

지프라시돈의 결정형

윤미희¹ · 방효춘¹ · 손영택[†]

덕성여자대학교 약학대학, ¹ 덕성여자대학교 화학과

(2009년 3월 5일 접수 · 2009년 3월 13일 수정 · 2009년 4월 3일 승인)

Crystal Forms of Ziprasidone

Mi Hee Youn¹, Hyo Chun Bang¹ and Young Taek Sohn[†]

College of Pharmacy, ¹Department of Chemistry, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

(Received March 5, 2009 · Revised March 13, 2009 · Accepted April 3, 2009)

ABSTRACT – Two crystal forms of ziprasidone have been isolated by recrystallization from different organic solvents and characterized by differential scanning calorimetry, powder X-ray diffractometry and thermogravimetric analysis. It was confirmed that Form 2 has the same crystal structure as Form 1.

Key words – Ziprasidone, Crystal form, DSC, PXRD, TGA

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 물리 화학적 성상이 다르게 나타난다.^{8,9} 하지만, polymorphic modification들은 화학적으로 동일한 물질이기 때문에 약리 효과는 동일하나 위에서 언급한 물리적인 성상이 다르며 따라서 약물의 preformulation study에서 빼놓을 수 없는 중요한 물성 중의 하나¹⁰이며 용해도와 용해속도에 영향을 미치므로 궁극적으로 생체이용률에 영향을 미친다.^{5,11}

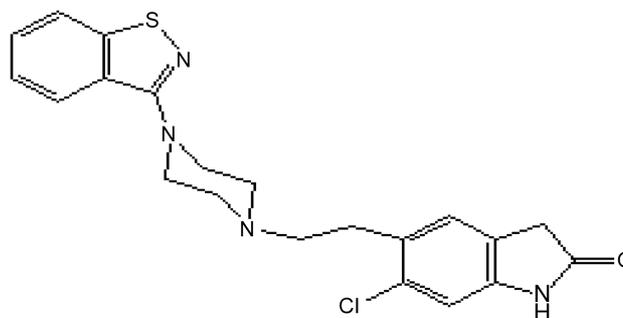
본 연구실에서는 신약후보물질¹²⁻¹⁴을 비롯한 여러 약물¹⁵⁻²²의 다형에 대하여 계속 연구하여 이 분야 연구경험을 축적시켜 왔으며, benzisothiazolylpiperazine계의 정신질환치료제인 ziprasidone을 대상으로 하여 재결정법으로 crystal form들을 제조하고 Differential Scanning Calorimetry,^{23,24}

Powder X-ray Diffractometry,^{25,26} Thermogravimetric Analysis²⁷) 로 이들을 확인하였다.

실험 방법

시약 및 기기

Ziprasidone (Scheme 1)은 Changzhou United Chemical (China)로부터 구매하여 사용하였다. HPLC용 water를 사용하였으며 기타 실험에 사용된 용매는 특급시약을 사용하였다. 기기로는 differential scanning calorimetry (DSC, Mettler DSC 30, Switzerland), thermogravimetric analysis (TGA, Mettler TG 50, Switzerland), powder X-ray diffractometry (PXRD, Rigaku DMAX-III A, Japan)를 사용하였다.



Scheme 1—Chemical structure of ziprasidone.

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

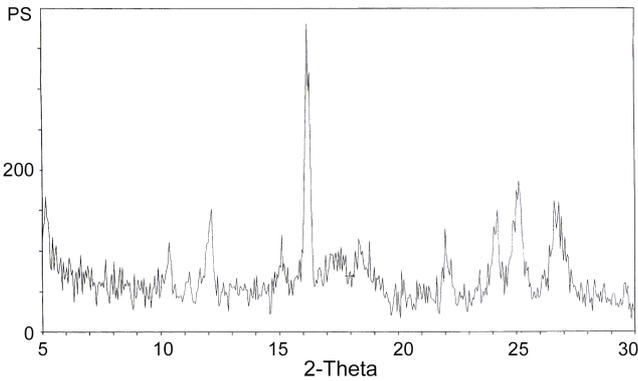


Figure 1—Powder X-ray diffraction pattern of Form 1.

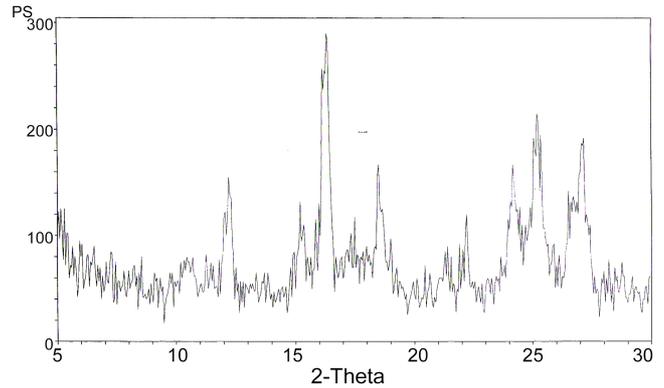


Figure 3—Powder X-ray diffraction pattern of Form 2.

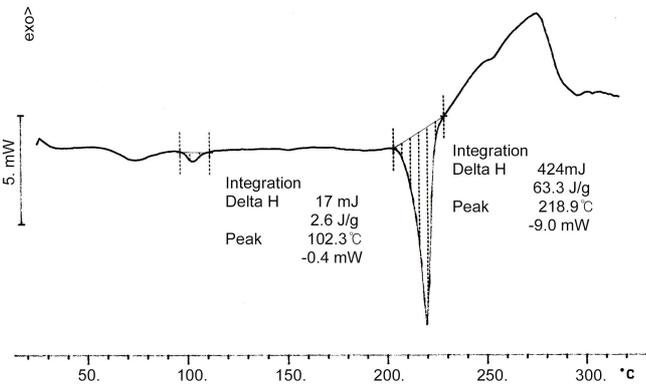


Figure 2—DSC curve of Form 1.

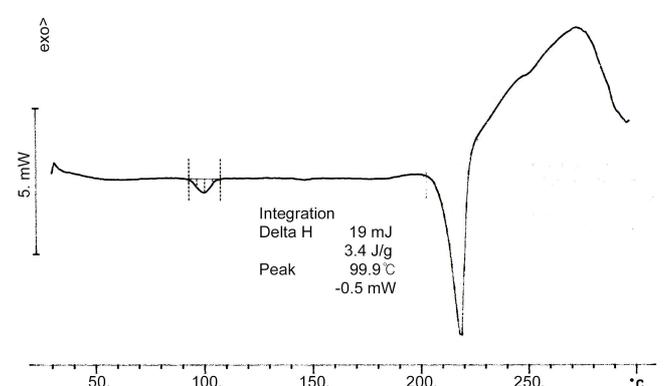


Figure 4—DSC curve of Form 2.

Crystal form의 제조

(1) Form 1

제약회사에서 기증 받은 ziprasidone으로서 5°C에 보관하였다.

(2) Form 2

Form 1 1g에 10종의 용매 -toluene, monochlorobenzene, methanol, ethanol, diethylcarbonate, isopropylalcohol, ethylacetate, acetonitrile, THF, methylethylketone - 30 mL을 가한 후 slurry 상태를 약 50°C로 16시간 교반 후 여과한다. 얻어진 여액과 잔여물을 각각 -70°C, 0°C, 상온으로 냉각하고 얻어진 결정을 silica gel desiccator에서 3일간 건조하였다.

Crystal form의 확인

위에서 제조한 각 crystal form들을 DSC, PXRD, TGA를 이용하여 각 crystal form들이 서로 다른 polymorphic modification인지 확인하였다.

DSC 분석조건 : 시료를 알루미늄 도가니에 봉했고 reference로는 공기가 채워진 알루미늄 도가니를 사용했고 측정온도범위는 30~300°C이고 가열속도는 10°C/min이며 sampling interval은 1 second였다.

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

TGA 분석조건: 측정온도범위는 30~300°C 이고 가열속도는 10°C/min이며 sampling interval은 1 second였다.

저장 중의 형 전환

Ziprasidone의 crystal form들을 20°C의 desiccator내에서, 75% RH (NaClO₃ 포화용액)에서 2개월간 보관한 후 형전환 여부를 DSC와 PXRD를 통해 분석하였다.

결과 및 고찰

Crystal form의 확인

Form 1의 PXRD분석 결과가 Figure 1에 나와 있으며 여기서 보듯이 Form 1은 무정형에 가까운 고체라는 것을 알 수 있으며 DSC 분석결과(Figure 2)로 볼 때 210부근에서 endothermic peak가 나타난다. Form 2의 PXRD분석 결과(Figure 3)와 DSC 분석결과(Figure 4)로 볼 때 Form 2는

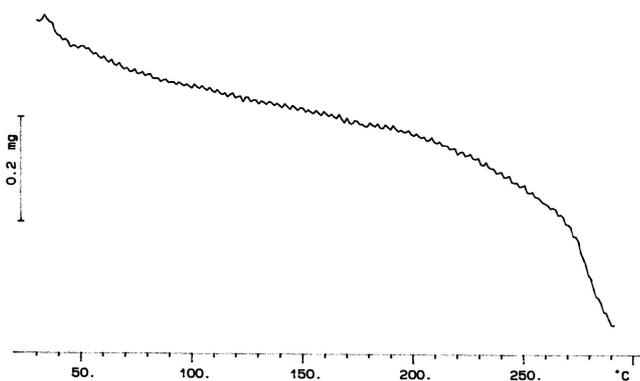


Figure 5-TGA curve of Form 1.

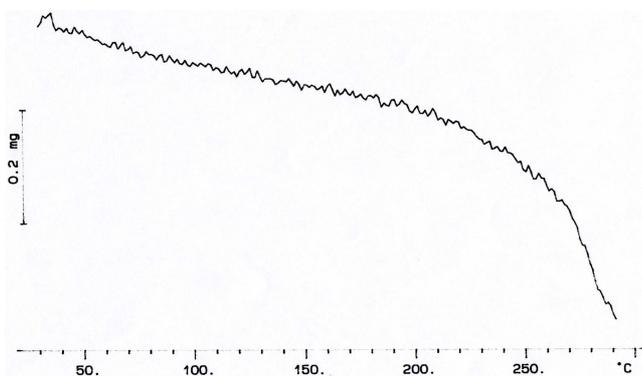


Figure 6-TGA curve of Form 2.

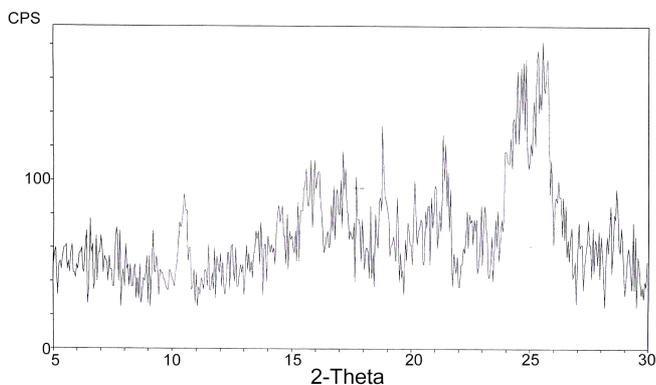


Figure 7-Powder X-ray diffraction pattern of 2 months stored form.

Form 1과 같은 결정구조를 갖는다는 것을 알 수 있었다. 이들의 TGA 측정결과(Figure 5, Figure 6)로 볼 때 두 crystal form 모두 solvate나 hydrate는 아니라는 것을 알 수 있다.

저장 중의 형 전환

20°C, 상대습도 75%에서 2개월간 보관한 후 형전환여부를 PXRD (Figure 7), DSC (Figure 8), TGA를 통해 분석하였으나 변화가 없었다.

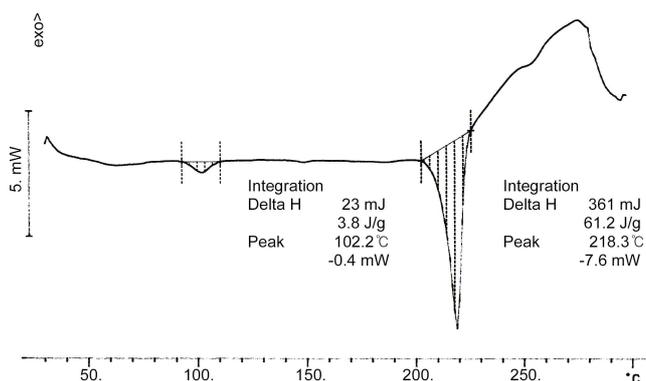


Figure 8-DSC curve of 2 months stored form.

결론

10가지 용매를 사용하여 ziprasidone의 2가지 crystal form들을 제조하였고 DSC, PXRD, TGA로 측정하여 무정형에 가까운 단일결정형이라는 것을 확인할 수 있었고 따라서 ziprasidone은 monomorph이라는 것을 확인할 수 있었다. 얻어진 crystal form들은 20°C, 상대습도 75%에서 2개월간 보관한 후에도 형전환은 되지 않았다.

참고문헌

- 1) B. D. Sharma, Allotropes and polymorphs, *J. Chem. Educ.*, **64**, 404-407 (1987).
- 2) J. Bernstein, Conformational polymorphism, *Stud. Org. Chem.* (Amsterdam), **32**(Org. Solid Statd Chem.), 471-518 (1987).
- 3) M. Kitamura, Polymorphism in crystallization, *Kagaku kogaku*, **55**, 263-264 (1991).
- 4) J. Haleblian and W. McCrone, Pharmaceutical applications of polymorphism, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911-929 (1969).
- 5) Y. T. Sohn, Effect of crystal form on bioavailability, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **34**, 443-452 (2004).
- 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 Diffr.*, **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. Fiese and T.A. Hagen, Preformulation : In *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, L. Lachman, H. A. Lieberman and J. L. Kanig (Ed.), Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, pp 176-181 (1986).
 - 11) H. G. Brittain and D. J. W. Grant, Effects of polymorphism and solid-state solvation on solubility and dissolution rate : In *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, H. G. Brittain (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York-Basel, pp 279-330 (1999).
 - 12) Y. T. Sohn, Crystal forms of an angiotensin II receptor antagonist BR-A657, *J. Therm. Anal. Cal.*, **89(3)**, 799-802 (2007).
 - 13) E. A. Lee and Y. T. Sohn, Crystal forms of a capsaicin derivative analgesic DA-5018, *J. Therm. Anal. Cal.*, **93(3)**, 871-874 (2008).
 - 14) Y. T. Sohn and B. Y. Park, Characterization of the physicochemical properties of KR-31378, *Arch. Pharm. Res.*, **26**, 526-531 (2003).
 - 15) 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).
 - 16) Y. T. Sohn, J. K. Lee and W. B. Im, Polymorphism of clarithromycin, *Arch. Pharm. Res.*, **23**, 381-384 (2000).
 - 17) 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).
 - 18) Y. T. Sohn and H. O. Seo, Crystal Forms of Ketorolac, *Arch. Pharm. Res.*, **27**, 357-360 (2004).
 - 19) Y. T. Sohn and Y. H. Lee., Polymorphism of Doxazocin mesylate, *Arch. Pharm. Res.*, **28**, 732-737 (2005).
 - 20) Y. T. Sohn and S. H. Park, Crystal Forms of Cephadrine, *Arch. Pharm. Res.*, **29**, 178-182 (2006).
 - 21) Y. T. Sohn and S. H. Kim, Polymorphism and pseudopolymorphism of acyclovir, *Arch. Pharm. Res.*, **31**, 231-234 (2008).
 - 22) Y. T. Sohn, Effect of polymorphism on bioavailability of amoxycillin, *Yakhak Hoeji.*, **39**, 438-443 (1995).
 - 23) A. Burger, Zur Interpretation von Polymorphie-untersuchungen, *Acta Pharm. Technol.*, **28**, 1-20 (1982).
 - 24) A. Burger and K. T. Koller, Polymorphism and pseudopolymorphism on nifedifine, *Sci. Pharm.*, **64**, 293-301 (1996).
 - 25) 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).
 - 26) M. R. Cairra, 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).
 - 27) H. G. Brittain, Methods for the characterization of polymorphs and solvates : In *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, H. G. Brittain (Ed.), Marcel Dekker Inc., New York-Basel, pp 227-278 (1999).