

투과 Raman 분광법을 사용한 소프트 겔 캡슐의 정량화 및 식별 테스트

시료 전처리를 필요로 하지 않고 효율적이며 비용을 절감할 수 있는 분석 기술



저자

Chris Welsby
Julia Griffen
Agilent Technologies, Inc.
협력사: Bayer I+D,
Alcalá de Henares, Spain

서론

투과 Raman 분광법(TRS)은 경구 복용약(OSD)의 함량 균일성(CU) 분석, 시험, 약품 식별(ID) 테스트에 사용되며 널리 인정받고 있는 기술입니다^{1,2}. [Agilent TRS100 Raman 의약품 분석 시스템](#)은 화학적 전처리 또는 숙련된 분석 화학자의 작업 필요 없이 품질 관리(QC) 실험실의 작업 효율성을 높임으로써 정제 및 캡슐의 빠른 비파괴 분석을 가능케 합니다.

TRS100 시스템은 투과 Raman을 사용해 OSD 의약품의 대용량 분석을 수행합니다. 이 기기는 정제, 분말, 하드 및 소프트 겔 캡슐 등 다양한 종류의 시료 유형 속 원료의약품(API)과 부형제를 분석할 수 있습니다.

이 응용 자료에서는 TRS100이 어떻게 소프트 겔 캡슐의 정성(ID) 및 정량 분석에 사용될 수 있는지를 다룹니다. 검량, 모델 개발, 분석법 검증 등의 절차도 다루게 됩니다.

실험

기기

TRS100 Raman 의약품 분석 시스템을 사용해 소프트 젤 캡슐을 분석하였습니다. 이 시스템은 Agilent ContentQC 소프트웨어로 제어되며, 통합적인 개별 계량화학 소프트웨어 패키지인 Eigenvector의 Solo를 기본으로 함께 제공합니다³. 분석의 첫 부분은 CU 및 시험 분석을 위해 소프트 젤 캡슐을 정량하는 것에 초점을 맞추었습니다. 연구의 두 번째 부분에서는 TRS100이 어떻게 다른 복용량 강도에서 소프트 젤 캡슐 식별 확인에 사용될 수 있는지 시연하였습니다.

함량 균일성 및 시험

소프트 젤 캡슐의 정량에는 Partial Least Squares(PLS) 검량 모델을 사용하였습니다. 캡슐의 의약품 제제 세부 정보는 표 1에 나와 있습니다.

표 1. 소프트 젤 캡슐의 의약품 제제.

성분	백분율(%)
API	42.0

검량을 위해 검량 시료를 90, 95, 98, 100, 102, 105, 110%의 API 농도 라벨 표시(LC)로 준비했습니다. 소프트 젤 캡슐의 원형 검량을 생성하는 것이 현실적으로 어렵기 때문에 대체 방법을 고안했습니다. 빈 캡슐 껍데기(그림 1)를 납작하게 한 후 TRS100 시료 트레이에 놓았습니다. 그 후 검량 표준물질 액체 겔을 캡슐 껍데기 위에 떨어뜨렸습니다. 투명 접착 필름을 사용해 트레이의 기저부를 씰링하여(그림 2), 검량 표준물질 최종 세트를 그림 3처럼 만들었습니다.



그림 1. 검량 표준물질 준비에 사용된 빈 소프트 젤 캡슐.

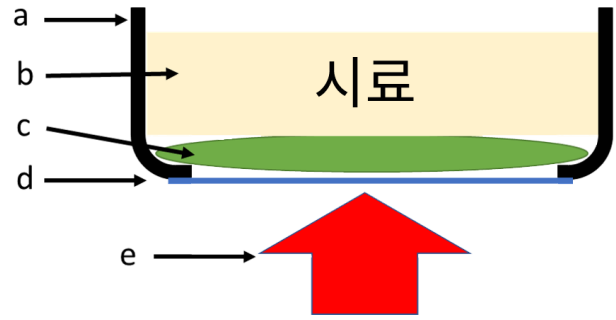


그림 2. 시료 설정 개요도. a) Agilent TRS100 트레이, b) 액체 시료, c) 빈 캡슐, d) 투명 테이프, e) Agilent TRS100의 레이저.



그림 3. Agilent TRS100 트레이 내의 검량 시료.

이 실험 설계는 이 자료의 결과란에 기술된대로, 진짜 캡슐과 놀라운 정도의 유사성을 제공합니다.

0.65W 및 시료당 10초(노출 2초 x 5회 누적)의 레이저 세기 설정을 갖춘 TRS100으로 7개의 검량 표준물질을 분석하였습니다. 그림 4 하단에는 검량 데이터가 나타나 있습니다. 데이터는 1차 미분으로 처리되고 정규화되었습니다(표준 정규 편이, SNV). 순수 API와 부형제 A 유도 스펙트럼과 비교했을 때, 약 850, 1200, 1450, 및 1620cm⁻¹의 API 및 부형제 A의 농도에 따라 스펙트럼 변이가 관찰되었습니다(그림 4).

결과 및 토의

함량 균일성 및 시험

검량 시험은 Solo 계량화학 소프트웨어 내 PLS 예측 모델 구축에 사용되었습니다. 선택된 모델은 1차 미분, 정규화(SNV), 중심점 처리 등을 적용한 650~1700cm⁻¹의 스펙트럼 범위에서 2개의 잠재 변수를 사용하였습니다. 검량의 직선성(0.995의 R²)에서 볼 수 있듯이, 훌륭한 모델 값을 얻을 수 있었습니다. 또한 각각 0.36%와 0.45%를 나타낸 낮고 작은 검량의 평균 제공근 오차(RMSEC) 및 교차 검증의 평균 제공근 오차(RMSECV)는 우수한 정확도를 의미합니다(그림 5).

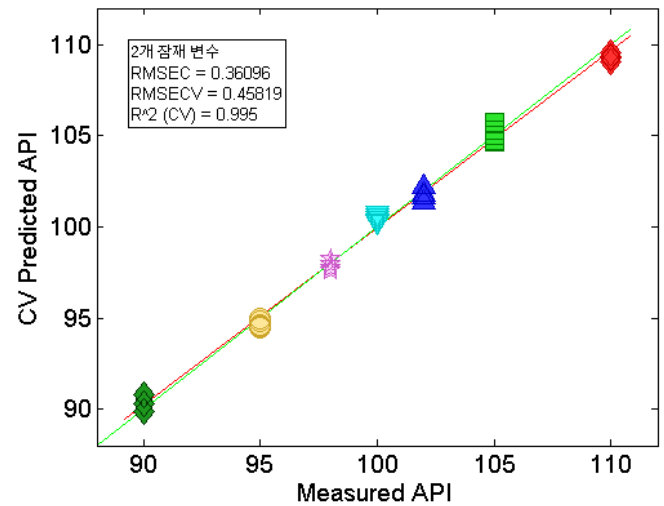


그림 5. 계량화학 소프트웨어에서 생성한 PLS 정량 모델.

이 기술검증 절차(POC) 연구에서는 원형 완제품 형태 테스트를 통해 모델을 평가하였습니다. 그림 6과 표 2에 나타난 결과는 소프트 젤 캡슐 속 API 농도의 우수한 예측 정확도를 보여줍니다. API의 예측 농도는 예상치 100% LC와 유사하게 평균 결과 100.2% LC를 나타냈으며, 표준 편차는 0.2%, RMSEP는 0.27%였습니다.

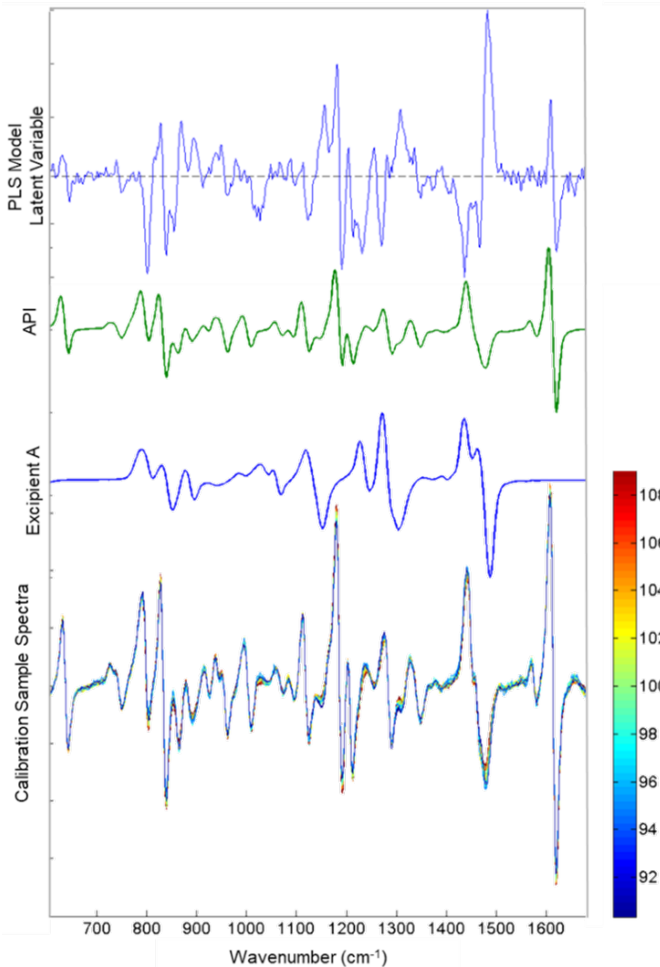


그림 4. 아래에서 위로: API 농도 1차 미분 SNV, 부형제 A, API 1차 미분 SNV, PLS 모델 잠재 변수 1에 따라 색상 지정된 검량 스펙트럼.

식별 테스트

3가지 다른 농도의 젤 캡슐 복용량 강도를 검량에 사용된 동일 수집 설정 조건 하에서 TRS100을 이용해 분석하였습니다. 이 시험은 식별 모델이 TRS100을 사용해 얻어질 수 있는지를 알아보기 위해 분석되었습니다.

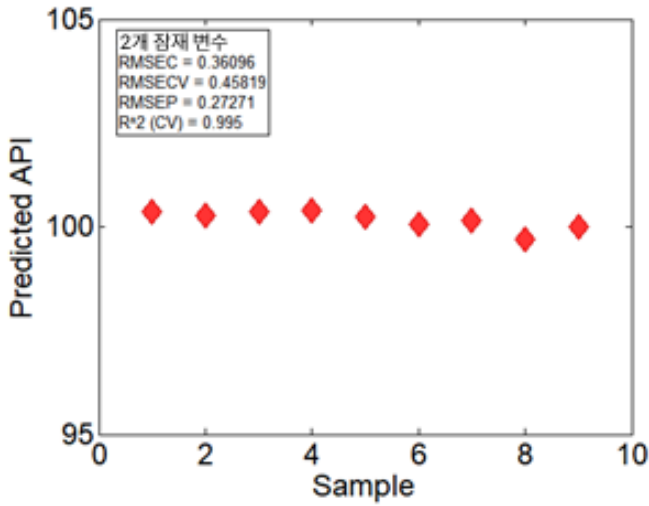


그림 6. 밸리데이션 시료의 PLS 모델 예측.

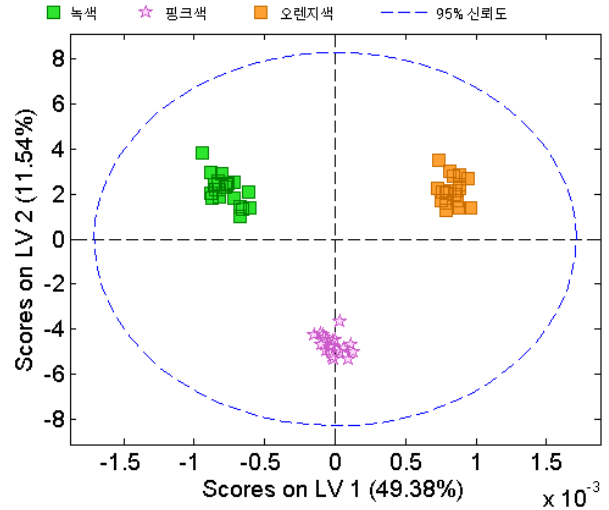


그림 7. API 농도를 통해 캡슐을 성공적으로 식별하였습니다. 서로 다른 색상은 소프트 젤 의약품의 서로 다른 복용량 강도와 대응됩니다.

표 2. 라벨 표시(%LC) 백분율로 나타낸 정량 PLS 모델 결과.

시료	TRS100 결과 %LC	
1	100.4	
2	100.3	
3	100.4	
4	100.4	
5	100.2	
6	100.1	평균치
7	100.2	100.2
8	99.7	St.Dev
9	100.0	0.2

식별 테스트

3가지 다른 용량 강도의 젤 캡슐을 TRS100으로 분석하였습니다. ContentQC 소프트웨어로 수집한 스펙트럼 데이터는 분석을 위해 계량화학 소프트웨어 패키지인 Solo로 내보냈습니다. 그림 7에 나타난 바와 같이 PLS-DA 분류 모델을 구축하였습니다. 결과는 다양한 강도의 젤 캡슐 간 분명한 분리였으며, 쉽게 식별이 가능한 것으로 나타났습니다. 복용 강도별로 시료 클러스터 현상이 뚜렷하게 나타났으므로 이는 소프트 젤 캡슐 식별 테스트에 TRS100이 적합함을 보여줍니다.

의약품 QC 실험실에서의 적용

이 기술검증 절차(POC) 연구에서는 TRS100이 소프트 젤 캡슐의 CU, 검사 및 식별 테스트에 적합하다는 것을 시연하였습니다. 이를 QC 실험실 환경에 적용하기 전에 추가 테스트가 필요합니다. 정확도, 정밀도, 재현성, 완건성 등을 보장하기 위해 실험실의 분석법 개발 가이드라인에 따라 더 많은 시료를 분석해 보아야 합니다. 또한 Raman 분석법을 주요 분석법(보통 HPLC)과 비교 연구하는 것도 필요합니다.

ContentQC 소프트웨어와 Solo 계량화학 소프트웨어를 갖춘 TRS100은 규제 준수가 가능한 완전한 솔루션입니다. 이 소프트웨어에는 보안 로그인, 사용자 관리 및 권한 조절 기능, 보안 데이터베이스, 백업 조절 기능 등이 포함되어 있습니다.

Agilent ContentQC 소프트웨어의 기타 기능은 의약품 QC 환경에서 사용하기에 적합합니다. 보고 기능은 측정 세션의 마지막에 CU, 시험 및 식별 테스트 결과가 단일 PDF 보고서로 출력되도록 합니다. 데이터는 보안 데이터베이스에 저장되거나, 네트워크 로케이션 또는 실험실 정보 관리 시스템(LIMS)으로 보내지도록 설정이 가능합니다.

결론

투과 Raman 분광법(TRS)은 소프트 겔 캡슐을 포함한 다양한 종류의 경구 복용약 제제 분석 기능을 제공합니다.

이 연구에서는 소프트 겔 캡슐의 함량 균일성, 시험, 식별 테스트에 Agilent TRS100 Raman 의약품 정량 분석 시스템이 적합함을 시연하였습니다.

이 분석법은 단 10초의 분석 시간을 필요로 하기 때문에 빠르며, 시료 전처리, 용매, 화학물질, 소모품이 필요하지 않습니다.

분석법의 빠른 속도와 간단함 덕분에 TRS100은 효율적이고, 비용 면에서 경제적이며, 지속 가능한 소프트 겔 캡슐 QC 테스트 워크플로를 제공합니다.

참고 문헌

1. Analytical Method Development Using Transmission Raman Spectroscopy for Pharmaceutical Assays and Compliance with Regulatory Guidelines—Part I: Transmission Raman Spectroscopy and Method Development, D. Andrews, K. Geentjens, B. Igne et al., *J. Pharm. Innov.*, 13 (2018)
2. Analytical method development using transmission Raman spectroscopy for pharmaceutical assays and compliance with regulatory guidelines—Part II: Practical Implementation Considerations J. Villaumié, D. Andrews, K. Geentjens, B. Igne et al., *J. Pharm. Innov.*, 14 (2019)
3. Solo, Stand Alone Chemometrics Software, Eigenvector Research, Inc., Accessed 24 August 2021.
<https://eigenvector.com/software/solo/>

www.agilent.com/chem/raman-trs100

DE44460.2028009259

이 정보는 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2021
2021년 9월 27일, 한국에서 발행
5994-4096KO

한국에질런트테크놀로지스(주)
대한민국 서울특별시 서초구 강남대로 369,
A+ 에셋타워 9층, 06621
전화: 82-80-004-5090 (고객지원센터)
팩스: 82-2-3452-2451
이메일: korea-inquiry_lsca@agilent.com