

2025 USP <467> 및 중국약전 (ChP 0861)에 기반한 잔류 용매 분석

Agilent 8697 헤드스페이스 샘플러 및 Agilent 8890B
GC 시스템 사용

저자

Youjuan Zhang Agilent
Technologies, Inc. Shanghai,
China

개요

잔류 용매에 대한 규제 요구 사항은 시간이 지남에 따라 변화합니다. 미국약전 (USP) <467>은 2025년 9월에 새로운 지침을 발표하여 클래스 2B 용매의 목록과 성능 요구 사항을 확대했습니다. 같은 해 중국약전(ChP)도 개정되었으며, 일반 캡터 0861(ChP 0861)이 업데이트되었습니다. 본 응용 자료에서는 최신 USP <467>에 따라 규정된 허용 한계 농도에서 클래스 1 및 클래스 2 잔류 용매를 분석하는 방법을 설명합니다. 동일한 분석 워크플로우는 ChP 0861에 기술된 일반 원칙 및 분석 요구 사항에도 부합합니다. 상호 보완적인 고정상을 이용한 효율적인 스크리닝과 확인 분석을 수행하기 위해 Agilent 8697 헤드스페이스 샘플러와 이중 컬럼-이중 불꽃 이온화 검출기 (FID) 가스 크로마토그래피(GC) 구성을 사용했습니다. 이 방법은 적절한 분해능, 피크 모양 및 반복성을 바탕으로 일관된 크로마토그래피 성능을 제공했습니다. 운반 가스로 헬륨과 질소를 모두 평가했으며, 두 경우 모두 USP <467> 및 ChP 0861에서 규정한 허용 기준을 충족하거나 그 이상의 성능을 보였습니다. 분석 성능뿐만 아니라 Agilent 8890B GC 시스템의 지능형 기능은 작동 신뢰성을 향상시키고 일상적인 사용을 간소화합니다. 또한 GC Assist는 효율적인 문제해결을 위한 단계별 안내를 제공합니다.

소개

잔류 용매는 합성, 정제 또는 제형화 공정의 일부로 제약 제조 과정에서 일상적으로 사용됩니다. 이러한 휘발성 유기 화합물은 독성학적 위험을 초래할 수 있으므로, 환자 안전과 규제 준수를 보장하기 위해 그 함량을 엄격하게 관리해야 합니다. 따라서 잔류 용매 분석은 의약품 개발 및 제조 전 과정에서 품질 관리의 핵심 요소로 자리 잡고 있습니다.

USP <467>은 잔류 용매 분석을 위한 조화된 기준을 제공하며, 용매의 분류, 농도 한계 및 분석 요구 사항을 규정하고 있습니다.¹ 2025년 9월에는 최신 독성학적 평가 결과와 규제 요구 사항을 반영하여 USP <467>이 개정되었습니다. 개정된 챕터에서는 클래스 2B 용매 목록이 확대되었으며, tert-부틸알코올과 사이클로펜틸 메틸 에테르(CPME)를 포함한 새롭게 추가된 화합물에 대한 성능 요구 사항이 도입되었습니다. 이러한 변경 사항은 잔류 용매 시험의 분석 범위를 확대하는 한편, 시스템 성능의 일관성과 시스템 적합성 검증의 중요성을 더욱 강조합니다. 중국에서는 중국약전 일반 챕터 0861(ChP 0861)²에 따라 잔류 용매를 관리하며, 이는 국제의약품규제조화위원회(ICH) Q3C와 일치하는 위험 기반 분류 체계를 채택하고 있습니다.³ 중국약전은 분석 절차에 대해 USP <467>과는 다른 용어를 사용하지만, 규제 목적, 용매 분류 및 관리 원칙은 USP <467>과 조화를 이루고 있습니다.

헤드스페이스 샘플링을 이용한 가스 크로마토그래피는 우수한 견고성과 휘발성 분석 물질에 대한 높은 적합성으로 인해 잔류 용매 분석에 널리 사용됩니다. 규제 요구 사항이 지속적으로 변화하는 가운데 최신 GC 시스템은 분석법 실행과 규제 준수를 지원하기 위해 지능형 작동 기능을 더욱 강화하고 있습니다. Agilent 8890B 가스 크로마토그래피에는 GC Assist가 탑재되어 있어 사용자가 GC 시스템의 성능 점검을 수행할 수 있도록 지원합니다. 성능 기준을 충족하지 못할 경우 GC 시스템은 사용자에게 경고를 제공하여 이를 안내합니다. 사용자 지시에 따라 GC는 단계별 고장 진단을 지원하는 단계별 문제해결 워크플로우를 시작할 수 있으며, 자율 진단 기능을 통해 숙련된 분석자뿐 아니라 초급 분석자도 일상적인 작동 중 문제를 효율적으로 해결할 수 있도록 돕습니다.

본 응용 자료에서는 클래스 1, 클래스 2A 및 확대된 클래스 2B 잔류 용매를 분석하기 위한 헤드스페이스 GC/FID 분석법을 소개합니다. 또한 신뢰성 있는 시스템 성능 평가, 간소화된 문제해결 및 일관된 분석 성능을 지원하는 지능형 GC 플랫폼을 통해 최신 규제 요구 사항을 효과적으로 충족할 수 있음을 보여줍니다.

실험

본 연구의 실험 조건은 USP <467> 절차 A 및 B에 제시된 일반적인 크로마토그래피 원칙을 따랐습니다. 또한 ChP 0861에 기술된 권장 헤드스페이스 GC 분석법과도 일치합니다. 본 연구에서는 이중 컬럼-이중 FID/GC 구성을 사용하여 절차 A와 B의 스크리닝 및 확인 분석 개념을 동시에 구현했습니다. 시료는 Agilent 8697 헤드스페이스 샘플러를 통해 Agilent 8890B GC로 주입한 후, 그림 1과 같이 Agilent DB-Select 624 UI 컬럼과 DB-WAX UI 컬럼으로 동일하게 분할하여 동시 검출했습니다. 헬륨과 질소를 운반 가스로 사용한 경우 모두에서 유사한 크로마토그래피 성능을 얻었습니다. 데이터는 Agilent OpenLab CDS 버전 2.8을 사용하여 수집했으며, 타겟 분석 물질의 신호대 잡음비(S/N)는 피크-피크(PtoP) 방식을 이용해 잡음을 측정하는 식으로 계산했습니다.

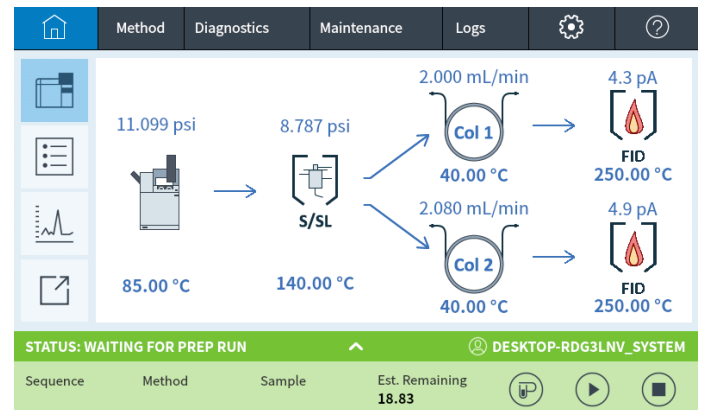


그림 1. 잔류 용매 분석을 위한 이중 컬럼, 이중 FID GC 시스템. 0.5m × 0.32mm 내경 용융 실리카 튜빙을 주입구에서 퍼지되지 않는 양방향 분배기까지 연결하여 주입된 성분이 두 컬럼에 동일하게 분할되도록 했습니다.

표 1. 가스 크로마토그래피 조건.

파라미터	값
Agilent 8697 헤드스페이스 샘플러	
바이알 가압 가스	N ₂
루프 크기	1mL
바이알 크기	20mL
바이알 진탕	8(분당 188회 진탕)
바이알 평형 시간	40분
주입 시간	0.5분
오븐 온도	85°C
루프 온도	85°C
이송 라인	0.53mm 내경, 비활성화된 용융 실리카(부품 번호 160-2535-5)
이송 라인 온도	100°C
바이알 채우기 압력	15psi
루프 채우기 모드	맞춤형
루프 가압 속도	40psi/min
루프 최종 압력	4psi
Agilent 8890B GC	
파라미터	값
주입구	SSL, 140°C, 분할비 10:1
라이너	Ultra inert, 직선형, 1mm 내경(부품 번호 5190-4047)
CFT 장치	퍼지되지 않은 양방향 분배기(부품 번호 G3181B)
컬럼	컬럼 1: Agilent DB-Select 624 UI, 30m × 0.32mm, 1.8µm(부품 번호 123-0334UI) 컬럼 2: Agilent DB-WAX UI, 30m × 0.32mm, 0.25µm(부품 번호 123-7032UI)
운반체	He 및 N ₂ 운반 가스, 2mL/min, 일정 유량
튜브링	0.32mm 내경, 비활성화된 용융 실리카 튜빙(부품 번호 160-2325-5)
오븐	헬륨 운반 가스: 40°C(5.5분 유지), 이후 15°C/min으로 180°C까지 승온, 2.5분 유지 질소 운반 가스: 38°C(5.5분 유지), 이후 15°C/min으로 180°C까지 승온, 4분 유지
FID(두 채널 모두)	온도: 250°C, 수소: 30mL/분, 공기: 300 mL/min,
데이터 수집 주기	10Hz

화학물질 및 표준물질

본 연구에서는 다음 표준물질을 사용했습니다.

클래스 1: 잔류 용매 467 클래스 1(부품 번호 5190-0490)

클래스 2A: 잔류 용매 467 클래스 2A(부품 번호 5190-0492)

클래스 2B: 잔류 용매 467 클래스 2B(USP 부품 번호 1601292), Alta Scientific Co. Ltd.에서 구매했습니다.

메틸 아이소부틸 케톤(MIBK) 및 큐멘의 단일 표준물질은 Alta Scientific Co. Ltd.에서 구매했습니다.

클래스 1 용매

- 원액 바이알 1mL와 DMSO 9mL를 혼합한 후 물로 100mL까지 희석
- 1단계 용액 1mL를 취하여 물로 100mL까지 희석
- 2단계 용액 10mL를 취하여 물로 100mL까지 희석
- 3단계 용액 1mL와 물 5mL를 20mL 헤드스페이스 바이알에 넣음

클래스 2A 용매

- 원액 1mL 바이알에 MIBK와 큐멘을 첨가한 후 물로 100mL까지 희석
- 1단계 용액 1mL와 물 5mL를 20mL 헤드스페이스 바이알에 넣음

Class 2B 용매

- 1mL 원액 바이알을 물로 100mL까지 희석
- 1단계 용액 5mL와 물 1mL를 20mL 헤드스페이스 바이알에 넣음

결과 및 토의

모든 Class 1, 2A 및 2B 용매는 USP <467>에서 규정한 한계 농도로 조제했기 때문에 4염화탄소, 1,4-다이옥산, 1,2-디메톡시에테인 및 니트로메탄을 포함한 일부 화합물은 검출기 반응이 비교적 낮게 나타났습니다. 또한 아세토니트릴과 피리딘은 DB-Select 624 UI 컬럼에서 검출기 반응이 낮을 뿐만 아니라 피크 테일링도 나타나 피크 적분이 베이스라인 설정에 민감했습니다. 따라서 적분 파라미터를 신중하게 최적화하는 것이 좋습니다.

USP <467>에서는 잔류 용매 분석을 위한 필수 시스템 적합성 요구 사항을 규정하고 있으며, 그 내용은 표 2에 요약되어 있습니다. 여기에는 클래스 1 용매에 대한 최소 신호대 잡음비(S/N) 요구 사항과 절차 A 및 B에서의 주요 클래스 2A 용매 쌍에 대한 최소 분리도 요구 사항이 포함됩니다. 이러한 기준을 충족하면 일상적인 잔류 용매 분석에서 신뢰할 수 있는 정량 성능을 확보할 수 있습니다.

반면 ChP 0861에서는 시스템 적합성 요구 사항을 보다 유연한 방식으로 규정하고 있습니다. 특정 용매에 대해 고정된 허용 기준을 설정하는 대신, 분석법 밸리데이션 결과와 실제 분석 요구 사항에 따라 적절한 성능 기준을 설정할 수 있도록 허용합니다. 두 약전은 요구 사항의 구체성에는 차이가 있지만, USP <467>과 ChP 0861 모두 궁극적으로는 신뢰성 있는 잔류 용매 분석을 위해 충분한 감도와 크로마토그래피 성능을 확보하는 것을 목표로 합니다.

표 2. 잔류 용매 분석을 위한 USP <467> 시스템 적합성 요구 사항

절차	용매 클래스	화합물명	USP <467> 요구 사항
A	클래스 1	S/N (1,1,1 trichloroethane)	≥ 5
	클래스 1	S/N(기타 용매)	≥ 3
	클래스 2A	분해능(아세토니트릴/염화메틸렌)	≥ 1
B	클래스 1	S/N(벤젠)	≥ 5
	클래스 1	S/N(기타 용매)	≥ 3
	클래스 2A	분해능(MIBK/cis-1,2-디클로로에텐)	≥ 1
	클래스 2B	분해능(1,2-디메톡시에테인/사이클로펜틸 메틸 에테르)	≥ 1.5

그림 2부터 그림7은 헬륨과 질소를 운반 가스로 사용하여 DB-Select 624 UI 및 DB-WAX UI 컬럼에서 클래스 1, 2A 및 2B 잔류 용매 혼합물을 분석한 결과를 보여줍니다. 절차 A에 따라 클래스 1 용매를 분석한 결과, 헬륨을 운반 가스로 사용했을 때 1,1,1-트리클로로에테인과 4염화탄소의 신호대 잡음비(S/N)는 각각 78.3과 11.1이었습니다. 질소를 운반 가스로 사용했을 때는 해당 S/N 값이 각각 67.8과 9.6으로 나타났습니다. 절차 B에서 클래스 1 용매를 분석한 결과, 벤젠은 두 운반 가스 모두에서 높은 신호대 잡음비(S/N)를 나타냈으며, 헬륨 사용 시 105.1, 질소 사용 시 104.8을 기록했습니다. 절차 A에서 클래스 2A 용매를 분석한 결과, 아세토니트릴과 메틸렌 클로라이드 간의 분해능은 헬륨과 질소를 운반 가스로 사용한 경우 모두 3.4로 나타나 동일한 수준의 크로마토그래피 성능을 확인했습니다. 절차 B에서는 클래스 2A 및 클래스 2B 용매 모두에서 충분한 분리가 이루어졌습니다. 클래스 2A 용매인 아세토니트릴과 MIBK 간의 분해도 헬륨을 운반 가스로 사용했을 때 1.9, 질소를 운반 가스로 사용했을 때 1.4로, USP <467>의 허용 기준을 충족했습니다. 클래스 2B 용매에서는 1,2-디메톡시에테인과 사이클로펜틸 메틸 에테르가 양호하게 분리되었으며, 헬륨과 질소를 운반 가스로 사용한 조건에서 각각 3.7과 3.4의 분해능을 나타냈습니다.

2025년에 새롭게 개정된 USP <467>에서는 tert-부틸알코올과 사이클로펜틸 메틸 에테르(CPME)가 클래스 2B 용매 목록에 추가되었습니다. 절차 A 조건에서 운용한 DB-Select 624 UI 컬럼에서는 피리딘이 CPME 바로 다음에 용리되었습니다. CPME 피크는 비교적 크게 나타난 반면 피리딘은 작은 피크로 나타났으며, 두 화합물 모두에서 어느 정도의 피크 테일링이 관찰되었습니다. 이러한 어려움에도 불구하고 CPME와 피리딘은 베이스라인 분리를 성공적으로 달성했습니다. 절차 B 조건에서 운용한 DB-WAX UI 컬럼에서는 CPME가 3.91분에 용리되었고, 피리딘은

9.14분에 용리되었습니다(그림 6). 두 피크는 간섭 없이 완전히 분리되었으며, 두 화합물 모두에서 더욱 대칭적인 피크 모양을 나타냈습니다. 또한 클래스 2B 용매의 경우 헬륨 또는 질소 중 어느 운반 가스를 사용하더라도 절차 A와 B 모두에서 동시 용리가 관찰되지 않았으며, USP <467>의 크로마토그래피 요구 사항을 모두 충족했습니다.

전체 시스템의 안정성을 평가하기 위해 헬륨과 질소를 각각 운반 가스로 사용하여 클래스 1, 2A 및 2B 용매 혼합물을 연속으로 9회 주입했습니다. 모든 분석 물질에 대해 피크 면적 반복성을 평가했으며, 그 결과를 표 3과 그림 8에 요약했습니다. 헬륨을 운반 가스로 사용하여 절차 A와 B 조건에서 분석한 결과, 모든 분석 물질의 피크 면적에 대한 평균 상대표준편차(%RSD)는 1.32%였으며, 전체 화합물의 47%는 피크 면적 RSD가 1% 미만으로 나타났습니다. 질소를 운반 가스로 사용한 경우 모든 분석 물질의 평균 피크 면적 %RSD는 1.28%였으며, 전체 화합물의 50%는 피크 면적 RSD가 1% 미만으로 나타났습니다. 이러한 결과는 질소를 운반 가스로 사용했을 때의 반복성이 헬륨을 사용했을 때와 동등한 수준임을 보여주며, 운반 가스의 종류와 관계없이 일관되고 견고한 시스템 성능을 제공함을 확인했습니다.

표 3에는 헬륨과 질소를 운반 가스로 사용했을 때 두 캐필러리 컬럼에서 각 잔류 용매의 머무름 시간(RT) 반복성도 함께 요약했습니다. 전반적으로 DB-Select 624 UI 컬럼은 두 운반 가스 조건 모두에서 평균 RT RSD가 약 0.009%로, 더 우수한 RT 반복성을 나타냈습니다. 반면 DB-WAX UI 컬럼에서는 RT 변동성이 다소 높게 나타났으며, 헬륨과 질소를 운반 가스로 사용한 경우 모두 평균 RT RSD는 약 0.018%였습니다. 헤드스페이스 바이알에 담긴 6mL 표준용액은 물의 비율이 높았으며, 바이알을 오븐에서 평형화하는 동안 많은 양의 물이 헤드스페이스로 증발한 후 분석 물질과 함께 GC 컬럼으로 도입되었습니다. WAX 고정상은 물의 영향을 상대적으로 더 많이 받기 때문에 머무름 시간의 안정성에 영향을 받을 수 있습니다. DB-WAX UI 컬럼에서 물이 분석 물질의 머무름 시간에 미치는 영향을 추가로 평가하기 위해, 해당 컬럼을 다른 GC 시스템의 열전도도 검출기(TCD)에 연결했습니다. 물 피크의 베이스라인 폭은 1.5분을 초과했으며, 물 피크의 끝부분은 *m*-자일렌이 용리되는 시점과 가까웠습니다. 큐멘, *o*-자일렌, 클로로벤젠, 피리딘 및 테트라린과 같이 물 피크의 꼬리 부분에서 또는 그 이후에 용리되는 화합물은 물의 영향을 받아 RT 반복성이 다소 저하되었습니다. 이러한 영향으로 인해 DB-Select 624 UI 컬럼에서 얻은 평균 RT RSD 값이 DB-WAX UI 컬럼에서 얻은 값보다 일관되게 낮게 나타났습니다. 그림에도 불구하고 관찰된

머무름 시간 변화는 매우 미미했으며 정성 분석에는 아무런 영향을 미치지 않았습니다. 실제로 이러한 작은 머무름 시간 변화를 확인하려면 크로마토그램을 크게 확대해야 했습니다.

이러한 결과는 물 함량이 높은 헤드스페이스 조건과 같은 까다로운 환경에서도 애질런트 GC 컬럼이 우수한 머무름 시간 안정성과 전반적인 성능을 제공할 수 있음을 다시 한번 보여줍니다.

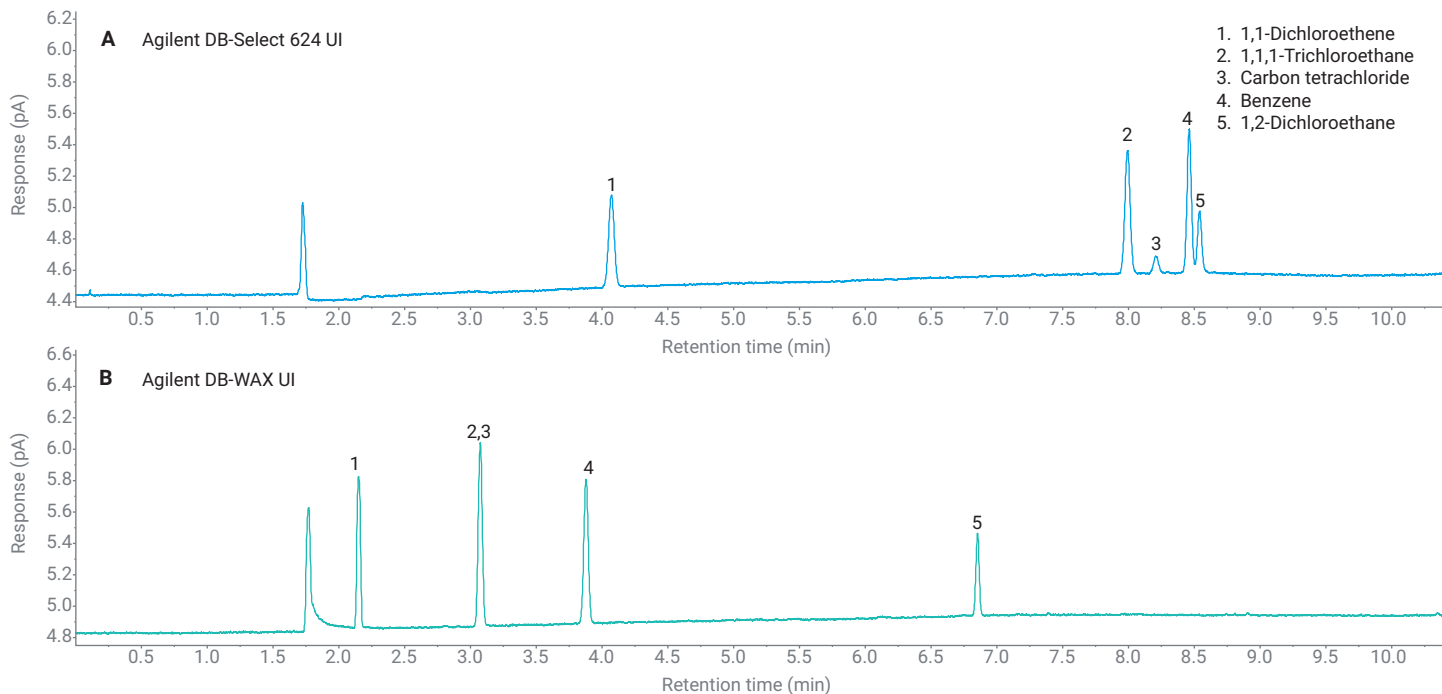


그림 2. 헬륨을 운반 가스로 사용하여 Agilent DB-Select 624 UI 컬럼(절차 A) 및 Agilent DB-WAX UI 컬럼(절차 B)에서 얻은 클래스 1 표준용액의 GC/FID 크로마토그램.

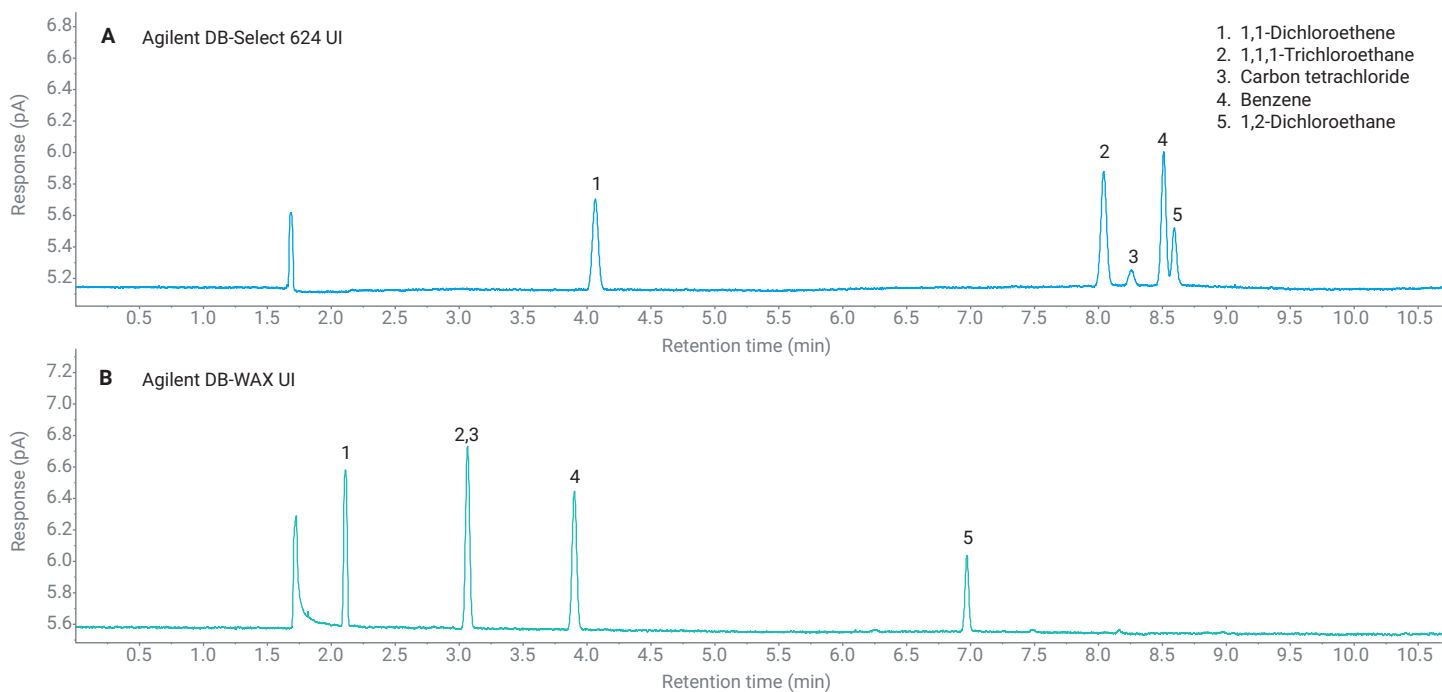


그림 3. 질소를 운반 가스로 사용하여 Agilent DB-Select 624 UI 컬럼(절차 A) 및 Agilent DB-WAX UI 컬럼(절차 B)에서 얻은 클래스 1 표준용액의 GC/FID 크로마토그램.

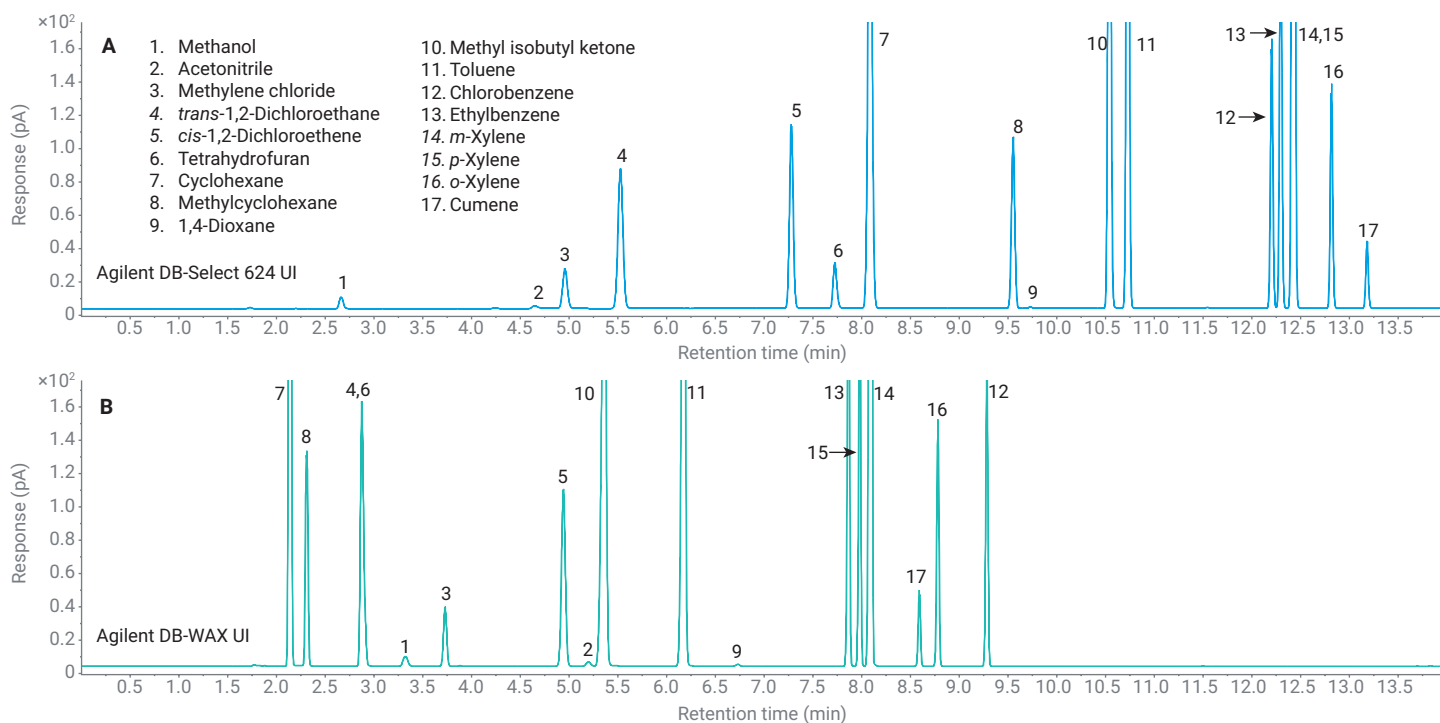


그림 4. 헬륨을 운반 가스로 사용하여 Agilent DB-Select 624 UI 컬럼(절차 A) 및 Agilent DB-WAX UI 컬럼(절차 B)에서 얻은 클래스 2A 표준용액의 GC/FID 크로마토그램.

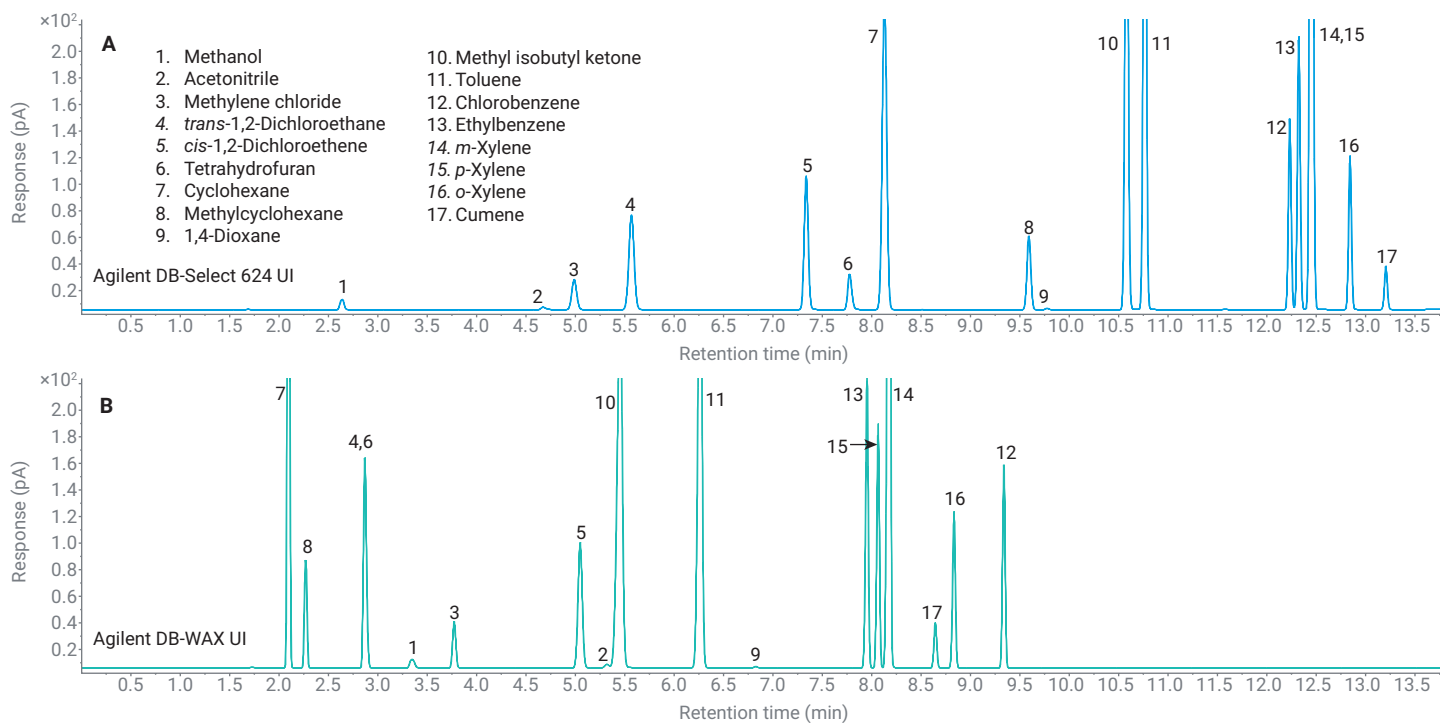


그림 5. 질소를 운반 가스로 사용하여 Agilent DB-Select 624 UI 컬럼(절차 A) 및 Agilent DB-WAX UI 컬럼(절차 B)에서 얻은 클래스 2A 표준용액의 GC/FID 크로마토그램.

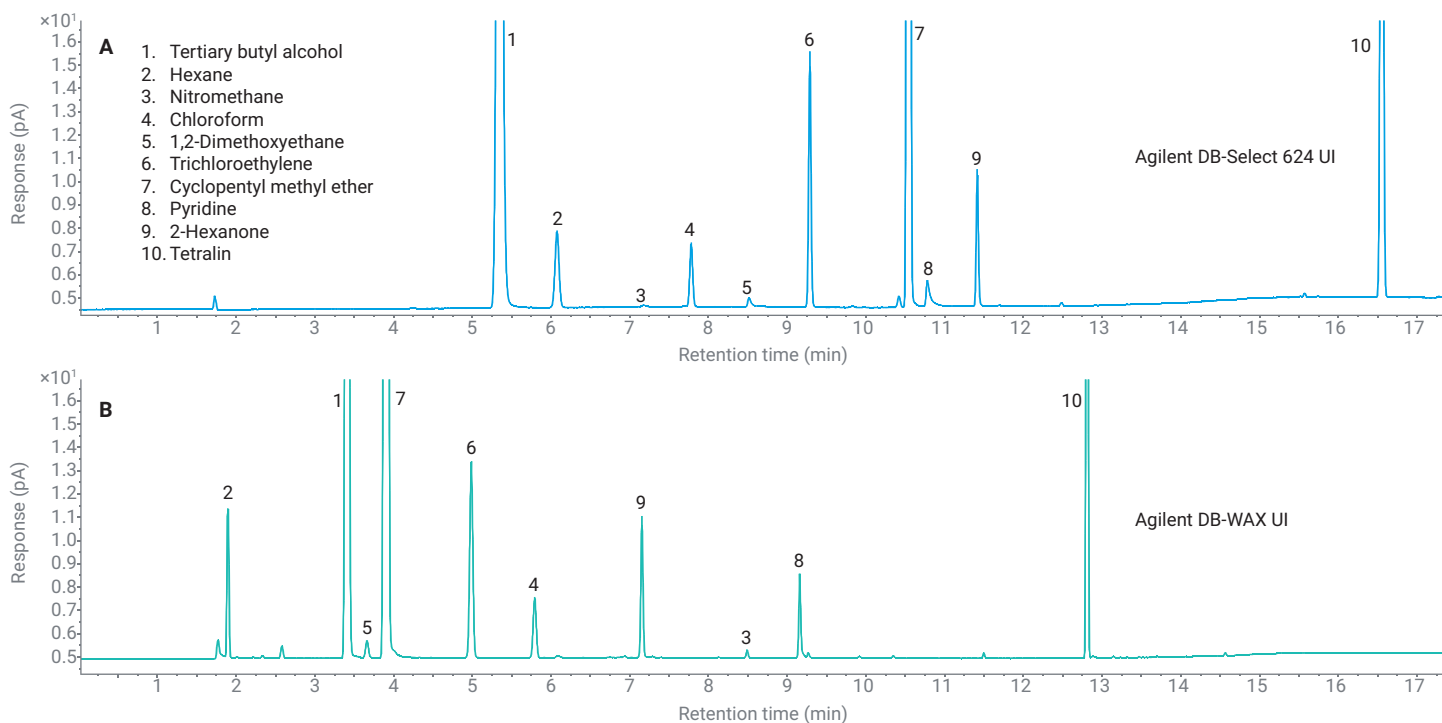


그림 6. 헬륨을 운반 가스로 사용하여 Agilent DB-Select 624 UI 컬럼(절차 A) 및 Agilent DB-WAX UI 컬럼(절차 B)에서 얻은 클래스 2B 표준용액의 GC/FID 크로마토그램.

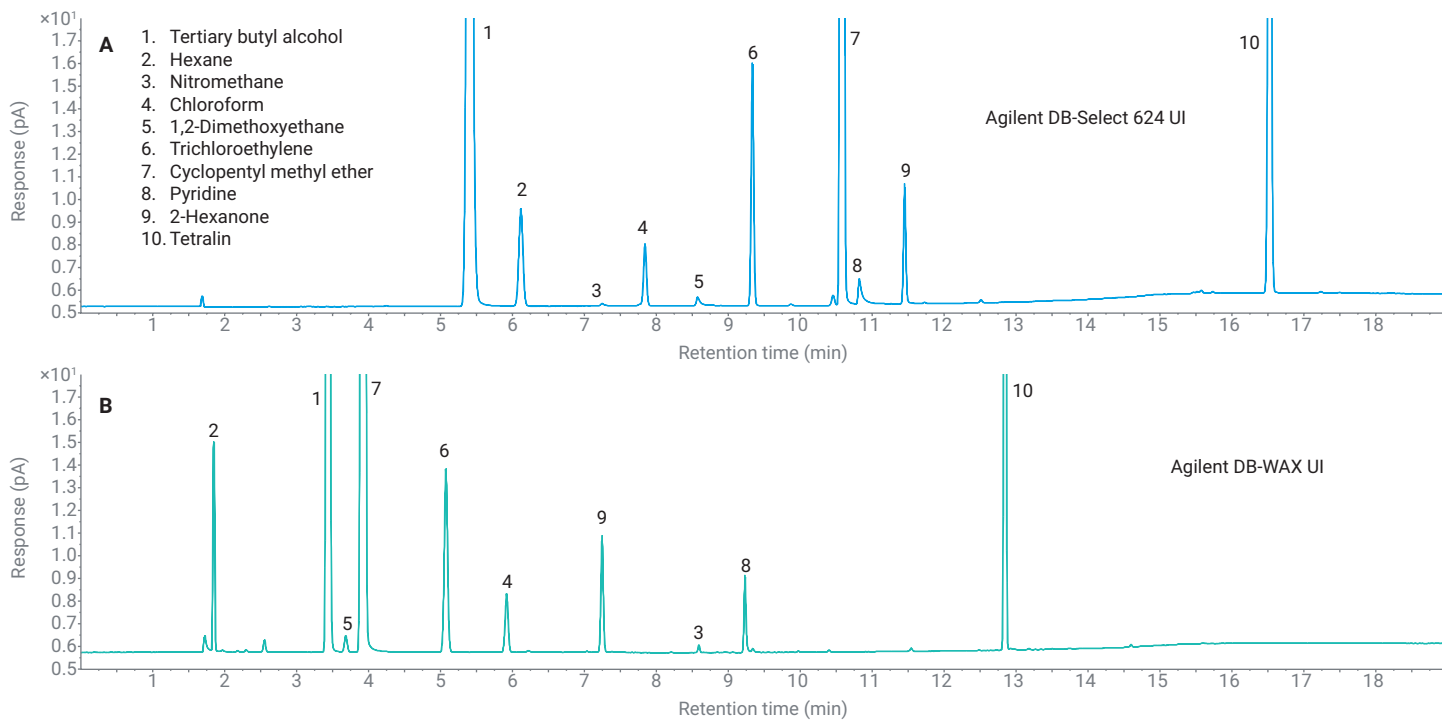


그림 7. 질소를 운반 가스로 사용하여 Agilent DB-Select 624 UI 컬럼(절차 A) 및 Agilent DB-WAX UI 컬럼(절차 B)에서 얻은 클래스 2B 표준용액의 GC/FID 크로마토그램.

표 3. 헬륨 및 질소를 운반 가스로 사용하여 Agilent DB-Select 624 UI 및 Agilent DB-WAX UI 컬럼에서 얻은 RT 및 면적 반복성(n = 9).

화합물명	He 운반 가스				N ₂ 운반 가스			
	절차 A DB-Select 624 UI		절차 BDB-WAX UI		절차 ADB-Select 624 UI		절차 B DB-WAX UI	
	RT %RSD	면적 %RSD	RT %RSD	면적 %RSD	RT %RSD	면적 %RSD	RT %RSD	면적 %RSD
클래스 1								
1,1-Dichloroethene	0.021	1.275	0.016	1.931	0.034	2.186	0.034	1.714
1,1,1-Trichloroethane	0.005	1.373	0.008	1.409	0.005	2.201	0.012	1.799
Carbon tetrachloride	0.016	1.955	1,1,1-trichloroethane과 동시 용리	1,1,1-trichloroethane과 동시 용리	0.03	2.825	1,1,1-trichloroethane과 동시 용리	1,1,1-trichloroethane과 동시 용리
Benzene	0.004	1.833	0.013	1.36	0.006	1.828	0.01	2.002
1,2-Dichloroethane	0.003	2.107	0.01	1.768	0.007	2.807	0.009	2.265
클래스 2A								
Methanol	0.047	2.521	0.04	2.558	0.014	2.629	0.021	2.647
Acetonitrile	0.014	1.406	0.017	1.38	0.003	1.765	0.004	1.797
Methylene chloride	0.007	0.777	0.012	0.765	0.003	0.324	0.004	0.37
trans-1,2-Dichloroethene	0.01	0.845	tetrahydrofuran와 동시 용출	tetrahydrofuran와 동시 용출	0.005	0.53	tetrahydrofuran와 동시 용출	tetrahydrofuran와 동시 용출
cis-1,2-Dichloroethene	0.004	0.696	0.014	0.719	0.004	0.399	0.003	0.389
Tetrahydrofuran	0.009	0.937	0.009	0.837	0.004	0.485	0.005	0.504
Cyclohexane	0.006	0.882	0.009	0.879	0.007	0.398	0.004	0.399
Methylcyclohexane	0.003	1.89	0.01	1.868	0.002	0.403	0.003	0.418
1,4-Dioxane	0.006	2.393	0.009	2.002	0.003	2.483	0.007	2.77
Methyl isobutyl ketone	0.002	0.704	0.011	0.712	0.003	0.338	0.005	0.332
Toluene	0.003	0.641	0.01	0.636	0.003	0.398	0.005	0.393
Chlorobenzene	0.001	0.655	0.073	0.644	0.002	0.406	0.02	0.411
Ethylbenzene	0.002	0.643	0.007	0.635	0.002	0.408	0.003	0.404
m-Xylene	0.002	0.645	0.005	0.632	0.003	0.416	0.002	0.409
p-Xylene	m-xylene과 동시 용리	m-xylene과 동시 용리	0.005	0.692	m-xylene과 동시 용리	m-xylene과 동시 용리	0.003	0.436
o-Xylene	0.002	0.541	0.088	0.522	0.002	0.386	0.024	0.38
Cumene	0.002	0.788	0.1	0.787	0.003	0.402	0.028	0.42
클래스 2B								
Tertiary butyl alcohol	0.038	1.025	0.008	1.033	0.078	1.064	0.012	1.051
Hexane	0.007	2.59	0.016	2.575	0.011	1.779	0.015	1.57
Nitromethane	0.026	3.016	0.012	2.598	0.02	2.942	0.017	2.38
Chloroform	0.004	1.728	0.008	1.722	0.007	1.833	0.014	1.604
1,2-Dimethoxyethane	0.008	1.912	0.014	2.256	0.017	2.802	0.018	1.729
Trichloroethylene	0.003	2.141	0.008	2.092	0.003	2.076	0.016	2.084
Cyclopentyl methyl ether	0.003	0.58	0.006	0.581	0.004	0.75	0.012	0.746
Pyridine	0.004	1.167	0.048	1.786	0.007	3.291	0.104	2.264
2-Hexanone	0.002	0.61	0.005	0.643	0.002	0.879	0.009	0.682
Tetralin	0.003	1.025	0.012	1.03	0.003	1.227	0.024	1.194

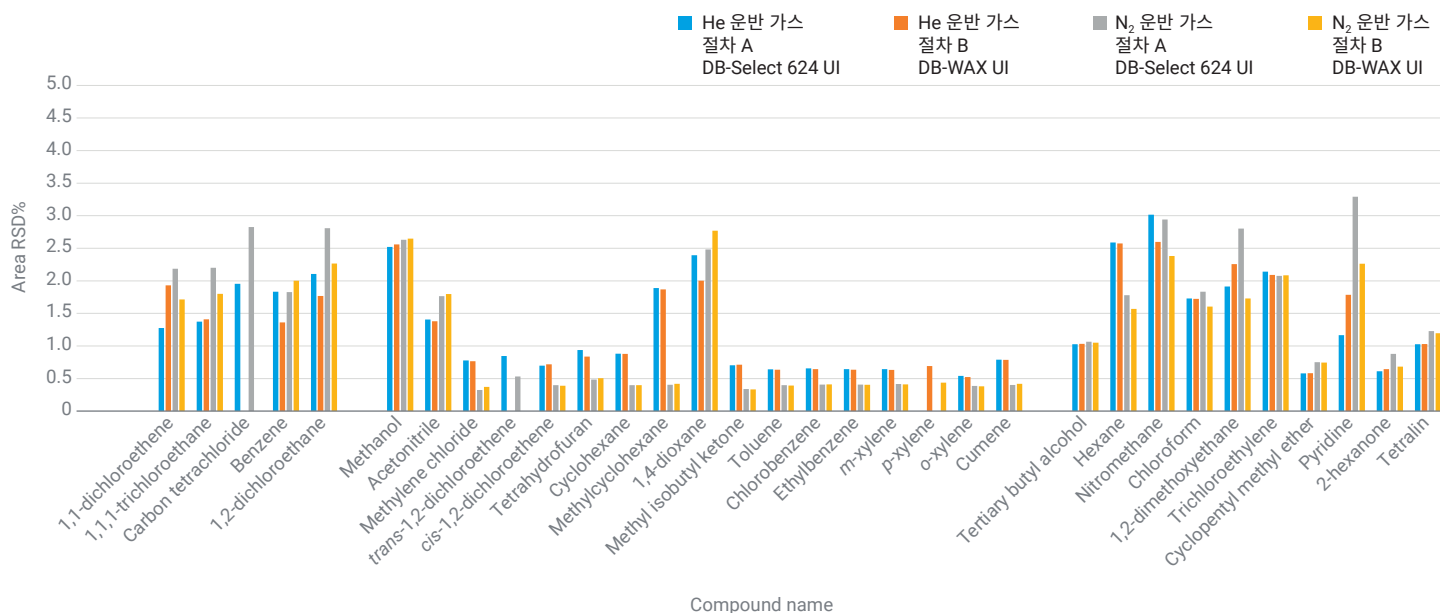


그림 8. 헬륨 및 질소를 운반 가스로 사용하여 Agilent DB-Select 624 UI 및 Agilent DB-WAX UI 컬럼에서 모든 용매에 대해 얻은 면적 RSD.

혼합 잔류 용매의 단일 분석

일반적인 제약 분석 실험실에서는 클래스 1, 2A 및 2B 잔류 용매를 각각 별도로 주입하여 분석하지 않습니다. 대부분의 실제 분석에서는 분석 대상인 잔류 용매에 클래스 1과 클래스 2에 속하는 화합물이 함께 포함됩니다. 따라서 클래스 1, 2A 및 2B 용매 표준물질을 혼합하여 총 32개 화합물로 구성된 단일 혼합 표준물질을 준비했습니다. 그림 9와 그림 10에서 볼 수 있듯이 대부분의 화합물은 베이스라인 분리를 달성했습니다. 그러나 일부 화합물 쌍에서는 동시 용리가 발생했습니다. 중요한 점은 본 연구에 사용된 시스템이 이중 컬럼 구성이라는 것입니다. DB-Select 624

UI 컬럼에서 동시 용리된 일부 화합물은 DB-WAX UI 컬럼에서 양호하게 분리되었으며, 반대로 DB-WAX UI 컬럼에서 분리되지 않은 성분은 DB-Select 624 UI 컬럼에서 효과적으로 분리할 수 있었습니다. 이와 같은 상호 보완적인 분리 특성은 이중 컬럼 분석의 장점을 명확하게 보여주며, 복잡한 잔류 용매 혼합물에 대해 더 우수한 분리 성능과 더 높은 화합물 식별 신뢰도를 제공합니다. 다만 현재 조건에서는 *cis*-1,2-디클로로에텐, 테트라하이드로푸란 및 CPME와 같은 일부 화합물이 두 컬럼 모두에서 다른 성분과 동시 용리된다는 점에 유의해야 합니다. 이러한 경우에는 MSD를 사용하여 추가적인 정성 확인을 수행할 수 있습니다.

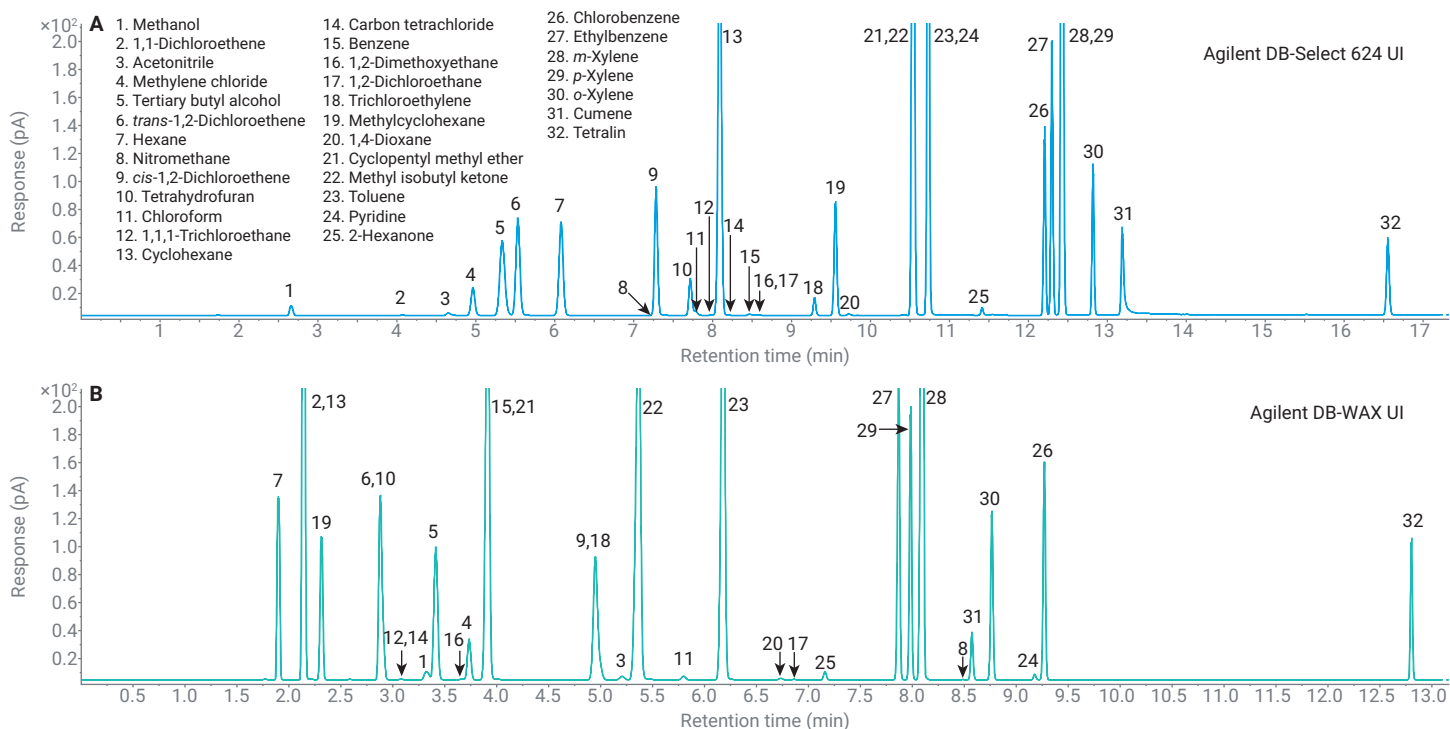


그림 9. 헬륨을 운반 가스로 사용하여 Agilent DB-Select 624 UI 컬럼(절차 A) 및 Agilent DB-WAX UI 컬럼(절차 B)에서 얻은 클래스 1, 2A 및 2B 혼합물의 GC/FID 크로마토그램.

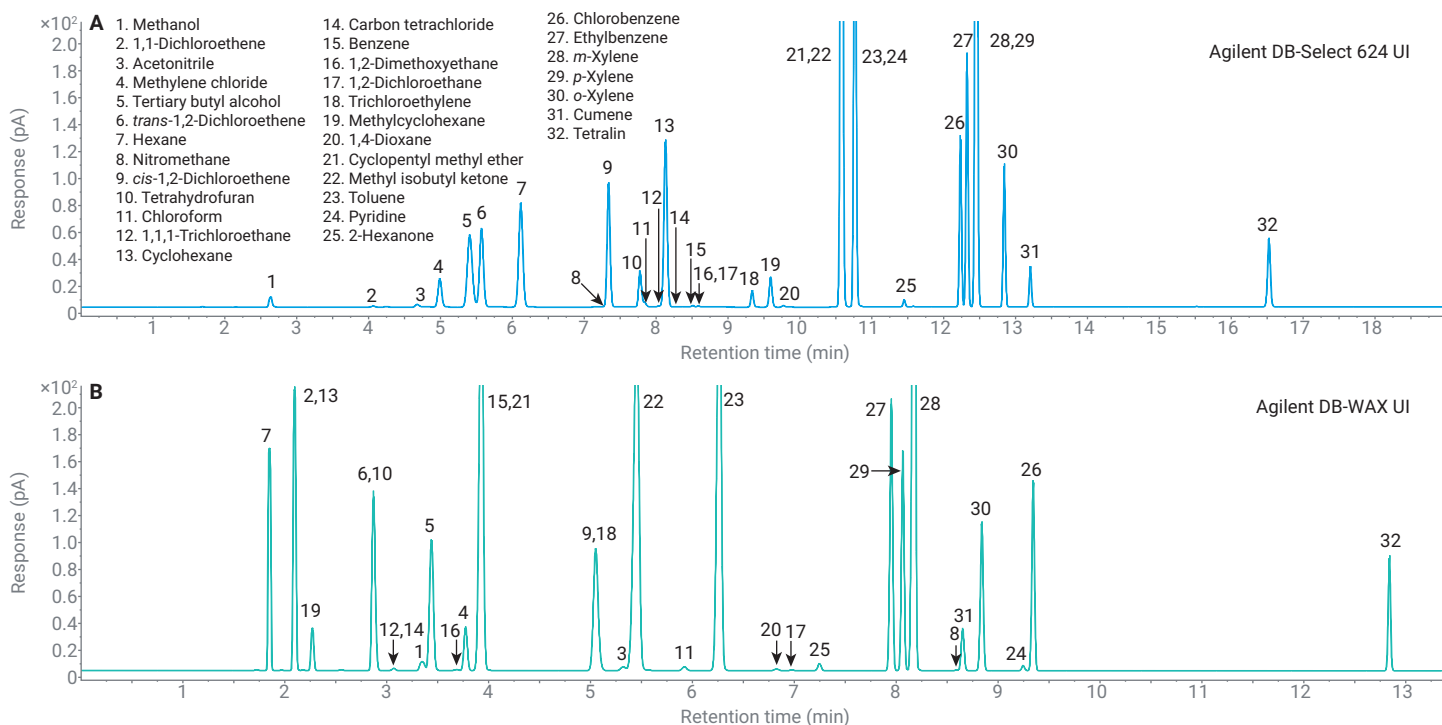


그림 10. 질소를 운반 가스로 사용하여 Agilent DB-Select 624 UI 컬럼(절차 A) 및 Agilent DB-WAX UI 컬럼(절차 B)에서 얻은 클래스 1, 2A 및 2B 혼합물의 GC/FID 크로마토그램.

성능 모니터링 및 단계별 문제해결을 위한 GC Assist

일반적인 제약 분석 실험실에서는 일상적인 GC 작동을 시작하기 전에, 또는 각 분석 시퀀스의 시작 시점에 시스템 적합성 시험을 수행하여 기기의 성능이 적절한 수준인지 확인하는 것이 일반적입니다. 이러한 점검에는 일반적으로 주요 화합물 쌍의 분리도, 머무름 시간 안정성, 피크 면적 일관성 등이 포함됩니다. 사전에 정의된 시스템 적합성 기준을 충족하지 못하는 경우에는 일반적으로 GMP 절차에 따라 조사와 문서화가 필요합니다.

본 연구에서 설명한 분석법은 USP <467> 및 ChP 0861 요구 사항을 따르고 화합물 식별을 위해 이중 컬럼 구성을 적용했지만, 많은 제약 분석 실험실에서는 자사 제품에 대한 이해도가 높고 시료에 존재하는 잔류 용매를 명확하게 파악하고 있습니다. 따라서 단일 컬럼을 사용하는 GC 구성은 일상적인 잔류 용매 분석에 널리 채택되고 있습니다.

현재 8890B GC가 모든 시스템 적합성 기준을 완전히 평가할 수 있는 것은 아니지만, 단일 채널 구성에서 핵심 성능 점검 항목을 지원할 수 있습니다. 여기에는 타겟 피크의 머무름 시간, 피크 면적, 대칭성 및 주요 화합물 쌍의 분리도가 사전에 정의된 허용 범위 내에 있는지 평가하는 것이 포함됩니다. 어떤 파라미터라도 허용 한계를 벗어난 것으로 확인되면, 시퀀스가 계속 진행되거나 중단되도록 설정할 수 있습니다. 평가가 완료되면 합격 또는 불합격 결과를 표시하는 보고서가 생성됩니다. 불합격 결과가 나온 경우, 사용자는 내장된 자가 안내식 문제해결 기능을 수동으로 시작할 수 있습니다. 기기는 피크 평가 결과에 따라 문제를 식별하고 사용자와 지속적으로 상호작용하면서 문제해결 과정을 단계별로 안내하여, 사용자가 장비와 함께 고장 진단을 완료할 수 있도록 지원합니다.

전체 과정은 기준 크로마토그램을 수집하는 것부터 시작됩니다. OpenLab CDS 버전 2.8에서는 **GC Plugins(GC 플러그인)**을 선택한 후 **Peak Evaluation Setup(피크 평가 설정)**을 실행하여 이 작업을 수행하며, 그림 11과 같이 사용자 안내 방식의 워크플로우를 제공합니다. 소프트웨어는 일련의 대화 상자를 순차적으로 표시하므로, 사용자는 사전 경험이 없어도 단계별로 작업을 진행할 수 있습니다.

그림 11에 나타난 것처럼 **Peak Evaluation Setup(피크 평가 설정)**은 세 가지 주요 단계로 구성됩니다.

- 첫 번째 단계에서는 표준용액의 바이알 위치와 해당 수집된 분석법을 지정하여 표준 크로마토그램을 수집합니다. 사용자가 분석을 시작하면 GC가 분석을 수행하고, 생성된 기준 크로마토그램은 GC 시스템에 직접 저장됩니다.
- 두 번째 단계에서는 기준 크로마토그램 적분, 표적 화합물의 식별 및 이름 지정, 최종 기준 크로마토그램 저장 등의 작업을 수행합니다. 이후 해당 기준 크로마토그램을 수집된 분석법에 적용되어 일상적인 작동 중에도 일관된 성능 평가가 이루어질 수 있도록 합니다.
- 세 번째 단계에서는 피크 평가 기능을 활성화하고 성능 허용 기준을 설정하여 수집된 분석법을 구성합니다(예: 그림 11의 6. *Set acceptance limits*(허용 기준 설정)에 표시된 것처럼 허용 가능한 머무름 시간 편차를 $\pm 2\%$ 로 설정). 이러한 설정을 완료한 후 분석법을 저장하면 일상적인 작동 중 핵심 성능 평가에 사용할 수 있습니다.

설정이 완료되면 수집된 분석법은 핵심 성능 평가에 사용할 수 있습니다. 모든 성능 파라미터가 사전에 정의된 허용 범위 내에 있으면 **Pass(통과)** 보고서가 자동으로 생성됩니다. 반대로 하나 이상의 항목이 허용 기준을 벗어나면 시스템은 **Fail(실패)** 결과를 생성합니다. 이 경우 그림 12와 같이 GC 터치스크린에 피크 평가가 실패했음을 알리는 알림 창이 자동으로 표시됩니다.

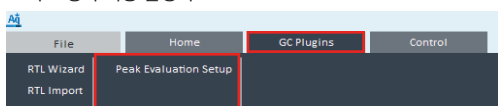
다음에 설명하는 문제해결 절차는 대표적인 사례를 예로 든 것입니다. 실제 발생한 문제의 유형에 따라 터치스크린에 표시되는 대화 상자, 메시지 및 권장 조치는 달라질 수 있습니다. 경고 창의 왼쪽 아래에 있는 **View Conditions(조건 보기)**를 클릭하면 보다 자세한 정보를 확인할 수 있습니다. 그림 12의 2. *Start troubleshooting*(문제해결 시작) 화면에서 볼 수 있듯이, 실패 원인은 머무름 시간이 허용 범위를 벗어났기 때문입니다. 사용자가 **Troubleshoot(문제해결)**을 선택하면 다음 대화 상자에서 GC는 현재 문제를 **No Peaks(피크 없음)**로 진단했음을 표시합니다. 이후 사용자가 **Next(다음)**를 클릭하면 GC는 현재 유로에서 피크가 검출되지 않는 원인을 확인하기 위한 문제해결을 진행할 것인지 묻습니다. 이후 터치스크린에는 사용자가 확인해야 할 분석법 파라미터가 순차적으로 표시됩니다. 사용자가 해당 파라미터가 올바른 것으로 확인하면 **Next(다음)**를 클릭하여 다음 단계로 진행할 수 있습니다. 분석법 확인이 완료되면 GC는 시스템 누출이 의심되는지 여부를 질문하며 사용자에게 단계별 문제해결 절차를 안내합니다.

컬럼 관련 문제가 의심되어 사용자가 컬럼을 트리밍하거나 다시 설치해야 하는 경우, Agilent 8890B GC는 안전한 작업을 위해 오븐을 제어된 방식으로 냉각합니다. 이후 진행되는 안내 절차에서는 컬럼 설치에 필요한 공구를 터치스크린에 명확하게 표시하고, 설치 과정을 단계별로 안내합니다. 컬럼 설치 방법을 설명하는 동영상도 터치스크린에 표시되며, 전체 화면으로 보거나 필요에 따라 일시 정지할 수 있으므로 사용자는 기기에서 작업을 수행하면서 설치 절차를 편리하게 따라 할 수 있습니다.

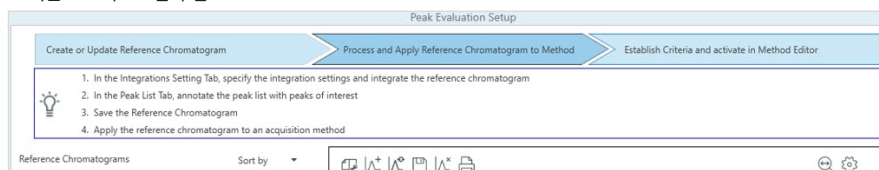
또한 8890B GC는 GC 오븐 내부에 밝기 조절이 가능한 조명을 내장하고 있습니다. 이 조명은 컬럼 설치 시 시야를 크게 향상시켜 연결 부위와 컬럼 위치를 더욱 명확하게 확인할 수 있도록 합니다. 컬럼 설치가 완료되면 GC 시스템은 자동으로 주입구 누출 테스트를 수행하여 누출이 없는지 확인합니다.

이 전 과정에서 시스템은 단계별 안내를 제공하므로 사용자는 문제를 체계적으로 분리하고 해결할 수 있습니다. 이와 같은 통합 워크플로우는 Agilent 8890B 지능형 GC가 일상적인 작업과 문제해결을 간소화하여, 일반적인 제약 분석 실험실 환경에서도 효율적이고 규정을 준수하는 작업을 가능하게 함을 보여줍니다.

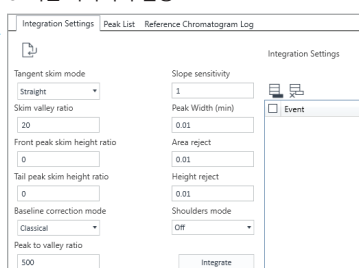
1. 피크 평가 기능 활성화



2. 기준 크로마토그램 수집



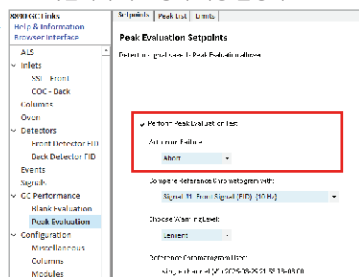
3. 적분 파라미터 설정



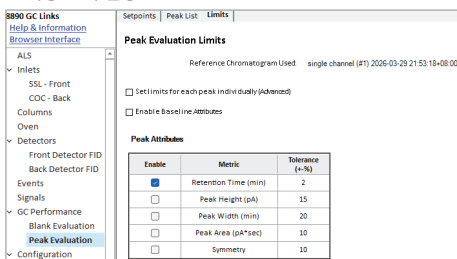
4. 화합물명 지정, 저장 및 기준 크로마토그램 적용

Integration Settings	Peak List	Reference Chromatogram Log
	Retention Time	Area
	Height	Name
	CAS Id	
1	3.916	1.955
2	7.835	3.133
3	8.050	0.227
4	8.312	2.601
5	8.398	1.207
		0.465
		1,1-Dichloroethene
		1,1,1-Trichloroethane
		Carbon Tetrachloride
		Benzene
		1,2-Dichloroethane

5. 분석법에서 피크 평가 기능 활성화



6. 허용 한계 설정

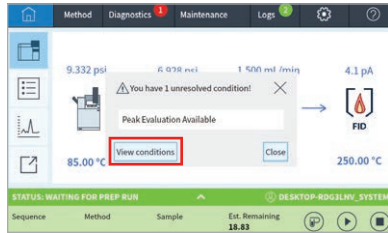


7. 시료 분석 실행 및 보고서 생성

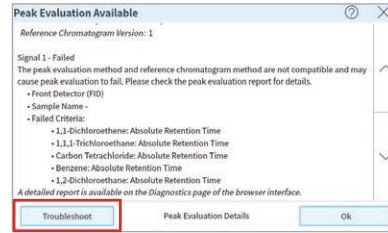
Peak	Compound Name	Metric	Unit	Reference Value	Min	Max	New Value	Assessment
1	1,1-Dichloroethene	Absolute Retention Time	min	3.9139	3.8370	3.9942	4.7987	Fail
2	1,1,1-Trichloroethane	Absolute Retention Time	min	7.8351	7.8784	7.9919	Not Found	Fail
3	Carbon Tetrachloride	Absolute Retention Time	min	8.0429	7.2895	8.2403	Not Found	Fail
4	Benzene	Absolute Retention Time	min	8.3118	8.1454	8.4779	Not Found	Fail
5	1,2-Dichloroethane	Absolute Retention Time	min	8.3979	8.7055	8.6819	8.7919	Fail

그림 11. 피크 평가 워크플로우의 주요 단계.

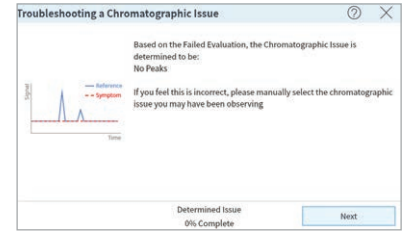
1. 피크 실패 평가



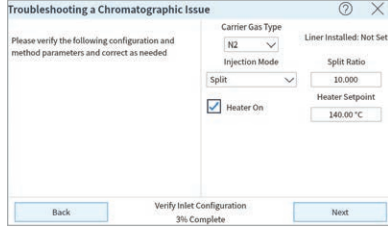
2. 문제해결 시작



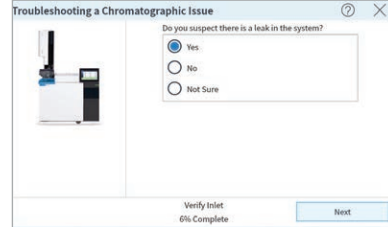
3. 실패 원인 식별



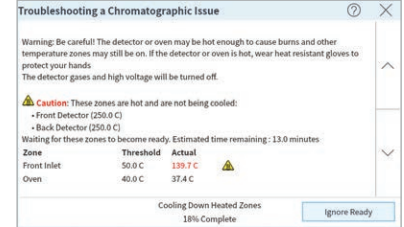
4. 분석법 파라미터 검사



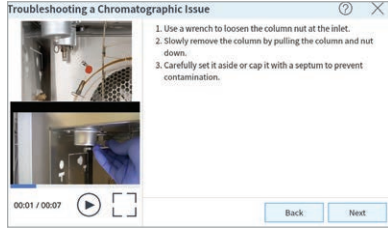
5. 시스템 누출 의심



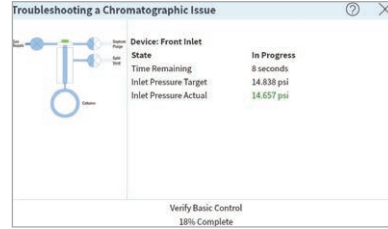
6. 자동 냉각



7. 컬럼 설치 동영상



8. 자동 주입구 누출 테스트



9. 문제해결 종료

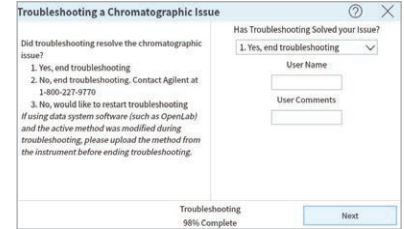


그림 12. 안내식 문제해결 워크플로우의 주요 단계.

결론

본 응용 자료에서는 2025년 개정 미국약전(USP) <467>과 중국약전(ChP 2025, 일반 챕터 0861)을 모두 준수하는, 잔류 용매 분석에 적합한 조화된 헤드스페이스 GC/FID 분석 워크플로우를 소개합니다. 단일 주입구에서 이중 컬럼-이중 FID 구성을 구현함으로써 스크리닝 분석과 확인 분석을 동시에 수행할 수 있으며, 상호 보완적인 분리 선택성을 유지하면서 기존의 순차적 분석 방식에 비해 전체 분석 시간을 크게 단축할 수 있습니다.

Agilent 8697 헤드스페이스 샘플러와 8890B GC로 구성된 통합 플랫폼은 헬륨과 질소를 운반 가스로 사용하는 경우 모두에서 일관된 크로마토그래피 성능을 제공하여, 데이터 품질을 저하시키지 않으면서도 실험실 작동의 유연성을 높여 줍니다. 분석 성능뿐만 아니라 8890B GC의 지능형 기능은 작동 신뢰성을 향상시키고 일상적인 사용을 더욱 간소화합니다. 내장된 GC Assist 기능은 사용자와 지속적으로 상호작용하며 마법사 방식의 안내를 통해 문제해결 과정을 단계별로 지원하여 효과적인 고장 진단을 가능하게 합니다. 이러한 기능을 통해 최신 USP <467> 및 ChP 0861 요구 사항에 따라 규제를 준수하는 시간 효율적이며 사용자 친화적인 잔류 용매 분석 솔루션을 제공합니다.

참고 자료

1. USP-NF<467>Residual Solvents. United States Pharmacopeia and National Formulary, **2025**.
2. General Chapter 0861: Residual Solvents. Chinese Pharmacopoeia, **2025**.
3. International Council for Harmonisation (ICH) Q3C: Impurities—Residual Solvents

www.agilent.com

DE-014959

이 정보는 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2026
2026년 5월 22일 한국에서 인쇄
5994-9212KO

한국에질런트테크놀로지스(주)
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