

Miért kell lépcsőzetesen végezni az elemzést, miért nem lehet egyetlen ANOVA-táblázatból dönteni?

Minden lépésnél új vizsgálatot kezdünk, új ANOVA-táblázatot számoltunk, és csak egy összehasonlítást használtunk!
ld. külön lapon

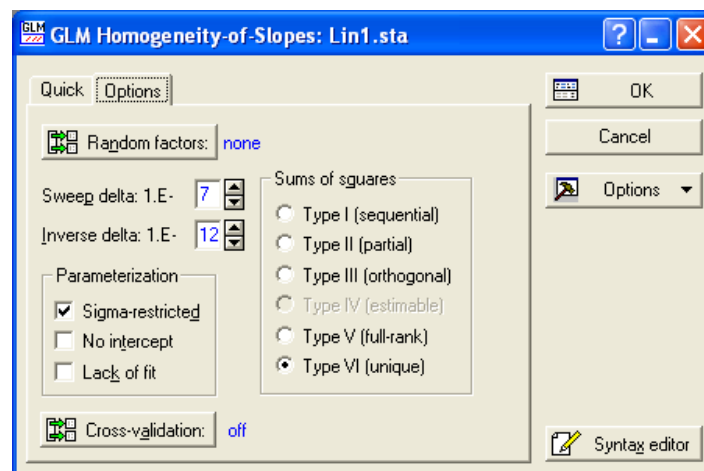
Az egymás után következő vizsgálatok Error négyzetösszege és szabadsági foka növekszik.

A Time négyzetösszege és szabadsági foka változatlan.

A Batchn négyzetösszege és szabadsági foka különbözik.

Az alapértelmezett négyzetösszeg-típus: „Effective hypothesis decomposition”

A választék:



Type VI: H_0 : a vizsgált hatás modellbe vétele nem javítja a leírást (nem csökkenti szignifikánsan a maradék négyzetösszeget), feltéve, hogy az összes többi tag már benne van a modellben.

Type I (szekvenciális)

a modellt a tagok egyenkénti bevonásával építjük föl

H_0 : a vizsgált hatás modellbe vétele nem javítja a leírást, feltéve, hogy a fölötte lévők már benne vannak a modellben.

ld. a külön lapon

$$y_{ijk} = \bar{\alpha} + (\alpha_i - \bar{\alpha}) + \bar{\beta}x_{ij} + (\beta_i - \bar{\beta})x_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

Intercept
Batchn
Time
Batchn*Time

Stabilitásvizsgálat

48

Type I esetén

Az egyes hatásokhoz tartozó négyzetösszegek azonosak, nem változnak, ha lépcsőzetesen további tagokat veszünk a modellbe. Ha elhagyunk tagokat a modellből, azok négyzetösszege és szabadsági foka az Error tagba kerül.

Az F_0 próbastatisztika értéke a megfelelő tagokra nem pontosan azonos az egyes elemzéseknél, mert az Error négyzetösszeg más.

Az egyes elemzési lépésekben vizsgált hatásokra ugyanazt az eredményt kapjuk (F_0 -ra és p -re), mint a szimultán (Type VI.) vizsgálatnál, ha csak a kérdéses sort nézzük.

A legelső (a Homogeneity-of-slopes elemzésnél kapott) ANOVA-táblázatból az összes döntéseket meghozhatjuk, ezek csak kétséges ($p \approx 0.05$) esetben finomítandók.

Stabilitásvizsgálat

49

Univariate Results for Each DV (Lin1.sta)					
Sigma-restricted parameterization					
Type I decomposition					
Effect	Degr. of Freedom	Concent SS	Concent MS	Concent F	Concent p
Intercept	1	208801.71	208801.71	103384.76	0.000000
Time	1	11.70	11.70	5.80	0.029401
Batchn	2	1.14	0.57	0.28	0.757503
Batchn*Time	2	1.14	0.57	0.28	0.757352
Error	15	30.29	2.02		
Total	20	44.29			

Univariate Results for Each DV (Lin1.sta)					
Sigma-restricted parameterization					
Type I decomposition					
Effect	Degr. of Freedom	Concent SS	Concent MS	Concent F	Concent p
Intercept	1	208801.71	208801.71	112906.92	0.000000
Time	1	11.70	11.70	6.33	0.022220
Batchn	2	1.14	0.57	0.31	0.738223
Error	17	31.44	1.85		
Total	20	44.29			

Univariate Results for Each DV (Lin1.sta)					
Sigma-restricted parameterization					
Type I decomposition					
Effect	Degr. of Freedom	Concent SS	Concent MS	Concent F	Concent p
Intercept	1	208801.71	208801.71	121763.72	0.000000
Time	1	11.70	11.70	6.83	0.017120
Error	19	32.58	1.71		
Total	20	44.29			

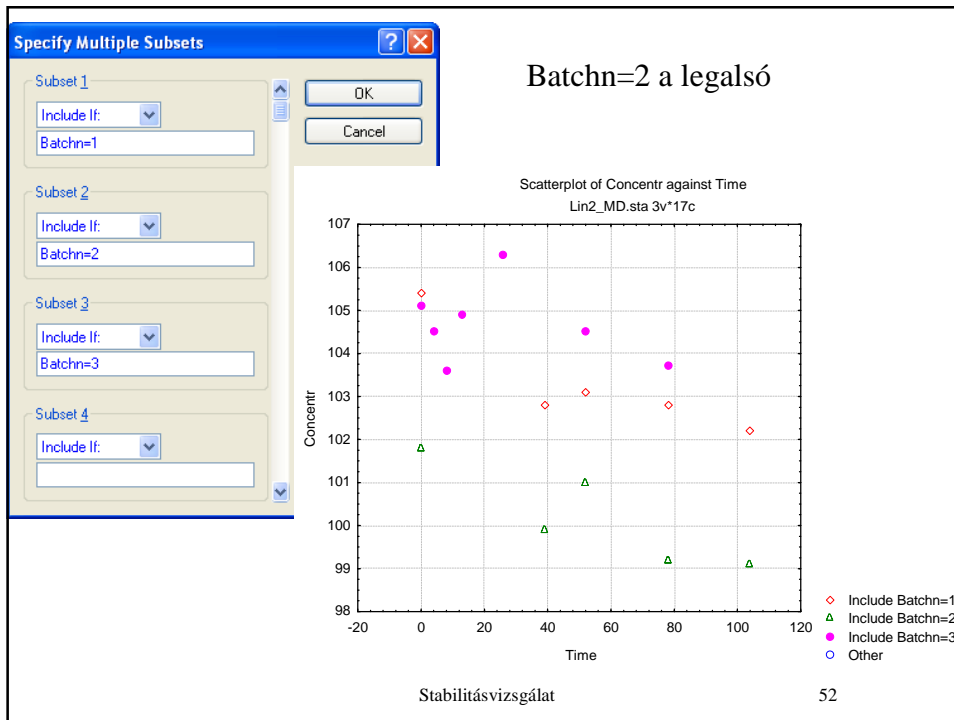
Stabilitásvizsgálat 50

3. példa: A sarzsok egyesíthetőségének vizsgálata

Lin2_MD.sta

Time (month)	Batch 1	Batch 2	Batch 3
0	105.4	101.8	105.1
4			104.5
8			103.6
13			104.9
26			106.3
39	102.8	99.9	
52	103.1	101	104.5
78	102.8	99.2	103.7
104	102.2	99.1	

nem kiegyensúlyozott terv



Statistics>Advanced Linear/Nonlinear Models>General Linear Models>Homogeneity of slopes

Options fülön: Type I
Quick fülön: All effects

Univariate Tests of Significance for Concentr (Lin2.sta)					
Sigma-restricted parameterization					
Type I decomposition					
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	180126.471	1	180126.47	273518.9	0.000000
Time	25.346	1	25.35	38.5	0.000067
Batchn	41.649	2	20.82	31.6	0.000027
Batchn*Time	1.140	2	0.57	0.9	0.447651
Error	7.244	11	0.66		

Döntés?

$SS_C - SS_D$

$$SS_D = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \hat{\alpha}_i - \hat{\beta}_i x_{ij})^2$$

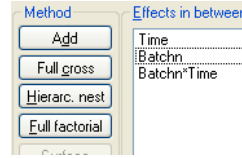
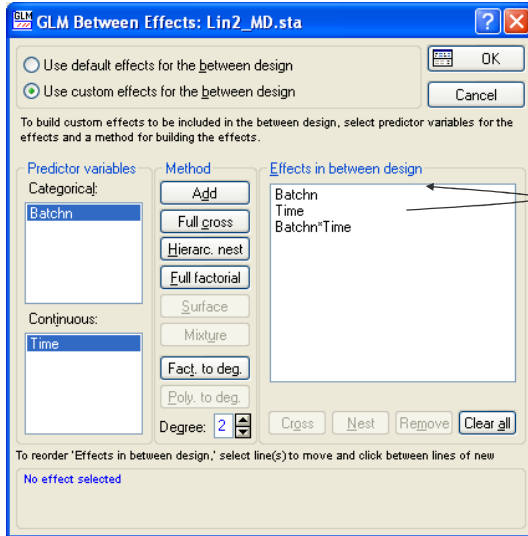
$$v_D = \sum_{i=1}^r (n_i - 2)$$

$$SS_C = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \hat{\alpha}_i - \hat{\beta} x_{ij})^2$$

$$v_C = \sum_{i=1}^r (n_i - 1) - 1$$

Stabilitásvizsgálat 53

Statistics>Advanced Linear/Nonlinear Models>General Linear Models>General Linear Model



Megváltoztatjuk a tagok sorrendjét

Statistics>Advanced Linear/Nonlinear Models>General Linear Models>Analysis of Covariance

Univariate Tests of Significance for Concentr (Lin2.sta)
Sigma-restricted parameterization
Type I decomposition

Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	180126.471	1	180126.47	279300.9	0.000000
Time	25.346	1	25.35	39.3	0.000029
Batchn	41.649	2	20.82	32.3	0.000009
Error	8.384	13	0.64		

Quick fülön: All effects

Döntés?

$$SS_C = SS_D + (SS_C - SS_D)$$

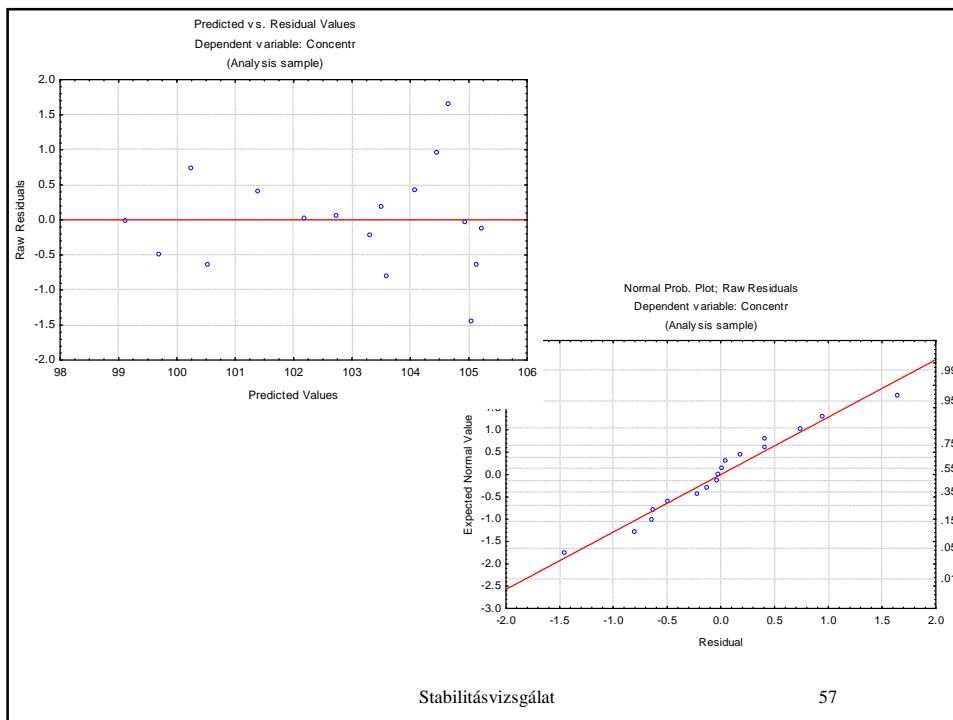
$$SS_A - SS_D$$

$$SS_A = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \hat{\alpha} - \hat{\beta}x_{ij})^2$$

Az adatok részben egyesíthetők (párhuzamos egyenesek: C modell).

Előnye: a degradálódási egyenes meredekségét több adatból pontosabban becsülve szűkebb konfidencia-sávot, s így hosszabb becült eltarthatósági időt kapunk.

Ellenőrizzük a modell alkalmasságát a reziduumok ábrázolásával!



Közös meredekség, egyedi tengelymetszet:
minden sarzsra külön-külön ki kell számítani az eltarthatósági
időt, a legrövidebb lesz az összes sarzsra elfogadott becsült
eltarthatósági idő.

95%-os egyoldali (90%-os kétoldali) konfidencia-sáv a legalul futó
egyenesre

Statistics>Advanced Linear/Nonlinear Models>General Linear
Models>Analysis of Covariance

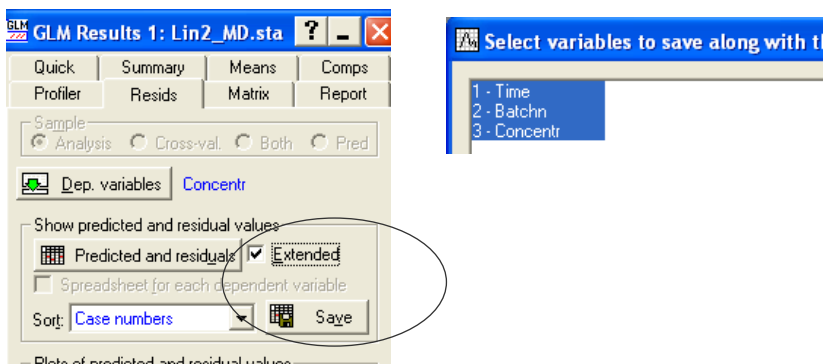
Dependent: Concent

Categorical pred.: Batchn

Continuous pred.: Time

Summary fülön: Confidence 0.9

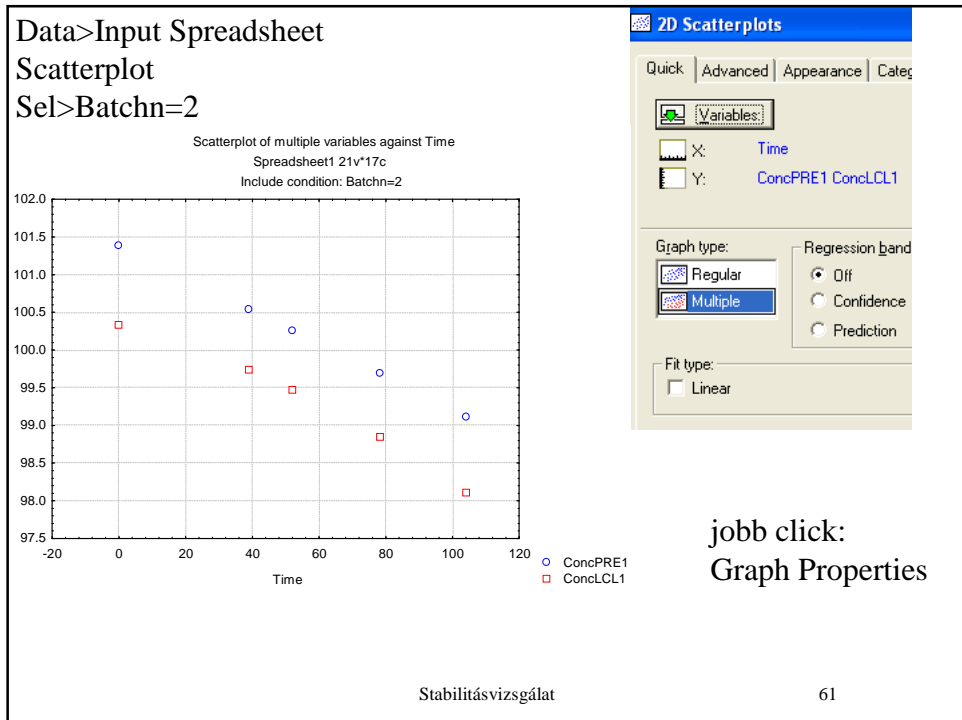
Resids fülön: a Predicted and residuals gomb melletti Extended
stats négyzetbe tegyük pipát, és kattintsunk a Save gombra.

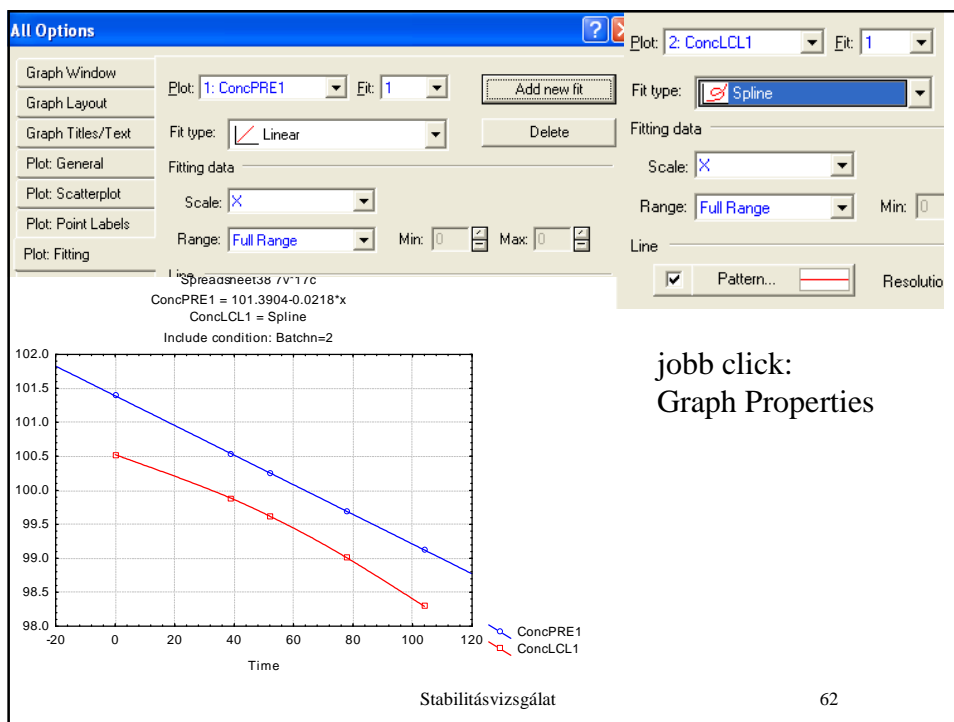


Lin2_MD.sta										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Time	Batchn	Concentr	ConcOBS1	ConcPRE1	ConcRES1	ConcSEP1	ConcLPI1	ConcUPI1	ConcLCL1	
0.000	1.000	105.400	105.400	104.450	0.950	0.489	102.419	106.482	103.394	
39.000	1.000	102.800	102.800	103.600	-0.800	0.371	101.689	105.512	102.798	
52.000	1.000	103.100	103.100	103.317	-0.217	0.359	101.416	105.218	102.540	
78.000	1.000	102.800	102.800	102.750	0.050	0.386	100.825	104.675	101.915	
104.000	1.000	102.200	102.200	102.183	0.017	0.468	100.175	104.191	101.172	
0.000	2.000	101.800	101.800	101.390	0.410	0.489	99.359	103.422	100.334	
39.000	2.000	99.900	99.900	100.540	-0.640	0.371	98.629	102.452	99.738	
52.000	2.000	101.000	101.000	100.257	0.743	0.359	98.356	102.158	99.480	
78.000	2.000	99.200	99.200	99.690	-0.490	0.386	97.765	101.615	98.855	
104.000	2.000	99.100	99.100	99.123	-0.023	0.468	97.115	101.131	98.112	
0.000	3.000	105.100	105.100	105.221	-0.121	0.342	103.335	107.106	104.483	
4.000	3.000	104.500	104.500	105.134	-0.634	0.331	103.257	107.010	104.418	
8.000	3.000	103.600	103.600	105.046	-1.446	0.322	103.177	106.916	104.350	
13.000	3.000	104.900	104.900	104.937	-0.037	0.313	103.075	106.800	104.260	
26.000	3.000	106.300	106.300	104.654	1.646	0.304	102.799	106.509	103.998	
52.000	3.000	104.500	104.500	104.087	0.413	0.343	102.201	105.973	103.347	
78.000	3.000	103.700	103.700	103.520	0.180	0.439	101.543	105.497	102.572	

Data>Input Spreadsheet Time, Batchn, ConcPRE1, ConcLCL1
Scatterplot
Sel>Batchn=2

Stabilitásvizsgálat 60





Stabilitásvizsgálat

62

Extrapoláció

1. Egészítsük ki az adatfile-t azokkal az időpontokkal, amelyekre számítását kívánunk végezni: 120, 160 és 200 időegység. Ezekben az időpontokban nincs koncentráció-mérési adatunk, tehát a megfelelő cellák üresen maradnak.

Lin2pred.sta

	1 Time	2 Batchn	3 Concentr
1	0	1	105.4
2	4	1	
3	8	1	
4	13	1	
5	26	1	
6	39	1	102.8
7	52	1	103.1
8	78	1	102.8
9	104	1	102.2
10	120	1	
11	160	1	
12	200	1	

2. Hajtsuk végre a kovariancia-analízist
3. Számítsuk ki a becsült koncentráció-értékeket (az illesztett egyenes pontjait) és az alsó konfidencia-sáv pontjait

Confidence 0.9

Stabilitásvizsgálat

63

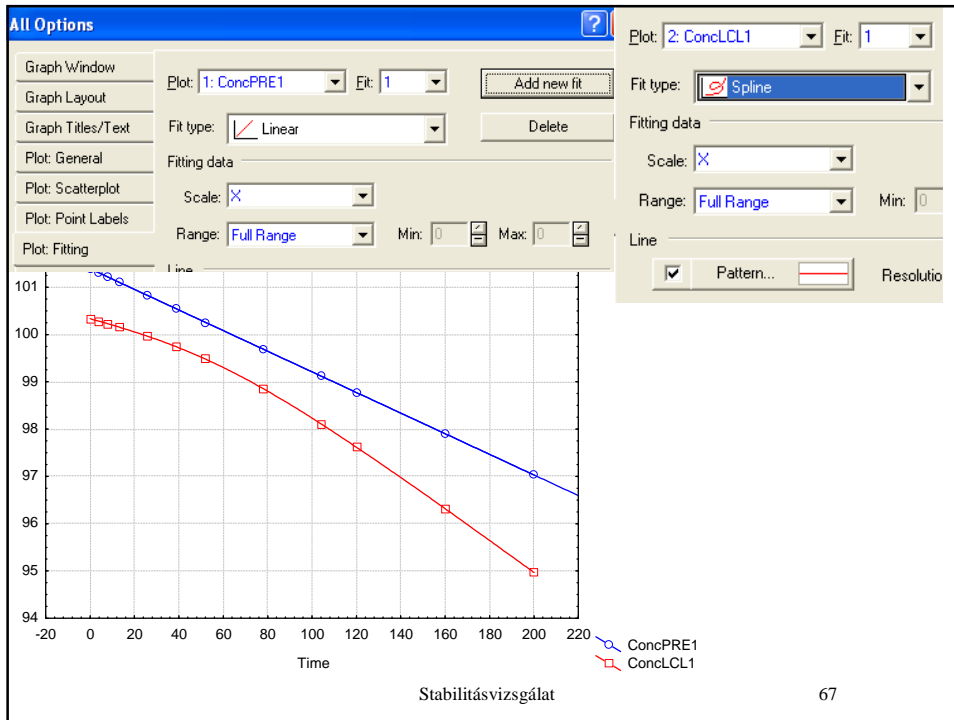
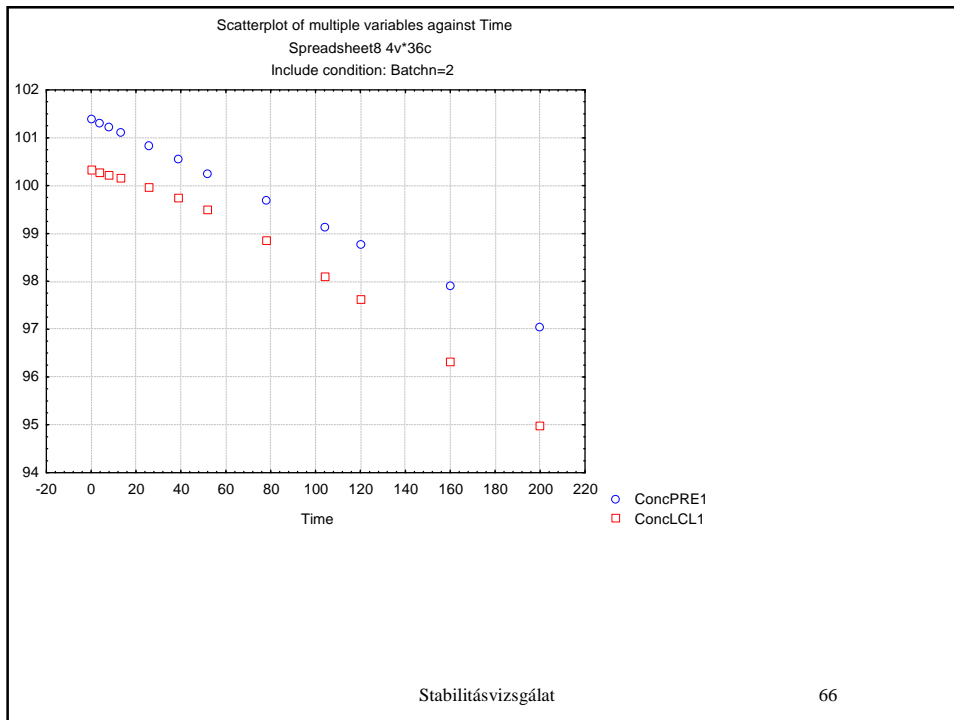
Summary fülön: Confidence 0.9
 More results
 Residuals1 fülön:

Stabilitásvizsgálat 64

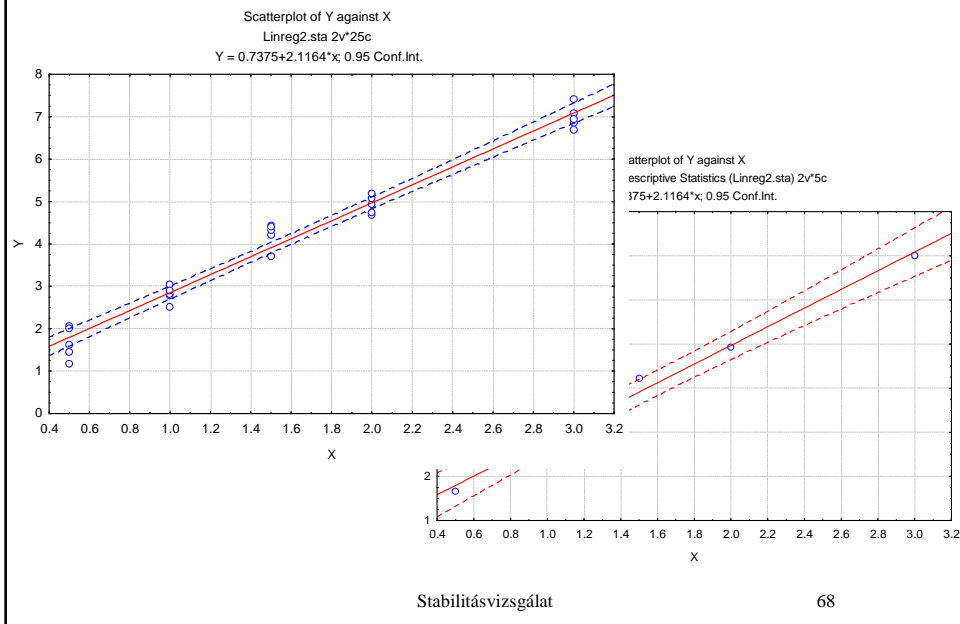
Egyesítjük a két Spreadsheet-et.
 Data>Merge

Hagyjuk el a fölösleges oszlopokat

Stabilitásvizsgálat 65



Ha egy-egy időpontban több adatunk van, azokra számoljunk, vagy az átlagaikra?



Nem minden papsajt!

A mérési pontok rendellenes elhelyezkedése

Az időpontok közötti ingadozás figyelembe vétele

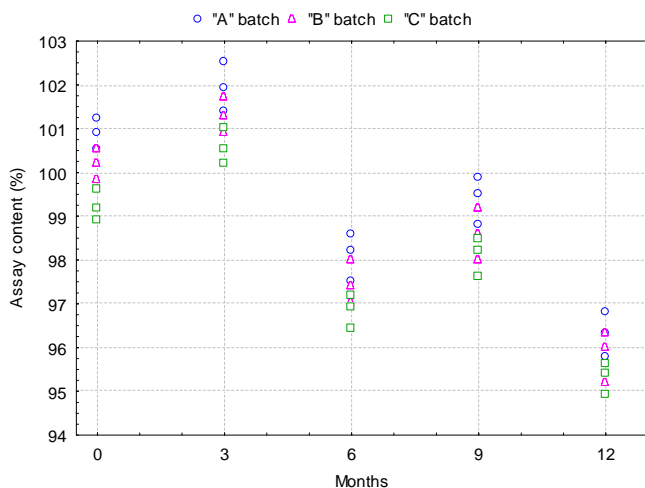
Nemlineáris függvény

Rész-tervek (matrixing és bracketing)

Koncepcionális probléma

Az időpontok közötti ingadozás figyelembe vétele

T.E. Norwood, Drug Development and Industrial Pharmacy, 12 (1986) 553-560



Stabilitásvizsgálat

70

Korrekciós lehetőség, ha a sarzsok nem egyszerre indulnak

hónap naptári (t)	tárolási idő (j)		
	"A" sarzs	"B" sarzs	"C" sarzs
0	0		
3	3	0	
6	6	3	0
9	9	6	3
12	12	9	6
18	18	15	12
24	24	21	18

$$\hat{Y}_{ij} = \hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i x_{ij}$$

helyett

$$\hat{Y}_{ij} = \hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_i x_{ij} + \hat{\delta}_t$$

t a naptári idő

K. Komka, S. Kemény: A modified error model for the assessment of stability of pharmaceutical products, Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 72, 161-165 (2004)

Stabilitásvizsgálat

71

Nemlineáris degradálódási függvény illesztése

Szerencsés esetben találunk a független változóra olyan transzformációt, amelyre a függő változó lineáris lesz.

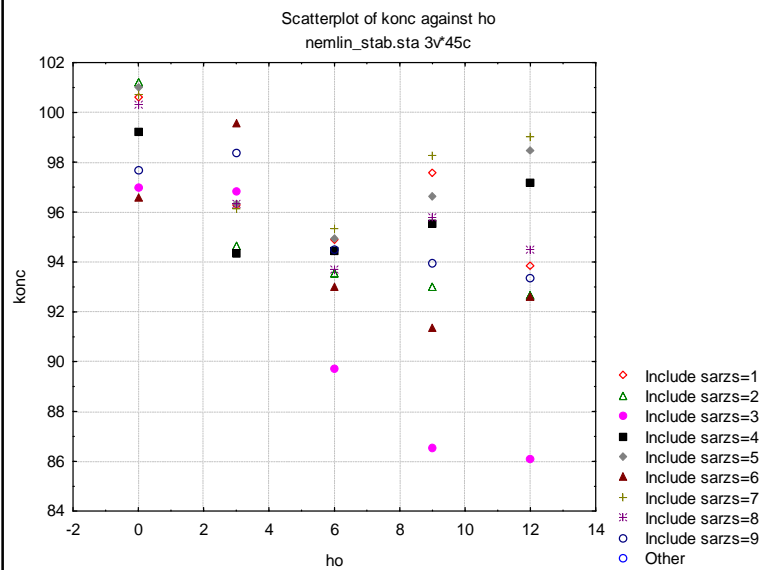
4. példa

9 sarzs koncentrációjának időbeli változására vannak adataink, minden időpontban egy mintával

nemlin_stab.sta

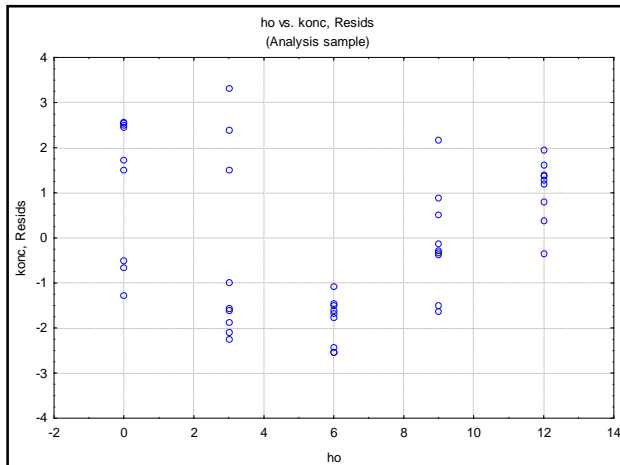
Graphs>Scatterplots

Advanced fülön Mark selected subsets



formális elemzés: egyeneseket illesztünk

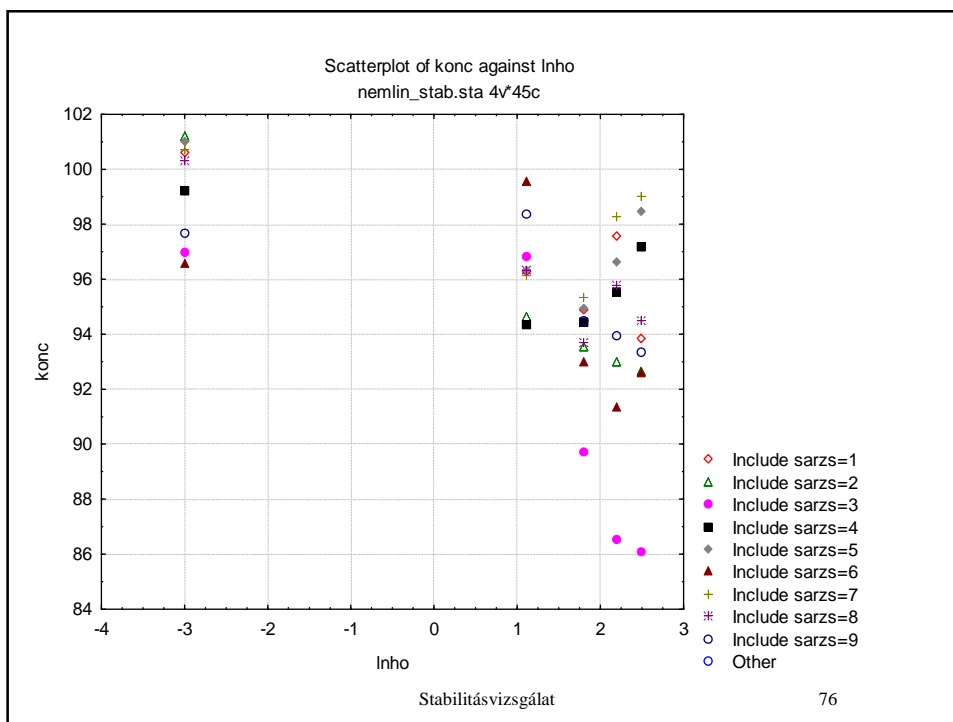
Univariate Tests of Significance for konc (nemlin_stab.sta)					
Sigma-restricted parameterization					
Effective hypothesis decomposition; Std. Error of Estimate: 2.185474					
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	144541.91	1	144541.91	30262.32	0.000000
sarzs	6.33	8	0.79	0.17	0.993763
ho	143.16	1	143.16	29.97	0.000009
sarzs*ho	71.98	8	9.00	1.88	0.104539
Error	128.96	27	4.78		



nem illeszthetünk egyeneseket

megfelelő transzformáció lehet: a hónapok logaritmusában ábrázoljuk a mért koncentrációkat, de $\ln(0)$

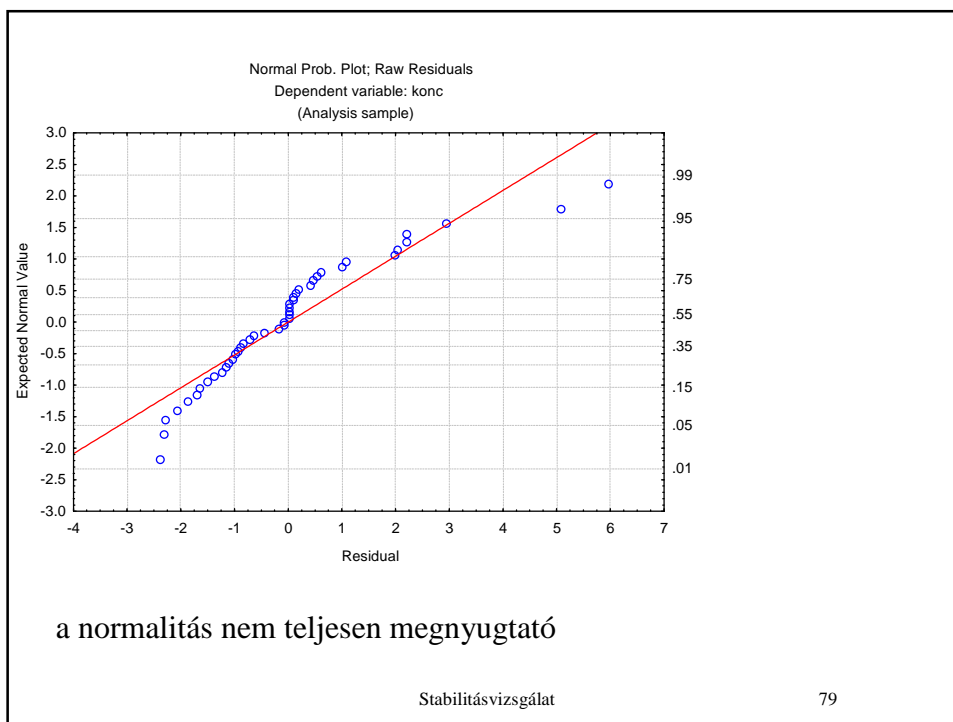
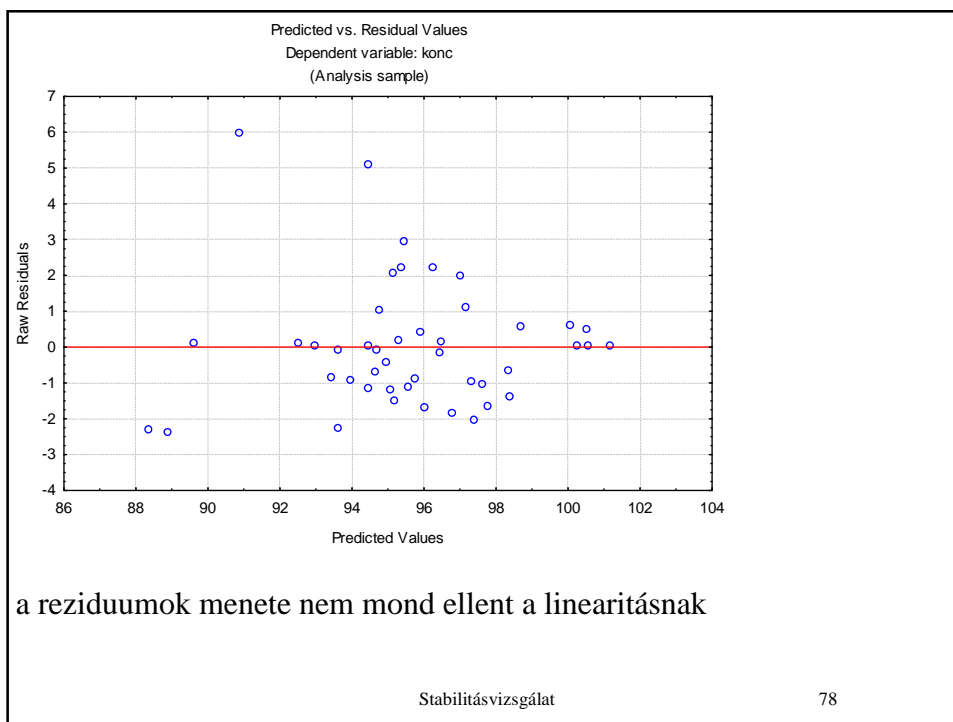
$$\ln(\text{ho}+0.05)$$



Univariate Tests of Significance for konc (nemlin_stab.sta)					
Sigma-restricted parameterization					
Effective hypothesis decomposition; Std. Error of Estimate: 2.232879					
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	346717.73	1	346717.73	69541.71	0.000000
sarzs	92.59	8	11.57	2.32	0.048624
Inho	178.63	1	178.63	35.83	0.000002
sarzs*Inho	30.86	8	3.86	0.77	0.628936
Error	134.62	27	4.99		

az egyenesek meredekségének különbözősége nem szignifikáns (p=0.63)

az egyes sarzsokra párhuzamosaknak tekinthetjük az egyeneseket

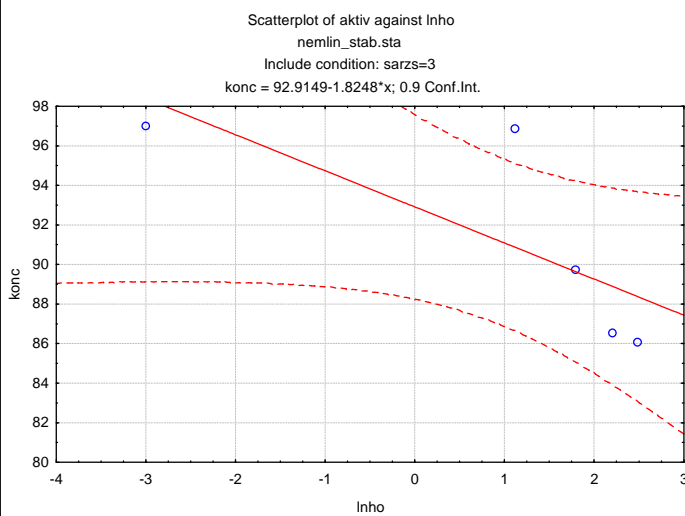


A párhuzamos egyenesek közös tengelymetszetének vizsgálata

Univariate Tests of Significance for konc (nemlin_stab.sta)					
Sigma-restricted parameterization					
Effective hypothesis decomposition; Std. Error of Estimate: 2.174338					
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	346717.73	1	346717.73	73336.78	0.000000
Inho	178.63	1	178.63	37.78	0.000000
sarzs	154.58	8	19.32	4.09	0.001606
Error	165.47	35	4.73		

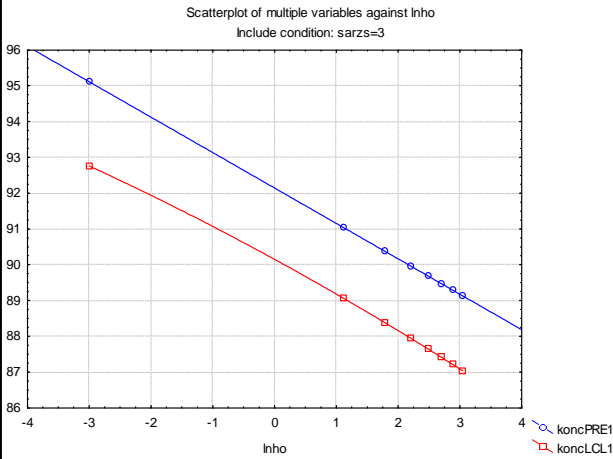
a tengelymetszetek szignifikánsan különböznek

a legrosszabb (3. számú) sarzsra



a párhuzamos egyenesek konfidencia-sávja szűkebb, mint az egyenkéntieké (a reziduális szórás szabadsági foka nagyobb)

a 3. sarzshoz számolunk konfidencia-sávot, de fölhasználva az egyenesek együttes illesztésekor kapott reziduális szórásnégyzetet

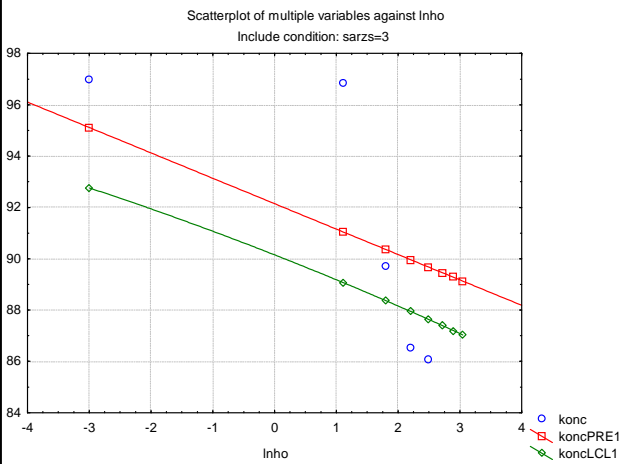


18 hónapnál
 $\ln(\text{ho}+0.05)=2.893$

Stabilitásvizsgálat

82

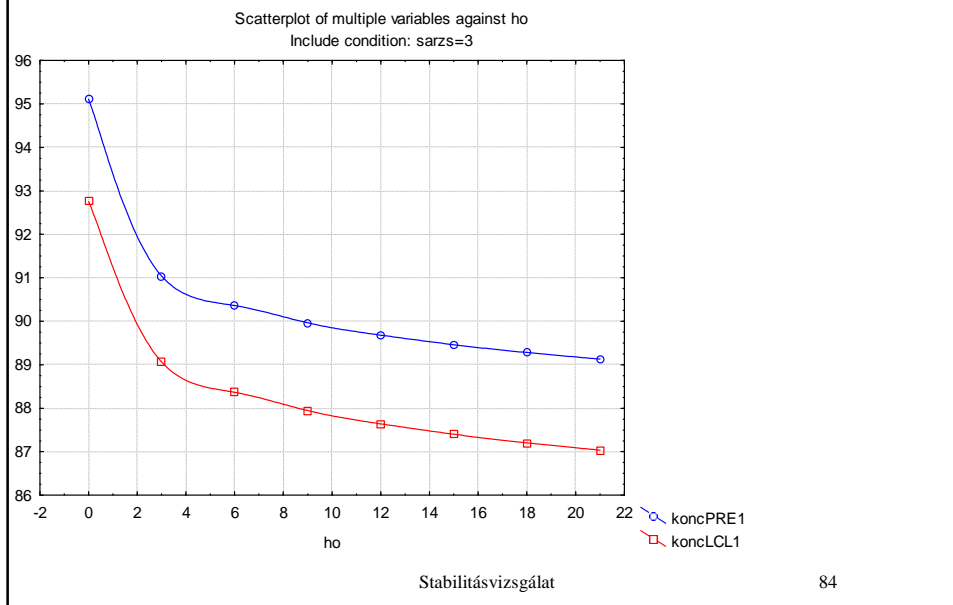
a mért koncentráció-pontok közül néhány az alsó konfidencia-sáv alatt van
 baj ez?



Stabilitásvizsgálat

83

az eredeti idő-skálával ábrázolva



84

Nemlineáris függvény

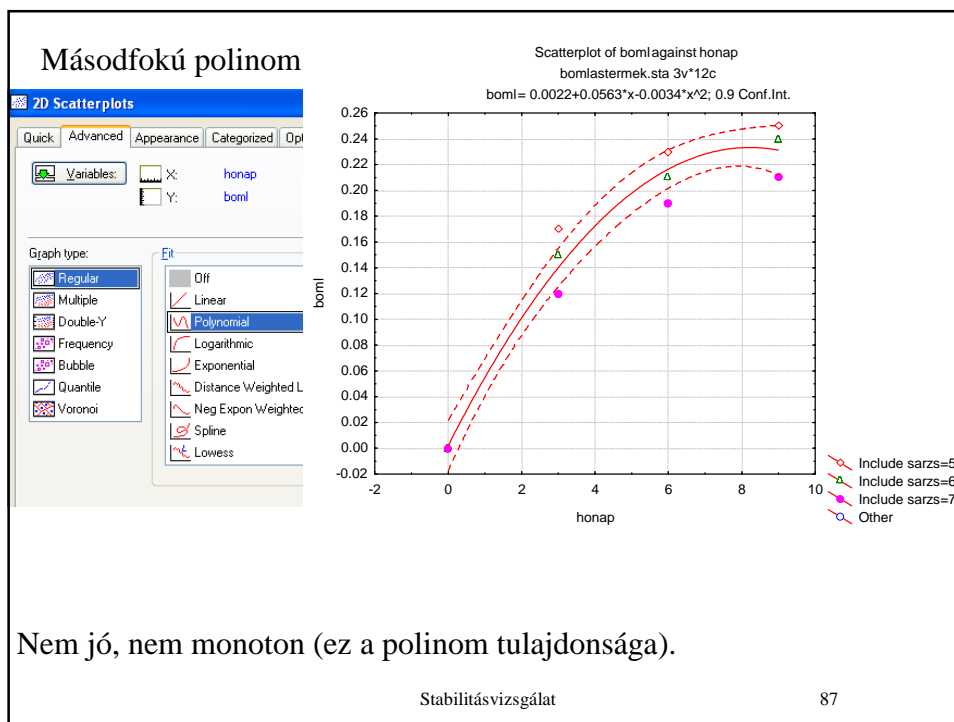
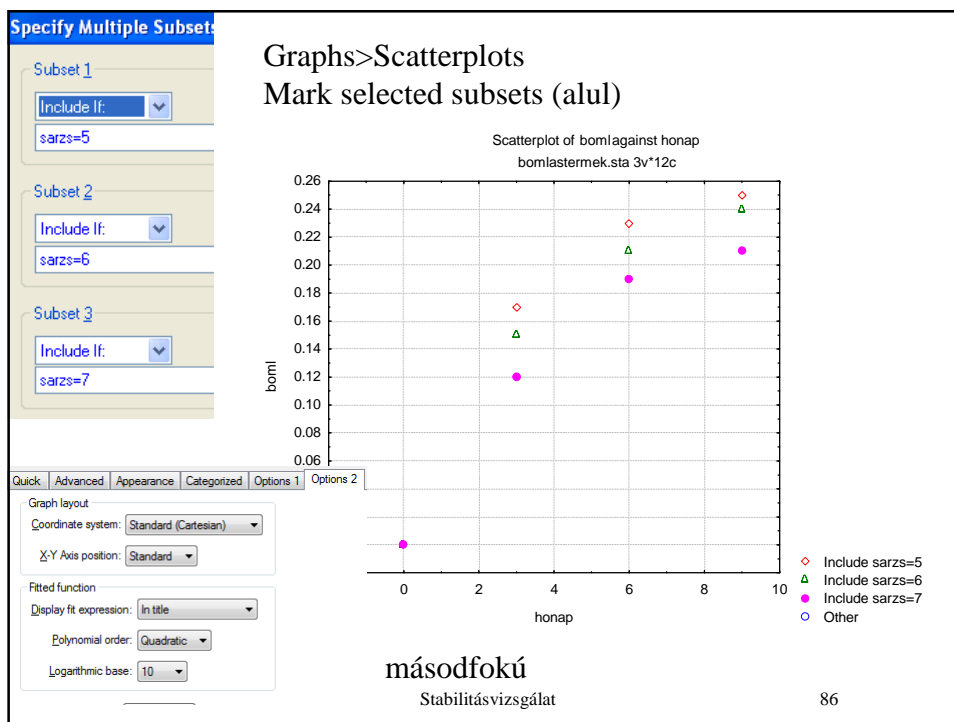
5. példa: Bomlástermék koncentrációja

bomlastermek.sta

	1 sarzs	2 honap	3 boml
1	5	0	0
2	5	3	0.17
3	5	6	0.23
4	5	9	0.25
5	6	0	0
6	6	3	0.15
7	6	6	0.21
8	6	9	0.24
9	7	0	0
10	7	3	0.12
11	7	6	0.19
12	7	9	0.21

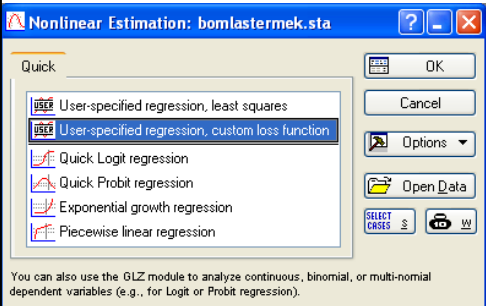
Stabilitásvizsgálat

85



Hatvány-függvény

Statistics>Advanced Linear/Nonlinear Models>Nonlinear Estimation



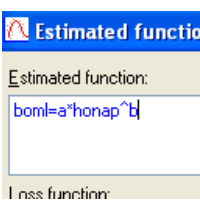
Nonlinear Estimation: bomlastermek.sta

Quick

- User-specified regression, least squares
- User-specified regression, custom loss function
- Quick Logit regression
- Quick Probit regression
- Exponential growth regression
- Piecewise linear regression

Buttons: OK, Cancel, Options, Open Data, SELECT CASES, MD deletion

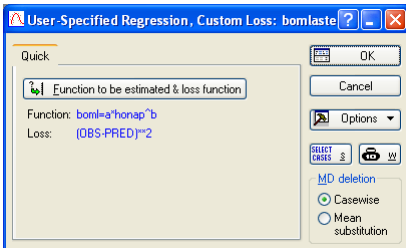
You can also use the GLZ module to analyze continuous, binomial, or multi-nomial dependent variables (e.g., for Logit or Probit regression).



Estimated function:

boml=a*honap^b

Loss function:



User-Specified Regression, Custom Loss: bomlastermek.sta

Function to be estimated & loss function

Function: boml=a*honap^b

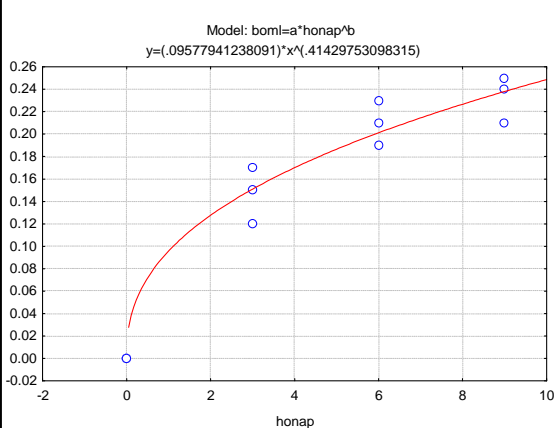
Loss: (OBS-PRED)**2

Options: Casewise, Mean substitution

Stabilitásvizsgálat

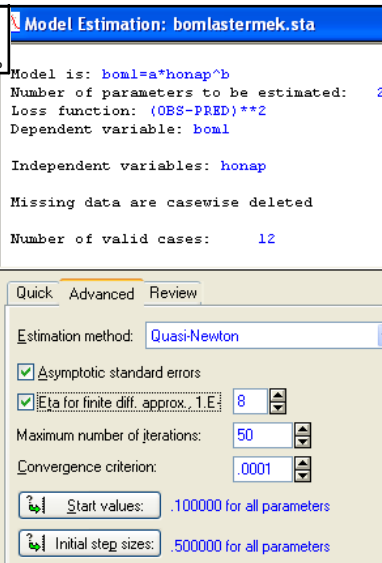
88

Model: boml=a*honap^b (bomlastermek.sta)	
Dep. var: boml Loss: (OBS-PRED)**2	
Final loss: .003286812 R= .98376 Variance explained: 96.778%	
N=12	
	a b
Estimate	0.095779 0.414298
Std.Err.	0.013931 0.076477
t(10)	6.875286 5.417290
p-value	0.000043 0.000294



Model: boml=a*honap^b

$y = (.09577941238091) * x^{(.41429753098315)}$



Model Estimation: bomlastermek.sta

Model is: boml=a*honap^b

Number of parameters to be estimated: 2

Loss function: (OBS-PRED)**2

Dependent variable: boml

Independent variables: honap

Missing data are casewise deleted

Number of valid cases: 12

Estimation method: Quasi-Newton

Asymptotic standard errors:

Eta for finite diff. approx. 1.E: 8

Maximum number of iterations: 50

Convergence criterion: .0001

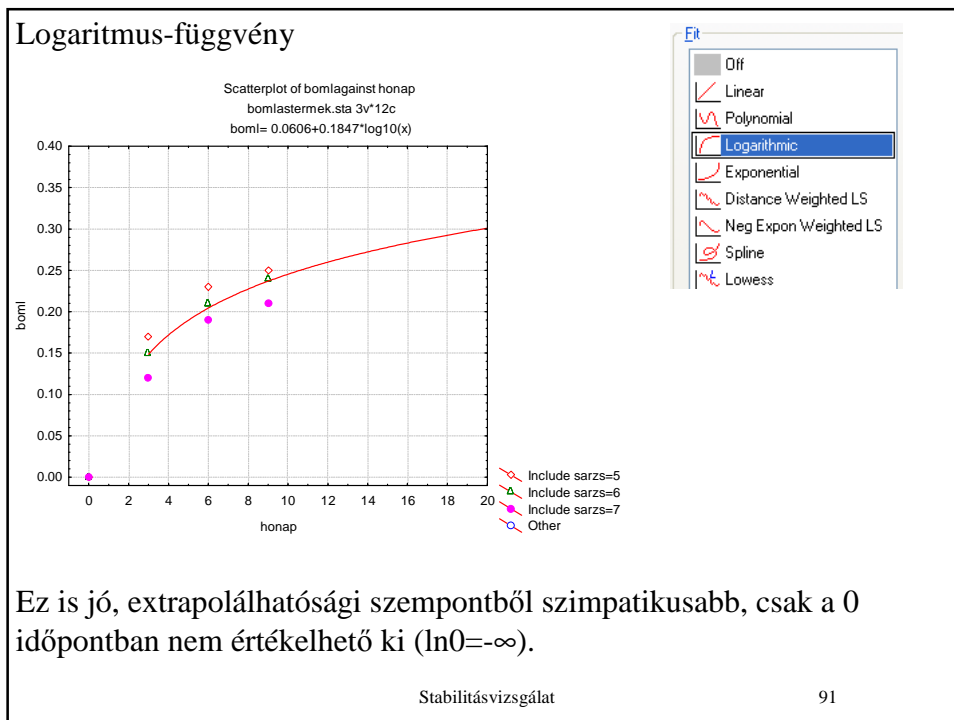
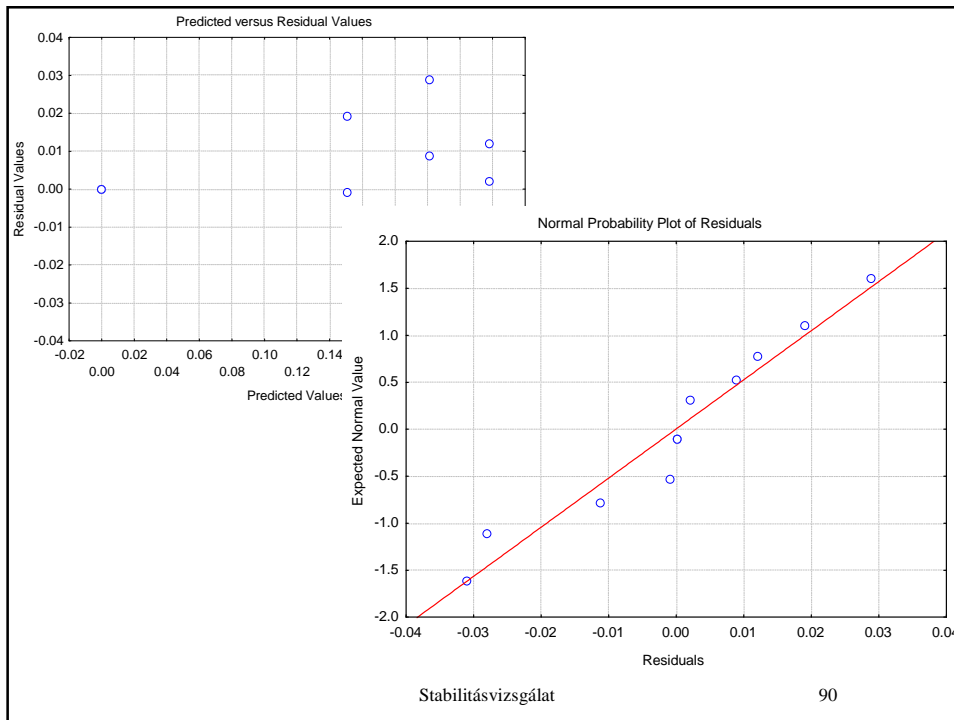
Start values: .100000 for all parameters

Initial step sizes: .500000 for all parameters

Ez jó, a meglévő mérési pontokra, de az extrapolálhatósága kérdéses.

Stabilitásvizsgálat

89



Javított logaritmus-függvény

Estimated function and loss

Estimated function:
 $boml = a + b \cdot \log(\text{honap} + 0.05)$

User-Specified Regression, Custom Loss: boml

Quick

Function to be estimated & loss function

Function: $boml = a + b \cdot \log(\text{honap} + 0.05)$
 Loss: $(OBS - PRED)^2$

Model Estimation: bomlastermek.sta

Model is: $boml = a + b \cdot \log(\text{honap} + 0.05)$
 Number of parameters to be estimated: 2
 Loss function: $(OBS - PRED)^2$
 Dependent variable: boml

Independent variables: honap

Missing data are casewise deleted

Number of valid cases: 12

Quick | **Advanced** | Review

Estimation method: Quasi-Newton

Asymptotic standard errors
 Eta for finite diff. approx.: 1.E-8

Maximum number of iterations: 50
 Convergence criterion: .0001

Start values: .100000 for all parameters
 Initial step sizes: .500000 for all parameters

Statistics > Advanced Linear/Nonlinear Models/Nonlinear Estimation

Stabilitásvizsgálat 92

Model: $boml = a + b \cdot \log(\text{honap} + 0.05)$ (bomlastermek.sta)		
Dep. var: boml Loss: $(OBS - PRED)^2$		
Final loss: .005775438 R= .97128 Variance explained: 94.339%		
N=12	a	b
Estimate	0.12458	0.04321
Std.Err.	0.00716	0.00335
t(10)	17.39596	12.90943
p-value	0.00000	0.00000

Quick | **Advanced** | Residuals | Review

Summary: Parameters & standard errors p-value for highlighting: .05

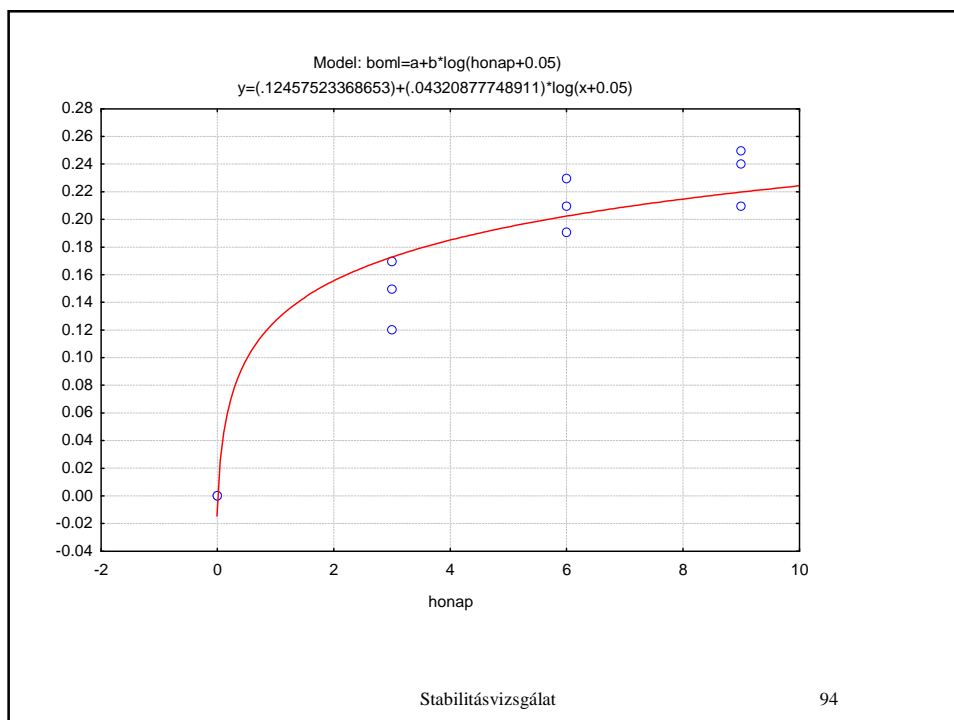
Scale MS-error to 1

Confidence intervals for parameter estimates: %

Covars & correlations of parameters Fitted 2D function & observed vals

Covariance Matrix of Parameter Estimates (bomlastermek.sta)		
Parameter	a	b
a	0.000051	-0.000006
b	-0.000006	0.000011

Stabilitásvizsgálat 93



Konfidencia-sáv $\hat{Y} - t_{\alpha/2} s_{\hat{Y}} < Y < \hat{Y} + t_{\alpha/2} s_{\hat{Y}}$

lineárisnál: $s_{\hat{Y}} = s_y \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(x - \bar{x})^2}{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}}$

itt: $\hat{Y} = a + b \ln(x + 0.05)$

$Var(\hat{Y})$ kell

Hibaterjedési törvény

Stabilitásvizsgálat 95

Kitérő: hibaterjedési törvény

$$F = F(x_1, x_2, x_3, \dots, x_r)$$

Taylor-sorba fejtvé az $F^0 = F(x_1^0, x_2^0, \dots, x_r^0)$ igazi érték körül:

$$F = F^0 + \left(\frac{\partial F}{\partial x_1}\right)(x_1 - x_1^0) + \left(\frac{\partial F}{\partial x_2}\right)(x_2 - x_2^0) + \dots + \left(\frac{\partial F}{\partial x_r}\right)(x_r - x_r^0) + \\ + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 F}{\partial x_1^2}\right)(x_1 - x_1^0)^2 + \dots + \left(\frac{\partial^2 F}{\partial x_1 x_2}\right)(x_1 - x_1^0)(x_2 - x_2^0) + \dots$$

A $\delta_j = x_j - x_j^0$ hibák kicsinyek, négyzeteik különösen

$$\delta_F \approx \left(\frac{\partial F}{\partial x_1}\right)\delta_1 + \left(\frac{\partial F}{\partial x_2}\right)\delta_2 + \left(\frac{\partial F}{\partial x_3}\right)\delta_3 + \dots + \left(\frac{\partial F}{\partial x_r}\right)\delta_r$$

$$\text{Var}(\delta_F) = E(\delta_F^2) \approx E(\delta_1^2) + E(\delta_2^2) + E(\delta_1, \delta_2) + \dots$$

$$E(\delta_j^2) = E[(\delta_j - 0)^2] = \sigma_j^2$$

$$E[(\delta_j - 0)(\delta_k - 0)] = \text{Cov}(\delta_j, \delta_k)$$

$$\sigma_F^2 \approx \left(\frac{\partial F}{\partial x_1}\right)^2 \sigma_{x_1}^2 + \left(\frac{\partial F}{\partial x_2}\right)^2 \sigma_{x_2}^2 + \left(\frac{\partial F}{\partial x_1}\right)\left(\frac{\partial F}{\partial x_2}\right)\text{Cov}(x_1, x_2) + \dots$$

$$\hat{Y} = a + b \ln(x + 0.05)$$

$$\text{Var}(\hat{Y}) \approx \left(\frac{\partial \hat{Y}}{\partial a}\right)^2 \sigma_a^2 + \left(\frac{\partial \hat{Y}}{\partial b}\right)^2 \sigma_b^2 + 2 \left(\frac{\partial \hat{Y}}{\partial a}\right) \left(\frac{\partial \hat{Y}}{\partial b}\right) \sigma_{ab}$$

$$\text{Var}(\hat{Y}) = \text{Var}(a) + [\ln(x + 0.05)]^2 \text{Var}(b) + 2 \ln(x + 0.05) \text{Cov}(a, b)$$

$$s_{\hat{Y}}^2 = s_a^2 + [\ln(x + 0.05)]^2 s_b^2 + 2 \ln(x + 0.05) s_{ab}$$

Model: boml=a+b*log(honap+0.05) (bomlastermek.sta)		
Dep. var: boml Loss: (OBS-PRED)**2		
Final loss: .005775438 R= .97128 Variance explained: 94.339%		
N=12	a	b
Estimate	0.12458	0.04321
Std.Err.	0.00716	0.00335
t(10)	17.39596	12.90943
p-value	0.00000	0.00000

$s_a \quad s_b$

s_{ab}

Covariance Matrix of Parameter Estimates (bomlastermek.sta)		
Parameter	a	b
a	0.000051	-0.000006
b	-0.000006	0.000011

	1	2	3
	sarzs	honap	boml
1	5	0	0
2	5	3	0.17
3	5	6	0.23
4	5	9	0.25
5	6	0	0
6	6	3	0.15
7	6	6	0.21
8	6	9	0.24
9	7	0	0
10	7	3	0.12
11	7	6	0.19
12	7	9	0.21

	1	2	3
	sarzs	x	y
1	5	0	0
2	5	3	0.17
3	5	6	0.23
4	5	9	0.25
5	6	0	0
6	6	3	0.15
7	6	6	0.21
8	6	9	0.24
9	7	0	0
10	7	3	0.12
11	7	6	0.19
12	7	9	0.21
13		12	
14		18	
15		24	

File>Open: Konfint4b.svb

Selection condition

alfa=

0.1

Stabilitásvizsgálat 100

	1	2	3	4	5	6
	sarzs	x	y becsult	y also	y felso	y
1	5	0	-0.00487	-0.02968	0.019947	0
2	5	3	0.172759	0.159695	0.185824	0.17
3	5	6	0.202354	0.187609	0.217099	0.23
4	5	9	0.219754	0.203598	0.23591	0.25
5	6	0	-0.00487	-0.02968	0.019947	0
6	6	3	0.172759	0.159695	0.185824	0.15
7	6	6	0.202354	0.187609	0.217099	0.21
8	6	9	0.219754	0.203598	0.23591	0.24
9	7	0	-0.00487	-0.02968	0.019947	0
10	7	3	0.172759	0.159695	0.185824	0.12
11	7	6	0.202354	0.187609	0.217099	0.19
12	7	9	0.219754	0.203598	0.23591	0.21
13		12	0.232125	0.214825	0.249424	
14		18	0.249585	0.230518	0.268651	
15		24	0.261985	0.241578	0.282392	

2D Scatterplots

Quick Advanced Appearance

Variables:

X: x

Y: y becsult-y felso

Graph type:

Regular

Multiple

Fit type:

Linear

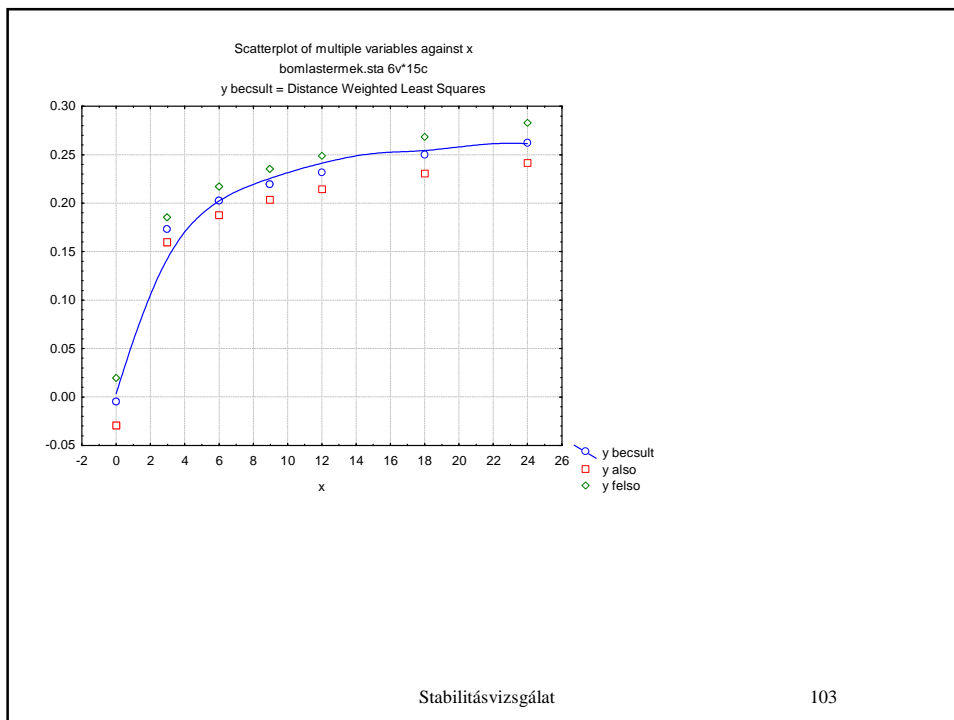
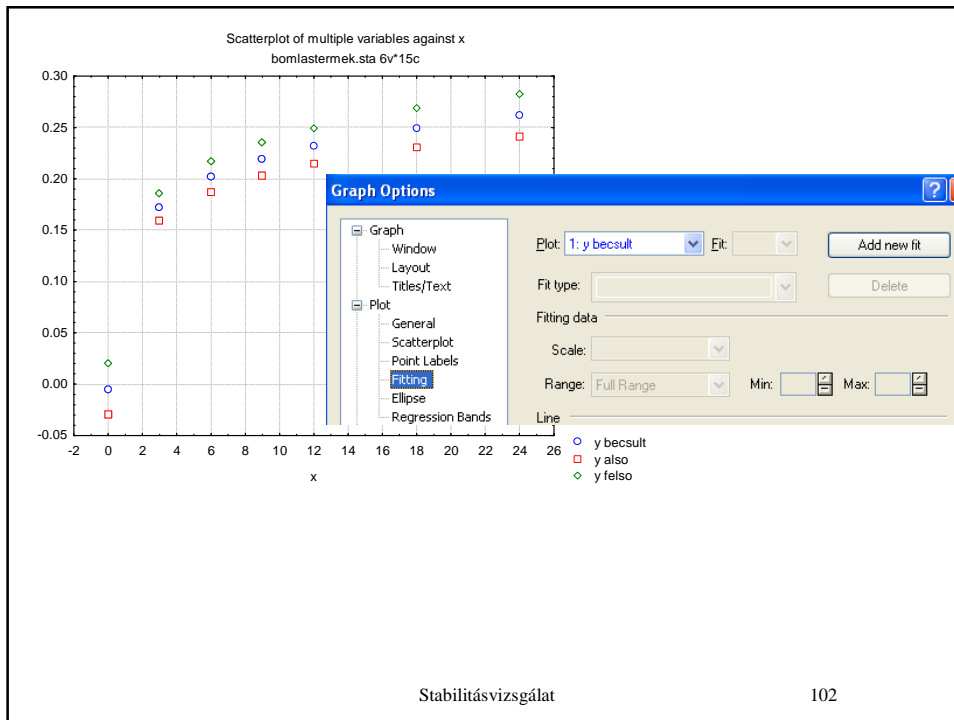
Regression

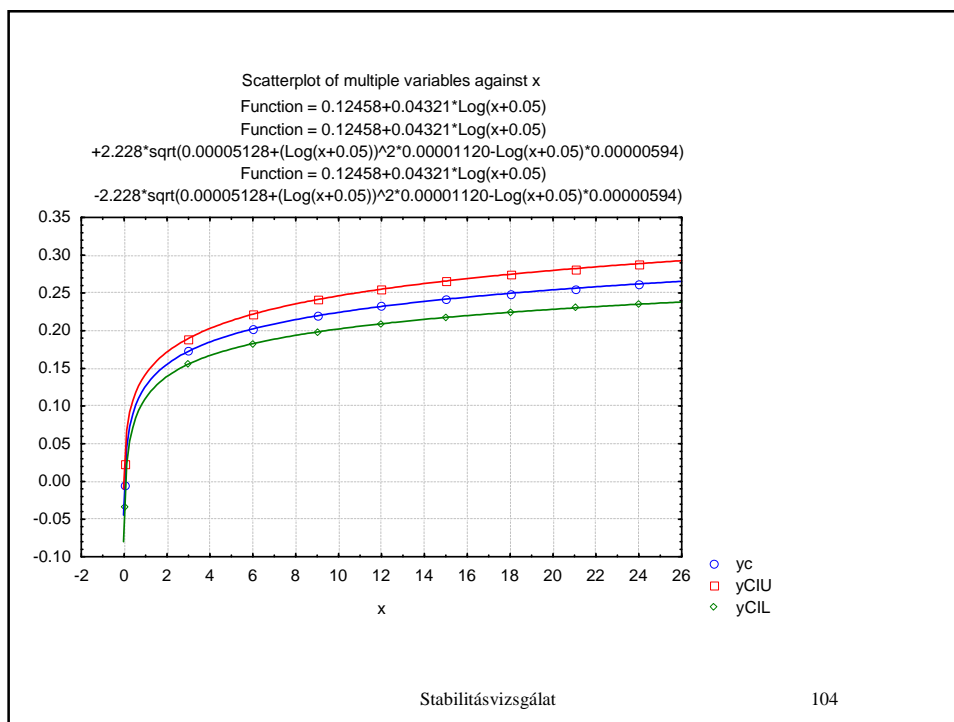
Off

Confide

Predicti

Stabilitásvizsgálat 101





Becsülhetünk-e valamit előre?

K. Komka, S. Kemény: Effect of the uncertainty of the stability data on the shelf life estimation of pharmaceutical products, Periodica Polytechnica, Ser. Chem. Eng. 48 41-52 (2004)

Analytical measurements	The determined variance component	The elementary variance component
Content uniformity test	σ_{batch}^2	σ_{batch}^2
	σ_{tablet}^2	$\sigma_{heterogeneity}^2$
Validation Precision study	σ_{day}^2	σ_{day}^2
	σ_{lab}^2	σ_{lab}^2
	$\sigma_{repeatability}^2$	σ_{error}^2

$$\sigma_{\text{tablet}}^2 = \sigma_{\text{heterogeneity}}^2 + \sigma_{\text{error}}^2$$

Content Uniformity

$$\sigma_{\text{repeatability}}^2 = \sigma_{\text{heterogeneity}}^2 / p + \sigma_{\text{error}}^2$$

Repeatability study

$$\sigma_{\text{heterogeneity}}^2 = (\sigma_{\text{tablet}}^2 - \sigma_{\text{repeatability}}^2) / (1 - 1/p)$$

$$\sigma^2 = \frac{\sigma_{\text{error}}^2 + \frac{\sigma_{\text{heterogeneity}}^2}{p}}{r} + \sigma_{\text{batch}}^2 + \sigma_{\text{day}}^2 + \sigma_{\text{lab}}^2$$

Matrixing: egy-egy vizsgálati időpontban csupán a vizsgálandó minták egy részét teszteljük

A módszer alkalmazásának fontos követelménye, hogy az egymást követő vizsgálati pontokban a mintáknak mindig különböző részleteit vizsgáljuk meg.

A módszer azon a feltételezésen alapul, hogy az adott időpontban vizsgált minták stabilitási tulajdonságai az összes minta stabilitási tulajdonságait reprezentálják.

Bracketing: minden vizsgálati időpontban csupán a szélső értékű (pl. hatásereőség vagy csomagolási mód szerinti) mintákat teszteljük.

A módszer azon a feltételezésen alapul, hogy a „közbenső” minták stabilitását jellemző tulajdonság-értékek a „szélső” minták stabilitását jellemző tulajdonság-értékek között helyezkednek el.

Pl. a teljes terv
3 hatáserősségre,
hatáserősségenként 3 sarzsra,
kétféle (pl. 90 és 100 tablettá/ flakon) csomagolásra,
12 időpontban
összesen $12 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 2 = 216$ analízis
minden vizsgálandó körülmény-rendszerre (hőmérséklet és
nedvességtartalom).

Ez csökkenthető a bracketing és matrixing módszerével.

Fontos tudni, hogy az analízisek számának csökkentésével a lejárati
idő kijelöléséhez használandó konfidenciasáv szélessége nő, tehát
rövidebb lejárati időt kapunk.

Csak bracketing: a középső hatáserősségű tabletták vizsgálatát
mellőzhetjük.

Így a 216 helyett 144 analízist írunk elő.

Csak matrixing:

az 1, 2., 3., 6. 9., 18., 24., 48. hónapoknál (8 időpontban)
végzendő teljes terv ($8 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 2 = 144$ analízis) fele (72 analízis),
a 0., 12., 36. és 60. hónapnál minden ($4 \cdot 3 \cdot 3 \cdot 2 = 72$) analízist
előírva,

bevonva a kétféle csomagolást, háromféle hatáserősséget,
(összesen $72 + 72 = 144$ analízis).

Ennél a tervnél a csökkentés egyenletesen oszlik szét
(kiegyensúlyozott terv).

Matrixing: nem minden időpontban végzik el az összes mérést
teljes: 0, 12, 36, 60, részleges: 1, 2, 3, 6, 9, 18, 24, 48

Batch	tabl./bottle	month											
		0	1	2	3	6	9	12	18	24	36	48	60
A1	90	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+
A2	90	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
A3	90	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
B1	90	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
B2	90	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
B3	90	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+
C1	90	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
C2	90	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+
C3	90	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
A1	100	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
A2	100	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+
A3	100	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+
B1	100	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+
B2	100	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+
B3	100	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
C1	100	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+
C2	100	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
C3	100	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+

+ van analízis, - nincs analízis

Stabilitásvizsgálat

110

Változatok:

	az analízisek száma		összes kísérlet-szám
	azokban az időpontokban, ahol nem hajtunk végre minden kísérletet	azokban az időpontokban, ahol minden kísérletet végrehajtunk	
teljes terv a 0., 12., 36. és 60. hónapnál	72	72	144
teljes terv a 0., 36. és 60. hónapnál, 1/3 terv	54	54	108
teljes terv a 0., 36. és 60. hónapnál, 2/3 terv	108	54	162

Stabilitásvizsgálat

111

A bracketing és matrixing kombinációja

Csak a két szélső hatáserősségre végeznének vizsgálatokat (bracketing), de ezeknél sem minden időpontban, hanem rész-faktortervként (matrixing).

A 12. hónapot nem tüntettem ki, de a 0., 36. és 60. hónapot igen (vagyis 9 időpontban lennének nem-teljes elemzések).

Batch	tabl./bottle	0	1	2	3	6	9	12	18	24	36	48	60
A1	90	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+
A2	90	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
A3	90	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+
C1	90	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+
C2	90	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
C3	90	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+
A1	100	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+
A2	100	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
A3	100	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+
C1	100	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+
C2	100	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
C3	100	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+

+ van analízis, - nincs analízis

Konceptcionális probléma

Az adatok számának növelésével a konf. sáv szűkül.

Ha $n \rightarrow \infty$, 0 a szélessége

Alsó konf. határ μ -re:

$$L_\alpha = \beta_0 + \beta t - z_\alpha \sigma / \sqrt{n}$$

$$z = \frac{\xi - E(\xi)}{\sigma_\xi}$$

$$P\left(z \geq \frac{L_\alpha - \beta_0 - \beta t}{\sigma}\right) = P\left(z \geq \frac{-z_\alpha}{\sqrt{n}}\right) \quad \text{ha } n \rightarrow \infty \quad P(z \geq 0) = 0.5$$

A tabletták 50%-a lenne a határ fölött.

„Az összes jövőbeli sarzsra...” → a sarzs véletlen faktor

A Guideline „igazi” függvényt feltételez, ennek a konfidencia-sávját számoljuk ki.

A valóságban inhomogenitás van, emiatt a tabletták zöméről (pl. 99%-áról) lenne értelme beszélni → tolerancia-tartomány.