

드로페리돌의 용출과 안정성에 미치는 결정형의 영향

손영택* · 정신희

덕성여자대학교 약학대학

(Received March 18, 1996)

Effects of Crystal Modification on Dissolution and Stability of Droperidol

Young Taek Sohn* and Shin Hee Jung

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

Abstract—Five crystal modifications of droperidol were prepared by recrystallization. They were characterized by UV spectrophotometer, DSC, and X-ray crystallography. Their dissolution patterns were also investigated. After storage of 2 months at 100% humidity, all polymorphic modifications were transformed.

Keywords □ Droperidol, DSC, x-ray crystallography, dissolution, stability, crystal modification, humidity, recrystallization.

주약의 바람직하지 않은 physico-chemical properties를 개선하려는 많은 시도가 있어 왔다. 이에는 복합체(complex)의 형성¹⁾을 통해 가용화, 안정화, 용해속도 및 용해도의 증가 등을 기대하는 것과 inclusion compound의 형성^{2,3)}, pH의 조절, 공침, 분쇄, 재결정 등을 통한 미세화⁴⁻⁷⁾, 계면활성제의 미셀형성⁸⁾을 이용하는 방법 등이 있다.

첨가제를 가하지 않고 처음부터 주약의 physico-chemical properties를 개선하는 방법론으로 polymorphism과 pseudopolymorphism을 이용할 수도 있다.⁹⁻¹³⁾

각 polymorphic modification간의 상대적인 안정성 및 용해도는 다르며 제제공정중 각 polymorphic modification의 형전환여부등 여러 제제학적 문제가 발생할 수 있다.^{14,15)}

Butyrophenone계 약물인 droperidol은 Azibi 등에 의해 보고된 바에 의하면 3개의 polymorph와 hydrate, ethanolate, amorph가 있다고 알려졌다.¹⁶⁻¹⁸⁾

본 실험에서는 다양한 용매로부터 재결정하는 방법을 사용하여 droperidol의 새로운 결정형을 제조하고, 그 각각의 안정성과 용출경향을 실험하였다.

실험방법

시약 및 기기

시약은 모두 특급을 사용하였고 증류수는 Millipore Milli-Q™ Water System으로 제조하여 사용하였다. 기기로는 Mettler사의 DSC 12E Differential scanning calorimeter, Hewlett Packard사의 UV/VIS Spectrophotometer, Rigaku사의 X-ray crystallography powder diffractometer를 사용하였다.

결정형들의 제조

Form 1과 Form 1'는 시판품으로서 lot number가 서로 다르다. Form 2를 제조하기 위하여 두 가지 방법, 즉 시판품을 isoamyl alcohol에 용해시키고 이를 -20°C에서 수일간 방냉하여 얻은 결정을 여과하여 실리카겔 데시케이터에서 건조하는 방법, 시판품을 heptane과 isopropyl alcohol의 4:1혼액에 80°C까지 가온하여 용

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 02-901-8385 (팩스) 02-901-8386

해시키고 -20°C 에 수일간 방냉하여 얻은 결정을 여과하여 실리카겔 데시케이터에서 건조하는 방법을 다 사용해 보았으나 같은 결정형의 Form 2가 제조되었다. Form 3은 시판품을 ethanol에 용해시켜 -20°C 로 방냉하여 얻은 결정을 실리카겔 데시케이터에서 건조하여 제조하였다. Form 4는 시판품을 butanol에 용해시켜 -20°C 로 방냉하여 얻은 결정을 실리카겔 데시케이터에서 건조하여 제조하였다. Form 5는 시판품을 methanol에 용해시켜 -20°C 로 방냉하여 얻은 결정을 실리카겔 데시케이터에서 건조하여 제조하였다. Form 2, Form 3, Form 4, Form 5를 제조하기 위하여 Form 1과 Form 1'를 다 사용해 보았으나 그 차이가 없었다.

결정형들의 확인

Droperidol을 0.1M HCl과 methanol의 9:1혼액에 용해시켜 UV spectrophotometer로 측정하여 246nm에서 최대흡광도를 가짐을 확인하였다. 또한 DSC¹⁹⁻²⁰, X-ray crystallography²¹)를 이용 분석하였다. 시차열 분석조건은 다음과 같다.

- temperature range : $30\sim 180^{\circ}\text{C}$
- dT/dt : $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$

또한 X-ray crystallography 분석조건은 다음과 같다.

- angle range : $5\sim 60^{\circ}$
- 30 kV, 20 mA

용출시험

사별법으로 입자의 크기를 일정하게 한 뒤 검체를 취하여 대한 약전 용출시험법 제1법을 참고로 하여 다음

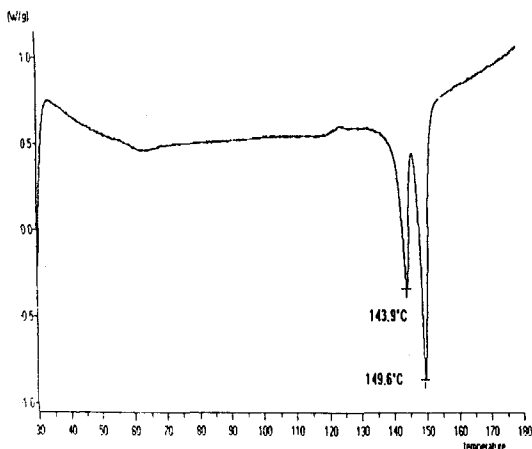


Fig. 1 — DSC curve of form 1.

과 같이 실험하였다. 시험액으로는 pH 3.2로 맞춘 1000 ml 중류수액을 사용하였고, $25\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 300 rpm의 동일한 조건에서 일정 시간마다 1 ml의 시료를 취하고 microfilter로 여과하고 미리 가온한 새로운 시험액을 동량 가하여 보충하였다. 채취시간은 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180분 간격으로 하였다. 시험액을 blank로 하고 246 nm에서의 UV 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량곡선으로부터 용출량을 산출하였다.

저장 중의 결정형의 전환시험

Droperidol의 결정형들을 상대습도 0%와 상대습도 100%에서 각각 2개월간 저장보관한 후 형전환여부를 시차열 분석을 통해 검색하였다.

결과 및 고찰

결정형들의 확인

제조된 결정형들을 UV scanning하여 화학적으로 변화가 일어나지 않았음을 확인하였다. 시차열 분석을 행하였을 때 Fig. 1~6과 같이 DSC 패턴이 다르게 나타났다. DSC 패턴에서 y축의 -값은 endotherm을, +값은 exotherm을 각각 나타내는 것이다. Fig. 7~12에서 보듯이 X-ray crystallography로 2θ angle의 $5\sim 60^{\circ}$ 에서 측정된 결과도 각각 다른 양상을 보였다.

용출시험

Fig. 13에 결정형들의 180분간의 용출양상이 나와

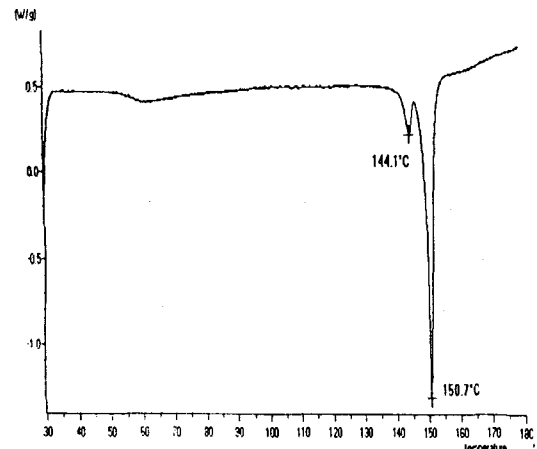


Fig. 2 — DSC curve of form 1'.

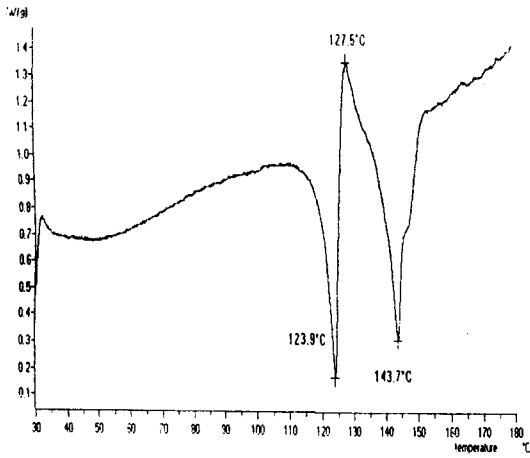


Fig. 3 — DSC curve of form 2.

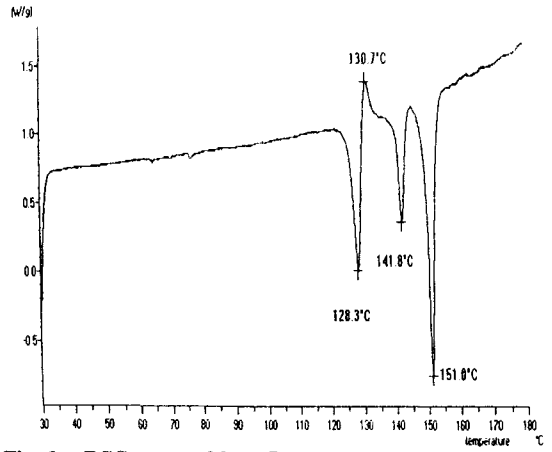


Fig. 6 — DSC curve of form 5.

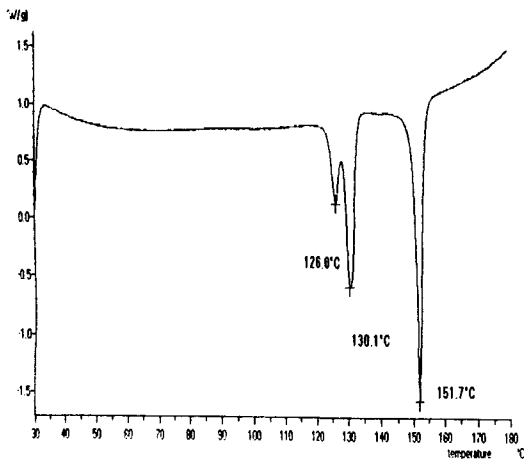


Fig. 4 — DSC curve of form 3.

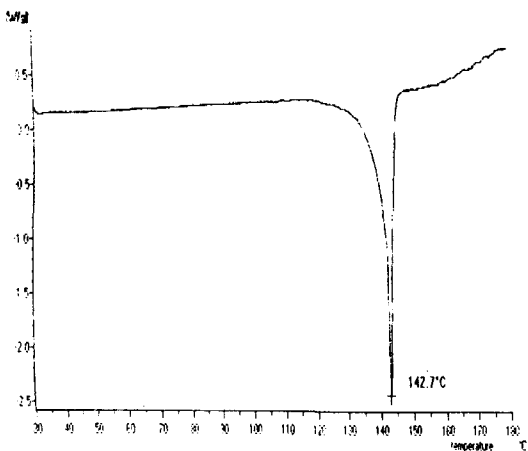


Fig. 5 — DSC curve of form 4.

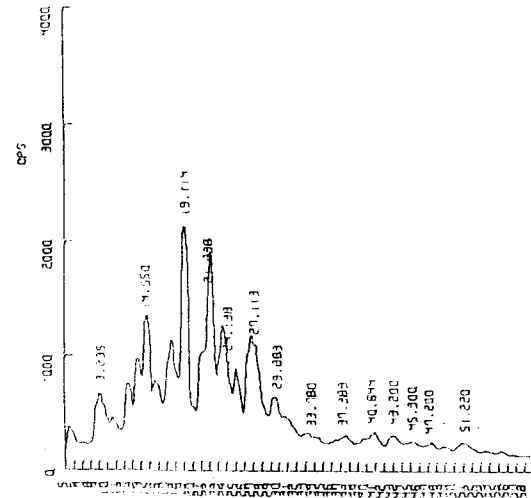


Fig. 7 — X-ray crystallographic pattern of form 1.

있다. 180분까지의 누적용출량으로는 Form 1이 74.1%, Form 1'가 97.5%, Form 2가 90.2%, Form 3이 80.9%, Form 4가 69.4%, Form 5가 98.9%를 나타내었다. 30분까지의 용출속도를 보면 Form 2가 가장 빠른 용출을 나타내었으며 Form 1' > Form 1 > Form 3 > Form 5 > Form 4의 순으로 용출속도가 감소되었다.

결정형들의 보관시험

시판품 및 결정형들을 상대습도 0% 실리카겔 데시케이터에서 2개월간 저장 보관한 결과 형전환이 나타나지 않았다. 상대습도 100%에서 2개월간 보관한 결정형들은 DSC curve에서 다음과 같은 변화를 나타내었다

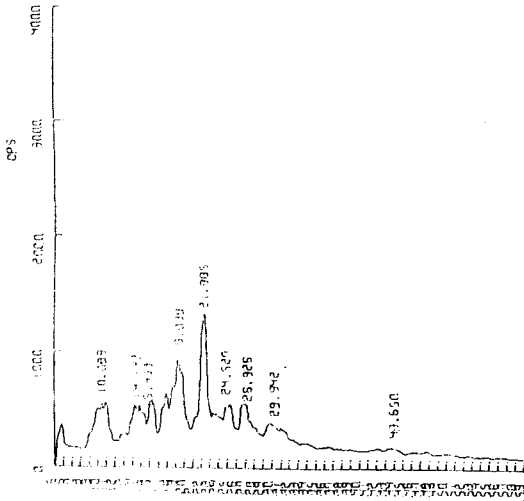


Fig. 8 — X-ray crystallographic pattern of form 1'.

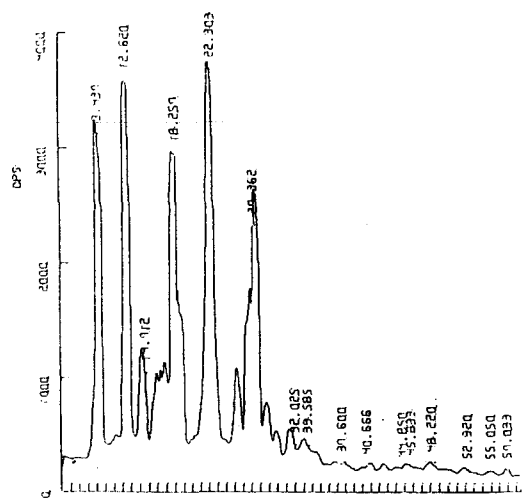


Fig. 10 — X-ray crystallographic pattern of form 3.

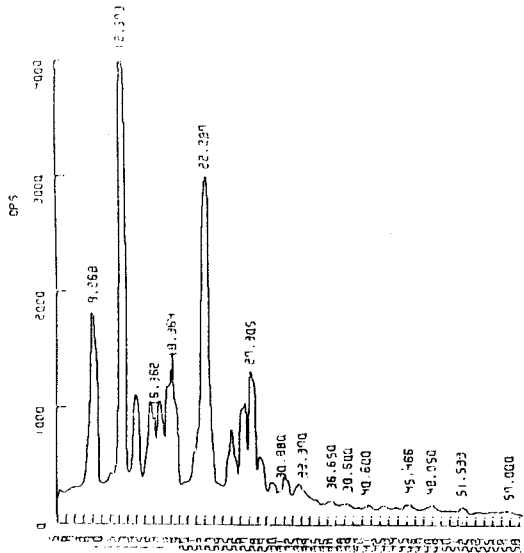


Fig. 9 — X-ray crystallographic pattern of form 2.

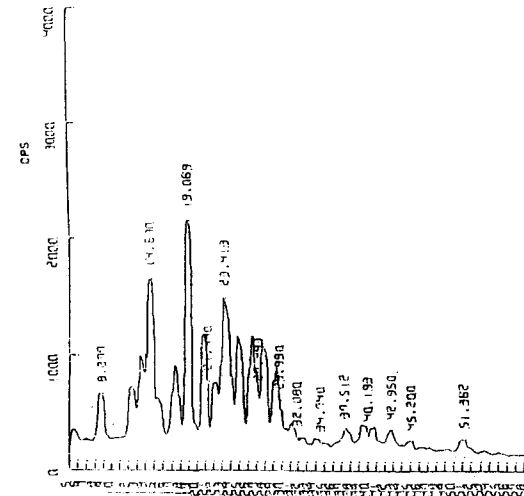


Fig. 11 — X-ray crystallographic pattern of form 4.

(Fig. 14). Form 1은 143°C와 149.6°C에서 endothermic peaks를 나타내었으나 1개월 보관 후 그 두 개의 peak가 작아지면서 합해졌고 67°C부근에서 또 다른 endothermic peak가 나타났다. 2개월 후는 이러한 경향이 더욱 뚜렷해졌다. Form 1'는 Fig. 15에서 보듯이 144°C에서 작은 endothermic peak가, 150.7°C에서는 큰 endothermic peak가 나타났으나 1개월 후 그 두 개의 peak가 하나로 합쳐지면서 작아지고 70°C부근에서 또 하나의 endothermic peak가 나타나며 그 경향은 2개월 후에도 마찬가지로 나타났다. Form 2의 경우

Fig. 16에서 보듯이 1개월 후에는 exothermic peak가 작아지고 두 번째 endothermic peak가 앞쪽으로 이동하며 2개월 후에는 두 번째 endothermic peak가 소멸된다. Form 3은 Fig. 17에서 보듯이 126°C, 130°C, 151.7°C에서 세개의 endothermic peak가 나타났으나 125°C, 148°C부근에서 endothermic peak를 갖고 130°C부근에서 exothermic peak를 갖는 형태 즉, form 2로 변화함을 볼 수 있다. 그러나 2개월 뒤에는 두 번째 endothermic peak가 없어져서 125°C에서 endothermic peak를 갖는다. Form 4는 1개월 보관 후

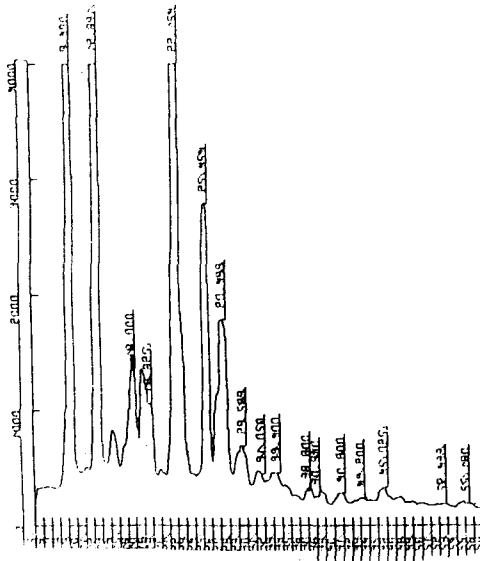


Fig. 12—X-ray crystallographic pattern of form 5.

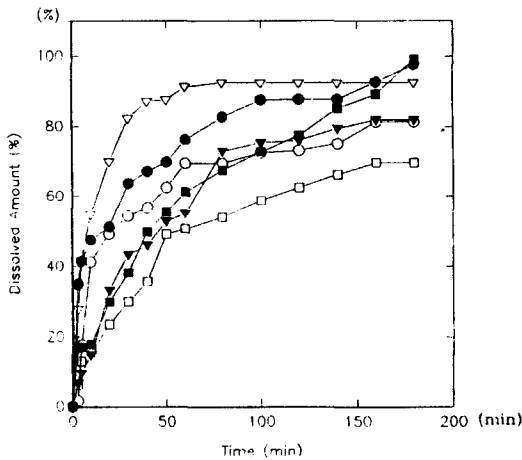


Fig. 13—Dissolution patterns of each polymorphic modification of droperidol in pH 3.2 distilled water at 25°C. Form 1 (○), Form 1' (●), Form 2 (▽), Form 3 (▼), Form 4 (□), Form 5 (■).

142.7°C에서 똑같이 endothermic peak를 가지며 더 커지고 sharp한 모양으로 변화하거나, 126°C에서 작은 endothermic peak, 145°C에서 큰 endothermic peak를 갖고 127°C에서 아주 작은 exothermic peak를 갖는 형으로 변화한다(Fig. 18). Form 5의 경우, endothermic peak가 약간씩 앞으로 이동하고 138°C, 151°C의 endothermic peak가 하나의 endothermic peak로 합쳐져서 125°C와 150°C에서 endothermic peak, 132°C에서 exothermic peak를 나타내는 form

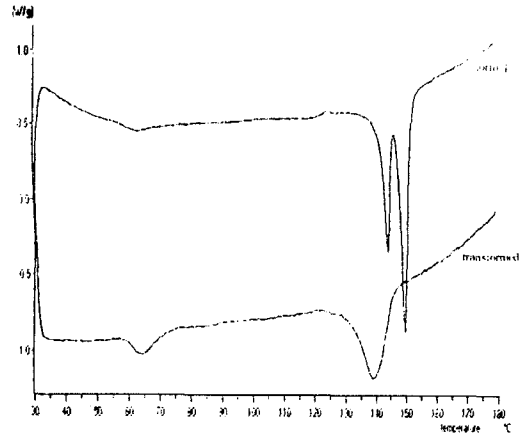


Fig. 14—Change of DSC pattern of form 1 after storage at 100% humidity.

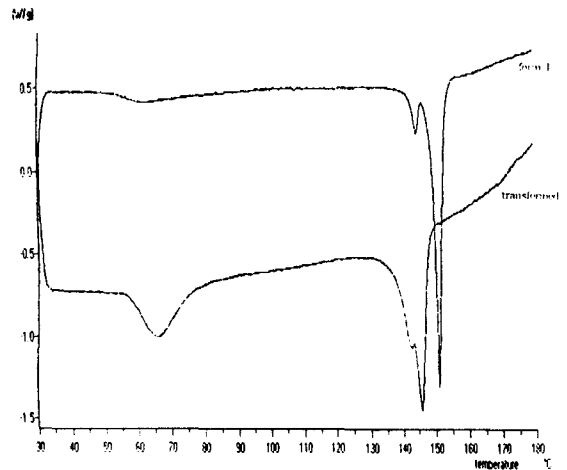


Fig. 15—Change of DSC pattern of form 1' after storage at 100% humidity.

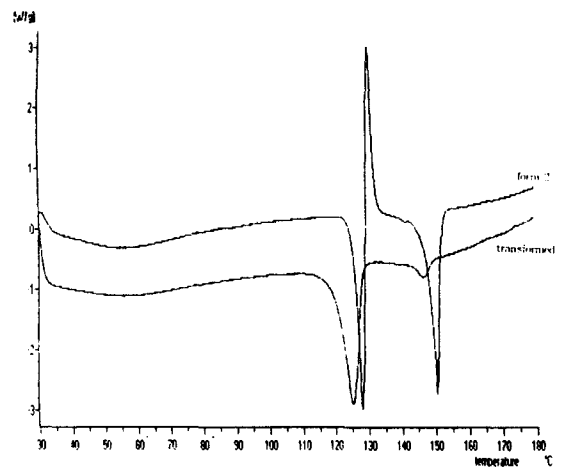


Fig. 16—Change of DSC pattern of form 2 after storage at 100% humidity.

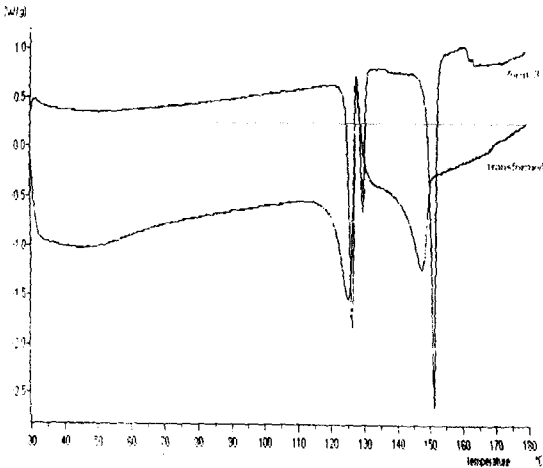


Fig. 17—Change of DSC pattern of form 3 after storage at 100% humidity.

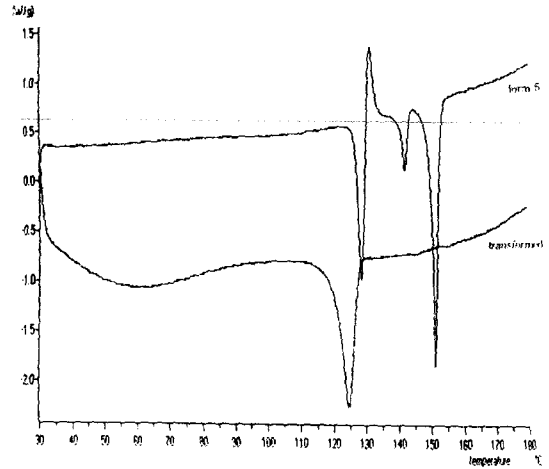


Fig. 19—Change of DSC pattern of form 5 after storage at 100% humidity.

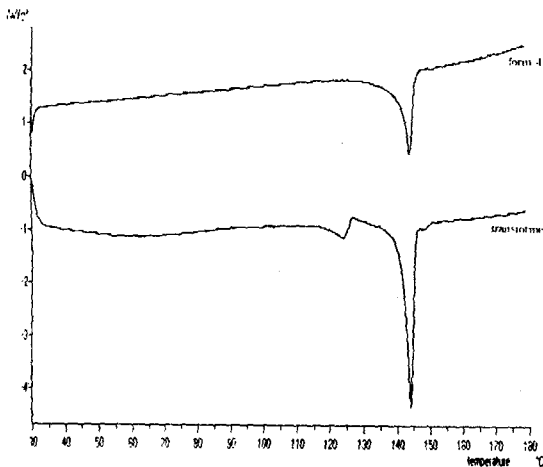


Fig. 18—Change of DSC pattern of form 4 after storage at 100% humidity.

2로 전환되었다(Fig. 19).

결 론

서로 다른 제조조건에서의 재결정 방법으로 dro-peridol은 5개의 결정형을 갖고 있음을 UV spectrophotometry, DSC, X-ray crystallography로 확인하였다. 시판품인 Form 1과 Form 1'는 lot number만 다른 동일회사의 제품이지만 DSC 및 X-ray crystallography 측정결과 다른 결정형임을 알 수 있었는데, Fig. 13에서 보듯이 용출 pattern도 다르다. 이는 제조조건 차이로 사료되는 바 제조조건 사소

한 차이가 물성의 차이로 나타나며 이는 생체이용률의 차이로 나타나게 될 것이다. 결정형들을 실온에서 상대 습도 0%를 유지하는 실리카겔 데시케이터에서 2개월간 보관했을 때에는 형전환이 일어나지 않았으나, 상대 습도 100%에 2개월 보관했을 때에는 모두 변화가 나타났으며 이는 solid-solid transformation으로 해석된다. 따라서 주약의 안정성에 미치는 습도의 영향은 매우 크다는 것을 알 수 있었다.

감사의 말씀

이 논문은 덕성여자대학교 연구비 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) Kim, C. K. and Shin, H. J. : Soluble complex formation of ripampicin with arginate. *Yakhak Hoeji* **27**, 11 (1983).
- 2) Uekama, K., Mastuo, N., Hirayama, F., Yamaguchi, T., Imamura, Y. and Inchibagase, H. : Inclusion complex of acetohexamide with β -cyclodextrin and its hypoglycemic activity in rabbit. *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 398 (1979).
- 3) Uekama, K., Ikeda, Y., Hiroyama, F., Otagiry, M. and Shibata, M. : Inclusion complexation of p-hydroxybenzoic acid ester with α - and β -cyclodextrins : Dissolution behaviors and an-

- timicrobial activities. *Yakugaku Zasshi* **100**, 994 (1980).
- 4) Shin, S. C., Oh, I. J. and Koh, I. B. : Enhancement of dissolution properties of poorly soluble drug (V) : Enhanced dissolution of furosemide by co-grinding or coprecipitating with povidone. *J. Kor. Pharm. Sci.* **20**, 193 (1990).
 - 5) Koh, I. B., Shin, S. C. and Oh, I. J. : Enhancement of dissolution properties of poorly soluble drugs (IV) : Micronization of furosemide by re-crystallization method. *ibid.* **18**, 55 (1988).
 - 6) Shin, S. C., Oh, I. J., Lee, K.C., Lee, Y. B. and Koh, I. B. : Enhancement of Dissolution properties of poorly soluble Drugs (III) : Dissolution Enhancement of Furosemide from Ground Mixtures with Chitin or Chitosan. *ibid.* **17**, 175 (1987).
 - 7) Yong, J. I. and Jeong, C. O. : Dissolution Enhancement of Metoclopropamide by coprecipitation with water soluble carriers. *ibid.* **18**, 43 (1988).
 - 8) Jun, Y. B., Kim, S. I. and Kim, Y. I. : Effect of surfactants on dissolution rate of mefenamic acid capsules. *ibid.* **20**, 121 (1990).
 - 9) Lieberman H. A., Lachman, A. and Schwartz, J. B. : *Pharmaceutics dosage form : tablets.* Marcel Dekker Inc., New York, p. 34 (1989).
 - 10) Shefter, E. and Higuchi, T. : Dissolution Behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.* **52**, 781 (1963).
 - 11) Haleblan, J. K. : Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. *ibid.* **64**, 1269 (1975).
 - 12) Haleblan, J. K. and McCrone, W. : Pharmaceutical application of polymorphism. *ibid.* **58**, 911 (1969).
 - 13) Sohn, Y. T. : Pharmaceutical application of Polymorphism. *Pharmacon* **21**, 500 (1991).
 - 14) Sohn, Y. T. : Study on the Polymorphism of sulfa drugs. *J. Kor. Pharm. Sci.* **20**, 35 (1990).
 - 15) Azibi, M., Draguet-Brughmans, M. and Bouche, R. : Polymorphisme des butyrophenones : la butropipazone. *Pharm. Acta Helv.* **56**, 325 (1981).
 - 16) Gassim, A. E. H., Takla, P. G. and James, K. C. : Polymorphism and possible intramolecular bonding in benperidol. *Int. J. Pharm.* **34**, 23 (1986).
 - 17) Azibi, M., Draguet-Brughmans, M. and Bouche, R. : Polymorphisme des butyrophenones : benperidol et droperidol. *Pharm. Acta Helv.* **57**, 182 (1982).
 - 18) Radecki, A. and Wesolowski, M. : Studies on use of differential thermal and thermogravimetric techniques for checking compositions of some drug formulations. *J. Thermal analysis* **17**, 73 (1979).
 - 19) Gehenot, A., Rao, R. C., Maire, G. and Gachon, M. : Value of thermal analysis in the critical evaluation of classical methods of melting point determination. *Int. J. Pharm.* **45**, 13 (1988).
 - 20) Kopp, S., Beyer, C., Graft, E., Kubel, F. and Doelker, E. : Mögliche Fehlinterpretationen bei der Thermoanalyse-Diagrammen am Beispiel von polymorphen phenobarbital. *Acta Pharm. Technol.* **34**, 213 (1988).
 - 21) Shell, J. W. : X-ray crystallography application in pharmaceutical research III. *J. Pharm. Sci.* **52**, 100 (1963).