

## 세포탁심나트륨과 세프트리아kson나트륨의 전기화학 거동 및 네모파 전압전류법 정량

김민경 · 한영희\*

상명대학교 화학과

(Received December 23, 2005; Revised December 27, 2005)

### Electrochemical Behaviors and Square Wave Voltammetric Determinations of Cefotaxime Sodium and Ceftriaxone Sodium

Min Kyung Kim and Younghee Hahn\*

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

**Abstract** — Square wave voltammetric (SWV) and cyclic voltammetric (CV) behaviors of cefotaxime sodium and ceftriaxone sodium have been investigated in the potential range between -0.10 V and -1.30 V using the phosphate buffers of various pH values (2.00–9.10). Two main peaks observed were irreversible and protons were involved in their electrochemical reductions. The first peaks of these cephalosporin antibiotics are due to the reduction of the azomethine double bond in the methoxyimino group of the side chain at position 7. The second peaks of cefotaxime sodium and ceftriaxone sodium are related to the reductions of the  $\Delta^3$  double bond and the dioxo moiety of the side chain at position 3, respectively. The calibration curve of cefotaxime sodium in the concentration range between  $1.0 \times 10^{-7}$  M and  $1.0 \times 10^{-5}$  M yielded the linearity with the correlation coefficient of 0.9998 when the first peak of the antibiotic in a phosphate buffer of pH 3.02 was measured at the conditions of frequency of 120 Hz and pulse height of 50 mV by SWV. The present fast, simple and accurate SWV assay method was applied to determine cefotaxime sodium in the commercial antibiotic powder of injection.

**Keywords** □ cefotaxime sodium, ceftriaxone sodium, square wave voltammetry

세포탁심나트륨과 세프트리아kson나트륨은 광범위한 살균력을 지닌 3세대 세페계 반 합성 항생물질로서 임상적으로 폐렴, 기관지염 등의 호흡기계 감염증 과 신장 및 요로감염증에 정맥주사 또는 근육주사로 투여된다. 이들 항생제에 대한 공정서의 역가시험에는 미생물학적 방법이외에 자외선 검출기를 장착한 역체크로마토그래프법이 사용되고 있다.<sup>1-3</sup> 세페계 항생제의 화학 구조는 Fig. 1에 제시된 바와 같이 세페 핵과 3번과 7번 위치의 생리활성 특성을 나타내는 결사슬로 구성되어 있으며 일반적으로 물에 대한 용해도가 우수한 나트륨염으로 제조된다.<sup>4</sup> 세포탁심나트륨과 세프트리아kson나트륨의 구조적 차이는 3번 위치 R이 각각 다른 작용기로 구성되어 있으며, 세포탁심나트륨의 구조에서 R=H일 때 세페타메트-나트륨(cefetamet-Na)이라 한다. 세페타메트-나트륨에 대한 전기화학적 환원 연구<sup>5</sup>에 의하면 7번 위

치의 결사슬에 포함된 methoxyimino group이 hydroxylamine intermediate를 거쳐 해당 amine과 methanol로 분해되는 4-전자 반응으로 진행된다는 가정을 하였고, cation과 zwitterion이 각각 주 화학종으로 존재하는 pH 2.0과 8.4를 최적 분석조건으로 직류 폴라로그래피(dc polarography)와 펄스 차이 폴라로그래피(differential pulse polarography: DPP)로 각각 정량분석 하였다. 한편 3번 위치에 다양한 작용기로 치환된 cephalosporanic acid 유도체의 전기환원 연구결과 3-methylenecepham 유도체로 전환됨을 보고하였다.<sup>6</sup> 임상적으로 널리 사용되는 세페계 항생제는 간혹 치명적인 쇼크에 기인한 법정 논란 때문에 감도 높은 분석방법의 개발이 필요하며 capillary HPLC-MS에 의한 24가지 세페계 항생제의 분석이 시도된 바 있다.<sup>7</sup>

본 연구에서는 네모파 전압전류법(square wave voltammetry: SWV)과 순환 전압전류법(cyclic voltammetry: CV)으로 세포탁심나트륨과 세프트리아kson나트륨의 전기화학 거동을 연구하고 이들 항생제의 의약품제제에 관한 신속하고 간편한 SWV 정량분석법을 개발하고자 한다.

\*본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 02-2287-5144 (팩스) 02-394-9585  
(E-mail) yhahn@smu.ac.kr

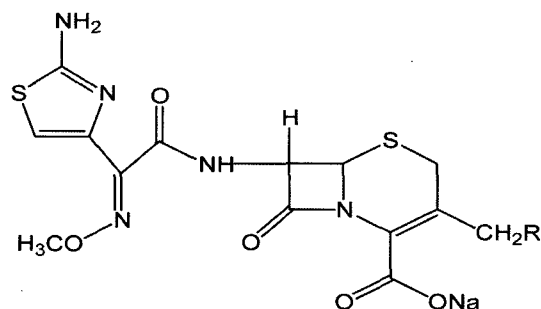
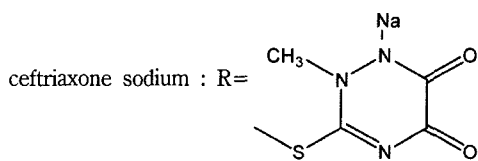


Fig. 1 - Chemical structures of cephalosporins.

cefetamet-Na : R=H

cefotaxime sodium : R=OCOCH<sub>3</sub>



### 실험 방법

#### 실험 기기

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

#### 시약 및 용액

세포탁심나트륨(C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>)과 세프트리아손나트륨(C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> · 3.5H<sub>2</sub>O)은 Aldrich Chemical사에서 구입하였고 완충용액은 이차 증류수 제조기(제일과학 Model 0-102)에서 만들어진 증류수를 순수제조기(Millipore, Model Milli-Q II)에 통과시켜 물의 저항이 18 MΩ 이상인 순수를 사용하였다. 지지 전해질은 인산염 완충용액을 사용하였으며, 다양한 pH

(2.00~9.10)의 인산염 완충용액은 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(85%: Duksan Co.), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(Shinyo Co.), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12H<sub>2</sub>O(Samchun Co.)를 사용하여 제조하였으며 이온 강도가 0.2 M가 되도록 조절하였다. HMDE의 수은(Hg)은 Merck사에서 구입한 특급시약을 사용하였다.

#### 실험 방법

세팸계 항생물질인 세포탁심나트륨과 세프트리아손나트륨의 전기화학적 거동을 조사하기 위하여 SWV 및 CV를 시행하였다. pH가 각각 2.00, 3.02, 4.18, 5.05, 6.00, 7.00, 8.00, 9.10인 인산염 완충용액을 사용하여 5.0 × 10<sup>-5</sup> M의 항생제 시료용액을 제조하였다. 준비된 5.0 × 10<sup>-5</sup> M의 시료용액 10 ml를 cell용기에 넣은 후, SWV의 경우 HMDE를 작업전극으로 사용하여, Ag/AgCl 기준전극 과 Pt-선 보조전극을 담그고, 고 순도 질소를 약 300초간 주입하여 탈기(deaeration)시킨 후 용액 위에 질소 기류를 만들어 주면서 실험을 진행하였다. 실험조건은 초기전압(IP); -0.1 V, 최종전압(FP); -1.3 V, scan increment; 4 mV, drop size; medium(A=0.1008 cm<sup>2</sup>)이며, 평형시간(equilibration)을 20초간 주고 진동수(frequency)를 120 Hz와 60 Hz로 변화를 주면서 전위 변조 폭(pulse height)은 50 mV와 25 mV로 변화를 주는 각각 다른 4가지 조건에서 실험을 하였다. 주사속도(scan rate)는 120 Hz 진동수에서는 480 mV/s, 60 Hz 진동수에서는 240 mV/s의 매우 빠른 속도이어서 SWV로 실험할 경우 1.2 V 전압범위를 주사하는데 2.5~5초가 소요된다. CV 실험에서는 다양한 pH 값의 인산염 완충용액으로 제조한 5.0 × 10<sup>-4</sup> M의 시료용액 각각에 대하여 IP: -0.1 V, FP: -1.1 V 사이에 주사속도를 20, 40, 60, 80 및 100 mV/s로 변화시키면서 실험하였다.

### 실험 결과 및 고찰

#### pH 변화에 따른 세포탁심나트륨과 세프트리아손나트륨의 SWV 거동

다양한 pH(2.00, 3.02, 4.18, 5.05, 6.00, 7.00, 8.00, 9.10)의

Table I - Ep1 and Ip1 values of cefotaxime sodium in the phosphate buffers by SWV

pH	50 mV, 120 Hz		25 mV, 120 Hz		50 mV, 60 Hz		25 mV, 60 Hz	
	Ep1 (V)	Ip1 (μA)	Ep1 (V)	Ip1 (μA)	Ep1 (V)	Ip1 (μA)	Ep1 (V)	Ip1 (μA)
2.00	-0.562	4.535	-0.586	2.698	-0.532	2.592	-0.548	1.493
3.02	-0.614	3.971	-0.632	2.301	-0.584	2.191	-0.600	1.249
4.18	-0.686	2.715	-0.701	1.467	-0.646	1.439	-0.664	0.789
5.05	-0.756	2.700	-0.763	1.154	-0.712	1.124	-0.727	0.597
6.00	-0.890	1.905	-0.912	1.066	-0.870	0.928	-0.908	0.533
7.00	-1.022	2.350	-1.130	1.337	-0.998	1.260	-1.020	0.755
8.00	-1.106	2.291	-1.078	1.364	-1.078	1.002	-1.108	0.633
9.10	-1.204	1.004	-1.204	0.655	-1.204	1.013	-1.224	0.358
ΔEp/pH (pH 2~5)	-59.3 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.989)		-58.6 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.993)		-58.2 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.992)		-58.1 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.994)	

Table II - Ep2 and Ip2 values of cefotaxime sodium in the phosphate buffers by SWV

pH	50 mV, 120 Hz		25 mV, 120 Hz		50 mV, 60 Hz		25 mV, 60 Hz	
	Ep2 (V)	Ip2 ( $\mu$ A)	Ep2 (V)	Ip2 ( $\mu$ A)	Ep2 (V)	Ip2 ( $\mu$ A)	Ep2 (V)	Ip2 ( $\mu$ A)
2.00	-1.034	3.041	-1.053	2.099	-1.020	1.816	-1.014	1.242
3.02	-1.088	3.369	-1.114	2.241	-1.087	1.999	-1.076	1.349
4.18	-1.182	2.829	-1.206	1.789	-1.174	1.697	-1.176	1.113
5.05	-1.263	3.714	-1.281	2.375				
$\Delta$ Ep/pH (pH 2~5)	-75.6 mV/pH ( $R^2=0.987$ )		-75.2 mV/pH ( $R^2=0.994$ )		-70.7 mV/pH ( $R^2=0.992$ )		-74.6 mV/pH ( $R^2=0.991$ )	

인산염 완충용액으로 제조한  $5.0 \times 10^{-5}$  M 세포탁심나트륨항생제 용액에 대하여 -0.1 V~-1.3 V의 전위범위에서 SW voltammogram을 그렸다. 지지전해질의 pH 값에 대하여 세포탁심나트륨의 환원봉우리 전위(peak potential; Ep)와 환원봉우리 전류(peak currents; Ip)를 네 가지 실험조건에서 측정하여 Table I과 II에 기록하였으며 50 mV의 pulse height과 120 Hz의 frequency로 기록한 세포탁심나트륨의 SW voltammograms를 Fig. 2에 나타내었다. 산성 용액(pH 2.00~5.05)에서는 두개의 주 봉우리(main peaks; Ep1, Ep2)를 확인할 수 있었으나 pH 6.00 이상의 지지

전해질 용액 중에서는 -1.3 V까지 주사하였을 때 세포탁심나트륨의 두 번째 환원 봉우리는 나타나지 않았으며, 첫 번째 주 봉우리(main peak; Ep1)만 관찰되었다.

세포탁심나트륨의 첫 번째 봉우리는 pH가 증가함에 따라 Ep가 음의 방향으로 이동하여 전극반응에 수소이온이 관여함을 입증하였으며, 지지전해질의 pH에 대하여 세포탁심나트륨의 Ep 변화를 도시하면 산성영역(pH 2~5)에서 첫 번째 봉우리의  $\Delta$ Ep/pH는 -58.1 mV/pH~-59.3 mV/pH로서 전기환원에 관여하는  $H^+$ /e비가 1임을 나타내었다. 한편 세페타메트-나트륨(Fig. 1; 3번 위치의 R이 H로 치환)을 dc polarography로 실험하여 pH 변화에 대한  $E_{1/2}$ 의 이동을 측정한 결과 기울기( $\Delta E_{1/2}/pH$ )는 pH 1.7~3.1 구간과 pH 3.1~5.5 구간에서 각각 56 mV/pH와 90 mV/pH이었으며, 저자들은 dc polarogram상에 나타난 하나의 파동은 세페타메트-나트륨의 7번 위치 결사슬에 포함된 methoxyimino group이 4 e<sup>-</sup>과 4 H<sup>+</sup>이 관여하는 전기환원을 거쳐 amine과 methanol로 분해되는데 기인한다고 주장하였다.<sup>5)</sup> 세포탁심나트륨의 두 번째 봉우리도 pH 2~5범위에서, pH가 증가함에 따라 더 음(-)의 전위로 이동하여 전기환원에 수소이온이 관여함을 나타내었고 methoxyimino group보다 비교적 환원이 어려운 cephem carboxylic group의 carbonyl moiety와 conjugated cephalosporin thiazine ring의  $\Delta^3$  double bond의 환원에 기인 한다.<sup>4)</sup>

세포탁심나트륨의 Ip1은 pH 2.00에서 6.00으로 변화에 따라 감소하다가 pH 7.00 및 8.00에서 약간 증가하였고 pH 9.10에서는 더욱 감소하였다. 세포탁심나트륨은 구조 내에 amino group과 carboxyl group을 동시에 갖고 있어서 지지전해질의 pH에 따라 확산계수가 서로 다른 cation, zwitter ion 및 anion이 주 화학종이 될 수 있어서 methoxyimino group의 환원전류가 다를 수 있다. Cation이 주 화학종으로 존재하는 pH 2.00의 인산염 완충용액 중에서 세포탁심나트륨의 Ip1값이 제일 크게 나타났다. 그러나  $\Delta^3$  double bond의 환원에 기인하는 Ip2는 pH 3.02에서 제일 크게 나타났다.

세프트리악손나트륨도 다양한 pH의 인산염 완충용액을 지지전해질로 사용하여  $5.0 \times 10^{-5}$  M 용액을 제조한 뒤 SW voltammogram을 그렸다. 세프트리악손나트륨의 SW voltammogram

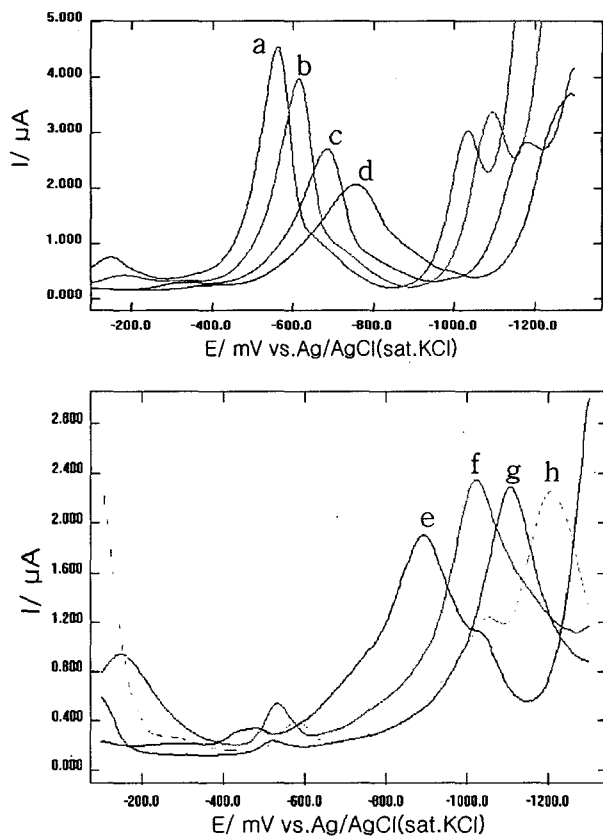


Fig. 2 - SW voltammograms of  $5.0 \times 10^{-5}$  M cefotaxime sodium in the phosphate buffers of various pH values. pH : (a) 2.00, (b) 3.02, (c) 4.18, (d) 5.05, (e) 6.00, (f) 7.00, (g) 8.00, (h) 9.10. WE : HMDE ( $A=0.1008 \text{ cm}^2$ ), PH: 50 mV, frequency: 120 Hz.

Table III - Ep1 and Ip1 values of ceftriaxone sodium in the phosphate buffers by SWV

pH	50 mV, 120 Hz		25 mV, 120 Hz		50 mV, 60 Hz		25 mV, 60 Hz	
	Ep1 (V)	Ip1 (μA)	Ep1 (V)	Ip1 (μA)	Ep1 (V)	Ip1 (μA)	Ep1 (V)	Ip1 (μA)
2.00	-0.649	11.565	-0.623	7.931	-0.631	5.859	-0.645	3.556
3.02	-0.724	27.433	-0.726	15.460	-0.687	14.070	-0.716	8.473
4.18	-0.806	15.847	-0.824	10.063	-0.792	8.877	-0.812	5.037
5.05	-0.877	9.750	-0.895	6.520	-0.848	5.363	-0.868	3.197
6.00	-0.869	6.024	-0.947	4.800	-0.860	4.439	-0.870	1.431
7.00	-0.932	4.347	-0.972	2.310	-0.928	2.870	-0.886	0.602
8.00	-1.198	3.657	-1.063	2.260	-1.024	2.060	-0.956	0.180
9.10	-1.237		-1.107	1.726	-1.172	1.530	-1.028	0.050
ΔEp/pH (pH 2~5)	-74.2 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.999)		-74.1 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.990)		-73.5 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.991)		-74.4 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.998)	

은 세포타심나트륨의 것과 유사하게 1~2개의 주 봉우리를 나타내었으나 두 번째 봉우리의 Ep2는 세포타심나트륨의 Ep2보다 더 양(+)의 전위에서 나타났다. 네 가지 실험조건에서 측정된 세프트리아kson나트륨의 Ep1 과 Ep2 값 및 Ip1과 Ip2값을 Table III 과 IV에 수록하였다. 지지전해질의 pH에 대하여 세프트리아kson나트륨의 Ep 변화를 도시하면 산성영역(pH 2~5)에서 ΔEp1/pH는 -73.5 mV/pH~-74.4 mV/pH로서 H<sup>+</sup>/e<sup>-</sup>비가 1.25, 즉 4 e<sup>-</sup>과 5 H<sup>+</sup>이 methoxyimino group의 전기환원에 관여하였음을 추정할 수 있다. 이 결과는 리팜피신(rifampicin)의 전기적 환원 연구에서 나타난 첫 번째 봉우리인 methoxyimino group의 azomethine (C=N) 이중결합의 환원 전위 및 ΔEp/pH 변화<sup>8)</sup>와도 유사하였다. Lund는 azomethine 화합물(RR'C=N-Y)의 환원은 Y가 N이나 O와 같은 heteroatom으로 결합되었을 때 1 mole의 azomethine 화합물에 대하여 5 mole의 H<sup>+</sup>와 4 mole의 e<sup>-</sup>이 관여한다고 가정<sup>9)</sup>하였으며 이 경우 H<sup>+</sup>/e<sup>-</sup>비는 1.25로서 ΔEp/pH 변화는 25°C에서 -74 mV/pH로 예상된다.

세포타심나트륨과 세프트리아kson나트륨의 SW Voltammograms에서 첫 번째 봉우리는 모두 이들 항생제 구조에 내포된 7번 위치의 결사슬에 포함된 methoxyimino group의 전기환원에 기인하며 본 실험에서는 methoxyimino group의 전기환원에 관여하는 H<sup>+</sup>/e<sup>-</sup>비가 세포타심나트륨에서는 1.0 이었고 세프트리아kson나트륨에서는 1.25로 나타났다. 세프트리아kson나트륨의 두 번째 봉우리 또한 pH 2~5범위에서, pH가 증가함에 따라 더 음의 전위

로 이동하여 전기환원에 수소이온이 관여함을 나타내었으나 봉우리가 나타난 전위는 세포타심나트륨의 두 번째 봉우리 전위보다 더 양의 전위에서 나타나 Δ<sup>3</sup> double bond의 환원이라 결론지을 수 없다. 오히려 피페라실린나트륨(piperacillin sodium)의 DPP 연구에서 나타난 dioxo group의 환원 봉우리<sup>10)</sup>와 유사한 전위에서 나타났다. 그리하여 세프트리아kson나트륨의 두 번째 봉우리는 세켄 핵의 3번 위치에 결합된(1,2,5,6-tetrahydro-2-methyl-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-yl)thio methyl group에 내포된 dioxo moiety의 환원일 것이라고 추정한다.

세프트리아kson나트륨의 Ip1은 pH 3.02에서 제일 크게 나타났고 그다음에 pH 4.18, 2.00, 5.05 순으로 Ip1이 감소하였다. Ip2는 pH 5.05, 2.00, 3.02, 4.18순으로 감소하였다. 그리하여 세켄계 항생물질의 정량분석에는 비교적 감도가 높게 나타난 pH 3.02 인산염 완충용액을 지지전해질로 사용하여 이들 항생제의 Ip1을 측정하였다.

세포타심나트륨과 세프트리아kson나트륨의 CV 거동

다양한 pH(2.00, 3.02, 4.18, 5.05)의 인산염 완충용액으로 5.0 × 10<sup>-4</sup> M 항생제용액을 제조하고, 20초의 평형시간 후에 초기전압(IP) -0.1 V에서 최종전위(FP) -1.0 V까지 주사속도를 40 mV/sec로 하여 CV를 시행하였다. 세포타심나트륨과 세프트리아kson나트륨의 CV 결과를 Table V와 VI에 수록하였다. 최종전위를 -1.0 V까지 주사하였기 때문에 세포타심나트륨의 경우 pH 값이

Table IV - Ep2 and Ip2 values of ceftriaxone sodium in the phosphate buffers by SWV

pH	50 mV, 120 Hz		25 mV, 120 Hz		50 mV, 60 Hz		25 mV, 60 Hz	
	Ep2 (V)	Ip2 (μA)	Ep2 (V)	Ip2 (μA)	Ep2 (V)	Ip2 (μA)	Ep2 (V)	Ip2 (μA)
2.00	-0.796	2.445	-0.832	1.561	-0.789	1.351	-0.816	0.897
3.02	-0.860	2.143	-0.884	1.453	-0.848	1.160	-0.872	0.873
4.18	-0.946	1.997	-0.961	1.070	-0.934	0.997	-0.962	0.589
5.05	-0.988	2.657	-1.004	1.004	-0.980	1.467	-0.992	0.963
ΔEp/pH (pH 2~5)	-64.5 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.995)		-57.7 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.997)		-64.1 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.996)		-60.3 mV/pH (R <sup>2</sup> =0.985)	

**Table V** – CV data of  $5.0 \times 10^{-4}$  M cefotaxime sodium in the phosphate buffers

pH	Cathodic	
	Ep (V)	Ip ( $\mu$ A)
2.00	-0.562	1.800
3.02	-0.645	1.600
4.18	-0.883	0.575
5.05	-0.933	0.235

**Table VI** – CV data of  $5.0 \times 10^{-4}$  M ceftriaxone sodium in the phosphate buffers

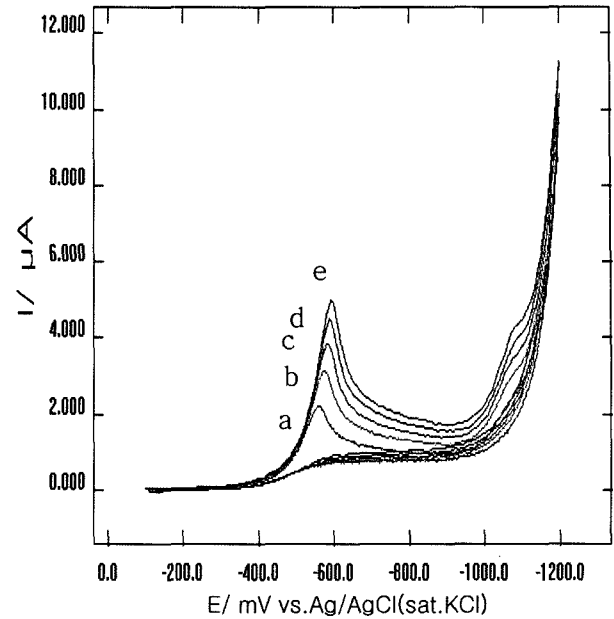
pH	Cathodic			
	Ep1 (V)	Ep2 (V)	Ip1 ( $\mu$ A)	Ip2 ( $\mu$ A)
2.00	-0.610	-0.867	1.256	0.325
3.02	-0.701		0.989	
4.18	-0.788		0.586	
5.05	-0.809		0.560	

증가함에 따라 음의 전위로 이동하는 methoxyimino group의 환원 봉우리만이 나타났으며 산화 봉우리들은 모든 pH에서 전혀 나타나지 않았다. 이는 methoxyimino group이 전극 환원반응 후에 amine과 methanol로 분해되는 비가역적인 거동을 보여주는 것이다.

세프트리아kson나트륨의 CV는 -1.0 V까지 주사하였을 때 pH 2.00 용액에서는 두 번째 환원 봉우리까지도 나타났다. 또한 산화 봉우리들도 모든 pH 영역에서 전혀 나타나지 않아서 세프트리아kson나트륨의 전극 환원 반응에는 수소이온이 관여하며 비가역적임을 보여주었다. SWV 결과와 마찬가지로 CV의 첫 번째 봉우리는 세프트리아kson나트륨의 methoxyimino group의 환원에 기인하며 pH 2.00에서의 두 번째 봉우리는 세펨 핵의 3번 위치에 결합한 결사슬 중 dioxo group이 환원된 것으로 추정된다.

pH 2.00 인산염 완충용액을 지지전해질로 하여  $5.0 \times 10^{-4}$  M 농도의 항생제 용액을 제조하고 주사속도를 20 mV/s, 40 mV/s, 60 mV/s, 80 mV/s, 100 mV/s로 변화를 주고 IP: -0.1 V, FP: -1.2 V 사이에서 CV를 1회씩 시행하였다. Fig. 3에서 보여진 바와 같이 세프트리아kson나트륨의 CV에는 methoxyimino group과 cephalosporin thiazine ring의  $\Delta^3$  double bond의 환원에 기인하는 두 개의 환원봉우리가 주사속도가 증가함에 따라 좀더 음의 방향으로 이동하여 나타났으나, 산화 봉우리들은 전혀 나타나지 않아서 methoxyimino group의 전극반응뿐만 아니라  $\Delta^3$ 의 C=C의 환원반응도 비가역적임을 알 수 있었다. 봉우리 전류(peak current)는 주사속도의 제곱근에 비례하여 세프트리아kson나트륨의 환원이 확산 지배적임을 알 수 있었다.

세프트리아kson나트륨을 pH 2.00 인산염 완충용액을 지지전해질로 사용하여 다양한 주사속도로 -1.1 V까지 CV를 시행한 결과 Table VII에 나타난 바와 같이 pH가 증가함에 따라 약간씩 음의

**Fig. 3** – CV voltammograms of  $5.0 \times 10^{-5}$  M cefotaxime sodium in the phosphate buffers of pH 2.00 at different scan rates. Scan rates: (a) 20 mV/s, (b) 40 mV/s, (c) 60 mV/s, (d) 80 mV/s, (e) 100 mV/s. WE: HMDE ( $A=0.1008 \text{ cm}^2$ ), IP: -0.1 V, FP: -1.2 V.**Table VII** – CV of  $5.0 \times 10^{-4}$  M ceftriaxone sodium in the phosphate buffer of pH 2.00 at different scan rates

Scan rate (mV)	Scan rate $^{1/2}$	Cathodic			
		Ep1 (V)	Ip1 ( $\mu$ A)	Ep2 (V)	Ip2 ( $\mu$ A)
20	4.47	-0.602	0.783	-0.863	0.217
40	6.32	-0.610	0.904	-0.876	0.385
60	7.75	-0.628	1.031	-0.884	0.431
80	8.94	-0.626	1.164	-0.892	0.545
100	10.00	-0.634	1.192	-0.900	0.480

전위로 이동하는 두 개의 환원 봉우리가 나타났으며, 대응하는 산화 봉우리들은 전혀 나타나지 않았다. 첫 번째 봉우리는 세펨 핵의 7번 위치에 있는 methoxyimino group의 -C=N-가 환원된 것이고 두 번째 환원 봉우리는 3번 위치에 결합한 결사슬 중 dioxo group이 환원된 것으로 추정된다. Azomethine 뿐만 아니라 dioxo group도 비가역적인 전극반응을 나타냈으며, 피페라실린나트륨의 CV 연구에서도 dioxo group은 비가역적인 전극반응을 보여주었다.<sup>10)</sup> 봉우리 전류(peak current)는 주사속도 보다는 주사속도의 제곱근에 비례하여 증가함으로써, 세프트리아kson나트륨의 환원이 확산 지배적임을 알 수 있었다.

#### 세프트리아kson나트륨의 검량곡선 및 정밀도 검사

pH 3.02 인산염 완충용액으로 제조한  $1.0 \times 10^{-7}$  M ~  $1.0 \times 10^{-5}$  M 세프트리아kson나트륨을 초기전압(IP); -0.1 V, 최종전압(FP); -1.3 V, scan increment; 4 mV로, 진동수(frequency)를 120 Hz와 60 Hz

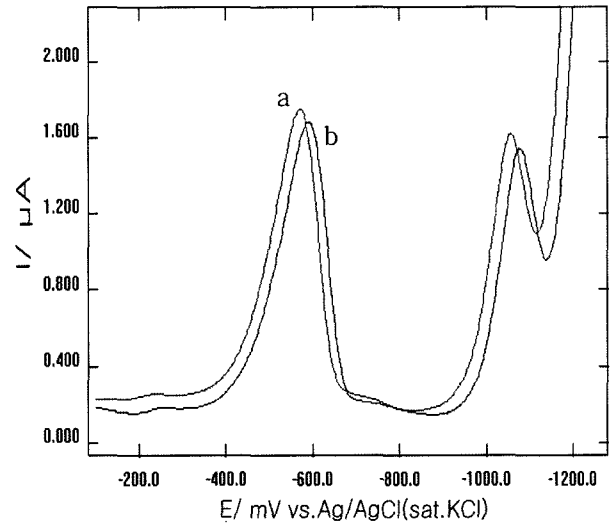
**Table VIII** – Ip1 of cefotaxime sodium at various concentrations in the phosphate buffer of pH 3.02 by SWV

Conc.	Ip1 (μA)			
	120 Hz, 50 mV	120 Hz, 25 mV	60 Hz, 50 mV	60 Hz, 25 mV
1×10 <sup>-5</sup> M	1.314	0.694	0.636	0.334
5×10 <sup>-6</sup> M	0.642	0.338	0.304	0.160
1×10 <sup>-6</sup> M	0.136	0.056	0.057	0.028
5×10 <sup>-7</sup> M	0.057	0.013	0.023	0.007
1×10 <sup>-7</sup> M	0.011	0.005	0.002	0.001
R <sup>2</sup>	0.9998	0.9994	0.9997	0.9995

**Table IX** – Ip1 of ceftriaxone sodium at various concentrations in the phosphate buffer of pH 3.02 by DPP

Conc.	Ip1 (μA)	
	50 mV	25 mV
1×10 <sup>-5</sup> M	0.182	0.067
5×10 <sup>-6</sup> M	0.091	0.034
1×10 <sup>-6</sup> M	0.016	0.006
5×10 <sup>-7</sup> M	0.007	0.003
1×10 <sup>-7</sup> M	0.002	0.001
R <sup>2</sup>	0.9995	0.9997

로 변화를 주면서 전위 변조 폭(pulse height)은 50 mV와 25 mV로 변화를 주는 각각 다른 4가지 조건에서 SWV로 측정하여 검량곡선을 작성하였다. 세포탁심나트륨의 Ip1를 농도에 대하여 도시하였을 때 상관계수는 4가지 조건에서 모두 0.999 이상으로 직선성이 우수하였으며 감도는 진동수가 120 Hz이며 변조 폭이 50 mV일때 제일 높았다(Table VIII). 세포탁심나트륨의 Ep1는 농도가 5배 증가함에 따라 더 음의 전위로 10~30 mV 정도 이동하였다. 한편 세프트리아손나트륨을 pH 3.02 인산염 완충용액을 지지전해질로 사용하여 펄스차이 폴라로그래피(differential pulse polarography; DPP)로 IP: -0.1 V, FP:-1.3 V, scan rate: 4 mV/s, drop time: 1 s 조건에서 pulse height을 50 mV와 25 mV로 변화시키면서 측정하였을 때 그 결과는 Table IX와 같았다. 전위 변조 폭을 동일조건으로 시행하였을 때 SWV는 DPP보다 감도가 6~9배 높았으며 분석 소요시간도 60~120배 빨랐다. SWV로 측정한 세포탁심나트륨용액과 DPP로 측정한 세프트리아손나트륨용액에 대한 정밀도 검사가 Table X에 제시되었다. 1.0×10<sup>-7</sup> M~1.0×10<sup>-5</sup> M의 각각의 항생제 용액에 대하여 3번 반복 측정하였을 때 SWV로 측정한 세포탁심나트륨용액의 상대표준 편차(RSD)



**Fig. 4** – SW voltammograms of standard cefotaxime sodium and pharmaceutical preparation. (a) standard, (b) pharmaceutical preparation: 0.96×10<sup>-5</sup> M in the phosphate buffer of pH 3.02. WE: HMDE (A=0.1008 cm<sup>2</sup>), PH: 50 mV, frequency: 120 Hz.

는 모두 1% 이하로 합리적 이었으며 DPP로 측정한 세프트리아손나트륨용액도 1.0×10<sup>-6</sup> M의 RSD가 3.685%인 경우를 제외하고 좋은 정밀도를 나타내었다.

**SWV에 의한 주사용 세포탁심나트륨의 함량 측정**

Aldrich Chemical사에서 구입한 세포탁심나트륨과 A제약회사에서 시판하고 있는 주사용 세포탁심나트륨분말을 pH 3.02 인산염 완충용액 지지전해질에 용해하여 0.96×10<sup>-5</sup> M의 표준항생제용액 과 주사용 용액을 각각 제조한 후 SWV를 시행하였다.

**Table X** – Precision studies of cefotaxime sodium and ceftriaxone sodium

Conc.	Cefotaxime sodium (SWV)		Ceftriaxone sodium (DPP)	
	Ip1±SD (μA), n=3	RSD (%)	Ip1±SD (μA), n=3	RSD (%)
1×10 <sup>-5</sup> M	1.314±0.001	0.044	0.182±0.001	0.318
5×10 <sup>-6</sup> M	0.642±0.004	0.652	0.091±0.001	0.637
1×10 <sup>-6</sup> M	0.137±0.001	0.422	0.016±0.001	3.685
5×10 <sup>-7</sup> M	0.057±0.001	1.007	0.007±0.000	0.000
1×10 <sup>-7</sup> M	0.011±0.000	0.000	0.002±0.000	0.000

Fig. 4에 제시된 바와 같이 가장 감도가 좋은 조건인 pulse height 50 mV와 frequency 120 Hz로 변화를 주었을 때 Aldrich사의 경우  $E_{p1} = -0.568$  V,  $I_{p1} = 1.713$   $\mu$ A,  $E_{p2} = -1.056$  V,  $I_{p2} = 1.619$   $\mu$ A 값을 얻을 수 있었고 A제약회사의 경우  $E_{p1} = -0.588$  V,  $I_{p1} = 1.688$   $\mu$ A,  $E_{p2} = -1.076$  V,  $I_{p2} = 1.546$   $\mu$ A 값으로,  $I_{p1}$  값을 비교하여 계산하면 A제약회사 주사용 세포탁심나트륨의 순도는 99%로 계산되었다.

## 문 헌

- 1) 한국 식품의약품안전청, 항생물질의약품기준, p. 181, 234 (2000).
- 2) Revision of Committee : *The United States Pharmacopeia* 19th ed., The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Washington, D. C., p.339, 354 (2000).
- 3) European Pharmacopoeia Commission, *European Pharmacopoeia* 3rd ed., Council of Europe, Strasbourg, p. 564, 569 (1997).
- 4) Ogorevc, B. and Gomišček, S. : Electrochemical analysis of cephalosporin antibiotics. *J. Pharm. & Biomed. Anal.* **9**, 225 (1991).
- 5) Kapetanovic, V, Aleksic, M., Erceg, M. and Veselinovic, D. : Electrochemical study of cefetamet-Na and its polarographic determination. *Il Farmaco* **55**, 13 (2000).
- 6) Ochiai, M., Aki, O., Morimoto, A., Okada, T., Shinozaki, K. and Asahi, Y. : Electrochemical reduction of cephalosporanic acids. *J. C. S. Perkin I*, 258 (1974).
- 7) Kobayashi, K., Sato, K., Mizuno, Y. and Katsumata, Y. : Capillary high-performance liquid chromatography-fast atom bombardment mass spectrometry of 24 cephem antibiotics. *J. Chromatogr. B* **677**, 275 (1996).
- 8) Hahn, Y. and Shin, S. : Electrochemical behavior and differential pulse polarographic determination of rifampicin in the pharmaceutical preparations. *Arch. Pharm. Res.* **24**, 100 (2001).
- 9) Lund, H. : *Reduction of Azomethine Compounds*, In Lund, H. and Baizer, M. M. (Eds.) *Organic electrochemistry, an introduction and a guide*, 3rd ed. Marcel Dekker, New York, p. 465 (1991).
- 10) Hahn, Y. and Son, E. : Electrochemical behavior and differential pulse polarographic determination of piperacillin sodium. *Arch. Pharm. Res.* **23**, 197 (2000).