



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

**Gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának
statisztikai elemzése**

Tézisfüzet

Szerző:

Lakné Komka Kinga
okleveles biomérnök

Témavezető:

Dr. Kemény Sándor
egyetemi tanár

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszék

2010

1. Bevezetés

Bármely gyógyszerkészítmény piacra kerülésének feltétele a törzskönyveztetés. A több száz oldalas törzskönyvi dokumentációban kiemelt helyet foglal el a gyógyszerkészítmény eltarthatósági idejének meghatározására végzett stabilitásvizsgálat részletes leírása és statisztikai elemzése. A gyógyszergyárak alapvető piaci érdeke, hogy készítményeik becsült eltarthatósági ideje minél pontosabb és a lehető leghosszabb legyen. E kívánalom eléréséhez a megfelelően választott és helyesen alkalmazott statisztikai módszerek kiváló segítséget nyújtanak.

A stabilitásvizsgálat statisztikai értékelésének jelenlegi módszerével már diplomamunkám¹ keretében megismerkedtem. Az ott szerzett tapasztalatok, a témával foglalkozó irodalom ellentmondásai, valamint a gyógyszergyárak látható igénye adta az indíttatást a témakörben való elmélyülésre, és új, az eddigi eljárásoknál pontosabb és megbízhatóbb statisztikai módszerek kidolgozására.

2. Irodalmi háttér, célkitűzések

Gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának célja annak megállapítása, hogy az idő múlásával a különböző környezeti tényezők (hőmérséklet, nedvességtartalom, fény stb.) hatására hogyan változik az adott gyógyszer minősége (külleme, hatóanyag-tartalma, bomlástermékek koncentrációja stb.). Ezen ismeretek felhasználásával nyílik lehetőség az ajánlott tárolási körülmények és az eltarthatósági idő meghatározására.

Egy teljes stabilitásvizsgálati terv két különböző típusú vizsgálatot foglal magában: hosszúlejáratú stabilitásvizsgálatot, amely során a gyógyszert számára

¹ Komka Kinga: Gyógyszeripari eljárások statisztikai elemzése, *Diplomamunka*, BME Vegyipari Műveletek Tanszék, 2000

kedvező környezeti paraméterek között tárolják, és a magasabb hőmérsékletű és/vagy nedvességtartalmú tárolás alkalmazásával végzett gyorsított stabilitásvizsgálatot. Doktori munkámban kizárólag a hosszúlejárátú stabilitásvizsgálat statisztikai elemzésével foglalkoztam.

A hosszúlejárátú stabilitásvizsgálat során a gyártástól számított meghatározott időközönként (az első évben háromhavonta, a második évben félévente, majd ezután évente) mintát vesznek az előírt körülmények között tárolt, stabilitásvizsgálatra eltett szarzsokból (gyártási tételekből), majd elvégzik a szükséges fizikai, kémiai, gyógyszerészeti és mikrobiológiai vizsgálatokat. Doktori munkám során csak a gyógyszerkémiai vizsgálatok értékelésével, azon belül pedig főleg a hatóanyag-tartalom vizsgálatából származó stabilitási adatokkal foglalkoztam. Hogy a gyártás során elkerülhetetlen ingadozásokat is figyelembe vehessék, a stabilitásvizsgálat kivitelezéséhez minimálisan három szarzsra van szükség.

A stabilitásvizsgálat kivitelezésére és statisztikai elemzésére vonatkozó jelenleg érvényes és (Európában, az USA-ban és Japánban) egységes előírásokat két ICH Guideline^{2,3} tartalmazza.

Egy adott gyógyszerkészítmény eltarthatósági idejének azt az időtartamot tekintjük, mely alatt a gyógyszer - feltételezve a csomagoláson feltüntetett tárolási körülményeket - a rá vonatkozó elfogadási (specifikációs) kritériumoknak megfelel. Meghatározására az ICH Guideline az alábbi statisztikai módszert ajánlja: a hatóanyag-tartalom (egyirányú) változása szempontjából eltarthatósági időnek azt az időpontot tekintjük, amelynél az átlagos degradálódási görbe 95%-os alsó egyoldali konfidencia-sávja metszi a hatóanyag-tartalom alsó tőrés határát. Természetesen hasonló definíció

² ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (Second Revision), 2003

³ ICH Harmonised Tripartite Guideline Q1E: Evaluation for Stability Data, 2003

fogalmazható meg a többi vizsgálandó tulajdonság szempontjából is. Az eltarthatósági idő becslése tehát a stabilitási adatokat megfelelően leíró degradációs függvény megtalálásán, valamint az ismereteink pontatlanságát kifejező bizonytalansági tartomány számításán alapul.

Doktori dolgozatomban kizárólag lineáris degradációs függvényekkel foglalkoztam. Ekkor az ICH Guideline szerint a stabilitási adatokra illesztendő statisztikai modell egy varianciaanalízissel kombinált regresszióanalízis, mely egy kategorikus változót (a sarzs faktort) és egy folytonos változót (a tárolási időt) tartalmaz.

A mért stabilitási adatok az illesztett egyenes körül négy különböző bizonytalansági forrás (a sarzsok közötti és a sarzsokon belüli inhomogenitás, az analitikai mérés körülményeinek különbözősége és az analitikai mérés hibája) miatt ingadozhatnak. A statisztikai elemzéskor a valóság ismeretének ezt a pontatlanságát az illesztett egyenes körüli megbízhatósági tartomány számításával vesszük figyelembe, melyre az ICH Guideline a konfidencia-sávot javasolja.

Az ICH Guideline előírásainak számos pontjáról a szakirodalomban ma is élénk vita folyik. Ezek közül két lényeges problémakört említek meg, melyekkel doktori munkám során kiemeltem foglalkoztam:

- a statisztikai modellben figyelembeveendő faktorok száma, jellege (rögzített vagy véletlen) és struktúrája (keresztosztályozás vagy hierarchikus osztályozás)
- a konfidencia-sáv alkalmazásának jogossága, ill. helyette más bizonytalansági tartomány használata

A fentieket összegezve doktori munkám célja a stabilitásvizsgálat jelenlegi statisztikai modelljének kritikája és továbbfejlesztése az eltarthatósági idő valóságnak megfelelőbb becslése érdekében.

3. Számítási módszerek

A gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának statisztikai elemzése a matematikai statisztika szerteágazó világából a következő témaköröket érinti: regresszióanalízis, varianciaanalízis (ANOVA), ill. e kettő kombinációjaként kapható általános lineáris modell (General linear model), valamint a különböző bizonytalansági intervallumok (konfidencia-, jóslási - és tolerancia-sáv) számítása.

A doktori munkám során végzett statisztikai számítások - ahol ezt külön nem jeleztem - a kutatócsoportban általánosan használt STATISTICA szoftver 6.1 verziójával⁴ készültek.

A kutatás során azonban felmerült néhány olyan statisztikai probléma, melynek megoldására a STATISTICA szoftver nem volt elegendő. Az analízis-időpont faktor újradefiniálásakor kapott kevert modell (ld. 4.1. fejezet) elemzéséhez a szoftverbe épített Visual Basic programnyelvet is alkalmaztam, valamint a kapott eredményeket összehasonlítottam más statisztikai szoftverek (SAS, SPSS) eredményeivel. A tolerancia-intervallumos stabilitásvizsgálati modellek (ld. 4.2. fejezet) összehasonlítására végzett szimulációs számításokat MATHEMATICA szoftverben⁵ írt programmal végeztem.

4. Eredmények

A disszertációban bemutatott kutatási munka három részre tagolható aszerint, hogy a gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának statisztikai elemzését mely ponton érinti. Az első két témakörben a jelenlegi statisztikai modell pontosítására törekedtem. A harmadik témakörben - új problémafelvetésként - a stabilitási adatok ingadozásának előzetes becslésére tettem kísérletet.

⁴ StatSoft, Inc. (2003). STATISTICA (data analysis software system), version 6.1. www.statsoft.com.

⁵ Wolfram Mathematica. version 6.0.0 (2007)

4.1. A stabilitásvizsgálat statisztikai modelljében szereplő analízis–időpont faktor újraértelmezése

Az ICH Guideline által ajánlott statisztikai modell két tényezőt vesz figyelembe: a vizsgált sarzsok különbözőségét, valamint a tárolás során jelentkező hatóanyagtartalom-változást. A stabilitásvizsgálat során jelentkező egyéb ingadozási forrásokat egyetlen, véletlen jellegű hibataggal jellemzi. A modell tehát a stabilitási adatok ingadozásának egyik fő (legtöbbször a legjelentősebbnek bizonyuló) ingadozási forrásával, az időben egymástól igen távoli analízis-időpontok okozta különböző analitikai körülmények hatásával egyáltalán nem foglalkozik.

Az analízis-időpontok különbözősége okozta reprodukálhatósági hiba figyelembevételére vonatkozó irodalmi javaslatok közül Norwood⁶ cikke érdemel említést, mely a stabilitásvizsgálat statisztikai modelljét egy új faktorral, az analízis időpontjával (δ_{ij}) bővíti:

$$y_{ijk} = \mu_i + \beta x_{ij} + \delta_{ij} + \varepsilon_{ijk},$$

ahol y_{ijk} az i -edik sarzs mért hatóanyag-tartalma a j -edik tárolási időpont k -adik ismételt mérésekor

μ_i a sarzs faktor i -edik szintje, $i=1, \dots, r$

β a degradációs ráta

x_{ij} az i -edik sarzs j -edik tárolási/vizsgálati időpontja, $j=1, \dots, n_i$

δ_{ij} a sarzs-idő kombinációkhoz kapcsolódó hibakomponens (azaz a reprodukálhatósági hiba)

ε_{ijk} a sarzs-idő kombinációkon belüli hibakomponens (azaz az ismételhetségi hiba)

Norwood modelljében minden egyes sarzs-idő kombináció (ij) az analízis-időpont faktor más és más szintjéhez tartozik. Ez egyben azt is jelenti, hogy a modell az egy adott időpontban érvényes reprodukálhatósági hibát sarzsonként

⁶ Norwood, T.E.: Statistical analysis of pharmaceutical stability data, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12(4), 553-560 (1986)

különbözőnek tekinti. Ezzel szemben a reprodukálhatósági hiba jellemzője éppen az, hogy az egy adott időpontban - akár különböző sarzsokból - végzett méréseket az analízis körülményeinek azonossága miatt ugyanaz a hibakomponens terheli. Mindezt a statisztika nyelvén megfogalmazva azt mondhatjuk, hogy a reprodukálhatósági hibának a modellben sarzstól független (nem pedig abba ágyazott) faktorként kell szerepelnie.

Az általam ajánlott új modell a Norwood-modellre épül, ám célja a reprodukálhatósági hiba valóságnak megfelelő figyelembevétele. Ez az analízis-időpont faktor újradefiniálását jelenti, mégpedig úgy, hogy az analízis-időpont faktor szintjeire az eddigi kettő (*ij*) helyett egy, eddig nem használt indexet (*t*) vezet be:

$$y_{ijk} = \mu_i + \beta x_{ij} + \delta_t + \varepsilon_{ijk},$$

ahol a változók jelentése - az analízis-időpont hatását kifejező δ_t faktor kivételével - megegyezik a Norwood-modellnél felsoroltakkal. Az analízis-időpont faktor új indexe (*t*) az analitikai mérés konkrét időpontjára (dátumára) utal, így a δ_t faktor az adott időpontban tapasztalható - sarzstól független - reprodukálhatósági hibát jelenti.

Fontosnak tartom kiemelni, hogy az analízis-időpont faktor újradefiniálásával a modellben két külön időskála jelenik meg, melyre az irodalomban eddig nem találunk példát. Az abszolút időskála a naptári évnek felel meg, és az analízis időpontok különbözőségét (azaz az eltérő analitikai körülmények okozta reprodukálhatósági hibát) jellemző véletlen faktorhoz kapcsolódik. A tárolási időskála a gyógyszer gyártása óta eltelt időt mutatja, és a degradációs rátához kötődik. A két időskála nem azonos egymással, ha a vizsgált sarzsok tárolása különböző időpontokban indul. Ez ugyan jelenleg még nem gyakori a gyógyszeriparban, de az eredmények elemzése szempontjából jelentős hozadéka lehet: meghosszabbíthatja a becsült eltarthatósági időt.

Az ICH Guideline rögzített faktorokat tartalmazó modelljét a véletlen jellegű analízis-időpont faktorról bővítve, ún. kevert (mixed) modellt kapunk, melynek statisztikai kezelése az átlagosnál nehezebb feladat. Megoldásához a rendelkezésemre álló STATISTICA szoftver önmagában nem is volt elegendő, azt a szoftverbe épített Visual Basic programnyelven írt programokkal kellett kiegészítenem.

A kutatás eredményeit az **1. tézisben** foglaltam össze.

4.2. Az eltarthatósági idő becslése tolerancia-intervallumon alapuló, többfaktoros modellel

A gyógyszerkészítmények eltarthatósági idejének becslésénél az adatok ingadozását kifejező bizonytalansági tartományra az ICH Guideline a konfidencia-sávot javasolja. A konfidencia-sávon alapuló megközelítés feltételezi, hogy a vizsgálandó tabletták sokaság homogén, és létezik egy, azt leíró igazi degradálódási függvény, melyet azonban a mérési bizonytalanság miatt csak pontatlanul ismerünk.

A modell: $y_{ijk} = \mu_i + \beta x_{ij} + \varepsilon_{ijk}$,

ahol y_{ijk} , μ_i , β és x_{ij} változók/paraméterek jelentése megegyezik a 4.1. fejezetben ismertettekkel, ε_{ijk} véletlen hiba pedig a mérési bizonytalanságot tartalmazza.

A konfidencia-sávok szemlélet helytelensége miatt az eltarthatósági idő becslésére egy másik bizonytalansági tartományt, a tolerancia-sávot javasoltam. A tolerancia-sávok megközelítés figyelembe veszi a tabletták között természetesen meglévő gyártási különbségeket, és azt a határt adja meg, amin belül a tabletták sokaság nagy hányadára (pl. 99%-ára) igaz, hogy a vizsgált jellemző (pl. a hatóanyag-tartalom) nagy (pl. 95%) valószínűséggel a határon

belül marad. A modell ekkor is az előbbi, csak az ε ingadozás következményére nem konfidencia- hanem tolerancia-sávot használunk.

Az irodalomban fellelhető korábbi tolerancia-sávok javaslatok^{7,8} helytelen számítási módszert alkalmaztak. Kezdeti kutatásommal párhuzamosan Kiermeier és társai⁹ is szorgalmazták a tolerancia-intervallum stabilitásvizsgálatokra való alkalmazását. Kiermeier tolerancia-intervallumon alapuló modellje azonban csak egy ingadozási forrást (a sarzson belüli inhomogenitást) veszi figyelembe, az analitikai bizonytalanságot elhanyagolja. Az általam kidolgozott tolerancia-intervallumon alapuló modell egyetlen sarzson belül is két ingadozási forrással - a tabletták különbözőségével és az analitikai mérés hibájával - számol. A modell szerkezete lehetővé teszi további ingadozási források (pl. a sarzsok különbözősége) egyszerű bevonását.

Az új modell a fejezet elején említetthez hasonló, csak megjelenik benne a sarzson belüli ingadozás, az inhomogenitás (δ_{ik}) is, ami véletlen faktor, és a μ_i sarzsonkénti különbözőség (ha több sarzs van), szintén lehet véletlen faktor:

$$y_{ijk} = \mu_i + \beta x_{ij} + \delta_{ik} + \varepsilon_{ijkl}.$$

Megemlítem, hogy a sarzson belül két ingadozási forrással (inhomogenitás és az analízis hibája) számoló stabilitásvizsgálati modellek elemzéséhez vizsgálati időpontonként többszöri mintavétel (k index a modellben) és az egyes minták többszöri analízise (l index a modellben) szükséges, mivel az ingadozási források numerikus szétválasztása csak ebben az esetben lehetséges.

A másik, eddig csak általam vizsgált kérdés e témakörben, hogy a stabilitásvizsgálat értékelésénél a mért vagy a valódi (tényleges) hatóanyag-tartalomra adjunk-e ingadozási tartományt. Véleményem szerint a valódi hatóanyag-tartalom elhelyezkedését kellene vizsgálni, hiszen a beteget ill. az

⁷ Chow, S.C.; Shao, J.: Estimating drug shelf-life with random batches, *Biometrics*, 47, 1071-1079 (1991)

⁸ Shao, J.; Chow, S.C: Statistical inference in stability analysis, *Biometrics*, 50, 753-763 (1994)

⁹ Kiermeier, A.; Jarett, R.G., Verbyla, A.P.: A new approach to estimating shelf-life, *Pharmaceutical Statistics*, 3, 3-11 (2004)

orvost nem a tabletták laboratóriumban mért hatóanyag-tartalma, hanem a bevett tabletták tényleges hatóanyag-tartalma érdekli.

Az előző bekezdésekben ismertetett megfontolások alapján az alábbi, láncszerűen egymásra épülő tolerancia-intervallumon alapuló statisztikai modelleket dolgoztam ki:

- a legegyszerűbb, egyetlen ingadozási forrást tartalmazó modell („ A_1 ” modell), itt a δ sarzson belüli ingadozást (az inhomogenitást) nem vesszük figyelembe;
- az említett két ingadozási forrás figyelembevételével a *mért* hatóanyag-tartalom elhelyezkedését vizsgáló modell („ A_2 ” modell), itt a δ sarzson belüli ingadozást is figyelembe vesszük;
- az említett két ingadozási forrás figyelembevételével a *valódi* hatóanyag-tartalom elhelyezkedését vizsgáló modell („ A_2^* ” modell), itt a δ sarzson belüli ingadozást figyelembe vesszük, de az ε analitikai bizonytalanságot nem;
- a sarzsok közötti különbséget is figyelembe vevő modell, amelynél az előbbieken kívül a μ_i véletlen faktor is megjelenik.

A fenti modellekkel (a MATHEMATICA szoftverben írt programommal) szimulációs vizsgálatokat is végeztem. Célom a bemutatott modellek statisztikai tulajdonságainak vizsgálata: különös tekintettel a modellek lefedési valószínűségére (hogy pl. az a tartomány, amelyben a tabletták 99%-ának hatóanyag-tartalma pl. 95% valószínűséggel megtalálható, tényleg ilyen valószínűséggel tartalmazza az eredményeket), valamint a tolerancia-intervallumok szélességének alakulására az egyes modellek ill. paraméter-kombinációk esetén. A tolerancia-intervallum szélességét befolyásoló paraméterek közül az alábbiak hatását vizsgáltam:

- a minták száma és az egyes mintákból végzett ismételt analízisek száma egy adott vizsgálati időpontban
- a tabletták különbözőségére valamint az analitikai hiba mértékére vonatkozó varianciakomponensek értéke.

A különböző modellekkel számított tolerancia-intervallumok szélessége (és így a becsült eltarthatósági idő) elvileg analitikus összefüggésekkel is összehasonlítható, ám a módszerekben alkalmazott közelítések miatt (pl. Satterthwaite-közelítés) mindez reménytelenül bonyolult lenne. Ezért döntöttem a számítógépek tömeges elterjedésének korában már általánosan elfogadott szimulációs vizsgálat mellett.

Az általam kidolgozott tolerancia-intervallumon alapuló statisztikai modellek újdonságát a *2. és 3. tézisben* ismertettem, a szimulációs vizsgálatok eredményeit pedig a *4. tézisben* foglaltam össze.

4.3. A stabilitási adatok bizonytalanságának előzetes becslése

A gyógyszergyárak alapvető érdeke, hogy gyógyszerkészítményeik becsült eltarthatósági ideje a lehető leghosszabb legyen. A stabilitási adatok ingadozása azonban jelentősen behatárolhatja a becsült eltarthatósági idő hosszát.

Ha a stabilitási adatok ingadozási forrásainak nagyságrendjét előzetesen ismernénk, akkor már a stabilitásvizsgálat kezdete előtt képet kaphatnánk a majdani stabilitási adatok ingadozásának mértékéről, és így eldönthetnénk, hogy a jelenlegi gyártási folyamat és az analitikai mérési módszer bizonytalansága megfelelő-e (azaz nem túl nagy) a kívánt lejáratási idő eléréséhez. Ennek igen nagy jelentősége lenne, hiszen így még idejében látni lehetne, ha a gyógyszerkészítmény várhatóan megbukik a stabilitásvizsgálaton, ill. ennek fényében lehetne fejleszteni a gyártási technológiát ill. az analitikai mérési módszert.

Ezt a célt, azaz a stabilitási adatok bizonytalanságának előzetes becslését, szolgálja az általam kidolgozott számítási módszer. A módszer igen előnyös tulajdonsága, hogy nem igényel újabb idő- és költségigényes analitikai vizsgálatokat, mivel a gyógyszerkészítmény fejlesztése során egyébként is elvégzett analitikai vizsgálatok (az analitikai módszer validálásának precizitás vizsgálata és az egyedi hatóanyagtartalom-meghatározás) eredményeiből teszi lehetővé a stabilitási adatok ingadozását okozó elemi varianciakomponensek becslését. A számítások statisztikai alapja az egy- és többfaktoros varianciaanalízis és a varianciakomponens-elemzés.

Az egyes ingadozási forrásokhoz tartozó varianciakomponensek becsült értékeinek felhasználásával becslést adhatunk a lejáratidőt meghatározó sávok szélességére, így lehetőség nyílik annak vizsgálatára, hogy a stabilitási adatok bizonytalansága milyen hatással lesz a becsült eltarthatósági időre.

A számítási módszer újdonságát az **5. tézisben** foglaltam össze.

5. Tézisek

1. tézis

A gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának elemzésére szolgáló statisztikai modellben továbbfejlesztettem Norwood módszerét az analízis-időpont okozta hiba figyelembe vételére. Az ICH Guideline kontextusában maradván, azaz a konfidencia-sávok szemléletét megtartva, az általa javasolt hierarchikus modell helyett keresztosztályozást alkalmaztam. Ezzel együtt járt az analízis-időpont faktor szintjeinek számának megváltozása, melyet az új modellben a mintavételi/mérési időpontokhoz rögzítettem.

Az így kapott modell az irodalomban fellelhető modellekkel ellentétben két időskálát tartalmaz, mely lehetővé teszi a sarzsok korának és az analízis-időpontok különbözőségének elkülönült figyelembevételét [2].

2. tézis

A gyógyszerkészítmények eltarthatósági idejének becslésénél az adatok ingadozását kifejező bizonytalansági tartományra az ICH Guideline által ajánlott konfidencia-sáv helyett a tolerancia-sávot javasoltam.

Az irodalomban található egyetlen ingadozás-forrást tartalmazó modellek helyett egy olyan többfaktoros tolerancia-intervallumon alapuló modellt dolgoztam ki, ami a sarzson belüli két ingadozási forrást - a tabletták különbözőségét és az analitikai mérés hibáját – egyaránt figyelembe veszi [1].

3. tézis

Az irodalomban elsőként ajánlottam, hogy a gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának elemzésére szolgáló tolerancia-intervallum a mért helyett a valódi hatóanyag-tartalomra vonatkozzék.

A két ingadozási forrást figyelembevevő tolerancia-intervallumok szélessége függ attól, hogy a mért vagy a valódi hatóanyag-tartalom elhelyezkedését vizsgáljuk. A valódi hatóanyag-tartalom tolerancia-intervalluma szűkebb a mérhető adatra vonatkozóénál [1].

4. tézis

A tolerancia-intervallumon alapuló stabilitásvizsgálati modellek statisztikai tulajdonságait szimuláció segítségével vizsgálva megállapítottam [1], hogy:

- A. Két megkülönböztethető ingadozási forrás jelenléte esetén a két ingadozási forrást tartalmazó modellek jól leírták a szimulációs eseteket (a lefedési valószínűség értéke az elvárt 0,95 körül volt), míg a csak egy összingadozással számoló modell nem volt alkalmas a két ingadozást feltételező szimulációs esetek megfelelő leírására (a lefedési valószínűség értéke jóval kisebb volt az elvárt 0,95-től). Így kijelenthető, hogy mivel a stabilitásvizsgálatok során a valóságban mindig több ingadozási forrás

hatása jelentkezik, az irodalomban eddig fellelhető, egy ingadozási forrást tartalmazó modell nem megfelelő a stabilitási adatok leírására.

- B. A különböző varianciakomponens-kombinációkat vizsgálva megállapítottam, hogy egyrészt az összvariancia növekedésével nő a tolerancia-intervallumok szélessége, másrészt az említett két ingadozási forrás feltételezése és adott összvariancia esetén a tolerancia-intervallum abban az esetben lesz szűkebb, ha az inhomogenitási szórásnégyzet kisebb az analitikai hibához képest.
- C. A különböző ismétlésszám-kombinációk vizsgálva megállapítottam, hogy az egy sarzból egy időpontban vizsgált minták számának növekedésével a tolerancia-intervallum lényegesen szűkül, az analízisek számának növelésével nem. Ez azt jelenti, hogy a stabilitásvizsgálat tervezésekor célszerűbb az egy adott időpontban rendelkezésre álló analízis-számot (a gyógyszergyári gyakorlattól eltérő módon) úgy elosztani, hogy a lehető legtöbb mintát vegyük, s az azokból végzett ismételt analízisek számát csökkentjük.

5. tézis

A stabilitási adatok bizonytalanságának előzetes becslésére alkalmas számítási módszert dolgoztam ki, melyhez az analitikai módszer kidolgozásakor elvégzett validálás eredményeit és a szokásos gyártási tapasztalatokból (vagy a Content Uniformity vizsgálatból) származó inhomogenitási információt használtam fel.

Módszerem alkalmazásával még a stabilitásvizsgálat kezdete előtt lehetővé válik annak vizsgálata, hogy az adott gyógyszerkészítmény jelenlegi gyártási folyamatának és analitikai mérési módszerének bizonytalansága megfelelő-e (azaz nem túl nagy) a kívánt lejáratú idő eléréséhez [3].

6. Alkalmazási lehetőségek

A jelenleg érvényes ICH Guideline által előírt és általánosan elfogadott eltarthatósági idő becslés nem valóság, mert nem a szakmailag releváns kérdésre ad választ. Ugyanis a valóságban nem arra vagyunk kíváncsiak, hogy a homogénnek feltételezett tabletták sokaság várható értéke hogyan változik az időben (ezt tükrözi az ICH Guideline konfidencia-sávok elképzelése), hanem arra, hogy a tabletták sokaság elemei nagy hányadának hatóanyag-tartalma mely időpontig lesz egy elfogadható tartományon belül. Ez utóbbi kérdésre a tolerancia-intervallumon alapuló modellek adnak választ. Ennek tudomásul vétele az ICH Guideline teljes megváltoztatását igényli. Arra jutottam, hogy a tolerancia-intervallumon alapuló, általam is javasolt módszer bevezetéséhez egyidejűleg szükség van a specifikációs határok megváltoztatására is: ugyanis a tolerancia-intervallumos koncepcióval csak akkor kapjuk meg az ICH Guideline szerinti eltarthatósági időket (tehát a fogyasztó szemszögéből azonos minőséget), ha enyhébbek a követelmények.

A stabilitásvizsgálat statisztikai modelljének az analízis időpontjával való bővítéskor kapott új modell kétféle időskálája megteremti a lehetőséget a stabilitásvizsgálat során időben egymástól eltolva indított sorozatok statisztikai kezelésére.

A stabilitási adatok bizonytalanságának előzetes becslésére kidolgozott módszerem egy újszerű, gazdasági szempontból is lényeges problémafelvetésre ad választ, hiszen így már a készítményfejlesztés kezdeti szakaszában látható, hogy az adott termék várhatóan teljesíti-e a stabilitásvizsgálat során rá vonatkozó követelményeket, ill. hogy a gyártási technológiát és az analitikai mérési módszert hol és miként érdemes fejleszteni.

7. Közlemények

Az értekezés témájában megjelent publikációk

Nemzetközi folyóiratban megjelent cikkek

1. **K. Komka**, S. Kemény, B. Bánfai: Novel tolerance interval model for the estimation of the shelf-life of pharmaceutical products, *Journal of Chemometrics*, 24, 131-139 (2010). (IF: 1.415)
2. **K. Komka**, S. Kemény: A modified error model for the assessment of stability of pharmaceutical products, *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 72, 161-165 (2004). (IF: 1.940)
3. **K. Komka**, S. Kemény: Effect of the uncertainty of the stability data on the shelf life estimation of pharmaceutical products, *Periodica Polytechnica Ser. Chemical Engineering*, 48(1), 41-52 (2004).

Előadások, poszterek nemzetközi konferenciákon

1. **K. Komka**, S. Kemény, B. Bánfai: Using tolerance intervals for the estimation of the shelf-life of pharmaceutical products, *Conferentia Chemometrica 2009*, Siófok, 2009. szept. 27-30. (poszter)
2. **K. Komka**, S. Kemény: Effect of the uncertainty of the stability data on the shelf life estimation of pharmaceutical products, *25th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics*, Leiden, Hollandia, 2004. aug. 15-19. (szóbeli előadás)
3. **K. Komka**, S. Kemény: Considering the date of analysis in the statistical evaluation of pharmaceutical stability data, *1st MEDINF International Conference on Medical Informatics & Engineering*, (*Craiova Medical Journal*, 5(3), 310-313, 2003, ISSN 1454-6876), Craiova, Románia, 2003. okt. 9-11. (szóbeli előadás)
4. **K. Komka**, S. Kemény: Assessment of stability of pharmaceutical products, *Advances in Chromatography and Electrophoresis – Conferentia Chemometrica 2003*, Budapest, 2003. okt. 27-29. (poszter)

Előadások hazai konferenciákon, szakmai fórumokon

1. **Komka K.**: Gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának elemzése többfaktoros, tolerancia-intervallumon alapuló modellel, *Klinikai Biostatistikai Társaság ülése - A 2009. év fiatal biostatistikusa pályázat keretében*, Budapest, 2010. márc. 19.
2. **Komka K.**: A stabilitásvizsgálat statisztikai modelljének továbbfejlesztése, *BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karának Doktoráns Konferenciája*, Budapest, 2004. nov. 24.

3. **Komka K.**, Kemény S.: Gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának statisztikai kérdései, *MTA Automatikus Elemzés Munkabizottság ülése a Symposium on Computer Applications and Chemometrics in Analytical Chemistry (SCAC2004) konferencia keretében*, Balatonfüred, 2004. szept. 3.
4. **Komka K.**, Kemény S.: Gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának statisztikai értékelése, *Műszaki Kémiai Napok'04*, Veszprém, 2004. ápr. 20-22.
5. **Komka K.**: Az analízis időpontjának figyelembevétele gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának statisztikai értékelésénél, *Klinikai Biostatistikai Társaság ülése*, Budapest, 2003. dec. 5.
6. **Komka K.**: Gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának statisztikai kérdései, *EOQ MNB Statisztikai Módszerek Szakbizottság ülése*, Budapest, 2003. dec. 2.
7. **Komka K.**, Gyöngyösi D., Kemény S.: Az analízis időpontjának figyelembevétele gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának statisztikai értékelésénél, *Műszaki Kémiai Napok'03*, Veszprém, 2003. ápr. 8-10.
8. **Komka K.**, Kemény S.: Gyógyszerkészítmények stabilitásvizsgálatának statisztikai értékelése - problémák és továbbfejlesztési lehetőségek -, *VI. Magyar Biometriai és Biomatematikai Konferencia*, Budapest, 2002. aug. 26-27.
9. **Komka K.**, Kemény S.: Hosszútávú analitikai vizsgálatok statisztikai megközelítése, *Műszaki Kémiai Napok'02*, Veszprém, 2002. ápr. 16-18.
10. **Komka K.**: A stabilitásvizsgálat statisztikai értékelésének továbbfejlesztési lehetőségei, *Fiatal Kémikusok Előadóülése az MKE Analitikai Osztályának Szervesanalitikai Szakcsoportja rendezésében*, Budapest, 2001. nov. 14.
11. **Komka K.**, Kemény S.: A stabilitásvizsgálat statisztikai problémái, *Műszaki Kémiai Napok'01*, Veszprém, 2001. ápr. 24-26.

A doktori tanulmányokhoz kapcsolódó egyéb publikációk

Könyv társszerzője

Kemény Sándor - Deák András - **Lakné Komka Kinga** - Vágó Emese: Statisztikai elemzés a STATISTICA programmal, Műegyetemi Kiadó, Budapest, 2004

Egyéb előadások

1. **Komka K.**: Kísérlettervezés Statistica programcsomaggal, a *MTA SZAB Kemometria és Molekulamodellzés Munkabizottsága, az MKE QSAR és Modellzési Szakcsoport és a Magyar TQM Szövetség közös tudományos ülése*, Szeged, 2003. ápr. 24-25.
2. **Komka K.**, Kemény S.: Bioanalitikai módszerek validálása: a kalibráció statisztikai problémái, *Kemometria'02 Konferencia*, Tata, 2002. szept. 29. - okt. 1.
3. Kemény S., Drégelyi-Kiss Á. **Komka K.**, Deák A.: Módszerátadás statisztikai problémái, *Kemometria'01 Konferencia*, Pécs, 2001. okt. 3-5.