

Mühele Analyse der Methodenrobustheit...

... mit intelligenter statistischer Versuchsplanung

Applica 2023
Olten, den 18. April 2023

Dr. Philippe SOLOT
AICOS Technologies AG, Allschwil, Schweiz

AICOS Technologies in Kürze

- Novartis Spin-Off (1997),
unabhängig
- International tätig
- Spezialisierung in
angewandter
Mathematik: Software,
Kurse und Beratung
- 3 Aktivitätsbereiche

Quality Engineering

Datenanalyse

Produktionslogistik

Übersicht

- Motivation
- Statistische Versuchsplanung (DoE)
intelligent gemacht
- Beispiel
- Zusammenfassung

Methodenrobustheit = ?

- **Stabile Ergebnisse bei mehrfachen Messungen:**
 - innerhalb einer Messreihe bzw. zwischen Tagen
→ **Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit**
 - über eine längere Periode
→ **Strategie zur Qualitätskontrolle**
- **Erfüllung der Anforderungen an die Methode trotz Schwankungen der Methodenparameter**
 - **Untersuchung des Einflusses dieser Parameter**
 - **Wie denn?**

Regulatorischer Hintergrund

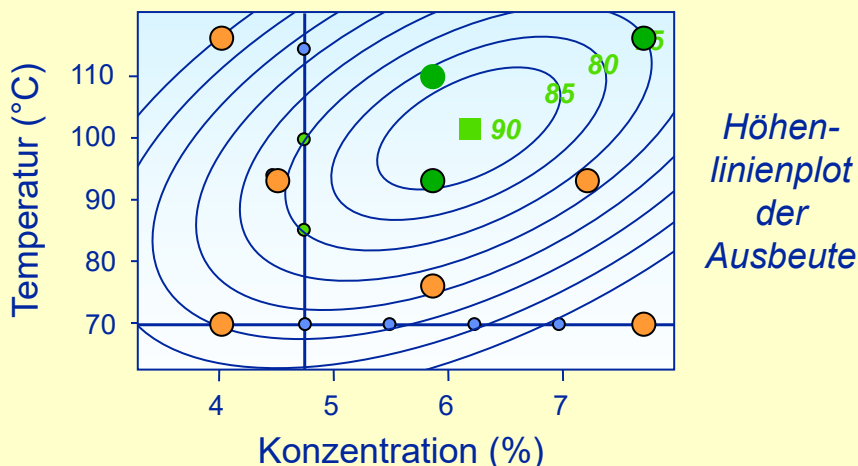
- **ICH Q2(R2) / Q14** (Entwürfe, März 2022):
Parameter absichtlich variieren, um die Robustheit zu testen
 - **“Minimal approach”**:
Untersuchung jedes Parameters separat
 - **One-Factor-At-a-Time (OFAT)**
 - **“Enhanced approach”**:
gleichzeitige Untersuchung der sinnvollen Parameter und deren Interaktionen
 - **Statistische Versuchsplanung (Design of Experiments, DoE)**

Welche Versuche?

- **Optimierung der Ausbeute** in Abhängigkeit der **Konzentration** und der **Temperatur**

One-Factor-At-a-Time?

Design of Experiments?

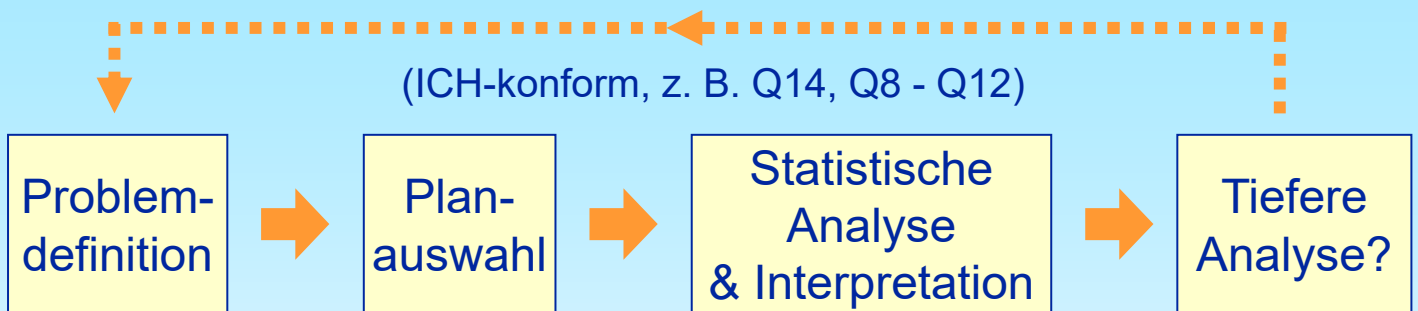


Intelligentes DoE: einfach und nicht fremd

Es klingt oberflächlich, aber:

- **Leute reagieren auf Farbe und Gestaltung**
 - wenn die Software direkt tut, was der Benutzer erwartet:
 - es **spart Zeit**
 - es **reduziert die Benutzerfrustration und -mühe**
 - es **erhöht die Motivation zur Nutzung der Methodologie**
- **Intelligentes DoE**
= **gut aussehendes Softwaretool**

Intelligentes DoE: klarer und üblicher Ablauf



- **Kritische Leistungsmerkmale**
→ **Zielgrößen**
- **Potenziell kritische Parameter (der Methode)**
→ **Faktoren**

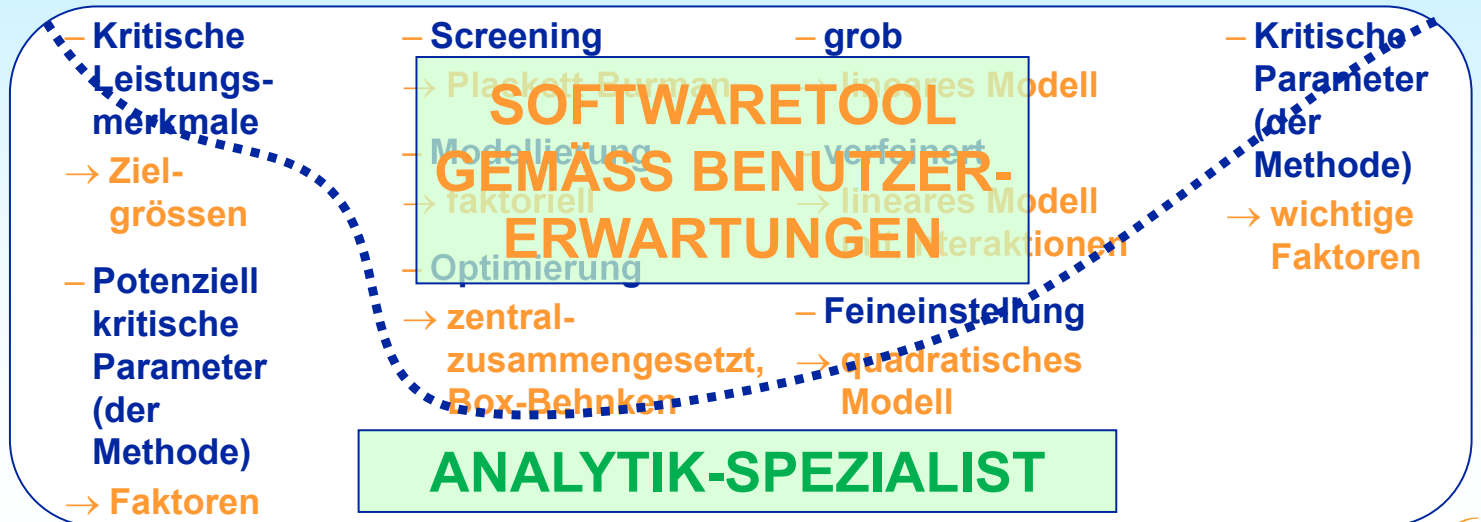
- **Screening**
→ **Plackett-Burman**
- **Modellierung**
→ **faktoriell**
- **Optimierung**
→ **zentral-zusammengesetzt, Box-Behnken**

- **grob**
→ **lineares Modell**
- **verfeinert**
→ **lineares Modell mit Interaktionen**
- **Feineinstellung**
→ **quadratisches Modell**

- **Kritische Parameter (der Methode)**
→ **wichtige Faktoren**

Intelligentes DoE: klarer und üblicher Ablauf

(ICH-konform, z. B. Q14, Q8 - Q12)



Intelligentes DoE: klarer und üblicher Ablauf

(ICH-konform, z. B. Q14, Q8 - Q12)



→ **Intelligente Versuchsplanung**
 = schlanker Ablauf, jederzeit klar
 + Software übernimmt die ganze Statistik

Intelligentes DoE umgesetzt: STAVEX 6.0

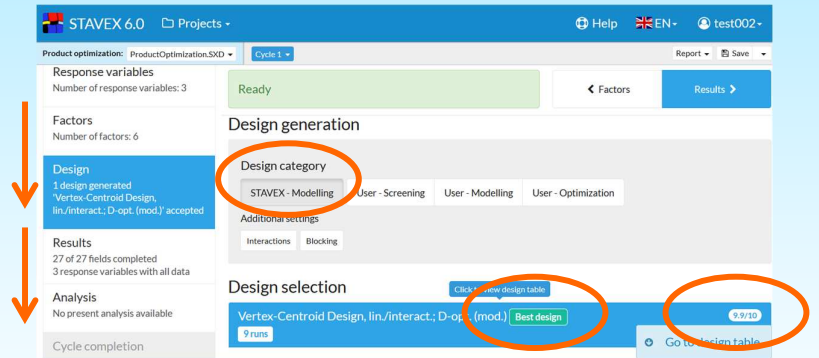
- „Webbasiertes“ Tool für das Intranet

- Projektdefinition als 1. Schritt:

- Projektname
- Zielgrößen
- Faktoren

- Das Expertensystem hilft:

- für die Planauswahl
- für die Analyse und Interpretation der Ergebnisse



einfaches Look-and-Feel, klarer Ablauf

Beispiel: Anforderungen

- 3 quantitative Zielgrößen: ideale Retentionszeit, Peakfläche und Auflösung maximal

The screenshot shows the configuration interface for three quantitative target variables. The first variable is 'Retentionszeit' with a 'Target' optimization direction of 11.1. The second variable is 'Peakfläche X' with a 'Maximum' optimization direction. The third variable is 'Auflösung X - Y' with a 'Maximum' optimization direction. Each variable has an 'Edit' button and a trash icon. The interface also includes a 'Finalize Editing' button and a 'Detailed view' checkbox.

Beispiel: Parameter

- 6 Faktoren, Interaktionen untersucht

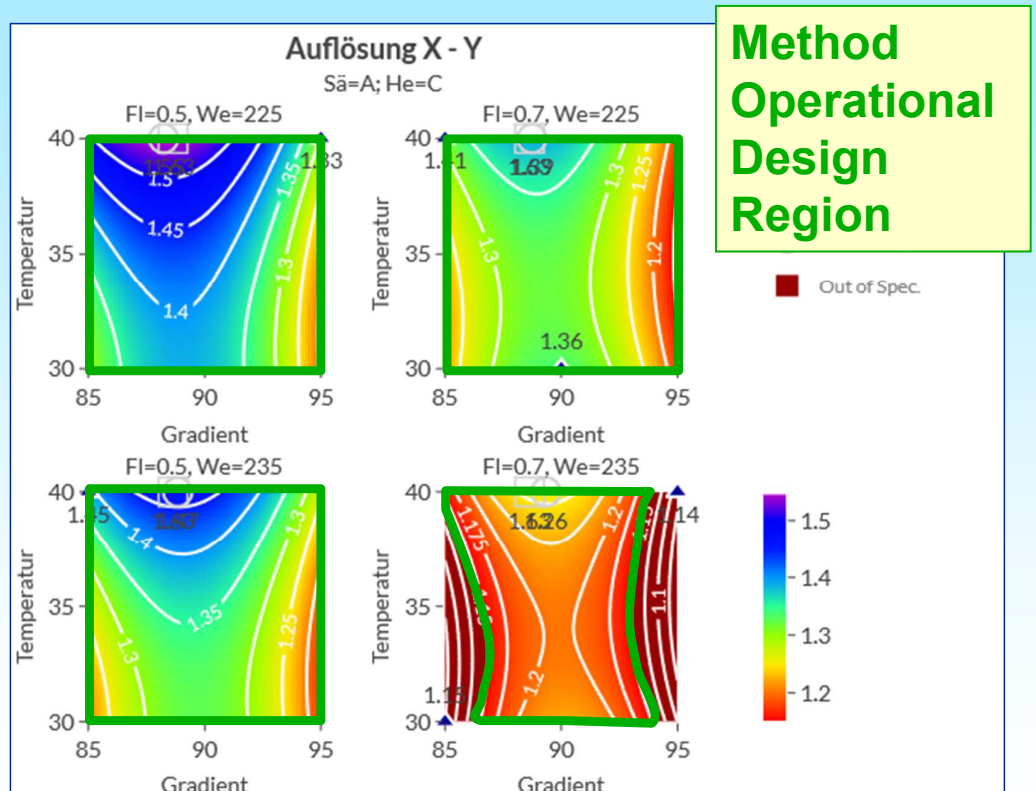
2 qualitative

4 quantitative

1. Gradient Quantitative (85...95)	Edit ▼
2. Temperatur Quantitative (30...40)	Edit ▼
3. Flussrate Quantitative (0.5...0.7)	Edit ▼
4. Säule Qualitative (A, B)	Edit ▼
5. Hersteller Qualitative (C, D)	Edit ▼
6. Wellenlänge Quantitative (225...235)	Edit ▼

Beispiel: Ergebnis für die Auflösung

- **Ideal:** Säule A, Hersteller C
- **Methode dann sehr robust**
- **Probleme bei hoher Flussrate und hoher Wellenlänge**



Zusammenfassung

- **Die neuesten Richtlinien fördern die Anwendung der Versuchsplanung in der Analytik**
- **Intelligentes DoE:**
 - vereinfacht die Umsetzung deutlich
 - ermöglicht es, alle üblichen Argumente gegen die Nutzung von DoE zu beseitigen
 - höhere Chancen, die Methode anzuwenden
 - tieferes und schnelleres Verständnis der Abhängigkeiten!

**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!**

Mehr Information:

Fragen jetzt...

... oder in der **Ausstellung**

... oder später über **www.aicos.com!**