

외용겔 및 다중유제크림의 코지산 방출특성과 피부자극성

유성운 · 박은우 · 최영욱*

중앙대학교 약학대학

(1998년 4월 10일 접수)

Drug Release Characteristics and Skin Irritancies of Topical Gels and Multiple Emulsion Creams Containing Kojic Acid

Sung Un Yu, Eun Woo Park and Young Wook Choi†

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

(Received April 10, 1998)

Kojic acid (KA) is an antimelanogenic agent which has been widely used in cosmetics to whiten the skin color. However, it has the drawbacks of the skin irritancy and the instability against the pH, temperature, and light. In order to overcome these problems, various topical gels and multiple emulsion creams which can control the release of active ingredient, KA, were formulated employing cream bases of mineral oil with caprylic capric triglyceride and hydrophilic polymers such as chitosan, carbopol, and pluronics. Using Franz diffusion cells mounted with a synthetic cellulose membrane (MWCO 12,000), drug release characteristics of the formulations were evaluated by the HPLC assay of KA concentration in the receptor compartment of pH 7.4 phosphate buffered saline solution. Drug release from chitosan-based gels (ChitoGel) obeyed to the first order kinetics with a rapid release especially in the initial period. However, pluronic-based gels (PluGel) and carbopol-based gels (CarboGel) revealed controlled release of drug to some extent, followed by the square root-time kinetics. Moreover, the release of KA was further controlled with the W/O/W multiple emulsion creams (MultiCream), showing the apparent zero order release kinetics by virtue of dynamic rate-controlling membrane of the oil layer. The flux (J , $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) of ChitoGel, CarboGel, PluGel, and MultiCream in the initial period of 6hr were 73.30, 28.67, 24.04 and 7.72, respectively. On the other hand, the skin irritancy score of ChitoGel and MultiCream were observed as 2.5 and 2.3 respectively, in the rabbit skin irritation test. Although there were insignificant differences at $p < 0.05$ between those formulations, it was possible to conclude that the W/O/W multiple emulsion creams containing KA might be a good candidate for an antimelanogenic drug delivery system due to the controlled release of acidic drug molecules.

Keywords—Kojic acid, Antimelanogenesis, Multiple emulsion cream, Carbopol, Chitosan, Pluronic, Gel, Controlled release, Skin irritation

코지산(kojic acid)은 tyrosinase의 Cu^{2+} 와 착체를 형성하여 멜라닌 생합성 경로를 차단하거나 dopa-chrome tautomerase와 dihydroxyindole-2-carboxylic acid (DHICA) oxidase에 간섭하여 멜라닌 중합체의 형성을 억제^{1,2)}함으로써 미백 효과를 나타낸다. 그러나, 빛과 공기 중에서 매우 불안정하고 약물 자체의 산성에 기인한 발적, 소양감과 같은 피부 자극 증등의 문제점으로 인하여 외용 제제 개발에 상당한

제한을 받고 있다. 이러한 단점을 극복하기 위해, 일차적으로 분자의 화학구조를 수식하는 방법으로서 코지산에 벤조일옥시기, 시나모일옥시기, 페녹시기, 지방산의 아실기와 아스코르빈산을 도입하여 그 유도체를 합성하여 로션, 팩, 유액, 크림 및 파우더 등 제형으로 만들어 부작용을 줄일 수 있는 멜라닌생성억제제 개발을 위한 연구들이 상당수 진행되었다.³⁻⁵⁾

다중 유제는 1925년 Selfriz에 의해 처음 보고되었으며, W/O/W 형태의 다중 유제에서는 최내상의 수용성 약물이 유상을 통하여 최외상으로 빠져나오므로 약물

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

의 방출을 지연시킬 수 있으며, 효소를 고정시키고, 항체 생성에 있어서 보조적 역할을 하며, 암세포조직에서 항암제 저류 시간을 연장시키는 등의 장점이 있을 뿐만 아니라, 공기 중에서 불안정한 약물의 안정화에도 기여하는 것으로 이미 잘 알려져 있다.^{6,7)}

수용성 겔제제는 친수 고분자에 의해 형성된 구조점성매트릭스의 특성을 지니면서, 일반적으로 분산된 약물의 방출을 제어한다. 이때 수용성 겔의 종류에 따라 저분자 약물 수송이 영향을 받으며, 화학적 조성이 약물과 고분자의 상호작용을 변화시킨다. 이러한 상호작용의 변화는 약물 방출 속도와 기전에 영향을 미치게 된다.⁸⁾

본 연구에서는 다중유제크림이나 수용성 겔제제의 약물 방출 제어특성을 이용하여, 코지산 외용제 개발의 문제점을 극복하고 경피적 국소 약물전달시스템을 최적화하고자, 근래에 생체적합성과 피부친화력이 뛰어난 것으로 평가되고 있는 Chitosan, Carbopol, Pluronic을 이용하여 수용성 겔제제들을 제조하였고, W/O/W 형태의 다중유제크림을 제조하였다. 그리고, 각 제제로부터의 약물방출특성을 비교평가하기 위하여 확산막으로서 반투막을 사용하여 Franz diffusion cell에서의 약물 방출을 관찰하였고, 그 결과를 다양한 속도식에 적용시켜 고찰하였다. 또한 제제의 국소독성을 평가하기 위하여 토끼를 이용하여 피부자극성을 관찰하였다.

실험방법

시약 및 기기

약물로서 kojic acid(KA로 약함)는 일본 Tokyo Kasei Kogyo사로부터 구입하였고, 수용성 고분자로서는 Goodrich사의 Carbopol 940, BASF사의 Pluronic F 127과 Sigma사의 Chitosan을 사용하였다. 계면활성제인 Cremophor RH40, Tween 80, Span 80은 ICI사로부터 구입하였으며, 그외의 시약은 분석용 특급 시약을 사용하였다.

시험용 겔의 제조시에는 controller (Model No. 50000-00)와 head(Model No. 50000-30)를 갖춘 미국 Cole-Parmer사의 Mixer를 사용하였고, 약물의 분석에 사용된 HPLC는 미국 TSP사의 degasser (SCM1000), pump(P4000), autosampler(AS1000), detector(UV1000), integrator(PC1000) 및 column oven(TC-50, Eppendorf, Germany)을 부착시켜 사용하였다.

겔의 제조

KA를 함유하는 외용겔로서 Carbopol을 기재로한 겔제제(이하 CarboGel로 약함)는 수욕내에서 먼저 비이커에 프로필렌글리콜과 물, 글리세린을 가하여 75°C로 가온하고, 여기에 Carbopol 940을 가하고, 1000 rpm으로 5분간 교반하고, 45°C로 냉각한 후 트리에탄올아민을 소량 가하여 겔을 형성시켰다. Pluronic을 기재로한 겔제제(이하 PluGel로 약함)는 수욕내에서 Pluronic F 127을 완전히 녹인후 4°C로 냉각한 다음 KA를 넣고 mixer로 교반하였다. Chitosan을 기재로한 겔제제(이하 ChitoGel로 약함)는 1% 초산 용액과 2% chitosan을 교반하여 녹인 다음, KA를 넣고 다시 교반하였다. 이와 같이 제조한 겔제제들은 상온에서 1일간 숙성시킨 후 시료로서 사용하였다.

다중유제크림의 제조

KA를 최내상에 함유한 W/O/W 형태의 다중유제크림(이하 MultiCream으로 약함)은 최내상에 tween 80과 2% PVP 용액을 섞고 여기에 KA를 넣은 후, 미리 mineral oil, span 80과 caprylic capric triglyceride를 섞어 제조한 유상을 혼합하였다. 혼액을 1500 rpm으로 10분간 교반하여 W/O 유제를 제조한 다음, 물과 프로필렌글리콜로 미리 제조한 수상에 W/O 유제를 넣고 300 rpm으로 5분간 교반한후 바로 냉각시킨 다음 상온에서 1일간 성숙시켜 W/O/W 다중유제크림시료로 하였다.

약물 방출 실험

Franz diffusion cell의 donor측 시료는 위에서 제조한 각 시료를 3g씩 적용하고 parafilm으로 밀봉하였으며, receptor측은 pH 7.4 phosphate buffered saline (PBS) 용액 10.5 ml씩 채워넣고 확산막으로서 반투막(MWCO 12000, Visking dialysis tubing, Germany)을 장착한 후 클램프로 고정시켰다. 이때의 유효확산면적은 2.54 cm²이었다.

37±1°C 수욕상에서 천천히 spin bar를 회전시키면서 1, 2, 4, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 시간마다 receptor측에서 마이크로피펫을 이용하여 1 ml씩 정확히 채취하여 검액으로 하였으며 매회 채취 후 receptor측에 PBS 용액을 동량 보충하여 주었다. 모든 검액은 vortex mixer로 1분간 진탕한 후 0.45 μm PTFE 멤브레인필터로 여과하고 그 여액 중의 KA 농도를 HPLC로 정량하였다.

KA의 정량

KA 10 mg을 정확하게 취해서 100 ml 용량 플라스크

크에 넣고 물에 용해시켜 표선을 맞춘다. 이를 희석하여 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 µg/ml 농도의 용액을 제조하여 0.45 µm PTFE 멤브레인필터로 여과한 여액을 검액으로 하여 HPLC로 정량하였다. 분석조건은 역상 컬럼인 Shiseido사의 C₁₈ Capcell PAK(4.6×250 mm, 5 µm)을 사용하여 검출 파장 268 nm에서 측정하였고, 이동상은 3% 아세트니트릴과 97% PBS(pH 3.0)로 하여 유속은 1.0 ml/min, 주입량은 20 µl로 하였다. KA의 retention time은 5분이었으며, 피이크 높이를 측정하여 검량선을 작성하였을때 양호한 직선성(상관계수 r=0.9997)을 나타내었다.

피부자극시험

제조한 KA를 함유한 제제의 국소독성을 평가하기 위해 의약품등의 독성시험기준(식품의약품안전본부 고시 제 1996-8호, 1996. 4. 16.) 제10조에 의거하여 실시하였다. 실험동물은 젊고 건강한 백색토끼(체중 2.5 kg~3.5 kg) 6마리를 사용하였다. 미리 토끼 등부위를 제모한 후, 각 제제 0.5g을 제모된 등피부에 도포하고, 가아제로 덮고, 가아제를 테이프로 고정한다. 적용 부위의 관찰은 시험제제 도포후 24, 72시간에 실시하고 홍반과 가피형성의 정도에 따라 0~4등급으로 구분하여 홍반이 전혀 없을때를 0, 육안으로 식별할 정도의 아주 가벼운 홍반은 1, 분명한 홍반을 2, 약간 심한 홍반을 3, 심한 홍반과 가벼운 정도의 가피 형성을 4로 채점하였다.

결과 및 고찰

겔 제제의 약물방출특성

외용제제의 약물방출 및 경피 흡수를 평가할 때는 생쥐 및 흰쥐등의 적당한 동물의 피부를 이용하거나 실제 피부와 유사한 성질을 가진 여러 합성 고분자막들을 확산막으로 대개 이용하고 있으며,⁹⁾ 특히 합성 고분자막으로서 반투막을 이용한 *in vitro* 확산 실험이 약물의 방출 실험에 자주 사용되어왔다. Vlachou 등¹⁰⁾은 griseofulvin을 함유한 외용겔제제를 제조하여 합성 고분자막중에서 많이 쓰이는 반투막과 사람 피부를 확산막으로 사용한 Franz cell을 이용하여 제제에서의 약물방출속도를 구하였으며, 반투막을 사용하여 얻은 결과로부터 사람 피부를 통한 약물 확산 양상을 예측할 수 있었다고 보고하였다.

따라서, 본 연구에서는 반투막을 장착시킨 Franz cell에 ChitoGel, CarboGel, PluGel을 각각 적용하여

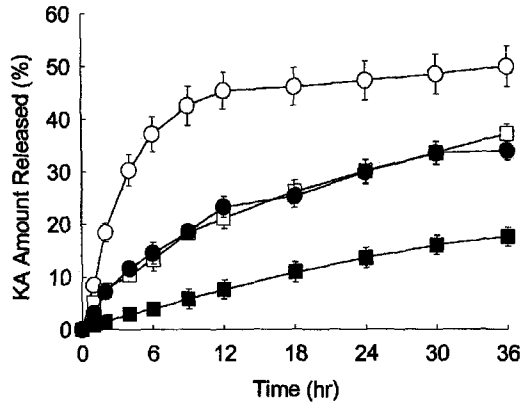


Figure 1—Total amount of KA released from different gels and multiple emulsion creams in Franz diffusion cell. Data are expressed as the mean±S.E. (n=3). Key : ○, ChitoGel; ●, PluGel; □, CarboGel; ■, MultiCream.

그 방출양상을 살펴보았다(Figure 1). CarboGel과 PluGel은 비슷한 양상을 보이면서 지속적인 약물 방출을 나타낸 반면, ChitoGel은 상대적으로 초기에 빠른 방출을 보였으며 이러한 방출차이는 확산막으로 사용한 반투막이 MWCO 12,000이고 KA의 분자량이 142.11인 점을 감안할때, 확산막에 의한 방출제어가 아니라 각 겔 기재의 특성에 기인한 차이인 것으로 해석되었다. 2시간까지 CarboGel과 PluGel은 모두 약 7%의 약물이 방출되었고, ChitoGel은 약 18%의 약물이 방출되어 CarboGel과 PluGel에 비해 약 2.5배 많은 양이 방출되었다. 4시간까지는 ChitoGel, CarboGel, PluGel에서 각각 30, 11, 10%의 약물이 방출되어 ChitoGel이 CarboGel, PluGel에 비해 약 3배 많은 양이 방출되었으며, 이후 9시간에서 12시간까지는 계속 비슷한 차이를 보였다. 그러나, 12시간이후 ChitoGel의 방출속도는 현저히 감소하였으며, CarboGel과 PluGel의 경우는 지속적인 KA의 방출을 보였다. 이러한 겔제제간의 방출양상의 차이는 polymer의 전하, 팽윤성, 함량 등의 차이에 기인하는 것으로 생각되어진다.

Chitosan은 강알칼리에서 탈아실화된 chitin의 유도체로서 산성하에서 물에 가용성이고, 침전이나 겔화를 피하기 위하여 키토산용액은 pH 6 이하에서 보관되어야하며, 산성의 키토산용액은 비이온성고분자와 적합성이 있지만 sulfate나 수용성 음이온성 고분자와는 적합성이 없다.¹¹⁾ Polk 등¹²⁾은 pH가 저하하면서 키토산 고분자의 강도와 유연성이 감소되었다고 보고했다. 따라서 ChitoGel의 경우 초기에 빠른 방출을 보인

것은 KA의 산성으로 인하여 겔매트릭스의 강도가 저하되었을뿐만 아니라 산성영역에서 키토산의 아민기가 이온화되면서 오히려 키토산의 약물방출을 촉진시킨 것으로 사료된다. Carbopol은 acrylic acid와 allylsucrose 또는 allylether와 교차결합된 고분자로서 산의 형태로 존재하나 알칼리화제로 중화시키면 음전하의 카르복실기가 생성되어 chain이 풀어지고 팽창되어 투명한 겔이 형성된다.^{13,14} 특히 CarboGel의 경우는 KA의 산성에도 불구하고 겔의 고분자의 강도를 유지하였는데, 이는 알칼리화제로서 트리에탄올아민을 사용하였기 때문에 결과적으로 pH변화가 적었던 것에 기인하는 것으로 사료된다. Pluronic은 polyoxyethylene과 polyoxypropylene의 비이온성 공중합체로서 체내에서 대사되지 않고 자극이 적고 독성이 낮으며 온도가 올라가면 점도가 증가하는 reverse thermal gelation behavior를 갖는 물질이다.¹⁵ 일반적으로 20%(w/w) 이상의 농도에서 온도가 증가하면 점도가 높아져 체온에서는 겔이 형성되고, 수용액상태에서 산, 알칼리, 금속이온의 존재하에서도 매우 안정하다. PluGel은 ChitoGel에 비하여 산의 존재하에서도 매우 안정하기 때문에 약물의 방출 속도가 상대적으로 늦어진 것으로 해석된다.

다중유제크림의 약물 방출 특성

Florence와 Whitehill¹⁵은 다중유제의 경우, 외부의 삼투압 때문에 droplet shrinkage가 일어나면서 최내상의 약물이 최외상으로 방출된다고 보고하였다. Goto 등¹⁶은 유상중 생성된 micelle을 통해서 약물이 방출되거나, 2종의 계면활성제가 형성시킨 lamella 층에 생성된 작은 구멍을 통한 수동확산에 의해 약물분자가 수송되거나, W/O 입자가 파괴되면서 봉입된 약물이 방출된다고 보고하였다. 본 연구에서 제조된 여러 겔제제가 matrix system이라고 하면 다중유제크림은 liquid membrane system이라는 점에서 구별된다고 할 수 있다.

실제로 반투막을 장착시킨 Franz cell에 다중유제크림을 적용시켜 그 방출양상을 살펴본 결과(Figure 1), 초기 2시간까지 약 1%, 4시간까지 약 3%, 12시간까지 10%미만의 약물이 방출되어 위의 겔제제들과는 큰 대조를 보였다. 즉, 처음부터 KA의 방출이 매우 서서히 일어났으며, 이는 최내상에 봉입된 약물이 유상을 통해 최외상으로 나오는 과정이 유상에 의해서 막제어형태로 약물이 방출된 것으로 해석된다.

속도론적 고찰

반고형제제로부터의 약물 방출은 대부분 1차 속도식

에 따르거나 시간의 제곱근에 비례하는 특성을 나타내는 것으로 보고되고 있다.^{6,17,18} 또 Suh와 Jun¹⁹은 Naproxen이 영차속도식으로 시간에 비례하여 일정하게 방출된다고 보고하였다. 따라서, 각 겔제제 및 다중유제크림으로부터의 약물방출을 각각의 속도식에 적용하였을때 각기 다른 방출특성을 보이면서, Table I과 같은 상관계수를 나타내었다. 즉 ChitoGel의 경우는 1차 속도식에 따르는 방출특성을 보였고, PluGel과 CarboGel은 겔매트릭스의 특징을 나타내었으며, Multi-Cream은 막제어형의 방출특성을 가짐을 알 수 있었다. 초기 6시간까지의 투과량을 플롯하여 각 제제의 Flux값($J, \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)을 구하였을 때(Figure 2), ChitoGel, CarboGel, PluGel, MultiCream제제에서 각각 73.30, 28.67, 24.04, 7.72 로서 다중유제크림이 다른 겔제제에 비하여 약 3-10배 정도의 초기 방출제어효과가 있을 것으로 평가되었다.

한편, Ha 등²⁰에 의한 Valia-Chien cell을 이용한 hairless mouse skin의 경피투과실험에서 KA의 flux 값이 $0.384 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 으로서 KA는 생체막을 통해 쉽게 확산됨이 보고되었으며, 따라서 외용제제로부터 약물방출이 빠를 경우에는 결과적으로 KA의 피부자극을

Table I—Correlation coefficients for different release kinetics of KA in various formulations

Formulations	Correlation coefficient (r^2)		
	Zero order	First order	Square root
ChitoGel	0.6752	0.9572	0.8880
CarboGel	0.8922	0.9754	0.9864
PluGel	0.9398	0.9369	0.9972
MultiCream	0.9872	0.8998	0.9638

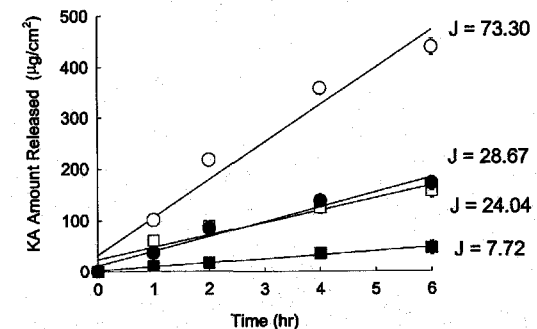


Figure 2—Kojic acid flux ($J, \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) for the initial period of 6hr in drug release studies with the various formulaions. Data are expressed as the mean \pm S.E. (n=3). Key: \circ , ChitoGel; \bullet , PluGel; \square , CarboGel; \blacksquare , MultiCream.

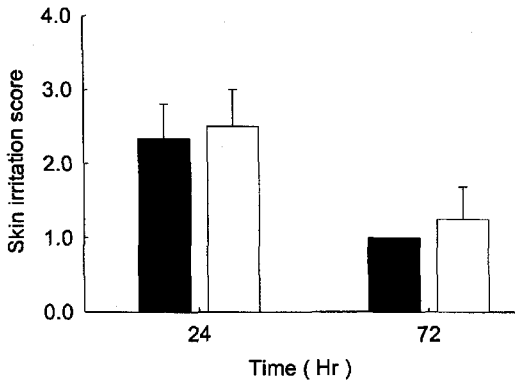


Figure 3—Skin irritation scores of ChitoGel(□) and MultiCream(■). Data are expressed as the mean± S.E. (n=6) and no significant differences (p<0.05) were observed between two formulations.

피할 수 없게된다. 따라서, liquid membrane system 인 다중유제크림이 KA를 적용하였을 경우 가장 바람직한 제형으로 판단되며, 이 경우 KA를 최내상에 함유시키므로서 공기중 산소와 접촉을 차단하여 결과적으로 KA의 안정성도 증가시킬 수 있을 것으로 사료된다.

피부자극성

약물의 방출과 피부 자극과의 상관성을 평가하려고 약물방출속도가 가장 빠른 ChitoGel과 초기부터 서서히 방출되었던 MultiCream에 대하여 토끼를 이용하여 피부자극을 평가하였다(Figure 3). 24시간 후, ChitoGel과 MultiCream의 자극성은 각각 2.5와 2.3으로서 Student's t-test 결과(p<0.05) 유의성이 없는 것으로 나타났다. 또 72시간 후 ChitoGel과 MultiCream의 자극성은 각각 1.3과 1.0으로서 역시 유의성이 없는 것으로 평가되었다. 결과적으로, 주약물인 코지산의 방출제어가 실제 적용시 국소적인 피부자극을 완화시키지 못한 것으로 나타났는데, 이는 일차적으로 제제 중에 함유된 약물의 농도가 0.1%로 매우 낮았기 때문인 것으로 해석되며, 나아가 겔 기재와 크림 기재간의 피부자극성이 서로 달랐을 가능성도 배제할 수 없었다. 따라서, 각 기재간의 차이 및 함량에 따른 피부자극성 평가는 향후 실험을 계속하여 보완할 계획이다.

결 론

수세가 용이하고 피부친화력이 좋은 고분자인 Chitosan, Carbopol, Pluronic을 이용하여 KA를 함유한 수용성 겔 및 최내상에 KA를 함유하는 W/O/W형태의 다중유제크림을 제조할 수 있었으며, 반투막을 장착시

킨 Franz diffusion cell을 이용하여 각 제제들의 약물 방출속도를 측정할 수 있었다. MultiCream의 flux는 7.72 μg/cm²/hr 으로 다른 제제보다 상대적으로 낮았다. 다중유제크림은 비교적 낮은 Flux값과 함께 zero-order에 따른 방출양상을 보였으며, 동시에 KA의 안정성을 개선시킬 수 있는 제형으로 평가되었다.

문 헌

- 1) Y. Mishima, S. Hata, Y. Ohyama and M. Inazu, Inducion of melanogenesis suppression: cellular pharmacology and mode of differential action, *Pigment Cell Research*, **1**, 367-374 (1988).
- 2) Y. Ohyama, A. Wilczek and Y. Mishima, New melanogenesis inhibition of kojic acid, *Jap. J. Dermat.*, **103**, 359 (1993).
- 3) Y. Higa, 色白化粧料, Japan Patent, Publication SHOWA 59-33207 (1984).
- 4) J. Nagai, 色白化粧料, Japan Patent, Publication SHOWA 60-9722 (1985).
- 5) S. Hatae, 色白化粧料, Japan Patent, Publication SHOWA 64-83010 (1989).
- 6) S. Fukushima, K. Juni and M. Nakano, Preparation of and drug release from w/o/w type double emulsions containing anticancer agents, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4048-4056 (1983).
- 7) S. Benita, *Microencapsulation: methods and industrial applications*, Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp.494-501 (1996)
- 8) S. M. Upadrashta, B. O. H glund and L. O. Sundel f, Diffusion and concentrantion profiles of drugs in gels, *J. Pharm. Sci.*, **82**, 1094-1098 (1993).
- 9) R. H. Guy, A. H. Guy, H. I. Maibach and V. P. Shah, The bioavailability of dermatological and other topically administered drugs, *Pharm. Res.*, **3**, 253-262 (1986).
- 10) M. D. Vlachou, D. M. Rekkas, P. P. Dallas and N. H. Choulis, Development and in vitro evaluation of griseofulvin gels using Franz diffusion cells, *Int. J. Pharm.*, **82**, 47-52 (1992).
- 11) H. A. Lieberman, M. M. Rieger and G. S. Banker, *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, New York, U.S.A., pp. 308-309 (1996).
- 12) A. Polk, B. Amsden, K. D. Yao and M. F. A. Goosen, Controlled release of albumin from chitosan-alginate microcapsules, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 178-185 (1994).
- 13) A. Wade and P. J. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, U.S.A., pp. 71-73 (1994).

- 14) A. Wade and P. J. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, U.S.A., pp. 352-354 (1994).
- 15) A. T. Florence and D. Whitehill, The formulation and stability of multiple emulsions, *Int. J. Pharm.*, **11**, 277-308 (1982).
- 16) S. Goto, K. Nakata, T. Miyakawa, W. Zhang and T. Uchida, Releasing properties of water soluble drug in internal water phase of W/O/W multiple emulsions, *Yakugaku Zasshi*, **111**, 702-708 (1991).
- 17) M. Kawata, T. Suzuki, N. S. Kim, T. Ito, A. Kurita, Y. Miyagoe, and S. Goto, Preparation and evaluation of eudragit gels. II: In vitro release of salicylic acid, sodium salicylate and ketoprofen from eudragit l and s organogels, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 1072-1074 (1991).
- 18) S. C. Chi and H. W. Jun, Release rates of ketoprofen from poloxamer gels in a membraneless diffusion cell, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 280-283 (1991).
- 19) H. Suh and H. W. Jun, Effectiveness and mode of action of isopropyl myristate as a permeation enhancer for naproxen through shed snake skin, *J. Pharm. Pharmacol.*, **48**, 812-816 (1996).
- 20) Y. H. Ha, S. W. Yu, D. S. Kim, S. J. Lim, and Y. W. Choi, Hydrolysis, skin permeation and *in vivo* whitening effect of kojic acid monostearate as antimelanogenic agent, *Yak-hak Hoeji*, **42**, 39-45 (1998).