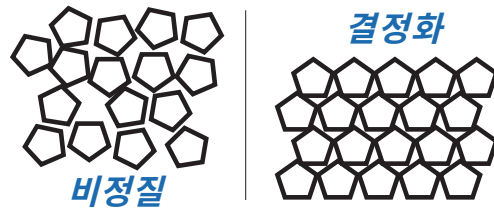


Transmission Raman Spectroscopy를 이용한 결정화도 정량화



저자

Julia Griffen & Andrew Owen
Agilent Technologies, Inc.

개요

약리 유효 성분(API)의 결정화도는 성분의 생체이용률과 전체적인 약효에 영향을 끼칠 수 있습니다. 최종 약품의 결정화도를 측정하는 것은 매우 중요합니다.

Transmission Raman spectroscopy(TRS)는 결정화도 및 비정질 API를 정량화하고 식별할 수 있습니다. 측정은 빠르며, 투과 샘플링 기하학적 기술로 인해 획득 신호가 표면이 아닌 전체 물질을 대표합니다.

도입

본 응용 자료는 0~9.4% w/w의 결정화 API가 비정질 API로 포함된 스프레이 건조 고체 분산 9개 분말 혼합물의 절대적 결정화도를 분석한 결과를 다루고 있습니다. 검출 한계(LOD)는 0.9% w/w로 계산되었습니다. 이는 분말 x-레이 회절(pXRD), 고체상 핵 자기 공명(ssNMR)과 같은 현존하는 분석법과 비교했을 때 Agilent TRS100 Raman 시스템이 좋은 대안일 수 있음을 나타냅니다.

실험

투과 Raman 기하 기술은 레이저 조명의 반대쪽에서 Raman 신호를 수집하며, 그 결과 샘플 물질 전체를 반영하는 Raman 신호를 생성합니다. 후방산란 기하학은 표면만을 반영하는 신호를 수집합니다. 이는 (그림 1과 같이) 서브샘플링 오류의 위험을 동반합니다.

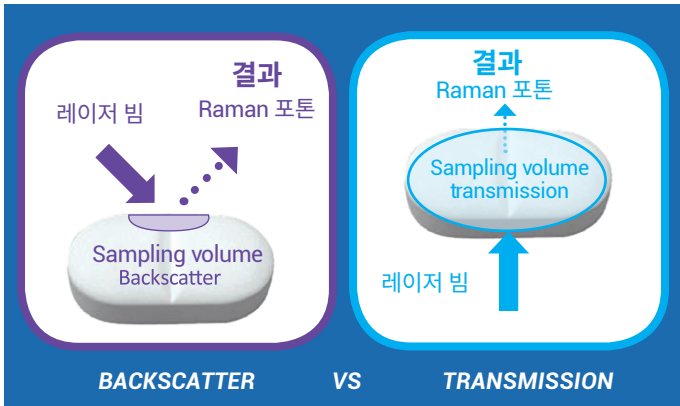


그림 1. Raman 기하학의 구조도

표 1. 결정화도 정량화에 대한 TRS, pXRD, ssNMR 비교

	TRS	pXRD	ssNMR
분석	<ul style="list-style-type: none"> 자동화 전체 샘플 대표 신호(대규모 분석) 정량화를 위한 검량 샘플 필요 	<ul style="list-style-type: none"> 기기 및 샘플 설정에 따라 달라지는 데이터 품질과 LOD 	<ul style="list-style-type: none"> 고품질의 정량화 데이터 획득을 위해서는 전문가 필요 정확성/신뢰성 알려진 샘플 또는 검량 필요 없음
샘플 준비	<ul style="list-style-type: none"> 준비 과정 불필요 - 정제와 캡슐, 바이알이나 주머니 내 분말 등을 있는 그대로 분석 	<ul style="list-style-type: none"> x-레이 투과를 위해 정제를 뺀 과정 필요 정제를 뺀 과정에서 결정화도 물질이 변화할 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> 정제는 보통 알갱이로 부수어진 후 NMR rotor로 패키징
샘플	<ul style="list-style-type: none"> 비파괴적 	<ul style="list-style-type: none"> 파괴적* 	<ul style="list-style-type: none"> 파괴적*
데이터 수집	<ul style="list-style-type: none"> 짧음(1~5분) 	<ul style="list-style-type: none"> 중간(~1시간) 	<ul style="list-style-type: none"> 긴 시간(~6~24시간)
감도(LOD)	<ul style="list-style-type: none"> 0.2~1 % 	<ul style="list-style-type: none"> 2~5 % 	<ul style="list-style-type: none"> 0.3~1 %
테스트당 비용	<ul style="list-style-type: none"> 낮음 	<ul style="list-style-type: none"> 중간 	<ul style="list-style-type: none"> 높음

*정제는 뺀 과정이 필요, 캡슐은 외피 제거 과정 필요

의약품 샘플(분말 및 정제)은 결정 분포도에서 자연적인 불균질성을 나타낼 수 있으며, 이 경우 전체 샘플의 분석 결과를 제대로 반영하는 투과 기하학적 기술이 빛을 발하게 됩니다.

투과 기하학적 기술과 비파괴적 분석의 결합은 또 동일한 샘플에 대한 장기적으로 안정된 연구를 가능케 함으로써, 비정질 재료 분석에서 특히 유용합니다.

전체를 분석할 수 있는 기술로서 TRS는 다른 고체상 기술인 분말 x-레이 회절(pXRD) 및 ssNMR과 비교 시 우수한 성능을 자랑합니다. 그러나 pXRD는 x-레이 투과 깊이의 문제 때문에 샘플링 면에서 한계가 있고 측정이 느리며, LOD 또한 우수하지 않습니다. ssNMR은 비싼 장비를 필요로 하고, 샘플 준비 과정이 부담스러우며, 매우 긴 측정 시간과 전문가 기술이 필요합니다. 또한 두 기술 모두 파괴적 기술로, 샘플을 갈아야 하는 등의 과정이 필요합니다.

결과 및 토의

이 응용 자료에서는 (그림 2, 그림 3과 같이) 부분 최소 제곱 화학계량학적 모델링을 이용한 스펙트럼 정량 분석을 다루었습니다. 강한 상관관계($R^2 = 0.99$)는 이 분말 샘플 내 결정화를 추적하고 모델링하는 것이 가능함을 나타냅니다. 이 플롯으로부터 LOD는 0.9% w/w로 계산되었습니다.

표 1은 결정화 및 비결정질 분석 및 정량화에 사용된 고체상 기술에 대해 요약하고 있습니다. TRS는 전통적인 방법인 pXRD and ssNMR²에 비해 상대적으로 범용성, 빠른 속도, 낮은 LOD, 현장 작업 가능성, 비파괴적 측정 등의 이점이 있습니다.

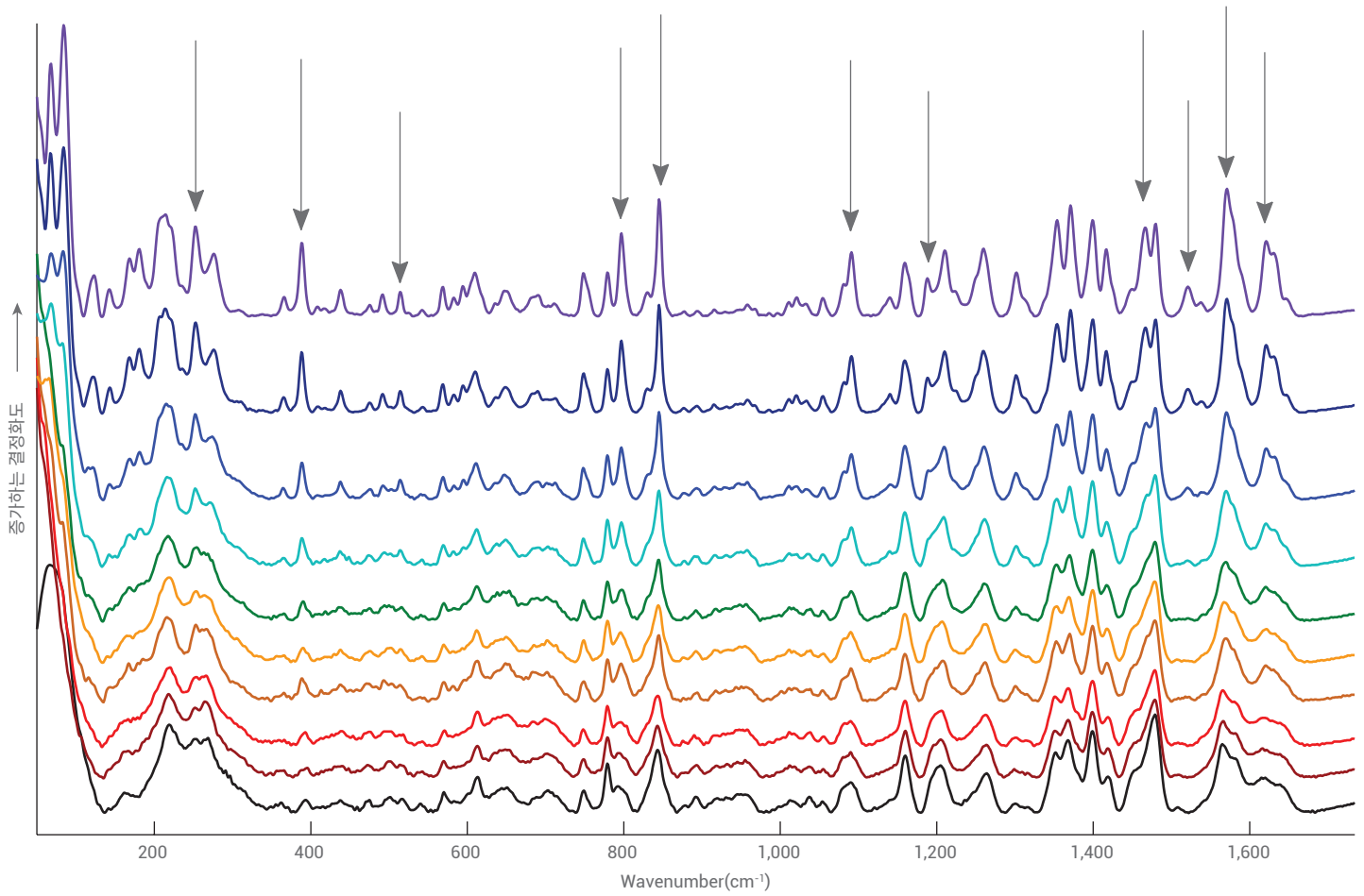


그림 2. Agilent TRS100 Raman 시스템에서 TRS 스펙트럼 수집. 0~9.4% w/w 절대적 결정화도를 보이는 9개 분말 혼합물 스펙트럼 시각화가 결정화도 변화에 따라 명백한 구역으로 나타남(표시)

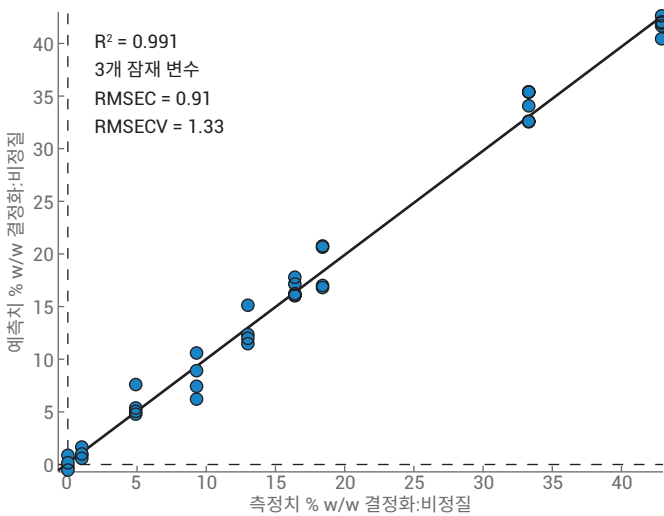


그림 3. % w/w 결정화화 비정질 비율의 예상치와 측정치 비교 플롯

결론

- TRS는 의약품 샘플 내 낮은 수준의 결정화 API를 대규모로 정량화하기에 효과적인 방법입니다.
- TRS는 빠르고 정확하며 테스트당 소요 비용이 낮으므로 Agilent TRS100 Raman은 현존하는 pXRD와 ssNMR 교체상 기술에 대한 좋은 대안이 됩니다.

참조

1. P. Matousek; N. Everall; D. Littlejohn; A. Nordon; M Bloomfield. Dependence of signal on depth in transmission Raman spectroscopy. *Applied Spectroscopy* **2011**, 65, 724-733.
2. A. Kumar; L. Joseph; J. Griffen; *et al.* Fast Non-Destructive Detection of Low Level Crystalline Forms in Amorphous Spray Dried Dispersion Using Transmission Raman Spectroscopy and Comparison to Solid-State NMR Spectroscopy. *American Pharmaceutical Review* **2016**.

www.agilent.com/chem/raman

본 정보는 예고 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2018
2018년 2월 1일, 한국에서 인쇄
5991-8860KO

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

