

# 마이크로스피어 시스템을 이용한 케토프로펜 점착성 하이드로겔의 제조 및 평가

조영호 · 이계원\*

건양대학교 제약공학과

## Preparation and Evaluation of Adhesive Hydrogel of Ketoprofen Using Microsphere System

Young Ho Cho and Gye Won Lee\*

Department of Pharmaceutical Engineering, Konyang University, Nonsan 320-711, Korea

**Abstract** Ketoprofen is one of the propionic acid class of nonsteroidal anti-inflammatory drug with analgesic and antipyretic effects. The most common side effects from ketoprofen after oral administration are gastrointestinal irritation, diarrhea, abdominal pain and retention of fluid. Ketoprofen was formulated as water-soluble gels to reduce these side effects. To increase the skin permeability of ketoprofen, microsphere containing ketoprofen was prepared with chitosan and poly-ε-caprolactone. And then prepared microsphere was manufactured as an adhesive hydrogel with polyvinylpyrrolidone K-25, polyethylene glycol 4000, and various permeation enhancers. The flux and permeability of ketoprofen were evaluated. As the concentration of tween 80 and enhancers increased, the flux of ketoprofen was accelerated. Also the permeation rate was facilitated by enhancers, but did not affect the lag time. From these results, the adhesive hydrogel using microsphere could be a good delivery system for ketoprofen to improve the skin permeation.

**Keywords:** ketoprofen, microsphere, polyvinylpyrrolidone K-25, enhancer

### 서 론

케토프로펜 (이하 KP로 약함)의 화학명은 2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid로서 약산성 비스테로이드계 항염증제이며 진통, 해열작용도 갖고 있다 [1,2]. KP는 물에는 난용성이거나 알코올, 클로로포름 및 에테르에는 쉽게 녹고, 경구 투여한 후 소화관에서 신속하게 흡수되어 1~2시간 이내에 최고 혈중 농도에 도달하며, 음식물은 흡수속도를 감소시키지만 흡수정도를 감소시키지는 않는 것으로 알려져 있다. 혈장 중에서는 99%가 혈장 단백질에 결합되며 약 2시간의 짧은 생물학적 반감기를 가지고 있고, 간에는 glucuronic acid와 콘쥬게이션을 하여 그 포합체는 뇨로 배설된다 [3,4].

KP의 경구투여는 바람직하지 못한 전신성 부작용과 궤양

을 수반할 수 있는 위장관 자극을 나타내므로 [5], 이를 개선하기 위해 Saita 등 [6]은 겔 제제를 약물학적으로 시험하였고, Kyuki 등 [7]은 KP의 크림제의 소염작용을 시험하였으며, Fujimura 등 [8]은 KP 연고제에 대한 약물학적 실험을 실시하였다.

KP는 혈중반감기가 짧아 경피흡수형 제제로의 개발에 적합한 소염, 진통제이며 [9,10], KP의 피부를 통한 국소 투여의 시도는 겔 타입이 최초로 개발되었으나 연속 사용 시 조직 내 유효한 혈중농도를 유지하기가 어려운 결점이 지적되었다. 그 이후 적절한 흡수촉진제를 첨가한 액상의 reservoir 형태의 제제와 matrix type의 첩포제가 국내에서 개발되어 시판되고 있다.

따라서 본 연구에서는 KP의 피부수송을 증가시키기 위해 피부 유사구조인 키토산과 poly-ε-caprolactone을 고분자로 한 마이크로스피어에 약물을 봉입시켜 이를 바탕으로 polyvinylpyrrolidone (PVP) K-25와 polyethylene glycol (PEG) 4000을 이용한 점착성 하이드로겔 제제를 제조하

### \*Corresponding author

Tel: +82-41-730-5692, Fax: +82-41-730-5692

e-mail: pckmon@konyang.ac.kr

여 투과촉진제의 종류에 따른 피부투과 효과를 측정함으로써 피부 외용제로서의 제제개발 가능성을 알아보았다.

## 재료 및 방법

### 시약 및 기기

시약으로는 ketoprofen (Ildong Pharmaceutical Co., Seoul, Korea), chitosan (low molecule, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), PVP K-25 (BASF, Ludwigshafen, Germany), PEG 4000 (Samchun Chemical, Seoul, Korea), oleic acid (Daejung Chemicals & Metals Co., Seoul, Korea), lauryl alcohol (Sigma-Aldrich, USA), linoleic acid (ICN Biomedicals Inc., Costa Mesa, CA USA), poly- $\epsilon$ -caprolactone (Wako Pure Chemical Industries, Osaka, Japan), zinc oxide와 Tween 80은 Duksan Pure Chemicals Co. (Ansan-si, Korea)에서, HPLC용 methanol은 J.T. Baker (Seoul, Korea)에서 구입하여 사용하였으며, 그 외의 시약과 용매는 특급 또는 1급을 사용하였다.

기기로는 Rheometer (Brookfield Engineering Laboratories, Inc., MA, USA), Centrifuge (Hanil Science Industrial, Incheon, Korea), Franz diffusion cell (Bull Co., Ltd., Seoul, Korea), Ultra-Turrax homogenizer (IKA Inc., Werke, Germany), Vortex mixer (Scientific Industries, Inc., Philadelphia, PA, USA), HPLC (Shimadzu Co., Kyoto, Japan), Sonicator (Kodo Technical Research Co., Seoul, Korea), Scanning Electron Microscope (Hitachi High-Technologies Co., Tokyo, Japan) 등을 사용하였다.

### KP 마이크로스피어 제조

KP 마이크로스피어의 제조는 Table 1의 처방에 따라 실험하였다. 먼저 poly- $\epsilon$ -caprolactone과 KP를 디클로로메탄에 용해시킨 액을 키토산 수용액에 한 방울씩 적가하면서 900 rpm으로 5시간 교반하여 마이크로스피어를 제조하였다.

**Table 1.** Formulation of microsphere

Ingredient	Amount
Ketoprofen	3.0 g
Poly- $\epsilon$ -caprolactone	4.5 g
Chitosan	0.7 g
Dichloromethane	45.0 mL
Water	q.s to 70

### KP 마이크로스피어 평가

제조된 마이크로스피어의 KP 봉입률을 측정하기 위하여 HPLC는 C<sub>18</sub> XTerra 컬럼 (4.6 × 250 mm, 5  $\mu$ m)을 사용하였다. 이동상으로는 아세트니트릴과 0.02 M 인산완충액을

1 : 1로 혼합하여 사용하였으며, 유속은 1.0 mL/min이었다.

또한, 제조된 마이크로스피어의 입자도와 외관을 검토하기 위해 제조한 마이크로스피어를 전자현미경으로 관찰하였다.

### 마이크로스피어 시스템을 이용한 KP 점착성 하이드로겔의 제조

마이크로스피어 시스템을 이용한 점착성 하이드로겔은 Table 2의 처방에 따라 제조되어진 마이크로스피어 용액에 PVP K-25, PEG 4000 및 Tween 80을 가하여 용해시켰다. 산화아연을 첨가하고 1시간동안 교반한 다음, 다양한 투과 촉진제 (올레인산, 리놀레인산 및 라우릴 알코올)를 가하여 설계된 처방대로 최종 부피가 될 때까지 증류수를 채운 후 균질기로 일정한 회전속도를 유지하여 5~10분간 충분히 교반하였다. 봉입되지 않은 약물을 완전히 용해시키기 위하여 실온에서 하룻밤 배양시켰다. PEG 4000, PVP K-25 및 Tween 80의 양을 달리하여 첨가하여 각각의 피부투과 정도를 측정하였다 (처방 A, B, C 및 D). 또한 enhancer의 종류에 따른 투과 양상을 검토하기 위하여 라우릴 알코올, 리놀레인산 및 올레인산을 1% 함유한 팩 (처방 E, F 및 G)과 올레인산을 3%, 5% 함유한 팩 (처방 H 및 I)을 각각 제조하여 비교하였다.

**Table 2.** Formulations of Ketoprofen adhesive hydrogels containing various ingredients

Ingredient	Formulation								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
KP microsphere sol'n	70	70	70	70	70	70	70	70	70
PEG 4000	18	9	9	9	9	9	9	9	9
PVP K-25	4	4	8	4	4	4	4	4	4
ZnO	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Tween80	2	2	2	4	2	2	2	2	2
Lauryl alcohol	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Linoleic acid	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Oleic acid	-	-	-	-	-	-	1	3	5
Water	q.s to 100								

### 마이크로스피어 시스템을 이용한 KP 점착성 하이드로겔의 평가

기체의 레지올로지 특성인 조도, 퍼짐성, 점도 등은 피부 흡수에 크게 영향을 줄 뿐만 아니라 연합의 난이도, 피부 도포성 등을 알 수 있으므로 제제의 유동학적 성질을 측정하여 약물의 피부투과에 미치는 영향을 검토하였다.

즉, 점도는 Cone-Plate형 점도계인 Brookfield 점도계를 사용하여 측정하였으며 이때, 측정 셀은 cp-40 type을 사용하였다. 시료의 양은 0.5 g을 사용하였으며 측정온도는 25±0.5°C로 유지시키고, 측정 전에는 0점 조절을 하였다. 시료를 측정 셀에 가하고 겔보기 점도를 측정하여 제제의 레오그램을 작성하였다. 레오그램의 X축은 전단응력 (T), Y축은 전단속도 (D)로 하여 각 구간마다 점도를 계산하여

평균 점도를 산출하였다.

$$\eta = T/D$$

$\eta$  = Viscosity

T = Shear stress (Pa)

D = Shear rate ( $\text{sec}^{-1}$ )

### In vitro 피부투과 실험

8-10 주령의 웅성 무모 마우스의 등 쪽 피부를 떼어내어 피하 지방과 조직들을 생리식염수로 피부가 상하지 않도록 주의하여 제거한 다음 보관 과정 없이 즉시 실험에 사용하였다. 즉, 제조된 점착성 하이드로겔 (처방 A, B, C, D, E, F, G, H 및 I)를 피부에 도포하여 Franz형 확산 셀을 사용하여  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 유지시키면서 600 rpm으로 교반하면서 실시하였다.

외용제를 투여한 피부의 면적은  $2.303 \text{ cm}^2$ 이었고, receptor phase는 pH 7.4 등장 인산염 완충액 11.8 mL로 채웠다. 약물을 포함한 다음 포조성의 점착성 하이드로 겔 1 g을 피부 표면에 도포하고 1, 2, 4, 8, 12, 24 및 30 시간마다 0.2 mL씩 채취하여 HPLC에 직접 주입하여 용해도의 측정시의 조건으로 분석하였다. 채취된 양은 즉시 동량의 pH 7.4 등장 인산염 완충액으로 보충하였다.

### 피부 투과에 대한 파라메타 측정

피부의 단위 면적당 투과한 KP의 축적된 양은 시간에 대한 함수로 나타내었으며 평형상태에서의 투과속도를 다음의 식을 이용하여 구하였다. 즉, 피부의 단위 면적당 투과한 KP의 누적량을 시간의 함수로 나타낸 후 직선성이 있는 부분의 기울기로부터  $J_s$ 를 구하였다.

$$J_s = \frac{1}{A} \left( \frac{dQ}{dt} \right)_{ss}$$

단,  $J_s$ 는 평형상태에서의 투과속도 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ), A는 투과가 일어나는 피부의 면적 ( $\text{cm}^2$ ),  $(dQ/dt)_{ss}$ 는 평형상태에서의 단위시간당 피부를 통과하는 약물의 양 ( $\mu\text{g}/\text{hr}$ )이다.

### 결과 및 고찰

#### 마이크로스피어의 제조 및 평가

일반적으로 약물의 봉입율은 약물을 가하는 방법, 약물의 물리화학적 성질, 약물과 매트릭스간의 친화성, 미립구의 크기 등에 영향을 받게 되는데 본 연구에서는 약물을 메탄올에 녹인 액과 poly- $\epsilon$ -caprolactone을 디클로메탄에 녹인 액을 1% 키토산 수용액에 가하여 혼화하는 방법을 이용하였으

며, 이 방법으로 제조된 마이크로스피어의 평균 입자크기는  $47.1 \pm 8.43 \mu\text{m}$ 이었다. 또한, 약물의 봉입률은  $89.7 \pm 2.7\%$ 로 대부분의 KP가 마이크로스피어 안으로 봉입되어 약물의 지속적인 방출효과를 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

KP를 함유하는 마이크로스피어를 전자현미경으로 관찰하였을 때 전체적으로 구의 형태를 띤 마이크로스피어를 확인할 수 있었다 (Fig. 1).

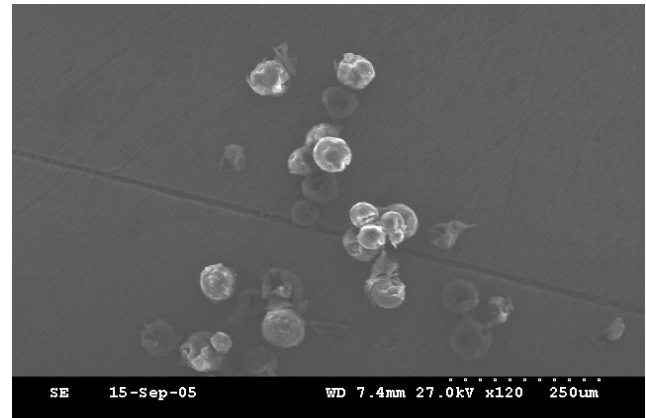


Fig. 1. Scanning electron microscope of Ketoprofen loaded microspheres.

#### 마이크로스피어 시스템을 이용한 KP 점착성 하이드로겔의 평가

약물의 피부투과에 영향을 주는 제제의 유동학적 성질 즉, 겔보기 점성도를 shear rate가  $45 \text{ sec}^{-1}$  일 때 평균값을 Table 3에 나타내었다. PEG 4000의 농도를 18%로 한 처방 A의 점도가 가장 높았으며 PVP K-25의 농도를 8%로 한 처방 C의 점도가 두 번째로 높았다. Tween 80의 농도가 4%인 처방 D의 경우 2%인 처방 C보다 점도가 낮았다. 또한, 투과촉진제의 농도를 달리한 처방 G, H 및 I에서는 큰 차이는 없었으나 투과촉진제의 농도가 가장 높았던 처방 I의 점도가 가장 낮게 나타났다.

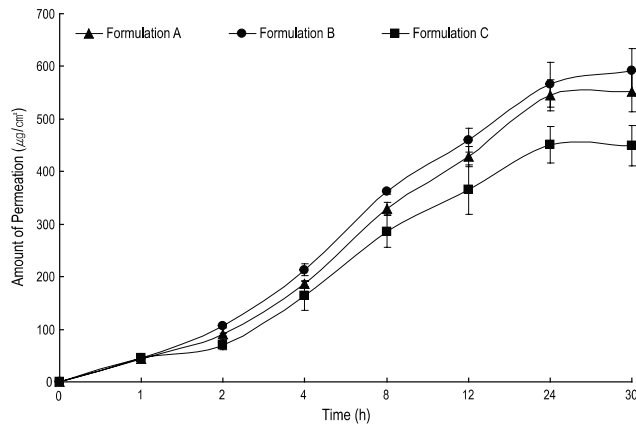
Table 3. Mean viscosity of formulations of Ketoprofen adhesive hydrogels using microspheres system at constant shear rate  $45 \text{ sec}^{-1}$  at  $25^\circ\text{C}$

Formulation	Apparent Viscosity (cps)
A	1219 $\pm$ 132
B	982 $\pm$ 86
C	1097 $\pm$ 47
D	954 $\pm$ 61
E	967 $\pm$ 89
F	961 $\pm$ 104
G	975 $\pm$ 57
H	934 $\pm$ 34
I	912 $\pm$ 83

The results were expressed as the average of triplicate experiments with S.D.

**In vitro 피부투과실험**

PEG 4000과 PVP K-25를 함유하는 처방 A, B 및 C에 의해 제조된 점착성 하이드로겔을 마우스 피부에 도포하고 약물의 피부투과도를 측정된 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 처방 A내 약물의 피부투과도는  $552.23 \pm 42.15 \mu\text{g/mL}$ 이었고, 처방 B의 피부투과도는  $591.26 \pm 38.35 \mu\text{g/mL}$ 이었고, 처방 C의 피부투과도는  $449.32 \pm 39.02 \mu\text{g/mL}$ 이었다. 즉, PEG 4000 9%와 PVP K-25 4%를 각각 함유하는 처방 B의 피부투과도가 가장 좋은 것으로 나타났다. 일반적으로 점도는 피부투과에 영향을 미치므로 점도가 높은 처방 A가 처방 C보다 피부투과율이 낮을 것으로 예측할 수 있지만, 오히려 점도가 가장 높았던 처방 A의 피부투과율이 30 시간 동안 전체 약물의 51%가 투과되는 것으로 나타나 처방 A가 처방 C보다 약 10% 정도 투과율이 높게 나타났다. 이는 PVP K-25의 피막형성 작용이 피부투과에 영향을 미치는 것으로 사료된다.



**Fig. 2.** Permeation profile of Ketoprofen through excised mouse skin from adhesive hydrogel containing PVP K-25 and PEG 4000. The results were expressed as the average of triplicate experiments with S.D.

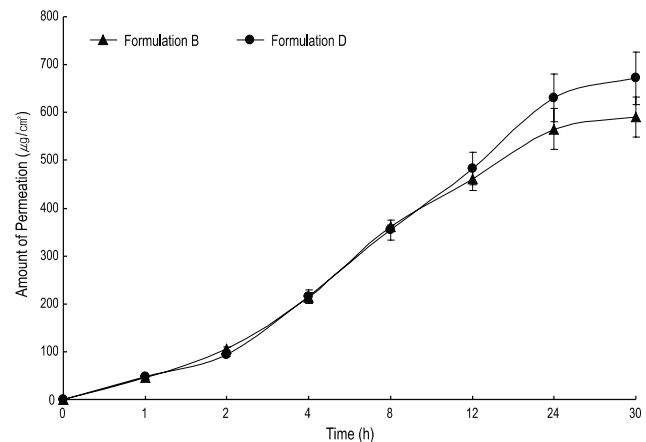
**Table 4.** Permeation parameters of Ketoprofen through excised mouse skin from adhesive hydrogels containing various ingredients

Formulation	Permeation Parameters <sup>a</sup>	
	J <sub>s</sub> (µg/cm <sup>2</sup> /hr)	T <sub>L</sub> (hour)
A	29.32 ± 1.25	0.12 ± 0.01
B	30.57 ± 1.84	0.14 ± 0.06
C	27.74 ± 1.14	0.15 ± 0.04
D	28.95 ± 1.21	0.23 ± 0.09
E	34.06 ± 2.01	0.15 ± 0.05
F	23.94 ± 1.98	0.10 ± 0.01
G	34.78 ± 2.25	0.14 ± 0.08
H	36.25 ± 2.78	0.13 ± 0.01
I	38.65 ± 3.18	0.13 ± 0.04

<sup>a</sup> J<sub>s</sub>: steady-state permeation rate, T<sub>L</sub>: lag time. The results were expressed as the average of triplicate experiments with S.D.

피부투과실험 결과를 가지고 피부투과속도와 lag time 을 구하여 Table 4에 나타내었다. 즉, 처방 A, B 및 C에서는 lag time의 큰 차이 없이 피부투과속도가 처방 B, A, C 순으로 나타났다. 여기에서 lag time이 차이가 나지 않는 것은 약물의 약 89%가 마이크로스피어에 봉입이 되고 나머지 11%가 봉입되지 않아 처음에는 처방에 따라 큰 차이가 없는 것으로 사료된다.

또한, 계면활성제가 약물의 피부투과도에 미치는 영향을 측정한 결과를 Fig. 3에 나타내었다. 즉, 계면활성제 (Tween 80)를 2% 함유한 처방 B의 피부투과도는  $591.26 \pm 38.35 \mu\text{g/mL}$ 이었고, 계면활성제를 4% 함유한 처방 D의 피부투과도는  $671.84 \pm 38.35 \mu\text{g/mL}$ 로 나타났다. 처방 D의 피부투과도가 처방 B의 피부투과도보다 높게 나타난 것으로 보아 계면활성제의 양에 따라 피부투과율이 영향을 받는 것으로 사료된다. 이는 계면활성제인 Tween 80이 팩제제 내에서의 약물의 용해도를 높이며 기체 내에서의 약물의 거동을 좋게 하는 작용을 하여 약물의 피부에 대한 분배가 좋아지고 기체 내에서의 약물거동이 개선됨에 따라 피부를 투과하는 능력이 증가한 것으로 사료된다.

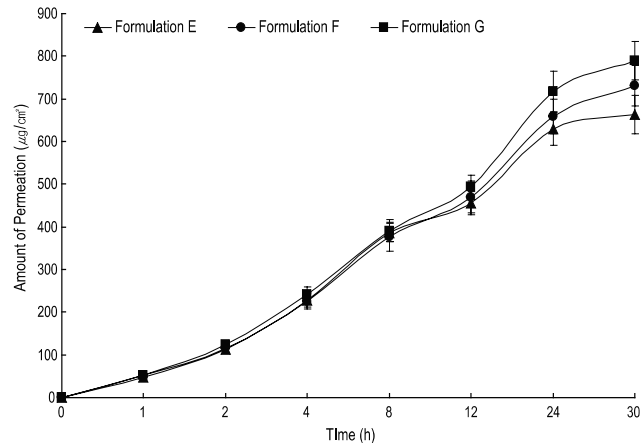


**Fig. 3.** Permeation profile of Ketoprofen through excised mouse skin from adhesive hydrogel containing Tween 80. The results were expressed as the average of triplicate experiments with S.D.

절제된 마우스 피부를 통한 KP의 투과에 미치는 투과촉진제의 영향을 측정한 결과를 Fig. 4에 나타내었다. 그 결과 사용된 투과촉진제인 올레인산, 리놀렌산 및 라우릴 알코올은 모두 피부투과 촉진효과를 나타내었다 (처방 E, F 및 G). 많은 차이는 없었으나 올레인산이 가장 효과가 우수하여 피부투과율이 30시간 동안에 72.6%로 나타났다. 이러한 결과는 올레인산의 경우 올레인산내 C18 사슬 가운데의 cis 이중결합이 꼬이게 되어 이것이 지질 구조내로 들어가면 구부러진 구조 때문에 각질층의 지질을 혼란시키고 지질 유동화와 지질 상 분리현상을 일으키며 이결과 약물 투과도가 증대되는 것으로 사료된다 [11-14].

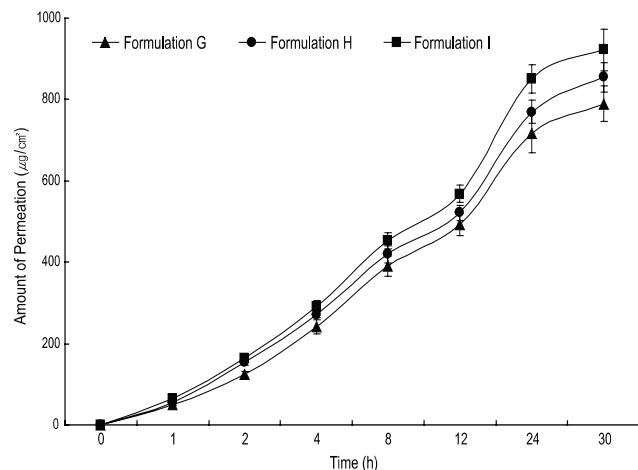
라우릴 알코올의 투과촉진효과는 각질층의 주요 구성

지방산 탄소사슬 C16보다 더 짧은 지방산사슬 C12의 피부 도입으로 올레인산과 유사하게 지질혼란을 유도했기 때문이지만 [15,16], 올레인산은 자체내 이중결합의 비틀림으로 인하여 라우릴 알코올보다 좀 더 우수한 투과촉진제라고 알려져 있다 [11,12].



**Fig. 4.** Permeation profile of ketoprofen through excised mouse skin from adhesive hydrogel containing enhancers. The results were expressed as the average of triplicate experiments with S.D.

올레인산의 경우에는 농도가 증가할수록 KP의 투과도가 증가하였으며, 올레인산을 1%, 3% 및 5%씩 함유한 처방 (처방 G, H 및 I)의 피부투과율은 각각 72.6%, 78.7% 및 84.8%로 나타났다 (Fig. 5). 올레인산의 농도가 증가함에 따라 피부투과속도 또한 증가하였으나 lag time에 있어서의 차이는 관찰되지 않았다. 이러한 지방산의 농도 의존성은 투과촉진 기구가 앞에서 언급한 각질층 중 지질층의 혼란 유도에 기인하는 것으로 설명할 수 있다.



**Fig. 5.** Permeation profile of Ketoprofen through excised mouse skin from adhesive hydrogel containing enhancer of various concentration. The results were expressed as the average of triplicate experiments with S.D.

## 결론

생체에서 서서히 분해되는 생분해성 고분자를 이용하여 여러 장점을 가지고 있는 마이크로스피어를 용매증발법으로 제조한 후 피부에 표적화 할 수 있는 점착성 하이드로겔을 설계하여 점도 측정과 피부투과시험을 통하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. poly- $\epsilon$ -caprolactone과 키토산을 이용한 KP 마이크로스피어는  $47.1 \pm 8.43 \mu\text{m}$ 의 평균 입자경을 나타내었으며,  $89.7 \pm 2.7\%$ 의 봉입률을 가지는 구형으로 제조되었다.
2. PVP K-25와 PEG 4000의 양을 증가시킨 처방 중 PVP K-25의 양을 증가시킨 처방의 피부투과율이 가장 낮았다.
3. 투과촉진제의 종류에 따른 *in vitro* 피부투과실험 결과, 올레인산 > 리놀레인산 > 라우릴 알코올 순의 피부투과율을 보였으며 특히, 올레인산은 양에 따라 피부투과율이 증가하였다.
4. 실험에 사용된 투과촉진제들은 피부투과속도에 영향을 주었으나, lag time 감소에는 효과가 없었다.

이상의 실험 결과로부터 생분해성 고분자인 키토산과 poly- $\epsilon$ -caprolactone을 이용해 KP를 함유한 마이크로시스템을 이용한 점착성 하이드로겔을 제조하면 경구투여의 부작용이 있는 약물이나 지속적인 방출을 요구하는 약물에 대한 수송체로 개발 가능성이 높을 것으로 사료된다.

접수 : 2010년 1월 25일, 게재승인 : 2010년 6월 16일

## REFERENCES

1. Kanto, T. G. (1986) Ketoprofen; A review of its pharmacological and clinical properties. *Pharmacother.* 6: 93-103.
2. Julou, L., J. C. Guyonnet, R. Ducrot, J. Fournel, and J. Pasquet (1976) Ketoprofen; Main pharmacological properties - Outline of toxicological and pharmacokinetic data. *Scan. J. Rheumatol. Suppl.* 14: 33-44.
3. Debruyne, D., B. H. de Ligny, J. Ryckelynck, F. Albessard, and M. Moulin (1987) Clinical Pharmacokinetics of ketoprofen after single intravenous administration as a bolus or infusion. *Clin. Pharmacokinet.* 12: 214-221.
4. Upton, R. A., J. N. Buskin, R. L. Williams, N. H. G. Holfod, and S. Riegelman (1980) Negligible excretion of unchanged Ketoprofen, naproxen or probenecid in urine. *J. Pharm. Sci.* 69: 1254-1257.
5. Harris, R. H. and I. Vavra (1985) *Ketoprofen*. In Rainsford, K. D. (Ed.), "Anti-Inflammatory and Anti-rheumatic Drugs". Vol. II, pp. 151-169. CRC Press, NY, USA.

6. Saita, M., H. Takenoshita, Y. Taniguchi, K. Fruta, T. Aoki, Y. Shimosono, A. Toda, T. Mizoquchi, A. Nakagawa, K. Matsuura, and M. Tsuji (1985) Pharmacological studies of ketoprofen gel-type ointment (KPG)(1), Anti-inflammatory and analgesic activities of KPG by topical application. *Oyo Yakuri* 20: 833-843.
7. Kyuki, K., K. Tsurumi, and H. Fujimura (1985) Anti-inflammatory activity of ketoprofen cream in topical application. *Oyo Yakuri*, 29: 969-976.
8. Fujimura, H., V. Hiramatsu, Y. Tamura, K. Maekawa, and H. Yokota (1985) Pharmacological studies of ketoprofen ointment. *Yakuri to Chiryō* 13: 4115-4127.
9. Williams, A. C. and B. Barry (1990) Terpenes and the lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement. *Pharm. Res.* 8: 17-24.
10. Ishizaki, T., T. Sasaki, T. Suganuma, Y. Horai, K. Chiba, M. Watanabe, W. Asuke, and H. Hosh (1980) Pharmacokinetics of ketoprofen following single oral, intramuscular and rectal doses and after repeated oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 18: 407-414.
11. Golden, G. M., J. E. Mckie, and R. O. Porrs (1987) Role of stratum corneum lipid fluidity in transdermal drug flux. *J. Pharm. Sci.* 76: 25-28.
12. Green, P. G., R. H. Guy, and J. Hadgraft (1988) *In vitro* and *in vivo* enhancement of skin permeation with oleic and lauric acids. *Int. J. Pharm.* 48: 103-111.
13. Barry, B. W. (1987) Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J. Control. Release.* 6: 85-97.
14. Naik, A., L. A. R. M. Pechtold, R. O. Potts, and R. H. Guy (1995) Mechanism of oleic acid-induced skin penetration enhancement *in vivo* in humans. *J. Control. Release.* 37: 299-306.
15. Aungst, B. J., N. J. Rogers, and E. Shefter (1986) Enhancement of naloxone penetration through human skin *in vitro* using fatty acids, fatty alcohols, surfactants, sulfoxides and amides. *Int. J. Pharm.* 33: 225-234.
16. Small, D. M. (1984) Lateral chain packing in lipids and membranes *J. Lipid Res.* 25: 1490-1500.