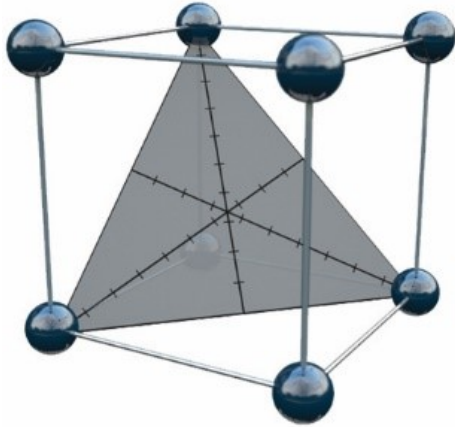


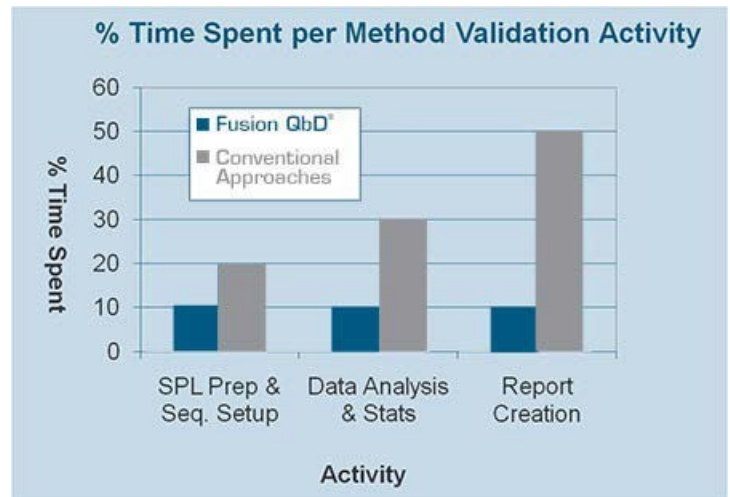
Fusion Validierung von Analytischen Methoden

Fusion Method Validation (FMV)



Die einzige Software, die alles hat!

- **Berechnung und Berichtserstellung stimmen mit allen FDA/ICH/USP Validierungsrichtlinien überein – inklusive der neuen USP<1210>!**
- **Kann für LC- und Nicht-LC-Methoden (z. B. GC, CE, Q-NMR) eingesetzt werden!**
- **Automatisiert LC-Methodenvalidierungsversuche auf mehreren Instrumenten und CDS-Systemen!**
- **Regulatorisch anerkannte Validierung für Small & Large Molecules!**
- **Statistisch rigorose und vertretbare Robustheitsprüfung!**
- **Verarbeitet mehrere Komponenten - erstellt vollständige Berichte für alle!**
- **Verkürzt die Validierungszeit Ihrer LC-Methode um bis zu 75%!**



Automatisierte Versuchsdurchführung für LC Methodenvalidierung

Das Ziel der Methodenvalidierung ist die Bereitstellung dokumentierter Nachweise und ein hohes Maß an Sicherheit, dass eine für einen bestimmten Test eingesetzte Analyseverfahren für die beabsichtigte Verwendung geeignet ist. Die Methodenvalidierung ist eine regulatorische Anforderung ebenso wie eine wissenschaftliche Notwendigkeit.

Hauptvorteile

- **Vollständige Automatisierung für die LC-Methodenvalidierung**
mehrere LCs und CDS-Systeme
- **An die FDA- und ICH-Richtlinien angepasst**
- **21 CFR 11 Compliance-Support-Toolset**
Einschließlich E-Records und E-Signaturen,
vollständige Überwachungsprotokollierung
Workflow-Managementsystem mit E-Review- und E-Approve-Schleifen
- **Einfache Einrichtung von Experimenten**
Erstellen Sie standardisierte Workflow-Vorlagen.
Vereinfachen Sie strenge Praxis und Verteidigungsfähigkeit
- **Einfache Dokumentationsprüfung und Berichterstellung**
Einfach zu verteidigen und zu kommunizieren
Berichte erfüllen alle FDA- und ICH-Richtlinien

Method Validation Experiment Suite

- Analysefähigkeit und Systemeignung
- Spezifität
- Filter Validierung
- Stabilität der Probenlösung (Stabilität für einen bestimmten Zeitraum unter vorgeschriebenen Bedingungen)
- Accuracy
- Linearität und Bereich
- Wiederholgenauigkeit (Intra-Assay-Präzision)
- Accuracy / Linearität und Reichweite / Wiederholgenauigkeit - kombiniertes Design
- [ICH-Q2 (R1) - Accuracy, Linearität und Wiederholgenauigkeit können zusammen als einzelnes kombiniertes Experiment durchgeführt werden.]
- LOQ, LOD
- Zwischenpräzision und Reproduzierbarkeit (USP-Robustheit)
- Robustheit - richtig umgesetzt!

Automatisierte Versuchsdurchführung für LC Methodenvalidierung

Validierungsversuche für Nicht-LC-Methoden

Erfolgreich eingesetzt für Nicht-LC-Verfahren wie GC, CE, Q-NMR sowie hyphenierte Verfahren (z. B. LC-MS). Bereits akzeptiert bei regulatorischen Einreichungen.

Automatisierte LC-Methodenvalidierung - Fünf-Schritte-Workflow

1. Sie füllen eine einfache Test-Setup-Vorlage aus.
2. Fusion QbD erstellt das Validation Experimental Design und exportiert es in das CDS.
3. Das CDS führt die Validierungsversuchssequenz aus.
4. Fusion QbD importiert und analysiert die Ergebnisse.
5. Fusion QbD erstellt automatisch Abschlussberichte und Diagramme.

Beispielworkflow - Kombinierte Genauigkeit / Linearität / Wiederholbarkeit

Schritt 1 - Sie vervollständigen das einfache Template

Fusion LC Method Validation Software (FMV)

verfügt über einfache Testeinstellungsvorlagen für jede Art von Validierungsexperiment. Die einfache Vorlage für Linearität und Bereich wird im Folgenden mit benutzerdefinierbaren Einstellungen angezeigt:

Benutzerdefinierbare Einstellungen – Grundeinstellung

- Anzahl der Verbindungen
- Anzahl der Stufen pro Verbindung
- 100% Standardstufe
- Name, Einheiten und Ebenen der Verbindung

Compound Name	Units	Level Settings
API	mg	Level 1: 80
		Level 2: 90
		Level 3: 100
		Level 4: 110
		Level 5: 120

Benutzerdefinierbare Einstellungen – Standardeinstellungen

FMV verfügt über einen flexiblen Assistenten zum Einrichten von Standards, mit dem Sie die gewünschte Standardstrategie für die Ergebnisquantifizierung innerhalb der CDS auswählen können:

- Bracketing – Überlappung
- Bracketing – ohne Überlappung
- Grand Average
- Kalibrierungs- und Kontrollstandards
- Mehrstufiges Bracketing - Überlappung

Run No.	API	Impurity A	Impurity B
1	CAL - L1.1	---	---
2	CAL - L2.1	---	---
3	CHK - 1.a	100	100
4	1.a	90	90
5	1.b	90	90
6	1.c	90	90
7	CHK - 1.b	100	100
8	2.a	90	90
9	2.b	90	90
10	2.c	90	90
11	CHK - 1.c	100	100

Automatisierte Versuchsdurchführung für LC Methodenvalidierung

Schritt 2 - Fusion QbD erstellt das experimentelle Validierungsdesign und exportiert es in das CDS

FMV erstellt die Validierungsversuchsentwürfe innerhalb des CDS automatisch als betriebsbereite Sequenzen / Proben mit den korrekten Vial-Nr. Und Injektionstypen für Proben, Standards und Leerzeichen.

Name: Administrator
 Company: S-Matrix Corporation
 Project: Project 1
 Date: 08 APR 2018 19:31:59 PDT [UTC:07:00]

Experiment Design - Experiment 1

Experiment Design Matrix

Run No.	API (mg)	Impurity A (%)	Impurity B (%)
CAL - L1.1	---	---	---
CAL - L2.1	---	---	---
CHK - 1.a	100	100	100
1.a	80	80	80
1.b	80	80	80
1.c	80	80	80
CHK - 1.b	100	100	100
2.a	90	90	90
2.b	90	90	90
2.c	90	90	90
CHK - 1.c	100	100	100
3.a	100	100	100
3.b	100	100	100
3.c	100	100	100
CHK - 1.c	100	100	100

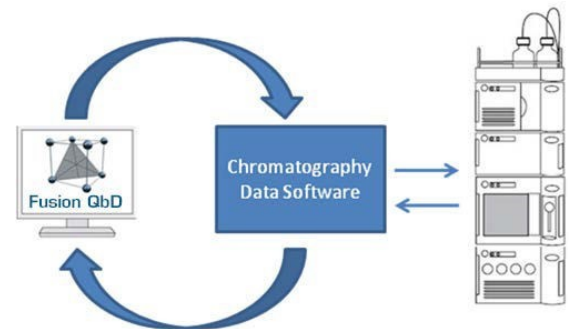


Example Sample Set in S-Matrix/FMD Screening Export as System/Administrator - Sample Set Method Editor

Run	Response	API (mg)	# of Pk	Label	SampleType	Function	Method Set / Report Method	Run Time (Minutes)	Data Start (Minutes)	Need to Empty (Minutes)	Column Position	Dilution
1						Condition Column	Example Sample Set 001_097	8.00	8.00	0.00	Position 1	
2						Condition Column	Example Sample Set 001_098	8.00	8.00	0.00	Position 2	
3						Condition Column	Example Sample Set 001_099	8.00	8.00	0.00	Position 3	
4						Condition Column	Example Sample Set 001_100	8.00	8.00	0.00	Position 4	
5						Condition Column	Example Sample Set 001_101	8.00	8.00	0.00	Position 1	
6						Equilibrant	Example Sample Set 001_101	8.00	8.00	0.00	No Change	
7	1.A.1	1.0	1	UNK-000-000	Blank - 1	Inject Samples	Example Sample Set 001_101	10.00	8.00	1.50	1 00000	
8						Condition Column	Example Sample Set 001_102	9.10	8.00	0.00	Position 2	
9						Equilibrant	Example Sample Set 001_102	3.00	8.00	0.00	No Change	
10	1.A.1	1.0	1	UNK-000-000	Blank - 2	Inject Samples	Example Sample Set 001_102	11.80	8.00	1.50	1 00000	
11						Condition Column	Example Sample Set 001_103	9.10	8.00	0.00	Position 3	
12						Equilibrant	Example Sample Set 001_103	3.00	8.00	0.00	No Change	
13	1.A.1	1.0	1	UNK-000-000	Blank - 3	Inject Samples	Example Sample Set 001_103	11.80	8.00	1.50	1 00000	
14						Condition Column	Example Sample Set 001_104	9.10	8.00	0.00	Position 4	
15						Equilibrant	Example Sample Set 001_104	3.00	8.00	0.00	No Change	
16	1.A.1	1.0	1	UNK-000-000	Blank - 4	Inject Samples	Example Sample Set 001_104	11.80	8.00	1.50	1 00000	
17						Condition Column	Example Sample Set 001_001	8.00	8.00	0.00	Position 1	
18						Equilibrant	Example Sample Set 001_001	3.00	8.00	0.00	No Change	
19	1.A.2	1.0	1	UNK-001-001	1	Inject Samples	Example Sample Set 001_001	11.80	8.00	1.50	1 00000	
20						Condition Column	Example Sample Set 001_002	9.10	8.00	0.00	No Change	
21						Equilibrant	Example Sample Set 001_002	3.00	8.00	0.00	No Change	
22	1.A.2	1.0	1	UNK-001-002	2	Inject Samples	Example Sample Set 001_002	8.00	8.00	1.50	1 00000	
23						Condition Column	Example Sample Set 001_003	9.10	8.00	0.00	Position 2	
24						Equilibrant	Example Sample Set 001_003	3.00	8.00	0.00	No Change	

Schritt 3 - CDS führt das Validierungsexperiment aus

FMV-Sequenzen laufen automatisch auf dem CDS ab. **FMV** bietet Ihnen sogar die Möglichkeit, eine Shutdown-Methode als letzten Methodenlauf hinzuzufügen, sodass Sie **FMV**-Sequenzen über Nacht ausführen können, während Sie schlafen.



Schritt 4 - Fusion QbD importiert und analysiert die Chromatogrammergebnisse

FMV importiert automatisch die erforderlichen Peak-Ergebnisdaten aus dem CDS und ordnet die Ergebnisse dem Entwurf für die automatisierte Analyse, grafische Darstellung und Berichterstellung zu. Dies ist ein wichtiges Qualitätsmerkmal, da die manuelle Transkription eine häufige Fehlerquelle und damit ein Risiko darstellt.

Enter Sample Preparation Data

Response Name: Amount Response Units: mg

Run	API 1 Target	API 1 Actual	API 2 Target	API 2 Actual
1	1.a	1.000	1.003	0.2500
2	1.b	1.000	1.011	0.2500
3	1.c	1.000	1.012	0.2500
4	2.a	2.000	1.995	0.3500
5	2.b	2.000	1.999	0.3500
6	2.c	2.000	2.004	0.3500
7	3.a	4.000	3.998	0.3600
8	3.b	4.000	4.002	0.3600
9	3.c	4.000	3.997	0.3600
10	4.a	5.000	5.005	0.4000
11	4.b	5.000	4.992	0.4000
12	4.c	5.000	5.009	0.4000
13	5.a	6.000	6.004	0.4500
14	5.b	6.000	6.003	0.4500
15	5.c	6.000	5.997	0.4500

Select Responses

Channel: PDA Ch1 254nm@1.2nm
 Import Chromatogram Trace Data

Trend Responses

Operator	Value	Response
1	No. of Peaks >=	1.50 USPResolution
2	No. of Peaks >=	2.00 USPResolution
3	No. of Peaks <=	1.20 USPTailng
4	Max Peak	1 USPResolution

Named Compounds in CDS

Available: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z, [Blank]

Included: API, Impurity A, Impurity B

Response Data

Show All CDS Responses

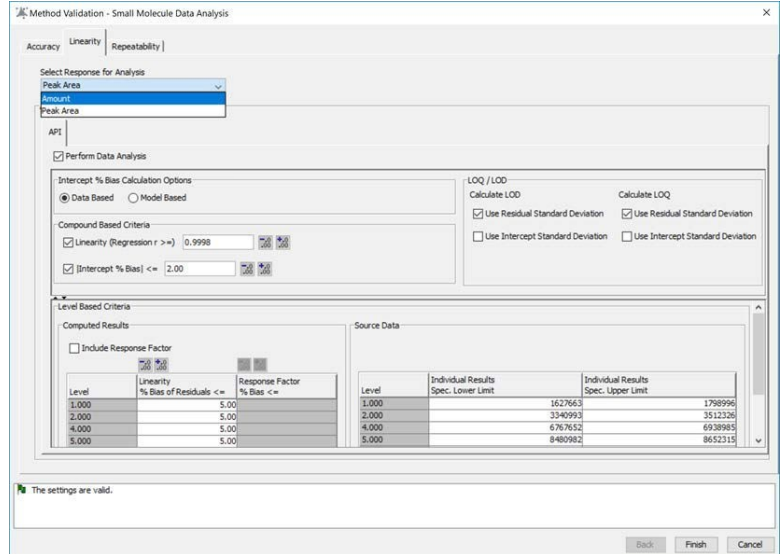
Available: 2ndDerivative Apex, Sigma, 4Sigma, 5Sigma, AboveIdentificationThreshold, AboveAmountThreshold, AboveQualificationThreshold, AboveResolutionThreshold, Asym, Asym10

Included: Area, Amount

Automatisierte Versuchsdurchführung für LC Methodenvalidierung

Setup-Assistent für flexible Datenanalyse

- Verknüpfen Sie unterschiedliche Antworten mit unterschiedlichen Analysen - z.B.
 - Verknüpfen Sie die Ergebnisdaten mit der Analyse zu Accuracy
 - Verknüpfen Sie Flächenwerte mit der Analyse zur Linearität
- LOD und LOQ einschließen und Kalibrationsmethode(n) auswählen
- Legen Sie globale und stufenspezifische Akzeptanzkriterien fest
- Einschließlich stufenspezifische Spezifikationsgrenzen für Rohdaten



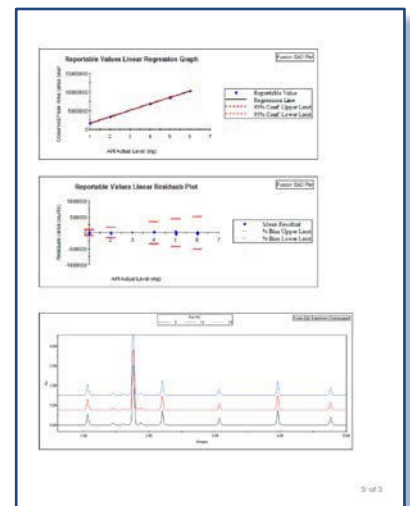
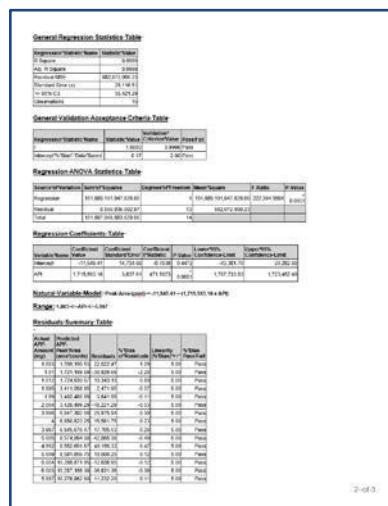
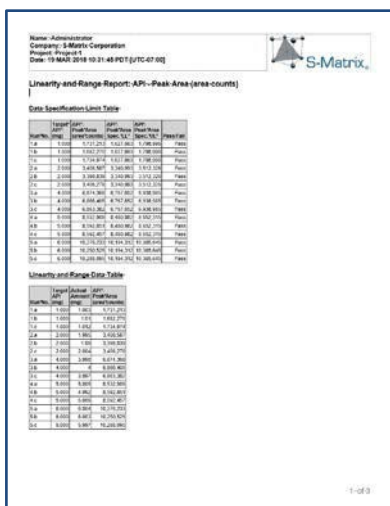
Schritt 5 - Fusion QbD erstellt automatisch Abschlussberichte und Diagramme

ICH Q2 (R1). LINEARITÄT

... Wenn ein linearer Zusammenhang besteht, sollten die Testergebnisse mit geeigneten statistischen Methoden bewertet werden, z. B. durch Berechnung einer Regressionsgerade nach der Methode der kleinsten Quadrate. ...

Der Korrelationskoeffizient, der y-Achsenabschnitt, die Steigung der Regressionsgerade und die verbleibende Quadratsumme sollten vorgelegt werden. Eine Darstellung der Daten sollte enthalten sein....

- Korrelationskoeffizient
- Y Achsenabschnitt
- Steigung der Regressionsgerade
- Restsumme der Quadrate
- Plot der lineare Regressionskurve
- Tabelle und Diagramm der Residuen-Daten



Automatisierte Versuchsdurchführung für LC Methodenvalidierung

Mit **FMV** können Sie auch Bilder repräsentativer Chromatogramme in Ihre Abschlussberichte aufnehmen.

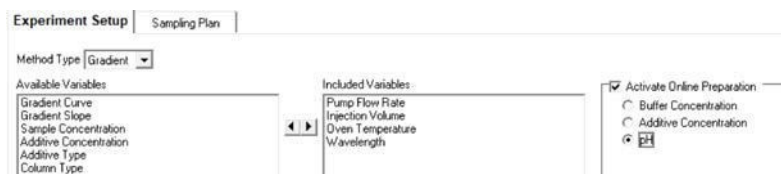
ICH Q2 (R1):

Für chromatographische Verfahren sollten repräsentative Chromatogramme zum Nachweis der Spezifität verwendet werden, und die einzelnen Komponenten sollten entsprechend gekennzeichnet sein. ...

Robustheitsprüfung – ‚Richtig Umgesetzt!‘

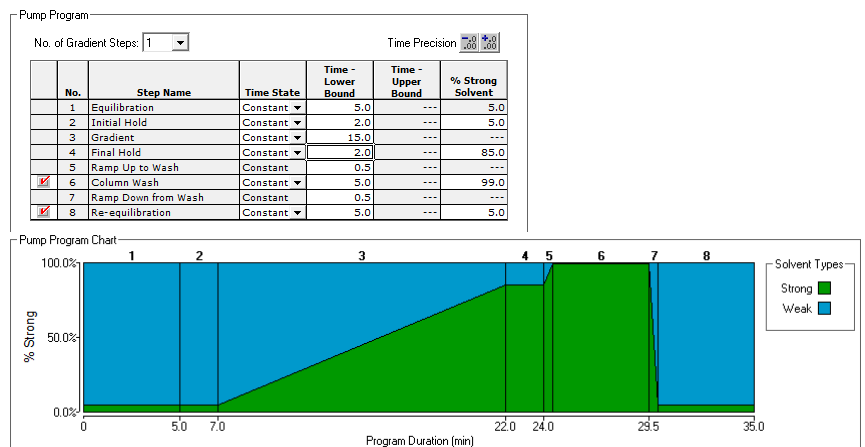
Versuchsaufbau - LC Robustness-Beispiel

Sie wählen die Parameter aus, die in das **FMV**-Robustheitsexperiment einbezogen werden sollen. **FMV** generiert automatisch das Robustheitsentwurf, rekonstruiert es in der CDS als sofort einsatzbereite Methoden und Sequenz, importiert die Chromatogrammergebnisse direkt aus der CDS, ordnet sie erneut der Robustheitsstudie zu und analysiert sofort, grafisch und berichten die Ergebnisse.



FMV unterstützt Validierungs-Robustheitsstudien für:

- Isokratische Methoden
- Gradientenmethoden
- Reversed Phase
- Normal Phase
- Chiral
- Ionenaustausch
- HILIC
- SEC/GPC



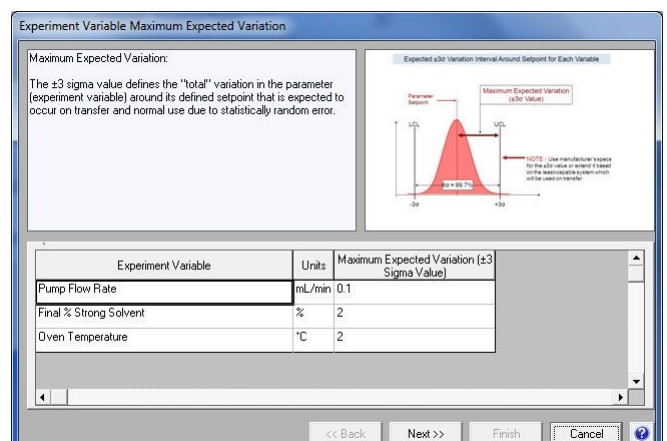
FMV bietet visuelle Anzeigen, um das Setup für komplexe Einstellungen wie erforderliche

Pumpenprogrammbedingungen und wichtige Einstellungen für jede mitgelieferte Säule, wie z. B. pH-Obergrenze und Konditionierungszeit, zu vereinfachen.

Der FMV-Unterschied verringert das Ausfallrisiko

Mit **FMV**-Robustheitsexperimenten können Sie gültige Experimentierbereiche verwenden, um genaue und verlässliche Schätzungen der Parametereffekte zu erhalten.

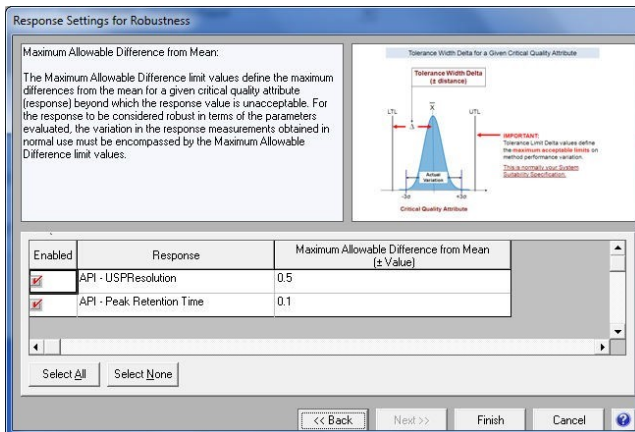
Dadurch werden die Risiken vermieden, die mit der Einstellung von Bereichen einhergehen, die den



Automatisierte Versuchsdurchführung für LC Methodenvalidierung

erwarteten Schwankungsbereichen Ihrer Geräteparameter entsprechen.

Mit dem Assistenten für die FMV-Robustheitsanalyse können Sie Folgendes einstellen:



- erwartete Parametervariationsbereiche
- akzeptable Leistungsgrenzen für jede Schlüsselantwort

Der Assistent ermittelt dann die tatsächliche Robustheit der Methode und meldet sie genau.

Robustheitsvalidierung - Statistische Signifikanzprüfung - Modellkoeffizienten

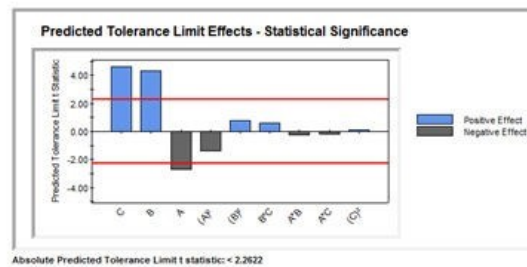
Robustness Report: API - Area (%)

Coded Variable Name Key

Coded Variable Name	Actual Variable Name
A	Initial % Organic
B	Oven Temperature
C	pH

Variable Effects Table - Statistical Significance

Model Term	Robustness Testing Range (Coded)	Coefficient Value	Predicted Effect	Effect Standard Error	Effect t statistic	Pass/Fail
C	0.4000	161,391.4753	64,556.59	13,911.0838	4.6407	Fail
B	0.8000	74,520.8782	59,616.70	13,794.1618	4.3219	Fail
A	0.8000	-47,297.1750	-37,837.74	14,136.9455	-2.6765	Fail
(A) ²	0.1600	-124,093.0600	-19,854.89	14,136.9455	-1.4045	Pass
(B) ²	0.1600	64,847.5165	10,375.60	13,794.1618	0.7522	Pass
B*C	0.1600	50,247.7248	8,039.64	13,714.4961	0.5862	Pass
A*B	0.3200	-9,783.1120	-3,130.60	13,874.0259	-0.2256	Pass
A*C	0.1600	-13,383.4646	-2,141.35	14,022.6463	-0.1527	Pass
(C) ²	0.0400	32,821.4015	1,312.86	13,911.0838	0.0944	Pass



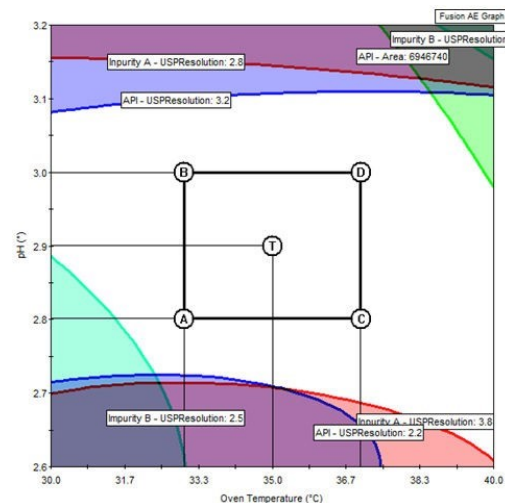
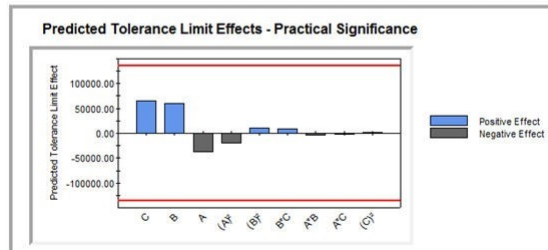
Maximum Allowable Value: |Predicted Tolerance Limit t statistic| < 2.2622 for each variable studied.

Robustheitsvalidierung - Praktische Signifikanzprüfung - Auswirkungen auf die Stärke

Variable Effects Table - Practical Significance

Model Term	Robustness Testing Range (Coded)	Coefficient Value	Predicted Effect	Pass/Fail
C	0.4000	161,391.4753	64,556.5901	Pass
B	0.8000	74,520.8782	59,616.7026	Pass
A	0.8000	-47,297.1750	-37,837.7400	Pass
(A) ²	0.1600	-124,093.0600	-19,854.8896	Pass
(B) ²	0.1600	64,847.5165	10,375.6026	Pass
B*C	0.1600	50,247.7248	8,039.6360	Pass
A*B	0.3200	-9,783.1120	-3,130.5958	Pass
A*C	0.1600	-13,383.4646	-2,141.3543	Pass
(C) ²	0.0400	32,821.4015	1,312.8561	Pass

Maximum Allowable Difference from Mean: |Predicted Tolerance Limit Effect| < 136,200 for each variable studied.



Automatisierte Versuchsdurchführung für LC Methodenvalidierung

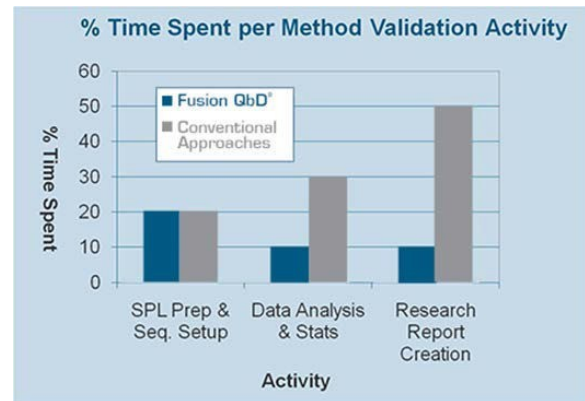
Automatisierte LC-Methodenvalidierung - Nachgewiesener ROI

Benchmarking Projekt bei einem internationalen
Pharma Unternehmen:

realisierte Zeitersparnis = 85%.

Verwendung historischer Datensätze und
Anpassung an die Komplexität des Projekts

Minimale erwartete Zeitersparnis = 60%.



Automatisierte Versuchsdurchführung für LC Methodenvalidierung

Produkt-Suite des Fusion QbD-Software-Systems

■ Fusion LC Method Development (FMD)

Automatisierte QbD-Experimente auf Ihrer LC - automatisiertes Versuchsdesign, integrierte Datenmodellierung und Robustheitssimulation. Unterstützt alle Phasen der Methodenentwicklung, von der ersten Proben- / Methodenaufarbeitung und der chemischen Untersuchung bis hin zur robusten Methodenoptimierung.

■ Fusion-Method Validation (FMV)

Erfüllen Sie regulatorische Richtlinien nach ICH mit einem Best-Practices-Ansatz für die Validierung von LC-Methoden mit umfassenden Berichten. Unterstützt auch die formale Validierung von Nicht-LC-Methoden (z. B. GC, CE, Q-NMR).

■ Fusion Inhaler Testing (FIT)

Erstellen Sie einfache Workflow-Vorlagen, automatisieren Sie Tests und Datenerfassung mit Ihrem CDS über einen validierten und vollständig geprüften Datenaustausch, berechnen Sie alle Partikelgrößenverteilungsergebnisse korrekt und erstellen Sie Berichte gemäß USP 601, Ph.Eur. 2.9.18 und ISO 27427.

■ Fusion Process Development (FPD)

Die perfekte, auf QbD ausgerichtete Software für Formulierungs- und Prozessentwicklung sowie für die Entwicklung von Nicht-LC-Methoden - assistentengesteuertes experimentelles Design, automatisierte Analyse und Modellierung, integrierte Monte-Carlo-Robustheitssimulation, elegante Effektivisierungsgrafiken und umfassendes Reporting. Inbesondere auch geeignet zu Entwicklung und Untersuchung von Probenaufbereitungsverfahren.

Kontakt

Ingo Green - cromingo® e.K.

Autorisierter Schulungs- Service und Vertriebspartner der S-Matrix Corporation

Klosterufer 2

24582 Bordesholm

www.cromingo.com

info@cromingo.com