

이부프로펜을 함유하는 경구용 자기유화 약물 송달시스템(SEDDS)

최정화 · 김자영 · 구영순[†]

이화여자대학교 약학대학
(1999년 4월 30일 접수)

Self-Emulsifying Drug Delivery System Containing Ibuprofen for Oral Use

Jeong-Hwa Choi, Ja-Young Kim and Young-Soon Ku[†]

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

(Received April 30, 1999)

ABSTRACT—Self-Emulsifying System(SES), an isotropic mixture of oil and surfactant which forms oil-in-water emulsion, is expected to improve *in vitro* drug dissolution and enhance *in vivo* drug absorption. A poorly water soluble drug, ibuprofen(IBP) was incorporated into the SES to improve absorption, and enhance bioavailability of drug. Medium chain triglyceride, glyceryl tricaprlylate(GTC) as an oil, and Tween 85 as a surfactant were used to formulate SES. To characterize SESs with various concentrations of Tween 85, the phase separation and solubility of IBP-SEDDS containing IBP as a function of Tween 85 concentration were conducted, and the particle size was measured using photon correlation spectroscopic method. The SES with optimal concentration of Tween 85(35%(w/w)) was selected based on its high drug loading, small particle size and low surfactant concentration. After an oral administration of IBP-SEDDS and IBP suspension in methyl cellulose equivalent to 40.0 mg/kg to rats, the pharmacokinetic parameters were compared. The C_{max} (163.17 vs 88.82 $\mu\text{g/ml}$), AUC(12897.01 vs 8751.13 $\mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$) and Bioavailability(86.44 vs 58.65%) significantly increased but T_{max} (10 vs 20 min) was significantly advanced. The current SEDDS containing IBP provide an alternative to improve an oral bioavailability of IBP.

Keywords—Self-Emulsifying Drug Delivery System, Ibuprofen, Glyceryl Tricaprylate, Tween 85, Pharmacokinetics.

난용성 약물은 약물 흡수과정에서 위장관에서의 용출 속도가 율속단계이다. 따라서 난용성약물의 용출 속도는 생체내 이용률(Bioavailability, BA)에 영향을 미치는 중요한 인자라고 할 수 있다. 그러므로 난용성 약물의 용출 속도를 증가시켜 생체내 이용률을 증대시키는 데에 대한 많은 연구가 활발히 행해지고 있다.^{1,2)}

난용성 약물의 용출 속도를 증가시키는 방법으로 약물 입자를 미분화하여 표면적을 증대시키거나 물과 기름으로 되어 있는 분산계를 이용하여 난용성 약물의 용해도를 증대시키고 흡수를 향상시켜 생체내 이용률을 증대시키는 방법 등이 있다.³⁻⁶⁾ 특히 Self-Emulsifying System(이하 SES)은 emulsion의 단점을 보완하는 방법의 하나로서 기름과 계면활성제의 혼합물이 수상과 접촉하면 가벼운 혼화만으로 미세한 수중유형 emulsion을 형성한다.⁷⁾ SES는 소프트 젤라틴 캡셀내에 봉입하여 경구 투여되면 위장관내에서 신속하게 위(胃)의 수상에서 유화되어 emulsion으로 된다. 이때 생성된

emulsion의 입자는 미세하기 때문에 매우 넓은 계면을 갖게 되어 약물의 확산이 용이하며 기름이 리피아제와 같은 효소와 반응하는 경우 약물 방출을 빠르게 한다.⁸⁾ 이 SES에 약물을 봉입한 Self-Emulsifying Drug Delivery System(이하 SEDDS)는 친유성 및 소수성 약물의 용출을 증대시키고 소프트 젤라틴 캡셀에 봉입하여 이를 경구투여하므로써 흡수를 증대시킬 수 있는 제형으로의 이용이 가능하다.⁹⁻¹⁴⁾

본 연구에서는 모델 약물로 비스테로이드성 소염 진통 해열제인 이부프로펜(p-Isobutylhydratropic Acid, 이하 IBP)을 사용하였다. IBP는 류마티스성 관절염, 골 관절염, 강직성 척수염 등의 동통, 염증 치료에 널리 사용되는 약물로서 물에 난용성이고 위장관 출혈 및 소화성 궤양, 두통, 피부발적 등의 부작용이 있다.

본 연구에서는 IBP의 생체내 부작용을 최소화하고 흡수를 촉진시켜 생체내 이용률을 높이기 위한 제형의 하나로 IBP의 SEDDS를 설계하였다. IBP의 SEDDS는 기름으로 medium chain triglyceride인 glyceryl tricaprlylate(이하 GTC)를 사용하고 계면활성제로는 비이온성 계면활성제인 Tween 85를 사용하여 제조하였다. 이때 SES에 수상을 가했을때의

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)3277-3025, E-mail : ysky@mm.ewha.ac.kr

상분리, IBP의 기름 및 SES에서의 용해도, SES 및 SEDDS의 수상 첨가 후 입자경, IBP의 유수 분배 계수 및 SEDDS로부터의 IBP의 방출량을 측정하였다. 또한 흰쥐에 SEDDS를 경구 투여한 후 약물속도론적 파라미터를 구하였다.

실험방법

시약 및 실험 동물

모델 약물은 IBP(삼일제약, 약전품)을 사용하였고, 기름으로 GTC(Aldrich Chem. Co., USA), 계면활성제로는 Tween 85(Nikko Chemicals, Co., Ltd, Japan)를 사용하였다. 기타 시약은 1급 또는 특급을 사용하였다. 실험동물로는 Sprague-Dawley계 체중 230-280 g의 건강한 수컷 흰쥐를 사용하였다.

SEDDS의 제조

SES는 기름으로 GTC와 계면활성제로는 Tween 85를 사용하여 GTC와 Tween 85의 중량비를 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40 및 55:45로 달리 하여 SES를 조제하였다. 그리고 각 system은 수상첨가로 생성되는 emulsion의 상분리 결과 상분리가 일어나지 않은 6종류의 SES에 IBP를 100 mg/ml로 봉입한 최적의 IBP-SEDDS를 제조하였다.

상분리

SES 0.1 ml를 25°C의 0.1M HCl, pH 7.4 인산염 완충액 5 ml에 각각 첨가하여 vortex로 1분간 혼화하여 emulsion을 제조한 후 육안으로 상분리 여부 및 상분리가 일어나는 시간 등을 관찰 기록하였다. IBP-SEDDS는 emulsion을 방치한 후 2시간 이내에 상분리가 일어나지 않는 SES를 사용하여 제조하였다.

용해도 측정

GTC 단독 및 상분리가 일어나지 않은 6종류의 SES에 IBP를 과량 첨가하여 20분간 sonication한 후 37°C 수욕상에서 평형이 될 때까지 24시간 교반하고 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 0.45 µm filter(Millipore Co., Ireland)로 여과하여 HPLC용 메탄올로 희석한 다음 HPLC로 정량하였다.¹⁵⁾ HPLC 조건은 다음과 같다. Column은 Nova-Pak[®] C₁₈ (3.9×300 mm, particle size 4 µm)을, Detector는 UV (264 nm)를 이용했으며 Mobile phase는 Methanol과 0.1% Phosphoric acid를 76:24의 비로 Flow rate를 1.0 ml/min로 흘렸다. Sensitivity는 0.0020 a.u.이었으며 Injection volume을 20 µl로, Internal standard로는 Flur-

biprofen을 이용하여 Chart speed를 2.0 cm/min으로 분석하였다.

입자경 및 입도 분포 측정

평균 입자경과 입도 분포는 Photon correlation spectroscopy (PCS)¹⁶⁾ method를 이용하여 측정하였다. 상분리가 일어나지 않은 6종류의 SES에 0.45 µm filter로 여과한 0.1M HCl 및 pH 7.4 인산염완충액 5 ml를 각각 첨가하여 emulsion을 조제하고 약 3 ml를 light scattering cell에 취하여 입자경을 측정 후 컴퓨터에 내장된 autocorrelator에 의해 평균 입자경과 입도 분포를 얻었다. 또한 IBP-SEDDS의 입자경 및 입도 분포는 50 mg의 IBP를 6종류의 SES 1 ml에 용해시켜 제조하고 마찬가지로 입자경과 입도 분포를 측정하였다. 이때 광원은 Argon ion laser (Model 95 Ion laser, LEXEL LASER, Inc.)을 사용하였고, Scattering angle은 90°로, 온도는 25°C의 조건으로 측정하였다.

IBP의 유수분배계수(Partition coefficient) 측정¹⁷⁾

일정량의 IBP는 pH 5.5 초산·초산나트륨완충액 및 pH 6.5와 pH 7.4 인산염완충액에 각각 용해시켜 300 µm/ml이 되도록 조제한 수상 2.0 ml를 시험관에 넣고 2.0 ml의 GTC를 가한 후 37°C 수욕상에서 평형이 될 때까지 24시간 교반하고 원심분리하여 기름층을 취하고 HPLC용 메탄올로 희석한 후 시료중 IBP의 농도를 HPLC로 정량하였다.

IBP-SEDDS로부터의 약물 방출

SEDDS로부터의 IBP의 방출 실험은 dialysis sac diffusion method¹⁸⁾를 준용하여 행하였다. IBP원말 20.0 mg 및 IBP-SEDDS 0.2 ml (IBP 20.0 mg 상당)를 각각 취하여 dialysis sac(Sigma Chem. Co., M.W.=12,000)내에 넣고 방출 용매인 pH 5.5 초산·초산나트륨완충액 및 pH 6.5와 pH 7.4 인산염완충액에 잠기게 한 후 실험하였다. 용매의 온도는 37±0.5°C로 유지하였으며 magnetic stirrer로 계속 교반하였다. 검액은 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480 및 720분에 0.2 ml씩 취하여 HPLC¹⁵⁾로 정량하였고, 검액 채취 후 동량의 방출 용매로 보충하였다.

흰쥐에서의 약물 흡수

정맥 투여 - IBP는 50%(v/v)에탄올 용액에 녹여 흰쥐의 대퇴부 정맥에 IBP로서 10 mg/kg을 주사한 후 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 및 360분에 0.15 ml씩 채혈하고 1600 rpm에서 2분간 원심분리한 후 혈장 50 µl를

취해 MeOH로 제단백한 후 HPLC¹⁵⁾로 정량하였다. HPLC 조건은 *in vitro*와 같은 조건으로 fluorescence(λ_{ex} , 250 nm, λ_{em} , 285 nm) detector를 써서 측정하였다.

경구 투여-IBP-SEDDS는 IBP로서 40.0 mg/kg을 흰쥐에 경구 투여하였다. 또한 대조군에는 IBP 10.0 mg/ml을 0.5%(w/v) 메틸셀룰로스(MC)(Junsei Chem. Co., Ltd., Japan) 용액에 첨가하여 현탁시킨 IBP 현탁액을 쥐 체중당 40.0 mg/kg(IBP로서)로 투여하였다. 투여후 대퇴 동맥으로부터 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 및 360분에 0.15 ml씩 채혈하고 정맥 투여시와 동일하게 처리하여 HPLC로 정량하였다.

체내 혈중 약물 농도 분석 결과로부터 얻은 data의 두 평균에 대해 student's t-test를 이용하여 유의성($p < 0.05$)을 검정하였다.

결과 및 고찰

IBP-SEDDS의 제조 및 물성

SES는 기름으로 GTC를 사용하고 계면활성제로 Tween 85를 사용하여 조제하였고 Tween 85의 조성비율을 0-15%까지 달리하여 조제한 후 25°C의 0.1N HCl 및 pH 7.4 인산염완충액 5.0 ml를 각각 첨가하여 emulsion을 조제하였을 때 조제 후 10분 이내에 상분리가 일어났으나 Tween 85의 조성비율이 20%이상인 경우에는 1-2시간까지 상분리가 일어나지 않았다. 그리고 30-35%인 경우에는 24시간까지 상분리가 일어나지 않았다.

상분리 측정결과 2시간까지 상분리가 일어나지 않은 6종류의 SES에 과량의 IBP를 첨가한 후 Tween 농도에 따른 SES중 IBP의 용해도를 Table I에 나타내었다. 용해도는 Tween 85의 함량이 증가할수록 증대하였으며, pH 7.4 인산염완충액에서의 용해도인 5.06 mg/ml (Table II)에 비해 46-64배까지 증대하였다.

Table I-Solubility of IBP in SESs with various concentrations of Tween 85 at 37°C

Tween 85(%)	Solubility(mg/ml)
0	177.67 ± 3.11
20	234.33 ± 13.29
25	267.33 ± 5.80
30	275.67 ± 13.29
35	284.00 ± 8.87
40	310.33 ± 21.50
45	323.33 ± 6.50

Each value represents mean ± S.D.

2시간까지 상분리가 일어나지 않은 SES 및 동일한 SES에 IBP를 50 mg/ml로 봉입한 IBP-SEDDS 각 0.1 ml을 0.1N HCl 및 pH 7.4 인산염완충액 각 5 ml에 첨가하여 emulsion을 제조한 후 평균 입자경을 측정된 결과는 Figure 1에 나타내었다. 입자경 측정 결과 Tween 85가 20-45% 함유된 SES 및 SEDDS는 pH 1.0 및 pH 7.4에서 emulsion으로 하였을 때 평균 입자경이 326 nm 이하인 o/w형 emulsion이 제조되었으며 Tween 85의 함량이 30-35%인 경우의 입자경은 약 150 nm였다. Tween 85의 함량이 20%에서 35%까지는 평균입자경이 326 nm에서 150 nm로 계속 감소하였으나 35% 이상에서는 205 nm까지 점차 증대하였다. 이것은 계면 활성제의 농도가 증가할수록 계면 장력이 감소하는 반면 점도는 증가하는 경향이 있는데 계면장력을 저하시키는 영향이 더 큰 농도까지는 입자 크기가 감소하고 그 농도 이상이 되어 점도 증가의 영향이 더 커지면 입자 크기가 증가한다고 사료된다.⁸⁾

이상의 결과에서 IBP-SEDDS 제조는 Tween 85의 혼합비율이 30-35%가 최적의 조건이라고 생각되었으므로 Tween 85의 혼합 비율이 35%인 SES에 IBP를 100 mg/ml 봉입시킨 IBP-SEDDS를 제조하고 방출 실험 및 *in vivo* 흡수 실험을 행하였다.

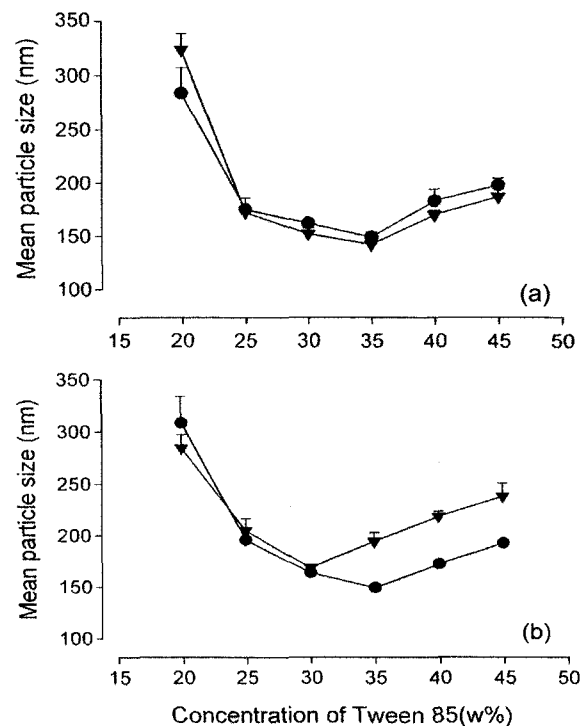


Figure 1-Effect of surfactant(Tween 85) concentration on mean particle size of SES(●) and SEDDS (▼) in at 25°C pH 7.4 phosphate buffer(a), and 0.1 N HCl (b). Each point represents the mean ± S.D. (n=3).

IBP-SEDDS로부터의 약물 방출

Emulsion으로부터의 약물 방출은 봉입된 약물이 유상에서 수상으로 확산되는 속도에 의해 제어된다. 유상인 GTC와 수상인 pH 5.5 초산·초산나트륨완충액 및 pH 6.5와 pH 7.4 인산염완충액에서의 IBP의 유수 분배 계수 및 수상에서의 IBP의 용해도를 Table II에 나타내었다. IBP의 용해도는 pH가 증가할수록 증가하였으나 유수 분배 계수는 감소하였다. 이것은 IBP이 약산으로서(pKa=5.2) 산성에서는 물에 거의 녹지 않고 pH가 증가할수록 물에 대한 용해도가 증가하기 때문인 것으로 사료된다.

여러 완충액에서 IBP 및 IBP-SEDDS로부터의 IBP 방출 양상을 Figure 2에 나타내었다. 모든 방출 용매에서 SEDDS로부터의 IBP의 방출 속도가 분말의 용출 속도에 비해 빠르게 나타났다. 즉 T_{50%}는 pH 7.4 인산염완충액을 방출용매로 사용했을 때 약 90분으로서 분말의 약 180분보다 약 2배 빨랐다.

흰쥐에서의 약물 흡수

흰쥐에 IBP-SEDDS 및 IBP 현탁액을 쥐체중당 40 mg/kg (IBP으로서)로 각각 경구 투여한 후의 혈장 약물 농도 곡선

Table II—Solubility and partition coefficient of IBP in various pH buffer solutions at 37°C

pH	Partition coefficient*	Solubility(mg/ml)
5.5	119.143	0.389
6.5	22.971	2.187
7.4	6.057	5.056

*Between GTC and various buffer solutions

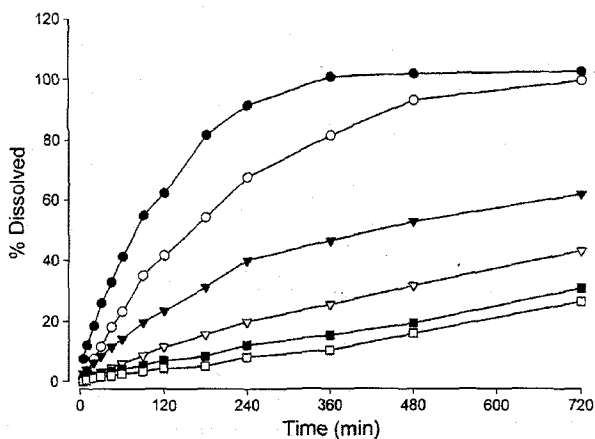


Figure 2—Dissolution profiles of IBP from IBP powder(open symbols) and IBP-SEDDS(closed symbols) in various buffer solutions at 37°C(n=3). Key : □, ■ ; pH 5.5 buffer, ▽, ▼ ; pH 6.5 buffer, ○, ● ; pH 7.4 buffer.

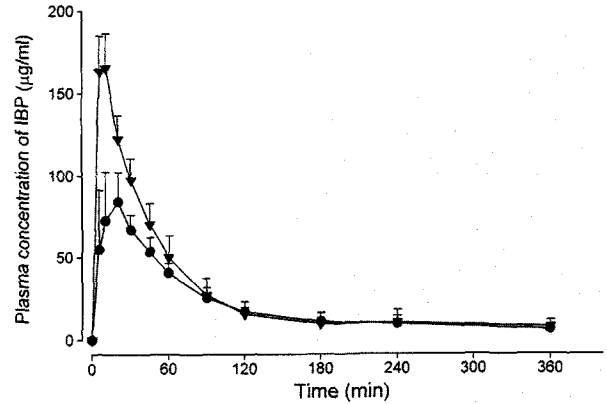


Figure 3—Mean plasma concentrations of IBP following an oral administration of IBP suspension(●) and IBP-SEDDS(▼) equivalent to 40 mg/kg to rats(n=5). Each point represents the mean ± S.D.

Table III—Pharmacokinetic parameters of IBP following an oral administration of IBP suspension and IBP-SEDDS equivalent to 40 mg/kg to rats(n=5)

Formulations	T _{max} (min)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0→∞} (µg · min/ml)
IBP-SEDDS ^b	10 ± 4.74 ^a	163.17 ± 22.28 ^a	12897.01 ± 1221.26 ^a
IBP-MC suspension ^b	20 ± 5.46	88.82 ± 10.93	8751.13 ± 490.75

Each value represents the mean ± S.D.

^aSignificantly different from IBP suspension(P<0.05)

^bcontaining 40 mg/kg of IBP

을 Figure 3에 나타내었다. 또한 약물속도론적 파라미터를 Table III에 실었다. Student's t-test를 이용하여 유의성을 검정한 결과 IBP-SEDDS를 투여한 경우의 C_{max} 및 AUC는 IBP 현탁액을 투여한 대조군보다 약 1.8배 및 약 1.5배 유의적으로 증가하였다(p<0.05). 또한 T_{max}는 대조군보다 약 2배 유의적으로 감소하였다(p<0.05). 그리고 IBP-SEDDS를 경구 투여한 후 생체내 이용률은 약 1.5배 유의적으로 증가하였다(p<0.05).

이상의 결과에서 난용성 약물인 IBP을 SEDDS로 제조하여 경구 투여할 때 용해도 및 방출을 증가시키고 약물의 흡수를 촉진시켜 생체내 이용률을 향상시킬 수 있다고 사료된다.

결론

IBP의 용해도를 높이고 흡수를 촉진하여 생체내 이용률을 높이기 위한 제형의 하나로서 SEDDS를 설계할 때, 기름으로 glyceryl tricaprlylate와 계면활성제로는 Tween 85를 사용하여 SES를 제조하였다. 그리고 상분리, 용해도 및 입자경을 측정된 결과에서 최적의 SEDDS를 제조할 수 있는 Tween

85의 함량을 35%로 한 SES를 선택하여 IBP을 100 mg/ml로 봉입하여 IBP-SEDDS를 제조하였고 방출 실험 및 흰쥐에서 경구 흡수 실험을 하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. SES는 Tween 85의 함량이 30-35%인 때에는 24시간까지 안정하였다.
 - SES에서의 IBP의 용해도는 Tween 85의 함량이 증가할수록 증가하였다.
 - 수상을 첨가한 emulsion의 평균 입자경은 Tween 85의 함량이 30-35%까지는 감소하였으나 35% 이상에서는 Tween 85의 함량이 증가할수록 증대하였다.
 2. IBP-SEDDS로부터의 방출 실험 결과 모든 방출 용매에서 IBP-SEDDS의 방출 속도는 IBP 분말의 방출 속도에 비해 높게 나타났다. $T_{50\%}$ 은 방출 용매가 pH 7.4 인산염완충액에서 IBP 분말보다 약 2배 빨랐다.
 3. 흰쥐에 IBP-SEDDS를 경구 투여한 경우 IBP-MC 현탁액을 투여한 대조군에 비해 C_{max} 는 약 1.8배, $AUC_{0-\infty}$ 는 약 1.5배, 생체내 이용률은 약 1.5배 유의적으로 증가하였다 ($p < 0.05$). 또한 T_{max} 는 IBP-MC 현탁액보다 약 2배 유의적으로 빨라졌다 ($p < 0.05$).
- 이상의 결과로 난용성 약물인 IBP을 SEDDS로 제조하면 용해도 및 방출을 증가시키고 경구 투여시 약물의 흡수를 촉진하여 생체내 이용률을 높일 수 있다고 사료된다.

감사의 말씀

이 논문은 1997년도 이화여자대학교 약학대학 약학연구소 연구비 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) K. Yamamoto, M. Nakano, T. Arita, Y. Takayama and Y. Nakai, Dissolution behavior and bioavailability of phenytoin from a ground mixture with microcrystalline cellulose, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1484-1488 (1976).
- 2) H. Sekikawa, N. Fukuda, M. Takada, K. Ohtani, T. Arita and M. Nakano, Dissolution behavior and gastrointestinal absorption of dicumarol from solid dispersion system of dicumarol-polyvinylpyrrolidone and dicumarol- β -cyclodextrin, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1350-1356 (1983).
- 3) N. Kaneniwa, N. Watari and H. Ihima, Dissolution of slightly soluble drugs. V. Effect of particle size on gastrointestinal drug absorption and its relation to solubility, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2603-2614 (1978).
- 4) Y. Tsuda, M. Ishida, E. Suzuki and K. Sekiguchi, Spray drying of griseofulvin solution forming its solvate, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2193-2196 (1988).
- 5) S. Charkrabarti and F. M. Belpaire, Bioavailability of phenytoin in lipid containing dosage forms in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 330-331 (1978).
- 6) W.G. Waggoner and J.H. Fincher, Influence of HLB values of surfactants on ephedrine release from emulsified liquid systems, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1830-1835 (1971).
- 7) M.J. Groupe and D.A. de Galindez, The self-emulsifying action of mixed surfactants in oil, *Acta Pharm. Suec.*, **13**, 361-371 (1976).
- 8) C.W. Pouton, Self-emulsifying drug delivery system: Assessment of the efficiency of emulsification, *Int. J. Pharm.*, **27**, 335-348 (1985).
- 9) C.W. Pouton, Assessment of the efficiency of self-emulsifying formulations, *J. Pharm. Pharmacol.*, **36**, 51 (1984).
- 10) S.A. Charman, W.M. Charman, M.C. Rogge, T.D. Wilson, F.J. Dutko and C.W. Pouton, Self-emulsifying drug delivery system: Formulation and biopharmaceutics of an investigational lipophilic compound, *Pharm. Res.*, **9**, 87-93 (1992).
- 11) M.J. Groupe and R.M.A. Mustafa, Measurement of the 'spontaneity' of self-emulsifiable oils, *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 671 (1974).
- 12) R.T. Clay, K. Patel and R.S. Cook, Formulation of oils: An alternative of surfactant based self-emulsifying system, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 3 (1985).
- 13) N.H. Shah, M.T. Carvajal, C.I. Patel, M.H. Infeld and A.W. Malick, Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving *in vitro* dissolution and oral absorption of lipophilic drugs, *Int. J. Pharm.*, **106**, 15-23 (1994).
- 14) B. Matuszewska, L. Hettrick, J.V. Bondi and D.E. Storey, Comparative bioavailability of L-683,453, a 5α -reductase inhibitor, from a self-emulsifying drug delivery system in Beagle dogs, *Int. J. Pharm.*, **136**, 147-154 (1996).
- 15) T. Hemni, M. Fujii, K. Kikuchi, N. Yamanobe and M. Matsumoto, Application of an oily gel formed by hydrogenated soybean phospholipids as a percutaneous absorption-type ointment base, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2193-2196 (1994).
- 16) B.W. Muller and R.H. Muller, Particle size distributions and particle size alteration in microemulsion, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 919-922 (1984).
- 17) K. Kakemi, H. Sezaki, S. Muranishi, H. Ogata and K. Giga, Mechanism of intestinal absorption of drugs from oil in water emulsion. II. Absorption from oily solution, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 715-120 (1972).