

고체 상태에서 Ampicillin Trihydrate의 안정성에 관한 연구

金鍾國 · 郭孝聖* · 申熙鍾*

서울대학교 약학대학, 株式會社 鐘根堂 中央研究所*

(Received February 1, 1981)

Chong-Kook Kim, Hyo-Sung Kwak and Hee-Jong Shin

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151,
and Central Research Laboratory, Chong Kun Dang Corporation*, Seoul 150, Korea

Stability Analysis of Ampicillin Trihydrate in Solid-State

Abstract—Penicillin derivatives have a stability problem by hydrolysis of their β -lactam ring. At high temperature, crystal water is released from penicillin derivatives, especially ampicillin trihydrate and concerns itself in hydrolysis. Penicillin derivatives having crystal water show different crystal states and different stability according to the variation of different condition on the process of manufacturing. The stability of ampicillin trihydrate in solid states was determined. Physico-pharmaceutical properties of this compound were determined by using IR spectra, X-ray powder diffraction and differential thermal analysis (DTA).

示差熱分析 (Differential Thermal Analysis, DTA)은 고체 상태로 존재하는 약물의 물리藥學의 특성을 연구하는데 많이 應用되고 있다. 특히 preformulation 단계에서 藥物과 賦形劑 사이에 일어나는 相互作用을 迅速히 測定할 수 있으므로 醫藥品の 安全性 研究에 應用되고 있다^{1~4)}. Brancone과 Ferrai⁵⁾는 DTA를 利用하여 crystal solvates의 檢出, 純度測定, eutectic mixtures의 存在確認, crystal의 polymorphism에 關한 研究을 行하였다. Guillery⁶⁾는 methylprednisolone과 sulfathiazole의 heat of transition을 測定하였으며 Nail⁷⁾ 등은 Aluminum hydroxide gel의 經時에 따른 結晶狀態의 變化를 測定하였다. 이와같이 DTA는 고체 상태에서 醫藥品の 物理藥學의 특성을 研究하거나 原料醫藥品の 品質을 管理하는데 應用되고 있다.

Penicillin 誘導體들은 β -lactam ring이 쉽게 加水分解되기 때문에 安定성이 問題가 되고 있다. ampicillin trihydrate와 같이 結晶水를 含有하고 있는 경우에는 比較의 高溫에서 結晶水가 遊離되어 加水分解反應에 참여한다고 보고된 바 있다⁸⁾.

一般的으로 고체 상태에서 水和物이 無水物보다 安定하지만 그 藥物의 degradation process가 加水分解反應일 경우에는 水分子가 加水分解反應을 促進시켜 安定성이 떨어지게 되며 ampicillin의 경우 anhydrate가 monohydrate 보다 安定하다는 事實이 Hou 등의⁹⁾ 研究에 依하여 밝혀졌다.

結晶의 狀態는 結晶生成時의 條件 즉 溫度, 溶媒比率, 冷却速度, 洗滌, 乾燥方法 등의 差異에 따라서 달라지는 경우가 많다. 同一한 方法으로 製造한 製品일지라도 結晶生成時의 僅少한 條

件的 差異로 因하여 結晶의 物理藥學의 特性에 差異가 生길수있으며 이로 因하여 藥物의 安定性에 影響을 줄수있다고 가정할 수 있다. 따라서 同一한 生産施設에서 生産한 4 Batch의 ampicillin trihydrate를 取하여 安定性을 研究하였으며 固體狀態에서 物理藥學의 特性을 測定할수 있는 IR spectra, X-ray powder diffraction, DTA등으로 各各의 檢體를 分析하여 原料醫藥品으로 使用되는 ampicillin trihydrate의 品質管理및 安定한 原料醫藥品의 基準設定에 應用할수있는 方法을 講究하고자 本 研究를 行하였다.

實驗 方法

實驗材料—Ampicillin trihydrate (株式會社 鐘根堂 製造)를 檢體로 使用하였다(Batch No. : A-02, A-04, A-70, A-76) 기타 試藥은 分析用 特級試藥을 使用하였다.

實驗方法—1) 安定性 試驗: 各各의 檢體를 室溫 (25°C) 및 37°C, 50°C로 固定시킨 incubator에 저장한후 一定한 時間간격으로 檢體를 取하여 다음에 記述한 定量法¹¹⁾에 따라서 含量試驗을 하였다.

a) CuSO₄용액—CuSO₄ · 7H₂O 3.93g을 물에 녹여 1000ml로 만든다.

b) 구연산 완충액 (PH 5.2)의 조제— 0.1 M citric acid 용액 464ml에 0.2 M Na₂HPO₄ 용액을 加하여 pH 5.2로 만든다음 CuSO₄ 용액 15ml를 加한다. (Cu²⁺=15μg/ml)

c) 力價檢定—檢體 100 mg을 正密히 取하여 증류수 250 ml에 溶解시킨다음 5 ml를 取하고 구연산 완충액 (pH 5.2)을 加하여 100 ml로 만든다. 이액 50 ml를 75°C로 유지한 水浴上에서 30分間 放置하여 檢液으로하고 加熱하지 않은 나머지 50 ml를 對照液으로 한다음 吸收極大 波長 320 nm에서 층장 1 Cm cell을 사용하여 흡광도 (AT)를 測定한다. 따로 標準品을 가지고 檢液과 同一한 造作을 行하여 吸光度(AS)를 測定한후 다음과 같은 方法으로 力價를 算出한다.

$$\text{檢體의 力價} = \text{標準品の 力價} \times \frac{\text{AT}}{\text{AS}}$$

2) 水分測定: Metrohm Herisan Multi-Dosimat E₄₁₅형 水分測定器를 使用하여 Karl Fischer 法으로 測定하였다.

3) IR spectra 測定: Beckman Acculab 4형 기기를 使用하여 KBr disc method로 測定하였다.

4) X-ray diffraction: Norelco X-線 回折器를 使用하여 CuK_α線 (1.5418Å)을 光源으로 回折角 (2θ) 5-50°의 範圍에서 走査速度 10°/min의 條件으로 測定하였다.

5) 示差熱分析: Stanton Redcroft 671 DTA기기를 使用하여 open condition에서 silica gel⁶⁰을 標準物質로하여 測定하였다. 檢體量은 4~6mg으로 하고 Argon을 flowing gas로 使用하였으며 測定範圍는 30~250°C chart speed는 300mm/h 昇溫速度는 10°C/min으로 하였다.

實驗 結果 및 考察

同一한 施設에서 生産한 4 batch의 ampicillin trihydrate를 室溫 (25°C)에서 經時에 따른 安定性을 試驗한 結果 Fig. 1에 나타난것과 같이 比較的 安定하였으며 37°C에서도 Fig. 2에 나타난것 처럼 4 Batch가 모두 安定性 面에서 室溫에서 測定한 것과 거의 類似한 結果를 보이는 것을 알수있었다. 그러나 50°C에서 實驗한 結果 (Fig. 3)은 A-02가 다른 檢體와 달리 經時에 따라 급격히 安定性이 減少되고 있다. 이와같이 常溫보다 높은 高溫에서의 安定性의 差異가 含濕度의 影響인가를 檢討하기 위하여 各檢體의 水分을 測定한 結果 Table I에서 보는 바와같이

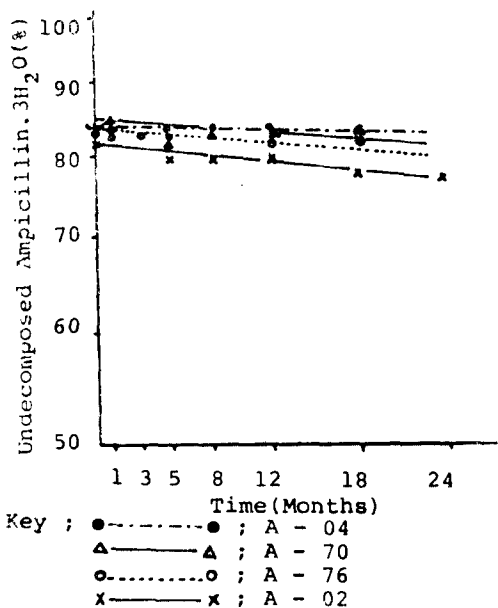


Fig. 1—Degradation of ampicillin · 3H₂O at room temperature.

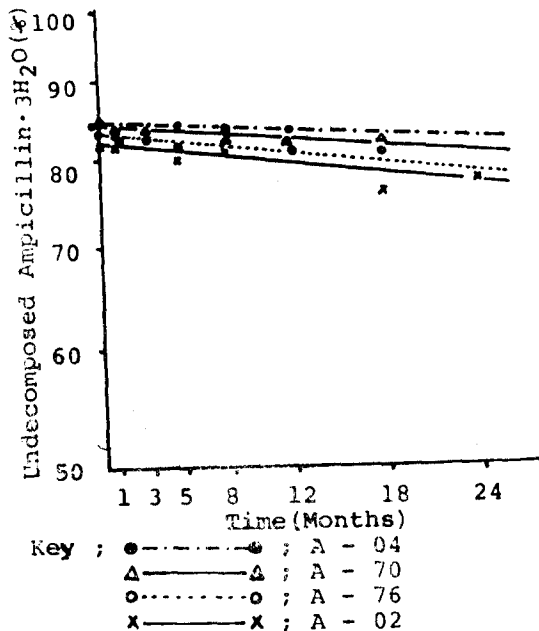


Fig. 2—Degradation of ampicillin · 3H₂O at 37°C.

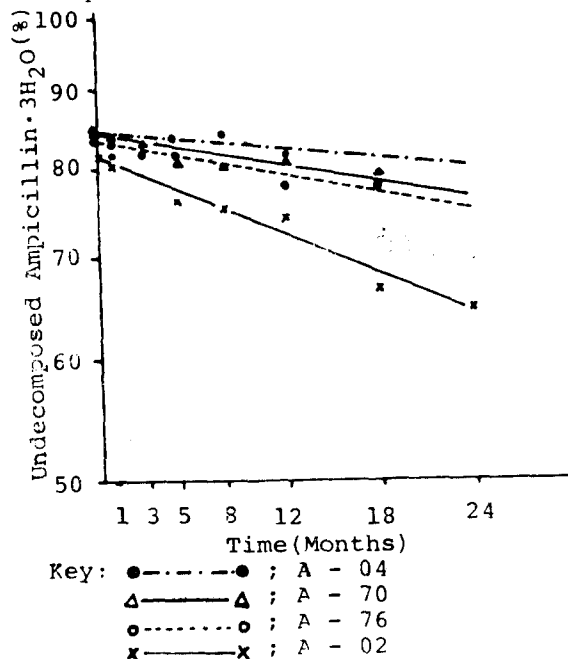


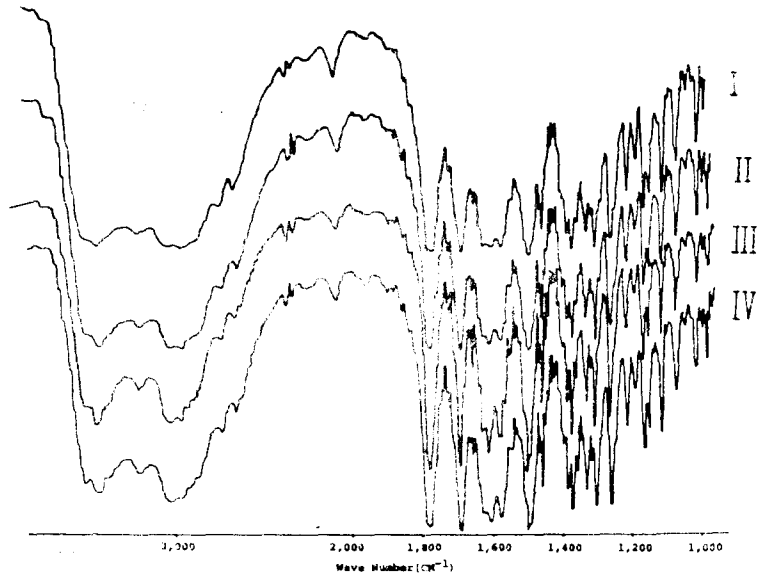
Fig. 3—Degradation of ampicillin · 3H₂O at 50°C.

Table I—Water content of ampicillin · 3H₂O (by Karl Fischer Method).

Sample No.	Water content (%)
A-02	14.71
A-04	14.31
A-70	14.36
A-76	14.72

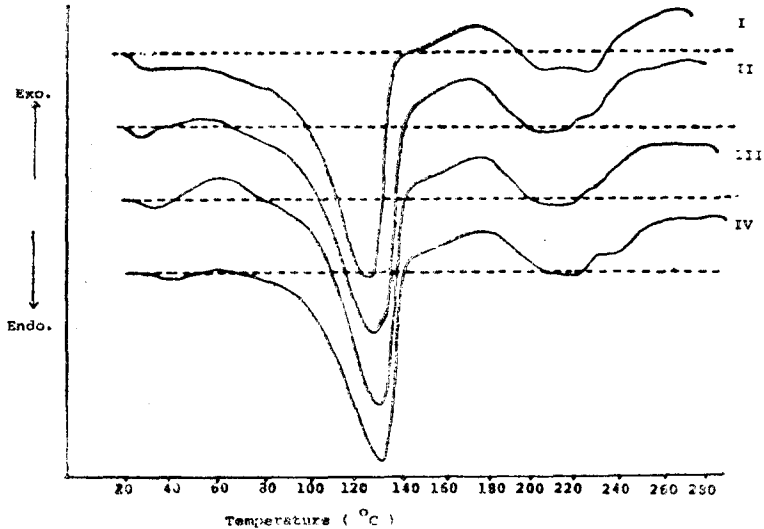
모든 檢體가 거의 같은 量의 水分을 含有한 것으로 나타났다. 또한 이와같은 安定性的 差異를 分光學的으로 檢討하기 위하여 IR absorption spectra를 測定한 結果(Fig.4) 모든 檢體가 모두 同一한 吸收 pattern을 나타내었다. 따라서 溫度에 따른 安定性的 差異는 常溫보다 높은 온도인 50°C 정도에서는 結

晶水가 좀더 自由로운 狀態가 되어 加水分解反應에 參與하기 때문인 것으로 생각된다⁸⁾. 水分의 含量이 거의 同一함에도 不拘하고 batch No.에 따라서 安定性的 差異를 나타내는 것은 Ampi-



Key ; I : A-70, II : A-02, III : A-76, IV : A-04

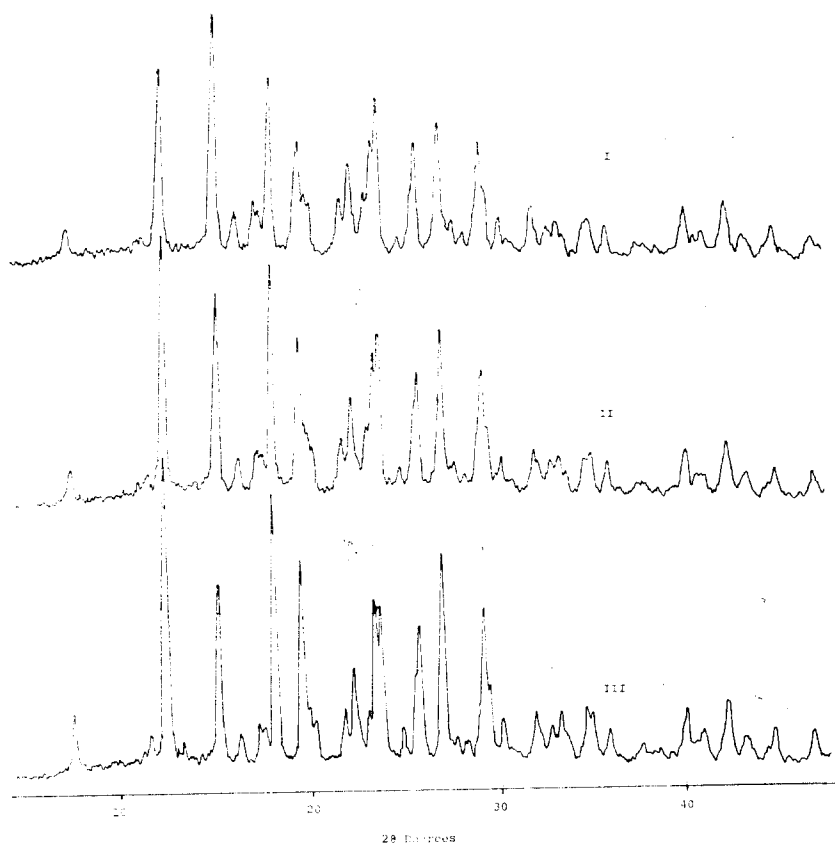
Fig. 4—Infrared absorption spectra of ampicillin · 3H₂O.



Key ; I : A-02 II : A-76 III : A-04 IV : A-70

Fig. 5—Differential thermal analysis thermogram of ampicillin · 3H₂O.

cillin · 3H₂O의 結晶狀態가 다르기 때문인것으로 思慮된다. 結晶격자의 配列狀態를 比較하기 위하여 X-ray powder diffraction pattern을 測定한 結果 各 檢體의 peak와 intensity는 Fig. 6에 나타낸것과 같다. 檢體 A-02는 1020°(2θ)에서 다른 檢體와 intensity의 差異를 보이는데 이것



Key : I : A-04 II : A-02 III : A-70

Fig. 6—X-ray powder diffraction patterns of ampicillin · 3H₂O.

은 結晶構造가 다른 ampicillin의 hydrate form이 混合物狀態로 存在하거나 혹은 結晶의 어떤 defect 및 無晶型粉末의 混合의 可能性 등을 推定할수있다. 各 檢體의 差異點을 좀더 明確히 區分하기 爲하여 DTA thermogram을 作成하여 熱的性質의 差異를 檢討하였다. Fig. 5에서 볼 수 있는 것처럼 A-70, A-76, A-04는 40-70°C의 범위에서 crystalline transition에 의한 exothermic peak를 나타내는데 비하여 檢體 A-02는 transition phase를 거치지 않고 바로 dehydration에 의한 endothermic peak (80~140°C)를 나타내고 있다. 이것은 檢體 A-02가 다른 檢體와 水和狀態가 다르며 transition phase를 거치지 않고 直接 dehydration이 일어나 heat of transition이 관여하지 않으며 熱에 不安定 狀態임을 알수있다.

結 論

Ampicillin · 3H₂O는 製造時의 生産條件에 따라서 水和狀態가 달라지므로 檢體에 따라서 安定性的 差異를 나타낸다. 安定性이 溫度에 크게 影響을 받는 藥物의 境遇에는 DTA로 固體狀態의 原料醫藥品을 보다 간단하고 迅速하게 品質을 定性的으로 管理할 수 있다.

文 獻

1. T.H. Simony, Paper Presented to the Industrial Pharmaceutical Technology Section APHA Academy of Pharmaceutical Sciences Las Vegas Meeting April 1967.
2. A. Niedermayer, F. Russo-Alesi, C. A. Lenzian and J.M. Kelly, *Anal. Chem.*, **32**, 664(1960).
3. H. Jacobson and G. Reier, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 631(1969).
4. H. Jacobson and I. Gibbs, *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1543(1973).
5. L.M. Branconi and H.J. Ferrari, *Microchem. J.*, **10**, 370(1966).
6. J.K. Guillory, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 72(1967).
7. S.L. Nail, J.L. White and S.L. Heur, *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1396(1976).
8. N.H. Grant and W. E. Alburn, *Nature*, **207**, 645(1865).
9. J.P. Hou and J.W. Poole, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 447(1969).
10. 仲町秀雄, 化學と工業, **33**, 605(1980).
11. J.W.G. Smith, G.E. De.Grey and A.J. Patel, *Analyst*, **92**, 247(1967).