

## 非水滴定법을 이용한 藥品分析 研究 (第1報)

## 弱鹽基性混合藥品の 分離定量法에 對하여

高仁錫 金在百 崔秉箕

**In Suk Ko, Jai Baik Kim, and Byung Ki Choi : Studies on Pharmaceutical Quantitative Analysis by means of Non-aqueous Titration Method (1) Isolative Determination of Mixed Weak Basic Chemicals.**  
(Physicochemical Section, National Chemistry Laboratories)

The study of the isolative determination of the mixed weak bases of INAH and Na-Pas potentiometrically considering the properties of solvents for the INAH and Na-PAS, dielectric constant and solvative properties of solvents are described.

The methanol: dioxan (4:1) and glacial acetic acid; dioxan (4:1) are studied first as the mixed solvent, using the N/10 perchloric acid and glacial acetic acid solution as the titrant, The authors found that there is no inflection on INAH with the methanol: dioxan solvent system and on Na-PAS at glacial acetic acid dioxan solvent system. By applying methanol glacial acetic acid dioxan (1:1:1) solvent system, Na-PAS and INAH were successfully determined isolatively from the mixed sample, showing the distinguished inflections respectively as shown in the titration curves in figures 3 and 4.

It is found that this method could save considerable time for the isolative determination of the mixed sample of weak bases as Na PAS and INHA which were quite difficult to be determined by the present routine at control laboratory.

(Received October 30, 1959)

## 緒 論

非水滴定법을 이용한 藥品分析에 관한 報文은 相當히 많으나 混合弱鹽基性藥品을 Differentiating Titration 法을 利用하여 分離定量한 報文은 極히 적다.<sup>1)</sup>

Joseph F. Alcino等<sup>2)</sup>은 過鹽素酸滴定液으로 acetic acid中에서 INAH를, Chatten等<sup>3)</sup>은 Na-PAS를 過鹽素酸을 dioxan에 溶解한 滴定液으로 無水methyl alcohol中에서 定量하였고 高, 鄭, 金等<sup>4)</sup>은 Chatten의 方法으로 INAH-Na-PAS合劑中에서 INAH의 障害없이 Na-PAS만을 定量하였다고 報告하였다.

Martine等<sup>5)</sup>은 pKb值가 充分히 相異하던 differentiating titration이 可能하다고 報告하였고, Pifer, Wollish等<sup>6)</sup>은 強鹽基를, Brockman, Meyer等<sup>7)</sup>은 Poly basic acid를 dioxan中の 過鹽素酸滴定液으로 또는 ethyl diamine中에서 differentiating titration하였음을 報告한 바 있다.

Moss, Elliot等<sup>8)</sup>은 두 개의 같은 電極을 使用하여 酸-鹽基의 differentiating titration을, Wolfgang等<sup>9)</sup>은 sodium tetra phenyl borate를 滴定液으로 使用하여 有機, 無機鹽基를 電位差計로서 滴定하였고, Gemillon等<sup>10)</sup>은 弱한 鹽基를 滴定하기 爲하여 溶媒로서 acetic acid와 acetic anhydride에 對하여 檢討한 바 있으며 Cundiff, Marknas等<sup>11)</sup>은 非水滴定에 良好한 溶媒로서 dioxan, pyridine 등을 指摘한 바 있다.

著者들은 上記와 같은 混合藥品을 分離定量하고자 溶媒의 藥品에 對한 性質과 溶媒의 誘電恒數, solvative properties 등을 考慮하여 多相系溶媒를 만들고 過鹽素酸을 滴定液으로 하여 그 滴定曲線을 追求하고 아울러 弱鹽基性藥品인 INAH(Iso-nicotinic acid hydrazide), Na-PAS(Natrium para-amino salicylate)合劑를 多相系溶媒中에서 differentiating titration法으로 分離定量하는 方法을 案出하였으므로 이에 그 實驗成績을 報告하고자 한다.

實 驗

試 藥

acetic acid<sup>12)</sup>  
 無水methyl alcohol<sup>13)</sup>  
 dioxan<sup>14)</sup>

N/10-HClO<sub>4</sub>滴定液(水으로써 冷却한 醋酸 800cc를 攪拌하면서 過鹽素酸(分析用 70%) 9.5cc를 少量씩 加하고, 無水醋酸 20cc를 添加하여 醋酸으로서 全量을 1로 하여 하루 放置하다. 標定은 potassium biphthalate를 標準物質로하여 滴定하며 醋酸은 膨脹係數가 크므로 測定溫度에 留意하였다.)

裝 置

Calomel Electrode (Beckman. Cat. No. 9-312-30)  
 Glass Electrode (Beckman. Cat. No. 1160-80)  
 Beckman pH meter model G.

滴 定

滴定하기 前에 電極은 溶媒中에 約12時間 浸漬시켰다가 滴定에 使用하였다. Na-PAS 100mg, INAH 50mg, INAH·Na-PAS 合劑(50mg, 100mg)等を 取하여 acetic acid:dioxan(4:1), methyl alcohol:dioxan(4:1), methyl alcohol:acetic acid:dioxan(1:1:1) 系溶媒等에 녹이고 N/10-HClO<sub>4</sub>滴定液으로 滴定하였다. 上記 各系溶媒中에서 N/10-HClO<sub>4</sub>滴定液 1ml는 INAH 6.856mg에 該當하며, Na-PAS(無水物) 17.51mg에 該當한다.

實論結果 및 考察

INAH의 acetic acid:dioxan(4:1) 系溶媒中에서의 滴定曲線은 第1圖와 같다. INAH의 當量電位는 約 600mv이며, INAH는 two inflection을 나타내며, 第一 inflection의 當量電位는 約 490mv이고 第二 inflection의 當量 電位는 約 600mv이다. two inflection을 나타내는 것은 oyridine基의 nitrogen과 hydrazide의 NH<sub>2</sub>基에 依한 것으로 생각되며 過鹽素酸滴定液 一當量에 INAH 1/2分子量이 該當하게 된다.

第2圖에서 Na-PAS의 當量電位는 約 430mv이며 Sharp한 One Inflection을 나타낸다.

以上과 같이 INAH, Na-PAS 單獨存在時 定量可能한 溶媒인 無水 methyl alcohol, dioxan, acetic acid의

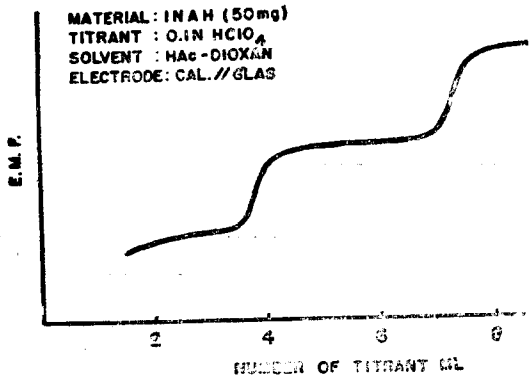


Fig. 1 Titration of INAH in HAc-Dioxan (4:1) with N/10 Perchloric acid.

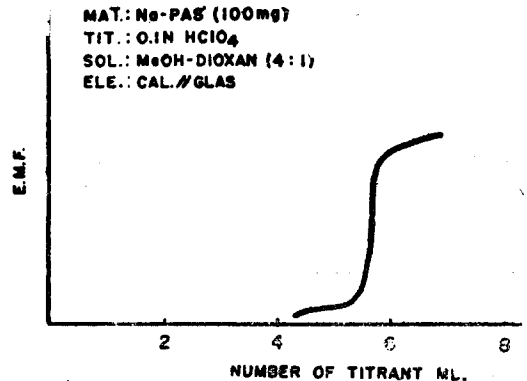


Fig. 2 Titration of Na-PAS in MeOH-Dioxan (4:1) with N/10 perchloric acid.

3者를 同比로 混合하여 INAH(50mg), Na-PAS(100mg)等を 各各 N/10-HClO<sub>4</sub>로 滴定한 結果는 第3圖와 같다. 無水 methyl alcohol-dioxan-acetic acid系溶媒에 있어서도 INAH는 第1圖와 같은 結果를 가져온다.

Na-PAS도 그 實驗結果는 第2圖와 같은 結果를 나타내었다.

따라서 無水 methyl alcohol:dioxan:acetic acid(1:1:1) 系溶媒中에서 INAH·Na-PAS (50mg:100mg)合劑를 N/10-HClO<sub>4</sub>滴定液으로 滴定한 滴定曲線은 第4圖와 같다.

第4圖와 같이 INAH·Na-PAS合劑는 three inflection을 나타내으며 第一 inflection의 當量電位는 約 400 mV로서 Na-PAS의 當量點이며, 第二 inflection의 當量電位는 490mV로서 INAH에 依한것이고 第三

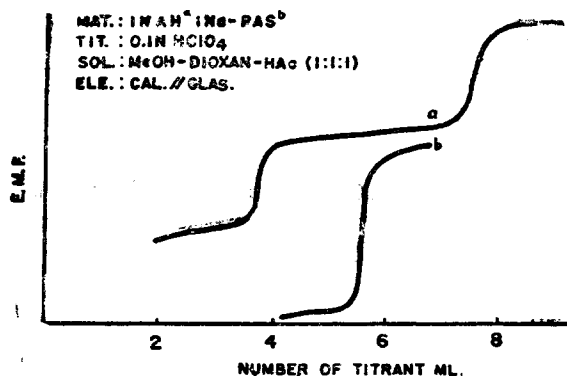


Fig. 3 Titration of INAH & in MeOH HAc  
Dioxan(1:1:1) with N/10 perchloric acid  
inflection의 當量電位는 約 600mV로서 INAH의 當量點이다.

또한 dioxan의 透電恒數는 2.209(25°C)로서 methyl alcohol에 比하여 1/15倍가 되므로 dioxan의 濃度를 크게 해주면 더 Sharp한 Inflection을 얻을수 있었다. INAH 滴定时 dioxan 代身 acetone을 使用하면 Macrovi(1956)等<sup>15</sup> 이 sulfon amide에서 測定한 것과 같이 one inflection을 나타내었다.

### INAH·Na-PAS 合劑의 分離定量

試料調製 및 滴定 檢體錠을 取하여 粉末로하고 一錠에 該當한 量을 精密히 秤取한 試料를 methanol, dioxan, acetic acid의 混合溶劑에 溶解하여 吸引濾過하고 殘渣를 混合溶劑로서 二三回 洗滌하고 그 濾液과 洗液을 合하여 N/10 HClO<sub>4</sub> 滴定液으로 滴定한다.

回收試驗 및 比較試驗 回收試驗成績은 第1, 第2表와 같으며 回收率은 (Mean 99.5±0.8)이었다. INAH錠 (標準量 50mg, 100mg)에 對하여 藥典法과 本法을 比較試驗한 成績은 第3表와 같다.

第 1 表

No	Taken(mg)	Recovery(mg)	Recovery(%)
1	10.5	10.4	99.0
2	21.0	21.0	100.0
3	33.2	33.5	101.0
4	—	—	—
5	49.2	49.0	98.0

Table 1 Titration of INAH in Na-PAS·INAH Powder

(Mean 99.5±0.8)

第 2 表

No	Taken(mg)	Recovery(mg)	Recovery(%)
1	100.0	99.3	99.6
2	99.9	100.2	100.3
3	—	—	—
4	99.5	99.15	99.6
5	100.0	100.5	100.5

Table 2 Titration of Na-PAS·INAH powder

(Mean 99.9±47)

第 3 表

Sample No.	Label amount(mg)	Non-aqueous method(%)	K.P. method(%)
1	100	105.7	106.4
2	100	87.2	88.5
3	100	96.8	95.1
4	50	101.2	102.3
5	50	99.0	100.0

Table 3 Comparative assay of INAH tablet

## 結 論

Martine이指摘한바와 같이 pKb値가 充分히 相異하면 differentiating titration을 할 수 있으며, 過鹽素酸을 滴定液으로 하여 methanol:dioxan:acetic acid(1:1:1) 系溶媒中에서 鹽基性藥品인 INAH·Na·PAS 合劑를 differentiating titration法으로 電位差計를 使用하여 精密히 分離定量을 할 수 있었다. 繼續하여 非水滴定法을 利用한 藥品分析을 研究 調査하고자 한다.(國立化學研究所 物理化學科)

## 文 獻

1. *Anal. chem.* **4**, 560 (1954), **4**, 679 (1956), **4**, 793 (1958)
2. Joseph F., Alcino.: *I. Am. phar. Asso. Sci. ed.* **41**, 401 (1952)
3. Chatten, L.G. *J. Am. Phar. asso. Sci. ed.* **45**, 556 (1956)
4. 高仁錫, 鄭寅洙, 金在百, 安玉卿: *중앙화연보* **7**, 48 (1958)
5. Martine, A.J.: *Anal. Chem.* **29**, 79 (1957)
6. Pifer, Wollish, E.G. *Anal. Chem.* **26**, 215 (1954)
7. Brockman, H., Meyer *Chem. Ber.* **86**, 1514 (1953)
8. Moss, Elliot, Hall: *Anal. Chem.* **20**, 784 (1948)
9. Wolfgang, Kistan *Anal. Chem.* **30**, 237 (1958)
10. Gemillon, A.F.: *Anal. Chem.* **27**, 133 (1955)
11. Cundiff, R.H., Marknas: *Anal. Chem.* **28**, 792 (1956)
12. Weissberger, Proskauer, et al: "Organic Solvent" 2nd ed. Interscience.
13. Weissberger, Proskauer, et al: "Organic Solvent" 2nd ed. Interscience.
14. Weissberger, Proskauer, et al: "Organic Solvent" 2nd ed. Interscience.
15. Macrovici, C. Gh: *Rev. Chim.* **1**, 79 (1956)