

## 水溶液에서의 염산디사이클로민의 安定性(第 2 報)

金 吉 洙

梨花女子大學校 藥學大學

### Stability of Dicyclomine HCl in Aqueous Solution (II)

Kil Soo Kim

The effect of pH and magnesium ion on the hydrolysis of dicyclomine HCl was investigated by comparing the rate constant and activation energy.

The hydrolysis of dicyclomine HCl was acid-base catalytic reaction and the most stable range of pH was 3~5.

The magnesium ion accelerated the hydrolysis of dicyclomine HCl in aqueous solution.

염산디사이클로민은 抗콜린性 약물<sup>1)</sup>로 消化性潰瘍 치료제로서 制酸劑와 함께 널리 사용되고 있다. 前報<sup>2)</sup>에서 이 약물의 水溶液에서의 加水分解反應機構研究를 통하여 反應次數 및 速度 등을 報告한 바 있으며 本 研究에서는 水溶液에서의 加水分解에 미치는 pH의 영향을 검토하였고 또한 制酸劑成分인 magnesium ion이 加水分解에 미치는 영향 등을 검토하였다.<sup>3)</sup>

### 實 驗 方 法

**試藥 및 機器**—염산디사이클로민은 USP 20規格品을 사용하였고 완충액으로 pH 0.5 및 pH 1.0은 염산을 적당히 희석하여 각 pH로 맞추어 사용하였으며 pH 2는 0.2M HCl과 0.2M KCl을 혼합하여 pH 2로 조정하였고 pH 5에서 pH 8까지는 인산염 완충액을 각 pH로 조정하였으며 여기에서 이온강도  $\mu=0.266$ 으로 일정하게 유지시키기 위하여 염화나트륨을 가하여 조절하였다. 그의 brom cresol green 및 용매는 一級試藥을 使用하였다.<sup>4)</sup>

사용기기는 spectrophotometer Beckman model 25, pH meter Beckman Expandomatic SS-2, 항온기(Thelco precision scientific Co.) 등을 사용하였다.

**염산디사이클로민의 定量법**—염산디사이클로민으로서 일정량에 해당하는 양을 정밀히 취하고 물로 희석하여 150 $\mu$ g/ml의 농도로 희석하고 이 액 2.0ml를 정확히 취하여 pH 5.6 인산

염 완충액 5 ml 및 0.1% brom cresol green 수용액 2.0 ml를 넣고 클로로포름 50ml로 진탕추출하여 방치하고 클로로포름층을 분리하여 탈수여과한 후 클로로포름을 대조액으로 하여 420 nm에서 흡광도를 측정하고 표준품을 동일하게 조작하여 얻은 검량선에 따라 염산디싸이클로민의 양을 구하였다.”

**염산디싸이클로민 가수분해에 미치는 pH의 영향**—염산디싸이클로민을 각 완충액에 용해하여 1% 농도의 용액으로 만들어 10ml의 vial에 충전밀봉하여 60°에서 저장하면서 일정시간마다 꺼내어 정량법에 따라 정량하여 염산디싸이클로민의 잔존량을 구하였다.

**염산디싸이클로민의 가수분해에 미치는 magnesium의 영향**—위의 pH 5.0 완충액에 염화마그네슘을 용해하고 magnesium으로서 0.2M 및 0.4M의 농도로 만든 용액을 사용하여 상기 pH의 영향에서와 같이 염산디싸이클로민을 용해하고 1% 농도로 하여 40°, 60°, 및 80°의 항온조 중에 방치하여 일정시간마다 꺼내어 정량법에 따라 정량하여 염산디싸이클로민의 잔존량을 구하였다.

### 結果 및 考察

**염산디싸이클로민의 가수분해에 미치는 pH의 영향**—염산디싸이클로민의 수용액에서의 분해가 일차반응임은 이미 보고한 바와 같다.” 각 pH에서의 염산디싸이클로민의 잔존량의 대수치와 시간과의 관계는 Fig. 1에서와 같고 이 관계로부터 pH 8 및 60°에서의 속도정수를 구하면  $8.636 \times 10^{-3}$ , pH 0.5에서의 속도정수는  $8.061 \times 10^{-3}$ 이었고 pH 5에서의 속도정수는  $4.606 \times 10^{-3}$ 이였으며 각 pH에서의 속도정수의 대수와 pH와의 관계 즉 pH-rate profile은 Fig. 2에서와 같고 그림에서와 같이 pH 3~5 사이가 가장 일정한 pH 영역임을 나타낸다.

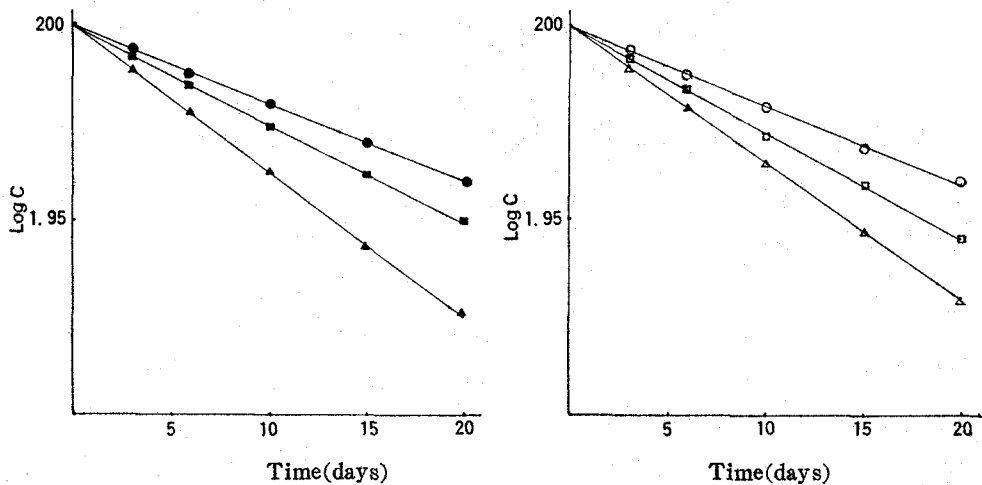


Figure 1—The effect of pH on the hydrolysis of dicyclimine HCl at 60°C  
Key : ●, pH 5; ■, pH 6; ▲, pH 8; ○, pH 2; □, pH 1; △, pH 0.5

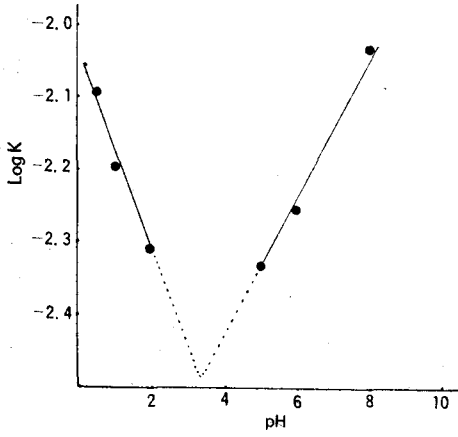


Figure 2—pH-rate profile for the hydrolysis of dicyclomine HCl at 60°C.

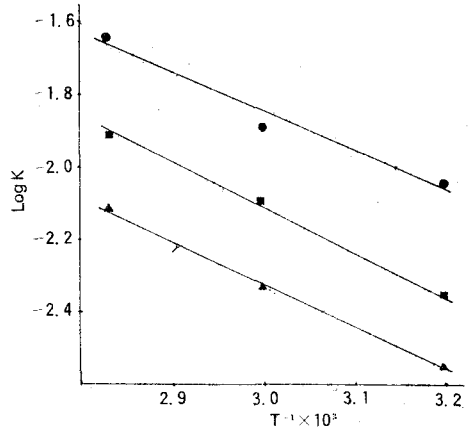


Figure 4—Arrhenius plots of the hydrolysis of dicyclomine HCl.

Key : ●, 0.2M magnesium;  
 ■, 0.4M magnesium;  
 ▲, free magnesium

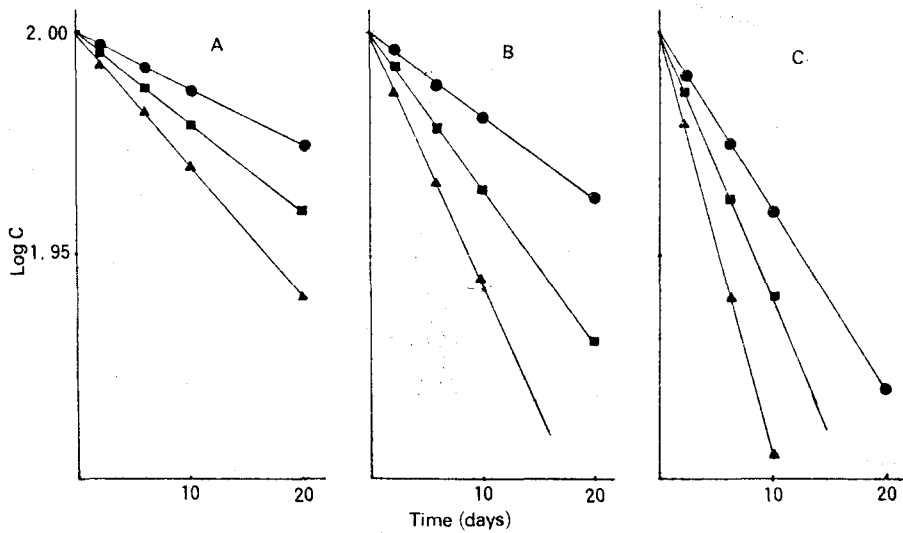


Figure 3—The effect of magnesium ion on the hydrolysis of dicyclomine HCl at pH 5.0.

Key : ●, at 40°C; ■, at 60°C; ▲, at 80°C; A, free magnesium; B, 0.2M magnesium; C, 0.4M magnesium

**Table I**—Effect of Temperature and Magnesium Ion on Rate Constant of Hydrolysis of Dicyclomine HCl

Temperature (°C)	Magnesium Ion Concentration (M)	Rate Constant (day <sup>-1</sup> )
40	0	$2.982 \times 10^{-3}$
	0.2	$4.203 \times 10^{-3}$
	0.4	$9.212 \times 10^{-3}$
60	0	$4.606 \times 10^{-3}$
	0.2	$8.061 \times 10^{-3}$
	0.4	$1.382 \times 10^{-2}$
80	0	$6.766 \times 10^{-3}$
	0.2	$1.267 \times 10^{-2}$
	0.4	$2.303 \times 10^{-2}$

염산디싸이클로민의 가수분해에 미치는 **magnesium의 영향**—제산제와 복합될 경우 제산제 성분의 일종인 magnesium이온이 염산디싸이클로민의 가수분해에 미치는 영향을 검토하기 위하여 본실험을 하였다. 實驗에서와 같이 magnesium 이온의 농도를 0.2M 및 0.4M로 하였을 때와 magnesium을 함유하지 않았을 때의 각 온도에서의 잔존율의 대수치와 시간과의 관계는 Fig.3에서와 같으며 그림으로부터 각 온도 및 magnesium이온의 농도별 속도정수를 구하면 Table I과 같다. 표에서와 같이 magnesium ion의 농도가 커질수록 속도정수가 커지는 것을 알 수 있으며 magnesium ion이 염산디싸이클로민의 가수분해에 촉진적인 역할을 한다는 것을 알 수 있다.

각 온도에서의 속도정수와 절대온도와 Arrhenius plot를 하면 Fig.4와 같으며 이 Arrhenius plot로부터 magnesium ion 농도에 따른 activation energy를 구하면 Table II와 같다. Table II에서 보는 바와 같이 magnesium ion을 함유하지 않았을 때와 0.2M 및 0.4M의 농도로 했을 때의 activation energy는 유의적인 차이는 없었으며 이것은 염산디싸이클로민의 가수분해반응의 activation에는 magnesium ion의 영향이 없으나 반응이 시작된 후 반응속도에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

**Table II**—Activation Energy of Dicyclomine HCl at Various Magnesium Ion Concentration

Magnesium Ion Concentration (M)	Activation Energy (kcal/mole)
0	4.5
0.2	6.1
0.4	5.1

## 結 論

上記 實驗結果에서 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 염산디싸이클로민의 수용액에서의 분해반응의 가장 안정한 pH 영역은 3~5이었다.
2. magnesium ion은 염산디싸이클로민의 수용액에서의 분해반응에서 분해반응을 촉진하였다.

## 文 獻

- 1) E. C. G. Clarke, *Isolation and identification of drugs*, The pharmaceutical press, 1974.
- 2) 金熙駿, 李明淑, 韓仁洙, 金吉洙, 李海彬, 池達顯, 국립보건의료보, **19**, 201, (1982.)
- 3) 金吉洙, 保健獎學會研究論文集, 497, (1981)
- 4) Chong-Kook Kim and Hyun Sook Cha, *Arch. Pharm. Res.*, **4**(2), 109(1981)