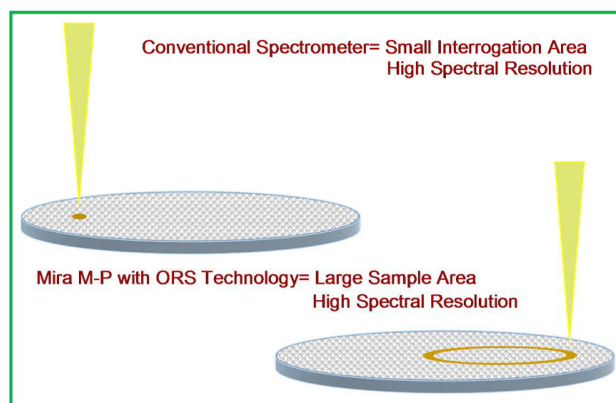


Amélioration de la vérification grâce à la technologie Orbital Raster Scan

Les spectromètres Raman utilisent des faisceaux étroitement focalisés pour produire des spectres à haute résolution, mais ne parviennent pas à analyser des substances hétérogènes car ils ne peuvent pas cibler spatialement tous les composants. Balayage orbital matriciel (ORS)^{MT} augmente la zone d'interrogation sur un échantillon tout en maintenant une résolution spectrale élevée. Les médicaments effervescents contre le rhume, par exemple, contiennent de nombreux principes actifs dans chaque comprimé hétérogène. Les techniques traditionnelles d'identification et de vérification nécessitent la collecte de plusieurs spectres à différents points de la tablette. Les spectromètres Mira équipés d'ORS capturent une grande zone d'interrogation en très peu de temps, analysant tous les ingrédients en un seul scan.



INTRODUCTION

La spectroscopie Raman traditionnelle utilise un faisceau laser étroitement focalisé pour acquérir un spectre d'échantillon avec une haute résolution, ce qui donne lieu à une très petite zone d'interrogation. Cela peut entraîner des problèmes d'échantillonnage tels qu'une dégradation induite par le laser ou une mauvaise représentation d'un échantillon de composition variable (un échantillon hétérogène). La compensation avec un spot laser plus grand entraîne une résolution plus faible et une perte de contenu d'information dans le spectre. Balayage orbital raster (ORS)^{MT}) La technologie surmonte ces problèmes grâce au tramage, qui consiste à déplacer rapidement un faisceau laser étroitement focalisé sur une grande surface.

Figure 1 illustre le mécanisme de miroir rotatif décalé utilisé pour créer le motif raster dans les appareils Mira. Le miroir tourne à une vitesse très élevée, capturant une grande zone spatiale en un seul temps d'acquisition.

L'efficacité des analyseurs Raman instantanés portables Metrohm (Mira) équipés d'ORS est démontrée avec des comprimés froids effervescents, qui sont une formulation hétérogène d'ingrédients pharmaceutiques actifs. Avec les techniques d'échantillonnage Raman traditionnelles, l'hétérogénéité des échantillons entraîne une mauvaise cohérence d'un spectre à l'autre. Avec l'ORS, une zone plus large est interrogée et chaque spectre contient une grande mesure moyenne spatiale. Grâce à l'ORS, chaque spectre donne une meilleure représentation de la identité d'un échantillon, plutôt que de son composition. Ainsi, les incohérences spectrales lors de l'évaluation de matériaux hétérogènes sont réduites.

Pour cette note d'application, les spectres ont d'abord été acquis avec l'ORS OFF, illustrant la variance spectrale lors de l'échantillonnage d'un échantillon hétérogène. Ces spectres ont été moyennés et comparés à un spectre unique acquis avec l'ORS ON, pour démontrer la qualité et la commodité d'un seul

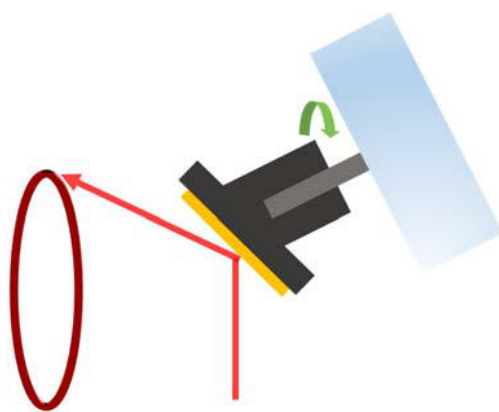


Figure 1. Schéma instrumental du mécanisme ORS

scan ORS. Une expérience finale fournit un exemple de la manière dont deux médicaments effervescents contre le rhume concurrents peuvent être comparés à l'aide de Mira P avec la technologie ORS et la vérification appuyée par des valeurs p.

METHOD

Les comprimés effervescents anti-rhume Equate (EQ) ont été utilisés dans les expériences ORS ON/OFF pour créer un ensemble de formation et des procédures opérationnelles. Ils ont été utilisés pour déterminer la similitude entre l'EQ et l'Alka-Seltzer Plus Cold Formula (AS). Les comprimés hygroscopiques ont été échantillonnés immédiatement après les avoir retirés

de l'emballage en aluminium, en utilisant de nouveaux échantillons toutes les demi-heures. Des précautions ont été prises pour acquérir des spectres provenant de différentes zones de chaque comprimé. Le logiciel MiraCal a été utilisé pour collecter et traiter les données spectrales pour cette note :

Longueur d'onde d'excitation (nm)	785
Pièce jointe	SWD
Puissance laser	5
Intégration automatique	SUR
Moyenne	1
Conseil intelligent	autoriser tous
Intervalle de confiance	0,95
Score du match	0,85
Bibliothèque	USP

60 mesures ORS OFF ont été prises à partir de tablettes EQ avec des temps d'intégration variés entre 1 s et 10 s afin d'observer la variation des spectres. Cet ensemble d'échantillons a été utilisé pour obtenir un spectre unique et moyenné, qui a été comparé à un

spectre EQ unique collecté avec l'ORS ON. Les 60 mesures ont également été utilisées pour créer un ensemble d'entraînement utilisé pour la vérification et la comparaison des comprimés contre le rhume Equate et Alka-Seltzer Plus (AS).

RESULT AND DISCUSSION

Figure 2 démontre la gamme spectrale des 60

mesures ORS off :

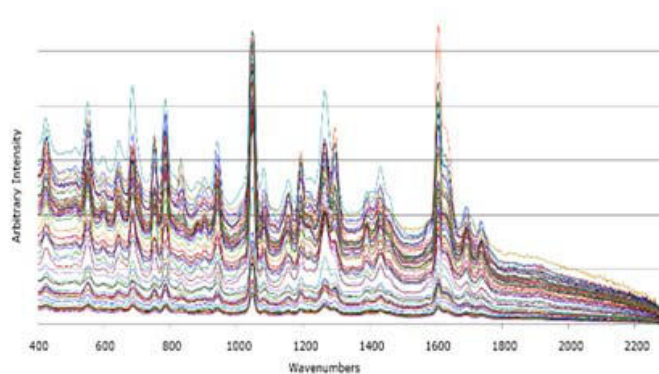


Figure 2. Superposition de 60 spectres ORS OFF

À partir de cet ensemble de données initial, 20 spectres aléatoires ont été choisis pour mieux afficher

la variation spectrale des échantillons hétérogènes dosés avec l'ORS OFF (**Figure 3**):

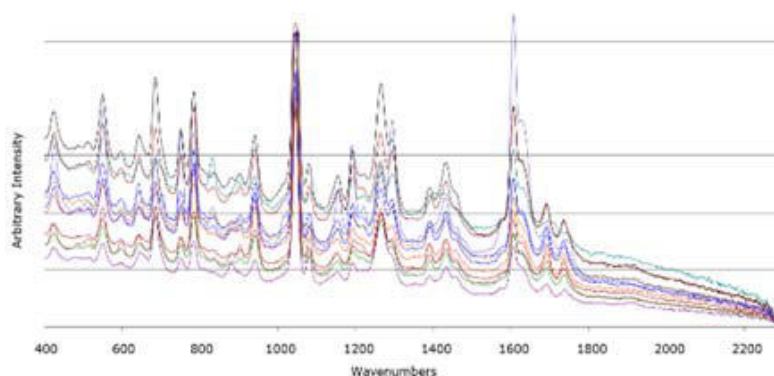


Figure 3. Spectres ORS OFF réduits

Une superposition des spectres ORS OFF moyens de **Figure 2** et un seul spectre ORS ON (**Figure 4**)

démontre clairement l'avantage de la moyenne spatiale de l'ORS :



Figure 4. Comparaison EQ ORS OFFavg/ON

Un seul scan avec l'ORS activé produira non seulement des spectres représentatifs, mais permettra également de gagner un temps d'échantillonnage considérable.

Notre résultat final confirme la vérification des échantillons avec la technologie ORS. Les comprimés froids AS ont été soumis à une méthode de vérification utilisant la valeur p, qui est une analyse

statistique des différences spectrales. Une seule analyse de l'AS comparée dans l'ensemble d'entraînement EQ, **Figure 5**, indique que les médicaments contre le rhume Alka-Seltzer et Equate ne sont pas identiques. Avec la méthode de vérification, l'analyse de l'AS a abouti à un ÉCHEC avec une valeur p de 0,008, malgré la similitude visuelle des spectres :

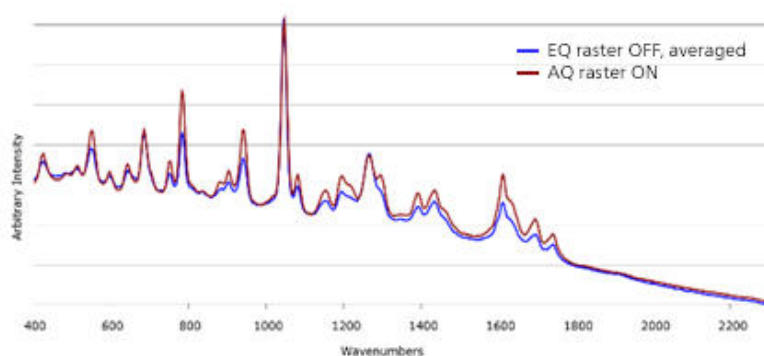


Figure 5. Spectres EQ et AS superposés

CONCLUSION

La technologie ORS de Mira P et de tous les autres instruments fabriqués par Metrohm Raman est un outil puissant pour obtenir des données spectrales précises pour l'identification et la vérification chimiques. Les méthodes Raman traditionnelles nécessitent que l'utilisateur fasse la moyenne de

plusieurs mesures d'échantillons hétérogènes pour obtenir un spectre représentatif. En revanche, l'ORS permet d'économiser du temps et des efforts en fournissant des spectres précis et représentatifs avec une seule mesure.

CONTACT

Metrohm Suisse SA
Industriestrasse 13
4800 Zofingen

info@metrohm.ch

CONFIGURATION



MIRA P Advanced

Le Metrohm Instant Raman Analyzer (MIRA) P est un spectromètre Raman portable performant qui s'utilise pour les déterminations rapides et non destructives et le contrôle des matériaux les plus divers, comme les principes actifs pharmaceutiques et les excipients. De très petite taille, le MIRA P est pourtant très robuste et dispose d'une structure de spectrographe haute efficacité, équipée de notre technologie « Orbital Raster Scan » (ORS) inédite. MIRA P satisfait aux prescriptions FDA 21 CFR partie 11.

Le Advanced Package comprend une lentille avec laquelle les matériaux peuvent être analysés directement ou dans leur conditionnement (classe de laser 3b), ainsi qu'un support de flacon pour analyser les échantillons dans des flacons en verre (classe de laser 1).