

키랄 크로마토그래피에 의한 시판되는 나프록센의 광학순도 측정

유정재 · 이원두¹ · 류재정² ★

경북대학교 화학과, ¹대구 중리중학교, ²경북대학교 화학교육과
(2011. 9. 19. 접수, 2011. 10. 11. 승인)

Measurement of optical purity for commercial naproxen by chiral HPLC

Jeong Jae Yu, Won doo Lee¹ and Jae Jeong Ryoo² ★

Dept. of Chemistry, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea

¹*Jung-Ri Middle School, Daegu 702-701, Korea*

²*Dept. of Chemistry Education, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea*

(Received September 19, 2011; Accepted October 11, 2011)

요 약: 8개의 제약회사에서 제조되어 현재 시판되고 있는 10개의 나프록센에 대한 광학순도를 최적조건인 키랄 HPLC로 조사하였다. Chiralcel OD-H 칼럼과 ChiralHyun-LE(S)-1 칼럼을 키랄정지상으로 사용하였고, hexane:isopropanol:acetic acid 이 100:2.85:0.1로 혼합된 용액을 전개용매로 사용하였다. 대부분 시료의 광학순도는 97% 이상이었으며, 하나는 95% 수준으로 나타났다. 이 값들에 대한 상대표준편차 평균은 0.034%로 매우 작게 나타났다.

Abstract: Optical purities of 10 commercialized naproxens prepared from eight Korean drug companies were examined by an optimized chiral HPLC condition. The Chiralcel OD-H column and ChiralHyun-LE(S)-1 column were used as chiral stationary phases and the mixed eluent of hexane/isopropanol/acetic acid as 100:2.85:0.1 was used as a mobile phase for effective enantioseparation. Optical purity values of most samples were higher than 97 percents, only one of them was about 95 percents. The average relative standard deviation of them appeared very small (0.034%).

Key words : chiral chromatography, optical purity, commercial naproxen

1. 서 론

거울상이성질체들은 물리적·화학적 성질이 동일하지만 인체 내에서는 서로 다른 약리작용을 나타낼 때

가 종종 있다.¹ 즉 광학이성질체 중의 어느 한 쪽만이 의약적 효능이 있고, 나머지 다른 형태의 거울상이성질체는 아무런 생리활성을 나타내지 않거나 오히려 각종 부작용을 일으키는 원인이 되는 경우가 있다.²

★ Corresponding author

Phone : +82-(0)53-950-5907 Fax : +82-(0)53-950-5899

E-mail : jjryoo@knu.ac.kr

www.kci.go.kr

그러므로 새로 개발되는 키랄 의약품은 두 광학이성질체 각각에 대한 약리학 및 독성학적 특성, 인체 내에서의 안정성 및 상호전환 등에 관한 사실들이 밝혀져야 한다는 미국 FDA의 키랄 의약품에 대한 안전 지침이 지난 1992년에 발표되었다.³

따라서 의약품 생산에 있어 생리활성인 이성질체만을 포함하도록 하는 것이 필수적이므로 키랄 의약품을 고순도로 분리 및 정제하는 것이 중요해지고 있으나 광학적으로 순수한 이성질체만을 포함하는 제품으로 얻는 것이 매우 어렵기 때문에 현실적으로 많은 의약품들은 이성질체들이 혼합된 라세미 혼합물로 사용되는 실정이다.⁴

전통적으로는 한 쌍의 광학이성질체의 분리를 위해서 광학적으로 활성화된 화합물을 사용하여 원하는 이성질체를 함께 결정화시키는 공정이 사용되어 왔다. 그러나 이성질체를 분리하기 위해서 광학분할 시약을 이용하여 공유결합을 끊어야 하므로 어느 정도 강한 반응조건이 필요해서 시간이 많이 걸리고 광학이성질체가 라세미화될 위험성이 있으므로 응용하기에는 비효율적이므로 실용적인 가치가 낮다. 이에 키랄 고정상액체크로마토그래피(chiral HPLC) 시스템이 발전하게 되었다.⁵ 키랄 HPLC는 키랄 화합물 중 한 가지 enantiomer와 선택성을 가지는 키랄 고정상(CSP)을 이용한 키랄 컬럼이 상용화되고 있으며 현재 키랄 HPLC는 광학이성질체 분리에 가장 빈번하게 사용된다. 이 방법을 통해 분리된 두 피크의 면적 혹은 높이의 비로부터 광학활성 물질의 광학순도(optical purity)를 측정할 수 있다.

본 연구의 대상 물질인 (R,S)-naproxen[(±)-(R,S)-2-(6-methoxy naphthalen-2-yl) propanoic acid]은 비스테로이드 계통의 진통 및 소염제로서 류마티즘성 관절염이나 편두통에 진통제로 사용되는 치료약이며, 이 약은 일찍부터 광학적으로 순수한 (S)-이성질체만이 약으로 시판되어 사용되고 있다. Fig. 1에 naproxen과 같은 Profen (2-Methylarylpropionic Acids)계 의약품의 예를 보여주고 있다. 이들에 대한 HPLC를 이용한 분리는 직·간접적인 방법 모두 꾸준히 연구되어 왔다. 간접적인 방법으로 분리물질을 부분입체 이성질체로 만든 후 키랄 컬럼을 이용하여 분리하거나, 직접적인 방법으로 다른 유도체화 과정 없이 키랄고정상(CSP)을 이용한다. 오늘날에는 키랄고정상을 이용하여 HPLC로 직접 프로펜을 광학 분리하는 방법이 많이 보고되고 있다. 용리액으로서 사용되는 완충용액과 함께 프로펜의 광학분리를 위해 사용되는 키랄고정상에는 acid glycoprotein,⁶ ovomucoid,⁷ bovine serum albumin,⁸

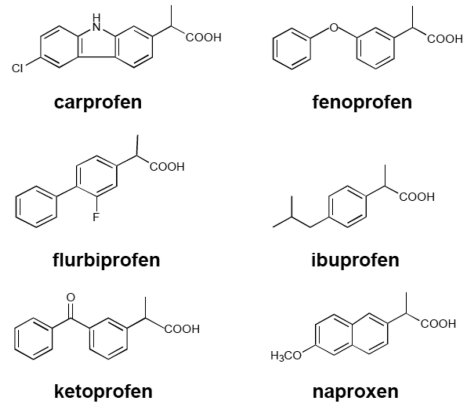


Fig. 1. Structures of racemic 2-arylmethyl propionic acids (profens).

cyclodextrin,⁹ serum albumin,¹⁰ avidine¹¹ 등이 있고, 정상 용리액과 함께 프로펜의 광학 분리에 사용되는 키랄 고정상으로는 Chiralcel OD, Chiralcel OJ과 Chiralpak AD와 같은 거대공 실리카 겔 위에 다당류 유도체가 흡착된 것이 있다.¹² 또한 키랄 고정상(CSP)을 이용하여 유도체화 되지 않은 naproxen을 분리하는 HPLC 방법에 대한 연구¹³와 라세미 naproxen을 광학 분리하기 위해 CDMPC, 즉 chiralcel OD를 정지상으로 사용하고 이동상은 n-hexane/isopropanol/glacial acetic acid를 97:3:1의 부피비로 혼합하여 분리한 연구¹⁴를 비롯하여 ADMPC, 즉 CHIRALPAK AD-RH 컬럼을 정지상으로 하고 이동상으로 pH 2의 0.1% phosphoric acid를 포함하고 methanol/water가 8:2의 부피비로 조성된 용액을 이용하여 ibuprofen을 광학 분리한 연구,¹⁵ 광학분리를 위해 CSP를 정지상으로 한 초임계유체 크로마토그래피(SFC) 등 많은 연구가 시행되었다.¹⁶

국내에서도 본 연구실을 비롯한 몇몇 연구실에서 이들 화합물과 유사한 키랄화합물의 광학 분리 예가 보고되었고,^{17,18} 광학적으로 순수한 ibuprofen인 dexiuprofen이 우리나라에서 처음으로 시판된 약 6년 전에 국내에서 시판되는 dexiuprofen에 대한 광학순도를 식약청과 함께 조사한 연구가 본 연구실에서 수행된 바 있다.¹⁹ 또한 아주 최근에는 6년이 지난 현 시점에서 시판되는 몇몇 ibuprofen의 광학순도를 조사하여 6년 전에 비해 광학순도가 현저히 감소하였음을 보고한 바 있다.²⁰

본 연구에서는 ibuprofen 보다 훨씬 이전부터 광학적으로 순수한 형태로 시판되고 있지만 이들에 대한 광학순도 자료가 전혀 없는 naproxen을 대상으로, 현 시점에서 10종의 naproxen 의약품을 약국에서 직접

구매하여 이들의 광학순도를 조사하였다. 또한, naproxen의 광학순도 측정과정에서 필요한 라세미화된 naproxen 시료를 얻기 위하여 광학적으로 순수한 naproxen을 이용하여 naproxen의 라세미화가 가장 잘 일어나는 반응조건도 살펴보았다.

2. 실험

2.1. 시약 및 용매

전개용매는 Merck사의 HPLC급 hexane, isopropanol를 사용하였고, 시약은 Aldrich사로부터 구입한 acetic acid (glacial), (S)-naproxen를 사용하였다. 시판 중인 naproxen성분 포함 제제 10종을 여러 약국에서 직접 구입하였고 이를 Table 1에 나타내었다. 이들을 부수거나 연결캡슐의 경우에는 내용물을 취하여 3N HCl와 ethyl acetate로 녹인 후 유기 층에서 추출하였다. 추출한 용액을 일회용 스포이트에 실리카겔을 채워 제작한 short path column에 통과시켜 강하게 머무는 화학종을 제거하여 시료로 사용하였다.

2.2. 키랄 HPLC

컬럼으로 일본 Daicel사에서 제조된 Chiralcel OD-H 컬럼을 사용하였다. 이동상의 혼합비율은 hexane:isopropanol:acetic acid=100:3.00:0.1, 100:2.85:0.1, 100:2.50:0.1로 하여 최적 용매조건을 찾고, 용매흐름 속도는 1.0 mL/min, injection volume은 10 µL, UV 흡광 영역은 254 nm를 동일하게 이용하여 naproxen 시료들을 역시 각각 3회 분석한 결과에 대한 평균값으로 광학순도를 얻었고, 상대 표준편차를 계산하였다. 또한 분석 데이터의 정확도를 높이기 위하여 기기 및 컬럼의 종류를 달리하여 동일한 실험을 실시하였다. 이 때, Waters 2690 Separations 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.

2.3. Naproxen의 라세미화

2.3.1. Naproxen 시료 N10의 라세미화

N10 시료 약 3 g을 0.3M NaOH 수용액에 녹이고 50 °C에서 3일간 환류 시키며 교반한 후 3M HCl을 가하여 산성화시켰다. 그 후 CH₂Cl₂로 추출하고, MgSO₄로 물을 제거한 후 일회용 스포이트에 실리카겔을 채워 제작한 short path column을 통과시켜 강하게 머무는 화학종을 제거하였다. 그 후 TLC를 이용하여 파장 254 nm의 빛을 흡수하는 화학종이 있는지 확인 후 HPLC로 확인하였다.

2.3.2. Naproxen 시료 N5의 라세미화

N5 시료 약 1.5 g을 1.5M NaOH의 DMSO 용액에 녹이고 75 °C에서 18 시간 동안 환류 시키며 교반한 후 100 °C로 온도를 올리자 점점 굳어서 바로 3 M HCl로 산성화시켰다. 위의 2.3.1.항과 같은 과정으로 추출, 물을 제거하고 TLC 및 HPLC로 확인하였다.

2.3.3. 광학적으로 순수한 (S)-naproxen의 라세미화

Aldrich사의 순수한 (S)-naproxen을 1.5 g 취하고 NaOH 약 1.5 g과 함께 ethylene glycol에 용해시켜 180 °C에서 약 6시간동안 환류시키며 교반하였다. 그 후 3M HCl을 가하여 산성화시키고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 추출한 용액에서 물을 제거하고 short path column에 통과시켜 강하게 머무는 화학종을 제거하고 TLC 및 HPLC로 확인하였다.

Table 1. Naproxen samples used in this study

Sample	제약회사	제제 명
N1	M제약(주)	나프록센나트륨 정
N2	R사	탁센
N3	H제약(주)	통기파 에이 정
N4	J사	아나프록스 정
N5	J사	낙센 정
N6	R사	에이스펜
N7	H제약(주)	아낙스 정
N8	C제약(주)	알삭센 정
N9	S제약	디스펜 정
N10	B제약	나록스 정

2.4. Naproxen의 분리 최적조건 조사

용매 조성을 hexane:isopropanol:acetic acid=100:3:0.1, 100:2.85:0.1, 100:2.50:0.1로 변화시키고, 용매 흐름 속도는 1.0 mL/min, injection volume은 10 µL, UV 흡광영역은 254 nm를 이용하여 HPLC로 최적분석조건을 조사하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. Naproxen의 라세미화

Naproxen 시료 N10, N5 시료 및 광학적으로 순수

한 (S)-naproxen으로부터 라세미화 실험을 실시한 결과를 아래 Fig. 2에 나타내었다. 그림에서 볼 수 있듯이 N5, N10 라세미화 과정은 라세미화를 일으키기에 충분하지 못하였고, 광학적으로 순수한 (S)-naproxen으로부터 라세미화 실험을 실시한 (c)의 경우가 거의 라세미화가 이뤄짐을 알 수 있었다. 이들 자료로부터 라세미화를 위해서는 (S)-naproxen과 NaOH를 같은 양 취하여 이들을 함께 ethylene glycol에 용해시켜 180 °C에서 6시간 이상 환류, 교반하는 것이 필요함을 알 수 있었다. 또한, 완전 라세미화가 되지 않은 Fig. 2의 (a), (b)에서 라세미화가 덜 되어 큰 피크를 보이는 것이 (S)-naproxen임을 확인할 수 있고, 이를 통해 (R)-naproxen과 (S)-naproxen 각각의 피크 위치를

확인할 수 있었다.

3.2. Naproxen의 분리 최적조건 조사

앞서 수행한 ibuprofen의 키랄 HPLC 수행과정과 같은 용매 조성으로 두 이성질체를 분리하는 데에는 60분 전후가 소요되어 매우 비효율적이었다. 따라서 용매 조성을 hexane:isopropanol:acetic acid=100:3:0.1, 100:2.85:0.1, 100:2.5:0.1로 변화시켜 키랄 HPLC를 실시하였으며, 그 결과를 Fig. 3에 나타내었다.

그림에서 볼 수 있듯이 hexane:isopropanol:acetic acid=100:3:0.1로 혼합했을 경우에는 피크가 겹쳐서 정확한 면적 비를 구할 수 없다. 또한 hexane:isopropanol:acetic acid=100:2.5:0.1로 혼합했을 경우보다

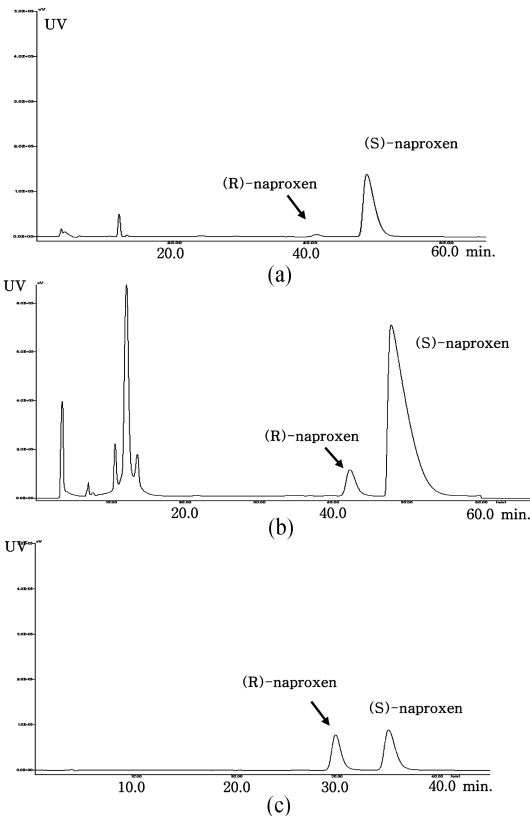


Fig. 2. Chromatogram of naproxen racemate on Chiralcel OD-H column. (a) N10, Mobile phase; hexane:isopropanol:acetic acid=100:1:0.1, flow rate; 1.0 mL/min, (b) N5, Mobile phase; hexane:isopropanol:acetic acid=100:1:0.1, flow rate; 1.0 mL/min, (c) commercial (S)-naproxen. Mobile phase; hexane:isopropanol:acetic acid=100:1:0.1, flow rate; 1.2 mL/min, injection volume; 10 μ L, detection wavelength; UV 254 nm.

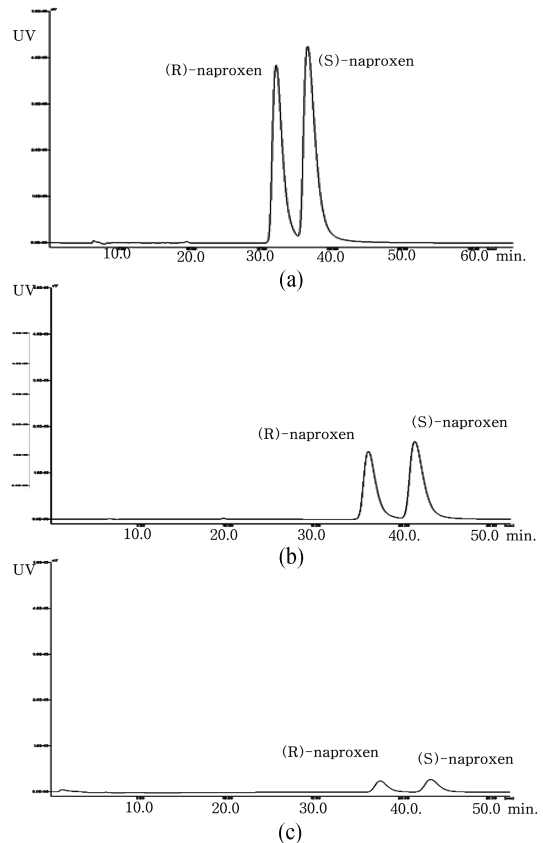


Fig. 3. Chromatogram of naproxen racemate on Chiralcel OD-H column. (a) Mobile phase; hexane:isopropanol:acetic acid=100:3:0.1, (b) Mobile phase; hexane:isopropanol:acetic acid=100:2.85:0.1, (c) Mobile phase; hexane:isopropanol:acetic acid=100:2.5:0.1. Flow rate; 1.0 mL/min, injection volume; 10 μ L, detection wavelength; UV 254 nm.

는 hexane:isopropanol:acetic acid=100:2.85:0.1로 혼합했을 때에 18.033 min에 (R)-naproxen의 피크가, 20.667 min에 (S)-naproxen의 피크로 광학분리가 가장 잘 이루어지면서 피크 겹침이 없어 면적 비를 잘 구할 수 있었다.

따라서 naproxen의 두 거울상 이성질체분리는 Daicel사에서 제조된 Chiralcel OD-H 컬럼을 이용하여 hexane:isopropanol:acetic acid의 혼합비를 100:2.85:0.1로 하고, 용매흐름속도를 1.0 mL/min, injection volume은 10 μ L, UV 흡광영역은 254 nm를 이용했을 때 깨끗이 분리됨을 확인할 수 있었다. 이 결과

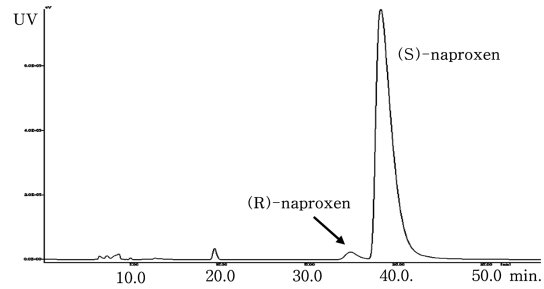


Fig. 4. Chromatogram of sample N2. on Chiralcel OD-H column. Mobile phase; hexane:isopropanol:acetic acid=100:2.85:0.1, flow rate; 1.0 mL/min, injection volume; 10 μ L, detection wavelength; UV 254 nm.

Table 2. Optical purities of commercially available naproxens on Chiralcel OD-H column with JASCO HPLC system¹

Sample	Ratio of R:S	Average	Enantiomeric excess, %	RSD, %
N1 나프록센나트륨 정	1.189 : 98.811	1.15 : 98.85	97.7	0.14
	1.198 : 98.802			
	1.050 : 98.950			
N2 탁센	2.285 : 97.715	2.23 : 97.77	95.5	0.09
	2.199 : 97.801			
	2.198 : 97.802			
N3 통키파 에이 정	0.938 : 99.062	0.94 : 99.06	98.1	0.02
	0.927 : 99.073			
	0.946 : 99.064			
N4 아나프록스 정	0.179 : 99.821	0.20 : 99.81	99.6	0.03
	0.195 : 99.805			
	0.212 : 99.788			
N5 낙센 정	0.159 : 99.841	0.16 : 99.84	99.7	0.004
	0.155 : 99.845			
	0.154 : 99.846			
N6 에이스펜	0.978 : 99.022	0.94 : 99.06	98.1	0.12
	0.861 : 99.139			
	0.991 : 99.009			
N7 아낙스 정	0.521 : 99.480	0.52 : 99.48	99.0	0.01
	0.515 : 99.485			
	0.531 : 99.469			
N8 알삭센 정	0.243 : 99.757	0.23 : 99.77	99.5	0.02
	0.216 : 99.784			
	0.217 : 99.781			
N9 디스펜 정	1.269 : 98.731	1.28 : 98.72	97.4	0.01
	1.284 : 98.716			
	1.277 : 98.723			
N10 나록스 정	0.976 : 99.024	0.96 : 99.04	98.1	0.03
	0.946 : 99.054			
	0.967 : 99.033			

¹Mobile phase: hexane:isopropanol:acetic acid=100:2.85:0.1; flow rate, 1.0 mL/min; injection volume, 10 μ L; detection wavelength, UV 254 nm.

를 naproxen의 절대분리 및 광학순도를 확인하는 기준으로 하였다.

3.3. Naproxen 제제의 광학순도 측정

현재 판매되고 있는 naproxen의약품들의 광학순도를 측정하기 위하여 8개 제약회사 10개의 naproxen 제제를 구입하여 유기 층에서 추출한 후 유도체화 과정 없이 직접 시료로 사용하였다. 키랄 컬럼은 Chiralcel OD-H column을 이용하였고, 이동상으로 hexane: isopropanol:acetic acid의 100:2.85:0.1 비율의 혼합 용

액을 사용하였으며, 이 때 용매흐름속도를 1.0 mL/min으로 하였다. 각 시료의 injection volume은 10 µL로 하였고, 각 시료들을 각각 3회씩 HPLC 분석을 실시하여 크로마토그램 상의 면적 비를 토대로 그 평균 값을 구하고 상대 표준편차를 계산하였다.

Naproxen 분석데이터의 정확도를 높이기 위하여 기기 및 컬럼의 종류를 달리하여 동일한 실험을 실시하였다. Waters 2690 Separations Module과 검출기로 Waters 996 Photodiode Array Detector를 사용하였고, 컬럼은 우리나라에서 제조된 K-MAC (Korea Materials

Table 3. Optical purities of commercially available naproxens on ChiralHyun-LE(S)-1 column with Waters HPLC system¹

Sample	Ratio of R:S	Average	Enantiomeric excess, %	RSD, %
N1 나프록센나트륨 정	1.140 : 98.860	1.21 : 98.79	97.6	0.14
	1.190 : 98.810			
	1.300 : 98.700			
N2 탁센	2.280 : 97.720	2.28 : 97.72	95.4	0.01
	2.280 : 97.720			
	2.290 : 97.710			
N3 통키과 에이 정	1.030 : 98.970	1.03 : 98.97	97.9	0.00
	1.030 : 98.970			
	1.030 : 98.970			
N4 아나프록스 정	0.260 : 99.740	0.26 : 99.74	99.5	0.00
	0.260 : 99.740			
	0.260 : 99.740			
N5 낙센 정	0.230 : 99.770	0.23 : 99.77	99.5	0.01
	0.230 : 99.770			
	0.240 : 99.760			
N6 에이스펜	1.250 : 98.750	1.27 : 98.73	97.5	0.03
	1.270 : 98.730			
	1.280 : 98.720			
N7 아낙스 정	0.640 : 99.360	0.65 : 99.35	98.7	0.01
	0.650 : 99.350			
	0.650 : 99.350			
N8 알삭센 정	0.320 : 99.680	0.32 : 99.68	99.4	0.00
	0.320 : 99.680			
	0.320 : 99.680			
N9 디스펜 정	1.450 : 98.550	1.46 : 98.54	97.1	0.02
	1.450 : 98.550			
	1.470 : 98.530			
N10 나록스 정	0.950 : 99.050	0.96 : 99.04	98.1	0.02
	0.960 : 99.040			
	0.970 : 99.030			

¹Mobile phase: hexane:isopropanol:acetic acid=100:2.85:0.1; flow rate, 1.0 mL/min; injection volume, 10 µL; detection wavelength, UV 254 nm.

& Analysis Corp.)의 ChiralHyun-LE(S)-1을 이용하였다. HPLC 분석조건은 JASCO사의 기기를 이용하였을 때와 동일하게 각각의 시료에 대해서 3회씩 분석을 실시하여 크로마토그램 상의 면적비를 토대로 평균값을 구하고 상대 표준편차를 계산하였다.

본 연구에서 사용된 10개의 나프록센 시료 중 N2의 광학순도를 3회 측정 한 값 중의 하나를 Fig. 4에 나타내었다.

Fig. 4에서 볼 수 있듯이 17.350 min에 (R)-naproxen이, 19.067 min에 (S)-naproxen이 각각 2.2:97.8로 분리되어 광학순도 95.6%를 보였고, 다른 두 번의 데이터에서도 R:S이성질체의 비율이 2.20:97.80과 2.29:97.71로 나타났으며, 실험결과 얻은 N2의 평균 광학순도는 95.6%, 상대표준편차가 0.09%로 아주 작아 측정 결과가 정밀하다고 할 수 있다. 국산 키랄 칼럼과 Waters사의 기기로 실험한 결과도 2.28:97.72의 결과가 동일하게 2회, 2.29:97.73으로 평균광학순도 95.4%, 상대표준편차는 0.01%로 결과가 매우 정밀하였다.

이 결과를 포함하여 다른 9개의 나프록센 시료에 대해서도 동일한 방법으로 광학순도 측정 실험을 실시하여 JASCO사의 HPLC 기기를 사용한 결과를 Table 2에, 국산 키랄 칼럼과 Waters사의 HPLC 기기를 이용한 결과를 Table 3에 각각 나타내었다.

Table 2, 3에서 볼 수 있듯이 두 도표에서 상대표준편차(relative standard deviation; RSD) 값이 1% 미만으로 작으므로 데이터의 신뢰성은 큰 것으로 나타났다. 10개의 나프록센 시료에 대한 광학순도 값은 대체적으로 95% 이상을 유지하였지만 99% 이상의 광학순도를 보일 것으로 기대되었던 바에 비하면 순도가 낮은 편이었다. 또한 다른 키랄 칼럼과 다른 분석기기를 사용하여도 거의 비슷한 광학순도 값을 얻었으므로 실험에서 얻은 광학순도 값은 정확도가 높다고 할 수 있다.

4. 결 론

8개의 제약회사에서 제조되어 현재 시판되고 있는 10개의 나프록센에 대한 광학순도를 최적조건인 키랄 HPLC로 조사하였다. 정확한 데이터를 얻기 위해 Chiralcel OD-H 칼럼과 ChiralHyun-LE(S)-1 칼럼을 키랄 정지상으로 사용하여 교차분석을 실시하였고, hexane:isopropanol:acetic acid이 100:2.85:0.1로 혼합된 용액을 전개용매로 사용하였다. 대부분 시료의 광학순도는 97% 이상이었으며, 하나는 95% 수준으로 나타났

다. Naproxen은 ibuprofen에 비해 광학순도가 더욱 철저히 관리되어야 하는 약품임에도 불구하고 현재까지 이들에 대한 광학순도를 체계적으로 모니터링 한 바가 없다. 본 연구 결과 광학순도가 98% 정도나 이보다 낮은 순도를 보이는 것이 절반이 넘는 것으로 조사되었으므로 앞으로는 국민의 건강을 위해 naproxen과 같이 광학적으로 순수한 형태로 시판되는 모든 키랄 의약품에 대한 꾸준한 광학순도 모니터링과 관계 당국의 지속적인 관리가 꼭 필요하다.

감사의 글

본 연구는 한국연구재단(2009-0075641)의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. R. Bhushan and J. Martens, *Biomed. Chromatogr.* **12**, 309-316 (1998).
2. A. Medvedovici, P. Sandra, L. Toribio and F. David, *J. Chromatogr. A* **785**, 159-171 (1997).
3. S. C. Stinson, *Chemical and Engineering News*, Sep. **28**, 46 (1992).
4. Ravi, B. and Jrgen, M., *Biomedical Chromatography*, **12**, 309 (1998).
5. Willie, L. H. and Terrence, E. R., *Anal Chem.*, **57**, 237 (1985).
6. Sándor Görög and Bulcsu Herényi, *J. Phar. and Biomed. Anal.*, **8**, 837-842 (1990).
7. T. Miwa, T. Miyakawa, M. Kayano and Y. Miyake, *J. Chromatogr.*, **408**, 316 (1987).
8. Y. Abea, S. Fukuia, Y. Koshijia, M. Kobayashia, T. Shojia, S. Sugataa, H. Nishizawaa, H. Suzukib and K. Iwatab, *Biochimica et Biophysica Acta(BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, **1433**, 188-197 (1999).
9. H. Nishi, K. Ishibuchi, K. Nakamura, H. Nakai and T. Sato, *J. Pharmaceutical and Biomedical Anal.*, **13**, 1483-1492 (1995).
10. E. Domenici, C. Bertucci, P. Salvadori, G. Félix, I. Cahagne, S. Motellier and I. W. Wainer, *Chromatographia* **29**, 170 (1990).
11. T. Miwaa, T. Miyakawaa and Y. Miyakeb, *J. Chromatogr. A*, **457**, 227-233 (1988).

12. E. Yashima, H. Fukaya and Y. Okamoto, *J. Chromatogr. A*, **677**, 11-19 (1994).
13. W. H. Pirkle and C. J. Welch, *J. Liq. Chromatogr.*, **15**, 1947-1955 (1992).
14. D. M. Chen, F. Qiang, N. Li, S. X. Zhang and Q. Q. Zhang, *Chinese J. Anal. Chem.*, **35**, 75-78 (2007).
15. P. S. Bonato, Maria Perpetua F. M. Del Lama and C. Roberto, *J. Chromatogr. B*, **796**, 413-420 (2003).
16. K. L. Williams and L. C. Sander, *J. Chromatogr. A*, **785**, 149-158 (1997).
17. S. K. Lee, M. S. Shin, J. G. Lee, K. T. Kang and Y. B. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **25**, 1699 (2004).
18. J. J. Ryoo, Y. A. Song, Y. H. Jeong, M. H. Hyun, J. H. Park and W. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **27**, 637 (2006).
19. J. J. Ryoo, M. Jeon, K. S. Huh, J. Kim, J. G. Hwang, G. I. Mun and H. S. Oh, *J. Korean Chem. Soc.*, **49**, 283 (2005).
20. W. D. Lee and J. J. Ryoo, *J. Korean Chem. Soc.*, **55**, 566 (2011).