

## 가소제를 이용한 클로르프로마진의 용매 추출 분광광도법

이지연<sup>#</sup> · 정문모 · 허문희\* · 안문규  
경성대학교 약학대학, \*부산 지방 식품의약품청  
(Received March 5, 1997)

### Determination of Chlorpromazine Using Plasticizers as Extraction Solvent

Ji-Yeoun Lee<sup>#</sup>, Moon-Mo Jung, Moon-Hye Hur\* and Moon-Kyu Ahn  
Department of Pharmacy, Kyungsoong University, 608-736, Pusan, Korea  
\*Pusan regional Food and Drug administration

**Abstract**—A method for the determination of basic drugs based on their reaction with picric acid to form an ion-association complex extractable into several plasticizers was developed. Basic drugs-picric acid complexes in acid medium could be extracted quantitatively into several plasticizers except phosphates. For example, the chlorpromazine-picric acid complex showed maximum absorbance at near 410 nm and was applied to extraction spectrophotometric determination of chlorpromazine. The calibration curves are linear ( $r=0.998$ ) within a range from  $10^{-6}$  to  $5 \times 10^{-4}$  M and the precision of the method was acceptable because RSD was less than 2.6% ( $n=7$ ). The factors affecting the extraction system was discussed.

**Keywords** □ Plasticizers, picric acid, ion-association complex, chlorpromazine.

염기성 의약품과 음이온 색소와의 회합체를 유기용매 중에 추출하여 그 흡광도를 측정하는 추출 분광광도법은 선택성이 우수하다는 점에서 염기성 의약품의 정량에 종종 사용되고 있다.<sup>1)</sup> 이때 추출에 사용되는 유기용매는 종전부터 dichloroethane, chloroform 등의 염소계 유기용매나 benzene 등이 사용되었다. 그러나 이들 휘발성 유기용매는 오늘날 환경오염이 심각한 사회문제로 되어 있어 그 사용이 제한되고 있는 실정이다. 그러므로 환경오염 방지의 견지에서 독성이 적은 용매의 선택이나 사용량의 감소하는 분석법의 필수조건의 하나이다. Arai<sup>2)</sup> 등은 제 4급 ammonium계 의약품과 음이온 색소와의 회합체를 물에 용해도가 적고 불휘발성이며 독성의 문제가 없는 2-nitrophenyl octyl ether(NPOE)로 추출하여 그 흡광도를 측정하는 추출 분광광도법을 검토, 의약품의

간편하고 고감도인 정량법 개발을 시도한 바 있다.

한편 chlorpromazine(CPZ)과 그 유도체 그리고 amitriptyline(ATT)과 nortriptyline(NTT)에 대한 분석법은 비수적정법,<sup>3)</sup> 분광 광도법,<sup>4,5)</sup> 용매 추출 분광 광도법,<sup>6,7)</sup> 형광 분석법,<sup>8)</sup> gas chromatography,<sup>9)</sup> HPLC,<sup>10)</sup> voltammetry<sup>11)</sup> 및 이온 선택성 전극에 의한 방법<sup>12-14)</sup> 등이 보고 되어 있다. Picric acid(PA)와 추출 용매로서 가소제를 사용함으로써 종전부터 사용하여 오던 여러 용매에 의해 야기되는 환경오염의 문제를 해결하고, CPZ 등의 유도체와 ATT, NTT 등의 염기성 의약품에 대한 미량 정량을 시도하여 보다 체계적으로 가소제에 의한 용매 추출 정량법을 확립하고자 하였다.

#### 실험방법

**시약** - 본 실험에서 사용된 가소제는 Table I과 같다.  
염기성 의약품으로는 CPZ, ATT, NTT, trimepra-

<sup>#</sup> 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 051-620-4882 (팩스) 051-628-6540

**Table I**—List of plasticizers

Name(derivative)	Chemical name	Company
Adipate	di(2-ethylhexyl) adipate(DOA) diisobutyl adipate(DIBA)	Scientific polymer products, Inc.
Azelate	dioctyl azelate(DOAz) dimethyl azelate(DMAz)	Scientific polymer products, Inc.
Citrate	tri-n-butyl citrate(TBC)	Scientific polymer products, Inc.
Dibenzoate	dipropylene glycol dibenzoate(DGD)	Scientific polymer products, Inc.
Maleate	dioctyl maleate(DOM)	Scientific polymer products, Inc.
Myristic acid	isopropyl myristate(IM)	Scientific polymer products, Inc.
Palmitate	isopropyl palmitate(IPP)	Scientific polymer products, Inc.
Phosphonate	dioctylphenyl phosphonate(DOPP)	Scientific polymer products, Inc.
Phosphate	isodecyl diphenyl phosphate(DDPP) tris(2-ethylhexyl) phosphate(TEHP) tricreyl phosphate(TCP)	Fluka Co. Scientific polymer products, Inc.
Phthalate	di(2-ethylhexyl) phthalate(DOS)	Fluka Co.
Sebacate	di(2-ethylhexyl) sebacate(DOP)	Fluka Co.

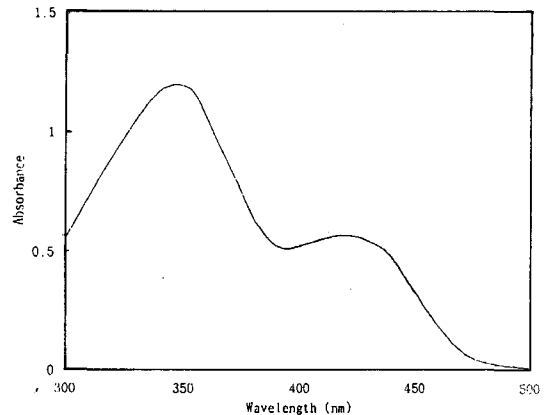
zine(TMPZ), promazine(PMZ) 등은 Sigma사, tri-fluoperazine은 Aldrich사, PA, 2-pentanol은 Fluka사, 1-butanol, dichloroethane(DCE), isoamyl alcohol은 Junsei chemical사, n-amyl alcohol은 Katayama chemical사 제품을 사용하였다. 그리고 기타 시약들은 시판 시약 특급을 사용하였다.

기기 - pH electrode는 Orion사의 model 91-02 glass electrode를 사용하였고, 분광광도계는 Shimadzu사의 model 1601, 1201을, 원심분리기는 Hanil사의 table top multi-purpose centrifuge MF 550을 사용하였다.

**정량법** - 15 mL의 원심 침전관에  $5 \times 10^{-5}$  M 염기성 의약품 용액 0.5 mL,  $5 \times 10^{-4}$  M PA 용액 0.5 mL, 완충용액 3 mL, 및 가소제 0.5 mL를 넣고 2분간 격렬히 혼합한 후, 10분간 3000 rpm으로 원심분리하여 얻은 각 가소제층을 각각의 극대 흡수 파장에서 흡광도를 측정하였다. 이 때, 완충용액은 0.1 M 초산 완충용액(pH 4.5)을 사용하였다.

### 실험결과 및 고찰

**이온 회합 화합물의 흡수스펙트럼** - CPZ와 PA와의 이온 회합 화합물을 가소제로 추출하여 가시부 영역에서의 흡수 스펙트럼을 얻은 결과는 DOS를 추출용매로 사용한 경우 Fig. 1과 같이 극대 흡수 부위가 일반 용매로서 추출한 경우와 같이 410 nm 부근에서 나타났다. 수상층의 농도로부터 산출한 겉보기 분자 흡광 계수와 극대흡수 부위는 Table II와 같았다. 각 가소제를 사용시 흡광도의 공시험치는 대부분 0.02이하로서 무시할 수 있었다.



**Fig. 1**—Absorption spectrum of ion-associate of chlorpromazine and picric acid in dioctyl sebacate. (chlorpromazine:  $5 \times 10^{-5}$  M, picric acid:  $5 \times 10^{-4}$  M, in 0.1 M acetate buffer pH 4.5)

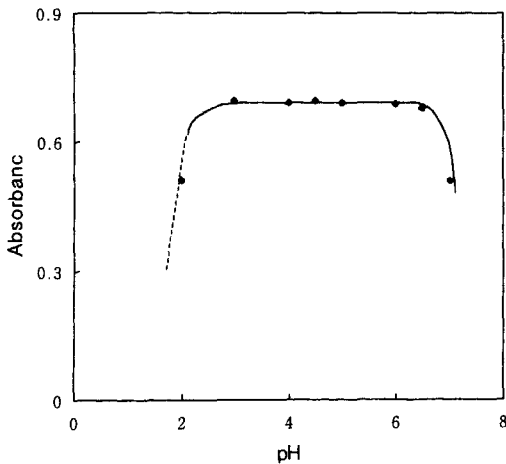
**진탕 시간과 원심 분리 시간** - 염기성 의약품들을 PA와 반응시켜 이온 회합성 화합물을 생성시키고, 이를 추출하기 위하여 DOS를 첨가하였다. 혼합기를 사용하여 수초간 혼합한 다음 추출한 용액의 흡광도를 각각 측정된 결과 진탕시간이 60초이상에서부터 일정한 최대 흡광도를 얻을 수 있었다. 이는 이온 회합성 화합물의 가소제상으로의 추출 평형에 도달하는 시간이 60초 정도 소요된다는 것을 알 수 있었다. 그리고, 추출시 원심 분리 시간은 혼탁 용액이 완전히 투명하게 되어 흡광도가 일정하게 나올 때까지 하였다(3000 rpm에서 약 5분간). 또한 다른 가소제 역시 같은 결과를 얻었다.

**pH 영향** - 흡광도에 미치는 수상의 pH 영향은 추출시의 pH에 따른 흡광도의 변화로부터 구하였고, DOS를 추출용매로써 사용한 결과는 Fig. 2와 같다. PA 회합 화합물의 410 nm 부근의 각 극대 흡수 파장에서의

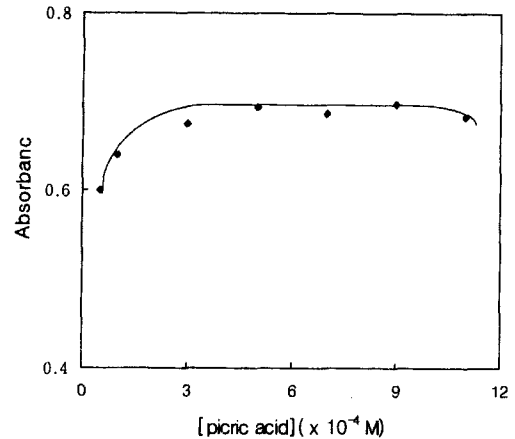
**Table II**—  $\lambda_{max}$  and  $\epsilon$  of ion association complexes of basic drugs and picric acid ( $\epsilon$  is  $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )

Plasticizer	Analyte	CPZ	PMZ	ATT	NTT	TMPZ	FPZ
	DOA	$\lambda_{max}$	405	405	405	405	405
	$\epsilon$	$5.50 \times 10^4$	$2.7 \times 10^4$	$3.66 \times 10^3$	$3.07 \times 10^3$	$3.03 \times 10^4$	$3.72 \times 10^4$
DOAz	$\lambda_{max}$	410	410	410	410	410	410
	$\epsilon$	$4.99 \times 10^4$	$5.4 \times 10^4$	$3.54 \times 10^4$	$3.01 \times 10^4$	$3.02 \times 10^4$	$3.61 \times 10^4$
DGD	$\lambda_{max}$	425	425	425	425	425	425
	$\epsilon$	$4.5 \times 10^4$	$2.6 \times 10^4$	$4.0 \times 10^4$	$3.89 \times 10^4$	$1.14 \times 10^4$	$9.13 \times 10^4$
DOP	$\lambda_{max}$	410	410	410	410	410	410
	$\epsilon$	$7.77 \times 10^4$	$1.02 \times 10^4$	$2.4 \times 10^3$	$2.55 \times 10^3$	$1.03 \times 10^4$	$8.70 \times 10^4$
DOS	$\lambda_{max}$	415	415	415	415	415	415
	$\epsilon$	$5.06 \times 10^4$	$2.24 \times 10^4$	$7.7 \times 10^3$	$4.46 \times 10^3$	$2.6 \times 10^4$	$3.06 \times 10^4$
IM	$\lambda_{max}$	415	415	415	415	415	415
	$\epsilon$	$2.81 \times 10^4$	$0.73 \times 10^4$	$7.6 \times 10^4$	$5.21 \times 10^4$	$2.3 \times 10^4$	$3.03 \times 10^4$
DOM	$\lambda_{max}$	410	410	410	410	410	410
	$\epsilon$	$1.8 \times 10^4$	$1.78 \times 10^4$	$6.3 \times 10^4$	$2.75 \times 10^4$	$3.2 \times 10^4$	$3.05 \times 10^4$

Basic drugs :  $5 \times 10^{-5}$  M, picric acid :  $5 \times 10^{-4}$  M, in 0.1 M acetate buffer pH 4.5



**Fig. 2**— Effect of pH on the absorbance of ion-associate of chlorpromazine and picric acid in dioctyl sebacate. (chlorpromazine:  $5 \times 10^{-5}$  M, picric acid:  $5 \times 10^{-4}$  M, wave length 415 nm)



**Fig. 3**— Effect of concentration of picric acid on absorbance of ion-associate of chlorpromazine and picric acid in dioctyl sebacate layer (chlorpromazine:  $5 \times 10^{-5}$  M, in 0.1 M acetate buffer pH 4.5, wave length 410 nm).

흡광도는 일반 용매 추출법과 같이<sup>6,7)</sup> pH 3에서부터 6까지 최대여서 pH의 의존성은 적은 편이었다. 알카리성 측에선 CPZ나 그 유도체가 유리염기로 석출되어 흡광도가 급격히 떨어졌다. 본 실험에서는 pH 4.5의 0.1 M 초산 완충용액을 사용하였다.

**시약의 농도** - 사용하는 이온 회합성 시약의 농도를 결정하기 위하여 염기성 의약품의 농도를 일정하게 하고 PA의 농도를 변화시켜가면서 DOS를 추출용매로 하여 정량법에 따라 흡광도를 측정하였다. 이 때 염기성 의약품과 색소와의 겔보기 반응 물비는 염기성 의약품의 농도에 따라 변화하였고, 이는 염기성 의약품과 색소와의 회합 화합물의 생성과, 유기상으로의 회합 화합물

의 추출이라는 2가지 단계가 관여하고 있는 것이라고 생각되어진다.

그러므로  $5 \times 10^{-5}$  M의 염기성 의약품 용액에 대하여 PA의 농도를  $5 \times 10^{-7}$  M~ $5 \times 10^{-4}$  M의 범위에서 반응시켜 가스제상의 흡광도를 측정하여 이온 회합성 시약의 최적 농도를 검토하였다. Fig. 3에서 보는 바와 같이 이온 회합성 시약의 농도가  $5 \times 10^{-4}$  M 일 때 최대의 흡광도가 얻어졌고, 그 이상의 농도에서는 증가하지 않았다.

본 실험에선 이온 회합성 시약인  $5 \times 10^{-4}$  M PA를 0.5 mL,  $5 \times 10^{-5}$  M 염기성 의약품 0.5 mL, pH 4.5의 초산 완충용액 3.0 mL를 혼합하고 가스제 0.5 mL를 사용하여 추출하였다.

**Table III**— Salt effect of chlorpromazine-picric acid complex in plasticizers

Plasticizer	add NaCl			without NaCl		
	$\lambda_{max}$ .	A	RSD	$\lambda_{max}$ .	A	RSD
DIBA	407	0.5470	2.6	407	0.5239	2.6
DOP	410	0.4009	2.7	410	0.3854	2.6
DMAz	410	0.3222	2.7	410	0.3210	2.6
DOS	415	0.3120	2.6	415	0.2961	2.6
IPP	410	0.1582	2.7	410	0.1544	2.8

Chlorpromazine:  $5 \times 10^{-5}$  M, picric acid:  $5 \times 10^{-4}$  M, in 0.1 M acetate buffer pH 4.5 (n=7)  
RSD: relative standard deviation

**가소제의 선택** - 추출 용매로서 사용한 가소제는 각 유도체별로 한가지 이상씩 선택하여 비교하였다. NPOE는 약간의 담황갈색을 띄고 있어 자체의 흡수대가 410 nm 부근과 겹치므로 PA 회합 화합물의 추출 용매로서 부적합하였다. 그리고 tri-n-butyl citrate는 추출에는 지장이 없었으나 흡광도가 낮았으며 phosphate계열의 가소제 (IDDPP, TEHP, TCP 등)는 PA를 사용할 때 흡광도 공시험치가 높았으므로 추출용매로서 부적합하였다. PA 회합 화합물들의 각 추출 용매에 대한 극대 흡수 파장과 수 상중의 농도로부터 산출한 겉보기 몰 흡광계수는 Table II와 같다.

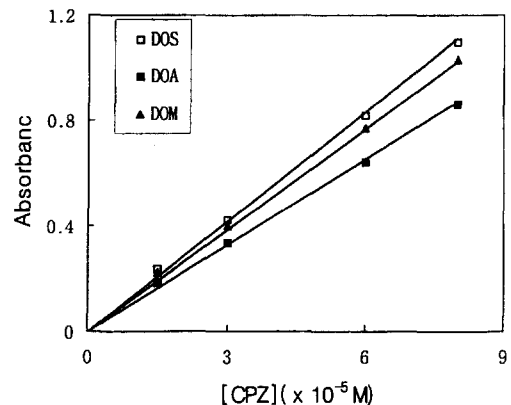
**염 효과** - 이온 회합 화합물을 가소제로 추출할 때의 염 효과를 다음과 같이 검토하여 보았다. 정량법에 따라 CPZ의 PA 이온 회합 화합물 용액에 염류로서 NaCl 약 50 mg을 첨가한 다음 DOP 등 여러 가지 가소제로서 추출하였다. 이 때 가소제상의 흡광도를 각각의 극대 흡수파장에서 측정하여 그 흡광도를 조사한 결과는 Table III과 같았다.

흡광도가 NaCl 첨가시 증가함을 알 수 있었고, 또한 대부분의 가소제의 비중이 물과 거의 같아 두 층의 구분이 어려웠으나 NaCl 첨가에 의하여 윗층의 가소제 층을 취하기가 편리하였다.

**조성비** - CPZ와 PA로부터 생성된 이온 회합성 화합물의 조성비는 몰비법과 연속변화법으로 확인하여 본 결과 이미 보고된 바<sup>6,7)</sup>와 같이 1:1 이었다.

**검량선** - Fig. 4는 PA와 DOS, DOA 및 DOM 등을 사용한 CPZ의 검량선이다. DOS를 추출용매로서 사용할 때, 종래의 정량법보다 광범위한  $1 \times 10^{-6}$  M ~  $5 \times 10^{-4}$  M의 농도에서 직선성을 나타내었으며 감도는 일반 용매 추출법보다 약 10배 컸고, 상관계수는 0.998이었다.

그리고 CPZ  $5 \times 10^{-5}$  M 용액에 대하여 7회 되풀이 한 정량에서 변동계수는 2.6%를 얻었다. Tarasiewicz<sup>6,7)</sup>



**Fig. 4**— Calibration curves for chlorpromazine (picric acid:  $5 \times 10^{-4}$  M, in 0.1 M acetate buffer pH 4.5, wave length 410 nm)

등의 방법에서 직선 범위는 thioridazine  $4.9 \times 10^{-5}$  M ~  $1.7 \times 10^{-4}$  M, levomepromazine 20~60  $\mu$ g/mL, 그리고 perazine  $5.9 \times 10^{-5}$  M ~  $1.8 \times 10^{-4}$  M 였다.

**제제분석** - 제제분석에 이 방법을 응용코져 시판 CPZ 정제 20개를 분말로 하고 혼화한 다음 염산염으로서 9.0 mg에 해당하는 양을 정밀하게 취해 100 mL 용량 플라스크에 옮기고 0.3 M-염산 3 mL로 용해시킨 후 증류수를 가하여 100 mL로 하였다.

여과한 후 10 mL를 취하고 증류수를 가하여 50 mL 용액으로 하였다.

**Table IV**— Analytical results of chlorpromazine in commercial drug tablet (n=5)

Sample	Proposed method (% $\pm$ RSD)	Tarasiewicz's method (% $\pm$ RSD)
A사 CPZ	98.55% ( $\pm$ 2.8)	97.34% ( $\pm$ 2.2)
B사 CPZ	97.37% ( $\pm$ 3.0)	96.25% ( $\pm$ 2.30)

\* Plasticizer: DOS

\* RSD: relative standard deviation

이 용액 0.5 mL를 시료 용액으로 하여 정량법에 따라 DOS로써 추출, 정량하여 Tarasiewicz<sup>6,7)</sup>의 정량법과 비교한 결과는 Table IV와 같았다.

**결 론**

가스제를 추출 용매로 사용함으로써 종래의 용매 추출 분광 광도법의 결점인 유기용매에 의한 환경오염을 방지할 수 있었고, 용매의 휘발에 의한 오차도 감소시킬 수 있었다. 또한, 용매의 미량화와 더불어 고감도의 잇점이 있었다. 가스제 중 DOP가 가장 예민한 추출 용매이었으나 독성의 관점에서 제외시켰다. NPOE는 자체의 흡수대가 흡광도에 영향을 주었고, 유전상수가 큰 phosphate계열 가스제는 공시험치가 컸으므로 추출 용매로서 부적당하였다. 그 이외의 가스제는 PA 회합 화합물에 대하여 양호한 추출 용매로서 사용할 수 있었다. PA 회합 화합물을 DOS로써 추출하는 경우, CPZ에 대한 검량선의 직선 범위는  $1 \times 10^{-6} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-5} \text{ M}$ , 몰 흡광계수  $1.78 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , 상관계수 0.998, 변동계수 2.6%(n=7)를 얻었다.

앞으로 염기성 의약품의 용매 추출 분광광도법에서 추출 용매로서의 가스제 선택과 이온회합성 화합물을 이온감지물질로서 사용하는 이온선택성 전극법에서의 가스제와의 상관성에 대하여 검토하고자 한다.

**문 헌**

- 1) Imura H. and Ohashi K. : Fundamentals of separation methods : Solvent extraction. *Bunseki* 620 (1997).
- 2) Arai K., Kimura M., Kusu F. and Takamura K. : Extraction spectrophotometric determination of drugs of quarternary ammonium salts based on ion association between an anionic dye and quaternary ammonium ions. *Bunseki Kagaku* 45, 783 (1996).
- 3) Soliman S. A., Abdine H. and Zakhari N. A. : Chemistry of nonaqueous titration of chlorpromazine. *J. Pharm. Sci.* 64, 129 (1975).
- 4) Aman T., Rashid A., Khokhar I. and Lqbal J. : Spectrophotometric determination of chlorpromazine. *Anal. Lett.* 30(1), 109 (1997).
- 5) Revanaasiddappa H. D., Ramappa P. G. : Spectrophotometric determinations of some phenothiazine drugs. *Talanta* 43, 1291 (1996).
- 6) Tarasiewicz M. and Kuymicka L. : Extractive spectrophotometric determination of some phenothiazine with picric and flavianic acid. *Anal. Lett.* 29(6), 929 (1996).
- 7) Tarasiewicz M., Stamiszevska E. and Puzanowska-Tarasiewicz H. : Application of picric and flavianic acids for the extractive spectrophotometric determination of thioproperazine. *Pharmazie* 38, 203 (1983).
- 8) Karpinska J., Starczewska B. and Puzanowska-Tarasiewicz H. : Analytical properties of 2,10-disubstituted phenothiazine derivatives. *Anal. Sci.* 12, 161 (1996).
- 9) Hattori H., Yamamoto S., Iwata M., Takashima E. and Yamada T. : Sensitive determination of phenothiazines in body fluids by gas chromatography with surface ionization detection. *J. Chromatography* 579, 247 (1992).
- 10) Takahashi D. M. : Rapid determination of chlorpromazine hydrochloride and two oxidation products in various pharmaceutical samples using high-performance liquid chromatography and fluorescence detection. *J. Pharm. Sci.* 69(2), 184 (1980).
- 11) Dermis S. and Biryol I. : Voltammetric determination of chlorpromazine hydrochloride. *Analyst* 114, 525 (1989).
- 12) Suzuki H., Nakagawa H., Mifune M. and Saito Y. : A widely applicable electrode sensitive to basic drugs based on poly (vinyl chloride) membrane plasticized with tricreyl phosphate. *Chem. Pharm. Bull.* 41, 1123 (1993).
- 13) Vytras K. : The use of ion-selective electrodes in the determination of drug substances. *J. Pharm. and Biomed. Anal.* 7, 789 (1989).
- 14) Mitsana-Papazoglou A., Christopoulos T. K., Diamandis E. P. and Hadjiioannous T. P. : Construction of ion-selective electrodes for chlorpromazine, amitriptyline, propantheline and meperidine : analytical study and application to pharmaceutical analysis. *Analyst* 110, 110 (1985).