Korean Chem. Eng. Res., 55(2), 180-189 (2017)
https://doi.org/10.9713/kcer.2017.55.2.180
PISSN 0304-128X, EISSN 2233-9558

PVM 및 FBRM 기반 인라인 모니터링을 통한 indomethacin-saccharin 공결정의 생성 메커니즘이해

김바울 · 조민용* · 최광진†

순천향대학교 의료과학대학 의약공학과
31538 충청남도 아산시 신창면 순천향로 22
*순천향대학교 의료과학대학 의료과학과
31538 충청남도 아산시 신창면 순천향로 22
(2016년 9월 7일 접수, 2016년 12월 16일 수정본 접수, 2016년 12월 20일 채택)

Understanding the Mechanism of Indomethacin-Saccharin Co-crystal Formation Using In-line Monitoring System based on PVM and FBRM

Paul Kim, Min-Yong Cho and Guang J. Choi†

Department of Pharmaceutical Engineering, Soon Chun Hyang University, 22, Soonchunhyang-ro, Sinchang-myeon, Asan-si, Chungnam, 31538, Korea
**Department of Medical Science, Soon Chun Hyang University, 22, Soonchunhyang-ro, Sinchang-myeon, Asan-si, Chungnam, 31538, Korea*
(Received 7 September 2016; Received in revised form 16 Decmeber 2016; accepted 20 December 2016)

요 약

난용성 약물의 용해도를 증가시키고 안정성을 향상하기 위한 제약 공결정은, 미국 FDA가 지난 2016년 8월에 공결정을 solvate의 특별한 경우라고 정의를 수정하면서, 개량신약의 개발에 더욱 박차를 가할 것으로 추측된다. 본 연구에서는 모델 조합으로 잘 알려진 indomethacin-saccharin 공결정을 반용매 방법으로 제조할 때, 인라인 모니터링 기법을 적용하여, 반용매의 주입속도에 따른 indomethacin 준 안정상의 일시적인 생성 및 indomethacin-saccharin 공결정의 생성을 관찰하고 메커니즘을 제안하고자 하였다. 그간 인라인 모니터링을 위해서 매우 다양한 분석도구가 연구되어 왔는데, 본 연구에서는 PVM (particle vision measurement)와 FBRM (focused beam reflectance measurement)를 조합하여 공결정화 공정에서의 변화를 실시간으로 측정하였다. 공결정화 결과물의 오프라인 분석은 PXRD (powder x-ray diffraction)와 DSC (Differential scanning calorimeter)를 이용하여 수행하였다. 반용매의 주입 속도에 따라서 공결정이 생성되는 경로에 분명한 차이가 있음을 관찰하였으며, 이러한 상관 관계의 이해를 통해서 제약학적 특성이 더욱 일정하고 품질이 보증된 indomethacin-saccharin Co-crystal을 얻는 조건을 확립하였다. 본 연구결과, PVM과 FBRM을 조합한 인라인 모니터링은 제약 공결정 제조공정에서 활용성이 매우 높은 기술이라고 할 수 있다.

Abstract – Pharmaceutical co-crystals primarily to improve the solubility as well as stability of insoluble drug are to be investigated more intensively for IMDs as US FDA has reclassified co-crystal as a special case of solvates in August this year. In this study, we proposed a mechanism of indomethacin-saccharin co-crystal formation and the creation of transient indomethacin meta-stable form using in-line monitoring tools with the addition rate of anti-solvent as a critical process parameter. Among various instruments, we combined PVM (particle vision measurement) and FBRM (focused beam reflectance measurement) for the in-line monitoring of anti-solvent co-crystallization process. The off-line characterization of resulting powders was carried out employing the PXRD (powder x-ray diffraction) and DSC (differential scanning calorimeter). It was observed that the pathway to the final IMC-SAC co-crystal was significantly dependent upon the anti-solvent addition rate. The process conditions to obtain high quality co-crystal powder effectively were established. Consequently, we concluded that in-line monitoring combing the PVM and FBRM should be useful for the in-line monitoring of pharmaceutical co-crystallization processes.

Key words: Indomethacin (IMC), Saccharin (SAC) Co-crystallization, Anti-solvent, In-line monitoring, FBRM, PVM

† To whom correspondence should be addressed.
E-mail: guangchoi@sch.ac.kr
This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1. 서 론

1-1. Crystallization and Anti-solvent crystallization

결정화 공정은 pharmaceutical manufacturing process에 있어서, 필수불가결한 분리 및 정제 공정이며, 최근에 제약 산업이 빠른 속도로 발전함에 따라 결정화 공정이 더욱 부각되고 있다[1,2]. 이러한 결정화 공정은 cooling, evaporation, pH-controlled, anti-solvent 등의 방식을 이용하여 얻을 수 있다. 그 중 anti-solvent crystallization은 short time-consuming 방식이며, 열에 민감한 compound에도 적용할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 이러한 anti-solvent crystallization의 기초적인 원리는 두 개의 용해도가 서로 다른 용매를 섞는 것이다. Original solution의 unsaturation 혹은 saturation 상태에서 anti-solvent라는 제2의 용액을 첨가하여 주면, 기존에 original solution이 super-saturation되면서 녹아있던 solute의 solubility가 감소하여 결국에는 compound가 석출되어 나오게 된다. 이러한 anti-solvent crystallization 방식을 적용하기 위해서는 석출시키고자 하는 solute에 대한 solubility가 매우 낮은 anti-solvent 용매를 선호하며, anti-solvent crystallization 공정은 온도, 용액의 농도, 주입 속도 등의 factor에 의해 생성되는 결정의 물리적 성질에 영향을 준다. 이로 인해 anti-solvent crystallization는 대규모 결정 생성에 있어서 가장 일반적이고, 선호되는 방법으로 알려져 있으며, 다양한 방식으로 연구되고 있다[3-5]. 본 연구에서는 anti-solvent의 주입 속도에 따라 결정의 polymorph 변화에 의한 Co-crystal 생성에 대한 영향을 연구하고자 한다.

1-2. Indomethacin (IMC) and Co crystallization

Indomethacin (IMC, Fig. 1, CAS number 53-86-1)은 일반적으로 non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs)계열로 inflammation으로부터 유도되는 종양, 강직, 통증, 열을 제거하기 위한 처방약이다. 이 약은 신체 내에서 arachidonate cascaded의 중요 효소인 COX (cyclooxygenase)를 저해해, PGs (prostaglandin)의 생산을 억제함으로써 작용을 나타낸다[6]. 약 5 종류의 polymorph가 존재하며, 각 polymorph의 physicochemical characteristic에 따라 form α, form γ, form δ, form ζ, form η (Fig. 2, Fig. 3) 로 분류한다[7-33]. 본 연구에서는 form α, form γ를 이용한 연구를 진행하였다. 위와 같은 API (active pharmaceutical ingredient)는 solubility가 낮으면서, 높은 permeability를 가진 Class II에 속하는 약물로 물에 잘 녹지 않아, 낮은 흡수성과 생체 이용률을 가진다. 이로 인해 이러한 Indomethacin (IMC)의 dissolution rate나 solubility를 개선하기 위해 많은 연구가 이루어지고 있다[34,35]. 본 연구에서는 위와 같이 Class II에 속하는 API (active pharmaceutical ingredient)의 dissolution rate나 solubility를 개선하기 위한 연구 중 Co crystallization이라는 공정 방식을 선택하여 연구하였다. Co crystallization은 거시적으로 결정 안에 API

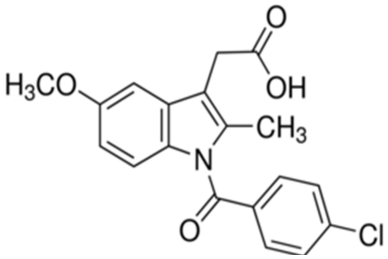

Fig. 1. Material (Indomethacin/IMC).

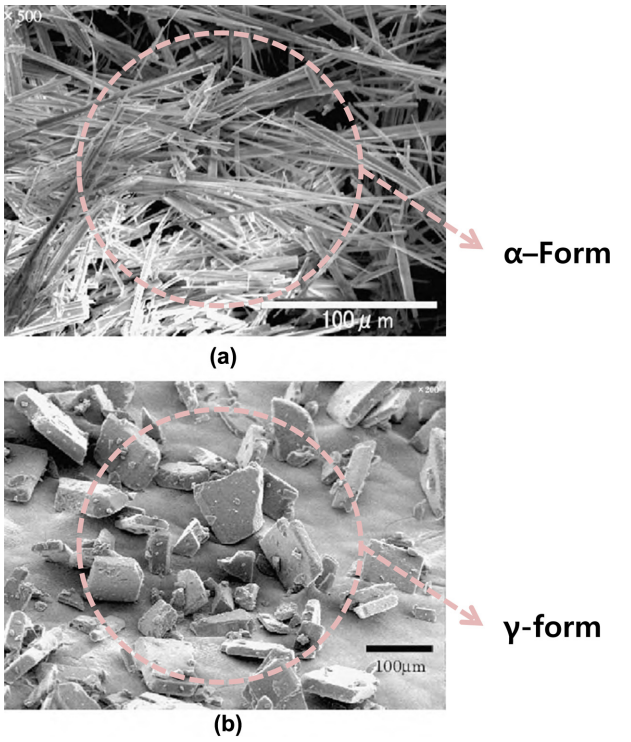

Fig. 2. Crystal morphology of Indomethacin (IMC). ((a) α-Form, (b) γ-form) [28].

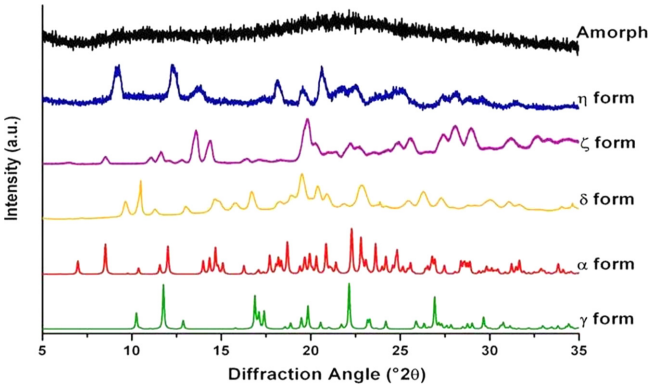

Fig. 3. X-ray diffraction pattern of Indomethacin polymorph (Diffractograms of different solid state forms of indomethacin. Amorph=amorphous) [5].

(active pharmaceutical ingredient)를 포함하여, 하나 이상의 성분이 포함되어 있는 특정한 결정형을 뜻하며, 미시적으로는 여러 복합 성분들이 고체 상태로 순수한 결정형을 이룬 것이라고 할 수 있다[36,37].

1-3. PVM (Particle vision measurement) and FBRM (Focused beam reflectance measurement)

과거에 의약품 제조는 품질 평가를 통과하기 위해 sample을 채취해 적절한 시험을 거쳐 품질 평가를 통과하는 등의 형태를 취하였다. 이러한 방식을 통해 우수한 품질의 의약품을 성공적으로 제공해왔으나, 최근에는 의약품의 공정 개발, 공정 분석, 공정 관리 등의 혁신적인 기술들이 의약품을 개발함에 있어서, 의약품의 품질 보증의 향상을 요구하고 있으며[38], 2014년도부터 한국이 PIC/s

(pharmaceutical inspection co-operation scheme) 가입국이 되었을 뿐 아니라 2016년도에 ICH (international conference on harmonization) 가입 신청을 기획하면서 국내 의약품 품질 수준이 세계 의약품 시장에서 입증될 만큼 높아졌다. 이에 따라 국내 의약품 규제에 대한 국제적 신임도와 위상이 향상되어, 국가가 글로벌 제약 시장에서 입지를 다지게 위해, 의약품 생산 품질에 대하여 매우 높은 관심을 보이고 있는 바이다[39-41].

이뿐만 아니라, PAT (process analysis technology)라는 개념이 최근 들어 지속적으로 도입되고 있다. PAT란 미국 FDA 지침서에 따르면, 의약품 공정에 있어서 중요하게 여겨지는 원료들의 특성이나, 공정 중 영향을 줄 수 있는 공정 변수들을 실시간으로 관찰하고, 이를 control하여, 전체적인 의약품 공정을 이해하고, 공정에 대한 생성 주기를 단축시키며, 최종적으로 생산되는 의약품의 품질을 향상시키는데 도움을 주는 시스템을 의미한다. 이는 전자에서 의약품의 개발, 제조에 대한 향상 및 품질 확보를 지향하는 현재 국내·외 의약품 생산 동향과 일치한다고 할 수 있다[42,43].

다양한 공정 분석기기들이 PAT시스템에서 널리 사용되었으며, NIR (near-infrared), PVM (particle vision measurement), FBRM (focused beam reflectance measurement), Raman이 있다. 본 연구에서는 FBRM과 PVM을 사용하였다. PVM의 경우, in line monitoring 방식으로 반응기 내부 상태를 찍어 실시간으로 내부의 상태를 확인할 수 있다는 장점을 가지고 있으며, FBRM 또한, in line monitoring 방식으로반응기 내부에 beam을 쬐어 반사된 particle의 형태를 특정한 패턴으로 나타내어 전반적인 반응기 내부의 particle의 trend를 확인할 수 있다는 장점을 가지고 있다[44-47].

2. 실험 방법

2-1. 시약 및 기기

본 연구과정에서는 TEDIA Co. (HPLC급)로부터 Methanol을 구입하여 사용하였으며, Human Co. (Republic of Korea)에서 제공하는 Zeneer Power (TOC)라는 제품에서 Deionized water를 제조하여 사용하였다. 시약은 Indomethacin (KUKJEON PHARM CO. LTD)과 Saccharin (CAS. 81-07-2, Assay: ≥98%, Product in China, Sigma Aldrich)을 사용하였다.

본 연구에서 사용된 기기 및 장치는 Fig. 4와 같으며, 2L Chemical reactor에서 진행되었고, Heating circulator (TX150 R2, Grant Instrument Ltd)를 사용하여 Chemical reactor의 내부 온도를 25 ℃로 유지하면서 Overhead stirrer (HS-30D, DAIHAN SCIENTIFIC Co)를 통해 일정한 속도로 agitation을 시행하였다. Anti-solvent는 일정한 주입속도를 유지하기 위해 Peristaltic pump (BT600-2J, Longer pump, China)를 사용하였으며, 사용된 Pump의 튜브는 #20 (ϕ 3.3 mm)을 사용하였다. Sample에 대한 분석은 PVM (Particle Video Micros Copy, Mettler Toledo)과 FBRM (Focused Beam Reflectance Measurement, Mettler Toledo)을 이용한 in line monitoring 방식으로 진행하였으며, XRD (X-ray Diffraction spectroscopy, MiniFlex 600, Rigaku)와 DSC (Differential scanning calorimetry, DSC 60, SHIMAZU, JAPAN)를 이용하여 결정분석을 하였다.

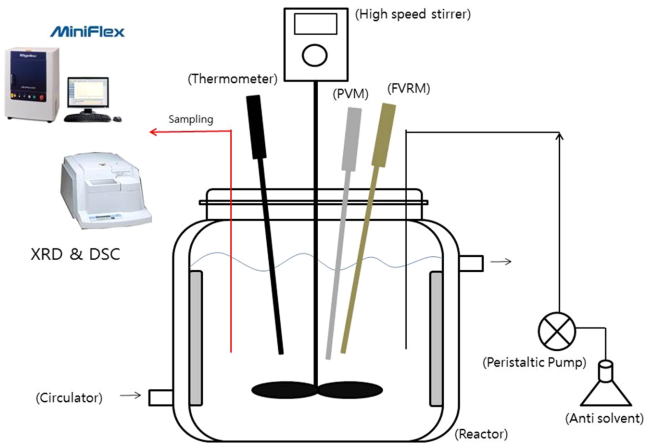

Fig. 4. Scheme diagram of Anti-solvent Crystallization.

2-2. 실험 방법

2-2-1. Anti-solvent

130 mm (Diameter) Chemical reactor에 Indomethacin (14.5 g), Saccharin (9.89 g)의 양을 넣고, 900 ml Methanol에 약 30분 동안 Overhead stirrer를 이용하여 1000 rpm의 속도를 유지하면서 aging 시켰다. Anti-solvent는 완전 용해 후 PVM과 FBRM으로 측정을 시작하고, 약 3분 정도 추가 교반 후, Peristaltic pump를 이용하여, Deionized water를 Table 1에 제시된 속도대로 주입하였다. 주입 후 약 2분 뒤에 Chemical reactor 벽면에 Nucleation 되는 것이 육안으로 관측되면, 10분 간격으로 5 ml씩 Sampling을 실시하여, Deionized water를 주입한 시점부터 약 2시간 동안 실험을 진행하였다. 모든 Sampling은 감압 여과하여, 여과된 분말은 24시간 동안 진공건조시킨 후, PXRD과 DSC를 통해 Characterization하였다.

2-2-2. Powder Characterization (Analysis of DSC & PXRD)

상이한 두 방법으로 제조된 결정들은 결정 구조 분석에서 가장 기초적 특성 파악 중 PXRD 분석을 실시하였다. PXRD는 Cu Kα 광원을 이용하였으며, 4°~40°의 범위에서 분 당 10°의 Goniometer의 속도로 0.02° 마다 데이터를 수집하여 제조된 결정들의 Pattern을 확인하였다.

또한 제조된 결정들의 Melting point를 확인하기 위해 DSC 분석을 실시하였다. DSC는 N_2 Gas를 이용하여, 50 ml/min의 유량으로 purge한 상태에서 Aluminum pan (SHIMAZU, JAPAN)에 Sample을 넣어 30 ℃~200 ℃ 범위에서 분 당, 10 ℃씩 온도를 증가시키며 측정하였다. 이후 DSC로 수집된 데이터를 통해, Sample들 간에 Melting point를 확인하였다.

2-2-3. Anti-solvent에 의한 Co-Crystal 형성 과정 관찰

Deionized water를 Table 1의 Exp1~2에 제시된 속도로 주입 후, Co-crystal 형성 과정을 in line monitoring의 방식으로 관찰하기 위해, PVM과 FBRM 분석을 실시하였다. PVM은 particles crystal 분석에서 PAT 공정 방식 중 하나로 RBI (Relative backscatter index, 상대후방산란지수) 방식을 이용하여 Chemical reactor 내부를 2sec마다 관측하여, 관측된 이미지를 자동 저장하여 데이터를 수집하였다.

Table 1. Experimental condition

	Methanol	Water	The casting rate of pump	Agitation speed
Exp 1	900 ml	450 ml	50 rpm	1000 rpm
Exp 2	900 ml	450 ml	150 rpm	1000 rpm

FBRM은 Laser beam을 이용하여 Chemical reactor 내부에 있는 Particles에 대해 reflection되는 Laser beam을 감지하여 Chord Length로 나타내어 2 sec마다 관측된 데이터를 수집하여 시간에 따른 trend를 나타내었다.

3. 결과 및 고찰

Co-crystal 생산에 있어 anti-solvent 방식의 적용은 매우 효율적이고, 높은 순도의 결정을 쉽게 얻을 수 있기 때문에 선호되는 결정 생산 방식으로 이용되고 있다. 따라서 본 연구에서는 anti-solvent 방식을 Indomethacin의 Co-crystal 생산 방식으로 이용하되, 중요한 parameter인 “anti-solvent 이동 속도” 즉, “Pump 주입 속도”에 대해 차이를 두어 주입 속도에 따른 IMC (α-form)과 Co-crystal 생성 간에 상관관계를 규명하고자 하였으며, 이를 PVM과 FBRM, PXRD, DSC로 증명하고자 하였다.

3-1. 결정 특성 파악

3-1-1. X-ray Diffraction

Anti-solvent에 의한 Co crystallization Exp1-2~13과 Exp2-1~13 Sample에 대한 결정 분말의 XRD 결과는 Fig. 5, 6와 같다. 표시된 red line은 Indomethacin과 Saccharin의 Co-crystal Peak에 해당하는 2θ를 표시한 것이며, blue box는 IMC (α-form)에 해당하는 Peak을 표시한 것이다(일부 Sample의 Data는 결과 값을 설명하기에 불충분하여 제외하였다).

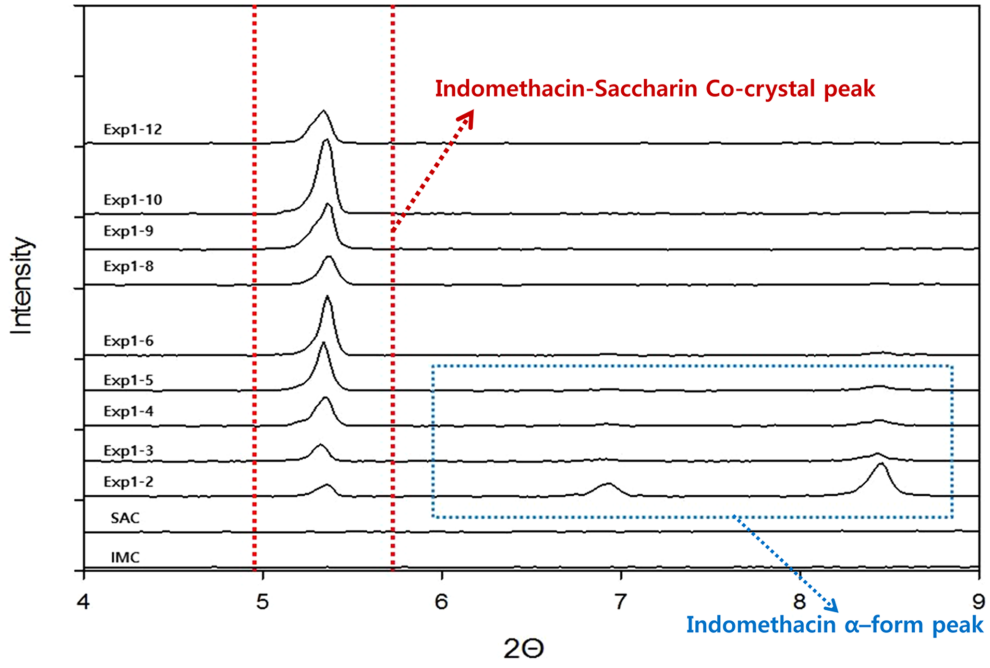

Fig. 5. X-ray diffraction patterns of solid state forms of Exp 1 (Exp 1-2~12).

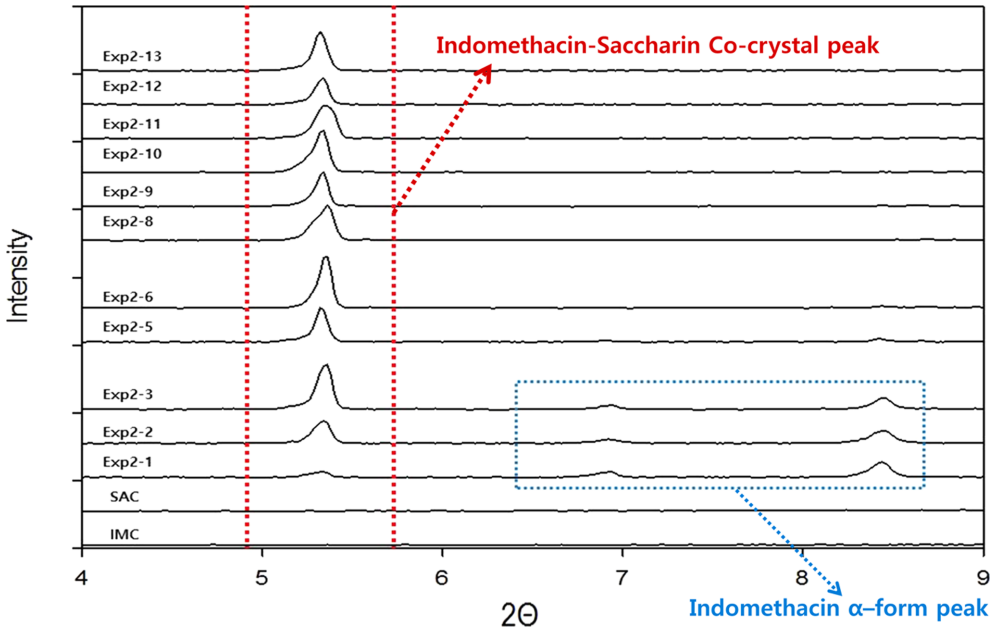

Fig. 6. X-ray diffraction patterns of solid state forms of Exp 2 (Exp 2-1~13).

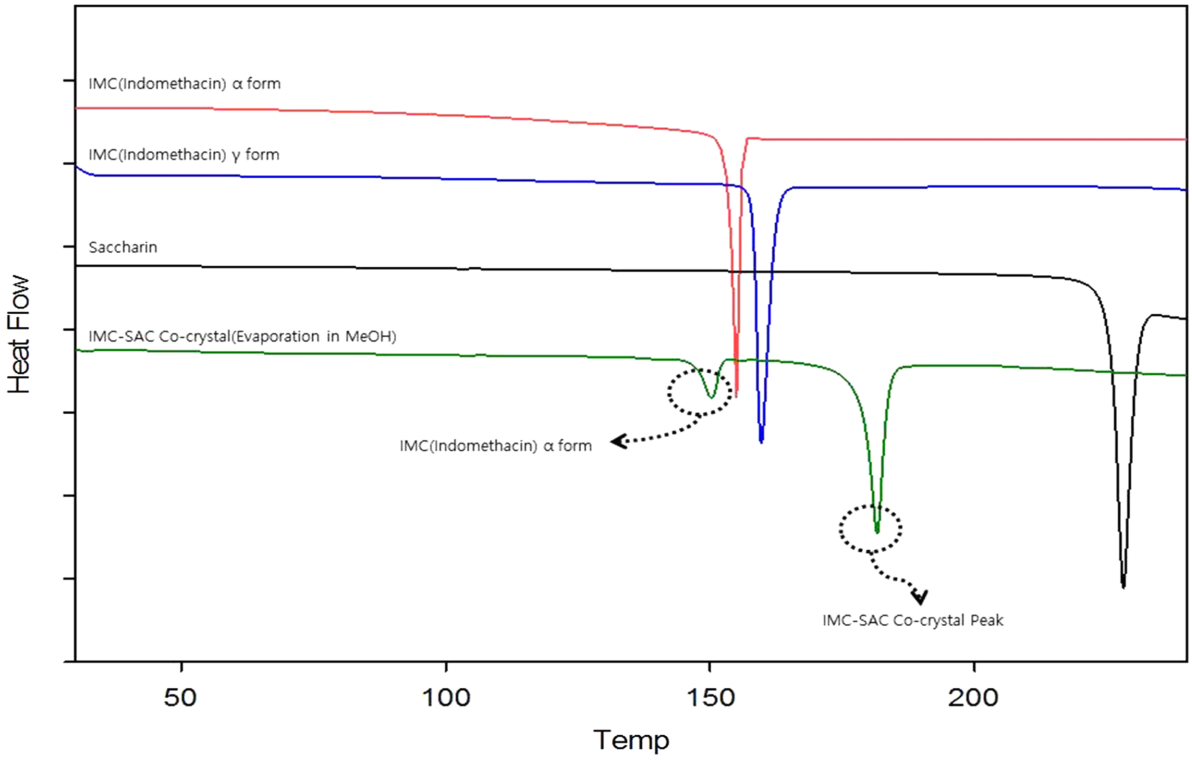

Fig. 7. DSC (Differential scanning calometry) analysis of established samples.

PXRD Pattern을 볼 때, Exp1-2~5, Exp2-1~5에서 7°, 8.5°, 11.6°, 12.0°, 14.0°에 Peak가 존재하는 것을 확인할 수 있으며, 이러한 결과로 볼 때, Exp1-2~5, Exp2-1~5에 기존 Indomethacin polymorphic form 중 α-form의 PXRD Pattern이 관찰되므로, 초기 Nucleation 단계에서 IMC (α-form)과 Co-crystal이 동시에 존재함을 알 수 있다.

그러나, Exp1에 경우, Exp1-2에서 8.5°에 존재하는 IMC (α-form)의 Peak가 Co-crystal peak보다 높은 intensity 값을 가지고 있는 것이 관찰되었으나, Exp2에 경우, Exp2-1에서 8.5°에 존재하는 α-form의 Peak는 상대적으로 Co-crystal peak 보다 현저히 낮은 intensity 값을 나타내고 있는 것이 관찰되었다.

3-1-2. DSC

Anti-Solvent에 의한 Co crystallization Exp1-2~13과 Exp2-1~13 Sample에 대한 결정 분말의 DSC 분석 결과와 기존의 Indomethacin과 Saccharin, 그리고 Methanol 을 이용한 Evaporation 방식으로 얻어진 Co-crystal의 DSC 분석 결과는 Fig. 7, 8, 9과 같다. Fig. 8, 9에서 표시된 red line은 Indomethacin-saccharin의 Co-crystal에 해당하는 Peak을 표시한 것이고, blue box는 IMC (α-form)에 해당하는 Peak를 표시한 것이다.

DSC 분석 결과를 보면, Exp1-2~10, Exp2-1~6에서 약 152.41°에서 Peak가 존재하는 것을 확인할 수 있으며, 이러한 결과를 위의 Fig. 5, 6의 PXRD Pattern과 비교하여 볼 때, Exp1-2~10, Exp2-1~6에 DSC Graph에서 Indomethacin polymorphic form 중 α-form의 Peak가 존재함을 통해, Exp1, Exp2 모두 초기 Nucleation 단계에서 IMC (α-form)이 생성된 것으로 판단된다. 또한, Exp1에서는 Exp1-2~10까지 IMC (α-form)의 peak가 관찰되는 것에 비하여 Exp2에서는 상대적으로 IMC (α-form)의 peak가 Exp2-1~6까지만 관찰되고, 이후에는 IMC-SAC Co-crystal peak가 나타나는 것을 관찰할 수 있다.

3-2. Anti-solvent에 의한 Co-Crystal 형성 과정 관찰

3-2-1. FBRM과 PVM

Exp1과 Exp2 모두 FBRM과 PVM으로 분석하였으며, anti-solvent 주입 속도를 다르게 하여 얻어진 결과를 다음과 같이 Fig. 10, 11과 Fig. 12, 13에서 나타내었다. Exp1과 Exp2 모두 FBRM과 PVM으로 분석하였으며, Fig. 10과 Fig. 12에 blue circle과 white circle은 각각 IMC (α-form) 과 IMC-SAC Co-crystal을 형태를 표시하였고, Fig. 11과 Fig. 13에서 red line으로 anti-solvent를 주입한 시간을 표시하였다. PVM과 FBRM을 비교·분석하여 (a)~(h)까지 총 8단계로 분류하였으며, Fig. 11과 Fig. 13의 (a)단계에서 관찰되는 Peak들은 용해되지 않은 Indomethacin과 Saccharin, 그리고 Overhead stirrer의 고속 회전에 의한 물방울의 Peak라고 가정하고, blue box로 표시하였다(Fig. 11과 Fig. 13에서 particle의 size에 의해 “under 10”, “10~50”, “50~150”로 분류하였다). 공통적으로 Fig. 10과 Fig. 12의 (b)단계에서 IMC (α-form) 생성되는 것과 (e)단계에서 IMC (α-form)과 IMC-SAC Co-crystal이 공존하고 있음을 확인할 수 있다. 이에 비해 Fig. 11과 Fig. 13에서 각각의 (b)~(e)단계에서 차이를 보임을 관찰할 수 있다.

Fig. 11의 경우, 각 graph의 (b) 단계에서 서서히 증가하는 양상을 띄고 있으며, (c)~(d)단계에서 최대값을 갖는다. 이를 Fig. 10와 비교해 보면, IMC (α-form)이 (b)단계에서 존재하고, (c)~(d)단계에서 점진적으로 증가하는 것을 확인할 수 있다. 또한 Fig. 11 (e)단계에서 모든 graph가 감소하는 양상을 띄고 있으며, “wt Under 10-50”, (f)~(h)단계에서는 Particle size가 감소하고 있으며, “wt Under 10”, “wt 50~150”의 graph에서 일정한 Particle size를 가지는 것을 확인할 수 있다. 이를 Fig. 10와 비교해 보면, (e)단계에서 IMC-SAC Co-crystal이 생성됨으로 인해 Fig. 11의 모든 graph에서 감소하는 양상을 보인 것을 증명할 수 있다. 뿐만 아니라, Fig. 10의 (f)~(g)단

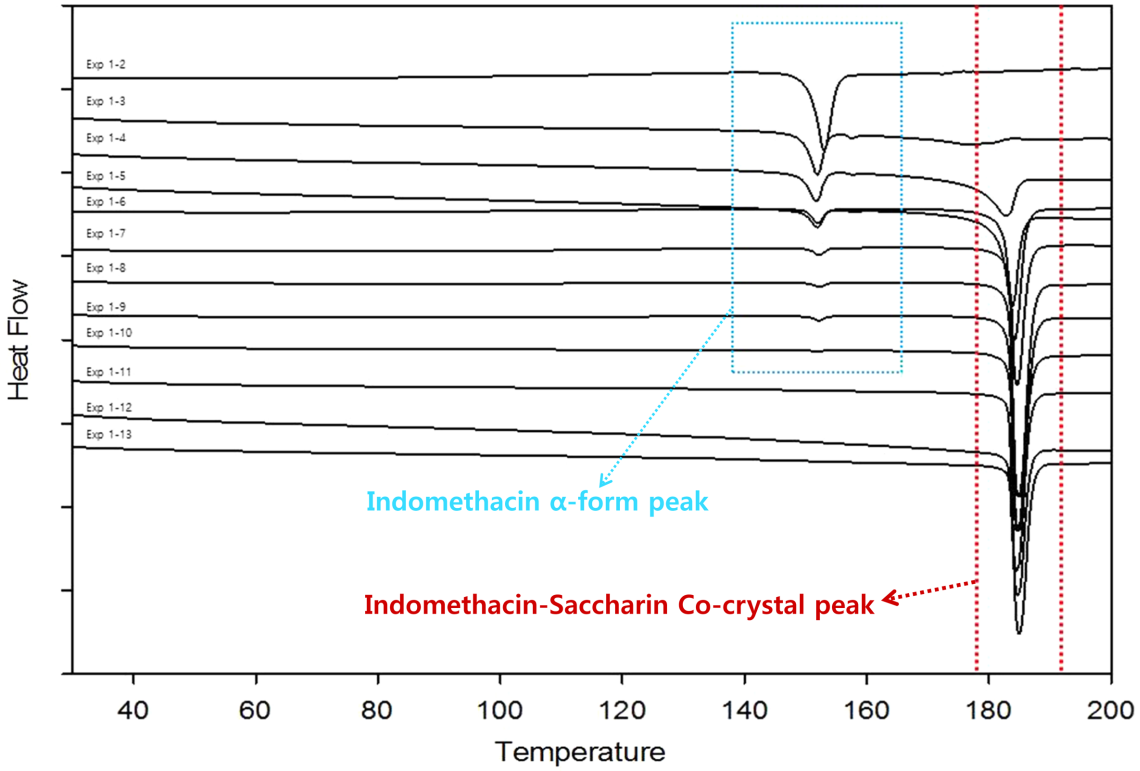

Fig. 8. DSC analysis of solid state forms of Exp 1 (Exp 1-2~12).

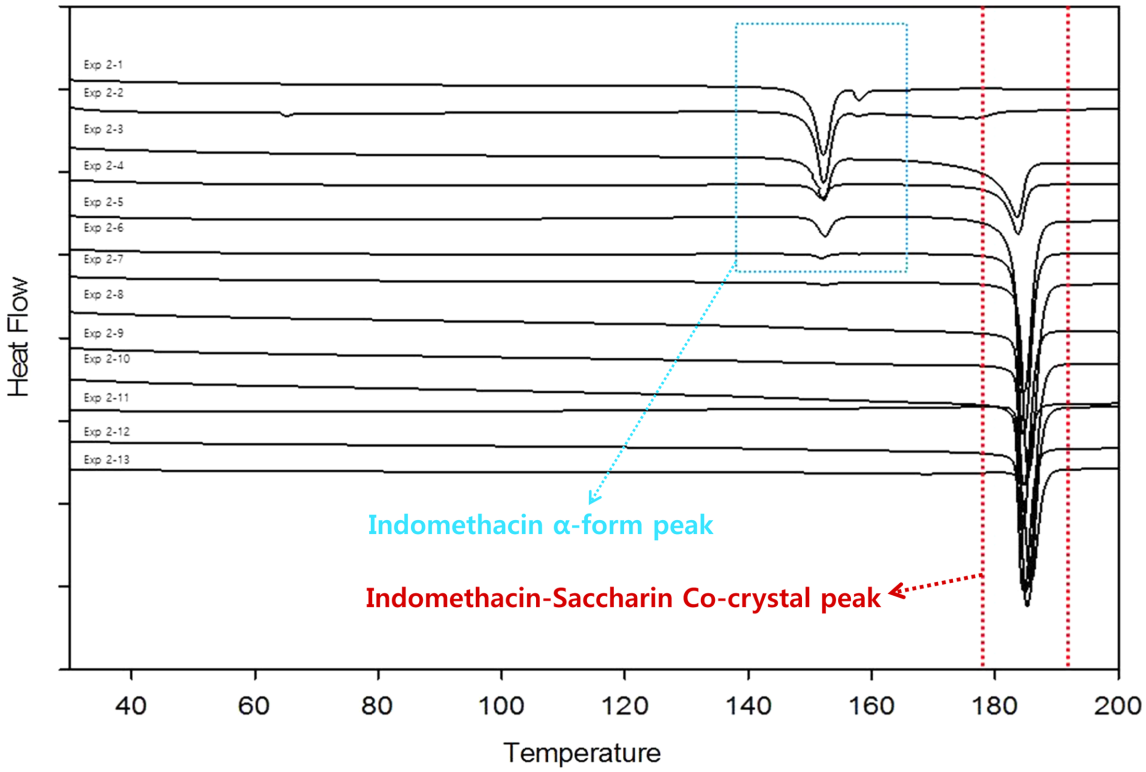

Fig. 9. DSC analysis of solid state forms of Exp 2 (Exp 2-1~13).

계에서 IMC (α-form)이 지속적으로 관찰됨을 통해 Fig. 11의 “wt under 10”과 “wt 50~150” graph에서 (f)~(g)단계가 이를 나타내고 있다는 것을 확인할 수 있으며, (h)단계에서 일정한 Chord Length를 나타내는 것을 Fig. 10의 (h)단계와 비교하여 볼 때, 일정한 Particle size를 가지는 IMC-SAC Co-crystal만 생성되는 것을 증명할 수 있다.

Fig. 13의 (b) 단계에서 모든 graph가 서서히 증가하는 양상을 띄

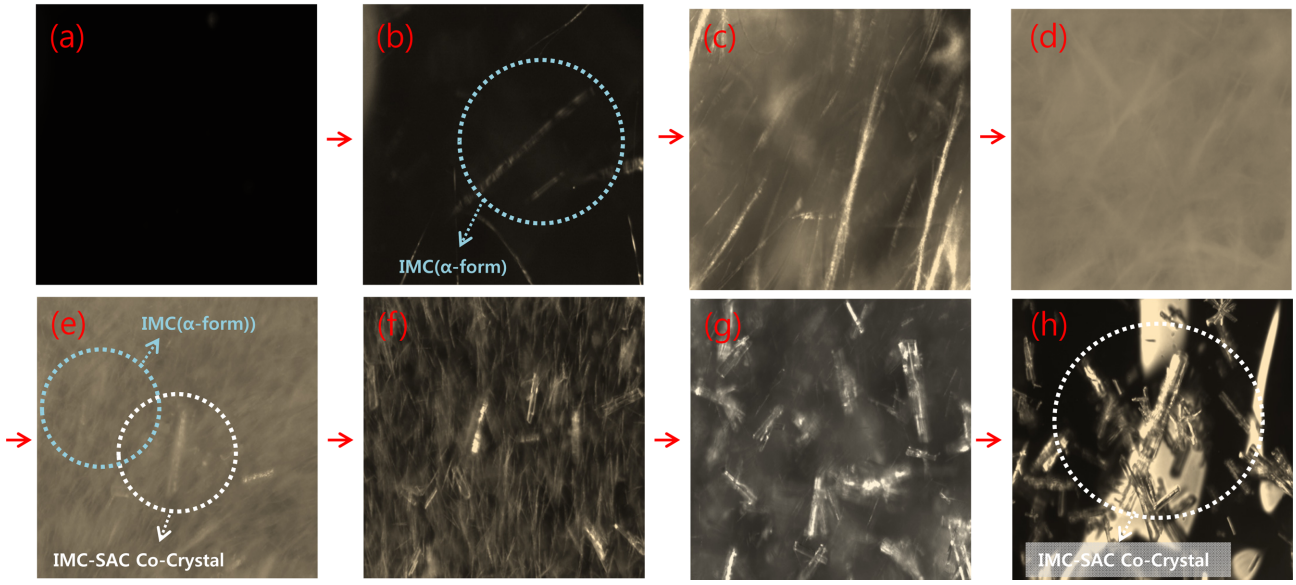

Fig. 10. PVM analysis with the passage of time of Exp 1 in reactor.

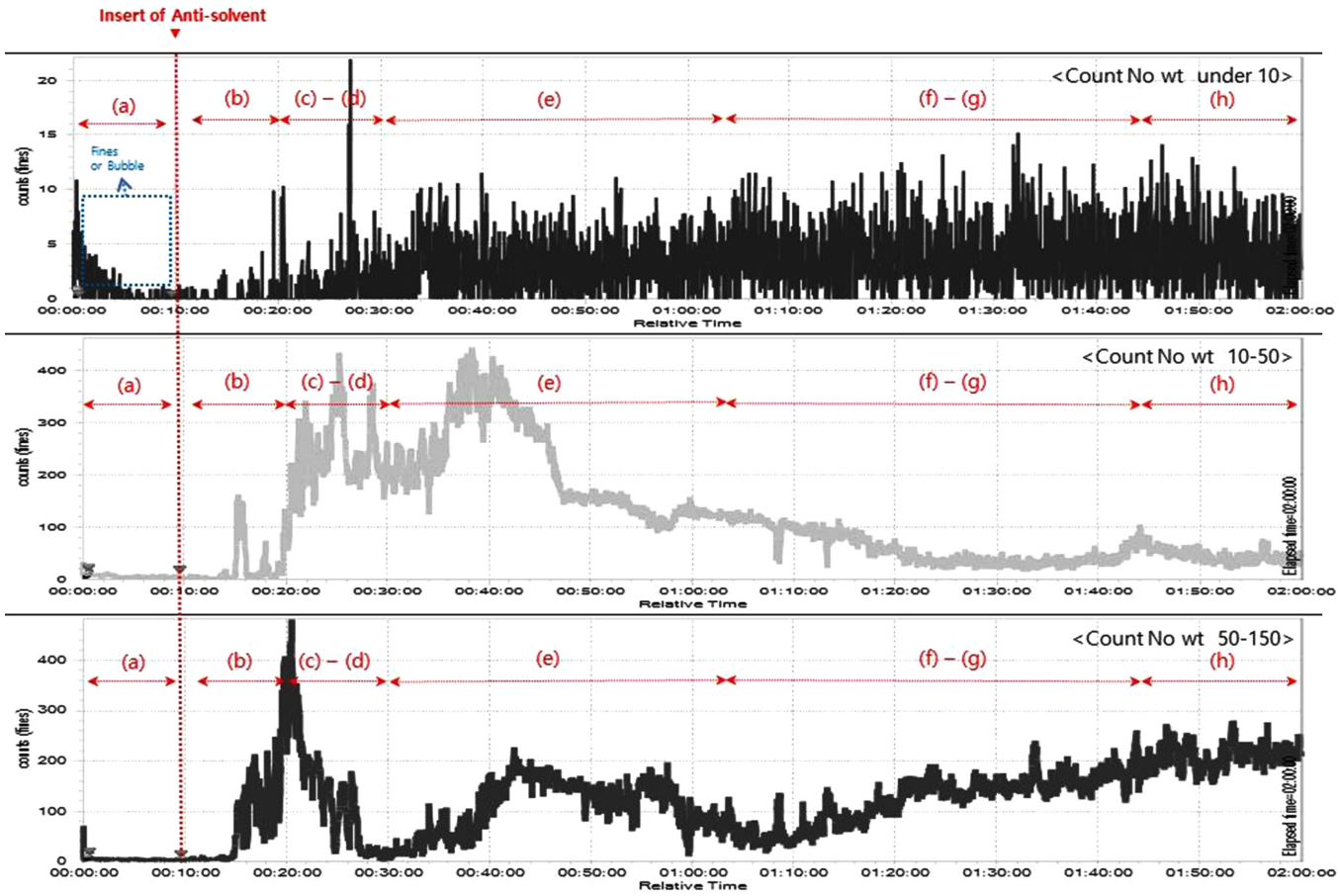

Fig. 11. FBRM analysis with the passage of time of Exp 1 in reactor.

고 있으며, (c)~(d)단계에서 최대값을 갖는 듯 보이지만, 이후 (e)~(h)단계에서 Fig. 10, 11과는 차이가 있다. 먼저, Fig. 10과 Fig. 12를 비교해 보면, IMC (α-form) 이 (b)단계에서 존재하는 것과 (c)~(d) 단계에서 IMC (α-form)이 점진적으로 증가하는 것은 서로 일치하며, (e)단계에서 IMC-SAC Co-crystal이 생성됨으로 인해 Fig. 11, 13의 모든 graph에서 감소하는 양상을 띄는 것 또한 마찬가지다. 그러나 Fig. 12의 (f)~(h)단계에서 Exp1과 다르게 IMC (α-form)이 아닌 IMC-SAC Co-crystal만 존재하는 것을 관찰할 수 있으며, Fig. 13의 각 graph에서 (e)단계 이후로 일정한 Chord Length를 가지는 것을 Fig. 12를 통해 이를 증명할 수 있다.

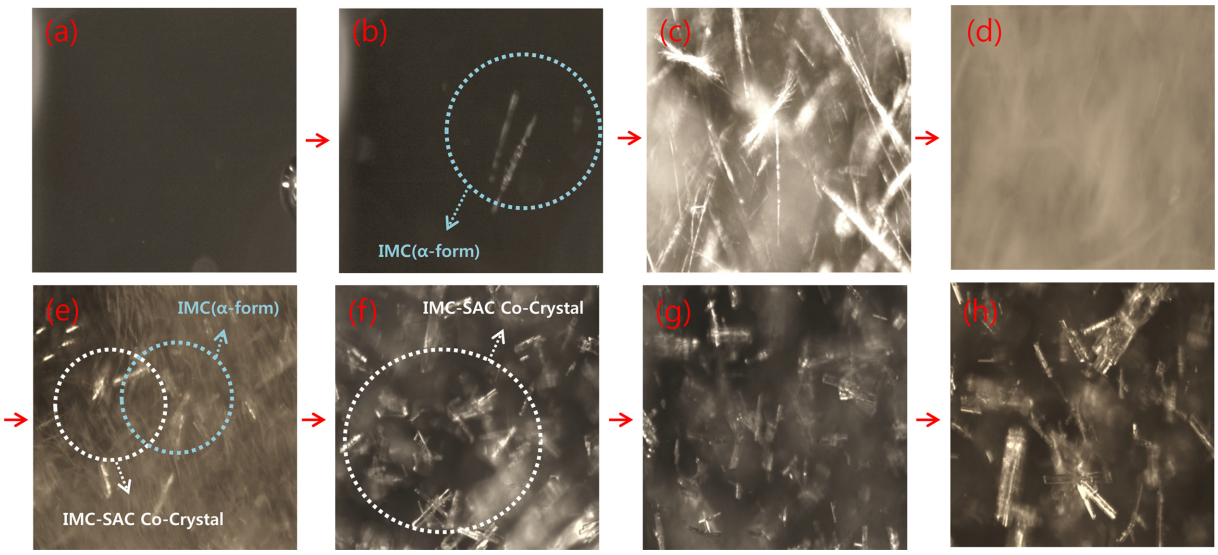

Fig. 12. PVM analysis with the passage of time of Exp 2 in reactor.

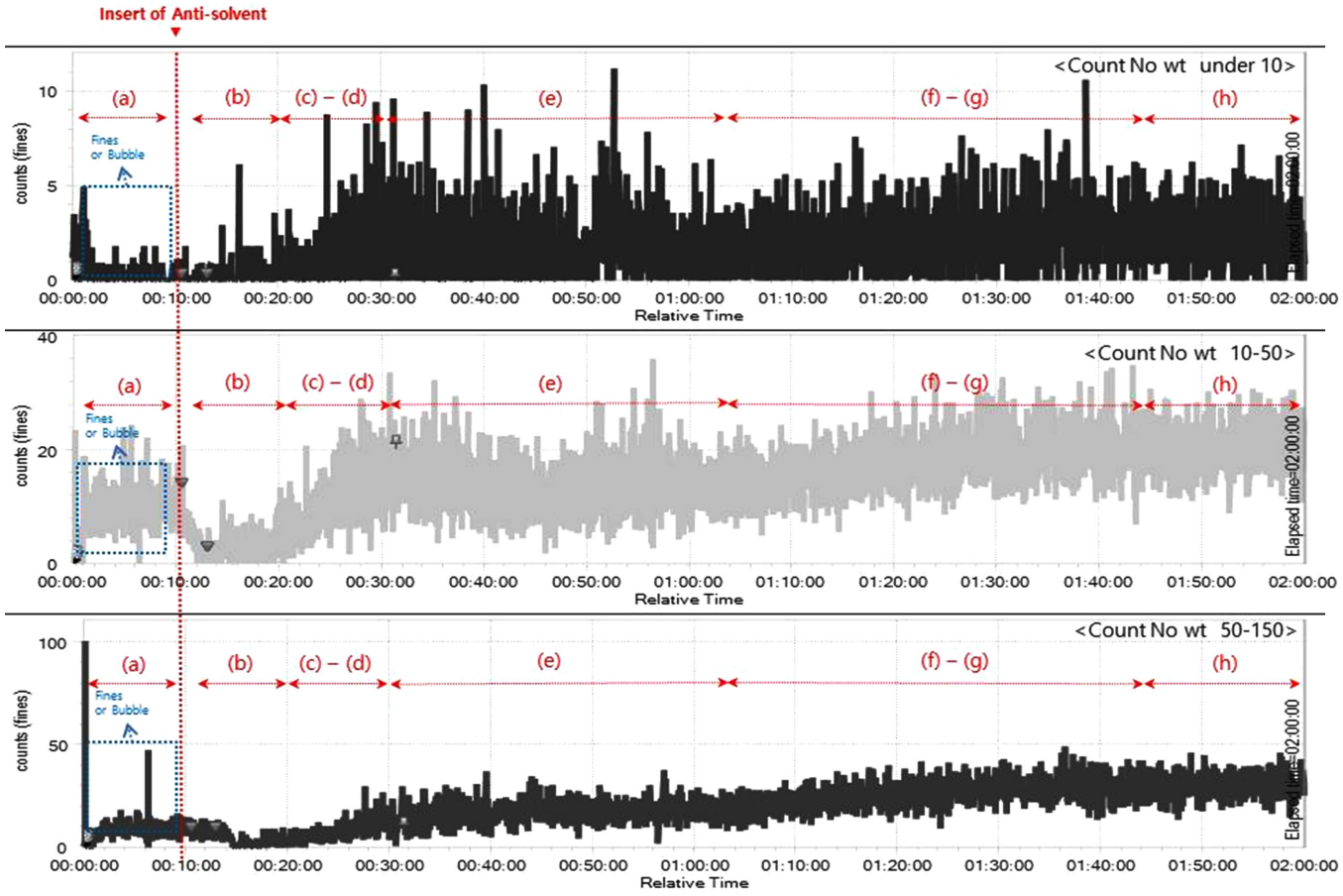

Fig. 13. FBRM analysis with the passage of time of Exp 2 in reactor.

3-3. Anti-solvent 주입 속도와 IMC-SAC Co-crystal 생성 간의 상관관계

위의 XRD (X-ray diffraction), DSC (Differential scanning calorimetry), PVM (Particle visual monitoring), FBRM (Focused beam reflectance measurement)의 결과 값을 종합해 볼 때, 상대적으로 anti-solvent 주입 속도가 증가할수록 빠른 시간 내에 IMC-SAC Co-crystal을 얻을 수 있으며, 주입 속도가 감소할수록 IMC (α-form)이 생성 시간이 지속되고, 주입 속도가 증가할 때보다, 상대적으로 IMC-SAC Co-crystal 생성 비율이 적은 것을 확인할 수 있다. 이를 Fig. 14와 같이 나타낼 수 있으며, anti-Solvent의 주입 속도가 증가할수록 IMC-SAC Co-crystal 수율을 증가 시킬 수 있을 것으로 예상된다.

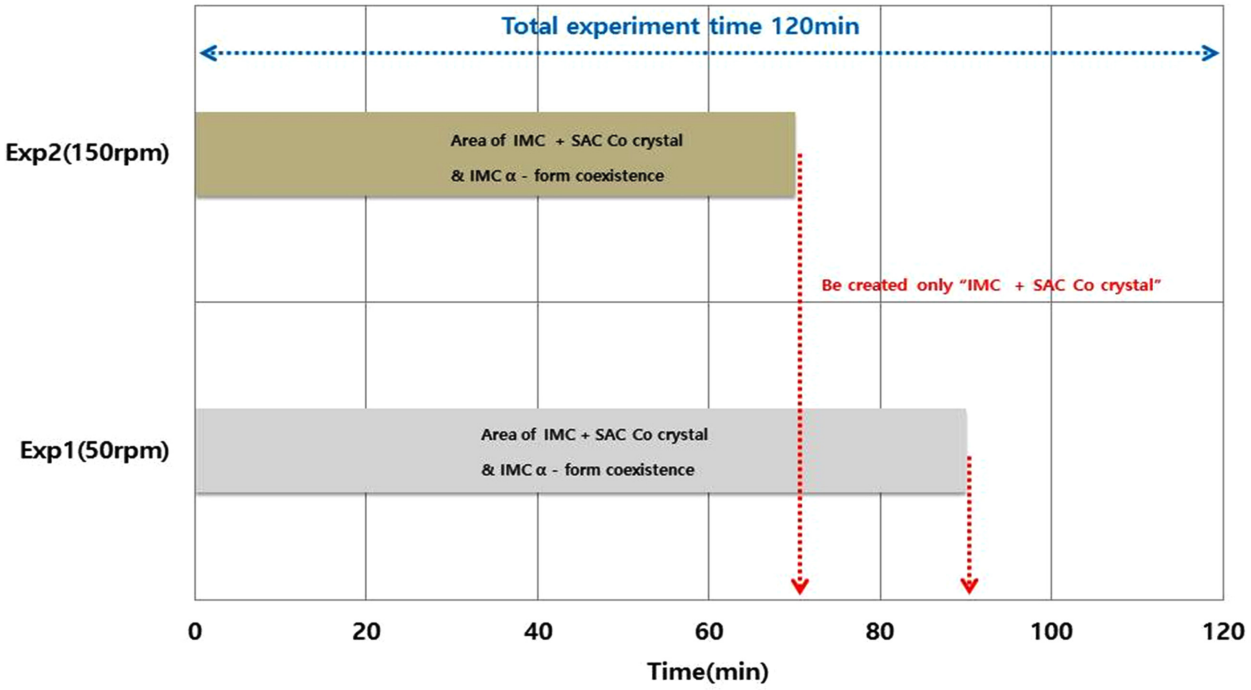

Fig. 14. Graph of generation time to IMC + SAC Co crystal for Anti-solvent Casting rate.

4. 결 론

본 연구는 난용성 약물(BCS class II)의 가용화 방법 중 최근 부각되고 있는 공결정화 공정에 대한 것이었다. 반용매법으로 진행되는 IMC-SAC 공결정의 생성과정에 있어서 반용매의 주입 속도에 따른 결정 입자의 생성 경로와 메커니즘을 인라인 모니터링 방식을 이용하여 분석하였다.

PVM 및 FBRM 측정을 토대로 공결정화 과정을 실시간으로 관찰한 결과, 반용매의 주입속도를 증가시키면, 초기 핵 생성 시에 IMC (α-form)의 빠른 생성을 촉진함으로써, 더 짧은 빠른 시간 내에 안정한 IMC-SAC 공결정 입자의 생성과 결정 성장을 초래한다는 것을 관찰할 수 있었다.

이러한 연구 결과를 통해 열역학적으로 불안정한 IMC (α-form)의 생성 비율을 낮추고, 고순도의 IMC-SAC 공결정을 얻는 공정조건을 도출하였다. 뿐만 아니라, NIR이나 Raman과 같은 분광 분석이 없는 상황에서도 인라인 공정 모니터링을 위한 PAT 도구로써 PVM과 FBRM의 매우 큰 활용성이 입증되었기에 이는 의약품 공결정화 공정 연구에서 주목할 만한 성과였다고 할 수 있다.

References

1. Chang, J. W. and Yang, D. R., "Metastable Zone Prediction Model for Industrial Crystallization," *KIC News*, **10**(5), 25-30 (2007).
2. Sarma, B., Chen, J., Hsi, H.-Y. and Myerson, A. S., "Solid Forms of Pharmaceuticals: Polymorphs, Salts and Cocrystals," *Korean J. Chem. Eng.*, **28**(2), 315-322(2011).
3. Liu, X., Sun, D., Wang, F., Wu, Y. J., Chen, Y. and Wang, L., "Monitoring of Antisolvent Crystallization of Sodium Scutellarein by Combined FBRM-PVM-NIR," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **100**(6), 3(2011).
4. Lee, M.-J., Wang, I.-C., Kim, M.-J., Kim, P., Song, K.-H., Chun, N.-H., Park, H.-G. and Choi, G. J., "Controlling the Polymorphism of Carbamazepine-saccharin Cocrystals Formed During Antisolvent Cocrystallization Using Kinetic Parameters," *Korean J. Chem. Eng.*, **32**(9), 1910-1917(2015).
5. Genck, W., Make The Most of Antisolvent Crystallization, Chemical Processing, Article, Nov 08, 2010.
6. http://sdic.sookmyung.ac.kr/drug_monograph/view.asp?id=713.
7. Surwase, S. A., Boetker, J. P., Saville, D., Boyd, B. J., Gordon, K. C., Peltonen, L. and Strachan, C. J., "Indomethacin: New Polymorphs of an Old Drug," *Mol. Pharmaceutics*, **10**, 4472-4480 (2013).
8. Khomane, K. S., More, P. K., Raghavendra, G. and Bansal, A. K., "Molecular Understanding of the Compaction Behavior of Indomethacin Polymorphs," *Mol. Pharmaceutics*, **10**, 631-639(2013).
9. Carpentier, L., Decressain, R., Desprez, S. and Descamps, M., "Dynamics of the Amorphous and Crystalline α-, γ-Phases of Indomethacin," *J. Phys. Chem. B*, **110**, 457-464(2005).
10. Csermely, P., Korcsmaros, T. Kiss, H. J., London, G. and Nussinov, R., "Structure and Dynamics of Molecular Networks: A novel Paradigm of Drug Discovery: A comprehensive Review," *Pharmacol. Ther.*, **138**(3), 333-408(2013).
11. Stegemann, S., Leveiller, F., Franchi, D., De Jong, H. and Linden, H., "When Poor Solubility Becomes an Issue: From early Stage to Proof of Concept," *Eur. J. Pharm. Sci.*, **31**(5), 249-261(2007).
12. Di, L., Fish, P. V. and Mano, T., Bridging Solubility Between Drug Discovery and Development., Drug Discovery Today, 486-495(2012).
13. Turner, J. R. Drug Discovery. In New Drug Development; Springer: New York, pp 21-34(2010).
14. Li, P. and Zhao, L., "Developing Early Formulations: Practice and Perspective," *Int. J. Pharmaceutics*, **341**(1-2), 1-19(2007).
15. Baird, J. A., Van Eerdenbrugh, B. Taylor, L. S., A classification System to Assess the Crystallization Tendency of Organic Molecules From Undercooled Melts," *J. Pharm. Sci.*, 2010, 99 (9),

3787−3806(2010).
16. Engers, D., Teng, J., Jimenez-Novoa, J., Gent, P., Hossack, S., Campbell, C., Thomson, J., Ivanisevic, I., Templeton, A., Byrn, S., Newman, A., A solid-state Approach to Enable Early Development Compounds: Selection and Animal Bioavailability Studies of an Itraconazole Amorphous Solid Dispersion," *J. Pharm. Sci.*, **99**(9), 3901-3922(2010).
17. Neervannan, S., "Preclinical Formulations for Discovery and Toxicology: Physicochemical Challenges," *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*., **2**(5), 715-731(2006).
18. Hancock, B. C. and Zografi, G., "Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems," *J. Pharm. Sci*., **86**(1), 1-12(1997).
19. Laitinen, R., Lobmann, K., Strachan, C. J., Grohganz, H. and Rades, T., "Emerging Trends in the Stabilization of Amorphous Drugs," *Int. J. Pharmaceutics*, **453**, 65-79(2013).
20. Bhugra, C. and Pikal, M. J., "Role of Thermodynamic, Molecular and Kinetic Factors in Crystallization From the Amorphous State," *J. Pharm. Sci*., **97**(4), 1329-1349(2008).
21. Savolainen, M., Kogermann, K., Heinz, A., Aaltonen, J., Peltonen, L., Strachan, C. and Yliruusi, J., "Better Understanding of Dissolution Behaviour of Amorphous Drugs by in Situ Solid-state Analysis Using Raman Spectroscopy," *Eur. J. Pharm. Biopharm*., **71**(1), 71-79(2009).
22. Wu, T., Sun, Y., Li, N., De Villiers, M. M. and Yu, L., "Inhibiting Surface Crystallization of Amorphous Indomethacin by Nano Coating," *Langmuir*, **23**(9), 5148-5153(2007).
23. Alonzo, D., Zhang, G., Zhou, D., Gao, Y. and Taylor, L., "Understanding the Behavior of Amorphous Pharmaceutical Systems During Dissolution," *Pharm. Res*., **27**(4), 608-618(2010).
24. Greco, K. and Bogner, R., "Crystallization of Amorphous Indomethacin During Dissolution: Effect of Processing and Annealing," *Mol. Pharmaceutics*, **7**(5), 1406-1418(2010).
25. Andronis, V., Yoshioka, M. and Zografi, G., "Effects of Sorbed Water on the Crystallization of Indomethacin From the Amorphous State," *J. Pharm. Sci*., **86**(3), 346-351(1997).
26. Andronis, V. and Zografi, G., "Crystal Nucleation and Growth of Indomethacin Polymorphs From the Amorphous State," *J. Non-Cryst. Solids*, **271**(3), 236-248(2000).
27. Hancock, B. C., Shamblin, S. L. and Zografi, G., "Molecular Mobility of Amorphous Pharmaceutical Solids Below Their Glass Transition Temperatures," *Pharm. Res*., **12**(6), 799-806(1995).
28. Borka, L., "The Polymorphism of Indomethacin, New Modifications, Their Melting Behaviour and Solubility," *Acta Pharm. Suec*., **11**, 295-303(1974).
29. Lin, S. Y., "Isolation and Solid-state Characteristics of a New Crystal Form of Indomethacin," *J. Pharm. Sci*., **81**(6), 572-576 (1992).
30. Takiyama, H., Minamisono, T. Osada, Y. and Matsuoka, M., "Operation Design for Controlling Polymorphism in the Anti-solvent Crystallization by Using Ternary Phase Diagram," *Chem. Eng. Res. Design.* **88**, 1242-1247(2010).
31. Wang, X., de Armas, H. N., Blaton, N., Michoel, A., den Mooter, G. V., "Phase Characterization of Indomethacin in Binary Solid Dispersions with PVP VA64 or Myrj 52," *International Journal of Pharmaceutics,* **345**, 95-100(2007).
32. Chen, X., Morris, K. R., Griesser, U. J., Byrn, S. R. and Stowell, J. G., "Reactivity Differences of Indomethacin Solid Forms with Ammonia Gas," *J. Am. Chem. Soc*., **124**, 15012-15019(2002).
33. Qi, S. and Craig, D. Q. M., "The Development of Modulated, Quasi-Isothermal and Ultraslow Thermal Methods as a Means of Characterizing the α to γ Indomethacin Polymorphic Transformation," *Mol. Pharmaceutics*, **9**, 1087-1099(2012).
34. Majid Saeedi, Jafar Akbari, Katayoun Morteza-Semnani, Reza Enayati-Fard, Shirin Sar-Reshteh-dar and Ala Soleymania, "Enhancement of Dissolution Rate of Indomethacin: Using Liquisolid Compacts," *Iran J Pharm Res*., **10**(1), 25-34(2011).
35. Alsaidan, S. M., Alsughayer, A. A. and Eshra, A. G., "Improved Dissolution Rate of Indomethacin by Adsorbents," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24**, 389-394(1998).
36. Chun, N.-H., Wang, I.-C., Lee, M.-J., Jung, Y.-T., Lee, S., Kim, W.-S. and Choi, G. J., "Characteristics of Indomethacin-Saccharin (IMC-SAC) Co-Crystals Prepared by an Anti-Solvent Crystallization Process," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **85**(3), 854-861(2013).
37. Wang, I.-C., Lee, M.-J., Sim, S.-J., Kim, W.-S., Chun, N.-H. and Choi, G. J., "Anti-Solvent Co-Crystallization of Carbamazepine and Saccharin," *International Journal of Pharmaceutics*, **450**(1-2), 311-322(2013).
38. De Beer, T. R., Baeyens, W. R., Ouyang, J., Vervaet, C. and Remon, J. P., "Raman Spectroscopy as a Process Analytical Technology Tool for the Understanding and the Quantitative in-line Monitoring of the Homogenization Process of a Pharmaceutical Suspension," *Analyst*., **131**(10), 1137-44(2006).
39. Kim, J. Y. and Kwon, K., "A Study on the Comparison of Korea GMP with PIC/S GMP for Enhancing International Competecy of Medicinal Product Quality," *Yakhak Hoeji*, **57**(6), 432-441 (2013).
40. http://www.dailypharm.com/News/184408.
41. http://www.yonhapnews.co.kr/bulletin/2016/07/27/0200000000AKR20160727096700017.HTML?input=1195m.
42. Kelly, A. L., Gough, T., Dhumal, R. S., Halsey, S. A., Paradkar, A., "Monitoring Ibuprofen-Nicotinamide Cocrystal Formation During Solvent Free Continuous Cocrystallization (SFCC) Using Near Infrared Spectroscopy as a PAT Tool," *Int. J. Pharm*., **426**(1-2), 15-20(2012).
43. U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Guidance for Industry PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance, (http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm070305.pdf).
44. Su, M., Wang, L., Sun, H. and Wang, J. K., "FBRM and PVM Investigations of the Double Feed Semi-Batch Crystallization of 6-Aminopenicillanic Acid," *Frontiers of Chemical Engineering in China*, **3**(3), 282-288(2009).
45. Liu, X., Sun, D., Wang, F., Wu, Y. J. and Chen, Y., "Monitoring of Antisolvent Crystallization of Sodium Scutellarein by Combined Fbrm-pvm-nir," *J. Pharmaceutical Sci.*, **100**(6), (2011).
46. Leyssens, T., "Carine Baudry and Maria Luisa Escudero Hernandez, Optimization of a Crystallization by Online FBRM Analysis of Needle-Shaped Crystals," *Org. Process Res.*, 413-426(2011).
47. Jia, C.-Y., Yin, Q.-X., Zhang, M.-J., Wang, J.-K. and Shen, Z.-H., "Polymorphic Transformation of Pravastatin Sodium Monitored Using Combined Online FBRM and PVM," *Organic Process Research & Development*, 12(6), (2008).