

케토프로펜 겔제와 플라스터제의 피부 흡수 비교

강원구 · 이창현* · 우중수* · 권광일[#]

충남대학교 약학대학, 한미약품*

(Received October 15, 1997)

The Topical Absorption of Ketoprofen from Gels and Plaster in Human Volunteers

W. K. Kang, C. H. Lee*, J. S. Woo* and K. I. Kwon[#]

College of pharmacy, Chungnam National University, 220,
Taejon, 305-764, *Hanmi pharm. Co. Korea

Abstract—This study was designed to compare the absorption fraction and extent of ketoprofen gels and a matrix typed ketoprofen plaster patch. 3 g (90 mg as ketoprofen) of the two gels which has oleo-hydrogel or hydrogel as a base, respectively, and 3 pieces of plaster patches (90 mg as ketoprofen) were applied in the area of 210 cm² on forearm in 12 volunteers by cross over design. Blood samples were collected serially up to 24 hours and the plasma concentrations of ketoprofen were analyzed by HPLC using flurbiprofen as an internal standard. The detection limit of the assay was 1 ng/ml of ketoprofen in plasma. The pharmacokinetic parameters (e.g. AUC_{24hr}, AUMC_{24hr}, MRT, Fraction Absorbed) were calculated from the plasma concentrations time data of each volunteer. The oleo-hydrogel showed significantly higher absorption fraction and extent of ketoprofen than the current hydrogel. The mean plasma concentrations of the oleo-hydrogel were increased to 98.46±23.15 ng/ml by 6 hour after application, and increased further to 100.61±18.65 ng/ml at 24 hour. On the other hand, those of the hydrogel were increased 17.61±4.65 ng/ml at 5 hour to 34.68±9.65 ng/ml at 24 hour gradually. Therefore the plasma concentrations of oleo-hydrogel at each measured time were 3~7 times greater than those of the hydrogel with statistical significance. The AUC_{24hr} (1797.26±352.09 ng·h/ml) of the oleo-hydrogel was 3.5 times greater (P<0.05) than that (516.17±104.52 ng·h/ml) of the hydrogel. The plaster patches showed higher bioavailability (AUC_{24hr} 2877.37±578.27 ng·h/ml) than the oleo-hydrogel (AUC_{24hr} 1797.26±352.09 ng·h/ml) without statistical significance. But the absorption fraction of the oleo-hydrogel was rather higher than that of the plaster patches during the first 6 hours after administration. These results suggest that newly developed ketoprofen gel which is used oleo-hydrogel as a base would show excellent skin permeation on topical application for the corresponding clinical indications and could be absorbed as well as plaster patches.

Keywords □ Ketoprofen, flurbiprofen, oleo-hydrogel, skin absorption, pharmacokinetics.

경피 흡수제는 약물을 피부를 통해 근육이나 관절부위에 적용시켜 소염, 진통효과를 발현하도록 하는 제제로 경구투여에 의한 복용의 불편함이나 위장장애 등을 경감시킬 수 있는 장점이 있다. 또 피부를 통한 지속적인 흡수로 국소부위의 병소에 약물농도를 일정하게 유

지시킬 수 있으며 경구투여후 위장관에서 흡수된 약물이 간을 통과하면서 대부분 불활성화체로 전환되어 배설되는 이른바 초회통과효과를 피할 수 있는 장점이 있다.¹⁾ 케토프로펜(2-(3-benzylphenyl)propionic acid)은 propionic acid 계열의 소염진통제로서 cyclooxygenase와 lipoxigenase를 동시에 저해시키는 능력을 가지고 있으며, 류마티스성 관절염을 비롯한 각종 염증성 관절질환의 치료와 진통의 목적으로 널리 이

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 042-831-5937 (팩스) 042-823-6781

용되고 있다. 케토프로펜은 혈중 반감기가 짧고, 지용성이며 적은 용량으로 우수한 효과를 나타내는 소염 진통제로서 경피흡수형 제제로의 개발에 적합하다.²⁾ 약물을 경피 흡수제로 개발하기 위해서는 피부를 투과하기 위한 적절한 유동성을 확보해야 하고, 피부 투과시의 lag time을 최소화해야 한다.³⁻⁴⁾ 현재 케토프로펜의 경피제로의 개발을 위해 위와같은 문제점들을 해결하고 피부 투과율을 개선시키기 위한 적절한 운송체를 찾기 위해 활발한 연구가 진행되고 있다. 본 연구에서는 emulsion이 함유된 hydrogel을 기제로 이용한 새로운 겔제로(이하는 oleo-hydrogel제제) 시판되고 있는 제제와 기존에 hydrogel을 기제로 이용한 겔제제(이하는 hydrogel제제) 및 matrix 형태의 플라스틱제(이하는 플라스틱제)를 선택하여 건강한 지원자의 피부에 적용시킨 후 케토프로펜의 혈중농도를 HPLC로 측정하여 피부 흡수 분율과 흡수정도(fraction and extent) 및 남녀간의 차이를 비교하였다.

실험방법

시험 설계 및 채혈

만 20~25세의 건강한 성인 남녀지원자 각각 6명씩 12명에 대해 피부흡수시험을 하였다. 건강 진단 결과 정상인 경우에 한하여 지원자로 채용하였으며 과거 비스테로이드성 소염진통제나 타 첩포제 및 겔제제에 과민 반응의 기왕력이 있는자, 피부 질환자, 실험일에 타 약물 복용자등 시험에 부적합하다고 판단되는자는 제외하였다. 피험자는 무작위로 남녀 각각 2명씩 4명을 한군으로 하여 3군으로 나눈 후 교차 시험법에 따라 각각 1주일 이상의 휴약기간을 두고 3주간 교차시험을 하였다. 각 시험시 oleo-hydrogel제제(50 g, 1 g중 30 mg의 케토프로펜을 함유)와 hydrogel제제(50 g, 1 g중 30 mg의 케토프로펜을 함유) 각 3 g(ketoprofen으로써 90 mg)을 정확히 평광한후 팔 안쪽 부위에 210 cm²(플라스틱제와 동일한 면적)의 사다리꼴 면적내에 5분간에 걸쳐 바른 후 중간시간을 투여 시작점으로 하였고 플라스틱제는 3장(ketoprofen으로써 90 mg)을 겔제와 동일한 부위에 부착하였다. 겔제의 경우 피부에 바른 약물이 옷이나 다른 요인에 의해 씻겨 나가는 것을 막기 위해 구멍이 뚫린 얇은 비닐을 약을 바른지 1시간 후에 가볍게 덮었다. 통기성을 유지하고 약물이 비닐에 묻는 것을 막기 위해 지름이 5 mm인 펀치로 조밀하게

구멍을 뚫은 굴곡이 심한 비닐 용지를 사용하였다. 4시간후 비닐을 떼어내었으며 24시간 채혈시까지 도포된 약물을 씻어내지 않도록 했다. 피험자의 약물을 적용하지 않은 쪽 팔의 상박 전완부 정맥내에 해파린이 연결된 카테터를 장착하고 약물 투여전 및 약물 적용 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 24 시간에 7 ml씩 채혈하였다. 채혈액은 해파린 처리된 시험관에 넣고 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈장을 분리하고 분석시까지 -20°C에서 냉동 보관하였다.

혈장내 케토프로펜의 추출 및 분석

뚜껑 달린 시험관에 혈장 0.5 ml와 flurbiprofen 500 ng/ml 메탄올 용액 0.5 ml, 1 M H₃PO₄액 0.5 ml를 가하고 진탕한 다음 에틸을 10 ml 가하여 tube rotator로 10분간 추출한 후 3000 rpm으로 5분간 원심 분리하였다. 원심 분리된 상정액을 시험관에 옮긴 후 dry block bath에 넣고 질소 가스하에서 40°C로 가열하여 에틸을 제거하고 잔사에 HPLC mobile phase 250 µl를 가한 후 진탕하였다. 3000 rpm에서 5분간 다시 원심 분리한 후 상정액을 vial로 옮겨서 Shimadzu 10A HPLC system을 이용하여 256 nm에서 UV 검출기로 흡광도를 측정하였다.

Chromatographic conditions

Stationary phase로는 reverse phase C₁₈(60 Å 4 µm 3.9 150 mm) HPLC column을, mobile phase로는 0.02 M NaH₂PO₄ buffer/acetonitrile(pH 3.0, v/v=60:40)을 사용하였으며 flow rate는 1.0 ml/min로 하였다. Ketoprofen의 retention time은 4.7 분이었고 내부표준물질로 사용된 flurbiprofen은 9.8분이었다(Fig. 1). 분석 결과 추출율은 97.98±3.76%였으며 농도에 따른 flurbiprofen과 ketoprofen의 면적 비로부터 계산된 검량선의 r값은 0.9981±0.0017이었고 측정한계농도는 1 ng/ml였다.

Data 처리 및 통계 처리

지원자 각 사람에 대한 각 제제의 시간별 혈중농도 값으로부터 세가지 제제의 혈중 농도 평균값을 구하였고 이로부터 24시간까지의 혈중 농도-시간 곡선하면적 AUC₀₋₂₄를 trapezoidal rule에 의해 산출하였다. Momemt analysis를 위해 농도에 시간을 곱한 후의 면적을 나타내는 AUMC₀₋₂₄를 계산하고 AUC₀₋₂₄로 나

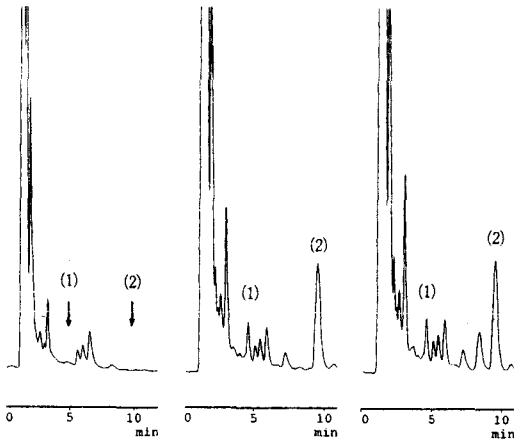


Fig. 1—Chromatograms of ketoprofen in human plasma. Left: Blank plasma.(arrow (1) and arrow (2) indicate ketoprofen and flurbiprofen elution position, respectively.). Middle: Plasma sample with 200 ng/ml of ketoprofen (1)(RT=9.5) and 500 ng/ml of flurbiprofen (2)(RT=4.6). Right: Plasma sample of volunteer with 500 ng/ml of internal standard (2). The peak was calculated to be 224.34 ng of ketoprofen/ml (1).

누어서 약물의 체내 평균 체류 시간 (MRT)을 계산하여 비교하였다.⁵⁾ 또한, AUC₀₋₂₄에 대한 각시간별 AUC의 비율로부터 케토프로펜의 흡수 분율을 비교하였다. 세 제제의 평균 혈중 농도, AUC₀₋₂₄, AUMC₀₋₂₄, MRT 차이에 대한 유의성은 Newman-Kuels test를 이용하여 검정하였고 각 제제별 남녀 지원자 간의 시간별 혈중농도의 차이에 대한 유의성은 t-test를 통하여 검정하였다.

결 과

시간별 지원자의 혈중농도와 유의성 검정

Oleo-hydrogel 제제는 빠른 흡수를 보여 약물 투여 후 6시간에 98.46 ng/ml의 혈중 농도를 나타내었으며 투여 후 12시간에서는 60.82 ng/ml로 감소되다가 시간이 지나면서 다시 증가하여 24시간에서는 100.61 ng/ml의 농도를 나타냈다. Hydrogel제제의 혈중 농도는 24시간까지 서서히 지속적으로 증가하여 24시간에는 34.68 ng/ml로 가장 높은 농도를 나타내었으나 oleo-hydrogel제제에 비해 현저히 낮은 농도를 나타내었다. 모든 시간에서 oleo-hydrogel제제의 혈중 농도가 hydrogel제제의 혈중 농도에 비해 3~7배 정도 높았으며 약물 도포후 4시간부터 최종 측정 시점인 24시간까지 유의한 차이(P<0.05)를 나타내었다. Matrix type의 플라스터제는 oleo-hydrogel 제제보다 약물 투여후 6시간까지는 낮은 농도를 보였으며 그후 혈중농도가 증가하여 14시간에 174.64 ng/ml의 농도를 나타낸후 감소하였다. Oleo-hydrogel제제와 플라스터제의 각 시간별 혈중농도 차이에 대한 유의성 검정 결과 12시간과 14시간에서 통계적으로 유의성(P<0.05)있는 차이가 있었으며 hydrogel제와 플라스터제의 비교에서는 약물 도포후 4시간부터 24시간까지 유의한 차이(P<0.05)를 나타내었다(Table I).

AUC₀₋₂₄, AUMC₀₋₂₄ 및 MRT의 유의성 검정

제제별 AUC₀₋₂₄ 비교 결과 oleo-hydrogel제제는 1797.26 ng hr/ml로 516.17 ng hr/ml를 나타낸 hy-

Table I—Mean plasma ketoprofen concentration [mean(ng/ml)±S.E.M.] of volunteer after topical application(on 210 cm² of forearm) of 3 g (90 mg as ketoprofen) each of oleo-hydrogel or hydrogel or matrix-type plaster 3 patches (90 mg as ketoprofen)

Time (hr)	Oleo-hydrogel	Plaster	Hydrogel	o : p	o : h	p : h
0.5	0±0	0±0	0±0	NS	NS	NS
1.0	5.46±4.64	0±0	0±0	NS	NS	NS
1.5	12.40±7.02	3.09±2.96	5.03±2.69	NS	NS	NS
2.0	29.39±14.73	7.85±5.70	7.83±2.75	NS	NS	NS
3.0	55.66±18.87	31.80±15.17	9.52±3.31	NS	NS	NS
4.0	83.96±26.34	60.46±24.47	12.08±3.23	NS	S	S
6.0	98.46±23.15	93.19±24.14	17.61±4.65	NS	S	S
8.0	78.49±19.89	116.03±32.62	17.83±4.24	NS	S	S
10.0	75.39±15.65	142.74±34.38	21.54±4.92	NS	S	S
12.0	60.82±12.43	168.41±35.80	24.23±5.53	S	S	S
14.0	75.89±18.00	174.64±33.82	24.01±4.93	S	S	S
24.0	100.61±18.65	131.85±28.81	34.68±9.65	NS	S	S

NS : Not Significantly different, S : Significantly different (P<0.05), n=12 (male=6, female=6)

Table II—Pharmacokinetic parameters of ketoprofen after topical application (on 210 cm² of forearm) of 3 g (90 mg as ketoprofen) each of oleo-hydrogel or hydrogel or plaster 3 patches (90 mg asketoprofen) in human volunteers

	Oleo hydrogel	Hydrogel	Plaster	o : h	o : p	h : p
AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/ml)	1797±352	516±104	2877±578	S	NS	S
AUMC ₀₋₂₄ (ng · hr ² /ml)	24568±4472	7788±175	40834±7925	S	NS	S
MRT (hr)	14.49±0.97	12.89±1.49	14.22±0.60	NS	NS	NS

NS : Not Significantly different, S : Significantly different (P<0.05). n=12 (male=6, female=6)

drogel제제에 비해 3.5배의 차이를 나타내어 유의한 차이를 보였고 AUMC₀₋₂₄도 유의성 있는 차이를 나타냈다. 플라스터제의 AUC₀₋₂₄는 2877.73 ng hr/ml로 oleo-hydrogel제제와 비교시 유의한 차이없이 높았으나 hydrogel 제제와는 유의성 있는 차이를 나타냈다. Oleo-hydrogel제제의 MRT값은 14.49 hr, hydrogel제제는 12.89 hr, 플라스터제는 14.22 hr로 제제간에 유의성 있는 차이는 없었다(Table II).

남자 지원자군과 여자 지원자군간의 혈중 농도 비교

Oleo-hydrogel제제의 경우 남녀 두 지원자군간의 평균 혈중 농도에서 큰 차이를 보였으며 유의성 검정 결과 투여후 10시간과 12시간에 유의한 차이(P<0.05)를 나타내었다. 여자 지원자군은 6시간에서 137.04 ng/ml로 가장 높은 혈중 농도를 나타낸 후 감소하는 경향을 보였고 남자 지원자군의 혈중 농도는 지속적으로 증가하여 24시간에 78.36 ng/ml로 가장 높은 혈중 농도를 보였다. Hydrogel제제는 남자군의 경우 21.63 ng/ml

이하의 시종 낮은 농도를 보였고 여자군은 남자군보다 약간 높은 농도를 나타내며 지속적으로 증가하여 약물 투여후 24시간에서 47.72 ng/ml로 최고 혈중농도를 기록하였다. 유의성 검정 결과 6시간과 8시간에 유의한 차이를 보였다. 플라스터제 역시 평균적으로 여자 지원자군이 남자 지원자군에 비해 높은 농도를 보였으나 처음 5시간까지는 남자 지원자들의 흡수가 빨랐으나 통계적인 유의한 차이는 없었으며 그 이후에는 여자 지원자들의 혈중농도가 높았다. 여자군의 경우 14시간에 206.99 ng/ml로 가장 높은 농도를 나타냈고 남자군은 12시간에 142.28 ng/ml를 나타냈다(Fig. 2, 3, 4).

각 제제의 시간에 따른 흡수 분율 비교

시간에 따른 약물의 흡수 분율을 비교한 결과 oleo-hydrogel제제가 hydrogel제제에 비해 흡수가 빠른 것으로 나타났다. 초기 3시간까지는 흡수 분율이 낮아 제제간에 큰 차이를 보이지 않았으나 그 이후에는 흡수 분율에 큰 차이를 보여, 4시간이 지나면서 oleo-hydrogel

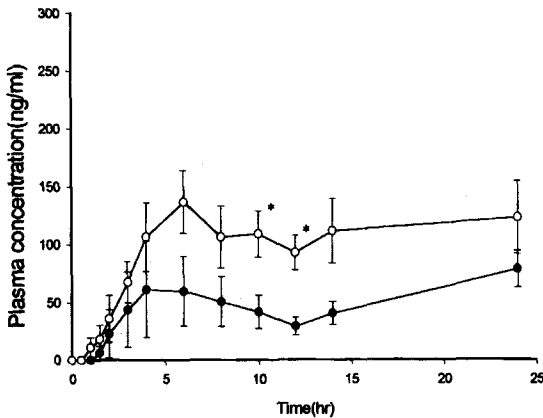


Fig. 2—Time course of plasma ketoprofen concentration after topical application (on 210 cm² of forearm) of 3 g (90 mg as ketoprofen) of oleo-hydrogel in male (—●—, n=6) and female (—○—, n=6) volunteers. *significantly different (P<0.05).

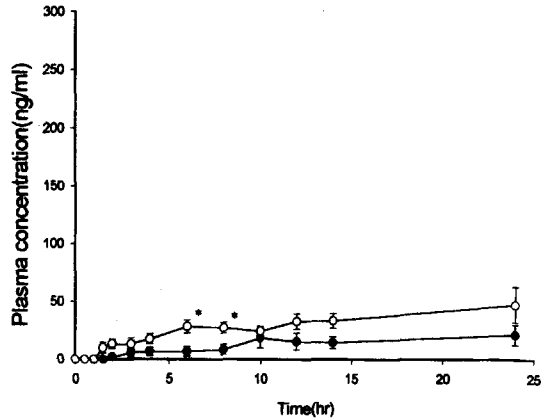


Fig. 3—Time course of plasma ketoprofen concentration after topical application (on 210 cm² of forearm) of 3 g (90 mg as ketoprofen) of hydrogel in male (—●—, n=6) and female (—○—, n=6) volunteers. *significantly different (P<0.05).

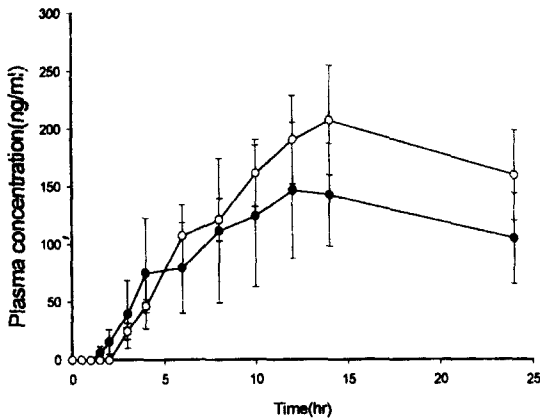


Fig. 4—Time course of plasma ketoprofen concentration after topical application (on 210 cm² of forearm) of 3 patches (90 mg as ketoprofen) of plaster in male (●, n=6) and female (○, n=6) volunteers.

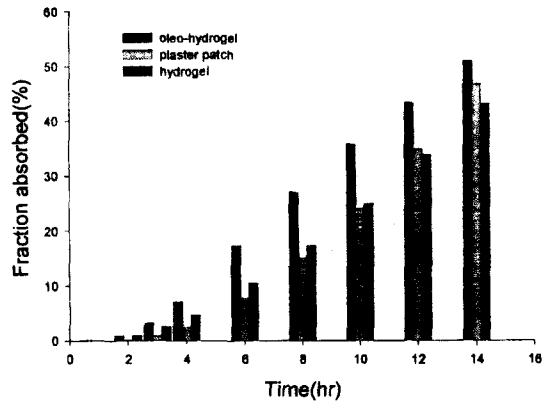


Fig. 5—Fraction absorbed (AUC_{eachtime}/AUC₀₋₂₄) of ketoprofen at each observed time after topical application (on 210 cm² of forearm) of 3 g (90 mg as ketoprofen) or 3 patches of oleo-hydrogel, hydrogel and plaster patches, respectively (n=12).

제제가 hydrogel제제보다 1.5배 이상 높은 흡수분율을 보였으며 6시간에는 1.7배로 가장 큰 차이를 나타냈다. Oleo-hydrogel제제는 플라스틱제에 비해 약물 투여후 1.5시간에는 11배, 2시간에는 8배, 3시간에는 4배 이상의 높은 흡수 분율을 나타내었고 10시간이 지나면서 플라스틱제의 흡수가 증가하기는 하였으나 여전히 1.5배 이상 oleo-hydrogel제제의 흡수 분율이 높았다(Fig. 5).

고 찰

Oleo-hydrogel 기제를 이용한 제제가 hydrogel 기제를 사용한 제제보다 월등히 높은 피부흡수율을 보인 것은 약물의 피부투과력을 향상시킨 제제적인 우수성에 기인한 것으로 보인다. Oleo-hydrogel제제는 초기에 빠른 흡수율을 보여 투여 후 6시간에 98.46 ng/ml의 농도를 나타내었다가 12시간 부근에서 감소된후 다시 증가되는 형태를 나타내었는데 이는 초기에 높은 혈중 농도를 나타낸 여자 지원자군의 패턴을 보였다가 12시간 이후 남자 지원자들의 흡수가 증가하면서 24시간에서는 초기의 농도보다 높은 100.61 ng/ml를 기록한 것이다. Hydrogel제제는 남녀 모두 24시간까지 35 ng/ml 미만의 낮은 흡수율을 보였다. 플라스틱제는 전형적인 경피흡수제의 형태로 초기에는 느리게 흡수되다가 약물 적용후 4시간부터 14시간까지 지속적으로 증가하여 174.64 ng/ml의 최고 혈중농도를 보였고 24시간까지 높은 농도를 유지하였다. 흡수 양상은 여자 지원자군

이 남자 지원자군에 비해 높았으나 시간에 따른 추이는 동일하였다. 세 제제 모두 남자 지원자군은 여자 지원자군에 비해 평균적으로 낮은 농도로 서서히 흡수된 것은 남자 지원자들의 피부가 여자 지원자들보다 각질화되어 있고, 여자 지원자들은 피부가 부드럽고 탄력이 있으며 피하 지방층이 많은 것에서 비롯된 것으로 보인다.⁶⁾ 24시간까지의 체내 흡수량을 나타내는 AUC₀₋₂₄의 비교에서 oleo-hydrogel제제는 hydrogel제제에 비해 흡수된 양이 3배이상 월등히 커서 유의성 있는 차이를 보였으며 플라스틱제보다는 적은 흡수를 보였으나 유의성 있는 차이는 없었다. 약물이 체내에 잔류하는 시간을 나타낸 MRT의 비교에서 세 제제 모두 차이를 보이지 않았고 흡수 분율을 비교하였을 때 oleo-hydrogel 제제는 hydrogel제제와 플라스틱제에 비해 빠른 흡수를 나타냈다. 플라스틱제와는 제제적인 차이를, hydrogel제제와는 동일한 겔제라는 점을 고려한다면 양적인 면과 흡수 분율적인 면 모두에서 oleo-hydrogel을 이용한 제제의 피부흡수 및 생체이용율이 우수한 것으로 나타났다. Ketoprofen은 경구 투여시 흡수율이 매우 좋아 거의 100% 흡수되는 것으로 본다.⁷⁾ Bannier(1978)나 Ishizaki(1980)등에 의해 수행되었던 경구용 ketoprofen제의 생체이용율 실험에서 100 mg을 경구 투여했을때의 AUC_{0-∞}는 12,570±650 ng hr/ml이었는데⁸⁾ 본 연구에서 oleo-hydrogel을 기제로 사용한 겔제 3g을(ketoprofen으로서 90 mg) 경피 흡수시킨 후 12시

간까지 계산된 AUC_{0-24} 값이 1797.26 ± 352.09 ng hr/ml로 나타났다. 이는 경구 흡수율의 약 16%로서 매우 높은 흡수율을 보인 것으로 평가된다. 24시간까지의 data만으로는 Kel 값을 측정하기 어려워 $AUC_{0-\infty}$ 를 구할 수 없었으나 만일 AUC_{0-24} 값이 아닌 $AUC_{0-\infty}$ 로 비교한다면 더 높은 흡수율을 나타낼 것이다. 경구 투여시 성인의 유효 치료 혈장 농도의 범위는 $0.4 \mu\text{g/ml}$ 에서 $6 \mu\text{g/ml}$ 이다.⁷⁾ Oleo-hydrogel을 기제로 사용한 겔제의 경우 90 mg을 피부에 적용시켜 최고 $0.14 \mu\text{g/ml}$ 정도의 높은 혈중 농도를 나타내었는데 실제 투여 부위의 농도는 이보다 훨씬 더 높을 것이므로 유효한 임상 효과와 함께 낮은 전신 부작용을 나타낼 것으로 기대된다.

결 론

본 연구에서는 ketoprofen을 주성분으로 하는 gel-type의 두 제제 즉 oleo-hydrogel을 기제로 사용한 겔제(50 g, 30 mg/g ketoprofen 함유), hydrogel을 기제로 사용한 겔제(50 g, 30 mg/g ketoprofen 함유) 및 matrix type의 플라스틱제(70 cm²/장, 30 mg/장 ketoprofen 함유)를 각각 건강한 남녀 지원자 12명의 한쪽 팔 안쪽 부위에 바르거나 붙인 후 피부 흡수율을 비교하고자 하였다. 일정 시간에 채혈하여 얻은 혈장에 내부 표준 물질로 flurbiprofen을 가한 후 diethylether로 추출하였고 HPLC로 분석하였다.

1. AUC_{0-24} 의 비교에서 oleo-hydrogel제제는 1797 ± 352 ng hr/ml, hydrogel제제는 516 ± 104 ng hr/ml, 플라스틱제는 2877 ± 578 ng hr/ml로 나타나 플라스틱제의 생체 이용율이 두 겔제보다 높았으며 hydrogel제제와는 유의한 차이를 나타냈으나 oleo-hydrogel제제와는 유의성 있는 차이가 없었다. Oleo-hydrogel제제는 hydrogel제제보다 3.5배 높은 생체이용율을 나타내어 유의성 있는 차이를 보였다.

2. 시간에 따른 약물의 흡수 분율을 비교한 결과 oleo-hydrogel제제가 hydrogel제제에 비해 1.5~1.7배 높은 흡수 분율을 나타냈고 플라스틱제와는 시간에 따라 평균 3.7배의 빠른 흡수 분율을 나타내었다.

3. 세 제제의 MRT값에는 유의성 있는 차이가 없었다.

4. 세 제제 모두 남자 지원자들의 평균혈중농도가 여자 지원자들에 비해 크게 낮았다.

감사의 말씀

이 연구는 한미약품 주식회사의 연구비 지원에 의하여 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Bronaugh R. L. : Methods for *in vitro* percutaneous absorption studies II. Animal models for human skin, *Tox. and Appl. Pharmacol.* **62**, 481 (1982).
- 2) Dani le D., Bruno H., Jean-Philippe R., Francoise A. and Maurice M. : Clinical pharmacokinetics of ketoprofen after single intravenous administration as a bolus or infusion, *Clin. Pharmacokinetics* **12**, 214 (1987).
- 3) Black C. D. : Transdermal Drug-Delivery Systems, *US. Pharm.* **1**, 49 (1982).
- 4) Cleary G. W. : *Transdermal Concepts and perspectives key Pharmaceuticals* (1982).
- 5) Milo Gibaldi and Donald Perrier. : Absorption Kinetics and Bioavailability, *Pharmacokinetics* **15**, 10, 149 (1982).
- 6) Walters K. A. : Percutaneous Absorption and Transdermal therapy, *Pharm. Tech.* **10**, 30 (1986).
- 7) Ketoprofen, *Physician's drug handbook 6th edition*, Springhouse, 546(1993).
- 8) Bannier A., Brazier J., B. Ribon and C. Quincy: Determination of ketoprofen in biological fluids by reversed-phase chromatography, *J.P.S.* **69**, 763 (1980).
- 9) Ishizaki, T., Sasaki, T., Suganuma, T., Chiba, K., Watanabe, M., Asuke, W. and Hoshi, H. : Pharmacokinetics of ketoprofen following single oral, intramuscular and rectal doses and after oral administration, *Eur. J. Pharmacol.* **18**, 407 (1980).