

## 케토프로펜 겔제제로부터 약물의 경피흡수

단현광<sup>1</sup> · 지상철<sup>2†</sup> · 전홍원<sup>3</sup>

<sup>1</sup>일동제약중앙연구소, <sup>2</sup>성균관대학교 약학대학, <sup>3</sup>미국 조지아대학교 약학대학

(1994년 1월 31일 접수)

### Percutaneous Absorption of Ketoprofen from Gel Preparations

Hyun-Kwang Tan<sup>1</sup>, Sang-Cheul Chi<sup>2†</sup> and H. Won Jun<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Central Research Laboratories, Il Dong Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon, Kyunggi-Do 440-746, Korea  
and <sup>3</sup>College of Pharmacy, University of Georgia, Athens, GA 30602, U.S.A.

(Received January 31, 1994)

In order to reduce the systemic side effects and gastrointestinal irritation of ketoprofen after its oral administration, it was formulated as a 3% ketoprofen gel (ID-GEL) with Pluronic F-127. The pharmacokinetic characteristics of ID-GEL was evaluated following its transdermal application on the dorsal skin of rats at the dose of 9 mg/kg in reference to those of existing 3% ketoprofen gels. Even though the maximum concentration of 810 ng/ml was reached at 6 hrs postdose, the plasma concentration was kept almost constant until 24 hrs postdose, which suggested that ketoprofen was released continuously from the gel during this period. The bioavailability of ID-GEL was two times higher than those of existing 3% ketoprofen gels, based on the calculated area under the plasma concentration-time curves after the percutaneous administration.

**Keywords**—Ketoprofen, Transdermal, Gel, Pharmacokinetics, Bioavailability

소위 NSAID (nonsteroidal antiinflammatory drug)라고 불리는 비스테로이드성 소염진통제는 프로스타글란딘의 생합성을 억제하므로써 류마티스성 관절염 및 그 관련질환에 광범위하게 사용되고 있으나 이 약물군은 경구투여에 의해 전신적인 부작용 및 위장관에 대한 직간접적 자극작용을 나타내는 단점이 있다. 이러한 단점을 해결하기 위해 NSAID에 대한 경피투여제의 설계 연구 결과 인도메타신을 선두로 하여 케토프로펜, 피록시카, 디클로페낙, 나프록센 등을 함유하는 외용제제가 최근 몇년 사이에 국내외에서 상품화되었다.<sup>1-4)</sup> NSAID 투여 대상이 되는 질환이 주로 체표면에 가까운 국소부위이기 때문에 이러한 NSAID 외용제제들은 이들 병소부위 체표면에 직접 투여하면 질환부위에 국소적으로 높은 약물농도를 유지시킬 수 있을 뿐만 아니라 비경구투여이므로 위장관에 대한 자극작용을

없앨 수 있는 장점이 있다. 그러나 이들 기존의 NSAID 외용제제들도 몇 가지 단점들을 가지고 있다. 즉, 약물자체의 피부투과력이 약하거나,<sup>5)</sup> 약물이 제형내에서 불안정하다든지,<sup>6)</sup> 제형으로부터 약물의 방출이 느리다든지<sup>7)</sup> 하여 문헌에 나타난 이들 기존제제들의 경구투여시에 대한 생체이용율이 1-20%에 그치고 있어<sup>7-11)</sup> 경피투여시 대량 투여해야 하는 실정이다.

Yano 등<sup>5)</sup>이 흔히 사용되는 NSAID 약물자체의 피부투과력을 조사한 결과 케토프로펜이 다른 NSAID보다 높은 피부투과력이 있다는 것을 발표한 것을 근거로 본 연구자들은 케토프로펜을 수용성 겔제제로의 설계 가능성을 검토하였다.<sup>12)</sup> 케토프로펜은 높은 피부투과력외에 다른 NSAID에 비해 비교적 약효가 강력하고<sup>13)</sup> 상대적으로 높은 수용성을 가지고 있어 비교적 용이하게 수용성 제제로 설계할

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

수 있는 장점도 가지고 있기 때문이다.<sup>14)</sup> 케토프로펜 겔제제의 설계에는 겔형성제로 다른 NSAID 외용제제에서 사용되고 있는 카보폴(Carbopol)을 사용하지 않고 플루로닉 F-127(Pluronic F-127, PF-127)을 사용하여 다른 NSAID 외용제제와 달리 유기용매를 제제내에 넣지 않아도 케토프로펜을 5%까지 용해시킬 수 있는 겔제제를 설계하였다. PF-127은 화상 치료제로 사용할 수 있을 정도로 독성이 낮고 피부에 대한 자극이 거의 없으며<sup>15)</sup> 다른 약물과의 compatability가 우수하고<sup>16)</sup> 약물의 용해력이 높고<sup>17)</sup> 약물의 방출력이 우수한 특성을 가지고 있어<sup>18)</sup> 외용적으로 여러가지 용도로 사용되고 있다. 특히 플루로닉은 "reverse thermal behavior"라는 독특한 성질 때문에 겔 기재로써 최근 각광을 받고 있는 물질이다.

케토프로펜을 겔제제화하기 위하여 먼저 이소프로필 미리스테이트를 receptor medium으로 사용한 약물 방출실험을 통하여 제제 설계인자에 대한 검토를 한 결과<sup>12)</sup> 제제내 약물의 농도, PF-127의 농도, 제제내 pH가 주요한 설계 인자로 밝혀졌으며 겔의 온도 변화에 따른 방출 양상을 검토한 결과 겔 구조내에 형성된 미셀과 수층 사이에 약물농도의 평형상태가 이루어져서 약물이 방출되는 수층의 약물농도는 항상 일정하게 유지되므로 계속적으로 약물이 방출되는 것으로 나타났다. 또한 에탄올과 같은 저급 유기용매를 첨가하여도 약물 방출이 영향을 받았다.

다음 랫드로부터 적절한 피부를 장착한 Keshary-Chien 확산 셀을 사용한 케토프로펜의 피부투과 실험을 통하여 제제내 pH를 제외하고 상기의 제제 설계 인자들이 약물의 피부투과에 비슷한 영향을 미치는 것이 밝혀졌다.<sup>19)</sup> 제제내 pH 변화에 의한 영향은 pH가 높아짐에 따라 약물 방출은 급격히 증가하였으나 실제 피부를 사용하면 케토프로펜의 pKa 근처인 pH 4.5에서 최대치를 보였다.

본 연구에서는 케토프로펜 겔의 제제화 실험 결과로부터 얻은 3% 케토프로펜 겔(ID-GEL)을 가지고 실험동물로서 랫트를 이용하여 겔을 경피투여한 후 약물동력학적 특성을 국내의 시중에서 이미 판매되고 있는 3% 케토프로펜 겔제제를 대조군으로 사용하여 비교 평가하고자 하였다.

## 실험 방법

### 시약

다음의 시약은 구입하여 더 이상 정제하지 않고 사용하였다: 케토프로펜, 나프록센(Sigma Chemical Co., U.S.A.), 인산, HPLC용 아세토니트릴, 메탄올(Merck Co., U.S.A.), 인산이수소나트륨(Junsei Chemical Co., Japan), 인산일수소나트륨, 인산이수소칼륨, 에텔(J.T. Baker Chemical Co., U.S.A.). 물은 실험실에서 증류하고 탈이온화시켜 여과하여 사용하였다.

### 실험에 사용된 제제

실험에 사용된 케토프로펜 겔제제는 ID-GEL을 비롯하여 일본내에서 시판중인 케토프로펜 외용제제인 S겔(일본 H사), E겔(일본 N사) 등 모두 3% 케토프로펜 겔제제이었다.

### 실험동물

체중  $350 \pm 20$ g의 Sprague-Dawley계 웅성 랫트 6마리를 한 군으로 하여 사용하였다. 실험기간 동안 음식과 물은 자유롭게 섭취하게 하였다. 시료투여 하루전에 각 랫트를 에텔 마취하에 경정맥에 Silastic 튜브(Dow Corning Co., U.S.A.)를 이용하여 cannulation하였다.

### 겔투여 및 혈장채취

랫트를 에텔로 가볍게 마취시키고 등부의 털을 전기 제모기(Thrive, Model 900)로 피부에 상처가 나지 않도록 조심스럽게 제거한 후 시료 100 mg을 털을 제거한 부분(2 cm×3 cm)에 얇고 일정하게 발랐다. 혈액 250  $\mu$ l씩을 투여직전 및 투여후 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48시간째에 취하여 헤파린을 소량 함유하는 에펜도프 튜브에 넣고 소형원심분리기(한일과학, Model VS-15000)로 7,000 rpm에서 3분간 원심분리하였다. 원심분리후 100  $\mu$ l의 상층 혈장을 취해 깨끗한 유리관에 넣고 분석시까지 -20 °C에서 동결 보관하였다.

### 혈장내 케토프로펜의 정량

혈장중의 케토프로펜의 양은 Satterwhite와 Boudinot의 HPLC 방법<sup>20)</sup>을 일부 수정하여 사용하였다. HPLC 시스템은 등속 펌프(Spectra-Physics, Model SP8810), 수동 주입기(Rheodyne, Model 7125), UV/Vis 검출기(Spectra-Physics, Model SC 100), 적분계(Spectra-Physics, Model SP4270)로 이루어졌으며 분석조건으로 이동상은 0.01 M 인산염완충액(pH 7.4)과 아세토니트릴의 82 : 18(v/v) 혼합액이며

그 유속은 1.0 ml/min이었다. 실험에 사용된 칼럼은 Cosmosil 5C<sub>18</sub>·AR(5 μm particle size, 4 mm×150 mm, Nacalai Tesque)이었으며 칼럼온도는 실온으로 하였다. 검출과장은 258 nm이었고 감도는 0.02 AUFS, 주입용적은 50 μl이었다. 검량선은 기지의 케토프로펜 양을 함유하는 랫트 혈장을 분석하여 내부표준물질과의 피크 높이비를 측정하여 작성하였다.

랫트 혈장 100 μl에 나프록센을 0.01 M 인산염완충액(pH 6.0)에 녹여 20 μg/ml의 농도로 제조한 내부표준물질 표준용액 100 μl와 1.0 M 인산염완충액(pH 2.0) 0.2 ml를 가한 후 10초 동안 흔들어서 섞었다. 여기에 5 ml의 에탄올을 가하고 왕복진탕기(제일과학, Model G-SGM)에 넣고 15분 동안 흔들어서 준 후 원심분리기(비전과학, Model VS-5000)로 2,000 rpm에서 5분 동안 원심분리시켰다. 유기 용매층을 일회용 피펫으로 취하여 깨끗한 유리관으로 옮기고 질소기류하 30°C에서 증발시킨 후 잔사를 HPLC 이동상 0.3 ml로 녹여 15초간 혼합기(Thermolyne, Model MaxMix II)로 혼합한 후, 이 최종 시료 용액중 50 μl를 칼럼에 주입하였다.

**약물동력학적 파라메타 및 생체이용을 산출**

각각의 시료를 국소에 적용한 후 혈장중 약물농도를 상기의 방법으로 분석하여 구한 케토프로펜의 혈장농도-시간 곡선들로부터 area/moment법을 이용하여 필요한 약물동력학적 파라메타들, 즉, 혈장농도-시간 곡선하 면적(AUC; area under the plasma concentration-time curve), terminal phase의 소실속도 정수(λ<sub>e</sub>)와 반감기(t<sub>1/2</sub>) 등을 구하였다. AUC는 AUC<sub>0-48</sub>과 AUC<sub>48-∞</sub>으로 나누어 산출하였으며 AUC<sub>0-48</sub>은 Lagran의 polynomial 법을 이용하여 구하였고 AUC<sub>48-∞</sub>은 소실속도 정수와 투여후 48시간째의 혈장농도(C<sub>48</sub>)을 가지고 다음 식을 이용하여 계산하였다.

$$AUC_{48-\infty} = \frac{C_{48}}{\lambda_e}$$

상기와 같이 산출한 AUC를 가지고 각 시료의 상대적 생체이용율(relative bioavailability)을 ID-GEL을 기준으로 하여 다음과 같이 계산하였다.

Relative bioavailability(%)=

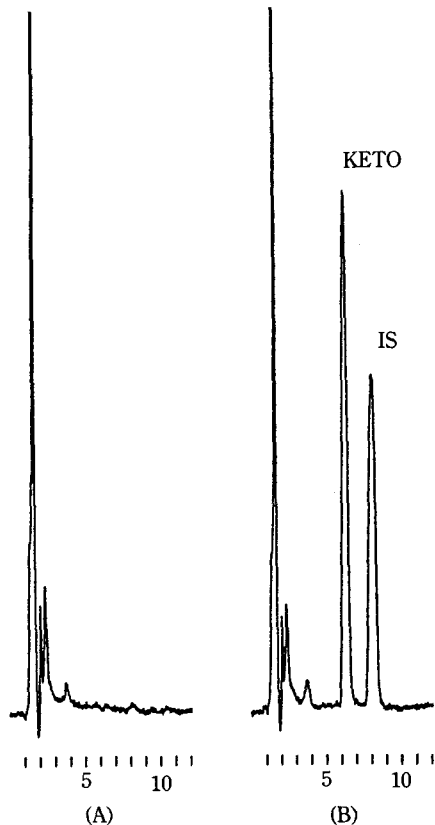
$$\frac{[AUC]_T \times Dose_{ID}}{[AUC]_{ID} \times Dose_T} \times 100$$

여기서 [AUC]<sub>T</sub>은 각 시료의 AUC, [AUC]<sub>ID</sub>은 ID-GEL의 AUC, D<sub>T</sub>은 각 시료의 투여용량, D<sub>ID</sub>은 ID-GEL의 투여용량이다.

**결과 및 고찰**

**혈장중 케토프로펜의 정량**

Blank 랫트 혈장과 케토프로펜 겔을 경피투여하고 채취하여 얻은 혈장을 상기의 방법에 따라 추출, 분석한 대표적인 크로마토그램들을 Fig. 1에 나타내었다. 케토프로펜과 내부표준물질의 retention time은 각각 6.3분, 8.1분이었으며 케토프로펜 겔을 경피투여한 후 얻은 크로마토그램(B)에서 알 수 있듯이 이들 화합물들의 피크 근처에서는 혈장내의 불순물



**Figure 1**—Representative chromatograms of blank plasma (A) and plasma obtained from a rat percutaneously administered a 3% ketoprofen gel (B).

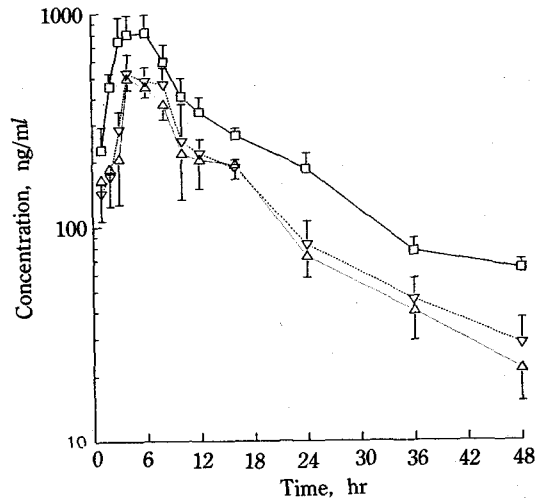
Key: KETO; ketoprofen, IS; internal standard.

로 인한 방해 피크가 거의 검출되지 않았으며 기타 대사산물에 의한 영향도 없었다. 이 분석방법의 정량한계는 10 ng/ml이었으며 피크들은 모두 분리도가 좋고 대칭적이어서 정량에 신뢰성을 줄 수 있었다.

**경피투여후 혈장농도-시간 곡선**

케토프로펜 겔을 질환부위에 경피투여하여 국소적으로 높은 약효를 얻기 위해서는 약물이 먼저 피부를 잘 투과하여야 한다. 같은 약물양을 함유하는 외용제제라 할지라도 어떤 부형제를 사용하여 어떻게 설계된 제제이냐에 따라 기제로부터 약물의 방출도 및 피부투과도가 달라지게 된다. 그런데 일단 피부를 투과한 약물은 국소 질환부위를 통과하여 전신혈로 들어와 소실이 되므로 케토프로펜 겔을 경피투여하고 혈장의 약물농도를 측정하여 최고혈장농도( $C_{max}$ ), 최고혈장농도 도달시간( $T_{max}$ ), 생체이용율을 비교하여 보면 이 약물이 기제로부터 얼마나 빨리 그리고 많이 피부를 투과하였나를 간접적으로 알 수 있다.

ID-GEL과 일본에서 시판되고 있는 두 가지 3% 케토프로펜 겔제제를 랫트의 등부에 약 9 mg/kg의 투여량으로 경피투여한 후의 혈장중 약물농도의 변화는 Fig. 2와 같다. 이 Fig. 2의 혈장중농도-시간 곡선에 의하면  $C_{max}$ 에 도달한 후 혈장중의 약물농도가 감소되기는 하나 투여후 16-24시간까지도 비교적 높은 혈장농도가 유지되고 있음을 알 수 있다. 이와 같이 약물농도가 고농도를 유지되는 기간은 카라기난 유발 족부종시험에 의한 ID-GEL의 항염증작용이 24시간 동안 유지되었다는 보고<sup>21)</sup>와 일치한다. 이는 케토프로펜을 경구투여시 비교적 신속하고 완전하게 흡수된 후 체내에서 소실되는 양상과 비교할 때 이들 케토프로펜 겔제제들이 경피투여시 매우 오랜기간 계속해서 약물이 피부를 통해 흡수되고 있음을 의미한다. 이 혈장중농도-시간 곡선으로부터 산출한 각 제제의 약물속도론적 파라메타들의 값을 Table I에 나타내었다. 문헌<sup>19)</sup>에 의하면 케토프로펜을 랫트에 2.8 mg/kg으로 경구투여한 후의  $C_{max}$ 와  $T_{max}$ 가 각각 3,150 ng/ml과 0.25시간인데 반해  $T_{max}$ 가 매우 지연되어 있어 이들 제제들을 국소적으로 경피투여한 후 피부를 통한 케토프로펜의 흡수는 현저히 저하되어 있음을 알 수 있다. 즉, ID-GEL의  $T_{max}$ 는 투여후 6시간, E겔과 S겔의  $T_{max}$ 는 모두 투여후 4시간째로 나타났다. 또한  $C_{max}$ 는 ID-



**Figure 2**—Mean plasma concentration-time curves of ketoprofen after the transdermal application of ketoprofen gels on the dorsal skin of 6 rats at the dose of 4 mg/kg.  
Key: □; ID-GEL, △; S gel, ▽; E gel.

**Table I**—Pharmacokinetic Parameters of Ketoprofen Following Transdermal Application on the Dorsal Skin of Rats

Parameter	Gel preparation		
	ID-GEL	E Gel	S Gel
Dose (mg/kg)	9.1	9.6	9.0
$\lambda_e$ ( $hr^{-1}$ )	0.047(0.009)*	0.057(0.010)	0.065(0.011)
$t_{1/2}$ (hr)	14.6(3.2)	12.2(2.7)	10.7(2.3)
$T_{max}$ (hr)	6	4	4
$C_{max}$ (ng/ml)	810(87)	523(65)	491(48)
AUC (ng×hr/ml)	13,136(920)	7,516(646)	6,775(556)
BA** (%)	100	57.2(8.6)	51.6(8.2)

\*( ): S.D., n=6

\*\*Relative bioavailability compared to ID-GEL

GEL이 810 ng/ml, E겔이 523 ng/ml, S겔이 491 ng/ml로서 케토프로펜의 경구투여시<sup>19)</sup>에 비해 동일 투여량으로 환산할 때 5~8% 정도로 나타났으며 ID-GEL이 E겔이나 S겔에 비하여 약 1.6배  $C_{max}$ 가 높게 나타났다. 이와같이 케토프로펜을 국소적으로 경피투여하여 나타나는 낮은 혈장농도는 이 약물의 경구투여에 의한 전신적인 부작용을 상당히 경감시킬 것으로 기대된다. 왜냐하면 케토프로펜의 경구투여시 이 약물의 흡수는 비교적 빠르고 완전하기 때문에 초기에 높은 혈장농도를 나타내며 이것이

전신적인 부작용과 간접적인 위장관 자극작용을 일으키기 때문이다.

약물의 체내 소실속도를 나타내는 terminal phase의 소실반감기는 ID-GEL이 14.6시간, E겔이 12.2시간, S겔이 10.7시간으로 랫트에 경구투여하였을 때 케토프로펜의 소실반감기 10~18시간<sup>19,22)</sup>과 차이가 없었다.

#### 생체이용률

앞서 설명한 바와 같이 생체이용률은 약물이 얼마나 피부를 많이 투과하였나를 알 수 있는 지표가 되므로 본 연구에서는 ID-GEL과 일본내 시판 3% 케토프로펜 겔제제를 경피투여하여 약물의 혈장농도를 분석한 후 AUC를 산출하고 이로부터 생체이용률을 계산하였다. 각 제제의 AUC는 Table I에 나타낸 바와 같이 ID-GEL이 13,136 ng×hr/ml, E겔이 7,516 ng×hr/ml, S겔이 6,775 ng×hr/ml이었으며 이 값을 가지고 ID-GEL을 기준으로 하여 산출한 상대적 생체이용률은 E겔이 57.2%, S겔이 51.6%으로서 ID-GEL이 이들 일본에서 시판중인 3% 케토프로펜 겔제제에 비하여 2배 정도 생체이용률이 높음을 알 수 있다.

이 생체이용률 산출 결과와 앞서의  $C_{max}$ 의 수치로부터 ID-GEL이 일본에서 시판되고 있는 3% 케토프로펜 겔제제들에 비하여 약물의 피부투과 속도가 높다는 것을 간접적으로 알 수 있다. 이는 이들 일본 제품들이 카보폴을 겔 형성제로 사용하고 있는데 반하여 ID-GEL은 최신의 겔 형성제인 PF-127을 사용한데 가장 큰 원인이 있다고 사료된다. 겔 내에 격자모양의 구조를 형성하여 겔상태를 유지하는 카보폴 겔에 비하여 겔내에 미셀을 형성하여 겔상태를 유지하는 PF-127 겔에서부터 약물의 방출속도가 빠른 것으로 보고되어 있다.<sup>12)</sup> 또한 카보폴을 겔형성제로 사용하면 기제를 겔형태로 유지하기 위하여 기제의 pH를 약 알칼리성으로 만들어야 하나 PF-127은 기제의 pH와 관계없이 겔 성질을 나타낸다. 그런데 케토프로펜은 약산성 물질이므로 기제내에서 이 약물이 비이온화될 수 있는 약산성 pH를 유지할 수 있는 PF-127 겔이 기제의 pH를 약알칼리성으로 해주어야 하기 때문에 약물이 이온화되는 카보폴 겔보다 케토프로펜의 피부투과에 큰 도움이 된다. 이외 PF-127은 많은 약물의 피부투과를 촉진한다고 보고되어 있는 비이온성 계면활성제

의 일종이므로 케토프로펜에 대해서도 피부투과 촉진제의 역할을 나타낸 것으로 여겨진다. 실제로 동일한 약물 농도에서 PF-127을 겔형성제로 사용하여 설계된 케토프로펜 겔제제는 카보폴을 겔형성제로 사용하여 설계된 케토프로펜 겔제제보다 약 6배의 높은 피부투과력을 보였다고 보고되어 있다.<sup>19)</sup> 또한 피부는 원래 약산성을 나타내고 있으므로 기제의 pH를 약산성으로 조정하면 PF-127 겔이 피부의 안전성에도 훨씬 도움이 된다. 카보폴을 사용한 기제는 흔히 트리에탄올아민 등과 같이 피부자극이 심한 알칼리화제로 기제의 액성을 알칼리로 조정하기 때문에 종종 피부에 대하여 부작용을 야기시킨다. 이와 같이 기존의 카보폴 겔보다 여러가지 뚜렷한 장점을 가지고 있는 PF-127 겔을 사용한 ID-GEL이 상기와 같이 높은 생체이용률을 나타낸 것으로 사료된다.

#### 감사의 말씀

이 논문은 1993년도 과기처의 중간핵심기술개발 시범사업과제의 연구비에 의하여 수행되었으며 이에 감사드립니다.

#### 문헌

- 1) P. Schiantarelli, S. Cadel, D. Acerbi and L. Pavesi, Antiinflammatory activity and bioavailability of percutaneous piroxicam, *Arzneim.-Forsch.*, **32**(3), 230-235 (1982).
- 2) D.J. Schrier, S.M. Moniot, I. Gluckman and R.B. Gilbertsen, The topical anti-inflammatory effects of a topical preparation of meclofenamic acid on carrageenan-induced footpad swelling in mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, **39**, 67-69 (1987).
- 3) Y. Wada, Y. Etoh, A. Ohira, H. Kimata, T. Koide, H. Ishihama and Y. Mizushima, Percutaneous absorption and anti-inflammatory activity of indomethacin in ointment, *J. Pharm. Pharmacol.*, **349**, 467-468 (1982).
- 4) D.L. Larson and J.G. Lombardino, The topical anti-inflammatory effects of piroxicam in rodents, *Agents and Actions*, **10**(3), 246-251 (1980).
- 5) T. Yano, A. Nakagawa, M. Tsuji and K. Noda,

- Skin permeability of various non-steroidal anti-inflammatory drug in man, *Life Sci.*, **39**, 1043-1050 (1986).
- 6) Y. Itoh, H. Kato, M. Matsumura, T. Nishikawa, I. Nobe and A. Hisano, Antiinflammatory and analgesic creams, *Jpn. Kokai Tokyo Koho JP* **61**, 238,723, Oct. 24th (1986).
  - 7) F.A. Van den Ouweland, P.C. Eenhoorn, Y. Tan and F.W.J. Gribnau, Transcutaneous absorption of naproxen gel, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 209-211 (1989).
  - 8) K. Noda, A. Nakagawa, T. Yamagata and S. Hiragawa, Ketoprofen-containing ointments, *Jpn. Kokai Tokyo Koho JP* **58**, 39,616, Mar. 8th (1983).
  - 9) T. Ogiso, Y. Ito, M. Iwaki and H. Atago, Absorption of indomethacin and its calcium salt through rat skin: effect of penetration enhancers and relationship between *in vivo* and *in vitro* penetration, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 517-525 (1986).
  - 10) V.W. Riess, K. Schmid, L. Botta, K. Kobayashi, J. Moppert, W. Schneider, A. Sioufi, A. Strusberg and M. Tomasi, Die perkutane resorption von diclofenac, *Arzneim.-Forsch.*, **36**, 1092-1096 (1986).
  - 11) H. Nowack, U. Marin, R. Reger, H. Bohme, K.H. Schriever, P. Bocionek, R. Elbers and H.G. Kampffmeyer, Cutaneous absorption of indomethacin from two topical preparations in volunteers, *Pharm. Res.*, **2**, 202-206 (1985).
  - 12) S.-C. Chi and H.W. Jun, Release rates of ketoprofen from Poloxamer gels in amembraneless diffusion cell, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 280-283 (1991).
  - 13) J. Fossgreen, Ketoprofen, *Scand. J. Rheumatol., Suppl.* **14**, 7-32 (1976).
  - 14) C.D. Herzfeldt and R. Kummel, Dissociation constants, solubilities and dissolution rates of some selected nonsteroidal antiinflammatories, *Drug Devel. Ind. Pharm.*, **9**, 767-793 (1983).
  - 15) S. Miyazaki, C. Yokouchi, T. Nakamura, N. Hashiguchi, W.-M. Hou and M. Takada, Pluronic F-127 gels as a novel vehicle for rectal administration of indomethacin, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1801-1808 (1986).
  - 16) BASF Co. Organic Specialties & Fine Chemical Dept., *Technical Data on Pluronic Polyols*, Publication No. 0S796, Parsippany, NJ, U.S.A.
  - 17) M.F. Saettone, B. Giannaccini, G. Delmonte, V. Campigli, G. Tota and F. La Marca, Solubilization of tropicamide by poloxamers: physicochemical data and activity data in rabbits and humans, *Int. J. Pharm.*, **43**, 67-76 (1988).
  - 18) P.-C. Chen-Chow and S.G. Frank, Comparison of lidocaine release from Pluronic F-127 gels and other formulations, *Acta Pharm. Suec.*, **18**, 239-244 (1981).
  - 19) S.-C. Chi, Biopharmaceutic and Pharmacokinetic Studies of Ketoprofen Topical Gel Preparations Using Pluronic F-127, *Ph.D. Dissertation*, University of Georgia (1989).
  - 20) J.H. Satterwhite and F.D. Boudinot, High-performance liquid chromatographic determination of ketoprofen and naproxen in rat plasma, *J. Chromatogr.*, **431**, 444-449 (1988).
  - 21) S.-C. Chi and H.W. Jun, Anti-inflammatory activity of ketoprofen gel on carrageenan-induced paw edema in rats, *J. Pharm. Sci.*, **79**, 974-977 (1990).
  - 22) R.H. Harris and I. Vavra, Ketoprofen: In *Anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs, Vol. II*, K.D. Rainford(Ed.), CRC Press, Florida, U.S.A., pp 151-169 (1990).