

## 아세트아미노펜의 결정다형에 관한 연구

손 영 택

강원대학교 약학대학

(1990년 6월 18일 접수)

## Study on the Polymorphism of Acetaminophen

Young Taek Sohn

College of Pharmacy, KangWeon National University Chuncheon, 200-701, Korea

(Received June 18, 1990)

The metastable modification of acetaminophen was prepared in industry scale. It was found that the dissolution rate of the metastable modification was greater than that of the original powder. The metastable modification was transformed to the stable modification by grinding, but it was not transformed by compression. Starch and lactose inhibited this transformation of the metastable modification to the stable modification by grinding.

**Keywords**— polymorphism, metastable modification, stable modification, acetaminophen

결정다형을 이용하여 용해도를 향상시키고 결과적으로 bioavailability를 향상시킬 수 있음을 주지의 사실이다.<sup>1-4)</sup> 근래, Rey's syndrome 때문에 해열진통제로서의 아세트아미노펜의 중요성은 더욱 커지고 있는 실정이다. Nurnberg 등<sup>5,6)</sup>은 아세트아미노펜의 metastable moldification을 DSC 장치를 써서 확인은 가능하나 제조는 불가능했다고 보고한 바 있다. 따라서, 저자는 metastable moldification이 제제공정(미분쇄, 압축)을 거칠 때 stable modification으로 전환되는가 여부 및 이 전환을 부형제의 첨가로 억제할 수 있는가 여부를 실험하였다.

### 실험방법

#### 시약 및 기기

아세트아미노펜은 Hochst, W-Germany 제품을, 전분, 유당, Avicel은 시판 약전품을 구입하여 사용하였다. 기타 시약은 시판 특급품을 사용하였다.

기기로는 X-ray crystallography powder diffracto-

meter(Philips, PW 1710, Netherlands), Differential Scanning Calorimetry(Seiko 1, SSC-5000, Japan), 용출시험기(Apex, Type OT, England), 타정기(Apex, Type 337, England), 자외부, 가시부 흡광광도계(Perkin Elmer, 550SE, W-Germany) 등을 사용하였다.

### 실험결과 및 고찰

#### 아세트아미노펜의 metastable modification 제조

다형에 대한 연구보고들<sup>1-4,7-10)</sup>과 특히 Halebian의 다형에 대한 종설<sup>10)</sup>을 참조하면 metastable modification을 제조하는 방법은 (a) Solution phase transformation과 (b) Solid-solid transformation의 두 가지 방법으로 나눌 수 있다.

a의 방법은 여러 용매 중에서 재결성 시키는 방법으로, 아세트아미노펜을 메탄올, 플로로포름, 아세톤, n-헥산, 에탄올, 에틸아세테이트, 프로필알콜, 에틸아세토아세테이트, 벤젠, 사이클로헥산, 알릴알콜, tert-아밀알콜에 용해시켜 재결정시켜 얻은 시료들을

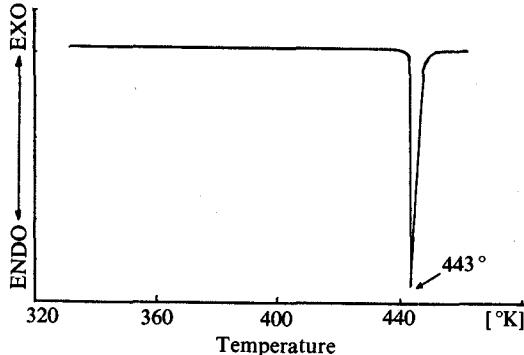


Figure 1—DSC thermogram<sup>5)</sup> of Mod. I of acetaminophen.

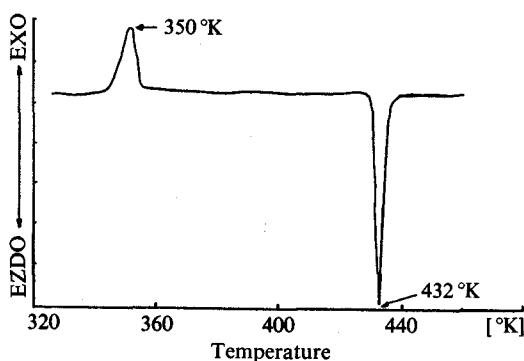


Figure 2—DSC thermogram<sup>5)</sup> of Mod. II of acetaminophen.

X-ray crystallography, DSC 등으로 측정하여 기존 시판품과 비교하였으나, metastable modification을 얻는데 실패하였다. 또한 클로로포름 + 벤젠(1 : 1), 에탄올 + 벤젠(1 : 1), 메탄올 + 벤젠(1 : 1), 메탄올 + 사이클로헥산(1 : 1), 에탄올 + 사이클로헥산(1 : 1) 등의 혼합용매를 사용하여 재결정 시켜 얻은 시료들도 상기 측정방법 결과 metastable modification이 아니었다. 따라서 solution phase transformation 법으로는 아세트아미노펜의 metastable modification의 제조가 불가능하다고 판단하고 solid-solid transformation 법으로 시도하였다.

Nurnberg 등<sup>5,6)</sup>에 의하면 아세트아미노펜의 metastable modification을 DSC 장치 내에서 확인은 가능하나 제조하는 것은 불가능하였다고 보고한 바 있다. 이들은 Fig. 1에서처럼 아세트아미노펜을 가열하여 443 K(170 °C)에서 용융시킨 후 이를  $-5\text{ K}/\text{min}$ 의 속도로 냉각시킨 후 다시 가열시켜 Fig. 2에서

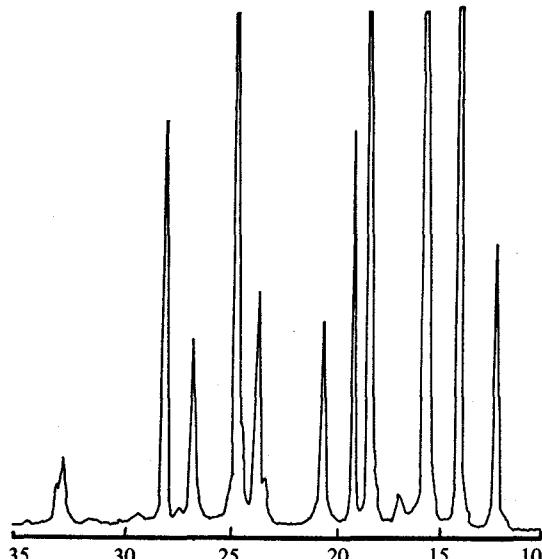
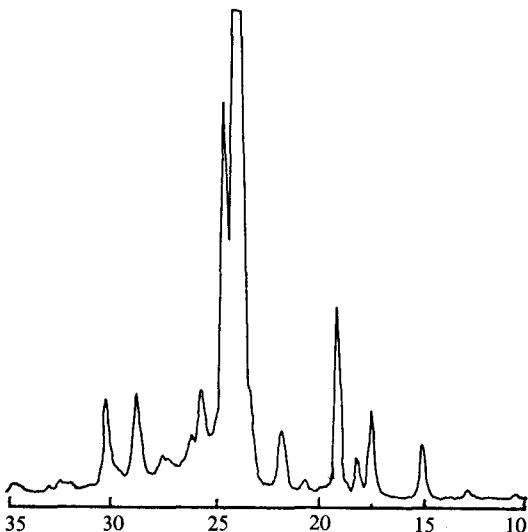


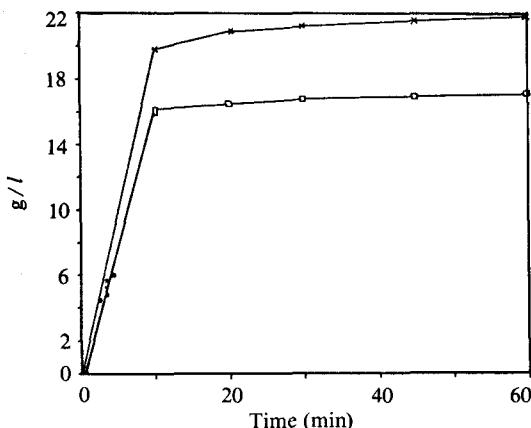
Figure 3—X-ray diffraction pattern of Mod. I of acetaminophen.

보듯이 350 K(77 °C)에서 exotherm을 나타내고 432 °C(159 °C)에서 용융되는 metastable modification을 얻은 바 있다. 따라서 본 연구에서는 이러한 방법으로 아세트아미노펜의 metastable modification의 대량제조가 불가능하다고 보고 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

아세트아미노펜 20g을 오븐 내에서 180 °C까지 가열하고 오븐 내에서 서서히 냉각시킨 후 오븐내 온도가 90 °C가 되면 이 온도에서 1시간 유지시킨 후 다시 오븐에서 서서히 냉각시켜 오븐내 온도가 실온과 같아질 때까지 방치한 후 오븐에서 꺼냈다. 이것이 metastable modification 인지를 확인하기 위하여 X-선 분체 결정회절계로 측정한 결과는 Fig. 3과 Fig. 4에 나타나 있다. Fig. 3은 시판품 아세트아민노펜이고 Fig. 4는 metastable modification인 바 intensity의 피크가 나타나는  $2\theta$  angle의 차이로 이를 명확히 확인할 수 있었다. 따라서 아세트아미노펜의 metastable modification의 대량제조가 가능함을 확실히 확인할 수 있었다. 이하에서는 Conventions for Naming Polymorphs(1)에 의거하여 시판품을 Modification I (Mod. I 라 약칭), metastable modification을 Modification II (Mod. II 라 약칭)이라고 칭한다. Mod. I 과 Mod. II의 용해도시험 결과를 Fig. 5에 나타내었다. Mod. II가 훨씬 신속히 용해함을 알 수



**Figure 4—X-ray diffraction pattern of Mod. II of acetaminophen.**

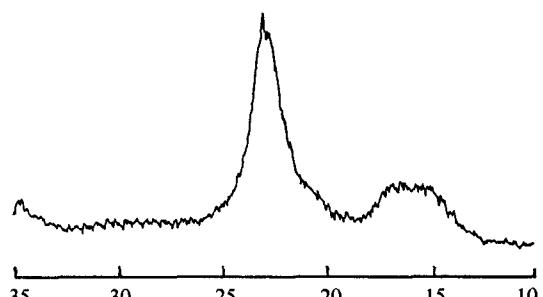


**Figure 5—Concentration-time curves for Mod. I and Mod. II of acetaminophen in distilled water at 37°C.**

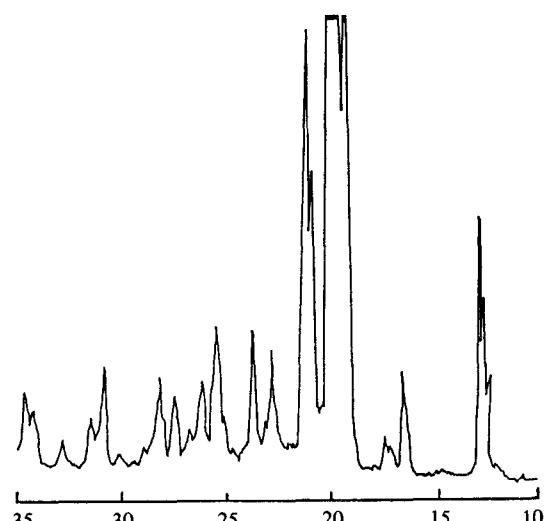
있었다.

아세트아미노펜의 metastable molification이 제제 공정(분쇄) 중에 stable modification으로 전환되는가 여부 및 속도론적 연구

아세트아미노펜의 Mod. II를 분쇄기에서 분쇄시키고 시간적으로 각각 5분, 10분, 20분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 3시간에 취하여 X-선 결정회절계로 측정하여 Mod. I으로 전환되는가 여부를 연구하였으며 그 결과를 표시하기 위하여는 방법<sup>11,12)</sup>이 있으나 Hermans의 수정된 방법<sup>13)</sup>을 사용하였다.



**Figure 6—X-ray diffraction pattern of Avicel®.**



**Figure 7—X-ray diffraction pattern of lactose.**

이 방법에 따라서 앞의 Fig. 3과 Fig. 4의 Mod. I과 Mod. II의 특징적인 피크를 찾으면  $2\theta$  angle로 Mod. I은  $12.1^\circ$ ,  $13.8^\circ$ ,  $15.5^\circ$ ,  $16.7^\circ$  등이며 Mod. II는  $10.2^\circ$ ,  $12.7^\circ$ ,  $15.0^\circ$ ,  $16.1^\circ$ ,  $17.5^\circ$  등이다. Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8에 첨가제인 Avicel, 유당, 전분의 X-ray crystallography 측정결과가 있으며 이들의 피크와 겹치지 않는 피크들만을 고려하여 속도론적 연구를 해야만 한다. 따라서 Mod. I의 특징적인 피크는  $12.1^\circ$ ,  $13.8^\circ$ 이고 Mod. II의 특징적 피크는  $10.2^\circ$ ,  $12.7^\circ$ 이다. 이렇게 하여 Mod. II가 미분쇄 중에 Mod. I로 전환된 속도론적 연구를 한 결과를 Fig. 9에 나타냈다.

Fig. 9을 보면 Mod. II의 Mod. I로의 전환은 20분까지는 매우 느린 속도로, 20분~1시간 이후는 다시 좀 느린 속도로 진행된다는 것을 알 수 있었다. 0~20분 사이의 20분간에 12%가, 20~45분 사이의 25분간에 39%가, 45~3시간 사이의 2시간 15분(135분간)

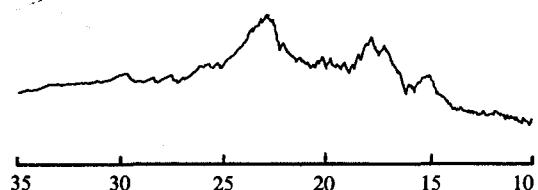


Figure 8—X-ray diffraction pattern of starch.

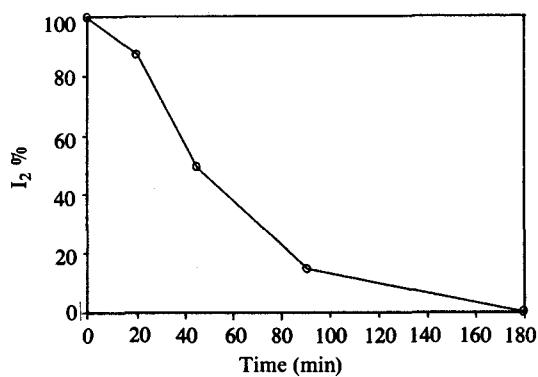


Figure 9—Percentage of acetaminophen Mod. II versus time.

left upper	middle upper	right upper
left middle	center	right middle
left lower	middle lower	right lower

Fig. 10—Dividing of tablet to 9-sections.

에 49%가 전환되었다.

#### 타정 중의 metastable modification의 전환

첨가제를 가하지 않고 아세트아미노펜의 metastable modification 250 mg을 정제기에서 타정하여 Fig. 10와 같이 9등분하여 X-선 회절계로 측정하였으며 그 결과는 Fig. 11a-e와 같다. Fig. 11에서 보듯이 전혀 stable modification으로 전환되지 않았다. 이는 Junginger의 보고<sup>14)</sup>와 같으며 이 점으로도 modification의 전환에서 보듯이 ball mill에서의 milling energy는 지속적이며 타정에너지는 단속적이라는 것을 알 수 있었다.

첨가제가 metastable modification의 stable modification으로의 전환을 저해하는가 또는 촉진하는가 여부

첨가제로서 Avicel, 유당, 전분 3종을 선택하여 Mod. II 와의 1 : 1 mixture를 분쇄기에서 분쇄시킨

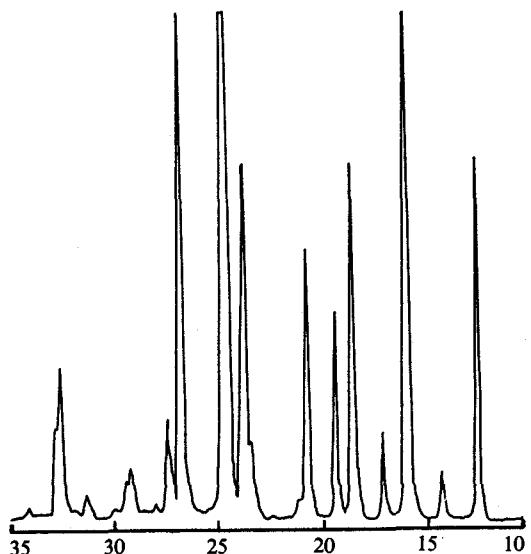


Figure 11—a. X-ray diffraction pattern of middle-upper section of the tablet.

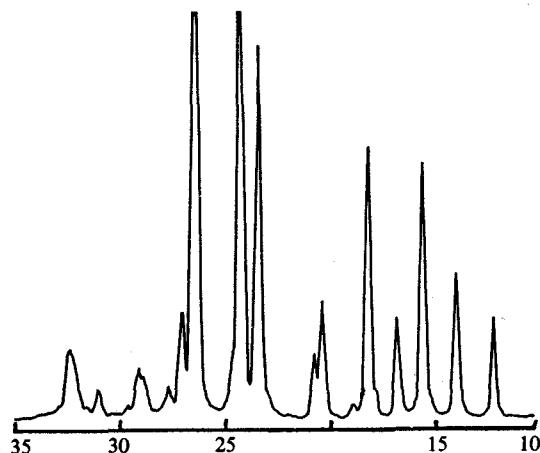
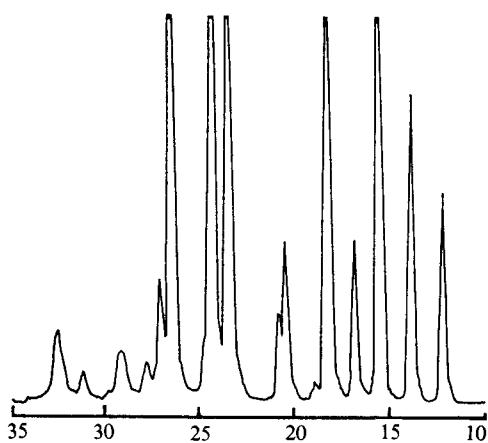


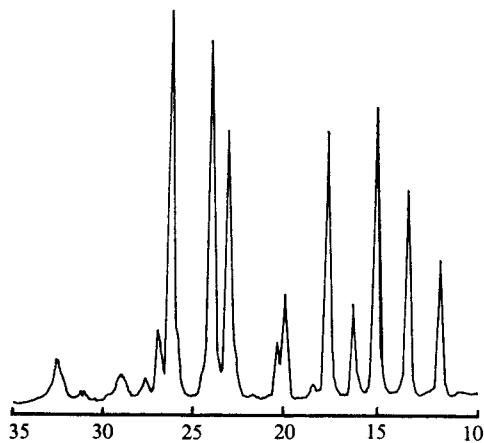
Figure 11—b. X-ray diffraction pattern of center section of the tablet.

후 각각 5분, 10분, 20분, 30분, 45분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간에 취하여 X-선 회절계로 측정하여 Mod. II 의 Mod. I 으로의 전환을 촉진하는가, 저해하는가 여부를 측정하였다. Fig. 12를 보면 원래의 Mod. II →Mod. I 으로의 전환과 비교하여 거의 차이가 없음을 알 수 있었다.

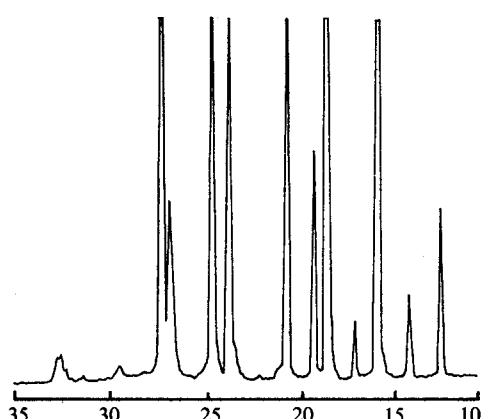
Fig. 13에서 보면 Mol. II →Mod. I 으로의 전환을 매우 저해하여 3 hrs 분쇄해도 9%만이 Mod. I 으로



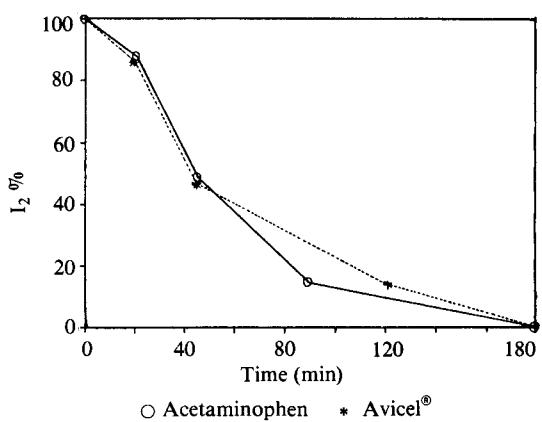
**Figure 11-c.** X-ray diffraction pattern of middle lower section of the tablet.



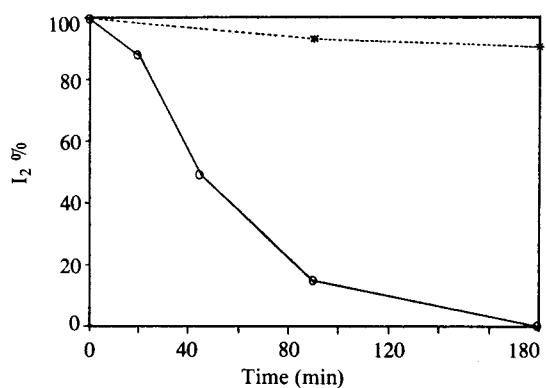
**Figure 11-d.** X-ray diffraction pattern of left upper section of the tablet.



**Figure 11-e.** X-ray diffraction pattern of right lower section of the tablet.



**Figure 12**—Effect of Avicel® on the polymorphic transformation of Mod. II of acetaminophen by grinding.



**Figure 13**—Effect of lactose on the polymorphic transformation of Mod. II of acetaminophen by grinding.

전환되었다.

Fig. 14에서 보면 Mod. II → Mod. I 으로의 전환을 유당보다도 더욱 저해하여 3시간 동안 미분쇄하여도 거의 Mod. II로 그대로 남아 있었다.

이상의 연구로 metastable modification이 정제제 조 과정 중 필히 거쳐야만 하는 분쇄 공정에서 시판품으로 전환된다는 것을 알게 되었으며 생물약제학적 관점에서 metastable modification의 물에 대한 용해도는 시판품의 그것보다 크다<sup>11</sup>고 알려져 있으며 본 실험결과에서도 이를 확인한 바 있다. 따라서 Mod. II는 Mod. II에 비해 치료효과가 뛰어날 것으로 사료되었다. 따라서 Mod. II가 Mod. I으로 전환되지 않도록 하는 방법론이 중요한 바, 원래 정제의 부형제로 정제에는 필수적으로 첨가되어야만 하는 전분,

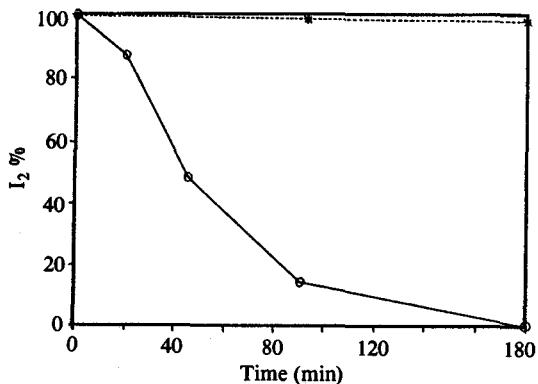


Figure 14—Effect of starch on the polymorphic transformation of Mod. II of acetaminophen by grinding.

유당이 Mod. II → Mod. I 으로의 전환을 억제하였으므로 이는 상당히 의미가 있다. 또한, 타정하여도 metastable modification<sup>5,6)</sup>이 stable modification으로 전환되지 않는다는 것을 알 수 있었다. 따라서 정제로의 성형 전체공정 중 분쇄에 의한 metastable modification의 전환은 부형제로서 억제시키면 되므로 이는 상당히 이상적인 결과이다. 본 실험결과 유당과 전분이 Mod. II → Mod. I 의 전환을 현저히 억제하였기 때문에 생물학적 이용률이 더욱 높은 우수의 약품 제조에 공헌할 수 있으리라 사료된다.

## 결 론

1. Nurnberg 등<sup>5,6)</sup>의 보고와는 달리 아세트아미노펜의 metastable modification의 대량제조가 가능했다.
2. 아세트아미노펜의 metastable modification은 stable modification인 시판품보다 더욱 신속히 용해되었다.
3. 아세트아미노펜의 metastable modification은 분쇄 중에 stable modification으로 전환되었다.
4. 아세트아미노펜의 metastable modification은 타정 중에는 stable modification으로 전환되지 않았다.
5. 아세트아미노펜의 metastable modification의 stable modification으로의 전환을 억제하였다.

따라서, 유당이나 전분을 부형제로 하여 metastable modification의 아세트아미노펜 정제를 제조하면 생

물학적 이용률이 더욱 높은 제형이 되리라 예상된다.

## 감사의 말씀

이 논문은 1988년도 한국과학재단 연구비지원(과제번호 : 883-0303-007-2)에 의한 결과의 일부로 이에 감사드리는 바이다.

## 문 헌

- 1) J. Halebian and W. McCrone, Pharmaceutical applications of polymorphism, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 911 (1969).
- 2) A. Burger, Zur Interpretation von polymorphe-Untersuchungen, *Acta Pharm. Technol.*, **28**, 1 (1982).
- 3) M. Kuhnert-Brandstatter and M. Aepkers, Molekulverbindungen, Mischkristallbildung und neue Polymorphiefälle bei Barbiturat, *Mikrachim. Acta [Wien]*, **1962**, 1055 (1962).
- 4) M. Kuhnert-Brandstatter, Polymorphie von Arzneistoffen und ihre Bedeutung in der pharmazeutischen Technologie, *Informationsdienst A.P.V.*, **19**, 73 (1973).
- 5) E. Nurnberg and A. Hopp, Galenisch relevante Untersuchungen von Paracetamol, 1. Mitt.: Modell-Kristallisationsversuche im Rontgendiffraktometer, *Pharm. Ind.*, **44**, 1081 (1982).
- 6) E. Nurnberg and A. Hopp, Galenisch relevante Untersuchungen von Paracetamol, 2. Mitt.: Differentialthermoanalytische Prufungen, *ibid.*, **45**, 85 (1983).
- 7) H.G. Ibrahim, F. Pisano and A. Bruno, Polymorphism of phenylbutazone: properties and compressional behavior of crystals, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 669 (1977).
- 8) M. Saito, M. Yamazaki, K. Matsumara, H. Kato, Y. Ito, U. Kawashima and H. Takenaka, Studies on the relationship between physico-chemical properties and crystalline forms of tulobuterol hydrochloride. III. Hygroscopic properties of polymorphs of tulobuterol hydrochloride, *Yakugaku Zasshi*, **103**, 336

- (1983).
- 9) B. Cleverley and P. P. Williams, Polymorphism in substituted barbituric acids, *Tetrahedron*, **7**, 277 (1959).
  - 10) M. Kuhnert-Brandstatter and A. Burger, Untersuchungen zum Auflösungsverhalten polymorpher, pseudopolymorpher und amorpher Phasen von Arzneimitteln, *Pharm. Ind.*, **34**, 496 (1972).
  - 11) H. Yoshino, M. Kobayashi and M. Samejima, Polymorphic transition rate of semisynthetic fatty suppository bases, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2661 (1981).
  - 12) H. Yoshino, Y. Hagiwara, M. Kobayashi and M. Samejima, Estimation of polymorphic transition degree of pharmaceutical raw materials, *ibid.*, **32**, 1523 (1984).
  - 13) Y. T. Sohn, Rontgenkristallographische Untersuchungen über Orientierungszustände in Tabletten, *Dissertation Universitat Braunschweig*, 1986 (1986).
  - 14) H. Junginger, Modifikationsumwandlungen durch mechanische Bearbeitung, 4. Mitt.: Modifikationsumwandlungen von Sulfanilamid bei der Tablettenkompression, *Pharm. Ind.*, **38**, 724 (1976).