

Oxytetracycline-Mg Complex 제제의 안정성에 관한 연구

김 정 우 · 김 광 남 · 김 기 원

주식회사 종 근 당

Studies on the Stability of Oxytetracycline-Mg Complex Preparation

Jung Woo Kim, Kwang Nam Kim, and Ki Won Kim *

(Received May 17, 1975)

When the pH of the mixture containing oxytetracycline, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2 : 1) and citric acid in aqueous solution is changed by adding monoethanolamine, some difference substances are produced.

In the range of pH 8.5-9.3, the stable substance which exhibit U. V. max. absorption at 267.5-268 nm and 372.5 nm is produced.

According to preparing method, the mixture of oxytetracycline, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2 : 1) and citric acid in 75% propylene glycol aqueous solution are dissolved with monoethanolamine, and then, it is standed for a long time. An unknown substance is precipitated.

It seems to be a compound containing $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, citric acid and monoethanolamine, but not oxytetracycline.

*Chong Kun Dang Corporation

緒 論

OxytetracyclineHCl 수용액은 불안정하여 쉽게 oxytetracycline base를 석출하므로써 용액이 혼탁된다¹⁾.

Oxytetracycline의 용액을 안정화시키는 방법으로서 complex agents인 magnesium, calcium salt등²⁾을 사용하던가 pyridine derivatives³⁾, antioxidant, aromatic oxy-acid⁴⁾, aliphatic oxyacid⁵⁾ 등을 사용하고 있다. 최근에 A. Sina et al⁶⁾ 은 injectable solution으로 oxytetracycline을 제제화 했을 경우 첨가제로서 buffer에 의한 영향 complex agent의 영향, aromatic oxyacid의 영향, 내부치환 gas에 의한 영향등 주사제의 안정성에 미치는 요인등을 검토하고 안정한 주사제의 조성을 보고한 바 있다.

저자는 citric acid buffer 용액 중에서 oxytetracycline을 meganesium과 반응시킬 때 생성되는 물질의 안정성에 대하여 검토하였다.

實驗 및 考察

試料 및 機器— OxytetracyclineHCl (90% as Base), oxytetracycline base (activity 98.8%) $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (1급), citric Acid (1급), monoethanolamine (1급), pH meter (Beckman Zeromatic SS-3), Beckman spectrophotometer ACTA-III)

Complex 형성 및 확인 실험—oxytetracyclin. HCl- $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (2:1 weight) 수용액에 monoethanolamine 을 가해 oxytetracycline의 isoelectric point인 pH 5로 조절⁶⁾하여 침전시킨후, 여과하여 진공건조 시킨다. 건조시킨 sample을 0.1N HCl로 용해시켜 20 r/ml로 하여 353nm에 측정하고, magnesium은 chcelate 적정법에 따라 함량을 구하고 중량비를 구한다.

U. V. Spectrum— Oxytetracycline. HCl 수용액, oxytetracyclineHCl- $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (2:1 weight)수용액, oxytetracycline- $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (2:1)과 oxytetracyclineHCl- $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (2:1)-citric acid에 monoethanolamine으로 pH 8로 한 수용액의 U. V. spectrum을 비교하면 pH에 의한 생성물질이 다르며, pH에 따라 oxytetracyclineHCl과 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 와의 반응을 예측할 수 있다. (Fig. 1)

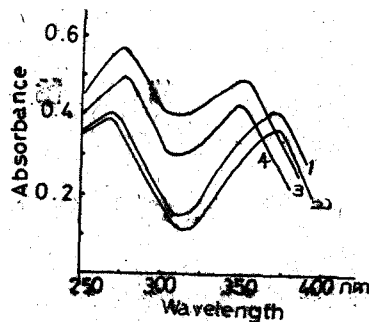


Fig. 1. U.V. spectrum

흡수극대 파장

- 1) Oxytetracycline- $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Monoethanolamine : 268, 371 nm.
- 2) Oxytetracycline HCl- $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Monoethanolamine : 268, 371 nm.
- 3) Oxytetracycline HCl 수용액 : 276, 349 nm.
- 4) Oxytetracycline HCl- $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: 275-276, 348-349nm.

Oxytetracycline과 oxytetracyclineHCl을 사용할 경우, U.V에서 나타나는 흡수극대 파장이 268, 271nm이므로, base을 사용하나 염산염을 사용하나 같은 물질이 생성됨을 알 수 있다. 또한 산성에서는 complex가 일어나지 않고 alkali성에서 complex가 일어난다.

pH에 의한 영향

pH에 따른 흡수극대 파장의 변화-OxytetracyclineHCl- $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -Citric Acid (5:2.5:

1), 수용액에 monoethanolamine을 가해 pH 4-10까지 변화시킬 때 흡수극대 파장의 변화는 다음 Fig. 2과 같다.

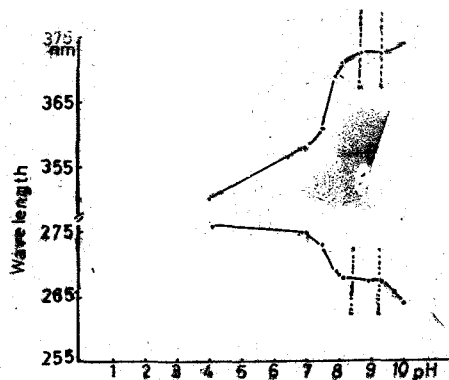


Fig. 2. The curves of wavelength vs. pH in OTC-HCl, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -Citric acid, (5:2.5:1) solution.
pH Control : Monoethanolamine

pH의 변화에 따라 흡수극대 파장이 변화하므로 pH에 따라 각각 다른 물질이 생성됨을 알

수 있다.

pH 8-9.3에서는 267.5-268nm의 안정한 물질의 흡수극대 파장이 나타나며 동시에 pH 8-9.3에서는 372.5nm의 안정한 물질의 흡수극대 파장이 나타난다.

이로 미루어 보아 상기 물질이 반응이 완결되는 pH는 8.5-9.3이며, 이 때가 가장 안정한 상태를 알 수 있다.

Monoethanolamine에 의한 영향—

Oxytetracycline (4g), Citric Acid (0.8g), $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (2g)을 다음과같이 각각 또는 조합한 Sample을 조제하였다.

- (1) Oxytetracycline
- (2) $MgCl_2 \cdot 6H_2O$
- (3) Citric Acid
- (4) $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ -Citric Acid
- (5) Oxytetracycline- $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (2:1)
- (6) Oxytetracycline-Citric Acid (5:1)
- (7) Oxytetracycline- $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ -Citric Acid (2:1:0.4)
- (8) Oxytetracycline- $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ -Citric Acid (2:3:0.4)
- (9) Oxytetracycline- $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ -Citric Acid (2:5:0.4)

과 같이하여 증류수 100ml을 가하고, monoethanolamine (20%수용액)으로 pH를 변화시킬 때 monoethanolamine의 소비량과 pH와의 관계는 다음 Fig. 3, 4와 같다. Fig 3, 4에서

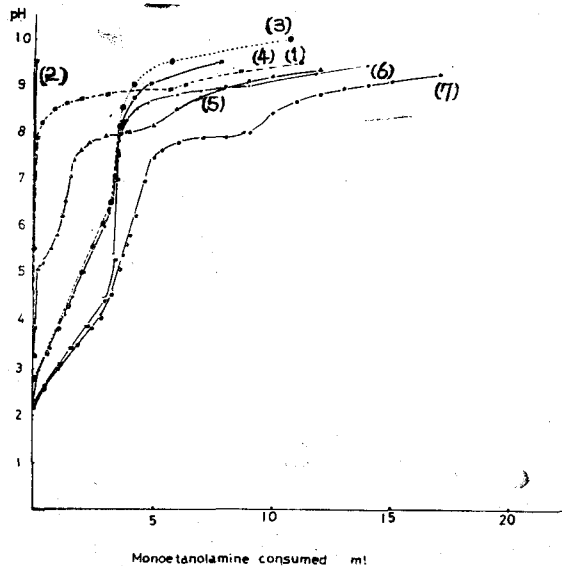


Fig. 3. The plot of pH vs. Monoethanolamine consumed. (No. (1) ~ (7))

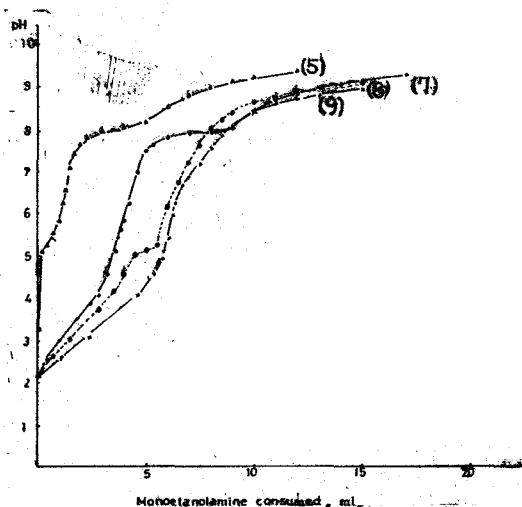


Fig. 4 The plot of pH vs. Monoethanolamine consumed.

(1)의 곡선은 pH 7.8-7.9에서 부터 용해되기 시작해서 pH 9 정도에서 완전 용해되며, (4)의 곡선은 pH 약 4.5까지 산, 알칼리 중화가 이루어지다가 pH 4.5에서 용해하기 시작하여 약 pH 9에서 반응이 완결된다. (4), (5), (7) 곡선을 비교하여 보면 pH 약 5까지는 pH곡선의 변화 곡선에 해당하고 pH 5부터 반응이 시작하여 pH 7.5정도에서 반응이 완결되고 pH 8-9에서 용해되어 어떤 특정한 형태의 물질로 존재함을 알 수 있다.

한편 Oxytetracycline-MgCl₂·6H₂O (2:1, 2:3, 2:5)-citric acid의 곡선을 나타내며 이는 상이한 物性임을 나타낸다.

또한 Oxytetracycline-MgCl₂·6H₂O(2:1) citric acid를 75% propylene glycol 수용액에 넣고 monoethanolamine을 가해 용해시킨 후 장시간 방치할 때 제조 방법에 따라 침전이 생성된다.

이 물질을 IR, NMR, atomic absorption, emission spectrum 원소분석 등으로 미루어 보아 MgCl₂·6H₂O, citric acid, monoethanolamine의 화합물로서 추정되며 이 물질이 생성되는 원인은 Oxytetracycline이 Mg²⁺와 complex가 완전히 일어나기 전에 pH를 변화시켜 용해시키므로 해서 용액 중에 free 상태의 Mg²⁺이 용존하고 있는 citric acid와 Monoethanolamine이 반응하여 생성되는 것으로 생각된다.

結 論

1. Oxytetracycline, MgCl₂·6H₂O(2:1) citric acid 등은 monoethanolamine으로 pH를 변화시킬 경우 pH에 따라 物性이 다른 물질이 생성되나 pH 8.5-9.3에서는 흡수극대 파장

267.5-268nm을 가지는 안정한 물질이 생성된다.

2. Oxytetracycline · $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (2:1) citric acid를 75% propylene glycol 수용액에 넣고 monoethanolamine을 가해 용해시킨 후 장시간 방치할 때 생성되는 침전은 oxytetracycline이 아니고 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ -citric acid-monoethanolamine의 화합물로서 추정된다.

文 獻

- 1) *Extra Pharmacopoeia 26th Ed.* (1973)
- 2) *Brit. Patent* 742, 156, Dec. 21 (1955)
- 3) *U.S. Pat.*, 3,335,055 (1967)
- 4) Gan S.E.H. and T. Higuchi, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **46**, 458 (1957)
- 5) M. Katz, O. Klioze, *J. Amer. Pharm. Assoc. Scient. Ed.*, **44**, 751(1955)
- 6) A. Sina, M.K. Youssef, A.A. Kassem and I.A. Attia: *Canadian J. Pharm. Sci.*, **9**, No. 2, 44(1974)
- 7) V. Naggar, N.A. Daabis and M.M. Motawi, *Pharmazie* **29**, H. 2, 122(1974)
- 8) *U.S. Pat.*, 2,980,584(1961)
- 9) Takeru Higuchi and Sanford Bolton, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **48**, No. 10, 557(1959)
- 10) *U.S. Pat.*, 3,557,280(1971)
- 11) *U.S. Pat.*, 3,017,323(1962)
- 12) *U.S. Pat.*, 3,026,248(1962)
- 13) *U.S. Pat.*, 2,980,584(1961)
- 14) *U.S. Pat.*, 3,389,174(1968)
- 15) *U.S. Pat.*, 3,389,175(1968)