

니오솜 시스템을 이용한 이트라코나졸 외용제의 제제 설계 및 평가

조혜정 · 경기열 · 이계원* · 지용길†

충남대학교 약학대학, *건양대학교 제약공학과
(2005년 4월 27일 접수 · 2005년 6월 13일 승인)

Formulation Design and Evaluation of Niosome Containing Itraconazole for Dermal Delivery System

Hye-Jung Cho, Kee-Yeol Kyong, Gye-Won Lee* and Ung-Kil Jee†

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

*Department of Pharmaceutical engineering, Konyang University, Chungnam 320-711, Korea

(Received April 27, 2005 · Accepted June 13, 2005)

ABSTRACT – Itraconazole is a triazole antifungal agent to inhibit most fungal pathogens. However, it is difficult for itraconazole to be delivered by topical system due to its poor aqueous solubility. First, niosomes containing drug were prepared with span 60, cholesterol, tocopherol and poloxamer 407 as vesicle forming agents in an effort to increase solubility of itraconazole. And then prepared niosomes were dispersed in O/W creams (containing xanthan gum, glycerin, vaseline, glyceryl monostearate and Cerix®-5) or gels (containing xanthan gum and poloxamer 407). Both creams and gels were evaluated with respect to their rheological properties, in vitro permeation through excised skin of hairless mouse. Creams or gels containing niosome showed pseudoplastic flow and hysteresis loop. For both creams and gels, viscosity was increased with increasing the content of glycerine or vaseline and the content of gel forming polymer, respectively. In creams, the permeability of drug to skin was decreased with increasing the viscosity of cream. The permeability of drug was affected by pH as well as viscosity of gel. In vitro permeation test results demonstrated that cream formulations showed better permeability than gels. In conclusion, these results suggest that creams formulation containing niosome can be useful for the topical delivery of itraconazole.

Key words – Niosome, Itraconazole, Permeation, Cream

약물의 피부투과는 약물 자체의 물리화학적 특성, 피부의 상태 등 여러 인자에 의해 영향을 받는다. 그 중에서도 피부는 약물의 피부투과속도와 정도를 제한하는 가장 중요한 인자이며, 이러한 피부의 외부물질에 대한 방어기능을 회피하여 피부투과를 증대시키기 위한 여러 기술이 연구되었고 그 중 한 가지가 니오솜 시스템이다. 니오솜은 비이온성 계면활성제로 구성된 이중막 수송체로 극성 및 비극성 물질을 봉입할 수 있고, 삼투압적으로 활성이 있으며, 인지질 등에 의한 지질미립자의 운반체인 리포솜에 비하여 안정하고^{1,2)} 또한 제조시 사용되는 계면활성제가 보관 및 취급 시에 특별한 조건이 필요하지 않다는 장점을 가진다.^{3,4)} 또한 니오솜을 제조하는데에 사용된 계면활성제가 피부에 적용하는 약물의 투과를 향상시키는 흡수촉진제로 작용하여 경피흡수되어 전신적인 효과를 나타내는 약물의 흡수를 촉진하기 위한 방법으로서 이용될 수 있다.^{5,6)}

이트라코나졸(Itraconazole)은 triazole antifungal agent로서 대부분의 진균 감염증에 사용되며 세포막의 필수요소인 에르코스테롤의 합성을 방해하여 항진균활성을 나타낸다. 이트라코나졸은 pH에 영향을 받지 않고 용해도가 낮은(1 µg/ml 이하) 약염기(pK_a=3.7)이며 pH 6에서 옥탄올/물 분배계수는 5이상이다.⁷⁾

따라서 본 연구에서는 난용성 약물인 이트라코나졸의 피부투과율을 증진시키기 위해 니오솜 시스템에 약물을 봉입시켜 무모 마우스의 피부를 통한 피부 투과와 침적율을 측정함으로써 피부외용제로서의 제제개발을 가능성을 알아보았다.

실험 방법

시약 및 기기

시약으로는 이트라코나졸은 한미약품(서울, 한국)에서 glyceryl monostearate, squalane, bees wax, 글리세린, 잔탄검, 바셀린, dimethicone, cetyl alcohol, polyethylene glycol

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 042)821-5934, E-mail : ukjee@cnu.ac.kr

4000은 LG생활건강(서울, 한국)에서 Cerix®-5(세라미드 : 스펡고신=50:50) 두산바이오테크BU(용인, 한국)에서 폴록사머 407은 BASF(Ludwigshafen, Germany)에서 Brij 99는 Sigma(St. Louis, Mo, U.S.A)에서 공급받았다. 그 외의 시약과 용매는 특급 또는 1급을 사용하였다.

기기로는 rheometer(DV-III, Brookfield Engineering Labs, Middleboro, MA, U.S.A), 진탕배양기(Changsin Sci., Korea), HPLC(Waters 2690 alliance, Waters 996 Photodiode Array Detector, Waters, Milford, MA, U.S.A), homogenizer(IKA-T25, IKA Werke GmbH, Staufen, Germany), ultrasonicator (Model 3510, Branson Ultrasonic Co., Danbury, CT, U.S.A), scanning electron microscope (SEM 6360V, Jeol Ltd., Tokyo, Japan) 등을 사용하였다.

Table I-Formulation of Niosome

Ingredients	Weight(g)
Itraconazole	2
Span 60	6
Cholesterol	2
Tocopherol	1
10% Poloxamer 407	30
Water	q.s. to 50(or 40)*

*Creams ; 50 Gels ; 40

실험동물

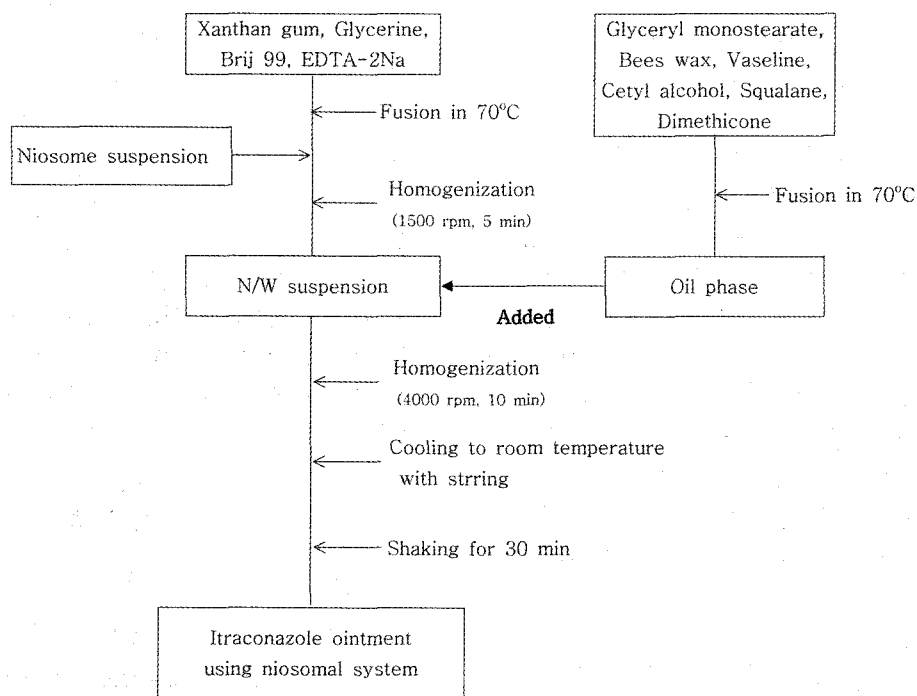
8-10주령의 웅성 무모 마우스를 온도 20~23°C, 상대습도 55±5%, 명암 교대 시간 12시간의 동물사육조건에서 일주일 간 적응시킨 후 사용하였다.

Table II-Formulation of Itraconazole Ointments

Ingredients	Formulation (%)				
	A	B	C	D	E
Niosome	50	50	50	50	-
^a Drug soln.	-	-	-	-	45
Glycerine	7	10	10	10	7
Brij 99	1	1	1	3	1
PEG 4000	-	-	-	2	-
EDTA-2NA	0.05	0.05	0.05	-	0.05
Xanthan gum	0.1	0.1	0.1	-	0.1
Glyceryl monostearate	0.1	0.1	0.5	2	0.1
Bees wax	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Vaseline	0.8	0.8	1	2	0.8
Cetyl alcohol	3	3	3	0.5	3
^b Cerix	-	-	-	0.5	-
Squalane	5	5	5	2.5	5
Dimethicone	0.5	0.5	0.5	-	0.5
Water	q.s. to 100				

^aDissolved in benzyl alcohol

^bCeramide : Sphingosine=1:1



Scheme 1-Preperation of itraconazole niosome creams.

이트라코나졸 함유 외용제의 제제설계

니오좁의 제조 및 확인

니오좁의 제조 - 니오좁은 Baillie 등¹⁾의 방법을 변형하여 Table I과 같은 조성비율에 따라 제조하였다. 즉 약물, 계면활성제, 콜레스테롤 및 토크페롤을 메탄올과 클로로포름 혼합액 (1:1) 30 ml에 용해시킨 후, 40~45°C의 수욕 상에서 감압 증발 농축시켜 플라스크 내부에 얇은 막을 형성시키고 1시간 더 건조시켜 용매를 완전히 제거하였다. 이 때 약물과 계면활성제의 비는 1:3이었다.

여기에 폴록사머 407 10% 수용액을 처방에 따라 가하여 50°C에서 4시간 초음파 처리하고 homogenizer로 10,000 rpm에서 10분간 처리하여 균일한 니오좁 현탁액을 얻었다.

니오좁 형성의 확인 - 제조된 니오좁 현탁액을 회석하여 SEM으로 니오좁의 성상을 관찰하였다.

니오좁 시스템을 이용한 외용제 제제설계

크림제의 제조 - 니오좁을 이용한 크림제는 Table II의 처방에 따라 Scheme 1의 방법으로 제조하였다. 이 때 산탄 검 1% 용액을 수상으로, 글리세린을 보습제로, squalane과 바셀린을 지질로 사용하였고 각각 글리세린의 농도를 7%(처방 A)과 10%(처방 B)로 glyceryl monostearate의 농도를 0.1%(처방 B)과 0.5%(처방 C)로 변화시켜 제조하여 피부 투과량 및 침적량의 상관성을 비교하였다. 또한 피부의 라멜라 구조를 회복시키고 피부의 수분유지기능을 원활히 하기 위해⁸⁾ Cerix[®]-5등의 지질을 첨가하여 제조하였다(처방 D).

겔제제의 제조 - 폴록사머 407 단독으로 만든 겔은 피부에 점착력이 너무 높았고 카보폴 1%(w/v) 수용액의 pH는 2.5~3.0으로 산성을 띠기 때문에 약염기인 이트라코나졸의 해리형의 비율을 높게 하므로 본 약물의 기제로서 적당하지 않았다. 산탄 검은 경구나 피부적용제에 현탁화제와 안정화제로 널리 쓰이는 부형제로서 다른 화합물과 배합성이 좋

고 넓은 pH와 온도 범위에서 안정하다. 따라서 겔 기제로 폴록사머 407과 산탄 검을 Table III의 비율대로 혼합하여 제조하였다. 이 때 니오좁 제조시에 분산용매로 폴록사머 407 10% 수용액 40 g을 사용하였으므로 니오좁 현탁액에 32% 폴록사머 수용액을 더 첨가하여 최종 폴록사머의 농도를 10%로 하였으며 2% 산탄 검 수용액 25 g과 물을 첨가한 뒤, homogenizer를 이용하여 10,000 rpm으로 10분간 처리하고 상온으로 냉각시켰다. 또한 트리에탄올아민과 인산으로 pH를 3.5, 5.0, 6.5, 7.5 및 8.5로 조절하여 pH에 따른 피부 투과량의 변화를 알아보았다(처방 G-1, G-2, G-3, G-4 및 G-5). 이때 약물의 함량은 제제의 2%로 설계하였다.

용매법에 의한 외용제의 제제설계

크림 및 겔 제제의 제조 - 벤질알코올 7 g에 이트라코나졸 2 g을 넣어 50~60°C로 가온시켜 완전히 용해시킨 다음 Span 60을 가하여 용융혼합하여 니오좁 제제와 비교하기 위하여 니오좁 시스템의 처방 A와 G-5와 같은 처방으로 제조하였다(처방 E, G-6).

이트라코나졸 함유 외용제의 유동학적 성질

점도측정은 cone and plate형 Brookfield 점도계를 사용하여 측정하였으며 이 때 셀은 cp-51 type, 시료의 양은 1.0 g, 측정온도는 25±0.5°C를 유지하고 측정전에 0점 조절을 하였다. 시료를 셀에 가하고 전단속도를 0~173 sec⁻¹로 변화를 주어 겔보기 점도를 측정하여 제제의 레오그램을 작성하였다.

In vitro 피부 투과 실험

III부투과 실험 - 8주령 웅성 무모 마우스의 피부를 적출하여 Franz형 확산 셀을 사용하여 37±0.5°C에서 600 rpm으로 교반하면서 측정하였다. 이 때 각 처방의 외용제(처방 A, B, C, D, E, G-1, G-2, G-3, G-4, G-5 및 G-6)를 투여한 피부의 면적은 2.303 cm², receptor phase는 pH 7.4 등장 인산염 완충액으로 채워 부피는 11.8 ml로 하였다. 이트라코나졸 외용제 1 g을 피부 표면에 도포하고 6, 12 및 24시간마다 0.2 ml의 receptor phase를 채취하여 HPLC에 직접 주입하여 분석하였다. 채취된 양은 즉시 같은 37±0.5°C로 유지시킨 동량의 pH 7.4 등장 인산염 완충액으로 보충하였다.

HPLC 조건은 Xterra Column (RP₁₈, 5 μm, 4.6×250 mm), 이동상은 아세토니트릴 : 용액 A(물 200 ml에 디에칠아민 300 μl를 첨가하고 인산으로 pH를 7.8로 조정)=8 : 2, 유속은 1.0 ml/min, 주입량은 20 μl, 검출기는 UV 262 nm이었다.

III부 내 약물 침적 실험 - 피부투과실험이 끝난 후, 피부 표

Table III-Formulation of Itraconazole Gels

Ingredients	Formulation (%)	
	^b G-1~5	^c G-6
Niosome	51	-
^a Drug soln.	-	15
Poloxamer 407	6	50
Xanthan gum	0.5	0.5
Water	q.s. to 100	

^aDissolved in benzyl alcohol

^bG-1 ; pH 3.5 G-2 ; pH 5.0 G-3 ; pH 6.5 G-4 ; pH 7.5 G-5 ; pH 8.5

^cFormulation by solvent method

면에 남은 약물을 메탄올로 완전히 닦은 다음 2.303 cm²의 원을 그려 피부를 적출하였다.¹⁰⁾ 피부를 잘게 잘라 메탄올 5 ml를 가하고 5분간 vortex한 다음 하룻밤 방치하고 30분간 초음파로 분쇄한 후 조직연마기로 10분간 분쇄하고 1,000

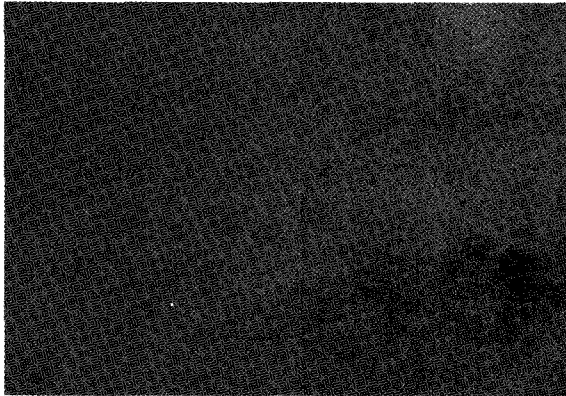


Figure 1-Photomicrograph of niosomes by cryo-SEM; ×1000.

Table IV-Mean Viscosities of various Itraconazole Formulation at Constant Shear Rate 76.8 sec⁻¹ (25°C, Mean±S.D, n=3)

Formulation	Viscosity (cps)
A	425
B	829
C	1024
D	1471
E	2506
G-1	405
G-2	551
G-3	551
G-4	869
G-5	826
G-6	1970

rpm으로 10분간 원심 분리하여, 상정액을 여과한 여액을 HPLC로 정량하여 피부 내 침적된 약물량을 측정하였다. 이 때 피부조직에 남아있는 약물이 있는지를 확인하기 위하여 원심분리하고 남은 조직을 다시 메탄올을 가하여 위와 동일하게 조직을 반복하여 HPLC로 측정하여 남은 약물이 없었음을 확인하였다.

결과 및 고찰

니오솜의 평가

니오솜 현탁액을 SEM으로 관찰한 결과 니오솜의 형성을 확인할 수 있었다(Figure 1).

유동학적 성질

일반적으로 점도는 피부 흡수에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으므로⁹⁾ 유동학적 성질을 검토한 결과를 Figure 2와 Table IV에 나타내었다. 모든 제제에서 비뉴턴계 중에서 원점을 통과하는 유사소성흐름을 나타내었고 이력 고리를 형성하여 요변성이 있음이 확인되었으므로 제제의 물리적 안정성이 좋을 것이라는 예측을 할 수 있었다. 특히 글리세린 함유 제제 중 B보다 A가 더 낮은 점도를 나타내었으며 겔의 경우에는 상대적으로 벤질 알코올을 사용한 처방(G-6)에서 가장 높았다. 따라서 점도가 높은 처방들은 피부투과에서 영향을 미칠 것으로 사료된다.

In vitro 피부 투과 실험

피부 투과

크림제의 피부 투과 - 각 처방의 크림제를 투여한 후 피부 투과량을 측정하여 Figure 3에 나타내었다. 처방 A, B 및

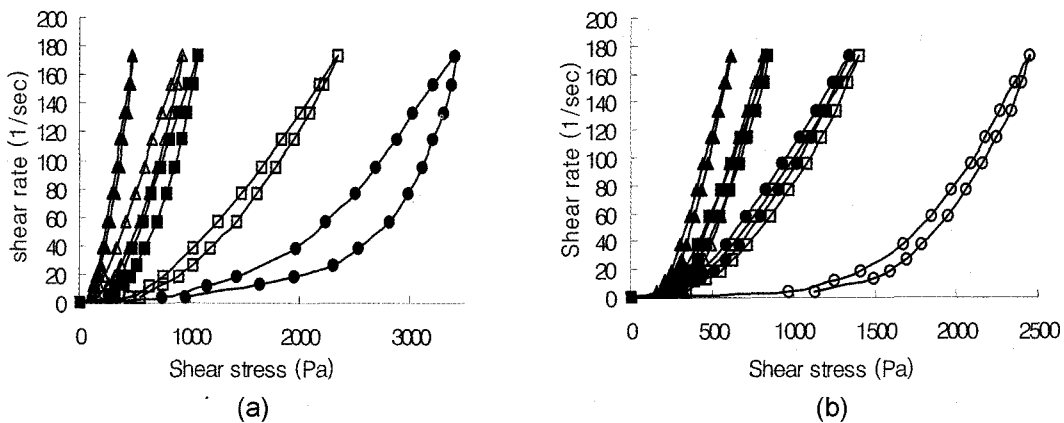


Figure 2-Rheogram of itraconazole niosome creams or gels and solvent method formulations.

Key : (a) creams : -▲- ; A, -△- ; B, -■- ; C, -□- ; D, -●- ; E (b) gels -▲- ; G-1, -△- ; G-2, -■- ; G-3, -□- ; G-4, -●- ; G-5, ○ ; G-6

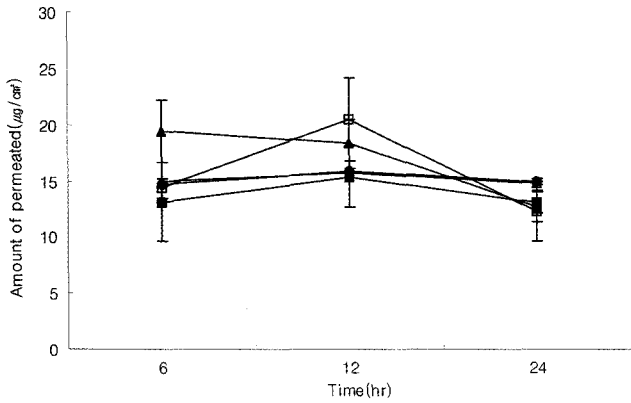


Figure 3—Transdermal profile through excised hairless skin of itraconazole niosome creams and solvent method cream.
Key : -▲- ; A -△- ; B, -■- ; C, -□- ; D, -●- ; E

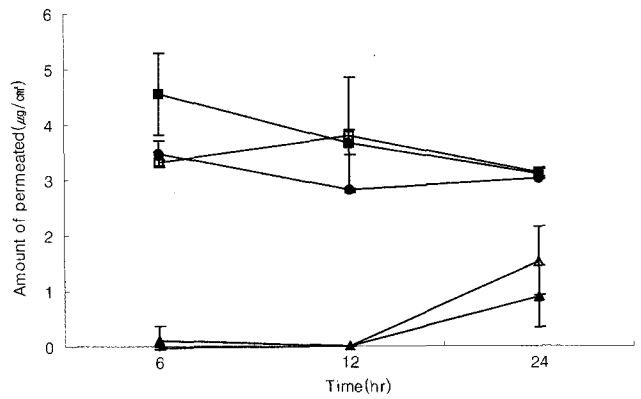


Figure 4—Transdermal profile through excised hairless skin of itraconazole niosome gels and solvent method gel.
Key : -▲- ; G-1 -△- ; G-2, -■- ; G-3, -□- ; G-4, -●- ; G-5

C의 6, 12 및 24시간 후의 투과량은 6시간에서 19.40, 18.33 및 12.71 12시간에서는 14.96, 15.71 및 14.75 그리고 24시간에서는 13.14, 15.39 및 13.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로서 12시간 이후에 줄어들었는데 이는 12시간까지는 투과 속도가 대사 속도보다 빨라 투과량이 증가하다가 그 이후에는 대사 속도가 투과속도보다 빨라져 떨어지는 것으로 사료된다. 또한 처방 A보다 글리세린의 함량이 높아 점도가 큰 처방 B 그리고 벤질알코올을 사용한 용매법에 의한 처방 E에서도 점도가 높아 더 낮은 투과율을 나타내었다. 이는 점도가 낮은 제제가 피부를 통과하여 receptor phase로 이행되는데 더 유리하기 때문인 것으로 사료되며 점도가 피부투과에 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었다. 일반적으로 세라마이드는 피부의 라멜라 구조를 회복시켜 피부 정상화를 유지하게 하고 피부의 수분 유지 기능을 하면서 피부 투과율에 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데⁸⁾ 본 실험에서도 세라마이드와 스펅고신이 1:1로 혼합된 Cerix를 첨가한 D 제제에서 12시간 후에 20.53 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로서 투과율이 높아 이트라코나졸의 투과 속도에 영향을 미쳐 12시간이후까지 지속적인 효과가 있는 것으로 나타났다.

겔 제제의 피부 투과 - 약산성 또는 약염기성 약물의 경피 흡수는 기체의 pH 변화에 따라 비해리형의 분율이 차이가 있으므로 흡수에 영향이 있으므로¹¹⁾ 여러 pH의 겔을 제조하여 pH와 피부 투과량과의 관계를 측정된 결과를 Figure 4에 나타내었다. 즉 pH가 낮은 처방 G-1과 G-2에서는 6과 12시간에는 투과가 거의 이루어지지 않다가 24시간에 0.89와 1.54 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로 약간 투과되는 양상을 보였으나 처방 G-3, G-4 및 G-5에서는 6, 12 및 24시간 후의 투과량은 각각 4.55, 3.67 및 3.10, 3.31, 3.67 및 3.12 그리고 3.48, 2.81 및 3.03 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 로서 처방간에 큰 차이 없었다. 약염기성 약

물인 이트라코나졸은 높은 pH에서 비해리형의 분율이 높아 지는데 낮은 pH 영역(3.5와 5.0)에서는 이온화율이 61.313와 4.773%로서 비교적 많은 약물이 해리형으로 존재하여 투과량에 영향을 주었지만 pH 6.5, 7.5 및 8.5에서는 이온화율이 각각 0.158, 0.016 및 0.0016%로 거의 대부분이 비해리형으로 존재하여 피부 투과량의 차이가 거의 없는 것으로 사료된다. 또한 상대적으로 용매법으로 제조된 처방 G-6는 거의 투과되지 않아 니오좁 시스템을 이용한 겔 제제가 투과율이 좋은 것으로 나타났다.

피부내 약물 침적량

크림제의 피부침적량 - 글리세린과 glyceryl monostearate의 농도를 달리한 제제의 처방 A, B 및 C에서 글리세린으로 인해 증가한 점도가 피부투과와 침적을 저하시켰지만 glyceryl monostearate 함유 처방인 B와 C에서 6, 12 및 24시간 후의

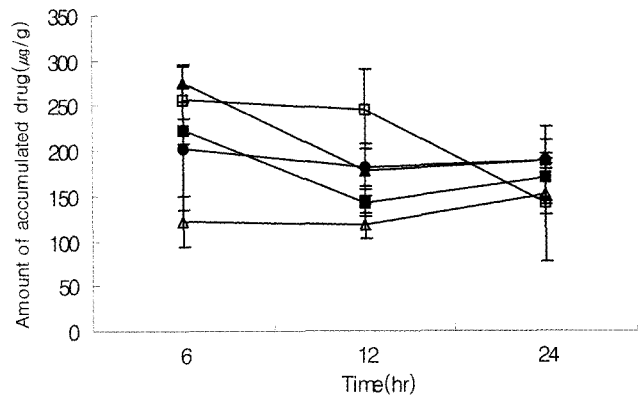


Figure 5—Amount of accumulated itraconazole in excised skin of hairless mouse after application of itraconazole creams and solvent method cream.
Key : -▲- ; A, -△- ; B, -■- ; C, -□- ; D, -●- ; E

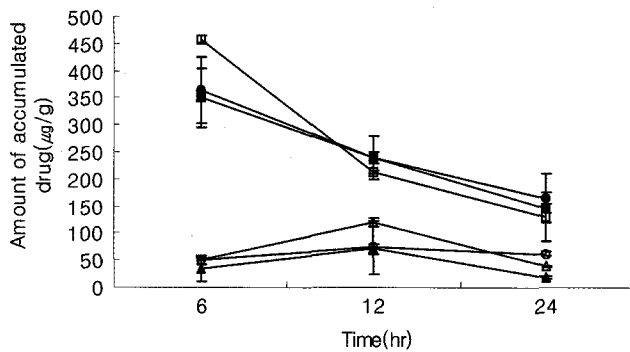


Figure 6—Amount of accumulated itraconazole in excised skin of hairless mouse after application of itraconazole gels and solvent method gel.

Key : ▲- ; G-1, -△- ; G-2, ■- ; G-3, □- ; G-4, ●- ; G-5, ○- ; G-6

약물 투과량은 처방 B에서 약간 높았지만 침적량은 각각 122.02, 117.54 및 205.24 그리고 221.80, 142.53 및 171.10 $\mu\text{g/g}$ 로서 처방 C에서 높았으나 농도에 따른 영향은 없으므로 나타났다(Figure 5).

일반적으로 피부는 친수성보다는 친유성 물질에 친화력이 있어 글리세린에 비해 상대적으로 친유성 glyceryl monostearate에 영향을 받아 처방 C에서 더 많은 양이 피부에 침적되었으나 상대적으로 농도에 따른 점도의 차이가 크지 않아 큰 차이가 없는 것으로 사료된다.

또한 Cerix[®]-5가 함유된 처방 D는 처방 A, B 및 C에 비하여 12시간 후에 245.49 $\mu\text{g/g}$ 으로서 침적된 양이 월등히 높으면서 지속적인 효과를 나타내므로 세라미이드의 함량이 침적에도 영향을 주어 지속적인 작용을 하는 것을 확인할 수 있었다.

또한 용매법으로 제조된 제제인 처방 E는 6시간과 12시간에 동일한 처방 D와 비교시 각각 256.62와 202.06 및 245.49 및 181.99 $\mu\text{g/g}$ 으로 침적량이 낮게 나타났지만 24시간에는 비슷하게 나타났다.

겔 제제의 피부 침적량—Figure 6에 나타난 바와 같이 6, 12, 및 24시간 후의 처방 G-1과 G-2의 침적량은 각각 34.62, 71.24 및 18.78과 50.09, 119.03 및 39.28 $\mu\text{g/g}$ 로서 처방 G-2가 약간 높았으나 낮은 pH를 가지는 두 처방 모두 침적량이 전반적으로 낮게 관찰되었다. 그러나 pH가 높은 세 가지 처방 G-3, G-4 및 G-5에서는 pH가 낮은 그룹보다 증가되어 6, 12 및 24시간 후의 침적량은 각각 349.86, 239.86 및 145.47, 457.72, 213.42 및 130.16 그리고 364.27, 240.07 및 164.50 $\mu\text{g/g}$ 이었다. 이것은 피부 투과의 실험결과와 동일한 것으로 낮은 pH에서는 약물의 해리형의 비율이 높아져서 피부각질층을 통과하는 약물의 양이 작아 침적량

이 떨어졌으며 높은 pH에서는 비해리형의 비율이 높아져 침적량이 높은 것으로서 피부투과 실험과 동일한 결과이다.

또한 용매법에 의한 제제인 처방 G-6은 G-5에 비해 상대적으로 낮아 6, 12 및 24시간 후의 침적량은 각각 49.62, 73.52 및 61.87 $\mu\text{g/g}$ 이었다.

결론

난용성 약물인 이트라코나졸의 피부수송을 증가시키기 위해 니오솜 시스템에 약물을 봉입시켜 피부에 표적화시키고 무모마우스의 피부를 통한 피부투과와 침적을 용매법에 의한 제제와 비교 평가하여 피부외용제로서의 개발 가능성을 모색하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 이트라코나졸 함유 외용제의 유동학적 성질은 모두 비뉴턴계로 원점을 통과하는 이력고리를 형성하며 요변성을 가지는 유사소성흐름을 나타내었다.

2. 이트라코나졸 함유 용매법에 의한 제제에 비해 이트라코나졸 니오솜 외용제의 피부 투과와 침적량은 높았다.

3. 글리세린의 함량에 따라 점도가 낮은 처방 A에서는 침적량이 높았으며 glyceryl monostearate의 농도에 의한 차이는 없었다. 또한 투과량과 침적량은 세라미이드에 영향을 받아 지속성이 증가하면서 높았다.

4. pH가 높아짐에 따라 이트라코나졸의 비해리형 비율이 증가하므로 이트라코나졸 함유 겔제제의 피부투과와 침적량은 낮은 pH에서보다 높은 pH에서 높게 나타났으며, pH 6.5 이상에서는 처방 간에 큰 차이 없이 증가하였고 용매법에 의한 제제에 비해 높았다.

이상의 실험으로부터 니오솜 시스템을 이용한 이트라코나졸 함유 외용제의 제조시 점도와 세라미이드의 첨가 및 pH를 조절하여 제제설계를 함으로서 진균감염의 치료에 효과적인 dermal delivery system으로서 치료제 개발 가능성을 확인하였다.

참고문헌

- 1) J.M.A. Kemps and D.J.A. Crommelin, Hydrolyse van fosfolipiden in water ig milieu, *Pharm. Weekbl.*, **123**, 355-363 (1988).
- 2) J.M.A. Kemps and D.J.A. Crommelin, Peroxidatie van fosfolipiden, *Pharm. Weekbl.*, **123**, 457-469 (1988).
- 3) A.J. Baille, A.T. Florence, L.R. Hume, G.T. Murihead and A. Rogerson, The preparation and properties of niosome: non-ionic surfactant vesicles, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 863-868 (1985).
- 4) R.M. Handajani-Vila, A. Riber, B. Rondot and G

- Vanlerghie, Dispersions of lamellar phase of non-ionic lipids in cosmetic products, *Int. J. Sci.*, **1**, 303-314 (1979).
- 5) R. Agarwal, O.P. Katare and S.P. Vyas, Preparation and in vitro evaluation of liposomal/niosomal delivery systems for antipsoriatic drug dithranol, *Int. J. Pharm.*, **228**, 43-52 (2001).
- 6) 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**, 1189-1203 (1994).
- 7) S.G. Kapsi and J.W. Ayres, Processing factors in development of solid solution formulation itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability, *Int. J. Pharm.*, **229**, 193-203 (2001).
- 8) S. Teruyuki and K. Yasuhiko, Ceramide derivatives as therapeutic agents, *Exp. Opin. Ther. Patent*, **8**, 1673-1682 (1998).
- 9) W.J. Dixon, The up and down methods for small samples, *J. Am. Stat. Assoc.*, **60**, 967-978 (1965).
- 10) S.C. Miller, B.R. Rekkas, P.P. Dallas and N.H. Choulis, Development of and vivo evaluation of griseofulvin gels using Franz cells, *Int. J. Pharm.*, **82**, 47-52 (1992).
- 11) P.C. Chen-Chow and S.G. Frank, *In vitro* release of lidocaine from Pluronic F-127 gels, *Int. J. Pharm.*, **8**, 89-99 (1981).