

抗生物質 懸濁液中에서 Erythrosine 의 吸收에 관한 研究

白于玆 · 宋泳俊 · 金正優* · 金鍾甲*

鍾根堂 中央研究所 · 中央大學校 藥學大學*

(Received August 30, 1979)

Woo Hyun Paik, Yung Joon Song, Jung Woo Kim*, and Jhong Kap Kim*

Research Laboratory, Chong Kun Dang Corporation, Seoul 150, and
College of Pharmacy, Chung-ang University*, Seoul 151, Korea

Studies on the Adsorption of Erythrosine in the Suspension of Antibiotics

Abstract—The adsorption of erythrosine in the aliphatic alcohols by antibiotics such as ampicillin anhydrous, ampicillin trihydrate, amoxicillin trihydrate, cephalixin monohydrate was studied. The adsorption isotherms were all described with Freundlich equation. From the various experiments, it was found that the adsorption of erythrosine by antibiotics in the aliphatic alcohols was affected by the solubility of adsorbents. The adsorption in the mixture of aliphatic alcohols and water is related with the dielectric constant of mixed solvents. According to increase in the pH values of aqueous solution, the adsorption of erythrosine for antibiotics is decreased, but increased in the mixture of aliphatic alcohols and water. The adsorption of erythrosine in the suspension of antibiotics showed a correlation with the temperature. Colloidal silica which is used as stabilizer had a favorable effect on the adsorption of erythrosine in the suspension of antibiotics.

多量の 不溶性 物質에 可溶性 物質이 溶解되어 있을 境遇, 前者에 後者が 吸着되어 그 結果는 物理的인 變化가 豫想되며 이에 對한 研究가 많이 進行되고 있다. Evcim과 Barr¹⁾는 alkaloid 水溶液에서 여러가지 clay에 따른 吸着을, Zografi와 Mattocks²⁾는 starch에 erythrosine의 吸着을, Nogami *et al.*³⁾은 barbiturates, sulfonamides, phenathiazines의 carbon black에 對한 吸着과 吸收의 關係를, Umeyama⁴⁾는 carbon black에 對한 phenol誘導體의 吸着 mechanism에 關하여, Kim *et al.*⁵⁾는 talc, kaolin 등에 의한 berberine HCl의 吸着에 關한 것을, Nambu *et al.*⁶⁾은 colloidal silica에 의한 sulfonylurea의 吸着을, Seller *et al.*⁷⁾은 active carbon에 의한 barbiturates의 吸着에 關하여 研究 報告한 바 있다. 그러나 難溶性 藥品에 의한 色素의 吸着에 關하여서는 別다른 報告가 없으며, 또한 ampicillin, amoxicillin, cephalixin 등 抗生物質의 syrup 製劑에 coloring agent를 使用하는 境遇 color의 發現差異가 pH, coloring agents의 種類 또는 時間에 따른 吸着정도에 따라 color의 發想狀態가 다르게 되어 均一한 color를 維持하지 못하게 되어 여러가지 色狀이 나타나게 된다. 이에 難溶性 物質로서 抗生物質中 많이 使用되고 있는 ampicillin anhydrous, ampicillin trihydrate, amoxicillin trihydrate, cephalixin monohydrate에 erythrosine(FD&C Red No. 3)의 吸着에 미치는 다음과 같은 要因들에 對하여 相互 檢討하였다. (1) aliphatic alcohols solvent에서 erythrosine의 抗生物質에 대한 吸着 (2)

aliphatic alcohols-water mixture 에서 dielectric constant 에 따른 吸着 變化狀態 (3) aqueous solution 과 ethanol-water mixture 에서 pH 에 의한 影響 (4) 溫度에 따른 吸着變化 (5) 安定劑로서 사용되는 colloidal silica 를 添加했을 때 일어나는 吸着狀態 變化를 研究檢討하였다.

實 驗

試料, 吸着媒—ampicillin anhydrous, ampicillin trihydrate, amoxicillin trihydrate 및 cephalixin monohydrate 는 粒子의 크기를 一定하게 하기 爲하여 모든 粒子를 100~200mesh 로 하여 使用하였다 (종근당 製品).

吸着質—erythrosine(FD-C Red No. 3)

方法—吸着試驗⁵⁾: erythrosine 의 濃도가 5, 10, 15, 20 및 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 인 溶液 50ml 에 吸着媒 一定量을 加한 後 一定溫度($25 \pm 1^\circ$)에서 2時間 振盪한다. 振盪한 溶液을 濾過하여 濾液의 濃도를 求하여 原濃도와의 差異로 吸着量을 求하였다.

Erythrosine 의 定量⁶⁾: 吸收極大波長 526nm 에서 吸光度를 測定하여 erythrosine 의 量을 求하였다.

吸着 平衡 到達時間의 測定⁵⁾: erythrosine 溶液 (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)에 antibiotics 一定量(1.0g)을 加하고 一定溫度($25 \pm 1^\circ$)에서 0.5, 1.0, 2.0, 3.0 및 4.0時間 振盪後, 濾過하여 濾液의 吸光度를 測定하여 平衡到達時間을 求하였다. 그 結果는 Table I 과 같다.

溶解度 測定—半合成 penicillin 系 抗生物質이 水溶液中에서 不安定하므로 거의 equilibrium 狀態에 到達한 時間을 終點으로 해서, Higuchi-Lach 實驗方法⁹⁾에 따라 다음과 같이 任意의 solvent 50ml 에 測定하고자 하는 antibiotics 2.0g 을 加하고 一定溫度($25 \pm 1^\circ$)에서 4時間 振盪後 濾過하여 溶解도를 求하였다.

Table I—Time required for reaching equilibrium

Drugs	Time required
Ampicillin anhydrous	1.5 hrs
Ampicillin trihydrate	2.0 "
Amoxicillin trihydrate	2.0 "
Cephalexin monohydrate	2.0 "

結果 및 考察

Aliphatic alcohols 溶液에서 antibiotics 에 對한 erythrosine 의 吸着—前記한 方法으로 ampicillin anhydrous 에 erythrosine 의 吸着量을 求하여 Freundlich equation 에 따라 plot 하면 Fig. 1 에서와 같이 ampicillin anhydrous 에 erythrosine 의 吸着量은 water > n-butanol > ethanol > n-propanol > methanol 順으로 吸着이 되며 이는 Table II 의 aliphatic alcohols 中에서 ampicillin anhydrous 의 溶解도와는 逆으로 나타난다. Fig. 1 과 Table II 를 比較해 보면 erythrosine 의 吸着은 吸着媒의 溶解도가 크면 클수록 吸着媒의 表面積은 減少하여 結果적으로 吸着能이 低下되며 水溶液에 있어 erythrosine 의 吸着量이 溶解도가 크면서도 n-butanol 에서보다 더 큰 것은 erythrosine 과 ampicillin anhydrous 와의 親和力이 n-butanol 에서보다 水溶液에서 크기 때문이

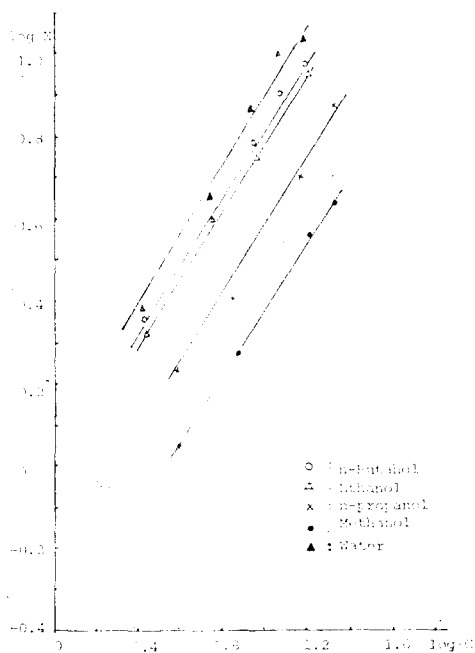


Fig. 1—Freundlich plots for adsorption of erythrosine on ampicillin anhydrous in water, methanol, ethanol, n-propanol, and n-butanol at 25±1°

$$\log x = x = \log k + \frac{1}{n} \log c$$

- x : Amount of Adsorption
- k, n : constant
- c : concentration of adsorbates

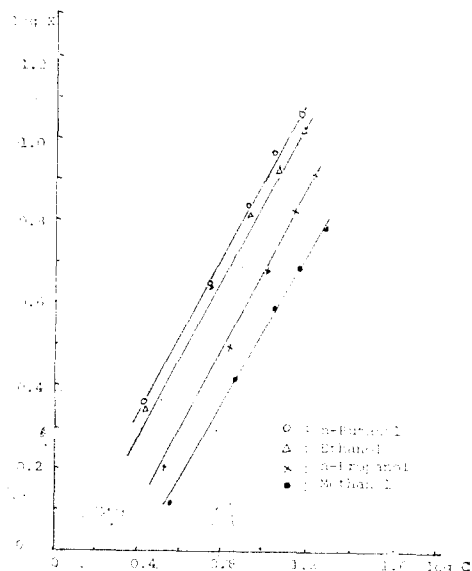


Fig. 2—Freundlich plots for adsorption of erythrosine on ampicillin 3H₂O in methanol, ethanol, n-propanol, and n-butanol at 25±1°

Table II—Solubility of ampicillin anhydrous in water, methanol, ethanol, n-propanol and n-butanol at 25±1°

Ampicillin	Anhydrous	Solvents	Solubility (mg/ml)
"	"	water	10.01
"	"	methanol	3.45
"	"	ethanol	0.34
"	"	n-propanol	0.45
"	"	n-butanol	0.18

라고 생각된다. 이러한 data는 ampicillin trihydrate, amoxicillin trihydrate 에 대해서도 同一한 結果가 나타나는 것으로 보아 同一種類의 solvent 內에서 吸着媒의 溶解度와 關係하며 또한 solvent의 物性에 크게 左右된다(Fig. 2).

Aliphatic alcohol-water mixture 中에서 antibiotics 에 對한 erythrosine 의 吸着 相互關係—10, 20, 40 및 60% ethanol-water mixture 에서 ampicillin trihydrate 에 있어 erythrosine 의

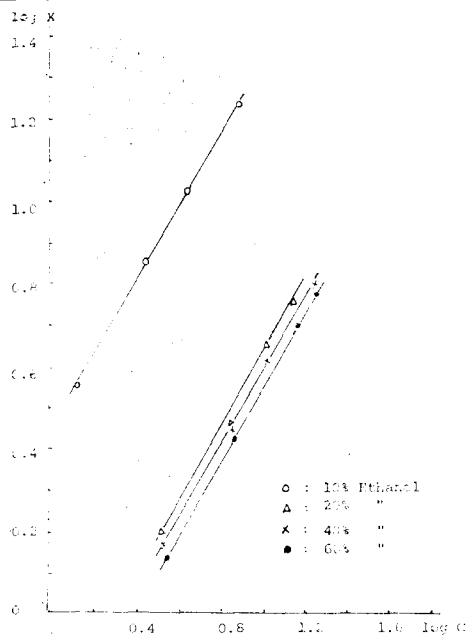


Fig. 3—Freundlich plots for adsorption of erythrosine on ampicillin $3H_2O$ in the mixture of ethanol and water at $25\pm 1^\circ$.

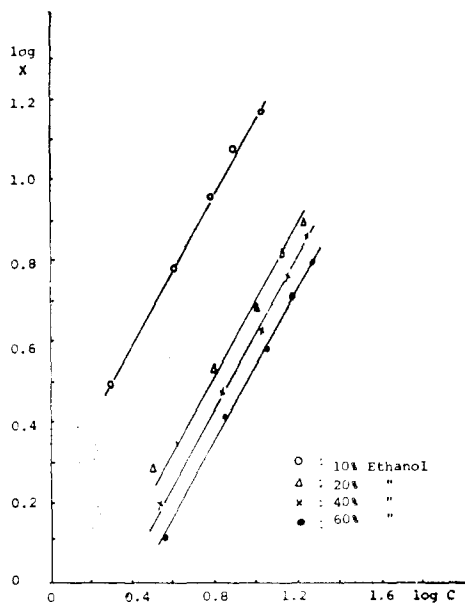


Fig. 4—Freundlich plots for adsorption of erythrosine on amoxicillin in the mixture of ethanol and water at $25\pm 1^\circ$.

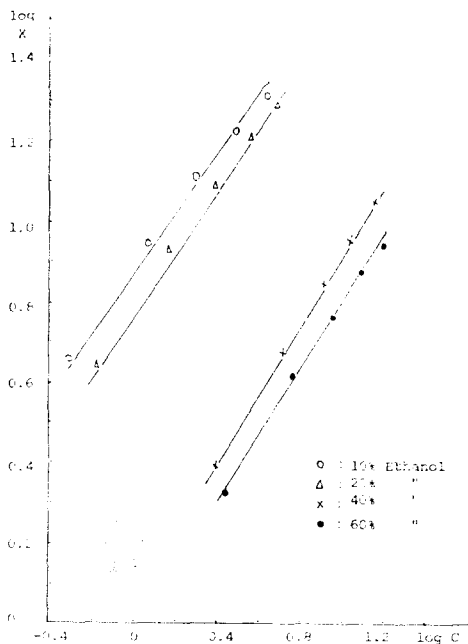


Fig. 5—Freundlich plots for adsorption of erythrosine on cephalixin in the mixture of ethanol and water at $25\pm 1^\circ$.

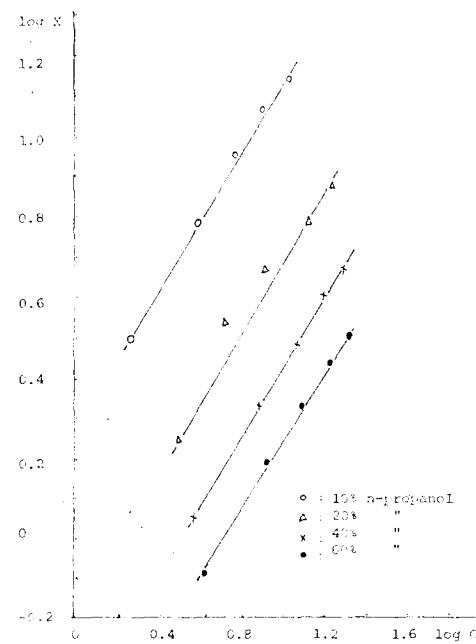


Fig. 6—Freundlich plots for adsorption of erythrosine on ampicillin $3H_2O$ in the mixture of n-propanol and water at $25\pm 1^\circ$.

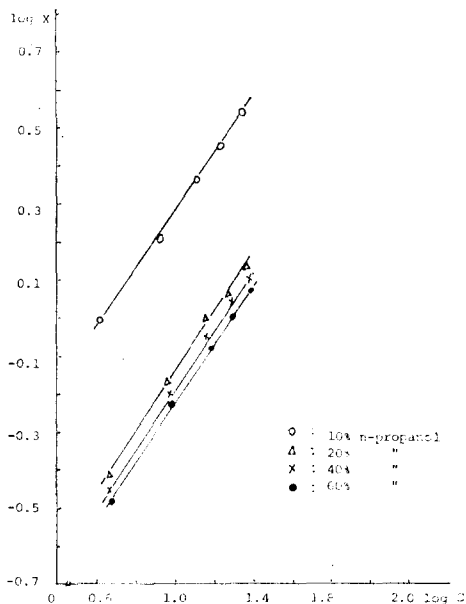


Fig. 7—Freundlich plots for adsorption of erythrosine on amoxicillin in the mixture of n-propanol and water at $25 \pm 1^\circ$.

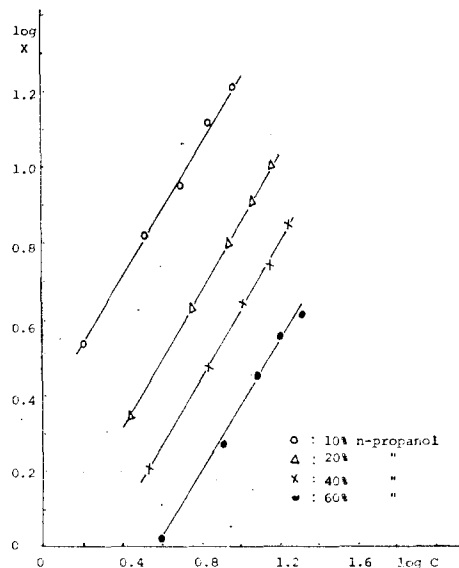


Fig. 8—Freundlich plots for adsorption of erythrosine on cephalixin in the mixture of n-propanol and water at $25 \pm 1^\circ$.

Table III—Solubility of ampicillin trihydrate in 19, 20, 40, 60 and 80% ethanol-water mixture at $25 \pm 1^\circ$

		Ethanol-water mixture			DC. ¹⁰⁰	Solubility (mg/ml)
Ampicillin	trihydrate	10%	ethanol	soln	73.11	4.75
"	"	20	"	"	67.69	4.96
"	"	40	"	"	56.84	6.15
"	"	60	"	"	46.00	5.59
"	"	80	"	"	35.15	3.02

Dielectric constant(D. C.) is calculated by formula equation

흡착은 Fig. 3에서처럼 ethanol 비율이 클수록 흡착이 잘된다. 또한 10, 20, 40 및 60% ethanol-water mixture에서 ampicillin trihydrate의 용해도와 solvent의 dielectric constant를 구하면 Table III과 같고 Fig. 3과 Table III을 비교하면 ethanol-water mixture에서 ampicillin trihydrate에 erythrosine의 흡착은 용해도와는 상관關係를 크게 갖지 않으나 dielectric constant와는 밀접한關係를 갖고 있다. ethanol-water mixture에서 dielectric constant가 크면 클수록 흡착량이 커지며 이는 n-propanol-water mixture에서도 同一한結果를 나타낸다. 이러한結果로 보아 aliphatic alcohols-water mixture에서 흡착은 dielectric constant가 클수록 흡착이 잘 일어난다(Fig. 3~8).

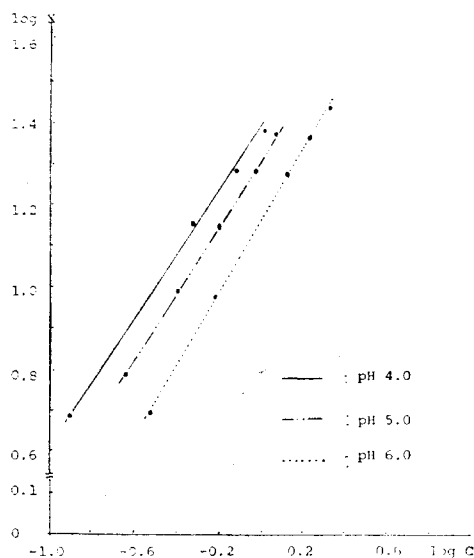


Fig. 9—Freundlich plots for adsorption of erythrosine on ampicillin $2H_2O$ in the aqueous solution at pH 4.0, 5.0 and 6.0.

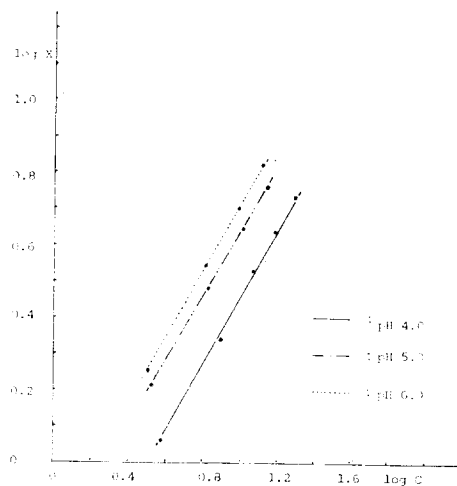


Fig. 10—Freundlich plots for adsorption of erythrosine on ampicillin $3H_2O$ in the water-ethanol mixture (80:20) at pH 4.0, 5.0 and 6.0.

Aqueous solution과 ethanol-water mixture 에서 吸着에 미치는 pH의 影響—水溶液에서 pH變化에 따른 吸着變化는 Fig. 9과 같으며 20% ethanol-water mixture 에서 pH變化에 따른 吸

Table IV—Solubility of ampicillin trihydrate in aqueous solution and ethanol-water mixture at various pH ($25 \pm 1^\circ$).

Solvents	pH	Solubility (mg/ml)
Water	4.0	5.97
	5.0	6.02
	6.0	6.44
Ethanol-water (20:80)	4.0	4.72
	5.0	5.26
	6.0	4.93

着變化는 Fig. 10과 같고 吸着과 溶解度와의 關係를 알기 위하여 pH 4.0, 5.0, 및 6.0에서의 水溶液과 ethanol-water mixture 에서 各各의 溶解度를 求하면 Table IV와 같으며 Fig. 9, 10을 Table IV와 比較하면 水溶液에서는 溶解度와 吸着이 比例的인 關係가 있는 듯하다. ethanol-water mixture 에서는 그 反對로 된다. 즉, 水溶液에서는 吸着이 $pH 4.0 > 5.0 > 6.0$ 順이나 ethanol water

mixture에서는 反對로 pH6.0>5.0>4.0順으로 吸着된다. 이러한 結果는 ampicillin anhydrous amoxicillin trihydrate에서도 同一했으며, 이러한 結果는 吸着이 溶解度뿐만 아니라 solvent와 吸着質, 吸着媒의 物性に 크게 左右되며 역시 pH로 吸着에 커다란 影響을 준다.

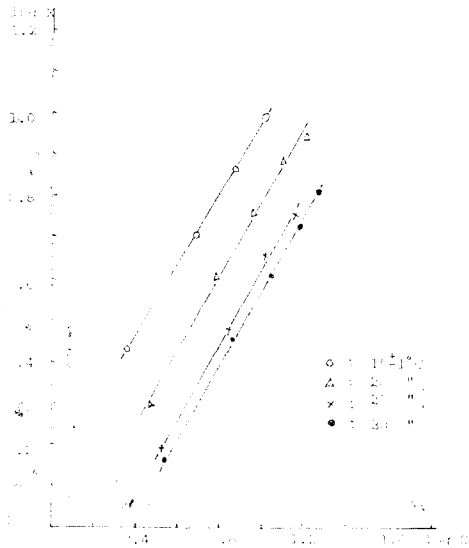


Fig. 11—The effect of temperature in the adsorption of erythrosine on ampicillin 3H₂O in the water-ethanol mixture (80:20).

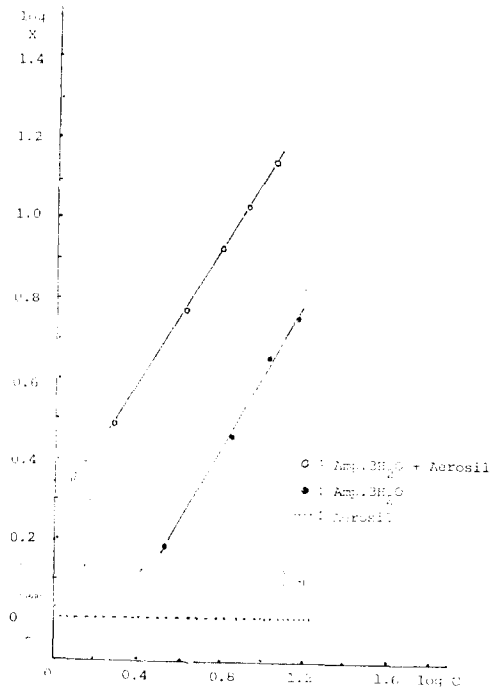


Fig. 12—The effect of colloidal silica in the adsorption of erythrosine on ampicillin 3H₂O in the water-ethanol mixture (80:20) at 25±1.

吸着에 미치는 溫度의 影響—溫度가 吸着에 미치는 影響을 알기 위하여 15°, 20°, 25° 및 30°에서 吸着量을 求하여 Freundlich equation에 따라 plot 하면 Fig. 11처럼 吸着量은 溫度가 增加하면 減少하며, 溫度가 減少하면 吸着量은 增加한다. 이는 ampicillin trihydrate의 溶解度는 溫度가 上昇하면 增加하므로 結果적으로 表面積이 減少하여 吸着能이 減少할 뿐 아니라 吸着이 일어나는 變遇 吸着熱 發散을 隨伴하므로 溫度가 上昇하면 當然히 吸着量은 減少하게 된다.

Colloidal silica가 吸着에 미치는 影響—安定劑로서 使用되는 aerosil 200(hydrophilic)이 antibiotics에 混合되어 있을 變遇, 吸着에 어떠한 變化를 주는가를 알기 위해서 ampicillin trihydrate(1.0g), ampicillin trihydrate(1.0g)+aerosil(150mg), 및 aerosil(150mg)에 대한 各各의 吸着量을 求하여 Freundlich equation에 따라 plot 하면 Fig. 12처럼 ampicillin trihydrate에 aerosil이 混合되어 있는 變遇 erythrosine의 吸着量은 ampicillin trihydrate, aerosil 各各의 單獨 吸着量보다 크다. 이는 aerosil 單獨으로는 erythrosine을 吸着하지 못하나 ampicillin trihydrate와 共存하는 變遇, aerosil이 ampicillin trihydrate를 吸着하여 aerosil 表面에 ampicillin의 皮膜을 形成함으로써 全體적으로 ampicillin 表面積은 增加되어 吸着量은 增加된다고 생각된다.

結 論

難溶性 抗生物質인 ampicillin anhydrous, ampicillin trihydrate, amoxicillin trihydrate 와 cephalixin monohydrate 에 erythrosine 의 吸着은 Freundlich equation ($\log x = \log k + \frac{1}{n} \log c$) 에 따라 吸着되며, aliphatic alcohol 中에서 抗生物質에 對한 erythrosine 의 吸着量은 solvent 中에서 吸着媒인 抗生物質의 溶解度와 關係되고 aliphatic alcohol 과 水溶液과의 混液中에서 抗生物質에 erythrosine 의 吸着은 混合溶媒의 dielectric constant 와 關係된다.

抗生物質에 對한 erythrosine 의 吸着에 있어서 pH 의 影響은 水溶液의 境遇에서는 pH 값이 적을수록, aliphatic alcohols-water mixture 에서는 pH 값이 클수록 吸着이 잘 되고, 吸着에 미치는 溫度의 影響은 溫度가 增加함에 따라 吸着量은 減少하며 溫度가 낮아지면 吸着量은 增加한다. 이는 solvent 中에서 溫度에 따른 溶解度와 吸着熱에 起因한다. 抗生物質에 安定劑로서 많이 使用되는 colloidal silica 가 混合되어 있는 境遇 吸着量은 各各의 單獨 吸着量보다 吸着量이 增加된다.

文 獻

1. N. Evicim, and M. Barr, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **44**, 570(1955).
2. G. Zografi, and Mattocks, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1103(1963).
3. H. Nogami *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 176(1969).
4. H. Umeyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1714(1970).
5. Kim *et al.*, *J. Pharm. Soc. Korea*. **15**, 1(1971).
6. N, Nambu *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1405(1974).
7. E.M. Seller *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1640(1977).
8. 第二版 食品添加物公定書 注解 p.438(1968).
9. T. Higuchi, and L. Lich, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **43**, 529(1954).
10. S. Tanaka *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2825(1976).