

Verifica con P-test delle compresse per raffreddore Equate e confronto con Alka-Seltzer

I produttori di marchi generici offrono cosmetici, medicinali e altri beni in concorrenza con marche note, spesso a un prezzo più basso. Questo costo più basso può riflettere la mancanza di costi di ricerca, sviluppo e pubblicità, ma non dovrebbe mai comportare una qualità inferiore, soprattutto nel caso dei farmaci da banco. Ad esempio, le compresse per raffreddore effervescenti Equate (un marchio Walmart) promettono ai clienti gli stessi principi attivi

nelle stesse proporzioni e con la stessa efficacia di Alka-Seltzer a un prezzo molto più basso. Questa Application Note dimostra che la spettroscopia Raman può verificare con successo che queste compresse concorrenti non sono identiche. Il processo di verifica degli ingredienti prevede un p-test, che misura la variabilità accettabile di uno spettro campione, rispetto a un addestramento rappresentativo.

INTRODUZIONE

Questa Application Note dimostra che la spettroscopia Raman è in grado di distinguere i farmaci per il raffreddore da banco concorrenti. Descrive inoltre le migliori pratiche per stabilire un set di formazione che consentirà il rilevamento di differenze molto piccole tra i campioni.

Il Metrohm Instant Raman Analyzer (Mira P) è progettato per l'identificazione rapida, non distruttiva e verifica di campioni.

Identificazione di un campione sconosciuto comporta il confronto del suo spettro all'interno di una libreria di composti noti. Ciò si traduce in corrispondenze spettrali basate sulla somiglianza. La verifica è sensibile a differenze spettrali molto piccole e viene utilizzata quando deve essere confermata l'autenticità di un campione noto. Un p-test è un tipo di analisi multivariata utilizzata per la verifica, piuttosto che per l'identificazione. Un p-test misura la variabilità accettabile di uno spettro campione, rispetto a un set di formazione rappresentativo. Il valore riportato indica la confidenza statistica che il campione "appartiene" al training set. In questo modo, i dati spettrali possono essere utilizzati per valutare e confrontare la somiglianza chimica tra farmaci generici e di marca. Il Mira P è dotato di tecnologia Orbital Raster Scan (ORS™) che aumenta l'area di interrogazione sul campione mantenendo un'elevata risoluzione spettrale. Ciò garantisce che anche i campioni disomogenei, come le compresse fredde effervescenti, possano essere verificati con sicurezza.



Training Set

L'efficacia del valore p dipende dalla qualità (o robustezza) del training set. Un solido training set tiene conto delle variazioni normali, non correlate alla composizione chimica del campione, che possono essere riscontrate nel corso della verifica. Ad esempio, per il set di addestramento dovrebbero essere campionati più lotti dello stesso produttore o lotti di produttori diversi. Dovrebbero essere incluse anche

variazioni aggiuntive come la luce ambientale, la temperatura, le differenze nei contenitori dei campioni e la variabilità quotidiana degli strumenti. Per questa nota, gli spettri sono stati raccolti da posizioni diverse su ciascuna compressa al fine di creare un set di addestramento che rappresenta la completa disomogeneità delle compresse. A fini statistici è richiesto un minimo di venti campioni.

Il Mira P con una lunghezza d'onda di eccitazione di 785 nm e dotato di un attacco a breve distanza di lavoro (SWD) è stato utilizzato per raccogliere 60 spettri diversi: 20 ciascuno con impostazioni di integrazione alta, bassa e automatica. Questi spettri

sono stati elaborati utilizzando il software MiraCal. La stessa procedura operativa (parametri di acquisizione dello strumento) è stata utilizzata per la definizione del training set e per il campionamento delle compresse:

Potenza laser	5
Integrazione automatica	SU
Media	1
Consiglio intelligente	Permettere tutto
Intervallo di confidenza	0,95
Punteggio della partita	0,85
Libreria	USP

METODO

Per creare il training set e le procedure operative sono state utilizzate pastiglie effervescenti per il sollievo dal freddo (EQ) uguali. Questi sono stati usati per determinare la somiglianza tra EQ e la formula fredda Alka-Seltzer Plus (AS). Le compresse igroscopiche

sono state prelevate dall'involucro, che ha richiesto campioni freschi ogni mezz'ora. È stata prestata attenzione all'acquisizione di spettri da varie aree di ciascuna compressa.

RISULTATI E DISCUSSIONE

I valori p misurati, che sono ben al di sopra del livello di confidenza assegnato di 0,05, convalidano la

robustezza del training set EQ. Vedi **Tabella 1**:

Tabella 1. Verifica del training set EQ

valore p	Risultato
0,146	PASSAGGIO
0,204	PASSAGGIO
0,712	PASSAGGIO
0,648	PASSAGGIO

Ciò indica che gli spettri del campione rientrano in un livello di varianza accettabile, rispetto ai campioni rappresentativi inclusi nel set di addestramento.

Il campionamento delle compresse Alka-Seltzer e il loro confronto all'interno del training set EQ fornisce risultati interessanti:

Tabella 2. Confronto tra compresse Alka-Seltzer e set di allenamento EQ

valore p ORS ON	Risultato	valore p OR OFF	Risultato
0,013	FALLIRE	0,533	PASSAGGIO
0,008	FALLIRE	0,573	PASSAGGIO
0,008	FALLIRE	0,197	PASSAGGIO
0,180	PASSAGGIO	0,010	FALLIRE
0,020	FALLIRE	0,010	FALLIRE
0,000	FALLIRE	0,056	PASSAGGIO
0,000	FALLIRE	0,131	PASSAGGIO
0,000	FALLIRE	0,082	PASSAGGIO
0,000	FALLIRE	0,007	FALLIRE

RISULTATI E DISCUSSIONE

Il Mira P verifica con successo che le pastiglie EQ e AS non sono chimicamente equivalenti, come i valori p nelle prime due colonne della **Tabella 2**. Un ulteriore esperimento, in cui le compresse AS vengono campionate con l'ORS ON e OFF, dimostra l'effetto della disomogeneità sulla verifica. Quando un campione disomogeneo viene testato con il raster spento, ogni scansione della superficie verificherà solo

i componenti presenti in un'area molto discreta. Al variare della composizione, cambiano anche gli spettri. Il campionamento con il raster attivato ha comportato in gran parte una verifica non riuscita e valori p molto bassi, ma spesso è stato superato con il raster disattivato. Se gli ingredienti fossero diversi per identità, quantità e distribuzione relativa, tutte le scansioni avrebbero fallito.

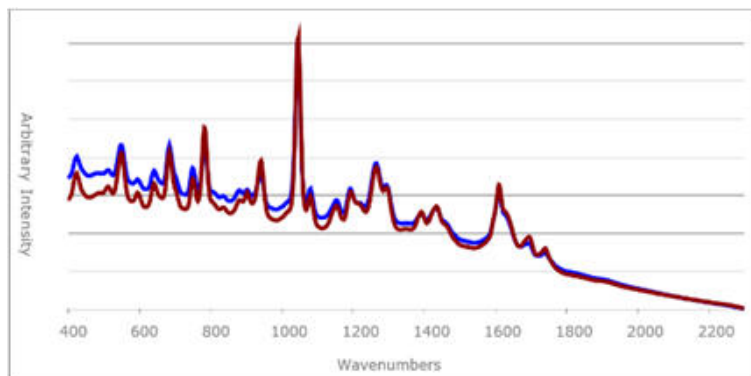


Figure 1. Spettri Raman di campioni EQ e AS

RISULTATI E DISCUSSIONE

I risultati nella terza e quarta colonna della **Tabella 2**, combinati con un confronto ravvicinato dei picchi spettrali visti in **Figura 1**, suggeriscono che gli ingredienti di ciascuna marca sono qualitativamente

molto simili. Tuttavia, l'effettiva distribuzione dei principi attivi è diversa tra i marchi, risultando in una verifica non riuscita. Ciò dimostra il contributo che la tecnica Mira P ORS apporta alla verifica del campione.

La verifica con i valori p mediante uno spettrometro Raman portatile Mira P determina in modo rapido, conveniente e con successo che l'identità e la proporzione dei principi attivi in due farmaci da banco

concorrenti sono simili, ma non identici. Inoltre, Mira P è abbastanza sensibile da rilevare differenze di omogeneità tra i marchi.

CONTACT

Metrohm Italiana Srl
Via G. Di Vittorio, 5
21040 Origgio (VA)

info@metrohm.it

CONFIGURAZIONE



MIRA P Advanced

Metrohm Instant Raman Analyzer (MIRA) P è uno spettrometro raman palmare ad alte prestazioni utilizzabile per determinazione e verifica rapide e non distruttive di svariate tipologie di materiale tra cui principi attivi ed eccipienti farmaceutici. Nonostante le dimensioni ridotte, MIRA P è estremamente robusto e dispone di uno spettrografo ad alta efficienza dotato della tecnologia brevettata ORS (Orbital Raster Scan). MIRA P soddisfa la normativa FDA 21 CFR parte 11.

La configurazione Advanced Package comprende una lente accessoria che permette l'analisi dei materiali diretta o attraverso gli imballi originali (laser classe 3b) e un porta vial per analizzare i campioni contenuti in vial di vetro (laser classe 1).