



Application Note AN-RS-044

Optimice la identificación y verificación de materias primas (RMID) con MIRA P

La transferencia del modelo de validación aumenta la productividad

El uso de un modelo de verificación en múltiples instrumentos amplía las capacidades de identificación/verificación de materia prima (RMID) de un fabricante al acelerar la inspección entrante, brindar flexibilidad a una operación o evitar tiempos de inactividad.

En un escenario donde varios operadores utilizan múltiples sistemas MIRA P en diferentes ubicaciones, la capacidad de cualquier operador de utilizar cualquier MIRA P para validar un nuevo envío agiliza

las operaciones y permite que ese envío se libere rápidamente a producción.

En la mayoría de los casos, se puede construir un modelo bien diseñado con variabilidad de muestra inherente en un MIRA P y transferirlo a otro. En algunos casos, se debe agregar varianza a un conjunto de entrenamiento con algunas muestras adicionales. Esta nota de aplicación describe cómo un modelo se transfiere de un MIRA P a otro para escalar el uso de MIRA P en toda una operación.

INTRODUCCIÓN

La construcción de modelos (incluidas las muestras de conjuntos de entrenamiento y validación, las configuraciones de procedimientos operativos (OP) y la varianza necesaria) ya está bien establecida para RMID con un MIRA P único [1,2].

En resumen, MIRA Cal P genera modelos basados en PCA (análisis de componentes principales) utilizando datos del conjunto de entrenamiento y parámetros del conjunto operativo para verificar las sustancias objetivo. Lo ideal es crear un modelo en un

instrumento («MIRA P 1»), descargarlo en un segundo instrumento («MIRA P 2»), validarlo en la segunda unidad y utilizarlo directamente.

El modelo debe ampliarse si la transferencia inicial no produce valores p satisfactorios o no pasa la validación. Esto implica **Introduciendo varianza** en el modelo y/o **Optimización de los parámetros del modelo** y/o garantizar **Uso consistente por parte de cada operador** del instrumento.

MODELO DE TRANSFERENCIA

Esta nota de aplicación detalla:

1. Transferencia de un modelo de verificación de material de un MIRA P a otro MIRA P
2. Validación del éxito de la transferencia del modelo
3. Expansión del modelo utilizando una matriz de transferencia, si es necesario

Comuníquese con su representante local de ventas y/o servicio de Metrohm para obtener el protocolo de transferencia completo de MIRA P a MIRA P.

La optimización de parámetros y/o la i

nclusión de datos adicionales que incluyan la varianza del instrumento y la varianza basada en muestras históricas y actuales son formas sencillas de ampliar un modelo.

Utilizando un modelo establecido, se recopilan nuevos datos de validación de ambas unidades MIRA P y se agregan al conjunto de entrenamiento. Se recomienda optimizar los parámetros en este paso. Después de cargar este modelo actualizado en la nueva unidad MIRA P, deberá validarse en la nueva unidad.

VALIDACIÓN

La validación de un modelo demuestra que el modelo evalúa adecuadamente un material en un nuevo instrumento. En otras palabras, los datos de validación sirven como un «diagnóstico» de cómo funciona el modelo en la nueva unidad.

La validación es una evaluación de un método utilizando muestras de prueba:

- que se espera que PASEN (muestras positivas).
Estas son muestras del material de destino, pero son diferentes de las muestras utilizadas para construir el conjunto de entrenamiento.

- que se espera que FALLEN (muestras negativas).
Estos pueden ser materiales diferentes o similares pero diferentes. Esto garantiza la especificidad de un modelo.

Es una tarea sencilla, que requiere sólo unos minutos, ejecutar un conjunto de validación. Esto informará los pasos sucesivos.

¿CUÁNTAS OPTIMIZACIONES SON NECESARIAS?

Una buena manera de evaluar el éxito de un modelo transferido es observar las distribuciones de valores p de muestras del conjunto de validación positivas y negativas. Esta es una buena medida del modelo. **Robustez**—su capacidad de evaluar correctamente

datos nuevos, no solo los datos con los que fue entrenado. Por ejemplo, **Figura 1** Contiene los resultados del conjunto de validación para bicarbonato de sodio en el dispositivo receptor MIRA P (MIRA P 2).

Los resultados iniciales de validación para el bicarbonato de sodio muestran todas las características de unos buenos resultados de validación (**Figura 1a**).

Las barras rojas indican que las muestras de validación negativas están fallando apropiadamente y las muestras positivas también están pasando con valores p altos.

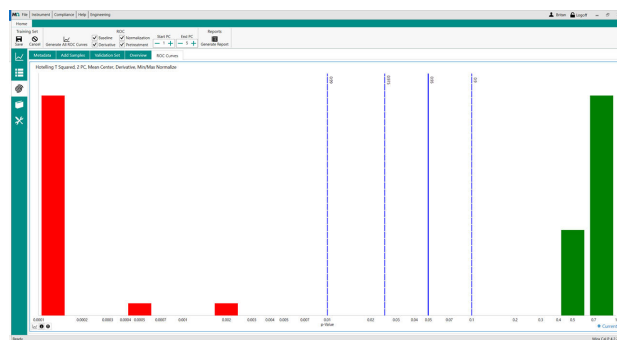


Figure 1a. Resultados de validación del bicarbonato de sodio en MIRA P: el modelo original.

Después del traslado a MIRA P 2 (**Figura 1b**), los valores p para las muestras negativas y positivas muestran una mayor varianza, pero todas aprueban o desaprueban de manera apropiada.

En definitiva, se trata de un buen ejemplo de un modelo que fue transferido y utilizado inmediatamente.

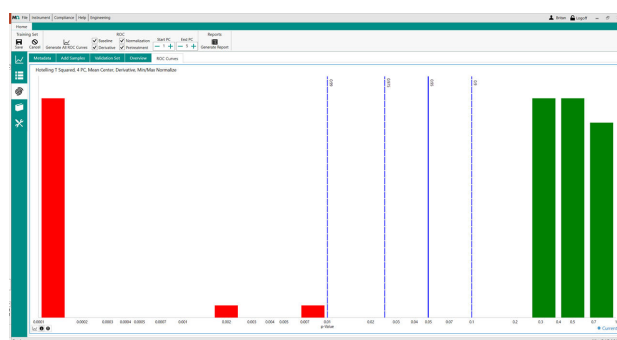


Figure 1b. Resultados de la validación del bicarbonato de sodio en MIRA P: el modelo después de la transferencia a otra unidad.

La lactosa emite fluorescencia Raman de 785 nm, pero un modelo bien construido puede acomodar dicha fluorescencia. Esta es una buena prueba de la capacidad de transferencia del modelo.

El modelo de lactosa se transfiere fácilmente, requiriendo solo la optimización de parámetros en MIRA Cal P y la adición de una pequeña cantidad de escaneos del nuevo instrumento al conjunto de entrenamiento (Figura 2).

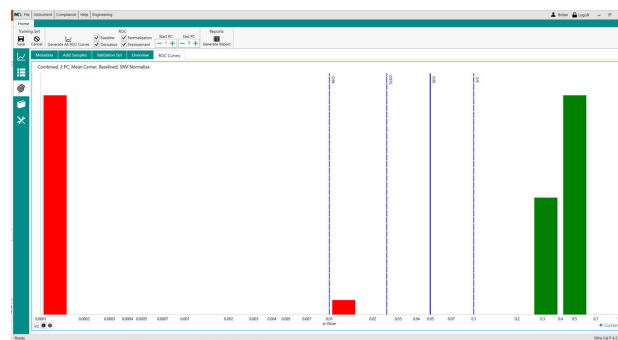


Figure 2a. Resultados de la validación de la lactosa en MIRA P: el modelo original

Los valores P mostraron una variación ligeramente mayor en el nuevo instrumento (Figura 2b), pero el modelo era robusto.

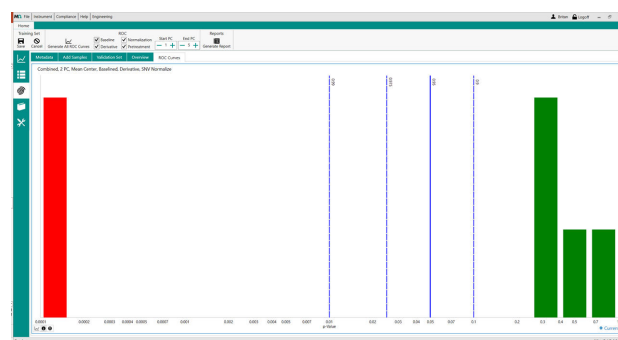


Figure 2b. Resultados de validación de lactosa en MIRA P: el modelo después de la transferencia y optimización de parámetros.

La celulosa microcristalina (MCC) es una muestra desafiante para Raman de 785 nm, ya que es muy fluorescente. Esto se puede ver en la distribución más amplia de los valores p del conjunto de validación en el modelo original (Figura 3a).

Por lo tanto, no se esperaba que el modelo original se transfiriera sin la Matriz de Transferencia.

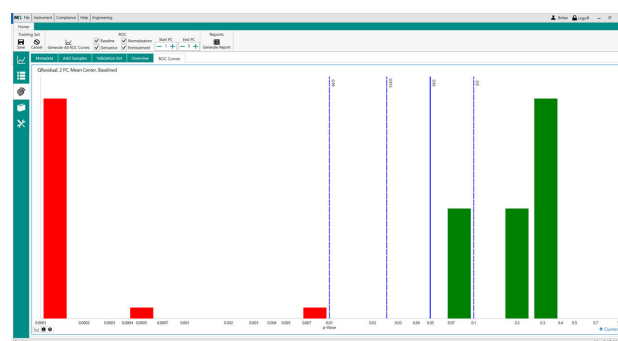


Figure 3a. Resultados de la validación de celulosa microcristalina (MCC) en MIRA P: el modelo original

En última instancia, la optimización de los parámetros y la utilización de la matriz de transferencia proporcionaron un modelo sólido que podría utilizarse en un segundo instrumento MIRA P y con una dispersión menor de valores p.

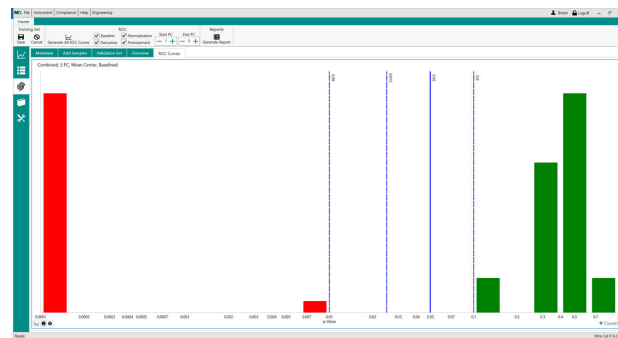


Figure 3b. Resultados de validación de celulosa microcristalina (MCC) en MIRA P: el modelo después de la optimización de parámetros y la matriz de transferencia.

CUMPLIMIENTO

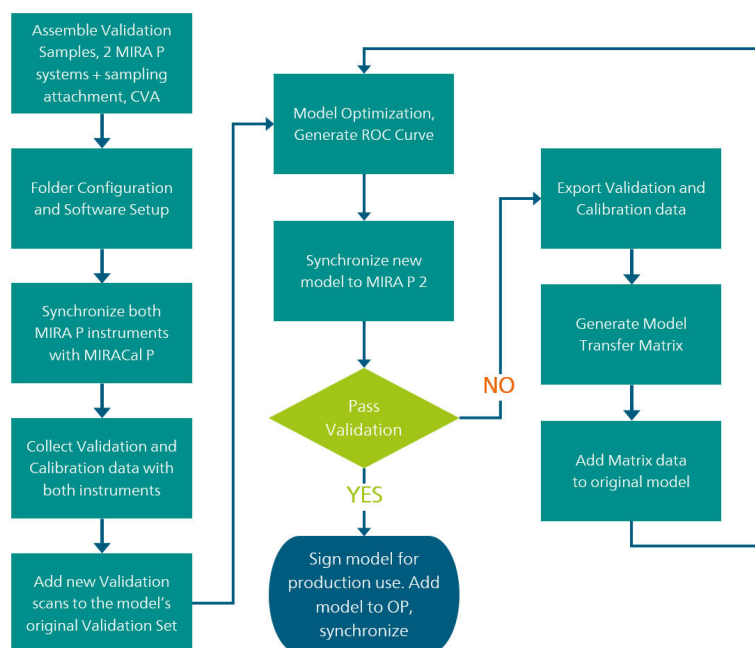
El cumplimiento de la Parte 11 del Título 21 del CFR requiere un control de documentos del más alto nivel. En concreto, se conservan todos los metadatos del modelo, lo que garantiza la trazabilidad después de la transferencia del modelo. Los medios respaldados por el fabricante para esto son simples: el Protocolo de

Transferencia de Modelos MIRA P incluye una hoja de aprobación para registrar y rastrear datos desde la exportación de MIRA Cal P, a través de la matriz de transferencia, y la importación nuevamente a MIRA Cal P.

CONCLUSIÓN

Los beneficios de utilizar múltiples dispositivos MIRA P para la verificación de materia prima incluyen operaciones más fluidas y una entrega más rápida de los productos. Esta nota de aplicación está destinada a guiar a los usuarios a través de la transferencia de modelos y permitir la implementación de múltiples instrumentos MIRA P.

Desde consejos para la transferencia más simple hasta herramientas para tareas más desafiantes, queremos que tenga confianza en llevar su inspección con MIRA P al siguiente nivel. Este diagrama de flujo es una referencia rápida para el flujo básico de operaciones durante la transferencia de MIRA P a MIRA P.



REFERENCIAS

1. Metrohm AG. Simplified RMID Model Building – Mira Cal P and ModelExpert; [AN-RS-031](#); Metrohm AG: Herisau, Switzerland, 2021.
2. Gelwicks, M. J. Real World Raman: Simplifying Incoming Raw Material Inspection. *Analyze This – The Metrohm Blog*.

CONTACT

Metrohm Argentina S.A.
Avda. Regimiento de
Patricios 1456
1266 Buenos Aires

info@metrohm.com.ar

CONFIGURACIÓN



MIRA P Basic

El Metrohm Instant Raman Analyzer (MIRA) P es un potente espectrómetro Raman portátil que se utiliza para la determinación y verificación rápida y no destructiva de diversos tipos de materiales como, por ejemplo, principios activos y excipientes de uso farmacéutico. A pesar del pequeño tamaño del aparato, el MIRA P tiene un diseño resistente y cuenta con un espectrógrafo altamente eficiente equipado con nuestra exclusiva tecnología Orbital Raster Scan (ORS, por sus siglas en inglés). El MIRA P cumple plenamente con las directivas de la FDA 21 CFR Part 11.

El paquete básico MIRA P permite al usuario adaptar el MIRA P a sus necesidades. El paquete básico Mira es un paquete inicial que incluye los componentes esenciales para operar el Mira P.

El paquete básico contiene los accesorios de calibración/verificación de MIRA, la librería de la USP y el adaptador LWD para los análisis en botellas o bolsas. Funciona con clase de protección láser 3B.



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).



MIRA P Flex

El MIRA P Flex Package permite al usuario adaptar el MIRA P a sus necesidades. El Flex Package incluye todos los componentes básicos para el funcionamiento del MIRA P sin adaptadores para la toma de muestras. Para su funcionamiento se requiere al menos un adaptador para la toma de muestras. El MIRA P Flex Package contiene la librería de la USP, accesorios para la calibración y la verificación, y un cable USB. Operación con clase 3B.