

การทاปริมาณของยาที่เป็นกรดอ่อนโดยวิธีของแกรน



นางสาว เสกสิริ อากามางกุร

ศูนย์วิทยบริการ และจัดการห้องปฏิบัติการ

วิทยานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชา เภสัชเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. ๒๕๖๙

ISBN 974-567-053-7

011995

18109585

QUANTITATIVE DETERMINATION OF WEAK ACIDIC DRUGS
BY GRAN'S METHOD

Miss Seksiri Arttamangkul

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmaceutical Chemistry

Graduate School

Chulalongkorn University

1986

Thesis Title Quantitative Determination of Weak Acidic
Drugs by Gran's Method

By Miss Seksiri Arttamangkul

Department Pharmaceutical Chemistry

Thesis Advisor Mitr Pathipvanich, Ph.D.
 Somkiat Rujirawatana, M.Sc. in Pharm.



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University
in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Thavora Vajrabhaya Dean of Graduate School
(Professor Thavora Vajrabhaya)

Thesis Committee

Sunibhond Pummangura Chairman
(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

Narong Sarisuth Member
(Assistant Professor Narong Sarisuth, Ph.D.)

Darawan Thanyavuthi Member
(Assistant Professor Darawan Thanyavuthi)

Somkiat Rujirawatana Member
(Assistant Professor Somkiat Rujirawatana)

Mitr Pathipvanich Member
(Lecturer Mitr Pathipvanich, Ph.D.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การหาปริมาณของยาที่เป็นกรดอ่อนโดยวิธีของแกรน
ชื่อนิสิต	นางสาวเสกลสิริ อุดมมาภูร
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ ดร. มิตร ปติปานิช
	ผู้ช่วยศาสตราจารย์สมเกียรติ รุจิรวัฒน์
ภาควิชา	เภสัชเคมี
ปีการศึกษา	๒๕๒๙



บทคัดย่อ

ในการหาปริมาณของยาที่เป็นกรดอ่อนด้วยด่างแก้โดยเทคนิคทางโพแทโนซิโอด เมตริก ให้เตรียม สามารถใช้วิธีของแกรนตรวจหาจุดยุติที่มีความถูกต้องและแม่นยำได้ เช่น เดียวกับวิธี การไตเตอร์ในตัวทำละลายที่ไม่ใช่น้ำ ซึ่งมีปรากฏอยู่ในตำราฯ แห่งชาติสวัสดิ์ เมริกา ฉบับที่ ๒๑ นอกจากนี้วิธีของแกรนยังให้ผลที่น่าพอใจ แม้ว่าในขณะกำลังสังไห เตรตันจะมี การทดลองของตัวเองมา อย่างไรก็ตาม เพื่อเป็นการหลัก เลี้ยงการทดลองของตัวยา จึงใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างอัลกอฮอล์ ๔๐ เปอร์เซ็นต์ในน้ำ (โดยปริมาตร) และพบว่าวิธี ของแกรนยังคงมีประโยชน์ในการตรวจหาจุดยุติได้ เช่นกัน

ศูนย์วิทยบริการ
บุคลากรคณาจารย์ วิทยาลัย

Thesis Title Quantitative Determination of Weak Acidic
Drugs by Gran's Method

Name Miss Seksiri Arttamangkul

Thesis Advisor Lecturer Mitr Pathipvanich, Ph.D.
 Assistant Professor Somkiat Rujirawatana

Department Pharmaceutical Chemistry

Academic Year 1986



ABSTRACT

Potentiometric titrations of weak acidic drugs with strong base, Gran's second method could yield end point volumes with the same degree of accuracy and reproducibility as non-aqueous titration methods which are described in USP XXI. Gran's method gave satisfactory results even when the unionized drugs precipitated out of solutions during the course of titrations. Mixed solvent of 40% v/v ethanol/water was utilized in order to increase the solubilities of the precipitates. In this case Gran's method was still employed advantageously for the end point determination.



CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
LIST OF TABLES	viii
LIST OF FIGURES	xi
ABBREVIATION	xiv
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II PURPOSE OF INVESTIGATION	25
III EXPERIMENTAL	26
IV RESULTS AND DISCUSSION	32
V CONCLUSION	105
REFERENCES	107
APPENDIX	112
VITA	114

ศูนย์วิทยาศาสตร์
อุปกรณ์การสอนมหาวิทยาลัย



ACKNOWLEDGEMENTS

The author is very grateful to Dr. Mitr Pathipvanich and Assistant Professor Somkiat Rujirawatana of Department of Pharmaceutical chemistry, Faculty of Pharmaceutical science, Chulalongkorn university, for their guidance, assistance and encouragement during the entire course of this study.

The author would like to express her gratitude to Mr. Somchai Liangrocapath for his helpful and suggestion in writing the basic programs.

The helpful coperation of the staff members of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn university is appreciated.

The author would like to thank Medic Pharma Co., Ltd. for their generous supply of weak acidic drugs for this study.

Finally, the author thanks the Graduate School, Chulalongkorn university, for granting partial financial support to conduct this study.

LIST OF TABLES

Table No.	Page
1 Expression of variables in Gran plot.....	30
2 Weak acidic compounds in this investigation.....	31
3 Average end point volumes by Gran's method for the titration of Potassium hydrogenphthalate in 0.1M KCl with 0.09730N NaOH.....	37
4 Average end point volumes by Gran's method for the titration of Phenylpropanolamine HCl in 0.1M KCl with 0.09730N NaOH.....	43
5 Average end point volumes by Gran's method for the titration of Pseudoephedrine HCl in 0.1M KCl with 0.09730N NaOH.....	47
6 Average end point volumes by Gran's method for the titration of Triprolidine HCl in 0.1M KCl with 0.08737N NaOH.....	52
7 Average end point volumes by Gran's method for the titration of Diphenhydramine HCl in 0.1M KCl with 0.09730N NaOH.....	56
8 Average end point volumes by Gran's method for the titration of Dextromethorphan HBr in 0.1M KCl with 0.08737N NaOH.....	60
9 Average end point volumes by Gran's method for the titration of Quinine sulfate in 0.1M KCl with 0.07835N NaOH.....	64

Table No.

Page

10	Average end point volumes by Gran's method for the titration of Chlorpheniramine maleate in 0.1M KCl with 0.07751N NaOH (first - neutralization).....	69
11	Average end point volumes by Gran's method for the titration of Chlorpheniramine maleate in 0.1M KCl with 0.07751N NaOH (second- neutralization).....	70
12	Average end point volumes by Gran's method for the titration of Potassium hydrogenphthalate in 40%v/v ethanol/water with 0.08883N NaOH.....	78
13	Average end point volumes by Gran's method for the titration of Phenylpropanolamine HCl in 40%v/v ethanol/water with 0.07835N NaOH.....	92
14	Average end point volumes by Gran's method for the titration of Pseudopephedrine HCl in 40%v/v ethanol/water with 0.08883N NaOH.....	93
15	Average end point volumes by Gran's method for the titration of Triprolidine HCl in 40%v/v ethanol/water with 0.08883N NaOH.....	94
16	Average end point volumes by Gran's method for the titration of Diphenhydramine HCl in 40%v/v ethanol/water with 0.08883N NaOH.....	95
17	Average end point volumes by Gran's method for the titration of Dextromethorphan HBr in 40%v/v ethanol/water with 0.08883N NaOH.....	96

Table No.	Page
18 Average end point volumes by Gran's method for the titration of Quinine sulfate in 40%v/v ethanol/water with 0.07751N NaOH.....	97
19 Average end point volumes by Gran's method for the titration of Chlorpheniramine maleate in 40%v/v ethanol/water with 0.08883N NaOH.....	101
20 Average percentage purities of weak acidic compounds compared between Gran's method and USP method.....	102

ศูนย์วิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure No.	Page	
1	End point determination by Cohen's method.....	6
2	Titration curve of Potassium hydrogenphthalate in 0.1M KCl.....	35
3	Gran plot for the titration of Potassium hydrogenphthalate in 0.1M KCl with NaOH.....	36
4	Titration curve of Phenylpropanolamine HCl in 0.1M KCl.....	41
5	Gran plot for the titration of Phenylpropanolamine HCl in 0.1M KCl with sodium hydroxide.....	42
6	Titration curve of Pseudoephedrine HCl in 0.1M KCl.....	45
7	Gran plot for the titration of Pseudoephedrine HCl in 0.1M KCL with sodium hydroxide.....	46
8	Titration curve of Triprolidine HCl in 0.1M KCl.....	50
9	Gran plot for the titration of Triprolidine HCl in 0.1M KCl with sodium hydroxide.....	51
10	Titration curve of Diphenhydramine HCl in 0.1M KCl.....	54
11	Gran plot for the titration of Diphenhydramine HCl in 0.1M KCL with sodium hydroxide.....	55
12	Titration curve of Dextromethorphan HBr in 0.1M KCl.....	58
13	Gran plot for the titration of Dextromethorphan HBr in 0.1M KCL with sodium hydroxide.....	59

Figure No.	Page
14 Titration curve of Quinine sulfate in 0.1M KCl.....	62
15 Gran plot for the titration of Quinine sulfate in 0.1M KCl with sodium hydroxide.....	63
16 Titration curve of Chlorpheniramine maleate in 0.1M KCl.....	67
17 Gran plot for the titration of Chlorpheniramine maleate in 0.1M KCl with sodium hydroxide.....	68
18 Titration curve of Potassium hydrogenphthalate in 40%v/v ethanol/water.....	76
19 Gran plot for the titration of Potassium hydrogenphthalate in 40%v/v ethanol/water with sodium hydroxide.....	77
20 Titration curve of Phenylpropanolamine HCl in 40%v/v ethanol/water.....	80
21 Titration curve of Pseudoephedrine HCl in 40%v/v ethanol/water.....	81
22 Titration curve of Triprolidine HCl in 40%v/v ethanol/water.....	82
23 Titration curve of Diphenhydramine HCl in 40%v/v ethanol/water.....	83
24 Titration curve of Dextromethorphan HBr in 40%v/v ethanol/water.....	84
25 Titration curve of Quinine sulfate in 40%v/v ethanol/water.....	85

Figure No.	Page
26 Gran plot for the titration of Phenylpropanolamine HCl in 40%v/v ethanol/water with sodium hydroxide.....	86
27 Gran plot for the titration of Pseudoephedrine HCl in 40%v/v ethanol/water with sodium hydroxide.....	87
28 Gran plot for the titration of Triprolidine HCl in 40%v/v ethanol/water with sodium hydroxide.....	88
29 Gran plot for the titration of Diphenhydramine HCl in 40%v/v ethanol/water with sodium hydroxide.....	89
30 Gran plot for the titration of Dextromethorphan HCl in 40%v/v ethanol/water with sodium hydroxide.....	90
31 Gran plot for the titration of Quinine sulfate in 40%v/v ethanol/water with sodium hydroxide.....	91
32 Titration curve of Chlorpheniramine maleate in 40%v/v ethanol/water.....	99
33 Gran plot for the titration of Chlorpheniramine maleate in 40%v/v ethanol/water with sodium hydroxide.....	100

ABBREVIATION

- V : Volume of titrant (ml)
- V_e : Volume of titrant at end point (ml)
- V_{e1} : Volume of titrant at first end point (ml)
- V_{e2} : Volume of titrant at second end point (ml)
- E : Difference potential between indicating electrode and reference electrode (mV)
- N : Normality of titrant (meq/ml)
- K_a : Dissociation constant of acid
- K_w : Dissociation constant of water
- C_a : Initial concentration of weak acid, a, (g/l)
- V_o : Initial volume of weak acid solution (ml)
- [a] : Concentration of substance a
- ml : Milliliter
- mV : Millivolt
- meq : Milliequivalent
- g : Gram
- G plot : Gran plot of titration data prior to equivalence point which accounted for autoprotolysis of water
- V plot : Gran plot of titration data prior to equivalence point which was not accounted for autoprotolysis of water
- V_a plot : Gran plot of titration data after equivalence point