

การทำปริมณฑลของยาที่เป็นกรดอ่อนโดยวิธีของแกรน



นางสาวเสกสิริ อาตมางกูร

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เกษศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


พ.ศ. ๒๕๒๔

ISBN 974-567-053-7

011995

i 18109585

QUANTITATIVE DETERMINATION OF WEAK ACIDIC DRUGS  
BY GRAN'S METHOD



Miss Seksiri Arttamangkul

ศูนย์วิทยุโทรทรรศน์  
วิทยาลัยเภสัชศาสตร์  
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



หัวข้อวิทยานิพนธ์	การหาปริมาณของยาที่เป็นกรดอ่อนโดยวิธีของแกรน
ชื่อนิสิต	นางสาวเสกสิริ อาตมางกูร
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ ดร. มิตร ปทีปวณิช ผู้ช่วยศาสตราจารย์สมเกียรติ รุจิรวัดณ์
ภาควิชา	เภสัชเคมี
ปีการศึกษา	๒๕๒๔



### บทคัดย่อ

ในการหาปริมาณของยาที่เป็นกรดอ่อนด้วยต่างแก๊โดยเทคนิคทางโพเทนชิโอเมตริกไทเตชัน สามารถใช้วิธีของแกรนตรวจหาจุดยุติที่มีความถูกต้องและแม่นยำได้เช่นเดียวกับวิธีการไทเตชันในตัวทำละลายที่ไม่ใช้น้ำ ซึ่งมีปรากฏอยู่ในตำรายาแห่งชาติสหรัฐอเมริกาฉบับที่ ๒๑ นอกจากนี้วิธีของแกรนยังให้ผลที่น่าพอใจ แม้ว่าในขณะกำลังไทเตรตนั้นจะมีการตกตะกอนของตัวยาลงมา อย่างไรก็ตาม เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงการตกตะกอนของตัวยาจึงใช้ตัวทำละลายผสมระหว่างอัลกอฮอล์ ๔๐ เปอร์เซ็นต์ในน้ำ (โดยปริมาตร) และพบว่าวิธีของแกรนยังคงมีประโยชน์ในการตรวจหาจุดยุติได้เช่นกัน

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



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

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## 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 Liangrocaph for his helpful and suggestion in writing the basic programs.

The helpful cooperation 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

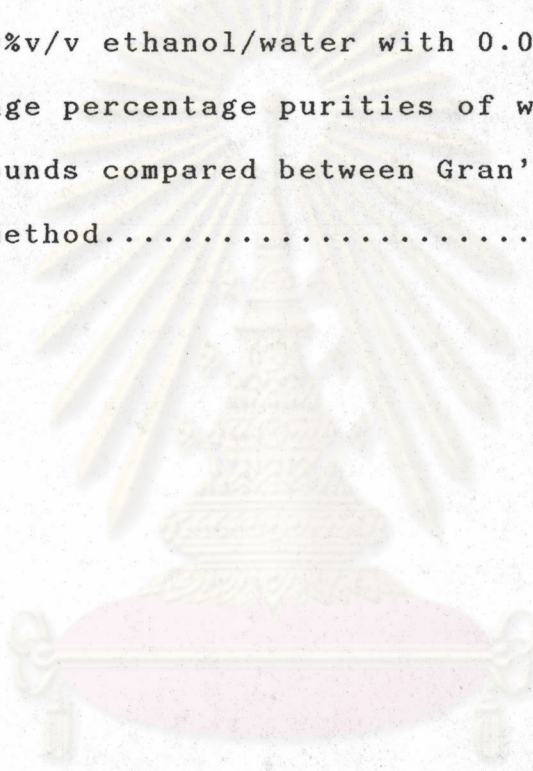


Table No.		Page
10	Average end point volumes by Gran's method for the titration of Chlorpheniramine maleate in 0.1M KCl with 0.07751N NaOH (first - neutralization).....	69
11	Average end point volumes by Gran's method for the titration of Chlorpheniramine maleate in 0.1M KCl with 0.07751N NaOH (second- 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 Pseudoephedrine 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



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
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 <sub>e</sub>	:	Volume of titrant at end point (ml)
V <sub>e</sub>	:	Volume of titrant at first end point (ml)
V <sub>e</sub> <sub>1</sub>	:	Volume of titrant at second end point (ml)
V <sub>e</sub> <sub>2</sub>	:	Difference potential between indicating electrode and reference electrode (mV)
E	:	Normality of titrant (meq/ml)
N	:	Dissociation constant of acid
K <sub>a</sub>	:	Dissociation constant of water
K <sub>w</sub>	:	Initial concentration of weak acid, a, (g/l)
C <sub>a</sub>	:	Initial volume of weak acid solution (ml)
V <sub>o</sub>	:	Concentration of substance a
[a]	:	Milliliter
ml	:	Millivolt
mV	:	Milliequivalent
meq	:	Gram
g	:	Gran plot of titration data prior to equivalence point which accounted for autoprotolysis of water
G plot	:	Gran plot of titration data prior to equivalence point which was not accounted for autoprotolysis of water
V plot	:	Gran plot of titration data after equivalence point
V <sub>a</sub> plot	:	