

Verificación p-test de comprimidos para el resfriado Equate y comparación con Alka-Seltzer

Los productores de marcas genéricas ofrecen cosméticos, medicinas y otros productos en competencia con las marcas, a menudo a un precio más bajo. Este menor coste puede reflejar una falta de investigación, desarrollo y costes de publicidad, pero nunca debe implicar una menor calidad, especialmente en el caso de los medicamentos de venta libre. Por ejemplo, los comprimidos fríos efervescentes Equate (una marca de Walmart) prometen a los clientes los mismos ingredientes

activos que Alka-Seltzer, en las mismas proporciones y con idéntica eficacia, a un precio mucho más bajo. Esta Application Note demuestra que la espectroscopía Raman puede verificar satisfactoriamente que estos comprimidos para el resfriado de la competencia no son idénticos. El proceso de verificación de ingredientes implica una prueba p, que mide la variabilidad aceptable de un espectro de muestra, en comparación con un conjunto de entrenamiento representativo.

INTRODUCCIÓN

Esta nota de aplicación demuestra que la espectroscopia Raman puede distinguir entre medicamentos de venta libre para el resfriado de la competencia. También describe las mejores prácticas para establecer un conjunto de entrenamiento que permitirá la detección de diferencias muy pequeñas entre muestras.

El analizador Raman instantáneo de Metrohm (Mira P) está diseñado para el análisis rápido y no destructivo identificación y verificación de muestras. Identificación de una muestra desconocida implica la comparación de su espectro dentro de una biblioteca de compuestos conocidos. Esto da como resultado coincidencias espectrales basadas en la similitud. Verificación es sensible a diferencias espectrales muy pequeñas y se utiliza cuando se debe confirmar la autenticidad de una muestra conocida. Una prueba p es un tipo de análisis multivariado que se utiliza para la verificación, en lugar de la identificación. Una prueba p mide la variabilidad aceptable de un espectro de muestra, en comparación con un conjunto de entrenamiento representativo. El valor informado indica la confianza estadística de que la muestra "pertenece" al conjunto de entrenamiento. De esta forma, los datos espectrales se pueden utilizar para evaluar y comparar la similitud química de los medicamentos genéricos y de marca. El Mira P está equipado con Orbital Raster Scan (ORS™), que aumenta el área de interrogación en la muestra manteniendo una alta resolución espectral. Esto garantiza que incluso las muestras no homogéneas, como las tabletas efervescentes para el resfriado, se puedan verificar con confianza.



EXPERIMENTAL

Conjunto de entrenamiento

La efectividad de un valor p depende de la calidad (o solidez) del conjunto de entrenamiento. Un conjunto de entrenamiento robusto tiene en cuenta las variaciones normales, no relacionadas con la composición química de la muestra, que pueden encontrarse en el curso de la verificación. Por ejemplo,

se deben muestrear múltiples lotes del mismo fabricante o lotes de diferentes productores para el conjunto de entrenamiento. También se deben incluir variaciones adicionales, como la luz y las temperaturas ambientales, las diferencias en los recipientes de muestra y la variabilidad del instrumento día a día.

Para esta nota, se recolectaron espectros de diferentes ubicaciones en cada tableta para crear un conjunto de entrenamiento que represente la total falta de homogeneidad de las tabletas. Se requiere un mínimo de veinte muestras con fines estadísticos.

El Mira P con una longitud de onda de excitación de 785 nm y equipado con un accesorio de distancia de trabajo corta (SWD) se utilizó para recolectar 60

| | |
|------------------------|---------------|
| Potencia del láser | 5 |
| Integración automática | EN |
| Promedio | 1 |
| Consejo inteligente | Permitir todo |
| Intervalo de confianza | 0,95 |
| Puntuación del partido | 0,85 |
| Biblioteca | USP |

espectros diferentes: 20 de cada uno con configuraciones de integración automática, alta y baja. Estos espectros se procesaron utilizando el software MiraCal. Se utilizó el mismo procedimiento operativo (parámetros de adquisición del instrumento) para establecer el conjunto de entrenamiento y para el muestreo de las tabletas:

MÉTODO

Se utilizaron tabletas efervescentes para el alivio del resfriado (EQ) Equate para crear conjuntos de entrenamiento y procedimientos operativos. Estos se utilizaron para determinar la similitud de EQ y la fórmula fría (AS) de Alka-Seltzer Plus. Las tabletas

higroscópicas se tomaron muestras del envoltorio, lo que requirió muestras nuevas cada media hora. Se tuvo cuidado de adquirir espectros de varias áreas de cada tableta.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los valores p medidos, que están muy por encima del nivel de confianza asignado de 0,05, validan la solidez

del conjunto de entrenamiento EQ. Ver **tabla 1**:

Tabla 1. Verificación del conjunto de entrenamiento EQ

| valor p | Resultado |
|---------|-----------|
| 0,146 | PASAR |
| 0,204 | PASAR |
| 0,712 | PASAR |
| 0,648 | PASAR |

Esto indica que los espectros de muestra se encuentran dentro de un nivel aceptable de varianza, en comparación con las muestras representativas incluidas en el conjunto de entrenamiento.

Tomar muestras de tabletas de Alka-Seltzer y compararlas dentro del conjunto de entrenamiento EQ proporciona resultados interesantes:

Tabla 2. Comparación de tabletas Alka-Seltzer con equipo de entrenamiento EQ

| valor p ORS ON | Resultado | valor p ORS APAGADO | Resultado |
|----------------|-----------|---------------------|-----------|
| 0,013 | FALLAR | 0,533 | PASAR |
| 0,008 | FALLAR | 0,573 | PASAR |
| 0,008 | FALLAR | 0,197 | PASAR |
| 0,180 | PASAR | 0,010 | FALLAR |
| 0,020 | FALLAR | 0,010 | FALLAR |
| 0,000 | FALLAR | 0,056 | PASAR |
| 0,000 | FALLAR | 0,131 | PASAR |
| 0,000 | FALLAR | 0,082 | PASAR |
| 0,000 | FALLAR | 0,007 | FALLAR |

El Mira P verifica con éxito que las tabletas EQ y AS no son químicamente equivalentes, ya que los valores p en las dos primeras columnas de **Tabla 2** demostrar. Un experimento adicional, en el que se toman muestras de comprimidos de AS con la SRO activada y desactivada, demuestra el efecto de la falta de homogeneidad en la verificación. Cuando se analiza una muestra no homogénea con el raster apagado, cada escaneo de la superficie verificará solo los

componentes presentes en un área muy discreta. A medida que varía la composición, también lo harán los espectros. El muestreo con el ráster ENCENDIDO resultó en gran medida en una verificación fallida y valores p muy bajos, pero a menudo pasó con el ráster APAGADO. Si los ingredientes fueran diferentes en identidad, cantidad y distribución relativa, se esperaría que todos los escaneos FALLARAN.

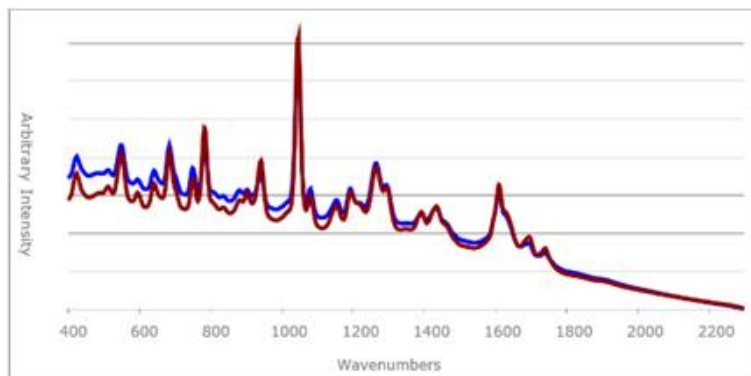


Figure 1. Espectros Raman de muestras EQ y AS

Los resultados en la tercera y cuarta columna de **Tabla 2**, combinado con una comparación cercana de los picos espectrales vistos en **Figura 1**, sugieren que los ingredientes de cada marca son cualitativamente muy similares. Sin embargo, la distribución real de los

ingredientes activos es diferente entre las marcas, lo que da como resultado una verificación fallida. Esto demuestra la contribución que hace la técnica Mira P ORS a la verificación de muestras.

CONCLUSIÓN

La verificación con valores p utilizando un espectrómetro Raman portátil Mira P determina de manera rápida, conveniente y exitosa que la identidad y la proporción de los ingredientes activos en dos

medicamentos de venta libre que compiten son similares, pero no idénticos. Además, el Mira P es lo suficientemente sensible como para detectar diferencias de homogeneidad entre las marcas.

CONTACT

Metrohm Hispania
Calle Aguacate 15
28044 Madrid

mh@metrohm.es

CONFIGURACIÓN



MIRA P Advanced

El Metrohm Instant Raman Analyzer (MIRA) P es un potente espectrómetro Raman portátil que se puede utilizar para determinar y verificar de forma rápida y no destructiva los más diversos materiales como, por ejemplo, principios activos y excipientes de uso farmacéutico. Pese a su pequeño tamaño, el MIRA P es muy robusto y cuenta con un espectrógrafo de diseño muy eficiente, que está equipado con nuestra extraordinaria tecnología Orbital Raster Scan (ORS). El MIRA P cumple la normativa FDA 21 CFR Parte 11.

El paquete Advanced incluye una lente adicional con la que los materiales se pueden analizar directamente o en sus recipientes (láser de clase 3b) y un accesorio de soporte de vial para analizar las muestras que se encuentran en viales de vidrio (láser de clase 1).