

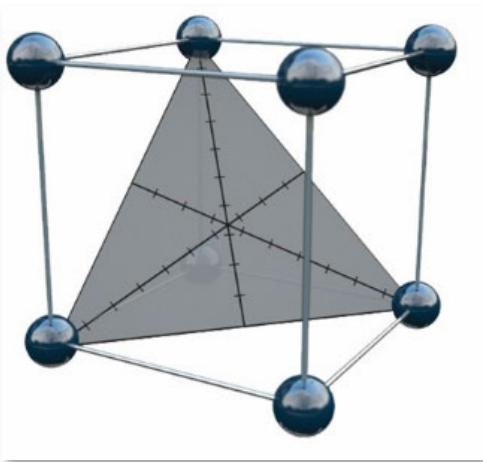
Fusion QbD[®] Software Plattform / Fusion Pro

Fusion Prozessentwicklung

Fusion Process Development (FPD) & Fusion Pro

QbD Software zur Entwicklung von

Formulierungen & Prozessen



Fusion Prozess Entwicklung

Quality by Design auf dem Silbertablett!

Wenn Sie sich fragen, wo Sie mit der Implementierung von Quality by Design in Ihrem Unternehmen anfangen sollen, ist Fusion Process Development (**FPD**) die Antwort, die Sie gesucht haben. Mit automatisierter Auswahl experimenteller Designs, validiertem Datenaustausch, ausgefeilten Datenanalyse-Tools und umfassendem Reporting ist **FPD** der ideale Ausgangspunkt, um Ihre QbD-Reise zu beginnen.

Hauptvorteile

- Übersetzt QbD-Anleitungen in einsetzbare Werkzeuge
- Quantifiziert und verwaltet Risiken
- Unterstützt die Konformität mit 21 CFR p11
- Entwickelt für Wissenschaftler (obwohl Statistiker willkommen sind!)

Beispielanwendungen

- Formulierungen
- Tablettierung / Tablettenbeschichtung
- Synthetische Chemie
- Prozess- oder Geräteentwicklung
- Herstellung

Systematisch, logisch, sicher und konform ist **FPD** perfekt für alle Ihre Entwicklungsaktivitäten, von der Definition der "experimentellen Region" bis zur Meldung des "Betriebsraums".

Die experimentelle Region

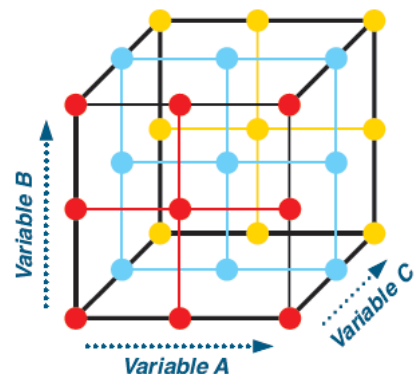
Ihre Reise beginnt hier. Mit **FPD** können Sie mehrere Variablen (potenzielle kritische Prozessparameter) und die Bereiche definieren, über die Sie sie untersuchen möchten. Diese definieren letztendlich Ihren Wissensraum.

Ein wesentlicher Vorteil von **FPD** ist, dass Sie keinen akademischen Grad in Statistik benötigen, um es einsetzen zu können! Basierend auf den in der Vorlage für experimentelles Design eingegebenen Variablentypen wählt **FPD** automatisch das effizienteste Design aus, das für die Modellierung Ihrer Daten geeignet ist, einschließlich der Modelle höherer Ordnung, die zur Darstellung komplexer Interaktionseffekte erforderlich sind, die normalerweise für den Mangel an Robustheit verantwortlich.

Experimentelles Design

Die bewährten Praktiken des Design of Experiments (DOE) werden immer eingehalten, um sicherzustellen, dass die entsprechende Anzahl von Wiederholungen, Mittelpunkt und Freiheitsgraden verwendet wird. Entwürfe (die Liste der durchzuführenden Experimente) können in eine Vielzahl von Dateiformaten exportiert werden, darunter MS Excel-, durch Komma oder Tabulatoren getrennte Dateien, HTML oder XML.

Außerdem kann Ihr Abteilungsstatistiker Vorlagen im Designmodus "user interactive" erstellen. Dies ermöglicht die vollständige Kontrolle über die Wahl des zu verwendenden Designs und aller zugehörigen Designstruktureinstellungen. Zu den verfügbaren Design Typen gehören: Full und Fractional Factorial, Plackett-Burman-, Box-Behnken-, Central Composite-, Star-, Mixed-Level- und Modell-Robust-Algorithmen (Letter Optimality).



Fusion Prozess Entwicklung

Datenverwaltung und -verarbeitung

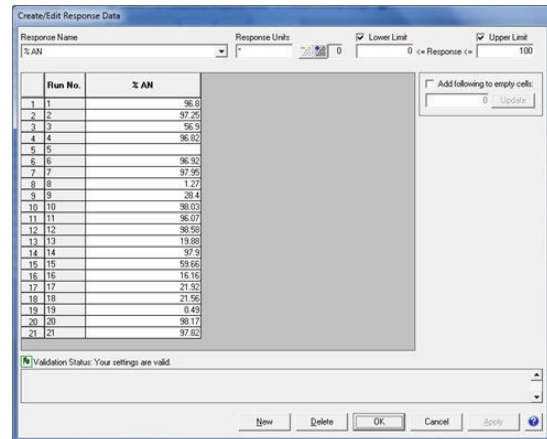
Für jede Studie werden wahrscheinlich Daten aus einer Reihe von Messsystemen benötigt, um die erforderlichen Ergebnisse der Critical Quality Attribute zu ermitteln. Eine Tabletten Studie kann beispielsweise "grundlegende" Härte- und Auflösungsdaten generieren.

FPD unterstützt alle diese Datentypen.

Direkte Dateneingabe

Sie können Antworten, die nur aus einer Messung pro Durchlauf bestehen (keine Testwiederholungen), direkt als auswertungsbereite Datensätze eingeben.

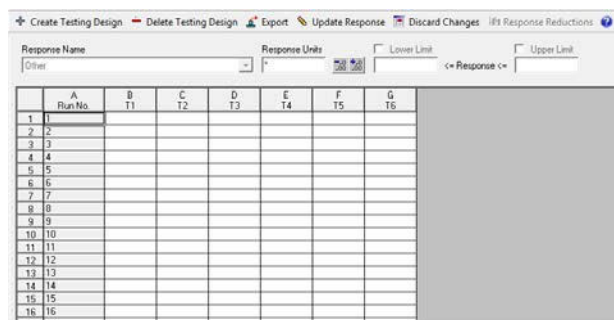
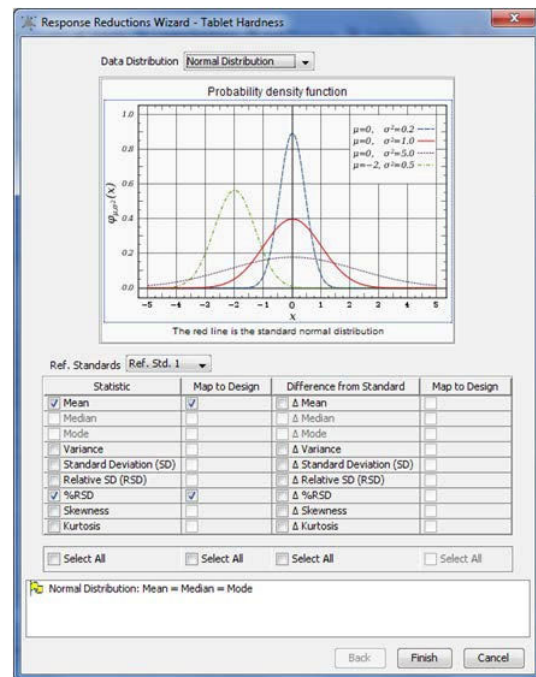
Für jede Antwort können Sie auch beliebige Grenzwerte eingeben, die der Testmessung zugeordnet sind, z. B. Daten zur Freisetzung in Prozent, deren Messung 100% nicht überschreiten darf. FPD wird diese kritische Funktion der Antwortdaten bei der automatisierten Datenanalyse und -modellierung automatisch berücksichtigen.



Testpläne

Erstellen Sie Testpläne für Antwortdaten, die aus mehreren Testwiederholungen pro Testlauf bestehen (Testreplikate).

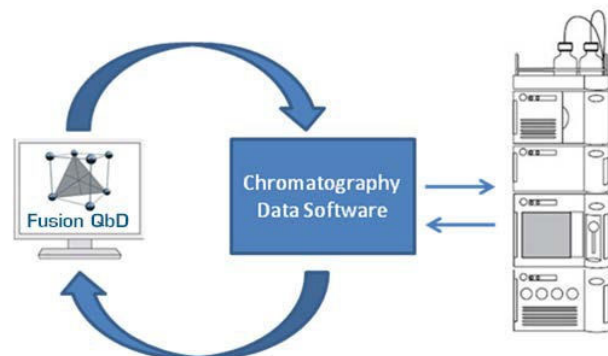
FPD übersetzt Ihre Testwiederholungsdaten automatisch in jedes statistische Ergebnis, das Sie analysieren möchten, z. B. Mittelwert, Varianz, Standard. Dev., % RSD usw. Und FPD kann nicht normal verteilte Testdaten verarbeiten.



Chromatographie-Schnittstellen

FPD tauscht Testpläne und Chromatogrammergebnisse automatisch mit der Chromatographie Datensoftware über validierte und vollständig auditierte Datenaustauschverfahren aus.

FPD erstellt sowohl die auszuführenden Sequenzen / Sample Sets und extrahiert die erforderlichen Peak Ergebnisdaten, um den Ziel-"Testplan" aufzufüllen. Dies ist eine Schlüsselfunktion, da Übertragungsfehler eine häufige Quelle für fehlerhafte Daten sind, die in der Folge zu schlechten Modellen führen.



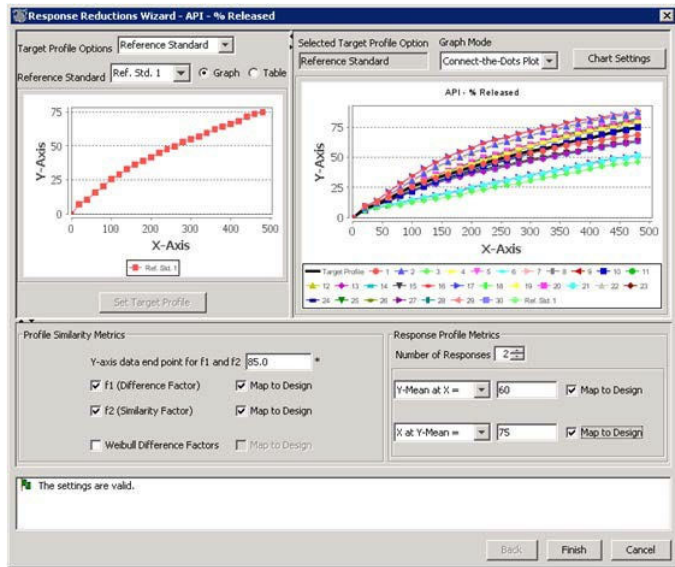
Fusion Prozess Entwicklung

Time Series Toolset

Mit diesem Toolset können Sie Testpläne für "komplexe" Zeitreihenprofildaten erstellen, die beispielsweise aus einem Freisetzung- oder einem Synthesereaktionsversuch stammen.

Zeitreihen-Toolset kann automatisch:

- Testwiederholungsdaten zu jedem Testzeitpunkt behandeln
- Antwortprofile berechnen
- Berechnen Sie die Metriken für die Kurvenanpassung von f1 und f2.
- Führen Sie die angegebenen Datenqualitätsprüfungen für f1 und f2 durch.
- Berechnen Sie empfindliche Weibull-Kurvenanpassungsmetriken.
- Berechnen Sie zusätzliche Profilantwortmetriken, wie z. B. die mittlere Antwort zu einem bestimmten Testzeitpunkt oder den Zeitpunkt, der dem angegebenen Testergebnis zugeordnet ist.
- beziehen Sie alle berechneten Antworten auf das experimentelle Design für die automatisierte Datenanalyse.



Inhalator Testing Toolset

Mit diesem Toolset können Sie Testpläne für Testergebnisdaten erstellen, die aus Untersuchungen von Atemwegsmedikamenten und -geräten stammen, beispielsweise aus ACI- und NGI-Kaskaden-Impaktor-Tests.

Das Inhaler Testing Toolset kann automatisch Testpläne erstellen für:

- USP-Geräte 1-6 und Ph.Eur. 2.9.18 Vorrichtung C, D, E.
- jede Kombination von Geräten nach dem Stand der Dosisabgabe

Actual Settings:

Total Number of Actuations (shots) per Test: 5
 Number of Actuations (shots) per Dose: 1

Nesting Hierarchy:

Tier 1: Stage of Life
 Tier 2: Device

Stage of Life Settings:

No. of Stages: 3
 Block on Stage of Life

Device Settings:

No. of Devices: 1
 Block on Device

Stage of Dose Delivery Life	Device ID
1-5	Device 1
101-105	Device 1
196-200	Device 1

Das Inhaler Testing Toolset bieten folgende automatischen Verfahren an:

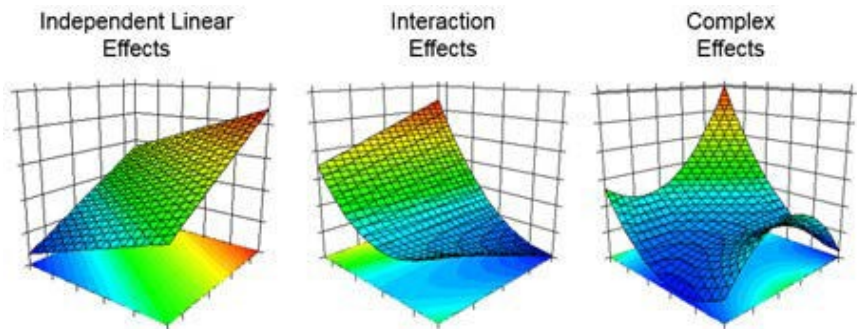
- Berechnung von Etappen- und Gruppendurchschnitte der Materialien, Materialbilanz, Massenbilanz, Dosierdosis, Emittierte Dosis, Retentionszeit von Aktor / Gerät, Feinpartikeldosis (FPD), Feinpartikelfraktion (FPF), Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) und Geometric Standard Abweichung (GSD)
- Bezug aller berechneten Antworten auf das experimentelle Design für die automatisierte Datenanalyse

Fusion Prozess Entwicklung

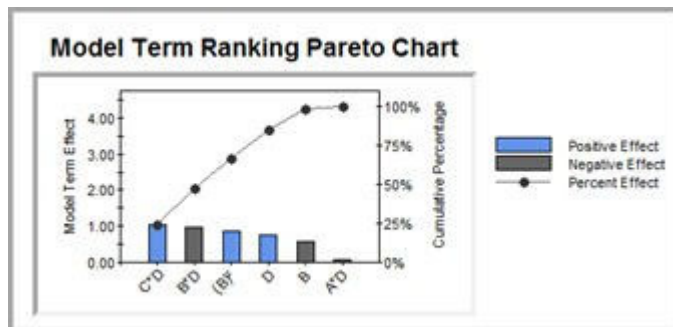
Wissensraum (Knowledge Space)

Wenn Ihre rationalisierten experimentellen Daten dem Design zugeordnet sind, kann die Datenanalyse beginnen. Mit einem Klick auf eine Schaltfläche.

FPD führt Ihre Multi-Varianten-Analyse durch und erstellt empirische Modelle, in denen die Beziehungen zwischen Ihren potenziellen kritischen Prozessparametern (CPPs) und Critical Quality Attributes (CQAs)



beschrieben werden. Diese werden als leicht interpretierbare Antwortflächen (Response Surface) angezeigt, Konturdiagramme und Effektdiagramme, die sicherstellen, dass Sie "Formulierungs- und Prozessverständnis" erlangen.

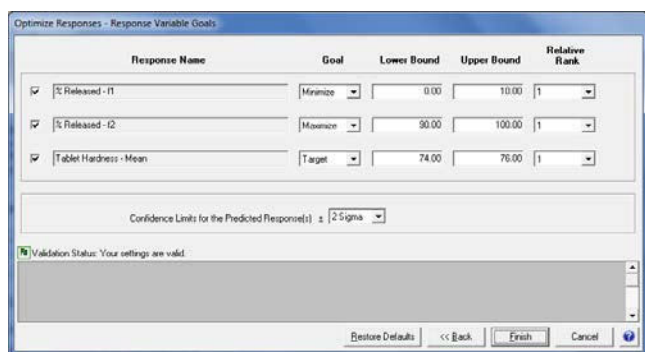


Mit Pareto-Ranking-Diagrammen können Sie sehen, welche Studien Faktoren als kritische Prozessparameter behandelt werden sollten.

Analysezusammenfassungs- und Detailberichte definieren die Qualität Ihrer experimentellen Daten, sodass Sie den generierten Modellen vertrauen können.

Beste Gesamtantwort (Best Overall Answer)

Wenn Ihr Wissensraum etabliert ist, können Sie mit dem leistungsstarken numerischen Tool zur Suche nach besten Antworten von **FPD** nach Bedingungen suchen, die alle Ihre geforderten Ziele für kritische Qualitätsattribute erfüllen. Die Ergebnisse werden in übersichtlichen tabellarischen und grafischen Berichtsformaten erstellt und angezeigt.



Die numerische Best Answer Search-Berichterstellung zeigt die Einstellungen des "Besten Ergebnisses" für jede Experimentvariable an und meldet auch die Stufeneinstellungen aller für das Experiment konstant gehaltenen Schlüsselfaktoren.

Study Variable Data

Study Variable	Optimizer Answer
Atomizing Air Pressure	10.0
Pattern Air Pressure	55.0
Spray Rate	40.0
Gun-to-Bed Distance	8.9

Die numerische Best Answer Search-Berichterstattung enthält auch das vom Modell vorhergesagte Ergebnis für jede eingeschlossene Antwort (CQA)

Predicted Response Data

Response	Target	Optimizer Answer Predicted Response	-2 Sigma Confidence Limit	+2 Sigma Confidence Limit
% Released - f1	Minimize	0.6185	0.2289	1.4887
% Released - f2	Maximize	95.2426	92.7147	97.7704
Tablet Hardness - Mean	75.0	74.8363	74.6912	74.9815

Desirability Target = 1.0000
Desirability Result = 0.7439

Fusion Prozess Entwicklung

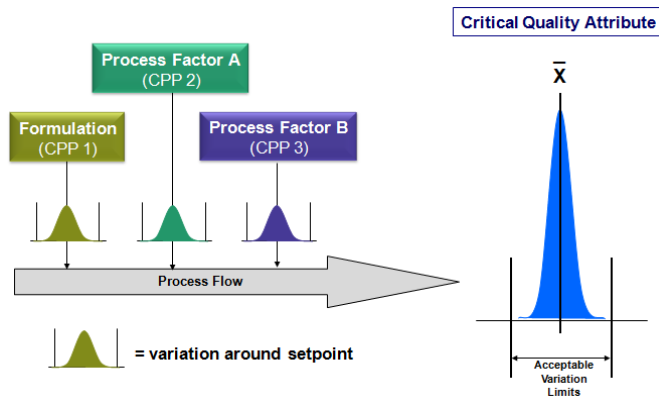
zusammen mit den Grenzwerten des Konfidenzintervalls der Vorhersage sowie die „Overall Desirability“ der Ergebnisse in Bezug auf alle Ihre Ziele.

Quantifizierung des Risikos - Formulierung und Prozessstabilität

Robustheit *"Fähigkeit eines Prozesses, Variabilität von Materialien und Änderungen des Prozesses und der Ausrüstung zu tolerieren, ohne die Qualität zu beeinträchtigen."*

Mit der patentierten Robustness Simulator™ -Technologie von **Fusion Pro** (US-Patent Nr. 7.606.685 B2) können Sie das Risiko quantifizieren. Geben Sie die erwartete Abweichung in Ihren kritischen Prozessparametern (Critical Process Parameters, CPPs) und die zulässigen Abweichungsgrenzen für Ihre kritischen Qualitätsattribute (CQAs) ein.

Fusion Pro berechnet und modelliert automatisch Robustheitsmessdaten (Process Capability-Metriken - z. B. C_p , C_{pk}). So können Sie Robustheit charakterisieren und diese Charakterisierung in Ihren Knowledge Space und Design Space integrieren.



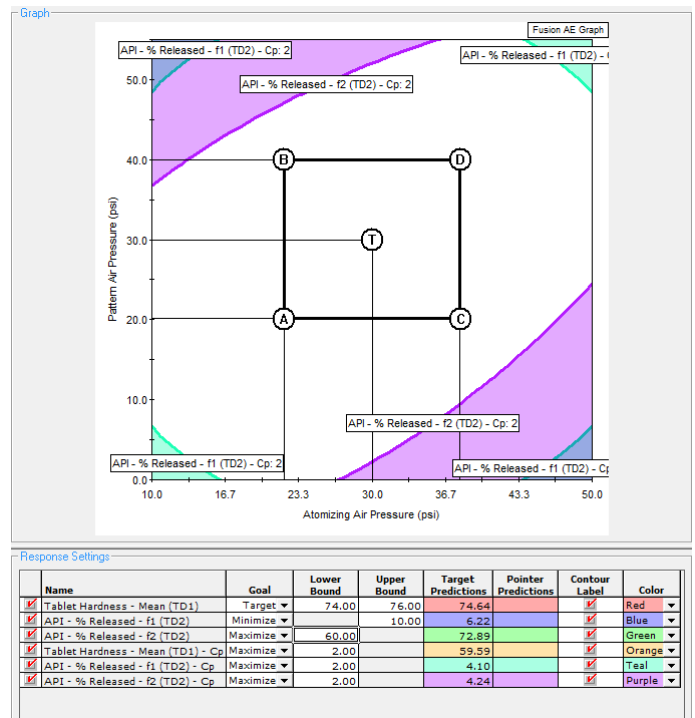
Design Space

"Die mehrdimensionale Kombination und Interaktion von Eingabevariablen (z. B. Materialattributen) und Prozessparametern, von denen gezeigt wurde, dass sie eine Qualitätssicherung bieten."

Proven Acceptable Ranges (PARs)

"Ein charakterisierter Bereich eines Prozessparameters, für den ein Betrieb innerhalb dieses Bereichs unter Beibehaltung anderer Parameter konstant bleibt, führt zur Herstellung eines Materials, das die relevanten Qualitätskriterien erfüllt."

Die Visualisierungsfunktion weist jeder Antwort eine Farbe zu und verwendet dann die Farbe, um den Bereich der inakzeptablen Leistung für die Antwort zu schattieren. Der **UN-schattierte** Bereich repräsentiert somit den Bereich der akzeptablen Leistung für die Antwort. In einem Diagramm können beliebig viele



Fusion Prozess Entwicklung

Antworten enthalten sein, sodass der nicht schattierte Bereich den vorgeschlagenen Design Space für alle enthaltenen Antworten darstellt.

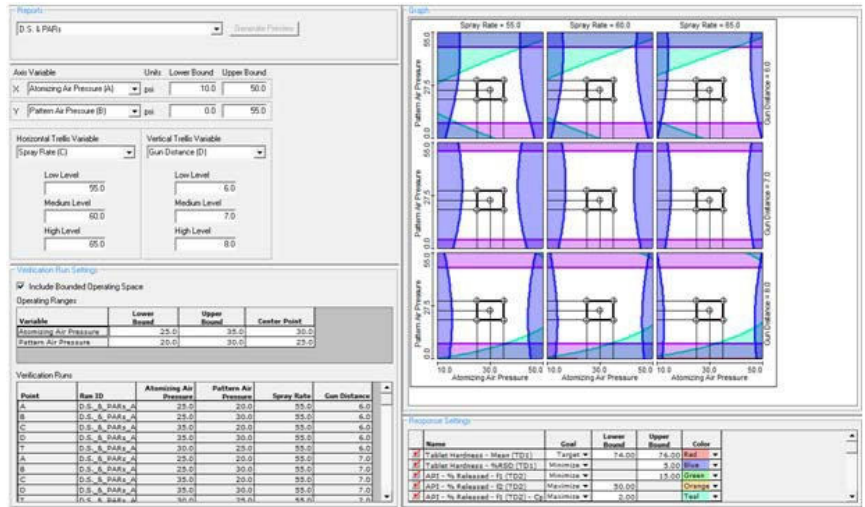
Visualisierung und Berichterstellung / Prozess Design Space und Operating Space

Farbcodierte Antwortkarten definieren die Wissens- und Designbereiche von QbD. Benutzer können die besten und robustesten Bedingungen vorhersagen und anzeigen.

Mit **FPD** können Sie den Quality-by-Design-Betriebsraum (QbD) - die spezifizierten optimalen

Bedingungen und die Kontrollgrenzen der untersuchten

Space-Diagramme schreiben. Die angegebenen Bedingungen und Grenzen, die den Betriebsraum definieren, werden automatisch zu den Ausgabeberichten hinzugefügt.



Skalierbar vom Walk-up-System zur globalen Unternehmenslösung

Fusion Pro

- Einfaches, leicht einzusetzendes System ohne regulatorischen Overhead
- Workstation (Standalone) Version
- Netzwerkversion verfügbar

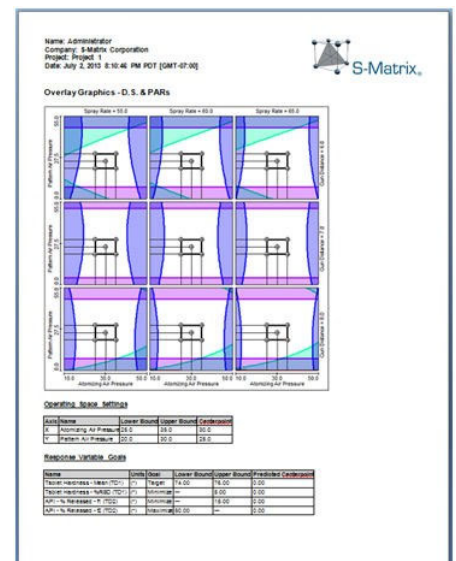
Fusion Produktentwicklung

- Vollständige Implementierung auf Workstation-Ebene
- Vollständiger Unterstützung von Part 11 Compliance / Workflow Management System
- Datenaustausch mit Chromatographiedatensoftware
- Skalierbar von kleinen zu großen Netzwerken - Zertifiziertes Citrix Ready



Fusion Prozessentwicklung - Wissenschaft vom Feinsten!

- führt den Wissenschaftler durch das QbD-Labyrinth
- stellt sicher, dass QbD "Best Practices" befolgt wird
- automatisiert Designauswahl, Datentransfer und Analyse, Optimierung und Berichterstellung
- gibt Berichte in verschiedenen Dateiformaten aus, darunter MS Word, HTML und PDF
- skaliert von einem einzelnen PC bis zu Unternehmensnetzwerken und unterstützt VMware- und Citrix-Umgebungen
- Für cGXP- und 21 CFR Part 11-Umgebungen konzipiert



Fusion Prozess Entwicklung

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 Effektvisualisierungsgrafiken 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