

세푸록심 약세틸의 결정형

손영택* · 김보연

덕성여자대학교 약학대학

(2007년 1월 19일 접수 · 2007년 2월 13일 승인)

Crystal Form of Cefuroxime axetil

Young Taek Sohn[†] and Bo Yeon Kim

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

(Received January 19, 2007 · Accepted February 13, 2007)

ABSTRACT – Two crystal forms of cefuroxime axetil were obtained by the recrystallization from different organic solvents and characterized by differential scanning calorimetry (DSC), X-ray powder diffraction (XRD). It was confirmed that two crystal forms are identical. The dissolution patterns of these two forms were also checked in 0.07 N HCl at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 100 rpm for 180 minutes. The transformation during storage was also studied.

Key words – cefuroxime axetil, crystal form, Transformation, DSC, XRD

하나의 화학물질이 한 가지 이상의 결정격자 배열을 가질 수 있는 현상을 다형(polymorphism)이라 하고, 이러한 화학물질을 polymorph라 하며, 각각의 결정 구조들을 modification, form, 형이라 한다.¹⁻⁵⁾ Polymorphism은 결정의 외부형태인 crystal habit이 아닌 결정의 내부구조를 의미하는 것으로, 결정격자의 길이 a, b, c와 각도 α , β , γ 의 차이에 의해 나타나는 6가지의 결정계를 말한다. 각 polymorphic modification들은 결정격자 내에서의 분자간의 거리가 다르므로^{6,7)} 용점이 각기 다르며 안정성, 용출속도, 밀도, 결정형태, 증기압, 고체 상태에서의 안정성 등의 물리화학적 성상이 다르게 나타난다.^{8,9)} 하지만, polymorphic modification들은 화학적으로 동일한 물질이기 때문에 약리효과는 동일하나 위에서 언급한 물리적인 성상이 다르며 따라서 약물의 preformulation study에서 빼놓을 수 없는 중요한 물성증의 하나이다.¹⁰⁾

본 연구실에서는 cephalosporin계 항생물질¹¹⁻¹⁶⁾을 비롯하여 여러 약물¹⁷⁻²⁴⁾의 다형에 대하여 계속 연구하여 이 분야 연구경험을 축적시켜 왔으며, 사용빈도가 높은 제2세대 cephalosporin계열 약물로서 cefuroxime의 prodrug인 cefuroxime axetil을 대상으로 하여 재결정법으로 crystal form들을 제조하고 이들을 확인하기 위하여 DSC,²⁵⁻²⁶⁾ Powder X-ray Diffraction²⁵⁻²⁸⁾를 이용하였고 그 crystal form들의 용출속도를 측정하고 형전환 등을 연구하였다.

실험 방법

시약 및 기기

Cefuroxime axetil은 (주)한미정밀에서 기증 받아 사용하였다. HPLC용 water를 사용하였으며 기타 실험에 사용된 용매는 특급시약을 사용하였다. 기기로는 differential scanning calorimeter(DSC, Mettler DSC 12E, Swiss), UV/VIS spectrophotometer(8452A diode-array spectrophotometer, Hewlett Packard, USA), X-ray crystallography powder diffractometer (XRD, Rigaku DMA S-III A, Japan), dissolution tester (Duksan Pure Chemical Co., Korea)를 사용하였다.

Crystal form의 제조

(1) Form 1

(주)한미정밀에서 기증 받은 cefuroxime axetil로서 5°C 에 보관하였다.

(2) Form 2

Form 1을 acetone에 용해시키고 5°C 까지 냉각하여 얻은 결정을 실리카겔 데시케이터에서 3일간 실온 건조하였다.

Crystal form의 확인

위에서 제조한 각 crystal form들을 HPLC용 water에 녹여 UV/VIS spectrophotometer로 측정하여 화학적으로 동일한 물질인지를 확인하였다. 또한 DSC, XRD를 이용하여 각 crystal form들이 서로 다른 polymorphic modification인지

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)901-8385, E-mail : ytsohn@duksung.ac.kr

확인하였다.

DSC 분석조건 - 냉매는 물(water)을 사용했으며 시료를 알루미늄 도가니에 봉했고 reference로는 공기가 채워진 알루미늄 도가니를 사용했고 측정온도범위는 40~350°C이었으며 가열속도는 10°C/min이었고 sampling interval은 1초였다.

XRD 분석조건 - 2θ angle range는 5~30°이었고 angle zoom : 5, smoothing : 5, peak steep : 5의 조건이었고 니켈 필터를 사용했으며 30 kV, 20 mA에서 측정하였다.

용출시험

사별법으로 입자의 크기(250~600 μm)를 일정하게 한 후, 검체를 취하여 대한약전 제8개정판 용출시험법의 제2법인 패들법으로 시험하였다. 시험액은 0.07N HCl을 사용하였고, 시험액의 온도는 37±0.5°C에서 100 rpm의 조건으로 실험하였다. 채취시간은 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 120, 150, 180분 간격으로 1ml의 시료를 취하고, 미리 같은 온도로 가온한 새로운 시험액을 동량 가하여 보충하였다. 시험액을 blank로 하고 채취액을 278 nm에서 UV 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량곡선으로부터 용출량을 산출하였다.

저장중의 형 전환

Cefuroxime axetil의 crystal form들을 20°C의 desiccator 내에서, 75% RH(NaClO₃ 포화용액)에서 2개월간 보관한 후 형전환여부를 DSC와 XRD를 통해 분석하였다.

결과 및 고찰

Crystal form의 확인

제조된 각 crystal form들의 분해여부를 확인하기 위하여 UV scanning을 행한 결과, 2개의 crystal form 모두 278 nm에서 최대흡광도를 보여 화학적으로 동일한 물질임을 확인할 수 있었다.

DSC 분석 결과, Form 1은 79.95°C, 121.07°C, 180.53°C에서 3개의 endothermic peak가 나타났으며 236.56°C에서 분해에 의한 exothermic peak가 나타났다(Figure 1). Form 2는 78.28°C, 179.23°C에서 2개의 endothermic peak가 나타났으며 236.98°C에서 분해에 의한 exothermic peak가 나타났다(Figure 2). 이들의 TGA 측정결과가 Figure 3과 Figure 4에 나와 있다.

TGA 측정결과로 보아 두 crystal form 모두 solvate나 hydrate는 아니라는 것이 밝혀졌다.

또한, 이들의 XRD 측정결과를 Figure 5와 Figure 6에 나타내었다. 비록 DSC 측정결과와 약간의 상이성은 있으나

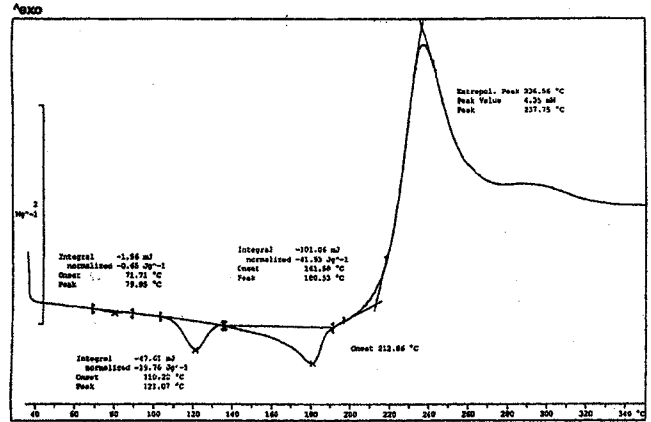


Figure 1-DSC curve of Form 1.

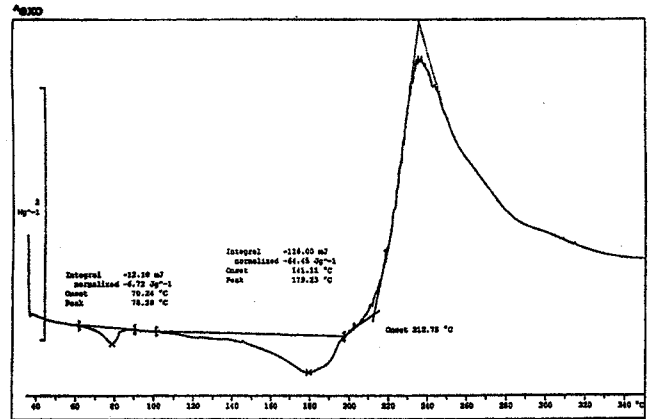


Figure 2-DSC curve of Form 2.

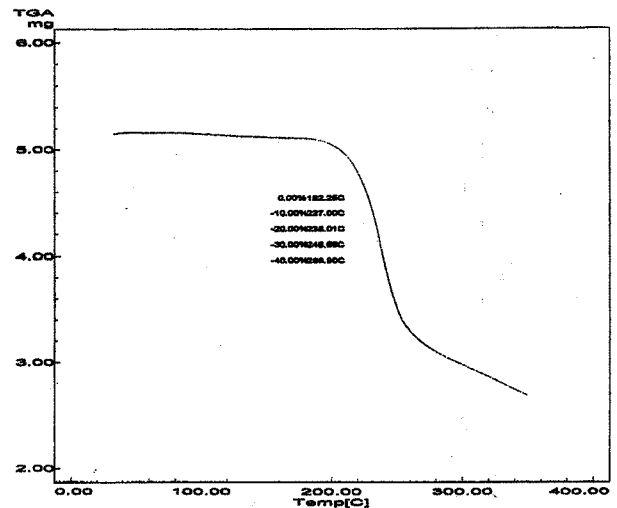


Figure 3-TGA curve of Form 1.

XRD 측정결과를 볼 때 두 crystal form은 같은 결정형이라는 것을 알 수 있었다.

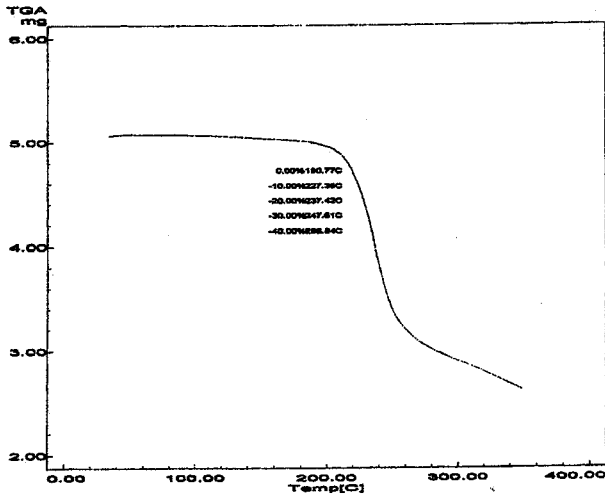


Figure 4-TGA curve of Form 2.

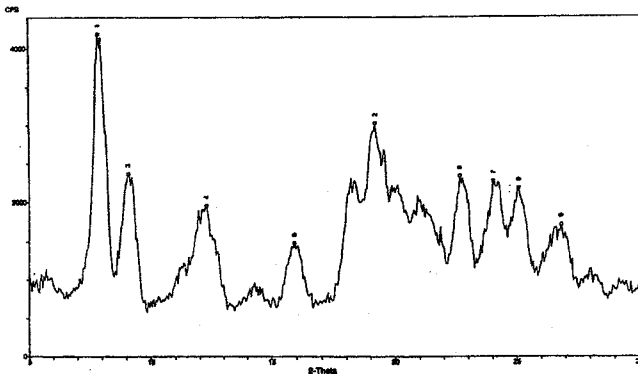


Figure 5-X-ray crystallographic pattern of Form 1.

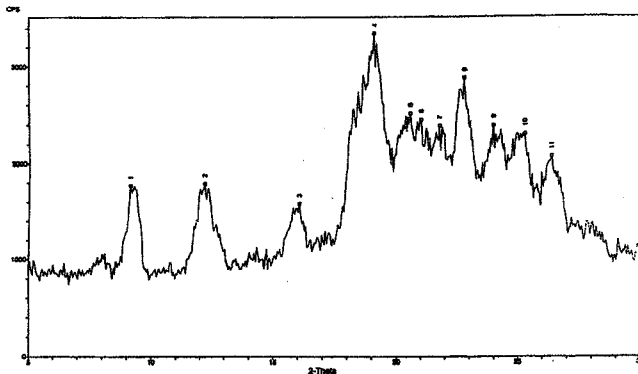


Figure 6-X-ray crystallographic pattern of Form 2.

용출시험

10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 120, 150, 180분에 채취한 용액을 278 nm에서 UV 흡광도를 측정하여 그 결과로 산출한 약물의 용출결과가 Figure 7에 나와 있으며 여기서 보듯이 두 crystal form의 용출은 오차범위내에 있었다.

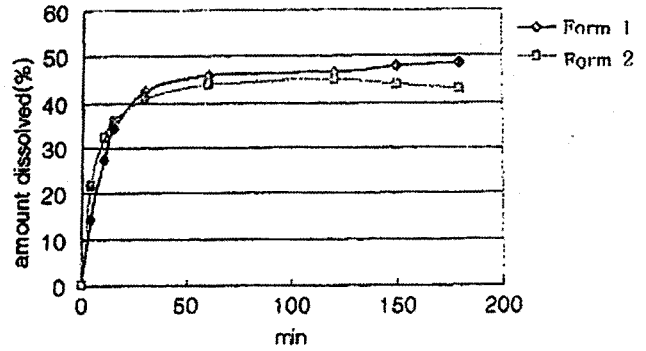


Figure 7-Dissolution pattern of two crystal forms of cefuroxime axetil.

저장중의 형 전환

20°C, 상대습도 75%에서 2개월간 보관한 후 형전환여부를 DSC와 XRD를 통해 분석하였으나 변화가 없었다.

결 론

Cefuroxime axetil의 2가지 crystal form들을 제조하였고 DSC, XRD로 측정하여 이들이 같은 결정격자 배열을 갖는다는 것을 확인할 수 있었다. 얻어진 2개의 crystal form들의 용출실험 결과 오차범위내에 있었다. 20°C, 상대습도 75%에서 2개월간 보관한 후에도 형전환은 되지 않았다.

감사의 말씀

본 연구는 2006년도 덕성여자대학교 교내연구비 지원으로 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

- 1) Y. T. Sohn, Pharmaceutical application of polymorphism, *Pharmacon*, **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 Diff.*, **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. Fieser and T. A. Hagen : Preformulation. In Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Edited by L. Lachman, H. A. Lieberman and J. L. Kanig, Third Edition, Lea and Febiger, 1986 Philadelphia, pp171.
- 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 cephalosoline 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 H. K. Kim, Dissolution of crystal form of cephotaxime sodium, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **28**, 81-85 (1998).
- 15) Y. T. Sohn and I. J. Chun, Crystal form of cefaclor, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 201-206 (2000).
- 16) Y. T. Sohn and S. H. Park, Crystal Forms of Cephadrine, *Arch. Pharm. Res.*, **29**, 178-182 (2006).
- 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, Dissolution and transformation of crystal form of piroxicam, *Yakhak Hoeji*, **40**, 513-521 (1996).
- 20) Y. T. Sohn and B. Y. Um, Dissolution of crystal form of glibenclamide, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **27**, 233-239 (1997).
- 21) Y. T. Sohn, J. K. Lee and W. B. Im, Polymorphism of clarithromycin, *Arch. Pharm. Res.*, **23**, 381-384 (2000).
- 22) Y. T. Sohn and S. Y. Kim, Effect of crystal form on in vivo topical anti-inflammatory activity of corticosteroids, *Arch. Pharm. Res.*, **25**, 556-559 (2002).
- 23) Y. T. Sohn and H. O. Seo, Crystal Forms of Ketorolac, *Arch. Pharm. Res.*, **27**, 357-360 (2004).
- 24) Y. T. Sohn and Y. H. Lee., Polymorphism of Doxazocin mesylate, *Arch. Pharm. Res.*, **28**, 732-737 (2005).
- 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).