

## USP <232>/<233> 및 ICH Q3D 금속 불순물 분석: 애질런트의 ICP-MS 솔루션

백서



### 금속 불순물의 새로운 분석 요건

전 세계의 규제 기관들은 의약품의 효력과 안전성을 보장할 책임이 있습니다. 이 책임을 완수하기 위해서는 금속 불순물 등 잠재적 독성의 위험성을 가지고 있는 오염물을 식별하고 환자에게 노출될 수 있는 최대 허용 기준치를 설정해야 합니다. 2017년 2월에 의약품 및 의약품 원재료의 금속(무기) 불순물 분석에 대한 새로운 가이드라인이 완성되었습니다. 기존 습식화학분석법과 비색분석법(유럽 약전(EP: European Pharmacopoeia) 중금속 시험법(2.4.8), 미국 약전(USP: United States Pharmacopoeial Convention) 일반 시험법 <231>)은 의약품 및 의약품 원재료의 각 금속 불순물을 정확하게 정량화할 수 있는 기기 분석법으로 대체됩니다.



Agilent Technologies

USP는 국제의약품규제조화위원회(ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)의 규정에 따라 의약품 및 의약품 원재료의 금속 불순물 측정에 대한 새로운 기준을 발표했습니다. 새로운 USP 일반 시험법 USP<232>(금속 불순물 - 허용 기준)[1]와 <233>(금속 불순물 - 절차)[2]는 2018년 1월부터 발효될 예정입니다. 금속 불순물 가이드라인(Q3D)에 규정된 동급 ICH 분석법[3]은 현재 5단계(발효)에 들어섰습니다. ICH-Q3D는 2016년 6월부터 새로운 시판허가신청서(MAA)를 적용되기 시작했으며, 기존의 허가된 의약품에 대한 유효 기간은 2017년 12월에 종료됩니다.

새로운 ICH Q3D 및 USP<232> 시험법에는 촉매 원소와 원재료, 제조 과정, 환경, 포장, 용기 마개 시스템(CCS) 등을 통해 의약품에 유입될 수 있는 기타 금속 오염물이 포함되어 있습니다. USP<231>의 기존 비색측정법과 마찬가지로, 최대 노출 허용 기준은 분석법의 특성을 따르는 것이 아니라 각 불순물의 특성과 노출 경로를 고려해 설정됩니다.

USP<233>은 USP<231>에서 사용된 비색측정법 대신 현대적인 기기 분석법(유도결합 플라즈마 분광 분석법(ICP-OES) 또는 유도결합 플라즈마-질량 분석법(ICP-MS))의 사용을 권장하고 있습니다. 시험법에 정의된 요건을 만족시킬 수 있다는 전제 하에 다른 절차를 따를 수도 있습니다. USP<233>는 또한 수은과 같은 휘발성 원소를 포함한 규제 대상 분석물의 정량적 회수를 위해, 고체 시료에 대해 밀폐 용기를 이용한 시료 전처리법(closed vessel sample digestion)을 채택할 것을 권장합니다.

중국에서 이와 동급에 해당하는 의약품 원재료 분석법(중국전통의학 TCM 포함)은 중국 약전(ChP) 제10 개정판에 정의되어 있습니다. 제10개정판은 2015년 6월에 허가되어 2016년 12월부터 발효되기 시작했으며, 의약품의 금속 불순물 분석에 ICP-MS를 권장 분석법으로 기재하고 있습니다.

## 금속 불순물 허용 기준

ICH 및 USP에 따른 경구, 비경구, 흡입 투여경로 의약품 중 금속 불순물의 1일노출허용량(PDE: Permitted Daily Exposure)은 표 1에 나열되어 있습니다.

금속 불순물의 잠재적 독성은 노출 경로에 따라서 달라집니다. 제품의 위험성 분석을 진행할 때, 완제의약품의 정해진 투여경로에 따라 금속 불순물을 고려해야 합니다. 원소가 자연적으로 존재할 가능성(예를 들어 들어 원소가 미네랄 기반의 원재료와 관련된 경우) 또는 의도적/비의도적으로 첨가될 가능성(예를 들어 화학 반응의 촉매나 기기를 거치는 과정에서 유입되는 오염물의 경우)도 함께 고려되어야 합니다. 모든 의약품의 위험성 분석에는 독성이 가장 강하고 흔하게 발견되는 Class 1 원소(Cd, Pb, As, Hg)에 대한 평가가 포함되어야 합니다. Class 3의 불순물과 같은 기타 원소들은 의약품이 비경구 또는 흡입을 통해 섭취되는 경우에만 분석 대상으로 포함되기도 합니다. 이 3개의 등급은 원소의 독성 및 의약품의 정해진 각 투여경로에서 생성될 가능성을 모두 고려해 결정되었습니다.

USP 일반 시험법 <232>은 의약품 제조 업체가 어떻게 모든 종류의 의약품에 대해 규제 허용 기준을 준수하는 위험성 분석을 수행할 수 있는지를 안내하고 있습니다. 구체적인 방안에는 완제의약품 제제의 직접적인 연구, 약품에 쓰인 각 원재료의 불순물 농도 측정, 자격을 획득한 원재료 공급업체에서 제공한 실험 데이터 또는 위험성 분석 자료의 검토 등이 포함됩니다. 위험성 분석을 수행할 경우에는 표 1에 요약된 USP<232>의 가이드라인을 따라야 합니다.

표 1. 투여경로에 따른 의약품의 금속 불순물 1일노출허용량(PDE). 표에서 음영으로 표시된 원소는 제품 위험성 분석에서 고려되어야 하는 원소들입니다. 자연적으로 존재하는 경우이든 의도적/비의도적으로 첨가된 경우이든, 위험성 분석에 나열된 모든 원소를 포함시켜야 합니다.

ICH/USP Class	원소	경구 PDE (µg/일)	비경구 PDE (µg/일)	흡입 PDE (µg/일)
Class 1	Cd - 카드뮴	5	2	2
	Pb - 납	5	5	5
	As - 비소(무기물)	15	15	2
	Hg - 수은(무기물)	30	3	1
Class 2A	Co - 코발트	50	5	3
	V - 바나듐	100	10	1
	Ni - 니켈	200	20	5
Class 2B	Tl - 탈륨	8	8	8
	Au - 금	100	100	1
	Pd - 팔라듐	100	10	1
	Ir - 이리듐	100	10	1
	Os - 오스뮴	100	10	1
	Rh - 로듐	100	10	1
	Ru - 루테튬	100	10	1
	Se - 셀레늄	150	80	130
	Ag - 은	150	10	7
	Pt - 백금	100	10	1
	Class 3	Li - 리튬	550	250
Sb - 안티몬		1200	90	20
Ba - 바륨		1400	700	300
Mo - 몰리브덴		3000	1500	10
Cu - 구리		3000	300	30
Sn - 주석		6000	600	60
Cr - 크롬		11000	1100	3

## J-값

완제의약품 중 금속 불순물의 최대 허용 기준은 최대 1일노출허용량(PDE)으로 표현됩니다. 이 허용 기준은 의약품 중 금속 불순물의 농도와 해당 의약품의 임상최고권장용량(MRDD: Maximum Recommended Daily Dose)을 고려해 설정되었습니다.

분석 전 용매에서 분해나 희석 과정을 거쳐야 하는 물질은 필요한 희석배수 만큼 보정한 후, PDE 허용 기준(µg/일)을 전처리 시료에서 측정된 농도 한계 (µg/L)로 변환시켜, 분석물이 사용된 기기의 분석 범위에 놓이게 하고 최대 1일용량을 고려할 수 있게 해야 합니다.

전처리를 거친 시료의 목표농도값(Target Concentration value)을 "J-값"이라 부릅니다. J-값은 시료 중 분석물의 최대허용농도한계를 나타냅니다. 계산 공식은 다음과 같습니다:

$$J = \frac{PDE}{Total\ Dilution \times Max\ Daily\ Dose}$$

Agilent ICP-MS MassHunter 소프트웨어는 투여경로와 희석인자를 기반으로 각 분석물의 J-값을 계산합니다. Class 1에 해당하는 원소인 Cd, Pb, As, Hg의 최대용량을 1g/일로, 희석인자를 250 x(예, 0.2g/50mL) 및 1,000 x(예, 0.1g/100mL)로 가정하여 계산한 J-값이 표2에 나와 있습니다. 또한 비교를 용이하게 하기 위해 Agilent 7800 ICP-MS의 일반 기기 검출 한계(IDL)도 표시되어 있습니다.

표 2. J 값 계산의 예, 기기 검출 한계(IDL)의 비교

원소	경구투여량 PDE (µg/일*)	J-value @ 250x Dil. (µg/L)	J-value @ 1000x Dil. (µg/L)	Agilent 7800 ICP-MS IDLS (µg/L)
Cd	5	20	5	0.0001
Pb	5	20	5	0.0002
As**	15	60	15	0.005
Hg**	30	120	30	0.001

\* 이 값은 1일용량이 ≤ 10g인 경구 투여 약품에 적용됨

\*\* 무기물 형태

J-값은 검량 농도 수준과 QC 농도를 결정하는 데에도 사용됩니다. 예를 들어, 검량은 0.5J ~ 1.5J의 농도 범위에서 수행되어야 하며, 검출능(검출 한계 측정 절차)을 시연할 때에는 80% J 값(0.8J)에서 스파이킹한 시료를 사용하며, 스파이크 회수율 시험 또한 50% ~ 150% J 값(0.5J~1.5J) 범위에서 수행되어야 합니다.

## 금속 불순물 시험 역량 향상을 위한 애질런트의 완성된 워크플로

### 시료 전처리

USP<233>에는 ICP-MS 및 ICP-OES 약전 절차에 따른 분석의 시료 전처리 방법이 기술되어 있습니다. 다음과 같은 방법이 포함됩니다:

- 직접 분석
- 적합한 수용액(물 또는 희석 산 등)에서의 희석/가용화
- 적합한 유기용매(2-부톡시에탄올:물(25:75), DMSO 또는 DGME 등)에서의 희석/가용화
- 간접적 솔루션, 강산을 이용한 밀폐형 극초단파 분해법(closed-vessel microwave digestion)이 권장됨

대부분의 고형의약품 성분은 질산 및 염산을 이용한 밀폐형 극초단파 분해법으로 분해될 수 있습니다. 분해된 시료 내의 모든 규제 대상 원소는 용액 내에서 안정화되어 적절한 희석 후 ICP-MS 또는 ICP-OES로

직접 분석할 수 있게 됩니다. 애질런트는 전 세계의 모든 선도적 마이크로웨이브 공급업체들과 긴밀한 협업관계를 맺고 있으므로, 제약 실험실은 각자의 필요와 지역 마이크로웨이브 공급업체의 사정에 맞는 가장 적합한 제품을 선택, 설치할 수 있습니다.

애질런트의 ICP-MS 기기는 모든 일반적 산성 및 유기 용매 매트릭스[4]와 용해된 고체 시료에서 생성된 기타 복잡한 매트릭스를 처리할 수 있습니다. 일반적으로 이 측정과정에는 높은 수준의 희석 처리가 불필요합니다 [5]. 애질런트 ICP-MS 시스템은 또한 훌륭한 이온화 기능 및 모든 분석물에 대한 높은 감도를 보장하기 위해 안정적인 고온 플라즈마를 보유하고 있어, 이온화가 잘 되지 않는 원소인 As, Cd, Hg, 그리고 여러가지 백금류 촉매 원소 등도 처리 가능합니다.

ICP-MS에서는 다원자 화학종 간섭으로 인한 오류 발생 가능성이 있으나, Agilent Quadrupole ICP-MS 기기 (Agilent 7800 및 7900)는 헬륨 충돌 모드에서 작동하는 특허 제품 ORS<sup>4</sup> 충돌/반응 셀을 이용해 이러한 간섭을 제거함으로써 정확한 결과를 보장합니다. 헬륨 셀 모드는 모든 시료 유형의 모든 분석물을 처리할 수 있으므로 분석법 개발을 간소화하며, 분석 대상 시료나 측정 대상 원소의 유형과 무관하게 오직 한 가지의 일관된 조건만이 필요합니다.

애질런트 ICP-MS 시스템은 한 번의 분석 실행으로 높은 농도의 원소(주요성분 원소)와 낮은 농도의 원소(미량 원소)를 모두 측정할 수 있습니다. 이는 기기가 10<sup>10</sup> 또는 10<sup>11</sup>의 넓은 측정 범위(dynamic range)를 가지고 있기에 가능합니다. 분석자는 시료 전처리 시간(예를 들어, 기기 측정 범위에 맞게 농축된 시료를 희석하는 작업)을 절약할 수 있으며, 범위를 벗어난 결과로 인해 재실험을 해야 하는 경우를 줄일 수 있습니다.

애질런트 ICP-MS 시스템의 표준 시료 주입 설정은 수용성 및 산성 용액에서 안정화된, 고농도의 용존 고형물을 함유한 시료 등 다양한 시료를 다룰 수 있습니다. 핵산, DMSO, DGME 등의 고농도 유기용매로 용해되거나 희석된 시료 분석 시, 간단한 소모품의 변형만으로 용매에 견디는 시료 주입 장치를 사용할 수 있습니다.

이와 유사하게 완전한 분해를 보장하기 위해 불산(HF) 첨가가 필요한 시료 분석에서는 비활성 PFA 시료 주입 장치가 사용됩니다. 이와 같은 시료는 대부분의 제약 실험실에서 흔치 않으나, 일부 미네랄 기반 부형제를 다룰 때에는 필요하게 될 수 있습니다.

## 기기의 성능 및 적합성 파악

USP 일반 시험법 <233>(금속 불순물 - 절차)은 의약품 및 의약품 원재료의 금속 불순물 농도 측정에 ICP-MS 또는 ICP-OES를 사용할 것을 권장합니다. 허용 기준을 만족하고 검증이 된 경우 불꽃 원자 흡수 분광법(FAAS)과 같은 대체 기술을 사용할 수도 있습니다. FAAS는 의약품 원재료의 일부 고농도 원소를 규명하는 데 적합할 수 있으나, 식별 대상 분석물이 매우 낮은 농도로 함유된 완제의약품의 테스트에서는 정확한 결과를 산출하기 어려워 사용이 적합하지 않습니다.

각 실험실의 특별 요건에 맞게 가장 적합한 금속 불순물 측정방법을 선택해야 하며, 가장 우선적으로 고려해야 할 사항은 해당 분석을 자격을 갖춘 위탁 실험실(contract laboratory)에 맡길지, 아니면 실험실 내부에서 수행할지에 대한 것입니다. 만약 처음 이러한 분석을 위해 새 기기를 구입하고 시험 중이라면, 해당 분석법의 요구사항과 관련된 기기의 성능을 파악하는 것이 중요합니다. 그 외에 실험실 연구원의 기술과 경험, 예산 등도 의사결정 요인이 될 수 있습니다.



그림 1. Agilent 7800 ICP-MS



그림 2. Agilent 5110 ICP-OES

## ICP-OES 아니면 ICP-MS?

ICP-OES와 ICP-MS의 주요 기능 차이는 다음과 같습니다.

### 검출 한계

ICP-MS는 대부분의 원소에 대해 ICP-OES보다 약 1/1,000 수준으로 낮은 농도까지 검출하므로 검출 한계(DL) 면에서 훨씬 우수합니다. 반면 ICP-OES는 ICP-MS보다 10배 이상의 고농도 시료를 처리할 수 있어 희석 절차 없이도 분석이 가능하다는 장점을 지니고 있습니다. ICP-OES의 검출 한계는 벌크 원재료(필러(filler), 바인더(binder) 등)나 경구 복용 약물 같이 PDE가 상대적으로 높은 물질을 분석할 때는 충분할 수도 있습니다. ICP-MS 기기는 모든 규제 대상 원소에 대해 ppt(parts-per-trillion)의 낮은 검출 한계를 제공합니다. 이 성능은 경구 복용의 경우보다 10배에서 100배 가량 낮은 PDE를 나타내는 비경구 또는 흡입 투여경로를 포함한 모든 제형 약품의 모든 규제 대상 원소를 정확히 측정하기에 충분한 검출 성능입니다. 다양한 제품을 생산하는 제약 업체에서는 ICP-MS의 뛰어난 유연성과 검출 한계를 이용하여 모든 시료 유형의 모든 규제 대상 원소를 분석할 수 있습니다.

### 희석

시료 전처리 과정에 적용되는 희석 농도도 고려되어야 합니다. 만약 원료 의약품(API: active pharmaceutical ingredients)처럼 사용 가능한 시료가 소량이라면, 분석에 충분한 시료량을 확보하기 위해 많은 희석이 필요할 수 있습니다. 희석을 많이 할수록 용액 내 시료의 목표농도값(J 값)이 작아지므로, 분석 한계

(DL)가 낮은 기기를 사용해야 합니다. 비슷하게, 고농도의 용존 고형물을 함유한 시료를 분석할 때에도 분석 이전에 희석을 해야 합니다. ICP-MS는 낮은 검출 한계를 가지기 때문에, 원재료와 시료 전처리 과정을 고려하여 가장 적합한 희석 농도를 선택할 수 있습니다.

### 용존 고형물을 함유한 시료를 처리하는 능력

애질런트 ICP-MS 시스템은 2% 이하의 총 용존 고형물 (TDS)을 함유한 시료를 처리할 수 있으며, 이는 주로 약 0.2%의 매트릭스 농도까지 처리할 수 있는 타사 ICP-MS 시스템보다 약 10배 높은 수치입니다. ICP-OES 기기의 용존 고형물 처리 능력은 ICP-MS보다 뛰어나며, Agilent 5110 ICP-OES는 총 용존 고형물이 25%에 달하는 시료를 분석할 수 있으므로, 상대적으로 높은 PDE 허용 기준이 적용되는 경구 복용 약품에 쓰일 벌크 원재료 분석만을 담당하는 실험실에서는 유용한 선택이 될 수 있습니다.

### 종분리(Speciation)

일부 원소의 경우, 원소의 생체이용률과 독성은 화학적 형태(산화 여부, 유기금속 복합체 여부 등)에 따라 크게 달라질 수 있습니다. ICH/USP 규정에 기재된 분석물 중 비소와 수은은 다른 원소에 비해 특히 이런 면에서 주의 대상으로 꼽히며, 모든 의약품에서 꼭 분석해야 하는 원소들입니다. 무기 비소는 가장 독성이 강한 화학적 형태이며, 무기 수은은 의약품 내에서 가장 흔히 존재하는 화학적 형태이므로 이 두 원소의 PDE 허용값은 무기물 형태일 때를 기준으로 합니다.

비소의 농도(모든 형태의 총 농도)가 목표농도값을 초과할 경우, USP<232>에서는 무기물 형태 비소의 농도를 측정하기 위한 종분리(speciation) 분석을 시행하도록 권고하고 있습니다. 모든 화학적 형태의 비소를 포함한 총 비소 농도가 허용 기준을 넘더라도 무기 비소의 농도가 허용 기준 이하로 검출되면 재료는 규제를 준수하는 것으로 판단됩니다. 시험 대상 물질에 독성이 강한 메틸 수은(일반적으로 생선, 해초 등 해양 산물에서 유입됨)이 포함되어 있다고 의심될 경우 수은 종분리 분석을 진행해야 합니다. 그렇지 않은 경우에는 수은의 총 농도(주로 무기 형태(2+))로 존재함을 측정하여 규제요건에 부합하는지 확인합니다.



그림 3. 종분리 분석에 사용되는 완벽 통합 Agilent LC-ICP-MS 시스템

종분리 분석은 액체 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피 분리법과 ICP-MS를 결합하는 방식으로 이루어 집니다. Agilent LC-ICP-MS 시스템(그림 3)은 광범위하게 사용되는 완벽 통합 시스템으로, 의약품 원재료 중 비소 및 수은의 종분리 분석을 수행하는 간단하고 믿음직한 선택입니다. 종분리 데이터 분석은 총 농도 측정 결과를 하나의 직관적인 대화식 데이터 배치(batch) 테이블 화면으로 표시합니다(그림 4 참조).

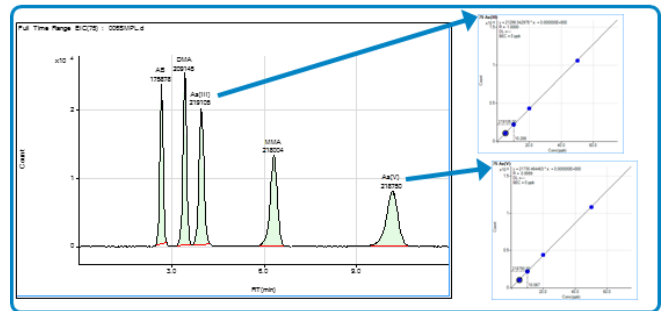


그림 4. 익숙한 데이터 배치(batch) 테이블 형태로 표시되는 종분리 데이터

### 분석 속도

ICP-OES는 동일한 시간 내에 ICP-MS의 2배되는 시료를 처리할 수 있습니다. ICP-MS는 24시간당 최고 약 1000 개의 시료를 처리하는 데 반해, ICP-OES는 24시간당 최고 2500개의 시료를 처리할 수 있습니다. 따라서 ICP-OES는 높은 수준의 희석이 불필요한 경구 복용 약품 시료를 대량으로 측정해야 하는 실험실에 가장 적합한 시스템입니다.

## 왜 애질런트의 ICP-MS를 선택해야 하는가?

금속 분석과 ICP 기술을 처음 접하는 실험실의 경우, USP/ICH 절차를 진행하는 작업은 다소 어려울 수 있습니다. Agilent 7800 ICP-MS는 간단하면서도 완벽한 워크플로 기반의 솔루션으로 최신 기술 절차를 도입하고자 하는 실험실에 적합합니다. 7800 ICP-MS에서 제공 가능한 기능은 다음과 같습니다.

- 시료 전처리 과정을 최소화하고 검량을 간소화하는 하드웨어:
  - 일상적인 고농도 시료의 분석을 가능케 하는 애질런트 특허 기술 HMI(High Matrix Introduction)
  - 간단하면서도 신뢰성 있게 흔히 발생하는 다원자 화학종의 간섭을 제거하여 정확성을 보장하고 명백한 분석물 식별을 위한 qualifier isotopes 접근을 가능케 하는 헬륨 셀 모드와 운동 에너지 판별 기능(KED: kinetic energy discrimination)
  - 한 번의 시료 분석으로 주요 원소 및 극미량 원소, 고농도와 저농도의 시료를 모두 측정할 수 있는  $10^{10}$ 의 측정 범위(dynamic range)를 갖춘 검출기
- 시스템 최적화와 튜닝을 자동화함으로써 일관된 시스템 성능을 보장하는 소프트웨어 도구
- 운용 조건, 분석물 질량, 적분 시간, 내부 표준물질 지정 등을 포함해 USP/ICH 분석에 필요한 설정을 미리 규정하는 기존 설정 분석법
- 시스템 적합성 테스트 보고서 작성을 위한 내장 템플릿
- 실험실 SOP 작성 시 참조 가능한 상세 표준 작업 절차서(SOP). 이는 ICH Q3D 및 USP<232> 분석법 설정 및 운영에 관한 단계별 안내를 포함하고 있습니다.

Agilent 7800 ICP-MS 기기는 의약품 및 원재료의 저농도 금속 불순물 분석에 효율화된 솔루션을 제공합니다. Agilent 7800 ICP-MS를 사용하면 설정 및 사용이 너무나도 쉬워집니다.

의약품 R&D와 같이 일상적이지 않은 금속 불순물 분석을 위해 ICP-MS가 필요한 실험실에서는 Agilent 7900 ICP-MS처럼 보다 낮은 검출 한계와 보다 넓은 측정 범위(dynamic range)를 제공하며 다양한 고급 응용에 사용할 수 있는 기기가 필요합니다.

## 의약품 원재료 공급업체 평가(Vendor Qualification)

ICP 기기 성능에 대한 이해와 평가 후, 각 실험실의 목적에 맞는 적합한 시스템을 선택하는 것은 해당 조직이 원소 분석 능력을 갖추게 되는 과정에서 매우 중요한 단계입니다. 이 과정의 일부로서 일반적으로 의약품 원재료 공급업체 평가(Vendor Qualification)가 이루어집니다. 여기에는 원재료 공급업체의 주요 성과와 경력에 대한 검토, 공급업체가 적합한 품질 관리 시스템(QMS)을 적재적소에 배치하고 있는지에 대한 확인 등의 절차가 포함되어야 합니다. 품질 관리 시스템(QMS)은 제품의 설계부터 진부화/소모 단계까지 제품의 품질을 관리하는 시스템입니다.

애질런트는 수십년 간 제약 업계의 신뢰할 수 있는 공급업체로 자리매김해 왔습니다. 당사의 품질 관리 시스템은 높이 평가되고 있으며, 제품 수명주기(PLC) 및 ISO 품질 관리 시스템과 관련된 절차 및 기록은 당사의 제품이 일관된 고품질과 고성능을 유지할 수 있도록 보장합니다.

애질런트의 ICP-MS 시스템을 제어하는 ICP-MS MassHunter 소프트웨어는 다음 요구 조건을 준수한다는 보증을 받았습니다.

- 21 CFR 58(우수실험실운영기준)
- 21 CFR 210(우수약품제조관리기준)
- 또는 21 CFR 211(현행 우수완제의약품제조관리기준)

ICP-MS MassHunter의 인증서는 그림 5에 표시된 바와 같습니다.



그림 5. ICP-MS MassHunter 소프트웨어와 함께 배달되는 제품 검증 신고서 (Declaration of Product Validation)의 예

## 설치 및 운영 적격성 평가

공급업체와 기기 선정이 새로운 분석 능력을 갖추는 과정의 첫 번째 단계라면, 공급업체의 배송, 설치, 시운전 역시 무난한 과정을 위해 핵심적인 부분입니다. 적격성 평가 서비스(설치 적격성 평가(IQ) 및 운영

적격성 평가(OQ)), 분석법 설정 및 최적화, 사용자 교육 등은 규제 대상 조직에서 분석 역량을 새로 갖추는 데 매우 중요한 과정들입니다. 새로운 기기가 시운전을 완료한 후, 애질런트의 풍부한 문서자료와 응용분석 전문지식을 활용해 귀하의 새로운 기기가 생산에 최대한 빠르게 투입되어 그 효과를 발휘할 수 있도록 도와드립니다.

## 적격성 평가 서비스

애질런트는 제약 실험실이 금속 불순물 시험 능력을 갖추는 준비 단계에서 종합적인 지원 서비스를 제공합니다.

당사의 높은 생산품질 관리 수준과 전 세계에 분포된 공장 교육을 이수한 지원 엔지니어가 있어, 신속한 기기 설치와 일관되고 신뢰성 있는 기기 성능을 보장해 드립니다.

기기 설치가 완료되면 Agilent CrossLAB Automated Compliance Engine(ACE)를 통해 기기 적격성 평가 서비스(IQ/OQ)를 제공하고 종이없는 분석 기기 적격성 평가(AIQ) 절차를 자동으로 진행합니다.

ACE는 온전한 추적과 감사가 가능한 인증 서류와 장비 적격성 평가 보고서(EQR)를 제공함으로써, 규제 위반의 위험성을 낮춥니다.

**규제 관련 위험성을 줄이는 CrossLAB 규제준수 서비스:**

- 동일한 적격성 평가를 여러 기기에 적용
- SOP 요건을 만족하는 융통성 있는 테스트 설정
- 프로토콜을 확실히 준수하기 위한 완전 자동화 기능
- 전자 보고서 및 서류

© 2014 by Agilent Technologies		
Mass 7 Sensitivity No Gas	64.419	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	>= 25.5	
Status:	<b>Pass</b>	
Mass 89 Sensitivity No Gas	381.108	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	>= 127.5	
Status:	<b>Pass</b>	
Mass 205 Sensitivity No Gas	271.207	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	>= 76.5	
Status:	<b>Pass</b>	

© 2014 by Agilent Technologies

**Certificate of System Qualification**

ICPMS-OQ

**Autosampler Check**

Overall Autosampler Check Test Status: **Pass**

**Autotune**

Peakwidth Mass 7	Pass
Peakwidth Mass 89	Pass
Peakwidth Mass 205	Pass
Mass Axis 7	Pass
Mass Axis 89	Pass
Mass Axis 205	Pass
Mass 7 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 89 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 205 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 59 Sensitivity He	Pass
Mass 89 Sensitivity H2	Pass
Oxide Ratio 156/140	Pass
Doubly Charged Species Ratio 70/140	Pass

Overall Autotune Test Status: **Pass**

그림 6. Agilent CrossLab 적격성 평가 서비스 서류 및 보고서의 예



## 분석법 설정

바로 사용 가능한 Agilent 7800 ICP-MS 솔루션은 금속 불순물 분석법 설정을 돕는 기존 설정 분석법과 미리 규정된 보고서 템플릿을 포함하고 있습니다.

Agilent ICP-MS MassHunter 소프트웨어는 도구 모음 가젯을 기반으로 효율화된 워크플로를 통해 초보 사용자들에게 분석법 설정, 시료 분석 배치(batch) 정의, 분석 처리, 확인, 결과 보고 등의 절차를 안내합니다. 다수의 중요 파라미터는 사전 정의되었으며 안정적인 자동 최적화 도구와 전문적인 상태 모니터링을 통해 시스템을 설정하므로, 사용자의 경험과 무관하게 일관된 고성능이 보장될 수 있도록 합니다.

ICH-Q3D/USP <232>/<233> 및 ChP 금속 불순물 분석법은 소프트웨어를 통해 플라즈마 상태에서 분석물 동위원소, 적분 시간, 내부 표준물질에 이르기까지 기존 설정 분석법에 사전 정의된 대로 설정되므로, 간단하게 올려놓고 실행하기만 하면 됩니다.

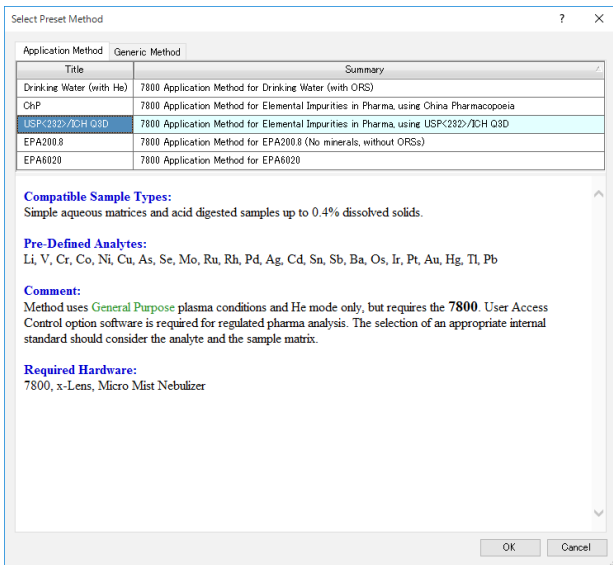


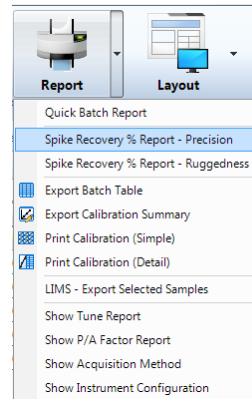
그림 7. Agilent ICP-MS MassHunter 소프트웨어에는 ICH/USP 및 중국 약전 (ChP) 분석법에 따른, 미리 설정된 금속 불순물 분석법이 포함되어 있습니다

만약 귀하의 실험실이 여러가지 상이한 요건을 필요로 한다면(이를테면 언제나 규제 분석물의 특정 하위군만을 측정하는 경우), 기존 설정 분석법을 편집하고 새로운 파일로 저장하여 사용자에게 알맞는 분석법 템플릿을 작성할 수 있습니다.

Outlier	Method		
	Minimum Value	Maximum Value	Reference
Calibration Curve Fit R	0.95		
ISTD Recovery % [ compared with CalBik ]	80	120	
Spike Recovery % [ compared with SpikeRef ]			Spike Ref
QC Sample Conc Stability % [ use 'QC1' Sample ]	0	100	Oral (QC1)
QC Sample Conc Stability % [ use 'QC2' Sample ]	0	100	Parenteral (QC2)
QC Sample Conc Stability % [ use 'QC3' Sample ]	0	100	Inhalational (QC3)
QC Sample Conc Stability % [ use 'QC4' Sample ]			QC4
QC Sample Conc Stability % [ use 'QC5' Sample ]			QC5
Count RSD %		5	>= 10000 cps
Blank Conc Level % [ use 'BikVrfy' Sample ]		100	BikVrfy
Out of Calibration Curve Concentration Range %		100	

Units	Outlier	Level			QC		
		Level 1	Level 2	Level 3	Oral (QC1)	Parenteral (QC2)	Inhalational (QC3)
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				100	10	1
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				11000	1100	3
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				200	20	5
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				3000	300	30

그림 8. 각 분석물의 각 노출경로에 따른 1일노출허용량(PDE)의 농도 허용 기준을 초과하는지 평가하는 QC 확인



Analyte Table (Level 1)									
Sample Name	51 V [He]		59 Co [He]		60 Ni [He]		66 Zn [He]		Recovery [%]
	Conc. [ug/L]	Recovery [%]	Conc. [ug/L]	Recovery [%]	Conc. [ug/L]	Recovery [%]	Conc. [ug/L]	Recovery [%]	
1 Spike ref. prep 1	0.026	0.027	0.010	0.010	0.181	0.181	0.457	0.457	
2 Spike ref. prep 2	0.025	0.025	0.010	0.010	0.182	0.182	0.474	0.474	
Mean	0.025	0.025	0.010	0.010	0.181	0.181	0.465	0.465	
3 Spike prep 1	4.982	99.2	4.988	98.6	5.043	97.8	4.721	86.1	
4 Spike prep 2	5.016	100.2	4.985	99.0	5.024	97.2	4.685	85.4	
5 Spike prep 3	4.488	89.1	4.451	88.4	4.603	89.0	4.239	76.5	
Mean	4.844	96.2	4.801	95.3	4.886	94.7	4.548	82.7	
RSD of Conc. [%]	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1	

Spike Recovery % Report											
Analyte Table											
Sample Name	9. Be [He Gas 1]		27 Al [He Gas 1]		24 Mg [He Gas 1]		27 Al [He Gas 1]		50 Cr [He Gas 1]		Recovery [%]
	Conc. [ug/L]	Recovery [%]	Conc. [ug/L]	Recovery [%]	Conc. [ug/L]	Recovery [%]	Conc. [ug/L]	Recovery [%]	Conc. [ug/L]	Recovery [%]	
1 Spike	0.0	0.0	7.14	24.942	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2 Spike	0.0	0.0	7.13	24.946	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
3 Spike	0.0	0.0	10.0	29.25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4 Spike	0.0	0.0	7.13	24.942	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean	0.0	0.0	7.13	24.942	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
RSD [%]	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

그림 9. ICP-MS MassHunter 소프트웨어는 USP<233>에서 규정된 정확성 및 정밀성 확인 내용을 포함하고 있는 보고서 템플릿을 제공합니다

또한 ICP-MS MassHunter 소프트웨어는 각 분석물이 1일노출허용량(PDE)의 J-값 농도 허용기준을 준수하는지 평가하는 QC 확인 내용도 포함하고 있습니다. 허용 기준을 초과하는 분석물은 데이터 테이블에서 플래그 아이콘으로 강조표시되며, 의약품의 투여경로가 다르면 다른 허용 기준이 적용됩니다.

또한 ICP-MS MassHunter는 USP<233>에서 규정된 정확성(스파이크 회수율), 정밀성(재현성 및 견고성) 확인에 관한 사전 정의 보고서 템플릿도 포함하고 있습니다.

## 절차 생성 및 사용자 교육

Agilent 7800 ICP-MS 기기는 금속 불순물 분석에 관한 표준 작업 절차서(SOP) 템플릿과 함께 배송되며, 여기에는 다음 내용이 포함되어 있습니다.

- 분석법 요약 및 분석물 목록
- 시료 전처리 세부정보
- 검량 및 간섭물질
- 기존 설정 분석법 파라미터
- USP<233>/ICH 분석법 검증 및 보고서
- 문제해결 안내서

기기 및 분석법 설정, 수집, 데이터 분석 및 보고 과정에 대한 단계별 안내가 포함되어 있습니다. SOP는 완전한 사용자 설명서 및 설정, 작동, 기기 유지보수에 관한 자습서와 함께 제공됩니다. 이 SOP는 사용자에게 맞춤형된 원소 분석 SOP를 생성하는 기본 틀로 사용될 수 있으므로, 적격성 평가 문서화에 소요되는 시간을 줄여줍니다.



그림 10. 사용자에게 맞춤형된 금속 불순물 측정 SOP의 작성 시간을 단축해주는 상세 SOP 템플릿이 기기와 함께 제공됨

## 추적 가능한 인증 표준품으로 데이터 품질 확보

분석 결과 품질의 검증은 GMP의 매우 중요한 요구 사항입니다. 분석 장비의 검량과 시스템 적합성 테스트를 통한 기기 성능의 확인에 사용되는 표준품과 참조물질의 품질에 기반하여 데이터 품질을 입증합니다.

애질런트의 ICH/USP 인증 표준물질(CRM)은 ICH/USP 분석법에서 정의한 경구 복용 PDE 허용 기준에 합당한 농도로 사전 혼합된 원소 혼합물입니다(경구 복용 외 다른 노출 경로의 PDE 수치에 사용할 수 있는 CRM은 현재 개발 중). CRM은 NIST 표준물질에서 추적 가능해 애질런트 ICP-MS에 의해 생성된 정량적 결과의 신뢰성을 더 한층 높여줍니다. 따라서 단일 원소 표준품을 이용해 직접 표준품을 준비할 필요가 없습니다.



그림 11. 모든 규제 대상 원소 표준품을 포함하고 있는 애질런트 키트

애질런트의 금속 불순물 분석용 CRM은 모든 규제 대상 원소를 아우르는 5개의 개별 표준품으로 구성된 키트 (1개의 내부 표준품 혼합물 포함)로 이용 가능합니다. 각 5개의 솔루션은 상황에 따라(예를 들어 Class 1의 원소만을 분석하는 경우)개별 구입도 가능합니다.

표준품은 ISO Guide 34를 준수하는 시설에서 생산되며, ISO/IEC 17025 시험 실험실에서 인증을 받았습니다.

표 3. 경구 복용 의약품용 애질런트 CRM 표준품 내 원소 농도

ICH/USP Class	원소	경구 PDE (µg/일)	원액 중 농도 (µg/mL)
Class 1	Cd	5	5
	Pb	5	5
	As(무기물)	15	15
	Hg(무기물)	30	30
Class 2A	Co	50	50
	V	100	100
	Ni	200	200
Class 2B	Tl	8	8
	Au	100	100
	Pd	100	100
	Ir	100	100
	Os	100	100
	Rh	100	100
	Ru	100	100
	Se	150	150
	Ag	150	150
	Pt	100	100
	Class 3	Li	550
Sb		1200	1200
Ba		1400	1400
Mo		3000	3000
Cu		3000	3000
Sn		6000	6000
Cr		11000	11000
	ICH/USP 분석 대상 원소 표준품 A		
	ICH/USP 분석 대상 원소 표준품 B		
	ICH/USP 분석 대상 원소 표준품 C		
	ICH/USP 분석 대상 원소 표준품 D		

## 전자 기록 및 전자 서명(ERES) 규제준수

미국 FDA는 전자 기록의 보안, 무결성, 추적 가능 여부에 대한 규정을 시행 중이며, 전자 기록과 전자 서명이 실제 서류 기록 및 직접적인 자필 서명과 동일하게 수용 가능한지를 결정하는 요인들에 대한 가이드라인을 제공합니다. 이 규정은 미국연방규정집 (21 CFR Part 11) Title 21의 Part 11에 기술되어 있습니다. 유럽연합 집행위원회(EC)의 Annex 11: 우수약품제조관리기준(GMP: Good Manufacturing Practice)의 전산 시스템 규정에도 유사한 규정이 기술되어 있습니다. 다른 관할 구역에서 적용되는 동등한 수준의 규정으로는 의약품심사상호실사기구 PIC/S (The Pharmaceutical Inspection Convention/ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) GMP, 중국 GMP를 비롯해 브라질 GMP의 전산 시스템 관련 조항의 규정 등이 있습니다.

애질런트는 실험실이 Part 11, Annex 11을 비롯해 각 구역의 동등한 규제를 준수할 수 있도록 다양한 소프트웨어 솔루션을 제공합니다. 당사의 ICP-MS 기기와 애질런트 규제준수 소프트웨어 제품은 1대의 ICP-MS 기기를 보유한 소형 실험실부터 수십, 수백 대의 기기를 세계 곳곳에 보유한 글로벌 대기업까지 어떤 규모의 실험실에서도 이용 가능합니다.

## 액세스 제어

기기와 함께 제공되는 ICP-MS MassHunter 소프트웨어는 애질런트 사용자 액세스 제어(UAC) 모듈과 통합되어 다음 기능을 제공합니다.

- 워크스테이션 PC와 ICP-MS 소프트웨어 사용자 액세스용 비밀번호 보호
- 융통성 있고 구성 가능한 소프트웨어 기능, 멀티 레벨 액세스 가능(사용자 권한에 따라 결정)
- 감사 추적 - 워크스테이션 및 ICP-MS MassHunter 소프트웨어 사용자 로그인/로그오프 기록, ICP-MS MassHunter 내에서 이루어진 사용자 작업에 대한 세부적인 정보
- 감사 추적 맵(ATM: Audit Trail Map)에 따른, 특정 작업에 대한 전자 서명 프로토콜(사용자 검증 및 검증 사유)

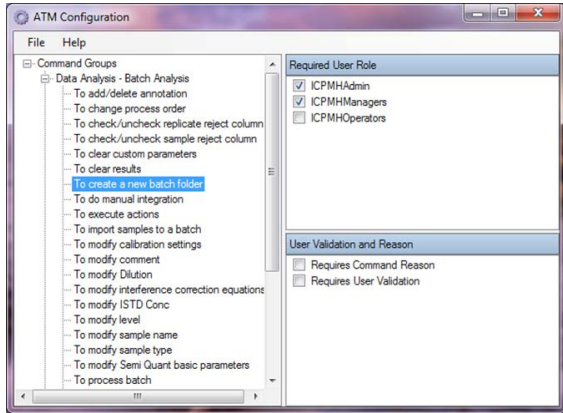


그림 12. Agilent ICP-MS MassHunter User Access Control(UAC) 모듈의 감사 추적 맵(ATM) 색선에 따른, 특정 작업에 대한 전자 서명 프로토콜(사용자 검증 및 검증 사유)

여러 사용자 및 교대 근무 작업을 지원하는 UAC는 자동화 시퀀스나 기타 장기 작업 도중 사용자가 바뀌어도 사용자와 데이터 간 전자 링크에 영향을 주지 않습니다.

## 전자 기록

애질런트의 다양한 규제 준수 소프트웨어 제품은 버전 관리를 포함한 전자 기록 보관에 보안 기능을 제공합니다. 이 기능에는 귀하의 실험실에 최적화될 수 있도록 선택 가능한 3가지 옵션이 마련되어 있습니다.

Agilent Spectroscopy Database Administrator(SDA)는 단일 Agilent ICP-MS에서 수집된 데이터를 안전하게 데이터베이스에 저장할 수 있도록 합니다. SDA 소프트웨어 및 무료 Microsoft® SQL Server Express 데이터베이스는 기기 워크스테이션 PC에 설치되어 설정 비용을 최소화합니다. SDA는 또한 ICP-OES 설치를 위해 Agilent ICP Expert 소프트웨어와도 호환됩니다.

Agilent OpenLAB Server는 보다 융통성 있는 확장형 솔루션으로, ICP-MS MassHunter 소프트웨어를 실행하는 Agilent ICP-MS 시스템과 OpenLAB CDS 소프트웨어를 실행하는 애질런트 및 타사 LC, GC, Agilent Single Quadrupole LC/MS 및 GC/MS 기기의 정보를 최대 100대까지 보관할 수 있습니다. OpenLAB Server는 RAID 구성을 통해 별도의 서버에 설치되며, 이는 한층 강화된 보안 및 데이터 백업 기능을 제공합니다.

Agilent OpenLAB ECM은 또한 서버 기반의 솔루션으로, 지원 기기 대수가 무제한이며 여러 공급업체 지원 및 pdf 서명 기능이 포함되어 있습니다.


## 지원 서비스

애질런트 ICP-MS 시스템은 주요 작업, 워크플로, 유지관리 작업에 대한 세부적인 사용자 교육 및 문서를 포함하고 있으며, 우수실험실운영기준(GLP) 및 우수약품제조관리기준(GMP)의 요구 사항을 지원합니다. 애질런트 금속 불순물 SOP에 따른 분석법 설정과 관련된 시행 패키지의 일부로 특정 응용분석에 관한 사용자 교육이 추가로 제공됩니다.


애질런트 사무실 및 대리점의 글로벌 네트워크에 힘입어, 세계 곳곳에 퍼져 있는 의약품 원재료 제조업체도 문제 없이 지원 가능합니다. 애질런트는 지원이 필요한 기기 및 실험실의 많고 적음에 관계 없이, 다음과 같은 지원 서비스를 통해 문제를 신속히 해결하고 가동 시간을 늘리고 팀의 생산성을 극대화하도록 도와드릴 수 있습니다.

- 온사이트 유지보수, 수리 및 규제 준수
- 모든 시스템 및 주변기기에 대한 서비스 계약
- 전 세계 전담 전문가의 네트워크를 통한 응용 교육 및 컨설팅
- 기기 활용도를 최적화하고 생산성을 극대화하는 Remote Advisor 서비스를 포함하는 서비스 계획


Three powerful features, one essential goal:  
maximizing your lab's productivity.



**1. Assist: Focus is key.**  
This direct link to Agilent lets you bypass call center queues and automatically upload instrument vitals the moment you ask for support. So you can focus your conversation on the solution... not the problem.



**2. Report: Knowledge is power.**  
This reporting feature helps you proactively optimize your lab's productivity while eliminating the time-consuming tasks associated with inventory tracking and management. With Remote Advisor Report, you'll have access to inventory lists and reports that detail instrument configuration, availability, and use, as well as real-time maintenance and qualification needs. You can request this information on-demand, or set up subscriptions, so you'll always be in the know about your instrument operations.



**3. Alert: Time is money.**  
Our Alert feature will send you a real-time SMS-text or email message when your analyses stop suddenly, when maintenance thresholds are reached, or when your system shuts down unexpectedly. So you can minimize disruptive – and costly – downtime.

그림 13. 실험실의 가동 중단을 최소화하고 효율성을 향상시키는 Agilent Remote Advisor 서비스

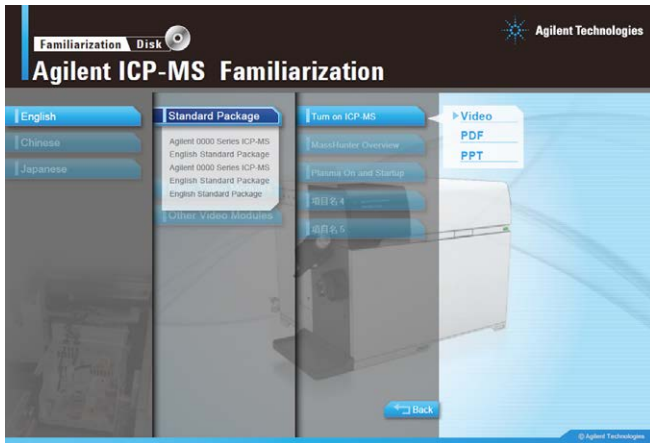


그림 14. Agilent ICP-MS 시스템은 안내서, 프레젠테이션이 포함된 학습 디스크와 ICP-MS MassHunter를 이용한 일반적인 워크플로에 대한 20개 이상의 참고 비디오를 함께 제공합니다. 참고 비디오는 간단하고 일관된 방식으로 초보 사용자에게 관련 지식을 전달합니다.

ICP-MS MassHunter 소프트웨어는 연장 가능한 1년짜리 소프트웨어 유지보수 계약(SMA)을 제공하며, 이를 통해 계약 보장 기간 내에 무제한 전화상담 서비스, 무료 업데이트 및 업그레이드를 받으실 수 있습니다.

Agilent Service Guarantee는 업계에서 가장 안전한 보장으로 인정받고 있습니다. 애질런트와 서비스 계약이 체결된 기간에 수리가 필요한 경우, 애질런트는 수리를 보증하거나 해당 기기를 무상으로 교체해 드립니다. 고객의 실험실이 최고의 생산성을 유지하도록 이러한 서비스 보증을 실시하는 제조사 또는 서비스 제공 업체는 애질런트 뿐입니다.

## 참조

1. USP Chapter <232> Elemental Impurities- Limits, Pharmacopeial Forum, 42(2), Mar-April 2016.
2. USP Chapter <233> Elemental Impurities- Procedures, USP 38–NF 33, Second Supplement
3. ICH Guideline Q3D on Elemental Impurities, EMA/CHMP/ICH/353369/2013, July 2016.
4. 애질런트 발행물 번호: 5991-7674EN, Determining Elemental Impurities in Pharmaceutical Ingredients using USP/ICH Methodology and ICP-MS, 2017
5. Validating the Agilent 7700x/7800 ICP-MS for the determination of elemental impurities in pharmaceutical ingredients according to draft USP general chapters <232>/<233>, 2015

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

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

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

© Agilent Technologies, Inc. 2017

2017년 5월 26일 한국에서 발행

발행물 번호: 5991-8149K0

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)



**Agilent Technologies**