

**Indice: Quality by Design Handbook**  
*The use of statistics in the life science*  
**Seconda Edizione**

<b>Appunti</b>	pag.	11
<b>Introduzione alla seconda edizione 2020</b>	»	13
<b>1. Statistica e tecniche di base</b>	»	16
1.1. Introduzione alla variabilità	»	16
1.1.1. Concetto di variabile e misura	»	18
1.1.2. Campione, popolazione e indici	»	20
1.1.3. La misura della tendenza centrale, media e mediana	»	22
1.1.4. La misura della variabilità	»	24
1.1.4.1. Range interquartile	»	28
1.1.5. La Probabilità di un evento	»	28
1.2. La distribuzione di frequenza gaussiana	»	31
1.2.1. Distribuzione di frequenza	»	31
1.2.2. Verifica della distribuzione normale	»	42
1.2.2.1. Normal probability plot	»	43
1.3. Distribuzione delle medie dei campioni	»	45
1.3.1. Limiti di confidenza della media	»	50
1.4. Capability del processo con distribuzione gaussiana	»	53
1.5. Tolleranza naturale del processo	»	58
<b>2. Distribuzioni di frequenza più comuni</b>	»	61
2.1. Introduzione	»	61
2.2. Distribuzione “t” di Student	»	62
2.3. Distribuzione “F” di Fisher	»	64
2.4. Distribuzione Lognormal	»	64
2.5. Distribuzione Weibull	»	65
2.6. Distribuzione di $\chi^2$	»	66
2.7. Distribuzione esponenziale	»	66
2.8. Distribuzioni di frequenza più comuni in Excel	»	67
2.8.1. Distribuzione “t” di Student	»	67

2.8.2. Distribuzione “F” di Fisher	pag.	68
2.8.3. Distribuzione di $\chi^2$	»	68
<b>3. Test delle ipotesi per decidere</b>	»	69
3.1. Il metodo comparativo	»	69
3.1.1. Indice statistico	»	71
3.1.2. Tipo di test	»	71
3.1.3. Direzione del test	»	72
3.1.4. Scelta del test	»	72
3.1.5. Dichiarazione statistica	»	73
3.2. Test Z sulla media, rischio $\alpha$ e $\beta$	»	74
3.2.1. Rischio $\alpha$ e $\beta$	»	74
3.2.2. Test Z sulla media	»	80
3.2.3. Potenza del test	»	82
3.3. Limiti di confidenza e test delle ipotesi sui campioni	»	85
3.3.1. Limiti di confidenza della varianza	»	85
3.3.2. Limiti di confidenza della media	»	86
3.3.3. Test t “one to standard”	»	88
3.3.4. Test t “one to one”, campioni indipendenti	»	90
3.3.4.1. Caso delle varianze omogenee	»	90
3.3.4.2. Caso delle varianze non omogenee	»	92
3.3.5. Test t “one to one”, paired sample test	»	93
3.3.6. Test one to standard sulla varianza	»	95
3.3.7. Test F, one to one, sulla varianza	»	97
3.3.8. Test di omogeneità della varianza di Bartlett	»	99
3.3.9. Test di omogeneità della varianza di Cochran	»	100
3.3.10. Test sulle proporzioni, one to one	»	101
3.3.11. Test di equivalenza	»	103
3.4. Requisiti e trasformazione dei dati	»	106
3.4.1. Trasformazione logaritmica	»	106
3.4.2. Trasformazione radice quadrata	»	106
3.4.3. Trasformazione arcoseno	»	107
3.5. Riepilogo e formulario test ipotesi	»	107
<b>4. Potenza dei test e dimensione dei campioni</b>	»	110
4.1. Dimensione del campione per i test	»	110
4.1.1. Campione per la stima della media di una popolazione	»	111
4.1.2. Campione per test Z e potenza richiesta	»	113
4.1.3. Campione per test “t” one to standard	»	114
4.1.4. Campione per test “t” one to one	»	115
4.1.5. Campione per test “varianza” one to one	»	116
4.1.6. Campione per test delle “proporzioni”	»	117
4.2. Potenza del test “t”	»	117

<b>5. Normalità dei dati, Outlier e OOS</b>	pag.	119
5.1. Test di normalità Anderson Darling	»	119
5.2. Outlier e Out Of Specifications	»	120
5.2.1. Test di Dixon	»	121
5.2.2. Test di Hampel	»	122
5.2.3. Test di Huber H15	»	124
5.3. Esempio applicativo in validazione di un metodo	»	126
5.4. Out of Specification (OOS), Outlier in Retest	»	127
5.4.1. Reportable value con test H15	»	129
5.4.2. Normal Tolerance Limit	»	131
<b>6. Esempi applicativi</b>	»	132
6.1. Come mettere in pratica	»	132
6.1.1. Analisi dati per la validazione di un metodo analitico	»	132
6.1.1.1. Validazione dell'Accuratezza	»	132
6.1.1.2. Validazione della Precisione di Ripetibilità	»	134
6.1.1.3. Validazione simultanea di Accuratezza e Precisione	»	135
6.1.2. Analisi delle prestazioni di due metodi analitici	»	136
6.1.3. Validazione della Ripetibilità dato un valore di CV	»	138
<b>7. Analisi della Varianza</b>	»	143
7.1. Analisi ANOVA a un fattore	»	143
7.2. Tukey test e analisi post ANOVA	»	146
7.3. ANOVA a due fattori con replica	»	148
7.4. ANOVA ad 1 fattore: esempio in fase di compressione	»	153
7.5. ANOVA ad 1 fattore: esempio in validazione di un metodo	»	155
7.6. Nested ANOVA	»	156
7.6.1. Nested ANOVA e calcolo della precisione intermedia	»	159
7.6.1.1. Validazione e conferma della precisione intermedia	»	161
7.6.1.2. Ripetibilità, Precisione Intermedia e linee guida	»	167
<b>8. Regressione lineare e tecniche connesse</b>	»	169
8.1. Relazioni tra dati	»	169
8.1.1. Scatter plot	»	170
8.1.2. Correlazione	»	171
8.1.3. Covarianza	»	172
8.2. Regressione lineare semplice	»	172
8.2.1. Lack of fit test	»	175
8.2.2. Limiti di confidenza della regressione	»	177

8.3. Regressione lineare multipla	pag.	179
8.4. Analisi dei trend, dati gaussiani	»	183
8.4.1. Analisi degli Out Of Trend	»	184
8.5. Regressione lineare e Shelf Life	»	186
8.6. Regressione lineare e funzione di calibrazione	»	187
8.6.1. Limit of Detection	»	191
8.6.2. Test di linearità	»	193
8.6.2.1. Analisi degli indici di regressione	»	196
8.6.2.2. Analisi dei residui e Lack of Fit test	»	196
8.6.2.3. Analisi della varianza	»	199
8.6.2.4. Verifica di pendenza e intercetta simili	»	200
<b>9. Design of Experiments</b>	»	207
9.1. I fattori attivi sul sistema	»	207
9.2. Introduzione al Design of Experiments	»	209
9.3. Analisi del fattoriale completo	»	211
9.3.1. Analisi del fattoriale, gli effetti dei singoli fattori	»	213
9.3.2. Analisi del fattoriale, verifica del modello semplice	»	217
9.3.2.1. Analisi dei residui	»	217
9.3.2.2. Test lack of fit	»	218
9.3.2.3. Test di curvatura	»	219
9.3.3. Analisi del fattoriale completo, le interazioni	»	220
9.3.4. Analisi del fattoriale completo, modello previsionale	»	221
9.4. Screening Design	»	223
9.4.1. Analisi dello Screening Design	»	223
9.4.1.1. Risoluzione di una matrice e fattoriale ridotto	»	225
9.4.1.2. Design saturo e matrici Plackett Burman	»	226
9.4.1.2.1. Analisi del design saturo, pooling della varianza	»	228
9.5. Central Composite Design (CCD)	»	229
9.5.1. Modello previsionale	»	232
9.5.2. Set-up dei valori attuali e codificati nel CCD	»	233
9.5.3. Tipi di CCD	»	228
9.6. Strumenti accessori per il DoE	»	234
9.6.1. Pareto degli effetti standardizzati	»	236
9.6.2. Half normal plot	»	237
9.6.3. Interaction Plot e LSD	»	238
9.6.4. Ortogonalità delle matrici	»	239
9.6.5. Randomizzazione delle prove	»	240
9.6.6. Precisione della stima	»	241
9.7. Applicazioni specialistiche	»	242
9.7.1. D-Optimal Design	»	242
9.7.2. DoE e test di Robustezza di un metodo analitico	»	246

9.7.2.1. Limiti di non significatività di un metodo analitico	pag.	249
9.7.2.2. Test di robustezza e System Suitability Test Limits	»	251
9.7.3. Blocking Design	»	253
9.7.4. Split Plot Design	»	256
9.7.5. Definitive Screening Design	»	258
<b>10. Schemi di ottimizzazione con il DoE</b>	»	261
10.1. La necessità di ottimizzare	»	261
10.2. Response Surface Methodology	»	261
10.2.1. RSM e costruzione dei grafici	»	261
10.2.2. RSM con CCD Design	»	263
10.2.3. RSM e Design Space	»	266
10.3. Ottimizzazione mediante funzione di perdita e Cpk	»	268
10.4. Ottimizzazione mediante “Path of Steepest Ascent”	»	272
10.4.1. Step e vincoli	»	275
10.4.2. Direzione e inclinazione	»	275
10.4.3. Pianificazione dei test	»	276
10.5. Ottimizzazione mediante Desirability Function	»	277
10.5.1. Desirability function singola e overall	»	278
10.5.2. Desirability function, esempio pratico	»	280
10.6. Ottimizzazione mediante Simplex Design	»	286
<b>11. Analisi multivariata</b>	»	291
11.1. Introduzione	»	291
11.1.1. Bivariate analysis	»	292
11.1.2. Multivariate analysis	»	295
11.2. Analisi multivariata in pratica	»	297
11.3. Analisi multivariata e test delle ipotesi	»	298
11.3.1. Test di Hotelling One to Standard multivariato	»	298
11.3.2. Test di Hotelling One to One “test vs reference”	»	300
11.4. Mahalanobis distance	»	303
11.4.1. Mahalanobis distance e DoE	»	306
11.4.2. Mahalanobis distance e il profilo di dissoluzione	»	309
11.5. Principal Component Analysis	»	315
11.5.1. Esempio di applicazione della PCA	»	317
11.5.1.1. Costruzione dell’ellisse per la PCA	»	321
11.6. Discriminant Analysis	»	324
11.7. Classificazione con PCA	»	327
<b>12. Stability Studies</b>	»	330
12.1. Introduzione agli studi di stabilità accelerata	»	330

12.2. Studi di stabilità accelerata	pag.	332
12.2.1. Ordine del degrado	»	332
12.2.2. Tasso di degrado	»	332
12.2.3. Relazioni vita-stress	»	333
12.2.3.1. Modello di Arrhenius	»	335
12.2.3.2. Modello di T-H	»	336
12.2.4. Arrhenius e stima della Shelf-Life	»	336
12.2.5. Modello con Temperatura e Umidità	»	340
12.2.6. Investigare il degrado con il DoE	»	345
12.3. Studi di stabilità long term	»	345
12.3.1. Shelf-Life per un solo batch	»	345
12.3.1.1. Assunti per il calcolo della Shelf-Life	»	347
12.3.2. Shelf-Life per 3 batches	»	348
12.3.3. Shelf-Life di un solo lotto in Minitab	»	353
12.3.4. Approfondimenti sulla Shelf-Life	»	356
12.3.4.1. Shelf-Life pendenze simili e intercette diverse	»	356
12.3.4.2. Shelf-Life pendenze diverse e intercette diverse	»	358
<b>13. Technology Transfer (TT) e Validazione processo</b>	»	361
13.1. Introduzione	»	361
13.1.1. Stage 1, Process Design	»	362
13.1.2. Stage 2, Process Qualification	»	367
13.1.2.1. Dimostrazioni di equivalenza	»	367
13.1.2.2. Dimostrazioni di stabilità, riproducibilità e capacità	»	372
13.1.3. Stage 3, CPV	»	376
13.2. Process Validation, high degree of assurance	»	376
13.3. Introduzione ai piani di campionamento	»	377
13.3.1. Il piano di campionamento non significativo	»	379
13.3.2. La copertura di un piano di campionamento	»	380
13.4. I piani di campionamento per la validazione di processo	»	383
13.4.1. I piani di campionamento CR, per attributi	»	384
13.4.2. Numero di lotti di validazione e $Cl_i$	»	386
13.4.3. Piani di campionamento per variabili	»	387
13.5. I piani di campionamento per il manufacturing	»	390
13.5.1. Piani di campionamento basati sulla UNI EN 2859/1	»	390
13.5.2. Piani di campionamento di Squeglia	»	392
13.6. I piani di campionamento per il bulk	»	395
13.6.1. Bulk sampling lotto isolato	»	396

<b>14. Strumenti statistici per CPV</b>	pag.	400
14.1. SPC e Continued Process Verification	»	400
14.2. Introduzione alle carte di controllo $\bar{X}R$	»	402
14.2.1. Le carte di controllo $\bar{X}R$	»	402
14.2.1.1. La tecnica degli stages	»	407
14.2.2. Le carte di controllo I-MR	»	408
14.3. Interpretazione delle sequenze anomale nelle carte $\bar{X}R$	»	410
14.3.1. Capability short term e carte di controllo	»	413
14.4. Carte di controllo per dati non gaussiani	»	414
14.4.1. Le carte di controllo EWMA	»	414
14.5. Le carte di controllo per attributi	»	416
14.5.1. Le carte di controllo P, NP e Laney P'	»	416
14.5.2. Dimensione del campione per attributi	»	420
14.6. Process troubleshooting, Exploratory Data Analysis	»	420
14.6.1. Caso studio n. 1, Assay basso	»	421
14.6.2. Caso studio n. 2, riempimento anomalo di fiale	»	423
<b>15. Strumenti statistici per il laboratorio</b>	»	427
15.1. Carte di controllo in laboratorio	»	427
15.2. Distanza critica per misure normalmente distribuite	»	433
15.3. Studi interlaboratorio, trasferimento	»	434
15.3.1. Studi di monitoraggio interlaboratorio	»	436
15.3.1.1. Studi di ripetibilità interlaboratorio	»	437
15.3.1.2. Studi di riproducibilità interlaboratorio	»	438
15.3.2. Studi di variabilità R&R interlaboratorio	»	440
15.3.3. Studi di variabilità R&R intra-laboratorio	»	445
Appendici	»	449
Bibliografia	»	466