

藥劑의 安定性豫測法

圓光大學校 教授 金 在 百

緒 論

藥劑의 安定性은 單只 藥效의 保證뿐만 아니라 그의 分解產物에 의한 副作用의 發現이라는 醫療上의 問題도 包含되는 것으로 安定性의 檢討는 그의 意義가 크다.

安定性에 對한 一貫된 理論이 뒷받침된 體系化는 比較的 늦어 1950年 Higuchi의 procaine의 安定性에 關한 報告와 1955年 Garrett等의 綜合비타민液劑中 室温에 있어서 安定性豫測 등의 報告는 化學反應速度論을 醫藥品分野에 應用하여 從來의 莫然한 安定, 不安定이란 表現을 가장 定量的인 分解速度定數나 半減期등으로 表示하여 이것을 理論적으로 解析한 것으로서 理論을 實際藥學에 應用한 좋은 例이다.

化學反應速度의 定量的인 取扱은 1850年 L. Wilhelmy가 蔗糖의 轉化速度는 蔗糖의 濃度에 恒常比例한다는 것을 確認한 것으로부터 始作된다.

藥劑의 安定性을 評價하는 方法으로 貯藏 및 使用期間을 通하여 觀察하는 方法(經時變化)을 使用하였으나 時間과 努力의 消耗는 勿論 非經濟의이며 어떤 경우에는 不可能할 例도 있다.

이러한 然由로 安定性豫測法의 必然性이 대두하게 되었다.

高温에서의 安定性試驗을 利用하나 安定性에 對한 任意的인 溫度係數는 모든 液體藥劑 및 다른 藥劑가 適用되지 아니함을 Levy는 指摘하고 있다.

故로 根本的인 反應速度論의 原理에 立脚한 豫測法을 導入하여야 하며 安定性豫測에 있어서 反應速度論의 方法은 分解機作에 對한 깊은 研究는 必要로 하지 않지만 廣範圍한 室温研究에 對한 改良을 目的으로 할 경우에는 科學의 原理의 應用이 切實히 要求된다.

反應의 次數는 研究期間中 變化할 수도 있으므로 注意하여야 한다. 零次分解反應은 다음에 一次反應, 二次反應 또는 分數次反應으로 變化할 수도 있으며 分解가 몇가지 機作에 의하여 進行될 경우에는 活性化에너지도 變할 수 있다.

특히 速度定數에 對한 誤差를 推算하는데는 統計學의 方法을 使用하여야 한다.

安定性을 豫測할때 ① 成分의 定量 ② 着色色素의 變化 ③ 着色變化의 着色度등을 指標

로 할 경우가 많다.

또 安定性豫測이 可能하면 ① 正確한 含量의 變化를 알수 있고 ② 分解하는 즉 changed matter의 量을 알 수 있으므로 有効期間을 設定해 두고 有効期間동안에 分解減少하는 量을 求하여 製造時 overlap할 수 있는 利點이 있다.

安定性 豫測의 基本法

反應速度論에 基礎를 두고 있으나 Garrett가 製劑의 安定性에 이 方法을 適用한 然由로 Garrett의 方法이라 칭하기도 한다.

安定性을 豫測하는데 必要한 data는 檢體를 예들들면 50°, 60°, 70°의 3種의 恒溫器中에 放置하여 目的成分 或은 그의 着色度의 定量法을 確立하여 一定時間간격으로 定量值를 求하고 이 實驗을 2~5週間계속한다. 恒溫器의 溫度는 반드시 50°, 60°, 70°일 必要는 없지만 적어도 3種類의 溫度를 선정할 必要가 있다.

目的成分의 濃度를 從軸에 時間을 橫軸에 取하여 graph用紙上에 plot하였을 때 直線이 되면 擬零次反應이 되고, 다음과 같은 關係가 成立한다.

$$dy/dt = -k_0t \dots\dots\dots(1)$$

$$\therefore y = y_0 - k_0 \cdot t \dots\dots\dots(2)$$

但 y: 目的成分의 定量值(t時間後)

t: 時間

y₀: 目的成分의 初濃度

k₀: 單位時間에 있어서의 反應速度定數

從軸에 目的成分의 濃度의 對數를, 橫軸에 時間을 取할때 直線關係가 成立하면 (擬)一次反應이 다음과 같은 式이 成立한다.

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x} = \frac{2,303}{t} \log \frac{a}{a-x} \dots\dots\dots(3)$$

但 a: 目的成分의 初濃度

x: t時間後에 減少한 目的成分의 濃도

t: 時間

k: 反應速度定數

이것을 바꿔 쓰면

$$dy/dt = -k'_1 y_1 \dots\dots\dots(4)$$

$$\log y = \log y_0 - (k'_1/2,303)t \dots\dots\dots(5)$$

$$\log y = \log y_0 - k_1 t \dots\dots\dots(6)$$

但 k'₁: 一次反應速度定數

k₁: k'₁/2,303

任意의 溫度에 있어서 速度定數를 求하려면 Arrhenius의 式을 使用하면 된다.

즉

$$\log k = \log c - \frac{A}{4,576T}$$

또 Arrhenius의 式은

$$\log k = P - (\Delta Ha/2,303R)(1/T) \dots\dots\dots(7)$$

但 k : 速度定數

P : 頻度因子

R : 氣體定數(1,987cal/c°/mole)

ΔHa : 活性化熱

T : 絕對溫度

式 (7)을 簡單히 하면

$$\log k = P - S/T \dots\dots\dots(8)$$

萬一 3種以上の 溫度에 있어서 $\log k$ 를 求하여 이것과 絕對溫度的 逆數를 graph上에 取하여 直線關係가 成立하면 安定性豫測은 可能한 것이다.

이와 같이 虐待溫度에서 實驗한 結果로 安定性豫測을 行하는 方法은 Arrhenius式이 基本이 된다. 그런데 Arrhenius式은 溶液에 있어서 成立하는 式이므로 水溶性藥物의 水溶液에 대해서는 安定性豫測實驗이 成功할 수 있으나, 다른 劑形에서는 Arrhenius의 關係가 成立되기 힘들다.

물에 難溶性藥物일때 suspension으로 하면 檢體의 不均一性으로 不適當하고 稀薄水溶液으로 하였을 경우는(易溶性의 藥品일지라도) 初濃度가 문제가 된다. 즉 vitamin C인 경우 初濃度가 70mg/5ml 以下에서 그의 分解는 擬一次 反應인데 이 濃度以上에서는 擬〇次反應에 準하게 된다.

散劑, 錠劑, 軟膏劑, 坐劑나 其他 乳劑形 製劑의 安定性豫測은 여러條件이 配慮되어야 하는 어려운 문제이므로 實驗計劃을 樹立하는데는 慎重을 期하여야 한다.

여하간 安定性豫測實驗에서 얻은 室溫에 있어서의 分解速度定數를 적어도 1年間定溫에서 保存한 檢體에 對하여 實測한 含量과 더불어 評價檢討하여야 할 것이다.

基本法の 統計의 處理

D. L. Bentley의 論文을 參酌하여 直線의 回歸性을 最少自乘法(simple least-squares analysis)등으로 證明하여야 한다.

直線의 回歸法

一次反應에서 t 時間後의 藥物濃度 C_t 의 對數는 時間과 直線關係이다.

$$\ln C_t = \ln C_o - k_t t \dots\dots\dots(9)$$

但 τ : 保存溫度

kr : 溫度 τ 에 있어서의 溫度定數

또 Arrhenius式은,

$$\ln kr = \gamma + \delta/\tau \dots \dots \dots (10)$$

즉 速度定數의 對數는 絕對溫度의 逆數의 直線關數이다. 이 式으로부터 任意의 溫度에 있어서의 速度定數를 求할 수 있다.

度數 Y 가 第2의 度數 X 에 對하여 直線的으로 從屬하고 있는 경우를 생각하면 式 (9) 및 (10)도 여기에 따른다.

이와 같은 關係의 一般方程式은

$$Y = a + BX \text{로 나타낸다.}$$

萬一 X 의 어떤값에 對하여 Y 가 誤差없이 測定할 수 있다면 α 및 β 는 二種의 sample로부터 求할 수 있으며 다른 測定값은 모두 이 直線上에 存在하게 된다.

實際로 實驗誤差는 測定誤差, 生物學的인 變動등에 起因하므로 測定값 Y_i 은 相當하는 X_i 에 關係가 있으며 式 (11)로 나타낸다.

$$Y_i = \alpha + \beta X_i + \epsilon_i \dots \dots \dots (11)$$

여기서 $\alpha + \beta X_i$ 는 基礎의 關係이며, ϵ_i 는 誤差項이다.

統計的으로 α 및 β 를 求하는 것은 여러가지 方法이 있다. 最小自乘法中 적당한 方法을 使用하면 求할 수 있다.

Kennon의 簡便法

現場에서 精確한 반응속도정수, 反應次數 或은 反應機構등을 決定하는 것을 目標로 삼지 않고 安定性이 어느 程度인가를 간단히 決定할 경우가 있다.

溫度條件을 60° 및 70° 를 택하여 各溫度에서 때때로 定量하여 그의 定量값이 表示量의 90%가 되는 期間을 求한다.

미리 작성하여 놓은 活性化熱 10kcal/mole 線(maximum time)과 20kcal/mole 線(minimum time)으로부터 變化量을 計算한다.

Lordi 및 Eriksen의 簡便法

虐待試驗의 溫度를 선택하는데 있어서 高溫을 선택할 경우 室溫에서는 일어나지 않는 分解反應이 일어날 수도 있다. 最高溫度로서는 一般的으로 60° 또는 70° 가 採用되고 있다. 中間溫度로서는 室溫과 $60^\circ \sim 70^\circ$ 의 中間을 等間隔으로 나눈 溫度가 선택되고 있다. 이상의 여러가지를 고려하여 stability chart를 作成하고 實驗值 stability chart에 적용시킨다.

Lordi등은 stability chart를 다음의 式에서 求하였다.

$$\log t_{90\tau 2} = 2 \log t_{90\tau 1} - \log t_{90,25} \dots \dots \dots (12)$$

한편 古典의인 方法은 化學的인 動力學的인 研究에는 적합하나 sample과 시간과 경비가 많이 들고 多數의 처방에서 主藥의 보다 安定한 處方을 決定하기 위한 安定性豫測方法으로서는 不便하다. 이와 같은 不便을 덜고 sample은 單하나로서 必要定數를 求할 수 있고 理論的인 豫定을 잘 組合하면 短時日에 安定性豫測이 可能한 試驗法을 Eriksen이 提案하였다. 즉 single-step stability test(定速昇溫法)이다.

安定性豫測法 要約

① 적어도 3가지 溫度 t_1, t_2, t_3 를 設定하여 그 溫度에 있어서의 試料의 經時變化를 測定(定量)한다.

② 이 試料의 分解가 零次反應인가 一次反應인가를 定量結果로서 判定한다.

- 藥物의 濃度를 從軸에, 時間을 橫軸에 取하여 graph用紙上에 plot해서 直線이면 ○次 反應이고 다음의 式이 成立한다.

$$y = y_0 - k_0 t \dots \dots \dots (13)$$

但 y : 藥物의 含量(t 時間後), t : 時間

y_0 : 藥物의 初濃度

k_0 : 單位時間에 있어서의 零次反應의 速度定數

- 藥物濃度の 對數값을 從軸에, 時間을 橫軸에 取하여 graph用紙上에 plot하여 直線이 되면 1次反應이며 다음 式이 成立한다.

$$\log y = \log y_0 - (k_1/2, 303)t \dots \dots \dots (14)$$

但 k : 1次反應의 速度定數

③ 溫度 t_1, t_2, t_3 에 있어서의 反應速度定數를 求할 수 있으나 任意의 溫度 즉 豫想되는 期間을 通해서 室溫에 있어서의 反應速度定數를 求하여야 한다. 一般的으로 25° 또는 30°의 反應速度定數를 虐待試驗結果로 算出한다.

任意의 溫度에 있어서의 速度定數는 Arrhenius으로부터 求할 수 있다.

즉

$$\log k = \log C - \frac{A}{4,576T} \dots \dots \dots (15)$$

活性에너지(活性化熱) A 는 式 (16)으로 求할 수 있다.

$$\log k_b/k_a = (A/4,576)(T_b - T_a/T_a \cdot T_a) \dots \dots \dots (16)$$

但 k_a, k_b : 溫度 T_a 및 T_b 에 있어서의 速度定數

다음에 測定한 t_1, t_2 또는 t_3 에 있어서의 $[k$ 의 값, T 및 A 의 값을 式(15)에 代入하면 頻度因子, $\log C$ 의 값이 求해진다.

이와 같이하여 $\log C$ 및 A 의 값을 求하여 任意의 溫度 T 의 값을 式 (15)에 代入하면 그

溫度에 있어서의 $\log k$ 를 求할수 있다.

④ 任意의 溫度($25^{\circ} \sim 35^{\circ}$)에 있어서의 k 의 값을 얻어 이 값을 式(13) 또 式(14)에 代入 하면 任意의 期間 t 를 경과한 다음의 y 의 값을 求할수 있다

參 考 文 獻

- ① A.F. Martin; Physical Pharmacy(1962)
- ② E.R. Garrett, et al; J. Am. Pharm. Assoc., 44, 215(1955)
- ③ E.R. Garrett, et al; ibd., 45, 171(1956)
- ④ D.L. Bentley; J. pharm. Sci., 59, 464(1970)
- ⑤ L. Kennon; ibd, 53, 815(1964)
- ⑥ N.G. Lordi, et. al., ibd, 54, 531(1965)
- ⑦ J.E. Tingstad, et. al., ibd, 52, 343(1963)
- ⑧ E.R. Garrett: ibd, 51, 811(1962)
- ⑨ J.E. Potts, et. al. J. Am. Chem. Soc. 71, 2112(1949)
- ⑩ M.A. Zoglio, et. al., J. Pharm. Sci., 57, 2080(1968)