

## HPLC에 의한 Trimebutine Maleate의 分析

機器分析科

金 良 淑·金 明 姬

### Determination of Trimebutine Maleate by HPLC

*Instrumental Analysis Division*

Yang Suk Kim and Myunghee Kim

#### ==Abstract==

Trimebutine maleate is effective gastrointestinal disorder. Assay method of the preparations was known titration method but this study was carried out HPLC method.

1. Maleic acid and trimebutine were separated by  $\mu$ -Bondapak phenyl column with methanol/water(70:30) added Pic B<sub>7</sub> as the mobile phase.
2. Retention time of maleic acid and trimebutine were 4.05 and 7.02 minutes.
3. Mean value of recovery rates from the sample was 98.3% Trimebutine maleate preparation can be determined by this HPLC method preciously and accurately.

#### 緒 論

Trimebutine Maleate는 臨床적으로 TM906이라는 이름으로 알려져 있는 藥物로서 消化管 運動의 內性調節 因子이면서 胃腸管 內部에 存在하는 神經總인, Auerbach와 Meissner 神經總에 주로 作用하여 과도하게 억제되거나 항진된 消化器管의 運動을 回復시켜주는 兩面的 效果를 갖는다고 한다.<sup>1-3)</sup>

이 藥物에 대한 製劑는 單一, 혹은 複合成分으로 이루어진 錠劑등이 市販되고 있으며 이 TM906의 구조는 IR, NMR, Mass-Spectra를 통하여 이미 밝혀졌고 생체내의 動態에 대한 연구 역시 방사능 측정법을 이용하여 <sup>14</sup>C, N-<sup>14</sup>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>H 등을 지표로 행하여졌다.<sup>4-7)</sup> 品質管理의 方法으로는 公定書에 滴定法만이 記載되어 있으나<sup>8)</sup> 滴定法은 복잡한 전처리 과정에 따른 오차와 分析時間이 많이 걸리는 불편함이있어 著者등은 HPLC를 利用한 分析方法을 試圖하여 양호한 結果를 얻었기에 報告하고자 한다.

#### 材料 및 方法

試料은 1988年 서울市內에서 유통되는 單一成分의 錠劑 一種을 使用하였다.

試藥은 Trimebutine Maleate는 NIH working standard(99.8%)를, Pic B<sub>7</sub>은 millipore社 제품, Methanol은 HPLC用을, 그리고 증류수는 Milli-Q system을 통과시킨 정제수를 使用하였다.

Table 1. HPLC conditions for trimebutine maleate analysis

Model	: Waters 244 (U6K injector, 6000A solvent delivery system, 440UV detector, 730 data module)
Column	: $\mu$ Bondapak phenyl (300mm $\times$ 3.94mm I.D.)
Detector	: 254nm
Aufs	: 0.5
Mobile phase	: MeOH/H <sub>2</sub> O (7:3) with Pic B <sub>7</sub>
Flow rate	: 0.7ml/min. (2,000 psi)
Sample size	: 3 $\mu$ l

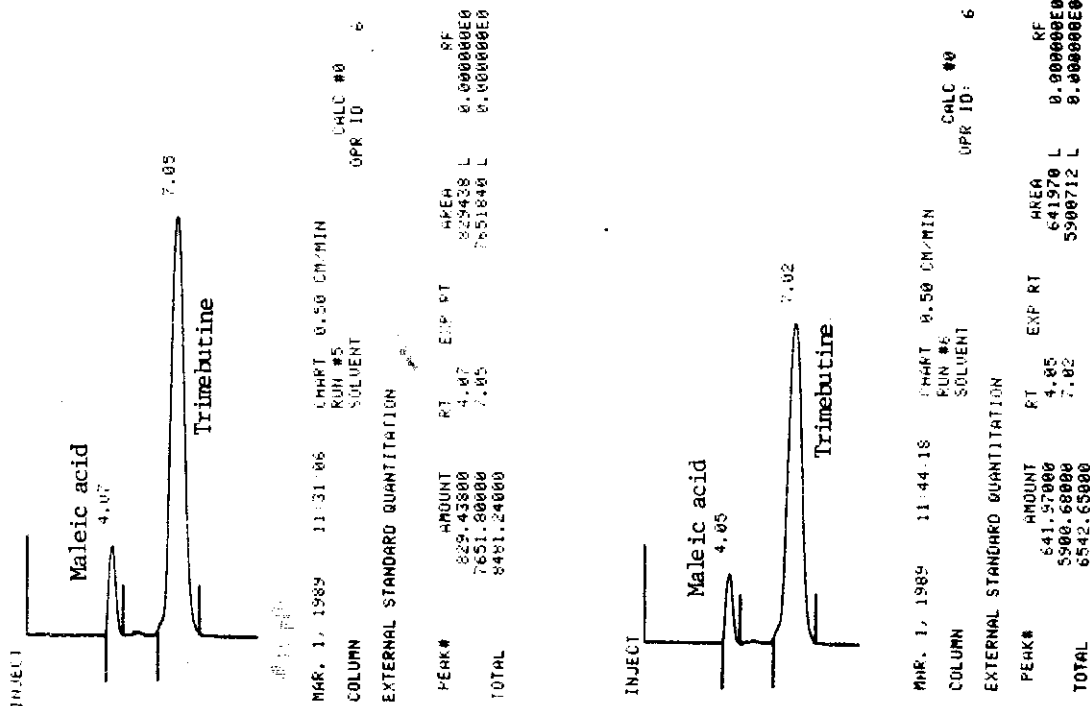


Fig. 1. Chromatogram of standard and samples (tablet)

實驗에 使用된 機器는 High Performance Liquid Chromatograph (Waters 244)-U6K injector, 6000A solvent delivery system, 440UV detector, 730 data module, 과 Ultrasonic bath (Branson 8200) 등이었다.

方法—標準品 200mg을 正確히 秤量하여 Methanol 50ml에 溶解시킨 후 이를 各各 1ml, 2ml, 3ml, 4ml씩 取하여 Methanol을 加하여 25ml, 一定量으로 만들어 이를 3 $\mu$ 씩 HPLC에 주입하여 얻은 chromatogram의 peak area로 檢量線을 作成하였다.

檢液은 市販되고 있는 錠劑 試料 20錠을 무게를 달고 이를 유말에 갈아 Trimebutine Maleate 약 200mg에 해당하는 量을 精確히 取하여 Methanol을 加하여 용해시키고 30分間 초음파로 溶出시켰다. 이를 Methanol을 加하여 50ml, 일정량으로 한 후 이중 3ml를 取하여 다시 Methanol을 加하여 25ml로 하였다.

따로 標準品 200mg을 精確히 取하여 檢液과 同一한 方法으로 調劑한 후 HPLC를 行하였다. 이때 HPLC의 條件이 Table 1에 提示되었다.

回收率을 알아보기 위하여 Trimebutine Maleate 100mg에 해당하는 試料에 자기 標準品 약 50mg을 精確히 秤量한 후 이를 加하여 5回 實驗하였다.

## 結果 및 考察

Trimebutine Maleate는 以上の HPLC 條件에서 retention time 4.07분, 7.05분에서 각각 Maleic acid와 Trimebutine 성분의 두 peak로 分離되어 나타났다 (Fig. 1) 測定時 254nm와 280nm의 두 波長을 使用한 바 Trimebutine peak는 280nm 쪽이 약간 더 높은 幅광치를 나타내었으나 Maleic acid의 測定이 용이하지 않았다. 그러나 254nm의 波長에서는 두 成分이 모두 양호한 peak로 分離되어 同時定량이 가능하므로 本實驗에서는 254nm 波長을 採하였다.

Mobile phase는 Methanol 용매를 gradient시켜 實驗한 바 70% 濃度가 적당한 것으로 나타났으며 이때 Pic-B<sub>7</sub> ion paired reagent를 함께 使用하므로써 分離能이 더욱 양호하였다.

標準液의 濃度에 따라 calibration curve를 作成한 結果는 Fig. 2와 같다. 이에 의하면 total trimebutine maleate는  $y=6587x-643.2$  ( $x: \mu\text{g}$ ,  $y: \text{peak area count}$ )의 직선식으로  $r=0.998$ 로 매우 큰 상관성을 보여 定量性이 높은 것으로 나타났다. Trimebutine Maleate는 溶液중에서 Trimebutine과 Maleic acid로

## 結 論

HPLC에 의한 錠劑中 Trimebutine Maleate의 分析은  $\mu$ -Bondapak phenyl column을 利用, 70% Methanol에 Pic-B<sub>7</sub>試藥을 첨가한 용매에 의하여 15分 이내 分析이 가능하였으며 回收率은  $98.3 \pm 0.2\%$ 로 양호하였다.

따라서 본 HPLC 方法에 의한 分析法이 종래의 滴定法에 比하여 간단하고 신속하며 正確한 結果를 얻을 수 있어 品質管理에 利用될 수 있을 것으로 생각된다.

## 參 考 文 獻

1. Takenaga, H., Magaribuchi, T. and Tamaki, H.: Effects of Trimebutine Maleate on the spontaneous Contraction of Isolated Duodenum and Ileum in Both Guinea pigs and Rabbits. *Japan. J. Pharmacol.* 40:13 (1986).
2. Takenaga, H., Magaribuchi, T. and Tamaki, H.: Effects of Trimebutine Maleate(TM 906) on the Spontaneous Contraction of Isolated Guinea Pig Colon. *Japan. J. Pharmacol.* 34:177 (1984).
3. Lüttecke, K.: A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrom. *Current. Med. Research and Opinion* 6:437 (1980).
4. Shimizu, R., Ishii, K., Kano, Y., Hashimoto, T., Togawa, T. and Matsumoto, M.: Physicochemical properties and stability of trimebutine maleate. *Igakuin Kenkyu* 15:426 (1984).
5. Yoshigawa, M., Endo, H., Ohnogi, Y.: Biological fate of trimebutine maleate absorption, distribution and excretion in rats, mice and dogs. *Pharmacometrics* 24:289 (1982).
6. Yoshigawa, M., Endo, H., Ohnogi, Y. and Harigaya, S.: Biological fate of trimebutine maleate placental transfer and mammary excretion. *Pharmacometrics* 24:301 (1982).
7. Yoshigawa, M., Endo, H., Ohnogi, Y. and Harigaya, S.: Biological fate of trimebutine maleate distribution in rats after repeated oral administration. *Pharmacometrics* 24:315 (1982).
8. 국립보건원 : 의약품 기준 및 시험방법집, p.195 (1985).

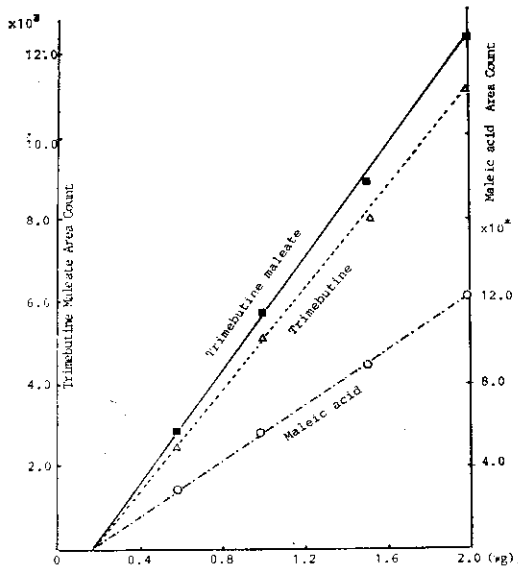


Fig. 2. Calibration curve of maleic acid, trimebutine, and trimebutine maleate.

分離되며 이들은 자기 Maleic acid의 경우  $y=632.7x-31.6$ 의 직선식으로  $r=0.997$ , Trimebutin의 경우는  $y=6078x-716.2$ 의 직선식으로  $r=0.998$ 의 높은 상관성을 나타내었다.

錠劑試料의 標準液을 첨가하여 얻어진 回收率이 Table 2에 提示되었으며 98.3%의 높은 回收率을 보였다. 따라서 종래의 滴定法에 比하여 간단한 方法으로 신속 精確하게 成分을 分析할 수 있는 본 HPLC 方法을 利用하여 檢定업무나 品質管理를 할 경우 시간과 노력이 절약됨은 물론 精確한 結果를 얻는데 무리가 없을 것으로 생각된다.

Table 2. Recovery rates of Trimebutine maleate in sample

	Added (mg)	Found (mg)	Recovery rate (%)
1	155.8	151.7	97.4
2	155.8	154.4	99.1
3	155.8	153.1	98.3
4	155.8	153.1	98.3
5	155.8	153.4	98.5
Mean			98.3
±SE			±0.2