대두 지방산을 활용한 화장품 기초제 개발

이치호† · 신영희* · 이은향**
부산대학교 약학대학, 경성대학교 약학대학*, 성분도병원 약국**
(1990년 5월 1일 접수)

Studies on Application of Soybean Fatty Acid for Development of Cosmetic Formulation

Chi-Ho Lee, Young-Hee Shin* and Une-Hyang Lee**
College of Pharmacy, Pusan National University, Pusan 609-735, Korea
**College of Pharmacy, Kyung Sung University, Pusan 608-736, Korea*
***Sp. Benedict Hospital, Dong-Gu, Pusan 600, Korea*
(Received May 1, 1990)

Soybean fatty acid, the largest byproduct in the production of soybean oil, was formulated for hand cream, oil in water emulsion base, to improve the suppleness and elasticity of skin. The stability of emulsion observed by a macroscopic method was used as a characteristic index for deciding an optimum formula of hand creams. The optimum formula of the most stable hand cream was obtained from polynomial regression equation, contour graphs and partial derivative graphs. The values of soybean fatty acid and stearyl alcohol in the obtained optimum formula were 9.75 and 14.75 w/w%, respectively, and sodium lauryl sulfate was not needed. Experimental value for the stability of hand cream prepared according to the optimum formula was 76,14 days, and the prediction value by computation method was 73.25 days. From the results of accelerated tests by elevated temperature, the stability of hand cream by optimum formula was 1.7 year at room temperature (25 °C). The hand cream containing soybean fatty acid was found to be free of primary irritant substance to the skin by Draize technique.

Keywords— soybean fatty acid, computer optimization technique, hand-cream, optimum formula, stability, Draize technique.

대두유 생산시 부산물로서 다량의 대두 지방산이 얻어진다. 이 대두 지방산에서 분리정제한 soya lecithin은 서방성 과립의 제조,[1] 정제의 부형제,[2] 고체분산 중 담체로의 이용[3], 좌제의 기제[4-6] 및 약물 경피흡수 촉진제[7-9] 등으로 의약품에 많이 응용되고 있으며, 그외에도 식품 및 공업용의 유화제[10]로 이용되고 있음이 보고된 바 있다. 그러나 대두 지방산을 직접 화장품에 이용한 예는 아직 없으므로, 이 대두 지방산을 hand cream(이하 크림)으로 약함 기제 성분으로 이용하기 위하여 컴퓨터에 의한 초적화 기법으로 그 가능성을 조사하였다.

대두 지방산을 함유하는 크림의 최적 처방을 구하기 위한 기법에는 simplex method[11]와 schwartz[12] 등에 의한 통계적 방법이 응용될 수 있으나, 제약분야에서는 고형제제의 경우 Fonner[13] 등이 정제제조에 있어서 설계, 제조방법 및 평가를 위한 최적화 기법으로 수학적인 모델을 제시하였으며 그 외에도[14-17] 과립제,[18] 캅셀제,[11,19] 경고제[20] 및 고체분산[21,22] 등에 주로 응용하였고, 또한 반고형제제에 있어서는 Lee[23,24] 등이 연고 기제 조성의 최적화 및 o/w형

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

연고의 최적조성에 대하여 발표한 바 있으며 경구 현탁액의 경우에는 Schwartz[12]의 보고가 있다. 그러나 화장품에 최적화 기법을 응용한 예는 다만 Schwartz[12]에 의한 발표가 있을 뿐이다.

이에 저자 등은 대두 지방산을 크림의 기제 조성으로 이용하기 위하여 대두 지방산을 함유한 o/w형의 크림을 제조하고 Schwartz[12] 등에 의해 보고된 통계학적으로 계획된 factorial design에 의한 실험과 response surface analysis에 의한 컴퓨터 최적화 기법을 응용하여 대두 지방산을 함유하는 크림을 제조하고, 그 안정성을 측정하였다. 일반적으로 안정성을 예견할 때는 Arrhenius 식[25]이 적용되는 가온 학대 실험에 의한 온도 의존성을 많이 이용하고 있다. 그러나 반고형제인 연고나 크림의 경우에는 제제 자체의 특이성, 즉 유제는 열역학적으로 불안정함으로 온도 변화에 의한 분산도의 변화와 유제 파해 속도가 달라지며, 또 양상에 있어서의 계면 활성제의 용해도가 달라짐으로 인해 결국 비이온성 계면 활성제의 HLB 변화를 초래하여 상 전환이 일어나기 때문에 가온 학대 실험에 의한 정상 보존 상태에서의 안정성 예측에 어려운 점들이 많다. 그래서 종래에는 안정성 실험으로 원심 분리법[26]을 이용하였으나 이 방법도 원심력 존재시의 유제 상태가 정상적인 중력하의 보존 상태와는 현저하게 다르기 때문에 안정성 실험으로 바람직하지 못하다.

근래에는 유제의 불안정을 초래하는 creaming, flocculation, coalescence와 같은 성질을 이용한 coulter counter,[27-29] photomicrography,[29] diffuse reflectance spectroscopy[30] 등에 의한 입자 분포를 측정하거나, 탁도계에 의한 탁도[27-29]를 측정하기도 한다. 또한 연고와 크림류에 있어서는 consistency, spreadability,[31] stickness와 같은 유체학적 성질과 물리적 성질을 평가하는 방법으로 penetrometer, cone and plate viscometer,[31] creep testing[32,33] oscillatory testing[34] 를 이용하기도 하지만, 최근에는 점탄성 기록계를 사용하여 o/w 크림에 vibration stress를 가해 크림의 점탄성 구조의 파괴를 촉진시킴과 동시에 o/w 크림의 유적 coalescence를 촉진시키는 가속 시험법인 vertical vibrational test[35,36]에 의해 실온에서의 보존기간을 예측할 수 있는 방법이 보고된 바 있다.

그러나 이러한 방법들이 보고되기 훨씬 전에 Levius와 Drommond[37]는 온도에 의한 영향을 고찰한 결과, 유제의 분해는 열역학적인 과정이므로 계면의 총 면적의 감소속도는 시간 뿐 아니라 온도에도 직접적으로 관계가 있다고 제안하였으며, 실제로 4-85℃의 온도 범위에서 유제의 피해를 size frequency analysis와 globule counting 방법으로 측정하여 유제의 안정성을 평가하는데 있어서 가온에 의한 학대 실험방법이 적절하다고 제안한 바 있다.

이에 본 연구에서는 대두 지방산을 함유하는 크림을 제조하고, 컴퓨터 최적화 기법을 이용하여 최대의 안정성을 갖는 최적 조성을 구하였다.[38] 또한 그 최적 처방에 따라 대두 지방산을 함유한 크림을 제조하여 가온 학대 실험을 통해 안정성을 추적하고, Draize법[39]을 써서 자극성분에 대한 1차시험을 하여 대두 지방산이 화장품 기초제로 이용될 수 있는가를 검토하였다.

실험방법

재료 및 기기

Stearyl alcohol, 탈수 lanoline, Span 80, Tween 80, beeswax, mineral oil, sorbitol은 Junsei Chem. Co.(일본)에서 구입하였으며, sodium lauryl sulfate는 Kokusan Chem. Works(일본)의 제품이고 기타 시약은 특급시약을 사용하였다. 대두 지방산은 동방유량주식회사 진해공장에서 기증받은 것을 사용하였다. 본 실험에 사용한 기기는, 인큐베이터(Model 330, Napco.), 초음파 호모게나이저(Typee 4510, ultrasonic Ltd.), Atlab Shaker(Auther H. Thomas Co.) 및 컴퓨터(Hyo-sung PC 8000 및 IBM ps/2 Model 30)을 사용하였다.

대두 지방산을 함유하는 hand cream의 제조

크림의 조성은 유상과 수상 및 유화제로 구성되어 있으며, 다음과 같은 기본 처방 중에서 stearyl alcohol, beeswax, 대두 지방산 등 유상을 75℃로 가온 용해하였다. 유상과 수상의 내온이 70℃로 되었을 때 서로 혼합하고 초음파 호모게나이저에서 2분간 유화시킨 후, 실온으로 방치하여 대두 지방산을 함유하는 크림을 제조하였다. 또한 기본 처방 중에서 X_1, X_2 및 X_3는 중심 합성 계획법[40,41]에 의한 독립 변수로서 각각의 통계적 code와 물리적 양은 Table I 및 Table II에 있으며, 전체량은 100g으로 하였다.[42]

Table I—*Experimental Design for Three Factors.*

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	0	2	0
11	0	0	2
12	-2	0	0
13	0	-2	0
14	0	0	-2
15	0	0	0

Rx	Anhydrous lanoline	4.0g
	Beeswax	2.0g
	Mineral oil	13.0g
	Span 80	1.0g
	Soybean fatty acid	X_1
	Stearyl alcohol	X_2
	Sodium lauryl sulfate	X3
	Sorbitol	12.0g
	Tween 80	1.0g
	Water	q.s
	To make cream	100g

안정성 예측

유제의 안정성 예측법[42-44]에 따라 37±0.5℃의 인큐베이터에 넣고 24시간 간격으로 외관을 관찰함과 동시에 유제 시험기에서 1분간 흔들어 주었다. 대두 지방산의 첨가로 인한 크림의 파해를 측정하여 그 안정한 기간을 데이타로 취하였다.

데이타 처리

각 처방에 대한 크림의 안정성을 3회 반복, 측정하여 그 평균값을 취하고, 컴퓨터에 입력하여 다항

Table II—*Physical Amount and Statistical Code for Experiments.*

Factor (w/w%)	Factor level in coded form				
	-2	-1	0	1	2
X_1(Soybean fatty acid)	0	2.5	5	7.5	10
X_2(Stearyl alcohol)	5	7.5	10	12.5	15
X_3(Sodium lauryl sulfate)	0	0.25	0.5	0.75	1

회귀 분석법[38]에 의하여 다음과 같은 다항 방정식의 회귀 계수를 계산하였다.

$$Y=a_0+\sum_{i=1}^{3} a_i x_i+\sum_{i=1}^{3} a_{ii} x_i^2+\sum_{i<j}^{3}\sum_{j}^{3} a_{ij} x_i x_j$$

여기서 Y는 규정된 반응의 수준 즉 안정한 기간이며, a는 2차 다항 회귀 계수이고, X는 독립 변수의 level이다. 얻어진 2차 다항 회귀 방정식으로부터 대두 지방산을 함유한 크림의 가장 안정한 최적 처방을 구하였으며, 그 최적 처방에 따라 크림을 다시 조제하여 안정성 실험을 행함과 동시에, 실험에 의한 실험치와 컴퓨터에 의한 계산치를 비교하였다.

등고선 그라프 및 편미분 그라프 작성

대두 지방산을 함유하는 크림의 안정성에 영향을 미치는 3가지 독립 변수들의 상호작용을 검토하기 위하여 basic language로 작성된 프로그램에 의해 등고선 그라프 및 편미분 그라프를 작성하였다.

최적 처방에 의한 크림의 실온(25℃)에서의 안정성 예측

최적 처방에 따라 조제한 크림의 실온(25℃)에서의 안정성을 고찰하기 위하여 freeze-thaw cycle 방법[43-44]에 따라 5℃와 43℃에서 cycle을 8번으로 하여 실험하였다. 또 Levius[37] 등이 주장한 가온 학대 실험법으로 37°, 40° 및 43℃에서의 크림의 파해를 안정성 실험과 동일한 방법으로 행하여 측정하였다.

피부반응시험

대두 지방산을 함유하는 크림의 최적 조성에 대한 1차 피부자극성 물질을 실험하기 위하여 보편적으로 확립된 Draize법[38]에 의해 피부반응 시험을 하였다. 본 실험에서는 토끼 대신 11명의 성인 지원자에 대하여 시험하였는데, 즉 1 inch×1 inch 크기의 외과용 꺼어즈에 크림을 고르게 펴서 바른 후 팔목에 부착하고 반창고로 고정시켜 24시간 붙여 두었다. 24시

Table III—*Parameters for Second-order Polynomial Regression Equation of Hand Cream Stabilities Determined by Multiple Regression Analysis.*

Coefficients	Coefficient values
a_0	12.889
$a_1(X_2)$	0.458
$a_2(X_2)$	0.583
$a_3(X_3)$	-7.958
$a_4(X_1^2)$	-0.070
$a_5(X_2^2)$	-0.278
$a_6(X_3^2)$	0.180
$a_7(X_1X_2)$	3.667
$a_8(X_2X_3)$	-4.001
$a_9(X_1X_3)$	-3.833
R^2	0.974
F	42.09

R^2: Coefficient of multiple determination.
F: Level of significance.

간이 지난 후 꺼어즈를 제거하고 피부 상태를 검사하여 기록된 방법대로 자극성적을 계산하고, 계속하여 48시간이 더 지난 후 다시 한번 피부 상태를 점검하여 자극성적을 계산하여 평가하였다.

결과 및 고찰

대두 지방산을 함유하는 크림의 안정성 예견에 대한 다항 회귀 방정식

Table I에 기재되어 있는 15개의 처방에 따라 조제한 대두 지방산을 함유하는 크림의 안정성을 예측하기 위하여 대두 지방산(X_1), stearyl alcohol(X_2) 및 sodium lauryl sulfate(X_3)를 독립 변수로 택하였으며 대두 지방산의 첨가로 인한 크림의 파해가 일어나지 않은, 즉 안정성을 종속 변수(Y)로 선택하였다. 3가지 독립 변수들의 전반적인 조합들을 통한 최적 회귀 방정식을 결정하기 위하여 각 독립 변수들의 영향관계를 통계적 유의성이 있는 점에서 조사하였으며, 또 한편으로 각 독립 변수들의 최적 결합을 위한 선택의 지료로서는 다항 결정 계수(coefficient of multiple determination) R^2를 사용하였다.

15개의 처방에 따라 조제한 대두 지방산을 함유하는 크림에 대한 안정성 실험으로부터 얻은 데이타로 회귀 분석을 행하였으며 Table III에서 보는 바와 같이 2차 다항 회귀 방정식의 R^5가 0.974인 것으로부터 처방을 위한 회귀 방정식으로 적합함을 알 수 있었다. 그 결과 얻어진 2차 다항 회귀 방정식의 각 계수에 대한 값은 Table III에 기재되어 있다. 따라서 Table I의 15개의 처방에 따라 제조한 대두 지방산을 함유하는 크림에 대한 안정성을 앞에서 구한 회귀 방정식으로부터 계산한 계산치와 직접 실험에 의한 실험치가 Table IV에 있으며 그 결과는 매우 근사함을 알 수 있었다. Table IV의 실험치에서 0은 24시간 이내에 크림의 파해가 일어난 경우를 나타내는 값이다.

Table IV—*Comparison of Experimental Values and Calculation Values by Computer for Stabilities of Hand Creams at 37°C.*

Formulation No.	Stabilities (days)	
	Experimental Values	Calculation Values
1	0	1.689
2	34	33.221
3	0	1.139
4	0	1.055
5	13.667	15.223
6	17.667	17.305
7	17	16.721
8	16.333	15.473
9	14	13.527
10	13.333	12.943
11	0	-2.305
12	12	11.695
13	11	10.611
14	28	29.527
15	13.667	12.887

그래프 분석

본 연구에서는 basic language로 작성된 컴퓨터 프로그램에 의해 그려진 여러 가지 많은 도표 중 대표적인 Fig. 1, 2 및 3를 선택하였다. Fig. 1은 대두 지방산(X_1)을 factor level $X_1=2$로 고정하고 stearyl alcohol(X_2)과 sodium lauryl sulfate(X_3)의 상관관

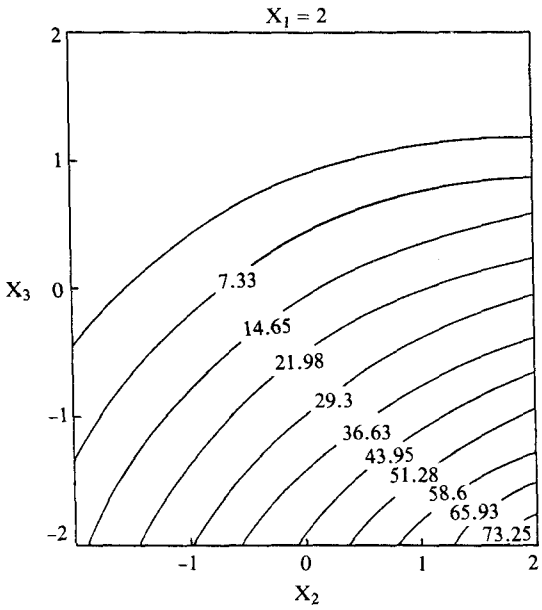

Figure 1—Contour plot of stabilities as a function of X_2 and X_3 at a fixed level of $X_1 = 2$.

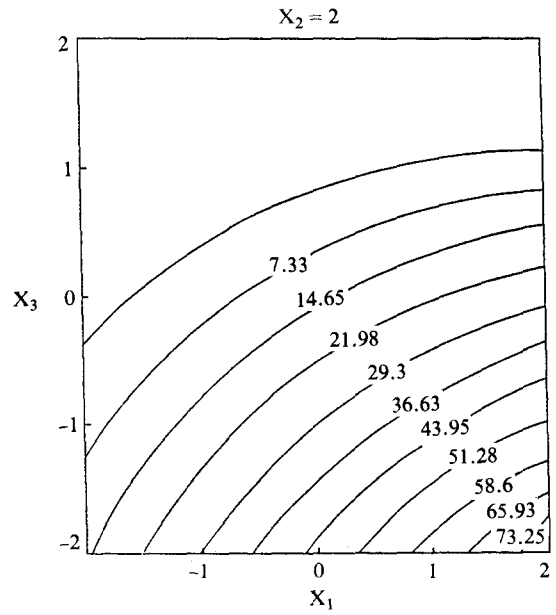

Figure 2—Contour plot of stabilities as a function of X_1 and X_3 at a fixed level of $X_2 = 2$.

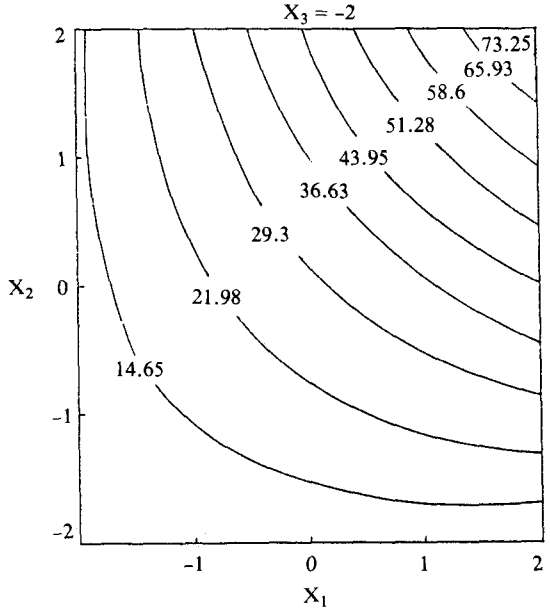

Figure 3—Contour plot of stabilities as a function of X_1 and X_2 at a fixed level of $X_3 = -2$.

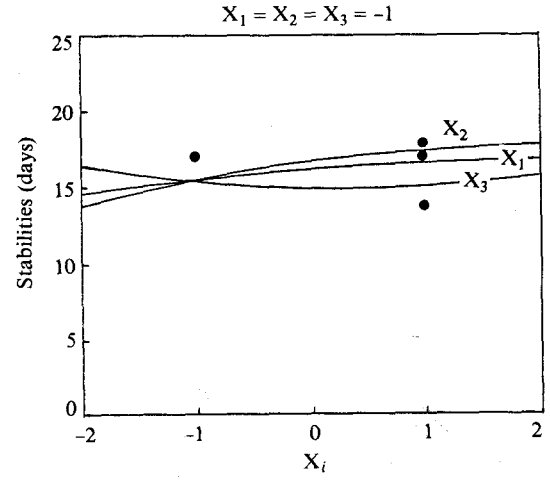

Figure 4—Composite plots for stabilities as a function of each independent variables, X_i($i = 1,2,3$).
— (Solid line): Computer generated plot.
● (points): Experimental Values,

계를 플롯트한 것이다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 대두 지방산을 함유하는 크림의 최대 안정성을 나타내는 부위가 $X_2=2$, $X_3=-2$ 방향으로 이동하고 있음을 알 수 있다. Fig. 2에서는 stearyl alcohol(X_2)를 factor level $X_2=2$로 고정하고 대두 지방산 (X_1)과 sodium lauryl sulfate(X_3)의 상관관계를 플롯트한 것이다. 역시 대두 지방산을 함유하는 크림의 최대 안정성을 나타내는 부위가 $X_1=2$, $X_3=-2$의 방향으로 이동

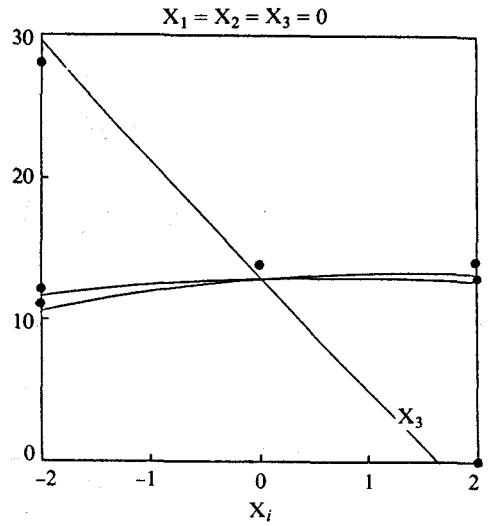

Figure 5—Composite plots for stabilities as a function of each independent variables, X_i(i = 1,2,3).
— (Solid line): Computer generated plots.
● (points): Experimental Values.

하고 있음을 알 수 있었다. Fig. 3에서는 sodium lauryl sulfate(X_2)를 $X_3 = -2$로 고정하고 대두 지방산(X_1)과 stearyl alcohol(X_2)과의 상관관계를 플롯트한 결과 역시 대두 지방산을 함유하는 크림의 안정성을 나타내는 부위가 $X_1 = 2$, $X_2 = 2$ 방향으로 이동하고 있음을 알 수 있었다.

또 한편, Fig. 4 및 5은 컴퓨터에 의해 그려진 각 3개의 composite partial derivative graph로서 겹쳐져 있음을 볼 수 있고 X축은 물리적 code를 Y축은 실험단위를 나타낸다. Fig. 4 및 5는 각 독립변수 0, −1에 있어서 대두 지방산을 함유하는 크림의 안정성에 대한 composite partial derivative plots이다. 각각의 곡선들이 독립 변수들을 나타내며 나머지 독립 변수들은 편미분 중에 Fig.의 오른쪽 위에 적혀 있는 것처럼 상수로 잡는다. Fig. 4에서는 X_3의 곡선에서, 또 Fig. 5에서는 X_2의 곡선에서 각각 극점을 볼 수 있는데 이 극점은 상수 level의 정도에 따라 움직이고 사라진다. 그것으로써 최대 안정성을 나타내는 대두 지방산을 함유하는 크림의 최적 조성이 있음을 알 수 있다.

최적화 계산

Fig. 1, 2 및 3에 의해 대두 지방산과 stearyl alcohol은 code level +2쪽으로 sodium lauryl sulfate는 −2 방향에 대두 지방산을 함유하는 크림의 가장 안정한 처방이 있음을 확인할 수 있었다. 그러므로 Fig. 1, 2 및 3의 결과로부터 $1.5 < X_1 < 2$, $1.5 < X_2 < 2$ 및 $-2 < X_3 < -1.5$의 한계치내에서 각 변수의 최소치로부터 최대치까지 0.1씩 증가시키면서 2차 다항방정식으로부터 최대의 안정성을 나타내는 대두 지방산을 함유하는 크림의 최적 처방을 구하였으며 그 결과는 Table Ⅵ와 같다.

Table V—*The Conditions of Optimum Formula for Hand Cream.*

Variables	Code level	Physical amount(w/w%)
X_1(Soybean fatty acid)	1.9	9.75
X_2(Stearyl alcohol)	1.9	14.75
X_3(Sodium lauryl sulfate)	-2.0	0

Table VI—*Comparison of Experimental Value and Calculation Value at 37°C of Hand Cream by Optimum formula.*

Response	Experimental Value	Calculation Value
Stability (days)	76.143	73.254

Table Ⅵ에 있는 최적 처방의 조건에 따라 대두 지방산을 함유하는 크림을 다시 조제하여 앞의 실험과 동일하게 37±0.5℃ 인큐베이터에서 안정성 실험을 행하였다. 그 결과 얻어진 데이타와 컴퓨터에 의한 계산치가 Table Ⅵ에 기재되어 있으며 매우 잘 일치되고 있음을 알 수 있다.

최적 조성에 의한 크림의 실온에서의 안정성 예측

최적 처방에 따라 조제한 대두 지방산을 함유하는 크림의 실험에서의 안정성을 freeze-thaw cycle에 의한 방법[43]으로 5℃와 43℃에서 싸이클을 8번으로 하여 실험하여 본 결과 안정하였다. 또 Levius 등이 주장한 가온 학대 실험법에 의해 37°, 40° 및 43℃에서 실험한 결과 Fig. 6에서처럼 직선을 얻었다. 시간의 역수에 대한 log치를 Y축에, 절대온도의 역수치를 X축에 두고 플롯트하였다. 따라서 Fig. 6의 직선식으로부터 외삽에 의해 실온에서의 안정성을 얻을 수 있었기에 이를 실제로 계산하기 위하여 최소 자승

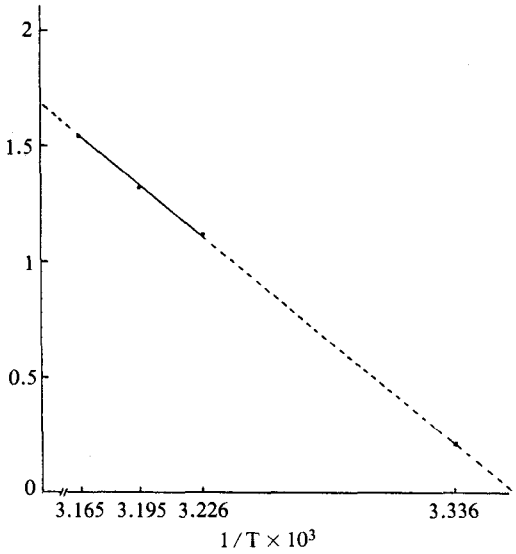

Figure 6—Temperature dependency of breaking rates of hand cream by optimum formula.

법에 따라 Y=23.72-7.01X(r=0.991)인 직선식을 얻었다. 이로부터 실온(25℃)에서의 안정성은 1.7년임을 알 수 있었다.

피부반응 시험

Draize법[38]으로 대두 지방산을 함유하는 크림의 최적 조성에 있어서 크림 기제의 1차 피부자극성을 실험하기 위하여 건강한 성인 지원자 11명에게 피부실험을 실시한 후 24시간과 72시간의 각각에 나타난 피부 반응상태를 Table Ⅶ의 지시된 방법으로 평가하였다. 그 결과 Table Ⅷ에서처럼 건강한 피부에서의 자극성적이 24시간과 72시간 각각에 있어서 erythema and eschar formulation의 경우와 edema formulation의 경우 모두 총 성적이 0으로서 아무런 반응을 볼 수 없었다. 그러므로 대두 지방산을 함유하는 최적 조성의 크림 기제에는 1차 피부자극성분이 없으므로 대두 지방산이 크림 기제 성분으로 유용하다고 생각된다.

결 론

크림 기제로 대두 지방산을 이용하려면 다른 기제와의 배합 및 유제 형성에 영향을 미치기 때문에 가장 인정한 대두 지방산을 함유하는 크림의 최적 처방을 구하는 것이 중요하다. 따라서 최적화 기법을 이용하여 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

Table Ⅶ—*Evaluation of Skin Reaction by Draize Technique.*

Skin reaction	Value*
Erythema and eschar formation:	
No erythema	0
Very slight erythema(barely perceptible)	1
Well-defined erythema	2
Moderate to severe erythema	3
Severe erythema(best redness) to slight eschar formation(injuries in dept)	4
Edema formation:	
No edema	0
Very slight edema(barely perceptible)	1
Slight edema(edges of area will defined by definite raising)	2
Moderate edema(raised approximately 1 millimeter)	3
Severe edema(raised more than 1 millimeter and extending beyond the area of exposure)	4

*The "value" recorded for each reading is the average value of the six or more animals subject to the test.

Table Ⅷ—*Calculation of Irritation Score.*

Skin reaction	Exposure time (hours)	Evaluation value
Erythema and eschar formation:		
Intact skin	24	0
Do	72	0
Subtotal		0
Edema formation:		
Intact skin	24	0
Do	72	0
Subtotal		0
Total		0

1) 최대 안정성을 갖는 대두 지방산을 함유하는 크림의 최적 조성에서 독립 변수들의 값은 $X_1=1.9$, $X_2=1.9$, $X_3=-2$이었다.

2) 최적 처방에 따라 대두 지방산을 함유하는 크림을 다시 조제하여 실험한 결과, 실험치와 이론치가 잘 일치하였다. 그러므로 본 연구에서 활용한 컴퓨터 최적화 기법에 따라 대두 지방산을 화장품 및 연고 기제 등에 이용할 수 있으리라고 생각된다.

3) 가온 학대 실험 결과로부터 최적 처방에 의한 대두 지방산을 함유하는 크림의 실온(25℃)에서의 안정성은 1.7년으로 안정한 제형임을 알 수 있었다.

4) 11명의 성인 지원자에게 실시한 피부 반응검사 결과로부터 대두 지방산을 함유한 크림에 있어서 1차 피부작극성 물질이 없음을 알 수 있었다.

문 헌

1) Y. Hirotani, Y. Arakawa, Y. Maeda, A. Yamaji, A. Kamada and T. Nishihata, Preparation of controlled release granules of sodium diclofenac, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3049 (1987)

2) T. Nishihata, Y. Nakano and M. Yamazaki, Use of hydrogenated soya phospholipids as a diluent, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4271 (1987)

3) M. Fujii, H. Terai, T. Mori, Y. Sawada and M. Matsmoto, The properties of solid dispersion of indomethacin, ketoprofen and flubiprofen in phosphatidyl choline, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 2186 (1988)

4) T. Nishihata, H. Wada and A. Kamada, Sustained release of sodium diclofenac from suppository, *Int. J. Pharmaceutics*, **27**, 245 (1985)

5) T. Nishihata, M. Sudho, A. Kamada, M. Keigami, T. Fujimoto, S. Kamide and N. Tatsumi, Investigation of sustained release suppository of sodium diclofenac in humans, *Int. J. Pharmaceutics*, **33**, 181 (1986)

6) T. Nakajima, Y. Takashima, A. Furuya, Y. Ozawa and Y. Kawashima, Study on slow-release of indomethacin from suppositories containing hydrogenated soybean lecithin, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3696 (1988)

7) R. Natsuki and E. Takabatake, Effect of lecithin on percutaneous absorption of drug I, Yakugaku Zasshi, **107**, 616 (1987)

8) T. Nishihata, K. Kotera, Y. Nakano and M. Yamazaki, Rat percutaneous transport of diclofenac and influence of hydrogenated soya phospholipids, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3807 (1987)

9. K. Takahashi, S. Tamayawa, T. Katagi, H. Yoshitomi, T. Nishihata and A. Kamada, Release of sodium diclofenac from vehicles prepared with hydrogenated soya lecithin and methyl palmitate, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 750 (1988)

10) R.D. Cowell, D.R. Sullivan and B.F. Szuhaj, Surfactant science series Vol. 12, Amphoteric surfactants (Ed. by B.R. Bluestein, C.L. Hilton) pp. 229-261, Marcel Dekker, New York (1981)

11) E. Shek, M. Ghani and R.E. Jones, Simplex search in optimization of capsule formulation, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1135 (1980)

12) J.B. Schwartz, Optimization techniques in product formulation, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **32**, 287 (1981)

13) 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)

14) S. Dancer and S. Ozdurmus, Mathematical model for enteric film coating of tablets, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1587 (1970)

15) J.B. Schwartz, J.R. Flamhalz and R.H. Press, Computer optimization of pharmaceutical formulation I; General procedure, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1165 (1973)

16) N.R. Bohidar, F.A. Restaino and J.B. Schwartz, Selecting key parameters in pharmaceutical formulation by principal component analysis, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 966 (1975)

17) E. Fenyvesi, K. Takayama, J. Szejtli and T. Nagai, Evaluation of cyclodextrin polymer as

an additive for furosemide tablet, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 670 (1984)
18) K. Takayama and T. Nagai, Novel computer optimization methodology for pharmaceutical formulation investigated by using sustained-release granules of indomethacin, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 160 (1989)
19) G. Reier, R. Cohn, S. Rock and F. Wagenblast, Evaluation of factors affecting the encapsulation of powders in hard-capsules I, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 660 (1968)
20) Y. Akitoshi, K. Takayama, Y. Machida and T. Nagai, Computer optimization of formulation of acrylic plaster, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4536 (1985)
21) K. Takayama, N. Nambu and T. Nagai, Computer optimization of formulation of flufenamic acid/polyvinyl poly pyrrolidone/methyl cellulose solid dispersion, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 4496 (1983)
22) K. Takayama, H. Imazumi, N. Nambu and T. Nagai, Mathematical optimization of formulation of indomethacin/polyvinyl poly pyrrolidone/methyl cellulose solid dispersion by the sequential unconstrained minimization technique, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 292 (1985)
23) J.B. Lee, C.H. Lee and Y.J. Rho, Studies on optimization of vehicle composition for percutaneous absorption, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **18**, 31 (1988)
24) C.H. Lee and Y.H. Shin, Studies on computer optimization techniques for hydrophilics vehicle composition, *Arch. Pharm. Res.*, **11**, 185 (1988)
25) A. Martin, J. Swarbrick and A. Commarata, Physical Pharmacy 3rd ed. Lea & Feiger, Philadelphia, Pa. (1983)
26) K. Okamoto and H. Oishi, Stability test of o/w emulsion stability with nonionic surfactant by centrifugation and HLB, Yakukaku Zasshi, **97**, 251 (1977)
27) S. Noro, A. Takamura and M. Koishi, Evaluation of emulsion stability: Effect of tween group emusifiers on stability of o/w type emulsion, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 309 (1979)
28) A. Takamura, T. Minowa, S. Noro and T. Kubo, Effects of tween and span group emulsifiers on the stability of o/w emulsions, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2921 (1979)
29) A. Takamura, S. Noro, T. Minowa and M. Koishi, Evaluation of emulsion stability; the effect of a natural emulsifier, soya sterol, on w/o type emulsions, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 696 (1980)
30) M.J. Akers and J.L. Lach, Evaluation of emulsion stability by diffuse reflectance spectroscopy, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 216 (1976)
31) B.W. Barry and M.C. Meyer, Sensory assessment of spreadability of hydrophilic topical preparation, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1349 (1973)
32) S.S. Davis, Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolid I; ointment bases, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 412 (1969)
33) S.S. Davis, Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolid II; cream, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 418 (1969)
34) S.S. Davis, Viscoelastic properties of pharmaceutical semisolid III; Nondestructive oscillatory testing, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1351 (1971)
35) M. Kuroda, Vibrational test for evaluation of creams I; the vertical vibration imposed on o/w creams, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2722 (1984)
36) M. Kuroda and T. Kawata, Vibrational test for evaluation of creams II; stability of o/w creams containing polyoxyethylene sorbitan stearates, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3915 (1985)
37) H.P. Levius and F.G. Drommond, Elevated temperature as an artificial breakdown stress in the evaluation of emulsion stability, *J. Pharm. Pharmaco.*, **5**, 743 (1953)
38) 박성현저 : 마이크로 컴퓨터에 의한 통계 자료 분석, 박영사, 1985
39) Code of Federal Regulations, Title 16 part 1500. 41, U.S.A. (1989)
40) D.C. Montomery, Design and analysis of experiments, Jone & Sons, New York, 1976
41) W.G. Cochran and G.M. Cox, Experimental

designs 2nd ed. Jone Wiley & Sons, New York, 1957
42) J.B. Wilkinson and R.J. Moore, Harry's cosmeticology, 7th ed. George Godwin, London, 1982
43) Paul Becher: Encyclopedia of emulsion technology Vol. 2, pp. 417-421, Marcel Dekker, New York, 1985
44) Lachman, L., Lieberman, H.A. and Kanig, J.L.: The Theory and practice of industrial pharmacy 3rd ed. Lea & Febriger, Philadelphia, 1986