

## 비결정성 세푸록심 악세틸 고체분산체의 제조 및 평가

우종수<sup>†</sup> · 장희철 · 이창현

한미약품 제제연구실

(2002년 3월 20일 접수 · 2002년 4월 22일 승인)

### Preparation and Evaluation of Non-Crystalline Cefuroxime Axetil Solid Dispersion

JongSoo Woo<sup>†</sup>, HeeChul Chang and ChangHyun Lee

Department of Pharmaceutical R&D, Hanmi Pharm. Co., Ltd.

(Received March 20, 2002 · Accepted April 22, 2002)

**ABSTRACT**—Cefuroxime axetil is a cephalosporin antibiotic having a high activity against a wide spectrum of Gram-positive and Gram-negative microorganisms. It is a cephalosporin antibiotic which exist as 2 diastereoisomers: diastereoisomer A and B. It shows polymorphism of three forms: a crystalline form having a melting point of about 180°C, a substantially amorphous form having a high melting point of about 135°C and a substantially amorphous form having a low melting point of about 70°C. The crystalline form of cefuroxime axetil is slightly soluble in water because diastereoisomer A has lower solubility than B in water. Substantially amorphous form of which there are no difference in solubility between diastereoisomer A and B has better solubility than crystalline form, but it forms a thicker gel than crystalline form upon contact with an aqueous medium. Based on this reason, cefuroxime axetil is not readily absorbable in the gastrointestinal tract, rendering its bioavailability on oral administration very low. The object of this study was to develop an improved non-crystalline cefuroxime axetil composition having a high physicochemical stability and bioavailability. A non-crystalline cefuroxime axetil solid dispersant showing no peak on a Differential Scanning Calorimetry (DSC) scan is prepared by dissolving cefuroxime axetil and a surfactant in an organic solvent; suspending a water-insoluble inorganic carrier in the resulting solution; and spray drying the resulting suspension to remove the organic solvent, said solid dispersant having an enhanced dissolution and stability of cefuroxime axetil and being useful for the preparation of a pharmaceutical composition for oral administration. Tablet was formulated with this cefuroxime axetil solid dispersant, disintegrants and other ingredients. It disintegrated and dissolved easily and dynamically in dissolution medium, so showed a good dissolution profile.

**Keywords**—cefuroxime axetil, crystalline form, amorphous form, diastereoisomer, bioavailability

세푸록심 악세틸(cefuroxime axetil)은 세푸록심(cefuroxime)에 1-아세톡시에틸이 에스터 결합을 한 것으로 일반적으로 주사용으로 사용하던 세푸록심의 경구용으로 개발된 prodrug이다. 이는 제 2세대 세팔로스포린계에 속하고 항균 작용이 매우 뛰어나며  $\beta$ -락탐타제를 생산해 내는 균종에 대해 매우 안정한 장점이 있다.<sup>1-3)</sup>

세푸록심 악세틸이 경구로 투여되는 경우, 소화기에서 흡수되어 조직과 혈관의 에스테라아제에 의하여 세푸록심 유리산으로 가수분해되어 체내의 조직과 혈중에 고농도로 나타나게 된다.<sup>4)</sup>

용출율을 좌우하는 인자로 여러가지가 존재하나 세푸록심

악세틸의 경우 동질이상체(polymorphic form)에 의한 영향과 수용액상에서 겔화가 일어나는 현상에 의한 영향이 가장 크다. 세푸록심악세틸의 동질이상체는 결정형, 고융점 무정형, 그리고 저융점 무정형으로 크게 3가지로 나누어진다. 이러한 동질이상체는 제조시의 조건에 따라 바뀔 수 있으며 물리화학적 성질이 다소 다르다. 특히 수용액에 대한 용해도에

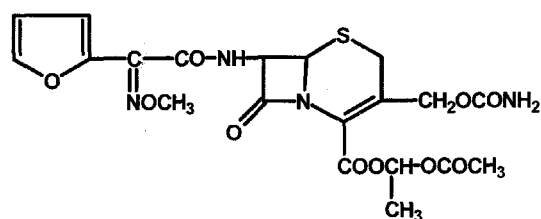


Figure 1—Chemical structure of cefuroxime axetil.

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 031)356-3311, E-mail : jswoo@hanmi.co.kr

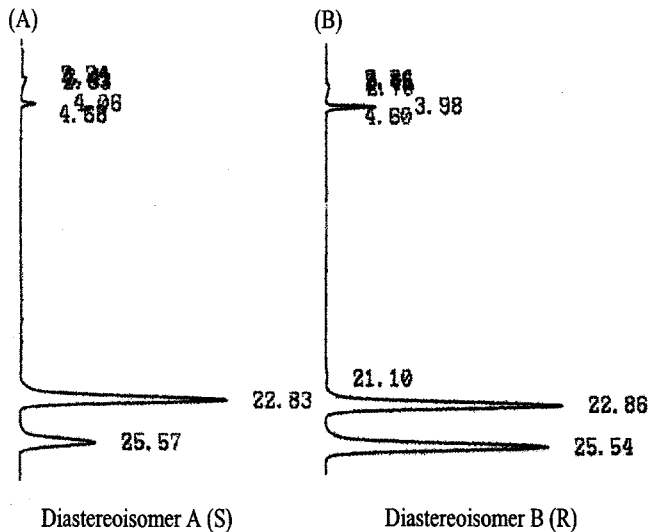


Figure 2—Chromatograms of amorphous (A) and crystalline forms (B) of cefuroxime axetil.

대해서 많은 차이가 있어 무정형의 경우 결정형의 용해도 보다 약 2.4배정도 높게 나타난다.<sup>4,5)</sup>

또한 세푸록심 악세틸은 부분 입체 이성질체(diastereoisomer)로 S와 R체의 혼합물로 이루어져 있으며 그 비가 0.48~0.55로 되어 있다.<sup>6)</sup> 이성질체가 생기는 원인은 에스터 그룹내에 존재하는 비대칭 탄소 원자때문이다.

세푸록심 악세틸의 이러한 이성체 구조는 HPLC 분석에 의해서도 쉽게 분리가 됨을 알 수 있는데 Figure 2에서 보는 바와 같이 결정형과 무정형은 수용액상에 녹인 경우 크로마토그램상에서 서로 다른 피크의 비율을 나타내는 것을 알 수 있다. 따라서 부분 입체 이성질체 A(S체)는 결정형 일 때 수용액에 대한 용해도가 매우 낮아진다는 것을 알 수 있다.

세푸록심 악세틸의 용출율을 높이기 위해서 결정형보다 수용해도가 좋은 무정형을 사용할 수 있지만, 이 무정형은 수용액상에서 결화가 일어나는 문제점 때문에 정제로 제조 시 이를 방지하기 위해 속봉해 처방으로 제조하여 반드시 40초 이내에 정제의 완전 붕괴가 이루어져야 완전한 용출이 이루어질 수 있다고 보고된 바가 있다.<sup>7)</sup> 실제 이를 바탕으로 저융점을 갖는 유사무정형을 함유하고, 속봉해 처방으로 바람직하게 15초 이내에 붕괴가 이루어질 수 있도록 제제화한 제품이 Zinnat® (GlaxoSmithKline)라는 상품명으로 판매되고 있다. 따라서 이 연구는 세푸록심 악세틸을 보다 열역학적으로 안정한 고체분산체로 만들어 완전한 무정형을 나타내면서 속봉해 처방이 아니더라도 높은 용출률을 나타낼 수 있는 제제를 만드는 것이 목적이다.

## 실험방법

### 시약

Cefuroxime axetil(CFA-D 99002)은 한미정밀화학으로부터 구입하여 사용하였고, crospovidone(Kollidon CL)은 BASF (Germany)에서, croscarmellose sodium(Primellose)은 Avebe (Netherlands)에서, silicon dioxide(Aerosil 200)는 Degussa (Germany)에서, microcrystalline cellulose(Vivapur type-12)는 JRS(Germany)에서, POE(20) sorbitan monooleate(Tween 80)와 Sorbitan monolaurate(Span 20)는 Uniqema(Netherlands)에서, magnesium stearate는 NOF(Japan)에서 ammonium phosphate monobasic은 약리화학(Japan)에서, 일반시약 급인 아세톤은 수성약품(Korea)에서 구입하였고, HPLC급인 메탄올은 Scharlau(Spain)에서 구입하였으며, 기타 시약은 시판되는 특급 시약을 그대로 사용하였다. 물은 PurisLab사의 reverse osmosis water system과 ultrapure water system (Korea)을 사용하여 용출액 제조용 1차 증류수 및 HPLC 분석용 3차 증류수를 제조하여 사용하였다.

### 세푸록심 악세틸의 고체분산체 제조

250 mg의 세푸록심에 해당하는 양인 300.72 mg의 세푸록심 악세틸 및 5 mg의 Tween 80과 Span 20을 Acetone 약 2.4 g에 완전히 녹여 투명하게 된 것을 확인한 후 Silicon dioxide (SiO<sub>2</sub>) 50 mg을 현탁시킨 후 Homogenizer를 이용하여 균질하게 분산을 시킨다.

이 현탁액을 균질하게 섞이도록 magnetic bar와 stirrer를 이용하여 교반하면서 분무 건조하여 원하는 세푸록심 악세틸 고체분산체를 얻었다. 분무 건조기는 Buchi사의 모델 Mini spray dryer B-191(Switzerland)를 이용하여 제조하였으며 분무 조건은 아래 Table I과 같다.

### 고체분산체 입자의 모양 및 크기 분포 측정

제조한 세푸록심 악세틸 고체분산체 입자의 모양은 광학 현미경(Eclipse E600, Nikon, Japan)을 이용하여 관찰하였으며 디지털 컬러 카메라(SCC-347, Samsung, Korea)와 디지털

Table I—Conditions of spray-drying

Type of Atomization	Two-fluid nozzle
Pump, % (ml/min)	18 ~ 20 (3 ml/min)
Flow Control, NI/h	500 ~ 600
Aspirator, %	70 ~ 90
Inlet temperature, °C	75
Outlet temperature, °C	45

탈 비디오 프린터(Panasonic NV-MPX5, Japan)를 이용하여 인쇄하였다. 입자의 크기 분포 측정을 위해 45, 60, 그리고 100 mesh체(정계상사, Korea)를 이용하였다. 45 mesh, 60 mesh와 100 mesh 체를 순서대로 붙여서 약 2g의 세푸록심 약세틸 고체분산체의 무게를 달아 가장 윗부분의 체위에 올려놓고 2분간 흔들어 각각의 체에 분포된 입자들의 무게를 측정하였다. 총무게에 대한 비율로 계산하여 입자의 분포를 %로 나타내었다.

### 열분석

세푸록심 약세틸의 동질 이상체 3가지 및 제조한 세푸록심 약세틸 고체분산체는 Differential Scanning Calorimeter (DSC)를 통하여 쉽게 구별 가능하다. Rheometric Scientific Ltd.사의 DSC(Model: DSC-Plus)를 사용하여 측정하였으며 구동프로그램으로 Windows용 프로그램인 RSI Orchestrator v.6.5.4를 이용하였다. Ramping (heating) rate는 10°C/min의 속도로 20°C~200°C 범위까지 측정하였다.

### X선 회절 분석(X-Ray Diffraction; XRD)

X선을 주사하여 일어나는 회절 현상을 이용하여 결정 구조를 분석하는 장비인 X선 회절 분석기(X-ray Diffractometer)<sup>8-11)</sup>로 세푸록심 약세틸의 동질 이상체 3가지 및 제조한 세푸록심 약세틸 고체분산체를 비교, 분석하였다. XRD 기기는 model명 M18XHF-SRA(Macscience Co., LTD., Japan)을 사용하였다. 시료들은 5~45° angle zoom 범위에서 30 kV, 20 mA로 측정하였다.

### 근적외선 분광 분석(Near Infrared Reflectance; NIR)

세푸록심 약세틸의 동질 이상체 3가지 및 제조한 세푸록심 약세틸 고체분산체를 NIR을 이용하여 비교, 분석하였으며 이들의 분리가 가능한 지를 확인하였다. 각각의 시료들은 별도의 전처리 없이 원료 그대로 그리고 분산체 그대로를 근적외선 분광분석기로 측정하였다. 근적외선 분광분석기(Near Infrared reflectance spectrophotometer)는 Buchi사의 FT-NIR spectrometer NIRVIS(Switzerland)를 사용하였고 운용프로그램으로 Buchi사의 NIRCal Chemometric package 프로그램(Switzerland)를 사용하였다. Calibration용 검체들과 test용 샘플은 powder 상태의 원료 그대로를 사용하여 지름 2.5 cm인 scintillation vial에 담아 sample desk에 올려놓고 4000~9999 nm 범위에서 스펙트럼을 측정하였다. 정성적으로 부정형과 결정형의 차이를 보기 위해 원래의 스펙트럼 흡수대의 분리대를 증가시키기 위해 partial least square(PLS)방법으로 분석하였다.

### 세푸록심약세틸 고체분산체를 함유하는 필름코팅정제의 제조

제조한 세푸록심 약세틸 고체분산체를 croscarmellose sodium, crospovidone, 그리고 microcrystalline cellulose와 혼합한 뒤 압축하고 이를 다시 분쇄하여 30 mesh 체로 쳐서 과립을 얻는다. 이 과립에 다시 일정한 양의 croscarmellose sodium, crospovidone, silicon dioxide, 그리고 magnesium stearate를 넣어 타정한다. 타정한 정제를 1분 이후에 봉해가 이루어지도록 만든 필름 코팅물로 코팅하여 총 477.47 mg/1T가 되도록 한다.

### 세푸록심약세틸의 HPLC 정량

HPLC 시스템은 다음과 같은 시스템을 사용하였으며 분석 조건은 USP XXIV에 기재된 바에 따라 이동상은 0.2 M 제1인산암모늄(Ammonium phosphate Monobasic) 완충액과 메탄올의 혼합액 (62:38)을 0.45 µm 필터를 통과하여 사용하였으며 유속은 1.0 ml/min, 자외선 흡수 파장은 278 nm에서 분석하였다.

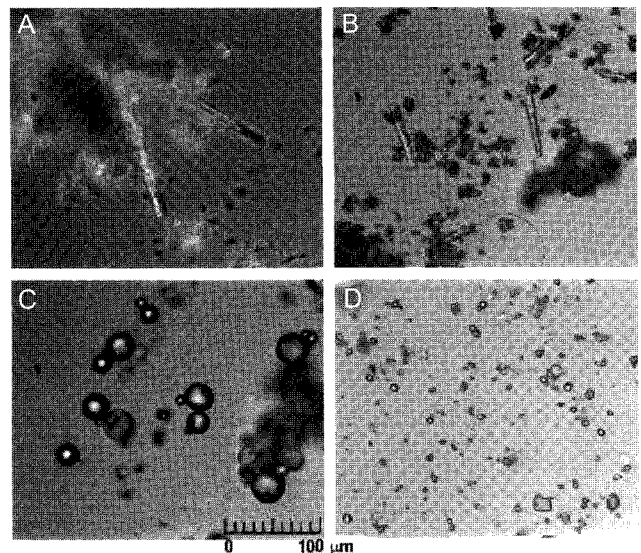
Column : Inertsil® ODS-2 C<sub>18</sub> Column (250 × 4.6 µm I.D., 5 µm particle size; GL Science Inc., Japan)

Pump: Hitachi L-7100, Japan

UV-Detector: L-7400, Japan

Integrator: Hitachi D-7500, Japan

Autosampler: Alltech 580



**Figure 3**—Microphotographs of the various forms of Cefuroxime Axetil (X400). (A) Crystalline form, (B) Substantially Amorphous form with high melting point, (C) Non-crystalline Cefuroxime Axetil Solid Dispersants, (D) Substantially Amorphous form with low melting point.

### 용출 시험

USP 기준 용출 시험-In vitro상의 세푸록심 악세틸 정제의 용출은 USP XXIV에 나타난 패들회전법에 따라 Erweka DT-80(Germany)을 이용하여 평가하였다. 기준에 나와 있는 세푸록심 악세틸 평가 방법에 기준하여 실험하였다. 용출액은 0.07 M HCl 용액을 사용하였으며 용출시 온도는 37°C로 유지하였으며 패들회전속도는 55 rpm으로 맞추었다. 정해진 시간에 3 ml씩 용출액을 취하여 HPLC로 분석하였다.

KFDA 가이드라인에 따른 비교 용출 시험-식품의약품안전청의 약효동등성시험관리지침에 따라 in vitro상의 세푸록심 악세틸의 용출은 대조약(Zinnat®)과 시험액 각각 6개 이상의 검체에 대해서 대한약전 제7개정 제2법(패들법)에 의해 위와 동일한 용출기로 시험하였다. 패들회전속도는 50 rpm으로, 용출액은 총 4가지를 사용하였으며 pH 1.2로는 대한약전 제7개정 봉해시험법의 제1액을, pH 6.8로는 봉해시험법 제2액을, pH 4.0으로는 영국약전(1998) pH 4.0 인산완충액을 사용하고 물은 일반증류수를 사용하였다. 용출시 온도는 37°C로 유지하였으며 정해진 시간에 대조약과 시험약 각각의 용출액을 3 ml씩 취하여 HPLC로 분석하였다.

### 세푸록심악세틸의 필름코팅정의 안정성 평가 실험

가속 시험-이 안정성 실험의 목적은 가속조건에 보관시 얼마만큼 함량과 용출이 감소하는지를 알아보기 위한 실험이다. 40°C, 75%RH에 6개월간 계속 보관, 방치하였다. 대조약의 포장에 Alu-Alu blister package이므로 동등한 조건을 만들어주고자 같은 포장을 하였다. 2개월 간격으로 샘플을 취하여 대조약과 시험약 각각에 대한 함량(n=6)과 용출 실험(n=6)을 하였다. 용출은 45분에 몇 %가 용출 되는지를 HPLC로 분석하였다.

열안정성 시험-일반적으로 무정형은 시간이 흐름에 따라 열역학적으로 더 안정한 상태인 결정형으로 변하려는 성질이 있다. 무정형인 물질은 수분의 흡수의 결과로 유리전이온도( $T_g$ )가 낮아져 물질 자체가 가소화가 이루어진다. 그에 따라 분자의 운동성은 활발해지고 화학적 반응성이 증가한다. 반응이 이루어지며 결국 화학적으로 가장 안정한 결정형으로 변화하는 경우가 많다.<sup>12)</sup> 세푸록심 악세틸이 다른 물질에 비하여 무정형으로 존재시 결정형과 거의 동등한 화학적 안정성을 갖는다고 하였으나,<sup>13)</sup> 무정형이기 때문에 수분과 열에 의하여 분자의 움직임이 활성화되어 결정형으로 변화되는 현상이 일어날 가능성이 있다. 따라서 이 열안정성 실험의 목적은 제조한 고체분산체가 완전한 무정형이므로 이를 함유한 필름코팅정제가 초기에는 DSC상에서 흡열 피크가 나타나지 않으나 가혹 조건에서 수분이 침투할 수 있는

PET병에 보관시 저융점이나 고융점 무정형인 피크가 생성되는 지 혹은 결정형 피크가 생성되는 지를 관찰하였다. 비교를 위해 대조약과 함께 실험하였다. 25°C, 40°C, 50°C상의 모두 75%RH에 보관하였으며 40일동안 정해진 시간에 샘플을 취하여 DSC를 측정하여 나타나는 동질이상체들의 피크의 온도의 변화와 열량을 각각 기록하였다.

## 결과 및 고찰

### 제조한 세푸록심악세틸 고체분산체의 입자의 모양과 크기 분포

분무조건을 한 결과, 약 93% 정도의 수율을 나타내는 고체분산체를 얻을 수 있었으며 이들의 bulk density는 0.28~0.52 정도로 낮은 편이었다. 입자크기 분포를 살펴보면 45~60 mesh 사이에 0.2~0.5% 존재하고, 60~100 mesh 사이에 1.1~3.4% 존재하며 대부분 100 mesh 이하의 크기로 95.9~98.7%가 존재하는 것을 알 수 있었다. 제조한 고체분산체를 일반 결정형과 무정형 원료와 비교하여 보면 밀도가 마찬가지로 낮은 편이긴 하나 고체 입자들의 흐름성이 일반 원료들과 다른 특징을 보여 이를 확인하기 위하여 광학현미경을 이용하여 입자의 모양을 확인하여 보았다.

일반 광학 현미경 사진으로 보았을 때 결정형인 세푸록심 악세틸의 동질이상체와 무정형인 동질이상체, 그리고 계면활성제를 함유하는 고체분산체는 육안으로 관찰하였을때 그 형태들이 서로 다를 수 있었다.

### 열분석

세푸록심 악세틸의 고체분산체가 완전 무정형임을 확인하는 방법으로 DSC를 측정하였다. 세푸록심 악세틸은 결정형

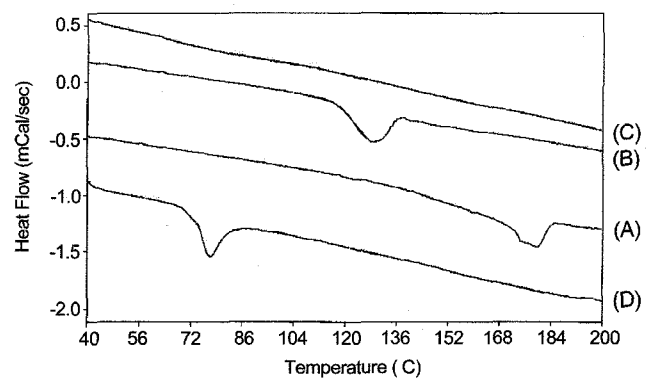


Figure 4—DSC profiles of various forms of Cefuroxime Axetil. (A) Crystalline form, (B) Substantially Amorphous form with high melting point, (C) Non-crystalline Cefuroxime Axetil Solid Dispersants, (D) Substantially Amorphous form with low melting point.

인 경우 용점이 약 180°C에 나타나는 것으로 알려져 있으며 무정형인 경우 고융점 무정형은 용점이 약 135°C 부근에서, 저융점 무정형은 약 70°C 부근에서 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>14)</sup>

Figure 4에서 보는 바와 같이 세푸록심 악세틸의 서로 다른 용점을 가지는 동질 이상체를 확인할 수 있으며 그 중 무정형도 용점을 나타내는 완전무정형이 아닌 유사무정형임을 알 수 있다. 제조한 세푸록심 악세틸 고체분산체는 아무런 흡열 피크를 나타내지 않는 완전한 무정형임을 알 수 있었다.

### X선 회절 분석(X-Ray Diffraction; XRD)

결정형의 경우 결정에 대한 X선의 회절각도에 따라 회절선이 나타나며 그 나타나는 피크의 위치로 결정형의 특징적인 형태를 확인할 수 있으며 회절선의 폭이 매우 좁은 것으로 보아 결정형임을 바로 확인할 수 있었다. 저융점 무정형은 회절선의 어떠한 부분도 결정성과는 같은 형태를 나타내는 부분은 없었으며, 제조한 세푸록심 악세틸 고체분산체의 회절 분석은 나타나는 일정한 피크가 없었으며 결정성의 척도라 할 수 있는 회절선의 폭을 확인한 결과 폭을 나타내는 그 어떤 것도 발견할 수 없음에 따라 무정형임을 판단할 수 있었다.

### 근적외선 분광 분석(Near Infrared Reflectance; NIR)

근적외선 분광분석법은 Chemometrics가 발달하기 전까지는 고전적인 자료의 처리법으로는 활용이 어려워 실제 분석엔 사용되기 힘들었으나 다변량 분석법의 발달로 최근 음식물이나 생약 및 제약 분야에서 원료와 제품의 품질 관리에 이르기까지 매우 넓게 응용의 폭을 넓히고 있다.<sup>11,12)</sup> 따라서 세푸록심악세틸의 형태학적인 면의 차이를 확인할 수 있는 방법의 하나로 결정성의 차이를 분석하기 위하여 사용하였다. NIR을 통하여 분석한 결과 각각의 스펙트럼은 약 4500~5100 nm, 5600~6000 nm 그리고 6400~7000 nm 사이의 범위에서 서로 다른 것으로 나타났으며 이에 따라 서로의 형태에 따른 차이가 분명히 나타나 분리가 가능한 것으로 판단되었다. PLS 방법을 이용하여 분리한 결과 프로그램 자체의 통계처리에 의해 calibration용 샘플들을 결정형과 무정형으로 완벽히 구별하였다. Test용 샘플로 제조한 세푸록심악세틸 고체분산체를 분석한 결과 무정형인 원료와 거의 유사한 스펙트럼을 나타내는 것을 볼 수 있었고 분석 처리한 그래프에서도 무정형인 부분에 완전히 귀속되어 나타나는 것을 볼 수 있었다. 따라서 NIR로 결정형과 무정형을 확실하게 구별할 수 있음을 알 수 있었고 제조한 고체분산체가 무정형임을 확인할 수 있었다.

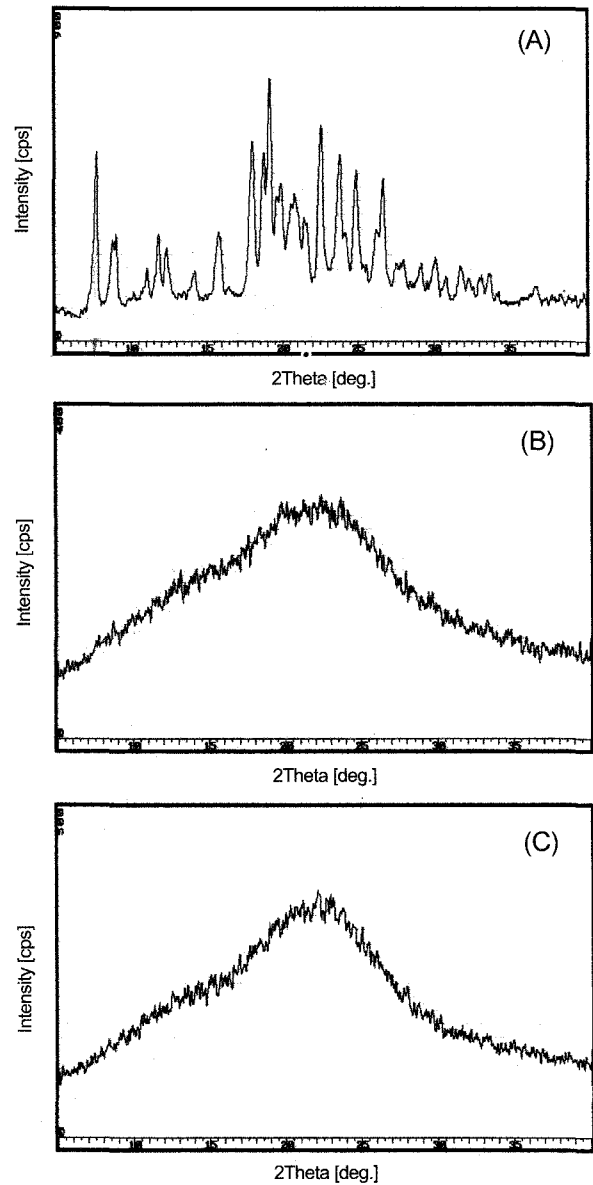
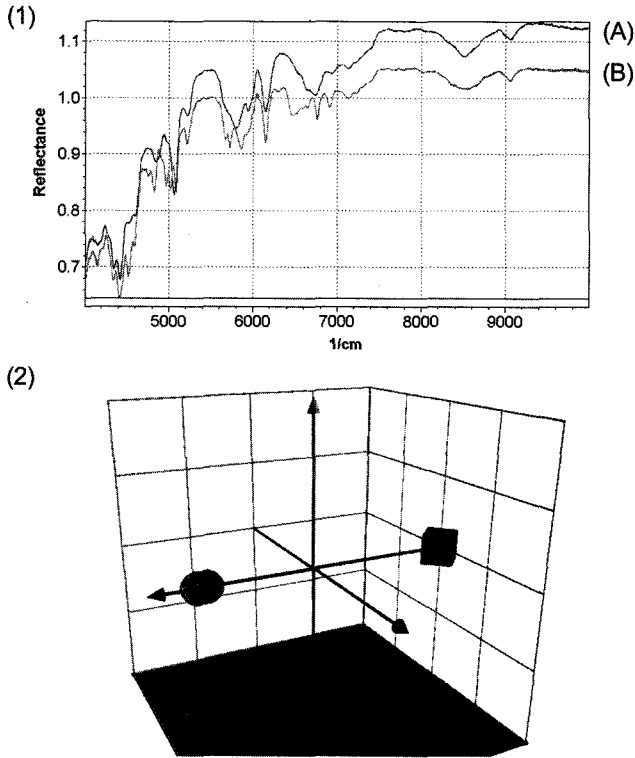


Figure 5—XRD crystallograph of various forms of cefuroxime axetil. (A) Crystalline form, (B) Substantially Amorphous form, (C) Non-crystalline Cefuroxime Axetil Solid Dispersants.

### 세푸록심악세틸 고체분산체를 함유한 필름코팅정의 용출 시험

세푸록심 악세틸 고체분산체를 함유하는 정제의 평균 무게는 약 477.5 mg이었으며 대조약인 진네트정의 평균 무게는 약 465.3 mg이었다. 겔화가 일어나는 세푸록심 악세틸의 특성상 40초 이내, 바람직하게는 15초 이내에 정제의 파열이 이루어져야 한다고 명시된 바 있으나,<sup>7)</sup> 그러한 빠른 정제의 파열이 일어나지 않더라도 충분히 겔화를 피하면서 용출이 이루어지는 것을 목표로 하고 있었기 때문에 일반 정



**Figure 6**—Near-Infrared Reflectance spectra and plot. (1) Original spectra of amorphous form of cefuroxime axetil with low melting point and non-crystalline cefuroxime axetil solid dispersant(A) and crystalline form(B) of cefuroxime axetil, (2) 3D scattering plot of amorphous form(□) and crystalline form(○) of cefuroxime axetil with PLS analysis using NIR spectrum.

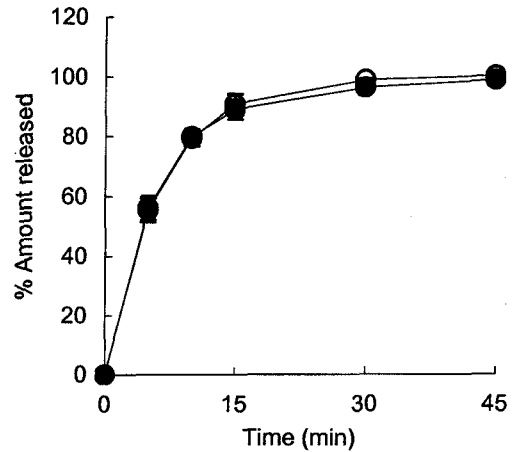
제로 제조하여 1분 이후에 봉해가 이루어지더라도 높은 용출률을 나타내었다. USP 기준에 따르는 용출조건으로 실험을 한 결과 대조약인 진네트정과 거의 차이가 없는 용출률을 나타내는 것을 확인할 수 있다. 또한 식품의약품안전청의 약효동등성시험관리지침에 따른 비교 용출 시험에 따라 용출시험을 한 결과 대조약과 동등한 결과를 나타내고 있다.

두 제제의 용출을 보다 정확하게 비교하기 위해서는 대조약과 시험약의 용출 곡선을 model-independent한 수학적 접근 방식으로 비교하기 위해 도입한  $F_1$ 과  $F_2$ , 이 두가지 요소<sup>17,18)</sup>를 이용하는 것이 바람직하다.  $F_1$ 과  $F_2$ 의 값은 다음의 식(1)과 식(2)를 통해 산출할 수 있다.

$$F_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n R_t - T_t}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \quad (1)$$

$$F_2 = 50 \times \log \left[ \left( 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{0.5} \right] \times 100 \quad (2)$$

여기서,  $t$ 는 용출액을 취하는 시간이고,  $n$ 은 용출액을 취



**Figure 7**—USP guideline dissolution profiles of cefuroxime axetil film-coated tablets (n=6). (●) Zinnat®, (○) film-coated tablet containing non-crystalline cefuroxime axetil solid dispersant.

**Table II**—Calculated difference factor and similarity factor in USP and KFDA guideline dissolution tests

	USP	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8	Water
$F_1$ (<15)	4.37	4.45	5.96	4.26	5.67
$F_2$ (>50)	72.4	72.4	62.0	71.9	64.8

하는 횟수를 나타내며,  $R_t$ 와  $T_t$ 는 대조약과 비교약, 각각의  $t$  시간에 용출된 %값을 나타낸다.  $F_1$ 은 difference factor로 두 그래프의 차이를 나타내는 것이고,  $F_2$ 는 similarity factor로 반대로 유사함을 나타내는 값이다. FDA에서는  $F_1$  값이 15이하이고  $F_2$  값이 50 이상이 되어야 동등한 것으로 판단한다고 보고있다.

$F_1$ 과  $F_2$  값을 계산한 결과를 Table II에 정리하였으며 Table II에 나타난 값을 보듯이 용출 그래프가 둘 제제간에 있어 큰 차이를 나타내지 않음을 알 수 있었다.

**세푸록심악세틸의 필름코팅정의 안정성 평가**

**가속 시험**—가속 조건하에 보관중인 대조약과 시험약의 안정성 결과를 아래의 Table III에 정리하였다. 안정성의 평가 항목으로 약물의 함량과 45분에서의 용출률을 안정성의 평가항목으로 정하여 이를 측정하였다. 두 제제간의 함량과 용출상에 있어서 큰 차이는 나타나지 않았음을 알 수 있다. 참고로 USP에 적힌 세푸록심 악세틸의 45분시 용출률 기준은 80%이다.<sup>9)</sup> 따라서 새로 제조한 세푸록심 악세틸 고체분산체를 함유하는 정제는 대조제제와 비교해서 안정성에 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다( $p < 0.05$ ).

**열안정성 시험**—결정형에 비하여 대부분 무정형이 더 물에 대한 용해도가 좋은 것으로 알려져 있다.<sup>9)</sup> 그렇기 때문

Table III—Stability test of test drug and reference drug (n=6)

Unit: %

		0 month	2 months	4 months	6 months
Test	Drug content	104.5 ± 1.5	104.6 ± 0.8	102.6 ± 1.6	103.6 ± 0.2
	Dissolution rate	95.0 ± 1.6	95.3 ± 0.5	93.9 ± 2.0	95.0 ± 1.4
Reference	Drug content	104.9 ± 1.3	104.7 ± 0.9	102.6 ± 1.6	103.2 ± 1.0
	Dissolution rate	95.5 ± 1.3	95.1 ± 0.5	94.2 ± 2.0	94.2 ± 1.4

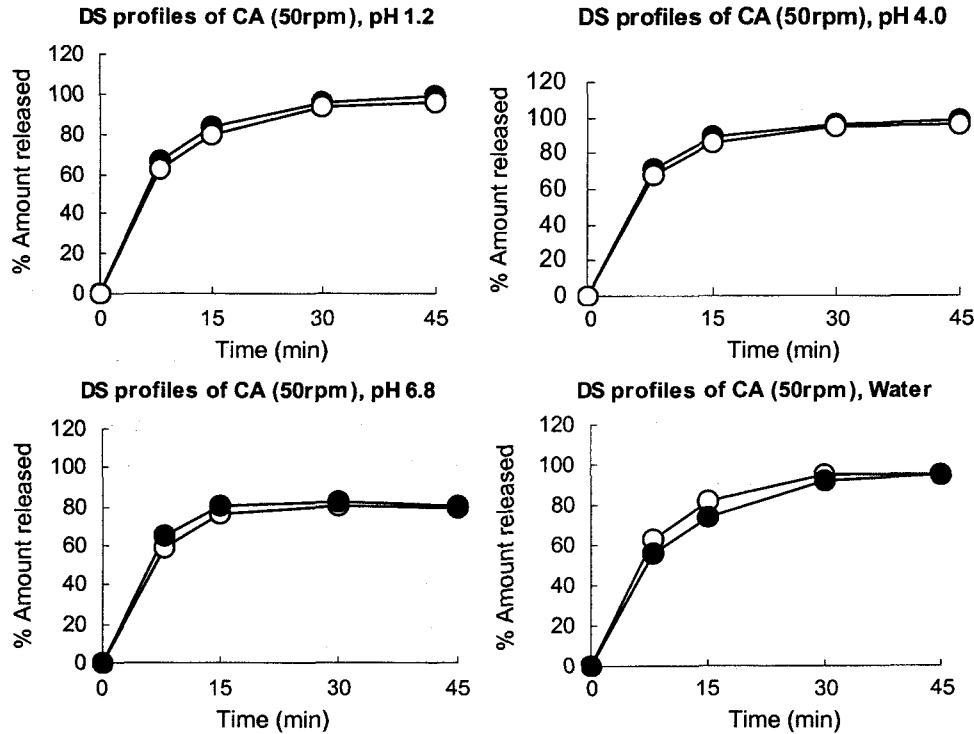


Figure 8—KFDA guideline dissolution profiles of cefuroxime axetil (CA) film-coated tablets (n=6). (●) Zinnat<sup>®</sup>, (○) film-coated tablet containing non-crystalline cefuroxime axetil solid dispersant.

에 많은 연구자들은 용해도를 증가시키는 방법으로 결정형을 무정형으로 바꾸는 노력을 많이 한다. 무정형으로 존재하는 물질은 수분 존재하에 열이 가해지게 되면 열역학적인 변화를 일으켜 더 안정한 형태인 결정형으로 되돌아가려고 한다. 존재하는 수분과 열은 분자의 이동성을 증가시키기 때문에 가혹 조건인 상태에서는 시간에 따라 무정형에서 결정형으로 변화되는 속도가 빨라지게 된다.<sup>8)</sup> 세푸록심 약제형의 경우 저융점 무정형에서 더 안정한 형태인 고융점 무정형으로 마지막으로 결정형까지 변화가 이루어질 가능성이 매우 컸다. 따라서 본 실험은 다른 동질이상체로의 변화되는 추이를 지켜보고자 하였다.

대조약은 25°C조건 75%RH, 40°C조건 75%RH 그리고 50°C조건 75%RH에 보관한 결과, 융점의 변화가 크게 일어나지는 않았으며, 새로 제조한 세푸록심 약제형 고체분산체를 함유하는 정제는 똑같이 3가지 보관 조건에 따라 보관하

였음에도 불구하고 모두 40일이 지나도 DSC상에 피크가 나타나지 않았다. 그리고 대조약과 시험약 모두 결정형 peak가 나타나는 것은 DSC 그래프상에서 육안으로 확인하기 어려울 정도로 미비하였다. 따라서 제조한 세푸록심 약제형 고체분산체를 함유한 필름 코팅 정제는 열역학적으로 매우 안정한 형태의 제제임을 알 수 있었다.

## 결 론

본 연구에서 제조한 세푸록심 약제형 고체분산체는 근적외선 분광분석이나 X선 회절 분석을 통해, 그리고 DSC를 이용한 열분석을 통하여 그 자체로 완전한 무정형을 나타낼 수 있었으며, 이를 일반 정제처방으로 다른 부형제들과 함께 타정하여 필름 코팅을 한 경우 정제가 붕괴에 걸리는 시간이 1분 이상이라도 붕괴되는 데에는 아무런

제약을 받지 않고 완전한 용출을 나타낼 수 있었다. 또한 기존의 유사 무정형을 원료로 사용하는 대조약과 비교하였을 때 함량, 용출 및 열역학적 안정성 모두 차이가 없음을 알 수 있었다.

## 문 헌

- 1) Harding S.M., Williams P.E.O., Ayrton J. Pharmacology of cefuroxime as the 1-acetoxyethyl ester in volunteers, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **25**, 78-82 (1984).
- 2) Emmerson A. M., Cefuroxime axetil, *J. Antimicrob. Chemother.*, **22**, 101-103 (1988).
- 3) Dellamonica P., Cefuroxime axetil, *Int J. Antimicrob. Agents.*, **4**, 23-26 (1994).
- 4) Oszczapowicz, I., Tejchman, B., Ziminiak, A. and Oszczapowicz, J., Esters of cephalosporins. Part VI. Properties of the -form of 1-acetoxyethyl ester of cefuroxime, *Acta Poloniae Pharmaceutica.*, **55**, 3, 197-204 (1998).
- 5) Oszczapowicz, I., Malafiej, E., Horoszewicz-Malafiej, A., Szelachowska, M., Kuklewicz, C. and Sieranska, E., Esters of cephalosporins. Part III. Separation and properties of the R and S isomers of the 1-acetoxyethyl ester of cefuroxime, *Acta Poloniae Pharmaceutica.*, **52**, 6, 471-476 (1995).
- 6) USP XXIV, 2000, p.355-356.
- 7) Pharmaceutical compositions, *US patent 4,897,270* (1990).
- 8) A. Burger and K. T. Koller, Polymorphism and pseudopolymorphism on nifedifine, *Sci. Pharm.*, **64**, 293-301 (1996).
- 9) H. Zhu, B. E. Padden, E. J. Munson and D. J. W. Grant, Physicochemical characterization of nedocromil bivalent metal salt hydrate. 2. Nedocromil zinc, *J. Pharm. Sci.*, **86**, 418-429 (1997).
- 10) 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).
- 11) 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).
- 12) Ahlheck, C., and G. Zografi. The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state. *Int. J. Pharm.*, **62**, 87-95 (1990).
- 13) Process for the preparation of cefuroxime axetil in an amorphous form, *WO patent 99/65919* (1999).
- 14) Oszczapowicz, I., Malafiej, E., Szelachowska, M., Horoszewicz-malafiej, A. Kuklewicz, C., Sieranska, E., Denys, A. and Niedworok, J. Esters of cephalosporins. Part II. Differences in the properties of various forms of the 1-acetoxyethyl ester of cefuroxime. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, **52**, 5, 397-401 (1995).
- 15) R. A. Lodder, M. Selby, and G. M. Hieftje, Detection of capsule tampering by Near-Infrared Reflectance analysis, *Anal. Chem.*, **59**, 1921-1930 (1987).
- 16) P. J. Gemperline and L. D. Webber, Raw materials testing using soft independent modeling of class analogy analysis of Near-Infrared Reflectance spectra. *Anal. Chem.*, **61**, 138-144 (1989).
- 17) J. W. Moore and H. H. Flanner, Mathematical comparison of curves with an emphasis on *in vitro* dissolution profiles. *Pharm. Tech.*, **20**, 6, 64-74 (1996).
- 18) V. P. Shah, Y. Tsong and P. Sathe, In vitro dissolution profile comparison statistics and analysis of the similarity factor, *f2*. *Pharm. Res.*, **15**, 889-896 (1998).