

Ethanol, Tween 및 數種抗酸化劑가 Sodium Ampicillin 溶液에 미치는 影響

金正優·李民和·金信根*

(Received February 19, 1973.)

Jung Woo Kim, Min Hwa Lee and Shin Keun Kim: The Effect of Ethanol, Tween and Antioxidants to the Sodium Ampicillin Solution

Abstract—The effects of ethanol, tweens and antioxidants to sodium ampicillin solution are studied. From the result of this experiment, 10% sodium ampicillin solution degradation decreased with addition of 1.0% Tween 80 or Tween 60. The sodium ampicillin solution added antioxidants such as 0.2% rongalite, 0.2% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 0.2% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, 0.2% NaHSO_3 , 0.2% Na_2SO_3 , 0.5% sodium ascorbate and 1.0% sodium ascorbate, degraded more rapidly than the solution.

半合成 penicillin group의 抗生物質中 Gram negative 및 Gram positive organism에 有效하고 酸에 安定한 ampicillin은 amphoteric compound로서 aliphatic acid로 作用하며 溶液中에서 cation, zwitterion 및 anion의 세가지 形態로 存在한다.

幸保¹⁾는 sodium ampicillin이 製造方法에 따라 性狀에 差異가 있음을 報告하였고 Hou等²⁾은 ampicillin 溶液의 分解 mechanism 및 動力學의 研究를 報告하였으며 Schwartz等³⁾은 ampicillin 溶液과 hetacillin 溶液의 安定性을 比較하였다. 著者들은 國內合成 sodium ampicillin의 性狀中에서 濁度 및 色調를 檢討하였고 또한 sodium ampicillin의 力價減少는 加水分解와 酸化에 因한것이므로 dielectric constant를 ethanol로 變化시켰을때의 力價變化, 界面活性劑를 첨가했을때의 力價變化 및 數種抗酸化劑를 加했을 때의 力價變化에 미치는 影響을 檢討하여 얻은 結果를 報告코저 한다.

實驗方法

濁度—製造經過月數 2 個月의 sodium ampicillin 20w/w% 水溶液을 660nm 에서 透過率을

* College of pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea.

測定하여 濁度로 하였다.

色調—濁度 測定後 試料를 membrane filter 로 濾過하여 그 濾液을 440nm 에서 測定하여 色調로 하였다.

定量—20ml mess flask 에 各濃度(力價)에 해당하는 sodium ampicillin 水溶液을 넣어 35° ±0.5° 의 低溫水槽에 넣고 一定時間後 다음의 方法에 따라 定量하였다.

Chemical assay—smith等⁴⁾의 方法에 따라 定量하였으며 Cu⁺⁺의 濃도가 15γ/ml인 pH 5.2 buffer 를 使用하여 320nm 에서 測定하였다.

Bioassay(cup plate method)—試驗用菌 *sarcina lutea* ATCC 9341 을 nutrient broth 20ml 로 씻어 650nm 에서 10%透過率이 되도록 nutrient agar (pH=8.0) 60ml 에 上記菌 현탁액 40ml 를 加하여 接種菌液으로 하여 一般 penicillin 의 cup plate method 에 準하여 定量하였다.

結果 및 考察

幸保가 報告한 濁度 및 色調와 國內合成 sodium ampicillin 의 그것과를 比較하면 Table I과 같다.

Table I—pH, turbidity and color of sodium ampicillin solution.

Sample No.	pH	Turbidity	Color
1*	9.59	9.98	90.2
2*	9.23	99.8	85.9
3*	9.28	97.7	79.2
4*	8.81	98.2	87.3
5*	9.40	99.6	96.8
6*	9.73	99.1	96.8
7	8.50	99.3	79.8

* Kobo's data¹⁾.

力價에 미치는 ethanol 의 影響—Hou 等²⁾은 0.08N HCl ampicillin 溶液은 ethanol 의 量이 增加함에 따라 solvent medium 의 dielectric constant 의 減少로 因하여 分解速度定數는 ethanol 量이 10%일때 $K_{obs.} = 86.7 \times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$ 에서 50% 에서는 $K_{obs.} = 53.4 \times 10^{-3} \text{ hr}^{-1}$ 로 減

Table II—Degradation rate of sod. ampicillin at various concentrations.

Initial conc.	Remaining %						
	45°				35°		
	2	4	6	8	4	8	16(hr)
3%	95.0	92.8	91.5	88.6	94.0	91.0	87.5
10%	88.5	81.0	74.7	70.3	86.6	78.5	68.0
20%	82.0	71.0	65.0	59.0	79.0	69.3	61.6
25%	76.0	64.0	60.5	52.5	73.2	62.0	53.5

少함을 報告하였다. 또한 Schwarz 等³⁾에 의하면 ampicillin 溶液의 濃度에 따른 utilization time 은 250mg/ml 일때 1 時間, 30mg/ml 일때 8 時間이다. Sodium ampicillin 溶液의 concentration dependence 에 따른 力價減少는 Table II 와같이 3%, 10%, 20% 및 25% sodium ampicillin 溶液은 45°에서 2時間에 각각 5%, 12%, 18%, 24% 가 減少하였으며 6 時間後에는 10%, 25%, 35%, 40%가 各各 減少하였다. 35°에서는 16時間後에 12%, 32%, 38%, 47%의 減少를 보였다.

이들의 concentration dependence 에 따른 力價減少가 ethanol 의 存在로 받는 影響은 Table III 과 같다.

Table III-Degradation rate of sod. ampicillin in alcoholic solution.

Solvent	Remaining %								
	3% Sod. ampicillin				25% Sod. ampicillin				
	3	6	24	31	48	2	4	6	8 (hr)
H ₂ O	94.0	92.0	84.0	81.5	73.2	82.0	73.2	67.6	62.0
10% EtOH	—	—	—	—	—	83.0	76.0	72.5	64.0
20% EtOH	96.0	93.0	88.0	85.0	75.0	89.0	83.5	73.0	71.2
50% EtOH	97.0	93.5	89.0	86.4	77.0	93.5	85.6	75.2	73.2

35°에서 8 時間後 25% sodium ampicillin 溶液은 38%, 25% sodium ampicillin 의 50% ethanol 溶液은 27%의 分解를 보였으며 3% sodium ampicillin 溶液에서는 24 時間後 16%, 3% sodium ampicillin 의 50% ethanol 溶液은 11%의 分解를 보였다.

力價에 미치는 界面活性劑의 影響—10% sodium ampicillin 溶液에 0.5%의 Tween 80 또는 Tween 60을 加했을 때의 力價變化는 2時間後 約 5%의 差異를 보이거나 그이후에는 差異를 나타내지 않고있다. 10% sodium ampicillin 에 1.0%의 Tween 80 또는 Tween 60을 加했을 때는 18時間을 제의하고는 모두 5%의 差異를 보이고 있다.

Table IV-Degradation rate of 10% sod. ampicillin solution by Tweens.

Sod. ampicillin with Tween	Remaining %							
	Tween 80				Tween 60			
	2	4	6	12	2	4	6	12(hr)
Sod. ampicillin	93.0	88.0	81.5	58.5	93.0	88.0	81.5	58.5
Sod. ampicillin with 0.5% Tween	98.3	89.0	86.0	59.0	98.8	89.3	86.5	59.5
Sod. ampicillin with 1.0% Tween	98.5	95.8	88.3	61.5	96.9	94.2	87.8	62.3

抗酸化劑가 力價에 미치는 影響—Schwartz 等은 ampicillin 의 concentration dependence 는 酸化에 의한 polymer의 形成으로 說明하고있다. 液劑의 安定化에 抗酸化劑로 쓰이는 rongelite, Na₂S₂O₄, Na₂S₂O₅, NaHSO₃, Na₂SO₃ 및 sodium ascorbate를 加했을때의 力價變化는 Table V, VI 과 같다.

Table V-Degradation rate of 10% sod. ampicillin solutions by antioxidants

10% Sod. ampicillin solutions with antioxidant	Remaining %				
	1	2	3	4	24(hr)
Aqueous solution	97.0	93.0	91.5	88.0	55.0
0.2% Rongalite	94.5	89.9	86.0	84.2	48
0.2% Na ₂ S ₂ O ₄	93.1	80.0	73.5	—	—
0.2% Na ₂ S ₂ O ₅	73.0	58.5	37.0	—	—
0.2% NaHSO ₃	50.0	27.0	8.8	—	—
0.2% Na ₂ SO ₃	34.2	17.7	7.8	—	—

Table VI-Degradation rate of sod. ampicillin solution by sod. ascorbate.

Sod. ampicillin with ascorbate	Remaining %								
	3% sod. ampicillin					25% sod. ampicillin			
	1	2	3	4	8	1	3	5 (hr)	
Aqueous solution	98.0	97.0	97.0	95.0	93.5	85.5	72.0	66.0	
Sod. ampicillin with 0.5% sod. ascorbate	84.0	77.0	65.0	53.0	—	76.0	5.20	40.0	
Sod. ampicillin with 1.0% sod. ascorbate	77.0	68.0	53.0	—	—	70.0	42.0	—	

어느 抗酸化劑를 加했을 경우에도 모두 力價의 減少를 보이고 있는 點으로 보아 酸化에 依한 力價減少의 문제는 더 追求해야 할것이다.

結 論

Sod. ampicillin 溶液은 dielectric constant가 작은 溶液일수록 安定하여 10% sod. ampicillin 溶液에 1.0%의 Tween 80 또는 Tween 60 을 加했을 때는 約 5%의 力價減少를 억제할수 있다. 抗酸化劑의 첨가는 sod. ampicillin의 力價減少를 促進시키며 그 順位는 rongalite < Na₂S₂O₄ < Na₂S₂O₅ < NaHSO₃ < Na₂S₂O₃ 이다.

文 獻

- 1) B. Kobo, *J. Pr. Ph.*, **23**, 1025 (1972)
- 2) J.P. Hou and W. poole, *J. pharm. Sci.*, **58**, 447 (1969)
- 3) M.A. Schwartz and W.L. Hayton, *ibid.*, **61**, 906 (1972)
- 4) J.W.G. Smith, G.E. de Grey and V.J. Patel, *Analyst*, **92**, 247 (1967)