약제학회지(2000), 제 30 권 제 4 호
*J. Kor. Pharm. Sci.*, Vol. 30, No. 4, 289-293 (2000)

# SKP1080의 결정형

손영택† · 이경이
*덕성여자대학교 약학대학*
(2000년 11월 15일 접수)

# Crystal form of SKP1080

**Young Taek Sohn† and Kyoung Ee Lee**
*College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea*
(Received November 15, 2000)

**ABSTRACT**–Three polymorphic modifications and one amorphous form were prepared by recrystallization under various conditions and characterized by DSC and X-ray crystallography. At 37±0.5°C, the polymorphic modifications showed significant differences in the dissolution rate. The dissolution rate of Mod. 4, amorphous form, was faster than that of other polymorphic modifications. When all modifications were stored at 52% RH, 95% RH, and in silica gel desiccator, amorphous form was transformed at 95% humidity condition.

**Keywords**–SKP1080, Polymorphism, DSC, X-ray crystallography, Dissolution, Crystal form

하나의 화학물질이 한가지 이상의 결정격자 배열을 가질 수 있는 현상을 polymorphism이라 하며, 각각의 결정 구조들을 modification이라 한다.[1-5] Polymorphism은 결정의 외부형태인 crystal habit이 아닌 결정의 내부구조의 차이를 의미하는 것으로, 각 polymorphic modification들은 결정격자 내에서의 분자간의 거리가 다르므로[6,7] 융점이 각기 다르며 용해도, 용출속도, 진밀도, 결정형태, 증기압, 고체상태에서의 안정성 등의 물리화학적 성질이 다르게 나타난다.[8,9] polymorphic modification들은 화학적으로 동일한 물질이기 때문에 약리효과는 동일하나 위에서 언급한 물리적인 성상이 다르기 때문에 bioavailability가 다르므로 신약개발연구중 polymorphism은 반드시 연구되어야 한다. 본 연구실에서는 cephalosporin계 항생물질[10-14]을 비롯하여 여러 약물의 다형에 대하여 계속 연구하여 이 분야 연구경험을 축적시켜 왔다. 이 축적된 연구경험을 신약후보물질에 대한 물성연구에 적용시켜 보고자 SK 중앙연구소에서 연구중인 전임상단계의 고혈압치료제 SKP1080(2-butyl-5-methyl-6-(1-oxypyridin-2-yl)-3-[[2'-(1-H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-3H-imidazol[4,5-b]pyridine)을 대상으로 polymorphic modification들을 제조하고 DSC,[15-19] X-ray diffractometer[15-21]등을 이용하여 polymorphic modification들을 확인하였으며 그 각각의 용출속도를 측정하여 polymorphic modification들의 용출의 차이를 연구하였다.

†본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)901-8385, E-mail : ytsohn@center.duksung.ac.kr

## 실험방법

### 시약 및 기기

SKP1080은 SK 중앙연구소에서 기증 받아 사용하였으며 기타 시약은 모두 특급시약을 사용하였고 물은 3차 증류수를 사용하였다. 기기로는 differential scanning calorimeter (DSC)는 Mettler DSC 12E, X-ray crystallography powder diffractometer는 Rigaku DMAX-IIIA, dissolution tester는 Erweka DT-D, UV/VIS spectrophotometer는 Hewlett Packard 8452A diode-array spectrophotometer, 3차 증류수 제조에는 Millipore Milli-Q™ water system을 사용하였다.

### Polymorphic modification들의 제조

Mod. 1: SKP1080을 실온, silica gel desiccator에 보관하면서 사용하였다.

Mod. 2: Mod. 1 100 mg을 습도 60% 이하에서 40~50°C의 ethyl acetate 200 ml에 넣고 40~50°C를 유지하면서 stirring한 다음 온시에 여과하여 여액을 -70°C에서 24시간 동안 보관하였다. 용액을 실온에서 해동하여 시계접시위에서 결정을 채취하고 실리카겔 데시케이터에서 완전히 건조하였다.

Mod. 3: Mod. 1 100 mg을 습도 55% 이하에서 50%

ethanol과 ethyl acetate를 1 : 10으로 한 혼합용액에 용해시키고 stirring한 다음 여과하여 여액을 -70°C에서 24시간동안 보관하였다. 용액을 실온에서 해동하여 시계접시위에서 결정을 채취하고 50°C oven에서 48시간 건조하고 실리카겔 데시케이터에서 건조하였다.

Mod. 4: 습도 60% 이하에서 isopropanol 50 ml에 Mod. 1 150 mg을 넣어 stirring한 다음 여과하여 여액을 시계접시위에 붓고 실온에서 결정을 채취하고 실리카겔 데시케이터에서 건조하였다.

### Polymorphic modification들의 확인

제조한 modification들을 absolute ethanol에 용해시켜 UV/VIS spectrophotometer로 294 nm에서 측정하여 modification들이 화학적으로 동일한 물질인가를 확인하였다. 또한 DSC, X-ray crystallography를 이용하여 modification들이 서로 다른 polymorphic modification들인가를 확인하였다. DSC 분석은 공기를 주입한 aluminum crucible를 standard로 사용했으며 시료는 aluminum pan으로 sealing하였고 물을 냉매로 사용했으며 30~300°C의 온도범위에서 10°C/min의 heating rate로, 1 sec의 sampling interval로 측정하였다. X-ray crystallography는 시료를 5~50° angle range 범위에서 30 kV, 20 mA로 측정하였다.

### 용출시험

사별법으로 입자의 크기를 250~600 μm로 일정하게 한 후, 검체 20 mg을 취하여 대한약전 제7개정판 용출시험법의 제1법인 회전검체통법으로 시험하였다. 물 1000 ml를 시험액으로 하여 37±0.5°C에서 300 rpm 조건으로 시험하였다. 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80분되는 시점에서 1 ml의 시료를 취하고 미리 37±0.5°C로 가온한 동량의 시험액을 보충하였다. 시험액을 blank로 하여 294 nm에서 채취액의 UV absorbance를 측정하고 미리 작성한 검량선으로부터 약물의 용출량을 산출하였다.

### 저장중의 형전환시험

modification들을 상대습도 52%, 상대습도 95% silica gel desiccator에서 70일간 저장 보관 한 후 형전환 여부를 DSC를 통해 확인하였다.

## 결과 및 고찰

### Polymorphic modification들의 확인

제조된 modification 들의 분해여부를 확인하기 위하여 UV

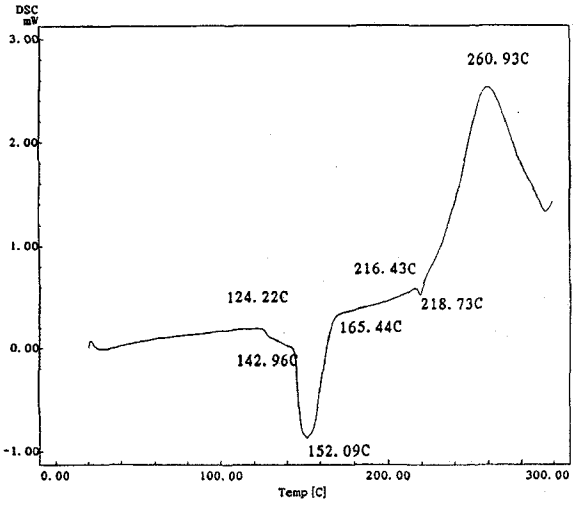


**Figure 1**–DSC curve of Mod. 1.

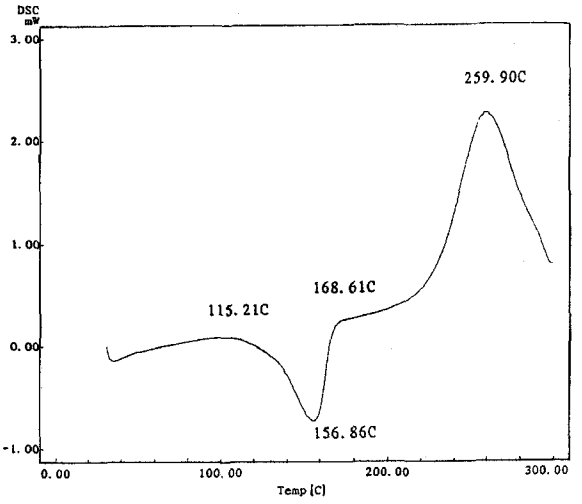


**Figure 2**–DSC curve of Mod. 2.

scanning을 행한 결과, 4개의 modification 모두 294 nm에서 최대흡광도를 보여 modification들이 모두 화학적으로 동일한 물질임을 확인할 수 있었다. DSC 분석을 행한 결과 Mod. 1은 152.09°C에서 비교적 sharp한 endothermic peak가 나타났고, 218.73°C에서 작은 peak를 볼 수 있었고, 260.93°C에서는 exothermic peak를 볼 수 있었다(Figure 1). Mod. 2는 156.86°C에서 Mod. 1보다 작고 broad한 endo-thermic peak가 나타났고, 259.90°C에서는 exothermic peak를 볼 수 있었다(Figure 2). Mod. 3은 152.13°C에서 비교적 작은 endo-thermic peak를 볼 수 있었고 261.19°C에서는 exothermic peak를 나타내었다(Figure 3). Mod. 4는 144.31°C에서 수평에 가까운 endothermic peak를 볼 수 있었다(Figure 4). X-ray crystallography 분석결과도 네 가지 modification들이 서로 다르다는 것을 확인시켜 주었다(Figure 5-8).

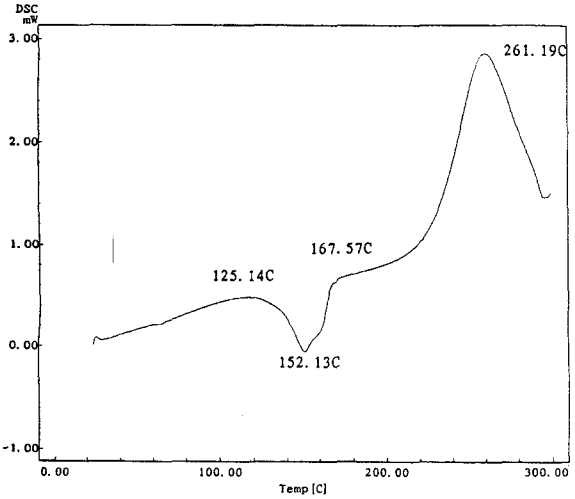


**Figure 3**–DSC curve of Mod. 3.

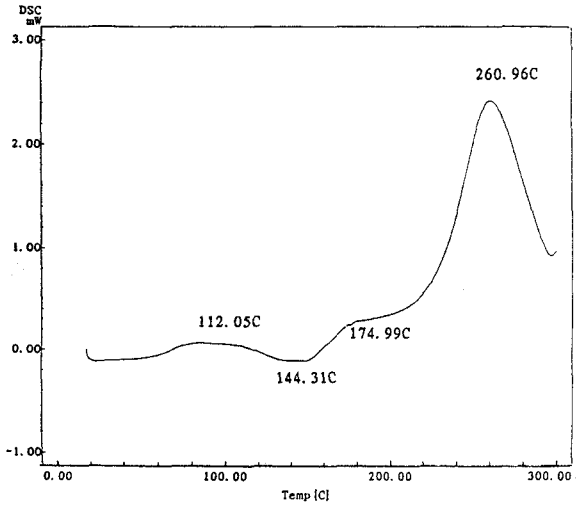


**Figure 4**–DSC curve of Mod. 4.

### 용출시험

1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80분에 채취한 용액을 294 nm에서 UV absorbance를 측정하여 그 결과로 산출한 약물의 용출량을 Figure 9에 나타내었다. 80분까지의 최대 용출률은 Mod. 1이 84.05%, Mod. 2는 86.96%, Mod. 3은 86.07%이고 Mod. 4가 87.07%로 Mod. 4 > Mod. 2 > Mod. 3 > Mod. 1의 순으로 amorph인 Mod. 4가 가장 높은 수치를 보였다. 최종 용출률은 모든 modification에서 비슷하였으나 초기 용출률에서는 차이가 매우 많은 것으로 나타났다. 1분 후의 용출률이 Mod. 1은 56.88%, Mod. 2는 31.57%, Mod. 3은 25.05%이었고 Mod. 4는 66.54%로 Mod. 4 > Mod. 1 > Mod. 2 > Mod. 3의 순으로 나타났다. Mod. 1과 Mod. 4는 초기 용출률부터 50%를 넘었으나 Mod. 2와 Mod. 3은 초기 용출률이 매우 낮음을 관찰할 수 있었고 10분 후가 되어서야 용출률이 50%를 넘음을 알 수 있었다. 그러나 용출속도와는 관계없이 20분에서의 용출률은 모든 modification들에서 75% 정도로 비슷하게 됨을 관찰하였다. 용출률이 70%에 도달하는데 걸리는 시간은 Mod. 1이 7분, Mod. 2가 15분, Mod. 3이 20분, Mod. 4가 5분으로 나타났다.

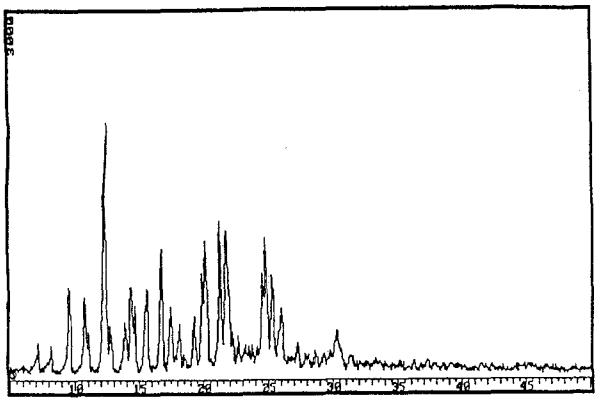

**Figure 5**–X-ray crystallographic pattern of Mod. 1.

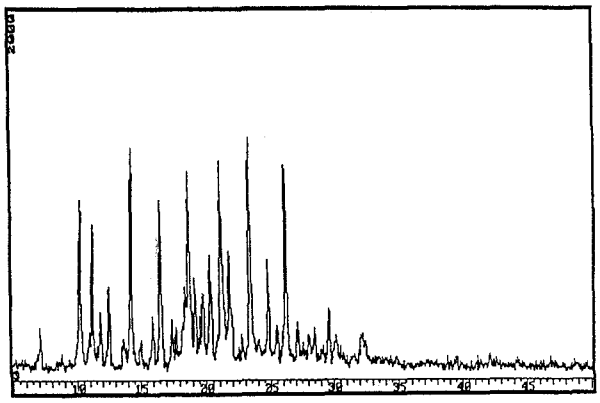

**Figure 6**–X-ray crystallographic pattern of Mod. 2.

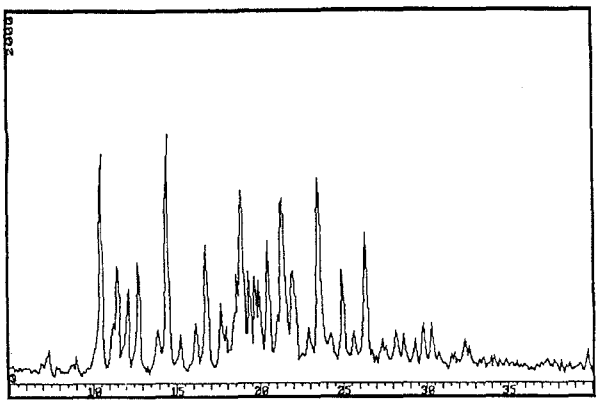

**Figure 7**–X-ray crystallographic pattern of Mod. 3.

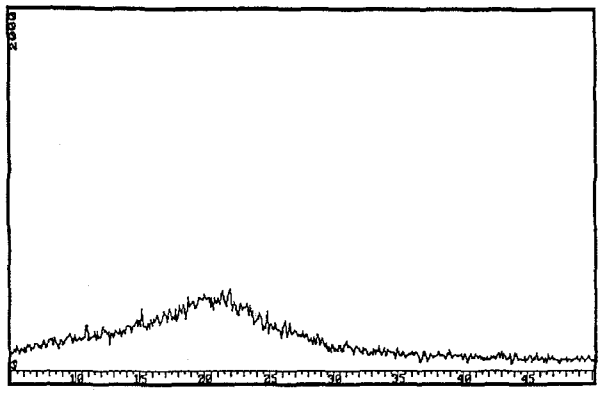

**Figure 8**–X-ray crystallographic pattern of Mod. 4.

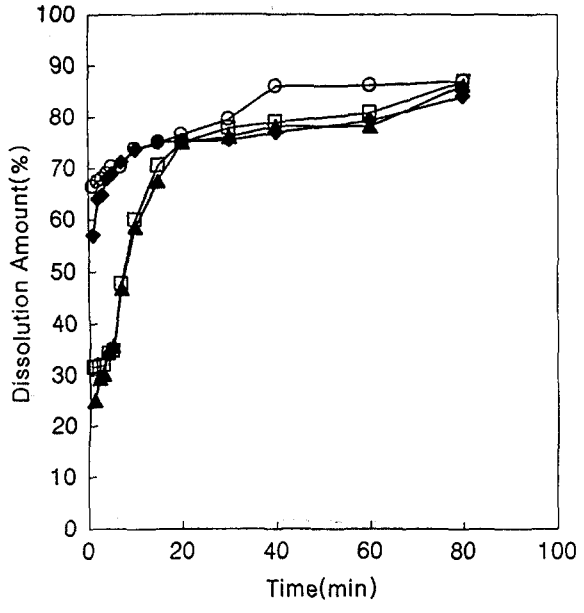


**Figure 9**–*Dissolution behaviors of polymorphic modifications of* SKP1080 in distilled water at 37±0.5°C.
Key:◆ :Mod. 1, □:Mod. 2, ▲ :Mod. 3, ○:Mod. 4

### 저장중의 형전환시험

SKP1080의 modification들의 제조당시와 70일 보관시험 후의 DSC pattern을 비교하였다. Mod. 1, Mod. 2, Mod. 3은 상대습도 52%와 95%에서 DSC pattern의 뚜렷한 변화가 없었고 amorph인 Mod. 4의 경우 상대습도 52%에서는 별다른 변화가 없었으나 상대습도 95% 조건에서는 낮은 peak가 생성되어 결정화가 진행되고 있음을 확인하였다.

## 결 론

용매의 종류와 혼합비, 온도, cooling rate를 달리하여 SKP1080의 세 가지의 polymorphic modification들과 무정형을 제조할 수 있었다. 같은 제조방법, 같은 환경조건에서 반복 제조해 본 결과, 각 modification들은 재현성이 있는 것으로 판명되었다. UV scanning결과 화학적으로는 모두 동일하였으며 DSC, X-ray crystallography 분석결과로 네 가지 modification들이 서로 다른 결정격자 배열을 가진다는 것을 확인할 수 있었다. SKP1080의 modification들의 용출시험을 시행한 결과, 80분까지의 최대 용출률은 Mod. 4 > Mod. 2 > Mod. 3 > Mod. 1의 순으로 amorph인 Mod. 4가 가장 높은 수치를 보였다. 무정형인 Mod. 4는 다른 modification들보다 훨씬 빠른 용출률을 보였는데, 이는 무정형의 경우 결정분자 사이의 인력이 존재하지 않으므로 다른 modification 보다 빨리 용해된다는 이론과 일치한다. 최종 용출률은 모든 modification에서 비슷하였으나 초기 용출률에서는 차이가 매우 많은 것으로 나타났다. 1분 후의 용출률이 Mod. 4 > Mod. 1 > Mod. 2 > Mod. 3의 순이었다. 그러나 용출속도와는 관계없이 20분에서의 용출률은 모든 modification들에서 75% 정도로 비슷하게 됨을 관찰하였다. 용출률이 70%에 도달하는데 걸리는 시간은 Mod. 1이 7분, Mod. 2가 15분, Mod. 3이 20분, Mod. 4가 5분으로 나타났다. modification들을 silica gel desiccator, 상대습도 52%, 상대습도 95%에서 3개월간 보관하고 전후의 DSC pattern과 X-ray crystallography pattern을 비교한 결과 Mod. 1, Mod. 2, Mod. 3은 70일까지 형전환을 일으키지 않았으나 무정형인 Mod. 4의 경우 상대습도 95%에서 결정화가 진행중인 것을 확인할 수 있었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 1999년도 덕성여자대학교 교내연구비 지원으로 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

## 문 헌

1) Y. T. Sohn, Pharmaceutical application of polymorphism, *Pharmacon*, **21**, 500-516 (1981).
2) M. Kuhnert-Brandstaetter, Polymorphie von Arzneistoffen und ihre Bedeutung in der pharmazeutischen Technologie, *Informationsdienst A.P.V.*, **2/3**, 73-91 (1973).
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. Haleblian and W. McCrone, Pharmaceutical applications of polymorphism, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911-929 (1969).
6) W. C. Kind, P. Varlashkin and C. Li, The applicability of powder x-ray diffraction to the quantification of drug sub-

stance 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) Y. T. Sohn and E. H. Lee, Crystal forms of cefazolin sodium hydrates, *Yakhak Hoeji*, **40**, 306-310 (1996).
11) Y. T. Sohn and S. Y. Kim, Study on polymorphism of cephalexin, *Duksung Bull. Pharm. Sci.*, **7**, 1-8 (1996).
12) Y. T. Sohn and S. H. Park, Effects of crystal modification of cephalothin sodium on dissolution and stability, *Yakhak Hoeji*, **41**, 321-327 (1997).
13) Y. T. Sohn and H. K. Kim, Dissolution of crystal forms of cefotaxime sodium, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 81-85 (1998).
14) Y. T. Sohn and J. S. Kim, Effects of crystal forms on dissolution of cephradin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 115-119 (1998).
15) M. Kuhnert-Brandstaetter, A. Burger and R. Voellenklee, Stability behaviour of piroxicam polymorphs, *Sci. Pharm.*, **62**, 307-316 (1994).
16) D. Giron, Application of thermal analysis in the pharmaceutical industry, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **4**, 755-770 (1986).
17) A. Burger, Zur Interpretation von Polymorphie-untersuchungen, *Acta Pharm. Technol.*, **28**, 1-20 (1982).
18) A. Burger and K. T. Koller, Polymorphism and pseudo-polymorphism on nifedifine, *Sci. Pharm.*, **64**, 293-301 (1996).
19) H. Zhu, B. E. Padden, E. J. Munson, and D. J. W. Grant, Physicochemical characterization of nedocromil bivalent metal salt hydrates. 2. Nedocromil zinc, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 418-429 (1997).
20) A. David, E. Balogh, G. Csoka, and I. Racz, Methodological aspects of examination of the polymorphism of vincristine sulfate, *Sci. Pharm.*, **64**, 311-318 (1996).
21) M. R. Caira, M. Zanol, T. Peveri, A. Gazzaniga, and F. Giordano, Structural characterization of two polymorphic forms of piroxicam pivalate, *J. Pharm. Sci.*, **87**, 1608-1614 (1998).