

Vérification par test P des comprimés de froid Equate et comparaison avec Alka-Seltzer

Les producteurs de marques génériques proposent des cosmétiques, des médicaments et d'autres produits en concurrence avec les marques nominales, souvent à un prix inférieur. Ce prix inférieur peut refléter l'absence de frais de recherche, de développement et de publicité, mais ne doit jamais impliquer une qualité inférieure, en particulier dans le cas des médicaments en vente libre. À titre d'exemple, les comprimés effervescents contre le rhume Equate (marque Walmart) promettent aux clients les mêmes

ingrédients actifs dans les mêmes proportions et avec une efficacité identique à celle de l'Alka-Seltzer, à un prix beaucoup plus bas. Cette note d'application démontre que la spectroscopie Raman peut vérifier avec succès que ces comprimés effervescents concurrents ne sont pas identiques. Le processus de vérification des ingrédients implique un test p, qui mesure la variabilité acceptable d'un spectre d'échantillon, par rapport à un ensemble d'entraînement représentatif.

INTRODUCTION

Cette note d'application démontre que la spectroscopie Raman permet de distinguer les médicaments contre le rhume en vente libre. Elle décrit également les meilleures pratiques pour établir un ensemble d'entraînement qui permettra de détecter de très petites différences entre les échantillons.

L'analyseur Raman instantané Metrohm (Mira P) est conçu pour l'identification et la vérification rapides et non destructives d'échantillons.

L'identification d'un échantillon inconnu implique la comparaison de son spectre avec une bibliothèque de composés connus. Il en résulte des correspondances spectrales basées sur la similarité. La vérification est sensible à de très petites différences spectrales et est utilisée lorsque l'authenticité d'un échantillon connu doit être confirmée. Un test p est un type d'analyse multivariée utilisé pour la vérification plutôt que pour l'identification. Un test p mesure la variabilité acceptable d'un spectre d'échantillon par rapport à un ensemble d'entraînement représentatif. La valeur obtenue indique la confiance statistique dans le fait que l'échantillon "appartient" à l'ensemble d'apprentissage. Ainsi, les données spectrales peuvent être utilisées pour évaluer et comparer la similarité chimique des médicaments génériques et des médicaments de marque. Le Mira P est équipé de la technologie ORSTM (Orbital Raster Scan), qui augmente la zone d'interrogation sur l'échantillon tout en maintenant une haute résolution spectrale. Cela garantit que même les échantillons inhomogènes, tels que les comprimés effervescents, peuvent être vérifiés en toute confiance.



EXPERIMENTAL

Ensemble de formation

L'efficacité d'une valeur p dépend de la qualité (ou de la robustesse) de l'ensemble d'entraînement. Un ensemble d'entraînement robuste tient compte des variations normales, non liées à la composition chimique de l'échantillon, qui peuvent être rencontrées au cours de la vérification. Par exemple, plusieurs lots du même fabricant ou des lots de différents producteurs doivent être échantillonnés pour l'ensemble d'entraînement. D'autres variations telles que la lumière et les températures ambiantes, les différences entre les contenants des échantillons et la variabilité quotidienne des instruments doivent également être prises en compte.

Pour cette note, des spectres ont été recueillis à

différents endroits de chaque tablette afin de créer un ensemble d'entraînement qui représente toute l'inhomogénéité des tablettes. Un minimum de vingt échantillons est nécessaire à des fins statistiques.

Le Mira P avec une longueur d'onde d'excitation de 785 nm et équipé d'une courte distance de travail (SWD) a été utilisé pour collecter 60 spectres différents : 20 chacun avec des paramètres d'intégration élevés, faibles et automatiques. Ces spectres ont été traités à l'aide du logiciel MiraCal. La même procédure opérationnelle (paramètres d'acquisition de l'instrument) a été utilisée pour établir l'ensemble d'entraînement et pour l'échantillonnage des comprimés :

Puissance laser	5
Intégration automatique	ON
Moyenne	1
Astuce	Autoriser tout
Intervalle de confiance	0.95
Score du match	0.85
Bibliothèque	USP

MÉTHODE

Les comprimés effervescents de soulagement du froid Equate (EQ) ont été utilisés pour créer des ensembles de formation et des procédures d'exploitation. Ceux-ci ont été utilisés pour déterminer la similitude entre les comprimés EQ et les comprimés Alka-Seltzer Plus

(AS). Les comprimés hygroscopiques ont été échantillonnés à partir de l'emballage, ce qui a nécessité de nouveaux échantillons toutes les demi-heures. On a pris soin d'acquérir des spectres provenant de différentes zones de chaque comprimé.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Les valeurs p mesurées, qui sont bien supérieures au niveau de confiance de 0,05, valident la robustesse de

l'ensemble de formation EQ. Voir le **tableau 1** :

Tableau 1. Vérification de l'ensemble de formation du QE

p-value	Résultat
0.146	PASS
0.204	PASS
0.712	PASS
0.648	PASS

Cela indique que les spectres de l'échantillon se situent dans un niveau de variance acceptable, par rapport aux échantillons représentatifs inclus dans l'ensemble d'apprentissage.

L'échantillonnage de comprimés d'Alka-Seltzer et leur comparaison dans le cadre de l'ensemble de formation au QE donnent des résultats intéressants :

Tableau 2. Comparaison des comprimés d'Alka-Seltzer avec l'ensemble d'entraînement EQ

p-value ORS ON	Résultat	p-value ORS OFF	Résultat
0.013	FAIL	0.533	PASS
0.008	FAIL	0.573	PASS
0.008	FAIL	0.197	PASS
0.180	PASS	0.010	FAIL
0.020	FAIL	0.010	FAIL
0.000	FAIL	0.056	PASS
0.000	FAIL	0.131	PASS
0.000	FAIL	0.082	PASS
0.000	FAIL	0.007	FAIL

Le Mira P vérifie avec succès que les comprimés EQ et AS ne sont pas chimiquement équivalents, comme le montrent les valeurs p dans les deux premières colonnes du **tableau 2**. Une expérience supplémentaire, au cours de laquelle les comprimés AS sont échantillonnés avec la trame activée et désactivée, démontre l'effet de l'inhomogénéité sur la vérification. Lorsqu'un échantillon inhomogène est testé avec la trame désactivée, chaque balayage de la

surface ne vérifiera que les composants présents dans une zone très discrète. Les spectres varient en fonction de la composition. L'échantillonnage avec la trame activée a largement échoué à la vérification et a donné lieu à des valeurs p très faibles, mais il a souvent réussi avec la trame désactivée. Si les ingrédients étaient différents en termes d'identité, de quantité et de distribution relative, toutes les analyses devraient échouer.

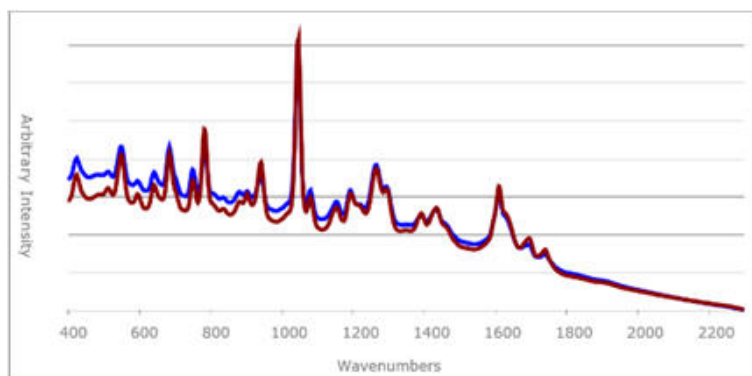


Figure 1. Spectres Raman des échantillons EQ et AS

Les résultats des troisième et quatrième colonnes du **tableau 2**, combinés à une comparaison étroite des pics spectraux observés dans la **figure 1**, suggèrent que les ingrédients de chaque marque sont qualitativement très similaires. Cependant, la

distribution réelle des ingrédients actifs est différente entre les marques, ce qui a entraîné l'échec de la vérification. Cela démontre la contribution de la technique Mira P ORS à la vérification des échantillons.

CONCLUSION

La vérification des valeurs p à l'aide d'un spectromètre Raman portable Mira P permet de déterminer rapidement, facilement et avec succès que l'identité et la proportion des ingrédients actifs de deux

médicaments concurrents en vente libre sont similaires, mais pas identiques. En outre, le Mira P est suffisamment sensible pour détecter les différences d'homogénéité entre les marques.

CONTACT

Metrohm France
13, avenue du Québec - CS
90038
91978 VILLEBON
COURTABOEUF CEDEX

info@metrohm.fr

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).