



Workshop Chimico-Farmaceutico



contact@gmsl.it
+39 0331587511

Workshop Chimico-Farmaceutico DoE (Design of Experiment)

Ivano Izzo

Senior Statistical Analyst | Minitab Suite Certified Trainer | Six Sigma & DfSS Consultant

[Linkedin](#)

izzo@gmsl.it

- Design for **Six Sigma - Black Belt** certification
- PhD Degree in **Biomedical Engineering**
- Master Degree in **Mechanical Engineering**

Training and Consultant experience at **GMSL**

- *6 years served as Statistical Traininer for serveral Industrial markets*
- *5 years served as Six Sigma Consultant for serveral Industrial markets*

Engineering experience at **Continental**

- *4 years served as DfSS Coach*
- *3 years served as FMEA Coach*
- *5 years served as in Product Engineering*

Researcher experience at **Sant'Anna University**

- *7 years served as biomedical and bioengineering researcher*



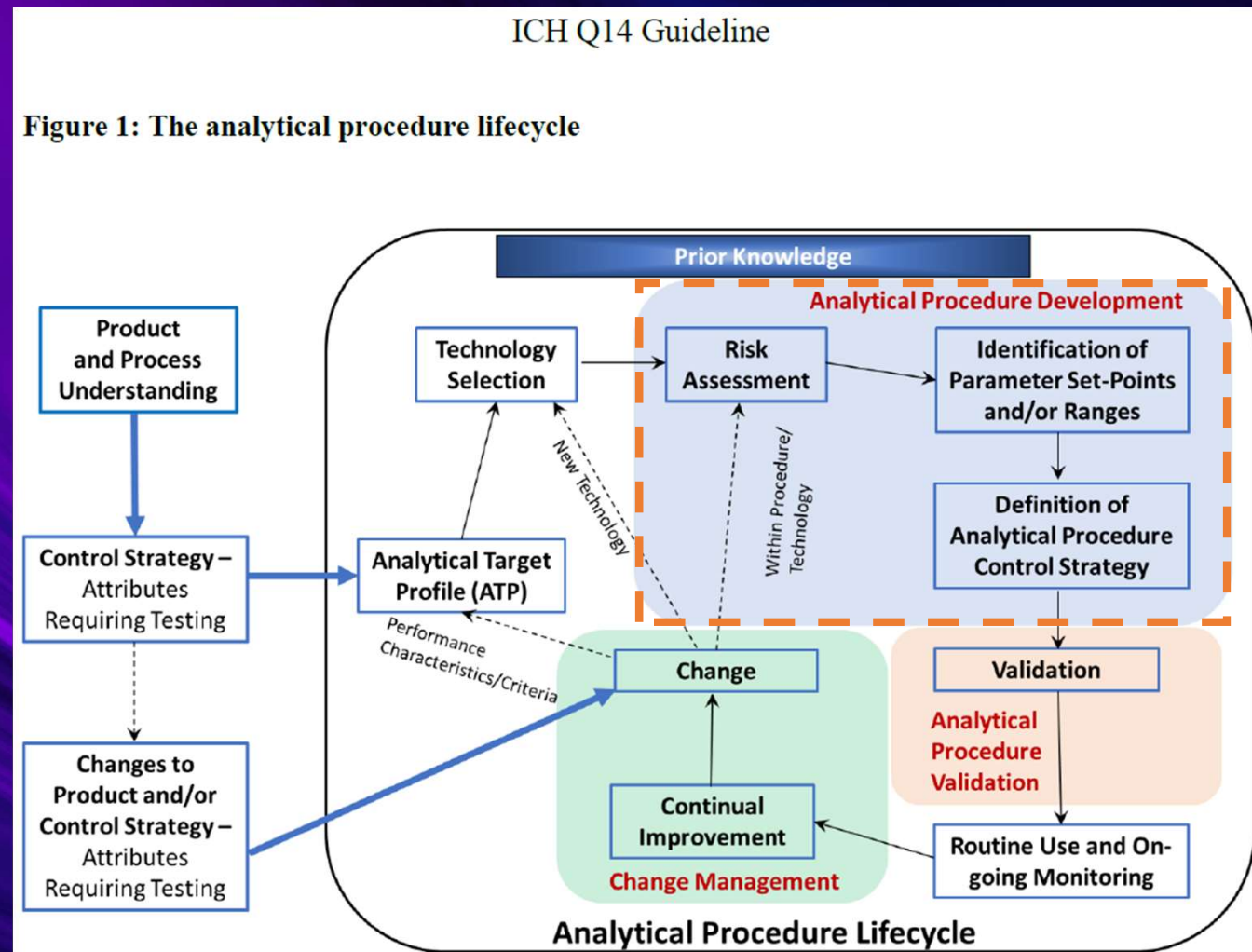
contact@gmsl.it
+39 0331587511

Workshop Chimico-Farmaceutico

Introduzione allo Sviluppo dei Metodi Analitici

Nelle ICH «**ANALYTICAL PROCEDURE DEVELOPMENT**»
Q14 Guideline sono previste 3 fasi distinte:

1. Risk Assessment
2. Identification of Parameter Set-Points and/or Ranges
3. Definition of Analytical Procedure Control Strategy



Workshop Chimico-Farmaceutico

Introduzione allo Sviluppo dei Metodi Analitici

Nelle ICH «**ANALYTICAL PROCEDURE DEVELOPMENT**»
Q14 Guideline sono previste 3 fasi distinte:

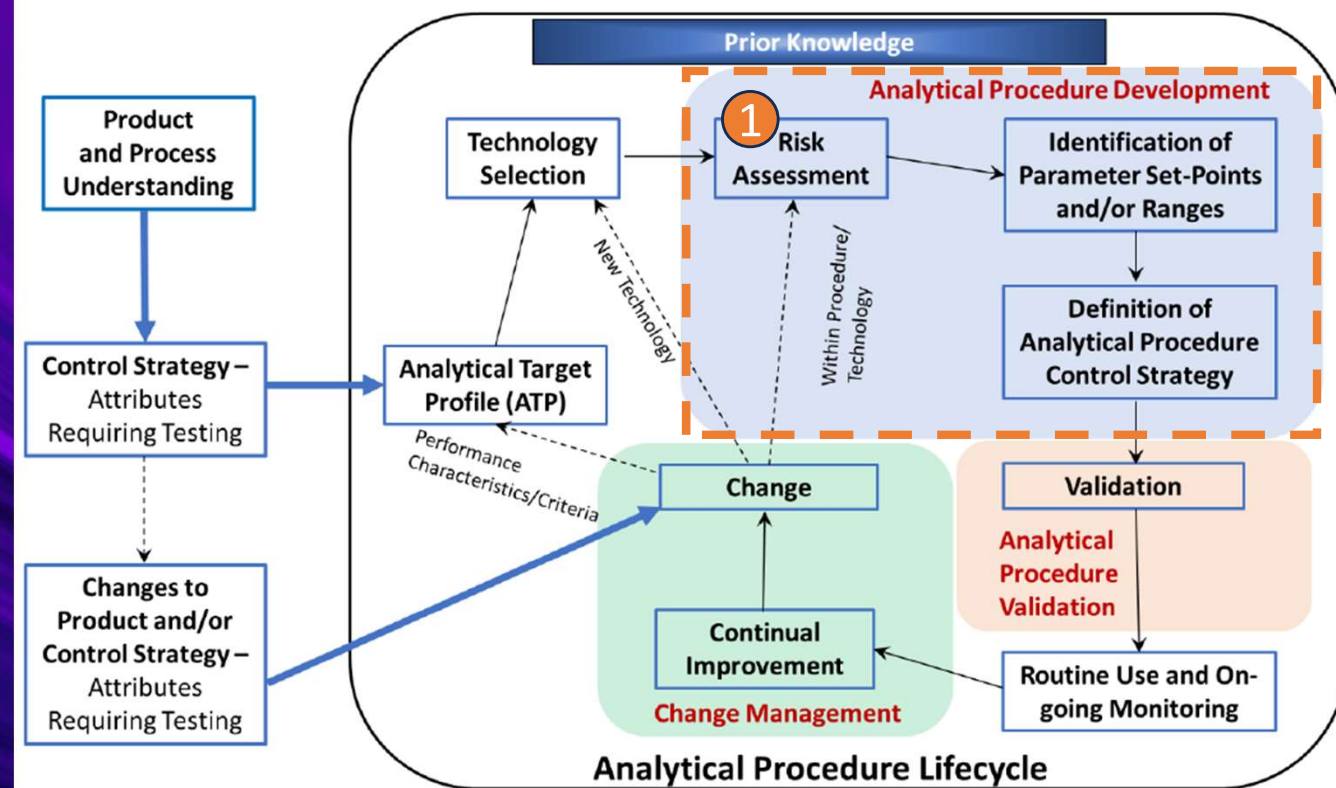
1. **Risk Assessment**
2. Identification of Parameter Set-Points and/or Ranges
3. Definition of Analytical Procedure Control Strategy

Nel Risk Assessment gli «**Analytical Procedure Parameters**», chiamati anche «**Critical Method Parameters**» (CMPs) nell'approccio «Quality by Design», devono essere **identificati** usando la «**Prior Knowledge**» e gli **strumenti** del Risk Assessment (Ishikawa diagram, Cause&Effect Matrix, House of Quality, ecc...).

La proposta GMSL: MattIA | Minitab Workspace/Engage

ICH Q14 Guideline

Figure 1: The analytical procedure lifecycle



Workshop Chimico-Farmaceutico

Introduzione allo Sviluppo dei Metodi Analitici

Nelle ICH «**ANALYTICAL PROCEDURE DEVELOPMENT**»
Q14 Guideline sono previste 3 fasi distinte:

1. Risk Assessment
2. *Identification of Parameter Set-Points and/or Ranges*
3. Definition of Analytical Procedure Control Strategy

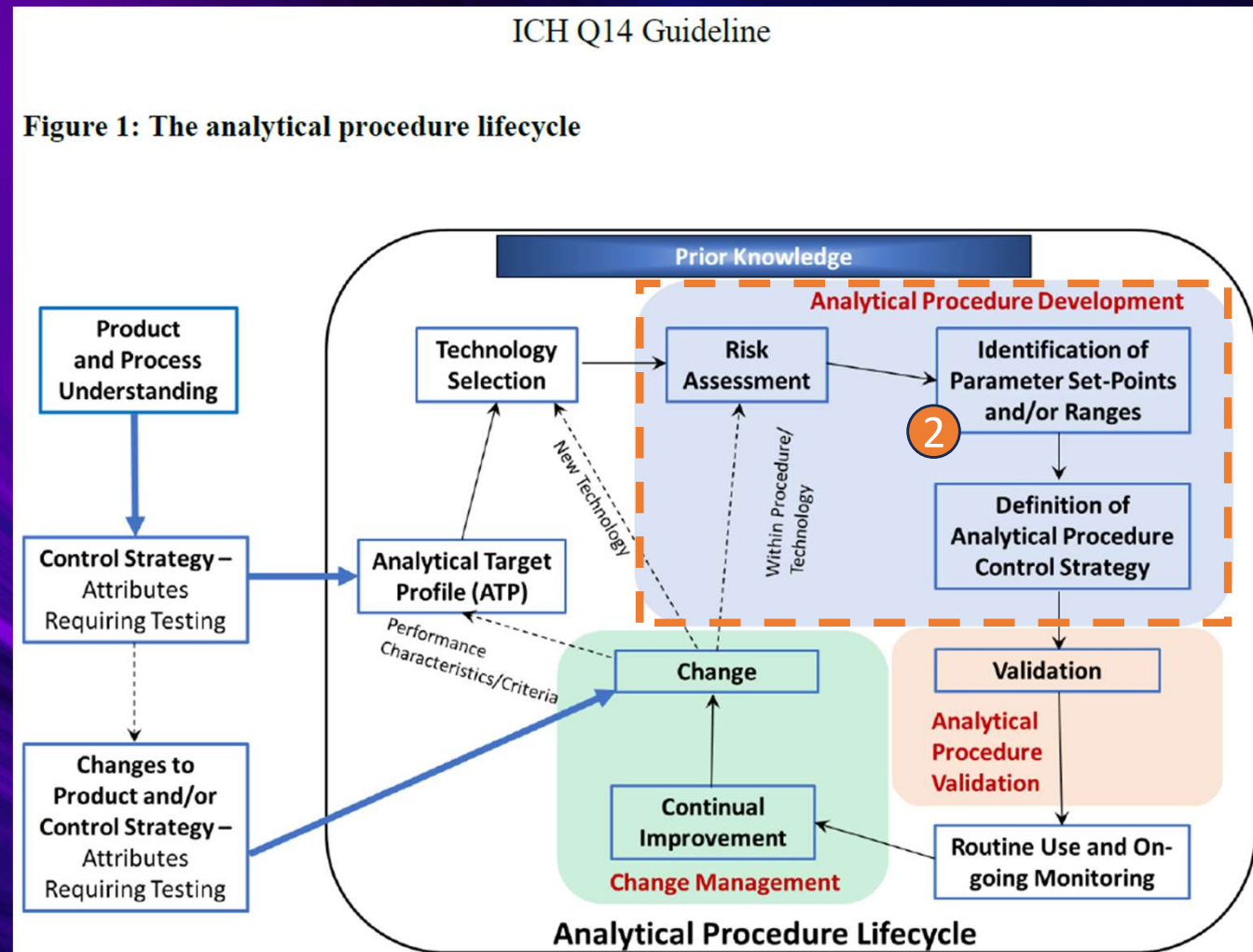
Gli **Effetti** dei **CMPs** emersi dal Risk Assessment («*relevant parameters*»), e le loro interazioni, devono essere sistematicamente **testati**, **analizzati**, e **ottimizzati** con un **piano** sperimentale **Multivariato DoE**.

Quindi, **ogni esperimento** dovrà essere **Qualificato** attraverso **molteplici** Critical Quality Attributes (**CQAs**).

La proposta GMSL: Minitab Statistical Software: DoE, Response Optimizer



contact@gmsl.it
+39 0331587511



Workshop Chimico-Farmaceutico

Introduzione allo Sviluppo dei Metodi Analitici

Nelle ICH «**ANALYTICAL PROCEDURE DEVELOPMENT**»
Q14 Guideline sono previste 3 fasi distinte:

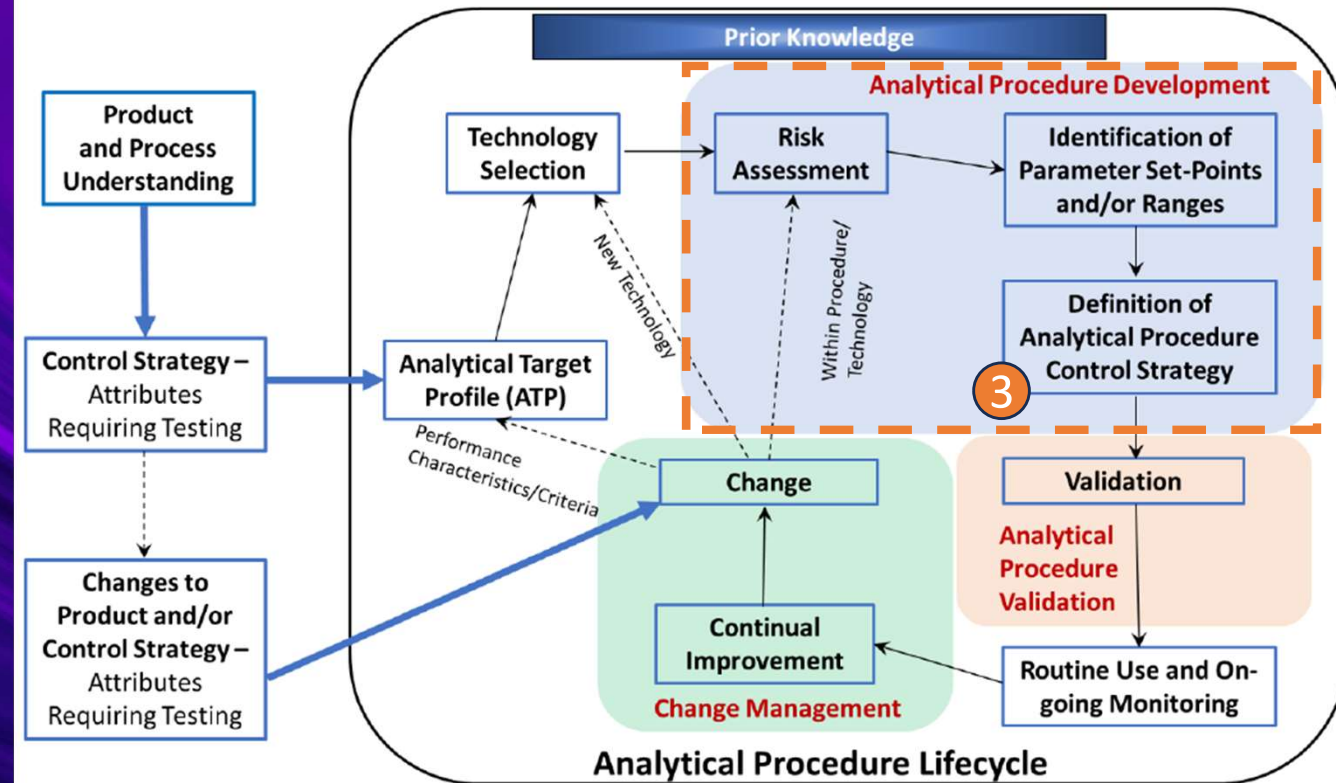
1. Risk Assessment
2. Identification of Parameter Set-Points and/or Ranges
3. *Definition of Analytical Procedure Control Strategy*

I **Set-Points** ottimali dei **CMPs** devono essere **validati per Robustezza**: verificare come una **variabilità attesa** dei **CMPs** possa **ripercuotersi** in una **variabilità statistica** delle **CQAs**, con l'uso del **Modello DoE** precedente. Le guideline «**USP**» definiscono come «**Method Operable Design Region**» (**MODR**) la porzione di **Design Space** in cui i **CMPs** possono variare in **modo Robusto**.

La proposta GMSL: Mtb-Workspace/Engage | MSS: DoE, Overlaid Contour Plots

ICH Q14 Guideline

Figure 1: The analytical procedure lifecycle



Workshop Chimico-Farmaceutico

DoE con Minitab Statistical Software

Use Case of «**Identification of Critical Method Parameters Set-Points**» from Vanga *et al. BMC Chemistry* (2025) 19:70

Objective: This study aims to **develop** and validate a new **quantification method** for **Ensifentrine**, as no previous techniques are available, by integrating **analytical quality-by-design** (AQbD) and green analytical chemistry (GAC) principles.

Minitab Dataset file:
DoE_HPLC.mpx

Methods: An AQbD framework, utilizing **Central Composite Design**, optimized the **RP-UPLC method**. The optimized conditions involved isocratic separation on an ACQUITY UPLC HSS C18 SB column at **ambient temperature**, with a **mobile phase** of 0.01 N KH₂PO₄ (pH 5.4) and **acetonitrile** (66.4:33.6 v/v), a **flow rate** of 0.27 mL/min, and **PDA detection** at 272.0 nm.

Table 1 The central composite design and the observed values are used to optimize the RP-UPLC method for Ensifentrine optimization

Run No	Run	A: Flow rate (Factor 1, mL/min)	B: Organic Phase-Mobile phase (Factor 2, %)	C: Temperature (Factor 3, °C)	Response 1 (RT-Retention Time, min)	Response 2 (NTP-Number of Theoretical Plate, min)	Response 3 (TF-Tailing Factor, min)
1	11	0.27	25	27	1.266	4176.2	1.1
2	8	0.33	25	27	1.056	2531.1	1.03
3	2	0.27	35	27	1.291	4140.1	1.1
4	16	0.33	35	27	1.078	2588.5	1.1
5	19	0.27	25	33	1.189	2874.1	1.1
6	6	0.33	25	33	1.001	2455	1
7	17	0.27	35	33	1.215	2980.9	1.11
8	9	0.33	35	33	1.028	2470.2	1.1
9	12	0.249546	30	30	1.328	4254.8	1.1
10	7	0.350454	30	30	0.979	2380	1.04
11	10	0.3	21.591	30	1.118	2791.8	1.02
12	4	0.3	38.409	30	1.163	2797.7	1.1
13	1	0.3	30	24.9546	1.197	3349.7	1.1
14	15	0.3	30	35.0454	1.063	2591.5	1.1
15	18	0.3	30	30	1.121	2697	1.08
16	14	0.3	30	30	1.123	2693	1.08
17	5	0.3	30	30	1.124	2709	1.07
18	3	0.3	30	30	1.124	2724	1.08
19	20	0.3	30	30	1.134	2804	1.08
20	13	0.3	30	30	1.135	2791	1.08

Vanga MG, Bukke SPN, Kusuma PK, Narapureddy BR, Thalluri C. *Integrating green analytical chemistry and analytical quality by design: an innovative approach for RP-UPLC method development of ensifentrine in bulk and inhalation formulations.* BMC Chem. 2025 Mar 15;19(1):70. doi: 10.1186/s13065-025-01448-8. PMID: 40089734; PMCID: PMC11909822.



contact@gmsl.it
+39 0331587511

Workshop Chimico-Farmaceutico Panoramica su Workspace/Engage

Workspace: applicazione Desktop per la gestione integrata dei Progetti di Miglioramento Continuo e di Problem Solving

1. Include numerose strutture di Progetto (Roadmap) predefinite e allineate alle Metodologie Lean, Six Sigma, Kaizen, ecc...
2. In ogni Progetto numerosi strumenti per il Project Management con i relativi KPI come: Project Charter, Financial Data, Team e Task management
3. Nella sezione Roadmap gli Strumenti Operativi più importanti per ogni Step di Processo
4. 5 tipologie di Strumenti:
 - Documenti / Minitab Project
 - Form
 - Process Map / Value Stream Map
 - Brainstorming Map
 - Monte Carlo Simulation

The screenshot displays the Minitab Workspace application. The main window is titled 'New' and features a search bar for 'Tools and Project Templates'. A sidebar on the left lists various project management tools, including 'Project Today', 'Project Idea Proposal', 'Project Charter', 'Financial Data', and 'Team Members & Roles'. The central workspace shows a 'SIPOC' (Supplier-Input-Process-Output-Customer) diagram with fields for 'Project Name', 'Prepared By', and 'Prepared Date'. A 'Tools' panel on the right lists project types such as 'CDOV Project', 'DICOV Project', 'DMAIC Project', 'DMAIC Special', 'Just Do It Project', 'Kaizen Event', and 'PDCA Project'. The bottom of the image shows a ribbon menu with categories like 'New Phase Folder', 'Related Document', 'Minitab Project File', 'Form Analysis Capture', 'Process Map Value Stream Map', 'Fishbone CT Idea Mind Monte Carlo Simulation', and 'Form Tools Mapping Tools Brainstorming Tools Simulation Tools'. Numbered callouts (1, 2, 3, 4) highlight specific features: 1 points to the 'Projects' list, 2 to the 'Management' sidebar, 3 to the 'SIPOC' diagram, and 4 to the 'INSERT' ribbon tab.

Workshop Chimico-Farmaceutico

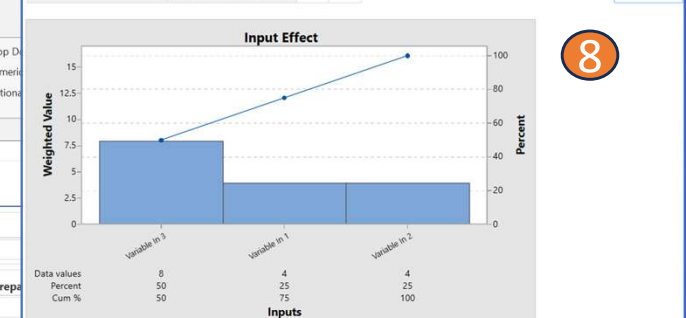
Panoramica su Workspace/Engage

Workspace: applicazione Desktop per la gestione integrata dei Progetti di Miglioramento Continuo e di Problem Solving

5. In ogni Step delle Process Map è possibile introdurre delle Variabili di Ingresso e Uscita
6. Ogni Informazioni introdotta in un Tool (p.es. Process Map) può essere richiamata in un altro Tool (p.es. FMEA Form di Progetto) e viceversa
7. Ogni Form di Progetto contiene delle Istruzioni d'uso
8. In ogni Form o è presente o è possibile aggiungere un grafico (Pareto chart, Scatterplot, ecc...) per visualizzare i dati presenti
9. Ogni Campo, ogni Form, ed ogni Roadmap di Progetto possono essere Personalizzabili
10. E' possibile creare dei nuovi Template di Mappe, di Form, di Strutture di Progetto (Roadmap)

The screenshot shows the Minitab Workspace interface. The top window displays a 'Process Map - High Level' with a flow from 'Start' to 'Step 1' to 'Step 2'. Step 1 is associated with 'X: Variable In 1', 'X: Variable In 2', and 'X: Variable In 3' as inputs, and 'Y: Variable Out 1' and 'Y: Variable Out 2' as outputs. A red dashed box highlights the 'FMEA' form below, which has a table with columns for Step #, Process Map - Activity, Key Process Input, Potential Failure Mode, Potential Failure Effects, SEV, and Pot. Callout 5 points to the variable list on the right. Callout 6 points to the 'X Variables / Name' field in the FMEA form. Callout 7 points to the 'Instructions' section at the bottom.

Process Map - Activity	Inputs (X Variables)	Weighted Value by Input	% of Net Effect by Input	Status
Process Map - High Level - Ste	Variable In 1	1 3	4	25.0% Potential
Process Map - High Level - Ste	Variable In 2	3 1	4	25.0% Potential
Process Map - High Level - Ste	Variable In 3	5 3	8	50.0% Potential
Weighted effect on each output		9 7		



The screenshot shows the 'FMEA' form in Minitab Workspace. The form has fields for 'Project Name' and 'Prepared By'. A red dashed box highlights the 'FMEA' form area. Callout 9 points to the 'Roadmap' section in the left sidebar, which includes options like 'Define: Define and Scope Project', 'Measure: MSA and Project Baseline', and 'Process Map with Input/Output Details'.

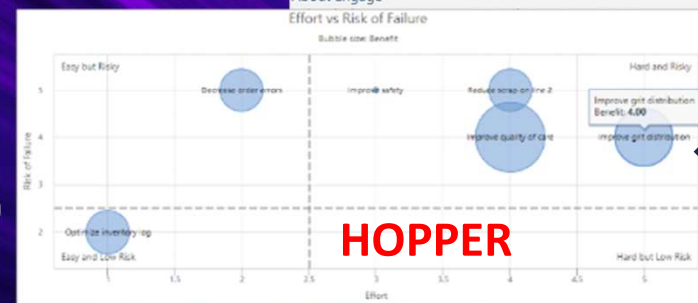


Workshop Chimico-Farmaceutico Panoramica su Workspace/Engage

Engage: Applicazione Web per la supervisione, il monitoraggio, ed il controllo dell'insieme di Progetti di Miglioramento Continuo e/o di Sviluppo. La Web App è connessa alla Desktop App del tutto identica a Minitab Workspace e con le stesse funzionalità.

1. E' incentrato sul «**Workflow**», una procedura completa di gestione dei Progetti da parte dello «**Steering Committees**», con 4 fasi in sequenza:

- **IDEAS:** ognuno degli utenti può **sottomettere** una proposta di Progetto con una **semplice Form**
- **HOPPER:** 3 KPI vengono **visualizzati** per le Idee di Progetto in modo da essere **comparati e valutati**
- **ACTIVE:** le Idee diventano **Progetti Attivi** con la l'assegnazione di un **Owner**, e di un **Review Board**
- **COMPLETED:** tutte le fasi della **Roadmap** sono state **approvate** e il progetto completato potrà essere usato come **Lesson Learned**



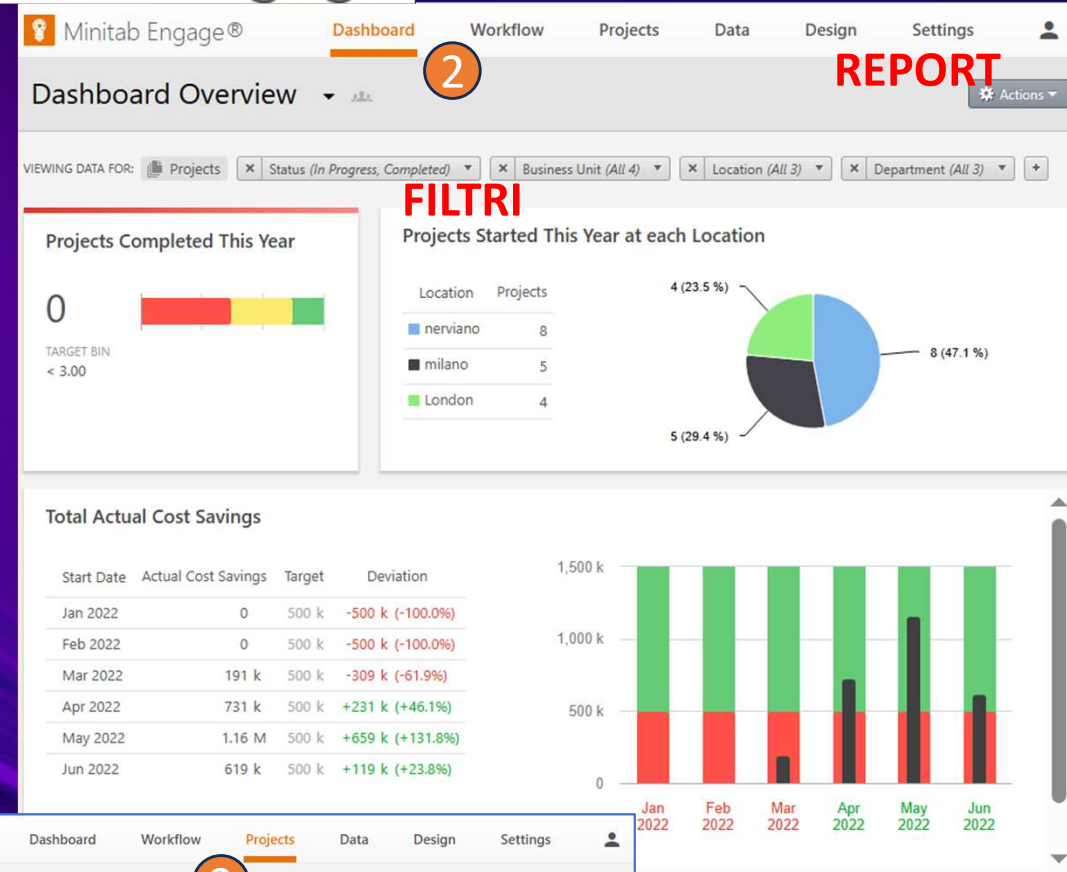
Workshop Chimico-Farmaceutico Panoramica su Workspace/Engage

Engage: Applicazione Web per la supervisione, il monitoraggio, ed il controllo dell'insieme di Progetti di Miglioramento Continuo e/o di Sviluppo. La Web App è connessa alla Desktop App del tutto identica a Minitab Workspace e con le stesse funzionalità.

2. La «**Dashboard**» riassume con semplici Grafici le KPI di tutti i Progetti Engage:

- **FILTRI:** in modo semplice e intuitivo è possibile selezionare i Progetti di interesse in base alla impostazione dei campi
- **REPORT:** è possibile modificare facilmente la configurazione della pagina (REPORT) della Dashboard, oppure crearne di nuove con pochi e semplici click

3. Il «**Project**» consente di elencare i Progetti Engage e di accederne i contenuti usando la Desktop App



Projects

Name	Last Modified	Checked Out By	Project Identifier
Component 1	06/16/2022, 12:50 PM		000018
Component 2	06/16/2022, 12:53 PM		000020
Component 3	06/16/2022, 1:27 PM		000022



contact@gmsl.it
+39 0331587511

Workshop Chimico-Farmaceutico Panoramica su Workspace/Engage

Engage: Applicazione Web per la supervisione, il monitoraggio, ed il controllo dell'insieme di Progetti di Miglioramento Continuo e/o di Sviluppo. La Web App è connessa alla Desktop App del tutto identica a Minitab Workspace e con le stesse funzionalità.

4. La «**Design**» permette al «**Data Architect**» di personalizzare Engage:

- **WORKFLOW:** definire/modificare le Metodologie di Progetto, le FORM Ideas, il Grafico dei progetti Hopper, lo Steering Commettes scegliendo gruppi di Managers; Data Linking, ecc...
- **NOTIFICATION:** definire/modificare le tempistiche e i «trigger» delle notifiche via e-mail a tutti gli attori
- **DATA FIELDS & TEMPLATES:** definire/modificare i Campi e i Template esattamente come in Minitab Workspace

Methodology	Phases	Actions
CDOV	4 phases	✎ 🗑️ ✕
DICOV	5 phases	✎ 🗑️ ✕
DMAIC	5 phases	✎ 🗑️ ✕
DMAIC_special	5 phases	✎ 🗑️ ✕
Just Do It	1 phase	✎ 🗑️ ✕
Kaizen Event	7 phases	✎ 🗑️ ✕
PDCA	1 phase	✎ 🗑️ ✕

Workshop Chimico-Farmaceutico

Introduzione alla Process Map

La **Process Map** nello Sviluppo dei Metodi Analitici:

1. Comprensione del processo

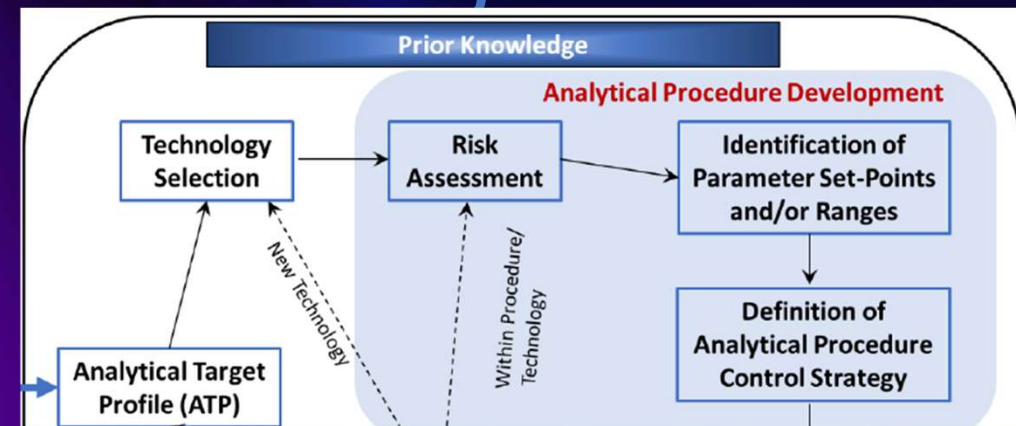
- Aiuta a **visualizzare** tutte le **fasi** coinvolte nello sviluppo del metodo, dalla **definizione degli obiettivi** fino alla validazione.
- Permette di identificare **input**, **output**, attori coinvolti e strumenti utilizzati.

2. Supporto al Risk Assessment (in accordo alla ICH Q9)

- **Identifica punti critici** in cui potrebbero verificarsi variazioni che impattano la **qualità dei risultati analitici**.
- **Identifica i potenziali Critical Method Parameters (CMP)** e dei **Critical Quality Attributes (CQA)** da valutare nel Risk Assessment.

3. Comunicazione e allineamento

- Serve come strumento di **comunicazione tra analisti, QA, R&D e regulatory** per assicurare una **visione condivisa** del processo.



Workshop Chimico-Farmaceutico

Introduzione alla Process Map

La **Process Map** nello Sviluppo dei Metodi Analitici:

1. Comprensione del processo

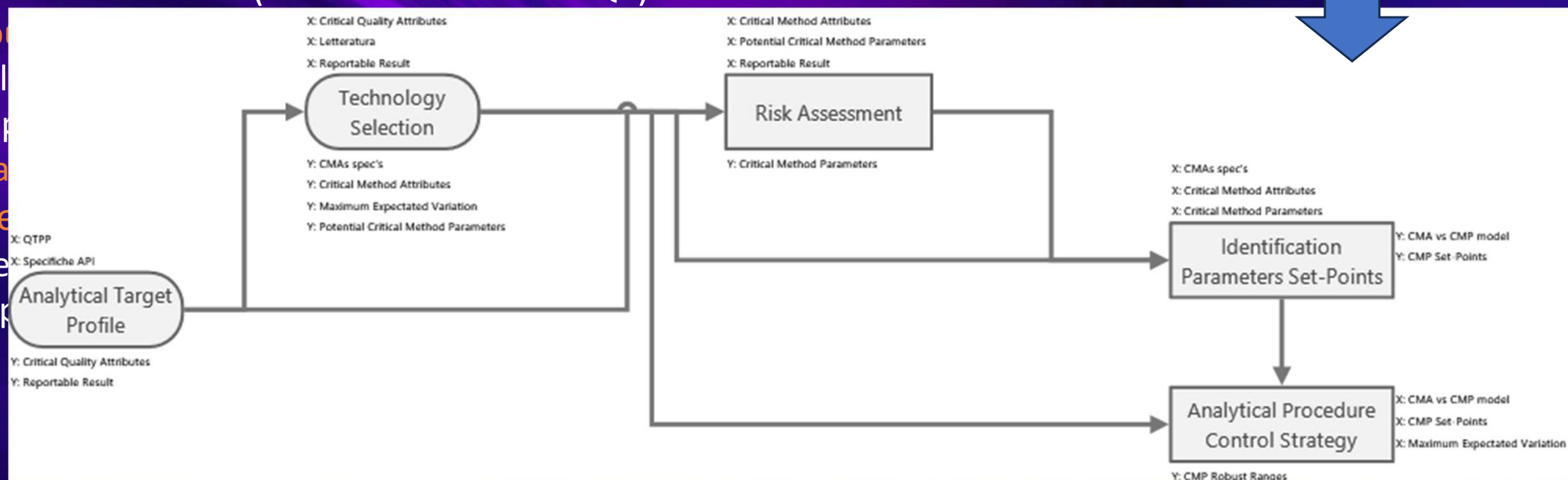
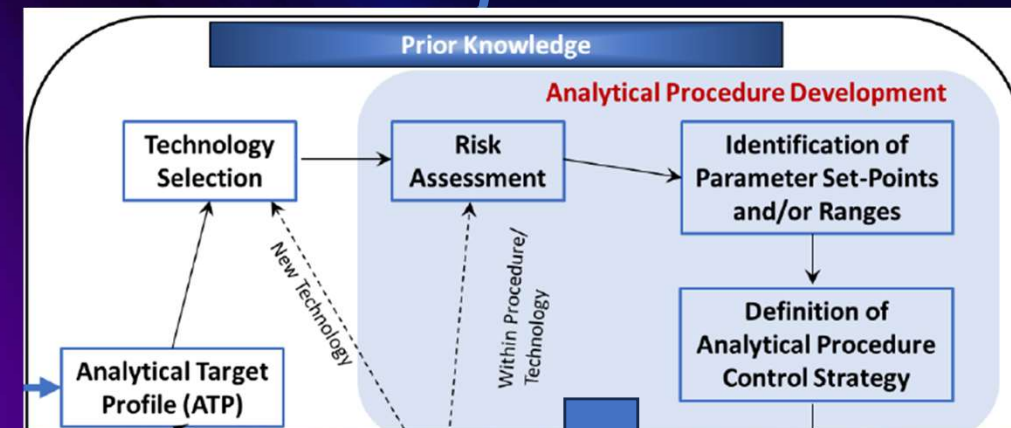
- Aiuta a **visualizzare** tutte le **fasi** coinvolte nello sviluppo del metodo, dalla **definizione degli obiettivi** fino alla validazione.
- Permette di identificare **input**, **output**, attori coinvolti e strumenti utilizzati.

2. Supporto al Risk Assessment (in accordo alla ICH Q9)

- Identifica i parametri che impattano l'analisi
- Identifica i parametri Critical Quality Attributes

3. Comunicazione

- Serve come **regulatory**...



Workshop Chimico-Farmaceutico

Introduzione al Risk Assessment

Dalle **ICH Q9** si legge riguardo gli **Strumenti** del Risk Assessment quanto segue:

Tradizionalmente, i **Risks to Quality** sono stati valutati e gestiti in una varietà di modi informali (procedure empiriche e/o interne) basati, ad esempio, sulla compilazione di osservazioni, tendenze e altre informazioni.

Ma, l'industria farmaceutica e le autorità di regolamentazione nel valutare e gestire il **Rischio** affiancano a suddetti metodoti tradizionali o empirici strumenti di Risk Management riconosciuti internazionalmente e/o procedure operative standard. Di seguito è riportato un elenco non esaustivo di alcuni di questi strumenti:

- Risk Management facilitation methods (**Process Map**, Fishbone diagram, **Cause & Effect Matrix**, etc...);
- Failure Mode Effects (and Criticality) Analysis (**FMEA / FMECA**);
- Fault Tree Analysis (**FTA**) detta anche Failure Net;
- Supporting statistical tools
 - DoE
 - Histograms e **Pareto Charts**

Cause & Effect Matrix

Presumed CMPs	CMAs					
	Resolution USP	S/N	Tailing USP	Area % RSD - API	K-Prime - 1st Peak	K-Prime - Last Peak
Column Type	5	1	1	3	5	5
Strong Solvent	5	1	1	3	5	5
Aqueous solvent	5	5	5	1	5	5
pH	5	5	5	3	5	5
Pump Flow Rate	3	1	5	3	5	5
Injection Volume	3	5	3	5	1	1
Oven Temperature	5	1	3	3	5	5
Initial Hold Time	1	1	1	1	5	1
Gradient Slope	5	1	5	3	5	5
Wavelength	5	5	1	5	1	1
Sampling Rate	3	5	1	5	1	1

