

## 페닐프로피온산계 해열진통제 고형지질나노입자의 입도분포와 약물봉입 및 용출특성

김윤선 · 김길수\*

이화여자대학교 약학대학  
(1998년 10월 23일 접수)

## Particle Size Distribution, Drug Loading Capacity and Release Profiles of Solid Lipid Nanoparticles of Phenylpropionic Acids

Yoon Sun Kim and Kil Soo Kim\*

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

(Received October 23, 1998)

Solid Lipid Nanoparticle(SLN), one of the colloidal carrier systems, has many advantages such as good biocompatibility, low toxicity and stability. In this paper, the effects of drug lipophilicity and surfactant on the drug loading capacity, particle size and drug release profile were examined. SLNs were prepared by homogenization of melted lipid dispersed in an aqueous surfactant solution. Ketoprofen, ibuprofen and pranoprofen were used as model drugs and tweens and poloxamers were tested for the effect of surfactant. Mean particle size of prepared SLNs was ranged from 100 to 150nm. The drug loading capacity was improved with the most lipophilic drug and low concentration of surfactant. Particle size and polydispersity of SLNs were changed according to the used lipid and surfactant. The rates of drug release were controlled by the loading drug and surfactant concentration. SLN system with effective drug loading efficiency and proper particle size for the intravenous or oral formulation can be prepared by selecting optimum drug and surfactant.

**Keywords**—Solid lipid nanoparticle, Ketoprofen, Drug loading capacity, Tween, Poloxamer

콜로이드성 담체 시스템<sup>1)</sup>을 이용한 조절방출시스템은 정맥으로의 효과적인 약물 투여를 위하여 연구되었다. Colloidal carrier의 장점은 난용성 약물의 주사제화가 가능하고, 서방출성 제제로 할 수도 있으며 또한 표적지향성도 도입할 수 있는 점 등이다. 입자형 담체 시스템으로서는 polymeric nanoparticles,<sup>2,3)</sup> fat emulsion,<sup>4)</sup> liposome<sup>5)</sup> 등이 주로 사용되었는데 체내 분해속도, 독성, 잔류 유기용매, 멸균 과정, 안정성 등에서 여러 문제점들이 있어서 실질적인 제제화에 어려움을 안고 있다.

이러한 단점들을 극복하고 장점을 살려낸 새로운 약물 운반체로서 각광받게 된 것이 Müller 등<sup>6)</sup>에 의해 소개된 solid lipid nanoparticles (SLN)이다. 지연방출이 가능한 고형지질을 매트릭스로 이용한 제제가 경

구용 pellet으로 제형화된 예도 있으나,<sup>7)</sup> 이들의 문제점은 5  $\mu\text{m}$  이상의 입자가 많다는 데에 있다. 정맥 주사의 경우 미립구의 함량이 한계 요소로서 작용하기 때문이다. SLN은 용융된 지질 현탁액에 high pressure homogenization로 분산시키고 분산된 지질을 다시 고형화하여 제조하며 그 평균 직경이 80~400 nm이다.<sup>8)</sup> 다른 지질 시스템처럼 담체가 생체 분해성이고, 유기 용매나 유독한 첨가제가 없이 제조하므로 체내 독성을 최소화할 수 있다. 또한 고형이기 때문에 coalescence에 대해 안정성이 있어서 봉입된 약물의 운동성이 저하되므로 liposome이나 fat emulsion에서 문제시되는 약물 누출을 줄일 수 있다. 고압멸균(110°C)이나  $\gamma$ -선 조사에 의해 멸균도 할 수 있고,<sup>8,9)</sup> 저장 과정에 있어서도 적당한 환경에서 보관하면 2년 이상 안정하다고 보고된 바 있다.<sup>9)</sup> 게다가 대량 생산이 가능하여 상업성이 크기 때문에 실제 응용에 매우 효

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

과적이다. SLN은 정맥 주사 뿐 아니라 경구 투여, 국소 적용, 안과적 응용 등 이용 범위가 넓다.<sup>10)</sup>

SLN은 주로 제조 조건의 최적화,<sup>8)</sup> 유상에서의 재결정 양상,<sup>11)</sup> 지용성 약물과 수용성 약물의 봉입 및 약물 용출,<sup>12)</sup> 표면 수식과 생체내 분포,<sup>13)</sup> *in vivo* 독성 시험<sup>14)</sup> 등에 관하여 연구되어 왔다. 특히 약물의 봉입률의 향상과 SLN 입자 크기의 조절, 그리고 약물의 지속적인 방출을 기대한 용출 양상의 변화 등이 주요 해결 과제이고 본 연구도 이에 맞추어 시행되었다.

기존의 연구가 지용성이 매우 높은 스테로이드계나 리도카인 등의 아민류 약물에 대해 주로 이루어졌으므로 본 연구에서는 -COOH 기를 가진 페닐프로피온산계 약물인 케토프로펜, 이부프로펜 및 프라노프로펜을 모델 약물로 정하고, 계면활성제 및 지질의 종류가 SLN의 약물 봉입률이나 입자도에 미치는 영향을 시험하여 SLN의 성질에 대한 전체적 연구의 흐름에 하나의 성과를 더하고자 하였으며, 케토프로펜 등이 단순한 정제로서 뿐만 아니라 좀 더 발달된 지속 방출 제제로서의 활용 가능성을 검토하고자 하였다.

## 실험방법

### 시약

Stearic acid (Aldrich Chemical Co.), lauric acid (Sigma Chemical Co.), tristearin (Sigma Chemical Co.), trilaurin (Sigma Chemical Co.), Tween 20 (HLB: 16.7, Showa Chemicals Inc.), Tween 80 (HLB: 15.0, Showa Chemicals Inc.), poloxamer 188 (Pluronic F68, HLB: 29.0, BASF Aktiengesellschaft, Germany), poloxamer 407 (Pluronic F127, HLB: 22.0, BASF Aktiengesellschaft, Germany), ketoprofen (K.P.VI), ibuprofen (K.P.VI), pranoprofen (K.P.VI) 등을 사용하였으며 기타 시약류는 시판특급품을 사용하였다.

### 기기

실험에 사용된 주된 기기로는 shaking water bath (Chang shin Co.), freeze dry system (Labconco Co.), UV/Visible spectrophotometer (Beckman Instruments, Ins. DU-68), homogenizer (CAT X 520), mechanical stirrer (Misung Scientific Co.), microfluidizer, photon correlation spectroscopy (ZetaMaster S, Malvern Instruments, England), 등이다.

### SLN의 제조 및 입도분포 측정

지질로는 스테아린산, 트리스테아린, 라우린산, 트리라우린을 사용하였으며, 모델 약물로는 케토프로펜, 이부프로펜, 프라노프로펜을 사용하였다. 또한 계면활성제의 영향을 알아보기 위하여 트윈 20, 트윈 80, 폴록사머 188, 폴록사머 407을 여러 농도로 사용하였다. 지질 1g에 약물 53mg을 가하여 70-80°C에서 용융시키고, 동시에 별도의 용기에 계면활성제를 일정 비율로 섞은 물 10ml를 70-80°C가 되도록 가열하였다. 이 수상에 용융된 지질을 가하여 가볍게 섞은 다음 70-80°C를 유지하면서 homogenizer를 이용하여 10000 rpm의 속도로 5분간 유평하였다. Microfluidizer는 90-100°C의 온수로 미리 가온해놓은 다음 homogenization을 한 유평액을 넣고 90 psi에서 3 cycle로 조작하였다. 2-10°C 냉수에서 지질을 고형화시키고 투석막을 사용하여 남아있는 약물과 계면활성제를 제거한 후 동결 건조시켜 보관하였다. SLN의 입도분포 측정은 microfluidizer를 통과시킨 다음, 현탁되어 있는 상태 그대로 photon correlation spectroscopy로 입자도와 polydispersity를 측정하였다. 또한 약물 봉입 효율의 측정과 약물 용출 시험에는 동결건조시킨 SLN을 사용하였다.

### 약물 분배계수 측정

약물의 지용성이 봉입효율에 미치는 영향을 보기 위해서 약물의 분배계수를 측정하였다. 증류수 10ml에 약물 10mg을 가하고 옥탄올 10ml를 부은 다음 동일한 조건으로 흔들어 주었다. 충분한 시간이 경과한 후에 증류수 층과 옥탄올 층을 각각 취하여 UV spectrophotometer로 약물농도를 측정하고 그 비를 계산하였다. 각 약물의 UV 측정 파장은 케토프로펜과 이부프로펜, 프라노프로펜에 대해 각각 254, 263, 246 nm였다.

### 약물 봉입량 측정과 용출 시험

SLN에의 약물 봉입 효율을 평가하기 위하여 동결건조된 SLN 0.050g을 정확히 달아 메탄올 일정량에 녹이고 UV spectrophotometer로 약물의 농도를 구하여 봉입량을 측정하였다.

용출시험은 dialysis method에 준하여 시험하였다. Glass tube(지름: 1cm, 높이: 2cm)의 한쪽 면을 Spectra/Por<sup>®</sup> membrane(MWCO: 12-14,000)으로 막은 후 동결 건조된 SLN 0.05g과 용출용매 1ml를 넣고, 다른 쪽 면을 막았다. 이 tube를 용출 용매 50ml가 들어 있는 바이알에 넣고 shaking water bath에서 30rpm, 37±0.1°C를 유지하였다. 용출 용매는 pH 7.4 phosphate buffer를 사용하였다. 각 약물의

용출량은 UV spectrophotometer로 정량하였다.

### 결과 및 고찰

#### SLN의 약물 함량

케토프로펜, 이부프로펜, 프라노프로펜 세 가지 약물의 분배계수와 이들 약물을 써서 제조한 SLN의 각 약물 봉입량을 비교하였다(Table I). 분배계수가 큰 이부프로펜의 경우 약물 봉입 효율이 훨씬 크게 나타났다.

계면활성제의 종류에 따른 약물 함량의 차이를 Figure 1에 도시하였다. 이부프로펜은 폴록사머류보다 트윈류를 사용하여 SLN을 제조하였을 때 약물이 더 많이 봉입되는 것을 알 수 있다. 그에 비해 케토프로펜의 경우엔 폴록사머 188을 사용하였을 때 가장 봉입 효율이 높았고 케토프로펜이나 이부프로펜이나 정도의 차이는 있지만 트윈 20보다는 트윈 80이, 폴록사머 407 보다는 폴록사머 188이 봉입량이 많은 것을 알 수 있다.

일반적으로 HLB 값이 증가하면 critical micelle concentration가 감소하여 약물의 용해도를 증가시킨다.<sup>15)</sup> 트윈 20(HLB : 16.7)이 트윈 80(HLB : 15.0)보다

HLB 값이 크므로 약물이 수층에 더 많이 분포하게 되고 비수층에 남아 있는 양은 감소하게 된다. Hikal 등<sup>16)</sup>은 트윈 80이 살리실산의 클로로포름과 인산완충액 사이의 분배계수에 미치는 영향을 연구하였다. 그 결과 트윈 80이 약물의 비수상층으로의 분배를 증대시키는 것으로 확인되었다. 그 원인은 클로로포름 층에 inverse micelle을 형성하기 때문이거나 트윈 80과 약물이 지질에 더 잘 용해되는 결합체를 형성하기 때문인 것으로 생각되었다. 케토프로펜도 살리실산과 정도의 차이는 있겠지만 트윈 80의 지질내 inverse micelle의 형성에 의해 약물의 봉입이 증가하는 것으로도 생각할 수 있다.

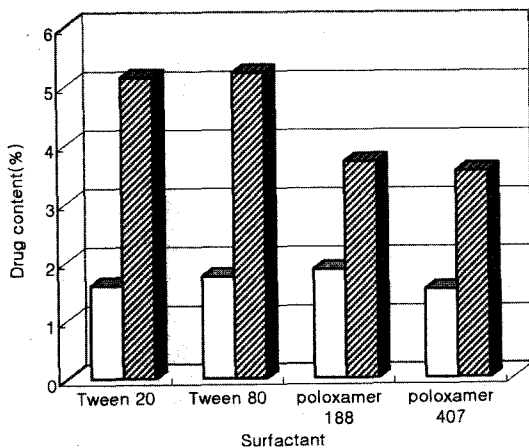
폴록사머를 사용한 경우엔 HLB 값이 그다지 영향을 미치지 못하는 것으로 보인다. 폴록사머는 아직 micelle 형성 여부 등의 성질이 명확하게 정리되지 않은 상태이다. Corkill 등<sup>17)</sup>은 일반 비이온성 계면활성제의 polyoxyethylene chain이 길어질수록 흡착범위가 감소한다고 보고하였다. 이러한 원인으로 폴록사머 407보다 폴록사머 188에서 polyoxyethylene 함량이 증가함으로써 지질과 물 사이의 계면에 폴록사머의 흡착량이 감소하여 유효 효과가 떨어지게 된다. 따라서 SLN의 입자 크기가 증가하여 약물 봉입량도 증가하게 된다. 입자가 커지면 비표면적이 작아지고 제조과정에서 수상과의 접촉면적이 작아지므로 약물이 수상으로 이행되어 빠져나가는 양이 적어지기 때문이다. Collett 등<sup>17)</sup>은 대부분의 물에 난용성인 acetanilide 유도체가 폴록사머의 oxyethylene 함량이 증가할수록 폴록사머 수용액에서의 용해도가 감소하는 것으로 보고하였다. 폴록사머의 성질이 약물에 따라 차이를 보이지만 Collett의 실험 결과를 수난용성 약물의 더 넓은 범위에 적용시킬 수 있다면, 이 또한 폴록사머 188의 약물 봉입률이 더 높게 나타나는 결과를 뒷받침해 준다.

이 네가지 계면활성제 중 약물 봉입률이 높은 트윈 80과 폴록사머 188을 선별하여 계면활성제의 농도별로 SLN을 제조하였다. 각각의 케토프로펜 봉입량을 계산하여 Figure 2에 나타내었다. 트윈 80과 폴록사머 188 모두 계면활성제의 양이 증가할수록 약물 봉입률이 감소하는 일치된 결과를 보였다.

폴록사머는 낮은 농도에서 단분자 micelle을 형성하는 것으로 생각되고 있고, 농도가 높아지면 단분자 micelle들이 모여 다양한 크기의 aggregates를 형성한다.<sup>15)</sup> 이들은 약물을 용해시킬 수 있고 용해된 약물의 안정성도 높일 수 있게 된다. 따라서 폴록사머 농도가 증가할수록 수층에서의 용해도가 증가하기 때문에 지

**Table I**—The Correlation of Partition Coefficients with Drug Contents in SLNs Prepared with Stearic Acid and Tween 20 as a Surfactant

Drug	Partition coefficient	Drug content(%) in SLNs
Ketoprofen	35.038	1.568
Ibuprofen	50.183	4.956
Pranoprofen	33.366	2.450



**Figure 1**—The comparison of drug contents in SLNs which are prepared with stearic acid and four kinds of surfactants. Key : □ ; ketoprofen, ▨ ; ibuprofen.

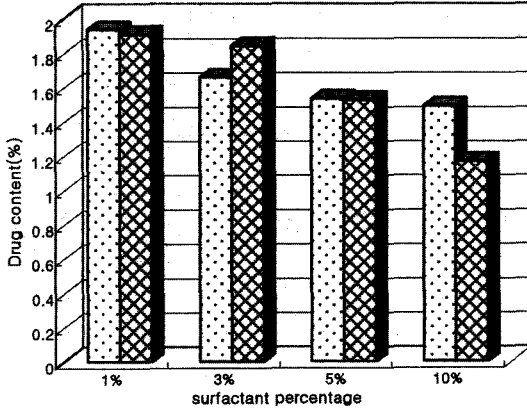


Figure 2—Ketoprofen contents of stearic acid-SLN with 1%, 3%, 5%, 10% surfactants. Key : □: Tween 80, ▨: poloxamer 188.

질에 남아있는 양은 감소하게 된다.

SLN의 약물 방출

세 가지 약물을 봉입하여 제조한 SLN의 pH 7.4 buffer액에서의 용출 결과가 약물의 분배계수와 완전히 일치됨을 알 수 있다. 분배계수가 높은 이부프로펜이 훨씬 늦게 용출되고 있으며, 케토프로펜, 프라노프록펜의 순서로 점차 빠르게 용출되었다(Figure 3). 또한 스테아린산에 케토프로펜을 봉입하였을 때 계면활성제에 따른 용출에서는 트윈 80을 사용한 것보다는 트윈 20을 사용하였을 경우에, 또 폴록사머 188보다는 폴록사머 407을 사용한 경우 보다 빠르게 용출되어 나오는 것을 볼 수 있다(Figure 4). 이는 앞서 언급한 바와 같이 약물의 용해도가 증가되어 용출을 돕기 때문이다.

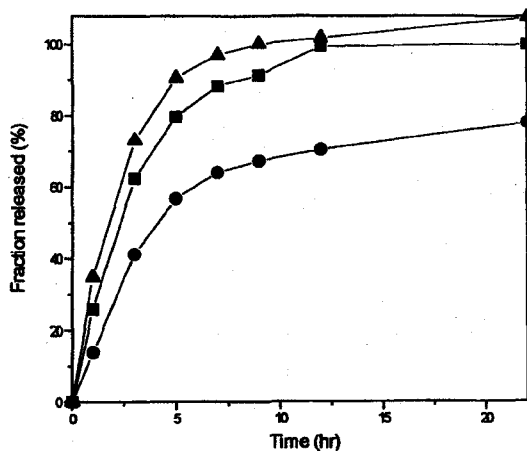


Figure 3—Fractional release of model drugs from stearic acid-SLN in pH 7.4 buffer. Key : —□—: ketoprofen, —●—: ibuprofen, —▲—: pranoprofen.

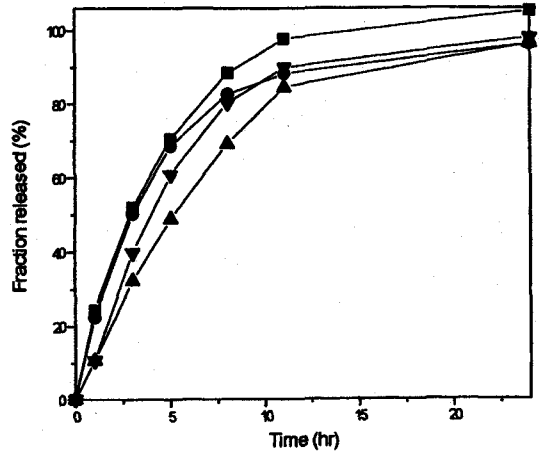


Figure 4—Fractional release of ketoprofen from stearic acid-SLN with various surfactants in pH 7.4 buffer. Key : —□—: Tween 20, —●—: Tween 80, —▲—: poloxamer 188, —▼—: poloxamer 407.

트윈 80과 폴록사머 188을 농도별로 가하여 제조한 SLN의 용출 양상을 비교한 결과(Figure 5, 6) 1~3%의 계면활성제 농도에서는 농도의 증가와 더불어 약물의 용해도가 향상되기 때문에 용출이 점점 빠르게 나타났다. 그러나 5~10% 농도에서는 도리어 용출 속도가 감소하였다. 이 현상은 membrane tube 내에서 micelle aggregates가 형성되어 약물의 막 투과를 방해하는 데 기인하는 것으로 생각된다.

SLN의 입자도

케토프로펜이 봉입된 SLN의 평균 입자 직경은 100~150 nm였고, 트리라우린과 스테아린산의 SLN

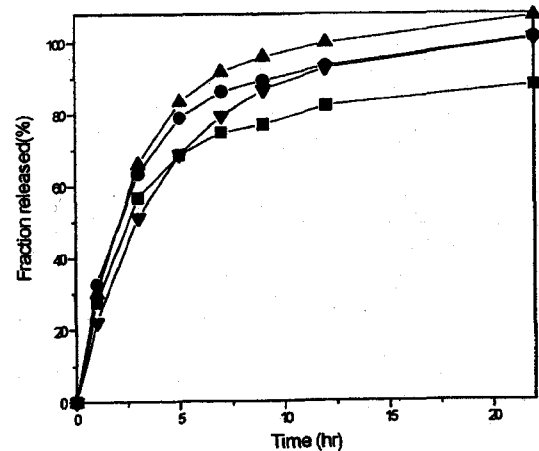


Figure 5—Fractional release of ketoprofen from stearic acid-SLN prepared with Tween 80 in pH 1.2 buffer. Key: —□—: 1%, —●—: 3%, —▲—: 5%, —▼—: 10%.

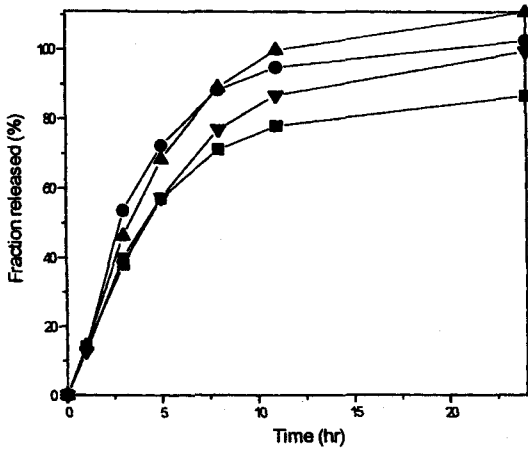


Figure 6—Fractional release of ketoprofen from stearic acid-SLNs prepared with poloxamer 188 in pH 7.4 buffer. Key: —■—: 1%, —●—: 3%, —▲—: 5%, —▼—: 10%.

은 1  $\mu\text{m}$ 를 넘는 입자가 감지되지 않았으며 트리스테아린의 경우에만 polydispersity가 커서 1  $\mu\text{m}$  이상의 입자가 0.1%정도 남아 있었다. 라우린산을 지질로 한 SLN은 육안으로 보일 정도로 지질이 뭉쳐 1  $\mu\text{m}$  이상의 크기를 나타내었으므로 입자도 비교에서 제외하였다. Microfluidizer를 이용하여 측정한 SLN의 평균 입자 크기와 polydispersity는 동일한 지질에 여러 계면활성제를 써서 제조하였을 때의 변화를 비교한 결과, 스테아린산로 제조한 경우 계면활성제에 따른 입자 크기의 비교는 약물의 봉입 효과와 일치된 경향을

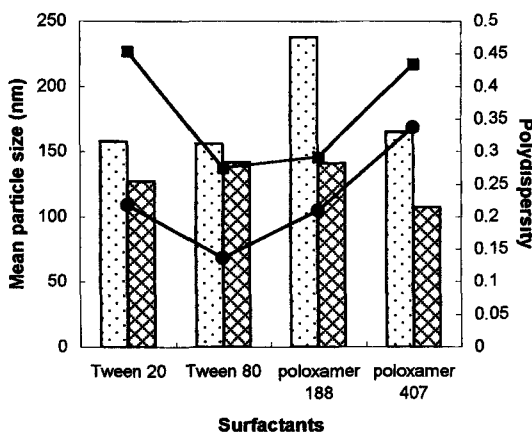


Figure 7—Mean particle size and polydispersity of stearic acid-SLNs prepared with various surfactants. Key: □: mean particle size of drug-free SLN, ▒: mean particle size of drug-loaded SLN, —●—: polydispersity of drug-free SLN, —■—: polydispersity of drug-loaded SLN.

보였다(Figure 7). 약물 봉입량이 많았던 트윈 80과 폴록사머 188을 사용 제조하였을 때 평균 입자 크기 역시 트윈 20이나 폴록사머 407보다 크게 나타났다. 트리스테아린이나 트리라우린으로 SLN을 제조하였을 때엔 폴록사머를 사용한 SLN이 트윈으로 제조한 SLN보다 입자가 크게 나타났다(Figure 8, 9).

계면활성제별로 각각의 지질별로 비교했을 때, 폴록사머를 사용하여 제조한 SLN들은 스테아린산의 경우 입자 크기가 가장 작게 나타났고 트윈을 사용한 SLN

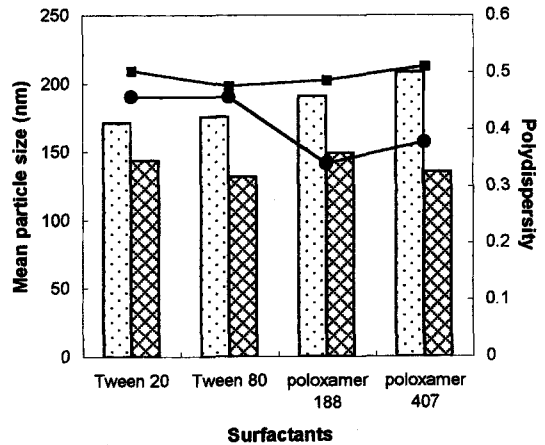


Figure 8—Mean particle size and polydispersity of tristearin-SLNs prepared with various surfactants. Key: □: mean particle size of drug-free SLN, ▒: mean particle size of drug-loaded SLN, —●—: polydispersity of drug-free SLN, —■—: polydispersity of drug-loaded SLN.

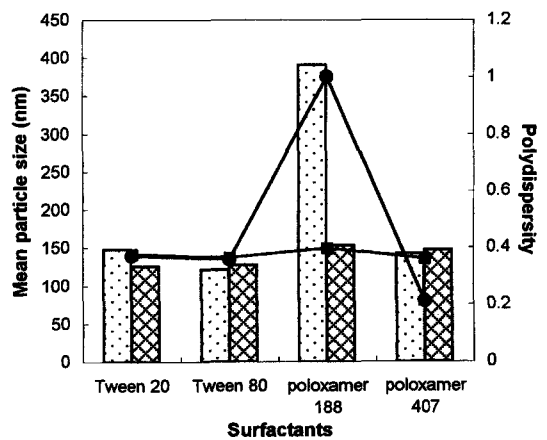


Figure 9—Mean particle size and polydispersity of trilaurin-SLNs prepared with various surfactants. Key: □: mean particle size of drug-free SLN, ▒: mean particle size of drug-loaded SLN, —●—: polydispersity of drug-free SLN, —■—: polydispersity of drug-loaded SLN.

중에서는 트리라우린을 이용한 SLN의 입자가 가장 작았다.

약물이 봉입되지 않은 SLN과 케토프로펜이 봉입된 SLN의 평균직경을 비교해 볼 때 대체로 케토프로펜이 봉입된 SLN의 크기가 오히려 더 작게 나타나고 polydispersity는 증가함을 알 수 있다. Thoma 등<sup>18)</sup>은 liposome에서 coenzyme Q<sub>10</sub>를 첨가하였을 때 liposome의 직경이 줄어든다고 보고하였다. Siekmann 등<sup>19)</sup>은 coenzyme Q<sub>10</sub>으로 SLN을 제조하였을 때 약물이 봉입되지 않은 SLN에 비해 입자 크기가 10~20% 감소하였다고 발표하였다. 그리고 coenzyme Q<sub>10</sub>를 봉입하였을 때 담체 시스템을 안정화하여 약물이 봉입되지 않은 SLN보다 입자 크기가 감소하였다고 보고도 있다.<sup>19)</sup> 이들은 이 결과에 대해 coenzyme Q<sub>10</sub>의 특이한 성질에 기인한 것으로 생각하였으나 구체적으로 규명하진 못하였다. 같은 결과가 케토프로펜을 봉입한 SLN에서도 나타나는 것으로 볼 때 coenzyme Q<sub>10</sub>에 한정되지 않은, 보다 일반적인 해석이 요구된다. 지질친화성 약물이라도 극성을 지닌 관능기를 가지면 amphiphilicity를 지니게 되고 이런 약물(nifedipine, phenothiazine 등)은 계면에서 cosurfactant로 작용할 수 있다.<sup>20)</sup> 케토프로펜도 유화 과정에서 cosurfactant로서 그 입자를 미세하게 하는 역할을 하는 것으로 보인다.

## 결 론

봉입약물의 특성 및 제조시 사용한 계면활성제의 종류 및 양이 페닐프로피온산계 약물을 봉입한 SLN의 약물 봉입 효율, 입자도 및 약물 용출에 상당한 영향을 미쳤으며 이러한 영향의 일반적인 상관성은 유도하지 못하였으나 약물에 따라 적당한 계면활성제의 종류 및 그 양을 조절하면 약물 봉입 효율의 증가와 적절한 입도분포를 갖는 SLN을 제조할 수 있을 것으로 사료된다.

## 문 헌

1. P. Couvreur, C. Dubernet and F. Puisieux, Controlled drug delivery with nanoparticles : Current possibilities and future trends, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **41**, 2-13 (1995).
2. A. Smith and I. M. Hunneyball, Evaluation of poly(lactic acid) as a biodegradable drug delivery system for parenteral administration, *Int. J. Pharm.*, **30**, 215-220 (1986).
3. B. Kante, P. Couvreur, G. Dubois-Krack, C. De Meester, P. Guiot, M. Roland and P. Speiser, Toxicity of polyalkylcyanoacrylate nanoparticles. I : Free nanoparticles, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 786-789 (1982).
4. Y. Mizushima, T. Hamano and K. Yokoyama, Use of a lipid emulsion as a novel carrier for corticosteroids, *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 49-50 (1982).
5. T. M. Feeser and M. A. Wheatley, Microencapsulated liposomes : Lipid stability and influence of entrapped species, *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **21**, 196-197 (1994).
6. R. H. Müller and J. S. Lucks, German patent application P4131562,6 (1991), European patent application PCT/EP92/02132 (1992).
7. P. Speiser, Lipidnanopellets als trägersystem für arzneimittel zur peroralen anwendung, European Patent EP 0167825 (1990).
8. C. Schwarz, W. Mehnert, J. S. Lucks and R. H. Müller, Solid lipid nanoparticles(SLN) for controlled drug delivery. I. Production, characterization and sterilization, *J. Control. Rel.*, **30**, 83-96 (1994).
9. C. Schwarz, C. Freitas, W. Mehnert and R. H. Müller, Sterilization and physical stability of drug-free and etomidate-loaded solid lipid nanoparticles, *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **22**, 766-767 (1995).
10. R. H. Müller and W. Mehnert, Potential of solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery, *Proc. 1st World Meeting APGI/APV*, Budapest (1995).
11. K. Westesen, B. Siekmann and M. H. J. Koch, Investigation on the physical state of lipid nanoparticles by synchron radiation X-ray diffraction, *Int. J. Pharm.*, **93**, 189-199 (1993).
12. R. H. Müller, C. Schwarz, A. zur Mühlen and W. Mehnert, Incorporation of lipophilic drugs and drug release profiles of solid lipid nanoparticles(SLN), *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, **21**, 146-147 (1994).
13. V. P. Torchilin and V. S. Trubetskoy, Microparticulate drug carriers, control of biodistribution by surface modification with hydrophilic polymers, *Proc. 1st World Meeting APGI/APV*, Budapest (1995).
14. H. Weyhers, S. Ehlers, W. Mehnert, H. Hahn and R. H. Müller, Solid lipid nanoparticles-determination of *in vivo* toxicity, *Proc. 1st World Meeting APGI/APV*, Budapest (1995).
15. D. Attwood and A. T. Florence, *Surfactant systems their chemistry, pharmacy and biology*, Chapman and Hall (1983).

16. A. H. Hikal, L. Dryer and S. W. Wong, Effect of polysorbate 80 on apparent partition coefficient of salicylic acid and its absorption from the rat interstine, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 621-623 (1976).
17. J. H. Collett and E. A. Tobin, Relationship between poloxamer structure and the solubilization of some para-substituted acetanilides, *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 174-177 (1979).
18. K. Thoma and A. Schmid, Liposomes as carriers for poorly soluble drugs in injectable solutions I: Influence of composition upon mean diameter and homogeneity of liposomes prepared by the detergent dialysis method, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **38**, 61-65 (1992).
19. B. Siekmann and K. Westesen, Melt-homogenized solid lipid nanoparticles stabilized by the nonionic surfactant tyloxapol. I. Preparation and particle size determination, *Pharm. Pharmacol. Lett.*, **3**, 194-197 (1994).
20. R. Cavalli, D. Aquilano, M. Carlotti and M. R. Gasco, Study by X-ray powder diffraction and differential scanning calorimetry of two model drugs, phenothiazine and nifedipine, incorporated into lipid nanoparticles, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **41**, 329-333 (1995).