

항우울제인 Paroxetine의 피부 투과 특성 연구

정덕채[†] · 황성규* · 오세영

[†]인천대학교 자연과학대학 화학과

*서울과학기술대학교 정밀화학과

(2011년 4월 13일 접수 ; 2011년 6월 29일 채택)

Percutaneous Absorption Characteristics of Antidepressant Paroxetine

Duck-Chae Jung[†] · Sung-Kwy Hwang* · Se-Young Oh

[†]Department of Chemistry, University of Incheon, Incheon, 402-749, Korea

*Department of Fine Chemistry, Seoul National University of Science and Technology, Seoul,
139-743, Korea

(Received April 13, 2011 ; Accepted June 29, 2011)

Abstract : Transdermal drug delivery(TDS) offers many important advantages. For instance, it is easy and painless, it protects the active compound from gastric enzymes, and it avoids the hepatic first-pass effect. Also, it is simple to terminate the therapy if any adverse or undesired effect occurs. But skin is a natural barrier, and only a few drugs can penetrate the skin easily and in sufficient quantities to be effective. Therefore, in recent years, numerous studies have been conducted in the area of penetration enhancement. The most commonly used transdermal system is the skin patch using various types of technologies. Compared with other method of dosage, it is possible to use for a long term. It is also possible to stop the drug dosage are stopped if the drug dosage lead to side effect. Polysaccharide, such as xanthan gum and algin were selected as base materials of TDS. Also, these polymers were characterized in terms of enhancers and drug contents. Among these polysaccharide, the permeation rate of Paroxetine such as lipophilic drug was the fastest in xanthan gum matrix *in vitro*. We used glycerin, PEG400 and PEG800 as enhancers. Since dermis has more water content(hydration) than the stratum corneum, skin permeation rate at steady state was highly influenced when PEG400 was more effective for lipophilic drug. Proper selection of the polymeric materials which resemble and enhance properties of the delivering drug was found to be important in controlling the skin permeation rate.

Keywords : Antidepressant, Paroxetine, percutaneous absorption, penetration enhancement

[†]주저자 (E-mail : dcjung@incheon.ac.kr)

1. 서 론

피부 약물 전달은 많은 중요한 장점을 제공한다. 예를 들어, 위장장애, 간 장애 등이 거의 없으며 약물이 일정한 속도로 체내에 전달되므로 약효를 오랫동안 유지시킬 수 있으며[1, 2], 고통, 위장 효소의 활성 화합물 보호, 그리고 간장 초회 통과 효과를 방지한다. 또한, 어떠한 부작용이나 원치 않는 효과가 발생하는 경우 치료의 종료는 간단하다. 약물의 약리효과는 생체 내 작용부위에 도달한 약물에 의해 약효가 발휘되고 다른 부위로 가는 약물은 주로 부작용의 원인이 된다. 하지만 피부는 자연적인 장벽이며, 투약 효과가 나타나려면 쉽게 충분한 수량의 피부에 침투해야 한다. 그러므로 최근 몇 년 동안 수많은 연구 침투 강화 분야에서 실시되었다[3-8].

최근 약물방출 조절 시스템(Drug Delivery System, DDS) 응용법 중에서 가장 각광 받는 분야가 피부를 통해 약물을 투여하는 피부 흡수방식(Transdermal Delivery System, TDS)으로 약물이 피부를 투과하여 약효가 지속적으로 발휘되도록 약물의 방출속도와 피부투과 속도를 조절하는 일종의 약물전달시스템이다. 그러나 다량의 투여가 필요한 약물, 제제가 피부에 자극이 있는 경우, 약물이 피부 내에서 대사 되는 경우 및 인슐린과 같은 분자량이 커서 피부 침투가 불가능한 경우에는 피부흡수제로서 이용이 불가능하다는 단점도 있다. 경피흡수제는 피부에 직접 적용시키기 때문에 피부에 적용되었을 때 피부자극 및 홍반 유무 등의 부작용을 일으키지 않는 재료를 선택하는 것이 중요하다.

항우울증제와 같은 약물을 치료제로 사용할 경우 장시간 사용해야 하기 때문에 복약 순응도가 높은 제제를 개발할 필요가 있으며, 또한 이들 약물이 유효 혈중 농도를 유지시켜 주고 부작용을 최소화 할 수 있는 제제로 개발해야 한다. 피부투과제제는 이러한 요구를 충족시킬 수 있는 장점을 갖고 있기 때문에 항우울증제제의 제형에 적합한 특성을 지니고 있다. 우울증의 원인은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나, 우리 몸의 아민계 신경전달 물질을 고갈시킴으로 인한 것으로 생각하고 있다. 우울증 환자의 대부분은 침울함과, 무관심, 무기력 등의 증상을 보인다. 수면 장애나 식욕부진 등의 증상도 나타난다[9-11].

항우울증제는 그 기전과 조건에 따라 몇 가지로 분류할 수 있다. 첫째가 대표적인 항우울증제가 삼환계 항우울증제(Tricyclic antidepressants, TCAs)이다. 둘째는 MAO 억제제(Monoamine oxidase inhibitors, MAOIs)이며, 최근에 개발된 선택적인 세로토닌 재흡수 차단제(Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)가 세번째이고, 제 2세대 항우울증제라 불리는 것들 등의 4가지로 분류 할 수 있다. 이들의 작용은 절전 신경섬유로 아민계 신경전달 물질의 재흡수를 차단함으로써 시냅스의 농도를 증가시킴으로써 항우울 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 한 가지 특이한 사실은 항우울 효과는 투여한지 10일 후에 나타난다는 것이다. 세로토닌 재흡수억제제에는 플록세틴(floxetine), 파록세틴(paroxetine), 세트롤린 등이 있다. 그 작용기전은 선택적으로 세로토닌이 신경말단으로 재도입하는 것을 차단하는 것이다. 삼환계 항우울제와 그 작용은 비슷하지만 세로토닌이 신경말단으로 다시 도입하여 불활성화하는 것을 선택적으로 차단하기 때문에 뇌에서 세로토닌의 작용이 강화된다. 또한 항콜린성 작용 등의 자율신경계 및 심혈관계 작용이 거의 나타나지 않는다. 그러나 그 부작용으로는 오심, 두통, 현기증, 불면증, 구강건조, 성기능 장애, 불안증 등과 진정작용, 항콜린 작용, 심혈관계 작용 등이 있다. 또한 체중증가나 체중감소 가능성도 있다.

항우울제 복용 초기 단계의 가장 문제로 지적됐던 부작용인 오심 및 위장장애를 최소화하고 피부투과 효과를 보기 위하여 본 연구에서는 항우울제를 연고형태의 피부투과제제로 조합하여 이에 대한 특성에 대하여 연구하였다.

2. 실험

2.1 실험 재료 및 분석 기기

피부 흡수 실험에 사용된 천연다당류 matrix로서 xanthan gum과 algin은 Sigma사의 시약을 사용하였으며 항우울증제로서 파록세틴(paroxetine, Fig. 1)은 Sigma사제 특급시약을 사용하였으며 투과촉진제로 사용된 glycerin, PEG 400, PEG 800(polyethylene glycol, n: 400, 800)은 Aldrich사제 특급시약을 사용하였다. 피부흡수제를 제조하는데 사용한 용매로서는

Millipore사의 Milli-Q water filter system을 사용하여 처리한 초순수를 자외선으로 24시간 멸균 처리하여 사용하였다. *In vitro* 실험에서의 대체 혈장용액은 Sigma사의 phosphate buffered saline(이하 PBS)을 이용하여 pH 7.4로 제조하였으며 실험에 사용한 기타 용매는 국산용매를 재증류하여 사용하였다. 실험동물은 (주)중앙실험동물에서 4주령 된 체중 100~150 g의 특정 병원체 부재(Specific Pathogen Free, SPF) 슛컷 SD(Sprague - Dawley)계 랫트를 분양 받아서 일주일간 적응 순화시킨 후 건강한 동물을 선택하여 *In vitro*에서의 실험을 위해 막으로 사용할 랫드의 피부를 적출하였다. 랫드는 포르말린을 사용하여 마취하였고, 털을 제모하고 에탄올로 소독한 후 멸균된 수술용 칼로 표피를 가로, 세로 각각 5.0cm의 크기로 피부를 적출하여 피하지방과 혈관 등을 상하지 않게 제거하였으며 이때 피하지방과 혈관 등을 상하지 않게 주의하였다[12]. 적출한 피부를 실험장치 중앙에 고정시킨 후 실험을 진행하였다. 실험을 위해 제작된 Fig. 2의 Franz 수평막 셀 drive console을 사용하여 투과실험을 진행하였다.

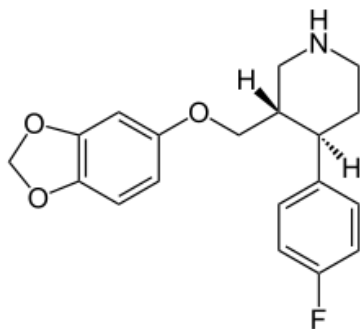


Fig. 1. Structure of paroxetine



Fig. 2. Transdermal Absorption Apparatus of Drug Release *In Vitro*.

2.2. 실험 방법

2.2.1. 항우울증 피부투과제의 제조

항우울증 피부투과제의 제조법으로 일정 양의 용매에 선택된 천연다당류, 약물인 파록세틴과 투과촉진제의 양을 일정하게 취하여 각각 용해시켰다. 수용액 상에서 점성을 지니므로 교반기를 사용하여 일정시간 동안 균일하게 분산 용해되도록 하였다. 이때 기포가 발생하면 일시적으로 초음파반응을 실시하여 기포생성을 방지하였다. 제조한 항우울증 피부투과제의 조건을 Table 1에 나타내었다.

2.2.2. *In vitro*에서의 피부 투과

동일 조건으로 제조된 항우울증 피부 투과제를 *In vitro*에서의 50ml의 부피를 가지며 적출한 랫드의 피부가 고정된 투과 셀 상층에 제조한 겔 형태의 항우울증 피부 투과제 연고 matrix를 넣고 37±0.5°C로 유지된 항온조에서 실험하였으며 교반기를 사용하여 막 주위의 농

Table 1. Composition of Transdermal Formulation (unit : mg)

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Xanthan gum	270	-	240	-	240	240	240	240	240
Algin	-	270	-	240					
paroxetine	30	30	60	60	60	60	60	60	60
Glycerin	-	-	-	-	40	-	80	-	-
PEG 400	-	-	-	-	-	40	-	80	-
PEG 800	-	-	-	-	-	-	-	-	80
Water	1000	1000	1000	1000	960	960	920	920	920

도분극이나 boundary resistance를 제거하였다 [13]. 투과가 진행되는 동안 투과정도는 분광광도법으로 측정하였으며 시료 3.0ml를 채취한 후 바로 동량의 PBS를 넣어 sink condition을 유지하였다. 채취된 시료는 millipore filter(pore size : 0.2 μ m)로 그대로 여과한 후 파록세틴의 최대흡수파장인 245nm에서 측정하였으며 각 실험은 5회 실시하여 그 평균치를 사용하여 계산하였다.

2.2.3. 경피투과 이론

약물의 피부투과 경로는 털구멍, 피지선 및 각질 일부 등의 피부 부속기관을 투과하는 경로와 표피층을 투과하는 경로로 크게 나누는데, 약물 물성에 따라 각 투과경로의 기여도는 다르다[14]. 일반적으로 부속 기관에서의 흡수는 빠르지만 그 유효 면적은 전체의 0.1% 정도에 불과하다. 따라서 부속기관 투과경로의 기여는 약물투여 후 초기단계에서는 크지만 시간이 지나면 작아져서 각질층 투과경로의 기여도가 증대한다. 피부에 투여된 약물의 대부분은 각질층에서부터 표피를 거쳐 흡수된다. 각질층의 투과 경로는 케라틴으로 채워진 각질세포의 실질을 통과하는 경로와, 지질로 채워진 세포의 간극을 통과하는 경로로 나뉘지만 엄밀하게 구별하는 것은 어렵다. 각질층을 투과한 약물은 살아있는 표피 및 진피의 상층부를 통하여 맥관계로 들어간다. 이들 층은 각질층에 비해 장벽으로서의 기능을 한다. 피부투여 된 약물은 표피를 투과한 후 진피 상부에서 전신 순환계로 이행하기 때문에, 약물대사 부위로는 특히 표피가 중요하다. 일반적으로 진피보다 표피에서 호흡 활동이 왕성하고 효소활성도 진피보다 표피에서 높다.

경피 약물의 흡수는 약물이 matrix와 생체내부 사이의 농도 차이에 의한 현상이다. 각질층을 투과하는 전체 확산과정은 기재 중에서 확산, 각질층으로 분배와 확산, 각질층 이하의 층으로 분배, 표피와 진피 중에서의 확산 그리고 진피 중에서 혈액으로의 이행되는 수동확산으로 나눌 수 있다. 확산현상은 약물의 농도 구배와 이동속도의 관계를 나타내는 Fick의 제1식 [(1)]으로 표현된다[15-16].

$$\frac{J}{A} = -D \frac{\partial C}{\partial X} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} A &: \text{투과면적, cm}^2, \\ C &: \text{약물의 농도, g/ml}, \\ D &: \text{확산계수, cm}^2/\text{hr}, \\ J &: \text{투과속도, } \mu\text{g/cm}^2/\text{hr}, \\ t &: \text{시간, hr}, \\ x &: \text{투과거리 (막의 두께)h, cm} \end{aligned}$$

약물의 피부투과는 대부분 정상상태에서의 투과속도로 정해진다. 피부가 barrier막이고, 식 (1)에서 $(\partial C / \partial X)$ 가 X에 관계없이 일정하고 피부표면의 약물농도가 0이라고 가정하면, 피부라는 막에서의 약물의 농도는 실제 측정이 불가능하므로 공여체와 수용체의 농도와 분배계수의 곱으로부터 구한다. 약물을 현탁액 형태로 적용하여 약물이 분배계수 K에 따라 피부에 분배되고 수용체에서 항상 sink condition이 유지되고 있다고 하면 수용체 층으로의 누적 약물투과량 Q는 다음의 (2)식으로 나타내진다.

$$Q = AKLC_i \left[\frac{D}{L^2} t - \frac{1}{6} - \frac{2}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n^2} \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2 t}{L^2}\right) \right] \quad (2)$$

이 식으로부터 비선형 최소자승법을 이용하여 누적약물 투과량-시간곡선을 해석하여 K와 D를 구할 수 있다. 정상상태의 기울기가 투과속도 J이며 이 직선을 시간축에 외삽했을 때의 교점이 lag-time LT에 해당하므로 J와 LT는 그래프로부터 구할 수도 있다. 따라서 피부 barrier의 두께 L을 안다면 lag-time으로부터 D를 구하고 D와 투과계수로부터 K를 구할 수 있다.

3. 결과 및 고찰

천연고분자에 항우울증제인 파록세틴을 첨가하고 이들을 랫드 피부에서의 약물의 함량, 투과촉진제 등의 변화에 따른 투과정도를 관찰하였다. 즉, 지용성 약물인 파록세틴의 함량을 30mg, 60mg으로 경피흡수제를 제조하여 실험을 하였으며, 투과촉진제로 글리세린, PEG400, PEG800을 첨가하여 투과촉진제의 영향을 실험하였다.

먼저, Fig. 3은 파록세틴의 함량에 따른 투과속도의 변화인데 *in vitro*에서 진행한 투과 실험

험에서의 전체적인 투과 양상은 5시간 전후에서 정상상태(lag time)에 이르고 있으며 약물의 함량이 30mg이었을 때 xanthan gum은 $1.048 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 이며 algin은 $0.998 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 으로 계산되었다. 약물의 함량을 60mg으로 하였을 때는 xanthan gum은 $1.205 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 이며 algin은 $1.109 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 으로 계산되었다. Lag time에 차이를 나타내는 이유로 약물함량과 matrix의 차이에 따른 피부접촉면 즉 각질에서의 hydration rate 차이로 생각된다. 결과에서 약물의 함량이 많은 경우가 상대적으로 빠른 투과속도를 나타냈다.

Fig. 4의 (a)와 (b)는 약물인 파록세틴의 투과속도가 상대적으로 빠른 xanthan gum에 약물의 함량을 60mg으로 고정하고 투과촉진제의 종류와 첨가량의 변화에 따른 결과를 나타내었다. 기재 중 글리세린40mg(E)는 $1.606 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, 글리세린 80mg(G)는 $1.939 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, PEG400 40mg(F)는 $1.516 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, PEG400 80mg(H)는 $1.928 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 그리고 PEG800 80mg(I)는 $1.259 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 로 계산되었다.

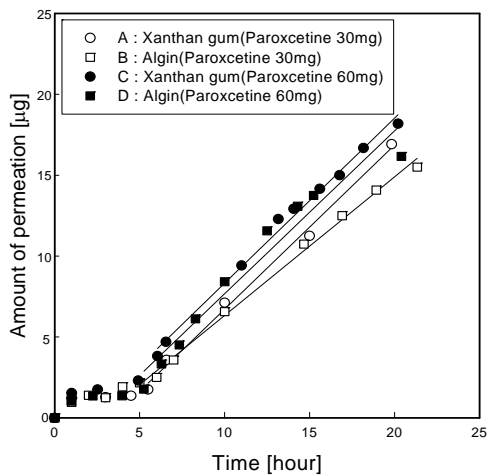


Fig. 3. Amount of Paroxetine Release versus Time with xanthan gum and algin Ointment.

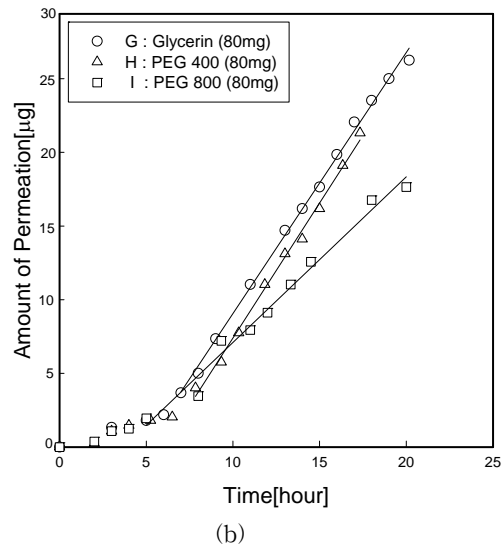
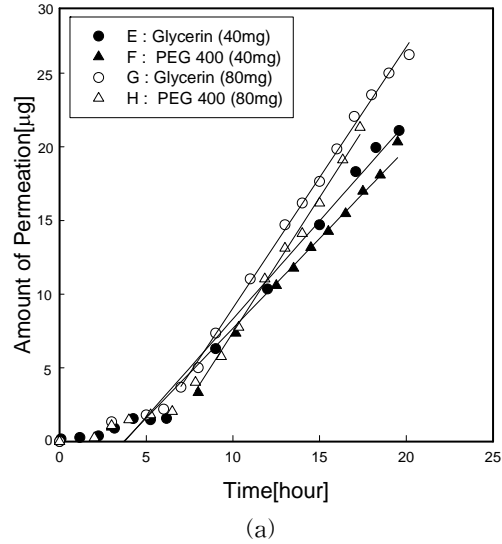


Fig. 4. Amount of Paroxetine Release Versus Time with xanthan gum using Various Enhancers(a) and (b).

Table 2. Permeation Parameters of paroxetine through Rat Skin from Transdermal

Formulation			Permeation parameters		
			$J_s(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr})^a$	$T_L(\text{hr})^b$	$D(\text{cm}^2/\text{hr}\times 10^4)^c$
paroxetine 60mg	xanthan gum	A(paroxetine 30mg)	1.048	4.25	5.23
	algin	B(paroxetine 30mg)	0.998	4.87	5.67
	xanthan gum	C(paroxetine 60mg)	1.205	4.33	6.28
	algin	D(paroxetine 60mg)	1.109	3.74	5.79
	xanthan gum	E(Glycerin 40mg)	1.606	7.93	5.24
	xanthan gum	F(PEG 400 40mg)	1.516	7.87	6.83
	xanthan gum	G(Glycerin 80mg)	1.939	9.44	5.87
	xanthan gum	H(PEG 400 80mg)	1.928	9.23	6.61
	xanthan gum	I(PEG 800 80mg)	1.259	5.04	5.85

a) J_s : steady-state flux, b) T_L : lag time,
c) D : diffusivity coefficient

결과에서와 같이 algin보다 xanthan gum의 투과속도가 빠른 것으로 나타내었는데 이는 algin보다 xanthan gum은 그 특성에서 알 수 있듯이 온도 안정성과 pH안정성에서 우수하여 약물의 유동 특성에 matrix로서 영향을 덜 미쳤기 때문이며 또한, 투과촉진제를 첨가했을 때 투과속도가 빠르게 나타났으며 특히 PEG 400을 사용했을 경우가 가장 빠른 투과속도를 나타냈고 글리세린, PEG 800의 순으로 투과속도의 증가를 나타냈다. 일반적으로 PEG 400은 지용성 약물의 용해보조제로서 그리고 세포 간 지질 혹은 keratinocyte의 구조에 영향을 미쳐 피부 내 solution capacity를 증가시키는 기전에 의하여 피부투과를 촉진시켜주는 약물에 따라서 PEG의 함량이 증가할수록 투과가 증가되다가 어느 정도 이상의 함량에서는 감소되는 경향을 나타낸다고 알려져 있는데[17], 본 연구에서도 역시 PEG의 함량과 분자량이 많아질수록 투과속도가 저하되는 경향을 나타내고 있다.

각질 실질부는 비교적 물이 풍부한 친수성 영역과 지질이 풍부한 친유성 영역이 있다. 그러므로 수용성 약물은 친수성 영역을 투과하고 지용성 약물은 친유성 영역을 주로 통과하며 그 투과속도는 matrix 중의 약물 농도와 matrix로부터 피부로의 약물분배율에 비례한다고 알려져 있다. 즉 막 투과 속도는 막의 두께에 반비례하고 matrix 중의 약물농도, 막중의

확산계수 및 기체-막간의 분배계수에 비례한다.

투과촉진제의 효과는 matrix의 성질이 크게 영향을 미친다. 예를 들면 matrix와 투과 촉진제간의 공용매 효과에 의해 matrix 중 약물의 용해도가 변하면 겔보기에 같은 농도라도 약물의 열역학적 활동도가 변하기 때문에 피부 투과량이 변할 수 있으며 matrix의 차이로 투과 촉진제 자체의 피부 투과성에 영향을 받을 수 있으리라 생각된다. 약물과 투과촉진제의 지용성을 분배계수로 표현하며 일반적으로 약물과 투과촉진제의 친유성이 증가하게 되면 분배 계수도 증가하여 피부 투과속도도 증가한다. 또한 대부분의 약물은 지용성인데 피부막을 약물이 용이하게 투과하기 위해서는 단백질과 지방으로 구성된 피부를 swelling하거나 각 분자가 차지하는 공간을 증가시켜야 한다[18].

실험동물과 피부조건에 따른 투과속도에 대한 오차가 발생하는 가장 큰 이유로 피부의 감수성(susceptibility)차이로 볼 수 있는데 피부흡수는 피부의 조건, matrix의 종류, 약물의 물리화학적 성질, 각질층의 barrier능의 변화, 투과 촉진제 등에 따라 영향을 받는다[19].

본 연구의 결과, 투과촉진제인 PEG는 글리세린 보다 지용성 약물인 파록세틴에 대해 피부내의 지방과 단백질의 유동성과 피부 각질의 친유 상용성을 증가시킴으로서 각질로의 약물 분배를 촉진한다고 생각된다. 이와 같이 투과촉

진제를 사용함으로써 약물의 투과도를 증가시킬 수 있었다.

4. 결 론

약물 방출조절 matrix로서 xanthan gum과 algin을 겔 형태로 사용하고 항우울증제인 파록세틴과 혼합하여 matrix의 종류, 약물의 함량 및 투과촉진제의 종류에 따라서 피부 흡수제제를 제조하고 *in vitro*에서의 피부투과 실험을 진행하였다.

1. Xanthan gum일 경우가 빠른 투과속도를 나타내었으며 파록세틴의 함량이 많을수록 matrix의 종류에 상관없이 상대적으로 빠른 투과속도를 나타내었다. 이는 일정 시간의 lag time에 도달 후 지용성인 생체 피부가 지용성 약물인 파록세틴을 투과시키기 때문이라 생각된다.
2. 투과촉진제를 첨가했을 때가 순수 약물만 함유한 경우의 투과속도보다 빠른 투과속도를 나타내었으며 특히 PEG 400을 사용했을 경우가 가장 빠른 투과속도를 나타냈고 글리세린, PEG 800의 순으로 투과속도의 증가를 나타냈다.
3. *In vitro*이기는 하나 본 실험을 통하여 항우울증제인 파록세틴의 피부투과 가능성을 확인 할 수 있었다.

감사의 글

본 연구는 인천대학교 2009년도 자체연구비 지원에 의하여 수행된 것으로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. Ravi Kumar M. N. V, Handbook of Particulate Drug Delivery Volume II, American Scientific Publishers 332(2008).
2. Nachum Z and Shupak A, "Transdermal scopolamine for prevention of motion sickness : clinical pharmacokinetics and

therapeutic applications", *Clinical Pharmacokinetics*, **45(6)**, 543(2006).

3. Berner B and John V.A, "Pharmacokinetic characterisation of transdermal delivery systems", *Clinical pharmacokinetics*, **26(2)**, 121(2004).
4. P. Jinks and K. Hunt, "Improving Suspension MDI Dose Consistency in Patient Use by Incorporation of a Novel Semi-Permeable System Component," in Proceedings of Drug Delivery to the Lungs XVII., 172(2006).
5. 3M published patent applications, WO200662651 and WO2006/071512. C. Jewell, J. Heylings, H. M. Clowes, and F. M. Williams, Percutaneous absorption and metabolism of dinitrochlorobenzene in vitro. *Arch Toxicol*, **74**, 356 (2000).
6. M. Wang, Y. Yang, and P. W. Heng, Skin permeation of physostigmine from acid-based formulations: evaluating the choice of solvent. *Int. J. Pharm.*, **290**, 25 (2005).
7. Wilby M., "Increasing Dose Consistency of pMDIs," *Drug Delivery Technol.*, **5(9)**, 59(2005).
8. B. M. Magnusson, S. E. Cross, G. Winckle, and M. S. Roberts, Percutaneous absorption of steroids: determination of in vitro permeability and tissue reservoir characteristics in human skin layers. *Skin Pharmacol. Physiol*, **19**, 336 (2006).
9. Papakostas G.I., "Tolerability of modern antidepressants". *J Clin Psychiatry Suppl*. **69(2)** 8(2008).
10. Haddad P., "Antidepressant discontinuation syndromes". *Drug Saf.*, **24(3)**, 183(2001).
11. R. Ramasubbu, "Antidepressant treatment-associated behavioural expression of hypomania: a case series". *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **28(7)**, 1201(2004).
12. C. Amnuait, I. Ikeuchi, K. Ogawara, Higaki, K., and T. Kimura, Skin permeation of propranolol from polymeric

- film containing terpene enhancers for transdermal use, *Int. J. Pharm.*, **289**, 167 (2005).
13. S. W. Stein and J. S. Stefely, "Reinventing Metered Dose Inhalers: From Poorly Efficient CFC MDIs to Highly Efficient HFA MDIs," *Drug Delivery Technol.*, **3**(1), 46(2003).
 14. S. Mutalik, and N. Udupa, Transdermal delivery of glibenclamide and glipizide : in vitro permeation studies through mouse skin, *Pharmazie.*, **12**, 838(2002).
 15. T. E. K Murthy, and V. S. Kishore., Effect of casting solvent on permeability of antihypertensive drugs through RS 100 films, *Asian J Pharm.* **1**, 108(2002).
 16. Sher et al., "Adhesives Having a Microreplicated Topography and Methods of Making and Using Same," US Patent 6,197,397, (2001).
 17. J. Sandt, J. A. Van Burgsteden, S. Cage, P. L., Carmichael, Dick I, Kenyon S, Korinth G, and Larese F., In vitro predictions of skin absorption of caffeine, testosterone, and benzoic acid: a multi-centre comparison study. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **39**(3), 271 (2004).
 18. A. Fini, V. Bergamante, G. C. Ceschel, C. Ronchi, and De Moraes CA, Control of transdermal permeation of hydrocortisone acetate from hydrophilic and lipophilic formulations. *AAPS. Pharm. Sci. Tech.*, **9**(3), 762 (2008).
 19. M. Shevachman, N. Garti, and A. Shani, Enhanced percutaneous permeability of diclofenac using a new U-type dilutable microemulsion, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **34**, 403 (2008).
 20. J. Novotny, P. Kovarikova, M. Novotny, B. Janusova, A. Hrabalek, and K. Vavrova, Dimethylamino acid esters as biodegradable and reversible transdermal permeation enhancers: effects of linking chain length, chirality and polyfluorination, *Pharm. Res.*, **26**, 811 (2009).