

2013년 시판된 나프록센의 광학순도 측정

서해찬 · 송정석 · 류상현 · 이상현 · 류동현[†] · 유정재[†] · 류재정^{‡*}

대구 경신고등학교

[†]경북대학교 화학과

[‡]경북대학교 화학교육과

(접수 2014. 1. 30; 게재확정 2014. 2. 16)

Measurement of Optical Purity for Commercially Available Naproxen Sold in 2013

Hae Chan Seo, Jung Suk Song, Sang Hyun Ryoo, Sang Heon Lee, Dong Hyun Ryoo[†],
Jeong Jae Yu[†], and Jae Jeong Ryoo^{‡*}

Kyung Sin High School, Daegu 706-819, Korea

[†]Department of Chemistry, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea

[‡]Chemistry Education, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea. *E-mail: jjyoo@knu.ac.kr

(Received January 30, 2014; Accepted February 16, 2014)

요 약. 시판되는 (S)-naproxen을 강염기 조건에서 라세미화하였다. 라세미화된 naproxen 시료를 분석하여 (R)- 및 (S)-naproxen의 피크 위치를 확인한 후, 2013년 국내에서 시판된 19개 naproxen의 광학순도를 키랄 HPLC로 조사하였다. Chiralcel OD-H 칼럼과 ChiralHyun-LE(S)-1 칼럼 및 LUX-Cellulose-1 칼럼을 키랄 정지상으로 사용하였고, hexane:isopropanol:acetic acid가 100:1:0.1로 혼합된 용액을 전개용매로 사용하여 흐름속도 1.0 mL/min에서 분석하였다. 각 시료를 최소 3회 이상 분석하여 얻은 평균값을 각각 계산하여 데이터로 이용하였고, 이들의 상대표준편차도 계산하여 그 값이 아주 작게 나타난 것을 확인하였다. 세 종류의 다른 칼럼에서 각각 측정된 광학순도 값이 서로 아주 유사한 값을 보여주었으며, 측정된 naproxen의 광학순도는 이들의 광학순도 데이터가 처음 보고된 2010년 시료의 광학순도 평균값인 98.17%에 비해 높은 99.32%를 보였다.

주제어: (S)-나프록센, 라세미화, 시판된 나프록센 광학순도, 키랄 HPLC

ABSTRACT. Commercial (S)-naproxen was racemized under strong basic condition. After checking the peak position of (R)- and (S)-naproxen by analysis the racemized naproxen, optical purity of 19 commercialized naproxens sold in 2013 in Korea were examined by chiral HPLC. The Chiralcel OD-H column, ChiralHyun-LE(S)-1 column and LUX-Cellulose-1 column were used as chiral stationary phases and the mixed eluent of hexane:isopropanol:acetic acid as 100:1:0.1 was used as a mobile phase with a flow rate of 1.0 mL/min. Each data was obtained from an average value of at least three different experiments for each sample and the relative standard deviation of them appeared very small. The average optical purity values obtained from three different chiral columns were very similar and the total average optical purity value (99.32%) of nineteen commercialized naproxens used in this study were larger than those of three years ago (98.17%).

Key words: (S)-Naproxen, Racemization, Optical purity of commercialized naproxens, Chiral HPLC

서 론

나프록센(R,S)-naproxen[(±)-(R,S)-2-(6-methoxy naphthalen-2-yl) propanoic acid]은 Fig. 1의 구조에서 볼 수 있듯이 카르복실산의 카르보닐기 α-위치에 키랄 탄소를 가지고 있고, 그 키랄 탄소에 결합된 수소와 메틸기의 결합 위치에 따라 (S)- 및 (R)-이성질체 두 거울상 이성질체가 존재한다.

Naproxen은 대표적인 비스테로이드 계통의 진통 소염제로서 ibuprofen과 같은 키랄 propionic acid 유도체로 항염증 작용이 강하고 반감기가 길어서 작용시간이 길다는

장점 때문에 관절염 치료에 광범위하게 사용되는 약물이다.¹⁻³ naproxen은 (S)- 및 (R)- 두 거울상 이성질체 가운데 (S)-이성질체가 (R)-이성질체에 비해 효능이 수십배 크며, (R)-이성질체는 (S)-이성질체로 전환되는 과정에서 간장애 유발 등 부작용 또는 무작용을 일으키는 것으로 보고되었다.⁴⁻⁶ 따라서 유기합성 방법으로 순수한 (S)-naproxen을 얻기 위한 노력이 많이 있어왔고,⁷⁻¹⁰ 키랄 크로마토그래피에 의한 분리나 이들의 광학순도를 효과적으로 측정하는 방법들도 많이 보고되었다.¹¹⁻¹⁹

본 연구실에서는 광학적으로 순수한 (R)-ibuprofen인

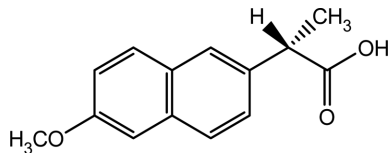


Figure 1. Structure of (S)-naproxen.

dexiuprofen이 우리나라에서 처음으로 시판된 약 10년 전에 국내에서 시판되었던 dexibuprofen에 대한 광학순도를 식약청과 함께 조사한 바 있다.²⁰ 또한 지난 2011년에는 시판 6년이 지난 시점인 2010년에 시판되었던 몇몇 ibuprofen과 dexibuprofen의 광학순도를 조사하여 6년 전에 비해 광학순도가 현저히 감소하였음을 보고한 바 있다.²¹ 또한 naproxen의 경우도 2010년 당시 시판 중이었던 10종의 naproxen의 약품을 약국에서 구매하여 그들의 광학순도를 처음으로 조사하여 관련 자료를 공개하였다.²² 이때 Chiralcel OD-H 칼럼과 ChiralHyun-LE(S)-1 칼럼을 키랄 정지상으로 사용하여 교차분석을 실시하였는데, 분석 결과 당시 시판중인 naproxen의 평균 광학순도가 약 98% 수준으로 그다지 높지 않은 광학순도값을 보였고, 제약회사와 관리당국의 보다 철저한 관심과 관리를 요구하였다.

이번 연구에서는 2010년에 비해 2배에 가까운 많은 시료를 구하여, 보다 다양한 분석 방법으로 정확한 광학순도 자료를 얻어서 그 결과를 2010년 시료의 분석결과와 비교하였다. 분석에 사용된 키랄 칼럼은 지난 2010~2011년에 사용되었던 Chiralcel OD-H 칼럼과 ChiralHyun-LE(S)-1 칼럼 이외에 최근에 상용화된 LUX-Cellulose-1 칼럼을 이용하였고,^{23,24} 분석기기도 Waters HPLC system과 JASCO HPLC system으로 달리하였다. 각 분석조건에서 2013년에 시판된 naproxen의 약품 19종의 광학순도를 각각 3회 이상 측정하여 각 시료에 대한 광학순도 평균값과 상대표준편차를 구하였고, 이들 결과를 2010년에 시판된 naproxen의 광학순도값과 비교하였다.

실 험

시약 및 용매

본 실험의 HPLC 전개 용매로는 Merck사의 HPLC급 hexane과 isopropanol을 사용하였다. 이동상 첨가제로 사용한 acetic acid(glacial) 및 표준시료와 라세미화에 사용한 (S)-naproxen은 Aldrich사에서 구입한 특급 시약을 사용하였다. 추출용 용매로 사용한 ethylacetate와 dichloromethane은 (주)OCI(서울, 한국)에서 구매한 1급 시약을 정제 없이 그대로 사용하였다. 광학순도 조사에 사용한 키랄 의약품 naproxen은 2013년 5월에서 6월 두달간 대구 시내 전역의 약국에서 중복된 것은 배제하며 구입하였다. 구입한 naproxen 19종의 이름을

Table 1. Naproxens used in this study

Sample	Company	Name
N-1	미래제약	나프록센 나트륨 정
N-2	녹십자(주)	탁센(TAK-SEN)
N-3	대웅생명과학(주)	나프록센 나트륨 정
N-4	종근당(주)	아나프록스 정
N-5	종근당(주)	낙센 정
N-6	RPCorp	에이스펜
N-7	보령제약(주)	통키파 에이징
N-8	크라운 제약(주)	알삭센 정
N-9	SK케미칼	에이프록센
N-10	명인제약(주)	폭센 정(Poxen)
N-11	대웅제약	나프록센 나트륨 정
N-12	영일제약(주)	나프록스 정
N-13	일동제약(주)	케롤엔
N-14	태극제약(주)	나렉신 정
N-15	고려제약(주)	자이날 정
N-16	종근당	나프록센 정
N-17	SK케미칼	아나프로 정
N-18	일양약품	페인콜 정
N-19	신일제약(주)	나프롱 정

각각 N-1에서 N-19로 정하였고, 각 의약품 시료의 제조사와 상용명 등 보다 정확한 정보를 Table 1에 정리하였다.

시료준비

HPLC 분석용 시료를 제조하기 위하여 각 의약품 시료를 막자사발을 이용하여 분쇄하거나 연질캡슐일 경우 가위로 잘라서 약 600 mg의 내용물을 채취하였다. 채취한 내용물을 3 M HCl 수용액과 ethyl acetate로 녹인 후 유기층에서 추출하였다. 추출이 끝난 후 MgSO₄를 이용하여서 추출한 용액에 남아있는 수분을 제거하고 감압 농축한 뒤, 일회용 스포이트에 실리카 겔을 채워서 자체 제작한 short pass column에 통과시켜 강하게 머무는 화학종을 제거한 용액을 HPLC용 분석시료로 사용하였다.²²

(S)-Naproxen의 라세미화

Aldrich사의 순수한 (S)-naproxen을 1.5 g 취하고 NaOH 약 1.5 g과 함께 ethylene glycol에 용해시켜 180 °C에서 약 6시간 동안 환류시키며 교반하였다. 그 후 3 M HCl을 가하여 산성화시키고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 추출한 용액에서 MgSO₄를 이용하여 물을 제거하고, short path column에 통과시켜 강하게 머무는 화학종을 제거하여 TLC로 이를 확인 후, 키랄 HPLC로 라세미화 정도를 확인하였다.

키랄 HPLC

HPLC 기기는 JASCO사의 PU-2080 Plus Intelligent HPLC

Pump, 자외선 검출기로는 JASCO사의 UV-2075 Plus Intelligent UV/Vis Detector를 사용하였고, column은 일본 Daicel사에서 제조된 Chiralce OD-H column을 사용하였다. HPLC 분석 조건은 이동상 비율 hexane:isopropanol:acetic acid의 100:1:0.1 혼합 용액을 사용하였다. 용매흐름속도는 1.0 mL/min, 시료 주입량은 10 µL, UV 검출파장은 254 nm로 설정하였으며, naproxen 시료들을 각각 3회 분석한 결과에 대한 평균값으로 광학순도를 얻었고, 각각의 상대 표준편차를 계산하였다. 또한 분석 데이터의 정확도를 높이기 위하여 기기 및 column의 종류를 달리하여 동일한 실험을 실시하였다. 이때, Waters 2690 Separations Module과 검출기로 Waters 996 Photodiode Array Detector를 사용하였으며, 컬럼은 LUX-Cellulose-1 column과 K-MAC (Korea Materials & Analysis Corp., 대전, 한국)의 ChiralHyun-LE(S)-1 column을 이용하였고, HPLC 분석 조건은 JASCO사의 기기를 이용하였을 때와 동일하게 실시하였다.

광학순도(optical purity 또는 Enantiomeric Excess; EE) 및 상대 표준편차(relative standard deviation; RSD) 계산

광학순도(EE)는 크로마토그램의 (R)- 및 (S)- 두 거울상 이성질체 각각의 피크 면적을 아래식으로부터 계산하였다.

$$\text{광학 순도} = \frac{|[R]-[S]|}{[R]+[S]} \times 100(\%)$$

또한 실험의 정밀도 척도인 상대표준편차(RSD)는 3회 이상 실시한 데이터의 평균과 표준편차로부터 아래식으로부터 계산하였다.

$$\text{RSD} = \frac{\text{표준편차}}{\text{평균}} \times 100(\%)$$

결과 및 고찰

순수한 (S)-naproxen으로부터 라세미화 실험을 실시한 결과를 아래 Fig. 2에 나타내었다. (R)-naproxen과 (S)-naproxen 각각의 피크크가 18분과 20분 부근에서 45:55의 면적비로 나타나 완전 라세미화가 이루어지지 않는 것으로, (R)-naproxen 및 (S)-naproxen의 피크 위치는 정확히 확인할 수 있었다.

위 라세미화된 naproxen과 동일한 분석조건으로 시판되는 19개의 naproxen 의약품 시료를 각각 시료당 3회 이상 분석을 실시하였고, 이들 중 Chiralcel OD-H column을 이용하여 N-8의 광학순도를 분석한 크로마토그램을 Fig. 3(a)에, N-9의 광학순도를 분석한 크로마토그램을 Fig. 3(b)에 나타내었다.

Fig. 3(a)에서 볼 수 있듯이 (R)-naproxen과 (S)-naproxen이

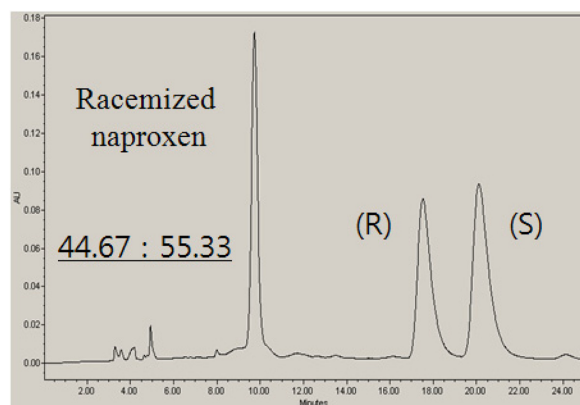
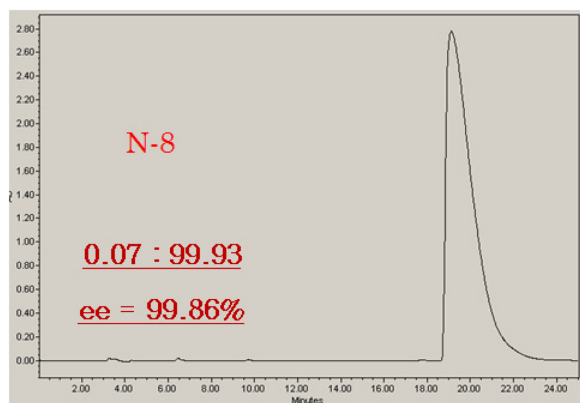
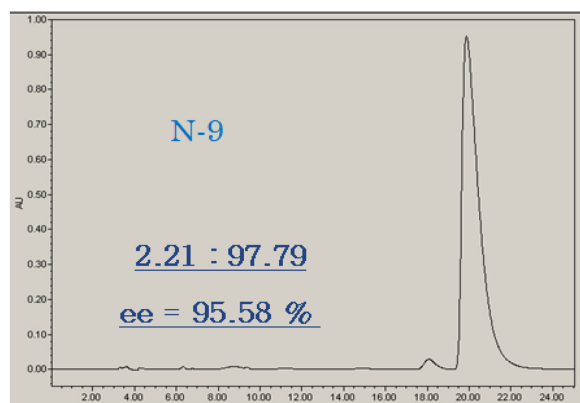


Figure 2. Chromatogram of racemized naproxen on Chiralcel OD-H column. Mobile phase; hexane:isopropanol:acetic acid = 100:1:0.1, flow rate; 1.0 mL/min, injection volume; 10 µL, detection wavelength; 254 nm.



(a)



(b)

Figure 3. Chromatograms of sample N-8(a) and N-9(b) 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.

대략 18분과 20분 부근에서 각각 0.07 : 99.93의 면적비로 분리되어 광학순도 99.86%로 높은 값을 보였다. Fig. 3(b)에서는 (R)-naproxen과 (S)-naproxen이 각각 2.21 : 97.79로

Table 2. Optical purities of commercially available naproxens on Chiralcel OD-H column with JASCO HPLC system^a

Sample	Ratio of R:S	Average	EE, %	RSD. %
N-1	0.03 : 99.97 0.04 : 99.96 0.05 : 99.95	0.04 : 99.96	99.92	0.02
N-2	1.09 : 98.91 1.10 : 98.90 1.07 : 98.93	1.09 : 98.91	97.83	0.03
N-3	0.23 : 99.77 0.24 : 99.76 0.23 : 99.77	0.23 : 99.77	99.53	0.01
N-4	0.06 : 99.94 0.06 : 99.94 0.07 : 99.93	0.06 : 99.94	99.87	0.01
N-5	0.36 : 99.64 0.43 : 99.57 0.46 : 99.54	0.42 : 99.58	99.17	0.08
N-6	1.18 : 98.82 1.18 : 98.82 1.18 : 98.82	1.18 : 98.82	97.64	0
N-7	0.08 : 99.92 0.05 : 99.95 0.08 : 99.92	0.07 : 99.93	99.86	0.03
N-8	0.12 : 99.88 0.07 : 99.93 0.08 : 99.92	0.09 : 99.91	99.82	0.04
N-9	2.00 : 98.00 2.21 : 97.79 2.26 : 97.74	2.16 : 97.84	95.69	0.24
N-10	0.61 : 99.39 0.74 : 99.26 0.68 : 99.32	0.68 : 99.32	98.65	0.11
N-11	0.11 : 99.89 0.11 : 99.89 0.12 : 99.88	0.11 : 99.89	99.77	0.01
N-12	0.24 : 99.76 0.24 : 99.76 0.22 : 99.78	0.23 : 99.77	99.53	0.02
N-13	0.06 : 99.94 0.07 : 99.93 0.06 : 99.94	0.06 : 99.94	99.87	0.01
N-14	0.12 : 99.88 0.06 : 99.94 0.09 : 99.91	0.09 : 99.91	99.82	0.05
N-15	0.07 : 99.93 0.07 : 99.93 0.10 : 99.90	0.08 : 99.92	99.84	0.03
N-16	0.04 : 99.96 0.03 : 99.97 0.05 : 99.95	0.04 : 99.96	99.92	0.02
N-17	0.18 : 99.82 0.18 : 99.82 0.17 : 99.83	0.18 : 99.83	99.65	0.01
N-18	0.11 : 99.89 0.12 : 99.89 0.11 : 99.83	0.11 : 99.88	99.76	0.03
N-19	0.09 : 99.91 0.09 : 99.91 0.08 : 99.92	0.09 : 99.91	99.83	0.01
Average		0.37 : 99.63	99.26	0.04

^aMobile 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 purities of commercially available naproxens on LUX-Cellulose-1 column with Waters HPLC system^a

Sample	Ratio of R:S	Average	EE, %	RSD. %
N-1	0.08 : 99.92 0.07 : 99.93 0.08 : 99.92	0.08 : 99.92	99.85	0.01
N-2	1.12 : 98.88 1.11 : 98.89 1.09 : 98.91	1.10 : 98.90	97.79	0.03
N-3	0.24 : 99.76 0.25 : 99.75 0.23 : 99.77	0.24 : 99.76	99.52	0.02
N-4	0.06 : 99.94 0.07 : 99.93 0.13 : 99.85	0.09 : 99.91	99.83	0.01
N-5	0.42 : 99.58 0.49 : 99.51 0.48 : 99.52	0.46 : 99.54	99.07	0.06
N-6	1.21 : 98.79 1.20 : 98.80 1.27 : 98.73	1.23 : 98.77	97.55	0.06
N-7	0.05 : 99.95 0.06 : 99.94 0.07 : 99.93	0.06 : 99.94	99.88	0.02
N-8	0.10 : 99.90 0.09 : 99.91 0.08 : 99.92	0.09 : 99.91	99.82	0.02
N-9	2.07 : 97.93 2.09 : 97.91 2.09 : 97.91	2.08 : 97.93	95.84	0.02
N-10	0.73 : 99.27 0.76 : 99.24 0.74 : 99.26	0.74 : 99.26	98.50	0.03
N-11	0.06 : 99.94 0.09 : 99.91 0.09 : 99.91	0.08 : 99.92	99.84	0.03
N-12	0.31 : 99.69 0.29 : 99.71 0.32 : 99.68	0.30 : 99.70	99.39	0.03
N-13	0.06 : 99.94 0.06 : 99.94 0.07 : 99.93	0.06 : 99.94	99.87	0.01
N-14	0.12 : 99.88 0.06 : 99.94 0.09 : 99.91	0.09 : 99.91	99.82	0.05
N-15	0.11 : 99.89 0.12 : 99.88 0.13 : 99.87	0.12 : 99.88	99.76	0.02
N-16	0.03 : 99.97 0.02 : 99.98 0.03 : 99.97	0.03 : 99.97	99.95	0.01
N-17	0.30 : 99.70 0.33 : 99.67 0.15 : 99.85	0.26 : 99.74	99.48	0.16
N-18	0.10 : 99.90 0.10 : 99.90 0.09 : 99.91	0.10 : 99.90	99.81	0.01
N-19	0.08 : 99.92 0.08 : 99.92 0.08 : 99.92	0.08 : 99.92	99.84	0
Average		0.36 : 99.64	99.23	0.03

^aMobile 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 commercially available naproxens on Chiralhyun-LE(S)-1 column with Waters HPLC system^a

Sample	Ratio of R:S	Average	Enantiomeric excess, %	RSD, %
N-1	0.06 : 99.94	0.04 : 99.96	99.92	0.03
	0.04 : 99.96			
	0.02 : 99.98			
N-2	0.89 : 99.11	0.94 : 99.06	98.13	0.08
	0.98 : 99.02			
	0.94 : 99.06			
N-3	0.14 : 99.86	0.13 : 99.87	99.74	0.02
	0.13 : 99.87			
	0.12 : 99.88			
N-4	0.04 : 99.96	0.03 : 99.97	99.95	0.02
	0.03 : 99.87			
	0.01 : 99.99			
N-5	0.40 : 99.60	0.39 : 99.61	99.22	0.02
	0.38 : 99.62			
	0.39 : 99.61			
N-6	0.91 : 99.09	0.96 : 99.04	98.09	0.13
	1.05 : 98.95			
	0.91 : 99.09			
N-7	ND ^b	–	100.0	–
N-8	0.03 : 99.97	0.03 : 99.97	99.94	0.03
	0.05 : 99.95			
	0.01 : 99.99			
N-9	1.50 : 98.50	1.54 : 98.46	96.91	0.07
	1.58 : 98.42			
	1.55 : 98.45			
N-10	0.57 : 99.43	0.56 : 99.44	98.89	0.02
	0.55 : 99.45			
	0.55 : 99.45			
N-11	ND ^b	–	100.0	–
N-12	0.17 : 99.83	0.19 : 99.81	99.62	0.04
	0.22 : 99.78			
	0.18 : 99.82			
N-13	ND ^b	–	100.0	–
N-14	0.05 : 99.95	0.04 : 99.96	99.92	0.02
	0.04 : 99.96			
	0.03 : 99.97			
N-15	0.05 : 99.95	0.05 : 99.95	99.89	0.01
	0.05 : 99.95			
	0.06 : 99.94			
N-16	0.03 : 99.97	0.03 : 99.97	99.93	0.01
	0.03 : 99.97			
	0.04 : 99.96			
N-17	0.10 : 99.90	0.11 : 99.89	99.79	0.01
	0.11 : 99.89			
	0.11 : 99.89			
N-18	0.02 : 99.98	0.02 : 99.98	99.97	0.01
	0.01 : 99.99			
	0.02 : 99.98			
N-19	ND ^b	–	100.0	–
Average			99.47	

^aMobile phase; hexane:isopropanol:acetic acid = 100:1:0.1, flow rate; 1.0 mL/min, injection volume; 10 µL, detection wavelength; UV 254 nm. ^bND; peak of (R)-naproxen could not detected.

분리되어 광학순도 값이 95.58%로 낮은 값을 보였다. 이와 같은 방법으로 국내에서 시판되고 있는 naproxen 의약품 19종의 시료를 Chiralcel OD-H column을 이용하여 구한 광학순도 측정 결과를 Table 2에, LUX-Cellulose-1 column을 이용하여 구한 광학순도 측정 결과를 Table 3에, Chiralhyun-LE(S)-1 column을 이용하여 구한 광학순도 측정 결과물을 Table 4에 정리하였다.

Table 2, 3, 4에서 N-7, N-13의 경우 광학순도가 99.9~100%로 다른 시료에 비해 높은 광학순도 값을 보여주었으며, N-9는 95.7%, 95.8%, 96.9%로 다른 시료에 비해 낮은 광학순도 값을 보였다. 19개의 naproxen 시료의 광학순도 평균값은 Chiralcel OD-H column, LUX-Cellulose-1 column, 그리고 Chiralhyun-LE(S)-1 column에서 각각 99.25%, 99.23%, 99.46%이었다. 실험에 사용된 많은 naproxen 시료들의 광학순도가 99% 이상의 높은 값을 보였지만 여전히 96% 부근의 광학순도 값을 보여주는 제제가 존재하였다. 결과적으로 N-9 제제의 EE(광학순도)는 95% 정도로 낮은 수치를 보였고, N-2와 N-6의 EE는 98% 정도, N-10 제제는 약 98.5% 정도의 광학순도 값을 보였다. 또한 세 도표에서 각 naproxen 시료마다 측정된 데이터들의 상대 표준편차(relative standard deviation; RSD) 값이 모두 0.3% 미만으로 매우 작으므로 실험의 재현성도 매우 높은 것으로 나타났다. Table 2, 3, 4의

Table 5. Comparison of optical purities of commercially available naproxens on Chiralhyun-LE(S)-1 column, LUX-Cellulose-1 column, and Chiralcel OD-H column

Sample	Enantiomeric excess (%)		
	Chiralcel OD-H	LUX-Cellulose	Chiralhyun
N-1	99.9	99.9	99.9
N-2	97.8	97.8	98.1
N-3	99.5	99.5	99.7
N-4	99.9	99.8	99.9
N-5	99.2	99.1	99.2
N-6	97.6	97.6	98.1
N-7	99.9	99.9	100.0
N-8	99.8	99.8	99.9
N-9	95.7	95.8	96.9
N-10	98.6	98.5	98.9
N-11	99.8	99.8	100.0
N-12	99.5	99.4	99.6
N-13	99.9	99.9	100.0
N-14	99.8	99.8	99.9
N-15	99.8	99.8	99.9
N-16	99.9	99.9	99.9
N-17	99.6	99.5	99.8
N-18	99.8	99.8	100.0
N-19	99.8	99.8	100.0
Average	99.26	99.23	99.46

Table 6. Comparison of optical purities of commercially available naproxens sold at 2010 and 2013

	Number of sample	Average Ratio of R:S	Average EE %	Average RSD%
2010	10	0.91 : 99.09	98.17	0.03
2013	19	0.34 : 99.66	99.32	0.04

광학순도 값들을 보다 쉽게 비교할 수 있도록 이들의 광학순도 값만 요약 정리하여 Table 5에 나타내었다.

Table 5에서 볼 수 있듯이 Chiralcel OD-H, LUX-Cellulose-1, ChiralHyun-LE(S)-1 칼럼을 이용해 분석한 N-1~N-19 각 naproxen 시료의 광학순도 측정값들의 가장 큰 값과 가장 작은 값들의 차이는 N-1, 4, 5, 7, 8, 13, 14, 15, 16이 0~0.1%, N-3, 11, 12, 18, 19가 0.2%, N-2, 10, 17이 0.3%로 아주 작았고, N-6이 0.5%, N-9가 1.2%로 분석기기와 분석용 칼럼을 완전히 달리하여 얻은 19개의 naproxen 시료에 대한 광학순도는 서로 아주 유사한 값을 보이므로 실험에서 얻은 광학순도 값은 정확도가 높다고 볼 수 있다.

이상의 결과를 3년 전에 조사된 naproxen의 광학순도 값들과 비교하기 위하여 3년 전에 시판된 naproxen의 광학순도 분석 자료를 Table 6에 나타내었다.

Table 6에서 볼 수 있듯이 본 연구와 2010~2011년 연구 모두 평균 상대표준편차가 약 0.03~0.04%로 아주 높은 정밀도를 보였다. 3년전 연구에 비해 본 연구는 보다 많은 시료의 분석을 실시하였으며, 측정된 naproxen의 광학순도는 이들의 광학순도 데이터가 처음 보고되었던 2010년 시료의 광학순도 평균값인 98.17%에 비해 높은 99.32%를 보였다. 3년 전 연구에 비해 EE의 평균이 1.15% 정도 올랐으나, N-9 등 몇몇 제제는 아직 낮은 광학순도를 보여 주고 있음을 확인할 수 있었다. Naproxen은 ibuprofen에 비해 광학순도가 더욱 철저히 관리되어야 하는 약품임에도 불구하고 몇몇 제제들은 낮은 광학순도를 보여주고 있으므로 관계 당국에서는 국민의 건강을 위해 키랄 의약품에 대한 지속적이고 철저한 광학순도 관리가 필요하다.

결 론

본 연구에서는 키랄 HPLC를 활용하여 2013년 우리나라에서 시판된 19종의 naproxen 제제의 광학순도를 세종류의 키랄 칼럼과 Waters HPLC system과 JASCO HPLC system 등 두 종류의 분석기기를 동원하여 성공적으로 교차 측정하였다. 본 연구는 과거에 비해 보다 많은 분석방법을 동원하여 보다 많은 시료를 분석하였으며, 분석 결과 과거에 비해 전반적으로는 광학순도가 향상되었으나 여전히 광학순도가 낮은 제제가 발견되었다. Naproxen이 우리나라에 시판 중인 대표적인 비스테로이드계 진통소염제라는 사실을 감안할 때, 식약처는 국민건강을 위해 키랄 의약품에

대하여 지속적이고 보다 철저한 광학순도의 모니터링이 필요할 것으로 판단된다. 아울러, 이번 연구를 통해 다른 광학이성질체 의약품의 광학순도 모니터링도 주기적으로 실시할 필요가 있을 것으로 판단되며, 본 연구가 다른 키랄 의약품의 분석에도 적용이 가능할 것으로 기대된다.

Acknowledgments. 이 논문은 2013학년도 경북대학교 학술연구비 및 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(NRF-2011-0011094) 임.

REFERENCES

- Sheldon, R. A. Ed.; *Chirotechnology*; Marcel Decker: New York, 1993; p 56.
- Medvedovici, A.; Sandra, P.; Toribio, L.; David, F. *J. Chromatogr. A* **1997**, *785*, 159.
- Franco, P.; Minguillon, C.; Oliveros, L. *J. Chromatogr. A* **1998**, *793*, 239.
- Lin, H. Y.; Tsai, S. W. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2003**, *24*, 111.
- Yokoyama, H.; Horie, T.; Awazu, S. *Chem. Biol. Interact.* **2006**, *160*, 150.
- Xiang, C.; Liu, G.; Kang, S.; Guo, X.; Yao, B.; Weng, W.; Zeng, Q. *J. Chromatogr., A* **2011**, *1218*, 8718.
- Muoz-Muiz, O.; Juaristi, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2023.
- Bando, T.; Namba, Y.; Shishido, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2159.
- Giordano, C.; Castaldi, G.; Cavicchioli, S.; Villa, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4243.
- Brown, J. D. *Tetrahedron* **1992**, *3*, 1551.
- Chen, D. M.; Fu, Q.; Du, W.; Sun, S. J.; Huang, P.; Chang, C. *J. Pharm. Anal.* **2011**, *1*, 26.
- Kern, J. R. *J. Chromatogr. A* **1991**, *543*, 355.
- Tong, S.; Guan, Y.-X.; Yan, J.; Zheng, B.; Zhao, L. *J. Chromatogr. A*, **2011**, *1218*, 5434.
- Heo, K. S.; Hyun, M. H.; Cho, Y. J.; Ryoo, J. *J. Chirality* **2011**, *23*, 281.
- Asnin, L. *Pharm. Chem. J.* **2008**, *42*, 435.
- Asnin, L.; Horvath, K.; Guiochon, G. *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 1320.
- Guillaume, Y.-C.; Andre, C. *Talanta* **2008**, *76*, 1261.
- Zhao, C. F.; Diemert, S.; Cann, N. M. *J. Chromatogr. A* **2009**, *1216*, 5968.
- Liu, Y.; Zou, H. *J. Chromatogr. A* **2008**, *1178*, 118.

20. 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.
21. Lee W. D.; Ryoo, J. J. *J. Korean Chem. Soc.* **2011**, *55*, 566.
22. Yu, J. J.; Lee, W. D.; Ryoo, J. J. *J. Anal. Sci. & Tech.* **2011**, *24*, 360.
23. Younes, A. A.; Ates, H.; Mangelings, D.; Heyden, Y. V. *J. Pharm. & Biomed. Anal.* **2013**, *75*, 74.
24. Younes, A. A.; Mangelings, D.; Heyden, Y. V. *J. Chromatogr. A* **2012**, *1269*, 154.
-