

## 나노입자수송시스템을 이용한 파클리탁셀 정맥주사제의 제조 및 평가

전일순 · 김정수 · 이계원\* · 지웅길#  
충남대학교 약학대학, \*건양대학교 제약공학과  
(Received April 18, 2005; Revised June 8, 2005)

### Preparation and Evaluation of Paclitaxel Nano-particle Delivery System for Parenteral Formulations

Il-Soon Jeon, Jeong-Soo Kim, Gye-Won Lee\* and Ung-Kil Jee#  
College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea  
\*Department of Pharmaceutical Engineering, Konyang University, Chungnam, Korea

**Abstract** — Paclitaxel is an effective antineoplastic agent against ovarian, colon and breast tumors. But there have been many difficulties to formulate this drug due to the extremely low aqueous solubility. Paclitaxel is currently formulated in a vehicle composed of Cremophor EL and absolute ethanol mixture which is 5~20 fold diluted in normal saline or 5% dextrose solution before I.V. injection. However, this formulation has many problems such as allergic reactions and drug precipitation on aqueous dilution. To overcome these problems, we prepared the micelle and microemulsion systems for parenteral administration of paclitaxel by using glycofurol, Solutol<sup>®</sup> HS 15 and oleic acid. Phase diagram, pH-rate stability, particle size distributions and pharmacokinetics of the systems were studied. Micelles and microemulsions formulated as nano-particle delivery system were physically and chemically stable. Therefore, these formulations might be the promising alternative candidate for the parenteral delivery of paclitaxel.

**Keywords** □ paclitaxel, microemulsion, micelle, nano-particle, glycofurol, Solutol<sup>®</sup> HS 15, oleic acid

파클리탁셀은 물에 대한 용해도가 0.6 mM로서 매우 난용성인 약물이지만, 현재 임상적으로 사용되고 있는 탁솔(Taxol<sup>®</sup>; 탁솔(주))은 파클리탁셀 30 mg을 무수에탄올/크레모포어 EL 혼합액 5 ml에 가용화된 형태로서 시판되고 있으며, 투여할 때는 생리식염수나 5% 포도당 용액으로 0.6~1.2 mg/ml의 농도로 희석하여 정맥내 점적투여한다.<sup>1)</sup> 그러나 가용화제로 사용되는 크레모포어 EL은 자체 독성을 포함하고 있으며 인체 투여시 과민증(hypersensitivity), 호흡곤란(dyspnea) 및 홍조(flushing) 등의 심각한 독성을 유발한다고 알려져 있다.<sup>2)</sup> 또한 시간 경과에 따라 미립자가 발생하여 인체 투여시 여과 과정을 반드시 거쳐야 하는 등의 단점을 가지고 있다.<sup>3)</sup>

미셀과 마이크로에멀전은 외관상 투명하여 불순물의 혼입을 쉽게 판별할 수 있고 열역학적으로 안정하며, 난용성 물질을 가

용화시킬 수 있어 의약품 제제 개발에 많이 이용되고 있다. 또한 주사제에 이 시스템을 도입할 경우 세균 여과에 의한 멸균처리가 가능하게 되어, 열에 불안정한 약물에도 이용할 수 있다.

본 연구에서 용해보조제로 사용한 glycofurol은 정맥 또는 근육주사로 사용할 수 있는 친수성 유기용매로서<sup>4)</sup> paracetamol, carbamazepine, cyclosporin A, benzodiazepine계 약물과 같은 난용성 약물의 가용화에 자주 응용되고 있다.<sup>5-8)</sup> 또 이 연구에서 계면활성제로 사용한 Solutol<sup>®</sup> HS 15은 HLB값이 14~16인 비이온성 계면활성제로 biphenyl dimethyl dicarboxylate, propofol 등과 같은 난용성 약물의 가용화에 이용된 예가 보고되어 있다.<sup>9-11)</sup>

따라서 본 연구에서는 현재 시판되는 파클리탁셀 주사제(Taxol<sup>®</sup>)보다 우수한 제제를 개발하고자 glycofurol, Solutol<sup>®</sup> HS 15 및 올레인산으로 상평형도를 작성하여 이를 바탕으로 열역학적으로 안정한 파클리탁셀 나노입자수송체를 제조하였다. 제조된 나노입자수송체의 입자크기, 장기 안정성 및 약물의 체내 동태를 조사하여 주사제로서의 가능성을 평가하였다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 042-821-5934 (팩스) 042-821-5934  
(E-mail) ukjee@cnu.ac.kr

**실험 방법**

**시약 및 기기**

시약으로 파클리탁셀(Paclitaxel)은 삼양 제넥스(대전, 한국)로부터, glycofurol(tetrahydrofurfuryl alcohol polyethyleneglycol ether, Tetraglycol), D(+) trehalose, sodium bisulfite 및 ethylenediaminetetraacetic acid(이하 EDTA, disodium salt)는 Sigma(St. Louis, MO, USA)로부터 구입하였으며, Solutol® HS 15(Polyethylene glycol 660 hydroxystearate)는 BASF(Ludwigshafen, Germany), 디아제팜은 대원제약(서울, 한국) 그리고 D- $\alpha$ -토코페롤은 상원화학(서울, 한국)에서 각각 공급받아 사용하였다. Tertiary butyl methyl ether, 메탄올 및 아세토니트릴(HPLC grade) 등의 용매와 그 외의 시약은 특급 또는 일급을 사용하였다.

기기로는 HPLC(Waters 2690 Alliance, Waters 510 pump, Waters 486 tunable absorbance detector, Waters, U.S.A.), laser particle analyzer(ELS-8000, Otsuka Electronc Co. LTD., Japan), magnetic stirrer(KMC-130 SH, Vision Science, Co., Korea) 및 미량원분리기(VS-15000, Vision Science, Co., Korea)를 사용하였다.

**실험동물**

수컷 Sprague Dawley계 흰쥐(230~260 g)를 대한실험동물센터에서 구입하여 1주일간 순화기간을 거친 후, 건강한 동물만을 시험 대상으로 선정하여 12시간 동안 절식하여 사용하였다.

**상평형도 작성**

미셀시스템에서는 용해보조제로 glycofurol, 계면활성제로 Solutol® HS 15, 수상으로는 생리식염수를 사용하였다. 파클리탁셀을 포함하는 glycofurol과 Solutol® HS 15의 비율을 고정시킨 후 수상을 첨가하면서 안정한 미셀이 형성되는 영역을 관찰하였으며,<sup>12,13)</sup> 형성된 미셀을 생리식염수에 10배 희석하였을 때 24시간 동안 침전이 일어나지 않는 영역을 선택하여 상평형도를

작성하였다.

마이크로에멀전 시스템에서는 오일로 올레인산, 용해보조제와 계면활성제는 미셀 시스템과 같았다. 파클리탁셀을 포함하는 올레인산과 glycofurol의 혼합액(18:82)과 Solutol® HS 15의 비율을 고정시킨 후 수상을 첨가하면서 안정한 마이크로에멀전이 형성되며 또한 희석 후에도 안정한 영역을 관찰하였다.

**pH에 따른 파클리탁셀의 안정성 실험**

안정한 pH에서 파클리탁셀 주사제를 제조하기 위해서 pH 변화에 따른 파클리탁셀의 안정성을 시험하였다.<sup>14)</sup>

파클리탁셀 30 mg을 glycofurol/Solutol® HS 15/생리식염수(34:40:26)에 가용화시켜 미셀을 제조한 후, 이 용액을 1 g씩 취하여 McIlvaine 완충 용액에 희석하여 50 ml로 하여 10 ml씩 바이알에 충전한 후, 40°C에 보관하면서 0, 24 및 48시간에 남아 있는 파클리탁셀의 양을 HPLC로 측정하였다.

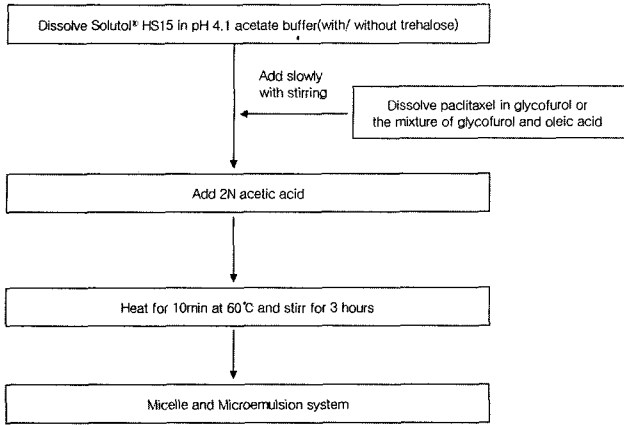
이 때 McIlvaine 완충용액은 구연산과 인산일수소나트륨을 사용하여 pH 3~8로 제조하였으며 컬럼은 X-Terra™(RP18, 5  $\mu$ m, 4.6×250 mm), 이동상은 아세토니트릴 : 물=60:40, 유속은 1.0 ml/min, 주입량은 20  $\mu$ l, 검출파장은 227 nm로 하였다.

**미셀의 제조**

미리 작성된 상평형도에 따르는 안정한 영역을 바탕으로 Table I의 처방에 따라 glycofurol, Solutol® HS 15, 생리식염수를 사용하여 Scheme 1과 같은 방법으로 제조하였다. 즉 파클리탁셀을 glycofurol에 용해시켜 pH 4.1 초산 완충용액(또는 20% 트레할로스를 함유하는 pH 4.1 초산용액)에 용해시킨 Solutol® HS 15 용액에 천천히 적가하여 혼합하였다. 2N 초산으로 pH 5.0~5.5로 조정하여 60°C에서 10분간 가온하고 3시간 동안 교반하여 제조하였다(A-1, A-2). 특히 제제의 안정성을 개선하기 위하여 친수성 항산화제로 sodium bisulfite와 금속이온의 킬레이트제인 EDTA sodium을 각각 0.01%씩 함유하도록 첨가하여 제조하였다(C-1).

**Table I** – Formulations of paclitaxel micelle and microemulsion system with and without stabilizer

Ingredients	Micelle system			Microemulsion system		
	A-1	A-2	C-1	B-1	B-2	C-2
Paclitaxel (mg)	600	600	600	600	600	600
Glycofurol (g)	34	34	34	28	28	28
Oleic acid (g)	-	-	-	6	6	-
Solutol® HS 15 (g)	40	40	40	40	40	40
D- $\alpha$ -Tocopherol (g)	-	-	-	-	-	6
Sodium bisulfite (mg)	-	-	10	-	-	-
EDTA-sodium (mg)	-	-	10	-	-	-
pH 4.1 Acetate buffer (ml)	18	-	18	18	-	18
20 w/v% Trehalose in acetate buffer pH 4.1 (ml)	-	18	-	-	18	-
2N Acetic acid			q.s to 100 (ml)			



**Scheme 1** – Preparation of paclitaxel micelle and microemulsion system.

**수중유형 마이크로에멀전의 제조**

상평도에 의하여 Table I의 처방에 따라 유상으로 올레인산과 glycofurol에 약물을 가용화시켜 미셀과 동일한 방법으로 제조하였다(B-1, B-2). 또한 친유성 향산화제로 D- $\alpha$ -토코페롤을 6% 함유하도록 첨가하여 제조하였다(C-2).

**평균입자크기 및 입도분포의 측정**

물리적인 안정성을 평가하기 위하여 0과 24시간 후에 동적광산란법을 이용한 ELS-8000을 사용하여 평균입자크기와 입도분포를 측정하였다.<sup>15,16)</sup>

**단기 안정성 시험**

상온과 40°C에서 0, 6, 13, 20 및 30일째마다 제조된 제제 0.5 g을 정확히 취하고 메탄올 50 ml를 가하여 희석시킨 다음, 0.45  $\mu$ m 세공의 막 여과기로 여과시킨 후 HPLC로 약물의 잔존량을 측정하였다.

**약물의 체내동태 실험**

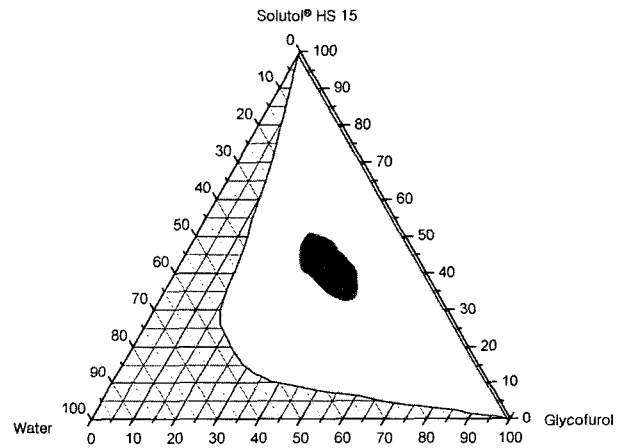
230~260 g의 수컷 Sprague Dawley계 흰쥐를 사용하여 대퇴정맥과 동맥에 three way cock 이 달린 PE-10 tube를 삽입하여 미셀(A-1, A-2)과 마이크로에멀전 제제(B-1)를 파클리탁셀로서 5 mg/kg의 용량이 되도록 주사하였다. 투여 후, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 및 120 분에 500  $\mu$ 씩 채혈하여 즉시 3,000 rpm에서 10분간 원심분리시켜 혈장을 얻었으며 분석할 때까지 냉동 보관하였다. 파클리탁셀을 메탄올에 용해시키고 적당한 농도로 희석하여 표준용액을 제조하였다. 이 용액 15  $\mu$ 를 취해 여기에 공혈장 135  $\mu$ 와 내부표준물질(디아제팜, 4  $\mu$ g/ml) 50  $\mu$ 를 첨가한 후, tertiary butyl methyl ether 2 ml를 넣고 2분간 혼화하여 단백질을 제거한 후, 15,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 표준혈장용액을 조제하였다.

검액은 표준혈장용액과 동일한 방법으로 조제하였으며 얻어진 표준혈장용액을 질소가스로 건조시킨 후, 메탄올에 녹여 HPLC로 분석하여 파클리탁셀 피크면적(PA)과 내부표준물질(IS)의 피크면적비(PA/IS)로 검량선을 작성하고 이를 이용하여 검액의 약물농도를 측정하였다.

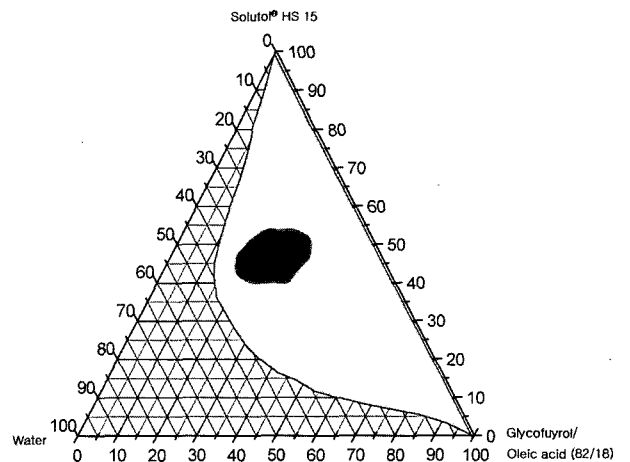
**결과 및 고찰**

**상평형도**

미셀 시스템에서 용해보조제인 glycofurol과 계면활성제로서 Solutol® HS 15를 사용하여 작성한 상평형도는 Fig. 1에서와 같이 넓은 영역에 형성되었으나 glycofurol, Solutol® HS 15 및 물의 비가 전체 중량비로서 20~50 : 30~50 : 20~30인 미셀만이 생리식염수에 희석 후 24시간이 경과하였을 때 약물이 침전되지 않고 투명한 상태로 안정하게 유지되었다.



**Fig. 1** – Phase diagram of micelles composed of glycofurol-Solutol® HS 15-water phase.



**Fig. 2** – Phase diagram of microemulsions composed of glycofurol/oleic acid-Solutol® HS 15-water phase.

마이크로에멀전 시스템에서 오일로 올레인산을 용해보조제로 glycofurol을 그리고 계면활성제로 Solutol® HS 15를 사용하여 상평형도를 작성한 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 넓은 영역에 걸쳐 안정한 마이크로에멀전이 형성되었으나 올레인산/glycofurol (18:82), Solutol® HS 15 및 물의 비가 전체 중량비로서 20~35:40~50:15~40인 마이크로에멀전 영역만이 생리식염수로 희석 후 24시간 방치하였을 때 투명한 상으로 그 계를 유지하였다.

이상의 결과를 바탕으로 미셀은 용해보조제, 계면활성제 및 물의 비를 각각 34:40:26으로 마이크로에멀전은 오일, 용해보조제, 계면활성제와 물의 비를 6:28:40:26으로 하여 제조하였다.

**pH 변화에 따른 파클리탁셀의 안정성**

pH 변화에 따른 파클리탁셀의 안정성 실험결과를 Fig. 3에 나

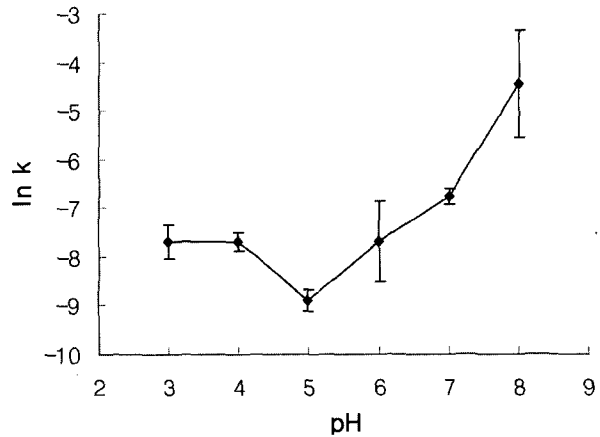


Fig. 3 - pH-rate profile for paclitaxel degradation in various buffer solution at 40°C (n=3).

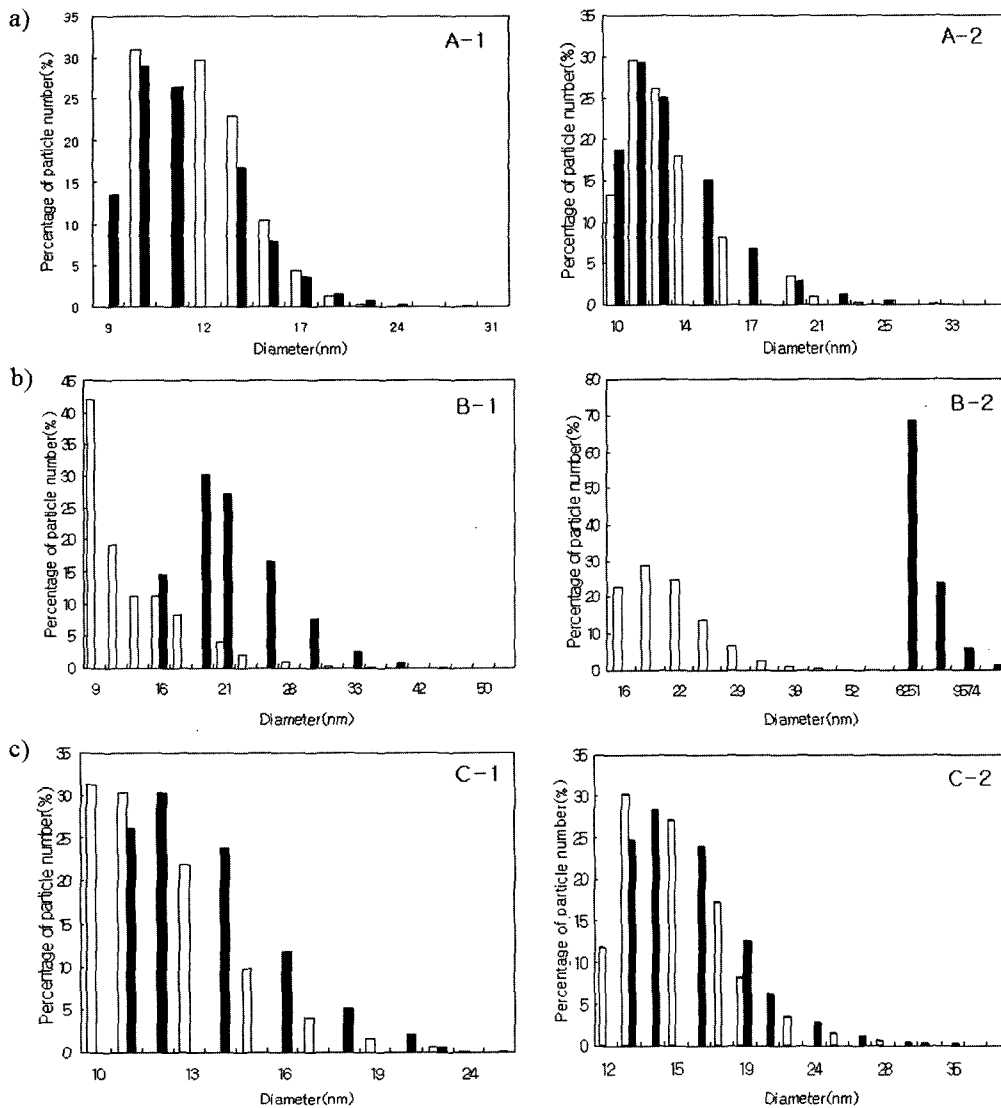


Fig. 4 - Particle size distribution of paclitaxel micelles and microemulsions with or without stabilizers; a) micelles b) microemulsions c) with stabilizers, after 0 hour of dilution (□), after 24 hours of dilution (■).

**Table II** – Stability of nano-particle formulations with and without stabilizers at room temperature and 40°C. Data are presented as the mean±S.D. (n=5)

Formulations	Temp (°C)	% drug remained				
		0 day	6 days	13 days	20 days	30 days
A-1	Room Temp.	100	99.95±0.40	98.74±0.29	97.45±0.43	98.89±0.23
A-2		100	100.22±0.32	99.11±0.43	98.71±0.55	99.69±0.44
B-1		100	99.93±0.38	99.73±0.53	98.28±0.42	100.15±0.34
C-1		100	99.57±0.73	99.42±0.28	98.59±0.36	99.18±0.49
C-2		100	100.05±1.42	99.59±0.46	99.38±0.28	99.60±0.40
A-1	40°C	100	99.10±0.32	98.34±0.24	97.57±0.16	97.70±0.32
A-2		100	98.99±0.53	97.85±0.49	97.12±0.08	98.36±0.28
B-1		100	100.03±0.51	98.85±0.14	98.48±0.55	99.36±0.29
C-1		100	100.38±0.73	99.61±0.50	98.44±0.27	98.75±0.10
C-2		100	99.95±0.73	99.98±0.50	99.65±0.57	99.53±0.80

타내었다. 즉 파클리탁셀은 pH 3~6 범위에서 안정였으며 pH 5에서 특히 안정하였다. 그리고 중성인 pH 7 이상에서는 약물의 분해속도가 현저히 증가함을 보여주었다. 따라서 파클리탁셀 주사제를 제조할 때 적절한 산을 가하여 제제의 pH를 5.0~5.5로 조정하였다.

#### 평균입자크기와 입도분포

파클리탁셀 주사제는 투여할 때 생리식염수나 5% 포도당 용액으로 5~20배로 희석하여 투여되는데 희석 후 용액 내에서 약물 입자의 응집과 침전이 일어나 입자크기가 증가할 수 있다.<sup>17)</sup> 따라서 5% 포도당 용액으로 희석한 후 0과 24시간 후의 평균입자크기와 입도분포를 측정하여 그 결과를 Fig. 4에 나타내었다.

미셀제제의 입도 분포의 경우 A-1 제제는 0과 24시간에서 각각 10~25 및 9~36 nm, A-2 제제는 0과 24시간에서 각각 10~27 및 10~33 nm의 분포를 나타내어 입도 분포에서 큰 변화가 없었으므로 주사제로 적용할 때 희석하여 일정시간이 지나도 물리적으로 안정하게 분산될 수 있음을 예상할 수 있었다.

마이크로에멀전 제제의 입도분포는 B-1 제제의 경우 희석 후 시간이 경과하여도 입도 분포에 큰 변화가 없었지만 유상인 올레인산과 수상에 첨가된 트레할로오즈를 같이 사용한 B-2 제제는 24시간이 경과하였을 때 6251~11850 nm로 입자크기가 크게 증가하였다. 입자증가의 원인은 유상인 올레인산과 수상에 첨가된 트레할로오즈의 영향으로 파클리탁셀의 용해도가 감소되어 입자크기가 커진 것으로 사료되며 수상에 트레할로오즈를 첨가하지 않고 제제화한 경우(A-1, B-1)에는 입자크기에 큰 영향을 미치지 않았다. 또한 미셀제제가 마이크로에멀전 제제보다 입자크기가 작음을 확인할 수 있었다.

안정화제가 첨가된 C-1 제제와 C-2 제제의 입도 분포는 0시간에는 각각 10~24와 12~37 nm이었으며, 24시간 후에는 각각 11~25 및 13~39 nm로 이들 제제 역시 희석 후 일정시간이 경

과하여도 물리적으로 안정하였다.

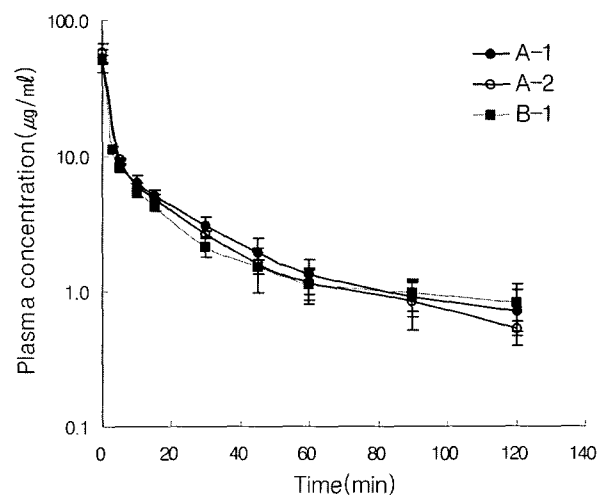
#### 파클리탁셀 나노입자제제의 안정성

제조된 미셀과 마이크로에멀전 제제를 상온과 40°C에서 0, 6, 13, 20 및 30일째의 약물의 잔존량을 측정하여 Table II에 나타내었다. 즉 미셀과 마이크로에멀전 제제는 상온과 40°C에서 각 제제간의 큰 차이가 없이 97% 이상의 잔존율을 나타내며 매우 안정하였다.

#### 약물의 체내동태 실험 결과

파클리탁셀의 양이 5 mg/kg가 되도록 미셀과 마이크로에멀전 제제를 정맥주사한 후 각 시간별로 혈장 중의 약물농도 분포를 나타낸 결과 혈장중약물농도곡선은 모두 비슷한 양상으로 전형적인 2-compartment model을 나타내었다(Fig. 5).

Table III에 혈중농도추이로부터 여러 약물동태학적 파라메타



**Fig. 5** – Plasma concentration-time curve of paclitaxel after i.v. injection of micelles and microemulsions at the dose of 5 mg/kg as paclitaxel in SD rats (n=3, Mean±S.D.). Keys: A-1 (●), A-2 (○), B-1 (■).

**Table III** – Pharmacokinetic parameters of paclitaxel after i.v. injection of micelles and microemulsions at the dose of 5mg/kg of paclitaxel in SD rats. Data are expressed as the mean±S.D. (n=3)

Formulations	AUC <sub>t</sub> (μg · min/ml)	t <sub>1/2β</sub> (min)	Cl <sub>t</sub> (ml/min)	V <sub>ss</sub> (ml)
A-1	411.85±75.70	36.88±5.91	2.98±0.53	116.37±4.08
A-2	390.03±25.40	37.10±7.44	3.09±0.20	110.57±7.51
B-1	387.49±50.00	57.17±23.73	3.13±0.38	185.28±64.53

를 구하여 나타내었다. A-1, A-2 및 B-1 제제의 AUC는 각각 412, 390 및 387 μg·min/ml로서 큰 차이가 없었으나 T<sub>1/2β</sub>는 각각 37, 37 및 57 min으로 마이크로에멀전 제제의 소실 반감기가 상대적으로 길었다. Cl<sub>t</sub> 값은 A-1, A-2 그리고 B-1 제제 모두 비슷한 값을 나타내어 각각 2.9, 3.0 및 3.1 ml/min이었다. 또한 조직으로의 약물분포정도를 알 수 있는 V<sub>ss</sub>는 A-1, A-2 및 B-2 제제에서 각각 116, 110 및 185 ml로서 마이크로에멀전 제제가 상대적으로 큰 값을 나타내었다.

## 결 론

현재 시판되는 파클리탁셀 주사제보다 우수한 제제를 개발하기 위하여 glycofurol, Solutol<sup>®</sup> HS 15 및 올레인산로 상평형도를 작성하여 이를 바탕으로 열역학적으로 안정한 파클리탁셀 나노입자수송체를 제조하였다. 제조된 나노입자수송체의 입자크기, 장기 안정성 및 약물의 체내 동태를 조사하여 주사제로서의 가능성을 평가하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 상평형도 실험 결과 glycofurol(또는 올레인산와 glycofurol), Solutol<sup>®</sup> HS 15 및 물의 비를 34 : 40 : 26으로 미셀과 마이크로에멀전을 제조하였다.

2. 파클리탁셀은 pH 5에서 가장 안정하였으며 pH 7 이상에서는 현저히 불안정하였다.

3. 입도분포는 A-1, A-2 및 B-1 제제에서 0시간과 24시간 후 각각 10~25, 10~27 및 9~56 nm 그리고 9~36, 10~33 및 10~50 nm으로 물리적으로 안정하였으나 올레인산과 트레할로오스를 같이 사용한 B-2 제제에서는 24시간 이후 입자의 크기가 증가하였다. 또한 안정화제가 첨가된 C-1과 C-2도 물리적으로 안정하였다.

4. 나노입자의 안정성 실험 결과 제제 간에 큰 차이 없이 상온과 40°C에서 매우 안정하였다.

5. 파클리탁셀의 혈장 중 농도곡선은 2-compartment model의 양상을 보였으며 A-1, A-2 및 B-1 제제의 AUC와 Cl<sub>t</sub> 값에서는 큰 차이가 없었으나 T<sub>1/2β</sub>는 각각 36, 37 및 57 min 으로 미셀제제보다 마이크로에멀전제제에서 상대적으로 길었다. 또한 V<sub>ss</sub>는 116, 110 및 185 ml으로 B-1에서 상대적으로 큰 값을 나타내었다.

이상의 결과로부터, 나노입자시스템으로서의 미셀과 마이크로에멀전 제제는 물리화학적으로 안정하며 기존제제보다 우수한 파클리탁셀 주사제로 활용될 수 있으리라 기대된다.

## 문 헌

- 1) Wacher, V. H., Silverman, J. A., Zhang, Y. and Benet, L. Z. : Role of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A in limiting oral absorption of peptides and peptidomimetics. *J. Pharm. Sci.* **87**, 1322 (1998).
- 2) Gelderblom, H., Verweij, J., Nooter, K. and Sparreboom, A. : Cremophor EL : the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur. J. Cancer* **37**, 1590 (2001).
- 3) Trissel, L. A. : *Handbook on Injectable Drugs* 11th ed., American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, p. 1003 (2001).
- 4) Spiegelberg, H., Schlapfer, R., Zbinden, G. and Studer, A. : A new injectable solvent (Glycofurol). *Arzneimittel-Forschung* **6**, 75 (1956).
- 5) Vromans, H. and Moolenaar, F. : Effect of solvents on rectal absorption rate of paracetamol in man : an *in vitro* approach. *Int. J. Pharm.* **26**, 5 (1985).
- 6) Taubøll, E., Lindström, S., Klem, W. and Gjerstad, L. : A new injectable carbamazepine solution - antiepileptic effects and pharmaceutical properties. *Epilepsy Res.* **7**, 59 (1990).
- 7) Ran, Y., Zhao, L., Xu, Q. and Ľalkowsky, S. H. : Solubilization of cyclosporin A. *AAPS PharmSciTech* **2**, article 2 (2001).
- 8) Bechgaard, E., Gizurason, S. and Hjortkjaer, R. K. : Solubilization of various benzodiazepines for intranasal administration, a pilot study. *Pharm. Dev. Technol.* **2**, 293 (1997).
- 9) 배준호, 박은석, 지상철 : 수용액중의 비페닐디메틸디카복실레이트의 가용화. *약제학회지* **27**, 199 (1997).
- 10) 이종화, 박선영, 김동우, 조미편, 조인숙, 이계원, 박목순, 지웅길 : 마이크로에멀전을 이용한 프로포폴 주사제의 개발 및 평가. *약학회지* **46**, 337 (2002).
- 11) Corswant, C. V., Thorën, P. and Engström S. : Triglyceride-based microemulsion for intravenous administration of sparingly soluble substances. *J. Pharm. Sci.* **87**, 200 (1998).
- 12) Trotta, M., Cavalli, R., Ugazio, E. and Gasco, M. R. : Phase behaviour of microemulsion systems containing lecithin and lysolecithin as surfactants. *Int. J. Pharm.* **143**, 67 (1996).
- 13) Gee, R. P. : Oil-in-water microemulsions from association structures of surfactant, water and aminosilicone polymer oil. *Colloids and Surfaces* **137**, 91 (1998).
- 14) Dordunoo, S. K. and Burt, H. M. : Solubility and stability of

- taxol : effects of buffers and cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* **133**, 191 (1996).
- 15) Laia, C. A. T., Brown, W., Almgren, M. and Costa, S. M. B. : Light scattering study of water-in-oil AOT microemulsions with poly(oxy)ethylene. *Langmuir*. **16**, 465 (2000).
- 16) Lehner, D., Lindner, H. and Glatter, O. : Determination of the translational and rotational diffusion coefficients of rodlike particles using depolarized dynamic light scattering. *Langmuir*. **16**, 1689 (2000).
- 17) Xu, Q., Trissel, L. A. and Martinez, J. F. : Stability of paclitaxel in 2% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection at 4, 22, or 32 DGC. *Am. J. Hosp. Pharm.* **51**, 3058 (1994).