

A termelés zavartalanul folyik

- Halló, gépterem?
- Skultéti, jelentkezem.
- Mennyi, Skultéti?
- Harminchárom.
- Mi harminchárom?
- Mi mennyi, főmérnök úr?
- Az, ami harminchárom.
- Nem annyinak kellett volna lennie?
- Mindegy, Skultéti, csak csinálja tovább.

Örkény István: Egyperces novellák
(Nehézipari folklór, 1978)

1

Quality by Design

- 1970- M. Juran: „Juran on quality by design”
- 1990-es évek - egészségügy
- 2004 - Gyógyszeripar
- 2005 – FDA Quality System Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations
FDA: U. S. Food and Drug Administration
- 2007- FDA Pharmaceutical Quality for the 21st Century A Risk-based Approach Progress Report

2

ICH guidelines

- ICH : International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (*European Union, Japan and USA*)
- ICH Q8 – *Pharmaceutical Development*: a termék megtervezése, a folyamat biztosítsa a megfelelő termék előállítását
- ICH Q9 – *Quality Risk Management*: minőségügyi rendszer részeként segít abban, hogy a kockázat jelenlétét és súlyosságát azonosítsák
- ICH Q10 – *Pharmaceutical Quality System*: ISO és GMP szabályozáson alapuló minőségmenedzsment rendszer, kiegészíti a Q8, Q9-et

3

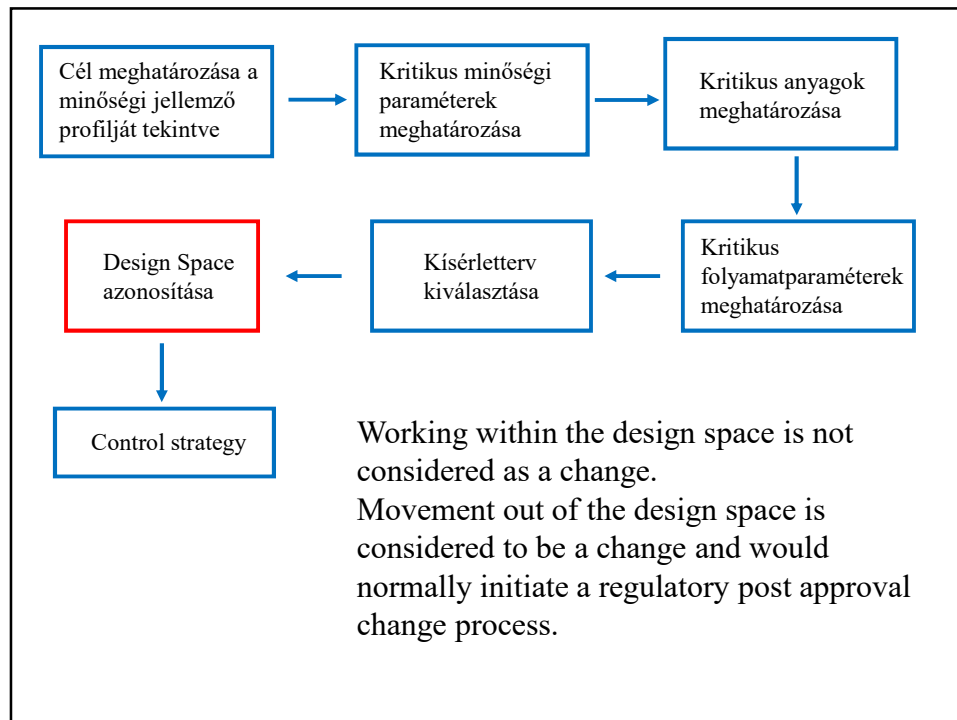
Juran: quality cannot be tested into products;
i.e., quality should be built in by design.

QbD = „quality by planning, but not by chance”

„The focus of this concept is that **quality should be built into a product** with a thorough understanding of the product and process by which it is developed and manufactured along with a **knowledge of the risks involved in manufacturing** the product and **how best to mitigate those risks.**” (FDA 2007)

„Aspects of drug substances, excipients, container closure systems, and manufacturing processes that are critical to product quality should be determined and control strategies justified.” (ICH Q8(R2))

4



5

Példa: 2^{7-4} részfaktorterv+fold-over, centrumponttal

A kísérletek célja egy speciális anyag optimális előállítási körülményeinek meghatározása volt. A célfüggvény a kihozatal %, melynek maximális értékét kell elérni.

Faktorok :

- z_1 reakció idő, min;
- z_2 hőmérséklet, °C;
- z_3 fordulatszám, 1/min;
- z_4 katalizátor koncentráció, %;
- z_5 felesleg, %;
- z_6 nyomás, bar;
- z_7 szennyezés koncentráció, %.

6

Az 1. blokk: 2^{7-4} rész-faktorterv, 3 ismétlés a centropontban:

$$x_4 = x_1x_2; \quad x_5 = x_1x_3; \quad x_6 = x_2x_3; \quad x_7 = x_1x_2x_3$$

| <i>i</i> | x_0 | x_1 | x_2 | x_3 | x_4 | x_5 | x_6 | x_7 | <i>y</i> , % | <i>blokk</i> |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|
| 1 | + | - | - | - | + | + | + | - | 31.04 | 1 |
| 2 | + | + | - | - | - | - | + | + | 43.65 | 1 |
| 3 | + | - | + | - | - | + | - | + | 56.42 | 1 |
| 4 | + | + | + | - | + | - | - | - | 66.39 | 1 |
| 5 | + | - | - | + | + | - | - | + | 27.78 | 1 |
| 6 | + | + | - | + | - | + | - | - | 48.63 | 1 |
| 7 | + | - | + | + | - | - | + | - | 51.13 | 1 |
| 8 | + | + | + | + | + | + | + | + | 69.70 | 1 |
| 9 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 49.07 | 1 |
| 10 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 51.34 | 1 |
| 11 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 49.72 | 1 |

7

| Effect Estimates; Var.:y; R-sqr=.99829; Adj.:.99143 (4fb_example) 2**(7-4) design; MS Residual=1.366633 DV: y Include condition: Blokk=1 | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|
| Factor | Effect | Std.Err. | t(2) | p |
| Mean/Interc. | 49.34250 | 0.413315 | 119.3824 | 0.000070 |
| Curvatr. | 1.40167 | 1.582875 | 0.8855 | 0.469296 |
| (1)idő | 15.50000 | 0.826630 | 18.7508 | 0.002832 |
| (2)hőmérséklet | 23.13500 | 0.826630 | 27.9871 | 0.001274 |
| (3)ford.szám | -0.06500 | 0.826630 | -0.0786 | 0.944484 |
| (4)kat.konc. | -1.23000 | 0.826630 | -1.4880 | 0.275157 |
| (5)felesleg | 4.21000 | 0.826630 | 5.0930 | 0.036458 |
| (6)nyomás | -0.92500 | 0.826630 | -1.1190 | 0.379496 |
| (7)szenny.konc. | 0.09000 | 0.826630 | 0.1089 | 0.923240 |

| Confounding of Effects (4fb_example) 2**(7-4) design (Factors are denoted by numbers) Include condition: Blokk=1 | | | |
|---|---------|---------|---------|
| Factor | Alias 1 | Alias 2 | Alias 3 |
| 1 | 2*4 | 3*5 | 6*7 |
| 2 | 1*4 | 3*6 | 5*7 |
| 3 | 1*5 | 2*6 | 4*7 |
| 4 | 1*2 | 3*7 | 5*6 |
| 5 | 1*3 | 2*7 | 4*6 |
| 6 | 1*7 | 2*3 | 4*5 |
| 7 | 1*6 | 2*5 | 3*4 |

8

A keveredési rendszer (*Confounding Effects*):

| Term | Generator | Confounded with | Confounded with | Confounded with |
|----------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| idő | a | hóm*kat | n*fel | nyom*sze |
| hóm | b | idő*kat | n*nyom | fel*sze |
| n | c | idő*fel | hóm*nyom | kat*sze |
| kat | ab | idő*hóm | n*sze | fel*nyom |
| fel | ac | idő*n | hóm*sze | kat*nyom |
| nyom | bc | idő*sze | hóm*n | kat*fel |
| sze | abc | idő*nyom | hóm*fel | n*kat |
| idő*hóm | | kat | n*sze | fel*nyom |
| idő*n | | fel | hóm*sze | kat*nyom |
| idő*kat | | hóm | n*nyom | fel*sze |
| idő*fel | | n | hóm*nyom | kat*sze |
| idő*nyom | | sze | hóm*fel | n*kat |
| idő*sze | | nyom | hóm*n | kat*fel |
| hóm*n | | nyom | idő*sze | kat*fel |
| hóm*kat | | idő | n*fel | nyom*sze |
| hóm*fel | | sze | idő*nyom | n*kat |
| hóm*nyom | | n | idő*fel | kat*sze |
| hóm*sze | | fel | idő*n | kat*nyom |

9

A keveredési rendszer folytatása:

| Term | Generator | Confounded with | Confounded with | Confounded with |
|----------|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| n*kat | | sze | idő*nyom | hóm*fel |
| n*fel | | idő | hóm*kat | nyom*sze |
| n*nyom | | hóm | idő*kat | fel*sze |
| n*sze | | kat | idő*hóm | fel*nyom |
| kat*fel | | nyom | idő*sze | hóm*n |
| kat*nyom | | fel | idő*n | hóm*sze |
| kat*sze | | n | idő*fel | hóm*nyom |
| fel*nyom | | kat | idő*hóm | n*sze |
| fel*sze | | hóm | idő*kat | n*nyom |
| nyom*sze | | idő | hóm*kat | n*fel |

10

A 2. blokk: fold-over (3 centrumponttal)

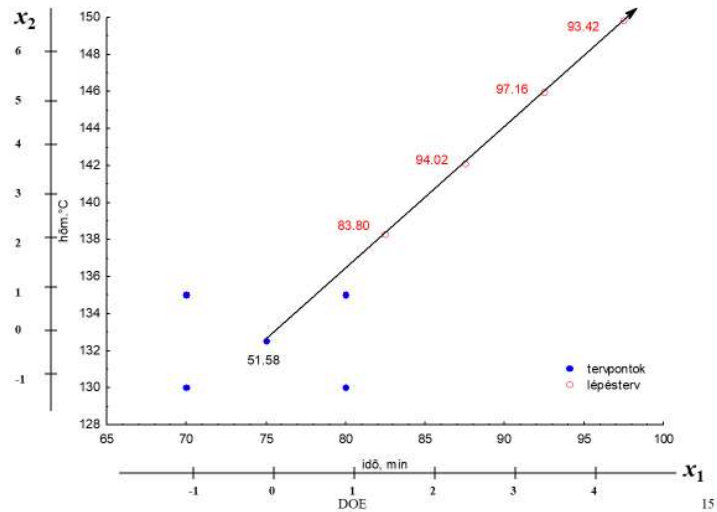
| <i>i</i> | x_0 | x_1 | x_2 | x_3 | x_4 | x_5 | x_6 | x_7 | <i>y</i> , % | <i>blokk</i> |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|--------------|
| 12 | + | + | + | + | - | - | - | + | 65.29 | 2 |
| 13 | + | - | + | + | + | + | - | - | 56.90 | 2 |
| 14 | + | + | - | + | + | - | + | - | 42.42 | 2 |
| 15 | + | - | - | + | - | + | + | + | 31.47 | 2 |
| 16 | + | + | + | - | - | + | + | - | 71.18 | 2 |
| 17 | + | - | + | - | + | - | + | + | 50.08 | 2 |
| 18 | + | + | - | - | + | + | - | + | 47.26 | 2 |
| 19 | + | - | - | - | - | - | - | - | 29.11 | 2 |
| 20 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 49.89 | 2 |
| 21 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 49.16 | 2 |
| 22 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 51.11 | 2 |

11

| Factor | Confounding of Effects (4fb_examp) | | Effect Estimates; Var.:y; R-sqr=.99852; Adj.:.99378 (4fb_example) 7 factors at two levels; MS Residual=.939107 DV: y | | | | |
|-----------------|------------------------------------|---------|--|----------|----------|----------|----------|
| | Alias 1 | Alias 2 | | | | | |
| Curvatr. | | | | | | | |
| (1)idő | | | | | | | |
| (2)hőmérséklet | | | | | | | |
| (3)ford.szám | | | | | | | |
| (4)kat.konc. | | | | | | | |
| (5)felesleg | | | | | | | |
| (6)nyomás | | | | | | | |
| (7)szenny.konc. | | | | | | | |
| 1 by 2 | 3*7 | 5*6 | Factor | Effect | Std.Err. | t(5) | p |
| 1 by 3 | 2*7 | 4*6 | Mean/Interc. | 49.27812 | 0.242269 | 203.4027 | 0.000000 |
| 1 by 4 | 3*6 | 5*7 | Blokk(1) | -0.09091 | 0.413215 | -0.2200 | 0.834568 |
| 1 by 5 | 2*6 | 4*7 | Curvatr. | 1.54042 | 0.927819 | 1.6603 | 0.157756 |
| 1 by 6 | 2*5 | 3*4 | (1)idő | 15.07375 | 0.484538 | 31.1096 | 0.000001 |
| 1 by 7 | 2*3 | 4*5 | (2)hőmérséklet | 23.21625 | 0.484538 | 47.9142 | 0.000000 |
| 2 by 4 | 3*5 | 6*7 | (3)ford.szám | -0.22625 | 0.484538 | -0.4669 | 0.660183 |
| | | | (4)kat.konc. | -0.66375 | 0.484538 | -1.3699 | 0.229043 |
| | | | (5)felesleg | 4.59375 | 0.484538 | 9.4807 | 0.000221 |
| | | | (6)nyomás | -0.88875 | 0.484538 | -1.8342 | 0.126081 |
| | | | (7)szenny.konc. | -0.64375 | 0.484538 | -1.3286 | 0.241390 |
| | | | 1 by 2 | -0.56625 | 0.484538 | -1.1686 | 0.295231 |
| | | | 1 by 3 | -0.38375 | 0.484538 | -0.7920 | 0.464265 |
| | | | 1 by 4 | -0.08125 | 0.484538 | -0.1677 | 0.873402 |
| | | | 1 by 5 | 0.16125 | 0.484538 | 0.3328 | 0.752792 |
| | | | 1 by 6 | 0.73375 | 0.484538 | 1.5143 | 0.190367 |
| | | | 1 by 7 | -0.03625 | 0.484538 | -0.0748 | 0.943264 |
| | | | 2 by 4 | 0.42625 | 0.484538 | 0.8797 | 0.419285 |

12

- A felesleget egy pontban rögzítették
- Optimumkeresés gradiens-módszerrel



13

2² terv az optimum közelében

| sorszám | idő, min | hőm., °C | x_1 | x_2 | y, % |
|---------|----------|----------|-------|-------|-------|
| 1 | 80 | 140 | - | - | 82.20 |
| 2 | 100 | 140 | + | - | 92.69 |
| 3 | 80 | 150 | - | + | 92.24 |
| 4 | 100 | 150 | + | + | 89.98 |
| 5 | 90 | 145 | 0 | 0 | 93.89 |
| 6 | 90 | 145 | 0 | 0 | 95.56 |
| 7 | 90 | 145 | 0 | 0 | 94.84 |

14

STATISTICA program eredménye:

| Effect Estimates; Var.:y; R-sqr=.98868; Adj.:.96605 (6-7_ example) 2**(2-0) design; MS Residual=.7016333 DV: y Include condition: Block=1 | | | | |
|--|--------|----------|--------|----------|
| Factor | Effect | Std.Err. | t(2) | p |
| Mean/Interc. | 89.277 | 0.4188 | 213.17 | 0.000022 |
| Curvatr. | 10.972 | 1.2795 | 8.57 | 0.013329 |
| (1)idő | 3.665 | 0.8376 | 4.38 | 0.048469 |
| (2)hőmérséklet | 4.115 | 0.8376 | 4.91 | 0.039026 |
| 1 by 2 | -6.375 | 0.8376 | -7.61 | 0.016830 |

Szignifikáns a centrumbeli mérések átlagának eltérése a „Mean/Interc.” -től, tehát a lineáris modell nem megfelelő.

Másodfokú modell illesztésére alkalmas terv szükséges!

15

Példa: a 2² terv módosítása kompozíciós tervvé

| | blokk | time | Temp. | y |
|----|-------|---------|---------|-------|
| 1 | 1 | 80 | 140 | 82.20 |
| 2 | 1 | 100 | 140 | 92.69 |
| 3 | 1 | 80 | 150 | 92.24 |
| 4 | 1 | 100 | 150 | 89.98 |
| 5 | 1 | 90 | 145 | 93.89 |
| 6 | 1 | 90 | 145 | 95.56 |
| 7 | 1 | 90 | 145 | 94.84 |
| 8 | 2 | 75.858 | 145 | 88.62 |
| 9 | 2 | 104.142 | 145 | 92.18 |
| 10 | 2 | 90 | 137.929 | 85.80 |
| 11 | 2 | 90 | 152.071 | 91.12 |
| 12 | 2 | 90 | 145 | 94.87 |
| 13 | 2 | 90 | 145 | 95.36 |
| 14 | 2 | 90 | 145 | 95.18 |

2² terv

Csillagpontok
és centrumpont

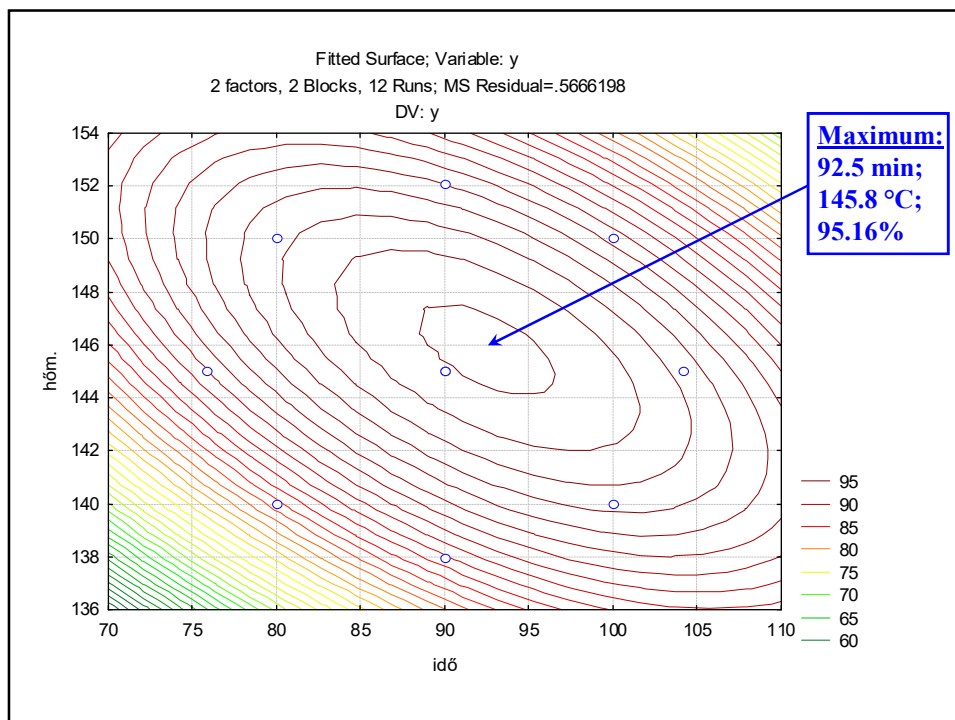
16

Eredmények a STATISTICA programban:

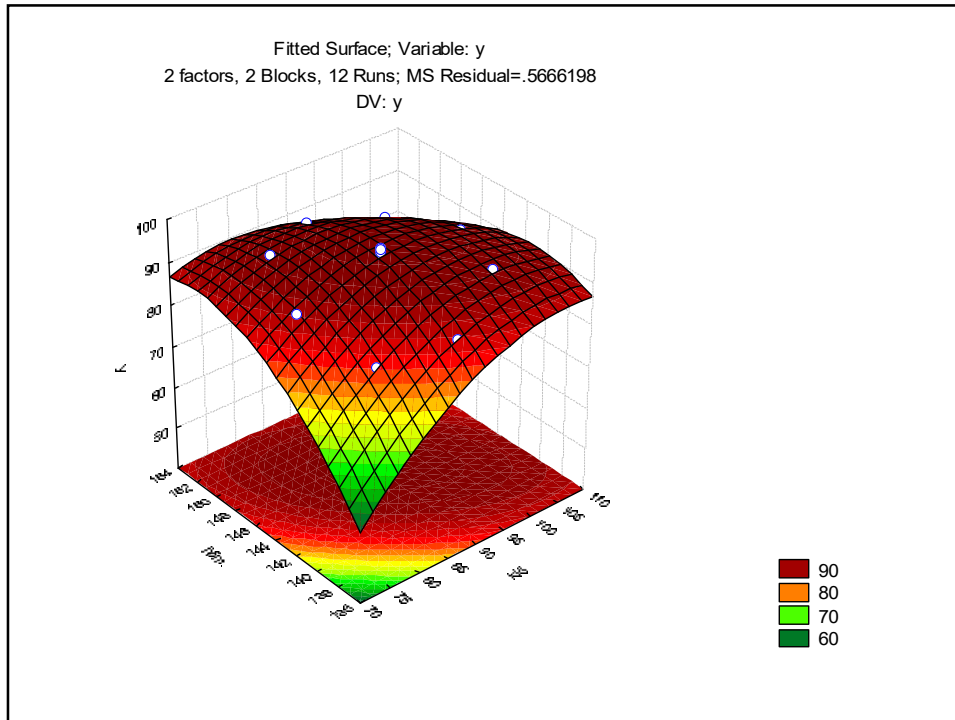
| Effect Estimates; Var.:y; R-sqr=.9888; Adj.:.9792 (6-7_example) 2 factors, 2 Blocks, 14 Runs; MS Residual=.3269877 DV: y | | | | |
|--|--------|----------|--------|----------|
| Factor | Effect | Std.Err. | t(7) | p |
| Mean/Interc. | 94.950 | 0.233 | 406.73 | 0.000000 |
| Block(1) | 0.247 | 0.306 | 0.81 | 0.445370 |
| (1)idő (L) | 3.091 | 0.404 | 7.64 | 0.000122 |
| idő (Q) | -4.626 | 0.421 | -10.99 | 0.000011 |
| (2)hőmérséklet(L) | 3.938 | 0.404 | 9.74 | 0.000025 |
| hőmérséklet(Q) | -6.566 | 0.421 | -15.60 | 0.000001 |
| 1L by 2L | -6.375 | 0.572 | -11.15 | 0.000010 |

A blokk nem szignifikáns

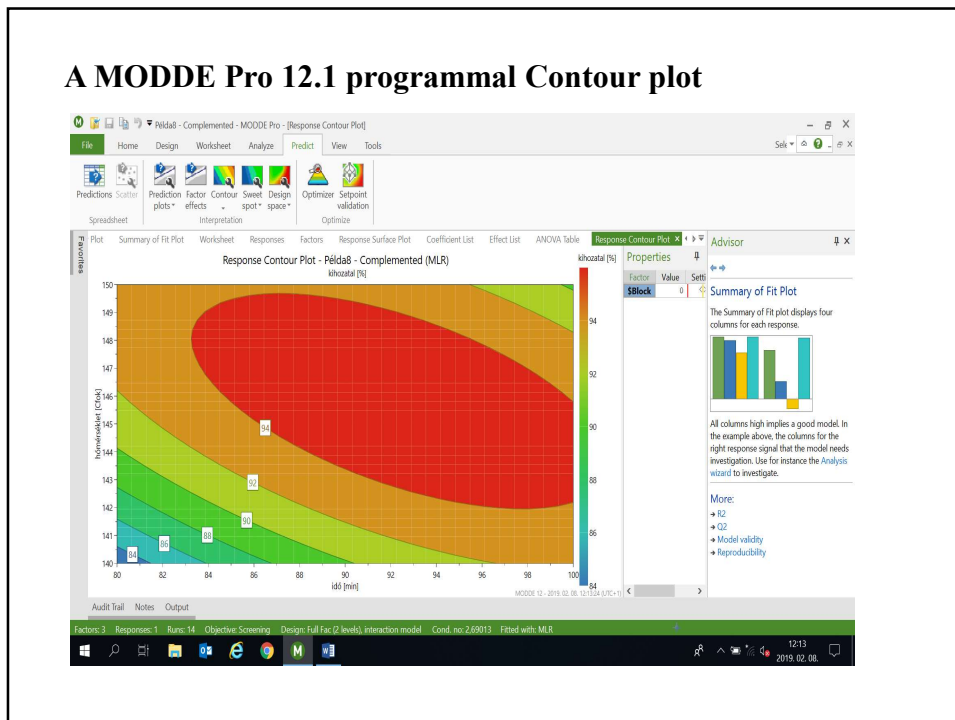
17



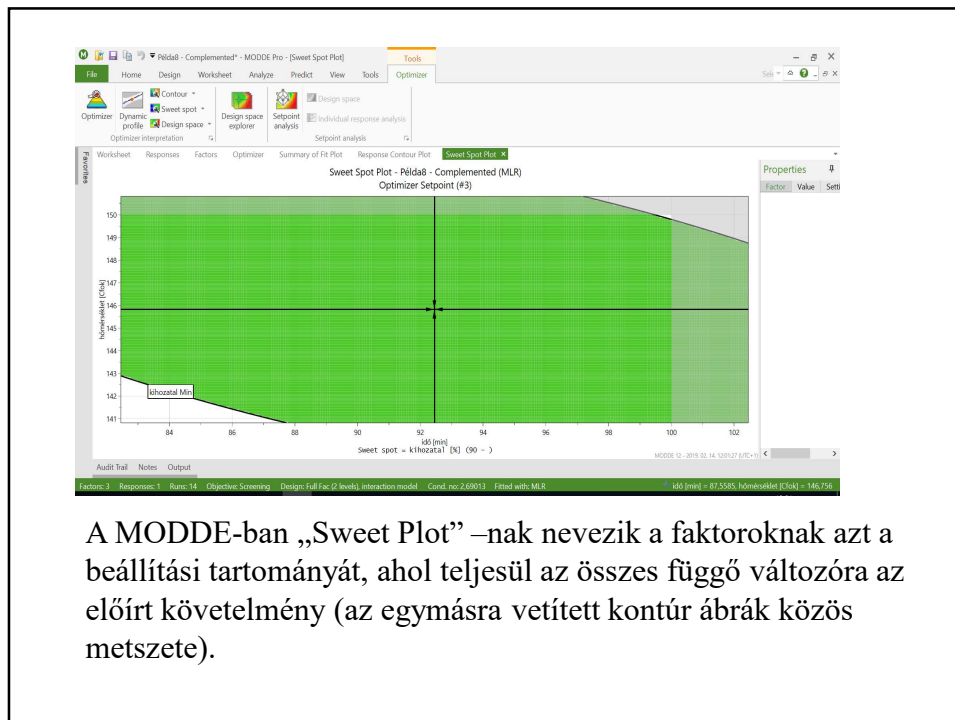
18



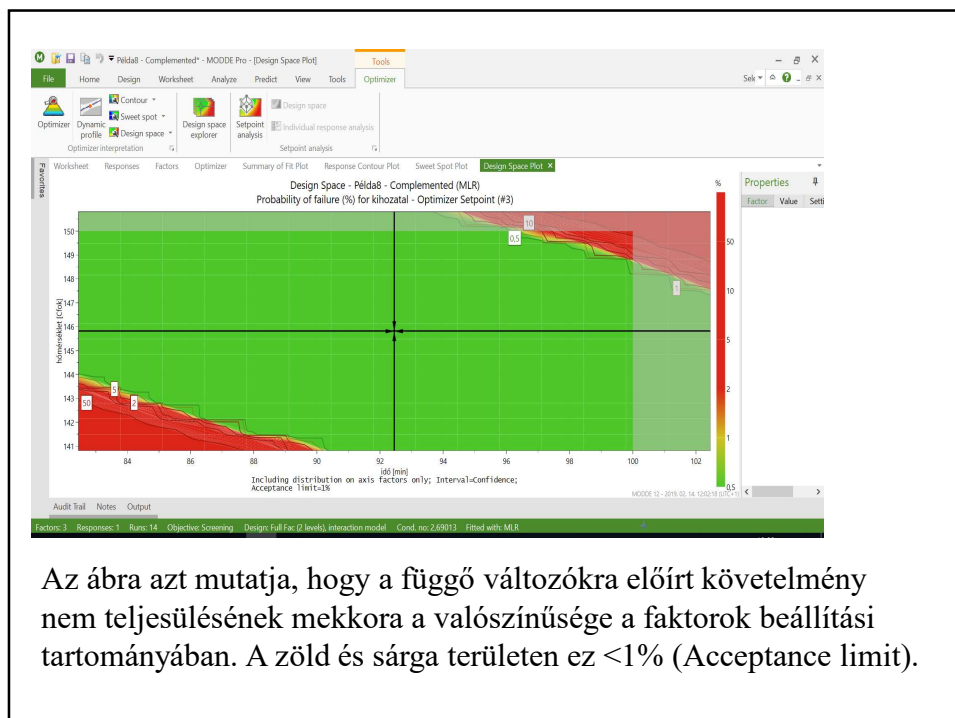
19



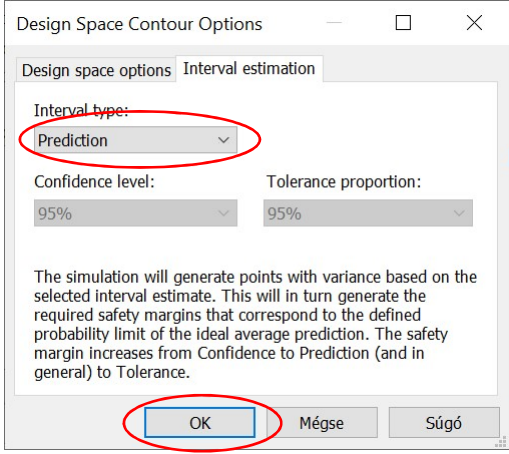
20



23



24

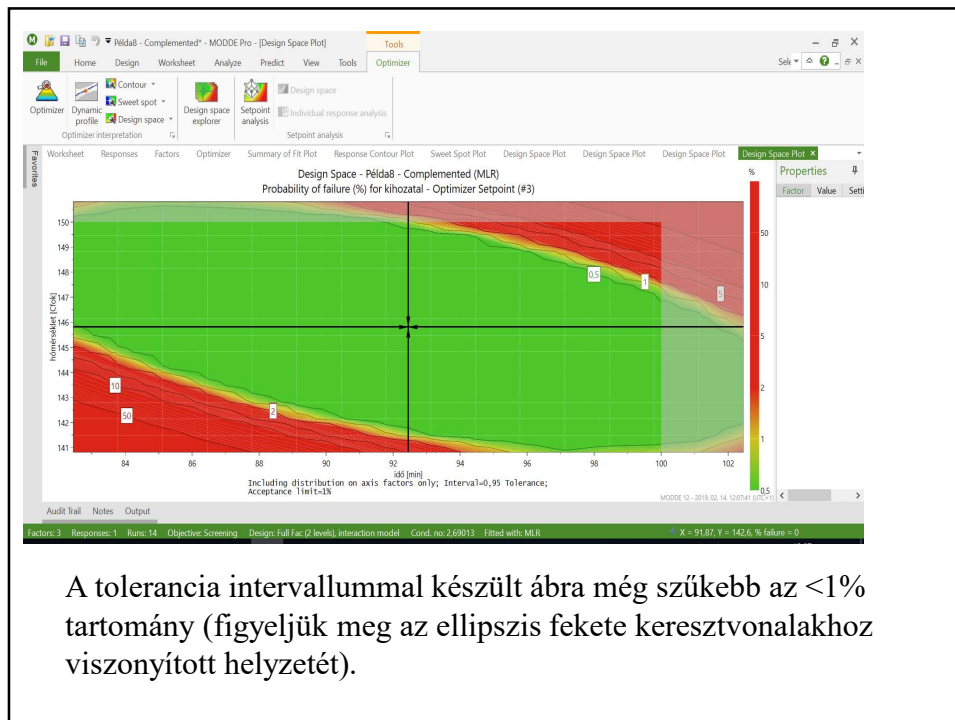


Most készítjük el az ábrát úgy, hogy a program a számításokhoz a konfidencia- intervallum helyett a jóslási- intervallumot használja.

25



26



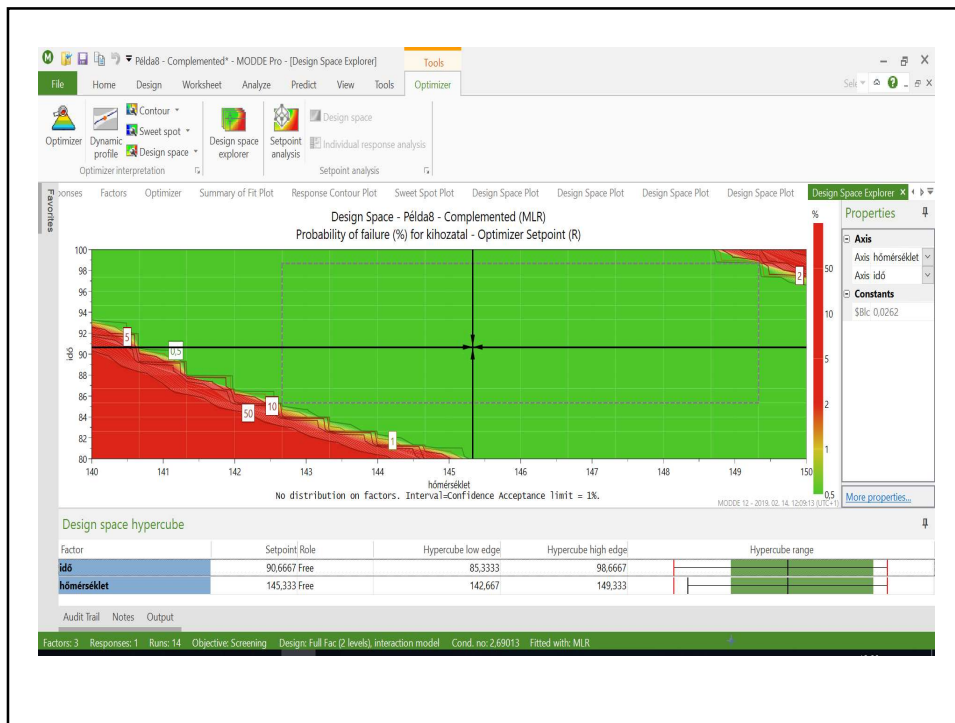
27

ICH Q8(R2) Design space:

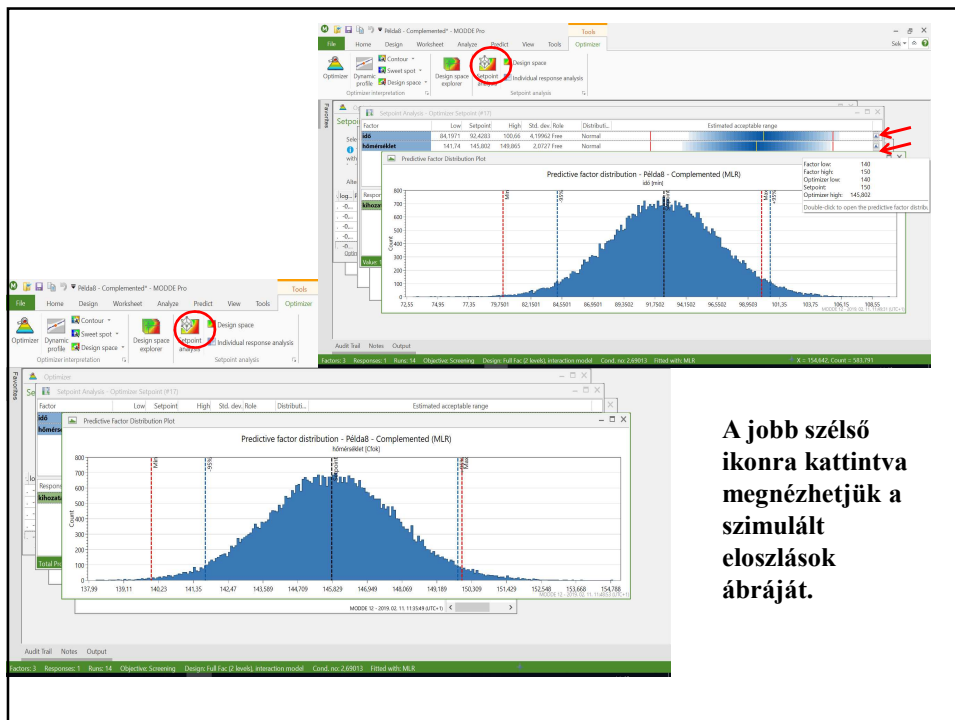
A bemenő változók és folyamat-paraméterek olyan sokdimenziós kombinációja, amiben bizonyított, hogy a minőségi előírásoknak megfelelő termékek keletkeznek.

A design space-t elhagyása olyan változásokat eredményezhet a minőségben, ami további hatáságtal vizsgálásban, majd jóváhagyásban kell részesülnön.

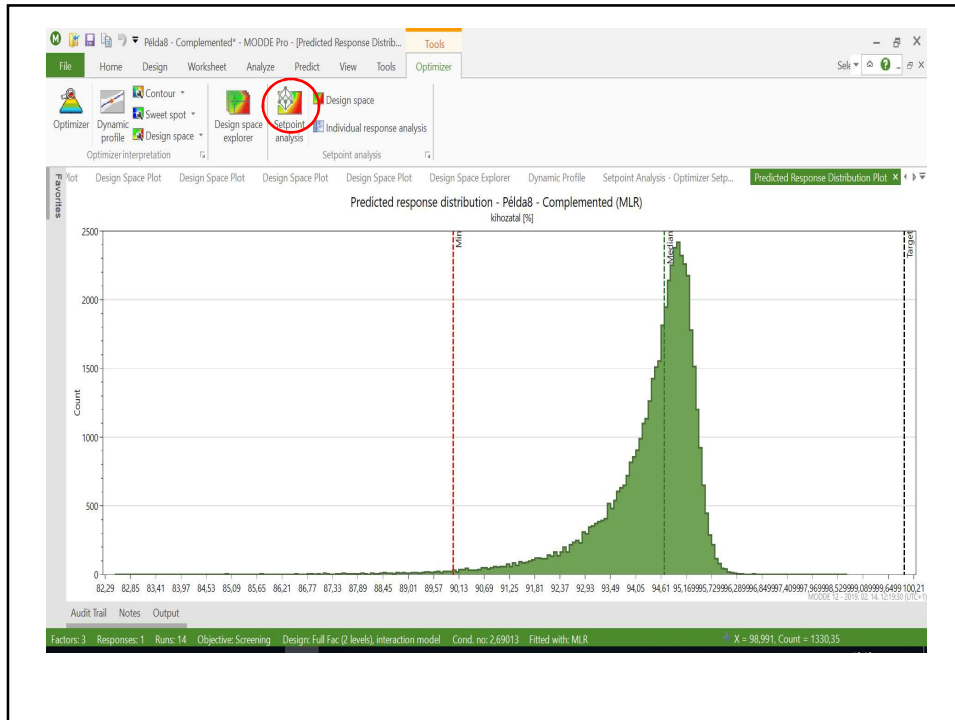
28



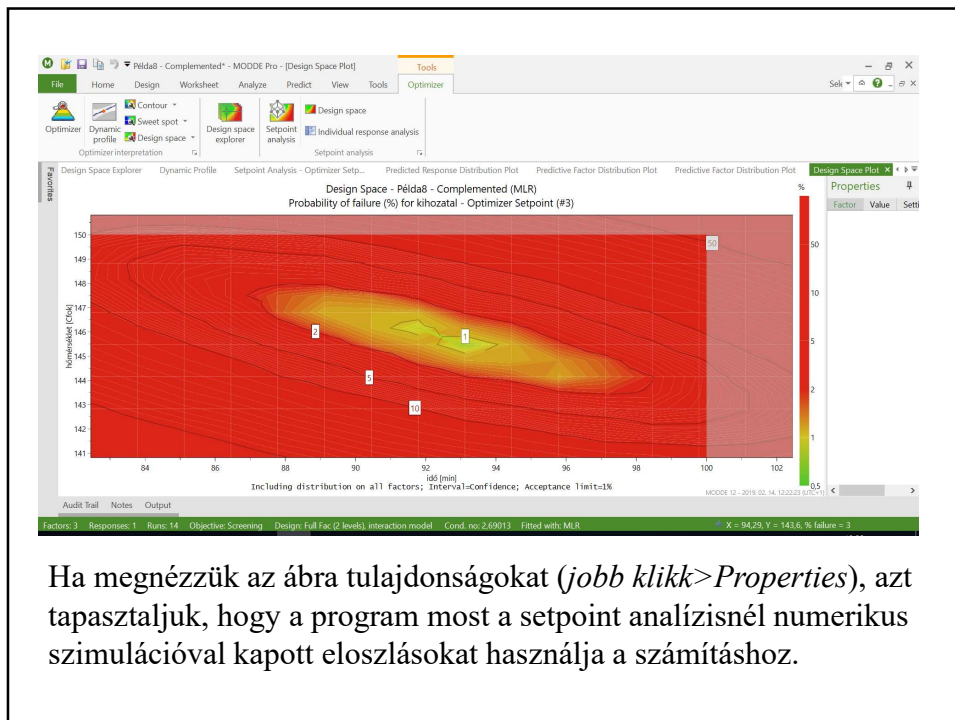
29



30



31



Ha megnézzük az ábra tulajdonságokat (*jobb klikk>Properties*), azt tapasztaljuk, hogy a program most a setpoint analízisnél numerikus szimulációval kapott eloszlásokat használja a számításhoz.

32