



Scale-Up eines Design Space vom Labor zur Produktion

Prof. Dr. Andreas Orth

umesoft

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn



ICH und deren Richtlinien

ICH: *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, www.ich.org

beteiligt: **USA, Europa, Japan**

Richtlinien:

Q1 (A – F) Stabilität

Q2 Validierung Analytischer Verfahren

Q3 (A – C) Verunreinigungen

Q4 (A / B + Annex 1 – 14)
Pharmakopöe (Arzneibuch)

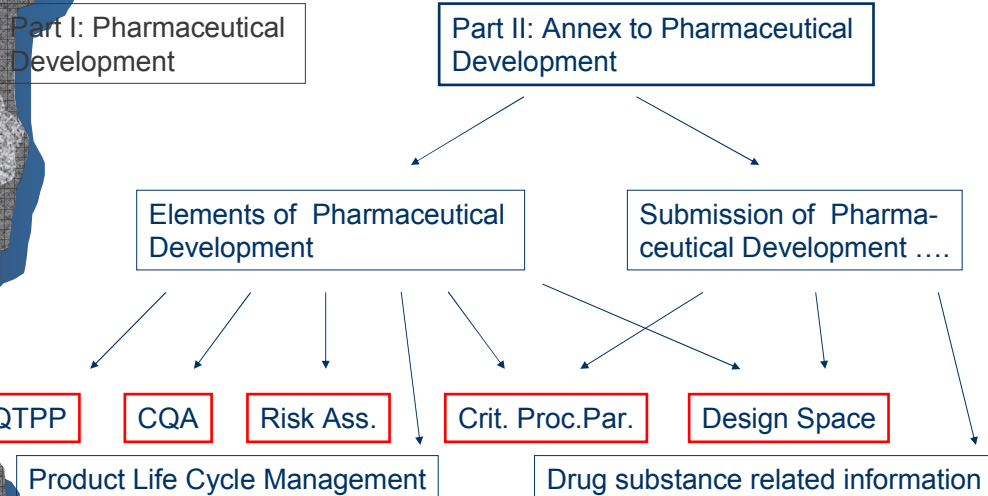
(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

ICH Richtlinien

- Q5 (A – E) Qualität Biotechnologischer Produkte
- Q6 (A / B) Spezifikation von Test Prozeduren
- Q7 Good Manufacturing Practice für API's
- Q8(R1) Pharmazeutische Entwicklung
inkl. Annex mit Elementen zur Umsetzung
- Q9 Qualitäts Risikomanagement
- Q10 Pharmazeutische Q-Systeme
- Q11 Entwicklung und Herstellung von
Wirkstoffen (chem., biologisch, bio-techn.)

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Fokus: ICH Richtlinie Q8 & Q11



(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Fokus-Zoom: Q8-annex

Part II: Annex to Pharmaceutical Development

... die QbD-Richtlinie!

Das Versprechen:

A greater understanding of the product and its manufacturing process can create a basis for more flexible regulatory approaches ...

Der Top-Down-Ansatz:

quality target product profile → critical quality attributes → risk assessment
= linking to material attr. & crit. process parameters



Product Life Cycle Management

Drug substance related information

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Q8: Methodische Ansätze

Der Top-Down-Ansatz:

quality target product profile → critical quality attributes → risk assessment
= linking to material attr. & crit. process parameters



Brainstorming

Response definition
Quality function deployment

FMEA

Factor Definition
Dimensions-
analyse !!!

DoE
Modelling

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Quality Target Product Profiling



Brainstorming

- beabsichtigte Verwendung im klinischen Alltag
- Art der Medikamentengabe
- Dosierform und -stärke
- Art der Wirkstofffreigabe
- Behältnis und Verpackung
- Pharmakokinetische Attribute
(abhängig von Dosierform)
- Qualitätskriterien (Sterilität, Reinheit, Stabilität/Degradation, Freigabe)

etc.

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

CQA: Response definition and linking to QTPP



Response definition

drug substance

Reinheit

Stabilität

Viskosität

excipient

Gran-größen d50

Gran-größen grad

drug product

Reinheit

Stabilität

Homogenität

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Risk Assessment: FMEA



Prüfung Text	FMEA														
	Fehler-Möglichkeiten Erkennen und Ausschalten - FMEA						FMEA-Beginn / FMEA-Ende		Blatt 1 von 5						
	Entwicklungs-FMEA: <input type="checkbox"/> Prozess-FMEA: <input checked="" type="checkbox"/>						01.01.2001		Datum: 01.01.2001						
Prozessschritt / -parameter	potenzielles Risiko	potenzielle Folgen	potenzielle Ursachen	derzeitiger Zustand Verhütungs- und Prüfmaßnahmen	A	B	E	RPZ	empfohlene Verbesserungsmaßnahmen	Verantwortlicher/Termin	verbesserter Zustand eingeführt seit	A	B	E	RPZ
								0							0
								0							0
								0							0
								0							0
								0							0
								0							0
								0							0
								0							0

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Materialeigenschaften und Prozessparameter



1. Ebene Processschritt	2. Ebene Processparameter
Komp. Nährlösung	1.1 Glukose
	1.2 Stärke
Nährstoffeigenschaften	2.1 Hersteller
	2.2 Stickstoffgehalt
zeitunabh. Prozessparameter	3.1 Rührertyp
	3.2 Sauerstoffzufuhr
zeitabh. Prozessparameter	4.1 Drehzahl
	4.2 Temp
zeitabh. Prozessparameter 2	5.1 pH
	5.2 Salzkonz
Zentrifuge	6.1 Drehzahl
	6.2 Zulauf
Kristallisation	7.1 Temp
	7.2 Konzentration
chrom. Trennung	8.1 pH
	8.2 Temp
chrom. Trennung 2	9.1 Pufferkonz
	9.2 Gradient
Formulierung	10.1 Dosiergeschw.
	10.2 Drehzahl

Factor Finding
DoE
Modelling
Simulation

Dimensionsanalyse

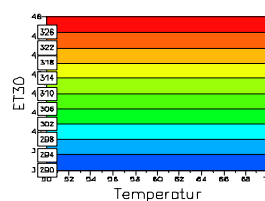
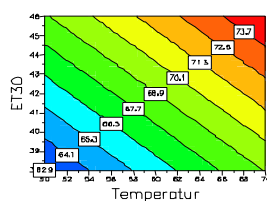
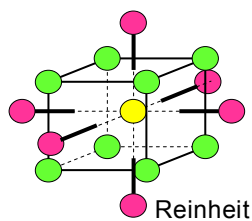


Oft sind in der Praxis dimensionsbehaftete Einflussfaktoren **nicht unabhängig** voneinander einstellbar. Dies legt die Vorgehensweise nahe:

1. Relevanzliste technischer Faktoren erstellen
2. Dimensionslose Kenngrößen ermitteln (**Dim**)
3. Design in dimensionslosen Größen, x_{dimlos} , (**DoE**)
4. Zurückrechnen in die techn. Faktoren (**nicht eindeutig!**) und Versuche durchführen

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

DoE für die (dimensionslosen?) kritischen Prozessparameter



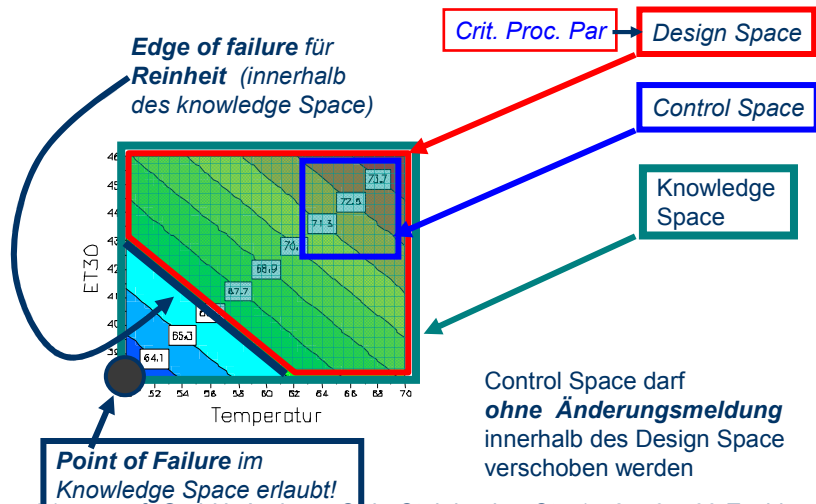
DoE

Modelling

Simulation

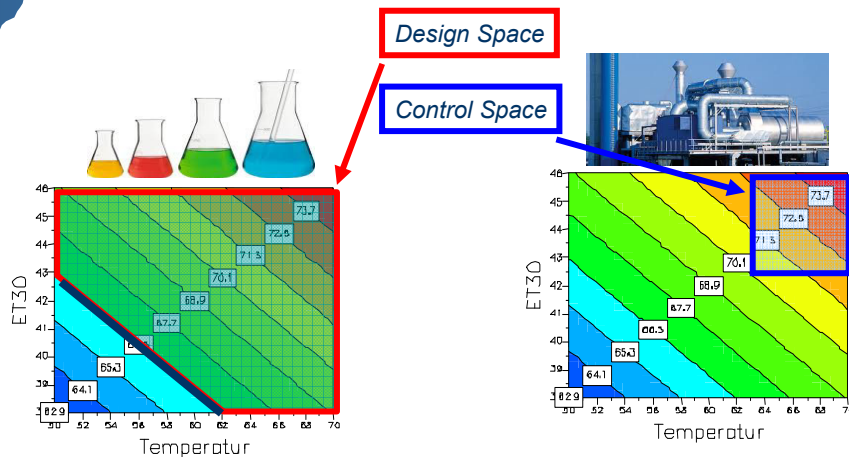
(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

DoE für die (dimensionslosen) kritischen Prozessparameter



(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Design Space im Labor Control Space in Produktion?



Das soll gehen ... ?

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Was kann DoE – Design of Experiments ?

DoE – Design of Experiments kann effizient



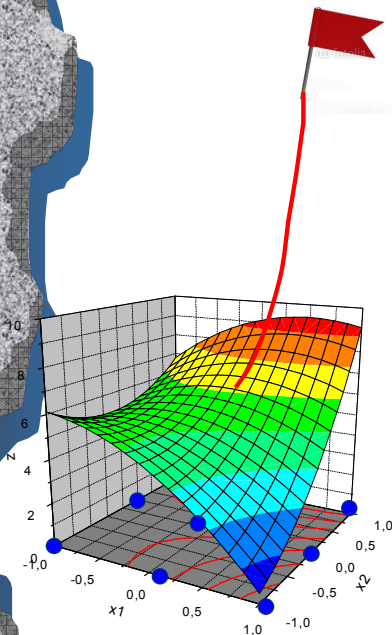
Zusammenhänge zwischen Einflussfaktoren und Zielgrößen in einem Versuch untersuchen, beschreiben und darstellen und Prozessverhalten prognostizieren und optimieren.

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

15

Was kann DoE nicht ?

DoE kann nicht
**EXTRA-
POLIEREN!**
... auch nicht vom
Labormaßstab zum
Produktionsmaßstab



(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

16



Dimensionsanalyse kann **Scale-Up** !


... wenn es gelingt,

- (1) alle prozessrelevanten Größen, einschl. Konstanten zu identifizieren,
- (2) daraus dimensionslose Produkte zu bilden, z.B. Verhältnisse oder Größen wie *Reynoldszahl (Re)*, *Newtonzahl (Ne)*, *Eulerzahl*, *Froudezahl* usw. und
- (3) einen einfachen Zusammenhang zwischen solchen dimensionslosen Produkte zu finden.

Dann kann man davon ausgehen, dass dieser Zusammenhang, z.B. $Ne = f(Re)$, unabhängig von den geometrischen Größenordnung, also zum Beispiel im Labor und in der Produktion gelten wird.



Die Kombination von **Dim...** und **DoE**

1. **Reduziert die Dimension** des Problems durch Dimensionsanalyse,
2. Reduziert die **Komplexität des Modells** (Anzahl der benötigten Wechselwirkungen),
2. Ermöglicht die **Erfassung mehrerer dimensionsloser Größen** in einem Modell, 
3. Erhöht Flexibilität bei der Versuchsdurchführung (**ermöglicht insbesondere Scale-Up**),
4. Erhöht die **Flexibilität** bei der Optimierung,
5. Ermöglicht die **Überprüfung der Grundannahme der Dimensionsanalyse** (Ähnlichkeitshypothese).

Technische Faktoren, Responses, Dimensionen, Exponenten

- Step 1:**
- enter relevant factors
resolve unit into SI-system: m, k, s, °C
enter low high, these will automatically be transformed by logarithm
 - enter relevant responses
resolve unit into SI-system: m, k, s, °C

Relevant factors (rf)									Dim-less Responses		Dim-less Factors	
Name	Abbr	m	k	s	Kel	role	low	high	St-Period	S-P	tan-alpha	Grav-Eff
mass	M			1		contr	0,1	1	-0,5		T-A	G-E
length	L		1			contr	0,5	1	-0,5		-1	1
acceleration	A		1		-2	const	9,81	9,81				1
force	F		1	1	-2	const	9,81	9,81	0,5			-1
offset	B		1			contr	0,1	0,2			1	
											v1	v2

Relevant Responses (rr)		
period	P	1

Dim-less Responses	
St-Period	1

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Dimensionslose Faktoren, Responses, Logarithmen, Grenzen

Name	Abbr	m	k	s	Kel	role	low	high	S-P	T-A	G-E
mass	M			1		contr	0,1	1	-0,5		1
length	L		1			contr	0,5	1	-0,5	-1	
acceleration	A		1		-2	const	9,81	9,81			1
force	F		1	1	-2	const	9,81	9,81	0,5		-1
offset	B		1			contr	0,1	0,2		1	
										v1	v2

Relevant Responses (rr)		
period	P	1

Dim-less Responses	
St-Period	1

- Step 2:**
- enter dimensionless factors (dlf) at the right
enter exponents, how they are built up from relevant factors
yellow 0's at left are a check, if the design factor is dimensionless
"extreme" min max are calculated automatically from the high/low setting (logarithms)
enter min and max for dlf's that are to be used in the design
 - enter dimensionless responses (dlr) at the right
enter exponents, how they are built up from relevant response AND typically relevant factors
yellow 0's at left are a check, if the design factor is dimensionless

Dimensionless Factors (dlf)		logarithms of extreme levels				logarithms of user levels		
		m	k	s	°C	min	max	T-cp
tan-alpha	T-A	0	0	0	0	-1,00	-0,40	-0,70
Grav-Eff	G-E	0	0	0	0	-1,00	0,00	-0,50

upper and lower levels of dlf can be changed		
min	max	D-cp
-1,0	-0,40	-0,70
-0,68	-0,35	-0,51

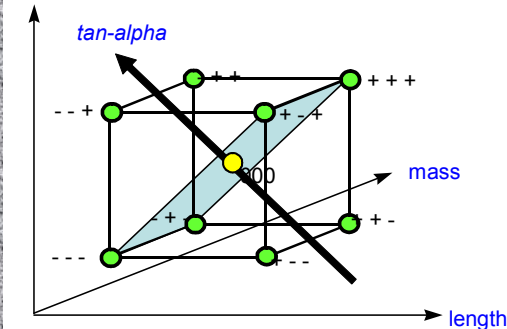
Dimensionless Responses (dlr)	
St-Period	S-P

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Inverse Exponentenmatrix, Pi-Space, Residual Richtungen

Step 3:

Internally from the exponent matrix two inverse vectors, w1 and w2, are calculated
Internally from the exponent matrix so-called RES-vectors, r1, r2 and r3, are calculated



	Res Space generators			Π-space-basis $(V^T V)^{-1} V^T$	
	1	2	3	T-A	G-E
M	0,000	0,333	-0,333	0	0,33333333
L	0,500	0,000	0,000	-0,5	0
A	0,000	0,333	0,667	0	0,33333333
F	0,000	0,667	0,333	0	-0,33333333
B	0,500	0,000	0,000	0,5	0
	r1	r2	r3	w1	w2

Explanations:

Residual space generators are two vectors in rel-factor-space orthogonal to the two design factors
Π-space is the space spanned by the two dim-less factors. Its basis is a set of two lin. independent vectors

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Coded Worksheet, dim-less worksheet standard worksheet for real factors (log)

Step 4:

coded worksheet and worksheet is the design for the dim-less factors

Worksheet		exten coded Worksheet , X					centre point shift	
T-A	G-E	const	T-A	G-E	int	T-A	G-E	
-1,00	-0,68	-1	1	1	-1	0,000	-0,012	
-0,40	-0,68	-1	1	1	-1	scaling	0,301	
-1,00	-0,35		1	1	-1			
-0,40	-0,35		1	1	1			
-0,70	-0,51		1	0	0			
-0,70	-0,51		1	0	0			
-0,70	-0,51		1	0	0			

worksheet for dfac is retransformed into standard worksheet for the rfac-space using Π-space basis

Standard worksheet check		standard worksheet for rf (in logarithms)					
T-A	G-E	M	L	A	F	B	
-1,00	-0,68	-0,559	0	0,932669007	1,051	-1,000	
-0,40	-0,68	-0,559	-0,30103	0,932669007	1,051	-0,699	
-1,00	-0,35	-0,449	0	1,042669007	0,941	-1,000	
-0,40	-0,35	-0,449	-0,30103	1,042669007	0,941	-0,699	
-0,70	-0,51	-0,504	-0,15051	0,987669007	0,996	-0,849	
-0,70	-0,51	-0,504	-0,15051	0,987669007	0,996	-0,849	
-0,70	-0,51	-0,504	-0,15051	0,987669007	0,996	-0,849	

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

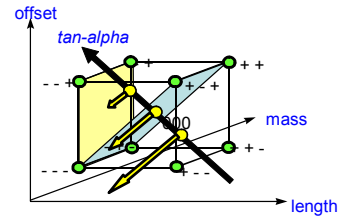
Labor-Design als „Wishes“, „Slider“ entlang der Residualrichtungen

Step 5:

Define wishes: Then internally "slider settings" are calculated

wish 1	wish 2	wish 3
L	A	F
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81

standard worksheet for rf (natural coord.)					
M	L	A	F	B	
0,276	1,00	8,56385	11,237	0,1	
0,276	0,50	8,56385	11,237	0,2	
0,356	1,00	11,0324	8,723	0,1	
0,356	0,50	11,0324	8,723	0,2	
0,313	0,71	9,72006	9,901	0,141421	
0,313	0,71	9,72006	9,901	0,141421	
0,313	0,71	9,72006	9,901	0,141421	



... in logarithms

wish 1	wish 2	wish 3
L	A	F
-0,30103	0,99167	0,992
-0,30103	0,99167	0,992
-0,30103	0,99167	0,992
-0,30103	0,99167	0,992
-0,30103	0,99167	0,992
-0,30103	0,99167	0,992
-0,30103	0,99167	0,992
-0,30103	0,99167	0,992

"wishes fulfilled" worksheet for rf (logarithms)									
sl1	sl2	sl3	M	L	A	F	B		
-0,6	-0,18	0,18	-0,677	-0,301	0,992	0,992	-1,301		
0	-0,18	0,18	-0,677	-0,301	0,992	0,992	-0,699		
-0,6	0,153	-0,2	-0,347	-0,301	0,992	0,992	-1,301		
0	0,153	-0,2	-0,347	-0,301	0,992	0,992	-0,699		
-0,3	-0,01	0,01	-0,512	-0,301	0,992	0,992	-1,000		
-0,3	-0,01	0,01	-0,512	-0,301	0,992	0,992	-1,000		
-0,3	-0,01	0,01	-0,512	-0,301	0,992	0,992	-1,000		

Design check

T-A	G-E
-1,00	-0,68
-0,40	-0,68
-1,00	-0,35
-0,40	-0,35
-0,70	-0,51
-0,70	-0,51
-0,70	-0,51

(c) umesoft GmbH, Andreas Orth, Steinbacher Str. 14-24, 65760 Eschborn

Versuche durchführen Koeffizienten, Modelldiagnose

wish 1	wish 2	wish 3
L	A	F
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81
0,5	9,81	9,81

Experiments to be performed!					results
M	L	A	F	B	P
0,210	0,500	9,81	9,810	0,05	15
0,210	0,500	9,81	9,810	0,2	15
0,450	0,500	9,81	9,810	0,05	15
0,450	0,500	9,81	9,810	0,2	15
0,308	0,500	9,81	9,810	0,1	14
0,308	0,500	9,81	9,810	0,1	14,5
0,308	0,500	9,81	9,810	0,1	14

Step 6:

Enter results for the relevant response

Internally these values are transformed (logarithm) and used to calculate the values of the dim-less response (dlr)

Then model coefficients for $dlr = mod(dlr)$ are fitted using multiple linear regression (MLR) or partial least squares (PLS)

The usual diagnostics

		measured rel-response		calculated dl-response (not yet-pred!)	
		P	I-P	I-S-P	I-S-P-pred res
		15	1,176	2,1609	2,153 0,00745
		15	1,176	2,1609	2,153 0,00745
		15	1,176	1,9959	1,988 0,00745
		15	1,176	1,9959	1,988 0,00745
		14	1,146	2,0485	2,071 -0,02252
		14,5	1,161	2,0637	2,071 -0,00728
		-0,5	-0,5	0	0,5
		Res-check 8,9E-16			

		const	T-A	G-E	T-A*G-E
coeff		2,07099	0,00000	-0,08250	0,00000
coeff		2,070993014	-0	-0,08	0

R^2	0,99997
RSD	0,01614265
rel.-error	3,8%

Alle Versuche
Bei 50 cm!!!

Prognosen, Optimierung *Scale-Up!*

Step 7:

Use the model for prediction

Internally everything is done in reverse:

- take logs of factors,
- transform rf-settings into dlf-settings
- centre and scale the dlf-settings
- make the predictions for logs of dl-response using coeffs and sc-dlf-settings

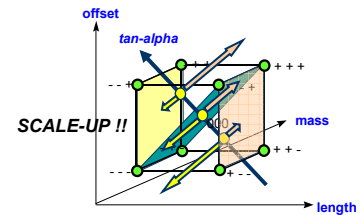
Prognose
bei 1m 20 !!!

Prediction:					
M	L	A	F	B	P
0,210	0,5	9,81	9,81	0,05	14,745
0,924	1,2	9,81	9,81	0,05	22,843

M	L	A	F	B
-0,678	-0,301	0,992	0,992	-1,301
-0,034	0,079	0,992	0,992	-1,301

T-A	G-E	X-Matrix	T-A	G-E	int
-1,00	-0,68	1	-1	-1	1,00473
-1,38	-0,03	1	-2,26	2,89	-6,5514

I-S-P-pred	corr	I-S-P	P
2,15	0,985	1,169	14,745
1,83	0,473	1,359	22,843



Optimization:					
M	L	A	F	B	P
0,210	0,22997311	9,81	9,81	0,05	9,9999
-0,677780545	-0,638322942	0,992	0,99	-1,3	9,9999

krit
2,16079E-18

Fazit:

Dim-DoE reduziert die Problemdimension, ebenso wie die Modellkomplexität und somit die Versuchsanzahl.

Dim-DoE erhöht Flexibilität bei der

Versuchsdurchführung und ermöglicht **Scale-Up**,

Dim-DoE erhöht auch die Flexibilität bei der Prognose und der Optimierung,

und es ermöglicht sogar die Überprüfung der Grundannahme der Dimensionsanalyse.

Vielen Dank!