약학회지 제 45 권 제 6 호 634~640 (2001)
Yakhak Hoeji Vol. 45, No. 6

Ibuprofen이 함유된 Microemulsion의 제조 및 평가

양재헌# · 김영일* · 김현주 · 정규호
우석대학교 약학과, 건양대학교 제약공학과*
(Received October 29, 2001; Revised December 4, 2001)

Preparation and Characterization of Microemulsion containing Ibuprofen

Jae-Heon Yang#, Young-Il Kim, Hyun-Ju Kim and Kyu-Ho Chung
College of pharmacy, Woosuk University, Wanju 490, Korea
**Pharmaceutical engineering department, Konyang University, Nonsan 26, Korea*

Abstract — Ibuprofen is one of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and has shown anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic activity in both animals and humans. But it causes gastric mucosal abnormalities including edema, erythema, and submucosal petechial hemorrhages and erosin in human. In addition, based on the pharmaceutical point of view, the compression and dissolution ability of ibuprofen is known as poor. Therefore we studied to develop novel formulation containing water-insoluble drug, ibuprofen, using microemulsion consisting of surfactant, oil phase, and water phase was prepared for the purpose of increasing its bioavilability. The physicochemical properties such as particle size, dissolution rate, solubility of ibuprofen in the system were determined. After oral administration of ibuprofen containing the microemulsion system, to Sprague-Dawley rats, pharmacokinetic parameters were also obtained. For the formulation in the study, oleic acid, linoleic acid, and several kinds of glycerides and triglycerides were used as an oil phase with several surfactants. Diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol®) or saturated polyglycolized glycerides (Labrasol®) as surfactant was used, the domain of microemulsion was wide. The diameter of o/w microemulsion was ranged from 90 to 220 nm. Microemulsion, prepared with unsatulated polyglycolized glycerides (Labrafil®) and the 2 : 1 molar mixture of diethylene glycol monoethyl ether (Transcutol®)/polyoxyethylene(4) lauryl ether (Brij® 30), is expected to be promising system that increased the bioavilability of ibuprofen.

Keywords □ Ibuprofen, Microemulsion, Surfactant, Bioavailability

약물송달계로서 microemulsion의 응용에 대한 잠재성이 평가되기 시작한 것은 80년대부터였다.[1] 이는 매우 작은 직경과 안정성이 우수한 약물수송체로서 이용될 수 있고 계면활성제의 가용화에 의해 생체내 이용률을 향상시킬 수 있다. 특히 지용성 약물을 물에 분산시켜 쉽게 투여할 수 있고 여과에 의해 멸균이 될 수 있으므로 외용제로서 널리 사용되고 있고 주사제에 대한 활용도 기대되고있다.[2] Microemulsion은 난용성 약물의 용해도를 높일 수 있는 동시에 안정성을 유지하고 특별한 제조장치가 필요하지 않아 제조가 손쉽고 다양한 제형을 만들 수 있다. 약물 수송체로서 최근 들어 그 유용성이 인정되고 있는데 주로 난용성 약물의 가용화를 통한 용출율 증대와 경피 투과도의 향상을 목적으로 연구되고 있다.[3,4]

Halbert등[5]은 지용성 항종양제를 microemulsion으로 제조 하였고 Jayakrishnan등[6]은 Arlacel 186과 Brij 35로 hydrocortisone을 가용화하였으며, Kenkem등[7]은 beta-차단제의 microemulsion으로 경피흡수 제제의 개발을 시도하였고, Lee등[8]은 flurbiprofen의 피

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 063-290-1570 (팩스) 063-290-1567

부 투과도를 향상시키기 위하여 o/w microemulsion을 제조하였다. 한편, microemulsion은 안정성이 높음에도 불구하고 물이 함유되어 있으므로 연질캅셀로 제제화할 때 문제점이 대두되어 Choi등[9] 은 ibuprofen이 함유된 self-emulsifying system(SES)을 연구하였다.

Ibuprofen은 propionic acid 계열의 비스테로이드성 소염 진통제(Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug, NSAID)로 cyclooxygenase를 억제하여 arachidonic acid의 대사과정을 억제하는 작용이 있으며, 소아과 영역에서 해열 진통제로 널리 쓰이고 있다.[10]

Ibuprofen을 가용화하기 위하여 Jbilou[11]등은 물과 에탄올의 phase separation을 이용하여 ibuprofen agglomerates preparation을 제조하였으며 Krogel등[12]은 HPMC가 함유된 matrix system을 이용하여 ibuprofen의 용출속도의 조절을 시도하였다. Adeyeye 등[13]과 Wan 등[14]은 ibuprofen 함유 microsphere를 제조하여 용출속도를 조절하였고, De Villiers 등[15]은 N-methylglucosamine을 ibuprofen과 혼합하여 용해도와 용출율을 향상시켰으며 Bodmeier 등[16]은 colloidal dispersion system을 이용하여, cabarpol과 다양한 첨가제[17]를 사용하였다.

이어 개발된 ibuprofen 제제는 경구용이 주요 제품으로 정제 및 ibuprofen의 난용성에 기인한 현탁제가 발매되고 있다. Ibuprofen의 현탁액제는 점도가 높아 복용하기 불편하고, 다른 약물과의 혼합 투여가 곤란할 뿐 아니라, 용해도가 낮아 생체 이용율이 낮고 약효의 발현 시간도 늦다.[18]

따라서 본 연구는 ibuprofen의 생체 내 흡수를 촉진시켜 이용율을 향상시키고 약효를 높이기 위하여 microemulsion을 제조하였다. 먼저 오일과 계면활성제에 대한 ibuprofen의 용해도를 비교하였고 제조된 microemusion의 생성 영역을 검토하기 위하여 oil과 계면활성제 및 물의 비율에 따라 상평형도를 작성하여 제조된 microemulsion의 형성영역과 입자경, 안정성 및 용출율을 측정하였으며, 흰쥐에 경구투여한 후 시간의 경과에 따른 혈중 농도를 구하고 약물속도론적 파라메타를 계산하였다.

실험방법

재료 및 시약 – 본 실험에 사용된 ibuprofen은 의약용 원료를 사용하였으며 glyceryl triacetate(이하 triacetin이라 칭함), linoleic acid, oleic acid, polyoxyethylene sorbitan trioleate(이하 Tween® 85라 칭함), polyoxyethylene(4) lauryl ether(이하 Brij® 30이라 칭함)은 Sigma사(St. Louis, M.O., U.S.A) 제품을, oleoyl macroglycerides EP(이하 Labrafil®이라 칭함), polyethylene glycol-8 glyceryl caprylate/caprate(이하 Labrasol®이라 칭함) 및 diethylene glycol monoethyl ether(이하 Transcutol®이라 칭함)은 Gattefosse사(St. Priest, France)의 제품을 사용하였다. 기타 시약은 시판 특급 시약을 사용하였다.

실험 동물 – 대한 동물 센터에서 구입한 체중 200±20 g의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 사용하였다. 실험하기 전 24시간 동안 절식시켰으며 물은 자유로이 공급하였다.

기기 – 실험에 사용된 기기는 HPLC(Absorbance detector M720, Solvent delivery pump M 930, Young Lin, Korea), Electronic light scattering spectrophotometer(ELS-8000, Otsuka electronics, Japan), 용출시험기(DST 600A, Fine Scientific Co., Korea) 등을 사용하였다.

Ibuprofen의 용해도 측정

먼저 oil과 surfactant에 대한 ibuprofen의 용해도를 측정하였는데, ibuprofen 1.0 g을 시험관에 넣고 물 3 ml 가한 후, 20±2°C의 왕복 진탕기에서 24시간 100rpm으로 진탕하고, 1,500 rpm에서 20분 간 원심분리하여 membrane filter(0.45 μm)로 여과한 다음 여액 중의 ibuprofen을 HPLC로 정량하여 물에 대한 ibuprofen의 용해도를 측정하였다. Oil과 surfactant에 대한 ibuprofen의 용해도도 동일한 방법으로 측정하였다. 또한 ibuprofen의 정량은 Choi[9]의 방법에 따라 HPLC법으로 정량하였다.

Microemulsion의 제조

Microemulsion은 일정량의 ibuprofen에 oil 및 계면활성제의 혼합비를 바꾸면서 제조하였다. Oil은 oleic acid, linoleic acid, Labrafil® 및 Triacetin®을, surfactant는 Transcutol®, Labrasol®을 cosurfactant로서는 Brij® 30및 Tween® 85를 사용하였다.

먼저 oil 0.4 g을 취하고 surfactant 2.4 g 및 cosurfactant 1.2 g을 혼합하여 실온에서 흔들어준 다음 여기에 ibuprofen 0.1 g을 넣어 500 rpm으로 5

분간 교반하여 microemulsion을 제조하였다.

Suspension의 제조

sodium-carboxymethylcellulose 0.2 g에 물을 넣어 40 mL로 하고 ibuprofen 1.0 g을 넣은후 500 rpm으로 10분간 교반하여 suspension을 제조하였다.

상평형도의 작성

Oil과 S/Cos의 혼합액(microemulsion base) 4.0 g에 ibuprofen 0.1 g을 녹이고 물을 넣어 교반하면서 microemulsion 영역을 관찰하여 물의 무게를 측정하고, 전체 무게에 대한 각 성분계의 함량을 diagram 위에 표시하였다. Microemulsion base 중 oil과 S/Cos의 함량을 변화시키면서 같은 방법으로 실험하여 혼합액의 외형이 맑고 흐려지지 않는 상태를 microemulsion으로 판단하였다.

Microemulsion의 평가

평균 입자경 측정 – 평균입자경과 입도분포는 동적광산란법(dynamic light scattering method)[9]을 이용하여 측정하였다. 제조된 microemulsion을 400배의 생리식염수로 희석하여 0.45 μm filter로 여과하고 light scattering cell에 취하여 평균입자경과 입도 분포를 구하였다. 광원은 He-Ne laser를 사용하였고, Scattering angel은 90°로, 온도는 25°C에서 측정하였다.

용출 실험

약전 제7개정중 용출시험법 제2법에 따라 ibuprofen의 현탁액과 microemulsion 3.0 ml(ibuprofen으로서 2.0 mg)씩 취하여 dialysis membrane(seamless cellulose tubing, molecular weight cut off 12,400) 내에 넣고, 일정시간 마다 용출액 0.5 ml씩을 취하여 HPLC로 정량하였다.

혈중농도 측정

흰쥐에 microemulsion과 대조군으로 동일 농도의 ibuprofen 현탁액 20 mg/kg을 경구 투여하고 심장에서 0.3 mL씩을 제단백 후 원심분리한다음, 상징액을 여과하고 HPLC로 정량하였다.

혈중농도의 시간-농도 곡선에서 최고혈중 농도와 최고혈중 농도 도달 시간을 구하였고 혈중농도 곡선하면적은 trapezoidal rule로 계산하였으며 상대적 생체이용율은 각 microemulsion의 AUC를 현탁액의 AUC로 나누어 백분율로 표시하였다.

실험결과

Ibuprofen의 용해도

Ibuprofen 표준품 검량선의 회귀직선식은 y=1120.2x+368.8 (r=0.999)로 본 실험에서 ibuprofen의 함량측정에 이용하였다.

Microemulsion 제조에 사용된 oil, surfactant 및 cosurfactant 등에 대한 ibuprofen의 용해도 시험 결과를 Table I에 나타내었다. 물에 대한 용해도는 4.8 mg/ml로 낮았고 Labrafil®은 142.2 mg/ml로 가장 높았으며 Triactin®, linoleic acid의 순서로 낮았다. 또한 Labrasol®과 Transcutol®은 926.4 mg/ml와 825.6 mg/ml로 가장 높은 용해도를 보였으며 Tween® 85에서는 489.0 mg/ml, Brij® 30에서는 42.7 mg/ml 순으로 낮았다.

Microemulsion의 제조

Microemulsion의 제조에 사용된 오일 및 계면활성제로 만든 상평형도를 Fig. 1에 나타내었다. Labrafil®을 oil상으로 하고, Transcutol®/Brij® 30 (2 : 1)을 계면활성제로 한 조합에서 가장 넓은 영역의 microemulsion이 생성되었다(Table II). 계면활성제를 단독으로 사용한 경우에는 microemulsion의 생성 영역이 좁았으며 두 종류의 계면활성제를 혼합하여 사용한 경우에 더 넓은 영역을 나타내었다.

평균 입자경

모든 처방의 평균 입자경은 약 220 nm이하였다.

Table I – Solubility of ibuprofen (mg/ml) in water, oils and surfactants

Base	Solubility (mg/ml)
Water	4.8 ± 0.4
Oleic acid	122.1 ± 15.2
Linoleic acid	107.3 ± 8.9
Labrafil®	142.2 ± 9.4
Triacetin®	138.7 ± 10.1
Labrasol®	926.4 ± 8.6
Transcutol®	825.6 ± 8.0
Tween® 85	489.0 ± 3.7
Brij® 30	42.7 ± 3.6

Each data represents mean ± S.D.(n=3)

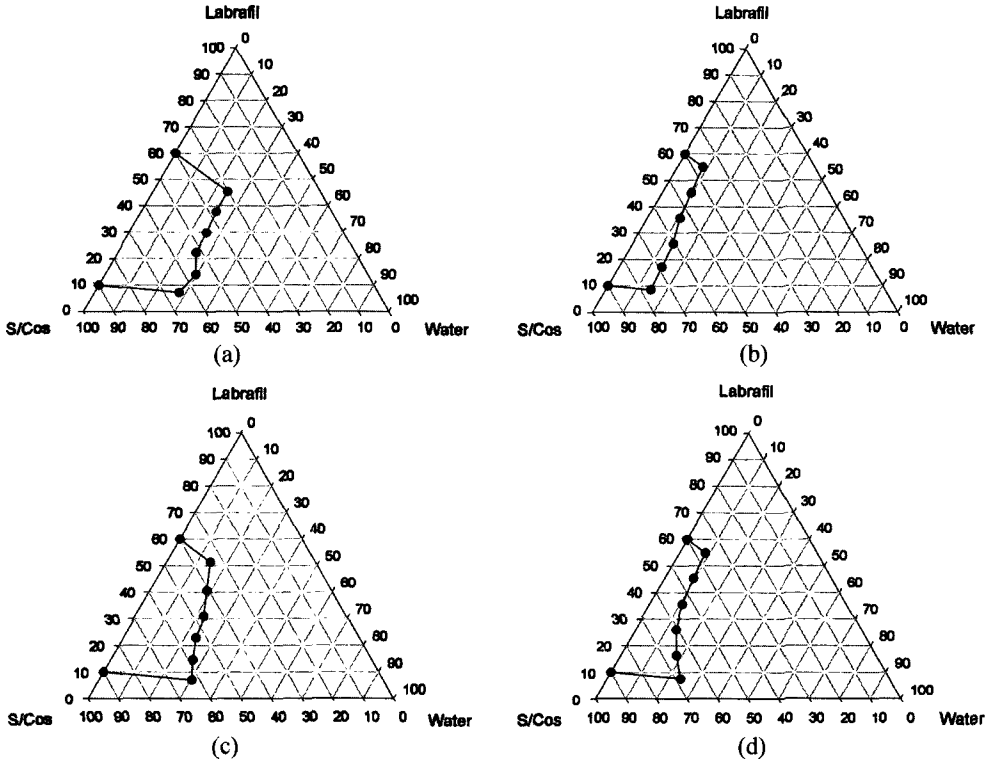

Fig. 1 – Phase diagrams of o/w microemulsions of ibuprofen containing various surfactants (oil phase; Labrafil®). a) Transcutol®/Brij® 30(2 : 1), b) Transcutol®/Tween® 85(2 : 1), c) Labrasol®/Brij® 30(2 : 1)®, d) Labrasol®/Tween® 85(2 : 1)

Table II – Comparison of maximum water content of microemulsion containing various oils

Oils	Oil content(%) in microemulsion base	Water content (%)
Linoleic acid	10	25.8
	60	11.9
Oleic acid	10	24.2
	60	9.3
Labrafil®	10	30.4
	60	14.3
Triacetin®	10	28.6
	60	12.7

S/Cos; Labrasol®/Brij® 30 (1 : 1)

Oil의 종류에 따른 microemulsion의 입자경은 Labrafil®에서 가장 작았으며 oleic acid와 linoleic acid 처방에서 상대적으로 크게 나타났다(Table III). Microemulsion base 중 oil의 함량이 증가함에 따라 입자경의 크기도 커졌다(Table IV). Microemulsion의 입자

Table III – Comparison of maximum water content of microemulsion with various oil

Microemulsions	Mean diameter (nm)
Linoleic acid	198.3 ± 10.2
Oleic acid	205.8 ± 8.7
Labrafil®	105.0 ± 5.4

S/Cos; Transcutol®/Brij® 30(2 : 1)

Table IV – Particle size distribution of microemulsions containing different ratios of oil

Oil content(%) in microemulsion base	Mean diameters (nm)
10	105.7 ± 5.4
20	163.3 ± 7.6
30	175.4 ± 3.9
40	190.5 ± 7.3
50	215.7 ± 5.8
60	220.5 ± 8.9

Oil; Labrafil
S/Cos; Transcutol®/Brij® 30 (2 : 1)

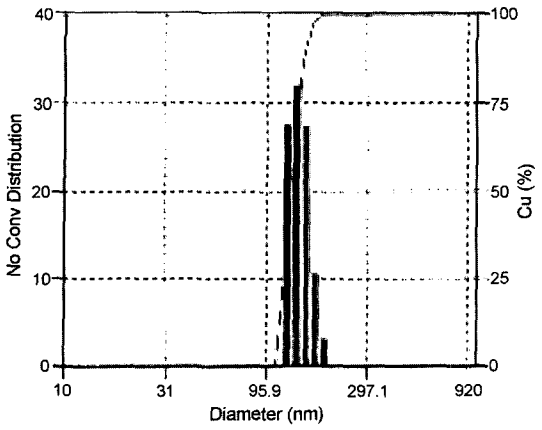

Fig. 2 – Size distribution of microemulsion measured by dynamic light scattering method.

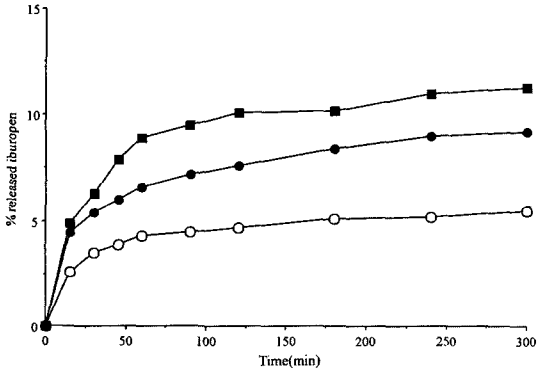

Fig. 3 – Dissolution profiles of ibuprofen from suspension and microemulsion in buffer solution (pH 1.2). –■–, Labrafil; –●–, linoleic acid; –○–, suspension, S/Cos; Transcutol®/Brij® 30(2 : 1)

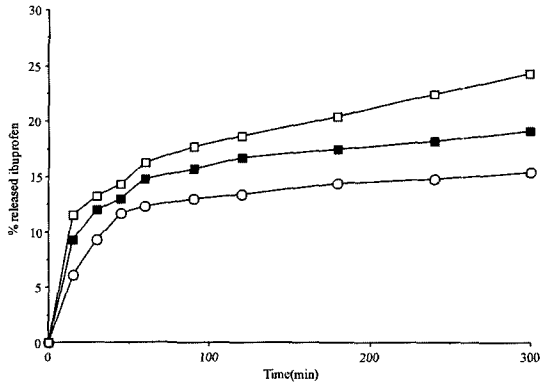

Fig. 4 – Dissolution profiles of ibuprofen from suspension and microemulsions in buffer solution (pH 6.8). –□–, Labrafil; –■–, linoleic acid; –○–, suspension, S/Cos; Transcutol®/Brij® 30(2 : 1)

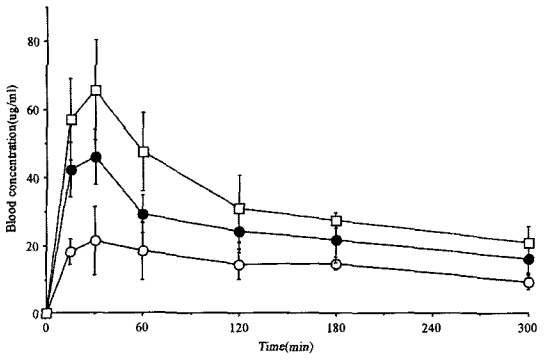

Fig. 5 – Plasma concentrations of ibuprofen following oral administration of microemulsion and suspension of ibuprofen equivalent to 20 mg/kg to rats (n=3). Each bar represents the mean ± S.D. –□–, Labrafil; –●–, linoleic acid; –○–, suspension

경의 분포를 Fig. 2에 나타내었으며 microemulsion의 생성을 확인할 수 있었다.

Ibuprofen의 용출

각 microemulsion에서 ibuprofen의 용출양상을 Fig. 3, 4에 나타내었다. Fig. 3에 나타낸 pH 1.2에서의 용출은 모든 제형에서 낮은 용출율을 보였으며, pH 6.8에서는 훨씬 증가된 양상을 보였다(Fig. 4). 용출양상에서도 pH 1.2보다 pH 6.8에서 시간에 따른 용출율의 증가가 두드러지게 나타났다. 제형별로는 suspension에서의 용출율이 낮은 반면 linoleic acid에서 용출율이 증가되었으며 Labrafil®에에서 가장 높은 용출율이 증가되었다.

혈중 농도 측정

Ibuprofen 현탁액 및 *microemulsion*의 경구투여 후 혈중 농도를 Fig. 5에 나타내었다. 각 microemulsion에서 현탁액에서보다 빨리 최고 혈중 농도에 도달하였으며 높은 혈중 농도를 나타내었다. Linoleic acid 처방에서는 다른 처방에 비하여 혈중 농도가 낮은 반면 Labrafil® 처방에서 높은 농도를 나타내었다.

혈중 농도 분석 결과 얻어진 약물 속도론적 파라메타를 Table V에 나타내었다. 최고 혈중 농도(C_{max})는 Labrafil® 처방에서 54.3±2.9 μg/mL로 높았으며 현탁액에서는 25.6±4.6 μg/mL 로 낮게 나타났다. 혈중 최고 농도 도달시간은 microemulsion에서 20±2.9분이었으며 현탁액에서는 35.0±2.9분이었다. 생체 이용

Table V – Pharmacokinetic parameters of ibuprofen following oral administration of microemulsions and suspension of ibuprofen

Parame-ters	Suspension	Linoleic acid	Labrafil®
C_{max}	25.6 ± 4.6	41.6 ± 2.1	54.3 ± 2.9
T_{max}	35.0 ± 2.9	20.0 ± 2.9	20.0 ± 2.9
AUC	4174.3 ± 106.7	5345.5 ± 135.7	6908.4 ± 165.7
RB(%)	100.0	134.8	166.1

Each value represents the mean ± S.D. (n=3).
C_{max}; the maximum blood concentration (μg/ml)
T_{max}; the time to reach C_{max} (min)
AUC; area under the plasma concentration-time curve (μg · min/mL)
RB; relative bioavailability to ibuprofen suspension (%)

율은 현탁액을 100으로 하였을 경우, microemulsion에서는 Labrafil® 처방에서 165.5%, linoleic acid 처방에서 134.8%로 향상된 결과를 나타내었다.

고 찰

난용성인 ibuprofen을 목적한 양만큼 녹이기 위해 우선 oil에 대한 ibuprofen의 용해성을 알아보고자 oil 및 계면활성제에 대한 ibuprofen의 용해도를 측정하였는데, oil 중에서는 Labrafil®에서 가장 높은 용해도를 나타내었고, 계면활성제 중에서는 Transcutol®이 가장 높은 용해도를, Brij® 30에서는 가장 낮게 나타냈다. 계면활성제로는 Transcutol®의 양에 비례하여 영역이 확장되었으며 Labrasol®에서도 작지만 유사한 효과를 나타내었다. 계면활성제를 단독으로 사용한 경우보다 두 종류를 혼합하여 사용한 경우의 microemulsion 형성 영역이 더 넓었으므로 계면활성제를 혼합하여 사용하였는데, Transcutol®과 Brij® 30의 혼합에서 가장 넓은 영역을 보였다.

Suspension 처방은 용출율이 낮았고 microemulsion 처방에서는 초기부터 높은 용출율을 나타냈으며 지속적으로 증가하는 경향을 보였다. Labrafil® 처방에서 Linoleic acid 처방에서보다 높은 용출율을 나타냈는데 이는 두 oil의 HLB 값이 각각 6.5와 4.5로서 상대적으로 친수성이 커 surfactant 및 cosurfactant 그리고 외상과 안정한 구조를 형성하여 microemulsion의 크기를 감소시키며 분배계면을 넓혀 약물의 방출을 증가시킬 수 있을 것으로 사료된다. Linoleic acid를 함유한 처방에서는 입자경이 크므로 약물의 용출율이 저하되었으며 Labrafil®처방에서는 작은 입자경에 의해 용출이 증가되었을 것으로 사료된다. pH에 따른 용출율은 산성 영역에서 낮았고 pH 6.8에서 용출율의 증가가 나타났는데 이는 ibuprofen이 약산으로서(pKa=5.2) 산성에서는 물에 거의 녹지 않고 pH가 증가할수록 물에 대한 용해도가 증가하기 때문에 자체의 용해도에 의한 것으로 사료된다.

경구투여 후 15분에서 microemulsion의 혈중농도는 suspension에 비하여 2배 이상 높게 나타났으며 Labrafil® 처방에서 가장 높게 나타났다. 투여 60분 후까지 비슷한 혈중농도 양상을 나타내다가 120분 이후에는 microemulsion처방에서 suspension에 비하여 약간 높은 상태를 180분까지 유지하다가 300분 이후에는 거의 유사한 양상을 나타내었다. 이는 microemulsion이 초기 용출율 향상에 특히 유효한 처방이라 생각되며 지속성을 기대하기는 어렵다고 생각된다. Pharmacokinetic paremeter를 계산한 결과 C_{max}는 Labrafil®이 가장 높았으며, suspension에서는 가장 낮았다. 또한 T_{max}는 microemulsion에서 모두 20.0±2.9분으로 빠르게 나타난 반면에 suspension에서는 35.0±2.9분으로 늦게 나타났다. 이 결과에서 microemulsion처방이 suspension보다 빠른 흡수속도와 높은 흡수율을 나타내어 우수한 처방이 될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 상대적 생체 이용율(RB)는 Labrafil®처방에서 165.5%였으며 linoleic acid에서는 134.8%로 향상되는 경향을 보였다.

이상의 실험 결과를 종합하면 ibuprofen을 함유한 microemulsion은 약물의 용해도를 향상시키며 넓은 표면적으로 인하여 용출이 증가되고 용출 속도가 빨라 경구투여 시 체내 흡수가 빠르며 높은 흡수율을 나타낼 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

Ibuprofen을 함유한 microemulsion을 제조하고 평균 입자경, 상평형도 작성, 용출실험 및 경구투여 후 생체 내 이용율을 측정한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다. Ibuprofen의 용해도는 사용된 모든 oil과 계면활성제에서 물에 비하여 높았으며 Labrafil®과 Transcutol®에서 가장 높게 나타났다. Microemulsion의 형성영역은 surfactant와 cosurfactant의 혼합 사용시, 특히 Labrafil®과 Transcutol®/Brij® 30(2 : 1)이 함유되었을 때 가장 넓었다. Microemulsion의 입자도

는 약 220 nm 이하였으며 유제에 비하여 월등히 작아서 안정성 및 용출 증가에 유리하였다. Microemulsion에서의 ibuprofen의 용출은 현탁액에 비하여 향상되었으며, pH 1.2에 비하여 pH 6.8에서 높게 나타났고 약물의 함유비율에 따라 증가하였다. Microemulsion은 현탁액제에 비하여 높은 혈중농도와 빠른 T_{max}를 나타냈으며 Labrafil®처방이 linoleic acid 처방보다 우수하였다. Microemulsion 투여 시 상대적 생체 내 이용율은 suspension 에 비하여 Labrafil® 처방에서 166.1%로 증가되었다. 이상의 실험을 통하여 ibuprofen의 microemulsion이 제조가 간편하며 현탁액제에 비하여 용출율이 증가하였으며 생체 내 이용율을 향상시켰으므로 ibuprofen에 적합한 제형으로 개발될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

이 논문은 우석대학교의 학술연구비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1) D. Attwood, C. Mallon and C. J. Taylor : Phase studies on oil-in-water phospholipid microemulsions, *Int. J. Pharm.* **34**, R5-R8 (1992).
2) M. Rosoff : *Controlled release of drugs*, VCH Publishers, New York, 163 (1988).
3) Y. W. Chien, H. Xu, C. C. Chiang and Y. C. Huang : Transdermal controlled administration of indomethacin I. Enhancement of skin permeability, *Pharm. Res.* **5**, 103 (1988).
4) J. K. Chung, M. S. Lee, J. H. Park, J. W. Lee, H. H. Kim, Y. W. Choi and K. P. Lee : Formulation and skin permeation characteristics of aceclofenac plaster for transdermal delivery, *J. Kor. Pharm. Sci.* **29**(1), 29 (1999).
5) G. W. Halbert, J. B. Stuart and A. T. Fluorence : The incorporation of lipid soluble antineoplastic agents into microemulsions protein free analogues of low density lipoprotein, *Int. J. Pharm.* **21**, 219 (1984).
6) A. Jayakrishnan, K. Kalaiarsi and D. O. Shain : Microemulsions: Evolving technology of cosmetic applications, *J. Soc. Cosmec. Chem.* **34**, 335 (1993)
7) J. Kenkem, A. Ziegler and B. W. Muller : Investigations into the pharmacodynamic effects of dermally administered microemulsions containing bete-blocker, *J. Pharm. Pharmacol.* **43** (1991).
8) G. W. Lee and U. K. Jee : Evaluation of various vehicle and o/w microemulsions of flurbiprofen as transdermal delivery system, *J. Kor. Pharm. Sci.* **28**(3), 141 (1998).
9) J. H. Choi, J. Y. Kim and Y. S. Ku : Swlf-Emusifying drug delivery system containing ibuprofen for oral use, *J. Pharm. Sci.* **29**(2), 99 (1999).
10) A. K. Bansal, R. K. Khar, R. Dubey and A. K. Sharma : Effect of group substitution on the physicochemical properties of ibuprofen prodrugs, *Pharmazie* **49**(6), 422 (1994).
11) M. Jbilou, A. Ettabia, A. M. Guyot-Hermann and J. C. Guyot : Ibuprofen agglomerates preparation by phase separation, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **25**(3), 297 (1999).
12) I. Krogel and R. Bodmeier : Development of a multifunctional matrix drug delevery system surrounded by an impermeable cylinder, *J. Controlled Release* **61**(1-2), 43 (1999).
13) C. M. Adeyeye and J. C. Price : Chemical, dissolutioon stability and microscopic evaluation of suspensions of ibuprofen and sustained release ibuprofen-wax microspheres, *J. Microencapsul.* **14**(3), 357 (1997).
14) L. S. Wan and W. K. Chui : Deviation of the ratio of drugs in a two-component mixture encapsulated in cellulose phthalate microspheres, *J. Microencapsul.* **12**(4), 417 (1995).
15) M. M. De Villiers, W. Liebenberg, S. F. Malan and J. J. Gerber : The dissolution and complexing properties of ibuprofen and ketoprofen when mixed with methylglucamine, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **25**(8), 967 (1999).
16) R. Bodmeier and J. Wang : Microencapsulation of drugs with aqueous colloidal polymer dispersions, *J. Pharm. Sci.* **82**(2), 191 (1993).
17) G. M. Khan and J. B. Zhu : Studies on drug release kinetics from ibuprofen carbomer hydrophilic matrix tablets: influence of coexipients on release rate of the drug, *J. Controlled Release* **57**(2), 197 (1999).
18) S. Tamilvanan; Effects of production variables on the physical characteristics of ibuprofen-loaded polystyrene microparticles, *J. Microencapsul.* **16**(4), 411 (1999).