

## 이온운반물을 사용치 않은 이온 선택성 막의 특성

김영학\* · 이지연 · 정문모 · 김은정\*\* · 허문희\*\* · 안문규

경성대학교 약학대학

\*\*부산지방식품의약품청

(1997. 6. 2. 접수)

## Response Characteristics of Ligand Free PVC Membranes

Young-Hak Kim\*, Ji-Yeun Lee, Moon-Mo Jung, Eun-Jung Kim\*\*, Moon-Hye Hur\*\*, Moon-Kyu Ahn

Dept. of Pharmacy, Kyungsung University, 608-736, Pusan, Korea

\*\*Pusan regional food & drug administration

(Received June. 2, 1997)

**요약** : poly(vinyl chloride)와 가소제만으로 된 막을 제조하여 몇 가지 염기성 의약품에 대한 감응 특성을 조사하여 보았다. 감응막을 초기의 전위값으로 빨리 되돌리기 위하여 황산으로 처리하였다. chlorpromazine을 정량할 때 2-nitrophenyl octyl ether을 사용한 막에서  $10^{-6} \sim 10^{-3}$  M, dioctyl phenylphosphonate, isododecyl phenylphosphate, dioctyl maleate 등의 경우  $10^{-6} \sim 10^{-2}$  M까지의 직선성 검량선을 얻을 수 있었고, 항생제, 당, 그리고 1급 아민화합물에 대한 감응성은 적게 나타났다.

**Abstract** : Many polymeric poly(vinyl chloride) membrane electrodes have been developed for the determination of basic drugs. But relatively little has been reported concerning the behavior of ligand free PVC membranes. In connection with the evaluation of various ionophores, we have evaluated a near-Nernstian response and selectivity of these ligand-free PVC electrodes towards basic drugs such as alverine, chlorpromazine and promazine. The electrode membranes were constructed with only several plasticizer and poly(vinyl chloride) matrix. The plasticizer studied were dioctyl phenylphosphonate, 2-nitrophenyl octyl ether, isododecyl phenylphosphate and dioctyl maleate.

**Key words** : Ligand-Free Electrode, Basic Drugs, Chlorpromazine.

### 1. 서론

이온 선택성 전극(ISE, Ion-Selective Electrode)은 고체막 전극(Solid-membrane electrode)과 액체막 전극(Liquid-membrane electrode)으로 분류되며, 액체막 전극은 전기활성물질로서 이온 운반물질이나 이온

교환물질을 주로 사용한다.

1966년 Simon이 neutral ionophore로서 valinomycin<sup>1</sup>을 사용한 이후 각종 금속에 대한 선택적인 이온 운반물질이 많이 합성, 응용되어 왔으며, 현재 calixarene<sup>2</sup>, crown-ether 계열<sup>3</sup>이 주를 이루고 있다. 아울러, 양이온성 아민 화합물이나 음이온성 설포기 혹은

은 카르복실기 화합물 등을 분석하기 위해 tetraphenyl borate류<sup>4</sup>나 기타 여러 가지 물질들을 사용하여 왔다. 이들 ionophore의 최적 환경을 조성하기 위해 가소제<sup>56</sup>에 대한 영향을 다각도로 검토하기도 하였으며, 전극의 이용 용도에 따라 적절한 매트릭스<sup>7-11</sup>를 찾아 내기 위한 연구도 많이 진행되어 오고 있다. 그러나 ionophore를 사용하지 않고 매트릭스와 가소제만으로 된 막을 이용한 이온선택성 전극법은 별반 보고되어 있지 않다. Maeda<sup>12</sup> 등의 계면활성제, Buoen<sup>13</sup> 등의 알칼리 및 알칼리토류금속, Ishibashi<sup>14</sup> 등의 계면활성제, 그리고 Suzuki<sup>15</sup> 등의 각종 3급 아민 의약품에 대한 정량 등을 들 수 있다. 이 경우 이온교환물질을 사용하는 경우에 비해 선택성이나 감도가 낮으며, 측정 후 다시 안정된 초기값으로 회복하는 데 상당한 시간이 소요되었고 재현성이 떨어지는 단점이 있으나, 각 의약품별로 따로이 막을 제작할 필요가 없이 단 하나의 막만으로 분석 가능하다는 장점을 가지고 있다. 이에 본 연구진은 이러한 문제점을 대처하기 위한 방법과 보다 안정되고 재현성이 있는 가소제를 찾아내고 의약품 정량시 이온 운반물질의 역할을 재평가하고 아울러 Arai<sup>16</sup> 등이 시도하였던 가소제를 추출 용매로서 사용한 용매추출흡광도법을 위한 기초 자료를 모으기 위해 몇 가지 실험을 하였다.

## 2. 실험

### 2.1. 시약

Diocetyl phenylphosphonate(DOPP), poly(vinyl chloride)(PVC), tetrahydrofuran(THF)는 Aldrich 사제, 2-nitrophenyl octyl ether(NPOE) 등은 Fluka 사제, isododecyl phenylphosphate(IDDPP), dioctyl maleate(DOMa) 등은 Scientific polymer 사제, alverine, diphenyl propanolamine, phenethylamine, promazine, tyramine 등은 Sigma 사제를 사용하였다. 그 밖의 시약은 특급을 사용하였으며, 모든 시약과 완충용액은 Milli-Q water system(Millipore 사제)으로 탈염된 2차 증류수를 사용하여 제조하였다. 바탕 완충용액은 0.1M 초산완충용액(pH 4.0)을 사용하였다.

### 2.2. 장치

Potentiometer는 Orion 사제 pH/mV meter(Model 920A), pH 전극은 Orion 사제 Ross combination

glass 전극(Model 9102BN), ISE body는 Philipse(Zrich) 사제의 Model IS-561, 외부 기준전극은 Orion 사제 Ag/AgCl single-junction 전극(Model 90-01)를 사용하였다. 매초마다의 데이터를 모으기 위해 RS-232C cable를 통해 920A potentiometer를 컴퓨터와 연결하여 측정하였다.

### 2.3. 이온 선택성 전극 제작

PVC(63.4mg) 및 가소제(121.7l)를 2mL THF에 녹인 후 이를 유리관에 고정된 유리관(직경: 22mm)에 부었다. 유리관 위에 여과지를 올린 후 넓직한 판을 올리고 이를 데시케이터에 이를 동안 상온에 방치하여 THF를 휘발시켜 무명한 막을 얻었으며, 직경 7mm로 잘라 이온 선택성 전극을 조립하였다. 이를 0.1M 초산완충용액에 하룻동안 담가서 사용하였으며, 사용하지 않을 때는 0.1M 초산완충용액에 보관하였다.

### 2.4. 측정 및 검량선

이온 선택성 전극과 외부 기준 전극을 상온의 완충용액에 담가서 전위값을 안정시킨 후( $\pm 0.2\text{mV}/\text{min}$ ) 여러 농도의 아민 화합물용액 일정량을 첨가하여 안정된 전위값을 구하였다. 이를 Nernst식에 따라 각 농도의 상용대수에 대한 전위값을 plot하여 검량선을 구하였다.

## 3. 결과 및 고찰

Fig. 1에 나타난 바와 같이 이온운반물질을 사용하지 않은 전극은 용액의 전위를 측정할 다음 이를 원래의 초기 전위값으로 회복하는 데 상당한 시간이 걸린다. 이는 가소제의 높은 극성으로 인해 막내로 침투된 아민 화합물이 바탕용액으로 다시 빠져 나오기가 상당히 어려운 것으로 생각된다. 그리고 초기값으로의 복귀가 되지 않은 채 다시 측정을 할 경우 동일 농도의 아민 화합물에 대한 감도가 차이를 보였다. 그리하여 이들 전극을 빨리 초기의 전위값을 얻기 위하여 0.1M 황산 용액에 약 1분 동안 담근 후 교반하면서 그 전위값을 측정하여 본 결과 가소제 중 DOPP가 가장 초기값에 급격히 다가선 후 서서히 변하면서 안정함을 보여 주었다(Fig. 2). 이 현상에 대한 이론적 근거를 제시할 수는 없으나 이러한 방법을 통해 초기값에 도달시킨 후 재측정하여 본 결과 황산 처리를 하지 않는 경우

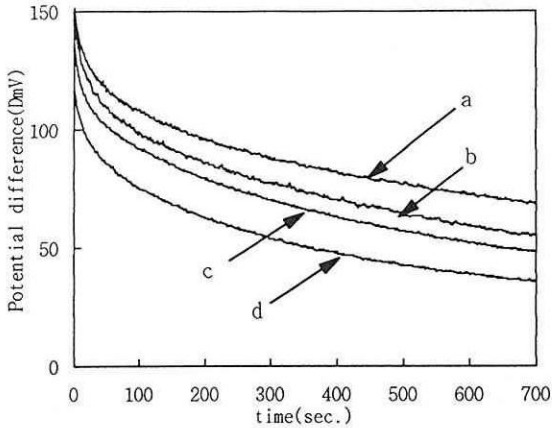


Fig. 1. Potential variation vs. time after measurement of CPZ compound.

Electrodes not treated with sulfuric acid.

a: DOMa, b: IDDPP, c: DOPP, d: NPOE

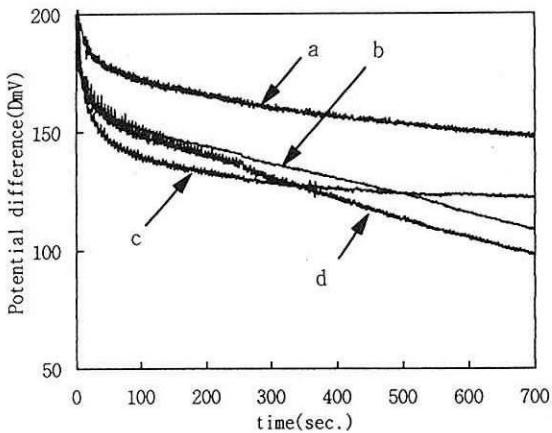


Fig. 2. Potential variation vs. time after measurement of CPZ compound.

Electrodes treated with sulfuric acid.

a: IDDPP, b: NPOE, c: DOPP, d: DOMa

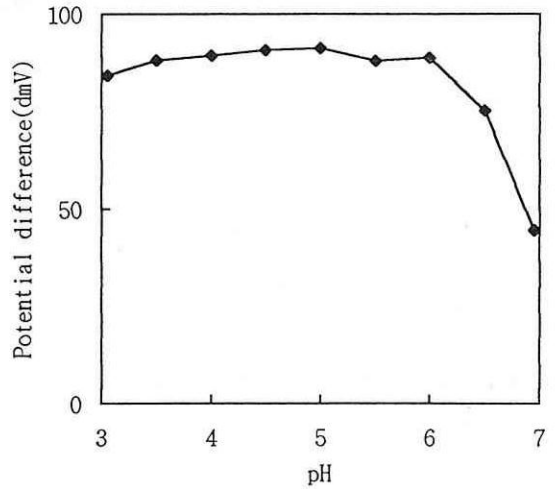


Fig. 3. Effect of pH on ion-exchanger-free membrane electrode for CPZ 0.01mM.

Plasticizer was IDDPP.

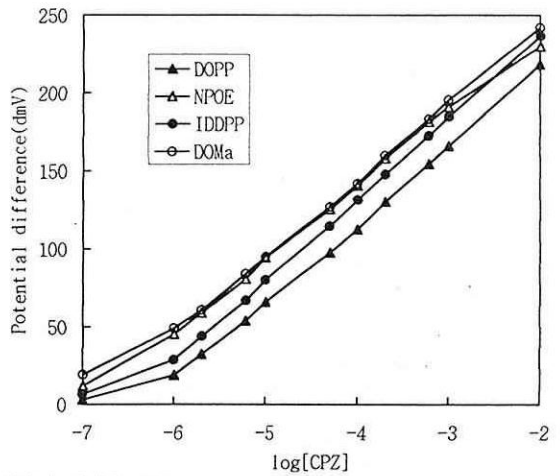


Fig. 4. Calibration curves of CPZ with liquid-membrane electrodes.

(0.1M Acetate buffer, pH 4.0)

에 비해 초기값에의 근접 시간과 측정 시간 간격을 줄일 수 있었다. pH에 대한 영향을 살펴보기 위해 각각의 pH별로 제조한 완충용액 중에서의 CPZ 0.01mM에 대한 전위값을 구하였으며, 그 결과는 이온교환물질을 사용하지했을 때의 경우와 비슷하게 나타났다. 이 때 pH 3.0~6.0까지는 pH 변화에 영향을 받지 않았으며, pH

6.0 이상에서는 용액의 알칼리화에 따른 아민 자체의 침전에 따른 결과이다(Fig. 3). CPZ에 대한 검량선은 NPOE의 경우  $10^{-6} \sim 10^{-3}M$ 까지의 직선성 검량선을 구할 수 있었고, 그외의 가소제는 모두  $10^{-6}M \sim 10^{-2}M$ 까지 직선성을 보였다(Fig. 4). 검량선에 대한 상관계수는 Table 1과 같이 모든 가소제의 경우 양호하게 나타났다, 감응성(slope)은 IDDPP가 가장 높은 52.

Table 1. Characteristics of liquid membrane electrodes for chlorpromazine

	DOPP	NPOE	IDDPP	DOMa
slope (dmV/dec.)	49.9	49.0	52.2	48.9
r*	0.9995	0.9997	0.9999	0.9967
linear range (M)	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-2</sup>

\*Correlation coefficient

Table 2. Response to 0.1mM chlorpromazine in 0.1M acetate buffer.

days	Average response*(ΔmV) (RSD**(%))			
	DOPP	NPOE	IDDPP	DOMa
1	135.9	123.9	170.9	161.0
	(0.4)	(2.6)	(3.6)	(6.5)
2	136.5	127.9	170.8	158.3
	(0.6)	(2.2)	(3.0)	(5.6)
3	137.8	125.4	165.5	160.7
	(0.8)	(2.7)	(3.4)	(6.0)
4	135.4	126.3	160.0	160.0
	(0.7)	(2.5)	(3.0)	(6.2)

All treated with 0.1M sulfuric acid solution for about 1minute.

\*Calculated from 6 experiments.

\*\*Relative standard deviation.

Table 3. Response to 0.1mM basic compounds in 0.1M acetate buffer.

	Average response*(ΔmV) (RSD**(%))			
	DOPP	NPOE	IDDPP	DOMa
alverine	101.0	131.7	140.7	121.9
	(1.2)	(4.7)	(4.4)	(8.1)
promazine	67.2	93.4	115.1	120.7
	(1.0)	(1.4)	(1.2)	(2.4)

All treated with 0.1M sulfuric acid solution for about 1minute.

\*Calculated from 6 experiments.

\*\*Relative standard deviation.

2dmV/dec.를 나타내었고, DOPP, NPOE, DOMa는 각각 49.9, 49.0, 48.9dmV/dec.를 나타내었다. 재현성을

살펴보기 위해 0.1mM CPZ에 대한 감응성을 시간의 경과와 더불어 가소제별로 조사한 결과 DOPP를 사용

Table 4. Response to 0.1mM several amine compounds in 0.1M acetate buffer.

	Average response*( $\Delta mV$ ) (RSD**(%)			
	DOPP	NPOE	IDDP	DOMa
dopamine	20.5	0.5	14.1	2.4
penicillin-G	0	-1.9	0.5	2.5
aminosalicylic acid	-0.5	-2.5	-0.5	-0.5
phenyl-ethylamine	17.3	0	19.6	14.6
methyl-ephedrine	4.4	0	23.9	23.9
tyramine	14.2	-2.4	12.2	1.5
fructose***	0	2	-0.5	-5.4

All treated with 0.1M sulfuric acid solution for about 1minute.

\*Calculated from 6 experiments.

\*\*Relative standard deviation.

\*\*\*Concentration of fructose is 1mM.

하는 경우가 가장 높았고, 그 다음은 NPOE, IDDP, DOMa 순이었다(Table 2). alverine, promazine 등에 대한 재현성도 chlorpromazine과 유사한 결과를 얻었다(Table 3). 항생제, 당 및 1급 아민 화합물에 대한 감응성은 NPOE를 사용할 때 가장 적게 나타났고, 다른 가소제의 경우에도 거의 같은 결과가 나타났으므로 제제나 혈중의 아민성 의약품 정량시 이들 혼합물에 의한 영향은 적을 것으로 생각된다(Table 4).

#### 4. 결론

본 연구는 매트릭스와 가소제만으로 액체막 전극을 만들고 이를 이용한 염기성 의약품의 정량을 시도하여 이온운반물질의 역할을 재평가하는 기초자료를 삼고자 하였다. 우선 이들 액체막 전극이 초기의 전위값으로 돌아오는 데 걸리는 시간을 단축시키기 위해 0.1M 황산으로 처리한 결과 양호한 결과를 얻을 수 있었다. 선택성 막은 여러 가소제들 중 DOPP가 재현성이 매우 양호하였으며, IDDP는 재현성은 다소 떨어지는 편이었으나 감응성이 가장 높았으며 NPOE, DOMa 등은 감응성이나 재현성면에서 다소 뒤떨어지는 면을 보였다. 이에 본 연구진은 앞으로 다른 phosphate 유도체 가소제에 대한 감응 특성과 이온 회합성 물질의 추출용매로서의 가소제를 비교하여 살펴보고자 한다. CPZ에 대한 검량선은 NPOE를 사용할 때  $10^{-6}$ ~

$10^{-3}M$ , 그외 가소제에 대하여는  $10^{-6}$ ~  $10^{-2}M$ 까지의 직선성 검량선을 얻을 수 있었다. 그리고 이들 액체막 전극은 항생제, 당, 그리고 1급 아민화합물에 대하여는 감응성이 낮아 제제 중의 염기성 의약품의 정량에 이용할 수 있으리라 생각된다.

#### 4. 감사의 글

이 논문은 1997년도 경성대학교 학술지원 연구비에 의하여 연구되었으며, 이에 감사드립니다.

#### 참고문헌

1. Z. Stefanac and W. Simon, *Chimia*, **20**, 436(1966).
2. C. D. Gutsche, The royal society of chemistry, U. K., 1992.
3. T. Shono, *Bunseki*, **27**(1989).
4. V. V. Cosofret and R. P. Buck, CRC press, U. S. A., (1992).
5. R. D. Armstrong, H. Wang and M. Todd, *J. Electronal. Chem.*, **266**, 173(1989).
6. R. Eugster, T. Rosatzin, B. Rusterholz, B. Aebersold, U. Pedrazza, D. R egg, A. Schmid, U. E. Spichiger and W. Simon, *Anal. Chim. Acta*, **289**, 1 (1994).
7. S. C. Ma, N. A. Chaniokakis and M. E. Meyerhoff, *Anal. Chem.*, **60**, 2293(1988).

8. M. L. Davies, C. J. Hamilton, S. M. Murphy and B. J. Tighe, *Biomaterials*, **13**, 971(1992).
9. M. L. Davies, C. J. Hamilton, S. M. Murphy and B. J. Tighe, *Biomaterials*, **13**, 979(1992).
10. J. Mathew, S. Qin Liu and M. Kodama, *Biomaterials*, **14**, 57(1993).
11. T. Qkada, *Analyst*, **118**, 959(1993).
12. T. Maeda, M. Ikeda, M. Shibahara, T. Haruta and I. Sakake, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 94(1981).
13. S. Buçen, J. Dale and W. Lund, *Anal. Chim. Acta.*, **185**, 347(1986).
14. N. Ishibashi, T. Masadome and T. Imato, *Anal. Sci.*, **2**, 487(1986).
15. H. Suzuki, H. Nakagawa, M. Mifune and Y. Saito, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1123(1993).
16. K. Arai, M. Kimura, F. Kusu and K. Takamura, *Bunseki Kagaku*, **45**, 783(1996).