

HPLC에 의한 製劑中 鹽酸 Triprolidine과 鹽酸 Pseudoephedrine의 分離 定量

毒劇物科

吳世宗·金東一

Simultaneous Determination of Triprolidine hydrochloride and Pseudoephedrine hydrochloride in Dosage forms by HPLC

Toxicology Division

Sea Jong Oh, Dong Il Kim

=Abstract=

The simultaneous determination of triprolidine hydrochloride(T) and pseudoephedrine hydrochloride(P) in the pharmaceutical dosage forms by HPLC was studied using μ Bondapak C₁₈ column and μ Bondapak phenyl column.

It was showed that the recovery rates were above 98% and the simultaneous assay of triprolidine hydrochloride and pseudoephedrine hydrochloride was possible without any separation in the case of tablet or capsule. But in the case of syrup, the separative preparation was needed.

緒論

鹽酸 triprolidine과 鹽酸 pseudoephedrine의 混合製劑는錠劑, capsule劑, syrup劑 등이 市販되고 있으며 鼻充血 除去 및 抗 histamine 效果를 目的으로 쓰이며 分析方法으로는 UV-visible spectrophotometer에 의한 紫外部 吸光度 또는 發色度の 比較法과 porous silica column에 의한 HPLC法 등이 公定書에 收載되어 있다.^{1,2)}

本實驗에서는 上記 製劑의 分析에 對하여 GC에 의한 法과,^{3,4)} HPLC를 利用한 分析에 종종 쓰이는 μ -Bondapak C₁₈ column과 μ -Bondapak phenyl column을 中心으로 檢討하여 檢定業務에 보다 簡便하게 利用코저 하였다.

材料 및 方法

1. 材料

1987年 서울 市內에서 流通되고 있는 錠劑 2種, cap-

sule劑 1種, syrup劑 1種을 使用하였다.

2. 試藥

Triprolidine hydrochloride 및 pseudoephedrine hydrochloride는 NIH working standard를, PIC Reagent B₆와 B₇은 Waters division of millipore 製品을, Methyl alcohol은 HPLC用, ethyl ether, acetic acid, hydrochloric acid, sodium hydroxide, chloroform 등은 GR grade를 使用하였다.

3. 機器

High Performance Liquid Chromatograph (waters 244), Gas chromatograph(shimadzu GC 8A) 등을 使用하였다.

4. 實驗方法

1) Gas chromatography에 의한 方法

① 標準液의 調製 : Triprolidine hydrochloride 50mg과 pseudoephedrine hydrochloride 50mg을 각각 물 10ml에 溶解시키고 N-sodium hydroxide solution 10ml를 加하여 alkali性으로 한 후 ethyl ether 30ml씩으로 4回 抽出하고 ethyl ether層을 舍하여 sodium sulfate anhydrous로 脫水한 후 減壓 乾燥한 후 methyl alcohol

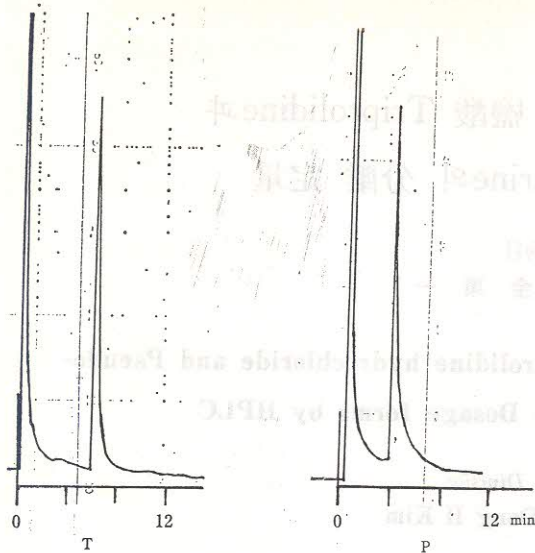


Fig. 1. Gas chromatogram of triprolidine(T) and pseudoephedrine(P).

에 녹여 50ml로 하고 그 10ml씩을 취하여 methyl alcohol을 추가하여 20ml로 하여 표준액(1.0mg/ml 및 0.5 mg/ml)으로 한다.

② 檢液의 調製: 試料를 triprolidine hydrochloride 약 50mg, pseudoephedrine 약 50mg에 該當하는 量을 各各 取하여 물 10ml에 溶解시키고 N-sodium hydroxide solution 10ml를 加하여 ethyl ether 30ml씩으로 4回 抽出하고 ether層을 모아 sodium hydroxide sulfate anhydrous로 脫水하고 減壓 濃縮한 후 그 殘渣를 methyl alcohol에 녹여 50ml로 한 후 檢液으로 한다.

③ GC에 의한 分析條件

Column: 2% SE-30 on chromosorb AW (ϕ 2mm \times 2.0m, stainless steel)

Column temperature: 150°C(pseudoephedrine) 210°C(triprolidine).

Detector: FID, 250°C

Carrier gas: Nitrogen

2) HPLC에 의한 方法

① 標準液의 調製: methyl alcohol에 녹여 100ml中 triprolidine hydrochloride 5.0mg과 pseudoephedrine hydrochloride 120.0mg이 含有토록 한다.

② 檢液의 調製: 錠劑와 capsule劑 pseudoephedrine hydrochloride로써 약 60mg에 該當하는 量을 50ml 메스 후라스크에 取하고 methyl alcohol을 加하여 抽出한 후 濾過하여 檢液으로 한다.

Syrup劑—pseudoephedrine hydrochloride로써 약 60mg에 該當하는 量을 精密히 取하여 N-hydrochloric acid solution 5ml를 加하여 酸性으로 한 후 chloroform 30ml씩으로 4回 抽出하고 chloroform을 모아 물 20ml씩으로 2回 抽出한다. 水層을 모두 合하여 N-sodium hydrochloride solution 10ml를 加하여 碱性으로 한 후 ethyl ether 50ml씩으로 4回 抽出하고 Ether層을 合하여 sodium sulfate anhydrous로 脫水한 후 減壓濃縮하고 그 殘渣를 methyl alcohol에 녹여 50ml로 한 후 檢液으로 한다.

③ HPLC에 의한 分析條件

Condition I

Column: μ -Bondapak C₁₈ (ϕ 4mm \times 30cm)

Solvent system A: 50% methyl alcohol solution with 1% acetic acid and PIC B₆.

Solvent system B: 30% methyl alcohol solution with PIC B₇

Detector: 254nm

Flow rate: 0.7ml/min

Sensitivity: 0.05 AUFS

Sample size: 20 μ l

Condition II

Column: μ -Bondapak phenyl (ϕ 4mm \times 30cm)

Solvent system C: 60% methyl alcohol solution with PIC B₇

Detector: 254nm

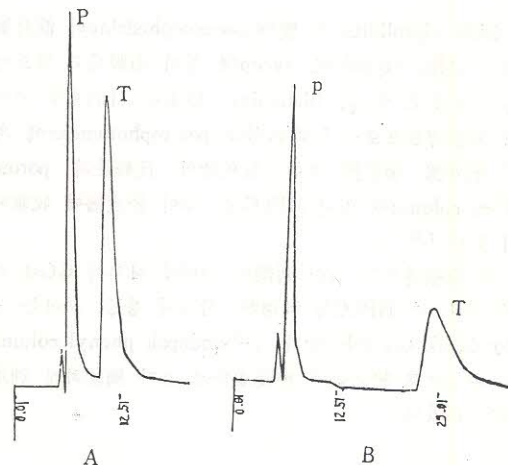


Fig. 2. HPLC chromatogram of triprolidine hydrochloride(T) and pseudoephedrine hydrochloride(P) on condition I. (A: solvent system A used, B: solvent system B used)

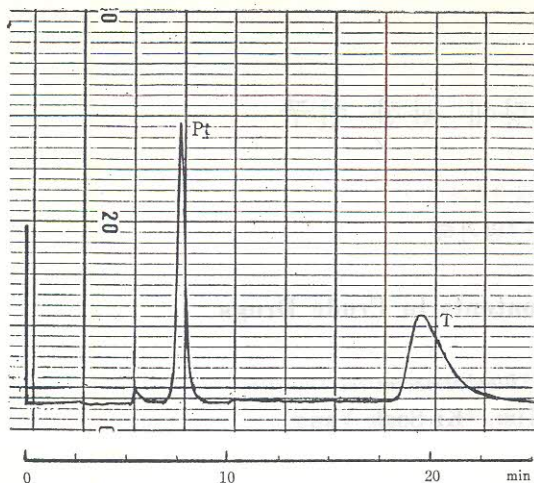


Fig. 3. HPLC chromatogram of triprolidine hydrochloride(T) and pseudoephedrine hydrochloride(P) on condition II.

Flow rate: 1.0ml/min
Sensitivity: 0.05 AUFS
Sample size: 5 μ l

結果 및 考察

Triprolidine hydrochloride와 pseudoephedrine hydrochloride의 混合製劑로는 錠劑, capsule劑, syrup劑 등이 있으며 成人 1回 常用量은 各製劑에서 triprolidine hydrochloride는 2.5mg, pseudoephedrine hydrochloride로는 60mg에 該當되는 量이며 本實驗에서는 公定書에 收載되어 있는 方法보다 簡便한 分析法을 開發하고자 GC에 의한 法과 HPLC에 의한 方法을 檢討하였으며 이 方法들은 上記의 條件에서 分析이 可能하였으나 GC에 의한 方法은 上記의 二 가지 成分의 量이 20倍 以上 差異가 남으로 各成分을 分析하기 위하여 試料의 前處理를 따로 하여야 하고 分析條件도 달리 하여야 하는 등 分析에 所要되는 時間이 길다는 短點이 있었으며, HPLC에 의한 方法은 錠劑나 capsule劑는 methyl alcohol로 抽出한 液을 上記의 條件中 어느 境遇에나 peak area 比較法으로 同時에 分析할 수 있었으며, syrup劑의 境遇에는 기타 成分으로 包含되어 있는 糖, 保存料, 色素 등의 中性~酸性物質을 除去하는 操作이 必要하였으며 이 境遇에도 回收率이 97% 以上으로 定量的 分析이 可能하였다. Solvent system은 methyl alcohol의 比率이 커짐에 따라 triprolidine hydrochloride의 retention time이 짧아졌고 tailing現

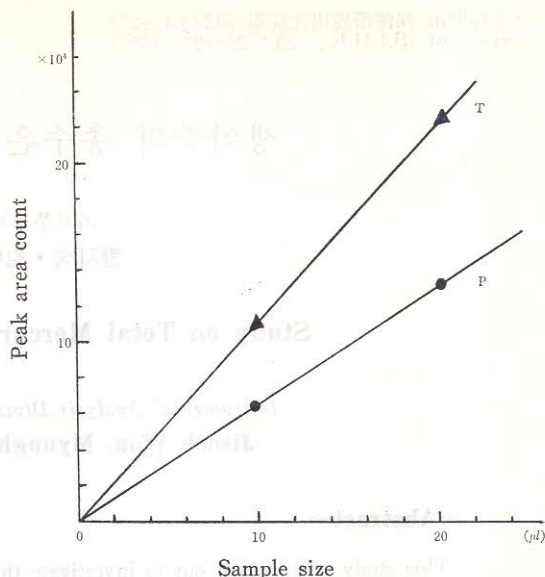


Fig. 4. Standard calibration curve of triprolidine hydrochloride(T: 0.05mg/ml) and pseudoephedrine hydrochloride(P: 1.2mg/ml) by HPLC chromatogram on condition I.

象도 줄어들었으며 acetic acid의 添加는 triprolidine hydrochloride의 retention time을 짧아지게 했으며 condition II에서 分離能이 가장 좋았다.

結 論

HPLC에 의한 製劑中 鹽酸 triprolidine과 鹽酸 pseudoephedrine의 分離定량을 公定書法과 달리 一般成分分析에 빈번히 使用되고 있는 μ -Bondapak C₁₈과 μ -Bondapak phenyl column을 利用하여 檢討한 結果에 의하면 錠劑나 capsule劑는 methyl alcohol 抽出液을 前處理없이, syrup劑는 前處理한 것을 上記의 條件에서 同時에 分析할 수 있었으며 錠劑나 capsule劑는 勿論 syrup劑의 境遇에도 回收率 98.1 \pm 2.94%로 定量性이 있었으며 上記 製劑의 檢定에 利用할 수 있으리라 思料된다.

參 考 文 獻

1. 국립보건의원 : 의약품 기준 및 시험방법집, 1138(1983).
2. U.S. Pharmacopeia XXI, 1099(1985).
3. E.G.C. Clarke: Isolation and Identification of Drugs, The pharmaceutical press, 525, 588(1971).
4. Kiyoshi Tsuji: GLC and HPLC Determination of therapeutic agent, 695(1980).