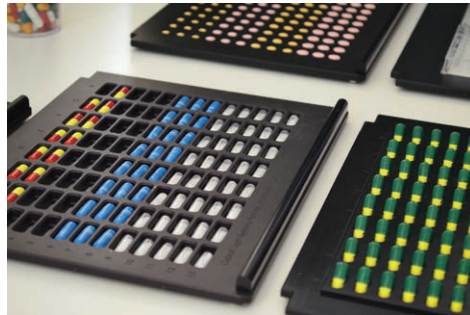


## 여러 유효 약리성분이 함유된 정제의 Transmission Raman 분광법을 이용한 정량화



### 저자

Julia Griffen & Andrew Owen  
Agilent Technologies, Inc.

### 개요

1회의 빠른 비파괴 측정으로 최종 복용량의 여러 성분 효과를 측정하면 시간과 비용을 절약할 수 있습니다. 이는 특히 내용물의 균질성, 검사 및 식별(ID)을 위해 여러 종류의 원료 의약품(API)을 정량화해야 하는 경우에 유용합니다. 일반 감기 및 독감약을 대상으로 한 이 사례에서는 5개의 유효 약리 성분(3개의 API와 2개의 부형제) 정량화가 9초만에 수행되는 것을 볼 수 있습니다. API의 농도는 1~8% w/w였습니다.

## 소개

일반적으로 고체 약품에는 최소 1개 이상의 원료 의약품(API) 및 여러 농도의 다양한 부형제가 포함되어 있습니다. 가장 많이 사용되는 정량화 분석법은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 이것은 표준 참조 기법으로 자주 이용됩니다. HPLC는 우수한 성능을 자랑하나, 시료 전처리 과정에 많은 자원이 소모되며, 분석을 위한 소모품과 시간 소모도 심합니다. 이 제법은 별도의 과정 및 페닐에프린 성분에 대한 분석 테스트가 필요하며, HPLC는 부형제 분석에는 일반적으로 사용되지 않습니다. Transmission Raman spectroscopy(TRS)는 내용물 균질성, 검사, 약품 식별에 대해 관련 규제를 충족시키는 대안 기술로서, 정 및 캡슐 제제를 화학적 분비 과정이나 숙련된 분석화학자 없이도 빠르게 비파괴 분석할 수 있습니다.

보통은 API만 정량화되나, API와 함께 부형제를 모니터링하는 것도 유용할 수 있습니다. 예를 들어, 약품의 특정 샘플군의 어느 한 부형제가 다르다면 그 결과로 용해와 같은 중요한 품질 요소가 영향을 받을 수 있습니다. 투과 Raman 분석법을 이용하면 이러한 추가 정보를 추가 비용 또는 복잡한 과정 없이 얻을 수 있습니다.

## 실험

이 사례에 사용된 감기 및 독감약은 5개의 성분(3종의 API와 2종의 부형제)을 표 1과 같이 저농도로 포함하고 있습니다. 이 제품은 HPLC 및 기체 크로마토그래피 기기로 분석하려면 분석 완료까지 며칠이 소요되며 그 비용도 매우 큼니다.

TRS를 이용해 여러 성분을 정량화하려면 검량 세트가 필요합니다. 본 사례의 검량 설계에는 20개의 샘플로 구성된 직교 5단계 설계가 포함되어 있습니다. 모델 검증을 위해 각기 다른 농도의 독립적인 5개 검증 샘플을 테스트하였습니다.

분말 제제 재료는 무게 측정 후 가루로 만들고 혼합해 정제 형태로 압축하였습니다. 샘플을 샘플 트레이에 로딩한 후 자동화 분석을 위해 Agilent TRS100 Raman 시스템에 넣었습니다. 샘플마다 정제를 두 개씩 1.0W의 레이저 전력(830nm)을 이용해 9초간 스캔하였습니다. 그림 1의 스펙트럼은 구성 성분으로 인한 변이 구역을 나타냅니다.

표 1. 감기 및 독감 제제

성분	백분율
Phenylephrine	1%
Caffeine	4%
Paracetamol	85%
Magnesium stearate	1%
Tabletose	9%

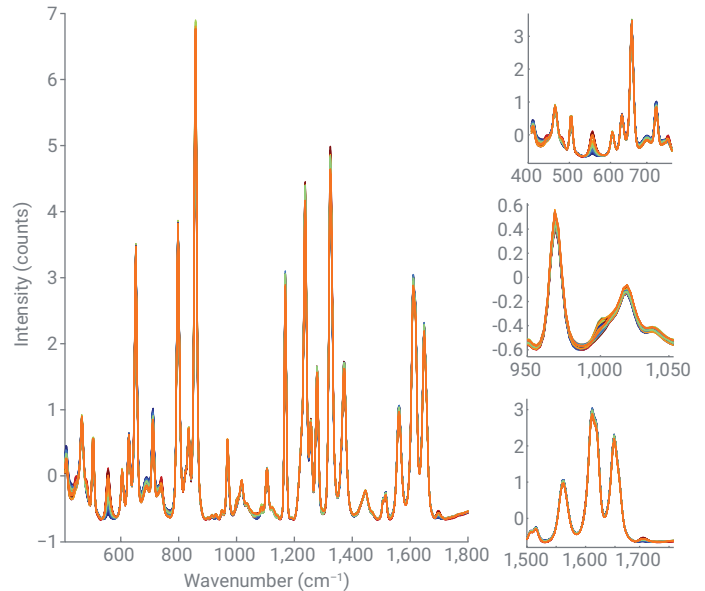


그림 1. 검량 스펙트럼, 스펙트럼 변이 표시를 위해 바탕선 및 정규화 처리

## 결과 및 토의

검량 스펙트럼을 사용해 혼합물의 각 구성 성분에 대한 예측 모델을 만들었습니다(그림 2 참조).

결과를 보면 모든 구성 성분에 대해 PLS 모델이 수립될 수 있음을 알 수 있습니다. API의 모델 파라미터도 좋습니다. 모든 성분 중 스테아린산 마그네슘의 모델이 가장 취약했습니다. 이는 해당 성분의 열악한 Raman 분산 기능 및 1% w/w의 낮은 농도

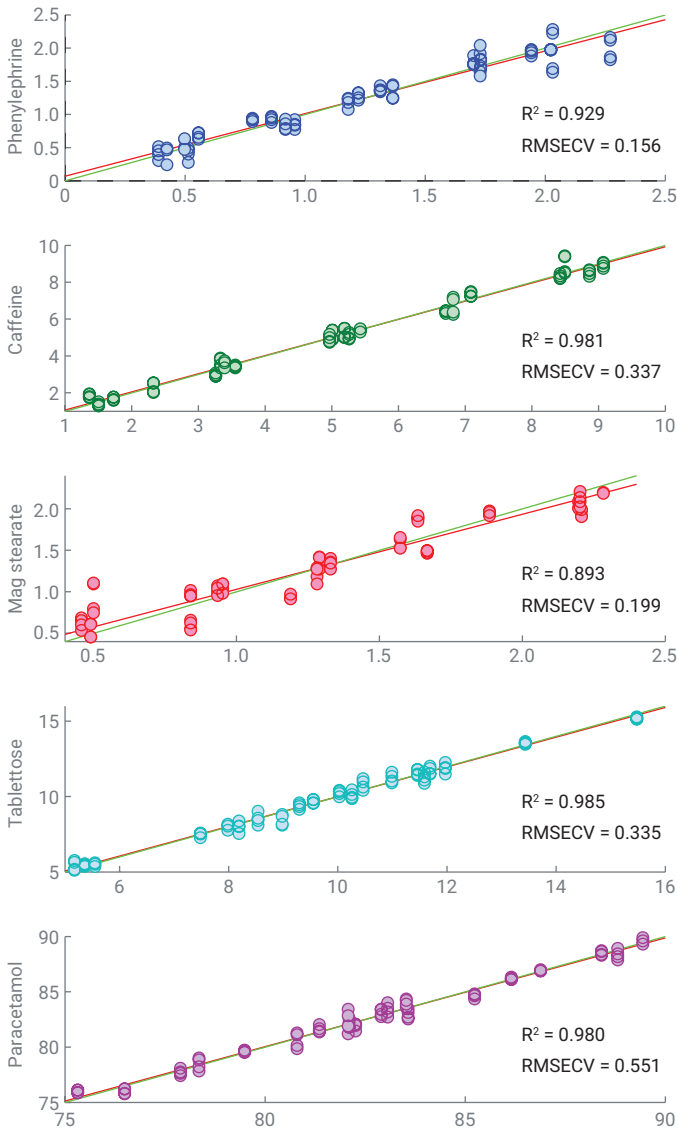


그림 2. 각 성분에 대한 PLS 검량 모델 및 통계

때문입니다. 가장 중요한 성과는 페닐에프린 모델의 성공으로서, 이 모델은 스펙트럼에 아세트아미노펜 성분이 지배적으로 나타나는 상황에서도 단일 측정에서 수용 가능한 모델 성능을 나타냈습니다.

그림 3에는 모델 검증 및 개별 샘플에 대한 예측이 나타나 있습니다. 결과는 모든 성분이 잘 예측된 것으로 드러났으며, Raman 분산 성능(API 및 가장 높은 농도의 부형제인 카페인)이 강할수록 분석 결과도 좋았습니다.

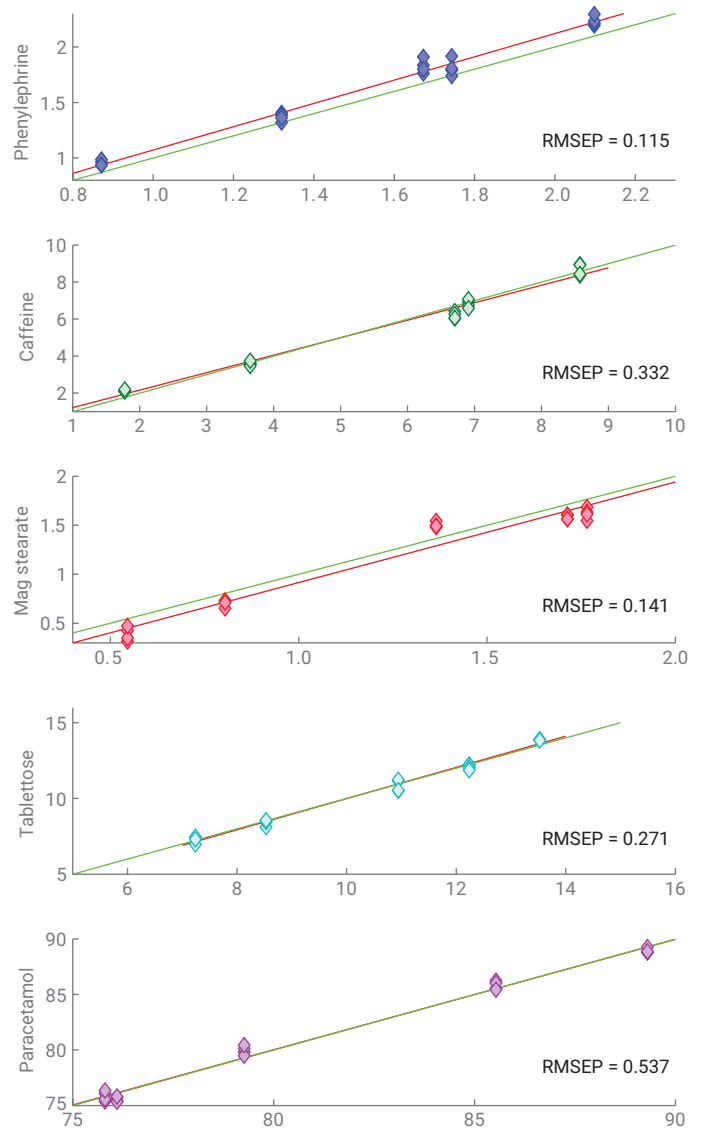


그림 3. 각 성분의 PLS 검증 결과

## 결론

본 응용 자료에서는 온전한 형태의 단일 정제 내 여러 API가 TRS로 쉽게 정량화될 수 있음을 입증하였습니다. 내용물 균질성, 검사, 식별에 걸리는 시간이 10알의 정제 배치당 약 2일(크로마토그래피 분석법의 경우)에서 5분 이내로 줄어들었으며, 일상적 테스트에 필요한 숙련된 분석 자원이 필요치 않았습니다.

여기에 약간의 노력을 더하면 분석 과정에서 부형제 농도 측정도 가능하였으며, 이를 통해 절차 모니터링 적용을 위한 유용한 정보를 얻을 수 있었습니다.

TRS는 저농도일 때에도 여러 API를 빠르고 효과적으로 정량화할 수 있는 효율적이고 강력한 도구입니다.

## 참고 문헌

1. J. Griffen, A. Owen, P. Matousek. Comprehensive quantification of tablets with multiple active pharmaceutical ingredients using transmission Raman spectroscopy – A proof of concept study. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2015**, 115, 227–282.

[www.agilent.com/chem/raman](http://www.agilent.com/chem/raman)

이 정보는 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2018  
2018년 2월 1일, 한국에서 인쇄  
5991-8858KO

서울시 용산구 한남대로 98, 일신빌딩 4층 우)04418  
한국애질런트테크놀로지스(주) 생명과학/화학분석 사업부  
고객지원센터 080-004-5090 [www.agilent.co.kr](http://www.agilent.co.kr)