

시판되는 덱시부프로펜의 광학순도

이원두 · 류재정*[†]

대구 중리중학교

[†]경북대학교 화학교육과, 청정나노소재연구소

(접수 2011. 5. 23; 수정 2011. 7. 28; 게재확정 2011. 7. 28)

Optical Purity of Commercial Dexibuprofen

Won doo Lee and Jae Jeong Ryou*[†]

Jung-Ri Middle School, Daegu, Korea

[†]Dept. of Chemistry Education and Green-Nano Material Research Center, Kyungpook National University, Daegu702-701, Korea

(Received May 23, 2011; Revised July 28, 2011; Accepted July 28, 2011)

주제어: 덱시부프로펜, 광학순도

Keywords: Dexibuprofen, Optical purity

서 론

광학이성질체 의약품 중 어느 한 쪽만이 의약적 효능이 있고, 나머지 다른 형태의 거울상 이성질체는 아무런 생리활성을 나타내지 않거나 오히려 부작용을 일으키는 원인이 되는 경우가 있다.^{1,3} 그리하여 미국 FDA에서는 새로 개발되는 키랄 의약품의 경우, 키랄 의약품의 두 광학 이성질체 각각에 대한 약리학 및 독성학적 특성, 인체 내에서의 안정성 및 상호전환 등에 관한 정보가 밝혀져야 신약으로 등록할 수 있도록 한다는 지침을 1992년에 발표하였다.^{2,3} 따라서 키랄 의약품 생산에 있어 키랄 의약품의 고순도 분리 및 정제 작업과 이들의 광학순도 측정 등이 중요하게 되었다. 또한 의약품 생산과정에서 키랄 의약품이 광학적으로 순수한 이성질체만을 합성하는 것은 매우 어렵기 때문에 현재도 많은 키랄 의약품들은 이성질체들이 혼합된 라세미 혼합물로 시판되고 있다.³⁻⁵

본 연구의 실험 대상 물질인(R,S)-ibuprofen[(±)-(R,S)-2-(4-isobutylphenyl) propionic acid]은 대표적인 비 스테로이드 계통의 진통 및 소염제로서 류마티즘성 관절염, 암 등의 진통제 외에 여러 가지 용도로 널리 사용되는 치료약이다. 6여년 전까지는 우리나라에서 라세미 혼합물 상태로 시판되어 사용되었고, 아직 전세계 많은 나라에서 라세미 혼합물 형태로 사용되고 있다.⁶ Ibuprofen의 구조를 Fig. 1에 나타내었다. 이 구조에서 볼 수 있듯이 이것은 α -arylpropionic acid 계통의 비 스테로이드 계통의 진통 및 소염제 의약품 중의 하나이며, ibuprofen은 aryl기가 4-isobutylphenyl기이다.

이들 α -arylpropionic acid 계통의 비 스테로이드 계통의 진통 및 소염제 의약품들(NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatory drugs)은 그것의 (S)-enantiomer는 약물학적 효과를 갖고 있으나 (R)-enantiomer는 (S)-enantiomer로 전환되는 체내 대사과정에서 간장 장애(hepatotoxicity)를 유발하는 것으로 알려져 있다.⁶

Ibuprofen의 광학순도를 확인하기 위한 키랄 크로마토그래피 방법은 매우 다양하고,⁷⁻¹⁰ 이미 각 키랄 칼럼 제조사 홈페이지에서 상세한 분석방법이 소개될 정도로 보편화 되어있다. 국내에서 시판되는 ibuprofen의 광학순도를 조사한 연구가 약 5년 전에 본 연구실에서 수행되었다.¹¹ 이때 키랄 컬럼은 Daicel사에서 제조된 chiralcel OD column을 사용하였고, hexane/isopropanol/acetic acid의 조성비가 100 : 1 : 0.1인 이동상을 사용하였다. 용매 흐름속도는 1.0 mL/min.으로 하였을 때 ibuprofen이 20분 이내에 깨끗하게 분리되었고, 시판되고 있는 16개의 dexibuprofen의 광학순도를 크로마토그램의 면적 비를 이용해 조사한 결과 광학순도가 대부분 99.0%를 넘었다.¹¹

본 연구에서는 선행 연구의 ibuprofen의 분리 분석방법에 따라 5년 이상 지난 현재 시점에서 시판 중인 ibuprofen

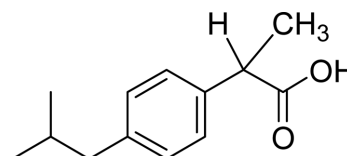


Fig. 1. Structure of ibuprofen.

4종에 대한 광학순도를 조사하였다. 또한 실험 데이터의 정확성을 높이기 위하여 최근 국내에서 개발된 새로운 키랄 칼럼을 이용하여 동일한 시료를 대상으로 교차분석을 실시하였고, 그들의 결과를 5년 전에 수행했던 결과들과 비교하였다.

실험방법

시약 및 용매

전개용매는 Merck사의 HPLC급 hexane, isopropanol를 사용하였다. 시판 중인 ibuprofen 성분 포함 제제 4종을 대구시 산격동 일대의 약국 10여곳을 돌아다니면서 구입하였고 이를 Table 1에 나타내었다(구매과정에서 의사의 처방전이 필요하여 보다 다양한 시료를 확보하지 못했지만 본 연구의 결과로부터 국내에서 제조 시판되는 모든 텍시부프로펜의 광학순도 모니터링이 필요할 경우에는 식약청의 도움을 받아 보다 다양한 제약회사의 시료들에 대해 광학순도 분석을 할 수 있을 것임).

시중에서 구매한 것을 막자사발에서 부수거나 연질캡슐의 경우에는 가위로 캡슐을 잘라 내용물을 취하였고, 이것을 3 M HCl과 ethyl acetate로 녹인 후 유기층에서 추출하였다. 추출한 용액을 일회용 스포이트에 실리카겔을 채워 제작한 short path column에 통과시켜 강하게 머무는 화합물을 제거하여 분석용 시료로 사용하였다.

키랄 HPLC

HPLC 기기는 JASCO PU-2080 Plus Intelligent HPLC Pump, JASCO UV-2075 Plus Intelligent UV/Vis Detector를 사용하였다. 이때에는 일본 Daicel사에서 제조된 Chiralcel OD-H 컬럼을 사용하였고, 이동상으로 hexane : isopropanol : acetic acid의 100 : 1 : 0.1 혼합 용액을 사용하였다. 용매 흐름속도는 1.0 mL/min, 시료 주입량은 10 µL, UV 검출파장은 254 nm로 정하였으며, dexibuprofen 시료들을 각각 3회 분석한 결과에 대한 평균값으로 광학순도를 얻었고, 각각의 상대 표준편차를 계산하였다. 또한 분석 데이터의 정확도를 높이기 위하여 기기 및 컬럼의 종류를 달리하여 동일한 실험을 실시하였다. 이때, Waters 2690 Separations

Table 1. Ibuprofen samples used in this study

Sample	제약회사	제제명
D1	H약품(주)	솔루펜
D2	D제약	이지엔6 프로
D3 ¹	D제약	이지엔6 애니
D4	J약품(주)	쿨센

¹D3; ibuprofen 성분 포함 시료.

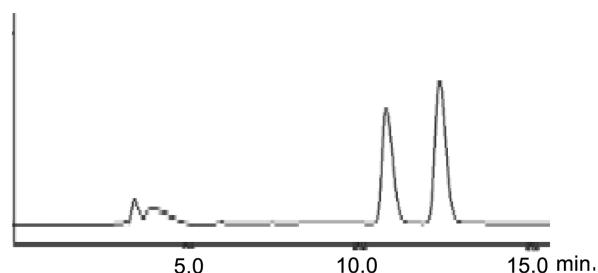


Fig. 2. Chromatogram of sample D3 on Chiralcel OD-H column. Mobile phase; hexane : isopropanol : acetic acid = 100 : 1 : 0.1, flow rate; 1.0 mL/min, injection volume; 10 µL, detection wavelength; 254 nm.

Module과 검출기로 Waters 996 Photodiode Array Detector를 사용하였으며, 컬럼은 K-MAC(Korea Materials & Analysis Corp.)의 ChiralHyun-LE(S)-1을 이용하였고, HPLC 분석 조건은 JASCO사의 기기를 이용하였을 때와 동일하게 실시하였다.

결과 및 고찰

4개 시료 중 이부프로펜 시료인 D3의 광학순도를 Chiralcel OD-H column을 이용하여 분석한 크로마토그램을 Fig. 2에 나타내었다.

Fig. 2에서 볼 수 있듯이 10.800 min에 (R)-ibuprofen이, 12.350 min에 (S)-ibuprofen이 각각 44.07 : 55.93로 분리되어 광학순도 11.86%를 보였다. 다른 두 번의 데이터에서도 R : S이성질체의 비율이 44.05 : 55.95와 43.00 : 57.00로 나타났으며 실험결과 얻은 D3의 평균 광학순도는 12.59%였고, 상대 표준편차가 2.88%로 작은 값을 보이므로 비교적 정밀한 측정결과를 보여준다고 할 수 있다. Waters사의 기기로 실험한 결과도 43.71 : 56.29, 43.79 : 56.21, 43.24 : 56.76로 평균 광학순도 12.84%, 상대 표준편차는 3.78%로 나타났다. 동일한 방법으로 국내에서 시판되고 있는 3종의 dexibuprofen 시료에 대한 광학순도 측정 결과를 Table 2, 3에 정리하였다.

Table 2와 3에서 알 수 있듯이 실험에 사용된 dexibuprofen의 광학순도는 90~98% 수준으로 매우 낮게 나타났다. 두 도표에서 상대 표준편차(relative standard deviation; RSD) 값이 각각 4% 미만으로 작으므로 데이터의 신뢰성은 큰 것으로 나타났다. 따라서 실험에 이용된 4개 ibuprofen 또는 dexibuprofen의 광학순도 값은 신뢰성이 크며, 또한 가장 광학순도 값이 낮게 나타난 D1, D3 시료를 대상으로 다른 키랄 칼럼과 다른 분석기기를 사용하여도 거의 비슷한 광학순도 값을 얻었으므로 두 번의 실험에서 얻은 광학순도 값의 정확도는 높은 것으로

Table 2. Optical purity of commercial dexibuprofens on Chiralcel OD-H column with JASCO HPLC system¹

Sample	Ratio of R:S	Average	Enantiomeric excess, %	RSD, %
D1 솔루펜	4.063 : 95.937	4.065 : 95.935	91.87	0.183
	3.962 : 96.038			
	4.168 : 95.832			
D2 이지엔6 프로	0.948 : 99.052	0.829 : 99.171	98.34	0.171
	0.776 : 99.224			
	0.764 : 99.236			
D3 이지엔6 애니	44.048 : 55.952	43.701 : 56.294	12.59	2.875
	44.071 : 55.929			
	43.000 : 57.000			
D4 클센	1.420 : 98.580	1.652 : 98.347	96.70	0.470
	1.961 : 98.039			
	1.576 : 98.424			

¹Mobile phase; hexane : isopropanol : acetic acid = 100 : 1 : 0.1, flow rate; 1.0 mL/min, injection volume; 10 μ L, detection wavelength; UV 254 nm.

Table 3. Optical purity of commercial available dexibuprofens on ChiralHyun-LE(S)-1 column with Waters HPLC system¹

Sample	Ratio of R:S	Average	Enantiomeric excess, %	RSD, %
D1 솔루펜	4.480 : 95.520	4.537 : 95.463	90.93	0.161
	4.490 : 95.510			
	4.640 : 95.360			
D3 이지엔6 애니	43.240 : 56.760	43.580 : 56.420	12.84	3.779
	43.710 : 56.290			
	43.790 : 56.210			

¹Mobile phase; hexane : isopropanol : acetic acid = 100 : 1 : 0.1, flow rate; 1.0 mL/min, injection volume; 10 μ L, detection wavelength; UV 254 nm.

Table 4. Optical purities of commercial dexibuprofens at 5 years ago¹

Sample	Average	Enantiomeric excess, %	RSD, %
그리펜	0.51 : 99.49	99.0%	3.6%
닥스펜-1	0.36 : 99.64	99.3%	3.1%
닥스펜-2	0.47 : 99.53	99.1%	2.4%
데코라펜-1	0.41 : 99.59	99.2%	4.0%
데코라펜-2	0.42 : 99.58	99.2%	1.7%
테르펜정-1	0.26 : 99.74	99.5%	1.5%
테르펜정-2	0.08 : 99.92	99.8%	0.7%
텍시프로정	0.45 : 99.55	99.1%	4.2%
로노펜정	0.64 : 99.36	98.7%	0.6%
썬탁탈정	0.68 : 99.32	98.6%	3.0%
애니펜-1	0.17 : 99.83	99.7%	1.2%
애니펜-2	0.27 : 99.73	99.5%	4.8%
애니펜-3	0.42 : 99.58	99.2%	0.6%
애니펜-4	0.34 : 99.66	99.3%	1.1%
프리메-1	0.62 : 99.38	98.8%	3.4%
프리메-2	0.61 : 99.39	98.8%	1.7%

¹Mobile phase; hexane : isopropanol : acetic acid = 100 : 1 : 0.1, flow rate; 1.0 mL/min, injection volume; 10 μ L, detection wavelength; UV 254 nm. Column; Chiralcel OD-H.

로 보인다.

이상의 결과를 5년 전에 조사된 그 당시에 시판된 여러 dexibuprofen의 광학순도 값들과 비교하기 위하여 5년 전의 자료를 Table 4에 옮겼다.¹¹

Table 4에서 볼 수 있듯이 5년 전에는 당시에 시판된 여러 dexibuprofen의 평균 광학순도가 99% 이상으로 현재 시판되는 것에 비해 월등히 높았다. 아마도 그 당시에는 식약청에서 광학순도를 모니터링 하는 계획도 있었고, 광학적으로 순수한 dexibuprofen이 처음 상용화될 시점이라 순도가 높았던 것으로 생각되는데, 현재는 이들의 광학순도가 매우 떨어졌음을 확인할 수 있다. 따라서 국민의 건강과 직결되는 이들 키랄 의약품에 대한 지속적인 광학순도 모니터링이 반드시 필요하며, 이를 위해 정부 관계 당국, 그리고 제약사의 지속적인 관리와 관심이 있어야 하겠다.

Acknowledgments. 이 논문은 2006년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원(KRF-2006-311-C00420)을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

REFERENCES

1. Medvedovici, A.; Sandra, P.; Toribio, L.; David, F. *J. Chromatogr. A* **1997**, *785*, 159.
 2. Stinson, S. C. *Chemical and Engineering News* **2001**, *79*, 79.
 3. Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. *Chirality in Industry II*; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, 1997; p 14.
 4. Ravi, B.; Jrgen, M. *Biomedical Chromatography* **1998**, *12*, 309.
 5. Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. *Chirality in Industry II*; John Wiley & Sons Ltd.: Chichester, 1997, p 1.
 6. Smith, S. W. *Toxicological Sciences* **2009**, *110*, 4.
 7. Ducret, A.; Trani, M.; Pepin, P.; Lorite, R. *J. Phar. Biomed. Anal.* **1997**, *16*, 1225.
 8. Alkio, M.; Aaltonen, O.; Setl, H. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 782.
 9. Taiki, S. T.; Yuiko, T. Y.; Tetsuo, O. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13135.
 10. Ikai, T.; Okamoto, Y. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6077.
 11. Ryoo, J. J.; Jeon, M.; Huh, K. S.; Kim, J.; Hwang, J. G.; Mun, G. I.; Oh, H. S. *J. Korean Chem. Soc.* **2005**, *49*, 283.
-