

의약품 정제 중에 함유된 Ranitidine · HCl의 네모파 전압전류법 거동과 정량분석

신순호 · 한영희*

상명대학교 화학과

(2009. 8. 24. 접수, 2009. 9. 21. 승인)

Square wave voltammetric behaviors and determinations of ranitidine · HCl in the pharmaceutical tablets

Soon Ho Shin and Younghee Hahn*

Department of Chemistry, Sangmyung University, Seoul 110-743, Korea

(Received August 24, 2009; Accepted September 21, 2009)

요 약: Ranitidine·HCl을 함유하는 의약품 정제에 대한 네모파 전압전류법(SWV) 분석방법을 개발하고자 다양한 pH의 인산염 완충용액을 지지 전해질로 하여 5.00×10^{-5} M ranitidine·HCl용액의 SWV를 실행한 결과 ranitidine의 구조 내 $-\text{NO}_2$ 기의 전기화학적 환원에 기인한 주 봉우리는 E_p 가 -70 mV/pH로 이동하여 수소가 관여함을 나타내었다. Ranitidine·HCl용액 $1.00 \times 10^{-7} \sim 1.00 \times 10^{-5}$ M에 대하여 봉우리 전류(I_p)를 도시하여 검량곡선을 작성 시 좋은 직선성을 나타내었으며 기울기는 $232,530$ $\mu\text{A}/\text{M}$ (pH 6.14), $289,015$ $\mu\text{A}/\text{M}$ (pH 7.07)과 $232,843$ $\mu\text{A}/\text{M}$ (pH 8.01)이었다. 의약품 정제 1정을 단순히 pH 6.14 인산염 완충용액에 용해시켜 표준물 첨가법에 의해 SWV로 정량분석 할 때 하루 중 정밀도 검사($n=4$)는 큐란®의 경우 1정 중 171 ± 2.1 mg(규정된 함량의 $102 \pm 1.3\%$)의 ranitidine·HCl이 함유되어 1.2% RSD를 보였으며, 5일에 걸쳐 날짜 간 정밀도 검사를 행하였을 때에도 1.1%의 RSD를 나타내었다. 잔탁® 역시 하루 중 정밀도 검사($n=4$)를 하였을 때 1정 중 167 ± 0.8 mg(규정된 함량의 $99 \pm 0.5\%$)의 ranitidine·HCl이 함유되어 0.5%의 RSD를, 날짜 간 정밀도 검사도 0.3%의 RSD로 좋은 정밀도를 나타내었다.

Abstract: In order to develop the analytical method for the pharmaceutical tablets containing ranitidine·HCl by square wave voltammetry (SWV), 5.00×10^{-5} M ranitidine·HCl solutions prepared with phosphate buffers of various pH values were investigated by SWV. The well defined main peak due to the electrochemical reduction of $-\text{NO}_2$ in the structure of ranitidine moved towards the cathodic direction by -70 mV/pH as the pH values were increased indicating the involvement of hydrogen in its reduction. The calibration curve, the plot of peak currents (I_p) vs. concentrations of ranitidine·HCl in the range between 1.00×10^{-7} M and 1.00×10^{-5} M showed linearity with slopes of $232,530$ $\mu\text{A}/\text{M}$ (pH 6.14), $289,015$ $\mu\text{A}/\text{M}$ (pH 7.07) and $232,843$ $\mu\text{A}/\text{M}$ (pH 8.01). When one pharmaceutical tablet was simply dissolved in the phosphate buffer with a pH value of 6.14 and determined by standard addition method using SWV, the within-day precision study ($n=4$) resulted in the contents

★ Corresponding author

Phone : +82-(0)2-2287-5144 Fax : +82-(0)2-2287-0070

E-mail : yhahn@smu.ac.kr

of ranitidine · HCl as 171±2.1 mg (102±1.3% of the specified contents, RSD of 1.2%) in a tablet of Curan[®]. The inter-day precision for 5 days was 1.1% of RSD. For Zantac[®] the within-day precision study (n=4) showed the contents of ranitidine · HCl as 167±0.8 mg (99±0.5% of the specified contents, RSD of 0.5%) in a tablet and the inter-day precision for 5 days was 0.3% of RSD.

Key words : ranitidineHCl, square wave voltammetry, electrochemical reduction of -NO₂

1. 서 론

Ranitidine hydrochloride는 히스타민 H₂ 수용체에 선택적으로 길항작용을 하여 위산분비를 억제하는 소화성 궤양 치료제이다. Ranitidine · HCl의 구조는 Fig. 1에 보여진바와 같이 N-[2-[[[5-[(Dimethylamino) methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamine, hydrochloride로서 전기화학적으로 활성이 있는 nitro작용기를 갖고 있다.

Ranitidine의 분석법으로 미국 약전(USP)¹에서는 322 nm의 자외선검출기를 장착한 고성능 액체 크로마토그래프(HPLC)법으로 분석하며 이동상은 methanol과 0.1 M ammonium acetate혼합액(85:15)으로 한다. 일반적으로 혈장이나 소변에 함유된 ranitidine에 대한 분석 연구는 HPLC/UV 방법이 많이 이용되었으며, 주로 C₈, C₁₈ 또는 역상-선택 컬럼을 사용한 역상 크로마토그래피법^{2,3}과 양이온-교환 수지 컬럼을 사용한 HPLC법⁴ 그리고 형광검출기를 이용한 HPLC방법⁵도 이용되었다. 의약품 정제 중에 함유된 ranitidine의 분석법으로 순환 전압전류법(cyclic voltammetry; CV)⁶과 소변 중의 ranitidine의 정량법으로 모세관 전기이동법(capillary electrophoresis; CE)⁷이 문헌에 보고된 바 있다.

Norouzi와 공동연구자들⁶은 작업전극으로 금(Au)을 사용하였고 보조전극으로 백금선(Pt)과 기준전극으로 Ag(s)/AgCl(s)/KCl(aq, 1M)을 사용하여 CV방법을 연구 개발 하였다. Gao와 공동연구자들⁷은 CE와 5 mM

의 Ru(bpy)₃²⁺완충용액내의 Pt전극에 1.2V의 전압을 가하여 ranitidine을 전기화학발광(electrochemiluminescence) 검출기로 분석하였다. Nitro기의 환원을 기초로 하는 ranitidine의 전기화학분석법으로 직류 플라로그래피(direct current polarography)^{8,9} 펄스차이 플라로그래피(differential pulse polarography)⁸와 교류 플라로그래피(alternating current polarography)¹⁰가 이용된 바 있다. 본 연구에서는 분석의 감도, 속도 및 수은의 사용량에 있어서 기존의 전기화학분석법⁸⁻¹⁰보다 많은 이점을 제공할 수 있는 매달린 수은 방울 전극(hanging mercury drop electrode; HMDE)을 사용한 네모파 전압전류법(square wave voltammetry; SWV)으로 의약품 정제 중에 함유된 ranitidine · HCl의 전기화학 거동을 연구하고 새로운 정량분석법을 개발하고자 하였다.

2. 실험

2.1. 기기

전기화학 측정은 EG & G Instruments의 Model 394 Electrochemical Trace Analyzer와 Model 303A Static Mercury Drop Electrode (SMDE)를 사용하였으며 작업전극은 매달린 수은 방울전극(hanging mercury drop electrode:HMDE), 기준 전극은 Ag/AgCl (sat. KCl), 보조전극은 Pt-선 이었다.

2.2. 시약 및 용액

시약은 모두 1급 이상 분석용 시약을 사용하였으며 용액은 ELGA Purelab Classic 초 순수제조 장치를 통과시켜 물의 전기저항이 18.0 MΩ이상인 순수를 사용하여 제조하였다. 지지 전해질은 다양한 pH (3.02~9.10)의 인산염 완충용액으로 Sigma사의 potassium phosphate monobasic (KH₂PO₄, ACS reagent, >=99.0%), sodium phosphate dibasic (Na₂HPO₄, ACS reagent, >= 99.0%)과 phosphoric acid (H₃PO₄, 85%)를 사용하여 제조하였으며 이온 강도가 0.2 M가 되도록 조절하였다. HMDE의 수은(Hg)은 Merck사에서 구입한 특급시약

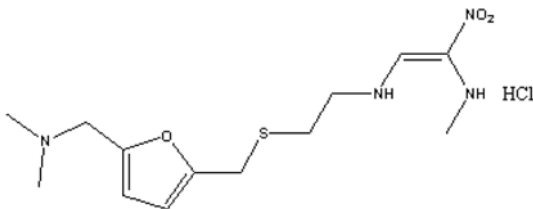


Fig. 1. Structure of ranitidine · HCl.
Ranitidine · HCl : F.M. 350.87 g/mol (C₁₃H₂₂N₄O₃S · HCl).

을 사용하였다. Ranitidine · HCl 표준용액은 Sigma사에서 구입한 ranitidine hydrochloride ($C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$)를 지지전해질 용액을 사용하여 $1.00 \times 10^{-7} \sim 1.00 \times 10^{-5}$ M 농도로 제조하였다. Ranitidine 함유 의약품 정제 1 정 중 ranitidine · HCl (ranitidine)의 함량은 큐란®(일동제약)이 307.7 mg 중에 168 mg (150 mg)이었고 잔탁®(글락소스미스클라인)은 307.5 mg 중에 168 mg (150 mg)이었다. 두 제약회사의 ranitidine · HCl 함유 정제 각 1 정을 지지전해질용액으로 용해시켜 1000 mL의 의약품 제제용액을 만들었다.

2.3. 실험방법

Ranitidine · HCl의 전기화학적 거동을 조사하기 위하여 pH 3.25, 3.94, 4.92, 6.14, 7.07, 8.01, 8.97의 인산염 완충용액으로 5.00×10^{-5} M ranitidine · HCl 용액을 각각 제조하여 SWV를 실행하였다. 이 ranitidine 용액 약 7 mL를 cell 용기에 넣은 후 HMDE, Ag/AgCl 기준전극 및 Pt-선 보조전극을 담고, 고순도 질소가스를 10 분 동안 주입하여 탈기시킨 후 용액 위에 질소 기류를 만들어 주면서 실험을 진행하였다. 실험 조건은 초기전압(IP); -0.2 V, 최종전압(FP); -1.2 V, scan increment; 4 mV, equilibration; 15 s, frequency; 100 Hz, pulse height; 25 mV이었으며, 수은 방울의 크기는 medium size ($A = 0.1011 \text{ cm}^2$) 이었다. 1.00 V 전위 영역을 주사하는데 2.5초가 소요된다. Ranitidine · HCl 표준용액에 대한 검량곡선은 pH 6.14, pH 7.07 및 pH 8.01의 인산염 완충용액으로 $1.00 \times 10^{-7} \sim 1.00 \times 10^{-5}$ M 농도의 ranitidine · HCl 용액을 각각 제조하여 동일한 실험조건에서 SWV를 실행하였다. 의약품 정제 중 ranitidine · HCl 함량을 측정하기 위하여 두 제약회사의 ranitidine · HCl 함유 정제 각 1 정을 pH 6.14 인산염 완충용액 1000 mL로 용해시켜 의약품 제제용액을 만든 후 100배 더 희석하여 분석 시료용액으로 사용하였다. 분석 시료용액을 정확히 7.00 mL를 취하고 N_2 gas로 10분간 탈기시킨 후 동일한 실험조건에서 SWV를 실행하고 연이어 micropipet을 사용하여 한번에 10.0 μL 씩 1.00×10^{-3} M ranitidine · HCl 표준용액을 연속적으로 첨가하면서 동일한 전압 범위 내에서 SWV를 각각 실행하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. pH 변화에 따른 ranitidine · HCl의 주 봉우리 전위(peak potential; E_p) 변화

다양한 pH (3.25, 3.94, 4.92, 6.14, 7.07, 8.01, 8.97)

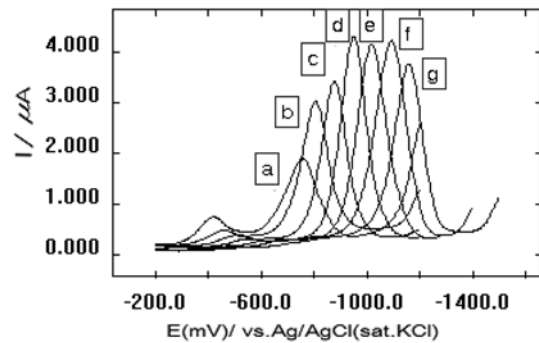


Fig. 2. SW Voltammograms of 5.00×10^{-5} M ranitidine · HCl in the phosphate buffers of various pH values. (a) pH3.25 (b) pH3.94 (c) pH4.92 (d) pH6.14 (e) pH7.07 (f) pH8.01 (g) pH8.97

의 인산염 완충용액으로 제조한 5.00×10^{-5} M의 ranitidine · HCl 분석용액에 대하여 -0.2 ~ -1.2 V의 전위 범위에서 SW Voltammogram을 그렸다. Fig. 2에 보여진 바와 같이 pH 4.92 이하의 인산염 완충용액에서 ranitidine · HCl은 주 봉우리 보다 약 0.35 V 양(+)의 전압에서 작은 봉우리를 보였으며, 그 봉우리의 I_p 는 pH가 증가함에 따라 감소하였고 pH 6.14 이상의 인산염 완충용액에서는 하나의 주 봉우리만 나타났다. 산성 용액 중에서 나타나는 첫 번째 작은 봉우리는 $-NO_2H^+$ 의 환원에 기인하며 모든 pH 영역에서 나타나는 주 봉우리는 $-NO_2$ 의 환원이라고 추정되며, 이는 직류 폴라로그래피(DC polarography)^{8,9}와 펄스차이 폴라로그래피(differential pulse polarography; DPP)⁸로 ranitidine을 연구한 결과와 유사하였다. Ranitidine의 주 환원봉우리 전위(E_p)는 Table 1과 같이 pH가 3.25에서 8.97로 증가할수록 음의 방향으로 이동하였고, pH 변화에 따른 E_p 값을 표시하였을 때 Fig. 3과 같이 단위 pH당 평균 -0.070 V씩 이동하였고 상관계수

Table 1. E_p and I_p values of the main peak for 5.00×10^{-5} M ranitidine · HCl in the phosphate buffers of various pH values

pH	E_p (V)		I_p (μA)	
	Ave. \pm SD (n=5)		Ave. \pm SD (n=5)	
3.25	-0.752 \pm 0.000		1.524 \pm 0.033	
3.94	-0.803 \pm 0.002		2.464 \pm 0.064	
4.92	-0.876 \pm 0.000		3.545 \pm 0.249	
6.14	-0.948 \pm 0.000		3.952 \pm 0.041	
7.07	-1.016 \pm 0.000		3.747 \pm 0.293	
8.01	-1.089 \pm 0.002		3.655 \pm 0.289	
8.97	-1.156 \pm 0.000		3.530 \pm 0.109	

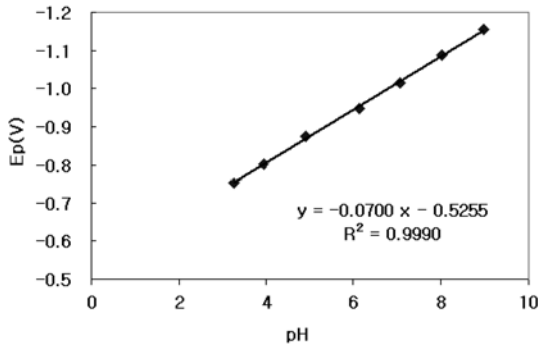


Fig. 3. Dependence of Ep of ranitidine · HCl on the pH values of supporting electrolytes.

의 제곱은 $R^2=0.9990$ 으로 직선성을 보였다. 또한 pH 변화에 따른 봉우리 전류(I_p) 값을 비교해 볼 때, pH 6.14에서 $I_p=3.952 \mu A$ 로 가장 큰 전기적 활성을 보였으며 그 다음으로는 pH 7.07에서 $I_p=3.747 \mu A$, pH 8.01에서 $I_p=3.655 \mu A$ 로 크게 나타났고, pH 4.92, pH 8.97, pH 3.94, pH 3.25의 순서로 I_p 가 감소하였다. 21 °C에서 실행한 SWV 실험에서 Ep가 단위 pH당 70 mV 씩 음의 전위로 이동하는 것은 ranitidine의 구조 중 전기활성 작용기인 $-NO_2$ 의 환원에 수소가 관여함을 나타낸다. 이는 chloramphenicol¹¹ 및 aristolochic acid¹²의 전기화학적 환원양상과 유사하였다.

3.2. 인산염 완충용액(pH 6.14, 7.07, 8.01) 중 ranitidine · HCl의 봉우리 전류(peak current; I_p) 변화

Ranitidine · HCl의 농도변화에 따른 봉우리 전류(I_p)를 알아보기 위해 pH 6.14, pH 7.07, pH 8.01 인산염 완충용액을 각각 지지 전해질로 하여 $1.00 \times 10^{-7} \sim 1.00 \times 10^{-5}$ M ranitidine · HCl 용액을 제조하고 SWV를 실행하여 검량곡선을 작성하였다. 각 농도의 ranitidine · HCl 용액에 대하여 I_p 를 8회 반복 측정하여 각각의 농도(1.00×10^{-7} M, 5.00×10^{-7} M, 1.00×10^{-6} M, 5.00×10^{-6} M, 1.00×10^{-5} M)에 대한 평균, 표준편차 그리고 상대 표준편차(Relative standard deviation:RSD(%))값을 Table 2~4에 나타내었다.

3.2.1. 검량곡선(Calibration curves)

Ranitidine · HCl의 농도에 대하여 8회 측정의 평균 봉우리 전류(I_p) 값을 도시할 때 pH 6.14 인산염 완충용액에서의 검량곡선은 $I_p(\mu A)=232,530(\mu A/M)C+0.0146(\mu A)$ 로 상관계수 R^2 값이 0.9996으로 직선성이 매우 좋았다. 또한 pH 7.07과 8.01 인산염 완충용액에

Table 2. I_p values with different concentrations of ranitidine · HCl in a pH 6.14 phosphate buffer

Conc. (M)	I_p (μA)	
	Ave. \pm SD (n=8)	RSD(%)
1.00×10^{-7}	0.021 ± 0.001	3.1
5.00×10^{-7}	0.143 ± 0.001	0.9
1.00×10^{-6}	0.238 ± 0.002	0.8
5.00×10^{-6}	1.204 ± 0.002	0.2
1.00×10^{-5}	2.327 ± 0.001	0.1

Table 3. I_p values with different concentrations of ranitidine · HCl in a pH 7.07 phosphate buffer

Conc. (M)	I_p (μA)	
	Ave. \pm SD (n=8)	RSD(%)
1.00×10^{-7}	0.042 ± 0.001	1.2
5.00×10^{-7}	0.181 ± 0.001	0.7
1.00×10^{-6}	0.410 ± 0.002	0.5
5.00×10^{-6}	1.552 ± 0.002	0.1
1.00×10^{-5}	2.927 ± 0.001	0.04

Table 4. I_p values with different concentrations of ranitidine · HCl in a pH 8.01 phosphate buffer

Conc. (M)	I_p (μA)	
	Ave. \pm SD (n=8)	RSD(%)
1.00×10^{-7}	0.031 ± 0.001	2.3
5.00×10^{-7}	0.147 ± 0.001	0.6
1.00×10^{-6}	0.280 ± 0.001	0.4
5.00×10^{-6}	1.321 ± 0.002	0.1
1.00×10^{-5}	2.322 ± 0.002	0.1

서의 검량곡선은 각각 $I_p(\mu A)=289,015(\mu A/M)C+0.0629(\mu A)$ 와 $I_p(\mu A)=232,843(\mu A/M)C+0.0472(\mu A)$ 이었고 상관계수 R^2 값은 pH 7.07과 pH 8.01에 대하여 각각 0.9985와 0.9957로 좋은 직선성을 보였다. 한편 ranitidine의 정량분석법으로 pH 5.5의 acetic acid/acetate buffer를 사용하였을 때 DC 폴라로그래피법의 농도범위는 $2.4\text{--}4.9 \times 10^{-4}$ M 이었고 DPP법의 농도범위는 $2.5 \times 10^{-7} \sim 2.05 \times 10^{-5}$ M 이었다.⁸ DC 폴라로그래피법을 사용한 다른 연구는 $3.58 \times 10^{-6} \sim 1.50 \times 10^{-3}$ M의 정량범위를 보고하였으며,⁹ 교류 폴라로그래피법(AC polarography)을 사용하였을 때는 검량곡선 $I_p(\mu A)=1316.21(\mu A/M)C-0.087(\mu A)$ 의 결과를 얻었다.¹⁰ 이미 보고된 DC 폴라로그래피법과 AC 폴라로그래피법과 비교하여 본 연구의 SWV법의 감도가 현저하게 좋으며 단위 시료당 분석시간과 관련한 주사속도(scan rate)에 있어서도 SWV법은 0.40 V/s로서 0.010 V/s의 AC 폴라로그래피

법보다 빠르며 통상적으로 DPP법과 DC 폴라로그래피법보다 매우 빠르다.

3.2.2. 정밀도 검사(Precision studies)

Table 2~Table 4에 나타난 바와 같이 각 농도의 용액에 대하여 I_p 를 8회 반복 측정하여 평균, 표준편차 그리고 상대표준편차(RSD)값을 계산하였다. pH 6.14에서는 가장 작은 농도인 1.00×10^{-7} M에서 RSD값 3.1%인 것을 제외하고는 모두 0~0.9% 이내의 좋은 RSD값을 나타내었다. pH 7.07에서는 낮은 농도인 1.00×10^{-7} M에서 RSD가 1.2%이었고 더 높은 농도에서는 RSD가 0.7%이하인 좋은 정밀도를 나타내었다. pH 8.01에서도 낮은 농도인 1.00×10^{-7} M에서 RSD가 2.3%이었고 다른 농도에서는 RSD가 0.6%이하인 좋은 정밀도를 나타내었다. 2.8×10^{-5} M과 7.08×10^{-4} M에 대하여 각각 2.3%와 0.98%의 RSD를 나타낸 DC 폴라로그래피법의 정밀도⁹와 비교하여 본 연구의 SWV법은 정밀도가 더 좋았다.

3.2.3. 검출한계(Detection limit)

최소 검출 농도는 8회 반복 측정된 1.00×10^{-7} M ranitidine · HCl 용액의 I_p 표준편차 신호의 3배를 선형 검정 곡선의 기울기로 나눈 값으로 계산하였다.¹³ pH 6.14 인산염 완충용액에서의 ranitidine · HCl 검출한계 농도는 1.29×10^{-8} M 이었으며, pH 7.07과 pH 8.01 완충용액에서의 검출한계 농도는 각각 1.04×10^{-8} M과 1.29×10^{-8} M의 농도로 나타났다. 본 연구의 SWV법은 1.07×10^{-6} M의 검출한계를 보고한 DC 폴라로그래피법⁹과 7×10^{-7} M의 검출한계를 보고한 AC 폴라로그래피법¹⁰보다 더 낮았다.

3.3. 표준물 첨가법에 의한 의약품 정제 중 ranitidine · HCl 분석

일동제약회사의 큐란[®]과 글락소스미스클라인 제약회사의 잔탁[®]은 ranitidine · HCl이 함유되어 있는 제제로 널리 사용되고 있으며 그 효과와 안정성이 입증된 제품으로 알려져 있다. 의약품 정제에 함유되어 있는 ranitidineHCl을 정량분석하기 위하여 pH 6.14 인산염 완충용액을 지지전해질로 사용하고 표준물 첨가법을 이용하여 SWV를 실행하였다. 두 제약회사의 ranitidine · HCl 함유 제제 각 1정을 지지전해질 용액 1000 mL에 용해시킨 후 100배 더 지지전해질로 희석하여 분석시료로 사용하였다. 분석시료 용액 7.000 mL를 N_2 gas로 10분간 탈기시키고 SWV를

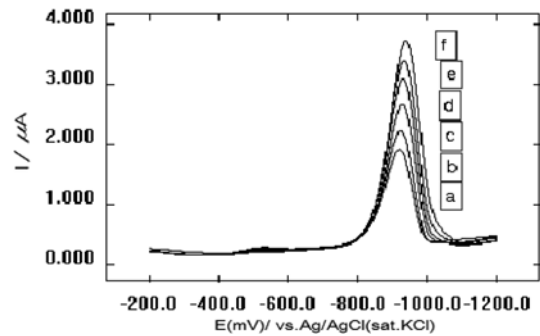


Fig. 4. SW voltammograms of ranitidine · HCl in the sample solution and standard added solutions.

(a) 0 mL (b) 0.010 mL (c) 0.020 mL (d) 0.030 mL (e) 0.040 mL (f) 0.050 mL of 1.0×10^{-3} M ranitidine · HCl was added into 7.000 mL of the analyte solution made from a Curan[®] tablet

Table 5. SW voltammetric data of the analyte solution prepared from a Curan[®] tablet and its standard added solutions

Added 1.0×10^{-3} M Ranitidine · HCl (μ L)	E_p (V)	I_p (μ A)
0	-0.904	1.402
10.0	-0.908	1.844
20.0	-0.912	2.237
30.0	-0.916	2.655
40.0	-0.920	3.050
50.0	-0.924	3.499

-0.2 V에서 -1.2 V까지 실행한 후 1.0×10^{-3} M ranitidine · HCl 표준용액을 한번에 10.0 μ L 씩 분석시료 용액에 연속적으로 첨가하면서 동일한 전압 범위 내에서 SWV를 실행하였다. 표준물 첨가법에 의한 큐란[®] 정제의 SW voltammogram이 Fig. 4에, data가 Table 5에 나타나 있으며, 분석시료 용액 중 ranitidine · HCl의 정량은 Fig. 5와 같이 X-축에 첨가한 표준물의 농도 $\{1.0 \times 10^{-3} M \times (V_s/V_0)$; V_s =표준물의 부피, V_0 =분석시료의 부피)에 대하여 Y-축에 보정된 봉우리 전류 $\{I_p \times (V/V_0)$; $V=V_0+V_s\}$ 를 도시하여 X-절편의 절대 값, 즉 Y=0일 때 X의 절대 값을 분석시료 용액 중 ranitidine · HCl의 농도로 정하였다.¹⁴

3.3.1. 하루 중 정밀도(Within-day precision) 검사

하루 4회 반복실험 한 표준물 첨가법 실험의 결과를 Table 6에 표시한 바와 같이 제조한 당일 큐란[®] 정제의 분석시료에서 ranitidine · HCl의 농도는 평균 4.86×10^{-6} M, 표준편차 0.06×10^{-6} M, 상대표준편차

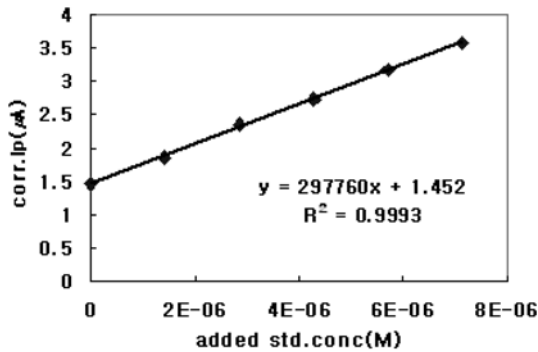


Fig. 5. Determination of ranitidine · HCl in a Curan[®] tablet by standard addition method.

(RSD) 1.2%로 분석되었다. 의약품 정제 1정을 최종적으로 100,000 mL의 지지전해질에 용해시켜 분석시료로 사용하였으므로 큐란[®] 정제 1정 중 ranitidine · HCl (FM; 350.87)의 함량은 171 mg으로 계산된다. 제약회사에서 제시한 1정 중 ranitidine · HCl 함량은 168 mg이므로 분석 결과는 규정된 함량의 102%이다. Table 7에 제시한 잔탁[®]의 표준물 첨가법에 의한 SWV data를 포함한 하루 4회 반복실험 한 결과는 Table 8과 같이 당일 제조한 분석시료에서 ranitidine · HCl의 농도는 평균 4.76×10^{-6} M, 표준편차 0.02×10^{-6} M, 상대표준편차(RSD) 0.5%로 분석되었다. 의약품 정제 1정을 100,000 mL의 지지전해질에 용해하여 분석시료로 사용하였으므로 잔탁[®] 정제 1정 중

Table 7. SW voltammetric data of the analyte solution prepared from a Zantak[®] tablet and its standard added solutions

Added 1.0×10^{-3} M Ranitidine · HCl (μ L)	Ep(V)	Ip (μ A)
0	-0.900	1.409
10.0	-0.904	1.830
20.0	-0.908	2.201
30.0	-0.912	2.687
40.0	-0.916	3.055
50.0	-0.920	3.492

ranitidine · HCl 함량은 167 mg으로 계산되며 분석 결과는 규정된 함량의 99%이다. USP의 규정은 정제 1정 중 ranitidine · HCl의 함량이 명시된 함량의 90.0~110.0% 사이에 있어야 하므로 큐란[®]과 잔탁[®] 모두 USP의 규정을 만족한다.

3.3.2. 날짜 간 정밀도 검사(Inter-day precision)

날짜 간 정밀도 검사(Inter-day precision)를 위하여 큐란[®]과 잔탁[®]의 분석시료 용액들을 제조한 후 5일간 보존하면서 반복실험을 하였다. 큐란[®]과 잔탁[®] 모두 분석시료 용액은 제조한 후 5일 동안 분해되지 않았으며 이 약들 1정 중 ranitidine · HCl 함량은 각각 170 ± 1.92 mg (RSD; 1.1%)과 167 ± 0.500 mg (RSD; 0.3%)이었다 (Table 9). 이와 같은 결과로 볼 때 큐란[®]과 잔탁[®]에서의 하루 중 정밀도(within-day precision)와 날짜 간 정

Table 6. Precision studies of the standard addition method for a Curan[®] tablet

Ranitidine · HCl Ave. \pm S.D. (n=4)			
	Conc. (M) in the analyte solution	Contents (mg) in a tablet	Exp./Spec. (%)
0 day	$4.86 \times 10^{-6} \pm 0.06 \times 10^{-6}$	171 ± 2.1	102 ± 1.3
1 day after	$4.80 \times 10^{-6} \pm 0.02 \times 10^{-6}$	168 ± 0.5	100 ± 0.5
3 days after	$4.85 \times 10^{-6} \pm 0.04 \times 10^{-6}$	170 ± 1.4	101 ± 1.0
5 days after	$4.74 \times 10^{-6} \pm 0.03 \times 10^{-6}$	168 ± 0.6	100 ± 0.6

Exp./Spec.: Experimental contents/Specified contents (168 mg)

Table 8. Precision studies of the standard addition method for a Zantak[®] tablet

Ranitidine · HCl Ave. \pm S.D. (n=4)			
	Conc. (M) in the analyte solution	Contents (mg) in a tablet	Exp./Spec. (%)
0 day	$4.76 \times 10^{-6} \pm 0.02 \times 10^{-6}$	167 ± 0.8	99 ± 0.5
1 day after	$4.78 \times 10^{-6} \pm 0.03 \times 10^{-6}$	168 ± 1.3	100 ± 1.0
3 days after	$4.75 \times 10^{-6} \pm 0.04 \times 10^{-6}$	167 ± 1.3	99 ± 0.8
5 days after	$4.75 \times 10^{-6} \pm 0.03 \times 10^{-6}$	167 ± 1.0	99 ± 0.5

Exp./Spec.: Experimental contents/Specified contents (168 mg)

Table 9. Inter-day precisions of Curan[®] and Zantak[®] tablets

	Ranitidine · HCl/a Curan [®] tablet (mg)	Ranitidine · HCl/a Zantak [®] tablet (mg)
Ave. ± S.D.(n=4)	170 ± 1.9	167 ± 0.5
RSD(%)	1.1	0.3

밀도(inter-day precision)는 매우 우수함을 알 수 있었다.

4. 결 론

소화성 궤양 치료제인 ranitidine · HCl을 인산염 완충용액(pH 3.25~8.97)을 지지전해질로 하여 SWV를 실행하였다. Ranitidine의 구조 내 -NO₂의 전기화학적 환원에 기인한 주 봉우리는 Ep가 -70 mV/pH로 이동하여 수소가 관여함을 나타내었다. Ranitidine · HCl을 정량분석 하기 위하여 안정하고 큰 전기적 활성을 나타낸 pH 6.14, pH 7.07, pH 8.01의 인산염 완충용액을 지지전해질로 하여 SWV를 실행하였을 때 농도범위 1.00×10⁻⁷ M~1.00×10⁻⁵ M 대하여 Ip를 도시하면 기울기는 232,530 μA/M (pH 6.14), 289,015 μA/M (pH 7.07)과 232,843 μA/M (pH 8.01)이었고 좋은 직선성을 나타내었다. 정밀도는 가장 작은 농도인 1.00×10⁻⁷ M(pH 6.14; 3.1%, pH 7.07; 1.2%, pH 8.01; 2.3%)을 제외하고는 모든 농도에서 1.0%이하의 좋은 RSD값을 나타내었으며 검출한계 농도는 1×10⁻⁸ M이었다. 의약품 정제 1정을 단순히 pH 6.14 인산염 완충용액에 용해시켜 표준물 첨가법으로 SWV 정량분석할 때 하루 중 정밀도 검사(n=4)는 큐란[®]의 경우 1정 중 171±2.1 mg(규정된 함량의 102±1.3%)의 ranitidine · HCl이 함유되었고 1.2% RSD를 보여 좋은 정밀도를 나타냈다. 5일에 걸쳐 날짜 간 정밀도 검사를 행하였을 때에도 1.1%이내의 RSD를 보여 좋은 정밀도임을 알 수 있었다. 잔탁[®] 역시 하루 중 정밀도 검사(n=4)를 하였을 때 1정 중 167±0.8 mg(99±0.5%)의 ranitidine · HCl이 함유되어 있음이 분석되었고, 0.5%이내의 RSD를 보여 좋은 정밀도를 나타내었고 날짜 간 정밀도 검사도 0.3% 이내의 RSD로 좋은 정밀도를 나타내었다. 이는 미국약전(USP)의 의약품 정제 중 ranitidine · HCl의 함량 기준(90.0~110.0%)에 포함됨에 따라 본 연구의 SWV의 분석방법이 ranitidine · HCl 함유 의약품 정제의 정량분석에 성공적으로 적용될 수 있음을 입

증하였다. SWV 전기화학분석방법은 DC, AC 폴라로그래피법보다 감도와 정밀도가 좋으며 DPP법보다 분석시간이 빠르고 작업전극에 사용하는 수은의 양이 적으며, 기존의 HPLC법과 비교하여 의약품정제 시료의 전처리 과정이 간편하고 빠른 속도와 적은비용으로 의약품 정제 중에 함유된 ranitidine · HCl을 정량할 수 있는 장점을 제공한다.

참고문헌

1. Revision of Committee, "The United States Pharmacopoeia", 24th Ed., 1462-1466, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Washington, D. C., U.S.A. (2005).
2. D. Zendelovska and T. Stafilov, *J. Pharma. Biomed. Anal.*, **33**, 165-173(2003).
3. L. G. Hare, D. S. Mitchel, J. S. Millership, P. S. Collier, J. C. McElnay, M. D. Shields, D. J. Carson and R. Fair, *J. Chromatogr. B*, **806**, 263-269(2004).
4. D. A. I. Ashiru, R. Patel and A. W. Basit, *J. Chromatogr. B*, **860**, 235-240(2007).
5. A. Khedr, *J. chromatogr. B*, **862**, 175-180(2008).
6. P. Norouzi, M. R. Ganjali and P. Daneshgar, *J. Pharmacol. Toxicolo. Methods*, **55**, 289-296(2007).
7. Y. Gao, Y. Tian, X. Sun, X. B. Yin, Q. Xiang, G. Ma and E. Wang, *J. chromatogr. B*, **832**, 236-240(2006).
8. M. D. Zammarreño, J. H. Méndez and A. S. Pérez, *Anal. Chim. Acta*, **176**, 279-284(1985).
9. P. Richter, M. I. Toral and F. Muñoz-Vargas, *Analyst*, **119**, 1371-1374(1994).
10. J. A. Squella, L. A. Zuiga, I. Lemus and L. J. Nuñez-Vergara, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **71**, 388-390(1988).
11. Y. Hahn and J.-S. Jeon, *J. Kor. Chem. Soc.*, **36**, 552-557(1992).
12. M. S. Kim and Y. Hahn, *Arch. Pharm. Res.*, **30**, 255-259(2007).
13. D. C. Harris, "Quantitative Chemical Analysis", 7th Ed., 86, Freeman, U.S.A., 2007.
14. D. C. Harris, "Quantitative Chemical Analysis", 7th Ed., 90, Freeman, U.S.A., 2007.