

메페남산 캡셀의 용출에 미치는 계면활성제의 영향

전영빈 · 김승인 · 김영일[†]

유한양행 중앙연구소

(1990년 8월 10일 접수)

Effect of Surfactants on Dissolution Rate of Mefenamic Acid Capsules

Young Bin Jun, Seung In Kim and Young Il Kim[†]

Yuhan Research Center, Yuhan Corporation

(Received August 10, 1990)

Mefenamic acid has been widely used clinically as an anti-inflammatory analgesic. It has poor solubility in water ($41 \mu\text{g}/\text{ml}$) and there is the difficulty of dissolution in the mefenamic acid capsules. A study was made to investigate the effect of various surfactants on the dissolution of mefenamic acid capsules. The surfactants used were sodium lauryl sulfate (SLS), Pluronic F-68, F-77, and F-127. Mefenamic acid capsule containing surfactant showed significantly improved dissolution characteristics. The dissolution rate was fast in the order of $\text{SLS} > \text{F-77} > \text{F-68} > \text{F-127}$ in mefenamic acid capsules containing 0.2 w/w % surfactant. SLS was selected for further study on the bioavailability in rabbits. The area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0-24}) of mefenamic acid capsule containing SLS was higher than one of mefenamic acid capsule not containing surfactant.

Keywords—mefenamic acid, surfactants (sodium lauryl sulfate, poloxamers), dissolution, bio-availability.

비스테로이드성 소염 진통제인 메페남산은 물에 난용성 약물로 제제에 따라 생체이용률이 다르다고 한다.¹⁾ 따라서 메페남산 제제는 생체이용률과 용출 사이에 깊은 상관성이 있다는 보고들이 다수 발표되고 있어 용출이 우수한 제제를 설계하는 것이 곧 생체이용률을 높이는 것이 되리라 생각된다.²⁻⁷⁾ 이러한 관점에서 본 연구자 등은 시판되고 있는 메페남산의 제형이 캡셀제임을 감안하여 메페남산 캡셀제의 용출에 미치는 계면활성제의 영향을 검토하였고 또한 용출이 흡수에 미치는 영향을 알아보기 위해 생체이용률을 측정하였다.

실험방법

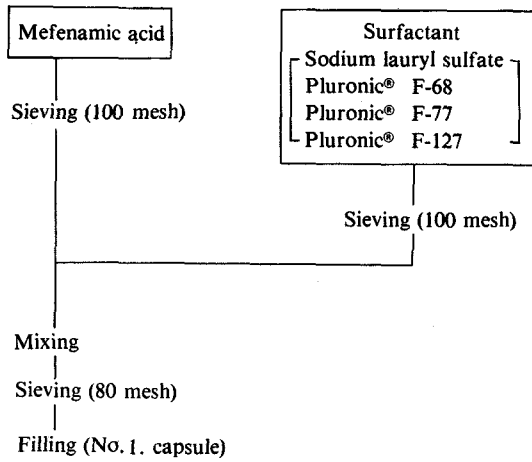
시약 및 기기

메페남산(유한양행, KP V), 폰탈[®]시럽(유한양행, Lot No. 9010), sodium lauryl sulfate(SLS)(Kanda Co., KP V), Poloxamer (Pluronic[®] F-68, F-77 및 F-127) (BASF, NF XXII)를 사용하였고, 기타 시약은 모두 특급을 사용하였다. 기기로는 용출시험기 (Automated Dissoette, Hanson Research), 흡광도 측정기 (UV-260, Shimadzu), Water bath & stirrer (IKA-WERK ES5, Jankel & Kunkel), HPLC (Model 481, Waters)를 사용하였다.

메페남산 캡셀의 제조

0.1, 0.2, 0.5, 1.0 w/w%의 계면활성제 (SLS, F-68, F-77 및 F-127)를 메페남산과 잘 혼합하여 Scheme

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme 1—Preparation of mefenamic acid capsules.

1의 제조방법대로 캡셀당 메페남산 250 mg에 해당하는 양을 1호 캡셀에 충전하였다. 대조용 캡셀체는 100 mesh체를 통과한 메페남산 250 mg을 1호 캡셀에 충전하여 제조하였다.

메페남산의 pH에 따른 용해도⁶⁾

pH 1.2, 6.8, 7.4, 8.0 완충액 50 ml를 각각 100 ml 용량플라스크에 넣고 여기에 일정 과량의 메페남산 분말 500 mg을 칭량하여 넣은 후 뚜껑을 닫아 밀폐하고 수욕상에서 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 6일간 진탕하고 24시간 방치하였다. 이를 0.45μ millipore 여지로 여과하여 여액을 파장 350 nm에서 흡광도를 측정하고 각각의 완충액으로부터 미리 구한 검량선을 통해 농도를 산출하였다.

메페남산에 대한 계면활성제의 가용화능 시험

20 ml 용량플라스크에 물 10 ml와 메페남산 분말 일정 과량(50 mg)을 넣고 물에 대한 농도로써 0.01, 0.1, 1.0%의 계면활성제 (SLS와 Pluronic® F-77)를 첨가하여 48시간 진탕하고 24시간 방치하여 여과한 후 여액을 HPLC로 분석하였다. 분석조건¹²⁾은 칼럼, μ -Bondapak C18(3.9×300 mm), 이동상; 아세트니트릴: 물: 초산 혼합액(60:38:2), 유속; 1.0 ml/min., 검출 파장; UV 280 nm, 감도; 0.01 aufs, 주입량; 20 μ 이었다.

메페남산 캡셀의 용출

Shinkuma 등¹⁾이 보고한 메페남산 캡셀의 용출 방법은 pH 7.4 인산염완충액 3000 ml를 사용한 것으로 불편한 점이 있어 이를 수정 보완하여 사용

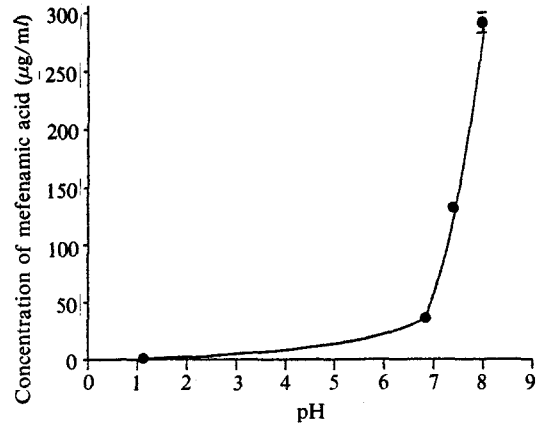


Figure 1—pH solubility profile of mefenamic acid. ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$).

하였다. 즉 메페남산 1캡셀을 sinker에 넣어 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 pH 8.0 인산염완충액 100 ml에 넣어 150 rpm으로 페들을 회전시켰다. 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120분에 3 ml의 용출액을 채취한 후 동량의 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 의 pH 8.0 인산염완충액을 보충하여 주었다. 채취한 용출액은 완충액으로 5배 희석하여 파장 350 nm에서 흡광도를 측정하고 미리 작성한 검량선으로부터 용출량을 산출하였다. 이 용출시험은 자동 용출시험기를 사용하였다.

생체이용률^{1,2,8-10)}

용성가토(2.5 ± 0.2 kg) 3마리를 18시간 절식시킨 후 메페남산 현탁제로서 사용한 폰탈 시럽 (Lot No. 9010), 계면활성제 함유 메페남산 캡셀체 (SLS 0.4% 함유) 및 계면활성제 비함유 메페남산 캡셀체를 각각 생리식염수 50 ml와 함께 100 mg/kg을 경구 투여한 후 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 24시간마다 귀정맥으로부터 3 ml씩 채혈하였다. 채혈한 혈액을 3000 rpm으로 원심분리하고 분리된 혈장에서 메페남산의 혈중농도를 HPLC로 정량하였다.

결과 및 고찰

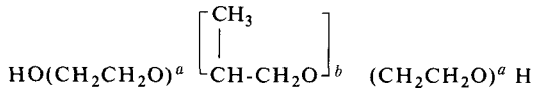
메페남산의 pH에 따른 용해도

pH에 따른 메페남산의 용해도는 Fig. 1에 도시하였다. pH 1.2부터 pH 6.8까지는 메페남산의 용해도가 매우 낮은 값을 보이지만 pH 6.8 이상에서 용해도는

Table I—Structure Formula and Physicochemical Characteristics of Poloxamer (Pluronic®)

Parameter	Pluronic		
	F-68	F-77	F-127
Molecular weight	8,350	6,800	11,500
a:b ratio	80:20	70:30	70:30
Hydrophobe weight (POP)	1,750	2,050	3,850
Melting point (°C)	50	55	56

Structure formula



^aPolyoxyethylene (POE); ^bPolyoxypropylene (POP)

급격히 증가하는 경향을 볼 수 있다. 또한 이 결과는 Ramadan 등⁶⁾이 보고한 pH 8에서의 400 µg/ml보다 낮은 값이라 할 수 있으나, pH 7 이하에서는 유사한 값을 얻었다. pH 8.0에서의 용해도는 292.93 µg/ml로써 한 캡셀당 250 mg의 메페남산을 1000 ml 이하 용량에서 용해시킬 수 있으므로 용출시험액으로 적당하리라 판단한다.

메페남산 캡셀의 용출

메페남산처럼 물에 난용성인 약물을 캡셀제형으로 했을 때 약물이 거의 용출되지 않는다고 보고된 바 있고¹¹⁾ 이러한 현상을 방지하기 위해서는 첨가제를 사용해야한다는 보고가 있다.^{12,13)} 계면활성제를 첨가제로 사용한 경우는 Schott 등¹⁴⁾이 wetting 효과나 미셀형성을 이용한 용해도 증가를 목적으로 난용성 약물의 정제 제조에 사용한 보고가 있다. 그의 약물방출의 개선을 목적으로 계면활성제를 이용한 보문이 다수 알려져 있다.¹⁵⁻²²⁾ 따라서 본 연구에서는 메페남산 캡셀의 용출에 미치는 계면활성제의 영향을 보고자 계면활성제로써 SLS와 F-68, F-77 및 F-127를 사용하였다.

유화제, 엘릭실제나 시럽제의 투명성을 유지하는 가용화제 또는 wetting agent로 사용되는 Poloxamer는 N.F. XXII에 수재되어 있으며 주로 질제제의 기재로써 약물방출에 미치는 영향에 대하여 많이 보고되었다.²³⁻²⁸⁾ 본 연구에서는 Poloxamer의 무색, 무미, 그리고 독성과 자극성이 없다는 장점과 유화제와 wetting agent, 가용화제 등으로 사용된다는 점을 이용하여 난용성 약물의 캡셀제의 용출에 미

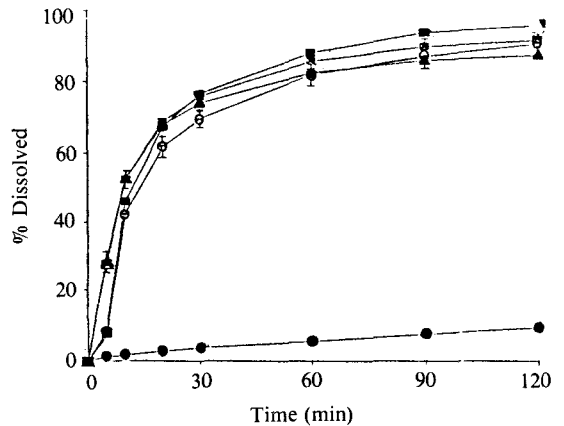


Figure 2—Dissolution profiles of mefenamic acid capsule containing sodium lauryl sulfate.

Key: ●, 0%; ○, 0.1%; ■, 0.2%; ▲, 0.4% □, 0.5; ×, 1.0%.

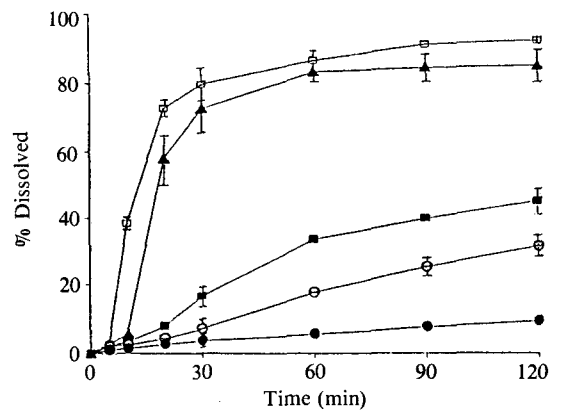


Figure 3. Dissolution profiles of mefenamic acid capsule containing Pluronic F-68.

Key: ●, 0%; ○, 0.1%; ■, 0.2%; ▲, 0.5%; □, 1.0%.

치는 영향을 검토하였다.

Table I은 Pluronic® F-68, F-77 및 F-127의 구조와 물리 화학적 특성을 종합하였다. Fig. 2~5는 메페남산 캡셀제의 용출속도에 미치는 계면활성제의 영향을 도시한 것이다.

Fig. 2는 계면활성제로써 SLS를 사용했을 때의 메페남산 캡셀의 용출양상을 도시한 것으로 계면활성제를 사용하지 않은 캡셀에 비해 현저히 용출률이 증가함을 알 수 있다. 초기 용출 즉 5분 또는 10분에서의 용출률은 SLS량이 증가함에 따라 용출속도가 빨라짐을 보여주지만 20분 이후에서는 SLS농도에 따른 용출률의 유의성있는 증가(p<0.01)를

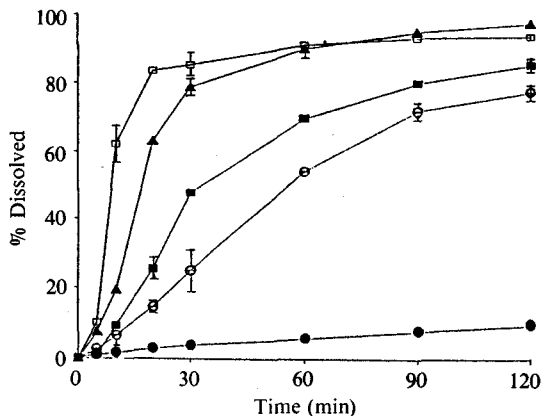


Figure 4. Dissolution profiles of mefenamic acid capsule containing Pluronic F-77.

Key: ●, 0%; ○, 0.1%; ■, 0.2%; ▲, 0.5%; □, 1.0%.

인정할 수 없음에 따라 가장 적절한 SLS 농도로는 0.2%를 들 수 있다.

Fig. 3은 계면활성제로써 F-68을 약물대비 0.1, 0.2, 0.5, 1.0%로 사용하였을 때의 메페남산 캡셀의 용출양상을 나타낸 것으로 SLS와는 달리 첨가량이

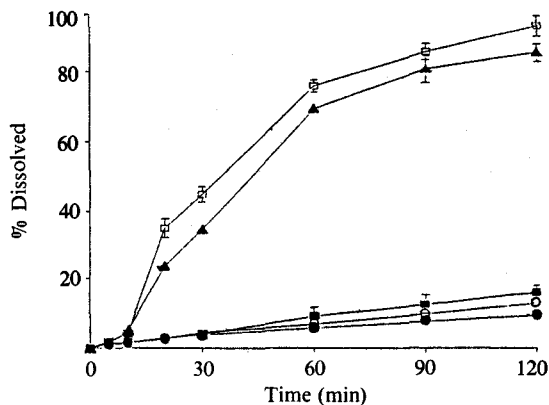


Figure 5. Dissolution profiles of mefenamic acid capsule containing Pluronic F-127

Key: ●, 0%; ○, 0.1%; ■, 0.2%; ▲, 0.5%; □, 1.0%.

증가함에 따라 용출률이 증가함을 보여주고 있다.

Fig. 4은 F-77을 사용하였을 때의 메페남산 캡셀의 용출을 나타낸 것으로 Pluronic® F-68과 같이 첨가량의 증가에 따라 메페남산의 용출이 빨라짐을 알 수 있다. F-77 1.0% 사용시 SLS의 같은 농도에 비

Table II—Dissolution Values for Mefenamic Acid Capsules.

Concentrations of surfactant (w/w%)	Tvalue (min)		
	$T_{40\%}$	$T_{60\%}$	$T_{80\%}$
Control (no surfactant)	>120	>120	>120
Sodium lauryl sulfate			
0.1	9.2±0.3	19.5±2.3	56.7±10.6
0.2	8.8±0.8	16.5±1.8	38.2±2.8
0.4	7.2±0.8	14.5±1.3	52.0±6.1
0.5	7.7±0.8	15.0±0.5	45.5±1.3
1.0	5.8±1.3	12.4±1.9	50.2±2.5
Pluronic® F-68			
0.1	>120	>120	>120
0.2	95.0±7.1	>120	>120
0.5	14.8±4.6	21.8±6.7	47.5±6.3
1.0	11.2±2.1	17.2±1.3	33.5±2.9
Pluronic® F-77			
0.1	46.3±4.7	68.0±0.7	>120
0.2	24.8±5.3	45.5±2.8	90.3±5.9
0.5	13.0±2.7	17.8±2.1	30.3±3.1
1.0	7.8±1.0	9.8±1.0	18.0±0.5
Pluronic® F-127			
0.1	>120	>120	>120
0.2	>120	>120	>120
0.5	35.7±0.3	57.5±2.1	88.8±1.7
1.0	26.5±3.1	44.8±1.2	72.7±16.7

Each data was expressed as mean ±SD of three experiments.

Table III—Effect of Surfactant Concentration on the Solubility of Mefenamic Acid.

Concentrations of surfactant (w/v%)	Concentration of mefenamic acid ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	
	Sodium lauryl sulfate	Pluronic-F-77
0	2.67 \pm 0.33	2.67 \pm 0.33
0.01	4.90 \pm 0.67	3.57 \pm 0.87
0.1	7.44 \pm 1.78	4.26 \pm 1.06
1.0	44.36 \pm 0.59	4.22 \pm 1.00

(Mean \pm S.D., n = 3)

하여 용출속도가 빠름을 알 수 있다.

Fig. 5는 F-127을 사용했을 때의 용출양상을 도시한 것으로 이 경우에는 농도가 증가함에 따라 메페남산의 용출속도가 증가된 것을 인정할 수 있지만 0.1, 0.2% 사용시에는 첨가하지 않은 경우와 비교해 볼 때 용출증가 효과가 거의 없음을 나타낸다. 0.5, 1.0% 사용시에는 약 10분의 lag time이 지나면서 급격히 용출속도가 증가하는 경향을 보여준다.

Fig. 2~4 및 5를 종합하여 볼 때 SLS 첨가시의 용출은 0.1%의 저농도에서도 용출이 지연되는 경향이 없이 초기 용출부터 급격히 용출증가 효과를 보이지만 Poloxamer들의 경우는 SLS의 경우와는 달리 5분내지 10분의 lag time을 가짐에 따라서 메페남산에 대하여 SLS보다 용출 개선 효과가 떨어짐을 알 수 있다.

메페남산에 대한 SLS와 Pluronic® F-77의 가용화 효과 실험 결과는 Table III과 같다. Table III에 의하면 SLS의 농도가 증가함에 따라서 메페남산의 용해도는 증가하고 있지만 F-77의 경우는 농도 증가에 따라 메페남산의 용해도를 다소 증가시키는 경향이 있는 듯 하지만 SLS에 비하면 상당히 떨어진다.

Table II는 메페남산 캡셀에서 약물이 40, 60, 80% 용출되는데 걸리는 시간을 표시한 것으로 계면활성제를 사용하지 않은 경우보다 계면활성제를 사용한 경우 빠른 용출속도를 나타내고 있음을 알 수 있다. 즉 계면활성제를 사용하지 않은 경우 메페남산이 40% 용출되는데 걸리는 시간($T_{40\%}$)이 120분 이상이었지만 SLS를 사용한 경우는 10분 이내, $T_{60\%}$ 은 20분 이내로 상당히 빠른 용출속도를 보여주며,

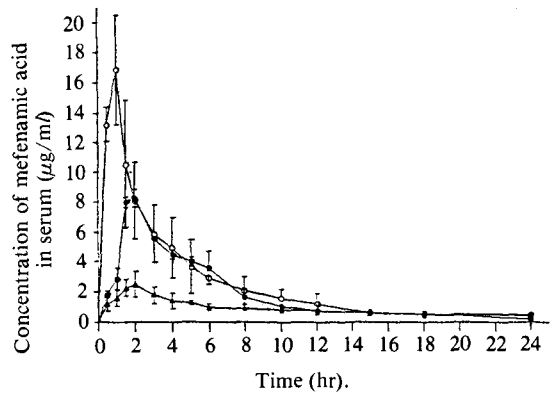


Figure 6—Mean serum concentrations of mefenamic acid following oral administration of mefenamic acid capsule or suspension.

Key: ○, suspension; ●, capsule with 0.4% sodium lauryl sulfate; ▲, capsule without surfactant.

SLS를 사용하는 경우에는 Poloxamer를 사용한 경우에 비해 전반적으로 용출증대 효과에서는 우수하였지만 0.5% 계면활성제 농도에서는 Pluronic® F-77의 경우 $T_{80\%}$ 이 30분으로 SLS의 45분보다 훨씬 빠른 것을 알 수 있었다.

이상의 결과로 미루어 볼 때 계면활성제의 첨가로 메페남산 캡셀의 용출이 현저히 개선됨을 알 수 있었고 메페남산 캡셀의 용출양상은 0.1, 0.2% 계면활성제 농도에서는 SLS > F-77 > F-68 > F-127의 순이었지만 0.5, 1.0% 농도에서는 그 용출순서가 다음과 같았다.

$$T_{40\%}, T_{60\%}; \text{SLS} > \text{F-77} > \text{F-68} > \text{F-127}$$

$$T_{80\%}; \text{F-77} > \text{SLS} > \text{F-68} > \text{F-127}$$

따라서 SLS가 메페남산 캡셀제의 용출증가를 위한 우수한 첨가제로 사용될 수 있으며 적당한 농도로써 0.2 w/w% 정도로 사용한다면 만족스러운 용출개선 효과를 얻을 수 있을 것으로 판단된다.

메페남산 현탁제와 캡셀의 생체이용률

메페남산의 현탁제(폰탈®시럽), SLS 함유 메페남산 캡셀과 대조제제로 계면활성제 비함유 메페남산 캡셀을 가토에 경구투여 후의 혈중농도는 Fig. 6과 같다. 혈중농도곡선에 의하면 폰탈 시럽의 C_{max} 는 1시간에 16.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로써 SLS 함유 메페남산 캡셀의 8.23 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 나 대조제제의 2.48 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 보다 훨씬 높은 값을 보여준다. 또한 Table IV는 C_{max} , T_{max} 및

Table IV. C_{max} , T_{max} and AUC After Oral Administration of Suspension, Capsule Containing 0.4% Sodium Lauryl Sulfate and Capsule Not Containing Surfactant

Dosage form	Parameter		
	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$)
Suspension	16.90 ± 3.65	1	61.10 ± 3.12
Capsule (SLS 0.4%)*	8.23 ± 0.61	2	39.62 ± 3.27
Capsule (no surfactant)	2.48 ± 0.87	2	20.85 ± 2.62

(Mean \pm S.D., n=3)

*sodium lauryl sulfate 0.4%, **P<0.01, ***P<0.001

AUC 를 나타내었는데 여기서 알 수 있는 바와 같이 Trapezoidal rule에 의해 구한 AUC 값은 대조제제의 경우 $20.85 \mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$ 이며 계면활성제 첨가 캡슐제의 경우 $39.62 \mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{hr}$ 로써 계면활성제 첨가로 생체이용률이 유의성있게 증가($p<0.01$)함을 알 수 있다. Fig. 2와 Table IV를 비교하여 용출과 *in vivo* 결과와의 상관성 여부를 살펴본 때 C_{max} , AUC 에 있어서 SLS 함유 캡슐이 대조제제보다 우수하여 용출과 일치된 결과를 나타내었지만 T_{max} 에서는 계면활성제 첨가에 대한 차이가 없음을 보여주었다. 따라서 C_{max} 와 AUC 에 있어서 용출과 생체이용률과는 깊은 상관성이 있음을 알 수 있다.

문헌

- 1) D. Shinkuma, T. Hamaguchi, Y. Yamanaka and N. Mizuno, Correlation between dissolution rate and bioavailability of different commercial mefenamic acid capsules. *Int. J. Pharm.*, **21**, 187-200 (1984).
- 2) S. Sakurai, S. Yakou, K. Fukumuro, K. Takayama, T. Nagai, and M. Sugihara. Dissolution behaviors and *In vivo* gastrointestinal absorption in rabbit of mefenamic acid dispersed in polyvinylpyrrolidone, *Yakuzaigaku*, **47**, 191-196 (1987).
- 3) Y. Hamada, N. Nambu and T. Nagai, Interactions of α - and β - cyclodextrin with several

non-steroidal antiinflammatory drug in aqueous solution, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1205-71, 1038-45 (1982).

- 4) S. Sakurai, S. Yakou, K. Fukumuro, K. Takayama, T. Nagai and M. Sugihara, Dissolution behaviors of mefenamic acid dispersed in bile salts-effect of water-soluble polymers added as the third component, *Yakuzaigaku*, **47**, 260-268 (1987).
- 5) N. A. Daabis, S.A. Khalil and V.F. Naggar, The effect of urea, amidopyrine, phenazone and paracetamol on the solubility of some sparingly soluble antirheumatics, *Can. J. Pharm. Sci.*, **11**, 114-7 (1976).
- 6) E.M. Ramadan, A.H. Abd E-Gawad and A.T. Nouh, Bioavailability and erosive activity of solid dispersions of some nonsteroidal anti-inflammatory drug, *Pharm. Ind.*, **49**, 508-513 (1987).
- 7) N. Aoyagi, H. Ogata, N. Kaniwa, M. Koibuchi, T. Shibazaki and A. Ejama, Bioavailability of griseofulvin from tablet in humans and the correlation with its dissolution rate, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1165-1172 (1982).
- 8) S. Naito, S. Nakamori, M. Awataguchi, T. Nakajima and H. Tominaga, Observations on and pharmacokinetic discussion of percutaneous absorption of mefenamic acid. *Int. J. Pharm.*, **24**, 127-147 (1985).
- 9) A.J. Aguiar and J.E. Zelmer, Dissolution behavior of polymorphs of chloramphenicol palmitate and mefenamic acid, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 983-987 (1969).
- 10) T. Hamaguchi, D. Shinkuma, Y. Yamanaka and N. Mizuno, Bioavailability of mefenamic acid: Influence of food and water intake, *ibid.*, **75**, 891-893 (1986).
- 11) B. Calesnick, B. Katchen and J. Black, Importance of dissolution rate in producing effective diazoxide blood levels in man, *ibid.*, **54**, 1277-1280 (1965).
- 12) J.C. Samyn and W.Y. Jung, *In vitro* dissolution from several experimental capsule formulations, *ibid.*, **59**, 169-175 (1970).

- 13) J.M. Newton and F.N. Razzo, The Influence of additives on the presentation of a drug in hard gelatin capsules, *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 294-297 (1977).
- 14) H. Schott, L.C. Kwan and S. Feldman, The role of surfactant in the release of very slightly soluble drugs from tablets, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1038-45 (1982).
- 15) J. M. Newton and G. Rowley, On the release of drug from hard gelatin capsules, *J. Pharm. Pharmacol.*, **22**, 163s-168s (1970).
- 16) T. Lindholm, B.A. Lindholm, M. Niskanen and J. Koskinen, Polysorbate 20 as a drug release regulator in ethyl cellulose film coatings, *ibid.*, **38**, 686-688 (1986).
- 17) L.S.C. Wan and P.W.S. Heng, Action of surfactant on disintegration and dissolution of tablets containing microcrystalline cellulose, *Pharm. Acta Helv.*, **61**, 157-163 (1986).
- 18) P. B. Daly, S.S. Davis and J. W. Kennerley, The effect of anionic surfactants on the release of chlorpheniramine from a polymer matrix tablet. *Int. J. Pharm.*, **18**, 201-205 (1984).
- 19) R.N. Nasipuri and J.A. Omotosho, Influence of surfactant-treated starch on the disintegration and dissolution of sulphadiazine tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 212-213 (1985).
- 20) L. Turakka, K. Kontra and A. Kyllonen, Release of hydroxybenzoic acids from a triglyceride vehicle containin surfactants, *Pharm. Acta Helv.*, **58**, 153-159 (1983).
- 21) H. Krasowska, Solubilities of certain anti-inflammatory compounds in nonionic surfactant solutions, *Pharm. Ind.*, **40**, 1381-1384 (1978).
- 22) N. Watari and N. Kaneniwa, Dissolution of slightly soluble drugs. II. Effect of particle size on dissolution behavior in sodium lauryl sulfate solutions, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2577-2584 (1976).
- 23) H. Tomida, M. Shinohara, N. Kuwada and S. Kiryu, *In vitro* release characteristics of diclofenac and hydrocortisone from pluronic F-127 gels, *Acta. Pharm. Suec.*, **24**, 263-273 (1987).
- 24) J. C. Gilbert, J. Hadgraft, A. Bye and L. G. Brookes, Drug release from Pluronic F-127 gels, *Int. J. Pharm.*, **32**, 223-228 (1986).
- 25) P. Chen-chow and S. G., Frank, *In vitro* release of lidocaine from Pluronic F-127 gels, *ibid.*, **8**, 89-99 (1981).
- 26) S.C. Miller and B.R. Drabik, Rheological properties of poloxamer vehicles, *ibid.*, **18**, 269-276 (1984).
- 27) K.N. Prasad, T.T. Luong, A.T. Florence, J. Paris, C. Vaution, M. Seiller and F. Puisienx, Surface activity and association of ABA polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymer in aqueous solution, *J. Colloid & Interface S.*, **69**, 225-232 (1979).
- 28) V. Lenaerts, C. Triqueneaux, M. Quarton, F. Rieg-Falson and P. Couvreur, Temperature-dependent rheological behavior of Pluronic F-127 aqueous solutions, *Int. J. Pharm.*, **39**, 121-127 (1987).