

제약 QC 실험실에서 Agilent LC/MSD XT 및 Agilent OpenLAB CDS를 이용한 침출물(Leachables)의 자동 표적 스크리닝

응용 자료

제약 QA/QC



저자

Syed Salman Lateef, Vinayak AK,
and Andreas Tei
Agilent Technologies, Inc.

개요

본 응용 자료는 제약 QA/QC 실험실에서 진행되는 일상적 분석 워크플로에 대해 설명합니다. Agilent 1260 Infinity II LC 시스템과 Agilent OpenLAB CDS 소프트웨어가 설치된 단일 사용자 기술 기반의 LC/MSD XT 시스템을 활용하여 안과 의약품(Ophthalmic Drug Product, ODP) 내 유기 비휘발성 침출물을 식별 및 정량하였습니다. 새로 설계된 OpenLAB CDS는 표적 스크리닝 과정에서 기준 스펙트럼 매칭, 정량 및 검증 이온(quantifier and qualifier ion)을 통한 정량 분석, 그리고 라이브러리 검색을 통한 의심 물질 식별 등의 여러 장점을 제공합니다. 본 소프트웨어는 데이터 안전성, 무결성, 추적성을 포함하는 완벽한 21 CFR Part 11규제 준수 솔루션입니다.

Accurate mass LC/Q-TOF 기기를 사용하여 안과 의약품 내 유기 비휘발성 침출물을 식별하는 절차는 지난 응용 자료에서 설명한 바 있습니다. 지난 응용 자료에 포함된 목록 중 일부 화합물을 선정하여 일상의 QA/QC 분석을 위한 표적 스크리닝 분석법을 개발하였습니다. 데이터 분석의 프로세싱법은 자동화된 결과 도출을 위해 데이터 수집 방법과 연계하였습니다. 식별된 화합물은 표준물 첨가 분석법(standard addition method)을 통하여 정량 분석하였으며, 검증 이온(qualifier ion)을 사용하여 식별 결과에 대한 신뢰도를 높였습니다. 의심 침출물의 식별을 돕기 위해, 수집된 스펙트럼을 사용자 정의 NIST LC/MS 라이브러리에서 검색하여 매칭 정도를 확인하였습니다.



Agilent Technologies

소개

추출물 및 침출물(E&L) 연구는 일반적으로 accurate mass, 고분해능 질량 분석기를 활용하여 이루어지며^{1,2}, 이는 다양한 농도로 존재하는 화합물을 보다 신뢰성 있게 식별하기 위함입니다. 일상의 QC 분석의 경우에는 Agilent LC/MSD XT 시스템이 견고하고 편리하며 비용 효율적인 분석 접근 방식을 제공합니다. LC/UV/MSD 시스템을 사용하여 개발된 표적 분석법은 표적 스크리닝은 물론 의심 물질의 식별도 가능하게 합니다. 또한 양이온 극성과 음이온 극성의 SIM 및 SCAN 모드 모두에서 데이터를 수집함으로써, 한 번의 실행을 통해 여러 분석 물질을 식별할 수 있습니다.

본 응용 자료에서는 쉽고, 고도로 자동화된 침출물 표적 스크리닝 방법을 설명합니다. 자동화된 데이터 처리와 보고서 작성 기능은 대량의 시료를 효과적으로 평가할 수 있도록 지원합니다. 표적 스크리닝 결과는 시료 내에 존재하여 정량할 수 있는 침출 화합물을 보여줍니다. 표준물 첨가 분석법을 사용하여 정량 분석 과정을 수행하였습니다. 의심 물질은 문헌³에서 보고된 다양한 화합물 중, 예상치 않게 시료 내에서 발견될 수 있는 것들을 포함합니다. 자체 스펙트럼 라이브러리의 의심 침출물 자료를 활용해 일상 시험 중의 비표적 피크를 식별할 수 있습니다.

QC 실험실은 21 CFR part 11 또는 EU Annex 11에 의거한, 데이터 안전성, 무결성, 추적성이 요구되는 엄격한 GMP 가이드라인에 따라 운영됩니다. 데이터 무결성은 규제 기관의 심사 과정에서 주요 심사 대상인 경우가 많습니다. 이는 전자 기록의 안전한 보관과 검색, 접근 통제 및 날짜와 타임 스탬프를 통한 전자적 감사 추적 수단을 포함합니다. 본 문서에서는 또한 Agilent OpenLAB CDS 소프트웨어의 규제 준수 기능에 대해서도 소개합니다. OpenLAB CDS 소프트웨어는 액체 크로마토그래피, 가스 크로마토그래피 그리고 질량 분석법에 대한 단일 소프트웨어 솔루션을 제공합니다. 소프트웨어는 새로운 방식의 사용자 인터페이스로 사용자 정의가 가능한 대화형 보고서 작성 기능과 드래그 앤 드롭(drag-and-drop) 방식의 템플릿 작성 기능을 제공합니다. 주요 소프트웨어 기능을 통해 데이터의 안전성과 무결성,

추적성을 확보하며, 규제 가이드라인에 따른 전자 서명의 사용도 지원합니다. OpenLAB CDS에 내장된 사용자 정의 계산기 기능은 데이터를 내보내지 않고 계산 수행을 가능하게 함으로써 데이터 무결성을 유지한 상태로 화합물을 평가하고 해당 화합물이 추출물과 침출물(E&L) 임계값 기준을 충족하는 지를 결정하는데 사용할 수 있습니다.

실험

시약 및 표준물질

모든 시약과 용매는 LC/MS 등급을 사용하였으며 Ammonium formate는 애질런트 제품(p/n G1946-85021), 분석용 표준물질 및 formic acid는 Sigma-Aldrich(St. Louis, USA) 제품입니다. 초순수는 Milli-Q 시스템(Millipore, USA)을 통해 제조했습니다.

LC/MS 시스템

LC 분리는 Binary 펌프(G7112B), 바이알 샘플러(G7129A), 다이오드 어레이 검출기(DAD)(G7117C)로 구성된 Agilent 1260 Infinity II LC 시스템을 사용하여 수행하였습니다. 이 과정에 사용된 MS 시스템은 Agilent Jet Stream Source(G2735L)를 장착한 Agilent LC/MSD XT 시스템(G6135CA)입니다. 데이터 수집 및 분석에는 Agilent OpenLab CDS(version 2.1)를 사용하였습니다. DAD는 여러 파장에서 운영하였으며, OpenLAB CDS를 사용하여 UV 및 MS 크로마토그램을 정렬하였습니다. 280nm에서 바탕시료의 UV 신호를 사용하여 UV 배경 감산(background subtraction)을 실시하였습니다. 표 1은 LC 및 MS 실험 조건을 보여줍니다.

표 1. LC/MS 실험 조건

파라미터	값
컬럼	Agilent Poroshell 120 EC-C8, 3.0 × 150mm, 2.7µm(p/n 693975-306), 작동 온도: 45°C
니들 세척:	10초(80% methanol/20% 물)
유량	0.6mL/분
주입량	2µL
이동상	A) 물, 4.5mM ammonium formate + 0.1% formic acid (FA) B) 80% MeOH + 20% IPA(v/v), 4.5mM ammonium formate + 0.1% FA
DAD	214 ± 4nm, 230 ± 4nm, 254 ± 4nm 및 280 ± 4nm (기준 파장 360 ± 100nm), 10Hz
그라디언트	시간(분) %B 0 7 5 15 20 100 25 100
정지 시간	25분, post time: 5분
MSD 파라미터	
건조 가스 유량	10L/분
건조 가스 온도	150°C
분무기 압력	40psi
캐필러리 전압	3,500V(양이온 및 음이온 모드)
노즐 전압	300(양이온 및 음이온 모드)
Fragmentor 전압	120V(양이온 모드), 90(음이온 모드)
피크 너비	0.06분
SIM/SCAN	예상 표준물질의 SIM, SCAN 범위는 80-800m/z(양이온 모드 및 음이온 모드에서 동일)
측정 시간(Dwell time)	200ms

시료 전처리

표준 시료

안과 의약품에 대한 기존 연구로부터 8종의 화합물(표 2)을 선정하였습니다. 이들 표준물질은 acetonitrile에 용해시켜 100µg/mL 농도의 원액을 만들었습니다. 또한 80%의 이동상 B와 20%의 이동상 A를 혼합한 용액, 또는 50% acetonitrile과 50% 물로 이루어진 용액을 사용하여 원액을 추가 희석하였습니다.

시스템 적합성 시험용 시료

8종의 화합물 중, phthalic anhydride, methyl 2-benzoyl benzoate 및 3,5-di-tert butyl-4-hydroxybenzyl alcohol 3가지를 표준물질로 선정하여 시스템 적합성을 시험하였습니다. 이 세 가지 용액은 0.5µg/mL 농도로 조제 및 준비되었으며, 이들 화합물이 선정된 이유는 LC 용리 시간 및 극성이 서로 다르기 때문입니다. 시료 데이터는 UV 및 SIM/SCAN 모드를 사용한 표적 스크리닝 분석법을 통해 수집되었습니다.

의약품의 전처리

안과 의약품은 인도 현지 약국에서 구입하여 침출물 분석에 사용하였습니다. 안과 의약품은 원심 분리 후 LC/MS 시스템에 직접 주입하였습니다.

표준물 첨가 분석법

안과 의약품은 동일한 양의 acetonitrile로 희석한 뒤, 원심 분리하였습니다. 정량 분석 대상 표준물질을 100% acetonitrile로 희석한 뒤, 50% acetonitrile 및 50% 물로 0, 450, 750, 1,050, 1,350ng/mL의 농도가 되도록 추가 희석하였습니다. 내부 표준물질(ISTD)은 2-ethylhexyl 4-(dimethyl-amino) benzoate를 사용하였으며 600ng/mL 농도로 조제하였습니다. 희석된 안과 의약품을 포함한 5종의 용액, ISTD, 그리고 5개의 분석 표준 농도 중 하나에 해당하는 용액을 별도의 바이알에서 조제한 다음, 볼텍스(vortex) 처리하였습니다. 이들 용액을 사용하여 표준물 첨가 검량선을 작성하였습니다. 검량선은 linear 및 원점을 지나지 않는 ignore origin 옵션으로 설정하였습니다.

표 2. 표적 스크리닝 분석 실험에 사용된 표준물질 화합물 목록. UV(nm) 및 SIM(m/z) 데이터는 분석법에 사용된 실험 수치를 나타냄

화합물	화합식	주요 이온	UV(nm)	m/z	SIM m/z	RT
Phthalic anhydride	C ₈ H ₄ O ₃	[M+H] ⁺	280	149	149	9.73
Methyl-2-benzoyl benzoate	C ₁₅ H ₁₂ O ₃	[M+H] ⁺	280	241.1	209.2	14.59
2,2-Dimethoxy-2-phenyl-acetophenone (Irgacure 561)	C ₁₆ H ₁₆ O ₃	[M+H] ⁺	280	257.1	225.3	16.29
3,5-Di-tert butyl-4-hydroxybenzyl alcohol	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	[M-H] ⁻ 및 [M+H] ⁺	280	235.1 (-)	219.0(+) 235.1(-)	17.03
Isopropyl-9H-thioxanthen-9-one, mixture of 2 and 4 isomers	C ₁₆ H ₁₄ OS	[M+H] ⁺	280	255.1	255.1	18.31
2-Ethylhexyl 4-(dimethyl-amino) benzoate (octyldimethyl PABA)	C ₁₇ H ₂₇ NO ₂	[M+H] ⁺	280	278.2	278.2	19.64
1,3-Di-tert butyl benzene	C ₁₄ H ₂₂	-	214	-	-	20.15
Bis (2-ethylhexyl) phthalate	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	[M+H] ⁺	280	391.3	391.3	21.13

LC/MS 라이브러리 작성을 위한 표준 시료

추출물 및 침출물로 흔히 보고되는 35종의 표준물질 화합물(의심 물질)을 사용해 LC/MS 스펙트럼 라이브러리를 작성하였습니다. 이것은 분자 피크, 부가 생성물(adducts), 동위원소 그리고 깨지기 쉬운(fragile) 화합물에 대한 이온화원 내 조각화(InSource Fragmentation) 특성 정보를 포함하고 있습니다. 이 라이브러리는 OpenLab CDS 소프트웨어를 이용하여 NIST LC/MS 소프트웨어(NIST 14) 내에 구축하였습니다.

분석법

그림 1은 QC 환경에서의 일상적 시료 분석 과정을 보여줍니다. LC/MS 시스템이 기기 성능 기준을 충족할 수 있도록 시스템 적합성 시험용 혼합물을 분석하였습니다. 그 다음으로 표적 스크리닝 분석 후, 적절한 표적 화합물을 정량 분석하고, 의심 화합물에 대한 식별 작업이 이루어졌습니다.

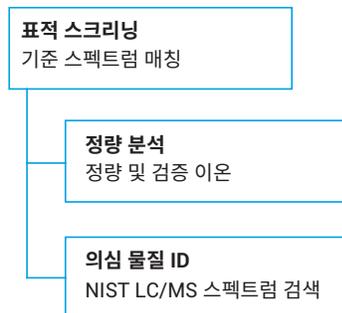


그림 1. 표적 스크리닝에 이어 이루어지는 정량 및 의심 피크 분석

표적 스크리닝

시스템 적합성 시험 후, Q-TOF 시스템을 이용한 추출물과 침출물(E&L) 조사 결과 중에서 의약품 상시분석에 적합한 표준물질을 선정하였습니다. 이 표준물질을 양이온 및 음이온 SCAN 모드를 활용한 LC/MS 분리 분석법 개발에 사용하였습니다. 표준물질의 질량 스펙트럼을 SCAN 데이터로부터 획득하여 이를 프로세싱법의 기준 스펙트럼으로 추가하였습니다. 서로 다른 SIM/SCAN 모드 운영에서 가장 감응이 높은 주요 분자이온을 수집 분석법의 SIM 이온으로 사용하였습니다. 표준물질의 UV 기준 스펙트럼 역시 프로세싱법 내에 저장됩니다. 또한 결과의 빠른 검토가 이루어질 수 있도록 적절한 보고서를 프로세싱법에 추가하였습니다. 프로세싱법 및 사용자 정의 보고서는 실행 제출 중 수집 분석법에 연결하였습니다. 수집 이후, 데이터 파일은 프로세싱법으로 처리되고, 보고서가 생성되며 원하는 위치로 자동 전송됩니다.

정량 분석

표적 스크리닝 결과에 따라, SIM 기반의 정량 수집 분석법을 작성하였습니다. 표적 화합물별 대표 정성/검증 이온을 선정하고, 표준물 첨가 분석법을 사용하여 관찰된 모든 침출물을 정량하였습니다.

라이브러리 검색을 통한 의심 물질의 식별

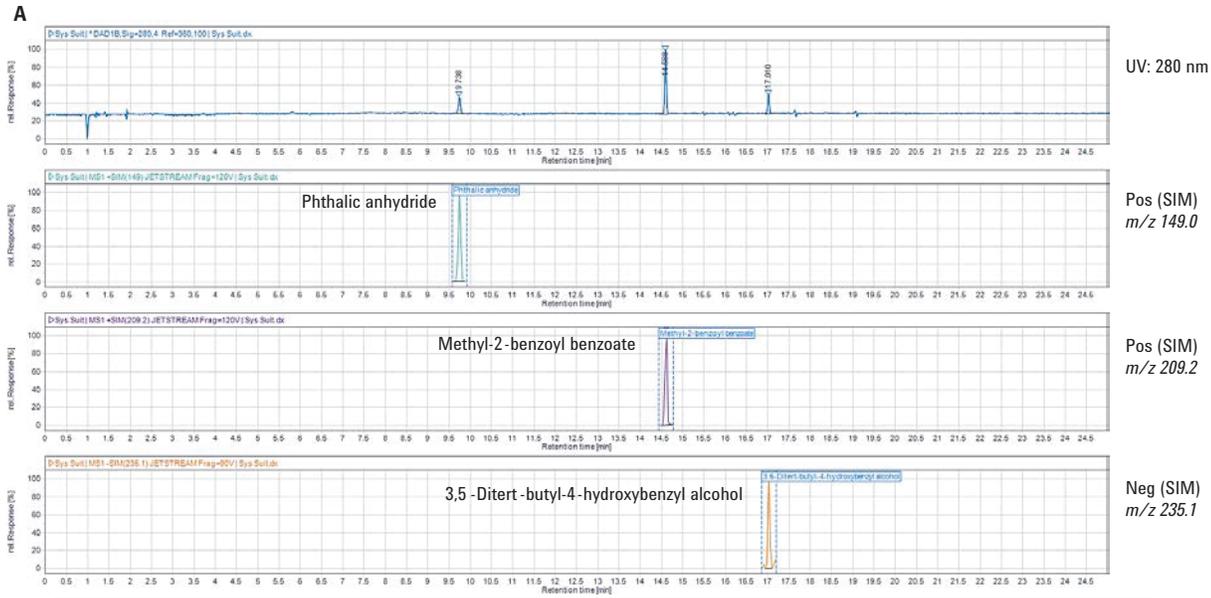
표적 스크리닝용 안과 의약품 시료는 사용자 정의 계산기로 재처리 하여, 추정된 AET (Analytical Evaluation Threshold)에 근거한 임계값을 만족하는 MS 및 UV 침출물을 식별하였습니다. AET를 충족하는 화합물은 LC/MS 라이브러리에서 검색하여 제형 내 의심 침출물의 존재를 확인하였습니다.

결과 및 토의

시스템 적합성 시험

본 연구에서는 시스템 적합성 시험용 혼합물 분석을 통해 컬럼 및 기기의 성능을 측정하였습니다. 시스템 적합성은 프로세싱법 내의 'System Suitability' 기능에서 컬럼의 상세 정보와 신호대 잡음비(S/N)를 입력하여 사용하였습니다. 그림 2A에서는 크로마토그래피 분리 결과를 보여줍니다. 그림 2B에서는 주입 결과

요약 페이지로부터 얻은 시스템 적합성 시험 결과를 보여줍니다. 화합물의 분리능(UV 신호로부터 계산)과 피크 모양이 자체 시스템 적합성 기준을 충족하여 이 시스템이 추가 실험에 적합함을 나타냅니다. 시스템 적합성 시험 과정에서 사용된 프로세싱법은 향후 시스템 적합성 시험 시료에 대해서도 재사용이 가능합니다.



B

명칭	신호명	RT(분)	면적(%)	높이(%)	분리능 (USP)/N	대칭성	테일링	이론단수(USP)
Phthalic anhydride UV	DAD1B,Sig=280.4 Ref=360,100	9.738	22.181	16.91	78.54537	1.10045	0.88526	181,308.1393
Phthalic anhydride	MS1 +SIM(149) JETSTREAM Frag=120V	9.746	100	100		0.92425	1.02516	109,369.188
Methyl-2-benzoyl benzoate UV	DAD1B,Sig=280.4 Ref=360,100	14.588	59.466	64.37	62.87639	64.69265	0.95606	865,456.5638
Methyl-2-benzoyl benzoate	MS1 +SIM(209.2) JETSTREAM Frag=120V	14.612	100	100		1.3698	0.87949	237,913.6697
3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl alcohol UV	DAD1B,Sig=280.4 Ref=360,100	17.01	18.353	18.72	38.76049	31.09572	0.97004	1,192,262.442
3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl alcohol	MS1 -SIM(235.1) JETSTREAM Frag=90V	17.027	100	100		0.89068	1.28468	484,610.9334

그림 2. 시스템 적합성 시험에 사용할 3종 화합물의 혼합물 시료(A)에 대한 UV(배경 감산) 및 MSD 신호. USP 분리능, 신호 대 잡음비(S/N), 피크 모양, 이론 단수를 Agilent OpenLab CDS(B)의 시스템 적합성 시험 기능을 통해 측정된 결과

자동 표적 스크리닝

선정된 8종의 화합물 표준물질에 대하여 SIM/SCAN 양이온 및 음이온 모드를 통한 표적 스크리닝 분석법을 개발하였습니다(그림 3). 이들 표준물질의 UV/MS 기준 스펙트럼 및 머무름 시간을 마스터 프로세싱법 내에 저장하였습니다. 이어서 이 내용을 업데이트하고, 시퀀스 테이블 내의 수집 분석법에 연결하여 데이터 처리의

자동화를 실현하였습니다(그림 3). 표적 스크리닝 분석법으로 안과 의약품 및 바탕시료 데이터를 수집한 후, 연결된 프로세싱법을 통해 처리하였습니다. Quant Report의 자동 생성 기능으로 식별된 표적 화합물의 수를 표시하였습니다. 결과는 기준 매칭 점수와 LC 머무름 시간을 통해 안과 의약품 내에 두 화합물, 즉 methyl-2-benzoyl benzoate 및 Irgacure 561을 식별하였음을 나타냅니다.

안과 의약품 시료의 복잡성, 그리고 다양한 존재 화합물의 농도에 따라, 기준 스펙트럼 매칭 점수는 Irgacure 561의 경우 낮게 나타난 반면, methyl-2-benzoyl benzoate에 대해서는 높게 나타났습니다. 그런 다음 정량/검증 이온을 이용하여 SIM 모드에서 두 표적 화합물을 정량하였습니다.

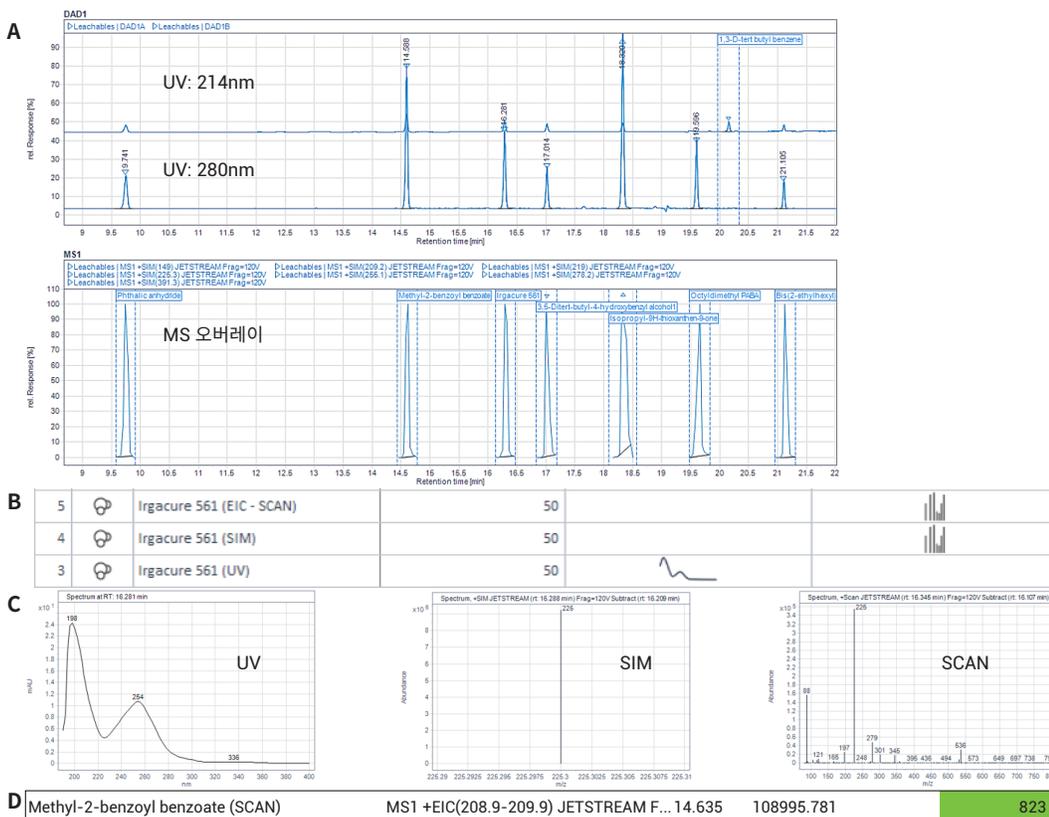


그림 3. LC/UV/MS(A)를 통한 표준물질 혼합물의 분리 UV 및 MS(SCAN), MS(SIM) 기준 스펙트럼은 프로세싱법 내에 저장됨(B 및 C). 표적 스크리닝 분석 결과는 기준 스펙트럼 매칭 점수와 함께 화면에 표시됨(D)

침출물의 정량

LC/MSD XT 시스템을 활용하여 불순물의 존재 여부를 확신 있게 식별하기 위해서는 그 분자량을 알아야 할 뿐만 아니라, 화합물의 머무름 시간 및 검출 이온 등 추가적인 고유 특성에 대해서도 파악해야 합니다. 식품 및 사료 내 잔류농약 검사 시에는 SANCO 가이드라인⁴에 따라, 단위 질량 분해능 기기의 경우 3개 이상의 진단 이온이 필요합니다. 검출 이온(들)을 추가함으로써, 정량 분석 과정에서 더욱 높은 신뢰성으로 화합물을 확인할 수

있습니다. 정량 이온 외에도, 210 m/z의 동위원소 피크와 197 m/z의 조각 이온을 각각 methyl-2-benzoyl benzoate와 Irgacure 561의 검출 이온으로 사용하였습니다. 여기서는 정확한 정량 수치 확보를 위해 표준물 첨가 분석법을 사용하였습니다(그림 4). 안과 의약품 시료의 정량 분석을 통해 methyl-2-benzoyl benzoate 및 Irgacure 561의 농도는 약물 시료 내에서 각각 148.4ng/mL 및 149ng/mL인 것으로 나타났습니다.

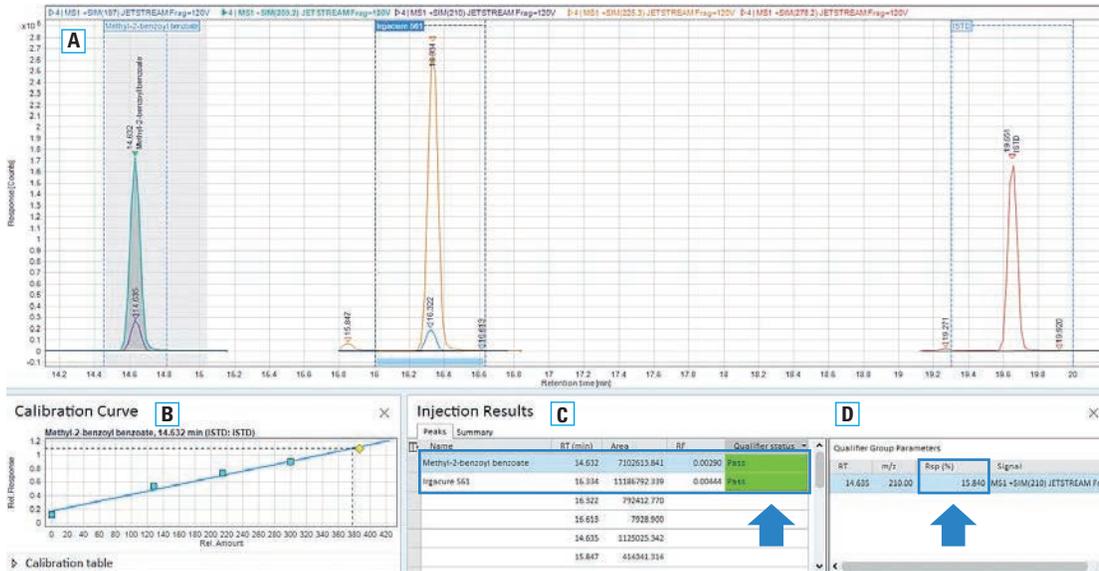


그림 4. A) Methyl-2-benzoyl benzoate의 SIM 정량 이온을 보여주는 약물 제형 분석 B) 표준물질의 검량선 C) 검출 이온 상태 창의 Pass 표시와 함께 나타나는 분석 결과 D) 획득한 검출 이온의 감응 백분율

확신할 수 있는 의심 물질 식별 실험

OpenLAB CDS 소프트웨어는 MS 스펙트럼과 LC/MS 스펙트럼 라이브러리 간의 매칭이 효과적으로 이루어지도록 합니다. 22.7분에 나타나는 의심 물질 피크가 안과 의약품의 크로마토그램에서 관측되었습니다. 스펙트럼을 추출하여, 사용자 정의 LC/MS 스펙트럼 라이브러리와 대조하였습니다. 그 결과, erucamide가 높은 라이브러리 매칭 점수를 보이는 것을 확인하였습니다 (그림 5).

OpenLAB CDS의 규제 준수

OpenLAB CDS는 실험실 데이터 수집 및 처리 관련 규정을 준수할 수 있도록 실험실 차원에서 활용 가능한 기능들을 제공하고 있습니다. OpenLAB CDS의 데이터 안전성, 무결성, 추적성 및 전자 서명 기능은 21 CFR Part 11⁵에 명시된 가이드라인에 부합합니다.

데이터 안전성

정보 접근을 보호하기 위해, OpenLAB 데이터(분석법 및 결과 포함)는 안전한 프로젝트 폴더에 저장됩니다. 오직 해당 권한을 보유한 사용자만 이러한 정보에 접근할 수 있어, 데이터 조작으로부터의 보안을 제공합니다.

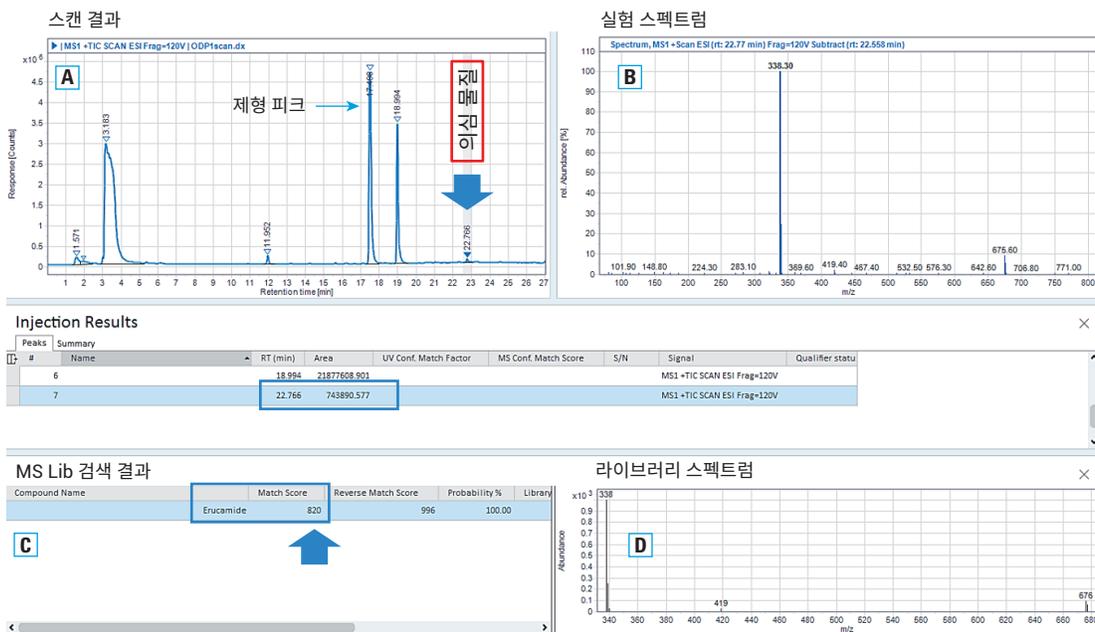


그림 5. 의약품 시료에서 검출된 의심 피크(A) 및 그로부터 추출된 질량 스펙트럼(B), 그리고 erucamide로 매칭된 라이브러리 검색 결과(C 및 D)

데이터 무결성

다른 소프트웨어로 분석하기 위해 CDS 밖으로 데이터를 내보내는 경우, 데이터의 정확도가 저하될 수 있습니다. OpenLAB CDS는 사용자 정의 가능한 계산기 기능을 보유하고 있어, 사용자가 응용별 특정 공식 등의 데이터 분석을 외부 소프트웨어의 도움 없이 수행할 수 있습니다(그림 6A). 추출물과 침출물(E&L) 조사에서, AET 임계값을 넘는 화합물은 규제 기관에 보고하도록 설정됩니다. 안과 의약품의 경우, AET 값은 앞서 설명한 바와 같이 농도($\mu\text{g/mL}$)를 기준으로 합니다. 본 예시(그림 6)에서는 IF 명령을 사용하여 주어진 면적 임계값 100,000(그림 6A)을 초과하는 MS 화합물을 표시하고, 여기에 대해 *MS Leachable*이라는 라벨을 부여하도록 하였습니다. 이와 같은 절차는 OpenLAB CDS 내에 기본 탑재되어 있으며, 데이터를 다른 소프트웨어 플랫폼으로 내보내지 않고도 특정 침출물을 측정할 수 있습니다.

데이터 추적성

데이터 추적의 주요 구성 요소로는 감사 추적, 활동 로그, 그리고 분석법 버전 관리 등이 있습니다. 감사 추적 검토 역시 중요한 역할을 합니다. OpenLAB CDS에서는 감사 추적 검토 내용에 대한 확인 및 문서 기록을 전자 기록의 일부로 포함시킬 수 있습니다. 그림 7은 감사 추적 화면의 스냅샷입니다. 화면에서는 감사 추적 내용, 그리고 그에 대한 검토가 나란히 표시되어 있습니다.

전자 서명

전자 서명은 개인이 수기로 한 서명과 동일한 법적 구속력을 지닙니다(11.3(b)(7)). OpenLAB CDS에서는 전자 서명을 기록에 연결시키고, 결과의 임베딩을 실시하며, 기록이 표시되거나 인쇄될 때에 반드시 함께 표시될 수 있도록 합니다(그림 9). 이를 통해 검토 및 승인 절차에 소요되는 시간을 단축할 수 있습니다.

A

Editor

Properties Formulas

Overview

Identifier	Visible	Scope	Type	Formula
MS	<input checked="" type="checkbox"/>	Peak or group	String	If(Peak_Area>=100000, "MS Leachable", "")

B

Injection Results

Peaks	Summary	Area	MS
	Name Signal description RT (min)		
	MS1 +TIC SCAN JETSTREAM Frag=120V 6.305	18985436.482	MS Leachable
	MS1 +TIC SCAN JETSTREAM Frag=120V 6.424	5656675.145	MS Leachable
	MS1 +TIC SCAN JETSTREAM Frag=120V 6.630	2915424.514	MS Leachable
	MS1 +TIC SCAN JETSTREAM Frag=120V 6.707	8795772.725	MS Leachable
	MS1 +TIC SCAN JETSTREAM Frag=120V 6.829	14027498.553	MS Leachable

그림 6. 사용자 정의 계산기 편집기(A) - 임계치 기준 설정과 화합물을 *MS Leachable*로 표기하기 위해 사용(B)

Audit Trail

Audit Trail Calibration 1.1 - _001_008-0101.D (Number of entries: 13)

Find ^ v From 9/23/2015 21 To 9/28/2015 21 Filter Manual entry

2015/09/28 Saving (5 entries)							
State	User name	Date (GMT+00:00)	Description	Host name	Reviewed	Reason	Category
	admin	9/28/2015 10:45 AM	Saved results.	WIN-3QABAHCQ...			Saving
	admin	9/27/2015 7:49 AM	Saved results.	WIN-3QABAHCQ...	admin 9/28/2...		Saving
	admin	9/23/2015 11:42 AM	Saved results.	WIN-3QABAHCQ...	admin 9/28/2...		Saving
	admin	9/23/2015 11:29 AM	Saved results.	WIN-3QABAHCQ...	admin 9/28/2...		Saving
	admin	9/23/2015 11:18 AM	Saved results.	WIN-3QABAHCQ...	admin 9/28/2...		Saving
2015/09/28 Reprocessing (3 entries)							
State	User name	Date (GMT+00:00)	Description	Host name	Reviewed	Reason	Category
	admin	9/28/2015 10:04 AM	Injection successfully reprocessed with option 'Clear c...	WIN-3QABAHCQ...	admin 9/28/2...		Reprocessing
	admin	9/23/2015 11:42 AM	Injection reprocessed with warnings using method '/d...	WIN-3QABAHCQ...	admin 9/28/2...		Reprocessing
	admin	9/23/2015 11:29 AM	Injection reprocessed with warnings using method '/d...	WIN-3QABAHCQ...	admin 9/28/2...		Reprocessing
2015/09/28 Manual integration (2 entries)							
State	User name	Date (GMT+00:00)	Description	Host name	Reviewed	Reason	Category
	admin	9/28/2015 10:12 AM	Deleted peak from 9.543 min to 9.698 min on signal 'D...	WIN-3QABAHCQ...	admin 9/28/2...		Manual integrat
	admin	9/26/2015 3:32 PM	Deleted peak from 9.543 min to 9.698 min on signal 'D...	WIN-3QABAHCQ...	admin 9/28/2...		Manual integrat
2015/09/23 Extraction (2 entries)							
State	User name	Date (GMT+00:00)	Description	Host name	Reviewed	Reason	Category
	admin	9/23/2015 10:15 AM	Extract background spectrum 'DAD1UV Scan RT=4.312 M...	WIN-3QABAHCQ...	admin 9/28/2...		Extraction
	admin	9/23/2015 11:15 AM	Extract spectrum 'DAD1UV Scan RT=3.996 Minutes'.	WIN-3QABAHCQ...	admin 9/28/2...		Extraction
2015/09/28 Audit trail review (1 entries)							
State	User name	Date (GMT+00:00)	Description	Host name	Reviewed	Reason	Category

Review PDF Export... Print

그림 7. 데이터 추적성 확보를 위한 감사 추적 자료 및 검토 결과

A

B

그림 8. 전자 서명 항목(A)이 보고서에 표시된 모습(B). 빠른 데이터 승인 가능

결론

본 응용 자료에서는 제약 QC 실험실 환경에서 Agilent OpenLAB CDS 로 제어되는 Agilent LC/MSD XT를 사용하여, 약물 제형 내 침출물의 표적 스크리닝을 빠르고 효율적으로 수행할 수 있는 방법을 소개합니다. OpenLAB CDS에서는 UV 및 MS 기준 스펙트럼을 포함하는 데이터 프로세싱법을 사전 정의하여 침출 불순물의 표적 분석을 정립하는데 활용하였습니다. 정량 이온과 검증 이온을 함께 사용하여 분석물질에 대한 정량 분석 신뢰도를 높일 수 있었습니다. 의심 화합물은 플랫폼의 단위 질량 LC/MS 스펙트럼 라이브러리 검색 기능을 활용하여 검출되었습니다. OpenLAB CDS에 내장된 사용자 정의 계산기 기능을 활용하여 응용별 특정 계산을 할 수 있었습니다. OpenLAB CDS에서는 QC 실험실의 규제 준수에 필요한 데이터 안전성, 무결성, 추적성을 제공합니다.

참고문헌

1. Lateef, S. S. Extractables and Leachables Detected in Ophthalmic Drug Products Detection and Identification Using High-Resolution LC/MS/MS, *Agilent Technologies Application Note*, publication number 5991-6828EN, **2016**
2. Lateef, S. S.; *et al.* Application of an Accurate Mass Database and Library for the Screening and Verification of Extractables and Leachables in Pharmaceutical Drug Products, *Agilent Technologies Application Note*, publication number 5991-7320EN, **2016**
3. Glauner, T.; *et al.* A Comprehensive Workflow for Target, Suspect, and Non-Target Screening by LC/MS Demonstrated for the Identification of CECs in Effluents from Waste Water Treatment Plants, *ACS Symposium Series 2016*, Washington DC
4. Method Validation and Quality Control Procedures for Pesticide Residues Analysis in Food and Feed, Document Number: SANCO/10684/2009, Implemented **2010**
5. Title 21 CFR Part 11 및 Annex 11 규정 준수 지원: Seg. #168: Agilent OpenLAB CDS 버전 2.1 애질런트 백서 응용자료 번호 5991-6492KO, 2016(Support for Title 21 CFR Part 11 and Annex 11 compliance: Agilent OpenLAB CDS version 2.0, *Agilent Technologies White Paper*, publication number 5991-6492EN, **2016**)

www.agilent.com/chem

연구 용도에만 사용하십시오. 진단 용도로는 사용하지 않습니다.

이 정보는 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc., 2017
2017년 5월 5일, 한국에서 인쇄
5991-8082KO

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



Agilent Technologies