

세프라딘의 용출에 미치는 결정형의 영향

손영택[†] · 김지선

덕성여자대학교 약학대학

(1998년 5월 12일 접수)

Effects of Crystal Forms on Dissolution of Cephadrin

Young-Taek Sohn[†] and Ji-seon Kim

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

(Received May 12, 1998)

Five polymorphic modifications of Cephadrin were prepared by recrystallization from organic solvents. The isolated crystal forms were characterized by differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA) and X-ray crystallography powder diffractometry. Modification 1 was the most stable form and decomposed at 201.3°C. Modification 3 and 4 were metastable. The dissolution of modification 3 and 4 was faster than that of marketed form.

Keywords—Cephadrin, Polymorphism, Dissolution, DSC, X-ray crystallography

하나의 화학물질이 한가지 이상의 결정격자 배열을 가질 수 있는 현상을 polymorphism이라 하고, 이러한 화학물질을 polymorph라 하며, 각각의 결정 구조들을 modification, form, 형(形)이라 한다.¹⁻⁵⁾ Polymorphism은 결정의 외부형태인 crystal habit이 아닌 결정의 내부구조를 의미하는 것으로, 결정격자의 길이 a, b, c와 각(角) α , β , γ 의 차이에 의해 나타나는 6가지의 crystal system을 말한다. 각 polymorphic modification들은 결정격자 내에서의 분자간의 거리가 다르므로^{6,7)} melting point가 각기 다르며 solubility, dissolution rate, true density, crystal shape, vapor pressure, solid-state stability 등의 physico-chemical properties가 다르게 나타난다.^{8,9)} 하지만, polymorphic modification들은 화학적으로 동일한 물질이기 때문에 약리효과는 동일하나 위에서 언급한 물리적인 성상이 다르기 때문에 제 1세대 세팔로스포린계 항생제인 세프라딘을 대상으로 하여 재결정법으로 polymorphic modification들을 제조하고 이들을 확인하기 위하여 DSC,¹⁰⁻¹²⁾ TGA, X-ray Diffractometer, UV Spectrophotometer를 이용하였고 그 각각의 dissolution rate를 측정하여 po-

lymorphic modification들의 존재와 그것이 용출에 미치는 영향을 보고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

세프라딘은 (주)유한양행에서 기증받아 사용하였으며 물, 메탄올, 아세트니트릴, 에칠렌글리콜, 초산, 초산나트륨은 모두 특급시약을 사용하였고 물은 3차 증류수를 사용하였다.

기기로는 Differential Scanning Calorimeter (DSC)는 Mettler DSC 12E, Thermogravimetric analysis (TGA)는 Dupont 2100, X-ray crystallography powder diffractometer는 Rigaku DMAX-III A, Dissolution tester는 Erweka DT-D, UV/VIS spectrophotometer는 Hewlett Packard 8452A Diode-Array spectrophotometer, 3차 증류수 제조에는 Millipore Milli-QTM Water System을 사용하였다.

Polymorphic modification들의 제조

Modification(이하 Mod.로 약칭) 1은 시판품이며 Mod. 2는 Mod. 1을 메탄올에 10 mg/ml의 농도로 용해시키고 상압여과한 후, 여액을 rotary vacuum

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

evaporator에서 건조시켜 얻은 결정을 채취하여 silica gel desiccator내에서 완전히 건조시켜 얻었다. Mod. 3은 온도 0~8°C, 습도 55~60%의 환경에서 에칠렌글리콜과 아세트니트릴을 2:5의 비율로 혼합한 용매에 Mod. 1을 포화시키고 상압여과하여 과잉의 세프라딘을 제거한 후, 여액에 아세트니트릴을 가하고 강하게 교반하고 석출된 결정을 상압여과하여 건조시켰다. Mod. 4는 에칠렌글리콜과 아세트니트릴을 3:5의 비율로 혼합한 용매에 Mod. 1을 6 mg/ml의 농도로 용해시키고 상압여과하여 과잉의 세프라딘을 제거한 후, 여액에 아세트니트릴을 가하고 강하게 교반하고 석출된 결정을 상압여과하여 건조시켰다. Mod. 5는 에칠렌글리콜과 아세트니트릴을 4:5의 비율로 혼합한 용매에 Mod. 1을 10 mg/ml의 농도로 용해시키고 상압여과하여 과잉의 세프라딘을 제거한 후, 여액에 아세트니트릴을 가하고 강하게 교반하고 석출된 결정을 상압여과하여 건조시켰다.

Polymorphic modification들의 확인

위에서 제조한 각 modification들을 3차 증류수에 용해시켜 UV spectrophotometer를 사용하여 파장 262 nm에서 최대의 흡광도를 나타냄을 확인하여 화학적으로 동일함을 확인하였다. 또한 DSC, X-ray Crystallography Powder Diffractometer를 이용하여 각 modification들이 서로 다른 polymorphic modification들인지를 확인하였다.

DSC 분석조건은 다음과 같다.

- Sample : Al crucible로 sealing
- 냉매 : 물(water)
- Reference : 공기가 채워진 Al crucible
- Temperature range : 40~250°C
- Heating rate : 10°C/min
- Sampling interval : 1 sec.

TGA 분석조건은 다음과 같다.

- Temperature range : 40~250°C
- Heating rate : 10°C/min

X-ray crystallography 분석조건은 다음과 같다.

- Filter : Ni
- 30 kV, 20 mA
- Angle range : 5~50°
- Smoothing : 5
- Peak width : 5

용출시험

사별법으로 입자의 크기를 일정하게 한 후 검체 5

mg을 취하여 대한약전 제6개정판 용출시험법의 제1법인 회전검체통법으로 시험하였다. 시험액은 pH 4.0의 초산 완충액을 사용하였고, 시험액의 온도는 37±0.5°C, 150 rpm의 동일한 조건으로 시험하였다. 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60분간격으로 1 ml의 시료를 취하고 미리 가온한 새로운 시험액을 동량 가하여 보충하였다. 시험액을 blank로 하고 채취액을 262 nm에서 UV absorbance를 측정하여 미리 작성한 검량선으로부터 용출량을 산출하였다.

결과 및 고찰

세프라딘을 여러 유기용매로부터 재결정시키는 방법을 통해 4개의 polymorphic modification들을 얻을 수 있었다. 이 modification들은 각각 DSC와 TGA, 그리고 X-ray crystallography에 의해 확인되었다.

DSC 분석을 행한 결과, Mod. 1은 201.3°C에서 ox-

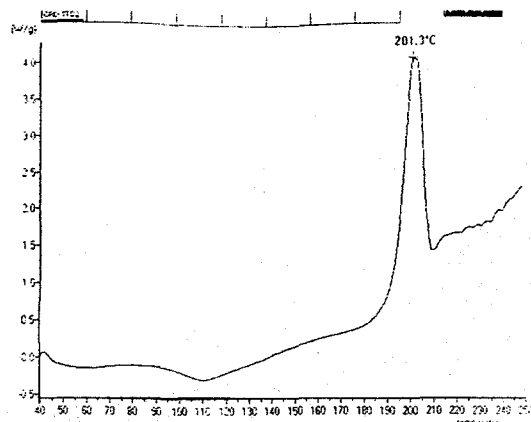


Figure 1—DSC curve of Mod. 1.

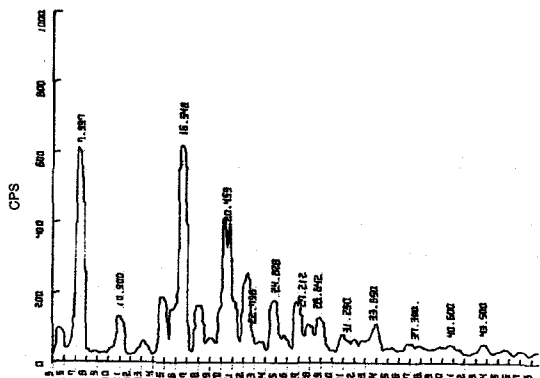


Figure 2—X-ray crystallographic pattern of Mod. 1.

idative decomposition exotherm(Figure 1)이 나타났고 Mod. 2는 189°C에서 exotherm(Figure 3)을 나타내었으며 Mod. 3은 165.2°C에서 exotherm (Figure 5)이 나타났고 Mod. 4는 142.1°C에서 endotherm

(Figure 7)을 보였고 Mod. 5는 173.5°C에서 exotherm(Figure 9)을 나타내었다. 이상의 5 modification들은 X-ray crystallography(Figure 2, 4, 6, 8, 10)로도 확인되었다. 이상의 5 modification들은

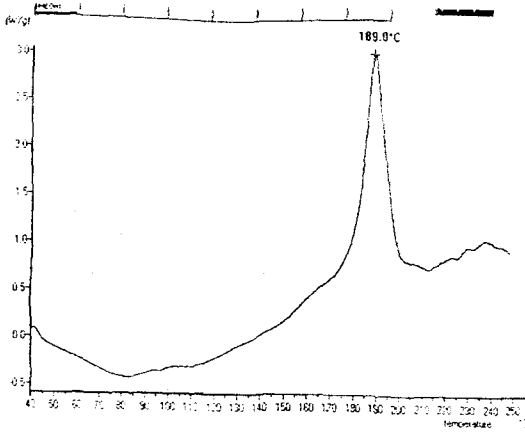


Figure 3—DSC curve of Mod. 2.

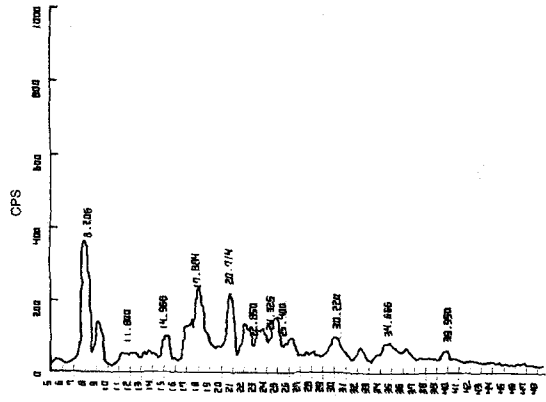


Figure 6—X-ray crystallographic pattern of Mod. 3.

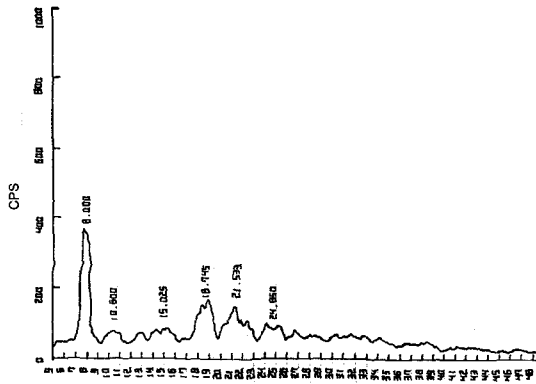


Figure 4—X-ray crystallographic pattern of Mod. 2.

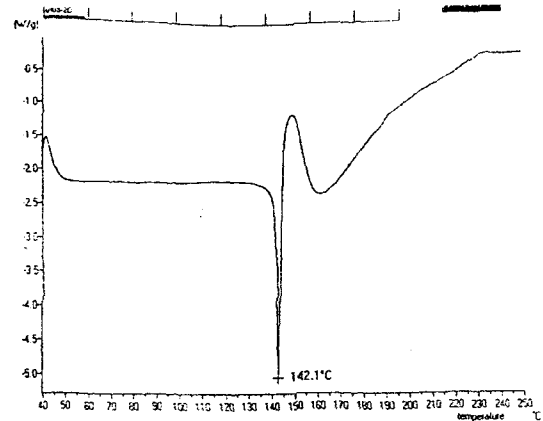


Figure 7—DSC curve of Mod. 4.

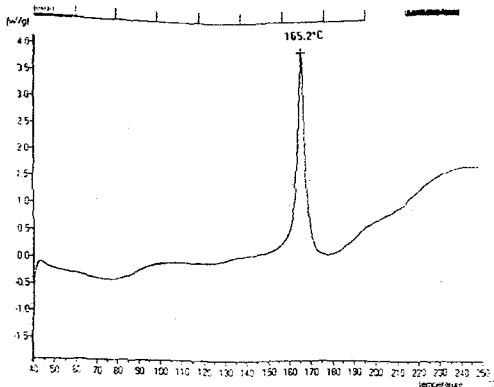


Figure 5—DSC curve of Mod. 3.

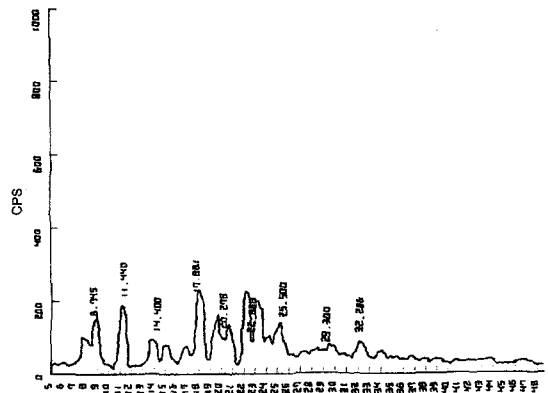


Figure 8—X-ray crystallographic pattern of Mod. 4.

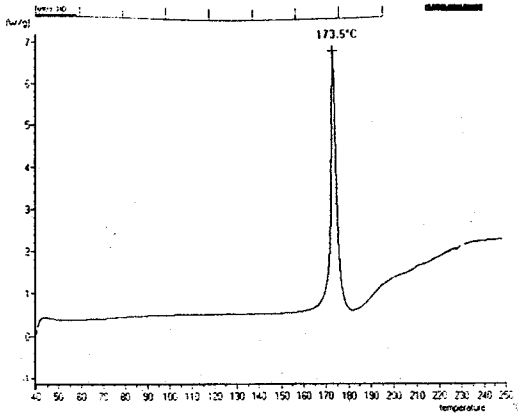


Figure 9—DSC curve of Mod. 5.

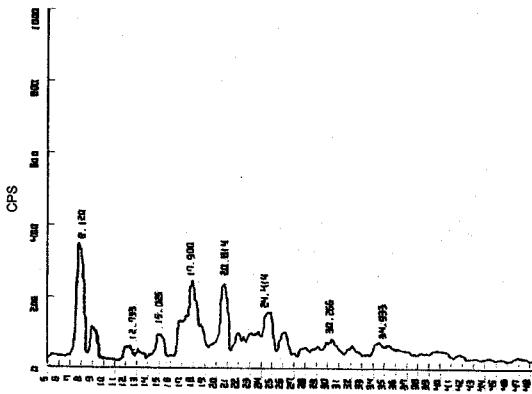


Figure 10—X-ray crystallographic pattern of Mod. 5.

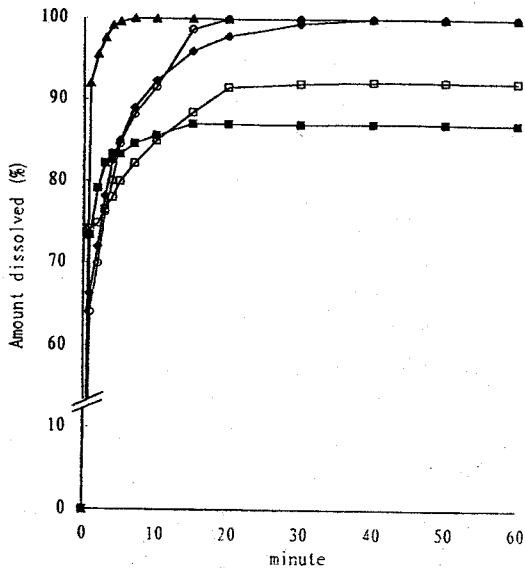


Figure 11—Dissolution profiles of polymorphic modifications of cephadrin in pH 4.0 at 37±0.5°C. Key: ◆; Mod. 1, ■; Mod. 2, ▲; Mod. 3, ○; Mod. 4, □; Mod. 5.

TGA 분석해 보았으며 이들은 모두 solvate가 아니라는 것을 확인할 수 있었다.

1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60분 간격으로 측정하여 그 용출률을 Figure 11에 나타내었으며 그래프의 각 점들은 3회 시험 평균값이다. 60분까지의 용출률을 비교해 보면 Mod. 1이 100%, Mod. 2가 86.2%, Mod. 3이 100%, Mod. 4가 100%, Mod. 5가 92.2%를 나타내었다. 최대 용출량에 도달하기까지의 시간을 비교해보면 Mod. 1은 40분, Mod. 2는 20분, Mod. 3은 7분, Mod. 4는 20분, Mod. 5는 20분이 소요되었다.

Mod. 3과 4는 시판품보다 용출속도가 더 빨랐다. 따라서 이들 결정형을 사용하여 제제화한다면 기존의 제제에 비해 더 신속한 효과를 기대할 수 있을 것이다.

감사의 말씀

이 연구는 1998년도 덕성여자대학교 교내연구비 지원에 의한 연구로 이에 감사드린다.

문헌

- 1) Y. T. Sohn, Pharmaceutical Application of Polymorphism, *Pharmacon*, **21**, 500-516 (1981).
- 2) B. D. Sharma, Allotropes and Polymorphs, *J. Chem. Educ.*, **64**, 404-407 (1987).
- 3) J. Bernstein, Conformational polymorphism, *Stud. Org. Chem.* (Amsterdam), **32**(Org. Solid Statd Chem.), 471-518 (1987).
- 4) M. Kitamura, Polymorphism in crystallization, *Kagaku kogaku*, **55**, 263-264 (1991).
- 5) J. Haleblan and W. McCrone, Pharmaceutical applications of polymorphism, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911-929 (1969).
- 6) W. C. Kidd, P. Varlashkin and C. Li, The applicability of powder x-ray diffraction to the quantification of drug substance polymorphs using a model organic system, *Powder Diffr.*, **8**, 180-187 (1993).
- 7) J. Bernstein, Polymorphism and the investigation of structure-property relations in organic solids, *Int. Union Crystallogr. Crystallogr. Symp.* **4**(Org. Cryst. Chem.), 6-26 (1991).
- 8) F. Bayard, C. Decoret and J. Royer, Structural aspects of polymorphism and phase transition in organic molecular crystals, *Stud. Phys. Theor. Chem.*, **69**(Struct. Prop. Mol. Cryst.), 211-234 (1990).
- 9) N. Kaneniwa, M. Otsuka, T. Yamaguchi, T.

- Hayashi, K. Hayashi, T. Matsumoto, N. Watari and O. Unezawa, Preparation of polymorphs of some crystalline drug powders, *Funsai*, **33**, 30-41 (1989).
- 10) B. Perrenot and G. Widmann, Polymorphism by differential scanning calorimetry, *Thermochim. Acta*, **234**, 31-39 (1994).
- 11) A. Gehenot, R.C. Rao, G. Maire and M. Gachon, Value of thermal analysis in the critical evaluation of classical methods of melting point determination, *Int. J. Pharm.*, **45**, 13-17 (1988).
- 12) H. Jacobson, Thermal analysis, *Drugs Pharm. Sci.*, **27**, 323-339 (1986).