

การศึกษาการตั้งตำรับและการทำลายเม็ดเลือดแดงของไมโครอิมัลชัน  
ประเภทไม่มีประจุชนิดน้ำมันในน้ำ



นางสาวณิญาภรณ์ อรุณรัตน์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม หลักสูตรเทคโนโลยีเภสัชกรรม (นานาชาติ)

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-17-0731-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

441806

**FORMULATION AND HEMOLYSIS STUDY OF NONIONIC  
OIL-IN-WATER MICROEMULSION**

**Miss Niyaporn Aroonrat**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmaceutical Technology**

**Pharmaceutical Technology (International) Program**

**Faculty of Pharmaceutical Sciences**

**Chulalongkorn University**

**Academic Year 2001**

**ISBN 974-17-0731-2**

**Copyright of Chulalongkorn University**

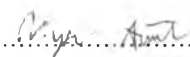


**##4376853033: MAJOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY**

KEY WORD: MICROEMULSION/ HEMOLYSIS/ PHASE BEHAVIOR/ ISOPROPYL MYRISTATE/  
NONIONIC SURFACTANT/ COSURFACTANT/ PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES

NIYAPORN AROONRAT : FORMULATION AND HEMOLYSIS STUDY OF NONIONIC OIL-IN-  
WATER MICROEMULSION. THESIS ADVISOR: WARANGKANA WARISNOICHAROEN. Ph.D.  
224 pp. ISBN 974-17-0731-2

The use of microemulsion as drug delivery systems offers many advantages including increased drug solubility and absorption. The formulation of nonionic oil-in-water (o/w) microemulsion using pharmaceutical ingredients was studied. The physicochemical properties including particle size, size distribution and viscosity were investigated. In addition, the effect of the systems on erythrocyte hemolysis was determined. The nonionic microemulsions were formed using isopropyl myristate as oil, distilled water or buffer solution as aqueous phase and nonionic surfactant with or without cosurfactant. The surfactants used were Tween<sup>®</sup> 20, Tween<sup>®</sup> 80, Solutol<sup>®</sup> HS15 and Cremophor<sup>®</sup> EL and the cosurfactants were glycerol, propylene glycol, Palsgaard<sup>®</sup> 0093 and Imwitor<sup>®</sup> 308. Surfactant was mixed with cosurfactant at 4:1, 2:1 and 1:1 weight ratios of surfactant to cosurfactant. The phase behaviors of systems were compared. The formulations, which produced largest area of o/w microemulsion, were chosen for hemolysis study and particle size analysis. The result indicated that the formulations containing 2:1 weight ratio of Tween<sup>®</sup> 20 to Imwitor<sup>®</sup> 308 produced largest area of o/w microemulsion existence. The particle size of microemulsion containing 2:1 weight ratio of Tween<sup>®</sup> 20 to Imwitor<sup>®</sup> 308 at 50 %w/w surfactant mixture had the droplet size in the range of 10-13 nm and particle size tended to increase with increasing oil concentration in the system. The same trend was found for phase inversion temperature (PIT) in that the PIT increased with higher oil solubilization indicating that the oil was located in the droplet core region. The microemulsions showed Newtonian flow and the viscosity was lower than their micelle formulations. The hemolysis study showed that the approximately the same concentration of 50 % hemolysis ( $IC_{50}$ ) of the microemulsions investigated containing 5, 10 and 15 % w/w were 0.33, 0.33 and 0.29 % w/v of surfactant mixture, respectively. The  $IC_{50}$  of corresponding micelles was non-significantly lower than the microemulsions ( $p \geq 0.05$ ).

Student's signature.....

Field of Study Pharmaceutical Technology

Advisor's signature.....

(International Program)

Academic Year 2001

ฉันทนาภรณ์ อรุณรัตน์ : การศึกษาการตั้งตัวและการทำลายเม็ดเลือดแดงของไมโครอิมัลชัน ประเภทไม่มีประจุชนิดน้ำมันในน้ำ (FORMULATION AND HEMOLYSIS STUDY OF NONIONIC OIL-IN-WATER MICROEMULSION) อ. ที่ปรึกษา : ดร. วรางคณา วาริสน้อยเจริญ, 224 หน้า. ISBN 974-17-0731-2

การใช้ระบบไมโครอิมัลชันในการนำส่งยาที่มีประโยชน์ในการเพิ่มสภาพละลายได้ และการดูดซึมของยา การศึกษาการตั้งตัวรับไมโครอิมัลชันประเภทไม่มีประจุชนิดน้ำมันในน้ำ ซึ่งเตรียมโดยการใช้ส่วนประกอบที่ใช้ในทางเภสัชกรรม โดยศึกษา คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของไมโครอิมัลชัน เช่น ขนาดอนุภาค, การกระจายขนาดอนุภาค, และความหนืดของไมโครอิมัลชัน และศึกษาผลของตัวรับในการทำลายเม็ดเลือดแดง โดยตัวรับไมโครอิมัลชันประเภทไม่มีประจุที่ใช้ในการทดลองนี้เตรียมโดยผสม ไอโซโพรพิลไมริสเตรท (วัฏภาคน้ำมัน), น้ำกลั่น (วัฏภาคน้ำ) หรือ สารละลายบัฟเฟอร์, สารลดแรงดึงผิวประเภทไม่มีประจุ เช่น ทวิน 20, ทวิน 80, โซลูทอลเอชเอส 15 และ ครีโมฟอรัอีแอล และผสม/หรือไม่ผสม สารลดแรงดึงผิวร่วม เช่น กลีเซอรอล, โพรพิลีนไกลคอล, พาลสการด 0093 และอิมิวเตอร์ 308 ในอัตราส่วนโดยน้ำหนักระหว่าง สารลดแรงดึงผิว และสารลดแรงดึงผิวร่วม 4:1, 2:1 และ 1:1 ตามลำดับ และทำการเปรียบเทียบแผนภูมิวัฏภาคของแต่ละตัวรับ ซึ่งตัวรับที่มีพื้นที่ในการเกิดไมโครอิมัลชันมากที่สุดจะนำไป ศึกษาการทำลายเม็ดเลือดแดง และการวิเคราะห์ขนาดอนุภาคต่อไป ผลศึกษาพบว่า ตัวรับที่ประกอบด้วย ทวิน 20 และอิมิวเตอร์ 308 ในอัตราส่วน 2:1 โดยน้ำหนักจะทำให้เกิดบริเวณของไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำได้มากที่สุด ขนาดอนุภาคของ ระบบไมโครอิมัลชันที่เตรียมโดยใช้ทวิน 20 และอิมิวเตอร์ 308 ในอัตราส่วน 2:1 โดยน้ำหนักที่ ความเข้มข้นของสารผสมของสารลดแรงดึงผิวและสารลดแรงดึงผิวร่วมในปริมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ น้ำหนักโดยน้ำหนัก พบว่ามีขนาดอนุภาคประมาณ 10-13 นาโนเมตร และขนาดอนุภาคมีแนวโน้มที่จะมี ขนาดเพิ่มขึ้นเมื่อปริมาณน้ำมันในตัวรับไมโครอิมัลชันมีปริมาณเพิ่มขึ้น ซึ่งอุณหภูมิในการกลับวัฏภาคก็มีแนวโน้มที่จะสูงขึ้นเมื่อปริมาณน้ำมันในตัวรับเพิ่มขึ้นเช่นกัน จากผลการทดลองนี้ สามารถคาดเดาได้ว่าไอโซโพรพิลไมริสเตรท มีแนวโน้มที่จะอยู่บริเวณแกนกลางของอนุภาคไมโครอิมัลชัน ไมโครอิมัลชันที่ได้มีการไหลแบบนิวโตเนียน และ ความหนืดของตัวรับที่เตรียมเป็นไมโครอิมัลชันจะน้อยกว่าตัวรับที่เตรียมเป็นไมเซลล์ ในการศึกษาผลของตัวรับใน การทำลายเม็ดเลือดแดง พบว่าค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดที่ทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดง 50 เปอร์เซ็นต์ หรือ ไอซี 50 ของตัวรับที่มีปริมาณน้ำมัน 5, 10 และ 15 เปอร์เซ็นต์ น้ำหนักโดยน้ำหนัก มีค่าโดยประมาณเท่ากันคือเท่ากับ 0.33, 0.33 และ 0.29 เปอร์เซ็นต์ น้ำหนักโดยปริมาตรตามลำดับของสารผสมของสารลดแรงดึงผิว ซึ่งค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดที่ทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดง 50 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณเม็ดเลือดแดงทั้งหมด ที่ใช้ใน การทดลอง ของตัวรับที่เตรียมเป็นไมเซลล์มีค่าน้อยกว่าตัวรับที่เตรียมเป็นไมโครอิมัลชันอย่างไม่มีนัยสำคัญที่ระดับ ความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์

ลายมือชื่อนิสิต.....อ.อรุณรัตน์.....

สาขาวิชา เทคโนโลยีเภสัชกรรม (นานาชาติ)  
ปีการศึกษา 2544

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....ดร. วรางคณา.....

## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my special, sincere thanks and gratitude to my advisor, Warangkana Warisnoicharoen, Ph.D. for her invaluable advice, guidance, kindness, encouragement, understanding and patience throughout my thesis.

I am obliged to Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D., Associate Professor Suchada Chutimaworapan, Ph.D., and Boonsri Ongpipattanakul Ph.D., to be my thesis committee and for their valuable suggestions and discussions.

Special thanks are extended to grants from the Office of the International Graduate Studies, Faculty of Pharmaceutical Sciences. Also, I am indebted to all staff members involved in Pharmaceutical Technology (International) Program for their assistance and encouragement.

In addition, I would like to thank all my colleagues at Pranuangkaol Hospital for their encouragement and helpful.

Above all, I would like to express my deep appreciation to my parents and my sister for their love, care, help, encouragement and understanding throughout my life.

Finally, my appreciation goes to my friends and other persons whose names have not been mentioned for helping me in anyway during the period of my study.

## CONTENTS

	Page
ABSTRACT (ENGLISH).....	iv
ABSTRACT (THAI).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	xiv
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xxi
CHAPTER	
I    INTRODUCTION.....	1
II   LITERATURE REVIEW.....	5
III  MATERIAL AND METHODS.....	41
IV   RESULTS AND DISCUSSION.....	55
V    CONCLUSION.....	130
REFERENCES.....	133
APPENDICES.....	138
BIOGRAPHY.....	224

## LIST OF TABLES

Table		Page
1	Characteristics of microemulsion and macroemulsion .....	6
2	Summary of main classes of surfactant and its application.....	27
3	Behavior in water and HLB of surfactant .....	30
4	The formulations producing micellar solution.....	56
5	The percent of area of microemulsion existence, isotropic area, gel area and maximum oil solubilization of T20, T80, Sol and Cre with various cosurfactant .....	59
6	The particle size and size distribution of microemulsion using Imwitor <sup>®</sup> 308 as cosurfactant with various surfactants at 2:1 or 4 :1 weight ratio of surfactant to cosurfactant.....	103
7	Phase inversion temperature of IPM/ Tween <sup>®</sup> 20/ Imwitor <sup>®</sup> 308/ water microemulsion at 2:1 weight ratio of Tween <sup>®</sup> 20 to Imwitor <sup>®</sup> 308 and at 50 % total concentration of surfactant mixture.....	106
8	The viscosity values of microemulsions containing Imwitor <sup>®</sup> 308 and various surfactants.....	108
9	The osmolality of microemulsions.....	111



10	The pH values of microemulsions.....	113
11	The appearance of dilute micelles and microemulsions in PBS.....	116
b1	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of T80 to Gly.....	154
b2	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of T80 to Gly.....	154
b3	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of T80 to Gly.....	154
b4	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of T 80 to PG.....	155
b5	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of T 80 to PG.....	155
b6	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of T 80 to PG.....	155
b7	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of T80 to Pal.....	156
b8	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of T80 to Pal.....	156
b9	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of T80 to Pal.....	156
b10	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of T20 to Gly.....	157
b11	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of T20 to Gly.....	157
b12	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of T20 to Gly.....	157
b13	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of T 20 to PG.....	158
b14	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of T 20 to PG.....	158
b15	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of T 20 to PG.....	158
b16	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of Sol to Gly.....	159
b17	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of Sol to Gly.....	159

b18	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of Sol to Gly.....	159
b19	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of Sol to PG.....	160
b20	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of Sol to PG.....	160
b21	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of Sol to PG.....	160
b22	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of Cre to Gly.....	161
b23	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of Cre to Gly.....	161
b24	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of Cre to Gly.....	161
b25	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of Cre to PG.....	162
b26	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of Cre to PG.....	162
b27	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of Cre to PG.....	162
b28	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of T20 to Im.....	163
b29	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of T20 to Im.....	163
b30	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of T20 to Im.....	163
b31	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of T80 to Im.....	164
b32	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of T80 to Im.....	164
b33	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of T80 to Im.....	164
b34	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of Sol to Im.....	165
b35	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of Sol to Im.....	165
b36	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of Sol to Im.....	165

b37	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of Cre to Im.....	166
b38	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of Cre to Im.....	166
b39	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of Cre to Im.....	166
b40	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of T20 to Pal.....	167
b41	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of T20 to Pal.....	167
b42	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of T20 to Pal.....	167
b43	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of Sol to Pal.....	168
b44	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of Sol to Pal.....	168
b45	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of Sol to Pal.....	168
b46	The appearance of micelle at 1:1 weight ratio of Cre to Pal.....	169
b47	The appearance of micelle at 2:1 weight ratio of Cre to Pal.....	169
b48	The appearance of micelle at 4:1 weight ratio of Cre to Pal.....	169
c1	Particle size of microemulsion and micelle with various surfactant and cosurfactant at 4:1 and 2:1 weight ratios of surfactant to cosurfactant.....	202
d1	The conductivity and dye test of microemulsion using Tween <sup>®</sup> 20 as surfactant.....	204
d2	The conductivity and dye test of microemulsion using Tween <sup>®</sup> 80 as surfactant.....	208

d3	The conductivity and dye test of microemulsion using Solutol <sup>®</sup> HS15 as surfactant.....	211
d4	The conductivity and dye test of microemulsion using Cremophor <sup>®</sup> EL as surfactant.....	213
e1	The viscosity of microemulsion and micelle.....	216
f1	Toxicity test showing relation between concentration and hemolysis (The probit value corresponding to hemolysis of 50 % w/w at 2:1 Tween <sup>®</sup> 20/Imwitor <sup>®</sup> 308 microemulsion with 5 % oil.....	218
f2	Hemolysis of Tween <sup>®</sup> 20 micelle with/ without Imwitor <sup>®</sup> 308 micelle in PBS.....	220
f3	Hemolysis of Tween <sup>®</sup> 20/ Imwitor <sup>®</sup> 308/ IPM/ PBS of 50% w/w concentration and 2:1 weight ratio of Tween <sup>®</sup> 20 to Imwitor <sup>®</sup> 308 with 5, 10, and 15 % w/w oil.....	220
f4	Hemolysis of Tween <sup>®</sup> 80 with/without Imwitor <sup>®</sup> 308 micelle in PBS.....	221
f5	Hemolysis of micelle with/without Imwitor <sup>®</sup> 308 and microemulsion of Solutol <sup>®</sup> HS15/ Imwitor <sup>®</sup> 308/ IPM/ PBS of 60% w/w concentration and 4:1 weight ratio of Solutol <sup>®</sup> HS15 to Imwitor 308 with 5% w/w oil.....	221

f6	Hemolysis of micelle with/without Imwitor 308 and microemulsion of Cremophor EL/ Imwitor 308/ IPM/PBS of 60% w/w concentration and 4:1 weight ratio of Cremophor EL to Imwitor 308 with 5% w/w oil.....	222
----	---	-----

## LIST OF FIGURES

Figure	Page
1	The mechanism of curvature of a duplex film of microemulsion.....9
2	Phase diagram illustrating that the w/o microemulsion region containing p-xylene is a direct continuation of the inverse micellar solution of the three structure-forming elements in the base triangle, water, surfactant (SDS) and cosurfactant (pentanol).....11
3	The interfacial surfactant monolayer of bicontinuous microemulsion.....13
4	Pseudo-ternary phase diagram of an oil/surfactant/water system with emphasis on microemulsion and emulsion .....15
5	Sequence of microemulsions following a change in temperature and salinity. Most of the surfactant is in (the shaded area represents microemulsion phase). In the three-phase system the microemulsion contains both oil and water.....17
6	The scheme of phase inversion from normal to reverse microemulsion upon adding charged molecules or increasing temperature.....18
7	The relation of phase inversion temperature (PIT) or packing ratio (P) and structure of surfactant aggregate in solution .....19

8	A schematic of the Fourier transform pulsed field gradient spin-echo NMR method.....	22
9	Solution properties of an ionic surfactant as a function of concentration , <i>c</i> . A osmotic pressure (against <i>c</i> );B, solubility of water-insoluble solubilisate (against <i>c</i> ); C intensity of light scattered by the solution (against <i>c</i> ); D, surface tension (against log <i>c</i> ); E, molar conductivity (against $\sqrt{c}$ ).....	29
10	Schematic representation of a surfactant molecule with alkyl chain and head group.....	32
11	Factor, effecting the CPP of a surfactant and the possible surfactant aggregate .....	33
12	Pseudo-ternary phase diagram of surfactant / IPM / water microemulsion....	62
13	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T20 / Gly/ water .....	64
14	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T20/ PG / water .....	65
15	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T20/Im / water.....	66
16	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80/ Gly / water .....	67
17	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80/ PG / water .....	68
18	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80/ Im/ water .....	69
19	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Sol/ Gly / water.....	70
20	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Sol/ PG / water .....	71

21	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Sol/ Im / water .....	72
22	Pseudo-ternary phase diagram of IPM /Cre/Gly/water.....	73
23	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Cre/PG/water .....	74
24	Pseudo-ternary phase diagram of IPM /Cre /Im/water .....	75
25	Pseudo-ternary phase diagram of surfactant / IPM / water microemulsion upon dilution.....	88
26	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T20 / Gly / water microemulsion upon dilution.....	90
27	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T20/ PG / water microemulsion upon dilution .....	91
28	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T20/ Im/ water microemulsion upon dilution .....	92
29	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80 / Gly/water microemulsion upon dilution .....	93
30	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80/ PG / water microemulsion upon dilution .....	94
31	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80/ Im / water microemulsion upon dilution .....	95



32	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Sol/ Gly / water microemulsion upon dilution .....	96
33	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Sol/ PG / water microemulsion upon dilution .....	97
34	Pseudo-ternary phase diagram of IPM /Sol/ Im/water microemulsion upon dilution.....	98
35	Pseudo-ternary phase diagram of IPM /Cre/ Gly / water microemulsion upon dilution .....	99
36	Pseudo-ternary phase diagram of IPM/Cre/PG/water microemulsion upon dilution .....	100
37	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Cre/ Im / water microemulsion upon dilution .....	101
38	Hemolysis of T20 micelle in PBS with/without Im (mean+/- SD).....	118
39	Hemolysis of T20/Im/IPM/PBS at 50% w/w concentration of surfactant mixture and 2:1 weight ratio of T20 to Im with 5, 10 and 15 %w/w oil (mean+/- SD).....	119
40	Hemolysis of T80 micelle in PBS with/without Im (mean+/- SD).....	120
41	Hemolysis of Sol micelle with/ without Im and microemulsion at 4:1 weight ratio of Sol to Im(mean+/- SD).....	121

42	Hemolysis of Cre micelle with/without Im and microemulsion at 4:1 weight ratio of Cre to Im (mean $\pm$ SD).....	122
43	Relationship between concentration of micelle and probit of T 20/Im/PBS at 50 %w/w, 2:1 weight ratio of surfactant to cosurfactant .....	123
44	Relationship between concentration of microemulsion and probit of T 20/Im/PBS microemulsion at 50 %w/w, 2:1 weight ratio of surfactant to cosurfactant with 5% w/w oil.....	124
45	Relationship between concentration of microemulsion and probit of T 20/Im/PBS microemulsion at 50%w/w, 2:1 weight ratio of surfactant to cosurfactant with 10% w/w oil.....	125
46	Relationship between concentration of microemulsion and probit of T20/Im/PBS microemulsion at 50 %w/w, 2:1 weight ratio of surfactant to cosurfactant with 15% w/w oil.....	126
b1	Pseudo-ternary phase diagram of surfactant / IPM / water microemulsion (24 hrs).....	170
b2	Pseudo-ternary phase diagram of surfactant / IPM / water microemulsion (24 hrs).....	171
b3	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T20 / Gly/ water (24 hrs).....	172
b4	Peudo-ternary phase diagram of IPM / T20/ PG / water (24 hrs).....	173

b5	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T20/Im / water (24 hrs).....	174
b6	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80/ Gly / water (24 hrs).....	175
b7	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80/ PG / water (24 hrs).....	176
b8	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80/ Im/ water (24 hrs).....	177
b9	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Sol/ Gly / water (24 hrs).....	178
b10	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Sol/ PG / water (24 hrs).....	179
b11	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Sol/ Im / water (24 hrs).....	180
b12	Pseudo-ternary phase diagram of IPM /Cre/Gly/water (24 hrs).....	181
b13	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Cre/PG/water (24 hrs).....	182
b14	Pseudo-ternary phase diagram of IPM /Cre /Im/water (24 hrs).....	183
b15	Pseudo-ternary phase diagram of surfactant / IPM / water microemulsion (1 week).....	184
b16	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T20 / Gly/ water (1 week).....	186
b17	Peudo-ternary phase diagram of IPM / T20/ PG / water (1 week).....	187
b18	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T20/Im / water (1 week).....	188
b19	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80/ Gly / water (1 week).....	189
b20	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80/ PG / water (1 week).....	190
b21	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / T80/ Im/ water (1 week).....	191
b22	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Sol/ Gly / water (1 week).....	192

b23	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Sol/ PG / water (1 week).....	193
b24	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Sol/ Im / water (1 week).....	194
b25	Pseudo-ternary phase diagram of IPM /Cre/Gly/water (1 week).....	195
b26	Pseudo-ternary phase diagram of IPM / Cre/PG/water (1 week).....	196
b27	Pseudo-ternary phase diagram of IPM /Cre /Im/water (1 week).....	197
f 1	Effect of probit trasformation in converting sigmoid curve of percent mortality versus log dose to straight line.....	218

## LIST OF ABBREVIATIONS

AOT	=	Aerosol-OT
c	=	cosurfactant
$^{\circ}\text{C}$	=	degree Celcius
Cre	=	Cremophor <sup>®</sup> EL
CPP	=	critical packing parameter
et al.	=	et alii (and others)
etc.	=	et cetera (and so on)
g	=	gram
Gly	=	glycerol
hrs	=	hours
HLB	=	hydrophilic-lipophilic balance
IPM	=	isopropyl myristate
IC <sub>50</sub>	=	50 % inhibitory concentration (50 % hemolysis)
Im	=	Imwitor <sup>®</sup> 308
ME	=	microemulsion
$\mu\text{l}$	=	microliter

$\mu\text{s}/\text{cm}$	=	microsiemens per centimeter
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	milliter
mOsm/kg	=	milliosmols per kilogram
mPa s	=	milliPascal second
nm	=	nanometer
o/w	=	oil in water
Pal	=	Palsgaard <sup>®</sup> 0093
PBS	=	pH 7.4 phosphate buffered saline
PCS	=	photon correlation spectroscopy
PG	=	propylene glycol
PGSE	=	plused field gradient spin-echo
PIT	=	phase inversion temperature
pH	=	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
rpm	=	revolution per minute
s	=	second
S	=	surfactant
Sol	=	Solutol <sup>®</sup> HS15

SD	=	standard deviation
T 20	=	Tween <sup>®</sup> 20
T 80	=	Tween <sup>®</sup> 80
w/v	=	weight by volume
w/w	=	weight by weight
$\phi_o$	=	weight fraction of oil
$\phi_w$	=	weight fraction of water
$\phi_s$	=	weight fraction of surfactant mixture