

아목시실린, 클라불란 산 및 시판 아목시실린-클라불란 산 복합제제의 안정성 비교연구

한상덕 · 김종국[#]

서울대학교 약학대학 신의약품개발연구센터
(Received August 1, 2005; Revised October 11, 2005)

Comparative Study on the Stability of Amoxicillin, Clavulanic Acid and its Commercial Combination Products

Sang-Dug Han and Chong-Kook Kim[#]

Research Center for New Drug Development, College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract — In this study, we evaluated the stability of amoxicillin (AMX) and clavulanic acid (CLA) in aqueous solution, and compared the stability of AMX and CLA in commercial combination products. In aqueous solutions, the degradation of AMX (t_{90} =8.88 day at 10°C) and CLA (t_{90} =3.53 day at 10°C) occurred rapidly. From the pH-rate profile, AMX and CLA were the most stable at the range of pH 5.5 and 6.0. After reconstitution of commercial dry syrups, the contents of AMX and CLA in suspensions were gradually decreased for 7 days. However, AMX and CLA in dispersible tablet were not changed at all. The contents of CLA in the dispersible tablet (87.92%) and dry syrups (2.16 and 3.91%) were remained in the accelerated stability test (75% RH, at 40°C) after 10 hours. And the colors of the dry syrups were rapidly changed from white to yellow. From these results, we concluded that the dispersible tablet could overcome the stability problems of dry syrups.

Keywords □ amoxicillin, clavulanic acid, stability, dispersible tablet

아목시실린(Amoxicillin, AMX, Fig. 1A)은 β -lactam계 항생제로서, ampicillin의 유도체이며 편도염, 인후두염, 중이염 등 감염증 치료에 광범위하게 사용되고 있다.^{1,2)} 그러나 일부 병원성 세균은 β -lactam계 항생제에 빈번하게 노출되면 β -lactamase를 생성하여 β -lactam계 항생제 자체를 분해함으로써 이에 내성을 가지게 된다.³⁾ 내성균에 감염된 환자를 효율적으로 치료하려면 β -lactam계 항생제와 β -lactamase의 저해제를 병용투여하는 것이 바람직하다. β -lactamase의 저해제는 β -lactamase의 분해작용을 저해함으로써 β -lactam계 항생제의 분자구조를 안정화시키고 역가를 보존할 수 있기 때문에 임상적으로 매우 중요한 의미를 가지고 있다.^{4,5)} β -lactamase의 저해제 중 클라불란 산(CLA, Fig. 1B)은 *Streptomyces clavuligerus*에서 생성되는 강력한 비가역적 β -lactamase의 저해제로서, β -lactam계 항생제와 병용투여하기 위한 목적으로 다양한 연구가 수행되었다.⁶⁻⁸⁾ *In vitro* 미생물 배양 연구에서 여러 종류

의 페니실린 및 세파로스포린계 항생제와 병용하여 항균시험을 실시하였을 때, CLA는 여러 β -lactamase 생성 병원체에 대하여 최소저지농도(minimum inhibitory concentration)를 감소시켰

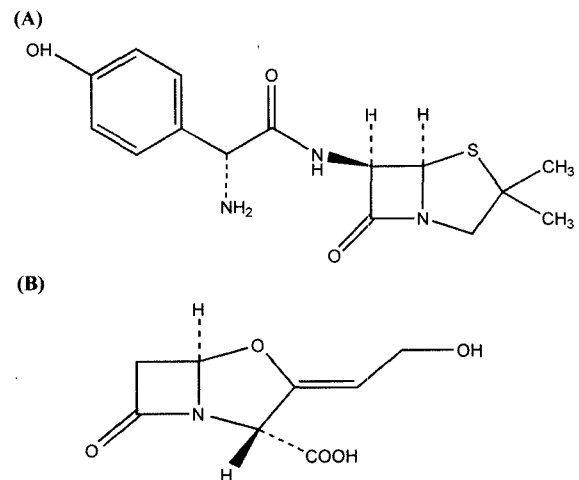


Fig. 1 – Structures of amoxicillin (A) and clavulanic acid (B).

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-880-7867 (팩스) 02-873-7482
(E-mail) cckim@plaza.snu.ac.kr

으며 또한 세균에 대한 항균 스펙트럼도 크게 증가시켰다.^{9,10} AMX와 CLA의 복합제제가 실제로 임상에 많이 사용되고 있으며 감염증 치료에 좋은 임상 결과를 얻었다고 보고되었다.¹¹⁻¹³

현재 시판 중에 있는 AMX와 CLA의 복합제제 형태로는 정제, 건조시럽, 주사제가 있다. 유아나 소아 또는 정제를 삼키지 못하는 환자에게 특히 건조시럽은 투여하기 쉽다는 이유로 많이 사용된다.¹⁴

AMX는 물에 대한 용해도는 크지 않으나 가용화되어 수용액 상태에서는 불안정하여 쉽게 가수분해된다. CLA는 물에는 잘 녹지만 수용액 중에서는 AMX보다도 더욱 불안정하다.¹⁵ AMX와 CLA의 복합제제인 건조시럽은 multiple dose로서 사용시 물에 현탁한 후, 일정기간 보관하면서 투약하게 되므로, 복용기간 중 함량이 급격히 감소하는 문제가 발생할 수 있기 때문에 반드시 냉장 보관하여야 하는 불편함이 있다. 또한 현탁 후 시간이 경과하면 제제의 현탁 상태가 물리적으로 불안정해져 약물입자의 응집 및 침전이 생기며 시간이 경과함에 따라 caking 현상이 일어날 수 있다. 이 경우 현탁액 일정량을 취하였을 때 약의 함량 편차가 생기고 투여 용량이 일정하지 않은 문제점이 있을 수 있다. 이러한 건조시럽 제제의 취약점을 개선한 제제로서 투여직 전 바로 현탁하여 투여하는 일회용 현탁정이 개발되어 시판되고 있다.^{16,17}

본 연구에서는 AMX와 CLA 약물 자체의 안정성에 대해 연구하였고 기존시판 건조시럽제제의 복용기간 또는 보관기간 중 화학적, 물리적 안정성을 관찰하여 문제점 유무를 평가하고 현탁정과 비교하여 지견을 얻었기에 발표하고자 한다.

실험 방법

시약 및 기기

재료로 사용한 AMX와 CLA의 표준품은 삼아약품에서 공급 받았다. HPLC용 methanol은 Burdick & Jackson(Muskegon, USA)에서 구입하였고, 증류수는 Milli Q(Millipore Co., Milford, MA, USA)에서 18 M Ω -cm로 통과 시킨 것을 사용하였다. 완충액 제조에 쓰인 potassium phosphate, acetic acid, sodium acetate, glycine 및 hydrogen chloride와 HPLC분석에 내부표준 물질로 쓰인 sodium benzoate는 Sigma(St.Louis, MO, USA)에서 구입하였다. 시판 AMX, CLA 복합제제의 안정성 비교를 위하여, 현탁정은 S약품의 SA 현탁정용, 건조시럽은 I신약의 A 건조시럽, B제약의 B 건조시럽 및 K제약의 C 건조시럽을 사용하였다.

약물분석기기로는 HPLC용 펌프(LC-10AT, Shimadzu, Kyoto, Japan), UV 검출기(SPD-10AV, Shimadzu, Kyoto, Japan), 자동주입기(SIL-10A Shimadzu, Kyoto, Japan)와 컨트롤러(SCL-10A, Shimadzu, Kyoto, Japan)를 사용하였다. pH meter(Model 420, ThermoOrion, USA)는 완충액 제조시에 사용하였으며 안정성

시험을 위하여 Bath circulator(JEIOTECH, Seoul, Korea)와 항온항습기(Platinous Rainbow PR-2G, Tabai, Japan)를 사용하였다. 입자도 측정은 레이저 입도 분석기(Nicomp 770, Santa Babara, CA, USA)를 사용하였다.

HPLC 조건

안정성 실험을 위한 HPLC 분석은 기존의 보고되었던 방법을 변형하여 사용하였다.¹⁸ 고정상으로 C18(5 μ m, 4.6 \times 250 mm, Shiseido CAPCELL PAK UG 120, JAPAN) 칼럼을 사용하였고 이동상으로는 10 mM pH 6.0 인산염 완충액과 메탄올을 85 : 15로 혼합하여 유속 1 ml/min 으로 사용 하였으며, 230 nm에서 검출하여 얻은 크로마토그램의 피크면적비로부터 정량하였다. 내부표준용액으로는 안식향산나트륨 수용액(20 mg/ml)을 사용하였다. 모든 분석은 실온에서 행하였으며, 데이터 처리장치로는 dsCHROM2000을 사용하였다.

AMX 및 CLA의 화학적 안정성

AMX와 CLA를 각각 증류수로 1 mg/ml, 6.25 mg/ml의 농도가 되도록 녹인 후 일정량을 취하여 conical 튜브에 넣고 각각 10, 25, 40 및 50°C 항온조에 보관한 후 일정한 시간 간격으로 검액 250 μ l를 취하고 이동상으로 적절히 희석하여 내부표준물질을 가한 후 HPLC분석을 행하였다. 각각의 온도에서 분해속도상수, 반감기(half life) 및 약물의 함량을 90%까지 유지하는 기간(t_{90})을 구하고 Arrhenius plotting을 하였다.¹⁹ 또한 pH 1~8의 완충액을 제조하였다.²⁰ AMX는 1 mg/ml, CLA는 6.25 mg/ml의 농도가 되도록 각각의 완충액에 용해시킨 후 40°C의 항온조에 보관하면서 일정한 시간간격으로 시료를 취하고 앞에 기술한 HPLC 방법으로 분석을 실시하였다. 분석결과로부터 분해속도상수를 구하고 pH-rate profile을 작성한 후 안정한 pH 영역을 구하였다.²¹

시판 건조시럽 및 현탁정의 복용기간 중 안정성

화학적 안정성을 평가하기 위하여 시판건조시럽을 정해진 조건에 따라 물에 현탁시킨 후 각각 4, 25 및 40°C에서 보관하면서 7일간, 미리 정한 일정에 따라서 검체를 취하였다. 현탁정도 위와 동일한 온도 조건에서 7일간 보관하면서 미리 정한 일정에 따라 분석 전 물에 현탁한 후 검체를 취하였다. 취한 검체는 이동상을 사용하여 40배 희석한 후 위의 HPLC 분석법에 따라서 CLA와 AMX의 농도를 구하였다. 이 결과를 바탕으로 분해속도상수를 구하고 t_{90} 을 산출하였다. 또한 시판 건조시럽의 물리적 안정성을 평가하기 위하여 시판 건조시럽을 정해진 조제방법에 따라 물에 현탁시킨 후 실온에서 일정한 시간 간격으로 laser particle analyzer를 사용하여 입자도를 측정정한 후 aggregate가 생성되는 정도로 현탁액의 물리적 안정성을 측정하였다. 기계 조작은 auto-measuring mode로 실시하였다.

시판제제의 보관 중 안정성

각각 제품의 포장을 개봉하여, 시판시럽제제의 분말과 현탁정을 petri-dish에 올려 놓고 40°C, 상대습도 75%, 즉 가속조건외의 항온항습기에 넣어 보관하면서 안정성을 평가하였다. 미리 정해 놓은 시간 간격에 따라 각각의 제제를 잘 혼합하고 일정량을 취하여 물로 현탁한 후 위의 HPLC 방법에 따라 CLA의 함량 변화를 관찰하였다. 또 제품의 변색 유무를 관찰하기 위해 일정시간 간격으로 디지털사진기(Coolpix 8800, Nikon, Japan)를 이용하여 사진 촬영을 하였다.

결과 및 고찰

AMX와 CLA의 안정성에 미치는 온도 및 pH의 영향

10, 25, 40, 50°C에서 증류수에 녹인 AMX(Fig. 2A)와 CLA

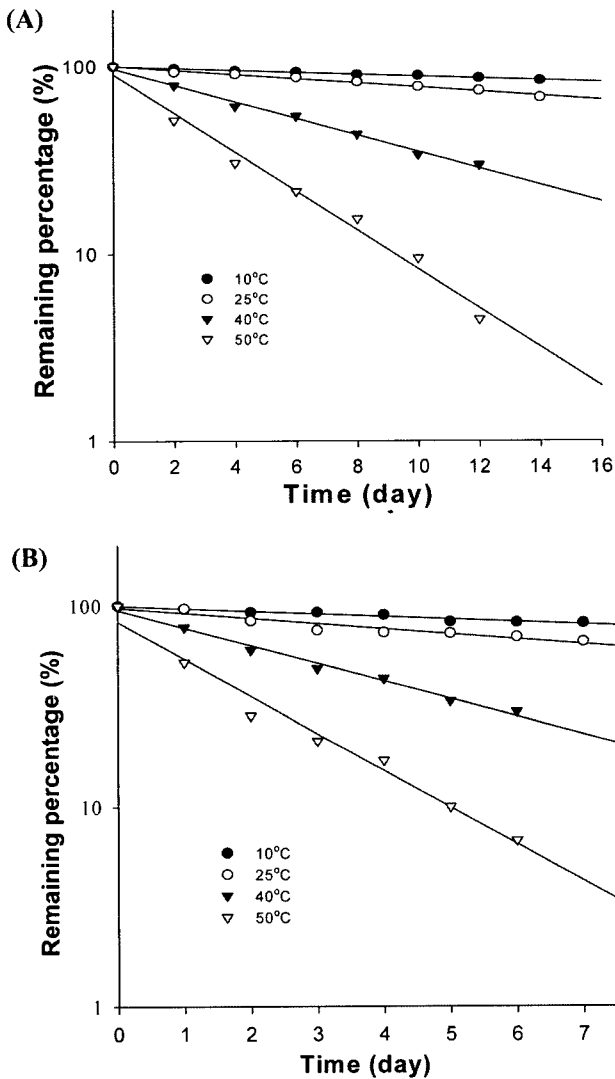


Fig. 2 - Effect of temperature on the stability of amoxicillin (A) and clavulanic acid (B).

Table I - Stability parameters of amoxicillin and clavulanic acid

Temperature (°C)	k (day ⁻¹)		t _{1/2} (day)		t ₉₀ (day)	
	AMX	CLA	AMX	CLA	AMX	CLA
10	0.0119	0.0298	58.42	23.24	8.88	3.53
25	0.0258	0.0593	26.88	11.69	4.09	1.78
40	0.1016	0.2021	6.82	3.43	1.04	0.52
50	0.2387	0.4002	2.90	1.73	0.44	0.26

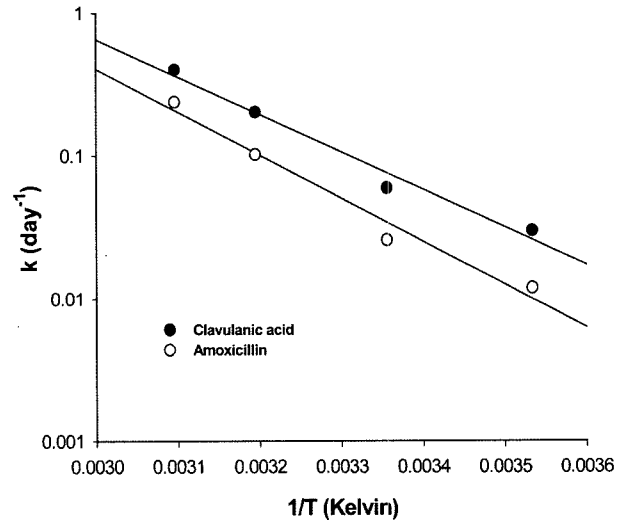


Fig. 3 - Arrhenius plots of amoxicillin and clavulanic acid.

(Fig. 2B)의 경시변화를 측정하였다. AMX와 CLA의 분해반응은 모두 1차 반응이며 온도가 상승함에 따라 분해속도는 빨라졌다. Table I은 위의 데이터를 바탕으로 두 약물의 안정성 파라미터를 정리한 것이다. AMX의 t₉₀는 10, 25, 40 및 50°C에서 각각 8.88, 4.09, 1.03 및 0.44일, CLA는 각각 3.53, 1.78, 0.52 및 0.26일이었다. 수용액 상태에서 AMX와 CLA는 불안정한 약물임을 확인하였으며, CLA는 수용액 중에서 특히 불안정한 약물임을 재차 확인할 수 있었다. 이는 CLA가 함유된 시판 건조시럽은 물로 현탁하여 보관 시, 함량이 급격히 감소되는 문제가 생길 수 있음을 의미한다. Fig. 3은 Fig. 2A와 Fig. 2B에서 구한 분해상수(K)를 로그 변환하여 절대온도의 역수로 plot한 그림으로 두 약물의 분해 속도와 온도의 관계는 Arrhenius 식을 따름을 알 수 있다. 이 식을 토대로 4°C 수용액에서의 AMX와 CLA의 shelf life로서 t₉₀을 산출하면 각각 18.00일 및 6.64일이다. 이 결과로 냉장보관하여도 CLA는 6일 이상 보관할 수 없음을 의미한다.

각각의 원충액으로부터 얻어진 분해상수 값을 통해 AMX와 CLA의 pH-rate profile을 작성하였다(Fig. 4). AMX는 pH 6.0, CLA는 pH 5.5 부근에서 가장 안정하였으며, 두 약물의 분해반응 기전은 모두 pH가 5 이하에서는 H⁺ 이온, pH 6 이상에서는 OH⁻ 이온 촉매에 의한 1차 반응이며 산 또는 염기가 증가할수록 더 빠르게 분해됨을 알 수 있었다. 이를 토대로 AMX와 CLA

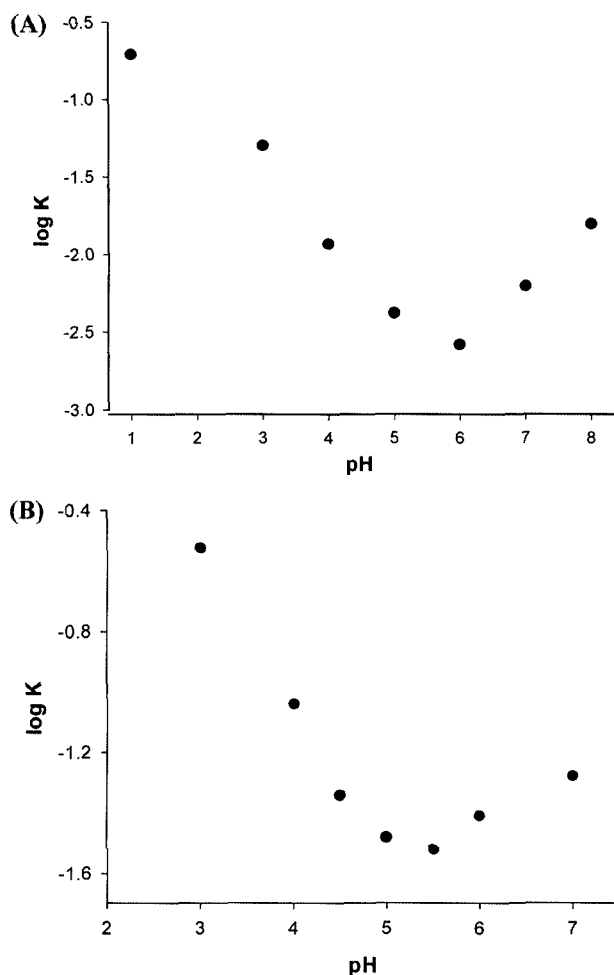


Fig. 4 -- pH-rate profiles of amoxicillin (A) and clavulanic acid (B).

의 복합 제제인 소아용 건조시럽을 multiple dose로 투여하기 위하여 물에 현탁시킬 때 복용기간 중 안정성 확보를 위하여 pH 범위가 5.0~6.0이 되도록 처방을 설계하는 것이 바람직하다.

시판제제의 복용기간 중 AMX와 CLA의 화학적 안정성

본 실험에서 산출한 4°C 수용액에서의 AMX와 CLA의 shelf life로서 t_{90} 은 각각 18.00일 및 6.64일이다. 시판 건조시럽 제제는 AMX와 CLA의 안정성 문제를 고려하여 물에 현탁 후 7일 이상의 복용을 금지하고 있다. 본 실험에서는 현탁한 시판 건조시럽을 7일간, 4, 25 및 40°C에서 보관하면서 AMX와 CLA의 함량변화를 관찰하였고 현탁성과 비교하였다(Table II, III). 물에 현탁한 시판 건조시럽의 경우, 냉장온도인 4°C에서 7일 후의 CLA 함량은 A, B 및 C 제품 순으로 각각 84.42, 90.31, 89.71% 남아 있으며 10~16%의 함량이 감소되는 것을 알 수 있다. β -lactam 계 항생제의 건조시럽은 물에 현탁 후 냉장 보관 시 어느 정도 안정한 것으로 되어있지만 AMX의 경우는 4°C에서 7일 후의 함량이 A, B 및 C 제품 순으로 98.26, 95.53 및 91.06%로서 보관

Table II – Stability of amoxicillin in commercial products for medication period

Days	0	1	2	3	4	5	7	
4°C	A	100	101.9	101.1	100.2	-	99.0	98.3
	B	100	101.8	100.3	100.0	-	97.1	95.5
	C	100	99.0	98.2	95.1	-	92.3	91.1
	SA	100	-	-	102.23	-	-	101.1
25°C	A	100	95.8	95.6	92.7	-	98.2	89.5
	B	100	99.2	96.1	91.4	-	92.0	88.3
	C	100	95.4	95.8	90.7	-	90.1	84.1
	SA	100	-	-	101.5	-	-	100.8
40°C	A	100	87.7	81.0	77.88	69.8	-	-
	B	100	89.8	82.8	67.2	62.1	-	-
	C	100	90.3	82.6	72.6	73.7	-	-
	SA	100	-	-	99.8	-	-	99.2

Table III – Stability of clavulanic acid in commercial products for medication period

Days	0	1	2	3	4	5	7	
4°C	A	100	101.3	99.3	94.7	-	92.1	84.4
	B	100	99.1	98.4	94.0	-	93.8	90.3
	C	100	99.7	99.4	91.8	-	90.1	89.7
	SA	100	-	-	101.4	-	-	100.6
25°C	A	100	72.5	67.8	60.7	-	55.5	43.4
	B	100	90.1	82.2	75.8	-	62.6	49.4
	C	100	90.8	84.9	76.6	-	65.5	51.1
	SA	100	-	-	100.1	-	-	99.8
40°C	A	100	55.1	41.1	29.8	23.8	-	-
	B	100	70.1	51.0	32.0	24.4	-	-
	C	100	74.1	54.3	31.2	30.0	-	-
	SA	100	-	-	98.8	-	-	98.5

하기가 쉽지 않음을 알 수 있다. 25°C에서는, CLA의 함량감소가 더욱 두드러져서 1일만 지나도 10% 이상의 분해가 일어났으며 7일 후에는 49~57%의 함량감소를 보였다. AMX는 25°C에서 7일 후 11~16%의 함량감소를 보였다. 40°C에서는 4일 후 CLA의 분해가 70~76% 일어나 매우 빠른 분해 속도를 보였으며, AMX도 30~38%의 분해를 보였다. A제품의 경우 모든 온도에서 물에 현탁 후, 초기 몇 일간 급격한 CLA의 분해가 일어나는데, 그 이유 중의 하나는 다른 두 건조시럽제품의 현탁 직후 pH가 5.0~5.5 사이인 반면, 이 제품은 현탁 직후 pH가 4.3~4.4이기 때문일 것이다. 모든 온도에서 7일간, 현탁정인 SA는 AMX 및 CLA의 함량감소가 거의 관찰되지 않았다.

Table IV는 위의 데이터를 바탕으로 분해속도상수를 계산, 세 가지 건조시럽제품에서 CLA의 shelf life를 구한 것이다. 25°C에서의 CLA의 shelf life는 세 건조시럽제품 모두 1일 정도로 매우 짧다. 이는 CLA가 함유된 건조시럽은 물에 현탁 후 상온 또는 실온에서 1일 이상 보관할 수 없음을 의미하며, 복용기간 중 냉장보관을 일시적으로 중단할 경우에 CLA의 함량이 급격히 감소할 것이다. 반면에 현탁정(SA)은 7일간 AMX 및 CLA의 함량 변

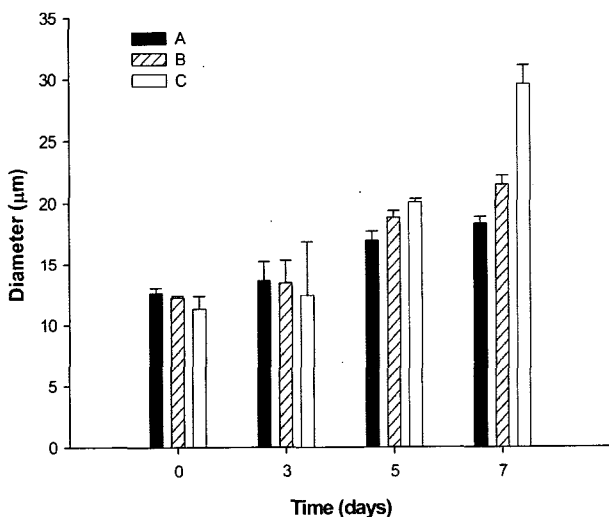
Table IV – Stability parameters of clavulanic acid in commercial products

	4°C		25°C		40°C	
	k (day ⁻¹)	t ₉₀ (days)	k (day ⁻¹)	t ₉₀ (days)	k (day ⁻¹)	t ₉₀ (days)
A	0.0255	4.13	0.1071	0.98	0.2908	0.36
B	0.0121	8.71	0.1021	1.03	0.2869	0.37
C	0.0171	6.16	0.0989	1.07	0.2724	0.39

화가 거의 없기 때문에 건조시럽제제의 취약점인 안정성 등의 문제를 극복한 우수한 대체 제형이다.

시판 건조시럽제제의 복용기간 중 물리적 안정성

세 가지 시판 건조시럽제제의 복용기간 중 입도변화를 측정하였다(Fig. 5). A, B 및 C 제품 순으로 현탁 직후 평균입자크기는 각각 12.62 μm , 12.25 μm , 11.31 μm 로 시간이 경과함에 따라 입자 크기가 증가하는 경향을 보였다. 7일 이후 입자의 평균크기는 각각 18.31 μm , 21.48 μm , 29.59 μm 였으며, C사의 경우 그 증가하는 정도가 더 크다. 건조시럽의 경우 multiple dose로서 사용직전에 물에 현탁 후 일정기간 복용하는 제제로서 현탁 상태의 입자 크기는 복용기간 중 현탁액의 분산성, 입자의 침강속도 및 응결도, 침전입자의 재분산성 등의 차이에 기인한다.²²⁾ 건조시럽을 현탁 후 시간이 경과함에 따라 물리적인 불안정성으로 인해 약물입자의 응집과 침전이 발생할 수 있다. 이러한 경우 현탁액 일정량을 취하였을 때 약의 함량 편차가 생길 수 있으며 투여 용량이 일정하지 않는 문제점이 발생할 수 있다. 따라서 건조시럽은 처방설계시 입자도를 미세하고 균일하게 만들어 현탁액의 분산성 및 침강속도를 조절하고 필요에 따라 분산제를 첨가하여야 한다. 또한 복용시 반드시 흔들어서 잘 분산시킨 후 복용해야 한다. 반면, 현탁정은 현탁 후 전량을 즉시 복용하는 unit

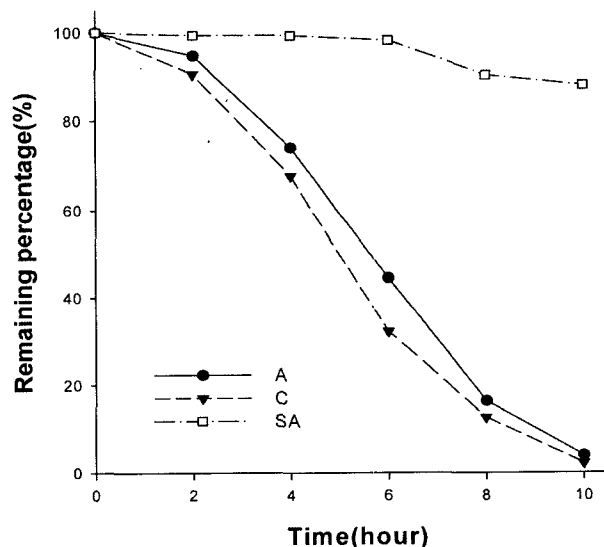
**Fig. 5** – Particle size changes of the commercial products after reconstitution versus time.

dose로서 보관기간 중 건조시럽의 물리적 불안정성을 극복한 제형이다.

시판제제의 보관 기간 중 함량변화 및 변색

시판 건조시럽 및 현탁정은 함습도가 최소가 되도록 제조하고 습기의 침투를 차단할 수 있는 상태로 기밀포장하여 제품화한다. 분말상태의 시판 건조시럽과 정제 형태의 현탁정이 습기에 노출될 경우 안정성을 상호 비교하기 위하여 각 제품의 포장을 개봉한 후 가속 조건에서 제품의 안정성을 상호 비교하였다.

Fig. 6는 각 제품의 포장을 개봉 후 가속조건(40°C, RH 75%)에서 CLA의 함량변화를 나타낸 그래프이다. 건조시럽제품인 A, C는 6시간 만에 약 50% 이상, 10시간 만에 90% 이상 분해된 것을 알 수 있다. 반면 현탁정인 SA는 10시간 후에도 12% 정도의 적은 함량감소만이 관찰되었다. 이는 같은 포장을 하였을 때, 분말 형태로 보관해야 하는 건조시럽제제인 경우 정제 형태로 보관하는 현탁정보다 습기에 노출될 수 있는 표면적이 매우 크므로 함량 감소가 좀더 빠르게 일어날 수 있음을 의미한다. Fig. 7에는 각 제품의 색 변화를 나타내었다. 초기에는 세 개의 제품 모두 백색이었으나, 시간이 경과할수록 두 종류의 건조시럽제품은 황색으로 변색됨을 알 수 있었다. A보다는 C가 좀더 빠른 시간부터 변색이 일어났는데, 그 이유는 입자크기에 따른 표면적의 차이 때문일 것이다. 실제로 입자크기를 측정해본 결과 A의 평균 입도는 $12.62 \pm 0.42 \mu\text{m}$, C는 $10.91 \pm 0.42 \mu\text{m}$ 였다. SA는 4시간까지 변색이 없었으며, 6시간부터 조금씩 변색됨을 확인할 수 있었다. Fig. 6와 Fig. 7을 관련지어 보았을 때 이런 제품의 변색은 CLA의 함량 변화와 상호관계가 있으므로 시판제제의 경우 변색하면 사용을 금하는 것이 바람직하다. 이상의 결과

**Fig. 6** – Stability of clavulanic acid in the commercial products at accelerated condition (40°C, RH 75%).

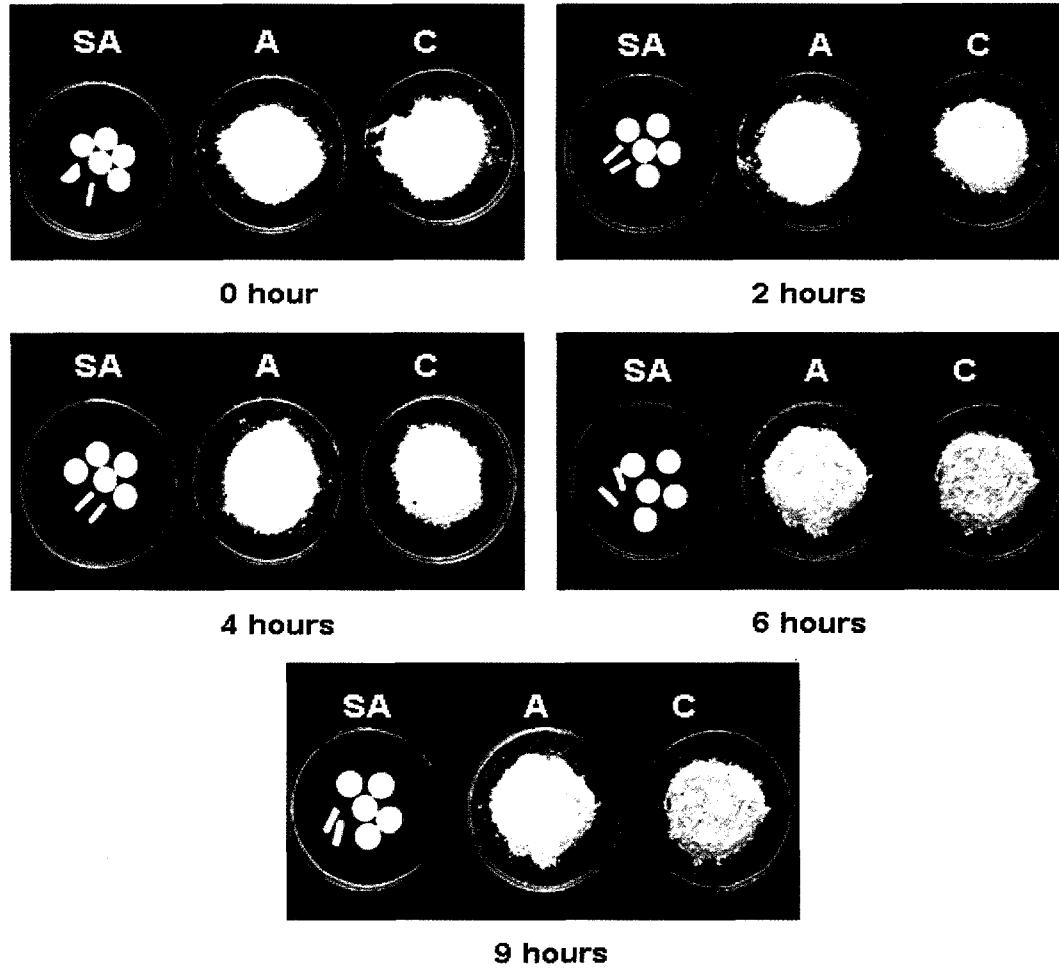


Fig. 7 - Color changes of the commercial products.

로 분말상의 건조시럽보다는 정제형태의 현탁정이 보관시 더 안정함을 알 수 있었다.

결 론

본 연구에서는 AMX와 CLA 약물 자체의 안정성에 대해 연구하였고 기존시판 건조시럽제제의 복용기간 또는 보관기간 중 화학적, 물리적 안정성을 관찰하여 문제점 유무를 평가하고 현탁정과 비교하여 아래와 같은 결과 및 결론을 얻었다.

증류수에 녹인 AMX와 CLA의 경시변화를 측정하였을 때, AMX와 CLA는 불안정한 약물임을 확인하였으며, CLA는 수용액 중에서 특히 불안정한 약물임을 확인하였다. 이는 CLA가 함유된 시판 건조시럽은 물로 현탁하여 보관시, 함량이 급격히 감소되는 문제가 생길 수 있고, 냉장보관하여도 CLA는 6일 이상 보관할 수 없었다. AMX와 CLA의 안정성에 미치는 pH의 영향을 알아보기 위해 AMX와 CLA의 pH-rate profile을 작성하였을 때, AMX는 pH 6 부근에서, CLA는 pH 5.5 부근에서 가장 안정

하였으며 산 또는 염기가 증가함에 따라서 그 분해속도가 빨라짐을 알 수 있었다. 이는 AMX와 CLA의 복합 제제인 소아용 건조시럽을 multiple dose로 투여하기 위하여 물에 현탁시킬 때 복용기간 중 안정성 확보를 위하여 pH 범위가 5.0~6.0이 되도록 처방을 설계하는 것이 바람직하다는 것을 의미한다.

시판제제의 복용기간 중 AMX와 CLA의 화학적 안정성을 알아보기 위해 현탁한 시판 건조시럽을 7일간 보관하면서 AMX와 CLA의 함량변화를 관찰하였고 이를 현탁정과 비교하였다. 현탁한 시판시럽제제의 경우, 여러 온도에서 AMX와 CLA의 함량이 감소하는 것을 확인하였다. 이에 반해 현탁정은 CLA와 AMX의 함량 감소가 거의 없었다. CLA가 함유된 건조시럽은 물에 현탁 후 상온 또는 실온에서 1일 이상 보관할 수 없다. 따라서 복용기간 중 냉장보관을 일시적으로 중단할 경우에 CLA의 함량이 급격히 감소한다는 것을 의미한다. 반면, 현탁정은 7일간 AMX 및 CLA의 함량 변화가 없기 때문에 건조시럽제제의 취약점인 복용기간 중 안정성 등의 문제를 극복한 우수한 대체 제형이다.

시판건조시럽과 현탁정이 습기에 노출될 경우 안정성을 상호

비교하기 위하여 포장을 개봉한 후 가속조건(40°C, RH 75%)에서 건조시럽제제와 현탁정의 함량 및 변색을 관찰한 결과 현탁정이 건조시럽제제보다 함량 감소율이 매우 적었으며 CLA의 함량 변화와 상호관계가 있는 변색도 매우 느려 공기 중 노출 후에도 건조시럽 제제보다 안정하였다.

또한 시판 건조시럽제제의 복용기간 중 입도변화를 측정된 결과, 시간이 경과함에 따라 입자크기가 증가됨을 확인하였다. 이는 건조시럽제제의 현탁상태가 시간이 경과함에 따라 물리적으로 불안정해져서 약물입자의 응집 및 침전이 생길 수 있으며, 이러한 경우 현탁액 일정량을 취하였을 때 약의 함량편차가 생겨 투여용량이 일정하지 않는 문제점이 발생할 수 있다. 반면 현탁정은 현탁 후 전량을 즉시 복용하는 unit dose로서 현탁액의 물리적 안정성을 처음부터 전혀 고려할 필요가 없는 제형이다.

이상의 결과를 종합하면 시판건조시럽제제는 매우 불안정한 제제로서 현탁 후 복용기간 중 AMX 및 CLA의 함량이 급격히 감소하기 때문에 냉장보관하여도 사용기간이 매우 짧다. 그러나 현탁정은 현탁 후 전량을 즉시 복용하는 unit dose로서 복용기간 중 함량변화를 일으킬 요인이 없으며 보관기간 중에도 건조시럽제제보다 안정하다. 결론적으로 AMX와 CLA의 복합제제인 현탁정은 건조시럽제제의 취약점인 안정성 문제를 극복한 양질의 대체 제형이라고 생각한다.

참고문헌

- Gazi, H., Kurutepe, S., Surucuoglu, S., Teker, A. and Ozbakkaloglu, B. : Antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens in the oropharynx of healthy school children in Turkey. *Indian. J. Med. Res.* **120**, 489 (2004).
- Aurangzeb, B. and Hameed, A. : Comparative efficacy of amoxicillin, cefuroxime and clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* **13**, 704 (2003).
- Neu, H. C. : The crisis in antibiotic resistance. *Science* **257**, 1064 (1992).
- Yang, Y., Rasmussen, B. A. and Shlaes, D. M. : Class A beta-lactamases--enzyme-inhibitor interactions and resistance. *Pharmacol. Ther.* **83**, 141(1999).
- Grant, E. B., Guiadeen, D., Baum, E. Z., Foleno, B. D., Jin, H., Montenegro, D. A., Nelson, E. A., Bush, K. and Hlasta, D. J. : The synthesis and SAR of rhodanines as novel class C beta-lactamase inhibitors. *Med. Chem. Lett.* **10**, 2179 (2000).
- Greenwood, D., Grady, F. O. and Baker, P. : An *in vitro* evaluation of clavulanic acid, a potent, broad-spectrum beta-lactamase inhibitor. *J. Antimicrob. Chemother.* **5**, 539 (1979).
- Reading, C. and Hepburn, P. : The inhibition of staphylococcal beta-lactamase by clavulanic acid. *Biochem. J.* **179**, 67(1979).
- Reed, M. D. : Rational prescribing of extended-spectrum penicillin beta-lactamase inhibitor combinations: focus on ticarcillin/clavulanic acid. *Ann. Pharmacother.* **32**, s17-s21 (1998).
- Qadri, S. M. H., Ueno, Y. and Cunha, B. A. : Susceptibility of clinical isolates to expanded-spectrum beta-lactams alone and in the presence of beta-lactamase inhibitors. *Chemotherapy* **42**, 334 (1996).
- Luzzaro, F., Perilli, M., Amicosante, G., Lombardi, G., Belloni, R., Zollo, A., Bianchi, C. and Toniolo, A. : Prevalence and characterization of metallo-beta-lactamases in clinical isolates of pseudomonas aeruginosa. *Int. J. Antimicrob. Agents* **17**, 131 (2001).
- Turck, M. : Clinical application of the newer beta-lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* **22**, 45 (1988).
- Todd, P. A. and Benfield, P. : Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* **39**, 264 (1990).
- Miller, L. A., Ratnam, K. and Payne, D. J. : Beta-lactamase-inhibitor combinations in the 21st century: current agents and new developments. *Curr. Opin. Pharmacol.* **1**, 451 (2001).
- Lorenzo-Lamosa, M. L., Cuna, M., Vila-Jato, J. L., Toress, D. and Alonso, M. J. : Development of a microencapsulated form of cefuroxime axetil using pH-sensitive acrylic polymers. *J. Microencap.* **14**, 607 (1997).
- Wildfeuer, A. and K. Råde, K. : Stability of β -lactamase inhibitors and β -lactam antibiotics in parenteral dosage forms and in body fluids and tissue homogenates: a comparative study of sulbactam, clavulanic acid, ampicillin and amoxicillin. *Int. J. Antimicrob. Agents* **6**, 31 (1996).
- Shen, L., Lin, X., Xu, D. S. and Feng, Y. : Research progress on the oral solid rapidly disintegrating dosage form. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* **30**, 89(2005).
- Kovarik, J. M., Noe, A., Berthier, S., McMahan, L., Langhoff, W. K., Marion, A. S., Hoyer, P. F., Ettenger, R. and Rordorf, C. : Clinical development of an everolimus pediatric formulation: relative bioavailability, food effect, and steady-state pharmacokinetics. *J. Clin. Pharmacol.* **43**, 141 (2003).
- Abounassif, M. A., Abdel-Moety, E. M., Mohamed, M. E. and Gad-Kariem, E. A. : Liquid chromatographic determination of amoxycillin and clavulanic acid in pharmaceutical preparations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **9**, 731(1991).
- Cornors, K. A., Amidon, G. L. and Stella, V. J. : Chemical stability of pharmaceuticals. A Handbook for Pharmacists, John Wiley & Sons Inc. (1986).
- Wells, J.I. : Pharmaceutical preformulation, Ellis Horwood Limited. (1988).
- Kim, C. K. and Cha, H. S. : Stability of pipethanate hydrochloride in aqueous solution. *Arch. Pharm. Res.* **4**, 109 (1981).
- Martin, A. : Physical Pharmacy fourth edition, p. 402 (1993).