

피록시캄 결정형의 용출과 형전환

손 영 택*

덕성여자대학교 약학대학

(Received July 10, 1996)

Dissolution and Transformation of Crystal Forms of Piroxicam

Young-Taek Sohn*

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

Abstract—The polymorphism of piroxicam was studied. Form I, II, III and monohydrate designated as Form IX were prepared by recrystallization from different solvents. Depending on the cooling rate of the piroxicam melt, Form IV, V, VI, VII and VIII were prepared. The crystal forms were characterized by DTA, TGA and UV spectroscopy. Their dissolution patterns were also investigated. During storage at ambient condition, Form VIII was transformed into Form I and it was accelerated by milling. The other crystal forms were also transformed into Form I by milling. Form I and Form IX were very stable.

Keywords □ Polymorphism, Monohydrate, Piroxicam, Recrystallization, Melt, Dissolution, Transformation, Milling, Compression, DTA, TGA.

피록시캄은 관절염 등에 많이 사용되는 비스테로이드성 소염진통제¹⁻²⁾로서 피록시캄의 결정다형과 수화물에 대하여는 계속 연구되어 왔으나³⁻⁹⁾, 명확하게 밝혀지지 않는 것이다.

Mihalic등³⁾은 2개의 결정형과 1수화물이 존재한다고 보고하였고, Kozjek등⁵⁾은 무수물과 1수화물의 용출특성 등의 물리화학적 성상에 대하여 보고하였는 바 여기서 언급된 1수화물의 IR spectra와 X선 결정패턴은 Reck등⁶⁾의 보고와는 달랐다. Kuhnert-Brandstaetter 등⁷⁾은 3개의 결정형을 제조했다고 보고하였다. Kim 등⁸⁾은 4개의 결정형을 보고했고, Vrecer등⁹⁾은 4개의 결정형과 1수화물을 보고했다. 이들의 보고를 종합해 보면 우선 피록시캄의 결정형이 몇 개 존재할 수 있는지 확실하지 않고, 이들 모두 결정형을 확인하는 수준의 연구만 진행시켰을 뿐 결정형들의 용출특성에 대한 연구가 이루어지지 않았고 결정형들간의 전환 여부가 연구되지 않았

다. 일반적으로 결정형들중 용해가 잘되고 용해속도가 빠른 metastable form이 유용한 것은 사실이나 열역학적으로 보아 metastable form은 제제공정을 거치면서 stable form으로 형전환 되기가 쉽다.¹⁰⁾ 따라서 결정다형에 대한 연구는 metastable form의 확인과 제조에 국한되어서는 안되며 결정형들간의 형전환에 대한 연구가 이루어져야만 의미가 있다.¹⁰⁾

따라서 저자는 피록시캄의 결정형에 대하여 연구하여 결정형이 몇 개 존재하는지를 확실히 하며 이들의 용출특성을 실험하고 이 결정형들이 보관 중에 전환되는가의 여부 및 형전환에 미치는 제제공정의 영향을 실험해 보고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기 - 피록시캄은 (주)한국화이자에서 기증 받아 사용하였고 증류수는 Millipore Milli-Ro 15 Water System으로 제조하여 사용하였으며 기타 시약은 모두 특급을 사용하였다. 시차열분석기 set로는 일본

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

Shimadzu사의 DTA-50, TGA-50과 Chromatopac C-R4A set를 사용하였고 스웨덴 Pharmacia LKB사의 UV/VIS spectrophotometer model Ultraspec III, 오스트리아 Reichert사의 thermal microscope model Thermogaren HD 240, 영국 Apex사의 tablet machine Type 337, 영국 Perkin-Elmer사의 Specamill, 영국 Apex사의 dissolution tester Type DT를 사용하였다.

결정형들의 제조 - Form I : 환류냉각기를 사용하여 끓는 톨루엔에 용해시킨 후 0°C로 고정된 냉동실에 방치하고 석출된 결정들을 여과한 후 30~40°C로서 건조시켰다.

Form II : 환류냉각기를 사용하여 끓는 에탄올에 용해시킨 후 실온에서 방냉하여 2일 경과후 석출된 결정들을 여과하여 실온건조시켰다.

Form III : 환류냉각기를 사용하여 끓는 에탄올에 용해시킨 후 즉시 -80°C의 deep freezer에 넣어 석출된 결정들을 여과하여 실온건조시켰다.

Form IV : 가열속도 10°C/min로 207°C까지 가열한 후 실온까지 cooling rate 10°C/min로 냉각시키고 exothermic peak 이상의 온도로 재가열하여 제조하였다.

Form V : 가열속도 10°C/min로 207°C까지 가열한 후 실온까지 cooling rate 10°C/min로 냉각시키고 0°C로 고정된 냉동실에 5분간 방치하고 exothermic peak 이상의 온도로 재가열 하여 제조하였다.

Form VI : 가열속도 10°C/min로 207°C까지 가열한 후 0°C로 고정된 냉동실에 즉시 넣고 10분간 방치하고 실온에서 1시간동안 안정화시킨 후 exothermic peak 이상의 온도로 재가열 하여 제조하였다.

Form VII : 가열속도 10°C/min로 207°C까지 가열한 후 -30°C로 고정된 deep freezer에 즉시 넣고 10분간 방치하고 실온에서 1시간동안 안정화시킨 후 exothermic peak 이상의 온도로 재가열 하여 제조하였다.

Form VIII : 가열속도 10°C/min로 207°C까지 가열한 후 -80°C로 고정된 deep freezer에 즉시 넣고 10분간 방치하여 초급속냉각 시킨 후 실온에서 1시간동안 안정화시킨 후 exothermic peak 이상의 온도로 재가열하여 제조하였다.

Form IX : 0.5 M NaOH에 용해시키고 pH 4가 될 때까지 d-HCl을 점적한 후 석출된 결정을 실온 건조하

였다. 이상 제조한 모든 결정들은 상대습도 30~40%의 P₂O₅ 데시케이터 내에서 보관하며 사용하였다.

결정형들의 확인 - UV spectrophotometer를 사용하여 파장 220~400 nm 범위에서 scanning하여 분해되지 않은 동일물질임을 확인하였다. 결정형들의 thermal behavior를 thermal microscope로 확인하였다. 또한 DTA, TGA를 이용하여 시차열 분석을 행하였으며 sample은 Al pan으로 sealing하였으며 30~230°C의 온도범위에서 측정하였으며 가열속도는 10°C/min였고 sampling interval은 1 sec였다.

용출시험 - 사별법으로 입자의 크기를 250~425 μm로 일정하게 하고 sample 250 mg과 starch 100 mg을 균등히 혼합한 후 타정하여 대한약전 용출시험법 제 2법인 회전날개법으로 시험하였다. 시험액으로는 증류수 1000 ml를 사용하였고, 37±0.5°C, 150 rpm의 동일한 조건에서 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90분에 각각 1 ml의 시료를 취하고 미리 가온한 새로운 시험액을 동량 가하여 보충하였다. 취한 시료는 적당히 회석시킨 후 시험액을 reference로 하여 파장 357 nm에서의 UV 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량곡선(r=0.999999)으로부터 용출량을 산출하였다.

형전환시험

보관조건의 영향 - 데시케이터 안에 P₂O₅와 H₂O를 넣어 상대습도를 30%와 100%로 조성한 후 시료들을 6개월간 보관한 후 시차열분석을 행하였다. 또한 실온에 보관한 후 결정형의 변화를 관찰했다.

분쇄의 영향 - 시료들을 specamill로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12시간동안 분쇄한 후 시차열분석을 행하였다.

타정의 영향 - 시료들을 1, 3, 5, 7, 9, 11×10³ Kg · G · cm⁻²(G: 9.8 m · sec⁻²)의 타정압을 10초동안 가하고 난 후 최소한의 에너지를 가하여 분쇄하고 시차열분석을 행하였다.

결과 및 고찰

결정형들의 확인 - 제조된 결정형들의 분해여부를 알기 위하여 UV scanning을 행한 결과 모든 form에서 UV pattern에 하등의 변화가 없음을 확인하였으며 따라서 분해되지 않았다는 것을 확인할 수 있었다. 시판

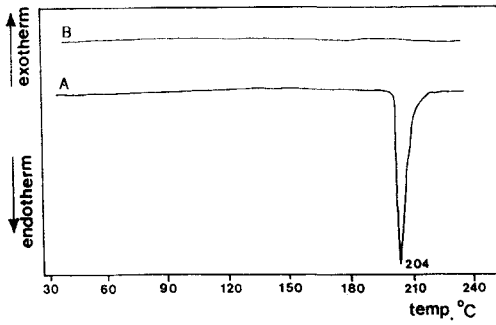


Fig. 1—DTA and TGA thermograms of Form I.
A: DTA B: TGA.

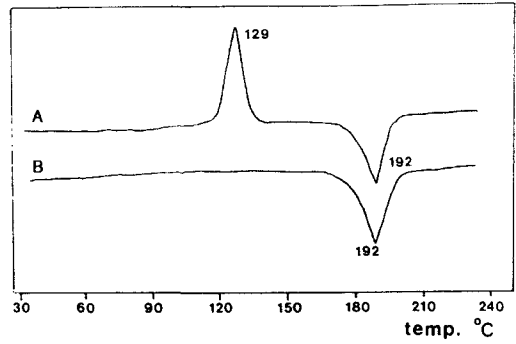


Fig. 4—DTA thermogram of Form IV.
A: 1.heating B: 2. heating

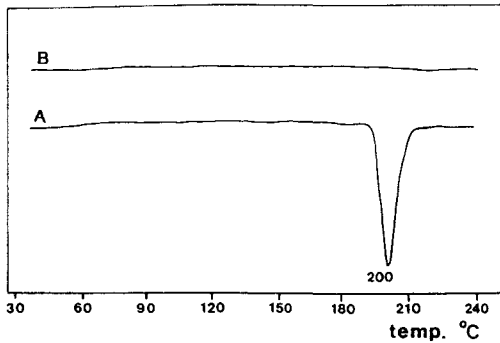


Fig. 2—DTA and TGA thermograms of Form II.
A: DTA B: TGA

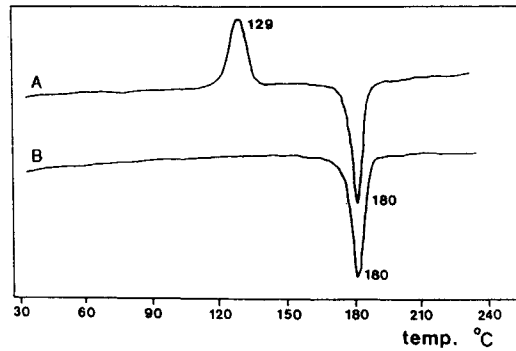


Fig. 5—DTA thermogram of Form V.
A: 1.heating B: 2.heating

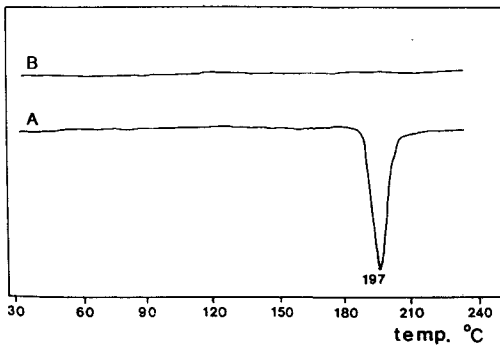


Fig. 3—DTA and TGA thermograms of Form III.
A: DTA B: TGA

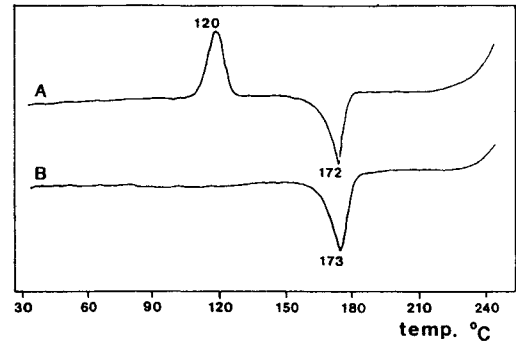


Fig. 6—DTA thermogram of Form VI.
A: 1. heating B: 2. heating

폼과 Form I은 203~205°C에서 endothermic peak가 나타났으며 중량변화는 없었다(Fig. 1). Form II는 200°C에서 endothermic peak가 나타났으며 중량변화는 없었다(Fig. 2). Form III은 197°C에서 endothermic peak가 나타났으며 중량변화는 없었다(Fig. 3). Fig. 4, 5, 6, 7, 8의 그림에서 위의 DTA thermogram은 1차 가열의 양상이며 이렇게 제조된

melt를 exothermic peak이상의 온도로 재가열한 양상이 밑의 DTA thermogram이다. Form IV는 192°C에서(Fig. 4), Form V는 180°C에서(Fig. 5), Form VI는 173°C에서(Fig. 6), Form VII은 165°C에서(Fig. 7), Form VIII은 156°C에서(Fig. 8), 각각 endothermic peak를 나타내었다. 이들 모두 중량변화는 없었다. Form IX는 Fig. 9에서 보듯이 129°C와

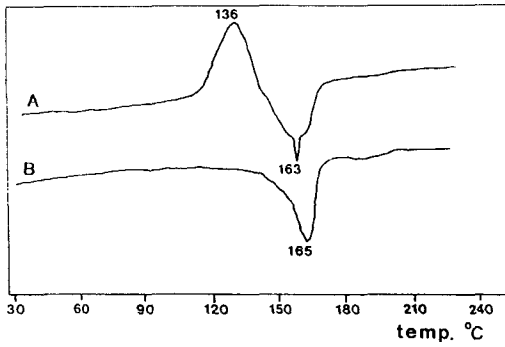


Fig. 7 - DTA thermogram of Form VII.
A: 1. heating B: 2. heating

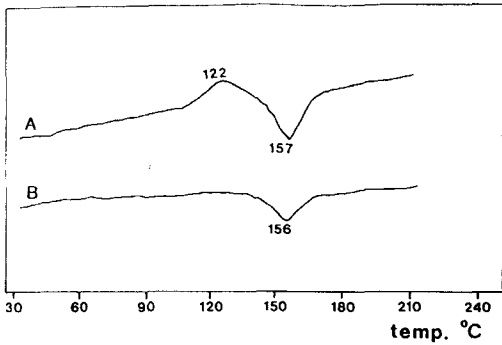


Fig. 8 - DTA thermogram of Form VIII.
A: 1. heating B: 2. heating

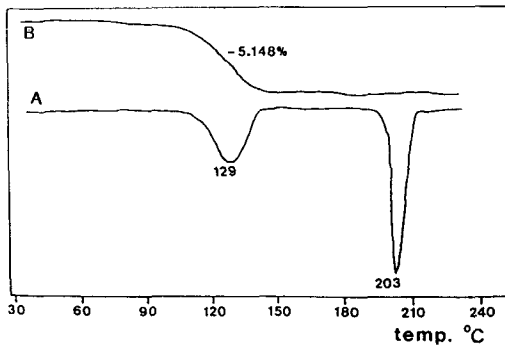


Fig. 9 - DTA and TGA thermograms of Form IX.
A: DTA B: TGA

203°C에서 2개의 endothermic peak를 나타냈으며 TGA 분석결과에서 129°C의 endothermic peak는 5.148%의 중량감소로 피록시캄 1분자당 물 1분자의 비인 5.16%와 거의 일치하므로 1수화물로 확인되었다.

Thermal microscopy로 가열하면서 관찰할 경우 모든 결정형들은 각각의 endothermic peak의 온도에서

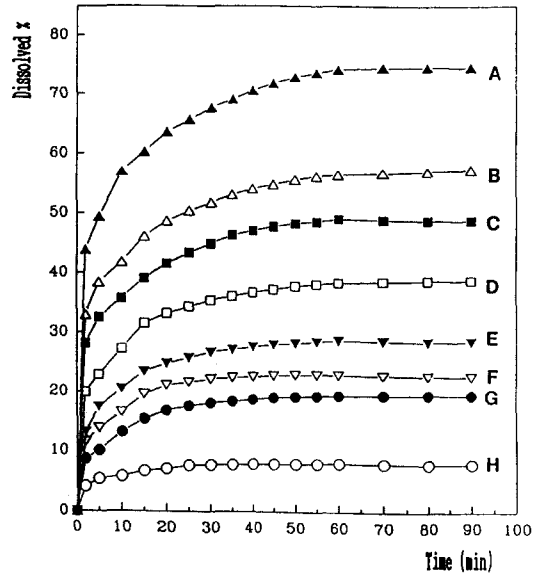


Fig. 10 - Dissolution patterns of crystal forms of piroxicam in distilled water at 37°C.
A: Form VII, B: Form VI, C: Form V, D: Form IV, E: Form III, F: Form II, G: Form I, H: Form IX

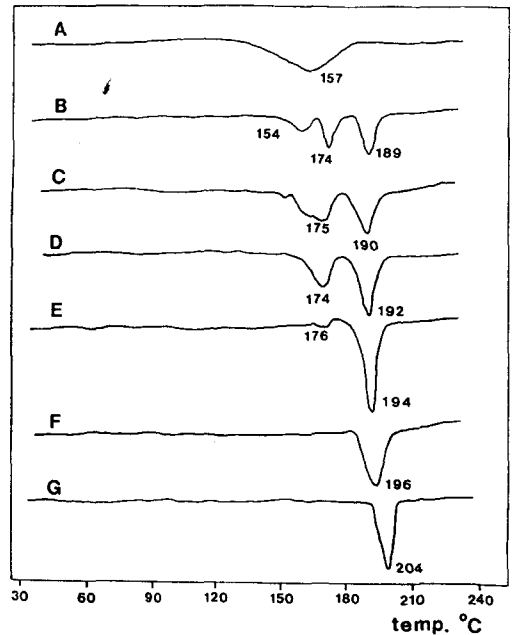


Fig. 11 - Change of DTA thermogram of Form VIII after storage at room temperature.
A: 1 day, B: 2 days, C: 4 days, D: 6 days, E: 8 days, F: 11 days, G: 15 days

용출 되었다. 특히 Form IV, Form V, Form VI, Form VII, Form VIII은 exothermic peak의 온도에서 재결정되는 것이 확인되었다.

용출시험 - 결정형들에 대하여 용출시험을 3회씩 행하고 그 평균치를 Fig. 10에 나타내었다. Form VIII은 매우 불안정하여 용출시험을 할 수 없었다.

90분까지의 누적용출율로 보아 Form I은 19.6%, Form II는 23%, Form III는 28.8%, Form IV는 38.9%, Form V는 49.2%, Form VI는 57%, Form VII은 74.5%, monohydrate인 Form IX은 8%의 용출율을 나타냈다. 이 결과로 보아 수화물은 무수물보다 서서히 용출되고 용출량도 적었다.

형전환시험

보관조건의 영향 - 실온에서 6개월간 보관하여 형전환여부를 실험한 결과 Form VIII만이 전환되었다. Fig. 11에서 보듯이 157°C의 broad한 endothermic peak를 나타내는 Form VIII이 15일만에 204°C의 endothermic peak를 나타내는 Form I으로 전환되는 것을 확인할 수 있었다. 이로써 Form VIII이 매우 불안정하다는 것을 알 수 있었다. 상대습도 30%와 100%의 보관조건에서의 보관은 형전환에 다른 영향을 미치지 않았다.

분쇄의 영향 - 각 시료를 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12시간동안 분쇄한 후 DTA와 TGA 측정결과를 Fig. 12~20에 나타내었다. Form I은 12시간 분쇄해도 형전환 되지 않았다(Fig. 12). Form II는 8시간 분쇄한 결과 endothermic peak가 200°C에서 204°C로 이동된 것으로 보아 Form I으로 전환되었음을 알 수 있다(Fig. 13). Form III는 Form II보다 전환이 비교적 신

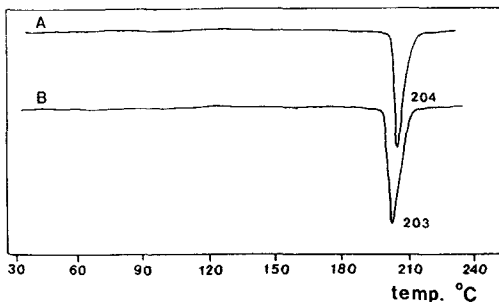


Fig. 12 - Change of DTA thermogram of Form I after 12 hrs milling.
A: Form I B: 12 hrs milling

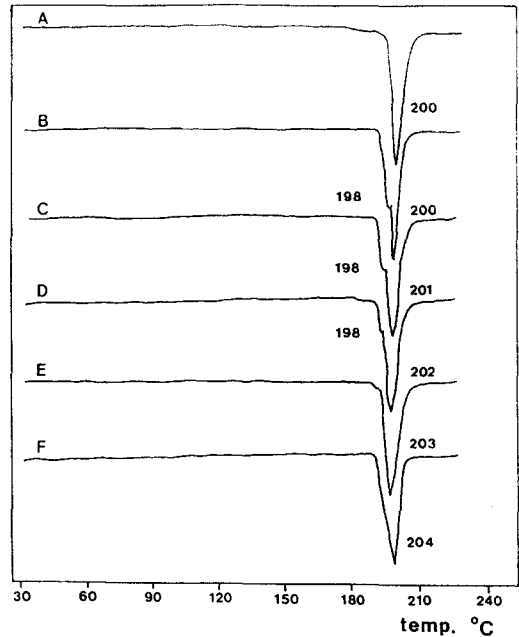


Fig. 13 - Change of DTA thermogram of Form II after milling.
A: Form II, B: 2.5 hrs, C: 4 hrs, D: 5 hrs, E: 7 hrs, F: 8 hrs

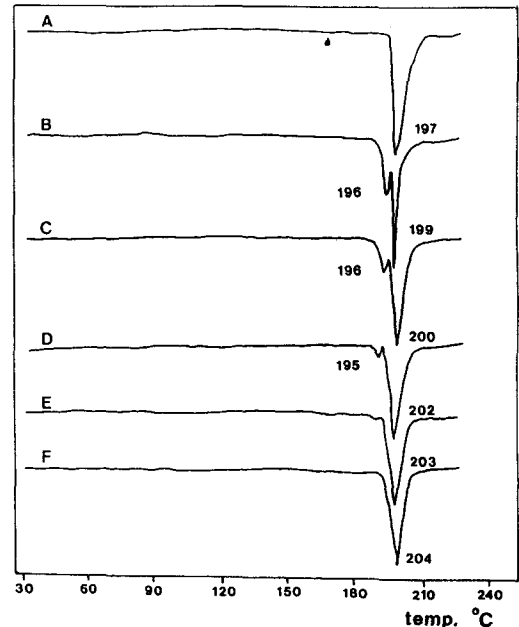


Fig. 14 - Change of DTA thermogram of Form III after milling.
A: Form III, B: 2 hrs, C: 3 hrs, D: 4 hrs, E: 4.5 hrs F: 5 hrs

속하였으며(Fig. 14), 197°C의 endothermic peak가 196°C와 200°C의 endothermic peak로 나뉘어진 후 점차로 196°C의 endothermic peak는 소실되고 5시간 동안 분쇄한 결과 200°C의 endothermic peak가 204°C의 endothermic peak로 변화했으며 이로써 Form I로의 형전환을 확인할 수 있었다. Form IV도 Fig. 15에서 보듯이 4시간 분쇄한 결과 endothermic peak가 191°C에서 203°C로 이동되어 Form I로 서서히 전환됨을 확인할 수 있었다. Form V는 192°C의 endothermic peak가 새로 생기고 180°C의 endothermic peak는 소실되고 192°C의 endothermic peak가 보다 고온 쪽으로 이동되면서 열량의 증가를 보였으며 결과적으로 2시간 30분 동안 분쇄하여 Form I으로 전환되었다(Fig. 16). Form VI도 175°C의 endothermic peak가 없어지며 190°C의 endothermic peak가 고온 쪽으로 이동되면서 열량의 증가를 보였으며 결과적으로 80분 동안 분쇄하여 Form I으로 전환되었다(Fig. 17). Form VII은 166°C의 endothermic peak가 166°C와 177°C의 endothermic peak로 나뉘었으며 193°C의 endothermic peak가 나

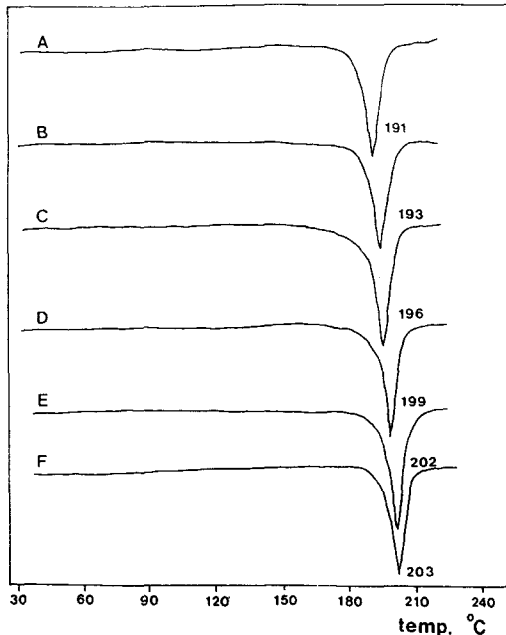


Fig. 15—Change of DTA thermogram of Form IV after milling.
A: Form IV, B: 1 hr, C: 2 hrs, D: 3 hrs, E: 3.5 hrs F: 4 hrs

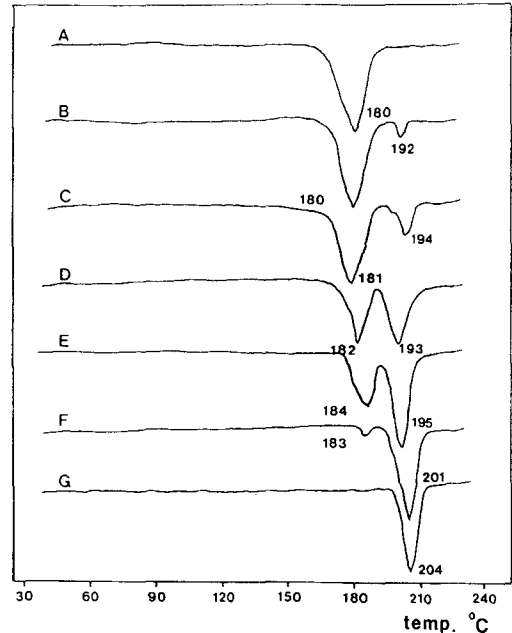


Fig. 16—Change of DTA thermogram of Form V after milling.
A: Form V, B: 0.5 hr, C: 1 hr, D: 2 hrs, E: 2.3 hrs F: 2.5 hrs

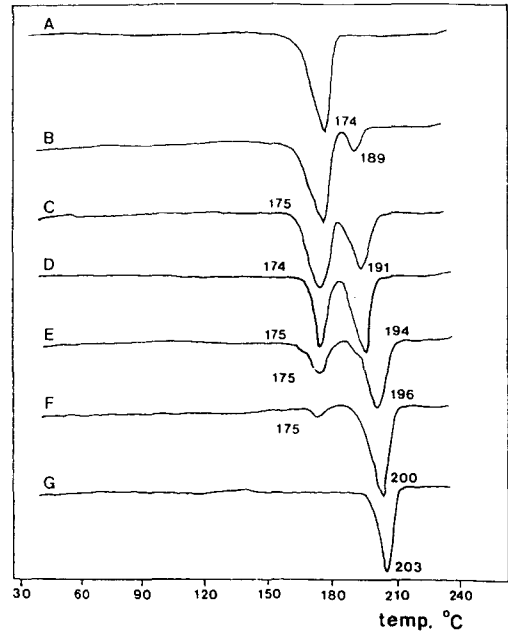


Fig. 17—Change of DTA thermogram of Form VI after milling.
A: Form VI, B: 15 min, C: 30 min, D: 40 min, E: 50 min, F: 65 min, G: 80 min

타났다. 166°C와 177°C의 endothermic peak는 다시 173°C의 endothermic peak로 합쳐지고 열량의 감소를 보였다. 193°C의 endothermic peak는 고온 쪽으로 이동되면서 열량의 증가를 보였고 결과적으로 50분간 분쇄하여 Form I으로 전환되었다(Fig. 18). Form VIII은 다른 결정형들보다 형전환이 매우 신속히 진행되었으며 157°C의 endothermic peak가 1분간의 분쇄로 200°C로 이동했으며 2분간의 분쇄로 Form I으로

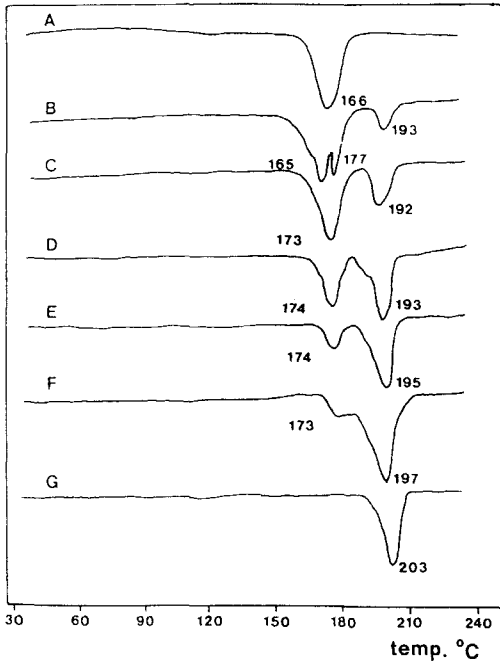


Fig. 18— Change of DTA thermogram of Form VII after milling.
A: Form VII, B: 10 min, C: 20 min, D: 35 min, E: 40 min, F: 45 min, G: 50 min

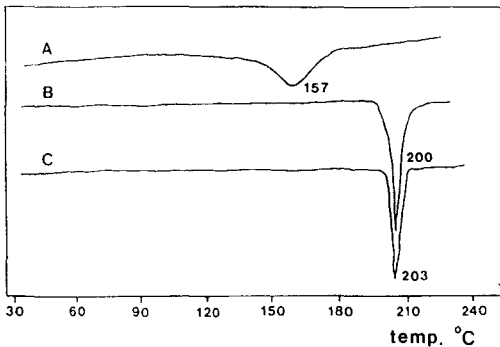


Fig. 19— Change of DTA thermogram of Form VIII after milling.
A: Form VIII, B: 1 min, C: 2 min.

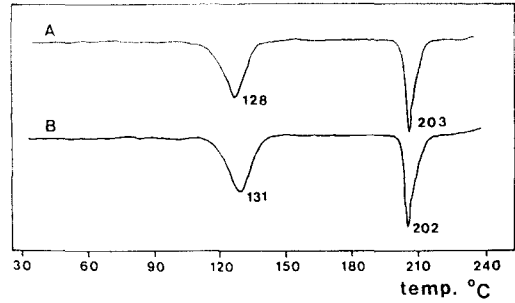


Fig. 20— Change of DTA thermogram of Form IX after 12 hrs milling.
A: Form IX B: 12 hrs milling

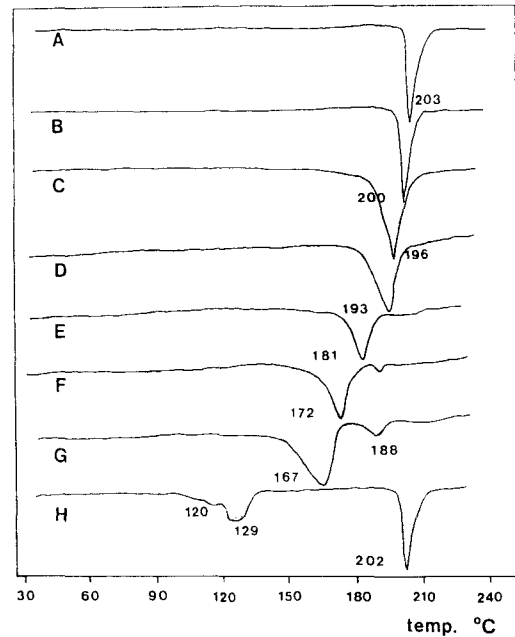


Fig. 21— Change of DTA thermograms of crystal forms after compression at constant pressure ($11 \times 10^3 \text{ Kg} \cdot \text{G} \cdot \text{cm}^{-2}$)
A: Form I, B: Form II, C: Form III, D: Form IV, E: Form V, F: Form VI, G: Form VII, H: Form IX

전환되었다(Fig. 19). 1수화물인 Form IX은 12시간 분쇄해도 형전환이 일어나지 않았다(Fig. 20). 이상의 결과를 고찰하면 지속적으로 많은 에너지를 가하는 분쇄공정에서는 Form I과 1수화물인 Form IX를 제외한 모든 결정형들이 궁극적으로 Form I로 전환되었다.

타정의 영향 - 각 시료를 1, 3, 5, 7, 9, $11 \times 10^3 \text{ Kg} \cdot \text{G} \cdot \text{cm}^{-2}$ 의 타정압을 가한 후 최소한의 에너지를 가하여 분쇄하고 시차열분석을 행하여 Fig. 21과 Fig.

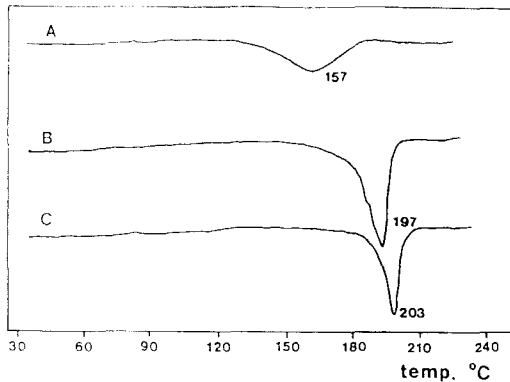


Fig. 22 — Change of DTA thermogram of Form VIII after compression at different pressure.
A: Form VIII, B: $1 \times 10^3 \text{ Kg} \cdot \text{G} \cdot \text{cm}^{-2}$, C: $2.5 \times 10^3 \text{ Kg} \cdot \text{G} \cdot \text{cm}^{-2}$

22에 나타내었다. Fig. 21에서 보듯이 Form I, Form II, Form III, Form IV, Form V는 타정에 의하여 형 전환이 일어나지 않았다. Form VI는 타정에 의해 190°C 의 endothermic peak가 새로 나타났다. Form VII은 타정에 의해 188°C 의 endothermic peak가 새로 나타났다. Form IX는 타정에 의해 형 전환 되지 않았고 중량변화도 없었다. Form VIII은 실온보관과 분쇄의 경우처럼 형 전환이 매우 현저하게 일어나서 157°C 의 endothermic peak가 없어지고 197°C 의 endothermic peak가 나타났으며 203°C 의 endothermic peak를 갖는 Form I으로 전환되었다 (Fig. 22). 따라서 Form VIII은 너무 불안정하여 실제로 사용하기는 거의 불가능하며 Form VIII을 제제화 하려면 단위공정에 의한 형 전환을 억제할 수 있는 안정화대책이 강구되어야 한다고 생각된다.

결 론

1. 피록시카ムの 8개의 무수물 결정형과 1개의 1수화물을 제조, 확인하였으며 이 중 Form I, II, III, IX는 용매로부터 재결정하였고 Form IV, V, VI, VII, VIII은 melt로부터 냉각속도를 달리하여 제조하였다.
2. 이들에 대한 용출시험결과 용출속도는 Form VII > Form VI > Form V > Form IV > Form III > Form II > Form I > Form IX의 순서였다.
3. 보관조건과 분쇄, 타정 등의 제제공정이 각 결정형들의 안정성에 미치는 영향을 실험한 결과 실온보관

중 Form VIII은 Form I로 전환되었으며 온도와 습도는 형 전환에 하등 영향을 미치지 않았다. 연속적으로 많은 에너지를 가하는 분쇄공정 중에 Form II, III, IV, V, VI, VII, VIII은 Form I으로 전환되었고 Form I과 Form IX은 보관중이나 분쇄, 타정으로 인하여 전환되지 않는 매우 안정한 결정형이었다.

감사의 말씀

본 연구는 덕성여자대학교 연구비 지원에 의하여 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) O'Brien, W. M. and Wiseman, E. H. : Piroxicam, Academic Press, London (1978).
- 2) Analytical Profiles of Drug Substances, Vol. 15, Academic Press, Orlando, FL (1986).
- 3) Mihalic, M., Hofman, H., Kuftinec, J. and Zimic, M. : Physico-chemical characteristics of piroxicam. *Acta Pharm. Jug.* **32**, 13 (1982).
- 4) Krec, J., Vrečer, F., Srcic, S. and Smid-Korbar, J. : Thermal decomposition of pure piroxicam and its surface deposit on amorphous silicon dioxide: mechanism and kinetic data, *Thermochim. Acta*, **154**, 305 (1989).
- 5) Kozjek, F., Zupet, P., Palka, P., Vodopivec, P. and Japelj, M. : Physico-chemical properties and bioavailability of two crystal forms of piroxicam, *Acta Pharm. Jug.* **35**, 275 (1985).
- 6) Reck, G., Dietz, G., Laban, G., Guenther, W., Bannier, G. and Hoëne, E. : X-ray studies on piroxicam modification. *Pharmazie* **43**, 477 (1988).
- 7) Kuhnert-Brandstaetter, M. and Vollenklee, R. : Thermoanalytische und IR-spectroskopische Untersuchungen an polymorphen Arzneistoffen: Acemetacin, Piroxicam, Propranolol hydrochlorid und Urapidil. *Frazenius Z. Anal. Chem.* **322**, 164 (1985).
- 8) Kim, B. H., Suh, J. J., Kwon, S. H. and Ko, J. G. : Preparation and identification of crystal modification of piroxicam. *J. Kor. Pharm. Sci.* **15**, 8 (1985).

-
- 9) Vrečer, F., Srcic, S. and Smid-Korbar, J. : Investigation of piroxicam polymorphism. *Int. J. Pharm.* **68**, 35 (1991).
- 10) Sohn, Y. T. : Pharmaceutical application of polymorphism. *Pharmacon* **21**, 500 (1991).