

## AMOKSİSİLİN SODYUM'UN KATI HAL STABİLİTESİ ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

### A STUDY ON THE SOLID STATE STABILITY OF AMOXYCILLIN SODIUM

Fusun ACARTÜRK\*

#### SUMMARY

The solid state stability of Amoxycillin Sodium which is an antibiotic used by parenteral route was studied by the long-term and accelerated stability tests. Long-term and accelerated stability tests were performed at 22,37 °C and 50,60 °C respectively. According to the obtained results, the degradation constants and expiration dates were calculated.

It was seen that the accelerated tests results have a supporting character of the long-term tests results.

#### ÖZET

Parenteral olarak kullanılan bir antibiyotik olan amoksisilin Sodyum'un katı haldeki stabilitesi uzun süreli ve hızlandırılmış testlerle araştırıldı. Uzun süreli testler 22 ve 37 °C, hızlandırılmış testler 50 ve 60 °C 'de gerçekleştirildi. Elde edilen verilere göre bozunma hız sabitleri ve t<sub>90</sub> süreleri hesaplandı.

Hızlandırılmış test sonuçlarının uzun süreli test sonuçlarını destekleyici mahiyette olduğu görüldü.

#### GİRİŞ

Amoksisilin, 6 - [(Amino (4-hidroksifenil) asetil) amino]- 3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo heptan-2-karboksilik asid yapısında, karakteristik kokulu, acımsı, beyaz ince, kristalize tozdur (1).

β - laktam grubu antibiyotikler sınıfına giren Amoksisilin primer bakterisit etkili olup, özellikle gram (+) bakterilere karşı etkilidir (2,3). Tedavide solunum ve idrar yolları, cilt ve yumuşak deri enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Amoksisilin trihidrat şeklinin kapsül, tablet ve kuru süspansiyon olarak, sodyum tuzunun ise parenteral olarak kullanıldığını görmekteyiz.

\* Fako İlaçları A.Ş., Levent/İSTANBUL.

Amoksisilinin katı ve çözelti halindeki stabilitesi üzerindeki araştırmalar henüz yeterli değildir. Amoksisilinin bozunması diğer  $\beta$ -laktam grubu penisilinler gibidir (1,4). Değişik pH'larda bozunma kinetiği incelenmiş ve parçalanma mekanizmasının psödo 1. derece kinetiğine uyduğu gösterilmiştir (5). Alkali ortamda önce laktam halkasının açılması ile bozulur, oluşan penisilloik asid  $\text{CO}_2$  kaybederek penilloic asid meydana gelir. Asid ortamda amoksisilin penisillenik asid oluşturarak hidroliz olur. Yapılan çalışmalarda asid ortamda oldukça dayanıklı olduğu ve pH'sı 1.5 olan mide suyu vasatında yarı ömrünün 17 saat olduğu belirtilmektedir (5,6). Amoksisilinin sulu çözeltisinin degradasyonu üzerine poliollerin etkisi incelenmiş, glukoz ve mannitolün aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir (7). Amoksisilin içeren süspansiyonlarda yapılan stabilite çalışmalarında ise (8)  $-20^\circ\text{C}$ 'de tutulan süspansiyonlarda  $t_{90}$  süresi 60 gün,  $5^\circ\text{C}$ 'de 30 gün,  $25^\circ\text{C}$ 'de ise 10 gün olarak hesaplanmıştır. Tablet şeklinde ise düşük oranlarda (%10) eriyebilir mısır nişastası ve mikrokristal sellüloz yardımcı maddeleri ile sürtünmeyi önleyici olarak %1 magnezyum stearat kullanılarak hazırlanan formülasyonların en dayanıklı olduğu sonucuna varılmıştır (9). Sodyum amoksisilinin sulandırıldıktan sonra değişik infüzyon sıvılarında (10) ve dondurulmuş ve dondurulmamış haldeki stabilitesi incelenmiştir (11). Amoksisilin sodyumun suda, sodyum klorür ve potasyum klorür çözeltilerinde daha stabil olduğu, dekstroz ve dekstran çözeltilerinde ise stabilitesinin azaldığı kaydedilmektedir.

Bu çalışmanın amacı Amoksisilin sodyumun toz halindeki stabilitesinin uzun süreli ve hızlandırılmış testlerle incelenmesi ve son kullanma tarihinin saptanmasında hızlandırılmış test sonuçlarının kullanılabilmesinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Sodyum Amoksisilinin 250 mg ve 500 mg olarak steril doldurulmuş iki farklı şeklinin iki farklı serisi kullanıldı. Kullanılan bütün maddeler reaktif saflığında idi.

**Test ortamı:** Uzun süreli testlerde numuneler  $22^\circ\text{C} + \%60$  R.H. ve  $37^\circ\text{C} + \%60$  R.H. ortamlarını sağlayan iklim dolaplarında (HerausVötsch VTRK) bekletildi. Hızlandırılmış testler  $50^\circ\text{C}$  ve  $60^\circ\text{C}$ 'lik etüvlerde gerçekleştirildi. Belirli zaman aralıklarıyla alınan numunelerde aşağıdaki kontroller yapıldı.

**Potens tayini :** Spektrofotometrik olarak asid degradasyon yöntemi kullanılarak tayin edildi (12). Üç deney ortalaması alındı.

**Nem tayini:** Otomatik Karl-Fischer cihazı kullanılarak (Metrohm) 500 mg numune ile tayin edildi.

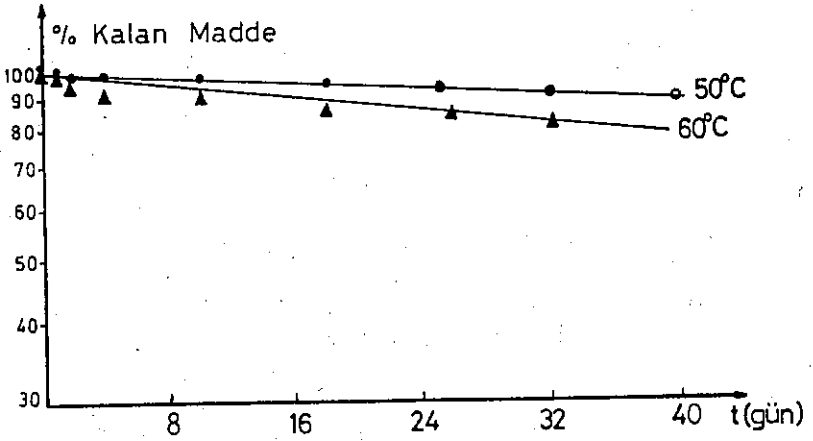
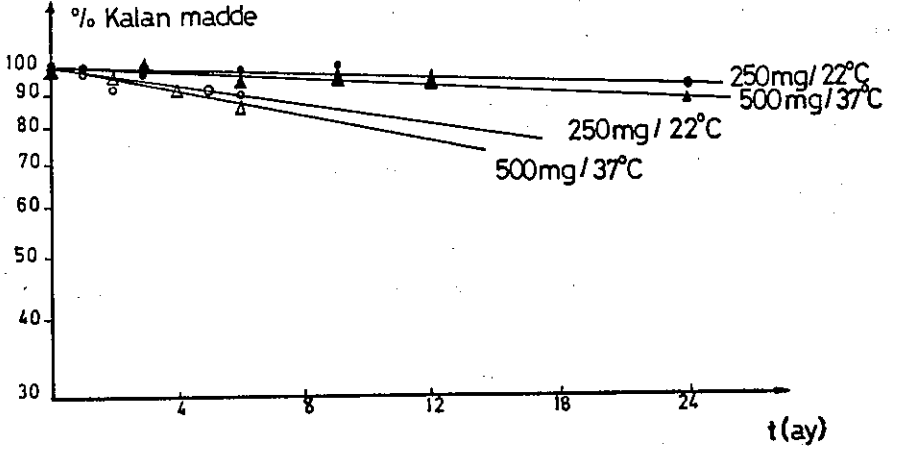
**pH tayini :** Karbondioksit içermeyen distile su ile %10 a/h çözeltisi hazırlanarak tayin edildi.

**Çözeltinin berraklığı ve renginin kontrolü:** Çözeltinin berraklığı belirli konstrasyondaki nitrik asit ve gümüş nitrat çözeltileri kullanılarak hazırlanan referans çözeltilerle karşılaştırıldı. Renk kontrolü amacıyla % 1'lik çözeltisinin 430 nm'deki absorbansı ölçüldü.

Ayrıca numunelerin sterilite ve toksisitesi de tayin edildi.

## SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Sodyum Amoksisilinin 250 mg ve 500 mg'lik serilerinde gerçekleştirilen stabilite testleri sonucunda elde edilen bulgular Tablo 1-5'de görülmektedir. Uzun süreli testlerde sonuçlar hem fiziksel hem de kimyasal olarak, hızlandırılmış testlerde ise sadece kimyasal olarak değerlendirildi. Çünkü fiziksel bozunma kaçınılmazdı. 50 ve 60°C 'de yapılan testlerde sadece 500 mg'lık numuneler kullanılarak karşılaştırılma yapıldı. Tablo 1'den görüleceği gibi iki yıl boyunca preparatın fiziksel ve kimyasal özelliklerinde herhangi bir olumsuz değişiklik gözlenmedi. Sadece 37°C'de bekletilen numunelerde renk hafif sararmaktadır. Preparatın antibiyotik olduğu düşünülürse bu normal bir sonuçtur. Her 4 sıcaklık için zamana karşı % kalan madde miktarlarının 1. derece kinetiğine göre grafiğe aktarımı Şekil 1'de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçların 1. derece ve sıfır derece kinetiklerine olan uyumu incelenmiş, elde edilen doğruların  $r^2$  değerleri karşılaştırılarak 1. derece kinetiğine daha iyi uyum sağladığı sonucuna varıldı. Her dört sıcaklık için 1. derece kinetiğine göre çizilen grafikten en küçük kareler yöntemine göre hesaplanan doğru denklemlerinin eğimleri  $Eğim = -k / 2.303$  eşitliğinde kullanılarak bozunma hızı sabiteleri hesaplandı. Elde edilen doğruların parametreleri Tablo 6'da görülmektedir. Bulunan bozunma hız sabitleri  $t = 2.303 / K . \log (100 / 90)$  denkleminde kullanılarak,  $t_{90}$  süreleri hesaplanırsa, 22°C için yaklaşık 31 ay, 37°C için 5 ay olarak bulundu.



Şekil-1 : Zamana karşı % kalan madde miktarlarının 1. derece kinctiğine göre grafiğe aktarımı

Tablo-1 : 22°C + % 60 R.H.'de bekletilen 250 mg'lık serilerin stabilite testi sonuçları

Fiziksel ve Kimyasal Parametreler	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	6. Ay	9. Ay	12. Ay	24. Ay
Görünüş	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz
Renk	Krem	Krem	Krem	Krem	Krem	Krem	Krem
Koku	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik
Çözeltinin Berraklığı	Referanstan daha berrak	-	-	Referanstan daha berrak	Referanstan daha berrak	Referanstan daha berrak	Referanstan daha berrak
Çözeltinin Rengi	Referanstan açık	-	-	Referanstan açık	Referanstan açık	Referanstan açık	Referanstan açık
Çözeltinin 430 nm'deki absorbansı (max.0.200)	0.081	0.099	0.110	0.120	0.135	0.167	0.185
Toksosite	Toksik değil	-	-	Toksik değil	-	Toksik değil	Toksik değil
pH (pH=8-10)	8.79	8.79	8.75	8.72	8.58	8.66	8.59
Nem (%) - max : % (4)	3.13 B.S.=0.204 S.D=0.210 B.S=6.69	3.21 n=3 S.D=0.0416 B.S=1.30	3.06 n=3 S.D=0.0781 B.S=2.55	3.46 n=3 S.D=0.439 B.S=12.7	3.52 n=4 S.D=0.066 B.S=1.88	3.67 n=3 S.D=0.085 B.S=2.32	3.70 n=3 S.D=0.055 B.S=1.50
Potens mg/Flakon (243-288 mg/Flakon)	284 n=3 S.D=0.577 B.S=0204	280 n=3 S.D=1.53 B.S=0.547	278 n=3 S.D=5.29 B.S=1.90	267 n=6 S.D=3.52 B.S=1.32	272 n=3 S.D=2.31 B.S=0.850	270 n=3 S.D=0.577 B.S=0.214	257 n=3 S.D=1.55 B.S=0.603
% Potens	100	98.6	97.9	94.0	95.8	95.1	90.5

n : Deneysel sayı  
S.D : Standart sapma  
B.S. : Bağlı sapma

**Tablo -2:** 37°C + % 60 R.H.'de bekletilen 250 mg'lık scerilerin stabilite testi sonuçları

Fiziksel ve Kimyasal Parametreler	Başlangıç	1. Ay	2. Ay	4. Ay	6. Ay
Görünüş	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz
Renk	Krem	Krem	Krem	Hafif Sarı	Hafif Sarı
Koku	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik
Çözeltilinin Berraklığı	Referanstan daha berrak	-	-	Referanstan daha berrak	Referanstan daha berrak
Çözeltilinin Rengi	Referanstan açık	-	-	Referanstan açık	Referanstan biraz daha koyu
Çözeltilinin 430 nm'deki absorpsiyonu (max.0.200)	0.081	0.142	0.142	0.161	0.212
Toksisite	Toksik değil	-	-	-	Toksik değil
pH (pH=8-10)	8.79	8.72	8.73	8.72	8.53
Nem (%) - max : % (4)	3.13 n=3 S.D=0.210 B.S=6.69	3.34 n=3 S.D=0.210 B.S=6.3	3.23 n=3 S.D=0.0889 B.S=2.75	3.41 n=3 S.D=0.0763 B.S=2.24	3.37 n=3 S.D=0.197 B.S=5.86
Potens mg/Flakon (243-288 mg/Flakon)	284 n=3 S.D=0.577 B.S=0204	274 n=3 S.D=1.15 B.S=0.422	273 n=3 S.D=1.15 B.S=0.421	262 n=3 S.D=4.36 B.S=1.66	244 n=3 S.D=1 B.S=0.410
% Potens	100	96.5	96.1	92.3	85.9

**Tablo -3:** 22°C % 60 R.H.'de bekletilen 500 mg'lık serilerin stabilite testi sonuçları

Fiziksel ve Kimyasal Parametreler	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	6. Ay	9. Ay	12. Ay	24. Ay
Görünüş	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz
Renk	Krem	Krem	Krem	Krem	Krem	Krem	Krem
Koku	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik
Çözeltinin Berraklığı	Referanstan daha berrak	-	-	Referanstan daha berrak	Referanstan daha berrak	Referanstan daha berrak	Referanstan daha berrak
Çözeltinin Rengi	Referanstan açık	-	-	Referanstan açık	Referanstan açık	Referanstan açık	Referanstan açık
			S.D=0,298				
Çözeltinin 430 nm'deki absorbanı (max.0.200) 485-575 mg/	0.125	0.130	0.140	0.140	0.163	0.160	0.170
Toksosite	Toksik değil	-	-	Toksik değil	-	-	Toksik değil
pH (pH=8-10)	8.78	8.72	8.71	8.59	8.60	8.52	8.47
Nem (%) - max : % (4)	2.82 n=3 S.D=0.0651 B.S=2.30	2.75 n=3 S.D=0.05 B.S=1.82	3.01 n=3 S.D=0.0298 B.S=9.92	3.28 n=3 S.D=0.165 B.S=5.03	3.18 n=3 S.D=0.0751 B.S=2.36	3.37 n=3 S.D=0.0656 B.S=1.95	3.35 n=3 S.D=0.06 B.S=1.79
Poters mg/Flakon (243-288 mg/ Flakon)	567 n=3 S.D=10.4 B.S=1.84	558 n=3 S.D=1.53 B.S=0.274	546 n=3 S.D=7.23 B.S=1.32	552 n=3 S.D=13.4 B.S=2.43	544 n=3 S.D=4.73 B.S=0.868	538 n=3 S.D=8.00 B.S=1.45	522 n=3 S.D=6.42 B.S=1.23
% Potens	100	98.4	97.2	97.4	95.9	94.9	92.1

**Tablo -4:** 37°C + % 60 R.H.'de bekletilen 500 mg'lık serilerin stabilite testi sonuçları

Fiziksel ve Kimyasal Parametreler	Başlangıç	1. Ay	2. Ay	5. Ay	6. Ay
Görünüş	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz	İnce toz
Renk	Krem	Krem	Krem	Hafif Sarı	Hafif Sarı
Koku	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik	Karakteristik
Çözeltinin Berraklığı	Referanstan daha berrak	-	-	Referanstan daha berrak	Referanstan daha berrak
Çözeltinin Rengi	Referanstan açık	-	-	Referanstan biraz daha koyu	Referanstan biraz daha koyu
Çözeltinin 430 nm'deki absorpsiyonu (max.0.200)	0.125	0.140	0.166	0.220	0.225
Toksosite	Toksik değil	-	-	-	Toksik değil
pH (pH=8-10)	8.78	8.70	8.58	8.58	8.57
Nem (%) - 485-575 mg/	2.82 n=3 S.D=0.0651 B.S=2.30	2.72 n=3 S.D=0.105 B.S=3.86	2.85 n=3 S.D=0.183 B.S=6.43	2.91 n=3 S.D=0.138 R S=4 74 91,2	3.11 n=3 S.D=0.0404 B.S=1.30
Potens mg/Flakon (243-288 mg/Flakon)	567 n=3 S.D=10.4 B.S=1.84	560 n=3 S.D=3.0 B.S=0.536	532 n=3 S.D=1.0 B.S=0.188	517 n=3 S.D=4.73 B.S=0.913	502 n=3 S.D=2.0 B.S=0.398
% Potens	100	98.8	93.8	92.3	88.5



**Tablo -5:** 50 ve 60°C'de yapılan hızlandırılmış test sonuçları

Zaman (gün)	50°C		60°C	
	Potens (mg)	% Potens	Potens (mg)	% Potens
0	567	100	567	100
1	556	98.1	556	97.4
2	555	98.0	546	96.3
4	550	98.0	516	91.0
10	545	96.1	512	90.3
18	542	95.6	490	86.4
25	527	93.0	477	84.1
32	516	91.0	460	81.1
40	510	90.0	-	-

**Tablo-6:** Dört farklı sıcaklık için en küçük kareler yöntemine göre elde edilen doğruların parametreleri

T°C	250 mg			500 mg		
	Eğim ± G.S.	Kes.	r <sup>2</sup>	Eğim ± G.S.	Kes.	r <sup>2</sup>
22	-0.00162 ± 5.34.10 <sup>-4</sup>	1.995	0.856	-0.00137 ± 2.57.10 <sup>-4</sup>	1.995	0.950
37	-0.0103 ± 2.40.10 <sup>-3</sup>	2.00	0.964	-0.00844 ± 2.55.10 <sup>-3</sup>	1.998	0.935
50	-	-	-	-0.0312 ± 3.85.10 <sup>-3</sup>	1.995	0.964
60	-	-	-	-0.0765 ± 6.38.10 <sup>-3</sup>	1.986	0.922

G.S. : Güvenirlik sınırları (Eğimin standart hatası.  $t_{0.05}$ )

Kes : Kesişim değeri

r<sup>2</sup> : Determinasyon katsayısı

250 mg ve 500 mg'lık serilerin bozunma hız sabitleri arasında farklılık görülmektedir. Eğimlerin güvenirlik sınırları karşılaştırıldığında iki eğimin güvenirlik sınırlarının birbirini içerdiği görülmektedir. Buna göre iki seriye ait bozunma hız sabitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. 50 ve 60°C için hesaplanan bozunma hız sabitleri

$$\log \frac{K_2}{K_1} = \frac{E_a}{2.303 R} \left( \frac{T_2 - T_1}{T_2 T_1} \right)$$

- $k$  = bozunma hız sabiti  
 $E_a$  = Aktivasyon enerjisi  
 $R$  = Gaz sabitesi  
 $T$  = Sıcaklık

denkleminde kullanılarak reaksiyonun aktivasyon enerjisi 19.56 KCal/Mol olarak hesaplandı. Yine aynı denklem kullanılarak 22°C ve 37°C'deki bozunma hız sabitleri ve bu sıcaklıklara karşı gelen  $t_{90}$  süreleri de hesaplandı. Uzun süreli test sonuçlarına göre ve Arrhenius denkleminde göre hesaplanan bozunma hız sabitleri ve  $t_{90}$  süreleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo-7:** Amoksisilin Sodyum'un uzun süreli testlere ve Arrhenius denkleminde göre hesaplanan bozunma hız sabitleri ve  $t_{90}$  süreleri

T°C	250 mg		500 mg			
	Uzun süreli testlere göre		Uzun süreli testlere göre		Arrhenius'a göre	
	$k$ (ay <sup>-1</sup> )	$t_{90}$ (ay)	$k$ (ay <sup>-1</sup> )	$t_{90}$ (ay)	$k$ (ay <sup>-1</sup> )	$t_{90}$ (ay)
22	0.00373	28	0.00316	33	0.00391	27
37	0.0237	5	0.0194	5.4	0.0196	5.4

Tablodan da görüldüğü gibi her iki seri için uzun süreli test sonuçlarına ve Arrhenius denkleminde göre hesaplanan bozunma hız sabiti ve  $t_{90}$  süreleri birbirine yakın değerlerdir. İki seri arasında görülen farklılığın deneysel hatalardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sadece iki sıcaklıkta gerçekleştirilen hızlandırılmış testler yeterli olmayıp, bozunma kinetiği açısından tam bir açıklık teşkil etmemekle beraber, preparatın  $t_{90}$  süresinin tahmininde bir fikir geliştirmemize yardımcı oldu. 22°C'de 2 yıl süreyle gerçekleştirilen testler sonucundada hızlandırılmış test sonuçlarını destekleyici sonuçlar bulduk.

Sonuç olarak diyebiliriz ki Amoksisilin sodyum'un katı halinin bozunması 1. derece kinetiğine uymakta ve preparat için  $t_{90}$  süresi uzun süreli test sonuçlarına göre 31 ay, hızlandırılmış test sonuçlarına göre 27 ay olarak hesaplanmaktadır. İlaçların stabilitesinin değerlendirilmesinde uzun süreli testler esas olmakla birlikte, hızlandırılmış test sonuçlarında da doğru yorumlar yapabilmemiz mümkün olmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Bhattacharyya, P.K., Cort, W.M.: "Amoxicillin", Florey, K.(ed), *Analytical Profiles of Drug Substances*, New York, Academic Press, Vol. 7, p. 21, 1978.
2. Brogden, R.N., Speight, T.M., Avery, G.S.: *Drugs*, 9, 88-140 (1975).
3. Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., Avery, G.S.: *Drugs*, 18, 169-184 (1979).
4. Hou, J.P., Poole, J.W.: *J. Pharm. Sci.*, 60, 503-532 (1971).
5. Tsuji, A., Nakashima, E., Hamano, S., Yamana, T.: *J. Pharm. Sci.*, 67, 1059-1066 (1978).
6. Rolinson, G.N.: *Chemotherapy*, 18, Supp. 1, (1973).
7. Pujol, M., Girona, V., de Bolos, J., Castillo, M., Garcia, S.: *Pharm. Acta Helv.*, 61, 51-53 (1986).
8. Allen, L.V., Lo, P.: *Am. J. Hosp. Pharm.*, 36, 209-211 (1979).
9. Canefe, K.: *Amoksisilin Trihidrat tabletlelerinin formülasyon parametreleri, stabilite kinetiği ve çözünme hızı kinetiği ile ilgili çalışmalar*, Doçentlik Tezi, Ankara, 1980
10. Cook, B., Hill, S.A., Lynn, B.: *J. Clinical and Hospital Pharm.*, 7, 245-250 (1982).
11. Concannon, J., Lovitt, H., Ramage, M., Tai, L.H., McDonald, C., Sunderland, V.B.: *American J. Hosp. Pharm.*, 43, 3027-3030 (1986).
12. Marini, D.: *Rass Chim.*, 28, 35 (1976); *C.A.*, 85, 83296 e (1976).