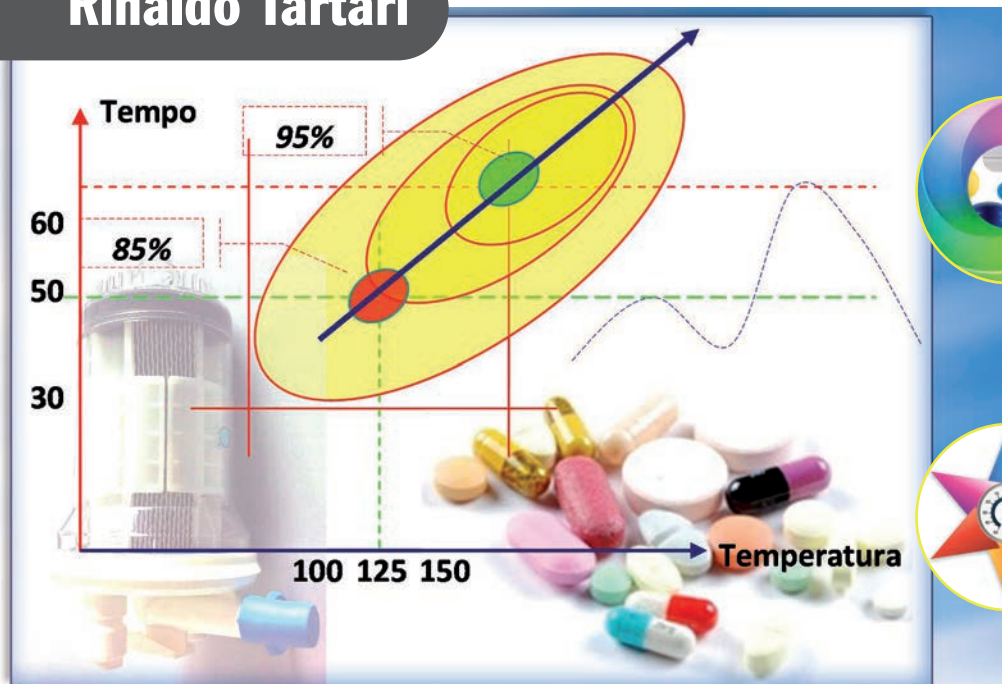


Speed and Quality by Design

Speed & Quality,
Quality by Design handbook

Volume 2

Rinaldo Tartari



FRANCOANGELI

Am - La prima collana di management in Italia

Testi advanced, approfonditi e originali, sulle esperienze più innovative in tutte le aree della consulenza manageriale, organizzativa, strategica, di marketing, di comunicazione, per la pubblica amministrazione, il non profit...

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati possono consultare il nostro sito Internet: www.francoangeli.it e iscriversi nella home page al servizio “Informatemi” per ricevere via e.mail le segnalazioni delle novità.

Rinaldo Tartari

Speed and Quality by Design

Speed & Quality,
Quality by Design handbook

Volume 2



FRANCOANGELI

Copyright © 2014 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy

*L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore.
L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni
della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito www.francoangeli.it.*

Indice

Prefazione	pag.	11
Introduzione	»	13
1. La statistica convenzionale	»	29
1.1. Introduzione alla variabilità	»	29
1.1.1. Concetto di variabile	»	31
1.1.2. Campione, popolazione e indici	»	33
1.1.3. La misura della tendenza centrale	»	35
1.1.4. La misura della variabilità	»	37
1.1.5. La Probabilità di un evento	»	40
1.2. La distribuzione di frequenza gaussiana	»	43
1.2.1. Distribuzione di frequenza e inferenza	»	43
1.2.2. Verifica della distribuzione normale	»	54
1.2.2.1. Normal probability plot	»	55
1.3. Distribuzione delle medie dei campioni	»	58
2. Distribuzioni non gaussiane	»	66
2.1. Le distribuzioni di frequenza non gaussiane	»	66
2.2. Distribuzione “t” di Student	»	67
2.3. Distribuzione “f” di Fisher	»	69
2.4. Distribuzione Lognormal	»	69
2.5. Distribuzione Weibull	»	70
2.6. Distribuzione di χ^2	»	71
2.7. Distribuzione esponenziale	»	71
3. Test delle ipotesi per decidere	»	72
3.1. Il metodo comparativo	»	72
3.1.1. Scelta dell’indice statistico	»	74
3.1.2. Scelta del tipo di test	»	74
3.1.3. Direzione del test	»	75
3.1.4. Scelta del test	»	75
3.1.5. Dichiarazione statistica	»	76

3.2. Test Z sulla media, rischio α e β	pag.	77
3.2.1. Rischio α e β	»	77
3.2.2. Test Z sulla media	»	83
3.2.3. Potenza del test	»	85
3.2.4. Test sulla varianza	»	87
3.3. Test delle ipotesi sui campioni	»	89
3.3.1. Stima della media da un campione	»	89
3.3.2. Test t “one to standard”	»	90
3.3.3. Test t “one to one”, campioni indipendenti	»	93
3.3.4. Test t “one to one”, paired sample test	»	94
3.3.5. Test f, one to standard, sulla varianza	»	96
3.3.6. Test f, one to one, sulla varianza	»	96
3.3.7. Test omogeneità della varianza di Bartlett	»	98
3.3.8. Test proporzioni, one to one	»	99
3.3.9. Test di equivalenza	»	100
3.4. Requisiti e trasformazione dei dati	»	102
3.4.1. Trasformazione logaritmica	»	102
3.4.2. Trasformazione radice quadrata	»	103
4. Dimensione dei campioni nelle stime	»	104
4.1. Dimensione del campione per i test	»	104
4.1.1. Campione per la stima della media di una popolazione	»	105
4.1.2. Campione per test Z e potenza richiesta	»	107
4.1.3. Campione per test “t” one to standard	»	108
4.1.4. Campione per test “t” one to one	»	109
4.1.5. Campione per test “varianza” one to one	»	110
4.1.6. Campione per test delle “proporzioni”	»	110
5. Robust Statistics e distribution fitting	»	112
5.1. Test di Anderson Darling	»	112
5.2. Gli outlier e Robust Statistics	»	113
5.2.1. Test di Dixon	»	114
5.2.2. Test di Hampel	»	115
5.2.3. Robust statistics e Test di Huber	»	116
5.3. Distribution fitting	»	119
5.3.1. Test di χ^2 per distribuzione normale	»	119
5.3.2. Test di χ^2 per distribuzione lognormal	»	121

6. Esempio applicativo	pag.	123
6.1. Come mettere in pratica	»	123
6.1.1. Un caso pratico	»	123
7. Analisi della Varianza	»	132
7.1. Analisi ANOVA a un fattore	»	132
7.2. Tukey test e post analisi ANOVA	»	136
7.3. ANOVA a due fattori con replica	»	138
7.4. Esempio applicativo	»	143
8. Correlazione e regressione	»	146
8.1. Relazioni tra insiemi di dati	»	146
8.1.1. Scatter plot	»	146
8.1.2. Correlazione	»	148
8.1.3. Covarianza	»	149
8.2. Regressione lineare semplice	»	150
8.2.1. Lack of fit test	»	151
8.2.2. Limiti di confidenza	»	153
8.3. Regressione lineare multipla	»	155
8.4. Una questione di trend	»	159
8.5. Regressione lineare e shelf life in MINITAB	»	162
9. Design of Experiments	»	164
9.1. Individuazione dei parametri influenti	»	164
9.2. Introduzione al Design of Experiments	»	166
9.3. Analisi del fattoriale completo	»	168
9.3.1. Analisi del fattoriale completo, gli effetti singoli	»	170
9.3.2. Analisi del fattoriale, verifica del modello semplice	»	174
9.3.2.1. Analisi dei residui	»	174
9.3.2.2. Test lack of fit	»	175
9.3.2.3. Test di curvatura	»	176
9.3.3. Analisi del fattoriale completo, le interazioni	»	177
9.3.4. Analisi del fattoriale completo, modello previsionale	»	178
9.4. Screening Design	»	180
9.4.1. Analisi dello Screening Design	»	180
9.4.1.1. Risoluzione di una matrice e fattoriale ridotto	»	182
9.4.1.2. Design saturo e matrici Plackett Burman	»	184

9.4.1.2.1. Design saturo, pooling della varianza	pag.	185
9.5. Central Composite Design (CCD)	»	186
9.5.1. Modello previsionale	»	189
9.5.2. Set-up dei valori attuali e codificati nel CCD	»	190
9.5.3. Costruzione e tipologie di design	»	191
9.6. Strumenti di analisi accessori	»	193
9.6.1. Pareto degli effetti	»	193
9.6.2. Half normal plot degli effetti	»	194
9.6.3. Interaction Plot e LSD	»	195
9.6.4. Ortogonalità delle matrici	»	196
9.6.5. Blocking sui fattori	»	197
9.6.6. Precisione della stima	»	198
10. Schemi di ottimizzazione con il DoE	»	200
10.1. La necessità di ottimizzare	»	200
10.2. Response Surface Methodology	»	200
10.2.1. RSM ed effetti di interazioni tra fattori	»	200
10.2.2. RSM con CCD Design	»	202
10.2.3. RSM e Design Space	»	205
10.3. Ottimizzazione mediante funzione di perdita e Cpk	»	207
10.4. Ottimizzazione mediante “Path of Steepest Ascent”	»	211
10.4.1. Step e vincoli	»	214
10.4.2. Direzione e inclinazione	»	214
10.4.3. Pianificazione dei test	»	215
10.5. Ottimizzazione mediante Desirability Function	»	216
10.5.1. Desirability function singola e overall	»	217
10.5.2. Desirability function, esempio pratico	»	219
11. Robust Design	»	225
11.1. Il significato di Robust Design	»	225
11.2. Matrice interna ed esterna	»	228
11.3. Esempio applicativo del Robust Design	»	230
11.4. Rapporto Segnale/Disturbo	»	233
11.5. Matrici di Taguchi	»	235
11.5.1. Polinomial decomposition	»	237
11.5.2. Analisi del modello del secondo ordine	»	240
11.6. Matrici e gradi di libertà	»	242

12. Applicazione dei concetti appresi	pag.	244
12.1. Approccio Quality by Design, scelta delle matrici	»	244
12.2. Approccio Quality by Design, analisi RSM	»	247
12.3. Approccio Quality by Design, ottimizzazione	»	250
13. Analisi multivariata	»	252
13.1. Introduzione	»	252
13.1.1. Bivariate analysis	»	253
13.1.2. Multivariate analysis	»	256
13.2. Analisi multivariata in pratica	»	258
13.3. Analisi Multivariata e test delle ipotesi	»	259
13.3.1. Test One to Standard multivariato	»	259
13.3.2. Test One to One, il caso del compressione	»	261
13.4. Mahalanobis distance	»	264
13.4.1. Mahalanobis distance, applicazione nello sviluppo	»	267
13.4.2. Mahalanobis distance, e il profilo di dissoluzione	»	270
13.5. Principal Component Analysis	»	276
13.5.1. Applicazione della PCA	»	278
13.5.1.1. Costruzione dell'ellisse per la PCA	»	282
13.6. Discriminat Analysis, dati normale diversa covarianza	»	285
13.7. Discriminat analysis con PCA	»	288
 Bibliografia	»	 309

Prefazione

L'aumento del Throughput è direttamente collegato alla qualità del prodotto, da qui la necessità di impiegare in modo esteso le tecniche del *Quality by Design*: Risk Analysis, Process Robustness. Questi concetti dovrebbero concretizzarsi, ed essere applicati sin dalla fase di sviluppo prodotto, attraverso un ben preciso schema applicativo e una specifica pianificazione. I constraints devo essere rimossi “by design”. Dovremmo avere una “Speed and Quality by Design”.

Questo libro, seconda parte dell'opera Speed and Quality, vi spiega il Quality by Design approach. In esso sono descritte le tecniche atte a raggiungere livelli eccellenti di qualità e a rimuovere i constraints tecnici: *tecniche statistiche di base, Design of Experiments, Robust Design, Analisi Multivariata, Accelerated Degradation Analysis, solo per citarne alcune*.

In definitiva questo libro vi vuole spiegare come la qualità può essere intrinseca al prodotto e, seguendo dei semplici schemi, sia possibile pervenire a prestazioni operative eccellenti e a basso costo, senza rinunciare ad un'alta qualità.

La **mission** di questo libro è quella di indicarvi la strada per ottenere la significatività statistica necessaria per sostenere le decisioni connesse con lo sviluppo e realizzazione di nuovi prodotti e nel contempo migliorare competitività e redditività.

Chiunque abbia la necessità di contattare l'autore per informazioni può farlo visitando il sito www.studiotartari.it oppure rivolgendosi alla Tartari & Partners - via Grandi, 10 – 60027 Osimo (AN).

Introduzione

Speed and quality by Design

Nel precedente volume “*Speed and quality by Design: pianificazione dell’eccellenza*” abbiamo trattato l’argomento del Quality by Design in modo generale senza entrare, peraltro, nel dettaglio degli strumenti tecnici e statistici. In questa seconda parte del libro, “*Speed and quality: Quality by Design handbook*” tali argomenti saranno affrontati con i dovuti approfondimenti partendo dai contenuti del primo volume.

Il libro nasce dalla necessità di approfondire sia quello che viene chiamato “*The QbD approach to Pharmaceutical Quality*”, che le tecniche del Design of Experimentss.

Il metodo *Quality by Design* (QbD) si è evoluto dal “*Design for Six Sigma*”; nel settore farmaceutico si basa sui contenuti delle linee guida *Q8 Pharmaceutical Development e Q9 Quality Risk Management*. Le modalità di approccio al Product Development, Process Design, Process Optimization e Scaleup richiedono l’applicazione di un metodo scientifico:

....The aim of pharmaceutical development is to design a quality product and its manufacturing process to consistently deliver the intended performance of the product. It is important to recognize that quality cannot be tested into products, i.e., quality should be built in by design...

Un prodotto di qualità non può derivare esclusivamente da numerosi controlli e campionamenti, la qualità deve derivare dal “Design” (progettazione) del prodotto e del processo! L’approccio QbD richiede evidenze oggettive sia di Risk Analysis che di Design of Experimentss:

- ✓ *the physicochemical and biological properties of the drug substance that can influence the performance of the drug product and its manufacturability, should be identified and discussed;*
- ✓ *the excipients chosen, their concentration, and the characteristics that can influence the drug product performance or manufacturability should be discussed relative to the respective function of each excipient;*

- ✓ *a summary should be provided describing the development of the formulation, including identification of those attributes that are critical to the quality of the drug product, taking into consideration intended usage and route of administration...;*
- ✓ *process development studies should provide the basis for process improvement, process validation, continuous process verification (where applicable), and any process control requirements.*

Scopo di questo capitolo è di indicare una “road map” sull’approccio al Quality by Design fornendo indicazioni sui metodi e tools atti a garantire che lo sviluppo del prodotto venga documentato con la corretta metodologia e con adeguata significatività statistica e che il processo produttivo operi in condizioni di Process Robustness nell’ambito del Design Space.

Le basi del Quality by Design

Nel mondo farmaceutico il QbD rappresenta un nuovo paradigma della qualità, è imperniato sui contenuti delle ICH Q8, ICH Q9 e ICH Q10:

- ✓ ICH Q8, Pharmaceutical Development, è la linea guida che getta le basi dello sviluppo scientifico del farmaco e raccomanda l’uso del Design of Experimentss per raggiungere le condizioni di Process Robustness. Il concetto chiave della ICH Q8 è: la qualità deve essere intrinseca al prodotto, ovvero by design, e non è raggiungibile attraverso costosi controlli;
- ✓ ICH Q9, Quality Risk Analysis, è la linea guida principale del nuovo paradigma della qualità. Contiene le raccomandazioni circa l’analisi dei rischi e, nel contempo, ne indica il processo applicativo e i tools più utili;
- ✓ ICH Q10, Pharmaceutical Quality System, è la linea guida che integra la ICH Q8 e la ICH Q9 con il mondo della qualità delle norme ISO, in particolare la ISO 9001. In pratica descrive i requisiti del sistema qualità nel farmaceutico.

Il Quality by Design è un approccio sistematico allo sviluppo, industrializzazione e produzione (in modo particolare, ma non solamente, di farmaci e medical devices) che inizia da obiettivi predefiniti ed enfatizza le conoscenze scientifiche del prodotto, del processo e del controllo di processo. Si basa contemporaneamente su contenuti scientifici, sull’analisi del rischio e sulla process robustness.

Il QbD può essere meglio capito tenendo a mente il significato di qualità del farmaco (Janet Woodcock, FDA):

- ✓ *product free of contamination and reproducibly delivering the therapeutic benefit promised in the label to the consumer;*
- ✓ *pharmaceutical quality = f(drug substance, excipients, manufacturing and packaging);*
- ✓ *quality cannot be tested into product, quality can only be built into product.*

Da ciò deriva che il QbD è un approccio sistematico che coinvolge i seguenti elementi operativi:

- ✓ identificazione del Quality Target Product Profile;
- ✓ identificazione degli Attributi Critici di Qualità (CQA);
- ✓ identificazione dell'impatto dei materiali (API, eccipienti, ecc.) e dei parametri di processo sui CQA;
- ✓ sviluppo di un Design Space;
- ✓ identificazione di una strategia di controllo;
- ✓ gestione del Product Life Cycle.

Nasce quindi un nuovo paradigma della qualità ispirato alle linee guida introdotte e basato su dei concetti molto innovativi alla base dei quali abbiamo l'approccio ai dati e alla significatività statistica. I punti chiave possono essere così riassunti:

- la qualità deve essere intrinseca al prodotto e non può essere migliorata attraverso l'aggiunta di ulteriori prove e controlli;
- le metodologie scientifiche devono essere usate su tutto il ciclo di vita del prodotto. La significatività statistica diventa essenziale;
- il QRM, per l'analisi e gestione del rischio, diventa un elemento fondamentale su tutto il ciclo di vita del prodotto;
- il sistema qualità reale diventa robusto, deve assicurare la qualità attraverso tutto il ciclo di vita del farmaco;
- l'approccio allo sviluppo di un nuovo prodotto diventa un approccio integrato tra Ricerca e Sviluppo, Produzione, Qualità e Regolatorio, ecc.

The “Quality by Design approach”

L’approccio scientifico al Quality by Design inizia con l’identificazione della forma farmaceutica e con l’individuazione, iniziando dalla voce del cliente, dei Quality Attribute. Il documento prospettico che raccoglie tali informazioni è il Quality Target Product Profile. In fig.1 è riportato un esempio di QTPP per un prodotto non esistente che chiameremo “Fasul-prina”, un farmaco atto a curare l’emicrania.

Attributi di qualità della compressa "Fasul-prina" per curare l'emicrania			
Quality Attribute	Target	Criticality	Preliminary Screening
Dosage Form	Tablet, max 200 mg	No	Non applicabile
Potency	20 mg	No	Non applicabile
Pharmacokinetics	Immediate release; Tmax < 2/h	No	Correlato alla Dissolution, NA
Appearance	Conforming to shape and size	Si	
Identity	Identity	Si	
Assy	95 - 105%	Si	
Impurity	ACE_xxx: < .5%; Others < .2%; Total < 1%	Si	
Water	1%	No	Non applicabile, API non sensibile all'acqua
Content Uniformity	Meets USP	Si	Correlato alla uniformità di peso
Hardness	5 -12 kP	Si	Correlato alla Dissolution, NA
Friability	1%	No	Correlato alla Dissolution, NA
Dissolution	> 75% at 30'	Si	
Disintegration	15 min	No	Correlato alla Dissolution, NA
Microbiology	As required USP	No	Non applicabile

Fig. 1 – Quality Target Product Profile della Fasul-prina a rilascio rapido

Dal Profilo di Missione, dalla forma farmaceutica, dalla modalità di rilascio e dal QTPP si identificano e definiscono la tecnologia produttiva e il processo nelle sue fasi principali. In una fase preliminare si seleziona la tecnologia utilizzabile in funzione delle caratteristiche del farmaco e, soprattutto, dei materiali e dell’API.

Lo studio preliminare del processo ha lo scopo di identificare le migliori tecnologie produttive per le caratteristiche dei materiali e del prodotto e deve fornire un razionale delle scelte effettuate. Un esempio di giustificazione potrebbe essere: *wet granulation*, questa tecnologia produttiva si esclude per il rischio di degradazione termica dell’API durante la fase di essiccazione. Studi di accelerated degradation supportano questa ipotesi. Questa tecnica si esclude inoltre per la concomitante presenza di un solvente organico che potrebbe apportare problemi e considerazioni negative dal punto di vista di contaminazione ambientale.

I fattori che possono influenzare la scelta della tecnologia produttiva sono molti, non ultimi le modalità produttive non dovrebbero degradare i prodotti intermedi e l'impatto delle fasi di produzione sul risultato finale richiesto dovrebbe essere nullo.

Quality by design e “The Risk Analysis approach”

Il passo successivo all'identificazione degli attributi critici consiste nell'applicazione della Risk Analysis [5] per identificare i fattori critici che potrebbero avere un'alta probabilità di impattare sui CQA. Per fattori critici intendiamo sia materiali che parametri di processo delle singole fasi (fig. 2). Nell'ambito dei materiali lo studio include sia l'API, e le sue caratteristiche, che gli eccipienti.

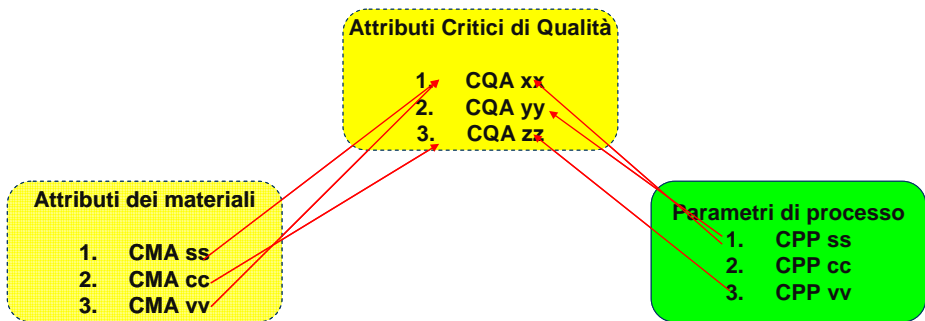


Fig. 2 - Analisi dei rischi per individuare i CQA e i CPP

L'approccio QbD prevede un'accurata analisi del rischio, anche effettuata tramite semplici strumenti, per identificare le relazioni e ipotizzare la loro intensità. L'analisi del rischio può essere effettuata, ad esempio, con la tecnica “Preliminary Hazard Analysis” oppure con l'analisi “FMEA”. In fig. 3 è riportata una sintesi, sotto forma di matrice, di uno studio delle relazioni tra fasi principali del processo e i CQA e in fig. 4 uno studio simile per i materiali. (I dati riportati in fig. 3 e fig. 4 non rappresentano esempi reali e sono solo a scopo didattico).

	<i>Blending</i>	<i>Roller Compaction</i>	<i>Milling</i>	<i>Lubrication</i>	<i>Compression</i>	<i>Formulation</i>
Appearance	Low	Low	Low	Medium	Low	Low
Hardness	Low	Medium	Medium	Medium	High	Medium
Assy	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Impurity	Low	Low	Low	Low	Low	High
Content Uniformity	High	High	High	Low	High	Medium
Friability	Low	Medium	Medium	Medium	Medium	Medium
Dissolution	Low	High	High	High	High	High

Fig. 3 – Risk Analysis per identificare gli step influenti sui CQA

	<i>Microcrystalline cellulose</i>	<i>Croscarmellose sodium</i>	<i>Lactose</i>	<i>Magnesium stearate</i>	<i>Talc</i>
Appearance	Low	Low	Low	Medium	Low
Hardness	Low	High	Medium	High	Low
Assy	Low	Low	Low	Low	Low
Impurity	Low	Low	Low	Low	Low
Content Uniformity	High	Low	Low	High	Low
Friability	Low	Medium	Low	Medium	Low
Dissolution	Low	High	High	High	Low

Fig. 4 – Risk Analysis per identificare i materiali influenti sui CQA

The “Design of Experimentss approach”

A seguito dell’analisi del rischio, e dopo aver individuato i fattori critici, lo strumento del Design of Experimentss può essere usato con lo scopo: 1) di stabilire in via preliminare i livelli di combinazione dei materiali nella formula; 2) per dimostrare e giustificare le scelte dei livelli in funzione del load del prodotto; 3) per individuare i parametri critici di processo; 4) per dare una significatività statistica alle scelte effettuate.

Il percorso

Il viaggio inizia identificando cosa è critico per il cliente e collegandolo al prodotto da sviluppare. Si predispone il Quality Target Product Profile già presentato in fig. 1. Il QTPP è un sommario prospettico delle caratteristiche di qualità di un farmaco che idealmente verrà raggiunto per assicurarsi la qualità desiderata considerando la sicurezza e l'efficacia del farmaco. Il QTPP è un elemento essenziale dell'approccio QbD e getta le basi per il Design e Sviluppo del prodotto, è alla base dell'individuazione di attributi critici dei materiali, del processo e della strategia di controllo.

Esso dovrebbe includere solamente informazioni circa gli Attributi di Qualità rilevanti per il paziente e relative alla performance del prodotto; ad esempio: destinazione d'uso, aspetto, potenza, uniformità, purezza, stabilità, caratteristiche di rilascio del principio attivo, ecc.

Per esempio, se le performance di un solido orale sono caratterizzate dalla dissolution e la "particle size" dell'API è critica per la dissolution, allora il QTPP dovrebbe includere dissolution e non particle size. La "particle size" dovrebbe essere un attributo critico del materiale e dovrebbe essere incluso nelle criticità dei materiali e nella loro "control strategy".

I Critical Quality Attribute e la fase analitica.

Un Quality Attribute (QA) è una proprietà o caratteristica "fisica, chimica, biologica o microbiologica" che, oltre ad impattare sulla salute del paziente, dovrebbe essere dentro appropriati limiti, range o distribuzione, per assicurare la qualità desiderata del prodotto (ICH Q8). Alcuni dei QA sono più critici degli altri, diventano Critical Quality Attribute (CQA, fig. 5).

L'AHP (fig. 6, descritta in volume 1° cap. 8), strumento di Risk Analysis oggettivo, potrebbe essere una tecnica adeguata per individuare la criticità dei QA. L'ufficio "Office of Generic Drugs" della FDA definisce CQA di un farmaco gli attributi che sono potenzialmente alterati dalla formulazione e/o dalle variabili di processo. Una volta individuati tali parametri essi dovrebbero essere correlati ad un'appropriata "control strategy".

I CQA per un solido orale sono tipicamente collegati agli aspetti: "purity, strength, drug release and stability. Per altri prodotti possono essere aggiunti altre proprietà:

- caratteristiche aerodinamiche per prodotti inalati;
- sterilità;