

## 근적외분광분석법을 이용한 과산화수소의 농도 측정

임현량 · 우영아 · 장수현 · 김경미 · 김효진\*

동덕여자대학교, 약학대학

(Received August 13, 2002; Revised October 4, 2002)

## Determination of Hydrogen Peroxide Concentration by Portable Near-Infrared (NIR) System

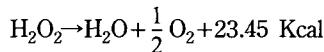
Hun-Rang Lim, Young-Ah Woo, Soo-Hyun Chang, Kyeong-Mi Kim and Hyo-Jin Kim\*

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Wolgok-Dong 23-1, Sungbuk-Gu, Seoul, 136-714, Korea

**Abstract** — This experiment was carried out to determine non-destructively the hydrogen peroxide concentration of 3% antiseptic hydrogen peroxide solutions by portable near-infrared (NIR) system. Hydrogen peroxide standards were prepared ranging from 0 to 25.6 w/w% and the NIR spectra of hydrogen peroxide standard solutions were collected by using a quartz cell in 1 mm pathlength. We found the variation of absorbance band due to OH vibration of hydrogen peroxide depending on the concentration around 1400 nm in the second derivatives spectra. Partial least square regression (PLSR) and multilinear regression (MLR) were explored to develop a calibration model over the spectral range 1100-1720 nm. The model using PLSR was better than that using MLR. The calibration showed good results with a standard error of prediction (SEP) of 0.16%. In order to validate the developed calibration model, routine analyses were performed using commercial antiseptic hydrogen peroxide solutions. The hydrogen peroxide values from the NIR calibration model were compared with the values from a redox titration method. The NIR routine analyses results showed good correlation with those of the redox titration method. This study showed that the rapid and non-destructive determination of hydrogen peroxide in the antiseptic solution was successfully performed by portable NIR system without very harmful solvents.

**Keywords** □ Hydrogen peroxide, Near-infrared spectroscopy, Routine analysis

과산화수소는 무색의 맑은 액으로 냄새는 없거나 오존과 같은 냄새가 있다. 장시간 방치하거나 심하게 훈들면 천천히 분해되어 물과 산소를 발생시킨다. 순수한 용액 그 자체는 거의 분해가 없고 안정하지만 중금속 및 일부 유기물과 접촉하거나 불순물이 혼입되면 분해가 촉진되어 다음 반응식과 같이 산소가 발생하고 동시에 분해열이 생긴다.



특히 온도에 불안정하여 20~100°C의 범위에서는 10°C 증가에 따라 분해율은 2.2배 증가하며, 100°C의 경우 1024배 증가된다. 또한 촉매 역할을 하는 Fe, Cu, Ni, Cr, Pb, Mn과 같은 양이 온을 첨가하거나 용액이 알칼리성을 나타낼 경우 분해속도가 증가한다. 그 밖에도 용액 내에 거친 표면의 물체 또는 미세 입자

가 존재하거나 단파장(300Å)의 광을 조사할 때 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 분해가 증가한다.

과산화수소의 대표적인 용도는 표백제로, 섬유염색공업, 제지펄프공업에서 대량으로 사용되고 있으며, 최근에는 산화제로서 인쇄기판 예정용, 반도체 제조용으로 그 수요가 확대되고 있다. 또한 환경 친화적 특성으로 폐수처리분야에서도 그 수요가 폭발적으로 증대되고 있다. 과산화수소는 농도에 따라 용도가 달라지는데, 소독용 산화제로 3%(w/w), 염색 및 탈색용으로 6%, 공업용으로는 35%, 50% 뿐만 아니라 그 이상의 고농도 용액도 사용한다.

고농도의 과산화수소에 노출되었을 경우, 시계에 영향을 주어 시야가 흐려지고 통증을 수반하며 피부나 점막에 자극을 일으킨다. 미스트를 흡입하면 폐염증을, 섭취하면 산소의 과다 방출로 식도나 위가 팽창되어 내출혈을 유발한다. 과산화수소에 의한 만성독성으로 암과 알츠하이머 질환을 들 수 있다. 또한 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>는 활성산소 중의 하나로 활성산소는 세포사멸 인자로 잘 알려져 있다.

과산화수소는 일반적으로 약전 수재 정량법인 적정법을 사용

\*본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 02-940-4305 (팩스) 02-943-9578  
(E-mail) hyojkim@dongduk.ac.kr

하여 철량한다. 현장에서 과산화수소의 품질 검사시 과산화수소에 노출되어 위와 같은 급·만성장애를 유발할 가능성이 있다. 또한 표준액으로 적정하는데는 시간이 얼마 걸리지 않지만 표준액의 조제 및 표정과정 때문에 실험시 상당한 시간과 노력이 필요하다.

근적외분광분석법(near infrared spectroscopy, NIRS)은 전처리가 초소화되기 때문에 정량의 재현성 및 정확도의 증가, 공정 중 접분석, 검체 및 분석시간의 절감 등 많은 이점을 제공한다. 그 외에서도 과산화수소를 근적외분광분석법으로 측정할 때 이점으로, 대량의 시약, 용매 등을 사용하는 기준의 0.02 mol/L 과망간산칼륨 적정법에 비해 시약 및 용매 등을 거의 필요로 하지 않으며 시료의 조제가 간편하다. 또한 신속하게 측정할 수 있으며 과산화수소의 제조 공정중에 on-line 분석이 가능하다.<sup>1)</sup>

근적외분광분석법을 이용한 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 측정관련 유사 연구는 다음과 같다. Corveleyn 등은 약학산업에서 사용하는 barrier system을 vapor H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 살균할 때 포장재질에 따른 침투력의 차이를 근적외선으로 monitoring하였다.<sup>2)</sup> Cho 등은 기재로 자주 사용되는 콩기름의 산패도를 근적외분광분석법을 사용하여 분석하였다.<sup>3)</sup> Du 등은 신선한 돼지 피부를 투과와 반사 방법으로 측정한 뒤 Monte Carlo simulation을 사용하여 역으로 900~1500 nm 영역에서 조직의 흡광계수, 산란계수, 비대칭계수등을 측정하였다.<sup>4)</sup> 그 외에도 제약분야에서 근적외분광분석법의 응용으로, Blasco 등이 약품의 다양한 제형을 대상으로 약품의 확인 및 정량에 관한 연구를 보고하였다.<sup>5-8)</sup> Moffat 등은 근적외분광분석법으로 정제를 정량 분석하였고,<sup>9-10)</sup> Sekulic 및 El-hagrasy 등은 분말 약품의 혼합도를 평가하였다.<sup>11-12)</sup> Redenti 등은 β-cycloextrin과 piroxicam의 두 무정형 혼합물이 존재할 때 근적외분광분석법을 이용하여 piroxicam의 결정형의 차이를 조사하였고,<sup>3)</sup> 나아가 Aditya 등은 다른 결정형을 가진 두 물질의 정량 분석을 시도하였다.<sup>14)</sup>

본 연구에서는 과산화수소의 농도를 근적외선분광분석법을 사용하여 분석하고 개발된 모델을 실제 시판용 과산화수소에 적용하고자 하였다.

## 실험재료 및 방법

### 시약

실험에 사용한 과산화수소(30 w/w%)는 Waco Chemical & Supply Co. Ltd(Osaka, Japan)에서 구입하였고 과망간산칼륨, 수산나트륨, 황산은 Yakuri Pure Chemicals Co. Ltd(Osaka, Japan)에서 구입하였다. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 정량모델 개발 및 평가를 위해서 0~25.6%(w/w)까지 수용액을 조제하였다. 31개의 sample을 제조한 동시에 측정하여 온도 및 광에 불안정한 과산화수소의 분해를 최소화하였다. 실제 적용을 위해서 시중에서 판매되는 3 w/

w% 소독용 과산화수소 4 품목을 구입하여 실험하였다. 실제 적용에 사용된 과산화수소의 농도를 알기 위해서 대한약전에 수재된 과산화수소의 정량법에 따라 측정하였다.

### 기기

과산화수소의 흡광 스펙트럼의 측정은 근적외선 분광광도계(Handheld HN1100, SpectronTech Co., Ltd, Korea)를 이용하였다. 근적외선 분광광도계는 반사도 및 투과도를 측정할 수 있으며, 시료의 종류에 따라 각각 다른 모듈을 설치하여 측정할 수 있다. 본 연구에서는 FHSA-TTL Filter/Cuvette-Holder(Avantes Co., Ltd, The Netherlands)에 투과 거리가 1 mm인 quartz cell을 장착하여 과산화수소의 투과 스펙트럼을 측정하였다.

1100~1750 nm의 파장 범위에서 매 회 30번 측정하여 평균 스펙트럼을 얻었고 스펙트럼 당 2 nm 간격으로 326 data point를 수집하도록 설정하였다. 근적외선 분광분석의 측정은 ChemoHN1100(Spectron-Tech Co., Ltd, Korea)를 이용하여 기록하였다.

### 데이터 처리

모델 개발 및 평가는 PLSR(partial least square regression) 및 step-up MLR(multi linear regression)을 실시하여 분석하였다. 조제를 통해서 알고 있는 과산화수소의 농도값을 기준으로 하여 검량식을 작성하였다. 총 31개의 sample 중 정량 모델 개발에는 21개, 개발한 정량 모델의 검증을 위해서는 10개를 무작위로 선택하여 사용하였다. 데이터의 수학적 전처리는 주로 autoscaling을 사용하였는데 autoscaling은 변이가 큰 인자에 대한 효과를 감소시켜 상대적으로 변이가 작은 인자의 효과를 극대화시킨다. 각 모델은 교정부의 표준오차(standard Error of calibration, SEC), 검증부의 표준오차(standard error of prediction, SEP), 상관계수, Bias, PRESS(prediction residual error sum of squares)를 이용하여 모델의 측정 성능을 분석하였다. 그러나 본 논문의 실험결과 및 고찰에서는 모델의 성능을 평가하기 위해서 SEC, SEP만을 표시하였다. autoscaling (equation 1), SEC(equation 2), SEP(equation 3)의 식은 다음과 같다.

$$d_{ik(\text{autoscaled})} = \frac{d_{ik} - d_{\cdot k}}{s_k} \quad (\text{equation 1})$$

$$s_k = \left( \frac{1}{r-1} \sum_{i=1}^r (d_{ik} - d_{\cdot k})^2 \right)^{\frac{1}{2}}$$

$d_{\cdot k}$  : mean of experimental data points of  $k$ th column in raw data matrix

$r$  : number of total points in data column

$s_k$  : standard deviation

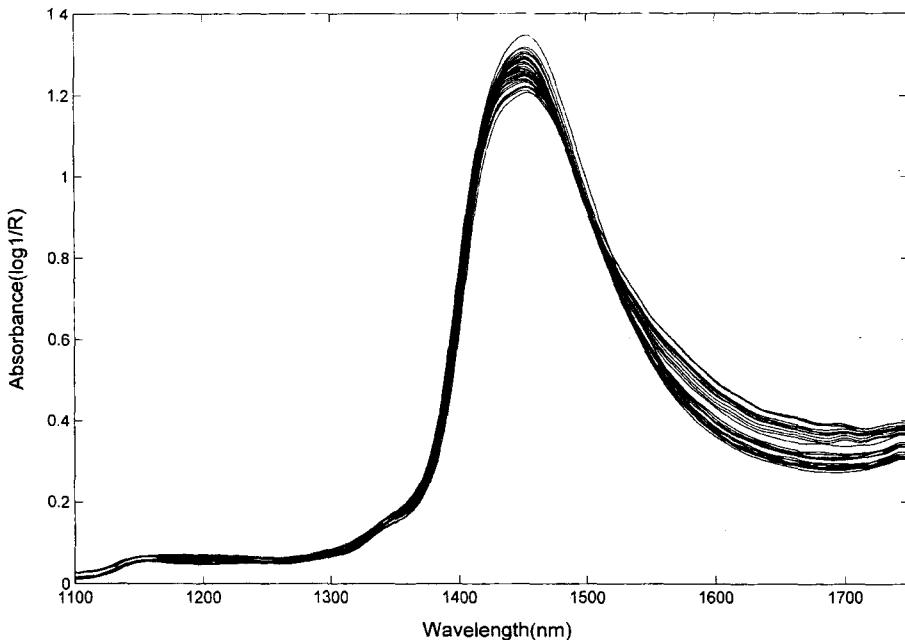


Fig. 1 – Raw NIR spectra of hydrogen peroxide.

$$SEC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (c_{\text{pred},i} - c_{\text{ref},i})^2}{n-k}} \quad (\text{equation 2})$$

$$SEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (c_{\text{pred},i} - c_{\text{ref},i})^2}{p}} \quad (\text{equation 3})$$

n : number of calibration

k : number of PLS factor

p : number of validation set

$c_{\text{pred},i}$  : predicted concentration of ith sample

$c_{\text{ref},i}$  : reference concentration of ith sample

**PLSR 및 MLR을 이용한 과산화수소 농도 측정 모델의 결정조건**  
PLS 모델의 적정 factor 수는 SEC 및 SEP 값을 비교하여 결정하였다. factor에 따라 계산한 SEC와 SEP가 모두 최소를 나타내는 최초의 factor를 최적 factor로 결정하였다. 또한 step-up MLR은 파장을 순차적으로 증가하여 PLSR과 마찬가지로 SEC 및 SEP가 모두 최소를 나타내는 최초의 파장의 개수를 최적의 파장의 개수로 결정하였다.

## 실험결과 및 고찰

### 과산화수소의 스펙트럼

구조적인 관점에서  $H_2O$ 와  $H_2O_2$  사이의 중요한 차이점은 과

산화수소 분자의 유연성에서 기인한다. 실제로 O-O 결합에 대한 내부 회전이 비교적 자유롭기 때문에 HOH의 경직된 상태와는 다르게 과산화수소 분자 자체가 차지하는 공간이 좁아서 분자들끼리 조밀하게 충전되어 있다. 또한 분자의 상호작용에서 차이점은 과산화수소 분자의 전자적 배향에 있다. 과산화수소 내의 산소 원자 orbital이  $sp^3$  hybridization을 갖기 때문에 전자쌍을 한 개 갖는 물의 산소 원자와는 다르게 두 개의 전자쌍을 갖는다.<sup>15)</sup>

Fig. 1은 0~25.6% 함량의 과산화수소를 균적외분광분석법을 사용하여 측정하여  $\log 1/T$  형태의 흡광도로 나타낸 스펙트럼이다. 과산화수소 농도에 따른 스펙트럼의 외형을 보면  $H_2O_2$ 의 농도가 높아질수록 1400 nm 근처의 피크가 좁아져서 순수한 물에 대해서 25% 과산화수소수의 반치폭은 5% 가량 감소하며 최대 피크 또한 10% 감소한다. 또한  $H_2O_2$  농도의 증가에 따라 1450 nm 이상 영역에서 바탕선이 상승하고 있다. 그러나 본래의 스펙트럼에서는  $H_2O$ 에 의한 피크와  $H_2O_2$ 에 의한 피크가 육안상 확인되지 않는다. 그 이유는 수분에 의한 O-H band의 흡수가 크기 때문이다. 이러한 O-H band로 인한 산란효과를 감소시키기 위해 본래의 스펙트럼(Fig. 1)을 2차 미분하였다(Fig. 2). 이 스펙트럼에서는 변이가 많은 파장으로 1400 nm와 1442 nm를 꼽을 수 있다. 과산화수소의 농도가 높아질수록 전자는 피크의 골이 깊어지며 후자는 반대의 경향을 보인다. 즉, 1400 nm는 과산화수소에 의한 OH vibration band로, 1450 nm는 물에 의한 OH vibration band로 추정할 수 있다.

Fig. 3은 과산화수소의 0, 2, 6, 15, 25%의 스펙트럼이다. 스펙트럼을 살펴보면 과산화수소의 농도가 높아질수록 피크가 오른

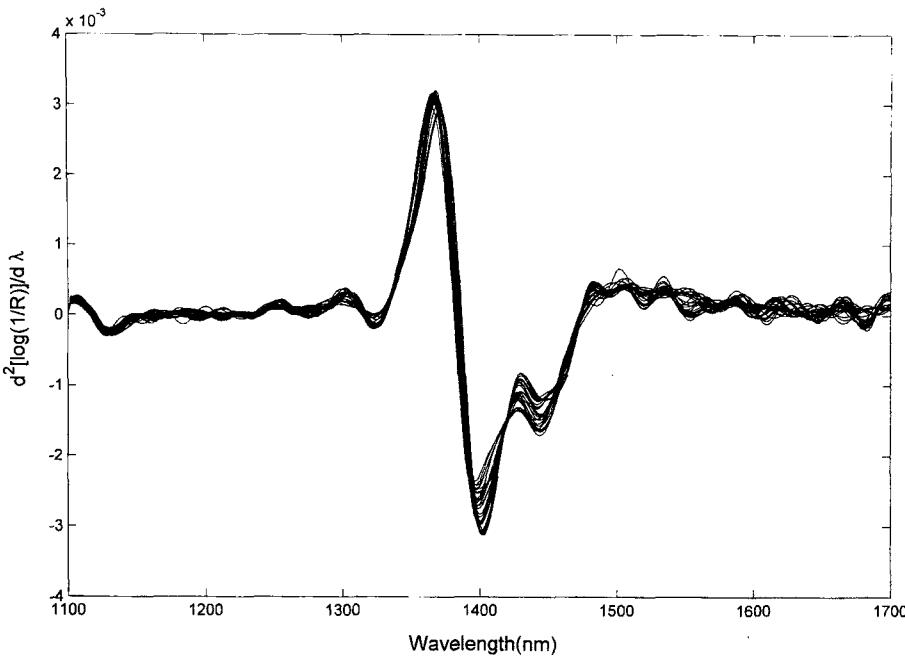


Fig. 2 – Second derivations of Fig. 1.

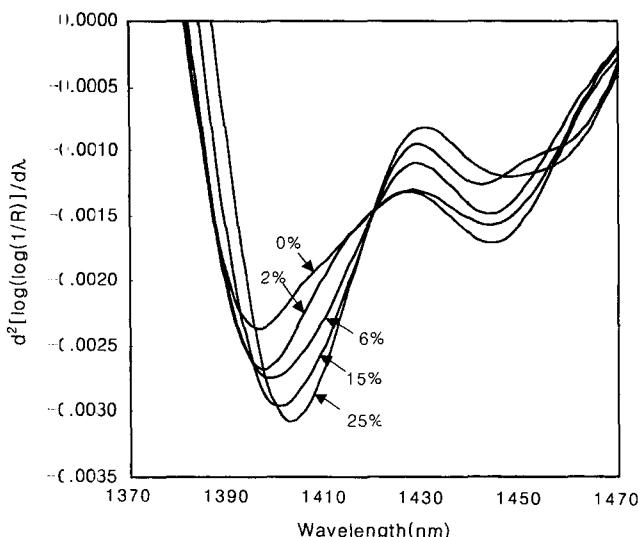


Fig. 3 – Second derivatives spectra depending on the concentrations of hydrogen peroxide.

쪽, 즉 파장이 큰 쪽으로 이동하며, 또한 피크의 크기가 증가함을 알 수가 있다. 전자의 현상은 두 가지 작용을 고려해야 한다. 물 분자보다 산소 원자가 한 개 많은 과산화수소 분자의 개수가 증가하여 분자 간 수소 결합할 가능성이 높아지므로 피크는 높아지는 과정으로 이동한다. 그러나 단위 질량이 큰 과산화수소 분자 사이의 결합은 환산질량의 증가로 피크는 높은 파장으로 이동한다. 그런데 과산화수소의 농도가 높아질수록 피크가 파장이 큰 쪽으로 이동하는 것으로 보아, 환산 질량에 의한 작용이 더

우세한 것으로 보인다. 반면 후자의 현상은 과산화수소 분자가 물분자보다 유연성이 좋아서 더 조밀하게 단위 면적 안에 존재 하므로 Beer's law에 따라 흡광도가 증가하기 때문에 나타난다.

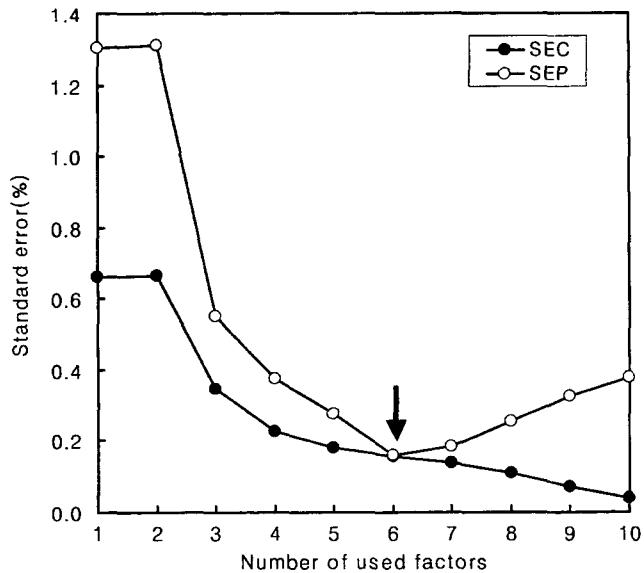
#### PLS 및 MLR을 이용한 과산화수소 농도의 calibration 및 validation

MLR은 2개 이상의 기기 측정치와 시료 중의 대상물질의 농도사이의 상관관계를 최소제곱법으로 모델화한다. MLR은 Beer's law에 근거하여 계산이 비교적 신속·간단하고 복잡하지 않은 혼합물에 적합하다는 장점을 가지고 있다. 그러나 혼합물의 전체 조성을 알아야 하고 성분간의 상호작용이 있다면 사용할 수 없으며 측정 신호의 바탕선 변화에 매우 민감하다.  $H_2O_2$ 와  $H_2O$ 의 혼합시 중간체가 존재할 가능성이 있으므로 전체의 조성을 모두 알지 않더라도 물질의 양을 알아낼 수 있는 PLSR도 병행하였다. PLSR은 특정 파장이 아니라 스펙트럼 전체를 대상으로 하며 표준품에는 없는 불순물이 있는 시료에도 적용할 수 있다. 하지만 모델에 대한 이해와 해석이 좀 더 어렵고 정확한 보정을 위해 더 많은 표준시료를 필요로 하는 단점이 있다.

1100~1720 nm 영역에서 과산화수소 측정 모델을 개발하기 위하여 먼저 PLSR과 step-up MLR을 이용하여 여러 가지 전처리 작업을 실시하였다. calibration 및 validation의 결과는 Table I에 도시하였으며 두 분석방법 모두 autoscaling한 원래의 스펙트럼에서 가장 좋은 결과를 나타내었다. autoscaling은 검체의 밀도, 온도, 입자크기 등의 차이로 인한 스펙트럼 바탕선의 변이를 보정하여 분석 시 발생되는 오차를 효과적으로 제거한 것으로 보

**Table I – Calibration and validation results for the determination of hydrogen peroxide using PLSR and MLR**

Calibration Algorithm	Spectra	No. of factor or wavelengths (nm)	SEC (%)	SEP (%)
PLSR	origin	6	0.15	0.16
PLSR	first derivative	2	0.62	0.68
PLSR	second derivatives	5	0.36	0.46
MLR	original	3	0.26	0.28

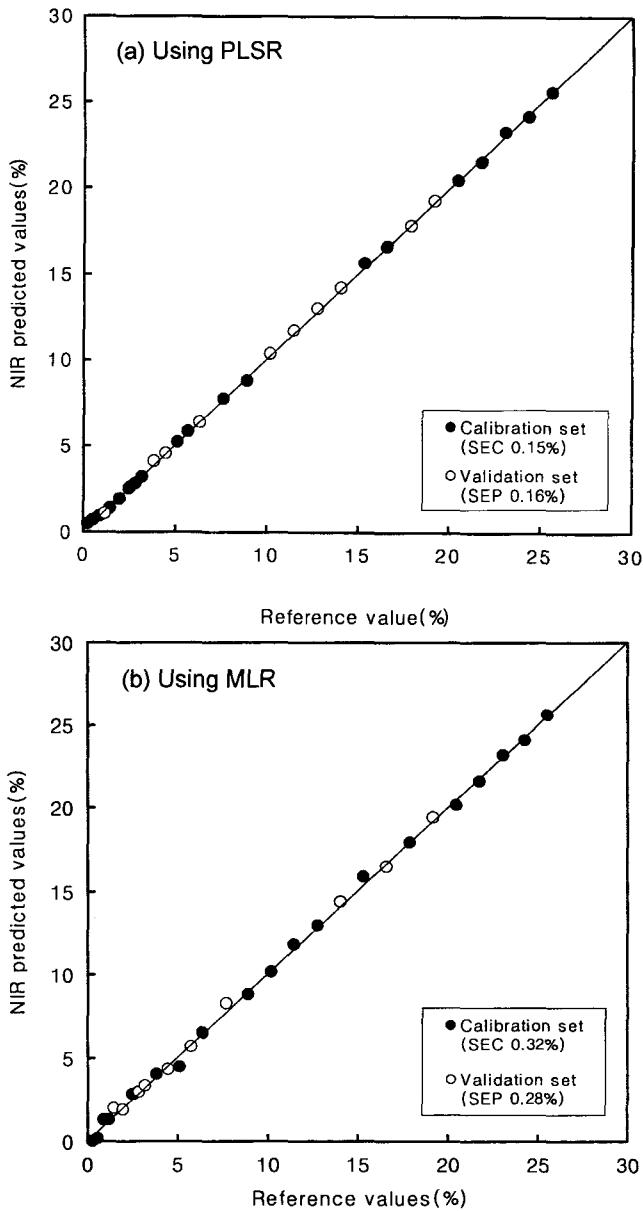
**Fig. 4 – Standard errors according to factors using PLSR.**

인다. 최적의 factor 또는 파장의 갯수를 결정하기 위하여 factor 또는 파장 갯수에 따른 SEC 및 SEP의 변화를 조사하였다. 이 때 SEC와 SEP가 작고 overfitting 되지 않도록 factor 또는 파장의 갯수를 선택하였다. PLSR의 경우 factor는 6, MLR의 경우 사용한 파장은 1588, 1436, 1376 nm로써 이상 3개로 결정하였다. Fig. 4는 결과가 더 우수한 PLSR에서 factor에 따른 오차 값을 보여 주고 있다. Fig. 5는 calibration 및 validation의 결과를 실험실에서 조제한 실제 시료의 힘량을 X축으로, 근적외분광분석법으로 측정한 결과를 Y축으로 하여 나타낸 것이다.

결과적으로 MLR 보다는 PLSR 분석법이  $R^2$  및 SEC · SEP 값이 훨씬 우수하였다. PLSR의 경우 최적의 factor가 2 이상임을 볼 때  $H_2O_2$ 와  $H_2O$ 의 상호작용에 의해 형성된 중간체가 존재함을 알 수 있었으며 실제 factor를 6개 사용한 원래의 스펙트럼이 가장 좋은 분석결과를 나타내었다. 다음 실험인 시중에서 판매하는 소독용 과산화수소의 농도를 분석할 때 PLSR에 의한 모델을 사용하였다.

#### 시판되는 소독용 과산화수소의 과산화수소 측정

위에서 개발한 PLSR 모델을 시판되는 소독용 과산화수소에 적용시켰다. 일반적으로 시판용 과산화수소에는 유기 안정제

**Fig. 5 – Scattering plots showing correlation between NIR predicted values and reference values for hydrogen peroxide.**

를 첨가하는데 안정제는 금속 불순물이 존재 할 경우 과산화수소 분해가 가속화되는 것을 막고 peroxy 또는 perhydroxy 라디칼의 형성을 지연시켜 과산화수소가 미리 반응하는 것을 예방한다. 주로 과산화수소의 안정제는 amino trimethylene phosphoic

**Table II** – Real time validation results using the best PLSR model for commercial antiseptic hydrogen peroxide solutions

Company	Reference values(%) $\pm$ SD*	NIR values(%) $\pm$ SD*	Residuals
SG	2.77 $\pm$ 0.06	2.58 $\pm$ 0.08	0.19
GR	2.83 $\pm$ 0.18	2.99 $\pm$ 0.12	-0.16
KM	3.09 $\pm$ 0.14	3.09 $\pm$ 0.15	0
LH	3.27 $\pm$ 0.20	3.25 $\pm$ 0.16	0.02

\*SD Standard deviation of 3 times measurement

acic(ATMP), hydroxy ethylidene diphosphonic acid(HEDT) 등을 사용한다. 그러나 얻어진 스펙트럼은 소독용 파산화수소에 첨가된 유기 안정제의 존재에도 불구하고 순수한 파산화수소의 스펙트럼과 거의 유사하게 나타났다. 또한 파산화수소의 근적외선 스펙트럼의 정보 중에서 파산화수소의 농도에 대한 정보만은 factor analysis를 통하여 추출해내는 PLSR 정량 모델을 개발하였으므로 유기 안정제를 소량 첨가하더라도 분석 결과에는 영향을 미치지 않은 것으로 보인다. 그 실제 결과로 볼 때 안정제가 파산화수소의 농도를 결정하는데 거의 영향을 주지 않는 것으로 보인다. Table II를 보면 적정법에 의한 값이 증가할수록 잔차의 절대값은 감소하다가 3% 이상부터 증가하고 있다. 대한 약전에서 파산화수소의 농도를 3%로 규정하고 있음을 감안할 때 규정 농도 범위에서 가장 정확한 값을 나타내는 모델임을 알 수 있다. 적정법과 근적외분광분석법에 의한 결과의 평균과 분산을 비교하기 위해 쌍체비교(paired t-test)와 F 검정을 실시하였다. 그 결과 시판되는 소독용 파산화수소 농도 값들에서 평균은 차이가 없으나 분산은 차이가 있었다. 또한 3회 반복 측정하여 얻은 표준 편차 값을 살펴 볼 때 기존의 0.02 mol/L 과망간산칼륨 적정법과 유사한 정밀도를 나타내었다.

## 결 롬

파산화수소의 농도가 증가함에 따라 파산화수소에 의한 피크는 증가하고 물에 의한 피크는 감소하는 경향을 근적외 스펙트럼 상에서 확인할 수 있었다. 파산화수소의 농도 측정을 위한 모델의 개발 및 평가는 Fig. 4에서 확인할 수 있듯이 좋은 상관성을 보여주고 있다. 또한 순수한 파산화수소를 각각 다른 농도로 조제하여 개발된 모델에 적용시켜 보았을 때 적정에 의해서 얻은 실제 농도 값과 NIR에 의해 예상된 값의 잔차는 작았다. 또한 실제 시판되는 소독용 파산화수소의 파산화수소 함량은 모델을 이용하여 분석한 결과, 적정에 의해서 얻은 실제 농도와 비교할 때 높은 상관성과 정확성 및 정밀도를 나타내었다. 이 연구를 통하여 기존의 0.02 mol/L 과망간산칼륨 적정법과는 달리 인체에 유해한 화학용매를 사용하지 않고 근적외선을 이용하여 파산화수소를 비파괴적으로 신속하고 손쉽게 측정할 수 있음을 확인하였다.

## 문 헌

- 조창희, 김효진, 맹대영, 서상훈, 조정환 : 근적외선 분광분석법을 이용한 타우린의 정량 분석. *약학회지* 42, 545 (1998).
- Corveleyn, S., Vandebosch, G. M. and Romon, J. P. : Near-infrared (NIR) monitoring of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vapor concentration during vapor hydrogen peroxide (VHP) sterilisation. *Pharm. Res.* 14, 294 (1997).
- Cho, S. Y., Kim, J. Y. and Rhee, C. : Determination of rancidity of soybean oil by near infrared spectroscopy. *Journal of Near Infrared Spectroscopy* 6, 349 (1998).
- Du, Y., Cariveau, M. J., Kalmus, G. W., Lu, J. Q. and Hu, X. H. : Experimental study of optical properties of porcine skin dermis from 900 to 1500 nm. *Progressing Biomedical Optics and Imaging Optical Biopsy III* 123, 184 (2000).
- Blanco, M., Coello, J., Eustaquio, A., Iturriaga, H. and Maspoch, S. : Development and validation of a method for the analysis of a pharmaceutical preparation by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 88, 551 (1999).
- Blanco, M., Coello, J., Eustaquio, A., Iturriaga, H. and Maspoch, S. : Development and validation of methods for the determination of miokamycin in various pharmaceutical preparations by use of near infrared reflectance spectroscopy. *Analyst* 124, 1089 (1999).
- Blanco, M., Eustaquio, A., Gonzlez, J. M. and Serrano, D. : Identification and quantitation assays for intact tablets of two related pharmaceutical preparations by reflectance near-infrared spectroscopy: validation of the procedure. *J. Pharmaceut. Biomed.* 22, 139 (2000).
- Blanco, M., Coello, J., Iturriaga, H. and Maspoch, S. : Development and validation of near infrared method for the analytical control of a pharmaceutical preparation in three steps of the manufacturing process. *Fresenius J. Anal. Chem.* 368, 534 (2000).
- Eustaquio, A., Graham, P., Jee, R. D., Moffat, A. C. and Trafford, A. D. : Quantification of paracetamol in intact tablets using near-infrared transmittance spectroscopy. *Analyst* 123, 2303 (1998).
- Trafford, A. D., Jee, R. D., Moffat, A. C. and Gaham, P. : A rapid quantitative assay of intact paracetamol tablets by reflectance near-infrared spectroscopy. *Analyst* 124, 163 (1999).
- Sekulic, S. S., Wakeman, J., Doherty, P. and Hailey P. A. : Automated system for the on-line monitoring of powder blending processes using near-infrared spectroscopy Part II. Qualitative approaches to blend evaluation. *J. Pharmaceut. Biomed.* 17, 1285 (1998).
- El-hagrasly, A. S., Morris, H. R., D'amico, F., Lodder, R. A. and Drennen III, J. K. : Near-infrared spectroscopy and Imaging for the monitoring of powder blend homogeneity. *J. Pharm. Sci.*

- 90, 1298 (2001).
- 13) Redenti, E., Peveri, T., Ano, M., Ventura, P., Gnappi, G. and Montenero, A. : A study on the differentiation between amorphous piroxicam:  $\beta$ -cyclodextrin complex and a mixture of the two amorphous components. *Int. J. Pharm.* **129**, 289 (1996).
- 14) Aditya, D. P., Pal, E. L. and Mark, S. K. : Quantitative analysis of polymorphs in binary and multi-component powder mixtures by near-infrared reflectance spectroscopy. *Int. J. Pharm.* **206**, 63 (2000).
- 15) Giguere, P. A. and Chen, Hung: Hydrogen bonding in hydrogen peroxide and water: a raman study of the liquid state. *J. Raman spec.* **15**, 199 (1984).