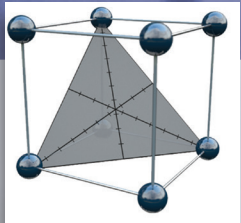


cromingo 



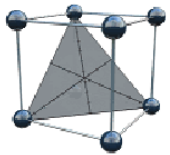
# FUSION QbD<sup>®</sup>

## PRODUKTVORSTELLUNG

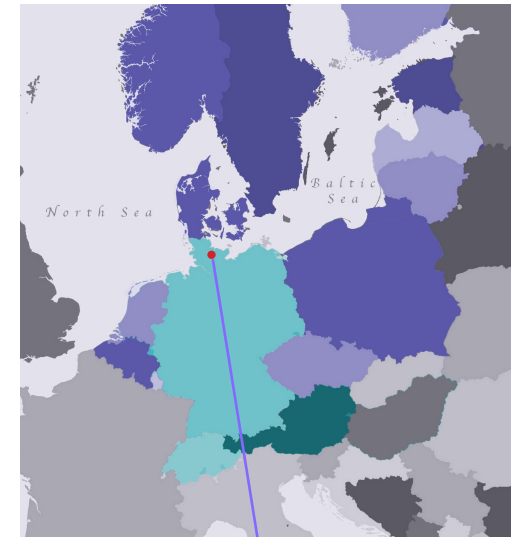
**Anwendung von QbD Prinzipien  
zur effizienten Entwicklung und Optimierung  
von Analytischen Methoden**

## Cromingo e.K:

- ▶ Vertretung der S-Matrix Corporation in der DACH Region und Anrainerstaaten
- ▶ Schulung, Support, Qualifizierung, Beratung, Vertrieb für Fusion Pro und Fusion QbD (Remote & Onsite)
- ▶ Schulung, Beratung, Validierung Waters Empower CDS



cromingo e.K.  
 Ingo Green, Inhaber und Managing Consultant  
 Altes Kreishaus, Klosterufer 2  
 24582 Bordesholm  
[www.cromingo.com](http://www.cromingo.com)  
[info@cromingo.com](mailto:info@cromingo.com)



# THEMEN

1. Fusion QbD Software
2. Design of Experiments (DoE)
3. Das QbD in der Fusion Software
4. Praktischer Ablauf
5. Bewertung der Robustheit
6. Spezielle Funktionen
7. Unterstützte LC Geräte & CDS Systeme
8. Installation/Implementierung

# FUSION QbD<sup>®</sup> SOFTWARE: DoE & CHROMATOGRAPHISCHE MODELLIERUNG



## Unterschied zu anderen **DoE/Statistik Tools**

- ▶ Option der vollautomatischen Auswahl des statistischen Designs
- ▶ Option der vollautomatischen Datenanalyse
- ▶ Robustheitssimulation für den gesamten Versuchsraum
- ▶ Schnittstellen zu CDS Systemen für den vollautomatischen Datenaustausch
- ▶ Spezielle chromatographische Funktionen

## Unterschied zur traditionellen **Chromatographischen Modellierung**

- ▶ Statistische Formeln und Modelle basierend auf dem aktuellen Versuchsdatensatz
- ▶ Charakterisierung von Wechselwirkungen
- ▶ Uneingeschränkte Auswahl an Studienfaktoren und Zielgrößen
- ▶ Unabhängigkeit von der Chemie/Trenntechnik einer Methode
- ▶ Modellierung von Chromatogrammen unter Einbezug der Peakform

Software Framework speziell auf Anforderungen im regulierten Pharmabereich abgestimmt:

Benutzermanagement, e-Signature Workflows, Datensicherheit, Audit Trail, Softwarequalifizierung (IQ/OQ)

## MODR (METHOD OPERABLE DESIGN REGION) - WISSENSTRANSFER NACH STUFE 3, ZU ERWARTEN IN ICH Q14:

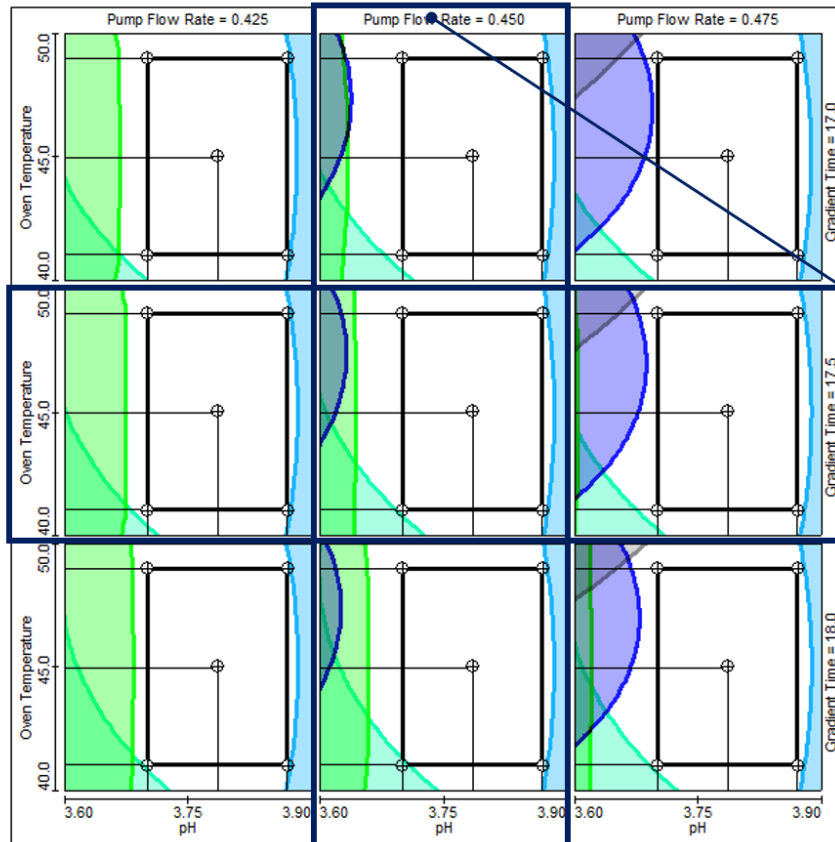
*Eine MODR besteht aus kombinierten Bereichen für zwei oder mehr Variablen, innerhalb derer sich das Analyseverfahren als geeignet für den vorgesehenen Verwendungszweck erweist. Um die Zweckmäßigkeit nachzuweisen, sollten die Bereiche der relevanten Parameter und deren Wechselwirkungen in multivariaten Experimenten (DoE) untersucht werden.*

*Parameterbereiche (z. B. PAR oder MODR) können vom Antragsteller basierend auf Entwicklungsdaten vorgeschlagen werden und unterliegen der behördlichen Genehmigung. Das Bewegen innerhalb eines etablierten Parameterbereichs erfordert keine behördliche Benachrichtigung.*

*An MODR consists of combined ranges for two or more variables within which the analytical procedure is shown to be fit for the intended use. In an enhanced approach, the ranges for the relevant parameters and their interactions can be investigated in multi-variate experiments (DoE).*

*Parameter ranges (e.g., PAR or MODR) can be proposed by the applicant based on development data and are subject to regulatory approval. Moving within an established parameter range does not require regulatory notification.*

# ZU ERWARTEN IN ICH Q14



## Zoom-in View

**pH:** **3.80**

X Axis: 3.70 – 3.90

**Temp:** **45.0**

Y Axis: 40.0 – 50.0

**Flow Rate:** **0.450**

Left: 0.425

Center: **0.450**

Right: 0.475

**Gradient Time:** **17.50**

Top: 17.00

Middle: **17.50**

Bottom: 18.00

Innerhalb des MODR können die Parameter **unabhängig voneinander** geändert werden, ohne die robuste Design Region der Methode zu verlassen.

# DESIGN OF EXPERIMENTS (DoE)

# LC SYSTEM ALS „PROCESS IN A BOX“

## Studienfaktoren

(Critical Process Parameter, CPP)

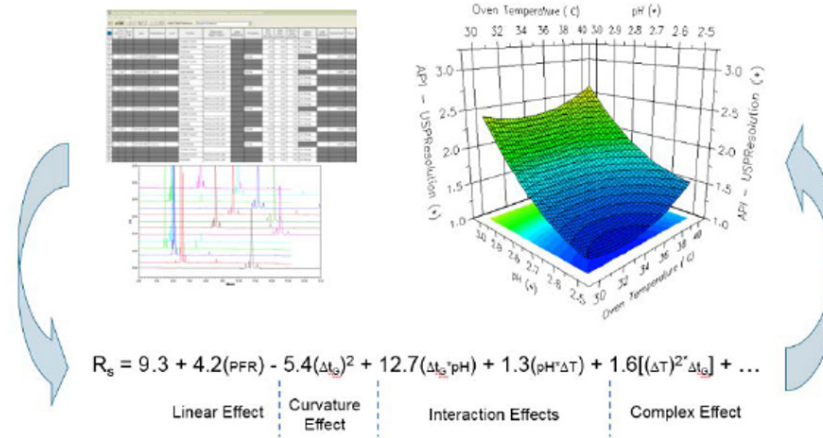
### Numerisch

- Gradientenzeit
- Temperatur
- pH-Wert
- %B<sub>Beginn</sub>
- %B<sub>Ende</sub>
- Konz<sub>Additiv</sub>
- Konz<sub>Puffer</sub>
- Flussrate
- Wellenlänge
- ...

### Kategorisch

- mobile Phase
- stationäre Phase
- Additiv Typ
- Puffer Typ
- ...

- unabhängig von der Chemie der Methode
- empirisches Ansatz und damit universell anwendbar



- hochpräzises, mathematisches Modell, welches sämtliche Effekte für ein CQA quantitativ beschreibt.
- Einsatz als Vorhersagefunktion innerhalb und außerhalb des Versuchsraums.
- Der mathematische Mittelwert für Rs entspricht dem erwarteten Durchschnittsergebnis unter Startpunkt-Bedingungen.

## Zielgrößen

(Critical Quality Attribute, CQA)

- Anzahl Peaks
  - Anzahl Peaks mit  $R_s \geq 1,5$
  - Auflösung
  - Retentionszeit
  - Tailing
  - Area%
  - Bodenzahl
  - Robustheit
  - ....
- = Spezifikationen der Methode



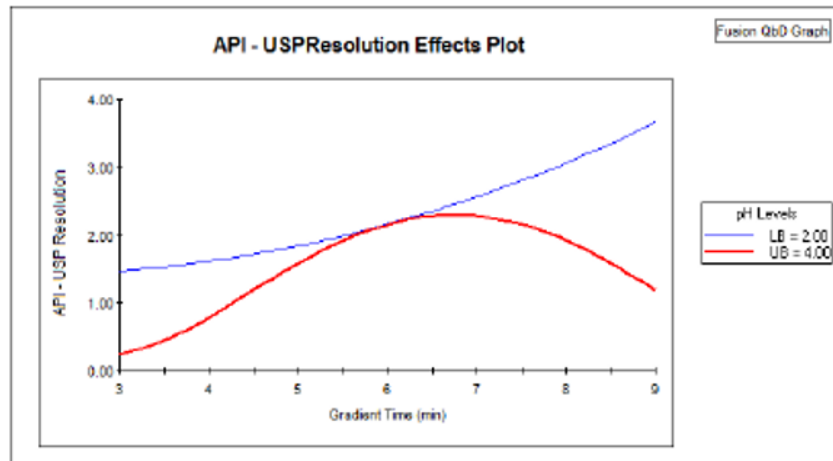
# ONE FACTOR AT A TIME (OFAT) – EIN FAKTOR ZUR ZEIT

OFAT (Trial and Error):

- ▶ Qualitative, visuelle Begutachtung, kein Verständnis für Zusammenhänge der Methode

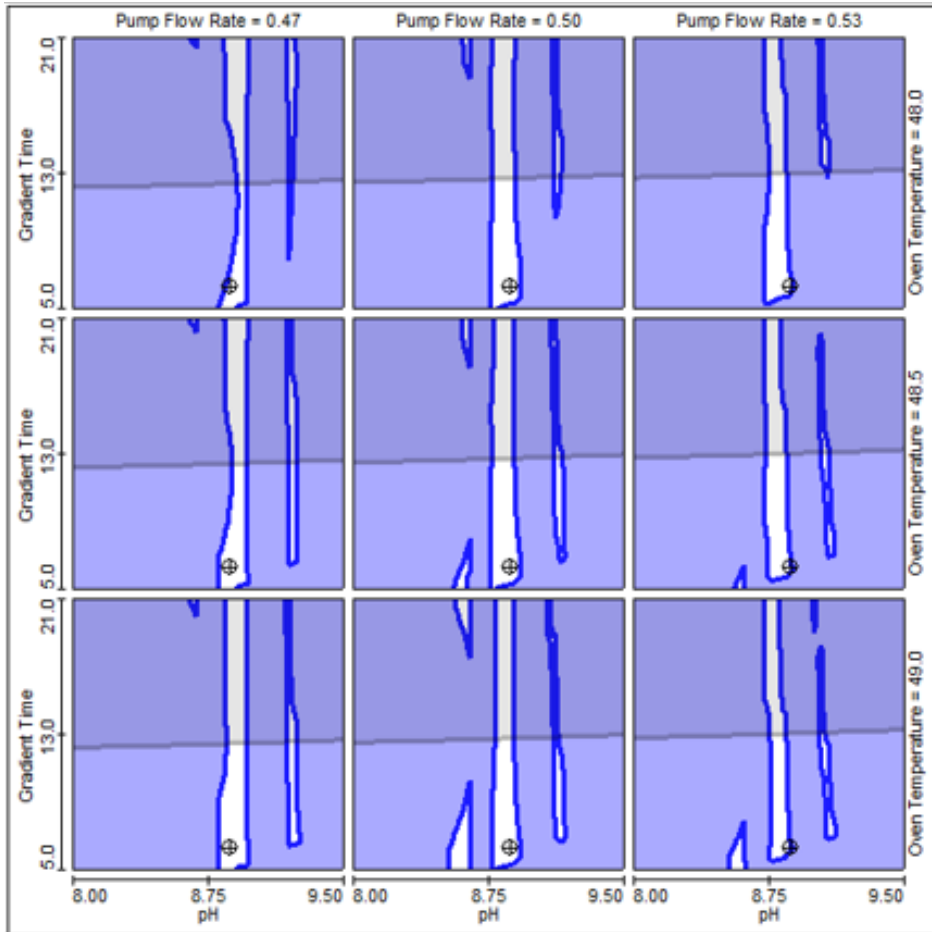
keine Untersuchung von Wechselwirkungseffekten:

- ▶ Z.B. der Einfluss von Gradientenzeit und pH Wert auf die Auflösung des API Peaks



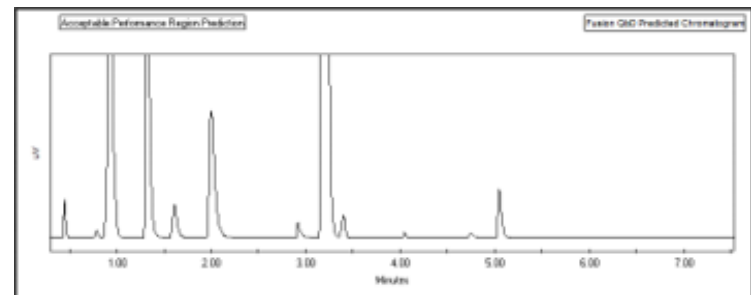
- ▶ **Wechselwirkungseffekt**, da sich der Abstand zwischen den beiden Kurven ändert, bei pH 4 sogar ab 6,5 min abfällt.
- ▶ Bei einem OFAT Ansatz (Änderung des pH Werts bei 6 Minuten Gradientenzeit) könnte der falsche Schluss gezogen werden, dass der pH Wert keinen Einfluss hat.

# WECHSELWIRKUNGSEFFEKTE – PRAKTISCHE BEDEUTUNG



pH 8.8  
RS Map Response  $\geq 1.8$

		Flow	Flow	Flow
GT	Temp	0.47	0.50	0.53
11	48.0	1.54	1.87	1.89
11	48.5	1.79	1.89	1.90
11	49.0	1.81	1.91	1.75
6	48.0	1.81	1.93	1.97
6	48.5	1.84	1.97	2.00
6	49.0	1.86	2.00	2.03

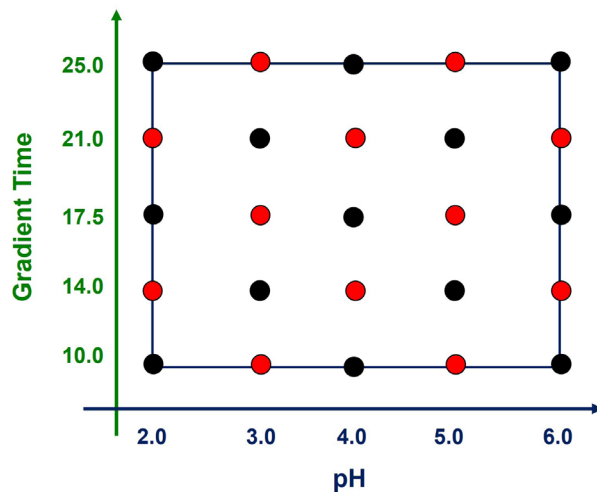


# GESAMTER MULTIFAKTORIELLEN VERSUCHSRAUMS

Beispiel zwei Variablen (pH und Gradientenzeit [min]) – jeweils fünf Abstufungen

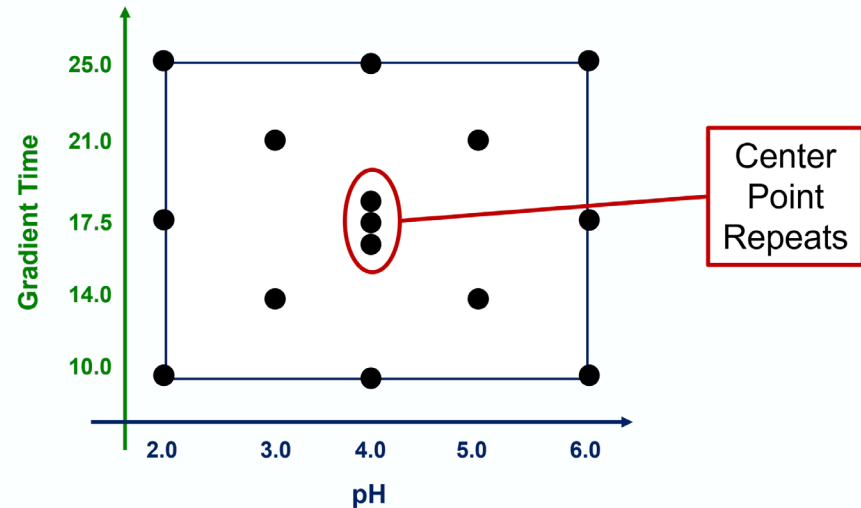
Alle denkbaren Kombinationen

**5x5=25 Methoden**



DoE - „Statistischer Probenzug“

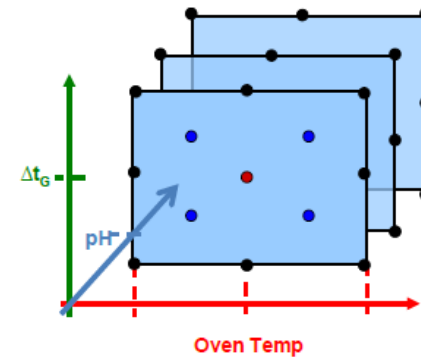
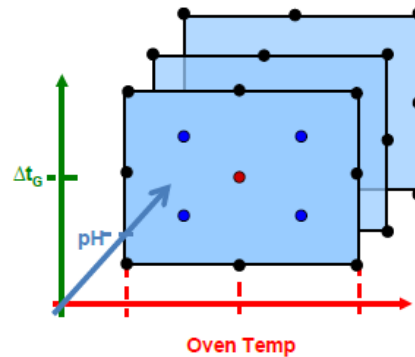
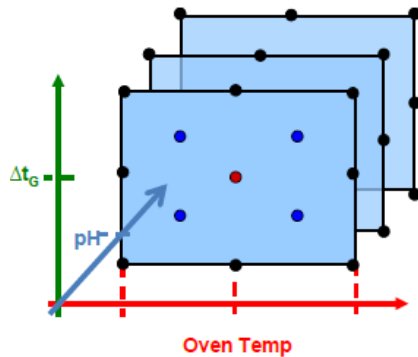
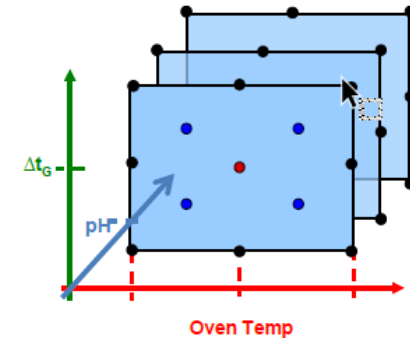
**15 Methoden**



# GESAMTER MULTIFAKTORIELLEN VERSUCHSRAUMS

Dritte Variable (Temperatur) – drei Abstufungen

Vierte Variable (Säule) – drei Typen



**Theoretisch:  $5 \times 5 \times 3 \times 3 = 225$  Methoden**

- ▶ Mit DoE: Reduktion der zu messenden Methoden um den Faktor 3 - 5

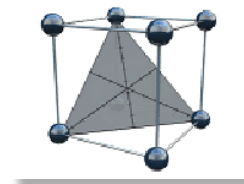
# DAS QBD IN DER FUSION SOFTWARE

# DoE ALS BESTANDTEIL VON QUALITY BY DESIGN (QBD)

## Quality by Design:

- ▶ Modellierte statistische Versuchsplanung
- ▶ Multifaktoriell, gleichzeitige Änderung mehrerer Einflussfaktoren
- ▶ Quantitative Charakterisierung von unabhängigen Effekten und Wechselwirkungen
- ▶ Entwicklung von statistischen Datenmodellen (mathematische Funktionen), die den Einfluss der CPP's auf die CQA's multidimensional für den betrachteten Versuchsraum beschreiben
- ▶ **Aber:** Studie umfasst Vielzahl an betrachteten Geräteeinstellungen, umfangreiche experimentelle Versuchsreihen, komplexe statistische Berechnungen und Modellierungen und erfordert hinreichend Expertise zur Auswertung und Deutung.
- ▶ **Ausserdem** sind für die Chromatographie bestimmte verfahrensbedingte Aspekte beim Aufbau der Versuchsreihen zu berücksichtigen.

QbD kein praktikabler Ansatz für das analytische Labor???



# FUSION QBD – INTEGRIERTE QBD TOOLS

Vollautomatischer Einsatz von anerkannten QbD Tools

## Design of Experiment (DoE)

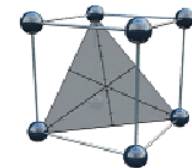
- ▶ **Statistische Versuchsplanung**, um Abhängigkeiten und Wechselwirkungen der Geräteparameter auf die Leistungsfähigkeit einer Prozesses zu erfassen
- ▶ Es wird die mittlere Leistungsfähigkeit bestimmt (**Mean Performance**), trifft aber keine Aussage über die Schwankungsbreite für die einzelnen Merkmale bei mehrfacher Anwendung

## Monte Carlo Simulation (Robustheit)

- ▶ Eine gut verstandene und akzeptierte mathematische Methodik für die **Vorhersage von Schwankung** für ein CQA, bei Schwankung der CPPs, wie sie während des normalen Betriebs zu erwarten sind.

## Prozessfähigkeit (Cp, Cpk, Cpm, Cpkm)

- ▶ Erfassung eines multi-dimensionalen Design Spaces, in dem ein **Prozess Robustheit** aufweist.



# FUSION QBD

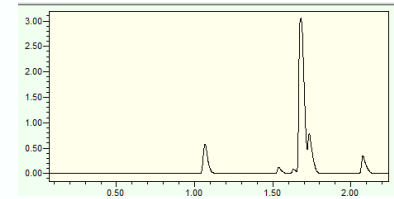
## PRAKTISCHER ABLAUF



# FUSION QBD - PHASEN DER METHODENENTWICKLUNG

## General Screening Design

- ▶ Startpunkt Methode (Flussrate, Konzentration, Wellenlänge, ...), wichtig nur, dass alle Komponenten erkennbar eluieren



## Column/Solvent Screening

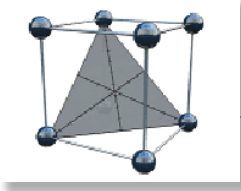
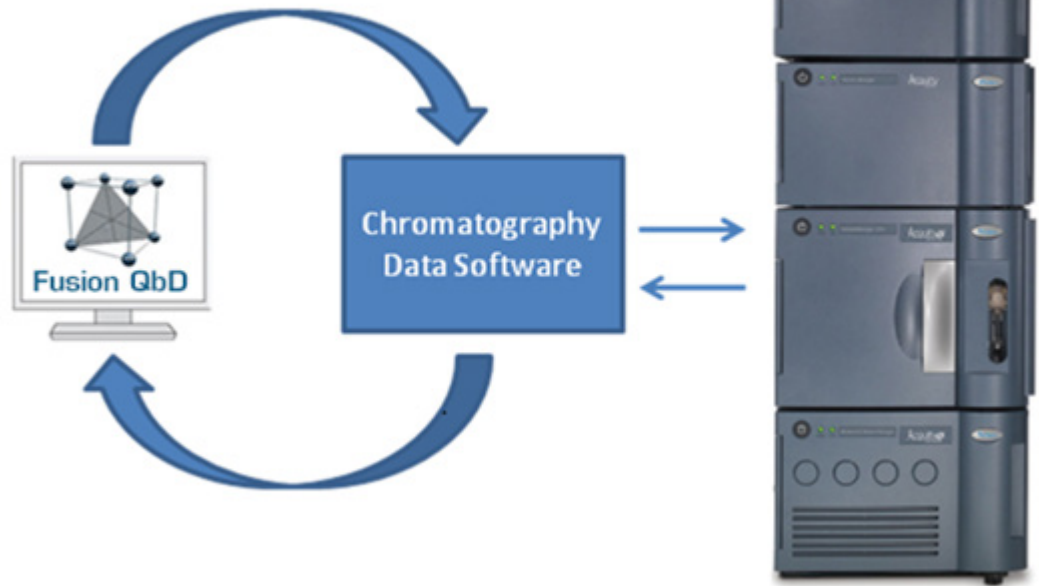
- ▶ Wichtigste Einflussfaktoren (pH, Gradientenzeit, Säule, organisches Fließmittel,...)
- ▶ Bestimmung eines „Bereichs mit stabiler Chromatographie“

## Method Optimization

- ▶ Verfeinerung von Gradientenzeit, pH-Wert, Säulentemperatur im ermittelten Versuchsraum, Identifizierung einer robusten Methode
  - ▶ 1. Beste „Mean Performance“
  - ▶ 2. Robustheit
- ▶ Bestimmung des **MODR**

# FUSION QbD – UNIVERSELLE EINSATZMÖGLICHKEITEN

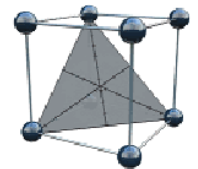
- Reversed Phase
- Normal Phase
- Chiral
- HILIC
- Ion Exchange
- Size Exclusion
- SFC



# FUSION QbD - STUDIENFAKTOREN

Mit **Fusion QbD** können alle LC Parameter in Kombination studiert werden, um so auch **Wechselwirkungseffekte** untersuchen zu können.

- Isocratic and Gradient Methods
- Strong Solvent Types / Blends
- Any pump program steps:
  - Equilibration Time & %
  - Isocratic Hold Time & %
  - Gradient Time & Slope
  - Final Hold Time & %
  - Re-equilibration Time & %
- Flow Rate
- Injection Volume
- Sample Concentration
- Salt, Buffer, Additive - Type &  $\Delta C$
- Column Temperature
- pH
- Column Type
- Wavelength
- ...



# FUSION QBD - ERSTELLUNG EINES DESIGNS

## Erstellen der Versuchsanordnung (Experiment Setup)

- Auswahl Gradient oder Isocratic
- Auswahl der Studienfaktoren (**CPP's**) inklusive des Versuchsraums und der Abstufungen (Range & Levels)
- Möglichkeit Puffer Konzentrationen oder pH Werte online einstellen zu lassen (Mischung durch Setzen der Eluentenanteile in der Methode)

**Experiment Setup**
Sampling Plan

Method Type Gradient

Available Variables  
Constant Components

Pump Program

No. of Gradient Steps: 1 Time Precision: .00

No.	Step Name	Time State	Time - Lower Bound	Time - Upper Bound	% Strong Solvent
1	Equilibration	Constant	5.0	---	5.0
2	Initial Hold	Constant	2.0	---	5.0
3	Gradient	Variable	15.0	45.0	---
4	Final Hold	Constant	2.0	---	95.0
5	Ramp Up to Wash	Constant	2.0	---	---
6	Column Wash	Constant	10.0	---	99.0
7	Ramp Down from Wash	Constant	2.0	---	---
8	Re-equilibration	Constant	5.0	---	5.0

Program duration: Min = 43.0 minutes, Max = 73.0 minutes

Included Variables

Pump Flow Rate  
Injection Volume  
Oven Temperature  
Detector Wavelength  
pH  
Column Type

Activate Online Preparation

Buffer Concentration

Additive Concentration


pH

▶ Automatische Auswahl eines Designs und Erzeugung einer Versuchsreihe auf Knopfdruck

# FUSION QBD - DATENEXPORT INS CDS SYSTEM

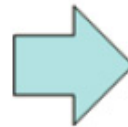
Automatisierter Export als „startklare“ Sequenz in das CDS

Name: Administrator  
Company: S-Matrix Corporation  
Project: Project 1  
Date: October 27, 2012 1:11:39 PM PDT [GMT 07:00]



**Experiment Design - Experiment 1**

Run No.	Sample Set No.	Gradient Time (min)	pH (*)	Column Type (*)
Condition Column - 1	1	2.0	2.0	C10
Condition Column - 2	1	2.0	2.0	Pentyl
Condition Column - 3	1	2.0	2.0	Amide
Condition Column - 4	1	2.0	2.0	C8
1	1	10.0	2.0	C10
2	1	2.0	2.0	C10
3	1	10.0	2.0	Pentyl
4	1	2.0	2.0	Pentyl
5	1	10.0	2.0	Amide
6	1	2.0	2.0	Amide
7	1	8.0	2.0	C8
8	1	6.0	2.0	C8
Condition Column - 5	1	2.0	3.6	C10
Condition Column - 6	1	2.0	3.6	Pentyl
Condition Column - 7	1	2.0	3.6	Amide
Condition Column - 8	1	2.0	3.6	C8



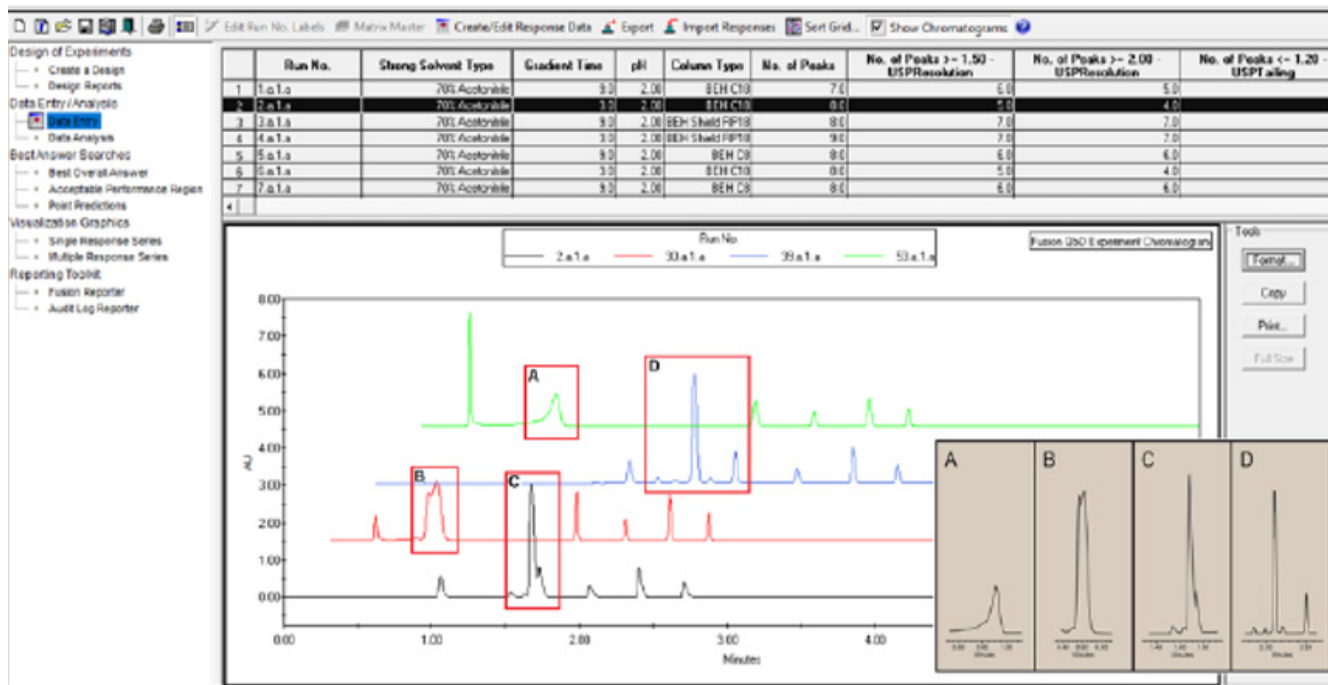
Example Sample Set in S-Matrix/VFD Screening Expt as System Administrator - Sample Set Method Editor

Run No.	Method	Run Time (Minutes)	Queue (Minutes)	Start (Minutes)	Column Position	Status	
1	Condition Column	Example Sample Set 001_087	8.00	0.00	0.00	Position 1	
2	Condition Column	Example Sample Set 001_086	8.00	0.00	0.00	Position 2	
3	Condition Column	Example Sample Set 001_085	8.00	0.00	0.00	Position 3	
4	Condition Column	Example Sample Set 001_100	8.00	0.00	0.00	Position 4	
5	Condition Column	Example Sample Set 001_101	8.10	0.00	0.00	Position 1	
6	Equilibrant	Example Sample Set 001_101	10.00	0.00	0.00	No Change	
7	I.A. 1	1	10.00-000	Blank - 1	10.00	0.00	1.00000
8	Condition Column	Example Sample Set 001_102	8.10	0.00	0.00	Position 2	
9	Equilibrant	Example Sample Set 001_102	10.00	0.00	0.00	No Change	
10	I.A. 1	1	10.00-000	Blank - 2	10.00	0.00	1.00000
11	Condition Column	Example Sample Set 001_103	8.10	0.00	0.00	Position 3	
12	Equilibrant	Example Sample Set 001_103	10.00	0.00	0.00	No Change	
13	I.A. 1	1	10.00-000	Blank - 3	10.00	0.00	1.00000
14	Condition Column	Example Sample Set 001_104	8.10	0.00	0.00	Position 4	
15	Equilibrant	Example Sample Set 001_104	10.00	0.00	0.00	No Change	
16	I.A. 1	1	10.00-000	Blank - 4	10.00	0.00	1.00000
17	Condition Column	Example Sample Set 001_081	8.10	0.00	0.00	Position 1	
18	Equilibrant	Example Sample Set 001_081	10.00	0.00	0.00	No Change	
19	I.A. 2	1	10.00-001	1	10.00	0.00	1.00000
20	Condition Column	Example Sample Set 001_082	8.10	0.00	0.00	No Change	
21	Equilibrant	Example Sample Set 001_082	10.00	0.00	0.00	No Change	
22	I.A. 2	1	10.00-002	2	10.00	0.00	1.00000
23	Condition Column	Example Sample Set 001_083	8.10	0.00	0.00	Position 2	
24	Equilibrant	Example Sample Set 001_083	10.00	0.00	0.00	No Change	

- ▶ Sequenz und sämtliche Instrument Methods werden automatisch in kürzester Zeit im CDS angelegt.
- ▶ Außerdem: Vermeidung von Übertragungsfehlern, Daten verbleiben in einer auditierten Umgebung

# FUSION QBD - KEIN PEAK TRACKING IM SCREENING\*

Selektivität in vielen Läufen ungünstig:  
Koelution & Veränderung der Elutionsreihenfolge



► Klare Identifizierung schwierig und fehleranfällig bis unmöglich

\*Anm.: PeakTracking ab Vers 9.9 mit Waters PDA, QDa und SQD/SQD2 und Empower möglich (MS/UV Spektren), traditionelles PeakTracking in allen CDS Systemen

► Lösung: Einsatz von Patentierten Trend Responses™ im Screening

# FUSION QBD - TREND RESPONSES™

## Import Dialog:

- ▶ Kennzahlen basierend auf Anzahl Peaks (z.B. Anzahl der Peaks mit USP Resolution  $\geq 1,50$ )
- ▶ Kennzahlen als Eigenschaft eines Peaks (z.B. USP Resolution des größten Peaks)

Select Responses

PDA Ch1 225nm@4.8nm, Time offset by 0.020 mins.

Trend Responses

Add Delete Undo Changes Restore Defaults

		Operator	Value	Response
1	<input checked="" type="checkbox"/>	No. of Peaks		
2	<input checked="" type="checkbox"/>	No. of Peaks $\geq$	1.50	USPResolution
3	<input checked="" type="checkbox"/>	No. of Peaks $\geq$	2.00	USPResolution
4	<input checked="" type="checkbox"/>	No. of Peaks $\leq$	1.20	USPTailing
5	<input checked="" type="checkbox"/>	Max Peak	1	USPResolution

No. of Peaks <  
 No. of Peaks =  
 Max Peak  
 Post Peak  
 First Peak  
 Last Peak

Select All Select None I = Incomplete D = Duplicate

Named Compounds in CDS

Available Included

Response Data

**IMPORTANT:**  
Do not select any Resolution responses if you intend to use the Rs-Map Response.

Available Included

2ndDerivativeApex  
2Sigma  
3Sigma  
4Sigma  
5Sigma  
AboveIdentificationThreshold  
AboveMaximumThreshold  
AboveQualificationThreshold  
AboveReportingThreshold  
AdjRT  
alpha  
alphaLS

Auto-imported Responses... << Back Next >> Cancel

## Trend Responses

Einfache Erstellung von Trennkennzahlen ohne Peak Tracking

Generierung von nützlichen Kennzahlen für kritische Peaks:

- Max Peak #1
- Post Peak #1
- First Peak
- Last Peak

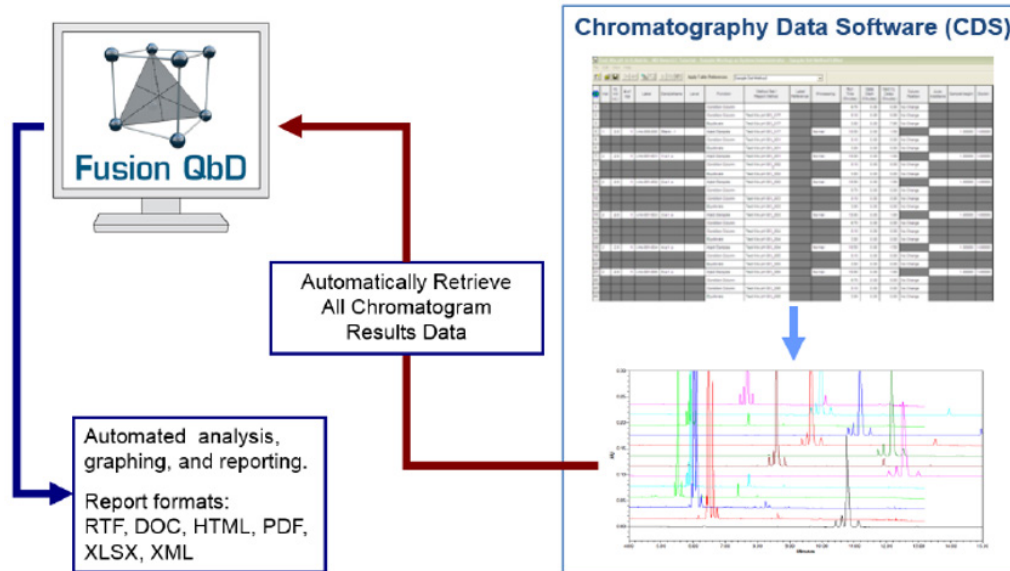
Einsatz im Screening

## Named Compound Responses

Einfacher Import von kritischen Trennkennzahlen für Peaks, die im CDS benannt werden.

Einsatz in der Optimierungsphase

# FUSION QbD - AUTOMATISCHER IMPORT VON DEFINIERTEN PEAKKENNZAHLEN

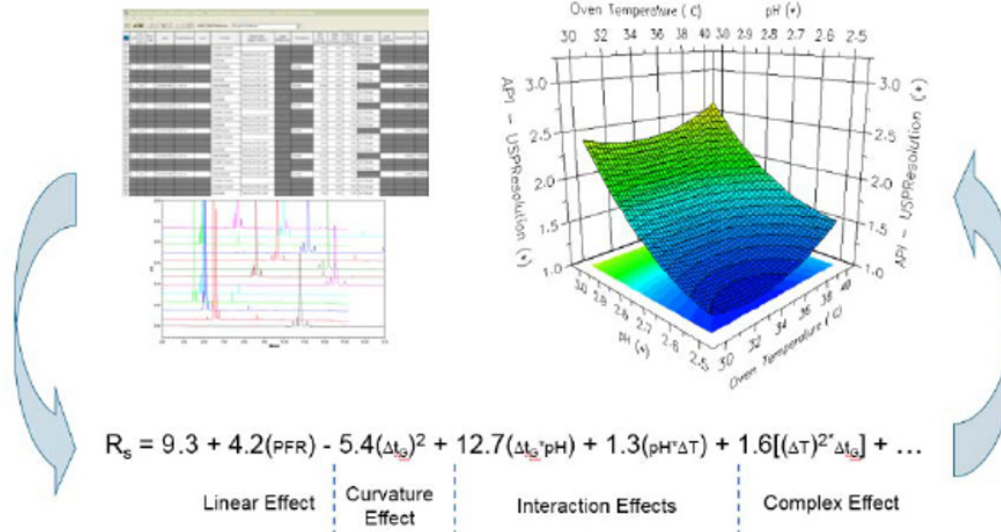


Import der gewünschten experimentellen Daten zur automatischen Modellierung in Fusion QbD, keine „Pick the Winner“ Strategie.



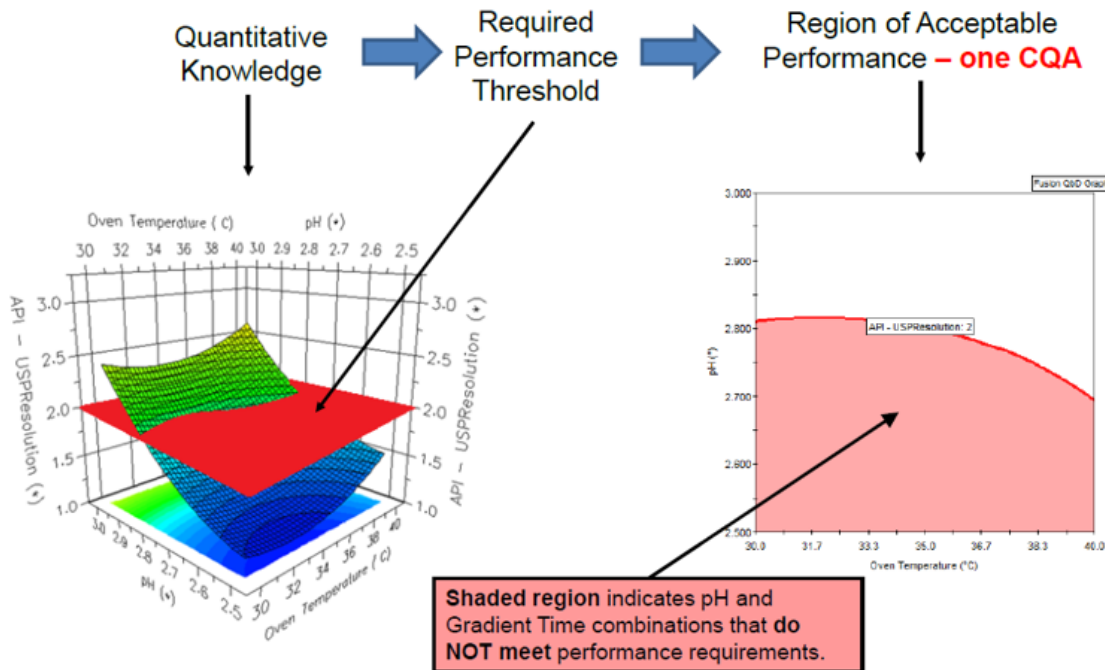
# FUSION QbD - AUTOMATISCHE DATENMODELLIERUNG

Verwandeln Sie Chromatogramme in wirkliches Wissen



► Erstellung der Modelle auf Knopfdruck

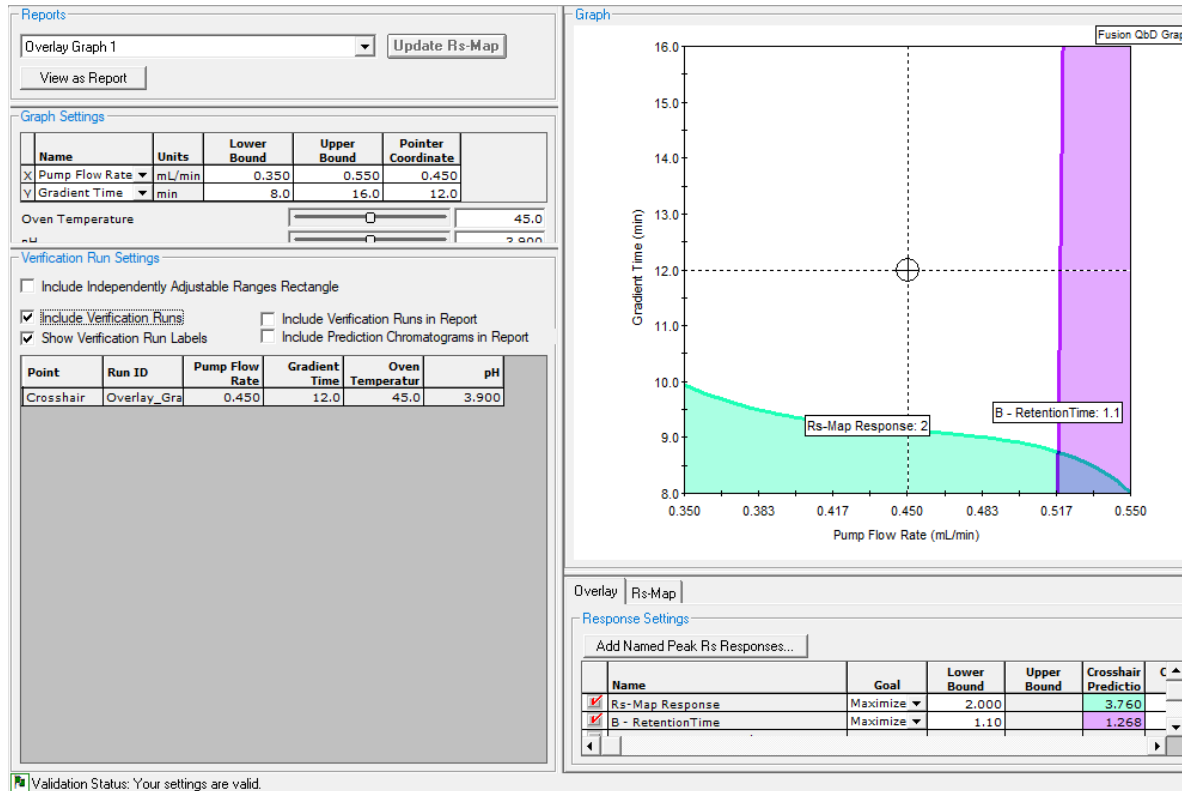
# FUSION QbD - VISUALISIERUNG DER LEISTUNGSMERKMALE EINER METHODE



- Hinweis: Der Threshold wird als Mittelwert betrachtet (Mean Performance) Einzelwerte können also durchaus unter 2.0 liegen.

- Darstellung der Bereiche mit akzeptabler und nicht akzeptabler Leistungsfähigkeit einer Methode (hier für ein CQA)

# FUSION QbD - DESIGN SPACE – FÜR SÄMTLICHE CQA'S



- Abbildung des Thresholds der Desirability Funktion

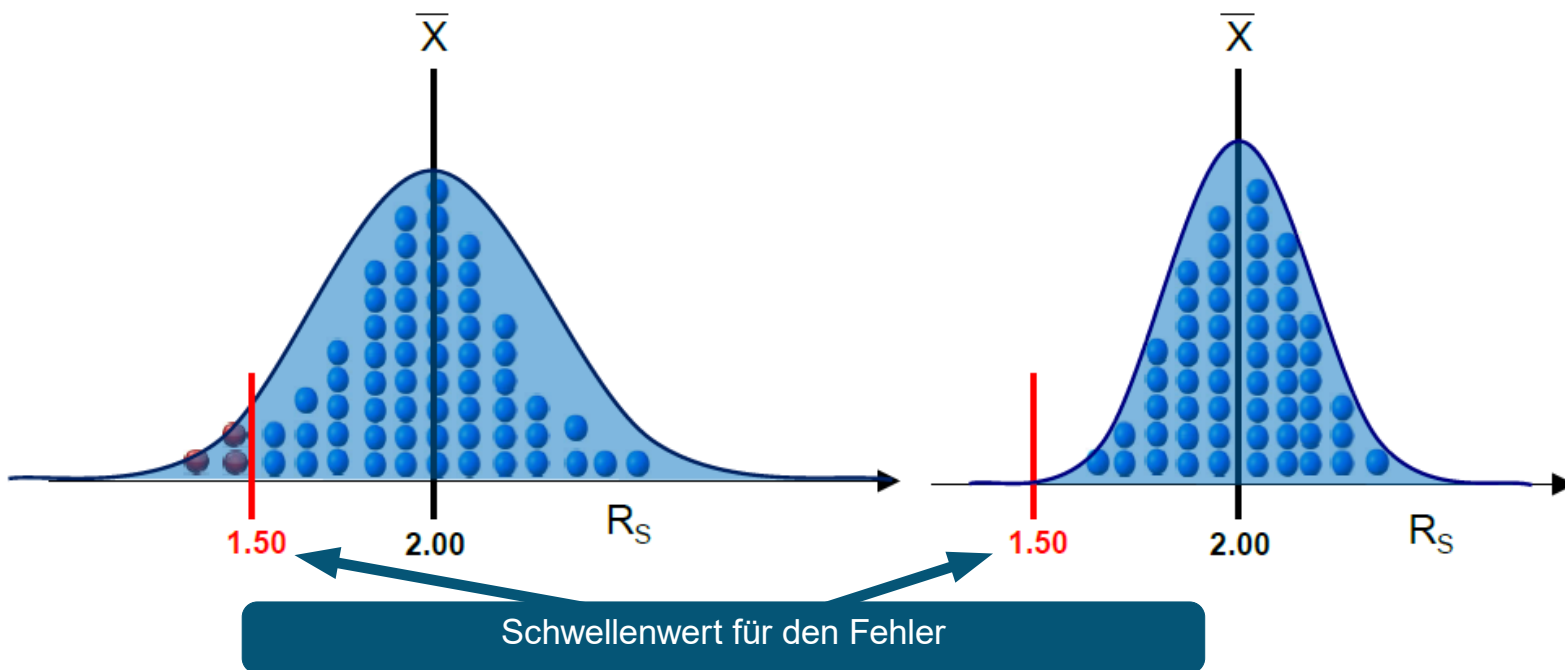
- Darstellung der Bereiche mit akzeptabler und nicht akzeptabler Leistungsfähigkeit einer Methode -> Mean Performance
- Robustheit ???

# BEWERTUNG DER ROBUSTHEIT

# ROBUSTHEIT

Ziel für das durchschnittliche Ergebnis: alle Einzelwerte  $\geq 1.50$

- ▶ Ergebnis im Mittel (Mean Performance) in beiden Fällen ok, Robustheit nur in einem Fall
- ▶ CPP's müssen so gewählt werden, dass der Threshold nicht unterschritten wird



# ROBUSTHEIT

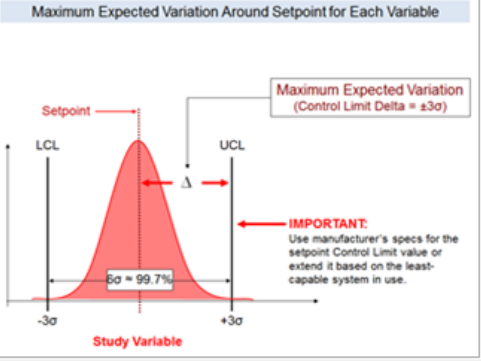
## Monte Carlo Robustheitssimulation

**Robustness Simulator**

Maximum Expected Variation ( $\pm 3\sigma$ ):

The  $\pm 3\sigma$  value defines the "total" setpoint error. This is the maximum variation around a given setpoint expected during ongoing use over time due to random error.

Maximum Expected Variation Around Setpoint for Each Variable




**IMPORTANT:** Use manufacturer's specs for the setpoint Control Limit value or extend it based on the least-capable system in use.

Variable Settings

Enabled	Experiment Variable	Units	Maximum Expected Variation ( $\pm 3\sigma$ Value)
<input checked="" type="checkbox"/>	Gradient Time	min	0.500
<input checked="" type="checkbox"/>	Oven Temperature	°C	2.000
<input checked="" type="checkbox"/>	pH	*	0.100

Select All   Select None   Restore

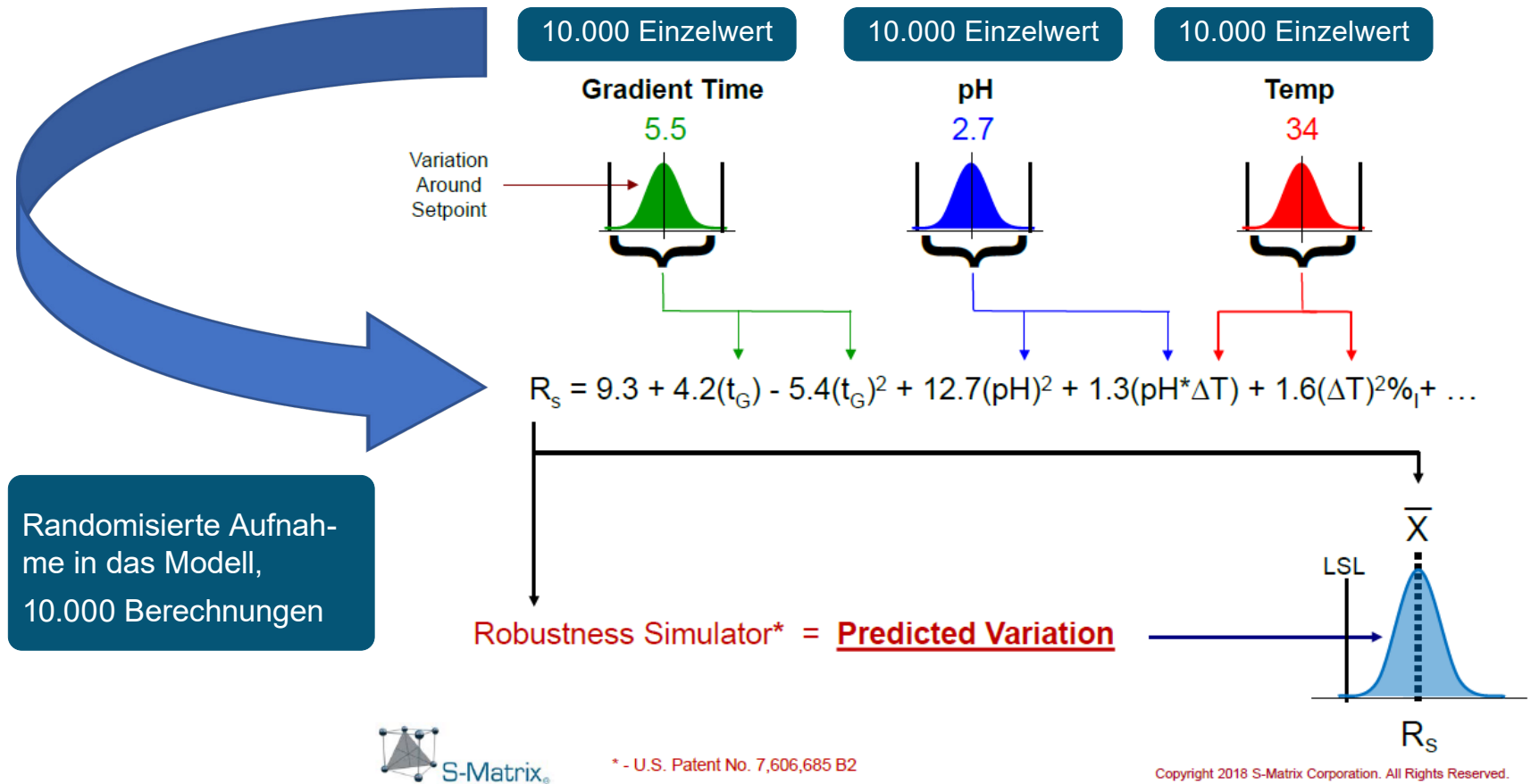
 The settings are valid.

Back   Next   Cancel

Vorgabe der maximal zu erwartenden Schwankung für jeden CPP (z.B. Herstellerangaben)

# ROBUSTHEIT

Schwankungsbreite einer Methode – Simulation von vielen Injektionen



# ROBUSTHEIT

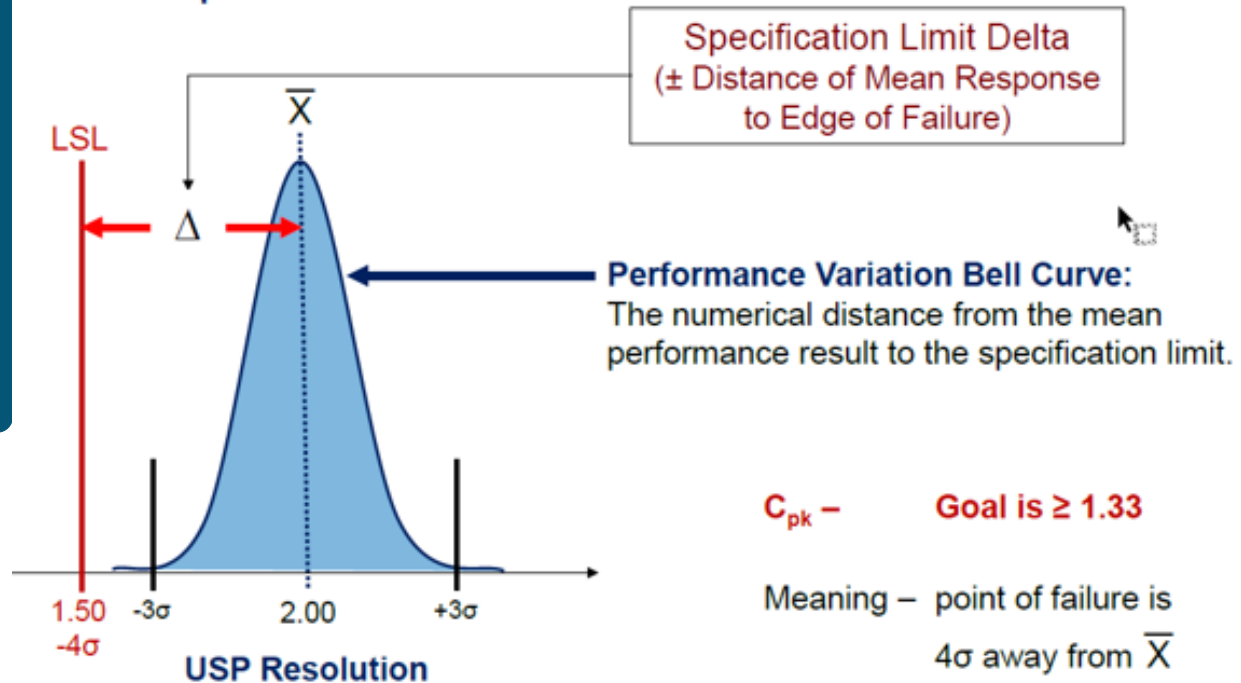
Robustheitssimulation – Statistische Robustheitsindizes, Formel

Cpk - einseitige Spezifikationsgrenze

Berechnung Cpk mit LSL

$$\frac{\bar{X} - LSL}{3s}$$

Example: API Resolution



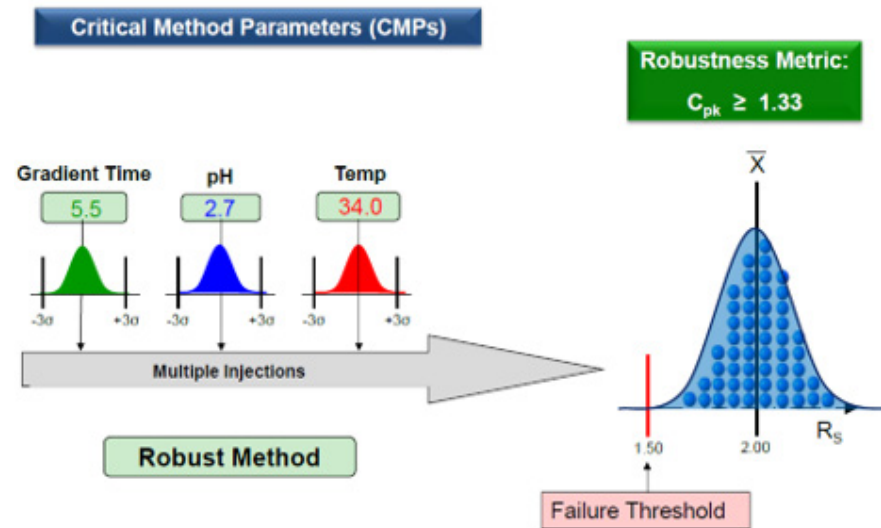
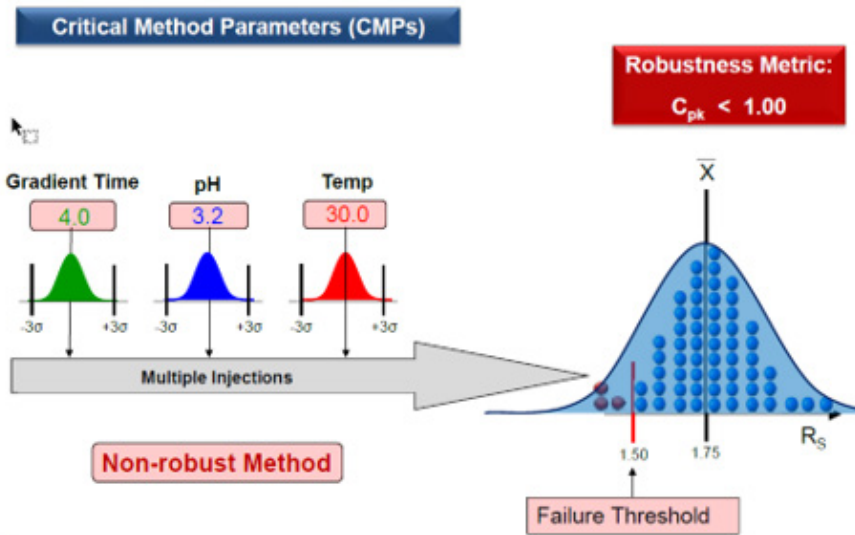


# ROBUSTHEIT

Robustheitssimulation – Statistische Robustheitsindizes, Anwendung

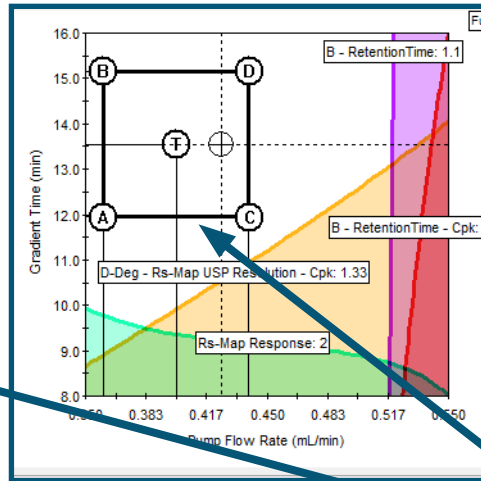
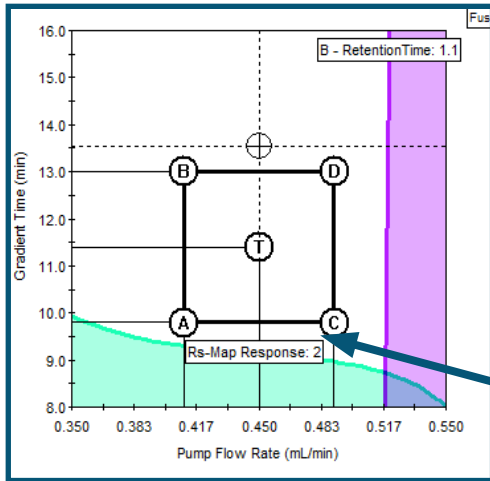
Cpk unter 1,00: Methode nicht robust

Cpk über 1,33: Robuste Methode



# ROBUSTHEIT

Design Space (**UN**schattierter Bereich) und Auswahl des finalen robusten **MODR** (Method Operable Design Region)



- ▶ Nicht schattierte Fläche weist auf einen Bereich hin, für den die gesetzten Zielgrößen (CQAs) eingehalten werden.
- ▶ Links ohne und rechts mit Einbezug der Robustheitswerte

Overlay Rs-Map

Response Settings

Add Named Peak Rs Responses...

Name	Goal	Lower Bound	Upper Bound	Crosshair Predictio	Cont Lat
<input checked="" type="checkbox"/> Rs-Map Response	Maximize	2.000		4.149	
<input checked="" type="checkbox"/> B - RetentionTime	Maximize	1.10		1.344	
<input checked="" type="checkbox"/> B - RetentionTime - Cpk	Maximize	1.33		2.260	
<input checked="" type="checkbox"/> A - Rs-Map USP Resolution - Cpk	Maximize	1.33		7.989	
<input checked="" type="checkbox"/> API - Rs-Map USP Resolution - Cpk	Maximize	1.33		10.119	
<input checked="" type="checkbox"/> D-Deg - Rs-Map USP Resolution - Cpk	Maximize	1.33		2.791	
<input checked="" type="checkbox"/> E - Rs-Map USP Resolution - Cpk	Maximize	1.33		3.792	

Um Robustheit zu gewährleisten, muss der durch das Rechteck ausgewählte Bereich verschoben werden.

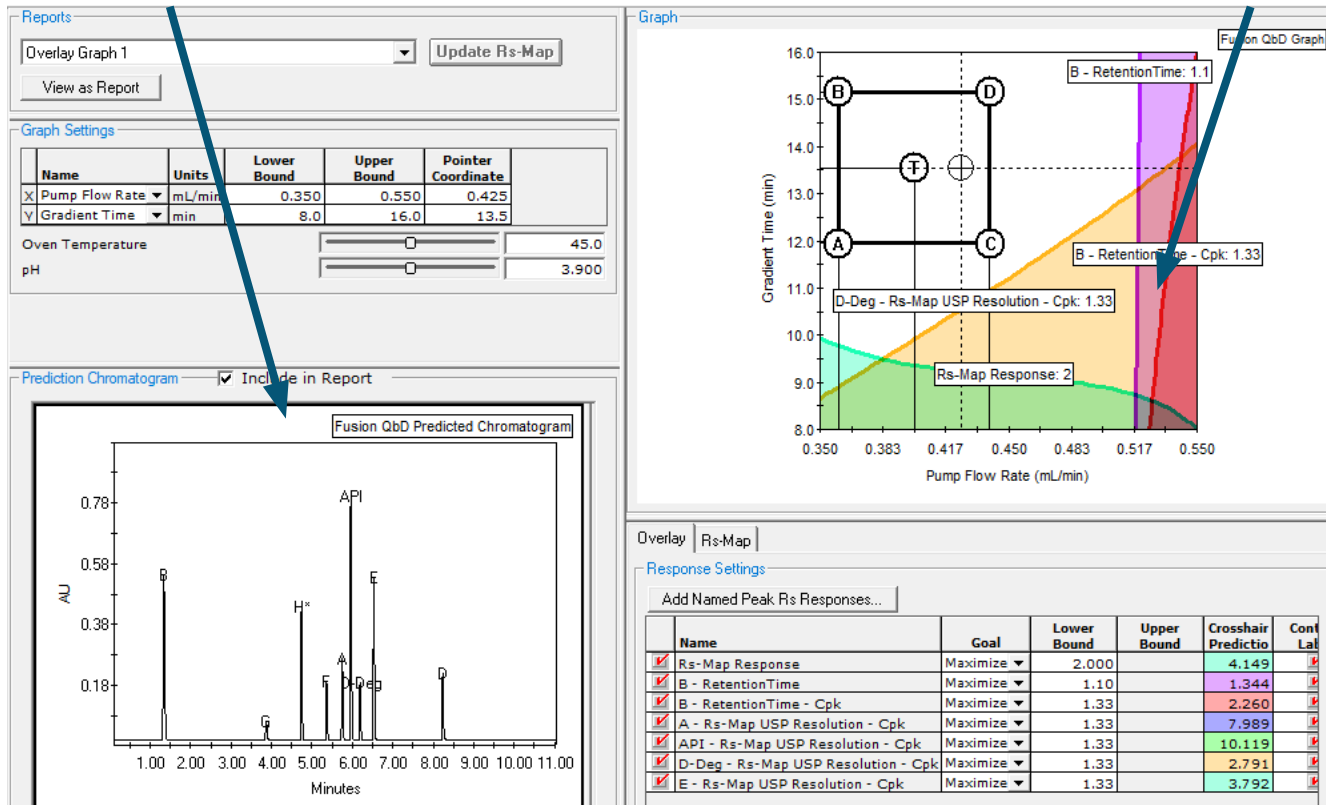
D-Deg wird ansonsten in einigen Fällen nicht hinreichend aufgelöst sein.

# ROBUSTHEIT

graphische und numerische Vorhersagen im robusten Design Space

Visualisierung von modellierten Chromatogrammen für jede Methode im Design Space

Visualisierung der finale Methode und des robusten Arbeitsbereichs für alle CQA's



# SPEZIELLER FUNKTIONEN

# PEAKTRACKER™

Global Tracking Method (GTM)  
 PeakTracker erstellt automatisch eine anpassbare GTM, indem alle UV- und TIC-Chromatogramme gescannt werden, um alle integrierten Peaks zu identifizieren.

The screenshot displays the PeakTracker software interface. At the top, it shows the UV Chromatogram (Run No.: 15, Result ID: 9073) and the TIC Chromatogram (Run No.: 15, Result ID: 9203). Below the chromatograms is a 'Peak Table - PDA Ch1 225nm@4.8nm - Run No. 15' with the following data:

RT	Base Peak	AMV (m/z)	Area (uV*sec)
2.2	262.2	973,202.2	53
3.1	193.1	110,123.2	3
4.2	144.2	17,435,187.9	40
5.8	336.8	296,880.8	14
4.2	274.2	397,548.5	23
8.2	288.2	1,247,108.7	67
2.1	332.1	288,591.8	17
4.1	304.1	809,240.9	45
0.2	360.2	332,729.9	18

Below the peak table is the 'Global Tracking Method (GTM): Generated from Peak Tracking Fingerprint Daten' section, which includes a table with the following data:

Run #	RT	Component Name	Expected Mass 1	Expected Mass 2	Expected Mass 3	Expected Mass
1	15	1.037 B	262.3	263.2	279.1	160
2	15	3.061 G	193.1	215.1	132.1	279
3	15*	3.958 H*	144.2	190.2	145.3	126
4	15	4.656 F	336.8	672.4	673.5	279
5	15	4.926 IA	274.2	275.2	279.0	296

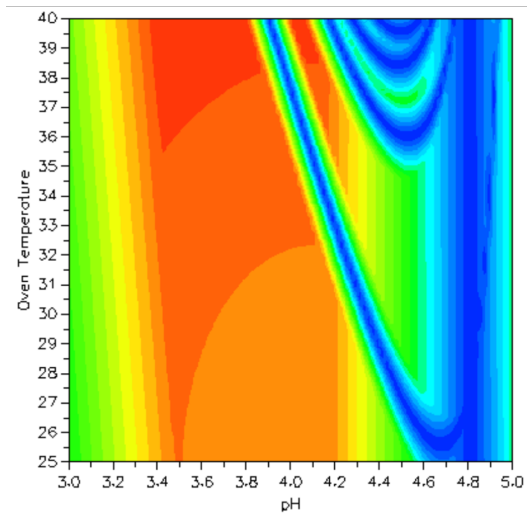
- ▶ PeakTracker kann komplexen Trenn- und Tracking Probleme automatisch lösen:
- ▶ Auto-Deconvolution von teilweise und vollständig co-eluierten Peaks.
- ▶ Zwei oder mehr Peaks mit identischen Massedaten.
- ▶ Nicht ionisierende und nicht absorbierende Verbindungen

## RS-MAP RESPONSE

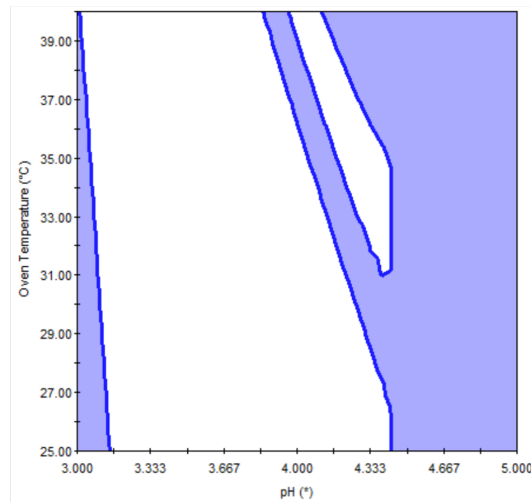
Fusion QbD verwendet jetzt eine hochpräzise Modellierungstechnologie zur Vorhersage von USP- oder EP-Auflösungen für alle Peaks für beliebige Methodenbedingungen.

Grafische und numerische Anzeigen werden in Echtzeit aktualisiert, wenn Sie die Methodenbedingungen ändern.

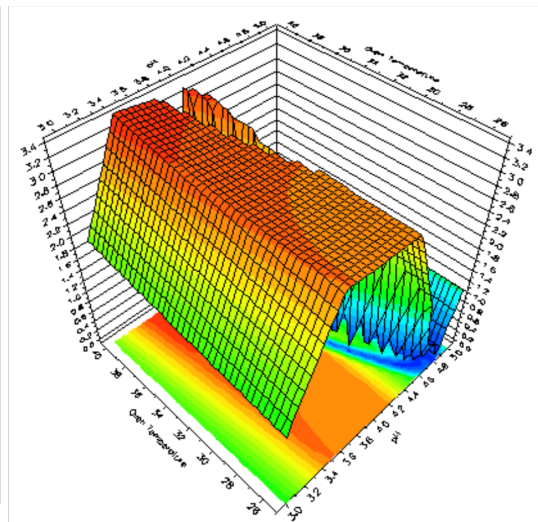
### Contour Graph



### Overlay Graph



### Response Surface Graph



# FORCED DEGRADATION STUDIES (STRESSTESTS)

## Forced Degradation Studies – Full Automation Support

Forced Degradation Study

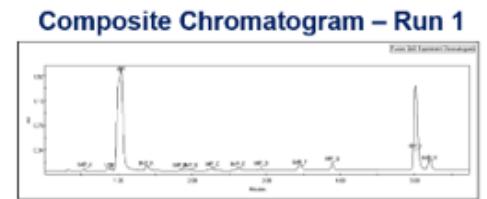
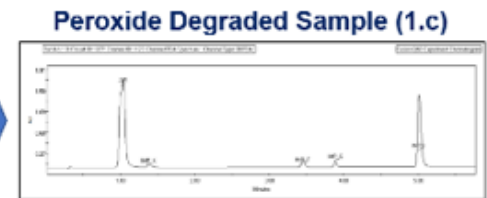
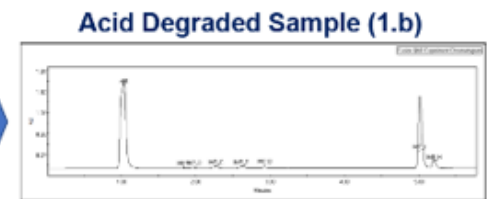
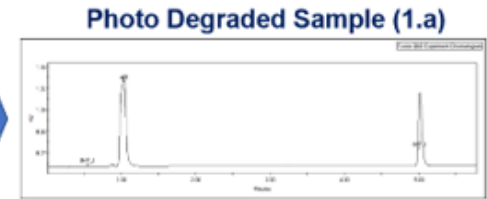
No. of Unique Degradation Path Samples: 3

No. of Injection Repeats Per Sample: 1

Path #	Degradation Path Description
	Sample Compound Mix
1	Photo Degradation
2	Acid Degradation
3	Peroxide Degradation

**Experiment Design Matrix**

Run No.	Pump Flow Rate (mL/min)	Gradient Time (min)	Oven Temperature (°C)	pH
Condition Column - 1	0.400	2.0	35.0	3.20
1.a	0.300	5.0	35.0	3.20
1.b	0.300	5.0	35.0	3.20
1.c	0.300	5.0	35.0	3.20
2.a	0.500	5.0	35.0	3.20
2.b	0.500	5.0	35.0	3.20
2.c	0.500	5.0	35.0	3.20
3.a	0.300	15.0	35.0	3.20
3.b	0.300	15.0	35.0	3.20
3.c	0.300	15.0	35.0	3.20



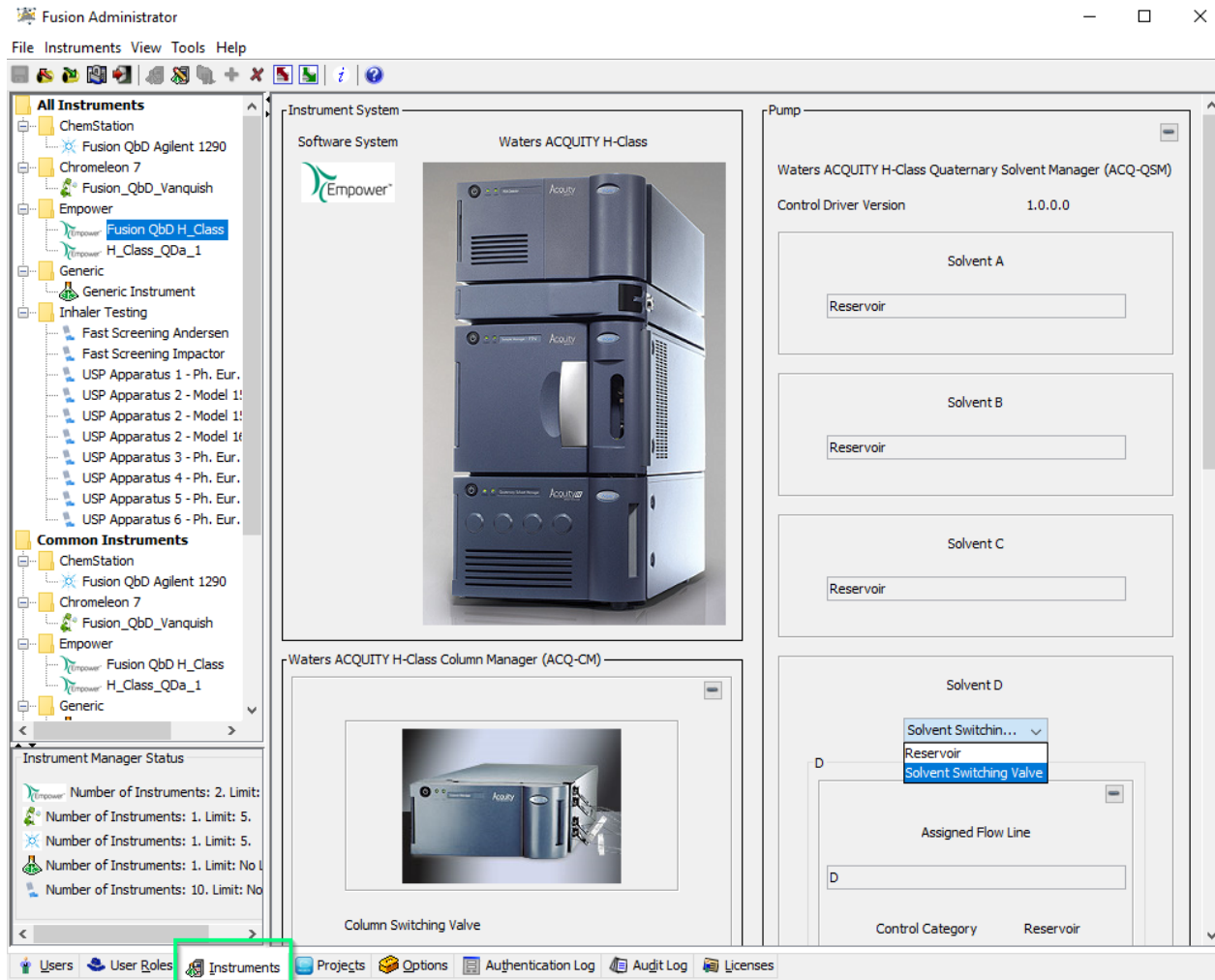
- ▶ Jeder Versuchsdurchlauf wird für jeden Abbaupfad repliziert.
- ▶ Jeder Peak wird in allen Abbaupfad-Chromatogrammen getrackt.
- ▶ Sämtliche Peaks aus allen Abbaupfad-Chromatogrammen werden für jeden Versuchsdurchlauf in ein einziges Chromatogramm zusammengeführt.

# **FUSION QBD**

## **UNTERSTÜTZTE LC GERÄTE & CDS SYSTEME**



# FUSION ADMINISTRATOR – GERÄTEKONFIGURATION



The screenshot displays the Fusion Administrator software interface. The left sidebar shows a tree view of instruments, with 'Fusion QbD H\_Class' selected. The main window is divided into several panels:

- Instrument System:** Shows the 'Waters ACQUITY H-Class' software system with a photograph of the instrument stack.
- Pump:** Configures the 'Waters ACQUITY H-Class Quaternary Solvent Manager (ACQ-QSM)'. It lists four solvents (A, B, C, D) and their respective reservoirs. Solvent D is configured with a 'Solvent Switching Valve' and an 'Assigned Flow Line'.
- Column Switching Valve:** Shows a photograph of the valve component.
- Instrument Manager Status:** Displays the number of instruments and their limits for various categories.
- Bottom Panel:** Contains navigation tabs for 'Users', 'User Roles', 'Instruments', 'Projects', 'Options', 'Authentication Log', 'Audit Log', and 'Licenses'. The 'Instruments' tab is highlighted with a green box.

Konfiguration der Geräte erforderlich:

- ▶ Design Aufbau berücksichtigt Ausstattung der Geräte
- ▶ automatische Erstellung von Instrument Methoden
- ▶ Berechnung der Anzahl der Sequenzen pro Experiment
- ▶ **Aber** keine direkte Steuerung der Geräte!

# FUSION QbD – UNTERSTÜTZT ALLE IHRE WATERS LC GERÄTE



- ✓ Solvent Selection Valves
- ✓ Column Switching Valves

Alliance HPLC



Acquity Binary



Acquity H-Class



Acquity Arc



Acquity UPC<sup>2</sup>



# FUSION QbD – UNTERSTÜTZT ALLE IHRE AGILENT LC GERÄTE



- ✓ Solvent Selection Valves
- ✓ Column Switching Valves

Agilent 1100s  
And 1200s



Agilent 1260  
Infinity Series



Agilent 1260  
Infinity II Series



Agilent 1290  
Infinity Series



Agilent 1290  
Infinity II Series



# FUSION QbD – UNTERSTÜTZT ALLE IHRE THERMO LC GERÄTE



Supported Thermo LC Systems

- ✓ Solvent Selection Valves
- ✓ Column Switching Valves

UltiMate LCs



Vanquish Horizon  
And Flex LCs

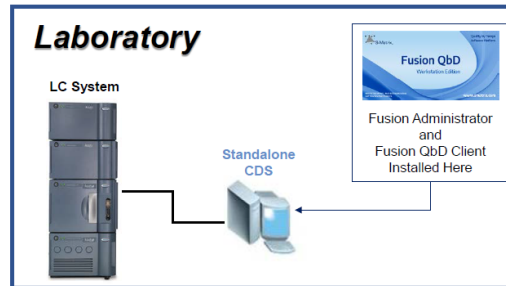


# FUSION QBD

## INSTALLATION/IMPLEMENTIERUNG

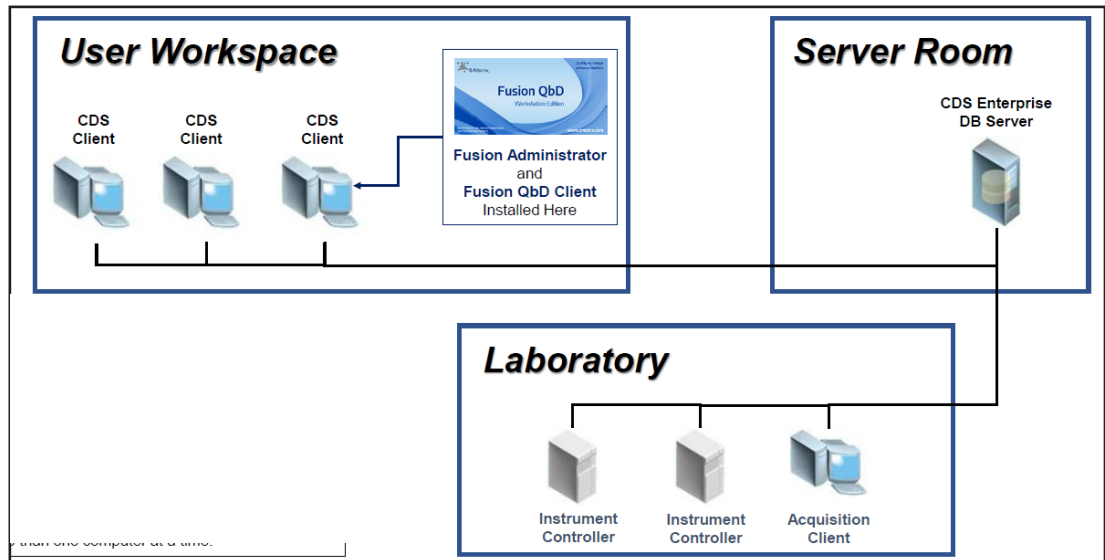
# INSTALLATION/IMPLEMENTIERUNG - FUSION WORKSTATION

► CDS Einzelplatz



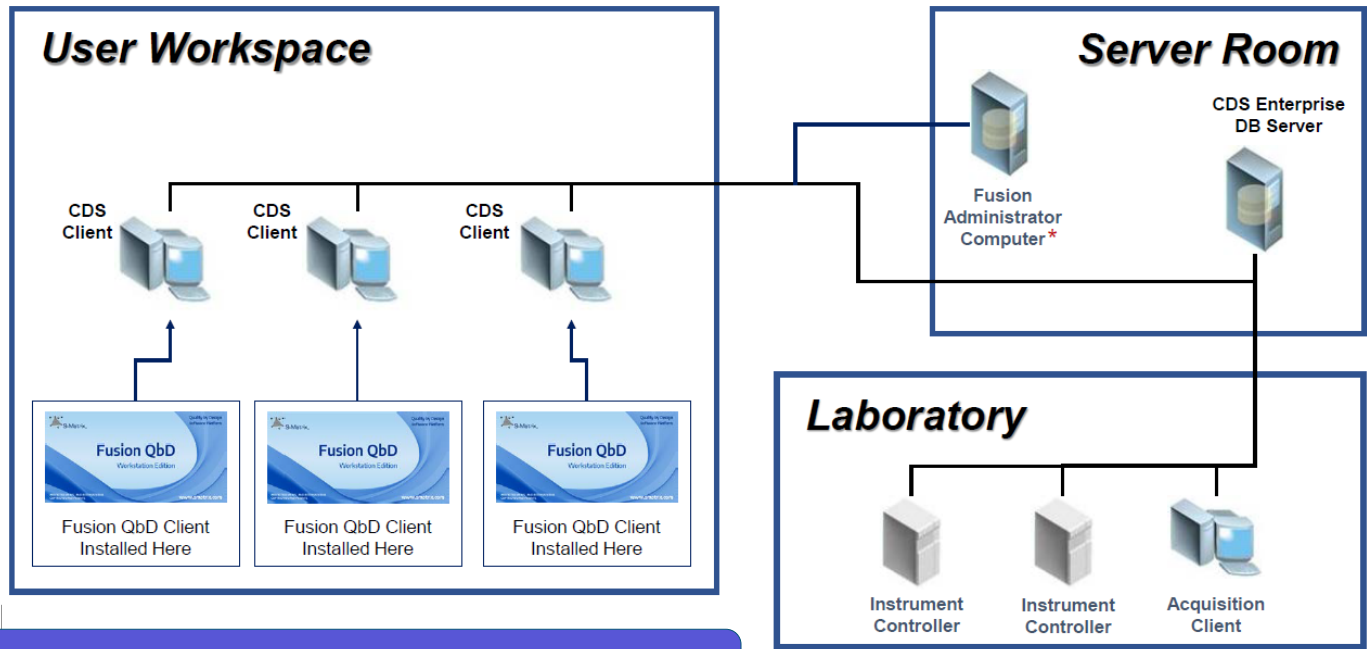
► CDS Netzwerk Client

**WICHTIG:**  
Fusion QbD - Workstation Edition kann nicht auf einen Rechner mit einem Server Betriebssystem installiert werden. Die Software darf weiterhin nicht in einer Umgebung mit Mehrpunkt-Benutzerzugriff oder in einer Form bereitgestellt werden, die Benutzern den zeitgleiche Zugriff auf das Programm von mehr als einem Computer ermöglicht.



# INSTALLATION/IMPLEMENTIERUNG - FUSION NETWORK

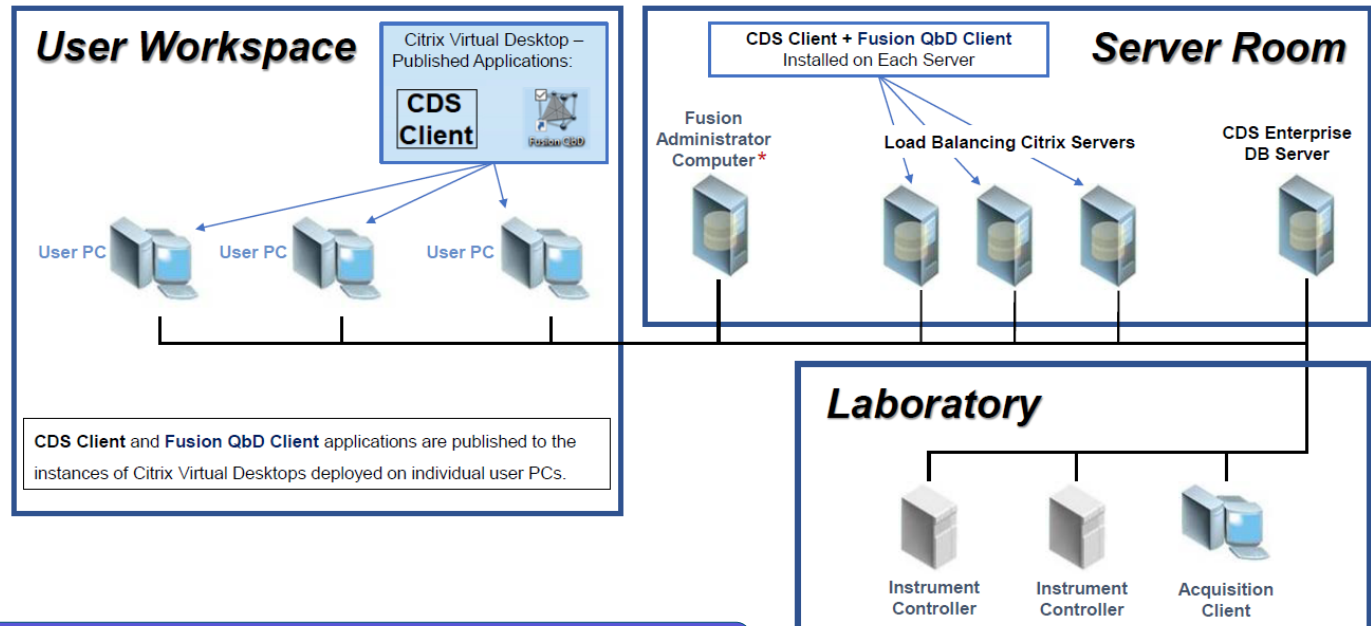
► Klassisches CDS Netzwerk



**WICHTIG:**  
 Fusion Administrator (FA) kann nicht auf einen Rechner mit einem Server Betriebssystem installiert werden.  
 Die Software darf weiterhin nicht in einer Umgebung mit Mehrpunkt-Benutzerzugriff oder in einer Form bereitgestellt werden, die Benutzern den zeitgleiche Zugriff auf das Programm von mehr als einem Computer ermöglicht.

# INSTALLATION/IMPLEMENTIERUNG - FUSION NETWORK

► Citrix CDS Netzwerk



**WICHTIG:**

Fusion Administrator (FA) kann nicht auf einen Rechner mit einem Server Betriebssystem installiert werden.  
 Die Software darf weiterhin nicht in einer Umgebung mit Mehrpunkt-Benutzerzugriff oder in einer Form bereitgestellt werden, die Benutzern den zeitgleiche Zugriff auf das Programm von mehr als einem Computer ermöglicht.

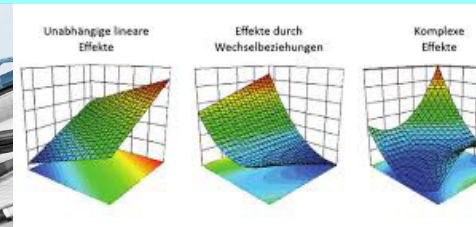


## IMPLEMENTIERUNG & BETRIEB: SERVICES

Folgende Dienstleistungen werden angeboten

- ▶ Schulungen (Onsite & Remote)
- ▶ Standardisierte Software Qualifizierung (IQ/OQ) mit Qualification Master Dokumentation (QMD), (Onsite & Remote)
- ▶ Wartungsvertrag mit laufendem technischem und anwendungsbezogenem Support, im ersten Jahr inklusive (Remote)
- ▶ Unterstützung in Angelegenheiten zur Qualitätssicherung/GxP-Konformität
- ▶ Angebot der Dienstleistungen in Kooperation mit S-Matrix





## Fusion QbD - Produktvorstellung

Anwendung von QbD Prinzipien  
zur effizienten Entwicklung, Optimierung und Validierung  
von Analytischen Methoden

cromingo e.K.  
[www.cromingo.com](http://www.cromingo.com)  
[info@cromingo.com](mailto:info@cromingo.com)

