

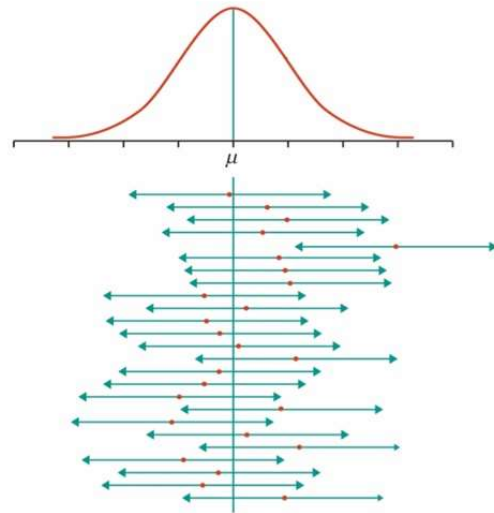
## Statisztikai intervallumok

**Konfidenciintervallum (CI):** a sokaság egy paramétere milyen intervallumban van adott megbízhatósággal ( $1-\alpha$ )?

$$P\left(\bar{x} - t_{\alpha/2} \frac{s}{\sqrt{n}} \leq \mu < \bar{x} + t_{\alpha/2} \frac{s}{\sqrt{n}}\right) = 1 - \alpha$$

Kétoldali vagy egyoldali

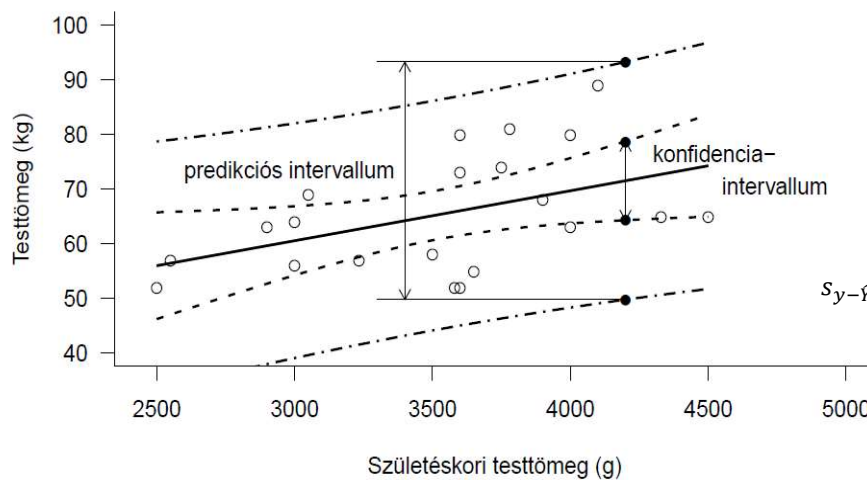
Mire adhatunk konfidenciintervallumot?



1

1

**Jóslási (predikciós) intervallum (PI):** egy jövőbeli mérés eredménye milyen intervallumban van adott megbízhatósággal?



$$\hat{Y}(x) \pm t_{\alpha/2} s_{y-\hat{y}}$$

$$s_{y-\hat{y}} = s_r \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(x - \bar{x})^2}{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}}$$

2

2

**Toleranciaintervallum:** a sokaság legalább  $p$  hányada milyen intervallumban van adott megbízhatósággal?

$$P(x \leq x_U) = p \quad \text{A sokaság } p \text{ része az } X_U \text{ határt nem haladja meg}$$

$$\text{Ha } \mu \text{ és } \sigma \text{ ismert:} \quad X_U = \mu + z_{1-p}\sigma$$

Pl. a sokaság elemeinek 95%-a  $1.645\sigma$  alatt van, tehát a 95%-os felső tolerancia-határ  $1.645\sigma$ . (egyoldali)

A sokaság elemeinek 90%-a a  $-1.645\sigma < x < 1.645\sigma$  intervallumban van, ezek a 90%-os kétoldali tolerancia-határok.

Ha  $\mu$  és  $\sigma$  nem ismert, maga az intervallum is bizonytalan:

$$P[P(x \leq x_U) \geq p] = P[P(x \leq \bar{x} + ks) \geq p] = \gamma$$

$\gamma$  biztonsággal állíthatjuk, hogy a sokaság elemeinek legalább  $p$  része  $X_U$  alatt van.

3

3

Annak valószínűsége, hogy a sokaság legalább  $p$  része az

$$x_U = \bar{x} + ks$$

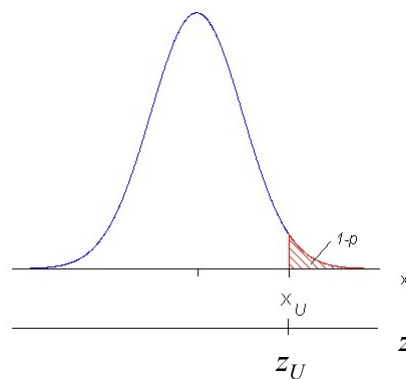
felső határ alatt legyen,  $\gamma$ .  
 $k$  értékét meg kell határozni.

$$z_U = \frac{x_U - \mu}{\sigma} = \frac{\bar{x} + ks - \mu}{\sigma}$$

$$P(z \geq z_U) \geq p \quad \text{ha} \quad z_U \geq z_{1-p}$$

$$P[z_U \geq z_{1-p}] = \gamma$$

$$P\left[\frac{x_U - \mu}{\sigma} \geq z_{1-p}\right] = P\left[\frac{\bar{x} + ks - \mu}{\sigma} \geq z_{1-p}\right] = \gamma$$



4

4

$$P\left[\frac{x_U - \mu}{\sigma} \geq z_{1-p}\right] = P\left[\frac{\bar{x} + ks - \mu}{\sigma} \geq z_{1-p}\right] = \gamma$$

$$P\left[\frac{\bar{x} - \mu}{\sigma} - z_{1-p} \geq -\frac{ks}{\sigma}\right] = \gamma$$

$$P\left[\frac{\bar{x} - \mu}{\sigma/\sqrt{n}} - z_{1-p}\sqrt{n} \geq -\frac{ks}{\sigma/\sqrt{n}}\right] = \gamma$$

$$P\left[\frac{\frac{\bar{x} - \mu}{\sigma/\sqrt{n}} - z_{1-p}\sqrt{n}}{s/\sigma} \geq -k\sqrt{n}\right] = \gamma$$

$$t_{nc}(\delta) = \frac{\frac{\bar{x} - \mu}{\sigma/\sqrt{n}} + \delta}{s/\sigma}$$

$$\delta = -z_{1-p}\sqrt{n}$$

5

5

$$P\left[\frac{\frac{\bar{x} - \mu}{\sigma/\sqrt{n}} - z_{1-p}\sqrt{n}}{s/\sigma} \geq -k\sqrt{n}\right] = \gamma$$

$$P[t_{nc}(n-1, -z_{1-p}\sqrt{n}) \geq -k\sqrt{n}] = \gamma$$

ekvivalens átalakítás:

$$P[t_{nc}(n-1, z_{1-p}\sqrt{n}) \leq k\sqrt{n}] = \gamma$$

$$k\sqrt{n} \quad \text{a} \quad t_{nc}(n-1, z_{1-p}\sqrt{n}) \quad \gamma \text{kvantilise}$$

6

6

## Mire jó a toleranciaintervallum?

CU vizsgálatok (Content Uniformity Testing)- tabletták hatóanyagtartalma

Elvárás: a *tabletták zömének hatóanyagtartalma* belül legyen az előírt határon- a toleranciaintervallum legyen belül az előírt határon

Stabilitásvizsgálat

Cél: annak az időpontnak a meghatározása (eltarthatósági idő), amikor a *tabletták zömének hatóanyagtartalma* még éppen a specifikációs határ alá nem csökkent

Folyamatképesség vizsgálatok- selejtarány meghatározása

itt a specifikációs határok adottak, de kérdezhetik, hogy mekkora a selejtarány a toleranciaintervallum határai ismertek, ehhez számolunk valószínűséget

7

7

## **USP <1210> Statistical Tools for Procedure Validation**

**USP** - United States Pharmacopeia (Amerikai Egyesült Államok hivatalos gyógyszerkönyve):

- Követelmények megfogalmazása a forgalomba kerülő gyógyszerkészítményekkel szemben
- Minőség, tisztaság stb.
- Megfelelőség bizonyítása (jellemző mérése)
- Analitikai módszer - ennek a megfelelőségét is bizonyítani kell!

**Validáció:** az a folyamat, amely során bizonyítékot szolgáltatnak a „fitness for use”-hoz

**USP <1225>** Analitikai validáció módszerei,

**USP <1210>** Analitikai validáció statisztikai eszközei

8

8

**USP <1210>** Módszerek és statisztikai eszközök az analitikai módszerek *USP* General Chapter <1225> szerinti validálására (2018. máj. 1.) – alternatívák

Fejezetei:

- Az *USP* General Chapter <1210> általában
- **pontosság és precizitás (accuracy, precision)**
- **statisztikai ekvivalencia**
- **tolerancia-intervallumok**
- **kimutatási határ (Limit of detection)**
- a mennyiségi meghatározás határa (Limit of quantitation)

9

9

**Az *USP* <1210>**

- Ismerteti a folyamatok validálására szolgáló, a Chapter <1225>-ből levezetett statisztikai eszközöket és megközelítési módokat
- Megmagyarázza, hogy egy analitikai eljárás alkalmazását a felhasználás célját figyelembe vevő módon kell validálni (intended use)
- Leírja a felhasználás általános típusait és a hozzájuk tartozó teljesítmény-jellemzőket
- A torzítatlanság, precizitás és kimutatási határ teljesítmény-jellemzőivel foglalkozik, a többivel nem (túlságosan vitatott)

10

10

## A validálás előtti kérdések

Kérdés	Magyarázat
Mi az analitikai eljárás teljesítményét befolyásoló paraméterek (pl. hőmérséklet, idő stb.) alkalmazható tartománya?	A robusztusság ezeken belül kísérlettervezéssel határozandó meg.
Melyek a precizitást meghatározó (ruggedness) faktorok?	Azokat a faktorokat (analitikus, nap, reagens-sarzs, annak beszállítója, a készülék), amelyek befolyásolják az analitikai eljárás precizitását, ruggedness faktoroknak nevezzük. Ha egy ilyen ruggedness faktor befolyással van a precizitásra, a faktor azonos szintjén (pl. azonos analitikus) kapott eredmények korreláltak. A korreláció szorosságától függően ezt szükséges lehet az adatok elemzésénél figyelembe venni. A ruggedness faktorokat a pre-validálás során empirikusan vagy kockázatelemzési módszerekkel derítjük föl.

11

11

Kérdés	Magyarázat
Az adatok statisztikai elemzése során alkalmazott feltételezések elfogadható mértékben teljesülnek?	A feltételezések tartalmazzák például a normalitást, a varianciák homogenitását és a függetlenséget. Hasznos lehet már az elővalidáció során alkalmazni statisztikai próbákat vagy vizuális értékelést. Az Analytical Data— Interpretation and Treatment <1010> rész további információkat tartalmaz erre vonatkozóan.
Mi a módszer kívánt alkalmazási tartománya?	Az analitikai módszer tartománya egy intervallum, amelyben az analit mennyisége bizonyítottan meghatározható a leírt módszerrel megfelelő precizitással, pontossággal, és linearitással.
Vannak-e referencia értékek vagy eredmények egy másik, validált folyamatból származó eredmény a pontosság igazolásához?	Ha nem, ahogy az International Council for Harmonisation (ICH) Q2 c. dokumentumban áll, a pontosság az után vizsgálható, hogy a precizitás, linearitás és specificitás megfelelő.

12

12

Kérdés	Magyarázat
Mennyi egyedi meghatározás alapján lehet a megadandó értéket meghatározni, és hogy aggregáljuk őket?	A kérdés megválaszolásához szükséges megismerni a módszer varianciáját jelentősen befolyásoló tagokat, illetve a módszer végső célját. A varianciakomponenseknek az elővalidáció során kapott becslése hasznos információkkal szolgálhat.
Mik a megfelelő validációs elfogadási kritériumok?	A validáció sikeres, ha statisztikai bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy a vizsgálat nem rosszabb, mint bizonyos előre meghatározott érték mindegyik releváns validációs paraméterre nézve.
Mekkora kísérletsorozat szükséges a validációhoz?	Megfelelő erejű bizonyítékok szükségesek annak igazolására, hogy a pontosság és precizitás megfelel az előre meghatározott elfogadási kritériumnak. Számítógépes szimuláció hasznos lehet a próba erejének számításához.

13

13

### Torzítatlanság (accuracy) és precizitás (precision)

Az analitikai módszer

- Pontos- azt méri, amit mérnie kell (mennyiség vagy koncentráció)
- Precíz - azonos minta különböző adagjainak ismételt mérése (*esetleg különböző körülmények között végezve*) közeli eredményeket ad

Az analitikai mérés modellje:

$$Y = \tau + \beta + \varepsilon$$

$\tau$  a valódi érték, referencia-érték,

$\beta$  a torzítás,

$\varepsilon$  a véletlen hiba

14

14

	Torzítatlanság	Precizitás
Pontbecslés	$\beta = \bar{Y} - \tau$	$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}{n - 1}}$
Konfidencia-intervallum	$(\bar{Y} - \tau) \pm t_{1-\alpha, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$	$U = s \sqrt{\frac{n - 1}{\chi_{\alpha, n-1}^2}}$
Követelmény	90%-os konfidenciaintervallumon belül legyen	95%-os biztonsággal számított felső határt ne haladjon meg

15

### 3.1. fejezet filozófiája: A torzítatlanság és precizitás külön-külön értékelése

koncentráció (%)	oldat	mért adat (mg/g)
50	1	996.07
50	2	988.43
50	3	995.90
100	4	987.22
100	5	990.53
100	6	999.39
150	7	996.33
150	8	993.67
150	9	987.76
	átlag	992.81
	szórás	4.44

16

16



Feltételezések:

1. A 9 analitikai eredmény hibája független egymástól.
2. Az ingadozás varianciája a 3 koncentráció-szinten azonos, hogy a szórásnégyzeteket egyesíteni lehessen. Ha nem, transzformáció esetleg segít. Ha az sem, a 3 koncentrációhoz külön kell elvégezni a validálást.
3. Az analitikai eredmény várható értéke azonos a 3 koncentráció-szinten. Ha ez nem teljesül, ANOVA használandó, és a 3 szinten külön kell vizsgálni a torzítatlanságot.

A 3 különböző koncentrációt közös szintre (a 100%-ra) normálják. Ki nem mondott feltételezés, hogy a mért analitikai jel és az abból számolt koncentráció varianciája a normálás után azonos lesz.

Ez nem túl széles koncentráció-tartományban (tartalmi adatnál) elfogadható, szennyezés-vizsgálatnál nem lenne tartható.

17

17

A torzítás pontbecslése:  $\hat{\beta} = \bar{Y} - \tau$

Konfidenciaintervallum a torzításra:

$$\left(\bar{Y} - \tau\right) \pm t_{1-\alpha, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}} \quad \text{ha } \alpha = 0.05 \quad (992.81 - 1000) \pm 1.86 \cdot \frac{4.44}{\sqrt{9}}$$

$$(-9.94; -4.44) \text{ mg/g}$$

Előírás: a torzítás abszolút értéke <15 mg/g

TOST

Értékelés?

18

18

A precizitás pontbecslése: 
$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}{n - 1}}$$

Konfidenciaintervallum felső határa a szórásra  
(nem halad meg egy felső határt):

$$U = s \sqrt{\frac{n-1}{\chi_{\alpha, n-1}^2}}$$

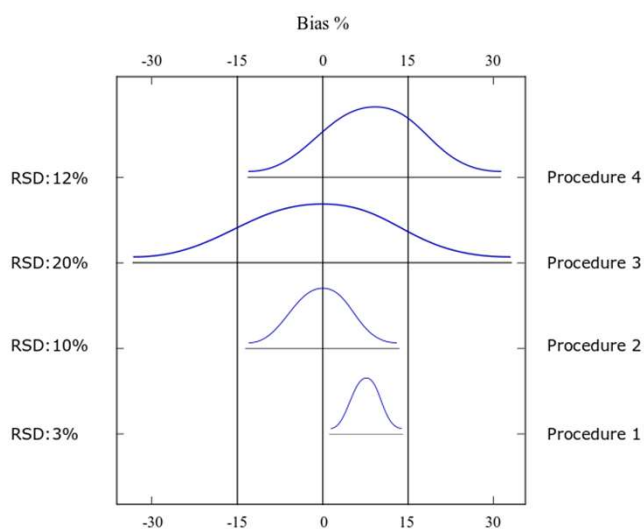
$$U = 4.44 \sqrt{\frac{9-1}{2.73}} = 7.6 \text{ mg/g}$$

Előírás: a variancia négyzetgyökére <20 mg/g

19

19

### 3.2. fejezet filozófiája: A torzítatlanság és precizitás (accuracy and precision) együttes vizsgálata



Ha a  $\sigma$  kicsiny,  
nagyobb torzítás  
is megengedhető,  
mint ha  $\sigma$  nagy.

20

20

$$P(-\lambda + \tau < Y < \lambda + \tau) \geq p$$

Egy következő mért  $Y$  érték  $-\lambda + \tau$  és  $\lambda + \tau$  közé esésének valószínűsége legalább  $p$

A következő mért  $Y$  értékek legalább  $p$  hányada  $-\lambda + \tau$  és  $\lambda + \tau$  közé esik

Jóslási intervallum

Tolerancia-tartomány

Melyik érdekli a validáló szakembert?

21

21

## Kimutatás határa (LOD)

- IUPAC és ISO definíciója
- Eltér az ICH Guideline  $3\sigma$  ill.  $10\sigma$  konvenciótól

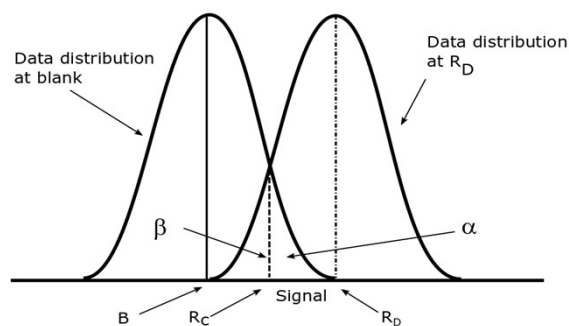
$$R_D = R_C + Z_{1-\beta}\sigma_E$$

$$R_C = B + Z_{1-\alpha}\sigma_E$$

$$R_D = B + (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})\sigma_E$$

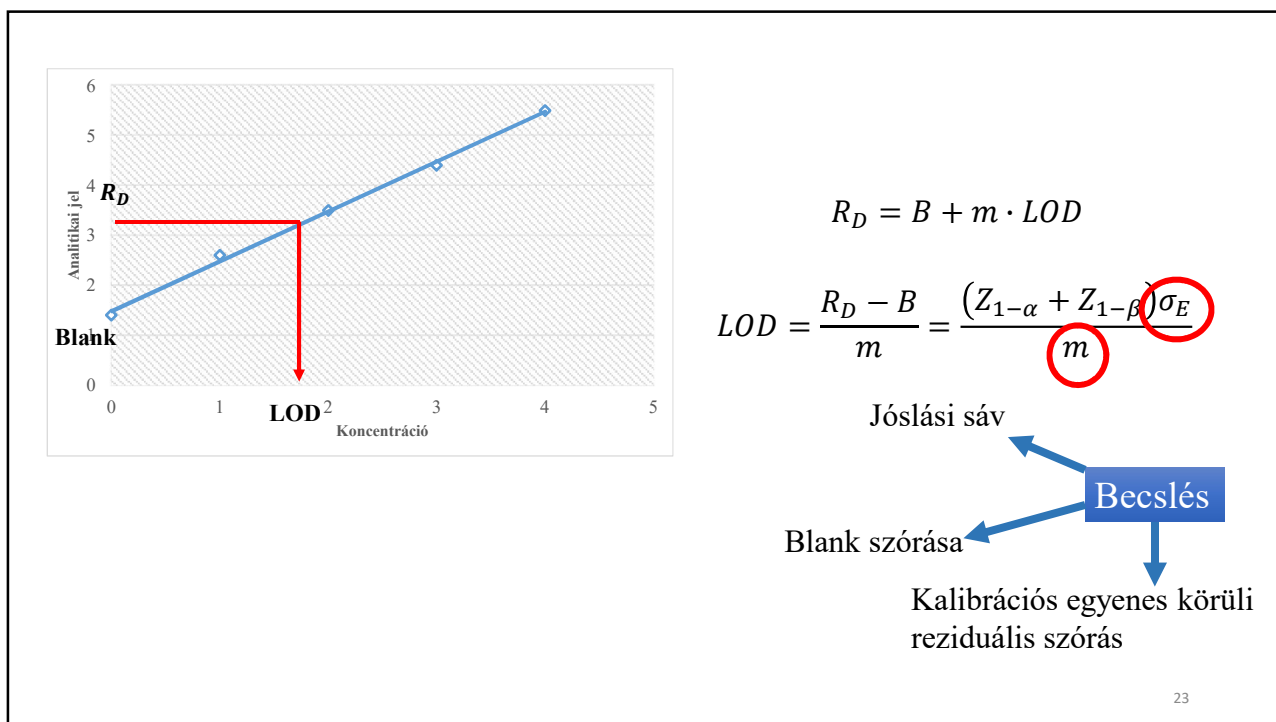
Ha  $\alpha=\beta=0.05$ , akkor  $Z_{1-\alpha}=Z_{1-\beta}=1.645$

$\sigma_E$ : ismételtetőségi ingadozás  
B: vak jel várható értéke

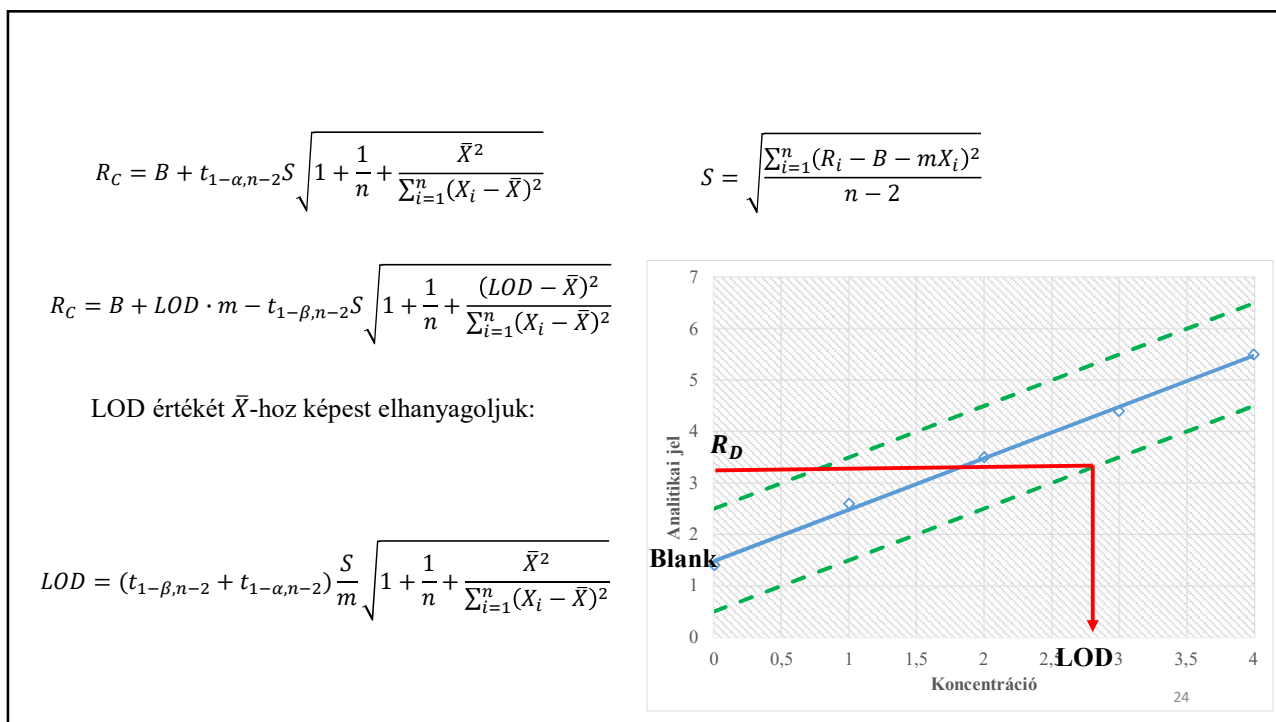


22

22



23



24