

## 마이크로에멀전을 이용한 프로포폴 주사제의 개발 및 평가

이중화 · 박선영 · 김동우 · 조미현 · 조인숙 · 이계원\* · 박목순 · 지용길#

충남대학교 약학대학, \*건양대학교

(Received July 18, 2002; Revised October 4, 2002)

## Preparation and Evaluation of Propofol Microemulsion for Parenteral Use

Jong Hwa Lee, Sun Young Park, Dong Woo Kim, Mi Hyun Cho, In Suk Cho,  
Gye Won Lee\*, Mork Soon Park and Ung Kil Jee#

College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

\*Pharmaceutical Engineering, Konyang University, Nonsan 320-711, Korea

**Abstract** — Propofol(2,6-diisopropyl phenol) is a phenol derivative that is chemically distinct from other intravenous sedative hypnotics. It has been extensively used as a short term anesthetic agent, because of the rapid onset and short duration of action. Propofol microemulsion system was prepared with different concentrations of ethyl oleate, Solutol<sup>®</sup> HS 15 and Kollidon<sup>®</sup> 17 PF. Propofol microemulsions were studied by transmittance, viscosity, particle size, *in vitro* release and pharmacokinetics. The range of transmittance of A group with 4% ethyl oleate and that of B group with 5% ethyl oleate were 92.6~95.1 and 91.3~94.2%, respectively. Transmittance 1~2% decreased as concentration of Kollidon<sup>®</sup> 17 PF was increased and increased 0.8~3.3% when 10 times diluted with normal saline. The viscosity of A and B group were in the range of 3.9~4.1 mPa·sec and 4.4~5.3 mPa·sec, respectively. The particle sizes of A and B group increased as amount of Kollidon<sup>®</sup> 17 PF. Also, release of propofol was slowly increased as the amount of Kollidon<sup>®</sup> 17 PF was increased. Propofol plasma concentration by i.v injection showed 2-compartment model. Pharmacokinetics of A-5 was similar to that of commercial emulsion(POFOL).

**Keywords** □ Propofol, microemulsion, pharmacokinetics

마이크로에멀전은 직경이 매우 작고 열역학적으로 안정하므로 약물수송체로서 이용할 수 있고, 계면활성제의 가용화 작용에 의해 난용성 약물의 생체이용율을 높일 수 있다는 장점이 있다.<sup>1,2)</sup> 또한, 외관상 투명하여 불순물의 혼입을 쉽게 판별할 수 있고, 여과에 의한 멸균처리가 가능하여, 열에 불안정한 약물에도 이용할 수 있다.

프로포폴은 분배계수(log P)가 3.83이고 지용성이 크므로 중추신경계의 통과와 약효발현이 빠른 정맥용 전신마취제이며, 뇌중추신경 장벽을 빠르게 통과하여 중추신경계에 분포하고, 이차적으로 근육과 지방조직으로 재분포가 일어난다.<sup>3-5)</sup>

현재 시판되는 제제는 10 mg/ml 프로포폴을 함유하는 에멀전으로서, 성인의 경우 2.0~2.5 mg/kg 용량으로 10초당 40 mg을 투여하여 마취를 유도하고 있다.

따라서 본 연구에서는 ethyl oleate와 비이온성 계면활성제(Cremophor<sup>®</sup> RH 40와 Solutol<sup>®</sup> HS 15)로 상평형도를 작성하여 이를 바탕으로 열역학적으로 안정한 프로포폴 마이크로에멀전을 제조하였다. 제조된 마이크로에멀전의 광투과도, 입자크기, 점도, *in vitro* 약물방출실험 및 약물동태를 실시하여 정맥주사제로서의 가능성을 평가하였다.

### 실험방법

**시약 및 기기** - 시약으로는 프로포폴(Propofol), commercial emulsion(POFOL<sup>®</sup>, Je-II Pharm., Korea) ethyl oleate(Aldrich Co., U.S.A.), Solutol<sup>®</sup> HS 15(Polyethylene glycol 660 hydroxystearate, BASF), Kollidon<sup>®</sup> 17 PF(Polyvinyl pyrrolidone, M.W 7,000~11,000, BASF), Cremophor<sup>®</sup> RH 40(Polyoxyethylene 40 hydrogenated castor oil, BASF)을 사용하였으며, 그 외의 시약은 특급 또는 1급을 사용하였다.

기기로는 HPLC(Waters 2690 Alliance system, Waters 474

#본 도문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 042-821-5934 (팩스) 042-821-6566  
(E-mail) ukjee@cnu.ac.kr

Fluorescence detector, Waters, U.S.A.), viscometer(Brook field DV-III, U.S.A.), UV/Vis spectrophotometer(JASCO, Japan), Light scattering analyzer(Model 127, Lxel Laser, NY, U.S.A.)등을 이용하였다.

**실험동물** - 대한실험동물센터(서울)에서 SPF Sprague-Dawley 계 랫트(200~250 g)를 구입하여 1주일간 순화기간을 거친 후, 건강한 동물만을 시험 대상으로 선정하여 하룻밤동안 절식하여 실험을 실시하였다.

**상평형도 작성** - 유상으로 ethyl oleate, 계면활성제로 Cremophor® RH 40와 Solutol® HS 15, 그리고 수상으로 생리 식염수를 사용하였다. 유상과 계면활성제의 비율을 고정시키고, 물의 양 증가에 따른 탁도의 변화에 따라 3성분계 상평형도를 작성하여 수중유형 마이크로에멀전을 형성하는 영역에서의 계면활

**Table I** - Formulation of propofol o/w microemulsions containing various concentrations of ethyl oleate, Solutol® HS 15 and Kollidon® 17 PF

Ingredient	Formulations (w/w, %)									
	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	B-1	B-2	B-3	B-4
Propofol	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ethyl oleate	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5
Solutol®HS15	17	19	17	19	17	19	20	22	20	19
Kollidon®17PF			2	2	4	4			2	4
Normal saline	q.s to 100									

성제, 보조계면활성제 및 오일의 비율을 찾고자 하였으며, 상평형도는 시료를 상온에서 방치하여 나타나는 상을 관찰하여 작성하였다(Fig. 1).

**수중유형 마이크로에멀전 제조** - 상평형도에서 찾은 영역을 바탕으로 Table I과 같은 조성에 따라 프로포폴, ethyl oleate 및 Solutol® HS 15을 사용하여 다음과 같이 같이 제조하였다. 프로포폴과 유상인 ethyl oleate를 혼합시키고, Solutol® HS 15를 넣어, 50°C에서 10분간 교반시켰다. 여기에 수상을 서서히 가하면 서, 교반시켜 마이크로에멀전을 형성시킨 후, Kollidon® 17 PF를 넣어 제제의 점도를 높여주고, 상온으로 냉각하였다.

**광투과도 측정** - 마이크로에멀전과 그 10배 희석액의 흡광도(540 nm)를 측정하여 광투과도(%)에 의한 투명도를 평가하였다.

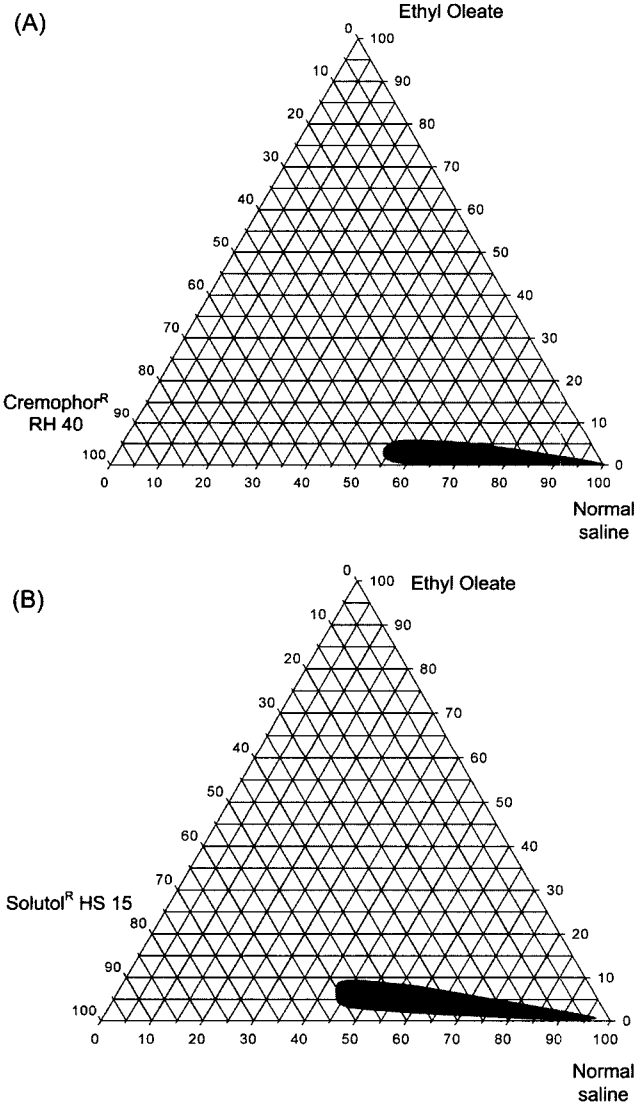
**입도 분포 및 겔보기점도 측정** - 입도분포는 동적광산란법을 사용하여 He-Ne laser광원(λ; 678 nm)으로 측정하고, 점도는 Brookfield 점도계를 사용하여, 25±1°C에서 67.5 sec<sup>-1</sup>의 일정한 전단력을 가하여 cp-40 type sensor로 측정하였다.<sup>6,7)</sup>

**약물방출시험** - 제조한 수중유형 마이크로에멀전과 시판제제(POFOL®, 제일약품, 이하 C-E)를 5 ml(프로포폴로서 50 mg/ml)씩 취하여, 미리 활성화시킨 반투막(M.W.C.O. 12,000, Sigma Co.)에 넣고, reservoir에 인산염 완충액(pH 7.4) 10 ml를 채우고, 37.5°C, 600 rpm으로 진탕하면서 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40 및 60분마다 시료를 취하여 HPLC로 분석하여 방출된 프로포폴의 양을 계산하였다.

이 때 사용한 컬럼은 Inertsil ODS-3(5 μm, 4.6×250 mm), 이동상은 아세토니트릴 : 0.1% 초산=70 : 30(pH 2.0), 유속은 1.2 ml/min, 파장은 276 nm이었다.

**약물동태시험**

**약물투여 및 시료채취** - 프로포폴로서 20 mg/kg의 용량으로 마이크로에멀전제제(A-3, A-5, A-6, B-2 및 B-3)와 C-E를 각각 5마리씩 흰쥐(Sprague-Dawley계 랫트, 200~250 g)의 대퇴정맥에 투여하였다. 투여 후, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 45 및 60분에 대퇴동맥에서 200 μl씩 채혈하여 즉시 원심분리하여 혈장을 얻었으며 분석할 때까지 냉동보관하였다. 프로포폴을 아세토



**Fig. 1** - Phase diagram of microemulsion composed of ethyl oleate-surfactant-water phase.

니트릴에 용해시켜 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40, 80 및 200 µg/ml의 표준용액을 제조하였다. 이 용액 50 µl씩 정확하게 취하고 여기에 혈장 100 µl와 내부표준물질(치몰 40 µg/ml) 50 µl을 가한 후, 1분간 vortexing하고 15,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 표준혈장용액을 조제하였다.<sup>8,9)</sup>

잔액은 표준혈장 용액과 동일한 방법으로 조제하였으며, 얻어진 표준혈장용액을 HPLC로 분석하여 검량선을 작성하고 이로부터 검액의 약물농도를 측정하였다.<sup>10-14)</sup>

○ 때 컬럼은 Inertsil ODS-3(5 µm, 4.6×250 mm, GL sciences Inc., 이동상은 아세토니트릴 : 물=60 : 40(TFA로 pH 2.0으로 조정), 유속은 1.2 ml/min, 주입량은 50 µl이었으며, 검출파장은 excitation 276 nm, emission 310 nm로 하였다.

**약물동태 파라메타의 산출** - WinNonlin ver. 3.1 프로그램을 이용하여서 혈중농도 곡선으로부터 분포상의 기울기( $\alpha$ )와  $y$ 절편(A), 소실상의 기울기( $\beta$ )와  $y$ 절편(B), AUC, 체내평균잔류시간(MRT) 및 소실상의 반감기( $T_{1/2\beta}$ )를 구하였다.<sup>15-17)</sup>

**결과 및 고찰**

**상평형도** - 유상으로 ethyl oleate를 계면활성제로 Solutol<sup>®</sup> HS 15와 Cremophor<sup>®</sup> RH 40을 사용하여 상평형도를 작성하여 Fig. 1에 나타내었으며 Solutol<sup>®</sup> HS 15를 사용한 경우 계의 형성영역이 넓었다. 또한 오일의 농도가 4~5%인 마이크로에멀전은 Cremophor<sup>®</sup> RH 40을 20~22%, Solutol<sup>®</sup> HS 15를 15~20% 사용하였을 때 각각 형성되었다. 따라서 수중유형 마이크로에멀전은 유상으로 ethyl oleate를 계면활성제로 Solutol<sup>®</sup> HS 15를 사용하여 제조하였다.

**광투과도** - Table I의 조성에 따라 수중유형 마이크로에멀전을 제조하여 광투과도를 측정한 결과를 Table II에 나타내었다.

광투과도는 오일의 양이 4%인 A군(A-1~A-6)에서 92.6~95.1%

**Table III** - Diameter of non-diluted and diluted microemulsion droplets (mean ± S.D., n=3)

Formulations	Diameter (nm)	
	Non-diluted microemulsion	Diluted microemulsion <sup>a)</sup>
A-1	23.8 ± 0.2	20.4 ± 0.3
A-2	23.9 ± 0.0	19.4 ± 0.1
A-3	35.3 ± 0.4	20.8 ± 0.1
A-4	35.4 ± 0.4	19.6 ± 0.1
A-5	46.9 ± 0.1	20.8 ± 0.2
A-6	47.3 ± 0.5	19.8 ± 0.2
B-1	25.1 ± 0.2	20.0 ± 0.2
B-2	25.2 ± 0.1	20.0 ± 0.0
B-3	40.0 ± 0.2	21.0 ± 0.1
B-4	60.9 ± 0.1	21.0 ± 0.2

<sup>a)</sup>is diluted 10 times with normal saline

이었고 Kollidon<sup>®</sup> 17 PF의 양이 증가할수록 1~2%정도 감소하였다. 또한 Kollidon<sup>®</sup> 17 PF의 양이 동일한 제제에서는 19%의 Solutol<sup>®</sup> HS 15를 사용한 A-4와 A-6에서 각각 1.49와 1.14%로 더 낮았다.

오일의 양이 5%인 B군(B-1~B-4)의 광투과도는 94.2~91.3%이었고 Kollidon<sup>®</sup> 17 PF의 첨가에 따라 감소하여 B-3가 B-1제제보다 0.7% 낮았다. 또한 Solutol<sup>®</sup> HS 15와 Kollidon<sup>®</sup> 17 PF의 양이 동일하고 오일의 양이 다른 A-6와 B-4제제의 광투과도는 A-6가 1.3% 더 높았다.

제제를 10배 희석하여 측정하였을 때 모든 제제의 광투과도는 93.2%이상으로 안정함을 볼 수 있었다.

**입도분포 및 겉보기 점도** - 제조된 각 조성의 수중유형 마이크로에멀전과 10배 희석액의 입자크기를 Table III에 나타내었다. 즉 A군의 입자크기는 Kollidon<sup>®</sup> 17 PF양이 증가할수록 증가하였으나 계면활성제의 농도와는 상관성이 적었다. Kollidon<sup>®</sup> 17 PF를 첨가하지 않은 A-1과 A-2는 23.8~23.9 nm, 2% 첨가한 A-3와 A-4는 35.3~35.4 nm, 4% 첨가한 A-5와 A-6은 46.9~47.3 nm의 입자분포를 나타내었다.

B군의 입자크기는 Kollidon<sup>®</sup> 17 PF의 양에 따라 증가하는 양상을 보였고 5% ethyl oleate와 4% Kollidon<sup>®</sup> 17 PF를 사용한 B-4의 입자크기는 60.9 nm이었는데 A-6 와 13.6 nm의 차이를 보여 오일의 양도 입자크기에 영향을 주는 것으로 나타났다. 또한 10배 희석액의 평균입자크기는 원액보다 작은 19.4~21.0 nm이었고 특히 B-3와 B-4 제제에서 입자크기의 감소가 뚜렷하였다.

점도는 오일농도의 증가로 B군에서 약 0.5~1 mPa · sec정도 더 높았으며 각 제제내에서는 Kollidon<sup>®</sup> 17 PF의 증가에 따라 약간씩 증가하는 양상을 보였다(Table IV). 또한, B-2, B-3 및 B-4 제제는 시판중인 C-E보다 점도가 유의성있게 증가하였다 (p<0.01).

**약물방출** - 제조된 A군과 B군의 방출거동을 Fig. 2에 나타내

**Table II** - Transmittance of non-diluted and diluted microemulsion (mean ± S.D., n=3)

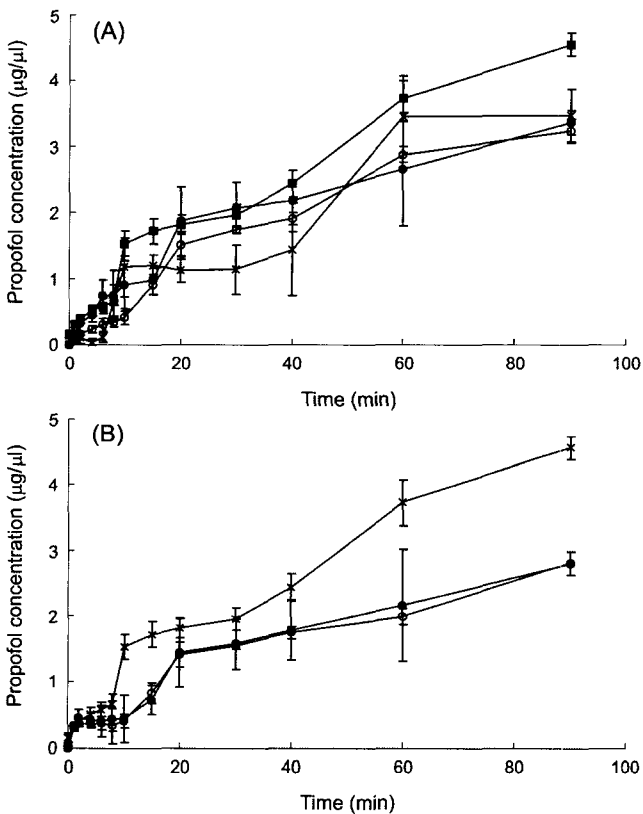
Formulations	Transmittance(%)	
	Non-diluted microemulsion	Diluted microemulsion <sup>a)</sup>
A-1	95.1 ± 0.0	96.7 ± 0.1
A-2	93.4 ± 0.2	96.4 ± 0.2
A-3	94.5 ± 1.2	97.2 ± 0.3
A-4	93.0 ± 0.2	96.0 ± 1.2
A-5	93.8 ± 0.7	96.5 ± 0.6
A-6	92.6 ± 1.6	95.6 ± 1.1
B-1	94.2 ± 0.0	95.0 ± 0.9
B-2	93.0 ± 0.2	96.3 ± 1.2
B-3	93.5 ± 0.7	96.8 ± 0.7
B-4	91.3 ± 0.0	93.2 ± 1.4

<sup>a)</sup>is diluted 10 times with normal saline

**Table IV** – Apparent viscosity of microemulsions and a commercial emulsion (mean  $\pm$  S.D., n=3)

Formulations	Viscosity (mPa · sec)
A-1	3.9 $\pm$ 0.4
A-2	3.9 $\pm$ 0.4
A-3	4.1 $\pm$ 0.4
A-4	3.9 $\pm$ 0.4
A-5	4.6 $\pm$ 0.4
A-6	4.1 $\pm$ 0.4
B-1	4.4 $\pm$ 0.0
B-2	5.1 $\pm$ 0.0
B-3	5.1 $\pm$ 0.0
B-4	5.3 $\pm$ 0.4
C-E <sup>a)</sup>	3.9 $\pm$ 0.4

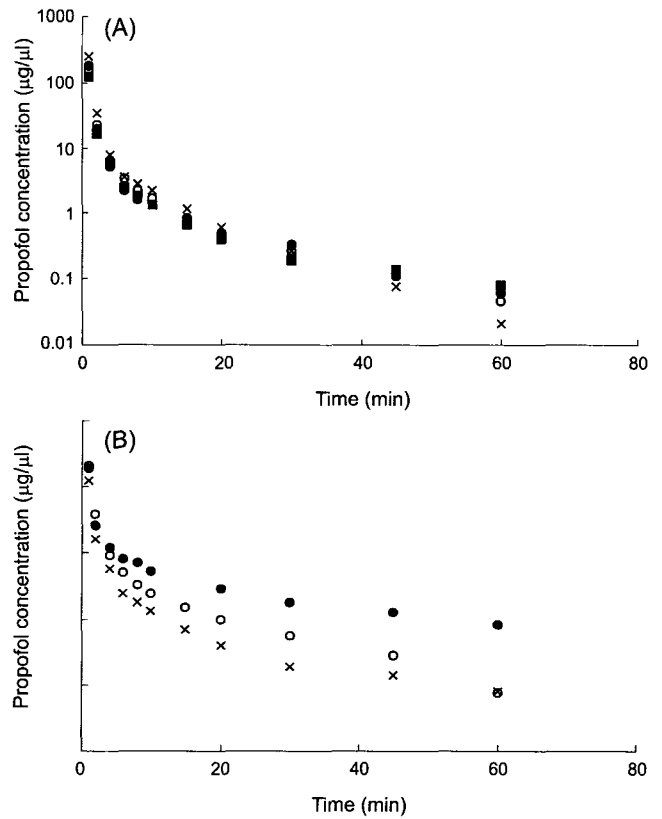
<sup>a)</sup>commercial emulsion (propofol 1%, soybean oil 10%, glycerol 2.5%, egg lecithin 1.2%)



**Fig. 2** – Time course of propofol release from the microemulsions with ethyl oleate(4, 5%) and a commercial emulsion(n=3). Key; A) ● : A-3, ○ : A-5, × : A-6, ■ : C-E, B) ● : B-2, ○ : B-3, × : C-E

었다.

오일의 양(4%)이 일정한 A-3, A-5 및 A-6과 시판유제인 C-E를 비교해 볼 때 초기 10분 동안의 약물방출은 A-3과 C-E에서 비슷하였으나 A-5와 A-6는 C-E보다 방출이 억제되었다. 이는 A-5와 A-6의 Kollidon® 17 PF 함량이 4%이고 A-3가 2%인 것으



**Fig. 3** – Plasma concentration-time curves of microemulsions and a commercial emulsion(n=3). Key; A) ● : A-3, ○ : A-5, × : A-6, ■ : C-E, B) ● : B-2, ○ : B-3, × : C-E

로 미루어 Kollidon® 17 PF가 약물의 초기방출에 영향을 주는 것으로 사료된다.

오일의 양이 증가된 B-2와 B-3는 초기 10분 동안 약물방출이 오일의 양이 낮은 제제보다 적었으며, B-3가 더 적은 것으로 보아 Kollidon® 17 PF의 영향이라고 생각된다.

2% Kollidon® 17 PF 제제인 A-3와 B-3에서 10분 이후에 B-3의 약물농도가 더 높았는데 이는 B-3가 오일양이 상대적으로 많아 약물의 방출을 지연시킨 것으로 사료된다.

**약물동태** – Fig. 3은 마이크로에멀전과 C-E를 정맥주사한 후, 얻어진 혈장 중의 약물농도의 추이를 보여주고 있다. 약물은 전형적인 2-compartment model을 나타내었으며 A-3는 1분에는 다른 제제와 비슷하였지만 2~6분에는 C-E와 비슷한 값을 보였다. 즉 초기의 약물 방출은 Kollidon® 17 PF의 양에 영향을 받는다는 것을 보여주는 결과라 할 수 있다. 이와 같은 양상은 B-2와 B-3에서도 관찰되므로 이를 뒷받침한다. B-2, B-3와 A-3, A-5 및 A-6의 소실상을 살펴보면 오일의 양이 5% 인 B-2와 B-3에서 약물의 농도가 상대적으로 높게 유지되었다.

Table V에 혈장농도추이로부터 각종 약물동태 파라미터를 구하여 나타내었다.

B-2와 B-3에서  $T_{1/2\beta}$ 와 MRT는 각각 9.3와 7.7분, 그리고 5.9

**Table V** – Two-compartmental pharmacokinetic parameters of propofol microemulsion following an intravenous injection to rats (mean ± S.D., n=3)

Parameters	Formulations					
	A-3	A-5	A-6	B-2	B-3	C-E <sup>a)</sup>
AUC <sup>0-60min</sup> (min/ml)	965.9 ± 342.2	703.6 ± 233.6	1242.8 ± 1049.9	1932.5 ± 2207.1	976.7 ± 730.3	640.9 ± 289.8
T <sub>1/2β</sub> (min)	6.3 ± 3.3	3.7 ± 1.2	4.9 ± 0.3	9.3 ± 7.3	7.7 ± 3.2	4.1 ± 1.6
MRT (min)	0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.6	5.9 ± 9.6	1.7 ± 0.8	0.9 ± 0.1
Alpha (min <sup>-1</sup> )	2.5 ± 0.5	2.4 ± 0.5	2.1 ± 0.7	2.6 ± 1.4	1.9 ± 0.8	2.4 ± 0.4
Beta (min <sup>-1</sup> )	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1
A (µg/ml)	2431.3 ± 353.6	1575.2 ± 889.2	2934.8 ± 3299.7	6232.1 ± 9375.9	2107.1 ± 483.7	1507.5 ± 898.3
B (µg/ml)	7.1 ± 5.6	12.2 ± 5.5	9.6 ± 1.1	12.0 ± 5.3	9.9 ± 7.9	10.8 ± 6.9

<sup>a)</sup>commercial emulsion (propofol 1%, soybean oil 10%, glycerol 2.5%, egg lecithin 1.2%)

과 1.7분이었으며 A-3, A-5 및 A-6보다 상대적으로 길었다. 또한, AUC<sup>0-60min</sup>는 A-3, A-5, A-6보다 B-2와 B-3에서 증가를 나타내었고, A-5 및 A-6가 B-2와 B-3보다 작았다. 이중 A-5와 시판유제(C-E)의 약물동태학적 파라미터 비교시 AUC<sup>0-60min</sup>는 703.6와 640.9 µg·min/ml, T<sub>1/2β</sub>는 4.1와 3.7분과 MRT는 1.0와 0.9 분으로 거의 유사한 값을 나타내어 체내에서의 동태가 비슷할 것으로 사료되었다.

인하였다.

5. 프로포폴의 혈장 중 농도곡선은 전형적인 2-compartment model의 양상을 보였고, B-2와 B-3는 A-3, A-5 및 A-6보다 AUC<sup>0-60min</sup>, T<sub>1/2β</sub> 및 MRT가 크게 나타났으며, A-5는 시판유제인 C-E와 거의 유사한 값을 나타내었다.

이상의 결과로서 프로포폴 함유 마이크로에멀전시스템 제제는 정맥용주사제로서의 개발가능성을 보이는 것으로 사료된다.

**결 론**

**문 헌**

정맥주사용으로 적합한 ethyl oleate와 2종의 비이온성 계면활성제(Cremophor<sup>®</sup> RH 40와 Solutol<sup>®</sup> HS 15)로 수중유형 마이크로에멀전의 상평형도를 작성하여 계의 형성이 잘되는 ethyl oleate와 Solutol<sup>®</sup> HS 15를 선택하여 프로포폴 함유 유중수형 마이크로에멀전을 제조한 후, 이들의 광투과도, 입자 및 점도측정, *in vitro* 약물방출시험 및 약물동태실험을 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 유중수형 마이크로에멀전의 광투과도는 4% ethyl oleate를 사용한 제제는 92.7~95.1%로 나타났고, 5% 함유제제는 91.35~94.20%이었으며 Kollidon<sup>®</sup> 17 PF의 첨가에 의해 약간 감소하였다. 또한 제제를 생리식염수로 10배 희석시 안정하게 유지되었다.

2. 걸보기 점도는 오일양이 증가함에 따라 약 0.5~1 mPa·sec 정도 증가하였고, 오일의 양이 동일한 A군과 B군은 Kollidon<sup>®</sup> 17 PF의 농도가 증가함에 따라 약간 증가하였으며 시판유제(C-E)보다 컸다.

3. A군과 B군 제제의 평균입자크기는 오일과 계면활성제에 의해 영향을 받지 않았으며 Kollidon<sup>®</sup> 17 PF에 의해 영향을 받아 4% 첨가한 B-4는 60.9 nm이었다.

4. Kollidon<sup>®</sup> 17 PF가 4%인 제제는 2% 함유한 제제에 비해 초기 방출량이 낮았고, B-3의 방출이 B-2보다 지연되는 것으로 나타나 Kollidon<sup>®</sup> 17 PF에 의해 약물방출이 조절되는 것을 확

- 1) Sarciaux, J. M., Acar, L. and Sado, P. A. : Invited Review : Using microemulsion formulations for oral drug delivery of therapeutic peptides, *Int. J. Pharm.* **120**(2), 127 (1995).
- 2) Muhannad, J. and Bernd, W. : The stabilization of parenteral fat emulsion using non-ionic ABA copolymer surfactant, *Int. J. Pharm.* **174**, 29 (1998).
- 3) Mark, S. L. and Rennie, C. H. : Propofol : A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anesthetic, *Drugs* **35**, 334 (1988).
- 4) Kanto, J. and Gepts, E. : Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol, *Clin. Pharmacokinet.* **17**(5), 308 (1989).
- 5) Ghiani, C. A., Tuligi, G., Maciocco, E., Serra, M., Sanna, E. and Biggio, G. : Biochemical evaluations of the effects of loreclezole and propofol on the GABA(A) receptor in rat brain, *Biochem. Pharmacol.* **51**(11), 1527 (1996).
- 6) Laia, CAT., Brown, W., Almgren, M. and Costa, SMB. : Light scattering study of water-in-oil AOT microemulsions with poly(oxy)ethylene, *Langmuir* **16**(2), 465 (2000).
- 7) 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**(4), 1689 (2000).
- 8) Vree, T. B., Lagerwerf, A. J. and Bleeker, C. P. : Direct high-performance liquid chromatography determination of propofol and its metabolite quinol with their glucuronide conjugates and

- preliminary pharmacokinetics in plasma and urine of man, *J. Chromatogr. B* **721**, 217 (1999).
- 9) Yegareh, M. H. and Ramzan, L. : Determination of propofol in rat whole blood and plasma by high performance liquid chromatography, *J. Chromatogr. B* **691**, 478 (1997).
- 10) Sandeep, D. and Ebling, W. F. : Formulation-dependent Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol in Rat, *J. Pharm. Pharmacol.* **50**, 37 (1998).