

Hexamine 水溶液의 安定性에 關한 研究

禹 鍾 鶴*

(Received October 14, 1963)

Chong Hak Woo : Studies on the Stability of Hexamine Aqueous Solution

In this experiment, it is found that the decomposition reaction of hexamine aqueous solution by heat is the pseudo first order reaction and the calculated decomposition velocity constants of Hexamine aqueous solution are $1.17 \times 10^{-5} \text{ min.}^{-1}$ (60°C), $1.99 \times 10^{-5} \text{ min.}^{-1}$ (70°C), $2.35 \times 10^{-5} \text{ min.}^{-1}$ (80°C), $6.63 \times 10^{-5} \text{ min.}^{-1}$ (100°C). In the result, the activation energy of decomposition reaction of hexamine aqueous solution is 12 Cal. mole⁻¹.

緒 論

Hexamine(Hexamethylenetetramine)은 濃厚한 水溶液(20~40%)으로 하여 靜脈注射에 使用하고 있다. 이 水溶液은 加水 分解되어 formaldehyde와 ammonia를 生成하며 이 分解은 加熱과 酸性에서 促進된다는 事實은 이미 오래前부터 알려져 있으며 이 水溶液의 滅菌에 對하여서는 C. Stich¹⁾는 防腐調製法 또는 100°C 蒸氣滅菌法, Rappe²⁾의 無菌操作 또는 80°C 1回 滅菌法, 粟原³⁾의 65°C, 3回 間歇法, 赤井, 片岡⁴⁾의 精製 Hexamine液을 細菌濾過器로 濾過하고 이것을 無菌의 操作으로 滅菌 ampule에 封入하는 方法, U.S. Dispensatory⁵⁾法과 같이 ampule에 封入한 後 100°C에서 30分間, 또는 適當한 滅菌法으로 滅菌하는 等の 여러가지 方法이 報告되어 있다.

著者는 hexamine의 注射液의 調製에 對한 知見을 얻고져 이 水溶液의 加熱에 依한 加水分解를 動力學的으로 究明하여 그 分解速度定數, 活性化 Energy, Q_{10} 等の 特性值을 얻었으며 또 이 實驗結果로서 hexamine 注射液에 對한 適切한 滅菌法을 提示할 수 있기에 이를 報告하고자 한다.

이 研究를 實施함에 있어서 分析法에 對하여 助言하여 주신 李吉相, 白南豪 兩教授와 諸般 便宜를 圖謀하여 주신 洪文和, 禹麟根, 兩教授에게 深甚한 謝意를 表하며 實驗에 協力한 金信根, 李民和, 權順慶君에게 感謝한다.

實 驗

1. 檢體의 調製

Hexamine의 精製 : Hexamine(E. Merk 社製)을 常法에 따라 熱알코올로 再結晶하여 黃酸메시 케-타 中에서 恒量이 될 때까지 乾燥시킨 後 使用한다. 이 Hexamine 水溶液은 Nessler's 試藥, Phloroglucin 試液 Tollens 試藥에 對하여 陰性이었다.

Hexamine 水溶液의 調製 : 精製 Hexamine을 再蒸留水에 溶解시킨 5 W/V% 水溶液을 正確히 10 c.c.씩을 適當數의 無色 20 c.c. Ampule에 넣고 即時 熔封한다.

2. 實驗操作

Ampule에 封入한 上記 水溶液을 各各 60°±1 C, 70°±1 C, 80°±1 C, 100°±1 C의 恒溫槽에 넣고 一定時間마다 그 3個씩을 꺼내어 即時 冷却後 이것을 檢液으로 하여 分解하여 生成한 formaldehyde를 定量하였다.

定量法 : 本 試驗은 Hexamine 水溶液의 加熱에 依한 分解反應速度를 動力學的으로 究明하려고

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

하는 것임으로 이 實驗操作中の 하나로서 一定溫度에서 一定時間 加熱할 때 이 水溶液 中에는 hexamine 과 分解生成物인 formaldehyde 와 ammonia 가 混存하게 되므로 溶液中에 共存하는 hexamine, ammonia 의 影響을 考慮하여 Tollens 試藥⁶⁾을 使用하여 formaldehyde 를 定量하였다.

檢液에 Tollens 試藥 6 cc.를 加한 다음 5 分間 放置하고 折出한 沈澱을 濾過 充分히 洗滌하고 이 沈澱을 適當量의 窒酸으로 溶解 濾液을 蒸發乾固시킨 後 冷却, 여기에 再蒸溜水를 加하여 殘渣를 溶解시킨 다음 常法에 따라 N/50 KI 溶液으로 滴定하였다(指示藥: 澱粉試液).

3. 實驗結果

各 溫度條件에 있어서의 加熱時間과 消費된 N/50 KI 溶液의 量에서 算出한 hexamine 의 分解量은 Table 1 과 같고 이 hexamine 의 分解量으로서 算出한 hexamine 의 殘存率 $\frac{a-x}{a}$ 와 加熱時間을 Semilog graph 로 plot 하면 Fig. 1 과 같으며 모두 直線이 됨으로 一次反應임을 알 수 있으며 最小自乘法으로 求한 各 分解速度定數는 다음과 같다.

$$K_{273+60} = 1.19 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$$

$$K_{273+70} = 1.99 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$$

$$K_{273+80} = 2.35 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$$

$$K_{273+100} = 6.63 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$$

TABLE 1.—Decomposition Rates of Hexamine aqueous solution.

Temp.	Min.	N/50 KI Soln. (c.c.)	Ag (mg)	HCHO (mg)	Hexamine (mg)	k	K
60	15	0.39	0.84	0.1168	0.09	1.24×10^{-5}	1.19×10^{-5}
	25	0.63	1.36	0.1892	0.15	1.19	
	35	0.89	1.92	0.2671	0.21	1.18	
	45	1.09	2.35	0.3269	0.25	1.10	
	50	1.31	2.83	0.3937	0.31	1.24	
70	15	0.64	1.38	0.1920	0.15	2.00	1.99×10^{-5}
	25	1.05	2.27	0.3158	0.23	1.98	
	35	1.49	3.21	0.4465	0.35	2.01	
	45	1.89	4.08	0.5675	0.44	1.95	
	50	2.09	4.51	0.6273	0.49	1.94	
80	15	0.77	1.66	0.3091	0.18	2.36	2.35×10^{-5}
	25	1.28	2.76	0.3839	0.35	2.39	
	35	1.78	3.84	0.5341	0.42	2.36	
	45	2.14	4.62	0.6426	0.50	2.20	
100	15	2.11	4.55	0.6329	0.49	6.48	6.63×10^{-5}
	25	3.54	7.64	1.0627	0.83	6.69	
	35	5.10	11.00	1.5301	1.17	6.71	
	45	6.44	13.89	1.9321	1.50	6.64	

各 溫度條件의 $\log K$ 値와 溫度와를 plot 하면 Fig. 2 와 같고 直線關係가 成立됨으로 Arrhenius Type 임을 確認하였고 이로부터 活性化 Energy EA 및 Q_{10} 을 求하면 다음과 같다.

考 案

1. 各 溫度條件에 있어서 hexamine 의 殘存率과 時間과의 關係가 半對數의 關係를 成立시킴으로 Hexamine 水溶液의 加熱分解反應은 擬一次反應이라고 할 수 있다.

2. hexamine 水溶液의 加熱分解를 究明하는 데 있어서 分解生成物 보다는 殘留한 hexamine 을 分離 定量함이 좋을 것임으로 이에 對하여서는 앞으로 追究하여야 할 것이다.

3. 各 pH 條件에서의 hexamine 水溶液의 加熱分解速度에 對하여 이 亦是 究明되어야 할 것이다.

4. hexamine 의 活性化 Energy 는 12 Cal 로서 細菌의 加熱滅菌活性化 Energy 에 比하여 棼적으므로 Higuchi 의 說⁷⁾에 따라 高熱短時間滅菌法, 例컨데 公知된 $126.5^\circ\text{C}(20\text{Lb})$ 에서 15 分間 滅菌

하는 方法을 適用함이 좋을 것이다.

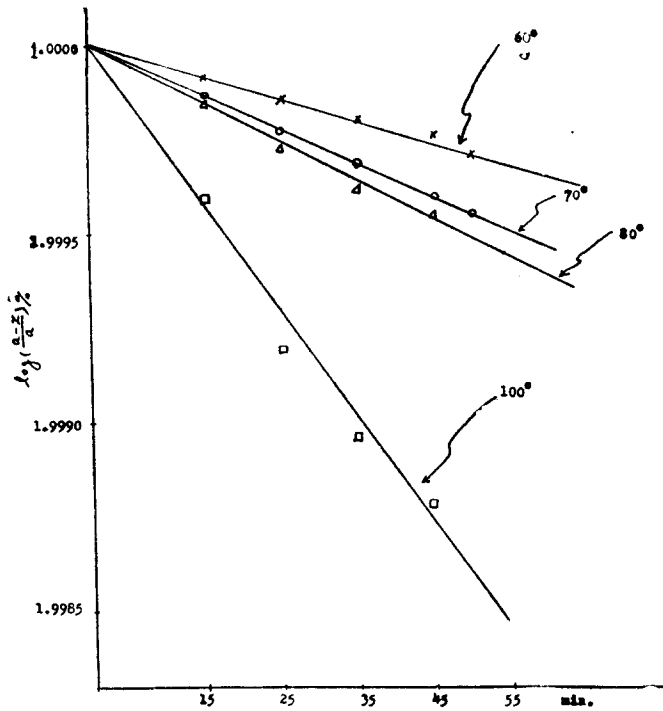


Fig. 1.—Decomposition of Hexamine aqueous solution.

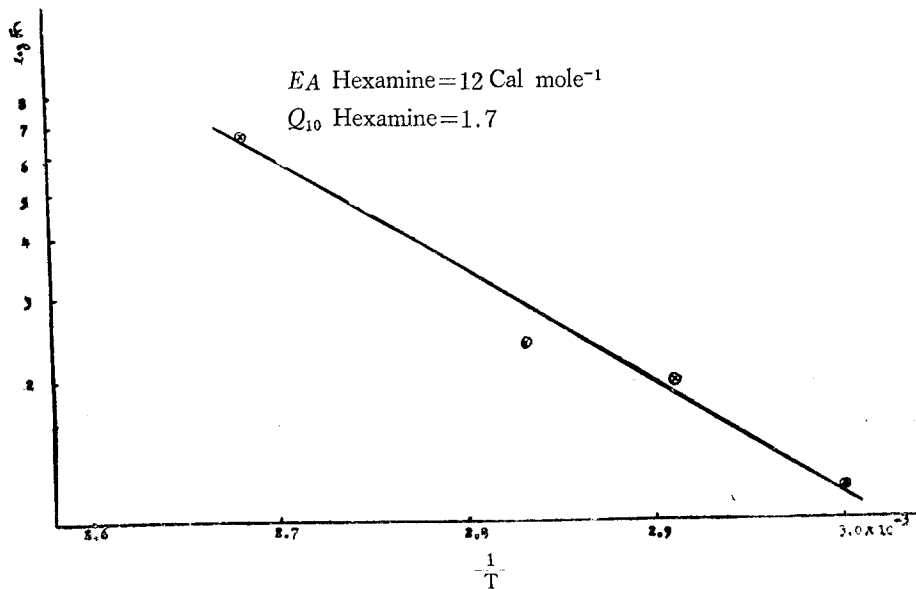


Fig. 2.—Decomposition Velocity constants of Hexamine aqueous solution.

結 論

1. Hexamine 水溶液의 加水分解反應은 擬一次反應이며 60°C, 70°C, 80°C, 100°C에서의 分解速度定數는 各各

$$K_{273+60} = 1.17 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$$

$$K_{273+70} = 1.99 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$$

$$K_{273+80} = 2.35 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$$

$$K_{273+100} = 6.03 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$$

이다.

2. Hexamine 水溶液의 60~70°C에서의 活性化 Energy $EA=12 \text{ Cal mole}^{-1}$ 이며 $Q_{10}=1.7$ 이다.

3. Hexamin 水溶液을 加熱滅菌法으로 滅菌할 때는 高熱短時間滅菌法이 適當하다.

REFERENCES

1. C. Stich, *Conland Stich*, **4**, 217
2. Rappe, *Pnarm Ztg.*, **41**, 678(1929)
3. Kurihara, *九大藥報*, **1**, 15(1929)
3. Akai *et al*, *日本藥誌*, **50**, 850(1930)
5. U.S. Dipensatory, 706(1950)
6. Fritz Feig, *Spot Tests in organic Analysis*, p 130~131
7. Higuchi T. and L.W. Busse, *J. Am. u Pharma.* **39**, 411(1950)