

Sodium Cloxacillin의 有機溶媒에 의한 結晶化 및 안정성에 관한 研究

白于玟·金正優·奉得煥

종근당 中央研究所

(Received November 11, 1977)

Woo Hyun Paik, Jung Woo Kim and Deuk Whan Bong

Research Center, Chong Kun Dang Corporation, Seoul 150

Studies on the Crystallization in Organic Solvents and
the Stability of Sodium Cloxacillin

Abstract—The method that changes sodium cloxacillin from amorphous form to hydrate form was investigated. Using organic solvents of which dielectric constants are greater than 9, the amorphous sodium cloxacillin could be changed to hydrate form. The difference of water content of sodium cloxacillin hydrate caused the differences of ir spectrum at $3,350\sim 3,360\text{ cm}^{-1}$, and owing to the decrease of water content, hydrate form was changed to the amorphous form, which could be identified by x-ray diffraction pattern. Regarding the stability of sodium cloxacillin in activity, the hydrate form was stable but the amorphous form was very unstable. Moreover, the stable hydrate form was scarcely hygroscopic, while the other form was hygroscopic, becoming a fused state at 50° and R.H. 50%.

抗生物質 製劑中 耐性 葡萄狀 球菌에 特異的으로 作用하는 sodium cloxacillin의 各國 基準을 보면 水分含量이 韓國(抗生物質醫藥品基準)¹⁾과 美國(CFR)²⁾은 3~5%, 日本(抗生物質醫藥品基準)³⁾ 6.0%이하, 英國(B.P. 1973)⁴⁾ 4.5% 以下로 되어있고, ir에 있어서는 韓國은 吸收極大波長을 明示하고 있으나, 美國과 英國은 標準品과 比較하는 것으로 되어 있으며, 日本은 言及되어 있지 않다. 그런데 sodium cloxacillin은 그 製造方法에 따라서 結晶水의 含有 與否가 決定되며, 그 製劑에 安定性도 달라진다. 일반적인 製造方法으로서 有機溶媒 存在下에서 結晶化시킨 경우에는 結晶水를 含有한 結晶形(水和物)의 粉末을 얻으나, 注射製用으로 冷凍乾燥法에 의하여 製造한 것은 無定形으로서 結晶水를 含有하지 않는다. 이에 著者들은 無定形의 sodium cloxacillin을 結晶形으로 變換시키기 위한 溶媒의 選擇 및 熱處理의 影響, 無定形과 結晶形의 水分 含量에 따른 ir spectrum의 差異, x-ray diffraction에 의한 結晶 與否의 確認, 安定성과 吸濕率의 差異 등에 관하여 研究 檢討한 結果, 知見을 얻었기에 報告하고자 한다.

實 驗

試料 및 試藥—sodium cloxacillin은 중근당에서 합성한 것을 사용했으며 實驗에 사용한 모든 有機 溶媒는 一級 試藥을 사용하였다.

器機—水分含量은 Karl Fisher Automat E-547 (Metrohm Herisau 製, Multi-Dosimat E-415)를 사용하여 測定하였고 ir spectrum은 檢體를 KBr 錠으로 만들어 infrared spectrophotometer (Beckman AccuLab-4형)를 사용하여 測定하였으며, x-ray diffractometer(Cu K α 30-15)를 사용하여 x-ray diffraction을 測定하였다.

Sodium cloxacillin의 冷凍 乾燥—sodium cloxacillin 水溶液을 冷凍乾燥機에서 水分含量이 3% 以下 및 3% 以上이 되도록 常法에 따라 -50° 에서 冷凍乾燥한다.

無定形 sodium cloxacillin을 結晶形으로의 變換—有機溶媒 및 熱處理에 의하여 실시하였다. 有機溶媒에 의한 方法은 冷凍乾燥 製品을 有機溶媒에 加하여 잘 練化하고 水分含量이 3% 以下 및 3% 以上이 되도록 40° 에서 眞空乾燥한다. 熱處理에 의한 方法은 冷凍乾燥製品을 60° 에서 2時間 處理한다^{7,8)}.

安定性—無定形과 結晶形의 sodium cloxacillin을 各各 1g씩 取하여 $50 \pm 1^{\circ}$, R.H. 50%에서 經時的으로 力價 變化를 測定한다⁹⁾. Sodium cloxacillin의 力價는 *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 p를 試驗用菌으로 하고 檢體 適當量을 1% 磷酸鹽 緩衝液에 녹인 液을 檢液으로 하여 常法에 準해 實驗하고 標準曲線法으로 力價를 測定한다.

吸濕性—無定形과 結晶形의 sodium cloxacillin을 各各 1g씩 取하여 $50 \pm 1^{\circ}$, R.H. 50%에서 經時的으로 重量變化를 測定하여 最初 重量에 대한 增減을 百分率로 表示한다.

結果 및 考察

冷凍乾燥法에 의한 sodium cloxacillin의 無晶化—水分含量이 3% 以下 및 3% 以上인 製品에 대하여 sodium cloxacillin, anhydrous의 ir spectrum과 比較한 結果, 어느것이나 Fig. 1과 같은 無水物의 spectrum을 나타낸 것으로 보아 冷凍乾燥法으로 製造한 sodium cloxacillin에 含有된 水分은 水分含量과는 관계없이 結晶水가 아닌 自由水 및 固定水임을 알 수 있다.

無定形 sodium cloxacillin을 結晶形으로의 變換—冷凍乾燥法에 의한 sodium cloxacillin을

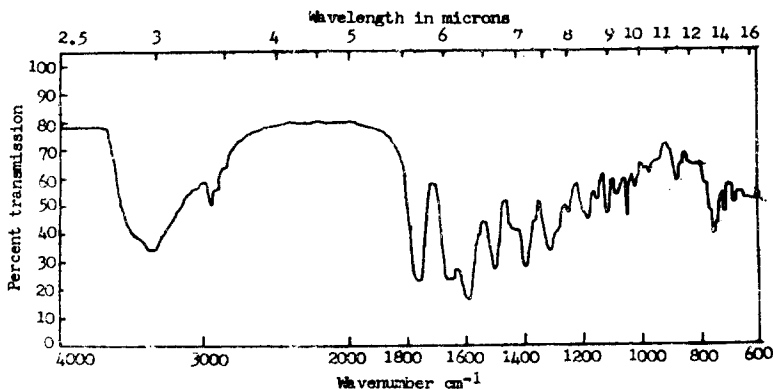


Fig. 1—ir spectrum of sodium cloxacillin, anhydrous (KBr Disc).

Table I—The effect of organic solvents on the transformation from amorphous form of sodium cloxacillin to hydrate form

Organic Solvents	After treated, Water Content	ir Spectrum at 3,350~3,360 cm ⁻¹	After treated, transformation into hydrate	The effect of Organic Solvents, as treated*	The Solubility in the Organic Solvents ^{8,10}	The Dielectric Constants of Organic Solvents ^{9,10}	Surface tension force(20°) ^{6,10}
n-Hexane	1.7%	Non-existence	Not transformed	—	...	1.89	18.43 dyne/cm
Cyclohexane	3.14	Non-existence	Not transformed	+	0.028 mg/ml	2.023	25.5
Dioxane	1.6	Non-existence	Not transformed	+	4.224	2.209	33.1
Carbon tetrachloride	1.96	Non-existence	Not transformed	—	0.01	2.238	26.95
Ethyl ether	3.03	Non-existence	Not transformed	—	0.086	4.335	17.01
Chloroform	1.45	Non-existence	Not transformed	—	1.82	4.806	27.14
Ethyl acetate	2.28	Non-existence	Not transformed	+	0.598	6.02	23.9
Methylene chloride	2.23	Non-existence	Transformed	+	...	9.08	26.52
Isoamyl alcohol	3.2	Existence	Transformed	—	5.865	14.7	24.77
Methyl isobutyl ketone	3.84	Existence	Transformed	+	...	13.11	25.4(25°)
Methyl ethyl ketone	2.6	Non-existence	Transformed	+	1.771	15.45	24.6
n-Butanol	3.14	Existence	Transformed	+	...	17.8	24.6
Isopropanol	3.35	Existence	Transformed	—	9.158	18.3	21.7
n-Propanol	2.48	Non-existence	Transformed	+	...	20.1	23.78
Acetone	2.27	Non-existence	Transformed	+	2.723	20.7	23.7
Petroleum ether	2.55	Non-existence	Not transformed	—	0
Ethanol	2.69	Non-existence	Transformed	+	>20	24.3	22.75
Methanol	3.48	Existence	Transformed	+	>20	32.68	22.61

* “+” means formation of slurry.

“—” means no formation of slurry.

적당한 有機溶媒로 處理해 본 結果 溶媒의 種類와 製品 水分 含量에 따라서 ir spectrum 이 다르게 나타났다.

Table I에 표시한 바와 같이 dielectric constant가 9보다 큰 有機溶媒로 處理하면, ir spectrum이 水分含量 3% 以下인 경우(有機溶媒로 methylene chloride, methylethyl ketone, n-propanol, acetone, petroleum ether 또는 ethanol을 사용한 경우)에는 3,350~3,360 cm^{-1} 에서 緩慢하게 나타났으나, 3% 以上인 경우(有機溶媒로 isoamyl alcohol, methyl isobutylketone, n-butanol, isopropanol 또는 methanol을 사용한 경우)에는 冷凍乾燥法에 의한 것(Fig. 1)과는 전혀 다르게 3,350~3,360 cm^{-1} 에서 銳敏한 peak가 나타나 結晶形(水和物)이 되었음을 Fig. 2, Fig. 3으로 알 수 있다.

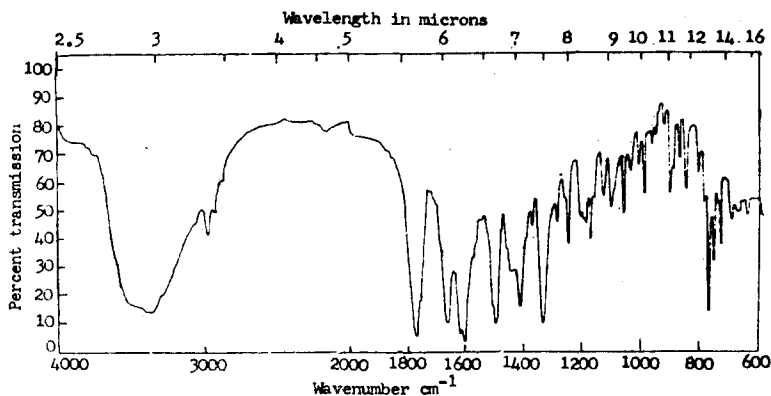


Fig. 2—IR spectrum of sodium³ cloxacillin containing less than 3% of water content (KBr Disc).

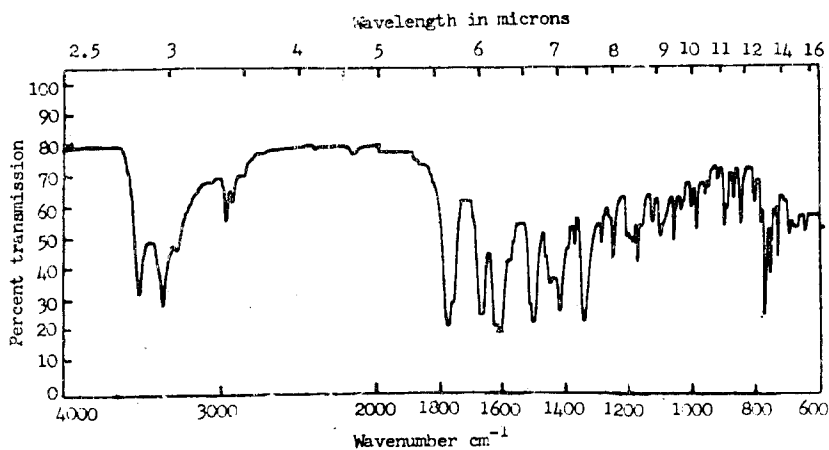


Fig. 3—IR spectrum of sodium cloxacillin containing more than 3% of water content (KBr disc).

또한 cyclohexane, dioxane, ethylacetate, methylene chloride, methylisobutyl ketone, methylethylketone, n-butanol, n-propanol, acetone, ethanol 또는 methanol 溶媒를 사용했을 때는 熔融된 것과 같은 slurry 상태로 되었으며 水和物을 dielectric constant가 작은 溶媒 n-hexane,

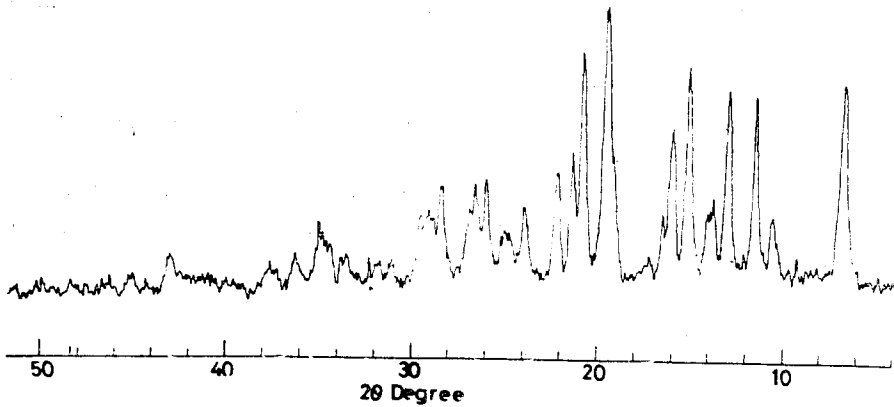


Fig. 4—X-ray diffraction patterns of sodium cloxacillin, crystallized from the organic solvents, containing more than 2% of water content.

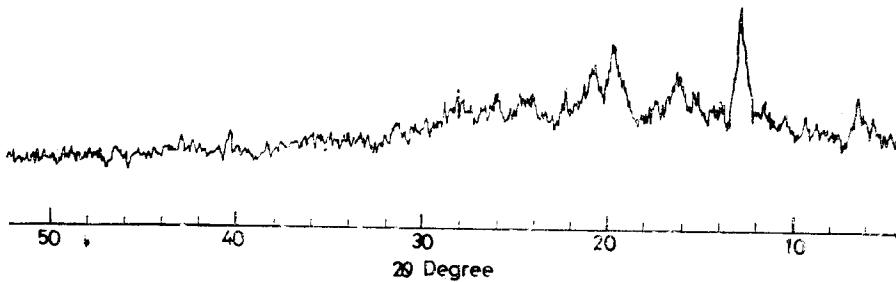


Fig. 5—X-ray diffraction patterns of sodium cloxacillin, crystallized from the organic solvents, containing less than 3% of water content.

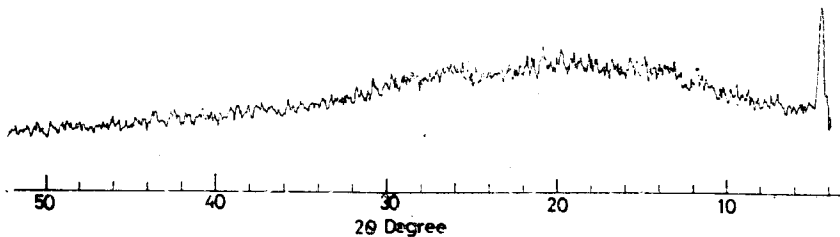


Fig. 6. X-ray diffraction patterns of sodium cloxacillin, containing less than 3% of water content by lyophilization.

cyclohexane, dioxane, carbon tetrachloride, ethyl ether, chloroform 또는 ethyl acetate 로 處理하여 보았으나 無定形으로는 되지 않았다.

다음에 無定形 sodium cloxacillin 을 熱處理한 結果는 ir spectrum 上에 아무런 變化도 나타나지 않는 것으로 보아, 熱處理로는 結晶形으로 變換할 수 없음을 알 수 있다. 또한 이러한 結果는 水分含量에도 관계없음을 Table II 로서 알 수 있다.

X-ray diffraction 에 의한 檢討—dielectric constant 가 큰 有機溶媒로 處理하여 製造한 sodium cloxacillin 은 Fig. 4에서와 같이 水分含量이 3% 以上일 때는 結晶形임을 보여 주었고 3%

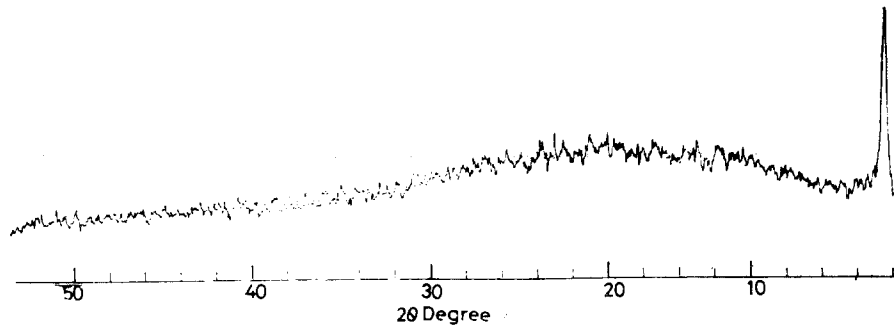


Fig. 7—X-ray diffraction patterns of sodium cloxacillin containing more than 3% of water content by lyophilization.

Table II—The transformation of the heat-treated sodium cloxacillin

Water content of sod. cloxacillin, amorphous	Condition treated 60°, 2hrs.	After heating, water content	Transformation*
2.77%	"	2.85%	—
3.22%	"	2.73%	—
3.58%	"	2.68%	—
6.37%	"	2.65%	—
2.95%	"	2.80%	—

* —; not transformed.

以下일 때는 다른 pattern으로 나타났다(Fig. 5). x-ray diffraction pattern이 다른 것으로 보아서 結晶形 sodium cloxacillin은 sodium cloxacillin과 含有水分間의 結合력에 의한 것으로 思料된다. 이에 反하여 冷凍乾燥法에 의한 製品은 Fig. 6 및 Fig. 7에서와 같이 無定形임을 보여 주었다.

無定形과 結晶形 sodium cloxacillin의 安定性 및 吸濕率의 比較—sodium cloxacillin水溶

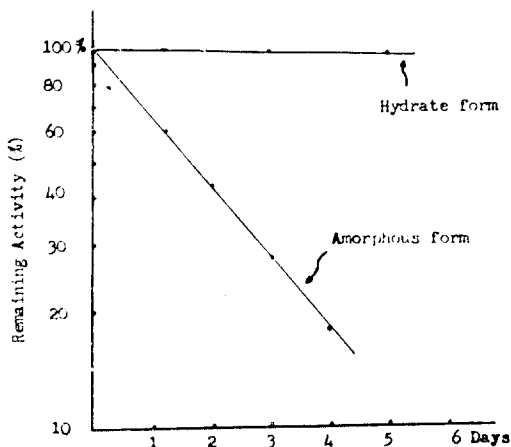


Fig. 8—The comparison of the stabilities on the amorphous and hydrate form in activity.

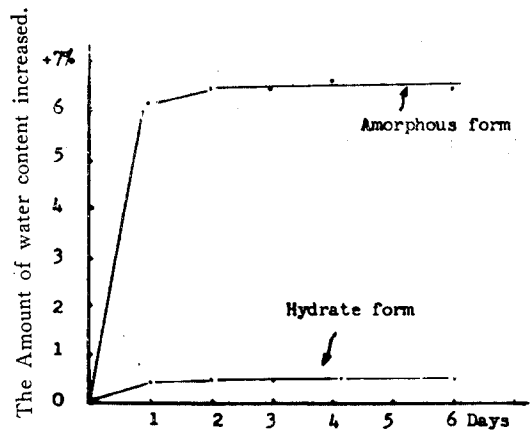


Fig. 9—Plot showing the percentage of the water-vapor absorption rate vs. time lag at 50°, R.H. 50%.

液의 安定性에 대해서는 잘 알려져 있으므로¹¹⁾ 粉末製劑에 대해 製劑學的인 면에서 檢討한 結果 $50 \pm 1^\circ$, R.H. 50%에서의 activity의 變化는 first order reaction에 따라서 減少되었으며 結晶形이 훨씬 安定하다는 것을 Fig. 8로부터 알 수 있다.

製劑에 있어서 含濕度는 安定性에 큰 影響을 미치므로 吸濕率에 대해서도 檢討한 結果는 Fig. 9에 表示한 바와 같이 結晶形은 거의 吸濕性이 없는 반면, 無定形은 매우 強했으며, 어느 경우에나 1日 後에는 거의 平衡상태가 되어 그 이상 吸濕하지 않았다.

結 論

sodium cloxacillin은 冷凍乾燥法으로 製造하던 無定形이 되며 規定量의 水分을 含有하였어도 結晶水가 아닌 自由水 및 固定水이다. 그러나, dielectric constant가 比較的 큰 (약 9以上) 有機溶媒로 無定形을 處理하던 結晶形으로 變換되며 結晶形 sodium cloxacillin은 水分含量에 따라 $3,350 \sim 3,360 \text{ cm}^{-1}$ 에서 ir spectrum이 差異를 나타내고, 이것을 x-ray diffraction pattern으로 比較하여도, 다른 形態의 pattern을 가지므로 sodium cloxacillin과 그 結晶水 間의 結合力에 의한 水分含量에 따라서 다른 形態의 sodium cloxacillin이 存在한다고 사료된다.

無定形은 吸濕性이 強하고 安定性도 나쁘나 結晶形은 吸濕性이 거의 없고 安定性도 좋으므로 結晶形 sodium cloxacillin을 製劑에 使用하는 것이 바람직하다.

文 獻

1. 大韓民國 保健社會部, 大韓 抗生物質醫藥品 基準, 1976.
2. U.S. Government, Code of Federal Regulations, Government Printing Office, Washington, D.C., 1976.
3. 日本 抗生物質醫藥品基準, 1974.
4. British Pharmacopeia, 1973.
5. I. Sunshine, Handbook of Analytical Toxicology.
6. R.C. Weast, Handbook of Chemistry and Physics, 55th Edition, 1974-1975.
7. M.A. Moustafa, S.A. Khalil, et al., *J. Pharm. Pharmac.*, **24**, 921 (1972).
8. S. Miyazaki, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1832 (1976).
9. 日本特許, 49-48723, (1974).
10. 진영사, 溶劑포켓북, 1975.
11. 峰正俊, 清藤英一, 月刊藥事, **17**, 141 (1975).