

근적외분광분석법과 라만분광분석법을 이용한 트리메부틴말레인산 서방정의 혼합 과정 모니터링

우 영 아*

한국유나이티드제약주

(2011. 10. 31. 접수, 2011. 11. 01. 수정, 2011. 11. 01. 승인)

Real-time monitoring for blending uniformity of trimebutine CR tablets using near-infrared and Raman spectroscopy

Young-Ah Woo*

Korea United Pharm. Inc.

(Received October 31, 2011; Revised November 1, 2011; Accepted November 1, 2011)

요 약: 본 연구에서는 위장관에 작용하는 트리메부틴말레인산염을 주성분으로 하는 서방정의 제조 과정 중 혼합과정의 혼합 진행 정도의 확인에 근적외분광분석법과 라만분광분석법을 적용하였다. 서방정의 제조의 혼합 과정에서 소량의 부형제로 콜로이드실리콘디옥사이드, 탈크, 스테아르산, 스페타르산마그네슘을 넣어 혼합하는 과정에서, 각 혼합 시간 별, 혼합기 내에서 구역 별 혼합물 시료를 채취한 후 주성분(active ingredient)인 트리메부틴말레인산염의 양을 HPLC로 분석하였고, 동시에 채취한 시료의 근적외스펙트럼과 라만스펙트럼을 측정하여 PCA (Principal Component Analysis)를 수행하였다. 혼합기로는 U자형 혼합기를 사용하였고, 상, 중, 하와 좌, 우 각각 6개의 영역에서 시료를 채취하여 주성분과 부형제의 분포에 따른 혼합물의 균일도를 확인하고자 하였다. HPLC법으로는 소량의 부형제의 혼합을 주성분을 분석하는 것으로 시간에 따른 혼합도를 확인할 수 없는 반면, 근적외스펙트럼과 라만 스펙트럼에서는 주성분과 각각의 부형제의 특징적인 피크들을 확인할 수 있었고, 이러한 특징적인 흡광도를 가진 영역을 이용하여 전체 혼합물에서의 부형제 영향에 의한 변화를 PCA를 수행하여 혼합의 진행 정도를 성공적으로 확인하였다. 산란의 영향에 의한 바탕선의 변이를 제거하기 위해 전처리 방법으로는 미분을 사용하였고, 근적외스펙트럼에서는 5000-7500 cm^{-1} 를 사용하였고, 라만스펙트럼에서는 1000-1500 cm^{-1} 를 이용하여, PCA를 수행하였을 때 효과적으로 혼합의 진행정도를 확인할 수 있었다.

Abstract: Chemometrics using near-infrared (NIR) and Raman spectroscopy have found significant uses in a variety quantitative and qualitative analyses of pharmaceutical products in complex matrixes. Most of the pharmaceutical can be measured directly with little or no sample preparation using these spectroscopic methods. During pharmaceutical manufacturing process, analytical techniques with no or less sample preparation are very critical to confirm the quality. This study showed NIR and Raman spectroscopy with principal component analysis (PCA) was very effective for the blending processing control. It is of utmost importance to evaluate

★ Corresponding author

Phone : +82-(0)41-862-5030 Fax : +82-(0)41-862-5071

E-mail : wooy219@yahoo.com

critical parameters related to quality of products during pharmaceutical processing. The blending is confirmed by off-line determination of active pharmaceutical ingredient (API) by a conventional method such as high performance liquid chromatography (HPLC) and UV spectroscopy. These analytical methods are time-consuming and ineffective for real time control. This study showed the possibility for the determination of blend uniformity end-point of CR tablets with the use of both NIR and Raman spectroscopy. The samples were acquired from six positions during blending processing with U-type blender from 0 to 30 min. Using both collected NIR and Raman spectral data, principal component analysis (PCA) was used to follow the uniformity of blending and finally determine the end-point. The variation of homogeneity of six samples during blending was clearly found and blend uniformity end-point was successfully confirmed in the domains of principal component (PC) scores.

Key words : trimebutine CR tablets, Blending, near-infrared (NIR) spectroscopy, Raman spectroscopy, Principal component analysis (PCA)

1. 서 론

의약품 제조 공정의 중간 단계 생산물이나 최종 생산 완제품 중 일부를 취하여 실험실로 가져와 평가하는 방식으로 제한되어 있는 의약품 품질관리에서 분광분석법을 이용한 온라인 분석이나 비파괴검사는 한 단계 분석적 진화를 가능하게 하였다. 이러한 최신 분석법을 실제 생산에 도입하거나 도입하고자 하는 다국적 제약사의 요구에 의해 FDA (Food and Drug Administration)는 2000년 들어오면서 품질 보증에서의 혁신적 시스템을 이끌어내는 새로운 개념의 c-GMP로서 PAT (Process Analytical Technology)를 발의하고 관련 지침서^{1,2}를 발간하며 그 효용성과 중요성을 강조하고 있다. 최근 10년간 PAT에 관련한 연구와 실제 생산 현장에서의 수요가 점점 많아지고 있다. 근적외분광분석법은 전처리가 최소한 또는 필요없이 비파괴적으로 시료를 측정할 수 있으므로, on-line이나 생산현장에서 실시간 분석이 가능하다는 장점을 가지고 있고, 실제 많은 연구 사례들이 발표되고 있다. 근적외분광분석법을 이용한 과립,^{3,4} 혼합,^{5,6} 코팅⁷ 등의 공정 단계의 최적화는 의약품의 품질을 제조 후에 확인하는 것이 아닌 제조하면서 확인할 수 있는 새로운 분석의 분야를 제공하면서 많은 각광을 받고 있다. 또한 한 단계 더 나아가 최종 완제품을 비파괴적으로 전수(全數) 검사할 수 있다는 분석의 가능성을 제시하기도 한다.

현재까지 정제의 제조 과정의 중요한 중간 공정 단계의 하나인 혼합은 혼합의 정도를 확인하기 위하여 혼합하는 과정에서, 일정 혼합 시간이 지난 후 혼합기

로부터 시료를 채취하여 HPLC (High Performance Liquid Chromatography)나 UV법을 이용하여 주성분 (active ingredient)를 측정하였다. 이러한 기존 방법은 주성분의 함량을 정확히 측정할 수는 있지만 혼합기 안에서의 주성분의 고른 분포를 확인하는 방법으로는 많은 제한을 가지고 있다. 또한 주성분만을 측정하기 위한 추출, 용해 등의 여러 시료 전처리 과정이 필요하므로 장시간의 분석 시간이 소요되어, 결과가 나오기까지는 공정을 진행할 수 없으므로, 혼합 공정을 제어하기 위한 평가 방법으로는 어려움이 많았다. 기존의 분석방법으로는 많은 시간과 노력이 소비되기도 하지만, 매우 적은 양의 부형제가 혼합되는 경우에는 주성분의 양을 측정하는 것으로만으로는 극소량의 부형제가 혼합기 안에서 균일하게 섞이는데 대한 지표는 거의 없었고 경험에 의한 판단에 의존할 수 밖에 없었다. 그러므로, 전처리없이 비파괴적으로 시료를 분석할 수 있는 근적외분광분석법과 라만분광분석법은 의약품 공정 분석에 매우 유용한 도구 중의 하나이다.

본 연구에서는 위장관에 작용하는 트리메부틴말레인산염을 주성분으로 하는 서방정의 제조 과정의 혼합과정의 혼합도에 근적외분광분석법과 라만분광분석법을 적용하였다. 서방정의 제조의 혼합 과정에서 기존에는 각 혼합 시간 별, 채취 구역 별 혼합물 시료를 채취한 후 주성분의 양을 분석하여 혼합도를 확인하고 다음 단계를 진행하였는데, 이 과정의 확인에 근적외분광분석법과 라만분광분석법을 사용하였다. 본 실험에서는 각 시간 별, 혼합기 구역별로 시료를 채취하여 기존 방법인 HPLC 분석법과 근적외분광분석법과

라만분광분석법의 분석 결과를 비교하였고, 근적외스펙트럼 데이터와 라만스펙트럼 데이터를 바탕으로 케모메트릭스의 PCA (Principal Component Analysis)를 이용하여 혼합의 진행 정도를 확인할 수 있었다.

2. 실험 방법

2.1. 시료

본 실험에서는 트리메부틴말레인산염이 주성분인 서방정의 혼합 공정에서 시료를 채취하여 실험을 진행하였다. 트리메부틴말레인산염 서방정의 혼합 공정에 들어간 주성분 및 부형제의 종류와 양을 Table 1에 나타내었다.

혼합공정의 배합물에 소량의 부형제가 첨가되어 혼합되어지며 이 분량은 서방정 1정의 총 분량(550 mg)의 0.9~1.8%에 해당하는 매우 소량이다. 공정에 쓰이는 혼합기는 U형 혼합기로 혼합용기에 리본형 날개가 결합되어 있어 재료의 순환이 신속하게 진행되며 효과적인 혼합이 이루어진다. 이 장치에서, 혼합시간 1, 5, 10, 15, 20, 30분 마다 혼합기 내의 좌, 우의 상, 중,

하 지점에서 배합물 시료 약 5 g씩을 취하였다. Fig. 1에서 U형 혼합기의 개략도와 시료를 채취한 구역을 표시하였다.

2.2. HPLC 측정

기존의 혼합 공정의 확인을 위해 사용하는 HPLC방법을 근적외분광분석법과의 비교를 위해서 동시에 실시하였다. 실험에 사용된 HPLC 시스템은 C₁₈ 컬럼 (4.0×150 mm, 5 μm, Kromasil, Sweden)과 펌프, 검출기로 구성된 HPLC 시스템(L-2000 Series, HITACHI, Japan)을 사용하였고, 데이터 수집 시스템으로는 이지크롬(Ezchrom Elite, Japan)을 설치하여 분석하였다. 펌프의 유속은 0.85 mL/min, 샘플 주입량은 20 μL로 하여 자외부흡광도계 254 nm 파장에서 데이터를 얻었다. 또한 분석 시 이동상으로는 먼저 묽은과염소산 용액(17→20000)에 초산암모늄 용액(1→1000)을 넣어 pH를 3.0으로 조정 한 후, 이 액 1300 mL에 1-펜탄설폰산나트륨 2 g을 녹여 여과하였다. 다음으로 이 여액 1300 mL와 아세트니트릴 700 mL를 혼합하여 멤브레인 필터를 통해 감압 여과하여 사용하였다.

2.3. 근적외분광스펙트럼 데이터 측정 및 데이터 프로세싱

석영-할로겐 램프(Quartz-Halogen Lamp)와 인가스(InGaAs) 검출기로 장착한 NIR 시스템(MPA, Bruker, Germany)을 사용하였으며, 4500~12000 cm⁻¹의 영역에서 4 cm⁻¹의 해상도(resolution), 32 스캔(scan), 반사형태 (reflectance type)으로 시료를 측정하였다.

2.4. 라만분광스펙트럼 데이터 측정 및 데이터 프로세싱

라만데이터는 785 nm 파장의 다이오드 레이저(diode laser)를 사용하고, 초점 영역은 6 mm (area: 28.3 mm²)로 하였고, 50개의 광섬유(optical fiber)를 통해 CCD 검출기로 측정하였다. 보통의 라만분광기보다 넓은 영역을 측정할 수 있는 WAI (Wide Area Illumination) Raman 시스템(Kaiser Optical System)을 이용해, 노출 시간 40 s, 해상도(resolution) 4 cm⁻¹의 조건으로 수집하였다.

2.5. PCA 및 전처리 데이터 프로세싱

근적외스펙트럼과 라만스펙트럼의 바탕선(baseline)의 수학적 전처리와 케모메트릭스(Chemometrics)를 위해서는 Unscrambler (CAMO, USA)와 MATLAB (The

Table 1. Ingredients for trimebutine maleate tablets

	Ingredients	Amount (mg)
Active ingredient	Trimebutine maleate	300
Lubricant	Colloidal silicon dioxide	10
Lubricant	Talc	5
Lubricant	Stearic acid	5
Lubricant	Magnesium stearate	10
Filler	Lactose	220
	Total	550

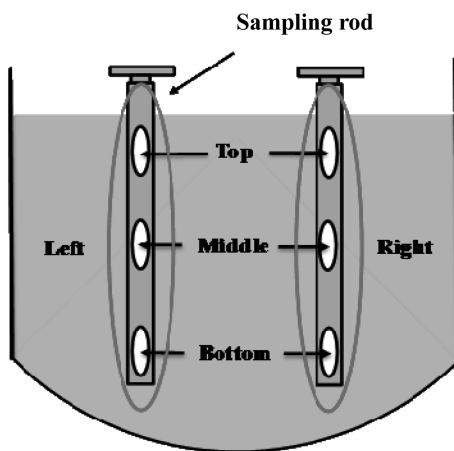


Fig. 1. U-type blender and sampling position.

Math Works, USA) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 데이터 전처리 방법으로는 노말라이제이션(Normalization)과 미분을 사용하였고, 최적의 혼합 시간의 확인을 위한 도구로는 PCA (Principal Component Analysis)를 수행하여 혼합의 진행 정도를 확인하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. HPLC에 의한 혼합 진행에 따른 주성분 함량

기존의 공정 관리에서는 주성분(active ingredient)과 부형제의 균일한 혼합을 확인하기 위한 방법이 없으므로, 주로 주성분(active ingredient)의 함량만을 확인하는 방법만으로 혼합을 평가하였다. 혼합물에서 주성분(active ingredient)인 트리메부틴인산염의 함량 확인은 HPLC법으로 수행하였고 그 결과를 Fig. 2에 나타내었다. 결과에서 알 수 있듯 주성분 함량이 51~56%의 범위로 전체 데이터에 대한 차이가 거의 없으며, 혼합 시간에 대해 함량이 시간별 차이가 거의 없어 혼합의 진행 정도에 대한 정보를 확인하기 어려웠다. 또한 각각의 함량 차이는 측정 오차 범위와 비슷하여 특히 소량의 부형제와의 혼합에서는 그 혼합도를 측정하기에 어려움이 있음을 알 수 있었다. HPLC법 사용시 이동상 제조와 기기 안정화 등 측정 준비 과정을 제외하더라도 시료 측정에만 시료 당 10분 이상이 소요되어 전체 데이터 측정 시간은 6시간 이상이 소요되었다. 그럼에도, 결과적으로 극소량의 첨가물이 혼합되는 경우에는, HPLC법은 공정의 혼합도를 확인할 수 있는 방법으로 사용될 수 없음을 확인하였다. 이러한 극소량의 혼합공정이 아닌, 함량을 확인하여

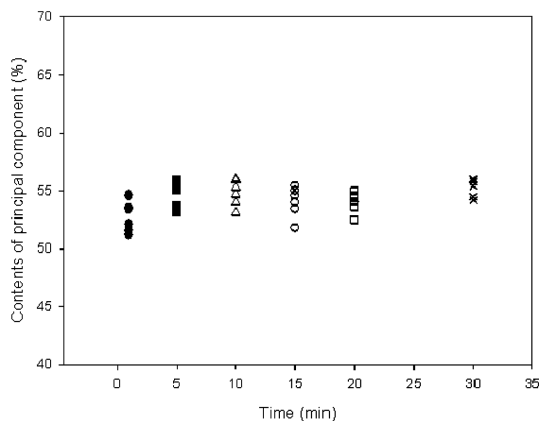


Fig. 2. Determination of trimebutine maleate in mixtures by HPLC.

혼합 공정을 확인할 수 있는 공정조차도 HPLC 분석법은 장시간 분석 시간 소요와 유기용매 사용, 측정된 시료는 다시 사용할 수 없다는 단점이 존재하기도 한다.

3.2. 근적외분광분석법을 이용한 혼합 공정의 확인

혼합 시료의 근적외 스펙트럼을 Fig. 3에 나타내었다. 모든 시료의 근적외 스펙트럼을 살펴볼 때, 고체 분말에 의한 산란 효과에 의한 바탕선 (baseline)의 상하 이동과 기울기를 확인할 수 있었다. 이러한 바탕선 변화 (baseline variation) 등의 스펙트럼 해석의 방해 요인을 제거하고, 스펙트럼간 차이를 증대시키기 위해 미분⁸ 등의 전처리를 실시하였으며 그 결과를 Fig. 4에 나타내었다.

Fig. 5에서는 모든 성분을 포함한 전체 스펙트럼과 혼합 과정에 들어간 각각의 부형제의 개별 스펙트럼을 나타내었다. 혼합물에 첨가된 부형제 탈크, 콜로이

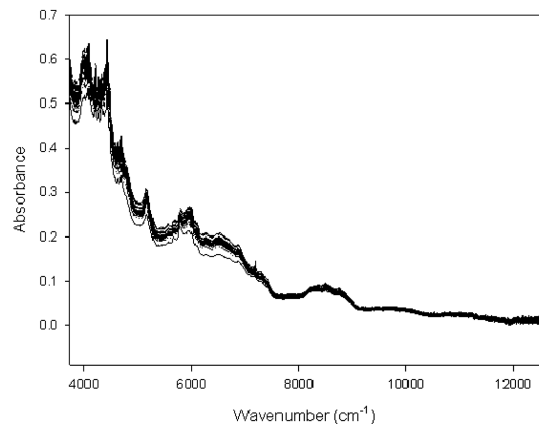


Fig. 3. Raw NIR spectra of mixture samples.

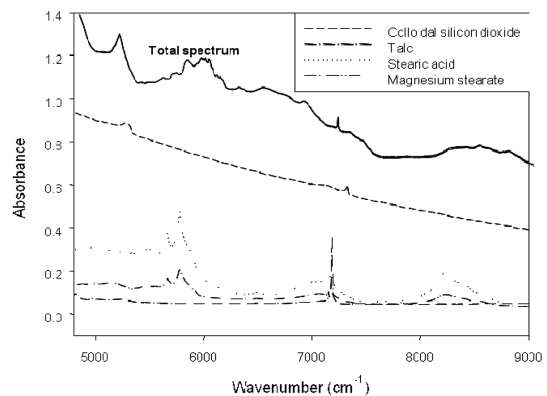


Fig. 4. NIR spectrum of each lubricant.

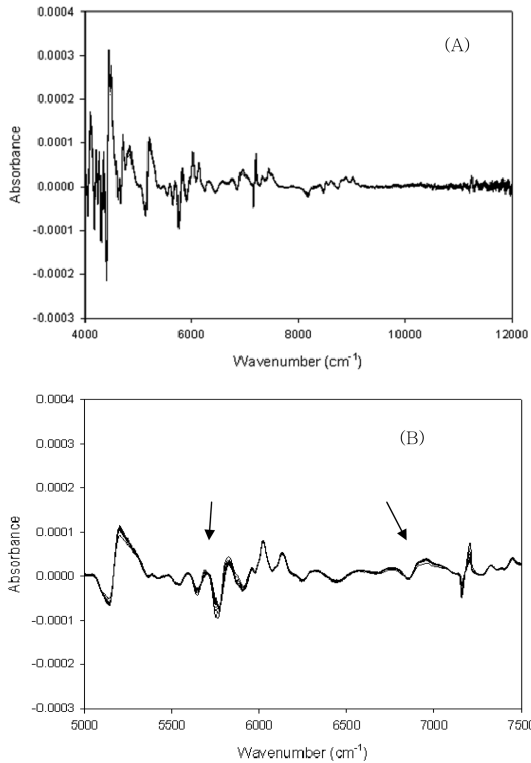


Fig. 5. Pretreated NIR spectra (A) Whole range: 4000~12000 cm^{-1} , (B) Used range: 5000~7500 cm^{-1} .

달실리콘디옥사이드, 스테아르산, 스테아르산마그네슘이 특징적으로 나타내는 5800 cm^{-1} 영역과 7200 cm^{-1} 영역에서의 특징적인 피크는 전체 혼합물의 스펙트럼에서도 확인할 수 있었다. 이러한 피크의 흡광도는 혼합 과정에서 혼합정도에 따라 시료마다 달라질 것이고, 이를 바탕으로 혼합의 진행 정도를 확인할 수 있는 중요한 요소가 될 수 있음을 예상할 수 있었다. Fig. 5b)에서 볼 수 있듯이 미분하여 전처리된 스펙트럼에서는 5800 cm^{-1} 영역과 7200 cm^{-1} 영역에서 스펙트럼간의 차이를 더욱 명확히 확인할 수 있었다. 이처럼 첨가된 부형제의 스펙트럼의 특징 피크가 전체 스펙트럼에 영향을 미치는 것으로 확인되었다.

이러한 혼합도의 진행을 가시적인 결과로 확인하기 위해서 본 연구에서는 PCA (principal component analysis)를 사용하였다.^{9,10} PCA의 로딩(loading)을 확인한 결과를 Fig. 6에 나타내었다. PCA에 가장 적합한 분석 영역으로 $5000\sim 7500 \text{ cm}^{-1}$ 을 사용하였다. PCA의 로딩(loading) 그래프에서도 스펙트럼 간의 구분 가능한 영역을 확인 가능하였다. 또한, 팩터(factor) 1, 2의 로딩(loading)에서의 패턴으로 보아 주

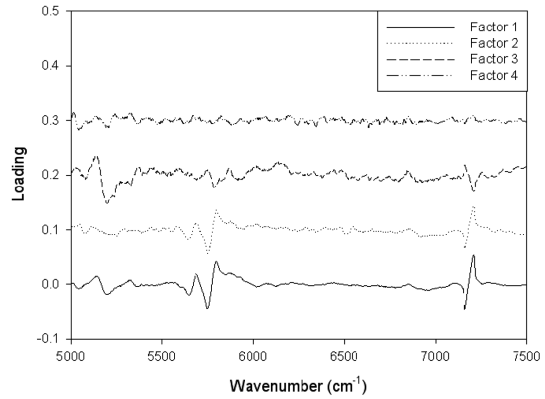


Fig. 6. Loadings of NIR spectral data of mixture.

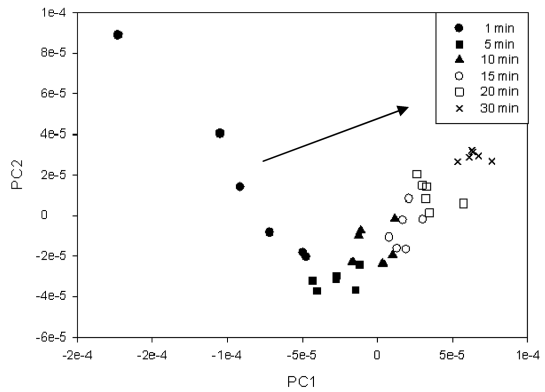


Fig. 7. PCA score plot using factor 1 and 2 for NIR spectral data.

성분(active ingredient)이 아닌 부형제의 특징이 전체 스펙트럼에 가장 큰 영향을 미침을 알 수 있다. 또한 팩터 4 이상이 되면 산란 등의 노이즈와 같이 스펙트럼에 중요한 영향을 주지 않음을 확인할 수 있었다.

혼합의 정도를 확인하기 위해 PCA의 스코어(score) 결과값을 2차원으로 나타내었다. 팩터(factor) 1과 2의 스코어(score)를 사용했을 때 시간별로 혼합의 진행 정도를 확인할 수 있었다. Fig. 7에서 볼 수 있듯이, 하나의 점은 시간별로 혼합 시료의 스펙트럼 데이터를 나타내는데, 시간이 지남에 따라 산발적으로 퍼져 있던 점들이 혼합이 진행됨에 따라 서로 모이게 되는 것을 관찰할 수 있었다. 혼합 초기에 채취한 시료의 혼합물은 부형제의 불균형한 분포에 따라 PCA에서의 분포가 매우 산발적으로 다양한데 비해, 혼합 후 30분이 경과했을 때의 혼합물의 각 6개 부분에서 채취한 시료들의 근적외스펙트럼 데이터는 거의 한 영역으로 모여 그 스코어(score)의 차이가 매우 줄어드는 것으로 확인할 수 있었다. 이는 혼합 20분 이후부터 채취

한 시료들의 혼합도가 균일해지기 시작하여 혼합 후 30분에서 혼합이 거의 완성되는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과에서 볼 수 있듯이, 기존에는 극소량의 부형제 혼합의 정도를 확인할 수 있는 방법이 없었는데 비해, PCA를 이용한 근적외분광분석법에서는 시료의 소량의 부형제의 변화에 따른 혼합도의 진행 정도를 가시적인 결과로 확인할 수 있었고, 이는 혼합 공정의 최적화를 위해 중요한 도구로 사용될 수 있을 것으로 예상할 수 있었다. 앞서 설명했듯이, 근적외분광 분석법의 경우는 전처리없이 분석이 가능하므로, 한 시료의 스펙트럼을 얻는 시간이 1초이내 밖에 걸리지 않고, 비파괴분석으로 측정 후 다시 공정에 넣어 사용할 수 있으므로 공정 분석에는 매우 유용한 도구이었다.

3.3. 라만분광분석법을 이용한 혼합 공정의 확인

기존의 라만(Raman)의 경우, 1~5 μm에 해당하는 직경의 측정 스팟(spot)이 전체 시료에 비해 매우 작아 시료가 완벽히 균일하지 않은 경우에는 측정 부위에 따라 다른 결과를 나타낸다. 이는 전체를 대표해야 하는 정성 및 정량 분석에는 적합하지 않아 제약 분야의 의약품 분석의 사용하기에는 한계가 많았다. 이러한 단점을 극복하기 위하여, 시료를 회전하여 평균 데이터를 이용하거나,¹¹⁻¹⁴ 표준물질을 사용해 보정하는 방법을 사용하는 등 단점을 보완하기 위한 연구가 발표되어 왔다.^{15,16} 본 실험에서는 보다 넓은 영역을 측정할 수 있는 WAI (Wide Area Illumination) Raman을 적용하였다.¹⁷⁻²⁰ WAI Raman 시스템은 Fig. 8에서 볼 수 있듯이 직경 6 mm, 측정넓이 28.3 mm²로, 기존 라만시스템보다 큰 측정 스팟(spot)으로 훨씬 넓은 영역을 측정할 수 있어 시료에 대한 재현성 있는 데이터를 얻을 수 있었다.

혼합물 시료의 라만스펙트럼을 Fig. 9에 나타내었다. 근적외스펙트럼과 마찬가지로 시료간의 차이를 스펙트럼에서 확인하기는 어려웠고, 산란에 의한 바탕선 변이(baseline variation)가 큰 폭으로 나타났다. 이러한

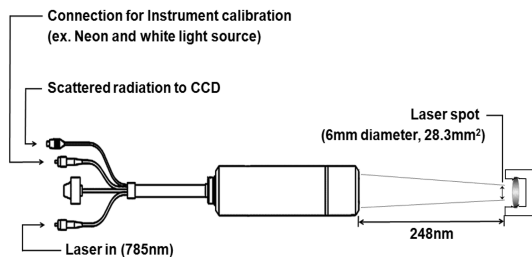


Fig. 8. Schematic diagram of WAI Raman system.

산란의 영향은 분석에 방해 요인이 되므로 근적외스펙트럼에 적용한 것처럼 효과적인 수학적 전처리로 산란의 영향을 최대한 제거하는 것이 바람직하다. 본 연구에서는 몇가지 전처리를 실시하였는데, 바탕선 보정과 함께 스펙트럼간의 특징을 확실하게 하기 위해서는 정규화(normalization)과 미분을 실시하였다. 이렇게 전처리한 스펙트럼은 Fig. 10에 나타내었다. 또한 부형제 탈크, 콜로이드달실리콘디옥사이드, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 각각의 스펙트럼을 확인한 결과,

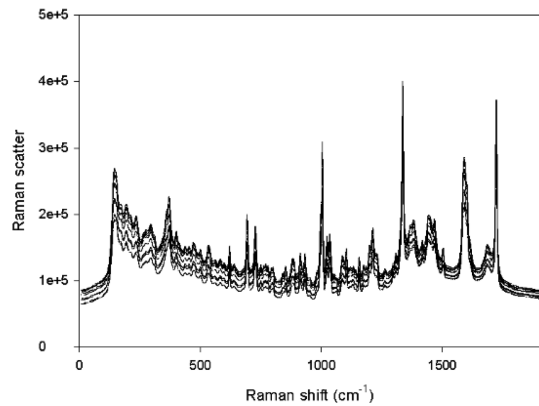


Fig. 9. Raw Raman spectra of mixture samples.

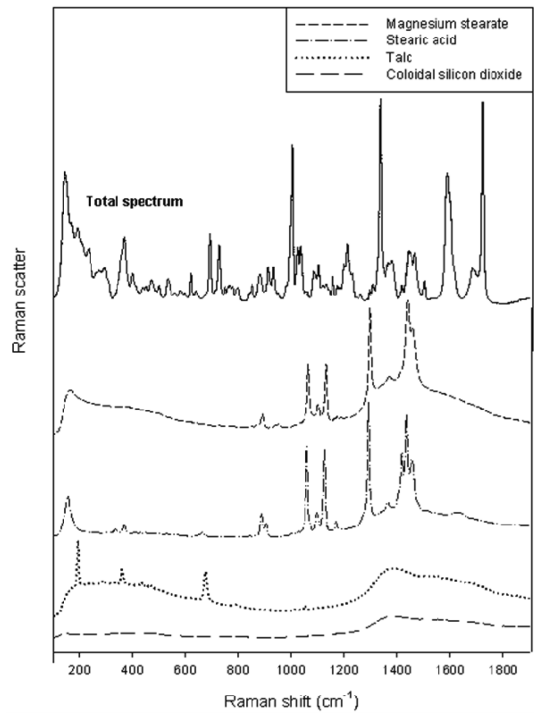


Fig. 10. Raman spectrum of each lubricant.

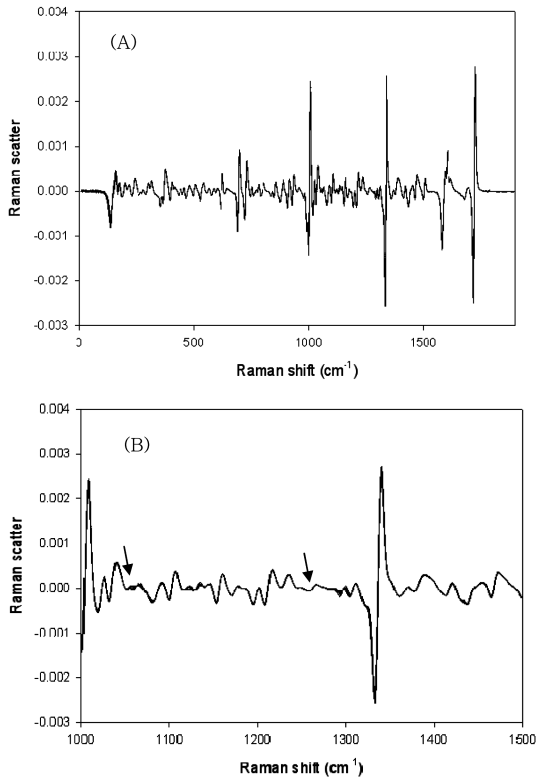


Fig. 11. Pretreated Raman spectra (A) Whole range: 0~1600 cm^{-1} , (B) Used range: 1000~1500 cm^{-1} .

부형제에 의한 전체 혼합물 시료의 스펙트럼에 대한 영향도 확인할 수 있었다.

PCA에 가장 유효한 영역과 전처리 조건을 찾기 위해 정규화(normalization) 과 미분을 수행하였고, 동시에 전처리한 결과를 Fig. 11에 나타내었다. 그 결과 전처리 스펙트럼에서 시간에 따라 섞이는 혼합물 시료간의 명확한 차이를 보이는 영역을 1100 cm^{-1} , 1300 cm^{-1} 부근에서 확인할 수 있었고, 이러한 영역은 첨가된 부형제의 개별적 스펙트럼의 특징과도 일치하였다. 그러므로, PCA도 1000~1500 cm^{-1} 에서 실시하였을 때 가장 좋은 결과가 얻을 수 있었다. Fig. 12에서 볼 수 있듯이, 라만데이터의 PCA의 로딩(loading)에서도 근적외와 마찬가지로 인자(factor) 1, 2에서 부형제 특징 피크들이 변화에 의한 영향을 확인할 수 있었다.

PCA의 인자(factor) 1과 2에서의 스코어(score)값을 분석한 결과, Fig. 13에서 볼 수 있듯이 혼합이 진행됨에 따라 여기저기 분산되어 있던 시료들이 균일해지면서 한점으로 모이는 것을 확인할 수 있었다. 혼합

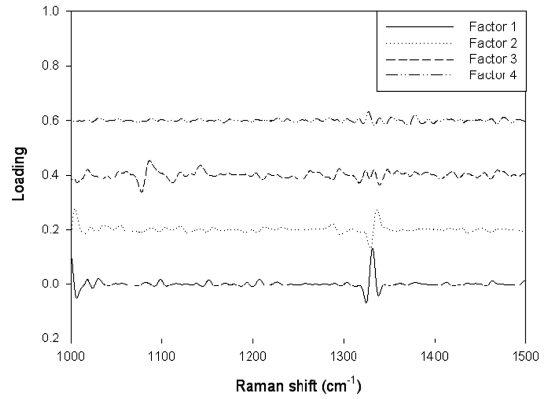


Fig. 12. Loadings of Raman spectral data of mixture.

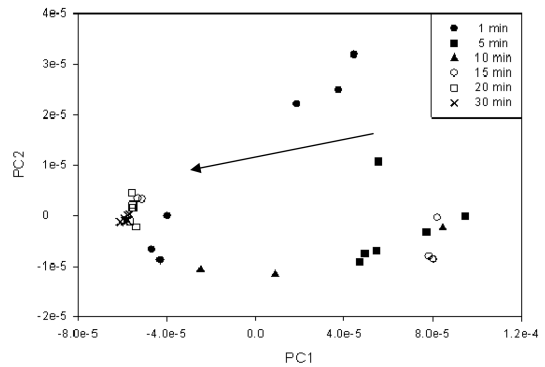


Fig. 13. PCA score plot using factor 1 and 2 for Raman spectral data.

후 20분이 되면 어느정도 균일한 양상을 보이고, 30분이 되면 거의 한점에 모이는 혼합시료의 PCA 결과를 보고 라만분광분석법 또한 혼합의 진행 정도를 예측하는데 매우 중요한 도구로 사용될 수 있음을 확인하였다. 근적외분광분석법과 마찬가지로 시료를 측정하는데 많은 시간이 걸리지 않고, 비파괴분석으로 다시 시료를 사용할 수 있는 특징을 가지고 있어 실제 현장에서 공정의 빠른 분석에 매우 유용하게 적용할 수 있을 것으로 기대된다.

4. 결론

본 실험 결과에서 볼 수 있듯이 극소량의 부형제를 혼합하는 공정의 경우, HPLC법은 많은 시간이 소요될 뿐 아니라 그 결과에 있어서도 주성분(active ingredient)와 부형제의 함량이 혼합 시간별로 전혀 구분이 잘 되지 않는데 비해, 근적외분광분석법과 라만분광분석법은 소량의 부형제의 특징적인 흡광피크를

확인할 수 있었고, PCA를 이용하여 혼합 진행 정도도 확인 가능하였다. 매우 좁은 측정 영역만을 측정하여 전체 혼합 정도를 측정하기 어려운 기존 라만분광기에 비해 WAI 형태의 라만을 이용함으로써 넓은 부분을 측정 가능하게 되었고, 재현성 또한 매우 향상된 측정결과를 얻을 수 있었다. 본 연구에서는 근적외분광분석법과 비교하여 비슷한 수행능력을 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 두 방법은 모두 트리메부틴말레인산염의 서방정 제조 공정의 혼합도를 확인하는데 유용하게 사용할 수 있었고, 향후 혼합의 종말점을 확인할 수 있는 통계적 도구를 이용하여 on-line 분석에도 적용이 가능할 것으로 충분히 기대된다. 제조 공정 중간의 혼합물의 정확한 종말점을 찾아 자동으로 다음 단계로 진행할 수 있게 함으로써 제조 공정의 시간 절약과 효율성을 기대하고, 더 나아가 완제품의 품질 향상에도 크게 기여할 것으로 예상된다.

참고문헌

- Guidance for industry PAT-A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance, 2004, FDA, USA.
- J. Workman, M. Koch and D. J. Veltkamp, *Anal. Chem.*, **75**, 2859-2854 (2003).
- J. Mantanus, E. Ziemons, P. Lebrun, E. Rozet, R. Klinkenberg, B. Streel and B. Evrard, Ph. Hubert, *Anal. Chim. Acta*, **642**, 86-192 (2009).
- M. Lee, D. Seo, H. Lee, I. Wang, W. Kim, M. Jeong and G. Choi, *Int. J. Pharm.*, **403**, 66-72 (2011).
- A. S. El-Hgrasy, M. Delgado-Lopez and J. K. Drennen, *J. Pharm. Sci.*, **95**, 407-421 (2006).
- D. Wargo, J. K. Drennen, *J. Pharmaceut. Biomed. Anal.*, **14**, 1415-1423 (1996).
- C. Gendre, M. Gentry, M. Boiret, M. Julien, L. Meunier, O. Lecoq, M. Baron, P. Chaminade and J. Pean, *European, J. Pharm. Sci.*, **43**, 244-250 (2011).
- Thomas, E. V. and Haaland, D. M. *Anal. Chem.*, **62**, 1091-1095 (1990).
- H. Martens and T. Naes, *Multivariate Calibration*, Wiley and Sons, New York, 1989.
- K. R. Beebe, R. J. Pell and M. B. Seasholtz, *Chemometrics: A Practical Guide*, John Wiley and Sons, New York, 1998.
- M. S. Hwang, S. Cho, H. Chung and Y. A. Woo, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **38**, 210-214, (2005).
- J. Johansson, S. Pettersson and S. Folestad, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **39**, 510-515 (2005).
- R. Szostak and S. Mazurek, *Analyst*, **127**, 144-149 (2002).
- C. Wang, T. J. Vickers and C. K. Mann, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **16**, 87-92 (1997).
- X. Zheng, W. Fu, S. Albin, K. L. Wise, A. Javey and J. B. Cooper, *Appl. Spectrosc.*, **382**, 55-59 (2001).
- S. G. Skoulika and C. A. Georgiou, *Appl. Spectrosc.*, **55**, 1259-1264 (2001).
- M. Kim, H. Chung, Y. A. Woo and M. S. Kemper, *Anal. Chim. Acta*, **579**, 209-216 (2006).
- J. Kim, J. Noh, H. Chung, Y. A. Woo, M. S. Kemper and Y. Lee, *Anal. Chim. Acta*, **598**, 280-285 (2007).
- S. C. Park, M. Kim, J. Noh, H. Chung, Y. A. Woo, J. Lee and M. S. Kemper, *Anal. Chim. Acta*, **593**, 46-53 (2007).
- M. Kim, H. Chung, Y. A. Woo and M. S. Kemper, *Anal. Chim. Acta*, **587**, 200-207 (2007).