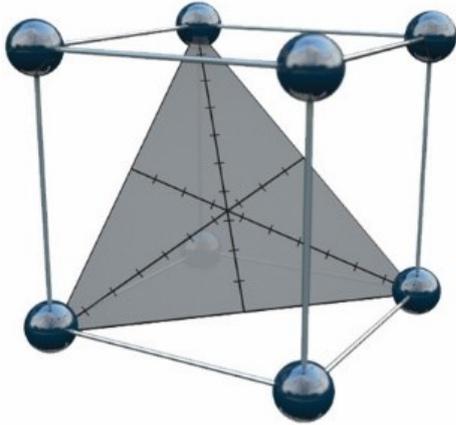


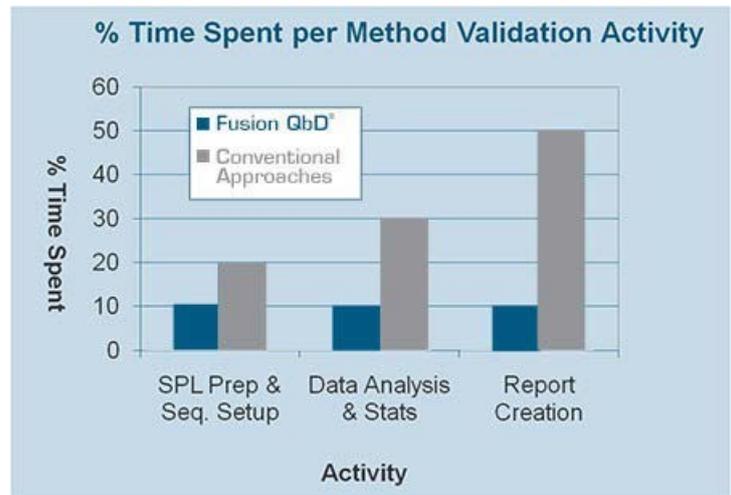
Fusion Validierung von Analytischen Methoden

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 Methodvalidierung

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.d | 100 | 100 | 100 |

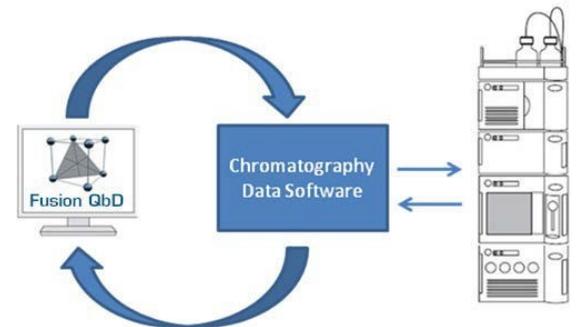


Example Sample Set in S-Matrix/FMD Screening Export as System/Administrator - Sample Set Method Editor

| 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 | | | | | | Equilibrant | Example Sample Set 001_101 | 0.10 | 0.00 | 0.00 | Position 1 | |
| 6 | | | | | | Equilibrant | Example Sample Set 001_101 | 10.00 | 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 | 11.00 | 8.00 | 1.50 | 1 | 1.0000 |
| 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 | 1.0000 |
| 11 | | | | | | Condition Column | Example Sample Set 001_103 | 0.10 | 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 | 1.0000 |
| 14 | | | | | | Condition Column | Example Sample Set 001_104 | 0.10 | 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 | 1.0000 |
| 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 | 1.0000 |
| 20 | | | | | | Condition Column | Example Sample Set 001_002 | 0.10 | 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 | 1.0000 |
| 23 | | | | | | Condition Column | Example Sample Set 001_003 | 0.10 | 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 USPTailg |
| 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

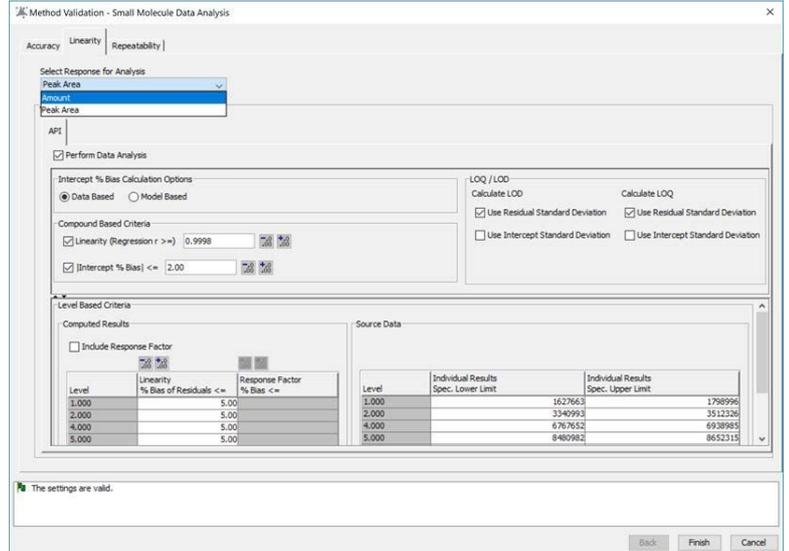
Available: 2ndDerivative Apex, Sigma, 4Sigma, 5Sigma, AboveIdentificationThreshold, AboveMinimumThreshold, AboveQualificationThreshold, AboveRetentionThreshold, Asym, Asym10

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



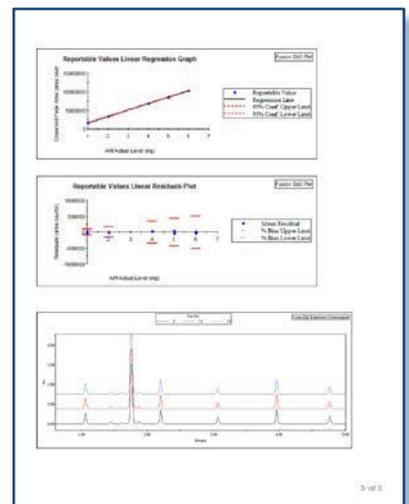
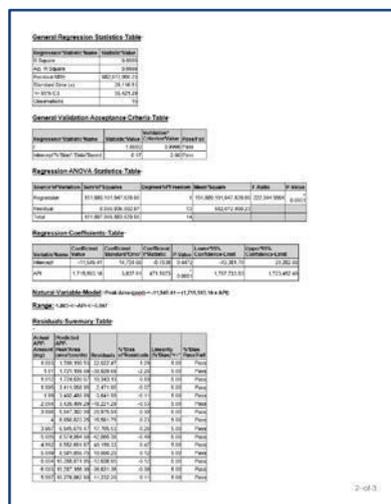
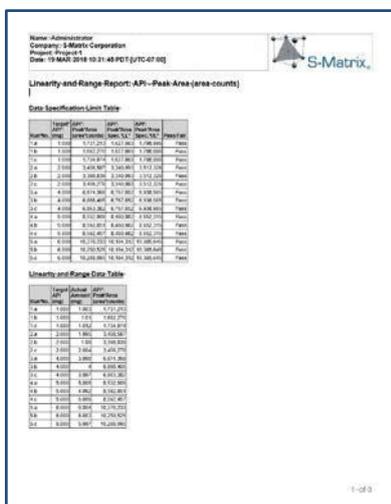
Schritt 5 - Fusion QbD erstellt automatisch Abschlussberichte und Diagramme

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.

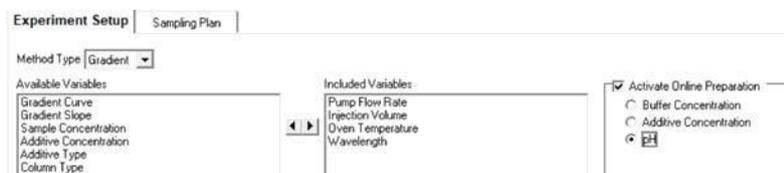
ICH Q2 (R1):

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

Robustheitsprüfung – ‚Richtig Umgesetzt!‘

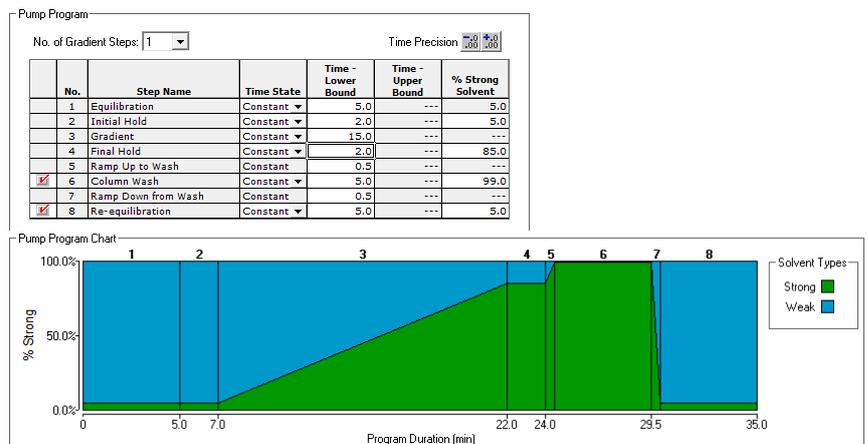
Versuchsaufbau - LC Robustness-Beispiel

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



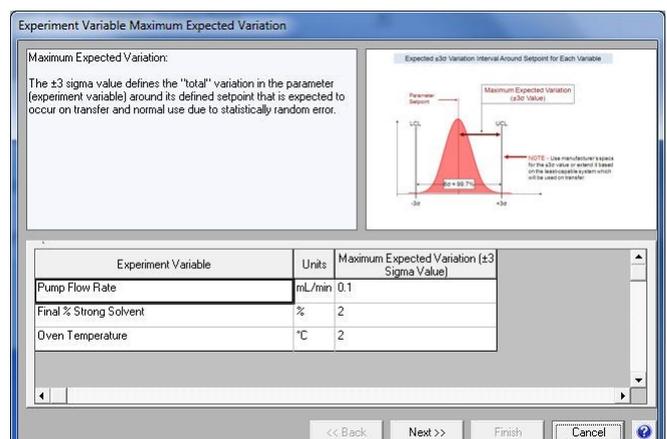
FMV bietet visuelle Anzeigen, um das Setup für komplexe Einstellungen wie erforderliche

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.

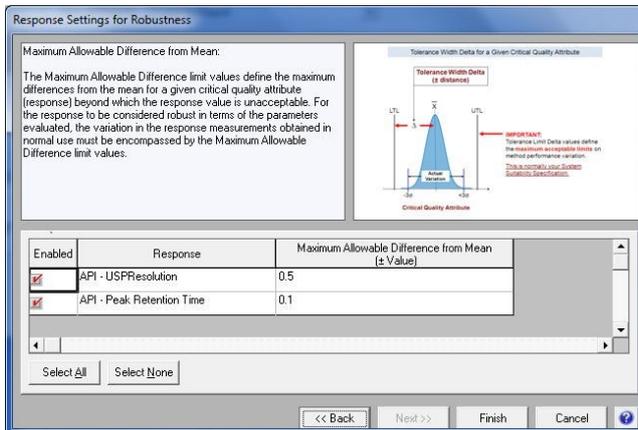
Dadurch werden die Risiken vermieden, die mit der Einstellung von Bereichen einhergehen, die den



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

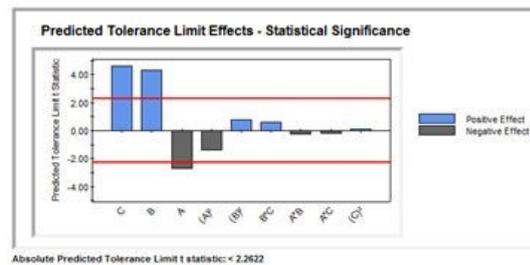
Robustness Report: API - Area (%)

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 |



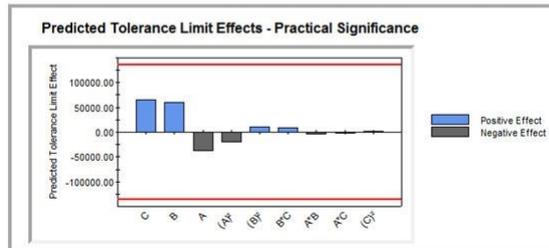
Maximum Allowable Value: |Predicted Tolerance Limit t statistic| < 2.2622 for each variable studied.

Robustheitsvalidierung - Praktische Signifikanzprüfung - Auswirkungen auf die Stärke

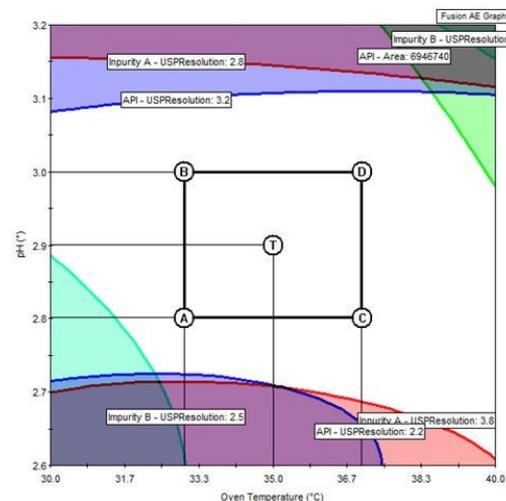
Variable Effects Table - Practical Significance

| 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.



Absolute Predicted Tolerance Limit Effect: < 136,200



Automatisierte Versuchsdurchführung für LC Methodenvalidierung

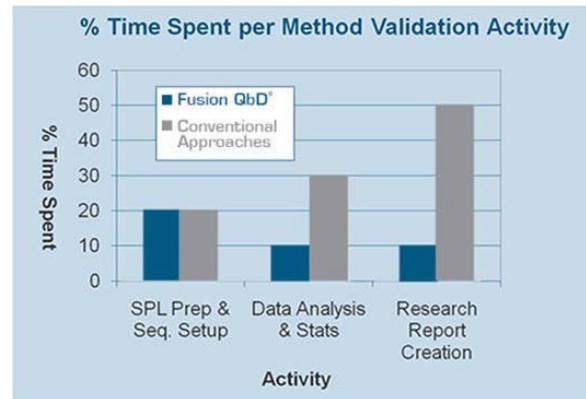
Automatisierte LC-Methodenvalidierung - Nachgewiesener ROI

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