

## 複合製劑 成分中 dl-Methylephedrine hydrochloride의 分離定量

\*金 炳 熙 \*\*龍 在 益

### Studies on Isolative Determination of dl- Methylephedrine hydrochloride from Complex Preparation

\*Byung Hi Kim, \*\*Jae Ick Yong

Fluorometric determination of dl-Methylephedrine hydrochloride from complex preparation were studied.

According to the experimental results and considerations obtained the results for the following.

- (1) dl-Methylephedrine hydrochloride in Hydrochloric acid media occurs the fluorescens by Picrolonic acid and Cuppric acetate.
- (2) The maximum absorption fluorescence wave length of dl-Methylephedrine hydrochloride standard solution is  $365\text{m}\mu$ .
- (3) The relationship between the fluorescence proportions to concentration of standard solution at range of  $4.2 \times 10^{-4}$  M.  $6 \times 10^{-4}$  M.
- (4) dl-Methylephedrine hydrochloride was precisely determined even in the presence of various components, especially Chloropheniramine maleate, Dextromethorphan hydrobromide and Diphenylhydramine hydrochloride.
- (5) This method has high sensitivity and is simple in procedure.
- (6) This method be applicable with 99.79% accuracy and was 99.5% in complex preparation.

\*Graduate School of Sook-Myung Women's University

\*\*Professor, College of Pharmacy, Sook Myung Women's University

## 緒 論

本品은 1892년에 天然 *l*-Ephedrine으로부터 合成<sup>1)</sup>되었고 그 藥理作用은 Paiketal에 依하여 研究<sup>2)</sup>되었다. 그後 1948年 管澤·三澤等은 새로이 本品을 合成하고 臨床試驗을 하여<sup>3)4)</sup> 本品이 Ephedrine에 比하여 副作用이 적은 治療藥임을 確認하고 市販함에 이르렀다.

또한 異性體(*dl*-Methylephedrine)에 關해서는 長井等の 詳細한 研究報告가 있다<sup>5)6)</sup>. 本品은 Ephedrine에 比하여 中樞興奮作用은 거의 없고 血壓作用은  $\frac{1}{10}$ 이며 氣管支筋擴張作用은 Ephedrine보다 弱하나 Antihistamine作用은 强하여 喘息發作, 咳蕁麻疹, 鼻炎等に 應用된다. 本品의 定量法으로서는 中和滴定法<sup>7)</sup> 非水滴定法<sup>8)</sup> 이온交換樹脂法<sup>9)</sup> 紫外部吸光度測定法<sup>10)</sup> Bromcresolgreen法<sup>11)</sup> 알칼로이드沈澱試藥法<sup>12)</sup> Gaschromatography法<sup>13)</sup> 등이 報告된바 있으나 이들 大部分의 方法은 單一製劑인 때는 可能하나 複合製劑인 境遇에는 適用할 수 없는 때가 많다. 著者는 Methylephedrine hydrochloride含有의 複合製劑中の *dl*-Methylephedrine hydrochloride를 分離 定量할 수 있는 方法을 案出코져 *dl*-Methylephedrine hydrochloride와 特異的으로 反應하는 試藥을 檢討한 結果 鹽酸酸性에서 Picrolonic acid와 醋酸第二銅試液에 依하여 螢光을 生成하며 이들 反應生成物이 Ether에 抽出됨을 알았고 이를 螢光光度測定法으로 應用하기 위하여 그 測定條件을 檢討하고 이것을 複合製劑分析에 應用하였던바 良好한 成績을 얻었기 報告하는 바이다.

## 實 驗

### II-1. 試液 및 檢液 調製

#### (1) *dl*-Methylephedrine hydrochloride標準溶液

*dl*-Methylephedrine hydrochloride(J. P.)를 105°C에서 3時間 乾燥시킨 다음 그 50mg을 正確히 取하여 물에 녹여 全量을 100ml로 한다.

#### (2) Picrolonic acid試液

Picrolonic acid (Merck製) 100mg을 正確히 取하여 Alcohol에 녹여 全量을 100ml로 한다.

#### (3) 醋酸第二銅試液

醋酸第二銅(Cu (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, JIS, K 8370) 13.3g을 물 195ml 및 6M·HAC 5ml의

混液에 녹인다.

(4) 醋酸緩衝液 (pH 4.3)

醋酸Kalium ( $K_2C_2H_3O_2$ , JIS, K 8363) 14g 및 冰醋酸 20.5ml에 물을 加하여 1000ml로 한다.

(5) Ether, Aceton, Chloroform, Alcohol, Petroleum-ether, Ethylendichloride (JIS, E. P.)

(6) 濃鹽酸(Kanto. Chem. Co. E. P)

(7) 檢液 調製

가) 錠劑 · 坎錠劑 · 散劑

dl-Methylephedrine hydrochloride 50mg에 해당하는 量을 正確히 取하여 물로 振盪抽出하고 그 濾液에 물을 加하여 全量을 100ml로 한다.

나) 시럽劑 · 液劑

dl-Methylephedrine hydrochloride 50mg에 해당하는 量을 正確히 取하여 製劑의 容量에 따라 蒸發濃縮 또는 直接 물로 稀釋하여 全量을 100ml로 한다.

II-2. 螢光物質 抽出

dl-Methylephedrine hydrochloride 標準溶液(以下 標準液) 2ml를 正確히 取하고 Picrolonic acid試液 1ml와 鹽酸 1ml를 加하여 水浴上에서 60°C로 15分間 加熱 冷却한 다음 醋酸第二銅試液 3ml를 加하고 醋酸緩衝液으로 pH. 2가 되도록 調節한 다음 Ether로 抽出한다.

II-3. 螢光度 測定操作

標準液 또는 檢液 2ml를 正確히 取하여 上記 螢光物質抽出法에서와 같이 操作하여 抽出된 Ether層을 合한 다음 이 液 2ml를 50ml Mesflask에 正確히 取하고 Ether를 加하여 全量 50ml로 하고 이것을 Nefluoro Photometer (Fisher Co, Serial No. 613)를 使用하여 電源 115 volt, 50~60 cycle에서 極大吸收波長, Picrolonic acid試液 및 醋酸第二銅試液의 濃度, pH, 反應溫度, 螢光物質 抽出回數의 決定, 螢光度的 經時變化, 螢光度和 標準液濃度와의 關係, 共存物質의 影響等에 대하여 調査하였다.

II-3.1 極大吸收波長 決定

標準液 2ml를 正確히 取하여 波長 300~700m $\mu$ 範圍內에서 上記 螢光度測定操作에 依하여 各波長에 대한 螢光도를 測定하여 極大 吸收波長을 決定하였다.

II-3.2 Picrolonic acid試液 濃도에 依한 影響

標準液 2ml를 正確히 取하고 Picrolonic acid試液의 濃도를 各各 3.8 $\times 10^{-4}$  M, 7.6 $\times 10^{-3}$  M, 11.4 $\times 10^{-3}$  M, 15.2 $\times 10^{-3}$  M, 19 $\times 10^{-3}$  M로 한 다음 螢光度 測定操作에서와 같이 하여 各濃도에 대한 螢光도를 測定하였다.

II-3.3 醋酸第二銅試液 濃도에 依한 影響

標準液 2ml를 正確히 取하고 醋酸第二銅試液의 濃度를 0.33M, 0.66M, 0.99M, 1.32M로 하고 各各에 대한 螢光度를 螢光度測定操作에서와 같이 하였다.

### II-3.4 pH의 影響

標準液 2ml를 正確히 取하여 螢光度 測定操作에서와 같이 하고 醋酸緩衝液으로 pH를 1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0로 調節한 다음 Ether 10ml씩으로 抽出하여 螢光度를 測定하였다.

### II-3.5 反應溫度의 影響

標準液 2ml를 正確히 取한 다음 反應溫度를 30°C~80°C로 하고 螢光度 測定操作에서와 같이 하여 그 사이의 螢光度를 測定하였다.

### II-3.6 螢光物質抽出 回數 決定

標準物質 2ml를 正確히 取하여 螢光度 測定操作에서와 같이 하고 反應生成物을 Ether로 抽出할 때 Ether의 抽出量과 螢光度와의 關係를 調査하였다.

### II-3.7 螢光度 試驗

標準液 2ml를 正確히 取하여 螢光度 測定操作에서와 같이 하고 螢광도의 經時變化를 알기 위하여 螢광도와 時間과의 關係를 60分間에 5分 間隔으로 測定調査하였다.

### II-3.8 濃도와 螢光度와의 關係

標準液 2ml를 正確히 取하고 上記 螢光度 測定操作에서와 같이 하여 얻은 Ether液의 各種 濃度液을 細胞에 取하여 各濃도에 대한 螢光度를 測定하였다.

### II-3.9 共存物質의 影響

dl-Methylephedrine hydrochloride와 共存하고 있는 醫藥品이 螢光度 測定操作에 미치는 影響을 調査하고자 널리 使用되고 있는 醫藥品들을 表 1에서와 같은 比率로 混合하여 螢光度를 測定하여 dl-Methylephedrine hydrochloride의 檢出量을 調査하였다.

### II-3.10 回復試驗

處方 A 및 B를 任意調劑하고 dl-Methylephedrine hydrochloride 30mg을 正確히 取하여 各處方に 添加한 後 上記 螢光度 測定操作과 같이 하여 回復試驗을 하였다.

### II-3.11 製劑分析

dl-Methylephedrine hydrochloride 含有複合製劑에 對하여 上記 螢光度 測定操作에 依하여 分析하고 檢量線에 依하여 定量하고자 市販製劑中 5種 (Table III)에 對하여 實施하였다.

## 實驗結果 및 考察

### III-1. 極大吸收波長의 決定

標準液에 대한 螢光의 極大吸收波長을 決定하기 위하여 II-3.1에서와 같이 實驗한 結果는 Fig. 1.과 같으며 365 $\mu$ 에서 極大吸收를 나타내었다.

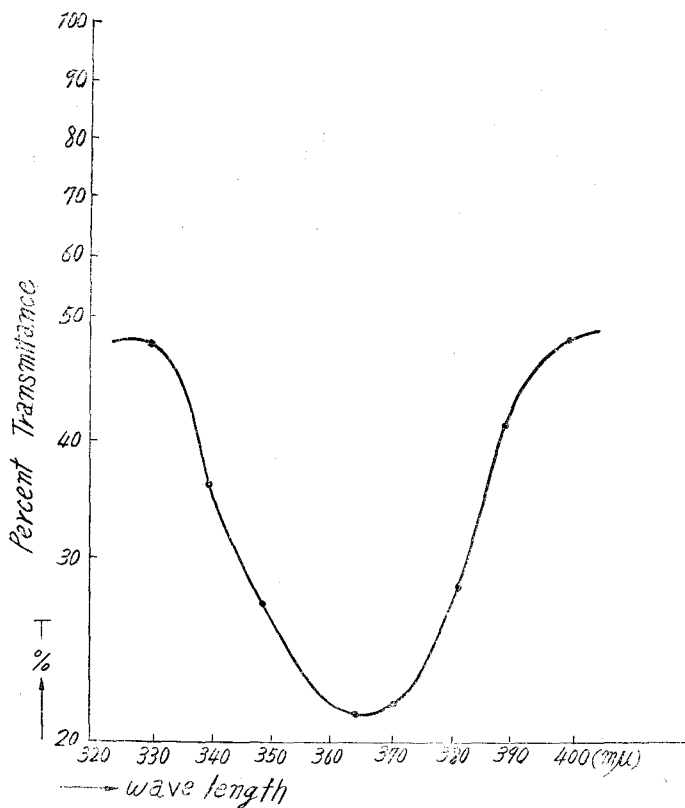


Fig. 1. Maximun Absorption Fluorescence Spectra of dl-Methylephedrine hydrochloride Solution.

III-2. Picronic acid 試液의 濃度에 依한 影響

II-3.2에서 實驗한 結果는 Fig. 2와 같으며 Picronic acid의 濃度가  $3.8 \times 10^{-4}M$ 일 때 Percent Transmittance (T%)는 51%,  $7.6 \times 10^{-4}M$  일 때 50%,  $11.4 \times 10^{-4}M$ 일 때 45%,  $15.2 \times 10^{-4}M$  일 때 41%,  $19 \times 10^{-4}M$  일 때 35%로서 Picronic acid試液의  $3.8 \times 10^{-4}M \sim 7.6 \times 10^{-4}M$ 의 濃度範圍가一定하므로 이 試液의 濃度는  $3.8 \times 10^{-4}M \sim 7.6 \times 10^{-4}M$ 가 適當

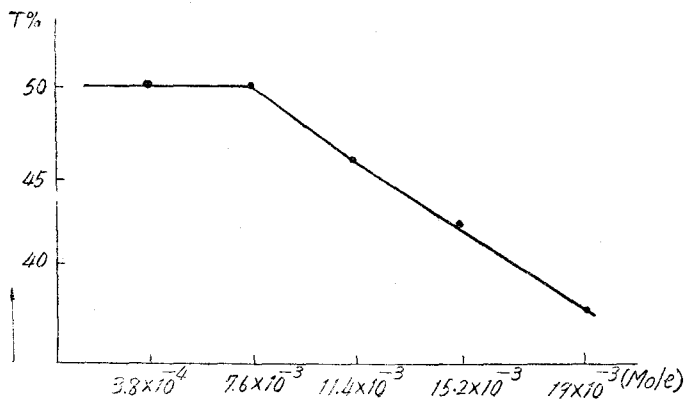


Fig. 2. Effect of Concentration of Picronic acid.

하다.

### III-3. 醋酸第二銅試液의 濃度에 依한 影響

醋酸第二銅試液의 濃度에 依한 影響을 檢討코자 II-3.3에서와 같이 實驗한 結果는 Fig. 3과 같으며 醋酸第二銅試液의 濃度 0.33M~0.99M은 一定한 螢光度를 나타내므로 7. 試液의 濃度는 0.33M~0.99M로 함이 適當하다.

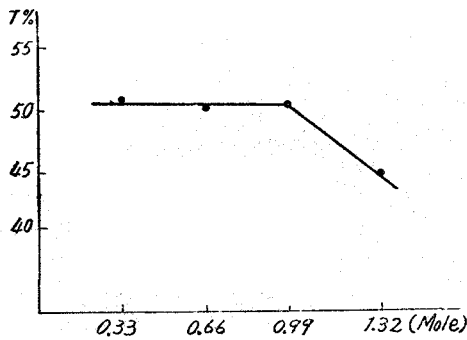


Fig. 3. Effect of Concentration of Cupric acetate.

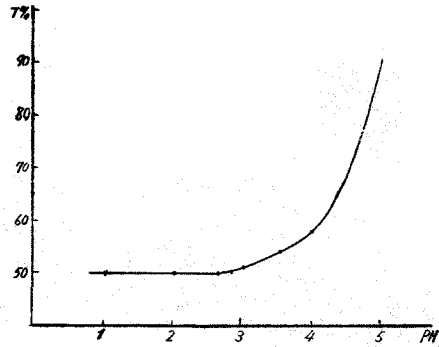


Fig. 4. Effect of pH

### III-4. pH의 影響

*dl*-Methylephedrine hydrochloride 標準液에 대하여 螢光度 測定을 할 때 pH의 影響을 檢討하기 위하여 II-3.4와 같이 實驗한 結果는 Fig. 4.와 같으며 pH 1~2에서 약 50T%를 나타내며 그 以上은 沈澱이 形成되어 反應이 잘 進行되지 않으므로 pH는 1~2가 適當하다.

### III-5. 反應溫度의 影響

標準液을 螢光度 測定操作을 하여 反應溫度의 影響을 檢討하기 위하여 II-3.5와 같이 實驗한 結果는 Fig. 5와 같으며 30°C~60°C사이는 一定한 螢光度(T%)를 나타내며 60°C 以上일 때는 急激히 下降한다. 故로 反應溫度는 30°C~60°C가 적당하다.

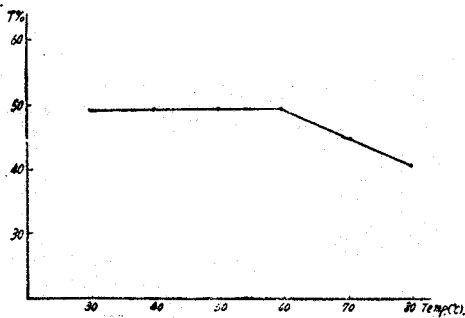


Fig. 5. Effect of Reaction Temperature

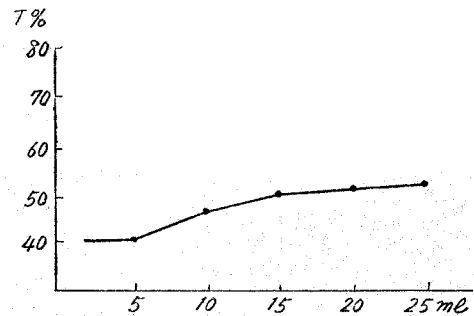


Fig. 6. Effect of Solvent Volum (Ether) on Extraction.

III-6. 螢光物質 抽出回數 決定

II-3.6과 같이 標準液 2ml를 正確히 取하여 螢光度 測定操作과 같이 하고 反應生成物을 Ether로 抽出할 때 Ether의 1回 抽出使用量과 螢光度와의 關係는 Fig. 6과 같으며 1回 5ml씩 3回 抽出 함이 適當하다.

III-7. 螢光度的 安定度試驗

II-3.7에서와 같이 螢光度的 經時變化에 대하여 實驗한 結果는 Fig. 7과 같으며 5分間隔으로 60分 동안 測定調査한 結果經時變化는 거의 없이 安定하다.

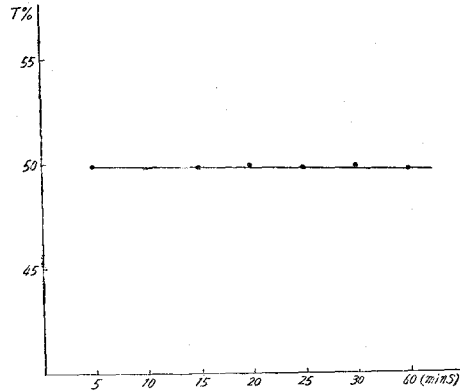


Fig. 7. Stability of Fluorescence

III-8. 濃度和 螢光度와의 關係

標準液 2ml를 正確히 取하여 Picronic acid試液 1ml와 鹽酸 1ml를 加하여 水浴上에서 60°C로 15分間 加熱冷却한 다음 醋酸第二銅試液 3ml를 加하고 醋酸緩衝液으로 pH 2가 되도록 調節한 다음 Ether 5ml씩으로 3回抽出한다. Ether層을 合하고 이 液 2ml를 50ml Mesflask에 正確히 取한 다음 Ether를 加하여 全量을 50ml로 하고 이 液을 細胞에 1~5ml씩 取하여 標準液의 濃度和 螢光度を 測定한 結果는 Fig. 8과 같으며 標準液의  $4.2 \times 10^{-4}M \sim 46.0 \times 10^{-4}M$  濃度範圍에서 直線關係가 成立한다.

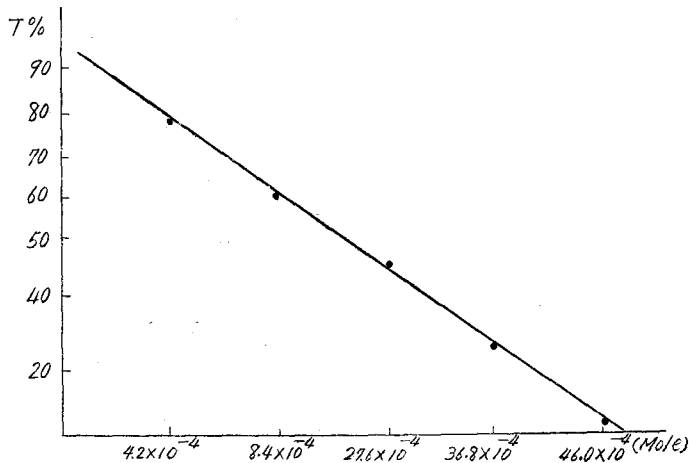


Fig. 8. Calibration Curve of dl-Methylephedrinehydrochloride

III-9. 共存物質의 影響

共存物質의 影響을 檢討코자 II-3.9와 같이 實驗한 結果는 Table I 과 같다.

**Table I.** Analytical data of *dl*-Methylephedrine hydrochloride in mixed pharmaceutical preparation.

No.	Drug	Coexisting Ratio	Found (%)
1	Sulpyrine	3 : 1	102.2
2	Aminopyrine	3 : 1	100.1
3	Antipyrine	2 : 1	99.8
4	Isopropylantipyrine	2 : 1	100.3
5	Acetanilid	2 : 1	95.4
6	Phenacetine	7 : 1	95.2
7	Aspirin	5 : 1	101.4
8	Sodium salicylate	5 : 1	100.2
9	Salicylamide	4 : 1	98.5
10	Chlorpheniramine maleate	1 : 4	99.7
11	Diphenhydramine hydrochloride	1 : 1	100.2
12	Caffeine	2 : 1	100.3
13	Barbital	1 : 1	98.3
14	Phenobarbital	1 : 1	100.7
15	Pyralbital	2 : 1	99.2
16	Bromisovaleryl urea	2 : 1	98.7
17	Becantex	5 : 1	99.7
18	Dextromethorphan hydrobromide	1 : 1	98.7
19	Dihydrocodeine	1 : 2	97.2
20	Noscapine	1 : 2	98.1
21	Choline salicylate	3 : 1	100.5
22	Potassium guajacol sulfonate	3 : 1	100.1
23	Vitamin B <sub>1</sub>	1 : 1	100.9
24	Vitamin B <sub>2</sub>	1 : 2	103.1
25	Vitamin B <sub>3</sub>	2 : 1	97.8
26	Nicotinamide	2 : 1	98.6
27	Sorbitol	4 : 1	99.5
28	Glucose	10 : 1	97.8
29	Sugar	10 : 1	98.3

**III-10. 回復試驗**

任意調劑한 處方 A, B (Table 1)에 대하여 II-3.10과 같이 하여 얻은 結果는 Table II와 같다.

**Prescription A**

Aminopyrine	120mg
Phenacetine	120mg
Caffeine	60mg
Noscapine	30mg
Phenobarbital	20mg



Ethoxybenzamide	120mg
Diphenhydramine hydrochloride	30mg
Thiamine hydrochloride	20mg
Sulpyrine	100mg
add Lactose to make	1,000mg

Prescription B

Ethoxybenzamide	100mg
Antipyrine	100mg
Barbital	100mg
Caffeine	50mg
Sodium guajacol sulfate	150mg
Vitamin C	50mg
Dextromethorphan hydrobromide	20mg
Chlorpheniramine maleate	5mg
add Lactose to make	1,000mg

**Table II.** Analysis of *dl*-Methylephedrine hydrochloride in prescription A. and B  
Prescription A

Experimental No.	Added (mg.)	Found (mg.)	Recovery (%)
1	30.5	30.1	98.7
2	30.1	30.1	100.0
3	30.3	30.6	100.6
4	30.2	30.0	99.4
5	30.0	30.6	102.4
6	30.2	29.6	98.0
7	30.4	30.7	100.6
8	30.3	29.9	98.6
9	30.1	30.1	100.0
10	30.0	29.8	99.3
Mean Value			99.79
Standard Deviation			±1.83

Prescription B

Experimental No.	Added (mg.)	Found (mg.)	Recovery (%)
1	25.5	25.5	100.0
2	25.1	24.4	97.2
3	25.0	25.5	101.6
4	25.2	25.1	99.6
5	25.3	25.8	101.5
6	25.1	25.0	99.6

7	25.0	25.3	101.1
8	25.2	24.1	98.7
9	25.7	25.2	98.4
10	25.3	24.8	98.7
Mean Value			99.73
Standard Deviation			±2.32

Table II에서 보는바와 같이 處方 A는 Diphenhydramine hydrochloride, 處方 B에는 Chlorpheniramine maleate 등이 포함된 複合製劑인데도 *dl*-Methylephedrine hydrochloride만을 分離 定量하는데 別支障을 주지않고 回復에 있어서 各各 99.79%, 99.73%의 良好한 成績을 나타냈다.

### III-11. 製劑分析

市販製劑 5種 A, B, C, D, E를 가지고 實驗 II-3.11과 같이 한 結果는 Table III과 같으며 平均 99.5%의 良好한 分析值를 나타냈다.

Table III. Analysis of Preparation

Compound of Formular	Sample (mg.)				
	A	B	C	D	E
<i>dl</i> -Methylephedrine hydrochloride	5	20	15	10	25
Sulpyrine	—	100	—	—	—
Acetaminophen	300	150	200	—	300
Phenobarbital	—	15	—	—	—
Chlorpheniramine maleate	3	2	2.5	1.5	3
Caffeine	50	50	20	30	50
Dihydrocodeine bitartarate	—	—	—	—	10
Dextromethophan hydrobromide	—	—	—	7.5	—
Guajacol glyoxyl ether	—	—	150	—	—
Becantex aminopyrine	10	—	—	50	—
Found (%)	97.5	101.3	98.5	102.5	97.8
Mean Value					99.5%
Standard Deviation					±2.1

## 結 論

以上 實驗結果 및 考察에 依하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

(1) *dl*-Methylephedrine hydrochloride는 鹽酸酸性에서 Picrolonic acid 試液 및 醋酸第二銅試液에 依하여 螢光을 發하고 Ether에 抽出된다.

(2) *dl*-Methylephedrine hydrochloride 標準液(以下 標準液)은 螢光의 極大吸收波長이

365 $\mu$ 이다.

- (3) 標準液의 濃度  $4.2 \times 10^{-4}M \sim 4.6 \times 10^{-4}M$  範圍內에서 螢光度는 直線關係가 成立된다.
- (4) Picrolonic acid試液의 濃度  $3.8 \times 10^{-4}M \sim 7.5 \times 10^{-3}M$ , 醋酸第二銅試液 0.33M $\sim$ 0.99 M, pH 1 $\sim$ 2, 反應溫度 60°C로 하고 Ether로 5ml씩 3回 추출함이 適當하다.
- (5) 任意調劑한 處方 A, B에 대하여 dl-Methylephedrine hydrochloride標準品을 各各 30mg, 25mg씩 添加하여 回復試驗한 結果 99.79% 및 99.73%이고 市販製劑를 本 螢光度 測定法에 依하여 分析한 結果는 99.5%이었다.
- (6) 複合製劑成分中 dl-Methylephedrine hydrochloride를 分離 定量할 때 Chlorpheniramine maleate, Dextromethorphan hydrobromide 및 Diphenhydramine hydrochloride 等 成分이 共有하면 分離定量이 困難하나 本法에서는 支障없이 容易하게 分離定量 할 수 있다.

## 文 獻

1. Nakai: J. Japan Pharm. Associ., 12, 823 (1892).
2. C. Paketal. Quart: J. pharm. and Pharmacol., 9, 234.256 (1936).
3. Sugazawha et al: J. Japan Pharm Associ: 71, 530 (1951).
4. Mitsuzawha et al: J. Japan Med. Associ., 5, 23 (1949).
5. Nagai et al: ibid 48, 101 (1928).
6. Nagai et al: ibid 49, 308 (1929).
7. K. P. II-1.
8. Masayoshi, Horioka: J. Japan Pharm. Associ, 77, 200 (1956).
9. Masayoshi Horioka: ibid, 77, 206 (1956).
10. Donald, Smith: J. AOAC., 49, 536.3 (1966).
11. Anthonye Celeste: J. AOAC., 49, 541.3 (1966).
12. Amano: J. Japan, Pharm Associ, 85, 1036 (1965).
13. Anthonye, Celeste & Vipolitio: J. AOAC., 49.3 (1966).