

Kontrola procesa proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika

Preprotić, Marko

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:955418>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO - BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marko Preprotić

**KONTROLA PROCESA PROIZVODNJE ČVRSTIH
FARMACEUTSKIH OBLIKA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

Rad je predan na ocjenu Vijeću za specijalističke studije Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, radi stjecanja akademskog naziva sveučilišnog specijalista razvoja lijekova.

PSS studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: prof. dr. sc. Biljana Nigović,

Specijalistički rad obranjen je dana _____ na Farmaceutsko- biokemijskom fakultetu u

Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Rad ima ____listova

PREDGOVOR

Ovo istraživanje je provedeno u sklopu Poslijediplomskog specijalističkog studija Razvoj lijekova na Farmaceutsko- biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Na odabir teme je utjecao višegodišnji rad u farmaceutskoj industriji u području proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika lijekova, te želja da se ukaže na kompleksnost i važnost definiranja i praćenja kritičnih procesnih parametara tijekom izrade čvrstih farmaceutskih oblika u skladu s dobrom proizvođačkom praksom i važećim regulatornim smjericama.

Cilj ovog specijalističkog rada je dati uvid u aktualna glavna razmatranja o kritičnim procesnim parametrima, prikazati alate procesne analitičke tehnologije za praćenje i osiguranje kritičnih atributa kvalitete lijeka u proizvodnom procesu. Radom će se posebno osvijestiti važnost kontinuirane kontrole procesa proizvodnje u svrhu izrade djelotvornih, sigurnih i kvalitetnih lijekova.

Posebno zahvaljujem mentorici dr.sc. Biljani Nigović, red. prof. Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na pomoći u oblikovanju ovog rada, stručnim savjetima i pristupačnosti, kao i strpljivosti, te razumijevanju.

Zahvaljujem svojoj bivšoj kompaniji Krka-Farma d.o.o. Zagreb, kao i matičnoj kompaniji Krka d.d., Novo mesto, kao i sadašnjoj kompaniji Jadran galenskom laboratoriju, koji su mi omogućili pohađanje poslijediplomskog studija i daljnje usavršavanje u okviru struke i radnog mjesta, te završetak i obranu ovog specijalističkog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je dati uvid u aktualna glavna razmatranja o kritičnim procesnim parametrima, prikazati alate procesne analitičke tehnologije za praćenje procesa proizvodnje u stvarnom vremenu i osiguranja kritičnih atributa kvalitete gotovog lijeka te kao takav biti koristan alat za usmjeravanje u daljnje proučavanje literature i primjenu procesne analitičke tehnologije u proizvodnom procesu. Radom će se posebno osvijestiti važnost kontinuirane kontrole procesa proizvodnje u svrhu izrade djelotvornih, sigurnih i kvalitetnih lijekova.

Materijali i metode

Istraživanja u okviru specijalističkog rada teorijskog su karaktera. Pretraživanjem odgovarajuće stručne i znanstvene literature, regulatornih smjernica, zakona i pravilnika, prikupljeni su podaci o zahtjevima kontrola procesa proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika. Okosnicu regulatornih zahtjeva čine smjernice dobre proizvođačke prakse (GMP prema engl. Good Manufacturing Practice), nacionalna legislativa Zakon o lijekovima i popratni pravilnici, Europska farmakopeja i ICH smjernice (ICH prema engl. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). Bibliografske baze podataka kao što su PubMed, Science Direct, ResearchGate, National Library of Medicine, Scopus, Web of Science korištene su za prikupljanje podataka o kritičnim procesnim parametrima, kritičnim atributima kvalitete, kontrolnoj strategija proizvoda, procesnoj analitičkoj tehnologiji (PAT) i primjeni iste u farmaceutskoj proizvodnji, kontroli procesa proizvodnje, NIR spektrometriji, Ramanovoj spektrometriji, kontinuiranoj farmaceutskoj proizvodnji tableta.

Rezultati

Rezultati su prikazani kroz regulatorne zahtjeve za validacijom proizvodnog procesa, kontinuiranu proizvodnju i primjenu PAT alata u farmaceutskoj proizvodnji čvrstih oblika. Regulatorni aspekt prikazuje zahtjev dobre proizvođačke prakse za pristupom validaciji procesa i kontinuiranoj procesnoj verifikaciji. Također prikazuje zahtjeve kontinuirane farmaceutske proizvodnje, osiguranje kvalitete gotovog proizvoda, praćenjem i kontrolom proizvodnog procesa. Prikazani su najčešći kritični procesni parametri te njihov utjecaj na kritične attribute kvalitete u proizvodnji čvrstih farmaceutskih oblika. Jednako tako opisana je kontrolna strategija proizvoda i primjene PAT alata, te vrste PAT alata koji se mogu primijeniti u izradi tableta i filmom obloženih tableta, kao i način regulacije proizvodnog procesa upotrebom podataka u realnom vremenu.

Zaključak

Za postizanje visoke kvalitete lijeka, ključno je u razvojnoj fazi proučiti kritične attribute materijala, definirati kritične attribute kvalitete i procesne parametre. Regulativne smjernice potiču znanstveni pristup razvoju farmaceutskog proizvoda primjenom načela kvalitete ugrađene dizajnom (engl. Quality by Design, QbD). Validacija procesa ili kontinuirana procesna verifikacija (engl. Continued process verification, CPV) su neophodni prije puštanja lijeka na tržište. Hibridni pristup validacije kombinira tradicionalni i kontinuirani pristup. Korištenje naprednih alata poput PAT-a, uključujući *in-line* i *on-line* tehnologije, podržava praćenje kvalitete u stvarnom vremenu. Kontinuirana farmaceutska proizvodnja se smatra optimalnim izborom za visoko opasne lijekove, ali zahtijeva posebnu opremu. Pravilna strategija praćenja procesa i daljnji razvoj tehnologije, uključujući umjetnu inteligenciju, čine ključne faktore prema Pharma 4.0. temeljenom na QbD.

SUMMARY

Objectives

The aim of this research is to provide an insight into the current key considerations of critical process parameters, to present the tools of process analytics to monitor the production process in real time and to ensure the critical attributes of the quality of the finished drug product, and thus to be a useful tool for further literature studies and the application of process analytical technologies in the production process. Most importantly, the work will raise awareness of the importance of continuous control of the production process for the manufacture of effective, safe and high quality medicinal products.

Materials and Methods

The research in the context of the technical paper is of a theoretical nature. By searching the relevant technical and scientific literature, regulatory guidelines, laws and regulations, data was collected on the control requirements for the production process of solid pharmaceutical forms. The backbone of the regulatory requirements is formed by the Good Manufacturing Practise (GMP) guidelines, national legislation, the Medicinal Products Act and associated regulations, the European Pharmacopoeia and the ICH guidelines (ICH stands for International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). Bibliographic databases such as PubMed, Science Direct, ResearchGate, National Library of Medicine, Scopus, Web of Science were used to collect data on critical process parameters, critical quality attributes, product control strategies, process analytical technology (PAT) and its application in pharmaceutical production, production process control, NIR spectrometry, Raman spectrometry, continuous pharmaceutical production of tablets.

Results

The results are presented on the basis of the regulatory requirements for validation of the production process, continuous production and the application of PAT tools in pharmaceutical production of solid forms. The regulatory aspect shows the requirements of good manufacturing practise for access to process validation and continuous process verification. It also shows the requirements for continuous pharmaceutical production, ensuring the quality of the final product, monitoring and control of the production process. The most common critical process parameters and their impact on critical quality characteristics in the production of solid pharmaceutical forms are presented. The product control strategy and the application of PAT tools and the types of PAT tools that can be used in the production of tablets and film-coated tablets are described, as well as the regulation of the production process using real-time data.

Conclusion

To achieve high quality of the finished drug product, it is crucial to analyse the critical properties of the material and define the critical quality characteristics and process parameters in the development phase. Regulatory guidelines promote a scientific approach to development of pharmaceutical product using quality by design approach (QbD). Process validation or continuous process verification (CPV) is necessary before a drug is commercialised. A hybrid approach to validation combines traditional and continuous approaches. The use of advanced tools such as PAT, including *in-line* and *on-line* technologies, supports real-time quality monitoring. Continuous pharmaceutical production is considered the optimal choice for highly hazardous drugs but requires specialised equipment. An appropriate process monitoring strategy and the further development of technology, including artificial intelligence, are key factors on the road to Pharma 4.0. based on QbD.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	3
3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	4
3.1 Regulatorni zahtjevi za validaciju procesa	4
3.1.1. Tradicionalna validacija procesa.....	4
3.1.2. Kontinuirana procesna verifikacija	5
3.1.3. Hibridni pristup validaciji	7
3.1.4. Trajna procesna verifikacija tijekom životnog ciklusa proizvoda	7
3.2. Kvaliteta po dizajnu (QbD)	8
3.3. Kontrolna strategija proizvoda (PCS).....	9
3.3.1. Kritični atributi kvalitete (CQA).....	10
3.3.2. Kritični procesni parametri (CPP)	10
3.4. CQA i CPP u fazama proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika	11
3.4.1. Homogenizacija / miješanje	11
3.4.2. Granulacija.....	12
3.4.2.1. Granulacija gnječenjem (<i>High-shear</i>).....	13
3.4.2.2. Proces sušenja	15
3.4.2.3. Vrtložna sprej granulacija (Fluidized-bed).....	16
3.4.2.4. Dvopužna granulacija- ekstruder	18
3.4.2.5. Granulacija kompaktiranjem	20
3.4.3. Tabletiranje	22

3.4.4. Oblaganje	23
3.5. Serijska proizvodnja nasuprot kontinuiranoj farmaceutskoj proizvodnji	26
3.5.1. Serijska proizvodnja.....	26
3.5.2. Kontinuirana proizvodnja	28
3.6. Procesna analitička tehnologija (PAT)	30
4. RASPRAVA.....	33
4.1. Regulatorni zahtjevi za kontinuiranu farmaceutsku proizvodnju	33
4.2. Kontrolna strategija primjene procesne analitičke tehnologije	38
4.3. PAT alati u procesu proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika.....	41
4.3.1. Spektrometrija u bliskom infracrvenom području (NIR).....	41
4.3.2. Ramanova spektrometrija.....	43
4.3.3. Hiperspektralna analiza slika (HSI)	44
4.3.4. Teraherc pulsirajuća slikovna metoda (TPI)	45
4.3.5. Masena spektrometrija (MS).....	46
4.3.6. Akustična rezonantna spektrometrija (ARS).....	47
4.3.7. Mjerenje refleksije fokusiranog snopa (FBRM)	47
4.3.8. Velosimetrija prostornog filtriranja (SFV).....	48
4.3.9. Rendgenska fluorescencija (XRF).....	49
4.3.10. Ostali PAT alati	50
4.4. Primjena PAT okvira kao kontrolne strategije u pojedinim proizvodnim fazama	51
4.4.1. PAT okvir za kontinuiranu procesnu verifikaciju u fazi homogenizacije.....	53
4.4.2. PAT okvir za kontinuiranu procesnu verifikaciju u fazi granulacije	55

4.4.2.1 Granulacija gnječenjem - (<i>high-shear</i>)	57
4.4.2.2. Vrtložna sprej granulacija	58
4.4.2.3. Dvopužna granulacija	59
4.4.2.4. Granulacija kompaktiranjem.....	59
4.4.3. PAT okvir za kontinuiranu procesnu verifikaciju u procesu sušenja.....	61
4.4.4. PAT okvir za kontinuiranu procesnu verifikaciju tabletiranja	62
4.4.5. PAT okvir za kontinuiranu procesnu verifikaciju oblaganja	65
4.4.5.1. Oblaganje u bubnju	66
4.4.5.2. Oblaganje u vrtložnom sprej granulatoru.....	67
4.5. Razine kontrole procesa u kontinuiranoj farmaceutskoj proizvodnji	70
5. ZAKLJUČAK	75
6. LITERATURA	77
POPIS SKRAĆENICA	91
7. ŽIVOTOPIS	95

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Validacija proizvodnog procesa može započeti samo ako su u razvojnoj fazi ljekovitog oblika definirani i određeni kritični atributi materijala (engl. Critical Material Attributes, CMAs), kritični atributi kvalitete (engl. Critical Quality Attributes, CQAs) i kritični procesni parametri (engl. Critical Process Parameters, CPP), koji mogu utjecati na kritične attribute kvalitete, a sve u skladu s kontrolnom strategijom proizvoda (engl. Product Control Strategy, PCS). Validacija procesa proizvodnje treba utvrditi mogu li se njime dosljedno zadovoljiti svi atributi kvalitete i parametri procesa, koji se smatraju važnima za osiguranje validiranog stanja i prihvatljive kvalitete proizvoda. Temelj na kojem su parametri procesa i atributi kvalitete identificirani kao kritični ili nekritični treba biti jasno dokumentiran, uzimajući u obzir rezultate svih aktivnosti procjene rizik (1). Tradicionalna proizvodna paradigma u farmaceutskoj industriji bazirana je na serijskoj proizvodnji, uz kontrolu u laboratoriju uzetih uzoraka, na prethodno određenim mjestima i u vremenskim intervalima. Uzimanje uzoraka i povodenje analiza odvija se tijekom procesa i na kraju proizvodne serije (2). Kontrola kvalitete proizvoda tradicionalno se bazira na statističkim procesnim kontrolama (engl. Statistical Process Control, SPC), a koje se baziraju na eliminaciji izvora varijacija u procesu proizvodnje (3). Statističke metode, koje uključuju i kontrolne dijagrame i dijagrame rada, koriste se da bi ispitale kvalitetu gotovog proizvoda po završetku proizvodnje i kako bi utvrdile pogodnost izvođenja proizvodnih operacija tijekom rada (3). Kontrola procesa odnosi se na široki raspon metoda koje služe regulaciji različitih kontinuiranih varijabli, kao što su postavke rada opreme, karakteristike proizvoda, upotreba energije i ekonomske performanse industrijskog procesa (4). Prijelaz sa serijske na kontinuiranu proizvodnju lijekova nastao u akademskim krugovima i preko FDA-a i ranih industrijskih usvojitelja, probio je put do vodećih industrija. Kontinuirana proizvodnja, međutim, zahtijeva nove i napredne koncepte kontrole procesa. Kontinuirane

operacije ovise o u opremu integriranim sustavima (*in-line*) praćenja kvalitete međuproizvoda i gotovog proizvoda, prikupljanju procesnih podataka u stvarnom vremenu i momentalnim kontrolnim radnjama. Potrebne su poboljšane kontrole strategije farmaceutskog proizvoda u odnosu na tradicionalno ispitivanje po završetku proizvodnje (5). Različiti okviri i metode, kao što su kvaliteta po dizajnu (engl. Quality by Design, QbD), test puštanja lijeka na tržište u stvarnom vremenu (engl. Real Time Release Testing, RTRT) i kontinuirana procesna verifikacija (engl. Continued process verification, CPV), uvedeni su kako bi se poboljšala kvaliteta proizvedenog lijeka u farmaceutskoj industriji (6).

Predmet izučavanja ovog specijalističkog rada je važnost definiranja kritičnih procesnih parametara, te kritičnih atributa kvaliteta, uz poznavanje kritičnih atributa polaznih materijala a koje je potrebno definirati u fazi razvoja lijeka. Također će u radu biti prikazane vrste alata procesne analitičke tehnologije važne za praćenje kritičnih atributa međuproizvoda i kontrolu kritičnih procesnih parametara, kao i njihova primjena u fazama izrade čvrstih farmaceutskih oblika lijekova (tableta i filmom obloženih tableta) u farmaceutskoj industriji, s naglaskom na kontinuiranu farmaceutsku proizvodnju, s ciljem izrade kvalitetnog, djelotvornog i sigurnog lijeka.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Opći cilj ovog specijalističkog rada je dati pregled alata za kontrolu i nadzor procesa proizvodnje čvrstih farmaceutskih proizvoda, tablet i filmom obloženih tableta

Specifični ciljevi su:

- prikazati regulatorne zahtjeve za kontrolu procesa proizvodnje te razlike u zahtjevima za tradicionalni pristup validaciji procesa i kontinuiranu procesnu verifikaciju, a prema kontrolnoj strategiji proizvoda
- izdvojiti kritične procesne parametre, prema fazama proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika (tableta i filmom obloženih tableta) te utjecaje koje imaju na kritične atribute kvalitete farmaceutskog proizvoda
- prikazati regulatorne zahtjeve za kontinuiranu farmaceutsku proizvodnju
- izdvojiti alate procesne analitičke tehnologije za praćenje i osiguranje kritičnih atributa kvalitete lijeka
- istaknuti važnost PID kontrolera i procesne analitičke tehnologije (PAT) u kontroli procesa proizvodnje, s krajnjim ciljem testiranja u vremenu u svrhu osiguranja kakvoće, djelotvornosti i sigurnost lijeka, te puštanja lijeka na tržište u realnom vremenu
- navesti prednosti i trenutne nedostatke novih tehnologija u kontroli procesa proizvodnje
- objasniti nivo kontrola procesa u kontinuiranoj farmaceutskoj proizvodnji
- osvijestiti važnost kontinuirane kontrole procesa proizvodnje u svrhu izrade djelotvornih, sigurnih i kvalitetnih lijekova.

3. MATERIJALI I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

3.1 Regulatorni zahtjevi za validaciju procesa

Validacija procesa je potvrđeni dokumentirani dokaz koji pruža visok stupanj sigurnosti da će određeni proces (kao što je proizvodnja farmaceutskih oblika) dosljedno generirati proizvod koji ispunjava svoje unaprijed određene specifikacije i karakteristike kvalitete (7). Validacija procesa proizvodnje je sastavni dio osiguranja kvalitete. Kvaliteta farmaceutskog proizvoda proizlazi iz visoke pažnje na niz čimbenika uključujući odabir kvalitetnih sastavnica i materijala, adekvatan dizajn proizvoda i proizvodnog procesa, kontrolu varijabli procesa, testiranje u procesu i krajnjeg proizvoda. Validacija je postala jedna od najpriznatijih tema, o kojoj se ujedno i najviše raspravlja u farmaceutskoj industriji. To je ključni čimbenik uspjeha u odobravanju proizvoda i redovnoj komercijalizaciji (8). Proizvodni pogoni, oprema, mediji, educirani djelatnici i procesi uključeni u proces farmaceutske proizvodnje značajno utječu na kvalitetu proizvoda. Kontrole i nadzor proizvodnog procesa obvezne su u dobroj proizvođačkoj praksi (engl. Good Manufacturing Practice, GMP). Uspješno validirani i kontrolirani proces može reducirati broj intenzivnih procesnih i završnih kontrola/ispitivanja farmaceutskog proizvoda.

3.1.1. Tradicionalna validacija procesa

Tradicionalna validacija procesa obično se provodi kada se završi farmaceutski razvoj i/ili razvoj procesa, nakon povećanja veličine serije na proizvodnu veličinu i prije stavljanja na tržište gotovog proizvoda. Kao dio životnog ciklusa validacije procesa, neke studije validacije procesa mogu se provesti na pilot serijama ako proces još nije povećan na proizvodnu skalu.

Treba napomenuti da veličina pilot serije, za čvrste farmaceutske oblike, treba odgovarati najmanje 10% proizvodne serije (tj. tako da faktor množenja za povećanje ne prelazi 10) ili 100 000 jedinica, što god je veće (1,9).

Shemu validacije procesa treba slijediti i mora biti uključena u registracijski dosje proizvoda. Shema bi trebala uključivati opis proizvodnog procesa, testove koje treba provesti i kriterije prihvatljivosti, opis dodatnih kontrola koje se provode i podatke koje treba prikupiti.

Broj serija za procesnu validaciju trebao bi se temeljiti na varijabilnosti procesa, složenosti procesa/proizvoda, znanju o procesu stečenom tijekom razvoja, pratećim podacima na komercijalnoj razini tijekom prijenosa tehnologije i ukupnom iskustvu proizvođača (1,9). Najčešće se validacija procesa radi na 3 uzastopne proizvodne serije.

3.1.2. Kontinuirana procesna verifikacija

Kontinuirana procesna verifikacija je alternativni pristup tradicionalnoj validaciji procesa u kojem se izvedba proizvodnog procesa kontinuirano prati i ocjenjuje (9). Kontrola procesa važna je kako bi osigurali: funkcionalno izvođenje procesa, reducirali varijabilnosti u proizvodu, evidentirali sljedivost materijala i optimizirali procesne performanse (4).

Kontinuirana procesna verifikacija može se koristiti kao dodatak ili umjesto tradicionalne validacije procesa. To je pristup u stvarnom vremenu koji se temelji na znanosti i riziku za provjeru i dokazivanje da proces koji djeluje unutar unaprijed definiranih parametara dosljedno proizvodi materijal koji ispunjava sve svoje kritične attribute kvalitete i zahtjeve kontrolne strategije proizvoda (10). Za proizvode razvijene pristupom kvalitete po dizajnu (engl. Quality by Design, QbD), gdje je tijekom razvoja proizvoda znanstveno utvrđeno da uspostavljena strategija kontrole pruža visok stupanj osiguranja kvalitete proizvoda, kontinuirana se procesna verifikacija može koristiti kao alternativa tradicionalnoj validaciji procesa (1). Kako bi se

omogućila kontinuirana provjera procesa, tvrtke bi trebale provoditi, prema potrebi, opsežne *in-line*, *on-line* ili *at-line* kontrole i pratiti izvedbu procesa i kvalitetu proizvoda za svaku seriju. Treba prikupiti relevantne podatke o svojstvima kvalitete ulaznih materijala ili komponenti, međuproizvoda i gotovih farmaceutskih proizvoda. To bi trebalo uključivati provjeru atributa, parametara i krajnjih točaka te procjenu trendova kritičnih atributa kvalitete i kritičnih parametara procesa (9).

Primjene procesne analitičke tehnologije (PAT) kao što je NIR spektrometrija s ili bez povratne petlje (npr. određivanje homogenosti smjese za izradu formulacija u krajnjoj točki, određivanje površine granula, određivanje ujednačenosti sadržaja s velikom količinom uzorka) i multivarijantna statistička kontrola procesa (MSPC) mogu se smatrati alatima koji omogućavaju kontinuiranu procesnu verifikaciju (12). Potrebna je velika količina znanja i razumijevanja procesa kako bi se podržala kontinuirana procesna verifikacija. Međutim, na djelokrug rada i opseg kontinuirane procesne verifikacije utjecati će niz čimbenika kao što su:

- prethodno znanje o razvoju i proizvodnji sličnih proizvoda i/ili procesa
- opseg razumijevanja procesa stečenog iz razvojnih studija i iskustva u komercijalnoj proizvodnji
- složenost proizvoda i/ili proizvodnog procesa
- stupanj automatizacije procesa i korištenih analitičkih tehnologija
- za postojeće (stare proizvode), s obzirom na životni ciklus proizvoda, robusnost procesa i povijest proizvodnje od točke komercijalizacije (9).

Metoda prema kojoj će proces biti verificiran mora biti jasno definirana. Potrebno je postaviti znanstveno utemeljenu kontrolnu strategiju za zahtijevane attribute za polazne materijale, kritične attribute kvalitete i kritične procesne parametre, a sve kako bi se potvrdila realizacija proizvoda. Potrebno je i opravdati i broj validacijskih serija, koje će se koristiti za validaciju

procesa, na temelju kompleksnosti i očekivane varijabilnosti procesa i postojećeg proizvodnog iskustva mjesta proizvodnje. Kontinuirana procesna verifikacija smatrala bi se najprikladnijom metodom za validaciju kontinuirane proizvodnje. Kontinuirana procesna verifikacija može se uvesti u bilo kojem trenutku životnog ciklusa proizvoda. Može se koristiti za početnu komercijalnu proizvodnju, za re-validaciju proizvoda koji su već na tržištu, a kao dio izmjena procesa ili za potporu stalnom poboljšanju. Kontinuirana procesna verifikacija mora biti usklađena za zahtjevima i načelima dobre proizvođačke prakse (GMP) (9).

3.1.3. Hibridni pristup validaciji

Nekada će biti potrebno koristiti hibridni pristup tj. ili tradicionalnu validaciju procesa ili pristup kontinuirane procesne verifikacije za različite korake unutar proizvodnog procesa. Hibrid tradicionalnog pristupa validaciji i kontinuirane procesne verifikacije može se koristiti kada postoji ogromna količina znanja i razumijevanja o proizvodu i procesu, a koja je stečena iskustvom u proizvodnji i povijesnim podacima o serijama proizvoda. U registracijskom dosjeu trebalo bi biti jasno navedeno koji je pristup validaciji poduzet za koje korake u procesu proizvodnje. Zahtjevi za validaciju u smislu veličine serije i broja serija ovisit će o opsegu u kojem je korištena kontinuirana procesna verifikacija. Također se ovaj pristup može koristiti za bilo koje validacijske aktivnosti nakon izmjena ili tijekom kontinuirane procesne verifikacije iako je proizvod inicijalno bio validiran tradicionalnim pristupom (1,9).

3.1.4. Trajna procesna verifikacija tijekom životnog ciklusa proizvoda

Regulatorni zahtjevi propisuju da nije dovoljno samo validirati proizvodni proces, već je potrebno kontinuirano i trajno provoditi verifikaciju procesa proizvodnje tijekom komercijalne

proizvodnje lijeka i stalno imati proizvodni proces pod kontrolom. Kontrola proizvodnog procesa od izuzetne je važnosti za izradu i kvalitetu farmaceutskog oblika.

Opseg i učestalost verifikacije procesa u tijeku potrebno je povremeno preispitivati. U bilo kojem trenutku tijekom životnog ciklusa proizvoda, može biti prikladno modificirati zahtjeve uzimajući u obzir trenutnu razinu razumijevanja procesa i izvedbe procesa (1).

Provjera procesa trebala bi se provoditi prema odobrenom protokolu ili ekvivalentnim dokumentima i potrebno je pripremiti odgovarajuće izvješće za dokumentiranje dobivenih rezultata. Treba koristiti statističke alate, gdje je to prikladno podržati sve zaključke u vezi s varijabilnošću i sposobnošću određenog procesa i osigurati stanje nadzora i kontrole. Provjera procesa trebala bi se koristiti tijekom životnog ciklusa proizvoda kako bi se podržao validirani status proizvoda kako je dokumentirano u pregledu kvalitete proizvoda (1).

3.2. Kvaliteta po dizajnu (QbD)

Farmaceutska industrija uvela je još jednu strategiju kako bi poboljšala razumijevanje procesa i kontrolu kvalitete, a to je QbD pristup koji je definiran u smjernicama ICH Q8 kao "sustavan pristup razvoju koji počinje s unaprijed definiranim ciljevima i naglašava razumijevanje proizvoda i procesa te kontrolu procesa, temeljeno na dobroj znanosti i kvalitetnom upravljanju rizikom"(11). Razvoj farmaceutskog procesa koji se temelji na QbD-u uključuje sustavnu znanstvenu metodu baziranu na analizi rizika koja korelira kritične procesne parametre, attribute ulaznih materijala i kritične attribute kvalitete (6). Za razliku od postojećeg sustava testiranja kvalitete (engl. Quality by Testing, QbT), u kojem se uglavnom koristi ispitivanje kvalitete gotovog proizvoda, QbD pristup omogućuje upravljanje kvalitetom gotovih farmaceutskih proizvoda u svrhu poboljšanja kvalitete lijekova, a na temelju tehnologije utemeljene na znanosti i riziku.

3.3. Kontrolna strategija proizvoda (PCS)

U fazi razvoja novog proizvoda, razvija se formulacija i proizvodni proces za komercijalne serije zajedno s odgovarajućom kontrolnom strategijom proizvoda (engl. Product control strategy, PCS). PCS je krovni dokument svakog proizvoda, koji sadrži sve ključne informacije o proizvodu i s kojim definiramo CQA (kritične attribute kvalitete), CMA (kritične attribute materijala), kritične faze procesa s CPP-ovima (kritični procesnim parametrima) i kritične parametre procesne kontrole, mjere/upravljanje u tehnološkom postupku kao i dodatne verifikacijske testove. Svi nabrojani testovi razvijaju se metodologijom analize rizika (AR), te na osnovi dokumentiranog znanja o proizvodu prikupljenog tijekom razvojne faze. Sadržaj PCS-a definira se u fazi razvoja svakog novog proizvoda. PCS je planirani skup kontrola proizašao iz trenutnog razumijevanja proizvoda i proizvodnog procesa, a koji osigurava izvođenje procesa i kvalitetu proizvoda. Kontrole mogu uključivati parametre i attribute koji se odnose na djelatnu tvar, materijale i sastavnice gotovog proizvoda, radne uvjete pogona i opreme, procesne kontrole specifikacije gotovog proizvoda i povezane metode i učestalosti praćenja i kontrola (10).

Tri razine strategija upravljanja kvalitetom mogu se izvesti iz pregledanih studija. QbT je najniža razina strategije kontrole, budući da se atributi kvalitete materijala u procesu ili konačnom proizvodu provjeravaju na kraju svakog koraka procesa. Obično se koristi u serijskoj proizvodnji i rezultira strategijom kontrole serije po seriju gdje je moguć gubitak cijele serije, jer se kontrolne mjere mogu poduzeti samo za sljedeće serije ako se u sljedećem koraku ne može postići korekcija. S nekoliko dokumenata sa smjernicama, FDA uvodi koncept QbD, gdje kvaliteta mora biti ugrađena u proizvod kroz studije temeljene na znanosti i riziku, identificirajući i kategorizirajući CQA i CPP (13). Uvođenje QbD-a je poticajno za kontinuiranu proizvodnju: identificirani CQA i CPP mogu se kontinuirano pratiti i aktivno

manipulirati i kontrolirati u stvarnom vremenu. To može dovesti do uvođenja puštanja gotovog lijeka u stvarnom vremenu (engl. Real Time Release, RTR) na temelju *on-line* praćenja s poboljšanim razumijevanjem procesa, što se može proširiti na postavljanje kontrolne strategije za ublažavanje identificiranih rizika koji mogu utjecati na kvalitetu proizvoda (13). Najviša razina kontrolne strategije je kvaliteta putem kontrole (engl. Quality by Control), učinkovita i aktivna kontrola CPP-ova za postizanje ciljanih CQA-a i dovođenje do veće robusnosti procesa i manje varijabilnosti u kvaliteti proizvoda. To može biti element za uvođenje sljedeće generacije pametne proizvodnje ili industrije 4.0 koja se temelji na digitalizaciji i automatizaciji za poboljšanje proizvodnih procesa procjenom podataka u stvarnom vremenu.

3.3.1. Kritični atributi kvalitete (CQA)

Kritični atribut kvalitete su fizikalna, kemijska, biološka ili mikrobiološka svojstva ili karakteristike koje moraju biti unutar propisanih granica, zahtjeva ili distribucija, a kako bi se osigurala odgovarajuća tj. željena kvaliteta proizvoda (11).

3.3.2. Kritični procesni parametri (CPP)

Kritični procesni parametri su oni čija varijabilnost ima utjecaj na kritične attribute kvalitete i stoga ih treba pratiti ili kontrolirati kako bi se osiguralo da proces proizvodi odgovarajuću tj. željenu kvalitetu proizvoda (11).

3.4. CQA i CPP u fazama proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika

Kontinuirana procesna verifikacija uvedena je u farmaceutsku industriju u svrhu proizvodnje visokokvalitetnih lijekova kroz osiguranje kvalitete i kontrolu kvalitete tijekom životnog ciklusa lijeka. Kontrola kvalitete i praćenje procesa izrade međuproizvoda, u kontinuiranoj procesnoj verifikaciji, radi se korištenjem QbD-a, u svrhu utvrđivanje kvalitete međuproizvoda koji mogu utjecati na kvalitetu gotovog proizvoda, i prilagođavanjem procesnih parametara tijekom proizvodnog procesa pomoću PAT okvira (14,15,16).

Niže u radu bit će prikazani kritični procesni parametri, u proizvodnim fazama izrade čvrstih farmaceutskih oblika, uključujući miješanje, granulaciju, sušenje, tabletiranje i oblaganje, kao i njihov utjecaj na attribute kvalitete međuproizvoda. CPP je potrebno podesiti u proizvodnom procesu na temelju analize rizika korištenjem QbD pristupa. Budući da predloženi procesni parametri i kvaliteta međuproizvoda mogu značajno utjecati na atribut kvalitete gotovog proizvoda, potrebno ih je prilagođavati tijekom proizvodnje nadzorom procesa primjenom PAT-a (17,18).

3.4.1. Homogenizacija / miješanje

Homogenizacija je ključan proces za izradu čvrstih farmaceutskih oblika, kao što su granulate, tablete, film tablete i kapsule. Glavni cilj miješanja je osigurati homogenu smjesu djelatne i pomoćnih tvari (6).

U fazi homogenizacije tj. izrade smjese kritični atributi kvalitete međuproizvoda su:

- sadržaj djelatne tvari
- homogenost smjese
- udio vode.

Na ove CQA-ove utjecaj imaju kritični procesni parametri, kao što su:

- a. Vrijeme miješanja: ukoliko je vrijeme miješanja predugačko, može doći do razdvajanja komponenti smjese, ovisno o karakteristikama čestica, a što onda može utjecati na sadržaj i ujednačenost sadržaja djelatne tvari u smjesi (19,20).
- b. Brzina miješanja: kada se homogenizacija radi na brzinama većim od optimalnih, čestice prijanjaju na stijenke mješača pod utjecajem centrifugalne sile, što onda može utjecati na ujednačenost sadržaja djelatne tvari u smjesi (19-23).
- c. Redoslijed dodavanja materijala u mješač: redoslijed dodavanja dodataka smjese ima malen utjecaj, zbog samog procesa homogenizacije, za razliku od dodavanja lubrikanata koje može imati utjecaj na sadržaj i ujednačenost sadržaja djelatne tvari (20).
- d. Okolina: ukoliko se temperatura i relativna vlaga ne kontroliraju u proizvodnoj prostoriji, to može utjecati na udio vode u smjesi te također i na sadržaj i ujednačenost sadržaja djelatne tvari, ovisno o količini vode i temperaturnoj stabilnosti djelatne tvari (20).
- e. Razina napunjenosti: razina napunjenosti utječe na kretanje čestica te može rezultirati nehomogenošću smjese. Ovo utječe na sadržaj i ujednačenost sadržaja smjese (19-21).

3.4.2. Granulacija

Tijekom granulacije čestice praha se povećavaju tehnikom aglomeracije koja osigurava protočnost granula, sprječava segregaciju i poboljšava kompresibilnost praha tijekom tabletiranja. Može se podijeliti na mokru granulaciju i suhu granulaciju. U mokroj granulaciji se tekuće vezivo (granulacijska tekućina) raspršuje na čestice dok se one miješaju u

granulatorima s velikim brojem okretaja (*high-share*), vrtložnom sprej granulatoru ili granulatoru s dva puža. Za razliku od mokre granulacije, u suhoj granulaciji se ne koriste ni voda ni organska otapala. Stoga je posebno prikladan za lijekove koji su osjetljivi na vlagu ili toplinu (6).

3.4.2.1. Granulacija gnječenjem (*High-shear*)

U fazi granulacije gnječenjem tj. izrade mokrog granulata kritični atributi kvalitete međuproizvoda su:

- raspodjela veličine granula
- čvrstoća granula
- veličina granula
- gustoća granula
- protočnost
- nasipna / prividna / stvarna gustoća (volumen)
- sadržaj djelatne tvari
- ujednačenost djelatne tvari.

Kritični procesni parametri u fazi granulacije gnječenjem koje je potrebno kontrolirati zbog utjecaja na gore navedene CQA-ove granulata su:

- a. Količina granulacijske tekućine: porastom količine granulacijske tekućine, prah se potpuno namoči, što otežava protok čestica u granulatoru. To može utjecati na raspodjelu veličine čestica granula povećanjem vremena zadržavanja i vrijednosti zakretnog momenta. Kada je količina tekućine nedovoljna, stvaraju se slabe granule (24, 25).

- b. Koncentracija granulacijske tekućine: koncentracija granulacijske tekućine ima izravnu vezu sa silama vezivanja i može utjecati na gustoću i raspodjelu veličine čestica granula (26-28).
- c. Brzina raspršivanja granulacijske tekućine: izravno je povezana s veličinom granula. Ako je raspršivanje presporo, vrijeme procesa se produljuje i teško je formirati granule; ako je prebrzo, može se stvoriti masa/gruda. Stoga može utjecati na gustoću i raspodjelu veličine čestica granula (29-32).
- d. Razina napunjenosti: utječe na kretanje čestica u posudi granulatora, tako da se mogu formirati fine granule kao posljedica povećanja broja sudara između granula i povećanja u čvrstoći. To može utjecati na sadržaj i ujednačenost granula (33,34).
- e. Brzina mješaća: određuje stanje granula i sukladno tome može utjecati na poroznost i gustoću granula te na raspodjelu veličine čestica i protočnost granula. Dodatno, s povećanjem brzine mješaća, može doći do povećanja veličine granula zbog srastanja istih (24,29).
- f. Brzina sjekača: služi za razbijanje mase/gruda granula, pa prema tome može utjecati na gustoću, raspodjelu veličine čestica i protočnost granula (24, 31).
- g. Vrijeme granulacije/gnječenja: parametar je koji određuje glavne fizikalne karakteristike granula. Ovisno o vremenu gnječenja, utječe se na čvrstoću i gustoću granula i posljedično tome na protočnost i raspodjelu veličine čestica granula. Značajno vrijeme gnječenja može dovesti do rasta granula spajanjem, što utječe na veličinu granula. Posljedično može utjecati na ujednačenost sadržaja granula, a što onda može utjecati na formiranje granula (25, 30).
- h. Veličina otvora sita: može utjecati na fizikalne karakteristike granula kao što su gustoća i protočnost granula, sukladno velikoj korelaciji distribucije veličine čestica granula (29).

- i. Tip mlaznice za raspršivanje granulacijske tekućine: položaj mlaznice za raspršivanje utječe na kut raspršivanja granulacijske tekućine što može utjecati na aglomeraciju i rast granula, no učinak je zanemariv. Pored toga veličina otvora mlaznice utječe na protočnost i distribuciju granulacijske tekućine. Bez obzira na navedeno ovo ima smanjen utjecaj ako je distribucija granulacijske tekućine podešena pomoću ostalih procesnih parametara (33).

3.4.2.2. Proces sušenja

Sušenje čvrstog farmaceutskog oblika obično se odvija istovremeno s procesom granulacije ili nakon procesa granulacije kako bi se isparila raspršena voda. Sušenje se koristi kako bi se osiguralo dugotrajno očuvanje proizvoda. U procesu sušenja granulata koriste se najčešće visoke temperature (6).

U procesu sušenja granulata kritični atributi kvalitete međuproizvoda su:

- veličina čestica
- raspodjela veličine čestica
- nasipna / prividna / stvarna gustoća (volumen)
- polimorfni oblik djelatne tvari
- udio vode.

Kritični procesni parametri u sušenja granulata koje je potrebno kontrolirati zbog mogućeg utjecaja na gore navedene CQA-ove granulata su:

- a. Vrijeme sušenja: ako granulat nije potpuno suh jer je vrijeme sušenja prekratko, to može utjecati na udio vode. S druge strane ako sušenje traje predugo, zbog presušivanja granulata mogu nastati fine čestice praha, a što onda može imati utjecaj na raspodjelu veličine čestica i na protočnost (35).

- b. Temperatura sušenja: ako je temperatura sušenja preniska i zbog toga granulat nije potpuno suh može doći do utjecaja na udio vode. S druge strane ako je temperatura sušenja previsoka, to može imati utjecaj na raspodjelu veličine čestica i na protočnost, zbog presušivanja granulata (35).
- c. Temperatura ulaznog zraka: više ulazne temperature plina za sušenje (najčešće zraka) omogućuju veća isparavanja otapala jer toplinski naboj ulaznog plina za sušenje odražava njegovu sposobnost sušenja vlažnih atomiziranih kapljica (36).
- d. Protok zraka za sušenje: protok/vrtloženje čestica određeno je s protokom ulaznog zraka koji ujedno određuje i veličinu granula. Ovaj parametar može utjecati na raspodjelu veličine čestica i gustoću granula. Dodatno povećanje protoka zraka za sušenje može povećati i stupanj isparavanja otapala (35).

3.4.2.3. Vrtložna sprej granulacija (Fluidized-bed)

U izradi granulata vrtložnom-sprej granulacijom kritični atributi kvalitete su:

- veličina granula
- raspodjela veličine granula
- gustoća granula
- protočnost
- nasipna / prividna / stvarna gustoća (volumen)
- udio vode
- sadržaj djelatne tvari.

Kritični procesni parametri u fazi vrtložne-sprej granulacije koje je potrebno kontrolirati zbog mogućeg utjecaja na gore navedene CQA-ove granulata su:

- a. Količina granulacijske tekućine: povećanjem količine granulacijske tekućine prah se potpuno namoči, što utječe na protok čestica unutar uređaja za granulaciju, a što onda može utjecati na raspodjelu veličine čestica granulata povećanjem vremena zadržavanja granula. U obrnutom slučaju kada je količina granulacijske tekućine nedovoljna, formiraju se slabe granule (37).
- b. Koncentracija granulacijske tekućine: može utjecati na gustoću i raspodjelu veličine čestica granula na način da je u direktnoj vezi s vezivnim silama (38).
- c. Brzina raspršivanja granulacijske tekućine: brzina doziranja i raspršivanja granulacijske tekućine direktno utječe na veličinu nastalih granula. Ukoliko je raspršivanje presporo produžuje se vrijeme trajanja procesa i teško je formirati granule. S druge strane ako je raspršivanje prebrzo, može doći do stvaranja grudica tj. nakupina masa. Stoga ovaj kritični procesni parametar utječe na gustoću i raspodjelu veličine čestica granula (38,39,40).
- d. Volumen, temperatura i vlaga zraka za vrtloženje: Zbog naglog sušenja, do kojeg dolazi kod više temperature, povećava se finoća granula, dok s druge strane preniska temperatura uzrokuje aglomeraciju granula, što ima za posljedicu nastanak čvršćih i većih granula. Ovaj parametar može utjecati na gustoću, protočnost i raspodjelu veličine čestica granula. Protok zraka za vrtloženje utječe i određuje način vrtloženja i protok čestica praha. Ukoliko je previsok može doći do nižeg stupnja miješanja zbog gubitka procesa što onda može utjecati na gustoću, protočnost i raspodjelu veličine čestica granula. Vlažnost ulaznog zraka povezana je s veličinom granula što utječe na raspodjelu veličine čestica granula (38,40).
- e. Pozicija mlaznica za raspršivanje granulacijske tekućine: mjesto na kojem se nalaze mlaznice utječe na kut raspršivanja granulacijske tekućine što može utjecati na aglomeraciju i rast granula, ali je ovaj utjecaj manje značajan (39).

- f. Vrsta mlaznice za raspršivanje granulacijske tekućine: vrsta tj. tip mlaznice utječe na način kako se granulacijska tekućina raspršuje u fluidizirani sloj čestica te time može utjecati na gustoću i raspodjelu veličine čestica granula (39).
- g. Temperatura i vrijeme sušenja: mogu se odrediti sukladno stabilnosti djelatne tvari na temperaturu i vlagu. Ukoliko je vrijeme sušenja prekratko ili se granule nedovoljno posuše, zbog preniske temperature sušenja, može se utjecati na udio vode u granulama. Ukoliko je temperatura sušenja previsoka, zbog presušivanja granulata može doći do pojave sitnih čestica tj. razbijanja granulata, a što onda može utjecati na protočnost i gustoću granula (40).
- h. Okoliš: ako se temperatura i relativna vlaga u proizvodnom prostoru ne nadzire i ne kontrolira, to može imati utjecaja na udio vode u granulama i stabilnost djelatne tvari na temperaturu i vlagu što može utjecati na sadržaj i ujednačenost sadržaja u granulama (40).

3.4.2.4. Dvopužna granulacija- ekstruder

U izradi granulata dvopužnim granulatorom- ekstruderom definirani su slijedeći CQA:

- raspodjela veličine granula
- gustoća granula
- protočnost
- nasipna / prividna/ stvarna gustoća (volumen)
- ujednačenost komprimirane trake.

Kritični procesni parametri u fazi dvopužne granulacije koje je potrebno kontrolirati zbog mogućeg utjecaja na gore navedene CQA-ove granulata su:

- a. Viskoznost veziva: u slučaju visoke viskoznosti granulacijske tekućine veziva, postoji rizik od stvaranja gruda granula tj. većih masa, a što može utjecati na veličinu i raspodjelu veličine granula (41).
- b. Omjer tekućine prema količini praha: ako se poveća količina granulacijske tekućine unutar granulatora, prah može postati pretjerano namočen i ometati protok unutar granulatora. Ovo dovodi do povećanja vremena zadržavanja i posljedično može utjecati na veličinu i raspodjelu veličine granula (42).
- c. Brzina/omjer rada punjača: količina praha koji se dozira/puni utječe na vrijeme zadržavanja praha u granulatoru. Kada je omjer brzine rada punjača nizak tj. kada je količina doziranog praha niska, unutrašnjost granulatora nije potpuno zapunjena i može se produžiti vrijeme zadržavanja. Ovo može utjecati na karakteristike granula tj. na gustoću, protočnost i raspodjelu veličine čestica granula (42).
- d. Brzina puža/vijka: može utjecati na vrijeme zadržavanja praha u granulatoru i posljedično tome može imati utjecaja na gustoću i raspodjelu veličine čestica granula (42).
- e. Tip/model puža/vijka: na model puža utječe oblik i kut vijka koji sudjeluje u procesu ili uzorak gnječenja u dijelu za gnječenje/granuliranje. Ovo ima utjecaja na količinu punjenja unutar granulatora i direktno utječe na komprimiranje i mrvljenje aglomeriranih čestica i raspodjelu granula (42).
- f. Razina napunjenosti: količina punjenja je direktno povezana s vremenom zadržavanja u granulatoru što može utjecati na raspodjelu veličina čestica granula (42).
- g. Vrijeme zadržavanja: vrijeme zadržavanja prašaka unutar granulatora može utjecati na raspodjelu veličina čestica granula, kao i na veličinu granula (43).

3.4.2.5. Granulacija kompaktiranjem

U izradi granulata kompaktiranjem definirani su slijedeći kritični atributi kvalitete međuproizvoda:

- gustoća kompaktirane trake
- ujednačenost kompaktirane trake
- raspodjela veličine čestica granula,
- gustoća granula
- protočnost
- sadržaj djelatne tvari.

Kritični procesni parametri u proizvodnoj fazi izrade granulata kompaktiranjem koje je potrebno kontrolirati zbog mogućeg utjecaja na gore navedene CQA-ove granulata su:

- a. Oblik valjka kompaktora: Ovisno o modelu valjka kompaktora tj. valjka koji radi komprimiranje, konkretno ovisno o njegovom promjeru i širini, različiti je princip rada kompaktora. Ovo može imati utjecaj na karakteristike kompaktirane trake i praškaste karakteristike dobivenih granula. Što je promjer valjka kompaktora veći, veće je i područje kompaktiranja tj., komprimiranja, što može utjecati na karakteristike kompaktirane trake. No neovisno o navedenom, u pravilu je promjer valjka kompaktora konstantan tj. ne mijenja se ako imamo određeni model kompaktora, pa je njegov utjecaj na međuproizvod zanemariv (44).
- b. Tlak valjaka kompaktora: određuje silu vezanja prašaka te je time direktno odgovoran za gustoću kompaktirane trake. Ovaj parametar, po završetku mljevenja kompaktirane trake, može utjecati na protočnost, raspodjelu veličine čestica i ujednačenost sadržaja (29,44).

- c. Brzina valjka kompaktora: kontrolira se brzinom puža za doziranje prašaka i procjenjuje se da je u direktnoj vezi s gustoćom kompaktirane trake, a jednako tako kontrolira i brzinu procesa. Sve navedeno ima utjecaja na praškaste osobine granula što zatim može utjecati na protočnost i raspodjelu veličine čestica granula (29,45).
- d. Razmak između valjaka kompaktora: ima utjecaj na sile vezivanja praškastih komponenti koje se pune u punjač te time može utjecati na gustoću kompaktirane trake. Po završetku mljevenja ovaj parametar utječe na praškaste osobine granula, tj. na protočnost i raspodjelu veličine čestica granula. Kako se širina valjka mijenja, ona je direktno odgovorna za maksimalnu silu stiskanja valjaka što može utjecati na gustoću kompaktirane trake i time na gustoću i raspodjelu veličine čestica granula (29,44,46).
- e. Brzina punjača: brzina punjenja praha direktno je povezana sa razmakom između valjaka ili silom stiskanja valjaka što može utjecati na gustoću kompaktirane trake, protočnost i raspodjelu veličine čestica granula (46).
- f. Brzina vijka punjača: ima zanemariv utjecaj jer ovisi o razmaku među valjcima i sili stiskanja valjaka kompaktora (45).
- g. Vrijeme zadržavanja: vrijeme zadržavanja praha u kompaktoru ima utjecaj na veličinu i raspodjelu veličine čestica granulata (47).
- h. Veličina otvora sita mlina: obzirom na veliku korelaciju s raspodjelom veličina čestica granula, ima utjecaja na fizikalne karakteristike granula, kao što su protočnost i veličina granula (44,48)
- i. Brzina mlina: brzina granulatora može utjecati na praškaste karakteristike granula, ali se ovaj utjecaj smatra izuzetno malim (44,48).

3.4.3. Tabletiranje

U procesu tabletiranja tlak kompresije koji se koristi u stroju za tabletiranje mjeri se putem unutarnjeg senzora kao važan procesni parametar, budući da može imati ogroman utjecaj na neke CQA i svojstva gotovog proizvoda. Međutim, postoji samo nekoliko komercijalnih uređaja koji mogu mjeriti CQA kao što su težina i čvrstoća tableta u stvarnom vremenu. Destruktivnom tehnikom obično se utvrđuje čvrstoća i sadržaj djelatne tvari, odnosno fizikalna svojstva tablete proizvedene miješanjem djelatne tvari i pomoćnih tvari te njihovim komprimiranjem u tablete (6).

U fazi tabletiranja definirani su slijedeći kritični atributi kvalitete međuproizvoda:

- izgled tableta
- debljina/dimenzije tableta
- variranje mase
- čvrstoća tableta
- gustoća/poroznost tableta
- sadržaj djelatne tvari
- oštećenja na tabletama

Kritični procesni parametri koje je potrebno kontrolirati prilikom izrade tableta u fazi tabletiranja, zbog mogućeg utjecaja na gore navedene CQA-ove su:

- a. Brzina punjača: niska brzina lopatica punjača može dovesti do nedovoljne napunjenosti matrica, što onda dovodi do promjene u masi, čvrstoći i debljini tableta. Prevelika brzina lopatica punjača može prepuniti otvore matrica i dovesti do variranja mase tableta, kao

i odstupanja u debljini i čvrstoći tableta. Posljedično može dovesti do variranja sadržaja djelatne tvari u tableti (49).

- b. Rotaciona brzina stroja za tabletiranje: utječe na kompresibilnost, a može utjecati i na variranje mase što pak utječe na sadržaj djelatne tvari. Visoka brzina stroja za tabletiranje uzrokuje znatno širi opseg distribucije kliznog sredstva u odnosu na niske brzine tabletiranja. Ova pojava može dovesti do znatnog odstupanja u čvrstoći između pojedinih tableta (50).
- c. Sila glavnog pritiska i sila pret-pritiska: povećanje sile kompresije tj. tabletiranja uzrokuje složenu preraspodjelu, deformaciju i fragmentaciju čestica. Sila kompresije utječe na gustoću, poroznost i čvrstoću tableta. Pored navedenog ovisno o poroznosti tableta varira i stupanj prodiranja vlage unutar tablete (51).
- d. Vrijeme zadržavanja: ukoliko je vrijeme zadržavanja tablete koje provede stisnuta između alata za tabletiranje pod tlakom predugačko ono odstupa od brzine punjača i nejednolike granule se pune u matricu, što može dovesti do variranja mase tableta i utjecati do sila povezivanja granula (49,50).
- e. Sila izbacivanja: ako je sila izbacivanja tablete iz matrice prevelika može dovesti do oštećenja tableta. Zbog toga je potrebno odrediti optimalnu silu kompresije/pritiska kako bi se zadržala željena čvrstoća tableta (52).

3.4.4. Oblaganje

Postupak oblaganja bitan je proces kako bi gotovi proizvod postigao željeni učinak ili kako bi se zaštitio. Koristi se, primjerice, za zaštitu djelatnih tvari od želučane kiseline, za prikrivanje mirisa ili okusa, za sprječavanje interakcija s drugim lijekovima ili za produljenje oslobađanja

djelatne tvari iz gotovog lijeka. Većina dijelova procesa oblaganja provodi se u strojevima za oblaganje koji sadrže bubanj ili u vrtložnim sprej uređajima (granulatorima) (6).

U fazi oblaganja jezgri definirani su slijedeći kritični atributi kvalitete međuproizvoda:

- izgled obloženog gotovog proizvoda
- ujednačenost nanese obloge
- debljina nanese obloge
- učinkovitost oblaganja
- porast mase
- udio vode
- čvrstoća.

Kritični procesni parametri koje je potrebno kontrolirati prilikom oblaganja zbog mogućeg utjecaja na gore navedene CQA-ove su:

- a. Brzina vrtnje bubnja: povećanjem brzine vrtnje bubnja uređaja za oblaganje, jezgre se počinju kotrljati kroz zonu raspršivanja tekućine za oblaganje, a ne kližu ravno, tako da su češće izložene suspenziji za oblaganje te je nanos obloge ujednačeniji (53).
- b. Promjer mlaznice za raspršivanje: utječe na veličinu kapljica koje se raspršuju. Prema tome, kako količina suspenzije za oblaganje koju je potrebno raspršiti varira, ovaj parametar utječe na udio vode tj. zaostala otapala (54).
- c. Temperatura ulaznog zraka: u slučaju da je temperatura ulaznog zraka previsoka, jezgre se previše suše i površina tableta postaje naborana. Ako je pak s druge strane temperatura ulaznog zraka preniska tablete se počinju lijepiti jedna za drugu i raste udio vode u tabletama. Ovaj parametar uvelike utječe na udio vode i ujednačenost nanese obloge na tabletama (55).

- d. Protok zraka: što je protok zraka kroz uređaj za oblaganje brži, smanjuje se brzina raspršenih kapljica suspenzije i njihova veličina pa ovaj parametar utječe na učinkovitost oblaganja (56).
- e. Volumen zraka: utječe na učinkovitost oblaganja na način da nedovoljni sloj zraka zbog neravnomjernog sušenja može dovesti do aglomeracije čestica. Povećanje volumena zraka uzrokovati će pad u gustoći raspršivanja zbog povećane površine raspršivanja, jer se smanjuje veličina raspršene kapljice u središtu raspršivanja. (57).
- f. Sastav suspenzije za oblaganje: kad se rade funkcionalne obloge suspenzija za oblaganje mora sadržavati odgovarajuću količinu sastavnica kako bi se osigurao očekivani učinak djelatne tvari, a što utječe na učinkovitost gotovog proizvoda. U slučaju da je udio praškastih komponenti u suspenziji za oblaganje previsok teško je postići učinkovito oblaganje (58).
- g. Protok suspenzije za oblaganje: preveliki protok suspenzije za oblaganje dovest će do lijepljenja, stvaranja „dvojčeka“ i nedovoljnog sušenja nanosa obloge. Stoga protok suspenzije za oblaganje ima značajan utjecaj na hrapavost površine i porast mase obloge te time utječe na ujednačenost nanosa obloge (55).
- h. Tlak raspršivanja suspenzije za oblaganje: ukoliko je tlak raspršivanja prevelik, može dovesti do sušenja raspršivanjem tj. da se raspršene kapljice posuše prije nego dođu do tableta. Ako je tlak raspršivanja prenizak može doći do sljepljivanja tableta tj. aglomeracije. Sve ovo ima veliki utjecaj na ujednačenost nanosene obloge (59).
- i. Temperatura/vrijeme stvrdnjavanja/sušenja: neodgovarajuće vrijeme i temperatura stvrdnjavanja dovesti će do nepotpunog stvaranja film ovojnice. Potpuna film ovojnica stvara se kada je tableta izložena odgovarajućoj temperaturi stvrdnjavanja.

Ispravno podešavanje ovih parametara nužno je za postizanje potpune adhezije film ovojnice za tabletu (60).

3.5. Serijska proizvodnja nasuprot kontinuiranoj farmaceutskoj proizvodnji

U farmaceutskoj industriji, farmaceutska serijska proizvodnja pouzdana je metoda za proizvodnju lijekova. Većina industrijskih proizvođača dugo se oslanjala na proces serijske proizvodnje za opskrbu tržišta kvalitetnim lijekovima.

Međutim, drugi pristup proizvodnji lijekova postao je popularan posljednjih godina. Kontinuirana proizvodnja, koja se do nedavno u prošlosti naširoko koristila u drugim industrijama, sada se počinje prihvaćati kao proizvodni proces u farmaceutskoj industriji.

Postoji niz razloga koji stoje iza brzog uspona kontinuirane proizvodnje kao potencijalne alternative serijskoj proizvodnji. Značajne uštede koje nudi u smislu vremena i resursa jedan je od takvih razlog. Poboljšanja učinkovitosti procesa, i kvaliteta proizvoda je drugi.

3.5.1. Serijska proizvodnja

Pristupom serijske proizvodnje lijekovi se proizvode procesom koji uključuje više koraka. Sastojci farmaceutskog proizvoda kreću se proizvodnom linijom u serijama i na kraju svakog koraka postoji praznina koja zadržava proizvodnju prije nego što proces prijeđe na sljedeći korak. Vremena zadržavanja mogu varirati ovisno o sljedećoj fazi procesa. Kada se opisuje serijska proizvodnja, opisujemo cjelokupni proizvodni sustav pri čemu cijela masa/volumen prolazi kroz proizvodnu fazu istovremeno, uobičajeno u jednom “kontejneru”. Primjerice, proizvodna faza kao što je miješanje u kontejneru, mokra granulacija, vrtložna sprej granulacija (sušenje, granulacija ili oblaganje) i oblaganje, gdje proces započinjemo dodavanjem

pojedinačnih komponenti u jednu proizvodnu jedinica i tijekom proizvodnog procesa cijela serija se mijenja kako bi se postigla jedna krajnja točka, odnosno proces je završen tek onda kada je cjelokupna masa smjese homogena (61). Također je potrebno napomenuti da se u serijskoj proizvodnji sljedeće serije mogu proizvoditi tek nakon što se trenutna serija završi. To znači da kada je jedna serija dovršena, počinje sljedeća.

Prednosti i nedostaci serijske proizvodnje:

Niži početni troškovi postavljanja proizvodnje najveća su prednost serijske proizvodnje. Još jedna prednost koju nudi serijska proizvodnja je što korisnicima omogućuje jedinstveno postavljanje svakog procesa kako bi se prilagodili materijalima s kojima rade. Koristeći pristup serijske proizvodnje, farmaceutske tvrtke mogu proizvesti lijek u zadanoj količini, prije nego što prilagode svoje proizvodne prioritete prema promjenjivim zahtjevima tržišta. Zapravo, za proizvodnju određenih lijekova to je jedina održiva metoda. Osobito u farmaceutskoj proizvodnji, gdje regulatorna nadzorna tijela naglasak stavljaju na kvalitetu i proizvodne standarde, serijska proizvodnja ima puno prednosti. Poboljšava kvalitetu i mogućnosti proizvoda upotrebom naprednijih strojeva, bez potrebe za stalnim prilagođavanjem istih.

Osim ovih prednosti serijske proizvodnje, postoje i određeni nedostaci. Količina vremena koja je potrebna za proizvodnju proizvoda korištenjem pristupa serijske proizvodnje velika je mana toga. Uključuju i vremena zadržavanja između proizvodnih faza koja povećavaju rizik od razgradnje materijala. Povećanje veličine proizvodne serije također može biti izazovno pri korištenju pristupa serijske proizvodnje jer obično zahtijeva povećanje strojeva/opreme, što dolazi uz trošak vremena, novca, energije i drugih resursa te dodatnog prostora. Ako se proizvodni proces ne nadzire precizno, razlika u kvaliteti između serija može porasti i čak dovesti do gubitka proizvodnje.

3.5.2. Kontinuirana proizvodnja

Koristeći pristup kontinuiranog izvođenja procesa, farmaceutski proizvod se proizvodi bez prestanka u jednom kontinuiranom procesu proizvodnje. Od početka do kraja, cijeli proces odvija se u jednom objektu, bez vremena čekanja. Svaki stroj radi u stabilnom stanju i obavlja određenu funkciju obrade. Ovaj pristup pokreće tehnologija pametnih senzora koja je dostupna na proizvodnim linijama. To se događa cijelo vrijeme i standardizira laboratorijsko ispitivanje kao i kontrolu kvalitete (61).

Prednosti i nedostaci kontinuirane proizvodnje:

Neke od pozitivnih strana pristupa kontinuiranoj proizvodnji uključuju dugoročno smanjene troškove proizvodnje, kraće vrijeme proizvodnje koje uključuje smanjenje vremena proizvodnje s tjedana na dane, povećanu produktivnost dovršavanjem više jedinica u kraćem vremenu i poboljšanu kvalitetu olakšavanjem uočavanja i ispravljanja pogreške. Također, u kontinuiranom proizvodnom pristupu, nadzor postaje učinkovitiji jer se obično koristi automatizirane tehnike nadzora i preventivno održavanje. Osim toga, kontinuirana proizvodnja smanjuje ljudske pogreške, agilnija je i znatno olakšava skaliranje (povećanje) proizvodnje. Skaliranje korištenjem kontinuirane proizvodnje, na primjer, jednostavno znači pokretanje kontinuiranog procesa proizvodnje kroz dulje razdoblje. Postoji i nekoliko nedostataka, kao što su visoki početni troškovi, potreba za razvojem metrike kontrole kvalitete i opći nedostatak iskustva koji sprječavaju proizvodne kompanije da se prebace na kontinuiranu proizvodnju. Također, u kontinuiranoj proizvodnji može biti teško ući u trag greškama nakon što se dogode, ako svaka serija nije pravilno provjerena. Strojevi za kontinuiranu proizvodnju mnogo su skuplji od onih koji se koriste u serijskoj proizvodnji.

Prema ICH Q13 smjernici kontinuirana proizvodnja može se primijeniti na neke ili sve jedinične operacije u procesu proizvodnje.

Primjeri načina kontinuirane proizvodnje uključuju:

- Proizvodni pristup u kojem neke jedinične operacije rade u šaržnom načinu, dok druge rade integrirano i rade u kontinuiranom načinu rada
- Proizvodni pristup u kojem su sve jedinične operacije proizvodnje djelatne tvari ili proizvodnog procesa izrade farmaceutskog oblika integrirani i rade u kontinuiranom načinu rada
- Proizvodni pristup u kojem su jedinične operacije proizvodnje djelatne tvari i farmaceutskog oblika integrirane preko granice između djelatne tvari i farmaceutskog oblika kako bi se formirao jedan proces kontinuirane proizvodnje (tj. djelatna tvar kontinuirano se proizvodi i prerađuje u gotovi ljekoviti proizvod kroz integrirane jedinične operacije).

Proizvodni pristup može uključivati vodove ili spremnike za održavanje stalnog protoka ulaznog i izlaznog materijala u bilo kojem gore opisanom načinu rada kontinuirane proizvodnje (62).

Kako je prema Aneksu 16 GMP-a propisano da je Odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet obvezna osigurati da je svaka serija lijeka proizvedena i provjerena sukladno važećim propisima i podacima navedenim u dokumentaciji priloženoj uz zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, u skladu sa zakonima koji su na snazi u zemlji gdje se provodi certificiranje te u skladu s dobrom proizvođačkom praksom (63), i u kontinuiranoj farmaceutskoj proizvodnji potrebno je definirati veličinu serije.

Definicija serije prema ICH Q7 primjenjiva je na sve načine kontinuirane proizvodnje, i za djelatne tvari i za gotove ljekovite proizvode.

Na temelju ove definicije, veličina serije koju proizvodi kontinuirana proizvodnja može se definirati u smislu jednog od sljedećeg:

- količina izlaznog materijala
- količina ulaznog materijala
- vrijeme rada pri definiranoj brzini protoka mase.

Drugi pristupi definiranju veličine serije su mogući, ako je znanstveno opravdano na temelju karakteristika procesa kontinuirane proizvodnje i GMP-a. Veličina serije također se može definirati kao raspon. Na primjer, raspon veličine serije može se uspostaviti definiranjem minimalnog i maksimalnog vremena rada (62).

3.6. Procesna analitička tehnologija (PAT)

U potpuno integriranoj kontinuiranoj proizvodnji međuproizvodi više nisu izolirani i dostupni kako bi se na njima napravila kontrola kvalitete. Stoga je bilo potrebno razviti alternativnu strategiju kako bi se zadovoljila kvaliteta gotovog proizvoda propisana specifikacijom proizvoda. Značajna sredstva su uložena kako bi se istražila primjena procesne analitičke tehnologije (PAT), a koja je prikladna za kontinuiranu proizvodnju. Za poboljšanje proizvodne efikasnosti, bolju iskoristivost proizvodnih kapaciteta i razumijevanje procesa, uz istovremeno smanjivanje operativnih troškova, te osiguravajući da je kvaliteta ugrađena u proizvod, PAT je idealni alat (2). PAT je od strane FDA-a Sjedinjenih Američkih Država definiran kao sistem za dizajniranje, analizu i kontrolu farmaceutskog proizvodnog procesa mjerenjem kritičnih proizvodnih parametara i atributa kvalitete (12). Mjerenjem atributa polaznih materijala i materijala koji nastaju tijekom proizvodnog procesa (međuproizvoda) te kontrolom kritičnih procesnih parametara povećat će se kvaliteta gotovog proizvoda.

FDA predviđa da će se implementacijom PAT-a u farmaceutskoj industriji postići tri glavne koristi:

- povećanje razumijevanja procesa i proizvoda
- poboljšanje kontrole procesa farmaceutske proizvodnje
- ugradnja kvalitete u proizvod od faze razvoja proizvoda (12).

Razumijevanje procesa proizvodnje i proizvoda je neprekinuti i trajan proces. Za očekivati je da će se on unaprijediti uvođenjem elemenata PAT-a, kao što su mikrobiološki, kemijski i fizikalni analizatori, zatim matematičkim i statističkim analizama te analizama rizika. Povećanjem razumijevanja proizvodnog procesa i proizvoda identificirani su i kontrolirani kritični izvori varijabilnosti. Stoga se kritični atributi kvalitete mogu precizno i pouzdano predvidjeti te posljedično tome povećati kvaliteta gotovog proizvoda. Razumijevanje procesa i proizvoda omogućava i određivanje kritičnih procesnih parametara. Praćenje i kontrola atributa proizvoda i procesa tijekom proizvodnje osigurat će da se kvaliteta ugradi u proizvod. Ovo je znatno superiorniji pristup od pristupa gdje se pouzdaje samo na završnu kontrolu/analizu proizvoda (2).

Industrijske smjernice za upotrebu PAT-a (12) kategoriziraju analizatore procesa u četiri kategorije koji se međusobno razlikuju prema uzimanju uzorka u proizvodnom procesu i mjestu analize istog:

1. *at-line*: uzorak se uzima iz proizvodnog procesa, izolira se i analiza se obavlja u blizini proizvodnog toka (Procesno-kontrolni laboratoriji)
2. *on-line*: uzorak je uzet (skrenut) iz proizvodnog toka i analiziran, utvrđuje prikladnost te se uzorak vraća u proces ili odbacuje
3. *in-line*: uzorak se ne uzima tj. ne miče se iz proizvodnog toka, analiza se obavlja u realnom vremenu koja koristi softver i može biti invazivna ili ne invazivna

4. *off-line*: uzorak je uzet iz proizvodnog toka, izoliran od proizvodnog toka i analiziran dalje od proizvodnog procesa u laboratorijskim uvjetima (12).

Od gore navedene četiri kategorije, *in-line* i *on-line* procesne analize najviše smanjuju operativne proizvodne troškove i poboljšavaju kvalitetu proizvoda. Također smanjuju rukovanje s uzorcima i greške koje nastaju kod pripreme uzorak za analizu te time smanjuju potrebu za ponavljanjem ispitivanja (2).

PAT je prepoznat od strane FDA-a kao važna promjena načina i obrasca u nadzoru i odobravanju procesa za kontinuiranu procesnu verifikaciju u farmaceutskoj proizvodnji. Ovu inicijativu implementirala je i EMA (6). Povezivanje proizvodnih procesa s analitičkim tehnikama bitno je u PAT-u, budući da olakšava razvoj procesa prema QbD načelima i omogućuje testiranje za puštanje lijeka u stvarnom vremenu (engl. Real Time Release Testing, RTRT) (14). PAT se primjenjuje na svaku proizvodnu operaciju u procesu proizvodnje. CPP-i koji imaju značajan utjecaj na CQA-ove kontroliraju se kako bi na tržište išao proizvod visoke kvalitete (15). Zbog velike količina informacija dobivenih PAT-om možemo brzo rješavati problem, optimizirati i otkrivati nedostatke. Osim toga, u slučaju neočekivanih promjena u procesu, PAT se može primijeniti kako bi se identificirali uzroci problema koji su doveli do nastanka proizvoda neželjene kvalitete. Pravilan PAT omogućuje neposredno i pravovremeno podešavanje procesnih parametara, osigurava stabilnu i dobru kvalitetu proizvoda te skraćuje ukupno vrijeme izrade. Ovi okviri pružaju prednosti koje omogućuju brže i jednostavnije upravljanje procesima i trend su koji se postupno usvaja i uvodi jer značajno pridonosi uspostavljanju nadzora nad procesom proizvodnje (6).

4. RASPRAVA

4.1.Regulatorni zahtjevi za kontinuiranu farmaceutsku proizvodnju

Zadnja važeća smjernica za kontinuiranu proizvodnju djelatnih tvari i gotovih proizvoda ICH Q13 (62), koja je postala važeća od 10.07.2023. godine, opisuje znanstvena i regulatorna razmatranja za razvoj, implementaciju, rad i upravljanje životnim ciklusom kontinuirane proizvodnje (engl. Continuous Manufacturing, CM). Nadovezujući se na postojeće smjernice kvalitete ICH-a, ove smjernice pružaju pojašnjenje koncepata CM-a i opisuju znanstvene pristupe i regulatorna razmatranja specifična za CM djelatnih tvari i farmaceutskih proizvoda. Opseg smjernice odnosi se na CM djelatnih tvari i farmaceutskih proizvoda za kemijske entitete i terapijske proteine. Primjenjiv je na CM za nove proizvode (npr. nove lijekove, generičke lijekove, bioslične) i pretvorbu serijske proizvodnje u CM za postojeće proizvode. CM uključuje kontinuirano doziranje ulaznih materijala, transformaciju materijala unutar procesa i popratno uklanjanje izlaznih materijala iz procesa proizvodnje. Dok se ovaj opis može odnositi na radnje pojedinačne jedinice (npr. procesna kromatografija, tabletiranje, kultura perfuzijske stanice), ova se smjernica usredotočuje na integrirane aspekte CM sustava u kojem su dvije ili više jediničnih operacija izravno povezane. U tom kontekstu, sve promjene napravljene u radu jedinice CM sustava mogu utjecati na rad jedinice nizvodno i uzvodno (npr. povratni pritisak koji rezultira miješanjem prema naprijed) i kvalitetu izlaznog materijala (62).

Smjernica u točki 3 govori o proizvodnji proizvoda baziranoj na znanstvenom pristupu. U točki 3.1. Kontrolna strategija, istražuje razvoj kontrolne strategije za CM kroz holistički pristup, uvažavajući aspekte specifične za CM, načela iz drugih smjernica ICH Q7, Q8, Q10 i Q11, te upravljanje rizikom kvalitete iz ICH Q9.

Glavne točke Kontrolne strategije (62) uključuju:

1. Stanje kontrole

Stanje kontrole (ICH Q10) osigurava kontinuiranu izvedbu procesa i kvalitetu proizvoda. Stanje se može mijenjati ovisno o načinu rada CM i specifičnim koracima procesa. Elementi strategije kontrole prate stanje kontrole i poduzimaju radnje za održavanje kontrole nad procesom. Važnost procjene dosljednosti rada jedinica i sustava te identifikacija uzroka odstupanja ili trenda.

2. Dinamika procesa

Razumijevanje dinamike procesa ključno je za održavanje stanja kontrole u CM. Prijelazni događaji, planirani i neplanirani, opisani su vremenom, parametrima procesa i vrijednostima atributa kvalitete. Karakterizacija dinamike procesa, uključujući distribuciju vremena zadržavanja (engl. Residence time distribution, RTD), pomaže u praćenju utjecaja na kvalitetu izlaznog materijala. RTD je specifičan za proces, formulaciju, svojstva materijala, dizajn opreme, itd.

3. Karakterizacija materijala i kontrola

Materijalne karakteristike mogu utjecati na različite aspekte operacija i performanse CM, poput dovoda materijala, dinamike procesa i kvalitete izlaznog materijala. Razumijevanje utjecaja materijalnih karakteristika na performanse procesa i kvalitetu proizvoda važno je za razvoj strategije kontrole. Potrebna je evaluacija i kontrola atributa ulaznih materijala koji mogu ći izvan uobičajenih specifikacija za serijsku proizvodnju.

4. Dizajn opreme i integracija sustava

Dizajn opreme i integracija sustava utječu na dinamiku procesa, transport i transformaciju materijala, kvalitetu izlaznog materijala, itd. Važno je uzeti u obzir karakteristike integriranih sustava prilikom razvoja CM procesa i strategije kontrole. Primjeri razmatranja dizajna

uključuju kompatibilnost komponenata, geometriju dijelova, prostorni raspored opreme, fizičke i digitalne veze između opreme (62).

5. Praćenje i kontrola procesa

Praćenje i kontrola procesa podržavaju održavanje stanja kontrole tijekom proizvodnje i omogućuju evaluaciju performansi sustava u stvarnom vremenu. Pristupi praćenju i kontroli, uključujući postavljanje ciljnih vrijednosti, granica kontrole, dizajn prostora i specifikacije atributa, primjenjivi su na CM. Tehnologija procesne analize je prikladna za CM i omogućuje detekciju poremećaja u stvarnom vremenu.

6. Praćenje i preusmjeravanje materijala

CM procesi mogu proizvesti neodgovarajuće materijale tijekom pokretanja, gašenja ili nepravilnog upravljanja smetnjama procesa. Mogućnost otkrivanja i preusmjeravanja potencijalno neodgovarajućih materijala tijekom proizvodnje važna je karakteristika CM-a. Razumijevanje RTD-a i dinamike procesa omogućuje praćenje distribucije materijala tijekom vremena (pomoću PAT-a).

7. Modeli procesa

Modeli procesa mogu se koristiti za razvoj CM procesa i kao dio strategije kontrole za komercijalnu proizvodnju. Modeli mogu predviđati kvalitativne karakteristike u stvarnom vremenu i podržati prilagodbe procesa. Važno je uzeti u obzir specifičnosti modela, razvoj modela, performansu modela te validaciju modela s obzirom na sistemsku konfiguraciju i relevantne materijalne karakteristike (62).

Poglavlje 3.2. smjernice ICH Q13 govori o promjenama tj. razlikama u proizvedenim količinama. Navedeno je nekoliko pristupa promjeni proizvodnje, a mogući su i drugi pristupi. Za već odobrene proizvode proizvedene korištenjem CM procesa, važno je opravdati odabrani pristup, procijeniti rizik i razumjeti njegov utjecaj na ukupnu kontrolnu strategiju i performanse

procesa te prema potrebi ažurirati kontrolnu strategiju kako bi se osigurala kontrola rizika. Neke promjene mogu zahtijevati modifikaciju procesa i procesnu validaciju (62).

- Promjena trajanja rada bez promjene masenih protoka i opreme

Povećanje trajanja rada može izazvati nove probleme koji se ne bi primijetili tijekom kraćeg rada. Dodatni rizici uključuju procesno odstupanje, povećanje temperature opreme, nakupljanje materijala, prekoračenje performansi komponenti, degradaciju materijala, zagađenje membrane i senzora. Smanjenje proizvodnje (ispod najduljeg vremena rada koje je prethodno validirano) obično ne implicira dodatne rizike ako se koristi ista oprema, proces i kontrolna strategija.

- Povećanje masenih protoka bez promjene ukupnog trajanja rada i opreme

Rizici povezani s ovim pristupom mogu utjecati na kvalitetu izlaznog materijala i odnose se na promjene u dinamici procesa i sposobnosti sustava da obradi povećanje masenog protoka. Ovaj pristup može zahtijevati ponovnu evaluaciju i modifikaciju kontrolne strategije, uključujući parametre procesa, kontrolu materijala, RTD, strategije uzorkovanja i preusmjeravanja kako bi se smanjio rizik.

- Povećanje proizvodnje dupliranjem opreme (*scale-out*):

Razmatranja za dvije često korištene metode dupliranja opreme uključuju repliciranje proizvodnih linija (identičnih originalnom sustavu) i paralelne operacije na istoj proizvodnoj liniji. Replicirane linije prate istu kontrolnu strategiju, dok kod paralelnih operacija postoje rizici održavanja kontrole među njima.

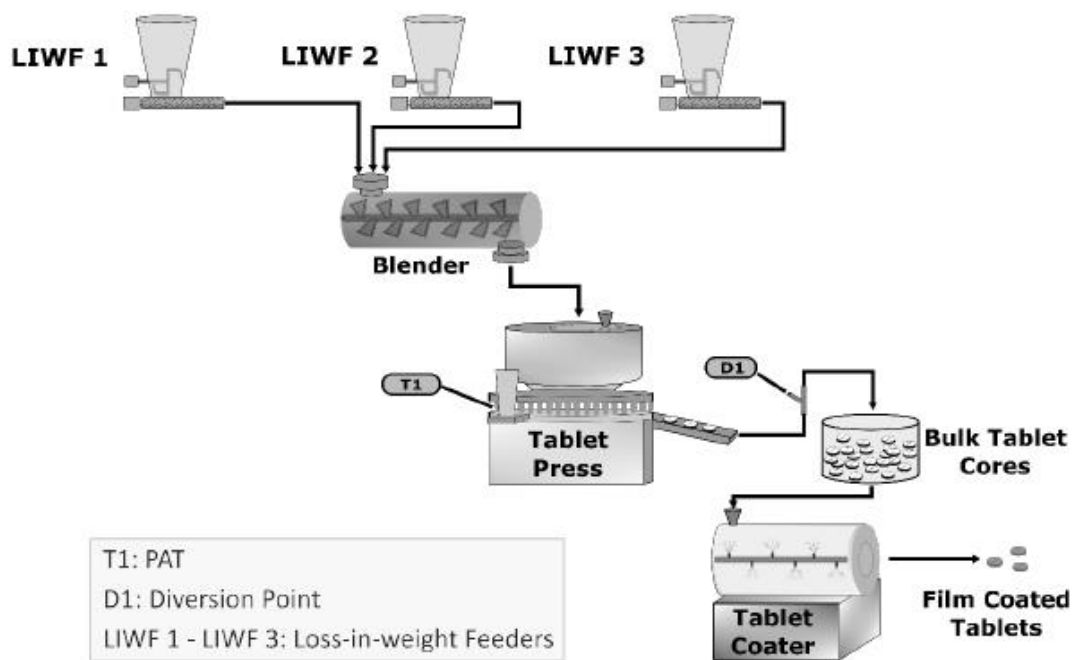
- Povećanje veličine/opsega opreme (*scale-up*):

Povećanje proizvodnje povećanjem veličine opreme moguće je, ali s oprezom. Principi povećanja opreme primjenjuju se uz procjenu rizika na novoj veličini i modifikaciju kontrolne strategije prema potrebi (62).

ICH Q13 u poglavlju 3.3. govori o kontinuiranoj procesnoj verifikaciji kontinuirane proizvodnje. U CM-u se često praćenje i kontrola procesa postiže korištenjem procesnih parametara, PAT alata, softverskih senzora i modela procesa. Ovi alati omogućavaju prikupljanje podataka u stvarnom vremenu relevantnih za dinamiku procesa i kvalitetu materijala, čime se osigurava kontrola stanja za svaku seriju. CM omogućava generiranje znanja o razvoju na istoj veličini opreme namijenjenoj komercijalnoj proizvodnji, podržavajući ranu provedbu procesne validacije i kontinuirane procesne verifikacije (ICH Q8) kao alternativnog pristupa validaciji procesa (11).

Također se u smjernici naglašava da u registracijskom dosjeu mora biti navedeno praćenje i kontrola procesa. U dosjeu treba dati odgovarajući opis kako bi se pokazao robustan pristup praćenju procesa i održavanju stanja kontrole. Treba opisati kako kontrolni sustav koristi procesne parametre, mjerenja atributa materijala u procesu, itd., za donošenje odluka vezanih uz proces i kvalitetu (npr. pauzirati proces ili preusmjeriti materijal). Treba definirati druge važne aspekte, kao što je strategija uzorkovanja (npr. lokacija, veličina uzorka, učestalost, statistički pristup i kriteriji te njihova relevantnost za namjeravanu upotrebu), sažetak modela ako se koriste (npr. vrsta modela koji se koristi, strategije za evaluaciju modela i praćenje učinka) i korištenje podataka u donošenju odluka o kontroli unutar procesa (npr. za pokretanje preusmjeravanja materijala) (62).

U Aneksu II smjernice ICH Q13 naveden je primjer kontinuirane proizvodnje filmom obloženih tableta. Na slici 1. prikazan je PAT alat koji koristi NIR metodu koja prati ujednačenost smjese za tabletiranje i pokreće preusmjeravanje tableta (engl. Diversion, D1). Vrijeme rada pri unaprijed definiranoj brzini masenog protoka koristi se za definiranje raspona veličine serije. U ovom slučaju, cjelokupna tržišna potražnja zahtijeva veličinu serije između 360 i 1080 kg lijeka (62).



Slika 1. Primjer proizvodnje filmom obloženih tableta kontinuiranom proizvodnjom (62)

4.2. Kontrolna strategija primjene procesne analitičke tehnologije

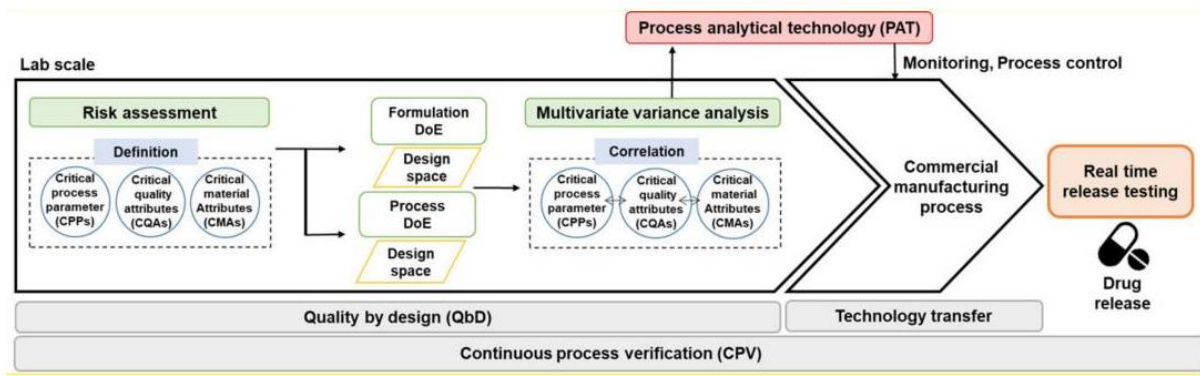
Tijekom procesa proizvodnje određenog proizvoda treba primijeniti odgovarajuću kontrolnu strategiju proizvoda kako bi se kontrolirale varijable koje utječu na kvalitetu proizvoda. Kontrolna strategija proizvoda proizlazi iz razumijevanja proizvoda i procesa te analize rizika. Postoje različiti pristupi, kao što su ispitivanje u realnom vremenu izvođenja procesa i analiza gotovog proizvoda. Tradicionalne kontrolne strategije proizvoda uglavnom se oslanjaju na tzv. *off-line* analizu ispitivanja gotovog proizvoda. Osim toga, obavljena je procesna verifikacija na serijama proizvoda proizvedenim po unaprijed definiranim procesnim uvjetima. Budući da je tijekom proizvodnje teško predvidjeti učinak procesnih parametara na kvalitetu gotovog proizvoda, postoji ograničenje za učinkovitu kontrolu procesa. Ne može se ustanoviti da sve proizvedene serije zadovoljavaju propisanim zahtjevima. Osim toga, nije lako utvrditi

izvedivost upravljanja procesnim varijablama svake pojedinačne proizvodne faze. Na temelju gore navedenoga možemo zaključiti da je kontrola procesa u stvarnom vremenu nemoguća i neučinkovita u smislu vremena i troškova. QbD pristup je uveden kako bi se ovaj problem prevladalo i kako bi se poboljšalo razumijevanje proizvodnih procesa, identificirali kritični procesni parametri pomoću analize rizika proizvodnog procesa nekog proizvoda i uspostavile odgovarajuće kontrolne strategije za svaku varijablu (15,16). Pristup QbD primjenjuje se za pouzdano i točno predviđanje karakteristika kvalitete proizvoda unutar uspostavljenog dizajna prostora, koristeći svaku varijablu, proizvodno okruženje i druge uvjete (14). Kako ovo poboljšava razumijevanje procesa i proizvoda, kontrolne strategije se primjenjuju za izradu proizvoda ponovljive kvalitete koji odgovaraju zahtjevima za zadane kritične atribute kvalitete. Uvođenje kontrolnih strategija za proizvode, a kako bi se smanjila variranja kvalitete gotovog proizvoda, može opravdati pristup osiguranju kvalitete s poboljšanom razinom kvalitete, u usporedbi s testiranjem gotovog proizvoda korištenjem postojećih standarda (6).

Prije nego se primijeni PAT na proces, potrebno je prvo razumjeti proces i materijale te razmotriti karakteristike PAT alata. Odabrat će se najprikladniji PAT alat i primijeniti na proces proizvodnje. Tijekom ovog postupka treba uzeti u obzir faktore kao što su lokacija PAT alata i metoda mjerenja. Mjerne metode PAT-a tijekom procesa, a kako su navedene i objašnjene gore u radu, kategoriziraju se na *at-line*, *on-line* i *in-line*. Nakon obavljenih mjerenja provodi se praćenje procesa proizvodnje te se prikupljeni podaci analiziraju i vrednuju statističkim metodama. Statističke metode mogu se podijeliti na tehnologije predprocesiranja, kemometrijsko modeliranje i evaluaciju podataka (6). Standardna normalna varijanta (SNV), multiplikativna korekcija raspršenja (engl. Multiplikative scatter correction, MSC) i izvedenice za smanjenje interferencije podataka i ispravljanje podataka koriste se u koraku predprocesiranja. Kemometrijsko modeliranje uključuje djelomični najmanji kvadrat (engl. Partial least square, PLS), analizu glavnih komponenti (engl. Principal component analysis,

PCA), višestruku linearnu regresiju (MLR), itd., kako bi se potvrdila korelacija između CQA, CMA i CPP (17). Evaluacija podataka služi za mjerenje i poboljšanje predvidljivosti podataka korištenjem korijena srednje kvadratne pogreške kalibracije (engl. Root mean square error, RMSEC), korijena srednje kvadratne pogreške predviđanja (engl. Root mean square error of prediction, RMSEP), itd. (6). Razna literatura predstavlja korištenje PAT-a na ovaj način. Predlaže se da se nadzor procesa i kontrola kvalitete mogu provesti mjerenjem kvalitete međuproizvoda i gotovih lijekova u RTRT-u pomoću PAT-a primijenjene tijekom procesa proizvodnje (6).

Kao što je prikazano na slici 2, PAT je važan u proizvodnji visokokvalitetnih lijekova kod korištenja pristupa kontinuirane procesne verifikacije (CPV) i QbD-a. U laboratorijskom razvoju lijekova, CMA, CPP i CQA u formulaciji i procesu proizvodnje, identificiraju se kroz ciljani profil kvalitete proizvoda (engl. Quality Target Product Profile, QTPP) i procjenu rizika. Optimalni dizajn prostora izvodi se kroz dizajn eksperimenata (engl. Design of Experiments, DoE) i korelaciju CQA, CPP i atributa kvalitete međuproizvoda (IQA), a identificiraju se multivarijantnom analizom (MVA) na temelju QbD pristupa (29). Na temelju korelacije između CQA-a, CPP-a i IQA-a, kontrola procesa i kontrola kvalitete moguća je provjerom varijabilnosti procesa u stvarnom vremenu pomoću PAT-a tijekom proizvodnog procesa bilo na komercijalnoj, bilo na pilot razini. Stoga se uvođenje PAT-a u QbD pristup u farmaceutskom proizvodnom procesu koristi kao kontrolna strategija za testiranje za puštanje lijeka u stvarnom vremenu. To se koristi na način da bolje razumijemo postupak nadzora procesa u stvarnom vremenu i omogućavanjem brzih identifikacija i odgovora (64). Testiranje za puštanje lijeka u stvarnom vremenu korištenjem PAT aplikacije u stvarnom vremenu u svrhu upravljanja korelacijom utvrđenom na temelju QbD pristupa omogućava kontinuiranu procesnu verifikaciju kroz proizvodnju visokokvalitetnih gotovih lijekova sa zajamčenom kvalifikacijom proizvoda tijekom cijelog procesa proizvodnje.



Slika 2. Okvir primjene procesne analitičke tehnologije (PAT) u pristupu kvaliteta po dizajnu (QbD) (6).

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=8234957_pharmaceutics-13-00919-g001.jpg

4.3. PAT alati u procesu proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika

4.3.1. Spektrometrija u bliskom infracrvenom području (NIR)

NIR spektrometrija se primjenjuje kao korisna tehnologija spektralne analize u mnogim studijama nakon otkrića Herschela u 1800-ima. Tehnika se temelji na propusnosti i refleksiji generiranoj molekularnim vibracijskim gibanjem korištenjem svjetla u bliskom infracrvenom području od 780–2800 nm. Tehnika omogućuje kvalitativnu i kvantitativnu analizu. U farmaceutskoj industriji najčešće se koristi kao alat za praćenje procesa u stvarnom vremenu u svrhu kontrole kvalitete proizvoda i osiguranje kvalitete tijekom proizvodnog procesa (16, 64). NIR apsorpcijske vrpce predstavljaju prizvuke i kombinacije osnovnih vibracijskih vrpce koje se nalaze u 1700–3000 cm^{-1} području.

Kemijske veze koje povezuju atom vodika s teškim atomom prikazuju vibracijske prijelaze u ovom području i sačinjavaju temelj raširene uporabe NIR-a za praćenje molekula koje sadrže C–H, N–H, O–H ili S–H veze. Zbog prizvučne prirode vibracija, NIR spektrometrija nije

prikladna za strukturnu karakterizaciju, ali je dobro kvalificiran za obavljanje kvantitativnih analiza potpomognuta kemometrijskim tehnikama. NIR spektrometar je spojen na sondu od optičkih vlakana. Kvantitativna i kvalitativna analiza proizvoda u procesu se provodi nedestruktivno, a moguća je i kontrola kvalitete proizvoda praćenjem u stvarnom vremenu. Unutrašnjost sonde sastoji se od optičkog vlakna, leće, zrcala i signalnog kanala, a vanjska strana sonde izrađena je od materijala otpornog na koroziju. Može se učinkovito koristiti i u težim proizvodnim uvjetima jer je povezana kroz safirni prozor. Kada je sonda spojena na NIR spektrometar, svjetlost koju emitira izvor svjetlosti fokusirana je pomoću leće. Svjetlost koju reflektira ogledalo, koje se nalazi na vrhu sonde, prenosi se u NIR reflektirajući uzorak. Odsalani signal oblikuje spektar putem računalnog softvera spojenog na NIR spektrometar. Međutim, nedostatak NIR spektrometrije je teže tumačenje signala nego korištenjem uobičajenih analitičkih tehnika, kao što su kromatografija, ultraljubičasta/vidljiva (UV-VIS) spektrometrija i druge, jer se apsorpcijske vrpce preklapaju zbog spektralne složenosti. Budući da se radi o relativnom pristupu, također je potrebno izraditi i verificirati točan korekcijski model pomoću referentne metode kako bi se mogao učinkovito koristiti (6).

Unatoč tome, NIR spektrometrija može nedestruktivno izmjeriti IQA-ove proizvoda u kratkom vremenu tijekom procesa i može se koristiti kao alat za RTRT u farmaceutskoj industriji omogućujući kontrolu procesa i osiguranje kvalitete gotovih farmaceutskih proizvoda putem praćenja u stvarnom vremenu (65, 66). U nastavku rada prikazana odabrana literatura pokazuje da je NIR spektrometrija kao PAT alat koji provodi RTRT za praćenje i procjenu kvalitete proizvoda vrlo primjenjiva za CPV u farmaceutskim industrijama.

4.3.2. Ramanova spektrometrija

Slična NIR spektrometriji, Ramanova spektrometrija je tehnika beskontaktna analize koja koristi optička vlakna. Ona je vrsta vibracijske spektrometrije. Različiti izvori Ramanovog lasera nude niz valnih duljina (općenito 785 nm), od UV-VIS do bliskog infracrvenog područja, a najčešći su laseri vidljive svjetlosti (66). Općenito, vibracije se javljaju u kemijskim vezama koje nisu krute, a materijali se mogu karakterizirati na temelju njihovih frekvencija molekularnih vibracija.

Ramanova spektrometrija naširoko se koristi u farmaceutskoj proizvodnji jer omogućuje brzu karakterizaciju kemijskog sastava i strukture uzorka krutine, tekućine, plina, gela ili praha pružajući detaljne značajke njegovih vibracijskih prijelaza (3). Ramanova spektrometrija koristi se za identifikaciju molekula u uzorku, a njezin intenzitet omogućuje izračun sadržaja djelatne tvari u određenom uzorku. Jedan od glavnih razloga za korištenje PAT-a je izgradnja i kvalitativna analiza biblioteke specifičnosti spektra sirovina, uključujući onečišćenja u uzorku (67). Ramanova spektrometrija idealna je za PAT sustave jer se može fleksibilno koristiti *on-line* ili *in-line*. Također pruža i kvantitativne i kvalitativne podatke, omogućujući točan i dosljedan nadzor i kontrolu tijekom procesa u stvarnom vremenu. Ovisno o spoju, Ramanov spektar za određenu molekulu razlikuje se sa svakim kretanjem energije raspršenog fotona, a budući da ima jedinstveni otisak, omogućuje praćenje kvalitativnih informacija (6). Nadalje, slično infracrvenoj spektrometriji s Fourierovom transformacijom (FTIR) ili NIR spektrometriji, može se koristiti za analizu tekućih proizvoda bez utjecaja vlage i ima veliku brzinu mjerenja.

Slično drugim spektrometrijskim metodama, Ramanova spektrometrija naširoko se koristi kao alat za praćenje CPV-a u stvarnom vremenu u raznim farmaceutskim procesima, uključujući miješanje, granuliranje, oblaganje i tabletiranje. Može mjeriti IQA i CQA sadržaja djelatne tvari

(68) tijekom procesa miješanja, sadržaj vlage tijekom procesa sušenja i granulacije te debljinu i sadržaj nanosa tijekom procesa oblaganja, kao i omogućavanje identifikacije polimorfa u izradi djelatne tvari, analizi formulacije granula (6), uniformnosti smjese (21), analizi veličine čestica i dr.

4.3.3. Hiperspektralna analiza slika (HSI)

Hiperspektralna analiza slika (engl. Hyperspectral Imaging, HSI) je poznata po kemijskom ili spektralnom oslikavanju. To je nedestruktivni PAT alat koji može izvući i prostorne i spektralne informacije iz objekta integracijom postojećih tehnika snimanja i spektrometrijskih tehnika. HSI se može koristiti u različitim rasponima valnih duljina, uključujući vidljivo, blisko infracrveno i kratkovalno infracrveno (1000–2500 nm) područje. Svaki piksel slike snimljen pomoću HSI alata, koji sadrži spektar određene lokacije, sastoji se od stotina uzastopnih vrpca valne duljine u svakom prostoru. Ovo generira veliku količinu informacija jer se spektar kontinuirano bilježi na velikom području. Slično drugim metodama spektrometrije, prethodna obrada prikupljene podatkovne kocke na kvalitativnim i kvantitativnim slikama mora se izvesti izdvajanjem informacija u lako razumljivom formatu slike (6).

HSI pruža pouzdane kemijske i prostorne slikovne podatke o sadržaju i raspodjeli djelatnih i pomoćnih tvari tijekom procesa miješanja, granulacije i tabletiranja (6). Snimljene slike se kombiniraju i obrađuju u tri dimenzije (3D) u obliku podatkovne kocke. X- i y-dimenzija formirane kocke predstavljene su kao dvije prostorne dimenzije, dok je λ spektralna dimenzija. Postoje četiri osnovne tehnike (prostorno uzorkovanje, spektralno uzorkovanje, ne prostorno uzorkovanje i prostorno-vremensko uzorkovanje) za prikupljanje 3D podataka (x, y, λ) u hiperspektralnim kockama, a izbor tehnologije ovisi o pojedinoj primjeni.

HIS se koristi kao *on-line* PAT alat za praćenje ujednačenosti smjese i analizu varijabilnosti tableta (69). Osim toga, može analizirati uzorak brže od samih spektrometrijskih tehnika. Također se koristi za praćenje paketa kako bi se osiguralo da su proizvodi ispravno smješteni u paketu, za identifikaciju neispravnih tableta ili otkrivanje praznih utora u paketu (6). Kandpal i sur. istraživali su *in-line* HIS sustav za praćenje sadržaja djelatne tvari na površini mikrotableta. Prikupljeni multivarijantni podaci analizirani su pomoću PLSR i kemometrijskog PCR modela. Autori su pokazali visoku moć predviđanja i predložili brzo *in-line* određivanje kvalitete proizvoda pomoću HIS-a.

4.3.4. Teraherc pulsirajuća slikovna metoda (TPI)

Teraherc pulsirajuća slikovna metoda (engl. Terahertz Pulsed Imaging, TPI), široko korišten PAT alat za snimanje u stvarnom vremenu, koristi se za praćenje površine tableta i analizu ovojnice na tableti, odnosno nanosa na tableti (70). Apsorpcijski spektar teraherc zračenja povezan je s 3D nizom i pokriva spektralni raspon od 0,1–4,0 THz, što odgovara rasponu između infracrvenih i mikrovalnih frekvencija. Zbog toga se područje teraherca naziva i daleko infracrveno zračenje.

U usporedbi s infracrvenim zračenjem, ono ima prednost jer uzrokuje manje raspršenje zbog svoje veće valne duljine i niže energije zračenja koja u interakciji s djelatnim tvarima može uzrokovati manje štete na uzorku (70). Osim toga, TPI se široko koristi kao neinvazivna metoda jer koristi neionizirajuće zračenje i sigurna je za korištenje. Kao što je gore spomenuto, TPI se uglavnom koristi u farmaceutskoj industriji u postupku oblaganja tableta. Konkretno, koristi se za predviđanje debljine ovojnice u tabletama s produljenim oslobađanjem, gdje je debljina ovojnice izravno povezana s otpuštanjem djelatne tvari (71,72,73). Kada do oslobađanja

djelatne tvari dolazi kroz ovojnicu, a ne otapanjem tablete, to se može predvidjeti analizom formulacije ovojnice pomoću TPI.

4.3.5. Masena spektrometrija (MS)

Masena spektrometrija je iznimno koristan PAT alat za kvalitativnu analizu djelatnih tvari, spojeva i srodnih tvari. Budući da ima visoku rezoluciju i točnost mase, također se koristi u kvalitativnoj analizi malih molekula i često se odabire i koristi u biološkim procesima, na primjer, u analizi heterogenih biomolekula (74). Osim toga, omogućuje brzu analizu kada je moguća priprema uzorka visoke propusnosti i automatizirana obrada podataka. Maseni spektar se obično koristi za određivanje identiteta dvaju spojeva ili za određivanje strukture novog spoja i daje točnu molekulsku masu ili molekularnu formulu koja ukazuje na postojanje određene strukturne jedinice u molekuli (6).

Glavna prednost MS-a je njegova sposobnost mjerenja različitih tipova spojeva uz izvrsnu diskriminaciju u vrlo kratkom vremenu analize. Osim toga, koristi se za kvantitativnu analizu poznatih tvari ili za identifikaciju nepoznatih spojeva u uzorku te za otkrivanje strukture molekula. Za izvođenje MS-a mora se održavati vakuum, a uzorak ispariti i ionizirati. Nedostatak MS-a je stoga taj što se uzorak ne može analizirati ako se ne može ionizirati i ispariti. Tipične primjene MS-a uključuju kontrolu procesa sušenja u stvarnom vremenu, posebice praćenje količina organskih otapala u tragovima korištenih u proizvodnji međuproizvoda i gotovih farmaceutskih proizvoda (6).

4.3.6. Akustična rezonantna spektrometrija (ARS)

Akustična rezonantna spektrometrija (engl. Acoustic Resonance Spectroscopy, ARS) kao PAT alat otkriva i analizira zvukove koji nastaju tijekom farmaceutske proizvodnje. Zvuk koji detektira ARS mnogo je viši od frekvencija koje ljudsko uho može percipirati (75). Obično se koristi u procesima koji stvaraju zvučne emisije, kao što je kontrola kemijske reakcije ili miješanje, usitnjavanje i granuliranje farmaceutskih proizvoda u vrtložnom sloju. Tijekom procesa granulacije, na primjer, čestice emitiraju različite zvukove kada se sudaraju jedna s drugom i uzrokuju trenje u sustavu. Kao i većina PAT alata, ARS je neinvazivan, ne zahtijeva pripremu uzorka i ima prednost što je isplativa i praktična metoda primjene.

Akustična emisija može se koristiti za dobivanje kvantitativnih informacija kao što su svojstva čestica i udio vode. Mogu se pratiti i promjene u fizikalnim svojstvima praha kao što su svojstva kompresije i disperzije. Tsujimoto i sur. (76) koristili su ARS za praćenje i karakterizaciju kretanja čestica uslijed trenja tijekom vrtložne sprej granulacije. Također su promatrali ponašanje čestica putem korelacije između ARS-a i kretanja čestica. ARS je postavljen na dno vrtložnog sprej granulatora. Prikupljeni zvuk je pojačan, a osjetljivost je optimizirana za analizu frekvencije. Udar čestica o stijenku komore povećavao se s povećanjem brzine rotacije unutar vrtložnog sprej granulatora, što je dovelo do povećanja amplitude akustične emisije. Osim toga, nestabilnost zbog povećane količine granulacijske tekućine, tj. povećanog udjela vode, tijekom vrtložne sprej granulacije može se ustanoviti pomoću ARS (75).

4.3.7. Mjerenje refleksije fokusiranog snopa (FBRM)

Mjerenje refleksije fokusiranog snopa (engl. Focused Beam Reflectance Measurement, FBRM) je tehnika koja daje informacije o distribuciji duljine koda populacije raspršenih čestica na

temelju povratnog raspršenja laserskog svjetla. U farmaceutskoj industriji prikladan je za ispitivanje svojstava čestica u emulziji (77), suspenziji i kristalizaciji (6). Stoga se FBRM koristi kao alat za procjenu IQA-a, uključujući veličinu čestica, raspodjelu veličine čestica, oblik i ponašanje rasta čestica u procesima granulacije i kristalizacije, što može imati veliki utjecaj na kvalitetu gotovog proizvoda zbog svojstava čestica, kao i za praćenje tj. nadzor u stvarnom vremenu (6).

U FBRM-u, laserska zraka povezana sa sondom preko vlakna uvodi se u procesnu opremu kroz safirni prozor na kraju sonde. U ovoj točki, dio raspršene svjetlosti koju generira laserska zraka dok prolazi kroz čestice, zbog rotacijskog gibanja velike brzine, prosljeđuje se detektoru za generiranje duljine koda. Tisuće duljina kodova se mjere istovremeno, a na temelju toga se može generirati distribucija duljina kodova za mjerenje svojstva čestica kao što su veličina čestica i raspodjela veličine čestica u stvarnom vremenu (36).

4.3.8. Velosimetrija prostornog filtriranja (SFV)

Slično FBRM-u, velosimetrija prostornog filtriranja (engl. Spatial Filtering Velocimetry, SFV) je tehnika koja mjeri duljinu akorda pokretne čestice u stvarnom vremenu. Stoga se koristi kao PAT alat za praćenje veličine čestica, raspodjele veličine čestica i oblika u stvarnom vremenu u različitim procesima proizvodnje čvrstih farmaceutskih oblika, uključujući vrtložnu sprej granulaciju, oblaganje, mljevenje i sušenje raspršivanjem (78).

Međutim, za razliku od FBRM-a, koji koristi povratno raspršeno lasersko svjetlo, SFV primjenjuje sjenu za izračunavanje duljine koda čestica. Kada čestice prolaze kroz paralelnu lasersku zraku, stvara se sjena u nizu linearnih vlakana, a sekundarni pulsni signal se generira iz jednog vlakna (6). Stoga je moguće istovremeno mjeriti veličinu i brzinu pojedinačnih čestica te izračunati duljinu akorda čestice korištenjem vremena pulsnog signala i brzine kretanja

čestice. Praćenje SFV-om omogućuje kontrolu kvalitete ocjenjivanjem svojstava međuproizvoda i gotovih proizvoda neinvazivnom metodom bez posebnih postupaka uzorkovanja. Zbog ovih karakteristika, SFV se može koristiti kao alat za praćenje u kontinuiranoj procesnoj verifikaciji od strane RTRT-a (6).

4.3.9. Rendgenska fluorescencija (XRF)

Rendgenska fluorescencija (engl. X-ray Fluorescence, XRF) je tehnika atomske analize za određivanje sastojaka raznih tipova uzoraka, uključujući krutine, tekućine, kaše i prahove, slična atomskoj emisijskoj spektrometriji s induktivno spregnutom plazmom (ICP-AES) i atomskoj apsorpcijskoj spektrometriji (AAS). AAS i ICP-AES često se koriste u farmaceutskoj industriji za atomsku analizu visoke osjetljivosti jer mogu mjeriti > 70 različitih elemenata. Međutim, katodnom lampom se u AAS tehnici može mjeriti samo jedan određeni analit, a priprema uzorka traje dulje zbog razgradnje kiselinom. Također postoje očiti nedostaci zbog velike količine potrebnog prostora i visokih troškova održavanja. Kao alternativa razvijena je XRF metoda (79).

XRF je metoda kemijske analize koja se temelji na prijenosu unutarnjih elektrona i interakciji X-zraka i atoma. X-zrake visoke energije napadaju elektrone u atomima visoke energije, što dovodi do njihovog oslobađanja (17). Ovo stvara prazno mjesto u unutarnjoj ljusci, a elektroni u vanjskoj orbiti se pomiču da pokriju prazno mjesto, proizvodeći fluorescentne X-zrake zbog energetske razlike između dviju orbitala. Budući da svaki element ima elektron vlastite energetske razine, elementarna analiza je moguća zbog jedinstvene energetske razlike koja proizlazi iz karakteristične emisije X-zraka. Stoga XRF ima prednost visoke selektivnosti, malog broja prikupljenih spektara i nedostatka preklapanja (6). Spektar dobiven XRF-om

pokazuje svojstva svakog elementa, a intenzitet spektra pokazuje sadržaj elementa prisutnog u uzorku (79).

Učinak matrice ne utječe na XRF budući da smanjuje apsorpciju i raspršenje X-zraka između uzorka i matrice. Osim toga, vrijeme pripreme uzorka je kratko, a metoda je relativno jednostavna zbog visoke osjetljivosti. XRF je vrlo prikladan za kontinuiranu procesnu verifikaciju u farmaceutskoj industriji jer omogućuje lakšu analizu podataka zbog manjeg utjecaja na nepreklapajući spektar i učinak matrice te može kvantificirati više elemenata istovremeno na nedestruktivni način. To prikazuju slučajevi istraživanja u kojima je procjena kvalitete međuproizvoda i gotovih proizvoda provedena praćenjem tj. nadzorom u stvarnom vremenu različitih proizvodnih faza u farmaceutskoj industriji (6).

4.3.10. Ostali PAT alati

Optička koherentna tomografija (engl. Optical Coherence Tomography, OCT) je tehnika snimanja visoke rezolucije koja može nedestruktivno mjeriti dubinu prozirnih ili neprozirnih materijala. Koristi se u farmaceutskoj industriji za mjerenje debljine ovojnice i ujednačenosti tijekom procesa oblaganja koristeći ista načela kao i TPI. OCT može kompenzirati nedostatke niske razlučivosti i dugog vremena mjerenja TPI-ja te omogućuje visoku razlučivost zbog svoje relativno kratke valne duljine (80). Međutim, određivanje debljine filma može biti teško zbog jakog raspršenja, budući da je dubina prodiranja u matricu filma ograničena i ne može se prepoznati jasna razlika u indeksu loma. Unatoč tome, može mjeriti ne samo debljinu ovojnice, već i homogenost ovojnice unutar tablete i ima prednost što na njega manje utječu kontaminacija sonde i mjesto mjerenja tijekom procesa u usporedbi s NIR ili Ramanovom spektrometrijom. Stoga se OCT široko koristi u farmaceutskoj industriji kao alat za praćenje procesa u stvarnom vremenu za kontrolu kvalitete međuproizvoda i gotovih farmaceutskih

proizvoda, a nekoliko je studija primijenilo ovaj alat na RTRT kako bi se dokazala mogućnost kontinuirane procesne verifikacije (80).

Eyecon je izravni analizator slike za veličinu čestica. Ne zahtijeva uzorkovanje i automatski bilježi podatke o veličini čestica i obliku praha ili varijacijama za analizu procesa.

Električna kapacitivna tomografija (engl. Electrical Capacitance Tomography, ECT) je još jedan PAT alat. To je nedestruktivna metoda određivanja dinamičkog kuta sipanja materijala. Temelji se na razlici permitivnosti ili dielektričnoj konstanti zraka i granuliranog materijala. ECT daje sliku poprečnog presjeka procesne posude na temelju brzog mjerenja električnog kapaciteta između svih jedinstvenih kombinacija elektroda omotanih oko cilindra. Podaci o kapacitivnosti pretvaraju se u distribuciju permitivnosti preko zadanog poprečnog presjeka. Obradom tih veličina dobiju se prostorne informacije čime se dobiju slike poprečnog presjeka. Ovim PAT alatom može se mjeriti udio vode (6).

Slijedeći PAT alat je tehnologija mikrovalne rezonancije (engl. Microwave Resonance Technology, MRT). MRT može mjeriti udio vode tijekom procesa granulacije bilježeći interakciju između molekula vode i promjenjivog elektromagnetnog polja. Za razliku od spektrometrijskih tehnika, kao što su NIR i Ramanova spektrometrija, MRT ne zahtijeva matematičku prethodnu obradu prikupljenih podataka (6).

4.4. Primjena PAT okvira kao kontrolne strategije u pojedinim proizvodnim fazama

Na temelju rezultata analize procesa i definiranih CQA-a u svim relevantnim procesnim koracima može se izraditi analitički ciljni profil (engl. Analytical target profile, ATP). Iako se ATP obično koristi za *off-line* analitičke metode, može se koristiti i za olakšavanje odabira *in-line* tehnologija praćenja. ATP definira zahtjeve za objektivni referentni test i zahtjeve kvalitete za PAT metodu i osigurava da rezultat odgovara CQA-u prema definiranim kriterijima

prihvaćanja. ICH Q2 definira sljedeće standardne kriterije koje treba uzeti u obzir: točnost, preciznost, specifičnost, granica detekcije, granica kvantifikacije, linearnost i raspon (5).

Na temelju definiranih CQA i ATP mogu se odabrati instrumenti za praćenje. Ovaj zadatak određen je fizikalnim ili kemijskim svojstvima (npr. raspodjelom veličine čestica ili koncentracijom djelatne tvari) koja su u korelaciji s CQA-ima. Kao osnova mogu poslužiti postojeća saznanja ili izvještaji iz literature. Za većinu CQA-a dostupne su etablirane tehnologije koje su opsežno implementirane, testirane i potvrđene u akademskoj zajednici i industriji (5). Ako postojeće znanje nije dovoljno, preporučuje se procjena izvedivosti u tri koraka:

- Prvo, kako bi se isključile neodgovarajuće tehnologije, potrebno je provesti preliminarne testove dokaza koncepta. U smislu spektrometrijskih metoda, to znači da tvar koju treba pratiti ima pojedinačne i jasne spektralne vrhove unutar raspona uređaja koji se razlikuju od ostalih sastojaka u formulaciji. Ako se učinci matrice mogu zanemariti, može se razmotriti univarijantna analiza. Međutim, zbog nelinearnog odgovora spektralnih značajki na koncentraciju i učinaka matrice, obično je potrebna MVDA koja vodi do kemometrijskog modeliranja.
- Drugo, potencijalne tehnologije ocjenjuju se na temelju objektivnih kriterija. To uključuje potencijalne rizike, kriterije za ATP i druge čimbenike poput jednostavnosti korištenja i truda potrebnog za razvoj modela, validaciju, redoviti pregled, kalibraciju, praćenje i održavanje. Dostupni su različiti alati tj. metode analize rizika za procjenu, npr. analiza pogrešaka i njihovih posljedica (FMEA), analiza snage, slabosti, prilika i prijetnji (SWOT) i Pughova matrica (5)
- Treće, odabrana tehnologija mora biti detaljno eksperimentalno procijenjena. Ako je moguće, ispitivanje treba provesti tijekom procesa na stvarnoj poziciji uzimanja

uzoraka. Ako stvarni proces nije dostupan, ključan je dizajn postavki reprezentativnog mjerenja koje nalikuje stvarnom procesu (5).

4.4.1. PAT okvir za kontinuiranu procesnu verifikaciju u fazi homogenizacije

Nepotrebno dugotrajno miješanje može promijeniti veličinu čestica i raspodjelu veličine čestica zbog trošenja. Takve promjene u svojstvima međuproizvoda mogu uvelike utjecati na kvalitetu gotovih farmaceutskih proizvoda, npr. sadržaj, ujednačenost sadržaja i oslobađanje djelatne tvari. Stoga je potrebno provjeriti kritične atribute međuproizvoda tijekom procesa, uključujući homogenost smjese, veličinu čestica i raspodjelu veličine čestica. Osim toga, u ovom procesu, CPP-ove, kao što su vrijeme miješanja i brzina miješanja, treba nadzirati u stvarnom vremenu (6).

Postojeće *off-line* analize za ocjenu homogenosti smjese izvode se uzorkovanjem zaustavljanjem procesa, a većinom su destruktivne i dugotrajne. Stoga se PAT alati mogu koristiti u procesu miješanja za nedestruktivno mjerenje IQA-a i izvedbu procesa u stvarnom vremenu i za kontrolu CPP putem praćenja u stvarnom vremenu kako bi se osigurali CQA (6).

Primjenjivani PAT alati za praćenje IQA-ova u fazi homogenizacije u stvarnom vremenu (6):

- spektrometrija u bliskom infracrvenom području (NIR)
- Ramanova spektrometrija
- spektrometrija u infracrvenom području s Fourierovom transformacijom (FT-IR).

El-Hagrasy i sur. u svom su radu predstavili istraživanje koje je provelo kontrolu kvalitete kontrolirajući IQA-a i CPP-a putem praćenja s PAT alatom u procesu miješanja (81). U ovom radu prikazana je mogućnost korištenja PAT-a u CPV-u pomoću RTRT-a. NIR sonde su

instalirane na šest različitih mjesta u V-mikseru za mjerenje ujednačenosti miješanja praškastih tvari i praćen je proces miješanja koristeći InSb kameru za snimanje. U tu svrhu, vrijeme miješanja u procesu miješanja je prilagođeno za mjerenje ujednačenosti miješanja. *Off-line* mjerni podaci dobiveni NIR i UV-VIS spektrometrijom korišteni su kao referentna metoda. Izmjereni podaci podvrgnuti su prethodnoj obradi podataka diferencijacijom drugog reda, SNV i MSC predprocesiranje za uklanjanje linearnih osnovnih pomaka i dobivanje točnih podataka. Shi i sur. su koristili NIR spektrometriju na različitim mjestima u mješaču za praćenje sadržaja djelatne tvari (82). Istraživanje je pokazalo da je praćenje na više točaka uzorkovanja korištenjem sonde ključno za točnu procjenu ujednačenosti miješanja PAT alatom. Nadalje, potvrđena je potreba za praćenjem tijekom procesa, budući da nepotrebno dugo vrijeme miješanja utječe na veličinu čestica, sadržaj API-ja i distribuciju veličine čestica smanjujući homogenost smjese. Martínez i sur. razvili su metodu za određivanje sadržaja djelatne tvari praćenjem pomoću NIR sonde tijekom procesa miješanja na kontinuiranom mješaču (83). Ujednačenost praha mjerena je kontrolom brzine miješanja kao CPP.

Također su rađena istraživanja u kojima su predvidjeli raspodjelu veličine čestica pomoćnih tvari praćenjem u stvarnom vremenu *in-line* NIR spektrometrijom tijekom procesa miješanja (6). Provođenjem PLSR modeliranja potvrđeno je da veličina čestica korelira sa spektrom dobivenim NIR praćenjem. Može se koristiti za predviđanje veličine čestica u stvarnom vremenu tijekom procesa miješanja koristeći NIR spektrometriju za brzo otkrivanje problematične varijacije u distribuciji veličine čestica i izbjegavanje nepotpunog miješanja.

Nagy i sur. pokazali su da Ramanova spektrometrija može pratiti i kontrolirati sadržaj djelatne tvari u stvarnom vremenu tijekom kontinuiranog procesa miješanja (84). Sadržaj djelatne tvari mjeren praćenjem u stvarnom vremenu i ujednačenost smjese kvantificirani su pomoću PLS modela. Modeliranje je provedeno u spektralnom području od 291–1490 cm^{-1} . Svi spektri su prethodno obrađeni i skup podataka kalibracije je validiran odgovarajućom metodom križne

validacije. Ova studija pokazuje da se predloženom strategijom PAT-a, IQA-ovi mogu mjeriti i predvidjeti putem *in-line* praćenja Ramanovom spektrometrijom, a tehničke greške koje se jave tijekom procesa mogu se otkriti. Ona također tvrdi da je pravilna primjena PAT-a ključna za CPV u farmaceutskoj industriji. Nadalje, De Beer i sur. koristili su istovremeno Ramanovu i NIR spektrometriju u granulatorima s velikim brojem okretaja (*high-share*) u *in-line* procesu kako bi odredili krajnju točku procesa miješanja putem praćenja u stvarnom vremenu (85). Ova studija pokazuje da istovremeno korištenje dva PAT alata omogućava međusobnu provjeru dobivenih rezultata mjerenja te time postiže veća točnost.

4.4.2. PAT okvir za kontinuiranu procesnu verifikaciju u fazi granulacije

Kako je granulacija složen mehanizam, teško je dosljedno pratiti i kontrolirati kvalitetu zbog mnogih varijabli tijekom procesa. Stoga je važno koristiti PAT za kontrolu CPP-ova u stvarnom vremenu tijekom procesa granulacije. PAT praćenje koristi se za točnu i učinkovitu kontrolu kvalitete brzim otkrivanjem i ispravljanjem varijacija u kvaliteti granula/kompaktirane trake i CPP-ovima, što je također vrlo pogodno za CPV. Studije su pokazale da se kontrola kvalitete može provoditi kontinuirano provjerom IQA-a u stvarnom vremenu i podešavanjem parametara procesa (6). Međutim, točno mjerenje možda neće biti moguće jer je prozor sonde kontaminiran dodavanjem veziva tijekom procesa, što je naravno nedostatak. Kako bi se riješio ovaj problem, nekoliko je studija istraživalo različite položaje sonde tijekom procesa (6).

U mokroj granulaciji veličina čestica i raspodjela veličine granula imaju odlučujući utjecaj na CQA gotovog proizvoda, kao što su ujednačenost sadržaja, vlačna čvrstoća i rastrosljivost. Stoga je potrebno kontrolirati agregaciju granula i rast čestica (86). Osim toga, udio vode utječe na CQA, uključujući protočnost, stabilnost i kompresibilnost konačnog proizvoda. Stoga je tijekom procesa potrebno odgovarajuće kontrolirati udio vode. IQA-ovi, poput veličine čestica

i udjela vode u granulama, moraju se pratiti tijekom mokre granulacije. Tijekom procesa granulacije u granulatorima s velikim brojem okretaja (*high-share*), neophodno je praćenje kontrole kvalitete kritičnih atributa kvalitete međuproizvoda kao što su: rast granula, veličina čestica i udio vode te podešavanjem procesnih parametara kao što su: sadržaj granulacijske tekućine, brzina mješača i vrijeme gnječenja/granuliranja (6). Tijekom procesa suhe granulacije trebaju se kontrolirati CQA-ovi kao što su gustoća komprimirane trake, veličina čestica, raspodjela veličine čestica i vlačna čvrstoća. U dvopužnoj granulaciji, kontrola kvalitete IQA-ova u međuproizvodu, kao što su: različite veličine granula, protočnost i raspodjela veličine čestica u gotovom proizvodu, postiže se kontrolom CPP-ova kao što su: omjer tekućine prema količini praha i brzina puža/vijka. Osim toga, tijekom kompaktiranja, gustoća i poroznost kompaktirane trake se kontroliraju i nadziru pomoću PAT-a kontroliranjem parametara procesa kao što su kompaktiranje valjcima: brzina, tlak i razmak valjaka, brzina punjača i brzina mlina (87).

Mogući PAT alati za praćenje IQA-ova u stvarnom vremenu u fazi granulacije neovisno o vrsti granulacije su (6):

- spektrometrija u bliskom infracrvenom području (NIR)
- spektrometrija u infracrvenom području s Fourierovom transformacijom (FT-IR)
- akustična emisija (AAE),
- atomska emisijska spektrometrija s induktivno spregnutom plazmom (ICP-AES)
- Ramanova spektrometrija
- mjerenje refleksije fokusiranog snopa (FBRM)
- tehnologija mikrovalne rezonancije (MRT)
- velosimetrija prostornog filtriranja (SFV)
- kemijska slika u bliskom infracrvenom području (NIR-CI)
- hiperspektralna analiza slika (HSI).

4.4.2.1 Granulacija gnječenjem - (*high-shear*)

Huang i sur. izmjerili su broj i veličinu čestica u stvarnom vremenu metodom *in-line* praćenja u granulatoru s velikim brojem okretaja koristeći FBRM C35 (25). Jiménez i sur. izvršili su praćenje udjela vode NIR spektrometrijom u granulatoru s velikim brojem okretaja (88). Nakon korištenja podataka dobivenih mjerenjem gubitka sušenjem kao referentne metode, razvijen je multivarijantni korekcijski model pomoću PLS-a koji je pokazao visoku preciznost. Kako se udio vode povećavao, osnovna linija spektra pomicala se prema gore što ukazuje na povećanje veličine granula. Reddy i sur. koristili su Ramanovu spektrometriju kao *on-line* metodu praćenja za kontrolu sadržaja vode, temperature i vlažnosti međuprodukta (89). Kalibracijski model izrađen je pomoću PLS-a kao multivarijantnog alata. Kao rezultat, potvrđeno je da složenost promjene oblika čestica u funkciji CPP utječe na oslobađanje djelatne tvari tijekom procesa. To ukazuje da je praćenje mokrih granula bitan čimbenik za terapijski učinak, a kontrola pomoću PAT alata učinkovita je metoda za kontrolu kvalitete. Shikata i sur. koristili su NIR tijekom mokre granulacije za *in-line* praćenje svojstava granulacije kao što su: gustoća i veličina čestica i protočnost. Kako bi se održala homogenost uzorka i izbjegla kontaminacija sonde, razvijena je neinvazivna metoda praćenja u prisutnosti komprimiranog zraka, a spektri su prikupljeni u rasponu od 1100-2150 nm. Spektar podataka prethodno je obrađen pomoću SNV-a i korišten za određivanje krajnje točke procesa granulacije razumijevanjem korelacije između CPP-ova i IQA-a pomoću analize glavnih komponenti (PCA). Pokazali su da se svojstva granula mogu predvidjeti pomoću PCA i PLS formiranjem kvalitativnih i kvantitativnih modela kalibracije (90).

Hansuld i sur. su tijekom mokre granulacije koristili AAE kao PAT alat za mjerenje raspodjele veličine čestica i gustoće *on-line* praćenjem promjena u svojstvima čestica (91). Nakon homogenizacije prašaka u granulatoru s velikim brojem okretaja, putem DoE, proces je praćen

kontroliranjem parametara kao što su brzina raspršivanja granulacijske tekućine, količina granulacijske tekućine i brzina mješača. PCA i PLS korišteni su kao multivarijantni statistički alati. Autori su procijenili korelaciju između količine veziva, brzine mješača i krajnje točke procesa potvrđujući rezultat PCA modeliranja. Također su pokazali da praćenje pomoću AAE može otkriti krajnje točke procesa granulacije, sugerirajući da bi se vrijeme razvoja gotovog farmaceutskog proizvoda moglo znatno lakše skratiti kontrolom procesa i kontrolom varijabilnosti.

4.4.2.2. Vrtložna sprej granulacija

Roßteuscher-Carl i sur. (92) koristili su *in-line* SFV za praćenje raspodjele veličine čestica tijekom granulacije u vrtložnom sprej granulatoru. Safirni prozor SFV sonde koristi unutarnji sustav zraka pod tlakom kako bi se spriječila kontaminacija prozora. Nakon što su SFV podaci ispravljani modeliranjem i prethodnom obradom, provodi se procjena podataka kako bi se provjerila točnost praćenja. Čimbenici kao što su brzina raspršivanja granulacijske tekućine i položaj sonde moraju se tijekom vrtložne sprej granulacije ispravno kontrolirati.

Gavan i sur. mjerili su udio vode praćenjem pomoću NIR sonde spojene na vrtložni sloj (93). Spektralni podaci prikupljeni u stvarnom vremenu prethodno su obrađeni pomoću SNV, MSC, prve derivacije itd., a zatim analizirani multivarijantnim statističkim alatima kao što su PCA, PLS i MLR. Referentna vrijednost bila je ona dobivena gubitkom sušenja, a nakon korekcije i formiranja modela predviđanja, analiza podataka RMSEC-om i RMSEP-om dokazuje prediktivnu sposobnost i upotrebljivost NIR-a. Rantanen i sur. su kontroliranjem promjene uvjeta ulaznog zraka procijenili svojstva nasipne gustoće granula i udjela vode u njima praćenjem tijekom procesa granulacije pomoću NIR-a (94). Potvrđeno je da IQA kao što su ostatni sadržaj i protočnost granula međuproizvoda utječu na CQA gotovog proizvoda i to

čvrstoću i težinu. Prikupljeni podaci korigirani su PLS modeliranjem, a visoka točnost potvrđena je malim pogreškama predviđanja. Pokazano je da se kontrola kvalitete može provoditi kontinuirano uvođenjem PAT okvira u proces vrtložne sprej granulacije i kontrolom različitih IQA i CPP putem praćenja u stvarnom vremenu.

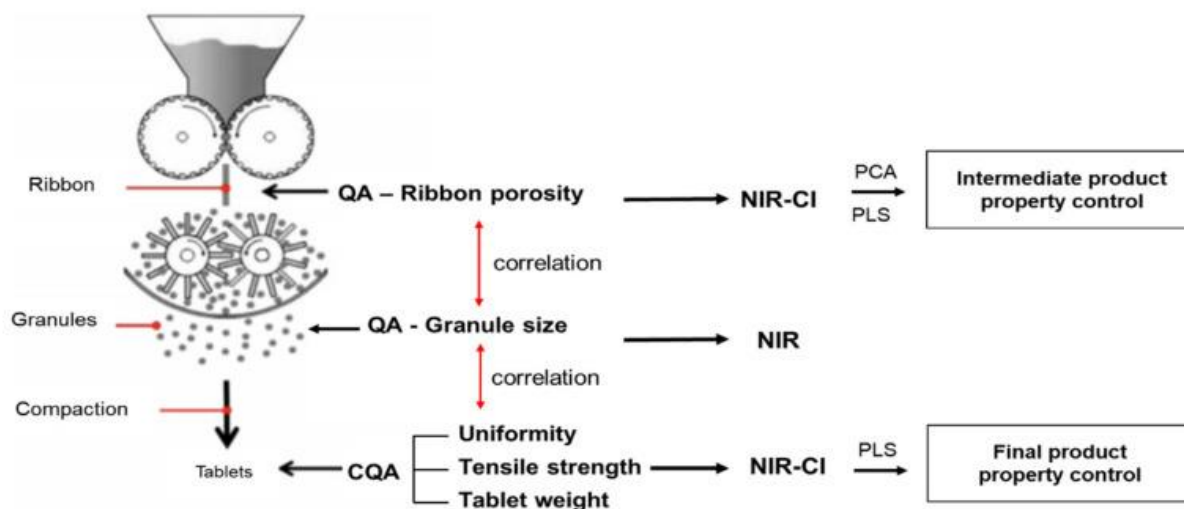
4.4.2.3. Dvopužna granulacija

Meng i sur. koristili su NIR i Ramanovu spektrometriju te 3D kamere velike brzine tijekom granulacije s dva puža kako bi procijenili promjene veličine i oblika, fizikalna svojstva i sadržaj granula (66). Veličina i oblik granula praćeni su u stvarnom vremenu korištenjem *Eyecon* 3D snimanja, a svojstva granula kao što su veličina granula, poroznost, gustoća i protočnost kvantitativno su predviđena pomoću NIR-a. Nadalje, Ramanova spektrometrija korištena je za procjenu ujednačenosti sadržaja djelatne tvari i pretvorbu granula u kruto stanje. Ova studija pokazuje da PAT alat može predvidjeti svojstva granula s visokom točnošću i preciznošću u različitim radnim uvjetima. Harting i sur. su tijekom procesa podijeljenog punjenja koristili Ramanov RXN2 hibridni analizator za mjerenje promjena u sadržaju djelatne tvari (95). Kao referentna metoda za PLS modeliranje korištena je UV-VIS spektrometrija. Autori su potvrdili da je sposobnost predviđanja iz niske vrijednosti RMSEP bila visoka što ukazuje da je proces miješanja ispravno funkcionirao.

4.4.2.4. Granulacija kompaktiranjem

Acevedo i sur. su pomoću NIR spektrometrije pratili gustoću kompaktirane trake dobivene na kompaktoru (71). PCA model razvijen na temelju spektra dobivenog *in-line* praćenjem pokazuje da se fizikalne promjene kompaktirane trake tijekom procesa kompaktiranja može

kvalitativno otkriti i analizirati. Visoka vrijednost R^2 kalibracijskog modela dobivenog s PCA i PLSR-om pokazuje točnost predviđanja kvalitete pomoću PAT-a. Ovim pristupom moguće izmjeriti IQA kompaktirane trake i granula u procesu kompaktiranja i CQA-ova tableta proizvedenih u procesu tabletiranja (slika 3.). U studiji autori pokazuju potencijalne prednosti PAT-a u upravljanju kontinuiranog proizvodnog procesa (72). NIR se koristi za praćenje IQA međuproizvoda: vlažne čvrstoće, gustoće kompaktirane trake i sadržaja djelatne tvari. Svaki prikupljeni spektar prethodno je obrađen s MSC-om, nakon čega je uslijedila PLS za multivarijantnu analizu podataka. Kalibracijski model izrađen je pomoću referentne metode. Mala pogreška kalibracije potvrdila je da je praćenje procesa pomoću NIR-a tijekom kompaktiranja prikladno. Khorasani i sur. izvršili su praćenje kontinuiranog procesa granulacije kompaktiranjem korištenjem NIR i NIR-CI (72). DoE je izveden faktorskim dizajnom, gdje su tlak stiskanja valjaka i brzina valjaka odabrani kao CPP, a eksperimenti su provedeni na 15 ispitnih točaka. Kao rezultat toga, utvrđeno je da što je niža poroznost kompaktirane trake proizvedene kompaktorom, to je veća veličina čestica granula proizvedenih mljevenjem kompaktirane trake. Potvrđeno je da taj efekt dovodi do štetnog učinka na masu tablete. Stoga je tijekom granulacije kompaktiranjem poroznost kompaktirane trake praćena pomoću NIR-a, a promjena profila veličine čestica nakon mljevenja kvalitativno je praćena pomoću *on-line* tom tehnikom. Ova literatura pokazuje da praćenje procesa s NIR i NIR-CI kao PAT alatom može mjeriti IQA-ove kompaktiranih traka kontroliranjem tlaka valjaka i brzine valjaka u procesu kompaktiranja i temeljito kontrolirati kritične attribute međuproizvoda granula. Također pokazuje primjenjivost PAT-a kao alata za kvalitetu i alata za predviđanje u kontinuiranoj proizvodnji u farmaceutskoj industriji.



Slika 3. Pregled praćenja procesa kompaktiranja i tabletiranja: implementacija kemijske slike u bliskom infracrvenom području (NIR-CI) za dobivanje informacija povezanih s fizikalnim ili kemijskim svojstvima međuproizvoda ili gotovih farmaceutskih proizvoda (72). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=8234957_pharmaceutics-13-00919-g002.jpg

4.4.3. PAT okvir za kontinuiranu procesnu verifikaciju u procesu sušenja

U procesu sušenja kontinuiranu procesnu verifikaciju potrebno je postići praćenjem brzine sušenja, temperature sušenja i podtlaka u komori za sušenje, parametara procesa koji utječu na CQA u stvarnom vremenu. PAT alati koji bi se trebali uvesti u procesu sušenja za nadzor nad procesom u stvarnom vremenu su spektrometrijske tehnike i sustavi za snimanje, a kako bi se brzo pružile informacije o CQA poput određivanje zaostale vode i cjelovitost djelatne tvari (6). Mogući PAT alati za praćenje IQA-ova u stvarnom vremenu u procesu sušenja (6):

- spektrometrija u bliskom infracrvenom području (NIR)
- spektrometrija u infracrvenom području s Fourierovom transformacijom (FT-IR)
- tehnologija mikrovalne rezonancije (MRT)
- električna kapacitivna tomografija (ECT).

Rantanen i sur. proveli su *in-line* praćenje s NIR-om za fenomen postupne dehidracije koji se javlja tijekom procesa sušenja u vrtložnom sprej granulatoru. Pokazali su da se procesom može upravljati promatranjem promjena u krutom stanju koje utječu na stabilnost krutine i prepoznavanjem učinaka procesnih varijabli na proizvodnju gotovog proizvoda (96). Peters i sur. su za praćenje sadržaja vode u granulama u stvarnom vremenu tijekom procesa sušenja u vrtložnom sprej granulatoru odabrali NIR i MRT kao PAT alate (97). Analizirali su dobivene podatke korištenjem MLR i PLS kao kvantitativnog kalibracijskog modela i potvrdili razliku između ta dva alata. Praćenje velikih količina vode MRT-om bilo je teško, u usporedbi s prethodno korištenim NIR instrumentima što sugerira da je NIR tehnika prikladna za kontinuirano praćenje i kontrolu procesa. Također se i PAT uz korištenje NIR-a može koristiti za kontrolnu strategiju određivanja završne točke procesa sušenja granulata u vrtložnom sprej granulatoru (6).

4.4.4. PAT okvir za kontinuiranu procesnu verifikaciju tabletiranja

NIR, NIR-CI i Ramanova spektrometrija su nedestruktivne tehnike koje omogućavaju istovremeno mjerenje fizikalnih i kemijskih svojstava tijekom procesa tabletiranja. Na taj način, spektar komprimiranih tableta detektiran spektrometrijskim tehnikama ili slikama je pod utjecajem malih promjena u tableti i obliku površine (kao što je pravokutna ili konkavna) i čvrstoći tablete (98). Općenito, u procesu tabletiranja PAT alat koji se koristi postavljen je na okvir punjača za dovod praha na stroju za tabletiranje i uglavnom se koristi za praćenje ujednačenosti smjese i sadržaja djelatne tvari te na taj način osigurava povratnu kontrolu procesa. Pregledom znanstvenih radova koji se bave istraživanjima provedbe kontrole kvalitete

praćenjem IQA i CPP navode slijedeće PAT alate za praćenje IQA-ova u stvarnom vremenu u procesu tabletiranja (6):

- spektrometrija u bliskom infracrvenom području (NIR)
- kemijska slika u bliskom infracrvenom području (NIR-CI)
- Raman spektrometrija.

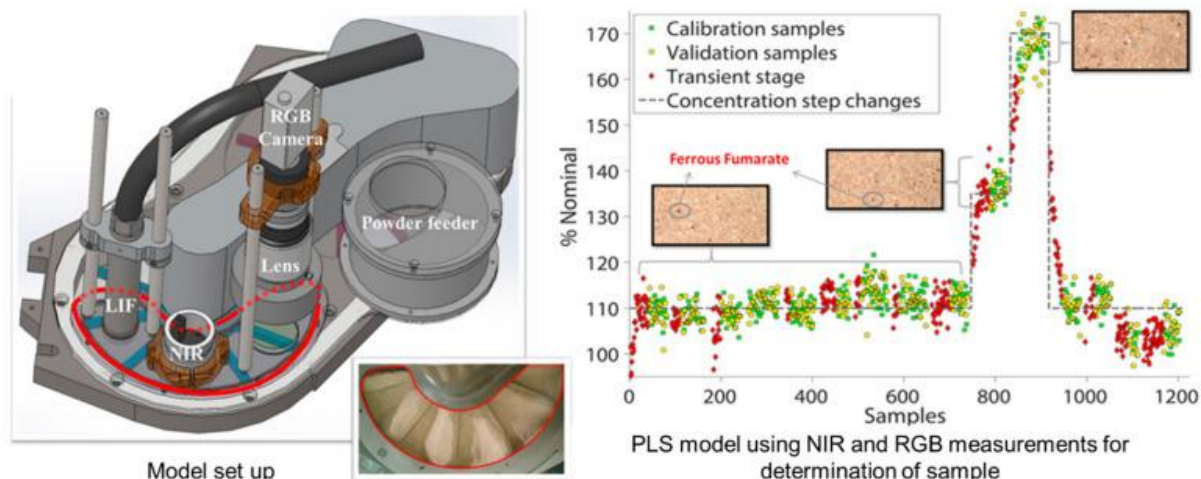
Wahl i sur. analizirali su u procesu tabletiranja ujednačenost smjese za tabletiranje pomoću NIR sonde postavljene na okvir punjača za dovod smjese za tabletiranje u matrice tabletirke (99). Koristili su DoE kako bi točno predvidjeli sastav smjese za tabletiranje. Osim toga, izmjerili su standard sadržaja djelatne pomoću UV-VIS spektrometra. Potvrđeno je slaganje između UV-VIS podataka i *in-line* NIR podataka. Autori su proveli PCA spektra kako bi istražili je li bilo velikih odstupanja u procesu, kao što je previsoki sadržaj djelatne tvari u smjesi. Na sličan način su i Dalvi i suradnici istraživali praćenje sadržaja djelatne tvari ibuprofena u procesu tabletiranja (98). Kao i u prethodnom istraživanju, NIR sonda postavljena je na okvir punjača, a UV-VIS spektrometrija korištena je kao referentna metoda. I *in-line* praćenje i *off-line* praćenje provedeno je pomoću NIR-a, dok je *in-line* spektar izrađene tablete kvantitativno analiziran pomoću PLS analize. Sadržaj tablete predviđen pomoću PLS-a dobro se slagao s odgovarajućim sadržajem utvrđenim UV-VIS mjerenjem.

Studija Lija i sur. je primjer PAT-a koji koristi Ramanovu spektrometriju kao još jednu spektralnu tehniku u procesu tabletiranja. Sondu Ramanove spektrometrije postavili su autori na okvir punjača za dovod smjese u matrice stroja za tabletiranje u svrhu kvantitativne procjene njegovog rada u stvarnom vremenu. Kontaktna sonda Ramanove spektrometrije uronjena je izravno u prah/smjesu. Autori su razvili i potvrdili i *in-line* i *off-line* strategije kalibracije za određivanje sadržaja smjese tijekom izrade tableta. Za kvantitativnu analizu sadržaja djelatne tvari u smjesi na srednje centrirane podatke primijenjen je PCR. Isti spektralni raspon, spektri

prethodne obrade i regresijska metoda korišteni su za *off-line*, statističke i *in-line* modele, a HPLC je korišten kao referentna metoda (100).

Kao nedestruktivna tehnologija može se koristiti i kemijsko oslikavanje za određivanje profila gustoće tableta tijekom procesa tabletiranja. Ellison i sur. koristili su NIR-CI sustav za praćenje procesa tabletiranja. Ne samo da su pratili fizikalna svojstva tableta, već su pratili i sile stiskanja unutar pojedinih tableta. Apsorpcijske slike rubova i površine tableta snimljene su na jednoj valnoj duljini i korištene su za analizu gustoće. Snimljene slike i distribucija gustoće upotrijebljeni su za kvantitativnu procjenu razlike u zbijenosti. Omjer prosječne apsorpcije od dna do vrha površine tablete mjeren je kao mjera ujednačenosti gustoće koja je rezultat sile kompresije uložene u izradu tablete. Uzimajući u obzir linearni odnos između ovog omjera apsorpcije i omjera prijenosa sile, sila otpuštanja tablete također je povezana s povećanjem omjera apsorpcije, što implicira bolji prijenos sile i ujednačeniju gustoću (101).

Osim toga, Durão i suradnici upotrijebili su PAT alate kao što su svjetlosno inducirana fluorescentna spektrometrija, NIR i slikanje u boji (RGB) za praćenje sastava smjese koji teče u procesu tabletiranja u svrhu određivanja sadržaja pojedinih komponenti (102). Kao što je prikazano na slici 4, tri sonde mogu se koristiti za praćenje protoka smjese u stvarnom vremenu i prikladne su za otkrivanje nepoželjnih pojava, uključujući dinamiku okvira za punjenje i segregaciju.



Slika 4. Shema položaja tri alata procesne analitičke tehnologije (PAT) na okviru punjača stroja za tabletiranje za praćenje eksperimentalnih uzoraka (102). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=8234957_pharmaceutics-13-00919-g005.jpg

4.4.5. PAT okvir za kontinuiranu procesnu verifikaciju oblaganja

U kontinuiranom proizvodnom procesu, promjene u opremi i veličini mogu značajno utjecati na kvalitetu gotovog proizvoda, uključujući debljinu filma i sadržaj djelatnih sastavnica. Zbog toga je potrebna kontinuirana procesna verifikacija koja koristi kontrolnu strategiju kao što je PAT aplikacija, jer ona omogućava stalni nadzor u stvarnom vremenu (6). Kvalitetu ovojnice određuju komplicirane interakcije između procesnih parametara, atributa materijala, uvjeta okoline, dizajna opreme i drugih čimbenika (3). Na primjer, kvalitetu gotovog proizvoda određuju CPP kao što su brzina raspršivanja, brzina bubnja ili količina ulaznog zraka, koji utječu na CQA-ove (6). Na brzinu oslobađanja djelatne tvari utječu kritični atributi međuproizvoda (IQA-ovi) kao što su debljina, količina, i homogenost ovojnice, a koji se prate u procesu oblaganja. To može utjecati na kvalitetu i stabilnost gotovog proizvoda (6). Stoga, u smislu kvantitativnog modeliranja, postoji potreba za standardima i metodama koje mogu

mjeriti odgovarajuća svojstva ovojnice u stvarnom vremenu koristeći točnu i pouzdanu metodu. Trenutno se u farmaceutskoj industriji za izravno mjerenje debljine ovojnice najviše koriste destruktivne metode, poput rezanja. Međutim, postoji potreba za neinvazivnim PAT alatima kako bi se izbjegle dodatne varijabilnosti i pogreške (6).

Pregledom znanstvenih radova koji se bave istraživanjima provedbe kontrole kvalitete praćenjem IQA i CPP navode se slijedeći PAT alati za praćenje IQA-ova u stvarnom vremenu u procesu oblaganja, neovisno o uređaju koji koristimo za oblaganje (6):

- spektrometrija u bliskom infracrvenom području (NIR),
- spektrometrija u infracrvenom području s Fourierovom transformacijom (FT-IR)
- Ramanova spektrometrija s kontaktnom 6mm PhAT sondom (velika površina uzorka)
- mjerenje refleksije fokusiranog snopa (FBRM)
- teraherc pulsirajuća slikovna metoda (TPI)
- PAT vizualni sustav za automatsku analizu čestica (PATVIS APA).

4.4.5.1. Oblaganje u bubnju

PAT alati se koriste za praćenje i kontrolu procesa oblaganja. To obično uključuje spektrometrijske tehnike kao što su NIR i Ramanova spektrometrija, kao i tehnike snimanja, uključujući TPI (6). El Hagrasy i sur. koristili su za praćenje procesa oblaganja PAT alat kao što je Ramanova spektrometrija. S povećanjem dužine trajanja procesa oblaganja u materijalu za oblaganje povećavao se intenzitet spektralnih linija detektiranih ovim spektrometrom. Spektralni podaci dobiveni Raman spektrometrijom obrađeni su odgovarajućom korekcijom osnovne linije, SNV-om i prethodnom obradom derivata drugog reda, dok je kao kalibracijski model razvijen PLS. Kako bi se stvorio kalibracijski model za korelaciju između dobivenog spektra i vrijednosti debljine ovojnice, kao referentna vrijednost korišten je izmjerena

vrijednost povećanja mase tablete tijekom vremena oblaganja. Rezultati su pokazali da se Ramanova spektrometrija može koristiti za kvantificiranje ujednačenosti oblaganja (103).

Gendre i sur. su za predviđanje povećanja mase i debljine materijala za oblaganje u procesu praćenja oblaganja u stvarnom vremenu upotrijebili NIR. Osim toga, koristili su TPI za redovito uzorkovanje obloženih tableta tijekom procesa oblaganja kako bi odredili debljinu ovojnice (104). Knop i sur. pokazali su da se terahercni val ozračan na površinu obložene tablete reflektira ili djelomično prodire kroz ovojnicu (105). Autori su *in-line* koristili NIR i TPI te analizirali podatke pomoću PLS kalibracije. Osim toga, za multivarijantnu kvalitativnu i kvantitativnu analizu primijenjeni su prethodno obrađeni NIR podaci na modele kalibracije PCA i PLS. Za kvantificiranje mase tableta korištena je druga referentna metoda za izradu kalibracijskog modela iz *in-line* NIR podataka. Izračunato predviđanje NIR spektra u stvarnom vremenu bilo je slično stvarnoj masi materijala za ovojnicu izmjerenu referentnom metodom, tj. vaganjem. Za predviđanje učinka oslobađanja djelatne tvari u tableti s produženim oslobađanjem Ho i sur. su u analizi oblaganja koristili TPI. Za procjenu kvalitete oblaganja, debljina sloja ovojnice tablete odabrana je kao mjerni parametar mjeren TPI-em u ovoj studiji. Autori su ustanovili da rezultati dobiveni mjerenjem pomoću TPI-a koreliraju s učinkom stvarnog proizvoda i mogu predvidjeti ponašanje oslobađanja tableta s produljenim oslobađanjem (106).

4.4.5.2. Oblaganje u vrtložnom sprej granulatoru

U radu Kima i sur. navodi se da su rađena istraživanja farmaceutskog proizvodnog sustava temeljenog na QbD konceptu za želučanootoporne filmom obložene tablete, u kojem se masa ovojnice, debljina ovojnice i čvrstoća mogu predvidjeti praćenjem u stvarnom vremenu pomoću NIR-a (6). Primjenom modela kalibracije PLS za predviđanje svojstava tableta, autori su

sugerirali da koncentracija polimera u suspenziji za oblaganje, a koja je CPP, utječe na CQA. Andersson i sur. koristi su u procesu oblaganja peleta *in-line* NIR (107). Spektrometar je postavljen iznad Wursterovog umetka u vrtložnom sprej granulatoru, uređaju koji je korišten za oblaganje. PLS kalibracija je provedena na 11 serija oblaganja, a procjena je izvršena na osam daljnjih serija. Usporedba različitih metoda za prethodnu obradu podataka pokazala je da je debljina ovojnice najbolje predviđena s $R^2 = 0,97$. Lee i sur. su za razvoj racionalnih dinamičkih korekcijskih modela koji koriste *in-line* spektre materijala koji se nasumično kreću, a umjesto *off-line* spektra fiksnih objekata, istraživali nove pristupe, uključujući uprosječivanje i grupiranje. *In-line* spektar prikupljen tijekom procesa dinamičkog oblaganja nije bio isti kao onaj izmjeren u stacionarnoj tableti, što ukazuje na značajnu razliku u odnosu na *off-line* spektar. Eksperiment predviđanja pokazao je prilično dobro slaganje između izmjerenog prosjeka i predviđenih vrijednosti (108). Bogomolov i sur. za oblaganju peleta u vrtložnom sprej granulatoru kombinirali su NIR i Ramanovu spektrometriju. Oba bloka podataka korištena su pojedinačno ili u kombinaciji za izvođenje PLSR analize sadržaja vode i količine raspršene suspenzije za oblaganje u proizvodu (109). Lee i sur. također su istraživali praćenje debljine ovojnice peleta i njezino predviđanje pomoću NIR-a u *in-line* procesu oblaganja u vrtložnom sprej granulatoru. Osim toga, koristili su kalibracijske modele za predviđanje krajnjih točaka pokusa oblaganja (108). Primjenu NIR-a u Wursterovom procesu oblaganja za praćenje sadržaja celuloze istraživali su Naidu i sur. Zabilježili su raspone apsorbancije za celulozu i djelatnu tvar i korelirali vrijednosti apsorbancije dobivene *at-line* praćenjem i kalibracijom s PLS-om. Prediktivna snaga konačnog validacijskog modela procijenjena je usporedbom s NIR podacima (110).

Možina i sur. predložili su digitalni vizualni sustav za praćenje debljine ovojnice peleta, promjera sfere i aglomeracije u procesu oblaganja u vrtložnom sprej granulatoru. Ovo je slikovni sustav koji se sastoji od crno-bijele kamere, leće i LED osvjetljenja, a izvodi niz

mjerenja u relativno kratkom vremenu i daje dobre statističke procjene. On kontrolira proces praćenjem prosječnog povećanja veličine peleta (111).

Brezovar i sur. istraživali su robusnost procesa oblaganja peleta s i bez upotrebe analizatora debljine prevlake unutar procesa (PATVIS APA). Pelete koje sadrže model djelatnu tvar obložene su film ovojnicom s produženim oslobađanjem pod različitim uvjetima procesa. U prvoj seriji testova nanošenje filma je izvedeno kao ponavljanje procesa s nenamjernom varijacijom parametara procesa. U drugoj seriji ispitivanja napravljene su kontrolirane promjene (vlaga ulaznog zraka, razmak između razdjelne ploče i Wurster pregradne stijenke, početno punjenje peleta). U prvoj seriji ispitivanja završna točka procesa nanošenja ovojnice određena je ili gravimetrijskim utroškom suspenzije ovojnice ili *in-line* praćenjem debljine ovojnice. Analizirani su profili oslobađanja peleta i izračunata je gustoća ovojnice. Obje metode određivanja krajnje točke procesa mogu biti relativno robusne u serijskoj proizvodnji ako su glavni čimbenici koji utječu na profil oslobađanja pod kontrolom. PATVIS APA pokazao se kao koristan alat za bolje razumijevanje procesa oblaganja i može biti od pomoći ako dođe do prekida procesa oblaganja (112).

Pokazalo se da je razumijevanje ključnih svojstava materijala i procesnih parametara ključno za kvalitetu proizvoda. U prikazanim eksperimentima i formulacijama, pokazalo se da su sadržaj vode i ravnoteža ovojnice najvažniji čimbenici koji utječu na profil produljenog oslobađanja djelatne tvari. Naglašeni su nedostaci korištenja jednostavnih *in-line* PAT analizatora za debljinu ovojnice kao kontrole procesa kada se radi o kontroli procesa premazivanja unutar većeg eksperimentalnog prostora procesnih parametara i kritičnih svojstava jezgre. Postoji jasna potreba za razvojem PAT analizatora sposobnih za procjenu debljine i gustoće premaza i u stvarnom vremenu.

4.5. Razine kontrole procesa u kontinuiranoj farmaceutskoj proizvodnji

Kontinuirani proizvodni procesi zahtijevaju nove i napredne koncepte upravljanja. Kontinuirana farmaceutska proizvodnja oslanja se na *in-line* praćenje kvalitete međuproizvoda i gotovog proizvoda, prikupljanjem procesnih podataka u stvarnom vremenu i mjerama kontrole istih. Najjednostavnija metoda je strogo izvođenje procesa unutar unaprijed definiranih granica radnih parametara. Međutim, ovaj način rada umanjuje prednosti kontinuirane proizvodnje, kao što su fleksibilnost i mogućnost reagiranja na sve fluktuacije i događaje u stvarnom vremenu. Korištene su kontrolne strategije s različitim stupnjevima automatizacije kako bi se kontinuirani procesi držali pod kontrolom i osigurala kvaliteta proizvoda unutar specifikacija. Na primjer, primijenjena je statistička kontrola procesa na temelju multivarijantne analize procesnih podataka (5). Multivarijantno praćenje može se koristiti ili za praćenje procesa i učinka rada opreme ili za otkrivanje odstupanja u kvaliteti proizvoda i pokretanje odbacivanja materijala. Odbacivanje materijala izvan rezultata specifikacije (OOS) na temelju podataka o procesu u stvarnom vremenu je kritično. To zahtijeva *in-line* praćenje kvalitete (5). Najviša razina upravljanja je automatizirano upravljanje zatvorenom petljom s podešavanjem CPP-ova unutar fleksibilnog procesa.

Uz procesne podatke prikupljene u stvarnom vremenu, bitno je duboko razumijevanje odnosa između CPP-a i CQA-ova. U tom kontekstu mogu se razviti mehanički ili podacima vođeni procesni modeli, koji moraju biti dovoljno brzi da podrže izvršenje kontrolnih akcija (5). Konvencionalni regulatori, kao što su proporcionalno-integralni-derivacijski (PI/PID) regulatori, često se koriste za lokalnu kontrolu parametara (npr. temperature i tlaka). Koncepti upravljanja procesima s PI i/ili PID regulatori testirani su u simulacijama miješanja - punjenja, komprimiranja i tabletiranja iz granulata dobivenog mokrom granulacijom. Također su korišteni u procesima punjenja-miješanja i direktnog komprimiranja (5). Za upravljanje

složenijim sustavima, kao što su kontinuirane proizvodne linije, potrebni su kontroleri koji omogućuju višestruke ulaze i izlaze istovremeno. Upravljanje temeljeno na modelu prediktivne kontrole ispunjava ovaj zahtjev. Osim toga, ciljevi upravljanja i ograničenja parametara mogu se posebno definirati i može se uzeti u obzir nelinearno ponašanje procesa. Mogućnost predviđanja rezultata procesa omogućuje upravljanje procesima s dugim vremenima zadržavanja, kao što je proizvodnja čvrstih farmaceutskih oblika. MPC je već uspješno korišten za doziranje-miješanje, FBD granulaciju, direktno komprimiranje i tabletiranje uz granulaciju ekstruzijom vruće taline (5). Pregled MPC primjene u farmaceutskoj proizvodnji može se pronaći i u radu Jelsch i sur. (13). Da bi se postigla ova visoka razina automatizacije procesa temeljena na alatima za predviđanje, nedavno uvedenim kao QbC, potrebni su procesni podaci u stvarnom vremenu. U tom kontekstu, PAT, koju je stvorio FDA (2004), služi kao smjernica za industriju. PAT se široko koristi za praćenje CQA-a u svim fazama procesa i za omogućavanje testiranja u svrhu puštanja gotovog lijeka u stvarnom vremenu (5).

Nakon što se odabere najprikladniji PAT alat, integracija se mora planirati korištenjem opsežnijeg pristupa životnog ciklusa koji uključuje razvoj, kalibraciju, validaciju metode, održavanje i redoviti pregled. Potrebna je procjena rizika koji utječu na prikupljanje podataka korištenjem prethodno u točki 4.4. opisanih alata za upravljanje rizikom (5).

Potencijalni rizici tj. nedostaci koji najčešće uzrokuju neodgovarajuću kvalitetu *in-line* prikupljenih podataka PAT uređajima su (5):

- starenje izvora svjetlosti
- starenje optičkih vlakana
- starenje sonde
- utjecaje sonde na proces, npr. prekid uobičajenog obrasca protoka

Također i sam proces može dovesti do nedostataka:

- nečistoća prozora
- mrtve ili zone slabog miješanja (homogenizacije)
- neodgovarajuća brzina materijala koji teče kroz sondu
- neodgovarajući volumen materijala koji teče kroz sondu

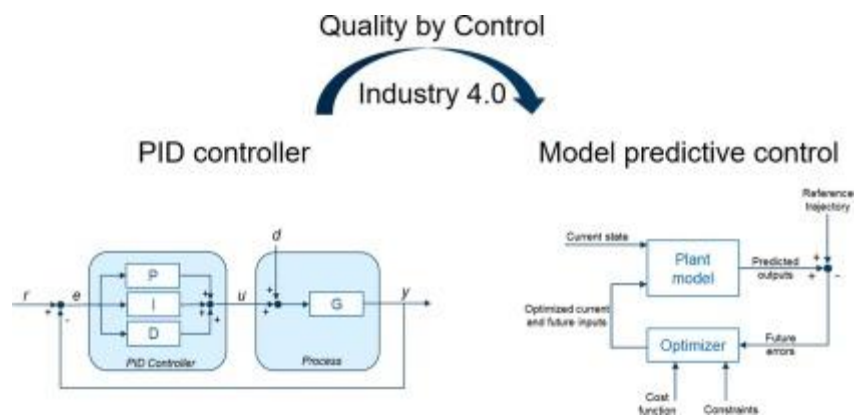
Osim toga treba pažljivo razmotriti ima li procesna oprema utjecaja na sirove *in-line* podatke. Pokretni dijelovi (npr. miješalica), rotirajući vijci (puževi) i lopatice u punjaču stroja za tabletiranje mogu uzrokovati povremene varijacije signala. Stoga je potrebno sinkronizirati proizvodnu opremu i PAT alat (5).

Za kontrolu kvalitete, interval uzorkovanja (u odnosu na mjerenje CQA-ova) i veličina uzorka moraju predstavljati jedinicu gotovog proizvoda. Što se tiče homogenosti smjese i sadržaja, postoje smjernice (FDA, 2015.) u kojima su dostupni podaci koji daju definiciju potrebne veličine uzorka. Međutim, kao i kod kontrole procesa, nema značajnog ograničenja za uzorkovanje, no učestalost uzimanja uzoraka mora barem omogućiti razlučivost dinamike procesa (5).

Sučelja za sustav upravljanja podacima (DMS) i sustav kontrole procesa (PCS) moraju biti definirani i projektirani. Podaci se bilježe, prethodno obrađuju i pohranjuju u DMS i moraju se prenijeti u PCS. Podaci se koriste u PCS-u za provedbu kontrolnih mjera. Postoje različiti protokoli za razmjenu podataka. Prilikom odabira PAT alata prvo se mora osigurati da se mogu spojiti na DMS/PCS (5). Uobičajeni industrijski protokoli uključuju OPC-UA, OPC-DA, Profibus, Modbus, analogno i digitalno ulazno/izlazne module. U nekim slučajevima proizvođači PAT uređaja nude upravljačke programe za odabrane DMS sustave koji se mogu koristiti za prijenos podataka. Konačno, PAT metode moraju biti implementirane u DMS i PCS. To znači da sve relevantne naredbe izvršenja moraju biti programirane za svaki nadzorni

instrument (npr. vremenski interval i trajanje za prikupljanje podataka) (5). Koncepti prediktivnog upravljanja temeljeni na odgovarajućim procesnim modelima su razvijeni i trenutno su spremni za komercijalnu implementaciju. Dostupnost potrebnih informacija o procesu ključna je za pokretanje kontrolnih mjera. Regulatorna tijela smatraju kontinuiranu farmaceutsku proizvodnju lijekova tehnologijom u nastajanju koja je definirala okvir vođen učinkovitim upravljanjem rizikom kvalitete.

Uz razumijevanje dinamike procesa i odgovarajuću kontrolnu strategiju, kontinuirana farmaceutska proizvodnja može se boriti s paradigmom kvalitete po dizajnu (QbD) i postaviti temelje budućoj pametnoj proizvodnji opisanoj kao kvaliteta putem kontrole (QbC). Čini se da je uvođenje softverskih senzora koristan alat na putu prema pametnoj proizvodnji. Softverski senzori doista mogu zadržati atribute kvalitete gotovog lijeka što je moguće bliže referentnim vrijednostima koje su postavila regulatorna tijela i ublažiti neželjene događaje potencijalnim isključivanjem proizvoda koji ne zadovoljavaju specifikacije. Trenutačni upravljački alati su proporcionalno-integralni-diferencijalni (PID) regulatori. Napredne tehnike upravljanja kao što je upravljanje temeljeno na prediktivnom modelu (MPC), napredni su koncept automatizacije za kontinuiranu farmaceutsku proizvodnju (slika 5). Jelsch i sur. u radu su prikazali industrijske primjene upravljanja temeljene na prediktivnom modelu u kontinuiranoj farmaceutskoj proizvodnji (13). Predstavljene su i simulacijske studije i stvarne primjene u farmaceutskim pogonima, od upravljanja jednom radnom jedinicom kao što je stroj za tabletiranje do upravljanja kompletnom linijom za direktno komprimiranje. Upravljanje temeljeno na prediktivnom modelu upravljanje modelom ključ je industrijske revolucije ili industrije 4.0. Uz automatizirane procesne odluke i osiguranje kvalitete, koristi bi bile značajne. To bi također dovelo do održivijih, agilnijih i prilagodljivijih procesa u farmaceutskoj industriji.



Slika 5. PID kontroler i model prediktivne kontrole (13). <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0939641121000035-ga1.jpg>

Implementacija *Industrije 4.0* u farmaceutskoj industriji (popularno poznate kao *Pharma 4.0*) izazov je unutar GMP okruženja visoko regulirane industrije. Pažljivo provođenje prijelaza korak po korak imat će posljedice. Internet stvari (IoT), umjetna inteligencija (AI), robotika, strojno učenje, cyber-fizički sustavi i napredno računalstvo kao značajke *Industrije 4.0* dramatično će promijeniti krajolik proizvodnje uključujući sustav kvalitete. Međutim, potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bi se razvio model za implementaciju sustava kvalitete za farmaceutsku industriju 4.0.

5. ZAKLJUČAK

Za izradu kvalitetnog, sigurnog i djelotvornog lijeka izuzetno je važno poznavati farmaceutski proizvod i proizvodni proces izrade. Zbog toga je neophodno u razvojnoj fazi lijeka istražiti i poznavati kritične attribute materijala (CQM), definirati kritične attribute kvalitete proizvoda (CQA) i kritične procesne parametre (CPP), a koji utječu na attribute kvalitete međuproizvoda (IQA) te time i na kvalitetu gotovog farmaceutskog proizvoda. Odnosno potrebno je odrediti kontrolnu strategiju proizvoda. Ovaj znanstveni pristup razvoju i proizvodnji novog lijeka propisan je regulativnim smjericama za kvalitetu po dizajnu (QbD).

Prije puštanja prve serije lijeka na tržište proizvodni proces potrebno je validirati, bilo tradicionalnim pristupom validaciji procesa bilo kontinuiranom procesnom verifikacijom. Tijekom životnog ciklusa farmaceutskog proizvoda potrebno je kontinuirano osiguravati i pratiti kvalitetu proizvoda. U farmaceutskoj industriji najčešće se koristi hibridni pristup validacije procesa tj. tradicionalna validacija procesa gotovog proizvoda i kontinuirana procesna verifikacija proizvoda tijekom njegovog životnog ciklusa. Kako bi se praćenje i kontrola proizvodnog procesa unaprijedila tj. kako bi osigurali ugrađenu kvalitetu u proizvod, regulatorna tijela potiču korištenje naprednih alata tj. procesne analitičke tehnologije (PAT-a), kao što su NIR i Raman spektrometrija, FBRM, HSI, TPI, MS, ARS, FBRM, SFV, XRF i drugi, za prikupljanje i obradu procesnih podataka u realnom vremenu. Podaci, prikupljeni u realnom vremenu trajanja proizvodnog procesa, pomoću PAT alata o kvaliteti IQA-ova omogućavaju korekciju kritičnih procesni parametara odnosno odbacivanje neodgovarajućih materijala.

Pomakom farmaceutske proizvodnje sa šaržnog koncepta, gdje se svaka pojedina proizvodna faza odvija zasebno, na kontinuiranu farmaceutsku proizvodnju, *in-line* i *on-line* PAT alati za prikupljanje podataka u realnom vremenu dobivaju još veću važnost i značaj. Oni omogućavaju izbacivanje onog dijela materijala koji nije odgovarajuće kvalitete i zadržavanje samo proizvoda koji odgovara zahtjevu kvalitete te na taj način omogućavaju testiranje proizvoda za

puštanje u realnom vremenu. Navedeno značajno doprinosi i osigurava kvalitetu proizvoda, smanjuje proizvodne troškove i ubrzava dostupnost proizvoda na tržištu.

Proizvodna oprema i implementirana PAT tehnologija se stalno usavršava i unaprjeđuje kako bi se otklonili nedostaci. Za obradu ovako velikog broja prikupljenih podataka potrebni su složeni statistički i kemometrijski modeli te snažni računalni sustavi za kontrolu i korekciju proizvodnog procesa. Danas se u farmaceutskoj industriji još uvijek najčešće koriste PID regulatori koji korigiraju kritične procesne parametre na temelju dobivenih vrijednosti parametara u korelaciji.

Kontinuirana farmaceutska proizvodnja posebice je optimalan izbor opreme za izradu onkoloških lijekova ili lijekova za rijetke bolesti koja mora biti posebno dizajnirana. Jednako tako i prostori tj. pogoni za izradu takvih proizvoda moraju biti posebno izvedeni. Nadalje, kako bi se ista oprema mogla koristiti za razvoj novih proizvoda, izradu bioekvivalencijskih serija i redovnu komercijalnu proizvodnju idealno je korištenje opreme za kontinuiranu farmaceutsku proizvodnju gdje bi se *scale-up* s razvojnog na industrijsko mjerio radio samo produženjem trajanja procesa.

Pravilne *in-line* strategije praćenja proizvodnog procesa nude napredne mogućnosti kontrole i nastaviti će biti ključni faktor u održavanju robusnosti farmaceutskih procesa i dosljedne kvaliteta proizvoda. Razvoj računalnih sustava, robotike, umjetne inteligencije tj. bržeg odgovora strojeva na prikupljene i obrađene podatke u realnom vremenu dovest će do daljnjeg razvoja farmaceutske industrije u tzv. *Pharma 4.0.* industriju temeljenu na QbC konceptu.

6. LITERATURA

- 1) EUROPEAN COMMISSION: EudraLex Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 15: Qualification and Validation, 2015. Available at: https://ec.europa.eu/health/system/files/2016-11/2015-10_annex15_0.pdf Pristupljeno 13.siječnja.2024.
- 2) Scott B, Wilcock A. Process analytical technology in the pharmaceutical industry: A toolkit for continuous improvement. PDA journal of pharmaceutical science and technology. January 2006/ PDA 60(1):17-53.
- 3) Kourti T. The process analytical technology initiative and multivariate process analysis, monitoring and control. Anal. Bioanal. Chem. 2006, 384, 1043–1048.
- 4) Nicolai N, Verstraeten M, Nopens I, De Beer T. Process control levels for continuous pharmaceutical tablet manufacturing. U: Am Ende MT, Am Ende DJ, ur. Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: Drug Product Design, Development, and Modeling. John Wiley & Sons Inc.:2019. str. 561 - 584.
- 5) Sacher S, Poms J, Rehl J, Khinast JG. PAT implementation for advanced process control in solid dosage manufacturing – A practical guide. International Journal of Pharmaceutics. 2022 Feb 5;613:121408.
- 6) Kim EJ, Kim JH, Kim MS, Jeong SH, Choi DH. Process Analytical Technology Tools for Monitoring Pharmaceutical Unit Operations: A Control Strategy for Continuous Process Verification. Pharmaceutics 2021, 13, 919.
- 7) Nash RA, Wachter AH. Pharmaceutical Process Validation, Vol. 129, An International 3rd Edition, Revised and Expanded, Marcel Dekker, New York, March 2003, 17-18.

- 8) Wazade MB, Walde SR, Ittadwar AM. An overview of pharmaceutical process validation and process control variables of tablets manufacturing processes in industry. International Journal of pharmaceutical sciences and research. IJPSR- 2012; Vol. 3(9): 3007-3022.
- 9) European Medicines Agency: Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions. EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016 Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf Pristupljeno 13.siječnja.2024.
- 10) European Medicines Agency: ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system; 09.2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf Pristupljeno: 14.siječnja 2024.
- 11) European Medicines Agency: ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development; 22.07.2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf Pristupljeno: 14. siječanj 2024.
- 12) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) Office of Regulatory Affairs (ORA) Pharmaceutical CGMPs: Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.; September 2004. Available at: <https://www.fda.gov/media/71012/download> Pristupljeno: 15.siječnja 2024.

- 13) Jelsch M., Roggo Y, Kleinebudde P, Krumme M, 2021. Model predictive control in pharmaceutical continuous manufacturing: A review from a user's perspective. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 159, 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.01.003>.
- 14) Panzitta M, Calamassi N, Sabatini C, Grassi M, Spagnoli C, Vizzini V, i sur. Spectrophotometry and pharmaceutical PAT/RTRT: Practical challenges and regulatory landscape from development to product lifecycle. *Int. J. Pharm.* 2021, 601, 120551.
- 15) Araújo AS, Andrade DF, Babos DV, Pricylla J, Castro JAG, Sperança MA. i sur. Key Information Related to Quality by Design (QbD) Applications in Analytical Methods Development. *Braz. J. Anal. Chem.* 2021, 8, 14–28.
- 16) Patil AS, Pethe AM. Quality by Design (QbD): A new concept for development of quality pharmaceuticals. *Int. J. Pharm. Qual. Assur.* 2013, 4, 13–19.
- 17) Panchuk V, Yaroshenko I, Legin A, Semenov V, Kirsanov D. Application of chemometric methods to XRF-data—A tutorial review. *Anal. Chim. Acta* 2018, 1040, 19–32.
- 18) Jolliffe IT, Cadima J. Principal component analysis: A review and recent developments. *Philos. Trans. R. Soc. A* 2016, 374, 20150202.
- 19) Yeom SB, Choi DH. Scale-up strategy in quality by design approach for pharmaceutical blending process with discrete element method simulation. *Pharmaceutics.* 2019, 11, 264.
- 20) Adam S, Suzzi D, Radeke C, Khinast JG. An integrated Quality by Design (QbD) approach towards design space definition of a blending unit operation by Discrete Element Method (DEM) simulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2011, 42, 106–115.
- 21) De Beer T, Bodson C, Dejaegher B, Walczak B, Vercruyse P, Burggraeve A, i sur. Raman spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for the in-line monitoring and understanding of a powder blending process. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008, 48, 772–779.

- 22) Vergote G, De Beer T, Vervaet C, Remon JP, Baeyens W, Diericx N, Verpoort FJEJoPS. In-line monitoring of a pharmaceutical blending process using FT-Raman spectroscopy. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004, 21, 479–485.
- 23) Wu Z, Tao O, Dai X, Du M, Shi X, Qiao Y. Monitoring of a pharmaceutical blending process using near infrared chemical imaging. *Vib. Spectrosc.* 2012, 63, 371–379.
- 24) Zhang Y, Cheng BC-Y, Zhou W, Xu B, Gao X, Qiao Y, Luo G. Improved understanding of the high shear wet granulation process under the paradigm of quality by design using *Salvia miltiorrhiza* granules. *Pharmaceutics* 2019, 11, 519.
- 25) Huang J, Kaul G, Utz J, Hernandez P, Wong V, Bradley D, i sur. PAT approach to improve process understanding of high shear wet granulation through in-line particle measurement using FBRM C35. *J. Pharm. Sci.* 2010, 99, 3205–3212.
- 26) Tamrakar A, Chen S.-W, Ramachandran R. A dem model-based study to quantitatively compare the effect of wet and dry binder addition in high-shear wet granulation processes. *Chem. Eng. Res. Des.* 2019, 142, 307–326.
- 27) Knight P, Johansen A, Kristensen H, Schaefer T, Seville J. An investigation of the effects on agglomeration of changing the speed of a mechanical mixer. *Powder Technol.* 2000, 110, 204–209.
- 28) Keningley S, Knight P, Marson A. Control Strategy for Process Development of High-Shear Wet Granulation and Roller Compaction to Prepare a Combination Drug Using Integrated Quality by Design. *Pharmaceutics* 2021, 13, 80.
- 29) Kim JY, Chun MH, Choi DH. Control Strategy for Process Development of High-Shear Wet Granulation and Roller Compaction to Prepare a Combination Drug Using Integrated Quality by Design. *Pharmaceutics* 2021, 13, 80.

- 30) Badawy SI, Narang AS, LaMarche KR, Subramanian GA, Varia SA. Mechanistic basis for the effects of process parameters on quality attributes in high shear wet granulation. In *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 89–118.
- 31) Chitu TM, Oulahna D, Hemati M. Wet granulation in laboratory-scale high shear mixers: Effect of chopper presence, design and impeller speed. *Powder Technol.* 2011, 206, 34–43.
- 32) Benali M, Gerbaud V, Hemati M. Effect of operating conditions and physico–chemical properties on the wet granulation kinetics in high shear mixer. *Powder Technol.* 2009, 190, 160–169.
- 33) Mangwand C, Adams MJ, Hounslow MJ, Salman AD. Effect of batch size on mechanical properties of granules in high shear granulation. *Powder Technol.* 2011, 206, 44–52.
- 34) Heng P, Chan L, Zhu L. Effects of process variables and their interactions on melt pelletization in a high shear mixer. *STP Pharm. Sci.* 2000, 10, 165–172.
- 35) Peng Y, Han Y, Gardner DJ. Spray-drying cellulose nanofibrils: Effect of drying process parameters on particle morphology and size distribution. *Wood Fiber Sci.* 2012, 44, 448–461.
- 36) Santos D, Maurício AC, Sencadas V, Santos JD, Fernandes MH, Gomes PS. Spray Drying: An Overview. In *Biomaterials: Physics and Chemistry—New Edition*; InTech: London, UK, 2018.
- 37) Alkan M, Yuksel A. Granulation in a fluidized bed II Effect of binder amount on the final granules. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1986, 12, 1529–1543.
- 38) Loh ZH, Er DZ, Chan LW, Liew CV, Heng PW. Spray granulation for drug formulation. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011, 8, 1645–1661.
- 39) Parikh DM, Mogavero M. Batch fluid bed granulation. In *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2005; pp. 275–338.
- 40) Lourenço V, Lochmann D, Reich G, Menezes JC, Herdling T, Schewitz J. A quality by design study applied to an industrial pharmaceutical fluid bed granulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2012, 81, 438–447.

- 41) Dhenge RM, Washino K., Cartwright JJ, Hounslow MJ, Salman AD Twin screw granulation using conveying screws: Effects of viscosity of granulation liquids and flow of powders. Powder Technol. 2013, 238, 77–90.
- 42) Vanhoorne V, Vanbillemont B, Vercruyssen J, De Leersnyder F, Gomes P, De Beer T, i sur. Development of a controlled release formulation by continuous twin screw granulation: Influence of process and formulation parameters. Int. J. Pharm. 2016, 505, 61–68.
- 43) Dhenge RM, Fyles RS, Cartwright JJ, Doughty DG, Hounslow MJ, Salman AD. Twin screw wet granulation: Granule properties. Chem. Eng. J. 2010, 164, 322–329.
- 44) Rambali B, Baert L, Jans E, Massart DL. Influence of the roll compactor parameter settings and the compression pressure on the buccal bio-adhesive tablet properties. Int. J. Pharm. 2001, 220, 129–140.
- 45) Miller RW. Roller compaction technology. In Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2005; Volume 154, pp. 159–190.
- 46) Hsu S-H, Reklaitis GV, Venkatasubramanian V. Modeling and control of roller compaction for pharmaceutical manufacturing. Part I: Process dynamics and control framework. J. Pharm. Innov. 2010, 5, 14–23.
- 47) Kruisz J, Rehrl J, Sacher S, Aigner I, Horn M, Khinast JG. RTD modeling of a continuous dry granulation process for process control and materials diversion. Int. J. Pharm. 2017, 528, 334–344.
- 48) Von Eggelkraut-Gottanka SG, Abed SA, Müller W, Schmidt PC. Roller compaction and tableting of St. John's wort plant dry extract using a gap width and force controlled roller compactor. I. Granulation and tableting of eight different extract batches. Pharm. Dev. Technol. 2002, 7, 433–445.
- 49) Garlapati VK, Roy L. Utilization of response surface methodology for modeling and optimization of tablet compression process. J. Young Pharm. 2017, 9, 417–421.

- 50) E Peeters, A F T Silva, M Fonteyne, T De Beer, C Vervaet, J P Remon. Influence of extended dwell time during pre-and main compression on the properties of ibuprofen tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2018, 128, 300–315.
- 51) Mittal B. *How to Develop Robust Solid Oral Dosage Forms: From Conception to Post-Approval*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2016; pp. 17–37.
- 52) Sun CC. Dependence of ejection force on tableting speed—A compaction simulation study. *Powder Technol.* 2015, 279, 123–126.
- 53) Wilson KE, Crossman E. The influence of tablet shape and pan speed on intra-tablet film coating uniformity. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1997, 23, 1239–1243.
- 54) Müller R, Kleinebudde P. Comparison study of laboratory and production spray guns in film coating: Effect of pattern air and nozzle diameter. *Pharm. Dev. Technol.* 2006, 11, 425–433.
- 55) Patel J, Shah A, Sheth N. Aqueous-based film coating of tablets: Study the effect of critical process parameters. *Int. J. Pharm. Tech. Res.* 2009, 1, 235–240.
- 56) Wang J, Hemenway J, Chen W, Desai D, Early W, Paruchuri S, i sur. An evaluation of process parameters to improve coating efficiency of an active tablet film-coating process. *Int. J. Pharm.* 2012, 4 27, 163–169.
- 57) Benjasirimongkol P, Piriyaprasarth S, Sriamornsak P. Effect of Formulations and Spray Drying Process Conditions on Physical Properties of Resveratrol Spray-Dried Emulsions. In *Key Engineering Materials*; JohnWiley and Sons: Hoboken, NJ, USA, 1995; pp. 246–251.
- 58) Munday D, Fassihi A. Controlled release delivery: Effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets. *Int. J. Pharm.* 1989, 52, 109–114.
- 59) Tobiska S, Kleinebudde P. Coating uniformity: Influence of atomizing air pressure. *Pharm. Dev. Technol.* 2003, 8, 39–46.
- 60) Bodmeier R, Paeratakul O. The effect of curing on drug release and morphological properties of ethylcellulose pseudolatexcoated beads. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1994, 20, 1517–1533.

- 61) Warman M, Continuous manufacturing in secondary production. U:Am Ende MT, Am Ende DJ, Chemical engineering in the pharmaceutical industry : drug product design, development and modeling. Hoboken, NJ, USA : Wiley, 2019. str. 529-530.
- 62) European Medicines Agency: ICH guideline Q13 on continuous manufacturing of drug substances and drug products. 03.2023. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q13-continuous-manufacturing-drug-substances-and-drug-products-step-5_en.pdf Pristupljeno 16. siječnja 2024.
- 63) EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines, Annex 16 - Certification by a Qualified Person and Batch Release, (into operation since 15 April 2016). Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/v4_an16_201510_en.pdf Pristupljeno 16. siječnja 2024.
- 64) Goodwin DJ, van den Ban S, Denham M, Barylski I. Real time release testing of tablet content and content uniformity. *Int. J. Pharm.* 2018, 537, 183–192.
- 65) Eustaquio A, Blanco M, Jee R, Moffat A. Determination of paracetamol in intact tablets by use of near infrared transmittance spectroscopy. *Anal. Chim. Acta* 1999, 383, 283–290.
- 66) Meng W, Román-Ospino AD, Panikar SS, O’Callaghan C, Gilliam SJ, Ramachandran R, Muzzio FJ. Advanced process design and understanding of continuous twin-screw granulation via implementation of in-line process analytical technologies. *Adv. Powder Technol.* 2019;30:879–894. doi: 10.1016/j.appt.2019.01.017.
- 67) Clavaud M, Lema-Martinez C, Roggo Y, Bigalke M, Guillemain A, Hubert P, i sur. Near-infrared spectroscopy to determine residual moisture in freeze-dried products: Model generation by statistical design of experiments. *J.Pharm. Sci.* 2020, 109, 719–729.

- 68) Narang AS, Stevens T, Paruchuri S, Macias K, Gao Z, Badawy SI, i sur. Inline Focused Beam Reflectance Measurement During Wet Granulation. In Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 471–512.
- 69) Rosas J, Armenta S, Cruz J, Blanco M. A new approach to determine the homogeneity in hyperspectral imaging considering the particle size. *Anal. Chim. Acta* 2013, 787, 173–180.
- 70) Müllertz A, Perrie Y, Rades T. *Analytical Techniques in the Pharmaceutical Sciences*; Springer: New York, NY, USA, 2016; pp.171–222.
- 71) Acevedo D, Muliadi A, Giridhar A, Litster JD, Romañach J. Evaluation of three approaches for real-time monitoring of roller compaction with near-infrared spectroscopy. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13:1005–1012. doi: 10.1208/s12249-012-9825-0.
- 72) Khorasani M, Amigo JM, Sun CC, Bertelsen P, Rantanen J. Near-infrared chemical imaging (NIR-CI) as a process monitoring solution for a production line of roll compaction and tableting. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015;93:293–302. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.04.008.
- 73) Gupta A, Peck GE, Miller RW, Morris KR. Real-time near-infrared monitoring of content uniformity, moisture content, compact density, tensile strength, and Young’s modulus of roller compacted powder blends. *J. Pharm. Sci.* 2005;94:1589–1597. doi: 10.1002/jps.20375.
- 74) Ganguly A, Stewart J, Rhoden A, Volny M, Saad N. Mass spectrometry in freeze-drying: Motivations for using a bespoke PAT for laboratory and production environment. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2018, 127, 298–308.
- 75) Rodríguez-hornedo N, Murphy D. Significance of controlling crystallization mechanisms and kinetics in pharmaceutical systems. *J. Pharm. Sci.* 1999, 88, 651–660.
- 76) Tsujimoto H, Yokoyama T, Huang C, Sekiguchi I. Monitoring particle fluidization in a fluidized bed granulator with an acoustic emission sensor. *Powder Technol.* 2000;113:88–96. doi: 10.1016/S0032-5910(00)00205-9.

- 77) Greaves D, Boxall J, Mulligan J, Montesi A, Creek J, Sloan ED, Koh CA. Measuring the particle size of a known distribution using the focused beam reflectance measurement technique. *Chem. Eng. Sci.* 2008, 63, 5410–5419.
- 78) Foltmann F, Knop K, Kleinebudde P, Pein M. In-line spatial filtering velocimetry for particle size and film thickness determination in fluidized-bed pellet coating processes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2014, 88, 931–938.
- 79) Antosz FJ, Xiang Y, Diaz AR, Jensen AJ. The use of total reflectance X-ray fluorescence (TXRF) for the determination of metals in the pharmaceutical industry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012, 62, 17–22.
- 80) Lin H, Zhang Z, Markl D, Zeitler JA, Shen Y. A review of the applications of OCT for analysing pharmaceutical film coatings. *Appl. Sci.* 2018;8:2700. doi: 10.3390/app8122700.
- 81) El-Hagrasy AS, Morris HR, D'amico F, Lodder RA, Drennen JK III. Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity. *J. Pharm. Sci.* 2001, 90, 1298–1307.
- 82) Shi Z, Cogdill RP, Short SM, Anderson C. Process characterization of powder blending by near-infrared spectroscopy: Blend end-points and beyond. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008, 47, 738–745.
- 83) Martínez L, Peinado A, Liesum L, Betz G. Use of near-infrared spectroscopy to quantify drug content on a continuous blending process: Influence of mass flow and rotation speed variations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013, 84, 606–615.
- 84) Nagy B, Farkas A, Gyürkés M, Komaromy-Hiller S, Démuth B, Szabó B, i sur. In-line Raman spectroscopic monitoring and feedback control of a continuous twin-screw pharmaceutical powder blending and tableting process. *Int. J. Pharm.* 2017, 530, 21–29.
- 85) De Beer T, Burggraeve A, Fonteyne M, Saerens L, Remon JP, Vervaet C. Near infrared and Raman spectroscopy for the in-process monitoring of pharmaceutical production processes. *Int*

- J Pharm. 2011 Sep 30;417(1-2):32-47. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.012. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21167266.
- 86) Augsburger LL, Vuppala MK. Theory of granulation. In Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology; Marcel Dekker: New York, NY, USA, 1997; pp. 7–24.
- 87) Yu M, Omar C, Weidemann M, Schmidt A, Litster JD, Salman AD. Roller compaction: Infrared thermography as a PAT for monitoring powder flow from feeding to compaction zone. Int. J. Pharm. 2020, 578, 119114.
- 88) Jiménez AR, Velázquez Figueroa C, Acevedo Morantes MT. Multivariate model for in-line monitoring of moisture content in a high shear mixer using near infrared spectroscopy. Ing. Desarro. 2013;31:120–134
- 89) Reddy JP, Jones JW, Wray PS, Dennis AB, Brown J, Timmins P. Monitoring of multiple solvent induced form changes during high shear wet granulation and drying processes using online Raman spectroscopy. Int. J. Pharm. 2018;541:253–260. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.02.021.
- 90) Shikata F, Kimura S, Hattori Y, Otsuka M. Real-time monitoring of granule properties during high shear wet granulation by near-infrared spectroscopy with a chemometrics approach. RSC Adv. 2017, 7, 38307–38317.
- 91) Hansuld EM, Briens L, Sayani A, McCann JA. The effect of process parameters on audible acoustic emissions from high-shear granulation. Drug Dev. Ind. Pharm. 2013;39:331–341. doi: 10.3109/03639045.2012.681055.
- 92) Roßteuscher-Carl K, Fricke S, Hacker MC, Schulz-Siegmund M. In-line monitoring of particle size in a fluid bed granulator: Investigations concerning positioning and configuration of the sensor. Int. J. Pharm. 2014;466:31–37. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.02.044.

- 93) Gavan A, Iurian S, Casian T, Porfire A, Porav S, Voina I. i sur. Fluidised bed granulation of two APIs: QbD approach and development of a NIR in-line monitoring method. *Asian J. Pharm. Sci.* 2020;15:506–517. doi: 10.1016/j.ajps.2019.03.003.
- 94) Rantanen J, Antikainen O, Mannermaa JP, Yliruusi J. Use of the near-infrared reflectance method for measurement of moisture content during granulation. *Pharm. Dev. Technol.* 2000, 5, 209–217.
- 95) Harting J, Kleinebudde P. Optimisation of an in-line Raman spectroscopic method for continuous API quantification during twin-screw wet granulation and its application for process characterisation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019;137:77–85. doi: 10.1016/j.ejpb.2019.02.015.
- 96) Rantanen J, Räsänen E, Antikainen O, Mannermaa JP, Yliruusi J. In-line moisture measurement during granulation with a four-wavelength near-infrared sensor: An evaluation of process-related variables and a development of non-linear calibration model. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 2001;56:51–58. doi: 10.1016/S0169-7439(01)00108-3.
- 97) Peters J, Teske A, Taute W, Döscher C, Höft M, Knöchel R, Breitzkreutz J. Real-time process monitoring in a semi-continuous fluid-bed dryer–microwave resonance technology versus near-infrared spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 2018;537:193–201. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.12.040.
- 98) Dalvi H, Langlet A, Colbert MJ, Cournoyer A, Guay JM, Abatzoglou N, Gosselin R. In-line monitoring of Ibuprofen during and after tablet compression using near-infrared spectroscopy. *Talanta.* 2019;195:87–96. doi: 10.1016/j.talanta.2018.11.034.
- 99) Wahl PR, Fruhmann G, Sacher S, Straka G, Sowinski S, Khinast JG. PAT for tableting: Inline monitoring of API and excipients via NIR spectroscopy. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2014;87:271–278. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.03.021.
- 100) Li Y, Anderson CA, Drennen JK, III, Airiau C, Igne B. Method development and validation of an in-line process analytical technology method for blend monitoring in the tablet feed frame

using Raman spectroscopy. *Anal. Chem.* 2018;90:8436–8444. doi: 10.1021/acs.analchem.8b01009.

- 101) Ellison CD, Ennis BJ, Hamad ML, Lyon RC. Measuring the distribution of density and tableting force in pharmaceutical tablets by chemical imaging. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008, 48, 1–7.
- 102) Durão P, Fauteux-Lefebvre C, Guay JM, Abatzoglou N, Gosselin R. Using multiple process analytical technology probes to monitor multivitamin blends in a tableting feed frame. *Talanta* 2017, 164, 7–15.
- 103) El Hagrasy AS, Chang SY, Desai D, Kiang S. Raman spectroscopy for the determination of coating uniformity of tablets :Assessment of product quality and coating pan mixing efficiency during scale-up. *J. Pharm. Innov.* 2006, 1, 37–42.
- 104) Gendre C, Genty M, Boiret M, Julien M, Meunier L, Lecoq O i sur. Development of a process analytical technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation. *J. Pharm. Sci.* 2011, 43, 244–250.
- 105) Knop K, Kleinebudde P. PAT-tools for process control in pharmaceutical film coating applications. *Int. J. Pharm.* 2013;457:527–536. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.01.062
- 106) Ho L, Müller R, Gordon KC, Kleinebudde P, Pepper M, Rades T, i sur. Applications of terahertz pulsed imaging to sustained-release tablet film coating quality assessment and dissolution performance. *J Control Release.* 2008 Apr 7;127(1):79-87. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.01.002. Epub 2008 Jan 12. PMID: 18291547.
- 107) Andersson M, Folestad S, Gottfries J, Johansson MO, Josefson M, Wahlund KG. Quantitative analysis of film coating in a fluidized bed process by in-line NIR spectrometry and multivariate batch calibration. *Anal. Chem.* 2000;72:2099–2108. doi: 10.1021/ac990256r.

- 108) Lee MJ, Park CR, Kim AY, Kwon BS, Bang KH, Cho YS, et al. Dynamic calibration for the in-line NIR monitoring of film thickness of pharmaceutical tablets processed in a fluid-bed coater. *J Pharm Sci.* 2010 Jan;99(1):325-35. doi: 10.1002/jps.21795. PMID: 19455613.
- 109) Bogomolov A, Engler M, Melichar M, Wigmore A. In-line analysis of a fluid bed pellet coating process using a combination of near infrared and Raman spectroscopy. *J. Chemom.* 2010, 24, 544–557.
- 110) Naidu VR, Deshpande RS, Syed MR, Deoghare P, Singh D, Wakte PS. PAT-based control of fluid bed coating process using NIR spectroscopy to monitor the cellulose coating on pharmaceutical pellets. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18:2045–2054. doi: 10.1208/s12249-016-0680-2.
- 111) Mozina M, Tomazevic D, Leben S, Pernus F, Likar B. Digital imaging as a process analytical technology tool for fluid-bed pellet coating process. *Eur J Pharm Sci.* 2010 Sep 11;41(1):156-62. doi: 10.1016/j.ejps.2010.06.001. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20541010.
- 112) Brezovar T, Svetič S, Dreu R. Comparison of the Robustness of Pellet Film Coating with and without In-Process Coating Thickness Evaluation. *Pharmaceutics* 2022, 14, 2274. doi.org/10.3390/ pharmaceutics14112274

POPIS SKRAĆENICA

AAE	<i>Audible acoustic emissions</i>	Akustična emisija
AAS	<i>Atomic absorption Spectroscopy</i>	Atomska apsorpcijska spektrometrija
AI	<i>Artificial intelligence</i>	Umjetna inteligencija
AR	<i>Risk analysis</i>	Analiza rizika
ARS	<i>Acoustic resonance spectrometry</i>	Akustična rezonantna spektrometrija
ATP	<i>Analytical target profile</i>	Analitički ciljni profil
cGMP	<i>Current good manufacturing practice</i>	Važeće smjernice dobre proizvođačke prakse
CM	<i>Continuous manufacturing</i>	Kontinuirana proizvodnja
CMA	<i>Critical material attribute</i>	Kritični atribut materijala
CPP	<i>Critical process parameter</i>	Kritični procesni parametar
CPV	<i>Continuous (ongoing) process verification</i>	Kontinuirana procesna verifikacija
CQA	<i>Critical quality attribute</i>	Kritični atribut kvalitete
D1	<i>Diversion point</i>	Točka preusmjerenja
DMS	<i>Data management system</i>	Sustav upravljanja podacima
DoE	<i>Design of Experiments</i>	Dizajn eksperimenta
ECT	<i>Electrical capacitance tomography</i>	Električna kapacitivna tomografija
EMA	<i>European medicines agency</i>	Europska medicinska agencija
EU	<i>European union</i>	Europska unija
FBD	<i>Fluid bed dryer</i>	Vrtložni sprej granulator/sušač
FBRM	<i>Focused beam</i>	Mjerenje refleksije fokusiranog snopa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencija za hranu i lijekove
FMEA	<i>Failure mode and effects analysis</i>	Analiza pogrešaka i njihovih posljedica

FTIR	<i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>	Infracrvena spektrometrija s Fourierovom transformacijom
FT-NIR	<i>Fourier transform nearinfrared spectroscopy</i>	Spektrometrija u bliskom infracrvenom području s Fourierovom transformacijom
GMP	<i>Good manufacturing practice</i>	Dobra proizvođačka praksa
HSI	<i>Hyperspectral imaging</i>	Hiperspektralna analiza slika
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>	Međunarodno vijeće za harmonizaciju tehničke dokumentacije za lijekove
ICP-AES	<i>Inductively coupled plasma light atomic emission spectroscopy</i>	Atomskoj emisijska spektrometrija s induktivno spregnutom plazmom
InSb	<i>Indium antimonide</i>	Indij-antimon
IoT	<i>Internet of things</i>	Internet stvari
IQA	<i>Intermediate quality attributes</i>	Atribut kvalitete međuproizvoda
LIF	<i>Laser-induced fluorescence</i>	Laserom inducirana fluorescencija
LIWF	<i>Loss-in-weight feeder</i>	Gravimetrijski punjač
LOD	<i>Loss on drying</i>	Gubitak sušenjem
MLR	<i>Multiple linear regresion</i>	Višestruka linearna regresiju
MPC	<i>Model predictive control</i>	Upravljanje temeljeno na prediktivnom modelu
MRT	<i>Microwave resonance technology</i>	Tehnologija mikrovalne rezonancije
MS	<i>Mass spectrometry</i>	Masena spektrometrija
MSC	<i>Multiplikative scatter correction</i>	Multiplikativna korekcija raspršenja
MSPC	<i>Multivariate statistical process control</i>	Multivarijantna statistička kontrola procesa
MVA	<i>Multivariate anayisis</i>	Multivarijantna analiza
MVDA	<i>Multivariate data anayisis</i>	Multivarijantna analiza podataka
NIR-CI	<i>Near-infrared chemical imaging</i>	Kemijska slika u bliskom infracrvenom području
NIRS	<i>Near-infrared spectroscopy</i>	Spektrometrija u bliskom infracrvenom području

OCT	<i>Optical coherence tomography</i>	Optička koherentna tomografija
OPC-DA	<i>Object linking and embedding for process control – Data access</i>	Objektno povezivanje i ugrađivanje za kontrolu procesa - Pristup podacima
OPC-UA	<i>Object linking and embedding for process control - Unified architecture"</i>	Objektno povezivanje i ugrađivanje za kontrolu procesa - Unificirana arhitektura
PAT	<i>Process analytical technology</i>	Procesna analitička tehnologija
PATVIS APA	<i>Process analytical technology visual inspection system for automated particle analysis</i>	Sistem procesne analitičke tehnologije za vizualnu kontrolu za automatiziranu analizu čestica
PCA	<i>Principal component analysis</i>	Analizu glavnih komponenti
PCS	<i>Process control system</i>	Sustav kontrole procesa
PCS	<i>Product control strategy</i>	Kontrolna strategija proizvoda
Ph. Eur.	<i>European pharmacopoeia</i>	Europska farmakopeja
PID	<i>Proportional – integral – derivative</i>	Proporcionalno – integralno – izvedeno
PLS	<i>Partial least square</i>	Djelomični najmanji kvadrat
PLSR	<i>Partial least squares regression</i>	Parcijalna regresija metodom najmanjih kvadrata
QbC	<i>Quality by Control</i>	Kvaliteta putem kontrole
QbD	<i>Quality by Design</i>	Kvaliteta po dizajnu
QbT	<i>Quality by Testing</i>	Kvaliteta putem testiranja
QTPP	<i>Quality target product profile</i>	Ciljani profil kvalitete proizvoda
RBG	<i>Red, green, blue</i>	Crvena, zelena, plava
RMSEC	<i>Root mean square error</i>	Korijen srednje kvadratne pogreške kalibracije
RMSEP	<i>Root mean square error of prediction</i>	Korijen srednje kvadratne pogreške predviđanja
RTD	<i>Residence time distribution</i>	Raspodjela vremena zadržavanja materijala
RTRT	<i>Real time release testing</i>	Testiranje za puštanje lijeka u stvarnom vremenu
SFV	<i>Spatial filter velocimetry</i>	Velosimetrija prostornog filtriranja
SNV	<i>Standard normal variate</i>	Standardna normalna varijanta

SPC	<i>Statistical process control</i>	Statistička procesna kontrola
SWOT	<i>Strenghts, weaknesses, opportunities and threats</i>	Analiza snage, slabosti, prilika i prijetnji
TPI	<i>Terahertz pulse imaging</i>	Teraherc pulsirajuća slikovna metoda
UV-VIS	<i>Uv-vis spectroscopy</i>	Ultravioletna-vidljiva spektrometrija
XRF	<i>X-ray fluorescence</i>	Rendgenska fluorescencija