

Screening of New Polymorph of API-X during Polymorphic Phase Transformation in Solution

안지훈, 장상목¹, 김종민¹, 김우식*경희대학교; ¹동아대학교

(wskim@khu.ac.kr*)

Polymorph란 동일한 분자가 서로 다른 배열을 가지는 결정성 고체를 일컫는 말이다. 제약 물질 또한 다양한 Polymorph를 보유하고 있다. 이런 다형체의 변화에 따라 제약물질의 물리 화학적 특성 용해도, 용해속도, 화학적 안정성, 용점, 밀도 등이 틀려지게 된다. 따라서 본 연구에서는 위와 같은 Polymorph 중요성에 근거하여 API-X 라는 항바이러스 활성의약품물질의 상전이 과정을 관찰을 통해 새로운 polymorph를 탐색하였다.

Dichloromethane을 용매로, n-hexane을 반응매로 사용하여 API-X를 -10°C에서 drowning-out 결정화하여 Solvate Form(SF)의 결정을 석출하였다. 석출된 Solvate Form의 결정 현탁 용액의 온도를 증가시켜 결정의 상전이를 유도하였다. 상전이 과정 중 시간에 따라 시료를 분석하여 나타나는 API-X의 다형체를 탐색하였다. 온도는 25°C ~ 45°C까지 변화시켜주었다. 상전이 및 다형체 탐색을 위해 DSC, XRD, TGA, SEM, 을 사용하였다. 그 결과 25°C 와 30°C 에서는 상전이 과정이 관찰 되지 않았지만 35°C 에서는 시간에 따라 새로운 다형체 (New Form)가 탐색되었으며, SF-> Form L -> New Form 순으로 상전이 되었다. 또한, 40°C 이상에서도 동일한 새로운 다형체가 탐색되었으며 상전이과정은 SF-> Form L -> NF -> Form I으로 진행되었다. 새로운 다형체는 DSC와 XRD, 용해도 분석을 통해 확인되었다.