

## 경구용 시럽제 중 세프디토렌의 안정성에 관한 연구

김혜경<sup>a</sup> · 곽혜선<sup>ab</sup>

<sup>1</sup>이화여자대학교 임상보건과학대학원, <sup>2</sup>이화여자대학교 약학대학

### Stability of Cefditoren in Three Oral Liquid Preparations

Hye-Kyung Kim<sup>a</sup> and Hye-Sun Gwak<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Graduate School of Clinical Health Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

<sup>b</sup>College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

The stability of cefditoren in three kinds of oral liquid preparations at 4 and 25°C was studied for 90 days. Two tablets of 100 mg cefditoren pivoxil were mixed with 200 mL of each oral liquid syrup, which is Pebron<sup>®</sup> syrup (oxolamine citrate 10 mg/mL), Mucopect<sup>®</sup> syrup (ambroxol hydrochloride 3 mg/mL) or Tyrenol<sup>®</sup> suspension (acetaminophen encapsulated 32 mg/mL). Three samples of each formulation were refrigerated (4°C) and three were stored at room temperature (25°C). At predetermined time, samples were assayed by stability-indicating HPLC method. The chromatographic analysis after deliberate degradation showed no evidence of any breakdown product likely to interfere with the chromatographic peak of the parent substance. The relation between cefditoren pivoxil concentration and peak area was linear from 10 to 150 µg/mL ( $r^2=0.9998$ ). The analysis method was precise, with coefficients of variation no greater than 3.6%. Cefditoren was stable in Mucopect<sup>®</sup> syrup up to 4 weeks regardless of the temperature; in Tyrenol<sup>®</sup> suspension and Pebron<sup>®</sup> syrup, it was stable for at least 28 and 45 days, and 7 and 45 days at 25 and 4°C, respectively. The percentages of initial cefditoren concentration remaining after 90 days were  $51.5 \pm 1.8$  and  $80.9 \pm 5.6\%$ ,  $61.7 \pm 7.8$  and  $70.2 \pm 7.3\%$ , and  $39.9 \pm 3.2$  and  $81.4 \pm 5.5\%$  in Mucopect<sup>®</sup> syrup, Tyrenol<sup>®</sup> suspension and Pebron<sup>®</sup> syrup at 25 and 4°C, respectively. The pH variations of all test solutions were minimal, which was within 0.5. The results indicated that the stability of cefditoren was significantly affected by liquid solutions mixed with cefditoren, and storage temperature.

□ **Key words** – Cefditoren, Mucopect<sup>®</sup> syrup, Pebron<sup>®</sup> syrup, Tyrenol<sup>®</sup> suspension, Stability

세프디토렌은 제 3세대 경구용 Cephalosporin계 항생제로서 그램 양성균, 그램 음성균에 대하여 광범위한 항균 스펙트럼을 가지며 특히 호흡기나 피부감염을 일으키는 *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxilla catarrhalis* 등에 치료효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>1,2)</sup> 세프디토렌은 메이지(明治)제약에서 연구 개발되어 일본에서 1994년 제조 승인된 이후 2001년에는 미국 Food and Drug Administration에서도 승인을 받아 각각 Meiacet<sup>®</sup>와 Spectracef<sup>®</sup> 상품명으로 판매되고 있으며 국내에서도 1997년 발매된 이후 모낭염, 절, 절종증, 옹, 전염성 농가진, 단독, 봉소염, 임파관염, 한선염, 만성 농피증, 유선염, 항문주위농양, 외상, 수술창 등의 표재성 2차 감염, 인후두염, 급성기관지염, 편도염, 만성기관지염, 기관지 확장증, 만성호흡기질환의 2차 감염, 폐렴, 신우신염, 방광염 등에 광범위하게 적용되고 있다.<sup>3,4)</sup>

세프디토렌은 화학구조상 7 위치의 측쇄 중에 amino-thiazole 기와 methoxyimino기를 갖고 2 위치의 카르본산에 피복실기를 에스테르 결합시킨 세프디토렌 피복실의 형태로 제제화되어 경구투여 후 흡수성을 높였다.<sup>5)</sup> 세프디토렌 피복실의 화학식은  $C_{25}H_{28}N_6O_7S_3$  이고 분자량은 620.72이다.

세프디토렌 피복실은 경구투여 후 위장관 esterase에 의해 가수분해되어 세프디토렌 형태로 흡수됨으로써 항균력을 나타내며 다른 제 3세대 세팔로스포린계 항생제인 세픽심, 세포독심 등과 마찬가지로 제 1세대 세팔로스포린계 항생제인 세파드록실, 세파졸린 등에 비하여 항균스펙트럼이 넓고  $\beta$ -lactamase에 안정하며 그램 음성균에 대해 개선된 항균력을 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>6,7)</sup> 건강한 성인에게 1회 100 mg, 200 mg을 각각 식후 경구 투여한 경우, 투여 후 2시간에 최고 농도에 도달하며 반감기는 약 1시간으로 보고되었다. 세프디토렌의 혈청 중 농도는 용량 의존성을 나타내었고 공복 시보다 식후 투여할 경우 흡수가 양호한 것으로 나타났다.<sup>8,9)</sup>

중요한 부작용으로 쇼크를 일으키는 경우가 있고 불쾌감,

Correspondence to : 곽혜선  
이화여자대학교 약학대학/임상보건과학대학원  
서울특별시 서대문구 대현동 11-1  
Tel: +82-2-3277-4376, Fax: +82-2-3277-2851  
E-mail: hsgwak@ewha.ac.kr

구내 이상감, 어지러움. 이명, 발한 등의 증상등이 나타날 수 있다. 그 외의 부작용으로 설사, 구토, 두통, 위부 불편감 등이 보고 된바 있다.<sup>10,11)</sup>

항생제는 외과영역 감염증, 호흡기 감염증, 부인과영역 감염증, 이비인후과 감염증, 안과, 치과 감염증 등 모든 영역의 감염에 선택적으로 사용되고 있다. 내과, 이비인후과, 소아과 등에서는 호흡기 질환, 상기도 감염에 대해 진해, 거담 및 해열 진통제 등 여러 종류의 약제와 같이 처방이 이루어지는 경우가 많이 발생한다. 특히, 호흡기 질환이나 이비인후과 질환이 많은 소아과나 내과 처방에서는 한두 가지 이상의 시럽제가 같이 처방 되고 있다. 이러한 경우 의사의 지시에 의해, 소아과 환자나 노인 환자 자신, 또는 환자 보호자의 요구에 의해 불가피하게 시럽제와 혼합하여 조제하여야 할 경우가 많이 발생한다. 그러나 항생제와 시럽제를 혼합하여 조제했을 경우 그 안정성에 대한 연구가 활발치 않은 실정이다. 세프디토펜 또한 상기도 감염과 피부감염에 대해 적절한 효능을 지니기 때문에 이비인후과, 내과, 소아과, 영역에서 다빈도로 처방되고 있고 실제로 여러가지 경구용 액제와 혼합하여 조제하여야 할 경우가 자주 발생하는 약제중의 하나이다.

이에 본 연구에서는 세프디토펜 피복실(메이액트<sup>®</sup>)정 을 내과와 소아과 이비인후과 영역에서 폭넓게 사용되고 있는 여러 가지 액제와 혼합하였을 때 얼마까지 안정한지를 살펴 실제 임상현장에서의 조제 및 투약에 응용하고자 하였다. 혼합액제로는 각각 타이레놀<sup>®</sup> 현탁액, 뮤코펙트<sup>®</sup> 시럽, 페브론<sup>®</sup> 시럽을 사용하였는데 타이레놀<sup>®</sup> 현탁액은 해열 진통 소염 작용을 갖는 주성분이 아세트 아미노펜인 특이한 체리향을 가진 적색의 현탁액이고, 뮤코펙트<sup>®</sup> 시럽은 염산 암브록솔이 주성분인 진해거담제로 거의 무색인 맑은 시럽이며 그리고 페브론<sup>®</sup> 시럽은 구연산 옥솔라민이 주성분인 주황색의 방향성 감미 시럽제로 호흡기관용 약이다.

### 실험재료 및 방법

#### 시약

세프디토펜 피복실 표준품과 세프디토펜 피복실(메이액트<sup>®</sup>)정은 보령제약으로부터 제공 받았고 뮤코펙트<sup>®</sup>(염산 암브록솔)시럽, 페브론<sup>®</sup>(구연산 옥솔라민)시럽, 타이레놀<sup>®</sup>(아세트아미노펜)현탁액은 베링거인겔하임, 삼아약품, 한국안센으로부터 각각 제공받았다(Table 1). 아세트오니트릴과 메탄올은

HPLC용이 사용되었고 기타 시약은 시판 특급이 사용되었다.

#### 기기 및 장치

HPLC system은 isocratic binary pump(Hewlett Packard, series1100, 미국), autosampler(Hewlett Packard, series1100, 미국), chemstation(Hewlett Packard, series1100, 미국), thermostatted colum compartment(Hewlett Packard, series1100, 미국), diode array detector(Hewlett Packard, series1100, 미국) 등이 사용되었다. 칼럼으로는 Luna C<sub>18</sub> 칼럼(5 μm, 4.6 × 150 mm, Phenomex, 미국)을 사용하였다. 안정성 실험에 있어 샘플의 실온 보관은 수욕장치 Labcompanion Bs-11, 한국)를 사용하였고 냉장 보관 시는 냉장고(Samsung Sr-5107, 한국)를 사용하였다. 경시적 pH변화를 보기위해 pH Meter (Thermo 420A<sup>+</sup>, 미국)를 사용하였다.

#### 분석조건

이동상으로는 0.5% 암모늄 아세테이트 · 메탄올(70:30, v/v)을 사용하여 1.0 mL/min의 속도로 자외부 파장 230 nm에서 검출 하였다.

#### 검량선 작성

세프디토펜 피복실 표준품을 아세트오니트릴에 녹여 1000 μg/mL 하여 이 액을 표준액으로 하여 냉장 보관하였다. 이 표준액을 아세트오니트릴로 적절히 희석하여 세프디토펜 피복실의 농도가 10, 30, 50, 100 및 150 μg/mL이 되도록 표준 시료를 만든 후 표준시료 10 μL 취하여 HPLC에 주입하였다. 여기에서 얻은 세프디토펜의 피크면적을 가지고 검량선을 작성하였으며 하루에 시험을 5회 시행하여 일내 재현성을 구하였고 연속하여 5일간 실험을 행하여 일간 재현성을 구하였다.

#### 가혹시험

안정성을 위한 분석방법에 있어 세프디토펜의 분해산물이 세프디토펜과 동일한 유지시간을 갖지 않음을 입증하기 위해 가혹시험을 실시하였다. 아세트오니트릴 중 세프디토펜 피복실 1000 μg/mL 5 mL를 6 N 염산이나 6 N 수산화나트륨 5 mL와 섞은 후 60°C에서 5시간 방치 후 6 N수산화나트륨이나 염산을 각각 이용하여 pH를 4-5로 각각 조절하였다. 이 액 10 μL 취하여 HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 분해산물에 의한 영향여부를 조사하였다.

Table 1. Composition of Pebron<sup>®</sup> syrup, Mucopect<sup>®</sup> syrup and Tylenol<sup>®</sup> suspension

	Pebron <sup>®</sup> Syrup	Mucopect <sup>®</sup> Syrup	Tylenol <sup>®</sup> Suspension
Composition and Concentration (mg/mL)	Oxolamine citrate (10) Sodium benzoate (1.0)	Ambroxol hydrochloride (3.0) Sodium benzoate (1.0)	Acetaminophen (32) Sodium benzoate (1.0) Butyl parahydroxybenzoate (0.125)

**안정성 시험**

세프디토렌 피복실 2정(200 mg)을 곱게 갈아 뮤코펙트® 시럽, 페브론® 시럽 및 타이레놀® 현탁액 200 mL에 각각 넣고 냉장고(4°C)와 온도를 25°C로 맞춘 수욕에 각각 정치하였다. 시료의 분석은 정치 후 1, 4, 7, 14, 21, 28, 45, 60 및 90일째에 각 시료 1 mL 취하여 이동상 9 mL와 섞은 후 그 10 µL HPLC에 주입하여 얻은 크로마토그램으로부터 세프디토렌의 면적을 구하여 미리 작성한 검량선으로부터 시럽 중 세프디토렌 피복실의 농도를 구하였다.

시럽에 보관 중 액성의 변화를 살피기 위해 정치 후 1, 4, 7, 14, 21, 28, 45, 60 및 90일째에 각 시료 5 mL를 취하여 pH를 측정하였다.

**결과처리**

데이터 값은 평균 ± 표준편차로 나타내었고 안정성 여부는 초기 농도의 90% 이상 잔존한 경우 안정한 것으로 판단하였다.

**실험결과**

**검량선 작성**

세프디토렌 피복실의 농도에 대해 피크 면적을 나타내는 검량선의 계산식은  $y = 22.022x - 28.62$  ( $r^2=0.9998$ )로 10~150 µg/mL 범위에서 양호한 직선성을 나타내었다.

**분석방법의 타당성**

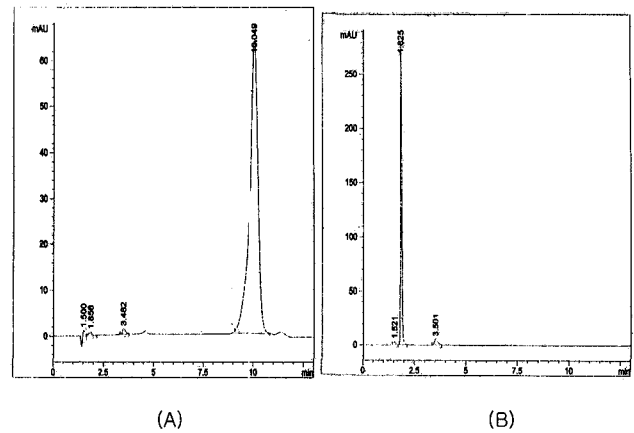
Fig. 1에 제시된 바와 같이 세프디토렌 피크의 유지시간은 약 10.0분이었고, 가혹시험 결과 세프디토렌은 모두 분해되었으며 세프디토렌의 분해산물은 본 분석조건으로는 세프디토렌의 유지시간대에 나타나지 않는 것으로 확인되었다.

Table 2에 나타난 바와 같이 10~150 µg/mL 농도범위에서 세프디토렌의 정밀성을 CV%로 나타내었을 때 일내 정밀성이 3.6% 이하, 일간 정밀성은 3.2% 이하이었다. 이로부터 본 분석법은 세프디토렌의 안정성 시험을 위한 충분한 정밀성을 갖고 있음을 알 수 있었다.

**시럽제 중 세프디토렌의 안정성**

**뮤코펙트® 시럽 중의 안정성**

뮤코펙트® 시럽 중 세프디토렌의 시간에 따른 온도별 농도 변화는 Table 3과 같다. 세프디토렌은 냉장 보관 상태에서 적어도 28일 동안은 초기 농도의 90% 이상의 농도를 유지하고 있으나 그 이후부터는 서서히 분해되기 시작하여 90일째는 초기 농도의 80.9 ± 4.7%를 유지하였다. 상온에서는 적어도 28일까지는 안정성을 유지하였으나 그 이후부터는 분해되어 현격한 농도의 저하를 보이고 90일 무렵에는 초기 농도의 절반 정도만을 유지하였다. 상온과 냉장보관 간의 비



**Fig 1. Representative chromatograms of cefditoren (A) and after five hours of degradation in an alkaline solution (B). Retention time of cefditoren was 10.0 min and complete disappearance of cefditoren peak with basic solutions was found.**

**Table 2. Intra- and inter-day precision of the determination of cefditoren pivoxil**

Concentration (µg/ml)	RSD (%)	
	Intra-day (n = 5)	Inter-day (n = 5)
10	3.5	3.0
30	3.1	3.2
50	2.3	2.1
100	3.6	3.0
150	1.7	1.8

**Table 3. Stability of cefditoren pivoxil in Mucopect® syrup at 4 and 25°C**

Day	% Remaining at 4°C	% Remaining at 25°C
1	97.8 ± 5.9	98.3 ± 6.9
4	96.5 ± 6.4	103.1 ± 5.5
7	96.5 ± 5.1	100.6 ± 4.6
14	97.0 ± 4.0	96.1 ± 3.1
21	95.9 ± 4.0	92.2 ± 4.9
28	90.4 ± 3.9	90.2 ± 2.9
45	86.1 ± 5.5	75.2 ± 3.7
60	82.6 ± 3.1	65.6 ± 4.4
90	80.9 ± 4.7	51.5 ± 1.8

Data were expressed as the mean ± S.D. (n = 3).

교에서 28일까지는 양 조건에서 비슷한 분해 양상을 보였으나 그 이후 실온 중 분해 속도가 냉장 중 분해 속도보다 빠르게 진행되는 것으로 나타났다. 90일째 세프디토렌의 뮤코펙트® 시럽 중에서의 상온과 냉장 중에서의 잔존율의 차이

는 약 29%를 나타내었다.

**페브론® 시럽 중의 안정성**

Table 4에 나타난 바와 같이 세프디토크렌은 페브론® 시럽 중에서는 냉장 보관 시 적어도 45일간은 초기 시작 농도의 90% 이상을 유지하여 안정성을 유지하였고 그 이후부터는 서서히 분해되기 시작하였으나 90일째에 초기 농도의 80% 이상을 유지하였다. 반면 상온 중에서의 세프디토크렌은 일주일 동안 시작 농도의 90% 이상을 유지하여 안정하였으나 그 이후로 분해되기 시작하여 급격하게 농도가 저하되었다. 상온과 냉장 간의 비교에서 실험 기간 내내 냉장 보관한 세프디토크렌이 상온 보관중의 세프디토크렌보다 높은 잔존율을 보였다. 90일째 세프디토크렌의 농도는 상온에서는 초기농도의  $39.9 \pm 2.8\%$ 를 나타내어 상당한 분해를 보인 반면 냉장 보관 시에는  $81.4 \pm 3.5\%$ 의 농도를 나타내었다.

**타이레놀® 시럽 중의 안정성**

Table 5에서 나타난 바와 같이 타이레놀® 현탁액 중 세프디토크렌의 농도는 냉장보관시 45일까지는 시작 농도의 93% 이상을 나타내어 안정하였고 그 이후부터 서서히 저하되었다. 상온 중에서는 28일째까지 초기농도의 93%이상을 유지하는 안정성을 보였으나 그 이후부터 서서히 줄어들어 90 일째는 초기 농도의  $61.7 \pm 3.7\%$  유지하였다. 상온과 냉장 간의 비교에서 냉장 중에서의 잔존율이 상온에서의 잔존율 보다 높게 나타났으나 90일째의 세프디토크렌 잔존율의 상온과 냉장 중에서의 차이는 9%이내로 큰 차이를 나타내지 않았다.

이상에서 세프디토크렌 피복실을 뮤코펙트® 시럽, 페브론® 시럽 및 타이레놀® 현탁액에 각각 섞은 후 세프디토크렌의 안정성을 확인한 결과 냉장 중에서 세프디토크렌은 뮤코펙트® 시럽 중에서는 28일 까지, 페브론® 시럽과 타이레놀® 현탁액 중에서는 각각 45일까지 안정하였다. 상온에서 세프디토크렌은 뮤코펙트® 시럽 중에서는 28일까지, 페브론® 시럽중

**Table 5. Stability of cefditoren pivoxil in Tylenol® suspension at 4 and 25°C**

Day	% Remaining at 4°C	% Remaining at 25°C
1	99.0 ± 0.6	98.5 ± 1.8
4	98.4 ± 4.2	95.6 ± 1.3
7	98.5 ± 1.3	95.1 ± 1.9
14	99.6 ± 1.2	96.2 ± 1.1
21	96.3 ± 2.1	94.5 ± 3.4
28	96.5 ± 1.2	93.1 ± 3.8
45	93.7 ± 2.0	87.9 ± 3.4
60	87.2 ± 4.1	75.5 ± 1.8
90	70.2 ± 3.5	61.7 ± 3.7

Data were expressed as the mean ± S.D. (n = 3).

서는 일주일간, 그리고 타이레놀® 현탁액 중에서는 28일까지 안정하였다.

세 종류의 경구용 액제 중에서의 세프디토크렌의 안정성을 비교한 결과, Fig. 2 에 나타난 바와 같이 냉장보관 중에서는 세가지 용액에서 모두 비교적 높은 농도를 유지하여 90 일까지 초기 평균농도의 70-80%로 비슷한 양상을 보였다. 반면 상온에서 페브론® 시럽중의 세프디토크렌의 90일째 잔존 농도는 3가지 경구용 액제 중 가장 낮게 나타나 온도에 가장 민감하게 반응하는 것으로 나타났다(Fig. 3).

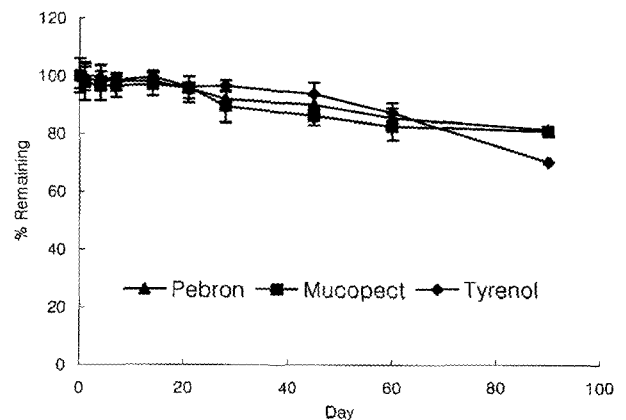
**pH 변화**

세프디토크렌 피복실을 세가지 액제와 각각 섞은 후 시간에 따른 pH의 변화를 측정된 결과가 Table 6에 제시되어 있다. 표에 나타난 것처럼 보관 중의 pH의 변화는 0.5이내로 거의 일정함을 알 수 있었다. 초기 세가지 시럽제의 pH는 타이레놀® 현탁액은 pH 5.03, 뮤코펙트® 시럽은 pH 2.79 였고 페브론® 시럽은 pH 2.97 이었다.

**Table 4. Stability of cefditoren pivoxil in Pebron® syrup at 4 and 25°C**

Day	% Remaining at 4°C	% Remaining at 25°C
1	100.1 ± 1.0	98.8 ± 0.9
4	100.0 ± 4.4	94.3 ± 1.2
7	98.1 ± 3.7	90.0 ± 1.0
14	98.2 ± 3.0	86.6 ± 2.0
21	95.6 ± 3.3	79.0 ± 2.3
28	91.9 ± 0.9	73.3 ± 3.1
45	90.0 ± 4.9	66.7 ± 2.7
60	85.4 ± 3.1	51.5 ± 1.0
90	81.4 ± 3.5	39.9 ± 2.8

Data were expressed as the mean ± S.D. (n = 3).



**Fig. 2. Stability of cefditoren pivoxil in three different oral liquid syrups at 4°C**

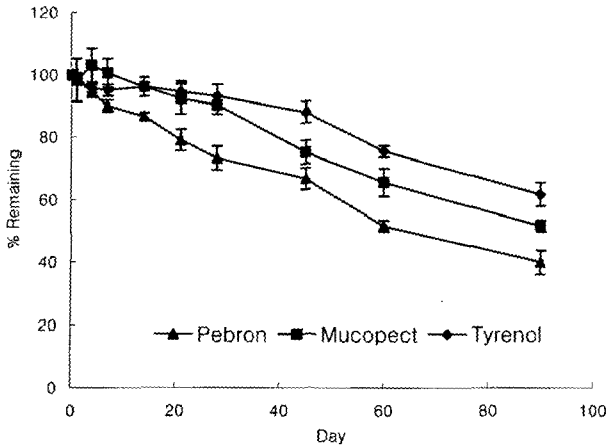


Fig. 3. Stability of cefditoren pivoxil in three different oral liquid syrups at 25°C

고찰

세프디토렌 피복실은 현재 정제와 과립제의 형태로 시판되고 있으나 소아나 노인환자에 있어서 복용의 편리성과 유용함 때문에 여러가지 시럽제와 혼합하여 조제하여야 하는 경우가 흔히 발생하고 있다. 이러한 상황에서 조제 약사들은 시럽제 중에서의 세프디토렌의 안정성에 대한 정보를 얻지 못한 채 막연하게 조제에 임하고 있는 실정이다.

세프디토렌 피복실은 40°C에서 기밀용기에 보관 시 6개월까지 안정하고, 개방조건, 25°C 81%RH 및 40°C 81%RH에서 6개월 보존했을 때 경시적 역가변화는 거의 없는 것으로 보고되었다.<sup>12)</sup> 비결정성의 세프디토렌 피복실의 현탁액에 있어서 물리화학적 안정성은 sugar ester나 hydroxypropyl methylcellulose를 첨가함으로써 증가하고 단일 첨가제 보다는 여러 가지 첨가물을 넣었을 때 더 증가한 것으로 연구되었다.<sup>12,13)</sup>

한편 여러가지 종류의 항생제와 액제와의 혼합에 있어 안정성을 조사한 연구결과를 보면, 퀴놀론계 항생제인 레보플록사신을 Ora-Plus와 딸기향 시럽에 1:1로 혼합하여 각각 23-25°C와 3-5°C에서 보관 하였을 때 57일까지 안정성을 유

지하였다.<sup>14)</sup> 또한 Penicillin계의 대표적 항생제 중 하나인 아목시실린과 클리블란산 칼륨의 안정성 연구 결과를 보면 250/62 co-amoxyclav oral suspension(Augmentin<sup>®</sup>) 현탁액을 각각 20과 8°C에 저장하였을 때 아목시실린은 20과 8°C에서 모두 7일간 안정하였지만 클리블란산는 8°C에서는 7일간 안정성을 나타낸 반면 20°C에서는 같은 기간에 40%이상 줄어들어 아목시실린이 클리블란산 보다 안정함을 보여 주었다.<sup>15)</sup> Human immunodeficiency virus에 감염된 면역 기능 저하환자에 있어 Mycobacterium avium complex 감염 억제를 위해 사용되는 항생제인 리파부틴의 경구용 액제에 있어서 안정성을 조사한 연구에서는 체리 시럽과 1:1로 혼합한 Ora-Sweet와 Ora-Plus에서의 리파부틴의 안정성은 4, 25, 30 및 40°C에서 적어도 12주일간은 안정하였으나 체리시럽 중에서는 40°C에서 8주간 안정한 것으로 나타났다.<sup>16)</sup> 테트라사이클린 하이드로클로라이드와 Ora-Sweet-Ora-Plus와의 혼합물을 각각 5와 25°C에 정제 하였을 때 5°C에서는 10일 동안 25°C에서는 7일간 안정성을 유지 하였고 체리시럽 중에서의 테트라사이클린 하이드로클로라이드는 5°C에서 7일까지 25°C에서는 오직 2일간 안정성을 유지하였다. 테트라사이클린 하이드로클로라이드는 부형제의 종류에 따라 그 안정성이 영향을 받았다.<sup>17)</sup>

타이레놀<sup>®</sup> 현탁액 중에서의 세프디토렌의 상온에서의 안정성은 뮤코펙트<sup>®</sup> 시럽이나 페브론<sup>®</sup> 시럽중의 세프디토렌의 잔존 농도에 비해 높게 나타났는데 이는 타이레놀 현탁액에는 다른 시럽제와는 달리 파라옥시안식향산부틸이 들어 있어 이러한 첨가제가 영향을 주는 것으로 사료되며 시럽제 중의 첨가제의 영향에 대한 연구가 앞으로 진행되어야 할 것으로 생각되었다. 아울러 본 실험은 혼합 후 세프디토렌의 농도만을 대상으로 안정성을 검토한 결과이고 염산 암브록솔이나 구연산 옥살아민 및 아세트아미노펜의 안정성은 검토되지 않았으므로 실제 임상현장에서 응용시에는 이러한 점이 고려되어야 할 것으로 사료되었다.

결론

소아와 노인대상의 약료에 있어 빈번히 사용되는 항생제의

Table 6. pH of various syrups added with cefditoren pivoxil

Day	0	1	4	7	14	21	28	45	60	90
T1	5.03	5.05	5.01	5.08	5.03	5.07	5.11	5.03	5.01	4.83
T2	5.03	5.05	5.01	5.05	5.11	5.07	5.03	5.05	5.01	4.50
M1	2.80	2.85	2.80	2.80	2.76	2.80	2.88	2.85	2.84	2.86
M2	2.79	2.82	2.73	2.82	2.77	2.78	2.86	2.84	2.84	2.90
P1	2.99	2.99	2.91	2.98	2.96	2.97	3.02	2.99	3.04	2.98
P2	2.95	2.98	2.91	2.96	2.94	2.96	3.02	3.01	3.00	2.97

T: Tylenol<sup>®</sup>, M: Mucopect<sup>®</sup>, P: Pebron<sup>®</sup>. 1: 4°C, 2: 25°C

시럽제와의 혼합에 있어 시간에 따른 항생제의 안정성 여부를 조사하기 위해 세프디토렌 피복실을 뮤코펙트®(염산 암브록솔)시럽, 페브론®(구연산 옥솔아민)시럽 및 타이레놀®(아세트아미노펜)현탁액에 각각 섞은 후 세프디토렌의 안정성을 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 세프디토렌은 뮤코펙트® 시럽 중에서는 온도에 관계없이 적어도 4주 동안은 안정하였고 90일째 세프디토렌의 농도는 실온에서는 초기농도의  $51.5 \pm 1.8\%$ 를 나타낸 반면 냉장중 보관 시에는  $80.9 \pm 4.7\%$ 를 나타내었다.
2. 세프디토렌은 페브론® 시럽중에서는 냉장보관 시 적어도 45일간은 안정한 반면 실온중에서는 일주일동안 안정한 것으로 나타났다. 90일째 세프디토렌의 농도는 실온에서는 초기농도의 39.9%로 매우 낮았고 반면 냉장중 보관 시에는 81.4%의 잔존률을 나타내었다.
3. 세프디토렌은 타이레놀® 현탁액중에서는 냉장보관 시 적어도 45일간은 안정한 반면 실온중에서는 28일동안 안정한 것으로 나타났다. 90일째 세프디토렌의 농도는 실온과 냉장 중에서 각각 61.7과 70.2%를 나타내어 온도에 따른 잔존률의 변화가 시럽제들 중 가장 낮았다.
4. 세프디토렌을 함유한 시럽들의 시간에 따른 pH의 변화는 극히 작아 0.5이하의 변화를 나타내었다.
5. 이상으로부터 세프디토렌은 시럽제의 종류와 온도에 따라 그 안정성이 영향을 받는 것으로 나타났다.

## 감사의 말씀

본 연구는 2004학년도 이화여자대학교 교내연구비 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- 1 Wellington K, Curran MP. Cefditoren pivoxil: a review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drug*. 2004; 64: 2597-618.
- 2 Johnson DM, Biedenbach DJ, Beach ML, Pfaller MA, Jones RN. Antimicrobial activity and in vitro susceptibility test development for cefditoren against *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus* species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000; 37: 99-105.
- 3 Russell-Taylor M. Bacterial pneumonias: management and complication. *Paediatr Respir Rev*. 2000; 1: 14-20.
- 4 Meiact package insert. Chuugu Tokyo, Japan.
- 5 Darkes MJ, Plosker GL. Cefditoren pivoxil. *Drugs*. 2002; 62: 319-36.
- 6 van Zyl L, le Roux JG, LaFata JA, Volk RS, Palo WA, Flamm R, Hom RC. Cefditoren pivoxil versus cefpodoxime proxetil for community-acquired pneumonia: results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind study. *Clin Ther*. 2002; 24: 1840-53.
- 7 Carter BT, Lin H, Goldberg SD, Althoff EA, Raushel J, Cornish VW. Investigation of the mechanism of resistance to third-generation cephalosporins by class C beta-lactamases by using chemical complementation. *Chem-biochem*. 2005; 6: 2055-67.
- 8 Guay DR. Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. *Clin Ther*. 2001; 23: 1924-37.
- 9 Iwai N, Nakamura H, Miyazu M, Watanabe Y. Pharmacokinetic, bacteriological and clinical evaluation of cefditoren pivoxil in pediatrics. *Jpn J Antibiot*. 1994; 47: 181-94.
- 10 日本薬局方解説書. C1808-14.
- 11 식품의약품 안전청 의약품 정보 서비스, <http://ezdrug.kfda.go.kr>
- 12 Ohta M, Buckton G. A study of the differences between two amorphous spray-dried samples of cefditoren pivoxil which exhibited different physical stabilities. *Int J Pharm*. 2005; 289: 31-8.
- 13 Yokoi Y, Yonemochi E, Terada K. Effects of sugar ester and hydroxypropyl methylcellulose on the physicochemical stability of amorphous cefditoren pivoxil in aqueous suspension. *Int J Pharm*. 2005; 290: 91-9.
- 14 VandenBussche HL, Johnson CE, Fontana EM, Meram JM. Stability of levofloxacin in an extemporaneously compounded oral liquid. *Am J Health Syst Pharm*. 1999; 56: 2316-8.
- 15 Mehta AC, Hart-Davies S, Payne J, Lacey RW. Stability of amoxicillin and potassium clavulanate in co-amoxiclav oral suspension. *J Clin Pharm Ther*. 1994; 19: 313-5.
- 16 Haslam JL, Egodage KL, Chen Y, Rajewski RA, Stella V. Stability of rifabutin in two extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Syst Pharm*. 1999; 56: 333-6.
- 17 Allen LV Jr, Erickson MA. Stability of bethanechol chloride, pyrazinamide, quinidine sulfate, rifampin, and tetracycline hydrochloride in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Syst Pharm*. 1998; 55: 1804-9.