

시메티딘의 다형에 관한 연구

손영택[†] · 김기수*

덕성여자대학교 약학대학, *강원대학교 약학대학
(1993년 5월 29일 접수)

Study on Polymorphism of Cimetidine

Young Taek Sohn[†] and Ki Soo Kim*

College of Pharmacy, DukSung Women's University, Seoul 132-714, Korea
*College of Pharmacy, Kangweon National University, Chuncheon 200-701, Korea
(Received May 29, 1993)

Five crystalline forms of cimetidine, four anhydrous and a monohydrate, have been prepared, and their thermal behaviours have been studied by differential thermal analysis and thermo-gravimetry. The dissolution rates of the five forms were determined in distilled water at 37°C. The results showed a significant difference in the dissolution rate. Polymorphic transformation occurred spontaneously during storage at room condition and was accelerated by applied energy during formulation process-milling.

Keywords—Cimetidine, Thermal analysis, Dissolution rates, Polymorphism, Compression, Milling

약물의 화학적인 성상은 같으나 물리적인 성상, 즉 결정형, 용점, 용해도, 용해속도 등이 다른 현상을 다형이라 한다.¹⁻⁶⁾ 용출속도가 약물흡수의 율속단계일 경우 같은 약물로서 다른 용출속도와 다른 용해도를 나타내는 다형은 생체이용율을 향상시키는데 이용될 수 있다.¹⁻⁶⁾ 위궤양 치료에 널리 사용되는 H₂-receptor antagonist인 시메티딘도 결정 석출조건과 cooling rate를 변화시킴으로서 여러 개의 결정형을 얻을 수 있다는 보고들⁷⁻⁹⁾이 있다. 이들의 보고를 요약하면 네 개의 무수물과 세 개의 1수화물을 제조했으며 이상의 각 form들은 안정성이 매우 낮았고 형 전환이 되었다. 또한 *in vivo* 시험결과 그 중 한 form의 위궤양 억제효과가 가장 컸다고 하였다. 따라서 본 실험에서는 시메티딘의 여러 form을 제조하여 확인하고 용출시험을 행하며 제제과정 중의 형 전환에 대하여 연구하여 가장 치료효과가 높은 시메티딘의 제제화에 대하여 연구하였다.

실험 방법

시약 및 기기

시약은 시메티딘 및 증류수 그리고 기타 특급시약을 사용하였다.

기기로는 가시부·자외부 흡광도측정기(Pharmacia LKB, Ultrospec III, Sweden), 시차열분석기(Shimazu, DTA-50, TGA-50, Chromatopac C-RaA, Japan), 용출시험장치(Apex, Type DT, England), 타정기(Apex, Type 337, England), 분쇄기(Perkin-Elmer, Specamill, England) 등을 사용하였다.

다형의 제조

Form α는 15%의 열수용액을 5배의 얼음에 부어 결정이 석출되는 즉시 여과하고 실온에서 건조하였으며, form β는 15%의 열수용액을 -4°C에서 2일이 경과한 후 녹여 여과하여 실온에서 건조하였으며, form γ는 30 ml/g의 농도의 열수용액을 상온에서 방냉하여 3일 경과 후 결정석출이 완료된 후 여과

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

건조하였으며, form δ 는 이소프로판올에서 6 ml/g의 농도로 재결정하였으며, form ϵ 는 6 ml/g의 열수용액을 -80°C 의 동결기에 넣어 결정 석출후 여과 건조하였다.

시차열 분석조건

제조된 각 다형 및 형 전환 여부가 실험된 시료들은 다음과 같은 조건에서 시차열 분석을 행하였다.^{10,11)}

carrier gas : N_2 gas, reference : Al_2O_3 , sample pan : Al-pan (sealing), temperature range : $30\text{--}250^\circ\text{C}$, heating rate : $10^\circ\text{C}/\text{min}$ (TG), $20^\circ\text{C}/\text{min}$ (DTA), sampling interval : 2 sec.(TG), 1 sec.(DTA)

용출시험

입자의 크기를 일정하게 하기 위하여 사별법으로 425-850 μm 의 입자를 250 mg 취하여 첨가제를 가하지 않고 직타하여 약전 용출시험법 제 2법인 회전날개법으로 시험하였다. 시험액으로는 증류수 500 ml를 사용하였다. 시험조건은 동일하게 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 150 rpm으로 하여 시험하였다. 일정시간마다 1 ml씩 취하고 즉시 미리 가온한 동량의 시험액으로 보충하였으며 채취액은 적당량 희석하고 시험액을 대조로 하여 220 nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 용출량을 산출하였다.

다형의 전환 시험

보관중의 다형의 전환-데시케이터 안에 오산화인과 물을 넣어 상대습도를 30%와 100%로 한 후 각 시료를 2개월간 저장하고 다형의 전환여부를 관찰하기 위하여 시차열분석을 행하였다. 또한 실온에 그대로 저장하여 다형의 전환여부를 관찰하였다.

분쇄에 의한 다형의 전환-제제공정의 하나인 분쇄조작을 일정시간 행한 후 다형의 전환여부를 관찰하기 위하여 시차열분석을 행하였다.

타점에 의한 다형의 전환-타정압으로 인한 다형의 전환여부를 관찰하기 위하여 시료 250 mg을 부형제를 가하지 않고 직타하여 시차열분석을 행하였다.

결 과

다형의 확인

Form α 는 Fig. 1에서 보듯이 73°C 와 121°C 에서

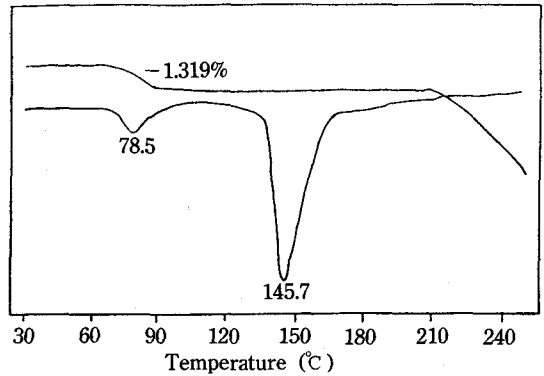


Figure 1-DTA and TG thermograms of form α .

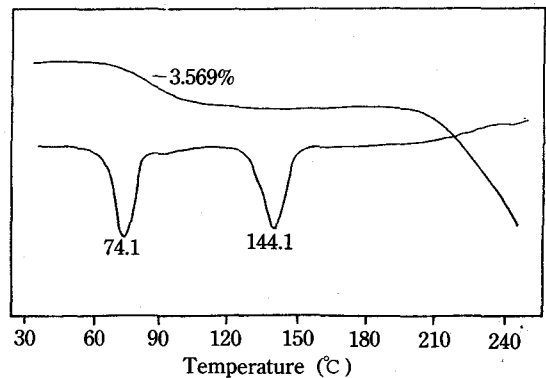


Figure 2-DTA and TG thermograms of form β .

두 개의 endothermic peak가 나타나며 앞의 endothermic peak의 열량이 뒤의 endothermic peak의 열량보다 크고 73°C 에서 1.5%의 중량감소를 나타내었다. Form β 는 Fig. 2에서 보듯이 74°C 와 144°C 의 두 곳에서 거의 같은 크기의 endothermic peak를 나타내었으며 74°C 에서 3%의 중량감소를 나타냈다. Form γ 는 Fig. 3에서 보듯이 148°C 에서 단일 endothermic peak가 나타나며 중량변화는 없었다. Form δ 는 Fig. 4에서 보듯이 143°C 에서 단일 endothermic peak를 나타내며 중량변화는 없었다. Form ϵ 는 Fig. 5에서 보듯이 78°C 와 128°C 의 두 곳에서 endothermic peak를 나타내며 앞의 endothermic peak의 열량이 더 크고 78°C 에서 6.7%의 중량감소를 나타내었다. 이는 시메티딘 한 분자에 대한 물 한 분자의 비(Cimetidine M.W.=252.352, H_2O M.W.=18.02, $18.02/(252.352+18.02) \times 100=6.67\%$)와 일치하므로 monohydrate form이라고 사료된다.

용출특성

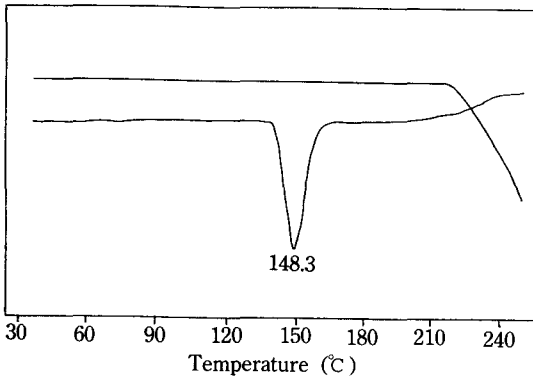


Figure 3—DTA and TG thermograms of form γ .

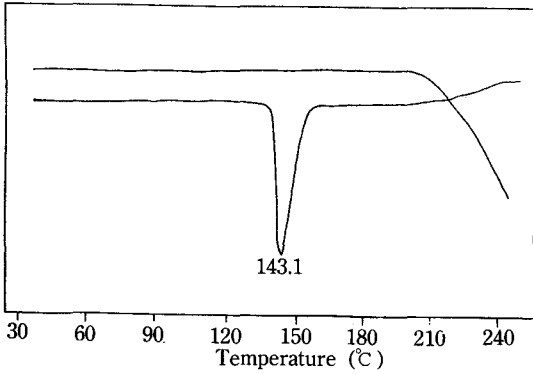


Figure 4—DTA and TG thermograms of form δ .

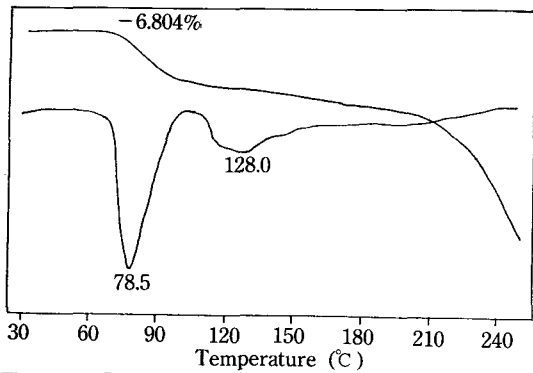


Figure 5—DTA and TG thermograms of form ϵ .

5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120분 간격으로 3회 측정하여 그 용출율을 Fig. 6에 나타내었다. 그림에서 보듯이 form γ 가 유의성있게($p < 0.01$) 가장 빠른 용출속도를 나타내었으며 form $\delta > \text{form } \epsilon > \text{form } \alpha > \text{form } \beta$ 의 순서로 용출속도가 감소했다.

다형의 전환

저장조건에 의한 다형의 전환—실온에서 저장하

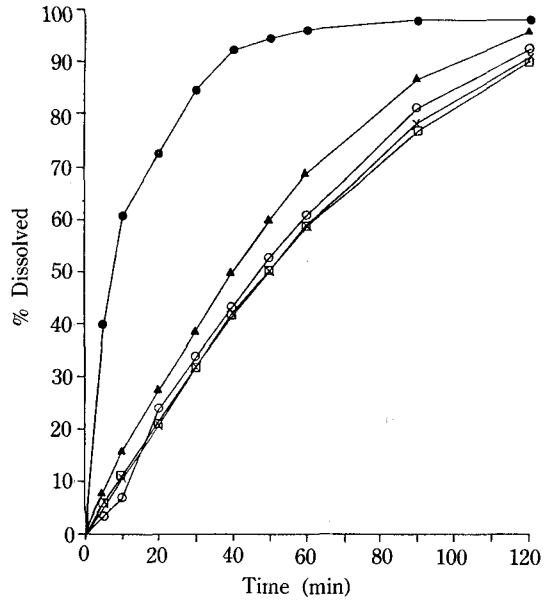


Figure 6—Dissolution profiles of five forms in distilled water at 37°C. Key: \square ; form α , \times ; form β , \bullet ; form γ , \blacktriangle ; form δ , \circ ; form ϵ .

여 다형의 전환을 관찰시 form α 는 비교적 빠른 속도로 form β 로 전환되는데 65-83°C의 endothermic peak의 열량이 감소하면서 121°C의 endothermic peak가 144°C로 이동하면서 endothermic peak의 열량이 증가된다(Fig. 7). Form β 는 74°C의 endothermic peak의 열량이 감소하고 144°C의 endothermic peak가 147°C로 이동한다(Fig. 8). Form γ 와 form δ 는 실온저장시 form이 전환되지 않았으며 form ϵ 는 실온저장시 form α 와 같은 양상으로 전환되었다(Fig. 9). 즉, 128°C의 endothermic peak가 144°C로 이동했으며 78°C의 endothermic peak가 작아지면서 중량변화도 감소하였다. 상대습도 30%와 100%에서 저장했을 때, 형의 전환은 촉진되지도 저해되지도 않았다.

분쇄에 의한 다형의 전환—Fig. 10에서 보듯이 form β 는 78°C의 endothermic peak가 변화되어 결국 endothermic peak가 없어졌으나 144°C의 endothermic peak는 거의 변화되지 않았다. Fig. 11에서 보듯이 form ϵ 는 78°C의 endothermic peak가 없어지고 145°C의 단일 peak가 되었으며 이는 실온에서의 변화가 더욱 촉진된 것과 같은 양상이었다.

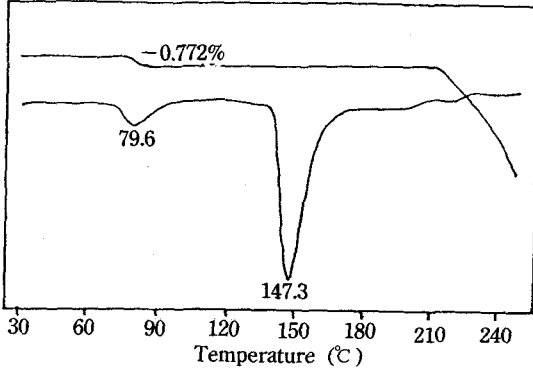


Figure 7—DTA and TG thermograms of form α after two months storage.

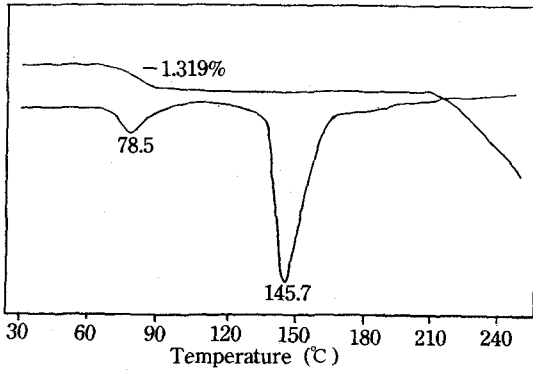


Figure 8—DTA and TG thermograms of form β after two months storage.

Form α 를 실온에서 장기간 저장한 후 분쇄하면 70-80°C 사이의 endothermic peak가 없어졌다(Fig. 12). Form γ 는 수 시간 분쇄하여도 형이 전환되지 않았다(Fig. 13). 이상과 같이 분쇄에 의한 다형의 전환 시험결과 form α , form β , form ϵ 모두 같은 form, 즉 form γ 와 유사한 상태로 전환되었다.

타정에 의한 다형의 전환—Form α , form β , form ϵ 를 타정하여 다형의 전환을 관찰하였으나 타정압에 의한 다형의 전환은 없었다.

고 찰

다형을 제조하는 방법¹⁻³⁾은 가열에 의한 방법과 재결정에 의한 방법의 두 가지 방법이 있으며 시메티딘은 가열에 의한 방법으로는 다형을 제조할 수 없었고 재결정에 의해서만 다형 제조가 가능하였다. 용액의 농도와 결정석출시의 냉각속도에 따라 다양

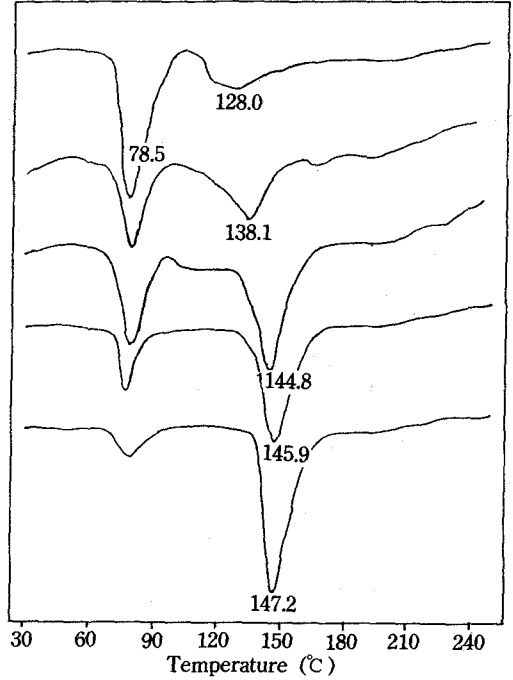


Figure 9—Change of DTA thermograms of form ϵ during two months storage.

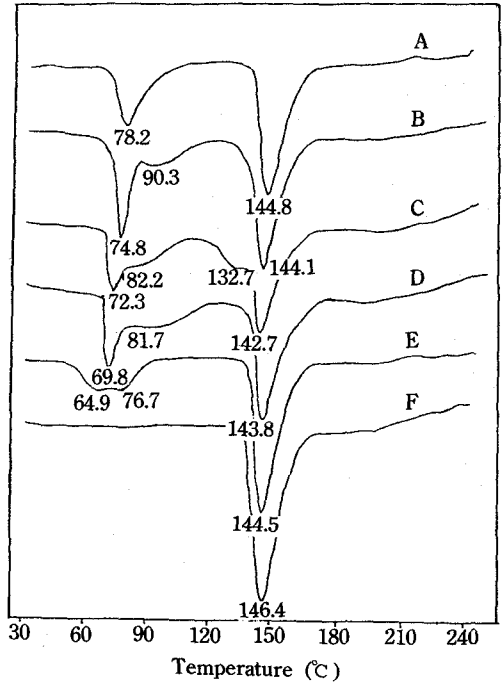


Figure 10—Change of DTA thermograms of form β after milling. Key: A; intact form β , B; 10 min milling, C; 20 min milling, D; 25 min milling, E; 35 min milling, F; 40 min milling.

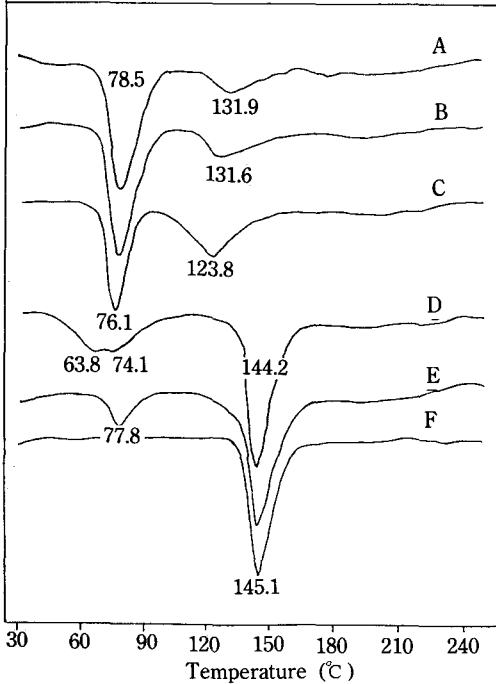


Figure 11—Change of DTA thermograms of form ϵ after milling. Key: A; intact form ϵ , B; 20 min milling, C; 30 min milling, D; 50 min milling, E; 60 min milling, F; 70 min milling.

한 다형을 제조할 수 있었다. 이렇게 하여 5개의 form을 제조할 수 있었는데, 시차열분석 결과 4개는 무수물이었고 1개는 1수화물로 확인되었다. 이 중 form α 와 form β 는 70-80°C에서 작은 endothermic peak를 나타내는 바, 여기서의 중량변화는 물 1/2 분자의 중량변화에도 미치지 못하는 것으로 보아 입자표면에 흡착된 물에 의한 것으로 생각된다.

다형의 용출시험을 실시한 결과 form γ 의 용출속도가 가장 빨랐고 그 다음 form δ , form ϵ , form α , form β 의 순서였다. 따라서 무수물인 form γ 가 1수화물인 form ϵ 보다 빨리 용출되었고 이는 E. Shefter 등의 이론,¹²⁾ 즉 용출속도는 solvated form > anhydrous form > hydrated form이라는 이론에 부합되었으나 같은 무수물인 form α 와 form β 의 경우는 오히려 1수화물인 form ϵ 보다 용출속도가 느렸다는 것을 보여준다. Shibata 등⁹⁾은 1수화물의 용출속도가 가장 빨랐다고 보고하고 있다. 본 실험에서는 시메티딘의 1수화물을 1개밖에 제조하지 못

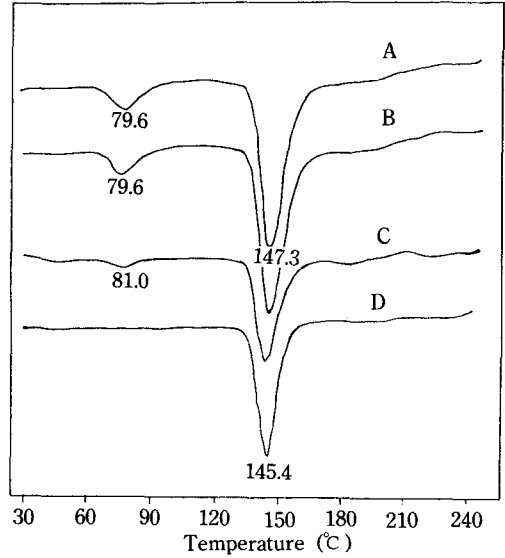


Figure 12—Change of DTA thermograms of form α after milling of the two months stored form. Key: A; two months stored form, B; 15 min milling, C; 60 min milling, D; 80 min milling.

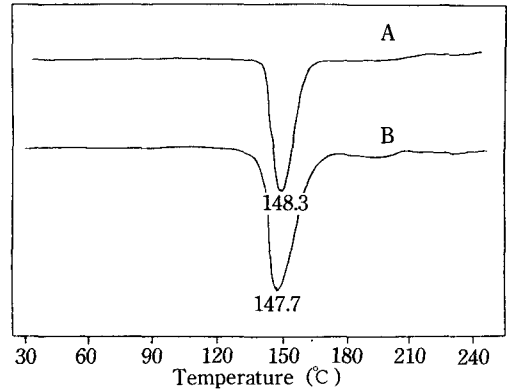


Figure 13—Change of DTA thermogram of form γ after milling. Key; intact form γ , B; 3 hr milling.

했지만 만약 무수물이 여러 form으로, 1수화물이 또한 여러 form으로 존재한다면 다형간의 용출속도의 차이가 나타나는 것은 당연한 일이므로 1수화물이 무수물보다 용출속도가 빠를 수도 있을 것이다. 따라서 Shefter의 이론은 어느 경우에도 일반적으로 적용할 수는 없다고 생각된다.

실온저장시 form α , form β , form ϵ 는 빠른 속도로 전환되었다. form α , form β 는 70-80°C의 endother-

mic peak가 급격히 감소된다. form ϵ 는 121°C의 endothermic peak가 145-150°C로 이동하고 70-80°C의 endothermic peak는 감소된다. 이는 전형적인 dehydration에 의한 다형의 전환이다. Saito 등과 Otsuka 등의 보고^{13,14)}와는 다르게 습도에 의한 다형의 전환은 일어나지 않았고 따라서 습도에 대하여는 상당히 안정한 것으로 생각된다.

제제과정 중에 일어날 수 있는 다형의 전환을 시험결과 순간적으로 큰 에너지가 가해지는 타정의 경우에는 다형의 전환이 일어나지 않았고 이는 Junginger의 실험결과¹⁵⁾와는 달랐다. 그러나 지속적으로 에너지가 가해지는 분쇄과정에서는 다형의 전환이 관찰되었으며 이는 지금까지의 보고들¹⁶⁻¹⁹⁾과 일치한다. form α , form β , form ϵ 를 분쇄한 바 70-80°C의 endothermic peak가 완전히 없어졌으며 결국에는 form γ 로 전환되었다. form γ 를 3시간 분쇄하였으나 전환되지 않았다.

1수화물인 form ϵ 는 전환 초기에는 form α 와 유사하였으며 전환이 진행됨에 따라 form γ 로 전환되었다. 따라서 form α , form β , form ϵ 는 불안정하여 스스로 전환되며 분쇄하여 에너지를 가하면 이를 더욱 가속화시킬 수 있으므로 결국 두 가지 형태만이 남는다.

약물을 제제화할 경우 분쇄공정은 필수적이며 난용성 약물일 경우 생체이용율을 높이기 위하여 분쇄의 중요성이 더욱 강조되는데 본 실험결과에서 보듯이 분쇄에 의해 다형의 전환이 일어난다는 것을 유념해야 한다. 본 실험처럼 용출속도가 느린 form들이 분쇄에 의해 용출속도가 빠른 form으로 전환될 경우도 있지만 그 반대의 경우도 있다. 즉 용출속도가 빠르고 용해가 잘 되어 이를 제제화하려고 할 경우 분쇄에 의해 용해가 잘 안되는 form으로 전환이 되면 예상했던 생체이용률에 현저한 차이를 수반한다.

결 론

시메티딘을 이용하여 다형과 그 전환, 그리고 이에 미치는 보관과 제제공정의 영향에 관하여 실험을 행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 용액의 농도와 결정석출시의 냉각속도를 변화 시킴으로써 5가지의 다형을 제조할 수 있었다. 이

중 form ϵ 는 1수화물이었다고 form α , form β , form γ , form δ 는 무수물이었다.

2. 용출속도는 form γ 가 가장 빨랐으며 form δ , form α , form β , form ϵ 의 순서였다.

3. 저장중 1수화물인 form ϵ 는 전환되어 무수물인 form γ 가 되었다.

4. 다형의 전환은 습도에 의하여 촉진되지도 않았고 저해되지도 않았다.

5. 다형의 전환은 분쇄에 의하여 가속화되며 form α , form β , form ϵ 는 form γ 로 전환되었다.

6. 타정에 의해서는 다형은 전환되지 않았다.

감사의 말씀

이 논문은 1992년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 자유공모(지방대학육성)과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) J.K. Haleblan, Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1269-1288 (1975).
- 2) J.K. Haleblan and W. McCrone, Pharmaceutical applications of polymorphism, *ibid*, **58**, 911-929 (1969).
- 3) Y.T. Sohn, Pharmaceutical applications of polymorphism, *Pharmakon*, **21**(4), 500-516 (1991).
- 4) K. Thoma and P. Serno, Physikalische Instabilität von Arzneimitteln als Folge von polymorphen Veränderungen der Kristallstruktur, *Deutsche Apotheker Zeitung*, **43**, 2162-2170 (1984).
- 5) M. Kuhnert-Brandstätter, Polymorphie von Arzneistoffen und ihre Bedeutung in der Pharmazeutischen Technologie, *Informationsdienst A.P.V.*, **19**, 73-90 (1973).
- 6) A. Burger, Zur Interpretation von Polymorphie-Untersuchungen, *Acta Pharm. Technol.*, **28**(1), 1-20 (1982).
- 7) B. Prodic-Kojic, Study of crystalline forms of N-cyano-N'-methyl-N''-(2-[(4-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]thio)ethyl) guanidine (Ci-

- metidine), *Gazzetta Chimica Italiana*, **109**, 535-539 (1979).
- 8) B. Hegedüs and S. Gorog, The polymorphism of cimetidine, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **3**, 303-307 (1985).
 - 9) M. Shibata, H. Kokubo, K. Morimoto, K. Morisaka, T. Ishida and M. Inoue, X-ray structural studies and physicochemical properties of cimetidine polymorphism, *J. Pharm. Sci.*, **72**, 1436-1442 (1983).
 - 10) A. Burger and R. Ramberger, On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I., *Mikrochimica Acta (Wien)*, 1979 II, 259-271 (1979).
 - 11) A. Burger and R. Rambeger, On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II., *ibid*, 1979 II, 273-316 (1979).
 - 12) E. Shefter and T. Higuchi, Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 781-791 (1963).
 - 13) M. Saito, M. Yamazaki, K. Matsumura, H. Kato, Y. Ito, Y. Kawashima and H. Takenaka, Studies on the relationship between physicochemical properties and crystalline forms of tulobuterol hydrochloride. III. Hygroscopic properties of polymorphs of tulobuterol hydrochloride, *Yakugaku Zasshi*, **103**, 336-341 (1983).
 - 14) M. Otsuka, R. Teraoka and Y. Matsuda, Physicochemical stability of nitrofurantoin anhydrate and monohydrate under various temperature and humidity conditions, *Pharm. Res.*, **8**, 1066-1068 (1991).
 - 15) H. Junginger, Modifikationsumwandlungen durch mechanische Bearbeitung. 4. mitt.: Modifikationsumwandlungen von Sulfanilamid bei Tabletten-Kompression, *Pharm. Ind.*, **38**, 724-728 (1976).
 - 16) L. Borka, The polymorphism of indomethacin, *Acta Pharm. Suecica*, **11**, 295-303 (1974).
 - 17) D. Schenk, Physikalisch-chemische Untersuchungsmethoden zur Charakterisierung von Sprühprodukten unter besonderer Berücksichtigung der Röntgendiffraktometrie und Differentialthermoanalyse, *Acta Pharm. Technol.*, **25**, 241-281 (1979).
 - 18) Y.T. Sohn, Study on the polymorphism of sulfa drugs, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **20**(1), 35-42 (1990).
 - 19) Y.T. Sohn, Study on the polymorphism of acetaminophen, *ibid*, **20**(2), 97-104 (1990).