

Carbamide Peroxide 溶液의 安定性

李 啓 胃 · 俞 炳 高

忠南大學校 藥學科 · 서울大學校 藥學大學

(Received October 10, 1984)

A Study on the Stability of Carbamide Peroxide Solution

Gye Ju Rhee and Byung Sul Yu

Department of Pharmacy, Chung Nam National University, Daejeon, 300-31 and

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

Abstract—In order to elucidate the effect of humidity and organic solvent on the decomposition of carbamide peroxide, the kinetic study was carried out. The carbamide peroxide was prepared from urea and 30%-hydrogen peroxide. The accelerated stability analysis for carbamide peroxide crystal in various relative humidity, and for 10%-carbamide peroxide solution of organic solvents were investigated. Both humidity and temperature were important factors influencing the decomposition rate of carbamide peroxide crystal. The higher the humidity and temperature, the greater was the reaction rate. The breakdown rate of crystal was observed as an apparent zero-order, and was faster than the rate of decomposition in dilute propylene glycol, glycerine or sorbitol solutions which were measured as an apparent first-order reaction. The more dilute to 10% the organic solvents of 10%-carbamide peroxide, the slower was breakdown rate. It is, therefore, useful in the aspects of stability and economics to substitute solvent of carbamide peroxide topical solution (USP XXI) with 10%-propylene glycol or glycerine instead of anhydrous glycerine.

Thenard가 1818년에 過酸化水素水를 처음으로 제조한 이후, 1913년 경에 醫藥品으로 사용되었다.

過酸化水素 附加 化合物로서는 $2\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{Na}_4\text{B}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$, $\text{NaBO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 등이 있고 이 중에서 carbamide peroxide는 urea hydrogen peroxide, perhydrit, hydrogen peroxide carbamide, ortizon, hyperol 또는 perhydrol-urea 등의 이름으로 불리우며 보통 H_2O_2 를 34~35%를 함유하며 USP XXI¹⁾에는 H_2O_2 로서 2.82~3.98%를 함유하는 無水 글리세린액을 수제하고 있다.

Carbamide peroxide는 1930년대에 발견되었고 그 후 Mach²⁾가 安定劑에 관한 보고에서 觸媒와 溫度가 分解를 促進한다고 하였고 1941년에 Chia-Si Lu³⁾는 carbamide peroxide 構造가 dihedral角이 106°인 面을 이루는 두 개의 OH 結合으로 이루어졌다고 보고하였으며, 1955년에 Makarov⁴⁾ 등은 熱力學的 安定度를 示差熱 分析으로 檢討하였으며 1958년 Gabriella⁵⁾는 赤外線 吸收 스펙트럼에 의한 水素 結合을 검토한 바 있다.

그 用途는 주로 漂白 作用⁶⁾, 炎症 治療⁷⁾, 특히 毛髮의 脫色^{8,9)} 및 permanent wave set¹⁰⁾, 漂白劑의 activator¹¹⁾ 등으로 쓰이며, 또한 腹水 細胞 抑制力이 있어서 癌治療의 가치가 있다고 보고¹²⁾ 되었다. 또한 齒齦炎 治療¹³⁾와 soft 콘택트 렌즈의 洗淨 및 滅菌 溶液으로 간단히 쓸 수 있는 利點이 있고, 扁桃腺炎, 咽頭炎, 口內炎, 트리코모나스 陰炎에 效果가 있으며, 0.1M- H_2O_2 의 젤라틴 용액을 加熱하면 pyrogen이 分解된다는 보고¹⁵⁾도 있다.

이와 같은 化合物은 물에 잘 녹으며 특히 無水 글리세린 용액에서 좋은 殺菌 效果¹⁶⁾를 나타낸다고 하였으며, Brown등¹⁷⁾은 1946년에 有機溶媒 中에서의 carbamide peroxide의 安定性を 檢討하고 특히 상처面에 오랜시간 作用시킬 때 觸媒系에 의해서 分解 速度를 調整할 수 있을 것이라고 하였다.

이에 著者들은 carbamide peroxide에 대한 速度論的 研究나 安定化에 관한 보고가 없고, 無水 글리세린 용액은 粘稠性이 너무 커서 溶解 操作의 製劑 過程에서 難點이 많음을 감안하여, 結晶 carbamide peroxide에 미치는 溫度와 濕度の 영향과 水溶液의 安定性を 速度論的으로 檢討하고, 添加劑에 의한 安定化를 시도하였다.

實驗 方法

Carbamide peroxide의 製造—Urea 0.2 mole을 0.25 mole의 30%-H₂O₂에 加하고, 28°C에서 60分間 攪拌하여 反應시킨 다음, 0°C로 冷却시켜 析出하는 針狀 結晶을 얻었다. 結晶은 여과 後, 黃酸 테시게타 속에서 脫水 乾燥시켜 試料로 사용하였다.

Carbamide peroxide의 定量—USP XXI “Carbamide peroxide topic solution”項의 分析法를 準用하여 carbamide peroxide 結晶 및 溶液을 定量하였다.

分解速度試驗—Carbamide peroxide結晶 一定量을 精取하여 相對 濕度 5%(LiCl·H₂O), 47%(KCNS), 72.6%(NH₄Cl) 및 98%(CuSO₄·5H₂O)下에서, 65°, 53° 및 45°C로 加速 分解시키면서 一定 時間 間격으로 經時的으로 그 殘存量을 分析하였다.

carbamide peroxide 10%를 含有하는 各種 濃度の 有機 溶媒 sorbitol, glycerine 및 propylene glycol 溶液을 만들어 80°, 60° 및 40°C에서 加速 分解시험을 하였으며 水溶液에 대하여 barbital, acetanilide, phenacetine, 및 mannitol을 添加시킨 溶液에 대해 같은 方法으로 測定하였다.

實驗 結果 및 考察

Carbamide peroxide는 高濃度の 過酸化水素에 當量의 urea를 加하고 常溫에서 反應시키고 冷却

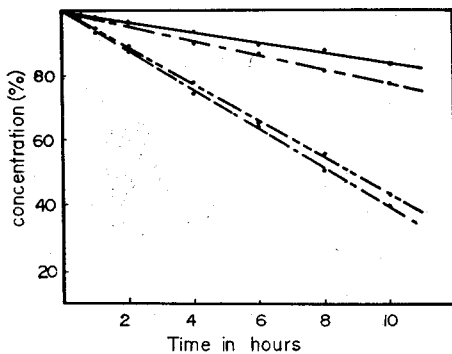


Fig. 1—Decomposition of solid carbamide peroxide in various relative humidity at 60°C. 15% ———, 47% — · — 72.6% — · · · · ·, 98% — · — · —

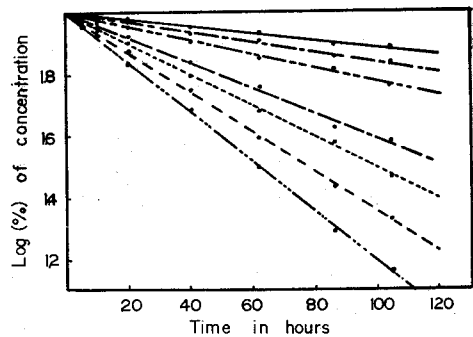


Fig. 2—Effect of additives on decomposition of 10% carbamide peroxide solution at 60°C. propylene glycol —, glycerine — · — sorbitol — · · · · ·, acetanilide — — —, phenacetine · · · · ·, barbital — — — — —, mannitol — · · · · ·.

시켜서 쉽게 針狀 結晶을 얻을 수 있었다. 다만 過酸化水素의 量이 urea의 當量에 비하여 過量을 使用하면 收率이 減少되었다. 이는 冷却에 依하여 結晶이 析出될 때의 溶解度에 起因하는 것으로 생각되었고 따라서 過酸化水素의 濃度는 높을 수록 좋으며 carbamide peroxide中の H_2O_2 含量은 33.4~34.9%로서 過酸化水素의 濃度에는 無關하였다.

Carbamide peroxide 結晶의 分解에 미치는 溫度와 濕度の 影響은 溫度와 濕度가 높을 수록 分解가 빠르며, 特히 相對 濕度 72% 이상에서는 分解가 대단히 促進되었다. 47%이하에서는 分解가 鈍化되지만 15%에서도 比較的 分解가 빨라서, carbamide peroxide 結晶 自體는 대단히 不安定한 化合物로 간주된다.

結晶 carbamide peroxide의 分解 次數는 0次 反應으로 分解되었으며 (Fig. 1) 有機 溶媒와 添加劑가 함유된 溶液의 分解는 1次 反應이었다 (Fig. 2) 即 propylene glycol, glycerine 및 sorbitol은 分解 阻止 效果가 크고, 기타 acetanilide, phonacetin, barbital 및 mannitol 등은 安定化 作用이 별로 없었다.

添加物 中에서 OH基를 갖는 polyhydric alcohol類가 阻止 效果가 있었으나, 一般的으로 過酸化水素水의 安定劑로 알려진 化合物들은 安定化 作用이 별로 없었다. 이는 Brown¹⁷⁾ 등이 carbamide peroxide의 無水 글리세린液이 상당히 安定하였다는 報告와 有關하다. 이들 OH基에 의한 安定化 機轉은 正確히 說明할 수 없으나 OH基가 물의 舉動에 影響을 주거나 또는 이들이 peroxide와 水素 結合을 形成하는 데 起因할 것으로 推定된다.

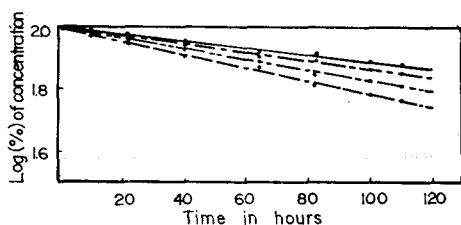


Fig. 3—Effect of additive concentration of propylene glycol on 10%-carbamide peroxide solution at 60°C.

10% ———, 20% - - - - -
50% ······, 100% - · - · - ·

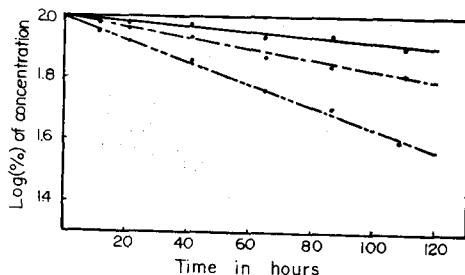


Fig. 5—Decomposition rate of 10%-glycerine aqueous solution containing 10%-carbamide peroxide at various temperatures.

40° ———, 60° - - - - -, 80° ······

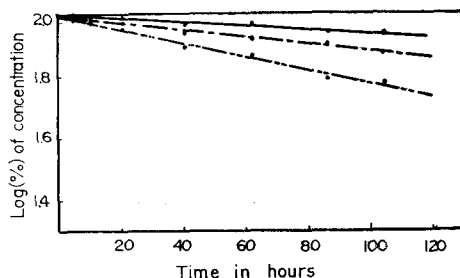


Fig. 4—Decomposition rate of 10%-propylene glycol aqueous solution containing 10%-carbamide peroxide at various temperatures.

40° ———, 60° - - - - -, 80° ······

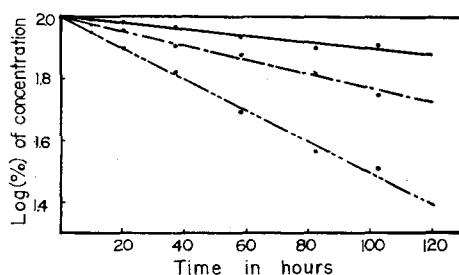


Fig. 6—Decomposition rate of 10%-sorbitol aqueous solution containing 10%-carbamide peroxide at various temperatures.

40° ———, 60° - - - - -, 80° ······

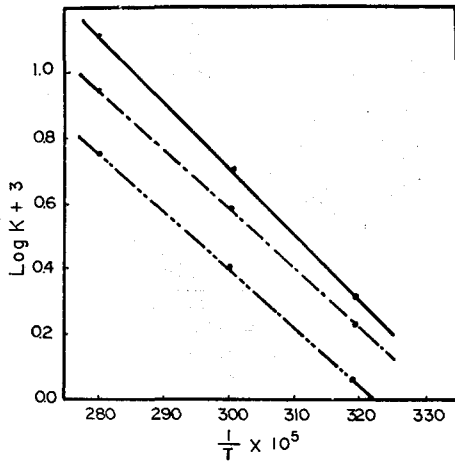


Fig. 7—Plot of $\log K$ against $1/T$ for the thermal decomposition of 10%-organic aqueous solution containing 10%-carbamide peroxide.
 propylene glycol, - · - glycerine,
 ————— sorbitol.

數에 대하여 圖示하면 直線을 얻을 수 있었고(Fig. 7) 이로부터 구한 常溫에서의 速度 常數와 半減期 및 活性化 에너지는 Table I과 같다.

Table I—Data calculated from Arrhenius plots for 10%-organic solvent solution containing 10%-carbamide peroxide.

Solution	Rate constant at 25°C(hr ⁻¹)	Activation energy kcal/mole	Frequency factor (hr ⁻¹)	Half-life at 25°C(hr)
Propylene glycol	5.81×10^{-4}	8.05	4.86×10^2	1,192
Glycerine	8.67×10^{-4}	8.36	1.18×10^2	996
Sorbitol	9.66×10^{-4}	9.35	6.96×10^2	799

結 論

1. Carbamide peroxide 結晶의 分解 反應에 있어서 溫度와 濕度가 促進의 作用하는 因子이며, 특히 相對 濕度 72% 이상에서 顯著하다.
2. Carbamide peroxide는 固形 狀態 보다 有機 溶媒 溶液 中에서 分解 速度가 緩慢하며 前者가 0次 反應인데 反하여 後者는 1次 反應이다.
3. 10%-carbamide peroxide를 함유하는 10%-propylene glycol溶液이 가장 安定하였으며, 그 分解 速度 常數와 活性化 에너지는, 각각 $5.81 \times 10^{-4} \text{hr}^{-1}$ 및 8kcal/mole이었다.
4. Carbamide peroxide의 溶媒는 無水 글리세린 대신 10%-propylene glycol이나 10%-glycerine 용액을 사용하는 것이 安定도와 經濟的 面에서 有益하다고 생각된다.

특히 興味로운 事實은 polyhydric alcohol類를 carbamide peroxide의 溶媒로 使用하였을 때, 純粹 溶媒보다는 오히려 10% 程度의 濃은 溶液이 가장 安定하였으며, 그 이하 濃度에서는 安定도가 減少하였다. 이 事實은 物理化學의 으로 興味로울 뿐 아니라 經濟的인 面이나 製劑學的으로도 뜻있는 結果라고 생각된다. 즉, 純 propylene glycol 溶液보다는 10% 溶液이 가장 安定하였고, glycerine 및 sorbitol 溶液에서도 같은 傾向을 나타내었다.

10%-carbamide peroxide를 함유한 10%-propylene glycol, glycerine 및 sorbitol 溶液에 대하여 80°, 60° 및 40°C에서 加速 安定度 分析 試驗을 한 結果는 다음 Fig. 4~6과 같다.

이상과 같이 각 溶液 狀態의 分解 速度가 固形 結晶體보다 훨씬 遲延되었으며 이는 Tachel¹⁸⁾ 등이 보고한 內容과 一致하였다. Fig. 4~6으로 부터 구한 速度 常數를 絕對 溫度의 逆

文 獻

1. USP conventiion, USP XXI, Carbamide peroxide topical solution, Mack Publishing Co, Eston, Pa 1985.
2. Machu, Willy, "Wasserstoffperoxyd und die Perverbindungen" Julius Springer, Wien (1937).
3. Chia-Si Lu, E.W. Huges and Paul A. Giguère, The crystal structure of the urea-hydrogen peroxide additron compound, $\text{CO}(\text{NH}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$, *J. Am. Chem. Soc.* 63, 1507-13 (1941).
4. S.Z. Makarov and B.A. Lebedev, "Systems containing hydrogen peroxide at high concentration. x. Thermal stability of urea perhydrate.", *Bull. Acad. Sci., U.S.S.R. Div. Chem. Sci.* (English translation) No. 5709-9 (1955).
5. Enzo Ferroni, Gabriella, Gabrielli and Renato cini, "Competition between water and hydrogen peroxide in crystallization," Sept. 29, 1964, Appl. Mar. 29, 1962: 3pp.
6. Raymond R. Currier, "Bleaching cotton piece goods," us 3,150,918 (C18-111), Sept. 29, 1964. Appl. Mar. 29, 1962: 3pp.
7. Stafford-Miller Ltd. "Antiseptic coonpsitoons," Brit. 1,267,618 (CIA 61K) 22. Mar. 1972. US Appl. 853,953,28. Aug. 1969; 5pp.
8. H. Van Sluis, Bleaching of human hair, *Perfumery Essent, Oil Record.* 41, 118-19, 150 (1960).
9. N. Uehara, "Cleaning and bleaching agent for hair", Japan Kokai, 7388,234 (Cl. 13 Co), 19 Nov.1973. Appl. 73,21,020,02 Mar. 1972; 3pp.
10. Boellert, Volker; Gottschalk, Horst, "Permanent hair waving-setting Preparation," Ger. offen. 2,120,531 (Cl. A 61K), 02 Nov. 1972, Appl. p.21, 20.531 2.27 Apr. 1971; 9pp.
11. J. Sugano, M. Kakada and T. Tsuiki, "Activators for bleaching agents" Ger. offen. 2,338,326 (Cl. D.061), 14. Feb. 1974. Japna. Appl. 72,75,537,29 Jul. 1972; 11pp.
12. W. Dirscherl and B. Moersler, Perhydrates of amino acids and acid amides. *Ann. Chem.* 677, 177(1964).
13. Shapiro William B. et. al., Influence of urea peroxide gel on plaque, calculus, and chronic gingival inflammation. *J. Periodontoal.* 44, 636 (1973).
14. Boghosian, Malcolm Paul, Randeri and Kiran Jaswantlal; "cleaning and sterilizing solut;ons for soft contact lenses." Ger. offen. 2,221,047 (Cl. cldd, A 61L), 23. Nov. 1972, US. Appl. 139,276,30 Apr 1971; 34pp.
15. Campbell and Cherkin, *Science* 102, 535 (1945).
16. Brown E.A, et al., *Am. J. Surgerry* p.630 May (1949).
17. Brown E.A, et al, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 35, 304 (1946).
18. N. Tichel and Viorica, Vlad, Decomposition of the solid. hydrogen peroxide urea complex. *Farmacia* (Buchanest, 12, 545 (1964).