

Sulpiride의 Polymorphism 및 그 藥劑學的研究(Ⅱ)

Polymorph 相互間의 Transformation Kinetics

金 吉 淚 · 李 民 和

서울大學校 藥學大學

(Received September 1, 1982)

Kil Soo Kim and Min Hwa Lee

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

Polymorphism of Sulpiride and its Pharmaceutical Applications (Ⅱ)

Transformation Kinetics of Sulpiride Polymorphs

Abstract—The transformation kinetics between polymorphs of sulpiride and the effect of additives on the transformation kinetics were studied. The results could be summarized as follows. 1. Transformation kinetics of the polymorph form I to form II in water suspension was first order type and transformation rate constant at 25°C is $2.61 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$, the half life of form I was about 27 minutes and the activation energy for transformation was 21.35 Kcal/mole. 2. Glycerine and coloring agents increased the rate of transformation. In the case of polysorbate 80, the rate constant increased in proportion to the concentration of polysorbate 80. Simple syrup showed no effect on transformation kinetics.

製劑의 物理的 安定性에서의 polymorphism은 懸濁劑, 液劑 및 注射劑등에서 metastable form이 stable form으로 變化됨으로서 溶解度의 差異로 因한 結晶의析出, crystal growth, caking등의 現象으로 劑形의 安定性에 影響을 미친다. 即坐劑 軟膏劑등에서는 基劑의 polymorph 變化로 creaming, 熔融點의 變化등 製劑의 安定性에 影響을 미치게 되고 錠劑등의 境遇에는 打錠壓力에 의한 polymorph의 變化로 錠劑의 溶出速度의 低下등을 招來하게 된다. 이와같은 現象에 관한 研究로는 infrared spectroscopy, X-ray diffractometry, differential scanning calorimetry를 利用하여 polymorph間의 transformation kinetics를 究明코자 한 報告와, 또한 製劑化했을 때의 共存할 수 있는 成分의 transformation kinetics에 미치는 影響을 究明하여 製劑의 安定化를 研究한 報告들이 있다^{1~13)}.

著者들은 sulpiride에 대하여 2種의 polymorph를 製造하여 그 構造的 特性 및 平衡溶解度로부터 thermodynamic parameter를 求하여 發表하였다¹⁴⁾.

이번 研究에서는 製劑의 物理的 安定性과 관련하여 sulpiride의 懸濁劑, syrup劑 등의 開發을 目的으로 水懸濁液에서의 polymorph 相互間의 transformation kinetics에 관하여 infrared spectra를 이용하여 究明하였으며 동시에 各種 添加劑가 transformation에 미치는 影響을 究明한 結果를 報告하는 바이다.

實驗方法

材料—Sulpiride (Fujisawa), glycerine (Fisher Scientific Co.), sucrose(藥典品), polysorbate 80 (Atlas Chemical Industries, Inc.), yellow No. 4(食品添加物 規格品), amaranth(食品添加物 規格品), potassium bromide (E. Merck, infrared spectroscopic grade), ethanol外 其他溶媒(和光純藥一級試藥)

機器—Infrared spectrophotometer (Beckman Acculab), 및 其他 恒溫槽, 真空乾燥機, 真空 pump 및 振盪機등을 使用하였다.

Binary System에서의 結晶比 測定—Sulpiride 5mg을 取하여 KBr 300mg을 넣어 吸濕하지 않도록 조심하면서 잘 갈아 브롬화칼륨錠劑法에 따라 infrared spectra를 얻었다.

sulpiride form I 및 form II^[3]의 binary system에 있어서 form I은 1,620cm⁻¹에서의 吸光度 (A 1,620cm⁻¹) 및 1,600cm⁻¹에서의 吸光度(A 1,600cm⁻¹)를 計算하고 그 값으로 부터 A 1,620cm⁻¹/A 1,600cm⁻¹를 求하였다. form II는 1,640cm⁻¹에서의 吸光度(A 1,640cm⁻¹) 및 1,600cm⁻¹에서의 吸光度(A 1,600cm⁻¹)를 計算한 後 그 값의 比 A 1,640cm⁻¹/A 1,600cm⁻¹로부터 form I과 form II의 混合比를 求하였다. 여기에서 form I과 form II에서의 共通波長인 1,600cm⁻¹에서의 吸光度를 internal standard로 設定하였다. internal standard의 定量性을 檢討하기 為하여 sulpiride 와 KBr의 比를 각各 1:300, 2:300, 3:300 및 4:300으로 잘 混合하고 混合物 300mg 씩을 精密히 取하여 브롬화칼륨錠劑法에 따라 각 混合比에서의 吸收 spectra를 얻어 이 각 spectra中 1,600cm⁻¹에서의 吸光度로 부터 calibration curve를 作成하였다.

Sulpiride Form I의 Transformation Kinetics—sulpiride의 form I을 60 mesh체를 通過하고 80 mesh의 체를 通過하지 않는 結晶 50mg씩을 取하여 置여서 식힌 蒸溜水 50ml에 懸濁시킨 後 15.0±0.1°C, 25.0±0.1°C 및 35.0±0.1°C의 一定한 溫度로 維持시키면서 一定한 速度로 振盪하고 一定한 時間마다 試料를 取하여 減壓濾過器로 濾過한 後 乾燥物에 對하여 上記 binary system에서의 結晶比 測定法에 따라 測定하여 試料中 form I의 混合比를 求하였다.

添加劑가 Transformation Kinetics에 미치는 影響—懸濁劑 製造에 흔히 쓰이는 添加劑中에서 粘度 增加劑로서 glycerine 및 單味 syrup을 使用했으며 乳化劑로는 polysorbate 80을, 그리고 色素로서는 黃色 4號와 amaranth를 使用하였다.

粘度 增加劑에 의한 影響으로는 glycerine 및 單味 syrup을 각各 20% 및 60%를 含有한 水溶液을 溶媒로 하여 上記 sulpiride form I의 transformation kinetics에서와 같이 操作하여 25.0±0.1°C에서의 form I의 form II로 變化되는 量을 求하였다.

polysorbate 80에 의한 影響은 polysorbate 80의 濃度를 0.05%, 0.5% 및 1.0%로 한 水溶液을 溶媒로 하여 35.0±0.1°C에서 form I의 残存量을 求하였다.

그리고 色素의 影響은 各 色素의 濃度를 0.1%로 되개한 水溶液을 溶媒로 하여 上記와 같은 方法으로 25.0±0.1°C에서 form I의 残存量을 求하였다.

結果與考察

Binary System에서의 結晶比 測定—Moustafa^[3]등은 sulfamethoxydiazine 및 succinylsulfathiazole에서 infrared spectroscopy에 의하여 結晶相互間의 transformation kinetics를 研究하였으며 Shami 등^[7]은 sulfathiazole의 transformation kinetics 研究에 differential scanning calorimetry를 利用

하였고 Kuwano⁹⁾은 chloramphenicol palmitate의 結晶比를 X-ray diffraction으로부터 求하였다.

Infrared spectroscopy에 의한 transformation kinetics研究는 各 結晶에서의 infrared spectra에 特異 peak가 있어야 하며 또한 internal standard로 利用할 수 있는 各 結晶에서의 共通의이고 定量性이 있는 peak가 있어야 한다.

Moustafa^{1,3)} 등은 結晶이 壓力에 의하여 transformation이 일어날 可能性이 있기 때문에 壓力에 의한 브롬화칼륨錠劑法을 使用하지 않고 Nujol Mull法으로 結晶比를 求하였으나 本 sulpiride研究의 境遇에는 KBr disk를 만들 때의 壓力 9,000kg/cm²에서는 結晶의 transformation이 일어나지 않았다. 즉 粉末狀態에서의 X-ray powder diffractogram과 KBr disk를 만든 後 다시 이 disk를 粉末로 한 後의 X-ray powder diffractogram을 比較할 때 同一하였다.

波長 1,600cm⁻¹에서의 吸光度로 internal standard로 쓸 수 있는 可能性 檢討로서 實驗法에서의 sulpiride濃度에 따른 吸光度를 plot해 보면 Figure 1에서와 같이 直線關係가 成立하여 再現性은 Table I에서와 같아 充分히 定量性이 있었다.

Table I—Reproducibility of sulpiride from IR spectrophotometry.

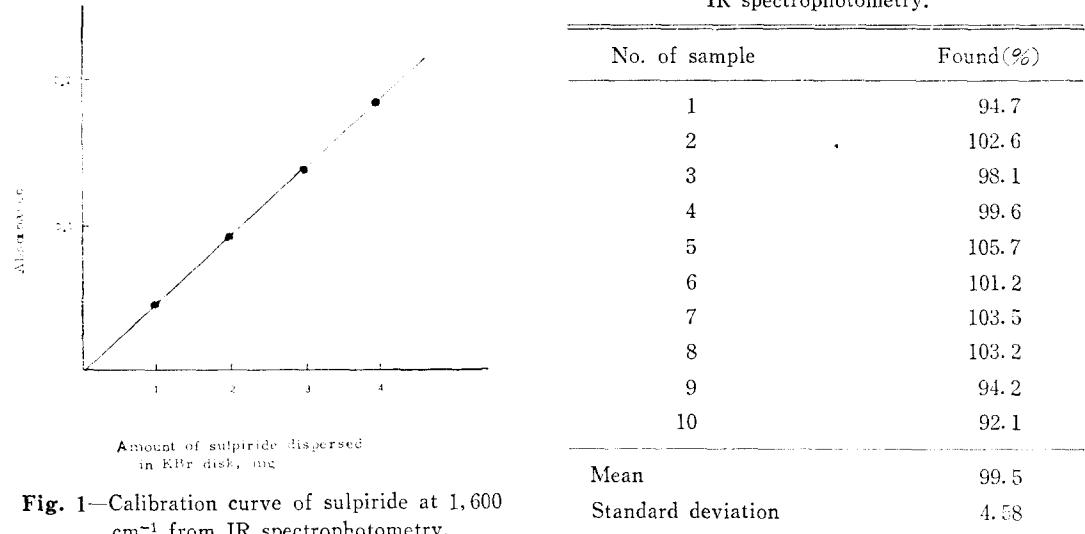


Fig. 1—Calibration curve of sulpiride at 1,600 cm⁻¹ from IR spectrophotometry.

Figure 2는 두 種類의 結晶의 1,700cm⁻¹에서 1,500cm⁻¹ 사이의 infrared spectra의 차이를 나타내고 있으며 form I의 1,620cm⁻¹에서의 CO stretching vibration이 form II에서는 1,640cm⁻¹로 shift되어 두 結晶이 混合되어 있을 경우 1,620cm⁻¹ 및 1,640cm⁻¹에서 吸收 band가 나타나며 그 混合程度에 따라 각 frequency에서의 強度가 달랐다. 또한 위에서 說明한 1,600cm⁻¹에서의 吸收 band를 internal standard로 하여 그 混合比를 internal standard에 의한 比로서 求하였다.

實際로 form I과 form II의 各各의 比率을 달리하여 混合하여 求한 吸光度比로서 calibration curve를 그려보면 Figure 3과 같으며 定量用으로 利用可能하였다.

Sulpiride Form I의 Transformation Kinetics—sulpiride의 劑形은 現在까지 錠制 및 注射劑 단 開發되였으며 液劑 및 懸濁劑等은 開發되지 않고 있다. 液劑 및 懸濁劑 開發을 為한 preformulation 研究로서 polymorphism의 研究는 必須의이며 이에 製劑開發을 為하여 本 實驗을 하였다.

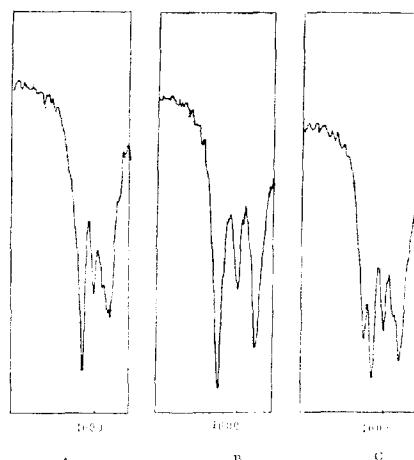


Fig. 2—IR spectra of sulpiride polymorphs.
A: form I, B: form II,
C: Mixture of form I and form II (1:4).

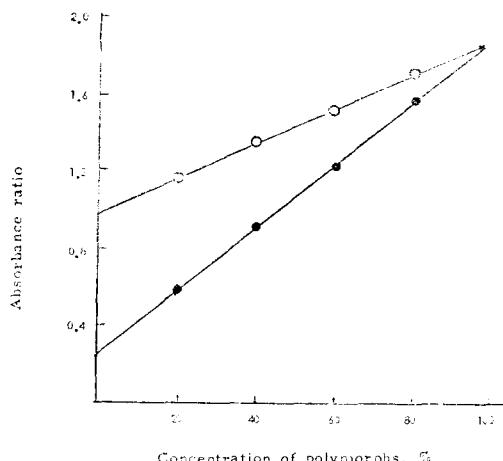


Fig. 3—Calibration curves of sulpiride polymorphs.
● form I, ○ form II

上記實驗方法中 sulpiride form I의 transformation kinetics와 같이 각溫度에서時間에 따른 sulpiride form I의混合比率를求하고 이混合比率의對數值와時間과의關係를plot하면 Figure 4와같이直線關係를나타내었다. 이것은form I에서form II로의transformation이一次反應形態로進行되는것을나타내며이때各溫度에서의速度定數를求하면Table II와같다.

또한各溫度에서의速度定數의對數值와絕對溫度의逆數와의關係즉Arrhenius plot를하면Figure 5와같이直線을나타내며Arrhenius式으로부터transformation의activation energy를

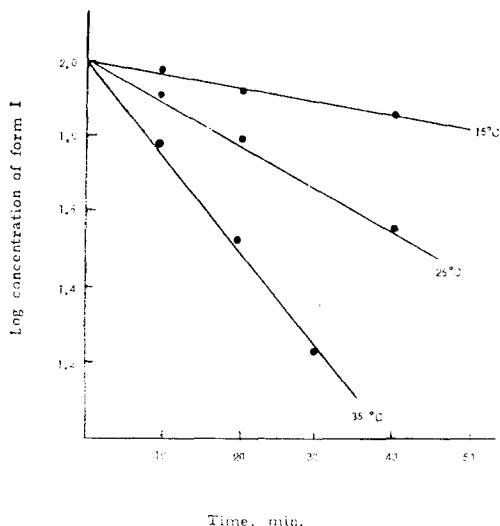


Fig. 4—Transformation from sulpiride form I to form II in aqueous suspension at various temperature.

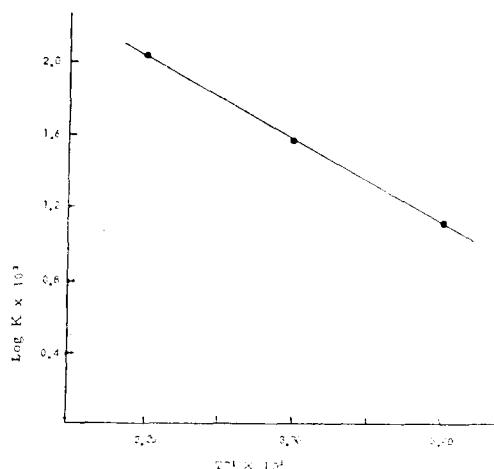


Fig. 5—Arrhenius plot of the transformation from sulpiride form I to form II.

求하면 $21.35 \text{ kcal/mole}^\circ$ 였다.

또한 각 温度에서의 速度定數로부터 transformation의 半減期를 求하면 25.0°C 때 26.5 min.° 이며 35°C 때 10.9 min.° 이었다.

添加劑의 Transformation Kinetics에 미치는 影響—懸濁劑 등 液剤開發을 爲하여 液剤中에 添加

Table II—Rate constant of the transformation from sulpiride form I to form II in suspension.

Temperature ($^\circ\text{C}$)	Rate constant (min^{-1})
35	6.35×10^{-2}
25	2.61×10^{-2}
15	0.57×10^{-2}

Table III—Effect of viscosity-imparting agents on the rate of transformation from sulpiride form I to form II (25°C).

Additive	Concentration	Rate constant (10^{-2}min^{-1})
Standard		2.61
Glycerine	20%	6.68
Simple syrup	60%	2.53

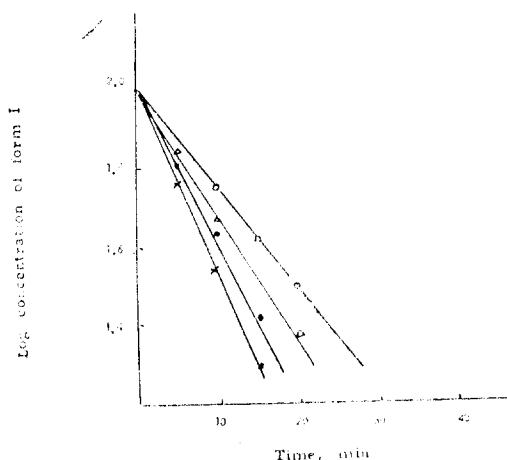


Fig. 7—Effect of polysorbate 80 on the rate of transformation from sulpiride form I to form II at 35°C .

○ standard, △ 0.05% polysorbate 80,
● 0.5% polysorbate 80,
× 1.0% polysorbate 80.

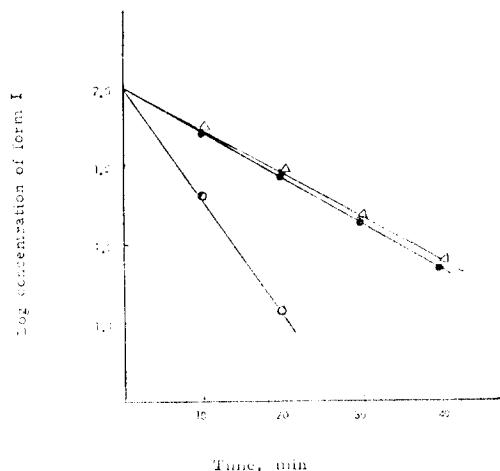


Fig. 6—Effect of viscosity-imparting agents on the rate of transformation from sulpiride form I to form II at 25°C .
● standard, △ simple syrup,
○ glycerine.

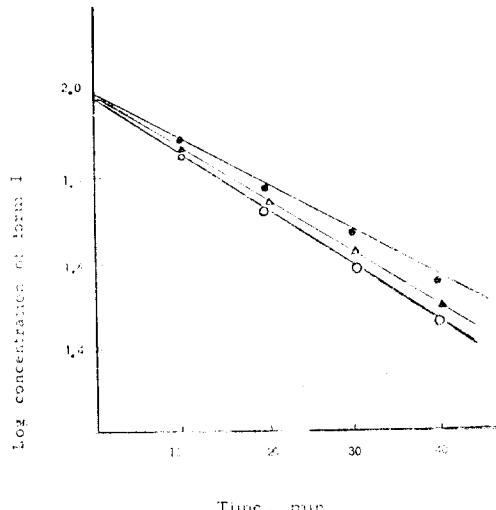


Fig. 8—Effect of coloring agents on the rate of transformation from sulpiride form I to form II at 25°C .

● standard, △ amaranth,
○ yellow No. 4.

加될 수 있는 各種 添加劑의 影響을 研究하였다.

粘度 增加劑의 影響은 Fig. 6에서와 같이 glycerine의 濃度가 20%일 때는 transformation에 相當한 影響을 미치는 것을 알 수 있으나 60% 單味시럽에서는 거의 影響을 미치지 않았다.

各 添加劑에의 transformation의 速度定數를 計算하면 Table III과 같으나 glycerine 20%일 때의 半減期은 10.2min.이었으나 glycerine을 함유하지 않았을 때의 半減期 26.5min.와 比較하면 약 1/2.5인 것을 알 수 있었다.

懸濁化劑로 使用되는 polysorbate 80의 濃度에 따른 影響은 Fig. 7에서와 같고 各濃度에서의 速度定數를 求하면 Table IV와 같으나 polysorbate 80는 速度定數를 增加시켜주며 또한 polysorbate 濃度가 高수록 速度定數 增加率이 커지는 것을 알 수 있다. 이것은 polysorbate 80의 濕潤效果로 sulpiride와 물과의 接觸面積을 크게 하기 때문인 것으로 推定된다.

色素에 의한 影響은 Fig. 8과 같으며 이에 따라 各物質에 따른 速度定數를 求하면 Table V와 같고 色素에 의한 影響은 速度定數를 若干 增加시켜주는 傾向이 있으나 이것은 色素에 依하여 sulpiride의 結晶表面의 濕潤效果를 增加시킴으로써 sulpiride 結晶과 물과의 接觸기회가 增加됨으로서 transformation의 速度가 增加되는 것으로 說明할 수 있다.

Table IV—Effect of polysorbate 80 on the rate of transformation from sulpiride form I to form II at 35°C.

Concentration of polysorbate 80(%)	Rate constant (10^{-2}min^{-1})
1.0	10.7
0.5	9.05
0.05	6.91
Standard	6.35

Table V—Effect of coloring agent on the rate of transformation from sulpiride form I to form II at 25°C.

Additive	Rate constant(10^{-2}min^{-1})
Standard	2.61
Amaranth	2.99
Yellow No. 4	3.11

結論

實驗結果는 綜合하면 다음과 같은 結論을 얻을 수 있다. 1) Sulpiride의 polymorphs 相互間의 transformation은 水懸濁液에서 form I로 form II로 一次反應形態로 變한다. 25°C에서의 速度定數는 $2.61 \times 10^{-2}\text{min}^{-1}$ 이며 이때의 半減期은 26.6min.이었으나, transformation의 activation energy는 21.35kcal/mole이다. 2) 各種 添加劑가 sulpiride polymorphs 相互間의 transformation에 미치는 影響은 polysorbate 80, glycerine 및 色素등은 速度를 增加시키는 方向으로 影響을 미치며 특히 polysorbate 80은 濃度에 따라 速度定數를 增加시키나 單味시럽은 速度定數에 影響을 미치지 않았다.

文獻

- M.A. Moustafa, S.A. Khalil, A.R. Ebian and M.M. Motawi, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1103 (1974).
- M.A. Moustafa and J.E. Carless, *J. Pharm. Pharmac.*, **23**, 687 (1971).
- M.A. Moustafa, S.A. Khalil, A.R. Ebian and M.M. Motawi, *ibid.*, **24**, 921 (1972).
- A.R. Ebian, M.A. Moustafa, S.A. Khalil and M.M. Motawi, *ibid.*, **25**, 13 (1973).
- A.R. Ebian, M.A. Moustafa, S.A. Khalil and M.M. Motawi, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 1481 (1975).
- M.A. Moustafa, A.R. Ebian, S.A. Khalil and M.M. Motawi, *ibid.*, **64**, 1485 (1975).

7. E.G. Shami, P.D. Bernando, E.S. Rattie and L.J. Revin, *ibid.*, 61, 1318 (1972).
8. W.I. Higuchi, W.E. Hamlin and S.C. Metha, *ibid.*, 58, 1145 (1969).
9. C. Tamura and H. Kuwano, *Yakugaku Zasshi*, 81, 764, (1961).
10. S.G. Frank and B.G. Byrd, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1194 (1973).
11. R.E. Rosenfeld and S.G. Frank, *ibid.*, 62, 1194 (1973).
12. M. Nakagaki, T. Handa and K. Ohashi, *Yakugaku Zasshi*, 99, 1 (1979).
13. M. Nakagaki, T. Handa and K. Ohashi, *ibid.*, 99, 564 (1979).
14. 金吉洙, 李民和, 서울대학교 藥學論文集, 第五卷, 42 (1980).