

## 네모파 전압전류법에 의한 Cimetidine 주사액의 정량분석

이수정 · 한영희★

상명대학교 화학과

(2009. 12. 22. 접수, 2009. 1. 21. 승인)

### Determination of cimetidine injection by square wave voltammetry

Soo Jung Lee and Younghee Hahn★

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

(Received December 22, 2009; Accepted January 21, 2009)

**요 약:** Cimetidine-HCl 함유 주사액에 대한 네모파 전압전류법(SWV) 분석방법을 개발 하고자 인산염 완충용액(pH 3.01~8.97)을 지지전해질로 하여  $5.00 \times 10^{-4}$  M의 cimetidine-HCl 용액에 대하여 SWV를 실행한 결과 cimetidine의 구조 내 -C=N-C≡N-의 전기화학적 환원으로 추정되는 하나의 환원 봉우리는 Ep가 -0.051V/pH씩 이동하여 수소가 관여함을 나타내었다. Cimetidine-HCl을 정량분석 하기 위하여 세 가지 인산염 완충용액을 지지전해질로 하여 농도범위  $1.00 \times 10^{-5}$  M~ $5.00 \times 10^{-3}$  M에서 검량곡선을 작성할 때 기울기는 127,407nA/M(pH 3.01), 115,125nA/M(pH 5.00) 및 111,287nA/M(pH 7.00)이었으며, 상관계수  $R^2 \geq 0.9997$ 의 좋은 직선 성을 나타내었다. 타그마주® 앰플을 표준물 첨가법으로 SWV 정량분석 할 때 하루 중 정밀도(n=4)는 분석시료 제조당일에 1 앰플 당 cimetidine의 함량이  $203 \pm 3.8$  mg(규정된 함량의 102%)으로 RSD 1.9%로 나타났으며, 5일에 걸친 날짜 간 정밀도(n=4)는 1.3%이내의 RSD를 보여 정밀도가 합리적이었다.

**Abstract:** In order to develop the square wave voltammetric method determining cimetidine in an ampoule for injection,  $5.00 \times 10^{-4}$  M cimetidine-HCl solutions prepared with phosphate buffers of various pH values (3.01~8.97) were investigated by SWV. The well defined single peak due to the electrochemical reduction of -C=N-C≡N- in the structure of cimetidine moved towards the cathodic direction by -0.051V/pH as the pH values were increased indicating the involvement of hydrogen in its reduction. The calibration curves of cimetidine-HCl in the concentration range between  $1.00 \times 10^{-5}$  M and  $5.00 \times 10^{-3}$  M prepared using three phosphate buffers yielded the slopes of 127,407nA/M (pH 3.01), 115,125nA/M (pH 5.00) and 111,287nA/M (pH 7.00) with excellent linearities of  $R^2 \geq 0.9997$ . When one ampoule of Tagma Inj.® was analyzed by standard addition method by SWV, the within-day precision study (n=4) on the day of sample preparation resulted in the contents of cimetidine as  $203 \pm 3.8$  mg (102% of the specified contents, RSD of 1.9%) and the inter-day precision (n=4) through 5 days was reasonable as 1.3% of RSD.

**Key words:** cimetidine-HCl, square wave voltammetry, electrochemical reduction of -C=N-C≡N-

★ Corresponding author

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

E-mail : yhahn@smu.ac.kr

## 1. 서 론

Cimetidine은 히스타민 H<sub>2</sub>-수용체 길항제로 위산분비를 억제함으로써 역류성 식도염, 위·십이지장 궤양 치료에 널리 사용되어 왔다. 의약품 제제에 함유된 cimetidine의 공정서 정량분석법으로 미국약전(USP)<sup>1</sup>과 대한약전(KP)<sup>2</sup>에서는 220 nm의 자외선검출기를 장착한 고성능액체크로마토그래프(HPLC/UV)법으로 분석을 실행하며 인산 수용액과 methanol의 부피비가 80:20인 이동상 용액과 C<sub>18</sub> 결합 정지상을 사용한다. Cimetidine 약에 대하여 KP에서는 이 약을 아세트산 무수물에 녹여 과염소산으로 전위차적정을 한다. 혈장이나 뇨 시료에 함유된 cimetidine은 고상 추출법 또는 액체추출법으로 분리한 후 HPLC/UV법으로 정량하는 방법이 주류를 이루고 있다.<sup>3,5</sup> 의약품 제제 중 cimetidine의 분석법으로 pH 5.9 acetic/acetate 완충용액 중에서 이 약물과 Cu(II)의 녹색 착물 형성에 기반을 둔 분광광도 분석법,<sup>6</sup> PVC막과 cimetidine-phosphotungstate 이온 쌍 착물을 혼입한 cimetidine 이온 선택성 전극을 사용한 전위차법<sup>7</sup> 및 Co(II)와 착물을 이루는 cimetidine의 펄스차이 폴라로그래피(DPP) 거동에 기반을 둔 정량분석법<sup>8</sup>이 문헌에 보고된 바 있다. 이 DPP법<sup>8</sup>으로는 cimetidine의 분자(Fig. 1) 내에 포함된 -C=N-, -C≡N-과 -C=C-의 환원에 기인한 봉우리들이 잘 정의되지 않아 정량분석에 활용할 수 없어서 이 약물을 함유한 0.1M KCl용액에 Co(II)를 첨가하여 포화 칼로멜 기준전극(SCE)에 대하여 -0.980 V에서 나타나는 cimetidine의 촉매성 환원에 기인한 봉우리를 정량에 이용하였다. 본 연구에서는 DPP보다 주사속도가 빠른 네모파 전압전류법(SWV)을 사용하여 순수한 cimetidine의 전기화학적 거동을 연구하고 착물 형성이나 유기용매를 사용하지 않고 cimetidine 그 자체의 전기활성에 기반을 둔 새로운 전기화학 분석법을 cimetidine 주사액에 대하여 개발하고자 하였다.

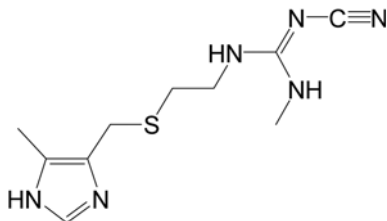


Fig. 1. Structure of cimetidine F.M. 252.34(C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S) 2-Cyano-1-methyl-3-[2-[(5-methylimidazol-4-yl) methyl]-thio]ethyl]guanidine.

## 2. 실험

### 2.1. 기기

전기화학 측정은 EG & G Instruments의 Model 394 Electrochemical Trace Analyzer와 Model 303A Static Mercury Drop Electrode (SMDE)를 사용하였으며 작업 전극은 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 순수수를 사용하여 제조하였다. 지지 전해질은 Sigma사의 sodium phosphate dibasic (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, ACS reagent, >=99.0%)을 사용하여 0.200 M 농도로 제조한 후 진한 HCl (ACS reagent, Sigma-Aldrich Co.)로 pH를 3~9로 조절하였다. HMDE의 수은(Hg)은 Merck 사에서 구입한 특급 시약을 사용하였다. Cimetidine-HCl 표준용액은 Sigma 사에서 구입한 cimetidine (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S)을 칭량한 후 같은 mole수의 1.00 M HCl을 첨가하여 1.00×10<sup>-2</sup> M cimetidine-HCl을 제조하고 지지 전해질 용액으로 1.00×10<sup>-5</sup> M~5.00×10<sup>-3</sup> M의 cimetidine-HCl 표준용액을 제조하였다. Cimetidine 주사제 분석용액은 삼성제약공업 주식회사의 타그마주<sup>®</sup>(1앰플 2 mL 중 cimetidine 200 mg 함유) 1 앰플을 pH 7.00 인산염 완충용액으로 1000 mL가 되게 희석하였다. USP에 의하면 cimetidine 주사제는 cimetidine-HCl의 주사용 멸균 수용액이며 표지된 C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>S 함량의 90.0%~110.0%로 규제하고 있다.

### 2.3. 실험방법

Cimetidine의 전기화학적 거동을 조사하기 위하여 pH 3.01, 4.08, 5.00, 6.01, 7.00, 8.00, 8.97의 인산염 완충용액으로 5.00×10<sup>-4</sup> M cimetidine-HCl용액을 각각 제조하여 SWV를 실행하였다. 이 cimetidine-HCl용액 약 7 mL를 cell용기에 넣은 후 HMDE, Ag/AgCl 기준 전극 및 Pt-선 보조전극을 담그고, 고순도 질소가스를 10분 동안 주입하여 탈기시킨 후 용액 위에 질소 기류를 만들어 주면서 실험을 진행하였다. 실험 조건은 초기전압(IP); -0.1 V, 최종전압(FP); -0.8 V, scan increment; 4 mV, equilibration; 30 s, frequency; 5 Hz, pulse height; 25 mV이었으며, 수은 방울의 크기는 large size (A=0.1092 cm<sup>2</sup>)이었다. Cimetidine-HCl 표준용액에 대한 검

검량곡선은 pH 3.01, pH 5.00 및 pH 7.00의 인산염 완충 용액으로  $1.00 \times 10^{-5}$  M~ $5.00 \times 10^{-3}$  M 농도의 cimetidine-HCl 용액을 각각 제조하여 동일한 실험조건에서 SWV를 실행하였다. 주사액 중 cimetidine 함량을 측정하기 위하여 타그마주® 1 앰플(2 mL)을 pH 7.00 인산염 완충용액으로 1000 mL로 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 100.0  $\mu$ L 씩  $1.00 \times 10^{-2}$  M cimetidine-HCl 표준 용액을 연속적으로 첨가하면서 동일한 전압 범위 내에서 SWV를 각각 실행하였다.

### 3. 결과 및 고찰

#### 3.1. pH 변화에 따른 cimetidine-HCl의 봉우리 전위 (peak potential; $E_p$ ) 변화

pH 변화에 따른 cimetidine-HCl의 전기화학적 거동을 알아보기 위하여 다양한 pH (3.01, 4.08, 5.00, 6.01,

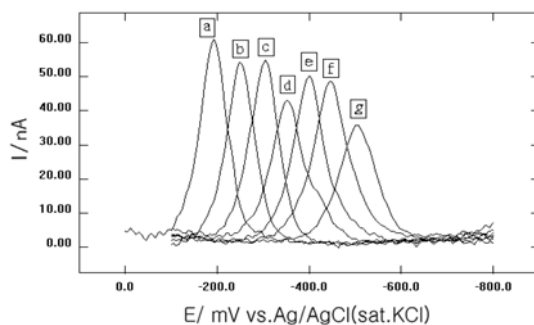


Fig. 2. SW Voltammograms of  $5.00 \times 10^{-4}$  M cimetidine-HCl in the phosphate buffers of various pH values. (a) 3.01 (b) 4.08 (c) 5.00 (d) 6.01 (e) 7.00 (f) 8.00 (g) 8.97

Table 1.  $E_p$  and  $I_p$  values of  $5.00 \times 10^{-4}$  M cimetidine-HCl in the phosphate buffers of various pH values

pH	$E_p$ (V)		$I_p$ (nA)	
	Ave. $\pm$ SD (n=5)	Ave. $\pm$ SD (n=5)	Ave. $\pm$ SD (n=5)	Ave. $\pm$ SD (n=5)
3.01	-0.192 $\pm$ 0.000		59.565 $\pm$ 0.295	
4.08	-0.248 $\pm$ 0.000		52.586 $\pm$ 0.642	
5.00	-0.300 $\pm$ 0.000		53.689 $\pm$ 0.546	
6.01	-0.348 $\pm$ 0.000		40.831 $\pm$ 0.148	
7.00	-0.396 $\pm$ 0.000		47.656 $\pm$ 0.631	
8.00	-0.444 $\pm$ 0.000		47.085 $\pm$ 0.373	
8.97	-0.504 $\pm$ 0.000		34.500 $\pm$ 0.585	

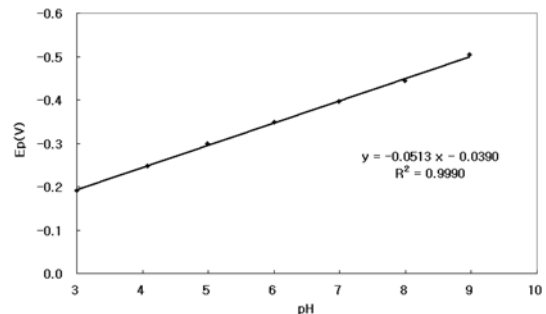


Fig. 3. Dependence of  $E_p$  of cimetidine-HCl on the pH values of supporting electrolytes.

7.00, 8.00, 8.97)의 인산염 완충용액으로 각각 제조한  $5.00 \times 10^{-4}$  M의 cimetidine-HCl 분석용액에 대하여 -0.1V에서 -0.8 V까지 SWV를 실행하였다. Fig. 2와 Table 1에 나타난 바와 같이 cimetidine은 잘 정의된 하나의 환원봉우리를 나타내었고 봉우리 전위( $E_p$ )는 pH가 3.01에서 8.97로 증가할수록 음의 전위방향으로 이동하였다. pH 변화에 따른 cimetidine의  $E_p$ 를 Fig. 3과 같이 도시하였을 때 기울기는 -0.0513 V/pH이며 상관 계수의 제곱( $R^2$ )은 0.9990으로 직선 성을 보였다. 이는 cimetidine의 구조 중 side chain의  $-C=N-C=N-$ 의 환원으로 추정되며 이 전기적 환원에 수소가 관여함을 나타낸다. Imidazole핵은 폴라로그래피로 측정할 때 불활성인 것으로 보고된 바 있다.<sup>9</sup> 또한 환원 봉우리 전류( $I_p$ )는 pH 3.01에서  $I_p=59.565$  nA로 가장 큰 전기적 활성을 보였으며 그 다음으로는 pH 5.00에서  $I_p=53.689$  nA, pH 4.08에서  $I_p=52.586$  nA, pH 7.00에서  $I_p=47.656$  nA로 크게 나타났고, pH 8.00, pH 6.01, pH 8.97의 순서로  $I_p$ 가 감소하였다.

#### 3.2. 인산염 완충용액(pH 3.01, 5.00, 7.00) 중 cimetidine-HCl의 봉우리 전류(peak current; $I_p$ ) 변화

Cimetidine-HCl의 농도변화에 따른 봉우리전류( $I_p$ )를 알아보기 위해 pH 3.01, 5.00 및 7.00의 인산염 완충용액을 지지 전해질로 각각  $1.00 \times 10^{-5}$  M~ $5.00 \times 10^{-3}$  M 농도 범위의 cimetidine-HCl 용액을 제조하고 SWV를 실행하여 검량곡선을 작성하였다. 각 농도의 cimetidine-HCl 용액에 대하여  $I_p$ 를 8회 반복 측정하여 평균, 표준편차, 상대표준편차(Relative standard deviation: RSD (%)) 값을 Table 2에 나타내었다.

##### 3.2.1. 검량곡선(Calibration curves)

Cimetidine-HCl 용액의 농도에 대하여 각 농도에서

Table 2. Ip values with different concentrations of cimetidine-HCl in the phosphate buffers (pH at 3.01, 5.00 and 7.00)

Conc. (M)	Ip(nA) at pH 3.01		Ip(nA) at pH 5.00		Ip(nA) at pH 7.00	
	Ave.±SD(n=8)	RSD; %	Ave.±SD(n=8)	RSD;%	Ave.±SD(n=8)	RSD; %
1.00×10 <sup>-5</sup>			5.355±0.155	2.89	5.714±0.150	2.63
5.00×10 <sup>-5</sup>	11.139±0.273	2.45	8.473±0.213	2.52	8.496±0.153	1.80
1.00×10 <sup>-4</sup>	17.732±0.444	2.50	12.886±0.294	2.28	11.367±0.235	2.07
5.00×10 <sup>-4</sup>	65.402±0.585	0.895	63.762±0.531	0.833	57.591±0.970	1.68
1.00×10 <sup>-3</sup>	141.845±2.014	1.420	116.533±0.776	0.666	111.314±2.501	2.247
5.00×10 <sup>-3</sup>	642.054±5.474	0.853	578.922±1.949	0.337	558.901±2.693	0.482

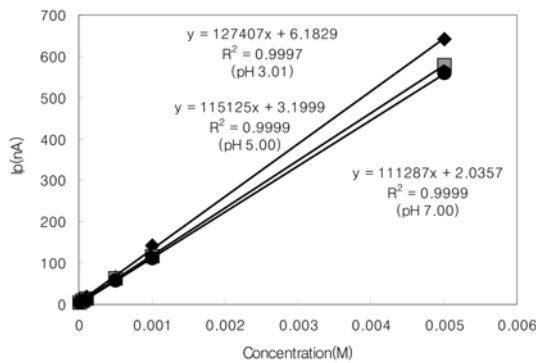


Fig. 4. Calibrations curves of cimetidine-HCl in the phosphate buffers of different pH values.

8회 측정의 평균 Ip값을 도시하여 검량곡선을 작성할 때 Fig. 4에 보여진 바와 같이 세 가지 지지 전해질로 제조한 cimetidine-HCl 용액의 검량곡선 식과 상관계수 R<sup>2</sup>값은 다음과 같았다: pH 3.01 인산염 완충용액; Ip(nA)=127,407(nA/M)C(M)+6.2(nA), R<sup>2</sup>=0.9997, pH 5.00 인산염 완충용액; Ip(nA)=115,125 (nA/M)C(M)+3.2(nA), R<sup>2</sup>=0.9999, pH 7.00 인산염 완충용액; Ip (nA) = 111,287 (nA/M)C (M)+2.0 (nA), R<sup>2</sup>=0.9999로서 세 가지 지지 전해질 모두 매우 좋은 직선 성을 보였다. 본 연구의 SWV법은 1.0×10<sup>-5</sup> M~1.0×10<sup>-2</sup> M 범위에서 직선 성을 나타내는 전위차법<sup>7</sup>과 2.5×10<sup>-6</sup> M~1.0×10<sup>-3</sup> M 범위에서 직선 성을 나타내는 분광광도법<sup>6</sup>과 비교되며, 이 두 방법보다 착물을 형성시키지 않으므로 분석 과정이 더 단순하다. Cimetidine-Co(II) 착물을 형성시켜 DPP로 분석한 방법은 0.2×10<sup>-6</sup> M~7.70×10<sup>-6</sup> M 범위에서 직선 성을 보여주었다.<sup>8</sup>

3.2.2. 정밀도 검사(Precision studies)

Table 2에 나타난 바와 같이 pH 3.01 인산염 완충 용액으로 제조한 5.00×10<sup>-5</sup> M~5.00×10<sup>-3</sup> M 범위의 cimetidine-HCl 용액을 각 농도에 대하여 8회 반복 측

정하여서 정밀도를 검사하였을 때 5.00×10<sup>-5</sup> M와 1.00×10<sup>-4</sup> M에서 RSD는 각각 2.5%이었고 1.00×10<sup>-3</sup> M에서의 RSD는 1.4%, 그 외 다른 농도에서는 RSD가 0.9%이하인 좋은 정밀도를 나타내었다. pH 5.00 인산염 완충용액에서는 1.00×10<sup>-5</sup> M~5.00×10<sup>-3</sup> M 범위의 cimetidine-HCl 용액에 대하여 정밀도를 측정 (n=8)하였을 때 낮은 농도인 1.00×10<sup>-5</sup> M에서 RSD가 2.9%이었고 5.00×10<sup>-5</sup> M, 1.00×10<sup>-4</sup> M에서 RSD는 각각 2.5%, 2.3%이었고 다른 높은 농도에서는 RSD가 0.8%이하인 좋은 정밀도를 나타내었다. pH 7.00 인산염 완충용액에서는 각 농도에 대하여 8회 반복 측정의 정밀도를 검사하였을 때 RSD는 1.00×10<sup>-5</sup> M에서 2.6%, 5.00×10<sup>-5</sup> M에서 1.8%, 1.00×10<sup>-4</sup> M에서 2.1%, 5.00×10<sup>-4</sup> M에서 1.7%, 1.00×10<sup>-3</sup> M에서 2.2%, 5.00×10<sup>-3</sup> M에서 0.5%로 합리적인 정밀도를 나타내었다. Cimetidine-Cu(II) 착물형성에 기반을 둔 분광광도법은 한가지 농도 5×10<sup>-4</sup> M cimetidine용액을 10번 반복실험했을 때 0.5%의 RSD를 보고 하였다.<sup>6</sup>

3.2.3. 검출한계(Detection limit)

최소 검출 농도는 8회 반복 측정 한 가장 낮은 농도의 cimetidine-HCl 용액의 Ip 표준편차 신호의 3배를 선형 검정 곡선의 기울기로 나눈 값으로 계산하였다.<sup>10</sup> pH 3.01 인산염 완충용액에서의 cimetidine-HCl 검출 한계 농도는 6.43×10<sup>-6</sup> M 이었으며 pH 5.00과 pH 7.00 완충용액에서의 검출한계 농도는 모두 4.04×10<sup>-6</sup> M의 농도로 나타났다. Cimetidine-Cu(II) 착물을 형성시켜 분광광도법으로 측정시 검출한계는 9.5×10<sup>-7</sup> M 이었고 cimetidine-이온 선택성 전극을 사용한 전위차법에서 검출한계는 5.0×10<sup>-6</sup> M로 SWV법과 유사하였다.

3.3. 표준물 첨가법에 의한 cimetidine-HCl 주사액의 정량

삼성제약공업주식회사의 타그마주<sup>®</sup>(1앰플 2 mL 중

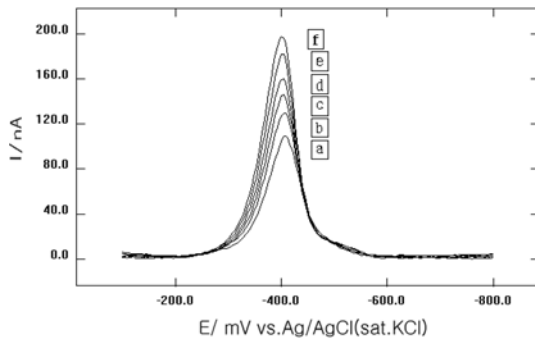


Fig. 5. SW voltammograms of cimetidine-HCl in the sample solution and standard added solutions (a) 0 mL (b) 0.100 mL (c) 0.200 mL (d) 0.300 mL (e) 0.400 mL (f) 0.500 mL of  $1.0 \times 10^{-2}$  M cimetidine-HCl was added into 7.000 mL of the analyte solution made from a Tagma Inj.®

Table 3. SW voltammetric data of the analyte solution prepared from a Tagma Inj.® and its standard added solutions

added $1.0 \times 10^{-2}$ M Cimetidine-HCl (mL)	Ep(V)	Ip(nA)
0	-0.408	108.827
0.100	-0.404	126.901
0.200	-0.404	144.048
0.300	-0.400	160.132
0.400	-0.400	177.554
0.500	-0.400	193.194

cimetidine 200 mg 함유)를 pH 7.00 인산염 완충용액으로 500배 희석하여 분석 시료용액으로 사용하였다. 분석 시료용액 7.000 mL를  $N_2$  gas로 10분간 탈기시키고 SWV를 -0.1 V에서 -0.8 V까지 실행한 후  $1.0 \times 10^{-2}$  M cimetidine-HCl 표준용액을 한번에 100.0  $\mu$ L 씩 분석 시료용액에 연속적으로 첨가하면서 동일한 전압 범위 내에서 SWV를 실행하였다. 표준물 첨가법에 의한 타그마주®의 SW voltammogram이 Fig. 5에, data가 Table 3에 나타나 있으며, 분석 시료용액 중 cimetidine-HCl의 정량은 Fig. 6와 같이 X-축에 첨가한 표준물의 농도  $\{1.0 \times 10^{-2} M \times (V_s/V_0)$ ;  $V_s$ =표준물의 부피,  $V_0$ =분석

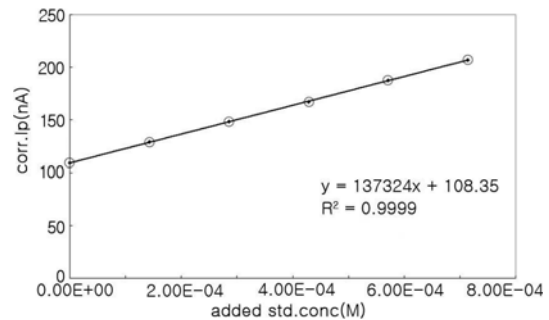


Fig. 6. Determination of cimetidine-HCl in a Tagma Inj.® by standard addition method.

시료의 부피)에 대하여 Y-축에 보정된 봉우리 전류(즉  $I_p \times (V/V_0)$ ;  $V = V_0 + V_s$ )를 도시하여 X-절편의 절댓값, 즉  $Y=0$ 일 때 X의 절댓값을 분석시료 용액 중 cimetidine-HCl의 농도로 정하였다.<sup>11</sup>

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

정밀도 검사를 위하여 분석 시료용액을 제조 후 당일, 1일 후, 3일 후, 5일 후에 하루 4회씩 반복 실험한 결과를 Table 4에 나타 내었다. 하루 중 정밀도(Within-day precision)는 제조당일에는 1 앰플 당 cimetidine의 함량이  $203 \pm 3.8$  mg으로 RSD 1.9%로 나타났으며, 1일 후에는  $199 \pm 3.2$  mg으로 RSD 1.6%, 3일 후에는  $197 \pm 1.8$  mg으로 RSD 0.9%, 5일 후 일 때는  $198 \pm 1.0$  mg으로 RSD 0.5%로 하루 중 정밀도는 0.5~1.9%의 RSD로 우수하였다. 제약회사에서 제시한 하나의 앰플 당 cimetidine의 함량은 200 mg이고 분석 결과는 197~203 mg으로 규정된 함량의 99~102%이다. USP의 규정은 1 앰플 당 cimetidine의 함량이 명시된 함량의 90.0~110.0% 사이에 있어야 하므로 타그마주®는 USP의 규정을 만족한다.

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

날짜 간 정밀도 검사(Inter day precision)를 위하여 타그마주®의 분석 시료용액을 제조한 후 5 일간 보존

Table 4. Precision studies of the standard addition method for a Tagma Inj.®

	Cimetidine Ave. $\pm$ S.D. (n=4)		
	Conc. (M) in the analyte solution	Contents (mg) in a tablet	Exp./Spec. (%)
0 day	$8.04 \times 10^{-4} \pm 1.49 \times 10^{-5}$	$203 \pm 3.8$	$102 \pm 1.9$
1 day after	$7.87 \times 10^{-4} \pm 1.27 \times 10^{-5}$	$199 \pm 3.2$	$100 \pm 1.6$
3 days after	$7.82 \times 10^{-4} \pm 7.09 \times 10^{-6}$	$197 \pm 1.8$	$99 \pm 0.9$
5 days after	$7.83 \times 10^{-4} \pm 3.89 \times 10^{-6}$	$198 \pm 1.0$	$99 \pm 0.5$

하면서 반복실험을 하였다. 타그마주<sup>®</sup>의 분석 시료용액은 제조한 후 5일 동안 분해되지 않았으며 제조 당일, 제조 후 1일, 3일 그리고 5일에 각 분석 시료용액을 4회 반복 실험하여 얻은 평균 1앰플 당 cimetidine의 함량에 대하여 날짜 간 정밀도를 계산하니 이 주사액 1앰플 중 cimetidine함량은  $199 \pm 2.6$  mg(RSD; 1.3%)이었다. 이와 같은 결과로 볼 때 타그마주<sup>®</sup>를 SWV로 정량분석 할 때 하루 중 정밀도(within-day precision)와 날짜 간 정밀도(inter-day precision)는 합리적인 결과를 나타내었다.

#### 4. 결 론

위 · 십이지장 궤양치료제로 사용되는 cimetidine 주사액은 cimetidine-HCl의 주사용 멸균 수용액이다. Cimetidine-HCl을 인산염 완충용액(pH 3.01~8.97)을 지지전해질로 하여 SWV를 실행한 결과 cimetidine의 구조 내  $-C=N-C \equiv N-$ 의 전기화학적 환원으로 추정되는 환원 봉우리는  $E_p$ 가  $-0.051$  V/pH씩 이동하여 수소가 관여함을 나타내었다. Cimetidine-HCl을 정량분석하기 위하여 pH 3.01, pH 5.00, pH 7.00의 인산염 완충용액을 지지전해질로 하여 농도범위  $1.00 \times 10^{-5}$  M~ $5.00 \times 10^{-3}$  M에서 평균  $I_p$  (n=8)를 cimetidine-HCl의 농도에 대하여 도시하였을 때 기울기는 127,407 nA/M (pH 3.01), 115,125 nA/M (pH 5.00) 및 111,287 nA/M (pH 7.00)이었고 상관계수  $R^2$ 값 모두 0.9997 이상으로 좋은 직선 성을 나타내었다. 또한 정밀도는  $1.00 \times 10^{-5}$  M (pH 5.00; 2.9%, pH 7.00; 2.6%),  $5.00 \times 10^{-5}$  M (pH 3.01 및 pH 5.00; 2.5%)과  $1.00 \times 10^{-4}$  M (pH 3.01; 2.5%)를 제외하고 모든 농도에서 2.3%이하의 합리적인 RSD값을 나타내었고 검출한계 농도는  $4 \times 10^{-6}$  M ~  $6 \times 10^{-6}$  M 이었다. Cimetidine-HCl 함유 주사액인 타그마주<sup>®</sup> 1앰플을 pH 7.00 인산염 완충용액으로 500배 희석하여 만든 분석 시료용액을 표준물 첨가법으로 SWV 정량분석 할 때 제조당일에는 1 앰플 당 cimetidine의 함량이  $203 \pm 3.8$  mg으로 RSD 1.9%로 나타났으며, 날짜 간 정밀도 검사(시료제조 당일과 1일 후, 3일 후, 5일 후)를 행하였을 때에도 1.3%이내의 상

대표준편차(RSD (%))를 보여 정밀도가 합리적이었다. 이는 USP의 cimetidine 주사액의 규정, 1 앰플 당 cimetidine의 함량이 명시된 함량의 90.0~110.0%에 포함되므로 네모파 전압전류법(square wave voltammetry: SWV)의 분석 방법이 cimetidine 주사액의 정량분석에 성공적으로 적용될 수 있고 SWV법은 착물을 생성시켜야 하는 기존의 DPP법 또는 분광광도법보다 간편하며 신속하고 HPLC법보다 적은 비용으로 실행할 수 있는 장점을 제공한다.

#### 참고문헌

1. Revision of Committee, "The United States Pharmacopoeia", 24th Ed., 412-415, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Washington, D.C., U.S.A. (2005).
2. 대한약전 제 9 개정(KP IX), "의약품각조 제 1부", 349-350(2007).
3. D. Zendelovska and T. Stafilov, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **33**, 165-173(2003).
4. M. T. Kelly, D. McGuirk and F. J. Bloomfield, *J. Chromatogr. B*, **668**, 117-123(1995).
5. D. A. I. Ashiru, R. Patel and A. W. Basit, *J. Chromatogr. B*, **860**, 235-240(2007).
6. M. S. Garcia, M. I. Albero, C. Sánchez-pedreño and M. S. Abuherba, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **32**, 1003-1010 (2003).
7. M. Shamsipur, F. Jalali and S. Haghgoo, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **27**, 867-872(2002).
8. A. Temizer, S. Sarisoy and A. O. Solak, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2**, 107-111(1984).
9. G. C. F. Clarck, G. J. Moody and J. D. R. Thomas, *Anal. Chim. Acta*, **98**, 215-220(1978).
10. D. C. Harris, "Quantitative Chemical Analysis", 7th Ed., 86, Freeman, U.S.A., 2007.
11. D. C. Harris, "Quantitative Chemical Analysis", 7th Ed., 90, Freeman, U.S.A., 2007.