



Application Note AN-RS-044

Ottimizza l'identificazione e la verifica delle materie prime (RMID) con MIRA P

Il trasferimento del modello di convalida aumenta la produttività

L'utilizzo di un modello di verifica su più strumenti amplia le capacità di identificazione/verifica delle materie prime (RMID) di un produttore velocizzando l'ispezione in entrata, conferendo flessibilità a un'operazione o evitando tempi di inattività.

In uno scenario in cui diversi operatori utilizzano più sistemi MIRA P in sedi diverse, la capacità di qualsiasi operatore di utilizzare qualsiasi MIRA P per convalidare una nuova spedizione semplifica le operazioni e consente di rilasciare rapidamente tale

spedizione alla produzione.

Nella maggior parte dei casi, un modello ben progettato con variabilità del campione intrinseca può essere costruito su un MIRA P e trasferito a un altro. In alcuni casi, la varianza deve essere aggiunta a un set di addestramento con alcuni campioni aggiuntivi. Questa nota applicativa descrive come un modello viene trasferito da un MIRA P a un altro per scalare l'utilizzo di MIRA P in un'intera operazione.

INTRODUZIONE

La creazione di modelli (inclusi campioni di set di addestramento e convalida, impostazioni di procedure operative (OP) e varianza necessaria) è già stata ben consolidata per RMID con un MIRA P unico [1,2].

In sintesi, MIRA Cal P genera modelli basati su PCA (analisi dei componenti principali) utilizzando dati del set di addestramento e parametri del set operativo per verificare le sostanze target. Idealmente, un modello può essere creato su uno strumento («MIRA

P 1»), scaricato su un secondo strumento («MIRA P 2»), quindi convalidato sulla seconda unità e utilizzato direttamente.

Il modello deve essere espanso se il trasferimento iniziale non produce valori p soddisfacenti o non supera la convalida. Ciò comporta l'introduzione di varianza nel modello e/o l'ottimizzazione dei parametri del modello e/o la garanzia di un utilizzo coerente da parte di ciascun operatore dello strumento.

TRASFERIMENTO DEL MODELLO

Questa nota applicativa descrive in dettaglio:

1. il trasferimento di un modello di verifica del materiale da un MIRA P a un altro MIRA P
2. la convalida del successo del trasferimento del modello
3. l'espansione del modello utilizzando una matrice di trasferimento, se necessario

Contatta il rappresentante locale di vendita e/o assistenza Metrohm per il protocollo di trasferimento completo da MIRA P a MIRA P.

L'ottimizzazione dei parametri e/o l'inclusio

ne di dati aggiuntivi che includono la varianza dello strumento e la varianza basata su campioni storici e attuali sono entrambi modi semplici per espandere un modello.

Utilizzando un modello stabilito, i nuovi dati di convalida vengono raccolti da entrambe le unità MIRA P e aggiunti al set di addestramento. In questa fase si consiglia l'ottimizzazione dei parametri. Dopo che questo modello aggiornato è stato caricato sulla nuova unità MIRA P, deve essere convalidato sulla nuova unità.

VALIDAZIONE

La convalida di un modello dimostra che il modello valuta adeguatamente un materiale su un nuovo strumento. In altre parole, i dati di convalida servono come «diagnosi» di come il modello funziona sulla nuova unità.

La convalida è una valutazione di un metodo utilizzando campioni di prova:

- PASS (campioni positivi). Questi sono campioni del materiale target ma sono diversi dai campioni utilizzati per creare il Training Set.

- FAIL (campioni negativi). Questi possono essere materiali diversi o materiali simili ma diversi. Ciò garantisce la specificità di un modello.

È un compito semplice, che richiede solo pochi minuti, eseguire un set di convalida. Ciò informerà i passaggi successivi.

QUANTE OTTIMIZZAZIONI SONO NECESSARIE?

Un buon modo per valutare il successo di un modello trasferito è quello di esaminare le distribuzioni del valore p dei campioni del Validation Set positivi e negativi. Questa è una buona misura della **robustezza** di un modello, ovvero la sua capacità di valutare

correttamente nuovi dati, non solo i dati su cui è stato addestrato. Ad esempio, la **Figura 1** contiene i risultati del Validation Set per il bicarbonato di sodio sul dispositivo MIRA P ricevente (MIRA P 2).

I risultati della convalida iniziale per il bicarbonato di sodio mostrano tutte le caratteristiche dei buoni risultati di convalida (**Figura 1a**).

Le barre rosse indicano che i campioni di convalida negativi stanno fallendo in modo appropriato e anche i campioni positivi stanno passando con valori p elevati.

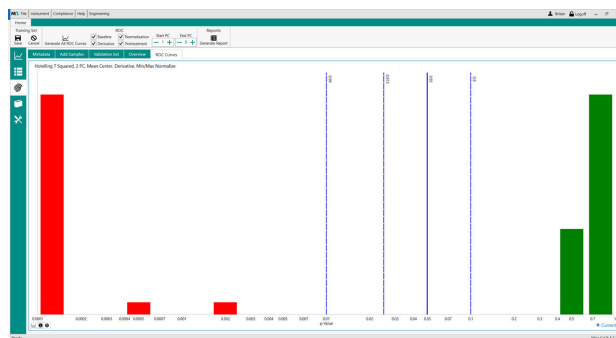


Figure 1a. Validation results for sodium bicarbonate on MIRA P: the original model.

Dopo il trasferimento a MIRA P 2 (**Figura 1b**), i valori p per i campioni negativi e positivi mostrano una varianza maggiore, ma tutti sono pass/falliti in modo appropriato.

In definitiva, questo è un buon esempio di un modello che è stato trasferito e utilizzato immediatamente.

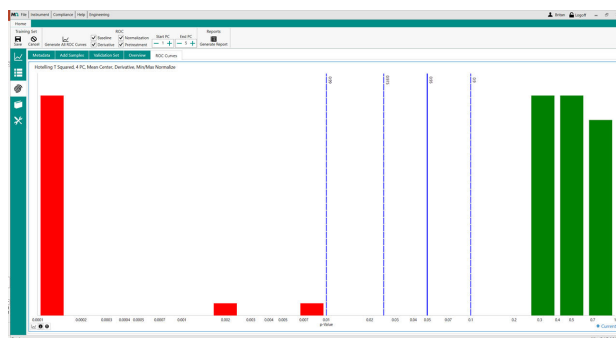


Figure 1b. Validation results for sodium bicarbonate on MIRA P: the model after transfer to another unit.

Il lattosio fluoresce con Raman a 785 nm, ma un modello ben costruito può ospitare tale fluorescenza. Questo è un buon test della capacità di trasferimento del modello.

Il modello del lattosio si trasferisce facilmente, richiedendo solo l'ottimizzazione dei parametri in MIRA Cal P e l'aggiunta di un piccolo numero di scansioni dal nuovo strumento al set di addestramento (Figura 2).

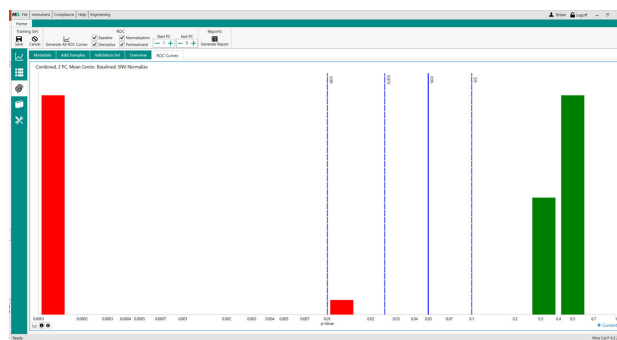


Figura 2a. Risultati di validazione per il lattosio su MIRA P: il modello originale

I valori P hanno mostrato una varianza leggermente maggiore con il nuovo strumento (Figura 2b), ma il modello era robusto.

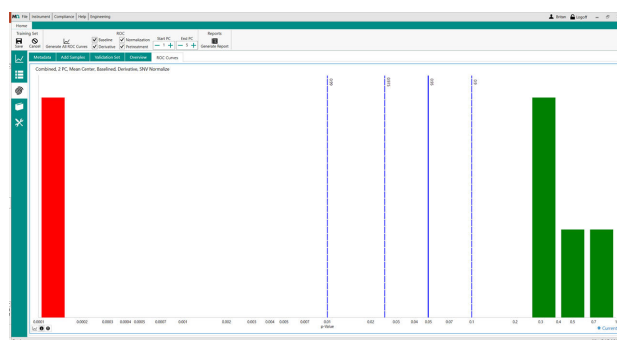


Figura 2b. Risultati di validazione per il lattosio su MIRA P: il modello dopo il trasferimento e l'ottimizzazione dei parametri.

La cellulosa microcristallina (MCC) è un campione impegnativo per il Raman a 785 nm, in quanto è molto fluorescente. Ciò può essere osservato nella distribuzione più ampia dei valori p del set di convalida nel modello originale (Figura 3a).

Pertanto, non ci si aspettava che il modello originale si trasferisse senza la matrice di trasferimento.

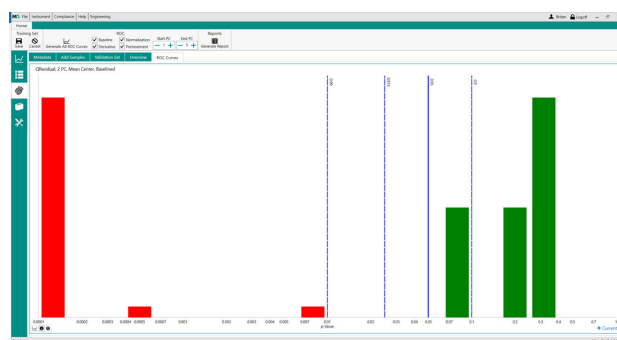


Figura 3a. Risultati di validazione per la cellulosa microcristallina (MCC) su MIRA P: il modello originale

In definitiva, l'ottimizzazione dei parametri e l'utilizzo della matrice di trasferimento hanno fornito un modello robusto che potrebbe essere utilizzato su un secondo strumento MIRA P e con una minore dispersione dei valori p.

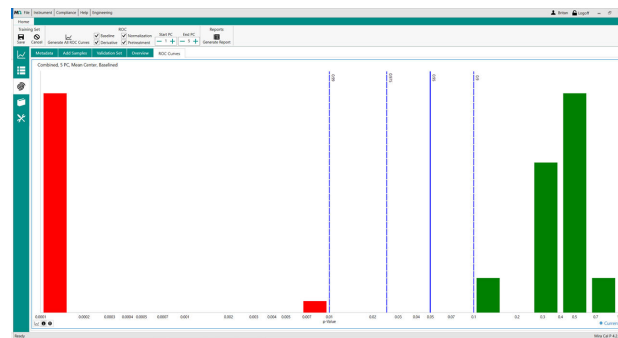


Figura 3b. Risultati di validazione per la cellulosa microcristallina (MCC) su MIRA P: il modello dopo l'ottimizzazione dei parametri e la matrice di trasferimento.

CONFORMITÀ

La conformità con 21 CFR Parte 11 richiede il controllo dei documenti al massimo livello. In particolare, tutti i metadati del modello vengono conservati, garantendo la tracciabilità dopo il trasferimento del modello. I mezzi supportati dal produttore per questo

sono semplici: MIRA P Model Transfer Protocol include un foglio di approvazione per registrare e tracciare i dati dall'esportazione MIRA Cal P, attraverso la matrice di trasferimento e l'importazione in MIRA Cal P.

CONCLUSIONE

I vantaggi dell'utilizzo di più dispositivi MIRA P per la verifica delle materie prime includono operazioni più fluide e tempi di consegna più rapidi dei prodotti. Questa nota applicativa è intesa a guidare gli utenti attraverso il trasferimento del modello e consentire l'implementazione di più strumenti MIRA P.

Dai suggerimenti per il trasferimento più semplice agli strumenti per attività più impegnative, vogliamo che tu sia sicuro di portare la tua ispezione con MIRA P al livello successivo. Questo diagramma di flusso è un rapido riferimento per il flusso di base delle operazioni durante il trasferimento da MIRA P a MIRA P.



RIFERIMENTI

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

info@metrohm.it

CONFIGURAZIONE



MIRA P Basic

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 unica ORS (Orbital-Raster-Scan). MIRA P soddisfa pienamente le direttive della normativa FDA 21 CFR Part 11.

Il pacchetto MIRA P Basic consente all'utente di adattare lo strumento MIRA P alle sue esigenze. Il pacchetto MIRA Basic è un pacchetto iniziale contenente i componenti fondamentali necessari per il funzionamento di MIRA P.

Il pacchetto base contiene gli accessori per la verifica/calibrazione MIRA, la libreria USP e l'accessorio LWD per l'analisi in flaconi o sacchetti. Uso della classe di protezione laser 3B.



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).



MIRA P Flex

Il MIRA P Flex Package consente all'utente di adattare lo strumento MIRA P alle sue esigenze. Il Flex Package contiene tutti i componenti base per l'utilizzo di MIRA P, ma non gli accessori per la raccolta dei campioni. Per il funzionamento è necessario almeno un accessorio per la raccolta dei campioni. Il MIRA P Flex Package contiene la libreria USP, gli accessori per la calibrazione/verifica e un cavo USB. Funzionamento con classe 3B.