



Application Note AN-RS-044

Optimieren Sie die Rohstoffidentifizierung und -verifizierung (RMID) mit MIRA P

Transfer von Validierungsmodellen erhöht die Produktivität

Die Verwendung eines Verifizierungsmodells auf mehreren Geräten erweitert die Möglichkeiten eines Herstellers zur Identifizierung/Verifizierung von Rohstoffen (RMID), indem die Eingangskontrolle beschleunigt, die Flexibilität eines Betriebs erhöht oder Ausfallzeiten vermieden werden.

In einem Szenario, in dem mehrere Bediener mehrere MIRA P-Systeme an verschiedenen Standorten verwenden, kann jeder Bediener ein beliebiges MIRA P-System zur Validierung einer neuen Lieferung verwenden, was die Abläufe rationalisiert und eine

schnelle Freigabe dieser Lieferung für die Produktion ermöglicht.

In den meisten Fällen kann ein gut konzipiertes Modell mit inhärenter Probenvariabilität auf einem MIRA P erstellt und auf ein anderes übertragen werden. In einigen Fällen muss die Varianz zu einem Trainingssatz mit einigen zusätzlichen Stichproben hinzugefügt werden. In dieser Application Note wird beschrieben, wie ein Modell von einem MIRA P auf ein anderes übertragen werden kann, um die Nutzung von MIRA P in einem gesamten Betrieb zu skalieren.

EINFÜHRUNG

Die Modellerstellung (einschließlich Trainings- und Validierungssets, OP-Einstellungen und notwendiger Varianz) ist für RMID mit einem einzigartigen MIRA P bereits gut etabliert [1,2].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MIRA Cal P PCA-basierte (Hauptkomponentenanalyse) Modelle unter Verwendung von Training Set-Daten und Operating Set-Parametern zur Überprüfung von Zielsubstanzen erstellt. Idealerweise kann ein Modell auf einem Gerät („MIRA P 1“) erstellt, auf ein zweites

Gerät („MIRA P 2“) heruntergeladen, dann auf dem zweiten Gerät validiert und direkt verwendet werden. Das Modell muss erweitert werden, wenn die erste Übertragung keine zufriedenstellenden p-Werte ergibt oder die Validierung nicht besteht. Dies beinhaltet **die Einführung von Varianz** in das Modell und/oder **die Optimierung der Modellparameter** und/oder die Sicherstellung **einer konsistenten Nutzung durch jeden Bediener** des Geräts.

MODELLÜBERTRAGUNG

Diese Application Note beschreibt die:

1. Übertragung eines Materialverifizierungsmodells von einem MIRA P auf ein anderes MIRA P
2. Validierung des Erfolgs des Modelltransfers
3. Erweiterung des Modells ggf. um eine Transfermatrix

Wenden Sie sich an Ihren lokalen Metrohm-Vertriebs- und/oder Servicevertreter, um das vollständige Transferprotokoll von MIRA P zu MIRA P zu erhalten.

Die Optimierung von Parametern und/oder die Aufnahme zusätzlicher Daten, die

die Gerätevarianz und die Varianz auf der Basis historischer und aktueller Proben beinhalten, sind beides einfache Möglichkeiten, ein Modell zu erweitern.

Unter Verwendung eines etablierten Modells werden neue Validierungsdaten von beiden MIRA P-Einheiten gesammelt und dem Training Set hinzugefügt. In diesem Schritt wird eine Parameteroptimierung empfohlen. Nachdem dieses aktualisierte Modell auf die neue MIRA P-Einheit hochgeladen wurde, muss es auf der neuen Einheit validiert werden.

VALIDIERUNG

Die Validierung eines Modells zeigt, dass das Modell ein Material auf einem neuen Gerät angemessen bewertet. Mit anderen Worten: Die Validierungsdaten dienen als „Diagnose“, wie das Modell auf dem neuen Gerät funktioniert.

Die Validierung ist eine Bewertung einer Methode anhand von Testproben:

- Proben, von denen erwartet wird, dass sie bestehen (positive Proben). Dabei handelt es sich um Proben des Zielmaterials, die sich jedoch von den Proben unterscheiden, die zur Erstellung des Trainingsatzes verwendet wurden.

- Proben, von denen erwartet wird, dass sie nicht bestehen (negative Proben). Dabei kann es sich entweder um unähnliche Materialien oder um ähnliche, aber unterschiedliche Materialien handeln. Dies gewährleistet die Spezifität eines Modells.

Das Ausführen eines Validierungssatzes ist eine einfache Aufgabe, die nur wenige Minuten dauert. Dies wird die Grundlage für die nächsten Schritte bilden.

WIE VIELE OPTIMIERUNGEN WERDEN BENÖTIGT?

Eine gute Möglichkeit, den Erfolg eines übertragenen Modells zu beurteilen, ist die Betrachtung der p-Wert-Verteilung von positiven und negativen Validierungssatz-Stichproben. Dies ist ein gutes Maß für die **Robustheit** eines Modells, d. h. seine Fähigkeit,

neue Daten korrekt zu bewerten, und nicht nur die Daten, auf die es trainiert wurde. **Abbildung 1** enthält beispielsweise die Ergebnisse des Validation Set für Natriumbikarbonat auf dem empfangenden MIRA P-Gerät (MIRA P 2).

Die ersten Validierungsergebnisse für Natriumbicarbonat weisen alle Merkmale guter Validierungsergebnisse auf (**Abbildung 1a**).

Die roten Balken zeigen an, dass die negativen Validierungsproben entsprechend durchfallen und die positiven Proben mit hohen p-Werten ebenfalls durchfallen.

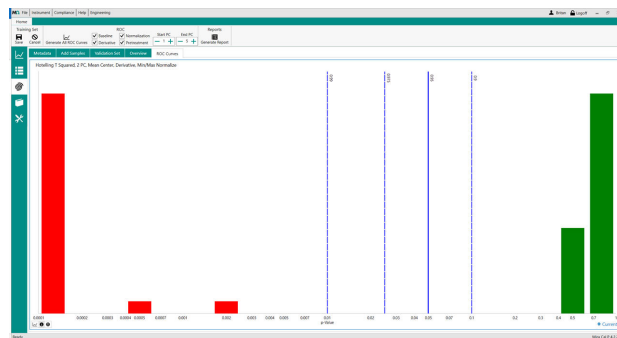


Abbildung 1a. Validierungsergebnisse für Natriumbicarbonat auf MIRA P: das ursprüngliche Modell.

Nach der Übertragung auf MIRA P 2 (**Abbildung 1b**) weisen die p-Werte für negative und positive Stichproben eine größere Varianz auf, aber alle sind in angemessener Weise bestanden/nicht bestanden. Letztlich ist dies ein gutes Beispiel für ein Modell, das sofort übertragen und verwendet wurde.

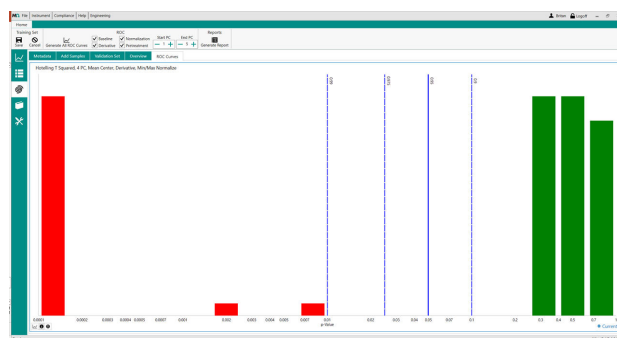


Abbildung 1b. Validierungsergebnisse für Natriumbicarbonat auf MIRA P: das Modell nach der Übertragung auf eine andere Einheit.

Laktose fluoresziert bei 785 nm im Raman, aber ein gut gebautes Modell kann diese Fluoreszenz berücksichtigen. Dies ist ein guter Test für die Fähigkeit der Modellübertragung.

Das Laktosemodell lässt sich problemlos übertragen. Es erfordert lediglich eine Parameteroptimierung in MIRA Cal P und die Hinzufügung einer kleinen Anzahl von Scans aus dem neuen Gerät zum Trainingsatz (Abbildung 2).

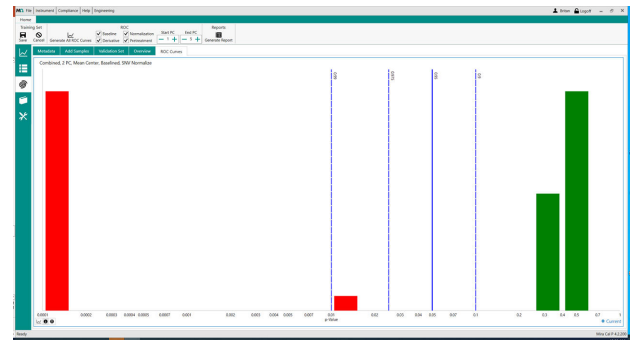


Abbildung 2a. Validierungsergebnisse für Laktose auf MIRA P: das ursprüngliche Modell

Die P-Werte wiesen bei dem neuen Gerät eine etwas größere Varianz auf (Abbildung 2b), aber das Modell war robust.

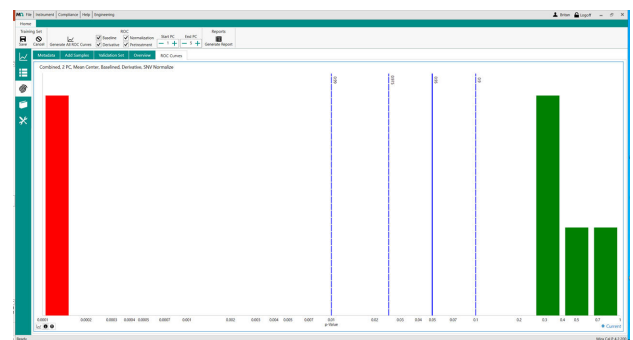


Abbildung 2b. Validierungsergebnisse für Laktose auf MIRA P: das Modell nach Übertragung und Parameteroptimierung.

Mikrokristalline Zellulose (MCC) ist eine schwierige Probe für 785-nm-Raman, da sie sehr fluoreszierend ist. Dies lässt sich an der breiteren Verteilung der p-Werte des Validierungssatzes im ursprünglichen Modell erkennen (Abbildung 3a).

Es war daher nicht zu erwarten, dass das ursprüngliche Modell ohne die Transfermatrix übertragbar ist.

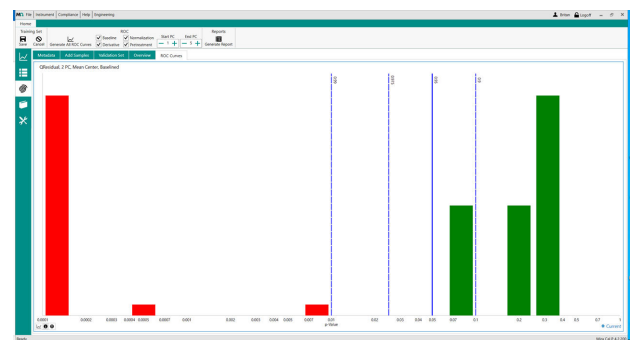


Abbildung 3a. Validierungsergebnisse für mikrokristalline Cellulose (MCC) auf MIRA P: das ursprüngliche Modell.

Die Optimierung der Parameter und die Verwendung der Transfermatrix führten schließlich zu einem robusten Modell, das auf einem zweiten MIRA P-Gerät und mit einer geringeren Streuung der p-Werte verwendet werden konnte.

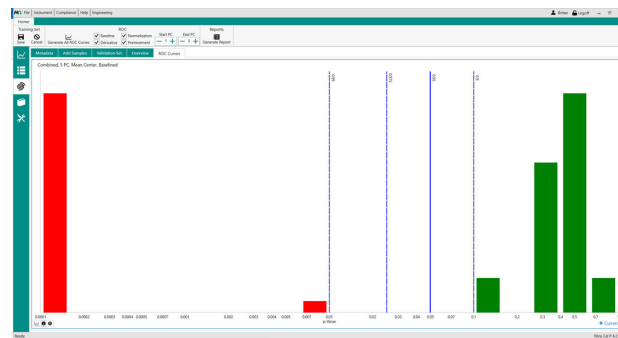


Abbildung 3b. Validierungsergebnisse für mikrokristalline Cellulose (MCC) auf MIRA P: das Modell nach Parameteroptimierung und Transfermatrix.

EINHALTUNG DER VORSCHRIFTEN

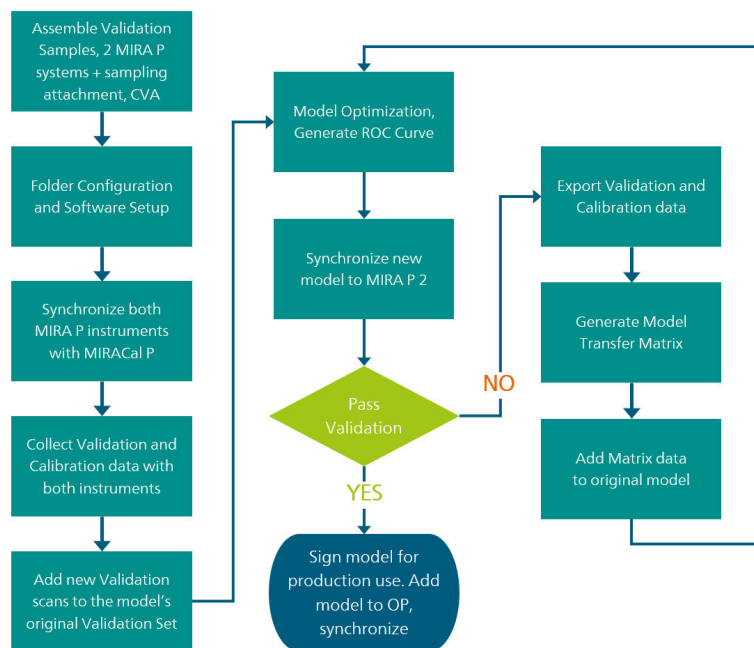
Die Einhaltung von 21 CFR Part 11 erfordert eine Dokumentenkontrolle auf höchstem Niveau. Insbesondere müssen alle Modell-Metadaten aufbewahrt werden, um die Rückverfolgbarkeit nach dem Modelltransfer zu gewährleisten. Die vom Hersteller unterstützten Mittel hierfür sind einfach:

FAZIT

Zu den Vorteilen der Verwendung mehrerer MIRA P-Geräte für die Überprüfung von Rohstoffen gehören reibungslosere Abläufe und eine schnellere Fertigstellung von Produktanalysen. Dieses Application Note soll die Benutzer durch den Modelltransfer führen und den Einsatz mehrerer MIRA P-Geräte ermöglichen.

Das MIRA P-Modellübertragungsprotokoll enthält ein Abzeichnungsblatt zur Aufzeichnung und Verfolgung der Daten vom MIRA Cal P-Export über die Übertragungsmatrix bis hin zum Import zurück in MIRA Cal P.

Von Tipps für den einfachsten Transfer bis hin zu Werkzeugen für anspruchsvollere Aufgaben - wir möchten, dass Sie Ihre Inspektion mit MIRA P auf die nächste Stufe heben können. Dieses Flussdiagramm ist eine Kurzreferenz für den grundlegenden Arbeitsablauf bei der Übertragung von MIRA P auf MIRA P.



REFERENZEN

1. Metrohm AG. Vereinfachter RMID-Modellaufbau – Mira Cal P und ModelExpert; AN-RS-031; Metrohm AG: Herisau, Schweiz, 2021.
2. Gelwicks, M. J. Real World Raman: Vereinfachung der Wareneingangskontrolle von Rohmaterialien. *Analyze This – The Metrohm Blog*.

CONTACT

Metrohm Schweiz AG
Industriestrasse 13
4800 Zofingen

info@metrohm.ch

KONFIGURATION



Mira P Basic

Der Metrohm Instant Raman Analyzer (MIRA) P ist ein leistungsstarkes, tragbares Raman-Spektrometer, das für die schnelle, zerstörungsfreie Bestimmung und Verifizierung verschiedener Materialtypen, wie pharmazeutische Wirkstoffe und Hilfsstoffe, eingesetzt wird. Trotz der geringen Größe des Geräts verfügt das MIRA P über ein robustes Design und einen hocheffizienten Spektrographen, der mit unserer einzigartigen Orbital-Raster-Scan (ORS)-Technologie ausgestattet ist. Das MIRA P erfüllt die Richtlinien der FDA 21 CFR Part 11 vollständig.

Das MIRA P Basic-Paket ermöglicht es dem Benutzer, das MIRA P an seine Bedürfnisse anzupassen. Das MIRA Basic-Paket ist ein Starter-Paket, das die für den Betrieb des MIRA P erforderlichen Grundkomponenten enthält.

Das Basispaket enthält das MIRA Kalibrier-/Verifizierungszubehör, die USP-Bibliothek und den LWD-Aufsatz für Analysen in Flaschen oder Beuteln. Betrieb der Laserschutzklasse 3B.



MIRA P Advanced

Der Metrohm Instant Raman Analyzer (MIRA) P ist ein leistungsstarkes Raman-Handspektrometer, das für eine schnelle zerstörungsfreie Bestimmung und Verifizierung verschiedenster Materialien, z. B. pharmazeutische Wirkstoffe und Arzneimittelträger, eingesetzt werden kann. Trotz seiner geringen Grösse ist der MIRA P sehr robust und verfügt über eine hocheffiziente Spektrographkonstruktion, die mit unserer einzigartigen Orbital-Raster-Scan-Technologie (ORS) ausgestattet ist. MIRA P erfüllt die FDA-Vorschriften 21 CFR Part 11.

Das Advanced Package umfasst eine Aufsatzlinse, mit der Materialien direkt oder in ihren Gebinden analysiert werden können (Laserklasse 3b), sowie einen Vial-Halter-Aufsatz zur Analyse von Proben, die sich in Glasvials befinden (Laserklasse 1).



Mira P Flex

Das MIRA P Flex Package erlaubt es dem Benutzer, MIRA P an seine Bedürfnisse anzupassen. Das Flex Package umfasst alle Grundkomponenten für den Betrieb des MIRA P ohne Aufsätze zur Probennahme. Für den Betrieb wird mindestens ein Aufsatz zur Probennahme benötigt. Das MIRA P Flex Package beinhaltet die USP-Bibliothek, Zubehör für die Kalibrierung/Verifizierung, und ein USB-Kabel. Betrieb mit Klasse 3B.