

# TRS100 분석법 개발 가이드



# 목차

<b>서문</b>	<b>3</b>
<b>1. 서론</b>	<b>5</b>
1.1 분석법 개발 고려 사항	6
1.2 성공 여부 측정	8
1.3 수명 주기 개요	8
<b>2. 기초</b>	<b>9</b>
2.1 Raman 분광법	9
2.2 계량화학법	11
2.3 단위	11
<b>3. 1단계: 타당성 - 적합한 후보 찾기</b>	<b>12</b>
3.1 효과적인 시료는 무엇인가요?	12
3.2 올바른 시료 찾기	13
<b>4. 2단계: 검량</b>	<b>16</b>
4.1 시료 준비	16
4.2 어떤 DoE를 선택해야 하나요? DoE 결정 트리	17
4.3 시료 준비	18
4.4 기타 고려 요인	19
4.5 시료 측정	19
4.6 모델 구축	21
<b>5. 3단계: 분석법 검증</b>	<b>28</b>
5.1 검증에 어떤 시료를 사용하나요?	29
5.2 정확성 입증	29
5.3 정밀도 입증	30
5.4 특이성 입증	31
5.5 직선성 및 범위 입증	32
5.6 강건성 입증	32
5.7 모델 품질이 만족스럽지 않을 때는 어떻게 해야 하나요?	34
<b>6. 4단계: 분석법 수명 주기</b>	<b>34</b>
6.1 모델 유지보수, 업데이트 및 수명 주기	34
<b>7. 분석법 제출</b>	<b>37</b>
7.1 분석법 제출 프로세스는 무엇인가요?	37
7.2 분석법 제출은 어떤 모습인가요?	39
7.3 고려 사항	40
<b>8. 저자</b>	<b>42</b>
<b>9. 용어해설</b>	<b>43</b>
<b>10. 참고문헌</b>	<b>44</b>

- 이 문서는 방출 테스트에 대한 규제 승인에 필요한 표준물질 대상 정량적 투과 Raman 분광법(TRS) 개발을 지원하는 도구입니다
- 중요한 산업 및 규제 문서를 참조하고 기본적인 사용자 레벨에 맞는 형식으로 정보를 제공해 응용 내용을 입증합니다
- 타당성부터 일반 용도에 이르기까지 분석법 개발 프로세스를 설명합니다

**주의:**

각 정량적 TRS 분석법은 응용에 따라서 달라지기 때문에 개별적으로 고려해야 합니다.

전체적으로 분석법 개발 프로세스는 데이터에 기반한 과학적 프로세스로 논리적인 분석 고려 사항을 따릅니다.

이 문서에서는 TRS 분석법 개발에서 가장 일반적인 프로세스, 문제 및 위험을 다룹니다.

**이 가이드의 주요 교육 목표**

- 모범 실천방법 안내
- 최적의 TRS100 활용 방법
- 시료 생성 및 데이터 수집 최적화
- 최고의 분석법 개발 절차 선택을 위한 의사결정 프로세스
- 현실적인 기대치 설정
- 단계별 안내가 아닌 모델 구축 프로세스

**대상 독자**

정량 분석을 위한 분광학 사용에 대한 지식이 거의 없거나 전혀 없는 분석 과학자

**감사 인사**

분석법 수명 주기에 대한 섹션 6에 도움을 주신 Process Analytics의 Phil Doherty와 규제 문서 제출에 관한 섹션 7에 도움을 주신 Acorn Regulatory에 특별히 깊은 감사를 전합니다. 이러한 도움은 규제 당국에 TRS 분석법 제출을 성공적으로 지원한 경험을 바탕으로 합니다. 연락처 세부 사항은 섹션 8에서 확인할 수 있습니다.

**서문**

이 문서의 주요 목적은 의약품 정량 분석에서 투과 Raman 분광법 사용을 위한 가이드 역할을 하는 것입니다. 타당성 평가부터 모델 구축, 검증, 규제 당국에 분석법 제출 및 수명 주기 관리까지 다룹니다.

FDA와 EMA 프로세스 관점에서 포괄적인 로드맵 마련을 위해 모든 노력을 기울였지만, 개발 작업을 시작하기 전에 관련 당국의 규제준수 요건을 확인해야 합니다. 관련 관할 당국(CA)의 최신 관행과 요건을 확인하고 이러한 요건을 충족해 승인을 받기 위한 노력을 구가하는 것은 최종 사용자의 책임입니다. 승인은 전적으로 CA의 재량에 따릅니다. 이 가이드는 모든 내용을 다루지는 않지만, 투과 Raman 분광법 여정을 시작하는 사용자에게 중요한 프레임워크를 제공하고, 분석법을 성공적으로 제출하는 데 도움이 될 것입니다.

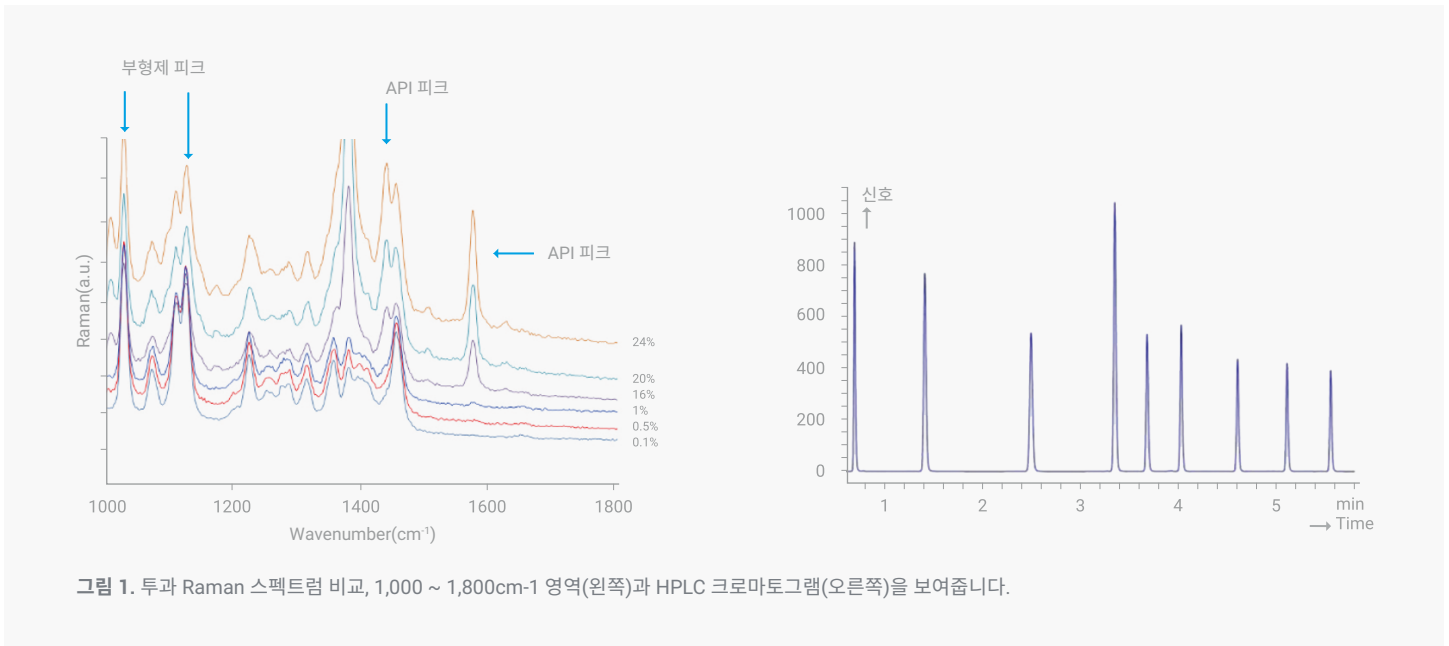
# 1. 서론

투과 Raman 분광법(TRS)은 고체 경구 복용약(예: 정제 및 캡슐) 정량 측정에 사용됩니다. TRS100 기기의 주요 응용 분야는 함량 균일성(CU) 테스트, 의약품 배치 내 복용 강도 범위 계산을 위한 개별 시료 정량 측정을 통해 허용 가능한 값을 확인하는 것입니다.

TRS는 CU 테스트를 위한 기존의 분석 기술(예: HPLC 또는 UV-Vis)을 보완합니다. TRS에는 시료 전처리 및 용매가 불필요할 뿐만 아니라 비파괴적이고 측정에도 몇 초가 걸리지 않습니다.

TRS는 온전한 전체 시료를 측정하고 대량 시료 내 Raman 활성 성분에 대한 정보를 수집합니다. 시료의 Raman 스펙트럼이 레이저 조명을 통해 생성되고, 계량화학 모델로 분석되어 정량 측정값을 얻습니다.

반대로 LC는 크로마토그래피 분리를 사용해 관심 분석물질의 감응을 확인합니다. LC 피크 영역을 검량 표준물질의 피크 영역과 비교해 정량 측정값을 얻을 수 있습니다. 간단히 말해, TRS 스펙트럼은 모든 구성요소 정보를 한 번에 생성하지만, LC는 시간에 따라 구성요소 정보를 분리합니다. 그림 1 참고.



새로운 분석절차의 분석법 개발에는 많은 양의 작업이 수반될 수 있습니다. 하지만, 개발자와 규제 당국 모두를 성공적인 분석법 개발로 안내하기 위해 프로세스에서 이정표로 정의되는 진행 상황과 체크포인트의 도움을 받아 어려움을 극복할 수 있습니다. TRS의 경우 제품 테스트 시간, 관련 비용(인건비, 소모품, 용매, 폐기물)의 유의미한 감소와 테스트 처리량 증가 가능성으로 이어지는 경우가 많습니다. 그림 2 참고.

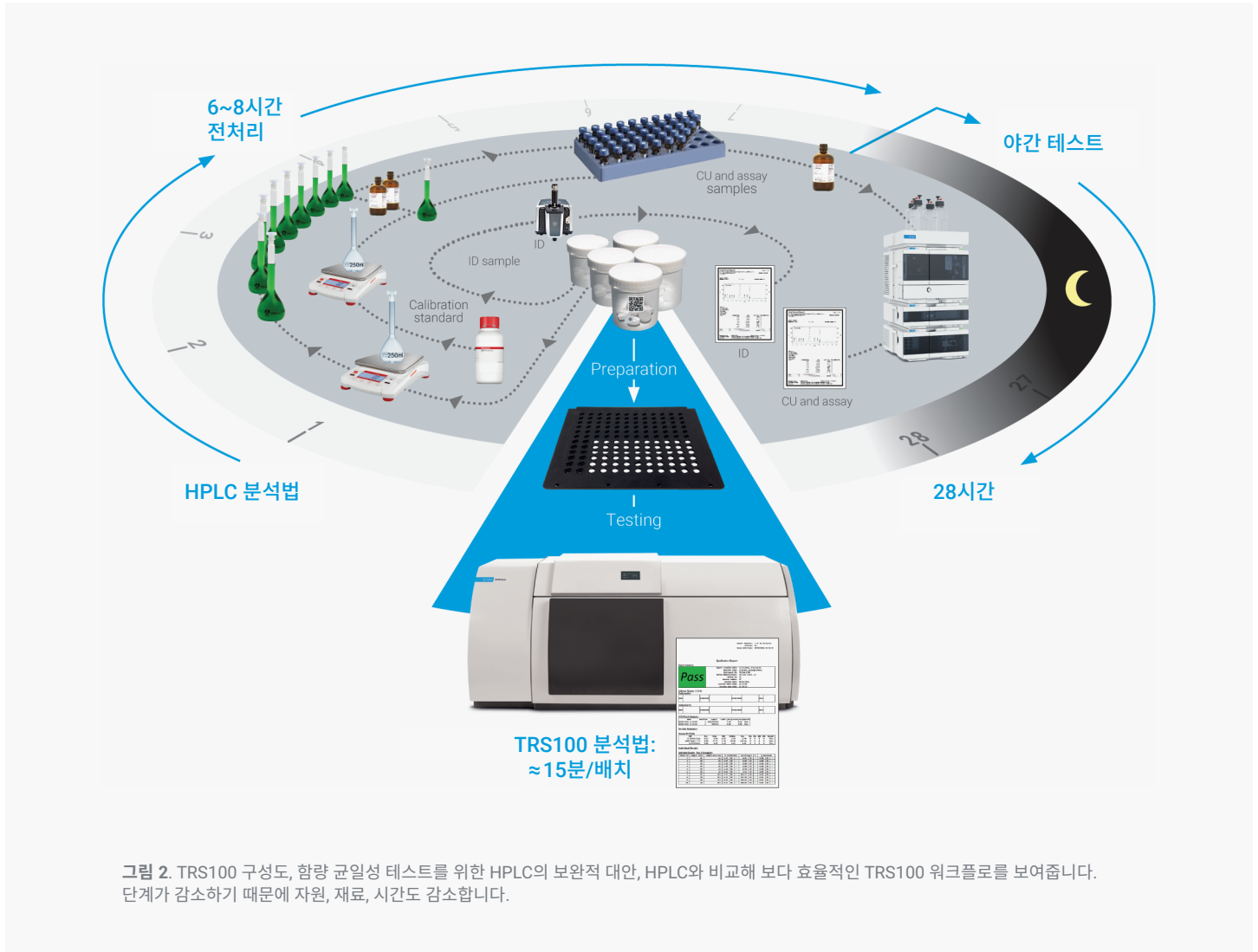


그림 2. TRS100 구성도, 함량 균일성 테스트를 위한 HPLC의 보완적 대안, HPLC와 비교해 보다 효율적인 TRS100 워크플로를 보여줍니다. 단계가 감소하기 때문에 자원, 재료, 시간도 감소합니다.

**주의:**

분석법 개발 프로세스 및 특정 TRS 응용의 성공은 항상 응용에 따라 달라집니다.

**1.1 분석법 개발 고려 사항**

TRS 분석법 개발 프로세스는 다른 분석 기술의 대안으로 사용할 분석법을 개발 중이라고 가정합니다. TRS 분석법은 HPLC 및 UV 분석법 대안으로 사용되는 경우가 많습니다. 정확한 분석법 개발 프로세스는 다를 수 있지만, 다음을 고려해야 합니다.

- 설계 요건
- 위험성 평가
- 분석법 개발
- 분석법 검증 기준
- 지속적인 모니터링 및 개선

개발 과정에서 규제 지침[1]에 따라 의미 있는 비교를 하기 위해서는 참조 분석법 및 TRS 분석법 모두에 대한 정확성, 직선성 및 정밀도 정량화가 필요합니다. 기기, 작업자, 두 가지 분석법 사용일과 같은 실제 변수를 적절히 무작위화함으로써 동일한 분석법에 대한 성공 기준을 비교를 통해 입증할 수 있습니다.

정량 투과 Raman 분광법에서는 1차 분석법 결과를 사용해 분석법을 검량합니다. TRS 모델은 1차 분석법에 기반하기 때문에 1차 분석법 결과(주로 HPLC)를 잠재적으로 예측할 수 있습니다. 1차 분석법을 사용해 2차 분석법을 교육하기 때문에 예측 오류는 1차 및 2차 분석법 모두의 총합입니다. 이러한 오류를 예상하고 설명할뿐만 아니라 허용 기준에 포함해야 합니다.

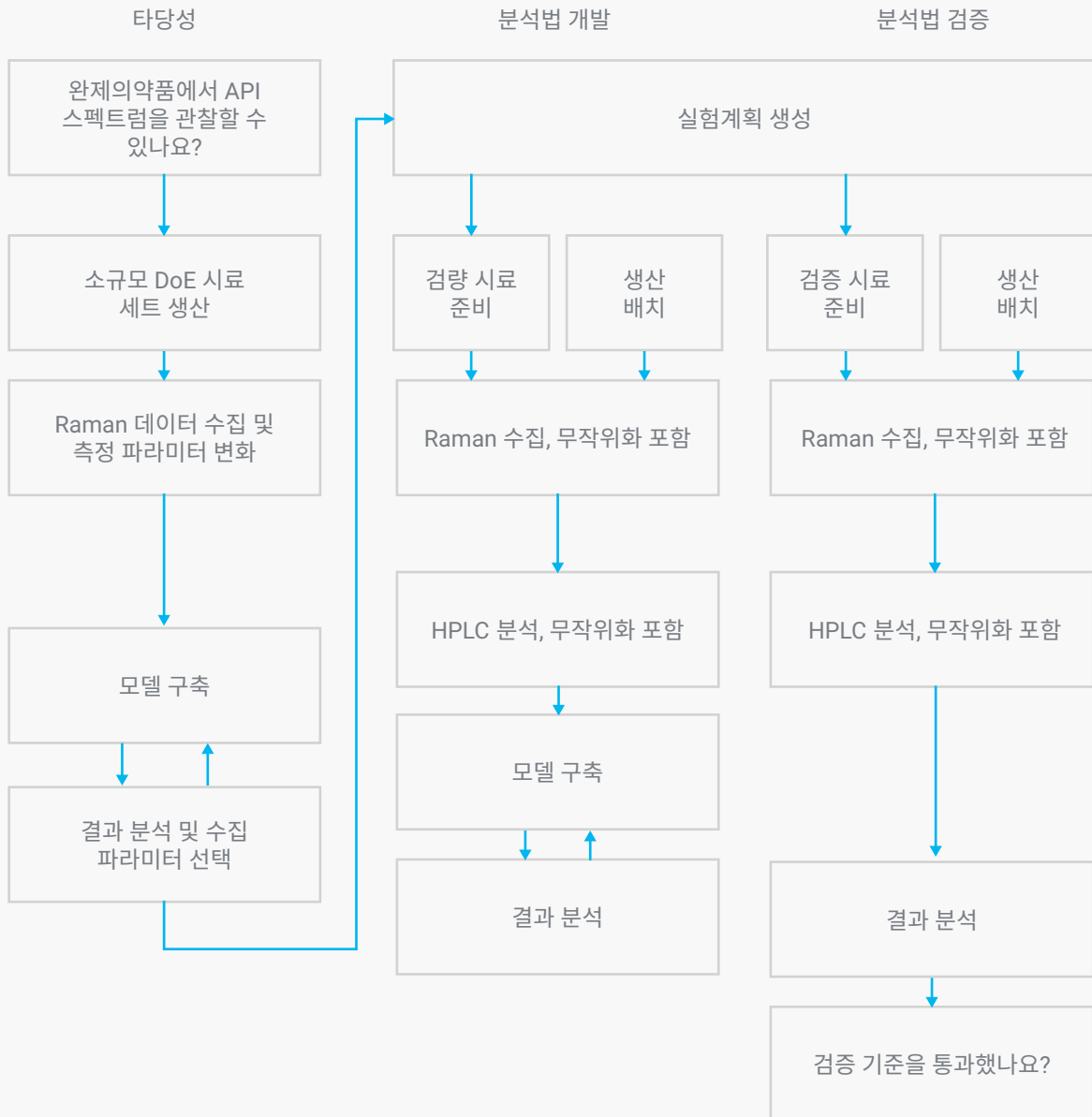


그림 3. 타당성, 분석법 개발 및 분석법 검증 측면에서 분석법 개발 프로세스의 예.  
 주의: 사전 설계 위험 요건 및 위험성 평가 또는 지속적인 모니터링 및 개선 측면을 포함하지 않습니다.

### 1.2 성공 여부 측정

분석법이 성공적인지 테스트하기 위해 분석법 개발을 시작하기 전에 확립해야 하는 적합한 검증 기준과 비교해 해당 분석법을 평가해야 합니다.

USP Chapter <1225> 약전 절차의 검증[2]은 검증 기준에 대한 정의와 일반적인 지침을 제공합니다. ICH Q2R1 분석 절차 검증[1]에서도 정의를 확인할 수 있습니다.

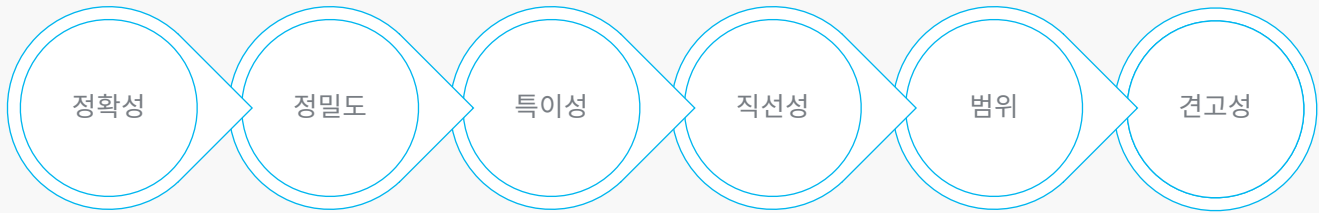


그림 4. TRS 분석법 개발 성공을 측정하는 데 사용되는 ICH Q2R1 기준 개요. 이러한 요소 각각을 다른 장에서 자세하게 다룹니다. 정확한 한계 설정은 응용에 따라 다릅니다.

### 1.3 수명 주기 개요

모든 데이터 기반 분석법에는 유지보수 전략이 필요합니다.

분석법 유지보수는 보고 가능한 결과를 정확하게 예측할 수 있는 분석법의 기능과 필요한 경우 모델을 조정 또는 재구축하기 위한 계획을 정기적으로 평가하기 위한 프로세스입니다. 계획에는 차이 또는 계획된 변경에 따라 모델 진단 및 실행 계획을 모니터링하기 위한 전략이 포함되어야 합니다. 분석법 유지보수는 많은 참조 문서에서 자세하게 다룹니다.

각 분석법에는 분석법 수명 주기 동안 모니터링해야 하는 중요한 요소에 대한 설명이 함께 제공됩니다. 권장 자료 섹션에 나열된 여러 참조 지침에서 프로세스를 언급합니다.

문헌 및 지침은 엄격한 체계가 아니라 권장사항을 제공합니다. 특정 응용에는 고유한 테스트/절차 (과학적으로 정의된 경우) 및 증거(제안한 이유를 뒷받침하는 경우)가 필요할 수 있습니다. 프로세스에는 반복적인 변경이 이루어질 수 있는 순환 단계가 포함되어 있어 유연성을 조정하고 개선하는 것이 가능합니다.

관련 지침 및 문헌을 기반으로 TRS 분석법 개발 프로세스를 네 가지 핵심 단계로 분류할 수 있습니다. 그림 5 참고.

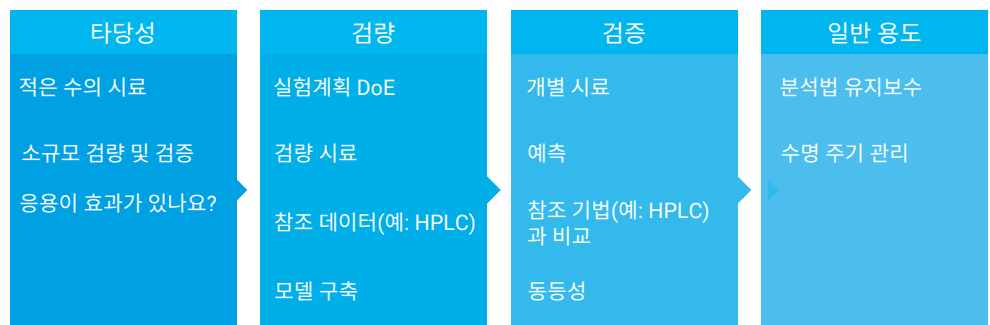


그림 5. TRS 분석법 개발 프로세스의 네 가지 주요 단계 구성도.

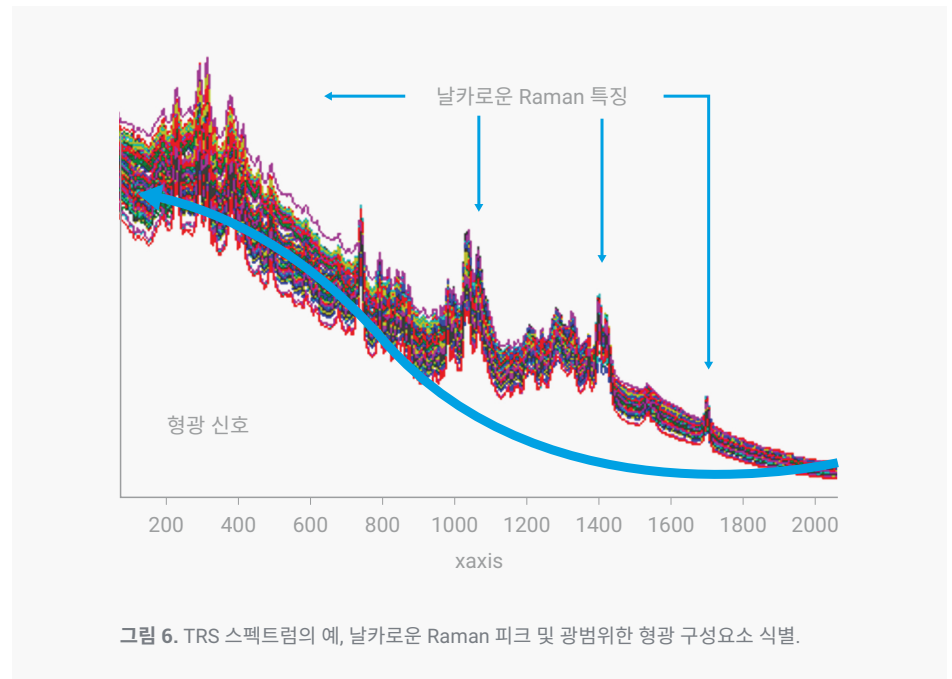
## 2. 기초

이 섹션에서는 TRS를 다른 분광 기법과 구분하는 핵심 요점을 개략적으로 설명합니다. 문서 마지막의 권장 자료를 참조하세요. [3]

### 2.1 Raman 분광법

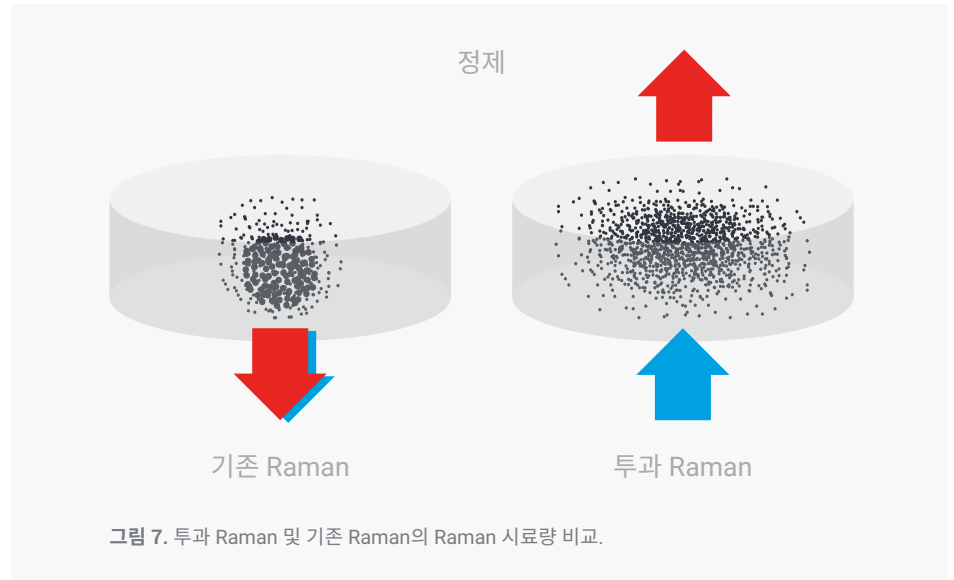
Raman 분광법은 진동 분광 기법입니다. 획득한 스펙트럼은 분석 중인 화합물의 화학적 지문을 제공합니다. Raman 스펙트럼의 피크는 날카롭고 뚜렷하게 구분됩니다. 이러한 피크는 화학 작용기의 분자 진동과 일치합니다.

의약품의 Raman 스펙트럼은 복잡하고, 각 성분에는 일반적으로 수와 강도가 결합되어 전체 시료 스펙트럼을 제공하는 여러 Raman 피크가 포함되어 있습니다. Raman 특징뿐만 아니라 스펙트럼에서 형광 기여가 나타날 수 있습니다. 형광은 보다 광범위한 기본 신호로 규명하는 레이저 방사에 대한 시료의 추가 감응입니다. 그림 6 참고.

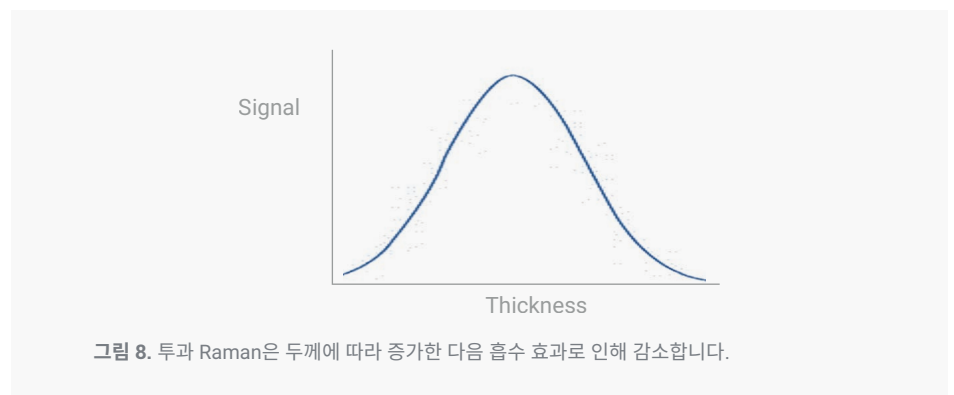


투과 Raman 분광법은 광을 산란하는 재료를 통과해 측정합니다. 재료는 불투명(예: 의약품 정제)인 경우가 많습니다. 레이저는 검출기와 비교해 시료 반대쪽에 위치해 대용량 재료에서 Raman 신호를 수집합니다. 기존 Raman 기기, 벤치탑, 프로브 및 핸드헬드 장치가 후방 산란 형상에서 작동하고, 여기서 신호가 수집될 때 레이저가 같은 쪽에 있는 시료에 전달됩니다.

후방 산란 Raman은 비교적 강한 신호를 생성하지만, 신호가 표면 쪽으로 치우칩니다. 투과 Raman은 시료 전체에서 산란 손실로 인한 감응이 더 약하지만, 신호가 대량의 재료 전체에서 발생합니다. 그림 7은 레이저 광원이 시료에서 산란될 때 투과 Raman 광자 생성을 보여주며, 이는 더 두꺼운 시료를 측정하는 데 도움이 됩니다.



검출기로 측정된 투과 Raman 신호의 양은 시료의 양, 두께, 산란 프로세스 등에 따라 달라집니다. 흡수 분석법과 달리 TRS에서 Raman 신호 강도를 두께와 비교했을 때 최대 신호, 시료 두께의 약 2~3mm로 나타납니다. 직관적이지 않은 이러한 결과는 탄성 및 비탄성 Raman 산란 간의 균형 때문입니다. [4]



투과 Raman에 대한 자세한 내용은 [5-7]을 참조하세요.

## 2.2 계량화학

**계량화학**은 데이터 기반의 방식으로 화학 시스템에서 정보를 추출하는 과학입니다. 계량화학은 본질적으로 학제간 연구로 다변량 통계, 응용수학 및 컴퓨터 공학과 같은 핵심 데이터 분석 학문에서 자주 사용되는 분석법을 사용해 화학, 생화학, 의학, 생물학 및 화학 공학에서의 문제를 다룹니다. 위키피디아 [8]

**계량화학**은 원래 다음과 같은 두 가지 목표를 달성하기 위해 형식 논리를 적용하는 수학, 통계 및 다른 분석법을 사용하는 화학 학문으로 정의됩니다. (1) 최적의 측정 절차 및 실험 설계 또는 선택, (2) 화학 데이터 분석을 통해 최대량의 관련 화학 정보 제공. 좀 더 구체적으로 말하면, 기원과 관계없이 거의 모든 측정된 데이터에서 정보를 추출하는 데 해당 알고리즘을 사용할 수 있지만, “계량화학”은 화학 또는 관련 데이터 분석을 위한 다변량 분석법 응용을 의미하게 되었습니다.

USP <1039> 계량화학 [9]

의약품의 투과 Raman 스펙트럼은 복잡합니다. 스펙트럼에는 복잡한 성분 혼합물과 관련이 있는 많은 피크 및 특징이 포함되어 있습니다. HPLC는 API 감응(일반적으로 UV)의 피크 면적을 측정하는 분리 기법입니다. 단변수 기법입니다.

‘Uni’ = 하나 ‘Multi’ = 다수

Raman 스펙트럼에는 시료의 Raman 활성 화합물 각각에서 나오는 많은 피크가 포함되어 있으며, 이러한 피크가 오버랩되어 복잡하고, 정보가 풍부한 분석 시작점을 제공합니다. 계량화학(다변량 분석)을 통해 이러한 복잡한 데이터 유형을 디콘볼루션/추세/분석할 수 있습니다.

### 일반적인 다변량 기법

모델 유형	설명
PLS: Partial Least Squares	정량 모델 - TRS100 분석법 개발을 위한 강력한 도구
PCA: 주성분 분석	데이터의 고유한 패턴과 추세를 확인하기 위한 정성 도구
PCA: 주성분 분석	가장 개연성 있는 클래스를 반환하는 분류 모델

추가 자료는 [10,11]을 참조하세요.

## 2.3 단위

CU 테스트의 경우 개별 분석 결과를 %LC(라벨 표시)로 표시한 다음 함량 균일성에 대한 허용 가능한 값(AV)을 계산하는 데 사용할 수 있습니다.

투과 Raman 스펙트럼의 경우 절대 스펙트럼 신호 강도가 재료의 양과 두께에 따라 달라집니다. API 농도를 측정하기 위해 Raman 스펙트럼을 상대적 강도로 정규화합니다. 시료의 %w/w를 측정합니다. TRS를 사용하는 경우 일반적으로 Raman 스펙트럼에서 상대적인 변화에만 관심을 기울입니다.



그림 9. TRS 분석법 개발의 단위는 %w/w로 정제 질량을 곱하면 투여량이 나오고, 목표 투여량으로 나누면 %LC(라벨 표시) 값에 도달합니다.

### 3. 1단계: 타당성 - 적합한 후보 찾기

타당성은 전체 분석법 개발을 시작하기 전에 적합한 후보를 찾는 것과 관련이 있습니다.

#### 3.1 효과적인 시료는 무엇인가요?

TRS를 사용하는 정량 분석에 다른 시료보다 더 적합한 시료가 있습니다. 중요한 변수는 시료가 레이저를 얼마나 잘 확산 산란(탄성 산란)한 다음 Raman 신호(비탄성 산란)를 얼마나 잘 생성하는지입니다.

정제는 매우 우수합니다. 대량의 시료에서 레이저 광원을 확산 산란하고, 대용량 시료에서 Raman 신호를 생성합니다. 동일한 유형의 정제는 크기 및 밀도 측면에서 일반적으로 일관성이 매우 높습니다.

코팅이 코팅되지 않은 핵심과 비교해 획득한 Raman 신호의 양에 영향을 미칠 수 있습니다. 재료의 추가 층이 레이저 광원(특히 짙은 색상 - 빨간색/보라색)을 흡수할 수 있으며, 매우 두꺼운 시료는 경로 길이를 증가시키고 Raman 신호를 줄일 수 있습니다.

분말 및 캡슐도 매우 우수합니다. 이러한 분말 기반 시료는 캡슐/봉지(bag)바이알 내에서 분말 이동 때문에 시료 부피가 변화하는 경향이 있기 때문에 시료 대 시료 절대 Raman 신호가 달라질 수 있습니다. 이러한 변화는 스펙트럼 전처리 중에 정규화를 통해 처리합니다.

액체 현탁액 및 투명 액체가 TRS에 가장 적합하지 않은 시료 유형입니다. 레이저가 액체 시료를 통과하고 광이 산란하고 Raman 신호가 생성될 기회가 감소합니다. 성공 가능성은 시료에 따라 달라집니다. 예를 들어, 순수한 공매 또는 물질은 효과가 매우 우수할 수 있지만, 수용액은 물 때문에 어렵습니다.

물의 Raman 스펙트럼은 부형제 및 API와 비교해 주파수가 훨씬 더 높고 효과적으로 무시할 수 있습니다. 하지만 시료 성분에 대한 물의 영향을 평가하고 고려할 수 있습니다.

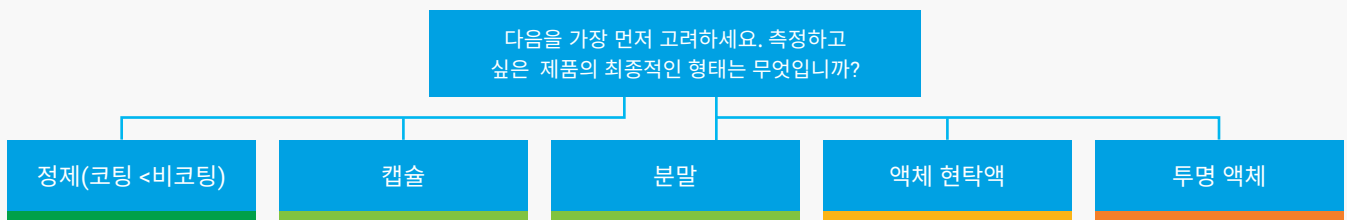


그림 10. 다양한 유형의 의약품을 사용했을 때 투과 Raman의 성공에 대한 구성도.

### 3.1.1 스캔하는 제품에 무엇이 들어 있나요?

다음 고려 사항은 제형입니다. API의 경우 TRS의 검출 한계는  $\approx 1\%w/w$ 입니다. 물론 응용에 따라 달라지고  $0.2\%w/w$ 에 근접한 LOQ가 보고된 적이 있습니다[12]. 일반적으로 API는 Raman 산란이 우수합니다. 일부 더 우수한 것도 있고 API가 본질적으로 형광인 경우도 있습니다. 제형에 API가 더 많이 들어 있을수록 모델링하기가 더 쉽습니다.

API가 Raman 신호의 대부분을 차지하는 경우 부형제를 확인하는 것이 더 힘들어집니다. TRS의 경우 한 가지 성분 정량은 다른 성분의 정량과 관련이 있습니다. TRS 측정값이 전체 제형의  $\%w/w$ 이기 때문입니다. 따라서 API 대 부형제 비율 결정과 관련이 있기 때문에 부형제도 정량화가 가능해야 합니다. 소량의 부형제가 들어 있는 높은 투여량의 API 제품은 까다로운 응용 분야일 수 있습니다.

대량의 부형제가 API  $\%w/w$ 를 확인, 측정, 정량하는 능력에 영향을 미칩니다. 일반적으로 lactose 기반 제형이 cellulose보다 더 우수하며, 주로 cellulose 기반 부형제의 형광 때문입니다.

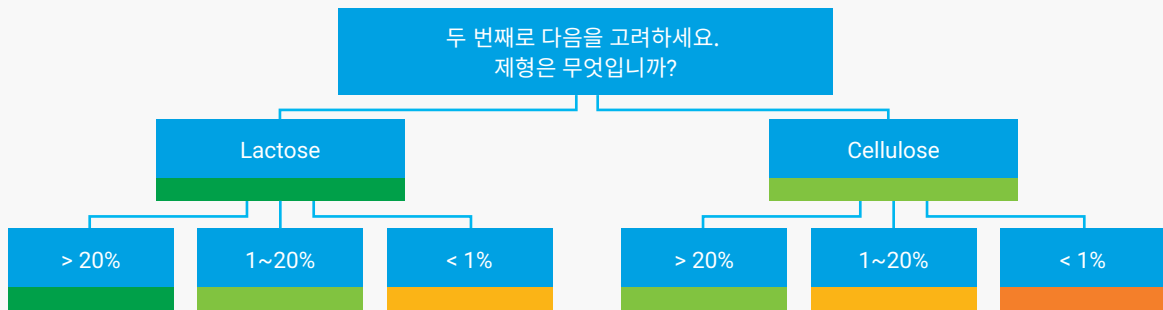


그림 11. 의약품 제형 성공에 대한 구성도, 주요 부형제 및 API의  $\%w/w$  고려.

#### 주의:

봉지(bag)에 들어있는 분말 시료의 경우 봉지(bag)를 일관되고 고르게 채우고 덩어리를 제거하는 것이 좋습니다. 분말 층이 균일한 것이 가장 좋습니다. 1 제곱인치 봉지(bag)에 약 100 ~ 700mg을 담을 수 있습니다.

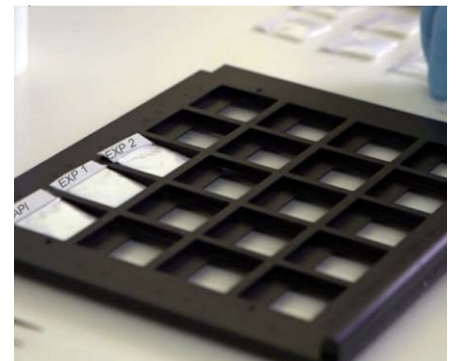
동일한 질량의 재료로 봉지(bag)를 채우는 것이 각 부형제 및 API의 Raman 분산 기능을 판단하기에 더 쉽습니다.

모든 정보를 고려할 때 성공을 측정하는 가장 좋은 방법은 스캔하고 확인하는 것입니다. 이것이 빠른 방법입니다.

### 3.2 올바른 시료 찾기

확정적인 결과를 얻기 위해 스캔하고 확인하는 접근법이 사전의 가정에 대한 답을 제공해 줍니다.

‘완제품에서 API를 확인할 수 있는가?’라는 질문에 답하려면 완제품, API 및 부형제의 Raman 스펙트럼을 분석해야 합니다.



**주의:**

이러한 초기 단계에서 가장 일반적인 제약 성분의 핵심 피크를 배우고 인식하기 위해 순수한 구성요소 스펙트럼을 저장하고 인쇄하는 것이 좋은 방법입니다.

**3.2.1 예시: 부형제 및 완제품 스캔**

그림 12의 예는 순수한 API, 부형제 및 완제품을 스캔했을 때 예상할 수 있는 결과입니다. 이 API 스펙트럼이 일반적입니다. 형광이 거의 나타나지 않고 날카로운, 잘 정의된 피크가 나타납니다. ~ 1,600 ~ 1,800cm<sup>-1</sup> 피크는 카르보닐 C=O 또는 방향족 벤질 작용기의 특징입니다. 일반적으로 이러한 화학적 작용은 부형제가 아니라 API에 존재합니다. 따라서 1,600 ~ 1,800cm<sup>-1</sup>의 영역을 API 특징을 스펙트럼에서 볼 수 있는지 확인하기 위한 신속한 의약품 시료 식별 영역으로 사용할 수 있습니다.

L-HPC 및 MCC와 같은 Cellulose 기반 부형제는 형광입니다. Lactose는 Raman 산란이 우수하고 날카로운 잘 정의된 피크를 나타냅니다.

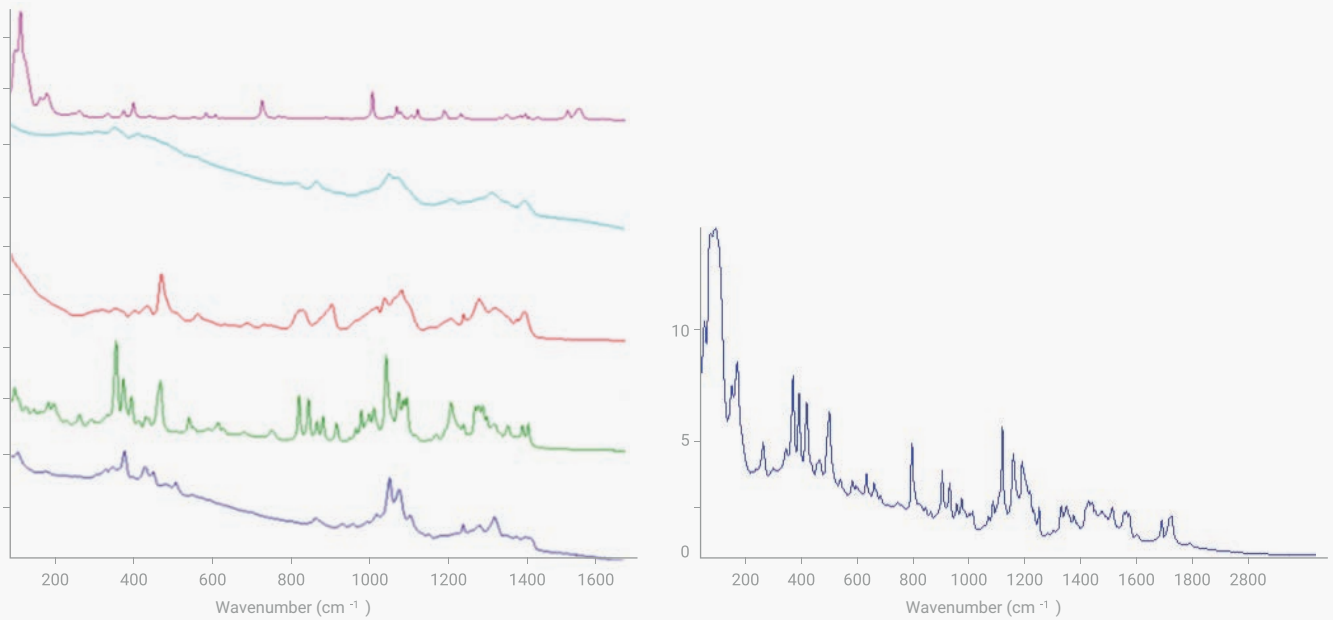


그림 12. 순수한 구성요소 스펙트럼 및 완제품, 정제 스펙트럼의 예. 완제품에서 API를 식별하려면 정제 스펙트럼에서 API 피크를 찾아보세요.

**주의 - 스파이킹 연구:**

스파이킹 연구는 강력한 검량 방법이 **아닙니다**. 스파이킹 연구는 타당성과 관련해서만 사용해야 합니다. 스파이킹 연구는 단 하나의 물질만으로도 달라지기 때문에 범위 및 실행 가능성 측면에서 제한적입니다.

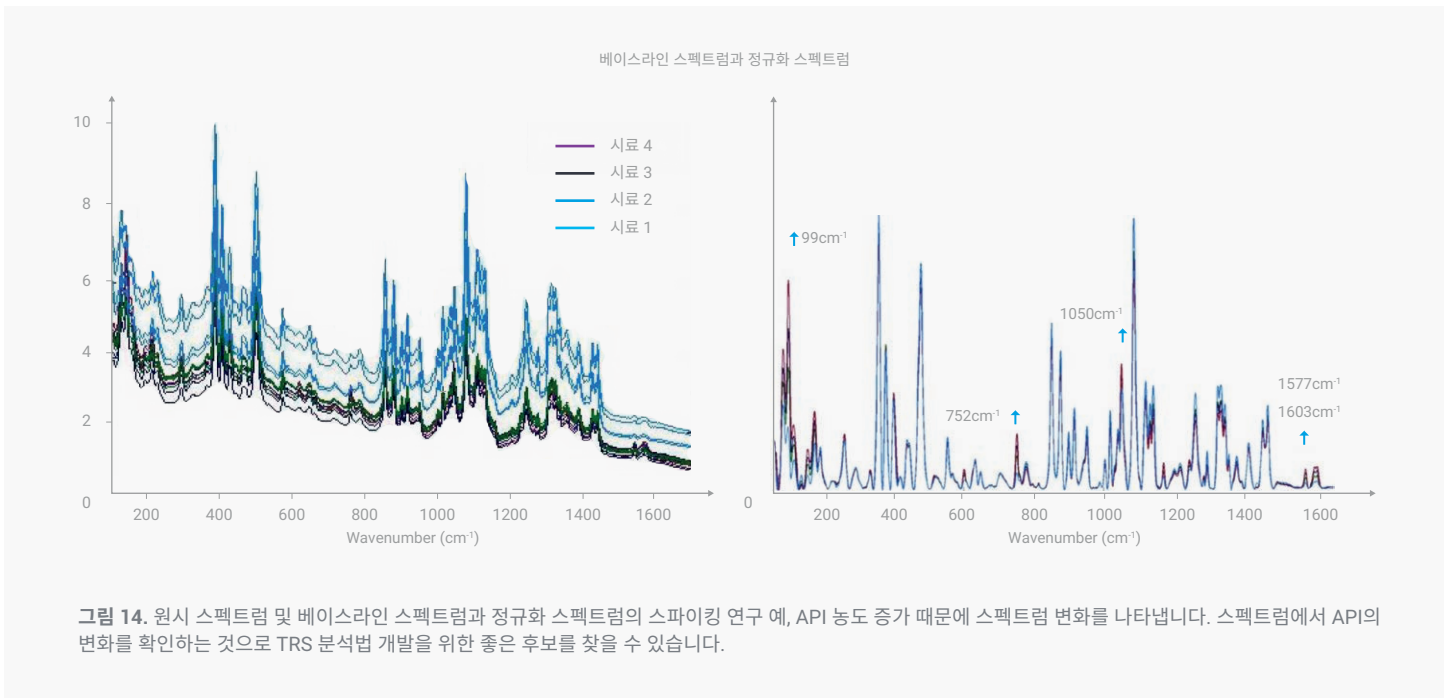
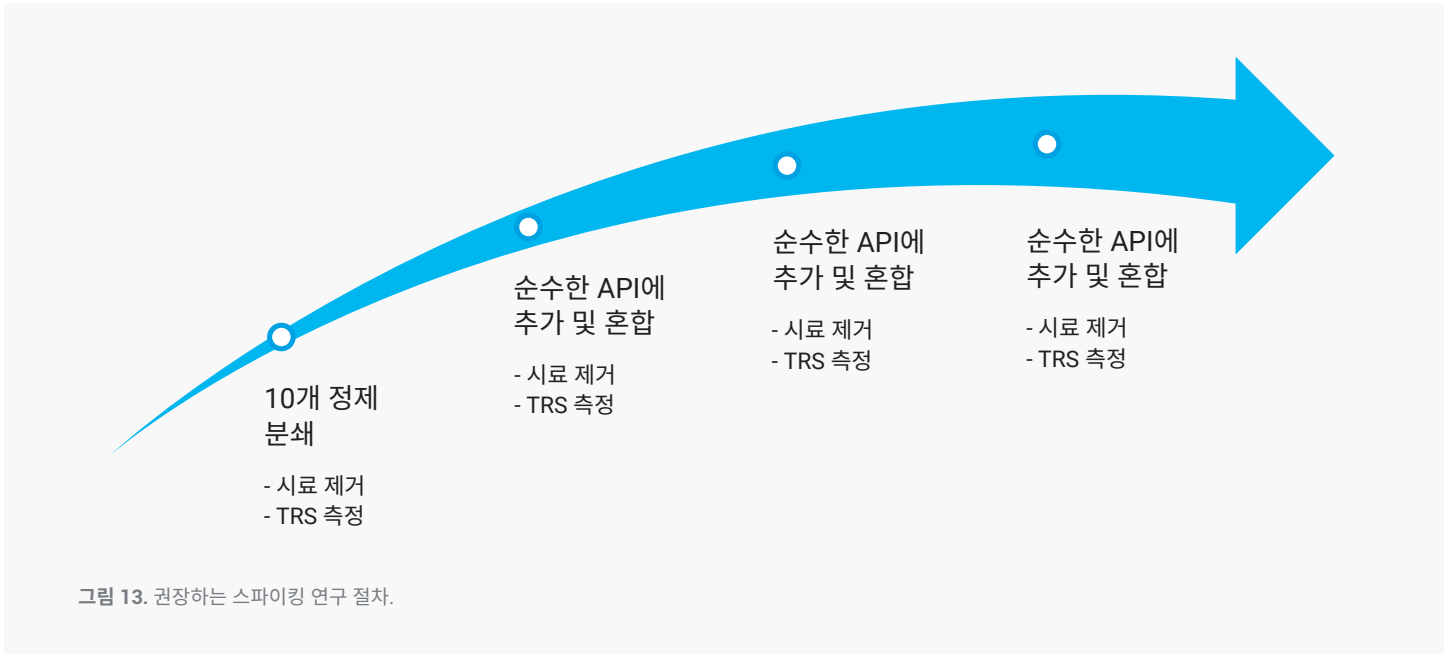
**3.2.2 예시: 스파이킹 연구**

위의 예는 상대적으로 중요하지 않은 것입니다. API는 정제 스펙트럼에서 뚜렷하게 관찰할 수 있습니다. API 피크를 뚜렷하게 볼 수 없는 경우, 부형제와 오버랩되거나 어떤 피크가 어떤 물질에서 나온 것인지를 구분하기 어려운 경우 사용할 수 있는 다른 방법이 있나요?

스파이킹 연구가 몇 가지 답을 줄 수 있습니다.

한 가지 접근법은 그림 13 및 14의 예에서 확인할 수 있는 것처럼, 완제품(예: 정제 10개)을 가져와 막자사발과 막자를 이용해 분쇄하고 합리적인 농도 범위에서 일부 API에 스파이킹하는 것입니다.

### 3.2.2.1 예시: 스파이킹 연구



### 3.2.3 기타 고려 사항

각 응용은 미묘하게 다를 수 있고 스캔할 때 다른 고려 사항이 있을 수 있습니다. 일부 시료별 고려 사항을 아래에서 확인할 수 있습니다.

- 시료 제출:
  - 정제
    - 일반적으로 정제 중심부를 스캔하는 것이 좋습니다
    - 눈물방울 모양의 정제는 정제의 중앙이 아닌 용량이 가장 많은 부분을 스캔할 수 있습니다
    - 양각/인쇄 부분이 측정에 영향을 미칠 수 있으므로 측정할 면을 결정하세요
    - 이중층 정제 - 일관된 측정을 위해 측정할 면을 결정하세요
  - 캡슐
    - 끝 - 영향을 확인하기 위해 반대쪽 끝을 스캔하세요
    - 중앙 - 캡슐의 두 층을 통과하도록 하세요
- 스캔 위치의 수
  - 일반적으로 스캔 위치가 하나인 것이 좋습니다
- 대형 복용량 단위 - 여러 위치를 스캔하여 신호가 일관되고 대량을 나타내는지 확인하세요

## 4. 2단계: 검량

검량 단계의 목적은 미지 시료 예측을 위해 성공적인 검량 모델을 만드는 것입니다. 이러한 검량은 검증 단계로 테스트합니다.

### 4.1 시료 준비

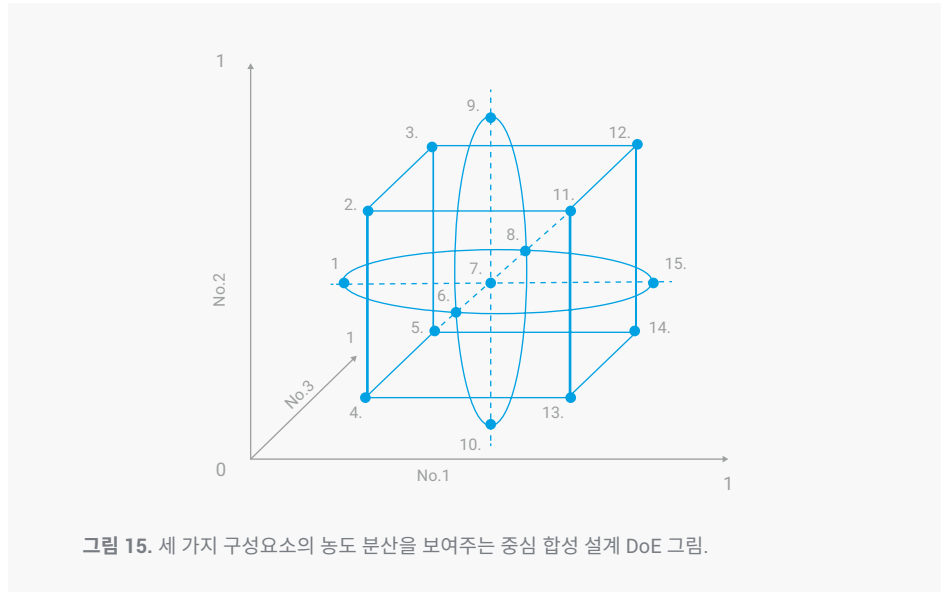
검량은 분석 과학에서 익숙한 용어로 미지 값과 비교할 수 있는 측정 스케일을 제공하는 데 사용할 수 있는 일련의 알려진 값입니다.

HPLC의 경우 검량은 참조 표준물질에 알려진 양의 관심 화합물(다른 분석물질과 크로마토그래피로 분리)이 함유된 시료를 사용하고 이를 알 수 없는 양의 측정 시료 피크 강도와 비교합니다.

Raman과 같은 분광 기법을 사용해 의약품의 복잡한 성분 혼합물을 측정합니다. 다른 제품 구성요소와 분리하는 것은 가능하지 않기 때문에 검량 시료가 완제품 및 모든 구성요소를 나타내야 합니다. **각 구성요소의 농도가 서로 관련이 있기 때문에 모든 성분의 분산이 필요합니다.**

개별 성분이 다른 성분과 독립적으로 변하는 실험계획(DoE) 접근법을 권장합니다. 이를 통해 강력한 설계 공간을 만들고 표적 제품을 중심에 놓아야 합니다. 강력한 모델은 생산 변수의 사소한 변화에 민감하지 않습니다. 설계기반 품질고도화(QbD) 분석법 개발 및 제출 경험이 있는 사람이라면 익숙할 것입니다.

일반적으로 DoE의 시료 범위는 8~25개입니다. 4가지 변수가 달라지는 DoE는 시각적으로 큐브로 나타낼 수 있습니다. 이는 중심 합성 설계로 알려져 있습니다. 변수는 API#1, API#2, 부형제#2가 될 수 있고 주요 부형제#1이 질량 균형으로 사용됩니다. 단일 변수는 미량의 성분으로 구성된 부형제 혼합과 같은 단일 성분 조합이 될 수 있습니다. 생산 또는 표적 시료는 시료 7로 나타내고, 이는 그림 15에서 설계의 중앙에 위치합니다.



하나의 성분만 변하는 검량 시료 세트, 예를 들어, API는 설계 공간이 매우 좁습니다. 유연성에는 영향을 미치지 않지만, 다른 공정 변수의 사소한 변화에 민감합니다. 강력한 검량 시료 설계를 위해 이 접근법은 **권장하지 않습니다**.

#### 4.2 어떤 DoE를 선택해야 하나요? DoE 결정 트리

DoE 유형과 관련해 반드시 따라야 하는 설정된 규칙은 없습니다. 다시 말해, 이 전체 접근법에서 응용에 따른 의존성이 유일하게 설정된 규칙입니다.

다음에서 도움이 되는 잠재적인 의사결정 프로세스를 확인할 수 있습니다.

주의. 모델 성능에 따라 검량에 더 많은 시료를 추가할 수 있습니다. 반복적인 프로세스가 될 수 있고 결과에 따라 검량을 수정할 수 있습니다. 또한, 시간 절약을 위해 한 번에 필요한 시료 전부 또는 대다수를 만드는 것이 더 쉬운 경우도 있습니다.

복잡한 제형의 경우 그림 16에서 제안하는 것처럼 더 적은 양의 더 약한 Raman 활성 성분을 '사전 혼합물'로 결합해 분주가 필요한 개별 성분의 수를 줄이고 재료에서 소량을 썰 때 발생할 수 있는 오류를 줄일 수 있습니다.

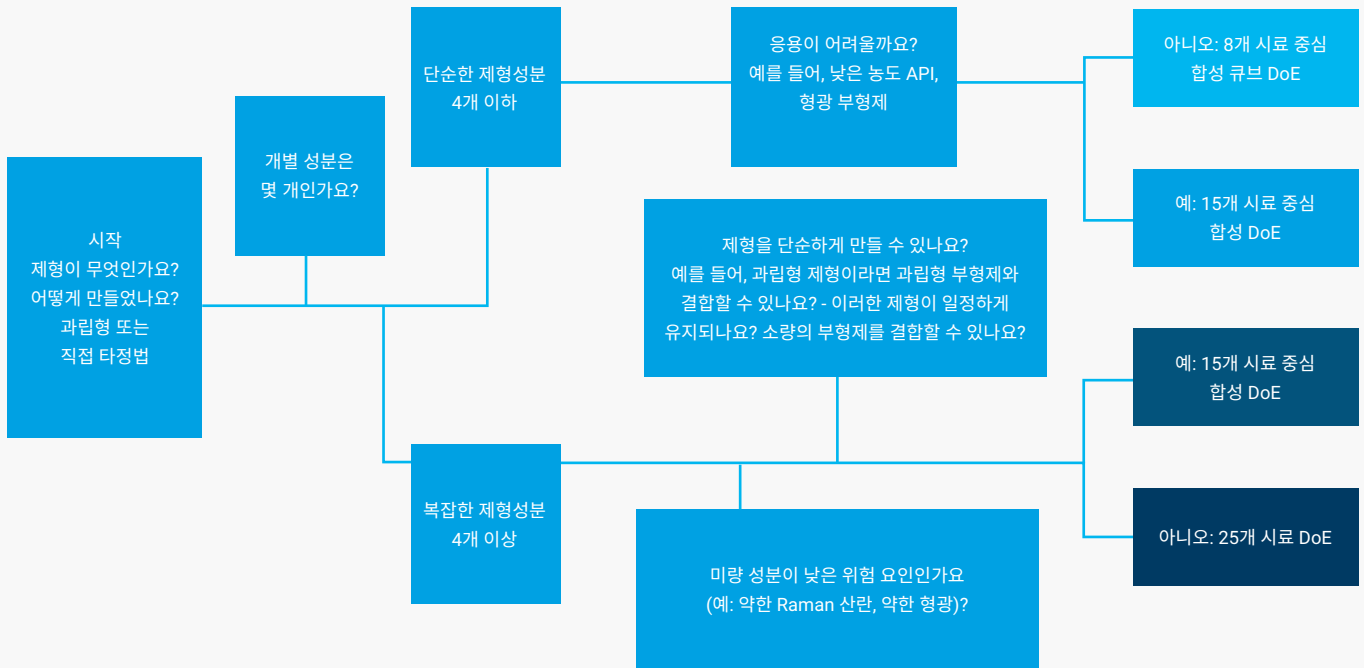


그림 16. 실험계획을 위한 의사 결정 트리.

### 4.3 시료 준비

검량 시료가 예측하는 시료와 가장 일치할 때 검량 성과가 가장 뛰어납니다. 크기, 모양과 같은 제형 요인과 압축력 및 입자 크기와 같은 매트릭스 영향이 있을 수 있습니다. 다시 말하지만, 설정된 규칙은 없고 각 응용에 따라 중요한 여러 변수가 있습니다.

#### 4.3.1 분말을 정제로 압축하기 전 분말 스캔

검량 분말 혼합물을 만든 다음 정제로 만들기 전에 TRS를 사용해 이러한 혼합물을 스캔하는 것은 시료 전처리의 성공을 확인하기 위해 ‘보고 확인하는’ 신속한 프로세스입니다. 스캔할 때마다 10 ~ 60초가 걸립니다. 정제를 만들기 위한 노력을 기울이기 전에 사용하는 귀중한 시간일 수 있습니다.

결과는 더 많은 보정 샘플이 필요하거나 혼합이 분말 내에서 균일하지 않음을 나타낼 수 있습니다.

#### 4.3.2 검증 대비

시료를 분주하고 만들 때 검증 시료도 함께 만들 수 있기 때문에 대개의 경우 이 프로세스를 별도로 수행할 필요가 없습니다.

시료 전처리의 신뢰성을 입증하고 검증 기준의 일부로 정확성을 입증하는 데 도움을 주기 위해 동일한 농도 수준에서 반복 시료를 만드는 것이 좋은 생각일 수 있습니다.

#### 4.4 기타 고려 요인

모든 의약품과 프로세스가 다르기 때문에 Raman 결과의 품질에 영향을 미칠 수 있는 위험 요인을 고려하는 것이 중요합니다. 그림 17의 내용을 포함하지만, 배타적이지는 않습니다. [13]

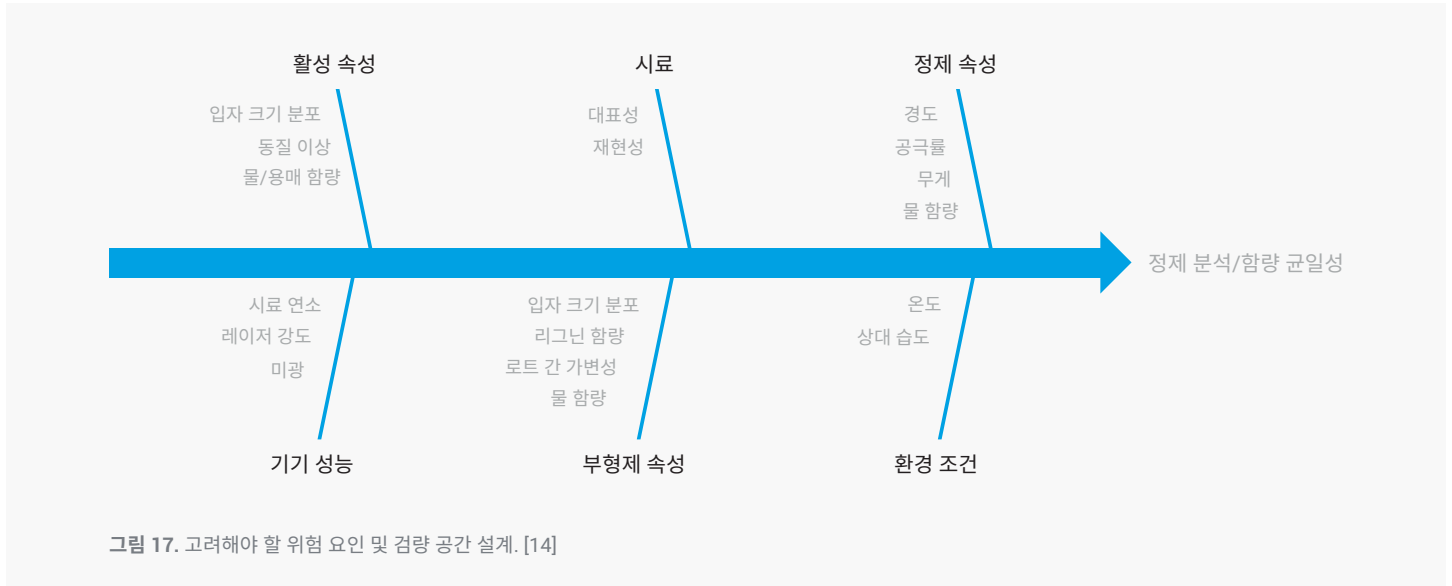


그림 17. 고려해야 할 위험 요인 및 검량 공간 설계. [14]

#### 4.5 시료 측정

좋은 품질의 스펙트럼이 더 뛰어난 품질의 계량화학 모델을 생성하고 궁극적으로 더 나은 결과를 제공합니다. 이 섹션에서는 수집 파라미터 및 제안한 선택안을 설명합니다.

##### 4.5.1 시료 스캔 방법

시료를 스캔할 때 고려해야 할 두 가지 요인이 있습니다. (1) 레이저 스팟 크기 및 렌즈 집광 선택과 같은 광학 설정, (2) 수집 설정(예: 레이저 출력, 스캔 기간 및 스캔 복제)

##### 4.5.1.1 광학 설정

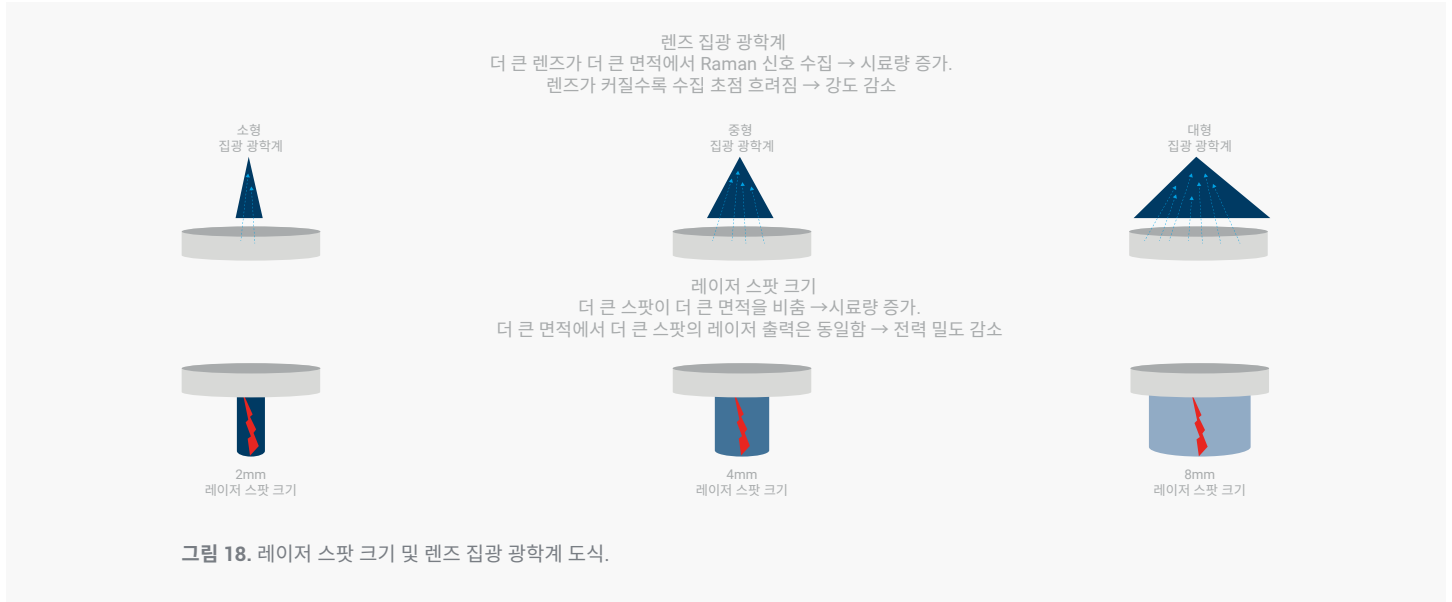
TRS100 장치에는 그림 18에서 확인할 수 있는 것처럼, 레이저 스팟 크기 및 렌즈 집광 광학계를 변경할 수 있는 옵션이 있습니다.

레이저 스팟 크기 옵션은 2mm, 4mm 또는 8mm입니다. 각 스팟 크기의 출력은 동일하지만, 출력 밀도는 다릅니다. 2mm 레이저 스팟이 8mm보다 밀도가 더 높습니다. 레이저 스팟 크기를 변경하면 분석하는 시료의 용량이 달라지고, 스팟 크기가 커질수록 깨지기 쉬운 시료에 대한 레이저 강도가 감소합니다. 예를 들어, 빨간색 젤라틴 캡슐은 2mm 스팟 크기에서 녹을 수 있습니다.

사용 가능한 렌즈 집광 광학계는 소형, 중형 또는 대형입니다. 광학계 크기가 커질수록 분석하는 시료의 면적이 넓어집니다. 레이저 및 렌즈 광학계 설정을 변경하는 경우 분석하는 시료의 크기 및 유형과 일치하고, 시료 조명이 정제 경계를 넘어가지 않도록 해야 합니다.

분석법 개발 프로세스의 일환으로 렌즈 및 스팟 크기의 영향을 조사해야 합니다. 경험에 비추 볼 때, 4mm 레이저 스팟 크기와 중형 광학계가 대부분의 정제 및 캡슐에 가장

효과적입니다. 다양한 시료 위치에서 여러 번 수집하는 것이 효과적으로 시료량을 늘리는데 도움을 줄 수 있습니다.



#### 4.5.1.2 수집 설정

TRS100의 최대 레이저 출력은 650mW이고 필요한 경우 소프트웨어에서 줄일 수 있습니다. 카메라 노출 시간 및 누적 횟수도 소프트웨어에서 구성할 수 있으며, 감마선 아티팩트를 피하기 위해 항상 여러 누적 횟수를 포함해야 합니다.

검출기의 포화 한계는 누적당 약 65,000회이지만, 최대 작업 범위를 사용하지 않고, 수집 설정을 최적화할 때 다음 워크플로에 따라 작업 범위를 약 40,000회로 제한할 것을 권장합니다.

- 1초 및 1회 누적 동안 0.65W에서 시료 스캔
- 스펙트럼 관찰
- 노출 시간 설정:
  - 40,000회 이하인 경우 노출 시간 증가
  - 40,000회 이상인 경우 노출 시간 감소
  - 0.01 노출 시간에서 40,000회 이상인 경우 레이저 출력 감소
  - 적절한 노출 시간에 도달할 때까지 반복 ~ 40,000회
- 누적 횟수 증가
  - 3 이상이어야 함
  - 총 스캔 시간(노출 x 누적)에 대한 올바른 추정치는 대부분 시료에서 약 10초입니다
  - 최적의 누적 횟수는 항상 응용에 따라 달라집니다
  - 10초 동안 측정하는 것이 유용할 수 있습니다. 신호 대 잡음비를 관찰하고 ~60초 동안 다시 스캔하고 유의미한 개선 사항을 확인합니다
  - 다양한 누적 횟수에 따라 수집한 데이터의 모델 성능이 모델 공간에서 신호 대 잡음비가 제한되는지를 나타낼 수 있습니다

#### 4.5.1.3 포화에 대한 주의

일반적으로 Raman 피크는 낮은 파수 영역에서 더 강합니다. 검출기 효율(양자 효율 또는 QE) 또는 광자를 전자 신호로 바꾸는 카메라의 기능 때문일 수 있으며, Raman 밀도가 더 약할수록 더 높은 파수에서 관찰됩니다.

의약품에 대한 관심 Raman 피크에 더 높은 파수 ~ 1600 ~ 1800cm<sup>-1</sup>에서 뚜렷하게 구분되는 피크가 포함되는 경우가 많습니다. 예측 모델이 작업 범위 내에서 신호만 사용하는 한 더 높은 파수 영역에서 신호 대 잡음비를 개선하고 API 피크를 '확인'하기 위해 노출 시간을 늘리고 의도적으로 더 낮은 파수 영역을 포화시키는 것을 허용할 수 있습니다.

검출기 범위가 더 높더라도 40,000회를 초과하는 스펙트럼 밀도는 피해야 합니다. 검출기 감응이 비선형일 수 있고 모델 구축 및 예측에 오류가 추가될 수 있기 때문입니다. 모델 구축 프로세스의 일환으로 스펙트럼 범위를 선택할 수 있습니다.

포화 한계가 Y 축 밀도 보정/녹색 유리 보정이 적용되지 않은 원시 스펙트럼에서 관찰되어야 합니다.

#### 4.5.1.4 반복 스캔 - 광표백에 대한 주의

형광은 레이저가 조사되었을 때 의약품 시료가 경쟁하는 방출 과정입니다(섹션 0). 반복 스캔 시 형광 구성요소에서 형광 강도가 연속적으로 감소하는 것으로 나타날 수 있는데, 이러한 효과를 광표백이라고 부릅니다. 이는 Raman 측정 및 모델 예측에 영향을 미칠 수 있습니다. 광표백 효과를 완화하고 줄일 수 있는 방법이 있습니다. 예를 들어, 모델에서 동일한 시료를 여러 번 측정해 모델이 광표백 효과를 인식하도록 교육할 수 있습니다.

소프트웨어 내 반복 포켓 및 반복 트레이 기능이 이러한 유형의 분석에 도움을 줄 수 있습니다.

#### 4.5.1.5 반복 스캔 - 균일성 스캔

동일한 시료를 여러 위치에서 스캔할 수 있습니다. 이를 통해 시료의 스펙트럼 균일성을 확인할 수 있습니다. 분말 혼합 균일성 응용 또는 특정 응용에서 덩어리가 알려진 문제인 경우 특히 유용할 수 있습니다. 타당성 전략의 일부를 구성할 수 있습니다.

### 4.6 모델 구축

계량화학 분석 및 모델 구축을 집중적으로 다루는 교과서와 강의가 많이 있습니다[3,10,11]. 여기서의 목적은 해당 작업을 재현하는 것이 아니라 투과 Raman 분석법 개발 프로세스의 일환으로 간주되는 가장 일반적인 워크플로 및 의사결정 과정을 요약하는 것입니다.

DoE 및 시료 선택을 위해 제형을 고려하는 이전 섹션을 바탕으로 하는 타당성 스캔이 검량 및 검증을 위해 DoE를 결정하는 데 도움이 될 수 있습니다. 이러한 경우 모델 구축은 반복적이고 더 많은 시료를 만들거나 포함하는 작업으로 연결될 수 있습니다.

모델 구축 프로세스의 결과가 반드시 정해져 있는 것은 아닙니다. 과학적으로 유효한 새로운 데이터를 포함하거나 제외해 모델을 변경, 업데이트 또는 수정할 수 있습니다. 시간과 비용 낭비를 피하기 위해 검량 및 검증 측정과 시료 전처리를 함께 진행할 수 있는 경우가 많습니다.

일반적으로 TRS 데이터는 양식 및 구조 측면에서 NIR 데이터와 다릅니다. Raman 피크는 일반적으로 날카롭고 각 분석물질에 따라 매우 특이적입니다. NIR에 맞는 검량 모델을 구축한 경험이 TRS에 대한 최고의 접근법이 되지 않는 경우가 있으며, NIR 원칙을 TRS 데이터에 적용할 때는 주의를 기울여야 합니다.

## 4.6.1 모델 구축 방법

### 4.6.1.1 시료 선택

모델에 포함된 시료는 이전 섹션의 지침에 따라 측정/예측할 시료를 나타내야 하며 QbD/ DoE 원칙을 준수해야 합니다.

용어:

- 모델에 로드된 스펙트럼이 X 블록이 됩니다
- 모델에 로드된 농도가 Y 블록이 됩니다

### 4.6.1.2 스펙트럼 영역 선택

모델에 포함할 스펙트럼 영역을 선택하는 여러 가지 접근법이 있습니다. 스펙트럼 선택은 전체 스펙트럼 또는 더 작은 관심 영역 선택일 수 있습니다. 포화된 영역은 항상 모델 구축 프로세스에서 제외해야 합니다. TRS100에 대한 한계는 누적당 40,000회입니다. 스펙트럼 영역 선택 시 변경 > 모델 구축 > 결과에 어떻게 영향을 미치는지 확인 > 변경이라는 반복적인 프로세스를 따를 수 있습니다.

#### 제안한 프로세스:

- 전체 스펙트럼 영역으로 시작합니다
- “윗부분과 아랫부분 잘라내기”: 200cm<sup>-1</sup> 이하는 포화되는 경우가 많고 1900cm<sup>-1</sup> 이상은 Raman 피크를 포함하지 않는 경우가 많습니다
- API 및 부형제가 포함된 핵심 영역에 초점을 맞춥니다. %w/w로 나타난 API 및 부형제 모두를 정량화에 사용하는 것이 중요합니다. 최소 두 가지(이상적으로 두 가지 이상) Raman 활성 성분 간의 비율이 필요합니다

### 4.6.1.3 계량화학 전처리 선택

전처리에는 스펙트럼 데이터를 조작해 모델 성능을 최적화하는 과정이 포함됩니다. 전처리로 관심 대상 스펙트럼 차이(예: API 농도 변화)를 최대화하고 두께처럼 영향을 미치는 다른 요인은 최소화해야 합니다.

투과 Raman 스펙트럼의 경우 세 가지 전처리 단계가 일상적으로 수행됩니다.

#### 면책고지:

규범적인 사항은 아닙니다. 응용에 따라 최고의 성능을 내기 위해서는 다른 옵션이 필요할 수 있습니다. 여러 가지 전처리 옵션이 비슷한 모델 성능을 낼 수도 있습니다. 최고의 선택안 하나만 존재하는 것이 아닙니다. 최고의 선택안을 만들기 위해 여러 옵션 중에서 선택하는 것입니다.

#### 주의:

하나의 모델에서 여러 Y 블록을 로드하고 여러 성분을 예측하는 것이 가능합니다.

**주의: 스펙트럼**

**전처리 힌트**

베이스라인 스펙트럼과 정규화 스펙트럼으로 그래프를 만들고 API 농도에 따라 색을 지정해 스펙트럼 변화를 시각화하고 순수한 구성요소 스펙트럼과 비교하는 것이 우수한 작업 관행입니다.

API 농도와 관련이 있는 스펙트럼 대역을 시각화할 수 있는 경우 응용이 성공할 것임을 나타내는 강력한 신호입니다.

**1단계: 베이스라인**

이 단계에서 일반적으로 관심이 없는 형광 백그라운드를 제거합니다. 예를 들어, Whittaker 베이스라인의 경우 첫 번째 유도체, 두 번째 유도체입니다.

**2단계: 정규화**

%w/w 변화에 관심이 있기 때문에 전체적으로 상대적인 강도 차이를 제거합니다. 시료 두께와 같은 요인으로 인한 차이를 최소화합니다. 예를 들어, SNV, MSC를 정규화합니다.

**3단계: 중심점**

Raman 데이터에 적용되는 경우가 많습니다. 각 스펙트럼에서 전체 데이터 세트의 평균을 제거합니다. 공통적인 특징을 제거하고 차이점을 남겨둡니다.

**4.6.1.4 얼마나 많은 잠재 변수가 있나요?**

모델 구축 프로세스의 일부로 모델을 구축할 때 잠재 변수의 수를 변경할 수 있는 옵션이 있습니다.

잠재 변수 = 주성분 = 요인. 용어가 상호 교환적으로 사용되는 경우가 많습니다.

잠재 변수는 특정 농도(Y 블록)를 스펙트럼(X 블록)과 연관시키기 위해 모델이 사용하는 스펙트럼 감응입니다. 잠재 변수는 명확하게 측정하는 화합물의 스펙트럼과 관련이 있어야 합니다. 이는 예를 들어, 구성요소가 뚜렷하게 분리되지 않는 경우가 있는 근적외선(NIR) 분광기와 비교해 TRS의 명확한 장점입니다.

오버 피팅을 예방하기 위해 가능한 한 적은 수의 잠재 변수를 사용해야 합니다. N+1개보다 작거나 같은 수의 잠재 변수를 사용하는 경우가 많고, 여기서 N은 DoE에서 변하는 요인의 수입니다. 다시 말해 TRS의 특이성이 NIR에 비해 장점을 가지는 영역입니다.

검량 모델에서 잠재 변수의 수가 늘어날수록 실험의 잡음이 모델에 통합되기 때문에 성능이 개선되는 것처럼 보입니다. 하지만, 새로운 개별 시료를 예측할 수 있는 모델의 기능이 하락할 수 있습니다. 모델 검증 및 개별 시료를 사용해 이를 테스트합니다.

**4.6.1.5 모델 최적화**

이 가이드에 포함된 정보를 통해 명확하게 알 수 있는 것처럼, 모델 구축은 반복적인 작업입니다. 계량화학 소프트웨어 패키지에 이 모델 최적화 프로세스의 속도를 높일 수 있는 도구가 있습니다. 모범 실천방법의 목적은 하고 있는 작업이 과학적으로 말이 되는지 확인하기 위해 단순히 계산 결과에 의존하는 것이 아니라 건전한 과학적 판단으로 모델 결과를 해석하는 것입니다.

**4.6.1.6 교차 검증**

교차 검증은 검량 단계에서 이루어지는 프로세스로 일반적으로 계량화학 소프트웨어 패키지에서 자동화되어 있습니다. 여기에는 시료를 포함/제외하는 다양한 반복 작업이 포함되는 모델 구축 작업과 모델이 남은 시료를 예측하는 방법을 확인하는 작업이 포함됩니다. 이 단계의 목적은 시료를 추가하고 제거함으로써 모델의 강건성을 테스트하는 것입니다.

이 작업을 수행하는 데 이용할 수 있는 다양한 알고리즘이 소프트웨어에 있지만, 기본 옵션으로 충분한 경우가 많습니다.

### 4.6.1.7 언제 충분한 건가요?

가능한 최고의 모델을 원한다면 종점을 결정하는 것이 어려울 수 있습니다. 모델을 항상 수정하고 변경할 수 있기 때문입니다. 테스트 요건을 충분히 충족하는 강력하고 신뢰할 수 있는 모델을 만드는 것이 목적입니다. 모델 통계가 이 의사 결정 프로세스의 일부입니다. 개별 시료를 사용하는 모델 검증을 통해 모델 개발을 완료하고 검증 기준과 비교해 테스트할 수 있습니다.

검증 시료 분석 후 물리적 시료, 측정 또는 기존 데이터의 모델 재구축을 사용해 검량 프로세스를 다시 수행하는 것이 항상 가능합니다.

### 4.6.2 모델의 성능을 해석하는 방법

계량화학 모델링의 결과로 해석해야 할 무수히 많은 그래프와 숫자가 나옵니다. 핵심 요인은 다음 섹션에 설명되어 있습니다.

#### 4.6.2.1 모델 통계

모델 성능을 입증하는 데 중요한 그래프는 그림 19에서 확인할 수 있습니다. 이 그래프는 가져온 Y 블록(농도)에 확인할 수 있는 것처럼 시료의 '측정된' 값과 모델이 생성하는 '예측된' 값을 보여줍니다. 이 두 가지 값 사이의 선형 피팅은 모델이 스펙트럼을 특정 농도와 충분히 연관시킬 수 있음을 나타냅니다. 이 측정값은  $R^2$ 이고  $R^2 > 0.95$ 인 경우에 일반적으로 양호한 값으로 간주됩니다.

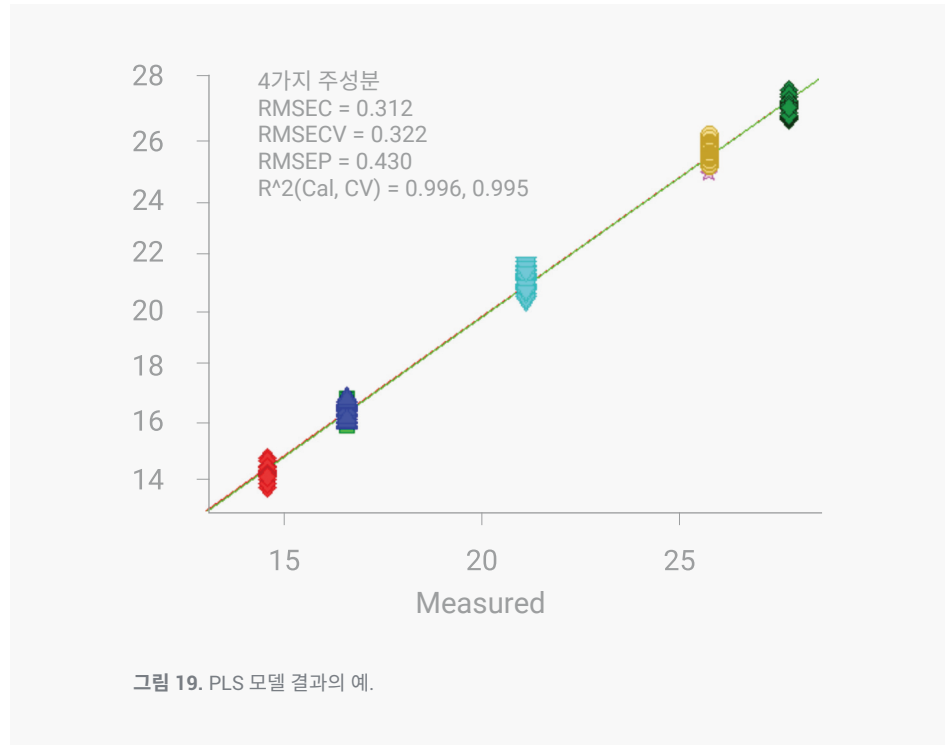
평균 제곱근 오차(RMSE)는 모델 오류의 측정값입니다.

**RMSEC:** 검량의 평균 제곱근 오차

**RMSECV:** 교차 검증의 평균 제곱근 오차

**RMSEP:** 예측의 평균 제곱근 오차(독립적인 검증 시료를 사용해 획득)

RMSEC 및 CV는 낮고 대략적으로 같아야 합니다.  $RMSEC \approx RMSECV$ 인 경우 검량 시료를 제거하는 경우 모델이 검량 시료를 강력하게 예측할 수 있음을 나타냅니다.



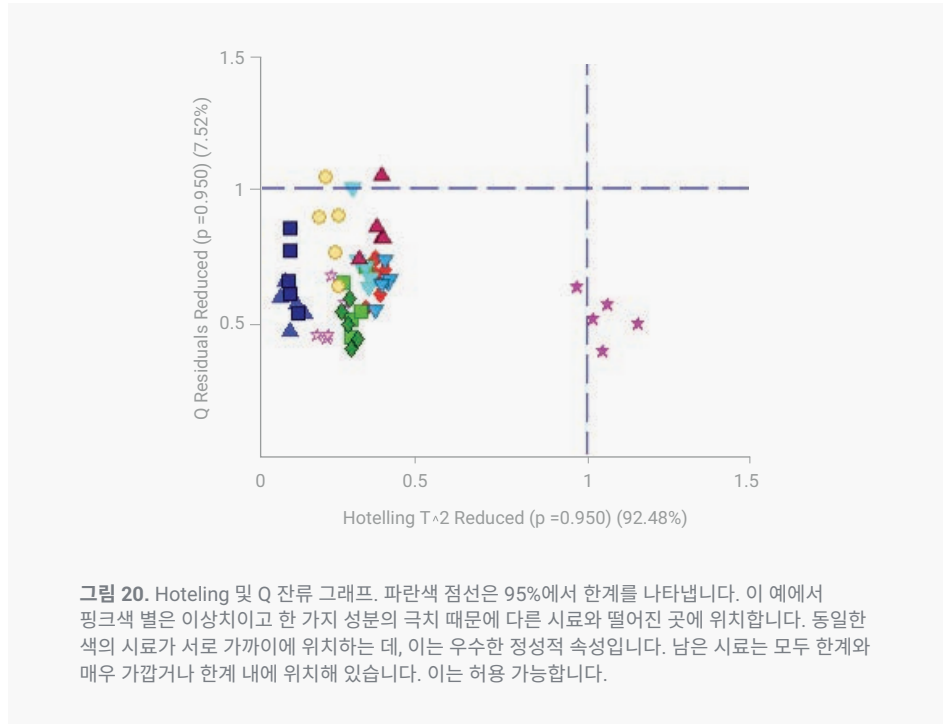
Hotelling 및 Q 잔류는 다른 모델 통계로 검량 시료 세트 내에서 모델 성능과 시료 품질을 판단하는 데 사용합니다. 두 가지 통계는 검량 공간 내에서 시료의 관계/유사성을 설명합니다. 그림 20 참고.

**Hotelling:** 성분 농도의 극치와 같이 검량 공간에 이미 존재하는 정보와 관련해 시료의 관계를 설명합니다.

**Q 잔류:** 예를 들어, 미지 화합물의 잡음과 같이 검량에서 확인되지 않은 특징처럼 검량 공간에 존재하지 않는 정보와 관련해 시료의 관계를 설명합니다.

우수한 작업 관행으로 대부분의 검량 시료는 검량 공간의 95%에 포함되어야 합니다. 이상치는 허용 가능하고, 중심 농도 포인트에 해당하지 않아야 합니다. DoE의 일환으로 모든 성분의 농도가 목표 중심 포인트에서 멀어지며 달라지기 때문에 이는 예상되는 결과입니다.

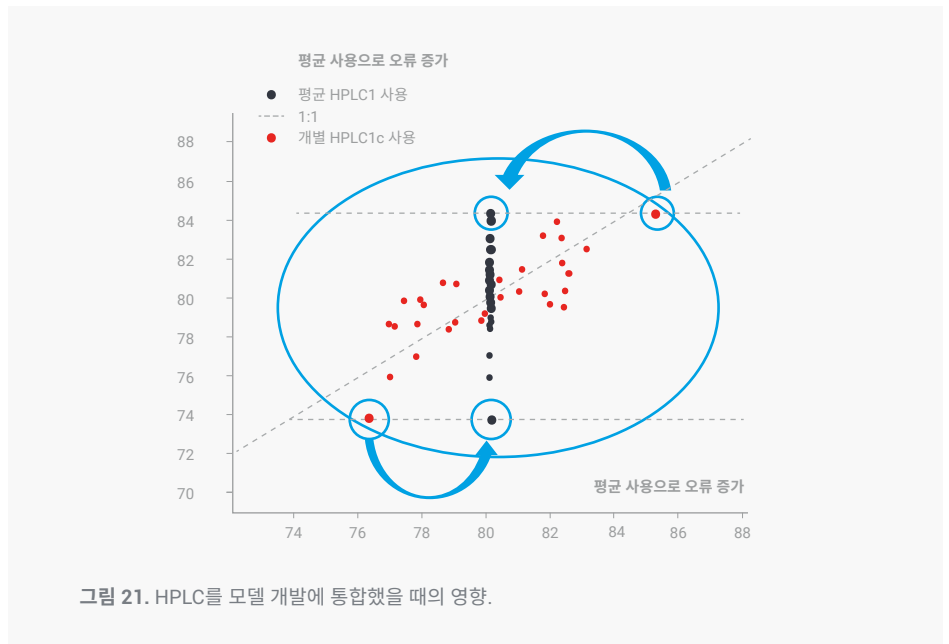
Hotelling 및 Q 잔류 플롯은 전체 시료의 스펙트럼 이상치 또는 개별 시료를 식별하는 좋은 방법입니다. 우수한 시료 전처리 및 데이터 수집에는 모여 있는 동일한 DoE 시료에서 동일한 정제에 대한 개별 스캔이 포함되어야 합니다. 시료 제외를 위한 우수한 작업 관행은 완전하게 정당화되어야 합니다. 예를 들어, 시료 X는 잘 부서지고 깨지기 쉽습니다. 시료 X가 DoE의 가장자리에 있고 매우 낮은 수준의 부형제 X가 함유되어 있기 때문입니다. Hotelling에서 시료 X의 스펙트럼이 모델 공간에서 제외되었기 때문에 이상치입니다. 이러한 스펙트럼이 생산 품질 정제를 나타내지 않기 때문입니다.



#### 4.6.3 참조 데이터: 동등성 - HPLC vs Raman 오류

Y 블록은 무엇인가? 모델 구축에 사용되는 농도의 소스가 시간의 흐름에 따라 변화할 수 있습니다. Y 블록에 대한 중량 측정값을 사용해 모델 구축을 시작하는 것이 일반적인 관행입니다. 빠르게 결과를 얻을 수 있기 때문입니다. 하지만, 중량 측정값이 시료에 있는 것을 나타내지 않을 수 있습니다. 이때 참조 측정이 필요할 수 있습니다.

아래 예를 고려해 보세요. 80% 공칭 LC에서 시료 세트가 동일한 것으로 가정합니다. 하지만, 개별 LC 값을 추가하는 경우 실제 농도 범위는 76 ~ 86%입니다.



HPLC 값을 모델에 통합했을 때 모델 성능에 미치는 영향은 아래 그림 22에서 확인할 수 있습니다. HPLC 값을 사용해 모델 통계를 개선하고 더 높은 R2, 더 낮은 RMSECV를 제공합니다.

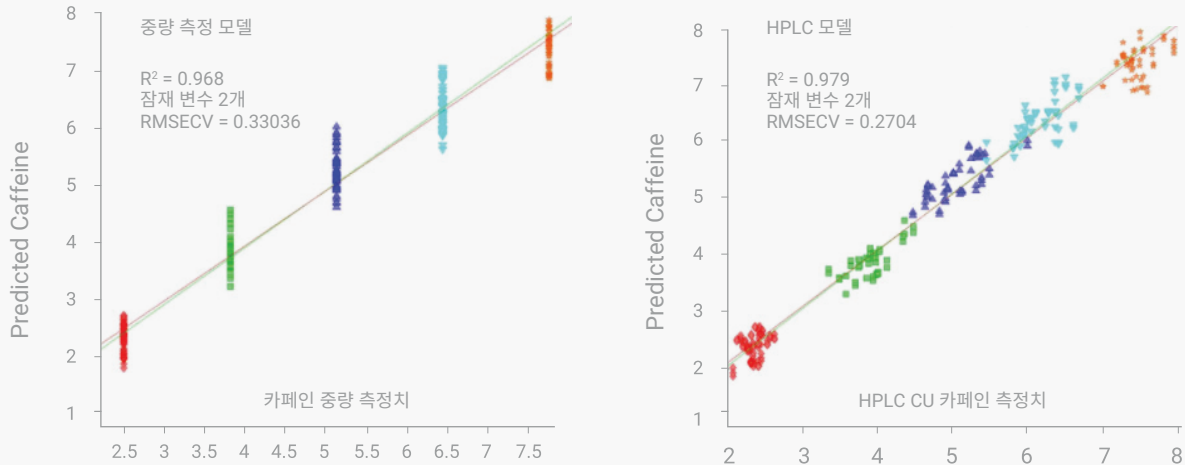


그림 22. HPLC를 모델 개발에 통합했을 때의 영향.

참조 기법을 사용한다고 해서 **항상** 모델 성능을 개선하는 것은 아닙니다. 시료를 알려진 농도로 만들거나 정확하게 무게를 재는 것처럼 보다 정확하게 작업을 수행하는 것으로 충분할 수 있습니다.

**오류:**

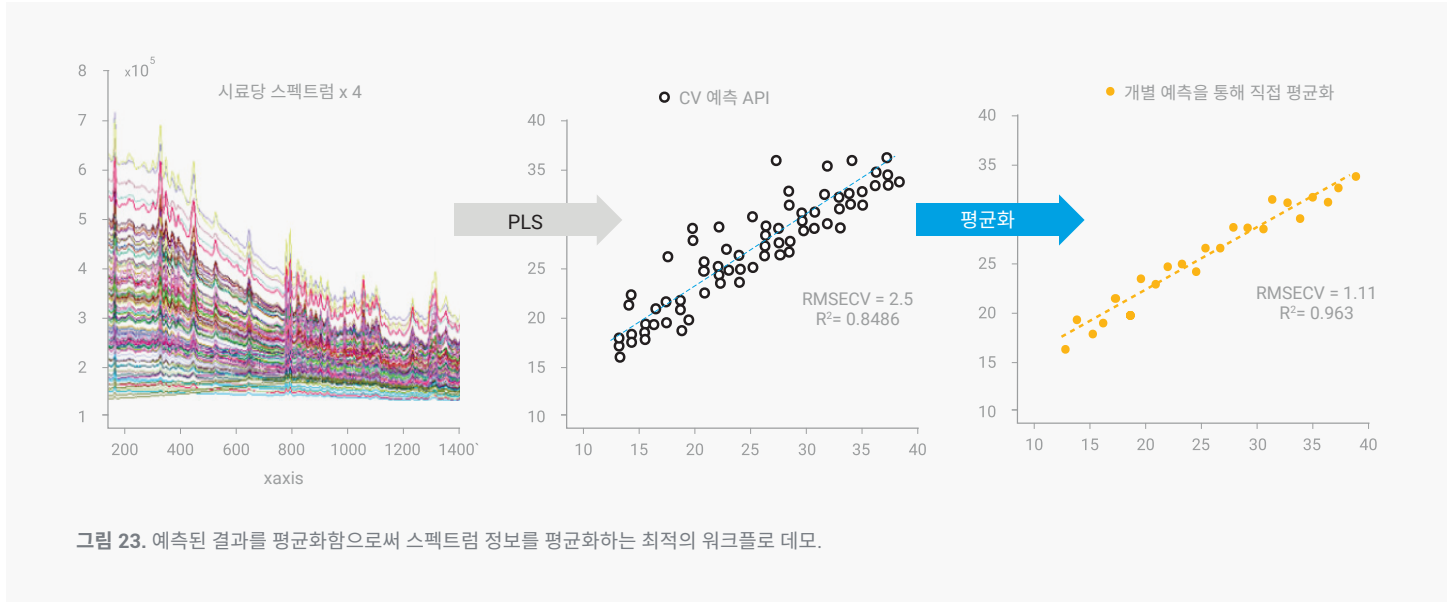
TRS 모델 오류 = TRS 오류 + 참조 기법 오류, 예를 들면, HPLC.

Y 블록으로 HPLC 오류를 사용하면 HPLC 오류가 TRS 모델에 통합됩니다. 예측 오류가 HPLC 오류보다 결코 적지 않다는 의미입니다. 이를 확인하는 데 도움이 되는 방법은 API의 농도가 아니라 동등성 모델에서 HPLC 결과를 예측하는 것입니다. 이에 따라 2차 분석법이라고 하는 경우가 많습니다.

위의 내용을 고려할 때 분석법에 대한 검증 기준을 올바르게 설정해야 합니다. TRS와 같은 2차 등가 기법에서 예상되는 오류는 HPLC 분석법보다 더 큼니다.

**평균화**

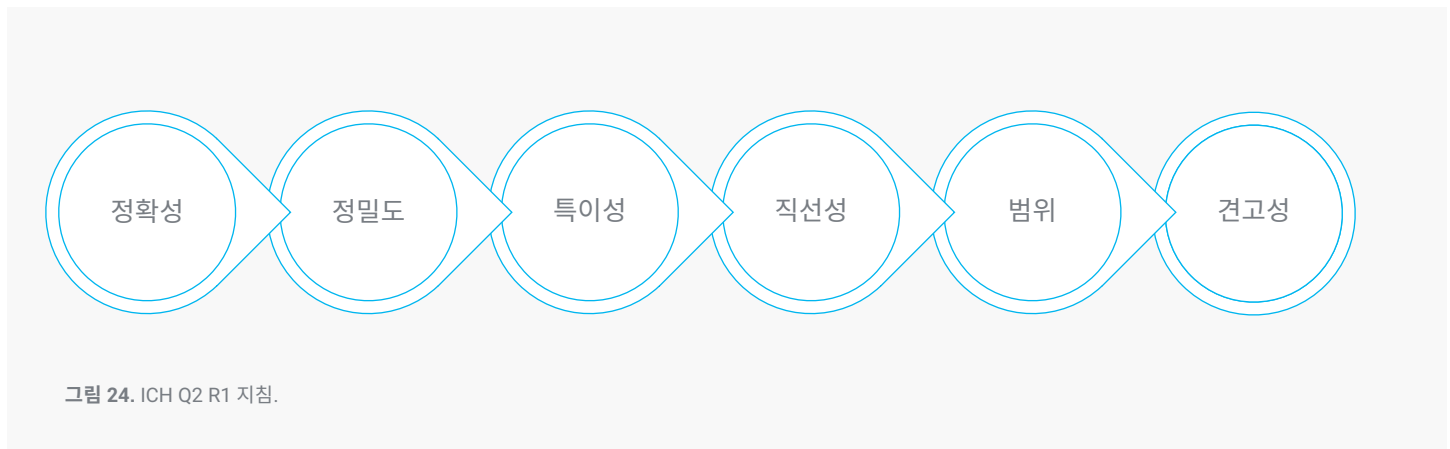
스펙트럼 평균화를 위한 모범 실천방법을 간략하게 설명하는 섹션입니다. 평균화는 한 개의 예측 값이 필요한 분말 봉지(bag) 시료 전체에서 여러 스캔의 영향을 확인할 때 적용할 수 있는 방법입니다. 모범 실천방법은 모델 구축 전에 전처리 단계에서 스펙트럼을 평균화하는 것이 아니라 예상된 결과를 평균화하는 것입니다. 모델이 더 많은 양의 불확실성 또는 잡음을 ‘학습’하는 방법입니다.



## 5. 3단계: 분석법 검증

검증은 검량 모델을 테스트하는 프로세스입니다. 강력하고 신뢰할 수 있는 검량 모델을 생성하는 프로세스를 완성하는 단계로 일반 용도로 배포할 수 있습니다. 이 가이드의 모든 단계와 마찬가지로 정확한 검증 프로세스는 응용에 따라 달라질 수 있으며, 약간씩 다른 프로토콜을 따를 수 있습니다. 최선의 작업 관행 및 제안을 이 섹션에서 논의합니다.

분석법 성공을 측정하고 입증하는 방법은 그림 24와 같습니다.



### 5.1 검증에 어떤 시료를 사용하나요?

검량 모델을 적절하게 테스트하기 위해서는 적합한 검증 시료를 사용해야 합니다. 다시 말하지만, 응용에 따라 달라질 수 있습니다.

검증 시료는 검량 시료와 독립적이어야 합니다. 예:

- 생산 시료
- 양호 시료
- 불량 시료
- 검량 공간을 포함하고 모델을 테스트하는 시료
- 생산 공정에서 예상되는 변화를 포함하는 시료
  - 천연 API/부형제/프로세스 변화 캡처
  - 다른 시점의 다른 로트 캡처

### 5.2 정확성 입증

**지침에 따르면:**

‘정확성은 절차의 특정 범위에서 수립되어야 하며, 일반적으로 검증 참조 분석법과의 결과 비교를 통해 수립됩니다.’ [14]

1차 HPLC 분석법과 비교한 TRS 예측 결과 예는 그림 25와 같습니다. 동일한 단위를 사용해 기법을 비교하는 것이 중요합니다. 단위에 대한 섹션 2.3을 참조하세요. Raman 분석법은 %w/w 결과를 생성하지만, HPLC는 시료 결과당 %LC 결과를 생성합니다. 비교를 위해 정제 무게를 사용한 변환이 필요한 경우가 많습니다. %w/w x 정제 질량 = mg 활성.

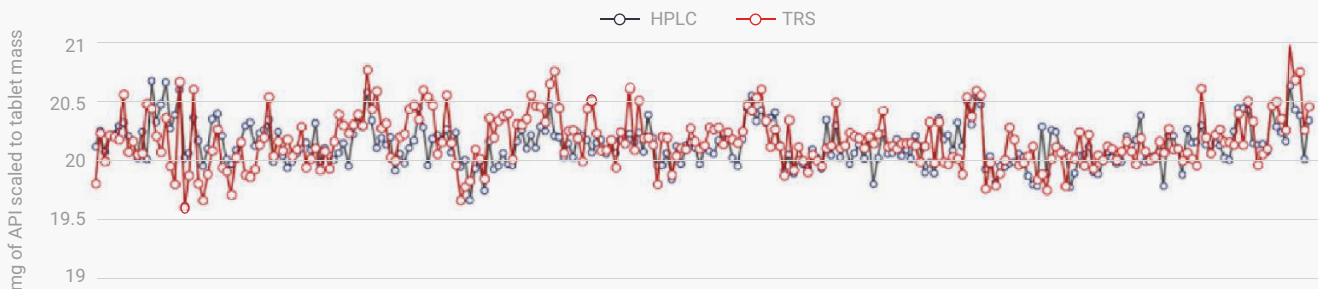


그림 25. 1차 참조 기법과 비교한 TRS 예측 결과 비교(이 경우 HPLC).

예측 오류에 대한 핵심적인 계량화학 통계는 RMSEP, 예측의 평균 제공근 오차입니다. 섹션 4.6.2.1 모델 통계 0을 참조하세요. 이 메트릭을 사용해 모델에서는 “보이지 않는” 새로운, 독립적인 데이터에 대해 동일한 성능을 달성하고 일반화하도록 합니다. 따라서 데이터 과적합을 피하기 위해 RMSEP 값을 RMSEC 및 CV 값을 비교해야 합니다.

RMSEC  $\approx$  RMSECV  $\approx$  RMSEP

특정 응용에 대한 성공 기준은 다를 수 있지만, 다음을 포함할 수 있습니다.

- RMSEP
- 통계 테스트, 예를 들어, t 테스트 또는 f 테스트 사용
- 신뢰성 한계

### 5.3 정밀도 입증

#### 지침에 따르면:

‘반복성 및 중간 정밀도를 결정하고, 지정된 범위를 포함해야 합니다. [14]

TRS를 사용하는 반복 시료 스캔은 빠르고 비파괴적이기 때문에 이 정보를 바로 획득할 수 있습니다. 일반적으로 중심 포인트 또는 생산 시료에만 아니라 여러 농도 포인트에 대해 이 작업을 수행할 것을 권장합니다. 성공 여부는 %RSD 변이 한계를 수립하여 결정할 수 있습니다.

표 1. 정밀도 테스트의 예.

정밀도	중간 정밀도	기기 간
같은 날	여러 날 여러 분석가	여러 기기

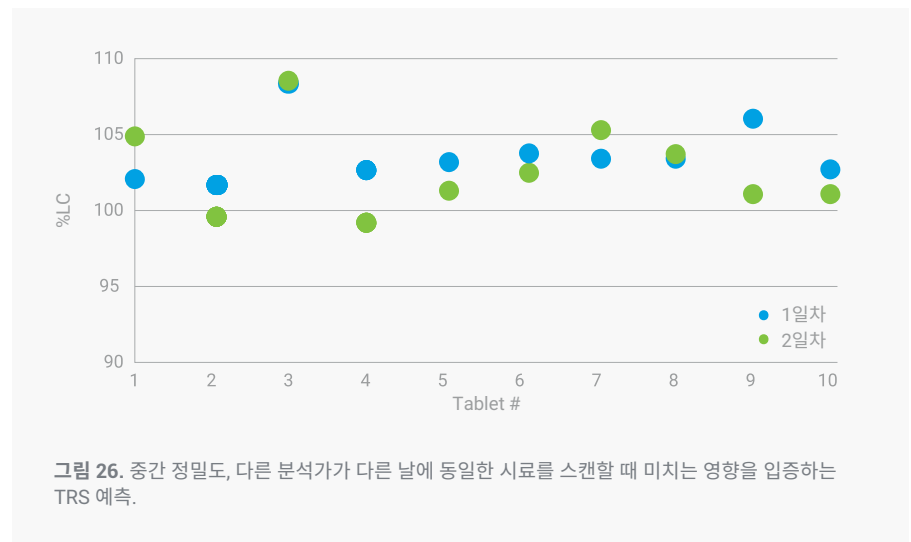


그림 26. 중간 정밀도, 다른 분석가가 다른 날에 동일한 시료를 스캔할 때 미치는 영향을 입증하는 TRS 예측.

표 2. 이틀에 걸쳐 10개의 개별 정제 시료의 정밀도를 수립하는 데 사용하는 데이터의 예, 결과를 1차 참조 기술 HPLC와 비교합니다.

	1일차	2일차	1~2일차	TRS	HPLC	DTRS - HPLC
1	102.3	105.0	2.7	103.7	98.4	5.3
2	101.8	100.0	-1.8	100.9	97.8	3.1
3	108.0	108.1	0.1	108.1	103.7	4.3
4	102.3	99.7	-2.6	101.0	100.3	0.7
5	103.4	101.9	-1.5	102.6	99.9	2.7
6	103.6	102.8	-0.8	103.2	99.8	3.4
7	103.9	105.2	1.3	104.6	101.6	3.0
8	103.7	103.8	0.1	103.8	100.1	3.7
9	105.6	103.1	-2.5	104.4	101.6	2.8
10	103.0	101.5	-1.5	102.3	101.1	1.2
평균치	103.8	103.1	-0.7	103.4	100.4	3.0
RSD	1.8	2.5	0.7	2.0	1.7	
AV	8.0	9.0		8.2	4.5	

표 3. 특정 분석 용도에 대해 사전 정의된 허용 한계와 비교하는 분석 파라미터의 예.

분석 파라미터	허용 기준	결과	상태
정확성/특이성(평균차 HPLC-TRS)	NMT 5%	정제 차이 3.0%	통과
정밀도 TRS 반복성 중간(%RSD)	NMT 5%	1일차 정제 차이 1.8% 2일차 정제 차이 2.5% 평균치 정제 차이 0.7%	통과
*사양(AV 값)	AV NMT 15	50mg 정제 차이 AV 8.2	통과

**주의:**

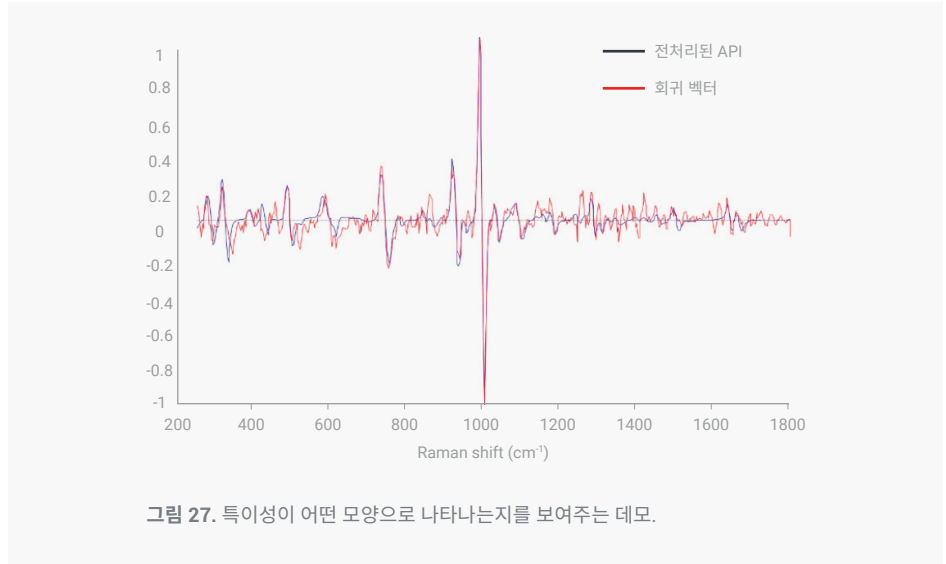
또는 회귀 벡터 또는 VIP 점수를 사용할 수 있습니다.

**5.4 특이성 입증**

**지침에 따르면:**

‘다른 구성요소가 존재할 때 절차를 통해 분석물질에 분명하게 접근할 수 있어야 합니다.’ [14] 의약품 시료의 Raman 스펙트럼은 모든 구성요소의 혼합물입니다. 모델 개발 프로세스는 단일 API와 같은 관심 대상 화합물 측정에만 관심이 있는 경우가 많습니다. 계량화학 섹션 0에서 논의한 것처럼, 잠재 변수는 스펙트럼 특징으로 모델이 검량 및 특정 농도 사이의 회귀를 생성하는 데 사용합니다. 첫 번째 잠재 변수가 가장 중요한(적어도 스펙트럼 관점에서) 구성요소입니다.

(이상적으로 첫 번째) 잠재 변수를 분석법 개발의 타당성 단계에서 수집한 순수한 구성요소 스펙트럼과 비교해 특이성을 입증할 수 있습니다. 비슷하다는 결과가 나오면 이를 통해 정확한 관심 분석물질 모델링을 입증합니다. 그림 27과 같습니다.



**주의 - 스파이킹 연구:**

주의: HPLC는  $R^2 > 0.99$ 를 나타내는 경우가 많습니다. HPLC 직선성은 다른 농도에 대한 검출기의 반응 직선성을 평가하는 것입니다. 반대로 분광 분석법에서는 평가하고 있는 두 가지 분석법 간에 비교합니다. [15]

**5.5 직선성 및 범위 입증**

**지침에 따르면:**

직선성을 입증하기 위해 검증 세트에 포함된 시료를 지정된 범위로 분산해야 합니다. [14] 측정된 값 대 예측된 값으로 그래프를 만들면  $R^2$  값이 검증 범위에서 직선성을 나타냅니다.  $R^2 > 0.95$ 가 일반적으로 허용 가능합니다.

**5.6 강건성 입증**

**지침에 따르면:**

‘분광 절차의 강건성을 입증하기 위한 증거는 화학적, 물리적 변수, 적용 조건, 샘플링 및 시료 전처리뿐만 아니라 절차 파라미터의 변화도 포함해야 합니다.’ [14]

이전 섹션에서 설명한 것처럼 강건성 테스트는 응용에 따라 완전히 달라집니다. 포함 예:

- 화학적 변화
- 원료 변화
- 샘플링
- 시료 전처리

압축력에 대한 강건성 예시는 그림 28과 같습니다. 각기 다른 색은 세 가지 다른 압축력을 나타냅니다. 측정된 값 대 예측된 값으로 만든 그래프(왼쪽 하단)는 모든 시료를 잘 예측할 수 있음을 보여줍니다.  $R^2 \approx 1$ 이고, RMSC/CV/P 값은 낮고 비슷합니다. 하지만, 몇 가지 분리가 Hoteling T2 및 Q 잔류 그래프(상단 왼쪽)에서 관찰됩니다. 모델은 압축력이 다양한 시료 간의 미묘한 스펙트럼 차이를 인식합니다. 사용자가 압축력 변화에 대한 경고 또는 한계로 Q 잔류를 사용할지 결정할 수 있습니다.

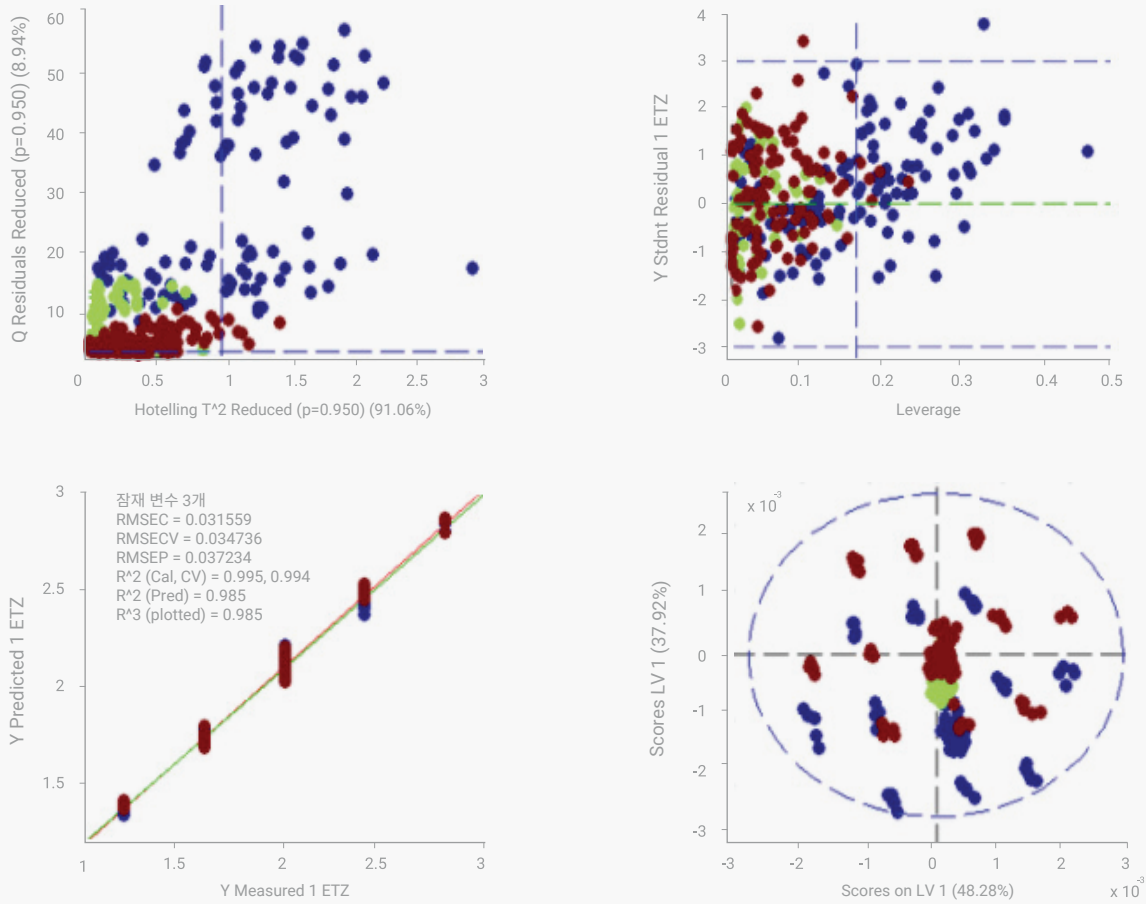


그림 28. 압축력 변화 시 강건성을 입증하는 예.

부형제 공급업체에 대한 강건성의 예는 그림 29과 같습니다. 다양한 부형제 공급업체(다른 색)가 유사성을 예측합니다. R2 ≈ 1이고, RMSC/CV/P 값은 낮고 비슷합니다.

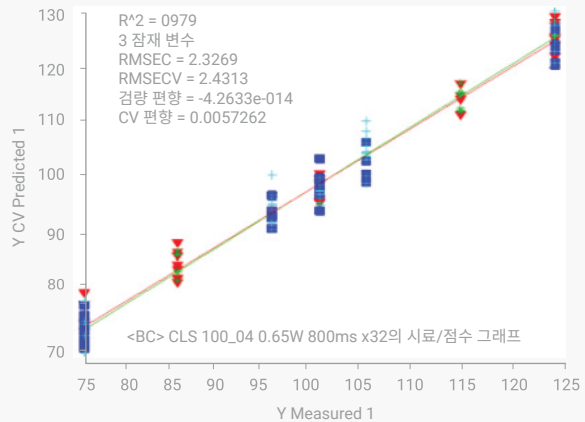


그림 29. 부형제 공급업체 강건성 입증.

### 5.7 모델 품질이 만족스럽지 않을 때는 어떻게 해야 하나요?

분석법 개발 프로세스는 반복 작업입니다. 특정한 세트의 파라미터/검량 시료에서 적절한 결과가 나오지 않는 경우 개선할 수 있습니다.

다음은 통해 변경할 수 있습니다.

- 검량에 시료 추가: 이를 통해 알고 있는 변화를 준 시료(예: 압축력이 다른 시료)를 추가할 수 있습니다
- 시료 제외: 과학적으로 정의된 경우, 예를 들어, 깨지기 쉽고 생산 품질 재료를 나타내지 않는 경우에만 시료를 검량에서 제외해야 합니다
- 측정 설정을 변경합니다. 예를 들어, 모델 성능에서 신호 대 잡음비가 제한되는 경우 노출 시간을 늘립니다

Raman 분석법 개발을 위한 모든 의사결정 프로세스에서 QbD 원칙에 따라 타당한 과학적 논리를 준수해야 합니다. 프로세스를 시작할 때 철저한 위험성 분석을 고려하는 경우 예상되는 모든 프로세스 변화 및 시료를 고려해 이전 단계로 돌아가 더 많은 시료를 만들어야 하는 불편함을 줄여야 합니다.

## 6. 4단계: 분석법 수명 주기

### 6.1 모델 유지보수, 업데이트 및 수명 주기

규제 지침에서는 계획된 변경(시행되는 변경 통제 정책을 통해 내부 품질 절차로 관리) 및 계획되지 않은 변경 때문에 최초 규제 적용 후 분광법이 시간의 흐름에 따라 변화할 수 있다는 점을 인식하고 있습니다.

#### 6.1.1 분석법 범위 내 변경

분석법 범위 내에서 분광법에 대한 변경은 이 절차에 따라 검증되어야 하지만, 규제 변화는 필요하지 않습니다. 이러한 변경은 위험을 평가하고, 확인된 위험은 우수한 과학적, 제조 및 공학 관행 및 통제를 통해 완화해야 합니다. 이러한 변경의 예에는 검량 모델에 스펙트럼 추가, 샘플링 장치 조정 및 소프트웨어 업그레이드가 포함됩니다.

새로운 원료 및 공급업체와 같이 분석법 범위 내 제조 공정 변경은 하나 이상의 배치에서 평행 테스트를 수행해 평가해야 합니다. 변경 후 스펙트럼이 스펙트럼 확인을 통과하고 결과가 지정된 정밀도, 정확성 및 회수율 허용 기준을 통과하는 경우 분광법을 변경할 필요가 없습니다. 그렇지 않으면 제조 공정/원료/공급업체 변경 후 해당 분석법을 확보한 시료 스펙트럼으로 업데이트해야 합니다. 분광법에 변경이 필요한지의 여부와 관계없이 평가 결과를 문서화해야 합니다.

### 6.1.2 분석법 범위 외 변경

분석법 범위 외에서 분광법에 대한 변경은 이 절차에 따라 검증되어야 하고 규제 변화도 필요합니다. 이러한 변경에는 분석법의 지정된 범위 확대, 등록된 TRS 분석법 외 데이터 수집 파라미터 변경 또는 사양 한계 변경을 포함할 수 있습니다.

### 6.1.3 평행 테스트

제출 내용이 검토 과정을 거치는 동안 평행 테스트(TRS로 시료 테스트 후 제품 출시를 위해 참조 분석법으로 동일한 시료 테스트)를 규제 승인을 위해 제출한 TRS 분석법에 대해 수행할 수 있습니다.

### 6.1.4 정기적인 참조 분석법/TRS 비교

개발된 TRS 모델의 성능은 분석 목표 성능 프로파일링에 대한 내부 메커니즘에 따라 모니터링해야 합니다. 참조 분석법과 TRS 분석법 사이의 지속적인 일치 확인을 위해 TRS(첫 번째) 분석법 및 참조 분석법을 모두 적용해 최소 일 년에 한 번 동일한 시료를 테스트해야 합니다. 이러한 정기적인 테스트를 유효하지 않은 시료(예: 처음으로 프로세스 실행) 또는 QC 제공 시료에 수행할 수 있습니다.

참조 분석법 및 TRS 분석법 모두를 적용해 테스트한 시료는 검증 프로토콜의 정확성 및 허용 기준을 준수해야 합니다. 준수하지 않는 경우 분석 실험실 이벤트 조사를 수행해 근본 원인을 이해하고 시정 조치 및 예방 조치를 할당해야 합니다.

### 6.1.5 사양 및 추세 결과를 벗어나는 경우 처리

TRS가 사양 및/또는 추세 결과를 벗어나는 경우 근본 원인을 조사하기 위해 표준화된 절차를 시작해야 합니다. 이례적인 결과가 이전에 모델에 입력한 미지 정보로 인해 발생한 것으로 확인되는 경우 모델 유지보수 및 재검증 주기를 시작해 이러한 새로운 경험을 TRS 모델에 통합하고 TRS 모델을 업데이트해야 합니다.

이 전체적인 프로세스는 그림 30의 흐름도에 요약되어 있습니다.

### 6.1.6 주요 기기 수리

주요 기기 수리 후에는 TRS 분석법을 하나 이상의 배치에서 평행 테스트를 수행해 재평가해야 합니다. 수리 후 스펙트럼이 스펙트럼 확인을 통과하고 결과가 정밀도, 정확성 및 회수율 허용 기준을 통과하는 경우 분광법을 업데이트할 필요가 없습니다. 그렇지 않으면 수리 후 분석법을 확보한 시료 스펙트럼으로 업데이트해야 합니다. 분광법에 업데이트가 필요한지의 여부와 관계없이 평가 결과를 항상 문서화해야 합니다. 기기 수리는 분석법 범위 내 변경에 해당됩니다.

### 6.1.7 기기 간 분석법 이전

현장에 한 대 이상의 TRS 기기가 있는 경우 두 기기 모두를 사용해 분석법을 개발함으로써 이러한 가변성이 개발된 TRS 모델에 포함되도록 해야 합니다.

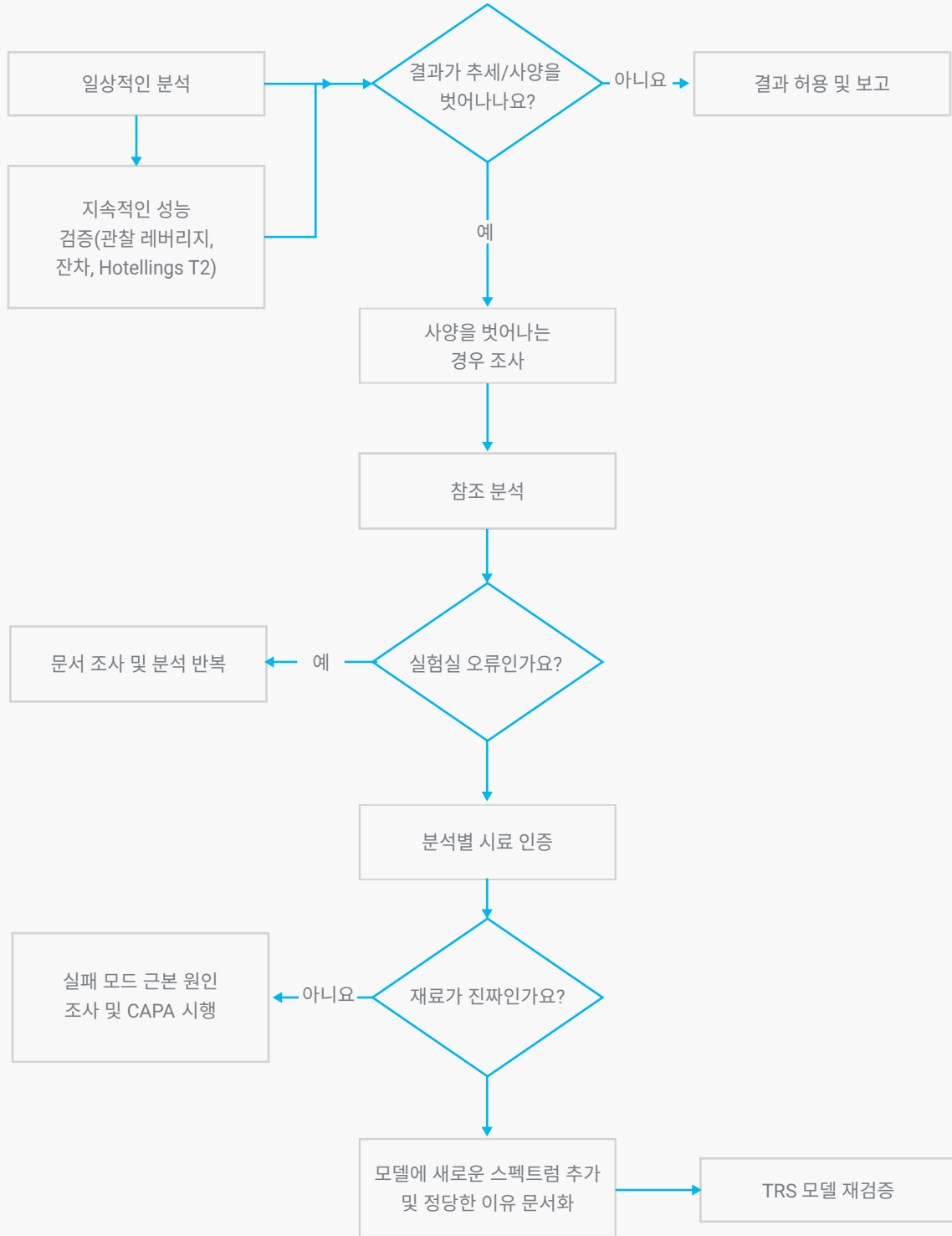


그림 30. 기간 참조 비교 프로세스.

## 7. 분석법 제출

이 가이드 작성 당시(2018년) EMA(European Medicines Agency) 또는 미국 FDA(Food & Drug Administration)에는 Raman 특정 지침이 없었습니다. Raman 기술을 채택하는 사용자가 따라야 할 관할 당국(CA)의 합의된 '로드맵'이 없었기 때문에 문제가 되었습니다. 구체적인 지침이 없는 것은 규제 평가원에게도 문제가 될 수 있었습니다. 이전 경험이 없었기 때문에 규제 기관은 타당한 과학적 원칙으로 돌아가야만 했습니다. 이 때문에 신청자는 기법의 강건성과 검증 접근법의 엄격함을 입증해야 합니다.

다행스럽게도 제약 산업의 근적외선 분광법(NIRS) 사용에 대한 지침과 새로운 제출 및 변경에 대한 데이터 요건인 2012년 1월 EMEA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev2가 2014년 8월에 시행되었습니다. [14.16]

NIR 및 Raman 기술 간의 분석법 개발과 계량화학 접근법의 유사성 때문에 CA는 이 지침을 참조하고 Raman 분광법 도입 시 해당 요건을 적용할 것을 권장합니다.

Raman 분광기 관련 분석 고려 사항에 대한 지침을 제공하는 몇 가지 약전 지침을 사용할 수도 있습니다.

- 유럽 약전 2.2.48 [17]
- 미국 약전 <858> 및 <1858> Raman 분광법 [18]
- 미국 약전 <1039> 계량화학 [9]
- ASTM E1840-96(2014) [19]

하지만, 이 섹션은 섹션 7.1에서 설명한 것처럼 유럽 프로세스에 초점을 맞춥니다. 다른 규제 당국에도 비슷한 프로세스 및 지침이 있습니다. 다른 지침서는 섹션 10의 참고문헌을 참조하세요.

### 7.1 분석법 제출 프로세스는 무엇인가요?

실제든 상상이든 인식된 많은 장애물로 인해 의약품 분석에 혁신적인 기술을 적용하는 것은 매우 힘든 일처럼 보일 수 있습니다. 하지만, 이 가이드를 통해 CA에 투과 Raman 분광법을 제출하는 것은 다른 새로운 분석 화학 방법을 제출하는 것과 크게 다르지 않으며, 충족해야 할 요구 사항이 잘 이해되고 있으며, 제품을 신속하게 테스트할 수 있는 더 나은 방법을 제공하는 데 도움이 될 수 있음을 입증하기를 바랍니다.

문제 설명:

- 표준 HPLC 분석법에서 투과 Raman 분광법으로 변경하고 싶습니다
- 어떤 유형의 변경 사항을 제출해야 합니까?
- 규제 당국에서 요구하는 문서는 무엇입니까?

첫 번째 단계는 항상 프로세스를 시작할 때 가능한 한 빨리 규제 당국/국가 CA와 교류하는 것입니다.

유럽 업데이트의 경우 관련 관할 당국에 변경 사항을 제출해야 합니다.

변경 사항 제출은 규제 당국에 제공한 등록된 정보에 대한 변경 사항을 제출하는 절차입니다.

유럽연합의 경우 규정 1234/2008이 시판허가(라이선스) 변경 사항에 대한 절차를 관리하고 변경 분류에 대해 자세히 설명합니다.

- 유형 IA: 중요하지 않은 변경: 제품의 품질, 안전성 및 효능에 미치는 영향이 거의 없습니다. 변경하고 변경 사항을 알립니다
- 유형 IAIN: 중요하지 않은 변경: 시행 2주 이내에 변경 사항을 통보해야 합니다
- 유형 IB: 중요하지 않은 변경: 시행 전에 관할 당국에 변경 사항을 통보해야 합니다
- 유형 II: 주요 변경, 제품의 품질, 안전성 및 효능에 영향을 미칠 수 있고 변경 시행 전에 CA의 승인을 받아야 합니다

변경 사항을 정확하게 분류하는 것이 신청자가 첫 번째 평가를 올바르게 하는 데 매우 중요합니다.

이 예에서(HPLC에서 Raman 분광기로 변경) 제품의 품질, 안전성 및 효능에 영향을 미칠 가능성을 평가해야 하기 때문에 해당 변경 사항은 유형 II 변경에 해당합니다. 하지만, 변경 사항을 제출하기 전에 개별 관할 당국과 변경 사항 분류를 논의할 것을 권장합니다. 이전에는 유럽에서 투과 Raman 제출 시 유형 IB 및 유형 II가 사용되었습니다.

유형 II 변경의 경우 변경 사항 분류 지침에 따라 충족해야 할 조건 또는 정의된 문서는 없습니다. 하지만, 완제품 테스트 절차 변경을 위한 유형 IB 변경(B.II.d.2 d)에는 다음과 같은 요건이 있습니다.

- 관련 서류 섹션 개정, 분석 방법론 설명, 검증 데이터 요약, 불순물에 대한 사양 수정(해당하는 경우)
- 현재 테스트 및 제안한 테스트가 동일하다는 점을 보여주는 비교 검증 결과 또는 정당화되는 경우 비교 분석 결과. 새로운 테스트 절차에는 이러한 요건이 적용되지 않습니다

이러한 요건 외에 유효한 결과를 제공하는 데 있어 절차의 성능에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 위험을 평가하기 위한 위험성 평가를 제출 준비 전에 수행해야 합니다. 제출 내용에는 업데이트된 전문가 보고서가 포함되어야 합니다. 이 예에서는 업데이트된 QOS를 제공해야 합니다.

미국의 경우 변경 사항에 다른 이름을 사용할 수 있지만, 프로세스 및 문서화 요건은 매우 유사합니다.

- PAS - 사전 승인 보충, 주요 변경
- CBe0 - 0일에 발효되는 변경, 중요하지 않은 변경
- CBe30 - 30일에 발효되는 변경, 중요하지 않은 변경
- 연례 보고서, 중요하지 않은 변경

HPLC에서 Raman 분광기로 변경은 PAS - 사전 승인 보충(주요 변경)으로 제출합니다.

### 7.2 분석법 제출은 어떤 모습인가요?

제출 내용에는 특정 서류 섹션 변경의 일환으로 업데이트한 모든 문서를 포함합니다.

모듈 1

- 1.4.1 품질

모듈 2

- 2.3 품질 전체 요약
  - 2.3.S 원료의약품(변경 사항이 원료의약품 테스트에 적용되는 경우)
  - 2.3.P 완제의약품(변경 사항이 완제의약품 테스트에 적용되는 경우)

모듈 3 원료의약품(변경 사항이 원료의약품 테스트에 적용되는 경우)

- 3.2. S.4. 원료의약품 통제
  - 3.2.S.4.1 - 사양
  - 3.2.S.4.2 - 분석절차
  - 3.2.S.4.3 - 분석절차 검증
- 모듈 3 완제의약품(변경 사항이 완제의약품 테스트에 적용되는 경우)
- 3.2.P.2 의약품 개발
  - 3.2.P.5 완제의약품 통제
    - 3.2.P.5.1 - 사양
    - 3.2.P.5.2 - 분석절차
    - 3.2.P.5.3 - 분석절차 검증

### 7.3 고려 사항

제출한 각 문서의 내용은 명백하고 모호하지 않아야 합니다.

올바른 첫 번째 제출을 지원하기 위해 중요 문서에 대한 핵심 고려 사항 목록을 제공합니다.

#### 분석절차

- 해당 절차의 범위를 분석법에서 명확하게 설명해야 합니다
- 포함된 모든 세부 사항은 해당 제품에 관한 것이어야 합니다
- 핵심 데이터, 예를 들어, 사용한 검출기 레이저 유형 및 파장 설명, 사용한 소프트웨어 및 이면의 계량화학 원칙, 기기 검량, 검증 및 일상적 측정, 전처리, 각 시료에 대해 수행할 스캔 횟수 등을 제공하기 위해 표를 사용해야 합니다
- 분석법에서 벌크 분석, 함량 균일성과 같은 각 응용에 따른 시료 전처리와 기기 설정에서의 차이점을 명확하게 설명해야 합니다
- 데이터가 어떻게 쌓을 이루는지에 관한 모호성이 없도록 Raman 분석법 데이터와 참조 분석법 데이터의 상관관계를 명확하게 설명해야 합니다
- 일상적인 분석에서 데이터 내 이상치를 어떻게 처리했는지에 관한 설명과 정당한 이유를 제공해야 합니다
- Raman 분석법을 제품 배치 릴리스를 위한 ID 분석 또는 CU에 지정하고, 배치가 실패하는 경우 실패에 대한 전체 조사와 실패의 근본 원인을 확인하기 전에 현재 등록된 분석법으로 Raman 분석법을 대체할 수 없다는 점을 분명하게 명시해야 합니다

#### 의약품 개발

- 개발 문제는 간략하게 다루어야 합니다
- 완제의약품 조성에 대한 세부 사항을 포함해야 합니다
- 제형 변이체에 대한 모든 세부 사항을 표시해야 합니다
- 활성 물질 및 부형제에 대한 제형 범위를 나열해야 합니다
- 집단 혼합, 배치 조성 및 혼합/배치 코드를 표시해야 합니다

#### 분석 사양

- 사양에는 제품 배치 릴리스를 위해 일상적으로 사용되는 식별, 분석, 함량 균일성 테스트 (예: Raman 또는 HPLC)가 무엇인지를 명확하게 진술해야 합니다
- 배치 릴리스를 위한 분석 테스트를 지정해야 합니다

#### 분석절차 검증

- 이 섹션에서는 각 파라미터를 검증하는 방법 및 각 파라미터에 적용되는 허용/거부 기준을 모두 설명해야 합니다. 사용되는 용어는 모호하지 않게 정의해야 합니다

- 검증에서 조사하는 모든 변수 및 파라미터(예: 파라미터의 스펙트럼 수집 및 최적화, 외부 및 내부 검증, Raman 및 참조 분석법 쌍 데이터, 스펙트럼 품질 테스트, 예측 표준 오류(SEP) 및 허용/거부 기준)를 모두 설명해야 합니다
- 분석법을 재검증해야 하거나 라이브러리를 업데이트하는 상황을 모두 설명해야 합니다

### **품질 전체 요약**

- QOS를 업데이트하고 Raman 방법론 또는 사용 목적에 대한 검증을 비판적으로 평가해야 합니다

일반적으로 모든 정의를 자세하게 설명해야 하고, 모든 용어를 독자가 명확하게 이해할 수 있어야 합니다.

Raman 및 HPLC 테스트 모두를 사용해 동일한 시약에 대한 정기적인 비교 분석을 매년 수행할 것을 권장합니다.

## 8. 저자



Julia Griffen, 응용 과학자, Agilent Technologies. Julia는 2013년에 배스대학교 (University of Bath)에서 유기체 합성 박사 학위를 받았고, 지속 가능성 및 의약품 제조에 관심을 두고 있습니다. 2013년에 Cobalt Light Systems(현 애질런트)에 입사한 이래 Julia는 많은 투과 Raman 응용에서 성공을 일궈냈고, 판매 전 타당성 연구를 지원했을 뿐만 아니라 고급 고객 교육과 지원을 담당했습니다. 현재는 TRS100 장치 및 응용 전문가입니다.



Acorn Regulatory는 2002년에 Gemma Robinson 박사가 설립했습니다. Gemma는 20년 이상 전 세계 주요 헬스케어 기업과 협력한 경험을 가지고 있습니다. Acorn의 규제 팀은 업계 최고 수준의 의약품 제조 분야에서 15년 이상의 경험을 가진 전문가들로 구성되어 있습니다. Acorn은 규제 전략, 제품 등록, QMS, GDP/GMP, 약물 감시 및 의료 기기 서비스 및 임상 시험에서 중소기업부터 다국적 의약품 및 의료 기기 제조업체에 이르기까지 전 세계 모든 기업을 지원해 왔습니다.

<https://acornregulatory.com/>



Phil Doherty, Process Analytics, Ltd. Phil은 제약 산업에 모든 프로세스 분석 솔루션 및 QbD 서비스를 전문적으로 제공하는 아일랜드 기반 회사인 Process Analytics의 수석 컨설턴트입니다. Phil은 1991년에 영국 샌드위치에 위치한 Pfizer Global R&D에 합류했습니다. 기술 개발에서 12년 동안 근무했고, API 및 고형 제조를 위한 프로세스 분석 기술 시스템을 개발했습니다. Process Analytics는 2012년에 설립된 이후 주요 제약 및 화학 기업에 전문가 지원을 제공해 왔습니다.

<http://www.process-analytics.ie/>

Phil.Doherty@Process-Analytics.ie

+353 86 1780 631

## 9. 용어

API	원료의약품
ASTM	American Society for Testing and Materials
AV	허용 가능한 값
CA	관할 당국
CU	함량 균일성
DoE	실험계획
EMA	European Medicines Agency
EP	유럽 약전
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
ICH	International Council for Harmonization
ID	식별(대개의 경우 완제의약품)
L-HPC	Low-substituted hydroxypropyl cellulose
MCC	Microcrystalline cellulose
NIR	근적외선
NMT	이하
PAS	사전 승인 보충
QOS	설계기반 품질고도화
RAM	신속 분석법
RMSE	평균 제곱근 오차
RSD	상대 표준 편차
SEP	예측 표준 오류
SNV	표준 정규 변이
TRS	투과 Raman 분광법
UPS	미국 약전
UV-Vis	자외선-가시광선 분광기

## 10. 참고문헌

- [1] ICH, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf).
- [2] USP <1225> Validation of compendial procedures.
- [3] Lewis, H.; Edwards, I. R. Handbook of Raman Spectroscopy; CRC Press, 2001, 1st Edition.
- [4] Matousek, P.; Overall, N.; Littlejohn, D.; Nordon, A.; Bloomfield, M. Dependence of signal on depth in transmission Raman spectroscopy. *Applied Spectroscopy*. 2011, 65, 724–733.
- [5] Griffen, J. A.; Owen, A. W.; Andrews, D.; Matousek, P. Recent advances in pharmaceutical analysis using transmission Raman spectroscopy. *Spectroscopy*. 2017, 32, 37–43.
- [6] Buckley, K.; Matousek, P. Recent advances in the application of transmission Raman spectroscopy to pharmaceutical analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011, 55, 645–652.
- [7] Theil, F.; Milsmann, J.; Kyeremateng, S. O.; Anantharaman, S.; Rosenberg, J.; van Lishaut, H. Extraordinary Long-Term-Stability in Kinetically Stabilized Amorphous Solid Dispersions of Fenofibrate. *Molecular Pharmaceutics*. 2017, 14, 4636–4647.
- [8] Chemometrics Wikipedia page. <https://en.wikipedia.org/wiki/Chemometrics> (accessed July 2019).
- [9] USP <1039> Chemometrics.
- [10] Mark, H.; Workman, J. *Chemometrics in spectroscopy*; Elsevier/Academic Press, 2007.
- [11] R.G. Brereton, *Chemometrics*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2003.
- [12] Griffen, J. A.; Owen, A. W.; Matousek, P. Quantifying low levels (<0.5% w/w) of warfarin sodium salts in oral solid dose forms using transmission Raman spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018, 155, 276-283.
- [13] Andrews, D.; Geentjens, K.; Igne, B.; McGeorge, G.; Owen, A.; Pedge, N.; Villaumié, J. Woodward, V. Analytical Method Development Using Transmission Raman Spectroscopy for Pharmaceutical Assays and Compliance with Regulatory Guidelines—Part I: Transmission Raman Spectroscopy and Method Development. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2018, 13, 121–132.
- [14] European Medicines Agency, Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations, 2014.
- [15] Villaumié, J.; Andrews, D.; Geentjens, K.; Igne, B.; McGeorge, G.; Owen, A.; Pedge, N.; Woodward, V. Analytical Method Development Using Transmission Raman Spectroscopy for Pharmaceutical Assays and Compliance with Regulatory Guidelines—Part II: Practical Implementation Considerations. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2017, 1-14.

[16] US FDA, Development and Submission of Near Infrared Analytical Procedures Guidance for Industry, 2015. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

[17] European Pharmacopeia Commission, General Chapter 2.2.48 on Raman Spectroscopy.

[18] USP <858> Raman Spectroscopy. USP <1858> Raman Spectroscopy – Theory and Practice.

[19] ASTM E1840-96 Standard Guide for Raman Shift Standards for Spectrometer Calibration, 2014.

자세히 알아보기

[www.agilent.com/chem/raman](http://www.agilent.com/chem/raman)

애질런트 고객 센터 찾기

[www.agilent.com/chem/contactus](http://www.agilent.com/chem/contactus)

미국 및 캐나다

1-800-227-9770

[agilent\\_inquiries@agilent.com](mailto:agilent_inquiries@agilent.com)

유럽

[info\\_agilent@agilent.com](mailto:info_agilent@agilent.com)

아시아 태평양 지역

[inquiry\\_lsca@agilent.com](mailto:inquiry_lsca@agilent.com)

이 정보는 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

DE44431.1117361111

© Agilent Technologies, Inc. 2022  
2022년 4월 6일, 한국에서 발행  
5994-1091KO

한국애질런트테크놀로지스(주)  
대한민국 서울특별시 서초구 강남대로 369,  
A+ 에셋타워 9층, 06621  
전화: 82-80-004-5090 (고객지원센터)  
팩스: 82-2-3452-2451  
이메일: [korea-inquiry\\_lsca@agilent.com](mailto:korea-inquiry_lsca@agilent.com)

