

니오솜을 이용한 [³H]아시클로버의 경피투과

박새해 · 이순영 · 용철순*

영남대학교 약학대학
(1998년 1월 24일 접수)

Transdermal Permeation of [³H]Acyclovir Using Niosome

Sae Hae Park, Soon Young Lee, and Chul Soon Yong†

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea
(Received January 24, 1998)

Niosomes are vesicles formed from synthetic non-ionic surfactants, offering an alternative to chemically unstable and expensive liposomes as a drug carrier. Non-ionic surfactant and cholesterol mixture film leads to the formation of vesicular system by hydration with sonication method. The formation of niosome was ascertained by negative staining of TEM. The entrapment efficiency of niosomal suspension was gradually increased with increasing the ratio of cholesterol to surfactant. It was found that the niosome with 6:4 (polyoxyethylene 2-cetyl ether : cholesterol) ratio was more stable than those with other ratios. The topical application of acyclovir(ACV) in the treatment of herpes simplex virus type 1(HSV-1) skin disease has a long history. There are an increasing number of reports, however, in which topical ACV therapy is not as effective as oral administration. Lack of efficacy with topical ACV has been hypothesized to reflect the inadequate delivery of drug to the skin. We investigated the permeation of niosome containing [³H]ACV in hairless mouse skin using Franz diffusion cell model. Permeation coefficient(P) of aqueous ACV was 6.7×10^{-4} (cm/hr) and that of ACV in niosome was 23.4×10^{-4} (cm/hr), suggesting about 3.5 times increase in the transdermal permeation.

Keywords—Niosome, Acyclovir, Transdermal permeation, Drug release, Stability

리포솜은 Bangham 등¹⁾에 의해 발견된 이후 많은 연구가 이루어졌으며 다양한 분야에 응용하려는 시도가 급속하게 증가되었다. 리포솜은 극성 및 비극성 물질을 봉입할 수 있으며 다양한 소수성 막을 통과하여 봉입된 약물을 세포막이나 세포내로 운반할 수 있으므로,²⁾ 최근 리포솜에 약물을 봉입하여 수송하는 약물수송체로의 응용에 많은 관심이 집중되었다. 그러나 리포솜을 제조하는 데 사용되는 인지질이 에스테르기의 가수분해나 지질의 산화적 분해³⁾ 등 화학적으로 불안정하여 질소 존재하에서 인지질을 보관하고 다루어야 하는 문제점이 있고, 인지질의 가격이 상당히 고가이며, 정제가 매우 까다롭다는 단점이 있다. 그러므로 인지질과 물리화학적 특성이 유사하면서 이러한 단점이 없는 새로운 물질을 찾는 것이 필요하게 되었다. 이러한 이유에서 화학적으로 안정하고 가격이 저렴한 양친

매성 물질을 이용하여 약물수송체를 개발하려는 많은 연구가 이루어졌다. 다양한 합성 양친매성 물질이 이중막을 형성할 수 있으나,⁴⁾ 이러한 물질들은 대개 전하를 띠고 독성이 강해 약물수송체로 적합하지 못한 경우가 많다.⁵⁾ 그러므로, 전하를 띠지않는 비이온성 계면활성제를 사용하여 이중막을 형성하는 리포솜과 구조가 유사한 수송체가 Vanlerberghe 등,⁶⁾ Handjani 등,⁷⁾ 및 Okahata 등⁸⁾에 의해 보고되었으며, 이 비이온성 계면활성제로 만든 막구조의 수송체를 "niosome(니오솜)"이라 하였다.⁶⁾ 니오솜은 hexadecylpolyglycerol을 사용하여 제조하는 방법이 Baillie 등⁵⁾에 의해 소개되었고, Azmin 등⁹⁾은 니오솜에 methotrexate를 봉입하여 마우스에서 *in vivo*로 약물의 장기별 분포를 연구하여 간이나 비장으로 약물이 높게 축적되는 것을 보고하였다. 또한 원충류 감염에 의한 세망내피계의 질병인 리슈마니아증에 사용되는 약물인 Na⁺ stibogluconate를 봉입하여 간으로 약물

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

이 축적되는 경향을 관찰하였으며,^{10,11)} doxorubicin을 봉입하여 항암효과를 증가시킨 결과를 Rogerson 등¹²⁾이 보고하였다. 이외도 경피 투과에 응용한 실험으로 화장품에 사용하여 피부 보습효과를 증진시킬 수 있었다.⁷⁾ Polyoxyethylene alkyl ether류를 사용하여 제조한 니오솜에 펩티드성 약물인 9-desglycinamide 8-arginine vasopressin을 봉입하여 경구투여에 대한 가능성을 *in vitro*에서 실험한 결과, 니오솜이 위장관이나 간 등에서 펩티드성 약물이 분해되는 것을 보호하고 또한 흡수를 촉진하는 작용이 있는 것으로 Yoshida 등¹³⁾이 보고하였다. Polyoxyethylene alkyl ether (C_nE_m)은 일반적으로 n값이 10에서 18정도, m값이 3에서 8정도에서 소포를 형성하는 것으로 알려져 있으며,¹⁴⁾ 이렇게 다양한 비이온성 계면활성제를 함유한 제형을 정맥주사로 투여할 경우는 만성독성을 유발할 가능성이 있으므로,¹⁵⁾ 경피흡수 제형으로 개발하려는 연구가 시도되고 있다.^{2,16-18)} 니오솜을 이용하여 상품화된 제품으로, Lancome(L'Oreal)에서 hexadecylpolyglycerol을 이용한 니오솜을 화장품 제조시 보습제의 수송체로 사용하였고, Nactosome[®]이라는 이름으로 비타민을 함유한 화장품으로 사용하고 있다.²⁾

Herpes simplex virus(HSV)는 이중나선 DNA 바이러스로 herpes simplex type 1 (HSV-1)과 herpes simplex type 2 (HSV-2)로 나누며 HSV-2는 생식기에 수포를 형성하고 HSV-1은 생식기 이외의 부분에 수포를 형성한다.¹⁹⁾ 아시클로버(Zovirax[®])는 항바이러스제로 헤르페스 바이러스와 수두대상 바이러스, 및 Epstein-Barr 바이러스 등에 사용되며, 주로 HSV에 의하여 생산된 thymidine kinase는 효과적으로 ACV를 ACV monophosphate(ACVMP)로 전환시킨다.²⁰⁾ 이 ACVMP는 세포내 guanylate kinase에 의해 ACV diphosphate로 전환된 후, 세포내 효소에 의해 계속해서 삼인산화된 형태인 ACV triphosphate(ACVTP)로 전환되며,²¹⁾ 이 ACVTP가 활성형으로 작용한다. 국소치료용 ACV는 생식기 포진과 구순 포진에 5% ACV 연고를 사용하지만 약물을 전신적으로 적용할 경우보다 효과가 크지 않다.²²⁾ 이것은 ACV가 피부 투과시 적절하게 약물작용 부위로 전달되지 못한 것으로 추정된다.²³⁾ 경피제제의 개발시 목표한 치료부위, 병리기전 그리고 치료부위까지의 약물수송기전 등을 밝히는 것이 경피제형의 효과를 극대화하기 위하여 필요하며, ACV의 경우 HSV 감염시에 목표한 치료부위는 기저 표피다.²³⁻²⁵⁾ 리포솜에 트리암시놀론 아세도

니드를 봉입하여 경피제제로의 사용 가능성을 Mezei와 Gulasekharan^{26,27)}이 처음 실험한 결과, 각질층과 표피에 약물이 많이 축적되고 전신계로는 약물이행은 적은 것을 관찰하였다. 리포솜을 이용한 경피흡수 제제로 항진균제인 에코나졸을 봉입시킨 것이 Pevaryl(Cilag AG)란 이름으로 상품화되었다.²⁸⁾ 니오솜 역시 리포솜과 마찬가지로 약물을 봉입시켜 피부에 적용할 경우 각질층과 표피에서 약물축적이 일어나고 전신계로의 약물방출은 제어되었다.^{28,29)} 따라서 본 실험에서는 현재까지 연구된 polyoxyethylene alkyl ether 종류 중에서 가장 피부독성이 적은 것으로 추정되는 polyoxyethylene 2-cetyl ether (PO2C)를 사용하여서 니오솜을 제조 하였다. 제조한 니오솜에 ACV를 봉입하여 각질층과 표피로 약물을 효과적으로 전달할 수 있는 경피흡수 제제로서의 개발 가능성에 대하여 검토하고자 하였다. 이러한 연구의 결과는 동일한 치료 목표부위를 갖는 항진균제 약물의 경피적용에 대해서도 응용할 수 있을 것으로 사료된다.

실험방법

시료 및 기구

본 실험에 사용된 ACV(ACV)는 경동제약으로부터 제공받았으며, side chain의 2번 위치(*)에 tritium으로 label된(250 μ Ci, 9.25 MBq) ACV를 NEN에서 구입하여 사용하였다(Figure 1). Polyoxyethylene alkylethers, dicetyl phosphate, 콜레스테롤 등은 Sigma 사로부터, cellulose dialysis tubing은 Spectrum (USA)로 부터, Soluene-350 (0.5 N quaternary ammonium hydroxide in toluene)은 Packard Instrument Co.로 부터, 0.2 μ m Nylon 66 membrane filter (13 mm)는 Alltech사로부터 구입하였다. 그 외 모든 시약은 특급 혹은 일급을 사용하였고, 실험에 사용한 모든 buffer는 증류수를 사용하여

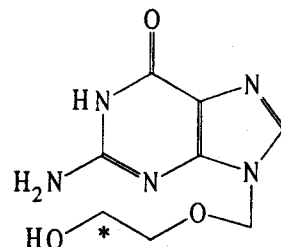


Figure 1—The structure of ACV.

제조하였다.

본 연구 수행에 이용된 주요 기기와 기구는 magnetic stirrer(Corning, USA), liquid scintillation counter(Pakard SE 4000 series, USA), plastic filter holder(Gelman Sciences Inc., USA), shaking water bath(KMC-1205SW1, Vision Co., Ltd., Korea), spectrophotometer(Shimadzu UV-1201, Japan), peristaltic pump(Cole-Parmer instrument Co., Masterflex model 7518-00, USA), high performance liquid chromatography(Hitachi, Japan), ODS-2 inertsil column(Gelman Sciences Inc. USA), sonicator(Branson, USA), rotary evaporator(Buchi, Switzerland), aspirator(Eyela, Japan), submicron size analyzer(Malvern Mastersizer/E, Australia), TEM(Hitachi, Japan), Franz diffusion cell(Crown, USA) 등이다.

실험 동물 및 처치

Hairless mouse(SKH-1 hairless mouse, USA)를 ether 마취해서 질식시켜 죽이고 나서 피부를 벗긴 후, 피하지방을 제거하고 생리식염수로 세척한 다음 -70°C에 보관하였다. 실험 전에 해동하여 사용하였다.

니오솜의 제조

니오솜은 Baillie 등⁵⁾이 사용한 방법을 약간 변형하여 다음과 같이 제조하였다. 계면활성제/콜레스테롤/di-cetyl phosphate를 적절한 mol비로 혼합하여 총량이 500 μmol이 되게 한 후 chloroform/MeOH(weight ratio 3/1) 용액에 용해시키고 25°C에서 감압상태에서 용액을 증발시켜서 막을 형성시킨 후 phosphate buffered saline solution (8 mM Na₂HPO₄, 1.5 mM KH₂PO₄, 139 mM NaCl, 2.5 mM KCl, pH 7.4; PBS)에 1 mg/ml이 되게 용해한 ACV를 10 ml 가하여 50-60°C에서 2시간 동안 초음파처리하고 실온에서 냉각시킨 후 다시 30분간 초음파처리하였다.

이렇게 제조된 니오솜을 3 ml 취하고, 니오솜 안에 봉입된 약물에 의한 삼투압을 보상하기 위해 0.9% NaCl을 더 가한 PBS에서 15시간 동안 2번 용액을 교환하면서 cellulose dialysis tubing(12400 molecular cut off, Spectrum USA)을 사용하여 투석하여³⁰⁾ 봉입되지 않은 약물을 분리하였다.

니오솜의 TEM

투석한 니오솜을 copper grid로 적시고 여지상에서 건조한 다음 0.2% uranyl acetate액 한방울로 약 2초

간 염색한 다음 다시 건조한 후에 transmission electron microscope(TEM)을 사용해서 니오솜의 형성 유무를 관찰하였다.

니오솜의 입자도 분포

전술한 제조방법에 따라 증류수를 사용하여 약물이 봉입되지 않은 니오솜을 제조하고 증류수로 투석한 다음 10 ml 용액을 polycarbonate filter paper(1 μm pore size)로 여과한 후, multiful detection을 막기 위해 10-25배 정도 0.9% NaCl을 더 가한 PBS로 희석하여 Malvern mastersizer/E로 입자의 크기 및 분포도를 측정하였다.

봉입효율

투석한 니오솜 50 ml를 round flask에 가한 다음 rotary evaporator로 55°C 에서 증발시킨 후, 진공하에서 완전하게 건조시켰다. 여기에 노르말-헥산을 3 ml 가하여 니오솜의 막을 용해시킨 후, 0.2 μm Nylon 66 여과지를 사용하여 용해하지 않은 ACV를 여과하였다. 노르말-헥산 3 ml로 2회 더 세척하고 여과한 후 여과지와 filter holder를 모두 플라스크에 넣고 진공하에서 건조한 후 10 ml의 증류수를 가하여 잔존하는 ACV의 양을 HPLC로 측정하였다. 검량선은 0.25 μg/ml 부터 100 μg/ml 까지이고, HPLC의 조건은 다음과 같다.²³⁾ Hitachi HPLC 7000 series, photodiode array detector, Inertsil ODS-2 column(5 μm particle size, 4.6×150 mm), 0.2% acetate solvent를 사용하고 유속은 1.4 ml/min 이며, 254 nm 에서 측정하였다. 봉입효율은 다음 식으로부터 계산하였다.

Entrapment efficiency (%)

$$= \frac{\text{entrapped amount}}{\text{initial amount}} \times 100$$

약물 방출 실험

투석한 니오솜 5 ml 중 3 ml를 취하여 ACV 총량을 측정하고, cellulose dialysis tubing 안에 남은 2 ml의 현탁액은 2.7 cm×7 cm cell에 그대로 넣고 28 ml의 PBS에서 70 여 시간동안의 약물방출정도를 측정하였다.¹³⁾ 검량선은 200 μml sample loop를 사용하여 30-700 ng/ml의 농도범위에서 peak height로써 작성하였다.

안정성 실험

약물방출 실험과 같은 방법으로 하되 28 ml 0.9%의 NaCl을 더 첨가한 PBS에서 72시간 동안의 약물방출

정도를 측정하여, 높은 삼투압에서의 약물 방출성향을 관찰하였다. 약물의 정량은 약물방출 실험과 동일한 방법으로 하였다.

경피 투과 실험

EtOH:H₂O(3:7) 10 ml에 170 mg의 ACV와 [³H] ACV(250 μCi)를 혼합하여 현탁액을 제조한 다음 진공하에서 건조하였다. 건조된 분말을 사용하여 니오솜을 제조하였다. 니오솜을 투석한 후, 200 μm/를 취하여 방사능을 측정하여 초기량을 계산하였다. Hairless mouse의 등쪽 피부 혹은 배쪽 피부를 채취하고 피하지방과 피하조직을 제거하여 사용하였으며,³¹⁾ Franz diffusion cell을 사용하여 피부 투과 실험을 실시하였다.^{32,33)} 본 실험에 사용된 Franz diffusion cell의 receptor compartment의 부피는 11 ml이었고, 단순확산이 일어나는 hairless mouse skin의 표면적은 2.27 cm² 이었다. 투석한 니오솜 및 ACV 수용액을 각각 500 μm/씩 사용하여 경피투과 실험을 하였다. Hairless mouse의 피부를 Franz diffusion cell에 장착한 다음 37°C에서 항온을 유지시킨 뒤 1시간 동안 방치하여 평형상태에 도달시킨 후 약물을 donor compartment에 가하였다. 적절한 시간 간격에서 시료를 receptor compartment로 부터 200 μm/씩 취한 다음 새로운 완충액을 동량 가하여 보충하였다. PBS 완충액에 0.003% w/v sodium azide를 가하여 미생물의 성장을 억제하였다.³¹⁾ 방사능은 liquid scintillation counter를 사용하여 측정하였다.

결과 및 고찰

니오솜의 negative staining

ACV를 봉입시켜 니오솜을 제조한 다음 uranyl acetate를 사용하여 니오솜의 형성을 확인할 수 있었다(Figure 2). 전자현미경 상에서 니오솜의 크기에 편차가 있음을 확인하였다. 계면활성제만을 사용하여 니오솜을 제조하는 경우 소포가 형성되기는 하였지만 매우 불안정한 것으로 관찰되었으며, 시험관 내에서 계면활성제가 응집되는 현상을 나타내었다. 안정한 니오솜의 제조를 위하여 콜레스테롤을 가하여 막의 구조를 강화시킬 수 있었다.

니오솜의 입자도 분포

니오솜의 크기 분포도는 Figure 3과 같이 정규분포 곡선을 나타내었으며, 평균 입자도의 크기는 약 420 nm이었다.

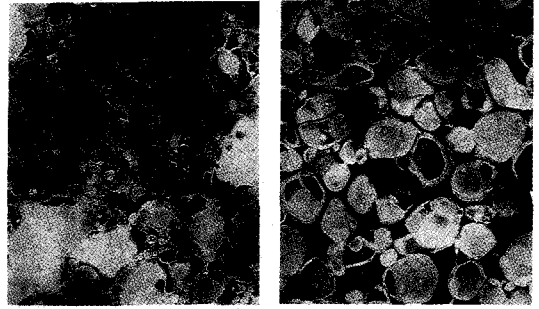


Figure 2—Transmission electron microscopy of niosomes with negative staining (left; ×15,000, right; ×50,000).

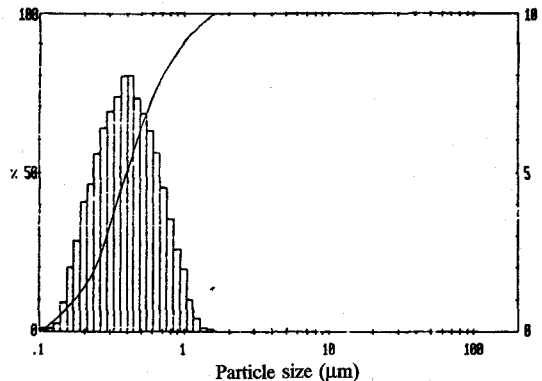


Figure 3—Size distribution of niosomes.

봉입 효율

봉입효율과 약물방출 실험을 위한 약물의 정량은 HPLC를 사용하여 측정하였으며, 작성된 검량곡선의 r² 값은 0.999로 양호한 직선성을 나타내었고 ACV의 retention time은 약 11분이었다. 전술한 방법으로 제조된 니오솜의 약물 봉입율을 콜레스테롤의 비율을 변화시키거나 DCP를 가하였을 때와 비교하여 관찰하였다. 콜레스테롤의 비율이 높아질수록 봉입율이 점차적으로 증가하였다. 그러나, DCP를 첨가하였을 때는 콜레스테롤에 의한 봉입율 차이의 감소를 나타내었다. 또한 니오솜 제조시 가한 ACV용액의 ml량을 증가시킬수록 봉입율은 줄어드는 것을 알 수 있었다(Figure 4, 5).

약물방출 실험

PO2C:콜레스테롤의 비가 6:4인 경우, 시간이 경과함에 따라 약물의 방출이 지연되는 경향을 나타내었으며, DCP를 첨가하는 경우 일반적으로 신속하게 약물이 방출되는 경향을 나타내었다. 이것은 DCP를 첨가할 경우 니오솜의 막구조가 불안정하게 형성되기 때문인 것으로 사료되며 콜레스테롤에 의해서는 막구조

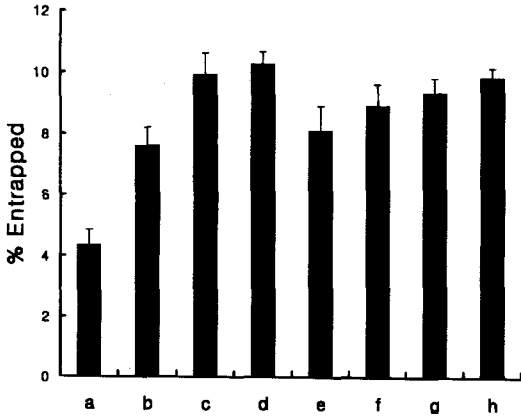


Figure 4—Entrapment efficiency of ACV in niosome as a function of PO2C : cholesterol : DCP ratio. (a) : 8 : 2 : 0, (b) : 7 : 3 : 0, (c) : 6 : 4 : 0, (d) : 5 : 5 : 0, (e) : 85 : 10 : 5, (f) : 75 : 20 : 5, (g) : 65 : 30 : 5, (h) : 55 : 40 : 5.

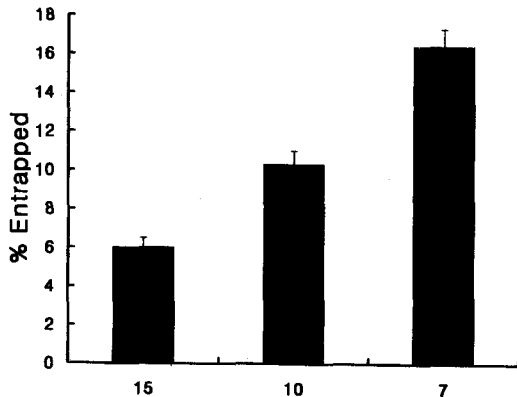


Figure 5—Entrapment efficiency of ACV in niosome as a function of volume of ACV solution (ml)

가 튼튼해져 방출이 지연되는 것으로 사료된다 (Figure 6).

니오솜의 안정성

PBS에 0.9% NaCl을 더 가하여, 니오솜 안에 봉입된 약물에 의한 삼투압을 보상한 용액에서의 방출경향을 관찰하였다. 일반적으로 PBS 용액에 비하여 약물 방출이 작게 일어났으며, DCP를 가할 경우 니오솜이 불안정하게 되는 것을 관찰하였다. Figure 7에서 보는 바와 같이 PO2C : 콜레스테롤의 비가 6 : 4일 경우 다른 비율로 제조된 니오솜에 비하여 시간이 경과함에 따른 약물의 누출이 가장 적었으므로, 본 실험에 사용된 계면활성제를 가지고 니오솜을 제조할 때 가장 안정한 비율인 것으로 나타났다.

경피 투과

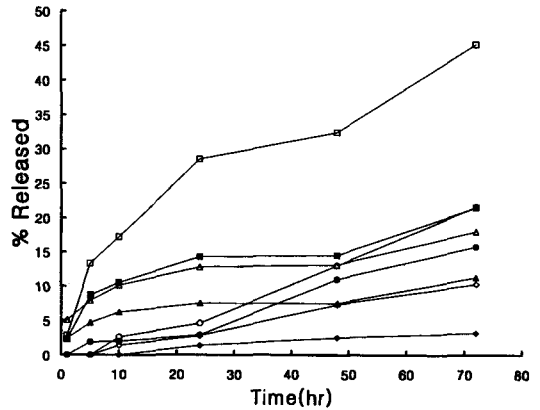


Figure 6—In vitro release profile of ACV from niosome in PBS solution as a function of PO2C : cholesterol : DCP. (■) : 8 : 2 : 0, (□) : 7:3:0, (●) : 6:4 : 0, (○) : 5:5:0, (◆) : 85:10:5, (◇) : 75:20:5, (▲) : 65:30:5, (△) : 55:40:5.

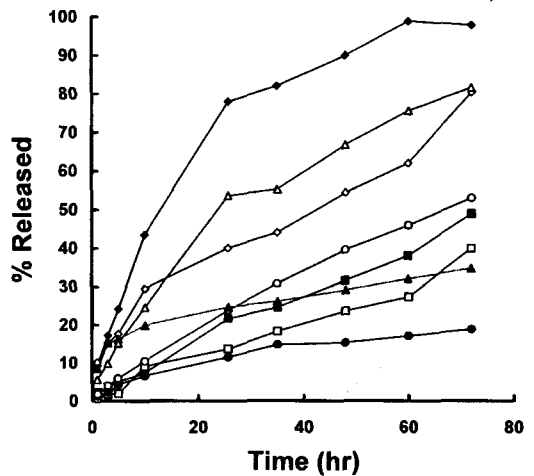


Figure 7—In vitro release profile of ACV from niosome in 0.9 % NaCl added - PBS solution as a function of PO2C : cholesterol : DCP ratio. (○) : 8 : 2 : 0, (◇) : 7:3:0, (◆) : 6:4:0, (●) : 5:5:0, (■) : 85:10:5, (▲) : 75:20:5, (△) : 65:30:5, (□) : 55:40:5.

니오솜의 안정성 실험 결과 가장 안정한 것으로 나타난 계면활성제 : 콜레스테롤의 비율이 6 : 4인 니오솜을 [³H]ACV를 봉입하여 제조한 후, 이것을 [³H]ACV 용액과 비교하여 경피투과 실험을 하였다. 본 실험에서 경피투과도를 나타내는 permeation coefficient(P) 값은, Figure 8에서 lag time이 지난 후, 직선의 기울기로 부터 다음의 식을 사용하여 구하였다.

$$M = PSCdt$$

M : Amount of ACV in the receptor compartment

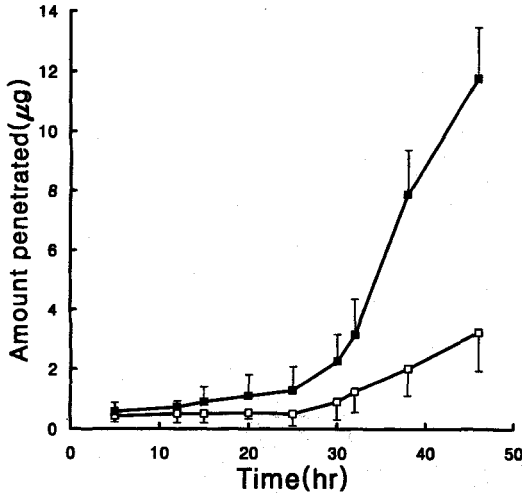


Figure 8—In vitro permeability of [³H] ACV in aqueous solution and in niosome across hairless mouse skin. (■) : niosome, (□) : aqueous solution.

Table I—Permeation Coefficient of ACV

Acyclovir	††P×10 ⁴ (cm/hr)
Aqueous	6.7±1.3†
Niosome	33.4±5.4†

The receptor compartment of the Franz diffusion cell had a volume of 11 ml
 PBS solution containing 0.003% (w/v) sodium azide and was maintained at 37°C. Effective surface area of the hairless mouse skin was 2.27 cm².

††P=Permeation coefficient

†Mean value±standard error (n=3)

P: Permeation coefficient of ACV

S: Surface area of hairless mouse skin membrane

Cd: Concentration of ACV in donor compartment

t: Sampling time

Table I에서 보는 바와 같이 니오솜에 봉입하여 ACV를 경피투과시킬 경우 용액 상태의 ACV에 비하여 경피투과가 유의성 있게 증가하는 것을 알 수 있었다. 이러한 니오솜이 리포솜을 경피흡수 제제에 활용할 수 있는 이유는 다음과 같다.²⁸⁾ 첫째, 콜티코스테로이드 같은 난용성 약물에 대하여 일종의 유기용매로 작용하여 열역학적 활성을 극대화할 수 있도록 국소적인 농도를 높일 수 있다. 둘째, 항생제나 retinoic acid 등과 같이 피부에서 활성을 나타내는 약물에 대하여 국소적인 저장소 역할을 하여 약물을 지속적으로 방출할 수 있다. 또한 비이온성 계면활성제란 인지질이 분자상태로 각질

층과 표피의 지질층으로 투과하여 일종의 피부투과 촉진제의 역할을 할 수 있다. 본 실험에서 니오솜에 의하여 ACV의 피부투과가 증가한 것은 국소적인 농도가 높아졌거나 또는 니오솜의 계면활성제가 흡수촉진제로 작용하였을 것으로 사료된다.

결론

니오솜에 봉입시킨 ACV는 경피흡수 실험에서 본 바와 같이 그 속도가 증가되었으며, 이것은 니오솜이 경피흡수를 위한 제형으로의 응용가능성 있는 것으로 사료되어진다. 니오솜을 이용한 화장품은 이미 상품화 되어 있으며, 리포솜을 이용한 에코나졸의 연고 제형도 시판되고 있다.

본 실험에서 니오솜의 제조시 콜레스테롤의 농도가 미치는 영향은 리포솜이나 다른 막 구성성분으로 제조된 니오솜의 안정성에 매우 중요한 요소로 작용하는 것으로 나타난다. 이것은 계면활성제 사이에 콜레스테롤 분자가 삽입되어 막을 보다 촘촘하게 하는 역할때문인 것으로 사료된다. 이러한 가정은 니오솜 제조시 콜레스테롤의 농도를 높일수록 봉입효율이 점차 높아지고, 약물방출 경향도 어느 정도까지는 콜레스테롤의 농도비를 높여야 영차속도에 가까워 지는 것에 반영되어 있다. 약물의 방출경향은 삼투압에 의해서 영향을 받는 것으로 관찰되었다. 이것은 약물이 니오솜 안에서 방출시 단순확산에 의한 것을 나타내고 있으며, 실험시 cell에서 관찰된 혼탁도(dialysis tubing 밖의 혼탁도)로 보아서는 콜레스테롤의 비율이 적을 경우는 니오솜 자체가 불안정한 것을 알 수 있었다. 그러므로, PO2C:콜레스테롤의 비율이 6:4인 것을 이 후 실험에 적용하였다. 경피흡수 실험에서는 니오솜의 초기 경피흡수에 의한 약물의 지연방출을 기대하였으나, 실험결과는 단순한 니오솜의 피부투과 촉진에 의한 것이 아닌가 사료된다. 앞으로 그 응용에 관해서는 좀 더 다양하고 많은 실험 결과가 필요하다고 생각된다. 그러나, 본 실험에 사용된 비이온성 계면활성제가 다른 비이온성 계면활성제에 비하여 피부독성이 현저히 적으므로 경피제제로의 응용 가능성은 밝을 것으로 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단 핵심전문 연구비 (961-0717-105-2) 지원으로 수행되었으며 지원에 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) A. D. Bangham, M. M. Standish, and J. C. Watkins, Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids, *J. Mol. Biol.*, **13**, 238-252 (1965).
- 2) D.D. Lasic, *Liposomes: from physics to applications*, Elsevier, 1993.
- 3) M. Ausborn, P. Nuhn and H. Schreier, Stabilization of liposomes by freeze-thaw and lyophilization techniques: problems and opportunities, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **38**, 133-139 (1992).
- 4) J. H. Fendler, *Membrane mimetic chemistry*, Wiley Interscience, pp 158-183, 1982.
- 5) A. J. Baillie, A. T. Florence, L. R. Hume, G. T. Muirhead and A. Rogerson, The properties of niosomes: non-ionic surfactant vesicles, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 863-868 (1985).
- 6) G. Vanlerberghe, A. Ribier, R.M. Handjani-Vila, Les niosomes, une famille de vesicules a base d'amphiphiles nonioniques, Comm au Colloq du CNRS sur la Physicochimie des Composes Amphiphiles, Bordeaux, 1978.
- 7) R. M. Handjani-Vila, A. Ribier, B. Rondot and G. Vanlerberghe, Dispersions of lamellar phases of non-ionic lipids in cosmetic products, *Int. J. Cos. Sci.*, **1**, 303-314 (1979).
- 8) Y. Okahata, S. Tanamachi, M. Nagai, and T. Kunitake, Synthetic bilayer membranes prepared from dialkyl amphiphiles with non-ionic and zwitterionic head groups, *J. Colloid Interface Sci.*, **82**, 401-417 (1981).
- 9) M. N. Azmin, A. T. Florence, R. M. Handjani-Vila, J. F. B. Stuart, G. Vanlerberghe, J. S. Whittaker, The effect of non-ionic surfactant vesicle(niosome) entrapment on the absorption and distribution of methotrexate in mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 237-242 (1985).
- 10) A. J. Baillie, G. H. Coombs, T. F. Dolan, J. Laurie, Non-ionic surfactant vesicles, niosomes, as a delivery system for the anti-leishmanial drug, sodium stibogluconate, *J. Pharm. Pharmacol.*, **38**, 502-505 (1986).
- 11) C. A. Hunter, T. F. Dolan, G. H. Coombs and A. J. Baillie, Vesicular systems (niosomes and liposomes) for delivery of sodium stibogluconate in experimental murine visceral leishmaniasis, *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 161-165 (1988).
- 12) A. Rogerson, J. Cummings, N. Willmott and A. T. Florence, The distribution of doxorubicin in mice following administration in niosomes, *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 337-342 (1988).
- 13) H. Yoshida, C. -M. Sehr, W. Kok, H. E. Junginger, J. C. Verhoef and J. A. Bouwstra, Niosomes for oral delivery of peptide drugs, *J. Controlled Rel.*, **21**, 145-154 (1992).
- 14) A. Y. Ozer, A. A. Hincal, J.A. Bouwstra, A novel drug delivery system: non-ionic surfactant vesicles, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **37**, 75-79 (1991).
- 15) H. E. J. Hofland, J. A. Bouwstra, J. C. Verhoef, G. Buckton, B. Z. Chowdry, M. Ponec and H. E. Junginger, Safety aspects of non-ionic surfactant vesicles: a toxicity study related to the physicochemical characteristics of non-ionic surfactants, *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 287-294 (1992).
- 16) P. Ashton, J. Hadgraft, K.A. Walters, Effects of surfactants in percutaneous absorption, *Pharm. Acta Helv.*, **61**, 228-235 (1986).
- 17) K.A. Walters, M. Walker, O. Olejnik, Non-ionic surfactants effects on hairless mouse skin permeability characteristics, *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 525-529 (1988).
- 18) K.A. Walters, *Transdermal drug delivery*, Dekker, NewYork, Basel, pp 1-22, 1989.
- 19) *Clinical pharmacy and therapeutics*, Williams & Wilkins, pp 267, 1992.
- 20) G. B. Elion, P. A. Furman, J. A. Fyfe, P. De Miranda, L. Beauchamp, and H. J. Schaeffer, Selectivity of action of an antihertetic agent, 9-(2 - hydroxyethoxymethyl) guanosine, *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 5716-5720 (1977).
- 21) W. H. Miller and R. L. Miller, Phosphorylation of acyclovir (acycloguanosine) monophosphate by GMP kinase, *J. Biol. chem.*, **255**, 7204-7207 (1980).
- 22) AHFS Drug Information 94
- 23) E.P. Greg, P. Dunn, V.P. Shah and L.K. Pershing, Acyclovir bioavailability in human skin, *J. Invest. Dermatol.*, **98**, 856-863 (1992).
- 24) G. Imanidis, W.-Q. Song, P.H. Lee, M.-H. Su, E.R. Kern, and W.I. Higuchi, Estimation of skin target site acyclovir concentrations following controlled (trans)dermal drug delivery in topical and systemic treatment of cutaneous HSV-1 infections in hairless mice, *Pharm. Res.*, **11**, 1035-1041 (1994).
- 25) P.H. Lee, M.-H. Su, E.R. Kern, and W.I. Higuchi, Novel animal model for evaluating topical efficacy of antiviral agents: flux versus efficacy correlations in the acyclovir treatment of cutaneous herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infections in hairless mice, *Pharm. Res.*, **9**, 979-989 (1992).

- 26) M. Mezei and V. Gulasekharam, Liposomes : a selective drug delivery system for the topical route of administration. I. Lotion dosage form, *Life Sci.*, **26**, 1473-1477 (1980).
- 27) M. Mezei and V. Gulasekharam, Liposomes : a selective drug delivery system for the topical route of administration : gel dosage form, *J. Pharm. Pharmacol.*, **34**, 473-474 (1982).
- 28) H. Schreier and J. Bouwstra, Liposome and niosomes as topical drug carriers : dermal and transdermal drug delivery, *J. Controlled Rel.*, **30**, 1-15 (1994).
- 29) E. Touitou, H.E. Junginger, N.D. Weiner, T. Nagai, and M. Mezei, Liposomes as carriers for topical and transdermal delivery, *J. Pharm. Sci.* **83**(9), 1189-1203 (1994).
- 30) J.G. Hardy, I.W. Kellaway, J. Rogers, and C. G. Wilson, The distribution and fate of ¹³¹I-labelled liposomes, *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 309-313 (1988).
- 31) D. Monti, M. F. Saettone, B. Giannaccini, D. Galli-Angeli, Enhancement of transdermal penetration of dapiprazole through hairless mouse skin, *J. Controlled Rel.*, **33**, 71-77 (1995).
- 32) L.A.M. Ferreira, M. Seiller, J.L. Grossiord, J.P. Marty, J. Wepierre, Vehicle influence on in vitro release of glucose : w/o, w/o/w and o/w systems compared, *J. Controlled Rel.*, **33**, 349-356 (1995).
- 33) A. Ruland and J. Kreuter, Influence of various penetration enhancers on the in vitro permeation of amino acids across hairless mouse skin, *Int. J. Pharm.*, **85**, 7-17 (1992).