

Ceftriaxone Sodium 주사제 조제후 보관방법에 따른 안정성

오은주 · 박광준^a · 신현택 · 이숙향
숙명여자대학교 임상약학대학원, ^a서울대학병원 약제부

The Stability of Ceftriaxone Sodium Injection with the Various Storage Methods after Reconstitution

Eun Joo Oh, Kwang Joon Park^a, Hyun Taek Shin, and Sukhyang Lee

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University
Chungpa-Dong 2-Ka, Youngsan-Ku, Seoul 140-72, Korea

^aPharmacy of Children's Hospital, Seoul National University Hospital,
28 Yungun-Dong Chongno-Ku Seoul 110-460, Korea

The stability of ceftriaxone sodium 100 mg/ml in the water for injection was tested at two temperature conditions (refrigerator and room temperature) and two storage containers (vial and syringe). The stability of each sample was determined by high-performance liquid chromatography while storing for 5 days at room temperature and 27 days at refrigerator. The concentration of ceftriaxone sodium was 100 mg/ml which the hospitals usually use as a filling preparation for I.V. push or Y-site injection. There was no significant difference between the storage in vials and syringes. There was no significant difference in the change of concentration until storing the reconstituted ceftriaxone sodium injection for 2 days at room temperature and 14 days at refrigerator. In conclusion, the ceftriaxone sodium 100 mg/ml in the water for injection can be stored in vial or syringe for 2 days at room temperature and 14 days at refrigerator after preparation. (Kor. J. Clin. Pharm. 1998; 8(1): 54-58)

□ Keywords - Ceftriaxone, Stability, Storage

Ceftriaxone sodium은 3세대 cephalosporin계 항생제로서 반합성 주사제이며 Gram양성균과 Gram음성균에 광범위한 항균효과가 있다.^{1,2)} Ceftriaxone sodium은 항균작용 · 약동학적 · 임상적 효과 등의 특성 때문에 이용빈도가 높으며 많은 병원의 약제부에서 항생제 주사제 조제를 하고 있다. 대부분의 3세대 cephalosporin계 항생제의 혈청반감기는 1~2시간인데 반해 ceftriaxone sodium은 반감기가 5~10시간으로 1일 1회요법이 가능하며^{3,4)} 단백결합율이 83~96%로 높음에도 불구하고 뇌척수액으로의 높은 투과율을 보이므로 뇌수막염의 치료에 사용하여 왔다.^{3,5)} Ceftriaxone sodium의 배설은 신장(33~67%)이나 담즙(30~40%)을 통해 이루어지며 대사체는 불활성화체로서

배설된다.^{2,3)}

병원 약제부에서의 주사제 조제는 일일단위로 이루어지고 조제된 주사액은 병동으로 이송후 24시간이상 보존될 가능성이 많으므로 조제후 항생제의 안정성 여부가 대두되었다. Ceftriaxone sodium의 경우, 기존의 안정성 연구에 따르면 -22℃에 냉동시 활성도에 큰 소실이 없이 여섯달 냉동가능하였으며¹⁶⁾ 4 또는 20℃에서는 48시간, -15℃에서는 10일 동안 안정함이 보고된 바 있다.¹⁷⁾ 주사용 증류수에 용해후 농도가 100 mg/ml일 때 실온에선 3일, 냉장에선 10일 동안 유효하다는 보고가 있으나,¹⁹⁾ 국내의 제약회사에서 생산되는 ceftriaxone sodium의 경우 대부분이 조제후 24시간 이내에 사용할 것을 권유하므로 기존의 안정성 연구와는 상이하며 사용빈도가 높은 ceftriaxone의 조제가 증가하고 있고 조제후 보존유효기간의 확보 때문에 안정성에 대한 정확한 자료가 요구되고 있다.

본 연구에서는 국내의 제약회사에서 생산되는 cef-

교신저자 : 이 숙 향

숙명여자대학교 약학대학
서울시 용산구 청파동 2가 53-12
TEL. 02-710-9579, FAX. 02-710-9693
e-mail: slee@sdic.sookmyung.ac.kr

trioxone sodium의 주사제 조제후 보존 유효기간을 명확히 하고자 보관온도에 따라 실온과 냉장에서, 보관 용기에 따라 바이알과 주사기내에서 시간경과에 따라 ceftriaxone sodium과 그 분해산물을 정량하여 안정성을 검증 하였다.

실험 방법

검체의 조제방법

Reference standard로서 ceftriaxone sodium (potent 821.1mcg/mg), ceftriaxone E-isomer (lot. WS-CTO · E-Isomer-9701)와 2-methylthiotriazinone (lot. WS-Triazine-9701)를, 샘플로 ceftriaxone sodium (lot. 88080)를 한 미약품으로부터 제공받아 실험에 사용하였다.

Ceftriaxone sodium 500 mg 75개의 vial에 double distilled water를 가하여 농도 100 mg/ml가 되도록 clean bench내에서 무균조제하였다. 그리고 각각의 vial에서 2.5 ml씩 5 ml disposable syringe에 취했다. 이중 25개의 vial과 25개의 syringe는 실온($25 \pm 2^\circ\text{C}$)에, 나머지 50개씩의 vial과 syringe는 냉장($5 \pm 1^\circ\text{C}$)에 보관하였다. 이후 실온보관한 시료는 0.5, 1, 2, 3, 5일 경과후, 냉장보관한 시료는 각각의 군별로 0.5, 1, 2, 3, 5, 10, 14, 18, 21, 27일 경과후, micro-injector로 20 μl 를 취해 이에 double-distilled water 5 ml를 가하여 최종농도가 0.3984 mg/ml이 되도록 희석했다. 각 군에서 다섯 개씩의 시료를 한번씩 측정했다.

High Pressure Liquid Chromatography 분석

Ceftriaxone sodium의 정량에는 HPLC 분석을 하였으며 이동상은 acetonitrile (70%), pH7 0.1 M phosphate buffer (30%)를 포함했으며 ion-pairing agent인 tetraheptylammonium bromide를 2.42 g 첨가하였다.^{16,17} Ion-paired reverse-phase HPLC 방법으로 C_{18} 5 μm reversed-phase column (250 \times 4.6 mm i.d., Hichrom, HIRPB-250A)과 slicagel로 충전한 guard colum을 사용하였으며, manual injector (model 7125 Rodyne), multiple wavelength detector (model 1306 Bio-Rad)와 recorder-integrator (model 1200 Linear, Reno, NY)로 분석하였다.^{20,21} UV detector의 wave length는 270 nm, sensitivity는 2AUFS, 이동상의 flow rate는 1 ml/min, chart speed는 1 mm/min로 했다. 모든 실험은 실온에서 시행하였으며 검량선은 매회 분석의 중간에 0.11024, 0.22048, 0.3307, 0.5512 mg/ml의 stock solution 10 μl 를 분석하여 작성하고 intrarun과 interrun의 정확도와

정밀도(accuracy, precision)를 평가하였다.

결 과

HPLC분석

Ceftriaxone sodium과 분해산물의 chromatogram 분리가 우수하였으며 retention time은 2-methylthiotriazinone이 4.34분, ceftriaxone sodium이 6.80분, ceftriaxone sodium E-isomer는 7.31분이었다(Fig. 1).

HPLC 분석의 평가를 위해 intra-run으로 5회씩과 inter-run으로 5회씩 분석하였다. 검량선을 반복하여 작성한 결과, coefficient variation (CV)은 intra-run에선 1.1%~2.3% 였고 inter-run에선 1.6%~3.2%를 나타내었다(Table 1).

보관방법에 따른 농도변화

Ceftriaxone sodium 100 mg/ml을 바이알과 주사기에 보관했을 때, 실온과 냉장에서의 농도변화를 초기 농도에 대한 백분율로 구하였으며 보관용기에 따른 차이는 볼 수 없었다($p > 0.05$, Table 2~3). 온도에 따른 차이는 실온에서는 2일이 경과할 때까지, 냉장에서는 14일이 경과할 때까지 유의성은 없었다($p > 0.05$). 실온보관 시 2일 경과후 바이알에 보관한 시료는 초기농도의 $94.8 \pm 2.9\%$ 를, 주사기에 보관한 시료는 초기농도의 $95.5 \pm 3.2\%$ 를 유지하였다. 냉장보관 시 14

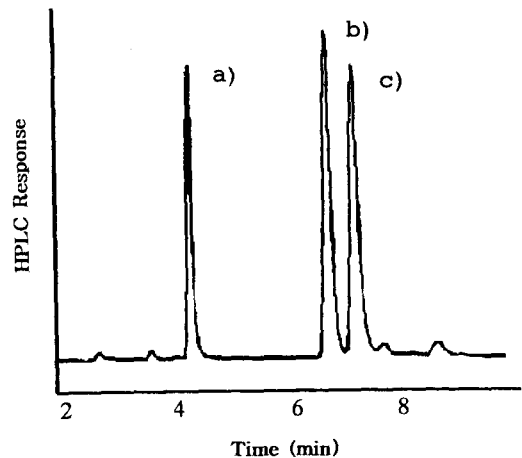


Fig. 1. The chromatogram of ceftriaxone sodium and degradation materials.

a) 2-methylthiotriazinone b) ceftriaxone sodium c) ceftriaxone sodium E-isomer, C_{18} , particle size 5 μm , 250 \times 4.6 mm i.d., UV detector 270 nm, Mobile phase; acetonitrile: aqueous buffer (70:30).

Table 1. The accuracy and precision of HPLC assay for ceftriaxone sodium*

Ceftriaxone conc. (mg/ml) in reference standards	Intra-run		Inter-run	
	Mean±S.D. (mg/ml)	C.V. (%)	Mean±S.D. (mg/ml)	C.V. (%)
0.110	0.114±0.4	2.3	0.114±0.6	3.2
0.220	0.227±0.6	1.7	0.225±0.7	1.8
0.331	0.337±0.7	1.4	0.332±1.0	1.9
0.551	0.547±0.9	1.1	0.544±1.4	1.6

*Values are based on the peak height ratios observed with these reference standards interpolated from the peak height ratios of the four calibration standards (0.110, 0.220, 0.331, 0.551 mg/ml). Each reference standard was tested 5times in a single run and 5 times in separate runs for the intra-run and inter-run data, respectively. C.V.: Coefficient of variation.

일 경과 후 바이알에 보관한 시료는 99.6%±0.01을, 주사기에 보관한 시료는 97.1%±0.01을 유지하였다.

고찰 및 결론

Ceftriaxone sodium은 항균작용 · 약동학적 · 임상적

효과 등의 특성 때문에 이용빈도수와 병원 약제부에서의 조제빈도수가 많으며 ceftriaxone의 조제는 일일 단위로 이루어지고 조제된 주사액은 병동으로 이송후 24시간이상 보존될 가능성이 많으므로 조제후 안정성 확보의 필요성이 절실히 요구되고 있다. 병원에서의 ceftriaxone sodium의 주사제는 100 mg/ml로 조제후 환자별 용량대로 i.v. push로 투약되거나 Y-site를 통해 다른 주사액과 혼합주사되기 때문에 조제표준농도를 100 mg/ml로 설정하였다.

기존의 발표된 안정성 연구에 따르면 ceftriaxone sodium을 주사용 증류수에 용해 후 농도가 100 mg/ml 일 때 실온에선 3일, 냉장에선 10일간 유효하다고 하였으나¹⁹⁾ 국내의 대부분 제약회사에서 생산되는 ceftriaxone sodium의 경우 조제후 24시간 이내에 사용할 것을 권유하므로 기존의 안정성 연구와는 상이하였다.

본 연구는 ceftriaxone sodium 100 mg/ml 을 실온과 냉장온도에서 바이알과 주사기에 보관하였을 때의 안정성을 조사한 결과 실온에서는 48시간이 경과할 때까지, 냉장에서는 14일이 경과할 때까지 5% 내외의 분해율을 보였다. 10% 분해율을 보였던 시점은 실온

Table 2. The change in the concentration of ceftriaxone sodium 100 mg/ml stored at room temperature (25±2°C)

Storage time (day)	Ceftriaxone 100 mg/ml					
	Vial (mean%±S.D.)	p value	Syringe (mean%±S.D.)	p value	p value (vial vs. syringe)	
0.5	100.9±1.3	0.39	99.2±1.0	0.35	0.32	
1	99.3±1.1	0.44	99.4±0.7	0.28	0.98	
2	94.8±2.9	0.06	95.5±3.2	0.11	0.81	
3	94.4±2.3	<0.05	95.3±0.7	<0.05	0.64	
5	91.5±0.9	<0.05	92.2±0.3	<0.05	0.25	

Table 3. The change in the concentration of ceftriaxone sodium 100 mg/ml stored at refrigerator (5±1°C)

Storage time (day)	Ceftriaxone 100 mg/ml					
	Vial (mean%±S.D.)	p value	Syringe (mean%±S.D.)	p value	p value (vial vs. syringe)	
0.5	99.7±1.9	0.84	100.0±1.9	0.99	0.89	
1	100.5±1.8	0.72	98.0±5.4	0.63	0.54	
2	99.6±4.6	0.90	98.7±4.2	0.68	0.80	
3	100.2±1.2	0.80	100.2±1.2	0.85	0.97	
5	103.1±2.0	2.48	98.4±2.0	0.32	<0.05	
10	98.3±0.01	0.20	99.2±0.01	0.45	0.45	
14	99.6±0.01	0.80	97.1±0.01	<0.05	0.11	
18	95.7±1.5	<0.05	94.8±1.7	<0.05	0.53	
21	92.0±1.5	<0.05	93.6±2.0	<0.05	0.18	
27	88.5±2.8	<0.05	90.2±1.9	<0.05	0.39	

에서는 5일, 냉장에서는 27일이었는데, 5%이상의 분해율을 보이기 시작하면서 변색이 시작되었다. 분해산물도 실온의 경우 48시간 이후의 시료에서 증가경향을 보임으로써 최대 48시간까지 보관할 수 있으며 외국자료 보다는 짧고 국내 제약회사 기준보다는 길었다. 냉장보관 결과 14일간 유효한 점은 기존의 외국자료와 국내 제약회사 기준보다 길었다.

보관용기에 다른 차이를 분석하기 위하여 ceftriaxone sodium 100 mg/ml을 실온과 냉장에서의 보관온도에서, 바이알에 보관했을 때와 주사기에 보관했을 때에 얻어진 농도변화에 대한 연구를 했을 때 유의한 차이는 보이지 않음으로써 보관용기에 따른 안정성의 차이는 없음을 알 수 있었다.

국내제약회사에서 생산되는 ceftriaxone sodium의 주사제 조제후 보존 유효기간을 보관온도에 따라 실온과 냉장에서, 보관용기에 따라 바이알과 주사기내에서 시간경과에 따라 ceftriaxone sodium과 그 분해산물을 정량하여 안정성을 검증한 결과, 주사기에 미리 조제하여 병동에서의 투약 시 온도에 따라 실온에서는 2일까지, 냉장에서는 14일까지 병동에서 보관, 사용할 수 있다.

본 연구의 결과로써 ceftriaxone sodium 100 mg/ml의 안정성을 조사하여 주사제 조제 후 보관기간에 있어 실무에의 적용이 가능해졌으며, 다른 국내 제약회사 제품의 안정성에도 적용이 가능하다고 보며 앞으로 다양한 농도에 따른 안정성 변화와 다양한 주사용액에 따른 안정성 변화에 대한 연구가 필요하다.

문 헌

- Hall MJ, Westmacott D, Wong-kai-in PJ. Comparative in-vitro activity and mode of action of ceftriaxone (Ro 13-9904), a new highly potent cephalosporin. *Antimicrob. Chemother.* 1981; 8: 193-203.
- Wise R, Baker S, Livingston R. Comparison of cefotaxime and moxalactam pharmacokinetics and tissue levels. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1980; 18: 369-371.
- Klein NC, Cunha BA. Third-generation cephalosporins. *Med. Clinics of North America*, 1995; 79(4): 705-719.
- Bergan T. Pharmacokinetic properties of the cephalosporins. *Drugs* 1987; 34(supple 2): 89.
- Cheruibin CE, Eng RHK, Norrby R. Penetration of newer cephalosporins into cerebrospinal fluid. *Rev Infect Dis.* 1989; 11: 526.
- Aronoff SC, Reed MD, O'Brien CA. Comparison of the efficacy and safety of ceftriaxone to ampicillin/chloramphenicol in the treatment of childhood meningitis. *J. Antimicrob Chemother* 1984; 13: 143.
- Bryan J, Rocha H, Silva H. Comparison of ceftriaxone and ampicillin plus chloramphenicol for the therapy of acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 361.
- Schaad UB, Suter S, Gianella-Borradori A. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 322: 141.
- Chadwick EG, Yogev R, Shulman ST, Weinfeld RE, Patel IH. Single-dose ceftriaxone pharmacokinetics in pediatric patients with central nervous system infections. *J Pediatrics.* 1983; 102(1): 134-137.
- Kaloger T, Diaganas A, Bergan T, Solberg CC. The pharmacokinetics of ceftriaxone in serum, skin blister and thread fluid. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 1984; 13: 479-485.
- Meyers BR, Srulavitch ES, Jacobson J, Hirschman SZ. Crossover study of the pharmacokinetics of ceftriaxone administered intravenously or intramuscularly to healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 24: 812-814.
- Sengun FI, Ulas K, Fedai IJ. *Pharm. Biomed. Anal.* 1985; 3: 191-199.
- Trautman KH, Haefelfinger PJ. *High Resol. Chromatogr.* 1981; 4: 54-59.
- Patel IH, Chen S, Parsonnet M, Hackman MR, Brooks MA, Konikoff J, Kaplan SA. Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981; 20: 634-641.
- Bowman DB, Aravind MK, Micheli JN, Kauffman RE. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic method to determine ceftriaxone in biological fluids. *J. Chromatogr.* 1984; 309: 209-213.
- Kedzierewicz F, Finance C, Nicolas A, Dixneuf P, Hoffman M. Stability of parenteral ceftriaxone disodium solutions in frozen and liquid states: Effect of freezing and microwave thawing. *J. Pharm Sci.* 1989; 78(1): 73-77.
- Leonard CB, Kin TT, Thomas M. Stability of ceftriaxone sodium in infusion-pump syringes. *Am J Hosp Pharm.* 1993; 50: 2092-4.
- Leonard C, Bailey LC, Kenneth M. Cappel KM, Stephen T, Orosz JR. Stability of ceftriaxone sodium on injectable solutions stored frozen in syringes. *Am J. Hosp. Pharm.* 1994; 51: 2159-61.
- Lawrence AJ. *Handbook of injectable drugs.* 7th edition, 181-183.
- Gail LJ, William JJ. Ion-paired reversed-phase high-performance liquid chromatography assay for determination of ceftriaxone in human plasma and urine. *J Pharm Science.* 1989; 78(11): 968-970.
- George GG, Donald JJ. Ion pair high-performance liquid chromatographic assay for ceftriaxone. *An-*

- timicrobe Agents Chemother. 1987; 31(3): 385-388.
22. Ascalone V, Dal Bo L, Determination of ceftriaxone. A novel cephalosporin, in plasma, urine and saliva by High-performance liquid chromatography on an NH₂ bonded-phase column. J Chromatography. 1983; 51: 2159-61.
23. Charles WS, Lowell BA, Philip EJ. Topics in clinical pharmacology; A review of ceftriaxone; Along acting cephalosporin. Am J Med Sci. 1988; 296(3): 221-222.