

비페닐디메틸디카르복실레이트의 결정다형

손영택^{*} · 박명숙 · 권순경

덕성여자대학교 약학대학

(1996년 7월 15일 접수)

Polymorphism of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate

Young Taek Sohn^{*}, Myung Sook Park and Soon Kyoung Kwon

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

(Received July 15, 1996)

The polymorphism of biphenyl dimethyl dicarboxylate was investigated by DSC. From product five crystal forms, Form 1, Form 2, Form 3, Form 4, and Form 5, were characterized and three crystal forms, Form 6, Form 7, and Form 8, were prepared with the recrystallization method. The dissolution patterns of these eight crystal forms were also studied, but there was practically no difference in dissolution rate.

Keywords—Polymorphism, Biphenyl dimethyl dicarboxylate(DDB), DSC, Recrystallization, Fusion, Melt

비페닐 디메틸 디카르복실레이트는 예로부터 한방에서 사용되어 왔으며 오미자(Schizandrae Fructus)에서 분리된 유효성분중의 하나인 Schizandrin C의 합성동족체로서 바이러스에 의한 급·만성 간염환자 및 만성 간질환 환자의 상승된 SGPT와 SGOT를 저하시키는 것으로 보고되었다.¹⁻³⁾ 이 약물은 물에 매우 난용성으로 용출율이 매우 저조하여 정제로 경구투여할 경우 생체이용률이 약 20~30%정도인 것으로 보고되었다. 따라서 PEG, PVP, Mannitol, Cyclodextrin등을 이용하여 비페닐 디메틸 디카르복실레이트의 용출속도를 증대시키는 연구가 보고된 바 있으나⁴⁻⁶⁾ 비페닐 디메틸 디카르복 실레이트의 물성, 특히 결정다형에 관한 보고는 거의 없는 실정이다.

비페닐 디메틸 디카르복실레이트의 결정다형에 관해서는 m.p. 158~160°C와 179~181°C의 두 가지가 있다는 보고⁷⁾만 있으며 더 이상 연구된 바 없다.

따라서 저자 등은 비페닐 디메틸 디카르복실레이트의 결정다형에 대하여 연구하고자 하여 시판되고 있는 제품중의 비페닐 디메틸 디카르복실레이트의 결정다형에 대하여 연구하고, 다른 결정형을 더 제조할 수 있는

가 여부를 실험하였다.

실험방법

재료 및 시약

비페닐 디메틸 디카르복실레이트는 제품을 생산하는 제약회사들에서 제공받았으며 시약은 모두 특급을 사용하였다.

기기 및 장치

스위스 Mettler사의 Differential scanning calorimeter(DSC 12E)를 사용하였다.

결정형들의 확인

DSC를 이용 분석하였다.⁸⁾ 시차열 분석조건은 다음과 같다.

temperature range : 40~200°C

dT/dt : 10°C/min

결정형들의 제조

결정형을 제조하기 위하여 출발물질을 어느 것으로 하느냐에 따라 제조되는 결정형들의 차이가 있을 수 있으므로 여기서는 Form 1을 출발물질로 하여 다른 결정형들을 제조하였다.

^{*}본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

재결정법⁹⁻¹⁰⁾—물과 아세톤의 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:6, 1:8, 1:10의 혼합용매에 비페닐 디메틸 디카르복실레이트를 용해시키고 여과하여 결정을 얻었다.

물과 메탄올의 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:6, 1:8, 1:10의 혼합용매에 비페닐 디메틸 디카르복실레이트를 용해시키고 여과하여 결정을 얻었다.

클로로포름과 에탄올의 10:0, 10:1, 10:2, 10:3, 10:4, 10:5, 10:6, 10:7, 10:8, 10:9, 1:1의 혼합용매에 비페닐 디메틸 디카르복실레이트를 용해시키고 여과하여 결정을 얻었다.

melt로부터의 냉각방법¹⁰⁾—비페닐 디메틸 디카르복실레이트를 190°C까지 가열하여 용융시킨 후(melt) 냉각속도를 달리하여 결정을 얻었다.

결과 및 고찰

시판되고 있는 제품중의 비페닐 디메틸 디카르복실레이트의 결정형들의 DSC 측정결과가 Fig. 1-5에 있다. DSC pattern에서 알 수 있듯이 시판되고 있는 제품중의 비페닐 디메틸 디카르복실레이트는 모두 차이가 컸으며 m.p. 158~160°C와 179~181°C의 두 가지가 있다는 중국 문헌의 보고와는 매우 다른 결과를 보였다. Fig. 1의 시료를 Form 1, Fig. 2의 시료를 Form 2, Fig. 3의 시료를 Form 3, Fig. 4의 시료를 Form 4, Fig. 5의 시료를 Form 5로 명명하였다.

재결정법중 물과 아세톤의 혼합용매에서 제조한 비페닐 디메틸 디카르복실레이트의 결정형을 DSC로 측정 한 결과를 Fig. 6-12에 나타내었다. 물과 아세톤의 배합

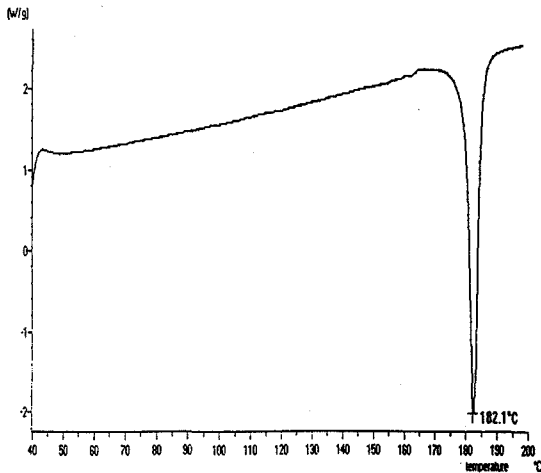


Figure 1—DSC Pattern of Form 1.

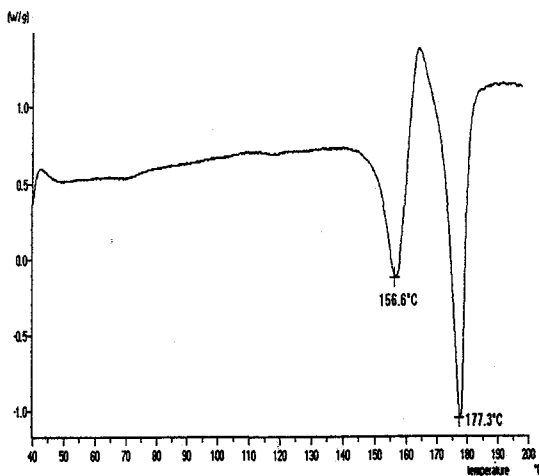


Figure 2—DSC Pattern of Form 2.

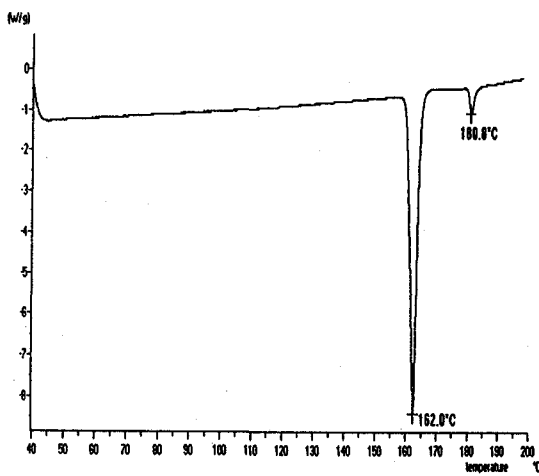


Figure 3—DSC Pattern of Form 3.

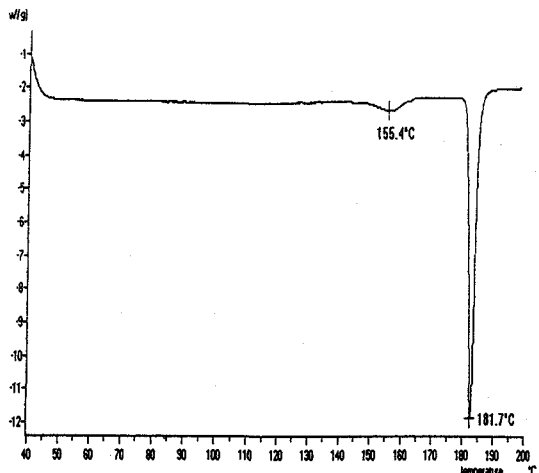


Figure 4—DSC Pattern of Form 4.

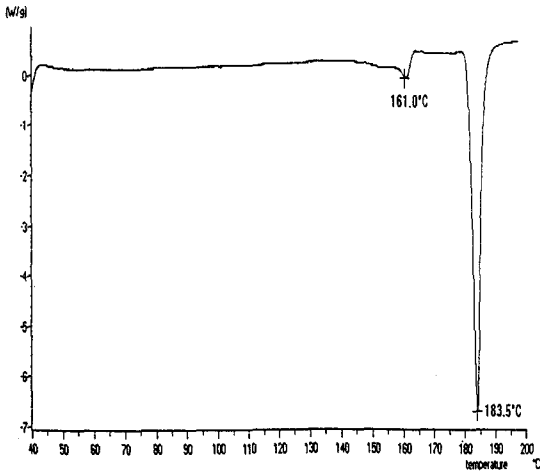


Figure 5—DSC Pattern of Form 5.

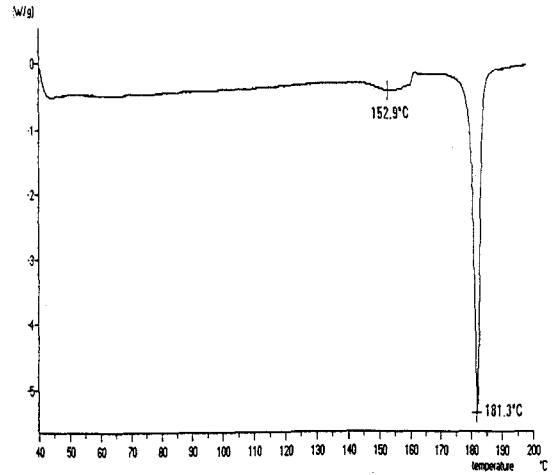


Figure 7—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Water and acetone 1:2.

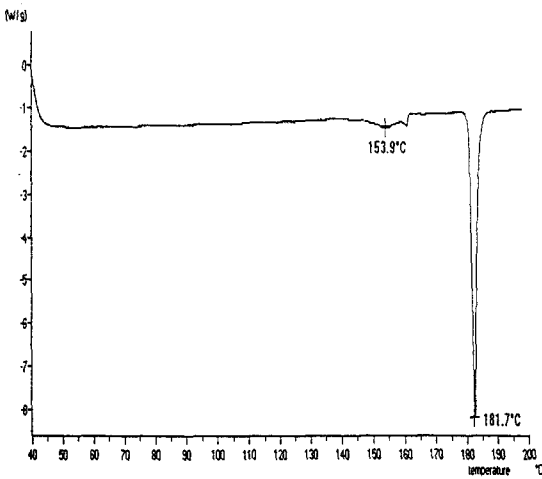


Figure 6—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Water and acetone 1:1.

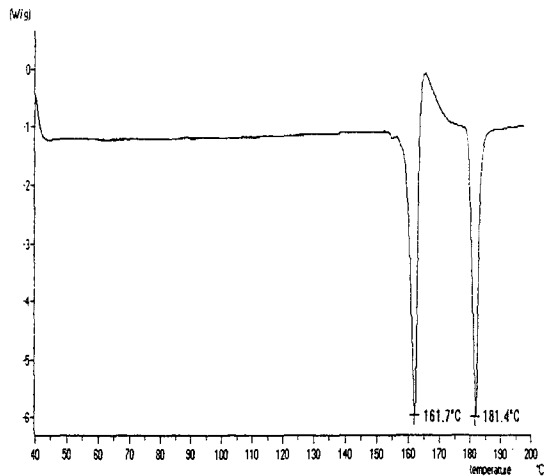


Figure 8—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Water and acetone 1:3.

비율 1:1과 1:2의 용매에서 재결정한 시료의 DSC 측정 결과가 Fig. 6과 Fig. 7에 있는데 이는 Fig. 4와 일치되는 것으로 보아 Form 4로 확인된다. 물과 아세톤의 배합비율 1:3의 용매에서 재결정한 시료의 DSC 측정 결과가 Fig. 8에 있는데 이는 시판품중의 어느 것보다도 일치하지 않는 새로운 결정형으로 확인되어 Form 6으로 명명했다. 물과 아세톤의 배합비율 1:10의 용매에서 재결정한 시료의 DSC 측정 결과가 Fig. 9에 있는데 이는 Form 2로 확인된다. 재결정법중 물과 메탄올의 혼합용매에서 재결정한 비페닐 디메틸 디카르복실레이트의 결정형을 DSC로 측정 한 결과를 Fig. 10-16에 나타내었다. 물과 메탄올의 배합비율 1:1의 용매에서 재결정한

시료의 DSC 측정 결과가 Fig. 10에 있는데 이는 Fig. 3과 일치되는 것으로 보아 Form 3으로 확인된다. 물과 메탄올의 배합비율 1:2의 용매에서 재결정한 시료의 DSC 측정 결과가 Fig. 11에 있는데 이는 새로운 결정형으로 확인되며 Form 7로 명명했다. 물과 메탄올의 배합비율 1:3의 용매와 1:4의 용매에서 재결정한 시료의 DSC 측정 결과가 Fig. 12와 Fig. 13에 있는데 Form 6으로 확인된다. 물과 메탄올의 배합비율 1:6의 용매에서 재결정한 시료의 DSC 측정 결과가 Fig. 14에 있는데 이는 Fig. 3과 일치되며 Form 3으로 확인된다. 물과 메탄올의 배합비율 1:8의 용매에서 재결정한 시료의

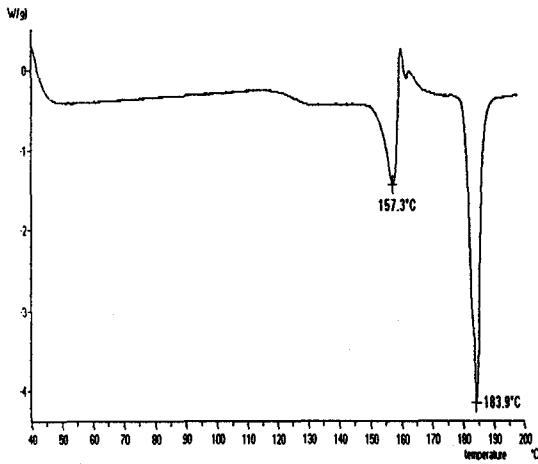


Figure 9—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Water and acetone 1:4.

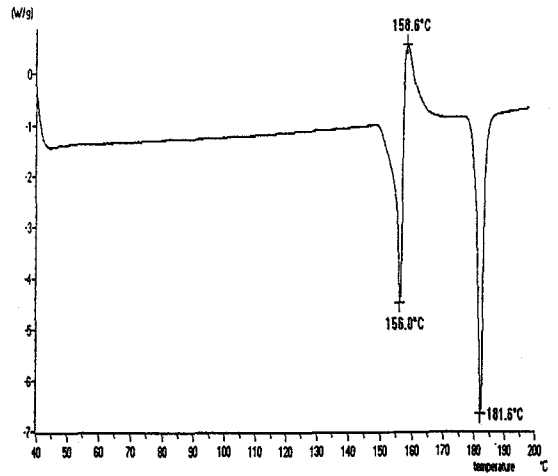


Figure 12—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Water and methanol 1:3.

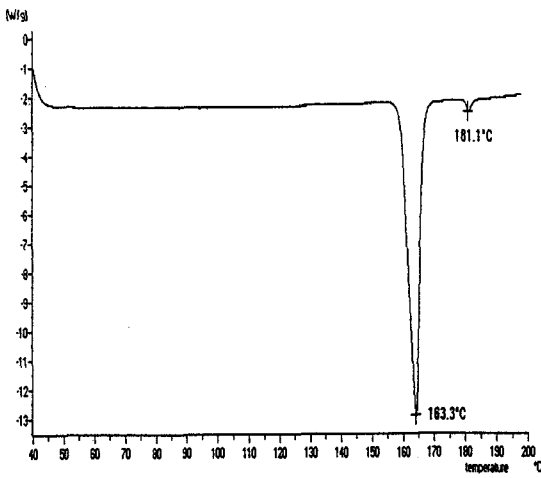


Figure 10—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Water and methanol 1:1.

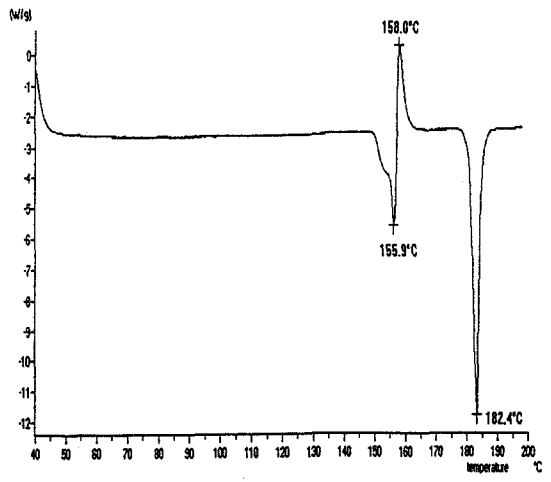


Figure 13—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Water and methanol 1:4.

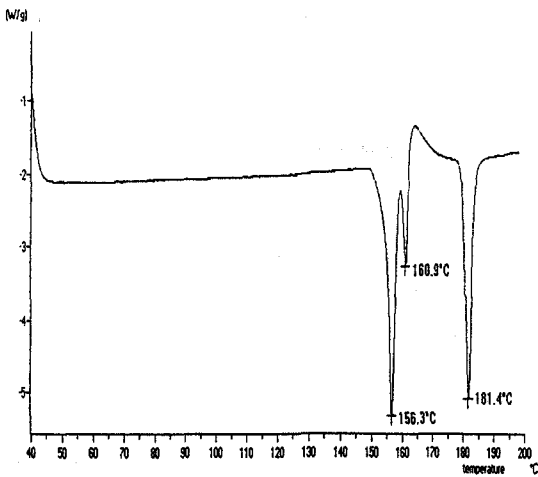


Fig. 11—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Water and methanol 1:2.

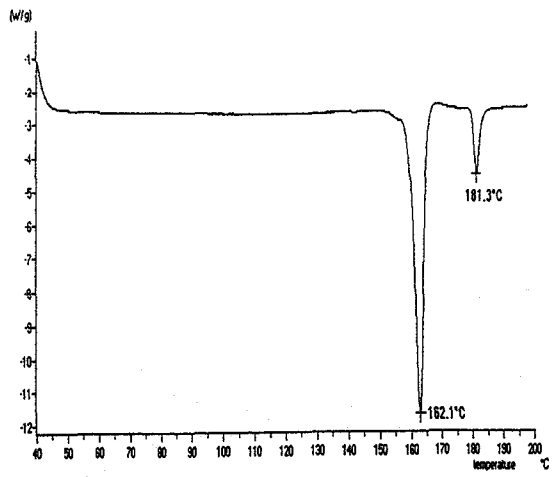


Figure 14—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Water and methanol 1:6.

DSC 측정결과가 Fig. 15에 있는데 이는 Form 7로 확인된다.

재결정법중 클로로포름과 에탄올의 혼합용매에서 재결정한 비페닐 디메틸 디카르복실레이트의 결정형을 DSC로 측정한 결과를 Fig. 16-18에 나타내었다. 클로로포름과 에탄올의 배합비율 10:0, 즉 물에서 재결정한 시료의 DSC 측정결과가 Fig. 16에 있는데 이는 Fig. 3과 일치되는 것으로 보아 Form 3으로 확인된다. 클로로포름과 에탄올의 배합비율 10:1, 10:2, 10:3, 10:4, 10:5, 10:6, 10:7의 혼합용매에서 재결정한 시료들을 DSC로 측정한 결과를 Fig. 17에 나타내었는데 이는 새로운 결정형으로 확인되며 Form 8로

명명했다. 클로로포름과 에탄올의 배합비율 10:8, 10:9, 1:1의 혼합용매에서 재결정한 시료들을 DSC로 측정한 결과를 Fig. 18에 나타내었는데 Form 3으로 확인된다.

melt로부터의 냉각속도를 달리하여 얻은 시료를 DSC로 측정한 결과가 Fig. 19-21에 나와 있다. melt를 실온까지 냉각시켜 얻은 시료의 DSC 측정결과가 Fig. 19인데 Fig. 1과 일치되며 Form 1로 확인된다. melt를 냉각시켜 90°C에서 tempering하여 얻은 시료의 DSC 측정결과는 Fig. 20에 나와 있으며 이는 Fig. 5와 일치되며 Form 5로 확인된다. melt를 즉시 0°C로 냉각시켜

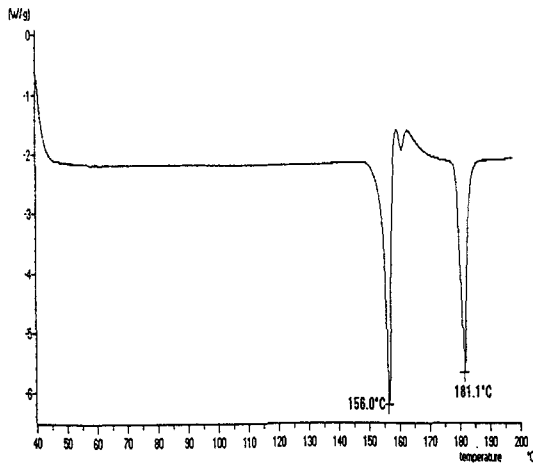


Fig. 15—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Water and methanol 1:10.

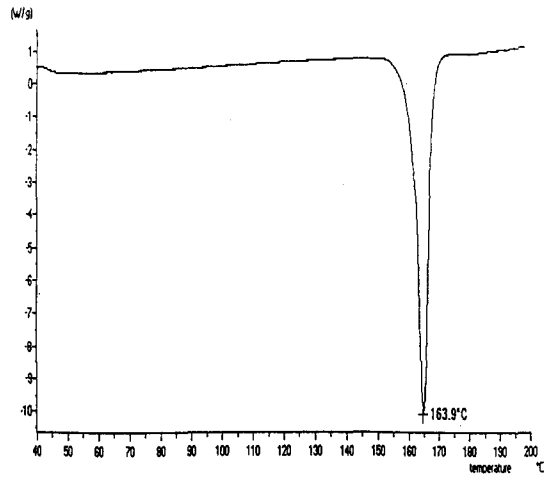


Figure 17—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Chloroform and ethanol 10:1-10:7.

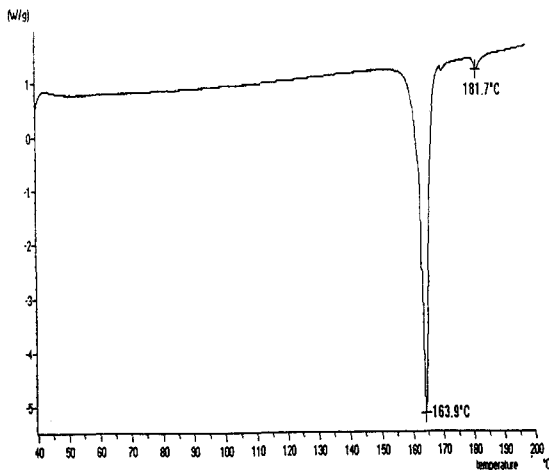


Figure 16—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Water.

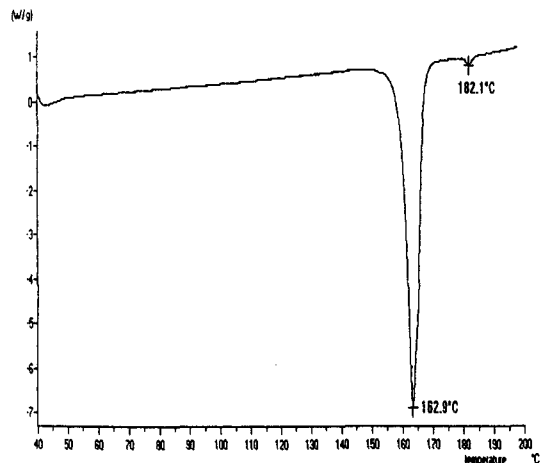


Figure 18—DSC Pattern of the crystal form recrystallized from Chloroform and ethanol 10:8-10:10.

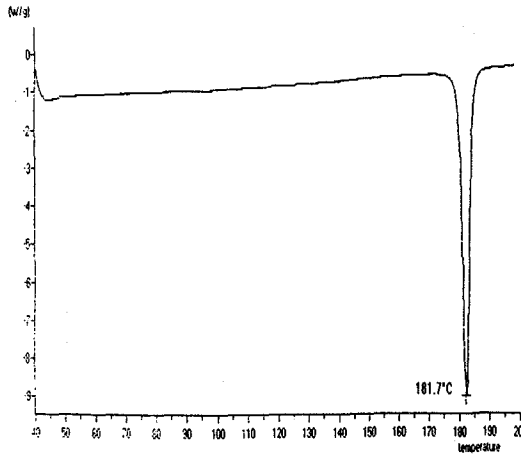


Figure 19—DSC Pattern of the crystal form obtained by the supercooling to R.T.

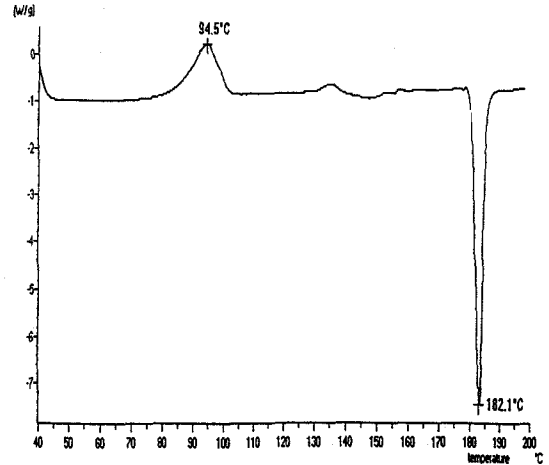


Fig. 21—DSC Pattern of the crystal form obtained by the supercooling to 0°C.

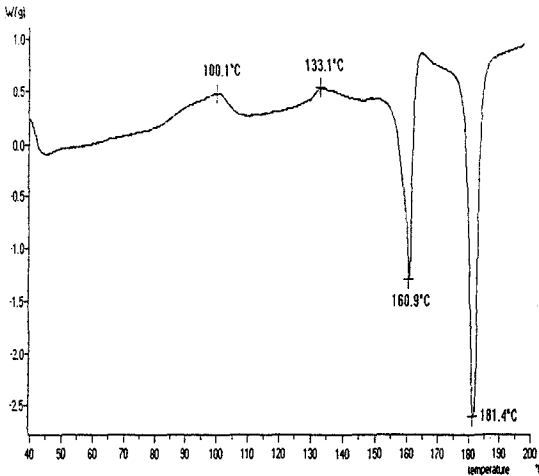


Figure 20—DSC Pattern of the crystal form obtained by the cooling to 90°C and tempering.

얻은 시료의 DSC 측정결과가 Fig. 21에 있으며 이는 Fig. 1과 같아 Form 1로 확인된다.

용출속도 및 누적용출량에 대한 결정다형의 영향을 알아보기 위해 이상에서 제조한 여러 결정형들에 대한 용출시험을 시행하였으나 비페닐 디메틸 디카복실레이트의 물에 대한 용해도가 너무나 작아 거의 차이를 나타내지 않았지만 차후 더욱 연구되어야 하리라 생각된다.

결 론

비페닐 디메틸 디카복실레이트의 시판되고 있는

제품의 원료 5개와 혼합용매에서의 재결정법으로 3개, 합계 8개의 결정형을 제조, 확인할 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 덕성여자대학교 연구비 지원에 의한 것으로 이에 감사드립니다.

문 헌

- 1) H. Q. Yu, X. U. Yang and J. Z. Shi, Biphenyl-Dimethyl Dicarboxylate in treating and preventing hepatitis due to drug poisoning, *Chinese Med. J.*, **100**, 122-123 (1987).
- 2) D. W. Kim and B. K. Kang, Clinical study for low dose and short-term therapy of biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB) in the chronic hepatitis patients with elevated serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels, *Kor. J. Clin. Pharm.*, **3**, 45-53 (1993).
- 3) H. S. Lee, Y. T. Kim, H. C. Jung, Y. B. Yoon, I. S. Song and C. Y. Kim, Prospective, randomized, controlled trial with diphenyl-dimethyl-dicarboxylate in chronic active liver diseases: The effect on lowering serum alanine aminotransferase levels, *대한내과학회잡지*, **40**, 172-178 (1991).
- 4) S. J. Gu, W. W. Gao, P. X. Qiao, A. G. Wang and Z. Y. Qiang, The dissolution rate and physical dispersion state of preparations

- of biphenyl dimethyl dicarboxylate, *Acta Pharmaceutica Sinica*, **24**, 859-864 (1989).
- 5) S. J. Gu, X. L. Wang, W. W. Gao, P. X. Qiao, A. G. Wang, Z. Y. Qiang and Z. Y. Song, Bioavailability studies on the preparations of biphenyl dimethyl dicarboxylate, *Acta Pharmaceutica Sinica*, **25**, 215-219 (1990).
 - 6) J. Hyun and I. K. Chun, Dissolution characteristics of biphenyl dimethyl dicarboxylate from solid dispersions and permeation through rabbit duodenal mucosa, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **24**, 57-65 (1994).
 - 7) J. S. Xie, J. Zhou, C. Z. Zhang, J. H. Yang, H. Q. Jin and J. X. Chen, Synthesis of schizandrin c analogs II. Synthesis of dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylene dioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate and its isomers, *Acta Pharmaceutica Sinica*, **17**, 23-27 (1982).
 - 8) Y. T. Sohn, Pharmaceutical application of polymorphism, *Pharmacol*, **21**, 500-516 (1991).
 - 9) Y. T. Sohn and K. S. Kim, Study on polymorphism of cimetidine, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **23**, 81-87 (1993).
 - 10) Y. T. Sohn, The effects of pseudopolymorphism on the relative bioavailability of amoxicillin, *Yakhak Hoeji*, **39**, 438-443 (1995).