약학회지 제40권 제 3 호 306~310(1996)
Yakhak Hoeji Vol. 40, No. 3

세파졸린 나트륨 수화물의 결정형

손영택# · 이은희
덕성여자대학교 약학대학
(Received March 26, 1996)

Crystal Forms of Cefazolin Sodium Hydrates

Young Taek Sohn# and Eun Hee Lee
College of Pharmacy, DukSung Women's University, Seoul 132-714, Korea

Abstract— Five pseudopolymorphic modifications of cefazolin sodium were prepared by recrystallization. They were characterized by DSC and TGA. The solubilities of all modifications were checked through the dissolution test.

Keywords □ Cefazolin sodium, Hydrate, Pseudopolymorphism, Dissolution, DSC, TGA, Transformation, Temperature, Humidity.

동일한 화학구조를 갖는 고체물질이 한가지 이상의 결정격자 배열을 가질 수 있는 현상을 polymorphism이라 하며 이러한 화학물질을 polymorph라하고, 각각의 결정 구조들을 modification, 또는 form이라 한다.[1] 결정화시기에 용매분자들이 특정위치에 stoichiometric entrapping되어 solvate를 형성하기도 하는데 이를 pseudopolymorphism이라 하고 용매가 H_2O인 경우 hydrate라 정의하며 가장 일반적인 solvate이다.[2] 각각의 form들이 용해도와 안정성에 차이가 있다는 점 때문에 polymorphism과 pseudopolymorphism은 매우 중요하며 각 form들의 안정성은 form자체의 특성이기도 하지만 보관 중에 변화를 받기도 한다.[3] 일반적으로 용해가 잘되고 용해속도가 빠른 modification들은 열역학적으로 불안정한 준안정형(metastable form)이 많다.[1,7] 따라서 보다 안정한 form으로의 형전환 또는 전이(transformation or transition)가 일어나며 보관기간중의 온도와 습도는 형전환에 영향을 미치는 중요한 요소이다.[3,8] pseudopolymorphic modification들의 용해도에 대하여는 solvate〉anhydrate〉hydrate의 순이라고 알려져 왔으나[2] 최근 이 이론과 다른 결과들이 보고되기도 하였다. Allen등[9]은 erythromycin을 인산염 완충액에서 용출시험을 하여 dihydrate〉monohydrate〉anhydrate의 순서로 용출속도가 감소됨을 관찰하였으며, amoxicillin에서는 trihydrate〉monohydrate〉anhydrate〉dihydrate의 순서로 용출속도가 감소됨이 보고된 바 있다.[10] 따라서 hydrate가 anhydrate보다 용해도가 나쁘다는 등의 이론은 성립되는 것이 아니고 용출속도 및 용해도의 순서는 예측할 수 없으며 오직 실험을 통해서만 확인할 수 있는 것이라고 생각된다.[7]

cefazolin sodium의 3가지 polymorphic modification의 존재는 보고된 바 있다.[11-13] 따라서 본 실험에서는 cefazolin sodium의 여러 pseudopolymorphic modification을 제조, 확인하고 용출률을 측정하여 용출에 대한 예측을 하는 상기 이론이 성립될 수 있는가의 여부를 알아보고자 한다.

실험방법

시약 – Cefazolin은 일양약품에서 기증 받아 사용하였고 증류수는 Millipore Milli-QTM Water Sys-

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-901-8385 (팩스) 02-901-8386

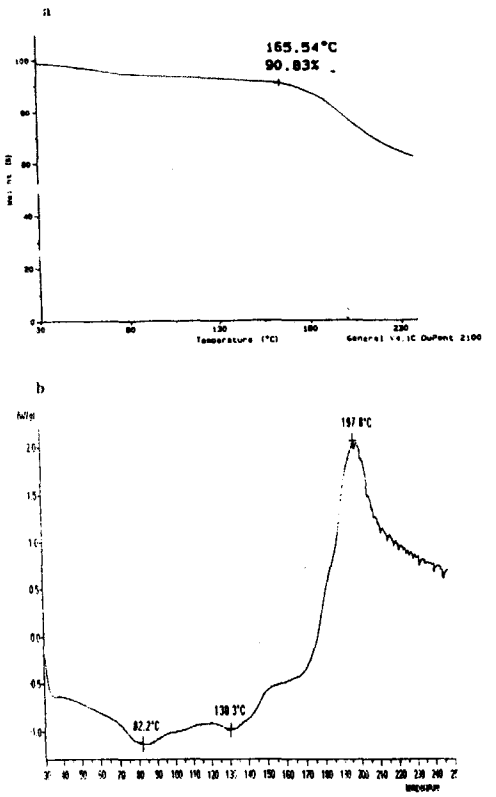

Fig. 1 — TGA(a) and DSC(b) patterns of form 1.

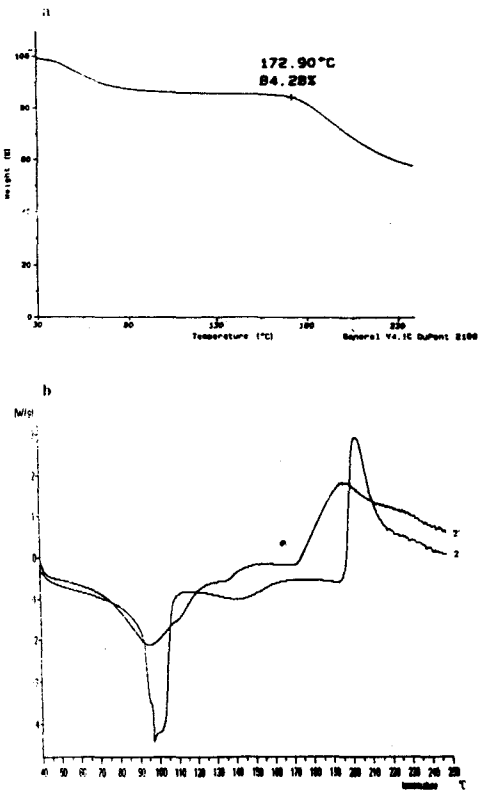

Fig. 2 — TGA(a) and DSC(b) patterns of form 2.

tem으로 제조하여 사용하였으며 기타 시약은 모두 특급을 사용하였다.

기기 - 기기로는 Mettler사의 DSC 12E Differential scanning calorimeter, Dupont사의Dupont 2100 TGA, Hewlett Packard사의 UV/VIS Spectrophotometer, ERWEKA 용출시험기, Eyela Rotary Vacuum Evaporator를 사용하였다.

각 form들의 제조 - Form 1 : cefazolin free acid 3.675 g, $NaHCO_3$ 0.65 g을 7.5m*l*의 water에 용해시키고 absolute ethanol 35 m*l*을 가하고 차광 · 냉장보관하였다. 온도 10°C, 습도 30±10%를 유지하였고 석출된 crystal을 여과하고 95% ethanol로 세척한 후 1일간 감압건조하였다.

Form 2 : 온도 28±2°C, 습도 70±10%를 유지하였으며 기타 조건은 Form 1과 동일하였다.

Form 2′ : Form 2를 silica gel상의 건조 desiccator에서 3개월간 보관했다.

Form 3 : Form 1 1.2 g을 methanol 20 m*l*에서 재결정하였다. 생성된 crystal을 상압여과하고 1일간 감압건조하였다.

Form 4 : Form 3과 동일한 방법으로 재결정하였다. 다만, 생성된 crystal을 감압여과하고 1일간 감압건조하였다.

Form 5 : Form 3, 4 제조시의 여액을 감압농축한 후 1일간 감압건조하였다.

각 form들의 확인 - DSC, TGA를 이용하여 시차열분석을 행하였으며 sample은 Al pan으로 sealing하였으며 40~250°C의 온도범위에서 측정하였으며 가열속도는 10°C/min였고 sampling interval은 1 sec였다.

용출시험 - 사별법으로 입자의 크기를 일정하게 하고 sample 30 mg을 정확히 취하여 대한약전 용출시험법 제1법을 참고하여 다음과 같이 시험하였다. 시험액으로는 증류수 1000 m*l*를 사용하였고, 25±0.5°C, 150 rpm의 동일한 조건에서 일정시간마다 1 m*l*의 시료를 취하고 미리 가온한 새로운 시험액을 동량 가하여 보충하였다. 채취시간은 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30분 간

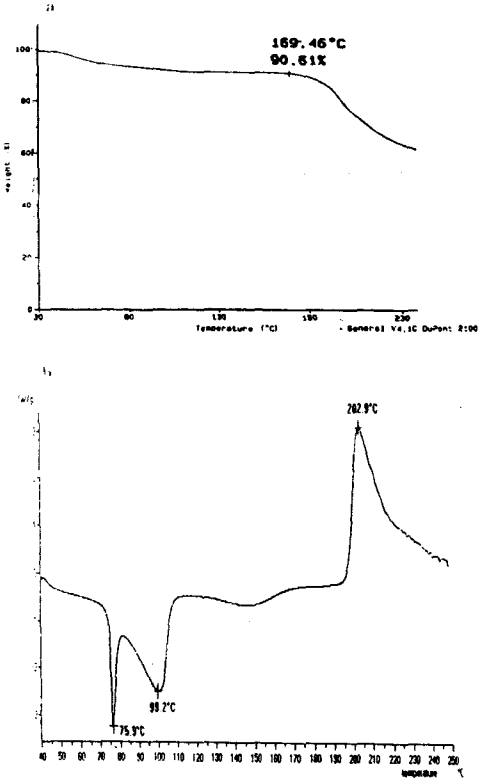

Fig. 3 — TGA(a) and DSC(b) patterns of form 3.

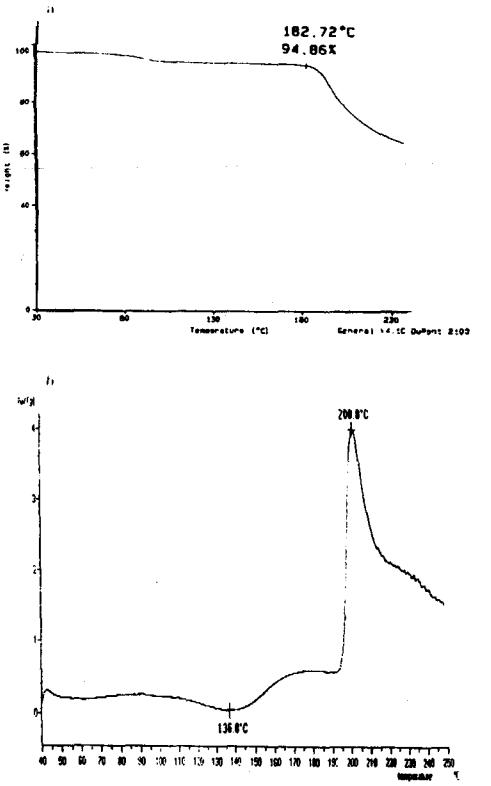

Fig. 4 — TGA(a) and DSC(b) patterns of form 4.

격으로 하였다. 시험액을 blank로 하고 271 nm에서의 UV 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량곡선으로부터 용출량을 산출하였다.

결과 및 고찰

각 form들의 확인 – 제조된 각 form들의 분해여부를 알기 위하여 UV scanning을 행한 결과 모든 form에서 UV pattern에 하등의 변화가 없음을 확인하였다. DSC 패턴에서 y축의 -값은 endotherm을, +값은 exotherm을 각각 나타내는 것이다. 각 form들에 대한 DSC와 TGA 분석결과는 Fig. 1부터 5까지에 있다. Form 1은 80~130°C에서 2개의 작은 broad endothermic peak가 나타났으며 Form 2는 95~100°C에서 비교적 sharp한 endothermic peak가 확인되었다. Form 1은 온도 10°C, 습도 30±10%의 저온건조한 조건에서 제조되었고 form 2는 온도 28±2°C, 습도 70±10%로 고온다습한 조건에서 제조되었다는 점이외에는 동일한 방법으로 제조되었으나 Form 1과 Form 2는 DSC data상에서 확연한 차이를 보였다. TGA data의 무게감량 9.17%는 물분자 3개의 중량으로 Form 1은 trihydrate로 확인되며 Form 2는 무게감량 15.72%로 물분자 5개의 중량으로 pentahydrate로 확인된다. 이로 보아 제조과정상의 사소한 차이 때문에 다른 결정형이 제조될 수 있다는 것을 알 수 있다. Form 2'는 Form 2를 3개월간 보관한 것으로 endothermic peak의 크기가 작아진 것으로 보아 결정수가 일부 빠진 것이 확인되며 이 결과 결정구조가 약해질 것으로 생각되는 바 이는 exothermic peak가 매우 broad해진 것으로도 확인된다. Form 3은 75~99°C에서 2개의 endothermic peak를 나타냈으며 TGA data의 무게감량 9.39%는 물분자 3개의 중량으로 trihydrate로 확인된다. Form 4에서는 200~203.5°C에서 sharp한 exothermic peak를 볼 수 있었으며 TGA data의 무게감량 5.14%는 물분자 1.5개의 중량으로 sesquihydrate로 확인된다. Form 3과 4는 단순히 여과방법의 차이

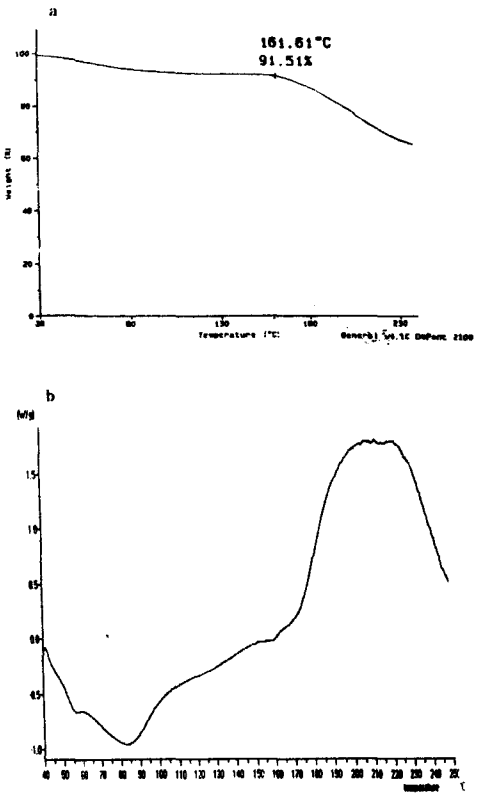

Fig. 5 — TGA(a) and DSC(b) patterns of form 5.

(상압여과와 감압여과)만으로 각각의 독특한 polymorphic modification이 제조되었다. Form 5는 반투명한 crystalline habit을 보였으며 매우 broad한 exothermic peak를 나타내었으며 TGA data에서 무게감량 8.49%가 나타난 점으로 보아 amorphous form과 dihydrate의 mixture로 사료된다.

용출시험 - cefazolin sodium의 각 form들의 용출률은 Fig. 6에 나와 있으며 Form 4가 가장 높았으며 Form 3, 1, 2, 5의 순으로 감소하였다. Form 1과 3은 TGA data상으로는 동일한 trihydrate이나, 두 form의 제조방법이 다르며 DSC curve와 용출속도의 차이를 보여 같은 trihydrate이지만 서로 다른 polymorphic modification이었다. 최종 용출률은 거의 일치하지만 1~2분대의 용출률에서 Form 1이 Form 3보다 20% 정도 높다는 것이 관찰되었다. 이는 trihydrate에도 두 가지의 polymorphic form이 존재할 수 있음을 보여준 예라 할 수 있다. Form 5의 용출률은 가장 낮았으며 각 form들의 용출률은 예측될 수 없고 실험을 통해서만 알

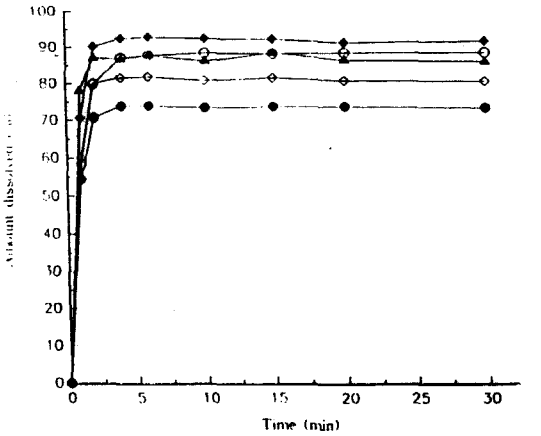

Fig. 6 — Dissolution profiles of all forms in distilled water at 25°C. Form 1 (▲), Form 2′ (◇), Form 3 (○), Form 4 (◆), Form 5 (●).

수 있다는 것이 다시 한번 확인되었다.

결 론

1. Form 1과 Form 2, 그리고 Form 3과 Form 4의 경우에서 보듯이 결정형의 제조시의 사소한 차이(온도와 습도, 여과시 압력)에 의해 결정형은 심각한 영향을 받는다.

2. 건조 desiccator에 3개월 보관하여 pentahydrate인 Form 2는 trihydrate인 Form 2′로 결정수가 빠지면서 전이되었다.

3. sesquihydrate〉trihydrate〉pentahydrate의 순서로 용출속도가 감소하였으며 따라서 수화물의 용출률은 예측될 수 없고 실험을 통해서만 알 수 있다.

4. Form 1과 Form 3은 같은 trihydrate이나 DSC data가 다르고 초기 용출속도가 차이가 있어 다른 결정형으로 같은 수화물에도 polymorphism이 존재한다는 것을 알 수 있다.

감사의 말씀

이 논문은 덕성여자대학교 교내연구비 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1) Haleblian, J. K. and McCrone, M. : Phar-

maceutical applications of polymorphism. *J. Pharm. Sci.* **58**, 911 (1969).

2) Shefter, E. and Higuchi, T. : Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals. *ibid.* **52**, 781 (1963).

3) Matsumoto, T., Kaneniwa, N., Higuchi, S. and Otsuka, M. : Effect of temperature and pressure during compression on polymorphic transformation and crushing strength of chlorpropamide tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* **43**, 74 (1991).

4) Haleblian, J. K. : Characterization of habits and crystalline modification of solids and pharmaceutical applications. *J. Pharm. Sci.* **64**, 1269 (1975).

5) Higuchi, W., Bernardo, P. and Mehta, S. : Polymorphism and drug availability II. Dissolution rate behavior of the polymorphic forms of sulfathiazol and methylprednisolon. *ibid.* **56**, 200 (1967).

6) Laine, E., Tuomimen, V., Jalonen, H. and Kahele, P. : Effect of storage conditions of structure of cyclophosphamide. *Acta. Pharm. Fenn.* **92**, 243 (1983).

7) Sohn, Y. T. : Pharmaceutical applications of polymorphism. *Pharmacon*. **21**, 500 (1991).

8) Ibrahim, H. G., Pisano, F. and Bruno, A. : Polymorphism of phenylbutazone : Properties and compressional behavior of crystals. *J. Pharm. Sci.* **66**, 669 (1977).

9) Allen, P. V., Rahn, P. D., Sarapu, A. C. and Vanderwielen, A. J. : Physical characterization of erythromycin : anhydrate, monohydrate and dihydrate crystalline solids. *ibid.* **67**, 1087 (1978).

10) Sohn, Y. T. : The effects of pseudopolymorphism on the relative bioavailability of amoxicillin. *Yakhak Hoeji* **39**, 438 (1995).

11) Kariyone, K., Harada, H., Kurita, M. and Takano, T. : Cefazolin : A New Semisynthetic Cephalosporin Antibiotic. I. *J. Antibiotics* **23**, 131 (1970).

12) Nishida, M., Matsubara, T., Murakawa, T., Mine, Y. and Yokota, Y. : Cefazolin : A New Semisynthetic Cephalosporin Antibiotic. III. *ibid.* **23**, 184 (1970).

13) Kozatani, J., Okui, M., Matsubara, T. and Nishida, M. : Cefazolin : A New Semisynthetic Cephalosporin Antibiotic. VI. *ibid.* **25**, 86 (1972).