

수용액중 미녹시딜의 안정성

김 길 수

이화여자대학교 약학대학

(Received September 30, 1986)

Stability of Minoxidil in Aqueous Solution

Kil Soo Kim

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120, Korea

Abstract—The effect of temperature and pH on the degradation of minoxidil in the aqueous solution was investigated and the stability of pharmaceutical preparation for solution was also studied. The degradation of minoxidil in the aqueous solution was first order type reaction and the rate constant at 20°C in pH 7.0 phosphate buffer solution was $9.464 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ and calculated activation energy was 11.7 kcal/mol. The degradation of minoxidil was acid-base catalytic reaction and the most stable range of pH was about 5.0. The liquid pharmaceutical preparation was very stable in 3 months.

Minoxidil은 고혈압치료제^{1,2)}로 개발되어 현재 정제^{3,4)}로 사용되고 있으나 최근 발모촉진제로서의 새로운 효능이 인정되어 로손제등 외용액제 의약품으로 개발하고 있다. 액제의약품 개발에서는 필연적으로 용액상태에서의 그 안정성이 문제되며 따라서 이 연구에서는 미녹시딜의 수용액에서의 분해반응 형태, 속도정수, pH-rate profile등을 구하고 또한 상온에서의 shelf life 등을 구하여 그 안정성을 예측하고 또한 실제 처방에서의 가혹시험을 통하여 그 제제의 유효기간 설정등에 기초자료를 제공코자 하였다.

실 험 방 법

시약 및 기기—미녹시딜은 USP21 규격품을 사용하였으며 완충액으로는 pH 1.0은 염산을 적당히 희석하여 pH를 조정하였고 pH 3.0은 초산염완충액을 사용하였고 pH 5.0 및 7.0은 인산염완충액을 사용하였으며 pH 9.0 및 11.0은 탄산염완충액을 사용하였으며 각 완충액에서 이온강도의 영향을 없애기 위하여 염화칼륨을 사용하여 이온강도 $\mu=0.266$ 으로 조정하였다.⁵⁾

고속액체크로마토그래피에 사용한 메탄올, 물

및 빙초산은 Merck 제 고속액체 크로마토그래피용 시약을 사용하였고 기타 시약 및 제제의 제조에 사용한 시약등은 和光純藥 一級試藥을 사용하였다.

사용기기는 자외부 검출기 (254nm)가 부착된 고속액체크로마토그래프장치(Waters Associate Model 244), pH meter(Bantex, Model 300A), 향온기(Thelco Presion Scientific Co.)등을 사용하였다.

미녹시딜의 정량법—USP에 수재된 미녹시딜의 정량법인 고속액체크로마토그래프법⁶⁾을 변형하여 사용하였다. 즉 이동상으로 메탄올·물·빙초산혼합액(70:30:1) 1l에 docusate sodium 3g을 넣어 섞고 과염소산으로 pH를 3.0으로 맞추어 사용하였으며 고정상으로는 μ -Bondapak C₁₈을 충전한 칼럼을 썼으며 내부표준액 medroxyprogesterone acetate를 이동상에 용해하여 0.2mg/ml의 농도로 하였다. 검출기는 UV detector (254nm)이며 그외 기기 조건은 이동상의 유속 1.0ml/min, chart지 속도는 0.5cm/min으로 조정하였다.

미녹시딜 표준품을 내부표준액에 용해하여 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 및 0.5mg/ml의 농도로 표

준용액을 만들어 고속액체크로마토그래피를 행하여 미녹시딜과 내부표준품의 피크면적비를 구하고 농도에 따른 검량선을 얻고 검액에 대하여 동일하게 조작하여 검량선으로 부터 검액중의 미녹시딜의 양을 계산하였다.

수용액에서의 미녹시딜의 분해—미녹시딜 1g을 정확하게 달아 pH 7.0의 인산염완충액을 넣어 용해하여 정확하게 100ml로 한다. 이 액 5ml씩을 용량 5ml의 갈색앰플에 충전하고 앰플의 빈 부분을 질소로 충전한 다음 25°C, 40°C 및 50°C의 항온기중에 저장하며 일정한 간격으로 꺼내어 용액중의 미녹시딜을 정량하여 잔존량을 구하였다.

pH에 의한 영향—미녹시딜 1g을 취하여 각 pH용액 (1.0, 3.0, 5.0, 7.0 및 9.0) 100ml에 용해하여 위의 수용액에서의 분해와 같이 조작하여 4.0°C의 항온기에 저장하면서 일정간격으로 꺼내어 용액중의 미녹시딜의 잔존량을 구하였다.

제제에서의 미녹시딜의 안정성—미녹시딜 2.2g을 취하여 propyl gallate 0.05g 프로필렌글리콜 10.0g 및 구연산 0.03g을 넣고 에탄올 45.0g 및 물을 넣어 40°C로 가열하면서 600rpm으로 60분간 교반하면서 용해시키고 냉각시킨다음 물을 넣어 전체량을 100g하여 pH를 6.0으로 조정하여 조제하여 시료용액으로 하였다.

시료용액을 20ml 유리병에 넣어 밀봉한다음 25°C, 40°C 및 60°C에서 저장하면서 일정간격으로 꺼내어 시료용액중의 미녹시딜의 양을 정량하였다.

실험결과 및 고찰

위의 실험방법에서와 같이 미녹시딜 표준품에 대하여 고속액체크로마토그래피를 행하여 얻은 크로마토그램은 Fig. 1에서와 같으며 유지시간 8.83분 및 10.61분에서 각각 내부표준품 및 미녹시딜의 피크크가 나타났으며 pH 7.0 용액중에서 50°C에서 30일간 저장한 용액에 대하여 고속액체크로마토그래피를 행하여 얻은 크로마토그램은 Fig. 2에서와 같으며 분해산물로 추정

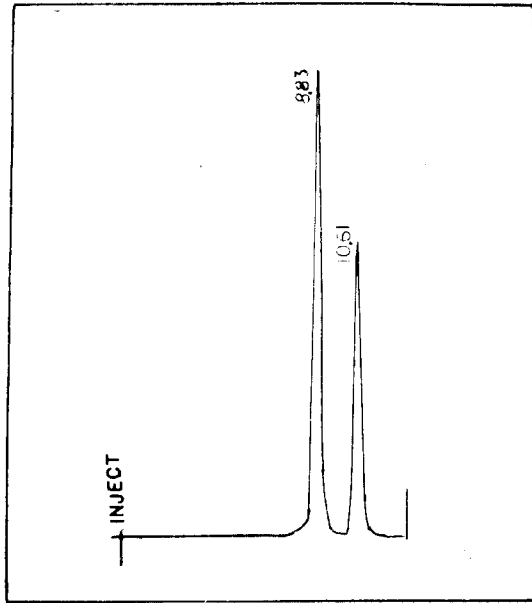


Fig. 1—HPLC chromatogram of minoxidil standard solution. HPLC condition Mobil phase; methanol, water, glacial acetic acid (70:30:1) solution containing docusate sodium (3g/l) and adjust with perchloric acid to pH 3.0., Stationary phase: μ -Bondapak C₁₈, Flow rate: 1.0ml/min, Chart paper speed: 0.5cm/min, Detector: UV 254nm

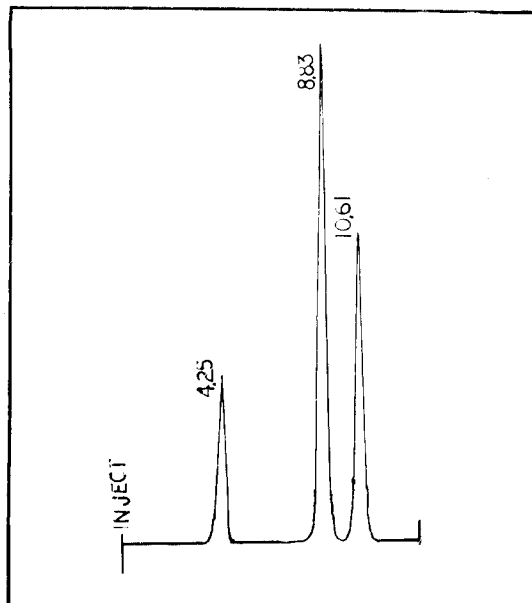


Fig. 2—HPLC chromatogram of minoxidil after degradation at 50°C for 30 days.

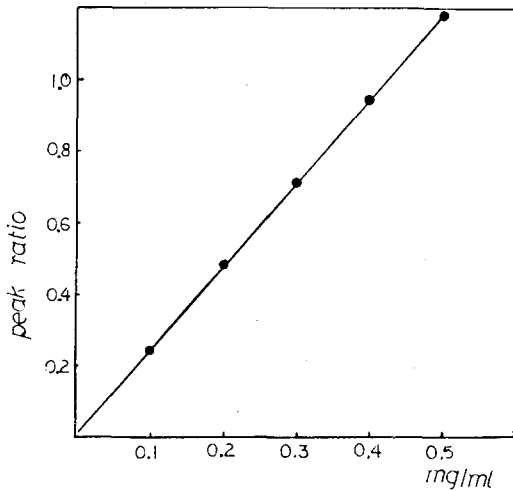


Fig. 3—Calibration curve of minoxidil.

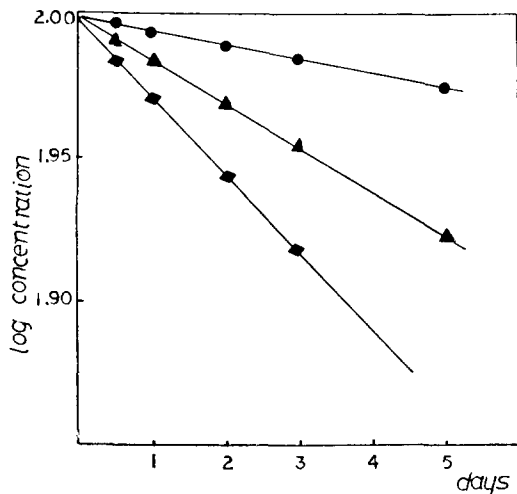


Fig. 4—First order plots of minoxidil degradation.

key: ●—●—, 25°C
 ▲—▲—, 40°C
 ◆—◆—, 50°C

되는 물질의 피크를 유지시간 4.25분에서 나타난 것을 볼 수 있다.

위의 정량법으로 미녹시딜 농도별 크로마토그램으로부터 얻은 검량선은 Fig. 3에서와 같으며 이 논문에서의 측정농도범위인 0.5mg/ml의 농도범위에서 직선성을 나타내며 최소자승법으로 구한직선의 방정식은 $y=2.4x$ 이었다.

동일 농도의 미녹시딜 표준액으로 10회 동일

조작으로 정량할 때 얻은 함량의 평균은 100.5%, 표준편차는 2.06%이었으며 본 실험에 사용에 충분한 정량법이었다.

수용액에서의 분해반응은 Fig. 4에서와 같이 저장시간과 그 때의 미녹시딜의 잔존량의 대수치와의 관계는 직선을 나타내며 1차반응형태로 분해됨을 알 수 있다.⁷⁾

위의 실험결과로부터 각 온도에서의 속도정수를 구하면 Table I에서와 같다.

또한 각온도에서의 속도정수의 대수치와 절대온도의 역수와의 관계 즉 아레니우스 플롯트를 하면 Fig. 5에서와 같이 직선 관계를 나타내며 이 직선으로부터 외삽하여 표준온도(20°C)에서의 속도정수를 구하면 $9.464 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ 인 것을 알 수 있으며 아레니우스식으로 부터 미녹시딜의 수용액에서 분해반응의 활성화 에너지를 구하면 $E_a=11.7 \text{ kcal/mol}$ 이다.

위에서 얻은 20°C에서의 속도정수로 부터 shelf life, t_{90} , 을 계산하면 약 11일로서 분해반응이

Table I—Rate constants of minoxidil degradation at various temperature.

Temperature(°C)	Rate Constant(day ⁻¹)
25	1.298×10^{-2}
40	3.342×10^{-2}
50	5.643×10^{-2}

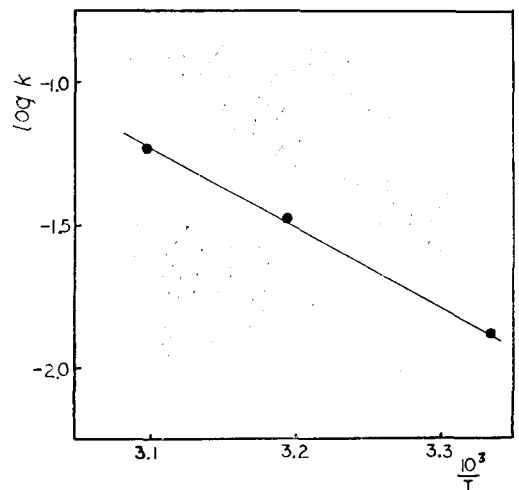


Fig. 5—Arrhenius plot of minoxidil degradation.

Table II—Rate constant of minoxidil degradation at various pH.

pH	Rate Constat(day ⁻¹)
1.0	3.384×10 ⁻¹
3.0	3.281×10 ⁻²
5.0	2.045×10 ⁻²
7.0	3.342×10 ⁻²
9.0	4.478×10 ⁻²
11.0	1.274×10 ⁻²

Table III—Stability of minoxidil in liquid pharmaceutical preparations following 3 months storage at various temperature.

Temperature(°C)	Residual Concentration(%)
25	100.0
40	99.7
60	99.1

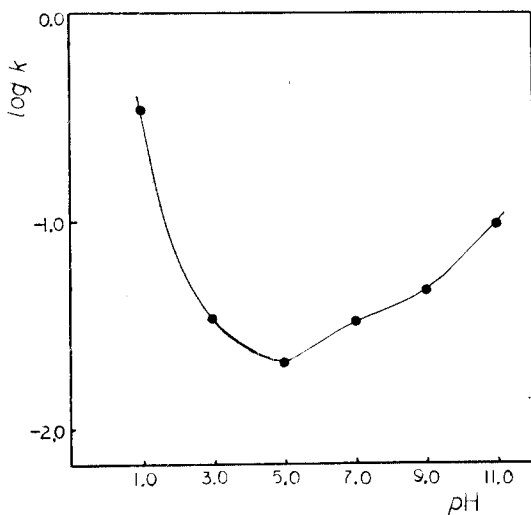


Fig. 6—pH-rate profile for degradation of minoxidil at 40°C.

상당히 빠르며 제제화에는 적당한 안정제가 필요하다는 것을 시사해 주고 있다.

pH가 미녹시딜의 분해에 미치는 영향으로 40°C에서 각 pH에서의 속도정수를 구하면 Table II와 같으며 이 결과로부터 pH-rate profile 즉 각 pH에서의 속도정수의 대수치와 pH와의 관계는 Fig. 6과 같으며 pH 5.0에서 가장 안정하다

는 것을 나타내고 있고 또한 미녹시딜의 분해반응은 산-염기촉매반응임을 알 수 있다.

실제 제제에서의 안정성은 조제 직후의 제제 중 미녹시딜의 함량에 대한 3개월 보관후의 미녹시딜의 함량측정 결과는 Table III에서와 같으며 25°, 40° 및 60°에서 거의 변화가 없다는 것을 알 수 있다.

또한 pH의 변화는 거의 없었다.

결론

1. 수용액에서의 미녹시딜의 분해는 일차반응 형태이며 표준온도에서의 속도정수 $K_{20}=9.464 \times 10^{-3} \text{ day}^{-1}$ 이며 활성화에너지, $E_a=11.7 \text{ kcal/mol}$ 이었다.

2. pH에 의한 영향은 산-염기촉매반응이었으며 pH 5에서 가장 안정하였고 이때의 속도정수는 $2.045 \times 10^{-2} \text{ day}^{-1}$ 이었다.

3. 안정제 및 용매로 에탄올 및 물을 사용하여 만든 실제 제제에서의 안정성 실험결과는 3개월까지는 안정한 것으로 나타났다.

감사의 말씀

이 연구에 사용한 미녹시딜은 현대약품에서 제공한 것이며 이에 감사한다.

문헌

- 1) Thomas R.C., Hsi R.S.P., Harpootlian H. and Judy R.W., *J. Pharm. Sci.*, 64, 1360 (1975)
- 2) Thomas R.C. and Harpootlian H., *ibid*, 1366(1975)
- 3) Gilmore E., Weil J. and Chidsey C., *N. Engl. J. Med.*, 282, 521 (1970)
- 4) Gottlieb T.B., Katz F.M. and Chidsey C.A., *Circulation*, 45, 571 (1972)
- 5) Kim K.S., *J. Korean Pharm. Sci.*, 14, 131 (1984)
- 6) USP Convention, USP XXI—NF XVI Supplement 2, USP Convention, Inc., p-1886 (1985)
- 7) Connors K.A., Amidon G.L. and Kennon L., *Chemical Stability of Pharmaceuticals*, John Wiley & Sons, Inc., p-8 (1979)