

NIR 및 raman 분석법을 이용한 반응매 공결정화 공정의 정량적 모니터링

이민정, 천난희, 최광진[†]

순천향대학교

(guangchoi@sch.ac.kr[†])

제약공결정은 약물의 용출 특성 향상과 같은 이점으로 인해 오늘날 많은 연구가 진행되고 있다. 최근 연구에서 반응매법을 이용한 IMC-SAC 공결정 제조 메커니즘을 이해하는데 NIR 분광분석법의 적용가능성을 확인한 바 있다. 본 연구에서는 NIR을 이용하여 반응매 공결정화 공정이 진행되는 동안 실시간으로 각 성분들의 농도를 측정할 수 있는 검량모델을 작성하고 이를 통해서 상용해도 곡선 상에서의 공결정 생성 경로를 확인하고자 하였다. 초기 농도를 달리한 batch 공정을 진행하면서 채취한 샘플의 여과액을 UV 및 HPLC를 이용하여 두 성분의 농도를 분석하였고, 공정 중에 수집한 NIR 스펙트럼과 두 성분의 농도 분석 결과를 바탕으로 PLS 검량모델을 작성하였다. 농도분석 결과를 토대로 얻을 수 있는 정보들 중에서, 공결정 생성량 및 IMC 생성량에 대한 검량모델의 R² 값이 모두 0.97 이상으로 NIR 스펙트럼과의 상관관계가 높은 것으로 나타났다. 두 검량모델을 이용하여 예측된 각 성분의 농도는 실제 측정 결과와 거의 유사한 값을 보였으며, 공결정이 생성되는 시점 및 먼저 생성된 IMC a-form의 상전이가 완전히 이루어지는 시점에 대한 예측 결과는 동시에 수행한 in situ Raman 분석을 통해 검증하였다. 또한 농도 모니터링 결과를 상용해도 곡선상에 plot 함으로써 농도 변화에 따른 공정의 진행 경로 및 과포화도의 영향을 확인 할 수 있었으며, 이러한 모니터링 접근법은 반응매법을 이용한 공결정 제조 공정 최적화에 매우 유용할 것이라 생각된다.