약제학회지(2008), 제 38 권 제 3 호
J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 38, No. 3, 171-176 (2008)

마이크로에멀젼을 이용한 탈니플루메이트의 가용화

이계원† · 조영호 · 김학형 · 김석영 · 김도균 · 김은혜
건양대학교 제약공학과 제제개발실
(2008년 4월 24일 접수 · 2008년 5월 20일 승인)

Solubilization of Talniflumate in Microemulsion Systems

Gye Won Lee†, Young Ho Cho, Hak Hyung Kim, Sock Young Kim, Do Kyun Kim and Eun Hea Kim
Laboratory Of Galenic Technology, Department of Pharmaceutical Engineering, Konyang University, Nosan, 320-711, Korea
(Received April 24, 2008 · Accepted May 20, 2008)

ABSTRACT – Talniflumate is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), which has been used treat of rheumatoid diseases, is insoluble in water, therefore it has low bioavailability after oral administration. The purposes of this study were to prepare O/W or W/O microemulsions for solubilization of poorly water soluble drug, talniflumate and to formulate into other dosage form. For this purpose, we made O/W or W/O microemulsion with oil(soybean oil, IPM), surfactant(Cremophor EL®, Tween 80) and water or propylene glycol and evaluated solubility of talniflumate. The microemulsion systems were very stable and showed transmittance above 95% without flocculation or aggregation. Especially, the solubility of talniflumate in the formulation B-1 containing 18% of isopropyl myristate and 71% of tween 80 was 10 times higher than that of other O/W microemulsions. The addition of propylene glycol and N-methylglutamine to the fomulation B-1 showed excellent capacity on the solubilization of talniflumate and the percentage was almost 2.0%. These results suggest that the microemulsion system may be promising for the solubility improvement of talniflumate.

Key words – Talniflumate, O/W or W/O Microemulsion, Cremophor EL®, Soybean oil, isopropyl myristate, Solubility, propylene glycol

탈니플루메이트(Talniflumic acid, 2-{[3-(trifluoromethyl) phenyl]amino}-3-pyridine carboxylic acid 1,3-dihydro-3-oxo-1-iso-benzofuranyl ester)는 류마티스 질환에 널리 사용되고 있으며, 강력한 항염증 작용을 가지고 있는 진통 소염제인 니플루믹산(niflumic acid)의 치료 효과를 향상시키기 위해 고안된 약물이다.[1] 탈니플루메이트는 esterase에 의해 체내에서 니플루믹산으로 전환되어 활성을 가지게 된다. 탈니플루메이트는 니플루믹산과 비교하여 위장장해가 적게 나타나는 것으로 보고되고 있으며 효과와 효능, 그리고 보고된 부작용에 있어서도 니플루믹산에 비해 임상적으로 탁월한 효능과 안정성을 지니고 있는 것으로 알려져 있다.[2,3] 하지만 탈니플루메이트는 물이나 오일 등 용매에 잘 녹지 않아 생체이용률을 높이면서 다양한 제형에 적용하는데 어려움을 가지므로 널리 사용되고 있지 못하고 있어서 현재 정제로서 시판되고 있다.

물에 난용성인 약물은 경구 투여 시 소화액에서의 낮은 용출률로 인하여 그 생체 이용률이 낮아지는 문제가 있다. 물에 난용성인 약물은 수용액으로 제조 시 부피가 증가하고, 체내에서 침전하는 등의 문제점이 있는데, 이러한 문제점을 줄임과 동시에 위장관의 흡수를 증대시킬 목적으로 유제를 선택하지만 유제는 넓은 계면을 가지며 서로 성질이 다른 이종의 물질들이 섞여있기 때문에 불안정한 단점을 지니고 있다.[4]

반면 마이크로에멀젼은 외관이 투명하거나 반투명하여 열역학적으로 안정한 유상과 수상의 두 개의 상으로 이루어져 있고 방치 시 분리되지 않는 계로서 1943년 Hoar와 Schulman에 의해 처음으로 발견되어 1980년대에 이르러 약물송달계로서의 잠재성이 평가된 이래 계면활성제의 가용화 작용에 의해 난용성 약물의 가용화와 생체 이용률의 개선을 위한 효과적인 수단으로 수상, 유상, 계면활성제 및 보조계면활성제로 이루어져 극성 또는 비극성 용매에 난용성인 약물의 가용화와 용출의 향상을 위한 수단으로 응용될 수 있다.[5-9]

따라서, 본 연구에서는 계면활성제/보조계면활성제, 오일 그리고 물로 상평형도를 작성하여 오일과 계면활성제의 성질에 따른 계의 형성 조건 및 양상을 파악하였으며 안정한

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : O41)730-5692, E-mail : pckmon@konyang.ac.kr

Table I–*Formulation of O/W and W/O Microemulsions Containing Various Concentration of Oil, Surfactant and Water*

Ingredients	Formulation (w/w%)																
	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	a-1	a-2	a-3	a-4	a-5	a-6	B-1	B-2	B-3	B-4	C
IPM	1	1	2	-	-	-	1	1	2	-	-	-	18	18	18	18	18
Soybean oil	-	-	-	1	1	2	-	-	-	1	1	2	-	-	-	-	-
Cremophor EL®	25	30	30	25	30	30	25	30	30	25	30	30	-	-	71	74	-
Tween 80	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	71	74	-	-	71
Water	79	69	68	74	69	68											
20% PG							74	69	68	74	69	68	11	8	11	8	
80 PG																	11

A and a ; O/W microemulsion, B : W/O microemulsion

마이크로에멀젼을 제조하여 난용성 물질인 탈리플루메이트를 가용화하여 새로운 제형으로서의 가능성을 검토하고자 하였다.

실험 방법

시약 및 기기

시약으로는 탈리플루메이트(Talniflumate, 동우약품, Korea), 대두유(Soybean oil, Sigma사, U.S.A), Isopropyl myristate(이하 IPM으로 약함, DaeJung, Korea), Polyoxyethylene 35 Caster Oil(이하 Cremophor EL®, BASF, U.S.A), 그리고 Polyoxyethylene sorbitan monooleate(이하 Tween 80, Duksan, Korea), 프로필렌글리콜(이하 PG, Samchun, Korea)을 사용하였다. 기타 시약 및 용매는 특급 또는 일급을 사용하였다.

기기로는 자외/가시부분광광도계(Helios Beta, England), 원심분리기(MF-80, Hanil Sci. Ind. Co. Ltd., Korea), 항온왕복 진탕기(SI 300R, Jeiotech, Korea), HPLC(SPD 10A UV/Vis Detecter, SCL-10A, LC-10AT, Shimadzu, Japan), Particle size analyzer(NPA250, Microtract Inc., U.S.A), Magnetic stirrer(YHPS-DX6, Young Jin, Korea) 등을 사용하였다.

상평형도 작성

유상으로 IPM과 대두유를, 계면활성제로 Cremophor EL®과 Tween 80을 그리고 수상으로 3차 증류수, 20 및 80% PG를 사용하였다. 유상과 계면활성제의 비율을 고정시키고 수상의 양을 증가시키면서 실온에서 안정한 3성분계 수중유형 또는 유중수형 마이크로에멀젼을 형성하는 영역에서의 계면활성제 및 오일의 비율을 찾고자 하였으며 상평형도는 시료를 상온에서 방치하여 나타나는 상을 관찰하여 작성하였다.

마이크로에멀젼 제조

작성된 상평형도를 참고로 하여 입자가 작고 균질한 마이크로에멀젼을 형성하는 영역을 바탕으로 Table I과 같은 조성에 따라 대두유(또는 IPM), 물(또는 20과 80% PG) 및 Cremophor EL® (또는 Tween 80)을 사용하여 70°C에서 교반하여 수중유형 또는 유중수형 마이크로에멀젼을 제조하였다. 이 때 수중유형 마이크로에멀젼은 유상은 1과 2%로, 계면활성제는 25와 30%이었으며 유중수형 마이크로에멀젼은 유상은 18%로 계면활성제는 71과 74%이었다.

입도 분포 및 광투과도 측정

제조된 마이크로에멀젼의 물리적인 안정성을 평가하기 위하여 입도 분포를 동적 광산란법을[10-12] 이용하여 측정하였다. 이 때 광원으로 He-Ne laser, 측정 파장은 632.8 nm, 산란각도는 90°로 설정하고 25±1°C, intensity 8000~14000 cps에서 3차 증류수 또는 메탄올로 10배 희석하여 측정하였다.

또한 수중유형 마이크로에멀젼(또는 탈리플루메이트 10 mg 함유)을 3차 증류수로 10배 희석하여 광투과도(transmittance, %)를 540 nm에서 측정하여 투명도를 평가하였다.

용해도 측정

탈리플루메이트의 용해도는 오일과 계면활성제, 미리 제조되어진 수중유형(A-1~A-6, a-1~a-6) 및 유중수형(B-1~B-4) 마이크로에멀젼에서 측정하였다. 즉 오일, 계면활성제, 수중유형 및 유중수형 마이크로에멀젼 5 mL에 일정과량(50 mg)의 탈리플루메이트를 각각 넣고 37±5°C의 항온왕복 진탕기에서 3일 동안 200 rpm으로 교반한 후, 1500 rpm에서 15분간 원심분리하여 상층액을 희석하여 0.45 μm 막여과기로 여과한 다음 여액 중의 탈니플루메이트를 HPLC로 측정하였다.

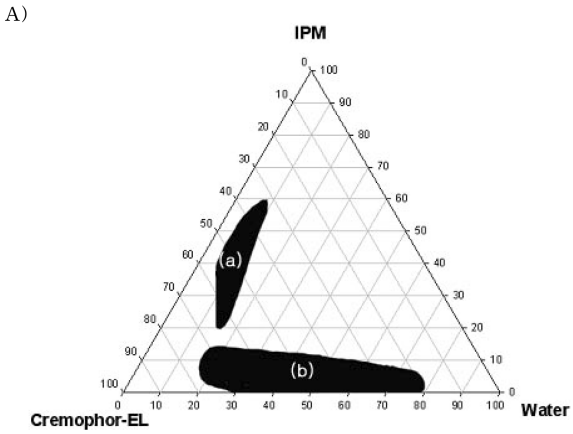

Figure 1–Phase diagram of O/W or W/O microemulsions composed of IPM-Cremophor EL®-Water Phase(A) and IPM-Cremophor EL®-80% PG phase(B).
key ; (a) W/O (b) O/W

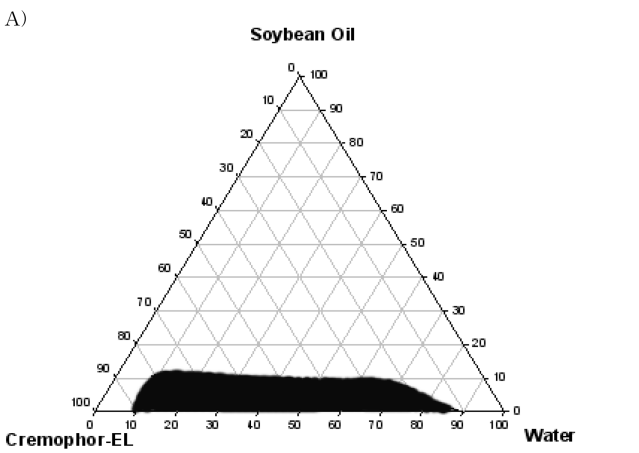

Figure 2–Phase diagram of O/W and W/O microemulsions composed of Soybean oil-Cremophor EL®-Water Phase(A) and Soybean oil-Tween 80-Water Phase(B).

이 때 사용한 컬럼은 Phenomenex C_{18}(Particle size: 5 μm, 4.6×250 mm), 이동상은 물 : 메탄올(5 : 95), 유속은 1.0 mL/min으로 288 nm에서 측정하였다.

탈리플루메이트를 가용화하여 다른 제형으로 적용하기 위해서는 기존에 시판되고 있는 탈리플루메이트 정제(370 mg/정)에 함유되어 있는 양과 비슷하게 탈리플루메이트의 양을 조절해야 할 필요성이 있다. 따라서 용해도가 가장 높은 유중 수형 마이크로에멀젼 처방을 선택하여 용해보조제(80% PG와 N-메칠 글루타민) 및 pH를 조절하여 용해도를 극대화시킬 수 있도록 하였다. 즉 80% PG를 수상으로 사용한 처방 C에 100, 200 및 300 mg의 탈니플루메이트를 넣고 유중수형 마이크로에멀젼을 제조하여 차광하여 실온에 방치하면서 채침전 여부와 용액의 성상 즉 색과 투명도의 변화를 흑색 배경 하에서 육안으로 평가하였다. 또한 80% PG 제조 시 각 물, 0.9% 생리식염수, 완충용액(pH : 5와 7.4) 및 N-메칠 글루타민을 가하여 용해도에 미치는 영향을 살펴보았다.

결과 및 고찰

상평형도

오일(대두유, IPM), 비이온성 계면활성제(Cremophor EL®, Tween 80) 및 수상(3차 증류수, 80% PG)으로 이루어진 상평형도를 작성하여 Figure 1과 2에 나타내었다. 이 때 상평형도에 나타낸 수중유형 및 유중수형 마이크로에멀젼 영역은 투명한 상으로 실온에 방치하였을 때 그 상태를 그대로 유지하는 것으로 하였으며 유상을 70°C로 가온하여 교반한 다음 20°C로 냉각 시 투명한 마이크로에멀젼의 형성이 용이했다. 마이크로에멀젼 형성 영역은 대두유가 IPM보

Table II–*Particle Size Distribution of Microemulsions (Mean ± S.D., n = 3)*

Formulations	Mean diameter(nm)	
	Microemulsions	Microemulsions (with Talniflumate)
A-1	12.00±0.3	12.02±0.12
A-2	12.10±0.69	12.00±0.54
A-3	11.91±0.66	11.52±0.26
A-4	12.44±1.43	12.42±0.14
A-5	12.37±0.11	12.14±0.19
A-6	13.04±0.13	12.99±0.32
a-1	12.32±0.55	12.01±0.42
a-2	12.59±0.43	12.39±0.41
a-3	12.94±0.19	12.46±0.11
a-4	14.24±0.32	13.98±0.12
a-5	12.49±0.44	12.39±0.24
a-6	12.22±3.19	11.99±0.19
B-1	10.17±0.04	10.53±0.91
B-2	10.95±1.05	10.23±0.42
B-3	10.27±0.23	10.08±0.01
B-4	10.26±0.21	11.11±0.86

A and a ; O/W microemulsion, B : W/O microemulsion

다 약간 넓게 분포하였다. 오일의 종류에 따라 계면활성제를 다르게 사용하면 마이크로에멀젼 형성 영역과 유형을 조절할 수 있었다. 즉 유상으로 IPM을 계면활성제로 Cremophor EL®을 사용하여 수중유형과 유중수형의 마이크로에멀젼을 형성하였으나 대두유에서는 Cremophor EL®과는 수중 유형 마이크로에멀젼을 Tween 80과는 유중수형의 마이크로에멀젼을 형성하였다.

수상으로 20% PG를 사용하였을 때 물보다 약간 넓은 영역에 걸쳐 마이크로에멀젼을 형성하여 여기에서는 나타내지 않았다. 또한 새로운 제형으로 적용하기 위해서는 탈니플루메이트를 일정량 이상으로 가용화할 필요가 있으므로 수상으로 80% PG를 사용하기로 하였으며 이 때에는 넓은 범위에 걸쳐 마이크로에절젼을 형성하는 것으로 관찰되었다.

입도분포 및 광투과도

Table I의 처방에 따라 제조한 수중유형 또는 유중수형 마이크로에멀젼의 입도 분포를 측정하여 Table II에 나타내었다. 즉 오일이나 계면활성제의 양과 상관없이 모든 처방에서 마이크로에멀젼의 평균 입자 크기는 10~15 nm이었고 유중수형과 수중유형 마이크로에멀젼의 경우 각각 10.41과 12.31 nm로서 수중유형 마이크로에멀젼의 입자크기가 약간 크게 나타났다.

또한 탈니플루메이트를 함유하는 수중유형과 유중 수형 마이크로에멀젼의 평균 입자경은 거의 변화가 없어 탈니플루메이트가 용해되어도 크기가 변화되지 않고 안정한 계를 형성하는 것을 확인할 수 있었다.

Table III–*Transmittance of Non-diluted Microemulsions, Diluted Microemulsions and Diluted Microemulsions with Talniflumate (Mean ± S.D., n = 3)*

Formulations	Transmittance (%)		
	Non-diluted Microemulsions	Diluted[a)] Microemulsions	Diluted [a)] Microemulsions (added Talniflumate)
A-1	97.13±0.01	100.80±0.03	97.39±0.03
A-2	97.27±0.03	99.74±0.03	97.98±0.02
A-3	96.77±0.11	100.67±0.02	97.96±0.02
A-4	96.09±0.05	100.65±0.03	98.93±0.02
A-5	95.15±0.35	100.49±0.12	96.03±0.04
A-6	98.24±0.11	98.85±0.03	97.25±0.09
a-1	97.79±0.02	100.21±0.01	97.17±0.02
a-2	95.44±5.75	99.26±0.01	98.34±0.01
a-3	99.23±0.03	100.72±0.25	99.22±0.03
a-4	98.42±0.03	100.15±0.03	97.15±0.08
a-5	99.41±0.02	100.36±0.35	95.07±0.08
a-6	97.43±0.05	99.21±0.11	98.28±0.01

Transmittance(%) = T × 100

a) Microemulsion is diluted 10 times with purified water.

Table I의 조성에 따라 수중유형 마이크로에멀젼을 제조하여 광투과도를 측정한 결과를 Table III에 나타내었다. 즉 제조된 마이크로에멀젼은 95.2~99.4%의 광투과도를, 10배 희석한 경우에는 98.8~100.8%으로서 희석 전에 비해 1.4~3.6% 증가하였으며 계의 분리는 일어나지 않았다.

또한, 마이크로에멀젼에 탈니플루메이트(10 mg)를 녹여 10배 희석하여 측정한 광투과도는 96.03~99.2%로 탈니플루메이트를 함유하지 않은 마이크로에멀젼의 광투과도보다 낮았지만 95% 이상으로 제제의 투명성과 안정성을 확인 할 수 있었다.

용해도

탈니플루메이트 표준품을 이용하여 농도범위 내에서 검량선을 작성하여 최소자승법에 의하여 얻은 검량선식은 y=62352x+26835으로서 상관계수가 0.999 이상의 양호한 직선성을 나타내므로 탈리플루메이트의 정량에 사용할 수 있었다.

마이크로에멀젼에 사용한 오일이나 계면활성제에서의 탈니플루메이트의 용해도를 측정하여 Table IV에 나타내었다. 즉 탈리플루메이트는 물에서 1.003 mg/mL로 가장 낮은 용해도를 나타내었으나 계면활성제인 Cremophor EL®과 Tween 80에서 각각 2.462과 2.956 mg/mL로서 물이나 다른 계면활성제에 비해 높은 용해도를 나타내었으며 물보다는 PG를 첨가하는 것이 용해도가 증가하는 것으로 나타났다. 따라서 오일은 IPM과 대두유를 계면활성제로는 Cremophor EL®과 Tween 80을 이용하여 마이크로에멀젼을 제조하는 것이 적당하였다.

또한 수중유형 또는 유중수형 마이크로에멀젼에서 탈니플루메이트의 용해도를 측정하여 Table V에 나타내었다. 즉 IPM의 양을 1%로 고정하고 계면활성제인 Cremophor EL®의 양을 20과 25%로 증가할 때 탈니플루메이트의 용해도는 1.62 및 2.13 mg/mL이었고, Cremophor EL®의 양을 30%로 고정하고 IPM의 양을 2%로 증가할 때 각각 2.53 mg/mL로서 IPM과 Cremophor EL®의 양이 증가할수록 용해도가 증가함을 알 수 있었다. 유상으로 IPM 대신 대두유 1%로 고정하고 Cremophor EL®의 양을 20 및 25%로 증가할 때 탈니플루메이트의 용해도는 1.93 및 2.42 mg/mL로 IPM에 비해 약간 더 높았으며 Cremophor EL®의 양을 30%로 고정하고 대두유의 양을 2%로 증가할 때 각각 2.09 mg/mL로서 더 낮았다.

탈리플루메이트의 용해도는 대두유와 달리 IPM의 경우 오일의 함량이 증가되면서 계면활성제의 함량이 일정량 이상으로 늘어나면 오히려 감소되었으며 이는 마이크로에멀젼을 이용한 수단 의 가용화 실험과 일치하는 결과라 할 수 있다. 즉 이러한 대두유 또는 IPM의 탈리플루메이트의 가용화 차이는 오일 종류에 따라 마이크로에멀젼 소적을 이루는 형태가 다르기 때문인 것으로 사료된다.[13]

Table IV–*Solubility of Talniflumate in various solvents (Mean ± S.D., n = 3)*

Solvent	Solubility (mg/mL)
Water	1.003 ± 0.02
20% PG Solution	1.622 ± 0.04
Soybean oil	1.153 ± 0.03
IPM	1.953 ± 0.03
Cremophor EL®	2.462 ± 0.07
Cremophor RH40	0.184 ± 0.02
Solutol HS15	0.217 ± 0.03
Tween 80	2.956 ± 0.03

Table V–*Solubility of Talniflumate in O/W and W/O micro-emulsions (Mean ± S.D., n = 3)*

Formulations	Solubility (mg/mL)
A-1	1.620 ± 0.03
A-2	2.133 ± 0.05
A-3	2.535 ± 0.02
A-4	1.933 ± 0.02
A-5	2.428 ± 0.07
A-6	2.092 ± 0.03
a-1	1.461 ± 0.03
a-2	3.067 ± 0.02
a-3	2.937 ± 0.02
a-4	2.188 ± 0.02
a-5	1.857 ± 0.05
a-6	2.152 ± 0.03
B-1	14.842 ± 0.03
B-2	11.959 ± 0.02
B-3	9.187 ± 0.03
B-4	12.218 ± 0.05

유중수형 마이크로에멀젼은 수중유형 마이크로에멀젼에 비해 탈니플루메이트의 용해도가 증가하여 평균적으로 9.93 mg/mL정도로서 물에서보다 10배정도 높게 나타났다. 특히 용해도는 계면활성제에 따라 영향을 받아 Cremophor EL®이 71과 74%에서 각각 9.187과 12.218 mg/mL로 증가함에 따라 증가하였으나 Tween 80에서는 양이 증가 할수록 14.842와 11.959 mg/mL로 감소하는 경향을 보였다.

현재 시판되고 있는 탈니플루메이트의 정제에는 370 mg

이 함유되어 있으므로 용해시켜 새로운 제형으로 적용하기 위해서는 일정량 이상으로 약물이 용해되어야 할 것으로 사료되어 용해도 실험 결과를 바탕으로 용해도를 증가시킬 수 있는 방법을 검토하였다.

먼저 용해도가 가장 높았던 처방 B-1에서 80% PG를 수상으로 한 처방 C에 탈니플루메이트를 100, 200 및 300 mg을 가하여 투명한 유중수형 마이크로에멀젼을 제조하여 실온에서 하룻 밤 방치한 결과 100 mg에서는 투명하게 유지하였으나 200과 300 mg에서는 모두 결정으로 석출되었다.

또한 80% PG를 수상으로 할 때 용액의 pH가 용해도에 미치는 영향을 검토하기 위하여 각각 물, 0.9% 생리식염수, pH 5 및 7.4 완충용액을 사용하여 탈리플루메이트를 130 mg 함유하게 마이크로에멀젼을 제조하여 실온에서 하룻밤 방치한 결과 pH 7.4 완충용액을 이용한 경우를 제외하고는 모두 침전이 석출되었다.

즉 탈리플루메이트는 염기성 용액에서 더 잘 용해되므로 여기에 염기성 아미노산인 N-메칠글루타민을 넣었을 때 200 mg까지 가용화시킬 수 있었다.

이상의 결과로부터 오일, 계면활성제 및 수상의 종류를 조절하여 수중유형 또는 유중수형 마이크로에멀젼을 제조하여 난용성 약물인 탈리플루메이트를 가용화할 수 있었으며 다는제제로의 적용 가능성을 보여 주었다.

결 론

2종의 오일(대두유, IPM)과 비이온 계면활성제(Cremophor EL®, Tween 80)로 상평형도를 작성한 뒤 마이크로에멀젼에 난용성 약물인 탈니플루메이트의 가용화 실험을 한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 마이크로에멀젼은 계의 분리가 일어나지 않고 95% 이상의 광투과도를 나타내며 안정하였다.

2. 수중 유형과 유중 수형 마이크로에멀젼의 평균 입자경은 12.31과 10.41 nm로서 오일이나 계면활성제의 양에 영향을 받지 않았다.

3. 수중유형 마이크로에멀젼에서 탈리플루메이트의 용해도는 IPM에서는 오일과 계면활성제의 양이 증가할수록 증가하였고, 대두유에서는 계면활성제의 양이 증가할수록 증가하였으나 오일의 양이 증가 할수록 감소하였다.

4. 유중수형 마이크로에멀젼에서 탈니플루메이트의 평균 용해도는 9.93 mg/mL 증가하였으며 Cremophor EL®보다 Tween 80에서 더 높았다.

5. 탈리플루메이트는 80% PG에 염기성 아미노산인 N-메칠글루타민을 가하면 200 mg까지 가용화할 수 있었다.

이상의 결과로부터 오일, 계면활성제 및 수상의 종류를 조절하여 수중유형 또는 유중수형 마이크로에멀젼을 제조하여 난용성 약물인 탈리플루메이트를 가용화할 수 있었으며 다른 제제로의 적용가능성을 보여주었다.

참고문헌

1) M. Los, J.E. Boned and C. Piccinali, New esters of substituted anilinonicotinic and and phenylan acids, *Farmaco*., **36**, 372-385 (1981).
2) H.W. Lee, S.H. Cho, W.S. Park, H.T. Im, Y.K. Kim, J.H. Rew and K.T. Lee, Bioequivalence of FLUTAL Tablet to SOMALGEN Tablet(Talniflumate 370 mg), *J. Kor. Pharm. Sci.*, **35**, 303-308 (2005).
3) J.Y. Choi, The Effect of Enhancers on the penetration of Niflumic acid and prodrug Talniflumate through rat skin, *M.S. Thesis for Pharmacy*, Kyunghee University (2005).
4) H.S. Kim, Product Development and Evaluation of Ibprofen, A Water-insoluble Nonsteroidal Antiinflammatory Drug, *M.S. Thesis for Pharmacy*, Chung Ang University (2001).
5) E.S. Kwack and J.H. Lee, Preparation and Evaluation of Physicochemical Characteristics of O/W Microemulsion Containing β-Carotene, *J. Kor. Pharm. Sci*., **16**, 89-95 (2000).
6) K.Y. Jung and E.S. Lee, Preparation of Silver Halide Nanoparticles Using Microemulsion Systems, *Applied Chemistry*, **5**, 175-178 (2001).
7) K.H. Kang and K.H. Lim, Phase Behavior and mixed Micellization in Aqueous Cationic/Anionic Surfactants System, Chung Ang University (1999).
8) G.W. Halbert, J.B. Stuart and A.T. Florence, The incorporation of lipid soluble antineoplastic agents into microemulsions protein-free analogues of low density lipoprotein, *Int. J. Pharm*., **21**, 219-232 (1984)
9) A. Jayakrishnan, K. Kalaiarsi and D.O. Shah, Microemulsions : Evolving technology for cosmetic applications, *J. Soc. Cosmec. Chem*., **34**, 335 (1983)
10) J.W. Han and J.C. Lim, Study on Solubilization of Bunker-C by Nonionic Surfactants, *Applied Chemistry*, **3**, 324-327 (1999).
11) C.A.T. Laia, W. Brown, M. Almgren and S.M.B. Costa, Light scattering study of water-in-oil AOT microemulsions with poly(oxy)ethylene, *Langmuir*, **16**, 465-470 (2000).
12) D. Lehner, H. Lindner and O. Glatter, Determination of the translational and rotational diffusion coefficients of rodlike particles using depolarized dynamic light scattering, *Langmuir*, **16**, 1689-1695 (2000).
13) U.K. Jee, S.J. Hwang, E.O. Chang and J.M. Hyun, Characterics of non-ionic micellar and O/W microemulsion systems and solubilization of sudan , *Yakhakhoeji*, **39**(5), 495 (1995).