

Sulpiride의 Polymorphism 및 그 藥劑學的 研究 (第三報)

—Polymorph에 따른 溶出速度—

서울大學校 藥學大學

李民和·金吉洙

Polymorphism of Sulpiride and Its Pharmaceutical Applications (III)

—Dissolution Kinetics of Sulpiride Polymorphs—

Min Hwa Lee and Ki Soo Kim

(Received April 10, 1982)

The dissolution kinetics for polymorphs of sulpiride, the effect of polyethylene glycol 4000 on the dissolution kinetics of sulpiride polymorphs and the dissolution rate difference between the tablets of polymorph form I and form II were investigated.

The results could be summarized as followings:

1. The dissolution rates of two polymorphs of sulpiride were significantly different and the thermodynamic parameters calculated from dissolution kinetics were as follows; transition temperature 98°C, enthalpy change, -2.108 kcal/mole, free energy change, -783 cal/mole (31.0°C).
2. The dissolution rates of the two polymorphs of sulpiride containing polyethylene glycol 4000 were significantly different in 0.01N HCl but the effect of polyethylene glycol on the dissolution rates of two polymorphs was not significant at low concentration of polyethylene glycol 4000. The study on the effect by stirring speed showed that at lower stirring speed the promotion rate of dissolution of polymorph form I is greater than that of form II.
3. In the case of tablets the dissolution rates of polymorph form I of sulpiride was two fold as compared with the results obtained from form II.

醫藥品の 吸收速度가 dissolution rate dependent 일때 그 成分의 polymorphism에 依하여 藥物의 生體利用率에 影響을 미치게 된다. 이것은 熱力學的 活性도가 큰 polymorph가 溶解

도가 크며 따라서 polymorph에 따른 溶出速度의 差異로 因하여 吸收速度에 影響을 미치기 때문이다.¹⁾ 溶出速度와 關聯된 polymorphism 研究는 醫藥品의 polymorph에 따른 粉末狀態에서의 溶出速度의 差異 및 constant surface method에 依한 溶出速度의 差異로부터 thermodynamic parameter를 求하고 이것을 基礎로 生體에 投與하여 얻은 血中濃度로부터 生體 利用率을 比較 研究하였다.²⁻²⁴⁾

著者들은 sulpiride에 對하여 2種의 polymorph를 製造하여 그 構造의 特性 및 平衡溶解度로부터 thermodynamic parameter를 求하였으며²⁵⁾ 또한 sulpiride의 polymorph 相互間의 transformation kinetics에 對하여 研究 發表하였다.²⁶⁾

本 研究에서는 sulpiride의 polymorph에 따른 溶出速度를 求하고 이로부터 thermodynamic parameter를 計算하여 平衡溶解度로부터 計算한 값과 比較하였으며 그리고 製劑化에 있어서 溶出速度의 增進을 爲하여 흔히 使用되는 polyethylene glycol 4000이 各 polymorph의 溶出速度에 미치는 影響을 그 濃度 및 回轉速度의 差異에 따라 研究하였다.

그리고 錠劑로 製劑化 하였을 때 sulpiride의 polymorph에 따른 溶出速度의 差異 등에 對하여 研究하였다.

實 驗 方 法

材料 및 機器—sulpiride (Fujisawa), avicel (Honey Willstein), lactose (USP XX 規格品), magnesium stearate (Fisher scientific Co.) 및 ethanol 外 其他溶媒는 和光純藥 一級試藥을 使用했으며 U.V.-visible spectrophotometer (Beckman model 25), Erweka equipment (Erweka AR 400), NF dissolution apparatus는 Erweka DT-D에 連續적으로 spectrophotometer에서 吸光度 測定可能하도록 된 裝置가 附着된것을 使用했으며 其他 恒溫槽, 眞空乾燥機, 眞空 pump 및 振盪機 등을 使用했다.

粉末狀態에서의 溶出速度—sulpiride의 polymorph from I 및 form II²⁵⁾의 結晶中 60~80mesh의 結晶 1g씩을 精密히 달아 NF dissolution apparatus의 basket에 넣고 溶出溶媒로서 0.01N 염산 1000ml를 使用하여 回轉速度 100 rpm, 溶媒의 溫度를 $37.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 로 維持하면서 spectrophotometer에서 直接 吸光度를 連續 測定하여 sulpiride의 累積溶出量을 求하였다.²⁷⁾

Constant Surface Method에 依한 溶出速度—sulpiride의 結晶 300mg을 精密히 取하여 9000kg/cm^2 의 壓力으로 直徑 1.3cm의 disk를 만들어 disk의 一面을 除外한 다른 面 및 側面을 stearic acid로 被覆하여 溶出裝置의 basket 下端에 넣고 綱을 끼워 固定시킨 後 溶出 溶媒로서 0.01N 염산 1000ml를 使用하여 溶出溶媒의 溫度를 $37.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$, $32.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 및 $25.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 에서 各 溫度에서의 溶出速度를 回轉速度 100rpm에서 連續 測定裝置에서 繼續 吸光度를 測定할 수 있는 NF dissolution apparatus를 使用하여 連續적으로 溶媒에 溶出되는 累積溶出量을 290nm에서 吸光度를 읽어 이 吸光度值로서 sulpiride의 標準曲線²⁵⁾으로부터 求하였다.^{28,29)}

Polyethylene Glycol 4000이 溶出速度에 미치는 影響—sulpiride의 各 結晶 및 polyethylene glycol 4000, 60~80 mesh의 結晶을 使用하여 sulpiride의 量이 2.5%, 5% 및 10%가 되게하여 ball mill에서 30分間 混合하여 이 混合物 300mg을 取하여 上記 constant surface method에 따라 disk를 만들어 溶媒로 0.01N 염산 1000ml를 使用하여 溶媒溫度

37.0±0.1°C 回轉速度 100 rpm에서 累積溶出量을 溶出測定裝置로 부터 求하였다. 또한 同試驗에서 回轉速度에 依한 影響을 알기 爲하여 위에서와 같은 方法으로 溶出速度測定裝置의 回轉速度를 測定하였다.

錠劑의 溶出速度—標準處方으로 sulpiride 50mg, avicel 200mg, lactose 30mg 및 magnesium stearate 3mg을 1錠의 量으로 하여 直徑 9mm, 두께 5.05mm, 硬度 4.5~5.5kg/cm²로 直打法에 依하여 打錠하고 溶出溶媒를 人工胃液을 使用하여 溶媒溫度 37.0°±0.1°C 回轉速度 100 rpm에서 溶出速度測定裝置를 使用하여 累積溶出量을 290nm에서 吸光度를 測定하여 計算하였다.

結果 및 考察

Sulpiride Polymorph의 溶出速度—sulpiride form I 및 form II의 粉末狀態에서의 時間에 따른 累積溶出量은 Figure 1에서와 같으며 form I과 form II間에 相當한 差異를 나타 내었다.

Constant surface method에 依한 溶出速度는 上記 溶出速度 測定法에 따라 溫度 및 時間에 따른 累積溶出量을 測定하여 各 溫度에서의 累積溶出量과 時間과의 關係를 plot하면 Figure 2와 같으며 polymorph에 따라 顯著的한 差異를 나타내고 있고 또한 溫度에 따른 溶出量의 差異로부터 temperature dependence한 것을 알 수 있다.

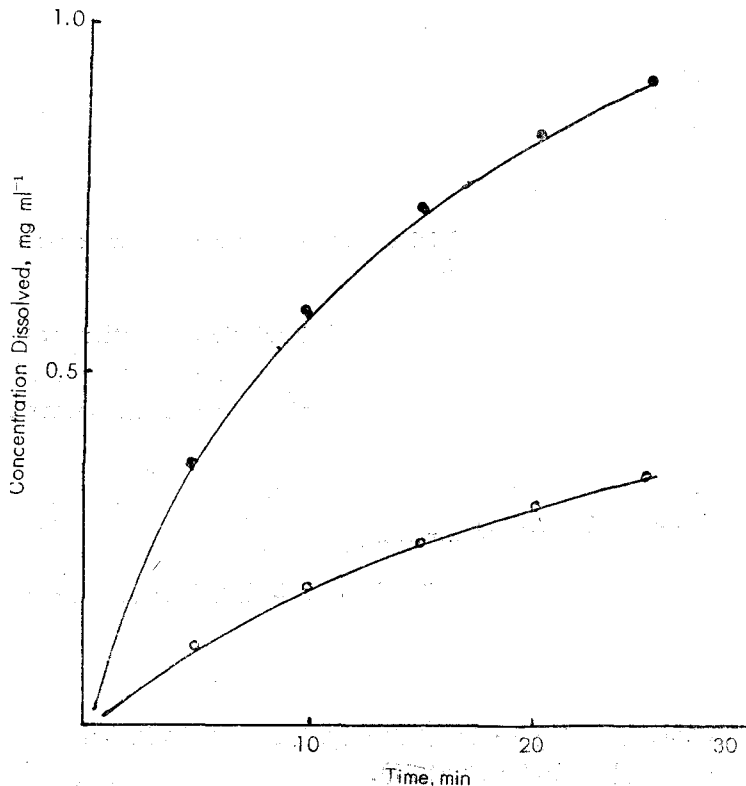


Figure 1—Dissolution of polymorphs of sulpiride in 0.01N HCl at 37°C
Key: ●, form I; ○, form II.

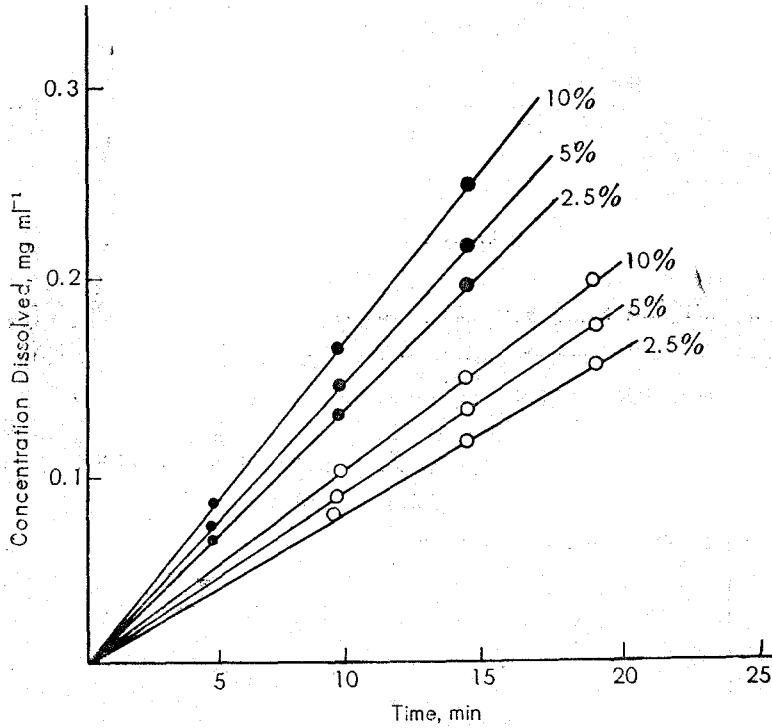


Figure 2—Dissolution behavior of sulpiride polymorphs from constant surface method.
Key:●, form I; ○, form II.

Wadke 등³⁰⁾은 chloramphenicol palmitate 등에서 intrinsic dissolution rate를 利用하여 transition temperature, 各 結晶의 dissolution heat 및 free energy의 變化등을 求하였으며 Nagomi 등⁴⁾은 같은 方法으로 barbital polymorph의 transition temperature를 求하였다.

즉 Noyes-Nernst equation

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD(C_s - C)}{\delta V} \dots \dots \dots eq. 1 \text{ 에서}$$

溶出이 처음 始作될 때는 $C \ll C_s$ 이며 溶出面積 A 및 溶出量 V는 恒數이며 一定한 回轉速度에서의 同一條件에서 eq. 1은 다음과 같이 나타낸다.

$$\frac{dc}{dt} = K_1 DS \dots \dots \dots eq. 2$$

여기에서 $K_1 = KA/\delta V$ 이며 C_s 가 一定한 實驗條件에서는 平衡溶解度 S의 一定한 倍數가 되며 $C_s = KS$ 로 나타낼 수 있다($K = \text{Constant} \leq 1$).

擴散層의 層長이 溫度에 따라 一定하다고 假定한다면 K_1 은 溫度에 關係없이 恒數가 된다. 溶出에 미치는 溫度의 影響은 擴散과 溶解에 對한 溫度의 影響으로서 擴散의 溫度에 依한

影響은 다음 eq. 3로 나타낸다.

$$D = D_0 e^{-E_a/RT} \dots \dots \dots \text{eq. 3}$$

D_0 는 分子量과 媒質의 分子溶積에 따라 항상 一定하며 E_a 는 擴散의 activation energy이다.

같은 方法으로 溶解度의 溫度에 依한 影響은 다음 eq. 4로 나타낸다.

$$S = S_0 \cdot e^{-H_s/RT} \dots \dots \dots \text{eq. 4}$$

S_0 는 恒數이며 ΔH_s 는 溶解熱이다. 上記 eq. 3 및 eq. 4로부터 eq. 2는 다음과 같이 變化시킬 수 있다.

$$\frac{dc}{dt} = K_2 e^{-(E_a+H_s)/RT} \dots \dots \dots \text{eq. 5}$$

eq. 5로부터 dissolution rate의 對數値와 絕對溫度의 逆數와 直線關係가 成立함을 알 수 있으며 $E_a + \Delta H_s$ 의 값이 dissolution heat, ΔH_{diss} 이다.

相異한 結晶形態의 境遇 溶液에서의 特性은 固體狀態에서의 結晶形態와는 無關하여 dissolution heat에 對한 擴散의 影響은 恒常 一定하다. 同一物質의 結晶形態에 의한 dissolution heat의 差異는 그 結晶形態의 溶解熱 또는 transition enthalpy의 差異와 同一하다.³⁰⁾

Figure 2에서 各 溫度에서의 時間에 따른 sulphiride結晶의 累積溶出量으로부터 溶出速度를 求하고 그 對數値와 溶出溫度와의 關係를 plot하면 Figure 3과 같으며 Figure 3에서의 各

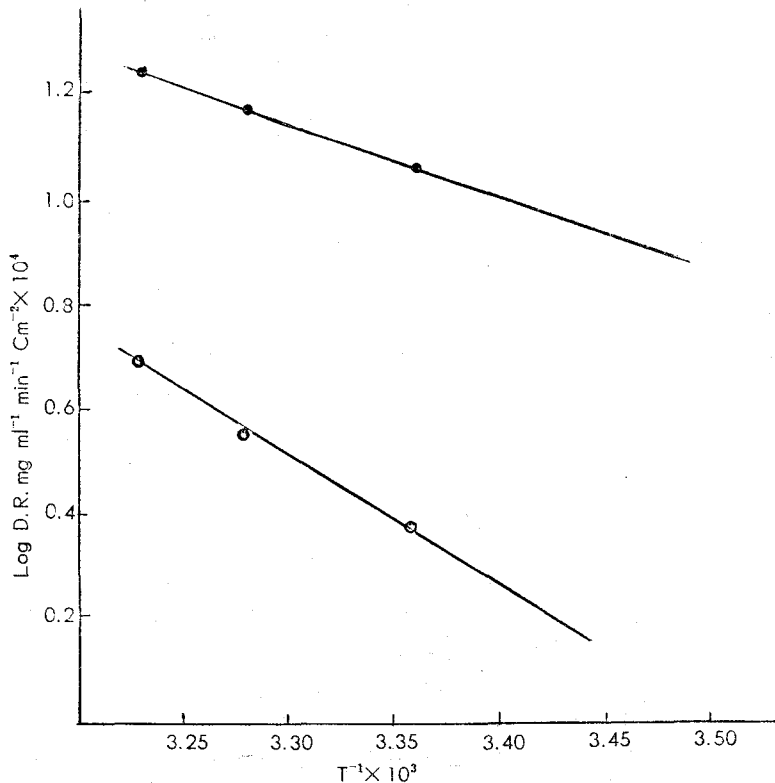


Figure 3—Plot illustrating the dependence of the dissolution of sulphiride polymorphs.
Key: ●, form I; ○, form II.

Table I—Thermodynamic Values Calculated for Sulpiride Form I and II From Dissolution Kinetics

Parameters	Values
Transition temperature	98°C
ΔH_{I-II} Kcal/mole	-2.108
ΔF_T cal/mole	-783 ^a

a, at 37°C

polymorph의 直線의 기울기로부터 dissolution heat, ΔH_{diss} 를 求할 수 있고 각 polymorph간의 dissolution heat의 差異가 바로 transition의 enthalpy의 變化를 나타낸다. 또한 두 直線의 交叉點에서의 溫度가 그 結晶形이 同一한 dissolution rate를 나타내는 點으로 transition temperature를 말한다.

恒温 恒壓에서의 두가지 form의 free energy의 差異는 다음式으로 나타낸다.

$$\Delta F_T = RT \ln \frac{\text{dissolution rate (unstable form)}}{\text{dissolution rate (stable form)}} \dots \dots \dots \text{eq. 6}$$

上記 式으로부터 2가지 結晶形의 thermodynamic parameter를 測定하면 Table I과 같다.

溫度에 따른 溶解度의 差異로부터 求한 값²⁵⁾과 dissolution rate로부터 求한 값(Table I)을 比較하면 거의一致하는 것을 알수 있다.

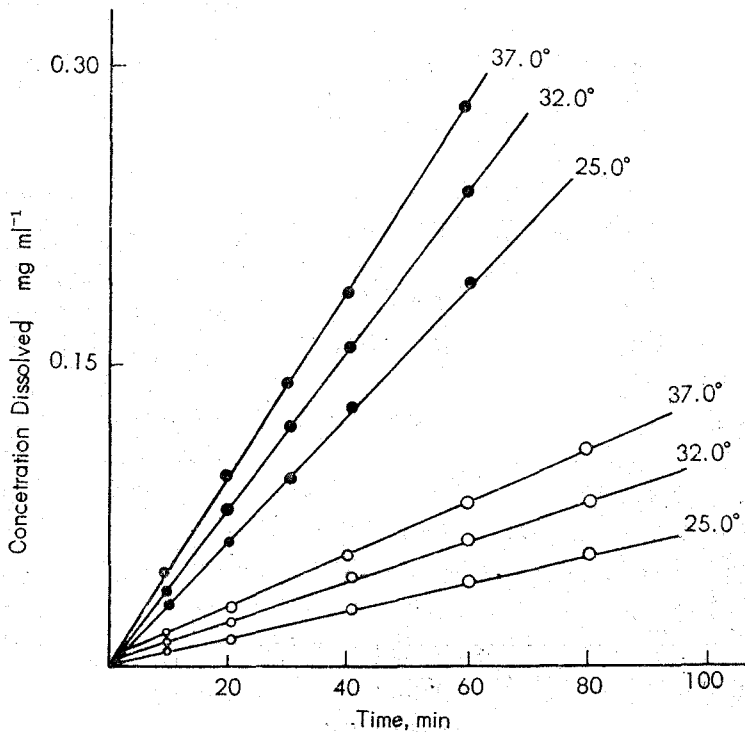


Figure 4—Dissolution rates of sulpiride polymorphs-polyethylene glycol 4000 physical mixtures.
Key: ●, form I; ○, form II.

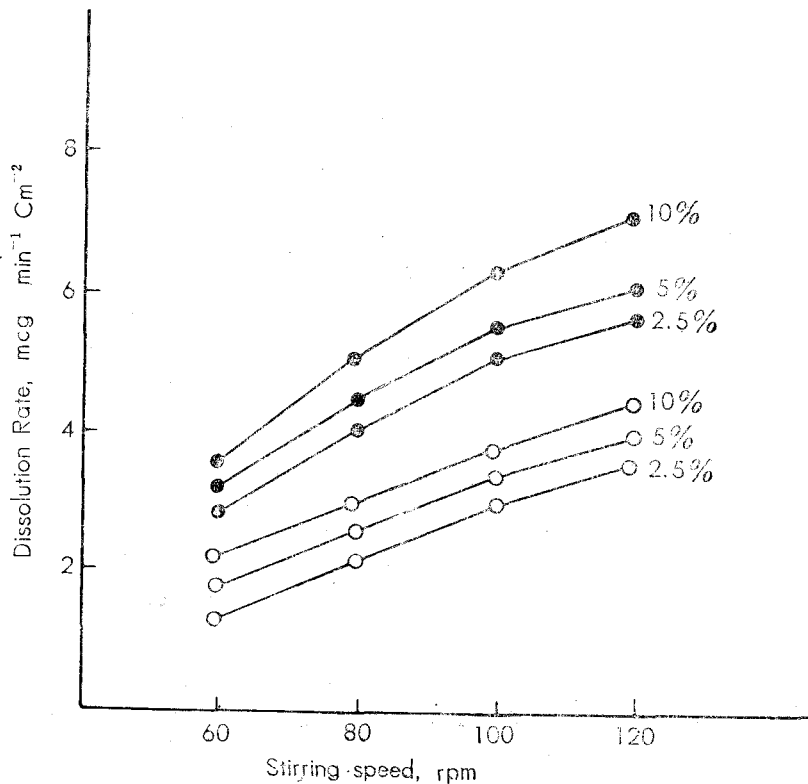


Figure 5—Dissolution rates of sulphiride polymorphs containing different proportions of polyethylene glycol 4000 as a function of stirring speed.
Key: ●, form I; ○, form II.

Polyethylene Glycol 4000이 용출速度에 미치는 影響——一般的으로 高分子의 水溶性重合體의 添加로 물에 對한 藥物의 溶解度가 增加된다.³¹⁾

Figure 4는 sulphiride form I 및 form II에서 polyethylene glycol 4000과의 物理的 混合物인 境遇 polyethylene glycol 4000의 濃度에 따른 그 용출速度의 差異를 나타낸다.

結晶形態에 關係없이 용출速度의 差異는 polyethylene glycol 4000의 濃度가 커지면 sulphiridedisk의 용출表面의 特性에 미치는 影響이 커지기 때문이다.³²⁾

Polyethylene glycol 4000의 添加時 回轉速度에 의한 용출速度에 미치는 影響은 Figure 5와 같으며 回轉速度 100 rpm까지는 form I이 form II보다 回轉速度增加에 따른 용출速度의 增加率이 크며 그러나 回轉速度가 100 rpm이 지나서 부터는 뚜렷한 差異를 나타내지 않았다. 이러한 現象은 回轉速度가 커지면 擴散層의 層長이 작아지며 따라서 용출速度는 增加하나 結晶形態에 따라 表面의 特性이 달라지며 表面特性에 따라 polyethylene glycol 4000의 影響이 달라진다는 것을 알 수 있다. 즉 sulphiride form I은 form II보다 polyethylene glycol 4000의 影響을 많이 받는다는 것을 알 수 있다.

그러나 回轉速度가 100 rpm 이상이 되면 擴散層이 너무 얇아서 polyethylene glycol 4000의 濃度의 增加에 크게 影響을 미치지 못함을 보여 준다.

錠劑의 용출速度——sulpiride form I과 form II를 使用하여 直打法에 의하여 打錠한 後

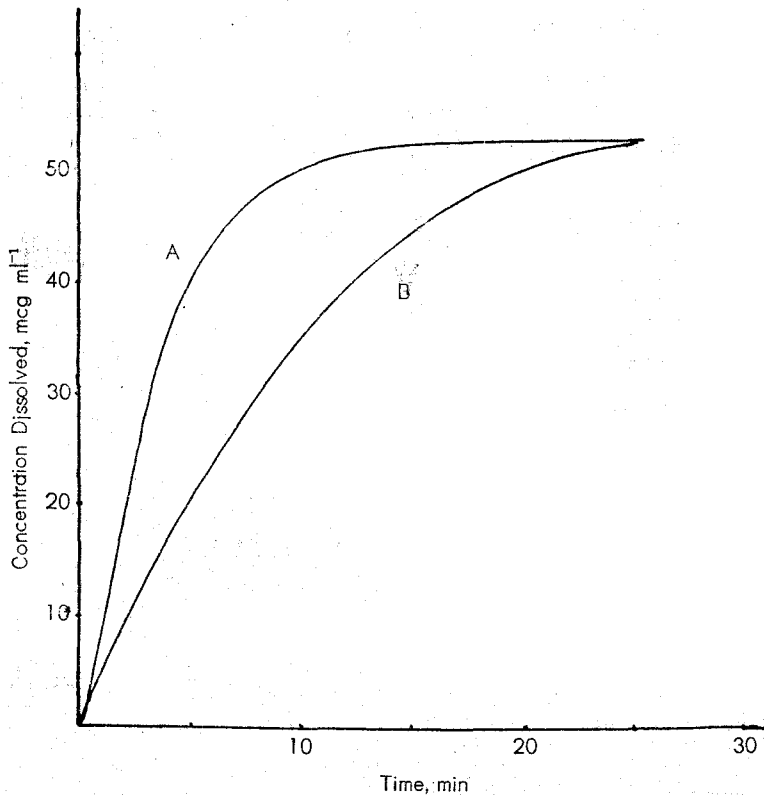


Figure 6—Dissolution profile of tablet of sulpiride form I and form II.
Key: A, form I; B, form II.

그 溶出速度를 보면 Figure 6 과 같으며 一般的으로 市販되고 있는 錠劑와 같이 一錠中の 含量을 50mg으로 하였을 때 100% 溶出되는 時間은 form I은 約 12分, form I는 約 25분이었으며 form II과 form II의 比가 約 2.1로서 平衡溶解度에서의 比²⁵⁾ 보다는 적지만 相當한 影響을 미친다는 것을 알 수 있다. 그러나 劑形에서의 溶出速度는 그 物質自體의 特性은 물론 賦形劑 結合劑등에 의한 影響등을 고려하여야 한다.

結 論

實驗結果를 綜合하면 다음과 같은 結論을 얻을 수 있다.

1. sulpiride의 polymorph에 따라 溶出速度가 相當한 差異를 나타내며 constant surface method에 依한 溶出速度로 부터 熱力學的 parameter를 計算하면 transition temperature 98°C, dissolution heat 및 37.0°C에서의 free energy의 變化는 各各 -2.018 Kcal/mole 및 -783 cal/mole이었다.

2. Polyethylene glycol 4000의 溶出速度에 미치는 影響은 sulpiride의 polymorph에 따라 若干의 差異를 나타내며 그러나 polyethylene glycol 4000의 濃度 및 溶出試驗의 回轉速度에 依하여 複合的으로 影響을 미치며 結晶形態에 關係없이 sulpiride의 溶出速度는 增加시

키나 回轉速度가 一定限界이하에서는 溶出速度의 增加率이 form II에 比하여 form I이 크며 一定限界이상에서는 거의 影響을 받지 않는다.

3. sulphiride의 服用形態인 錠劑에서의 溶出速度는 polymorph에 따라 顯著한 差異를 나타내며 form I의 溶出速度가 form II에 比하여 約 2倍가 빨랐다.

文 獻

1. J.T. Carstensem, *Theory of Pharmaceutical System*, Vol. II, Academic Press, New York, 1973, p. 113
2. W.I. Higuchi, P.O. Bernando and S.C. Metha, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 200 (1967)
3. S. Niazi, *ibid.*, **65**, 302 (1976)
4. H. Nogami, T. Nagai, E. Fukuoka and T. Yotsuyanagi, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 23 (1969)
5. D.E. Wurster and P.W. Taylor Jr., *J. Pharm. Sci.*, **54**, 671 (1965)
6. J.D. Mullins and T.J. Macek, *J. Pharm. Sci.*, **49**, 245 (1960)
7. S. Miyazaki, M. Nakano and T. Arita, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 552 (1975)
8. R. Tawashi, *J. Pharm. Pharmac.*, **21**, 701 (1969)
9. L. Borka, *Acta Pharm. Succica*, **11**, 295 (1974)
10. T. Yokoyama, T. Umeda and S. Asada, *Yakugakuzasshi*, **99**, 837 (1979)
11. K. Kuroda, T. Yokoyama, T. umeda, Y. Kita, A. Konishi and T. Kuroda, *ibid.*, **99**, 745 (1979)
12. H.G. Ibrahim, F. Pisano and A. Bruno, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 669 (1977)
13. D.L. Simmons, R.J. Ranz, N.D. Gyanchandoni and P. Picotte, *Can. J. Pharm. Sci.*, **7**, 121 (1972)
14. D.L. Simmons, R.J. Ranz and N.D. Gyanchandani, *ibid.*, **8**, 125 (1973)
15. D.L. Simmons, R.J. Ranz, P. Picotte and S. Szabolcs, *ibid.*, **4**, 49 (1970)
16. T.J. Macek, *Am. J. Pharm.*, **137**, 217 (1965)
17. M. Kuhnert-Branstätter und A. Burger, *Pharm. Ind.*, **34**, 187 (1972)
18. M. Kuhnert-Branstätter und A. Burger, *ibid.*, **34**, 353 (1972)
19. M. Kuhnert-Branstätter und A. Burger, *ibid.*, **34**, 496 (1972)
20. D.A. Wadke and G.E. Reier, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 868 (1972)
21. R. Tawashi, *Science*, **160**, 76 (1968)
22. N. Khalafallah, S.A. Khalil and M.A. Moustafa, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 861 (1974)
23. S.A. Khalil, M.A. Moustafa, A.R. Ebian M.M. Motawi, *ibid.*, **61**, 1615 (1972)
24. L. Borka, P.R. Kristiansen and K.B. Hansen, *Acta Pharm. Succica*, **9**, 573 (1972)
25. 金吉洙, 李民和, 서울大學校 藥學論文集 第五卷, (1980)
26. 金吉洙, 李民和, 大韓藥學會 藥學會誌에 投稿中
27. W.I. Higuchi, E.L. Rowe and E.N. Hiestand, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 162 (1963)
28. H. Nogami, T. Nagai and A. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 319 (1966)
29. H. Nogami, T. Nagai and T. Yotsuyanagi, *ibid.*, **17**, 499 (1969)
30. E. Shefter and T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 781 (1963)
31. L.J. Leeson and J.T. Carstensen, *Dissolution Technology*, American Pharmaceutical Association, Washington. D.C. 1974.