ANALYTICAL SCIENCE & TECHNOLOGY
Vol. 14, No. 1, 59-63, 2001
Printed in the Republic of Korea

철-디피리딜-메페남산 삼원착물을 이용한 메페남산의 정량

남수자 · 문현숙 · 이미나 · 정문모 · 허문희* · 안문규★
경성대학교 약학과, *부산식품의약품청
(2000. 12. 21 접수)

Determination of Mefenamic Acid with Fe (II)-Dipyridyl-Mefenamic Acid Ternary Complex as Ion-exchagner

Su Ja Nam, Hyun Sook Moon, Mi Na Lee, Moon Mo Jung, Moon Hye Hur* and Moon Kyu Ahn★
Department of Pharmacy, Kyungsung University, Pusan 608-736, Korea
**Pusan Regional Food & Drug Administration, Pusan 608-080, Korea*
(Received December 21, 2000)

요 약: 철-디피리딜-메페남산 삼원착물을 이온교환체로, NPOE (*o*-nitrophenyl octyl ether)를 가소제, PVC [poly (vinyl chloride)]를 지지체로 사용한 메페남산 이온선택성막 전극을 제작하였다.
디피리딜 화합물은 2,2′-디피리딜, 4,4′-디피리딜 그리고 4,4′-디페닐-2,2′-디피리딜을 이용하였다. 이들 막전극은 pH 8.9의 붕산완충액 중에서 10^{-5}~10^{-3} mol/L 농도의 메페남산에 대하여 감응전위가 −55.98, −49.47 그리고 −59.35 mV/decade를 각각 나타내는 직선성이었다. 방향족 및 지방족 카복실산염의 존재는 전극의 감응에 지장을 주지 않았다.

Abstract: A PVC membrane electrodes based on Fe (II)-dipyridyl-mefenamic acid ternary complex as ion exchanger were prepared using *o*-nitrophenyl octyl ether as a plasticizer. The 2,2′-dipyridyl, 4,4′-dipyridyl and 4,4′-diphenyl-2,2′-dipyridyl were used as dipyridyl derivative ligand. The electrode exhibits a fast stable and linear response for 10^{-5}-10^{-3} mol/L mefenamate with an anionic slope of −55.98, −49.47, −59.35 mV/decade in pH 8.9 borate buffer solution respectively. Potentiometric selectivity measurements revealed negligible interferences from aromatic and aliphatic carboxylic acid salts.

Key words: dipyridyl, ternary complex, mefenamic acid

1. 서 론

오늘날 이온선택성 전극법은 전극의 응답기구, 새로운 이온감지물질의 개발, 센서의 소형화, 장수형, 고선택성 및 고감도형이나 특정 목적에 적합한 재료의 개발 등 여러 분야에 대하여 연구가 많이 진행되고 있다. 또한 환경분석이나 생체시료에 직접 이용가능한 보다 실용적인 센서의 개발에도 중점을 두고 있다.[1,2] 2,2′-dipyridyl은 KP, JP 등[3]에서 철의 시험법에 사용되는 비색시약으로 철 이외에도 Co, Ni, Cu 등 많은 종류의 금속이온과 킬레이트를 생성한다. 산성 의약품의 ISE에 의한 분석은 대이온으로 4급 암모늄 화합물[4]을 주로 사용하고 있으나 이들에 의한 방법은 직선범위가 좁고 감응성이 낮다. 그리하여 금속 삼원착물을 이

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

온교환체로 하여 ibuprofen 등 몇 가지의 비스테로이드성 소염진통제를 ISE 방법으로 정량한 바[5,6] 있다. 메페남산(mefenamic acid, MA)은 비스테로이드성 소염진통제로서 이의 분석법으로는 중화법,[3] 비수적정법, 분광광도법,[8,9,10] 형광법,[11] HPLC,[12] FIA[13]법, polarography[14] 및 TLC[15] 등 여러 가지 원리에 의한 방법들이 보고 되어있다. 본 실험에서는 철의 dipyridyl착물과 MA와의 삼원착물을 이온교환체로 사용한 MA의 ISE법을 phenanthroline을 사용할 때[16]와 비교하고 이를 이용한 ISE법을 확립하고자 하였다.

2. 실 험

2.1. 시 약

MA는 Sigma사제, NPOE, 2-fluorophenyl-2-nitrophenyl ether (FPNPE), dioctyl phthalate (DOP), benzyl-2-nitrophenyl ether (BNPE) 등은 Fluka사제, dioctyl sebacate (DOS), tricresyl phosphate (TCP), PVC 등은 Scientific polymer products사제, 2, 2′-dipyridyl (2-Dipy), 4, 4′-dipyridyl (4-Dipy), 4, 4′-diphenyl-2, 2′-dipyridyl (Dppy), trioctyl phosphate (TOP), tetrahydrofuran (THF)은 Aldrich사제를 사용하였으며, 그 외 시약들은 모두 시판 특급을 사용하였다.

본 실험에서 사용되는 모든 시액은 Milli-Q system (Millipore사제)으로 탈염된 증류수를 사용하여 조제하였고, 완충용액으로는 0.1 mol/L 붕산완충용액(pH 8.9)을 사용하였다. 본 시험에 사용된 MA 표준원액은 0.1mol/L 해당량의 MA를 0.1 mol/L NaOH로 녹여서 제조하였으며, 이를 붕산완충용액으로 적절히 희석하여 표준액으로 사용하였다.

2.2. 이온 교환체 제조

0.17 mol/L의 2-Dipy, 4-Dipy, Dppy 용액(이상 90 v/v% EtOH 용액) 20 mL와 5×10^{-2} mol/L의 $Fe(NH_4)_2(SO_4)_2$ 20 mL를 섞어 5분간 혼화한 후 증류수로 100 mL로 하였다. 이때 생성된 금속착물 용액(이온회합성시액)에 5×10^{-2} mol/L MA 용액 10 mL와 혼화하여 30분간 방치 후 침전을 여과하고, 물로 씻은 다음, 건조시켜 미세 분말로 하여 사용하였다.

2.3. 이온 선택성 전극 제작

제조한 이온교환체 4 mg 및 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 이틀동안 상온에 방치하여 THF를 휘발시켜 투명한 막을 얻었으며 직경 7 mm로 잘라 이온선택성 전극 조립에 사용하였다. 내부충진용액은 10^{-2} mol/L의 KCl 및 MA 혼합용액으로 하였다. 이를 24시간동안 10^{-3} mol/L MA가 함유된 0.1 mol/L 붕산 완충액(pH 8.9)에 담근 후 사용하였으며 사용하지 않을 때는 동일한 용액에 보관하였다.

2.4. 정량법

기준전극과 지시전극을 0.1 mol/L 붕산 완충액(pH 8.9)에 담근 후 전위차계와 연결하고, 전위값을 ±0.2 mV/min.으로 안정시킨 후 일정 농도의 MA 용액을 일정 간격으로 넣어 전위값을 측정하여 MA에 대한 검량선을 구하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. pH 영향

MA를 정량시 제작된 MA 이온선택성 전극의 pH에

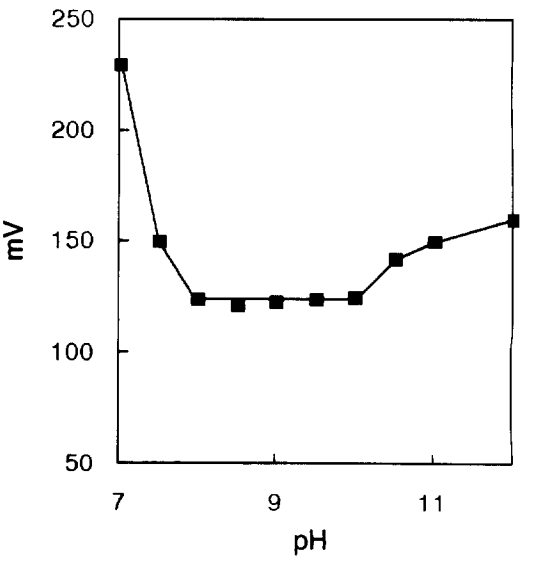

Fig. 1. Effect of pH on the response of mefenamic acid-selective electrode, plasticized with NPOE and using Fe (II)-2,2′-dipyridyl complex ion as counter ion.

Table 1. Response characteristics of Fe (II)-2,2′-dipyridyl-mefenamate based PVC membrane electrode

	Plasticizer							
	NPOE	NPPE	NDPE	BNPE	FPNPE	TCP	DOP	DOS
Slope (mV/dec.)	−55.98	−51.77	−56.96	−59.20	−60.19	−44.02	−46.54	−44.55
Correlation coefficient	0.978	0.973	0.976	0.975	0.979	0.977	0.984	0.996
Lower limit of linear range (mol/L)	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}
Working pH	7-10	7-10	7-10	7-10	7-10	7-10	7-10	7-10

대한 영향을 조사하였다. 10^{-1} mol/L-KCl 용액 중에서 10^{-4} mol/L MA에 대한 전위값을 측정한 후 HCl 또는 NaOH로써 pH를 조절하고, 각 전극의 전위를 측정하였다.

가소제로 NPOE를사용하여 제조된 MA 이온선택성 전극은 pH 8.0-10.0 사이에서 일정한 전위값을 나타내었다. pH 8.0 이하에서는 MA의 유리산이 석출되면서 전위값이 상승하였는데 이는 MA 중의 이차 아민기의 양성자화로 양전하를 띄우고, 또한 전위의 요동현상을 일으키는 $[H^+]$에 의한 영향 때문이라 생각된다. pH 10 이상에서는 예상과 달리 전위값이 상승하였다. 이하 본 실험에서는 pH 8.9 붕산완충용액 중에서 전위값을 측정하였다.

3.2. 가소제의 영향

각 MA 선택성 PVC 액체막 전극을 제작시 가소제에 대한 영향을 조사하여 보았다. 이온교환체를 사용하여 의약품을 정량하는 경우 대부분 니트로기가 함유된 가소제가 우수한 결과를 보여주었다. 본실험에서는 니트로기를 가진 NPOE, NPPE, NDPE, BNPE 및 FPNPE 등과 TCP, DOS 및 DOP 등을 사용하여 Fe (II)-ligand-MA의 삼원 착물에 여러 가소제와 리간드별로 실험한 결과는 *Table* 1, 2와 같았다.

가소제로서의 TCP, DOS 및 DOP는 거의 모든 전극에서 기울기가 너무 낮아 사용하기에는 부적당하였다. 니트로기를 가진 것 중에서는 전반적으로 FPNPE, BNPE, NPPE, NPOE 및 NPPE 순으로 기울기가 낮게 나타났다.

Fe (II)-2-Dipy-mefenamate 전극의 MA에 대한 기울기는 FPNPE −60.19, NPOE −55.98 mV/dec.로서 양호한 결과를 얻을 수 있었다. 각 가소제별 검량선은 *Fig.* 2와 같다.

4-Dipy과 Dppy을 리간드로써 사용한 전극의 MA에 대한 감응 특성은 *Table* 2와 같았다. 이들 결과로

Table 2. Response characteristics of Fe (II)-ligand-mefenamate based PVC membrane electrode (plasticizer : NPOE)

	Ligand		
	2,2′-dipyridyl	4,4′-dipyridyl	4,4′-diphenyl 2,2′-dipyridyl
Slope (mV/dec.)	−55.98	−49.47	−59.35
Correlation coefficient	0.978	0.979	0.992
Lower limit of linear range (mol/L)	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}
Working pH	7-11	7-11	7-11

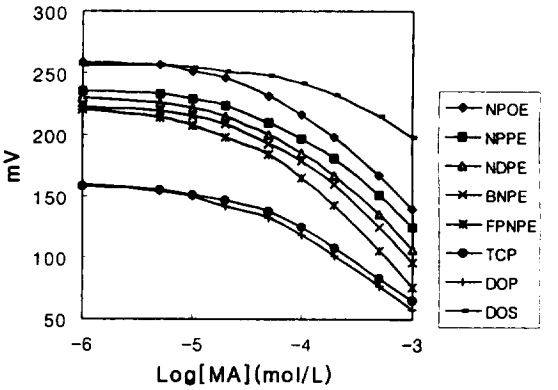

Fig. 2. Calibration curves for mefenamic acid with ISE using Fe (II)-2,2′-dipyridyl-mefenamic acid as ion-exchanger (0.1 mol/L borate buffer, pH 8.9).

부터 보는 바와 같이 NPOE를 가소제로 하고, 4-Dipy을 사용한 전극은 기울기가 −49.47 mV/dec.이었으며 Dppy을 사용한 전극에서는 −59.35 mV/dec.로써 세가지 리간드 중 가장 예민하였다. 이것은 diphenyl기의 도입으로 소수성의 증가에 기인한 것이라고 생각되며 이미 보고된 bathophenthroline에서 그 예[5,6]를 찾아볼 수 있다.

Table 3. Recovery test results of mefenamic acid with potentiometry Fe (II)-ligand complex as counter ion (0.1 mol/Lborate buffer pH 8.9, plasticizer; NPOE)

Ligand	Found (%±R.S.D*)
2,2′-dipyridyl	98.56±2.3
4,4′-dipyridyl	98.48±2.5
4,4′-diphenyl-2,2′-dipyridyl	98.25±2.6

* Relative Standard Deviation (n = 6)

Table 4. Selectivity coefficient for various anions which were determinated with Fe (II)-ligand-MA ternary complex membrane based electrode

Ligand / Interferent, B	$K^{Pot}_{Drug,\ B}$ 2,2′-dipyridyl	4,4′-dipyridyl	4,4′-diphenyl 2,2′-dipyridyl
Acetate	2.3×10^{-2}	1.8×10^{-2}	1.8×10^{-2}
Benzoate	8.1×10^{-2}	7.5×10^{-2}	7.3×10^{-2}
Salicylate	3.7×10^{-2}	1.3×10^{-2}	1.2×10^{-2}
Tartrate	9.7×10^{-2}	8.6×10^{-2}	8.5×10^{-2}
Citrate	9.3×10^{-2}	7.8×10^{-2}	7.9×10^{-2}
Oxalate	9.4×10^{-2}	8.9×10^{-2}	8.5×10^{-2}
Phosphate	8.9×10^{-2}	8.3×10^{-2}	8.1×10^{-2}
Nitrate	1.5×10^{-2}	1.2×10^{-2}	1.7×10^{-2}
Chloride	2.5×10^{-2}	2.3×10^{-2}	2.2×10^{-2}
Sulfate	9.5×10^{-2}	8.8×10^{-2}	8.5×10^{-2}

- Sodium salt were used for the preparation of the interferent solutions.
- Plasticizer : NPOE
- Measured at 10^{-3} mol/L anion concentration in 0.1 mol/L borate buffer solution (pH 8.9)

3.3. 회수율

25 mg/100 mL 농도의 MA용액 10 mL에 미리 전위차를 측정한 50 mL 붕산완충액(pH 8.9)에 넣어 전위차 값을 측정하고 그 회수율을 구하였다. 그 결과는 *Table* 3과 같았다. MA에 대한 회수율은 Fe (II)-리간드-MA 삼원착물을 이용한 전극에서 97.98-98.56%, 상대표준편차는 2.3-2.7%이었다.

3.4. 선택계수

MA 선택성 전극으로 acetate 등 음이온성 이온들이 공존할 때의 선택계수를 분리용액법에 따라 구한 결과는 *Table* 4와 같았다. 이때 MA는 10^{-4} mol/L, 방해이온은 10^{-2} mol/L이 되도록 하였다. 선택계수 $K^{Pot}_{Drug,\ B}$을 구하는 식은 다음과 같다.

$$K^{Pot}_{Drug,\ B}=10^{\frac{\Delta E\times Z_{Drug}}{S}}\times\frac{a_{Drug}}{(a_B)^{\frac{Z_{Drug}}{Z_B}}}$$

ΔE = 방해이온에 의한 전위찻값-MA에 의한 전위찻값.

Z_{Drug} = MA의 하전수(−1)

Z_B = 방해이온의 하전수

S = MA에 대한 감응기울기

a_{Drug} = MA의 활동도

a_B = 방해이온의 활동도

Glycinate, oxalate 및 phosphate 등의 음이온이 가장 영향을 많이 끼쳤으나 o-phenanthroline을 사용할 때[5,6] 와 거의 비슷한 수준인 10^{-2} 정도의 $K^{Pot}_{Drug,\ B}$를 보였다.

3.5. 제제분석

캅셀제제로부터 MA 25 mg에 해당하는 양을 취하여 0.1 mol/L 붕산 완충액(pH 8.9)에 용해시킨 다음 전량 100 mL로 희석하였다. 이 용액 10 mL를 미리 전위값을 측정한 0.1 mol/L 붕산 완충액(pH 8.9) 50 mL에 넣어 혼합한 다음 그 전위를 측정하여 검량선으로부터 정량하였다. 정량결과는 *Table* 5와 같았으며 대부분 상대표준 편차 2.3-2.8%를 나타내었다.

Table 5. Determination of mefenamic acid in mefenamic acid capsule

Ligand	Found* (%±R.S.D**)
2,2′-dipyridyl	98.35±2.3
4,4′-dipyridyl	98.56±2.6
4,4′-dipyridyl-2,2′-dipyridyl	98.60±2.6

* Nominal content was 250 mg
** Relative standard deviation (0.1 mol/L-borate buffer (pH 8.9), plasticizer : NPOE)

4. 결 론

1. 제조한 MA 이온선택성 전극의 pH 영향은 pH 8.0-10.0에서 일정의 전위값을 나타내었다.

2. 가소제는 니트로기가 함유된 NPOE, NPPE, NDPE, BNPE, FPNPE 등이 다른 계열의 가소제보다 우수하

였다.

3. 2-Dipy을 사용한 전극은 기울기가 −55.98 mV/dec. 이었다. 이때의 가소제는 FPNPE가 가장 우수하였으며 BNPE, NPPE, NPOE 순이었다.

4. 4-Dipy와 NPOE를 사용한 전극은 기울기가 −49.47 mV/dec.이었으며, Dppy의 경우에서는 기울기가 전부 −59.35 mV/dec.로써 세가지 리간드 중 가장 크게 나타났다.

5. 각 선택성 전극에 대한 음이온성 물질의 영향은 선택계수가 대부분 10^{-2} 정도로서 좋은 선택성을 보여 주었다. 그리고 glucose, lactose, maltose, mannitol, starch, talc, magnesium stearate 등의 부형제나 첨가제의 영향은 없었다.

6. 종래의 금속 phenanthroline 착체를 이용한 산성 의약품의 정량은 ibuprofen과 warfarin만이 phenanthroline을 사용하였을 뿐, chloramine T, saccharine diclofenac 등은 diphenyl 유도체인 bathophenanthroline을 사용하여 높은 감응성을 얻었다. 이는 diphenyl기의 도입으로 친유성이 증가하여 보다 높은 감응성을 나타낸 것으로 생각된다. 본 실험에서도 Dipy보다 Dppy가 보다 높은 기울기를 나타내어 phenanthroline의 경우와 같은 양상을 얻었다. 이처럼 리간드의 친유성과 감응기울기간의 밀접한 관계가 있음을 고려, 앞으로 다양한 친유성 리간드를 사용하여 비스테로이드성 소염진통제와 그 외의 음이온성 의약품 전반에 다 적용할 수 있는 리간드의 개발이 요망된다.

감사의 글

이 논문은 2000년도 경성대학교 학술지원연구비에 의하여 연구되었으며, 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. S. Yajima and K. Kimura, *Bunseki Kagaku*, **49**, 279 (2000).
2. U. E. Spichiger-Killer, *Wiley-VCH*, 1998.
3. The Korean pharmacopocia. 7th edition, 1998.
4. V. V. Cosofret and R. P. Buck, *CRC press. U.S.A.*, 1992.
5. Saad S. M. Hassan, Ragab M. Abdel-Aziz and Mohamed S. Abdel-Samad, *Analyst*, **119**, 1993 (1994).
6. Saad S. M. Hassan, Wagiha H. Mahmoud and Mohamed S. Abdel-Samad, *Mikrochim. Acta*, **129**, 251 (1998).
7. M. I. Walash and M. Rizk, *Indian J. Pharm.*, **39**, 82 (1977).
8. M. Satake, T. Nagahiro and B. K. Puri, *Analyst*, **109**, 31 (1984).
9. M. S. Mahrous, M. M. Abdel-Khalek and M. E. Abdel-Hamid, *Talanta*, **32**, 651 (1985).
10. M. H. A. Hay, M. A. Korany, M. M. Bedair and A. A. Gazy, *Anal. Lett.*, **23**, 281 (1990).
11. P. C. Ioannou, N. V. Rusakova, D. A. Andrikopoulou, K. M. Glynou and G. M. Tzompanaki, *Analyst*, **123**, 2839 (1998).
12. K. Shimada, M. Nakajima, H. Wakabayashi and S. Yamato, *Bunseki Kagaku*, **38**, 632 (1989).
13. F. A. Aly, S. A. Al-Tamimi and A. A. Alwarthan, *Anal. Chim. Acta*, **416**, 87 (2000).
14. G. Kanoute, P. Boucly, E. Guernet, Nivaud and M. Guernet, *Ann. Pharm. Fr.*, **43**, 265 (1985).
15. A. Schumacher, H. E. Geissler and E. Mutschler, *J. Chromatogr.*, **162**, 489 (1979).
16. M. H. Hur. D. B. Kim, H. S. Moon, M. N. Lee, M. M. Jung and M. K. Ahn, *Yakhak Haeji*, 2001, in press.