

## Q-35(발오플록사신)의 결정다형

손영택<sup>†</sup> · 전해련

덕성여자대학교 약학대학

(2001년 5월 14일 접수)

## Polymorphism of Q-35 (Balofloxacin)

Young Taek Sohn<sup>†</sup> and He Ryun Chun

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

(Received May 14, 2001)

**ABSTRACT**—Six polymorphic modifications of Balofloxacin (Q-35) were obtained by the recrystallization from different organic solvents and characterized by differential scanning calorimetry (DSC), X-ray powder diffraction (XRPD). The dissolution patterns of these six modifications were also checked in distilled water at  $37\pm 0.5^\circ\text{C}$ , 50 rpm for 60 minutes. The polymorphic modifications showed significant differences in the dissolution rate. The dissolution rate of Mod. 1 was faster than that of other polymorphic modifications. The transformation during storage was also studied.

**Keywords**—Q-35, Balofloxacin, Polymorphism, Transformation, Recrystallization, DSC, XRPD

하나의 화합물질이 한가지 이상의 결정격자 배열을 가질 수 있는 현상을 다형(polymorphism)이라 하고, 이러한 화합물질을 polymorph라 하며, 각각의 결정 구조들을 modification, form형이라 한다.<sup>1-5)</sup> 다형은 결정의 외부형태인 crystal habit이 아닌 결정의 내부구조를 의미하는 것으로, 결정격자의 길이 a, b, c와 각  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 의 차이에 의해 나타나는 6가지의 결정계를 말한다. 각 polymorphic modification들은 결정격자 내에서의 분자간의 거리가 다르므로<sup>6,7)</sup> 용점이 각기 다르며 안정성, 용출속도, 진밀도, 결정형태, 증기압, 고체상태에서의 안정성 등의 물리화학적 성상이 다르게 나타난다.<sup>8,9)</sup> 하지만, polymorphic modification들은 화학적으로 동일한 물질이기 때문에 약리효과는 동일하나 위에서 언급한 물리적인 성상이 다르며 따라서 약물의 프리포플레이션 연구에서 빼놓을 수 없는 중요한 물성중의 하나이다.<sup>10)</sup>

본 연구실에서는 세팔로스포린계 항생물질<sup>11-16)</sup>을 비롯하여 여러 약물<sup>17-24)</sup>의 다형에 대하여 계속 연구하여 이 분야 연구경험을 축적시켜 왔으며 중외제약에서 개발중인 Balofloxacin (Q-35)를 대상으로 하여 재결정법으로 polymorphic modification들을 제조하고 이들을 확인하기 위하여 DSC,<sup>25-26)</sup> X-ray powder diffractometer<sup>25-28)</sup>를 이용하였고 그 polymorphic modification들의 용출속도를 측정하여 polymorphic

modification들의 존재와 그것이 용출에 미치는 영향을 보고자 하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

Q-35는 중외제약에서 기증 받아 사용하였다. HPLC용 water를 사용하였고 acetonitrile, ethanol, methanol, ethylacetate, dimethyl sulfoxide 등 실험에 사용된 용매는 특급 시약을 사용하였다. 기기로는 differential scanning calorimeter(Mettler DSC 12E, Swiss), UV/VIS spectrophotometer(8452A diode-array spectrophotometer, Hewlett Packard, USA), X-ray crystallography powder diffractometer (Rigaku DMA S-III A, Japan), dissolution tester(Duksan Pure Chemical Co., Korea)를 사용하였다.

#### Polymorphic modification의 제조

(1) Mod. 1—Q-35 100 mg을 acetonitrile 10 ml에 용해시킨 후, 15분간  $80^\circ\text{C}$ 까지 가열환류하였다. 실리카겔 데시케이터에서 3일간 실온 건조하였다.

(2) Mod. 2—Q-35 100 mg을 ethanol : H<sub>2</sub>O(=1 : 1) 5 ml에 용해한 후, 10분간  $80^\circ\text{C}$ 까지 가열환류하였다. 실리카겔 데시케이터에서 3일간 실온 건조하였다.

(3) Mod. 3—Q-35 100 mg을 acetonitrile 5 ml에 용해하

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

Tel : 02)901-8385, E-mail : ytsohn@center.duksung.ac.kr

여 5분간 80°C까지 가열환류한 후, ethyl acetate 2 ml를 가하고 실온에서 용매를 휘발하였다. 실리카겔 데시케이터에서 3일간 실온 건조하였다.

(4) *Mod. 4* - Q-35 100 mg을 methanol 5 ml에 용해한 후, 10분간 80°C까지 가열환류하였다. 실리카겔 데시케이터에서 3일간 실온 건조하였다.

(5) *Mod. 5* - Q-35 100 mg에 dimethyl sulfoxide 4 ml를 가한 후 5분간 80°C까지 가열환류하였다. 실리카겔 데시케이터에서 3일간 실온 건조하였다.

(6) *Mod. 6* - Q-35 100 mg에 50°C까지 가열한 ethanol 10 ml를 가하여 30분간 저어준 후 H<sub>2</sub>O 2 ml를 가하면서 다시 저어주었다. 여과한 후, 실리카겔 데시케이터에서 3일간 실온 건조하였다.

**Polymorphic modification의 확인**

위에서 제조한 각 modification들을 HPLC용 증류수에 녹여 UV/VIS spectrophotometer로 측정하여 화학적으로 동일한 물질인지를 확인하였다. 또한 DSC, X-ray crystallography를 이용하여 각 modification들이 서로 다른 polymorphic modification인지 확인하였다.

**DSC 분석조건** - 냉매는 물(water)을 사용했으며 시료를 Al crucible로 sealing했고 reference로는 공기가 채워진 Al crucible을 사용했고 측정 temperature range는 30~300°C이었으며 heating rate는 10°C/min이었고 sampling interval은 1 second였다.

**X-ray crystallography 분석조건** - angle range는 5~35°이었고 angle zoom:5, smoothing:5, peak width:5, peak steep:5의 조건이었고 Ni filter를 사용했으며 30 kV, 20 mA에서 측정하였다.

**용출시험**

사별법으로 입자의 크기(250~600 μm)를 일정하게 한 후, 검체 16 mg을 취하여 대한약전 제7개정판 용출시험법의 제2법인 패들법으로 시험하였다. 시험액은 HPLC용 증류수를 사용하였고, 시험액의 온도는 37±0.5°C에서 50 rpm의 조건으로 실험하였다. 채취시간은 1, 3, 5, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60분 간격으로 1 ml의 시료를 취하고, 미리 같은 온도로 가온한 새로운 시험액을 동량 가하여 보충하였다. 시험액을 blank로 하고 채취액을 286 nm에서 UV absorbance를 측정하여 미리 작성한 검량곡선으로부터 용출량을 산출하였다.

**저장중의 형 전환**

Q-35의 polymorphic modification들을 desiccator내에서, 95% RH(Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O), 52% RH(Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>·2H<sub>2</sub>O)에서 각각 2개월간 보관한 후 형전환여부를 DSC를 통해 분석하였다.

**결과 및 고찰**

**Polymorphic modification의 확인**

제조된 각 modification들의 분해여부를 확인하기 위하여 UV scanning을 행한 결과, 6개의 modification 모두 286 nm에서 최대흡광도를 보여 화학적으로 동일한 물질임을 확인할 수 있었다.

DSC 분석 결과, *Mod. 1*은 84.49°C, 132.24°C, 152.45°C, 219.96°C에서 endothermic peak가 나타났다(Figure 1). *Mod. 2*는

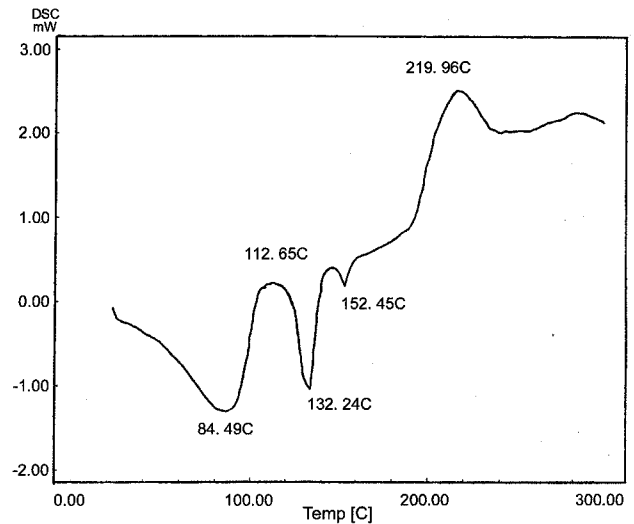


Figure 1-DSC curve of Mod. 1.

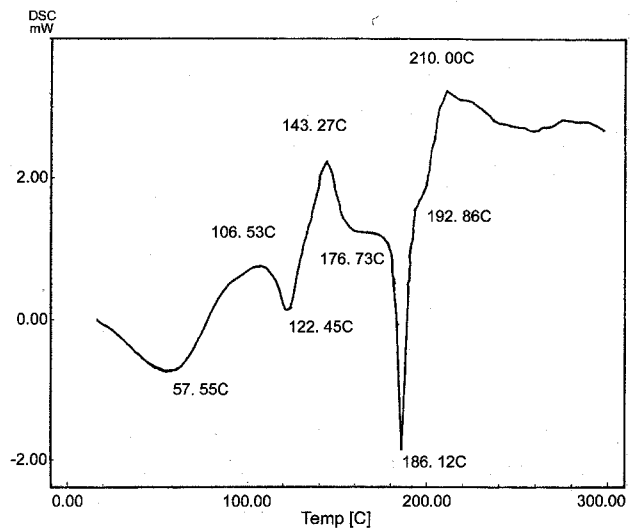


Figure 2-DSC curve of Mod. 2.

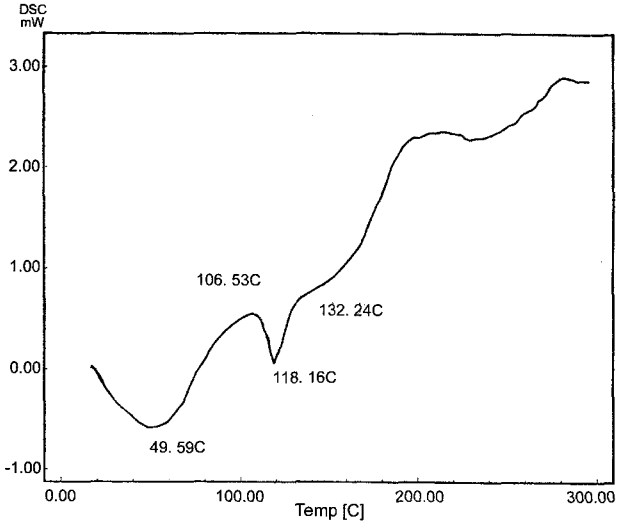


Figure 3-DSC curve of Mod. 3.

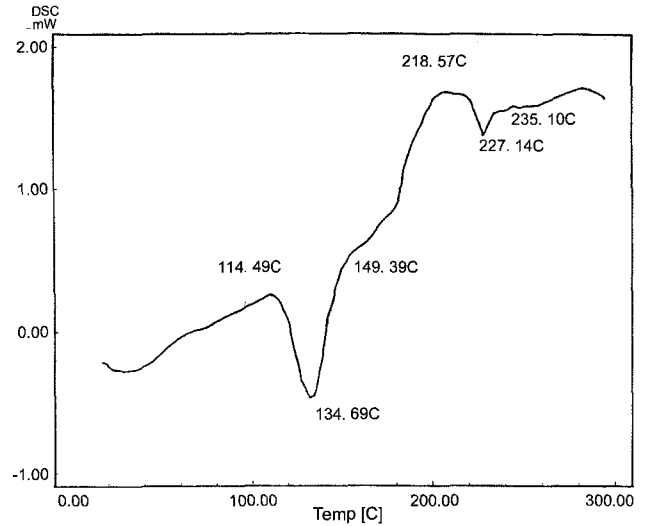


Figure 5-DSC curve of Mod. 5.

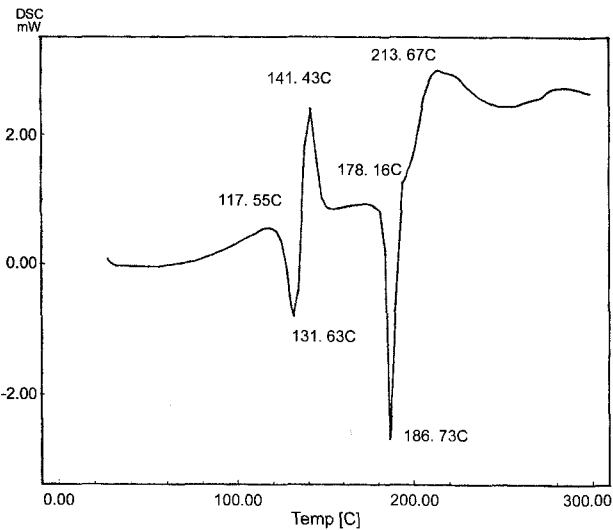


Figure 4-DSC curve of Mod. 4.

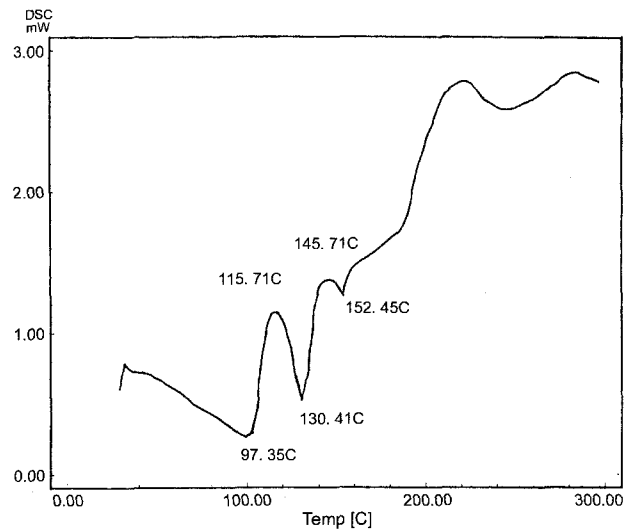


Figure 6-DSC curve of Mod. 6.

57.55°C, 122.45°C, 186.12°C에서 endothermic peak가 나타났다(Figure 2). Mod. 3은 49.59°C, 118.16°C에서 endothermic peak가 나타났다(Figure 3). Mod. 4는 131.63°C, 186.73°C에서 endothermic peak가 나타났다(Figure 4). Mod. 5는 134.69°C, 227.14°C에서 endothermic peak가 나타났다(Figure 5). Mod. 6은 97.35°C, 130.41°C, 152.45°C에서 endothermic peak가 나타났다(Figure 6).

이들의 X-ray crystallography 측정결과를 Figure 7에 나타내었다.

동일한 제조방법, 조건에서 반복 제조해 본 결과, 각 modification은 재현성이 있는 것으로 판명되었다.

**용출시험**

1, 3, 5, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60분에 채취한 용액을 286 nm에서 UV absorbance를 측정하여 그 결과로 산출한 약물의 용출양상을 Figure 8에 나타내었다.

**저장중의 형 전환**

상대습도 95%와 52%에서 각각 2개월간 보관한 후 형전환여부를 DSC를 통해 분석하였으나 변화가 없었다.

**결 론**

Q-35의 6가지 modification들을 제조하였고 DSC, X-ray crystallography로 측정하여 이들이 서로 다른 결정격자 배열

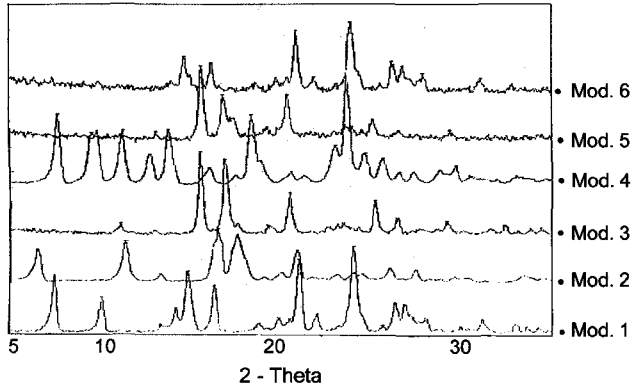


Figure 7—X-ray crystallographic pattern of 6 polymorphic modifications of Q-35.

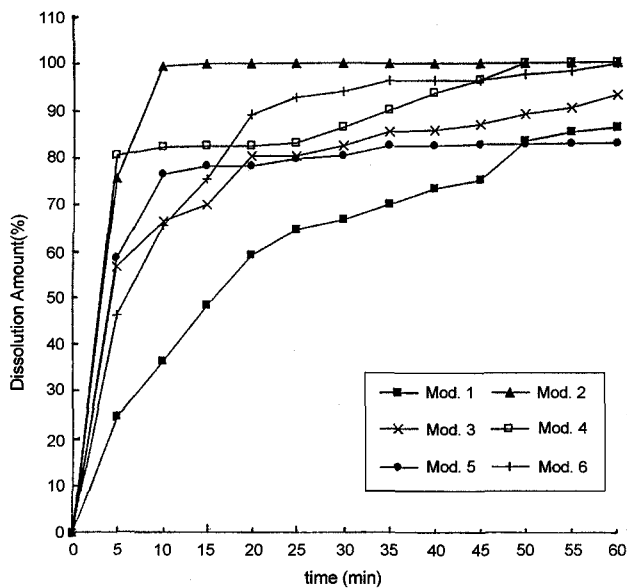


Figure 8—Dissolution pattern of 6 polymorphic modifications of Q-35.

을 갖는 polymorphic modification이라는 것을 확인할 수 있었다.

이렇게 하여 얻어진 6개의 polymorphic modification들의 용출실험 결과, Mod. 2, Mod. 4, Mod. 6은 60분 후의 용출률이 100%, 100%, 99.7%로 거의 모두 용출되었다. Mod. 1, Mod. 3, Mod. 5는 83.2%, 93.1%, 82.6%로 60분 후에도 완전히 용출되지 않았다. Mod. 2, Mod. 4, Mod. 5의 경우 5분 동안 용출률이 75.2%, 80%, 58.2%로 빠르게 용출되었다.

용출률은 Mod. 2 > Mod. 4 > Mod. 6 > Mod. 3 > Mod. 5 > Mod. 1의 순서로 나타났다.

상대습도 95%와 52%에서 각각 2개월간 보관한 후에도 형전환은 되지 않았다.

## 감사의 말씀

본 연구는 2000년도 덕성여자대학교 교내연구비 지원으로 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

## 문헌

- 1) Y. T. Sohn, Pharmaceutical application of polymorphism, *Pharmakon*, **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. 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 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) E. F. Fiese and T.A. Hagen, Preformulation : In *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, L. Lachman, H.A. Lieberman and J.L. Kanig(Eds.), 3rd Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, pp171 (1986).
- 11) Y. T. Sohn and S. Y. Kim, Study on polymorphism of cephalexin, *Duksung Bull. Sci.*, **7**, 1-8 (1996).
- 12) Y. T. Sohn and E. H. Lee, Crystal form of cephalosporin sodium hydrate, *Yakhak Hoeji*, **40**, 306-310 (1996).
- 13) Y. T. Sohn and S. H. Park, Effects of crystal modification of cephalothin sodium on dissolution and stability, *Yakhak Hoeji*, **41**, 321-327 (1997).
- 14) Y. T. Sohn and J. S. Kim, Effect of crystal form on dissolution of cephadrin, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 115-119 (1998).
- 15) Y. T. Sohn and H. K. Kim, Dissolution of crystal form of cephalexin sodium, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 81-85 (1998).
- 16) Y. T. Sohn and I. J. Chun, Crystal form of cefaclor, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 201-206 (2000).
- 17) A. Bauer-Brandl and Y. T. Sohn, Crystal modifications of

- cimetidine: Characterization and evaluation for manufacturing of dosage forms, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **40** (Suppl.), 6S (1994).
- 18) Y. T. Sohn, Effect of polymorphism on bioavailability of amoxicillin, *Yakhak Hoeji*, **39**, 438-443 (1995).
  - 19) Y. T. Sohn, M. S. Park and S. K. Kwon, Polymorphism of biphenyldimethyldicarboxy late, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **26**, 193-199 (1996).
  - 20) Y. T. Sohn and S. H. Jung, Effect of crystal form on dissolution and stability of droperidol, *Yakhak Hoeji*, **40**, 375-381 (1996).
  - 21) Y. T. Sohn, Dissolution and transformation of crystal form of piroxicam, *Yakhak Hoeji*, **40**, 513-521 (1996).
  - 22) Y. T. Sohn and B. Y. Um, Dissolution of crystal form of glibenclamide, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **27**, 233-239 (1997).
  - 23) Y. T. Sohn and K. E. Lee, Crystal form of SKP1080, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 289-293 (1998).
  - 24) Y. T. Sohn, J. K. Lee and W. B. Im, Polymorphism of clarithromycin, *Arch. Pharm. Res.*, **23**, 381-384 (2000).
  - 25) A. Burger, Zur Interpretation von Polymorphie-untersuchungen, *Acta Pharm. Technol.*, **28**, 1-20 (1982).
  - 26) A. Burger and K. T. Koller, Polymorphism and pseudopolymorphism on nifedifine, *Sci. Pharm.*, **64**, 293-301 (1996).
  - 27) 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).
  - 28) 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).