

테녹시캄의 피부 흡수율을 증진시키기 위한 에탄올아민염의 제조

곽병태 · 전명관 · 최후균[†]

조선대학교 약학대학

(2006년 5월 11일 접수 · 2006년 6월 8일 승인)

Preparation of Tenoxicam Salt with Ethanolamine to Enhance the Percutaneous Absorption

Byung-Tae Gwak, Myung-Kwan Chun and Hoo-Kyun Choi[†]

College of Pharmacy, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

(Received May 11, 2006 · Accepted June 8, 2006)

ABSTRACT – The aim of this work was to prepare tenoxicam-ethanolamine salt with improved physicochemical properties for transdermal application. Tenoxicam-ethanolamine salt was prepared in methylene chloride and its physicochemical properties were investigated by DSC and FT-IR. The broad peak of tenoxicam around 3600-3200 cm^{-1} was shifted to lower wavenumber and more broadened. The characteristic endothermic melting peak of tenoxicam appeared at 223°C. The melting peak of tenoxicam-ethanolamine salt was shifted to 159°C. In contrast to relatively small difference in the partition coefficients of tenoxicam and the tenoxicam-ethanolamine salt, large difference in aqueous solubility was observed. Crovol[®] PK40 (PEG-12 palm kernel glycerides) provided the highest skin flux for both compounds. The order of the enhancing effect of the various vehicles tested was similar for tenoxicam and tenoxicam-ethanolamine salt, which indicated that their enhancing mechanism for tenoxicam and tenoxicam-ethanolamine salt is similar. Tenoxicam-ethanolamine salt had a higher skin flux than tenoxicam by 1.2- to 31.7-fold, depending on the vehicles used. It is suggested that the vehicles with medium HLB value, 1 double bond, and lower ethylene oxide chain length have a better ability to modify the permeability of the stratum corneum and to promote the effective penetration of tenoxicam and tenoxicam-ethanolamine salt.

Key words – Tenoxicam, Ethanolamine, Salt, Percutaneous, Enhancer, Solubility

테녹시캄은 항염증 치료제로서 류마티스와 염증 반응에 사용되어 왔다.¹⁾ 테녹시캄은 경구 투여 후 거의 모두 흡수되지만,¹⁾ 테녹시캄의 경구 투여는 위장관에서 부작용을 일으킨다고 알려져 있다.²⁾ 따라서 경구 투여가 아닌 다른 투여 경로로 약물 전달을 하는 것이 바람직하다고 할 수 있다. 대체 투여 경로중에서, 피부를 통한 약물의 전달은 위장관에서 발생할 수 있는 문제 뿐만 아니라 간초회통과로 인한 약물의 대사를 피할 수 있고, 약물의 혈중 농도를 일정하게 유지할 수 있기 때문에 매력적인 투여 경로로 이용되고 있다.²⁾ 하지만 피부의 최외각에 위치한 각질층은 약물이 피부를 투과하는데 있어서 장벽으로서 작용하기 때문에, 이로 인해서 경피를 통해 전달된 약물이 유효혈중농도에 도달하기가 쉽지 않다. 특히, 테녹시캄의 경우 피부를 거의 투과하지 못한다고 보고되어 있다.³⁾

이러한 문제를 극복하고 생체막을 통해 이온성 분자들을

전달하는 방법중 하나는 이온쌍을 형성하거나 분자량이 큰 양이온이나 음이온과 복합체를 형성하는 것이다.⁴⁾ 많은 연구자들은 이온쌍 형성에 의한 약물의 투과촉진효과가 지용성이 증가되기 때문이라고 보고하고 있다.^{4,6)} 이 방법의 장점은 이온성 약물들이 소수성 막을 좀더 효과적으로 투과하도록 유도할 뿐만 아니라 이온성 약물들의 분자 구조 변화나 피부 장벽의 변형 또는 특별한 장치를 이용하지 않고도 이들 약물의 투과도를 향상시킬 수 있다는 점이다.⁷⁾

테녹시캄은 엔올산 화합물로서⁸⁾ 그 구조는 Figure 1에서 보는 바와 같이 피록시캄과 거의 비슷하다. Cheong과 Choi는 zwitterion인 피록시캄이 에탄올아민과 염을 형성함으로써 피부 투과가 향상되었다고 보고한 바 있다.⁴⁾ 이에 본 연구에서는 경피를 통한 테녹시캄의 투과도를 향상시키기 위해, 테녹시캄과 에탄올아민 사이에 염을 제조하였다. 또한 열분석과 적외선 분광분석을 통해 테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 물리화학적 성질을 비교하였으며 다양한 용매에서의 테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 피부 투과도를 비교하였다.

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 062)230-6367, E-mail : hgchoi@chosun.ac.kr

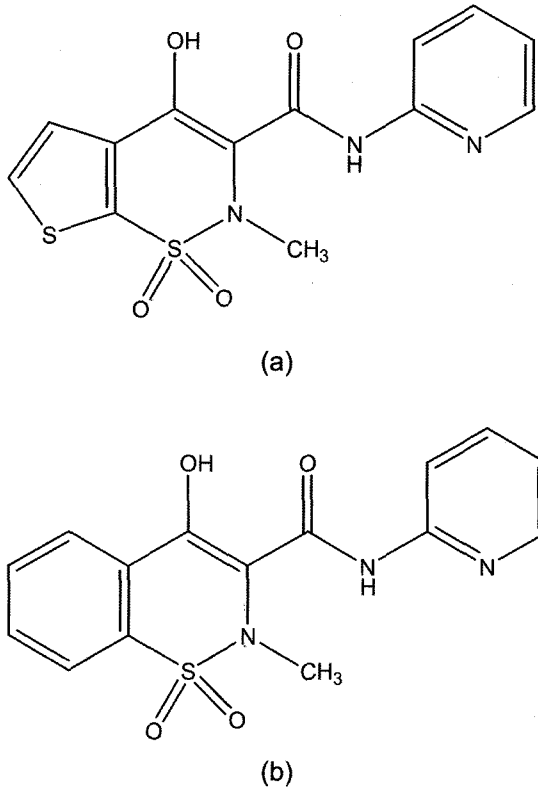


Figure 1—The structures of tenoxicam (a) and piroxicam (b).

실험 방법

재료 및 시약

테녹시캄은 제일약품(Seoul, Korea)에서 제공 받았다. 에탄올아민은 Sigma Chemical(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. PEG-8 glyceryl caprylate/caprates(Labrasol[®])과 PEG-8 glyceryl linoleate(Labrafil[®] 2609), polyglyceryl-3 oleate(Plurol oleique[®] CC497) 그리고 propylene glycol caprylate/caprates(Labrafac[®] PG)은 Gatteposse Korea(Seoul, Korea)에서 제공 받았다. PEG-12 palm kernel glycerides(Crovol[®] PK40), PEG-20 almond glycerides(Crovol[®] A40), PEG-60 almond glycerides(Crovol[®] A70) 그리고 PEG-20 evening primrose glycerides(Crovol[®] EP40)은 Croda(Parsippany, NJ, USA)로부터 제공 받았다. PEG sorbitan monooleate(Tween[®] 80), Sorbitan monooleate(Span[®] 80), 그리고 n-octanol은 Junsei Chemical Co.(Tokyo, Japan)로부터 구입하였다. PEG sorbitan monolaurate(Tween[®] 20)은 Yakuri Pure Chemicals Co.(Osaka, Japan)로부터 구입하였다.

테녹시캄 에탄올아민염의 제조

테녹시캄을 methylene chloride에 분산시킨 후 같은 당량의

에탄올아민을 첨가하였다. 침전된 염을 여과하고 n-hexane으로 수 차례 세척한 후, 얻어진 연한 노란색의 고체 상태의 침전물을 진공상태에서 3시간 동안 건조시켜 테녹시캄 에탄올아민염을 제조하였다.

열분석

제조된 시료는 시차열분석기(Pyris 6 DSC, Perkin Elmer, Boston, MA, USA)를 사용하여 분석 하였으며, 이때 승온속도는 10°C/min으로 하였다.

FT-IR 분광 분석

테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 FT-IR 스펙트럼은 FT-IR spectrophotometer(LX30-7012, Perkin Elmer, IL, USA)을 이용하여 분석하였다. 분석을 위한 시편은 KBr과 혼합하여 pellet을 제조하여 사용하였다.

HPLC 분석법

테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 피부 투과량을 측정하기 위해 자외선검출기(SPD-10A), pump(LC-10AD), automatic injector(SIL-10A)로 구성된 HPLC 시스템(Shimadzu Scientific Instruments, Tokyo, Japan)을 사용하였다. 이때 분석파장은 374 nm이었으며, 역상 칼럼(Gemini 5 µm C18, 4.6×150 mm, Phenomenex, CA, USA)을 사용하였다. 칼럼 온도는 thin foil temperature controller(CH 1445, SYSTEC, MN, USA)을 사용하여 30°C를 유지하였다. 이동상은 methanol/38 mM phosphoric acid 수용액(55:45) 혼합 용매를 사용하였으며 이동상의 이동속도는 1 ml/min으로 하였다.

용해도와 분배계수 측정

테녹시캄 또는 테녹시캄 에탄올아민염의 용해도는 과량의 약물을 각기 다른 용매에 넣고 밀봉하여 테프론으로 코팅된 자석막대로 평형에 도달할 때까지 실온에서 교반하였다. 사용한 용매는 Table I과 Table II에 나타내었다. 포화된 용액은 0.45 µm Millipore filter(Millipore, Bedford, MA, USA)을 이용하여 여과한 후, 여액을 취하여 각 용매마다 적절한 희석을 통하여 HPLC로 약물의 용해도를 측정하였다.

테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 분배계수는 n-octanol과 물을 사용하여 측정하였다. 테녹시캄(500 µg) 또는 테녹시캄 에탄올아민염(10 mg)을 각각 n-octanol이 포화된 물 10 ml에 용해시킨 후, 10 ml의 n-octanol을 첨가하여 실온에서 2 일 동안 혼합한 후, 원심분리하여 물상과 유기상에서의 약물의 농도를 HPLC를 이용하여 측정하였다.

In Vitro 경피 흡수 시스템

약물의 피부투과도를 측정하기 위해서, 다채널 연동펌프 (IPC-24, Ismatec, Switzerland), 분획 수집기(Retriever IV, ISCO, NE), 순환식 수조(Jeio-Tech, Korea), 그리고 flow-through diffusion cell로 구성된 flow-through 확산 장치를 사용하였다. Flow-through diffusion cell은 연동펌프를 통해 receiver cell을 거쳐 분획 수집기쪽으로 receiver cell media를 연속적으로 전달할 수 있도록 고안되었다. Receiver cell의 온도는 receiver cell의 바깥쪽 jacket을 통해 일정온도의 물을 순환시켜 37°C를 유지하였다. Receiver cell의 입구쪽의 표면적은 2 cm²였고, 셀 부피는 5.5 ml이었다. 무모 마우스 피부의 준비과정, 투과도 측정 과정 그리고 데이터 분석법은 이전 연구에 기술된 것과 같은 방법을 사용하였다.⁹⁾ 각각의 시험할 용매의 과포화 용액을 무모 마우스의 피부에 도포하였으며 투과된 양을 측정하기 위해 36시간동안 4시간 간격으로 시료를 채취하여 HPLC를 이용하여 투과된 약물의 농도를 측정하였다.

결과 및 고찰

테녹시캄 에탄올아민염의 물리화학적 특성

테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 FT-IR 스펙트럼을 Figure 2에 나타내었다. 테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 가장 분명한 차이는 O-H와 N-H stretching 영역에서 나타났다. 피록시캄의 경우, O-H와 N-H의 특성 peak이 3400-3200 cm⁻¹ 영역에서 sharp하게 나타난 반면,⁴⁾ 테녹시캄은 어떠한 좁은 피크도 보이지 않았다.¹⁰⁾ 비록 3100 cm⁻¹ 부근에서 나타나는 피크가 있지만 이것은 방향족 C-H vibration에

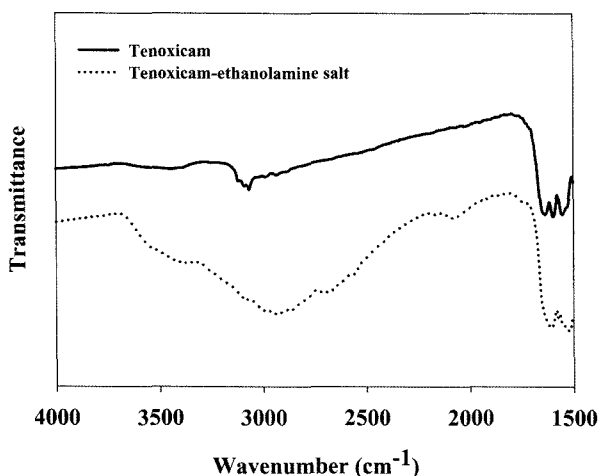


Figure 2-FT-IR spectra of tenoxicam and tenoxicam-ethanolamine salt.

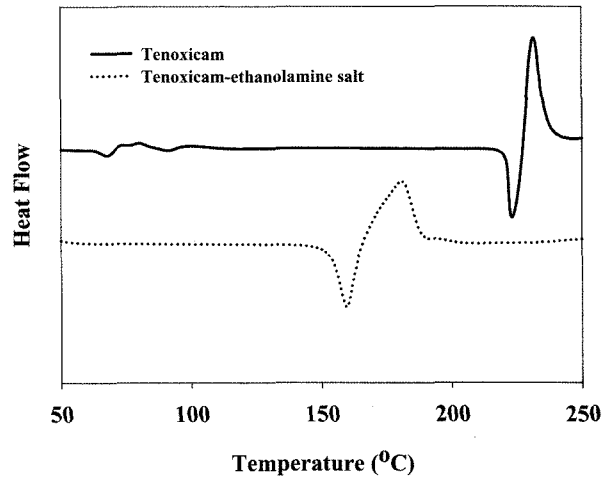


Figure 3-DSC thermograms of tenoxicam and tenoxicam-ethanolamine salt.

의한 것이라고 알려져 있다.¹⁰⁾ 따라서 테녹시캄의 O-H와 N-H 특성 피크는 테녹시캄 분자들 사이에 존재하는 interaction으로 인해 3600-3200 cm⁻¹ 부근에서 넓게 나타나는 것으로 생각된다. 테녹시캄 에탄올아민염의 경우 특성 band가 낮은 주파수대로 이동하면서 더욱 넓어진 것을 볼 수 있었는데, 이것은 테녹시캄과 에탄올아민 사이에 염이 형성됨으로 인해 이들 분자간에 강한 interaction이 일어났음을 의미한다. 이 결과는 Cheong과 Choi⁴⁾가 보고한 피록시캄 에탄올아민염의 결과와 잘 일치한다. 이는 테녹시캄의 산소 원자에 존재하는 음전하와 에탄올아민의 질소 원자에 존재하는 양전하가 정전기적인 상호작용을 하는 것으로 생각된다.

Figure 3에 나타낸 것과 같이 테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 녹는점을 시차열분석기로 측정하였다. 테녹시캄 에탄올아민염의 녹는점은 159°C에서 나타난 반면, 테녹시캄의 녹는점은 223°C에서 나타났다. 테녹시캄 에탄올아민염의 녹는점은 에탄올아민과의 염형성에 의해 결정 격자 에너지가 감소하였기 때문에 낮아진 것으로 보인다.¹¹⁾

테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 n-octanol/물에서의 분배계수와 이들 용매에서의 용해도를 Table I에 요약하였다. 테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 분배계수가 작은 차이를 보이는 것과는 대조적으로, 물에 대한 용해도는 이들 사이에 상당한 차이를 보였다. 만약에 사용된 counter 이온이 pH를 현저하게 변화시킬 수 있다면, 이온화할 수 있는 능력을 가진 모체 화합물의 경우 변화된 pH로 인해서 이온화 정도가 달라지기 때문에 수용액상에서의 모체 화합물의 용해도가 변할 수 있다. 분배계수를 측정할 때 수용액상에서의 테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 pH 값들은 각각 4.25와 6.26이었다. 즉, 해리된 에탄올아민이 용액의 pH를 높임으로

Table I—Apparent Partition Coefficient and Solubility of Tenoxicam or Tenoxicam-ethanolamine Salt

	APC	Solubility (mg/ml) ^a	Solubility (mg/ml) ^b
Tenoxicam	0.60 ± 0.04	0.11 ± 0.00	0.21 ± 0.02
Tenoxicam-ethanolamine salt	0.11 ± 0.01	124.72 ± 4.03	1.33 ± 0.10

APC: apparent partition coefficient (n-octanol/water).

^aSolubility: solubility in water.

^bSolubility: solubility in n-octanol.

Each value represents the mean ± standard deviation (n=3).

Table II—Comparison of the Solubility of Tenoxicam and Tenoxicam-ethanolamine Salt in Various Vehicles (Measured as the Amount of Tenoxicam Dissolved)

Enhancer	Solubility (mg/ml)	
	Tenoxicam	Tenoxicam-ethanolamine salt
Labrafac [®] PG	0.40 ± 0.03	0.62 ± 0.05
Labrafil [®] 2609	0.90 ± 0.06	78.88 ± 0.98
Crovol [®] A40	1.63 ± 0.04	50.71 ± 0.39
Crovol [®] A70	6.95 ± 0.17	141.41 ± 2.43
Crovol [®] PK40	1.97 ± 0.12	79.24 ± 2.17
Crovol [®] EP40	2.60 ± 0.02	32.14 ± 1.52
Labrasol [®]	3.54 ± 0.11	147.79 ± 3.44
Tween [®] 20	6.09 ± 0.06	175.49 ± 7.12
Tween [®] 80	4.90 ± 0.07	176.77 ± 11.58
Span [®] 80	1.00 ± 0.06	11.51 ± 1.07
Plurol oleique [®] cc497	0.57 ± 0.03	17.22 ± 1.51

Table III—Effect of Various Vehicles on the Permeation of Tenoxicam and Tenoxicam-ethanolamine Salt

Enhancer	Flux (μg/cm ² /h)	
	Tenoxicam	Tenoxicam-ethanolamine salt
Labrafac [®] PG	0.42 ± 0.05	1.45 ± 0.51
Labrafil [®] 2609	1.71 ± 0.68	31.72 ± 4.96
Crovol [®] A40	0.72 ± 0.15	18.62 ± 3.70
Crovol [®] A70	0.03 ± 0.00	0.95 ± 0.13
Crovol [®] PK40	3.76 ± 0.43	98.60 ± 46.75
Crovol [®] EP40	0.34 ± 0.04	0.42 ± 0.03
Labrasol [®]	0.07 ± 0.03	0.33 ± 0.11
Tween [®] 20	0.07 ± 0.09	0.72 ± 0.02
Tween [®] 80	0.16 ± 0.07	1.07 ± 0.18
Span [®] 80	1.71 ± 0.91	6.54 ± 2.71
Plurol oleique [®] cc497	1.25 ± 0.16	7.52 ± 1.98

인해 해리된 테녹시캄의 용해도가 현저하게 증가한 것으로 생각된다. 반면, n-octanol에서는 수용액상에서 나타났던 pH 효과가 나타나지 않기 때문에 테녹시캄 에탄올아민염의 용해도는 테녹시캄의 용해도에 비해 현저한 증가는 보이지 않았다. 이러한 현상은 테녹시캄 에탄올아민염의 분배계수가 테녹시캄에 비해 감소하는 결과를 유도한 것으로 보인다.

Table II에 다양한 용매들에 대한 테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 용해도를 나타내었다. Zwitterion 화합물의 염형성은 상당히 zwitterionic dipole을 감소시켜 주기 때문에 일반적으로 낮은 결정 격자 에너지를 가지게 되고, 이러한 결과는 극성과 비극성 용매 모두에서 모체가 되는 zwitterion 화합물보다 더 높은 용해도를 가지게 된다.¹¹⁾ 시험한 모든 용매에서 테녹시캄 에탄올아민염은 테녹시캄보다 더 높은 용해도를 보였다. 이러한 결과는 염의 형성으로 인하여 테녹시캄의 용해도가 수용성 및 지용성 용매 모두에서 전반적으로 상승되었음을 보여주고 있다.

투과촉진제의 영향

일반적으로, 피부를 통한 약물 전달 시스템에서는 약물의

흡수 속도를 증가시키거나 약물의 용해도를 증진시키기 위해서 적절한 투과촉진제의 사용이 필수적이라고 할 수 있다. 따라서 다양한 투과촉진제들의 피부투과 촉진 효과를 비교하기 위해 테녹시캄 또는 테녹시캄 에탄올아민염의 과포화 용액으로부터 무모 마우스의 피부를 통한 투과도를 측정하였다. 비이온성 계면활성제들과 지방산 에스테르들은 각질층의 유동성을 향상시켜 각질층으로의 약물의 분배를 증진시킨다고 알려져 있다.^{12,13)} 36시간 동안 무모 마우스 피부를 통한 테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염의 평균 플럭스를 Table III에 나타냈으며 Table IV에 사용된 투과촉진제들의 물리화학적 성질을 나타내었다. Crovol[®] PK40(PEG-12 palm kernel glycerides)은 테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염 양쪽에서 가장 높은 투과도를 보였다. 다양한 투과촉진제들의 투과 촉진효과를 순서대로 나열하였을 때 대부분의 경우 테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염이 비슷한 순서를 나타내었는데 이러한 사실은 테녹시캄과 테녹시캄 에탄올아민염에 대해서 투과촉진제들이 피부 투과를 증진시키는 기전이 비슷하다는 것을 말해준다. 사용된 투과촉진제에 따라서 테녹시캄 에탄올아민 염은 테녹시캄보다 적게는 1.2배에서 많게는 31.7배 더 높은 플럭스를 보였다. 또한 테녹시캄 에탄올아민

Table IV—Physicochemical Information of the Vehicles Used in This Study

Vehicle	Hydrophobic portion	EO ^a chain length	Number of double bond	HLB ^b
Crovol [®] PK40	Palmitate (C ₁₆) Stearate (C ₁₈) Linoleate (C ₁₈)	12	1 (cis)	10
Crovol [®] EP40	Linoleate (C ₁₈) γ-Linolenic acid (C ₁₈)	20	2 (cis), 3	10
Crovol [®] A40	Oleate (C ₁₈)	20	1 (cis)	10
Crovol [®] A70	Oleate (C ₁₈)	60	1 (cis)	15
Labrafil [®] 2609	Linoleate (C ₁₈)	8	2 (cis)	6
Labrasol [®]	Caprylate (C ₈) Caprate (C ₁₀)	8	saturated	14
Span [®] 80	Oleate (C ₁₈)	—	1 (cis)	4.3
Tween [®] 80	Oleate (C ₁₈)	20	1 (cis)	15
Tween [®] 20	Laurate (C ₁₁)	20	1 (cis)	16.7
Plurol oleique [®] cc497	Oleate (C ₁₈)	—	1 (cis)	6
Labrafac PG	Caprylate (C ₈) Caprate (C ₁₀)	—	—	2

^aethylene oxide

^bhydrophile-lipophile balance

염의 각 투과촉진제에서의 용해도와 투과 증진 효과는 상관성이 없었다.

단일 인자로 vehicle의 피부 투과 증진 능력을 평가하기는 어렵지만, 각 vehicle의 HLB(hydrophile-lipophile balance) 값은 피부 투과 증진 효과를 평가하는 주요한 인자중의 하나로 여겨지고 있다.¹⁴⁾ 피부 투과도 실험 결과, Crovol[®] PK40 (HLB 10), Labrafil[®] 2609(HLB 6), Span[®] 80(HLB 4.3)이 상대적으로 친수성이 강한 vehicle인 Labrasol[®](HLB 14)과 Tween[®] 80(HLB 15) 보다 높은 피부투과도를 나타내었다. 하지만, HLB 값이 가장 낮은 Labrafac[®] PG(HLB 2)의 경우 중간 정도의 HLB 값을 갖는 vehicle들 즉, Crovol[®] PK40 (HLB 10), Labrafil[®] 2609(HLB 6), 그리고 Span[®] 80(HLB 4.3)에 비해 더 낮게 측정되었다. 따라서 태녹시캄과 태녹시캄 에탄올아민염의 피부투과 증진 효과에 대한 alkyl chain과 PEG alkyl esters에 존재하는 polar group의 영향을 좀 더 살펴보았다. 이들의 영향을 알아보기 위해, 같은 HLB값을 갖는 투과촉진제인 Crovol[®] PK40, Crovol[®] A40, Crovol[®] EP40 그룹을 비교한 결과, 피부 투과 증진 능력은 ethylene oxide(EO) 사슬 길이가 짧을수록 그리고 이중결합의 수가 적을수록 증가하는 경향을 보였다. 또한 같은 EO 사슬 길이를 갖고 있는 vehicle인 Labrafil[®] 2609와 Labrasol[®]을 비교하였을 때, 피부 투과 증진 능력은 HLB 값이 낮고 이중결합이 존재할 때 보다 좋은 투과도를 나타내었다. 같은 수의 이중결합을 가진 vehicle인 Span[®] 80과 Tween[®] 80 또는

Labrafac[®] PG와 Labrasol[®]을 각각 비교하였을 때, 피부투과 증진 능력은 EO 사슬 길이가 짧아짐에 따라 그리고 HLB 값이 낮아짐에 따라 증가하였다. 그리고 같은 수의 이중결합과 EO 사슬 길이를 갖는 vehicle인 Tween[®] 80과 Tween[®] 20을 비교하였을 때, 피부 투과 증진 능력은 HLB 값이 낮을수록 증가하였다. 이러한 결과들을 종합하여 볼 때, 중간 정도의 HLB 값과 1개의 이중결합, 낮은 EO 사슬 길이를 갖는 투과촉진제들이 각질층의 투과성을 효율적으로 변화시켜 태녹시캄과 태녹시캄 에탄올아민염에 대해서 상대적으로 높은 투과도를 갖는 것으로 생각된다.

결론

태녹시캄의 낮은 피부 투과도를 향상시키기 위하여 태녹시캄 에탄올아민염을 제조하였다. 태녹시캄 에탄올아민염은 태녹시캄보다 적게는 1.2배에서 많게는 31.7배 더 높은 투과도를 보였다. 태녹시캄 에탄올아민염의 활용으로 보다 우수한 경피흡수제제를 개발할 수 있을 것으로 판단된다.

감사의 글

이 논문은 2004년도 조선대학교 연구보조비 지원에 의하여 연구되었음.

참고문헌

- 1) P.A. Insel, Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout: In *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 9th Edition J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon and A.G. Gilman (eds.), McGraw-Hill, New York, USA, pp. 617-657 (1996).
- 2) 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).
- 3) J.A. Cordero, L. Alarcon, E. Escribano, R. Obach and J. Domenech, A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 503-508 (1997).
- 4) H.-A. Cheong and H.-K. Choi, Enhanced percutaneous absorption of piroxicam via salt formation with ethanalamines, *Pharm. Res.*, **19**, 1375-1380 (2002).
- 5) S.A. Megwa, S.E. Cross, M.W. Whitehouse, H.A.E. Benson and M.S. Roberts, Effect of ion pairing with alkylamines on the *in-vitro* dermal penetration and local tissue disposition of salicylates, *J. Pharm. Pharmacol.*, **52**, 929-940 (2000).
- 6) C. Valenta, U. Siman, M. Kratzel and J. Hadgraft, The dermal delivery of lignocaine: Influence of ion pairing, *Int. J. Pharm.*, **197**, 77-85 (2000).
- 7) T. Hatanaka, T. Kamon, S. Morigaki, K. Katayama and T. Koizumi, Ion pair skin transport of a zwitterionic drug, cephalexin, *J. Control. Release*, **66**, 63-71 (2000).
- 8) G. Engelhardt, R. Bögel, C. Schnitzler and R. Utmann, Meloxicam: Influence on arachidonic acid metabolism, *Biochem. Pharmacol.*, **51**, 29-38 (1996).
- 9) Y.-J. Cho and H.-K. Choi, Enhancement of percutaneous absorption of ketoprofen: Effect of vehicles and adhesive matrix, *Int. J. Pharm.*, **169**, 95-104 (1998).
- 10) S. Defazio and R. Cini, Synthesis, X-ray structural characterization and solution studies of metal complexes containing the anti-inflammatory drugs meloxicam and tenoxicam, *Polyhedron*, **22**, 1355-1366 (2003).
- 11) G.C. Mazzenga and B. Berner, The transdermal delivery of zwitterionic drugs II: The solubility of zwitterions salts, *J. Control. Release*, **16**, 77-88 (1991).
- 12) K. Takayashi, H. Sakano, M. Yoshida, N. Numata and N. Mizuno, Characterization of the influence of polyol fatty acid esters on the permeation of diclofenac through rat skin, *J. Control. Release*, **73**, 351-358 (2001).
- 13) M. Endo, T. Yamamoto and T. Ijuin, Effect of nonionic surfactants on the percutaneous absorption of tenoxicam, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 865-867 (1996).
- 14) E.-S. Park, S.-Y. Chang, M. Hahn and S.-C. Chi, Enhancing effect of polyoxyethylene alkyl ethers on the skin permeation of ibuprofen, *Int. J. Pharm.*, **209**, 109-119 (2000).