

eBook gratuito

# FUNDAMENTOS DE QUALITY BY DESIGN (QBD)

Profª Márcia Cristina  
Breitkreitz  
LabFarQui/UNICAMP

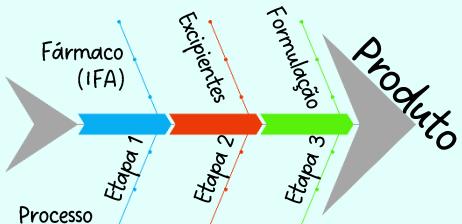


QTPP = Quality Target Product Profile  
CQAs = Critical Quality Attributes

### Construir QTPP e Identificar CQAs

### Levantamento dos atributos de materiais, formulação e processo

### Levantamento de variáveis:



### Análise de risco: CMAs e CPPs

### Análise de risco:

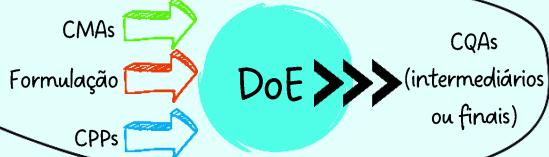
Drug Product CQAs	Drug Substance Attributes									
	Solid State Form	Particle Size Distribution (PSD)	Hygrosopicity	Solubility	Miscible Contrast	Residual Solvents	Process Impurities	Chemical Stability	Flow Properties	
Assay	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	High	Medium	
Content Uniformity	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	
Dissolution	High	High	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	
Degradation Products	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	Low	

### DOE e tratamento estatístico dos resultados

CMA = Critical Material Attributes;

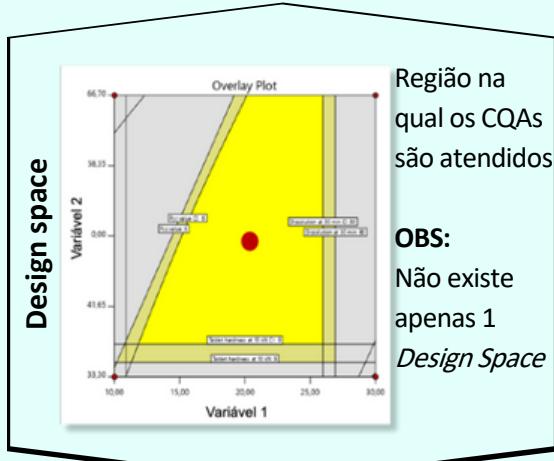
CPP = Critical Process Parameters

### Definir Design Space(s)



### Transferência para escala comercial; validação do processo

### Validação e controle de processo



Região na qual os CQAs são atendidos

OBS:  
Não existe apenas 1 Design Space

# Perfil alvo e atributos de qualidade

Perfil alvo de qualidade (QTTP, *Quality Target Product Profile*): É um resumo prospectivo das características do produto. É o RG do Produto!



Alguns possíveis elementos do QTTP: Uso terapêutico pretendido, rota de administração, dosagem, sistema de liberação, farmacocinética, prazo de validade esperado, embalagem, atributos de qualidade de acordo com a forma farmacêutica (ex: dissolução, uniformidade de conteúdo, produtos de degradação, esterilidade, pureza etc...). Normalmente são critérios de monografia/especificação interna – a partir deles serão definidos os CQAs).

**OBS:** O QTTP não é estático! Ele é proposto no inicio do desenvolvimento e pode ser revisado ao longo da Fase 1 do ciclo de vida do produto!



## Atributos Críticos de Qualidade (CQA)

Definição: “Um atributo crítico de qualidade (CQA) é uma propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deve estar dentro de um limite, intervalo ou distribuição apropriados para garantir a qualidade desejada do produto” (ICH Q8).

**IMPORTANT**

Para ser classificado como CQA o atributo deve ser afetado pelas variáveis de matéria-prima (IFP e excipientes), formulação e/ou processo.

**OBS:** Os CQAs são definidos de acordo com a forma farmacêutica (CQAs de um sólido não são os mesmos de uma solução oral por exemplo!).

# Análise de risco



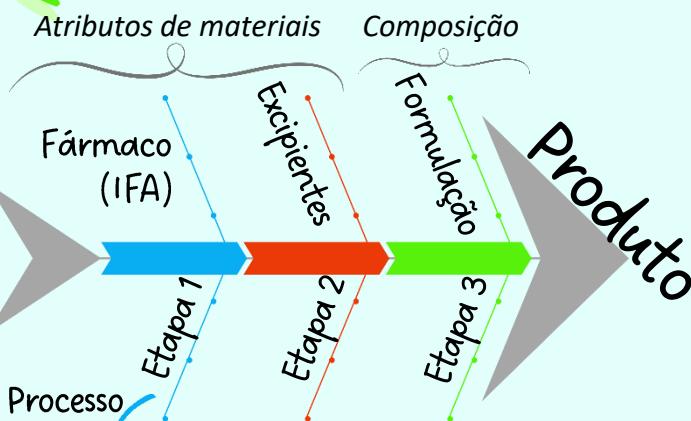
**1ª Etapa:** Identificação dos atributos de materiais, formulação e processo que podem afetar os atributos críticos de qualidade do produto:

- Ferramenta simples (e muito eficiente):

## Diagrama de Ishikawa

Atenção: estamos falando de inputs agora!!

### Levantamento de variáveis:



Muitas vezes o processo é dividido em suas operações unitárias e neste caso são definidos CQAs intermediários!

OBS: É um exercício racional muito intenso e produtivo que deve ser feito com toda a equipe envolvida no desenvolvimento



# Análise de risco



**2ª Etapa:** Atribuição de um risco às variáveis envolvidas:

O **objetivo** é encontrar os pontos críticos para controle em relação às matérias primas/formulação e processo

**Resultados** dessa etapa:

- *Critical Material Attributes (CMAs)*
- *Critical Process Parameters (CPPs)*



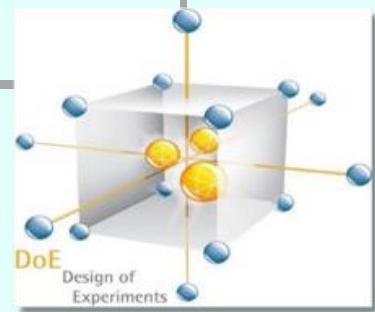
- FMEA – Failure Mode Effect Analysis\*
- FMECA – Failure Mode, Effects and Criticality Analysis
- HACCP – Hazard Analysis and Critical Control Points
- HAZOP = Hazard Operability Analysis
- PHA – Preliminary Hazard Analysis.

De acordo com a **ICH Q9 Quality Risk Management**, é importante notar que “não é sempre apropriado nem sempre necessário usar um processo formal de análise de risco. O uso de processos informais de gestão de risco (utilizando ferramentas empíricas e/ou procedimentos internos) também pode ser considerado aceitável”.

\*FMEA= Permite levantamento de variáveis e atribuição de risco simultaneamente avaliando-se probabilidade de ocorrência, probabilidade de detecção e severidade.

# Design of experiments (DoE)

Os atributos críticos de materiais, formulação e processo que foram classificados como de alto risco são então levadas para a etapa de estudo da sua influência nos Atributos Críticos de Qualidade do produto (CQAs finais ou intermediários):



Design of  
experiments  
(DoE)

Ferramenta de análise  
multivariada para  
relacionar os CMAs e CPPs  
aos CQAs

Porque DOE foi recomendado  
dentro do contexto de QbD  
ao invés do estudo de uma  
variável por vez (One-factor-  
at-time, OFAT approach?)

COMING  
SOON

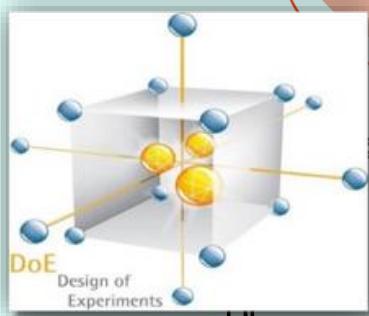
Aguarde!! Vamos  
falar MUITO deste  
assunto!

# Design of experiments (DoE)

Os atributos críticos de materiais, formulação e processo que foram classificados como de alto risco são então levadas para a etapa de estudo da sua influência nos Atributos Críticos de Qualidade do produto (CQAs finais ou intermediários):

Design of experiments  
(DoE)

Ferramenta de análise multivariada para relacionar os CMAs e CPPs aos CQAs



Inputs:  
variáveis  
ou fatores

Outputs:  
respostas

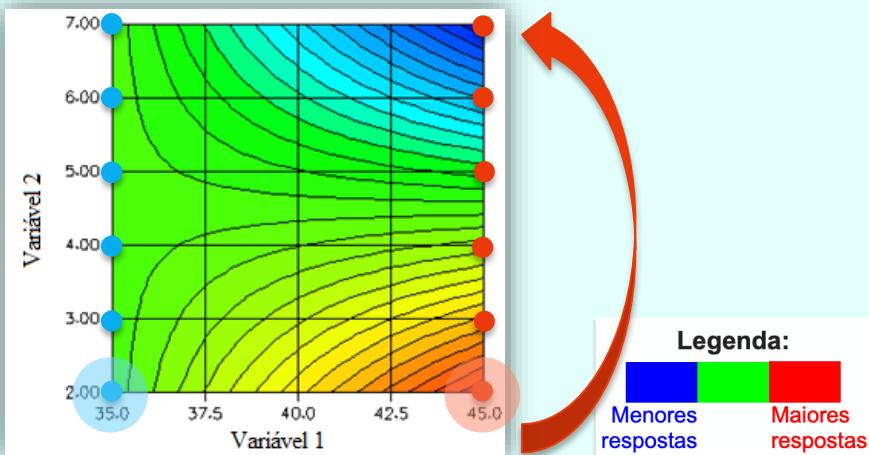
CMAs  
Formulação  
CPPs

DoE >>> (intermediários ou finais)

CQAs

Porque DOE foi recomendado dentro do contexto de QbD ao invés do estudo de uma variável por vez (One-factor-at-a-time, OFAT approach?)

# One-factor-at-a-time (OFAT) approach



Ponto de partida 1

Ponto de partida 2

Imagine que voce fixou a variável 1 ( $x_1$ ) em 35.0 (Ponto de Partida 1) e fez os experimentos identificados por para estudar a variável 2 ( $x_2$ )

Sua conclusão seria que a variável 2 não influencia esta resposta (cor verde ao longo de toda a faixa de  $x_2$ )

Agora imagine que voce tenha fixado inicialmente a variável  $x_1$  em 45.0 (Ponto de partida 2)

Sua conclusão mudaria completamente!!!



Veja que voce sairia de uma região em vermelho para uma região em azul!

?? Por que isto aconteceu?

# One-factor-a-time (OFAT) approach

Isto aconteceu porque existe uma *interação* entre as variáveis  $x_1$  e  $x_2$ , ou seja, a influência da variável  $x_2$  na resposta (dada pelas cores no exemplo) depende do valor da variável  $x_1$ .

Como a influência de  $x_2$  não é a mesma para todos os valores de  $x_1$  os resultados são dependentes do ponto de partida!!!



Como isto, você pode se enganar facilmente, além de nunca encontrar determinadas condições de respostas!!

Temos outros problemas também:

- Resultados são obtidos apenas nos pontos onde os experimentos foram *de fato* realizados (● ●)
- Não são estabelecidas relações de causa e efeito por meio de modelos descritivos

Ou seja, não há informação sobre o restante do domínio experimental

Interações entre as variáveis levam à conclusões enganosas ao estudar uma variável por vez!

PORTANTO:  
Método OFAT  
decididamente não é a melhor estratégia para o cenário de QbD!

# Planejamento de Experimentos (DoE)

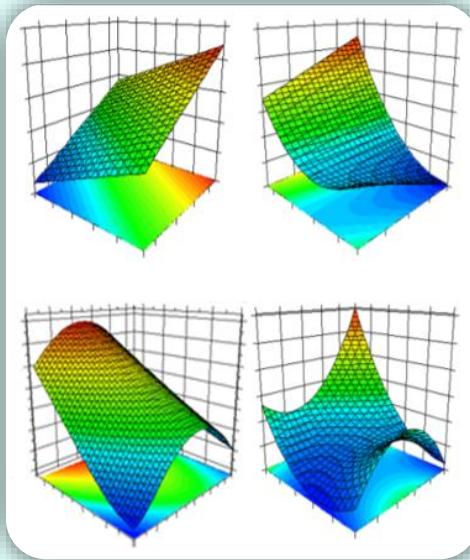
Permite estimar a influência (e importância) de cada uma das variáveis estudadas e cada um dos CQAs bem como **as interações entre elas.**

Permite o estabelecimento de **relações de causa e efeito** entre *inputs* e *outputs* por meio de modelos matemáticos:

$$\hat{y} = b_0 + \mathbf{b}_1 x_1 + \mathbf{b}_2 x_2 + \mathbf{b}_{12} x_1 x_2 + \mathbf{b}_{11} x_1^2 + \mathbf{b}_{22} x_2^2 + \mathbf{b}_{112} x_1^2 x_2 \dots$$

Intercepto	Termos lineares	Interação	Termos quadráticos	Termos de ordem superior
------------	-----------------	-----------	--------------------	--------------------------

A representação gráfica destes modelos é a **superfície de resposta**. Alguns exemplos:



$\hat{y}$  = valor previsto do CQA.  
 $x_1, x_2, \dots, x_i$  = inputs (variáveis incluídas no DOE = variáveis com risco alto de impacto nos CQAs);  
 $b_1, b_2, b_{12}, b_{11}, \dots$  = coeficientes de um modelo matemático que relaciona  $\hat{y}$  com  $x_i$ .

Source:

[https://www.smatrix.com/pdf/FusionProBrochure\\_2015\\_s.pdf](https://www.smatrix.com/pdf/FusionProBrochure_2015_s.pdf)

[https://www.smatrix.com/fusion\\_pro.html](https://www.smatrix.com/fusion_pro.html)

# Planejamento de Experimentos (DoE)

\*\*O modelo gerado permite o compreender o comportamento dos CQAs em todo domínio experimental (levando em consideração as interações entre as variáveis de entrada) e não somente nos pontos onde foram realizados os experimentos!\*\*

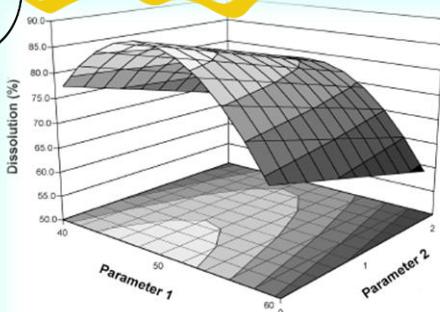


Figure 1a: Response surface plot of dissolution as a function of two parameters of a granulation operation. Dissolution above 80% is desired.

Este CQA é uma função quadrática dos dois parâmetros de entrada estudados!

Source: ICH Q8 Guideline

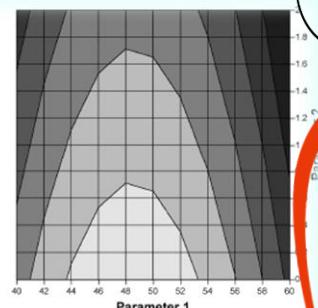
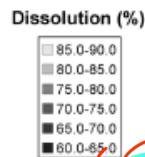


Figure 1b: Contour plot from example 1a.



Porém quando falamos de DOE estamos falando de um **conjunto de métodos**, que você pode escolher de acordo com o numero de variáveis e o objetivo do estudo:

Isto explica porque o ICH recomendou o uso do DoE ao invés da metodologia OFAT

# Métodos de Planejamento Experimental

## Variáveis estatisticamente *independentes*

### Triagem

- ✓ Fatorial fracionário
- ✓ Planej. saturados



Seleção dos fatores significativos

No geral modelos não apresentam capacidade preditiva

### Efeitos

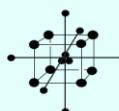
- Fatorial com Ponto Central



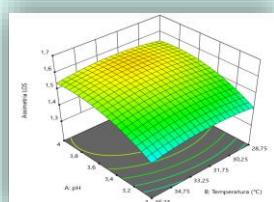
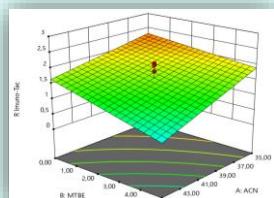
Quantificação dos efeitos e construção de *modelos lineares*

### Otimização

- ✓ Composto Central
- ✓ Box-Benken,
- ✓ Fatorial em 3 níveis



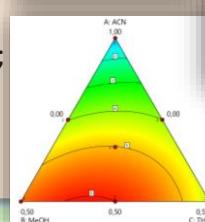
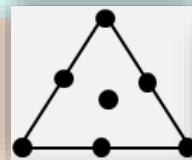
Construção de polinômios de ordem superior



Capacidade de previsão: Modelos permitem a construção do *Design Space*

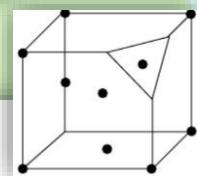
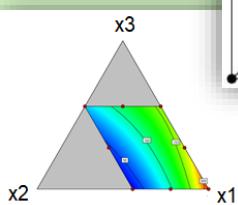
## Planejamento de misturas

- Quando as respostas dependem *das proporções* dos componentes de uma mistura e não da sua quantidade total;
- Quando a soma dos componentes é constante.



## Optimal designs

- Planejamentos para estudar *regiões restritas* no domínio experimental;
- Ajustar um *dado modelo* com um número reduzido de experimentos.

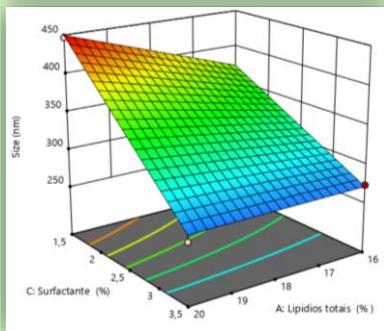


## Para treinar



Considere o exemplo do desenvolvimento de uma formulação lipídica empregando um Planejamento Fatorial em dois níveis e as variáveis:  $x_1$ : % de surfactante (faixa: 1,5 a 3,5 %) e  $x_2$ : % total de lipídios (faixa: 16 a 20 %). A superfície de resposta é mostrada abaixo para o CQA “size” (= tamanho da partícula formada em meio aquoso):

**A**  
Imagine que você tivesse fixado a % de surfactante em 3,5 % para estudar a segunda variável (% de total de lipídios). Qual seria sua conclusão?

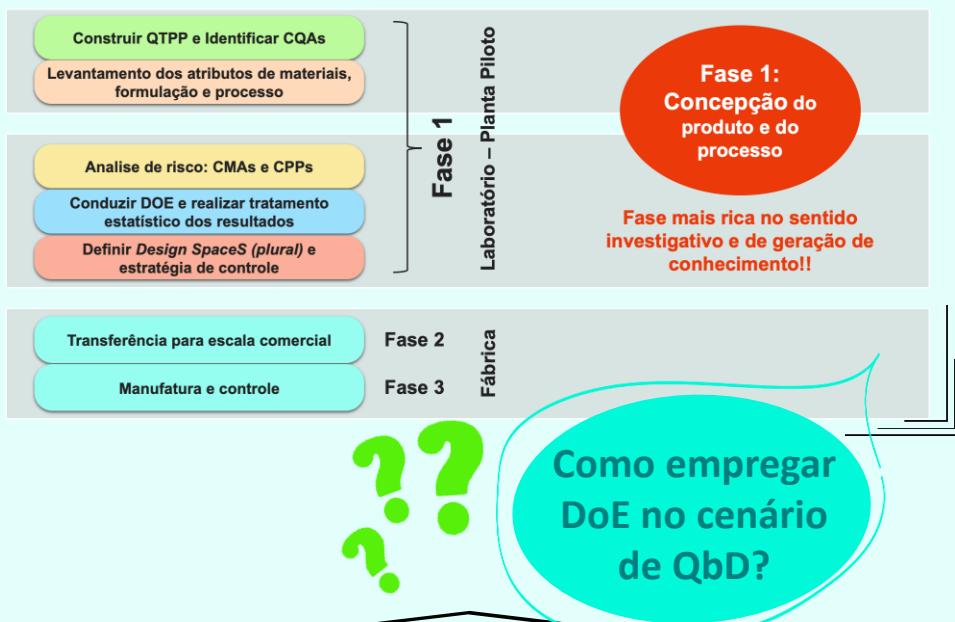


**B**  
Imagine agora que você tivesse fixado a % de surfactante em 1,5 % para estudar a % de total de lipídios. Qual seria sua conclusão?

**C**  
Olhando a superfície como um todo, você consegue perceber como teria se enganado empregando a estratégia OFAT?

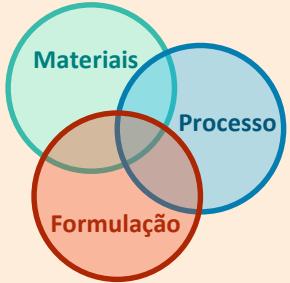


# O ciclo de vida de um produto



## Várias estratégias

- Desenvolvimento da formulação (deformulação para genéricos): “DOE de formulação”
- Avaliação do processo: “DOE de processo”  
*OBS: CMAs muitas vezes são negligenciados no DoE, embora tenham feito parte da análise de risco. Não faça isto!*



## Extratégia do Relatório FDA

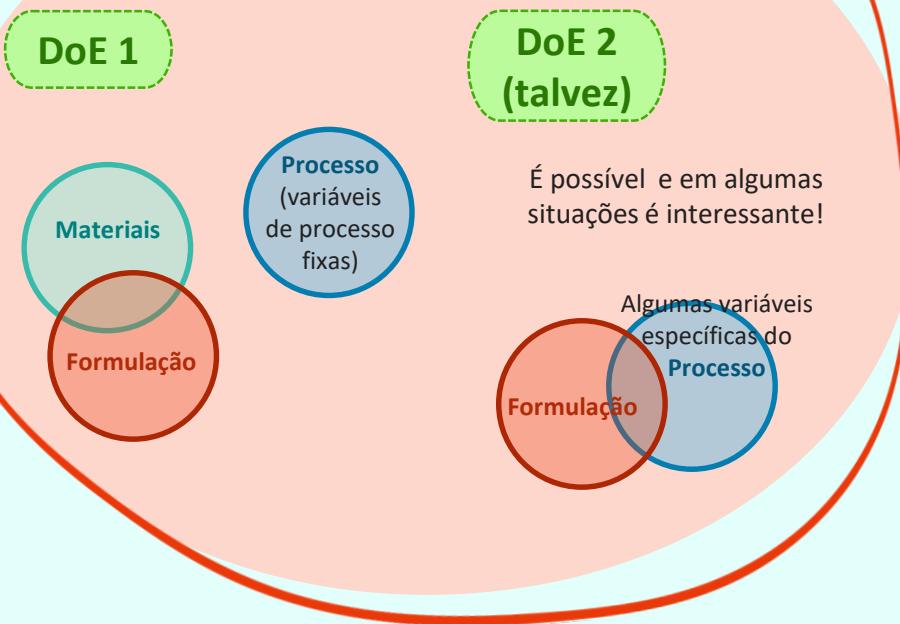
- Formulação x CMAs;
- Processo x CMAs (OBS: CMAs incluídos na AR porém não entraram no DOE pois o risco foi baixo). Resultado: DOE somente com variáveis de processo

*Porém, precisamos lembrar que também é possível estudar Formulação x Processo na Fase 1*

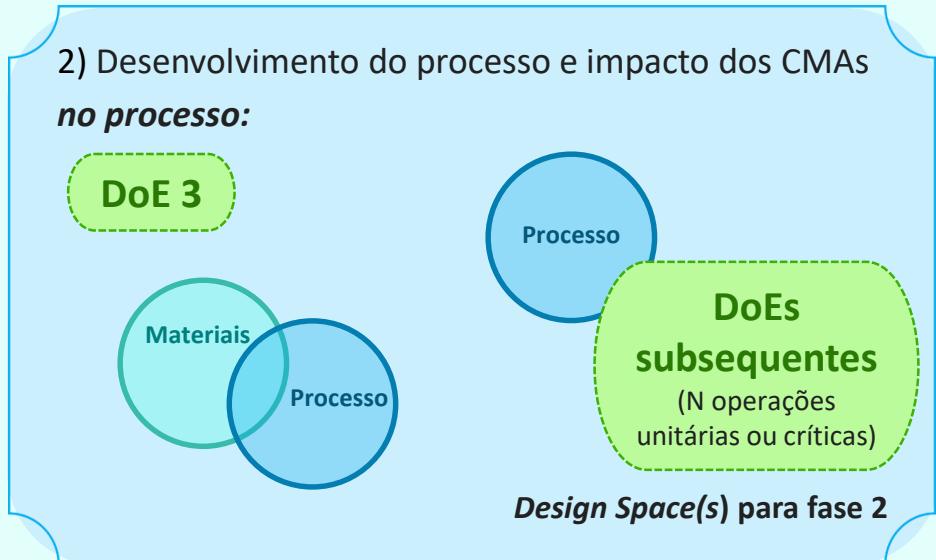
Esta é a etapa de geração de conhecimento. Aproveite!

# Como empregar DoE no cenário QbD

1) Desenvolvimento da formulação e impacto dos CMAs *na formulação:*



2) Desenvolvimento do processo e impacto dos CMAs *no processo:*



# Leitura recomendada



European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 147 (2020) 19–37



Contents lists available at ScienceDirect

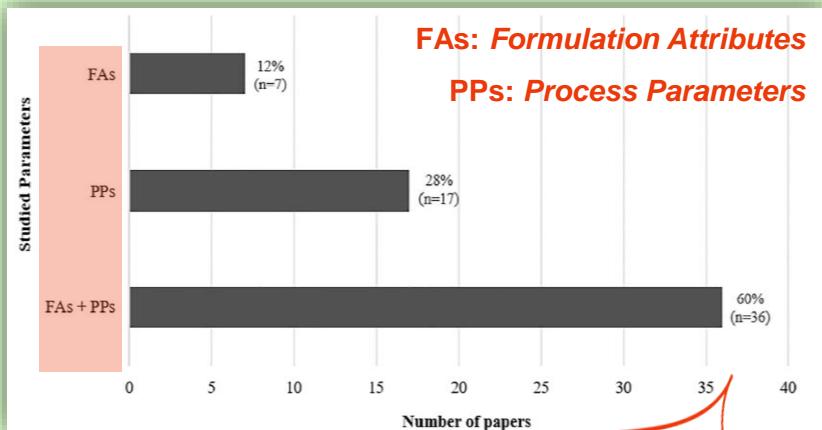
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejpb](http://www.elsevier.com/locate/ejpb)

Review article

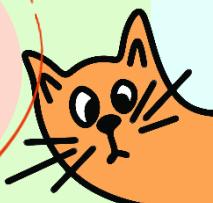
Quality by design in pharmaceutical manufacturing: A systematic review of current status, challenges and future perspectives

*"Therefore, it seems that the best approach to address QbD principles is the integrated approach that studies the influence of FAs and PPs simultaneously".*



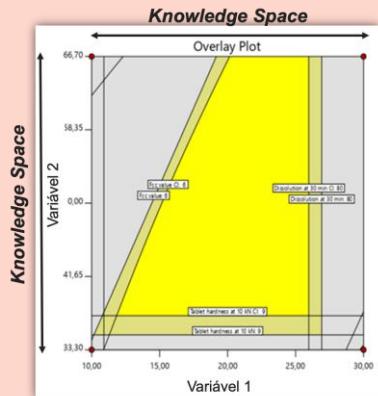
*"FAs more often reported are related to excipients' attributes (e.g. chemical type of excipient, particle size, solubility, grade) and concentrations used in the drug product"*

OBS: Na pesquisa eles incluíram em "Formulation Attributes" tanto características de materiais quanto porcentagens na formulação.



# Design Space

➤ Estabelecimento do **Design Space** e limites de falha (edges of failure):



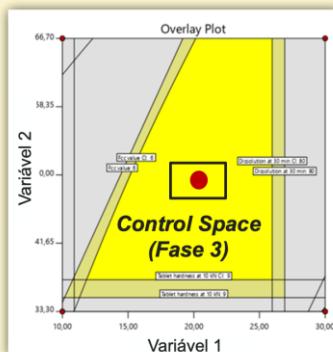
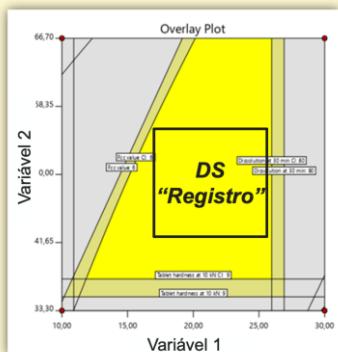
“É a combinação **multidimensional** e de interações dos inputs que garante a **qualidade do produto**” = Região robusta de trabalho

Design Space completo  
(região irregular)

Limites de confiança  
(incertezas)

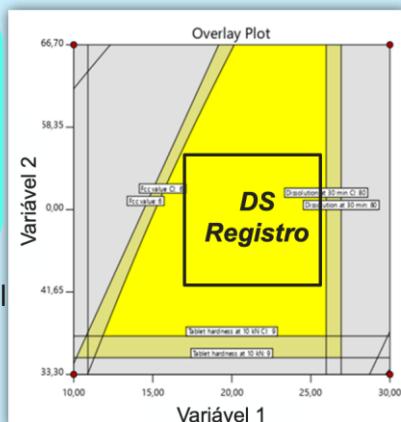
Respostas  
inaceitáveis

“O Design Space é proposto pela empresa e sujeito à aprovação pela agência regulatória” (ICH Q8).



“Working within the design space is not considered as a change. Movement out of the design space is considered to be a change and would normally initiate a regulatory post approval change process”

\*\* A flexibilidade regulatória só é possível por causa da **redução das incertezas** e do **grau de conhecimento ganho** com o estabelecimento do *Design Space* \*\*



# DoE aplicado ao desenvolvimento farmacêutico



Como atender diferentes CQAs (intermediários ou finais) simultaneamente?

## Exemplo

### Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms

Relatório-modelo FDA disponível em: <https://www.fda.gov>

"Acetriptano": Fármaco pouco solúvel em água, pertencente à **Classe II** do Sistema de Classificação Biofarmacêutico.

Processo: compactação em rolo (granulação a seco devido à degradação do fármaco).

➤ DOE 1 para desenvolvimento da formulação:

#### Planejamento 2<sup>3</sup> com PC

##### 3 Variáveis de entrada:

- A) Tamanho de partícula do fármaco (*Drug substance PSD*)
- B) % Celulose na mistura Celulose/Lactose
- C) % Croscarmelose (desintegrante)

##### 4 Variáveis de saída (CQAs):

- A) Dissolução em 30 minutos (CQA final)
- B) Uniformidade cont. (% RSD) (CQA final)
- C) Coeficiente de fluidize (CQA intermediário)
- D) Dureza em 10 kN (CQA intermediário)

# Exemplo



## Tabela de Planejamento:

Combinações dos níveis das variáveis de entrada  $2^3 + PC$

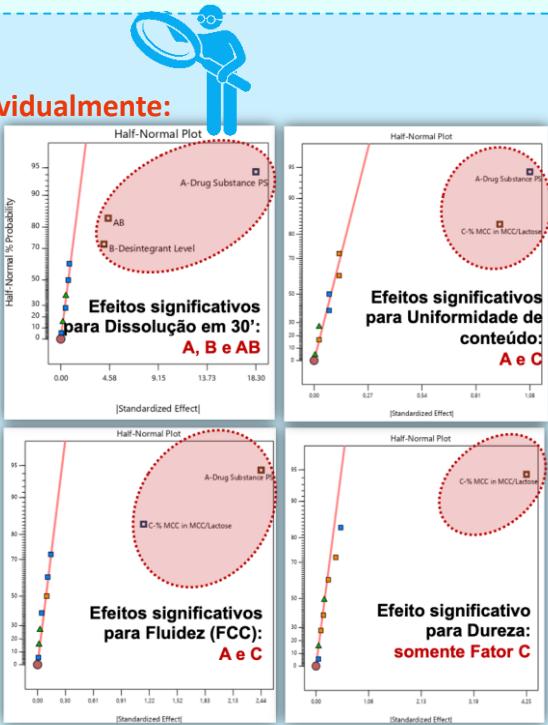
Std ▼	Run	Factor 1 A: Drug Substan... um	Factor 2 B: Desintegrat... %	Factor 3 C: % MCC in ... %	Response 1 Dissolution at ... min	Respons... Content ... % RSD	Respons... Fcc value	Respons... Tablet ha... kP
1	9	10.00	1.00	33.30	99.5	4.1	6.16	9.1
2	6	30.00	1.00	33.30	77	2.9	8.46	8.3
3	4	10.00	5.00	33.30	98.7	4	6.09	9.1
4	5	30.00	5.00	33.30	86	3.2	8.46	8.6
5	2	10.00	1.00	66.70	99	5	4.97	13.5
6	10	30.00	1.00	66.70	76	3.8	7.56	12.5
7	7	10.00	5.00	66.70	99	5.1	4.77	12.9
8	11	30.00	5.00	66.70	84	4	7.25	13.2
9	1	20.00	3.00	50.00	91	4	6.62	10.6
10	8	20.00	3.00	50.00	89.4	3.9	6.66	10.9
11	3	20.00	3.00	50.00	92	4.1	6.46	11.3

CQAs

## Avaliando os resultados:

1º passo: Avalie cada CQA individualmente:

As variáveis de entrada que afetam um dado CQA podem não afetar outro, ou afetar na direção oposta! Por exemplo, para CQA 1 (Dissolução em 30 min.): ao diminuir o tamanho de partícula do fármaco, a dissolução em 30 minutos aumenta (desejável) porém a fluidez é prejudicada, pois partículas menores têm pior capacidade de fluxo ☺



Atenção para os sinais dos efeitos:

- Efeito positivo
- Efeito negativo

Com base nos efeitos significativos postule modelos para cada CQA

# Exemplo



## Avaliação estatística dos modelos

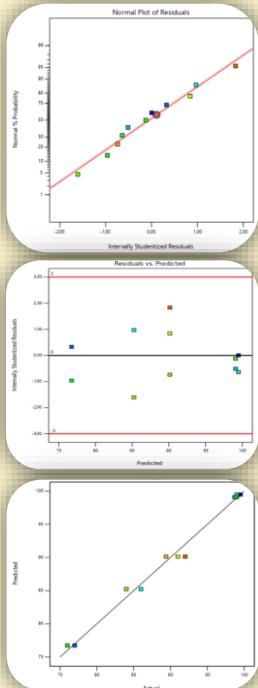
Valide estatisticamente *cada um* dos modelos postulados: Análise da variância (ANOVA), análise de resíduos, qualidade do ajuste ( $R^2$ ,  $R^2$  ajustado,  $R^2$  predito), valores previstos vs valores reais) etc. *Esta etapa é muito importante para ter confiabilidade nos modelos.*

### Ex: Modelo 1 - Dissolução em 30'

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
<b>Model</b>	742.19	3	247.40	219.84	< 0.0001	significant
A-Drug Substance PS	669.78	1	669.78	595.19	< 0.0001	
B-Desintegrant Level	32.81	1	32.81	29.15	0.0010	
AB	39.60	1	39.60	35.19	0.0006	
<b>Residual</b>	7.88	7	1.13			
Lack of Fit	4.44	5	0.8875	0.5160	0.7618	not significant
Pure Error	3.44	2	1.72			
<b>Cor Total</b>	750.07	10				

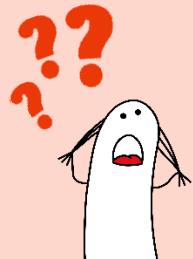


<b>R<sup>2</sup></b>	0,9895
<b>Adjusted R<sup>2</sup></b>	0,9850
<b>Predicted R<sup>2</sup></b>	0,9776



## Resumo dos resultados:

- ✓ Tamanho de partícula tem um impacto significativo na dissolução, uniformidade de conteúdo e fluidez: Partículas menores aumentam a dissolução, no entanto, impactam negativamente na uniformidade de conteúdo e na fluidez;
- ✓ O nível do desintegrante (croscarmelose) intragrangular mostrou um impacto significativo na dissolução, bem como a sua **interação com o tamanho de partícula**: o desintegrante apresentou maior impacto na dissolução quando o tamanho de partícula é maior;
- ✓ A porcentagem de Celulose na mistura Celulose/Lactose apresentou um impacto significativo na fluidez, uniformidade de conteúdo e dureza. Aumentando a % MCC a dureza é aumentada mas a fluidez diminui, além de impactar negativamente na uniformidade de conteúdo, conforme evidenciado pelo aumento do % RSD.



# Exemplo



E agora, como juntar todas as informações para estabelecer uma região que atende todos os CQAs simultaneamente?

## Otimização de várias respostas



### 2º passo

Estabeleça os objetivos e as regiões de aceitação para cada CQA

	Responses	Goal	Acceptable Ranges
Y <sub>1</sub>	Dissolution at 30 min (%) (with hardness of 12.0 kP)	Maximize	≥ 80%
Y <sub>2</sub>	Disintegration time (min) (with hardness of 12.0 kP)	Minimize	< 5 min
Y <sub>3</sub>	Tablet content uniformity (% RSD)	Minimize % RSD	< 5%
Y <sub>4</sub>	Assay (% w/w)	Target at 100% w/w	95.0-105.0% w/w
Y <sub>5</sub>	Powder blend flow function coefficient (ffc)	Maximize	> 6
Y <sub>6</sub>	Tablet hardness @ 5 kN (kP)	Maximize	> 5.0 kP
Y <sub>7</sub>	Tablet hardness @ 10 kN (kP)	Maximize	> 9.0 kP
Y <sub>8</sub>	Tablet hardness @ 15 kN (kP)	Maximize	> 12.0 kP
Y <sub>9</sub>	Friability @ 5 kN (%)	Minimize	< 1.0%
Y <sub>10</sub>	Friability @ 10 kN (%)	Minimize	< 1.0%
Y <sub>11</sub>	Friability @ 15 kN (%)	Minimize	< 1.0%
Y <sub>12</sub>	Degradation products (%) (observed at 3 months, 40 °C/75% RH)	Minimize	ACE12345: NMT 0.5% Any unknown impurity: NMT 0.2% Total impurities: NMT 1.0%

### 3º passo

Utilize os modelos para fazer a busca pela região de aceitação de todos os CQAs dentro do domínio experimental

➤ Existem 2 maneiras de realizar esta busca:

#### Otimização gráfica

Sobreposição de mapas de contorno

#### Otimização numérica

Funções de deseabilidade

Baseia-se na **intersecção** das regiões de aceitação para cada um dos CQAs, gerando uma região única que atende a todas, conhecida como '**Overlay graph**'. Ferramenta simples que funciona bem quando existe um critério do tipo 'faixa' (aceitável entre dois valores)

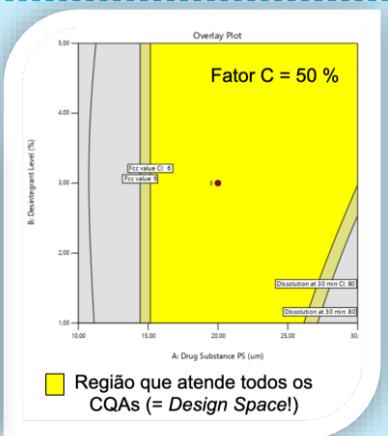
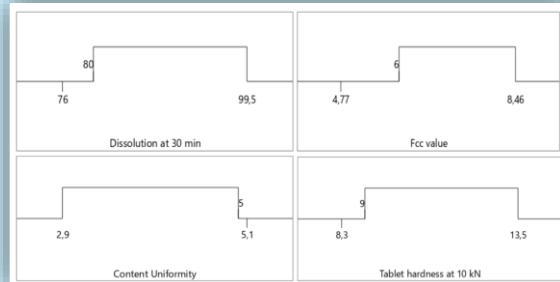
Um conceito mais elaborado - conforme será explicado a seguir. É uma ferramenta **mais flexível** para encontrar um compromisso entre diferentes respostas, especialmente se elas forem conflitantes.

# Exemplo



## Otimização gráfica (Overlay)

Faixas de aceitação (critérios retangulares):



## Funções de desejabilidade



Conceito descrito por Derringer e Suich (Derringer G., Suich R., *J. Qual. Tech.* 12 (1980) 214).

- Associa-se a cada resposta  $y_i$  uma **função de desejabilidade parcial**,  $d_i$ , que pode ter valores de **0 a 1**, de acordo com o valor alvo para aquela resposta. O valor de desejabilidade parcial é calculado para todos os pontos do domínio experimental, empregando a equação do modelo (**por isto é importante valida-lo!!**)
- As funções de desejabilidade parciais são combinadas em um valor de desejabilidade global,  $D$ , obtida pela **média geométrica\*** das **desejabilidades parciais**, tornando-se um problema de otimização de apenas uma resposta!



$$M = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdots x_n}$$

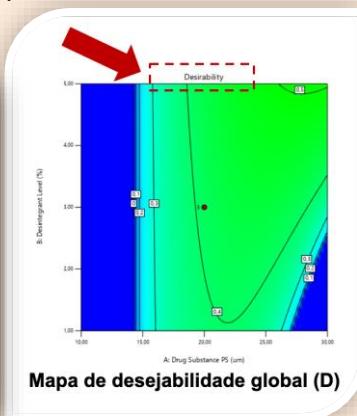
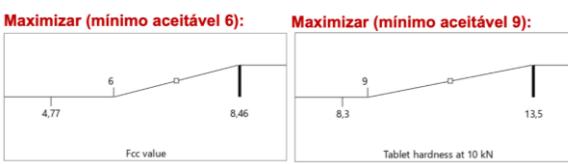
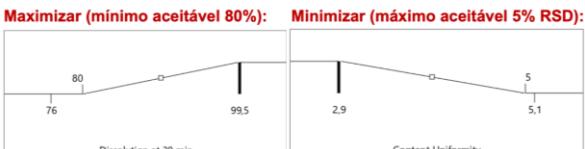
\* Motivo do uso da media geométrica: Caso **uma** função de desejabilidade parcial retorne o valor zero, ela irá zerar a desejabilidade global !!

# Exemplo

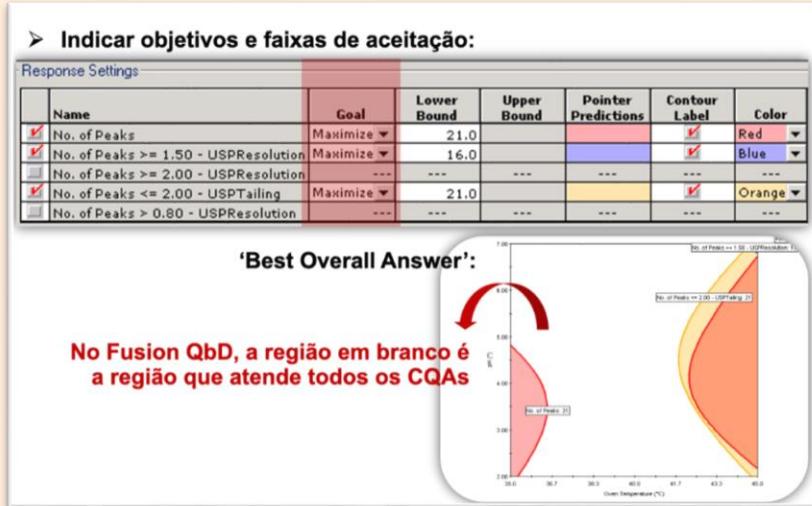


## Funções de desejabilidade

→ Com as funções de desejabilidade existe a possibilidade de flexibilizar a elaboração dos critérios:



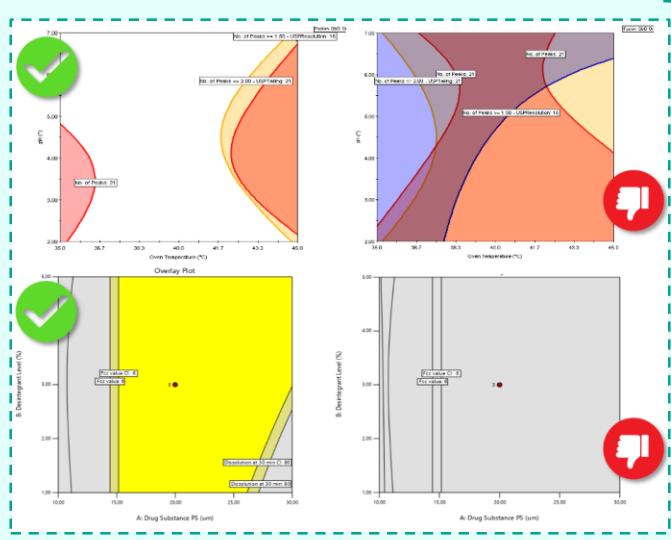
- Pareceu um conceito complexo? Não se preocupe!! A maioria dos softwares de DOE implementam este conceito de maneira muito simples e intuitiva!
- Os gráficos anteriores foram gerados no software Design Expert (StatEase). Veja outro exemplo no software Fusion QbD (S-Matrix):



# Se os CQAs não forem atendidos



→ Se não for possível encontrar um compromisso entre todos os CQAs não haverá região em amarelo (Design Expert) ou branco (Fusion QbD):



## Nestes casos:

- Repense suas variáveis de entrada (ou repense as *faixas* das suas variáveis de entrada)
- Repense seus critérios de aceitação (se possível).

## Referência para estudo

Contents lists available at ScienceDirect  
**Talanta**  
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/talanta](http://www.elsevier.com/locate/talanta)

Review

**Experimental design and multiple response optimization. Using the desirability function in analytical methods development**

**Luciana Vera Candioti <sup>a,c</sup>, María M. De Zan <sup>b,\*</sup>, María S. Cámaras <sup>b</sup>, Héctor C. Goicoechea <sup>a,c,✉,1</sup>**

<sup>a</sup> Laboratorio de Desarrollo Analítico y Quimiometria (LADAQ), Cátedra de Química Analítica I, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, C.C. 242, 53000ZAA Santa Fe, Argentina  
<sup>b</sup> Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (LCCM), Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, C.C. 242, 53000ZAA Santa Fe, Argentina  
<sup>c</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Avda. Rivadavia 1917, CP C1033AAJ, Buenos Aires, Argentina

**Dica**

**ARTICLE INFO**

**Article history:**  
Received 6 November 2013  
Received in revised form  
21 January 2014  
Accepted 23 January 2014  
Available online 12 February 2014

**Keywords:**  
Experimental design  
Response transformation  
Multiple response optimization  
Desirability function

**ABSTRACT**

A review about the application of response surface methodology (RSM) when several responses have to be simultaneously optimized in the field of analytical methods development is presented. Several critical issues like response transformation, multiple response optimization and modeling with least squares and artificial neural networks are discussed. Most recent analytical applications are presented in the context of analytico-laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (LCCM), Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, C.C. 242, 53000ZAA Santa Fe, Argentina. Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos (LCCM), Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, C.C. 242, 53000ZAA Santa Fe, Argentina. Technical method development, especially in multiple response optimization procedures using the desirability function.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

LabFarQui - Laboratório de Pesquisas Farmacêuticas e Químicas

# DoE sequencial

## Exemplo



Drug Development and Industrial Pharmacy

ISSN: 0363-9045 (Print) 1520-5762 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/iddi20>

**Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development**

Stavros N. Politis, Paolo Colombo, Gaia Colombo & Dimitrios M. Rekkas

To cite this article: Stavros N. Politis, Paolo Colombo, Gaia Colombo & Dimitrios M. Rekkas (2017) Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development, Drug Development and Industrial Pharmacy, 43:6, 889-901, DOI: [10.1080/03639045.2017.1291672](https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672)

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672>

### Example 3.3

This example is the application of a sequential experimentation for studying the effect of three factors (binder level, disintegrant level, and compaction force) on two CQAs (tablet hardness and disintegration time).

The factor levels and response values for all the experiments of the example are presented in [Table 7](#). It should be noted that in this table:

- Experiments 1–8 represent the full two-level factorial for three factors.
- Experiments 15–17 are replications of the center point combination. The replicates are necessary to estimate the experimental

**Table 7.** Design matrix for the factorial designs of Example 3.3.

Std	Factors			Responses	
	A: Binder level (%)	B: Disintegrant level (%)	C: Compaction force (kN)	Disintegration time (min)	Hardness (Nt)
1	2.0	2.0	10	6.6	55
2	5.0	2.0	10	6.9	86
3	2.0	5.0	10	1.5	52
4	5.0	5.0	10	2.9	84
5	2.0	2.0	20	12.2	82
6	5.0	2.0	20	13.5	184
7	2.0	5.0	20	4.1	88
8	5.0	5.0	20	4.7	197
9	2.0	3.5	15	5.4	76
10	5.0	3.5	15	6.7	134
11	3.5	2.0	15	9.1	116
12	3.5	5.0	15	3.1	107
13	3.5	3.5	10	4.1	62
14	3.5	3.5	20	7.2	142
15	3.5	3.5	15	5.1	109
16	3.5	3.5	15	4.9	114
17	3.5	3.5	15	5.4	104

→ Vamos analisar os resultados e comparar com o artigo!



# Exemplo



## CQA 1: tempo de desintegração

Half-Normal plot

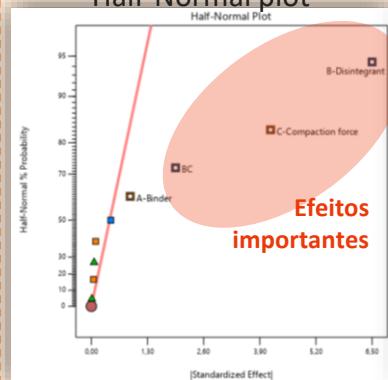
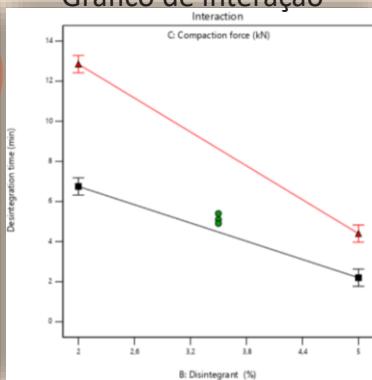


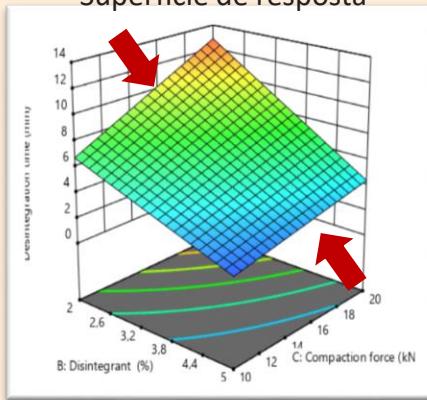
Gráfico de interação



→ Interação BC (%Desintegrante vs Força de compressão)

Interação BC: Quanto maior a % de desintegrante, mais rápida é a desintegração e torna-se menos dependente da força de compressão.

Superfície de resposta



## Avaliação do modelo linear:

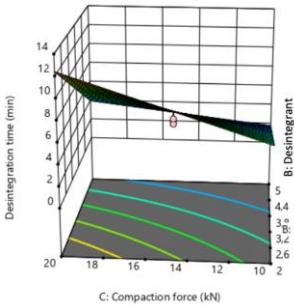
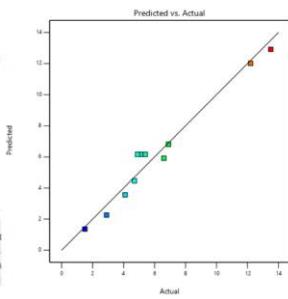
### Curvature Check

You have center points in your design, with a factorial model. These points are used to test whether there is curvature in the data. If curvature is detected, a factorial model may not be appropriate.

Term	Adjusted F-value	Model p-value
Model	287.81	< 0.0001 significant
Curvature	39.33	0.0015 significant
Lack of Fit	2.26	0.3211

### Curvature Term

Curvature appears significant. Augment to a Response Surface to want to explain what is causing the curvature or if curvature is in direction for your goal. Proceeding with the analysis with the curv included is equivalent to ignoring the data from the center point.

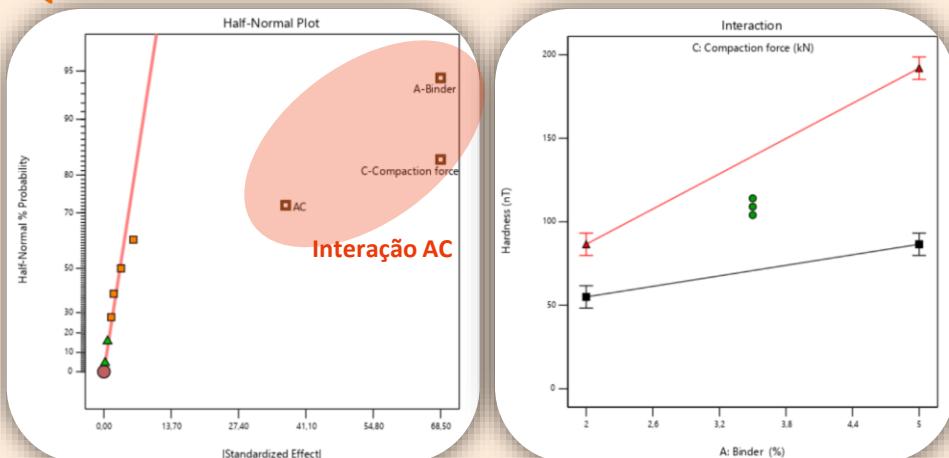


→ Modelo linear não está bem ajustado!

# Exemplo



## CQA 2: dureza



Interações estão presentes o tempo todo no desenvolvimento farmacêutico 😊

## Avaliação do modelo linear

### Curvature Check

You have center points in your design, with a factorial model. These points are used to test whether there is curvature in the data. If curvature is detected, a factorial model may not be appropriate.

Term	Adjusted F-value	Model p-value	
Model	270,53	< 0,0001	significant
Curvature	2,49	0,1656	
Lack of Fit	1,09	0,5300	

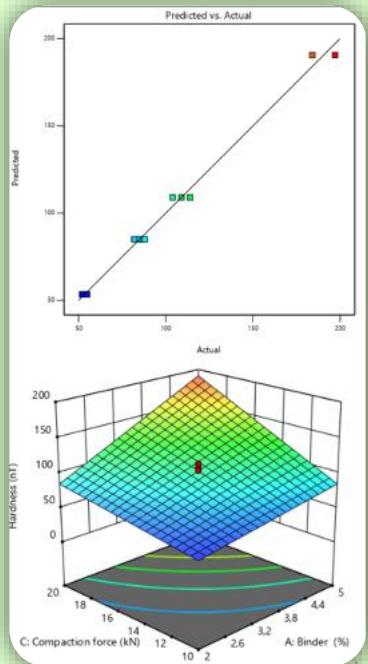
Curvature Term

Curvature appears **insignificant**. Consider removing the curvature term to simplify the analysis.

[Remove Curvature Term](#)

Removing the curvature term will produce a simpler model and is recommended in this situation. Be sure to check the Lack of Fit test as part of model diagnostics after removing the curvature term.

→ **Modelo linear OK!**



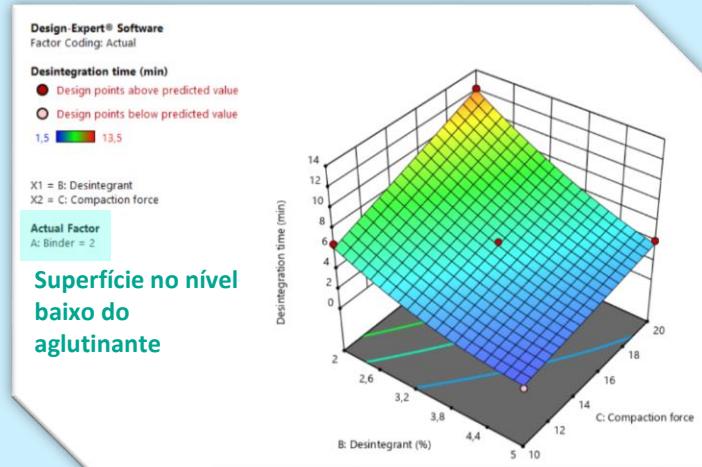
# Exemplo



## Lições aprendidas:

- 1) Cada output (CQA) é impactado de forma diferente pelos *inputs*
- 2) Modelo linear pode ser adequado para um CQA mas não para outro

## Planejamento CCD (*Central Composite Design*) para modelar tempo de desintegração:



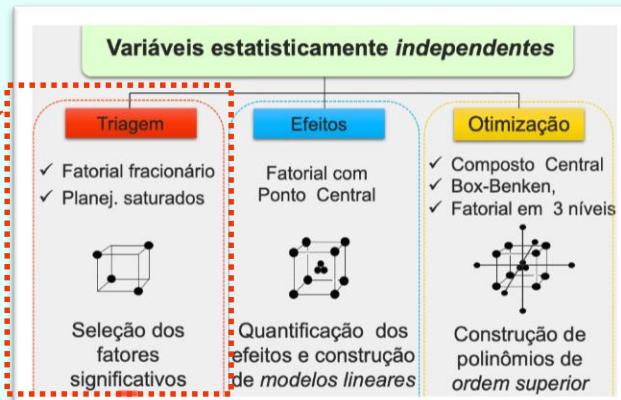
Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
<b>Model</b>	154,68	5	30,94	134,71	< 0,0001	significant
A-Binder	2,40	1	2,40	10,46	0,0080	
B-Desintegrant	102,40	1	102,40	445,90	< 0,0001	
C-Compaction force	38,81	1	38,81	168,99	< 0,0001	
BC	7,61	1	7,61	33,12	0,0001	
B <sup>2</sup>	3,46	1	3,46	15,08	0,0025	
<b>Residual</b>	2,53	11	0,2296			
Lack of Fit	2,40	9	0,2666	4,21	0,2067	not significant
Pure Error	0,1267	2	0,0633			
<b>Cor Total</b>	157,20	16				

→ Tarefa: Determine o DS considerando as duas respostas e seus respectivos modelos!



# Métodos de planejamento

## Planejamentos para triagem



Vamos considerar um Planejamento  $2^4$  completo (16 experimentos):

Experimento	Fator 1	Fator 2	Fator 3	Fator 4	Coluna para cálculo do efeito 123
1	-1	-1	-1	-1	-1
2	1	-1	-1	-1	1
3	-1	1	-1	-1	1
4	1	1	-1	-1	-1
5	-1	-1	1	-1	1
6	1	-1	1	-1	-1
7	-1	1	1	-1	-1
8	1	1	1	-1	1
9	-1	-1	-1	1	-1
10	1	-1	-1	1	1
11	-1	1	-1	1	1
12	1	1	-1	1	-1
13	-1	-1	1	1	1
14	1	-1	1	1	-1
15	-1	1	1	1	-1
16	1	1	1	1	1

Em um planejamento fatorial fracionário  $2^{4-1}$  serão realizados apenas os 8 experimentos indicados em vermelho

→ A questão central em Planejamentos fracionários é selecionar com muito cuidado o subconjunto de experimentos que será realizado!

# Fração ½ de um planejamento 2<sup>4</sup>

→ Para selecionar quais experimentos deverão ser realizados precisamos estabelecer **relações geradoras**, que irão definir quais efeitos serão confundidos:

A melhor relação geradora neste caso é

$$4 = 123$$

- O efeito do fator 4 e o efeito de interação 123 estão *misturados ou confundidos entre si* (verifique na Tabela anterior que os experimentos selecionados apresentam coincidência de sinais entre fator 4 e 123 – colunas destacadas em amarelo);
- O mesmo acontece com os demais efeitos principais, ou seja: **Efeitos principais serão confundidos** (os valores calculados serão na verdade a soma) **com os efeitos de terceira ordem** – os quais tendem a não ser significativos. **Portanto é possível estimar efeitos principais de forma ‘pura’** ☺

➤ **No entanto efeitos de interação binária estão confundidos entre si** ☹

Este é um fatorial fracionário de **Resolução IV** (Resolução = número de fatores que compõem a relação geradora mais curta): Notação:  $2_{IV}^{4-1}$ . Estes planejamentos são mostrados **em amarelo no Design Expert**, indicando que pode-se prosseguir com o planejamento, mas tenha ciência de que pode-se perder alguma informação relevante.

No caso de 5 fatores em dois níveis teríamos 32 experimentos. Uma fração meia com relação geradora **5 = 1234** forneceria um planejamento com **Resolução V (verde no DE)**, indicando que pode-se prosseguir sem problemas; Notação:  $2_5^{5-1}$ . Neste, os efeitos principais se confundem com efeitos de quarta ordem, os quais certamente não são significativos.

✓ No caso de 3 fatores em dois níveis teríamos 8 experimentos. Uma fração meia com relação geradora **3 = 12** forneceria um planejamento com **Resolução III (vermelho no DE)**, indicando que é melhor não prosseguir). Notação:  $2_{III}^{3-1}$ . Neste, os efeitos principais se misturam com os efeitos de segunda ordem, os quais podem ser significativos.



# Resolução e efeitos confundidos

**2<sub>IV</sub><sup>4-1</sup>**

**Factorial Effects Aliases**

Estimated Term	Aliased Terms
Intercept	= Intercept
A	= A + BCD
B	= B + ACD
C	= C + ABD
D	= D + ABC
AB	= AB + CD
AC	= AC + BD
AD	= AD + BC

! 

↓

Term	Generator
D	ABC

16 → 8 experimentos

**2<sub>V</sub><sup>5-1</sup>**

**Factorial Effects Aliases**

Estimated Term	Aliased Terms
Intercept	= Intercept
A	= A
B	= B
C	= C
D	= D
E	= E
AB	= AB + CDE
AC	= AC + BDE
AD	= AD + BCE
AE	= AE + BCD
BC	= BC + ADE
BD	= BD + ACE

↓

Term	Generator
E	ABCD

32 → 16 experimentos

**2<sub>III</sub><sup>3-1</sup>**

**Factorial Effects Aliases**

Estimated Term	Aliased Terms
Intercept	= Intercept + ABC
A	= A + BC
B	= B + AC
C	= C + AB

↓

Term	Generator
C	AB

8 → 4 experimentos



→ Um planejamento  $2^{5-2}$  também tem resolução III:

Efeitos principais são misturados com interações binárias e/ou ternárias



**2<sub>III</sub><sup>5-2</sup>**

**Factorial Effects Aliases**

Estimated Term	Aliased Terms
Intercept	= Intercept + ABD + ACE
A	= A + BD + CE
B	= B + AD + CDE
C	= C + AE + BDE
D	= D + AB + BCE
E	= E + AC + BCD
BC	= BC + DE + ABE + ACD
BE	= BE + CD + ABC + ADE

↓

Term	Generator
D	AB
E	AC

8 experimentos



Para 'cortar' o planejamento ao meio duas vezes, precisamos de duas relações geradoras!

# Aumentando o número de variáveis

**2<sub>VI</sub>** 6-1

## Factorial Effects Aliases

Estimated Term	Aliased Terms
Intercept	= Intercept
A	= A
B	= B
C	= C
D	= D
E	= E
F	= F
AB	= AB
AC	= AC
AD	= AD
AE	= AE
AF	= AF
BC	= BC
BD	= BD
BE	= BE
BF	= BF
CD	= CD
CE	= CE
CF	= CF
DE	= DE
DF	= DF
EF	= EF
ABC	= ABC + DEF
ABD	= ABD + CEF



32 experimentos  
(é muito?)

Term	Generator
F	ABCDE

**2<sub>IV</sub>** 6-2

## Factorial Effects Aliases

Estimated Term	Aliased Terms
Intercept	= Intercept
A	= A + BCE + DEF
B	= B + ACE + CDF
C	= C + ABE + BDF
D	= D + ABF + BCF
E	= E + ABC + ADF
F	= F + ADE + BCD
AB	= AB + CE
AC	= AC + BE
AD	= AD + EF
AE	= AE + BC + DF
AF	= AF + DE
BD	= BD + CF
BF	= BF + CD
BD	= ABD + ACF + BEF + CDE
ABF	= ABF + ACD + BDE + CEF

Term	Generator
E	ABC
F	BCD

16 experimentos



OK para triagem  
de efeitos  
principais!

**2<sub>III</sub>** 6-3

## Factorial Effects Aliases

Estimated Term	Aliased Terms
Intercept	= Intercept + ABD + ACE + BCF + DEF
A	= A + BD + CE + BEF + CDF
B	= B + AD + CF + AEF + CDE
C	= C + AE + BF + ADF + BDE
D	= D + AB + EF + ACF + BCE
E	= E + AC + DF + ABF + BCD
F	= F + BC + DE + ABE + ACD
AF	= AF + BE + CD + ABC + ADE + BDF + CEF

8 experimentos



**2<sub>IV</sub>** 7-3

## Factorial Effects Aliases

Estimated Term	Aliased Terms
Intercept	= Intercept
A	= A + BCE + BFG + CDG + DEF
B	= B + ACE + AFG + CDF + DEG
C	= C + ABE + ADG + BDF + EFG
D	= D + ACG + AEF + BCF + BEG
E	= E + ABC + ADF + BDG + CFG
F	= F + ABG + ADE + BCD + CEG
G	= G + ABF + ACD + BDE + CEF
AB	= AB + CE + FG
AC	= AC + BE + DG
AD	= AD + CG + EF
AE	= AE + BC + DF
AF	= AF + BG + DE
AG	= AG + BF + CD
BD	= BD + CF + EG
ABD	= ABD + ACF + AEG + BCG + BEF + CDE + DFG

16 experimentos

Term	Generator
E	ABC
F	BCD
G	ACD

OK para triagem  
de efeitos  
principais!

**2<sub>III</sub>**<sup>7-4</sup>: estudando 7 fatores com 8 experimentos

#### Factorial Effects Aliases

Estimated Term	Aliased Terms
Intercept	= Intercept + ABD + ACE + AFG + BCF + BEG + CDG + DEF
A	= A + BD + CE + FG + BCG + BEF + CDF + DEG
B	= B + AD + CF + EG + ACG + AEF + CDE + DFG
C	= C + AE + BF + ABG + ADF + BDE + EFG
D	= D + AB + CG + EF + ACF + AEG + BCE + BFG
E	= E + AC + BG + DF + ABF + ADG + BCD + CFG
F	= F + AG + BC + DE + ABE + ACD + BDG + CEG
G	= G + AF + BE + CD + ABC + ADE + BDF + CEF

Nunca use  
Planejamentos de  
Resolução III para  
construção de  
modelos, superficies  
ou *Design Space!*

#### Plackett-Burman Design

Specialized design for 2 to 47 factors where each factor is set to 2 levels. Use if you can assume the absence of two-factor interactions, otherwise use a higher resolution fractional factorial design. Useful for ruggedness testing where you hope to find little or no effect on the response due to any of the factors.

Factors: 11 (11, 19, 23, ..., 47)  
 Horizontal  
 Vertical

	Name	Units	Type	Low	High
A [Numeric]	A		Numeric	-1	1
B [Numeric]	B		Numeric	-1	1
C [Numeric]	C		Numeric	-1	1
D [Numeric]	D		Numeric	-1	1
E [Numeric]	E		Numeric	-1	1
F [Numeric]	F		Numeric	-1	1
G [Numeric]	G		Numeric	-1	1
H [Numeric]	H		Numeric	-1	1
J [Numeric]	J		Numeric	-1	1
K [Numeric]	K		Numeric	-1	1
L [Numeric]	L		Numeric	-1	1

**Warning:** No attempt is made to optimize the aliases for Plackett and Burman Designs. We recommend you use Regular Two-Level factorial designs if possible.

## Resumo

Em termos de custo benefício considerando o número de variáveis:

Número de fatores	Fatorial Fracionário				Fatorial Completo	
	Res IV		Res V/VI		Design	N
	Design	N	Design	N		
2					$2^2$	4
3					$2^3$	8
4	$2^{4-1}$	8			$2^4$	16
5			$2^{5-1}$	16		
6	$2^{6-2}$	16	$2^{6-1}$	32		
7	$2^{6-3}$	16				
8	$2^{8-4}$	16				
9	$2^{8-4}$	32				

- ✓ **Res.V/VI:** Fornecem resultados muito próximos aos Planejamentos completos.
- ✓ **Resolução IV:** Permitem estimar efeitos principais sem confundimento – ótimo para triagem!! (*Evite Planejamentos de Res III mesmo para triagem – use apenas em testes de robustez em regiões muito pequenas nas quais não se espera nenhum efeito significativo*).