

醫藥品の 安定性에 關한 研究

—水溶液에서의 鹽酸테트라카인의 分解—

機器 分析 科

閔 炳 贊 · 吳 世 宗

Studies on the Stability of Drugs: Stability of Tetracaine HCl in Aqueous Solution

Byung Chan Min and Sea Jeng Oh

Instrumental Analysis Division

= Abstract =

The effects of pH and the presence of metal ions(Ca^{++} , Mg^{++}) on the degradation of tetracaine hydrochloride in aqueous solution were studied.

The results are as follows:

1. The degradation is first order.
2. The activation energy for the reaction at pH 7.0 is 8.4 kcal/mole.
3. The degradation was greatly facilitated in alkaline solution in pH range of 7.0-10.0. The $\log k$ -pH profile is linear, showing basic catalysis.
4. The metal ions(Ca^{++} , Mg^{++}) had no effect on the degradation in aqueous solution.

緒 論

염산테트라카인은 I. G.社에서 1930年 最初로 合成하여¹⁾ H. Schmidt에 의하여 藥理學的으로 局所麻酔作用이 있다는 報告가 있는 후 지금까지 주사제 등의 劑型으로 널리 使用되고 있다.

醫藥品 安定性 豫測에 關한 研究는 Garrett²⁻⁶⁾에 의하여 研究된 바 있으며 염산테트라카인은 benzocaine 유도체로서 分子內 에스테르 結合이 있어 水溶液에서의 安定性이 낮을 것으로 豫測되며 Procaine의 水溶液에서의 安定性은 Higuchi⁷⁾등에 의하여 이미 報告된바 있으며 염산테트라카인의 分解에 대한 研究는 部分的으로 研究報告된바 있다.

이에 本 研究에서는 염산테트라카인의 水溶液에서의 分解를 pH를 달리 했을때의 그 反應기구등을 反應速度論的으로 규명하고 또한 Ca^{++} 및 Mg^{++} 등이 염산테트

라카인의 分解에 미치는 영향등을 검토 하였다.

實驗 및 方法

試料, 試藥 및 裝置: 試料로는 염산테트라카인은 日本藥局方 제九개정 規格品을, diphenhydramine은 대한약전 제3개정 規格品을, chloroform은 E. Merck社의 chromatography用 試藥을 사용하였고 완충액은 USP-XIX에 準하여 조제, 사용하였으며 그의 sodium hydroxide등은 Wako pure chemical Industries Ltd.의 一級試藥을 使用했다. 裝置로서는 Gas chromatography (Perkin Elmer 900), pH meter(Beckmann Expandomatic SS-2) 및 恒溫槽를 使用하였다.

염산테트라카인의 定量法: 염산테트라카인 200mg에 해당하는 量을 정밀히 취하여 N-NaOH 2ml를 加하여 alkali性으로 하여 chloroform 10ml씩 5회 抽出하여 chloroform層을 합하여 精確히 100ml로 하고 여기에

diphenhydramine 100mg을 정확히 취하여 용해하고
檢液으로 한다.

따로 염산테트라카인 표준품 200mg을 정밀히 취하여
물 20ml에 溶解하여 이하 검액에서와 같이 조작하여 표
준액으로 한다⁸⁾.

위의 검액 및 표준액에 대하여 다음 조건으로 Gas
chromatography를 行하여 내부 표준법으로 염산테트라
카인을 定量한다.

Column : 2% SE-30 on 80~100 mesh Chromosorb

WAW HMDS 5ft x 4mm 1D stainless steel column

Column temperature: 220°C

Carrier gas: Nitrogen(50ml per minute)

Detector: Flame ionization detector

Hydrogen flow rate: 50ml per minute

Air flow rate: 300ml per minute

水溶液(pH 7.0)에서의 安定性: 염산테트라카인 1.0g
을 정밀히 취하여 완충액(pH 7.0)에 溶解하여 正確히
100ml로 한다. 이액 10ml씩을 vial에 넣어 밀봉한 후
40°, 60° 및 80°의 恒温槽에 放置하여 3일, 5일, 10일,
15일 간격으로 꺼내어 앞의 염산테트라카인의 精량법에
따라 定量하여 그 殘存量을 求한다.

pH에 따른 영향: 염산테트라카인 1.0g씩을 정밀히
달아 완충액 pH 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 8.9, 9.25, 9.7,
10.0에 각각 용해하여 精確히 100ml로 하여 이액 10ml
씩을 vial에 充진하여 밀봉한 후 40°의 恒温槽에 放置
하여 3일, 5일, 10일 및 15일에 각각 꺼내어 위의 염산
테트라카인의 精량법에 따라 精量하여 각각의 잔존율을
구한다.

금속 이온에 의한 영향: Ca⁺⁺ 및 Mg⁺⁺의 이온 濃度
가 5.0 x 10⁻⁵ mole/l되게 調整하여 각각 10ml씩 정밀히
취하고 여기에 염산테트라카인 1.0g을 정밀히 달아 加

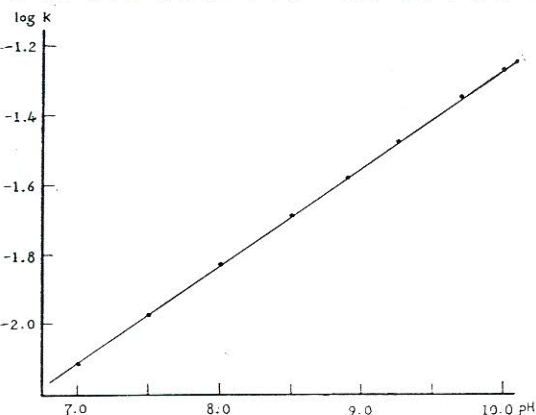


Fig. 1. First order degradation of tetracaine hydrochloride at pH 7.0.

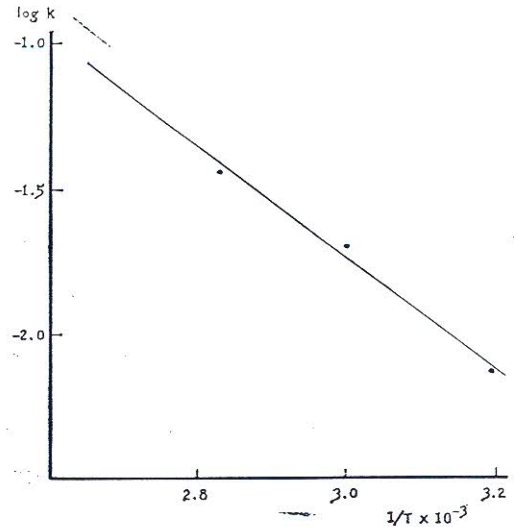


Fig. 2. Arrhenius plot for the degradation of tetracaine hydrochloride at pH 7.0.

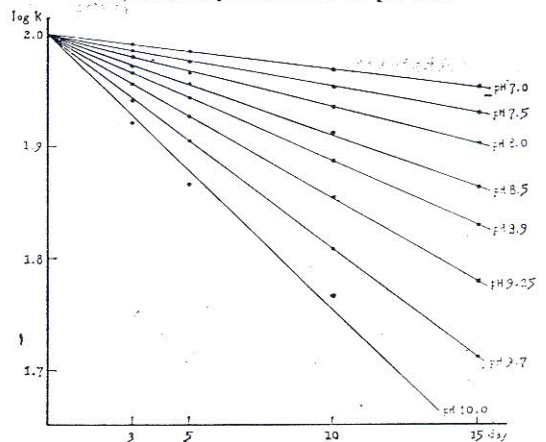


Fig. 3. First order degradation of tetracaine hydrochloride in the range of pH 7.0-10.0.

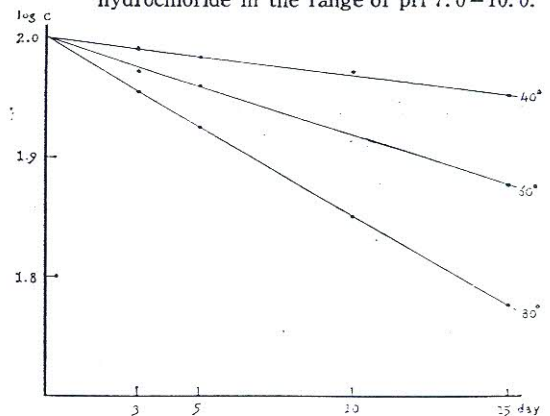


Fig. 4. The log k-pH profile for the degradation of tetracaine hydrochloride in alkaline region.

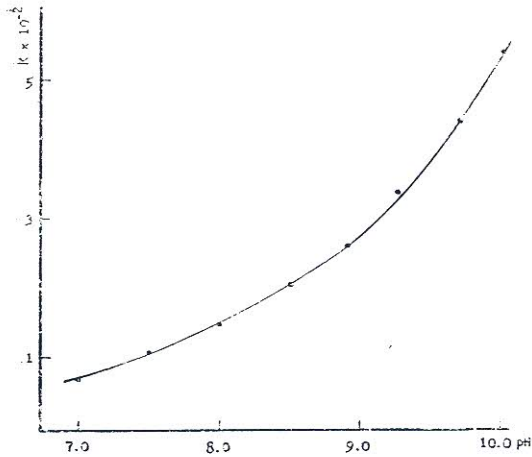


Fig. 5. Rate constant(k)-pH profile for the degradation reaction tetracaine hydrochloride at 40°.

하고 완충액 (pH 7.0)을 가하여 정확히 100ml가 되게 한 후 이액 10ml씩 vial에 충전하여 밀봉한 후 40° 60° 및 80°의 항온조에 방치한후 위의 수용액에서의 안정성에서와 같이 조작 경량하여 염산테트라카인의 잔존율을 구한다.

結果 및 考察

水溶液에서의 安定性: 위의 實驗에서의 結果는 Table 1에서와 같으며 이 結果를 殘存率의 對數値와 時間에 따라 plot해보면 Fig. 1에서와 같으며 이 結果로부터 염산테트라카인의 分解反應이 一次反應임을 알 수 있으며 여기에서 溫度에 따른 速度定數 k를 求하면 Table 2에서와 같으며 速度定數의 對數値와 時間의 역수와 관계 즉 arrhenius plot를 하여보면 Fig. 2와 같으며 直線을 나타냈다⁹⁾.

pH에 따른 영향: 앞의 pH에 따른 염산테트라카인의 잔존율은 Table 3에서와 같으며 이것으로부터 각 pH에서의 속도 정수를 구하면 Table 4에서와 같고 이 結果에서 잔존율의 대수치와 시간과의 관계를 plot해보면 Fig. 3에서와 같으며 여기에서 求한 速度定數를 pH에 對하여 plot한 것이 Fig. 4이며 Fig. 5는 速度定數의 對數値를 pH에 對하여 plot한 log k-pH profile이다. 이는 直線관계이며, 알칼리性에서 反應은 모두 一次反應이며 이 反應은 鹽基觸媒反應이 支配的이라고 생각할 수 있다.

금속이온에 의한 영향: 위의 금속이온에 의한 영향 실험결과에 따르면 Ca⁺⁺ 및 Mg⁺⁺을 함유했을 때의 온도

에 따른 速度定數는 Table 5에서와 같으며 Ca⁺⁺ 및 Mg⁺⁺을 포함하지 않았을 때의 速度定數와 별 차이가 없으며 이것으로 위의 금속이온에 의한 영향이 없다는 것을 알 수 있다.

Table 1. Recovery Data of 1% Tetracaine Hydrochloride in Aqueous Solution

Temp. (°C)	Residual concentration(1%)				
	0	3	5	10	15 days
40	100.1	97.3	95.5	93.3	89.1
60	99.2	93.8	90.8	81.3	75.0
80	100.2	90.2	84.4	70.8	59.8

Table 2. Rate Constant of Degradation Reaction of Tetracaine Hydrochloride at pH 7.0

Temp. (°C)	Rate constant(k)	
40	7.46 X 10 ⁻³	day ⁻¹
60	1.96 X 10 ⁻²	day ⁻¹
80	3.45 X 10 ⁻²	day ⁻¹

Table 3. Residual Concentration of Tetracaine Hydrochloride at pH 7.0 -10.0

pH	Residual concentration(%)				
	0	3	5	10	15 days
7.0	100.1	97.7	96.2	92.7	89.5
7.5	99.7	96.6	94.4	89.5	84.7
8.0	99.2	95.5	92.3	85.7	79.6
8.5	100.3	93.3	90.2	81.3	73.6
8.9	100.2	92.3	87.5	76.7	67.3
9.25	99.5	90.2	84.1	71.3	60.0
9.7	99.8	87.1	80.2	63.9	51.3
10.0	100.1	83.2	73.3	58.2	—

Table 4. Rate Constant of Degradation Reaction of Tetracaine Hydrochloride at pH 7.0 -10.0

pH	Rate constant(k) (day ⁻¹)
7.0	7.37 X 10 ⁻³
7.5	1.09 X 10 ⁻²
8.0	1.52 X 10 ⁻²
8.5	2.03 X 10 ⁻²
8.9	2.67 X 10 ⁻²
9.25	3.40 X 10 ⁻²
9.7	4.41 X 10 ⁻²
10.0	5.39 X 10 ⁻²

Table 5. Effect of Metal Ions on the Degradation of Tetracaine Hydrochloride

Metal ion	Concentration (mole/l)	Rate constant (day ⁻¹)
Ca ⁺⁺	5.0 X 10 ⁻⁶	7.51 X 10 ⁻³
Mg ⁺⁺	5.0 X 10 ⁻⁶	7.30 X 10 ⁻³

結 論

以上の結果로부터 다음과 같은結論을 얻을 수 있었다.

1. 水溶液에서의 염산테트라카인의 分解는 一次反應이며 pH 7.0에서의 염산테트라카인의 activation energy 는 8.4 kcal/mole이다.

2. pH에 대한 영향은 알칼리성에서 分解反應이 加速化되며 log k-pH profile은 직선을 나타내며 염기성 측에 경향이다.

3. 금속이온 즉 Ca⁺⁺ 및 Mg⁺⁺은 수용액에서의 염산테트라카인의 분해에는 영향을 미치지 않는다.

參 考 文 獻

1. Ger. Pat. : 582715 (1933)

2. Garrett, E.R. : Facile acid hydrolysis of p-chlorobenzaldoxime and its oral inefficacy. *J. Pharm. Sci.* 51 : 410 (1962)
3. Garrett, E.R. : Prediction of stability in pharmaceutical preparations. VIII. *ibid.* 48 : 767 (1959)
4. Garrett, E.R. : Prediction of stability in pharmaceutical preparations. V. *ibid.* 48 : 169 (1959)
5. Garrett, E.R. : Prediction of stability in pharmaceutical preparations. X. *ibid.* 51 : 445 (1962)
6. Garrett, E.R. : Prediction of stability in pharmaceutical preparations. II. *ibid.* 45 : 171 (1956)
7. Higuchi, T., Havinga, A. and Busse, L.W. : The kinetics of the hydrolysis of procaine. *ibid.* 40 : 404 (1951)
8. Clarke, E.G.C. : Isolation and identification of drugs. Pharm. Press. London. p. 184 (1971)
9. Martin, A.N., Swarbrick, J. and Cammarata, A. : Physical pharmacy. Lea & Feb. Phila. p. 354 (1973)