약학회지 제 46 권 제 5 호 320~323 (2002)
Yakhak Hoeji Vol. 46, No. 5

藥學會誌

이온교환체로서 금속 - 디 -2- 피리딜케톤옥심 - 산성의약품 3원 착물을 이용한 산성의약품의 정량

안문규# · 오원정 · 이언경 · 이순영 · 이재윤 · 정문모 · 허문회*
경성대학교 약학대학, *부산지방식품의약품안전청
(Received July 29, 2002; Revised September 16, 2002)

Determination of Acidic Drug with ISEs Using Ternary Complex of Metal-di-2-pyridyl Ketone Oxime-acidic Drug as Ion-Exchanger

Moon-Kyu Ahn#, Won-Jung Oh, Eon-Kyung Lee, Soon-young Lee, Jae-Yun Lee, Moon-Mo Jung and Moon-Hye Hur*
Dept. of Pharmacy Kyungsung Univ., #110-1, Daeyundong, Namgu, Pusan 608-736, Korea
**Pusan Regional Food & Drug Administration, #123-7, Yongdangdong, Namgu, Pusan 608-080, Korea*

Abstract — A method for the determination of acidic drug, mefenamic acid and ibuprofen with ion-selective electrode(ISE) using Fe(II)-di-2-pyridyl ketone oxime complex as a counter ion were developed. Benzyl-2-nitrophenyl ether(BNPE) plasticized membrane was more selective and sensitive than the other tested membranes. The acidic drug selective electrode exhibits a linear response for 10^{-2} M 510^{-5} M of acidic drugs, mefenamic acid and ibuprofen with a slope of -55.9 and -56.3 mV/dec. in borate buffer solution (pH 8.9). Potentiometric selectivity measurements revealed negligible interferences from aromatic and aliphatic carboxylic acid salts. The electrodes were found to be useful for the direct determination of mefenamic acid and ibuprofen in pharmaceutical preparations.

Keywords □ ISE, mefenamic acid, ibuprofen, Fe(II)-di-2-pyridyl ketone oxime

메페남산과 이부프로펜의 정량은 중화적정법,[1] 흡광도법,[2] 형광법,[3] 용매 추출분광법[4] 및 크로마토그래피법[5] 등 여러 가지의 방법으로 연구되었다. 산성의약품의 이온선택성 전극법[6]은 4급 암모늄 화합물과의 착물을 이온교환체로 사용한 방법이 많이 보고되었으나 이 방법은 선택성이 떨어지며 감응 속도가 느리다. 그 이외에도 organotin(IV) carboxylate,[7] metal porphyrin[8] 등이 사용된 바 있다. Hassan 등은 warfarin과 이부프로펜,[9] diclofenac[10,11] 등의 정량에 phenanthroline 유도체를 사용하여, 높은 정확도, 낮은 검출한계, 넓은 검량범위 및 양호한 선택성 등의 장점을 보고한 바 있다. 또한 금속 dipyridyl chelate를 이용한 예도 보고된[12~14] 바 있으나 ferroin group을 가진 이들은 fenmate계 이외의 산성의약품과는 침전이 잘 생성되질 않아 최근까지 산성의약품 전반에 걸쳐 적용할 수 있는 이온 선택성 전극법은 보고된 바가 없다.

이에 본 연구진은 메페남산, 이부프로펜 등을 비롯한 여러 가지의 산성의약품과 Fe(II)-di-2-pyridyl ketone oxime의 3원착물을 사용하여, 여러 가소제별 감응성 등을 검토하여 산성의약품 전반에 걸쳐 적용할 수 있는 이온선택성 전극법을 확립하고자 한다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 051-620-4882 (팩스) 051-628-6540
(E-mail) mkan@star.kyungsung.ac.kr

실험방법

시약 – mefenamic acid(MA), ibuprofen, naproxen, diclofenac, indomethacin 등은 Sigma사제, 2-nitrophenyl octyl ether (NPOE), 2-nitrodiphenyl ether(NDPE) 2-fluorophenyl-2-nitrophenyl ether(FPNPE), benzyl-2-nitrophenyl ether(BNPE) 등은 Fluka 사제, dioctyl sebacate(DOS), tricresyl phosphate(TCP), poly(vinyl chloride)(PVC) 등은 Scientific polymer products사제, trioctyl phosphate(TOP), tetrahydrofuran(THF), di-2-pyridyl ketone oxime(DPKO), saccharine, 5,5'-diphenyl hydantoin은 Aldrich사제, 2-nitrophenyl phenyl ether(NPPE)는 Acros Organics사제, 그외 시약들은 모두 시판 특급을 사용하였다. 본 실험에서 사용되는 모든 시액은 Milli-Q(Millipore 사제) water system으로 탈염된 2차 증류수로서 제조하였고, 완충용액으로는

0.1 M 붕산 완충액(pH 8.9)을 사용하였다.

기기 – Electrode body는 Phillips사제의 IS-561, pH meter는 Orion 사의 model 920A, pH electrode는 Orion사의 model 81-02 glass electrode, 기준전극은 Orion사의 model 90-01-00 Ag/AgCl single junction electrode를 사용하였고 그외 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.

전기활성물질의 제조 – 1.7×10^{-1} M의 DPKO(90 v/v% EtOH) 20 mL와 5×10^{-2} M의 Fe^{2+} 수용액($Fe(NH_4)_2(SO_4)_2\cdot 6H_2O$)(또는 Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+} 각 용액) 20 mL을 5분간 혼화한 후 증류수로 100 mL로 하여 Fe-DPKO 착물을 제조하였다. 1×10^{-1} M의 MA 혹은 ibuprofen을 1×10^{-1} M NaOH에 녹인 후 물을 사용하여 5×10^{-2} M로 희석하였다. 이 액 10 mL와 위에서 제조한 Fe-DPKO 착물 용액 10 mL를 혼화하여 30분간 방치 후 여과하고, 세척한 다음 건조시켜 미세분말로 하여 사용하였다.

이온 선택성 전극 제작 – 전기활성물질 4 mg, PVC 65.4 mg, 가소제 130.6 mg을 정확히 취하여 2 mL THF에 녹인 후 이를 유리판에 고정된 유리관(직경: 22 mm)에 부었다. 유리관 위에 여과지를 올린 후 넓적한 판을 올리고 이를 데시케이터에 이틀 동안 상온에서 방치하여 THF를 휘발시켜 투명한 막을 얻었으며 직경 7 mm로 잘라 이온 선택성 전극을 조립하는데 사용하고, 내부충진용액은 10^{-2} M의 NaCl과, sodium mefenamate 혼합용액 또는 이부프로펜 혼합용액을 사용하였다. 이를 10^{-3} M MA 또는 10^{-3} M 이부프로펜이 함유된 0.1 M 붕산완충액(pH 8.9)에 하룻동안 담근 후 사용하였으며 사용하지 않을 때는 10^{-3} M MA 또는 10^{-3} M 이부프로펜이 함유된 0.1 M 붕산완충용액에 보관하였다.

측정 – 기준전극과 지시전극을 0.1 M 붕산 완충용액에 담근 후 전위차계와 연결하였다. 전위값을 0.2 mV/min으로 안정시킨 후 MA 또는 이부프로펜 표준용액 일정량을 일정 간격으로 넣고 전위값을 측정하여 검량선을 구하였다.

실험결과 및 고찰

pH 영향 – pH에 대한 영향을 살펴보기 위해, 10^{-1} M KCl 용액 중에서 10^{-3} M MA 또는 이부프로펜에 대한 전위값을 측정한 후 진한 HCl 혹은 진한 NaOH로 pH를 조절하여 전위값을 측정한 결과, pH 8.0 이하에서는 MA의 유리산이 석출되면서 전위값이 상승하였고, pH 10 이상에서도 예상과는 달리 상승하였다. 이것은 산성의약품 중의 2급 amino group의 양성자화로 양전하를 띄면서 전위의 fluctuation을 일으키거나 $[H^+]$에 의한 간섭이라고 생각된다(Fig. 1).

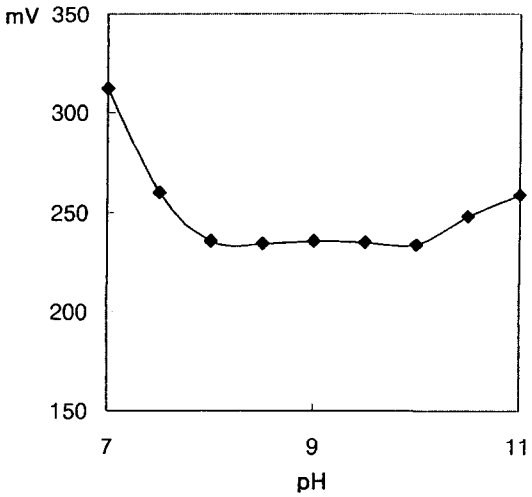

Fig. 1 – Effect of pH on the response of mefenamic acid-selective electrode which was plasticized with NPOE. Fe(II)-di-2-pyridyl ketone oxime complex ion was employed as a counter ion.

가소제의 영향 – 이온선택성 전극의 막은 여러 가지 조건에 의해서 영향을 받는다. 특히 막의 구성성분으로서 가장 많은 비율로 함유되는 가소제에 따라 다르다. 이온교환계의 경우 이온의 선택성이 이온의 분배계수, 이동성 혹은 추출성에 의존하기도 한다. 그리하여 막의 효율성을 높이기 위하여 가소제의 비율을 PVC의 약 2배로 하여 막을 만든다. 다공질체를 이용한 의약품분석에서 nitro group이 함유된 가소제가 다른 가소제에 비해 매우 좋은 결과를 주는 것으로 보고되고 있다. 또한 금속이온이나 금속착물을 이용한 의약품을 ISE법으로 정량 시는 nitrophenyl ether계 가소제가 다른 계열보다 우수한 결과를 보여주었다.[12~14] 본 실험에서는 nitro group이 있는 NPOE, NPPE, NDPE, BNPE, FPNPE 등을 사용하였다(Table I, II).

금속 이온의 영향 – MA선택성 전극은 Fe, Ni, Zn, Cd 함유 전극이 우수하였고 이부프로펜 선택성 전극은 Fe, Ni, Cu은 우수하였으나, Cu, Co, Zn 등은 slope가 낮았다. 그리고 금속이온의 종류에 따른 slope의 크기는 dipyridyl과 그 유도체, 그리고 phenanthroline과 그 유도체와 마찬가지로 아직 일관성있는 경향을 발견치 못하였다(data were not shown).

회수율 – 25 mg/100 mL 농도의 시험액 10 mL를 미리 전위값을 측정한 5 mL 붕산 완충용액(pH 8.9)에 넣어 전위값을 측정하여 검량선에 따라 MA와 이부프로펜을 정량한 결과(found %±R.S.D)는 각각 97.3%±2.4와 98.5%±2.3(n=7, BNPE)으로 나타났다.

Ferroin group을 가진 1.10-phenanthroline이나 2.2'-dipyridyl은 MA 등 fenmate계에 주로 적용할 수 있었으나, DPKO는 다른 산성의약품(naproxen, diclofenac, indometacin 등)에도 적용할 수 있었다. 한편, 메페남산, 이부프로펜 선택성 전극의 수명은 약 20일이었다.

Table I – Response characteristics of Fe-di-2-pyridyl ketone oxime-mefenamic acid based PVC membrane electodes

	Plasticizer				
	NPOE	NPPE	NDPE	BNPE	FPNPE
Slope(mV/dec.)	-54.0	-51.4	-49.3	-55.9	-61.8
Correlation coefficient	0.974	0.952	0.958	0.941	0.969
Lower limit of linear range(mol/L)	5×10^{-5}	5×10^{-5}	5×10^{-5}	5×10^{-5}	5×10^{-5}
Detection limit(mol/L)	3×10^{-5}	3×10^{-5}	3×10^{-5}	3×10^{-5}	3×10^{-5}
Working pH	7~10	7~10	7~10	7~10	7~10

Table II – Response characteristics of Fe-di-2-pyridyl ketone oximeibuprofen based PVC membrane electrodes

	Plasticizer				
	NPOE	NPPE	NDPE	BNPE	FPNPE
Slope(mV/dec.)	-51.9	-51.9	-54.6	-56.3	-50.3
Correlation coefficient	0.951	0.974	0.975	0.970	0.968
Lower limit of linear range(mol/L)	2×10-5	2×10-5	2×10-5	2×10-5	2×10-5
Detection limit(mol/L)	2×10-5	2×10-5	2×10-5	2×10-5	2×10-5
Working pH	4~10	4~10	4~10	4~10	4~10

Table III – Selectivity coefficient($K^{Pot}_{drug,B}$) of Fe-di-2-pyridyl ketone oxime-acid drug membrane electrodes for various anions (BNPE)(seperate solution method)

Interferent(B)	$K^{Pot}_{drug,B}$	
	Mefenamic acid	Ibuprofen
Acetate	2.3×10^{-2}	1.1×10^{-2}
Amino salicylate	4.0×10-2	1.2×10^{-2}
Benzoate	3.2×10^{-2}	1.1×10^{-2}
Citrate	2.5×10^{-2}	2.0×10^{-2}
Glutamate	2.0×10^{-2}	1.4×10^{-2}
Glycinate	7.7×10^{-2}	1.2×10^{-2}
Oxalate	6.8×10^{-2}	1.1×10^{-2}
Phosphate	4.3×10^{-2}	2.6×10^{-2}
Sulfate	2.1×10^{-2}	1.7×10^{-2}

선택계수 – 제제중에 함유될 수 있는 음이온성 이온들에 대한 선택계수를 구하여 본 결과는 Table III과 같다. NPOE, NPPE, BNPE, NDPE 및 FPNPE 등의 가소제에 따른 선택계수의 양상은 일정치 않았으나, 전반적으로 BNPE가 다소 양호한 결과를 보였고, 그 다음은 FPNPE, NPOE 순이었다. Glycinate, oxalate, phosphate 등의 음이온에 의한 영향은 다른 음이온에 비하여 컸으나, 전반적으로 10^{-2} M 정도의 $K^{Pot}_{drug,B}$로서 좋은 선택성을 보였다.

제제분석 – 시판 capsule 제제 중 25 mg에 해당하는 양의 MA를 취하여 0.1 M 붕산 완충액(pH 8.9)에 넣어 전위값을 측정하여 검량선에 따라 얻은 결과(found%±R.S.D)와 대한약전 방법에 따라 얻은 결과는 각각 99.4±2.2, 101.3±1.2(n=7, BNPE)으로 나타났다. 그리고 이부프로펜 정제로부터는 99.1±2.5, 99.3±1.3(n=7, BNPE)로 나타났다.

결 론

1. MA와 Fe(II) di-2-pyridyl ketone oxime으로부터 생성된 3원착물을 전기활성물질로서 사용한 MA및 이부프로펜 선택성 전극의 여러 가소제별 감응성을 살펴본 결과 nitro group을 함유하는 NPOE, NPPE, BNPE, FPNPE 등이 높은 예민성을 보였다.

2. 측정시 용액의 최적 pH는 8.0~10.0이었다.

3. BNPE를 사용한 전극은 MA와 이부프로펜에 대하여 5×10^{-5}M ~1×10^{-2}M까지 직선성이었으며, -55.9, -56.3 mV/dec.의 감응기울기를 각각 나타내었고, 선택계수도 가장 양호하였다.

문 헌

1) 대한약전, 제7개정해설서, p205, 635 (2001).

2) Mahrous, M. S., Abdel-Khalek, M. M. and Abdel-Hamid M. E. : Colorimetric determination of two fenamates in capsule dosage form. *Talanta* **32**, 651 (1985).

3) Sabry, S. M. : Determination of flufenamic and mefenamic acids in pharmaceutical preparations using organized media. *Anal. Chim. Acta* **367**, 41 (1998).

4) Khier, A. A., Saad, M. E. and Baraka, M. : Spectrophometric method for the determination of flufenamic and mefenamic acids. *Analyst* **112**, 1399 (1987).

5) Shimada, K., Nakajima M., Wakabayashin H. and Yamato, S. : Determination of mefenamic acid and flufenamic acid in serum by HPLC with electrochemical detection. *Bunseki Kagaku* **38**, 632 (1989).

6) Cosofret, V. V. and Buck, R. P. : "Pharmaceutical application of membrane sensor", *CRC press. U.S.A.*, (1992).

7) Wen-Can, D. L., Shen, G. T. and Yu, R. Q. : Polymeric membrane

salicylate-sensitive electrodes based on organotin(IV) carboxylates. *Analyst* **121,** 1495 (1996).

8) Gao, D., Gu, J., Yu, R. and Zheng, G. D. : Substitute metalloporphyrin derivatives as anion carriers for PVC membrane electrodes. *Anal. Chim. Acta* **302,** 263 (1995).

9) Bunaciu, A. A., Grasu, A. and Hassan, Y. A. E. : Pharmaceutical applications of a flurbiprofen srnsor. *Anal. Chim. Acta* **311,** 193 (1995)

10) Hassan, S. S. M., Mahmoud, W. H. and Mohamed, S. A. : Direct potentiometry and potentiotitrimetry of warfarin and ibuprofen in pharmaceutical preparations using PVC ferroin-based membrane sensors. *Mikrochim. Acta* **129,** 251 (1998).

11) Hassan, S. S. M., Ragab, M. A. A. and Mohamed, S. A. S. : Plastic membrane electrode for selective determination of diclofenac(Voltaren) in pharmaceutical preparations. *Analyst* **119,** 1993 (1994).

12) Ahn, M. K., Lee, J. Y., Jung, M. M., Hur, M. H., Kim, E. J. : Determination of basic drugs with ion-selective membrane electrodes using ion-exchanger. *Yakhak Hoeji* **43,** 289 (1999).

13) Hur, M. H., Kim, D. B., Moon, H. S., Lee, M. N., Jung, M. M. and Ahn, M. K. : Determination of mefenamate with ISEs using ternary complex of metal-phenanthroline-mefenamate as ion-exchanger. *Yakhak Hoeji* **45,** 29 (2000).

14) Nam, S. J., Moon, H. S., Lee, M. N., Jung, M. M., Hur, M. H. and Ahn, M. K. : Determination of mefenamic acid with Fe(II)-dipyridyl- mefenamic acid ternary complex as ion-exchanger. *Anal. Sci. and Tech.* **14,** 59 (2001).