

## 유기게르마늄 화합물인 Ge-132의 분석법

박만기<sup>†</sup> · 박정일 · 한상범 · 박일호

서울대학교 약학대학

(1995. 8. 2. 접수)

### Analysis of organic germanium, Ge-132

Man Ki Park<sup>†</sup>, Jeong Hill Park, Sang Beom Han, Il Ho Park

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received Aug. 2, 1995)

**요약** : 유기게르마늄 화합물인 Ge-132의 분석법을 확립하였다. 이온교환수지 컬럼을 사용하고  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$  buffer를 이동상으로 하여 Ge-132를 분리한 다음, 전기전도도 검출기를 사용하여 검출하는 방법을 이용한 결과 50pmol의 농도까지 분석할 수 있었다. 이 방법은 Ge-132의 원료와 제품의 품질 관리에 응용이 가능하였다.

**Abstract** : An organic germanium compound, Ge-132, was reported to have interferon inducer activity, anti-tumor activity and anti-viral activity. ICP, AA and colorimetry methods were used for the determination of germanium in Ge-132. However these methods have a problem that they only give an information on the total amount of germanium element, and consequently Ge-132 cannot be distinguished from toxic inorganic Ge compounds. To overcome this problem, ion chromatography was used to analyze Ge-132. Ge-132 was separated on Ionpac AS4A column with 1.3mM  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$  buffer(pH=9.2) solution as an eluent and detected by the conductivity detector. Correlation coefficient of the calibration curve was 0.999 and the detection limit measured at S/N ratio of 3 was 50pmol. This method was applicable to the analysis of Ge-132 raw material and Ge-132 preparations.

**Key words** : analysis of Ge-132, bis-carboxyethylgermanium sesquioxide, ion chromatography

#### 서론

수용성 polymer 형태의 유기 게르마늄 화합물인 Ge-132(bis-carboxyethylgermanium sesquioxide)는 1967년 일본의 아사이(淺井) 박사에 의해 처음으로 합성된 이래<sup>2</sup>, 여러 가지 생물학적 활성에 관한 연구가 진행되어 항종양 작용, 면역 증강 작용, 항바이러스 작용 등이 있는 것으로 보고 되었다.<sup>2-5</sup> Ge-132는 실제로

시중에서 건강 식품의 형태로 항암제의 보조 요법제로 활용되고 있고, 또한 최근에는 게르마늄 화장품, 게르마늄 약수 등도 시판되고 있다. 그러나, 혼재되어 있는지 모르는 무기 게르마늄 및 다른 유기 게르마늄은 빈혈과 말초 신경 장애를 일으키고 장기 복용시에는 근장애와 피부 발진을 동반한 급성·만성 신장장애를 발생할 수 있는 것으로 보고되어 있으므로<sup>6-8</sup> Ge-132, 무기 및 다른 유기 게르마늄을 구분하여 분석하는 분석법이

확립되어야 할 필요가 있다.

지금까지 알려진 게르마늄의 일반적인 분석법으로는 우선 ICP 또는 AA를 이용하는 방법이 있다.<sup>9-11</sup> 이 방법은 먼저 시료를 가수분해하여 게르마늄을 무기염의 형태로 만든 후, 이 무기 게르마늄의 양을 분석하는 것이다. 다른 분석법으로는 게르마늄을  $\text{GeCl}_4$ 와 같은 염소염의 형태로 만들어 유기 용매로 추출한 다음 적당한 킬레이트 화합물을 형성시켜 UV/VIS 또는 형광을 측정하여<sup>12-14</sup> 게르마늄의 양을 정량하는 방법이 있다.

그러나, 이러한 방법들은 Ge-132의 직접적인 정량이 불가능하다는 문제점이 있다. 이에 저자는 이온 크로마토그래피법을 이용하여 직접 Ge-132를 분석할 수 있는 방법을 개발하고자 하였다.

## 실험

### 1. 시약 및 기기

Ge-132는 단학 바이오텍(Seoul, Korea)으로부터 제공받았으며(시료 #1, #2), 시중에서 시판되고 있는 Ge-132 정제(30mg/Tab., USA)와 Ge-132 캡슐제(100mg/Cap., USA)를 검체로 사용하였다. 표준품은 Organic germanium Ge-132(99.99%, Vitaline formulas Inc., USA)를 사용하였다. 이온 크로마토그래피는 Dionex series 4500i pump를 사용하였고, 50 $\mu$ l loop를 사용하였다. 검출기는 Dionex conductivity detector-II를 사용하였고 컬럼은 Ionpac AS4A column(4 $\times$ 250mm, Dionex, USA)을 사용하였다.

### 2. 실험방법

#### Ge-132 표준액 및 검액의 조제

Ge-132 표준품 10mg을 정확히 달아 탈이온수에 녹여 10ml로 하였다. 이를 단계별로 희석하여 각 농도가 10, 25, 50ppm이 되도록 조제하여 Ge-132 표준액으로 하였다. Ge-132 시료를 5mg씩 정확히 달아 탈이온수에 녹여 100ml로 한 용액을 검액으로 하였다. 한편, Ge-132 정제는 유발에서 완전히 갈아 부순 다음 100mg(표시량으로 Ge-132 4.3mg 해당)을 달아 탈이온수에 녹여 100ml로 하고, Ge-132 캡슐제는 내용물 20mg(표시량으로 Ge-132 5.0mg 해당)을 정확히 달아 탈이온수에 녹여 100ml로 한 후 이들을 각각 여과하여 검액으로 하였다.

표준액과 검액을 Table 1에서와 같은 조건에서 이온 크로마토그래피에 주입하였다.

#### 검량선 작성 및 검출 한계 검토

각 농도의 Ge-132 표준액을 주입하여 농도와 크로마토그램의 피크 면적으로부터 검량선을 작성하였다. 크로마토그램에서 피크의 높이를 측정하여 검출 한계(S/N=3)를 구하였다.

#### 결과 및 고찰

Ge-132 분석을 위하여 여러 가지 용매를 용리액으로 사용하여 보았다. Ge-132는 유기산 화합물이므로 일반적인 유기산의 분리 분석에 사용되는 탄산나트륨 완충 용액(2.2mM  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ +2.8mM  $\text{NaHCO}_3$ )을 이동상으로 하여 Ge-132의 피크가 1.43분에 검출되는 것을 확인하였다. 이때 tartaric acid와 maleic acid는 6~7분 사이에 검출되었다. 그러나 이 조건에서 Ge-132와 acetic acid는 분리가 되지 않았으며, 용리액의 비율을 변화시켜 가며 실험하였으나 여전히 분리에는 적절하지 않았다. Ge-132와 acetic acid 혼액의 분리를 위해 1.3mM

Table 1. Ion chromatographic condition for the analysis of Ge-132

Pump : Dionex gradient pump(series 4500i)
Column : Ionpac AS4A(4 $\times$ 250mm : Dionex)
Mobile phase : 1.3mM $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ buffer solution(pH=9.2)
Flow rate : 1.5ml/min
Suppressor : AMMS(Anion Micro Membrane Suppressor)
Regenerant : 50mM $\text{H}_2\text{SO}_4$
Detector : Dionex conductivity detector-II
Injection volume : 50 $\mu$ l

Table 2. Analytical results of Ge-132 preparations

sample	No. of exp.	content(%)				mean ± S.D.
		No.1	No.2	No.3	No.4	
Ge-132 sample #1		99.7	100.3	98.9	99.9	99.7 ± 0.5
Ge-132 sample #2		99.2	97.7	98.9	99.6	98.9 ± 0.7
Ge-132 tablet (30mg/tab)		66.0	72.0	69.7	68.0	68.9 ± 2.2
Ge-132 capsule (100mg/cap)		92.7	87.7	89.6	90.9	90.2 ± 1.8

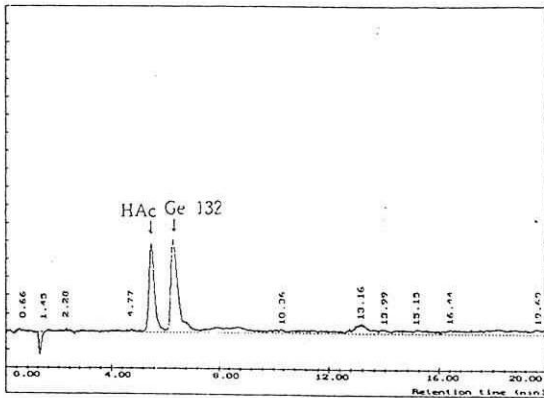


Fig. 1. Chromatogram of Ge-132 and HAc eluent : 1.3 mM Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> buffer soln. (pH=9.2)

Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> 완충 용액 (pH=9.2)을 용리액으로 하여 분석한 결과, Ge-132의 capacity factor는 3.4였으며 acetic acid와의 selectivity factor는 1.2로 분리가 양호하였다(Fig. 1). 검량선은 상관 계수가 0.999로 양호한 직선성을 나타내었고 Ge-132의 검출 한계(S/N=3)는 17ng(50pmol)이었다.

Ge-132 표준액의 검량선으로부터 검액의 농도를 구한 다음, 실제 시료 중의 Ge-132의 함량을 산출하였다(Table 2). 그 결과 Ge-132 원료 물질은 각각 99.7%, 98.9%의 순도를 나타내었고, Ge-132 정제와 캡슐제는 표시량에 대하여 각각 68.9%, 90.2%를 함유하고 있는

것으로 나타났다.

### 결론

유기 게르마늄 화합물인 Ge-132를 이온 크로마토그래피를 이용하여 직접적으로 분석하는 방법을 개발하였다. Ionpac AS4A column상에서 1.3mM Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> buffer(pH=9.2)를 용리액으로 사용하여 Ge-132를 분리, conductivity detector로 검출하였다. 검량선은 상관계수 0.999였으며 검출한계(S/N=3)는 50pmol이었다. 이 방법은 Ge-132 원료 물질과 제제 중의 Ge-132 함량 분석에 응용이 가능하였다.

### 감사의 글

본 연구는 서울대학교 약학대학 교육연구재단의 연구비 지원에 의해 이루어졌음.

### 참고문헌

1. H. Oikawa, K. Asai, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8289 (1976).
2. N. Kuga, S. Obshi, *Acta Pathologica Japonica*, **26**(1), 63(1976).
3. M. Hachisu, H. Takahashi, *J. Pharmacobiodynamics*, **6**(11), 814(1983).

4. Y. Suzuki, K. Taguchi, *Pharmacometrics*, **26**(5), 803(1983).
5. F. Suzuki, Brutkiewicz R. R., *Anticancer Research*, **5**(5), 479(1985).
6. Supestein A. K., Rukens F., *Nature*, **201**, 736 (1964).
7. N. Nagata, T. Yoneyama, K. Yanagida, *J. Toxicol Sci.*, **10**(4), 333(1985).
8. I. Higuchi, S. Izumo, M. Kuriyama, *Acta Neuro-pathologica*, **79**(3), 300(1989).
9. C. Schleich, G. Henze, *Fresenius J. Anal. Chem.*, **338**, 140(1990).
10. Y. Sohrin, *Anal. Chim. Acta.*, **247**, 1(1991).
11. K. Jin, Y. Shibata, M. Morita, *Anal. Chem.*, **63**, 986(1991).
12. S. Sato, H. Tanaka, *Talanta*, **36**(3), 391(1989).
13. Y. Y. Vin, S. M. Khopkar, *Anal. Chim. Acta.*, **221**, 183(1989).
14. Y. Sohrin, *Anal. Chem.*, **63**, 811(1991).