* permeation and *in vivo* absorption test. In this study, we used four enhancers-urea, dimethyl urea, 1,1,3,3-tetramethyl urea, and pirotiodecane (1-[2(decylthio)ethyl]azacyclopentane-2-one, HPE-101<sup>®</sup>). In addition, we evaluated the primary skin irritation test of soft hydrogel using rabbit. From these results, we could find the pirotiodecane was a prominent enhancer, and soft hydrogel seemed to be safe and have no irritancy.

**Keyword**—peel-off type, soft hydrogel, pirotiodecane(HPE-101<sup>®</sup>), indomethacin, enhancer

피부를 통하여 지속적으로 약물을 전신순환에 주입할 수 있는 경피치료시스템(Transdermal therapeutic system, TTS)은 정맥주사 치료에 의한 불편함이나 위험이 없고, 경구투여시 발생하는 자극 뿐만 아니라 음식물 등 여러 인자에 의한 약물 흡수의 불규칙함을 막을 수 있으며 초회통과효과를 피할 수 있다. 또한 계획적으로 약물을 송달함으로써 약물의 농도를 제어할 수 있고, 부작용 발현시 피부표면에서 시스템을 간단히 제거함으로써 쉽게 치료를 중지시킬 수 있다는 등의 장점이 있다.<sup>1)</sup> 다양한 경피치료시스템이 개발되고 있으나, 피부의 가장 바깥쪽에 존재하며 투과성이 낮아 약물투과의 율속단계로 작용하는 각질층은 flattened keratin bricks 사이에 lipid mortar가 연속적으로 채워져있는 구조로 이루어져 있어 몸으로부터의 수분의 방출과 화학물질의 내부로의 이동을 막는 강력한 보호막으로 작용하여 대부분의 약물들은 피부를 통하여 치료에 필요한 충분한 양이 통과되기 어렵다.<sup>2)</sup> 피부를 통한 약물 흡수를 증진시킬 목적으로 사용되는 방법에는 iontophoresis와 sonophoresis 등을 응용한 물리적인 접근방법과 피부 투과 촉진제를 사용하는 방법으로 크게 나눌 수 있다.<sup>3-5)</sup> 피부 투과 촉진제는 피부에서 약물의

용해도 파라메타나 확산 파라메타를 변경시킴으로써 피부를 통한 약물의 수송에 필요한 활성화 에너지를 저하시킬 목적으로 사용된다. 피부투과촉진제<sup>6)</sup>로서의 이상적인 조건은 약물학적으로 활성을 가지지 않고, 독성이나 자극성이 없어야 하며, 적용시 작용 발현 시간이 빠르며 효력 지속 시간을 예측할 수 있어야 하고, 피부로부터 제거되었을 때 노출된 조직은 즉시 정상적인 장벽기능을 회복할 수 있어야 한다.

본 연구에서는 기밀용기에 보관할 때에는 반고형 상태를 유지하고 피부에 도포하면 겔화 되어 얇은 필름을 형성하며, 형성된 필름으로부터 지속적인 약물 방출을 기대할 수 있는 새로운 제형인 soft hydrogel<sup>7)</sup> 즉, peel-off type의 연고기제를 응용하여 이 기제로부터 약물의 방출 및 이에 영향을 미치는 피부투과촉진제의 효과를 알아보았다. 모델약물로서 비스테로이드계 소염진통약물인 인도메타신을 사용하였다. 인도메타신은 피부로 잘 흡수되지 않으며<sup>8)</sup> 만성 염증성질환의 치료에 비교적 많은 용량이 요구되므로 피부흡수를 증진시킬 수 있는 피부투과촉진제의 사용이 연구되고 있다. 본 실험에서 soft hydrogel의 필름 형성기제로 사용한 폴리비닐알코올은 화장품 기초제로 이용되고 있으며 최근에는 freeze-thawing을 몇 차례 반복함으로써 강도를 강화하여 약물방출 속도를 조절할 수 있는 물질로서의 응용가능성에 관하여 보고된 바 있는 고분자 물질이다.<sup>9,10)</sup>

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 051)620-4886, E-mail : yhshin@star.kyungshung.ac.kr

피부를 통한 약물의 투과속도측정에는 여러 가지 실험법이<sup>11)</sup> 사용되고 있으나 본 실험에서는 modified Keshary-Chien skin permeation cell로 *in vitro* 투과 실험, 그리고 *in vivo* 흡수 실험을 행하여 비교 실험하였다. 또한 경피치료시스템에 투과증진제 응용시 독성과 피부 자극성이 문제가 되므로 제조한 soft hydrogel의 국소 독성 평가를 위하여 토끼를 이용하여 피부 자극성을 평가하였다.

## 실험방법

### 실험동물

실험동물은 대한실험동물센터에서 분양 받은 Sprague Dawley계 웅성 흰쥐(230~250 g)와 New Zealand albino계 웅성 토끼(2.0~3.0 kg)을 일정한 조건(온도 : 22±1°C, 습도 : 55±3%, 명암 : 12시간 명암주기)에서 1주일 동안 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

### 시약 및 기구

인도메타신, 프로필렌글리콜(PG), 글리세린, Tween 60, 디메틸포름아미드, 우레아, 디메칠우레아, 1,1,3,3-테트라메칠우레아 등은 Sigma Chem. Co. (MO. USA)에서 구입하여 사용하였다. 폴리에틸렌글리콜1540(M.W. 1300-1600, PEG)은 Fluka Chemie AG.(switzerland)에서 폴리비닐알코올(GOHSENOL® EG-40, PVA)은 Nippon Cohsei Co.(Tokyo, Japan)에서 각각 구입하였으며, pirotiodecane(1-[2(decylthio)ethyl]azacyclopentane-2-one, HPE-101®)은 Hisamitsu Pharm. Co.(Tokyo, Japan)에서 기증 받아 사용하였다. 그 외 시약들은 특급시약 또는 LC Grade를 사용하였다. 비교 실험에 사용한 시판제품은 인도메타신 함유 외용제제(U사, 한국)를 사용하였다. 분석기기로서 HPLC System(Hitachi, L-4000H UV detector, L-7100 pump, D-2500 chromat-integrator)를 사용하였다.

### Soft hydrogel의 제조

피부투과촉진제로 사용한 물질은 우레아, 디메칠우레아, 1,1,3,3-테트라메칠우레아 및 pirotiodecane 등 4종이며 Table I에 나타난 성분들을 사용하여 soft hydrogel을 제조하였다. 제조 방법은 전보와<sup>7)</sup> 동일한 방법으로 제조하였다. 이를 간략히 설명하면 PVA, 에탄올과 물 일정량을 혼합하여 50°C 항온조에서 3시간 soaking 한 후 85°C로 가온하였다(A 용액). 따로 PEG, PG, 글리세린, Tween 60, 에탄올과 물 일정량을 혼합한 후 85°C로 가온하였다(B 용액). A 용액에 B 용액을 가하여 800 rpm으로 교반하면서 혼합한 후 혼합액이

Table I-Composition of soft hydrogel (w/w %)

Poly(vinyl alcohol)	12.0
Ethyl alcohol	8.2
Poly(ethylene glycol) 1540	0.5
Propylene glycol	3.0
Glycerine	0.6
Tween 60	2.0
Dimethyl formamide	3.0
Indomethacin	1.0
Enhancer	q.s
Deionized water	q.s
To make soft hydrogel	100 g

50°C가 되면 인도메타신을 피부투과촉진제와 디메칠포름아미드에 용해한 액을 첨가하여 30분간 더 교반한 후 기밀용기에 보관하여 실험에 사용하였다.

### *In vitro* 투과 실험

SD계 웅성 흰쥐(230-250 g)를 과량의 에틸로 희생시킨 후 전기제모기(Oster, USA)로 복부의 털을 제거하였다. 털이 깨끗이 제거된 복부에서 복부 피부를 외과용 수술가위로 5.5×5.5 cm의 정사각형으로 잘라서 basement membrane으로부터 분리하였다. Intact skin membrane의 진피쪽에 부착되어 있는 지방이나 근육 또는 모세혈관 등을 핀셋으로 주의하여 제거하였다. 이를 modified Keshary-Chien permeation cell을 이용하여 *in vitro* 투과 실험을 행하였다. 공여체측(표면적 7.79 cm<sup>2</sup>)에는 분리한 intact skin membrane의 표피층을 장치하고, 수용체측에는 pH 7.4 등장 인산염 완충액 50 ml를 가하였다. 처방에 따라 조제한 soft hydrogel 1 g을 공여체측에 적용한 후 37°C에서 실험을 행하였으며, 일정시간 간격으로 수용체측으로부터 1 ml씩 채취하였고, 즉시 신선한 pH 7.4 등장 인산염 완충액으로 보충하였다. 시료분석은 HPLC로 정량분석 하였다. 칼럼은 C<sub>18</sub> 역상 칼럼(5 µm, Cica-Merck, 4.6×250 mm), 이동상은 10 mM 구연산염 완충액(pH 4.0) : 아세트니트릴(45 : 55 v/v %)을, 내부지시약으로 메페남산을 사용하여 268 nm에서 흡광도를 측정하였다.

### *In vivo* 흡수 실험

SD계 웅성 흰쥐(230-250 g)를 우레탄으로 마취한 후 복부의 털을 전기제모기로 주의하여 제거하였다. 처방에 따라 조제한 soft hydrogel, 또는 비교시험을 위한 시판제품 및 피부투과촉진제를 함유하지 않은 대조군 1 g을 복부의 피부(4×4 cm, 표면적 16 cm<sup>2</sup>)에 각각 적용한 후 일정시간 간격으로 경정맥으로부터 혈액 0.5 ml를 채취하였다. 이를 8000

rpm에서 5분간 원심분리하여 혈장 150  $\mu$ 를 취하였다. 여기에 20 mM 인산염 완충액(pH 3.0) 0.5 ml, 물 1 ml 및 내부지시약인 메페남산의 아세트니트릴용액 200  $\mu$ 를 가하고 에칠아세테이트 6.0 ml를 가하여 10분간 강진탕하여 추출한 후 3000 rpm으로 원심분리하였다. 에칠아세테이트층 5.0 ml을 새로운 시험관에 이행한 후 질소기류하에서 증발 건조시켰다. 잔사를 이동상 100  $\mu$ 에 용해한 후 *in vitro* 투과 실험과 동일조건에서 HPLC로 분석하였다.

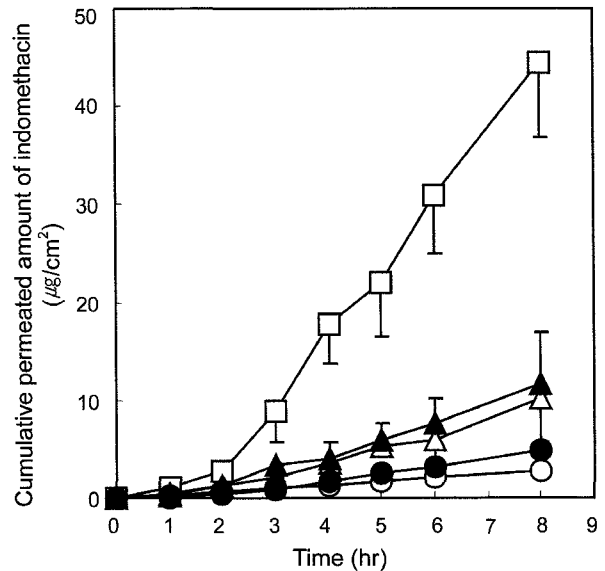
**Soft hydrogel의 피부자극 시험**

Soft hydrogel의 각 처방에서 *in vitro* 투과 및 *in vivo* 흡수 실험 결과 최적 조성을 가진 처방에 대하여 국소 독성을 평가하기 위하여 의약품 등의 독성시험기준(식품의약품안전청 고시 제 1998-116호, 1998. 12. 8.) 제 9조(국소독성시험)에 의거하여 실험하였다. 실험동물은 젊고 건강한 백색 웅성 토끼 (체중 2.0-3.0 kg) 6 마리를 사용하였다. 미리 토끼 등피부를 제모한 후 가로 세로 각각 2.5 cm의 피부에 실험 제제 0.5 g을 적용한 후 가아제로 덮고, 가아제를 테이프로 고정하였다. 적용부위의 관찰은 시험제제 도포 후 24, 72시간에 실시하였다. 피부 반응의 평가는 홍반과 가피 형성의 정도, 그리고 부종 형성의 정도 두 가지를 평가하였다. 먼저 홍반과 가피 형성의 정도에 따라 0~4등급으로 구분하고 홍반이 전혀 없을때를 0, 아주 가벼운 홍반(육안으로 겨우 식별할 정도)를 1, 분명한 홍반을 2, 약간 심한 홍반을 3, 심한 홍반(홍당무색의 발적)과 가벼운 가피를 4로 평가하였다. 또 부종 형성의 정도에 따라 0~4등급으로 구분하고 부종이 전혀 없을때를 0, 아주 가벼운 부종(육안으로 겨우 식별할 정도)를 1, 가벼운 부종(뚜렷하게 부어 올라서 변연부가 분명히 구별될 경우)를 2, 보통의 부종(약 1 mm 정도 부어 올랐을 경우)를 3, 심한 부종(1 mm 이상 부어 오르고 노출 부위 밖에서 확장된 상태)를 4로 평가하였다.

**실험결과 및 고찰**

**In vitro 투과 실험**

*피부투과촉진제의 영향*-우레아, 디메틸우레아, 1,1,3,3-테트라메틸우레아, 그리고 pirotidecane 등 4종의 피부투과촉진제를 각각 2 w/w % 함유한 soft hydrogel과, 대조군으로 피부투과촉진제가 함유되지 않은 제제를 제조방법에 따라 제조하였다. 각각 제조된 soft hydrogel을 이용하여 *in vitro* 투과 실험 결과를 Figure 1에 나타내었다. Figure 1에서 보는 바와 같이 lag time은 실험에 사용한 모든 피부투과촉진제에서 거의 비슷한 양상을 보였다. Pirotidecane은 월등한



**Figure 1**-Skin permeation profiles of indomethacin from soft hydrogel containing various enhancers in *in vitro* permeation test. The values are mean  $\pm$  S.D. (n=5). Key: ○; Urea, ●; Dimethyl urea, △; No enhancer, ▲; Tetramethyl urea, □; Pirotidecane 2%.

피부투과 촉진효과를 보여 주었으나, 사용한 다른 종류의 피부 투과촉진제들은 피부 투과 촉진 효과를 보여주지 않았다.

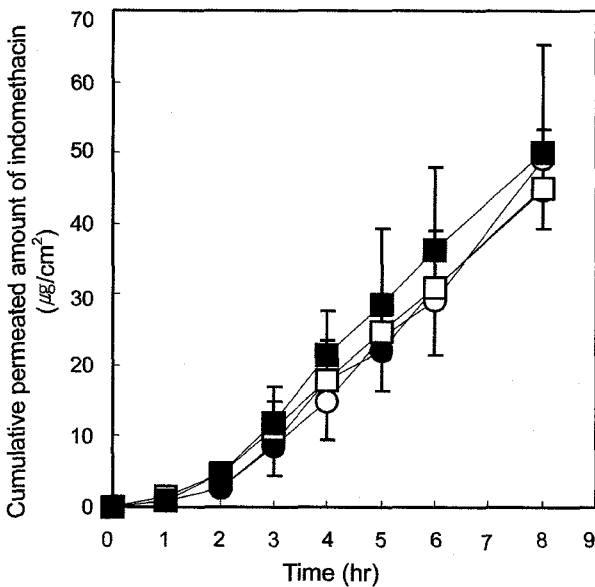
피부투과촉진제의 피부투과촉진능은 기체에 따라 달라지는데 일반적으로 기체에 친화성이 낮은 물질이 피부에의 분배계수가 크다.<sup>12)</sup> 피부투과촉진제의 지용성은 피부투과 촉진능에 영향을 미치는 중요한 인자중의 하나이며 n-알칸류, 알카놀류, 지방산, 지방산 알콜류, 일급 알콜, n-알킬 지방산 에스테르 및 azone 유도체 등의 화합물의 알킬 그룹의 탄소수와 피부투과 촉진능사이의 포물선 상관관계가 있다는 것이 알려져 있다.<sup>13-18)</sup> 피부 투과증진 효과가 현저한 것으로 알려진 azone은 각질층에서 지질 배열을 붕괴시키고 각질층의 단백질의 수분함량을 증가시켜 지용성과 수용성 분자 메카니즘에 의해 약물의 투과를 증가시킨다고 보고되어 있다.<sup>19,20)</sup> 이것은 azone이 7환 구조와 탄화수소의 장 측쇄에 의하여 지용성 및 수용성 성질을 가지게 되어 lipophilic mortar substance와 hydrophilic protein domain 양쪽 모두에 분포될 수 있기 때문이다. 본 실험에서 우수한 투과증진 효과를 보이는 pirotidecane은 친유성의 물질이며, 케라틴의 아미노산성분인 시스테인과 피부습윤성분인 피롤리돈에 착안하여 피부투과촉진제로 알려진 1-methyl-2-pyrrolidone<sup>21)</sup>에 시스테인잔기를 도입한 methylthioethyl pyrrolidone(MTP)의 메틸 그룹을 여러 가지 알킬 그룹으로 치환한 것 중 투과증진효과가 가장 높은 유도체이다. Yano<sup>22,23)</sup>등은 pirotidecane의 피부투과증진효과 및 그 작용기전에 관하여 보고한 바 있

다. 즉, pirotiodecane은 극성물질인 5-플로로우라실과 비극성 물질인 인도메타신의 피부 투과를 모두 증진시키며 azone과의 비교실험에서도 피부투과효과는 비슷한 양상을 나타내므로 pirotiodecane의 피부투과증진효과는 azone과 비슷한 작용기전에 의한다는 것이다. Azone과 pirotiodecane은 지용성 물질로 지질이 풍부한 장벽인 각질층의 지질 매트릭스와 상호작용하여 투과촉진효과를 나타내는 것으로 생각된다. 본 실험에서 가장 우수한 투과촉진능을 나타낸 pirotiodecane은 친수성이나 친유성 기제 모두에서 현저한 피부 투과 촉진능을 나타내므로 pirotiodecane은 수용성기제인 PVA로부터 쉽게 각질층으로 분배되어 인도메타신의 피부투과를 증진시킨 것으로 생각된다.

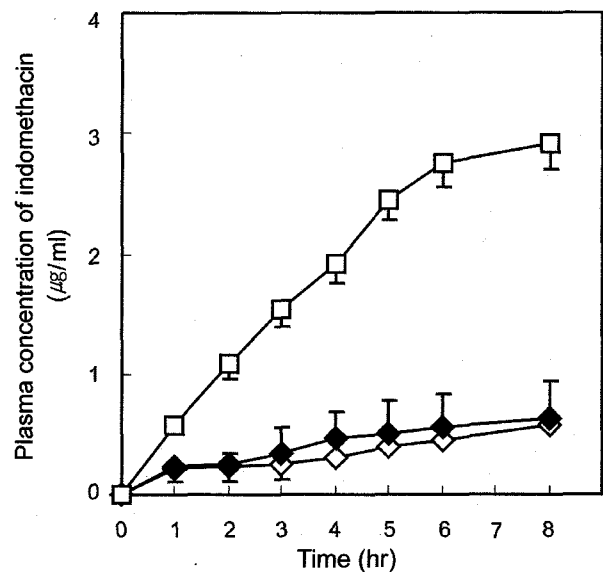
**Pirotiodecane의 농도에 의한 영향**-실험에 사용한 여러 종류의 피부투과촉진제중에서 투과 촉진 효과가 가장 우수한 pirotiodecane을 피부투과촉진제로 선정하여 pirotiodecane의 함량과 투과증진효과사이의 상관성을 조사하였다. Pirotiodecane을 1, 2, 3 및 5 w/w %를 함유하는 soft hydrogel을 각각 제조한 후 *in vitro* 투과 실험을 행하였으며, 그 결과를 Figure 2에 나타내었다. 일반적으로 피부투과촉진제의 농도가 증가함에 따라 투과촉진력은 지속적으로 증가되거나 정상 수준을 유지한다.<sup>17,23-24</sup> 그러나 본 실험에 사용한 pirotiodecane의 농도범위에서는 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다. 피부투과촉진제의 특성상 가능한 적은 농도를 사용하는 것이 효과적이거나, 본 연구에서는 친수성 기제에 소수

성 약물을 용해하여 제조한 soft hydrogel로부터 약물의 방출을 용이하게하며 또한 인도메타신은 pirotiodecane에 잘 녹으므로 용해보조제로서의 역할도 동시에 가질 수 있도록 2 w/w %을 사용하였다.

**In vivo 흡수 실험**-피부 투과 실험의 한 방법으로 많이 행하여지고 있는 *in vitro* 실험은 intact skin의 수화 정도, 미생물의 존재 등에 의하여 해석상의 어려운 점이 있으므로 *in vivo* 실험을 행하여 비교 분석하는 것이 바람직하다. 본 실험에서는 soft hydrogel을 피부에 적용하고 일정시간동안 흡수되는 약물의 혈중농도를 측정하여 *in vivo* 흡수 패턴을 살펴보았다. 앞서 실험한 *in vitro* 투과 실험의 결과에 의하여 피부투과촉진제로서는 pirotiodecane을 사용하여 이미 얻어진 최적처방에 2 w/w % 가하고 새로운 soft hydrogel을 제조하였다. 또한 비교 시험을 위하여 피부투과촉진제를 사용하지 않은 것과, 시판되고 있는 제품을 구입하여 *in vivo* 실험을 행하였으며, 그 결과는 Figure 3에 나타내었다. Figure 3에서 볼 수 있듯이 피부투과촉진제를 함유하지 않은 대조군과 시판제품은 유의성 있는 차이를 나타내지 않았으며 피부를 통하여 매우 적은 양이 흡수되나 pirotiodecane을 함유한 soft hydrogel제제는 이들 두 비교품에 비하여 흡수량의 증가를 나타내었다. 실험에 사용한 여러 종류의 피부투과촉진제중에서 pirotiodecane은 *in vitro* 및 *in vivo*에서도 우수한 피부투과증진효과를 보여주고 있다. 뿐만 아니라 비교 실험한 시판제품과 대조군과의 혈장 인도메타신 함량을



**Figure 2**-Skin permeation profiles of indomethacin from soft hydrogel containing various concentration of pirotiodecane in *in vitro* permeation test. The values are mean  $\pm$  S.D. (n=5). Key: ○; Pirotiodecane 1%, ●; 2%, □; 3%, ■; 5%.



**Figure 3**-Plasma concentration profiles of indomethacin from various preparation in *in vivo* absorption test. The values are mean  $\pm$  S.D. (n=5). Key: ◇; No enhancer, ◆; A company, □; Pirotiodecane 2%.

비교 분석하면 pirotiodecane은 이들 두 비교품에 비하여 혈 중농도의 현저한 증가를 나타내고 있으므로 전신작용을 기대하는 지속성제제로의 개발 가능성이 높은 것으로 사료된다.

### Soft hydrogel의 피부반응시험

경피흡수제제의 개발에 고려하여야 할 사항 중에 하나는 피부자극성이다. 기제구성성분 중 특히 피부투과촉진제는 그 성질상 피부구조 최외층에서 약물흡수의 율속단계로 작용하는 각질층에 작용하여 효과를 나타내게 되므로 피부자극을 유발할 가능성이 크다. 본 실험에 사용한 soft hydrogel 기제구성성분들 뿐만아니라 투과촉진제로 사용한 pirotiodecane은 각각 피부자극성이 적은 물질로 이미 임상에 응용되고 있는 것이다. 그러나 본 실험에 도입한 peel-off type soft hydrogel의 피부민감성의 측정은 필수적이다. 상기 *in vitro* 투과 실험 및 *in vivo* 흡수 실험의 결과 현저한 피부투과효과를 나타내는 투과촉진제, 즉 pirotiodecane을 2 w/w% 함유하는 최적처방의 soft hydrogel을 제조하고 이를 국소 독성 실험에 의하여 피부 자극성 실험 결과, 6마리 1군중에서 1마리만 아주 가벼운 홍반인 1을 나타내었다. 기준에 의하면 총 가능한 홍반 점수는 4, 또 총 가능한 부종 점수도 4이므로 이상의 결과로 볼 때 국소 독성 시험에는 적합한 것으로 평가되었다.

### 결 론

본 실험에서는 피부적용시 얇은 필름을 형성하며, 형성된 필름으로부터 지속적으로 약물이 방출될 뿐만 아니라 문체 점 발생시 즉시 제거 가능한 peel-off type의 soft hydrogel을 제조하였다. 모델약물로 사용한 인도메타신의 흡수에 영향을 미치는 피부투과촉진제들의 영향을 살펴보기 위하여 *in vitro* 투과 및 *in vivo* 흡수 실험을 행하였으며 피부자극성 실험도 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) Peel-off type의 soft hydrogel로 부터의 약물의 방출속도에 가장 큰 영향을 미치는 투과 촉진제는 *in vitro* test에서 pirotiodecane이며 pirotiodecane의 투과 촉진제로서의 농도는 2%가 적당하였다.

2) 시판제품, 대조군 및 pirotiodecane함유 soft hydrogel의 *in vivo* 흡수 실험 결과 앞의 두 제품은 비슷한 흡수 양상을 보이며, pirotiodecane을 함유한 것은 우수한 흡수율을 나타내었다.

3) 국소 독성 시험중 피부 자극성시험은 홍반 및 가피형성 점수가 1로 나타나 적합한 것으로 평가되었다.

이상의 결과로 soft hydrogel로 부터 모델 약물인 인도메

타신의 방출은 피부투과 촉진제인 pirotiodecane의 효과로 현저히 증가되며, 지속적인 전신작용제제의 개발 가능성이 크다고 사료된다.

### 감사의 말씀

본 연구는 보건복지부 보건 의료기술연구개발사업(HMP-98-D-2-0054)의 지원으로 수행되었으며 이에 감사 드린다. 또한 pirotiodecane(HPE-101<sup>®</sup>)을 기증해 준 Hisamitsu Pharm. Co.(Tokyo, Japan)에 깊은 감사를 드린다.

### 문 헌

- 1) J.E. Shaw and S.K. Chandrasekran, Controlled topical delivery of drugs for systemic action, *Drug Metab. Rev.*, **8**, 223 (1978).
- 2) E.R. Cooper, Increased Skin permeability for lipophilic molecules, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1153-1156 (1984).
- 3) D. Rolf, Chemical and physical methods of enhancing transdermal drug delivery, *Pharm. Technol.*, 130-139 (1988).
- 4) O. Wong, Iontophoresis, Fundamentals : In Drug Permeation Enhancement, D. S. Hsieh(Ed.), Marcel Dekker, New York, pp. 219-246 (1994).
- 5) D.M. Skauen and G.M. Zentner, Phonophoresis, *Int. J. Pharm.*, **20**, 235-245 (1984).
- 6) M. Katz and B.J. Poulsen : In Handbook of Experimental Pharmacology, B.B. Brodie and J. Gillette (Eds.), Springer-Verlag, New York, pp. 103 (1971).
- 7) E.K. Lee, Y.H. Shin and C.H. Lee, Anti-inflammatory activity of Ketoprofen soft hydrogel, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **29**(2), 137-143 (1999).
- 8) T. Yano, A. Nakagawa, M. Tsuji and K. Nada, Skin permeability of various nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Life Sci.*, **39**, 1043-1050 (1986).
- 9) K. Morimoto, S. Fukanoki, Y. Hatakeyama, A. Nagayasu, K. Morisaka, S.H. Hyon and Y. Ikada, Design of polyvinyl alcohol hydrogel containing phospholipid as controlled-release vehicle for rectal administration of dl-propranolol HCl, *J. Pharm. Pharmacol.*, **42**, 720 (1990).
- 10) K. Morimoto, A. Nagayasu, S. Fukanoki, K. Morisaka, S.H. Hyon and Y. Ikada, Evaluation of polyvinyl alcohol hydrogel as a sustained-release vehicle for rectal administration of indomethacin, *Pharm. Res.*, **6**, 338-341 (1989).
- 11) K. Tojo, Design and calibration of *in vitro* permeation apparatus : In Transdermal Controlled Systemic Medications, Y. W. Chien(Ed.), Marcel Dekker, New York. (1987).
- 12) T.J. Franz, On the relevance of *in vitro* data, *J. Invest. Dermatol.*, **64**, 190-195 (1975).
- 13) H. Okabe, K. Takayama and T. Nagai, Percutaneous absorption of ketoprofen from acrylic gel patches containing d-limonene

- and ethanol as absorption enhancer, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1906-1910 (1992).
- 14) G.S. Hawkins and W.G. Reifenrath, Influence of skin source, penetration cell fluid and partition coefficient on in vitro skin penetration, *J. Pharm. Sci.*, **75**, 378-381 (1986).
- 15) M. Hori, S. Satoh, H.I. Maibach and R.H. Guy, Enhancement of propranolol hydrochloride and diazepam skin absorption in vitro: effect of enhancer lipophilicity, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 32-35 (1991).
- 16) B.J. Aungst, N.J. Rogers and E. Shefter, Enhancement of naloxone penetration through human skin in vitro using fatty acids, fatty alcohols, surfactants, sulfoxides and amides, *Int. J. Pharm.*, **33**, 225-234 (1986).
- 17) N. Tsuzuki, O. Wong and T. Higuchi, Effect of primary alcohols on percutaneous absorption, *Int. J. Pharm.*, **46**, 19-23 (1988).
- 18) O. Chukwumerije, R.A. Nash, J.R. Matias and N. Orentreich, Studies on the efficacy of methyl esters of n-alkyl fatty acids as penetration enhancers, *J. Invest. Dermatol.*, **93**, 349-352 (1989).
- 19) A.J. Hoogstraate, J. Verhoef, J. Brussee, A.P. Ijzerman, F. Spies and H.E. Bodde, Kinetics, ultrastructural aspects and molecular modelling of transdermal peptide flux enhancement by N-alkylazacycloheptanones, *Int. J. Pharm.*, **76**, 37-47 (1991).
- 20) P.K. Wotton, B. Mollgaard, J. Hadgraft and A. Hoelgaard, Vehicle effect on topical drug delivery: Effect of azone on the cutaneous penetration of metronidazole and propylene glycol, *Int. J. Pharm.*, **24**, 19-26 (1985).
- 21) 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**, 89-98 (1985).
- 22) T. Yano, N. Higo, K. Fukuda, M. Tsuji, K. Noda and M. Otagiri, Further evaluation of a new penetration enhancer, HPE-101, *J. Pharm. Pharmacol.*, **45**, 775-778 (1993).
- 23) R. Vaidyanathan, V.J. Rajadhyaksa, B.K. Kim and J.J. Anisko, Azone : In "Transdermal delivery of Drugs" A. F. Kydonieus and B. Berner(Eds.) CRC Press Inc., Florida, pp. 63-83 (1987).
- 24) M. Dohi, F. Kaiho, A. Suzuki, N. Sekiguchi, N. Nakajima, H. Nomura and Y. Kato, Enhancing effects of myristyl lactate and lauryl lactate on percutaneous absorption of indomethacin in rats, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 287-2879 (1990).