Ethanol/panasate 800 混合系による alclofenac の
経皮吸収促進効果

李 千九・内田享弘・北川和久・金 洛瑞・後藤 茂*

Enhancement effect of ethanol/panasate 800 binary vehicle on skin permeation of alclofenac

The *in vitro* skin permeation using hairless mouse and *in vivo* skin absorption using rat of alclofenac from ethanol/panasate 800(tricaprylin) binary vehicle were investigated. The *in vitro* skin permeability of alclofenac was remarkably enhanced by the combination of ethanol and panasate 800. The greatest enhancement was obtained in the ethanol/panasate 800(40/60)system. The results of *in vivo* skin absorption of alclofenac were shown almost the same tendency as that of the *in vitro* permeation. The skin permeation enhancement mechanism of alclofenac from the ethanol/panasate 800(40/60)binary vehicle was evaluated by clarifying the different behavior of ethanol and panasate 800 for the diffusion process in the skin. It is suggested that ethanol increases permeation flux by increasing the uptake of alclofenac in the skin tissue and by gradually reducing the barrier function of stratum corneum. On the other hand, panasate 800 reduces lag time by increasing the uptake rate and diffusion of alclofenac in the stratum corneum and viable skin.

Therefore, the enhancement effect of the ethanol/panasate 800(40/60)binary vehicle is considered to be due to the mutual effect which is obtained by the effective interaction of the two vehicles.

Cheon Koo Lee・Takahiro Uchida・
Kazuhiisa Kitagawa・Nak-Seo Kim・
Shigeru Goto*

key words : skin permeation,
ethanol/tricaprylin binary vehicle,
alclofenac, diffusion, partition

近年、皮膚は全身作用を目的とした薬物の投与経路として注目を集めている。しかし、皮膚は本

来外界からの異物の侵入や体内からの水分の蒸発などを防ぐ防御壁であり、通常の生体膜にくらべ物質の透過性は小さい。したがって、難経皮吸収性薬物の経皮投与製剤化に当っては、皮膚透過性の改善を試みる事が大切である。薬物の皮膚透過性を改善する方法としては、吸収促進剤の適用、基剤の選択、薬物分子構造の改変修飾化およびイオントフォoresisの利用などをあげることができる。

なかでも、吸収促進剤については多数の薬物に対してその効果が認められているが¹⁻³⁾、安全性などの問題があり、実用化に至ったものはほとんどない現状である。また、基剤に関する研究では水をはじめ propylene glycol, ethanol(EtOH)あるいはこれらの混合系など親水性基剤^{4,5)}の利用が大半を占め、親油性基剤⁶⁾についての報告はきわめて少ない。

そこで、筆者らはすぐれた皮膚透過性を示しかつ安全性の高い経皮吸収型基剤の開発を目指し、使用上の安全性が確立されている panasate 800(tricaprylin)を、また極性溶媒として繁用される EtOH を選択し、物性の異なる薬物に対する皮膚透過性について検討を行ってきた。

すでに、ketoprofen をモデル薬物とし *in vitro* 透過性に関する検討の結果を報告し、panasate 800 を使用すれば経皮吸収の lag time は小さなこと、EtOH の使用では lag time は認められるものの、lag time 経過後の定常状態における透過速度は大きなことなどを認めている。そこで、上記の EtOH と panasate 800 混合基剤の有用性を確かめるため、さらに ketoprofen を用いた検討を重ねたところ、透過速度と lag time の同時改善に成功し、このことについてはすでに報告した⁷⁾。また、その透過機構について、薬物の皮膚中拡散

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan.
九州大学薬学部薬剤学教室

過程をもっとも簡単な速度論的モデルを構築することにより解析を行った結果、panasate 800 は薬物の皮膚内拡散性を改善し、EtOH は薬物の皮膚への分配と蓄積性を高める傾向があり、したがって適切な比率で混合された EtOH/panasate 系では両者の協同効果が最大限に発揮でき、そのため薬物の透過性がいちじるしく改善できたことも報告した^{8,9)}。

ひきつづき、n-octanol/H₂O 分配率(log P: -0.95~4.40)にかなりの相違がみられる 27 種類の薬物を選択し、EtOH/panasate 800(40/60)混合系からの皮膚透過実験を行い、薬物の透過速度と log P との相関性についての検討を実施したところ、良好な相関性が得られ、このことについてもすでに報告した¹⁰⁾。

今回は、ketoprofen 以外のモデル抗炎症薬物として中位の親油性を示し臨床的に幅広く用いられている alclofenac(log P=2.48¹⁰⁾)を選択し、EtOH/panasate 800 系における薬物の *in vitro* 透過性と *in vivo* 吸収性に関する詳細な検討を行った。検討に際しては、stripped skin を用い薬物の透過性および薬物の皮膚実質中の取り込み量のより正確な定量を行い EtOH/panasate 800 系の皮膚に対する影響について検討を行ったところ、薬物の透過機構に関してさきに薬物速度論的考察により得られた ketoprofen についての結論の裏付けとなる知見を得ることができたので報告する。

材料と方法

(1) 試薬と試料

alclofenac は久光製薬㈱から提供されたものを使用した。ethanol は半井化学製の試薬特級を、panasate 800(tricaprylin)は日本油脂㈱から供与されたものを使用した。その他の試薬類はすべて試薬特級品を用いた。

(2) *in vitro* 皮膚透過実験

雌性ヘアレスマウス(8~9 週齢, 27~33 g)の背部皮膚を摘出し、真皮側に付いた皮下脂肪を除去後、Loveday 型拡散セル^{7,11)}(有効拡散表面積: 0.785 cm²)に、角質層をドナー側に真皮側をレセプター側(pH 7.4 50 mM 等張リン酸緩衝液(PBS と略)5 ml)と接するように装着し、温度を 37°C に

保ち *in vitro* 透過実験を行った。角質層側に薬物包含試料 0.5 ml を充填したあと、実験開始後 26 時間まで経時的にレセプター側から 500 μ l を採取後、ただちに同温の薬物を含有しない PBS 500 μ l をレセプター側に加えた。採取した試料溶液はミリポアフィルター(cellulose acetate, 0.2 μ m, Tosoh Company, Tokyo, Japan)で濾過し、直接あるいは PBS で適宜希釈後 HPLC に注入し alclofenac の定量を行った。この際、HPLC の装置としては前報⁷⁾とまったく同様のものを使用した。

カラムは shimpack CLS-ODS(0.6 $\times$ 15 cm, Shimadzu Company, Kyoto, Japan)を使用し、流速は 1.5 ml/min, 注入量は 20 μ l, 温度は 40°C, UV 波長は 220 nm にした。なお、移動相は acetonitrile: pH 7.0 phosphate buffer(10 mM)=3:7 を用いた。

(3) stripped skin の調製⁷⁾

雌性ヘアレスマウス(8~9 週齢, 27~33 g)の背部皮膚を摘出し、角質層側にセロファンテープ(3M's No. 810, 3M Company, MN, USA)を用い 20 回テーピング処理し、角質層を除去した stripped skin の調製を行った。

(4) alclofenac のヘアレスマウスの intact skin および stripped skin 中への取り込み量の測定

ヘアレスマウスの摘出皮膚(intact および stripped skin)を用い、上記(2)と同様に *in vitro* 皮膚透過実験を開始し、2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 時間目の皮膚をセルから取り出し、精製水 1 ml および ibuprofen 水溶液(1000 μ g/ml)125 μ l を加え homogenize した。homogenate に 60%過塩素酸 100 μ l および塩化メチレン 5 ml を加え 20 分間振盪後、2,500 rpm で 20 分間遠心分離を行った。塩化メチレン層 4 ml を分取し蒸発乾固させたあと、移動相 1 ml を加え溶解させた溶液を用い、HPLC 法により alclofenac の皮膚中取り込み量を測定した。

(5) *in vivo* 経皮吸収実験

体重 200~230 g の Wistar 系雄性ラット(日本エスエルシー)に pentobarbital 麻酔(50 mg/kg)をかけ、37°C に保持した自製の恒温板上に背位に前後肢を固定し、頸静脈を露出させた。腹部皮毛

表 1 *In vitro* permeation parameters of alclofenac across hairless mouse skin from ethanol/panasate 800 binary vehicles

vehicle	lag time (h)	permeation rate (% dose/cm ² /h)	permeation percent(% of dose)	
			at 12h	at 24h
100/0	7.77(1.31)	2.17(0.39)	7.14(0.74)	28.68(5.34)
80/20	3.41(0.40)	2.01(0.27)	14.88(1.81)	33.89(5.64)
60/40	3.35(0.27)	2.79(0.09)	21.07(1.86)	47.21(1.86)
40/60	3.36(0.36)	3.51(0.18)	25.42(3.25)	61.09(4.35)
20/80	2.01(0.22)	0.92(0.36)	8.74(0.36)	17.61(0.94)
0/100	1.05(0.12)	0.78(0.21)	5.18(0.28)	13.32(0.61)

Each value represents the mean(SD) of four experiments.

図 1 *In vitro* permeation profiles of alclofenac across hairless mouse skin from ethanol/panasate 800 binary vehicles

□ 100/0. ■ 80/20. ○ 60/40
● 40/60. △ 20/80. ▲ 0/100

Each point represents the mean±SD of four experiments.

を電気バリカンで除毛し、自製のガラスセル(有効拡散面積 3.14 cm²: 溶媒の蒸発を避けるため蓋付)をアルファシアノアクリレート系接着剤(アロンアルファA, 三供)を用い腹部に装着した。セル内に alclofenac 包含試料 0.5 ml を充填後、経時的に頸静脈から採血(0.25 ml)し、ただちに遠心分離(8000 rpm, 10 分)を行い血漿を得た。

血漿中 alclofenac 濃度の測定は ibuprofen を内部標準物質とし、HPLC 法により行った。すなわち、血漿 0.1 ml に ibuprofen 水溶液(100 µg/ml) 0.1 ml および塩化メチレン 5 ml を加え、20 分間振盪、抽出した。2500 rpm で 20 分間遠心分離後、有機層 4 ml を採取し、45°C で溶媒を完全に蒸

図 2 Plasma levels of alclofenac across abdominal rat skin from ethanol, panasate 800, and ethanol/panasate 800 (40/60) binary vehicle containing 3% (w/w) (a) and 0.5% (w/w) alclofenac (b).

□ ethanol. ▲ panasate 800. ● ethanol/panasate 800 (40/60)

Each point represents the mean±SD of four experiments.

発除去した。これに移動相 0.2 ml を加え混和後 HPLC に注入し alclofenac の定量を行った。この際、最終の採血後(26 時間目)皮膚がガラスセルに接着されているまま皮膚を取り出し、皮膚表面

表 2 *In vivo* absorption parameters of alclofenac across abdominal rat skin from ethanol, panasate 800, and ethanol/panasate 800(40/60) binary vehicle

vehicle	lag time (h)		permeation rate (% dose/h)		BA (% at 12h)	
	3 %	0.5%	3 %	0.5%	3 %	0.5%
ethanol	5.74(0.84)	8.91(1.21)	13.10(1.75)	10.46(1.86)	78.74(9.87)	25.39(4.32)
panasate 800	0.34(0.17)	1.19(0.52)	0.39(0.15)	0.52(0.24)	4.60(0.72)	5.50(1.26)
40/60	0.46(0.23)	1.10(0.46)	5.98(0.72)	5.61(0.54)	68.97(8.22)	59.88(7.63)

Each value represents the mean(SD) of four experiments.

に残存する薬物を EtOH 10 ml を用い採取して HPLC 法により alclofenac の残存量を測定した。引きつづき、皮膚をガラスセルから取り出し、上記(4)に示す方法により alclofenac の皮膚中取り込み量の測定を行った。

(6) 速度論的パラメーターの算出

in vitro 透過実験の結果より、各拡散セルにおける単位面積当りの累積吸収量(%dose/cm²)を時間(h)に対してプロットし、各プロットの直線部分の傾きおよび時間軸に対する切片より透過速度(%dose/cm²/h)および lag time(h)をそれぞれ算出した。

一方、*in vivo* 吸収実験においては、静脈注射実験より求めた alclofenac の消失速度定数を用い、Wagner-Nelson 法により得られた薬物の吸収率から累積吸収量(%dose)を算出し、それを時間(h)に対してプロットし、alclofenac の吸収速度(%dose/h)および lag time(h)の算出を行った。

結果と考察

(1) EtOH/panasate 800 混合基剤に溶解した alclofenac の皮膚透過と経皮吸収

図 1 には、EtOH と panasate 800 の混合比を段階的に変化させて調製した基剤からの alclofenac の *in vitro* 透過実験の結果を示した。また、表 1 にはそれに対応する lag time、透過速度および累積透過 %(% of dose)をまとめて示した。

alclofenac の皮膚透過性は基剤として EtOH/panasate 800 混合系を使用することにより顕著に改善され、特に EtOH/panasate 800(40/60)混合系の場合、もっとも大きな透過促進効果を示し、24 時間における累積透過率は 61.09%、透過速度は 3.51% of dose/cm²/h に達した。さらに、lag time は 3.36 時間となり、EtOH 単独使用の場合

図 3 *In vivo* absorption profiles of alclofenac across abdominal rat skin from ethanol, panasate 800, and ethanol/panasate 800(40/60) binary vehicle containing 3% (w/w) (a) and 0.5% (w/w) (b) alclofenac.

□ ethanol, ▲ panasate 800, ● ethanol/panasate 800(40/60)

Each point represents the mean±SD of four experiments.

図4 Residual amount of alclofenac in donor compartment at 26h after *in vivo* experiment using ethanol, panasate 800, and ethanol/panasate 800 (40/60) containing 3% (w/w) alclofenac

の7.77時間と比較し1/2以下に短縮された。

一方、図2には3% (w/w) (a)および0.5% (w/w) (b) alclofenacを包含するEtOH単独、panasate 800単独およびEtOH/panasate 800 (40/60)混合系についてラットを用い *in vivo* 経皮吸収実験を行い、得られた alclofenacの血漿中薬物濃度一時間曲線を、また図3にはWagner-Nelson法により算出した alclofenacの累積吸収率一時間曲線をそれぞれ示した。また、表2にはこれらの結果から算出した alclofenacの吸収速度、lag time および絶対的バイオアベイラビリティ (BA)を示した。

まず、3% (w/w)の alclofenacを適用した場合、EtOH/panasate 800 (40/60)混合系では、EtOH単独あるいは panasate 800単独とくらべ経皮吸収性がいちじるしく改善され、lag timeは0.46時間に短縮され、また、12時間までの累積吸収率は68.97%、透過速度は5.98% of dose/hであった。一方、EtOH単独の場合は、lag timeが大きく(5.74時間)、この時間経過後に急速な透過速度の増大が生じ、10~12時間で大部分が吸収されるパターンを示した。なお、panasate 800単独の場

図5 Time-uptake amount percentage profiles of alclofenac in intact skin (a) and stripped skin (b) during the *in vitro* skin permeation experiments

intact skin: □ ethanol, △ panasate 800, ○ ethanol/panasate 800 (40/60)

stripped skin: ■ ethanol, ▲ panasate 800, ● ethanol/panasate 800 (40/60)

Each point represents the mean $\pm$ SD of four experiments.

合は累積吸収率は低い値を示したが、lag time (0.23時間)は非常に小さかった。

また、0.5% (w/w)の alclofenacを包含させ適用した結果においても、3% (w/w)の場合と同様な傾向を示した。なお、EtOH単独の場合は基剤中 alclofenacの包含率に関係なく類似の吸収パターンを示したが、lag timeは8.91時間となくなった。

図 6 Time-permeation amount profiles of alclofenac across intact skin or stripped skin using ethanol (a), panasate 800 (b), and ethanol/panasate 800 (40/60) (c) as vehicles
ethanol: □ intact, ■ stripped.
panasate 800: △ intact, ▲ stripped.
ethanol/panasate 800 (40/60): ○ intact, ● stripped
Each point represents the mean $\pm$ SD of four experiments.

図 7 Uptake amount of alclofenac to intact skin during the *in vivo* or *in vitro* skin permeation experiments
■: *in vivo* experiment. ■ *in vitro* experiment

図 4 にはラットを用いた *in vivo* 吸収実験において薬物投与 26 時間後の alclofenac の投与量に対する残存%を採り上げ EtOH/panasate 800 (40/60) 混合系の基剤としての有用性を明確にすることを試みた。

panasate 800 単独では alclofenac の残存量が 91.2%と高い値を示したが、EtOH 単独および EtOH/panasate 800 (40/60) 混合系の場合はそれぞれ 8.17%および 3.76%の残存量を示し、26 時間以内に 90%以上の薬物が吸収されることが明らかになった。

(2) EtOH による皮膚透過および経皮吸収促進機構

図 5 および図 6 にはヘアレスマウスの摘出 intact skin および stripped skin を用いた場合の *in vitro* 透過実験における EtOH 単独, panasate 800 単独および EtOH/panasate 800 (40/60) 混合系からの alclofenac の経時的な皮膚中取り込み%および累積皮膚透過%をそれぞれ示した。また、図 7 には *in vitro* 透過実験および *in vivo* 吸収実験において、上記基剤適用 26 時間における alclofenac の皮膚中取り込み%をまとめて示した。

intact skin (図 5 a) において、EtOH 単独基剤を使用した場合の alclofenac の皮膚中取り込み%は初期に低い値を示し、およそ 8.5 時間の取り込み lag time 経過後急速に増大し、24 時間において、適用した alclofenac の 52%が皮膚中に蓄積されていることが明らかとなった。また、intact skin における alclofenac の取り込みパターンは、*in vitro* 透過実験の結果 (図 1 中の □) と類似のパターンを示しており、皮膚組織中に蓄積される傾向があり、その後徐々にレセプター側に移行するものと思われる。これに対し、stripped skin の場合 (図 5 b) は取り込み lag time は認められず実験開始からほぼ一定の速度で取り込まれる結果が得られた。また、その取り込み%は 24 時

間で23%となり intact skin の場合(52%)より小さいが, viable skin の組織中にかなり蓄積される傾向があることがわかった。

一方, stripped skin を用い EtOH 単独基剤を使用し alclofenac の *in vitro* 透過後, レセプター側に出現した alclofenac 量について, 検討を行ったところ(図 6 a), alclofenac の透過速度は intact skin を用いた場合とほとんど一致したが, lag time は 7.77 時間から 4.50 時間に短縮される結果を得た。これらの結果は intact skin および stripped skin の alclofenac の取り込みに関する実験の結果(図 5)によく対応している。すなわち, 基剤として EtOH を使用した場合, alclofenac の *in vitro* 透過過程では, 角質層を通過した薬物が viable skin 中に蓄積されレセプター側への透過が抑えられている事実が示唆された。

一方, ラットを用いた *in vivo* 吸収実験において, EtOH 単独使用においては, 投与 26 時間の alclofenac の皮膚中取り込み率は *in vitro* 透過実験の場合と異なりわずか 1.22%(図 7)とかなり小さく, さらに薬物残存率は 8.17%(図 4)とわずかである。ほとんどが皮膚組織を透過し体循環を経て吸収される事実が明らかとなった。しかし, *in vitro* 透過実験の結果から, 皮膚中に蓄積される薬物率は経時的に大きくなっており(図 5 a), *in vivo* 吸収実験における検討においても同様であった。

すなわち, EtOH のみを基剤として用いれば角質層は薬物の透過に対していちじるしく抵抗するが, やがてその抵抗は弱体化され, 薬物の皮膚実質への取り込みと透過がいちじるしく促進されることが明らかになった。

すなわち, EtOH 自体の経皮吸収では親油性を示す角質層は一次的な障害となり, 初期段階の EtOH の吸収速度は小さいが, 次第に角質層中の蛋白質の立体構造の変化, 脂質の極性部の再構築および脂質成分の抽出による極性ルートの形成¹²⁾により, EtOH が徐々に吸収されることになる。また, 基剤中の EtOH の含量が少ない場合は角質層の脂質ルートの形成が促進されるが, EtOH の濃度が高くなるほど極性ルートの形成が顕著になり薬物の透過が順調に行われることについての報告もある¹³⁾。

今回, EtOH 自体の透過に対する検討は行って

いないが, alclofenac の皮膚透過に関する *in vitro* および *in vivo* 検討において, EtOH 単独を基剤として用いた場合の薬物の *in vitro* 透過と *in vivo* 吸収パターンと, 上述の EtOH の吸収過程とを関連させて考えると, 薬物は EtOH の流れに乗って移動する, いわゆる, “solvent drag” に類似の機構が示唆されると考えられる。さらに, EtOH が alclofenac の皮膚実質への分配や蓄積性を高めたことは, EtOH による alclofenac の皮膚中の溶解度の向上¹⁴⁾による可能性も考えられる。

(3) panasate 800 による吸収促進機構

panasate 800 単独を基剤として用いた場合の alclofenac の *in vitro* および *in vivo* 皮膚透過についての検討では, いずれも透過速度, 累積吸収率が小さく, lag time は短時間であることがすでに示されている(図 1, 2, 表 1, 2)。また, *in vitro* および *in vivo* における alclofenac の皮膚実質中取り込み(図 7)についての検討では, 量的に小さく, 定常状態で時間的に推移していることが明らかになったが lag time は観察されなかった(図 5)。なお, intact skin および stripped skin を用いた alclofenac の皮膚中取り込み率に関する結果は類似のパターンを示した(図 5)。

また, alclofenac の透過性(図 6 b)を検討した結果, 両者とも lag time はほとんど認められなかった。しかし, stripped skin を用いた場合, alclofenac の透過速度は intact skin を用いた場合と比較し顕著に高くなり 24 時間で適用 alclofenac 量の大部分が透過し, レセプター側に現れる結果となった。すなわち, panasate 800 を基剤として使用した場合, viable skin 中の alclofenac の透過はかなり大きなこと, 基剤中から皮膚への分配に対しては角質層が大きな障壁として機能するが, lag time は認められないことから, わずかであるが alclofenac の透過は進行していることが明らかになった。以上の結果から, panasate 800 は alclofenac の角質層内の透過にわずかながら効果を示すが, その主な作用は viable skin 中の透過の促進化にあると考えられる。

(4) EtOH/panasate 800 混合系による吸収促進機構

EtOH/panasate 800(40/60)混合系を基剤とし

て使用した場合, EtOH 単独あるいは panasate 800 単独とくらべ *in vitro* 透過性および *in vivo* 吸収性がいちじるしく改善できる結果が得られた (図1~3). また, *in vitro* における alclofenac の皮膚中取り込み%の経時的変化に関する検討の結果では, EtOH/panasate 800(40/60)混合系の場合 alclofenac の皮膚中取り込み%は3~4時間で定常状態に達し, lag time が panasate 800 単独の場合より若干遅れるが, EtOH 単独の場合よりは短縮できた.

また, 定常状態における alclofenac の取り込み%が panasate 800 単独基剤の場合と比較し, かなり大きな値を示したことから, 混合系中の EtOH の作用に基づく alclofenac の皮膚への分配と蓄積性の向上化によるものと考えられる.

さらに皮膚中に取り込まれた alclofenac は panasate 800 の作用により皮膚実質内にさらに蓄積されることなく viable skin 中を速やかに透過しレセプター側に現れるものと考えられる.

結 論

alclofenac の皮膚透過性および経皮吸収性は EtOH と panasate 800 との混合溶媒系を使用することにより透過速度と lag time との両面でいちじるしい改善が実現でき, 特に EtOH/panasate 800(40/60)混合系の場合がもっとも大きな効果を示した. EtOH による alclofenac の経皮吸収機構としては, ① 皮膚実質中への分配を高め alclofenac の蓄積を助長する, ② 角質層に徐々に作用し, ある時間経過後に alclofenac の透過阻害機能をいちじるしく低下させる, ③ alclofenac の皮膚への溶解度を向上させ, いわゆる "solvent drag" による透過機構が想定される.

また, panasate 800 による透過機構としては, ① alclofenac の角質層透過に対し, わずかながら助長の傾向を示す, ② viable skin 中の alclofenac の拡散を促進し, 体内への透過を向上させる.

したがって, EtOH/panasate 800(40/60)混合系による経皮吸収促進は, EtOH と panasate 800 の alclofenac の皮膚透過および経皮吸収で出現する長所が相互作用する結果得られたものと考えべきであろう.

本研究遂行に協力いただいた野口栄子, 八木明, 戸次慎哉の諸氏に深謝いたします.

文 献

- 1) Aungst, B. J., Rogers, N. J., Shefter, E.: Enhancement of naloxone penetration through human skin *in vitro* using fatty acids, fatty alcohols, surfactants, sulfoxides and amides. *Int. J. Pharm.* 33: 225-234, 1986.
- 2) Stoughton, R. B.: Enhanced percutaneous penetration with 1-dodecylazacycloheptan-2-one. *Arch. Dermatol.* 118: 474-477, 1982.
- 3) Williams, A. C., Barry, B. W.: Terpenes and lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement. *Pharm. Res.* 8: 17-24, 1991.
- 4) Ostrenga, J., Steinmitz, C., Poulsen, B.: Significance of vehicle composition I—relationship between topical vehicle composition, skin penetrability, and clinical efficacy. *J. Pharm. Sci.* 60: 1175-1179, 1971.
- 5) K-Bergstrom, T., Knutson, K., DeNoble, L. J., Goates, C. Y.: Percutaneous absorption enhancement of an ionic molecule by ethanol-water systems in human skin. *Pharm. Res.* 7: 762-766, 1990.
- 6) Takahashi, K., Tamagawa, S., Katagi, T., Yoshitomi, H., Kamada, H., Rytting, J. H., Nishihata, T., Mizuno, N.: *In vitro* transport of sodium diclofenac across rat abdominal skin: Effect of selection of oleaginous component and the addition of alcohol to the vehicle. *Chem. Pharm. Bull.* 39: 154-158, 1991.
- 7) Goto, S., Uchida, T., Lee, C. K., Yasutake, T., Zhang, J. B.: Effect of various vehicles on ketoprofen permeation across excised hairless mouse skin. accepted for publication in *J. Pharm. Sci.* 1993.
- 8) Uchida, T., Lee, C. K., Sekiya, N., Goto, S.: Enhancement effect of an ethanol/panasate 800 binary vehicle on anti-inflammatory drugs permeation across excised hairless mouse skin. *Biol. Pharm. Bull.* 16: 168-171, 1993.
- 9) 李 千九, 内田享弘, 野口栄子, 後藤 茂: Ethanol/Panasate 800 混合基剤による Tegafur の経皮吸収促進—Fatty alcohol 及び Fatty acid の影響(経皮吸収に関する研究 第4報). 日本薬学会第112年会講演要旨集 4: 92, 1992.
- 10) Lee, C. K., Uchida, T., Kitagawa, K., Kim, N. S., Goto, S.: Skin permeation enhancement of various drugs by ethanol/panasate 800 binary vehicle—Relationship between skin permeability and lipophilicity of drugs. *J. Pharm. Sci.* 1992, (submitted).
- 11) Loveday, D. E.: An *in vitro* method for studying percutaneous absorption. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 12: 224-239, 1961.
- 12) Kai, T., Mak, V. H., Potts, R. O., Guy, R. H.: Mechanism of percutaneous penetration enhancement: effect of n-alkanol on the permeability barrier of

- hairless mouse skin. *J. Controlled Release* 12 : 103-112, 1990.
- 13) Ghanem, A. H., Mahmoud, H., Higuchi, W. I., Liu, P., Good, W. R. : The effect of ethanol on the transport of lipophilic and polar permeants across hairless mouse skin-method/validation of a novel approach. *Int. J. Pharm.* 78 : 137-156, 1992.
- 14) Berner, B., Mazzenga, G. C., Otte, J. H., Steffens, R. J., Juang, R. H., Ebert, C. D. : Ethanol : water mutually enhanced transdermal therapeutic system II : Skin permeation of ethanol and nitro glycerin. *J. Pharm. Sci.* 78 : 402-407, 1989.