

설파제의 多形에 관한 연구

손 영 택

강원대학교 약학대학

(1990년 3월 10일 접수)

Study on the Polymorphism of Sulfa Drugs

Young Taek, Sohn

College of Pharmacy, Kangweon National University, Choonchun, 200-092, Korea

(Received March 10, 1990)

A new form of sulfabenzamide was characterized using X-ray diffraction patterns and differential scanning calorimetry. Solubility studies demonstrated that, of the sulfabenzamide polymorphs, the new form was more soluble than form I. Compression of the new form at compression force of 1000 kg/cm² didn't induce polymorphic change in the crystal. Similar patterns were also produced through grinding. The effects of some diluents on the polymorphic transformation from the new form into form I by grinding and compression were also studied. Three diluents, Avicel[®], lactose and starch showed no influence on the polymorphic transformation. The new form seemed to be more suitable for the pharmaceutical preparation.

Keywords— sulfa drugs, sulfabenzamide, polymorphism, X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, solubility study, effect of diluents.

의약품의 생체이용율을 향상시키기 위한 하나의 방법으로서 polymorphism을 이용한 많은 연구가 있었다. 그러나, 이들 연구들은 대부분 주약의 polymorphism의 존재여부에만 국한되어 있었고 열역학적으로 불안정하며 따라서 용해가 더 신속하며 용해도가 높으리라 기대되는¹⁾ metastable modification이 제제공정(분쇄, 타정 등) 중에 stable modification으로 전환되는가 여부 등은 거의 고려하지 않았다.²⁻⁵⁾ 이 점은 많이 사용되고 있는 설파제에 있어서도 마찬가지이다.⁶⁻⁹⁾ 따라서 저자는 설파제의 polymorphism 연구와 더불어 metastable modification이 분쇄, 타정 중에 stable modification으로 전환되는가 여부 및 첨가제가 미치는 영향을 연구하고자 하였다.

실험방법

재료 및 기기

sulfamethoxazole, sulfapyridine, sulfisoxazole, sulfabenzamide, sulfamethoxy-pyridazine, sulfaethidole, sulfaguanidine, sulfacetamide, sulfadiazine, sulfamerazine, sulfisomidine, sulfadimethoxine과 기타 특급 및 일급시약을 사용하였다.

기기로는 분말 X선 회절측정장치(Philips, PW 1710, Netherlands), Differential Scanning Calorimetry(Seiko I, SSC 5000, Japan), 타정기(Apex, Type 337, England), 용출시험장치(Apex, Type DT, England), 가시부·자외부

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

흡광광도 측정기(Perkin Elmer, 550 SE, West-Germany) 등을 사용하였다.

Polymorphism의 확인

분말 X선 회절측정 장치로 2θ angle 5-40° 범위에서 측정하였고 Differential Scanning Calorimetry(이하 DSC로 칭함)로 측정하였다.

정제의 제조

분말을 취하여 300mg씩 타정기로 첨가제를 가하지 않고 직타 제조하였다.

용출시험

입자의 크기를 일정하게 하기 위하여 사별법으로 425-850 μm 의 입자를 취하여 약전 용출시험법 제 2법인 회전날개법으로 시험하였다. 시험액으로 증류수를 사용하였다. 일정시간마다 1ml씩 취하

여 적당량을 회석하고 시험액을 대조로 하여 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 용출량을 산출하였다.

실험결과

Polymorphism의 확인

1. sulfamethoxazole; *n*-buthanol에서의 재결정, 증류수에 용해시키고 저온에서 냉각시켜 얻은 재결정, 증류수에 용해시키고 실온에서 냉각시켜 얻은 재결정들을 시판품과 분말 X선 회절장치와 DSC로 측정, 비교하였으나 전혀 차이가 없었다.

2. sulfapyridine; *n*-propanol, isobutanol,

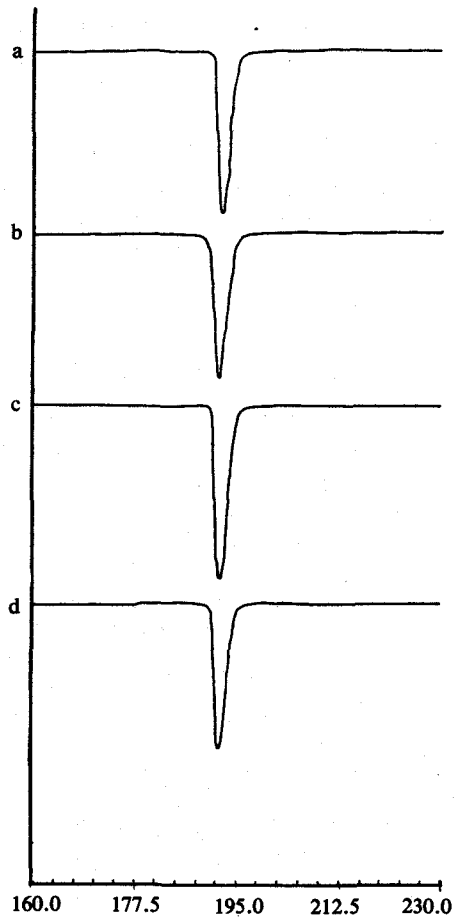


Figure 1—DSC curves of various forms of sulfapyridine recrystallized from *n*-propanol (a), isobutanol (b), *n*-butanol (c) and ethanol (d).

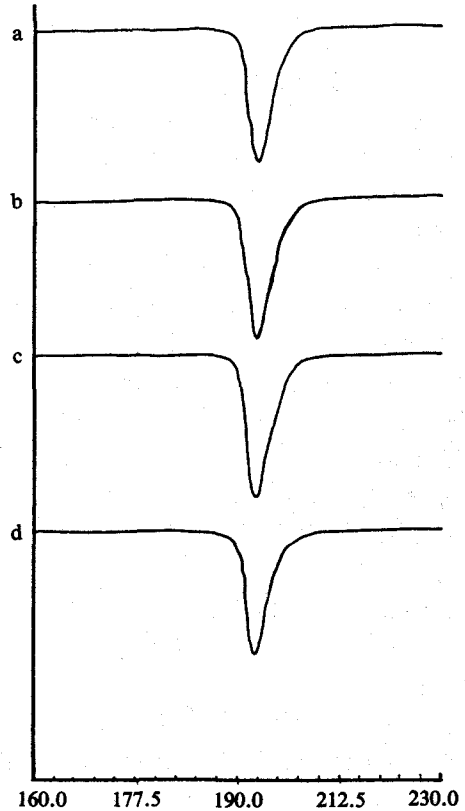


Figure 2—DSC curves of various forms of sulfamethoxy-pyridazine recrystallized from acetone (a), *n*-butanol (b), water (c), and *n*-pentanol (d).

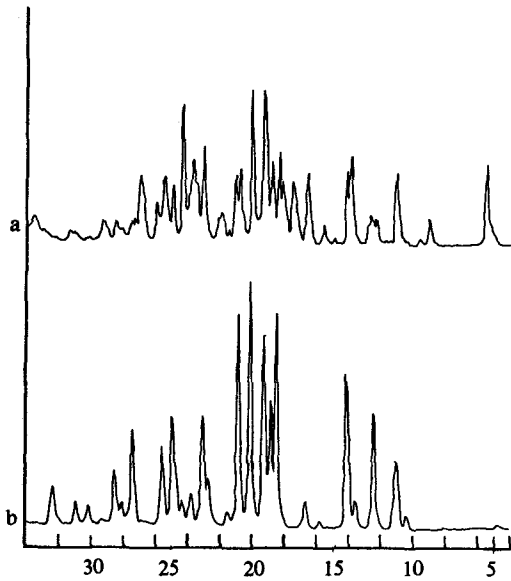


Figure 3—X-ray powder diffraction patterns of two forms of sulfabenzamide. a) new form, b) form I.

n-butanol, ethanol 등에서의 재결정들을 시판품과 분말 X선 회절장치와 DSC로 측정, 비교하였으나 Yang 등⁶⁾의 보고와는 달리 그 차이가 너무 미세하였다. 이들의 DSC 측정결과를 Fig. 1에 나타내었다.

3. sulfisoxazole; *n*-pentanol에서의 재결정을 시판품과 분말 X선 회절장치와 DSC로 측정, 비교하였으나 전혀 차이가 없었다.

4. sulfamethoxypyridazine; acetone, *n*-butanol, 증류수에서의 재결정들을 시판품과 분말 X선 회절장치와 DSC로 측정, 비교하였으나 Yang 등⁶⁾의 보고와는 달리 그 차이가 너무 미세하였다. 이들의 DSC 측정결과를 Fig. 2에 나타내었다.

5. sulfaethidole; ethanol에서의 재결정을 시판품과 분말 X선 장치와 DSC로 측정, 비교하였으나 전혀 차이가 없었다.

6. sulfaguanidine, sulfacetamide, sulfadiazine, sulfamerazine, sulfisomidine, sulfadimethoxine; Polymorphism 이 존재한다는 보고는 없었으며 acetone, methanol, ethanol, *n*-butanol, *n*-pentanol 등에서 재결정시켜 시판

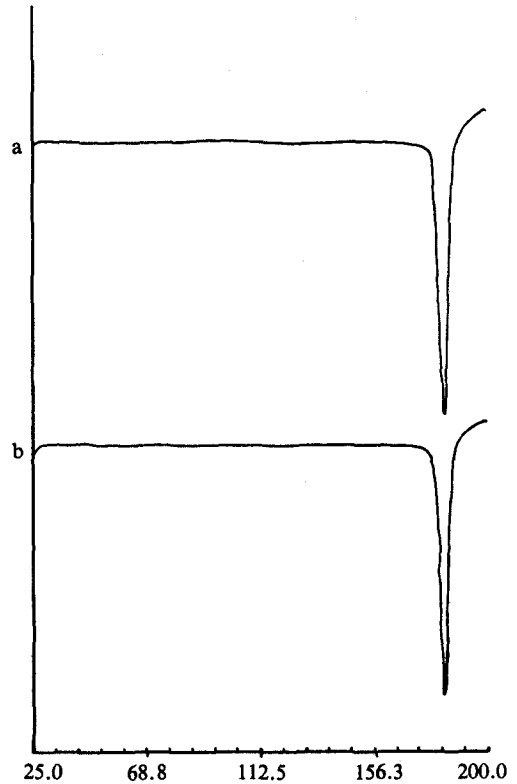


Figure 4—DSC curves of two forms of sulfabenzamide. a) new form, b) form I.

품과 분말 X선 회절측정장치와 DSC로 측정, 비교하였으나 전혀 차이가 없었다. sulfathiazole은 Mesley⁸⁾와 Burger 등⁹⁾의 보고와 같이 polymorphism을 확인할 수 있었다.

7. sulfabenzamide; methanol, ethanol, 증류수에서 재결정시켜 시판품과 비교해 보았으나 전혀 차이가 없었다. isobutanol을 96°C로 가열하면서 용해시키고 실온으로 냉각시켜 재결정시켜 얻은 분말을 분말 X선 회절측정장치로 측정한 결과는 Fig. 3에 있으며 시판품과 비교할 때 현저한 차이를 나타내었다.

DSC 측정결과는 Fig. 4에서 보듯이 차이가 없었다. 따라서 지금까지 보고된 바 없는 새로운 metastable modification으로 사료된다. solvate 인지를 확인하기 위하여 Yang 등⁶⁾의 보고대로 isobutanol에 용해시키고 실온으로 냉각시켜 S III form을 제조하여 분말 X선 회절장치로 비교

Table I—X-ray Powder Diffraction Data for Sulfabenzamide

New Form		S III form	
d (Å ²)	I/I ₁	d (Å ²)	I/I ₁
15.9	89	16.0	59
12.0	5	10.8	26
10.9	79	9.5	45
9.7	11	8.0	32
8.0	100	7.1	53
6.9	8	6.4	51
6.3	22	5.8	5
5.7	9	5.4	28
5.5	58	5.0	51
5.3	93	4.6	100
5.1	15	4.25	49
4.9	17	4.00	44
4.7	18	3.75	86
4.6	43	3.50	58
4.4	27	3.30	46
4.24	17	3.05	15
4.00	16		
3.85	20		
3.78	18		
3.74	20		
3.65	15		
3.56	10		
3.49	18		
3.43	12		
3.30	19		
3.24	9		
3.13	7		
3.05	10		

하였다. Table 1에서 보듯이 두 form은 차이가 있었다. 또한 DSC 측정결과에서도 solvate가 아니라라는 것을 확인할 수 있었다.

metastable modification의 용해도 측정

metastable modification의 열역학적으로 볼 때 stable modification보다 불안정하며 따라서 용해도가 높다는 이론¹⁾과 보고들⁹⁻¹⁰⁾에 따라 시판

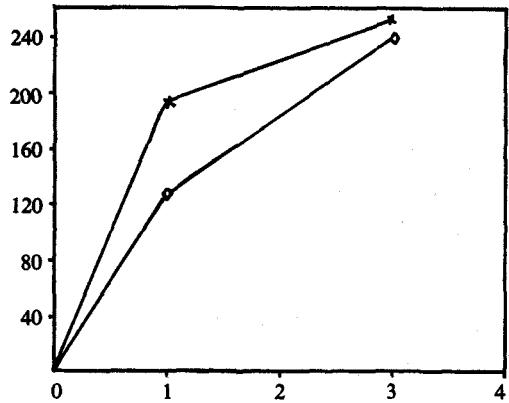


Figure 5—Dissolution curves of two crystal forms of sulfabenzamide in water at 37°C.

× new form, □ form I

폼과의 용해도를 비교해 보았다.

Fig. 5에서 보듯이 metastable modification이 더 빨리, 그리고 더 많이 용해된다는 것을 확인할 수 있었다.

분쇄에 의한 metastable modification의 stable modification으로의 전환

metastable modification에 에너지를 가하면 stable modification으로 전환^{1,11-12)}되므로 이를 확인하기 위하여 mill에서 분쇄시킨 후 분말 X선 회절장치로 측정하였다. Fig. 6에서 보듯이 거의 stable modification으로 전환되지 않았으며 따라서 상당히 안정성이 높다고 사료된다.

또한 DSC로 측정해 보았으나 Fig. 7에서 보듯이 전혀 차이가 나타나지 않았다.

타정에 의한 metastable modification의 stable modification으로의 전환

타정압에 의해 metastable modification이 stable modification으로 전환된다는 보고¹³⁾가 있어 이를 연구하고자 metastable modification 300 mg을 타정기에서 1000 kg/cm²에 압력으로 타정한 후 정제를 6등분하여 분말 X선 회절장치로 측정하였다. Fig. 8에서 보듯이 stable modification으로 전환되지 않았다.

첨가제가 metastable modification의 전환에 미치는 영향

정제 성형 공정에서 필수적으로 첨가되는 첨가

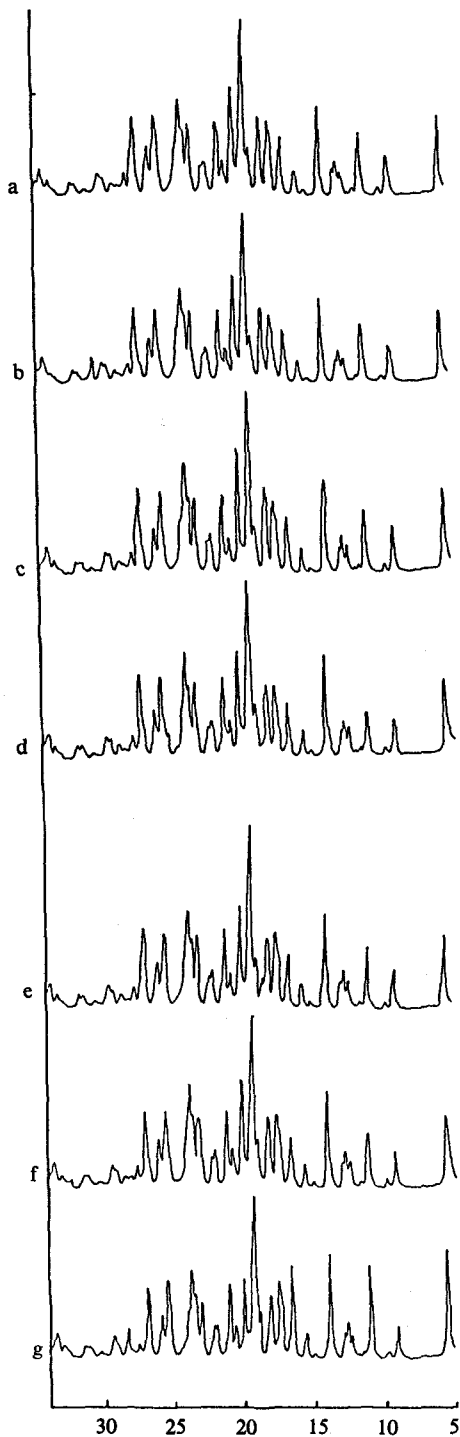


Figure 6 — X-ray powder diffraction patterns of the new form of sulfabenzamide by grinding 10 min (a), 20 min (b), 30 min (c), 45 min (d), 60 min (e), 120 min (f) and 180 min (g).

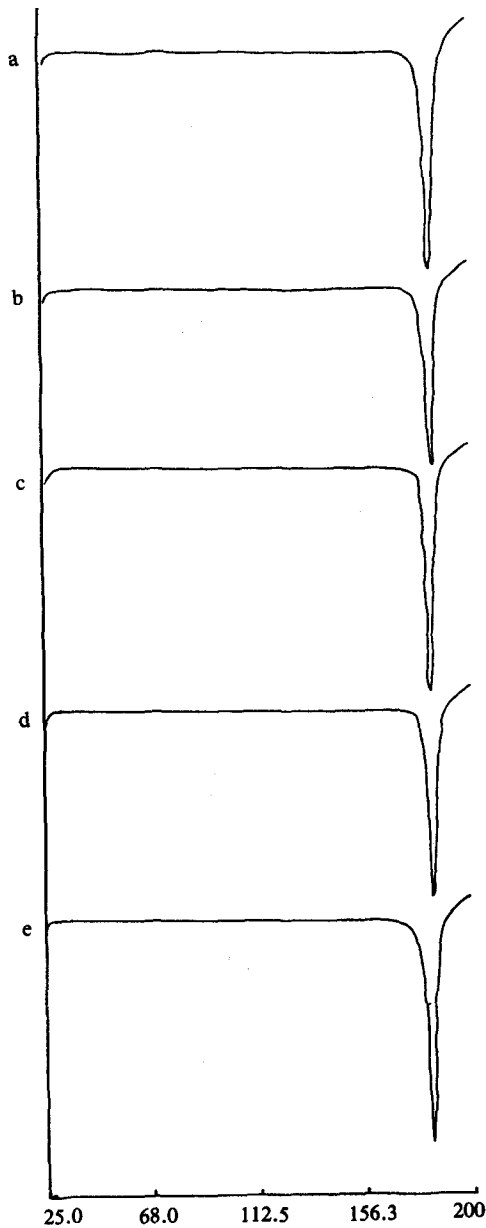


Figure 7 — DSC curves of the new form of sulfabenzamide by grinding 10 min (a), 20 min (b), 30 min (c), 60 min (d) and 120 min (e).

제들이 metastable modification의 stable modification으로의 전환에 어떠한 영향을 미치는지 조사하기 위하여 AvicelTM, lactose, starch를 각각 metastable modification과 1:1 혼합물을 만들어 mill에서 분쇄시킨 후 분말 X선 회

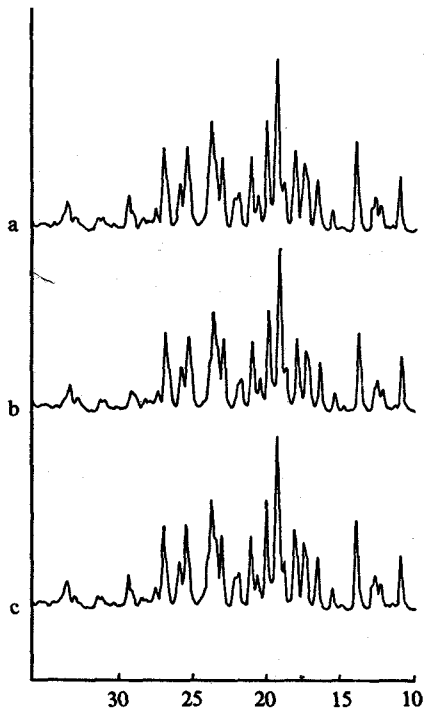


Figure 8—X-ray powder diffraction patterns of the new form of sulfabenzamide under compression. (a) upper surface, (b) middle, (c) side

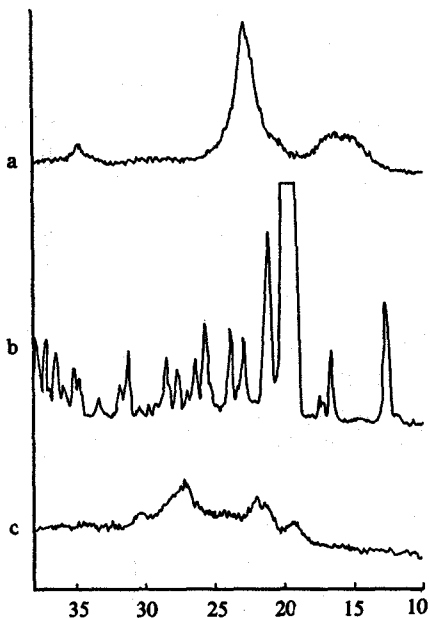


Figure 9—X-ray powder diffraction patterns of Avicel® (a), lactose (b) and starch (c).

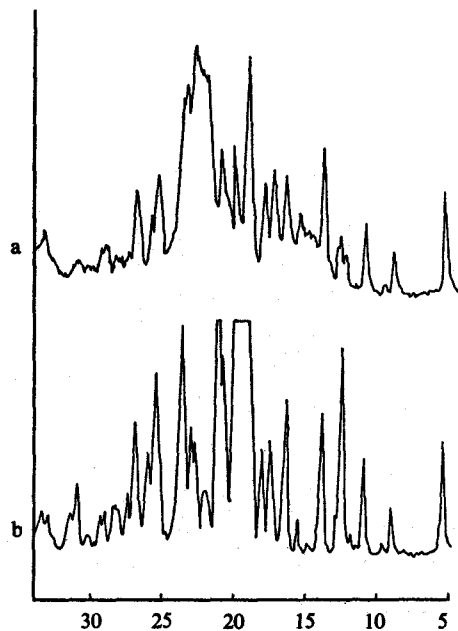


Figure 10A—X-ray powder diffraction pattern of the ground (3hr) mixture (1:1) of the new form sulfabenzamide and Avicel® (a) and ground (3hr) mixture (1:1) of the new form sulfabenzamide and lactose (b).

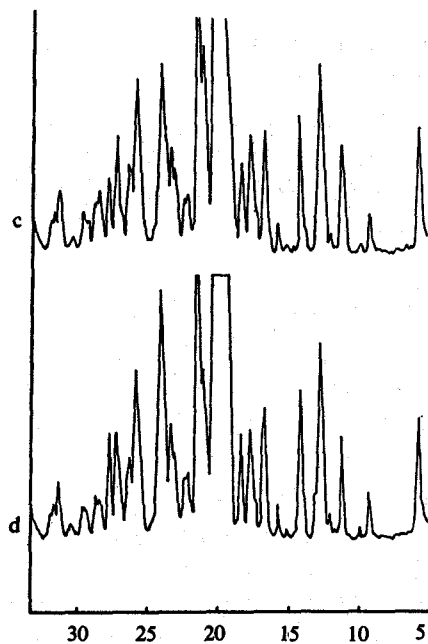


Figure 10B—X-ray powder diffraction pattern of the ground (3hr) mixture (1:1) of the new form sulfabenzamide and starch (c) and the mixture (1:1) of the new form sulfabenzamide and lactose under compression (d).

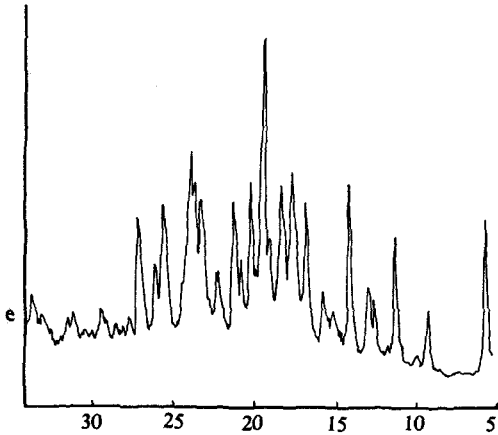


Figure 10C—X-ray powder diffraction patterns of the mixture (1:1) of the new form sulfabenzamide and starch under compression (e).

절측정장치로 측정하였다. Fig. 9에 Avicel[™], lactose, starch의 분말 X선 회절측정 결과를 보았다.

Fig. 10의 a, b, c에서 보듯이 첨가제들은 분쇄 중에 metastable modification의 전환을 저해하지도, 촉진하지도 않았다. 또한 Avicel[™], lactose, starch와 metastable modification의 1:1 혼합물들을 타정하여 분말 X선 회절측정장치로 측정하였다. Fig. 10의 d, e에서 보듯이 첨가제들은 타정 중에 metastable modification의 stable modification으로의 전환을 저해하지도 촉진하지도 않았다.

고 찰

sulfamethoxazole, sulfapyridine, sulfisoxazole, sulfamethoxypyridazine, sulfaethidole, sulfaguanidine, sulfacetamide, sulfadiazine, sulfamerazine, sulfisomidine, sulfadimethoxine 등에 polymorphism이 존재하는가를 확인하였으나 문헌 보고들과는 달리 그 존재를 확인할 수 없거나 미세한 차이로 인해 존재 확인이 어려웠다. 또한 보고^{14,15}대로 열분석법보다는 분말 X선 회절측정법이 확실하였다. sulfabenzamide의 metastable modification은 지

금까지 보고된 form들과 DSC 측정결과는 유사했으나 분말 X선 회절 측정장치결과는 확연히 달랐다. DSC 측정결과 Yang 등의 보고로도 알 수 있듯이 이 metastable modification은 solvate가 아니었다. 또한 이 metastable modification은 시판품보다 더 빨리, 그리고 잘 용해되며 3시간 분쇄하여도 stable modification으로 전환되지 않으며 1000 kg/cm²의 압력으로 타정하여도 stable modification으로 전환되지 않았다. 따라서 시판품보다 우수한 bioavailability를 나타낼 수 있으리라 기대된다. Avicel[™], lactose, starch 등의 첨가제는 제제과정 중에(분쇄, 타정) metastable modification의 전환에 전혀 영향을 주지 않았다.

결 론

1. sulfabenzamide를 제외한 다른 sulfonamide에서는 polymorphism을 확인할 수 없거나 미세한 차이 뿐으로 확인이 어려웠다.
2. 지금까지 보고되지 않은 sulfabenzamide의 새로운 metastable modification의 제조가 가능했다.
3. 이 metastable modification은 시판품보다 더 잘, 그리고 더 신속히 용해되었다.
4. 이 metastable modification은 3시간 분쇄나 1000 kg/cm² 압력의 타정에도 stable modification으로 전환되지 않았다.
5. Avicel[™], lactose, starch 등의 첨가제는 metastable modification의 전환에 아무런 영향을 미치지 않았다.

감사의 말씀

이 논문은 1988년도 문교부 지원 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

문 헌

- 1) M. Kuhnert-Brandstätter, Polymorphie von

- arzneistoffen und ihre bedeutung in der pharmazeutischen technologies, *Informationsdienst A.P.V.*, **19**, 73 (1973)
- 2) W.I. Higuchi, P.D. Bernardo and S.C. Mehta, Polymorphism and drug availability, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 200 (1967)
 - 3) J.A. Clements and S.D. Popli, The preparation and properties of crystal modifications of meprobamate, *Can. J. Pharm. Sci.*, **8**, 88 (1973)
 - 4) C. Doherty and D. York, Frusemide crystal forms; solid state and physicochemical analyses, *Int. J. Pharm.*, **47**, 141 (1988)
 - 5) M.S. Suleiman and N.M. Najib, Isolation and physicochemical characterization of solid forms of glibenclamide, *Int. J. Pharm.*, **50**, 103 (1989)
 - 6) S.S. Yang and J.K. Guillory, Polymorphism in sulfonamides, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 26 (1972)
 - 7) M.A. Moustafa, A.R. Ebian, S.A. Khalil and M.M. Motawi, Sulfamethoxydiazine crystal forms, *J. Pharm. Pharmac.*, **23**, 868 (1971)
 - 8) R.J. Mesley, The Polymorphism of sulfathiazole, *J. Pharm. Pharmac.*, **23**, 687 (1971)
 - 9) A. Burger and R.D. Dialer, Neue untersuchungsergebniss zur polymorphie von sulfathiazol, *Pharm. Acta Helv.*, **58**, 72 (1983)
 - 10) N. Ohnishi, T. Yokoyama and K. Kuroda, Isothermal transition of polymorphic forms of some drugs, *Pharm. Tech. Japan.*, **3**, 355 (1987)
 - 11) M. Kuhnert-Brandstätter and M. Aepfers, Molekülverbindungen, mischkristallbildung und neue polymorphiefälle bei barbituraten, *Mikrochim. Acta*, **1962**, 1055 (1962)
 - 12) S.N. Soewandhi, Beitrag zur aufklärung kristallographischer veränderungen von arzneistoffen bei mechanischer bearbeitung, *Dissertation Universität Braunschweig*, (1983)
 - 13) H.K. Chan and E. Doelker, Polymorphic transformation of some drugs under compression, *Drug Dev. & Ind. Pharm.*, **11**, 315 (1985)
 - 14) A. Burger, Zur Interpretation von polymorphie-untersuchungen, *Acta Pharm. Technol.*, **28**, 1 (1982)
 - 15) M. Kuhnert-Brandstätter and A. Burger, Untersuchungen zum anflösungsverhalten polymorpher, pseudopolymorpher und amorpher phasen von arzneimitteln, *Pharm. Ind.*, **34**, 187 (1972)