



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

STATISZTIKAI PROBLÉMÁK A GYÓGYSZERIPARI ANALITIKÁBAN

Tézisfüzet

Szerző: Bánfai Balázs

Témavezető: Kemény Sándor
D.Sc., egyetemi tanár

Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki
Tanszék

2012

BEVEZETÉS

1

A gyógyszeripari minőségbiztosítás során sokszor kell gyógyszerkönyvi- vagy hatósági előírásoknak való megfelelést bizonyítani. Munkámban az ilyen vizsgálatok problémáinak statisztikai hátterét elemeztem, valamint ezekre megoldást nyújtottam új statisztikai módszerek kifejlesztésével. Dolgozatomban az alábbi témákat dolgoztam fel, melyek mind az intervallumhipotézisek alkalmazására építenek. A módszerátadás (I) során bizonyítandó, hogy a fejlesztő laboratóriumban kidolgozott analitikai módszer a felhasználó laboratóriumban is megfelelő paraméterekkel rendelkezik. A módszervalidálás során bizonyítani kell, hogy az analitikai módszer torzítatlan (II), azaz, hogy a visszanyert (számított) koncentráció azonos a bemért (standard) koncentrációval. Az egypontos kalibrációt (III) gyakran alkalmazzák egyszerűsége miatt, olyan esetekben, amikor a koncentráció-jel összefüggés lineáris és tengelymetszete zérus. Ennek ellenőrzése szintén a validálás során történik, ekkor kell vizsgálni, hogy a rutin alkalmazás során használható-e egypontos kalibráció. A hatóanyagtartalom-egységesség (IV) vizsgálat során azt ellenőrizzük, hogy a legyártott tétel homogenitása megfelelő-e, azaz a tabletták túlnyomó része a névlegesnek megfelelő hatóanyag-tartalommal rendelkezik.

IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2

A szignifikanciavizsgálatok általánosan egyenlőség típusú nullhipotézisekkel történnek, mind a gyógyszeriparban, mind más ipari- és tudományterületeken. Az ilyen nullhipotézisek hátránya, hogy a szóráshoz képest mutatnak ki eltérést, tehát a szórás növekedésével (vagy a mintaelemszám csökkenésével) egyre nagyobb eltérést találunk csak szignifikánsnak, vagyis egyre könnyebben elfogadjuk, hogy nincs különbség. Probléma még, hogy a nullhipotézis elfogadása nem jelenti, hogy az tényleg igaz, valamint a kis szórással irreleváns különbségeket is szignifikánsnak találhatunk. Emiatt az előírásoknak való megfelelés bizonyítására ezek a hipotézisek alkalmatlanok. E problémák kiküszöbölésére a két egyoldali *t*-próba (*two one-sided t-tests*, TOST) régóta ismert a bioekvivalencia-vizsgálat témakörében¹, de eddig nem terjedt át más gyógyszeripari analitikai vizsgálatokra. A módszerátadás (I) vizsgálatára né-

¹ Schuirman D.J. (1987) A comparison of the Two One-Sided Tests Procedure and the Power Approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 15(6): 657–680. doi:10.1007/BF01068419

hány forrás említi² mint lehetőséget, de sem az FDA előiratok, sem a gyógyszerkönyvek³ nem írják elő alkalmazását, pedig előnyei nyilvánvalók a hagyományos kétmintás *t*-próbához képest. A két egyoldali próbához hasonló intervallumhipotézisek nem csak két minta vizsgálatára alkalmasak, hanem kiterjeszthetők regressziós vizsgálatok megoldására is.

A torzítatlanságvizsgálat (II) során a feladat a bemért és visszanyert koncentráció azonosságának bizonyítása. A USP előírásai⁴ szerint az a próba, miszerint az illesztett egyenes meredeksége szignifikánsan különbözik-e 1-től, nem megfelelő megoldás (ugyanazok a problémák, mint az (I) pontban). A megfelelő megoldást azonban nem írják elő a források. Az általános regressziós próba (a meredekség és a tengelymetszet együttes vizsgálata) közismert módszer, a regressziós kézikönyvekben megtalálható, de ez sem nyújt megfelelő megoldást az (I) pontban említett problémákra. Az általam javasolt módszer új az irodalomban.

Az egyponos kalibráció (III) alkalmazhatóságának ellenőrzésekor a módszerfejlesztés során döntenünk kell, hogy az felhasználható-e a rutin mérések során. A döntés általában a tengelymetszetre végzett próbával történik (a tengelymetszet zérus-e), de a konkrét eljárásra nem létezik sem hatósági, sem irodalmi előirat. E próba esetén szintén fennállnak az (I) pontban említett problémák. Az általam javasolt, intervallumhipotézisre épülő módszernek nincs irodalmi előzménye.

A hatóanyagtartalom-egységesség (IV) vizsgálata során az a kérdés, hogy a legyártott tételben a tabletták között a hatóanyag-tartalom homogenitása megfelelő-e. A hatályos szabályozás az Európai Gyógyszerkönyv (Ph. Eur.) 2007-es módosításán⁵ alapul, melyet a többi gyógyszerkönyv is átvett. Ezek egy toleranciaintervallumra épülő kritérium alkalmazását írják elő. A toleranciaintervallum egy olyan intervallum, mely a sokaság adott hányadát (pl. 99%) tartalmazza bizonyos valószínűséggel (pl. 95%). A hatályos szabályozásban előírt toleranciafaktor (mely az intervallum hányadához és valószínűségéhez tartozik) túl kicsi, emiatt az intervallum túl szűk. Ez sem szakmai, sem statisztikai szempontok alapján nem indokolható. A másik probléma, hogy a kritérium nem veszi figyelembe, hogy az ingadozásnak két forrása van, a készítmény inhomogenitása és az analitikai hiba.

2 Ermer J. and Miller J. H. M. (2005) *Method Validation in Pharmaceutical Analysis. A Guide to Best Practice*. 1st edn. Wiley-VCH, Weinheim, Germany. ISBN: 978-3-527-31255-9 pp. 63–79.

3 USP (2011) *General Chapters: (1224) Transfer of Analytical Procedures* in: United States Pharmacopeia—National Formulary (USP 35–NF 30). The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, USA. ISBN: 1-889788-94-4

4 USP (2011) *General Chapters: (1225) Validation of compendial procedures* in: United States Pharmacopeia—National Formulary (USP 34–NF 29). The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, USA. ISBN: 1-889788-94-4

5 Ph. Eur. (2011) *General Chapter 2.9.40*. in: European Pharmacopoeia, 7th Edition, Supplement 7.2. Council of Europe, Strasbourg, France.

SZÁMÍTÁSI MÓDSZEREK

A kétmintás t -próba (tp) és a két egyoldali t -próba TOST összehasonlításához az elfogadási valószínűségek egy normális- és egy χ^2 -eloszlású valószínűségi változó együttes sűrűségfüggvényének integrálásával kaphatók meg, kihasználva, hogy az \bar{x} és az s független valószínűségi változók:

$$P_{a(tp)} = \int_0^{\infty} \left\{ \Phi \left[-\frac{(\mu_1 - \mu_2)}{\sigma} \frac{1}{\sqrt{2/n}} + t_{\alpha/2} \sqrt{\frac{V}{2n-2}} \right] - \Phi \left[-\frac{(\mu_1 - \mu_2)}{\sigma} \frac{1}{\sqrt{2/n}} - t_{\alpha/2} \sqrt{\frac{V}{2n-2}} \right] \right\} f_{\chi^2(2n-2)}(V) dV$$

és

$$P_{a(TOST)} = \int_0^{\left(\frac{\Delta}{t_{\alpha}\sigma}\right)^2 n(n-1)} \left\{ \Phi \left[\frac{-(\mu_1 - \mu_2) - \Delta}{\sigma} \frac{1}{\sqrt{2/n}} + t_{\alpha} \sqrt{\frac{V}{2n-2}} \right] - \Phi \left[\frac{-(\mu_1 - \mu_2) + \Delta}{\sigma} \frac{1}{\sqrt{2/n}} - t_{\alpha} \sqrt{\frac{V}{2n-2}} \right] \right\} f_{\chi^2(2n-2)}(V) dV$$

Az egyponyos kalibráció használhatóságának ellenőrzésére konfidenciaintervallum számítandó a torzításra, mely a számított és a valódi koncentráció különbségének várható értéke. Mivel a számított koncentráció két normális eloszlású valószínűségi változó hányadosa, melynek nincs várható értéke, ezért a várható értékek hányadosaként definiáljuk a torzítást, melyre a Fieller-tétel segítségével adható konfidenciaintervallum. A négyzetes kifejezést átalakítva és az illesztett egyenes paramétereit behelyettesítve a következő formulát kapjuk:

$$CI_{f,a} = (x^* - x) \frac{B \pm \sqrt{B^2 - AC}}{C},$$

ahol

$$A = b_0^2 - s_0^2 t^2,$$

$$B = b_0(b_0 + b_1 x^*) - (s_0^2 + s_{01} x^*) t^2,$$

$$C = (b_0 + b_1 x^*)^2 - (s_0^2 + 2s_{01} x^* + s_1^2 x^{*2}) t^2.$$

A valódi inhomogenitásra az *egy* véletlen faktoros ANOVA modellel számítható toleranciaintervallum. Az inhomogenitás varianciájának (s_a^2) Tukey-Williams konfidenciahatárát használjuk, a szabadsági fok a Satterthwaite-kö-

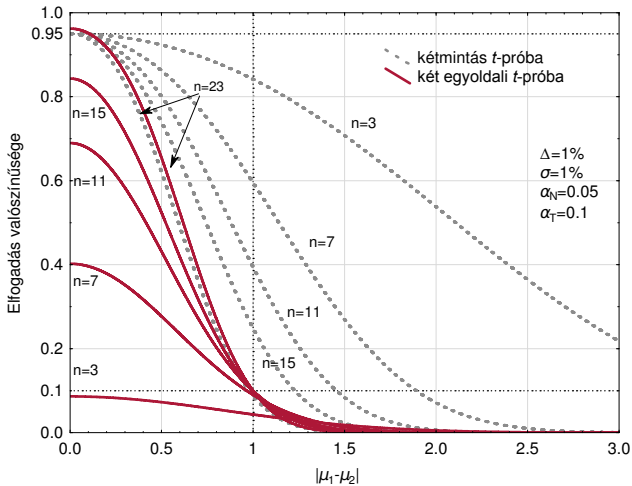
zeltéssel számítható, valamint a \hat{k} toleranciafaktor a minta paramétereinek felhasználásával számítható, így a toleranciaintervallum:

$$\bar{x} \pm \max \left\{ \hat{k} \sqrt{\max \left[0, \frac{s_a^2 - F_{(2+\gamma)/3}(v_1, v_2) s_r^2}{p} \right]}, \frac{t_{rp-1, (1-\gamma)/2}}{\sqrt{rp}} s_e \right\}$$

4 EREDMÉNYEK

A módszerátadás (I) során alkalmazható kétmintás t -próba és TOST összehasonlítására kiszámítottam a módszerátadás elfogadásának valószínűségét a kétféle próbával. Ezek a valószínűségek függenek a módszer varianciájától (σ^2), a kimutatni kívánt különbség nagyságától (Δ), az elsőfajú hiba megengedett valószínűségétől (α), valamint a két módszer közötti valódi eltéréstől ($\mu_1 - \mu_2$). Az 1. ábrán az elfogadási valószínűségek láthatók a valódi eltérés függvényében, különböző mintaelemszámokra (a megadott paraméterekkel).

A szükséges mintaelemszám (n) kiszámítható a kimutatni kívánt eltéréshez adott valószínűségű másodfajú hiba (β) mellett, ez esetünkben $n = 23$ -nak adódik (mindkét próbával azonos). Látható, hogy a megfelelő mintaelemszám esetén a két módszer azonos eredményt ad. A szükségesnél kisebb n esetén a kétmintás t -próbával a gyártó kockázata (téves elutasítás) rögzített ($\mu_1 - \mu_2 = 0$ helyen), míg a fogyasztó kockázata (téves elfogadás) a mintaelemszámtól függ



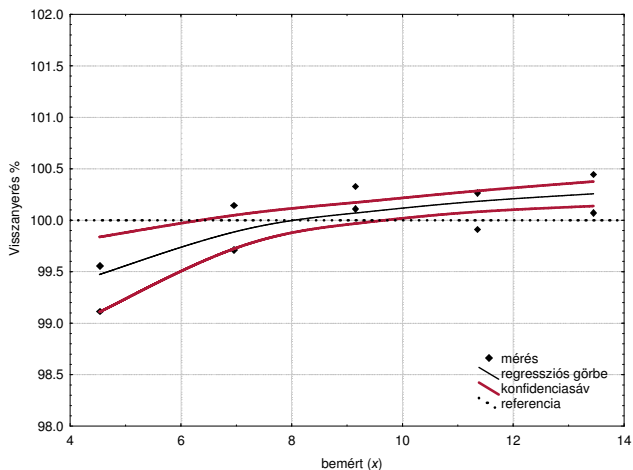
1. ábra. A módszerátadás elfogadásának valószínűsége

($\mu_1 - \mu_2 = 1$). A két egyoldali t -próbával ez pont fordított, itt a fogyasztó kockázata rögzített (elfogadás valószínűsége 0.1 a $\mu_1 - \mu_2 = 1$ helyen), míg a gyártó kockázata a mintaelemszám függvénye.

A TOST alkalmazásával a szakmai kérdés az ellenhipotézisben fogalmazódik meg (a két labor közötti különbség nem haladja meg a gyakorlat szempontjából fontos kritikus eltérést). Ez biztosítja, hogy irreleváns különbségeket nem találunk szignifikánsnak, valamint a nullhipotézis elutasításával a szakmai kérdésnek való megfelelés bizonyított. Előnye még, hogy a fogyasztó kockázatát tudjuk alacsony szinten tartani, míg a gyártó kockázatát a mintaelemszám növelésével tudjuk megfelelő szintre csökkenteni.

A módszerátadás során az analitikai módszert a tényleges terméken kell tesztelni (mely inhomogén), így a két laborban az azonos minták vizsgálatát biztosítani kell. Ez legegyszerűbben a készítmény több egységének (pl. tabletták) homogenizálásával oldható meg. Dolgozatomban számítási módszert adtam a szükséges darabszám meghatározására.

A torzítatlanságvizsgálat (II) során két főbb probléma merülhet fel a hagyományos eljárásokkal: nagy szórás esetén nem vesszük észre az eltérést, kis szórás esetén pedig gyakorlati szempontból jelentéktelen különbségeket is szignifikánsnak találhatunk. A második esetre példa a következő: egy kis szórású módszerre kiszámítva az egyenes paramétereire végzett próba szignifikáns eltérést mutat (nem fogadható el a zérus tengelymetszet és 1 meredekség). Az általános regressziós próbával is elutasítjuk a módszer torzítatlanságát ($p = 0.037$). A 2. ábrán az általam javasolt módszer eredménye látható:



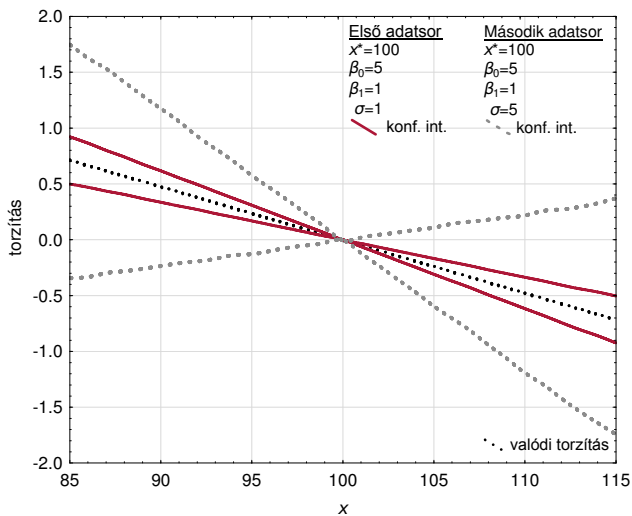
2. ábra. Konfidenciaintervallum a visszanyerésre

az $(Y - x)/x$ visszanyerésre adott konfidenciaintervallum a bemért koncentrációk (x) függvényében. A megengedett eltérés általában 2% ennél a mérésnél, az intervallum a teljes koncentrációtartományban ezen belül található, tehát elfogadjuk a módszer torzítatlanságát.

Ha nagy a szórás, akkor az általános regressziós próbával nem vesszük észre a különbséget, azonban a konfidenciaintervallumot vizsgálva megnyugtató eredményre jutunk ilyen esetben is: az intervallum széles lesz, kívül esik a megengedett tartományon, így elutasítjuk a módszer torzítatlanságát.

Az egyponτος kalibráció (III) használhatóságának vizsgálatokor hasonló problémák merülnek fel, ha a tengelymetszetre végzünk t -próbát. A megfelelő eljárás annak vizsgálata, hogy az egyponτος kalibráció használatával bevitt torzítás mekkora (nem halad-e meg egy megengedett értéket). Ez szintén a torzításra adott konfidenciaintervallummal lehetséges. Az intervallum a módszer validálás során mért adatokra illesztett (többponτος) regressziós egyenes paramétereiből számítható. A 3. ábrán az átlagos konfidenciaintervallum látható 5000 generált egyenes alapján számítva, mely a kapható intervallumok átlagos viselkedését mutatja. Látható, hogy rögzített standard koncentráció (az egyponτος kalibrációkor bemért x^*) esetén az ismeretlen koncentrációtól (x) függ a torzítás, ha a standard megegyezik a valódival, akkor az egyponτος kalibráció torzítatlan ($x = 100$).

Az ábrán látható intervallumok olyan esetet mutatnak, amikor a valódi tengelymetszet (β_0) nem zérus, emiatt a valódi torzítás (az intervallumok közép-



3. ábra. Szimulált konfidenciasávok az egyponτος kalibrációra

vonala) az ismeretlen és a standard koncentráció különbségétől függ. Zérus valódi tengelymetszet esetén a valódi torzítás a koncentrációktól függetlenül zérus, és az intervallumok középvonala vízszintes. Megfigyelhető, hogy a szórással növekedésével az intervallumok kiszélesednek (folytonos és szaggatott vonalak), ami azt jelenti, hogy nagy szórások esetén kisebb eséllyel fogadjuk el az egy pontos kalibráció helyességét.

A hatóanyag-tartalom-egységesség (IV) vizsgálatra kapott eredmények összehasonlítását mutatja az 1. táblázat, melyben a tolerancia-intervallumok szélességei láthatók a hatályos Ph. Eur. szabályozással és az általam javasolt módszerrel számítva. Az első oszlopban a vizsgálat során mért relatív szórások láthatók, a másodikban a Ph. Eur. módszerrel számított intervallumszélességek, míg a többi oszlop a fejlécben megadott analitikai hibával helyesen számított intervallumszélességeket mutatja. A harmadik oszlop megfelel annak az esetnek, ha nem választjuk el az inhomogenitást az analitikai hibától, de a megfelelő tolerancia-faktorral számítjuk az intervallumokat. A vastag betűvel szedett intervallumszélességek nem felelnek meg a hatályos szabályozás $\pm 15\%$ -os kritériumának.

Látható, hogy a gyógyszerkönyvi módszer nagyon engedékeny, a táblázatban szereplő szórások esetén mindig elfogadjuk a hatóanyag-tartalom-egységességét. Azonban hiába fogadjuk el az inhomogenitást, a nem megfelelő tolerancia-faktor miatt nem állíthatjuk helyesen, hogy a gyártott tétel túlnyomó többségének hatóanyag-tartalma nagy valószínűséggel a névleges tartalom $\pm 15\%$ -os tartományába esik. Az általam javasolt módszerrel számított intervallumokról kijelenthető, hogy amennyiben megfelel a $\pm 15\%$ -os kritériumnak, az esetben a gyártott tabletták legalább 99%-ának hatóanyag-tartalma a névlegestől legfeljebb 15%-al tér el (95%-os valószínűséggel). Megállapítható a táblázatból az is, hogy van olyan eset, ahol az analitikai hiba elhanyagolásával téves következtetésre juthatunk (pl. 3.5 vagy 4% tapasztalt RSD).

1. táblázat. A tolerancia-intervallum egyoldali szélessége (ks)

Tapasztalt RSD%	Ph. Eur. $k = 2.40$	Egy véletlen faktoros modell: analitika módszer RSD%					
		0.25	0.50	1.00	1.50	2.00	3.00
0.50	1.20	2.22					
1.00	2.40	4.44	3.63				
1.50	3.60	6.67	6.15	4.32			
2.00	4.80	8.89	8.51	7.27	4.64		
3.00	7.20	13.33	13.08	12.30	10.90	8.64	
3.50	8.40	15.56	15.34	14.68	13.52	11.74	3.94
4.00	9.60	17.78	17.59	17.02	16.02	14.54	9.28
5.00	12.00	22.22	22.07	21.62	20.84	19.71	16.13

5 TÉZISEK

1. Az analitikai módszerátadás témakörében: [P₁, P₅, P₈]
 - (a) Összehasonlítottam a hagyományos (kétmintás t -próbán alapuló) és a két egyoldali t -próbán alapuló kritériumot, és megállapítottam, hogy a két módszer azonos, ha a mintaelemszám megfelelő. Ezenben mind az első- mind a másodfajú hiba azonos a két módszerrel. Az irodalommal összhangban megmutattam, hogy amennyiben a mintaelemszám kisebb a szükségesnél, a hagyományos módszerrel az egyenlőség téves elfogadásának (a másodfajú hiba) valószínűsége nagy lehet, és ez a vevőt fenyegeti. A két egyoldali t -próbán alapuló kritérium ez ellen megfelelő védelmet nyújt, nem engedi az azonosítást elfogadni, ha az nem teljesül elég nagy biztonsággal.
 - (b) Megvizsgáltam, hogy milyen hibákat követhetünk el, ha az analitikai módszer varianciája nem ismert (ez a tipikus helyzet gyakorlati esetekben), és azt alulbecsüljük. A hagyományos (kétmintás t -próbán alapuló) hipotézissel a gyártó kockázata tartható alacsonyan, míg a két egyoldali t -próbán alapuló módszerrel a vevő kockázatát rögzítjük.
 - (c) Számítási módszert dolgoztam ki a homogenizálandó tabletták darabszámának meghatározására, amivel biztosítható, hogy a két laborban eléggé azonos mintákat vizsgáljanak.
2. Az analitikai módszerek torzítatlanság-vizsgálata témakörében: [A₂, P₁₃]
 - (a) Kimutattam, hogy a szokásosan alkalmazott regressziós módszerek hibásak, mert azt vizsgálják, hogy a visszanyert és bemért koncentráció közötti lineáris összefüggés zérus tengelymetszetű és 1 meredekségű, de e vizsgálat során nem veszik figyelembe, hogy a két becslést paraméter egymástól nem független.
 - (b) Kimutattam, hogy a szokásosan alkalmazott regressziós módszerek hibásak, mert az, hogy a visszanyert és bemért koncentráció közötti lineáris összefüggés tengelymetszetére és meredekségére elfogadható a zérus ill. egység, nem bizonyítja, hogy a módszer torzítatlan, csak azt jelenti, hogy a torzítás nem bizonyított. A fogyasztó kockázata nem rögzített, csak a mintaelemszámon keresztül tudjuk befolyásolni.
 - (c) A két egyoldali próbán alapuló módszert dolgoztam ki a torzítatlanságára vonatkozó döntésre, mely arra a releváns kérdésre ad választ,

hogyan bizonyítottunk látjuk-e, hogy a módszer torzítása nem haladja meg a megengedett mértéket. Ezzel a módszerrel a fogyasztó kockázatát rögzítjük.

3. Az analitikában gyakran alkalmazott egyponos kalibráció témakörében: [A4, P9, P11]
 - (a) Kimutattam, hogy az egyszerűsítés alkalmazhatóságára végzett szakos vizsgálat hibás. Az a hipotézis, hogy az analitikai jel és a koncentráció közötti egyenes tengelymetszete zérusnak fogadható-e el, nem megalapozott, mert a hipotézis elfogadása nem bizonyítja, hogy az igaz is. Kimutattam, hogy annak vizsgálata, hogy a tengelymetszet elég közel van-e zérushoz, bár statisztikai értelemben korrekt, de nem releváns, mert nem az egyszerűsítés okozta torzítás kellően kicsiny voltát igazolja. Az analitikus a leolvasott koncentrációban okozott torzításra kíváncsi, nem pedig az analitikai jel torzítására.
 - (b) Módszert dolgoztam ki annak vizsgálatára, hogy az egyszerűsítés alkalmazásával okozott hiba az ismeretlen összetételű minta kalibrációból visszaolvasott (kiszámított) koncentrációjában nem haladja-e meg a szakmai kritérium által megengedett mértéket, vagyis hogy az egyponos kalibráció megnyugtatóan alkalmazható-e.
4. A gyógyszer-készítmények hatóanyag-tartalom egységesség vizsgálata témakörében: [A1, A3, P2, P4, P7]
 - (a) A gyógyszerkönyvi és hatósági előírások elemzésével kimutattam és számításokkal ellenőriztem, hogy a ma használt kritériumok nem korrektek. Bár a vizsgálati módszer és elfogadási kritérium a korábban használttal ellentétben a szakmai kérdésnek megfelelő toleranciaintervallum számításán alapul, nem veszi figyelembe azt, hogy a tablettáról tablettára való ingadozás mellett az analitikai módszernek is van bizonytalansága, tehát helyesen két ingadozásforrással kell számolni. Emiatt a kiszámított intervallum, melyről azt állítjuk, hogy a tablettáknak pl. 90%-át tartalmazza, a valóságban szűkebb ennél, vagyis a megadott intervallumban a tabletták kisebb része van csak benne.
 - (b) A toleranciaintervallum helyes számítására a varianciakomponens-modellen alapuló módszert adtam. E módszer elkülöníti az inhomogenitást az analitikai hibától, és a tabletták inhomogenitására ad toleranciaintervallumot.
 - (c) Megmutattam és számításokkal illusztráltam, hogy a tablettá-sarzs elfogadására egyidejűleg előírt homogenitási (hatóanyag-tartalom-egységességi) és átlagos hatóanyag-tartalmi kritérium nincs összhangban.

- (d) A homogenitásra és az átlagos hatóanyag-tartalomra vonatkozó kívánalmak együttes kezelésére holisztikus kritériumot javasoltam, kihasználva az átlag és szórás statisztikai függetlenségét. Ennek alternatívájaként vizsgáltam a minőségügyben ismeretes Taguchi-féle négyzetes veszteségfüggvényt is.

6 FELHASZNÁLÁSI LEHETŐSÉGEK

A disszertációmban tárgyalt esetek mind a gyógyszeriparban előforduló gyakorlati szükségéből adódnak: a hagyományos hipotézisvizsgálatokat nem tudták összehangolni a szakmai megfontolással.

A módszerátadás (I) vizsgálatára javasolt eljárás megfelelőnek bizonyult, mind a hipotézisvizsgálat eredményei, mind a vizsgált minták azonosságának szempontjából, így azt a Richter Gedeon Gyógyszergyár több osztályán is használják már.

A torzítatlanságvizsgálatra (II) adott módszer is könnyen bevezethető, az illesztett egyenesre az amúgy is használt statisztikai programokkal könnyen adható konfidenciaintervallum, így a rutin analitikai gyakorlatba illeszthető a vizsgálat. A javasolt módszer korrekt és megnyugtató megoldást nyújt, ha elfogadjuk a módszer torzítatlanságát, akkor biztosak lehetünk abban, hogy az tényleg megfelelő.

Az egy pontos kalibrációra (III) javasolt módszer is a megfelelő kérdésre ad megnyugtató választ, az egyszerűsítés használatából fakadó torzítás alapján tudunk dönteni. A javasolt módszer képletei a validálás során illesztett többpontos egyenes paramétereit használják, ezek pl. Excelbe könnyen beilleszthetők. Ez utóbbi két módszer bevezetése folyamatban van a Richter Gedeon Gyógyszer egyik osztályán.

A hatóanyagtartalom-egységesség (IV) vizsgálat bonyolultabb probléma, mivel ez egy hatályos szabályozás kritikája, így itt nem várható gyors változás. A statisztikailag korrekt módszer a gyakorlatban hasznos eredményeket ad, de bonyolult számításokat igényel, melyek nem végezhetőek el az irodai programcsomagokkal, csak a megfelelő statisztikai szoftverek rendelkezésére állása esetén alkalmazhatók. Ez a probléma megkerülhető a számított értékek táblázatos formában való közlésével, melyből kiolvasható a toleranciafaktor a mért inhomogenitás és az analitikai hiba ismeretében.

PUBLIKÁCIÓK

A DOLGOZAT TÉMÁJÁBAN MEGJELENT FOLYÓIRATCIKKEK

- [A1] Bánfai B., Ganzler K. and Kemény S. (2007) Content uniformity and assay requirements in current regulations. *Journal of Chromatography A* 1156: 206–212. IF: 3.641, CIT: 2 doi:10.1016/j.chroma.2006.10.067
- [A2] Kemény S., Deák A. and Bánfai B. (2009) Testing accuracy of analytical methods by regression. *Journal of Chemometrics* 23: 211–216. IF: 1.291, CIT: 2 doi:10.1002/cem.1219
- [A3] Komka K., Kemény S. and Bánfai B. (2010) Novel tolerance interval model for the estimation of the shelf life of pharmaceutical products. *Journal of Chemometrics* 24: 131–139. IF: 1.377 doi:10.1002/cem.1294
- [A4] Bánfai B. and Kemény S. (2012) Estimation of bias for single-point calibration. *Journal of Chemometrics* In Press. IF: 1.377 doi:10.1002/cem.2417

EGYÉB FOLYÓIRATCIKKEK

- [O1] Bánfai B., Jia H., Khatun J., Wood E., Risk B., Gundling W., Kundaje A., Gunawardena H. P., Yu Y., Xie L., Krajewski K., Strahl B. D., Chen X., Bickel P. J., Giddings M. C., Brown J. B. and Lipovich L. (2012) Long non-coding RNAs are rarely translated. *Genome Research* Under Review. IF: 13.588
- [O2] The ENCODE Project Consortium (2012) An Integrated Encyclopedia of DNA Elements in the Human Genome. *Nature* Under Review. IF: 36.101

ELŐADÁSOK ÉS POSZTEREK

- [P1] Bánfai B., Deák A. and Kemény S. (2006) *Statistical Background of Analytical Method Transfer* in: 3rd Symposium on Computer Applications and Chemometrics in Analytical Chemistry, Tihany, Hungary. ANGOL ELŐADÁS
- [P2] Bánfai B., Ganzler K. and Kemény S. (2007) *Statistically Sound Proposals for Content Uniformity Test of Solid Drug Products* in: Dalian International Symposia and Exhibition on Chromatography (DISEC 2007), Dalian, China. ANGOL ELŐADÁS
- [P3] Bánfai B., Ganzler K. and Kemény S. (2009) *Statistical Aspects of Intermediate Precision Studies* in: Spring Research Conference on Statistics in Industry and Technology, Vancouver, Canada. ANGOL ELŐADÁS
- [P4] Bánfai B. and Kemény S. (2006) *Toleranciaintervallumok számítása a gyógyszeripari minőségbiztosítás során* in: Alkalmazott Informatikai Konferencia, Kaposvár, Hungary. MAGYAR ELŐADÁS
- [P5] Bánfai B., Deák A. and Kemény S. (2006) *Az analitikai módszerátadás statisztikai háttere* in: 34. Műszaki Kémiai Napok, Veszprém, Hungary. MAGYAR ELŐADÁS

- [P6] Bánfai B., Ganzler K. and Kemény S. (2007) *Gyógyszerkészítmények átlagos és egyedi hatóanyag-tartalmának statisztikai vizsgálata* in: IV. Doktoráns Konferencia, Oláh György Doktori Iskola, BME Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Budapest, Hungary. MAGYAR ELŐADÁS
- [P7] Bánfai B., Ganzler K. and Kemény S. (2006) *Content Uniformity and Assay Requirements in Current Regulations – From the Industry’s Perspective* in: The 30th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC 2006), San Francisco, CA, USA. POSZTER
- [P8] Bánfai B., Deák A., Ganzler K. and Kemény S. (2007) *Statistical Background of Analytical Method Transfer* in: Pharmaceutical Sciences World Congress, Amsterdam, The Netherlands. POSZTER
- [P9] Bánfai B. and Kemény S. (2010) *Evaluation of Single-point Calibration During Analytical Method Validation* in: The 35th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC 2010), Boston, MA, USA. POSZTER
- [P10] Kemény S., Deák A. and Bánfai B. (2007) *Paradigmatic change in decision based on chemical analysis* in: Conferentia Chemometrica, Budapest, Hungary. ANGOL ELŐADÁS
- [P11] Kemény S. and Bánfai B. (2009) *Estimation of bias for single-point calibration* in: Conferentia Chemometrica, Siófok, Hungary. ANGOL ELŐADÁS
- [P12] Kemény S., Deák A. and Bánfai B. (2007) *A kémiai analízisen alapuló döntéshozatal új paradigmája* in: MKE Centenárium Konferencia, Sopron, Hungary. MAGYAR ELŐADÁS
- [P13] Kemény S., Deák A. and Bánfai B. (2009) *Az analitikai módszerek torzítatlanságának megítélése regressziós vizsgálattal* in: KeMoMo-QSAR, Szeged, Hungary. MAGYAR ELŐADÁS
- [P14] Kemény S., Deák A. and Bánfai B. (2010) *Paradigmaváltás a hipotézisvizsgálatnál* in: KeMoMo-QSAR, Szeged, Hungary. MAGYAR ELŐADÁS
- [P15] Jia H., Bánfai B., Khatun J., Maier C. W., Bickel P. J., Giddings M. C., Lipovich L., Brown J. B., ENCODE AWG and ENCODE Consortium (2011) *Mass spectrometric analysis demonstrates that few human lncRNAs are translated* in: Genome Informatics, Cold Spring Harbor, NY, USA. POSZTER