

Narzędzia budowania wiedzy o procesie wytwarzania produktu leczniczego w myśl koncepcji *Quality by Design*

Joanna Ronowicz

ORCID: Joanna Ronowicz (ORCID iD: 0000-0002-7959-7924)

Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Adres do korespondencji: Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz, e-mail: joanna.ronowicz@gmail.com

Process knowledge discovery tools in compliance with *Quality by Design* concept

The significant change in the pharmaceutical quality approach (QbD concept, PAT strategy) and focusing on improving the quality of drug products by reducing variability in the manufacturing process force the use of effective tools to discover process and product knowledge. Continuous process monitoring requires the application of advanced, often non-invasive instrumental analytical techniques that generate a huge amount of process data. Their effective analysis and interpretation is possible thanks to chemometric methods. The appropriate chemometric algorithms allow to detect cause-effect relations between the raw materials properties, process parameters and the drug product quality. The detected relations can be easily translated into accurate and rationally justified technological decisions, leading to manufacturing process optimization and consequently significant improvement of the drug product quality. The effective discovery of process and product knowledge within the QbD concept is possible by means of non-invasive analytical methods generating process data sets which in-depth analysis and interpretation is possible with the use of the appropriate chemometric algorithms.

Keywords: *Quality by Design* concept, chemometrics, quality management.

© Farm Pol, 2019, 75 (11): 648–655

jak EMA (ang. *European Medicines Agency*) oraz FDA (ang. *Food and Drug Administration*) zalecają wykorzystanie podejścia *Quality by Design* (QbD) na etapie prac badawczo-rozwojowych nad nową formułą farmaceutyczną [1]. Metody chemo-metryczne mogą stanowić wartościowe narzędzie, pozwalające realizować koncepcję QbD w technologii farmaceutycznej.

W odróżnieniu od podejścia określanego jako *Quality by Testing*, opartego głównie na analizie finalnego produktu leczniczego, koncepcja *Quality by Design* przyjmuje, że zapewnienie jakości nie sprowadza się tylko do badania produktów finalnych. Jakość powinna być „wbudowana” w produkt poprzez przemyślane i właściwie zaprojektowane, a następnie nieustannie monitorowany proces technologiczny [2, 3].

Wytyczna ICH Q8 *Pharmaceutical Development* zawiera rekomendacje dotyczące prowadzenia prac badawczo-rozwojowych w przemyśle farmaceutycznym, opisuje dobre praktyki rozwoju farmaceutycznego i wymienia właśnie koncepcję QbD jako naukowe, racjonalne, oparte na wiedzy i analizie ryzyka podejście do rozwoju produktu leczniczego. Koncepcja QbD kładzie nacisk na zrozumienie procesu i produktu (ang. *product and process understanding*), tak by analizy, którym podlega produkt końcowy służyły potwierdzeniu, a nie weryfikacji jakości produktu [1, 2].

Konieczność wdrożenia koncepcji QbD bywa niekiedy postrzegana przez producentów leków generycznych jako dodatkowa bariera wejścia na

Jakość produktu leczniczego jest kluczowa w praktyce produkcyjnej przemysłu farmaceutycznego, gdyż determinuje bezpieczeństwo i skuteczność farmakoterapii. Specyfika produktu jakim jest lek sprawia, że podlega on rygorystycznym wytycznym. Aktualnie organy regulacyjne,

– *nota bene* nietatwy – rynek farmaceutyczny oraz jako element utrudniający rozwój produktu generycznego. Wdrożenie QbD na etapie R&D (ang. *Research and Development*, Badania i Rozwój) to dla firmy niemalże inwestycja, która jednak zwraca się później w skali produkcyjnej.

Dlaczego warto wdrożyć koncepcję QbD w rozwoju postaci leku?

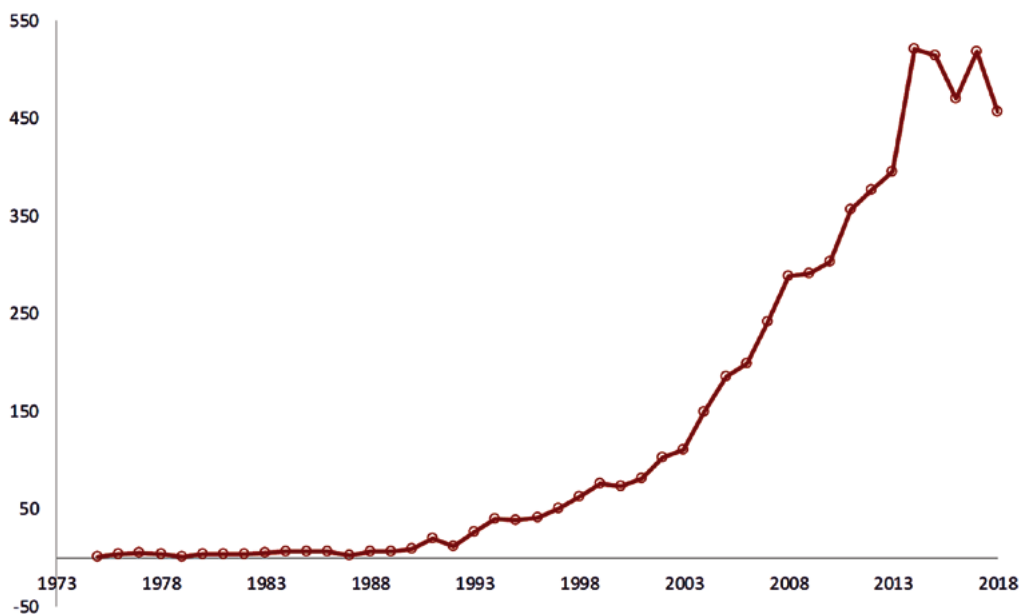
Rozwój formulacji farmaceutycznych w myśl koncepcji QbD pozwala pogłębić wiedzę o produkcie i lepiej zrozumieć proces wytwarzania. Wdrożenie podejścia QbD na etapie prac badawczo-rozwojowych gwarantuje, że podejmowane decyzje technologiczne są trafne i racjonalnie uzasadnione. QbD pozwala na wiarygodne wnioskowanie o jakości wytwarzanego produktu, co przekłada się na sukces technologiczny. Wdrożenie QbD minimalizuje ryzyko generowania kosztów związanych z uzyskaniem produktu niespełniającego wymagań jakościowych [1, 4].

Koncepcja QbD pozwala również zminimalizować liczbę zmian porejestacyjnych, a tym samym zredukować koszty związane ze zgłoszeniem tych zmian do agencji rejestacyjnych. Zgodnie z wytyczną ICH Q8 zmiana parametrów w obrębie wcześniej zdefiniowanej przestrzeni projektowej (ang. *design space*) nie ma negatywnego wpływu na krytyczne atrybuty jakościowe

produktu (ang. *Critical Quality Attributes*, CQA) i dlatego z perspektywy prawa farmaceutycznego nie jest postrzegana jako zmiana. Takie podejście sprzyja modernizacji i optymalizacji już istniejących procesów produkcyjnych [1, 4].

Proces produkcyjny jest złożony i wieloetapowy, co sprawia że może być opisany dużą liczbą parametrów. W trakcie procesu technologicznego, składającego się z szeregu operacji jednostkowych, kształtowane są cechy jakościowe produktu leczniczego. Zatem, jakość produktu finalnego jest wypadkową właściwości fizykochemicznych użytych substancji czynnych, substancji pomocniczych oraz technologicznych warunków wytwarzania [3]. Koncepcja QbD wskazuje na konieczność poszukiwania zależności, wzajemnych relacji między parametrami procesu, właściwościami użytych surowców a parametrami opisującymi produkt finalny. Właściwe zrozumienie procesu wytwarzania leku jest podstawą zaprojektowania formulacji o pożądanym właściwościach.

Firmy generyczne w dokumentacji rejestracyjnej składanej do FDA zobligowane są zdefiniować krytyczne atrybuty jakościowe produktu (ang. *Critical Quality Attributes*, CQA), krytyczne parametry użytych surowców (ang. *Critical Material Attributes*, CMA), krytyczne parametry procesu (ang. *Critical Process Parameters*, CPP) oraz określić strategię kontroli procesu wytwarzania, pozwalającą na zapewnienie spełnienia przez produkt wymagań



Rycina 1. Liczba publikacji indeksowanych w bazie bibliograficznej SCOPUS w latach 1975–2018, zawierających w tytule lub abstrakcie słowa kluczowe *Quality by Design* oraz *pharmaceutical*.

Figure 1. Number of publications indexed in the SCOPUS bibliographic database in 1975–2018 (keywords: *Quality by Design* and *pharmaceuticals* in a title or abstract).

zdefiniowanych jako docelowy profil jakości produktu leczniczego (ang. *Quality Target Product Profile*, QTPP).

Aneks 15. do przewodnika GMP wskazuje, że w protokole z walidacji procesu technologicznego należy zdefiniować CPP, CQA oraz przyjęte dla nich kryteria akceptacji, które powinny wynikać z udokumentowanej wiedzy o procesie oraz danych eksperymentalnych z prac badawczo-rozwojowych [5]. Z zapisu tego wynika, że poprawne zidentyfikowanie źródeł zmienności w procesie technologicznym oraz wskazanie punktów krytycznych (podlegających stałej kontroli) jest możliwe poprzez dogłębne poznanie zależności między parametrami operacyjnymi a jakością wytwarzanego produktu. Metodyka oceny krytyczności parametrów użytych surowców oraz parametrów technologicznych powinna opierać się na pracach eksperymentalnych przeprowadzonych w skali laboratoryjnej, a nie jedynie – na dotychczas powszechnie stosowanych – tzw. miękkich metodach oceny ryzyka, jak np. FMEA (ang. *Failure Mode and Effects Analysis*) [6].

W ostatnim czasie pojawia się coraz więcej prac, w tym publikowanych również przez pracowników działów R&D firm farmaceutycznych, poświęconych realizacji koncepcji QbD w farmacji (**rycina 1** i **rycina 2**).

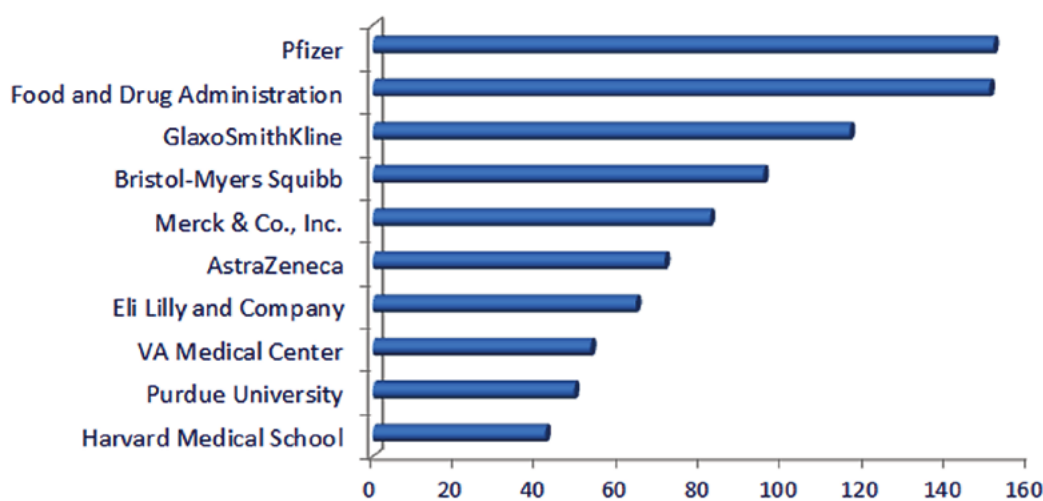
Pfizer był jedną z pierwszych firm farmaceutycznych, które wdrożyły koncepcję QbD oraz strategię PAT (ang. *Process Analytical Technology*). Choć ich implementacja wymagała dodatkowych inwestycji na etapie R&D, to w efekcie przyniosła wymierne korzyści podczas wytwarzania serii komercyjnych produktu leczniczego. Znacząco

zwiększyła się zdolność procesu do spełnienia limitów specyfikacji, wyrażona wskaźnikiem zdolności jakościowej P_{pk} , którego wartość – już po 6 miesiącach od wdrożenia koncepcji QbD – istotnie wzrosła z 1,2 do 1,8 [6, 7].

Analiza instrumentalna w budowaniu wiedzy o procesie wytwarzania

Z koncepcją QbD związana jest ściśle strategia PAT, której realizacja wymaga często zastosowania bezinwazyjnych, niedestrukcyjnych metod pomiarowych. Przydatne mogą być techniki spektroskopii oscylacyjnej, jak na przykład spektroskopia Ramana czy spektroskopia w zakresie podczerwieni. Dzięki możliwości zastosowania światłowodów, technika spektroskopii w zakresie bliskiej podczerwieni (ang. *Near Infrared Spectroscopy*, NIRS) daje możliwość w czasie rzeczywistym ocenić operacje jednostkowe procesów technologicznych, jak np. mieszanie czy granulację. Sonda światłowodowa umieszczona wewnątrz mieszalnika pozwala monitorować *in-line* proces mieszania i ocenić jednorodność mieszaniny farmaceutycznej [8, 9]. Z kolei impulsowa spektroskopia terahercowa wykorzystywana jest w monitorowaniu procesu powlekania *in-line*, gdyż pozwala na ocenę grubości otoczek i homogeniczności pokrycia rdzenia tabletek o modyfikowanym uwalnianiu. Tym samym możliwa jest ocena powtarzalności procesu powlekania [6, 10, 11].

W nowoczesnej technologii farmaceutycznej wykorzystywane są coraz częściej techniki obrazowania chemicznego, polegające na sprzężeniu technik mikroskopowych z impulsową spektroskopią



Rycina 2. Dziesięć najczęściej podawanych afiliacji w publikacjach indeksowanych w bazie bibliograficznej SCOPUS, zawierających w tytule lub abstrakcie słowa kluczowe *Quality by Design* oraz *pharmaceuticals*.

Figure 2. The ten most frequently mentioned affiliations in research papers indexed in the SCOPUS bibliographic database (keywords: *Quality by Design* and *pharmaceuticals* in a title or abstract).

terahercową lub spektroskopią ramanowską. Obrazowanie chemiczne pozwala na identyfikację oraz ocenę dystrybucji substancji czynnej w postaci leku. Sprzężenie spektroskopu Ramana z mikroskopem optycznym pozwala zarejestrować mapę rozkładu przestrzennego substancji w wieloskładnikowej stałej matrycy, a tym samym ocenić efektywność mieszania i jednorodność uzyskanej formulacji [12]. Z kolei stosowana dotychczas w diagnostyce gałki ocznej optyczna tomografia koherencyjna znajduje zastosowanie w monitorowaniu *in-line* procesu powlekania [13, 14].

Śledząc artykuły naukowe badaczy z wiodących ośrodków naukowych z zakresu technologii farmaceutycznej, można zauważyć, że prace badawcze koncentrują się na tzw. procesach ciągłych (ang. *continuous manufacturing*), których zaletą jest duża elastyczność co do wielkości serii. Wielkość serii jest ograniczona nie wielkością urządzenia produkcyjnego, ale czasem trwania procesu i dostępnością surowców. W przypadku procesów ciągłych wdrożenie koncepcji QbD i strategii PAT jest niezbędne dla zapewnienia jakości produktu. Kontrola procesu ciągłego możliwa jest bez przerywania produkcji z uwagi na daleko posuniętą automatyzację.

Przykładem procesu ciągłego, cieszącego się coraz większym zainteresowaniem przemysłu farmaceutycznego, jest technologia ekstruzji na gorąco (ang. *Hot Melt Extrusion*, HME). Niemiecki zespół badawczy opisał niestandardowe wykorzystanie spektroskopii UV-Vis jako nieinwazyjnego narzędzia do monitorowania zawartości substancji czynnych w ekstrudatach uzyskanych techniką wylączania na gorąco [15].

W innych badaniach wykazano przydatność nieinwazyjnej techniki spektroskopii odbiciowej (ang. *Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy*, ATR-FTIR) w kontroli fotostabilności chlorowodorku ranitydyny w tablecie. Spektrofotometr umieszczony bezpośrednio na linii produkcyjnej pozwolił monitorować zawartość fotolabilnej substancji czynnej [16, 17]. Mikrotomografia rentgenowska jest przykładem kolejnej techniki analitycznej stosowanej w badaniu struktury wewnętrznej tabletki i oceny rozkładu przestrzennego składników w matrycy [18, 19]. Z kolei rezonans mikrofalowy umożliwia monitorowanie przebiegu suszenia fluidalnego [6, 20].

Zmiana podejścia do problemu zapewnienia jakości

Nowoczesny model jakości definiuje jakość jako odwrotność zmienności. Im większa zmienność w procesie, tym gorsza jakość

produktu. Poprawa jakości jest zatem możliwa poprzez redukcję zmienności w procesie wytwarzania. Ważne jest, by właściwie identyfikować, kontrolować i monitorować źródła zmienności, a to wymaga zbudowania efektywnego systemu monitorowania procesu i jakości produktu.

Aktualnie zalecana jest zasada ciągłego doskonalenia produktu poprzez monitorowanie przebiegu procesu produkcyjnego (ang. *continuous verification*). Proaktywny system zapewnienia jakości oznacza, że działania naprawcze są podejmowane jeszcze przed wystąpieniem wyniku poza limitem specyfikacji (ang. *out of specification*, OOS).

Idea PAT oraz koncepcja QbD przenoszą ciężar kontroli jakościowej z produktu końcowego na monitorowanie na bieżąco parametrów procesu oraz właściwości surowców i półproduktów, co w rezultacie ma prowadzić do wytworzenia produktu niewymagającego kontroli odbiorczej, a tym samym stwarza możliwość zwalniania serii do obrotu w tzw. czasie rzeczywistym (ang. *Real Time Release*, RTR), tj. w momencie zakończenia procesu produkcyjnego.

Co ważne, RTR nie oznacza wykonania mniejszej liczby analiz, tak naprawdę zaawansowana nowoczesna aparatura pomiarowa, która służy do monitorowania procesu technologicznego *in-line* w ramach *continuous process verification*, generuje ogromną liczbę danych pomiarowych. Ta ogromna liczba danych jest gromadzona i analizowana, tak by na podstawie zebranej informacji analitycznej móc podjąć trafną decyzję o zwolnieniu serii do obrotu w czasie rzeczywistym w ramach RTR. Na rynku farmaceutycznym zarejestrowane są produkty wytwarzane i zwalniane do obrotu w oparciu o RTR, np. leki zawierające wareniklinę stosowaną w leczeniu uzależnienia nikotynowego.

Obecnie możemy mówić już nie tylko o medycynie holistycznej, ale także o holistycznym podejściu w nowoczesnej technologii farmaceutycznej. W tradycyjnym podejściu do rozwoju formulacji farmaceutycznych jakości finalnej postaci leku bywa określana jako *Quality by Accident*, ze względu na przypadkowy, czasem wręcz chaotyczny, charakter prac badawczo-rozwojowych opartych o metodę prób i błędów (ang. *trial and error approach*). Aktualnie organy regulacyjne zalecają podejście QbD, które jest ściśle sprzężone ze strategią PAT, co sprawia, że rozwój procesu i produktu jest uporządkowany, spójny i nieprzypadkowy. Koncepcja QbD kładzie silny nacisk na tzw. *product and process understanding*, będący synonimem i gwarancją jakości.

Chemometria jako narzędzie budowania wiedzy o procesie wytwarzania

Wielowymiarowość danych, duża liczba rejestrowanych parametrów produktu i procesu oraz złożoność zależności między nimi sprawiają, że trudno je przekształcić w użyteczną wiedzę. Stąd potrzeba użycia efektywnych metod ułatwiających analizę i interpretację zebranych danych procesowych. Dobrym rozwiązaniem problemu wielowymiarowości danych i tym samym narzędziem pozwalającym realizować koncepcję QbD może być zastosowanie metod chemometrycznych [6].

Chemometria jest aktualnie definiowana jako dziedzina wykorzystująca metody statystyki, matematyki i logiki formalnej do projektowania lub wyselekcjonowania optymalnych procedur eksperymentalnych oraz do wydobywania maksimum istotnej informacji poprzez analizę zebranych danych pomiarowych. Tym samym, chemometria – dzięki pozyskanej wiedzy – prowadzi do lepszego zrozumienia badanego procesu bądź zjawiska. Wśród narzędzi chemometrycznych można wyróżnić metody planowania doświadczeń (ang. *Design of Experiments*, DoE) oraz wielowymiarowe techniki eksploracji danych. Co ważne, wśród szerokiego wachlarza różnych algorytmów chemometrycznych, są również takie, które wpisują się w koncepcję QbD [6].

Chemometryczny proces analizy danych ma na celu maksymalizację ich wartości analitycznej. Efektywna eksploracja danych pozwala wykryć istotne wzorce, tendencje i zależności, a ujawnienie struktury danych znacznie ułatwia wnioskowanie o jakości produktu i procesu technologicznego. O potrzebie wykorzystania narzędzi chemometrycznych oraz ich rosnącym znaczeniu w farmacji przemysłowej może świadczyć fakt, że Komisja Farmakopei Europejskiej oraz Europejska Agencja Leków podjęły prace zmierzające do usystematyzowania metod analizy danych i opracowania zasad tzw. Dobrej Praktyki Chemometrycznej. Rozdział poświęcony metodom chemometrycznym znajduje się w Farmakopei Polskiej XI [20]. Techniki chemometryczne mają wspomagać analizę danych, pochodzących zarówno z prac badawczo-rozwojowych, jak również z procesu wytwarzania leku oraz bieżącej kontroli jakości produktu. Ze względu na duży potencjał praktyczny i istotne korzyści, wynikające ze stosowania chemometrii w technologii farmaceutycznej, metody te cieszą się rosnącym zainteresowaniem przemysłu farmaceutycznego. FDA opublikowała dwa obszernie dokumenty opisujące przykłady wykorzystania m.in. metodyki DoE jako narzędzia pozwalającego na skuteczną realizację koncepcji *Quality by Design*

na etapie opracowywania produktów generycznych o natychmiastowym i modyfikowanym uwalnianiu [6, 22, 23].

Metodyka planowania doświadczeń

Tradycyjny eksperyment jest badaniem monoselekcyjnym (ang. *One Factor At Time*, OFAT). Realizacja i analiza planów monoselekcyjnych jest stosunkowo prosta, gdyż bada się wpływ wybranej jednej zmiennej na wartość wyjściową, przyjmując że wartości pozostałych zmiennych są stałe. Wartość informacyjna badań monoselekcyjnych jest stosunkowo niewielka z uwagi na brak możliwości wychwycenia zależności między zmiennymi oraz identyfikacji interakcji (synergii bądź antagonizmu zmiennych). Przeciwnie do opisanego wyżej podejścia jest badanie ALLFAT (ang. *All Factors At Time*). Duża liczba zmiennych skutkuje potrzebą wykonania wielu eksperymentów przy różnych nastawach (tzw. eksplozja kombinatoryczna). W rezultacie sumaryczny czas badań jest wręcz niewykonalny, a poziom kosztów niemożliwy do zaakceptowania.

Wykorzystanie metodyki DoE może być dobrym rozwiązaniem, pozwalającym uzyskać kompromis, tak by przy możliwie najmniejszym nakładzie pracy, a tym samym angażując jak najmniejsze zasoby finansowe firmy, uzyskać z zebranych danych możliwie najwięcej użytecznej i istotnej technologicznie informacji. Tradycyjne podejście do opracowywania i optymalizacji procesu sprowadza się często do intuicyjnego, arbitralnego wyboru wartości parametrów, co może prowadzić do omińnięcia najlepszych nastaw procesu technologicznego. Narzędzia DoE, w odróżnieniu od tradycyjnego podejścia, pozwalają wygenerować matrycę eksperymentu według wypracowanych schematów podejścia systematycznego. Nieprzypadkowy wybór kombinacji wielkości wejściowych umożliwia zebranie jak najwięcej informacji o procesie i produkcie, przy minimalnej liczbie wykonanych doświadczeń i jednocześnie angażując mniejsze zasoby finansowe firmy.

Każdy projekt badawczy ma narzucone ograniczenia w postaci budżetu, terminów i zakresu prac. Zmienna dynamika rynku farmaceutycznego, konkurencyjność oraz potrzeba innowacyjności wymuszają szybką realizację prac eksperymentalnych przy minimalnych nakładach finansowych. Metodyka DoE pozwala zoptymalizować przebieg prac badawczo-rozwojowych poprzez umiejętny wybór układów eksperymentalnych. Tym samym prace badawcze prowadzone są w sposób uporządkowany, przemyślany i wydajny, a nie w sposób intuicyjny, przypadkowy, metodą prób i błędów. Ze względu na

nieprzypadkową kombinację układów eksperymentalnych minimalizujemy ryzyko pominięcia współzależności między zmiennymi i interakcji, których badacz nie dostrzegłby w tradycyjnym eksperymencie monoselekcyjnym.

Celem użycia metodyki DoE jest maksymalizacja wartości analitycznej zebranych danych, tak by móc obiektywnie i jednoznacznie wykazać, który z badanych parametrów procesu jest krytyczny i tym samym wymaga ciągłego monitorowania. Wytyczna ICH Q9 *Quality Risk Management* wymienia m.in. DoE oraz karty kontrolne Shewharta jako narzędzia do oceny i zarządzania ryzykiem w jakości [24]. Zaletą użycia metodyki DoE jest udokumentowana wiedza o procesie, wiedza, do której można się odwołać wyjaśniając wybór parametrów krytycznych i przyjętych dla nich kryteriów akceptacji. Możliwa jest aproksymacja badanych zależności w postaci równań matematycznych. Poznanie i zrozumienie mechanizmów oddziaływania właściwości fizykochemicznych użytych surowców oraz czynników procesu na jakość produktu leczniczego (tzw. *product and process understanding*) sprawia, że metodyka DoE w pełni wpisuje się w koncepcję QbD.

Nie ma idealnego schematu rozwoju produktu leczniczego, do rozwoju każdej formuacji należy podejść indywidualnie. Każdy projekt R&D jest unikalny. W metodyce DoE kluczowy jest poprawny dobór planu. Rodzaj użytego planu zależy od charakteru rozwiązywanego problemu badawczego, celu stawianemu badaniu, zakresu projektu badawczego oraz funduszy, jakie firma jest w stanie przeznaczyć na rozwój produktu.

Wśród planów eksperymentów wyróżniamy plan czynnikowy dwu- lub trójwartościowy do modelowania zależności liniowych lub nieliniowych. Techniki DoE (plany czynnikowe, kwadraty grecko-lacińskie, plany dla mieszanin) ułatwiają definiowanie składu jakościowego i ilościowego formuacji. Wpływ różnych kombinacji substancji pomocniczych na jakość postaci leku można opisać równaniem regresji wielorakiej. Wyprowadzone równanie można użyć do celów prognostycznych, gdyż pozwala na przewidywanie jakości finalnego produktu w oparciu o stosunki ilościowe użytych substancji pomocniczych [25–28].

Według wytycznych ICH krytyczność parametrów powinna być zdefiniowana w oparciu o prace eksperymentalne w skali laboratoryjnej na etapie R&D. Plan eliminacyjny wykorzystywany jest w badaniach przesiewowych do obiektywnej oceny krytyczności wpływu dużej liczby czynników, co w rezultacie prowadzi do redukcji liczby czynników i wyboru tylko tych najsilniej wpływających na jakość produktu końcowego. Wytyczna ICH Q9 przed optymalizacją

parametrów procesowych zaleca ocenę krytyczności badanych parametrów. Wiedza o krytycznych parametrach procesu oraz zrozumienie ich wzajemnych zależności umożliwia technologom świadomą kontrolę przebiegu procesu i znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia wad jakościowych produkowanych formuacji [25].

Szczegółowa analiza zależności oraz wyznaczenie wartości optymalnych są możliwe przy użyciu planu centralnego kompozycyjnego. Wyznaczenie powierzchni odpowiedzi modelu (ang. *Response Surface Methodology*, RSM) pozwala na graficzne zilustrowanie i przeanalizowanie charakteru wpływu użytych substancji pomocniczych lub parametrów procesu technologicznego na jakość postaci leku. Zależności te opisać można przy użyciu równań matematycznych o charakterze prognostycznym.

Wielowymiarowe techniki eksploracji danych procesowych („powdrożenowe” QbD)

Retrospektywna analiza zgromadzonych danych procesowych pozwala na modernizację i optymalizację już istniejących procesów technologicznych. W analizie retrospektywnej wykorzystywane są wielowymiarowe metody (np. Artificial Neural Networks, MARSplines, Support Vectors Machines, Random Forest, decision trees) dedykowane dużym zbiorom danych i pozwalające modelować złożone nieliniowe zależności [29–32]. Chemometria oferuje szeroki wachlarz algorytmów obliczeniowych, jednak nie wszystkie wpisują się w założenia koncepcji *Quality by Design*. Istotną wadą klasycznego modelu neuronowego jest brak możliwości jego analizy. Sieci neuronowe tworzą model w postaci niejawnej, z tego względu jest on określany jako tzw. „czarna skrzynka”. Niemożność podania postaci analitycznej modelu – pomimo jego zdolności do odwzorowywania skomplikowanych nieliniowych zależności – sprawia, że klasyczna sieć neuronowa nie wpisuje się w pełni w założenia koncepcji QbD. Dopiero sieci neuronowe oparte na logice rozmytej (ang. *fuzzy logic*), dzięki systemowi wygenerowanych, łatwych do interpretacji reguł, pozwalają na pełny opis i zrozumienie modelowanego procesu.

Wyjaśnienie zależności przyczynowo-skutkowych w zbiorze danych jest możliwe również z wykorzystaniem algorytmu drzew decyzyjnych. Łatwy w interpretacji uzyskany zbiór reguł decyzyjnych pozwala tak zdefiniować skład jakościowy i ilościowy formuacji oraz wartości parametrów procesu technologicznego, aby uzyskać postać leku o pożądanym właściwościach. Poprzez możliwość wyjaśnienia zależności przyczynowo-skutkowych w zbiorze danych, drzewa

decyzyjne pozwalają z powodzeniem realizować założenia koncepcji QbD. Wykryte zależności przekładają się na trafne i racjonalnie uzasadnione decyzje technologiczne, prowadzące do optymalizacji procesu wytwarzania produktu leczniczego [30–33].

Podsumowanie

Zgodnie z nowoczesnym modelem jakości, poprawa jakości produktu jest możliwa poprzez redukcję zmienności w procesie wytwarzania. Ważne by właściwie identyfikować i monitorować źródła zmienności, co wymaga zbudowania systemu ciągłego monitorowania procesu i jakości produktu. Monitorowanie procesu ma służyć wykrywaniu ewentualnych rozregulowań i stałej poprawie jakości w ramach tzw. *Ongoing Process Verification*.

Zaletą rekomendowanego przez agencje rejestracyjne (FDA, EMA) podejścia QbD jest lepsze zrozumienie procesu wytwarzania, lepsze zarządzanie ryzykiem, mniejsze ryzyko wystąpienia wyniku poza limitem specyfikacji, a tym samym wad jakościowych. Ponadto, podejście QbD w sprzężeniu ze strategią PAT stwarza możliwość zwalniania produktu do obrotu w tzw. czasie rzeczywistym. Niewątpliwie, zastosowanie zaawansowanych metod analitycznych oraz możliwość zbierania wielu danych procesowych w czasie rzeczywistym generuje ogromną liczbę danych, których analiza i interpretacja jest możliwa dzięki chemometrii. Efektywne budowanie wiedzy o procesie i produkcji w ramach koncepcji QbD jest możliwe przy użyciu odpowiednich algorytmów chemometrycznych.

Po narzędzia DoE warto sięgać z uwagi na możliwość optymalizacji kosztów prac badawczych. Wykorzystanie metodyki planowania eksperymentów na etapie opracowywania postaci leku pozwala na lepsze poznanie i zrozumienie charakteru wpływu użytych substancji pomocniczych na jakość postaci leku. Wykryte zależności przekładają się na konkretne decyzje technologiczne, prowadzące do trafnego zdefiniowania składu jakościowego i ilościowego opracowywanej formacji oraz optymalizacji parametrów procesowych w sposób zgodny z aktualnie zalecaną przez organy regulacyjne koncepcją *Quality by Design*.

Wielowymiarowe techniki eksploracji danych stanowią wartościowe narzędzie w optymalizacji i modernizacji istniejących procesów technologicznych, a tym samym w realizacji tzw. „powdrożeniowego QbD” (ang. *retrospective QbD*). Wygenerowany przejrzysty zestaw łatwo interpretowalnych reguł dostarcza wskazówek

przydatnych szczególnie technologom postaci leku na etapie prac formułacyjnych. Reguły decyzyjne pozwalają na dogłębne zrozumienie, a tym samym skuteczną optymalizację i modernizację procesu wytwarzania.

Pracę zrealizowano w ramach działalności badawczej UPB 514 (Wydział Farmaceutyczny CM UMK).

Otrzymano: 2019.10.26 · Zaakceptowano: 2019.11.09

Piśmiennictwo

1. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Q8 (R2) Pharmaceutical Development, August 2009.
2. FDA Guidance for Industry PAT – A framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance, September 2004.
3. Lionberger RA, Lee SL, Lee LM, Raw A, Yu LX. Quality by Design: Concepts for ANDAs. *AAPS Journal* 2008; 10: 268276.
4. Huang J, Kaul G, Cai Ch, Chatlapalli R, Hernandez-Abad P, Ghosh K, Nagi A. Quality by design case study: An integrated multivariate approach to drug product and process development. *Int. J. Pharm.* 2009; 382: 23–32.
5. European Medicines Agency, Annex 15: Qualification and Validation, Ref. Ares(2015)1380025–30/03/2015.
6. Ronowicz J. Wykorzystanie metod chemometrycznych w analizie produktów pochodzenia roślinnego oraz realizacji koncepcji Quality by Design w technologii farmaceutycznej, rozprawa doktorska, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Bydgoszcz 2015.
7. Migliaccio G. Implementation of Quality by Design (QbD) – current perspectives on opportunities and challenges: innovator industry perspective, FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology, 2011.
8. Puchert T, Holzhauser CV, Menezes JC, Lochmann D, Reich G. A new PAT/QbD approach for the determination of blend homogeneity: Combination of on-line NIRS analysis with PC Scores Distance Analysis (PC-SDA). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2011; 78: 173–182.
9. Sulub Y, Wabuye B, Gargiulo P, Pazdan J, Cheney J, Berry J, Gupta A, Shah R, Wu H, Khan M. Real-time on-line blend uniformity monitoring using near-infrared reflectance spectrometry: A noninvasive off-line calibration approach. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2009; 49: 48–54.
10. Ho L, Müller R, Römer M, Gordon KC, Heinämäki J, Kleinebudde P, Pepper M, Rades T, Shen YC, Strachan CJ, Taday PF, Zeitler JA. Analysis of sustained-release tablet film coats using terahertz pulsed imaging. *J. Control. Release* 2007; 119: 253–261.
11. Ho L, Müller R, Gordon KC, Kleinebudde P, Pepper M, Rades T, Shen Y, Taday PF, Zeitler JA. Terahertz pulsed imaging as an analytical tool for sustained-release tablet film coating. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2009; 71: 117–123.
12. El-Hagrasy AS, Morris HR, D’Amico F, Lodder RA, Drennen JK. Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity. *J. Pharm. Sci.* 2001; 90: 1298–1307.
13. Wahl PR, Peter A, Wolfgang M, Khinast JG. How to measure coating thickness of tablets: Method comparison of optical coherence tomography, near-infrared spectroscopy and weight-, height- and diameter gain. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019; 142: 344–352.
14. Lin H, Zhang Z, Marki D, Zeitler JA, Shen Y. A review of the applications of OCT for analyzing pharmaceutical film coatings. *Appl. Sci.* 2018; 8(12): 1–12.
15. Wesholowski J, Prill S, Berghaus A, Thommes M. Inline UV/Vis spectroscopy as PAT tool for hot-melt extrusion. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2018; 8(6): 1595–1603.
16. Jamrógiewicz M, Łukasiak J. Short term monitor of photodegradation process in ranitidine hydrochloride observed by FTIR and ATR-FTIR. *J. Food Drug Anal.* 2009; 17: 342–347.
17. Jamrógiewicz M, Łukasiak J. Application of ATR-FTIR and FTIR spectroscopy in photochemical stability testing ranitidine hydrochloride in a chosen pharmaceutical product. *Farm. Pol.* 2011; 67: 353–356.

18. Zeitler JA, Gladden LF. In vitro tomography and non-destructive imaging at depth of pharmaceutical solid dosage forms. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 71: 2–22.
19. Hancock BC, Mullarney MP. X-ray microtomography of solid dosage forms. *Pharm. Technol.* 2005; 29: 92–100.
20. Buschmüller C, Wiedey W, Döscher C, Dressler J, Breitzkreutz J. In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 69: 380–387.
21. Farmakopea Polska XI, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, wyd. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2017.
22. FDA, Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms, April 2012.
23. FDA, Quality by Design for ANDAs: An Example for Modified Release Dosage Forms, December 2011.
24. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Q9 Quality Risk Management, November 2005.
25. El-Malah Y, Nazzal S. Hydrophilic matrices: application of Plackett-Burman screening design to model the effect of POLYOX-carbopol blends on drug release. *Int. J. Pharm.* 2006; 309: 163–170.
26. Loukas YL. A Plackett-Burman screening design directs the efficient formulation of multicomponent DRV liposomes. *J. Pharmaceut. Biomed.* 2001; 26: 255–263.
27. Woyna-Orlewicz K, Jachowicz R. Analysis of wet granulation process with Plackett-Burman design – case study. *Acta Pol. Pharm.* 2011; 68: 725–733.
28. Ronowicz J, Kupcewicz B, Palkowski Ł, Krysiński J. Development and optimization of the activated charcoal suspension composition based on a mixture design approach. *Acta Pharm.* 2015; 65: 83–90.
29. Mendyk A, Kleinebudde P, Thommes M, Yoo A, Szłęk J, Jachowicz R. Analysis of pellet properties with use of artificial neural networks. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2010; 41: 421–429.
30. Shao Q, Rowe RC, York P. Comparison of neuro-fuzzy logic and decision trees in discovering knowledge from experimental data of an immediate release tablet formulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2007; 31: 129–136.
31. Shao Q, Rowe RC, York P. Investigation of an artificial intelligence technology – model trees. Novel applications for an immediate release tablet formulation database. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2007; 31: 137–144.
32. Ronowicz J, Thommes M, Kleinebudde P, Krysiński J. A data mining approach to optimize pellets manufacturing process based on a decision tree algorithm. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015; 73: 44–48.
33. Ronowicz J. Chemometria w technologii oraz analizie farmaceutycznej – potrzeba czy konieczność?, Wykorzystanie statystyki i narzędzi data mining w badaniach naukowych, StatSoft. Kraków 2016; 57–68.