

## 기제와 피부투과촉진제가 아포모르핀의 피부투과에 미치는 영향

최영근 · 최 옥 · 김건남 · 박은석 · 지상철†

성균관대학교 약학대학

(2003년 4월 19일 접수 · 2003년 6월 13일 승인)

### Effects of Vehicles and Penetration Enhancers on the Percutaneous Absorption of Apomorphine

Young-Geun Choi, Yu Cui, Keun-Nam Kim, Eun-Seok Park and Sang-Cheol Chi†

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon Kyunggi-Do 440-746, Korea

(Received April 19, 2003 · Accepted June 13, 2003)

**ABSTRACT**—In order to evaluate the effects of vehicles and penetration enhancers on skin permeation of apomorphine, the skin permeation rates of apomorphine from vehicles of different composition were determined using Franz diffusion cells fitted with excised rat skins. Solubility of apomorphine in various solvents was investigated to select a vehicle suitable for the percutaneous absorption of apomorphine. The solvents used were propylene glycol (PG), Transcutol®, Labrasol®, Labrafac hydro WL®, Labrafil WL 2609 BS® and isopropyl alcohol. Even though permeation rates of apomorphine from each vehicle were low (0.008–0.36  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ), the combination of PG and Labrafac® increased it significantly. The permeation rates of apomorphine from PG/Labrafac® mixtures increased as the volume fraction of PG in the mixture increased. The maximum permeation rate of 18  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$  was achieved at 30% of PG, which decreased with further increase of PG fraction. A series of fatty acids, alcohols and monoterpenes were employed as penetration enhancers. Incorporation of each enhancer in the PG/Labrafac® (30:70) mixture at the level of 10% improved the skin permeation significantly. The highest permeation rate, 117  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ , was attained with myristic acid.

**Keywords**—Apomorphine, Binary vehicle system, Enhancers, Percutaneous absorption

아포모르핀(Apomorphine)은 1869년에 발견된 몰핀 유도체이며 파킨슨병의 치료에 쓰이는 강력한 도파민 효능 약으로 최도약, 중추성 거담약으로도 쓰인다.<sup>1)</sup> 아포모르핀은 경구로 투여시 소장관에서 흡수된 약물이 빠르고 심한 간초회통과 대사를 받기 때문에 생체이용률이 약 5%로 매우 낮아 임상에서는 주로 피하주사제로 사용되며 사용량은 1~4 mg이다.<sup>1,2)</sup> 피하주사시 신속히 흡수되어 대부분의 환자의 경우 3~5분에서 최고혈중농도에 도달하여 빠른 약효를 나타내지만 소실반감기가 30분으로서 짧아 작용을 오래 지속하지 못하며 파킨슨병 환자에 있어서는 근육강직 등으로 인해 주사제로 사용하기에는 불편한 점이 있다. 아포모르핀은 비강분무,<sup>3)</sup> 설하정,<sup>4)</sup> 직장좌제<sup>5)</sup> 등의 제제로서 사용되고 있는데 이런 제제는 비강점막에 각질층이 생기거나 구강점막의 자극 등으로 인하여 실제로 파킨슨병의 증상이 나타났을 때 사용하기가 곤란한 단점이 있다. 이러한 투여경로들의 단점을 극복하기 위하여 아포모르핀의 경피흡수제제가 연구되기 시작

하여 이온토포레시스를 이용한 아포모르핀의 경피흡수 시스템<sup>6,7)</sup>과 아포모르핀을 함유하는 마이크로에멀전의 경피흡수 연구<sup>8)</sup> 등의 보고가 있었다. 하지만 기제와 피부투과촉진제들의 적절한 조합을 이용하여 아포모르핀의 경피흡수를 향상시킨 연구결과는 아직 보고되어 있지 않다.

본 연구에서는 아포모르핀의 우수한 경피 투여 제제개발에 필요한 기제와 피부투과촉진제 선정을 위하여 흔히 사용하는 친수성 기제와 친유성 기제, 이들 기제간의 혼합 비율 및 피부투과촉진제가 아포모르핀의 피부투과에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

### 실험 방법

#### 시약

다음의 시약들은 구입한 후 더 이상 정제하지 않고 사용하였다. 염산아포모르핀, 프로필렌글리콜(PG), 이소프로필미리스테이트(IPM), 카프린산, 미리스테인산, 리놀레닌산, 팔미톨레인산, 라우릴알코올, 1-헵탄설포산(Sigma Chemical Co., U.S.A.), 라우린산, 올레인산(Junsei Chemical Co., Japan),

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 031)290-7709, E-mail : scchi@skku.ac.kr

디에틸렌그리콜모노에틸에틸(Transcutol<sup>®</sup>), PEG-8 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Labrasol<sup>®</sup>), 카프릴/카프린 트리글리세리드 PEG-4 에스텔(Labrafac hydro WL<sup>®</sup>), PEG-8 글리세릴 리놀레이트(Labrafil WL 2609 BS<sup>®</sup>)(Gattefosse, France), 시네올, 리모넨(Wako Pure Chemical Co., Japan), 멘톨(Jassen Chemical Co., Japan), HPLC용 아세토니트릴 및 메탄올(Malinkrodt Chemicals Co., U.S.A.). 정제수는 실험실에서 탈이온화한 후 여과하여 사용하였다. 기타 시약은 모두 시약급을 사용하였다.

### 기체에 대한 염산아포모르핀의 용해도 측정

약물의 피부 투과에 있어서 기체에 대한 약물의 용해도가 중요한 인자로 작용하므로 사용 가능한 기체에 대한 염산아포모르핀의 용해도를 측정하였다. 친수성 기체로는 PG, Transcutol<sup>®</sup>, Labrasol<sup>®</sup>를 사용하였으며 친유성 기체로는 Labrafac<sup>®</sup>, Labrafil<sup>®</sup>, IPM을 사용하였다. 선정된 기체에 과량의 염산아포모르핀을 넣은 후 왕복진탕기(기우화학, Model KWSK-400)를 사용하여 20±1°C에서 45 rpm으로 진탕하였다. 72시간 후 꺼내서 즉시 원심분리하고 멤브레인 필터(0.45 µm, 직경 13 mm, Whatman, U.S.A.)를 사용하여 여과한 후 그 여액을 HPLC 분석에 사용한 이동상으로 희석하여 각 기체중에 용해된 염산아포모르핀의 양을 HPLC법을 사용하여 정량하였다.

### 염산아포모르핀을 함유한 기체의 제조

염산아포모르핀을 함유한 기체는 아래와 같은 방법으로 제조하였다. 각 기체에 과량의 염산아포모르핀을 넣고 왕복진탕기를 사용하여 20±1°C에서 45 rpm으로 72시간 진탕하여 제조하였다. 친수성 기체와 친유성 기체의 혼합기체는 친수성 기체를 친유성 기체에 대하여 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90% (w/w)의 비율로 각각 혼합하여 제조하였다. 또한 아포모르핀의 피부투과에 대한 피부투과촉진제의 영향을 알아보기 위하여 최종 확정된 기체에 10% (w/w)의 피부투과촉진제를 가하였다. 사용한 피부투과촉진제로는 지방산류인 카프린산, 라우린산, 미리스틴산, 리놀레인산, 올레인산, 팔미트레인산, 알코올류인 에탄올, 이소프로판올, 라우릴 알코올, 테르펜류인 멘톨, 리모넨, 시네올이었다.

### 흰쥐 피부의 적출

체중 230±20 g의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐의 피부를 적출하여 실험에 사용하였다. 흰쥐는 에테르로 치사시켰으며 등 부위의 털은 전기제모기(Daito Electric Co., Japan, Model 808)로 깎았다. 대략 5 cm×5 cm 면적으로 피부를 등 부위에

서 적출한 후 피하지방과 조직들을 피부가 상하지 않도록 조심스럽게 제거하고 실험에 사용할 때까지 -20°C에서 유리관에 잘 펴서 보관하였다. 보관기간은 일주일 이상 넘지 않도록 하였다.

### 아포모르핀의 피부투과도 측정

염산아포모르핀을 함유한 각 기체로부터 적출한 피부를 통한 아포모르핀의 투과양 및 투과속도는 Franz 확산셀을 사용하여 측정하였다. Receptor phase로 pH 6.0 인산염 완충액(0.001 M)을 사용하였으며 600 rpm으로 계속 일정하게 교반하였으며 37±0.5°C로 유지하였다. Receptor phase와 접촉하는 피부의 면적은 약 1.7 cm<sup>2</sup>이었고 receptor phase의 용량은 11 ml이었다. 실험전에 동결되어 있는 피부를 상온에서 서서히 녹이고 37°C의 생리식염수에 약 20분간 적신 다음 donor 콤파트먼트와 receptor 콤파트먼트 사이에 끼우고 피부의 표면은 실온에 노출시켰다. 약 1 ml의 검액을 donor 콤파트먼트의 피부표면에 투여하고 36시간까지 일정한 시간 간격으로 0.2 ml의 receptor phase를 채취하였고 즉시 동량의 신선한 인산염 완충액으로 보충하였다. 각 실험은 세 번 반복하였다.

### Receptor phase중 아포모르핀의 정량

Receptor phase중 아포모르핀의 농도는 HPLC법으로 정량하였다. 분석에는 등속펌프(Hitachi, Model L-6000), 수동주입기(Rheodyne, Model 7125), UV/Vis 검출기(Hitachi, Model L-4000), 적분계(Hitachi, Model D-2500)로 구성된 HPLC 시스템을 사용하였다. 칼럼은 Nova-pak C<sub>18</sub>(3.9×150 mm, 4 µm particle size, Waters, U.S.A.)을 사용하였으며, 이동상은 0.1% (w/v)의 1-헵탄설폰산을 가한 아세토니트릴/0.01 M 인산염완충액(pH 3.0) (22/78)의 혼합액을 사용하였으며 유속은 1.0 ml/min, 주입량은 50 µl로 하였으며 검출파장 287 nm에서 측정하였다.

### 경피 흡수 자료의 분석

피부의 단위면적당 투과한 아포모르핀의 양을 시간에 대한 함수로 나타낸 후 다음의 식을 이용하여 투과 파라메타들을 구하였다.

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

여기서, J<sub>s</sub>는 평형상태에서 투과속도(µg/cm<sup>2</sup>/hr), A는 투과가 일어나는 피부의 면적(cm<sup>2</sup>), (dQ/dt)<sub>ss</sub>는 평형상태에서의 단위 시간당 피부를 통과하는 약물의 양(µg/hr), J<sub>s</sub>는 각 시

**Table I**—Solubility of Apomorphine in Various Vehicles and its Permeation Parameters through Excised Rat Skins from Them

Vehicles	Solubility (mg/ml)	J <sub>s</sub> (µg/cm <sup>2</sup> /hr)
PG	105.75±2.10 <sup>a</sup>	0.08±0.01
Transcutol <sup>®</sup>	13.52±0.26	0.04±0.007
Labrasol <sup>®</sup>	8.71±0.19	0.008±0.001
Labrafac <sup>®</sup>	0.025±0.004	0.36±0.05
Labrafil <sup>®</sup>	0.076±0.002	0.12±0.05
IPM <sup>®</sup>	0.016±0.002	0.19±0.02

J<sub>s</sub> : skin permeation rate  
<sup>a</sup>Mean±S.E.(n=3)

간대에 흰쥐 피부를 투과한 아포모르핀 양의 누계치를 잘못 하면 어느 시간 후에는 약물이 일정한 속도로 피부를 투과하게 되는데 이 직선부분의 기울기로 구하였다.

### 결과 및 고찰

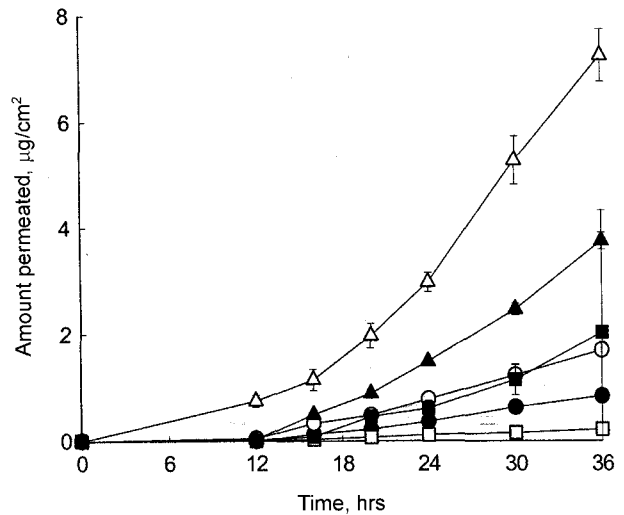
#### 아포모르핀의 피부투과에 대한 단일 기제의 영향

기제중 염산아포모르핀의 용해도를 측정된 결과를 Table I에 나타내었다. 염산아포모르핀은 친수성 기제인 PG, Transcutol<sup>®</sup>, Labrasol<sup>®</sup>에서 친유성 기제인 Labrafac<sup>®</sup>, Labrafil<sup>®</sup>, IPM보다 용해도가 현저히 높았으며 그중에서도 PG에서 용해도가 105.75 mg/ml로서 가장 높았다. 친유성 기제중에서는 Labrafil<sup>®</sup>에서의 용해도가 0.076 mg/ml로 가장 높았는데 이는 친수성 기제에서 가장 높은 용해도를 가진 PG보다 약 1400배 낮은 수치이다.

아포모르핀의 피부투과에 대한 기제의 영향을 보고자 각 기제에 염산아포모르핀을 포화시킨 후 이로부터 약물의 피부투과도를 측정하였다. 아포모르핀을 함유한 각 기제로부터 시간에 따른 약물의 피부투과 양을 구하고 이로부터 얻은 아포모르핀의 피부투과 양상을 Figure 1에 나타내었다. 이 피부투과 양상으로부터 구한 아포모르핀의 피부투과도를 Table I에 나타내었다. 친유성 기제로부터 약물의 피부투과도는 친수성 기제로부터의 약물의 피부투과도보다 현저히 높았으며 친유성 기제에서는 Labrafac<sup>®</sup>>IPM>Labrafil<sup>®</sup> 순으로 나타났고 친수성 기제에서는 PG>Transcutol<sup>®</sup>>Labrasol<sup>®</sup> 순으로 나타났다. Labrafac<sup>®</sup>에서 염산아포모르핀의 용해도는 PG에서보다 약 4200배 낮지만 피부투과도는 사용한 기제중에서 가장 높는데 이는 PG에서의 피부투과도 수치보다 약 4.5배 높은 수치이다.

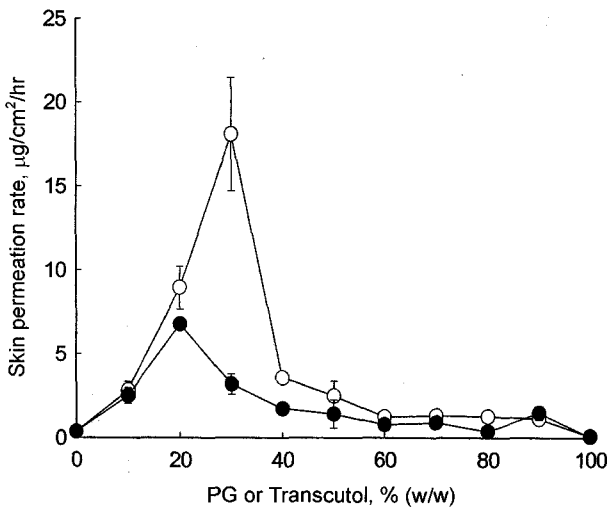
#### 아포모르핀의 피부투과에 대한 혼합 기제의 영향

상기의 결과로부터 기제중 염산아포모르핀의 농도를 높이

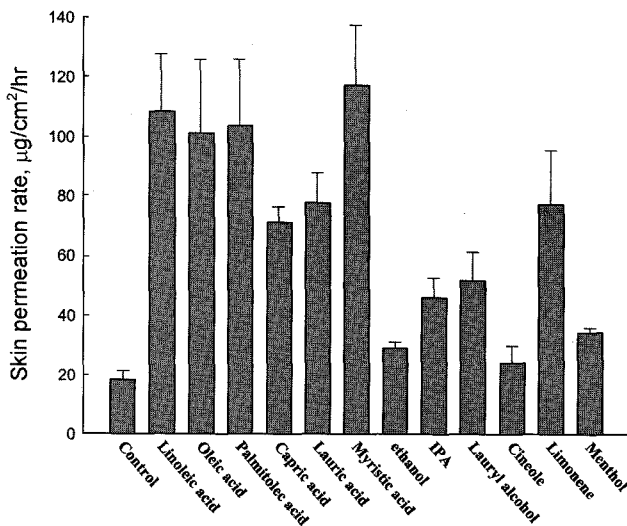


**Figure 1**—Permeation profiles of apomorphine through excised rat dorsal skins from various vehicles (Mean±S.E., n=3). Key: ○; PG, ●; Transcutol<sup>®</sup>, □; Labrasol<sup>®</sup>, ■; Labrafil<sup>®</sup>, △; Labrafac<sup>®</sup>, ▲; IPM.

기 위해서는 친수성 기제를 첨가하여야 하며 아포모르핀의 피부투과도를 높이기 위해서는 친유성 기제를 첨가하여야 한다. 때문에 본 연구에서는 기제중의 아포모르핀의 농도를 높일뿐만 아니라 피부투과도를 높이기 위해 친수성 기제와 친유성 기제를 혼합하여 사용하였으며 혼합기제의 아포모르핀의 피부투과도에 대한 영향을 고찰하였다. Labrafac<sup>®</sup>는 아포모르핀에 대해 가장 높은 피부투과도를 가진 친유성 기제이다. 반면에 염산아포모르핀에 대한 용해도가 매우 낮아 0.025 mg/ml밖에 되지 않는다. 염산아포모르핀에 대해 높은 용해도를 가진 친수성 기제인 PG 또는 Transcutol<sup>®</sup>를 Labrafac<sup>®</sup>에 적당히 가하면 기제중에서 약물의 농도를 현저히 높이기 위해 피부투과도를 더 높일수 있다. Figure 2에 Labrafac<sup>®</sup>/PG 또는 Labrafac<sup>®</sup>/Transcutol<sup>®</sup>의 혼합기제로부터 얻은 아포모르핀의 피부투과도를 나타내었다. Labrafac<sup>®</sup>과 PG의 혼합기제에서는 PG를 30% 혼합했을 때, Labrafac<sup>®</sup>과 Transcutol<sup>®</sup>의 혼합기제에서는 Transcutol<sup>®</sup>를 20% 혼합했을 때 가장 높은 피부투과도를 나타내었는데 Labrafac<sup>®</sup>를 단독 사용할 때보다 피부투과도가 각각 50배, 19배 높게 나타났다. 친유성 기제에 친수성 기제를 혼합하여 사용하면 여러 가지 약물의 피부 투과를 촉진하는 것으로 알려져 있다.<sup>9-14)</sup> 약물에 대한 친화성이 낮은 친유성 기제에 약물의 농도를 높여줄 수 있는 친수성 기제를 첨가함으로써 기제에서 약물의 용해도를 높여줄 뿐만아니라 피부가 친수적인 부분과 친유적인 부분의 다층구조로 되어 있으므로 그 모두에 영향을 줄수 있는 친유성 기제와 친수성 기제의 혼합물을 사용하면 약물의 피부투과도를 증가시킬 수 있다.<sup>15)</sup>



**Figure 2**—Effects of PG and Transcutol® fractions on skin permeation rates of apomorphine through excised rat skins from the PG/Labrafac® and Transcutol®/Labrafac® binary vehicles (Mean±S.E., n=3). Key: ○; PG, ●; Transcutol®.



**Figure 3**—Permeation rates of apomorphine through excised rat dorsal skins from the PG/Labrafac® (3:7) binary vehicles containing different enhancers at the level of 10% (Mean±S.E., n=3).

**아포모르핀의 피부투과에 대한 피부투과촉진제의 영향**

앞서 가장 높은 피부투과도를 나타낸 Labrafac®에 PG를 30% 섞은 혼합기제를 아포모르핀의 피부투과도를 향상 시킨 최적 혼합기제로 선정하고 이 기제에 여러 가지 피부투과촉진제를 가하여 아포모르핀의 피부투과도에 미치는 영향을 고찰하였다. 여러 가지 피부투과촉진제를 함유한 기제들로부터 아포모르핀의 피부투과도를 산출한 결과는 Figure 3와 같다.

본 실험에서는 피부투과촉진제로 포화지방산은 탄소수가

10개인 카프린산, 12개인 라우린산, 14개인 미리스틴산, 16개인 팔미토레인을 사용하였고 불포화지방산으로는 탄소수가 16개인 팔미토레인을, 18개인 리놀레인과 올레인을 사용하였다. 지방산이 피부투과도를 증진시키는 기전은 탄소수가 증가할수록 친유성이 커져서 각질층으로 분배가 증가되고 각질층에 분포한 지방산이 지질막을 유동화시키기 때문이다.<sup>16,17)</sup> 그러나 탄소수가 너무 많아지면 각질층과의 지나친 친화력에 의해 소수 반응을 일으켜 피부투과 효과가 감소하므로<sup>18)</sup> 적절한 탄소수의 지방산을 찾는 것이 중요하다. 본 실험결과에 의하면 포화지방산은 탄소수가 증가할수록 피부투과도를 증가시키다가 탄소수가 14인 미리스틴산을 함유한 기제에서 피부투과도가 가장 높아 피부투과촉진제를 가하지 않은 대조군에 비해 약 6배 정도 높은 피부투과도를 보였으며 16개인 팔미토레인을부터는 감소되었는데 이는 탄소수 16개 이상에서는 친유성이 너무 커서 각질층과의 높은 친화성으로 인해 소수성 반응(hydrophobic reaction)을 일으켰기 때문이고 12개 이하의 탄소수에서는 피부투과에 불충분한 친유성을 나타냈기 때문이다. 불포화 지방산인 리놀레인산, 올레인산, 팔미토레인은 대조군에 비해 약 5배 높은 피부투과도를 나타내었다.

알코올류중에서는 라우릴 알코올의 피부투과촉진 효과가 가장 좋았고 그 다음으로 이소프로판올, 에탄올 순서였는데 라우릴 알코올은 대조군보다 3배가 높은 피부투과도를 보였다. 고분자량인 라우릴 알코올이 아포모르핀의 피부투과를 증진시킨 이유는 피부투과촉진제로 사용되는 지방산 중의 하나인 라우린산을 유도체화하여 적절한 친유성이 확보되었기 때문이다.

테르펜류중에서 멘톨, 리모넨, 캄피, 시네올 등이 피부투과촉진제로 사용되어 약물들의 피부투과도를 높였다는 보고가 있다.<sup>19-21)</sup> 이들 합성 테르펜류를 사용하여 피부투과 실험을 한 연구보고에 의하면 테르펜에 존재하는 탄소수와 테르펜 ring에 존재하는 카르보닐기의 수가 피부투과에 영향을 미치는데 탄소수가 10개, 15개, 20개중에서 탄소수가 10개인 테르펜이 피부투과에 가장 효과적이며 ring에 존재하는 카르보닐기의 수가 늘어날수록 피부 투과 효과가 감소하는 것으로 보고되어 있다.<sup>22)</sup> 본 실험에서 탄소수가 10개인 멘톨, 시네올, 리모넨을 피부투과촉진제로 사용하였으며 그 결과 Figure 3에서 나타낸 바와 같이 리모넨이 대조군에 비해 약 4배가 높은 피부투과도를 보였으며 테르펜류에서 가장 높은 투과도를 보였다. 리모넨은 ring에 카르보닐기가 없고 멘톨이 1개 그리고 시네올이 2개를 함유하고 있으므로 이 결과는 ring에 존재하는 카르보닐기의 수가 늘어날수록 피부투과도가 감소하였다는 연구보고와 일치하였다.

## 결 론

아포모르핀의 친수성 기제와 친유성 기제에 대한 용해도와 피부투과 실험을 통하여 기제를 선정하고 친수성 기제와 친유성 기제의 혼합비율을 조절함에 따라 피부투과도를 현저히 개선할 수 있었다. 또한 여기에 적당한 피부투과촉진제를 첨가함으로써 약물의 피부투과도를 더욱 향상시킬 수 있었다. 본 실험에서는 친유성 기제로는 Labrafac®, 친수성 기제로는 PG를 선정하였고 이 두가지 기제를 7:3으로 혼합 사용시 가장 높은 피부투과도를 나타내었다. 피부투과촉진제중에서 지방산 미리스틴산이 가장 높은 피부투과도를 나타내었는데 대조군에 비해 피부투과도가 약 6배 증가하였다. 이는 체내에서 치료효과를 나타낼 수 있는 아포모르핀의 경피투여 제제를 설계할 수 있는 가능성을 보여준 것이다.

## 문 헌

- 1) S.T. Gancher, Pharmacokinetics of apomorphine in Parkinson's disease, *J. Neural. Transm.*, **45**, 137-144 (1995).
- 2) A. Campell, N.S. Kula, B. Jeppson and R.J. Baldessarini, Oral bioavailability of apomorphine in the rats with a portocaval venous anastomosis, *Eur. J. Pharmacol.*, **67**, 139-142 (1980).
- 3) T. Van Laar, E.N. Jansen, A.W. Essink and C. Neef, Intranasal apomorphine in parkinsonian on-off fluctuations, *Arch. Neurol.*, **49**, 482-484 (1992).
- 4) J.L. Montastruc, O. Rascol, J.M. Senard, V. Gualano, H. Bagheri, G. Houin, A. Lees and A. Rascol, Sublingual apomorphine in Parkinson's disease: a clinical and pharmacokinetic study, *Clin. Neuropharmacol.*, **14**, 432-437 (1991).
- 5) T. Van Laar, E.N. Jansen, A.W. Essink, W.J. Rutten and C. Neef, Rectal apomorphine: a new treatment modality in Parkinson's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **55**, 737-738 (1992).
- 6) R. Van der Geest, M. Danhof and H.E. Boddé, Iontophoretic delivery of apomorphine. I: *In vitro* optimization and validation, *Pharm. Res.*, **14**, 1798-1803 (1997).
- 7) R. Van der Geest, T. Van Laar, J.M. Gubbens-Stübbe, H.E. Bodde and M. Danhof, Iontophoretic delivery of apomorphine. II: An *in vivo* study in patients with Parkinson's disease, *Pharm. Res.*, **14**, 1804-1810 (1997).
- 8) E. Peira, P. Scolari and M.R. Gasco, Transdermal permeation of apomorphine through hairless mouse skin from microemulsions, *Int. J. Pharm.*, **226**, 47-51 (2001).
- 9) P. Mayorga, F. Puisieux and G. Couarraze, Formulation study of a transdermal delivery system of primaquine, *Int. J. Pharm.*, **132**, 71-79 (1996).
- 10) H.S. Gwak and I. K. Chun, Effect of vehicles and penetration enhancers on the *in vitro* percutaneous absorption of tenoxicam through hairless mouse skin, *Int. J. Pharm.*, **236**, 57-64 (2002).
- 11) B.J. Aungst, N.J. Rpgers and E. Shefter, Enhancement of naloxone penetration through human skin *in vitro* using fatty acids, fatty alcohols, surfactants, sulfoxide and amide, *Int. J. Pharm.*, **33**, 225-234 (1986).
- 12) E.R. Cooper, E.W. Merrit. and R.L. Smith, Effect of fatty acids and alcohols on the penetration of acyclovir across human skin *in vitro*, *J. Pharm. Sci.*, **74**, 688-689 (1985).
- 13) J. Yukawa, K. Sugibayashi and Y. Morimoto, Effect of various additives on the skin permeation of ketoprofen from the film forming transdermal formulation, *Yakuzaigaku*, **49**, 254-262 (1989).
- 14) N. Yata, Recent studies on the absorption promoter, *Pharm. Tech. Japan*, **6**, 13-27 (1989).
- 15) W.R. Pfister and D.S.T. Hseih, Permeation enhancers compatible with transdermal drug delivery systems, *Pharm. Technol.*, **14**, 132-140 (1990).
- 16) C.S. Leopold and B.C. Lippold, An attempt to clarify the mechanism of the penetration enhancing effects of lipophilic vehicles with differential scanning calorimetry(DSC), *Pharm. Res.*, **10**, S-245 (1993).
- 17) B.M. Elyan, M.B. Sidhom and F.M. Plakogiannis, Evaluation of the effect of different fatty acids on the percutaneous absorption of metaproterenol sulfate, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 101-105 (1996).
- 18) D. Friend, P. Catz, J. Heller, J. Reid and R. Baker, Transdermal delivery of levonorgestrel: I. Alkanols as permeation enhancers *in vitro*, *J. Control. Release*, **7**, 243-250 (1988).
- 19) D. Kobayashi, T. Matsuzawa, K. Sugibayashi, Y. Morimoto, M. Kobayashi and M. Kimura, Feasibility of use of several cardiovascular agents in transdermal therapeutic systems with l-menthol-ethanol system on hairless rat and human skin, *Biol. Pharm. Bull.*, **16**, 254-258 (1993).
- 20) H. Okabe, K. Takayama and T. Nagai, Percutaneous absorption of ketoprofen from acrylic gel patches containing d-limonene and ethanol as absorption enhancers, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1906-1910 (1992).
- 21) 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).
- 22) H. Sezaki, H. Okamoto and M. Hashida, Structure-activity relationship of 1-alkyl- or 1-alkenylazacycloalkanone derivatives as percutaneous penetration enhancers, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 418-424 (1988).