

## 디-2-피리딜케톤을 이용한 산성의약품 선택성 막전극의 특성

이동엽 · 이재윤 · 안문규\*

경성대학교 약학과  
(2003. 3. 20. 접수, 2003. 7. 8 승인)

### Potentiometric Characteristics of Acidic Drug Selective membrane Electrodes using Di-2-pyridyl ketone

Dong-Yup Lee, Jae-Yoon Lee and Moon-Kyu Ahn\*

Department of pharmacy, Kyungshung University, Pusan 608-736, Korea  
(Received Mar. 20, 2003, Accepted Jul. 8, 2003)

**요 약** : 산성의약품의 선택성 액체막 전극을 전기활성물질로서 di-2-pyridyl ketone (DPK)-금속-산성의약품간의 삼성분착물로 제조하였다. 금속이온은  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  등을 사용하였고, 가소제는 니트로페닐에틸계를 사용하였다. 메페남산 선택성 막 전극은 pH 8.9의 붓산 완충용액 중에서 그리고 이부프로펜 선택성 막 전극은 pH 7.0의 인산 완충용액 중에서 각각  $5 \times 10^{-5} \sim 10^{-3}$  mol/L 농도에서 검정선이 얻어졌다. 메페남산 및 이부프로펜 표준품 일정량 첨가에 의한 회수율을 측정 한 결과는 99.0%와 98.4%이었고 상대표준편차는 각각 2.4%와 2.6%이었다.

**Abstract** : Acidic drug selective electrodes based on metal(II)-di-2-pyridyl ketone-acidic drugs ternary complex as electroactive material were prepared. The metal ions,  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  and  $Cu^{2+}$  were used. Nitrophenyl ether series were used as plasticizers. The electrodes exhibit a fast stable and linear response for  $5 \times 10^{-5} \sim 10^{-3}$  mol/L mefenamic acid (MA) in borate buffer solution (pH 8.9) and ibuprofen (Ib) in phosphate buffer solution (pH 7.0). The recovery test for mefenamic acid and ibuprofen using standard addition method were 99.0% and 98.4% with relative standard deviation of 2.4% and 2.6% respectively.

**Key words** : di-2-pyridyl ketone, mefenamic acid, ibuprofen

### 1. 서 론

이온선택성 전극법은 내부용액과 분석용액을 분리하고 있는 막에 나타나는 전위차를 측정하여 농도를 구하는 전기화학적 분석법의 하나이다. 수소 이온 농도에 감

응하는 유리전극을 시초로 하여 새로운 이온 감지물질의 개발, 센서의 소형화, 장수형, 안전성, 고선택성 그리고 고감도형이나 특정목적에 적합한 재료의 개발 등 각종의 발전을 하고 있다. 우수한 선택성, 빠른 감응속도, 간편성 등으로 의약품 분석 등 여러 방면에 응용되고 있다. 지금까지 염기성 의약품에 대하여는 많은 보고가 되어 있으나 산성의약품의 경우 그 예는 소수에 불과한 실정이다.

★ Corresponding author  
Phone : +82+(0)51-620-4882 Fax : +82+(0)51-628-6540  
E-mail : mkan@star.kyungshung.ac.kr

산성의약품은 이온교환체로서 주로 4차 암모늄 화합물<sup>1</sup>을 사용하고 있고, 그 외에 organotin(IV) carboxylate<sup>2</sup>, metal porphyrin<sup>3</sup> 등이 보고되나 있다. 이들 방법은 농도의 직선범위가 좁고, 감응성, 선택성이 낮다. 그리하여 철의 비색시약으로 사용하는 1,10-phenanthroline<sup>4-6</sup>, bathophenanthroline<sup>7</sup>, 2,2'-dipyridyl<sup>8</sup>, dipyridyl ketone oxime<sup>9</sup> 등의 금속착물을 사용하여 fenmate계 비스테로이드성 소염진통제를 정량한 바 있다. 산성의약품 중 MA와 Ib는 비스테로이드성 소염진통제로서 이들 분석법으로는 중화법<sup>10</sup>, 분광광도법<sup>11</sup>, 형광법<sup>12</sup>, HPLC<sup>13</sup>, polarography법<sup>14</sup> 등 여러 가지 원리에 의한 방법들이 보고되어 있다.

본 실험에서는 DPK의 금속착물과 산성의약품간의 삼성분착물을 이온교환체로 사용하여 여러 가지 가소제로 막전극을 만들어 특성을 조사하고, 여러 계열의 산성의약품에 대한 이온선택성 전극법을 확립하고자 한다.

## 2. 실험

### 2.1. 분석기기 및 시약

일정조건 하에서 동일용액에 대한 여러 전극으로부터 얻어진 데이터를 수렴하기 위하여 16 채널, A/D converter를 사용하였고, 실험 데이터를 수렴, 편집, 처리를 위하여 Trigem 386+ S(삼보) 컴퓨터를 사용하였다.

DPK는 Aldrich사 제품을, *o*-nitrophenyl octyl ether (NPOE), 2-fluorophenyl-2-nitrophenyl ether(FPNPE), benzyl 2-nitrophenyl ether (BNPE)은 Fluka사제, dioctyl phthalate (DOP), dioctyl sebacate (DOS), tricresyl phosphate (TCP), poly(vinyl chloride)(PVC)는 scientific polymer products사 제품을, 용액의 pH 측정은 Orion사의 model 920A를 사용하였다.

### 2.2. 이온교환체의 제조

0.16 mol/L의 DPK 용액 (90 vol% ethanol 용액) 30 mL에  $5 \times 10^{-2}$  mol/L  $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2$  (또는  $\text{NiAc}_2$ ,  $\text{CuAc}_2$ ,  $\text{CoAc}_2$ ) 용액 30 mL를 가하여 약 10분간 혼합한 다음 증류수를 가하여 전량 100 mL로 하였다.

이때 생성된 금속착물 용액 20 mL에 0.1 mol/L 산성의약품 용액(용액 제조시 필요에 따라 소량의 NaOH 첨가) 40 mL를 혼합하여 30분간 방치한 후 여과하고, 물로서 세척한 다음 건조시켜 미세분말로 하여 이온교

환체로 사용하였다.

### 2.3. 이온선택성 막전극제작

2.2.에서 제조한 이온교환체 4 mg, PVC 65.4 mg 및 가소제 130.6 mg을 정확히 취하여 tetrahydrofuran (THF) 2 mL에 녹인 후, 유리관에 고정된 유리관(직경: 22 mm)에 부었다.

유리관 위에 여과지와 넓은 판을 차례로 올리고, 데시케이터 내에서 이틀동안 상온에서 방치하여 THF를 휘발시켜 투명한 막을 얻고, 이를 직경 7 mm로 잘라 electrode body (Phillips사제 IS-561)에 장착하여 산성의약품 선택성 지시전극으로 사용하였다.

내부충전용액은  $1 \times 10^{-2}$  mol/L의 KCl 및 의약품 혼합용액을 사용하였다.

이 전극을  $1 \times 10^{-3}$  mol/L 의약품 용액이 함유된 pH 8.9의 붕산 완충용액 또는 pH 7.0의 인산 완충용액 중에 하루동안 담근 후 사용하였으며, 사용하지 않은 때는 동일한 용액에 보관하였다.

### 2.4. 검정곡선 작성

기준전극 (Ag-AgCl single junction, Orion사의 model 90-01-00)과 지시전극을 pH 8.9의 붕산 완충용액 또는 pH 7.0의 인산 완충용액에 담근 후, 전위차계와 연결하고, 전위값을  $\pm 0.2$  mV/min 으로 안정시킨 다음 일정농도의 의약품 용액을 일정간격으로 넣어 전위값을 측정하여 각 의약품에 대한 검정곡선을 작성하고, 이로부터 정량하였다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1. pH 영향

pH에 대한 영향을 살펴보기 위하여, 0.1 mol/L-KCl용액 중에서  $1 \times 10^{-3}$  mol/L 산성의약품에 대한 전위값을 측정한 다음 진한 HCl 또는 진한 NaOH 용액으로 pH를 조절하고, 각 전극의 전위를 측정하였다. MA의 경우 pH 8.0 이하에서는 전위값이 상승하였고, pH 11.0 이상에서도 예상과는 달리 또한 상승하였다. 이것은 MA 중의 2차 amino group의 양성자화로 양전하를 띄면서 전위의 fluctuation을 일으키거나,  $[\text{H}^+]$ 에 의한 간섭이라고 생각된다.

다른 산성의약품도 pH는 약간 차이가 있었으나 MA와 유사한 결과를 나타내었다.

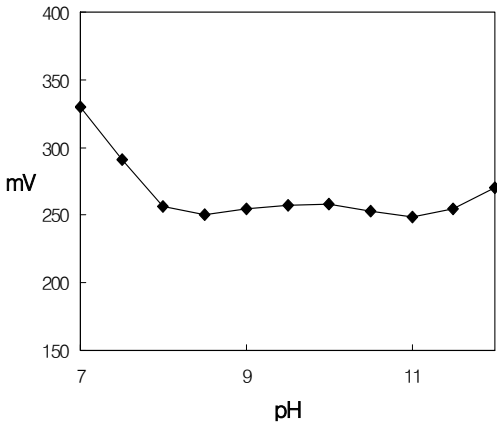


Fig. 1. Effect of pH on the response of mefenamic acid-selective electrode which was plasticized with NPOE. Fe(II)-di-2-pyridyl ketone complex was employed as a counter ion.

Ib는 pH 6~10, 그리고 naproxen은 pH 5~9에서 전위값이 일정하면서 안정하였다.

3.2. 가소제의 영향

염기성의약품의 경우 가소제와 PVC 만으로 된 막에 의해서도 감응을 나타낸다. 가소제는 막의 구성성분 중 가장 많은 비율을 차지하고 있어 이온회합 화합물에 대한 분배계수를 고려하여 유전상수가 큰 물질을 사용함으로써 선택성과 예민성을 높이고 있다.<sup>15</sup>

특히 의약품을 금속착물을 이용하여 정량하는 경우 니트로페닐계 가소제가 다른 계열보다 우수한 결과를 보여 주었다.<sup>4,6,8</sup> 이는 유전상수의 크기에 의한 것이라

고 생각된다. 각 산성의약품 선택성 전극 제작시 가소제는 니트로기를 가진 NPOE, NPPE, NDPE, BNPE 및 FPNPE와 TCP, DOS 및 DOP를 사용하여 이에 대한 영향을 살펴보았다(Table 1, Fig. 2).

Fe를 사용한 MA 정량시 NPOE가 선택성 전극의 감응기울기가 -54.0 mV/decade 로서 가장 우수하였으며, DOS와 TCP는 감응기울기가 너무 낮아 선택성 전극으로 부적당하였다.

Cu를 사용한 Ib, Fe를 사용한 ketoprofen 그리고 Fe를 사용한 naproxen 정량에서도 니트로페닐에틸계는 감응기울기가 높았으나 DOS, TCP, DOP는 선택성 전극으로 사용하기엔 감응기울기가 너무 낮았다.

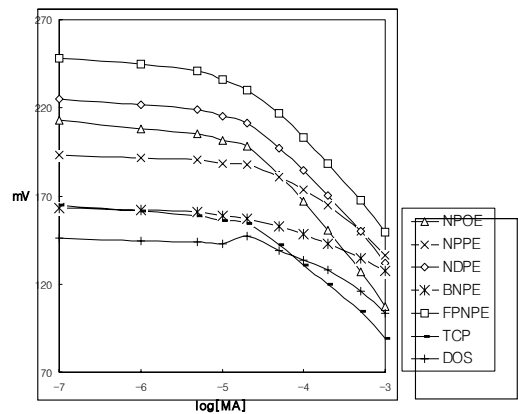


Fig. 2. Calibration curves for mefenamic acid using mefenamate selective membrane electrode. (0.1 mol/L borate buffer, pH 8.9)(metal ion used was Fe<sup>2+</sup>)

Table 1. Response characteristics of Fe-di-2-pyridyl ketone-mefenamic acid membrane electrode to plasticizers

	Plasticizer						
	NPOE	NPPE	NDPE	BNPE	FPNPE	DOS	TCP
Slope(mV/dec.)	-54.0	-30.4	-46.9	-17.7	-47.8	-25.1	-37.9
Correlation coefficient	0.997	0.987	0.996	0.990	0.995	0.987	0.997
Lower limit of linear range (mol/L)	5×10 <sup>-5</sup>	5×10 <sup>-5</sup>	5×10 <sup>-5</sup>	5×10 <sup>-5</sup>	5×10 <sup>-5</sup>	5×10 <sup>-5</sup>	5×10 <sup>-5</sup>
Detection limit (mol/L)	2×10 <sup>-5</sup>	2×10 <sup>-5</sup>	2×10 <sup>-5</sup>	2×10 <sup>-5</sup>	2×10 <sup>-5</sup>	2×10 <sup>-5</sup>	2×10 <sup>-5</sup>
Working pH	7~11	7~11	7~11	7~11	7~11	7~11	7~11

### 3.3. 금속 이온의 영향

이온교환체 중의 금속이온은 2가의 Fe, Ni, Co, Cu, Zn, Cd 등을 사용하였고, Zn, Cd를 사용한 전극은 감응기울기가 너무 낮아 선택성 전극으로 사용하기에는 적당하지 않았다.

금속이온의 종류에 따른 감응기울기의 크기는 ferriin group을 가진 phenanthroline, dipyridyl과 이들의 유도체 및 dipyridyl ketone oxime 등과 마찬가지로 일관성 있는 경향은 발견하지 못하였다. 그러나 대부분의 경우 이들의 Fe 착물이 가장 우수하였고, 본 실험에서도 Fe착물이 가장 우수하였다.

### 3.4. 회수율

시료로부터 각 의약품으로서 10 mg/100 mL에 해당하는 농도의 시험액을 만들어 각 10 mL에 각 의약품 표준품 10.0 mg을 정밀히 칭량하여 첨가한 다음 미리 전위값을 측정한 50 mL 붕산 완충용액 (pH 8.9) 또는 인산 완충용액 (pH 7.0)에 넣어 전위값을 측정하여 검정곡선에 따라 정량하고 회수율을 구한 결과는 MA는 99.0 %, 상대표준편차 2.4 % 그리고 Ib는 98.4 %, 상대표준편차 2.6 % 이었다. Ferriin group을 가진 1,10-phenanthroline, 2,2-dipyridyl 및 이들의 유도체는 MA등 fenmate계에 주로 적용할 수 있었고, dipyridylamine은 Fe착물의 생성시 침전이 생성하여 문제가 있었으나, 본 방법은 dipyridyl ketone oxime의 경우와 같이 aryl acetic acid계의 비스테로이드 소염진통제나 -NH기를 가진 산성의약품에도 적용할 수 있었다. 그리고 본 방법에 사용한 선택성 전극의 수명은 약 4주이었고, 감응시간은 대체로 30초 정도이었다.

### 3.5. 선택성 계수

시료 중에 함유될 수 있는 acetate 등 음이온성 이온들에 대한 MA 선택성 전극으로 측정된 선택계수는 Table 2 와 같았다. 이때 의약품농도는  $1 \times 10^{-4}$  mol/L, 공존하는 이종이온은  $1 \times 10^{-3}$  mol/L이 되도록 하여 분리 용액법에 따라 구하였다. 가소제에 따른 선택계수의 양상은 일정치 않았으나 NPOE가 다소 양호한 결과를 나타내었고, 전반적으로 ferriin group을 가진 배위자와 유사한 결과인  $10^2$  정도의  $K \frac{pot}{drug, B}$  를 보였다.

Table 2. Selectivity coefficient ( $K \frac{pot}{drug, B}$ ) for various anions using Fe-di-2-pyridyl ketone-mefenamic acid membrane electrode (plasticizer : NPOE)

Interferent(B)	$K \frac{pot}{drug, B}$
	Mefenamic acid
Acetate	$1.8 \times 10^{-2}$
Amino salicylate	$3.2 \times 10^{-2}$
Benzoate	$2.9 \times 10^{-2}$
Citrate	$2.2 \times 10^{-2}$
Glutamate	$1.7 \times 10^{-2}$
Glycinate	$6.5 \times 10^{-2}$
Oxalate	$5.6 \times 10^{-2}$
Phosphate	$3.8 \times 10^{-2}$
Sulfate	$1.8 \times 10^{-2}$
Tartrate	$2.4 \times 10^{-2}$

- Sodium salt were used for the preparation of the interferent solutions.
- Measured at  $10^{-3}$  mol/L anion concentration in 0.1 mol/L-borate buffer solution(pH8.9).

### 3.6. 시료분석

시판 capsule 제제로 부터 MA 20 mg에 해당하는 양을 취하여 0.1 mol/L 붕산 완충용액 (pH 8.9)에 넣고, Ib는 0.1 mol/L 인산 완충용액 (pH 7.0)에 각각 넣어 전위값을 측정하고, 검정곡선에 따라 얻은 결과와 KP VIII의 방법으로 부터 얻은 결과 (found%±R.S.D)는 MA는 98.8 ±2.4, 98.8±2.2, Ib는 98.5±2.5, 98.8±2.3이었다.

Table 3. Determination of mefenamic acid and ibuprofen in their capsules

Acidic drug	Found <sup>#</sup> (%±R.S.D)	
	proposed method	KP VIII
Mefenamic acid	98.8±2.4	98.8±2.2
Ibuprofen	98.5±2.5	98.8±2.3

<sup>#</sup> Nominal content was 250 mg

<sup>##</sup> Plasticizer : NPOE relative standard deviation

#### 4. 결 론

1. MA 선택성 막전극과 Ib 선택성 막전극은 각각 pH 8.0~11.0과 pH 6.0~10.0에서 안정한 전위값을 나타내었다.
2. 가소제는 NPOE가 가장 우수하였고, 니트로기가 들어있지 않은 DOS, TCP 그리고 DOP 등은 감응기울기가 너무 낮아 사용할 수 없었다.
3. 금속이온은  $Fe^{2+}$ 가 우수하여 금속이온의 반경과의 연관성 즉 착물의 안정성과의 관계를 앞으로 검토코자 한다.
4. MA 선택성 전극에 대한 선택계수는  $10^{-2}$  정도로서 비교적 좋은 선택성을 나타내었다.
5.  $Fe^{2+}$ 와 NPOE를 사용한 MA 선택성 전극의 감응기울기는  $-54.0$  mV/decade이었고, 회수율은 99.0%, 상대표준편차는 2.4%이었다.

#### 감사의 글

이 논문은 2002년도 경성대학교 학술 지원 연구비에 의하여 연구되었으며, 이에 감사드립니다.

#### 참고 문헌

1. V. V. Cosofret and R. P. Buck, Pharmaceutical applications of membrane sensors, *CRC press. U. S. A.*, 1992.
2. D. L. Wen-Can, G. T. Shen and R. Q. Yu, *Analyst*, **121**, 1495 (1996).
3. D. Gao, J. Gu, R. Yu and G. D. Zheng, *Anal. Chim. Acta*, **302**, 263 (1995).
4. Sadd S. M. Hasan, Wagiha H. Mahmoud and Mohamed S. Abdel-Samad, *Mikrochim. Acta*, **129**, 251 (1998).
5. M. K. Ahn, J. Y. Jung, M. H. Hur, E. J. Kim, *Yakhak Hoeji*, **43**, 289 (1999).
6. M. H. Hur, D. B. Kim, H. S. Moon, M. N. Lee, M. M. Jung and M. K. Ahn, *Yakhak Hoeji*, **45**, 29 (2000).
7. Saad S. M. Hasan, Ragab M. Abdel-Aziz and Mohamed S. Abdel-Samad, *Analyst*, **119**, 1993 (1994).
8. S. J. Nam, H. S. Moon, M. N. Lee, M. M. Jung, M. H. Hur and M. K. Ahn, *Anal. Sci. Technol.*, **14**, 59 (2001).
9. M. K. Ahn, W. J. Oh, E. K. Lee, S. Y. Lee, J. Y. Lee, M. O. Jung and M. H. Hur, *Yakhak Hoeji*, **46**, 320 (2002).
10. The Korean Pharmacopoeia Eight Edition, 2003.
11. M. H. A. Hay, M. A. Korany, M. M. Bedair and A. A. Gazy, *Anal. Lett.*, **23**, 281 (1990).
12. P. C. Ioannou, N. V. Rusakova, D. A. Adrikopoulou, K. M. Glynou and G. M. Tzompanaki, *Analyst*, **123**, 2839 (1998).
13. M. Shimada, M. Nakagima, H. Wakabayashi and G. Yamato, *Bunseki Kagaku*, **38**, 632 (1989).
14. G. Kanoute, P. Bouchy, E. Guernet and M. Guernet, *Ann. Pharm. Fr.*, **43**, 265 (1985).
15. R. Eugster, T. Rosatzin, B. Rusterholz, B. Aebersold and W. Simon, *Anal. Chim. Acta*, **289**, 1 (1994).