UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
DIPARTIMENTO DI
SCIENZE FARMACEUTICHE
Sezione di Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche Maria Edvige Sangalli

Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche – E25

Fabbricazione Industriale dei Medicinali – 4 CFU

Prof. Andrea Gazzaniga

Quality by Design: un framework indispensabile per l'industria farmaceutica

Dott. Stefano Selva (Head of Pharmaceutical Technology, Recordati)

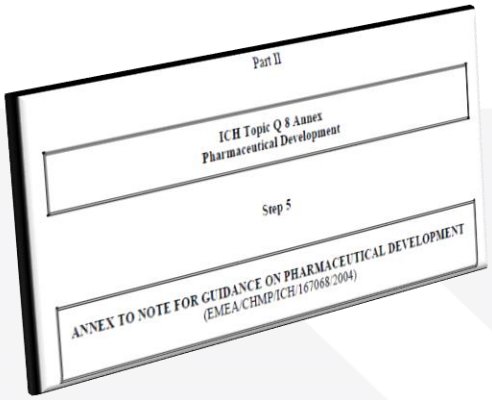
Quality by Design: *un framework indispensabile per l'industria farmaceutica*

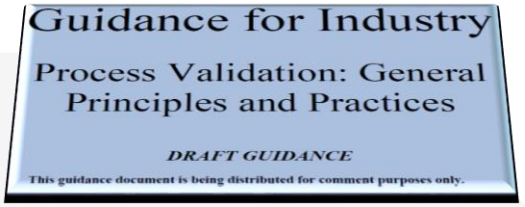
Stefano Selva
Head of Pharmaceutical Development
Recordati Milan Headquarter

Università degli Studi di Milano
Scuola di Fabbricazione dei Medicinali
Mercoledì 28 Ottobre 2015

Agenda

- *Quality by Design: Authorities point of view & relevant guidelines*
- *QbD: general list of tools*
- *Focus on Design of Experiments: the most popular (and powerful) tool of QbD*





- EMEA/CHMP/167068/2004 – ICHQ8 (R2) – NfG on Pharmaceutical Development – Part I & II
- ICH Q9 2005 – Quality Risk Management
- EMEA/CHMP/214732/2007 – ICHQ10 – Pharmaceutical Quality System
- CPMP/QWP/3015/99 – NfG on Parametric Release
- EUDRALEX GMP ANNEX 17 – 2015
- EUDRALEX VOL 4 GMP ANNEX 20 – Analoga ICH Q9 - 2008
- CPMP/QWP/848/96 – NfG on Process Validation
- GfI Process Validation: General principles and Practises DRAFT FDA – Nov 2008
- EU 1234 sulle variazioni
- ICHQ6A (già introdotti concetti di upstream shifting)
- WHO on Quality Risk Management (analoga ICH Q9)

RECORDATI

Quality by Design: **EMA** point of view

ICH Q8/9/10/(11) – A New Vision

Develop a harmonised pharmaceutical quality system applicable across the lifecycle of the product emphasizing an integrated approach to quality risk management and science

Brussels, 2003

QbD: Regulatory Opportunities for Industry

An enhanced, QbD approach to pharmaceutical development provides opportunities for more flexible regulatory approaches, for example:

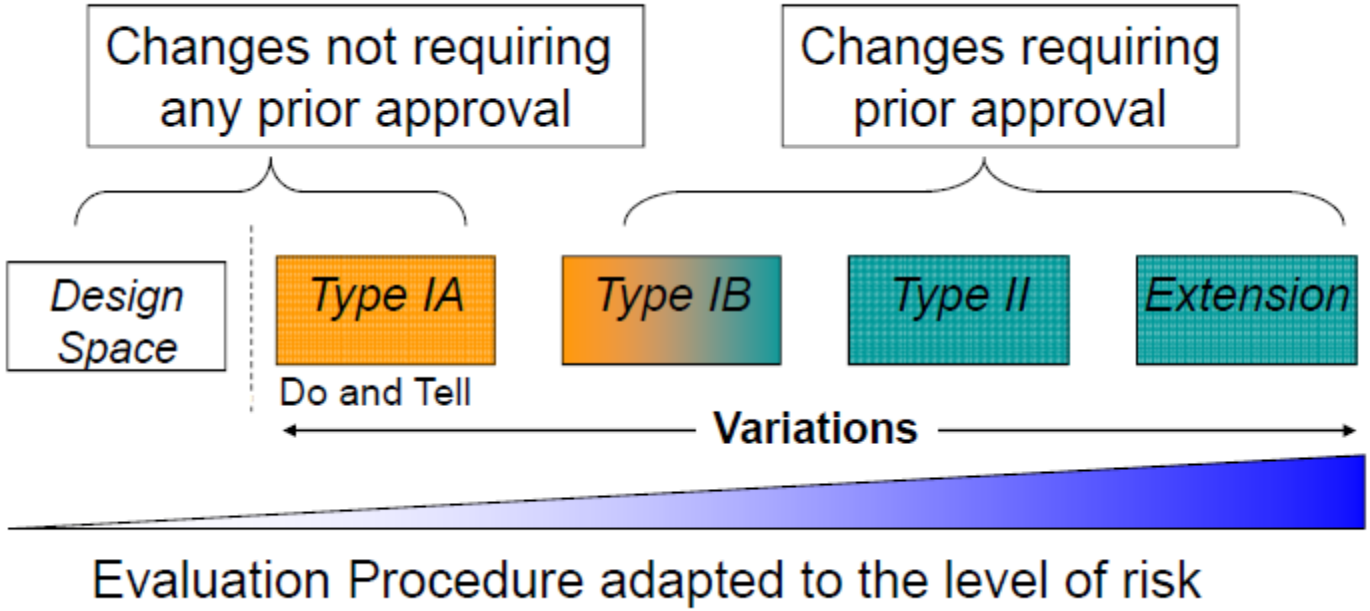
- Risk-based regulatory decisions (assessment and inspections)
- Manufacturing process changes within the approved Design Space without further regulatory review
- Reduction of post-approval submissions
- Real-time quality control, leading to a reduction of end-product release testing (Real Time Release)

Presented by: Riccardo Luigetti
EMA Scientific Administrator

Quality by Design: **EMA** point of view

EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Types of variations



QUALITY BY DESIGN: **FDA** POINT OF VIEW

Lawrence X. Yu, Ph. D.
Director for Science
Office of Generic Drugs
Food and Drug Administration

What is Quality by Design?

- ICH Q8®
  - The pharmaceutical Quality by Design (QbD) is a systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management
- Quality by Design Tools
  - Design of experiments (DoE)
  - Risk assessment
  - Process analytical technology (PAT)

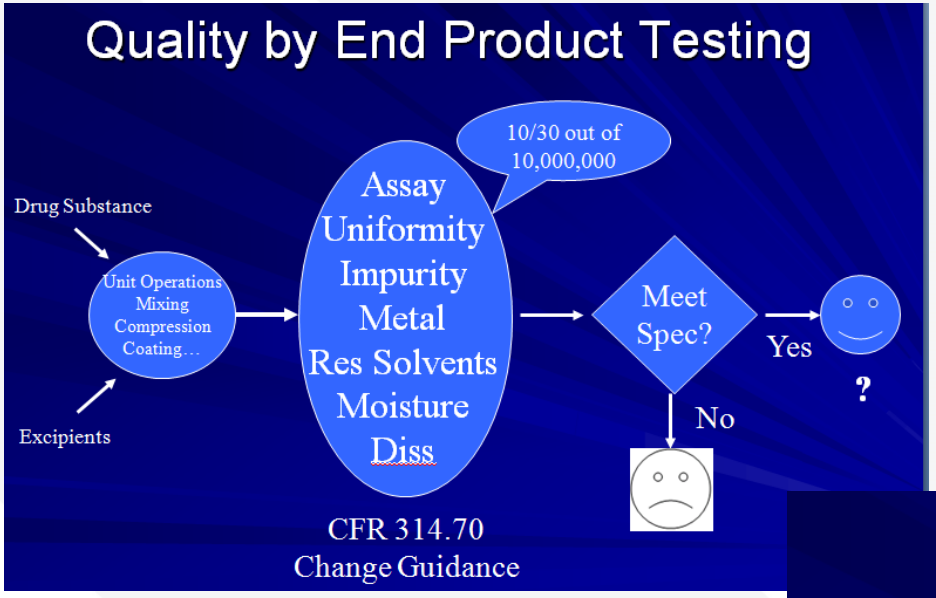
What is Quality by Design (QbD)?

- ***Quality***
  - *Acceptably low risk of failing to achieve the desired clinical attributes*
- ***Pharmaceutical Quality***
  - *= f {drug substance, excipients, manufacturing..}*
- ***QbD***
  - *'Product and process performance characteristics scientifically designed to meet specific objectives, not merely empirically derived from performance of test batches' (Janet Woodcock, 2004)*

AAPS-Chicago 2009

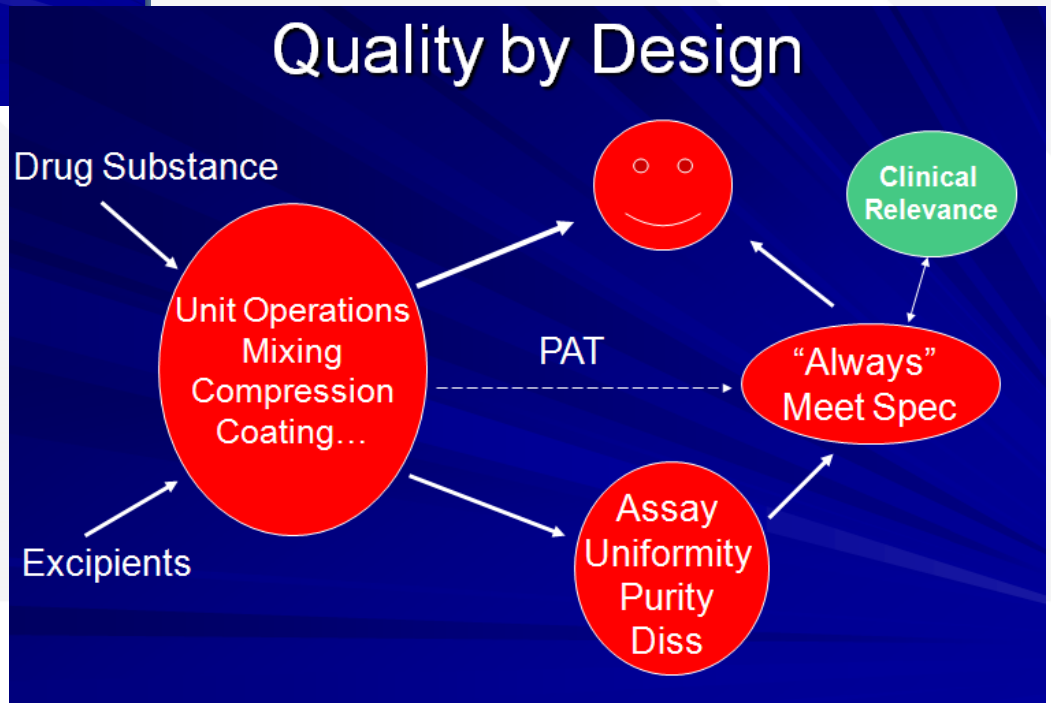
Rakhi B. Shah, Ph.D.
U.S. Food and Drug Administration

Quality by design: **FDA** point of view



Lawrence Yu, PhD
Director for Science
Office of Generic Drugs
Food and Drug Administration

UN'IMPLEMENTAZIONE CORRETTA: DA APPROCCIO SEQUENZIALE A CICLICO



Suddivisione ‘verticale’ delle ‘fasi di rischio’ in ICH Q9

***Identificazione del rischio**: vengono individuate le cause di rischio ma non ancora quantificate; il rischio viene ‘spacchettato’ nelle diverse sorgenti (Fish-bone diagram); la prior Knowledge svolge un ruolo dominante*

Avviene una ‘trascrizione’ del rischio da QUALITATIVO a QUANTITATIVO: la Failure Model Effects Analysis è sicuramente il tool più importante della categoria

*Vengono applicate **tecniche statistico-matematiche ATTIVE (a monte) e/o PASSIVE (a valle)**; il rischio viene ‘tradotto’ in linguaggio matematico e correlato a determinate variabili indipendenti; esso viene ri-definito periodicamente durante il ciclo di vita del prodotto (concetto ‘continual validation’)*

Praticamente.. Cos'è il Quality by design e come si implementa?

- *Per QbD si intende un **POOL di tecniche** da applicarsi **'trasversalmente'** ai settori nell'intero product lifecycle;*

- *Le tecniche possono essere di organizzazione, raccolta dati e determinazione quantitativa del rischio associato (**Risk Analisys**) e statistico-matematiche (**analisi dati uni- e multi-variata**)*

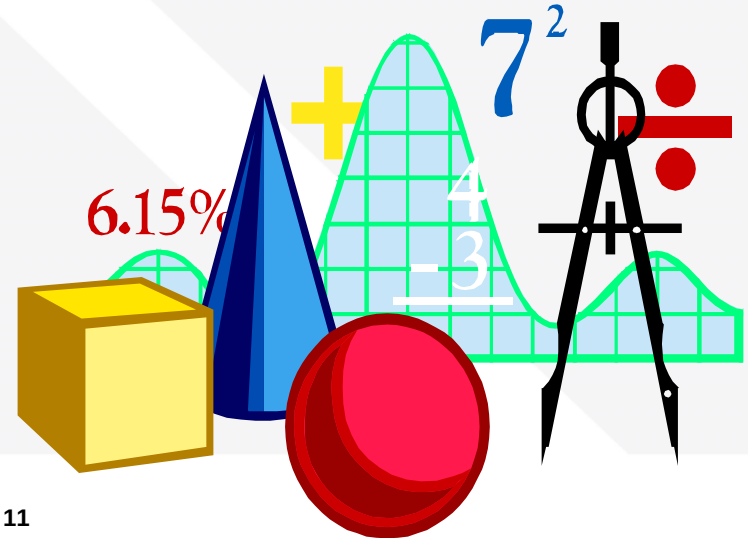
- *Le tecniche statistico-matematiche si dividono in **attive** (DoE, Latin squares, ecc..) o **passive** (control charts, MSPC, CAPA analysis, **ecc**…)*

- *Come specificato da ICH Q8, si **implementano 'gradualmente'** e mantenendo un **approccio 'flessibile'** riferito al prodotto/processo in questione e comunque all'ambito farmaceutico*

- *NON HA SENSO APPLICARE TALI TECNICHE SOLO A LIVELLO INTRA-SETTORE: QUESTE DEVONO ESSERE TRASFERIBILI NELLA FILIERA DEL PRODOTTO (fornitore-cliente interno)*

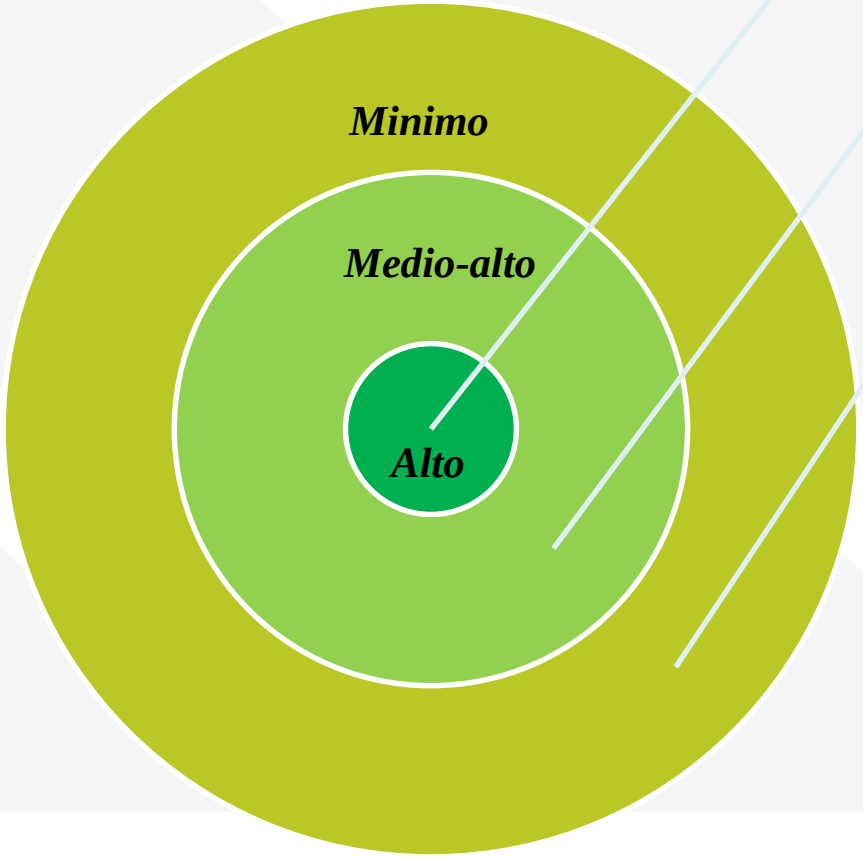
- *Rappresentano un modo (potenzialmente incontestabile) per rendere **OGGETTIVO un test** o un modello definito*

I tools…



Livelli del ‘product understanding’

A seconda del livello di ‘approfondimento’ desiderato le tecniche applicabili diventano via via più complesse..



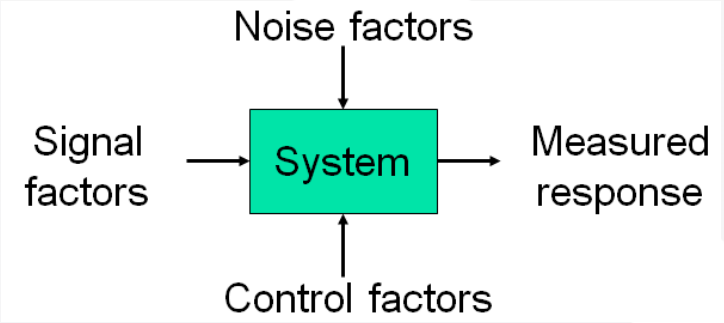
Risk Assesment+Continual validation: DoE, model scale-up & MSPC (± PAT analitici)

Risk Assesment: DoE, modelling, model scale-up, SPC

Risk Identification + Risk analysis

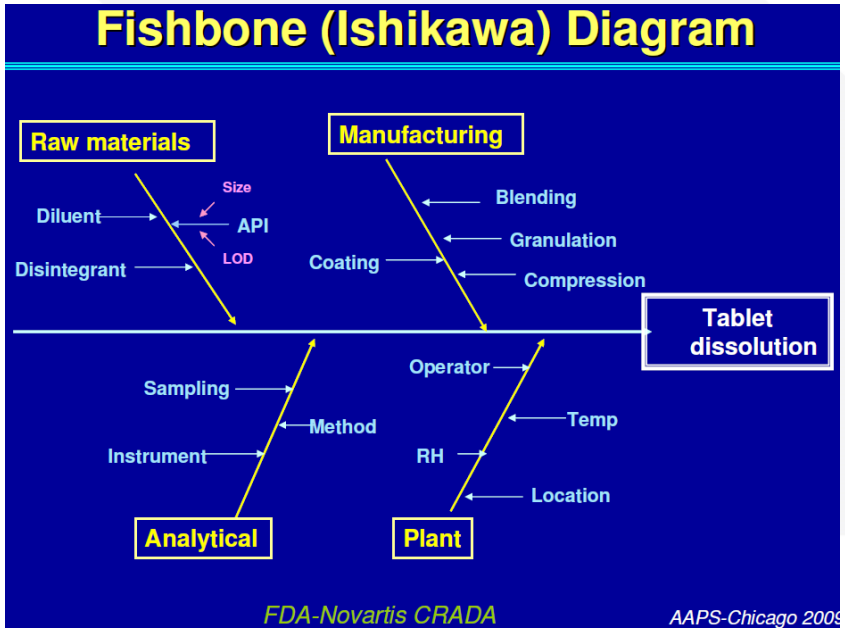
Tools per risk identification & analysis

Scopo finale è quello di identificare i fattori (few survivors) che ha senso indagare in maniera attiva e definire condizioni di controllo per altri potenziali fattori influenti



Estratto dall'ICH Q9 (QRM); Section 5

- Basic risk management facilitation methods (flowcharts, check sheets etc.)
- Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)
- Fault Tree Analysis (FTA)
- Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
- Hazard Operability Analysis (HAZOP)
- Preliminary Hazard Analysis (PHA)
- Risk ranking and filtering
- Supporting statistical tools



Failure Mode Effect Analysis (FMEA)

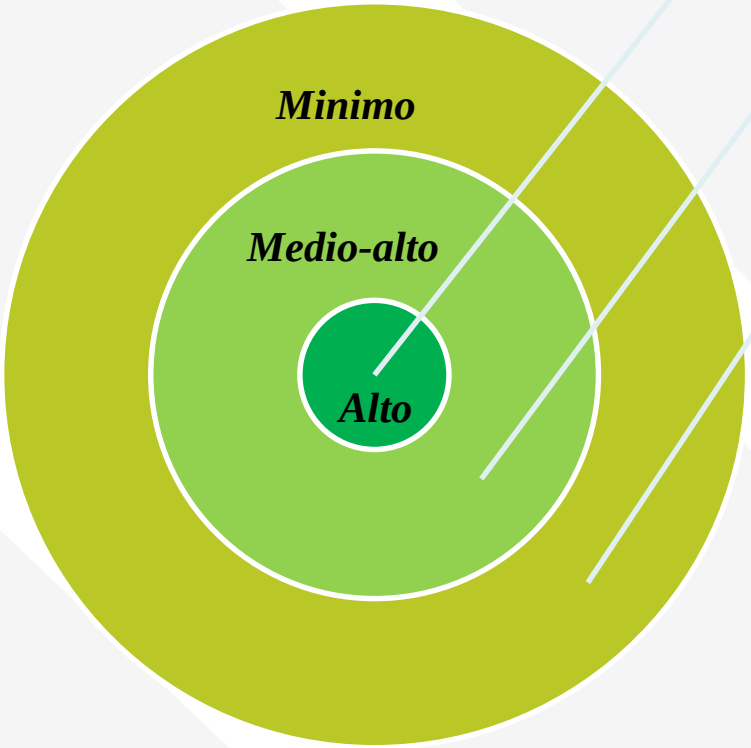
RPN* = Probability X Impact X Detactability

Variable	Failure Mode (p)	P	Impact	I	Detectability	D	RPN*
Mesh size	Broken screen	1	Comp, psd, flow	5	Operator, batch record	4	20
LOD	Low LOD	1	PSD, fines, flow	2	Near infra-red	1	2

*RPN is Risk Priority Number

FDA-Novartis CRADA AAPS-Chicago

Livelli del ‘product understanding’



Risk Assesment+Continual validation: DoE, model scale-up & MSPC (± PAT analitici)

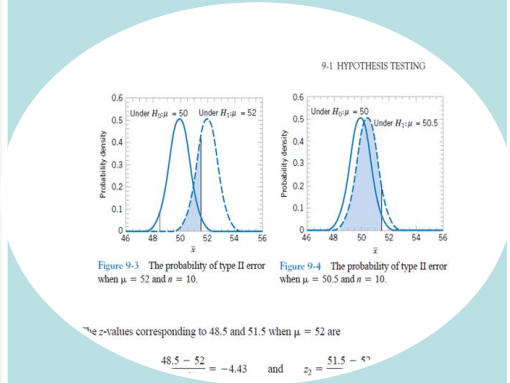
Risk Assesment: DoE, modelling, model scale-up, SPC

Risk Identification + Risk analysis

Scenario	Potential Opportunity
1. Comply with GMPs	Compliance – status quo
2. Demonstrate effective pharmaceutical quality system, including effective use of quality risk management principles (e.g., ICH Q9 and ICH Q10).	Opportunity to: (e) increase use of risk based approaches for regulatory inspections.
3. Demonstrate product and process understanding, including effective use of quality risk management principles (e.g., ICH Q8 and ICH Q9).	Opportunity to: (f) facilitate science based pharmaceutical quality assessment; (g) enable innovative approaches to process validation; (h) establish real-time release mechanisms.
4. Demonstrate effective pharmaceutical quality system and product and process understanding, including the use of quality risk management principles (e.g., ICH Q8, ICH Q9 and ICH Q10).	Opportunity to: (i) increase use of risk based approaches for regulatory inspections; (j) facilitate science based pharmaceutical quality assessment; (k) optimise science and risk based post-approval change processes to maximise benefits from innovation and continual improvement; (l) enable innovative approaches to process validation; (m) establish real-time release mechanisms.

ICH Q10 – Annex I.

Tools statistico-matematici di risk evaluation e risk control

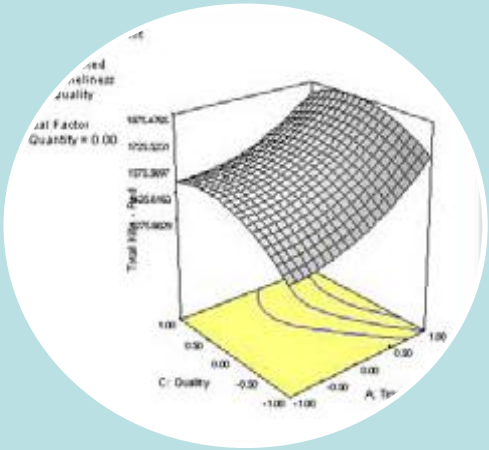


Test Univariati parametrici e non parametrici

- t – test
- f-test
- ANOVA
- Wilcoxon
- Mann-Whitney
- Normal plot
- Bartlett & Levene
- Tukey's test
- LSD
- ecc….

Settori applicabilità? TUTTI

SCOPO: oggettività nel trattamento dati e significatività dei test di confronto

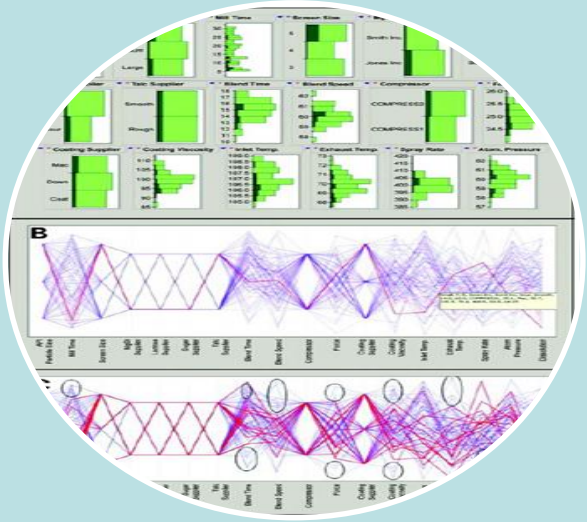


Metodologie multivariate ATTIVE

- RCBD
- Latin Squares
- Graeco Squares
- **Design of Experiments (full or fractional)**
- **Response Surface Methodology**
- Steepest Ascent Method
- ecc…

Settori applicabilità? Sviluppo prodotto & processo / Reparti analitici

SCOPO: Process Understanding & Modelling



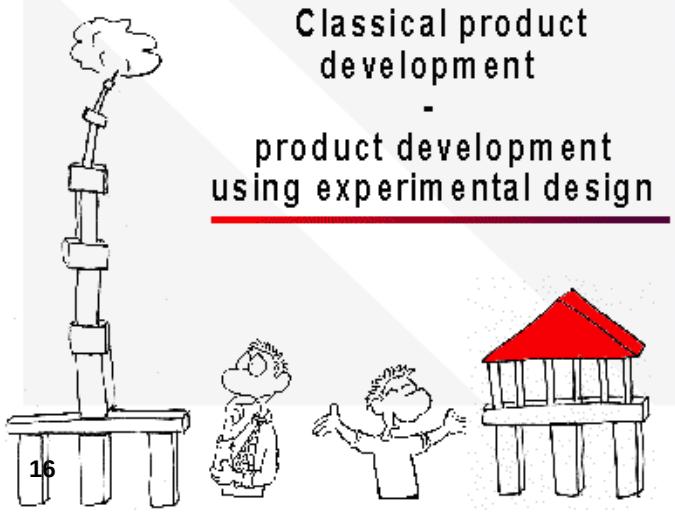
Metodologie uni/multivariate PASSIVE

- **Univariate Control Charts (attributi o variabili) - SPC**
- Capability Analysis
- Linear Regression
- Multiple Linear Regression
- **Multivariate Control Charts (MSPC)**
- **Mahalanobis Distance**; Euclidean Distances
- T^2 Hotelling test

Settori applicabilità? Manufacturing; Quality Assurance

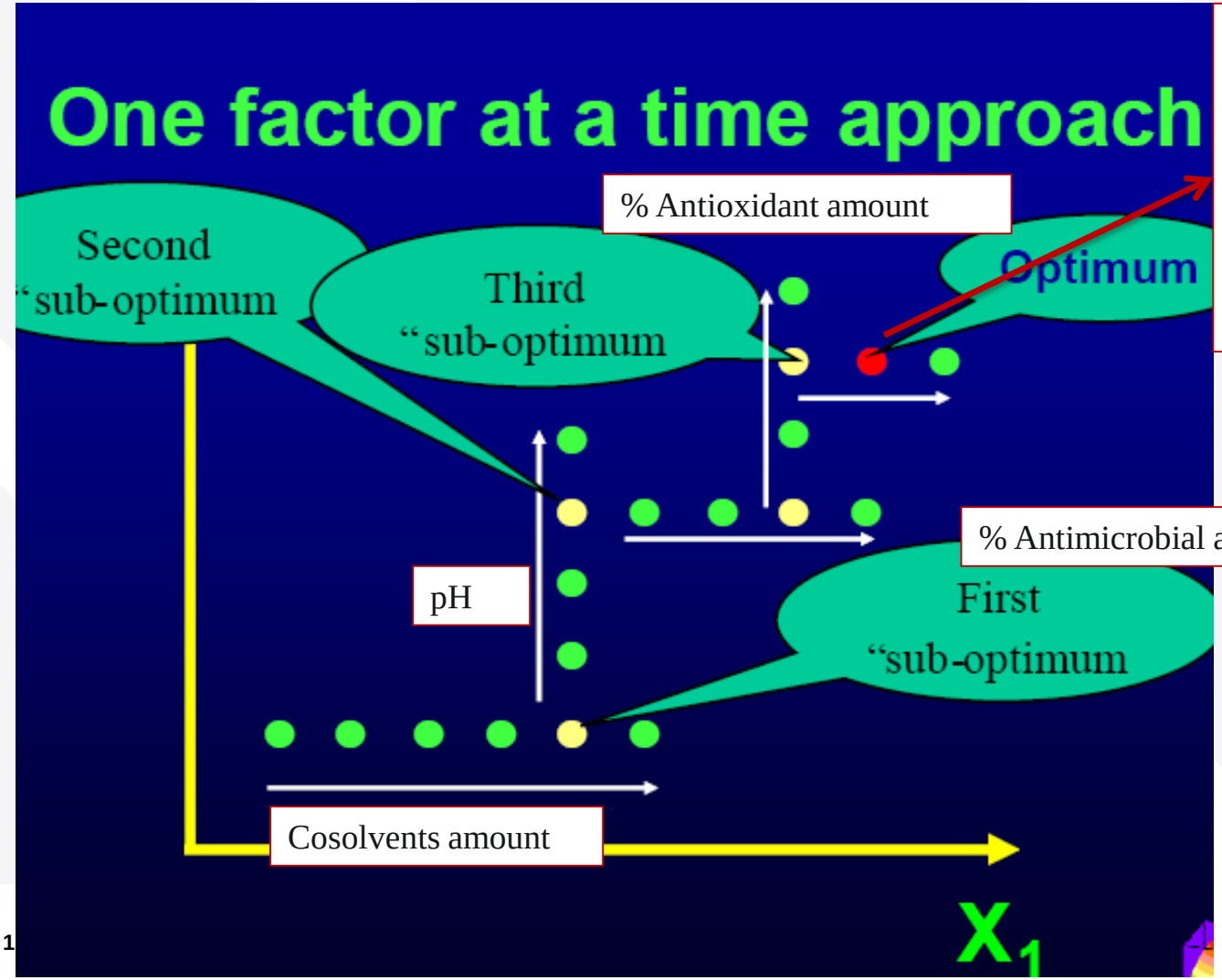
SCOPO: Process Understanding & Modelling;

Lo strumento attivo del QbD: il Design of Experiments…



The traditional ‘univariate’ approach: OFAT

Obj: Optimization of the microbiological and chemical stability of a liquid formulation



Is it REALLY the best composition for my formulation?

Why not?

1.

2.

…..

The QbD multivariate approach: design of experiment

Obj: Optimization of the microbiological and chemical stability of a liquid formulation

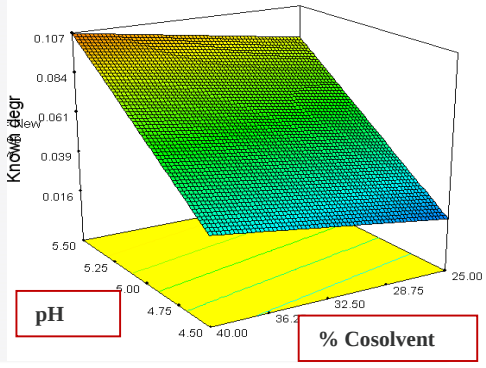
Choosing the approrpiate range for each formulation factor, a multivariate design furnishes more information.

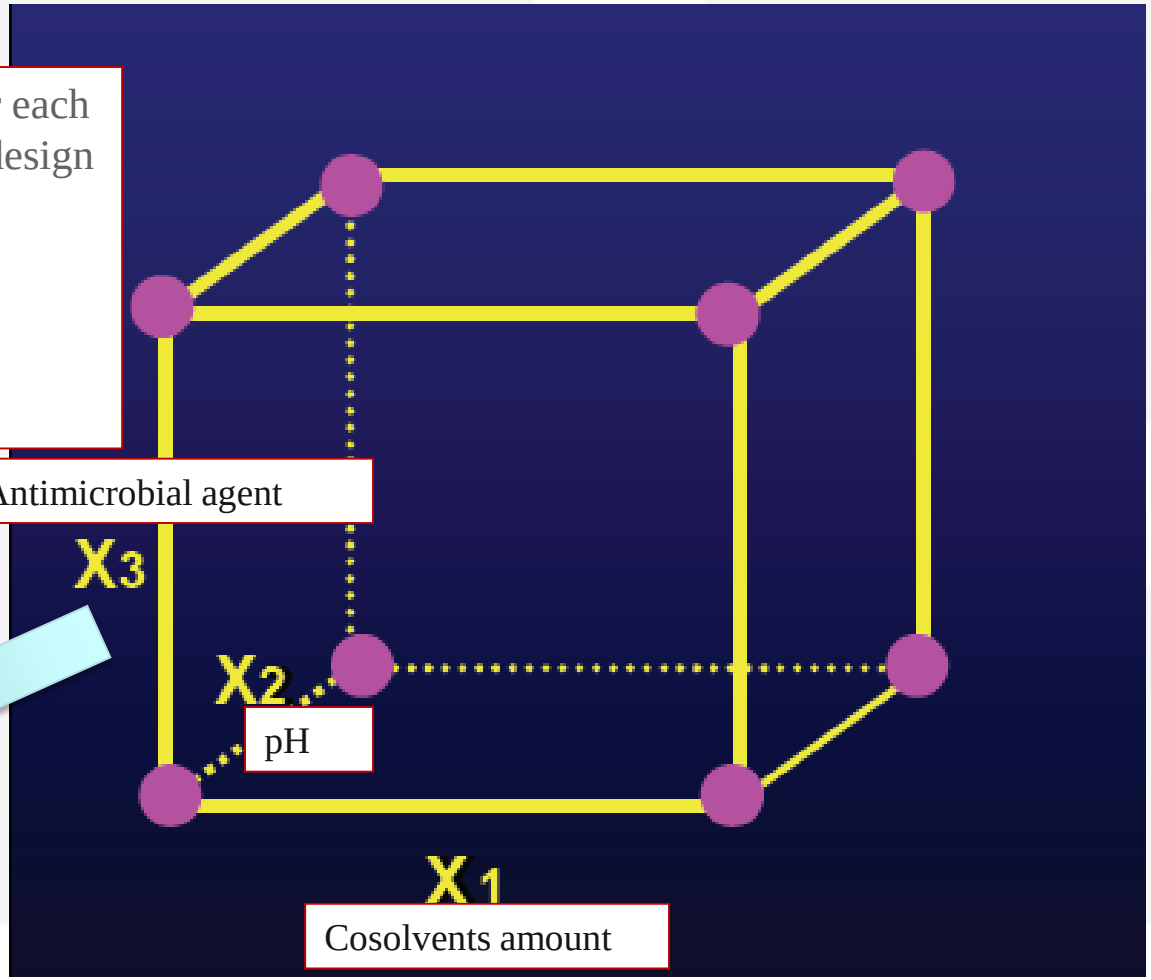
Why?

1.

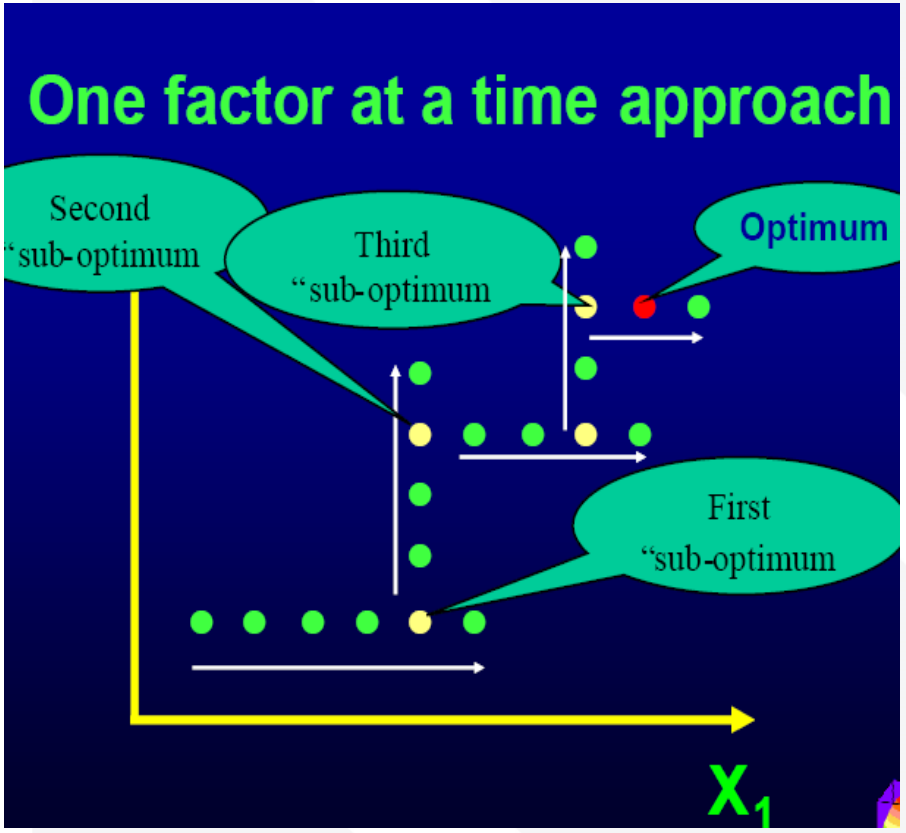
2.

…





What about the OFAT method?



✓Monodimensional development (univariate approach)

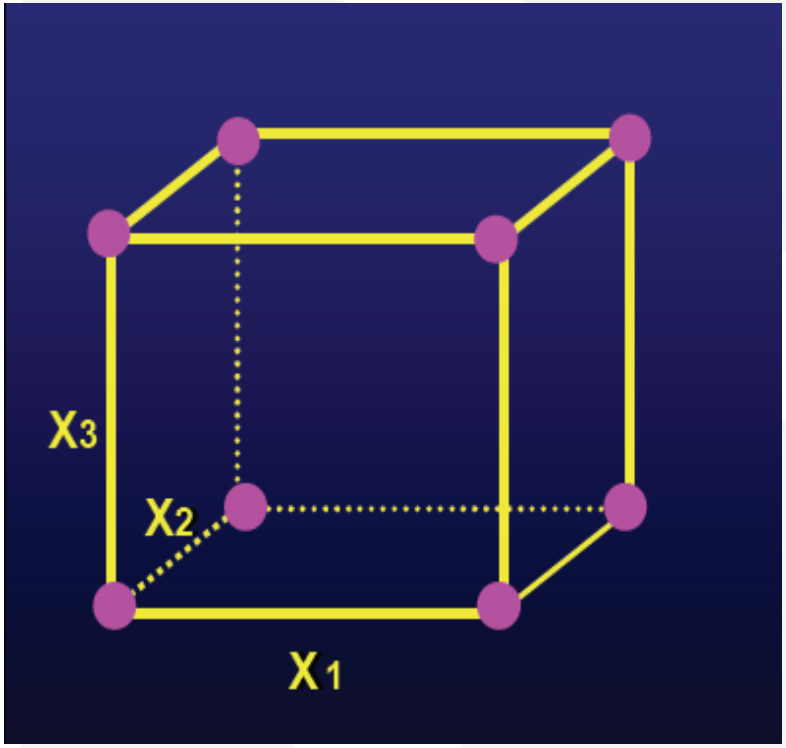
✓ Only the prior-knoledge could drive the formulation pattern

✓ It is not possible to investigate interactions between factors

✓ The order used to study the factors has an impact on the final results

✓ No mathematical/statistical model defined

What about the DoE method?



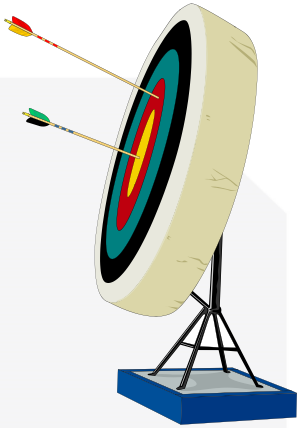
✓Multidimensional development (multivariate appoach). All the trials have to be planned before.

✓ After selection of operative ranges, all the factors are moved simultaneously (2^k trial, where k is the number of factors investigated)

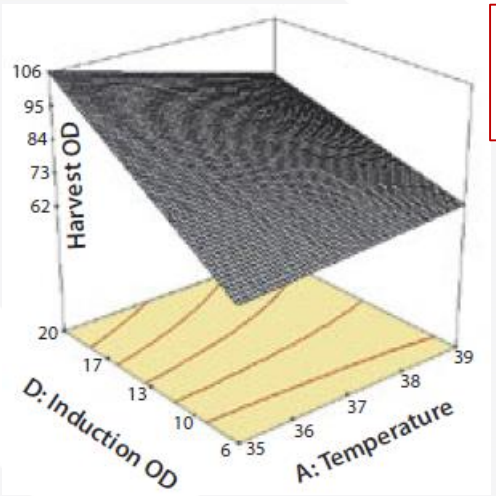
✓ The weight of each factor is defined jointly with their potential interactions.

✓ A mathematical/statistical model was obtained: it could be used to predict responses into the Design Space

La funzione matematica ‘dietro’ al DoE(effects’ model)

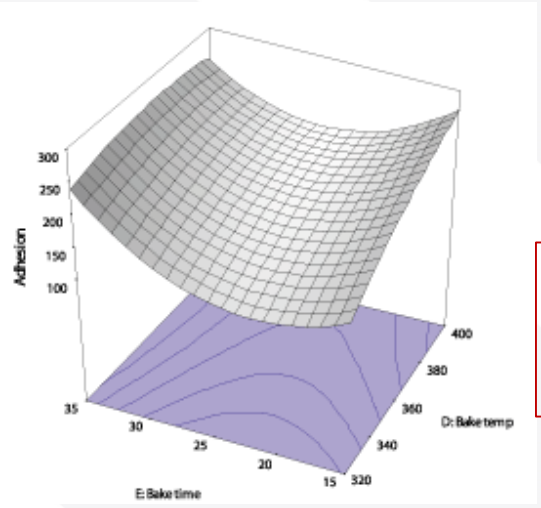


Il DoE permette l’ottenimento di una funzione matematica di trasferimento tanto più ‘dettagliata’ quante più coordinate si inseriscono a priori (o per implementazione) nel ‘disegno’; la funzione può essere lineare con/senza interazioni, quadratica o cubica



Per 3 fattori servono 8 prove in Full Factorial

DoE lineare 2^k privo di Center Points – Ideale per lo SCREENING - Fattori in neretto sotto



Per 3 fattori servono almeno 17 prove in Full Factorial

DoE 3^k / RSM quadratico o cubico – Ideale per l’ottimizzazione (sulla scala finale) – Fattori in rosso sotto

$$Y = \beta_0 + \beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \beta_3X_3 + \beta_{12}X_1X_2 + \beta_{13}X_1X_3 + \beta_{23}X_2X_3 + \beta_{123}X_1X_2X_3 + \gamma_1X_1^2 + \gamma_2X_2^2 + \gamma_3X_3^2 + \ldots\ldots + \varepsilon$$

Perche’ serve la ‘componente’ statistica e che cos’e’?

1. Indica se il modello ottenuto è attendibile (spiega gran parte della variabilità totale) e utilizzabile per previsioni interne al DS: *attenzione agli indici!*

2. Indica QUALI fattori e/o interazioni sono STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVI (p-value) e quindi da includere nel modello

3. ***Oggettiva e rafforza il disegno sperimentale da sottomettere in CTD!***

4. CHE COS’E’? Si tratta di un’ANOVA in cui la componente di variabilità spiegabile da un fattore è ‘confrontata’ con l’errore random (noise) del sistema.

Esempio di Output su disegno 2^3 Full Replicated

Source	Sum of Squares	DF	Mean Square	F Value	Prob > F	
Model	70.75	4	17.69	26.84	<0.0001	significant
A	*36.00*	*1*	*36.00*	*54.62*	*<0.0001*	
B	*20.25*	*1*	*20.25*	*30.72*	*0.0002*	
C	*12.25*	*1*	*12.25*	*18.59*	*0.0012*	
AB	*2.25*	*1*	*2.25*	*3.41*	*0.0917*	
Residual	7.25	11	0.66			
Lack of Fit	*2.25*	*3*	*0.75*	*1.20*	*0.3700*	*not significant*
Pure Error	*5.00*	*8*	*0.63*			
Cor Total	78.00	15				

Std. Dev.	0.81	R-Squared	0.9071
Mean	1.00	Adj R-Squared	0.8733
C.V.	81.18	Pred R-Squared	0.8033
PRESS	15.34	Adeq Precision	15.424

Factor	Coefficient Estimate	DF	Standard Error	95% CI Low	95% CI High
Intercept	1.00	1	0.20	0.55	1.45
A-Carbonation	1.50	1	0.20	1.05	1.95
B-Pressure	1.13	1	0.20	0.68	1.57
C-Speed	0.88	1	0.20	0.43	1.32
AB	0.38	1	0.20	−0.072	0.82

Componente statistica

Componente matematica

Concetto di matrice fractional (ridotta/a risoluzione minore)

In una matrice full factorial 2^3 si dovrebbero eseguire 8 lotti (senza Center Points) per stimare l'effetto di 3 fattori principali (X_1, X_2, X_3), delle loro 3 interazioni binarie e dell'interazione ternaria: 7 stime con 8 prove (l'ultimo 'grado di libertà' è necessario per stimare l'errore standard)

Exp #	X_1	X_2	X_3
1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1
4	+1	+1	-1
5	-1	-1	+1
6	+1	-1	+1
7	-1	+1	+1
8	+1	+1	+1

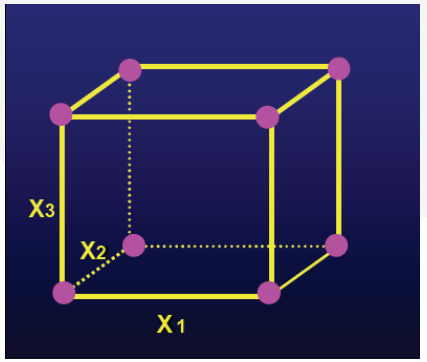
X_1	X_2	X_3	X_1X_2	X_1X_3	X_2X_3	X_4
-1	-1	-1	+1	+1	+1	-1
+1	-1	-1	-1	-1	+1	+1
-1	+1	-1	-1	+1	-1	+1
+1	+1	-1	+1	-1	-1	-1
-1	-1	+1	+1	-1	-1	+1
+1	-1	+1	-1	+1	-1	+1
-1	+1	+1	-1	-1	+1	-1
+1	+1	+1	+1	+1	+1	+1

'Al posto' dell'interazione ternaria (che non mi interessa in quanto difficilmente influente) si potrebbe decidere di stimare l'effetto di un quarto fattore (mantenendo inalterato in n° di lotti)

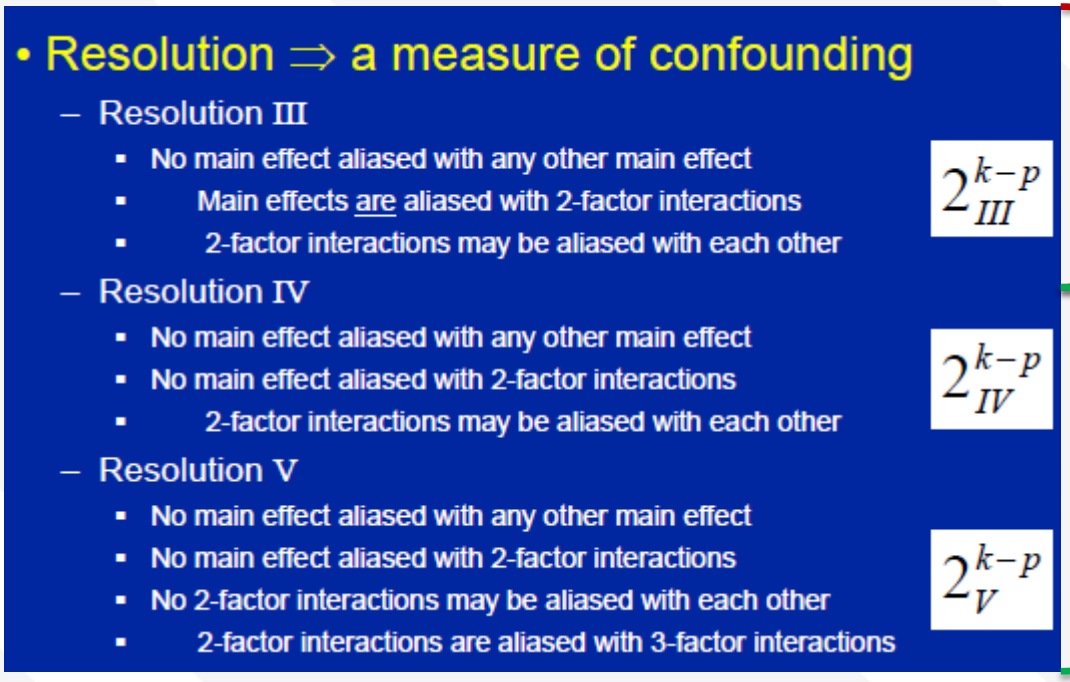
Va da sé che questo crea una perdita di Resolution in quanto stimo l'effetto di 4 fattori con 8 prove invece che con 2^4 = 16 prove

Alcune regole generali:

- L'uso dei disegni fractional è tanto più funzionale (e sicuro) quanti più fattori ci sono in studio (x > 4-5)
- **In campo farmaceutico** (a differenza di altri settori..) **le interazioni sono 'molto frequenti'** per cui l'eccessiva 'saturazione' dei disegni è troppo rischiosa
- La selezione di una matrice ridotta e il de-aliasing vanno sempre effettuate tramite **software validati** (es. Design Expert®, SAS JMP ®, Minitab®).



Concetto di matrice fractional (ridotta/a risoluzione minore)



Matrici Res III, Plackett-Burman e Taguchi NON dovrebbero essere utilizzate in campo farmaceutico

Matrici SUPERIORI a Res III possono essere utilizzate: un de-aliasing critico e mediato dal software è comunque OBBLIGATORIO in caso di fractional factorial design.

Alcune considerazioni utili:

• Il full factorial è l'UNICO disegno che sicuramente non è soggetto a rischi di aliasing e fornisce una maggiore sicurezza sulla stima dell'errore standard del sistema (hidden replication)

• ***L'addizione di Center Points*** è SEMPRE consigliabile: oltre che fornire la reale variabilità del processo permette anche la stima di un'eventuale curvatura del disegno a 2 livelli

Case Study: screening Design su f.f.liquida (L.I. Model)

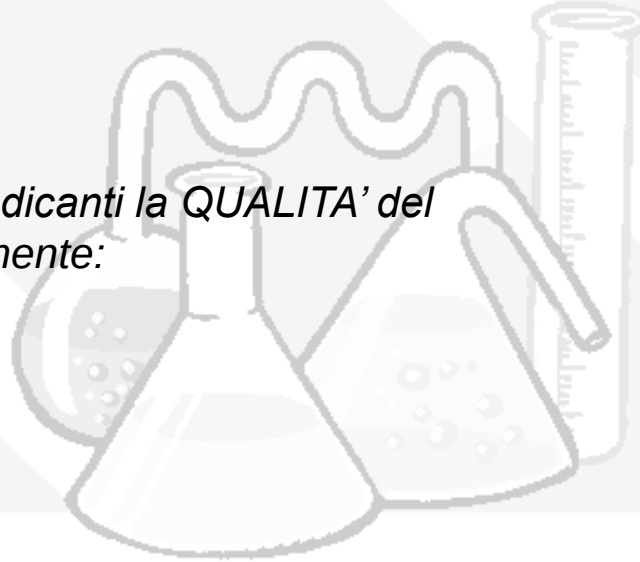
Case study: formulazione e definizione del Design Space

Forma farmaceutica indagata: *gocce orali ad elevata concentrazione di p.a. (da diluire opportunamente al momento dell'uso); lo sviluppo formulativo fu eseguito con* ***metodo OFAT*** *che ha premesso di definire alcuni parametri critici per il prodotto ovvero:*

1. ***pH finale della formulazione***
2. ***Esposizione alla luce naturale (rischio di fotodegradazione)***
3. ***Temperatura durante la fase di lavorazione***

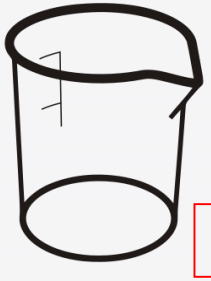
Le variabili dipendenti (CTQs) *selezionate in quanto indicanti la QUALITA' del prodotto furono unicamente di natura chimica e precisamente:*

- *Titolo del p.a.*
- *Titolo di un degradato noto;*
- *Titolo degradati incogniti di origine fotolitica e non*



Case study: processo sviluppato e sua ottimizzazione

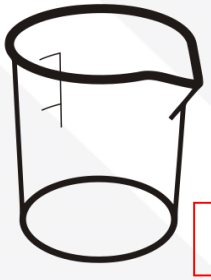
DALLO SVILUPPO…



I a

Co-solventi:

Addizione eccipienti meno solubili tra cui ***Antiossidante***



I b

Fase acquosa:

Addizione dei componenti idrosolubili tra cui ***l'edulcorante***

II

Fase unica:

Addizione del p.a.

Correzione del pH in due step *(pre- e post- addizione del p.a.)*

…AL CLIENTE INTERNO

1) OTTENIMENTO DI UN PROCESSO SEQUENZIALE *(eseguibile in un unico vessel):*

-Modifica della FASE di inserimento ANTIOSSIDANTE

-Modifica della FASE di inserimento EDULCORANTE

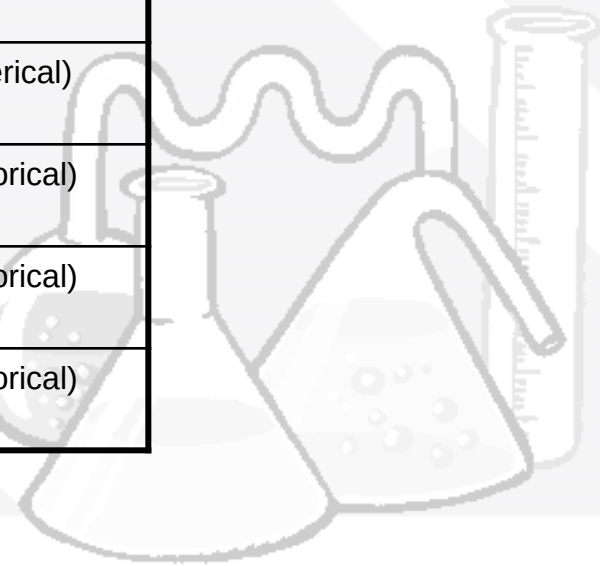
2) SEMPLIFICAZIONE

-Correzione pH in un'unica fase (finale)

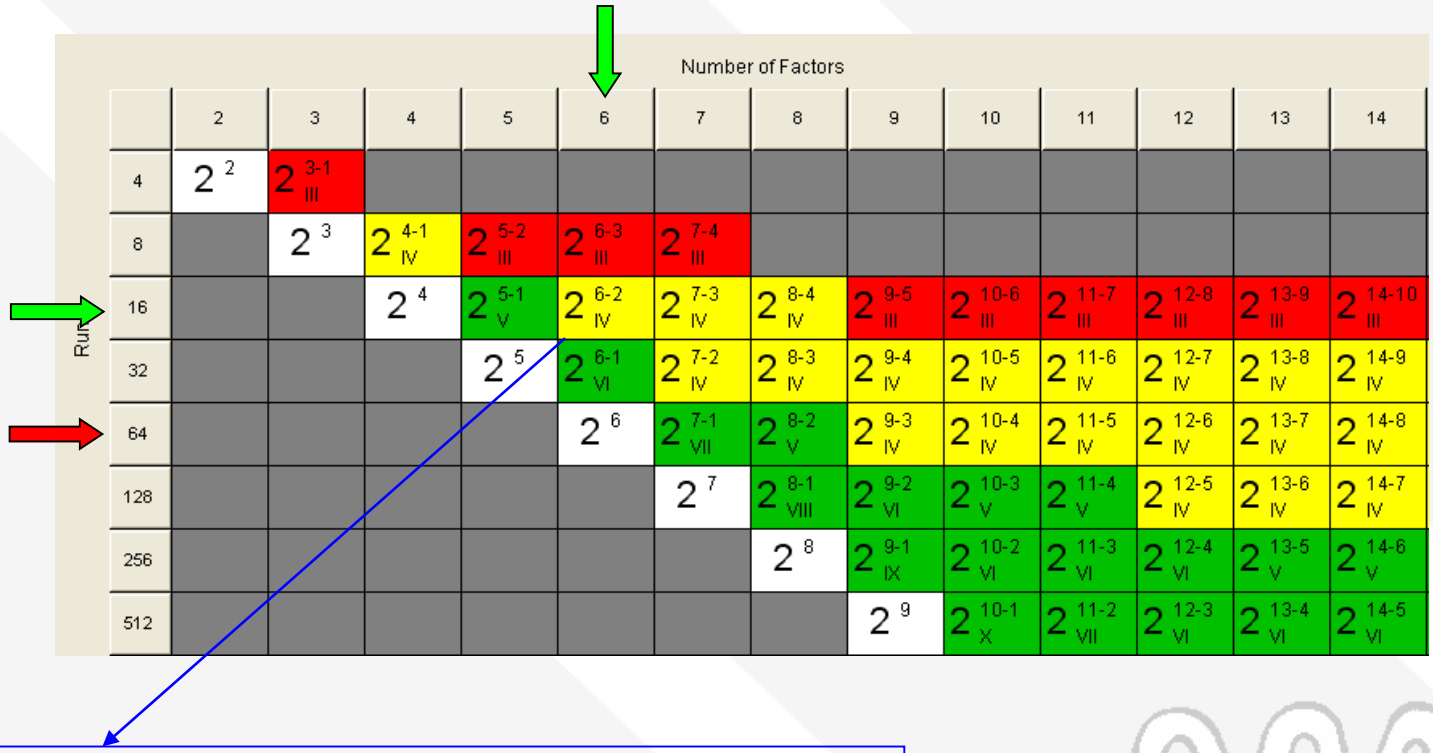
Case study: i fattori indagati

Lo studio dei fattori critici e la semplificazione di processo sono stati indagati tramite un unico disegno sperimentale contenente le seguenti variabili indipendenti:

Descrizione	Fattore	Tipologia
Fattori chimico-fisici *di potenziale impatto sui CTQs selezionati*	pH finale	Continuo (numerical)
	Tempo esposizione luce naturale	Continuo (numerical)
	Temperatura di lavorazione	Continuo (numerical)
Fasi di processo *indagate per la semplificazione di processo*	Fase di aggiunta dell'antiossidante	Discreto (categorical)
	Fase di aggiunta dell'edulcorante	Discreto (categorical)
	Correzione di pH in singolo o doppio step	Discreto (categorical)



Case study: la matrice selezionata



Matrice 2^{k-2} (fractional) con Resolution IV:

- ***VANTAGGI: 16 lotti invece di 64 (full factorial)***
- ***SVANTAGGI/RISCHI: aliasing tra interazioni binarie e/o main factors con ternarie***
- ***NB. Conoscendo adeguatamente il prodotto/processo è una matrice con risoluzione accettabile***

Case study: variabili indipendenti e dipendenti (CTQs)

Fattore	Tipologia	Livello +1	Livello -1
pH finale	**Continuo (numerical)***	**5.5**	**4.5**
Tempo esposizione luce naturale	**Continuo (numerical)**	**1 h**	**24 h**
Temperatura di lavorazione	**Continuo (numerical)**	**25° C**	**40° C**
Fase di aggiunta dell'antiossidante	Discreto (categorical)*	**New** (per processo sequenziale)	**Old** (processo in parallelo)
Fase di aggiunta dell'edulcorante	Discreto (categorical)	**New** (per processo sequenziale)	**Old** (per processo parallelo)
Correzione di pH	Discreto (categorical)	**Step unico** (alla fine)	**Doppio step**

*Per fattore CONTINUO si intende un fattore il cui dominio compreso tra +1 e -1 è ESISTENTE e può essere oggetto di previsione; per fattore DISCRETO si intende un fattore settabile a +1 o -1 ma senza esistenza del dominio centrale

CTQ	Specifica
PdD Incogniti Tr 4,9'+5,1'	**< 0,1%****
PdD Incogniti fotolitici	**< 0,1%****
Titolo p.a.	**95% ≤ x ≤ 105%**
PdD noto	**≤ 0,3%*****

** Limite di reporting ICH Q3B; *** Limite accettato sulla materia prima

Case study: matrice completa

Batches

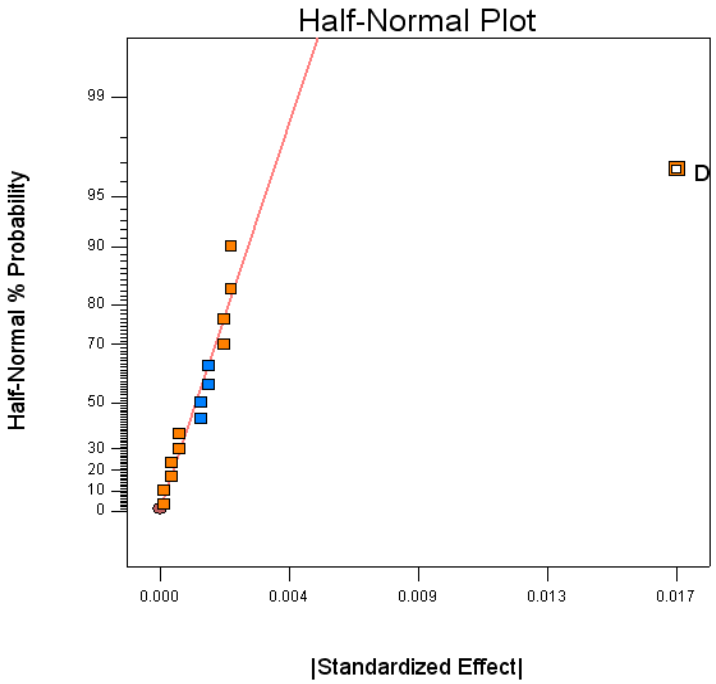
Select	Std	Run	Factor 1 A:Fase aggiunt	Factor 2 B:Correzione N	Factor 3 C:Fase aggiunta antiox	Factor 4 D:pH finale	Factor 5 E:Temperatura °C	Factor 6 F:Tempo esp lu h	Response 1 Unk 4,9'+5,1 %	Response 2 Somma unk fot %	Response 3 Titolo attivo %	Response 4 Known degr %
	1	16	Old	two step	Old	4.50	25.00	1.00	0.000	0.000	99.3	0.025
	2	10	New	two step	Old	4.50	40.00	1.00	0.000	0.000	99.5	0.033
	3	2	Old	one step	Old	4.50	40.00	24.00	0.000	0.000	99.8	0.030
	4	9	New	one step	Old	4.50	25.00	24.00	0.000	0.000	99.5	0.026
	5	14	Old	two step	New	4.50	40.00	24.00	0.000	0.023	99.4	0.028
	6	5	New	two step	New	4.50	25.00	24.00	0.000	0.000	99.2	0.031
	7	13	Old	one step	New	4.50	25.00	1.00	0.000	0.000	100.6	0.000
	8	3	New	one step	New	4.50	40.00	1.00	0.000	0.000	99.3	0.029
	9	8	Old	two step	Old	5.50	25.00	24.00	0.017	0.000	100.0	0.083
	10	12	New	two step	Old	5.50	40.00	24.00	0.025	0.000	98.4	0.106
	11	6	Old	one step	Old	5.50	40.00	1.00	0.017	0.000	99.7	0.106
	12	7	New	one step	Old	5.50	25.00	1.00	0.017	0.000	99.3	0.097
	13	4	Old	two step	New	5.50	40.00	1.00	0.017	0.000	98.9	0.112
	14	15	New	two step	New	5.50	25.00	1.00	0.010	0.000	98.9	0.068
	15	1	Old	one step	New	5.50	25.00	24.00	0.016	0.091	98.8	0.087
	16	11	New	one step	New	5.50	40.00	24.00	0.020	0.089	98.9	0.121

Valori delle variabili indipendenti da utilizzare per le 16 prove

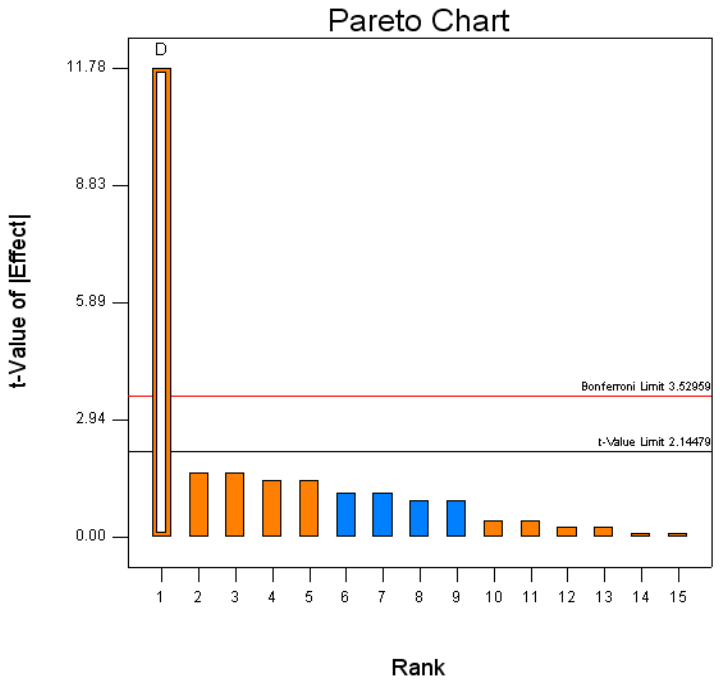
CTQs: valori sperimentali ottenuti

Le prove devono essere effettuate in ordine RANDOM: ciò evita possibili errori di AUTOCORRELAZIONE

Analisi Response 1: Titolo Unk 4,9'+5,1'



Shapiro-Wilk test
W-value = 0.883
p-value = 0.065
A: Fase aggiunta sucralosio
B: Correzione NaOH
C: Fase aggiunta antiox
D: pH finale
E: Temperatura lav
F: Tempo esp luce
Positive Effects
Negative Effects



Response 1 Unk 4,9'+5,1'

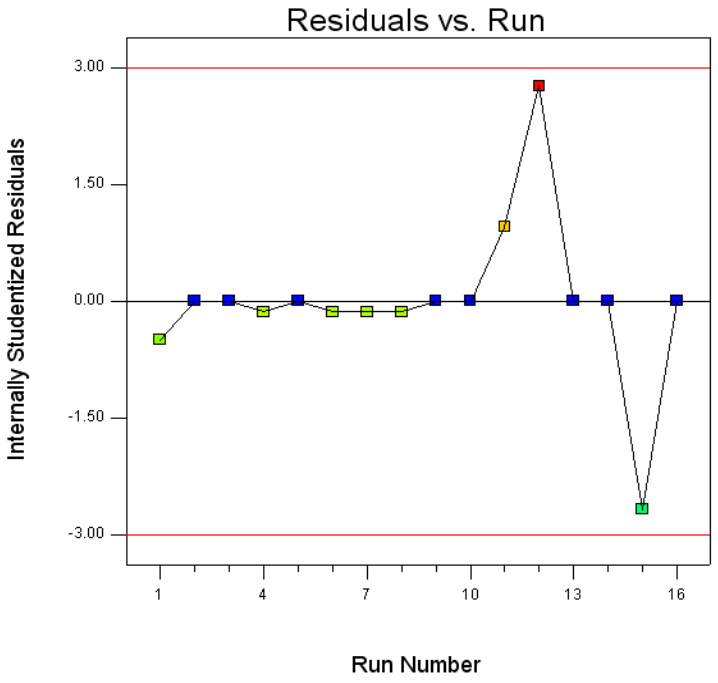
ANOVA for selected factorial model

Analysis of variance table [Partial sum of squares - Type III]

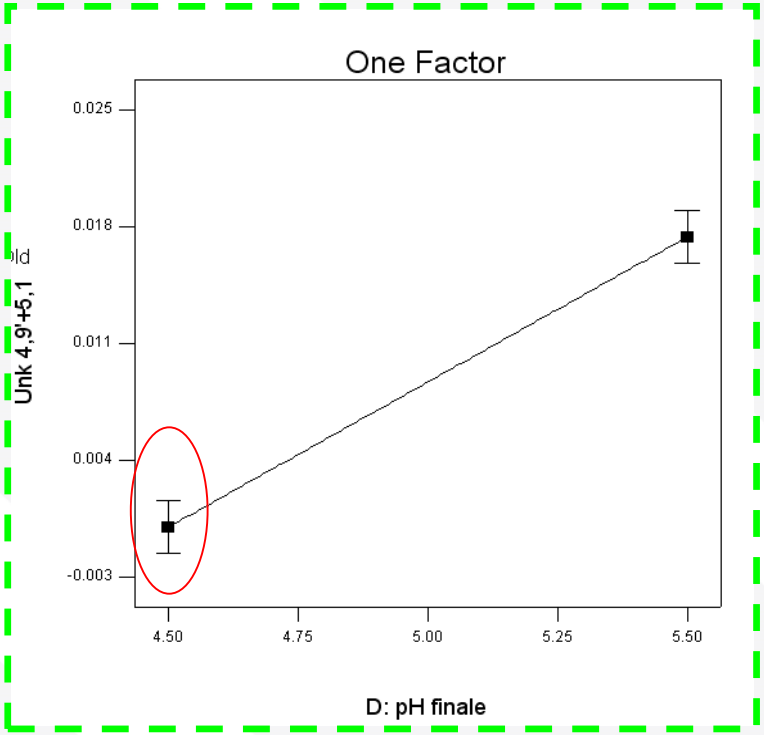
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F Value	p-value Prob > F	
Model	1.208E-003	1	1.208E-003	138.71	< 0.0001	significant
D-pH finale	*1.208E-003*	*1*	*1.208E-003*	*138.71*	*< 0.0001*	
Residual	1.219E-004	14	8.705E-006			
Cor Total	1.329E-003	15				

La SIGNIFICATIVITA' del fattore D (pH) è indicata dalle due rappresentazioni grafiche (sopra) e dall'analisi ANOVA (a lato). L'f-test eseguito con riferimento alla specifica distribuzione f indica come solo per lo 0,01% dei casi l'effetto di D può essere attribuibile al caso (errore standard)

Analisi Response 1: Titolo Unk 4,9'+5,1'

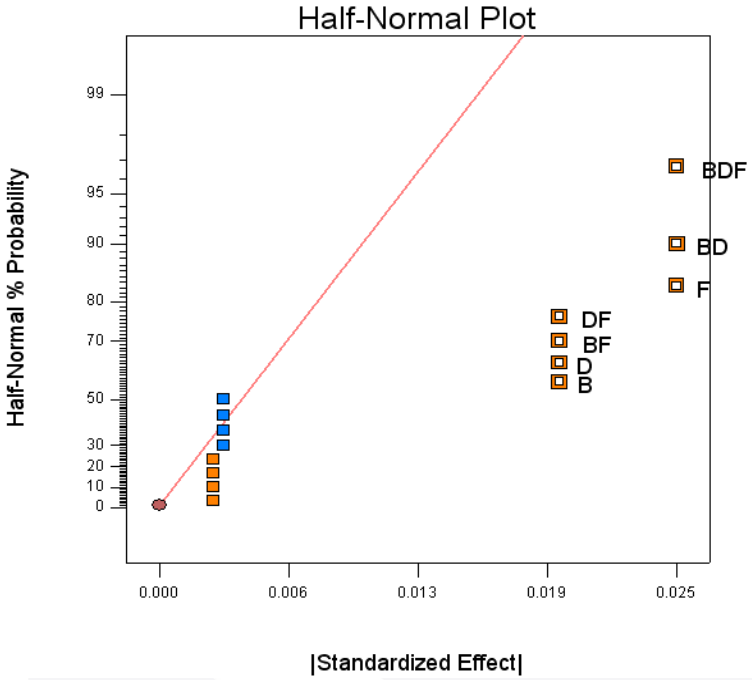


Un'analisi dei residui (rispetto alla previsione del modello) **effettuata nel tempo** è l'ideale per evidenziare eventuali errori 'time-related' (AUTOCORRELAZIONE)

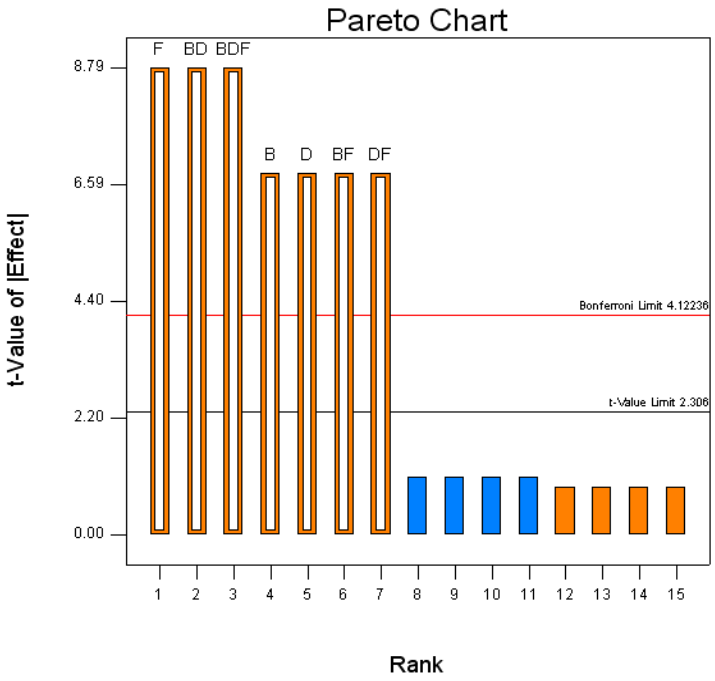


Per **MINIMIZZARE IL CTQ** è meglio utilizzare pH bassi.

Analisi Response 2: titolo Unks fotolitici

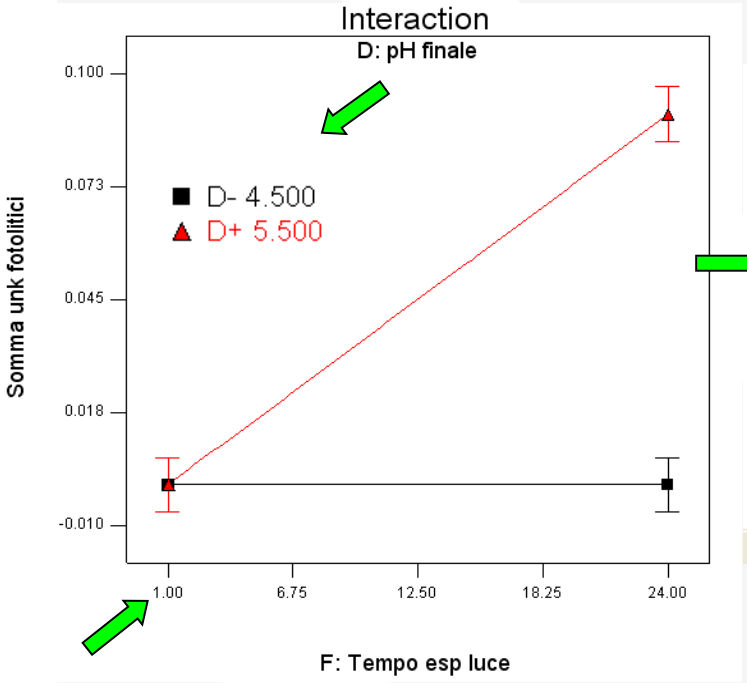


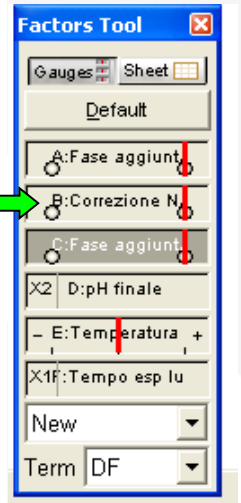
Shapiro-Wilk test
W-value = 0.665
p-value = 0.001
A: Fase aggiunta sucralosio
B: Correzione NaOH
C: Fase aggiunta antiox
D: pH finale
E: Temperatura lav
F: Tempo esp luce
Positive Effects
Negative Effects

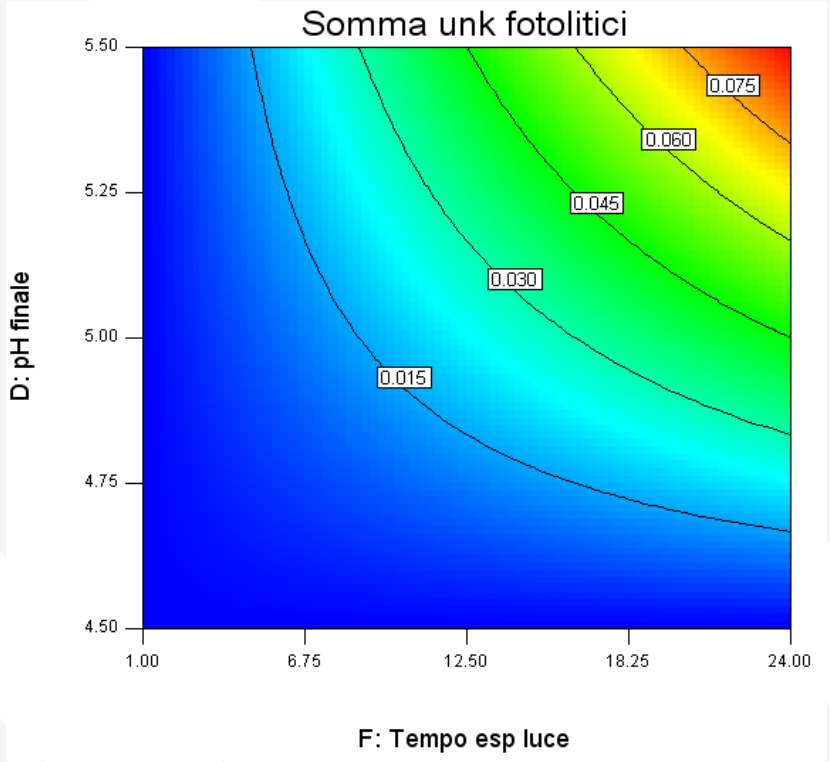


Esempio di CTQ in cui più di un fattore agisce in maniera SIGNIFICATIVA; le interazioni tra fattori hanno inoltre effetti importanti

Analisi Response 2: titolo Unks fotolitici



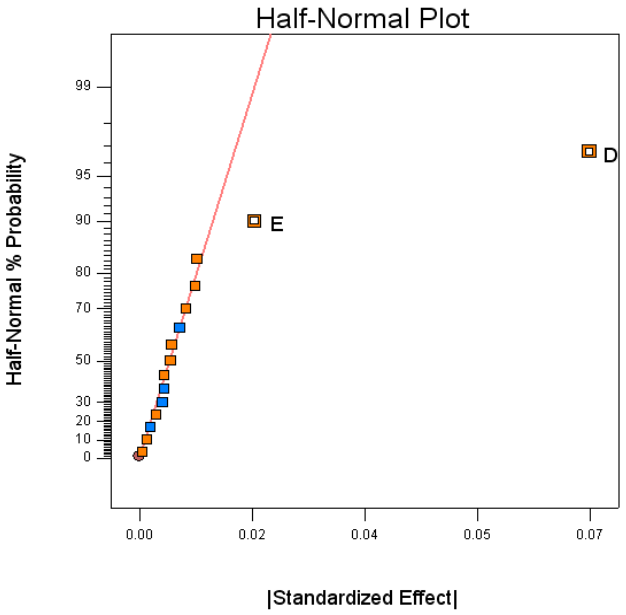




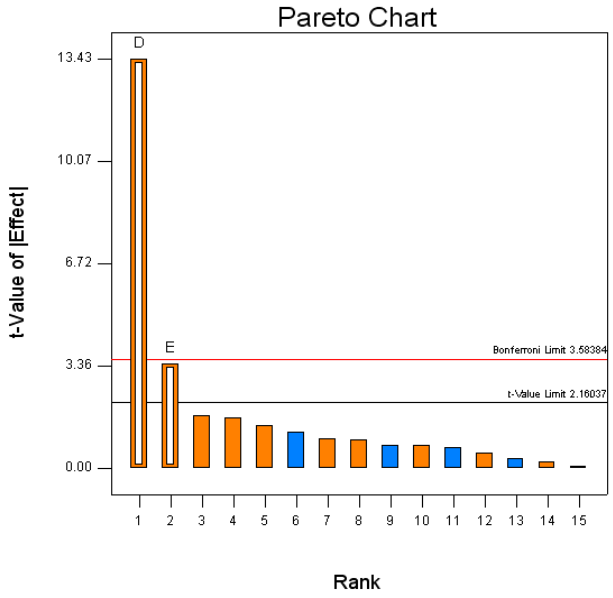
Sui 3 fattori significativi B, D, F:

- ***B (correzione di pH; fattore discreto) viene IMPOSTO sul valore ottimizzato New (+1)***
- ***D, F entrambi continui (numerici) vengono analizzati bidimensionalmente tramite INTERACTION PLOT E CONTOUR PLOT per ottimizzare il CTQ***

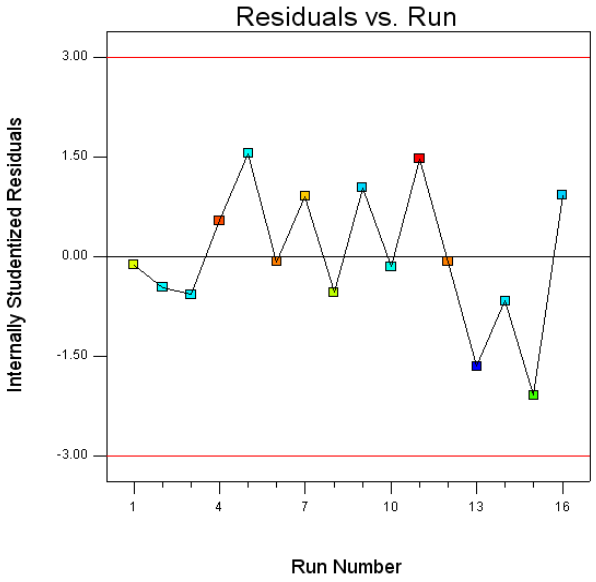
Analisi Response 4: Titolo PdD noto



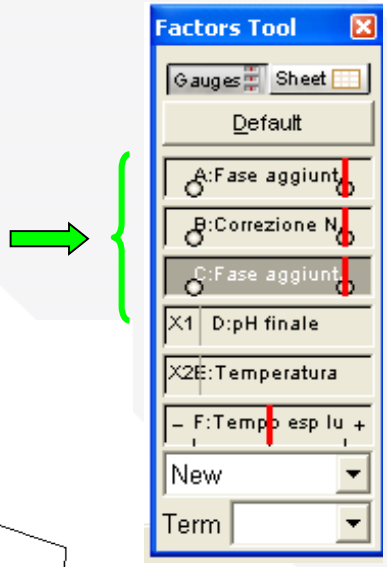
Shapiro-Wilk test
W-value = 0.956
p-value = 0.687
A: Fase aggiunta sucralosio
B: Correzione NaOH
C: Fase aggiunta antiox
D: pH finale
E: Temperatura lav
F: Tempo esp luce
Positive Effects
Negative Effects

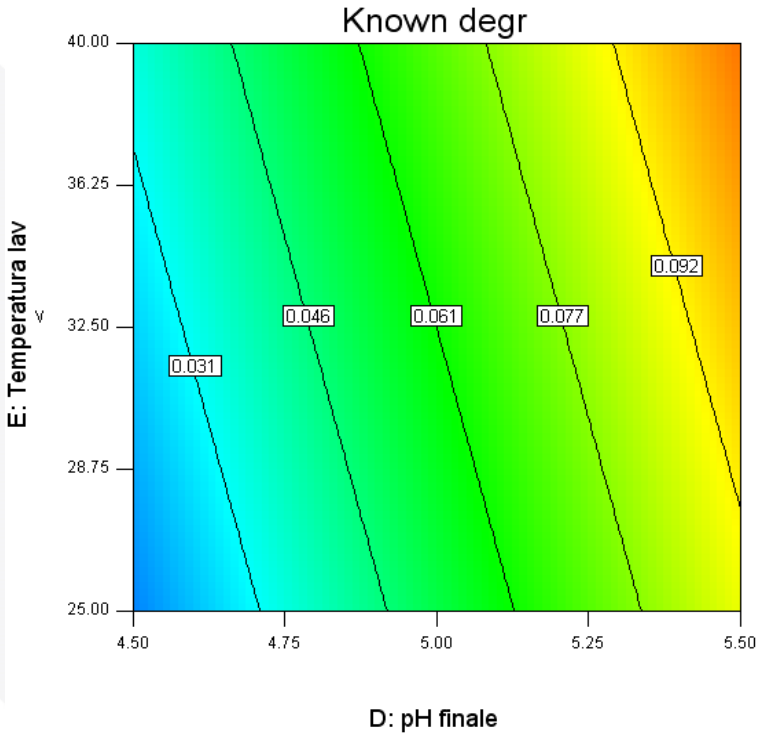


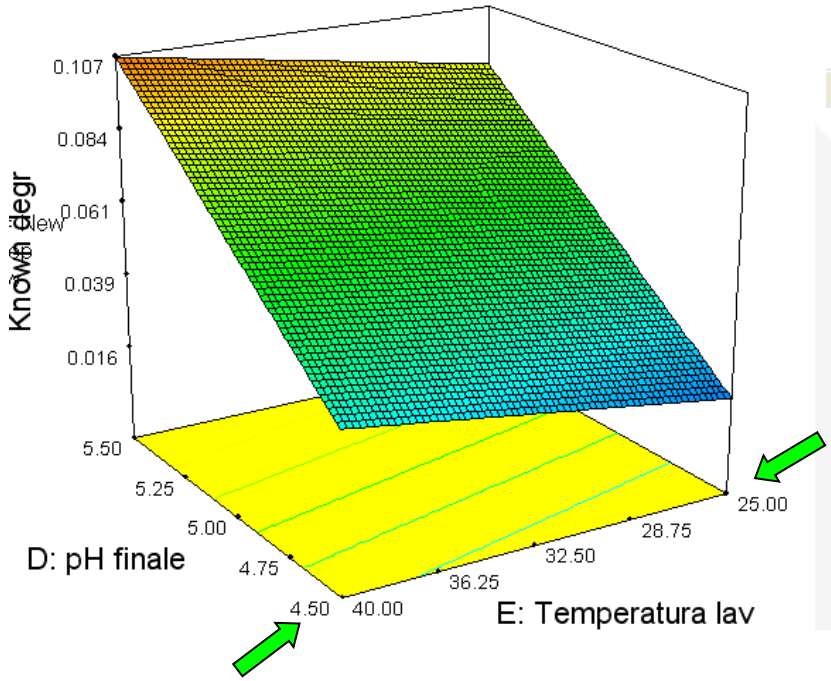
Stesso iter analitico è stato seguito per il presente CTQ in cui due fattori possono essere valutati come significativi



Analisi Response 4: Titolo PdD noto



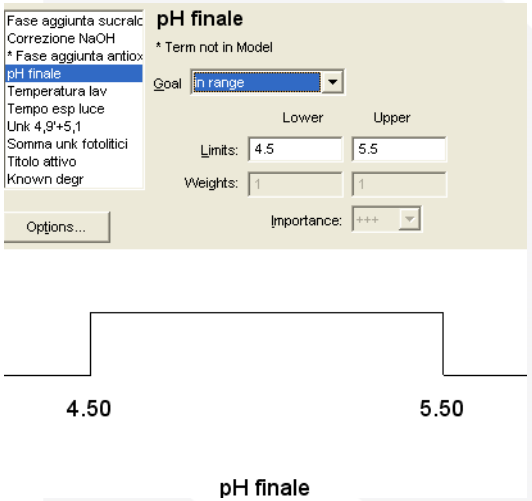




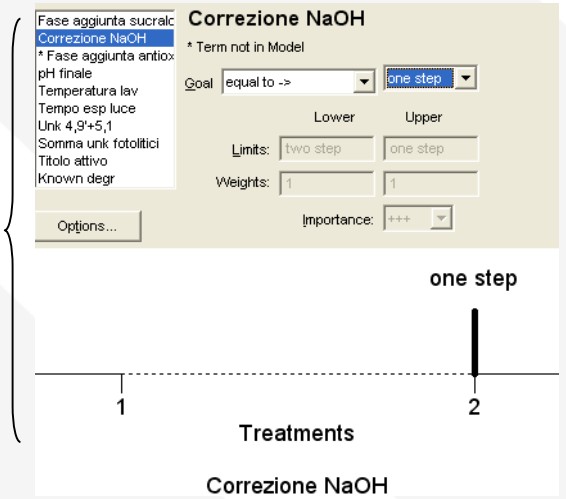
Tra i due fattori influenti sul CTQ, si noti come il 'peso' del fattore D (pH) sia nettamente maggiore di quello del fattore E (temperatura di lavorazione)

Ottimizzazione simultanea dei CTQs

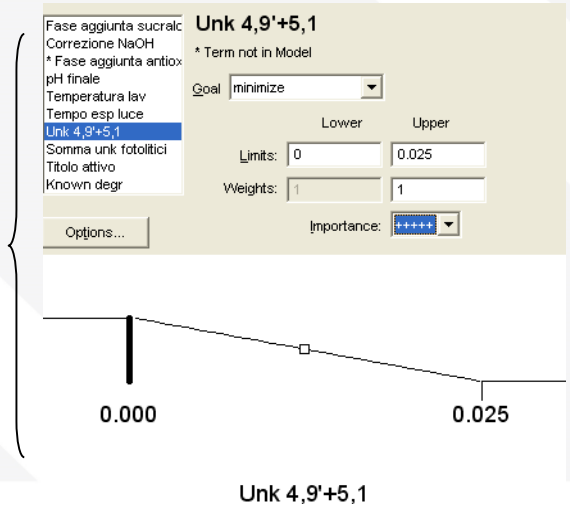
Variabili 'x' discrete per semplificazione processo: vengono ***FORZATE sul valore +1*** che indicherebbe il vantaggio per il cliente (produzione)



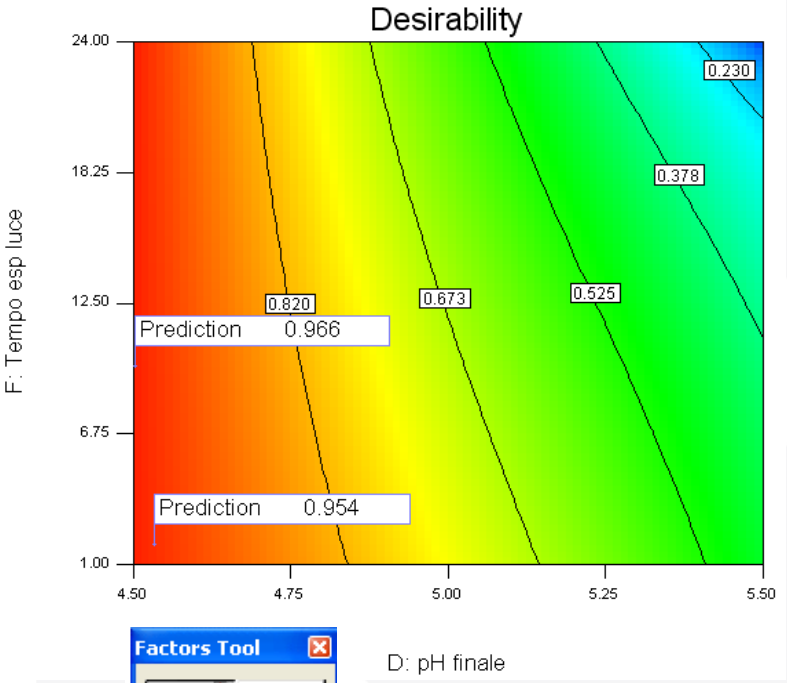
Variabili 'x' continue chimico-fisiche vengono lasciate ***LIBERE di muoversi nel dominio tra +1 e -1***

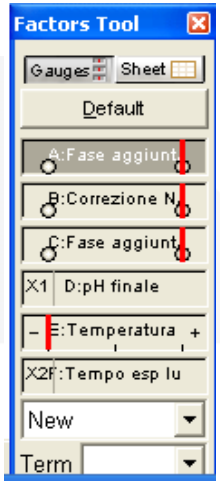


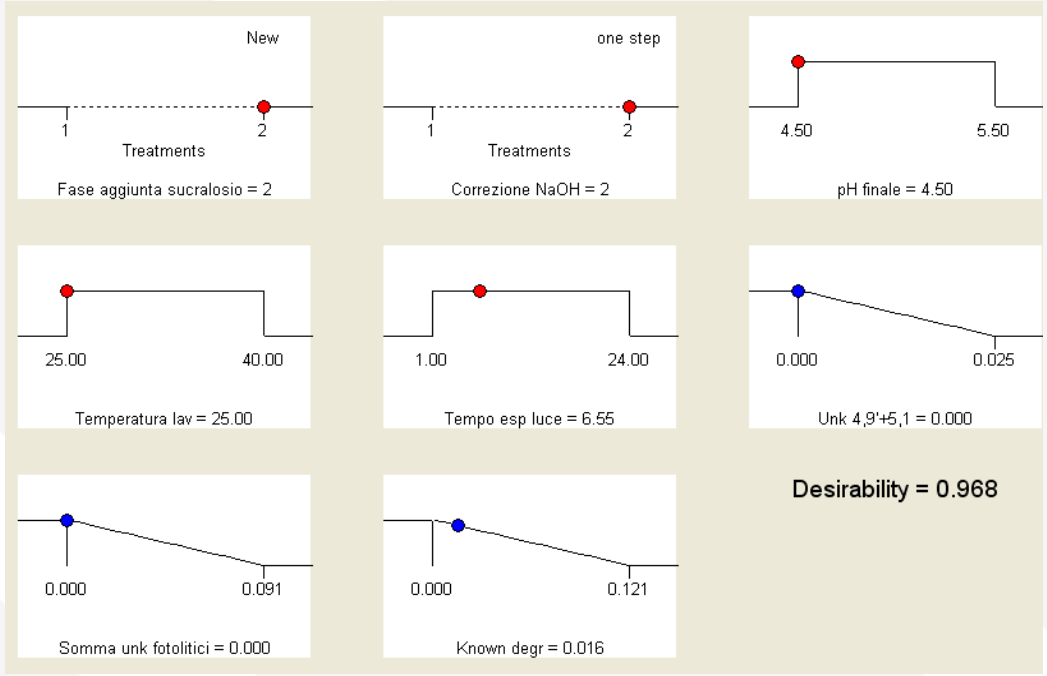
Vengono settate le ***'direzioni'*** di ottimizzazione dei CTQs in cui ***almeno un fattore ha effetto significativo*** (nel nostro caso tutti tranne il CTQ titolo p.a.)



Ottimizzazione simultanea dei CTQs: desirability



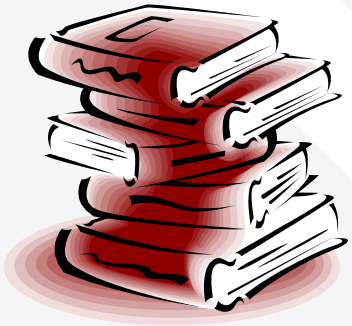




I tre fattori discreti di processo risultano OTTIMIZZATI

Il fattore temperatura (ora settato a 25 ° C) può essere variato fino ai 40 ° C senza particolari alterazioni nella desirability

Books (statistica-matematica uni/multivariata per QbD):



1. ***D.C. Montgomery – DESIGN AND ANALYSIS OF EXPERIMENTS ; 5° ED.; John Wiley & Sons***
2. ***D.C.Montgomery, G.C.Runger – APPLIED STATISTICS AND PROBABILITY FOR ENGINEERS; 3° ED.; John Wiley & Sons***
3. ***A.C. Rencher – METHODS OF MULTIVARIATE ANALYSIS; 2° ED.; Wiley Series in Probability & Statistics***
4. ***P. Rowe – ESSENTIAL STATISTICS FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES; Wiley***
5. ***T.T. Allen – INTRODUCTION TO ENGINEERING STATISTICS AND SIX SIGMA; Springer***
6. ***Miller & Miller – STATISTICS AND CHEMOMETRICS FOR ANALYTICAL CHEMISTRY; 5° ED.***
7. ***linee guida EMA, FDA, WHO, EUDRALEX***

Grazie a tutti per l'attenzione!!

Domande?