

## 디클로페낙 프로드럭들의 흰쥐 피부 투과

도희정 · 조원제\* · 용철순\*\* · 이치호 · 김대덕†

부산대학교 약학대학, 전남대학교 약학대학, 영남대학교 약학대학  
(2001년 4월 28일 접수)

## Rat Skin Permeation of Diclofenac and its Prodrugs

Hea-Jeong Doh, Won-Jea Cho\*, Chul-Soon Yong\*\*, Chi-Ho Lee and Dae-Duk Kim†

College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea

\*College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwangju 500-757, Korea

\*\*College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyungbuk 712-749, Korea

(Received April 28, 2001)

**ABSTRACT**—Various alkyl ester prodrugs of diclofenac were synthesized in order to investigate the relationship between their skin permeation characteristics and physicochemical properties. Solubility in various vehicles was measured at room temperature. 1-Octanol/water partition coefficients (Log P) and capacity factors ( $k'$ ) were measured to determine the lipophilicity of the prodrugs. Stability of prodrugs in the skin extract and homogenate was also investigated before conducting the skin permeation studies. Increases in the Log P and capacity factor values were observed when alkyl esters of diclofenac were prepared. Since the aqueous solubility of the prodrugs was not high enough, they were saturated in propylene glycol (PG) for skin permeation studies. Prodrugs were rapidly metabolized to diclofenac, both in skin homogenate and in dermal extract of skin. The skin permeation rate of alkyl ester prodrugs was significantly higher than diclofenac with shorter lag time. Moreover, a parabolic relationship was observed between the permeation rate and the log P values of prodrugs, and the maximum flux was achieved at a log P value of around 4.0.

**Keywords**—Diclofenac, Prodrug, NSAID, Transdermal, Skin permeation

디클로페낙(2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]benzeneacetic acid)은 대표적인 강력한 비스테로이드성 소염진통제(Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, NSAID)로서 cyclooxygenase를 억제함으로써 arachidonic acid의 대사를 저해하고, 연골생성 촉진 작용이 있어 류마티스관절염 및 골관절염에 사용되고 있다.<sup>1)</sup> 그러나 경구투여시 간 초회 통과 효과(hepatic first-pass elimination)가 크고 다른 NSAID와 같이 위장장애가 심한 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 따라서, 이러한 부작용을 최소화하기 위해 경구투여 이외의 다양한 경로에 대한 연구가 보고되고 있다. 이중 특히 경피흡수제제의 경우 피부를 통해 약물을 전달시키므로 간 초회통과를 피할 수 있고 위장관계의 부작용을 감소시킬 수 있으며 유효혈중농도를 장시간 유지시킬 수 있고, 또 투여 중지가 필요한 경우에 약물을 손쉽게 제거할 수 있다는 장점으로 인해 많은 관심이 집중되고 있다.<sup>3)</sup> 그러나 피부를 통하여 약물이 흡수되기 위해서는

우선 각질층의 장벽을 통과하여야 하므로 경피 흡수성을 개선하기 위해 흡수촉진제<sup>4)</sup>를 첨가하거나 이온토포레시스<sup>5)</sup>를 사용하거나 프로드럭<sup>6)</sup>을 이용하는 등의 다양한 노력이 시도되고 있다.

본 연구의 목적은 다양한 치환기를 화학적으로 결합시킨 디클로페낙의 새로운 프로드럭을 합성하여 이들의 피부투과를 연구함으로써 피부자극성이 낮은 경피흡수제제를 개발하고, 또한 Structure-Activity Relationship(SAR) 연구를 통하여 약물의 구조 및 물리화학적 성질과 피부투과와의 상관관계를 보다 과학적으로 해석하고자 하는 것이다. 일반적으로 약물의 경피흡수에 가장 큰 영향을 미치는 지용성의 경우 log P 값이 약 3-4 정도인 것이 가장 적당한 것으로 알려져 있으나,<sup>7)</sup> 디클로페낙의 경우 계산한 log P 값이 3.03으로서<sup>8)</sup> 피부를 투과하기에는 지용성이 다소 낮은 약물인 것으로 알려져 있다. 따라서, 연속된 연구의 일환으로 우선 디클로페낙에 몇 가지 알킬기를 에스터 결합시켜 지용성을 증가시킨 후, 이들의 물리화학적 특성과 안정성을 조사하고 또한 흰쥐의 피부를 통한 각 약물의 피부투과도를 측정 한 후

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : (051)510-2800, E-mail : ddkim@hyowon.pusan.ac.kr

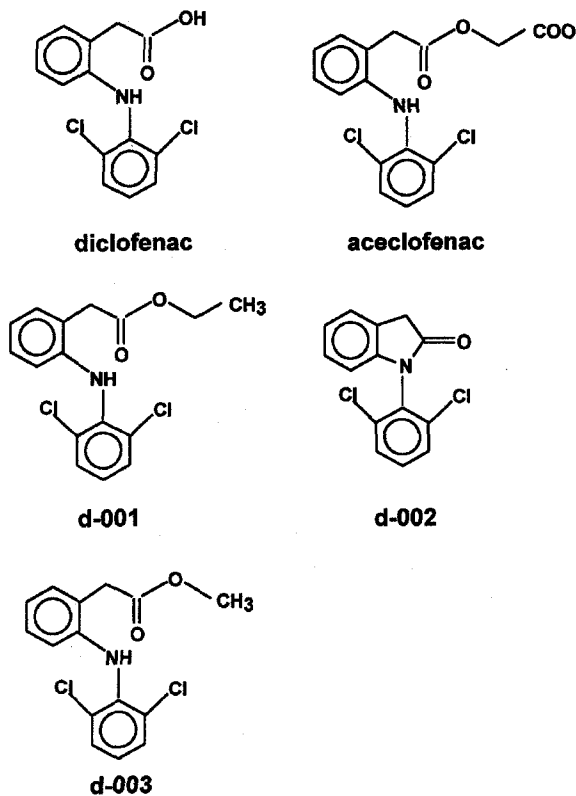


Figure 1—Chemical structures of diclofenac and its prodrugs used in this study.

이들의 상관관계를 연구하고자 하였다.

## 실험방법

### 시약

디클로페낙과 아세클로페낙은 안국약품에서 원료를 공급 받아 염을 제거한 후 사용하였다. 디클로페낙의 프로드럭인 d-001, d-002, d-003(Figure 1)은 전남대학교 약학대학 약화학실에서 합성한 후 통상적인 분광분석법(NMR, IR, Mass 등)으로 구조를 확인하였다. HPLC용 메탄올과 아세트나트릴은 Merck(Darmstadt, FRG)에서 구입한 후 0.22  $\mu\text{m}$  membrane으로 filter하고 sonication하여 기포를 충분히 제거한 후 사용하였다. 그 외 다른 시약들은 특급시약 이상을 구입하여 더 이상 정제하지 않고 사용하였다.

### 실험동물

실험동물로는 체중이 220~250 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐(대한 실험동물 센터, 대전)의 등피부를 적출하여 실험에 사용하였다. 실험 직전까지는 충분한 먹이와 물을 주었으며 실험하기 하루 전날, 흰쥐는 이산화탄소를 이용해 질식

사 시키고, 제모기를 이용해 털을 제거한 후 약 16  $\text{cm}^2$ 의 피부를 적출한 후 피하지방과 혈관을 피부가 상하지 않도록 조심스럽게 제거하였다. 생리식염수로 적출한 피부를 씻고 4°C에서 보관하였다.

### 지용성 측정

디클로페낙과 프로드럭들의 지용성을 측정하기 위해 잘 알려진 1-octanol을 이용한 유/수 분배계수<sup>9)</sup>와 함께 HPLC를 이용한 capacity factor<sup>10)</sup>를 측정하고 그 상관관계를 조사하였다.

**유수분배계수(Partition coefficient, Log P)**—미리 1-octanol과 물을 각각의 상에 서로 포화되도록 12시간 정도 흔든 후에 상을 분리시켜 놓았다. 각 유리시험관에 미리 메탄올에 녹인 약물(1.0 mg/mL)을 0.5 mL씩 넣고 메탄올을 완전히 날려 보낸 후, 포화된 물과 1-octanol을 각각 1.0 mL씩 넣고 24시간동안 37°C에서 150 rpm으로 충분히 흔들어 각 상으로 약물이 이행되어 평형을 유지할 수 있도록 하였다. 혼합액을 4000 rpm에서 20분 동안 원심분리하여 각 상을 완전히 분리하고 각 상에 녹아있는 약물의 농도를 HPLC로 분석하였다.

**Capacity factor ( $k'$ )**—HPLC를 이용하여 동일한 이동상(acetonitrile: 물 = 40 : 60)을 사용하고, UV detector의 동일 검출과장(275 nm)에서 각 약물의 retention time을 측정한 후 capacity factor는 다음 식을 이용하여 계산하였다:

$$k' = (t_i - t_0) / t_0$$

여기서  $t_0$ 는 이동상의 retention time이고,  $t_i$ 는 각 약물의 retention time이다.

### 용해도 측정

디클로페낙과 그것의 프로드럭들의 물, isotonic phosphate buffer(IPB, pH7.4), propylene glycol(PG)에 대한 용해도를 실온에서 측정하였다. 유리시험관에 각각의 용매를 약 1 mL씩 넣고, 약물을 일정 과량 넣은 후에 10분 동안 vortex 시켰다. Minisart RC 4 filter(0.45  $\mu\text{m}$ , Sartorius, Germany)를 사용하여 즉시 여과한 후 methanol로 적당히 희석하고 HPLC로 분석하였다.<sup>11)</sup>

### 안정성 시험

합성된 디클로페낙의 프로드럭들이 경피흡수 실험을 하는 동안 어느 정도 디클로페낙으로 가수분해 되는지를 알아보기 위해서 쥐의 피부를 적출한 후 epidermis와 dermis쪽을 각각 따로 추출하여 약물의 안정성을 관찰하였다. 또한 프로드럭이 피부를 통과하는 동안 실제로 원약물인 디클로페낙

으로 대사되는지를 확인하기 위해 쥐 피부의 균질액에서의 안정성을 IPB를 대조로 하여 관찰하였다.

피부추출액(skin extract)은 문헌에 보고된 바와 같이,<sup>12)</sup> 쥐의 등쪽 피부를 적출한 후 Valia-Chien permeation cell에 장치하여 donor측에는 PG를 넣고 receptor측에는 IPB와 polyethylene glycol 400 혼합용액(60:40)을 각각 3.7 mL를 넣고 37°C에서 magnetic bar로 저으며 24시간 추출하고 donor와 receptor측을 따로 모아 0.01%(w/v) gentamicin을 넣어 섞은 후 냉동보관하고 필요할 때마다 녹여 사용하였다.

피부균질액(skin homogenate)은 쥐 피부 0.5 g에 IPB (pH7.4) 5.0 mL를 넣고 10000 rpm에서 2분간 homogenizer를 이용하여 피부를 충분히 분해시키고 4°C에서 4000 rpm으로 20분간 원심분리 한 후 상정액을 취해 0.01%(w/v) gentamicin을 넣어 섞은 후 냉동보관 하였다.

제조한 피부추출액과 피부균질액 및 IPB(pH 7.4) 각 5.0 mL에 프로드럭 용액(1.0 mg/mL methanol)을 25 µL씩 넣어 약물의 농도가 5 µg/mL가 되도록 한 후 vortex하여 충분히 섞어 주었다. 각 용액을 37°C에서 150 rpm으로 흔들며 주면서 일정시간 간격으로 0.5 mL씩을 채취한 후 즉시 HPLC를 이용해 분석하였다. 피부균질액의 경우 시료에 동량의 아세트나이트릴을 가한 후 원심분리하여 단백을 제거하고 상정액을 취해 즉시 HPLC로 분석하였다.

**피부투과 실험**

약물의 쥐 피부투과 실험은 유효확산면적이 2.14 cm<sup>2</sup>인 Keshary-Chien diffusion cell을 이용하여 37°C에서 하였다. Receptor cell에는 IPB와 polyethylene glycol 400 혼합용액(60:40)을 12 mL 가하였고, donor cell에는 PG에 각 약물을 포화시킨 용액 3 mL를 가하고 parafilm으로 occlusion시켰다. 일정시간 간격으로 receptor로 부터 검액을 1.0 mL씩 취하고 동량의 receptor 용액으로 보충하였다. 검액은 HPLC를 이용해 분석하였고, 약물의 피부투과량 계산은 프로드럭이 피부투과 과정에서 디클로페낙으로 신속히 대사되는 것을 감안해 프로드럭과 디클로페낙의 투과량을 합한 몰수로 계산하였다.

**HPLC 분석조건**

디클로페낙을 포함한 모든 약물은 HPLC를 사용하여 분석하였다. 본 실험에서 사용한 HPLC는 binary pump(Gilson Model 305 and 306), automatic injector(Gilson Model 234), UV detector(Gilson Model 118)로 구성되어 있고, column은 Chromolith<sup>TM</sup> column(RP-18e 100-4.6 mm, Merck, Germany)을 이용하였다. 이동상은 methanol과 acetonitrile을

10:25로 혼합한 용액과 acetate buffer(0.1 M, pH 6.5)를 약물에 따라 적절한 비율로 섞어 사용했는데, 디클로페낙과 아세클로페낙의 경우 buffer가 65%, d-001과 d-003의 경우 buffer가 30%, 그리고 d-002는 buffer가 40% 비율이 되도록 하였다. 유속은 1.0 mL/min, 시료 주입량은 20 µL로 하였으며, 검출파장은 d-002는 244 nm로 하고 나머지 약물은 모두 275 nm로 고정하였다. 이 조건에서 각 약물의 retention time은 디클로페낙, 아세클로페낙, d-001, d-002, d-003 차례대로 약 9.9분, 11.3분, 7.9분, 3.5분, 5.6분이었다.

**결과 및 고찰**

**지용성**

약물의 지용성을 측정하기 위해 가장 보편적으로 많이 쓰이는 1-octanol/water 분배계수(log P)를 측정한 결과, 예상과 같이 아세클로페낙 < 디클로페낙 < d-002 < d-003 < d-001의 순서로 지용성이 증가함을 알 수 있었다(Figure 2). 아세클로페낙 만이 디클로페낙 보다 더 수용성이 높고 나머지는 모두 디클로페낙 보다 지용성이 높았다. 이것은 피부투과에 있어 율속단계인 각질층을 더 잘 통과하기위해 알킬치환기를 결합시켜 디클로페낙의 지용성을 증가시키고자 하는 본 연구의 목적과 잘 일치하였다. 또한, HPLC를 사용하여 측정한 capacity factor와 log 값과의 상관관계를 plot해 본 결과 상관관계가 0.66으로 직선성을 보였다(Figure 2). 이것은 log P를 측정하지 않고도 HPLC를 사용하여 간단히 얻은 capacity factor 값으로도 약물들의 상대적인 수용성/지용성을

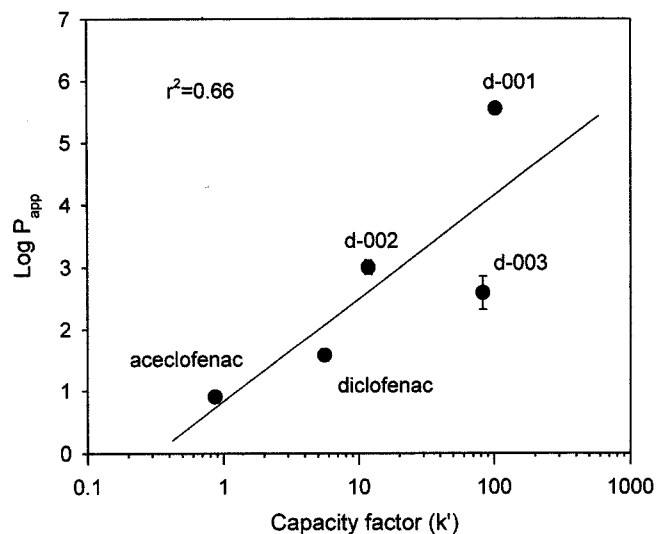


Figure 2—Relationship between the apparent 1-octanol/water partition coefficient (Log P<sub>app</sub>) and the capacity factor (k') of diclofenac and its prodrugs.

Table I—Solubility ( $\mu\text{g/ml}$ ) of Diclofenac and Its Prodrugs in Various Vehicles at Room Temperature

Drugs	Vehicle		
	water	IPB	PG
Diclofenac	20.92 ( $\pm$ 4.04)	0.89 ( $\pm$ 0.02) $\times 10^3$	16.31 ( $\pm$ 0.87) $\times 10^3$
Aceclofenac	34.45 ( $\pm$ 2.14)	11.46 ( $\pm$ 0.33) $\times 10^3$	1.97 ( $\pm$ 0.11) $\times 10^3$
d-001	0.55 ( $\pm$ 0.00)	1.49 ( $\pm$ 0.29)	8.07 ( $\pm$ 0.67) $\times 10^3$
d-002	13.55 ( $\pm$ 0.67)	10.40 ( $\pm$ 0.13)	16.52 ( $\pm$ 0.15) $\times 10^3$
d-003	2.23 ( $\pm$ 0.29)	0.84 ( $\pm$ 0.00)	3.63 ( $\pm$ 0.23) $\times 10^3$

Each value is the mean ( $\pm$  S.D.) of triplicate experiments.

정량적으로 나타낼 수 있음을 말해주는 것으로 저자 등이 테스토스테론의 유도체를 이용하여 실험한 결과와도 잘 일치하였다.<sup>13)</sup> 그러나 본 연구에서 측정된 디클로페낙의 log P 값은 1.57로서 문헌에 나와있는 계산치<sup>8)</sup>와는 다소 차이가 있으므로 이에 대한 연구가 필요함을 알 수 있었다.

### 용해도

디클로페낙과 프로드럭들의 물, IPB, PG에 대한 용해도를 Table I에 나타내었다. 프로드럭들은 쉽게 가수분해 되는 것을 감안해 10분 동안만 vortex한 후 바로 HPLC로 분석하여 용해도를 계산하였다. 물에 대한 용해도는 log P 값과는 역순으로 아세클로페낙이 가장 높았으며 에칠기로 치환시킨 d-001이 가장 낮았다. IPB에 대한 용해도는 물에 대한 것과 비슷한 순서였으나 디클로페낙과 아세클로페낙의 용해도는 다른 프로드럭 보다 약 1000배 정도씩 월등히 높았다. 그러나 이러한 용해도는 약물을 포화시킨다고 하더라도 permeation 실험을 하기에는 너무 낮은 농도이므로, PG를 용매로 사용하기 위해 용해도를 측정된 결과 물과 IPB에 비해 거의 1000배 정도 높았으므로(Table I) permeation 실험의 기제로 선택하였다.

### 안정성

각 프로드럭들이 피부를 투과하는 동안 실제로 원약물인 디클로페낙으로 대사되는지를 관찰하기 위해 쥐 피부의 균질액에서의 안정성을 IPB에서와 비교하였다. 각 용액중의 약물의 농도는 5  $\mu\text{g/mL}$ 로 고정시켰으며, d-001과 d-003의 경우는 IPB에 대한 용해도가 이 보다 낮았으므로 IPB에 PG를 용해보조제로 10% 첨가하여 피부균질액을 제조하였다. Figure 3에서와 같이 아세클로페낙과 d-001 및 d-003은 IPB에 비하여 피부균질액에서 급속히 대사되었으므로 피부를 투과하는 동안 피부내 효소에 의해 대사를 받아 원약물인 디클로페낙으로 바뀌는 프로드럭임을 알 수 있었다. 그러나 d-001의 경우, IPB에서도 상당부분이 분해되었으므로 가수분해에 의한 영향도 크다는 것을 알 수 있었다. 또한 d-002의

경우는 IPB 및 피부균질액에서 모두 안정하였는데 피부투과 후 혈액에서 대사되는 프로드럭일 가능성이 있으므로 이에 대한 실험을 현재 진행중이다.

쥐 피부를 통한 투과실험을 진행하는 동안 디클로페낙의 프로드럭들이 어느 정도가 디클로페낙으로 대사되어 투과실험에 영향을 미치는지를 알아보기 위해, 문헌에 보고된 바와 같이<sup>12)</sup> epidermis와 dermis 쪽을 각각 PG와 receptor solution(IPB와 polyethylene glycol 400의 60:40 혼합용액)으로 추출한 액에서 각 약물의 안정성을 관찰하였다. PG를 사용한 epidermis 추출액에서 d-003을 제외한 모든 프로드럭들이 12시간 이상 매우 안정하였으므로(Figure 3) PG를 기제로 사용할 경우 약물의 투과실험을 진행하는 동안 donor쪽에서는 약물의 분해가 일어나지 않아 투과실험의 기제로 적합함을 알 수 있었다. 그러나 receptor solution(IPB와 polyethylene glycol 400의 60:40 혼합용액)을 사용한 dermis 추출액에서는 모든 프로드럭들이 유의성 있게 분해됨을 알 수 있었다. 따라서 피부투과실험에서 피부를 투과한 프로드럭들이 receptor쪽에서 계속적으로 분해될 것이므로 프로드럭의 정확한 누적투과량을 계산하는 것이 불가능할 것으로 예상되었다.

### 피부투과

디클로페낙과 프로드럭들을 PG에 포화시킨 후 Keshary-Chien permeation cell을 사용하여 *in vitro*상에서 흰쥐의 피부를 투과하는 양상을 관찰한 결과를 Figure 4에 나타내었다. 프로드럭들은 피부를 투과한 후 receptor solution에서 계속적으로 대사되는 것으로 관찰되었으므로(Figure 3), 시료중의 디클로페낙과 프로드럭을 동시에 정량하여 그 몰수의 합으로 누적투과량을 나타내었다. 또한, d-003의 경우는 PG에 포화시켜 투과실험을 하는 동안 상당량이 donor solution에서 이미 디클로페낙으로 대사되므로(Figure 3), 디클로페낙을 PG에 포화시킨 경우와 permeation profile이 거의 유사하게 나타났었다(data not shown). Table II에서와 같이 디클로페낙에 비하여 아세클로페낙은 유의성 있게 높은

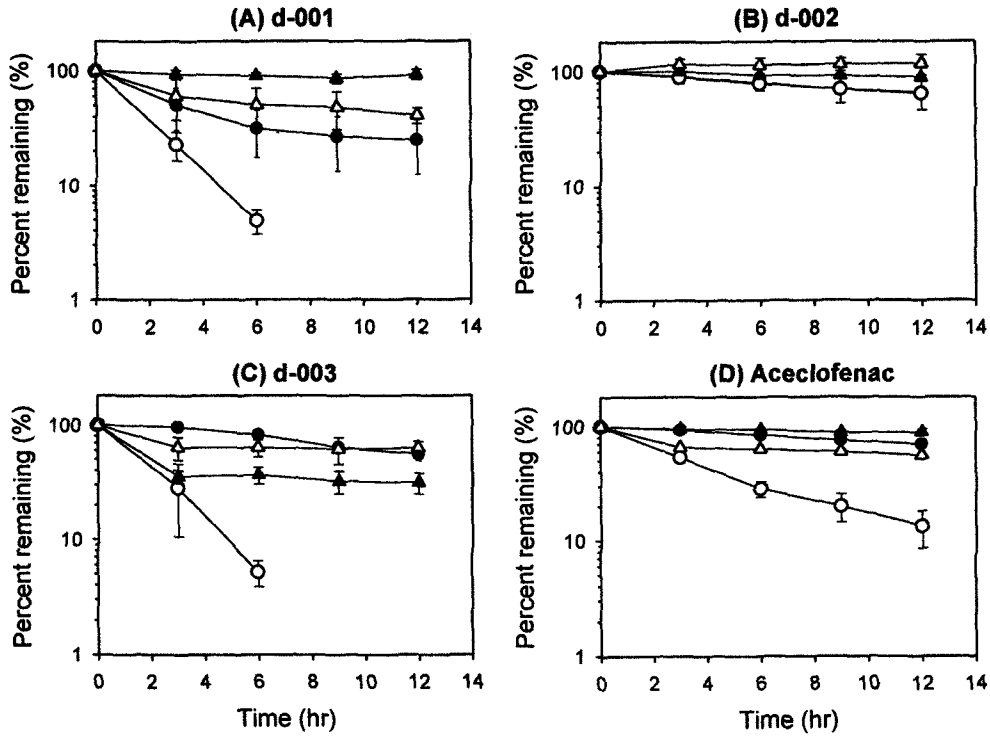


Figure 3—Stability of diclofenac and its prodrugs in various vehicles at 37°C. Key : ●; isotonic phosphate buffer (pH 7.4), ○; skin homogenate, ▲; epidermal extract and △; dermal extract of rat skin.

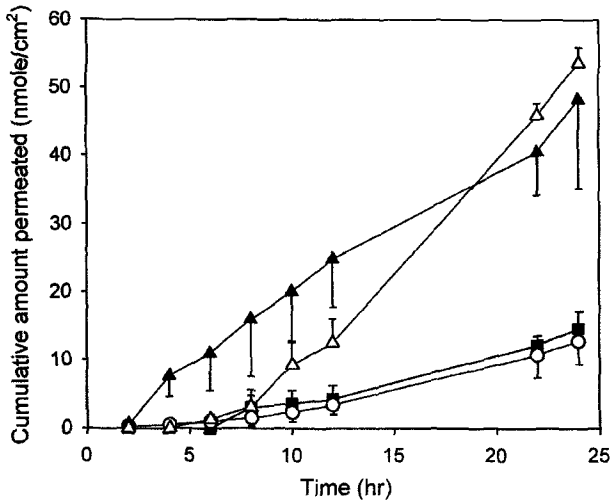


Figure 4—Rat skin permeation profiles of diclofenac and its prodrugs saturated in propylene glycol at 37°C. Key: ○; diclofenac, ▲; d-001, △; d-002 and ■; aceclofenac.

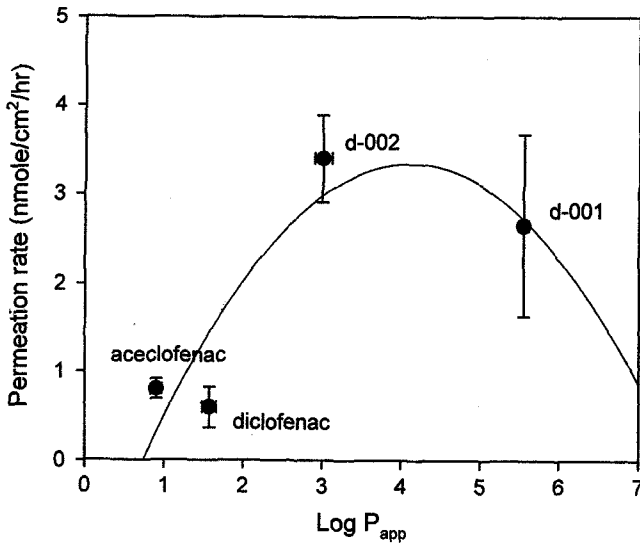
permeation rate를 나타내지 않았으나 d-001과 d-002는 각각 2.65 및 3.39 nmol/cm<sup>2</sup>/hr로서 0.59 nmol/cm<sup>2</sup>/hr인 디클로페낙에 비해 각각 4.50 및 5.75배 증가한 것을 알 수 있었다. 또한 d-001은 d-002 보다 permeation rate는 약간 낮았지만 lag time이 2.65시간으로서 비교적 짧았으므로 지속적인 개발가능성을 시사하였다.

피부의 구조는 지용성이 높은 각질층과 수용성이 높은 살아있는 표피(viable epidermis)와 dermis를 동시에 가지므로 약물의 수용성/지용성 정도에 따라 피부투과의 속도가 크게 좌우될 수 있다. 즉, 약물이 피부를 투과하기 위해서는 우선 최초의 barrier인 각질층을 투과하여야 하기 때문에 지용성에 비례하여 증가하지만 살아있는 표피 이하를 통과하기 위해서는 적절한 수용성도 요구되어지므로 지나치게 지용성이 증가하면 투과속도가 오히려 감소한다. 따라서 일반적으로 약물의 피부투과속도는 log P 값이 3-4에서 최고를 나타내

Table II—Rat Skin Permeation Parameters of Diclofenac and Its Prodrugs Saturated in Propylene Glycol at 37°C

Drugs	Permeation rate (nmole/cm <sup>2</sup> /hr)	Lag time (hr)	Permeability coefficient (cm/hr) × 10 <sup>5</sup>
diclofenac	0.59 (±0.22)	6.02 (±0.74)	1.08 (±0.41)
d-001	2.65 (±1.02)	2.08 (±0.79)	10.63 (±4.08)
d-002	3.39 (±0.49)	8.17 (±1.70)	5.69 (±8.17)
aceclofenac	0.80 (±0.11)	6.10 (±2.45)	14.33 (±2.03)

Each value is the mean (± S.D.) of triplicate experiments.



**Figure 5**—Relationship between the apparent 1-octanol/water partition coefficient ( $\text{Log } P_{\text{app}}$ ) and the rat skin permeation rate of diclofenac prodrugs.

고 그 이하와 이상에서는 감소하는 포물선 관계를 가진다. 본 연구에서도 프로드럭의  $\text{log } P$  값이 약 4 정도일 때 최고의 permeation rate를 나타낼 것으로 예상되므로(Figure 5) 이에 관한 연구가 계속적으로 필요할 것으로 전망된다.

### 감사의 말씀

본 논문은 한국과학재단의 1999년 특정기초연구의 연구비(과제번호 : 1999-2-217-002-5)를 지원 받아 연구되었으며 이에 감사드립니다.

### 문헌

- 1) G. Pasero, R. Marcologo, U. Semi, M. J. Parnham and F. Ferrer, A multi-centre, double blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis, *Curr. Med. Res. Opin.*, **13**, 305-315 (1995).
- 2) C. A. Heyneman, C. Lawless-Liday, G. C. Wall, Oral versus

- topical NSAIDs in rheumatic diseases: A comparison, *Drugs*, **60**, 555-574 (2000).
- 3) Y. W. Chien, H. Xu, C. C. Chiang and Y. C. Huang, Transdermal controlled administration of indomethacin. Enhancement of skin permeability, *Pharm. Res.*, **5**, 103-106 (1998).
- 4) Y. Maitani, K. Shimada, and T. Nagai, l-Menthol, oleic acid, and lauricidin in absorption enhancement of free and sodium salt of diclofenac using ethanol treated silicone membrane as model for skin, *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 2, 403-408 (1996).
- 5) J.-Y. Fang, R.-J. Wang, Y.-B. Huang, P.-C. Wu, Y.-H. Tsai, Passive and iontophoretic delivery of three diclofenac salts across various skin types, *Biol. Pharm. Bull.*, **23**, 1357-1362 (2000).
- 6) V. K. Tammarra, M. M. Narurkar, A. M. Crider, M. A. Khan, Morpholinoalkyl ester prodrugs of diclofenac: synthesis, *in vitro* and *in vivo* evaluation, *J. Pharm. Sci.*, **83**, 644-648 (1994).
- 7) I. Dies, H. Colom, R. Obach, C. Paire, J. Domenech, A comparative *in vitro* study of transdermal absorption of a series of calcium channel antagonist, *J. Pharm. Sci.*, **80**, 931-934 (1991).
- 8) I. T. Degim, W. J. Pugh, J. Hadgraft, Skin permeability data: anomalous results, *Int. J. Pharm.*, **170**, 129-133 (1998).
- 9) J. C. Dearden, G. M. Bresnen, The measurement of partition coefficients, *Quant. Struct. Act. Relat.*, **7**, 133-144 (1988).
- 10) D. P. Nowotnik, T. Feld, A. D. Nunn, Examination of some reversed-phase high performance liquid chromatography systems for the determination of lipophilicity, *J. Chromatogr.*, **630**, 105-115 (1993).
- 11) J. Rautio, T. Nevalainen, H. Taipale, J. Vepsäläinen, J. gynter, T. Pedersen, and T. Jarvinen, Synthesis and *in vitro* evaluation of aminoacyloxyalkyl esters of 2-(6-methoxy-2-naphthyl) propionic acid as novel naproxen prodrugs for dermal drug delivery, *Pharm. Res.*, **16**, 1172-1178 (1999).
- 12) D. D. Kim, Y. W. Chien, Transdermal delivery of dideoxynucleoside-type anti-HIV drugs. 1. Stability studies for hairless rat skin permeation. *J. Pharm. Sci.*, **84**, 1061-1066 (1995).
- 13) M. K. Kim, C. H. Lee, D. D. Kim, Rat skin permeation of testosterone and its ester derivatives, *J. Pharm. Pharmacol.*, **52**, 1-7 (2000).