

## Polyethylene과 Glycol-modified Polyethylene Terephthalate 용기내에서의 Chlorobutanol용액의 안정성

민신흥 · 권종원 · 정구충

동아제약연구소

(1985년 11월 26일 접수)

## The Stability of Chlorobutanol Solution in Polyethylene and Glycol-modified Polyethylene Terephthalate Containers

Shin Hong Min, Jong Won Kwon and Gu Choong Jheong

Research Laboratories of Dong-A Pharm. Co. Ltd.

(Received November 26, 1985)

There have been many difficulties in utilization of polyethylene (PE) container for volatile ingredients because of its high permeability. We selected glycol-modified polyethylene terephthalate (PETG) lately being used and evaluated the stability of 0.5% chlorobutanol solution for PETG. We used PE bottle, glass flask and rubber stoppered vial for comparison and assayed chlorobutanol contents of the samples stored at various temperatures for nine weeks by HPLC method.

The results indicated that the stability of chlorobutanol in PETG container was almost similar to that in glass flask, and was superior to that in PE bottle and rubber stoppered vial.

1970년대에 Polak 등은 plastic 용기에서의 휘발성 물질의 permeation, sorption 및 hydrolysis 등에 관하여 많은 연구를 하였다<sup>1-4)</sup>. 특히 polyethylene 용기에 있어서 휘발성 물질의 permeation에 관한 연구결과 gas, vapor 및 휘발성 액체등의 안정성에 많은 문제점을 제시하였다<sup>5,6)</sup>.

또한 Blackburn 등<sup>7)</sup>은 용기로서 polyethylene bottle, 방부제로서 chlorobutanol을 사용한 의약품에서 수개월 경과 후의 chlorobutanol 잔류량이 표시량보다 크게 떨어져 있는 것을 발견하였다.

이에 최근 사용되기 시작한 glycol-modified polyethylene terephthalate 용기를 선정하여

휘발성 물질에 대한 안정성을 polyethylene 용기, glass flask 및 rubber stoppered vial 등의 용기와 비교실험하여 얻은 결과를 보고하고자 한다.

### 실험방법

#### 시약 및 재료

chlorobutanol (Ishizu, GR grade), methanol (Merck, LC grade), polyethylene bottle (LDPE+HDPE), PETG bottle (Eastman Kodak), glass flask (Pyrex) 및 rubber stoppered vial을 사용하였다.

PE 및 PETG의 specification과 각 용기의

Table I - The Specifications of PE and PETG

Properties	PE	PETG
Structural formula	$\text{---}(\text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---})_n$	$\text{HOCH}_2\text{---CH}_2\text{O}(\text{---C(=O)---C}_6\text{H}_4\text{---C(=O)---OCH}_2\text{CH}_2\text{O---})_x$ $\text{---}(\text{C---C}_6\text{H}_4\text{---CO---CH}_2\text{---S---CH}_2\text{O---})_y\text{---H}$
Molecular weight	1,500 - 100,000	about 26,000
mp (°C)	105 - 110	glass-transition temp 81 (Dec. 250)
Transparency	milky transparent	transparent
Flexibility	flexible	less flexible
Fragrance integrity	bad	good (similar to glass)

PE=polyethylene. PETG=glycol-modified polyethylene terephthalate

specifications는 Table I 및 Table II 에 표시하였다.

기기

냉장고 (4°C), 항온조 (30°C, 50°C), 고속액체 크로마토그래프장치 (Perkin-Elmer,  $\mu$  Bondapak C<sub>18</sub> column), 0.45  $\mu$ m Milipore filter 및 sonicator를 사용하였다.

시료의 제조 및 보관

0.5 % chlorobutanol 용액을 조제한 후 각 용기에 10 ml씩 투입하여 완전 밀봉한 다음 4, 30 및 50°C 에 각각 10개씩 보관하였다.

Table II - Some Specifications of Containers.

Measurements	PE bottle	PETG bottle	Glass flask	Rubber stoppered vial
Total volume (ml)	19.5	22.2	11.8	10.8
Volume of solution (ml)	15	15	10	8
Percentage volume occupied by solution	76.9	67.6	84.7	74.1
Total inside area of container (cm <sup>2</sup> )	36.6	38.9		
Area of liquid contact (cm <sup>2</sup> )	30.7	28.0		
Wall thickness ( $\mu$ m)	950	880		

Table III - HPLC Conditions for Determination of Chlorobutanol.

Parameters	Conditions
Mobile phase	MeOH 60 % - H <sub>2</sub> O 40%
Stationary phase	$\mu$ Bondapak
Flow rate	1 ml/min
Detector	UV 214 nm
Injection volume	20 $\mu$ l

Chlorobutanol의 정량

methanol과 H<sub>2</sub>O의 혼액을 0.45  $\mu$ m의 filter 로 여과하여 sonicator로 degassing시킨 것을 이동상으로 하고 Table III 의 조건에서 1 주 일 간격으로 각 시료를 정량하였다. 표준시료 로 chlorobutanol 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 및 0.5 % 용액을 만들어 각 3 회씩 측정 한 후 평균하여 표준곡선을 작성하고 각 온도에 보관한 시료를 3 회씩 정량하여 그 평균치를 표준곡선에 도입하여 잔류량을 구하였다.

실험결과 및 고찰

4°C에서의 chlorobutanol의 잔류량 변화는 Fig. 1 과 같다. 3가지 용기에서 비슷한 감소속도를 나타내고 있으며 9 주 동안 함량감소는 거의 발생하지 않았다.

이는 permeation, sorption 및 hydrolysis

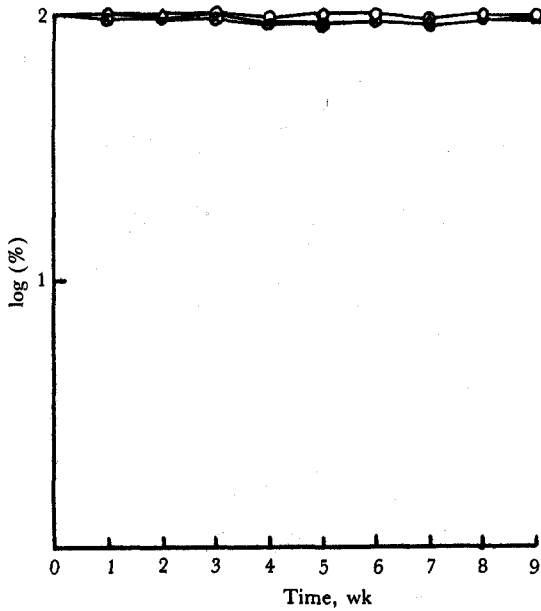


Figure 1—Percent of chlorobutanol remaining as a function of time at 4°C.  
Key: ○—○, glass flask, ⊗—⊗, PE; △—△, PETG

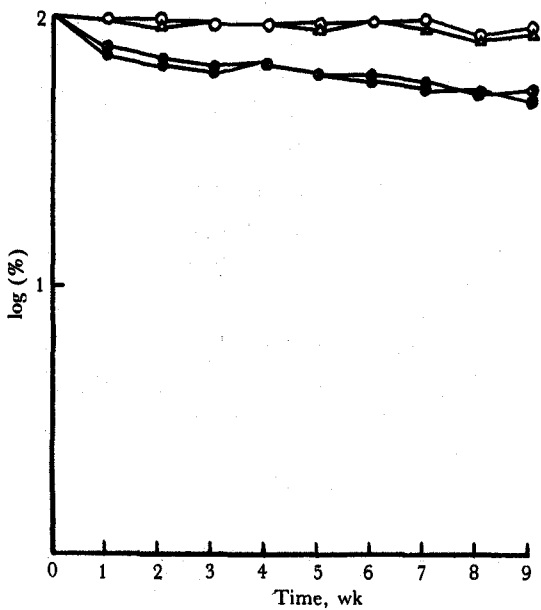


Figure 2—Percent of chlorobutanol remaining as a function of time at 30°C.  
Key: ○—○, glass flask; ⊗—⊗, PE; △—△, PETG; ●—●, rubber stoppered vial

등의 현상이 거의 일어나지 않고 있음을 말해 주고 있다.

30°C에서의 chlorobutanol의 잔류량 변화는 Fig. 2와 같다. glass flask와 PETG bottle에서는 잔류량 감소가 거의 일어나지 않고 있으나 PE bottle와 rubber stoppered vial에서는 잔류량 감소가 비슷하게 빠른 속도로 진행되었다. 이 온도에서 가수분해에 의한 HCl의 발생은 4종의 용기에서 일정한 속도로 진행되었으나 sorption 및 permeation 현상은 각 용기에서 큰 차이를 보여 주었다. glass flask와 PETG bottle에서는 permeation 현상이 거의 일어나지 않으나 PE bottle에서는 permeation 현상이 발생하며, rubber stoppered vial에서는 sorption 현상이 일어나 chlorobutanol의 잔류량이 크게 감소됨을 알 수 있었다.

50°C에서의 chlorobutanol 잔류량 변화는 Fig. 3과 같다. PETG bottle와 glass flask에서는 높은 잔류량을 유지하고 있었으나 PE bottle에서는 급격한 함량감소를 나타내어 7주만에 chlorobutanol이 거의 존재하지 않았다.

이상의 결과로부터 각 용기에서의 chlorobutanol 감소속도정수를 구하였다. 4°C에서는 각 용기에서 비슷한 감소속도를 나타내었으나 30

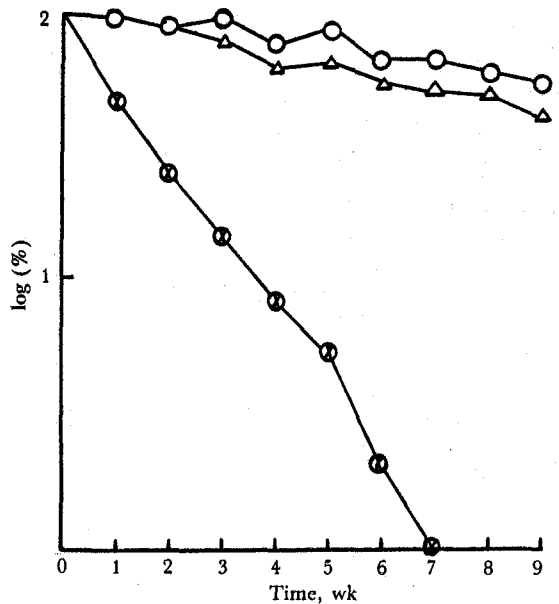


Figure 3—Percent of chlorobutanol remaining as a function of time at 50°C.  
Key: ○—○, glass flask; ⊗—⊗, PE; △—△, PETG

**Table IV**—Decreasing Rate Constants of Chlorobutanol in Various Containers.

Temperature	PE (wk <sup>-1</sup> )	PETG (wk <sup>-1</sup> )	Glass flask (wk <sup>-1</sup> )	Rubber stoppered vial (wk <sup>-1</sup> )
4	$3.89 \times 10^{-3}$	$2.80 \times 10^{-3}$	$2.79 \times 10^{-3}$	—
30	$59.88 \times 10^{-3}$	$17.46 \times 10^{-3}$	$10.32 \times 10^{-3}$	$63.08 \times 10^{-3}$
50	$634.71 \times 10^{-3}$	$95.18 \times 10^{-3}$	$69.23 \times 10^{-3}$	—

**Table V**—Permeation Rate Constants of Chlorobutanol in Various Containers.

Container	Temperature (°C)		
	4	30	50
PE (mg/cm <sup>2</sup> wk)	$1.62 \times 10^{-2}$	$43.42 \times 10^{-2}$	$94.21 \times 10^{-2}$
PETG (mg/cm <sup>2</sup> wk)	$1.24 \times 10^{-2}$	$8.05 \times 10^{-2}$	$15.03 \times 10^{-2}$

℃에서는 PE bottle이 PETG bottle 및 glass flask보다 각각 3.5배, 5.8배의 감소속도를 나타내었으며 rubber stoppered vial과는 비슷한 감소속도를 나타내었다. 또한 50℃에서는 PE-TG bottle보다 7배, glass flask보다는 9배나 되는 높은 감소속도를 나타내었다 (Table IV).

일정한 온도에서는 용기의 종류에 관계 없이 일정한 가수분해 속도를 나타내고 glass flask에서는 permeation 현상이 일어나지 않으므로 가수분해량은 glass flask에서의 감소량과 같다고 볼 수 있다. 일정한 온도에서 PE bottle, PETG bottle의 총 감소량에서 glass flask의 감소량을 빼면 순수한 sorption 및 permeation에 의한 감소량으로 볼 수 있으므로 각 보관조건에서의 PE bottle과 PETG bottle의 permeation rate constant를 구하였다.

permeation rate constant는 4℃에서는 큰 차이가 없었으나 PE가 PETG보다 30℃에서는 약 5배, 50℃에서는 약 6배가 됨을 알 수 있었다 (Table V).

## 결 론

1. PETG bottle을 용기로 사용한 휘발성 물질의 함량감소는 glass flask와 비슷하였으며 PE bottle이나 rubber stoppered vial보다는 적게 나타났다.

2. 함량감소의 주 원인은 permeation이며 그 속도는 PETG보다 PE가 크고 온도가 높아질수록 그 차이가 심하였다.

## 문 헌

- 1) J. Russell and B.H. Stock, *Aust. J. Pharm.*, **47** (556), 537 (1966)
- 2) E.O. Mieзитis, A.E. Polack and M.S. Roberts, *Aust. J. Pharm. Sci.*, **8**(3), 72 (1979)
- 3) A.E. Polack, *Proceedings of the Royal Australian Chemical Institute*, March, 81, (1975)
- 4) N.E. Richardson, D.T.G. Davies, B.J. Meakin and D.A. Norton, *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 717 (1977)
- 5) W.T. Frieson and E.M. Plein, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **28**, 507 (1971)
- 6) J. Goss, P. Gregerson and A.E. Polack, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **25**, 348 (1968)
- 7) H.D. Blackburn, A.E. Polack and M.S. Roberts, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 666 (1978)