

케토코나졸의 고체분산계에 관한 연구

이치호[†] · 김기현 · 최우식 · 김정량

부산대학교 약학대학
(1991년 2월 10일 접수)

Studies on Solid Dispersion System of Ketoconazole

Chi-Ho Lee, Ki-Heun Kim, Woo-Sik Choi and Jung-Ryang Kim
College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea
(Received February 10, 1991)

Dissolution profiles of ketoconazole in solid dispersion system (SDS) were investigated in the second fluid (pH 6.8) for the dissolution test (KPV). PVP K-30 and methyl cellulose were used as carriers in SDS, and chloroform as a solvent. Computer optimization technique was applied to obtain an optimum formula of SDS, and the following results were obtained; 1) Dissolution rate of ketoconazole in SDS was larger than that of pure ketoconazole in the second fluid of pH 6.8. 2) PVP K-30 and methyl cellulose were good carriers for SDS of ketoconazole. Moreover, PVP K-30 was better than methyl cellulose. 3) The optimum formula of ketoconazole SDS obtained from computer optimization technique was chloroform 175 ml, PVP K-30 5g and methyl cellulose 0.2g per 1g of ketoconazole. 4) The experimental value of A_{60} (Amount released from ketoconazole tablet during 60 minutes) obtained from SDS by optimum formula agreed well with the value calculated by polynomial regression equation.

Keywords—Ketoconazole, solid dispersion system, computer optimization, contour graph.

약물의 입자크기가 용해속도와 약효에 미치는 영향에 대하여 많은 논문이 발표된 바 있다.¹⁻³⁾ 특히, 경구투여에 의한 위장관 흡수에 있어서는 입자가 커질수록 용해속도는 떨어지고, 흡수는 느리게 되며 약효는 불량하여 지게 된다. 그러므로 입자의 크기를 작게 하기 위하여 분쇄 등 여러가지 물리적인 방법이 이용되고 있으나 그 결과 얻어진 미세입자들은 표면에너지 증가에 따른 응집력과 van der Waals 인력 등이 강하게 작용하여 서로 엉키게 됨으로, 기대하는 만큼의 용해속도의 증가를 볼 수 없는 경우가 많았다.

이에 Sekiguchi⁴⁾ 등이 새로운 방법을 제시하였는데 즉 난용성인 설파치아졸에 생리적으로 불활성

이고 물에 잘 녹는 고분자인 요소를 첨가하여 용융될 때까지 열을 가한 후, 이 용융물을 급속 냉각, 고화시켜 분쇄한 뒤 그 입자를 사용하였다. 그 후 Goldberg 등^{5,6)}은 공용 화합물보다는 클로람페니콜을 용매에 분산시키는 방법을 제시한 바 있으며 또 Tachibana 등⁷⁾은 β -카로텐과 수용성 고분자인 폴리비닐피롤리돈(PVP)를 클로로포름에 용해한 후 클로로포름을 제거하여 얻어진 건조분말이 물에 용해도가 증가함을 보고하였다.

이러한 새로운 제제학적인 기술과 원리를 이용하여 그리세오폴빈과 pentaerythriol,⁸⁾ 레세르핀과 테옥시콜린산,⁹⁾ 프레드니솔론과 씨클로텍스트린류,¹⁰⁾ 페니토인과 phosphatidylcholine,¹¹⁾ disopyramide와

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

PVP¹²⁾ 등이 발표된 바 있다.

또 한편 약물의 제조공정에 있어서 최대의 약효를 기대할 수 있는 제제처방의 최적화를 위하여 많은 연구가 발표된 바 있는데, Bohidar 등¹³⁾은 최적화를 위한 수학적 모델을 발표하였으며 이 수학적 모델에 근거하여 Pincer 등¹⁴⁾은 장용성 필름 코팅정의 위액, 장액에서의 붕해시간을 관찰한 바 있다. 그리고 Reier 등¹⁵⁾은 hard 젤라틴에 약품 분말 충전시에 미치는 영향에 대하여 보고하였고, Schwartz 등¹⁶⁾과 Westlake¹⁷⁾는 정제의 첨가제인 부형제, 결합제 및 활택제와 압축시의 압력 등을 독립변수로 하여 정제 제조에 factorial design과 컴퓨터 기법을 사용하였으며, Takayama 등¹⁸⁾은 푸로세미드에 부형제인 씨클로텍스트린과 메칠셀룰로오스와 의 관계에서 용해 속도를 종속변수로 정하여 관찰하였고, Akitoshi 등¹⁹⁾은 케토프로펜을 함유하는 acrylic plaster 기제의 최적 조성을 위해 컴퓨터 최적화 기법을 사용한 바 있다. 그리고 Spendley²⁰⁾는 최적화 기법으로 Simplex method를 발표하였으며, Nelder 등²¹⁾은 이를 수정, 보완하여 발표하였으며, Long²²⁾은 분석화학적인 문제에 간단한 방식을 적용시켰으며 Czech²³⁾는 포름알데히드에 응용한 바 있다.

고체분산체에 대하여는 Takayama 등이 인도메타신²⁴⁾과 flufenamic acid²⁵⁾에서, 그리고 그리세오폴빈과 히드록시프로필셀룰로오스²⁶⁾에서 용해율과 안정성을 이용하여 최적 조성을 구한 바 있다. 이와 같이 제조공정에 최적화 기법이 도입되면 제제적 측면에서 요구하는 제품을 만드는데 시간을 절약하고 경비를 최소화시킬 수 있으며, 최종 제품의 질을 개선할 수 있다는 것이다. 따라서 본 실험에서 사용하는 케토코나졸은 진균 세포벽의 에르고스테롤의 생합성을 차단하여 항진균 작용을 나타내는 약물이지만,²⁷⁻²⁹⁾ 용액의 pH에 따라 용해도에 차이가 있는데 위액에서는 잘 녹으나 장액에서의 용해도는 급격히 떨어지게 되므로 장내에서의 용해도를 증가시키기 위하여 고체분산체와 컴퓨터 최적화 기법을 응용하여 좋은 결과를 얻었다.

실험 방법

시약

케토코나졸은 Sigma사에서 구입하였으며 폴리비

Table I—Experimental Design for Three Factors and Two Levels

Formulation No.	Factor level in coded form		
	X ₁	X ₂	X ₃
1	1	1	1
2	1	1	-1
3	1	-1	1
4	1	-1	-1
5	-1	1	1
6	-1	1	-1
7	-1	-1	1
8	-1	-1	-1
9	2	0	0
10	-2	0	0
11	0	2	0
12	0	-2	0
13	0	0	2
14	0	0	-2
15	0	0	0

Table II—Physical Amount and Statistical Code for Experiments

Factor	Factor level in coded form				
	-2	-1	0	1	2
X ₁ ; chloroform(ml)	50	100	150	200	250
X ₂ ; PVP K-30(g)	1	2	3	4	5
X ₃ ; methyl cellulose(g)	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0

닐피롤리돈(PVP K-30 : M.W=40,000)은 Tokyo Kasei에서 그리고 메칠셀룰로오스와 옥수수전분은 Wako사에서 구입하였다. 클로로포름, 아세토니트릴, 메탄올 및 물은 LC 급으로 Merck사 제품이며 기타시약은 시판특급을 사용하였다.

장치

분석에 사용한 HPLC는 Waters제로서 펌프는 모델 510, UV 검출기는 모델 481이었다. 용출시험기는 Hanson Res. Co.(U.S.A)의 모델 163, 컴퓨터는 효성 모델(PC-8000) 및 IBM PS/2 모델 30을 사용하였다. 증발건조기는 Büchi Rotavapor의 모델 R 110을 사용하였으며, 진공건조기는 Gallenkamp, 표준체는 청계공사 제품을 사용하였다.

시료의 조제

물리적 혼합물—케토코나졸과 PVP K-30 및 메

1. Dissolved in Chloroform(50~250 ml)
2. Addition of 1~5g of PVP K-30
3. Addition of methyl cellulose(0.2~1g)
4. Mixing for 10 min with stirring
5. Removal of solvent in Vacuo
6. Drying at 40°C for 48 hrs in vacuum oven
7. Grinding
8. Seiving with 100 mesh seive.

Chart I—Solid dispersion system of ketonazole/chloroform/PVP K-30/methylcellulose

칠셀룰로오스를 Table I과 Table II의 조성 비율에 따라 정확하게 칭량한 후 볼텍스 믹서로 혼합하여 시료로 사용하였다.

고체분산체—고체분산체 중 용매법을 이용하였다. 용매로서 클로로포름(X_1)을 가용성 고분자²⁵⁾인 PVP K-30(X_2)과 메칠셀룰로오스(X_3)를 담체로 사용하여 Table I과 Table II에 의해 칭량한 후 Chart I의 과정에 준하여 제조하였다.

주사 전자현미경 측정(SEM)

케토코나졸, PVP K-30, 메칠셀룰로오스, 물리적 혼합물 및 고체분산체를 10 N sputter으로 금코팅하여 SEM(JFC-1100, JSM-35CF, JEOL사, Japan)으로 측정하였다.

X-선 회절 측정(X-Ray Diffraction)

케토코나졸, PVP K-30, 메칠셀룰로오스, 물리적 혼합물 및 고체분산체를 scan speed 2°/min, 범위는 1000 cps, Cu- α 와 Nikel 필터를 이용하여 X-선 회절측정기(Geigerflex 2013, Rigaku Denki, Ltd, Japan)로 스펙트럼을 측정하였다.

열시차(DSC) 측정

케토코나졸, PVP K-30, 메칠셀룰로오스, 물리적 혼합물 및 고체분산체를 승온속도 10.0°deg/min로 하여 열시차(DSC-3100, Mac Science, Japan) 측정을 하였다.

용출시험용 정제 제조

케토코나졸 10 mg에 상당하는 3종 시료를 각각 취하고 여기에 옥수수전분을 가하여 1정의 총량이 500 mg이 되게 한 뒤 Shimadzu Hydraulic Press를 이용해서 2 ton/cm²에서 1분간 압축, 성형하였다. 3종의 시료는 다음과 같다.

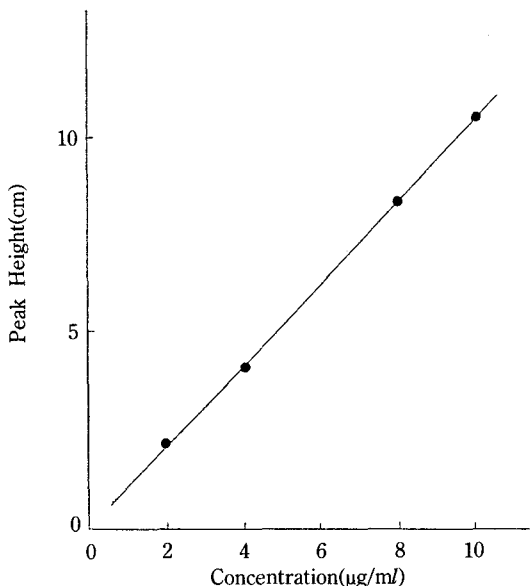


Fig. 1—Standard calibration curve of ketoconazole

- 1) 순수 케토코나졸
- 2) 케토코나졸/PVP K-30/메칠셀룰로오스의 물리적 혼합물
- 3) 케토코나졸/클로로포름/PVP K-30/메칠셀룰로오스의 고체분산체

용출시험

용출시험은 대한 약전 5개정³²⁾에 의거하여 회전 원통법으로 실험하였으며 회전속도는 100 rpm, 시험액 온도는 37±0.5°C, 시험액은 제 2액(pH=6.8±0.1)을 사용하였다. 검액 채취는 2, 5, 10, 20, 30, 45 및 60분에 10 ml씩을 취하였고 이 때 미리 37°C로 가온한 제 2액 10 ml로 보충하였다. 검액은 먼저 Glass Filter로 여과시킨 후 LC용 미세공 필터(직경 0.45 µm)로 여과하여 HPLC로 정량 분석하였으며 분석³³⁻³⁶⁾조건은 칼럼; 역상 μ -Bondapak C₁₈(Waters사, Radial-Pak Cartridges 85721), 검출기; UV 254 nm, 이동상; 메탄올 : 아세트니트릴 : 0.02 M 인산염 완충액(pH=6.8)(35 : 30 : 35), 유속; 3 ml/min, 감도; 0.005 aufs, 주입량; 100 µl이었다.

검량선 작성

검량선은 케토코나졸의 농도에 대하여 크로마토그램에서 얻은 피크높이를 플롯트하여 Fig. 3에 나타내었으며 직선 회귀방정식에 의해 $Y = -0.07 + 1.082$

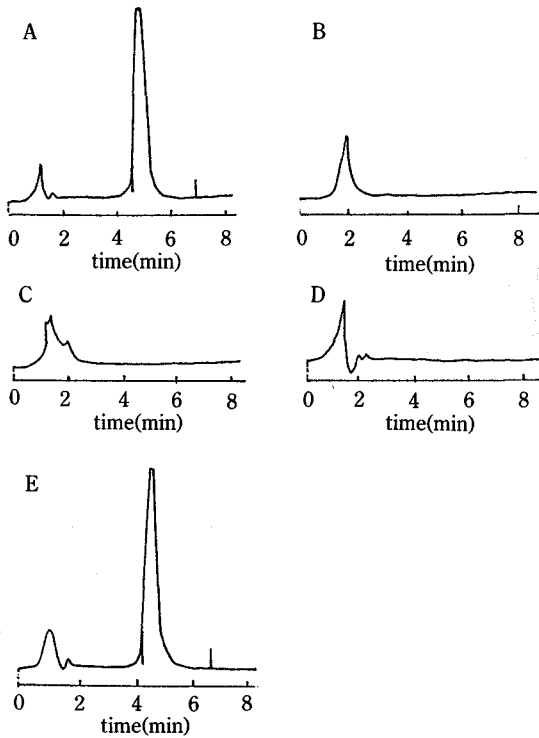


Fig. 2—Chromatograms of ketoconazole(A), PVP K-30(B), methyl cellulose(C), corn starch(D) and solid dispersion System(E)

X를 얻었다(Y: 피크높이, X: 케토코나졸의 농도).

데이타 처리

각 물질의 크로마토그램은 Fig. 2에 나타내었다. A는 케토코나졸, B는 PVP K-30, C는 메칠셀룰로 오스, D는 옥수수전분이고, E는 이들 물질 A, B, C 및 D가 포함된 정제의 크로마토그램이다. 여기에서 케토코나졸의 retention time은 5.12분으로 다른 물질 B, C, D와는 현저히 달라서 E에서 보는 바와 같이 케토코나졸의 HPLC 정량분석에는 영향을 미치지 않음을 알 수 있었다. 그리고 용출시험에서 일정시간 간격으로 채취한 검액에 대해 보충한 제2액의 영향에 대하여서는 보정치를 사용하여 보정하였으며 검액의 케토코나졸의 농도는 검량선에서 계산하였다.

결과 및 고찰

주사 전자현미경 관찰

Fig. 3은 케토코나졸(A), PVP K-30(B), 메칠셀룰로오스(C), 물리적 혼합물(D) 및 고체분산체(E, F)를 각 물질의 특징적인 결정형들이 잘 나타내어지는 배율로 조정, 선택하여 전자 주사현미경 사진을 나

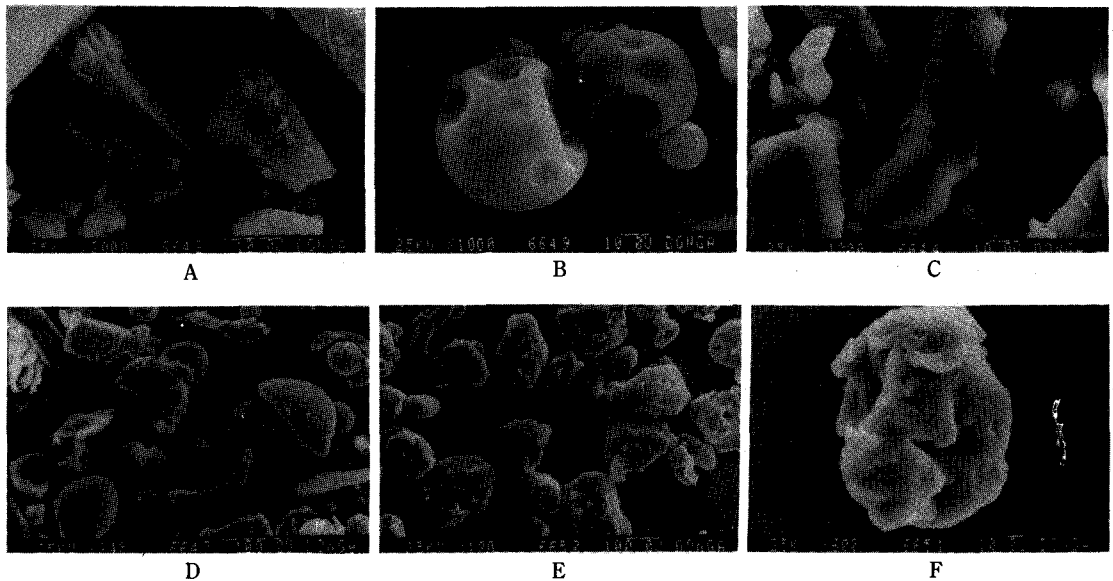


Fig. 3—Photomicrographs of ketoconazole and carriers by scanning electron microscope; Key: A) ketoconazole, B) PVP K-30, C) methyl cellulose, D) physical mixture and solid dispersion system E) X 120 and F) X 600

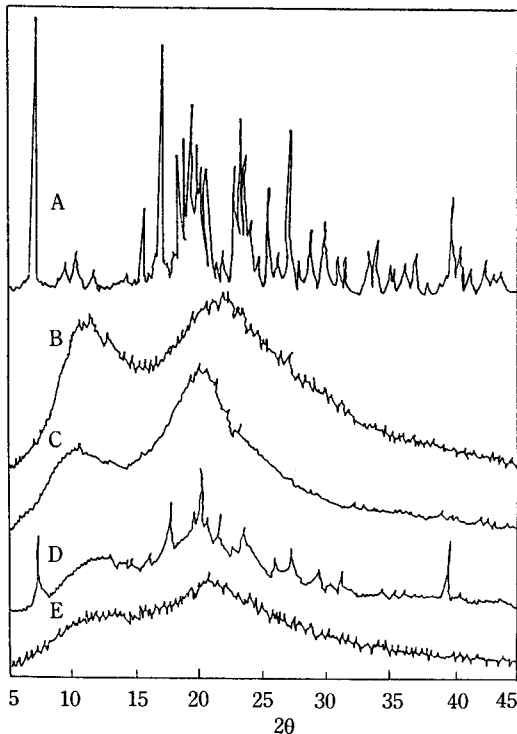


Fig. 4—X-ray diffraction spectra of ketoconazole(A), PVP K-30(B), methyl cellulose(C), physical mixture(D) and solid dispersion system(E).

타내었다. D의 물리적 혼합물을 보면 각 성분들의 특징적인 결정구조를 잘 보여주고 있으나 E의 고체분산체에서는 케토코나졸의 특징적 결정이 없는 무정형이 되어 있는 것을 볼 수 있었다. 그리고 E를 고배율로 확대한 F에서 보면 형태학적으로 다공성이 되어 있어 용액의 침투면과 접촉면이 상당히 넓어진 것을 볼 수 있었다.

X-Ray 회절 측정

Fig. 4는 케토코나졸(A), PVP K-30(B), 메칠셀룰로오스(C), 물리적 혼합물(D) 및 고체분산체(E)의 X-ray 회절 스펙트럼을 나타내고 있다. A인 케토코나졸의 회절피크에서는 결정형 구조의 특징적 모양으로 예리한 것을 보여주고 있고, D의 물리적 혼합물에서는 케토코나졸의 특징적 회절피크가 잘 보여지고 있으나, E의 고체분산체에서는 A의 특징적 회절피크가 나타나지 않고 전형적인 무정형의 스펙트럼이 되어 있음을 볼 수 있었다.

열시차(DSC) 측정

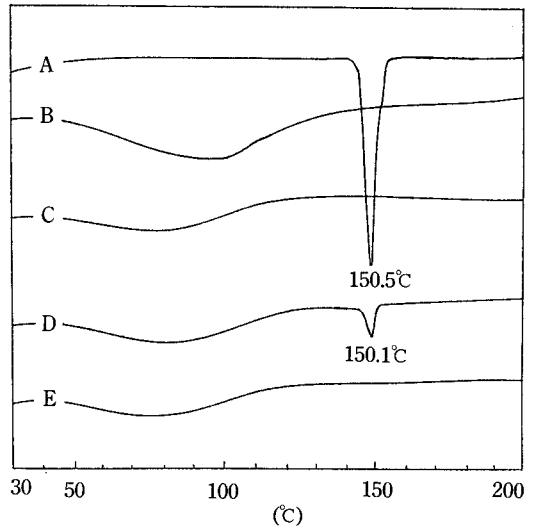


Fig. 5—DSC thermograms of ketoconazole(A), PVP K-30(B), methyl cellulose(C), physical mixture(D) and solid dispersion system(E)

Fig. 5는 케토코나졸(A), PVP K-30(B), 메칠셀룰로오스(C), 물리적 혼합물(D) 및 고체분산체(E)의 열시차 크로마토그램을 나타내었다. D의 물리적 혼합물의 경우 150°C 부근에서 나타나는 케토코나졸의 특징적인 흡열피크가 보이나 E의 고체분산체에서는 특징적인 흡열피크가 보이지 않았다.

케토코나졸 함유 정제의 용출

Fig. 6은 순수 케토코나졸 10 mg을 함유하는 정제(A), 물리적 혼합물을 함유하는 정제(B) 및 고체분산체를 함유하는 정제(C)의 용출곡선을 나타내었다. 용출 시험결과 물리적 혼합물의 경우 케토코나졸의 용출곡선과 거의 비슷한 용출 양상을 보여주고 있으나 C의 고체분산체의 경우 A, B와는 달리 현저한 용출량 증가를 볼 수 있었다.

용출 특성을 예측하기 위한 다항 회귀방정식

Table I에 기재되어 있는 15종 처방에 따라 제한 고체분산체에서의 용매 클로로포름, 가용성 고분자인 PVP K-30 및 메칠셀룰로오스를 각각 독립변수 X_1 , X_2 및 X_3 로 하고 60분간 용출되어진 케토코나졸의 양 A_{60} 을 종속변수로 하여 다항 회귀분석을 행하였다. 2차 다항 회귀방정식에 도입하였을 때의 r이 0.974인 것으로 보아 2차 다항 회귀방정식이 적합함을 알 수 있었으며 2차 다항 회귀방정

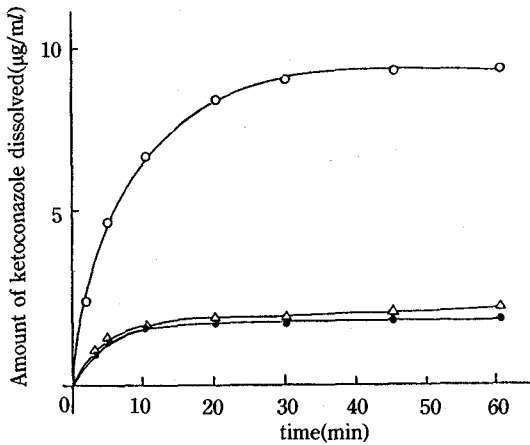


Fig. 6—Dissolution curves of ketoconazole tablets in the second fluid at 37°C
●: pure ketoconazole, △: physical mixture, ○: solid dispersion system

Table III—Regression Coefficients for Optimum Regression Equation of A_{60} of Ketoconazole Determined by Multiple Regression Analysis

Regression coefficient	Values
a_0	9.072
$a_1(X_1)$	-0.072
$a_2(X_2)$	0.872
$a_3(X_3)$	-0.160
$a_{11}(X_1)^2$	-0.751
$a_{22}(X_2)^2$	-0.254
$a_{33}(X_3)^2$	0.099
$a_{12}(X_1X_2)$	0.430
$a_{13}(X_1X_3)$	-0.221
$a_{23}(X_2X_3)$	0.027
r	0.974
F	20.63

r: Multiple correlation coefficient

F: Level of significance, A_{60} : Amount dissolved within 60 min.

식의 회귀계수를 Table III에 나타내었다. 또 각 처방에 따라 제조한 고체분산체의 용출시험에서 얻어진 실험치와 앞서 얻은 2차 다항 회귀방정식에서 산출한 계산치를 비교하여 Table IV에 나타내었다.

그래프 분석

회귀방정식의 물리적 의미는 그래프 분석을 통해 잘 설명되어 지는데 컴퓨터 최적화 과정에 있어서

Table IV—Comparison of Experimental Values and Calculation Values by Computer for A_{60}

Formulation No.	$A_{60}(\mu\text{g/ml})$	
	Experimental Values	Calculation Values
1	8.919	9.043
2	9.420	9.749
3	6.7	6.881
4	6.352	6.703
5	8.293	8.273
6	8.939	9.087
7	7.831	7.831
8	7.556	7.761
9	6.249	5.924
10	6.213	6.212
11	9.925	9.8
12	6.518	6.312
13	9.124	9.15
14	10.139	9.786
15	9.401	9.072

그래프 기법 중 Contour 그래프와 편미분 그래프의 방법이 대단히 유용한 방법으로 알려져 있다.

먼저 Contour 그래프는 상호 반응하는 2변수들의 변화에 의하여 나타나는 반응들을 고체 기하학적인 표면인 반응표면 contour에 2차원적으로 나타내어 지는 것이다.

본 연구에서는 60분간 용출되어진 양 A_{60} 에 미치는 독립변수들의 상호작용을 검토하기 위하여 IBM 컴퓨터를 이용하여 그려진 여러가지 도표 중 대표적인 Fig. 7, 8 및 9를 선택하였다.

Fig. 7에서는 클로로포름(X_1)을 factor level 0으로 고정하였을 때 PVP K-30(X_2)와 메칠셀룰로오스(X_3)의 상관관계를 나타내는 contour 그래프로, 최대의 용출을 나타내는 중심부위가 X_2 는 +2방향으로, X_3 는 -2방향으로 이동하고 있음을 알 수 있었다.

Fig. 8에서는 PVP K-30(X_2)를 factor level 2로 고정하였을 때 클로로포름(X_1)과 메칠셀룰로오스(X_3)의 상관관계를 나타내는 contour 그래프로, 최대의 용출을 나타내는 중심부위가 X_1 은 0과 1사이로 X_3 는 -2방향으로 이동하고 있음을 알 수 있었다.

Fig. 9에서는 메칠셀룰로오스(X_3)를 factor level -2로 고정하였을 때 클로로포름(X_1)과 PVP K-30

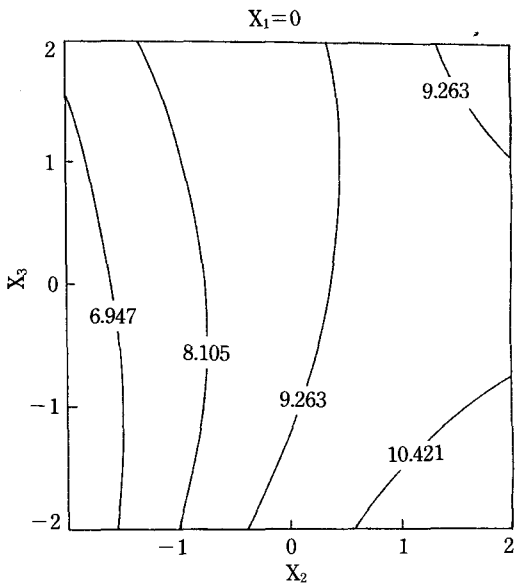


Fig. 7—Contour plot of A_{60} as a function of methyl cellulose and PVP K-30 at a constant amount of chloroform($X_1=0$)

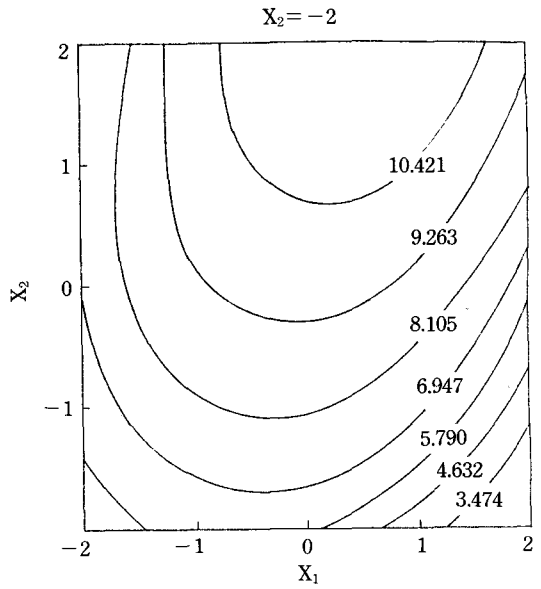


Fig. 9—Contour plot of A_{60} as a function of chloroform and PVP K-30 at a constant amount of methyl cellulose ($X_2=-2$)

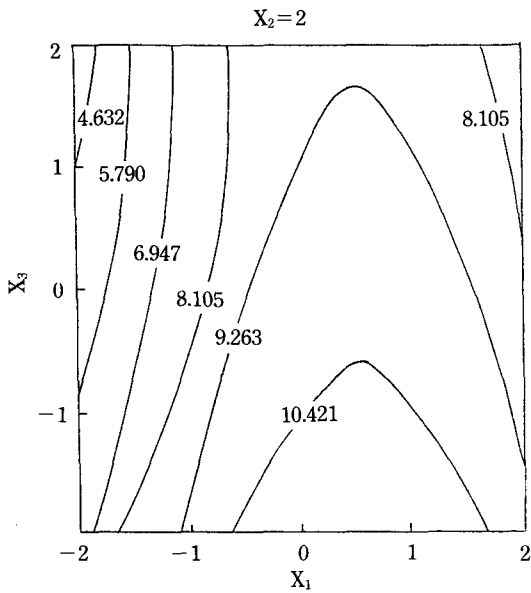


Fig. 8—Contour plot of A_{60} as a function of chloroform and methyl cellulose at a constant amount of PVP K-30($X_3=2$)

(X_2)의 상관관계를 나타내는 contour 그래프로, 역시 최대의 용출을 나타내는 중심부위가 X_1 은 0과 1사이로 X_2 는 +2방향으로 이동하고 있음을 알 수

있었다.

이 Fig. 7, 8 및 9에서 60분간 용출되어진 양 A_{60} 이 클로로포름(X_1)은 0과 1사이, PVP K-30은 +2, 메칠셀룰로오스는 -2방향으로 이동하는 것을 볼 수 있었다.

또 한편으로 많이 사용되어지는 편미분 그래프는 독립변수 n 개중 ($n-1$)개는 고정하고 1개의 영향에 의해 그려지는 plot으로 본 실험에 사용되어진 2차 다항 회귀방정식의 경우 (1)식에서 X_1 에 대하여 편미분을 하면 (2)식과 같이 된다.

$$Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_{11}X_1^2 + a_{22}X_2^2 + a_{33}X_3^2 + a_{12}X_1X_2 + a_{13}X_1X_3 + a_{23}X_2X_3 \quad (1)$$

$$\left. \frac{\partial Y}{\partial X_1} \right)_{X_2, X_3} = a_0 + 2a_{11}X_1 + a_{12}X_2 + a_{13}X_3 \quad (2)$$

이 때 X_2, X_3 는 일정한 level인 상수로 잡는다.

Fig. 10과 11은 컴퓨터에 의해 그려진 3개의 composite 편미분 플롯트로서 X축은 물리적 code들, Y축은 60분간 용출되어진 케토코나졸의 양을 나타낸다.

Fig. 10은 X_1, X_2 및 X_3 를 factor level 1로 고정

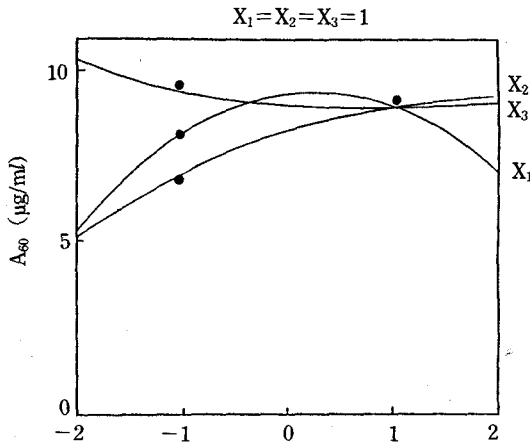


Fig. 10—Composite partial derivative plot for A_{60} as a function of each independent variable, X_i ($i=1, 2, 3$). — (Solid Line): computer generated plot, ● (point): experimental value

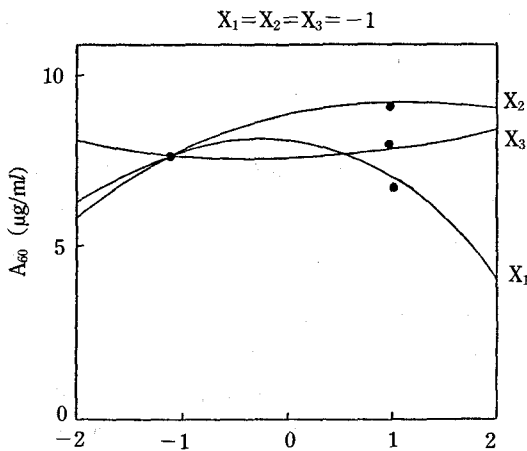


Fig. 11—Composite partial derivative plot for A_{60} as a function of each independent variable, X_i ($i=1, 2, 3$). — (Solid Line): computer generated plot, ● (point): experimental value

하였을 때 나머지 한 개 독립변수의 영향을 나타낸 편미분 플롯으로 각각의 곡선들이 독립변수의 영향을 나타낸 것이다. 여기에서 실선은 컴퓨터에서 산출한 계산치를, 점선은 실험치를 나타낸 것으로 이들이 서로 잘 일치함을 알 수 있었고 X_1 곡선에서는 극점을 나타내고 있었다.

Fig. 11은 X_1 , X_2 및 X_3 를 factor level -1 로 고정하였을 때의 편미분 플롯으로 역시 컴퓨터에서

Table V—The Condition of Optimum Formula for Solid Dispersion System of Ketoconazole 1g

Variables	Code level	Physical amount
X_1 (chloroform)	0.5	175 ml
X_2 (PVP K-30)	+2	5g
X_3 (methyl cellulose)	-2	0.2g

Table VI—Comparison of Experimental Value and Calculation Value of Solid Dispersion System by Optimum Formula at 37°C in the Second Fluid

Response	Experimental Value	Calculation Value
Dissolution Amount	11.577	11.671
$A_{60}(\mu\text{g/ml})$		

산출한 계산치와 실험치가 잘 일치함을 알 수 있었고, X_1 곡선에서는 극점을 나타내고 있었다.

최적화 계산

Fig. 7, 8 및 9에 의해 클로로포름은 0과 1사이 PVP K-30은 +2방향, 메칠셀룰로오스는 -2방향에서 케토코나졸의 최대 용출을 나타내는 최적 조성이 있음을 알 수 있었고 2차 다항 회귀방정식으로부터 최대의 용출을 나타내는 최적 조성을 구하였으며 그 결과는 Table V와 같다.

Table V에 있는 최적 처방의 조성에 따라 케토코나졸의 고체분산체를 재조제하여 케토코나졸 10 mg 상당량에 1정의 총량이 500 mg이 되게 옥수수 전분을 가하여 충분히 혼합한 후 Shimadzu Hydraulic Press를 이용해서 2 ton/cm²에서 1분간 압축, 성형하여 정제를 제조하였다. 이 정제를 앞서 행한 용출시험법에 준하여 얻어진 실험치와 컴퓨터에서 산출한 계산치를 Table VI에 나타내었다.

Table VI에서 보는 바와 같이 실험치와 컴퓨터에서 산출한 계산치가 매우 잘 일치되고 있음을 알 수 있었다.

결 론

난용성 약물인 케토코나졸의 제 2액(pH=6.8)에서의 용해도를 증가시키기 위하여 클로로포름을 용매로 하고, 가용성 고분자인 PVP K-30 및 메칠셀룰로오스를 carrier로 하여 고체분산체를 제조하였다. 또 고체분산체 제조시 사용한 클로로포름, PVP

K-30 및 메칠셀룰로오스에서 케토코나졸의 최대 용출을 나타내는 최적 조성을 구하기 위하여 컴퓨터 최적화 기법을 도입, 응용하였다.

이 때 클로로포름, PVP K-30 및 메칠셀룰로오스를 각각 독립변수 X_1 , X_2 및 X_3 로 선택하였고, 제 2액에서 60분간 용출되어진 양 A_{60} 을 종속변수로 설정하여 고체분산체에서 최대 용출을 나타내는 최적 처방을 얻었으며 그 결과는 다음과 같다.

1) 순수 케토코나졸의 용출량보다 케토코나졸/클로로포름/PVP K-30/메칠셀룰로오스의 고체분산체에서의 용출량이 현저히 증가함을 알 수 있었다.

2) 케토코나졸의 고체분산체 제조시 PVP K-30 및 메칠셀룰로오스는 좋은 carrier로 작용하였으며, PVP K-30은 메칠셀룰로오스 보다 더욱 우수한 carrier 임을 알 수 있었다.

3) 케토코나졸의 고체분산체에서 컴퓨터에서 산출한 최대 용출을 나타낼 수 있는 최적 처방의 조성은 케토코나졸 1g에 대하여 클로로포름 175 ml, PVP K-30 5g 및 메칠셀룰로오스 0.2g이었다.

4) 케토코나졸의 고체분산체를 제조하는데 있어서 컴퓨터에서 산출한 계산치와 실험치가 잘 일치함으로 보아 컴퓨터 최적화 기법이 대단히 유용함을 알 수 있었다.

감사의 말씀

본 논문은 부산대학교 부설연구소 지원 학술연구 조성비에 의하여 이루어졌으며 이에 감사를 드린다.

문헌

- 1) J.G. Wagner: Biopharmaceutics *J. Pharm. Sci.*, **50**, 359 (1961).
- 2) D.E. Wurster and P.W. Taylor: Dissolution rates, *ibid.*, **54**, 169 (1965).
- 3) J.H. Fincher: Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity. *ibid.*, **57**, 1825 (1968).
- 4) K. Sekiguchi and N. Obi: Studies on absorption of eutectic mixture I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man. *Chem. Pharm. Bull.* **9**, 866 (1961).
- 5) A.H. Goldberg, M. Gibaldi and J.L. Kanig: Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solution and eutectic mixtures I. *J. Pharm. Sci.* **54**, 1145 (1965).
- 6) A.H. Goldberg, M. Gibaldi and J.L. Kanig: Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II. *ibid.*, **55**, 482 (1966).
- 7) T. Tachibana and A. Nakamura: A method for preparing an aqueous colloidal dispersion of organic material by using watersoluble polymers: Dispersion of β -carotene by PVP. *Kollid-Z. Polym.*, **203**, 130 (1965).
- 8) W.L. Chiou and S. Riegelman: Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersion of griseofulvin. *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1505 (1969).
- 9) A.P. Simonelli, S.C. Mehta and W.I. Higuchi: Dissolution rates of high energy PVP-sulfathiazole coprecipitates. *ibid.*, **58**, 538 (1969).
- 10) N. Fukuda, N. Higuchi, M. Ohno, H. Kenmochi, H. Sekikawa and M. Takada: Dissolution behavior of prednisolone from solid dispersion systems with cyclodextrines and polyvinylpyrrolidone. *Chem. Pharm. Bull.* **34**, 1366 (1986).
- 11) M. Fujii, K. Harada, K. Yamanobe and M. Matsumoto: Dissolution and bioavailability of phenytoin in solid dispersion with phosphatidylcholine. *ibid.*, **36**, 4908 (1988).
- 12) Y. Takahashi, T. Tsukuda, C. Izumi, K. Ike-moto, K. Kokubun, N. Yagi and M. Takada: Preparation of solid dispersion systems of dipopyramide with PVP and α -cyclodextrin. *ibid.*, **36**, 2708 (1988).
- 13) N.R. Bohidar, F.A. Restiano and J.B. Schwartz: Selecting key parameters in pharmaceutical formulations by principle component analysis. *J. Pharm. Sci.*, **64**, 966 (1975).
- 14) S. Dincer and S. Ozdurmus: Mathematical model for enteric film coating of tablets. *ibid.*, **66**, 1070 (1977).
- 15) G. Reier, R. Cohen, S. Rock and F. Wagenblast: Evaluation of factors affecting the encapsulation of powders in hard gelatin capsules

- I. *J. Pharm. Sci.*, **57**, 660 (1968).
- 16) J.B. Schwartz, J.R. Flamholz and R.H. Press: Computer optimization of pharmaceutical formulations I: General Procedure. *ibid.*, **62**, 1165 (1973).
 - 17) W.J. Westlake: Use of statistical methods in evaluation of in vivo performance of dosage forms. *ibid.*, **62**, 1579 (1973).
 - 18) E. Fenvesi, K. Takayama, J. Szejtli and T. Nagai: Evaluation of cyclodextrine polymer as an additive for furosemide tablet. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 670 (1984).
 - 19) Y. Akitoshi, K. Takayama, Y. Mashida and T. Nagai: Computer optimization of formulation of acrylic plaster. *ibid.*, **33**, 4536 (1985).
 - 20) W. Spendley, G.R. Hext and F.R. Himsworth: Sequential application of simplex designs in optimization and evolutionary operation. *Technometrics.*, **4**, 441 (1962).
 - 21) J.A. Nelder and R. Mead: A simplex method for function minimization. *Comput. J.*, **1**, 308 (1965).
 - 22) D.E. Long: Simplex optimization of the response from chemical systems. *Anal. Chem. Acta.*, **46**, 193 (1969).
 - 23) F.P. Czech: Simplex optimized J-acid method for the determination of formaldehyde. *J. Assoc. Off. Chem.*, **56**, 1489 (1973).
 - 24) K. Takayama, H. Imaizumi, N. Nambu and T. Nagai: Mathematical optimization of formulation of indomethacin/PVPP/MC solid dispersions by the sequential unconstrained minimization technique. *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 292 (1986).
 - 25) K. Takayama, H. Imazumi, N. Nambu and T. Nagai: Dissolution behavior of flufenamic acid dispersed in cross-linked insoluble polyvinylpyrrolidone.: Effect of water-soluble polymers added as the third component. *ibid.*, **30**, 3701 (1982).
 - 26) T. Takai, K. Takayama, N. Nambu and T. Nagai: Optimum formulation of griseofulvin/hydroxypropylcellulose solid dispersions with desirable dissolution properties. *ibid.*, **32**, 1942 (1984).
 - 27) H.E. Jones, J.G. Simpson and W.M. Artis: An effective and safe treatment for dermatophytosis. *Arch. Dermatol.*, Vol.117, 3 (1981).
 - 28) M.J. Balsdon, N. Rosedale, N.R. Blatchford and J. Jones: The systemic treatment of recurrent vaginal candidiasis: An evaluation of oral ketoconazole therapy. *Current Therapeutic Research.* Vol.31, 4 (1982).
 - 29) J. Faergemann and L. Djarv: Tinea versicolor treatment and prophylaxis with ketoconazole. *Therapeutics for the clinician* Vol.30, 10 (1982).
 - 30) J.A. Carison, H.J. Mann and D.M. Canafax: Effect of pH on disintegration and dissolution of ketoconazole tablets. *Am. J. Hos. Pharm.* **40**, 1334 (1983).
 - 31) D.E. Fonner, J.R. Buck and G.S. Banker: Mathematical optimization techniques in drug product design and process analysis. *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1587 (1970).
 - 32) 대한약전 제 5개정. 문성사, 1987.
 - 33) N.R. Badcock: Micro-determination of ketoconazole in plasma or serum by HPLC. *J. Chrom.*, **306**, 436 (1984).
 - 34) S.F. Swezey, K.M. Giacomini, A. Abang, C.B. David, A. Steynes and T.F. Blaschke: Measurement of ketoconazole, a new antifungal agent by HPLC. *ibid.*, **227**, 510 (1982).
 - 35) C.M. Riley: Determination of ketoconazole in the plasma, liver, lung and adrenal of the rat by HPLC. *ibid.*, **377**, 287 (1986).
 - 36) V.L. Pascucci, J. Bennett, P.K. Narang and D.C. Chatterji: Quantitation of ketoconazole in biological fluids using HPLC, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1467 (1983).