USP <232>/<233> 및 ICH Q3D 금속 불순물 분석: 애질런트 ICP-OES 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 최대 노출 허용 기준을 설정해야 합니다. 2017년 2월에 의약품 및 의약품 원재료의 금속(무기) 불순물 분석에 대한 새로운 절차가 완성되었습니다. 기존 습식화학분석법과 비색분석법(유럽 약전(EP: European Pharmacopoeia) 중금속 시험법(2.4.8), 미국 약전(USP: United States Pharmacopeial 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 적용하기 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 무기 오염물이 포함되어 있습니다. USP<231>의 기존 황화물 침전 비색측정법과 마찬가지로, 1일노출허용량(PDE)은 분석법의 특성을 따르는 것이 아니라 각 불순물의 독성과 노출 경로를 고려해 설정됩니다.

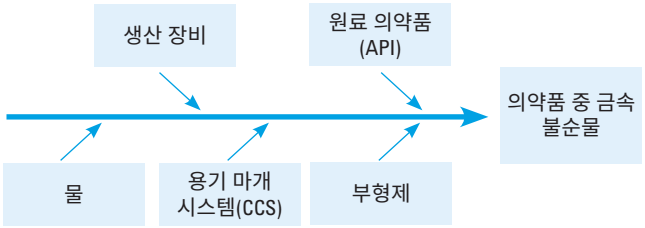


그림 1. 의약품 중 금속 불순물의 잠재적인 유입처

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.

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 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 의도적으로 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 - 루테늄	100	10	1
	Se - 셀레늄	150	80	130
	Ag - 은	150	10	7
	Pt - 백금	100	10	1
Class 3	Li - 리튬	550	250	25
	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 임상최대투여량(MRDD: Maximum Recommended Daily Dose)을 고려해 설정되었습니다.

분석 전 용매로 분해 또는 희석하는 과정을 거쳐야 하는 물질의 경우, PDE 허용 기준(µg/일)은 반드시 사용된 장비의 분석 범위와 1일 최대투여량을 고려한 희석배수를 반영하고, 측정 준비된 시료의 농도 기준(µg/L)으로 변환해 주어야 합니다.

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

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

Class 1에 해당하는 원소인 Cd, Pb, As, Hg의 최대투여량을 1g/1일로, 희석 배수를 10 x(예, 5g/50mL) 및 50 x(예, 2g/100mL)로 가정하여 계산한 J-값이 표2에 나와 있습니다. 또한 비교를 용이하게 하기 위해 Agilent 5100 ICP-OES의 일반적인 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 @ 10x Dil. (µg/L)	J-value @ 50x Dil. (µg/L)	Agilent 5110 ICP-OES IDLs*** (µg/L)
Cd	5	50	10	0.1
Pb	5	50	10	2.2
As**	15	150	30	3.7
Hg**	30	300	60	1.0

* 이 값은 1일투여량이 ≤ 10g인 경구 투여 약품에 적용됨.
** 무기물 형태
*** Axial 관측

J-값은 검량 농도 수준과 QC 농도를 결정하는 데에도 사용됩니다. 예를 들어, 검량은 0.5J ~ 1.5J의 농도 범위에서 수행되어야 하며, 검출능력(검출한계 측정 절차)은 J값의 80%(0.8J)로 첨가한 농도에 대한 회수율 평가로 검증하거나, J값의 50%~150%(0.5J~1.5J) 사이의 농도 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
- 물 또는 희석산과 같은 적절한 수용액에서 희석/용해
- 적합한 유기용매(2-부톡시에탄올:물(25:75), DMSO 또는 DGME 등)에서의 희석/용해
- 간접적 솔루션, 강산을 이용한 밀폐형 마이크로웨이브 전처리법(closed-vessel microwave digestion)이 권장됨

대부분의 고형의약품 성분은 질산 및 염산을 이용한 밀폐형 마이크로웨이브 전처리법으로 분해될 수 있습니다. 분해된 시료 내의 모든 규제 대상 원소는 용액 내에서 안정화되어 적절한 희석 후 ICP-OES 또는 ICP-MS로 직접 분석할 수 있게 됩니다. 애질런트는 전 세계의 모든 선도적 마이크로웨이브 장비 공급업체들과 긴밀한 협업관계를 맺고 있으므로, 제약 실험실은 각자의 필요와 지역 마이크로웨이브 장비 공급 업체의 사정에 맞는 가장 적합한 제품을 선택, 설치할 수 있습니다.

애질런트 ICP-OES는 모든 일반 산과 유기 용매 매트릭스와 고형용존물이 높은 복잡한 매질에서도 내성이 뛰어납니다. 이러한 방식은 많은 희석과정 없이도 일반적으로 측정이 가능합니다. 애질런트 ICP-OES 시스템은 또한 안정적인 수직형 플라즈마 방식을 사용하며, 모든 분석물에 대해 뛰어난 안정성과 높은 감도를 보장합니다.

애질런트 ICP-OES의 시료 도입 기본 구성은 다양한 수용성 및 산에 대해서 안정적이며, 최대 25% 용존고형물(TDS)까지 도입할 수 있습니다.

이처럼, 불산(HF)를 사용하여 완전분해를 요구하는 시료분석에서는 비활성 시료 주입 시스템이 필요합니다. 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-OES 또는 ICP-MS를 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 2. Agilent 7800 ICP-MS



그림 3. Agilent 5110 ICP-OES

ICP-OES 또는 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 고매질 시료에서도 안정적이기 때문에 분석전 희석없이 측정이 가능하기도 합니다. ICP-OES의 검출 한계는 벌크 원재료(필러(filler), 바인더(binder) 등)나 경구 투여 약물 같이 PDE가 상대적으로 높은 물질을 분석할 때는 충분할 수도 있습니다. ICP-MS 기기는 ppt(parts-per-trillion)의 낮은 검출 한계를 제공합니다. 이 성능은 경구 투여의 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 시료가 고농도의 용존 고형물(예, 탄산나트륨)을 포함하고 있거나 사용 가능한 시료가 워낙 소량이라 많은 희석을 해야 한다면, 최종 희석용액 중의 모든 금속 불순물을 검출하기 위해 ICP-MS의 높은 감도가 필요할 수 있습니다.

용존 고형물을 함유한 시료를 처리하는 능력

ICP-OES 기기의 용존 고형물에 대한 안정도는 ICP-MS보다 뛰어나며, Agilent 5110 ICP-OES는 총 용존 고형물이 25%에 달하는 시료를 분석할 수 있으므로, 상대적으로 높은 PDE 허용 기준이 적용되는 경구 투여 약품에 쓰일 벌크 원재료 분석을 담당하는 실험실에서는 유용한 선택이 될 수 있습니다. 애질런트 ICP-MS 시스템은 2% 이하의 총 용존 고형물(TDS)을 함유한 시료를 처리할 수 있으며, 이는 일반적으로 약 0.2% 수준의 매트릭스에 제한적인 타사 ICP-MS 시스템보다 약 10배 높은 수치입니다.

만약 높은 PDE 허용 기준에서 고농도 용존 고형물을 포함한 시료의 금속 불순물을 정량해야 한다면 ICP-OES가 옳은 선택일 수 있습니다. 그러나 만약 고농도 시료 내에 존재하는 저농도 금속 불순물를 측정하기 위해(예, 건조 분말 흡입제에 사용되는 젖산 중의 크롬) 고형물 농도를 낮추는 시료 희석을 해야 하는 경우라면, ICP-MS 사용이 더 나을 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 존재함)를 측정하여 규제요건에 부합하는지 확인합니다.



그림 4. 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 시스템은 광범위하게 사용되는 완벽 통합 시스템으로, 의약품 원재료 중 비소 및 수은의 종분리 분석을 수행하는 간단하고 믿음직한 선택입니다.

분석 속도

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

왜 애질런트의 ICP-OES를 선택해야 하는가?

Agilent 5110 ICP-OES 기기는 USP와 ICH 분석법을 이용한 의약품 시료 분석에 적합하며, 다음과 같은 기능 및 성능을 갖추고 있습니다.

- 넓은 범위의 시료 매트릭스와 총 매트릭스 부하(최대 25%의 총 용존 고형물 농도)가 높은 시료를 처리할 수 있습니다. 이는 전처리 과정이 필요한 대량의 시료에 적은 희석 처리를 하더라도 ICH/USP 규제요건에 부합하는 정확도와 정밀도를 충족합니다.
- USP <233>의 재현성 요건에 맞는 우수한 장시간에 걸친 연속 분석 안정성을 제공합니다.
- 각 원소 농도의 "In method" 확인을 제공함으로써 신뢰성 있는 결과를 보장합니다.
- 분석 대상 물질의 특이성.

까다로운 시료 측정을 위한 수직형 토치

5110 토치는 빠르고 재현성 있게 장착할 수 있도록 설계 되었습니다. 수직 방향의 토치는 결정형 입자가 주입기에 침적되는 속도를 낮추어 줍니다. 이러한 침적현상은 수평형 토치를 이용해 복잡한 혼합물 시료를 분석하는 경우 흔하게 발생하며, 이는 기기 감도를 급속히 떨어뜨립니다. 5110 수직형 토치는 복잡한 혼합물 시료에 대해 높은 내성을 갖추고 있어 단기적인 정밀도와 장기적인 안정성이 뛰어나며, 세척 횟수도 크게 줄일 수 있습니다.



그림 5. 수평형 토치로 용존 고형물 농도가 높은 시료를 분석할 때 침적현상이 자주 발생하므로, 이러한 시료를 분석할 때 5110 수직형 토치가 이상적인 구성입니다.

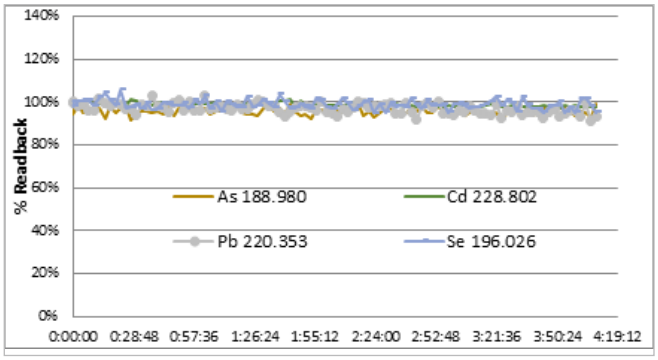


그림 6. 5110 수직형 토치는 장기간에 걸쳐 매우 안정적인 신호를 제공합니다. 이는 토치 세척 때문에 시료 분석을 중단할 필요가 없음을 뜻합니다. 위의 분석 결과는 25% 염화나트륨 매트릭스 내 4개 원소의 250ppb 스파이크를 나타냅니다. 4시간에 걸쳐 3% 이하의 재현성(RSD) 결과를 얻었습니다.

정확한 결과를 제공하는 옵틱 디자인

Agilent 5110 ICP-OES의 Vista Chip II Charge Couple Device 고체상 검출기에는 echelle 광학장치가 내장되어 있습니다. 이 검출기는 단번에 167 ~ 785nm 범위의 파장 98% 이상을 판독합니다. 이를 통해 각 원소에 여러 교차되는 파장을 적용하여, 원소의 측정 농도가 간섭의 영향을 받지 않는 "in method" 확인을 사용할 수 있습니다. 이 과정은 검출기가 이미 수집한 데이터를 사용해 이루어지며, 분석 결과의 정확도에 대한 신뢰를 높여줍니다.

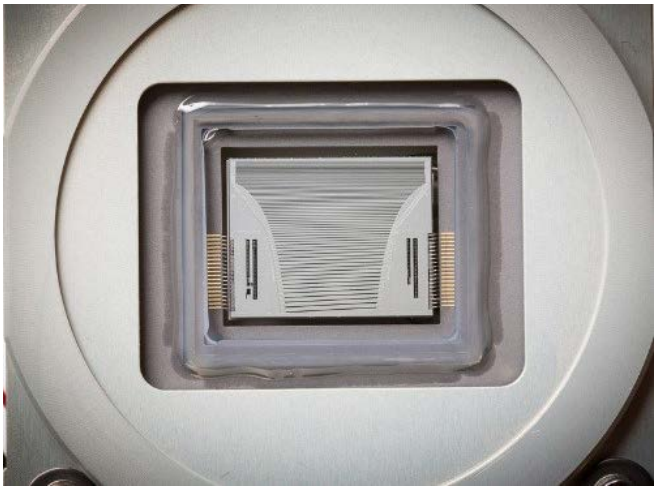


그림 7. 검출기는 밀폐되어 있으므로 UV 파장 측정 시 아르곤 퍼지는 불필요합니다. 밀폐 상태는 검출기 수명을 연장합니다.

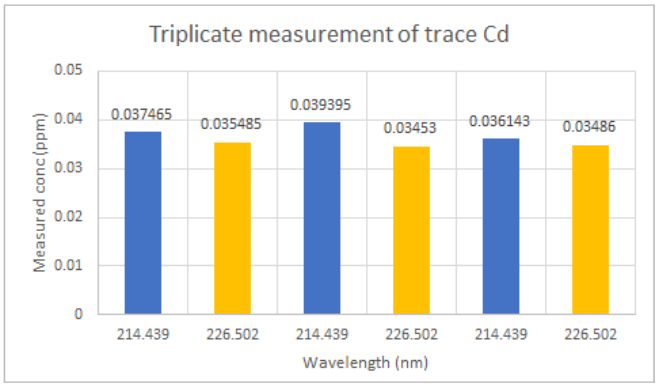


그림 8. 5110 검출기의 넓은 파장 영역은 측정된 각 원소의 농도를 다른 방출선으로 검증할 수 있도록 합니다. 이는 추가 시간을 들이지 않고 분석 과정에서 실행됩니다. 위의 그래프는 226.502nm 방출선으로 용액 내의 극미량 카드뮴(Cd)을 세번 측정한 후 214.439nm 방출선으로 그 결과를 검증하였습니다.

극대화된 기기 가동 시간

5110을 제어하는 ICP Expert 소프트웨어는 간단하면서도 직관적인 대시보드 디스플레이 및 자동화된 성능 확인 기능을 갖추고 있습니다. 이는 기기 상태에 대한 실시간 정보를 제공하여 기기가 사양에 따라 제대로 작동되고 있는지를 확인할 수 있게 해 줍니다.

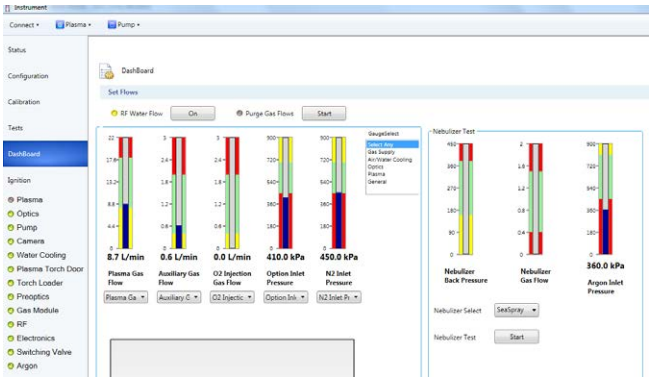


그림 9. 기기가 제대로 작동되고 있는지를 한눈에 보여주는 중요한 기기 파라미터가 표시된, ICP Expert 소프트웨어의 실시간 디스플레이

의약품 원재료 공급업체 평가(Vendor Qualification)

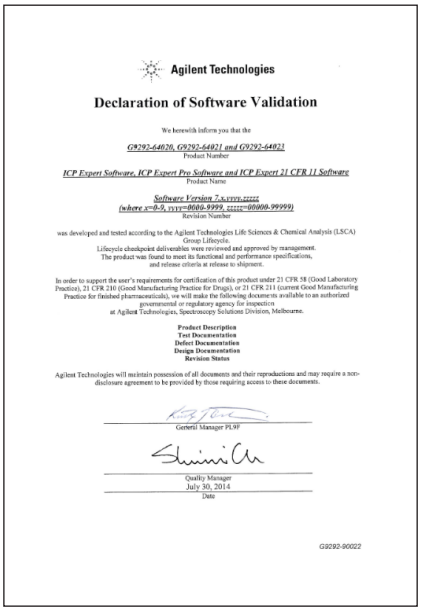
ICP 기기 성능에 대한 이해와 평가 후, 각 실험실의 목적에 맞는 적합한 시스템을 선택하는 것은 해당 조직이 원소 분석 능력을 갖추게 되는 과정에서 매우 중요한 단계입니다. 이 과정의 일부로써 일반적으로 의약품 원재료 공급업체 평가(Vendor Qualification)가 이루어집니다. 여기에는 원재료 공급업체의 주요 성과와 경력에 대한 검토, 공급업체가 적합한 품질 관리 시스템(QMS)을 적재적소에 배치하고 있는지에 대한 확인 등의 절차가 포함되어야 합니다. 품질 관리 시스템(QMS)은 제품의 설계부터 노후화/소모 단계까지 제품의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

현재 판매 중인 Agilent ICP Expert 21 CRF 11 소프트웨어 키트에는 Agilent ICP-OES 시스템을 제어하는 ICP Expert 소프트웨어, Agilent Spectroscopy Database Administrator(SDA), Agilent Spectroscopy Configuration Manager (SCM) 소프트웨어가 포함되어 있습니다. 이 키트는 애질런트에 의해 다음 요구 사항을 준수하는 것으로 증명되었습니다.

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

그림 10를 참조하십시오.


Agilent Technologies

Declaration of Software Validation

We herewith inform you that the

G9292-64020, G9292-64021 and G9292-64023
Product Number

ICP Expert Software, ICP Expert Pro Software and ICP Expert 21 CFR 11 Software
Product Name

Software Version A.x.yyyy.zzzzz
(where x=0-9, yyyy=0000-9999, zzzzz=00000-99999)
Revision Number

was developed and tested according to the Agilent Technologies Life Sciences & Chemical Analysis (LSCA) Group Lifecycle.
Lifecycle checkpoint deliverables were reviewed and approved by management.
The product was found to meet its functional and performance specifications, and release criteria at release to shipment.

In order to support the user's requirements for certification of this product under 21 CFR 58 (Good Laboratory Practice), 21 CFR 210 (Good Manufacturing Practice for Drugs), or 21 CFR 211 (current Good Manufacturing Practice for finished pharmaceuticals), we will make the following documents available to an authorized governmental or regulatory agency for inspection at Agilent Technologies, Spectroscopy Solutions Division, Melbourne.

Product Description
Test Documentation
Defect Documentation
Design Documentation
Revision Status

Agilent Technologies will maintain possession of all documents and their reproductions and may require a non-disclosure agreement to be provided by those requiring access to these documents.

Gerteril Manager PLSF

Quality Manager
July 30, 2014
Date

G9292-90022

그림 10. ICP Expert 21 CFR Part 11 소프트웨어 키트와 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)), 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)을 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.

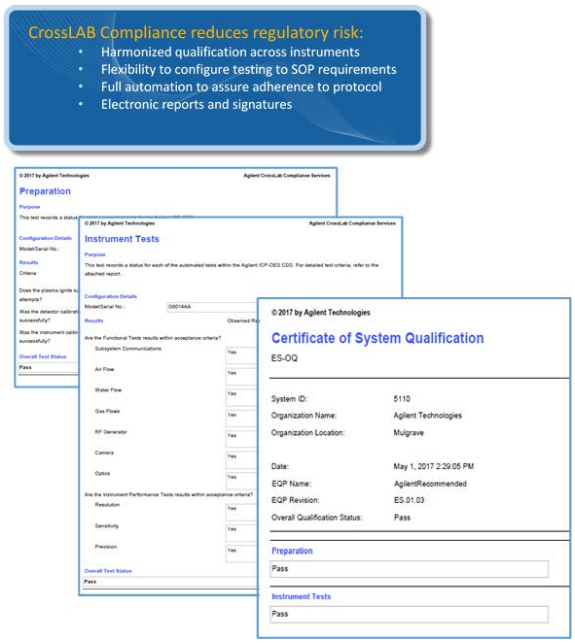


그림 11. Agilent CrossLab 적격성 평가(OQ) 서비스 서류

금속 불순물 분석법 템플릿

Agilent 5110은 ICH-Q3D 및 USP<232>/<233>의 요구사항을 준수하는 의약품 시료 내 금속 불순물 분석을 위한 기존 설정 분석법을 함께 제공합니다. 한 번의 클릭으로 시료 정보가 포함된 분석법이 로딩되고 분석이 수행됩니다.

기존 설정 분석법에는 플라즈마 상태, 원소 방출 파장, 적분 시간, 내부 표준물질 등의 파라미터 설정이 포함되어 있습니다. 이는 분석부터 출력 단계에 이르는 시간을 단축해줍니다.

이 분석법 템플릿은 실험실의 특정 요건에 맞게 편집 가능하며 새로운 맞춤형 분석법 템플릿으로 저장할 수 있습니다.

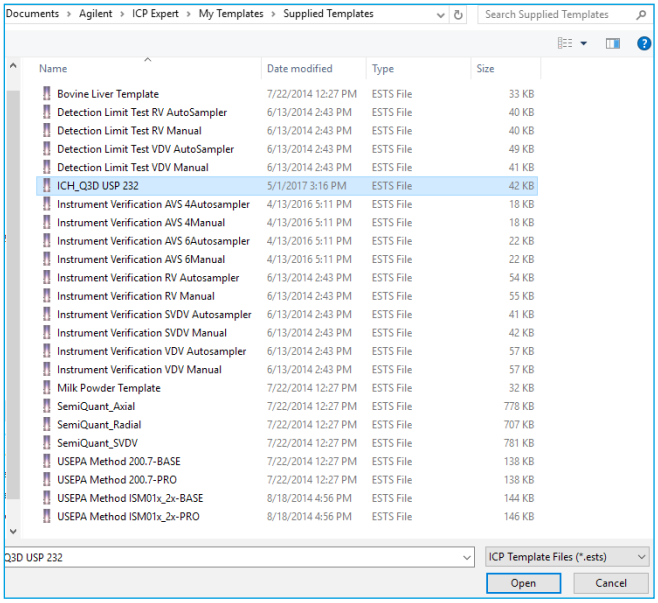


그림 12. Agilent 5110와 함께 제공되는, USP <233>에 따른 금속 불순물 분석에 적합한 분석법 템플릿

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 투여 PDE 허용 기준에 합당한 농도로 사전 혼합된 원소 혼합물입니다(경구 투여 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 표준용액을 이용해 직접 표준용액을 준비할 필요가 없습니다.



그림 13. 모든 규제 대상 원소 표준용액을 포함하고 있는 애질런트 키트

애질런트의 금속 불순물 분석용 CRM은 모든 규제 대상 원소를 포함하는 5개의 개별 표준용액으로 구성된 키트(1개의 내부 표준용액 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 투여 의약품용 애질런트 CRM 표준용액 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	550
	Sb	1200	1200
	Ba	1400	1400
	Mo	3000	3000
	Cu	3000	3000
	Sn	6000	6000
	Cr	11000	11000
	ICH/USP 분석 대상 원소 표준용액 A		
	ICH/USP 분석 대상 원소 표준용액 B		
	ICH/USP 분석 대상 원소 표준용액 C		
	ICH/USP 분석 대상 원소 표준용액 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: 우수의약품제조관리기준(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 11의 규정을 준수할 수 있도록 다양한 소프트웨어 솔루션을 제공합니다. 기기 제어 PC에 설치하는 것에서부터 서버에 분산 설치하는 경우에 이르기까지 당사의 솔루션은 다음을 제공합니다.

- ICP-OES 소프트웨어 사용자 액세스용 비밀번호 보호
- 구성 가능한 소프트웨어 기능, 멀티 레벨 액세스 가능(사용자 권한에 따라 결정)
- 사용자 로그온/로그오프에 대한 감사 추적 - ICP Expert 소프트웨어 내에서 이루어진 사용자 작업에 대한 세부적인 정보 포함
- 특정 작업에 대한 전자 서명 프로토콜(사용자 검증 및 검증 사유)
- Agilent Spectroscopy Database Administrator(SDA)를 이용한 전자 서명 보관에 보안 기능을 제공합니다. 이는 단일 Agilent ICP-OES에서 수집된 데이터를 안전하게 데이터베이스에 저장할 수 있도록 합니다. SDA는 기기 워크스테이션 PC 또는 네트워크 서버에 설치될 수 있습니다.

Agilent ICP-OES 전자 기록 소프트웨어 솔루션에 대한 더 자세한 정보는 "Support for 21 CFR Part 11 and Annex 11 Compliance: Agilent ICP Expert software and SDA/SCM"(발행물 번호 5991-8143EN)을 참조하시기 바랍니다.

지원 서비스

애질런트 ICP-OES 시스템은 주요 작업, 워크플로, 유지관리 작업에 대한 세부적인 사용자 교육 및 문서를 포함하고 있으며, 우수실험실운영기준(GLP) 및 우수의약품제조관리기준(GMP)의 요구 사항을 지원합니다. 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



그림 14. Agilent ICP-OES 시스템은 전문적인 온라인 도움말과 일반적인 워크플로를 단계별로 설명하는 eFamiliarization 자료를 제공합니다.

Agilent Service Guarantee는 업계에서 가장 안전한 보증으로 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.

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: 5991-8150KO

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

Agilent Technologies