

의약품을 신속하게 식별하고 적격 여부를 판별하는 Agilent Cary 630 FTIR 분광기

저자

Dipak Mainali 및 Alan Rein
Agilent Technologies, Inc.

소개

의약품 산업에서는 원료 성분(활성 성분 및 부형제), 공정 중 물질 및 최종 제품을 정확하게 식별하고 적절하게 적격성을 평가하는 것이 품질 관리 및 품질 보증의 중요한 업무입니다. 또한 원료 공급의 세계화가 확대됨에 따라 규격 미달, 위조, 오염 또는 잘못 표시된 성분이 생산 공정에 투입되는 것을 방지하기 위해 특정 검사 지점에서 순도와 진위 여부를 신속하게 확인하는 방법에 대한 관심이 높아지고 있습니다.

FTIR 분광법은 물질의 적합성을 확인하기 위해 빠르고 비파괴적인 방법으로 물질을 정확하게 식별하고 적격성을 평가할 수 있다는 장점이 있습니다. 예를 들어 적외선 라이브러리 검색과 같은 간단한 스펙트럼 매칭 방법을 사용하여 특정 미지 시료를 명확하게 식별할 수 있습니다. 라이브러리 검색에서는 수학적 알고리즘을 사용하여 특정 물질의 스펙트럼과 라이브러리 데이터베이스에 있는 기준 스펙트럼 간의 상관관계를 측정합니다. 라이브러리 검색 방법은 시료와 유사한 기준 스펙트럼 간에 5-10% 수준의 차이를 검출할 수 있습니다. 그러나 적격성 평가에서는 유사한 유형의 물질, 특히 1-5%의 차이를 보이는 물질을 구별하기 위해 보다 철저하고 엄격한 분석이 필요합니다.

이 응용 자료에서는 애질런트의 혁신적인 MicroLab 소프트웨어에 통합된 고감도 분류법인 부분 최소 제곱 판별 분석(PLS-DA)을 소개합니다. 이 방법을 사용하면 간단한 라이브러리 검색 방법보다 높은 감도와 특이성으로 관심 물질을 분류하고 적격성을 평가할 수 있습니다. 여기에서는 순수 활성 물질(아세틸살리실산)과 세 가지 서로 다른 부형제로 오염된 아세틸살리실산을 구별하여 적격성을 평가하는 방법을 보여줍니다. 이 고감도 기법은 적합한 물질의 적격성을 평가하고 규격을 벗어난 물질을 식별하는 데 적합합니다.

Cary 635 FTIR-
호환 가능한 콘텐츠

동일한 분석
덜거나 더 나은 결과



기기

이 프로젝트에서는 의약품 산업의 QA/QC 또는 분석법 개발 응용 분야에 적합한 다목적 고성능 소형 FTIR 분광기인 Agilent Cary 630 FTIR(그림 1)을 사용했습니다. 이 분광기는 미국, 유럽, 일본, 중국, 인도 및 국제 약전에 명시된 규격 요구 사항을 충족합니다^[1]. 이 분광기는 사용 편의성, 견고성, 작은 크기(휴대성), 그리고 시스템에 맞게 사전 정렬된 시료 분석 인터페이스를 갖추고 있어 품질 관리/보증을 위한 일상적인 측정에 상당한 이점을 제공합니다.



그림 1. ATR 시료 분석 액세서리가 장착된 Agilent Cary 630 FTIR 기기.

시료 전처리가 필요하지 않아 의약품 물질 분석에 적합한 단일 반사 다이아몬드 감쇠 전반사(ATR) 시료 인터페이스를 사용했습니다. 시료를 다이아몬드 센서 위에 놓고 시료 프레스를 사용하여 충분히 접촉시키기만 하면 고품질 스펙트럼을 얻을 수 있습니다. 다이아몬드 ATR 센서는 마모에 강하고 극소량의 시료만 필요하며 시료 측정 사이에 쉽게 세척할 수 있습니다. 의약품 물질 분석에 ATR을 사용하는 방법은 USP에도 명시되어 있습니다^[2].

의약품 응용 분야에서 Agilent Cary 630 및 Agilent MicroLab 소프트웨어의 장점

- Cary 630 FTIR의 파장 정확도, 분해능 및 기타 사양은 미국, 유럽, 일본, 중국, 인도 및 국제 약전에 명시된 요구 사항을 충족하거나 능가합니다.
- Cary 630 FTIR은 미국 및 기타 약전에서 식별용으로 규정한 ATR, 확산 반사 및 투과 시료 분석 인터페이스를 지원합니다.
- Cary 630 FTIR은 유지보수가 거의 필요하지 않으며 실험실 벤치나 하역장에서도 공간을 적게 차지합니다.
- Cary 630 FTIR용 Agilent 21 CFR Part 11 MicroLab PC 소프트웨어는 의약품 산업에서 요구하는 데이터 보안 및 기록 기능을 제공합니다.
- 자동화된 설치 적격성 평가/운영 적격성 평가(Auto IQ/OQ) 소프트웨어를 사용하여 기기 성능을 정기적으로 검증할 수 있습니다.
- MicroLab 소프트웨어는 분석법 중심으로 설계되었으며 시각적이고 직관적이어서 교육 비용을 최소화하고 사용자 오류의 위험을 줄이며 경험이 적은 사용자도 즉시 작업을 시작할 수 있습니다.

동일한 공급업체에서 서로 다른 두 배치의 순수 아세틸살리실산($\geq 99\%$)을 구입했습니다. 첫 번째 배치의 아세틸살리실산에 일반적으로 사용되는 세 가지 부형제인 옥수수 전분, 미결정 셀룰로오스 및 유당 일수화물을 첨가하여 오염시켰습니다. 각 부형제를 약 1-20%의 중량비로 순수 아세틸살리실산에 각각 첨가하여 검량 및 검증 표준물질을 만들었습니다. 두 배치의 순수 아세틸살리실산에서 서로 다른 시료로부터 얻은 총 14개의 스펙트럼을 사용하여 순수 클래스를 나타냈습니다. 마찬가지로 옥수수 전분, 미결정 셀룰로오스 및 유당 일수화물로 각각 오염시킨 아세틸살리실산에서 얻은 18개, 13개 및 19개의 스펙트럼으로 구성된 시료 세트를 사용하여 아세틸살리실산의 불순물 클래스를 나타냈습니다.

순수 및 오염된 아세틸살리실산의 스펙트럼은 분쇄 등의 전처리 없이 단일 반사 다이아몬드 ATR 시료 분석 액세서리가 장착된 Cary 630 FTIR 분광기를 사용하여 그대로 측정했습니다. 각 스펙트럼은 $4,000\text{-}650\text{cm}^{-1}$ 의 스펙트럼 범위에서 4cm^{-1} 의 분해능으로 74회 스캔한 결과를 합산하여 얻었으며, 총 측정 시간은 30초였습니다.

검증 표준물질은 순수 아세틸살리실산, 검량 모델에 포함된 부형제로 오염시킨 물질, 그리고 검량 시료에는 포함되지 않은 물질(스테아르산 마그네슘, 메틸셀룰로오스, 탄산칼슘 및 살리실산)로 구성되었습니다. 분류법은 평균 중심화와 9포인트 Savitzky-Golay 1차 미분을 전처리 알고리즘으로 사용하는 PLS-DA를 기반으로 했습니다.

결과 및 토의

지도 분류법인 PLS-DA는 거의 동일한 스펙트럼을 분리할 때 주성분 분석(PCA) 및 클래스 유사성의 소프트 독립 모델링(SIMCA)보다 감도가 높은 것으로 알려져 있습니다^[3]. PLS-DA 검량 모델을 구축하려면 각 화합물 클래스의 시료를 대표하는 스펙트럼이 필요합니다. 특정 원료에 대한 견고한 검량 모델을 구축하려면 순수 시료를 나타내는 검량 세트에 여러 공급업체, 배치 또는 제조 공정의 시료와 같이 해당 물질에서 일반적으로 발생하는 변동 요인이 포함되어야 합니다.

대부분의 PLS-DA 분류에서는 하나의 표적 그룹을 나머지 그룹과 구분합니다. 그러나 이 연구에서는 순수 아세틸살리실산 스펙트럼 그룹을 각 유형의 오염된 아세틸살리실산과 개별적으로 구분했습니다. 별도의 검량 모델을 구축할 때의 주요 이점은 오염 비율이 낮은 시료를 순수 아세틸살리실산과 구분할 수 있다는 점입니다.

그림 2는 순수 아세틸살리실산 스펙트럼 그룹과 각각의 오염 시료에 대해 교차 검증을 사용하여 얻은 분류 결과를 보여줍니다. 순수 아세틸살리실산을 옥수수 전분, 미결정 셀룰로오스 및 유당 일수화물로 오염된 아세틸살리실산과 적절히 구분하는 데 각각 5개, 6개 및 5개의 인자가 필요했습니다.

그림 2에서 데이터 세트가 서로 다른 두 그룹으로 명확하게 구분된 것을 확인할 수 있습니다. 구분을 위해 PLS 회귀를 적용할 때 순수 시료와 오염 시료에 각각 10과 20의 임의 값을 지정했습니다. 플롯의 분포 가정을 기반으로 임계값($y_{\text{값}}$)을 선택하고, 이를 MicroLab 소프트웨어에서 순수 아세틸살리실산과 불순물이 포함된 아세틸살리실산을 분류하고 적격 여부를 판정하기 위한 조건으로 설정했습니다.

MicroLab의 고유한 논리 설정 기능을 사용하여 개별 모델을 하나의 분석법으로 결합하고, 미지의 검증 시료를 순수 또는 불순물이 포함된 아세틸살리실산으로 분류하고 적격 여부를 판정했습니다(그림 3).

최종 분석법은 시험한 시료를 100% 정확하게 분류했으며, 시료가 순수한지 또는 0.5% 수준의 낮은 농도로 오염물질이 포함되어 있는지를 예측했습니다. 구현된 분석법을 사용하면 매우 유용한 정보를 담은 결과를 간단하게 시각적으로 표시할 수 있습니다. 허용 가능한 결과를 나타내는 시료는 녹색으로 강조 표시되고, 불순물이 포함된 시료는 빨간색으로 강조 표시됩니다. 이는 MicroLab 분석법의 결과 화면에서 확인할 수 있습니다(그림 4).

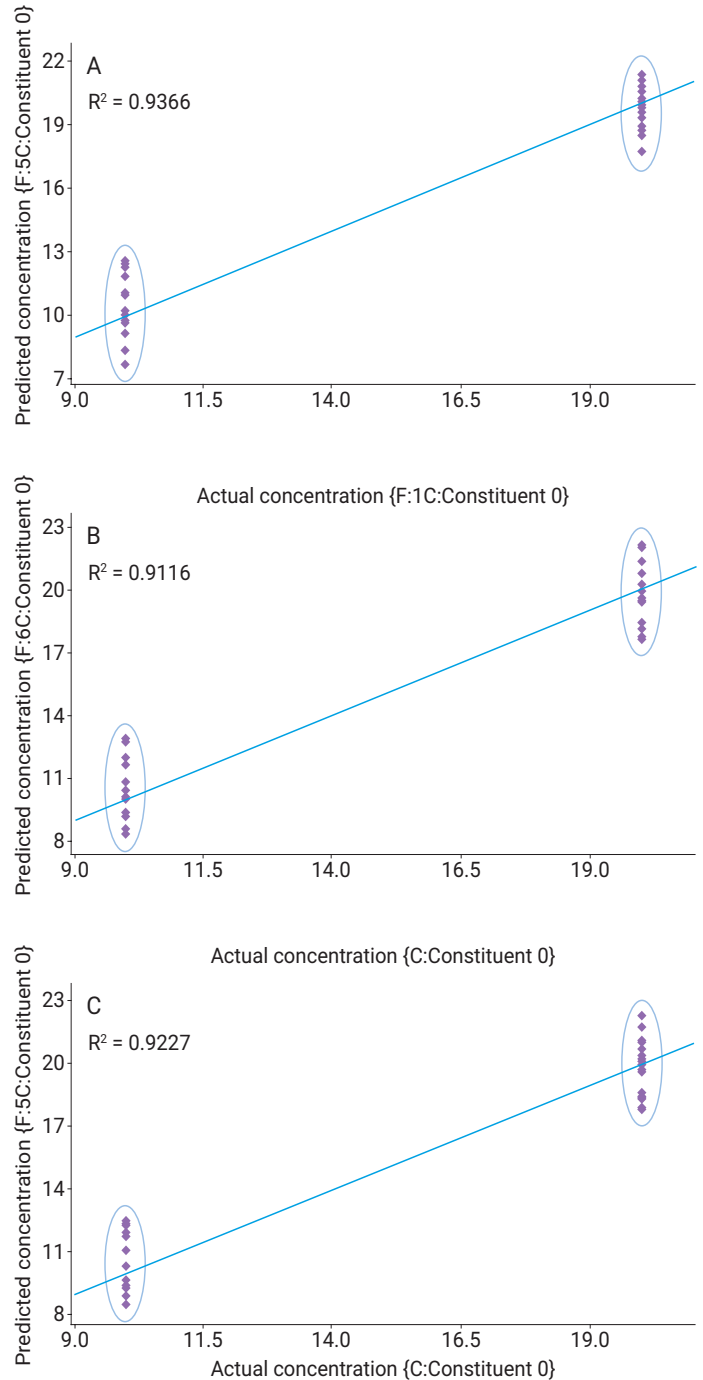


그림 2. 옥수수 전분(A), 미결정 셀룰로오스(B) 및 유당 일수화물(C)로 오염된 아세틸살리실산과 순수 아세틸살리실산의 PLS-DA 분리.

MicroLab의 고유한 논리 설정 기능을 사용하여 개별 모델을 하나의 분석법으로 결합하고, 미지의 검증 시료를 순수 또는 불순물이 포함된 아세틸살리실산으로 분류하고 적격 여부를 판정했습니다(그림 3).

최종 분석법은 시험한 시료를 100% 정확하게 분류했으며, 시료가 순수한지 또는 0.5% 수준의 낮은 농도로 오염물질이 포함되어 있는지를 예측했습니다. 구현된 분석법을 사용하면 매우 유용한 정보를 담은 결과를 간단하게 시각적으로 표시할 수 있습니다. 허용 가능한 결과를 나타내는 시료는 녹색으로 강조 표시되고, 불순물이 포함된 시료는 빨간색으로 강조 표시됩니다. 이는 MicroLab 분석법의 결과 화면에서 확인할 수 있습니다(그림 4).

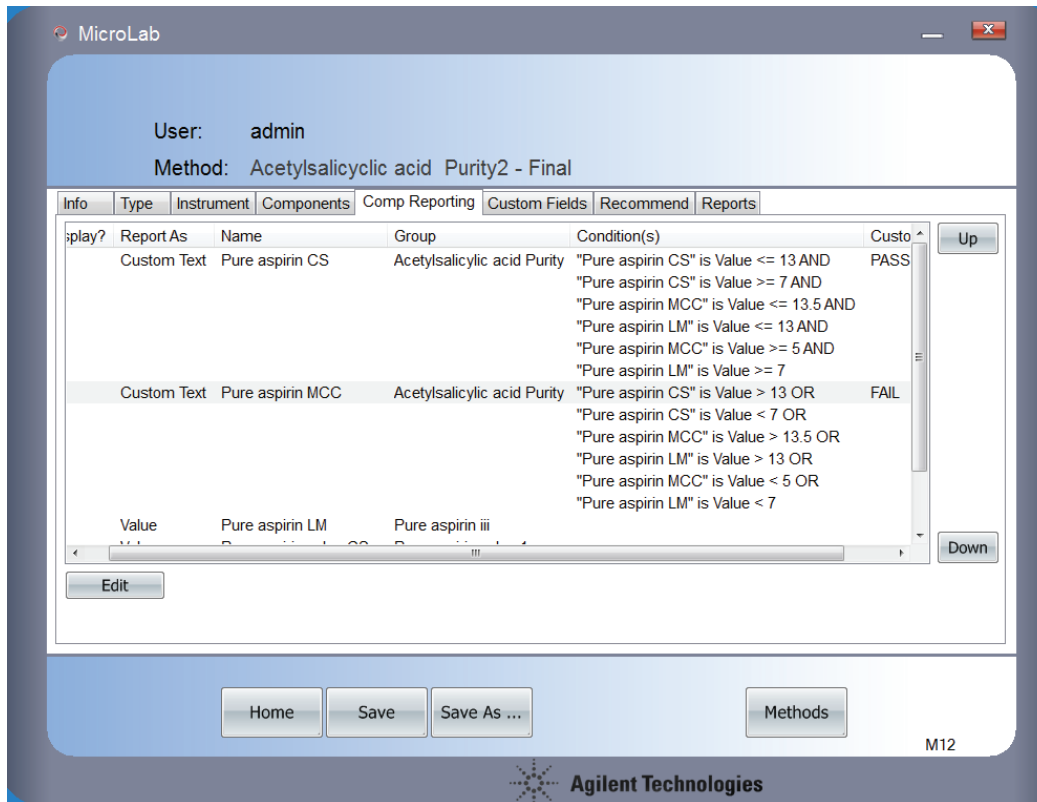


그림 3. 적절한 판별 및 결과 표시에 필요한 조건을 사용하여 성분을 보고하기 위한 Agilent MicroLab 소프트웨어의 논리 설정 기능.

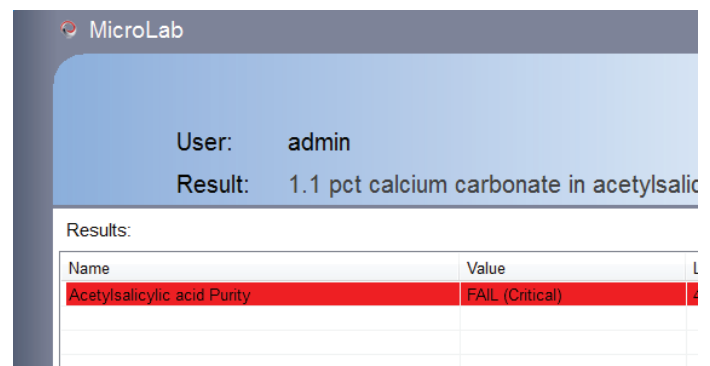
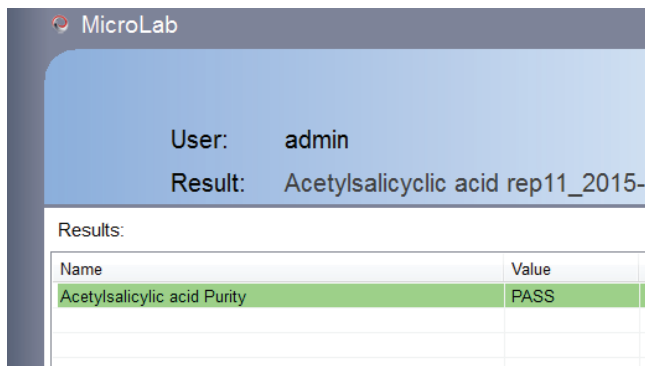


그림 4. 아세틸살리실산의 순도 결과를 합격 또는 불합격으로 표시하는 Agilent MicroLab 소프트웨어의 최종 분석법. 이 결과를 사용하여 해당 물질이 후속 응용에 적합한지 판정할 수 있습니다.

결론

ATR 시료 분석 기술과 PLS-DA 분석법을 적용한 Agilent Cary 630 FTIR 분광기가 의약품 응용 분야에서 원료 및 성분을 분석하고 특성을 규명하며 검증하는 데 적합함을 확인했습니다.

여기서 개발한 분석법은 감도가 높은 PLS-DA 분류 기법과 Agilent MicroLab 소프트웨어의 고유한 논리 설정 기능을 결합하여 순수 활성 성분, 부형제 및 혼합물의 적격 여부를 높은 감도와 특이도로 판정할 수 있습니다. 의약품 제품 개발에 사용되는 다른 대상 성분에도 이와 유사한 적격성 판정 분석법을 손쉽게 개발하여 적용할 수 있습니다.

규격을 벗어난 원료가 제조 공정에 투입되지 않도록 하는 것은 제품의 품질과 안전성을 보장하는 데 매우 중요합니다. Cary 630 FTIR은 특정 응용 분야에서 스펙트럼 라이브러리 검색, 판별 분석 또는 정량 분석 중 어떤 방법이 필요하든 의약품 물질의 식별 정보와 규격을 검증해야 하는 요구를 효과적으로 충족합니다^[4].

참고 자료

1. F. Higgins, J. Seelenbinder. *Cary 630 FTIR Pharmacopoeia compliance*; 응용 자료, Agilent Technologies, Inc. 발행 번호 5990-9379EN, **2011**.
2. W. Dziki; J. Doddi. Pharmaceutical applications of mid infrared spectroscopy in GMP compliance. *Journal of GXP Compliance* **2008**, 12, 48-55.
3. F. H. Long. Spectroscopic qualitative analysis methods for pharmaceutical development and manufacturing. *American Pharmaceutical Review* **2011**, 14.
4. F. Higgins; J. Seelenbinder. *Quantitative measurement of active pharmaceutical ingredients using the diffuse reflectance Cary 630 FTIR*; 응용 자료, Agilent Technologies, Inc. 발행 번호 5990-9414EN, **2011**.

자세한 정보

이 데이터는 일반적인 결과를 나타냅니다. 애질런트 제품 및 서비스에 대한 자세한 정보는 애질런트 웹사이트(www.agilent.com/chem)를 방문하세요.

www.agilent.com

DE-016869

애질런트는 이 문서에 포함된 오류나 이 문서의 제공, 이행 또는 사용과 관련하여 발생한 부수적인 또는 결과적인 손해에 대해 책임을 지지 않습니다.

이 발행물의 정보, 설명 및 사양은 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc., 2015, 2026
2026년 9월 1일, 한국에서 인쇄
5991-6072KO

한국애질런트테크놀로지스㈜
대한민국 서울특별시 서초구 강남대로 369,
DF타워 9층, 06621
전화: 82-80-004-5090(고객지원센터)
팩스: 82-2-3452-2451
이메일: korea-inquiry_lsca@agilent.com

