

이온교환체 이온선택성 전극을 이용한 염기성의약품 정량

이지연 · 정문모 · 허문희 * · 김은정 ** · 안문규 #

경성대학교 약학대학, * 부산지방식품의약품안전청, ** 식품의약품안전청
(Received March 21, 1999)

Determination of Basic Drugs with Ion-Selective Membrane Electrodes Using Ion-Exchanger

Ji-Yeun Lee, Moon-Mo Jung, Moon-Hye Hur*, Eun-Jung Kim**, Moon-Kyu Ahn#

Department of Pharmacy, Kyungsoong University, 608-736, Pusan, Korea

*Pusan Regional Food & Drug Administration, 608-080, Pusan, Korea

**Korea Food & Drug Administration, 122-740, Seoul, Korea

Abstract — Many poly (vinyl chloride : PVC) membrane electrodes were investigated for the determination of basic drugs, chlorpromazine, amitriptyline, nortriptyline, etc. These electrodes are based on the use of the ion-association complexes of the basic drugs with eriochrome cyanine R, chromoxane cyanine, chrome azurol S and picric acid as ion-exchange sites in a plasticized PVC matrix. All ion-exchangers except picrate complex were not proper for use, because those complexes in plasticized membrane were excluded into aqueous working solution. These drug electrodes show excellent Nernstian responses in the concentration range $10^{-2} \sim 10^{-6}$ mol dm⁻³. Their selectivity with respect to each other, as well as their workable pH range have been investigated. The major advantages of the proposed methods are their simplicity and speed.

Keywords □ Ion-exchanger, picric acid, plasticizer, basic drugs, chlorpromazine.

이온선택성 전극(Ion Selective electrodes, ISEs)은 기본적으로 측정대상물질을 화학적으로 인식하는 전기활성물질과 전기적 신호로 변환시켜주는 전기신호변환기로 구성된다. Potentiometric ion-selective electrodes를 이용한 방법은 내부용액과 분석용액을 분리하고 있는 막에 나타나는 전위차를 측정하여 활동도를 구하는 것으로, 그 선택성이나 예민성은 구성하는 막의 조성에 따라 좌우된다. 이온선택성 막은 기본적으로 매트릭스, 가소제, 이온감지물질 등으로 이루어지며 필요시 첨가제가 들어가기도 한다. Simon등은¹⁾ ISEs에 사용되는 가소제의 유전 상수와 선택계수와의 상관성을 통해 의약품 정량의 최적조건을 연구한 바 있고, 전극의 용도에 따른 적절한 매트릭스에 대하여도 다각도로

연구^{2,5)}되어왔다. 그리고 Suzuki 등⁶⁾은 이온감지물질을 사용하지 않은 막을 이용하여 의약품의 정량한 바 있다. 한편 Arai 등⁷⁾은 용매 추출분광광도법에서 가소제의 사용을 처음 시도하였다. 그러나 용매추출법에서의 가소제 선택과 ISEs에서의 가소제와의 상관성에 관하여는 보고된 바 없다. 본 연구진은 chlorpromazine(CPZ)에 대하여 이온교환체를 사용하지 않은 ligand-free membrane을 이용하여 정량한 바⁸⁾ 있으며, 그외 여러 염기성 의약품과 picric acid(PA)와의 착물을 가소제를 추출용매로 한 용매추출분광법도 보고⁹⁾한 바 있다. 이에 추출용매로서의 가소제와 ISEs와의 관계를 살피고자 이온교환체를 이용한 막을 제작하여 여러 염기성 의약품에 대한 감응성을 살펴보았다. CPZ와 그 유도체, amitriptyline(ATT) 및 nortriptyline(NTT)과 PA, triphenyl methane계 색소인 eriochrome cyanine R(ECR) 등과의 착물을 이온교환체

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 051-620-4882 (팩스) 051-628-6540

로서 사용하여 이온선택성 액체막 전극을 만들고 이들의 CPZ와 그 유도체, ATT 및 NTT 등에 대한 감응성, pH 영향, 선택성 등을 검토하여 기 보고한 자료간의 상관성을 비교한 바 몇가지 지견을 얻었기에 이에 보고하고자 한다.

실험방법

시약 - CPZ, ATT, NTT, promazine · HCl(PMZ), trimeprazine · HCl(TMPZ), ECR 등은 Sigma 사제, trifluoperazine · HCl(FPZ), tetrahydrofuran(THF), chromoxane cyanine R(EOCR), PVC, chrome azurol S (CAS) 등은 Aldrich 사제, PA, 2-pentanol 등은 Fluka 사제, bromphenol blue(BPB) 는 Hanawa 사제를 사용하였다. 본 실험에 사용된 가소제는 Table I과 같다.

기기 - Electrode body는 Phillips사의 IS-561, pH meter는 Orion사의 model 920A, pH electrode는 Orion사의 model 91-02 glass combination electrode, 기준전극은 model 90-01-00 Ag/AgCl single junction electrode 등을 사용하였고 그 외 일정실험 조건하에서 동시에 여러 전극으로부터 데이터를 수렴하기 위해 고안된 16 채널 A/D converter와 실험 데이터를 수렴, 편집, 처리를 위하여 Trigem 286+S(삼보) computer를 사용하였다.

이온교환체 제조 - 이온 회합성 시약인 PA, ECR, BPB, EOCR, CAS용액들은 0.1 M 수용액으로 조제한 다음 물로서 적당히 희석하여 사용하였다. 이온교환체는 0.1 M amine류와 이온 회합성 시약을 1:1의 비율로 혼합하여 형성된 착물을 여과하고, 물로서 세척한 후, PA 착물과 BPB 착물은 alcohol로서 재결정하였고, ECR 류 착물은 p-nitrotoluene으로 재결정 한 후, 데시케이터에서 감압 건조하여 제조하였다.

이온선택성 전극 제작 - 전기 활성물질 양을 4 mg, 가소제 131 mg, PVC 65 mg을 취하여 THF 2 mL로 녹인 후 유리관에 고정된 유리관(직경 : 22 mm)에 붓고 이를 데시케이터에 이틀동안 상온 방치, THF가 휘발되어 생성된 막을 직경 7 mm로 잘라 이온 선택성 전극 조립에 사용하였다. 처음 만든 전극은 0.1 M 초산 완충용액(pH 4.5)에 하룻동안 담근 후 사용하였으며 보관시에도 같은 완충액을 사용하였다.

측정 - 전극을 0.1 M 초산 완충용액에 담그고 전위값이 ± 0.2 mV/min으로 안정시킨 후 염기성의약품 용액을 일정한격으로 넣어 전위값을 측정하였으며, 매 측정 후 0.1 M 황산 용액에 1분간 담근 후 증류수로 세척하고 초산 완충용액에 담겨 사용하였다.

실험결과 및 고찰

TLC에 의한 이온회합성 시약의 순도확인 (Pol-lako-va-Moukova)¹⁰ - Salicylic acid functional group 들을 가진 hydroxy triphenylmethane계 색소인 ECR, ECOR, CAS, BPB, PV등은 많은 종류의 금속이온에 대하여 예민한 정색 시약으로 사용된다. 이들 시약의 시판품은 합성시의 출발물질, 중간물질 그리고 NaCl, Na₂SO₄ 등의 무기염들을 함유하고 있다. 이들의 오염으로 개개의 시약들은 산-염기 특성, 조성, 물리적 성질, 광학적 성질 그리고 그들 금속 킬레이트의 안정도 상수를 달리한다. 그러므로 우선 TLC를 이용하여 이들 색소들의 순도를 조사하여 보았다. Moukova 등¹⁰은 시판 ECR을 아래와 같은 조성의 산성 혹은 암모니아성 system들의 전개용매로서 두개의 반점들을 확인하였으나 본 실험에서는 순수한 한개의 반점만 얻었고 (acidic system; *n*-butanol-glacial acetic acid-water 7:1:3(v+v+v), impregnated with 0.05 M-EDTA,

Table I - List of plasticizers

Adipate	dioctyl adipate(DOA)	Scientific product Co.
Azelate	dioctyl azelate(DOAz)	Scientific product Co.
Phosphate	isodecyl diphenyl phosphate(IDDPP)	Scientific product Co.
	tricetyl phosphate(TCP)	Scientific product Co.
	triethyl hexyl phosphate(TEHP)	Scientific product Co.
Phthalate	dioctyl phthalate(DOP)	Fluka Co.
Sebacate	dioctyl sebacate(DOS)	Fluka Co.
Phosphonate	dioctylphenyl phosphonate(DOPP)	Fluka Co.
Other	o-nitrophenyl octyl ether(NPOE)	Fluka Co.

Table II – Characteristics of liquid membrane electrodes. Eriochrome cyanine R and bromophenol blue were used as counter ion. Added basic drug was 0.1 mM chlorpromazine HCl. Potential difference was obtained with 4 measurements. Conditioning time between two measurements were 2 hours

Counter ion	No.	Plasticizer (ΔmV)								
		DOA	DOP	DOS	DOAz	DOPP	NPOE	IDDPP	TEHP	TCP
ECR	1	157.3	173.4	139.2	130.0	120.0	92.8	156.8	133.4	180.7
	2	124.5	143.6	116.7	108.0	104.5	77.7	130.9	119.7	165.1
	3	104.0	119.5	93.3	88.0	86.1	69.1	101.2	95.8	127.5
	4	63.0	79.1	59.6	58.1	63.5	47.9	54.7	68.9	88.4
BPB	1	184.6	170.0	173.9	151.4	89.4	144.1	156.7	138.2	171.9
	2	158.2	160.2	155.3	136.8	85.0	105.5	131.4	123.1	165.6
	3	132.0	130.1	125.3	111.0	70.0	95.1	101.2	99.5	126.8
	4	80.0	91.0	82.6	72.3	50.2	72.2	56.9	70.9	89.6

ammoniacal system; iso-propanol-ammonia-water 8:1:2(v+v+v)), 이들의 Rf치는 각각 0.45와 0.53이었다.

ECR 및 BPB 회합 화합물을 이온 교환체로 사용한 전극의 특성 – ECR과 BPB의 CPZ 회합 화합물을 이온 교환체로 사용하여 CPZ 선택성 전극을 조립한 다음 CPZ에 대한 감응성을 여러 가지 가소제별로 검토한 결과는 Table II와 같으며, 동일한 조건으로 CPZ에 대하여 반복 실험한 결과 감응성이 지속적으로 감소하였고, 막 표면이 상당히 탈색되는 등 일부 회합 화합물이 용출되어 CPZ 선택성 막으로는 적절하지 못하였다. 한편 EOCR, PV, CAS 등도 ECR, BPB와 같은 결과를 얻었다(data are not shown). 그러므로 유전상수가 큰 n-butanol 등에 추출이 잘되는 이온 회합 화합물은 이온 교환체로서 사용할 수 없는 것으로 생각된다.

PA 회합 화합물을 이온 교환체로 사용한 전극의 특성 – PA와 각 염기성 의약품과의 이온 회합성 화합물을 이온 교환체로서 사용하고 여러 가지의 가소제별로 이온 선택성 액체막 전극을 만들어 각 의약품에 대한 감응 기울기와 직선범위 등을 조사하여 보았다. 이들 전극은 pH 3.0~6.0까지는 pH 영향을 받지 않았고, 전위의 회복성은 측정 후 완충용액 중에서 30분의 안정화 시간을 필요로 하였는데, 황산으로 처리한 막의 경우에는 20분 정도가 소요되는 등 기 보고한 ligand-free membrane에 대한 실험결과⁸⁾와 유사하게 나타났다(data are not shown). 본 실험에서는 0.1 M 초산 완충용액(pH 4.5)을 사용하여 실험하였다. 각 계열의 가소제를 CPZ 등의 염기성 의약품에 대하여 감응 기

울기를 검토한 결과 대체로 DOP, DOA, DOS, DOAz, IDDPP 등을 사용하였을 때 높은 감도를 보였고 다소의 변동은 있으나 DOPP, NPOE의 경우 전체적으로 가장 낮은 감도를 보였으며, ligand-free membrane의 감도⁸⁾에 비해 다소 높은 수치를 보였다(Table III).

검량선 – Table III에 나타난 바와 같이 DOS의 경우 CPZ 57.5, ATT 54.0, NTT 56.0, TMPZ 54.3, FPZ 58.7, PMZ 58.5 mV/dec.로 비교적 감응 기울기가 크게 나타났다. 이에 비하여 이온 교환체를 사용하지 않은 액체막 전극은 DOS의 경우 CPZ 52.2, ATT 51.4, NTT 52.4, TMPZ 51.7, FPZ 56.0, PMZ 56.8 mV/dec.로서 이온 교환체를 사용한 액체막 전극이 우수하다는 것을 알 수 있었다. 그리고 각 가소제에 대한 염기성 의약품들의 검량선의 직선 범위가 10^{-6} M에서 10^{-2} M의 범위에 있었으며, 이온 교환체를 사용하지 않은 액체막 전극의 경우와 유사하였다.

재현성 – Table IV는 황산으로 처리하거나 그렇지 않은 막에 대한 재현성을 나타낸 결과이다. DOPP를 사용한 경우 황산으로 처리한 막의 CPZ에 대한 재현성은 0.4%, 황산으로 처리 하지 않은 막은 1.0%였다. 그리고 이들 액체막은 황산 처리와는 관계없이 여러 가소제중 DOPP가 가장 우수한 것을 알 수 있었으며, 또한 이온 교환체를 사용하지 않은 막에서도 본 실험에서와 같이 DOPP가 가장 우수하였다.⁸⁾ 그리고 DOP, DOA, NPOE 순으로 컷으며 IDDPP, TEHP, TCP 등의 phosphate계열 가소제는 다른 가소제에 비하여 매우 높은 감응성을 보였으나 재현성이 떨어지는 단점을 나타내었다(Table IV).

이종물질에 대한 감응성 – CPZ의 PA 회합 화합물을

Table III – Characteristics of liquid membrane electrodes. Picric acid was used as counter ion

Plasticizer		CPZ	ATT	NTT	TMPZ	FPZ	PMZ
DOA	slope*	56.4	53.7	55.3	54.5	57.2	57.3
	linear range**	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 2 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$
DOP	slope	57.1	54.1	55.1	54.9	58.6	58.3
	linear range	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 2 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$
DOS	slope	57.5	54.0	56.0	54.3	58.7	58.5
	linear range	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-5}$	$10^{-2} \sim 2 \times 10^{-6}$
DOAz	slope	56.8	55.2	55.8	52.4	57.4	54.6
	linear range	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$
DOPP	slope	52.0	50.1	53.2	52.0	53.3	51.1
	linear range	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$
NPOE	slope	52.0	50.7	51.8	53.1	52.3	48.8
	linear range	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-5}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-5}$	$10^{-2} \sim 2 \times 10^{-6}$
IDDPP	slope	56.3	54.6	55.0	54.4	57.4	58.4
	linear range	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$
TEHP	slope	54.2	53.0	53.6	52.7	56.3	54.5
	linear range	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 5 \times 10^{-6}$
TCP	slope	55.1	50.9	53.4	51.9	56.8	57.5
	linear range	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$	$10^{-2} \sim 10^{-6}$

* slope : mV/decade

** Linear range : mol dm⁻³**Table IV** – Response of liquid membrane electrodes to 0.1 mM chlorpromazine and promazine in 0.1 M acetate buffer pH 4.5. Picric acid was used as counter ion. All electrodes were treated with 0.1 M sulfuric acid for about 1 minutes, or not treated

		average response*(Δ mV) (RSD(%))								
		DOA	DOP	DOS	DOAz	DOPP	NPOE	IDDPP	TEHP	TCP
CPZ	1**	167.4(2.1)	169.1(1.8)	170.3(4.0)	169.4(3.0)	154.2(0.4)	161.6(2.1)	185.8(3.4)	180.4(5.0)	181.6(6.0)
	2***	166.8(3.6)	168.2(3.1)	172.2(7.6)	169.6(4.4)	156.0(1.0)	161.4(3.7)	186.6(5.0)	179.4(7.5)	182.2(6.4)
PMZ	1**	127.4(1.5)	129.5(1.3)	112.1(2.1)	119.4(2.0)	72.1(0.7)	98.2(1.4)	130.1(2.2)	111.4(2.8)	120.7(1.7)
	2***	127.7(2.3)	130.3(1.9)	113.9(2.8)	119.4(2.0)	73.1(1.3)	98.1(2.0)	130.4(2.2)	111.3(3.0)	121.2(1.7)

* Calculated from 6 experiments.

** All electrode membranes were treated with 0.1 M sulfuric acid.

*** All electrode membranes were not treated with 0.1M sulfuric acid.

Table V – Response of liquid membrane electrodes to 0.1mM basic drugs and diverse substances in 0.1M acetate buffer. Chlorpromazine-picric acid complex was used as ion-exchanger

		Average response* (mV)								
		DOA	DOP	DOS	DOAz	DOPP	NPOE	IDDPP	TEHP	TCP
dopamine		17.5	18.2	10	15.6	20.0	0.5	14.5	12.0	14.1
penicillin-G		-1.0	-0.5	-0.5	0.0	0	-2.9	-0.5	0.5	-0.5
aminosalicylic acid		-1.7	-1.7	-2.0	-0.5	-1.0	-2.5	-1.1	-1.2	-0.5
phenylethylamine		9.6	20.0	20.0	20.7	16.8	1.2	21.4	14.6	20.0
methylephedrine		7.5	8.0	4.6	17.3	6.0	0	25.2	23.8	21.2
tyramine		20.5	18.2	15.6	18.6	15.1	-2.4	14.2	10.8	10.6
fructose**		1.7	7.4	0	8.8	0	2	0.5	1.4	0.5

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

* Calculated from 6 experiments.

** Concentration of fructose is 1 mM.

이온 교환체로서 사용한 액체막으로 당 화합물이나 항생제, 및 생체내에 존재하는 여러 아민 화합물에 대한 감응성을 조사하여 본 결과는 Table V와 같았다. 이온 교환체를 사용하지 않은 경우와 거의 유사한 결과를 얻었으며, 제제중의 부형제로 사용되는 fructose나, 진통제와 혼용될 수 있는 항생제에 대해서는 거의 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

결 론

ECR 회합 화합물들은 유전상수가 큰 *n*-butanol 등의 용매에 추출이 잘되면서 가스제에는 추출되지 않아 이온 선택성 전극법에 적용할 경우 감응성이 지속적으로 떨어지면서 막에서 이들 회합물들이 빠져나와 이온 교환체로 사용할 수 없었다. PA 회합 화합물을 이온 교환체로 하였을 때, phosphate계열 가스제는 감도는 높으나 전위의 재현성이 좋지 않았고, DOPP는 감도는 낮지만 재현성이 가장 양호하였다. 이는 ligand-free membrane과 같은 결과이었다. DOPP를 사용한 경우 황산으로 처리한 막의 CPZ에 대한 재현성은 0.4%, 황산으로 처리 하지 않은 막은 1.0%였다. 또한, 앞서 보고된 바와 같이⁸⁾ 가스제의 유전상수가 높으면 극성 화합물에 대하여 친화성을 가져 추출시 공시험치가 높아지며, ISEs법에서 높은 감도를 보이지만 전위회복성이 좋지 않아 재현성이 좋지않은 문제점이 있었으며, ion-exchanger를 이용한 본 실험에서도 유사한 문제점을 보였다. 앞으로 가스제를 이용한 용매추출 분광광도법과 친유성을 달리하는 여러 가지 이온 교환체를 사용한 이온 선택성 전극법에서 보다 많은 가스제에 대한 데이터가 나온다면 두 방법간의 상관성을 찾는 데 도움이 되리라 생각된다.

문 헌

1) Eugster, R., Rosatzin, T., Rusterholz, B., Aebersold, B., Pedrazza, U., Regg, D., Schmid, A., Spichiger, U. E., and Simon, W.: Plasticizers for liquid polymeric membrane of ion-selective chemical sensors. *Anal. Chim. Acta* **289**, 1 (1994).

2) Davies, M. L., Hamilton, C. J., Murphy, S. M. and Tighe B. J.: Polymer membranes in chemical sensor application. II. An overview of membrane function. *Biomaterials* **13**, 971 (1992).

3) Davies, M. L., Hamilton, C. J., Murphy, S. M. and Tighe, B. J.: Polymer membranes in chemical sensor application. II. The design and fabrication of permselective hydrogels for electrochemical devices. *Biomaterials* **13**, 979 (1992).

4) Mathew, J., Qin, Liu S. and Kodama, M.: Study of blood compatible polymers. III. Copolymers of *n*-benzyl *n*-(2-hydroxyethyl) acrylamide and 2-hydroxyethyl methacrylate. *Biomaterials* **14**, 57 (1993).

5) Ma, S. C., Chaniokakis, N. A. and Meyerhoff, M. E.: Response properties of ion-selective polymeric membrane electrodes prepared with aminated and carboxylated poly(vinyl chloride). *Anal. Chem.* **60**, 2293 (1988).

6) Arai, K., Kimura, Kusu, F. and Takamura, K.: Extraction spectrophotometric determination of drugs of quaternary ammonium salts based on ion association between an anionic dye and quaternary ammonium ions. *Bunseki Kagaku* **45**, 783 (1996).

7) 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 tricresyl phosphate. *Chem. Pharm. Bull.* **41**, 1123 (1993).

8) Kim, Y. H., Lee, J. Y., Jung, M. M., Kim, E. J., Hur, M. H., Ahn, M. K.: Response characteristics of ligand free PVC membrane. *Anal. Sci. Tech.* **140**, 453 (1997).

9) Lee, J. Y., Jung, M. M., Hur, M. H., and Ahn, M. K.: Determination of Chlorpromazine using plasticizers as extraction solvent. *Yakhak Hoeji* **42**, 246 (1998).

10) Moukova, N. P., Gotzmannova, D., Kuban V. and Sommer, L.: The optical and acid-base properties of chromatographically pure Chromeazurol S, Eriochrome azurol B and Eriochrome cyanine R. *Collection Czechoslovak Chem. commun.* **45**, 354 (1981).