

케토프로펜 로오손의 약물동력학적 특성과 항염증작용

단현광 · 배준호 · 박은석 · 지상철*
성균관대학교 약학대학

Pharmacokinetic Properties and Antiinflammatory Activity of Ketoprofen Lotion

Hyun-Kwang TAN, Joon-Ho BAE, Eun-Seok PARK and Sang-Cheol CHH*
College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 440-746 Korea

(Received February 9, 1998; accepted March 3, 1997)

Abstract – The pharmacokinetic properties and antiinflammatory activity of 3% ketoprofen lotion (ID-lotion), formulated with poloxamer 407, were evaluated using rats. For the pharmacokinetic study, the lotion, at the dose of 4.5 mg/kg, was applied on the dorsal skin of rats and the drug concentration in plasma was determined using an HPLC method. As references, ketoprofen suspended in saline was administered orally, and E-lotion, which is a 3% ketoprofen lotion in the Japanese market, was applied transdermally. Following the transdermal application of ID-lotion and E-lotion, C_{max} were 316 ± 22.3 ng/ml and 163 ± 12.2 ng/ml, respectively, at the same T_{max} of 2 hours postdose, while C_{max} and T_{max} after oral administration of the drug were $1,030 \pm 89.1$ ng/ml and 0.25 hours, respectively. Relative bioavailabilities of ID-lotion and E-lotion were 69.3% and 34.2%, respectively. The antiinflammatory activity of the two 3% ketoprofen lotions was evaluated with carrageenin-induced edema method after 50 mg of the lotions was applied on the paw of rats. ID-lotion showed 67.6% inhibition of the edema formation, while E-lotion showed 34.7%. The calculated ED_{50} after transdermal application of ID-lotion was 2.5 mg/kg, while that after oral administration was 7.0 mg/kg. Based on these results, the relative equiponderal availability of ID-lotion was 296% compared to the oral administration of ketoprofen.

Keywords □ ketoprofen lotion, pharmacokinetics, antiinflammatory activity

프로피온산계의 강력한 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)의 하나인 케토프로펜은 cyclooxygenase의 활성을 억제하여 프로스타글란딘 생합성을 차단 하므로써(Julou *et al.*, 1976) 급만성 관절염 및 그 관련 질환치료에 유용하게 사용되어 왔다(Fossgreen, 1976). 그러나 케토프로펜은 경구투여하면 강력한 약효에 비례한 전신 부작용과 직, 간접적인 위장관 자극을 수반하기 때문에 이러한 부작용들을 감소시키려는 많은 노력이 있어 왔으며 그 중에 한 방법이 케토프로펜을 경피투여하려는 시도였다. 약물의 경피투여는 보통 작용부위에 국소적으로 고농도의 약물을 분포시킬 수 있으며 이로 인하여 약물의 전신혈로의 이행을 작게 하므로써 전신적인 부작용을 줄일 수 있고 위장관을 통과하지 않기 때문에 직접적인 위장관 자극작용이 없어지므로 위장장해도 현저히 감소시킬 수 있는 장점을 제공할 수 있다. 특히 케토프로펜을 포함하는 NSAID들이 보통 장기간에 걸쳐 사용되는 것을 감안하면 투여경로의 변경에 따른

복약순응도의 개선은 큰 의의가 있다고 할 수 있겠다. 이러한 목적을 위하여 저자 등은 앞서 폴록사머 407을 기제로 사용하고, 지방산인 리놀레닌산을 피부투과촉진제로 사용하여 국소 적용 케토프로펜 로오손 처방을 설계하고 각 제제설계 인자가 케토프로펜의 피부투과에 미치는 영향을 조사하여 그 결과를 보고한 바 있다(Tan *et al.*, 1997).

본 연구에서는 이 케토프로펜 로오손의 약물동력학적 특성과 상대생체이용률(relative bioavailability)을 일본에서 시판되고 있는 케토프로펜 로오손(E-lotion)을 대조로 하여 흰쥐에 적용하여 평가하고 NSAID의 전임상시험에서 표준화되어 유용하게 쓰이고 있는 카라기난 유발 족부중시험법을 사용하여 이 케토프로펜 로오손의 항염증작용을 조사하여(Lombardino, 1958) 그 결과를 보고하고자 한다.

실험방법

시약

* To whom correspondence should be addressed.

다음의 시약들은 공급자로부터 받아 더 이상 정제하지 않고 사용하였다: 케토프로펜, 구연산, 리놀레닌산, 나프록센, 인산 및 카라기난(Sigma Chemical Co., U.S.A.), 폴록사머 407(BASF Wyandotte Corp., Germany), 에텔, 인산이수소칼륨 및 인산일수소나트륨(Junsei Chemical Co., Japan), 트라가칸타(J. T. Baker Co., U.S.A.), 생리식염수 및 헤파린(중외제약), 에탄올, HPLC급 메탄올 및 아세토니트릴(Merck Co., Germany). 물은 실험실에서 역삼투수를 여과하여 사용하였다.

경피투여용 케토프로펜 로오손

시험용 케토프로펜 로오손(ID-lotion)은 적출 흰쥐 피부를 사용한 투과 평가(Tan et al., 1997)에서 가장 좋은 피부투과도를 나타낸 폴록사머 407, 5%; 에탄올, 40%; 리놀레닌산, 5%; pH 4.6 구연산 완충액, 47%에 케토프로펜이 3% 함유된 처방에 따라 제조하였다. 대조용 시료는 일본 Nissan사에서 기존에 판매하고 있는 3% 케토프로펜 로오손(E-lotion, Lot #: 010K02))을 사용하였다.

약물동력학적 특성과 생체이용률 산출

케토프로펜 로오손을 경피투여할 때의 약물동력학적 특성 및 생체이용률은 경구투여시를 대조군으로 하여 평가하였으며 경구투여량은 케토프로펜으로 4.5 mg/kg의 용량으로 하였다. 체중 310~350 g의 Sprague-Dawley계 흰쥐 수컷 6마리를 1군으로 하여 사용하였으며 실험하기 전날 약한 에텔 마취하에 흰쥐의 경정맥에 Silastic tubing(0.025", ID; 0.047", OD; Dow Corning, U.S.A.)와 PE50 tube(Fisher Scientific Co., U.S.A.)를 이용하여 cannulation하였다. 실험에 사용한 동물은 실험기간 동안 음식과 물을 제한하지 않았다.

케토프로펜의 경구투여

흰쥐에 체중 kg당 4.5 mg씩에 해당하는 케토프로펜을 0.5% 트라가칸타를 함유하는 생리식염수 1.0 ml에 현탁시킨 후 경구준대를 사용하여 투여하였다. 투여직전 및 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 36 및 48시간째에 혈액 250 μ l씩을 취하여 미리 헤파린 처리된 에펜도프 튜브에 넣고 원심분리기(한일과학, Model HM-15-3)를 사용하여 3,000 rpm에서 5분간 원심분리하고 상정액의 혈장 100 μ l를 유리관으로 옮기고 -20°C에서 HPLC 분석시까지 보관하였으며, 보관기간은 1주일을 넘기지 않았다.

케토프로펜 로오손의 경피투여

3% 케토프로펜 로오손 50 μ l씩을 제모기를 사용하여 미리 털을 제거한 흰쥐 등부위의 피부에 2 cm×3 cm 넓이로 가볍게 문지르면서 균질하게 도포하였다. 투여직전 및 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 36 및 48시간째에 혈액 250 μ l씩을 취하여 경구투여시와 동일한 방법으로 처리하였다.

흰쥐 혈장 중의 케토프로펜 분석

흰쥐 혈장 중 케토프로펜의 함량 분석은 Satterwhite와

Boudinot(1988)가 보고한 HPLC 방법을 일부 변경하여 사용하였다. HPLC 시스템은 등속펌프(Hitachi, Model L-6000), 수동 주입기(Rheodyne, Model 7125), UV/Vis 검출기(Hitachi, Model L-4000), 적분계(Hitachi, D-2500)로 이루어졌으며, 분석조건으로 이동상은 0.01 M 인산염완충액(pH 7.4)과 아세토니트릴 혼합액(82:18, v/v)이며 그 유속은 1.5 ml/min 이었다. 실험에 사용된 칼럼은 Cosmosil 5C₁₈ AR(5 μ m particle size, 4 mm×150 mm, Nacalai Tesque, Japan)이었으며 검출파장은 258 nm이었다. 검량선은 기지의 케토프로펜 양을 함유하는 표준용액들을 분석하여 내부표준물질과의 피크 높이비를 측정하여 작성하였다.

혈장 중 케토프로펜의 추출을 위하여 먼저 혈장을 상온에서 방치하여 녹이고 여기에 내부표준물질용액(나프록센 20 μ g/ml) 100 μ l와 1.0 M 인산염완충액(pH 2.0) 200 μ l를 가한 다음 혼화하고 여기에 에텔 5 ml를 가하고 왕복진탕기(제일과학, Model C-SGM)에서 20분간 진탕하고 탁상용 원심분리기(비전과학, Model VS-5000)를 사용하여 3,000 rpm에서 5분간 원심분리하였다. 상층의 유기용매층을 취하여 질소가스하 30°C에서 완전히 건조시킨 후 잔사를 400 μ l의 이동상으로 reconstitution시킨 다음 시료 100 μ l를 칼럼에 주입하였다.

약물동력학적 특성과 생체이용률 산출

경구 또는 경피로 케토프로펜을 투여한 각 흰쥐에서 얻어진 케토프로펜의 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 필요한 약물동력학적 파라메타들을 구하였다. 즉, 최고혈중농도(C_{max})는 약물투여 후 혈장 중 약물농도-시간 곡선으로부터 가장 높이 올라간 약물농도를 읽었으며 최고혈중농도 도달 시간(T_{max})은 C_{max}에 도달하는 시간을 읽었다. 또한, 혈장 중 약물농도-시간 곡선하면적(AUC)은 [AUC]_{0-48h}과 [AUC]_{0-∞}으로 구분하여 [AUC]_{0-48h}는 polynomial method를 이용하여 구하고 [AUC]_{0-∞}는 투여 48시간째의 혈장 중 약물농도를 terminal phase의 배설속도로 나누어 구한 후 두 값을 합하여 산출하는 Lagrange polynomial interpolation and integration software program을 사용하여 구하였다.

3% 케토프로펜 로오손들의 상대 생체이용률은 케토프로펜의 경구투여시에 대하여 다음 식을 이용하여 산출하였다.

$$\text{Relative Bioavailability (\%)} = \frac{[\text{AUC}]_T \times D_R}{[\text{AUC}]_R \times D_T} \times 100$$

단, [AUC]_R: 케토프로펜의 경구투여시 AUC

[AUC]_T: 3% 케토프로펜 로오손의 경피투여시 AUC

D_R: 경구투여 약물용량

D_T: 케토프로펜 로오손의 경피투여시 케토프로펜으로 환산한 약물용량

케토프로펜의 항염증작용 측정

체중 230~270 g의 음성 Sprague-Dawley계 흰쥐를 사용

하여 카라기난 족부중시험법에 의해 케토프로펜 로오손의 항염증작용을 측정하였다. 흰쥐는 실험개시 12시간 전부터 금식시켰으나 물은 자유롭게 마시게 하였다.

흰쥐의 족부중 부피의 변화는 plethysmometer(Ugo Basile, Type 7150)를 사용하여 측정하였다. 케토프로펜 로오손을 흰쥐의 발에 점적하고 집게손가락으로 50번 정도 문질러 발랐으며, 대조군의 경우는 약물을 넣지 않은 나머지 성분만을 가한 후 동일한 방법으로 발랐다. 1% 카라기난 용액 0.1 ml를 발바닥에 주사한 후 그 발의 부피를 측정하고 3시간 후 다시 동일한 발의 부피를 측정하였으며 다음의 식을 이용하여 족부중률(% Swelling)을 구하였다.

$$\% \text{ Swelling} = \frac{V - V_i}{V_i} \times 100$$

단, V는 카라기난 주사 3시간 후의 발의 부피

V_i는 카라기난 주사 직후 발의 부피

로오손을 경피 투여한 흰쥐의 평균 족부중률을 대조군의 흰쥐 족부중률과 비교하여 다음과 같이 부종억제율(% inhibition)을 산출하였다.

$$\% \text{ Inhibition} = \left[1 - \frac{\% \text{ Swelling of drug treated group}}{\% \text{ Swelling of control group}} \right] \times 100$$

케토프로펜 로오손의 ED₅₀ 산출

3% 케토프로펜 로오손의 항염증효능을 평가하기 위해 케토프로펜 투여량을 조절하여 1% 카라기난액 0.1 ml를 흰쥐의 발바닥에 피하 주사하기 3시간 전에 흰쥐의 발등에 도포시켰다. 도포한 양은 케토프로펜으로 각각 0, 1.425, 2.85, 4.275 및 5.70 mg/kg이었다.

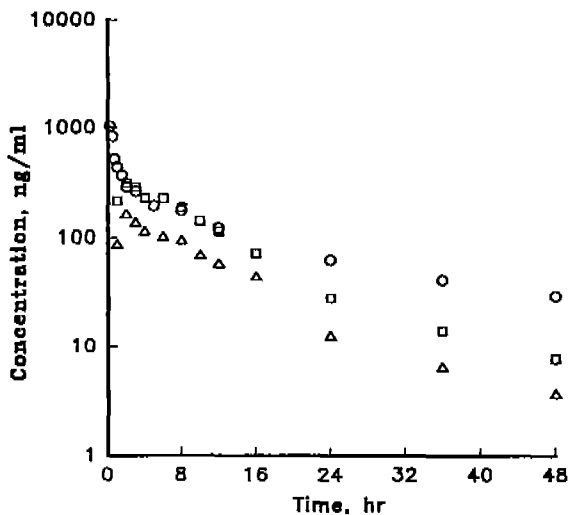


Fig. 1. Plasma concentration-time profiles of ketoprofen following the transdermal application of ID-lotion (□) and E-lotion (△), and the oral administration of ketoprofen (○) to rats.

로오손내의 케토프로펜 약물량의 log 값에 대한 부종억제율의 상관관계를 분석하여 50% 부종을 억제하는 투여량인 ED₅₀를 산출하였다. 경피와 경구로 투여하는 케토프로펜의 효율성을 비교하기 위해 경구 ED₅₀는 경피투여에 사용되는 동일 batch의 흰쥐를 사용하여 측정하였으며 케토프로펜의 적정량을 0.5% 트라가칸타를 함유하는 생리식염수에 현탁시키고 카라기난을 주사하기 1시간전 이 액 1 ml를 경구준데를 사용하여 흰쥐에 투여하였다. 투여된 양은 케토프로펜으로서 0, 1, 2, 5 및 10 mg/kg이었다. 대조군으로는 0.5% 생리식염수 1 ml를 8마리의 흰쥐에 투여하였으며, 약물 투여군은 6마리의 흰쥐를 사용하였다.

경피 그리고 경구 ED₅₀를 사용하여 경피 로오손의 약효 대비 생체이용률(Relative Equiponderal Availability, REA)은 다음과 같이 산출하였다.

$$REA = \frac{ED_{50} \text{ of oral ketoprofen}}{ED_{50} \text{ of transdermal ketoprofen}} \times 100 \quad (1)$$

통계처리

시험용 3% 로오손 제제의 대조군에 대한 생체이용률 및 항염증작용 차이의 유의성을 검토하기 위하여 α=0.05에서 unpaired t-test로 통계처리하였다.

결과 및 고찰

케토프로펜의 경구투여 및 경피투여 후 혈장농도 대 시간 곡선

Fig. 1은 케토프로펜을 경구투여 또는 로오손제를 경피투여한 흰쥐에서의 혈장 중 약물농도-시간을 나타낸 곡선들이며 이로부터 구한 각 투여경로별 케토프로펜의 약물동력학적 파라메타들을 Table I에 나타내었다. 경구투여시 케토프로펜은 빨리 흡수되어 투여 후 15분만에 최대농도를 나

Table I. Mean (±S.D.) Pharmacokinetic Parameters of Ketoprofen after Its Oral Administration as Suspension and Transdermal Application as Lotions to Rats

Parameters	Administration route		
	Oral ^a (n=6)	ID-Lotion (n=6)	E-Lotion (n=6)
Dose ^c (mg/kg)	4.54	4.16	4.10
C _{max} (ng/ml)	1,030±89.1	316±22.3	163±12.2
T _{max} (hr)	0.250	2.00	2.01
AUC (ng·hr/ml)	5,680±365	3,610±238	1,760±118
Relative BA ^d (%)	-	69.0±4.53	34.2±2.32

^aketoprofen was suspended in 0.9% NaCl solution. ^b3% ketoprofen lotion. ^caverage dose of administration. ^drelative bioavailability reference to oral administration.

타내어 기존의 보고(Julou *et al.*, 1976, Upton *et al.*, 1981)와 잘 일치하였으며 C_{max} 는 $1,030 \pm 89.1$ ng/ml이었다. 케토프로펜을 로오손제로 경피투여하였을 때 약물 흡수는 많이 늦어져 T_{max} 가 뚜렷이 지연되었다. 경피투여 후 T_{max} 는 약 2시간이었으며 그 때의 혈중농도는 ID-lotion은 316 ± 22.3 ng/ml, 그리고 E-lotion은 163 ± 12.2 ng/ml이어서 각각 경구투여 시의 30.5%와 15.8%이었다. 약물을 경구투여하였을 때 초기에 나타나는 높은 혈중농도는 약물의 부작용과 밀접한 관계가 있으므로, 로오손을 경피투여하여 얻어진 낮은 혈중농도는 경구투여에 의한 전신적인 부작용과 위장관 장애를 줄일 수 있는 장점으로 기대된다.

생체이용률

경구 및 경피의 경로로 케토프로펜을 투여한 후 혈중농도-시간 곡선을 이용하여 구한 각 제제의 AUC는 Table I에 나타내었다. 경구투여 시 케토프로펜의 AUC는 4.54 mg/kg 용량에서 $5,680 \pm 365$ ng·hr/ml이었으며, 경피투여시 ID-lotion은 $3,610 \pm 238$ ng·hr/ml E-lotion은 $1,760 \pm 118$ ng·hr/ml이었다. 케토프로펜은 경구투여시 절대 생체이용률이 92.2%로 보고되었는데(Kantor, 1986) 경구투여에 대한 ID-lotion 및 E-lotion의 상대 생체이용률은 각각 69.3% 및 34.2%로서 ID-lotion이 시판 E-lotion에 비해 2배 이상의 피부투과 효과를 나타내었다. 이는 케토프로펜은 잘 설계된 로오손으로 경피투여할 경우 60% 이상이 피부를 통해 흡수될 수 있음을 나타내며 또한 인도메타신(Nowack *et al.*, 1985, Ogiso *et al.*, 1986), 나프록센, 디클로페낙(von Riess *et al.*, 1986) 같은 다른 NSAID들의 피부적용제의 생체이용률(1~20%)에 비하여 케토프로펜 경피제제의 생체이용률이 매우 높음을 보여주고 있다.

경피제제에서의 약물의 피부투과는 약물자체의 피부투과성 및 기제로부터의 약물의 방출속도 모두에 의해 영향을 받게된다. 특히 패취제, 겔제 및 크림제 등과 같은 고형 또는 반고형 상태를 갖는 경피제형에서의 약물의 피부투과는 기제로부터의 약물의 방출속도가 율속단계로 작용하여 약물의 피부투과 속도와 양이 기제의 조성고 특성에 큰 영향을 받는 경우가 많다. Yano 등(1986)은 여러 NSAID들의 사람의 피부에 대한 투과도의 비교연구에서 케토프로펜의 피부투과도가 가장 좋은 것을 발견하였다. 하지만 약물의 좋은 피부투과도에도 불구하고 그들이 제조한 케토프로펜 겔은 경구투여에 대한 상대 생체이용률이 7%에 불과하였으며 이는 기제로부터의 약물 방출의 지연 또는 불완전한 약물 방출에 기인하는 것으로 설명되었다. 하지만 본 연구에서 사용한 로오손제는 액제의 일종으로서 이러한 반고형제제와는 다르게 기제로부터의 약물 방출 지연을 최소화하므로써 보다 높은 생체이용률을 기대할 수 있으며 더하여 효율적인 피부투과촉진제의 병용을 통하여 치료농도의 충분한 확보의 어려움을 쉽게 극복할 수 있으리라 사료된다.

Table II. Mean (\pm S.D.) Percent Inhibition of Carrageenan-induced Edema Formation by 3% Ketoprofen Lotions

Group	Dose (mg/paw)	% Swelling	% Inhibition
Control (n=8)		62.0 ± 5.01	
ID-Lotion (n=6)	50	20.1 ± 5.83	67.6 ± 9.31
E-Lotion (n=6)	50	40.5 ± 3.91	34.7 ± 6.32

이러한 여러 가지 처방상의 장점으로 인해 새로운 피부 로오손 처방의 케토프로펜은 높은 생체이용률을 나타낸 것으로 생각된다.

케토프로펜 로오손의 항염증작용

본 연구의 ID-lotion과 E-lotion의 카라기난 유발 족부종 실험의 부종억제율을 Table II에 나타내었다. E-lotion이 35% 정도의 족부종억제율을 보이는 반면, ID-lotion은 67% 이상의 억제율을 나타내어 E-lotion보다 약 2배의 항염증작용을 보이고 있다.

케토프로펜 로오손의 ED₅₀

Table III는 카라기난 용액을 주사한 3시간 후의 흰쥐의 족부종률과 카라기난을 주사하기 3시간 전에 ID-lotion 및 케토프로펜 현탁액을 각각 투여했을 때의 부종억제율을 나타내고 있다. 이때, ID-lotion은 30, 60, 90 및 120 μ l/kg을 경피로 투여하였으며, 케토프로펜 현탁액은 1, 2, 5 및 10 mg/kg의 각 용량을 0.5% 트라가칸타를 함유하는 생리식염수에 현탁시켜 경구로 투여하였다.

회귀방정식에 의한 분석결과 케토프로펜의 경피 투여 적용량과 부종억제율 사이의 관계는 다음 식으로 나타낼 수 있었다.

$$\log(\text{Dose}) = -0.308 + 0.014 \times (\% \text{ Inhibition})$$

이때의 상관계수는 0.995이었다. 경피 투여 후의 항염증작용과 투여량의 log 값과의 관계에서 직선성은 피륙시감

Table III. Mean ED₅₀ of Ketoprofen after Transdermal Application of ID-Lotion and Oral Administration of Ketoprofen

Administration route	Dose (mg/kg)	% Swelling (mean \pm S.D.)	%Inhibition	ED ₅₀ (mg/kg)
Transdermal	0 (n=8)	62.0 ± 5.0		25
	1.425 (n=6)	41.1 ± 6.8	33.7 ± 11.1	
	2.85 (n=6)	30.2 ± 6.1	51.3 ± 9.8	
	4.275 (n=6)	20.1 ± 5.8	67.6 ± 9.4	
	5.70 (n=6)	15.6 ± 3.6	74.8 ± 5.7	
Oral	0 (n=8)	66.5 ± 6.2		7.0
	1 (n=6)	55.7 ± 5.8	16.3 ± 8.7	
	2 (n=6)	45.6 ± 4.6	31.5 ± 6.9	
	5 (n=6)	38.4 ± 5.3	42.3 ± 7.9	
	10 (n=6)	29.1 ± 3.6	56.3 ± 5.4	

(Larson and Lombardino, 1980), 그리고 메클로페남산 및 인도메타신 연고(Shrier *et al.*, 1987) 등에서 이미 보고된 바 있다. 산출된 경피 투여량의 ED₅₀는 2.5 mg/kg의 케토프로펜에 해당한다.

경구 투여량에 대한 회귀방정식은 다음과 같다.

$$\log(\text{Dose}) = -0.444 + 0.026 \times (\% \text{ inhibition})$$

이때 상관계수는 0.993이었으며 산출된 경구 투여량의 ED₅₀은 케토프로펜 7.0 mg/kg이었다. 그리고, 경피투여시의 ED₅₀인 2.5 mg/kg과 경구투여시의 ED₅₀인 7.0 mg/kg을 식 (1)에 적용했을 때 케토프로펜 경구 투여시에 비해 ID-lotion의 REA는 278%를 나타냄을 알 수 있었다.

참고문헌

- Fossgreen, J. (1976). Ketoprofen, A survey of current publications. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* **14**, 7-32.
- Julou, L., Guyonnet, J. C., Ducrot, R., Fournel, J. and Pasquet, J. (1976). Ketoprofen: Main pharmacological properties-Outline of toxicological and pharmacokinetic data. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* **14**, 33-44.
- Kantor, T. G. (1986). Ketoprofen: A review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy* **6**, 93-103.
- Larson, D. L. and Lombardino, J. G. (1980). The topical anti-inflammatory effects of piroxicam in rodents. *Agents & Actions* **10**, 246-251.
- Lombardino, J. G. (1958). *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*, John Wiley & Son, New York, U.S.A.
- Nowack, H., Marin, U., Reger, R., B hme, H., Schriever, K.-H., Bocionek, P., Elbers R. and Kampffmeyer H.-G. (1985). Cutaneous absorption of indomethacin from two topical preparations in volunteers. *Pharm. Res.* **2**, 202-206.
- Ogiso, T., Ito, Y., Iwaki, M. and Atago, H. (1986). Absorption of indomethacin and its calcium salt through rat skin; Effect of penetration enhancers and relationship between in vivo and in vitro penetraion. *J. Pharmacobio-Dyn.* **9**, 517-525.
- von Riess, W., Schmid, K., Botta, L., Kobayashi, K., Moppert, J., Schneider, W., Sioufi, A., Strusberg, A. and Tomasi, M. (1986). Die perkutane resorption von diclofenac. *Arzneim.-Forsch.* **36**, 1092-1096.
- Satterwhite, J. H. and Boudinot, F. D. (1988). High-performance liquid chromatographic determination of ketoprofen and naproxen in rat plasma. *J. Chromatogr.* **431**, 444-449.
- Shrier, D. J., Moniot, S., Gluckman, M. I. and Gilbertsen, R. B. (1987). The topical anti-inflammatory effects of a topical preparation of meclofenamic acid on carrageenan-induced foodpad swelling in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* **39**, 57-59.
- Tan, H.-K., Rhee, Y.-S., Park, E.-S. and Chi, S.-C. (1997). Skin permeation of ketoprofen from lotion. *J. Appl. Pharmacol.* **5**, 357-363.
- Upton, R. A., Williams, R. L., Guentert, T. W., Buskin, J. N. and Riegelman, S. (1981). Ketoprofen pharmacokinetics and bioavailability based on an improved sensitive and specific assay. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **20**, 127-133.
- Yano, T., Nakagawa, A., Tsuji, M. and Noda, K. (1986). Skin permeability of various non-steroidal anti-inflammatory drugs in man. *Life Sci.* **39**, 1043-1050.