



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ: ΣΥΝΘΕΣΗ & ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ**

Εργαστήριο Οργανικής Χημικής Τεχνολογίας

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ - ΠΕΔΙΟ  
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ, ΒΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ  
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ  
ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ ΜΕ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗ**

**ΧΑΤΖΗΖΑΧΑΡΙΑ ΚΑΛΛΙΟΠΗ**

*ΔΙΠΛ. ΧΗΜΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ Ε.Μ.Π., MBA*

**ΑΘΗΝΑ 2016**



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ: ΣΥΝΘΕΣΗ & ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ**

**Εργαστήριο Οργανικής Χημικής Τεχνολογίας**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ - ΠΕΔΙΟ  
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ, ΒΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ  
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ  
ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ ΜΕ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗ**

**ΧΑΤΖΗΖΑΧΑΡΙΑ ΚΑΛΛΙΟΠΗ**

*ΔΙΠΛ. ΧΗΜΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ Ε.Μ.Π., MBA*

**ΑΘΗΝΑ 2016**



στο Βασίλη

## **ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Δ. Χατζηαβραμίδης, Καθηγητής ΕΜΠ

Π. Μαχαίρας, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Χ. Σαρίμβεης, Αν. Καθηγητής ΕΜΠ

## **ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Δ. Χατζηαβραμίδης, Καθηγητής ΕΜΠ

Π. Μαχαίρας, Καθηγητής ΕΚΠΑ

Χ. Σαρίμβεης, Αν. Καθηγητής ΕΜΠ

Ε. Κούκιος, Καθηγητής ΕΜΠ

Α. Παππά, Αν. Καθηγήτρια ΕΜΠ

Α. Δέτση, Επίκ. Καθηγήτρια ΕΜΠ

Ε. Τόπακας, Επίκ. Καθηγητής ΕΜΠ

**«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ανωτάτη Σχολή Χημικών Μηχανικών του Ε. Μ. Πολυτεχνείου δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα. (Ν.5343/1932, Άρθρο 202)»**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή έχει αντικείμενο τη μελέτη ειδικών προβλημάτων ποιότητας φαρμάκων χορηγούμενων από το στόμα (Πεδίο Σχεδιασμού), του Βιοφαρμακευτικού Συστήματος Ταξινόμησης και του Στατιστικού Ελέγχου Διεργασιών με Ανατροφοδότηση. Πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημικής Τεχνολογίας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, από τον Οκτώβριο 2010 έως τον Ιανουάριο 2016.

Με την ολοκλήρωση της συγκεκριμένης μελέτης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλαν σε αυτή.

Αρχικά,ιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Δημήτρη Χατζηαβραμίδη, για την ανάθεση του θέματος, την εποπτεία της έρευνας, την πολύτιμη συνεργασία μας, τη συμπαράσταση, την εμπιστοσύνη, τις συμβουλές και τις εμπειρίες που μου προσέφερε.

Τις ευχαριστίες μου θα ήθελα, επίσης, να εκφράσω στα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής Καθηγητή ΕΚΠΑ κ. Παναγιώτη Μαχαίρα και Αν. Καθηγητή ΕΜΠ κ. Χαράλαμπο Σαρίμβη, που με τις πολύτιμες παρατηρήσεις και γνώσεις τους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής. Επιπρόσθετα, ευχαριστώ θερμά τον Καθηγητή ΕΜΠ κ. Εμμανουήλ Κούκιο, την Αν. Καθηγήτρια ΕΜΠ κα. Αθηνά Παππά και τους Επίκ. Καθηγητές ΕΜΠ κα. Αναστασία Δέτση και κ. Ευάγγελο Τόπακα, για την τιμή που μου έκαναν να αποτελέσουν μέλη της εξεταστικής επιτροπής.

Ευχαριστώ τις εταιρίες ELPEN A.E., Pharmathen και το προσωπικό τους, για τη σημαντική βοήθεια που προσέφεραν στην υλοποίηση του πειραματικού μέρους της παρούσας μελέτης, τον Τομέα Σύνθεσης και Ανάπτυξης Βιομηχανικών Διεργασιών και τον ΕΛΚΕ ΕΜΠ για την οικονομική ενίσχυσή μου με τη μορφή υποτροφίας ως υποψήφια διδάκτορα.

Εν συνεχεία, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συνεργάτες του εργαστηρίου Οργανικής Χημικής Τεχνολογίας, Λάζαρο, Σοφία, κ. Δημήτρη, για την εποικοδομητική βοήθειά τους και τις εμπειρίες που μοιραστήκαμε στο εργαστήριο τα χρόνια αυτά. Ευχαριστώ θερμά τους δασκάλους και καθηγητές μου που αποτέλεσαν έμπνευση για μένα και τους πολύτιμους φίλους μου για τη συμπαράσταση και την εμπύχωσή τους.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την αγάπη, την αμέριστη συμπαράσταση και στήριξη που προσέφερε και συνεχίζει να μου προσφέρει. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαιτέρως το δρ. Βασίλη Μπενέκη, συνάδελφο και συνοδοιπόρο μου, για την πολύτιμη αγάπη του, την αδιάκοπη ηθική, συναισθηματική και πρακτική βοήθεια και στήριξή του σε όλη αυτήν την πορεία.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μια σύγχρονη επιστημονική προσέγγιση της ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί ο Ποιοτικός Σχεδιασμός (Quality by Design, QbD), ο οποίος δίνει έμφαση στη βαθιά κατανόηση του προϊόντος και της διαδικασίας που το παράγει. Στα πλαίσια του QbD, παρουσιάζονται μέθοδοι προσδιορισμού του Χώρου Σχεδιασμού (Design Space, DS), προκειμένου να διευκολυνθεί η ευελιξία του σχεδιασμού, η συνεχής βελτίωση χωρίς την ανάγκη μετα-εγκριτικών αλλαγών, η ασφαλέστερη αναγωγή σε μεγαλύτερη κλίμακα, καθώς και η γενικότερη συνεργασία με τις Ρυθμιστικές Αρχές, πάντα τηρώντας τις εξαρχές αυστηρά ορισμένες προδιαγραφές. Από τη βιβλιογραφία, σκιαγραφούνται διάφορα εργαλεία για αυτόν το σκοπό, χωρίς όμως την ταυτόχρονη σύγκριση ή το συνδυασμό διαφορετικών μεθόδων, συνυπολογίζοντας το είδος των πειραματικών δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν. Στην παρούσα διατριβή, λαμβάνοντας αυτά υπόψη, διεξάγεται παράλληλα και η συγκριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των εφαρμοζόμενων μεθόδων. Επιπρόσθετα, στην περίπτωση των γενόσημων φαρμάκων, η βιοϊσοδυναμία (BE) είναι ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό, που έχει αναχθεί *in-vitro* στη σύγκριση του προφίλ διάλυσης με των αντίστοιχων πρωτότυπων. Αυτό το χαρακτηριστικό, εισάγεται στην παρούσα μελέτη ως ένα πρόσθετο Κρίσιμο Χαρακτηριστικό Ποιότητας (CQA) του τελικού προϊόντος στο Χώρο Σχεδιασμού, μέσα από μαθηματικά ορισμένα μεγέθη/δείκτες αποτελεσματικής σύγκρισης των καμπυλών διάλυσης. Με τον τρόπο αυτό, συνυπολογίζεται και η βιοϊσοδυναμία στην τελική απεικόνιση, αξιολόγηση και βελτιστοποίηση της συνολικής διαδικασίας.

Συγκεκριμένα, ο Χώρος Σχεδιασμού προσδιορίζεται με τις εξής πολυπαραγοντικές μεθόδους: Ανάλυση Σχεδιασμού Πειραμάτων Επιφάνειας Απόκρισης (RSM) και Σχεδιασμού Μείγματος, μέθοδος Broyden, μέθοδος Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων (ANN) και μέθοδος πρόβλεψης Bayes (BPPA). Καθεμιά από τις διεργασίες που μελετώνται, τελικά αξιολογείται ως ένα ενιαίο σύνολο, και στην καταλληλότητα της κάθε μεθόδου συνυπολογίζεται το είδος των διαθέσιμων δεδομένων. Εάν αυτά είναι ολοκληρωμένα, με μικρή αβεβαιότητα, αποκλειστικά λόγω πειραματικών σφαλμάτων, καταλληλότερη κρίνεται η ανάλυση RSM και Σχεδιασμού Μείγματος, προσφέροντας μια αποτελεσματική μοντελοποίηση των φαρμακευτικών διεργασιών, που στην πλειοψηφία τους είναι μη-γραμμικές. Τα μοντέλα παλινδρόμησης και τα αποτελέσματα της μεθόδου αυτής, συστήνεται να επαληθεύονται με τη μέθοδο Broyden, που ουσιαστικά είναι η αντίστροφή της. Σε περίπτωση που τα δεδομένα περιέχουν σημαντικά τον παράγοντα της αβεβαιότητας και συσχέτισης δομών των υπό εξέταση μεταβλητών, η καταλληλότερη μέθοδος είναι η BPPA, ενώ εάν τα δεδομένα είναι ελλιπή, ασαφή, με άγνωστη συσχέτιση ή αντιφατικές προδιαγραφές, η μέθοδος που προτείνεται είναι τα ANNs, θεωρώντας τη διαδικασία σχεδιασμού ένα «μαύρο κουτί».

Παράλληλα, διακρίνονται δύο βασικοί τρόποι προσδιορισμού του DS: η πολυπαραγοντική βελτιστοποίηση και οι «επικαλυπτόμενες αποκρίσεις». Ο πρώτος τρόπος προσδιορίζει τις τιμές-στόχους και τις «τοπικές» μέγιστες και ελάχιστες τιμές των αποκρίσεων, οδηγώντας σε έναν αυστηρά ορισμένο DS με όρια κοντά στις βέλτιστες συνθήκες, ενώ ο δεύτερος καταλήγει σε έναν ευρύτερο DS, προσδιοριζόμενο από τα συνολικά όρια που θέτουν οι κατώτερες και ανώτερες προδιαγραφές. Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εφαρμοζόμενων μεθόδων, το σύνθετο αυτό πρόβλημα πολλαπλών διατάσεων, απλοποιείται με τη χρήση του μεγέθους «σύνθετη επιθυμητότητα» (composite desirability). Σύμφωνα με το κριτήριο αυτό, η ανάλυση Σχεδιασμού Πειραμάτων επέδειξε την καλύτερη απόδοση, αφού τα υπό εξέταση δεδομένα είναι ολοκληρωμένα, χωρίς να διαθέτουν τα ειδικά χαρακτηριστικά, στα οποία απευθύνονται οι υπόλοιπες μέθοδοι. Υψηλή απόδοση παρουσιάζει και η μέθοδος Broyden, επαληθεύοντας τα παραγόμενα μοντέλα παλινδρόμησης της πρώτης.

Η παραπάνω μελέτη, προϋποθέτει ένα σαφώς ορισμένο πλαίσιο τελικών προδιαγραφών. Ιδιαίτερα στα γενόσημα, ο προσδιορισμός αυτός σε πολύ πρώιμο στάδιο αποτελεί κοινή πρακτική των εταιριών, προσφέροντας σημαντικό πλεονέκτημα για έγκαιρη εκκίνηση των αρχικών σταδίων ανάπτυξης, λόγω του μεγάλου ανταγωνισμού μετά την επίσημη λήξη της πατέντας. Κατά τη συνήθη πρακτική, οι προδιαγραφές προσεγγίζονται συναρτήσει του μέσου όρου των μετρήσεων του φαρμάκου αναφοράς. Η μέθοδος που προτείνεται εδώ, αξιολογεί το σύστημα μετρήσεων δειγμάτων διαφορετικών παρτίδων του προϊόντος αναφοράς, εντοπίζει την κατανομή των δεδομένων και εφαρμόζει τη μέθοδο «6 σίγμα» για δεδομένα Κανονικής κατανομής, κατάλληλα τροποποιημένα ή όχι.

Δύο από τα σημαντικότερα CQAs που εξετάζονται στα πλαίσια του QbD, είναι η βιοδιαθεσιμότητα και βιοϊσοδυναμία των τελικών προϊόντων. Προκειμένου να τεθούν τα πρότυπα για τα δύο αυτά μεγέθη στα φάρμακα στοματικής χορήγησης άμεσης αποδέσμευσης, η ταξινόμηση κατά BCS και BDDCS υιοθετήθηκε άμεσα από εταιρίες και Ρυθμιστικές Αρχές παγκοσμίως, με πολλά πλεονεκτήματα κατά την ανάπτυξη και αξιολόγηση πρωτότυπων και γενόσημων φαρμάκων. Ωστόσο, σημειώνονται και κάποια μειονεκτήματα, όπως η στήριξη σε κριτήρια με ετερογενή φύση, με δύσκολους ή ποικίλους τρόπους προσδιορισμού, τα διαφορετικά κριτήρια ανάμεσα στις οδηγίες των Ρυθμιστικών Αρχών παγκοσμίως και τα ασαφή όρια μετάβασης μεταξύ των επιμέρους κλάσεων. Αυτά μπορούν να αντιμετωπιστούν με μια εναλλακτική προσέγγιση του συστήματος ταξινόμησης, που παρουσιάζεται εδώ. Συγκεκριμένα, προτείνονται δύο νέα πλαίσια για τη χαρτογράφηση των τεσσάρων κλάσεων κατά BCS και BDDCS: α) ένα τρισδιάστατο ορθογώνιο σύστημα αξόνων, με συντεταγμένες τις σταθερές ρυθμού των βασικών διεργασιών που παριστάνονται στο σύστημα εξισώσεων μεταφοράς μάζας στο γαστρεντερικό σωλήνα (GIT), στο επιθηλιακό τοίχωμα και στο πλάσμα του αίματος, και β) ένα δισδιάστατο πλαίσιο, με άξονες τους λόγους του ρυθμού διάλυσης και του μεταβολισμού προς το ρυθμό ενεργούς διαπερατότητας. Αυτές οι διεργασίες επαληθεύεται ότι ουσιαστικά κυριαρχούν στην πορεία των φαρμακευτικών δισκίων και στα δύο προτεινόμενα πλαίσια. Τα όρια των κλάσεων απεικονίζονται με σαφήνεια και διακριτά, με τάση κατηγοριοποίησης των ουσιών περισσότερο σύμφωνα με το BDDCS, επιβεβαιώνοντας τον πολύ σημαντικό ρόλο του μεταβολισμού στην κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών ουσιών.

Τέλος, μετά την ολοκλήρωση του σχεδιασμού και της ανάπτυξης, ακολουθεί το στάδιο της παραγωγής, ο αποτελεσματικός έλεγχος του οποίου είναι πολύ σημαντικός για τη διασφάλιση μιας ευέλικτης και σταθερά ποιοτικής διεργασίας και τελικού προϊόντος. Η μεταβλητότητα πρώτων υλών ή παραμέτρων διεργασίας είναι ένας συνήθης παράγοντας, με ουσιαστικές συνέπειες στην ποιότητα, μεγάλες ζημίες και κόστη καθυστερημένης λήψης διορθωτικών μέτρων. Ο έλεγχος πρόδρασης (FF) αποτελεί ένα αποτελεσματικό μέσο προς αυτήν την κατεύθυνση, καθώς και οι μέθοδοι Λανθανουσών Μεταβλητών (PLS, PCA), με σκοπό την αναγωγή των πολλαπλών μεταβλητών της διεργασίας σε έναν υπο-χώρο, πιο εύκολα ελέγξιμο και απεικονίσιμο. Συγκεκριμένα, αναπτύσσονται μοντέλα PLS, όπου τα μη-γραμμικά εμφανίζουν καλύτερη ικανότητα πρόβλεψης, ενώ προτείνεται και μια νέα προσέγγιση, που συνδυάζει αποτελεσματικά τον PCA υπο-χώρο μεταβλητών σχεδιασμού με την ανάπτυξη σχέσεων παλινδρόμησης, μέσω ανάλυσης RSM. Και οι δύο μέθοδοι περιλαμβάνουν τετραγωνικούς όρους, αλλά στη δεύτερη περίπτωση ελέγχονται και οι αλληλεπιδράσεις, άμεσα στις αποκρίσεις, απεικονίζεται παραστατικά ο συνολικός Χώρος Ελέγχου, επιτρέποντας έναν πιο άμεσο έλεγχο νέων σημείων χωρίς την ανάγκη επιπρόσθετων πειραμάτων και επιτυγχάνεται καλύτερη προσαρμογή της διαδικασίας σε περιπτώσεις μεταβλητότητας, ώστε τελικά να αποδίδεται σταθερά ένα βέλτιστο προϊόν.



## ABSTRACT

Quality by Design (QbD) is a modern scientific approach in the pharmaceutical development, which allows a deep understanding of the product and its production process. In this framework, certain methodologies to determine the Design Space (DS) of a pharmaceutical product are presented, within which continuous improvement can be implemented and post-approval changes in material attributes and process parameters can be introduced without the need of further approval procedures. According to the literature review performed, the determination of the DS was approached using various methods with little or no regard of the type of experimental data obtained to this end. This thesis, in which the DS approach was implemented in three tablet development examples, shows the importance of the type of experimental data on deciding the type of the method used; thus the type of methodology applied depends on the type of experimental data obtained. However, if there is doubt about the data collected to determine the DS, the quality of the data can be determined from successive application of the various methods and evaluation of the “composite desirability” measure for each method. Especially in the case of generic drugs, bioequivalence is one of the primary drug quality requirements in tablet form and its *in-vitro* evaluation can be performed with the dissolution profiles comparison. Though most of the response variables of the DS are single-point-value attributes, a dissolution profile is a multi-point-value attribute and is assessed using integral measures, e.g., similarity factor, from pair-wise, model independent methods. This way, bioequivalence is introduced in the DS determination and process optimization as a Critical Quality Attribute.

The DS is determined by the following multivariate methods: Response Surface Method (RSM) and Mixture Design Analysis, Broyden method, Artificial Neural Network (ANN) and Bayesian Posterior Predictive Approach (BPPA). Each process is evaluated as a single step, enabling further scale-up procedures, and depending on the type of experimental data obtained. If the data are complete and there is little uncertainty, the proper method of determining the DS is the RSM. It is recommended that the regression models and the results of this method to be verified by the Broyden method, which is the inverse approximation of the RSM. If the data involve high uncertainty and correlation structures of the variables, the proper method is the BPPA. Finally, if data are missing, fuzzy or with unknown correlations, the suggested method of determining DS is ANN, where the process is considered a “black box”.

Apart from the applied method, two main ways of determining the DS are identified: multi-response optimization and “overlapping” responses. The first approach determines targets, maxima and minima of the responses and leads to a DS with bounds in the neighborhood of optimum conditions. The second approach leads to a DS with bounds determined from the global lower and upper specification limits of the response variables. The effectiveness of the applied methods is measured by the composite desirability, which is calculated higher for RSM and Broyden method, verifying the resulting regression models of RSM. This is because the examined data are complete and lack the specific features that the ANN and BPPA methods are suited to address.

Obviously the above analysis requires a well-defined framework of the final specifications. Particularly in generics development, this determination at a very early stage is a common practice, constituting an important advantage for an early beginning of the initial development stages due to high competition after the official end of the patent. The usual practice adopted, is the approximation of the specifications over the average of the measurements of the reference product. Though, the method developed here, evaluates the measurement system of samples from different batches of the reference product, identifies the data distribution and applies the “six sigma” method for Normal data, suitably modified or not.

Two of the most important Critical Quality Attributes considered in the frames of QbD and DS are bioavailability (BA) and bioequivalence (BE) of pharmaceutical products. Their classification in four classes according to BCS (Biopharmaceutical Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System) is widely adopted by companies and regulatory authorities worldwide, in order to set standards for BA and BE in immediate release orally administered drugs, offering many advantages in the development and evaluation of innovative and generic drugs. However, some disadvantages include difficulty or variety of determining methods of the solubility and permeability values, the heterogeneous nature of these classification criteria, which can also vary between the different Regulatory Authorities worldwide, including fuzziness in the boundaries between classes. In order to defy these drawbacks, two new frames of reference are proposed for mapping the four classes of BCS and BDDCS. One of the frames of reference is three-dimensional with orthogonal coordinate axes the basic rate constants of the system of mass balance equations for the drug in the lumen and the epithelium of the gastrointestinal tract (GIT) and in the adjacent plasma, specifically representing drug dissolution, adsorption, degradation, membrane permeation and systemic elimination. The other frame of reference is two-dimensional with orthogonal coordinate axes the ratios of dissolution and systemic elimination to effective membrane permeation rate constants. These three processes, by comparison of their characteristic times, seem to be the rate-controlling processes in the GIT lumen, the plasma in the layer adjacent to the epithelium, and the epithelium. In both of the proposed frames, the boundaries of the regions into which the four classes are mapped, are clear and distinct, while BDDCS seems to be rather determining on this classification, confirming the important role of metabolism categorization of drugs.

Finally, after the design and development, follows the production stage, an effective control of which is very important to ensure a flexible and robust quality process and final product. The variability of raw materials or process parameters is a common phenomenon, with significant impact on quality, lot losses and high costs of delayed corrections. Feed Forward (FF) control is an effective tool in this direction, including Latent Variable methods (PLS, PCA), aiming to reduce the high-dimensional space of numerous variables of the process in a sub-space, more easily depicted and controlled. Thus, PLS models are developed, where non-linear models show better forecasting ability, while a new approach is proposed, that effectively combines PCA sub-space design variables with regression models from RSM analysis. Both methods involve quadratic terms, but the second one also presents interaction effects and regression models directly related to the responses. Finally, this approach displays graphically the Control Space, offering a more direct evaluation of new points of the process, without the need for further experimentation, as well as a better optimization of the process in case of variability of material attributes or process parameters.



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ.....	x
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	xii
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	xv
1 Εισαγωγή.....	1
1.1 Ποιοτικός Σχεδιασμός (Quality-by-Design, QbD) και Χώρος Σχεδιασμού (Design Space, DS).....	1
1.1.1 Χώρος Σχεδιασμού (Design Space).....	2
1.1.2 Οδηγίες της Διεθνούς Συνδιάσκεψης για την Εναρμόνιση των Ρυθμιστικών Απαιτήσεων (International Conference on Harmonisation, ICH).....	5
1.2 Σχεδιασμός Πειραμάτων (Design of Experiments, DOE).....	7
1.3 Προσδιορισμός Προδιαγραφών με τη Μέθοδο «6 σίγμα».....	11
1.3.1 Γενόσημα Φάρμακα.....	11
1.3.2 Προδιαγραφές.....	12
1.4 Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (Biopharmaceutics Classification System, BCS).....	13
1.5 Στρατηγική Ελέγχου Διεργασίας (Process Control Strategy).....	17
2 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.....	19
3 Τοποθέτηση Προβλήματος.....	29
4 Πειραματική Διαδικασία.....	31
4.1 Πρώτες Ύλες και Σχεδιασμός Πειραμάτων (DOE).....	31
4.1.1 Κοκκοποίηση Ρευστοστερεάς Κλίνης και Δισκιοποίηση.....	31
4.1.2 Υγρή Κοκκοποίηση, Ξήρανση και Δισκιοποίηση.....	32
4.1.3 Σχεδιασμός Μείγματος (Mixture Design) Γενόσημου Φαρμακευτικού Δισκίου.....	34
4.2 Προσδιορισμός Προδιαγραφών με τη Μέθοδο «6 σίγμα».....	35
4.3 Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (BCS) - Βάση Δεδομένων των υπό Εξέταση Φαρμάκων.....	36
4.4 Έλεγχος Διεργασίας και Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών (Latent Variable models).....	38
5 Υπολογιστικό Μέρος.....	39
5.1 Προσδιορισμός Χώρου Σχεδιασμού (DS) και Βελτιστοποίηση (Optimization).....	39
5.1.1 Μέθοδοι Προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού και Βελτιστοποίησης.....	39
5.1.1.1 Μέθοδος Επιφάνειας Απόκρισης (Response Surface Method, RSM).....	40
5.1.1.2 Μέθοδος Broyden.....	41
5.1.1.3 Μέθοδος Πρόβλεψης Bayes (Bayesian Posterior Predictive Approach, BPPA).....	41
5.1.1.4 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (Artificial Neural Networks, ANN).....	42
5.1.2 Αξιολόγηση Μεθόδων Προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού και Βελτιστοποίησης.....	44

5.1.3 Σύγκριση Ρυθμών Διάλυσης (Dissolution Profiles) Φαρμακευτικών Δισκίων.....	44
5.2 Προσδιορισμός Προδιαγραφών με τη Μέθοδο «6 σίγμα» .....	47
5.3 Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (BCS) - Ισοζύγια Μάζας.....	49
5.4 Έλεγχος Διεργασίας και Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών .....	52
5.4.1 Διαγράμματα Ελέγχου (Control Charts) και Όρια Χώρου Ελέγχου (Control Space) .....	52
5.4.2 Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών για το Χώρο Ελέγχου Διεργασίας.....	52
5.4.2.1 Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (PLS).....	53
5.4.2.1.1 Γραμμική Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων.....	53
5.4.2.1.2 Μη-Γραμμική Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων.....	54
5.4.2.2 Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA).....	54
5.4.3 Έλεγχος Πρόδρασης με Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών .....	55
5.4.3.1 Έλεγχος Πρόδρασης (FF).....	55
5.4.3.2 Έλεγχος Πρόδρασης με τις μεθόδους PLS και PCA - Πολυπαραγοντική Παλινδρόμηση.....	56
6 Αποτελέσματα - Συζήτηση αποτελεσμάτων .....	57
6.1 Προσδιορισμός Χώρου Σχεδιασμού και Βελτιστοποίηση.....	57
6.1.1 Κοκκοποίηση Ρευστοστερεάς Κλίνης και Δισκιοποίηση.....	57
6.1.2 Υγρή κοκκοποίηση, Ξήρανση και Δισκιοποίηση.....	61
6.1.3 Σχεδιασμός Μείγματος Γενόσημου Φαρμακευτικού Δισκίου .....	65
6.1.3.1 Σύγκριση Ρυθμών Διάλυσης .....	65
6.1.3.2 Προσδιορισμός Χώρου Σχεδιασμού και Βελτιστοποίηση.....	67
6.1.4 Συζήτηση Αποτελεσμάτων .....	71
6.2 Προσδιορισμός Προδιαγραφών με τη Μέθοδο «6 σίγμα» .....	74
6.2.1 Ανάλυση των Μετρήσεων .....	74
6.2.2 Ανάλυση Δεδομένων Κανονικής Κατανομής .....	75
6.2.3 Ανάλυση των Δεδομένων Μη-Κανονικής Κατανομής .....	76
6.2.4 Συζήτηση Αποτελεσμάτων .....	78
6.3 Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (BCS) – Εναλλακτική προσέγγιση .....	79
6.3.1 Συζήτηση Αποτελεσμάτων .....	85
6.4 Έλεγχος Διεργασίας και Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών .....	86
6.4.1 Διαγράμματα Ελέγχου και Όρια Χώρου Ελέγχου.....	86
6.4.2 Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών για το Χώρο Ελέγχου Διεργασίας.....	87
6.4.2.1 Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (PLS).....	87
6.4.2.1.1 Γραμμική Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων.....	87
6.4.2.1.2 Μη-Γραμμική Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων.....	90
6.4.2.2 Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA).....	92

6.4.3 Έλεγχος Πρόδρασης με Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών .....	95
6.4.3.1 Έλεγχος Πρόδρασης με τη Μέθοδο PLS .....	95
6.4.3.2 Έλεγχος Πρόδρασης με τη Μέθοδο PCA - Πολυμεταβλητή Παλινδρόμηση..	97
6.4.4 Συζήτηση Αποτελεσμάτων .....	98
7 Συμπεράσματα .....	101
Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα .....	104
Βιβλιογραφία .....	105

## ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

Abbreviated New Drug Application, ANDA.....	25
Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS) .....	15
<i>In-Vitro</i> - <i>In-Vivo</i> συσχετισμοί ( <i>In-Vitro</i> - <i>In-Vivo</i> Correlations, IVIVC).....	16
Microcrystalline cellulose ( <i>MCC</i> ).....	32
Αναδραστικός έλεγχος (FeedBack control, FB) .....	18
Ανάλυση Διακύμανσης (Analysis of Variance, ANOVA) .....	7
Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Principal Component Analysis, PCA) .....	21
Αντοχή σύνθλιψης (Crushing Strength, <i>CS</i> ).....	31
Άνω και Κάτω Όρια Ελέγχου (Upper and Lower Control Limit, UCL, LCL).....	17
Ανώτερο Όριο Προδιαγραφών (Upper Specification Limit, USL) .....	12
Βιοδιαθεσιμότητα (Bioavailability, BA) .....	13
Βιοϊσοδυναμία (Bioequivalence, BE).....	13
Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (Biopharmaceutics Classification System, BCS) ...	4
Γαστρεντερικός Σωλήνας (Gastrointestinal Tract, GIT) .....	1
Δείκτης ομοιότητας (similarity factor, $f_2$ ).....	45
Διάγραμμα του κινούμενου μέσου (moving average, MR).....	52
Διεθνής Συνδιάσκεψη για την Εναρμόνιση των Ρυθμιστικών Απαιτήσεων (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) .....	1
Διεθνώς εγκεκριμένη μη-ειδικευμένη επιστημονική ονομασία (International Non-proprietary Name, INN).....	11
Δραστική ουσία (Active Pharmaceutical Ingredient, API).....	1
Έλεγχος πρόδρασης (Feed Forward control, FF) .....	18
Εμπορικά φάρμακα (marketed drugs, MD) .....	26
Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (Area Under Curve, AUC).....	45
Ευθρυπτότητα (Friability, <i>FR</i> ).....	32
Θερμοκρασία αέρα εισόδου στον κοκκοποιητή (Inlet air temperature, <i>T</i> ).....	31
Κανονικές Συνθήκες Λειτουργίας, (Normal Operating Range, NOR).....	3
Κατώτερο Όριο Προδιαγραφών (Lower Specification Limit, LSL) .....	12
Κεντρικός Σύνθετος Σχεδιασμός (Central Composite Design, CCD).....	8
Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας (Critical Quality Attributes, CQAs).....	3
Κρίσιμα Χαρακτηριστικά πρώτων υλών (Critical Material Attributes, CMAs) .....	3
Κρίσιμες Παράμετροι της Διεργασίας (Critical Process Parameters, CPPs).....	3
Λόγος άνω και κάτω δύναμης συμπίεσης στη δισκιοποιητική μηχανή (lower and upper Compression Forces Ratio, <i>RCF</i> ) .....	31

Μέγεθος Anderson-Darling (AD).....	75
Μεθοδολογία της Επιφάνειας Απόκρισης (Response Surface Method, RSM) .....	8
Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (Partial Least Squares, PLS).....	21
Μέθοδος Πρόβλεψης κατά Bayes (Bayesian Posterior Predictive Approach, BPPA).....	39
Μέσο βάρος (Mean Weight, <i>MW</i> ) .....	31
Μέσο Τετραγωνικό Σφάλμα (Mean Square Error, MSE).....	43
Μονοπαραγοντική Ανάλυση Διακύμανσης (univariate Analysis Of Variance, ANOVA) .....	45
Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών (Latent Variable models) .....	28
Νέες Μοριακές Δομές (New Molecular Entities, NMEs) .....	26
Ορθή Κατασκευαστική Πρακτική (Good Manufacturing Practice, GMP) .....	1
Πίεση αέρα ψεκασμού (Atomizing air pressure, <i>p</i> ).....	31
Ποιότητα μέσω Δοκιμών (Qualit by Testing, QbT) .....	20
Ποιοτικός Σχεδιασμός (Quality by Design, QbD).....	1
Πολυπαραγοντική Ανάλυση Διακύμανσης (Multivariate Analysis Of Variance, MANOVA) .....	45
Ποσότητα συνδετικού υλικού (Binder amount, <i>m</i> ) .....	31
Ρυθμός ροής των κόκκων (granule Flow Rate, <i>FL</i> ).....	31
Στατιστικός Έλεγχος της Διεργασίας (Statistical Process Control, SPC) .....	17
Στρατηγική Ελέγχου (Control Strategy) .....	27
Σύστημα Διορθωτικών και Προληπτικών Ενεργειών (Corrective Action and Preventive Action, CAPA).....	18
Σχεδιασμός Πειραμάτων (Experimental Design or Design of Experiments, DOE).....	7
Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (Artificial Neural Networks, ANNs) .....	23
Τυπικό σφάλμα πρόβλεψης (Prediction Error Sum of Squares, PRESS).....	53
Υψηλή Φαρμακευτική Απόδοση (High Throughput Pharmaceutics, HTP).....	25
Χρόνος Αποσάθρωσης (Disintegration Time, <i>DT</i> ).....	32
Χώρος Σχεδιασμού (Design Space, DS).....	2



## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1-1. Γραφική απεικόνιση του Χώρου Σχεδιασμού [9].....	3
Σχήμα 1-2. Διάγραμμα των οδηγιών Διεθνούς Συνδιάσκεψης για την Εναρμόνιση των Ρυθμιστικών Απαιτήσεων ( <i>ICH Quality Roadmap</i> ) .....	5
Σχήμα 1-3. Διάγραμμα συλλογιστικής για επιλογή κατάλληλου Σχεδιασμού Πειραμάτων ...	10
Σχήμα 1-4. Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης [33].....	14
Σχήμα 1-5. Σχηματική απεικόνιση Ελέγχου Πρόδρασης (Feed Forward control, FF) [44]....	18
Σχήμα 4-1. Διάγραμμα διαδικασίας παρασκευής φαρμακευτικών δισκίων με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης .....	31
Σχήμα 4-2. Διάγραμμα διαδικασίας παρασκευής φαρμακευτικών δισκίων με υγρή κοκκοποίηση .....	33
Σχήμα 4-3. Διάγραμμα διαδικασίας παρασκευής γενόσημων φαρμακευτικών δισκίων, με Σχεδιασμό Μείγματος .....	34
Σχήμα 5-1. Διάγραμμα ροής προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού και βελτιστοποίησης διεργασιών .....	39
Σχήμα 5-2. Διάγραμμα ροής μεθόδου προσδιορισμού προδιαγραφών με τη μέθοδο «6 σίγμα» .....	48
Σχήμα 5-3. Η πορεία του φαρμακευτικού δισκίου από το γαστρεντερικό σωλήνα (GIT).....	49
Σχήμα 6-1. Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης.....	58
Σχήμα 6-2. Διάγραμμα Βελτιστοποίησης για τη διαδικασία ανάπτυξης με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης .....	59
Σχήμα 6-3. Χώρος Σχεδιασμού (DS) για τη διαδικασία ανάπτυξης με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης .....	60
Σχήμα 6-4. Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση .....	62
Σχήμα 6-5. Διάγραμμα Βελτιστοποίησης για διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση .....	62
Σχήμα 6-6. Χώρος Σχεδιασμού (DS) για τη διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση (α) <i>MCC-CompF</i> , (β) <i>MCC-Moisture</i> και (γ) <i>Moisture-CompF</i> .....	64
Σχήμα 6-7. Διάγραμμα πειραματικών καμπυλών ρυθμών διάλυσης.....	66
Σχήμα 6-8. Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για το Σχεδιασμό Μείγματος .....	68
Σχήμα 6-9. Διάγραμμα Βελτιστοποίησης για το Σχεδιασμό Μείγματος.....	69
Σχήμα 6-10. Χώρος Σχεδιασμού (DS) για το Σχεδιασμό Μείγματος.....	70
Σχήμα 6-11. Ανάλυση Συστήματος Μετρήσεων (Measurement System Analysis).....	74
Σχήμα 6-12. Διάγραμμα Κανονικής πιθανότητας προϊόντος Α, Κανονική Κατανομή .....	75
Σχήμα 6-13. Διάγραμμα ανάλυσης ικανότητας της διεργασίας για τα δεδομένα του προϊόντος Α .....	76
Σχήμα 6-14. Διάγραμμα Κανονικής πιθανότητας προϊόντος Β, Μη-Κανονική Κατανομή ....	77

Σχήμα 6-15. Διαγράμματα πιθανοτήτων για Μη-Κανονική κατανομή δεδομένων προϊόντος B .....	77
Σχήμα 6-16. Διάγραμμα ανάλυσης ικανότητας της διεργασίας για τα μετασχηματισμένα δεδομένα του προϊόντος B.....	78
Σχήμα 6-17. Θηκόγραμμα (Box plot) του $k_{eff}$ για τις φαρμακευτικές ουσίες που ανήκουν στην ίδια κλάση BCS και BDDCS σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [149] .....	79
Σχήμα 6-18. Σύστημα ορθογώνιων συντεταγμένων βάσει των ιδιοτιμών του πίνακα συντελεστών A για τις φαρμακευτικές ουσίες του Πίνακα 4-6 .....	80
Σχήμα 6-19. Φαρμακευτικές ουσίες του Πίνακα 4-6 σε διάγραμμα με άξονες $-\lambda_1$ και $-\lambda_3$ .....	80
Σχήμα 6-20. Διαχωρισμός των κλάσεων I,1 και II,2 σε διάγραμμα με άξονες $k_{eff}$ και $k_{el}$ (λογαριθμική κλίμακα) .....	81
Σχήμα 6-21. Διαχωρισμός των κλάσεων III,3 και IV,4 σε διάγραμμα με άξονες $k_{eff}$ και $k_{el}$ (λογαριθμική κλίμακα) .....	81
Σχήμα 6-22. Διαχωρισμός των κλάσεων BCS και BDDCS σε διάγραμμα με άξονες $k_{el}/k_{eff}$ και $k_d/k_{eff}$ (λογαριθμική κλίμακα) .....	82
Σχήμα 6-23. Δενδρόγραμμα των συστοιχιών των φαρμακευτικών ουσιών του Πίνακα 6-11	83
Σχήμα 6-24. Διαγράμματα Ελέγχου των αποκρίσεων $\log CS_{tr}$ , $\log DT_{tr}$ και $EF_{tr}$ της διαδικασίας υγρής κοκκοποίησης.....	87
Σχήμα 6-25. Διάγραμμα φορτίων (loading plot) γραμμικού PLS για τις δύο κύριες συνιστώσες του χώρου X.....	88
Σχήμα 6-26. Διάγραμμα αποστάσεων (distance plot) γραμμικού PLS στο χώρο X και Y .....	89
Σχήμα 6-27. Διάγραμμα διασποράς γραμμικού PLS των αποτελεσμάτων X και Y των τριών συνιστωσών του μοντέλου .....	89
Σχήμα 6-28. Τιμές Hotelling $T^2$ για τα γραμμικά και μη-γραμμικά μοντέλα PLS που εξετάστηκαν.....	92
Σχήμα 6-29. Τιμές $R^2$ για τα γραμμικά και μη-γραμμικά μοντέλα PLS που εξετάστηκαν .....	92
Σχήμα 6-30. Διάγραμμα διασποράς και φορτίων του μοντέλου PCA.....	93
Σχήμα 6-31. Διάγραμμα της απόστασης Mahalanobis του μοντέλου PCA .....	94
Σχήμα 6-32. Χώρος Ελέγχου της διαδικασίας παραγωγής δισκίων με υγρή κοκκοποίηση, με τη μέθοδο PCA-πολυμεταβλητής παλινδρόμησης .....	95
Σχήμα 6-33. Χώρος Λανθανουσών Μεταβλητών του μοντέλου PLS με εσωτερική τετραγωνική πολυωνυμική σχέση, το βέλτιστο σημείο, το αρχικά ακραίο σημείο 18 και το βελτιωμένο σημείο 18, με νέες συνθήκες λειτουργίας.....	96
Σχήμα 6-34. Χώρος Λανθανουσών Μεταβλητών του μοντέλου PLS με εσωτερική σχέση spline, το βέλτιστο σημείο, το αρχικά ακραίο σημείο 18 και το βελτιωμένο σημείο 18, με νέες συνθήκες λειτουργίας .....	97
Σχήμα 6-35. Χώρος Λανθανουσών Μεταβλητών PCA-πολυμεταβλητής παλινδρόμησης, το βέλτιστο σημείο, το αρχικά ακραίο σημείο 18 και το βελτιωμένο σημείο 18, με νέες συνθήκες λειτουργίας.....	98



## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2-1. Συγκεντρωτικός πίνακας κρίσιμων παραμέτρων πρώτων υλών, διεργασίας και αποκρίσεων φαρμακευτικών δισκίων, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία .....	24
Πίνακας 4-1. Προδιαγραφές των συνολικών αποκρίσεων σχεδιασμού της διαδικασίας με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης .....	32
Πίνακας 4-2. Επίπεδα παραγόντων σχεδιασμού της διαδικασίας με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης.....	32
Πίνακας 4-3. Προδιαγραφές των αποκρίσεων για τη διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση .....	33
Πίνακας 4-4. Επίπεδα παραγόντων σχεδιασμού για τη διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση ....	34
Πίνακας 4-5. Επίπεδα παραγόντων σχεδιασμού στο Σχεδιασμό Μείγματος .....	35
Πίνακας 4-6. Βάση δεδομένων φαρμακευτικών ουσιών από τη βιβλιογραφία με την κατάταξή τους κατά BCS και BDDCS.....	36
Πίνακας 6-1. Προδιαγραφές των τελικών αποκρίσεων για τη διαδικασία ανάπτυξης με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης .....	57
Πίνακας 6-2. Όρια Χώρου Σχεδιασμού (DS) για τη διαδικασία ανάπτυξης με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης.....	59
Πίνακας 6-3. Αξιολόγηση των Μεθόδων Προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού (Composite Desirability) για τη διεργασία της κοκκοποίησης ρευστοστερεάς κλίνης .....	60
Πίνακας 6-4. Όρια του Χώρου Σχεδιασμού (DS) για τη διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση ..	63
Πίνακας 6-5. Αξιολόγηση των μεθόδων προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού (Composite Desirability) για διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση .....	65
Πίνακας 6-6. Σύγκριση του ρυθμού διάλυσης με τη Διαφορά της Επιφάνειας Διάλυσης (Dissolution Area Difference, DAD).....	67
Πίνακας 6-7. Σύγκριση του ρυθμού διάλυσης με το δείκτη ομοιότητας $f_2$ .....	67
Πίνακας 6-8. Προδιαγραφές για τις αποκρίσεις weight, hardness, $f_{2\_15}$ και $f_{2\_60}$ .....	67
Πίνακας 6-9. Όρια Χώρου Σχεδιασμού (DS) για τις αποκρίσεις weight, hardness, $f_{2\_15}$ και $f_{2\_60}$ .....	69
Πίνακας 6-10. Αξιολόγηση των μεθόδων προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού (Composite Desirability) για την ανάλυση Σχεδιασμού Μείγματος .....	70
Πίνακας 6-11. Βάση δεδομένων φαρμακευτικών ουσιών, οι κλάσεις τους και ο διαχωρισμός τους σε συστοιχίες (cluster partition).....	84
Πίνακας 6-12. Επιλογή συνιστωσών της γραμμικής μεθόδου PLS (model selection).....	88
Πίνακας 6-13. Αξιολόγηση της ικανότητας πρόβλεψης του γραμμικού PLS .....	89
Πίνακας 6-14. Αξιολόγηση της ικανότητας πρόβλεψης του PLS με τετραγωνική πολυωνυμική εσωτερική σχέση .....	90
Πίνακας 6-15. Αξιολόγηση της ικανότητας πρόβλεψης του PLS με εσωτερική σχέση spline .....	91
Πίνακας 6-16. Επιλογή συνιστωσών μοντέλου PCA .....	93
Πίνακας 6-17. Συντελεστές του μοντέλου PCA για τις τρεις κύριες συνιστώσες (PCs).....	93



# 1 Εισαγωγή

## 1.1 Ποιοτικός Σχεδιασμός (Quality-by-Design, QbD) και Χώρος Σχεδιασμού (Design Space, DS)

Σκοπός της εξέλιξης της διαδικασίας σύνθεσης και ανάπτυξης των φαρμακευτικών προϊόντων είναι ο σχεδιασμός του τελικού προϊόντος και των διεργασιών που το παράγουν να εξασφαλίζει σταθερά την τελική του ποιότητα, με τις έννοιες της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της αξιοπιστίας. Η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος εξαρτάται από παράγοντες όπως η σταθερότητα, η βιοδιαθεσιμότητα, η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας (Active Pharmaceutical Ingredient, API) στο αίμα και των εκδόχων του στο γαστρεντερικό σωλήνα (Gastrointestinal Tract, GIT), η ικανότητά του να διαλύεται, να απορροφάται και να διαπερνά τις μεμβράνες του ανθρώπινου συστήματος. Η ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος εξασφαλίζεται, όταν η συγκέντρωση του API στο αίμα κυμαίνεται μέσα σε προκαθορισμένα όρια, καθώς μικρότερες συγκεντρώσεις μπορεί να μειώσουν τη θεραπευτική του ικανότητα και μεγαλύτερες μπορούν να έχουν τοξικές συνέπειες. Τέλος, το προϊόν πρέπει να είναι αξιόπιστο, δηλαδή η σύσταση και η δράση του να είναι σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της παραγωγής αλλά και του κύκλου ζωής του (shelf-life). Σύμφωνα με την Οδηγία Q6A της Διεθνούς Συνδιάσκεψης για την Εναρμόνιση των Ρυθμιστικών Απαιτήσεων (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), η ποιότητα των φαρμακευτικών ουσιών και προϊόντων ισοδυναμεί με την καταλληλότητά τους για τη χρήση που προορίζονται, με τους όρους της ταυτότητας, της αντοχής και της καθαρότητας. Προσδιορίζεται από το σχεδιασμό, την ανάπτυξη, τους “in-process” ελέγχους, την Ορθή Κατασκευαστική Πρακτική (Good Manufacturing Practice, GMP), την επικύρωση της διεργασίας (process validation) και τις προδιαγραφές που εφαρμόζονται σε όλη τη διαδικασία ανάπτυξης και παραγωγής [1], [2].

Ο Ποιοτικός Σχεδιασμός (Quality by Design, QbD) αποτελεί μια σύγχρονη επιστημονική προσέγγιση της ανάπτυξης προϊόντων, που ξεκινάει με προκαθορισμένους στόχους και δίνει έμφαση στη βαθιά κατανόηση του προϊόντος και της διεργασίας που το παράγει, βασιζόμενος σε έγκυρα επιστημονικά εργαλεία και εργαλεία διαχείρισης ποιότητας. Σύμφωνα με τις αρχές του QbD για την ανάπτυξη των φαρμάκων, η ποιότητα πρέπει να περιέχεται εξ αρχής ως έννοια στο φάρμακο μέσα από μαθηματικά, μηχανιστικά μοντέλα κατά τη διαδικασία ανάπτυξης και όχι με επανειλημμένες δοκιμές (trial-and-error), μέσα από μια ουσιαστική κατανόηση του ίδιου του προϊόντος, της διεργασίας παραγωγής του και φυσικά με προδιαγραφές-στόχους βασισμένες στην απαιτούμενη απόδοσή του.

Οι αρχές αυτές περιγράφονται επίσημα από τις παγκόσμιες Ρυθμιστικές Αρχές σε οδηγίες όπως είναι: (α) η PAT–A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance [3] και (β) η Διεθνής Συνδιάσκεψη για την Εναρμόνιση των Ρυθμιστικών Απαιτήσεων (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), με τις οδηγίες (β1) Q8 Pharmaceutical Development [1], (β2) Q9 Quality Risk Management [4] και (β3) Q10 Pharmaceutical Quality Systems [5-6]. Τα κρίσιμα βήματα για μια επιτυχή εφαρμογή του QbD περιλαμβάνουν: προσδιορισμό των σημαντικών χαρακτηριστικών του προϊόντος για την τελική του ποιότητα, σχεδιασμό της διεργασίας, ώστε να παραδίδει σταθερά αυτά τα χαρακτηριστικά, ευσταθή στρατηγική ελέγχου (control strategy) για τη διασφάλιση σταθερής απόδοσης, επικύρωση και αρχειοθέτηση της διεργασίας, παρουσιάζοντας την

αποτελεσματικότητα της στρατηγικής ελέγχου και, τέλος, συνεχή παρακολούθηση της σταθερής απόδοσης της διεργασίας σε όλον τον κύκλο ζωής του προϊόντος.

Η υιοθέτηση του QbD παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα για τις φαρμακευτικές εταιρίες αλλά και την κοινωνία, αφού προσφέρει ένα υψηλό επίπεδο διασφάλισης ποιότητας για τους ασθενείς και παράλληλα μείωση του κόστους και αύξηση της απόδοσης της παραγωγής για τις βιομηχανίες, προάγοντας παράλληλα την καινοτομία. Επίσης, διευκολύνει μια πιο ευέλικτη και αποδοτική συνεργασία των εταιριών με τις Ρυθμιστικές Αρχές, μέσω επιστημονικά τεκμηριωμένων αποφάσεων, βελτιωμένων και αρχειοθετημένων μεθόδων παραγωγής και ελέγχων με τη βοήθεια του Χώρου Σχεδιασμού (*Design Space*), περιορισμού των απαιτούμενων υποβολών μετά την πρώτη έγκριση και ελέγχων σε πραγματικό χρόνο (*real-time testing*). Ωστόσο, κάποιοι περιορισμοί στην εφαρμογή των μεθόδων αυτών αποτελούν, τόσο η ανάγκη για συνεχή επικοινωνία μεταξύ όλων των εμπλεκόμενων τμημάτων και κατάλληλη κατάρτιση του επιστημονικού και εργατικού προσωπικού, όσο και η δύσκολη προσαρμογή και μετάβαση από τις παραδοσιακές μεθόδους προσέγγισης του συνόλου των επιχειρήσεων, από το πρώτο στάδιο του σχεδιασμού ως και αυτό της παραγωγής.

### **1.1.1 Χώρος Σχεδιασμού (*Design Space*)**

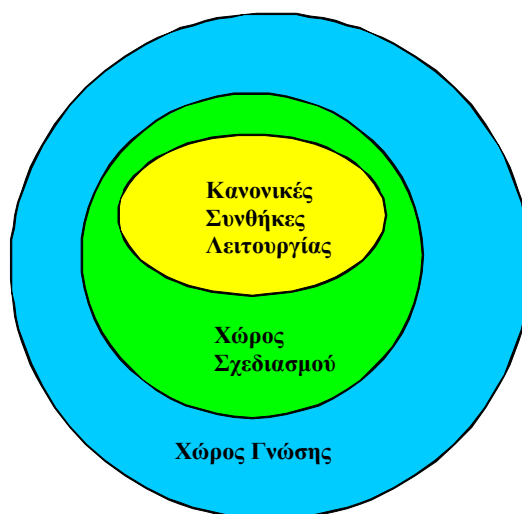
Μια βασική έννοια του QbD είναι το Πεδίο ή Χώρος Σχεδιασμού (*Design Space, DS*), ο ρόλος του οποίου είναι πολύ σημαντικός στη βιομηχανία φαρμάκου αλλά και σε βιομηχανίες βιοτεχνολογίας και τροφίμων [3], [7]. Σύμφωνα με την Οδηγία ICH Q8 (“*Pharmaceutical Development*”), ορίζεται ως «ο πολυδιάστατος χώρος συνδυασμού και αλληλεπίδρασης των μεταβλητών εισόδου (χαρακτηριστικά υλικών και παραμέτρων της παραγωγικής διαδικασίας) που έχει διαπιστωθεί ότι διασφαλίζουν την ποιότητα. Οι εργασίες μέσα στο Χώρο Σχεδιασμού δε θεωρούνται αλλαγές και αφορούν μόνο στο εσωτερικό τμήμα διασφάλισης ποιότητας της εταιρίας παραγωγής, ενώ έξω από αυτόν θεωρούνται αλλαγές και απαιτούν επανεξέταση της έγκρισης του φαρμάκου. Ο Χώρος Σχεδιασμού προτείνεται από τον παραγωγό, είναι αντικείμενο έγκρισης, αλλά και συνεχούς αξιολόγησης» [1]. Σημειώνεται ότι η έννοια αυτή αποδίδεται από τον ΕΟΦ ως «Περιοχή Διασφαλισμένης Ποιότητας».

Είναι προφανές, ότι ο Χώρος Σχεδιασμού είναι μια δυναμική έννοια, ξεκινά από την αρχική σύλληψη του φαρμακευτικού προϊόντος και εξελίσσεται σε όλη τη διάρκεια ζωής του. Καθώς αυξάνονται τα πειραματικά δεδομένα, η κατανόηση της διαδικασίας, των προδιαγραφών και της αγοράς φαρμάκου, πολλοί παράγοντες μπορούν να δρομολογήσουν αλλαγές στις πρώτες ύλες, στη συνολική διαδικασία παραγωγής, στις επιμέρους διεργασίες, στο ρυθμιστικό πλαίσιο αλλά και στις νέες τεχνολογίες που μπορούν να υιοθετηθούν. Ένας καλά ορισμένος Χώρος Σχεδιασμού, που υπάγεται σε ένα γενικότερο Χώρο Γνώσης (*Knowledge Space*), ενώ υποσύνολό του είναι ο χώρος των Κανονικών Συνθηκών Λειτουργίας (*Normal Operating Conditions*), μαζί με μια κατάλληλη στρατηγική ελέγχου, μπορούν να εγγυηθούν τη σταθερή απόδοση της παραγωγικής διαδικασίας και, φυσικά, την ποιότητα του τελικού προϊόντος (Σχήμα 1-1) [8-9].

Ο Χώρος Σχεδιασμού ξεκινά από τον ορισμό του «στοχευόμενου προφίλ του φαρμακευτικού προϊόντος» (*Pharmaceutical Target Product Profile, PTPP*), το οποίο ορίζει δυναμικά τα επιθυμητά χαρακτηριστικά ποιότητάς του. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν προηγούμενα δεδομένα σε κλίμακα εργαστηρίου αλλά και παραγωγής από το ίδιο ή παρεμφερή προϊόντα, εκτεταμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση, εμπειρικές γνώσεις ειδημόνων, όπως μηχανικοί, αναλυτές, παρασκευαστές, χειριστές οργάνων και επικεφαλείς ερευνητικών ομάδων, σε συνδυασμό με εργαλεία ανάλυσης της διακινδύνευσης (*risk assessment tools*) στον εντοπισμό των αναγκαίων πειραμάτων, για μια αρχική έρευνα των σημαντικών

χαρακτηριστικών ποιότητας και μεταβλητών σχεδιασμού. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ανάπτυξης, εμπλουτίζονται τα στοιχεία αυτά και αναπτύσσονται πολυπαραγοντικά μοντέλα βάσει των αρχών της Χημείας, της Βιοτεχνολογίας και της Μηχανικής. Ο Χώρος Σχεδιασμού μπορεί να περιλαμβάνει ορισμούς των ορίων (boundaries) των μεταβλητών σχεδιασμού, τη διαδικασία αξιολόγησης διακινδύνευσης, τον εντοπισμό των κρίσιμων παραμέτρων και μεταβλητών, τη μεταξύ τους συσχέτιση, αλλά και κλινικές και τοξικολογικές έρευνες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Συνεπώς, είναι προφανές ότι προέρχεται από ένα γενικότερο Χώρο Γνώσης, αφού αφαιρεθούν οι μη-κρίσιμες παράμετροι. Συνήθεις αναπαραστάσεις του περιλαμβάνουν γραφικές μεθόδους, προβάλλοντας τις παραμέτρους της διεργασίας και τα χαρακτηριστικά ποιότητας με τα αντίστοιχα εύρη τους [10], καθώς και πίνακες, όπου αναγράφονται οι διεργασίες, οι μεταβλητές, το πειραματικό και αποδεκτό εύρος και κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων [9], [11].

Μετά τον ορισμό του Χώρου Σχεδιασμού, συχνά αναπτύσσεται και η περιοχή όπου η διεργασία θα λειτουργεί σε συνήθεις συνθήκες (Κανονικές Συνθήκες Λειτουργίας, Normal Operating Range-NOR). Τυπικά, η περιοχή αυτή βασίζεται στις τιμές-στόχους των μεταβλητών, λαμβάνοντας υπόψη τη μεταβλητότητα των παραμέτρων της διεργασίας, του εξοπλισμού και των συστημάτων ελέγχου. Συνήθως, πρόκειται για μια μικρή περιοχή μέσα στο Χώρο Σχεδιασμού, γύρω από το βέλτιστο σημείο λειτουργίας (Σχήμα 1-1). Ωστόσο, βάσει του ορισμού του Χώρου Σχεδιασμού, η περιοχή Κανονικών Συνθηκών Λειτουργίας μπορεί να κινείται μέσα στα όριά του, σε περιπτώσεις όπου εντοπίζονται πηγές μεταβλητότητας των μεταβλητών σχεδιασμού, ενώ παράλληλα ορίζονται και κατάλληλα όρια ανοχής (π.χ. ανεκτή μεταβλητότητα μεταξύ χειριστών, σφάλμα μετρήσεων κτλ.).



**Σχήμα 1-1.** Γραφική απεικόνιση του Χώρου Σχεδιασμού [9]

Στα πλαίσια αυτής της προσέγγισης, είναι πολύ σημαντικός ο προσδιορισμός των Κρίσιμων Χαρακτηριστικών Ποιότητας (Critical Quality Attributes, CQAs) του φαρμάκου, των Κρίσιμων Χαρακτηριστικών Πρώτων Υλών (Critical Material Attributes, CMAs), των Κρίσιμων Παραμέτρων της Διεργασίας (Critical Process Parameters, CPPs), καθώς και η ανάπτυξη κατάλληλων συσχετίσεων και μηχανιστικών μοντέλων προϊόντος-διεργασίας, όπου τα CMAs και CPPs αποτελούν μεταβλητές εισόδου-«παράγοντες σχεδιασμού» και τα CQAs μεταβλητές εξόδου-«αποκρίσεις». Τα Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας (CQAs) είναι οι φυσικές, χημικές, βιολογικές και μικροβιολογικές ιδιότητες και χαρακτηριστικά που πρέπει να βρίσκονται μέσα σε συγκεκριμένα όρια ή κατανομές, ώστε να εξασφαλίζουν την τελική



ποιότητα του προϊόντος και την ικανοποίηση των αναγκών των καταναλωτών. Αφορούν συνήθως σε παράγοντες που επηρεάζουν την καθαρότητα, τη σταθερότητα, την αντοχή, την αποδέσμευση του φαρμάκου, όπως η κατηγοριοποίησή του κατά το Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (*Biopharmaceutics Classification System, BCS*), καθώς και στις διεργασίες παραγωγής του. Ειδικότερα, στην περίπτωση των φαρμακευτικών δισκίων, τα οποία υποβάλλονται σε διεργασίες όπως η ανάμειξη, η κοκκοποίηση, η ξήρανση και η δισκιοποίηση, συχνά χρησιμοποιούνται για CQAs ιδιότητες όπως η ρευστότητα των κόνεων και των κόκκων, το βάρος, η ομοιομορφία βάρους και περιεχομένου, η αντοχή σύνθλιψης, η ευθρυπτότητα, η αποσάθρωση, ο ρυθμός διάλυσης του δισκίου κ.ά.

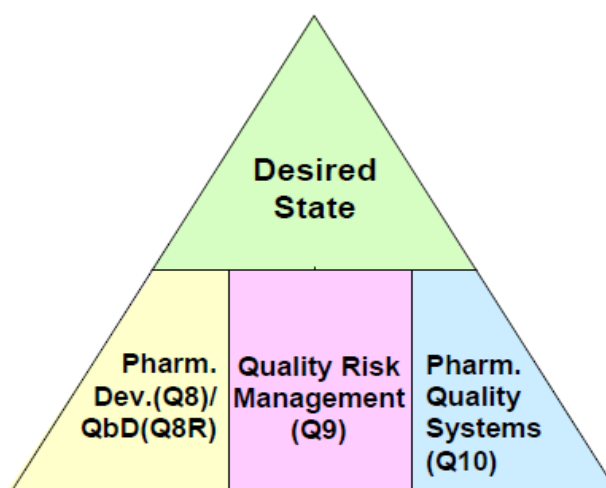
Τα Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Πρώτων Υλών (CMAs) αφορούν σε φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας και των εκδόχων, δηλαδή συνδυετικών, αποσπαστικών (μέσων καταθρυμματισμού), αραιωτικών, πληρωτικών, βοηθητικών ροής, λιπαντικών ουσιών κ.ά., που συσχετίζονται με τη λειτουργικότητα, την απόδοση του φαρμάκου αλλά και τη διευκόλυνση των διεργασιών που ακολουθούνται κατά την παραγωγή του. Οι Κρίσιμες Παράμετροι της Διεργασίας (CPPs) είναι αυτές που κυρίως επηρεάζουν τα CQAs κατά τη συνολική παραγωγική διαδικασία, όπως οι συνθήκες κοκκοποίησης, ξήρανσης και δισκιοποίησης, και πρέπει να ελέγχονται σωστά ώστε να διασφαλιστεί η ποιότητα του τελικού προϊόντος. Όπως προαναφέρθηκε, μια αρχική προσέγγιση των CMAs και CPPs γίνεται από βιβλιογραφικές πηγές, προηγούμενα πειράματα, εμπειρικά μοντέλα αλλά και τις αρχές της Χημείας και της Μηχανικής, δημιουργώντας έναν ευρύ Χώρο Γνώσης (*Knowledge Space*) της διαδικασίας. Στη συνέχεια, με εργαλεία αξιολόγησης διακινδύνευσης, όπως το διάγραμμα αιτίου-αποτελέσματος, το διάγραμμα Pareto, το «σπίτι ποιότητας» κ.ά., γίνεται η τελική ιεράρχηση τους και επιλέγονται εκείνα τα μεγέθη που η μεταβλητότητά τους επηρεάζει τα CQAs και τη μεταβλητότητά τους, ώστε να χρησιμοποιηθούν στο Χώρο Σχεδιασμού. Αυτές οι παράμετροι, τα επιλεγόμενα προς εξέταση εύρη τους, βάσει βασικών γνώσεων, εμπειρίας, λειτουργικότητας σε εργαστηριακή και παραγωγική κλίμακα, και οι επιδράσεις τους πρέπει να περιγράφονται σαφώς. Επίσης, συστήνεται να καταγράφονται και οι μεταβλητές «θόρυβοι» (*noise factors*) που θεωρήθηκαν ως αμετάβλητες ή μη-ελεγχόμενες κατά τη διαδικασία, π.χ. η θερμοκρασία, η υγρασία περιβάλλοντος, το ποσοστό των απορριπτόμενων υλικών κτλ.

Σημειώνεται ότι ο Χώρος Σχεδιασμού μπορεί να αντιστοιχίζεται σε κάθε βήμα-διεργασία της διαδικασίας ανάπτυξης ή να αντιπροσωπεύει το σύνολό της και επιπρόσθετα, να αφορά σε κάθε κλίμακα από το εργαστηριακό επίπεδο ως το επίπεδο παραγωγής ή να εκφράζεται σε παραμέτρους ανεξάρτητες από την κλίμακα αναφοράς (με αδιάστατα μεγέθη), προσφέροντας περισσότερη ευελιξία. Σε περίπτωση που αναφέρεται σε μικρή κλίμακα, πρέπει να σημειώνονται σημεία προσοχής και πιθανοί κίνδυνοι κατά την αναγωγή σε κλίμακα παραγωγής (*scale-up*) [1]. Κατά την κλιμάκωση αυτή, συστήνεται να εντοπίζονται ο βέλτιστος και ο λιγότερο επιθυμητός συνδυασμός παραμέτρων εντός Χώρου Σχεδιασμού σε εργαστηριακή κλίμακα και να επαληθεύονται στη μεγαλύτερη κλίμακα, ώστε να ερευνηθούν τα εύρη της κλίμακας αυτής. Επίσης, θεωρείται χρήσιμος ο εντοπισμός των παραγόντων που είναι εξαρτημένες από την κλίμακα αναφοράς (*scale-dependent factors*) και η μελέτη του εύρους τους σε μια ενδιάμεση κλίμακα, επαναλαμβάνοντας πειράματα με τους παράγοντες αυτούς σε δύο επίπεδα και τους υπόλοιπους στο επίπεδο του λιγότερο επιθυμητού συνδυασμού τους. Με τον τρόπο αυτό, μπορεί να μελετηθεί κάθε πιθανή αλληλεπίδραση λόγω κλίμακας. Τέλος, πειράματα *in-silico* συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη και διερεύνηση ενός μηχανιστικού μοντέλου, ιδιαίτερα όταν αυτό περιλαμβάνει μεταβλητές ευαίσθητες στο χρόνο και την κλίμακα, όπως οι μεταβλητές κινητικής [12].

### 1.1.2 Οδηγίες της Διεθνούς Συνδιάσκεψης για την Εναρμόνιση των Ρυθμιστικών Απαιτήσεων (International Conference on Harmonisation, ICH)

Επί δεκαετίες, η φαρμακευτική και βιοτεχνολογική βιομηχανία είχαν τελεματώσει σε ένα ρυθμιστικό πλαίσιο διασφάλισης ποιότητας, με έμφαση μόνο σε πρωτόκολλα που αφορούσαν στην κλινική φάση και θεωρούσαν αποδεκτής ποιότητας παραγωγές τριών παρτίδων, που υπό πανομοιότυπες συνθήκες ικανοποιούσαν τις προδιαγραφές. Συνέπεια αυτού, ήταν η εμμονή των βιομηχανιών στη σχολαστική αναπαραγωγή των συνθηκών αυτών και σε εξαντλητικούς ελέγχους πρώτων υλών και τελικών προϊόντων. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση οδηγούσε σε αύξηση του ρίσκου αστοχίας, του συνολικού κόστους του κύκλου εργασιών και σε δυσχέρεια προαγωγής βελτιώσεων και καινοτομίας.

Από το 2005, άρχισε να ορίζεται από τις παγκόσμιες Ρυθμιστικές Αρχές ένα νέο πλαίσιο που έδινε περισσότερη έμφαση στην ουσιαστική κατανόηση της διαδικασίας σχεδιασμού με βάση την προσέγγιση της ποιότητας μέσω αυξημένων γνώσεων-δεδομένων και διαχείρισης διακινδύνευσης. Η σταθερή και αξιόπιστη αυτή προσέγγιση απέβλεπε σε μια αναπαραγωγίσιμη διαδικασία παραγωγής, με μειωμένο τον κίνδυνο απειλής για τη δημόσια υγεία από τυχαία ή μη-ελέγξιμα γεγονότα. Η Οδηγία Q8 της Διεθνούς Συνδιάσκεψης για την Εναρμόνιση των Ρυθμιστικών Απαιτήσεων (ICH), εισήγαγε τον όρο του «Χώρου Σχεδιασμού» (Design Space), με σημαντικό πρωταρχικό βήμα, όπως προαναφέρθηκε, τη διαφοροποίηση μεταξύ των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των παραγόντων της διεργασίας που είναι κρίσιμες ή όχι. Η Οδηγία Q9 περιλαμβάνει πιθανές προσεγγίσεις και εργαλεία για εντοπισμό και διαχείριση της διακινδύνευσης και τέλος η Q10 απευθύνεται στα συστήματα διαχείρισης ποιότητας από τη βιομηχανία, προκειμένου να διασφαλιστούν τα πρότυπα ποιότητας σε όλη τη διάρκεια κύκλου ζωής του προϊόντος. Η διάρθρωση των οδηγιών της ICH παρουσιάζεται παραστατικά στο Σχήμα 1-2.



**Σχήμα 1-2.** Διάγραμμα των οδηγιών Διεθνούς Συνδιάσκεψης για την Εναρμόνιση των Ρυθμιστικών Απαιτήσεων (ICH Quality Roadmap)

Συγκεκριμένα, σύμφωνα με την Οδηγία Q8, αναπτύσσεται η έννοια του Χώρου Σχεδιασμού, ο οποίος περιγράφεται στο φάκελο του προϊόντος στο σημείο της ανάπτυξης της διαδικασίας σχεδιασμού και των ελέγχων της διεργασίας (P.3.3), ενώ συμπληρωματικές πληροφορίες μπορούν να προστεθούν στο σημείο των ελέγχων των κρίσιμων βημάτων και των ενδιάμεσων προϊόντων (P.3.4). Οι έρευνες που βοήθησαν στην ανάπτυξή του, πρέπει να περιγράφονται στα τμήματα P.2.1-3 του φακέλου, όπως επίσης και η σχέση του με τη συνολική στρατηγική ελέγχου μαζί με την αιτιολόγηση των προδιαγραφών, αναπτύσσονται στο τμήμα P.5.6. Η απόδοση της διεργασίας πρέπει να απεικονίζεται σαφώς, ώστε να διασφαλίζεται η ικανοποίηση των προβλεπόμενων χαρακτηριστικών του προϊόντος. Με τη χρήση μαθηματικών μοντέλων και επίτευξη καινούριων παρατηρήσεων, η συντήρηση και ο έλεγχος του Χώρου Σχεδιασμού μπορούν να πραγματοποιούνται ως εσωτερικές διεργασίες της εταιρίας, με δεδομένο ότι δε μεταβάλλεται ο αρχικά ορισμένος Χώρος.

Στην Οδηγία Q9 περιγράφεται η συστηματική διαδικασία της αξιολόγησης, του ελέγχου, και της επικοινωνίας της διακινδύνευσης ποιότητας. Αυτά τα βήματα μπορούν να εφαρμοστούν σε όλα τα στάδια ανάπτυξης φαρμάκων, από τον αρχικό σχεδιασμό ως την παραγωγή, τη διανομή και την επιθεώρηση των διεργασιών κατά τον κύκλο ζωής των φαρμακευτικών και βιοτεχνολογικών προϊόντων. Επίσης, αναφέρονται και κάποια εργαλεία αξιολόγησης διακινδύνευσης, όπως τα HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points), “Worst Outcomes Analysis” και FMECA (Failure Mode Effects and Criticality Analysis), με έμφαση όχι στην επικύρωση των διεργασιών αλλά στη βαθιά κατανόηση και τον έλεγχο κινδύνων. Τέλος, η Οδηγία Q10 αναπτύσσει τους στόχους του συνολικού συστήματος ποιότητας, τονίζοντας πως όταν μια εταιρία επιλέγει να εφαρμόσει το QbD και ένα κατάλληλο σύστημα ποιότητας, εμφανίζονται σημαντικές ευκαιρίες για ενίσχυση της προσέγγισης των κανονισμών και της καινοτομίας, μέσω επιστημονικών μεθόδων και μεθόδων διαχείρισης της διακινδύνευσης [1], [6], [9], [13-14].

## 1.2 Σχεδιασμός Πειραμάτων (Design of Experiments, DOE)

Ένα από τα σημαντικότερα εργαλεία του QbD και της ανάπτυξης του Χώρου Σχεδιασμού είναι ο Σχεδιασμός Πειραμάτων (Experimental Design or Design of Experiments, DOE). Ορίζεται ως η μέθοδος που προτείνει μια σειρά πειραμάτων, στα οποία σημειώνονται ταυτόχρονα αλλαγές στις μεταβλητές εισόδου-σχεδιασμού ( $x$ : CMAs και CPPs), προκειμένου να εντοπισθούν αλλαγές στις μεταβλητές εξόδου-αποκρίσεις ( $y$ : CQAs). Στόχος του είναι ο προσδιορισμός των ελεγχόμενων μεταβλητών  $x$  (factors) που επηρεάζουν τις μεταβλητές εξόδου (responses), του μεγέθους και της διεύθυνσης της επίδρασης αυτής, έτσι ώστε οι αποκρίσεις να κυμαίνονται στην περιοχή των απαιτούμενων προδιαγραφών, ή η μεταβλητότητά τους να κυμαίνεται γύρω από την επιθυμητή τιμή-στόχο, ενώ παράλληλα η διεργασία να είναι ουσιαστικά ευσταθής (robust), χωρίς να επηρεάζεται από εξωτερικές αιτίες που προκαλούν μεταβλητότητα. Ο Σχεδιασμός Πειραμάτων (DOE) βρίσκει ευρεία εφαρμογή στο Σχεδιασμό και Ανάπτυξη Διεργασιών και Προϊόντων (Process & Product Design & Development), με πλεονεκτήματα την ουσιαστική βελτίωση της απόδοσης και του τρόπου εκτέλεσης της διεργασίας, τη σημαντική ελάττωση του χρόνου, των εξόδων ανάπτυξης, αλλά και της ανταπόκρισης σε εσωτερικές και εξωτερικές αλλαγές.

Όλοι όσοι συμμετέχουν στο Σχεδιασμό Πειραμάτων είναι βασικό, πριν την εκτέλεσή του, να έχουν σαφή ιδέα ποιοί είναι οι στόχοι του πειράματος, ποιές οι αποκρίσεις και οι παράγοντες που θα μελετηθούν, πώς θα εκτελεστεί το πείραμα και πώς θα αναλυθούν τα αποτελέσματα. Η διαδικασία που ακολουθείται, περιλαμβάνει τα στάδια της αναγνώρισης του προβλήματος, της επιλογής των CQAs και παραγόντων σχεδιασμού, του είδους σχεδιασμού που θα ακολουθηθεί, της εκτέλεσης των πειραμάτων, της ανάλυσης των αποτελεσμάτων και της εξαγωγής συμπερασμάτων και προτάσεων. Κατά τη διεξαγωγή των πειραμάτων, οι τιμές των παραγόντων σχεδιασμού μεταβάλλονται ταυτόχρονα, ενώ κάθε πείραμα περιλαμβάνει επαναλήψεις (replicates) των δοκιμών (runs) που προτείνονται, προκειμένου να εκτιμηθεί καλύτερα το πειραματικό σφάλμα και η μέση τιμή των αποκρίσεων. Επίσης, η πειραματική σειρά τυχαιοποιείται (randomization) προκειμένου να επαληθευτεί η στατιστική παραδοχή της ανεξαρτησίας των αποκρίσεων και των σφαλμάτων τους και να εξαλειφθούν οι επιπτώσεις των «θορύβων», αφού θεωρείται ότι κατανέμονται ισόποσα σε όλες τις πειραματικές συνθήκες. Επίδραση (effect) ενός παράγοντα ορίζεται ως η μεταβολή στην τιμή της απόκρισης, που προέρχεται από μεταβολή της τιμής του αντίστοιχου παράγοντα. Για την εκτίμηση των επιδράσεων αυτών χρησιμοποιείται και η Ανάλυση Διακύμανσης (Analysis of Variance, ANOVA), που προσδιορίζει τους παράγοντες που είναι σημαντικοί για τη διακύμανση των αποκρίσεων.

Τα παραγοντικά (factorial) και τα κλασματικά παραγοντικά (fractional factorial) DOEs ονομάζονται και «επιλογής» (screening), επειδή συμβάλλουν στον εντοπισμό των σημαντικών παραγόντων της διεργασίας από το σύνολο των υποψήφιων παραγόντων και είναι «δύο επιπέδων», δηλαδή ο κάθε παράγοντας,  $x_i$ , παίρνει μια χαμηλή τιμή (κωδικοποιημένη -1) και μια υψηλή (+1). Επίσης, υπάρχει η δυνατότητα εξέτασης της σημαντικότητας και ποιοτικών παραγόντων (qualitative), όπως είναι το είδος υλικού, η παρτίδα, ο προμηθευτής κ.ά. Στην περίπτωση των ποσοτικών (quantitative) παραγόντων, αν οι φυσικές τιμές παριστάνονται με  $X$  και οι κωδικοποιημένες με  $x$ , ο μετασχηματισμός από τη μία κατηγορία στην άλλη γίνεται με βάση τη σχέση:

$$x = [X - (X^+ + X^-)/2] / [(X^+ - X^-)/2] \quad (1-1)$$

όπου  $X^+$  και  $X^-$  είναι οι επιλεγμένες φυσικές τιμές, υψηλή και χαμηλή αντίστοιχα, με μονάδες στο φυσικό μέγεθος της εκάστοτε μεταβλητής. Σημειώνεται ότι προτιμάται η χρήση κωδικοποιημένων τιμών κατά την ανάλυση του πειράματος, γιατί με τον τρόπο αυτό οι

παράγοντες είναι ορθογώνιοι και οι επιδράσεις τους συγκρίσιμες, ανεξάρτητα από τα φυσικά μεγέθη, συμβάλλοντας στην ακρίβεια του τελικού μοντέλου πρόβλεψης που υπολογίζεται. Ωστόσο, οι τελικές εξισώσεις παλινδρόμησης με τους σημαντικούς παράγοντες σχεδιασμού (κύριες επιδράσεις) και πιθανές αλληλεπιδράσεις τους, μπορούν να εκφραστούν κατ' επιλογή σε κωδικοποιημένες ή φυσικές τιμές.

Παραγοντικά ονομάζονται τα πειράματα όπου μελετώνται όλοι οι συνδυασμοί των επιπέδων των παραγόντων και κλασματικά παραγοντικά αυτά που υπαγορεύουν μειωμένο αριθμό πειραμάτων, αποτελώντας ουσιαστικά υποσύνολο (κλάσμα) των πειραμάτων του αντίστοιχου παραγοντικού. Στην περίπτωση αυτή, η ανάλυση (resolution) του σχεδιασμού, και άρα ο τελικός αριθμός πειραματικών δοκιμών, πρέπει να επιλέγονται με προσοχή, γιατί με τη δραστηκή μείωση των δοκιμών μπορεί να αλληλεπικαλύπτονται κάποιες επιδράσεις (confound). Για λόγους «επιλογής» μπορούν να χρησιμοποιούνται μικρές αναλύσεις, δηλαδή λίγες πειραματικές δοκιμές, ενώ η μοντελοποίηση απαιτεί τη χρήση μεγαλύτερης ανάλυσης (τουλάχιστο IV ή V βαθμού). Επιπρόσθετα, για την «επιλογή» μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο Σχεδιασμός Plackett-Burman, που είναι ανάλυσης III, με αριθμό των προτεινόμενων δοκιμών πολλαπλάσιο του 4 και όχι του 2, όπως στα παραγοντικά πειράματα. Σημαντικό του πλεονέκτημα είναι ο περιορισμένος αριθμός δοκιμών για μεγάλο αριθμό παραγόντων, ωστόσο χωρίς το συνυπολογισμό αλληλεπιδράσεων. Τέλος, ένα άλλο είδος αποτελεί ο Σχεδιασμός Taguchi, που είναι τυπικά ορθογώνιος για τις κύριες επιδράσεις, αλλά όχι για τις αλληλεπιδράσεις και, ουσιαστικά, προέρχεται από τον κλασματικά παραγοντικό ή Plackett-Burman σχεδιασμό ( $L_{12}$ ). Ωστόσο, σημειώνεται πως η μεγαλύτερη συμβολή του Taguchi είναι ότι, βάσει της εξίσωσης απωλειών (loss function) και του εντοπισμού των θορύβων ως αναλυτικά εργαλεία, προάγει την ανάπτυξη ευσταθών διεργασιών.

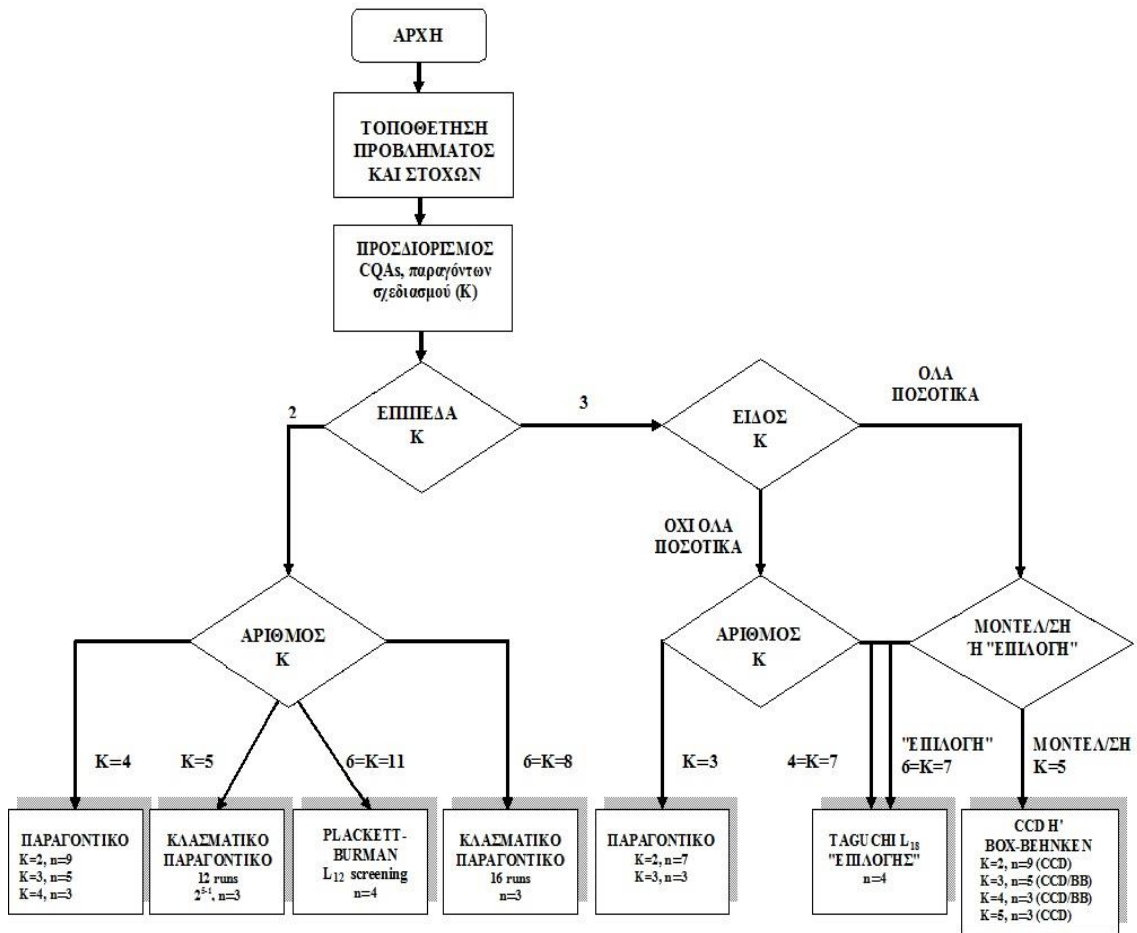
Στο Σχεδιασμό Πειραμάτων, κάθε πειραματική δοκιμή αντιστοιχεί και σε ένα σημείο. Τα σημεία αυτά κατηγοριοποιούνται σε: γωνιακά (corner points), όπου όλοι οι παράγοντες είναι στην ελάχιστη ή μέγιστη τιμή τους, στα κυβικά (cube points), με συνδυασμούς +1 και -1 που επιτρέπουν την εκτίμηση γραμμικών επιδράσεων και αλληλεπιδράσεων, αλλά όχι την καμπυλότητα, και τα κεντρικά σημεία (center points), με όλους τους παράγοντες ταυτόχρονα στο ενδιάμεσο των ακραίων τιμών τους, δηλαδή κωδικοποιημένα στο μηδέν. Τα κεντρικά σημεία είναι πολύ σημαντικά, γιατί επιτρέπουν τη μελέτη και ενός τρίτου επιπέδου, του μηδενικού, και άρα την υποψία καμπυλότητας στην επιφάνεια απόκρισης σε περίπτωση που η αντίστοιχη απόκριση είναι σημαντικά μεγαλύτερη ή μικρότερη από αυτή των γωνιακών σημείων [15-16].

Όταν βρεθεί το υποσύνολο των σημαντικών μεταβλητών της διεργασίας, που πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω, το επόμενο βήμα είναι η αριστοποίηση / βελτιστοποίηση (optimization), δηλαδή η εύρεση του συνδυασμού των συνθηκών λειτουργίας (operating conditions) που οδηγούν στη βέλτιστη απόδοση [11], [17]. Για τη βελτιστοποίηση αυτή, χρησιμοποιείται η μεθοδολογία της Επιφάνειας Απόκρισης (Response Surface Method, RSM), που αρχικά εφαρμόστηκε στη χημική βιομηχανία και γενικότερα τις βιομηχανίες διεργασιών (process industry). Ωστόσο, η δυνατότητα της μεθοδολογίας αυτής να εντοπίζει και μη-γραμμικές σχέσεις μεταξύ των παραγόντων σχεδιασμού, έχει σημαντική εφαρμογή ιδιαίτερα στη φαρμακοβιομηχανία, όπου η πλειοψηφία των διεργασιών είναι μη-γραμμικές, κυρίως όταν κινούνται εκτός των Κανονικών Συνθηκών Λειτουργίας τους. Δημιουργείται ένα εμπειρικό πολυωνυμικό μοντέλο που συσχετίζει τις αποκρίσεις (CQAs) με τις μεταβλητές σχεδιασμού (CMAs, CPPs) που έχουν σημαντικές επιδράσεις στις αποκρίσεις και τη διακύμανσή τους, με κύριες επιδράσεις, αλληλεπιδράσεις και τετραγωνικούς όρους. Τα δύο κύρια είδη είναι ο Σχεδιασμός Box-Wilson (ή Κεντρικός Σύνθετος Σχεδιασμός, Central Composite Design, CCD) και ο Σχεδιασμός Box-Behnken. Ο πρώτος μπορεί εύκολα να χρησιμοποιήσει δεδομένα από προηγούμενο παραγοντικό σχέδιο (sequential experiments), περιλαμβάνει επιπρόσθετα τα

αξονικά σημεία (axial points), που βοηθούν στη μελέτη των τετραγωνικών όρων (καμπυλότητα), και θεωρείται ο πιο αποτελεσματικός σχεδιασμός για μοντελοποίηση δευτέρου βαθμού ποσοτικών παραγόντων. Ο Σχεδιασμός Box-Behnken χρειάζεται τουλάχιστον τρεις παράγοντες, έχει λιγότερα σημεία για τον ίδιο αριθμό παραγόντων, οι οποίοι ποτέ δεν μελετώνται ταυτόχρονα στις υψηλές τους τιμές, ωστόσο δεν επιτρέπει τη συνέχεια μελέτης από παραγοντικό σχεδιασμό. Η περιληπτική απεικόνιση μιας ενδεδειγμένης συλλογιστικής για την επιλογή του κατάλληλου σχεδιασμού, παρουσιάζεται στο διάγραμμα του Σχήματος 1-3.

Ένα είδος Σχεδιασμού Επιφάνειας Απόκρισης είναι και ο Σχεδιασμός Μείγματος, που μελετά αποκρίσεις που συσχετίζονται με αλλαγές στις αναλογίες μειγμάτων, την ποσότητα του μείγματος ή και τις συνθήκες λειτουργίας. Στο σχεδιασμό αυτό, τα επίπεδα του κάθε παράγοντα δεν είναι ανεξάρτητα από του άλλου και εκφράζονται ως αναλογίες σε σχέση με τη συνολική ποσότητα του μείγματος, ώστε να διευκολυνθεί η αναγωγή των αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερες κλίμακες. Τα σημεία που περιλαμβάνει είναι: σημεία κορυφών (vertex points), δηλαδή όλα τα σημεία με ένα μόνο συστατικό, αξονικά (axial points), δηλαδή τα σημεία χωρίς ένα συστατικό, και κεντρικά σημεία, όπως περιγράφηκαν παραπάνω.

Στο Σχεδιασμό Μείγματος διακρίνονται οι σχεδιασμοί Simplex lattice, που έχουν τις περισσότερες πειραματικές δοκιμές στα όρια της πειραματικής περιοχής, και Simplex centroid, που προσθέτουν σημεία στο εσωτερικό της. Στην περίπτωση που υπάρχουν κάτω (ή πάνω) όρια στα συστατικά του μείγματος, αυξάνοντας τη συσχέτιση των συντελεστών, αντί για τις αναλογίες των μειγμάτων, συστήνεται να χρησιμοποιούνται τα «ψευδοσυστατικά» (pseudocomponents), μειώνοντας αυτές τις συσχετίσεις με τέτοιο μετασχηματισμό των δεδομένων, ώστε το κάτω όριο κάθε συστατικού να ορίζεται το μηδέν [15-16]. Ιδιαίτερα στη φαρμακοβιομηχανία, όπου η πλειοψηφία των προϊόντων είναι μείγματα, και ειδικά στην περίπτωση των δισκίων, μείγματα κόνεων της δραστικής ουσίας (API) και των εκδόχων, η χρήση του Σχεδιασμού Μείγματος είναι πολύ σημαντική για την πρωταρχική μελέτη και στη συνέχεια τη βελτιστοποίηση των διεργασιών. Ουσιαστικά, παράγονται πολυπαραγοντικά μοντέλα που συσχετίζουν τα CQAs με τις παραμέτρους που κρίνονται σημαντικές, δηλαδή τις αναλογίες μειγμάτων αλλά και τις παραμέτρους διεργασιών και υλικών, όπως π.χ. η κατανομή του μεγέθους σωματιδίων και η υγρασία [18-19].



**Σχήμα 1-3.** Διάγραμμα συλλογιστικής για επιλογή κατάλληλου Σχεδιασμού Πειραμάτων  
 Πηγή: S. Schmidt, M. Kiemele, C. Grandone [15]

## 1.3 Προσδιορισμός Προδιαγραφών με τη Μέθοδο «6 σίγμα»

Όπως προαναφέρθηκε, σύμφωνα με τη φιλοσοφία του Ποιοτικού Σχεδιασμού, η ποιότητα μιας φαρμακευτικής ουσίας και του τελικού προϊόντος καθορίζεται από το σχεδιασμό, την ανάπτυξη, τους “in-process” ελέγχους και ελέγχους Ορθής Κατασκευαστικής Πρακτικής (GMP), την αξιολόγηση της διαδικασίας και φυσικά, την ικανοποίηση των τελικών προδιαγραφών [2]. Η μεγάλη σημασία των CQAs και της επίδρασής τους στην ποιότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος, ανάγει σε πολύ σημαντικό το σωστό προσδιορισμό των προδιαγραφών αυτών, οι οποίες πρέπει να αξιολογούνται σύμφωνα με τις οδηγίες των Ρυθμιστικών Αρχών, να δικαιολογούνται επαρκώς και να επαναξιολογούνται συνεχώς, προκειμένου να κατανοηθεί ουσιαστικότερα η διαδικασία ανάπτυξης του προϊόντος και να επιτευχθεί η συνεχής βελτίωσή του [20].

### 1.3.1 Γενόσημα Φάρμακα

Ειδικά στην περίπτωση των γενόσημων φαρμάκων, η ικανοποίηση των προδιαγραφών είναι πολύ κρίσιμη για τη γρήγορη και αποτελεσματική ανάπτυξη και επιτυχή απελευθέρωσή τους στην αγορά. Τα προϊόντα αυτά θεωρούνται θεραπευτικά ισοδύναμα με τα πρωτότυπα φάρμακα, δηλαδή βιοϊσοδύναμα, φαρμακευτικά ισοδύναμα σε ασφάλεια, αποτελεσματικότητα, αξιοπιστία, φαρμακοτεχνική μορφή, τρόπο χορήγησης, αντοχή και καθαρότητα, καθώς επίσης θεωρείται ότι κατασκευάζονται κάτω από τα ίδια αυστηρά πρότυπα Ορθής Κατασκευαστικής Πρακτικής. Μια εταιρία έχει τη δυνατότητα να κατασκευάσει γενόσημο προϊόν για την αγορά, μόνο όταν λήξει η συνήθως δεκαετής προστασία του διπλώματος ευρεσιτεχνίας (πατέντας) και των προνομίων αποκλειστικότητας της εταιρίας που παράγει το αντίστοιχο πρωτότυπο (τυπικά πρόκειται για περίπου 10 έτη από την ημερομηνία πρώτης έγκρισης).

Μετά τη λήξη της νομοθετημένης αποκλειστικότητας, ο παραγωγός του γενόσημου προϊόντος μπορεί να αιτηθεί στις αντίστοιχες Ρυθμιστικές Αρχές (ΕΟΦ, ΕΜΕΑ, FDA κτλ.) την κυκλοφορία του στην αγορά. Καθώς τα γενόσημα είναι οικονομικότερα από τα αντίστοιχα πρωτότυπα, αλλά όχι ιδιαίτερα ανταγωνιστικά μεταξύ τους σε τιμή, λόγω αυστηρών νομικών πλαισίων και του συστήματος τιμολόγησης, δίνεται προτεραιότητα από τις εταιρίες που τα παράγουν σε στρατηγικές αποτελεσματικότητας εσωτερικών λειτουργιών κατά το σχεδιασμό και την παραγωγή τους, μείωση του συνολικού κόστους, μέγιστη απορρόφηση δεδομένων, εσωτερικών και εξωτερικών γνώσεων (“know-how”), διαφοροποίηση από άλλα αντίστοιχα προϊόντα, επενδύσεις σε Διαχείριση Ποιότητας και χρήση σύγχρονων εργαλείων και μεθόδων, όπως είναι ο Ποιοτικός Σχεδιασμός και ο Χώρος Σχεδιασμού.

Τα γενόσημα χρησιμοποιούνται ευρέως από τα συστήματα υγείας σε όλον τον κόσμο, ως αποτελεσματικές εναλλακτικές λύσεις έναντι των ακριβότερων πρωτότυπων φαρμάκων. Κυκλοφορούν, είτε με τη διεθνώς εγκεκριμένη μη-ειδικευμένη επιστημονική ονομασία (International Non-proprietary Name-INN), είτε με νέο εμπορικό σήμα και ονομασία, οπότε και ονομάζονται “Branded Generics”. Η αύξηση της διαθεσιμότητας και του εύρους τους στην ευρωπαϊκή αγορά κρίνεται ουσιαστική για την παρεχόμενη φαρμακευτική φροντίδα, καθώς η συνύπαρξη των γενόσημων και των πρωτότυπων φαρμάκων των οποίων η προστασία της πατέντας έχει λήξει, αποτελεί κρίσιμη παράμετρο για τη συγκράτηση των φαρμακευτικών δαπανών αλλά και την υποκίνηση της καινοτομίας. Παράλληλα, η γήρανση του πληθυσμού και η δραματική αύξηση των δαπανών για την υγεία αναγκάζουν τις κυβερνήσεις σε όλο τον κόσμο να επανεξετάσουν τη βιωσιμότητα των συστημάτων παροχής υγειονομικής περίθαλψης, με τη χρήση των πιο προσιτών οικονομικά γενόσημων. Συγκεκριμένα,



παρατηρείται ότι το μερίδιο τους στην αγορά είναι σημαντικά υψηλότερο σε νεότερα μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Συγκεκριμένα, στην Ελλάδα για το 2012, τα γενόσημα φάρμακα κατείχαν το μερίδιο του 15% στις πωλήσεις της αγοράς φαρμάκου, όπου το μεγαλύτερο μερίδιο γενοσήμων είναι Branded Generics και ανήκει σε ελληνικές εταιρίες, ενώ των πρωτότυπων σε θυγατρικές πολυεθνικών. Αξίζει τέλος να αναφερθεί ότι σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στατιστικά δεδομένα, οι εισαγωγές φαρμάκων το 2011, ανήλθαν στα 2.9 δισ. ευρώ, παρουσιάζοντας μείωση κατά 10% και οι εξαγωγές στα 964 εκ. ευρώ, με αύξηση κατά 5%, αντίστοιχα [21].

### 1.3.2 Προδιαγραφές

Σύμφωνα με τον FDA, οι προδιαγραφές ορίζονται ως τα πρότυπα ποιότητας (έλεγχοι, αναλυτικές διαδικασίες και κριτήρια έγκρισης) που έχει αποδειχθεί ότι βεβαιώνουν την ποιότητα των πρώτων υλών, φαρμακευτικών ουσιών, ενδιάμεσων, τελικών προϊόντων σε όλη τη διάρκεια ζωής τους, καθώς και αντιδραστηρίων και άλλων συστατικών, όπως είναι οι συσκευασίες και τα “in-process” υλικά [22]. Επίσης, από τον ICH δίνεται έμφαση στο ρόλο των προδιαγραφών, ορίζοντάς τες ως τα Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας, που προτείνονται και δικαιολογούνται από τον παραγωγό και εγκρίνονται από τις Ρυθμιστικές Αρχές. Αποτελούν δεσμευτικά πρότυπα ποιότητας, που βεβαιώνουν ότι ο ασθενής θα λάβει την κατάλληλη αγωγή και δοσολογία και περιλαμβάνουν αριθμητικά όρια, εύρη τιμών ή άλλα κριτήρια για τους αντίστοιχους ελέγχους [2], [20].

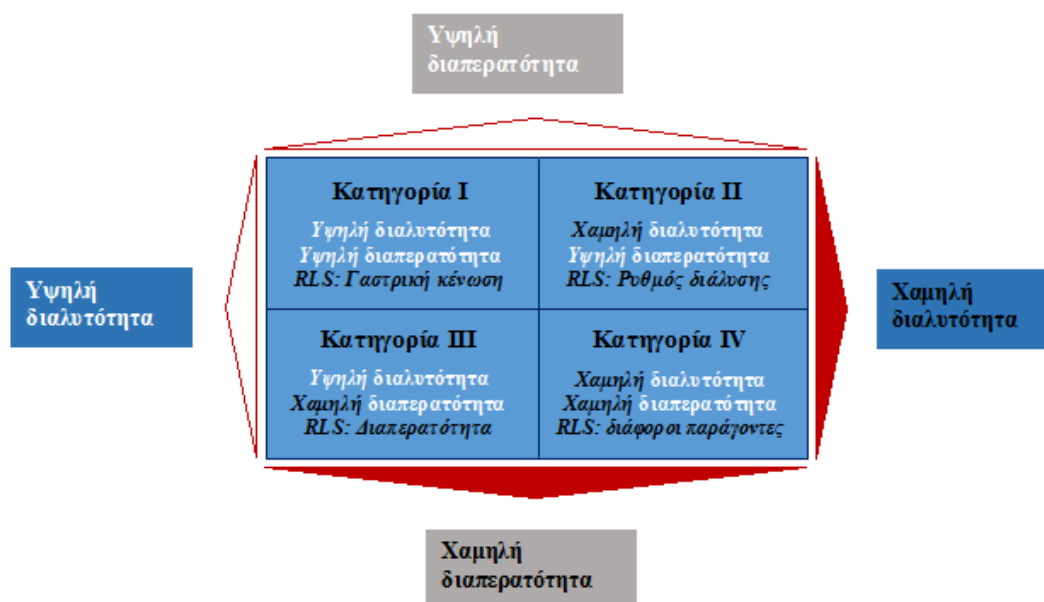
Η τιμή της μέτρησης που αντιστοιχεί στην επιθυμητή ποιότητα του αντίστοιχου χαρακτηριστικού, ονομάζεται τιμή-στόχος (nominal ή target value) και συνήθως περιορίζεται από ένα εύρος τιμών γύρω του, ώστε να μην υπάρχει ουσιαστική επίδραση στη λειτουργία ή την απόδοση της διεργασίας και του προϊόντος. Η μέγιστη τιμή αυτού του επιτρεπτού εύρους ονομάζεται ανώτερο όριο προδιαγραφών (Upper Specification Limit, USL) και η ελάχιστη, κατώτερο όριο προδιαγραφών (Lower Specification Limit, LSL) [23]. Αξίζει δε να σημειωθεί ότι, συχνά, οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ διαφορετικών παρτίδων ενός πρωτότυπου προϊόντος έχουν το ίδιο, αν όχι μεγαλύτερο, εύρος από τη στατιστικά υπολογισμένη και επιτρεπτή διαφορά μεταξύ ενός γενοσήμου και του αντίστοιχου φαρμάκου αναφοράς [24].

Τα βασικά βήματα που ακολουθούνται για τον προσδιορισμό των προδιαγραφών είναι ο προσδιορισμός των κρίσιμων χαρακτηριστικών προϊόντος και διεργασιών, η αξιολόγηση των απαιτήσεων των Ρυθμιστικών Αρχών και της σταθερότητας του τελικού προϊόντος. Παραδείγματα φυσικών προδιαγραφών είναι ο έλεγχος των κρυσταλλικών πολύμορφων και του μεγέθους σωματιδίων, χημικών προδιαγραφών είναι ο έλεγχος του API, της ομοιομορφίας του περιεχομένου (content uniformity) και των παραπροϊόντων (impurities) και, τέλος, μικροβιολογικών προδιαγραφών είναι η συνολική αερόβια μέτρηση και το ποσοστό των συντηρητικών. Επίσης, πολύ συνήθεις είναι οι προδιαγραφές που αφορούν σε CQAs, όπως η μηχανική αντοχή, ο ρυθμός διάλυσης, η ευθρυπτότητα, η αποσάθρωση κ.ά. Οι παγκόσμιες Ρυθμιστικές Αρχές έχουν δημοσιεύσει μια πληθώρα πληροφοριών που αφορούν σε αυτό το θέμα και συνεχώς τις ανανεώνουν. Παράλληλα, οι αντίστοιχοι φορείς κάθε χώρας μπορούν να προσθέτουν παρατηρήσεις και πληροφορίες, εμπλουτίζοντας τις πηγές της αμερικάνικης και ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (U. S. και European Pharmacopoeia), με ιδιαίτερες απαιτήσεις για συγκεκριμένα προϊόντα [20], [22], [25-26].

## 1.4 Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (Biopharmaceutics Classification System, BCS)

Δύο από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που προσδιορίζουν την ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων και κατέχουν σημαντική θέση στην QbD σύνθεση και ανάπτυξή τους, είναι η βιοδιαθεσιμότητα (bioavailability, BA) και η βιοϊσοδυναμία (bioequivalence, BE) τους. Βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου σε στερεή μορφή, ορίζεται ως το ποσοστό της δόσης του που φτάνει στο κυκλοφορικό σύστημα του οργανισμού και εξαρτάται από την αποδέσμευση της φαρμακευτικής ουσίας, την ισορροπία ανάμεσα στο ρυθμό διάλυσης, μεταβολισμού και απορρόφησης, τη διαλυτότητά του στα γαστρεντερικά υγρά καθώς και τη διαπερατότητά του στις μεμβράνες του ανθρώπινου συστήματος. Βιοϊσοδυναμία ορίζεται ως η απουσία σημαντικής διαφοράς στο ρυθμό και την έκταση με την οποία η δραστική ουσία στα φαρμακευτικά ισοδύναμα σκευάσματα γίνεται διαθέσιμη στο κυκλοφορικό σύστημα, όταν αυτά χορηγούνται με την ίδια μοριακή δόση (molar dose), κάτω από παρόμοιες συνθήκες, σε μια κατάλληλα σχεδιασμένη μελέτη. Το μέγεθος της σπουδαιότητας των μελετών βιοϊσοδυναμίας των γενόσημων φαρμάκων με τα αντίστοιχα πρωτότυπα, εκτιμάται αναλογιστεί κανείς ότι παρέχεται πλέον η δυνατότητα μείωσης των επαναλήψεων εκτεταμένων *in-vivo* πειραμάτων σε ανθρώπους και ζώα, κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις και με την παράλληλη διασφάλιση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους. Αυτά τεκμηριώνονται απόλυτα από τις Ρυθμιστικές Αρχές κατά τη διάρκεια των αδειοδοτικών διαδικασιών και επαληθεύονται από την ασφαλή και χωρίς προβλήματα παρουσία των φαρμάκων αυτών στις διεθνείς αγορές επί σειρά ετών.

Το 1995 ο Amidon και οι συνάδελφοί του αναγνώρισαν ότι η διαλυτότητα (solubility) και η διαπερατότητα (permeability) των φαρμάκων είναι καθοριστικοί παράγοντες της βιοδιαθεσιμότητάς τους και εισήγαγαν το Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (Biopharmaceutics Classification System, BCS) [27]. Πρόκειται για ένα σύστημα ταξινόμησης των φαρμακευτικών ουσιών σε τέσσερις κλάσεις (κατηγορίες) ανάλογα με αυτά τα δύο χαρακτηριστικά τους (Σχήμα 1.4). Αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο, τόσο για τη φαρμακευτική βιομηχανία, όσο και για τις παγκόσμιες Ρυθμιστικές Αρχές (US Food and Drug Administration, FDA, European Medicines Agency-EMA και World Health Organization-WHO), οι οποίες και το υιοθέτησαν άμεσα, προκειμένου να θέσουν τα πρότυπα για τη βιοδιαθεσιμότητα και βιοϊσοδυναμία των από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων άμεσης αποδέσμευσης [28-33].



Σχήμα 1-4. Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης [33]

Στο σημείο αυτό, πρέπει να τονιστεί η διαφορά μεταξύ των εννοιών της διάλυσης (dissolution) και της διαλυτότητας (solubility). Ο ρυθμός διάλυσης είναι μια ποσότητα κινητικής του φαρμάκου, η οποία εισάγεται ως κύριος παράγοντας στα ισοζύγια μάζας που διαμορφώνονται κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου στον ανθρώπινο οργανισμό. Η διαλυτότητα έχει θερμοδυναμική φύση και ισούται με την υψηλότερη συγκέντρωση της ουσίας σε διάλυμα σε ισορροπία με τη συγκέντρωση της αδιάλυτης ουσίας, σε συγκεκριμένη θερμοκρασία και πίεση. Όταν η διαλυτότητα αφορά σε δραστική ουσία (API) χορηγούμενου από του στόματος φαρμάκου, εκτός από αυτήν την ισορροπία, συνυπολογίζεται και η αλληλεπίδρασή της με άλλες ουσίες, APIs και έκδοχα. Σημειώνεται ότι οι ορισμοί για την υψηλή διαλυτότητα παρουσιάζουν μικρές διαφορές μεταξύ της εκάστοτε Ρυθμιστικής Αρχής. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τον FDA, θεωρείται ότι η διαλυτότητα έχει υψηλή τιμή όταν η υψηλότερη δόση της ουσίας είναι διαλυτή σε 250 ml ή λιγότερο ενός υδατικού μέσου με pH μεταξύ 1-7.5. Κατά τις οδηγίες του EMEA, μια φαρμακευτική ουσία θεωρείται ότι έχει υψηλή διαλυτότητα όταν η μέγιστη ποσότητα χορηγούμενου φαρμάκου άμεσης αποδέσμευσης διαλύεται πλήρως σε 250 ml ρυθμιστικού διαλύματος με pH 1–6.8 (1.2, 4.5 και 6.8) και θερμοκρασία 37±1°C. Τέλος, για τον WHO, μια ουσία θεωρείται πολύ διαλυτή, όταν η μέγιστη δόση που συνιστάται σύμφωνα με την “WHO Model List of Essential Medicines” ή που διατίθεται στην αγορά, διαλύεται σε 250 ml ή λιγότερο σε υδατικό μέσο με pH 1.2–6.8, σε θερμοκρασία 37±1°C [31-32].

Η διαπερατότητα (permeability) του φαρμάκου στις μεμβράνες καθορίζεται με διάφορες χρονοβόρες μεθόδους, όπως οι μελέτες φαρμακοκινητικής σε δείγματα ανθρώπων, σε συνδυασμό με μελέτες ισοζυγίων μάζας και βιοϊσοδυναμίας, *in-vivo* ή *in-situ* μελέτες εντερικής αιμάτωσης σε κατάλληλα δείγματα ζώων, *in-vitro* μεθόδους διαπερατότητας σε εντερικούς ιστούς, μελέτες διείσδυσης σε επιθηλιακά κύτταρα, όπως τα Caco-2 και TC-7, και με *in-silico* προσδιορισμό. Σύμφωνα με τον FDA, απουσία αποδείξεων αστάθειας στο GIT, μια ουσία θεωρείται με υψηλή διαπερατότητα όταν η απορρόφησή της σε ανθρώπους ορίζεται σε ποσοστό τουλάχιστο 90% της χορηγούμενης δόσης, βάσει μοντέλων ισοζυγίων μάζας ή σε σύγκριση με την ενδοφλέβια δόση αναφοράς. Το αντίστοιχο ποσοστό για τον EMEA ορίζεται 85%, ενώ ενθαρρύνεται η απόδειξη βιοϊσοδυναμίας μεταξύ υδατικών και στερεών μορφών χορηγούμενων από το στόμα, προκειμένου να προσδιοριστεί ότι τα όρια απορρόφησης, λόγω

των χαρακτηριστικών της φαρμακοτεχνικής μορφής, είναι αμελητέα. Παράλληλα, συστήνονται και έρευνες *in-vitro* διαπερατότητας με πρότυπα αναφοράς (reference standards). Τέλος, με το ποσοστό του 85% συμφωνεί και ο WHO στην Οδηγία “Multisource document” [34].

Αναφορικά με τις ουσίες της BCS κλάσης I, το στάδιο που ελέγχει το ρυθμό της απορρόφησης είναι η διάλυση και σε περίπτωση αυξημένου ρυθμού αυτής, είναι η γαστρική κένωση. Για τις ουσίες της κλάσης II, το στάδιο που ελέγχει το ρυθμό της απορρόφησης είναι ο ρυθμός διάλυσης, εκτός από τις περιπτώσεις πολύ υψηλής δοσολογίας. Τα πεπτίδια και οι πρωτεΐνες που κυρίως αποτελούν την κλάση III, έχουν ως καθοριστικό στάδιο του ρυθμού απορρόφησης τη διαπερατότητα. Τέλος, οι ουσίες της κλάσης IV παρουσιάζουν πολλά προβλήματα και είναι σχετικά σπάνιες στην αγορά με μορφή χορηγούμενη από το στόμα, καθώς απαντώνται κυρίως σε παρεντερική μορφή χορήγησης, μαζί με πρόσθετες ουσίες που βελτιώνουν της διαλυτότητα.

Το 2005, οι Wu και Benet [35] έδωσαν έμφαση στο μεταβολισμό των φαρμάκων, ένα μέγεθος πολύ σημαντικό για την πορεία και την αποτελεσματικότητά τους. Πρότειναν, λοιπόν, μια τροποποίηση του BCS, το Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS), που έχει ως κριτήρια διαχωρισμού των ουσιών τη διαλυτότητα και το μεταβολισμό τους. Η βασική ιδέα προέρχεται από την παρατήρηση ότι, η πλειοψηφία των ουσιών που έχουν υψηλή διαπερατότητα (κλάσεις I και II) αποβάλλονται κυρίως μέσω του μεταβολισμού, ενώ οι ουσίες με κλάσεις III και IV αποβάλλονται αμετάβλητες από τα ούρα και τη χολή.

Ο FDA χρησιμοποίησε το BCS για τη δημιουργία οδηγιών για ισοδύναμα (waivers) της *in-vivo* βιοδιαθεσιμότητας (BA) και βιοϊσοδυναμίας (BE) χορηγούμενων από το στόματος φαρμάκων άμεσης αποδέσμευσης της κλάσης I. Τα φάρμακα αυτά, εκτός από υψηλή διαλυτότητα και διαπερατότητα, παρουσιάζουν και γρήγορη διάλυση. Συνεπώς, η απόφαση ισοδύναμου για *in-vivo* έλεγχο BA/BE γίνεται βάσει αυτών των τριών χαρακτηριστικών, δηλαδή ενός θερμοδυναμικού μεγέθους (διαλυτότητα), ενός μεγέθους μεταφοράς μάζας (διαπερατότητα) και ενός μεγέθους κινητικής (ρυθμός διάλυσης). Μια βασική υπόθεση του BCS είναι ότι, εάν δύο ουσίες παρουσιάζουν τις ίδιες καμπύλες ρυθμού διάλυσης στο GIT, θα έχουν και τις ίδιες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του αίματος μετά τη χορήγηση από το στόμα. Οι ουσίες αυτές ορίζονται ως «βιοϊσοδύναμες» [28]. Συγκεκριμένα, αναφορικά με στερεές μορφές, άμεσης αποδέσμευσης, ίδιας φαρμακοτεχνικής μορφής, που έχει αποδειχθεί ότι έχουν ίδια προφίλ συγκέντρωσης στο GIT, οι χρονοβόρες και ακριβές *in-vivo* μελέτες BA/BE της δραστικής του υπό μελέτη φαρμάκου και του φαρμάκου αναφοράς (comparator) που βρίσκεται στη λίστα “WHO prequalification of medicines program (PQP)” μπορούν να αντικατασταθούν με *in-vitro* έρευνες ρυθμού διάλυσης [36]. Το BCS παρέχει τέτοια ισοδύναμα (biowaivers) για τις κλάσεις I, II και III κάτω από συγκεκριμένες προϋποθέσεις. Λόγω του αυξανόμενου αριθμού των διαδικασιών για την έγκριση των γενοσήμων, η Οδηγία EMEA [37] ορίζει τις συνθήκες που οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας θεωρούνται απαραίτητες για τον καθορισμό απαιτήσεων κατά το σχεδιασμό, τη μορφοποίηση και την αξιολόγηση του τελικού προϊόντος, παρέχοντας έτσι μια πιο ξεκάθαρη τακτική πάνω σε ειδικά θέματα, όπως οι συνθήκες νηστείας ή μη κατά την πρόσληψη του φαρμάκου, οι αναλυτικές μέθοδοι επιλογής για κρυσταλλικά εναντιομερή, τα δεδομένα μεταβολισμού και αντοχής, παράλληλες έρευνες διαφορετικών δοσολογιών για μελέτη των ορίων ανοχής, μεταβλητών εξαρτημένων από το χρόνο ή τη δόση κ.ά. [38].

Σύμφωνα με τον ΕΟΦ, η δραστική ουσία του γενοσήμου πρέπει να είναι είτε πανομοιότυπη με το πρωτότυπο, είτε διαφορετικό άλας εφόσον όμως ανήκουν και τα δύο στην κλάση I, με μεγάλο ρυθμό διάλυσης (>85% σε 30 min). Επιπρόσθετα, η δραστική ουσία μπορεί να ανήκει στην κλάση III εφόσον έχει πολύ μεγάλο ρυθμό διάλυσης (>85% σε 15 min), ίδια

ποιοτικά και ποσοτικά έκδοχα που μπορούν να επηρεάσουν τη συμπεριφορά του φαρμάκου (π.χ. κινητικότητα στο GIT, συμπλοκοποίηση με τη δραστική, απορροφητικότητα, διαπερατότητα στις μεμβράνες κ.ά., όπως mannitol, sorbitol και επιφανειοδραστικά) και παρόμοια τα υπόλοιπα έκδοχα. Αν στις κλάσεις I και III δεν αναμένονται *in-vitro* - *in-vivo* συσχετισμοί (*In-Vitro* - *In-Vivo* Correlations, IVIVC), δηλαδή ευθεία συσχέτιση της *in-vitro* με την *in-vivo* συμπεριφορά, αυτές οι προϋποθέσεις του ρυθμού διάλυσης διασφαλίζουν ότι η διάλυση δεν θα αποτελέσει το βήμα που περιορίζει τη διαδικασία απορρόφησης [33], [37], [39-40]. Επίσης, σύμφωνα με τον EMEA, αντί για υψηλή διαπερατότητα, η απόδειξη υψηλής απορρόφησης σε ανθρώπους προτιμάται σε εφαρμογές biowaiver της BCS κλάσης I. Ολοκληρωμένη θεωρείται η απορρόφηση που μετράται μεγαλύτερη ή ίση με 85% της χορηγούμενης δόσης και πρέπει να δικαιολογείται βάσει αξιόπιστων ερευνών σε ανθρώπους και δεδομένων απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας ή ισοζυγίων μάζας. Στο BDDCS, η έκταση του μεταβολισμού μπορεί επίσης να δικαιολογήσει την έννοια της ολοκληρωμένης απορρόφησης, εάν μεταβολίζεται μεγαλύτερο ή ίσο ποσοστό του 85% της δόσης από το στόμα, από τα ένζυμα CYP450 και/ή Phase-2. Επιπρόσθετα, αναγνωρίζεται ότι υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος ακατάλληλης απόφασης για biowaiver στα φάρμακα της κλάσης BCS III σε σχέση με της I, συμπεριλαμβανόμενου του ενδεχόμενου απορρόφησης σε συγκεκριμένο σημείο, αλληλεπιδράσεων στο σημείο αυτό, αλλά και επικείμενων θεραπευτικών κινδύνων [37], [41-42].

## 1.5 Στρατηγική Ελέγχου Διεργασίας (Process Control Strategy)

Στα πλαίσια της QbD ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων, μετά την ολοκλήρωση του σχεδιασμού και της ανάπτυξης ενός αποτελεσματικού Χώρου Σχεδιασμού, ακολουθεί το στάδιο της παραγωγής, ο αποτελεσματικός έλεγχος του οποίου είναι πολύ σημαντικός για τη διασφάλιση μιας ευέλικτης και σταθερά ποιοτικής διεργασίας και τελικού προϊόντος. Σύμφωνα με την Οδηγία ICH Q10 του EMEA, ως Στρατηγική Ελέγχου (Control Strategy) ορίζεται ένα σχεδιασμένο σύνολο ελέγχων, που προέρχεται από τις γνώσεις και τη βαθιά κατανόηση του προϊόντος και της διεργασίας παραγωγής του, διασφαλίζοντας την ποιότητα και την απόδοσή τους. Συγκεκριμένα, σχεδιάζεται έτσι ώστε να διασφαλίζει ότι ένα προϊόν με την επιθυμητή ποιότητα θα παράγεται με συνέπεια. Τα στοιχεία αυτά περιγράφονται και αιτιολογούνται στο φάκελο του φαρμάκου (τμήμα P.2) και περιλαμβάνουν ελέγχους των πρώτων υλών (S και P.4), των ενδιάμεσων υλικών (in-process), των συστημάτων συσκευασίας και περιεκτών, καθώς και τις τελικές προδιαγραφές (P.5.6). Επίσης, πρέπει να ελέγχονται και οι επιμέρους διεργασίες που επηρεάζουν την τελική ποιότητα (π.χ. η κατανομή του μεγέθους σωματιδίων στο ρυθμό διάλυσης) καθώς και να υπάρχει ένα σύστημα παρακολούθησης σε τακτά χρονικά διαστήματα για την επαλήθευση των πολυπαραγοντικών μοντέλων πρόβλεψης (P.3.3-4). Είναι προφανές, ότι οι έλεγχοι αυτοί πρέπει οπωσδήποτε να περιλαμβάνουν τα CPPs και CMAs, που έχουν εντοπιστεί από τα πρώτα στάδια σχεδιασμού του προϊόντος.

Μια σωστή και αποτελεσματική αντιμετώπιση της διαδικασίας ανάπτυξης οδηγεί σε κατανόηση και των πηγών της μεταβλητότητας, ο οποίες μπορεί να επηρεάζουν την τελική ποιότητα και πρέπει να προσδιορίζονται, να κατανοούνται και φυσικά να ελέγχονται. Η ουσιαστική κατανόηση της διεργασίας μπορεί να προσφέρει μια πολύ αποτελεσματική εναλλακτική, όπου με το σχεδιασμό ενός προσαρμοστικού βήματος ελέγχου, να είναι ανεκτή η μεταβλητότητα των υλικών εισόδου (input materials) και να διασφαλίζεται η σταθερότητα της ποιότητας, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ανάγκη για εξονυχιστικούς ελέγχους των τελικών προϊόντων, όμως διατηρώντας τους ελέγχους υπό τα πρότυπα του GMP. Για παράδειγμα, η αποσάθρωση μπορεί να υποκαθιστά το ρυθμό διάλυσης για δισκία με ταχεία αποσάθρωση και πολύ διαλυτές ουσίες. Επίσης, η ομοιομορφία της δόσης που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της παραγωγής μπορεί να ελέγχεται σε πραγματικό χρόνο (π.χ. με έλεγχο της διακύμανσης βάρους και ανάλυσης φασματοσκοπίας εγγύς-υπέρυθρου, NIR) αντί για αυξημένους τελικούς ελέγχους [5].

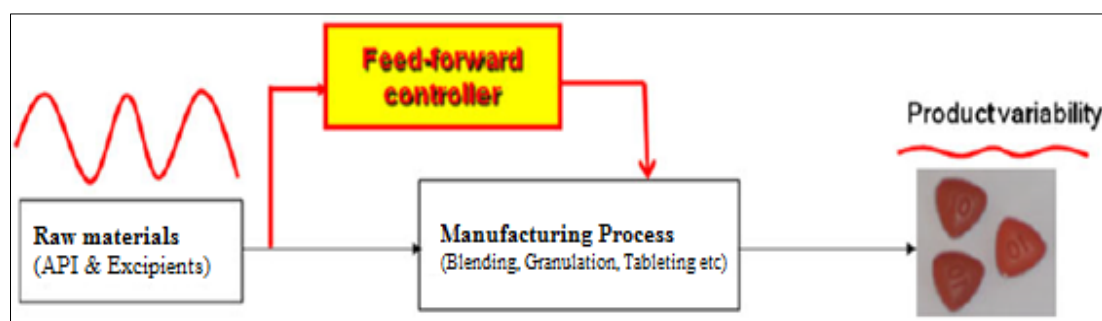
Σε αυτά τα πλαίσια, οι μέθοδοι του Σχεδιασμού Πειραμάτων (DOE) είναι στενά συνδεδεμένες με τις μεθόδους Στατιστικού Ελέγχου της Διεργασίας (Statistical Process Control, SPC). Για παράδειγμα, αν μια διεργασία είναι υπό στατιστικό έλεγχο, δηλαδή λειτουργεί με παρουσία μόνο τυχαίων αιτιών μεταβλητότητας (chance causes of variation), αλλά εξακολουθεί να έχει χαμηλή ικανότητα, είναι αναγκαίο να μειωθεί η μεταβλητότητα, να βρεθεί η υποκείμενη πρωταρχική αιτία (root cause) του προβλήματος και να αντιμετωπιστεί με τη χρήση Χαρτών Ελέγχου (Control Charts) και ενός σχεδίου δράσης, για πιθανές καταστάσεις εκτός ελέγχου (Out-of-Control-Action Plan). Είναι συχνό το φαινόμενο, οι περισσότερες διεργασίες να μη λειτουργούν σε κατάσταση στατιστικού ελέγχου και η τακτική και προσεκτική χρήση των Χαρτών Ελέγχου συμβάλλει στον εντοπισμό καθορισμένων αιτιών (assignable causes), ώστε αυτές να εξαλειφθούν, η μεταβλητότητα να μειωθεί ή να προστεθούν τα κατάλληλα προσαρμοστικά βήματα, ώστε τελικά να βελτιωθεί η διεργασία [23].

Σημειώνεται ότι δεν υπάρχει καμία σχέση μεταξύ των ορίων προδιαγραφών (USL, LSL), που προσδιορίζονται από παράγοντες εκτός της διεργασίας, και των ορίων ελέγχου (UCL, LCL) στα Διαγράμματα ή Χάρτες Ελέγχου. Τα άνω και κάτω όρια ελέγχου (Upper και Lower Control Limit, UCL, LCL) υπαγορεύονται από τη φυσική μεταβλητότητα της διεργασίας, που,

με τη σειρά τους, είναι τα ίδια με τα «3-σίγμα» όρια, σύμφωνα με τον «Κανόνα 6 σίγμα», όπου «σίγμα» η διακύμανση. Πρόκειται για μια μέθοδο που αποσκοπεί στη μείωση της μεταβλητότητας της διεργασίας, ώστε μακροπρόθεσμα να παράγονται όχι περισσότερο από 3.4 ppm εκτός προδιαγραφών. Όσο η διακύμανση της διεργασίας αυξάνεται από μηδέν σε έξι, η μεταβλητότητά της γύρω από τη μέση τιμή-στόχο μειώνεται, γεγονός που είναι το «κλειδί» για μια σταθερά ποιοτική διεργασία [23], [43].

Η Μηχανική Ελέγχου της Διεργασίας (Engineering Process Control) βασίζεται στην υπόθεση ότι είναι δυνατή η πρόβλεψη της επόμενης παρατήρησης, ενώ παράλληλα υπάρχουν και παράγοντες που μπορούν να μεταβληθούν κατάλληλα και να επιδράσουν στο τελικό αποτέλεσμα. Συνδυάζεται με το Στατιστικό Έλεγχο (Statistical Control), δημιουργώντας ένα δυναμικό μοντέλο, το οποίο συνδέει δυναμικά τις πολλαπλές μεταβλητές εισόδου και εξόδου. Με βάση πληροφορίες για την τρέχουσα κατάσταση του συστήματος (από ανατροφοδότηση, feedback), γίνεται προσαρμογή των χειραγωγήσιμων μεταβλητών (manipulative variables) του, ώστε να μειωθεί η μεταβλητότητα γύρω από την τιμή-στόχο των μεταβλητών εξόδου. Οι Χώροι Σχεδιασμού και Ελέγχου φυσικά αλληλοσυσχετίζονται, καθώς ο Χώρος Ελέγχου πρέπει να ορίζεται σαφώς στο χώρο των CQAs και να βρίσκεται εντός των ορίων των προδιαγραφών, δηλαδή του Χώρου Σχεδιασμού (Σχήμα 1-1).

Τα όρια του Χώρου Ελέγχου είναι αυτά που μεγιστοποιούν την ικανότητα της διεργασίας ( $C_{pk}$ ), μέσω ενός συστήματος διορθωτικών και προληπτικών ενεργειών (Corrective Action and Preventive Action, CAPA), που προκύπτει από την έρευνα των αστοχιών, απορρίψεων, επιστροφών, σημαντικών αποκλίσεων, παρατηρήσεων και επιθεωρήσεων προϊόντων. Συγκεκριμένα, αναδραστικός έλεγχος (FeedBack control, FB) ορίζεται κάθε έλεγχος και τροποποίηση της διεργασίας ή του συστήματος βάσει των αποτελεσμάτων ή των επιδράσεών του. Έλεγχος πρόδρασης (Feed Forward control, FF) είναι κάθε έλεγχος και τροποποίηση της διεργασίας από τα αναμενόμενα αποτελέσματα ή τις επιδράσεις του [6]. Ο έλεγχος FB μπορεί να αντιμετωπίσει γνωστές και άγνωστες διαταραχές, προσαρμόζοντας τις παραμέτρους της διεργασίας βάσει του σφάλματος ανάμεσα στα επιθυμητά και τα καταγραφόμενα τελικά χαρακτηριστικά του προϊόντος, ωστόσο στηρίζεται σε μια καθυστερημένη απόκριση και ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη απόδοση της παραγωγής. Αντίθετα, ο έλεγχος FF προσαρμόζει τις παραμέτρους της διεργασίας βάσει των αλλαγών των ιδιοτήτων των πρώτων υλών ή αντίστροφα, συμβάλλοντας στην έγκαιρη μείωση της επίδρασης της μεταβλητότητας ανά παρτίδα των υλικών αυτών, πριν την παραγωγή της παρτίδας, όπως φαίνεται παραστατικά στο Σχήμα 1.5 [44].



Σχήμα 1-5. Σχηματική απεικόνιση Ελέγχου Πρόδρασης (Feed Forward control, FF) [44]

## 2 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Το ICH ορίζει την ποιότητα ως την καταλληλότητα μιας φαρμακευτικής ουσίας ή προϊόντος προς τη χρήση για την οποία προορίζεται και περιλαμβάνει χαρακτηριστικά, όπως την ταυτότητα (identity), την αντοχή (strength) και την καθαρότητα (purity), δίνοντας έμφαση στην έννοια των προδιαγραφών. Το 2004, από τη J. Woodcock (Director, Center for Drug Evaluation and Research) θεωρήθηκε πως αυτός ο ορισμός είναι μεν σωστός, αλλά στο βαθμό που αντιπροσωπεύονται τα χαρακτηριστικά ποιότητας και η μεταβλητότητα των συστημάτων ελέγχου των σημαντικών παραμέτρων, για την κλινική απόδοση των προϊόντων. Παράλληλα, ορίστηκε ως προϊόν «υψηλής ποιότητας» αυτό που δεν έχει επιμολύνσεις και παρέχει θεραπευτικά αποτελέσματα με αναπαραγωγιμότητα, όπως ακριβώς υπόσχεται στον καταναλωτή η ετικέτα του [45].

Την ίδια χρονιά, ο Σχεδιασμός Ποιότητας (QbD) εισάγεται ως έννοια στον έλεγχο των χημικών ουσιών (Chemical Manufacturing Control, CMC), ως αποτέλεσμα των αρχών της GMP στον 21<sup>ο</sup> αιώνα, με σκοπό την επίτευξη μιας επιθυμητής τελικής κατάστασης της φαρμακευτικής παραγωγής. Σύμφωνα με τη Woodcock, το QbD αποτελεί έναν μέγιστα αποδοτικό, ευκίνητο και ευέλικτο τομέα στην παραγωγή φαρμάκων, που παράγει αξιόπιστα και υψηλής ποιότητας προϊόντα, χωρίς εκτεταμένη εποπτεία από τις Ρυθμιστικές Αρχές [46]. Το φαρμακευτικό QbD ορίζεται ως η συστηματική, επιστημονική, βάσει αξιολόγησης διακινδύνευσης, ολιστική και ενεργής προσέγγιση της ανάπτυξης των φαρμάκων, που ξεκινά με προκαθορισμένους στόχους και δίνει έμφαση στη βαθιά κατανόηση και έλεγχο των διεργασιών σχεδιασμού και παραγωγής [46-47]. Προκειμένου να επιτευχθεί αυτό, τα βασικά στοιχεία που περιλαμβάνει, είναι ο ορισμός του στοχευόμενου προφίλ ποιότητας (target product quality profile), ο σχεδιασμός, η ανάπτυξη προϊόντος και διεργασιών παραγωγής του, ο εντοπισμός των Κρίσιμων Χαρακτηριστικών Ποιότητας (CQAs), των παραμέτρων διεργασιών και των πηγών μεταβλητότητας και, τέλος, ο έλεγχος των διεργασιών για παραγωγή σταθερής ποιότητας με το πέρασμα του χρόνου [48].

Παραδοσιακά, η διεργασία αποτελούσε ένα «μαύρο κουτί» που, όσο οι προδιαγραφές ήταν αυστηρά καθορισμένες και ικανοποιούνταν για κάθε μεταβλητή, θεωρούταν επιτυχής και με αποδεκτά προϊόντα. Ωστόσο, η μεταβλητότητα είναι ένα πολύ κοινό χαρακτηριστικό των διεργασιών και των πρώτων υλών, τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με πολύπλοκους τρόπους. Οι αποκλίσεις από τις προδιαγραφές που εμφανίζονται αργά, οδηγούν αναπόφευκτα σε χρονοβόρες και, ενδεχομένως, οικονομικά ασύμφορες συνέπειες. Αντίθετα, με το QbD και την εφαρμογή επιστημονικών στατιστικών μεθόδων και Σχεδιασμού Πειραμάτων, αναπτύσσεται ένα ευσταθές και αξιόπιστο σύστημα ανάπτυξης και παραγωγής. Ο Σχεδιασμός Πειραμάτων χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1920 στην αγροτική επιστήμη, το 1950 σε στρατιωτικές εφαρμογές [49] και το 1990 αναπτύχθηκε κατάλληλο λογισμικό, προάγοντας την ευρύτερη εφαρμογή του. Στη φαρμακευτική βιομηχανία εισάγεται από τον EMEA και από τον FDA στο “Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach; A Science and Risk-Based Approach to Product Quality Regulation Incorporating an Integrated Quality Systems Approach” [50] και αναπτύσσεται εκτεταμένως σε βιβλιογραφία μέχρι σήμερα [3], [51-52].

Το επιθυμητό αποτέλεσμα είναι μια ευέλικτη διαδικασία παραγωγής, που δεν εστιάζει στην αναπαραγωγιμότητα, αποφεύγοντας ή αγνοώντας την μεταβλητότητα, αλλά στην ευστάθεια, με ουσιαστική κατανόηση και έλεγχο της μεταβλητότητας. Με τον τρόπο αυτό, δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για αύξηση της απόδοσης της παραγωγής και μείωση του κόστους της, του κόστους τελικών ελέγχων (Quality Control, QC) και απόρριψης των τελικών προϊόντων που αστόχησαν, μεγαλύτερη ταχύτητα εισόδου στην αγορά για πρωτότυπα και



γενόσημα φάρμακα, μικρότερο συνολικό κόστος ποιότητας και, τέλος, καλύτερη τοποθέτηση κεφαλαίων σε πιο παραγωγικές πηγές από τους εξονυχιστικούς αρχικούς και τελικούς ελέγχους. Επίσης, διευκολύνεται η ικανοποίηση των προ-εγκριτικών, μετα-εγκριτικών επιθεωρήσεων (GMP Inspections), καθώς και των κανονισμών ελέγχων και εγκρίσεων από τις Ρυθμιστικές Αρχές (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων-ΕΟΦ, European Medicines Agency-EMA, Food and Drug Administration-FDA κτλ.). Τέλος, διευκολύνεται η ανταπόκριση των εταιριών σε πολύπλοκες προκλήσεις στον τομέα των φαρμάκων, των διαγνωστικών ελέγχων και θεραπειών, λόγω της ικανότητας ανάπτυξης επιστημονικά τεκμηριωμένων πολυπαραγοντικών σχέσεων και αλληλεπιδράσεων. Είναι κοινώς αποδεκτό, ότι όσο το QbD γίνεται παγκοσμίως ένα αναπόσπαστο συστατικό της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων, οι εταιρίες που προσαρμόζονται καλύτερα, αποκτούν σημαντικό ανταγωνιστικό πλεονέκτημα [13].

Εδώ, πρέπει να δοθεί έμφαση στη διαφοροποίηση μεταξύ της «Ποιότητας μέσω Δοκιμών» (Quality by Testing, QbT) και του Σχεδιασμού Ποιότητας. Με το QbT οι προδιαγραφές του προϊόντος συχνά ορίζονται από δεδομένα παρατηρήσεων ενός μικρού αριθμού παρτίδων, οι οποίες θεωρείται ότι είναι αποδεκτές, και στη συνέχεια ορίζονται τα κριτήρια αποδοχής (acceptance criteria) για τις παρτίδες που ακολουθούν. Αντίθετα, με το QbD, η συνέπεια προέρχεται από τον αρχικό σχεδιασμό και συνολικό έλεγχο των διεργασιών και οι προδιαγραφές πρέπει να είναι κλινικά συσχετισμένες, προσδιοριζόμενες από την επιθυμητή απόδοση του προϊόντος. Φυσικά, αναμένεται ότι οι παρτίδες θα ικανοποιούσαν τις προδιαγραφές αυτές όταν θα ελέγχονταν, επιτρέποντας με τον τρόπο αυτόν τη γρηγορότερη απελευθέρωση των παρτίδων σε πραγματικό χρόνο (real time release). Χαρακτηριστικό τέτοιο παράδειγμα, είναι ο ρυθμός διάλυσης, τα αποδεκτά όρια του οποίου δεν πρέπει να βασίζονται στα δεδομένα λίγων παρτίδων, αλλά να αναπτύσσονται βάσει της *in-vivo* επιθυμητής απόδοσης του προϊόντος [48]. Σημειώνεται δε, ότι για φαρμακευτικές ουσίες BCS κλάσης I και III, τα αποτελέσματα μπορούν να είναι ακόμη και ευρύτερα από τα δεδομένα των παρτίδων, αφού ο ρυθμός διάλυσης δεν είναι το κρίσιμο *in-vivo* στάδιο [53]. Αντίθετα, για τις κλάσεις II και IV οι ουσίες πρέπει να ερευνώνται προσεκτικότερα, ώστε να αντιπροσωπεύουν αυστηρά την *in-vivo* απόδοση [54].

### Εργαλεία Προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού

Η παραδοσιακή χρήση των «θεμελιωδών» μηχανιστικών μοντέλων (fundamental models) για τις αρχές που διέπουν τις εφαρμοζόμενες διεργασίες κατά την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. στην περίπτωση της ξήρανσης και επικάλυψης με ψεκάσμο), παρουσιάζει τα πλεονεκτήματα της ευελιξίας στην πρόβλεψη των τελικών ιδιοτήτων του προϊόντος και της εφαρμογής σε πολλαπλά προϊόντα, αυξάνοντας την κατανόηση της διεργασίας. Ωστόσο, η προσέγγιση αυτή απαιτεί απαγορευτικά πολύ χρόνο, εκτεταμένη διαδικασία ανάπτυξης, εξειδικευμένη τεχνογνωσία και οι παραδοχές της δεν είναι συχνά ακριβείς σε συνθήκες μεγαλύτερων κλιμάκων. Συνεπώς, είναι ευρέως διαδεδομένη η χρήση εμπειρικών μοντέλων για την αναπαράσταση και αξιολόγηση των διεργασιών, τα οποία αναπτύσσονται γρήγορα, με την ελάχιστη χρήση βασικής πληροφόρησης και δεδομένων, αποδίδοντας ακόμη και σε περιπτώσεις που οι επιστημονικές αρχές πίσω από τις διεργασίες είναι πολύπλοκες ή όχι πλήρως κατανοητές. Τα μοντέλα αυτά είναι αξιόπιστα στο εύρος των δεδομένων που διερευνάται, ενώ μπορούν να αναπτυχθούν και αποκλειστικά με τη χρήση ιστορικών δεδομένων. Παράλληλα όμως, είναι ευαίσθητα σε σφάλματα οργάνων και μετρήσεων, η αναγωγή τους σε μεγαλύτερες κλίμακες πρέπει να γίνεται με συγκεκριμένες αρχές (scaling factors, correlations) και, τέλος, είναι δύσκολη η ερμηνεία μεγάλου βαθμού επιδράσεων και αλληλεπιδράσεων, χωρίς περαιτέρω μηχανιστικές γνώσεις [55].

Η επιλογή των σωστών εργαλείων για την ανάπτυξη του Χώρου Σχεδιασμού επηρεάζεται από το βαθμό κατανόησης της διεργασίας, αλλά και το στάδιο ανάπτυξής της. Όταν αυτά βρίσκονται σε προχωρημένο επίπεδο, είναι δυνατή η εφαρμογή μηχανιστικών μοντέλων, ενώ σε αντίθετη περίπτωση, χρησιμοποιούνται κυρίως εμπειρικές αξιολογήσεις και μαθηματικά μοντέλα με δεδομένα που πρέπει να παρέχονται και να αξιολογούνται με προσοχή και ύστερα από κατάλληλες πειραματικές διαδικασίες και ελέγχους. Λόγω της ευρύτατης εφαρμογής και σημασίας των μοντέλων και εργαλείων στη Μηχανική Διεργασιών, στη βιβλιογραφία υπάρχει μια πληθώρα άρθρων που προτείνουν μεθόδους για την προσέγγιση του Χώρου Σχεδιασμού, στα πλαίσια μιας γενικότερης QbD προσέγγισης στην ανάπτυξη των φαρμάκων.

Συχνά, καταγράφεται ο συνδυασμός Σχεδιασμού Πειραμάτων και βελτιστοποίησης με άλλες στατιστικές μεθόδους, όπως η Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Principal Component Analysis, PCA) και η Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (Partial Least Squares, PLS) [56-59].

Συγκεκριμένα, η μέθοδος PCA χρησιμοποιείται για τη μείωση ενός πολυδιάστατου συνόλου δεδομένων σε λιγότερες διαστάσεις προς περαιτέρω ανάλυση και συνοψίζει τις πληροφορίες των παρατηρήσεων σε λίγες νέες μεταβλητές, που ονομάζονται «βασικές συνιστώσες» (principal components). Εφαρμόζεται για την εξέταση σχέσεων μεταξύ των μεταβλητών διεργασιών, όπως η κοκκοποίηση, η ανάμειξη και η συμπίεση, ως σύνολο αλλά και ως ξεχωριστές διεργασίες, μέσα από ποικίλα διαγράμματα. Σημαντικότερα είναι (α) τα «διαγράμματα διασποράς» (Scores scatter plots), που περιγράφουν μια συνολική τάση εξέλιξης των παρτίδων της διεργασίας και προσδιορίζουν ομάδες, τάσεις, ακραία σημεία (outliers) και ομοιότητες των δεδομένων, (β) τα «διαγράμματα φορτίων (loading plots), που προσδιορίζουν μεταβλητές με τη μεγαλύτερη επιρροή στις παρτίδες και συμπληρώνουν τα διαγράμματα διασποράς, (γ) τα «διαγράμματα απόστασης από το μοντέλο» (Distance to model plots), που δείχνουν τη μεταβλητότητα που δε συνυπολογίζεται στο μοντέλο και πώς τα σημεία της διεργασίας αναπτύσσονται συναρτήσει του χρόνου και, τέλος, (δ) τα «διαγράμματα προβολής της σημασίας των μεταβλητών» (Variable Importance for the Projection (VIP) plot), που συνοψίζουν τις παρατηρήσεις από τα διαγράμματα διασποράς και φορτίων, απεικονίζοντας τη σχετική σημασία της κάθε μεταβλητής στην ανάλυση [59-60].

Η ανάλυση παλινδρόμησης με τη μέθοδο PLS στοχεύει στη μελέτη της επίδρασης όλων των διαθέσιμων παραγόντων σχεδιασμού στα CQAs και περιλαμβάνει διαγράμματα παρόμοια με της PCA. Παραδείγματα εφαρμογής αυτής της μεθόδου εντοπίζονται στην αξιολόγηση της αντοχής σύνθλιψης δισκίων, από το φάσμα ανάλυσης της φασματοσκοπίας Raman [61], αλλά και στην περίπτωση ανάλυσης μειγμάτων από τους Muteki et al, όπου αναπτύσσεται ένα μοντέλο ανάμειξης πολυμερών μεταξύ των ιδιοτήτων των πρώτων υλών με τις τελικές ιδιότητες του μείγματος, λαμβάνοντας υπόψη ταυτόχρονα την επίδραση των κλασμάτων και τις συνθήκες ανάμειξης [62].

Ο Σχεδιασμός Πειραμάτων (DOE) χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση των επιδράσεων των παραγόντων σχεδιασμού στα CQAs και οι Franceschini και Macchietto παρουσιάζουν μια λεπτομερή ανασκόπηση της διαδικασίας επιλογής του κατάλληλου μοντέλου, των απαιτούμενων βημάτων πριν το Σχεδιασμό Πειραμάτων, καθώς και μια ποικιλία εφαρμογών αυτών των τεχνικών σε διάφορους τομείς, όπως βιολογικές, βιοχημικές διεργασίες, μοντέλα κινητικής, μεταφοράς μάζας και θερμότητας, μοντέλα παλινδρόμησης και ευσταθούς σχεδιασμού [63]. Ένα από τα πρώτα παραδείγματα εφαρμογής του DOE στην ανάπτυξη φαρμάκων, το 1994, αποτελεί η μελέτη της επίδρασης τριών ανεξάρτητων μεταβλητών κοκκοποίησης ρευστοστερεάς κλίνης στο ρυθμό ροής των κόκκων και στις ιδιότητες των τελικών δισκίων, με παραγοντικό σχεδιασμό και βηματική πολυγραμμική

ανάλυση (multilinear stepwise regression) [64]. Οι Westerhuis et al. ερεύνησαν τη διεργασία υγρής κοκκοποίησης και δισκιοποίησης, με σχεδιασμό Box–Behnken και μοντελοποίηση παλινδρόμησης PLS σε υψηλά συσχετισμένες μεταβλητές. Συγκεκριμένα, εφάρμοσαν δύο μοντέλα, ένα συσχέτισης των αποκρίσεων με τις μεταβλητές σχεδιασμού και των δύο βημάτων της διεργασίας, και ένα δεύτερο συμπεριλαμβάνοντας τις φυσικές ιδιότητες των ενδιάμεσων κόκκων, ώστε να χρησιμοποιηθούν στα αρχικά στάδια της διαδικασίας σχεδιασμού αλλά και την καθημερινή παραγωγή, όπου μπορεί να διαφοροποιηθούν σημαντικά οι ιδιότητες των κόκκων [65].

Η μελέτη του σχεδιασμού Επιφανειακής Απόκρισης σε φαρμακευτικές διεργασίες χρονολογείται από το 1987, όπου από τους Dick et al. προσδιορίζονται εμπειρικές εξισώσεις με τεχνικές μοντελοποίησης Επιφανειακής Απόκρισης και υπολογίζονται οι μέγιστες και ελάχιστες τιμές όλων των μεταβλητών απόκρισης, για την αξιολόγηση της επιρροής των μεταβλητών σχεδιασμού στη διεργασία. Λίγο αργότερα, από τους Gonzalez et al. αναπτύσσονται οι τεχνικές βελτιστοποίησης για φαρμακευτικά σκευάσματα, βάσει δευτεροβάθμιων ορθογώνιων και Simplex lattice σχεδιασμών [66-67]. Σε άλλα άρθρα υποστηρίζεται πως ο συνδυασμός του DOE με τα πολυπαραγοντικά μοντέλα συντελεί, αφενός σε μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των μεταβλητών που εξετάζονται και των επιδράσεων τους στη διεργασία, αφετέρου συμπληρώνει την ανάπτυξη και το σχεδιασμό της διεργασίας, καθώς επίσης διευκολύνει την ανάπτυξη των στρατηγικών ελέγχου [58], [68-69]. Επιπρόσθετα, ερευνάται η αξιολόγηση του Χώρου Σχεδιασμού δισκίων με μη-γραμμική μέθοδο Επιφανειακής Απόκρισης με παρεμβολή spline (RSM-S) και παράγοντες σχεδιασμού τις ποσότητες τριών εκδόχων. Η αξιολόγηση της μεθόδου και των ορίων του μη-γραμμικού Χώρου Σχεδιασμού έγινε μέσω της συσχέτισης των συντελεστών με τη μέθοδο της διασταυρούμενης επικύρωσης (leave-one-out cross-validation, LOOCV) [70]. Παράλληλα, στη βιβλιογραφία υπάρχουν και περιπτώσεις όπου συνδυάζονται τα παραγοντικά πειράματα και τα πειράματα Επιφανειακής Απόκρισης για βελτιστοποίηση της διεργασίας, όπως στην περίπτωση των Weon et al., όπου μελετάται ο σχεδιασμός δισκίων με άμεση δισκιοποίηση και μεταβλητές σχεδιασμού τα επίπεδα τριών εκδόχων, μέσω παραγοντικού σχεδιασμού και Κεντρικού Σύνθετου (Central Composite) σχεδιασμού [71].

Η ανάγκη αποτελεσματικών τρόπων εισαγωγής στο σχεδιασμό των φαρμακευτικών προϊόντων, τόσο των αναγκών των καταναλωτών, όσο και των θεραπευτικών προδιαγραφών, έχει μελετηθεί από τους Smith et al., στο παράδειγμα μιας οφθαλμικής κρέμας. Με βήματα προς την αναγνώριση των προτιμήσεων των καταναλωτών και την ανάπτυξη μοντέλων, βάσει των χαρακτηριστικών που μεταφράζουν τις ανάγκες αυτές, αναπτύσσονται συσχετίσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών ποιότητας και των μεταβλητών σχεδιασμού, τοποθετώντας σαφώς το πρόβλημα μέσα από Σχεδιασμό Μείγματος [17]. Ο Σχεδιασμός αυτός περιγράφεται λεπτομερώς και σε προηγούμενες δημοσιεύσεις, όπως στην περίπτωση της παρακεταμόλης, με επτά έκδοχα και άμεση δισκιοποίηση [19] και της ασπιρίνης, με άμεση δισκιοποίηση και μεταβλητές σχεδιασμού τα επίπεδα τριών εκδόχων, όπου επίσης παρουσιάζεται υπολογιστικά και γραφικά η βέλτιστη περιοχή για τα CQAs [72]. Παράλληλα, έχει μελετηθεί με Σχεδιασμό Μείγματος σε πιλοτική κλίμακα, η επιρροή του βαθμού προσθήκης τριών πληρωτικών υλικών σε πέντε Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας, με αξιολόγηση του βήματος ανάμειξης με φασματοσκοπία εγγύς-υπερύθρου (NIR) και της κατανομής του API στα δισκία με φασματοσκοπία Raman [73]. Τέλος, η εισαγωγή χρονικά εξαρτημένων μεταβλητών προτείνεται από τους Troup et al. σε ένα Σχεδιασμό «Δυναμικών Πειραμάτων» (Design of Dynamic Experiments, DoDE), για περιπτώσεις μεταβλητών σχεδιασμού συναρτήσει του χρόνου, όπως είναι η θερμοκρασία αντιδραστήρα, ο ρυθμός ψύξης κρυσταλλωτήρα, ο ρυθμός προσθήκης αντιδρώντος σε ζυμωτήρα κ.ά. [55].

Για περιπτώσεις πολύπλοκων συσχετίσεων που δυσχεραίνουν τη βελτιστοποίηση, αναπτύχθηκαν πιο σύγχρονες μέθοδοι, που βασίζονται ιδιαίτερα στην υπολογιστική επιστήμη. Στις εναλλακτικές αυτές μεθόδους μοντελοποίησης και ιεράρχησης των δεδομένων, αναφέρονται πολλά άρθρα στη διεθνή βιβλιογραφία. Το 2006, οι Mendyk et al. αναπτύσσουν τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (Artificial Neural Networks, ANNs) για τη μοντελοποίηση και πρόβλεψη των προφίλ αποδέσμευσης (release patterns) διάφορων φαρμακευτικών σχεδιασμών, βάσει της περιγραφής αλλά και της χημικής δομής των φαρμάκων [74]. Στη συνέχεια, δημοσιεύσεις μελέτησαν και συνέκριναν διάφορες αντίστοιχες μεθόδους, όπως οι γενετικοί αλγόριθμοι και η μέθοδος «fuzzy logic», με πλεονεκτήματα την αποτελεσματική χρήση ελλιπών δεδομένων και τη γρήγορη ανάλυση, ανεξαρτήτως πολυπλοκότητας των δεδομένων [75]. Στα Νευρωνικά Δίκτυα επικεντρώνονται και άλλες δημοσιεύσεις, όπως των Patil et al. [76] και των Chaibva et al. [77], ενώ από τους Boukouvala et al. προτείνεται η κανονικοποίηση των εξεταζόμενων μεταβλητών στο διάστημα [-1, 1] και παρουσιάζεται ο σχεδιασμός με Επιφανειακή Απόκριση, η μοντελοποίηση με “high-dimensional model representation” (HDMR) και με τη μέθοδο “kriging”. Ωστόσο, η αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων επιβάλλει την ανάγκη για περαιτέρω πειραματική επιβεβαίωση [78].

Προκειμένου να αξιολογηθεί η βελτιστοποίηση του φαρμακευτικού σχεδιασμού, ένα σημαντικό εργαλείο είναι η «επιθυμητότητα» (desirability function), μια έννοια που εισάγεται το 1965 από τον Harrington [79]. Από τον Peterson προτείνεται η μέθοδος πρόβλεψης του Bayes (Bayesian Posterior Predictive Approach) [80], η οποία εξελίσσεται και εφαρμόζεται για την κατασκευή Χώρου Σχεδιασμού, ιδιαίτερα στην περίπτωση πολλαπλών παρτίδων, υπολογίζοντας την πιθανότητα οι μελλοντικές αποκρίσεις να ακολουθούν τις προδιαγραφές, μέσω του πολυδιάστατου πλέγματος των συνθηκών λειτουργίας [81-82].

Στην περίπτωση που η υπό μελέτη διεργασία είναι ευαίσθητη στις αλλαγές κλίμακας, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μηχανιστικά ή εμπειρικά μοντέλα για την προσέγγιση των μέσων αποκρίσεων και το εύρος της διακύμανσης, με την προσθήκη και νέων σημείων στις πιο ακραίες προβλεπόμενες τιμές. Αποτέλεσμα είναι ένα «υψηλά παραγοντικό» πείραμα (highly fractionated factorial, “supersaturated”) των παρτίδων, σε κλίμακα παραγωγής ή και σε μικρότερη κλίμακα [83]. Άλλα παραδείγματα αντιμετώπισης τέτοιων περιπτώσεων, αποτελούν η αλλαγή της σειράς προσθήκης των πρώτων υλών ή του ρυθμού προσθήκης ή της στοιχειομετρίας στην περίπτωση αντιδράσεων. Χαρακτηριστική τέτοια περίπτωση είναι η ανάμειξη με χημική αντίδραση, όπου κάποια συστήματα είναι ευαίσθητα σε τοπικά υψηλές συγκεντρώσεις αντιδραστηρίων (πιθανό αποτέλεσμα ατελούς ανάμειξης) και συστήνεται ο εντοπισμός των κρίσιμων παραγόντων της διεργασίας, ώστε να χρησιμοποιηθούν και στην κλιμάκωση της παραγωγής (scale-up) [9]. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση Σχεδιασμού Μειγμάτων, αφού οριστεί η βέλτιστη περιοχή, οι κατάλληλες πειραματικές δοκιμές μπορούν να εφαρμοστούν και στην κλίμακα παραγωγής, ως αναλογίες των υλικών στην αντίστοιχη κλίμακα [72].

Παρακάτω, παρουσιάζεται ένας συγκεντρωτικός πίνακας (Πίνακας 2-1) των CMAs, CPPs και CQAs των διεργασιών φαρμακευτικών δισκίων, που έχουν εντοπιστεί από τη βιβλιογραφία [48], [55], [64-66], [84-87].

**Πίνακας 2-1.** Συγκεντρωτικός πίνακας κρίσιμων παραμέτρων πρώτων υλών, διεργασίας και αποκρίσεων φαρμακευτικών δισκίων, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία

<b>CMAS Α' ΥΛΩΝ, ΚΟΝΕΩΝ-ΚΟΚΚΩΝ</b>	<b>CPPS ΑΝΑΜΕΙΞΗΣ – ΆΛΕΣΗΣ</b>	<b>CPPS ΚΟΚΚΟΠΟΙΗΣΗΣ</b>	<b>CPPS ΔΙΣΚΙΟΠΟΙΗΣΗΣ</b>	<b>CQAS ΔΙΣΚΙΩΝ</b>
Κατανομή Μεγέθους Σωματιδίων (PSD)	τύπος/γεωμετρία αναμείκτη	τρόπος προσθήκης, τύπος, ποσότητα, συγκέντρωση συνδετικού	πίεση συμπίεσης	βάρος
υγρασία	επίπεδο γεμίσματος αναμείκτη	θερμοκρασία συνδετικού	ταχύτητα συμπίεσης	ομοιομορφία βάρους
πυκνότητα (bulk density)	ταχύτητα ανάμειξης	ρυθμός προσθήκης/ ποσότητα συνδετικού και λιπαντικού	άνοιγμα μήτρας	πάχος
πορώδες	σειρά/ρυθμός προσθήκης υλικών	<b>ΥΓΡΗ ΚΟΚΚΟΠΟΙΗΣΗ</b>	κρίσιμη ταχύτητα μήτρας	διάμετρος
ελαστικότητα (young modulus, poisson ratio)	αριθμός περιστροφών (χρόνος, ταχύτητα)	χρόνος ανάμειξης πριν προστεθεί συνδετικό	ρυθμός παραμόρφωσης	σκληρότητα/ αντοχή σύνθλιψης
κρυσταλλικό πολύμορφο	παράμετροι άλεσης	ταχύτητα διεργασίας	ρυθμός προσθήκης/ ποσότητα λιπαντικού	ευθρυπτότητα
σύσταση/ποσοστό εκδόχων	είδος μύλου/λεπίδων	<b>ΡΕΥΣΤΟΣΤΕΡΕΑΣ ΚΛΙΝΗΣ</b>	δύναμη αποβολής από τη μήτρα	χρόνος αποσάθρωσης διαλυτοποίησης / ρυθμός διάλυσης
πυκνότητα (bulk, tapped density)	μέγεθος/είδος σήτας	χρόνος ανάμειξης	προσυμπίεση;	
ρευστότητα (γωνία ανάπαυσης, carr's compr. index)	ρυθμός εισόδου υλικών	μέγεθος σωματιδίων, ρυθμός/επιφάνεια, γωνία ψεκασμού ταχύτητα, πίεση αέρα ψεκασμού μέγεθος σταγόνας	<b>ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ</b>	υγρασία περιεχομένου
		ποσότητα διαλύτη	θερμοκρασία προϊόντος	ομοιομορφία περιεχομένου
		θερμοκρασία αέρα εισόδου/ σχετική υγρασία	χρόνος προθέρμανσης	πορώδες
		θερμοκρασία κλίνης/ σχετική υγρασία	είδος/ποσότητα/ ρυθμός ψεκασμού ταχύτητα	οπτικά χαρακτ/κά
		ιδιότητες/μέγεθος φίλτρου	περιστροφής δίσκου (pan)	ομοιομορφία χρώματος
		<b>ΞΗΡΑΝΣΗ ΜΕ ΡΕΥΣΤΟΣΤΕΡΕΑ ΚΛΙΝΗ</b>	πίεση/θερμοκρασία /ρυθμός ροής αέρα	πάχος επικάλυψης
		θερμοκρασία/όγκος αέρα εισόδου σχετική υγρασία ιδιότητες/μέγεθος φίλτρου	χρόνος επικάλυψης	
		αριθμός δίσκων (trays)		
		ποσότητα ανά δίσκο		
		χρόνος/θερμοκρασία ξήρανσης		
		θερμοκρασία προϊόντος		

## Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης

Από την εισαγωγή του BCS, το 1995 από τον Amidon και τους συνεργάτες του [88] και για λίγα ακόμη χρόνια, η ευρεία εφαρμογή του δυσχεραινόταν, λόγω της έλλειψης μιας ακριβούς και ελεύθερα διαθέσιμης βάσης δεδομένων για τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητα των φαρμακευτικών ουσιών. Εννέα χρόνια μετά, οι Lindennberg et al. δημοσιεύουν άρθρο, με μια εκτενή βάση δεδομένων από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών ουσιών με την BCS κλάση τους, καθώς και κάποιες ουσίες κλάσης I, που μπορούν να εξεταστούν περαιτέρω ως πιθανά βιοϊσοδύναμα (biowaivers) [89]. Παράλληλα, από τους Bergstrom et al. συστήνεται μια πρόταση επέκτασης του BCS, με κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών ουσιών σε έξι κλάσεις, βάσει διαλυτότητας και διαπερατότητας, με τη διαπερατότητα να διακρίνεται σε υψηλή, μέση και χαμηλή. Αυτή η νέα ταξινόμηση βασίζεται σε συσχετίσεις μεταξύ υπολογισμών μοριακής επιφάνειας, διαλυτότητας και διαπερατότητας με ανάλυση PLS και καλή ικανότητα πρόβλεψης, για μια πρόωμη ένδειξη των προφίλ απορρόφησης και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων [90].

Οι αρχές του BCS μπορούν να εφαρμοστούν σε αιτήσεις για νέα φάρμακα (New Drug Application, NDA και Abbreviated New Drug Application, ANDA), στην κλιμάκωση σε επίπεδο παραγωγής (scale-up), καθώς και σε μετα-εγκριτικές αλλαγές. Ένας βασικός ρόλος του στην ανάπτυξη των φαρμάκων, είναι η διευκόλυνση της πιθανότητας να αναπτυχθεί ένα ισοδύναμο (waiver) των *in-vivo* μελετών βιοϊσοδυναμίας, υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις των Ρυθμιστικών Αρχών που προαναφέρθηκαν, απλοποιώντας τις διαδικασίες και τα κόστη ανάπτυξης φαρμάκων [91-92]. Για νέες χημικές μονάδες, που η φαρμακοκινητική τους συμπεριφορά βρίσκεται υπό έρευνα κατά την ανάπτυξη και τελική έγκριση, το BCS παρέχει μια ευκαιρία ευκολότερου χειρισμού της χημικής δομής τους, ώστε να βελτιστοποιηθούν οι φυσικοχημικές ιδιότητες του κεντρικού μορίου, για υψηλή φαρμακευτική απόδοση (High Throughput Pharmaceutics, HTP), βάσει των αναμενόμενων χαρακτηριστικών ανά κλάση [93].

Συγκεκριμένα, στην τεχνολογία ανάπτυξης των από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων, η εφαρμογή του BCS είναι πολύ σημαντική, καθώς αν είναι γνωστά τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας και διαπερατότητας του φαρμάκου, διευκολύνεται η απόφαση και ανάπτυξη του τρόπου χορήγησής του. Αναφορικά με τα φάρμακα της κλάσης I, μεγαλύτερη πρόκληση αποτελεί η επίτευξη ενός προφίλ αποδέσμευσης (release profile), συνδεδεμένου με ένα συγκεκριμένο προφίλ φαρμακο-κινητικής/δυναμικής, με έμφαση σε ιδιότητες, όπως η σχέση pH-διαλυτότητας. Τα συστήματα χορήγησης των φαρμάκων της κλάσης II, βασίζονται στο μικροδιαμερισμό (micronisation), τη λυοφιλίωση (lyophilization), την προσθήκη επιφανειοδραστικών, το σχηματισμό γαλακτωμάτων, μικρογαλακτωμάτων και τη χρήση μέσω συμπλοκοποίησης. Τα φάρμακα της κλάσης III, κυρίως με πεπτίδια και πρωτεΐνες, απαιτούν τεχνολογίες που απευθύνονται στους περιορισμούς της απόλυτης ή τοπικής διαπερατότητας. Τέλος, τα φάρμακα της κλάσης IV αποτελούν μεγάλη πρόκληση στην ανάπτυξη του συστήματος χορήγησης και χρησιμοποιείται ευρέως η παρεντερική χορήγηση, με την προσθήκη ουσιών που βελτιώνουν τη διαλυτότητα. Παράλληλα, στις έρευνες για την απορρόφηση των νέων φαρμάκων (Human Drug Absorption, HDA) και την κατανόηση των βιοφαρμακευτικών ιδιοτήτων τους, το BCS παρέχει μια σημαντική συμβολή στην επιλογή του τρόπου πειραματισμού, την κλινική ανάπτυξη και τη βελτίωση βιο-συγκολλητικών συστημάτων (bioadhesive), όταν το φάρμακο προορίζεται προς απορρόφηση από επιλεγμένη περιοχή του εντέρου [48], [91].

Κατά τη μελέτη του BCS και των διεργασιών που το διέπουν, έχουν αναπτυχθεί στη βιβλιογραφία διάφορα μεγέθη φαρμακοκινητικής, όπως ο λόγος δοσολογίας του φαρμάκου που απορροφήθηκε (fraction of dose absorbed, Fa), ο λόγος διαλυτότητας/δόσης

(solubility/dose ratio), ο μέσος χρόνος διάλυσης και ο μέσος χρόνος απορρόφησης [94-98]. Συγκεκριμένα, οι Rinaki et al. προσέγγισαν μια θεωρητική βάση για τον εντοπισμό βιοϊσοδύναμων (biowaivers) ανάμεσα σε φάρμακα της κλάσης II και ανέπτυξαν μια μεθοδολογία που εφαρμόστηκε σε μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), βάσει σχέσεων παραμέτρων δοσολογίας, ακτίνας σωματιδίων, λόγου διαλυτότητας/δοσολογίας και ποσοστού της δοσολογίας που απορροφήθηκε [99].

Από τους Papadopoulou et al. αναπτύχθηκε η κατηγοριοποίηση BCS για νέες μοριακές δομές (new molecular entities, BCS-NMEs) και εμπορικά φάρμακα (marketed drugs, BCS-MD), με αναθεώρηση της κινητικής της διαπερατότητας του γαστρεντερικού σωλήνα και της διάλυσης. Εξετάστηκαν οι σχέσεις μεταξύ του λόγου διαλυτότητας/δόσης (solubility/dose ratio) και των λόγων της δόσης που διαλύθηκε και απορροφήθηκε, με υπολογισμό των μέσω χρόνων διάλυσης (Mean drug dissolution time, MDT) και απορρόφησης (MPT), βάσει του μέσου χρόνου διαπερατότητας του εντέρου (mean intestinal transit time, MITT). Σκοπός ήταν ο υπολογισμός του οριακού σημείου της διάλυσης και της διαπερατότητας και ορίστηκαν οι δείκτες διάλυσης ( $DI = MITT/MDT$ ) και διαπερατότητας ( $PI = MITT/MPT$ ). Συνεπώς, για τα NMEs το σύστημα ταξινόμησης βασίστηκε στα DI και PI και για τα εμπορικά φάρμακα στα MDT και MPT [100].

Επιπρόσθετα, από τους Macheras και Karalis έχει προταθεί και ένα μη-δυναμικό Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης, αποκαλούμενο «σύστημα ABΓ». Το αυθεντικό μαθηματικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του BCS, τροποποιήθηκε κατάλληλα και εφαρμόστηκε για την εκτίμηση των ορίων της διαλυτότητας και της διαπερατότητας, ανάλογα με την τιμή του λόγου δοσολογίας που απορροφήθηκε (fraction of dose absorbed, Fa), δημιουργώντας τις κατηγορίες: Α με φάρμακα με  $Fa \geq 0.90$ , Β με φάρμακα με  $Fa \leq 0.20$  και Γ με φάρμακα που βρίσκονται στη μεταξύ τους περιοχή. Συγκριτικά με την κατηγοριοποίηση BCS, οι κλάσεις II και III περιλαμβάνονται στην κατηγορία Γ, με φάρμακα που διαθέτουν ιδιότητες, όπως μέτρια ή χαμηλή διαλυτότητα και διαπερατότητα, ενώ σημειώνεται ότι, λόγω του δυναμικού χαρακτήρα της διαλυτότητας και των διαδικασιών πρόσληψης, η κατηγορία Α επεκτείνεται προς την κλάση II [101].

Το 2005, οι Wu and Benet [35] αναγνώρισαν ότι για τις ουσίες με υψηλούς ρυθμούς εντερικής διαπερατότητας, η κύρια οδός αποβολής τους από τον οργανισμό είναι μέσω μεταβολισμού, ενώ αυτές με χαμηλούς ρυθμούς εντερικής διαπερατότητας αποβάλλονται αμετάβλητες στα ούρα και τη χολή. Συνεπώς, πρότειναν την ταξινόμηση κατά BDDCS ως βάση για πρόβλεψη της διαθεσιμότητας των ουσιών και των αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους, με κριτήρια τη διαλυτότητα και το μεταβολισμό. Η εφαρμογή του συστήματος αυτού, διευκολύνθηκε από την κατάταξη μιας μεγάλης βάσης δεδομένων φαρμακευτικών ουσιών από τους Benet et al. [102]. Για νέες μοριακές δομικές μονάδες (NMEs), η πρόβλεψη της BDDCS κλάσης τους θεωρείται χρήσιμη πριν κάθε *in-vivo* έρευνα, ενώ παράλληλα παρέχει τη δυνατότητα πρόβλεψης των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου που δεν έχουν ελεγχθεί ή δεν αναμένονται κατά τη διαδικασία έγκρισης, της πιθανής αλληλεπίδρασης του ρόλου μεταφορέα-ενζύμου και της διαθεσιμότητας του φαρμάκου στον εγκέφαλο. Τέλος, είναι εφικτή η πρόβλεψη του πότε οι φαρμακογενετικές παραλλαγές (pharmacogenetic variants) των μεταφορέων και/ή ενζύμων μπορεί να είναι κλινικά σημαντικές και πότε όχι, πότε η εμπόδιση των μεταφορέων από τοξίνες μπορεί να αλλάξει τον ηπατικό μεταβολισμό και πότε αυξάνεται η καταλληλότητα των βιοϊσοδύναμων (biowaivers) BCS κλάσης I με κριτήριο το μεταβολισμό. Για παράδειγμα, αν μία NME είναι στο BDDCS κλάσης 1 ή 2, το φάρμακο αναμένεται να έχει καλή απορρόφηση, αλλά όχι απαραίτητα καλή βιοδιαθεσιμότητα. Αντίθετα, αν είναι κλάσης 3 ή 4, τότε καλή απορρόφησης της θα επιτευχθεί μόνο αν αποτελεί υπόστρωμα για έναν εντερικό μοριακό μεταφορέα πρόσληψης ή αν είναι αρκετά μικρή ώστε να διεισδύσει εύκολα στους

πόρους του εντερικού τοιχώματος. Τέλος, το BDDCS μπορεί να συμβάλλει σε προβλέψεις σχετικές με την επίδραση της τροφής στα από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα, μελετώντας παράγοντες, όπως ο χρόνος εκκένωσης του εντέρου, το εντερικό pH, η σπλαχνική ροή αίματος και ο μεταβολισμός στο τοίχωμα του στομάχου [92].

Συνοψίζοντας, οι κυριότερες διαφορές μεταξύ των BCS και BDDCS σχετίζονται με το σκοπό τους και τα κριτήρια της ταξινόμησης των φαρμάκων που εφαρμόζουν. Σκοπός του BCS είναι ο χαρακτηρισμός φαρμάκων που μπορεί να είναι επιλέξιμα για *biowaiver* των *in-vivo* μελετών βιοϊσοδυναμίας. Σκοπός του BDDCS είναι η πρόβλεψη της διαθεσιμότητας των φαρμάκων και πιθανές αλληλεπιδράσεις τους στο έντερο, στο ήπαρ και ενδεχομένως στους νεφρούς και τον εγκέφαλο. Και τα δύο συστήματα, BCS-βάσει διαπερατότητας και BDDCS-βάσει μεταβολισμού, στηρίζονται στη διαλυτότητα, μπορούν να χρησιμεύσουν ως υποκατάστατα του βαθμού της απορρόφησης των φαρμακευτικών ουσιών και να αποτελέσουν ένα ισοδύναμο των *in-vivo* μελετών βιοϊσοδυναμίας. Συγκεκριμένα, εάν μια ουσία έχει υψηλή διαπερατότητα κατά BCS ( $\geq 90\%$ ) και υψηλό μεταβολισμό κατά BDDCS ( $\geq 90\%$ ), ο βαθμός απορρόφησης θεωρείται ότι είναι επίσης υψηλός ( $\geq 90\%$ ). Ο υψηλός μεταβολισμός κατά BDDCS υπολογίζεται από ισοζύγιο μάζας σε ανθρώπους, ενώ η υψηλή διαπερατότητα κατά BCS υπολογίζεται από απόλυτη βιοϊσοδυναμία ή από ισοζύγιο μάζας σε ανθρώπους ή από ανάκτηση του «αμετάβλητου» φαρμάκου στα ούρα ή από *in-vivo* έρευνες της εντερικής αιμάτωσης ή από *in-vitro* έρευνες διαπερατότητας σε καλλιεργημένα επιθηλιακά κύτταρα (π.χ. Caco-2 cells). Μια μεγάλη διαφορά των δύο συστημάτων ταξινόμησης είναι η θεώρηση της διαπερατότητας, ως ρυθμό ή ως βαθμό της μεταβίβασης της ουσίας από τις μεμβράνες. Τα ισοδύναμα (*biowaivers*) κατά BCS βασίζονται κυρίως στο βαθμό απορρόφησης (διαπερατότητας) στο γαστρεντερικό σωλήνα (GIT), ενώ οι προβλέψεις κατά BDDCS βασίζονται κυρίως στο μεταβολισμό, που συσχετίζεται με το ρυθμό της διαπερατότητας στο έντερο και/ή στο ήπαρ [41], [92].

Σημειώνεται ότι, καθώς οι περισσότεροι κανονισμοί επικεντρώνονται περισσότερο στις λεπτομέρειες των *in-vitro* μεθόδων ανάλυσης και όχι στην παρουσίαση δεδομένων για φαρμακευτικές ουσίες, για τις οποίες είναι εφαρμόσιμη η έννοια του *biowaiver*, η International Pharmaceutical Federation δημιούργησε το “*Biowaiver Monographs*”, όπου παρουσιάζονται συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες, οι διαφορές μεταξύ διαφορετικών οδηγιών-κανονισμών και προτείνονται συμβουλές και σημεία προσοχής ανά περίπτωση [103-104].

## Στρατηγική Ελέγχου

Όπως προαναφέρθηκε, η χρήση του Χώρου Σχεδιασμού στα πλαίσια του QbD, εισάγει την έννοια της ποιότητας και στη διαδικασία παραγωγής των φαρμακευτικών προϊόντων. Κατά την ανάπτυξη της Στρατηγικής Ελέγχου (Control Strategy), με τον έλεγχο πρόδρασης (feed forward control, FF) και τον αναδραστικό έλεγχο (feedback control, FB), διασφαλίζεται ότι η διεργασία και τα CQAs βρίσκονται υπό έλεγχο. Τα τελευταία χρόνια, έχει ερευνηθεί αρκετά ο έλεγχος των διεργασιών, με έμφαση στη μεταβλητότητα των φυσικών ιδιοτήτων των υλικών και του τελικού προϊόντος, λόγω μεταβλητότητας πρώτων υλών και παραμέτρων της διεργασίας [8]. Σε αυτά τα πλαίσια, παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία διάφορα εργαλεία, όπως είναι οι πολυπαραγοντικές μέθοδοι, δηλαδή τα μηχανιστικά μοντέλα και ο DOE, οι αναλυτές (sensors) διεργασιών, δηλαδή οι ανιχνευτές βάσει δεδομένων ή μοντέλων, τα εργαλεία ελέγχου διεργασιών, συνεχούς βελτίωσης και διαχείρισης της γνώσης. Μια ανασκόπηση των μοντέλων αυτών πραγματοποιείται από τους Gernaey et al., διαπιστώνοντας πως η εξαγωγή μέγιστης γνώσης από τα υπάρχοντα δεδομένα αποτελεί μία σημαντική πρόκληση [105].



Συγκεκριμένα, τα μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών (Latent Variable models) έχουν αποδειχθεί ένα χρήσιμο εργαλείο στο σχεδιασμό νέων προϊόντων και διεργασιών, αλλά και στον έλεγχο κατά παρτίδες. Στις περιπτώσεις που υπάρχουν πολλές μεταβλητές και είναι υψηλά συσχετισμένες με τις παραμέτρους της διεργασίας, τα μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών δημιουργούν υπο-χώρους για την προβολή, τον έλεγχο της διεργασίας αλλά και τη βελτιστοποίηση, ισοσταθμίζοντας τη μεταβλητότητα των πρώτων υλών και των διεργασιών [55], [106]–[110]. Συγκεκριμένα, από τους Muteki et al. συνδυάζεται ο Σχεδιασμός Μείγματος δύο πολυμερών με την μέθοδο PLS για τον έλεγχο των τελικών ιδιοτήτων του προϊόντος [62], ενώ παρουσιάζεται και ο συνδυασμός των PLS, PCA με μεθόδους ANN και fuzzy logic για τον έλεγχο της διεργασίας ρευστοστερεάς κλίνης [87].

Επιπρόσθετα, στη βιβλιογραφία μελετώνται μέθοδοι για το χειρισμό αυτής της αβεβαιότητας που υπεισέρχεται στη διεργασία από τη μεταβλητότητα, από το στάδιο της ανάπτυξης των προδιαγραφών μέχρι και τον έλεγχο πρόδρασης (FF). Ουσιαστικά, διακρίνονται δύο επιμέρους μέθοδοι: (α) η παραδοσιακή, της απόδειξης ότι όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί των αποδεκτών υλικών, σε όλες τις συνθήκες λειτουργίας εντός του Χώρου Σχεδιασμού, παράγουν αποδεκτά προϊόντα, και (β) η χρήση ελέγχου FF, όπου οι παράγοντες της διεργασίας μεταβάλλονται κατάλληλα, ώστε να προσαρμόζεται η μεταβλητότητα της κάθε παρτίδας. Στον έλεγχο αυτό, σημειώνεται ότι η αντικειμενική συνάρτηση των αποκρίσεων πρέπει να τις περιλαμβάνει άμεσα και όχι σε χώρο Λανθανουσών Μεταβλητών [44], [111]. Πρόσφατα, οι Singh et al. δημοσίευσαν μια προσέγγιση που συνδυάζει τους ελέγχους FF/FB με τη χρήση συνάρτησης μεταφοράς (transfer function), για μια αποτελεσματική προσέγγιση της συνεχούς διεργασίας άμεσης δισκιοποίησης [112], ενώ στην περίπτωση που τα δεδομένα είναι ανεπτυγμένα σε κλίμακα παραγωγής, προτείνεται η εφαρμογή ελέγχου σε κάθε κλίμακα ξεχωριστά σε ένα Joint-Y PLS μοντέλο [113-114].

Τα ίδια πολυπαραγοντικά εργαλεία χρησιμοποιούνται και σε συνεχείς ή ημισυνεχείς διεργασίες, οι οποίες αρχίζουν να εμφανίζονται όλο και συχνότερα στη φαρμακευτική βιομηχανία, ιδιαίτερα σε διεργασίες παραγωγής στερεών μορφών από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων, επιτρέποντας τη μειωμένη χρήση υλικών και την οικονομικότερη αξιολόγηση εναλλακτικών πρώτων υλών, ακόμη και σε κλίμακα παραγωγής, σε σχέση με τις αντίστοιχες διεργασίες κατά παρτίδες [55]. Χρησιμοποιούνται δεδομένα από διαφορετικά στάδια της διεργασίας (κοκκοποίηση, δισκιοποίηση κτλ.) και αναλύονται ταυτόχρονα, με τη μέθοδο παράλληλης γεωμετρίας συντεταγμένων (parallel coordinate geometry, PCG) και PCA [56], [115]. Η ανάλυση με PCA εξετάζεται και από τους Tomba et al. σε μια συνεχή διεργασία παρασκευής δισκίων παρακεταμόλης, μελετώντας κατά πόσον διαφορετικές προεργασίες των APIs, σχεδιασμοί και τιμές των παραμέτρων παραγωγής επηρεάζουν τη συνολική διεργασία. Προτείνεται δε από τους ερευνητές, τα αποτελέσματα αυτά να χρησιμοποιηθούν ως σημείο εκκίνησης για μια ευσταθή αξιολόγηση της διακινδύνευσης ποιότητας [110].

### 3 Τοποθέτηση Προβλήματος

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση που παρουσιάστηκε παραπάνω, εντοπίζει ένα ευρύ φάσμα εργαλείων προσδιορισμού του Χώρου Σχεδιασμού στα πλαίσια του QbD των φαρμακευτικών προϊόντων, χωρίς όμως την ταυτόχρονη σύγκριση πολλών διαφορετικών μεθόδων συνυπολογίζοντας το είδος των πειραματικών δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για αυτόν το σκοπό [9], [56], [70], [116]. Ωστόσο, το είδος των διαθέσιμων δεδομένων είναι πολύ σημαντικό για την επιλογή και την εφαρμογή της κατάλληλης μεθόδου ή ακόμη και του συνδυασμού διαφορετικών προσεγγίσεων, ώστε να οριστεί ένας εύστοχος, ευέλικτος, αποτελεσματικός και εύκολα εφαρμόσιμος Χώρος Σχεδιασμού, καθώς και να βελτιστοποιηθεί η συνολική διαδικασία. Επίσης, κρίσιμη θεωρείται η αξιολόγηση του αποτελέσματος που προκύπτει, προκειμένου να εξασφαλιστεί η αξιοπιστία του τελικού προϊόντος, να διευκολυνθεί η συνεργασία με τις Ρυθμιστικές Αρχές κατά τις εγκριτικές και μετα-εγκριτικές διαδικασίες, αλλά και να διασφαλιστεί η αναγωγή της διαδικασίας σε μεγαλύτερες κλίμακες, πιλοτικές και παραγωγής, πάντα τηρώντας τις εξαρχές αυστηρά ορισμένες προδιαγραφές του τελικού προϊόντος.

Είναι προφανές, ότι ο σχεδιασμός και η βελτιστοποίηση της διαδικασίας σύνθεσης και ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων με τη μέθοδο QbD, προϋποθέτουν ένα σαφώς ορισμένο πλαίσιο των τελικών προδιαγραφών τους. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση των γενόσημων φαρμάκων, ο προσδιορισμός των προδιαγραφών σε πολύ πρώιμο στάδιο είναι μια κοινή πρακτική των εταιριών παραγωγής, καθώς αποτελεί σημαντικό πλεονέκτημα για την έγκαιρη εκκίνηση των αρχικών σταδίων ανάπτυξης, λόγω του μεγάλου ανταγωνισμού μετά την επίσημη λήξη της πατέντας. Η συνήθης πρακτική που ακολουθείται, είναι ο κατά προσέγγιση υπολογισμός των προδιαγραφών, συναρτήσει του μέσου όρου των μετρήσεων του πρωτότυπου προϊόντος. Κρίνεται, λοιπόν, απαραίτητη η ανάπτυξη μιας συνολικής μεθόδου, που θα αξιολογεί στατιστικά τα αποτελέσματα των μετρήσεων και θα υπολογίζει με μαθηματική προσέγγιση τις προδιαγραφές, ανάλογα με την κατανομή των τελικών δεδομένων.

Ιδιαίτερα στην περίπτωση των γενόσημων φαρμάκων, η βιοϊσοδυναμία είναι ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό, που έχει αναχθεί *in-vitro* στη σύγκριση των προφίλ διάλυσης του πρωτότυπου (αναφοράς) και του αντίγραφου φαρμάκου [117-120]. Ένα τόσο σημαντικό χαρακτηριστικό όμως, είναι απαραίτητο να εισαχθεί και στην έννοια της QbD ανάπτυξης προϊόντων, ως ένα πρόσθετο Κρίσιμο Χαρακτηριστικό Ποιότητας του τελικού προϊόντος και συνεπώς και στο Χώρο Σχεδιασμού του. Με τον τρόπο αυτό, μέσω της αποτελεσματικής σύγκρισης των καμπυλών διάλυσης, θα συνυπολογίζεται ενεργά και η έννοια της βιοϊσοδυναμίας στην τελική απεικόνιση, αξιολόγηση και βελτιστοποίηση της συνολικής διαδικασίας παραγωγής.

Παράλληλα, λαμβάνοντας υπόψη τα σημαντικά χαρακτηριστικά της βιοδιαθεσιμότητας και της βιοϊσοδυναμίας στην ποιότητα των φαρμάκων, η ταξινόμηση κατά BCS και BDDCS προσφέρει σαφώς πολλά πλεονεκτήματα κατά την ανάπτυξη και αξιολόγηση πρωτότυπων και γενόσημων φαρμάκων [38], [92], [100], [121-123]. Όμως, έχει καταγραφεί ότι αυτή η ταξινόμηση στηρίζεται σε κριτήρια που ποικίλλουν ανάμεσα στις οδηγίες των Ρυθμιστικών Αρχών ανά χώρα, ότι κάποια από αυτά είναι δύσκολα προσδιορίσιμα ή με περισσότερους από έναν τρόπους, ότι έχουν ετερογενή φύση, π.χ. η διαλυτότητα είναι θερμοδυναμικό μέγεθος και η διαπερατότητα είναι ιδιότητα μεταφοράς μάζας και, τέλος, ότι διαπιστώνονται ασαφή τα όρια μετάβασης από τη μία κατηγορία στην άλλη. Τα μειονεκτήματα αυτά μπορούν να αντιμετωπιστούν με μια εναλλακτική προσέγγιση του συστήματος ταξινόμησης των από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών ουσιών άμεσης αποδέσμευσης, ώστε αυτό να βασίζεται σε ένα είδος χαρακτηριστικών, π.χ. σταθερές κινητικής, και με σαφώς προσδιορισμένα όρια μετάβασης από τη μία κατηγορία στην άλλη.

Τέλος, μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας ανάπτυξης και του Χώρου Σχεδιασμού, ακολουθεί το στάδιο της παραγωγής, ο αποτελεσματικός έλεγχος του οποίου είναι πολύ σημαντικός για τη διασφάλιση σταθερά ποιοτικής διεργασίας και τελικού προϊόντος καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του. Η μεταβλητότητα των διεργασιών ή των πρώτων υλών είναι ένας συνήθης παράγοντας, που μπορεί να έχει ουσιαστικές συνέπειες στην ποιότητα αυτή, αλλά και μεγάλες ζημίες και κόστη λήψης μέτρων, για μια καθυστερημένη διόρθωση των αποκρίσεων. Ο έλεγχος πρόδρασης (FF) αποτελεί ένα αποτελεσματικό μέσο προς αυτήν την κατεύθυνση, όπως επίσης και οι μέθοδοι Λανθανουσών Μεταβλητών, που εξετάζονται ευρέως στη βιβλιογραφία [55], [106-110]. Οι μέθοδοι αυτοί είναι αναγκαίο να ερευνηθούν περαιτέρω και να συνδυαστούν και με άλλα πολυπαραγοντικά εργαλεία, προκειμένου να αναπτυχθεί ένας πρακτικός, ευέλικτος και αποτελεσματικός Χώρος Ελέγχου της μελετώμενης διαδικασίας, που θα ανταποκρίνεται άμεσα σε ενδεχόμενη μεταβλητότητα και θα παράγει όχι μόνο ένα ποιοτικό προϊόν, αλλά και το βέλτιστο.

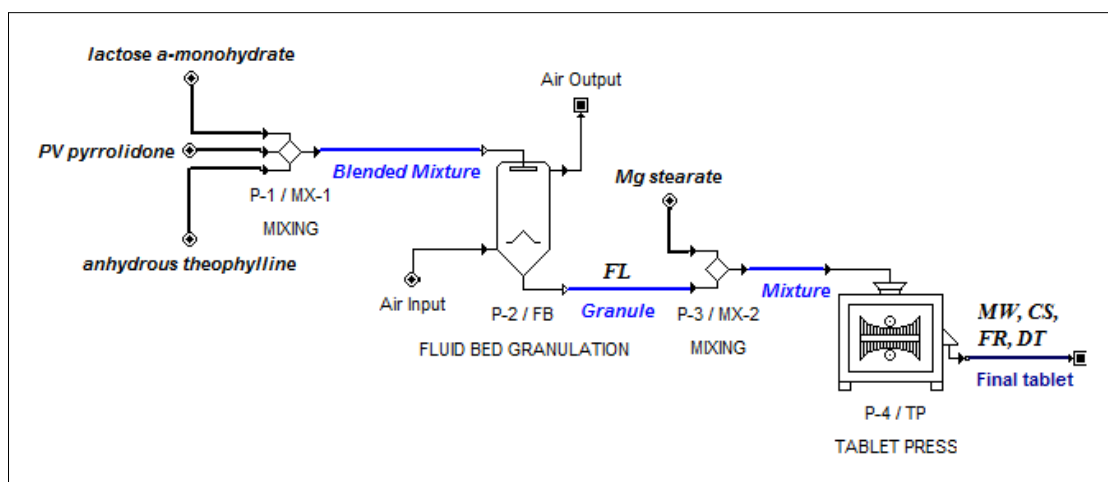
## 4 Πειραματική Διαδικασία

### 4.1 Πρώτες Ύλεις και Σχεδιασμός Πειραμάτων (DOE)

Στο κεφάλαιο αυτό, παρουσιάζονται τρεις περιπτώσεις μελέτης και ανάλυσης Σχεδιασμού Πειραμάτων (DOE) για την παρασκευή φαρμακευτικών δισκίων, με σκοπό τον προσδιορισμό του Χώρου Σχεδιασμού (DS) και τη βελτιστοποίηση της εκάστοτε διαδικασίας, ανάλογα με το είδος των διαθέσιμων πειραματικών δεδομένων. Πρώτη περίπτωση είναι η παρασκευή δισκίων με δύο βασικά βήματα: κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης και δισκιοποίηση, δεύτερη η παρασκευή δισκίων με τρία βήματα: υγρή κοκκοποίηση, ξήρανση και δισκιοποίηση και τρίτη, ένας Σχεδιασμός Μείγματος για παρασκευή γενόσημων δισκίων, με ανάμειξη, δισκιοποίηση και επικάλυψη.

#### 4.1.1 Κοκκοποίηση Ρευστοστερεάς Κλίνης και Δισκιοποίηση

Η πρώτη περίπτωση που μελετάται, προέρχεται από δεδομένα της δημοσιευμένης μελέτης των Merkku et al. [64]. Δίνεται έμφαση σε δύο σημαντικές διεργασίες, την κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης (fluid bed granulation) και τη δισκιοποίηση (compression). Αρχικά, δημιουργείται ένα μείγμα με lactose  $\alpha$ -monohydrate, 20% water dispersion polyvinyl pyrrolidone και 2% anhydrous theophylline, το οποίο στη συνέχεια κοκκοποιείται. Τέλος, οι κόκκοι (granule) αναμειγνύονται με 0.5% magnesium stearate και δισκιοποιούνται. Η διαδικασία αυτή παρουσιάζεται στο Σχήμα 4-1, με το εμπορικά και ακαδημαϊκά διαθέσιμο λογισμικό SuperPro Designer.



**Σχήμα 4-1.** Διάγραμμα διαδικασίας παρασκευής φαρμακευτικών δισκίων με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης

Τα πειραματικά δεδομένα ακολουθούν ένα Σχεδιασμό Πειράματος με 33 πειραματικές δοκιμές και παράγοντες σχεδιασμού τους: θερμοκρασία αέρα εισόδου στον κοκκοποιητή (inlet air temperature,  $T$ ), πίεση αέρα ψεκασμού (atomizing air pressure,  $p$ ) και ποσότητα συνδετικού υλικού (binder amount,  $m$ ). Οι μεταβλητές απόκρισης είναι: ρυθμός ροής των κόκκων (granule flow rate,  $FL$ ), λόγος άνω και κάτω δύναμης συμπίεσης στη δισκιοποιητική μηχανή (lower and upper compression forces ratio,  $RCF$ ), καθώς και οι βασικές ιδιότητες του δισκίου, δηλαδή μέσο βάρος (mean weight,  $MW$ ), αντοχή σύνθλιψης (crushing strength,  $CS$ ), ευθρυπτότητα

(friability, *FR*), χρόνος αποσάθρωσης (disintegration time, *DT*), καθώς και οι τυπικές τους αποκλίσεις (standard deviations, *SD*). Τα επίπεδα των παραγόντων σχεδιασμού και οι προδιαγραφές των μεταβλητών απόκρισης, παρουσιάζονται στους Πίνακες 4-1 και 4-2, αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι οι τιμές-στόχοι για τις αποκρίσεις ορίζονται από τα «σημαντικά» - σημεία επίδρασης (leverage points), δηλαδή τα ακραία σημεία στο χώρο **X** που σημειώνουν μεγάλη επίδραση σύμφωνα με τη μέθοδο Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (Partial Least Squares, PLS) και τα όρια των προδιαγραφών ορίζονται ως: τιμή-στόχος ± τυπική απόκλιση (standard deviation,  $\sigma$ ).

**Πίνακας 4-1.** Προδιαγραφές των συνολικών αποκρίσεων σχεδιασμού της διαδικασίας με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης

ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ	ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ	ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΔΙΣΚΙΟΥ <sup>1</sup>
<i>FL (s)</i>	11.6-13.5	-
<i>RCF</i>	0.911-0.934	-
<i>MW (mg)</i>	0.60-3.30	2.25 [1.52-2.97]
<i>CS (N)</i>	29.00-56.00	48 [41.60-54.40]
<i>FR (%)</i>	1.40-4.20	2.90 [2.33-3.47]
<i>DT (min)</i>	6.00-14.00	12 [9.48-14.00]

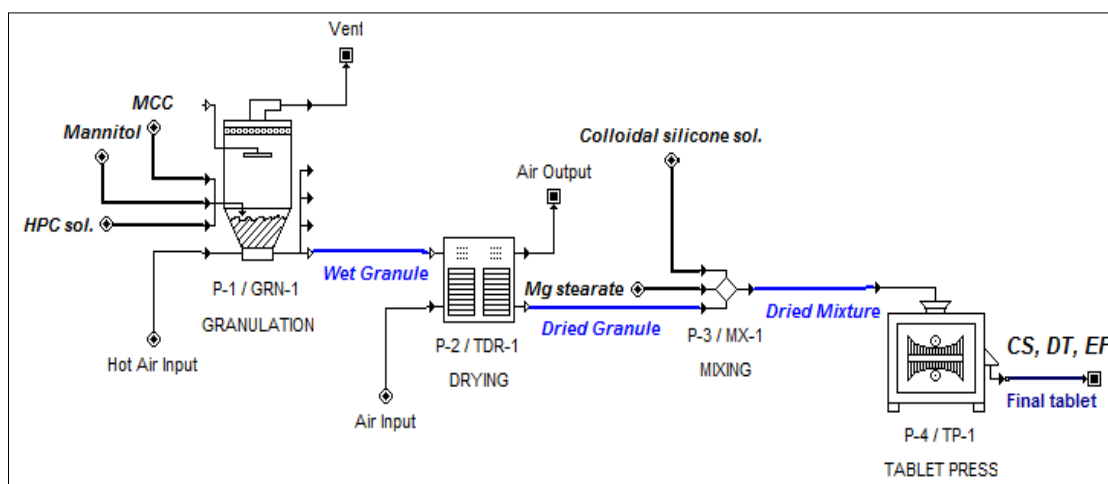
<sup>1</sup>*B*[*G*-*Δ*] όπου *B*: τιμή-στόχος, *G*: κάτω όριο προδιαγραφών (*LSL*), *Δ*: άνω όριο προδιαγραφών (*USL*)

**Πίνακας 4-2.** Επίπεδα παραγόντων σχεδιασμού της διαδικασίας με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ	ΕΠΙΠΕΔΑ			ΜΟΝΑΔΕΣ
	-1	0	1	
<i>Inlet air temperature, T</i>	40	50	60	°C
<i>Atomizing air pressure, p</i>	1.0	1.5	2.0	bar
<i>Binder solution amount, m</i>	150	300	450	g

#### 4.1.2 Υγρή Κοκκοποίηση, Ξήρανση και Δισκιοποίηση

Η επόμενη διαδικασία παρασκευής δισκίων που μελετάται, προέρχεται από δεδομένα της δημοσιευμένης μελέτης των Westerhuis et al. [65]. Περιλαμβάνει τρεις σημαντικές διεργασίες: την υγρή κοκκοποίηση (granulation), την ξήρανση (drying) και τη δισκιοποίηση (compression). Αρχικά, δημιουργείται ένα μείγμα με microcrystalline cellulose (*MCC*), mannitol και διάλυμα HPC, που στη συνέχεια κοκκοποιείται. Οι κόκκοι ξηραίνονται, αναμειγνύονται με διάλυμα 1.5% colloidal silicon και 0.5% magnesium stearate και, τέλος, δισκιοποιούνται (Σχήμα 4-2).



**Σχήμα 4-2.** Διάγραμμα διαδικασίας παρασκευής φαρμακευτικών δισκίων με υγρή κοκκοποίηση

Τα πειραματικά δεδομένα ακολουθούν σχεδιασμό Box-Behnken με 55 δοκιμές αρχικά και μεταβλητές σχεδιασμού τα: ποσό νερού στην υγρή κοκκοποίηση (*Water*), χρόνος υγρής κοκκοποίησης (*Time*), υγρασία των κόκκων (*Moisture*), δύναμη συμπίεσης (*CompF*) και δύο μεταβλητές σύνθεσης, τα ποσοστά των *HPC* και *MCC*. Οι μεταβλητές απόκρισης είναι τα: αντοχή σύνθλιψης (*crushing strength, CS*), χρόνος αποσάθρωσης (*disintegration time, DT*) και δύναμη εκτίναξης του δισκίου (*ejection force, EF*). Σημειώνεται πως στην ανάλυση που ακολουθεί, τα *CS* και *DT* μετατράπηκαν σε λογαριθμική κλίμακα, όπως συνηθίζεται λόγω της χωνοειδούς ετεροσκεδαστικής διακύμανσης των αποτελεσμάτων, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [65], [72], [124-125]. Επίσης, τέσσερις ακραίες τιμές της μεταβλητής *EF* διαπιστώνονται ως «ακραία σημεία» (*outliers*) και οι αντίστοιχες πειραματικές δοκιμές δε συνυπολογίζονται στη συνέχεια, όπως και οι 2 δοκιμές που απέτυχαν να δώσουν δισκία, καταλήγοντας σε 49 τελικά δοκιμές προς επεξεργασία. Όπως και στην προηγούμενη περίπτωση, οι τιμές-στόχοι για τις αποκρίσεις ορίζονται από τα «σημαντικά» - σημεία επίδρασης, με τη μέθοδο Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (*PLS*) και τα όρια των προδιαγραφών ως: τιμή-στόχος ± τυπική απόκλιση. Οι προδιαγραφές των μεταβλητών απόκρισης και τα επίπεδα των παραγόντων σχεδιασμού παρουσιάζονται στους Πίνακες 4-3 και 4-4, αντίστοιχα.

**Πίνακας 4-3.** Προδιαγραφές των αποκρίσεων για τη διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση

ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ	ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ	ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΔΙΣΚΙΟΥ <sup>1</sup>
<i>CS (N)</i>	4.00-75.00	66.07 [30.90-75.86]
<i>DT (s)</i>	2.00-421.00	288.40 [69.18-416.87]
<i>EF (N)</i>	41.00-358.00	274.00 [218.55-329.45]

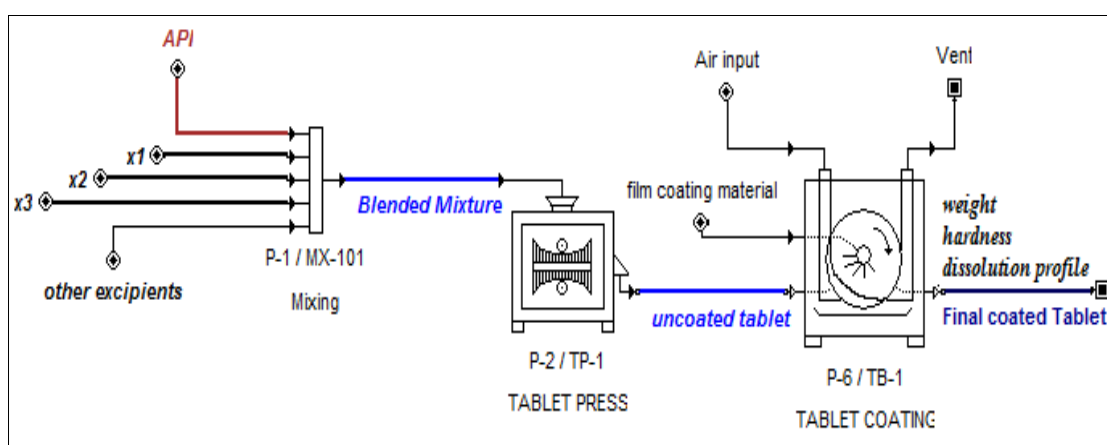
<sup>1</sup>*B*[*Γ-Δ*] όπου *B*: τιμή-στόχος, *Γ*: κάτω όριο προδιαγραφών (*LSL*), *Δ*: άνω όριο προδιαγραφών (*USL*)

**Πίνακας 4-4.** Επίπεδα παραγόντων σχεδιασμού για τη διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ	ΕΠΙΠΕΔΑ			ΜΟΝΑΔΕΣ
	-1	0	1	
<i>MCC</i> (%)	65	75	90	-
<i>HPC</i> (%)	2	3	5	-
<i>Water</i>	400	510	650	ml
<i>Time</i>	3	5	7	min
<i>Moisture</i> (%)	2.8	4.0	5.4	-
<i>CompF</i>	10	20	30	kN

### 4.1.3 Σχεδιασμός Μείγματος (Mixture Design) Γενόσημου Φαρμακευτικού Δισκίου

Ο Σχεδιασμός Μείγματος Simplex Centroid επιλέγεται για τη μοντελοποίηση της ανάπτυξης ενός γενόσημου φαρμακευτικού δισκίου, με το εμπορικό λογισμικό Minitab. Παράγοντες σχεδιασμού ορίζονται τα ποσά δύο κύριων εκδόχων,  $x_1$  και  $x_2$ , με δύο επαναλήψεις του κεντρικού σημείου για έλεγχο της μεταβλητότητας της διεργασίας και της αναπαραγωγιμότητας των αποτελεσμάτων. Επίσης, στον τελικό σχεδιασμό χρησιμοποιείται και ένα τρίτο έκδοχο, το  $x_3$ , σε μικρή ποσότητα, 2-5% w/w, προκειμένου να διευκολυνθεί η τελική ανάλυση του σχεδιασμού και η απεικόνιση του τελικά τριαδικού μείγματος, όπως θα παρουσιαστεί στη συνέχεια (Πίνακας 4-5). Η δραστική ουσία (API) αναμειγνύεται με τα  $x_1$ ,  $x_2$ ,  $x_3$  και τα υπόλοιπα έκδοχα, το μείγμα δισκιοποιείται και τελικά τα δισκία επικαλύπτονται (Σχήμα 4-3). Τα τρία έκδοχα επιλέγονται έτσι, ώστε οι λόγοι τους κατά μάζα να αθροίζονται σε μονάδα και η τελική μάζα μείγματος να είναι σταθερή, 312 mg. Οι μεταβλητές απόκρισης είναι τα: βάρος (weight), σκληρότητα (hardness) και προφίλ διάλυσης (dissolution profile) των τελικών δισκίων.



**Σχήμα 4-3.** Διάγραμμα διαδικασίας παρασκευής γενόσημων φαρμακευτικών δισκίων, με Σχεδιασμό Μείγματος

**Πίνακας 4-5.** Επίπεδα παραγόντων σχεδιασμού στο Σχεδιασμό Μείγματος

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ	ΕΠΙΠΕΔΑ		ΜΟΝΑΔΕΣ
	-1	1	
$x_1$	50	30	mg
$x_2$	50	30	mg
$x_3$	10	7	mg

## 4.2 Προσδιορισμός Προδιαγραφών με τη Μέθοδο «6 σίγμα»

Είναι προφανές, ότι η ανάλυση Σχεδιασμού Πειραμάτων και η βελτιστοποίηση της ανάπτυξης και παραγωγής προϊόντων, προϋποθέτουν ένα σαφώς καθορισμένο πλαίσιο των τελικών προδιαγραφών. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση των γενόσημων φαρμάκων, ο προσδιορισμός των προδιαγραφών σε ένα πολύ πρώιμο στάδιο κρίνεται σημαντικό πλεονέκτημα, προκειμένου για την έγκαιρη εκκίνηση των αρχικών σταδίων ανάπτυξης, λόγω μεγάλου ανταγωνισμού μετά την επίσημη λήξη της πατέντας. Στο κεφάλαιο αυτό, θα παρουσιαστεί μια μέθοδος για τον προσδιορισμό των προδιαγραφών οφθαλμικών προϊόντων, όπου εξετάζεται το μέγεθος της σταγόνας (drop size).

Στα οφθαλμικά προϊόντα, το ποσό της χορηγούμενης δραστικής είναι ανάλογο με το μέγεθος της σταγόνας και ποικίλλει από διάφορους παράγοντες, όπως είναι η πυκνότητα του φαρμάκου, η επιφανειακή τάση, το ιξώδες, το σχήμα του περιέκτη κ.ά.. Μια σημαντική μεταβλητότητα στο μέγεθος της σταγόνας οδηγεί σε αξιόλογη διαφορά στην ποσότητα της χορηγούμενης δραστικής, καθώς και στην έκταση και τη διάρκεια της επίδρασής της στον οργανισμό. Σημειώνεται πως, αν είναι σταθερά ίσο ή μεγαλύτερο από 10  $\mu\text{l}$ , θεωρείται αποδεκτή η υπόθεση πως οι πιθανές διακυμάνσεις έχουν μικρή επίδραση. Συνολικά, όμως, η αξιολόγηση της επαναληψιμότητας του μεγέθους σταγόνας έχει μεγάλη κλινική σημασία, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη ακρίβεια και να βοηθήσει σε ασφαλή συμπεράσματα του ρόλου του φυσικού μεγέθους αυτού στην επίδραση των οφθαλμικών φαρμάκων [126-127]. Συγκεκριμένα, μελετώνται τα πειραματικά δεδομένα 2 οφθαλμικών προϊόντων, που προέρχονται από μετρήσεις σε διαφορετικές παρτίδες (lots) του κάθε προϊόντος και αναλύονται από 3 διαφορετικούς αναλυτές (operators).



### 4.3 Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (BCS) - Βάση

#### Δεδομένων των υπό Εξέταση Φαρμάκων

Στο κεφάλαιο αυτό, παρουσιάζεται μια λίστα από 85 εμπορικά διαθέσιμες χορηγούμενες από του στόματος φαρμακευτικές ουσίες, όπου καταγράφεται η κατάταξή τους κατά BCS και BDDCS, βάσει διαλυτότητας, διαπερατότητας και μεταβολισμού, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (Πίνακας 4-6). Είναι προφανές, ότι σε πολλές περιπτώσεις υπάρχουν περισσότερα από ένα δεδομένα κατάταξης, αλλά και ελλιπή στοιχεία, κυρίως αναφορικά με την IV κλάση. Το 60% των ουσιών παρατηρείται ότι ανήκει στην ίδια κλάση κατά BCS (λατινικό νούμερο) και BDDCS (αραβικό νούμερο). Το υπόλοιπο 40% ανήκει σε παραπάνω από μία κλάση ή σε διαφορετικές BCS και BDDCS κλάσεις και στη συνέχεια, η κατηγορία αυτή θα χαρακτηρίζεται ως «προβληματική» (“problematic”). Σημειώνεται, ότι στην ανάλυση που θα ακολουθήσει, όταν είναι διαθέσιμη παραπάνω από μία δοσολογία, χρησιμοποιείται η τιμή που αναφέρεται στην πηγή “Annex 8 Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release” [32].

**Πίνακας 4-6.** Βάση δεδομένων φαρμακευτικών ουσιών από τη βιβλιογραφία με την κατάταξή τους κατά BCS και BDDCS

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	ΚΛΑΣΗ BCS <sup>1</sup>	ΚΛΑΣΗ BDDCS <sup>2</sup>	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ	ΚΛΑΣΗ BCS <sup>1</sup>	ΚΛΑΣΗ BDDCS <sup>2</sup>
caffeine	I	1	dipyridamole	II	2
chlorpheniramine	I	1	warfarin	II	2
desipramine	I	1	domperidone	II	2
dexamethasone	I	1	telmisartan	II	2
estradiol	I	1	citalopram	II	2
metoprolol	I	1	lamotrigine	II	2
propranolol	I	1	nevirapine	II	2
scopolamine	I	1	thiabendazole	II	2
imipramine	I	1	felodipine	II	2
nicotine	I	1	losartan	I, III	2
timolol	I	1	glipizide	II, IV	2
labetolol	I	1	nelfinavir	II, IV	2
prazosin	I	1	ritonavir	II, IV	2
lidocaine	I	1	sulfamethoxazole	II, IV	2
sildenafil	I	1	sulfasalazine	II, IV	2
zidovudine	I, III	1	saquinavir	I, III, IV	2
ethosuximide	I, III	1	ganciclovir	III	3
theophylline	I, III, IV	1	ranitidine	III	3
propylthiouracil	III, IV	1	atenolol	III	3
acetaminophen	III, IV	1	cimetidine	III	3
acetylsalicylic acid	III, IV	1	erythromycin	III	3
omeprazole	II	1	gabapentin	III	3
chlorpromazine	II	1	enalaprilat	III	3
ketoprofen	II	1	cefadroxil	III	3
quinidine	III	1	lamivudine	III	3
sumatriptan	III	1	lisinopril	III	3

minoxidil	III	1	pirenzepine	III	3
disopyramide	I, III	1	lincomycin	III	3
diazepam	I, II	1	cephalexin	III	3
diltiazem	I, II	1	cefradine	III	3
verapanil	I, II	1	cetirizine	III	3
carbamazepine	II	2	fexofenadine	III	3
griseofulvin	II	2	guanfacine	I	3
indomethacine	II	2	sotalol	I	3
ibuprofen	II	2	clonidine	I	3
amprenavir	II	2	amiloride	I	3
naproxen	II	2	hydrochlorothiazide	III, IV	3
phenytoin	II	2	methotrexate	III, IV	3
piroxicam	II	2	amoxicillin	I, III, IV	3
praziquantel	II	2	sulpiride	IV	3
chlorothiazide	IV	4	ciprofloxacin	III, IV	3, 4
furosemide	IV, II	4	acyclovir	III, IV	3, 4
amphotericin B	IV	4			

<sup>1</sup>Η κατάταξη κατά BCS προέρχεται από τη βιβλιογραφία [89-90], [97], [100], [128-129]

<sup>2</sup>Η κατάταξη κατά BDDCS προέρχεται από τη βιβλιογραφία [102], [129-130]

## 4.4 Έλεγχος Διεργασίας και Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών (Latent Variable models)

Στα πλαίσια του QbD, μετά τον προσδιορισμό των προδιαγραφών, την ανάπτυξη του Σχεδιασμού Πειραμάτων, τον προσδιορισμό του Χώρου Σχεδιασμού και την εξέταση της BA/BE μέσω του BCS κατά το στάδιο της ανάπτυξης του φαρμάκου, είναι απαραίτητη η εφαρμογή του Ελέγχου της Διεργασίας κατά το στάδιο της παραγωγής. Η προτεινόμενη μέθοδος για μια τέτοια αποτελεσματική προσέγγιση παρουσιάζεται εδώ, με στόχο τον προσδιορισμό ενός αποτελεσματικού και ευέλικτου Χώρου Ελέγχου (Control Space), ώστε η διεργασία να βρίσκεται πάντα υπό έλεγχο και το τελικό προϊόν να είναι, όχι μόνο εντός προδιαγραφών αλλά και το βέλτιστο, ακόμη και σε συνθήκες μεταβλητότητας. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται στα δεδομένα του κεφαλαίου 4.1.2, για τη συνολική διαδικασία παραγωγής με υγρή κοκκοποίηση, ξήρανση και δισκιοποίηση, με μεταβλητές εισόδου τα *MCC*, *HPC*, *Water*, *Moisture* και *CompF*. Σημειώνεται, πως εδώ όλα τα δεδομένα θεωρείται ότι αφορούν σε Κανονικές Συνθήκες Λειτουργίας (Normal Operating Conditions) της παραγωγικής διαδικασίας.

## 5 Υπολογιστικό Μέρος

### 5.1 Προσδιορισμός Χώρου Σχεδιασμού (DS) και Βελτιστοποίηση (Optimization)

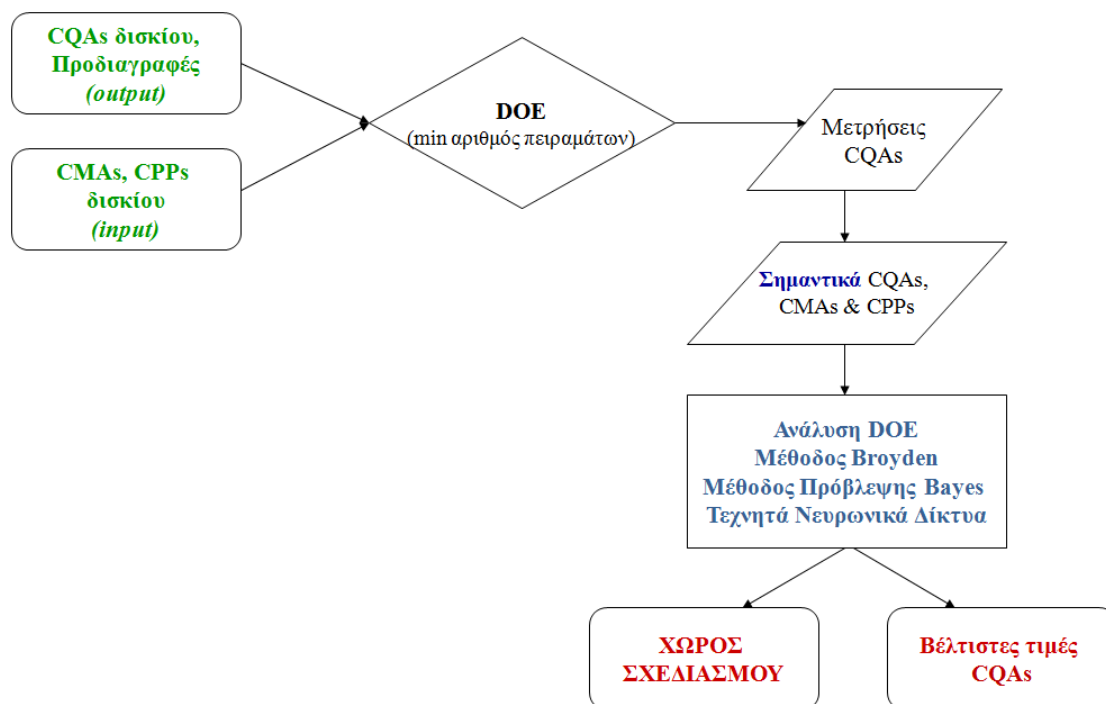
#### 5.1.1 Μέθοδοι Προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού και Βελτιστοποίησης

Όπως έχει προαναφερθεί, ο Χώρος Σχεδιασμού (DS) αποτελεί μια πολύ σημαντική εφαρμογή του Ποιοτικού Σχεδιασμού, σύμφωνα με την Οδηγία ICH (Q8) στην εκάστοτε διαδικασία ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων. Προκειμένου να προσδιοριστεί μαθηματικά, δεν αρκεί μια απλή μονοπαραγοντική συσχέτιση των παραγόντων σχεδιασμού και των αποκρίσεων, αλλά απαιτείται η απεικόνιση της ταυτόχρονης αλληλεπίδρασης των υπό μελέτη μεγεθών, μέσω της ανάπτυξης και ανάλυσης πολυπαραγοντικών μοντέλων, όπως η μέθοδος ανάλυσης Σχεδιασμού με Επιφάνεια Απόκρισης (Response Surface Method, RSM), η μέθοδος Broyden, η μέθοδος Πρόβλεψης κατά Bayes (Bayesian Posterior Predictive Approach, BPPA) και τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (Artificial Neural Networks, ANN), με τη χρήση των εμπορικά διαθέσιμων λογισμικών Minitab και Matlab (Σχήμα 5-1).

Με μαθηματικούς όρους, ο Χώρος Σχεδιασμού ορίζεται ως:

$$DS = \{ \mathbf{x} \in \mathbf{X} \mid E[y_j | \mathbf{x}] = \hat{y}_{j|\mathbf{x}} \in L_j \forall j = 1, \dots, m \wedge \hat{y}_{1|\mathbf{x}} \in L_1 \cup \dots \cup \hat{y}_{m|\mathbf{x}} \in L_m = L \} \quad (5-1)$$

όπου  $\mathbf{x}$  και  $\mathbf{y}$  είναι διανύσματα με  $n$  και  $m$  στοιχεία, δηλαδή οι μεταβλητές σχεδιασμού - εισόδου (κρίσιμες μεταβλητές πρώτων υλών, CMAs και παράγοντες διεργασίας, CPPs) και μεταβλητές εξόδου (Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας, CQAs), αντίστοιχα.  $\mathbf{X}$  είναι η πειραματική βάση δεδομένων και  $L$  οι προδιαγραφές των αποκρίσεων  $y_j$ .



Σχήμα 5-1. Διάγραμμα ροής προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού και βελτιστοποίησης διεργασιών

### 5.1.1.1 Μέθοδος Επιφάνειας Απόκρισης (Response Surface Method, RSM)

Ο Σχεδιασμός Πειραμάτων (DOE) αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο συλλογής της μέγιστης πληροφορίας με τα ελάχιστα δεδομένα, μέσω ενός μαθηματικού μοντέλου που συσχετίζει τις μέσες αποκρίσεις (μεταβλητές εξόδου) και τους παράγοντες σχεδιασμού (μεταβλητές εισόδου), με τη μορφή:

$$y_{j|x} = f_j(\mathbf{x}, \hat{\boldsymbol{\theta}}_j) + \varepsilon_j \quad \forall j = 1, \dots, m \wedge \forall \mathbf{x} \in \mathbf{X} \quad (5-2)$$

όπου  $\hat{\boldsymbol{\theta}}_j$  είναι το διάνυσμα των παραμέτρων. Τα σφάλματα ακολουθούν Κανονική κατανομή:  $\varepsilon_j \sim N(0, \sigma_j^2) \quad \forall j = 1, \dots, m$ .

Επιφάνεια Απόκρισης (Response Surface- RS) είναι η επιφάνεια που ορίζεται από τη σχέση:

$$\hat{y}_{j|x} = E[y_{j|x}] = f_j(\mathbf{x}) \quad \forall j = 1, \dots, m \wedge \forall \mathbf{x} \in \mathbf{X} \quad (5-3)$$

Πρόκειται για μια προηγμένη τεχνική ανάλυσης του Σχεδιασμού Πειραμάτων (DOE), που χρησιμοποιείται ειδικά αν θεωρείται πιθανή η καμπυλότητα της επιφάνειας απόκρισης. Το πρώτο βήμα είναι η κατάλληλη προσέγγιση της σχέσης απόκρισης ( $y_j$ ) και παραγόντων σχεδιασμού ( $\mathbf{x}$ ), συνήθως με τη χρήση ενός πολυώνυμου χαμηλής τάξης σε μια περιοχή των ανεξάρτητων μεταβλητών. Αν υπάρχει καμπυλότητα στο σύστημα, χρησιμοποιείται το πολυώνυμο δευτέρου βαθμού:

$$y_{j|x} = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i x_i + \sum_{i=1}^n \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i < k=2}^n \beta_{ik} x_i x_k + \varepsilon \quad (5-4)$$

Στην εξίσωση παλινδρόμησης περιλαμβάνονται απλοί όροι ( $x_i$ ), αλληλεπιδράσεις ( $x_i x_k$ ) αλλά και τετραγωνικοί όροι ( $x_i^2$ ) που εξετάζουν την καμπυλότητα. Η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των τιμών των συντελεστών  $\beta$  που ελαχιστοποιούν το άθροισμα των τετραγώνων των σφαλμάτων. Ουσιαστικά, κριτήριο για τη σημαντικότητα του κάθε όρου είναι η τιμή  $p_i$ . Εάν  $p_i < 0.05$ , η μηδενική υπόθεση του T-test, ότι δηλαδή οι συντελεστές  $\beta$  είναι μηδέν, απορρίπτεται και, συνεπώς, αυτούς τους όρους πρέπει να περιλαμβάνει το μοντέλο, ως σημαντικούς, με στατιστική βεβαιότητα 95%.

Η ικανότητα πρόβλεψης του μοντέλου που προκύπτει, ελέγχεται και με την εκτίμηση των «διαγραμμάτων υπολοίπων» (residual plots). Πρόκειται για το «κανονικό διάγραμμα πιθανότητας» (Normality plot), για τον εντοπισμό μη-κανονικής κατανομής, το «ιστόγραμμα υπολοίπων», για τον εντοπισμό ακραίων τιμών και απουσίας κανονικότητας, το «διάγραμμα υπολοίπων έναντι των εφαρμοσμένων τιμών» (versus fits), για τον εντοπισμό μη σταθερών διακυμάνσεων και ακραίων τιμών, και, τέλος, το «διάγραμμα υπολοίπων έναντι τάξεως» (versus order), για τον εντοπισμό χρονο-εξαρτημένων υπολοίπων.

Η μέθοδος RSM έχει απώτερο σκοπό να προσδιοριστούν οι συνθήκες λειτουργίας για τη βελτιστοποίηση του συστήματος ή η περιοχή του πεδίου ορισμού των παραγόντων, για την οποία ικανοποιούνται όλες οι προδιαγραφές, ταυτόχρονα. Συνεπώς, αναφορικά με τον προσδιορισμό του Χώρου Σχεδιασμού, διακρίνονται δύο γενικές μέθοδοι: α) η μέθοδος των «επικαλυπτόμενων μέσων αποκρίσεων» (overlapping mean responses) [79], [131] και β) η μέθοδος των βέλτιστων αποκρίσεων (optimized responses). Στην πρώτη περίπτωση, ουσιαστικά ο Χώρος Σχεδιασμού είναι η προβολή της επιφάνειας απόκρισης στο επίπεδο ( $x_i, x_k$ ),  $\forall i, k = 1, \dots, n$  και  $i \neq k$ . Στη δεύτερη περίπτωση ο Χώρος Σχεδιασμού ορίζεται ως:

$$DS = \{\tilde{x}_1^* U \dots U \tilde{x}_m^* \mid \tilde{x}_j^* = \operatorname{argmax} E[y_j \mid \tilde{x}] = \operatorname{argmax} f_j(\mathbf{x}, \hat{\boldsymbol{\theta}}_j) \forall j = 1, \dots, m\} \quad (5-5).$$

### 5.1.1.2 Μέθοδος Broyden

Ένας άλλος τρόπος προσδιορισμού του Χώρου Σχεδιασμού, είναι η λύση της Εξ. 5-3 με τη μορφή:

$$\hat{\mathbf{Y}}^{SL} = \mathbf{f}(\mathbf{X}) \quad (5-6)$$

όπου  $\hat{\mathbf{Y}}^{SL} = \begin{bmatrix} \hat{y}_{1,LSL} & \dots & \hat{y}_{m,LSL} \\ \hat{y}_{1,USL} & \dots & \hat{y}_{m,USL} \end{bmatrix}^T$ ,  $\mathbf{X} = \begin{bmatrix} x_{1,L} & \dots & x_{m,L} \\ x_{1,U} & \dots & x_{m,U} \end{bmatrix}^T$ , με LSL και USL τα κάτω και άνω όρια προδιαγραφών, αντίστοιχα.

Εάν η  $\mathbf{f}(\mathbf{x})$  είναι γραμμική, δηλαδή:

$$\hat{\mathbf{Y}}^{SL} = \mathbf{A}(\mathbf{X}) \quad (5-7)$$

με  $\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a_{1,1} & \dots & a_{n,1} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{1,m} & \dots & a_{n,m} \end{bmatrix}$ , ο Χώρος Σχεδιασμού προσδιορίζεται από τη σχέση:

$$\mathbf{X} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{Y}^{SL} = \mathbf{A}_L^{-1} \mathbf{Y}^{SL} \quad (5-8).$$

Εάν η  $\mathbf{f}(\mathbf{x})$  είναι μη-γραμμική, η λύση της Εξ. 5-6 προσεγγίζεται από επαναληπτικές μεθόδους, όπως η μέθοδος Broyden. Ουσιαστικά, προκύπτει από τη γενίκευση της μεθόδου «καθόδου» (secant), κατά την οποία η παράγωγος της εξεταζόμενης εξίσωσης προσεγγίζεται από πεπερασμένες διαφορές. Συγκεκριμένα, πρόκειται για μια εξέλιξη της μεθόδου Newton για την ταυτόχρονη εύρεση ριζών μη-γραμμικών συστημάτων, που εισήχθη το 1965 από το Broyden [132-133]. Η μέθοδος Newton χρησιμοποιεί την Ιακωβιανή μήτρα  $\mathbf{J}$  (Jacobian matrix) σε κάθε επανάληψη για την επίλυση του συστήματος. Αυτή η χρονοβόρα μέθοδος, επεκτάθηκε από το Broyden, με τον υπολογισμό της Ιακωβιανής μήτρας στην πρώτη επανάληψη και, απλά, ενημερώνοντάς την σε κάθε επανάληψη. Η μέθοδος αυτή, παρουσιάζεται ως εξής:

$$\mathbf{X}_{(r+1)} = \mathbf{X}_{(r)} - \mathbf{J}_L^{-1}(\mathbf{X}_{(r)}) \mathbf{F}(\mathbf{X}_{(r)}) \quad (5-9)$$

με  $\mathbf{F} = \mathbf{f} - \hat{\mathbf{Y}}^{SL}$ ,  $\mathbf{J}_L^{-1}(\mathbf{X}_{(r)}) = (\mathbf{J}^T \mathbf{J})^{-1} \mathbf{J}^T(\mathbf{X}_{(r)})$ ,  $\mathbf{J}(\mathbf{X}_{(r)}) = \left[ \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial x_1} \dots \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial x_n} \right]$ , όπου  $\mathbf{J}$  η Ιακωβιανή μήτρα και  $r$  ο αριθμός των επαναλήψεων.

### 5.1.1.3 Μέθοδος Πρόβλεψης Bayes (Bayesian Posterior Predictive Approach, BPPA)

Ο σκοπός ενός καλά ορισμένου και αποτελεσματικού Χώρου Σχεδιασμού δεν μπορεί να επιτευχθεί παρουσία αβεβαιότητας των δεδομένων και συσχέτισης δομών των υπό εξέταση μεταβλητών. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι Εξ. 5-1 και 5-5 για τον ορισμό του Χώρου Σχεδιασμού, αντικαθίστανται, αντίστοιχα, από τις:

$$DS = \{\tilde{\mathbf{x}} \in \mathbf{X} \mid P(Y_j \in S_j \mid \tilde{\mathbf{x}}, \hat{\boldsymbol{\theta}}) \geq a_j, j = 1, \dots, m\} \quad (5-10)$$

και

$$DS = \{\tilde{x}_1^* U \dots U \tilde{x}_m^* | \tilde{x}_j^* = \operatorname{argmax} P(Y_j > a | x, \hat{\theta})\} \quad (5-11)$$

όπου  $P(Y_j)$  η αθροιστική κατανομή πυκνότητας πιθανότητας και  $a$  ο επιθυμητός υπο-χώρος της επιφάνειας απόκρισης.

Η μέθοδος πρόβλεψης Bayes (Bayesian Posterior Predictive Approach, BPPA) προτάθηκε από τον Peterson και, μέσω του υπολογισμού πιθανοτήτων, αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο κατανόησης, χειρισμού και ελέγχου της αβεβαιότητας [70], [80], [134]. Η βάση της μεθόδου αυτής είναι η εξής:

Εάν  $p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta}) = L(\boldsymbol{\theta}, \mathbf{y})$ , η συνάρτηση «πιθανοφάνειας» (likelihood) της παραμέτρου  $\boldsymbol{\theta}$  για καθορισμένες παρατηρήσεις  $\mathbf{y}$  και  $p(\boldsymbol{\theta})$  η "a-priori" συνάρτηση κατανομής πυκνότητας πιθανότητας του  $\boldsymbol{\theta}$ , τότε η «εκ των υστέρων πιθανότητα» (posterior probability)  $p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y})$  υπολογίζεται ως:

$$p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}) = \frac{p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})p(\boldsymbol{\theta})}{p(\mathbf{y})} = \frac{p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})p(\boldsymbol{\theta})}{\int_{\boldsymbol{\theta}} p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})p(\boldsymbol{\theta})d\boldsymbol{\theta}} \quad (5-12).$$

Στην Εξ. 5-12, ο παρονομαστής είναι συνάρτηση μόνο ως προς  $\mathbf{y}$  και συνεπώς, για δεδομένες παρατηρήσεις, είναι σταθερά και ονομάζεται «σταθερά κανονικοποίησης». Συνεπώς, ένας εναλλακτικός τρόπος παρουσίασης του θεωρήματος του Bayes είναι ο εξής:

$$p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}) \propto p(\boldsymbol{\theta}) p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta}) \quad (5-13)$$

δηλαδή η «εκ των υστέρων κατανομή» (posterior distribution) είναι ανάλογη της a-priori κατανομής (prior distribution) πολλαπλασιαζόμενης με τη συνάρτηση πιθανοφάνειας (likelihood function).

Ουσιαστικά, «εκ των υστέρων κατανομή» αποτελεί η συνάρτηση πιθανότητας μιας μελλοντικής απόκρισης, παράμετρος  $\boldsymbol{\theta}$ , να ικανοποιεί συγκεκριμένες προδιαγραφές, παρατηρήσεις  $\mathbf{y}$ . Παράλληλα, η συνάρτηση πιθανοφάνειας μετρά πόσο πιθανό είναι οι συγκεκριμένες προδιαγραφές,  $\mathbf{y}$ , να ικανοποιηθούν από μελλοντικές πολυπαραγοντικές αποκρίσεις,  $\boldsymbol{\theta}$ .

Ένα από τα βασικά σημεία που χαρακτηρίζουν αυτήν την προσέγγιση, είναι η εκμετάλλευση της προηγούμενης γνώσης, δηλαδή της a-priori πληροφορίας από τα ιστορικά-πειραματικά δεδομένα και τη βιβλιογραφία, με τον καθορισμό της a-priori κατανομής  $p(\boldsymbol{\theta})$ , η οποία αντιπροσωπεύει «τις πεποιθήσεις» για την κατανομή του  $\boldsymbol{\theta}$ , προτού αποκτηθεί οποιαδήποτε πληροφορία για τα νέα δεδομένα. Όλες οι πιθανότητες θεωρούνται υποκειμενικές (Subjective Probability) και εξαρτώνται από τις γνώσεις για μια δεδομένη «κατάσταση», από τον υπάρχοντα Χώρο Γνώσης, π.χ. από προηγούμενα πειραματικά ή πιλοτικά δεδομένα, μηχανιστικές γνώσεις ή συσχετίσεις κλιμάκωσης (scale-up correlations). Τέλος, η συμπερασματολογία της βασίζεται στην «εκ των υστέρων» κατανομή  $p(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y})$ , η μορφή της οποίας εξαρτάται από τον τρόπο καθορισμού της a-priori κατανομής. Χρησιμοποιώντας την παράμετρο  $\boldsymbol{\theta}$  ως τυχαία, όλη η ανάπτυξη της συμπερασματολογίας της μεθόδου πηγάζει και εξαρτάται μόνο από την Θεωρία Πιθανοτήτων (Self-Consistency).

#### 5.1.1.4 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (Artificial Neural Networks, ANN)

Στην περίπτωση που τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ημιτελή ή ασαφή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (Artificial Neural Networks- ANN) για την ανάπτυξη σχέσεων μεταβλητών εισόδου - εξόδου, εμπνευσμένα από το ανθρώπινο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), το οποίο και προσπαθούν να προσομοιώσουν. Η τεχνική αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν υπάρχουν ελλείψεις ή ασάφεια στα προς επεξεργασία δεδομένα ή

ανάγκη ικανοποίησης αντιφατικών προδιαγραφών, π.χ. σκληρά δισκία που αποσαθρώνονται γρήγορα [75], [134-135].

Ανάμεσα στους διάφορους τύπους νευρωνικών δικτύων που έχουν αναπτυχθεί, περισσότερο διαδεδομένα στη συσχέτιση ενός συνόλου ανεξάρτητων μεταβλητών με μία ή περισσότερες εξαρτημένες μεταβλητές είναι τα δίκτυα του τύπου Feed-Forward Back-Propagation (FF-BPNN). Αυτά αποτελούνται από ένα επίπεδο εισαγωγής δεδομένων (input layer), ένα ή περισσότερα εσωτερικά, «κρυφά» επίπεδα (hidden layers) και ένα επίπεδο εξόδου (output layer). Η προσθήκη εσωτερικών επιπέδων αυξάνει σημαντικά την ικανότητα ανάλυσης μη-γραμμικών συστημάτων, καθώς στα επίπεδα αυτά υπάρχουν κόμβοι (nodes), οι οποίοι δρουν με παρόμοιο τρόπο με τις συνάψεις του ΚΝΣ. Στο βήμα της «εκπαίδευσης» (training), προσεγγίζεται ο βέλτιστος αριθμός των κόμβων για το τελικό ANN που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στην μετέπειτα ανάλυση και βελτιστοποίηση. Η συνάρτηση ενεργοποίησης στο νευρώνα θεωρείται ότι είναι η βηματική συνάρτηση ή «συνάρτηση κατωφλιού» (threshold function), που ορίζεται από τη σχέση:

$$f(u) = \begin{cases} 1, & u \geq 0 \\ 0, & u < 0 \end{cases} \quad (5-14)$$

όπου  $u = u(\mathbf{x})$  η συνολική είσοδος.

Η εκπαίδευση των δικτύων (training) γίνεται με τη βοήθεια του αλγόριθμου παλίνδρομης διάδοσης (back propagation), ο οποίος είναι αλγόριθμος εκμάθησης με τροφοδοσία αρχικών δεδομένων και αποτελεσμάτων (αντιστοίχως με τη χρήση καμπύλης αναφοράς). Οι συναρτήσεις που χρησιμοποιούνται, ονομάζονται σιγμοειδείς (sigmoids), είναι συνεχείς και παραγωγίσιμες. Ο πιο γνωστός και ευρέως χρησιμοποιούμενος τύπος σιγμοειδούς συνάρτησης, είναι η λογιστική (logistic), που ορίζεται από τη σχέση:

$$f(u) = \frac{1}{1+e^{-au}} \quad (5-15)$$

Για την αξιολόγηση της ικανότητας πρόβλεψης του κάθε ANN, χρησιμοποιείται ως κριτήριο το μέσο τετραγωνικό σφάλμα (Mean Square Error, MSE):

$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - Y_i)^2 \quad (5-16)$$

όπου  $\hat{Y}$  το διάνυσμα με  $n$  προβλέψεις και  $Y$  οι αντίστοιχες πραγματικές τιμές.

Η αποτελεσματικότητα του δικτύου που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί, εξαρτάται από τον αριθμό των κόμβων, καθώς διαφορετικός αριθμός τους από το βέλτιστο οδηγεί σε ελλιπή ή υπερβολική εκπαίδευση του δικτύου. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό του αριθμού αυτού για το εσωτερικό επίπεδο είναι η προσέγγιση με δοκιμή και σφάλμα που δίνει τις υψηλότερες τιμές  $R^2$  για κάθε απόκριση. Έχει αποδειχθεί πως τα ANNs είναι αρκετά αποτελεσματικά στην πρόβλεψη ποσοτικών, μη-γραμμικών συσχετίσεων μεταξύ μεταβλητών και αποκρίσεων όταν δεν είναι γνωστή δομή τους, με τα πλεονεκτήματα της αποδοτικής χρήσης ημιτελών βάσεων δεδομένων, της γρήγορης ανάλυσης και της ευελιξίας σε προσθήκη και ανανέωση δεδομένων, διευκολύνοντας την ανάλυση πολυδιάστατων προβλημάτων, όπου είναι δύσκολη η διατύπωση και ερμηνεία ενός αναλυτικού μοντέλου αλληλεπίδρασης. Κάποια μειονεκτήματα εντοπίζονται στη διαδικασία δοκιμής-σφάλματος για την εύρεση του βέλτιστου αριθμού κόμβων, στην απαίτηση για αποκλειστικά αριθμητική φύση των δεδομένων και στην ανάγκη για σημαντικό αριθμό δεδομένων για την αποτελεσματική εκπαίδευση του δικτύου [77], [136].



### 5.1.2 Αξιολόγηση Μεθόδων Προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού και Βελτιστοποίησης

Μια δημοφιλής προσέγγιση που χρησιμοποιείται κατά τον εντοπισμό των βέλτιστων συνθηκών μιας πολυπαραγοντικής διεργασίας, είναι η μείωση του αριθμού των διαστάσεων του προβλήματος. Έτσι, ένα πρόβλημα με πολλές αποκρίσεις ανάγεται σε πρόβλημα μιας συνολικής μεταβλητής προς βελτιστοποίηση. Οι μεταβλητές που χρησιμοποιούνται συχνά σε τέτοιες περιπτώσεις είναι η συνάρτηση «επιθυμητότητας» (desirability function) [79], [137] και η συνάρτηση ζημίας (loss function) [138]. Η πιο δημοφιλής μορφή της συνάρτησης «επιθυμητότητας» είναι η εξής:

$$d_{\mu i} = \begin{cases} \left[ \frac{\hat{y}_{\mu i} - y_{\mu i}^{\min}}{T_{\mu i} - y_{\mu i}^{\min}} \right]^{\alpha}, & y_{\mu i}^{\min} \leq \hat{y}_{\mu i} \leq T_{\mu i} \\ \left[ \frac{\hat{y}_{\mu i} - y_{\mu i}^{\max}}{T_{\mu i} - y_{\mu i}^{\max}} \right]^{\beta}, & T_{\mu i} \leq \hat{y}_{\mu i} \leq y_{\mu i}^{\max} \\ 0, & \hat{y}_{\mu i} < y_{\mu i}^{\min} \text{ ή } \hat{y}_{\mu i} > y_{\mu i}^{\max} \end{cases} \quad (5-17)$$

όπου  $\hat{y}_{\mu i}$ ,  $y_{\mu i}^{\min}$ ,  $y_{\mu i}^{\max}$  και  $T_{\mu i}$  η υπολογισμένη μέση απόκριση, το μέγιστο, το ελάχιστο επιθυμητό όριο και η τιμή-στόχος, αντίστοιχα. Τα  $\alpha$  και  $\beta$  είναι μεταβλητές που καθορίζουν τη μορφή της συνάρτησης. Για  $\alpha, \beta < 1$ , η συνάρτηση είναι κυρτή, για  $\alpha, \beta > 1$  είναι κοίλη και για  $\alpha = \beta = 1$  αυξάνεται γραμμικά προς την τιμή-στόχο.

Το μέγεθος  $D$  ονομάζεται «σύνθετη επιθυμητότητα» (composite desirability) και ουσιαστικά είναι ο γεωμετρικός μέσος των επιμέρους συναρτήσεων της κάθε απόκρισης  $d_{\mu i}$ , δηλαδή:

$$D = (d_{\mu 1} * d_{\mu 2} * \dots * d_{\mu p})^{1/p}, \text{ με } i = 1 \dots p \quad (5-18)$$

όπου  $p$  ο αριθμός των αποκρίσεων του προβλήματος βελτιστοποίησης.

Η μέθοδος αυτή δε λαμβάνει υπόψη τη διασπορά των επιδράσεων των αποκρίσεων, δηλαδή υποθέτει πως τα τυχαία σφάλματα  $\epsilon_i$  έχουν σταθερή διακύμανση  $\sigma_{\epsilon i}^2$ . Σε αντίθετη περίπτωση, η εξίσωση Εξ. 5-18 μετατρέπεται σε:

$$D = (d_{\mu 1} * d_{\mu 2} * \dots * d_{\mu p})^{1/2p} \quad (5-19).$$

### 5.1.3 Σύγκριση Ρυθμών Διάλυσης (Dissolution Profiles) Φαρμακευτικών Δισκίων

Το προφίλ ρυθμού διάλυσης είναι ένα πολύ σημαντικό Κρίσιμο Χαρακτηριστικό Ποιότητας (CQA) των φαρμακευτικών δισκίων, ενδεικτικό της ασφάλειας, της αξιοπιστίας και της αποτελεσματικότητάς τους. Ειδικά στην περίπτωση των γενοσήμων, η ομοιότητα του ρυθμού διάλυσης με τα αντίστοιχα πρωτότυπα φάρμακα είναι πολύ κρίσιμη και ενδεικτική της μετέπειτα βιοϊσοδυναμίας τους. Οι παγκόσμιες Ρυθμιστικές Αρχές για τα φαρμακευτικά προϊόντα, FDA και EMEA, θεωρούν αποδεκτή κάθε προσέγγιση που αποδεικνύει αυτήν την ομοιότητα, μέσα από τη σύγκριση ενός ή πολλαπλών σημείων της καμπύλης του ρυθμού διάλυσης των εξεταζόμενων φαρμάκων (πρωτότυπο-reference και γενόσημο-test drug product) με τη χρήση στατιστικών μεθόδων, εξαρτημένων ή όχι από μοντέλα (model-dependent και model-independent, αντίστοιχα) [28], [139].

Στα στατιστικά μοντέλα, οι πηγές μεταβλητότητας του ποσοστού του φαρμάκου που διαλύεται σε κάθε χρονικό επίπεδο, μπορούν αρχικά να αναλυθούν για έλεγχο μεταβλητότητας με τη μονοπαραγοντική Ανάλυση Διακύμανσης (univariate analysis of variance, ANOVA) και την πολυπαραγοντική Ανάλυση Διακύμανσης (multivariate analysis of variance, MANOVA) [117]. Οι μέθοδοι που εξαρτώνται από μοντέλα (model-dependent methods), περιλαμβάνουν μοντέλα κινητικής, αναφορικά με το ποσό του φαρμάκου που αποδεσμεύεται συναρτήσει του χρόνου, όπως τα μοντέλα μηδενικής, πρώτης τάξης, τα μοντέλα Hixson–Crowell, Weibull, Higuchi, Baker–Lonsdale, Korsmeyer–Peppas και Hopfenberg [118-119]. Αυτές οι μέθοδοι χρησιμοποιούν εκφράσεις για την ποσότητα του αποδεσμευόμενου φαρμάκου συναρτήσει του χρόνου και της συγκέντρωσής του, ώστε η ποσοτική επεξήγηση των δεδομένων να είναι ευκολότερη και χρήσιμη στο στάδιο της ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι μέθοδοι που δεν εξαρτώνται από μοντέλα (model-independent methods), διακρίνονται σε αναλογικά τεστ (ratio tests) και τεστ σύγκρισης ανά-ζεύγη (pair-wise procedures), συνήθως με διάστημα εμπιστοσύνης 90%. Τα πρώτα τεστ συγκρίνουν τις καμπύλες των ρυθμών διάλυσης σε ένα χρονικό σημείο και περιλαμβάνουν μεγέθη, όπως το ποσοστό του διαλυμένου φαρμάκου, η «επιφάνεια κάτω από την καμπύλη» (Area Under Curve, AUC) και ο μέσος χρόνος διάλυσης. Το δεύτερο είδος τεστ παρέχει έναν απλό τρόπο περιγραφής της σύγκρισης καθ' όλη τη χρονική διάρκεια της διάλυσης, αλλά είναι ευαίσθητο στον αριθμό των χρησιμοποιούμενων χρονικών σημείων. Τα μεγέθη που χρησιμοποιούνται είναι ο δείκτης διαφοράς (difference factor,  $f_1$ ), ο δείκτης ομοιότητας (similarity factor,  $f_2$ ) και ο δείκτης Rescigno ( $\xi$ ) [118], [120], [140]. Ο δείκτης ομοιότητας,  $f_2$ , χρησιμοποιείται ευρέως και ορίζεται:

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[ 1 + (1/N) \sum_{i=1}^N (\bar{x}_{ti} - \bar{x}_{ri})^2 \right]^{-1/2} * 100 \right\} \quad (5-20)$$

όπου N ο αριθμός των διαθέσιμων χρονικών σημείων,  $\bar{x}_{ti}$  το μέσο ποσοστό του διαλυμένου γενόσημου (test) και  $\bar{x}_{ri}$  το μέσο ποσοστό του διαλυμένου πρωτότυπου φαρμάκου (reference).

Όταν δύο καμπύλες είναι πανομοιότυπες, δηλαδή η διαφορά των επιμέρους μέσων ποσοστών της Εξ. 5-20 είναι 0%, τότε  $f_2 = 100\%$ . Εάν η διαφορά των μέσων είναι 10%, τότε  $f_2 \approx 50\%$  και οι δύο καμπύλες θεωρούνται αρκετά παρόμοιες. Συνεπώς, κάθε τιμή του  $f_2$  μεταξύ 50 και 100% είναι αποδεκτή, εκφράζοντας ουσιαστικά δύο όμοιες καμπύλες. Η τιμή του  $f_2$  προφανώς εξαρτάται και από τον αριθμό των χρονικών σημείων δειγματοληψίας. Προκειμένου να είναι αξιόπιστα τα διεξαγόμενα συμπεράσματα, πρέπει να χρησιμοποιούνται τουλάχιστον τρία σημεία, ενώ μετά τη διάλυση κατά 85% ένα χρονικό σημείο θεωρείται αρκετό. Επίσης, συστήνεται να υπάρχουν τουλάχιστον 12 τιμές για κάθε χρονική στιγμή και ο συντελεστής μεταβλητότητας (cv), δηλαδή ο λόγος της τυπικής απόκλισης προς το μέσο όρο, να είναι μικρότερος του 20% για το πρώτο σημείο και του 10% για τα υπόλοιπα. Τέλος, για προϊόντα που διαλύονται γρήγορα, δηλαδή περισσότερο από 85% σε λιγότερο από 15 min, δεν κρίνεται απαραίτητη η σύγκριση και οι δυο καμπύλες θεωρούνται εξαρχής παρόμοιες [28], [120], [139], [141].

Άλλες παράμετροι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της διάλυσης του φαρμάκου είναι: ο χρόνος για τη διάλυση συγκεκριμένου ποσοστού καθώς και η απόδοση διάλυσης (Dissolution Efficiency, DE), η οποία ορίζεται ως ο λόγος της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη ρυθμού διάλυσης μέχρι ένα χρονικό σημείο, προς την επιφάνεια του ορθογωνίου που περιγράφει το 100% της διάλυσης μέχρι το ίδιο χρονικό σημείο. Υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$DE = 100 * \left( \int_0^t d * dt / d_{100} * t \right) \quad (5-21)$$

όπου d η συνάρτηση του ποσοστού διάλυσης του φαρμάκου σε χρόνο t [118].

Ένα νέο μέγεθος που συνδυάζει την απόδοση διάλυσης και τη σύγκριση ανά ζεύγη, ορίζεται ως «Διαφορά της Επιφάνειας Διάλυσης» (Dissolution Area Difference, DAD) και μπορεί να υπολογιστεί από την εξίσωση:

$$DAD = \left| 1 - \left( \int_0^t d_{exp} * dt / \int_0^t d_{ref} * dt \right) \right| \quad (5-22)$$

όπου  $d_{exp}$  η συνάρτηση του ποσοστού διάλυσης του γενόσημου σε ένα χρονικό σημείο,  $d_{ref}$  η συνάρτηση του ποσοστού διάλυσης του πρωτότυπου φαρμάκου στο ίδιο σημείο και  $\int_0^t d * dt$  η υπολογιζόμενη επιφάνεια με τον κανόνα τραπεζίου πολλαπλών σημείων. Σημειώνεται ότι ο διαχωρισμός της επιφάνειας αυτής σε τμήματα με τον κανόνα τραπεζίου κρίνεται απαραίτητος, λόγω της συχνής ύπαρξης έντονων κλίσεων στην καμπύλη διάλυσης [142]. Η ελάχιστη τιμή του μεγέθους DAD, δηλώνει καλύτερη ομοιότητα των συγκρινόμενων καμπυλών διάλυσης των δύο φαρμάκων.

## 5.2 Προσδιορισμός Προδιαγραφών με τη Μέθοδο «6 σίγμα»

Είναι προφανές, ότι η χρήση στατιστικών μεθόδων διευκολύνει την ανάλυση δεδομένων και τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων με μαθηματική βάση. Συγκεκριμένα, η κατανομή πιθανότητας (probability distribution) είναι ένα μαθηματικό μοντέλο που συσχετίζει την τιμή μιας μεταβλητής με την πιθανότητα εμφάνισής της σε έναν πληθυσμό. Η Κανονική κατανομή (Normal distribution) είναι θεωρητικά και πρακτικά η πιο σημαντική στη Στατιστική και ορίζεται ως εξής: εάν  $x$  είναι μια συνεχής τυχαία μεταβλητή, με μέση τιμή  $\mu$  και διακύμανση  $\sigma^2$ , τότε το  $x$  ακολουθεί Κανονική κατανομή, και συμβολίζεται  $x \sim N(\mu, \sigma^2)$ , αν έχει συνάρτηση πυκνότητας:

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}, \text{ με } -\infty < x < +\infty \text{ και } \sigma > 0 \quad (5-23).$$

Η γραφική απεικόνισή της είναι μια συμμετρική καμπύλη σε σχήμα καμπάνας, με το 68.26% του πληθυσμού των τιμών να ανήκει στα όρια που ορίζονται ως η μέση τιμή συν-πλην την τυπική απόκλιση ( $\sigma$ ), 95.46% του πληθυσμού στα όρια που ορίζονται ως η μέση τιμή συν-πλην δύο φορές την τυπική απόκλιση και 99.73% του πληθυσμού των τιμών στα όρια που ορίζονται ως η μέση τιμή συν-πλην τρεις φορές την τυπική απόκλιση. Η προσέγγιση σύμφωνα με τις αρχές του Ποιοτικού Σχεδιασμού (QbD) φαρμακευτικών προϊόντων, καθιστά απαραίτητη τη χρήση τέτοιων στατιστικών εργαλείων και ειδικά της μεθόδου «6 σίγμα».

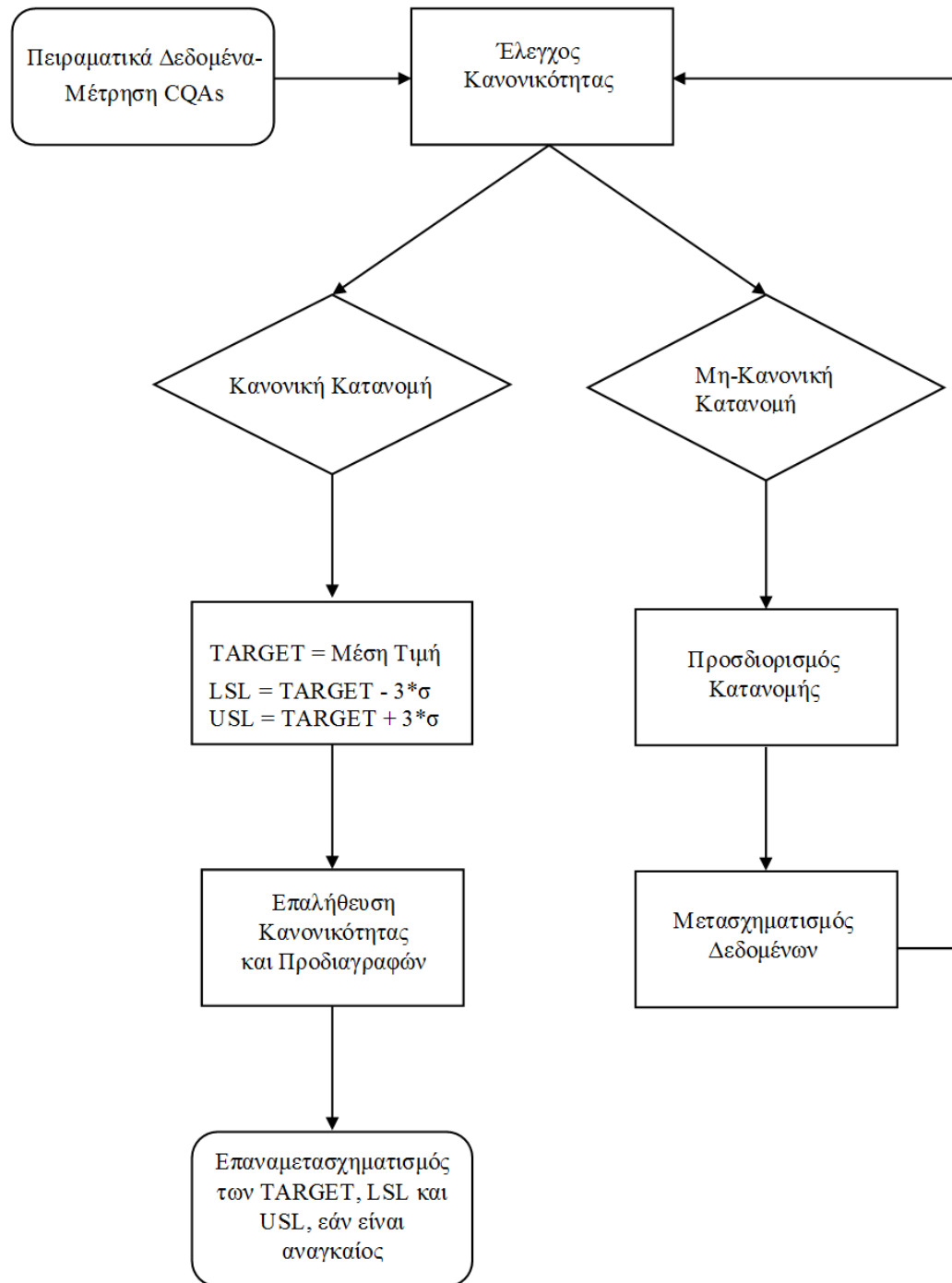
Η μέθοδος «6 σίγμα» μπορεί να εφαρμοστεί και στον προσδιορισμό των προδιαγραφών, σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα από διαφορετικές παρτίδες του προϊόντος αναφοράς, όπου και μετρώνται οι τιμές των Κρίσιμων Χαρακτηριστικών Ποιότητας (CQAs). Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα ελέγχονται για Κανονική κατανομή (*Normality Test*). Εάν ο έλεγχος βγει θετικός, τότε:

$$Target\ value = \text{μέση τιμή} \quad (5-24)$$

$$LSL = Target - 3 * \sigma \quad (5-25)$$

$$USL = Target + 3 * \sigma \quad (5-26).$$

Εάν ο έλεγχος για Κανονική κατανομή είναι αρνητικός, τότε ερευνάται ποιά είναι η κατανομή των δεδομένων και στο τέλος αυτά μετασχηματίζονται κατάλληλα, ώστε να ακολουθούν Κανονική κατανομή. Στα μετασχηματισμένα δεδομένα εφαρμόζονται οι Εξ. 5-24 - 26 και τα αποτελέσματα για την τιμή-στόχο (Target), κατώτερο και ανώτερο όριο προδιαγραφών (LSL και USL, αντίστοιχα) μετασχηματίζονται ξανά στην αρχική τους μορφή, ώστε να είναι άμεσα εφαρμόσιμα. Η διαδικασία αυτή περιγράφεται παραστατικά στο διάγραμμα ροής του Σχήματος 5-2.

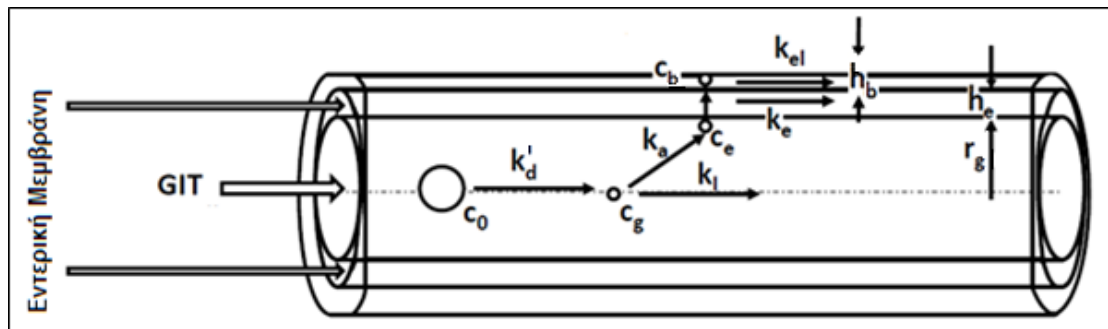


Σχήμα 5-2. Διάγραμμα ροής μεθόδου προσδιορισμού προδιαγραφών με τη μέθοδο «6 σίγμα»

### 5.3 Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (BCS) - Ισοζύγια Μάζας

Όπως παρουσιάστηκε παραπάνω, από το αρχικό ακόμη στάδιο του σχεδιασμού ανάπτυξης ενός φαρμακευτικού δισκίου, η μελέτη της συμπεριφοράς διάλυσης, όπως και των υπόλοιπων κρίσιμων παραγόντων, είναι πολύ σημαντική για την εξασφάλιση της τελικής ποιότητάς του. Ο Amidon, που εισήγαγε την έννοια του BCS, υιοθέτησε μοντέλα μεταφοράς μάζας με γραμμικές εξισώσεις κινητικής, ώστε να διαχωρίσει τις φαρμακευτικές ουσίες σε τέσσερις κλάσεις [68], [97], [100], [143-145]. Εδώ παρουσιάζεται μια αντίστοιχη μελέτη, με σκοπό να προσεγγιστούν με μεγαλύτερη σαφήνεια τα όρια των κλάσεων αυτών σε ένα διαφορετικό σύστημα συντεταγμένων.

Το φυσικό μοντέλο του γαστρεντερικού σωλήνα (GIT) που υιοθετείται, παρουσιάζεται στο Σχήμα 5-3. Το φαρμακευτικό δισκίο στοματικής χορήγησης, με αρχική συγκέντρωση  $c_0$ , εισέρχεται στο GIT κατά τη στομαχική εκκένωση. Εκεί διαλύεται, με σταθερά ρυθμού διάλυσης  $k'_d$ , και η συγκέντρωσή του γίνεται τελικά  $c_g$ . Ταυτόχρονα, το φάρμακο απορροφάται από το εντερικό επιθηλιακό τοίχωμα, με σταθερά ρυθμού απορρόφησης  $k_a$ , όπου η συγκέντρωσή του γίνεται  $c_e$ , ενώ μέρος του αποδομείται, με σταθερά ρυθμού αποδόμησης  $k_i$ . Το απορροφημένο φάρμακο διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη του επιθηλιακού τοιχώματος, με σταθερά ρυθμού  $k_e$ , εισερχόμενο στο κυκλοφορικό σύστημα με συγκέντρωση  $c_b$  και στη συνέχεια μεταβολίζεται, με σταθερά ρυθμού  $k_{el}$ .



Σχήμα 5-3. Η πορεία του φαρμακευτικού δισκίου από το γαστρεντερικό σωλήνα (GIT)

Οι εξισώσεις των φαινομένων μεταφοράς μάζας που περιγράφουν αυτήν την πορεία του φαρμακευτικού δισκίου (Σχήμα 5-3), είναι οι εξής:

$$V_g \frac{dc_g}{dt} = k'_d A_{dp} (c_s - c_g) - P_{ap} c_g A_g - U A_{gc} c_g \quad \text{στο GIT} \quad (5-27)$$

$$V_e \frac{dc_e}{dt} = P_{ap} c_g A_e - P_e A_{ex} (c_e - c_b) \quad \text{στην επιθηλιακή μεμβράνη} \quad (5-28)$$

$$V_b \frac{dc_b}{dt} = P_e A_b (c_e - c_b) - U_b A_{bc} c_b \quad \text{στο πλάσμα του αίματος} \quad (5-29)$$

όπου  $U$  και  $U_b$  η ταχύτητα του υγρού κατά την κατεύθυνση της ροής εντός του GIT και στα γειτονικά αιμοφόρα αγγεία, αντίστοιχα,  $c_g$  η συγκέντρωση του φαρμάκου στο GIT [g/l],  $c_s$  η συγκέντρωση κορεσμού [g/l],  $c_e$  η συγκέντρωση που απορροφάται από την επιθηλιακή μεμβράνη [g/l] και  $c_b$  η συγκέντρωση στο πλάσμα του αίματος [g/l].  $A_g$ ,  $A_{gc}$  και  $V_g$  είναι η επιφάνεια του GIT, η επιφάνεια διατομής του και ο όγκος του, αντίστοιχα.  $A_e$ ,  $A_{ex}$  και  $V_e$  είναι η επιφάνεια της επιθηλιακής μεμβράνης στο GIT, η ίδια επιφάνεια προς την πλευρά των

αιμοφόρων αγγείων και ο όγκος της επιθηλιακής μεμβράνης, αντίστοιχα. Τέλος,  $A_b$ ,  $A_{bc}$  και  $V_b$  είναι η επιφάνεια του στρώματος των αιμοφόρων αγγείων προς την πλευρά της επιθηλιακής μεμβράνης, η επιφάνεια διατομής του στρώματος αυτού και ο όγκος του, αντίστοιχα.

Το σύστημα αυτό, όπως περιγράφεται παρακάτω, καταλήγει στο:

$$\frac{dc_g}{dt} = k_a(c_s - c_g) - k_a c_g - k_l c_g \quad \text{στο GIT} \quad (5-30)$$

$$\frac{dc_e}{dt} = K_a c_g - k_e(c_e - c_b) \quad \text{στην επιθηλιακή μεμβράνη} \quad (5-31)$$

$$\frac{dc_b}{dt} = K_e(c_e - c_b) - k_{el} c_b \quad \text{στο πλάσμα του αίματος} \quad (5-32).$$

Οι σταθερές των διεργασιών που παρουσιάζονται, ορίζονται ως εξής:

α) Η σταθερά ρυθμού διάλυσης ορίζεται από τη διάχυση που περιγράφει το μοντέλο Noyes–Whitney [118]:

$$k'_d = DA_{dp}/h_{dl}V_g \text{ [s}^{-1}\text{]} \quad (5-33)$$

όπου  $D$  ο συντελεστής διάχυσης του φαρμάκου στο νερό [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ],  $A_{dp}$  η επιφάνεια του σωματιδίου του φαρμάκου, με την παραδοχή του σφαιρικού σχήματός του,  $h_{dl}$  το πάχος του στρώματος διάχυσης και  $V_g$  ο όγκος του υγρού στο GIT. Ο συντελεστής διάχυσης  $D$ , μπορεί να υπολογιστεί από:

(α<sub>1</sub>) την εξίσωση Stokes-Einstein [146]:

$$D = kT/f \quad (5-34)$$

όπου  $k$  η σταθερά Boltzmann (σταθερά των αερίων/αριθμό Avogadro),  $T$  η απόλυτη θερμοκρασία και  $f = 6\pi r_m \mu$  για σφαιρικό σωματίδιο (όπου  $r_m$  η υδροδυναμική ακτίνα του διαχεόμενου μορίου και  $\mu$  το ιξώδες του υγρού), ή από:

(α<sub>2</sub>) την εμπειρική εξίσωση [147]:

$$\log D = -4.131 - 0.4531 \log MW \quad (5-35)$$

όπου  $MW$  το μοριακό βάρος του φαρμάκου [148]. Το σωματίδιο του φαρμάκου θεωρείται σφαιρικό με ακτίνα  $r_{dp} = 2.5 \times 10^{-3}$  cm, το πάχος του στρώματος διάχυσης είναι  $h_{dl} = 2 \times 10^{-3}$  cm και ο όγκος του υγρού στο GIT είναι  $V_g = 0.25$  l [97], [149]. Από την Εξ. 5-27 προκύπτει η 5-30 με  $k_d = 4k'_d r_{dp}^2 / r_g^2 L$ , όπου  $L$  το μήκος του GIT [88].

β) Η σταθερά ρυθμού απορρόφησης δίνεται από την εξίσωση:

$$k_a = P_{ap} A_g / V_g = 2P_{ap} / r_g \text{ [s}^{-1}\text{]} \quad (5-36)$$

όπου  $P_{ap}$  η φαινομενική διαπερατότητα (apparent permeability) [ $\text{cm/s}$ ] [52], [90], [97], [150] και  $r_g = 1$  cm η ακτίνα του GIT σωλήνα [27], [97], [149].

γ) Η σταθερά ρυθμού αποδόμησης στο GIT, υπολογίζεται σύμφωνα με το μοντέλο μεταφοράς «επτά διαμερισμάτων» (seven-compartment model) [143]:

$$k_l = U/L = 7/t_{si} \text{ [s}^{-1}\text{]} \quad (5-37)$$

όπου  $t_{si} = 11952$  s ο μέσος χρόνος διέλευσης του λεπτού εντέρου [144].

δ) Η σταθερά ρυθμού διαπερατότητας της επιθηλιακής μεμβράνης είναι:

$$k_e = P_e \left( \frac{1}{r_g} + \frac{1}{h_e} \right) \text{ [s}^{-1}\text{]} \quad (5-38)$$

όπου  $P_e = K_{o/w} D / h_e$  [ $\text{cm/s}$ ] η διαπερατότητα της επιθηλιακής μεμβράνης [ $\text{cm/s}$ ],  $K_{o/w}$  ο συντελεστής κατανομής οκτανόλης/νερού [148-149] και  $h_e = 1.5 \times 10^{-3}$  cm το πάχος της

επιθηλιακής μεμβράνης [149], [151-152]. Επίσης, από την Εξ. 5-28 προκύπτει η 5-31 με  $K_a = k_a \Gamma_g / 2h_e$ .

ε) Η σταθερά ρυθμού μεταβολισμού ορίζεται από τη σχέση [122], [153]:

$$k_{el} = (U_b A_{bc}) / V_b = \ln 2 / t_{1/2,p} \quad [s^{-1}] \quad (5-39)$$

όπου  $t_{1/2,p}$  ο χρόνος ημιζώης του φαρμάκου στο πλάσμα [s] [148]. Από την Εξ. 5-29 προκύπτει η 5-32 με  $K_e = k_{el} h_e / \Gamma_e h_b$ , όπου  $h_b$  το πάχος του στρώματος των αιμοφόρων αγγείων.

Οι διεργασίες που παρουσιάστηκαν, έχουν κατά προσέγγιση γραμμικούς όρους στις εξισώσεις μεταφοράς μάζας και άρα ο ρυθμός απορρόφησης είναι ουσιαστικά  $k_a c_g$ , ο ρυθμός αποδόμησης στο GIT  $k_i c_g$ , ο ρυθμός διαπερατότητας από την επιθηλιακή μεμβράνη  $k_e (c_e - c_b)$ , ο ρυθμός μεταβολισμού  $k_{el} c_b$  και ο ρυθμός διάλυσης  $k_d (c_s - c_g)$ . Είναι προφανές, ότι η διαλυτότητα του φαρμάκου (solubility), που κυριαρχεί στο BCS και το BDDCS, αποτελεί κινητήρια δύναμη και ουσιαστικά καθορίζει την έκταση της διάλυσης των δισκίων και όχι το ρυθμό διάλυσής τους.

Οι Εξ. 5-30 - 32 λύνονται με αρχικές συνθήκες:

$$t = 0: \quad c_g = c_0, \quad c_e = c_b = 0 \quad (5-40)$$

όπου  $c_0$  η αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου [g/l], και το σύστημα έχει τη μορφή:

$$d\mathbf{c}/dt = \mathbf{A}\mathbf{c} + \mathbf{b} \quad (5-41)$$

$$\text{με ιδιοτιμές: } \lambda_1 = -k_e, \quad \lambda_2 = -k_{el}, \quad \lambda_3 = -(k_d + k_a + k_i) \quad (5-42)$$

οι οποίες αποτελούν τρεις ανεξάρτητες μεταβλητές, που μπορούν να απεικονισθούν σε σύστημα καρτεσιανών συντεταγμένων, σύμφωνα με τη δημιουργηθείσα βάση δεδομένων των υπό μελέτη φαρμακευτικών ουσιών (Πίνακας 4-6).



## 5.4 Έλεγχος Διεργασίας και Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών

Μετά το Σχεδιασμό Πειραμάτων (DOE), την αξιολόγηση των κρίσιμων μεταβλητών σχεδιασμού (CMAs και CPPs) και την ταυτόχρονη συσχέτισή τους με όλες τις κρίσιμες αποκρίσεις της διεργασίας (CQAs) στο Χώρο Σχεδιασμού, το επόμενο βήμα στα πλαίσια του QbD είναι η ανάπτυξη του Χώρου Ελέγχου (Control Space). Πρέπει να σημειωθεί, ότι ο Χώρος Σχεδιασμού που προσδιορίζεται κατά τα πρώτα στάδια ανάπτυξης του προϊόντος, ορίζεται αυστηρά από τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος και την ανοχή στην τήρησή τους, χωρίς ωστόσο να συνυπολογίζει την πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών (disturbances) στο σύστημα της διεργασίας. Παράλληλα, είναι πιθανό οι προδιαγραφές αυτές να οδηγούν σε ένα πολύ περιορισμένο αποδεκτό πεδίο μεταβολής των παραγόντων πρώτων υλών και των παραμέτρων της διεργασίας, περιορίζοντας έτσι σημαντικά την τελική ευελιξία της συνολικής παραγωγικής διαδικασίας. Συνεπώς, είναι απαραίτητος ο συνδυασμός του Χώρου Σχεδιασμού με έναν αποτελεσματικό Χώρο Ελέγχου και έλεγχο πρόδρασης (Feed Forward, FF), μέσω μαθηματικών μοντέλων, ώστε η διαδικασία να ανταποκρίνεται άμεσα σε ενδεχόμενη μεταβλητότητα, να βρίσκεται πάντα υπό έλεγχο και το τελικό προϊόν όχι μόνο να είναι εντός προδιαγραφών αλλά και βέλτιστο. Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται είναι τα Διαγράμματα ή Χάρτες Ελέγχου (Control Charts) και τα μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών (Latent Variable models), συγκεκριμένα η Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (PLS) και Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA).

### 5.4.1 Διαγράμματα Ελέγχου (Control Charts) και Όρια Χώρου Ελέγχου (Control Space)

Αρχικά κατασκευάζονται τα Διαγράμματα Ελέγχου της διεργασίας, για την αξιολόγηση της σταθερότητάς της, καθώς και για την εξέταση παρουσίας ειδικών αιτιών που οδηγούν σε ασυνήθιστα φαινόμενα. Το «διάγραμμα του κινούμενου μέσου» (moving average, MR), αξιολογεί αν η διακύμανση της διεργασίας είναι υπό έλεγχο. Εν συνεχεία, στο διάγραμμα «επιμέρους σημείων» (individual points chart, I), απεικονίζονται και ελέγχονται τα επιμέρους σημεία και εάν το κέντρο της διεργασίας είναι υπό έλεγχο, με κεντρική γραμμή το μέσο όρο της διεργασίας και όρια ελέγχου (UCL και LCL), υπολογισμένα σε απόσταση από το μέσο όρο ίση με τρεις φορές την τυπική απόκλιση ( $3\sigma$ ). Οι έλεγχοι «ειδικών σημείων» (special points) εντοπίζουν την ύπαρξη σημείων εκτός των ορίων ελέγχου και μη-κανονικών δομών στα δεδομένα, που πρέπει να ερευνηθούν περαιτέρω.

### 5.4.2 Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών για το Χώρο Ελέγχου Διεργασίας

Προκειμένου να διευκολυνθεί και να γίνει πιο πρακτικός ο έλεγχος της διεργασίας και των επιδράσεων των συνθηκών λειτουργίας της από τις παραμέτρους εισόδου, εφαρμόζονται τα μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών [57], [108], [110], [154]. Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούνται στις περιπτώσεις, όπου οι κρίσιμες παράμετροι της διεργασίας και των πρώτων υλών είναι πολυάριθμες, ώστε να απλοποιηθεί το τελικό πολυπαραγοντικό πρόβλημα με την ομαδοποίηση των μεταβλητών αυτών σε ένα χώρο Λανθανουσών Μεταβλητών. Συγκεκριμένα, μειώνονται οι διαστάσεις των παραμέτρων εισόδου σε έναν υπο-χώρο, βάσει συσχετίσεων μεταξύ τους και με τις αποκρίσεις της διεργασίας αλλά και απλοποιείται η

περαιτέρω μελέτη και ο έλεγχος ενδεχόμενων μεταβολών, με την ανάπτυξη ενός κατάλληλου μοντέλου για το σύνολο της διαδικασίας, χωρίς την ανάγκη επιπρόσθετων πειραμάτων.

### 5.4.2.1 Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (PLS)

#### 5.4.2.1.1 Γραμμική Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων

Η μέθοδος πρόβλεψης PLS παρέχει μια προσέγγιση ποσοτικής μοντελοποίησης των συχνά πολύπλοκων σχέσεων μεταξύ μεταβλητών εισόδου και αποκρίσεων, δηλαδή των  $\mathbf{X}$  και  $\mathbf{Y}$ , αντίστοιχα. Αυτό επιτυγχάνεται με μείωση του αριθμού των μεταβλητών, εντοπίζοντας συσχετίσεις βάσει της μέγιστης συνδιακύμανσης (covariance) των προβολών τους και άρα με τη βέλτιστη συσχέτιση των  $x_{is}$  και  $y_{is}$ . Έτσι, δημιουργούνται νέες μεταβλητές εισόδου,  $t_{is}$  ( $\mathbf{T}$ ), ως συνδυασμός των παλιών  $x_{is}$ , και όσες από αυτές είναι σημαντικές, χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη του  $\mathbf{Y}$  (Εξ. 5-43 - 47). Η μέθοδος διασταυρούμενης επικύρωσης (cross-validation) χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό του αριθμού των συνιστωσών που ελαχιστοποιεί το σφάλμα πρόβλεψης (prediction error) [44], [155-157]. Η μέθοδος αυτή περιγράφεται από τις εξισώσεις:

$$\mathbf{T} = \mathbf{X} * \mathbf{W} \quad (5-43)$$

$$\mathbf{X} = \mathbf{T}\mathbf{P}' + \mathbf{E} \quad (5-44)$$

$$\mathbf{Y} = \mathbf{U}\mathbf{Q}' + \mathbf{F} \quad (5-45)$$

$$\mathbf{B} = \mathbf{W}\mathbf{Q}' \quad (5-46)$$

$$\mathbf{U} = \mathbf{B}\mathbf{T} + \mathbf{H} \quad (5-47)$$

όπου  $\mathbf{T}$  και  $\mathbf{U}$  οι πίνακες των προβολών (scores) των  $x$  και  $y$  συνιστωσών, αντίστοιχα,  $\mathbf{P}$  και  $\mathbf{Q}$  οι πίνακες συντελεστών (loading matrices) των  $x$  και  $y$ , αντίστοιχα,  $\mathbf{W}$  ο πίνακας των βαρών (weights) των  $x$ ,  $\mathbf{B}$  ο πίνακας των εσωτερικών συντελεστών και  $\mathbf{E}$ ,  $\mathbf{F}$  και  $\mathbf{H}$  τα διανύσματα σφαλμάτων.

Η επαλήθευση του μοντέλου για νέες συνθήκες,  $\mathbf{X}_{\text{test}}$ , δηλαδή η εξωτερική αξιολόγησή του, γίνεται με κριτήρια το τυπικό σφάλμα πρόβλεψης (Prediction Error Sum of Squares,  $PRESS$ ), το συντελεστή συσχέτισης ( $R_{pred}^2$ ) και την τιμή Hotelling ( $T^2$ ). Συγκεκριμένα, τα κριτήρια αυτά ορίζονται ως εξής:

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (5-48)$$

όπου  $y_i$  η  $i$  τιμή της απόκρισης,  $\hat{y}_i$  η τιμή πρόβλεψης για την αντίστοιχη τιμή  $y_i$  και  $n$  ο αριθμός των παρατηρήσεων.

$$R_{pred}^2 = 1 - \frac{PRESS}{SS_{total}} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (\frac{e_i}{1-h_i})^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2} \quad (5-49)$$

όπου  $y_i$  η  $i$  τιμή της απόκρισης,  $\bar{y}_i$  η αντίστοιχη μέση τιμή,  $n$  ο αριθμός των παρατηρήσεων,  $e_i$  το υπόλοιπο της  $i$  παρατήρησης και  $h_i$  το  $i$  στοιχείο της διαγωνίου της  $\mathbf{X}(\mathbf{X}'\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'$ .

$$T^2 = \sum_{a=1}^A (t_a^2 / s_a^2) \quad (5-50)$$

όπου  $t_a^2$  η  $a$  μεταβλητή του διανύσματος συνιστωσών  $\mathbf{T}$ ,  $s_a^2$  η διακύμανση της και  $A$  ο αριθμός των επιλεγμένων Λανθανουσών Μεταβλητών.

### 5.4.2.1.2 Μη-Γραμμική Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων

Σε πολλές βιομηχανικές εφαρμογές, τα μη-γραμμικά μοντέλα PLS (non-linear PLS, NPLS) είναι καταλληλότερα από τα γραμμικά για την παραστατική απεικόνιση της συμπεριφοράς της υπό μελέτη διεργασίας. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι που εισάγουν αυτές τις μη-γραμμικότητες. Στη συνέχεια, θα χρησιμοποιηθούν η τετραγωνική πολυωνυμική (quadratic polynomial) και η μέθοδος με spline εσωτερικές σχέσεις (spline inner relations) [155], [157-158].

#### PLS με Τετραγωνική Πολυωνυμική Εσωτερική Σχέση

Αυτή η μη-γραμμική μέθοδος, διατηρεί τα γραμμικά μοντέλα των διανυσμάτων διεργασίας,  $\mathbf{X}$  και ποιότητας,  $\mathbf{Y}$ , και χρησιμοποιεί μη-γραμμικά μοντέλα, ανάμεσα στις λανθάνουσες μεταβλητές του χώρου  $\mathbf{X}$  και  $\mathbf{Y}$  [108], [158-159]. Έτσι, η Εξ. 5-47 μετασχηματίζεται σε:

$$\mathbf{u} = \mathbf{c}_0 + \mathbf{c}_1 \mathbf{t} + \mathbf{c}_2 \mathbf{t}^2 + \mathbf{h} \quad (5-51)$$

όπου η εσωτερική σχέση, δηλαδή η σχέση μεταξύ των συνιστωσών  $\mathbf{U}$  και  $\mathbf{T}$ , είναι τετραγωνικά πολυωνυμική.

#### PLS με Εσωτερική Σχέση Spline

Μια πιο γενική και ευέλικτη μέθοδος απεικόνισης της εσωτερικής σχέσης μεταξύ των συνιστωσών  $\mathbf{U}$  και  $\mathbf{T}$  ονομάζεται “spline” και ουσιαστικά είναι μια συνάρτηση που ορίζεται από τμηματικά πολυώνυμα χαμηλού βαθμού, με συνεχείς παραγώγους στα σημεία που αυτά ενώνονται, τα οποία ονομάζονται κόμβοι (knots). Αυτό προσδίδει στις συναρτήσεις συνέχεια, υψηλή ευελιξία και αυξημένη ικανότητα πρόβλεψης [160].

### 5.4.2.2 Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA)

Η Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (Principal Component Analysis, PCA) είναι μια μέθοδος που εφαρμόζεται στο χώρο  $\mathbf{X}[m \times n]$  και καταλήγει σε ένα χώρο με μειωμένες λανθάνουσες μεταβλητές ως εξής:

$$\mathbf{X} = \mathbf{T}\mathbf{P}' + \mathbf{E} \quad (5-52)$$

όπου  $\mathbf{T}[m \times A]$  οι συνιστώσες στο χώρο προβολής με  $A$  αριθμό κύριων συνιστωσών (PCs) που επιλέγονται για την περιγραφή της μεταβλητότητας των δεδομένων,  $\mathbf{P}[n \times A]$  το διάνυσμα των εκτιμητών και  $\mathbf{E}[m \times A]$  το διάνυσμα των σφαλμάτων.

Ως κριτήριο αξιολόγησης της μεθόδου, ορίζεται η απόσταση Mahalanobis, δηλαδή η απόσταση μεταξύ κάθε σημείου δεδομένων και του κέντρου του πολυδιάστατου χώρου, με τη χρήση της δομής συνδιακύμανσης των δεδομένων. Χρησιμεύει στον εντοπισμό ακραίων σημείων (outliers), λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορετικές κλίμακες μεταξύ των μεταβλητών και τις μεταξύ τους συσχετίσεις:

$$X_i = \text{sqrt}((\mathbf{X}_i - \bar{\mathbf{X}})' \mathbf{S}^{-1} (\mathbf{X}_i - \bar{\mathbf{X}})) \quad (5-53)$$

όπου  $X_i$  το διάνυσμα της γραμμής  $i$  των δεδομένων,  $\bar{\mathbf{X}}$  το μέσο διάνυσμα και  $\mathbf{S}^{-1}$  ο αντίστροφος πίνακας της συνδιακύμανσης. Τα ακραία σημεία εντοπίζονται με απόσταση μεγαλύτερη από

μια δεδομένη τιμή της F-κατανομής των δεδομένων, με  $p(X < x\text{-value}) = 0.95$ , όπου ο πίνακας  $\mathbf{X}$  έχει κατανομή F ( $df = k, n-k-1$ ), με  $k$  τον αριθμό των μεταβλητών και  $n$  τον αριθμό των σειρών. Το μέγεθος αυτό συσχετίζεται με το μέγεθος Hotelling  $T^2$ , καθώς το δεύτερο μετρά την απόσταση Mahalanobis του αντίστοιχου διάνυσματος από το μέσο διάνυσμα του δείγματος.

Στη συνέχεια, προτείνεται μια νέα μέθοδος, όπου οι κύριες συνιστώσες που υπολογίζονται από την ανάλυση PCA,  $\mathbf{T}(t_i)$ , επιλέγονται ως μεταβλητές εισόδου για ανάλυση με τη μέθοδο Επιφάνειας Απόκρισης. Με τον τρόπο αυτό, δημιουργείται το διάγραμμα Κανονικών Συνθηκών Λειτουργίας, με επίπεδο βεβαιότητας 95%. Κάθε αλλαγή στις μεταβλητές εισόδου κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διεργασίας ( $\mathbf{X}_{\text{new}}$ ) μπορεί εύκολα να προβληθεί στο χώρο Λανθανουσών Μεταβλητών  $\mathbf{T}(t_i)$  μέσω της Εξ. 5-52 και να επαληθευτεί εάν το νέο αυτό σημείο ανήκει στο Χώρο Ελέγχου ή όχι, χωρίς την ανάγκη περαιτέρω υπολογισμών και πειραματικών δοκιμών.

### 5.4.3 Έλεγχος Πρόδρασης με Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών

#### 5.4.3.1 Έλεγχος Πρόδρασης (FF)

Ο έλεγχος πρόδρασης (Feed Forward, FF) προσαρμόζει τις παραμέτρους της διεργασίας ανάλογα με τις αλλαγές των εισερχόμενων μεταβλητών των πρώτων υλών, με σκοπό τον περιορισμό της επίδρασης της μεταβλητότητας των παρτίδων των πρώτων υλών, χωρίς να επιβαρύνονται οι αποκρίσεις, αφού οι κατάλληλες διορθώσεις εφαρμόζονται πριν την παραγωγή της κάθε παρτίδας. Σε περίπτωση που η επίδραση είναι σημαντική, η επίδοση του ελέγχου και άρα η δυνατότητα πρόβλεψης μπορεί να μειωθεί. Υπάρχουν δύο σημαντικά θέματα σε αυτόν τον έλεγχο διεργασιών: ο τρόπος που κατασκευάζεται το πολυπαραγοντικό μοντέλο για τα Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας του τελικού προϊόντος συναρτήσει των μεταβλητών πρώτων υλών και παραγόντων της διεργασίας, και ο τρόπος που υπολογίζονται οι βέλτιστες τιμές των παραμέτρων της διεργασίας, ώστε να ελεγχθεί η μεταβλητότητα των πρώτων υλών, μέσα από τους περιορισμούς του εξοπλισμού και των τελικών προδιαγραφών, πριν να παραχθεί η αντίστοιχη παρτίδα [7], [44], [111].

Η έρευνα αυτή επικεντρώνεται στον FF έλεγχο, με δεδομένο ότι οι σημαντικές μεταβλητές πρώτων υλών και διεργασιών  $\mathbf{X}(\mathbf{Z}, \mathbf{X}_p)$  έχουν ήδη διερευνηθεί κατά το αρχικό στάδιο του σχεδιασμού. Σκοπός είναι μια *in-silico* εκτίμηση των αποτελεσμάτων ενδεχόμενης μεταβλητότητας πρώτων υλών ( $\mathbf{Z}$ ) ή παραμέτρων της διεργασίας ( $\mathbf{X}_p$ ) και η κατάλληλη προσαρμογή των υπόλοιπων σημαντικών παραγόντων, ώστε η διεργασία να διατηρηθεί εντός ελέγχου αλλά και βέλτιστη. Αυτό πραγματοποιείται, με την εφαρμογή μοντέλου Λανθανουσών Μεταβλητών, σε ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης των παραμέτρων διεργασίας, με αντικειμενική συνάρτηση την εξής:

$$\text{Maximize Composite Desirability} = (\text{Desirabilities})^{(1/n)} \quad (5-54)$$

όπου

$$\text{Desirability} = \begin{cases} (Y - LCL)/(Target - LCL), & \text{εάν } LCL \leq Y \leq Target \\ (UCL - Y)/(UCL - Target), & \text{εάν } Target \leq Y \leq UCL \end{cases}$$

με τους περιορισμούς:

για τα CQAs:  $LCL \leq Y \leq UCL$

για τις παραμέτρους διεργασίας και α' υλών:  $Lower\ Process\ Condition \leq X \leq Upper\ Process\ Condition$

### 5.4.3.2 Έλεγχος Πρόδρασης με τις μεθόδους PLS και PCA - Πολυπαραγοντική Παλινδρόμηση

Αφού τα μοντέλα PLS δεν παρέχουν ανεξάρτητες σχέσεις αιτίου-αποτελέσματος ανάμεσα στα  $Y$  και  $X(Z, X_p)$ , αλλά μόνο σχέσεις στους χώρους των Λανθανουσών Μεταβλητών, η βελτιστοποίηση με αυτά περιορίζεται σε αυτόν τον υπο-χώρο. Με άλλα λόγια, κάθε νέα «βέλτιστη» λύση των  $x_{new}$  πρέπει να διατηρήσει την ίδια συνδιακύμανση με τα προηγούμενα δεδομένα, όπως υπολογίστηκε στην Εξ. 5-51 [108]. Συγκεκριμένα, το πρόβλημα αυτό εφαρμόζεται στα ακραία σημεία της διεργασίας, που ανιχνεύονται με τα Διαγράμματα Ελέγχου, με το μη-γραμμικό μοντέλο PLS, που αξιολογήθηκε με καλύτερη απόδοση σε σχέση με τα γραμμικά. Το ίδιο πρόβλημα αναλύεται και με το συνδυασμό PCA με το πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης Επιφάνειας Απόκρισης, χρησιμοποιώντας ως μεταβλητές εισόδου τις κύριες συνιστώσες  $T$ . Και στις δύο περιπτώσεις υιοθετείται η αντικειμενική συνάρτηση της Εξ. 5-54 μεγιστοποίησης της «σύνθετης επιθυμητότητας» της Εξ. 5-18, με χρήση του αλγόριθμου Sequential Quadratic Programming (SQP) στο λογισμικό Matlab.

## 6 Αποτελέσματα - Συζήτηση αποτελεσμάτων

### 6.1 Προσδιορισμός Χώρου Σχεδιασμού και Βελτιστοποίηση

#### 6.1.1 Κοκκοποίηση Ρευστοστερεάς Κλίνης και Δισκιοποίηση

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με το λογισμικό Minitab και η Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) της απόκρισης της διεργασίας κοκκοποίησης ρευστοστερεάς κλίνης, δείχνει ότι το  $FL$  έχει σημαντική επίδραση από τα  $m$ ,  $p$  και  $T$ , με υψηλή στατιστική βεβαιότητα ( $p_i < 0.05$ ). Η μέθοδος Επιφάνειας Απόκρισης (RSM) καταλήγει στο μοντέλο:

$$FL = 11.856 - 0.308 * p + 0.214 * m + 0.275 * p^2 - 0.171 * p * m + 0.208 * T^2 \quad (6-1)$$

όπου τα  $p$ ,  $m$  και  $T$  είναι σε κωδικοποιημένη μορφή.

Στη συνέχεια, το  $FL$  γίνεται μεταβλητή σχεδιασμού της δισκιοποίησης, μαζί με τα  $m$  και  $RCF$ . Η Ανάλυση Διακύμανσης του βήματος αυτού, δείχνει ότι όλες οι αποκρίσεις και οι τυπικές τους αποκλίσεις είναι συναρτήσεις των  $FL$  και  $RCF$  με χαμηλή στατιστική βεβαιότητα ( $p_i > 0.1$ ). Συνεπώς, οι αποκρίσεις και των δύο βημάτων, αναλύθηκαν τελικά με μεταβλητές σχεδιασμού αυτές του πρώτου βήματος,  $T$ ,  $p$  και  $m$ , συντελώντας παράλληλα σε μια πιο συνολική εικόνα της διαδικασίας κατά τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του προϊόντος. Η Ανάλυση Διακύμανσης με τα νέα αυτά δεδομένα, δείχνει ότι οι παράγοντες σχεδιασμού έχουν σημαντικότερη επίδραση στην τυπική απόκλιση του  $MW$  ( $MWSD$ ) από ό,τι στην ίδια την απόκριση. Ο τελικός πίνακας των αποκρίσεων και των προδιαγραφών τους διαμορφώνεται, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 6-1.

**Πίνακας 6-1.** Προδιαγραφές των τελικών αποκρίσεων για τη διαδικασία ανάπτυξης με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης

ΑΠΟΚΡΙΣΕΙΣ	ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ	ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΔΙΣΚΙΟΥ <sup>1</sup>
$MWSD$ (%)	0.60-3.30	2.25 [1.52-2.97]
$CS$ (N)	29.00-56.00	48 [41.60-54.40]
$FR$ (%)	1.40-4.20	2.90 [2.33-3.47]
$DT$ (min)	6.00-14.00	12 [9.48-14.00]

<sup>1</sup> $B[G-\Delta]$  όπου  $B$ : τιμή-στόχος,  $G$ : κάτω όριο προδιαγραφών ( $LSL$ ),  $\Delta$ : άνω όριο προδιαγραφών ( $USL$ )

Οι τελικές αποκρίσεις,  $MWSD$ ,  $CS$ ,  $FR$  και  $DT$ , δε συσχετίζονται με το  $T$  με σημαντική στατιστική βεβαιότητα, όπως πριν με το  $FL$ . Αντίθετα, παρατηρείται υψηλή συσχέτιση με τα  $m$  και  $p$ , με υψηλή στατιστική βεβαιότητα (πάνω από 95%), και το μοντέλο παλινδρόμησης που προκύπτει, είναι το εξής:

$$MWSD = 1.366 - 0.369 * p + 0.419 * m \quad (6-2)$$

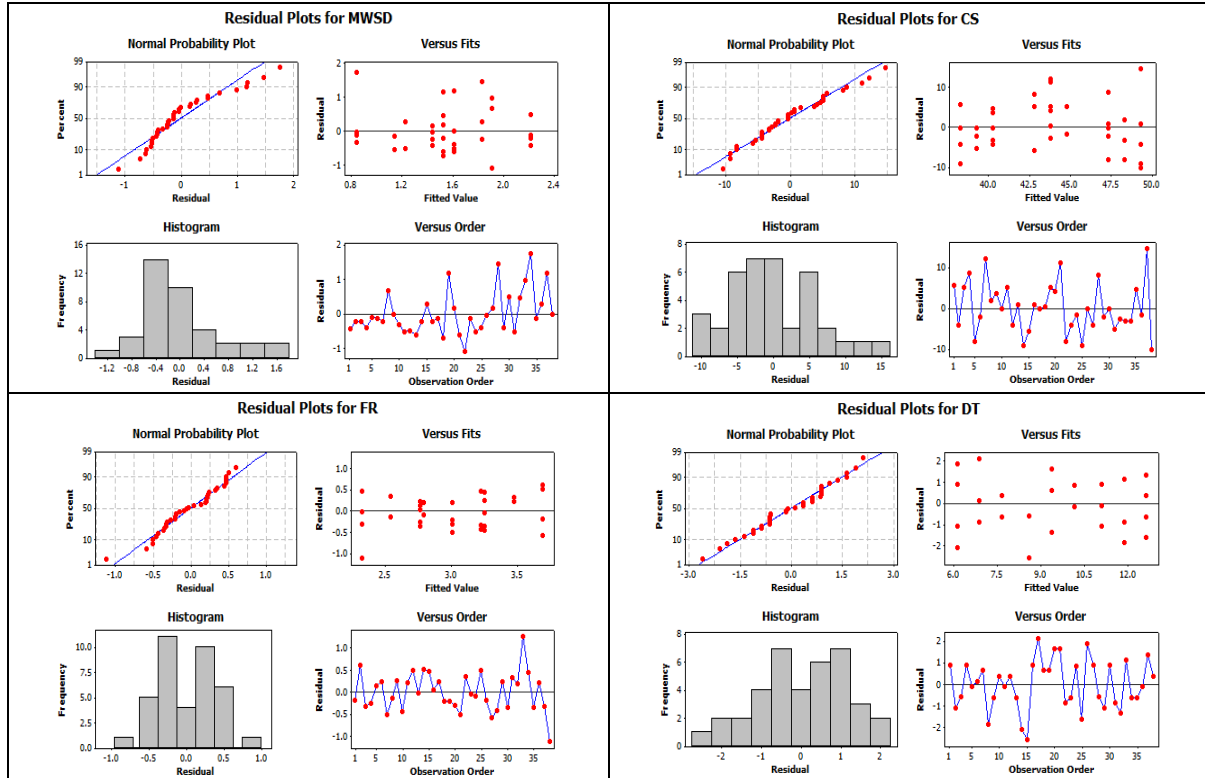
$$CS = 43.593 + 4.583 * m \quad (6-3)$$

$$FR = 3.174 - 0.206 * p - 0.444 * m \quad (6-4)$$

$$DT = 9.130 + 0.861 * p + 2.472 * m \quad (6-5)$$

όπου τα  $p$  και  $m$  είναι σε κωδικοποιημένη μορφή.

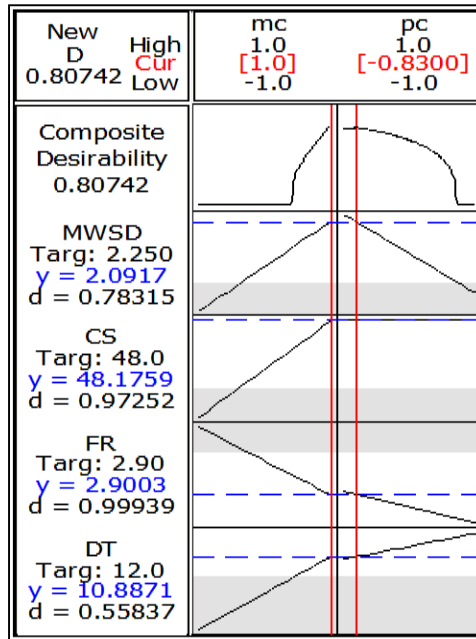
Τα διαγράμματα υπολοίπων του μοντέλου αυτού, παρουσιάζονται στο Σχήμα 6-1, όπου διακρίνεται Κανονική κατανομή, με σταθερές διακυμάνσεις, χωρίς ακραία σημεία και συγκεκριμένη δομή των μετρήσεων. Συνεπώς, για την αξιολόγηση της μεθόδου χρησιμοποιείται η «σύνθετη επιθυμητότητα» (Εξ. 5-18).



**Σχήμα 6-1.** Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης

Το πολυπαραγοντικό διάγραμμα βελτιστοποίησης, που προκύπτει από την ταυτόχρονη επίλυση των Εξ. 6-2 - 5 για τις τιμές-στόχους των αποκρίσεων, παρουσιάζεται στο Σχήμα 6-2. Στο διάγραμμα αυτό, διακρίνονται οι βέλτιστες συνθήκες των μεταβλητών σχεδιασμού (με κόκκινα),  $m = 450.00 \text{ g}$  (1.00, coded) και  $p = 1.09 \text{ bar}$  (-0.83, coded), οι υπολογιζόμενες αντίστοιχες τιμές των αποκρίσεων (με μπλε), ο τρόπος που ο κάθε παράγοντας σχεδιασμού επηρεάζει την κάθε μεταβλητή απόκριση (ανάλογα ή αντιστρόφως ανάλογα), αλλά και η συνολική επίδρασή τους στις προδιαγραφές μέσα από το μέγεθος της «σύνθετης επιθυμητότητας» (composite desirability). Η γκρι περιοχή του σχήματος αντιστοιχεί σε τιμές της αντίστοιχης μεταβλητής σχεδιασμού με μηδενική «επιθυμητότητα» των αποκρίσεων, δηλαδή εκτός προδιαγραφών.

Μια λεπτομερής απεικόνιση του Χώρου Σχεδιασμού, δίνεται στον Πίνακα 6-2, όπου εκτός από τις βέλτιστες τιμές, παρουσιάζονται και οι τιμές των μεταβλητών σχεδιασμού που αντιστοιχούν στο κατώτερο (με δείκτη l) και στο ανώτερο (με δείκτη u) όριο προδιαγραφών των αποκρίσεων, υπολογιζόμενες από όλες τις εφαρμοζόμενες μεθόδους, δηλαδή RSM, ANN, BPPA και Broyden. Όπως φαίνεται και στον Πίνακα, για το ANN ο βέλτιστος αριθμός κόμβων του «κρυφού στρώματος», με το μέγιστο  $R^2$  κατά την εκπαίδευση του δικτύου, είναι 20.



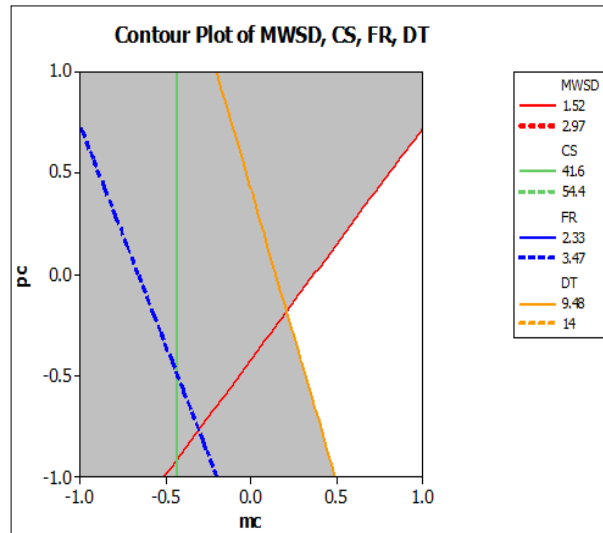
Σχήμα 6-2. Διάγραμμα Βελτιστοποίησης για τη διαδικασία ανάπτυξης με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης

Πίνακας 6-2. Όρια Χώρου Σχεδιασμού (DS) για τη διαδικασία ανάπτυξης με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης

	RSM	ΜΕΘΟΔΟΣ BROYDEN	BPPA	ANN (best node number=20)
$m_{optimum}$	450.00	449.90	-	369.10
$p_{optimum}$	1.09	1.57	-	1.27
$m_l$	415.10	242.40	300.00	316.00
$p_l$	1.33	2.16	1.50	2.60
$m_u$	450.00	439.10	450.00	548.00
$p_u$	1.00	1.50	1.50	0.46

Μια γενικότερη και πιο παραστατική γραφική απεικόνιση των ορίων του Χώρου Σχεδιασμού παρουσιάζεται στο Σχήμα 6-3, όπου τα όριά του προσεγγίζονται με τη μέθοδο των «επικαλυπτόμενων αποκρίσεων». Συγκεκριμένα, απεικονίζονται οι προδιαγραφές όλων των αποκρίσεων ξεχωριστά στις δύο διαστάσεις των κρίσιμων μεταβλητών σχεδιασμού ( $p$  και  $m$ ), καθώς και η λευκή περιοχή, που ορίζει το Χώρο Σχεδιασμού, όπου όλες οι προδιαγραφές τηρούνται ταυτόχρονα, βάσει των Εξ. 6-2 - 5. Φυσικά εδώ ανήκει και το σημείο των βέλτιστων συνθηκών, από το Σχήμα 6-2.





**Σχήμα 6-3.** Χώρος Σχεδιασμού (DS) για τη διαδικασία ανάπτυξης με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης

Οι αρχικά οριζόμενες προδιαγραφές, οι υπολογιζόμενες μέσες αποκρίσεις, τα όρια των προδιαγραφών από τις διάφορες μεθόδους, καθώς και η αξιολόγησή τους με το κριτήριο της «σύνθετης επιθυμητότητας» (composite desirability), παρουσιάζονται στον Πίνακα 6-3. Όπως προαναφέρθηκε, οι τιμές-στόχοι για τις αποκρίσεις ορίζονται ως τα «σημαντικά» - σημεία επίδρασης από τη μέθοδο Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (PLS) και τα όρια των προδιαγραφών ως τιμή-στόχος  $\pm$  τυπική απόκλιση ( $\sigma$ ).

**Πίνακας 6-3.** Αξιολόγηση των Μεθόδων Προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού (Composite Desirability) για τη διεργασία της κοκκοποίησης ρευστοστερεάς κλίνης

ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ	MWSD	CS	FR	DT	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ COMPOSITE DESIRABILITY
<i>target</i> =«σημαντικά» <i>σημεία</i>	2.25	48.00	2.90	12.00	
<i>yl</i> = <i>target</i> - $\sigma$	1.52	41.60	2.33	9.48	
<i>yu</i> = <i>target</i> + $\sigma$	2.97	54.40	3.47	14.00	
<b>YIS ΑΠΟ RSM</b>	<b>MWSD</b>	<b>CS</b>	<b>FR</b>	<b>DT</b>	<b>0.87</b>
<i>target</i>	2.09	48.18	2.90	10.89	
<i>Yl</i>	1.81	47.12	2.90	10.70	
<i>Yu</i>	2.15	48.18	2.94	10.74	
<b>YIS ΑΠΟ ΜΕΘΟΔΟ BROYDEN</b>	<b>MWSD</b>	<b>CS</b>	<b>FR</b>	<b>DT</b>	<b>0.67</b>
<i>target</i>	1.73	48.17	2.70	11.73	
<i>yl</i>	0.72	41.83	3.07	9.32	
<i>yu</i>	1.76	47.86	2.76	11.42	

YIS ΑΠΟ BPPA	MWSD	CS	FR	DT	0.58
<i>yl</i>	1.91	44.00	2.69	11.60	
<i>yu</i>	2.62	55.85	3.14	14	
YIS ΑΠΟ ANN	MWSD	CS	FR	DT	0.59
<i>target</i>	1.80	46.70	2.95	11.29	
<i>yl</i>	0.76	43.06	2.75	10.32	
<i>yu</i>	2.11	46.85	3.17	12.41	

### 6.1.2 Υγρή κοκκοποίηση, Ξήρανση και Δισκιοποίηση

Η περίπτωση παρασκευής δισκίων που μελετάται εδώ, πρόκειται να αναλυθεί με ένα μοντέλο που συσχετίζει τις αποκρίσεις *CS*, *DT* και *EF* με παραμέτρους των διεργασιών και μεταβλητές συστατικών του μείγματος. Ως παράμετρος σχεδιασμού χρησιμοποιείται και η υγρασία των κόκκων (*Moisture*), παράμετρος που προφανώς ενδέχεται να βελτιώσει την ικανότητα πρόβλεψης του μοντέλου.

Βάσει της μεθόδου Επιφάνειας Απόκρισης (RSM), η Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) δείχνει ότι το *CS* επηρεάζεται σημαντικά από τα *MCC*, *CompF*, *Moisture* και *Water*, από κάποιες τετραγωνικές τους μορφές και αλληλεπιδράσεις τους με πολύ υψηλή στατιστική βεβαιότητα ( $p_i < 0.001$ ). Το *DT* επηρεάζεται σημαντικά από τα *MCC*, *HPC*, *CompF*, *Moisture* και *Water*, με υψηλή στατιστική βεβαιότητα ( $p_i < 0.05$ ), ενώ το *EF* δεν εμφανίζει κάποιους στατιστικά σημαντικούς όρους. Τα τελικά μοντέλα παλινδρόμησης που προκύπτουν, είναι τα εξής:

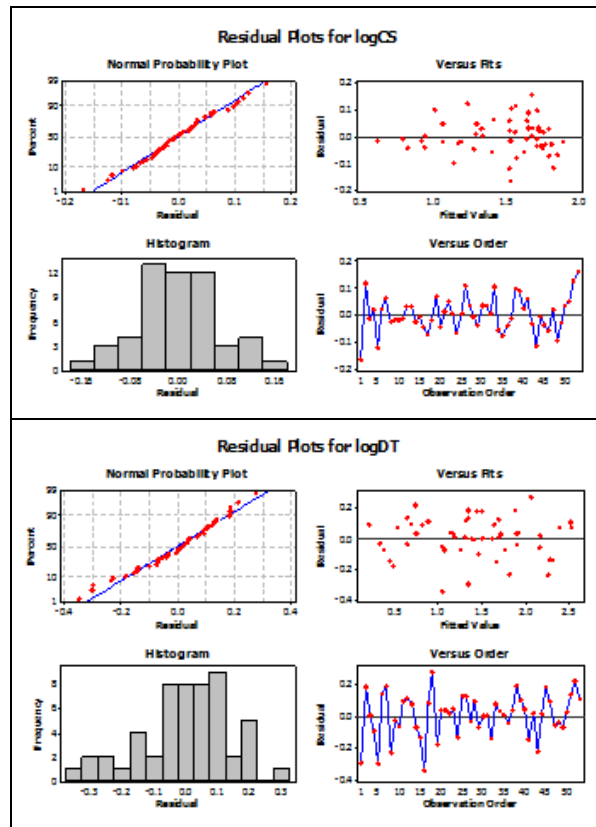
$$\log CS = 0.215 * MCC + 0.006 * Water + 0.219 * Moisture + 0.102 * CompF + 2.834e - 05 * (Water)^2 - 0.001 * CompF^2 - 4.619e - 04 * MCC * Water - 0.008 * Moisture * CompF - 8.959 \quad (6-6)$$

$$\log DT = 0.190 * MCC + 0.095 * HPC + 0.004 * Water - 1.280 * Moisture + 0.074 * CompF + 3.070e - 05 * (Water)^2 + 0.184 * (Moisture)^2 - 4.442e - 04 * MCC * Water - 5.475 \quad (6-7)$$

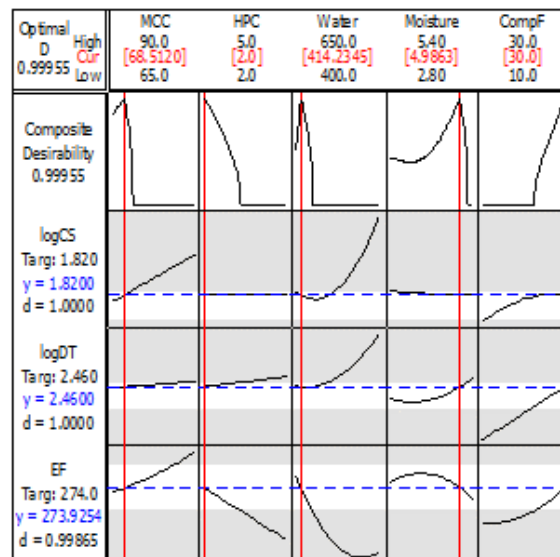
όπου οι μεταβλητές σχεδιασμού είναι σε μη-κωδικοποιημένες, φυσικές τιμές.

Τα διαγράμματα υπολοίπων του μοντέλου αυτού παρουσιάζονται στο Σχήμα 6-4, όπου διακρίνεται Κανονική κατανομή, με σταθερές διακυμάνσεις, χωρίς ακραία σημεία και συγκεκριμένη δομή των μετρήσεων. Συνεπώς, για την αξιολόγηση της μεθόδου χρησιμοποιείται η Εξ. 5-18.

Το πολυπαραγοντικό διάγραμμα βελτιστοποίησης παρουσιάζεται στο Σχήμα 6-5. Στο διάγραμμα αυτό διακρίνονται οι βέλτιστες συνθήκες (με κόκκινα),  $MCC = 68.51\%$ ,  $HPC = 2.00\%$ ,  $Water = 414.24 \text{ ml}$ ,  $Moisture = 4.99\%$  και  $CompF = 30.00 \text{ kN}$ , οι υπολογιζόμενες αντίστοιχες τιμές των μεταβλητών απόκρισης (με μπλε), ο τρόπος που ο κάθε παράγοντας σχεδιασμού επηρεάζει την κάθε μεταβλητή απόκρισης, αλλά και η συνολική αλληλεπίδρασή τους μέσα από το μέγεθος της «σύνθετης επιθυμητότητας» (composite desirability). Στον Πίνακα 6-4, εκτός από τις βέλτιστες τιμές, παρουσιάζονται και οι τιμές των μεταβλητών σχεδιασμού που αντιστοιχούν στο κατώτερο (με δείκτη l) και στο ανώτερο (με δείκτη u) όριο προδιαγραφών των αποκρίσεων, που υπολογίζονται από όλες τις εφαρμοζόμενες μεθόδους. Σημειώνεται, ότι ο βέλτιστος αριθμός κόμβων του «κρυφού στρώματος» για το ANN που χρησιμοποιήθηκε, είναι 20.



Σχήμα 6-4. Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση

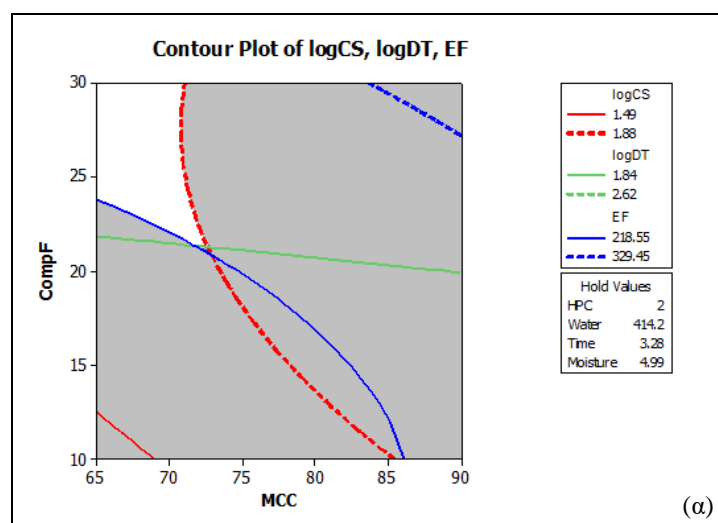


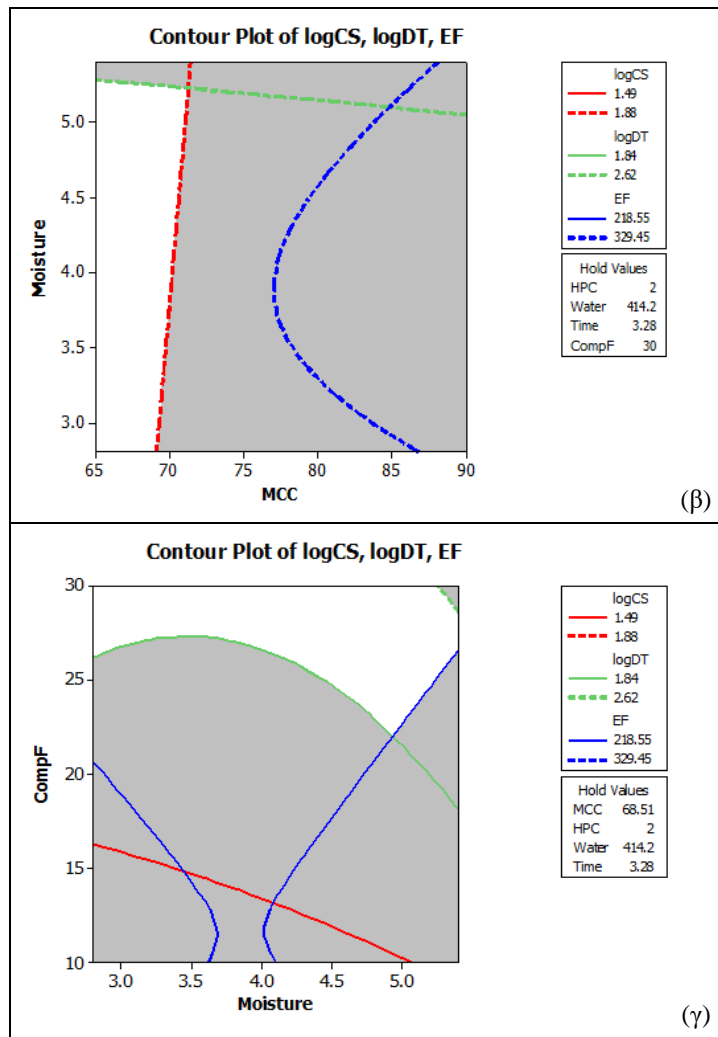
Σχήμα 6-5. Διάγραμμα Βελτιστοποίησης για διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση

Πίνακας 6-4. Όρια του Χώρου Σχεδιασμού (DS) για τη διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση

	RSM	ΜΕΘΟΔΟΣ BROYDEN	BPPA	ANN ( <i>best node number=20</i> )
<i>MCC<sub>optimum</sub></i>	68.51	68.52	-	66.66
<i>HPC<sub>optimum</sub></i>	2.00	1.89	-	4.04
<i>Water<sub>optimum</sub></i>	414.24	414.23	-	470.88
<i>Moisture<sub>optimum</sub></i>	4.99	5.00	-	3.38
<i>CompF<sub>optimum</sub></i>	30.00	30.06	-	31.49
<i>MCC<sub>l</sub></i>	77.94	77.98	75.00	67.17
<i>HPC<sub>l</sub></i>	5.00	5.25	5.00	2.25
<i>Water<sub>l</sub></i>	650.00	650.00	400.00	485.50
<i>Moisture<sub>l</sub></i>	2.80	2.73	3.10	3.67
<i>CompF<sub>l</sub></i>	15.15	15.07	30.00	15.10
<i>MCC<sub>u</sub></i>	69.28	65.96	65.00	77.34
<i>HPC<sub>u</sub></i>	2.00	0.90	3.00	5.03
<i>Water<sub>u</sub></i>	400.00	399.93	450.00	644.35
<i>Moisture<sub>u</sub></i>	5.20	5.35	4.20	3.81
<i>CompF<sub>u</sub></i>	30.00	30.57	30.00	22.14

Από τις Εξ. 6-6 - 7, ως κυριότεροι όροι για τις αποκρίσεις μπορούν να θεωρηθούν τα *MCC*, *Moisture* και *CompF*. Τα όρια του Χώρου Σχεδιασμού για τη διεργασία προσεγγίζονται, επίσης, με τη μέθοδο των «επικαλυπτόμενων αποκρίσεων» των Εξ. 6-6 - 7, που περιγράφεται στην Εξ. 5-3 και η γραφική απεικόνισή της για τους σημαντικότερους συνδυασμούς μεταβλητών σχεδιασμού παρουσιάζεται στο Σχήμα 6-6.





**Σχήμα 6-6.** Χώρος Σχεδιασμού (DS) για τη διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση (α) *MCC-CompF*, (β) *MCC-Moisture* και (γ) *Moisture-CompF*

Οι αρχικές προδιαγραφές, οι υπολογιζόμενες μέσες αποκρίσεις, τα όρια των προδιαγραφών αλλά και η αξιολόγηση των εφαρμοζόμενων μεθόδων με το κριτήριο της «σύνθετης επιθυμητότητας» (composite desirability), παρουσιάζονται στον Πίνακα 6-5.

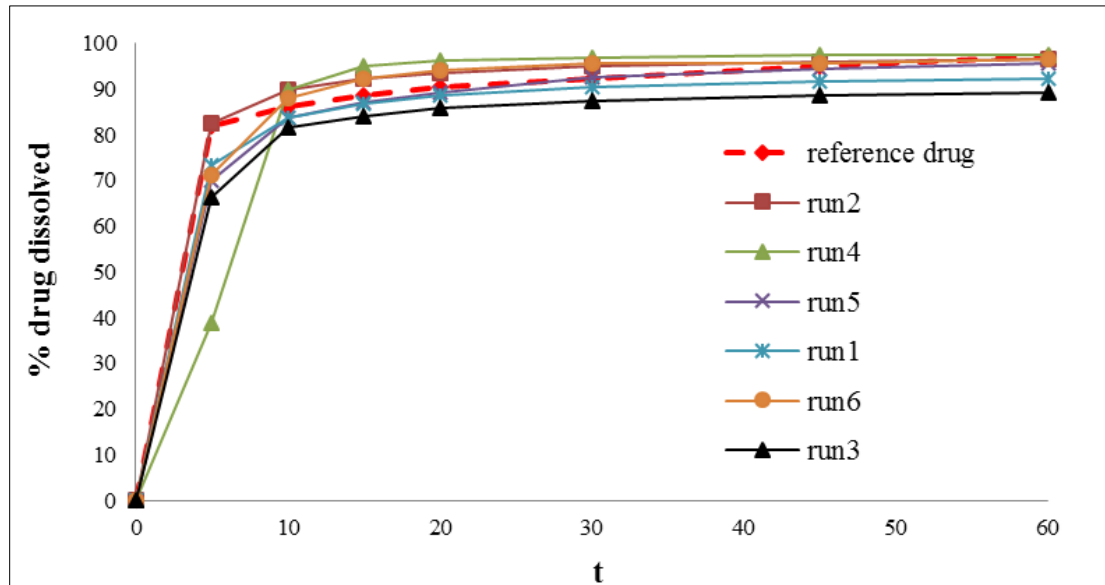
**Πίνακας 6-5.** Αξιολόγηση των μεθόδων προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού (Composite Desirability) για διαδικασία με υγρή κοκκοποίηση

ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ	CS	DT	EF	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ COMPOSITE DESIRABILITY
<i>target</i> =«σημαντικά» σημεία	66.07	316.23	274.00	
<i>yl</i> = <i>target</i> - $\sigma$	30.90	69.18	218.55	
<i>yu</i> = <i>target</i> + $\sigma$	75.86	416.87	329.45	
<b>YIS ΑΠΟ RSM</b>	<b>CS</b>	<b>DT</b>	<b>EF</b>	<b>0.85</b>
<i>target</i>	66.07	288.40	273.93	
<i>yl</i>	41.69	69.18	218.55	
<i>yu</i>	75.86	416.87	293.19	
<b>YIS ΑΠΟ ΜΕΘΟΔΟ BROYDEN</b>	<b>CS</b>	<b>DT</b>	<b>EF</b>	<b>0.64</b>
<i>target</i>	66.07	288.40	273.93	
<i>yl</i>	40.73	74.82	218.73	
<i>yu</i>	59.01	417.45	329.80	
<b>YIS ΑΠΟ BPPA</b>	<b>CS</b>	<b>DT</b>	<b>EF</b>	<b>0.74</b>
<i>yl</i>	57.54	234.42	269.15	
<i>yu</i>	72.44	416.87	281.84	
<b>YIS ΑΠΟ ANN</b>	<b>CS</b>	<b>DT</b>	<b>EF</b>	<b>0.61</b>
<i>target</i>	61.40	287.08	270.99	
<i>yl</i>	37.646	70.21	237.21	
<i>yu</i>	60.79	419.33	309.70	

### 6.1.3 Σχεδιασμός Μείγματος Γενόσημου Φαρμακευτικού Δισκίου

#### 6.1.3.1 Σύγκριση Ρυθμών Διάλυσης

Τα προφίλ ρυθμού διάλυσης των φαρμακευτικών δισκίων του πρωτότυπου (reference) και των πειραματικών δοκιμών (runs) του γενόσημου φαρμάκου που μελετήθηκε, παρουσιάζονται στο Σχήμα 6-7. Είναι προφανές, ότι το χρονικό σημείο  $t = 15$  min μπορεί να θεωρηθεί το όριο μεταξύ δύο επιτραπέζιων περιοχών του ρυθμού διάλυσης, μίας περιοχής μεγάλου και μίας μικρού ρυθμού και συστήνεται ως στρατηγικής σημασίας για τη σύγκριση προφίλ διάλυσης [32]. Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την αποτελεσματική και μαθηματικά ολοκληρωμένη σύγκρισή τους, είναι ο δείκτης ομοιότητας  $f_2$  (Εξ. 5-20) και η Διαφορά της Επιφάνειας Διάλυσης (Dissolution Area Difference, DAD) (Εξ. 5-22).



Σχήμα 6-7. Διάγραμμα πειραματικών καμπυλών ρυθμών διάλυσης

Ο ρυθμός διάλυσης του πρωτότυπου φαρμάκου ακολουθεί κινητική πρώτης τάξης και με το λογισμικό Matlab προσομοιώνεται με την εξίσωση:

$$d(t) = a + b * e^{k*t} \quad (6-8)$$

όπου  $d$  είναι το ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται σε χρόνο  $t$ ,  $a = 91.05$ ,  $b = -91.29$ ,  $k = -0.57$  και  $R^2 = 0.987$ .

Για τον υπολογισμό του μεγέθους  $DAD$ , το εμβαδό υπολογίζεται με τον κανόνα τραπεζίου, με κρίσιμο σημείο το  $t = 15 \text{ min}$  (Πίνακας 6-6). Αντίστοιχα, υπολογίζονται δύο τιμές του δείκτη ομοιότητας,  $f_{2,15}$  και  $f_{2,60}$  για το κρίσιμο σημείο  $t = 15 \text{ min}$  και το τελικό σημείο  $t = 60 \text{ min}$  (Πίνακας 6-7). Σημειώνεται πως, σύμφωνα με το Σχήμα 6-7, μετά τα 20 min παρατηρείται διάλυση πάνω από 85%, συνεπώς τα δείγματα μπορούν να θεωρηθούν παρόμοια και ταχέως διαλυόμενα. Όμως, και αφού οι υπόλοιπες προϋποθέσεις εφαρμογής του δείκτη ικανοποιούνται με  $cv_{ti=1} < 20\%$  και  $cv_{ti=2..7} < 10\%$ , ο δείκτης ομοιότητας πρόκειται να χρησιμοποιηθεί και στη συνέχεια ως μεταβλητή απόκρισης για τον προσδιορισμό του Χώρου Σχεδιασμού και τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας. Από τους Πίνακες 6-6 και 6-7, παρατηρείται ότι η πειραματική δοκιμή 2 έχει το κοντινότερο προφίλ διάλυσης με το πρωτότυπο φάρμακο και με τα δύο κριτήρια.

**Πίνακας 6-6.** Σύγκριση του ρυθμού διάλυσης με τη Διαφορά της Επιφάνειας Διάλυσης (Dissolution Area Difference, DAD)

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ (runs)	ΔΙΑΦΟΡΑ ΤΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΔΙΑΛΥΣΗΣ, DAD
<i>run 1</i>	0.391
<i>run 2</i>	0.043
<i>run 3</i>	0.185
<i>run 4</i>	0.236
<i>run 5</i>	0.083
<i>run 6</i>	0.049
<i>ελάχιστη τιμή</i>	<i>run 2</i>

**Πίνακας 6-7.** Σύγκριση του ρυθμού διάλυσης με το δείκτη ομοιότητας  $f_2$ 

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ (runs)	$f_{2\_15}$ (%)	$f_{2\_60}$ (%)
<i>run 1</i>	66	69
<i>run 2</i>	78	79
<i>run 3</i>	54	57
<i>run 4</i>	33	40
<i>run 5</i>	60	67
<i>run 6</i>	62	67
<i>μέγιστη τιμή</i>	<i>run 2</i>	<i>run 2</i>

### 6.1.3.2 Προσδιορισμός Χώρου Σχεδιασμού και Βελτιστοποίηση

Οι αποκρίσεις που επιλέγονται τελικά από τη σύγκριση των ρυθμών διάλυσης για τη διεξαγωγή της ανάλυσης του DOE, είναι τα  $f_{2\_15}$  και  $f_{2\_60}$ , αφού ο δείκτης ομοιότητας είναι το πιο ευρέως εφαρμοζόμενο εργαλείο, ενώ παράλληλα απεικονίζει, και συνεπώς μπορεί να αξιολογήσει, ξεχωριστά τις δύο κρίσιμες περιοχές των αντίστοιχων καμπυλών. Οι προδιαγραφές όλων των αποκρίσεων παρουσιάζονται στον Πίνακα 6-8, όπου τα όρια των *weight* και *hardness* υπολογίζονται ως  $\pm 2.5\%$  από την τιμή-στόχο. Αναφορικά με τους δείκτες ομοιότητας, όπως προαναφέρθηκε, η αποδεκτή τιμή τους είναι πάνω από 50%, με ιδανική το 100%.

**Πίνακας 6-8.** Προδιαγραφές για τις αποκρίσεις *weight*, *hardness*,  $f_{2\_15}$  και  $f_{2\_60}$ 

CQAs	ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ	ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΔΙΣΚΙΟΥ <sup>1</sup>
<i>weight (mg)</i>	310.15-312.26	312.00 [304.20-319.80]
<i>hardness (N)</i>	154.40-169.40	170.00 [165.75-174.25]
$f_{2\_15}$ (%)	33-78	100 [50-100]
$f_{2\_60}$ (%)	40-79	100 [50-100]

<sup>1</sup>B[G-Δ] όπου B: τιμή-στόχος, Γ: κάτω όριο προδιαγραφών (LSL), Δ: άνω όριο προδιαγραφών (USL)



Το μοντέλο παλινδρόμησης που προκύπτει από την ανάλυση του Σχεδιασμού Μείγματος, με στατιστική βεβαιότητα 95%, είναι το εξής:

$$weight = 314.293 * x_1 + 309.056 * x_2 + 315.642 * x_3 - 2.811 * x_1 * x_2 \quad (6-9)$$

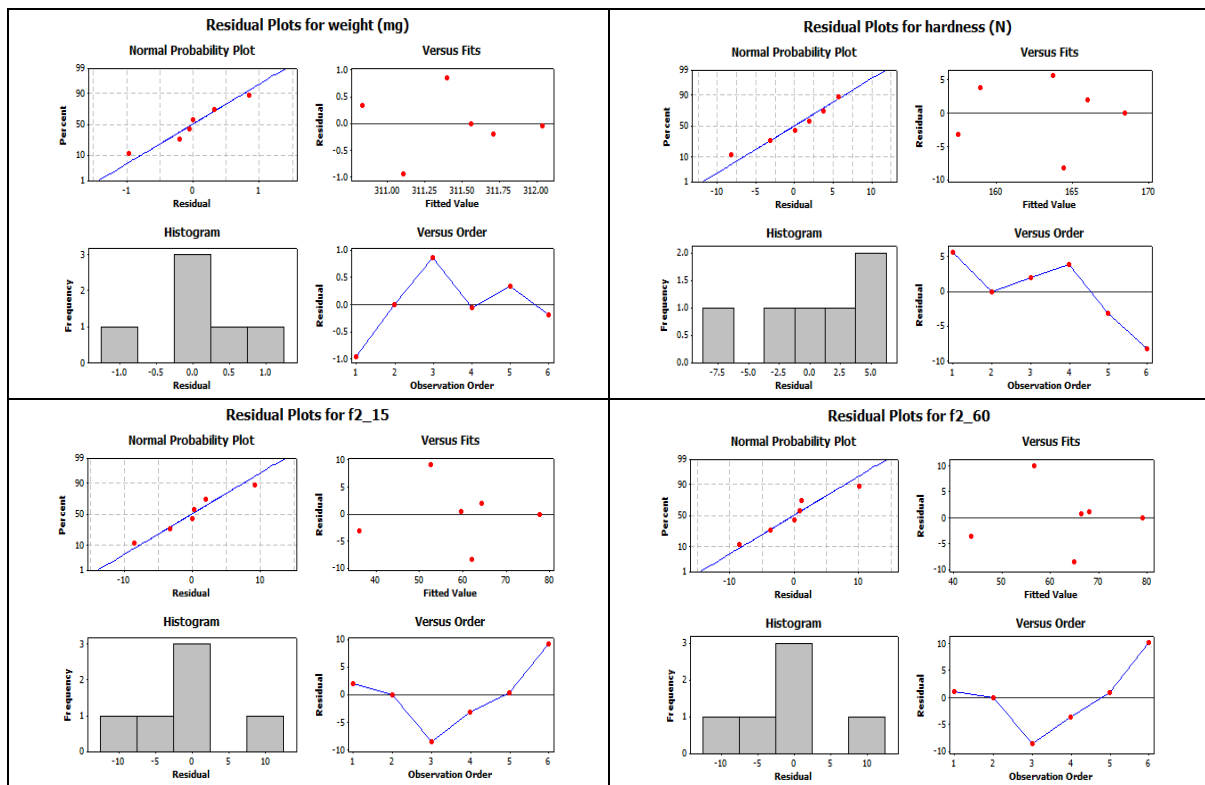
$$hardness = 17.00 * x_1 + 10.73 * x_2 + 359.87 * x_3 + 588.22 * x_1 * x_2 \quad (6-10)$$

$$f_{2\_15} = -296.78 * x_1 - 195.01 * x_2 + 753.42 * x_3 + 1076.85 * x_1 * x_2 \quad (6-11)$$

$$f_{2\_60} = -208.94 * x_1 - 110.04 * x_2 + 646.15 * x_3 + 755.41 * x_1 * x_2 \quad (6-12)$$

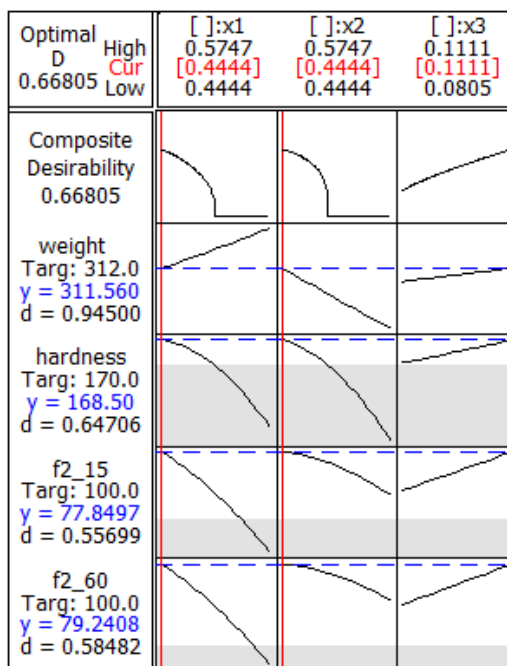
όπου τα  $x_1$ ,  $x_2$  και  $x_3$  εκφράζουν αναλογίες μείγματος, προκειμένου να διευκολυνθεί η αναγωγή της ανάλυσης σε μεγαλύτερες κλίμακες, πιλοτική και παραγωγής.

Τα διαγράμματα υπολοίπων του μοντέλου αυτού παρουσιάζονται στο Σχήμα 6-8, όπου, όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις, για την αξιολόγηση των εφαρμοζόμενων μεθόδων χρησιμοποιείται η Εξ. 5-18.



Σχήμα 6-8. Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για το Σχεδιασμό Μείγματος

Το πολυπαραγοντικό διάγραμμα βελτιστοποίησης παρουσιάζεται στο Σχήμα 6-9, όπου διακρίνονται οι βέλτιστες συνθήκες (με κόκκινα),  $x_1 = 38.66$  mg (0.44 coded),  $x_2 = 38.66$  mg (0.44 coded) και  $x_3 = 9.67$  mg (0.11 coded). Στον Πίνακα 6-9, εκτός από τις βέλτιστες τιμές, παρουσιάζονται και οι τιμές των μεταβλητών σχεδιασμού που αντιστοιχούν στο κατώτερο (με δείκτη l) και στο ανώτερο (με δείκτη u) όριο προδιαγραφών των αποκρίσεων, που υπολογίζονται από τις εφαρμοζόμενες μεθόδους. Αυτές οι τιμές, γύρω από τις βέλτιστες συνθήκες, αποτελούν τα όρια του Χώρου Σχεδιασμού και τα αποτελέσματα της κάθε μεθόδου αξιολογούνται με το κριτήριο της «σύνθετης επιθυμητότητας», όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 6-10.



Σχήμα 6-9. Διάγραμμα Βελτιστοποίησης για το Σχεδιασμό Μείγματος

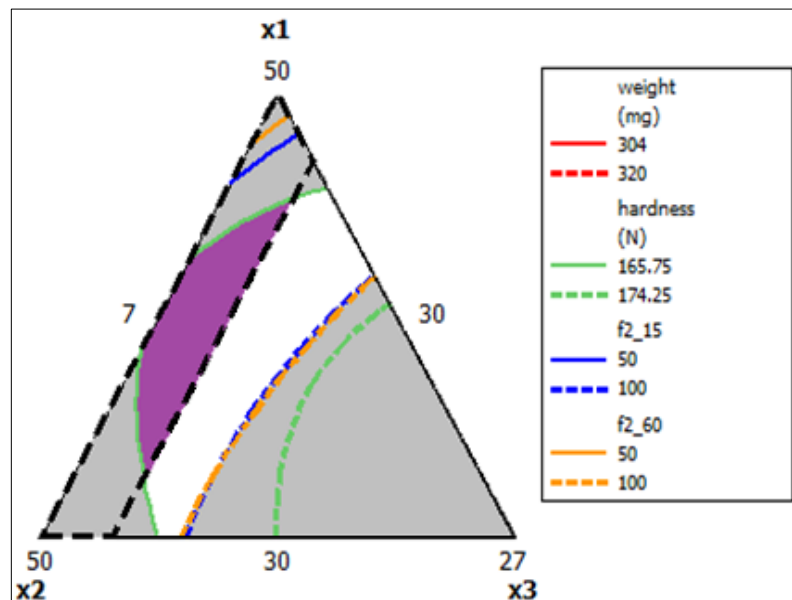
Πίνακας 6-9. Όρια Χώρου Σχεδιασμού (DS) για τις αποκρίσεις weight, hardness,  $f_{2\_15}$  και  $f_{2\_60}$

	ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΜΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΒΡΡΑ
$x_{1optimum}$	38.66	-
$x_{2optimum}$	38.66	-
$x_{3optimum}$	9.67	-
$x_{1l}$	43.33	50
$x_{2l}$	36.67	30
$x_{3l}$	7.00	7
$x_{1u}$	37.67	35
$x_{2u}$	39.67	45
$x_{3u}$	9.66	7

**Πίνακας 6-10.** Αξιολόγηση των μεθόδων προσδιορισμού Χώρου Σχεδιασμού (Composite Desirability) για την ανάλυση Σχεδιασμού Μείγματος

ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ	WEIGHT (mg)	HARDNESS (N)	$f_{2-15}$ (%)	$f_{2-60}$ (%)	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΘΟΔΟΥ COMPOSITE DESIRABILITY
<i>target</i>	312.00	170.00	100.00	100.00	
$y_l$	304.00	165.75	50.00	50.00	
$y_u$	320.00	174.25	100.00	100.00	
<b>YIS ΑΠΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΜΕΙΓΜΑΤΟΣ</b>	<b>WEIGHT</b>	<b>HARDNESS</b>	$f_{2-15}$	$f_{2-60}$	<b>0.64</b>
<i>target</i>	311.56	168.50	77.85	79.24	
$y_l$	311.60	165.42	56.66	60.12	
$y_u$	311.50	168.35	78.89	80.29	
<b>YIS ΑΠΟ ΒΡΡΑ</b>	<b>WEIGHT</b>	<b>HARDNESS</b>	$f_{2-15}$	$f_{2-60}$	<b>0.57</b>
$y_l$	311.90	168.30	50.44	63.11	
$y_u$	312.30	169.20	77.71	79.00	

Εκτός από την απεικόνιση στον Πίνακα 6-9, μια γενικότερη προσέγγιση των ορίων του Χώρου Σχεδιασμού της διεργασίας προσεγγίζεται με τη μέθοδο των «επικαλυπτόμενων αποκρίσεων» (Σχήμα 6-10). Συγκεκριμένα, η λευκή περιοχή ορίζει ένα γενικότερο Χώρο Σχεδιασμού, όπου όλες οι προδιαγραφές τηρούνται ταυτόχρονα, ενώ η μοβ περιοχή είναι ο τελικός Χώρος Σχεδιασμού, υπό τον περιορισμό ότι το έκδοχο  $x_3$  κυμαίνεται σε ποσοστό 2 έως 5% w/w, όπως προαναφέρθηκε.



**Σχήμα 6-10.** Χώρος Σχεδιασμού (DS) για το Σχεδιασμό Μείγματος

### 6.1.4 Συζήτηση Αποτελεσμάτων

Ο προσδιορισμός του Χώρου Σχεδιασμού αποτελεί ένα κρίσιμο βήμα κατά την ανάπτυξη των φαρμακευτικών προϊόντων, προκειμένου να εξασφαλισθεί η ευελιξία μέσα σε αυτόν, αλλά και να διευκολυνθεί η συνεχής βελτίωση της διεργασίας και του προϊόντος, χωρίς την ανάγκη τυπικής έγκρισης μετα-εγκριτικών αλλαγών από τις Ρυθμιστικές Αρχές. Η μαθηματική προσέγγισή του γίνεται με την εφαρμογή πολυπαραγοντικών μοντέλων, ώστε να εκτιμηθούν ταυτόχρονα όλοι οι κρίσιμοι παράγοντες και αποκρίσεις, καθώς και να υπολογιστούν οι συνδυασμοί που παράγουν ένα βέλτιστο προϊόν. Συγκεκριμένα, εξετάζονται τρεις περιπτώσεις παρασκευής δισκίων: μία δύο βημάτων με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης και δισκιοποίηση, μία τριών βημάτων με υγρή κοκκοποίηση, ξήρανση και δισκιοποίηση και μία Σχεδιασμού Μείγματος γενόσημου φαρμάκου με άμεση δισκιοποίηση. Η κάθε μία από αυτές, ανεξάρτητα από τα βήματα που περιλαμβάνει, τελικά αξιολογείται ως ένα ενιαίο σύνολο. Ως μεταβλητές σχεδιασμού χρησιμοποιούνται οι παράμετροι από όλα τα στάδιά τους, συντελώντας σε μια πιο συνολική εικόνα της διαδικασίας, στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του προϊόντος, και αυξάνοντας την ευελιξία της αναγωγής σε μεγαλύτερες κλίμακες. Επίσης, σημειώνεται ότι, ως αποκρίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν εκτός από τα Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας (CQAs) των προϊόντων και οι τυπικές αποκλίσεις τους.

Αρχικά, ορίζονται τα όρια του Χώρου Σχεδιασμού γύρω από τις βέλτιστες συνθήκες, με τις μεθόδους: Ανάλυση Σχεδιασμού Πειραμάτων Επιφάνειας Απόκρισης (RSM) και Σχεδιασμού Μείγματος, μέθοδος Broyden, Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων (ANN) και πρόβλεψης Bayes (BPPA) (Πίνακες 6-2, 6-4, 6-9, Σχήματα 6-2, 6-5 και 6-9). Με αυτές τις μεθόδους, προσδιορίζονται οι τιμές-στόχοι και οι «τοπικές» μέγιστες και ελάχιστες τιμές των αποκρίσεων, οδηγώντας σε έναν αυστηρά ορισμένο Χώρο Σχεδιασμού, με όρια κοντά στις βέλτιστες συνθήκες.

Προκειμένου για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του υπολογιζόμενου Χώρου με την κάθε προσέγγιση, το σύνθετο αυτό πρόβλημα λόγω πολλών μεταβλητών, απλοποιείται, μειώνοντας τον αριθμό των διαστάσεων με τη χρήση του μεγέθους «σύνθετη επιθυμητότητα» (composite desirability). Σύμφωνα με το κριτήριο αυτό, η ανάλυση του Σχεδιασμού Πειραμάτων επέδειξε την καλύτερη επίδοση και για τις τρεις περιπτώσεις που μελετήθηκαν, αφού τα δεδομένα προέρχονταν από έναν επιτυχή και ολοκληρωμένο Σχεδιασμό. Επιπρόσθετα, η μέθοδος αυτή προσφέρει την ευελιξία ανάπτυξης μοντέλων με κωδικοποιημένες (ή αναλογίες στην περίπτωση μειγμάτων) και φυσικές μεταβλητές, ανάλογα με τις ανάγκες της κάθε διεργασίας και την προβλεπόμενη περαιτέρω μελέτη της, διευκολύνοντας τις μετέπειτα αναγωγές σε μεγαλύτερες από την εργαστηριακή κλίμακες. Η μέθοδος Broyden θεωρείται ουσιαστικά αντίστροφη της πρώτης, εφαρμόζοντας τη μέθοδο «καθόδου» (secant) με τις εξισώσεις παλινδρόμησης της ανάλυσης Σχεδιασμού και την Ιακωβιανή μήτρα. Παρατηρείται, λοιπόν, ότι είχε επίσης καλή επίδοση και συστήνεται να χρησιμοποιείται ως επαλήθευση των μοντέλων παλινδρόμησης και των αποτελεσμάτων της πρώτης μεθόδου.

Οι μέθοδοι BPPA και ANN επέδειξαν τη λιγότερο καλή επίδοση, αφού τα δεδομένα που επεξεργάστηκαν ήταν ολοκληρωμένα και χωρίς αβεβαιότητα και συσχέτιση δομών των μεταβλητών. Τα ANNs είναι αποτελεσματικά στην πρόβλεψη ποσοτικών, μη-γραμμικών συσχετίσεων μεταξύ μεταβλητών και αποκρίσεων όταν δεν είναι γνωστή δομή τους και συνεπώς θεωρούνται καταλληλότερα για ασαφή, περίπλοκα, πολυδιάστατα προβλήματα, με αντιφατικές προδιαγραφές Κρίσιμων Χαρακτηριστικών Ποιότητας. Ωστόσο, βασίζονται στη διαδικασία δοκιμής-σφάλματος για την εύρεση του βέλτιστου αριθμού κόμβων, στην απαίτηση για αποκλειστικά αριθμητική φύση των δεδομένων και στην ανάγκη σημαντικού αριθμού δεδομένων για την αποτελεσματική εκπαίδευση του μοντέλου. Η μέθοδος BPPA

συστήνεται για αριθμητικά δεδομένα με μεγάλη ασάφεια, πιθανή συσχέτιση μεταξύ των αποκρίσεων και αβεβαιότητα των παραμέτρων του μοντέλου της διεργασίας, που μπορεί να οδηγήσει σε συσχέτιση των σφαλμάτων παλινδρόμησης. Αυτά τα χαρακτηριστικά αντιμετωπίζονται, συνυπολογίζοντας την *a-priori* κατανομή (prior distribution) δεδομένων από τη βιβλιογραφία ή από προηγούμενα πειραματικά ή πιλοτικά αποτελέσματα και με την επεξεργασία τους με όχι απαραίτητα Κανονική κατανομή.

Η προσέγγιση του Χώρου Σχεδιασμού και από τις τέσσερις αυτές μεθόδους, προσδιορίζεται σαφώς από τα τοπικά μέγιστα και ελάχιστα, γύρω από τις βέλτιστες συνθήκες. Σημειώνεται, ότι οι συνθήκες αυτές πρέπει να αναπαράγονται προς επαλήθευση ή και διόρθωση των αποτελεσμάτων με κατάλληλους συντελεστές (scaling factors), σε εργαστηριακή, πιλοτική και βιομηχανική κλίμακα (scale-up).

Συγκεκριμένα, στην πρώτη περίπτωση της διαδικασίας δύο βημάτων με κοκκοποίηση ρευστοστερεάς κλίνης, οι BPPA και ANN φαίνονται εξίσου αποτελεσματικές, με απόδοση (σύνθετη επιθυμητότητα) 0.59 και 0.58, αντίστοιχα. Η μέθοδος Broyden, με τιμή 0.67, ήταν πιο αποτελεσματική από τις δύο πρώτες, λόγω της μεγάλης συνάφειάς της με την επικρατέστερη μέθοδο, την RSM (0.87). Αναφορικά με τη διαδικασία τριών βημάτων υγρής κοκκοποίησης, οι BPPA και ANN είχαν απόδοση 0.61 και 0.74, αντίστοιχα. Η μεγαλύτερη απόδοσή τους από την πρώτη περίπτωση, ερμηνεύεται από το μεγαλύτερο αριθμό διαθέσιμων πειραματικών δεδομένων στην περίπτωση αυτή (49 δοκιμές έναντι 33 της πρώτης). Παρόμοια συμπεριφορά με την πρώτη περίπτωση είχε η μέθοδος Broyden, με τιμή 0.64.

Τέλος, στην περίπτωση του Σχεδιασμού Μείγματος, η ανάλυση Σχεδιασμού Πειραμάτων είχε τη μεγαλύτερη απόδοση (0.64), με τη μέθοδο BPPA να ακολουθεί με 0.57. Οι τιμές αυτές είναι μικρότερες από των άλλων δύο περιπτώσεων, λόγω του περιορισμένου αριθμού δεδομένων (8 πειραματικές δοκιμές), αλλά κυρίως λόγω της θεώρησης ως τιμή-στόχο του  $f_2$  στο μέγιστο 100%, τιμή που αποτελεί μια ιδανική περίπτωση. Υπενθυμίζεται εδώ, ότι οι Ρυθμιστικές Αρχές θεωρούν αποδεκτή κάθε τιμή του  $f_2$  μεταξύ 50 και 100%, εκφράζοντας δύο όμοιες καμπύλες ρυθμού διάλυσης [28], [120], [139]. Συνυπολογίζοντας αυτές τις παραμέτρους, και οι δύο μέθοδοι αποδεικνύονται και στην περίπτωση αυτή αρκετά αποτελεσματικές. Σημειώνεται δε, ότι στην περίπτωση αυτή, η ανάλυση επικεντρώθηκε στην ανάπτυξη του Χώρου Σχεδιασμού, με ζητούμενο την προσθήκη στα CQAs ολόκληρης της καμπύλης τιμών ενός χαρακτηριστικού ποιότητας, του ρυθμού διάλυσης, και συνεπώς δεν εξετάστηκε η μέθοδος Broyden ως η αντίστροφη της πρώτης, αφού οι εξισώσεις παλινδρόμησης από την ανάλυση Σχεδιασμού είναι απλές, γραμμικές, με μία μόνο αλληλεπίδραση, καθώς και τα ANNs, λόγω του μικρού αριθμού διαθέσιμων δεδομένων για την εκπαίδευση, ανάλυση και επαλήθευση του δικτύου.

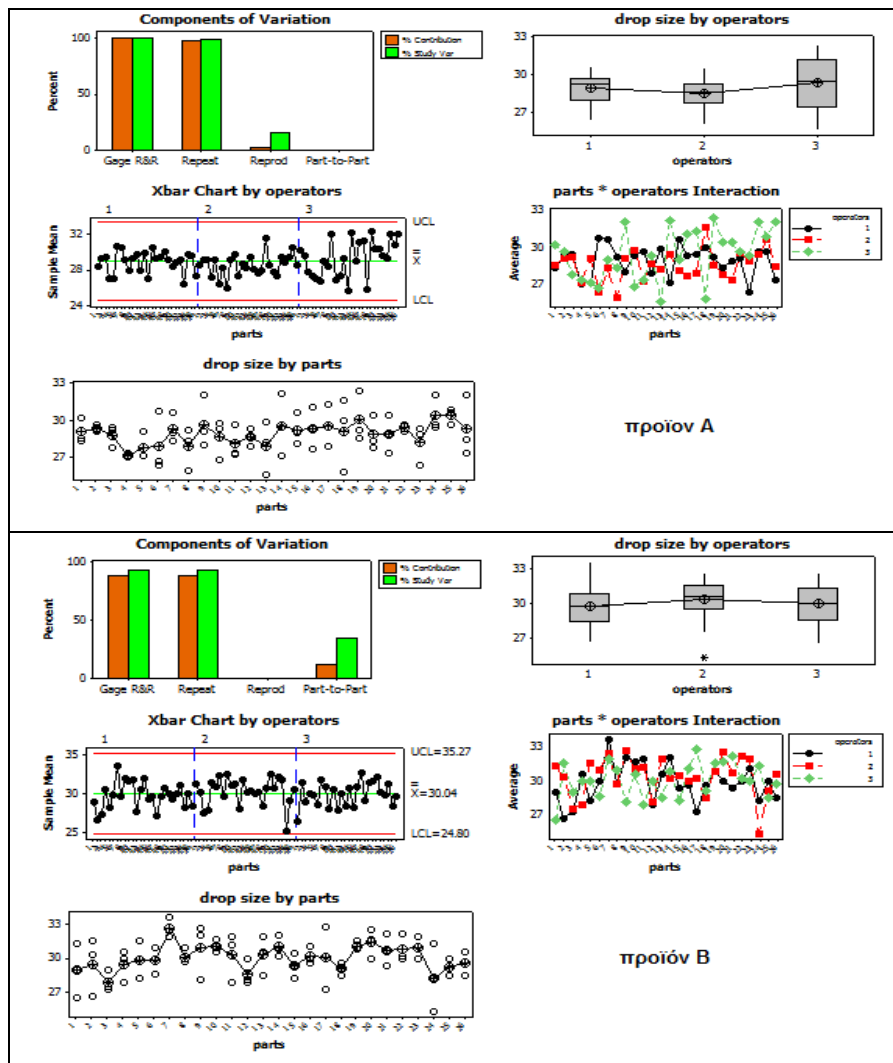
Μια περισσότερο παραστατική και άμεση προσέγγιση του Χώρου Σχεδιασμού δίνεται γραφικά, με τις «επικαλυπτόμενες αποκρίσεις» (overlapping responses) των εξισώσεων παλινδρόμησης, που προκύπτουν από την ανάλυση Σχεδιασμού Πειραμάτων, με περιορισμούς τα όρια των προδιαγραφών όλων των αποκρίσεων. Η λευκή περιοχή των Σχημάτων 6-3, 6-6 και 6-10 αποτελεί το χώρο όπου όλοι οι περιορισμοί των προδιαγραφών τηρούνται ταυτόχρονα, δηλαδή το Χώρο Σχεδιασμού, η γκρι περιοχή δείχνει τα σημεία εντός πειραματικών ορίων (Χώρος Γνώσης) αλλά εκτός του Χώρου Σχεδιασμού, και οι γραμμές αποτελούν τα άνω και κάτω όρια προδιαγραφών της αντίστοιχης μεταβλητής. Με αυτήν την απεικόνιση, κάθε συνδυασμός των μεταβλητών σχεδιασμού που ανήκει στον ευρύ χώρο πειραματικών ορίων, μπορεί εύκολα να ελεγχθεί εάν ανήκει στο Χώρο Σχεδιασμού, χωρίς την ανάγκη επιπρόσθετων υπολογισμών ή πειραμάτων. Η προσέγγιση αυτή οδηγεί σε έναν ευρύτερο Χώρο Σχεδιασμού από την προηγούμενη περίπτωση, προσδιορισμένο από τα όρια των προδιαγραφών.

Τέλος, στην περίπτωση του Σχεδιασμού Μείγματος, το θεμελιώδες πρόβλημα της βιοϊσοδυναμίας (BE), μέσω της σύγκρισης των καμπυλών ρυθμού διάλυσης κατά την ανάπτυξη γενόσημων φαρμάκων, παραμετροποιείται και εισάγεται στην πολυπαραγοντική ανάλυση και στην έννοια του Χώρου Σχεδιασμού. Συγκεκριμένα, οι επικρατέστεροι παράγοντες σύγκρισης ήταν η Διαφορά της Επιφάνειας Διάλυσης (DAD) και οι δείκτες ομοιότητας  $f_{2\_15}$  και  $f_{2\_60}$  για δύο χρονικά σημεία, αυτό της αλλαγής κλίσης της καμπύλης (15 min) και το τελικό σημείο (60 min). Με μια πρώτη ματιά αξιολόγησης των πειραματικών δοκιμών, και οι δύο παράγοντες συμφωνούν στην ομοιότητα της 2<sup>ης</sup> πειραματικής δοκιμής σε σχέση με το πρωτότυπο φάρμακο. Ακολούθως, οι δύο δείκτες ομοιότητας, που αναφέρονται σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές και συνεπώς απεικονίζουν πιο ολοκληρωμένα τη σύγκριση των καμπυλών, χρησιμοποιούνται ως Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας, δηλαδή μεταβλητές απόκρισης, προς περαιτέρω ανάλυση, προσδιορισμό του Χώρου Σχεδιασμού και βελτιστοποίηση της διαδικασίας.

## 6.2 Προσδιορισμός Προδιαγραφών με τη Μέθοδο «6 σίγμα»

### 6.2.1 Ανάλυση των Μετρήσεων

Τα οφθαλμικά προϊόντα, που μελετώνται για το μέγεθος σταγόνας τους, είναι δύο (προϊόν Α και Β). Αρχικά, για καθένα από αυτά διακρίνεται και αξιολογείται η μεταβλητότητα που προέρχεται από διαφορές μεταξύ προϊόντων (parts) ή λόγω του οργάνου μέτρησης ή του χειριστή του αντίστοιχου οργάνου. Είναι σημαντικό, οι μετρήσεις να γίνονται σε τυχαία σειρά και το δείγμα να είναι αντιπροσωπευτικό όλου του αναμενόμενου φάσματος αποκρίσεων. Αυτή η αξιολόγηση πρέπει να διεξάγεται πριν τον έλεγχο των διαγραμμάτων και την μετέπειτα ανάλυση, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το σύστημα μετρήσεων είναι ακριβές, έγκυρο και τα δεδομένα αξιόπιστα. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης αυτής για τα προϊόντα Α και Β, απεικονίζονται στο Σχήμα 6-11.



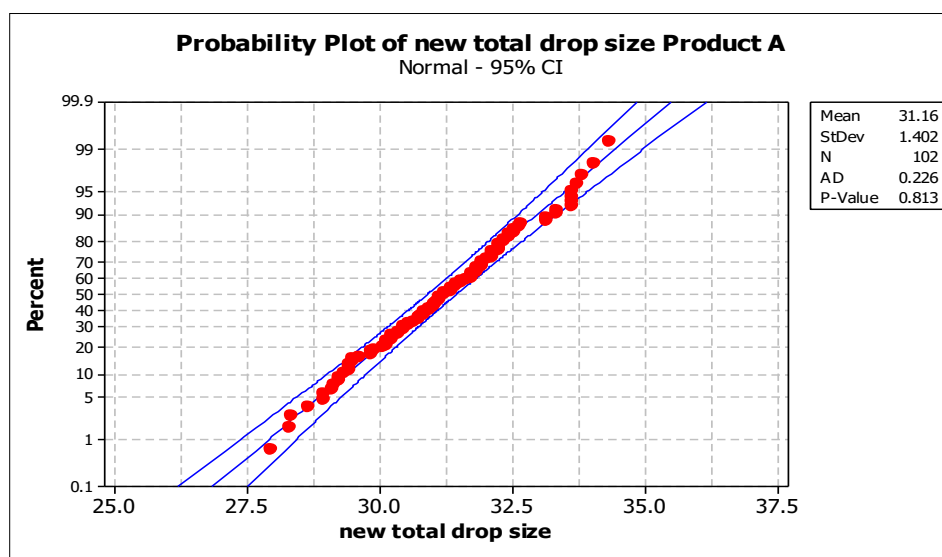
Σχήμα 6-11. Ανάλυση Συστήματος Μετρήσεων (Measurement System Analysis)

Είναι προφανές, ότι και στις δύο περιπτώσεις, η μεγαλύτερη μεταβλητότητα οφείλεται στην επαναληψιμότητα του συστήματος μετρήσεων (Repeatability). Δε διακρίνονται σημεία

εκτός των ορίων ελέγχου για κάθε χειριστή (operator), άρα το σύστημα θεωρείται ακριβές. Οι μετρήσεις όλων των προϊόντων (parts) ποικίλλουν αρκετά, πιθανώς εξαιτίας της μεταβλητότητας λόγω επαναληψιμότητας. Ωστόσο, οι μέσοι όροι είναι κοντά, γεγονός που προσδίδει καλή ακρίβεια στη συνολική μέση τιμή των δεδομένων. Οι μέσοι όροι ποικίλλουν όσο το δυνατό λιγότερο και οι μετρήσεις κάθε χειριστή ποικίλλουν περίπου το ίδιο, συνεπώς οι χειριστές συμπεραίνεται ότι μετρούν με σταθερότητα. Τέλος, στο γράφημα «αλληλεπίδρασης προϊόντων και χειριστών» (parts\*operator Interaction) του προϊόντος B, ο χειριστής 2 σημειώνει μια σημαντικά διαφορετική μέτρηση στο προϊόν 24, γεγονός που επαληθεύεται και στο γράφημα “X-bar” και στο θηκόγραμμα (box plot, “drop size by operators”). Συνεπώς, η μέτρηση αυτή μπορεί να αποκλειστεί από το δείγμα δεδομένων της ανάλυσης που ακολουθεί, για τον εντοπισμό της κατανομής τους.

### 6.2.2 Ανάλυση Δεδομένων Κανονικής Κατανομής

Η Κανονικότητα του μεγέθους σταγόνων του προϊόντος A ελέγχεται με το αντίστοιχο τεστ και μηδενική υπόθεση ( $H_0$ ) ότι τα δεδομένα ακολουθούν Κανονική κατανομή, με βεβαιότητα 95%. Η τιμή p υπολογίζεται 0.813, συνεπώς τα δεδομένα ακολουθούν Κανονική κατανομή (Σχήμα 6-12). Το Σχήμα αυτό της κατανομής πιθανότητας περιλαμβάνει σημεία, που υπολογίζονται ως εκατοστημόρια των αντίστοιχων πιθανοτήτων των δεδομένων και η μέση γραμμή ως το προσδοκώμενο εκατοστημόριο, βάσει της μέγιστης πιθανότητας. Το μέγεθος Anderson-Darling (AD) είναι κριτήριο της απόστασης των σημείων του γραφήματος από τη γραμμή της καμπύλης πιθανότητας και οι μικρότερες τιμές του δείχνουν καλύτερη κατανομή των δεδομένων. Τέλος, οι προδιαγραφές υπολογίζονται σύμφωνα με τη μέθοδο «6 σίγμα» (Εξ. 5-24 - 26) και είναι: τιμή-στόχος = 31.16 mg, LSL = 26.95 mg και USL = 35.37 mg.

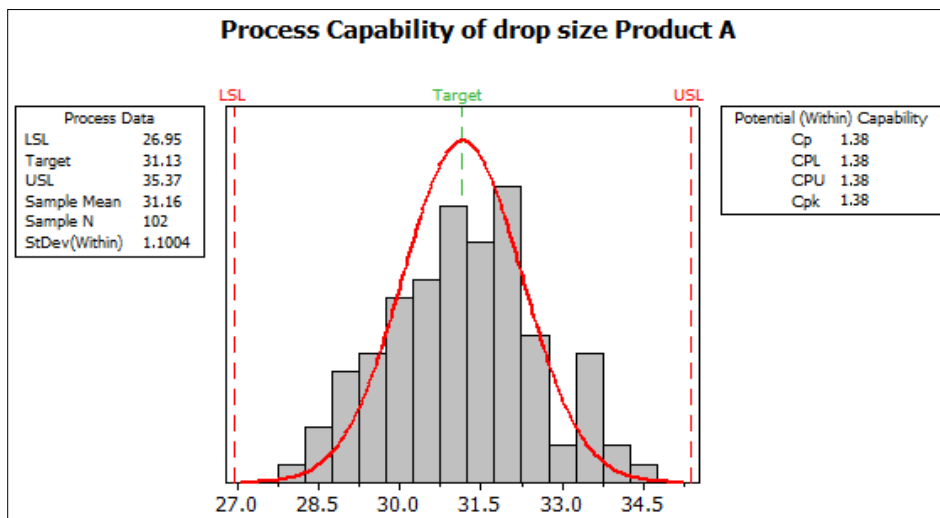


Σχήμα 6-12. Διάγραμμα Κανονικής πιθανότητας προϊόντος A, Κανονική Κατανομή

Η επαλήθευση της υπαγωγής των δεδομένων στα όρια αυτά, γίνεται με το «διάγραμμα ικανότητας της διεργασίας», υπό την υπόθεση ότι τα αποτελέσματα αποτελούν μετρήσεις μιας υπό έλεγχο διεργασίας, προσδιορίζοντας κατά πόσο η διεργασία αυτή είναι εντός ορίων, σύμφωνα με τις προδιαγραφές. Το διάγραμμα στο Σχήμα 6-13, περιλαμβάνει ένα ιστόγραμμα



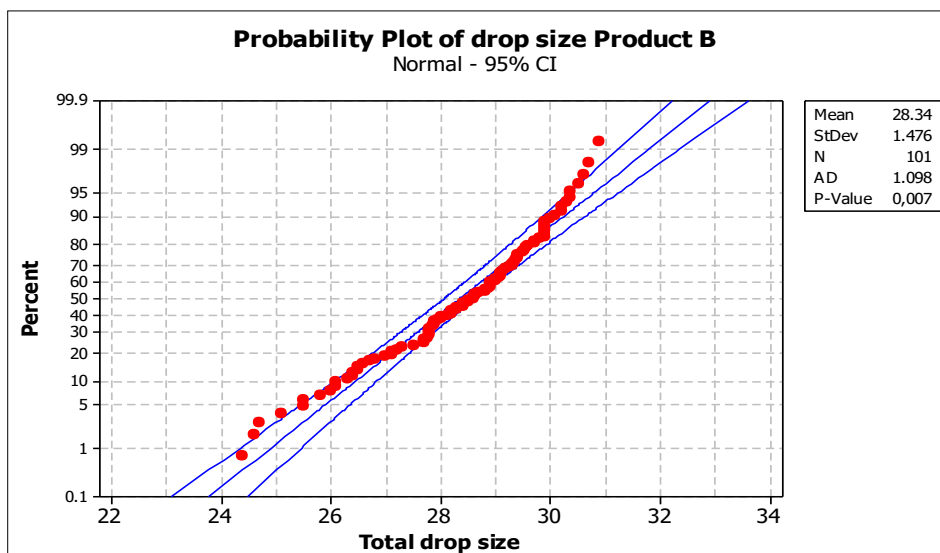
των δεδομένων καθώς και τον πίνακα των στοιχείων για την αξιολόγηση της ικανότητας της διεργασίας. Συγκεκριμένα, το μέγεθος  $c_p$  συσχετίζει το εύρος της διεργασίας με το εύρος των προδιαγραφών και χρησιμοποιείται εάν η διεργασία είναι κεντρωμένη, τα  $c_{pu}$  και  $c_{pl}$  συσχετίζουν το εύρος της διεργασίας με το USL ή LSL, αντίστοιχα, και το  $c_{pk}$ , δηλαδή το ελάχιστο από τα  $c_{pu}$  και  $c_{pl}$ , είναι μέτρο της πραγματικής απόδοσης μονόπλευρης διεργασίας. Σε κεντρωμένες διεργασίες, οι τιμές αυτές πρέπει να είναι ίσες μεταξύ τους και μεγαλύτερες από το 1.33, που αποτελεί μια γενικά αποδεκτή τιμή, ώστε η διεργασία να κρίνεται ικανή και εντός προδιαγραφών [23]. Αυτό αποτελεί και τον τελικό έλεγχο των υπολογισμένων προδιαγραφών με τη μέθοδο που αναπτύχθηκε, ο οποίος επαληθεύει την Κανονικότητα της κατανομής των υπό εξέταση δεδομένων.



Σχήμα 6-13. Διάγραμμα ανάλυσης ικανότητας της διεργασίας για τα δεδομένα του προϊόντος Α

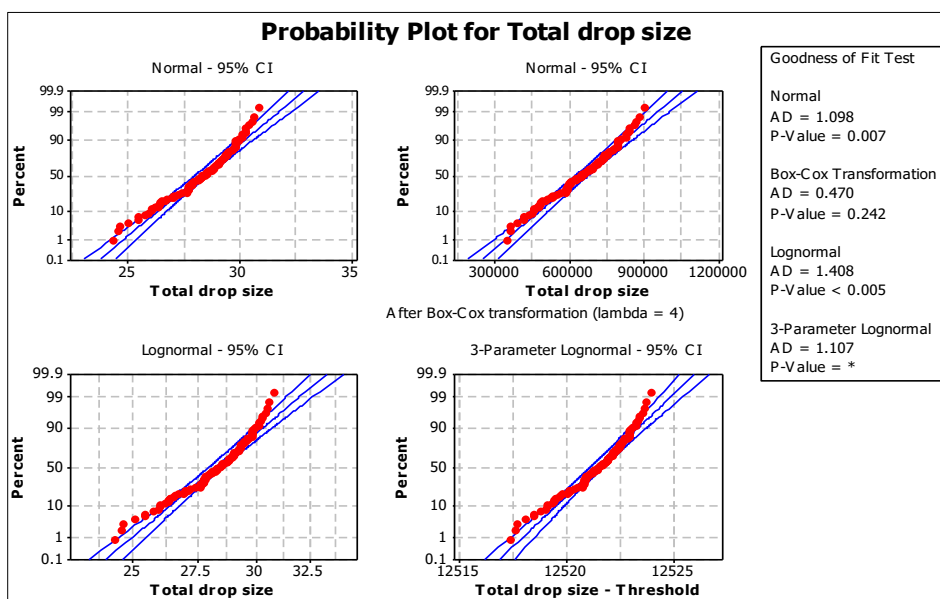
### 6.2.3 Ανάλυση των Δεδομένων Μη-Κανονικής Κατανομής

Αντίστοιχα με τον έλεγχο της Κανονικότητας του προϊόντος Α, γίνεται και αυτός του Β, με τιμή  $p_i = 0.007$ . Συνεπώς, η κατανομή των δεδομένων συμπεραίνεται ως «Μη-Κανονική» (Σχήμα 6-14). Θεωρείται, λοιπόν, σκόπιμο να ελεγχθούν τα δεδομένα για διάφορες κατανομές, όπως είναι η λογαριθμοκανονική, η εκθετική, η κατανομή Weibull και η κατανομή με μετασχηματισμό Box-Cox.

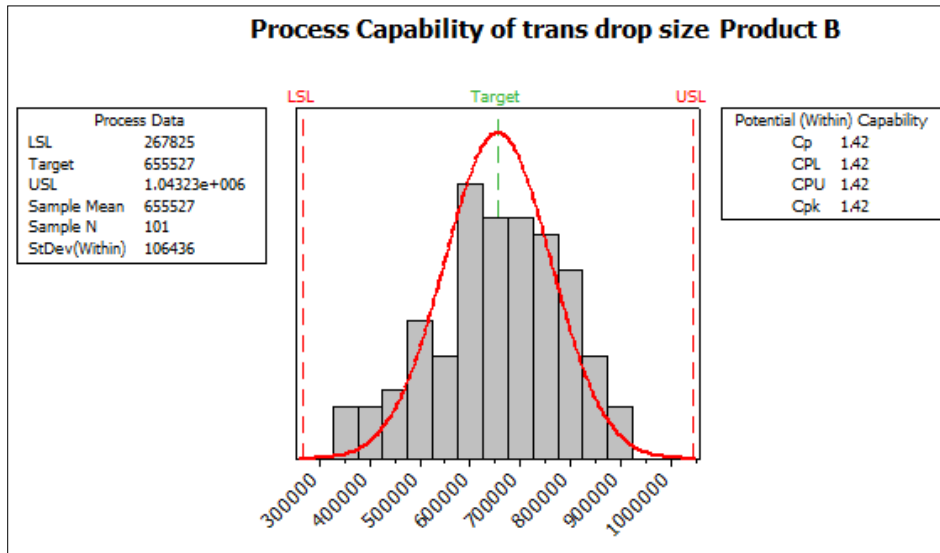


Σχήμα 6-14. Διάγραμμα Κανονικής πιθανότητας προϊόντος Β, Μη-Κανονική Κατανομή

Συγκεκριμένα, ο μετασχηματισμός Box-Cox με βέλτιστη τιμή  $\lambda = 4$ , η οποία ελαχιστοποιεί την τυπική απόκλιση των μετασχηματισμένων δεδομένων, έχει  $p_i = 0.242 > 0.05$ , και άρα επιλέγεται ως ο καταλληλότερος (Σχήμα 6-15). Ο μετασχηματισμός αυτός ορίζεται  $(x_i)^\lambda$  όταν  $\lambda \neq 0$ , όπου  $x_i$  τα δεδομένα. Οι προδιαγραφές για τα μετασχηματισμένα αυτά δεδομένα, υπολογίζονται με τη μέθοδο «6 σίγμα» ως: τιμή-στόχος = 655527, LSL = 267825 και USL = 1043229. Η τελευταία αξιολόγηση γίνεται ξανά με τον έλεγχο «ικανότητας της διεργασίας», με την υπόθεση ότι αποτελούν δεδομένα διαδικασίας υπό έλεγχο, στο Σχήμα 6-16, με τα στατιστικά μεγέθη  $c_p, c_{pl}, c_{pu}, c_{pk} > 1.33$ . Τέλος, σύμφωνα με το Σχήμα 5-2, γίνεται ο επανα-μετασχηματισμός των προδιαγραφών στις φυσικές μονάδες των αρχικών δεδομένων, δηλαδή: τιμή-στόχος = 28.45 mg, USL = 31.96 mg και LSL = 22.75 mg.



Σχήμα 6-15. Διαγράμματα πιθανοτήτων για Μη-Κανονική κατανομή δεδομένων προϊόντος Β



**Σχήμα 6-16.** Διάγραμμα ανάλυσης ικανότητας της διεργασίας για τα μετασχηματισμένα δεδομένα του προϊόντος B

### 6.2.4 Συζήτηση Αποτελεσμάτων

Ο προσδιορισμός των προδιαγραφών γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος, αποτελεί ένα ουσιαστικό πρακτικό πρόβλημα για τα μετέπειτα στάδια έρευνας, ανάπτυξης και βελτιστοποίησής του. Είναι επίσης σημαντικό, αυτές να προσδιοριστούν όσο το δυνατό πιο έγκαιρα, λόγω του αναμενόμενου μεγάλου ανταγωνισμού στην εγχώρια και διεθνή αγορά. Το προϊόν που εξετάστηκε στην περίπτωση αυτή, είναι οι οφθαλμικές σταγόνες, όπου το μέγεθος σταγόνας παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις, λόγω μεταβλητότητας των χημικών ιδιοτήτων του διαλύματος, της πυκνότητας, της επιφανειακής τάσης, του ιξώδους, του σχήματος του περιέκτη κ.ά..

Αρχικά, αξιολογείται το σύστημα μετρήσεων των δειγμάτων διαφορετικών παρτίδων του πρωτότυπου προϊόντος. Αν εντοπιστούν τυχαίες ανακριβείς μετρήσεις, αυτές πρέπει να αποκλειστούν από τη μετέπειτα ανάλυση. Σημειώνεται πως, στην περίπτωση που η μεταβλητότητα των μετρήσεων οφείλεται σε χειριστή/αναλυτή ή όργανο μέτρησης, οι μετρήσεις πρέπει να επαναληφθούν και να επανεκτιμηθούν. Στη συνέχεια, εντοπίζεται η κατανομή των δεδομένων και εφαρμόζεται η μέθοδος «6 σίγμα» για τα δεδομένα Κανονικής κατανομής, κατάλληλα τροποποιημένα (λογαριθμικά, εκθετικά, Box-Cox κτλ.) ή όχι. Τέλος, οι προδιαγραφές υπολογίζονται συναρτήσει της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης των δεδομένων ( $\pm 3\sigma$ ) (Σχήμα 5-2).

Η διαδικασία αυτή είναι εύκολα εφαρμόσιμη και αποτελεσματική σε όλα τα προϊόντα, ειδικά στα υγρά φαρμακευτικά, όπως είναι τα οφθαλμικά, τα ενέσιμα και τα υγρά στοματικής χορήγησης, αφού είναι σύνηθες να παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις. Σκοπός είναι να διασφαλιστεί ένα ακριβές και στατιστικά αποδεδειγμένο πλαίσιο προδιαγραφών, που μπορεί εύκολα να επαναξιολογηθεί κατά το σχεδιασμό, την ανάπτυξη και τους ποιοτικούς ελέγχους του τελικού γενόσημου προϊόντος.

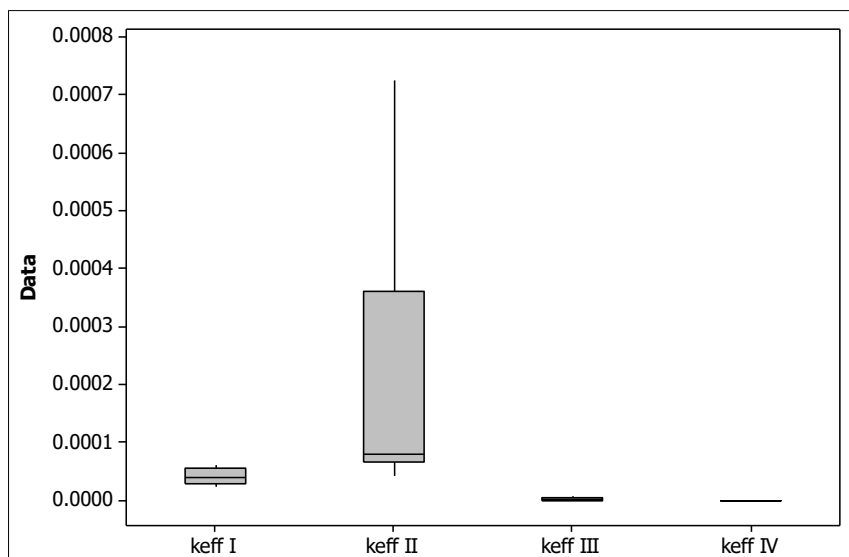
## 6.3 Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (BCS) –

### Εναλλακτική προσέγγιση

Μια από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μεταβλητές στα φαινόμενα μεταφοράς των φαρμακευτικών δισκίων είναι η ενεργής διαπερατότητα (effective permeability,  $P_{eff}$ ) [88], [161]. Στα ισοζύγια μάζας που παρουσιάστηκαν στο Κεφάλαιο 5.3, και ορίζοντας  $P_{eff} = P_{ap} * P_e / (P_{ap} + P_e)$  [88], η αντίστοιχη σταθερά ρυθμού ενεργούς διαπερατότητας,  $k_{eff}$ , είναι:

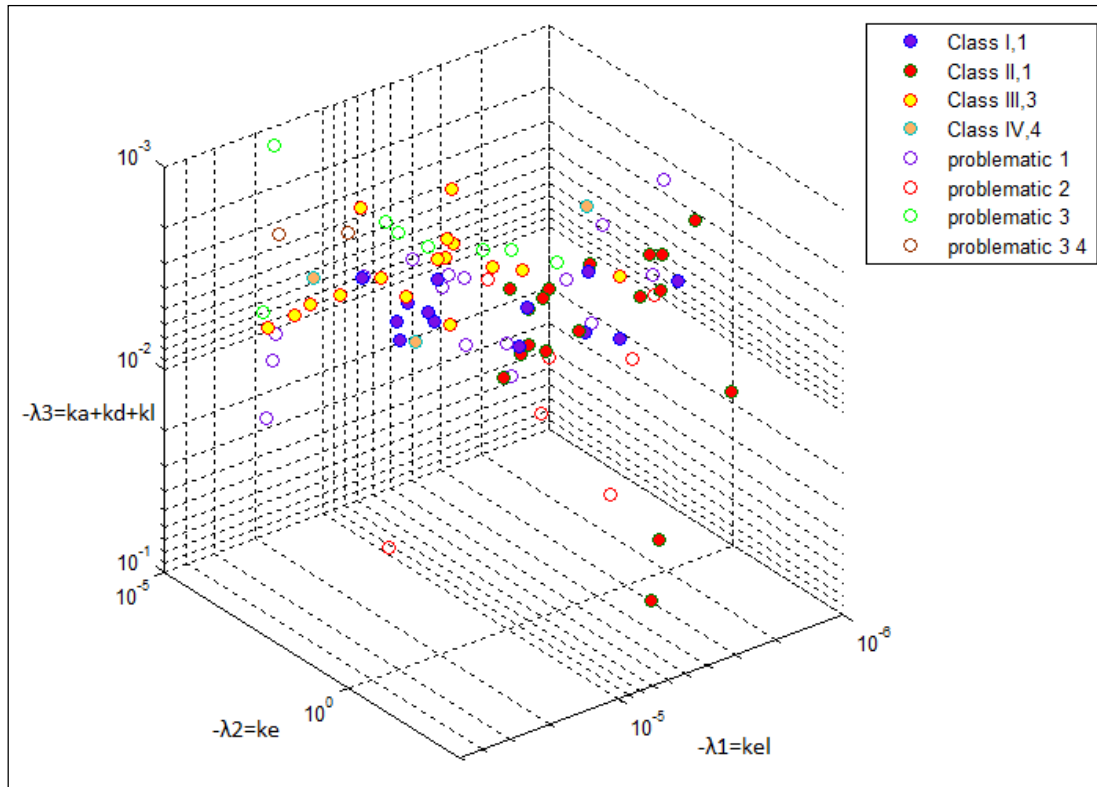
$$\frac{1}{k_{eff}} = \frac{1}{k_a} + \frac{1}{k_e} \quad (6-13).$$

Στο Σχήμα 6-17 παρουσιάζεται το θηκόγραμμα (Box plot) των τιμών  $k_{eff}$  για τις φαρμακευτικές ουσίες που ανήκουν στην ίδια κλάση BCS και BDDCS (περίπου το 60% των ουσιών της βάσης δεδομένων του Πίνακα 4-6). Είναι προφανές, ότι οι ουσίες των κλάσεων I και II έχουν μεγαλύτερες σταθερές ρυθμού ενεργούς διαπερατότητας και οι ουσίες της κλάσης II διαφοροποιούνται σημαντικά από τις υπόλοιπες, λόγω του πολύ μεγαλύτερου εύρους τιμών τους.

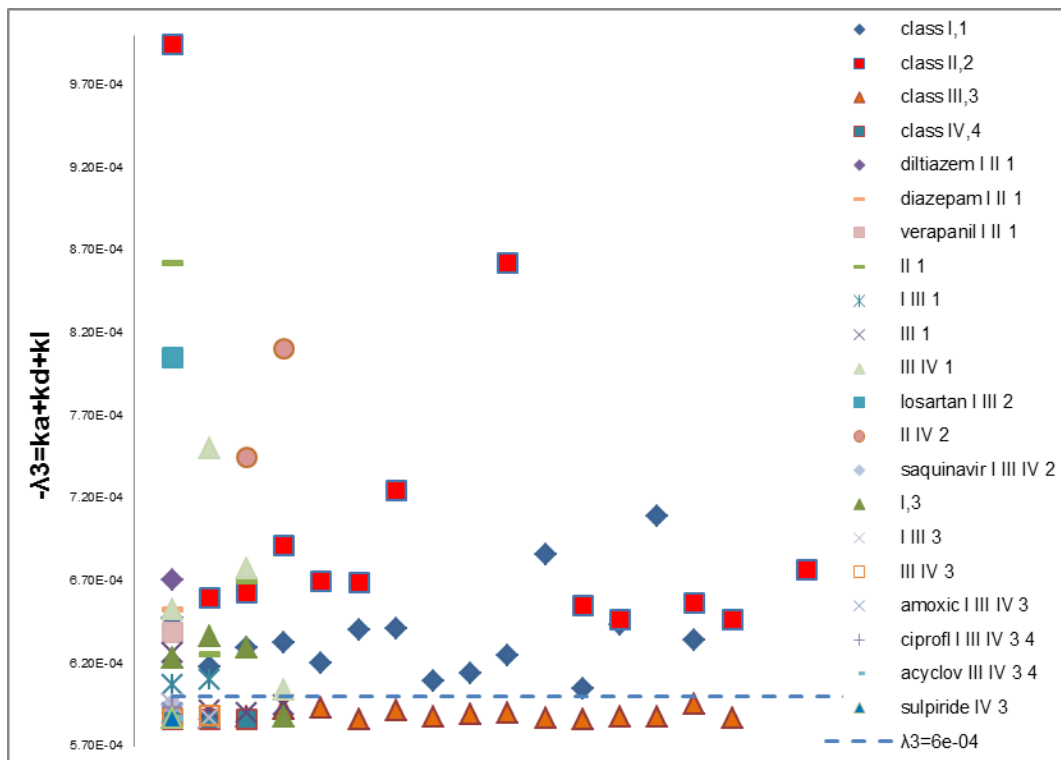


**Σχήμα 6-17.** Θηκόγραμμα (Box plot) του  $k_{eff}$  για τις φαρμακευτικές ουσίες που ανήκουν στην ίδια κλάση BCS και BDDCS σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [149]

Μια τρισδιάστατη απεικόνιση σε ορθογώνιες συντεταγμένες των ιδιοτιμών του πίνακα συντελεστών **A** (Εξ. 5-42) για όλες τις ουσίες του Πίνακα 4-6, παρουσιάζεται στο Σχήμα 6-18, κατηγοριοποιημένες ανά χρώματα, ανάλογα με τις κλάσεις BCS και BDDCS. Εδώ, διακρίνεται αρχικά ένα όριο που διαχωρίζει τις κλάσεις I,1 και II,2 από τις III,3 και IV,4, δηλαδή η τιμή  $\lambda_3 = 6 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ , γεγονός που απεικονίζεται ευκρινέστερα στην προβολή στο επίπεδο  $-\lambda_3$  και  $-\lambda_1$  (Σχήμα 6-19). Όσον αφορά στις «προβληματικές» ουσίες, η κλάση τους κατά BDDCS παρατηρείται ως η πιο καθοριστική στην τελική κατηγοριοποίησή τους.

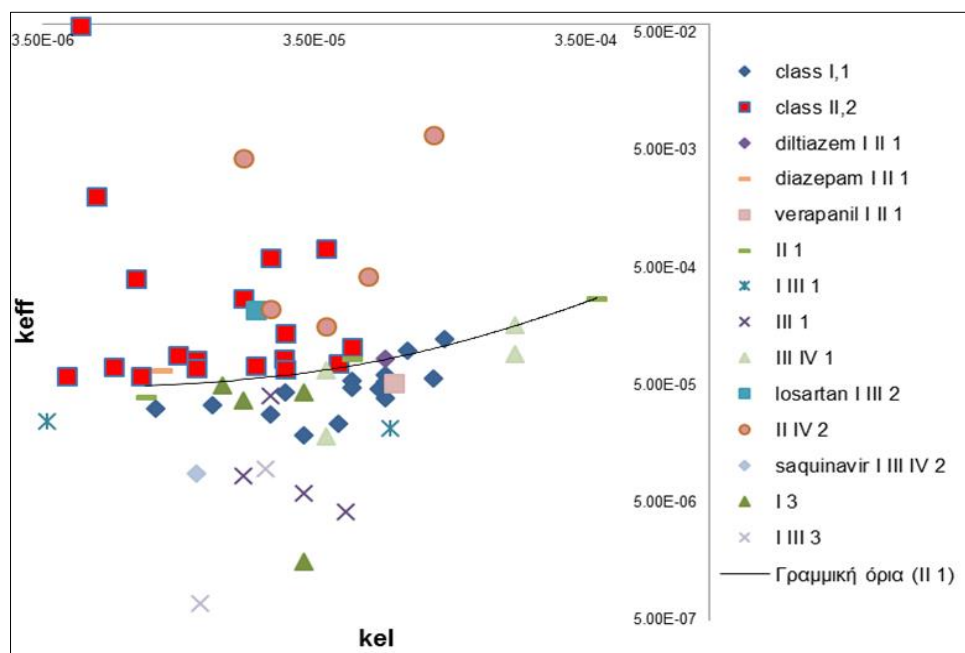


Σχήμα 6-18. Σύστημα ορθογώνιων συντεταγμένων βάσει των ιδιοτιμών του πίνακα συντελεστών A για τις φαρμακευτικές ουσίες του Πίνακα 4-6

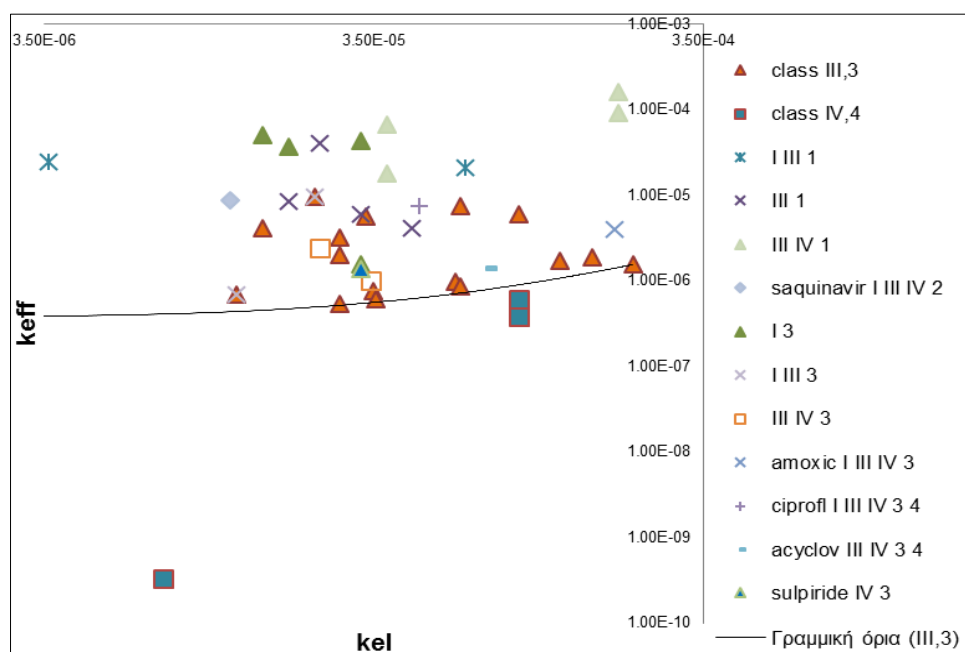


Σχήμα 6-19. Φαρμακευτικές ουσίες του Πίνακα 4-6 σε διάγραμμα με άξονες  $-\lambda_1$  και  $-\lambda_3$

Μετά το διαχωρισμό των κλάσεων I,1 και II,2 από τις III,3 και IV,4, μια περαιτέρω κατηγοριοποίηση των ουσιών παρατηρείται στα διαγράμματα των  $k_{el}$  και  $k_{eff}$  (Σχήματα 6-20 - 21). Στο Σχήμα 6-20, οι κλάσεις I,1 και II,2 διαχωρίζονται σαφώς, με τις «προβληματικές» ουσίες της κλάσης BCS II και BDDCS 1 να σχηματίζουν ένα όριο μεταξύ των I,1 και II,2. Αντίστοιχα, στο Σχήμα 6-21, οι κλάσεις III,3 και IV,4 διαχωρίζονται σαφώς, με τις «προβληματικές» ουσίες και των δύο κλάσεων να ανήκουν στην κλάση III,3.

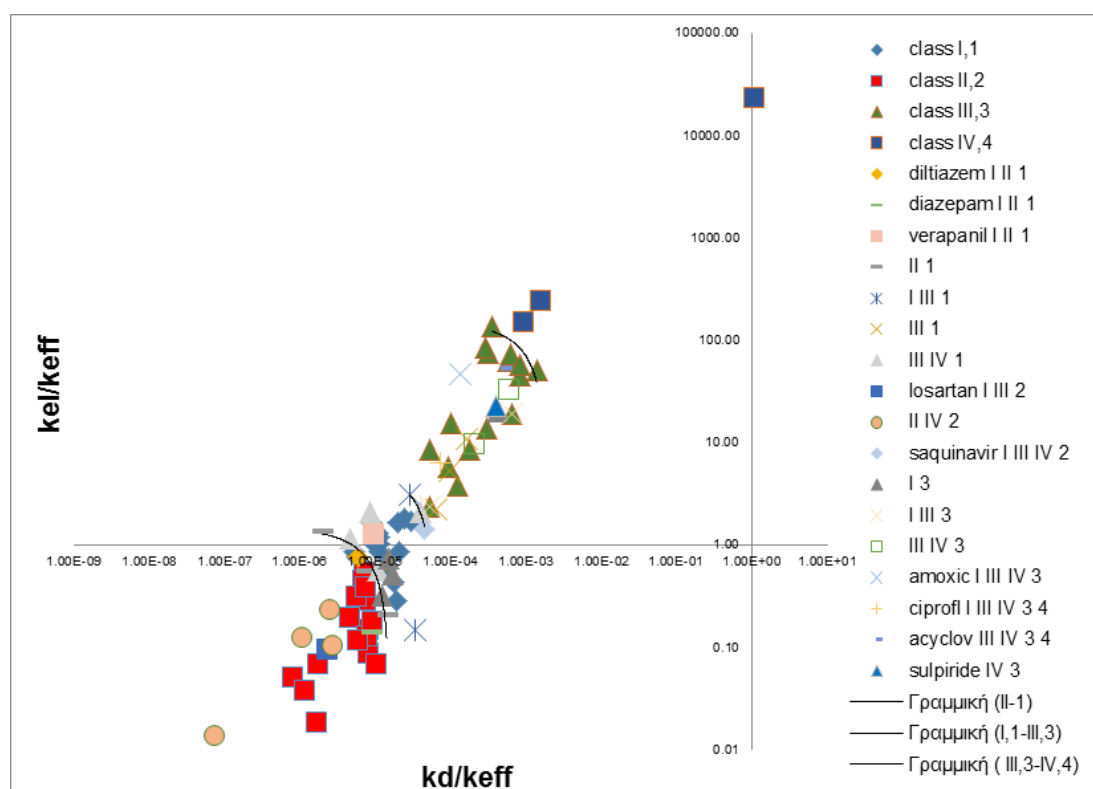


Σχήμα 6-20. Διαχωρισμός των κλάσεων I,1 και II,2 σε διάγραμμα με άξονες  $k_{eff}$  και  $k_{el}$  (λογαριθμική κλίμακα)



Σχήμα 6-21. Διαχωρισμός των κλάσεων III,3 και IV,4 σε διάγραμμα με άξονες  $k_{eff}$  και  $k_{el}$  (λογαριθμική κλίμακα)

Στη συνέχεια, εφαρμόζεται Ανάλυση Κύριων Συστοιχιών (PCA) με ανεξάρτητες μεταβλητές τους λόγους  $k_d/k_{eff}$ ,  $k_a/k_{eff}$  και  $k_{el}/k_{eff}$ , προκειμένου να βρεθούν οι σημαντικότεροι για τη μεταβλητότητα των δεδομένων. Είναι προφανές, πως η χρήση λόγων των κυριότερων ρυθμών των διεργασιών εξυπηρετεί σε μια καλύτερη, πιο γενικευμένη απεικόνιση και σύγκριση της συμπεριφοράς μεταξύ των διαφορετικών κλάσεων, μέσω αδιάστατων μεγεθών. Η ανάλυση αυτή αναδεικνύει ως σημαντικές για την κατηγοριοποίηση των ουσιών τις  $k_d/k_{eff}$  και  $k_{el}/k_{eff}$ , στις οποίες αναλογεί το 55.6% της συνολικής μεταβλητότητας των δεδομένων. Στο Σχήμα 6-22 απεικονίζεται το διάγραμμα των  $k_d/k_{eff}$  και  $k_{el}/k_{eff}$ , με προφανή τον ταυτόχρονα σημαντικό ρόλο του ρυθμού διάλυσης, του μεταβολισμού και της ενεργούς διαπερατότητας, στην κατηγοριοποίηση των υπό μελέτη φαρμακευτικών ουσιών. Εδώ, όλες οι κλάσεις διαχωρίζονται καθαρά, με τις «προβληματικές» ουσίες να εμφανίζονται στα όρια των αντίστοιχων κλάσεων, με μια τάση προς την κλάση τους κατά BDDCS.

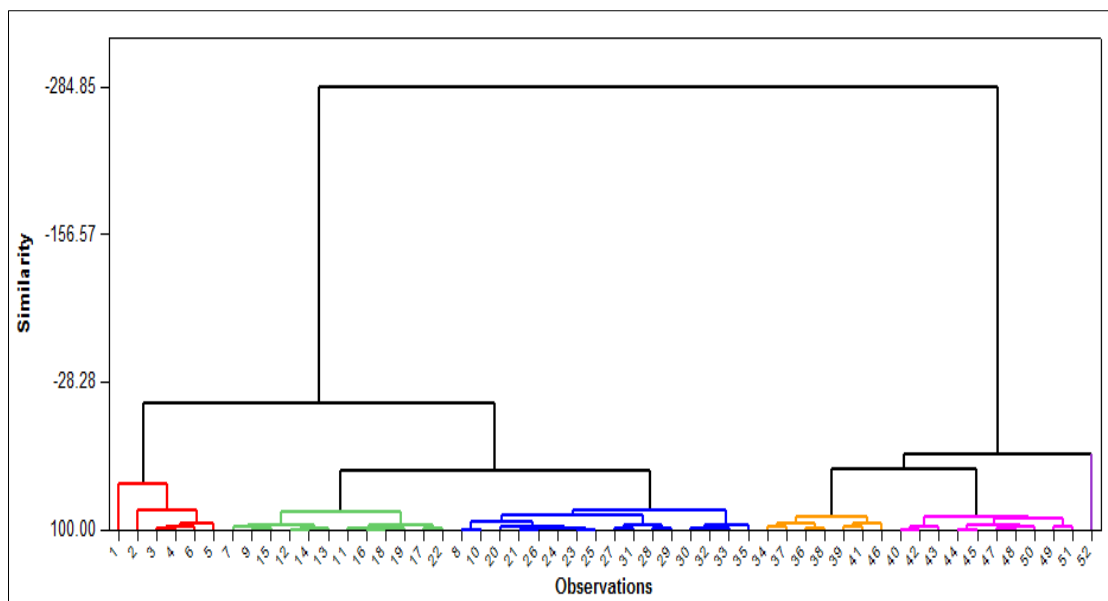


**Σχήμα 6-22.** Διαχωρισμός των κλάσεων BCS και BDDCS σε διάγραμμα με άξονες  $k_{el}/k_{eff}$  και  $k_d/k_{eff}$  (λογαριθμική κλίμακα)

Προκειμένου να επαληθευτεί ο εμφανής διαχωρισμός που επιτυγχάνεται στο Σχήμα 6-22, πραγματοποιείται μια Ανάλυση Συστοιχιών (Cluster Analysis), αρχικά για τις ουσίες που ανήκουν στην ίδια κλάση BCS και BDDCS, με το εμπορικό λογισμικό Minitab. Με «ιεραρχική ανάλυση συστοιχιών» (hierarchical clustering) και την υπόθεση ότι οι ομάδες δεν είναι αρχικά γνωστές, προκύπτουν έξι συστοιχίες, όπως φαίνεται στο δενδρόγραμμα που προκύπτει (Σχήμα 6-23). Κριτήρια διαχωρισμού θεωρούνται η Ευκλείδεια απόσταση και το κριτήριο Ward ελάχιστης διακύμανσης (Ward's linkage), τα οποία τείνουν να δημιουργούν συστοιχίες με παρόμοιο αριθμό παρατηρήσεων, ενώ κρίνονται μάλλον ευαίσθητα σε ακραία σημεία [162].

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτής βρίσκονται σε συμφωνία με αυτά του Σχήματος 6-22 και συγκεκριμένα, παρατηρούνται οι εξής συστοιχίες: 1<sup>η</sup> συστοιχία (cluster), με 6 ουσίες

που ανήκουν καθαρά στην κλάση II,2 (κόκκινο χρώμα), 2<sup>η</sup> συστοιχία (πράσινο) με τις υπόλοιπες 12 ουσίες της κλάσης II,2 που βρίσκονται πολύ κοντά στην I,1, 3<sup>η</sup> συστοιχία (μπλε) με 16 ουσίες της κλάσης I,1, με επιπλέον το cetirizine που ανήκει στην III,3 αλλά βρίσκεται πολύ κοντά στην I,1, 4<sup>η</sup> συστοιχία (κίτρινο) με 7 ουσίες της κλάσης III,3 που βρίσκονται πολύ κοντά στην I,1 και 5<sup>η</sup> συστοιχία με τις υπόλοιπες ουσίες της κλάσης III,3. Οι ουσίες που ανήκουν στην κλάση IV,4 φαίνεται πως περιέχονται στην 5<sup>η</sup> συστοιχία (ροζ), λόγω της εγγύτητάς τους στην κλάση III,3, εκτός από το amphotericin B που διαχωρίζεται σαφώς στην πάνω δεξιά γωνία του Σχήματος 6-22 και αποτελεί την 6<sup>η</sup> και τελευταία συστοιχία του Σχήματος 6-23 (μοβ).



**Σχήμα 6-23.** Δενδρόγραμμα των συστοιχιών των φαρμακευτικών ουσιών του Πίνακα 6-11

Μετά το σχηματισμό αυτών των συστοιχιών, διεξάγεται η ανάλυση “K-Means”, για την κατηγοριοποίηση των «προβληματικών» ουσιών στο δενδρόγραμμα του Σχήματος 6-23. Τα αποτελέσματα του Πίνακα 6-11 φαίνεται να συμφωνούν με την εικόνα του Σχήματος 6-22. Για τις περισσότερες από αυτές τις ουσίες, η κλάση τους κατά BDDCS φαίνεται να επικρατεί, με εξαίρεση τα: chlorpromazine που ανήκει στα όρια των κλάσεων I,1 και II,2 (2<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> συστοιχία, αντίστοιχα), disopyramide που ανήκει στην κλάση III,3, κοντά στην I,1 (4<sup>η</sup> συστοιχία), diazepam που ανήκει στην κλάση II,2, κοντά στην κλάση I,1 (2<sup>η</sup> συστοιχία) και τα saquinavir, guanfacine, sotalol και clonidine που ανήκουν στην κλάση I,1 (3<sup>η</sup> συστοιχία).



**Πίνακας 6-11.** Βάση δεδομένων φαρμακευτικών ουσιών, οι κλάσεις τους και ο διαχωρισμός τους σε συστοιχίες (cluster partition)

Νο*	ΦΑΡΜΑΚ. ΟΥΣΙΕΣ	BCS	BDDCS	K-MEANS PARTITION	Νο*	ΦΑΡΜΑΚ. ΟΥΣΙΕΣ	BCS	BDDCS	K-MEANS PARTITION
1	warfarin	II	2	1	44	ranitidine	III	3	5
2	citalopram	II	2	1	45	pirenzepine	III	3	5
3	praziquantel	II	2	1	46	fexofenadine	III	3	4
4	thiabendazole	II	2	1	47	lincomycin	III	3	5
5	carbamazepine	II	2	1	48	ganciclovir	III	3	5
6	dipyridamole	II	2	1	49	furosemide	IV, II	4	5
7	phenytoin	II	2	2	50	gabapentin	III	3	5
8	lidocaine	I	1	3	51	chlorothiazide	IV	4	5
9	amprenavir	II	2	2	52	amphotericin B	IV	4	6
10	timolol	I	1	3	#	amiloride	I	3	5
11	felodipine	II	2	2	#	hydroc/thiazide	III, IV	3	5
12	ibuprofen	II	2	2	#	methotrexate	III, IV	3	4
13	indomethacine	II	2	2	#	amoxicillin	I, III, IV	3	5
14	domperidone	II	2	2	#	sulpiride	IV	3	5
15	griseofulvin	II	2	2	#	ciprofloxacin	III, IV	3,4	4
16	telmisartan	II	2	2	#	zidovudine	I, III	1	3
17	piroxicam	II	2	2	#	ethosuximide	I, III	1	3
18	naproxen	II	2	2	#	theophylline	I, III, IV	1	3
19	lamotrigine	II	2	2	#	propylthiouracil	III, IV	1	3
20	prazosin	I	1	3	#	acetaminophen	III, IV	1	3
21	sildenafil	I	1	3	#	acetylsal. acid	III, IV	1	3
22	nevirapine	II	2	2	#	omeprazole	II	1	3
23	dexamethasone	I	1	3	#	chlorpromazine	II	1	2
24	propranolol	I	1	3	#	ketoprofen	II	1	3
25	metoprolol	I	1	3	#	quinidine	III	1	3
26	caffeine	I	1	3	#	sumatriptan	III	1	4
27	desipramine	I	1	3	#	minoxidil	III	1	4
28	estradiol	I	1	3	#	disopyramide	I, III	1	4
29	chlorph/ramine	I	1	3	#	diazepam	I, II	1	2
30	nicotine	I	1	3	#	diltiazem	I, II	1	3
31	imipramine	I	1	3	#	verapanil	I, II	1	3
32	scopolamine	I	1	3	#	losartan	I, III	2	2
33	labetolol	I	1	3	#	glipizide	II, IV	2	1
34	erithromycin	III	3	4	#	nelfinavir	II, IV	2	2
35	cetirizine	III	3	3	#	ritonavir	II, IV	2	2
36	enalaprilat	III	3	4	#	sulfamethoxazol	II, IV	2	2
37	cimetidine	III	3	4	#	sulfasalazine	II, IV	2	1
38	lisinopril	III	3	4	#	saquinavir	I, III, IV	2	3
39	lamivudine	III	3	4	#	guanfacine	I	3	3
40	cephalexin	III	3	5	#	sotalol	I	3	3
41	atenolol	III	3	4	#	clonidine	I	3	3
42	cefadroxil	III	3	5	#	acyclovir	III, IV	3,4	5
43	cefradine	III	3	5					

\*Σημειώνεται ότι η στήλη «Νο» με αύξοντα αριθμό, αφορά σε ουσίες με την ίδια κατάταξη κατά BCS και BDDCS. Οι «προβληματικές» ουσίες, που ανήκουν σε περισσότερες από μία ή σε διαφορετικές κλάσεις στα δύο συστήματα, παρουσιάζονται με το σύμβολο #.

### 6.3.1 Συζήτηση Αποτελεσμάτων

Είναι προφανές, ότι η ακριβή και χρονοβόρα διαδικασία ελέγχου βιοδιαθεσιμότητας (BA) / βιοϊσοδυναμίας (BE) κατά την ανάπτυξη και αξιολόγηση πρωτότυπων και γενόσημων φαρμάκων, διευκολύνεται από το Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης (BCS). Όμως, τα αρχικά κριτήρια της κατηγοριοποίησης αυτής έχουν ετερογενή φύση. Δεδομένου ότι η διαλυτότητα είναι ένα θερμοδυναμικό μέγεθος και η διαπερατότητα είναι μια ιδιότητα μεταφοράς μάζας, είναι προφανές, ότι την πορεία του φαρμάκου στο γαστρεντερικό σωλήνα (GIT) αναμένεται να την καθορίζουν ο ρυθμός διάλυσης μαζί με το ρυθμό διαπερατότητας. Παράλληλα, εξετάζεται και το σύστημα ταξινόμησης BDDCS, όπου ο μεταβολισμός αντικαθιστά τη διαπερατότητα ως κριτήριο στην κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών ουσιών.

Εδώ, παρουσιάστηκαν δύο νέα πλαίσια ταξινόμησης των τεσσάρων κλάσεων των φαρμακευτικών ουσιών. Αρχικά, αναπτύχθηκε μια λίστα 85 εμπορικών ουσιών με την κατάταξή τους κατά BCS και BDDCS, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Αυτές οι ουσίες τοποθετήθηκαν σε ένα τρισδιάστατο σύστημα ορθογώνιων συντεταγμένων, με άξονες τις ιδιοτιμές του πίνακα των συντελεστών του συστήματος εξισώσεων μεταφοράς μάζας. Οι ιδιοτιμές αυτές είναι συναρτήσεις των σταθερών ρυθμού των διεργασιών που συντελούνται, μετά την κατάληξη των δισκίων στο GIT, δηλαδή της διάλυσης, της απορρόφησης, της διαπερατότητας της επιθηλιακής μεμβράνης, του μεταβολισμού και της αποδόμησης από το GIT. Η Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA) με ανεξάρτητες μεταβλητές τους λόγους των ρυθμών διάλυσης, απορρόφησης και μεταβολισμού προς το ρυθμό ενεργούς διαπερατότητας (effective membrane permeation rate) ανέδειξε ως σημαντικούς παράγοντες για την κατηγοριοποίηση των ουσιών, το λόγο διάλυσης και μεταβολισμού προς το ρυθμό ενεργούς διαπερατότητας. Έτσι, παρουσιάζεται και ένα δεύτερο πλαίσιο κατάταξης των υπό μελέτη ουσιών, σε ορθογώνιες συντεταγμένες με άξονες τους δύο αυτούς λόγους, ως αδιάστατους αριθμούς, διευκολύνοντας τη σύγκριση και τη γενίκευση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν. Η κατηγοριοποίηση αυτή επαληθεύεται από την Ανάλυση Συστοιχιών (Cluster Analysis).

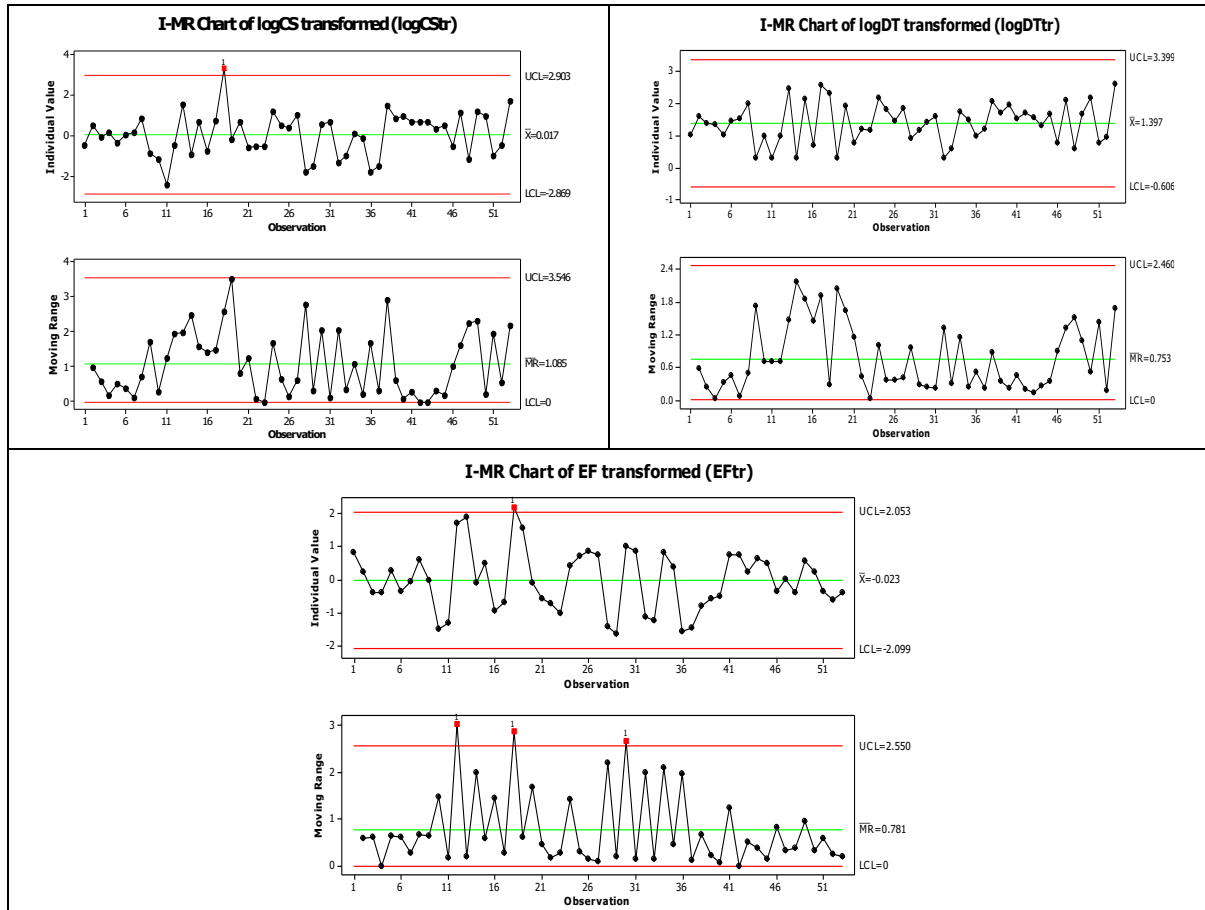
Και στα δύο διαγράμματα που κατασκευάστηκαν, οι τέσσερις κλάσεις κατά BCS και BDDCS απεικονίζονται επιτυχώς, σε περιοχές με σαφή και διακριτά όρια. Οι αποκαλούμενες «προβληματικές» ουσίες, που ανήκουν σε διαφορετικές κλάσεις κατά BCS και BDDCS, φαίνονται να κατατάσσονται περισσότερο σύμφωνα με τη BDDCS κλάση τους, επαληθεύοντας τον πολύ σημαντικό ρόλο του μεταβολισμού στην κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών ουσιών.

## 6.4 Έλεγχος Διεργασίας και Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών

### 6.4.1 Διαγράμματα Ελέγχου και Όρια Χώρου Ελέγχου

Όπως προαναφέρθηκε, στα πλαίσια του QbD, είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός ενός σαφούς και αποτελεσματικού Χώρου Ελέγχου της διαδικασίας παραγωγής. Συγκεκριμένα, αναπτύσσεται μια μέθοδος για Στατιστικό Έλεγχο Διεργασίας με Ανατροφοδότηση, με τα δεδομένα της διαδικασίας υγρής κοκκοποίησης που εξετάστηκε νωρίτερα, υπό την παραδοχή ότι τώρα αποτελούν Κανονικές Συνθήκες Λειτουργίας. Σημειώνεται πως, στην ανάλυση που ακολουθεί, η μεταβλητή *Time* από τα αρχικά δεδομένα, δε χρησιμοποιείται ως μεταβλητή εισόδου στον έλεγχο της διεργασίας, αφού απορρίφθηκε από κρίσιμη στις Εξ. 6-6 - 7.

Αρχικά, εξετάζεται η Κανονικότητα των μεταβλητών απόκρισης *CS*, *DT* και *EF* και τα δεδομένα μετασχηματίζονται ως εξής: το *CS* σε  $\log CS_{tr}$  (*transformed*) με μετασχηματισμό Johnson ( $y = -0.970 + 0.790 * \ln((x - 0.404)/(1.882 - x))$ ), τιμή τεστ Anderson-Darling (AD) 0.423 και  $p_i = 0.309$ , το *EF* σε  $EF_{tr}$  με μετασχηματισμό Johnson ( $y = -0.384 + 0.818 * \operatorname{asinh}((x - 91.049) / 22.548)$ ), AD = 0.334 και  $p_i = 0.503$  και τέλος το *DT* σε  $\log DT_{tr}$  με κανονική κατανομή, AD = 0.229 και  $p_i = 0.799$ . Στη συνέχεια, κατασκευάζονται τα Διαγράμματα Ελέγχου (Σχήμα 6-24), με τα αντίστοιχα όρια ελέγχου (UCL και LCL) για κάθε απόκριση. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα διαγράμματα αυτά μπορούν να εφαρμοστούν για την έρευνα αλληλουχίας δεδομένων των υπό μελέτη διεργασιών, καθώς και για τον εντοπισμό των σημείων εκτός ορίων, ώστε να γίνουν οι κατάλληλες προσαρμογές για τη βελτίωση της διεργασίας [23]. Το τεστ για «ακραία σημεία» (κόκκινα) εντοπίζει σημεία εκτός ορίων ελέγχου και μη-τυχαία μοτίβα που πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω, δηλαδή τα σημεία 18 για την απόκριση  $\log CS_{tr}$ , τα 12, 18 και 30 για την  $EF_{tr}$  (*transformed*). Σημειώνεται ότι, το σημείο 18 είναι ένα κοινό ακραίο σημείο, το οποίο εμφανίζεται στο διάγραμμα «επιμέρους σημείων», όπου ελέγχεται εάν το κέντρο της διεργασίας είναι υπό έλεγχο, και συνεπώς θα εξεταστεί στη συνέχεια κατά τον έλεγχο πρόδρασης.



Σχήμα 6-24. Διαγράμματα Ελέγχου των αποκρίσεων  $logCS_{tr}$ ,  $logDT_{tr}$  και  $EF_{tr}$  της διαδικασίας υγρής κοκκοποίησης

## 6.4.2 Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών για το Χώρο Ελέγχου Διεργασίας

### 6.4.2.1 Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (PLS)

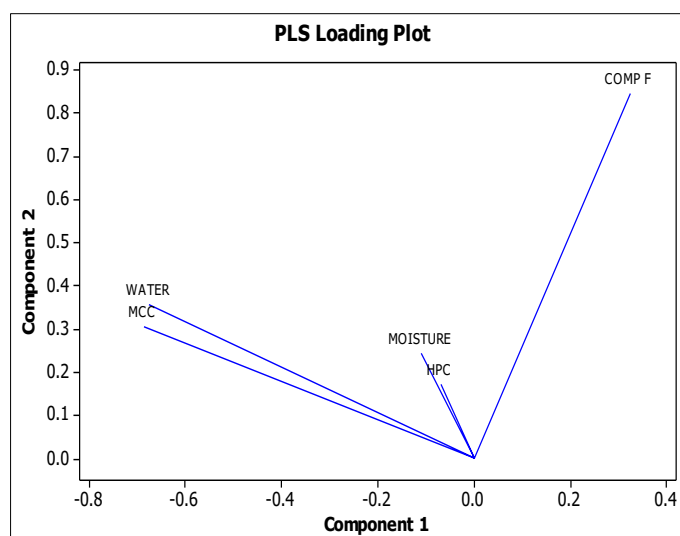
#### 6.4.2.1.1 Γραμμική Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων

Η γραμμική μέθοδος PLS εφαρμόζεται στο χώρο  $\mathbf{X}[53 \times 5]$  και  $\mathbf{Y}[53 \times 3]$ , όπου υπολογίζεται ο αριθμός των κύριων συνιστωσών, οι εκτιμητές και τα παραγόμενα αποτελέσματα, σύμφωνα με τις Εξ. 5-43 - 47. Για την επαλήθευση του μοντέλου πρόβλεψης, επιλέγονται τυχαία 6 δείγματα από το χώρο  $\mathbf{X}$  και ορίζονται ως  $\mathbf{X}_{test}[6 \times 5]$ . Από τις 5 συνιστώσες που ερευνώνται, επιλέγεται το μοντέλο με τις 3 πρώτες, καθώς παρουσιάζει το μεγαλύτερο  $Q^2$  (δηλαδή  $R^2$  cross validated) και το ελάχιστο PRESS (Prediction Sum of Squares) (Πίνακας 6-12). Αυτό το μοντέλο, έχει ανώτερο όριο επεξήγησης των δεδομένων  $R^2 = 69.0\%$  και κατώτερο  $Q^2 = 62.1\%$ , εξηγεί το 75.5% της συνολικής μεταβλητότητας και από την Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) οι τιμές  $p_i$  υπολογίζονται μικρότερες από 0.05, συνεπώς θεωρείται στατιστικά σημαντικό με βεβαιότητα 95% και με τουλάχιστον ένα συντελεστή διάφορο του μηδενός.

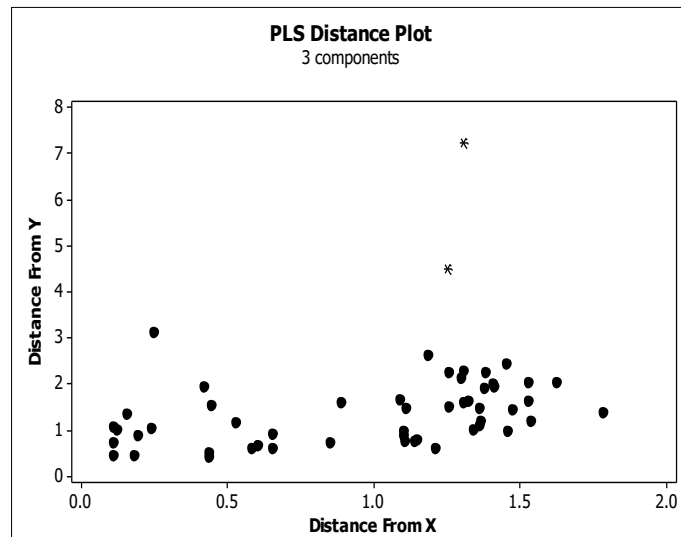
**Πίνακας 6-12.** Επιλογή συνιστωσών της γραμμικής μεθόδου PLS (model selection)

ΣΥΝΙΣΤΩΣΕΣ	ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ X	ERROR	R <sup>2</sup>	PRESS	Q <sup>2</sup> (R <sup>2</sup> <sub>CROSS VALIDATED</sub> )
1	0.327	24.394	0.580	27.601	0.525
2	0.549	18.933	0.674	22.479	0.613
3	0.755	18.015	0.690	22.021	0.621
4	-	17.468	0.700	22.212	0.618
5	-	17.454	0.700	22.265	0.617

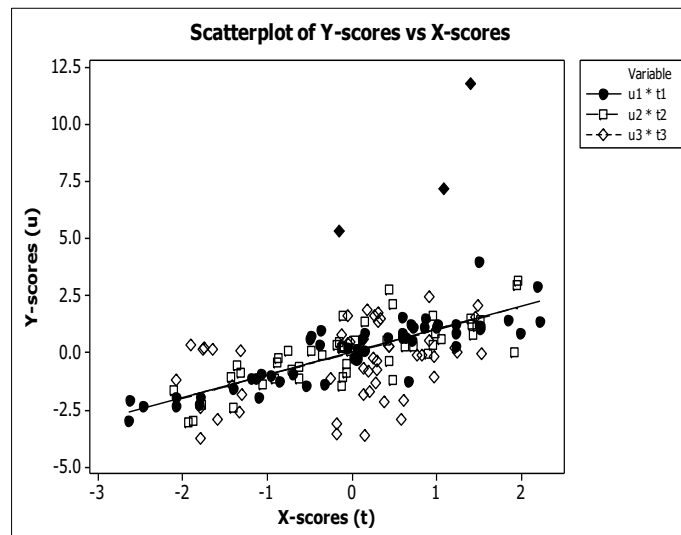
Στο «διάγραμμα φορτίων» (loading plot) του Σχήματος 6-25, παρουσιάζεται η συσχέτιση μεταξύ των εκτιμητών στις πρώτες δύο συνιστώσες, καθώς η σημασία της κάθε μεταβλητής  $x_i$  στο  $Y$  είναι ανάλογη της απόστασής της από το κέντρο του διαγράμματος. Είναι προφανές, ότι οι μεταβλητές εισόδου ομαδοποιούνται σε τρεις κατηγορίες, μία με τα *Water* και *MCC*, μία με τα *Moisture* και *HPC* και μία με το *CompF*. Το «διάγραμμα αποστάσεων» (Distance plot) στο Σχήμα 6-26, παρουσιάζει την απόσταση του κάθε δείγματος από το μοντέλο  $x$  και  $y$ . Τα σημεία 18 και 19 φαίνονται ως «σημαντικά» (leverage) [155], δηλαδή ακραία σημεία στο χώρο  $X$  που αποκλίνουν από τις Κανονικές Συνθήκες, όπως ανιχνεύτηκε και νωρίτερα στην παράγραφο 6.7.1.. Επίσης, από το Σχήμα αυτό, μπορεί να υποθεθεί η ύπαρξη καμπυλότητας, αφού δε διακρίνεται εμφανής γραμμικότητα των σημείων, και άρα πιθανώς το μοντέλο να βελτιώνεται με την προσθήκη τετραγωνικών όρων. Τα ίδια «σημαντικά» σημεία εντοπίζονται και στο «διάγραμμα διασποράς»  $X, Y$  (scatter plot) στο Σχήμα 6-27. Τέλος, ο έλεγχος της ικανότητας πρόβλεψης του μοντέλου γίνεται με το δείγμα  $X_{test}$ . Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6-13, όπου κριτήρια είναι το τυπικό σφάλμα (SE), το  $R^2$  και το μέγεθος Hotelling  $T^2$ , με αριθμό κύριων συνιστωσών  $A = 3$ . Ο περιορισμός  $T_{new}^2 \leq T_{max}^2$ , με  $T_{max}^2$  ως το 95% του  $T^2$  των αρχικών δεδομένων, αξιολογεί την εγγύτητα των αποτελεσμάτων στο χώρο του μοντέλου PLS. Στην περίπτωση αυτή, υπολογίζεται  $T_{max}^2 = 3.600$ , με τα σημεία του  $X_{test}$  2 και 3 να το ξεπερνούν. Σύμφωνα με το κριτήριο αυτό, είναι προφανές ότι πρέπει να διερευνηθούν και άλλα μοντέλα PLS.



**Σχήμα 6-25.** Διάγραμμα φορτίων (loading plot) γραμμικού PLS για τις δύο κύριες συνιστώσες του χώρου X



Σχήμα 6-26. Διάγραμμα αποστάσεων (distance plot) γραμμικού PLS στο χώρο X και Y



Σχήμα 6-27. Διάγραμμα διασποράς γραμμικού PLS των αποτελεσμάτων X και Y των τριών συνιστωσών του μοντέλου

Πίνακας 6-13. Αξιολόγηση της ικανότητας πρόβλεψης του γραμμικού PLS

$X_{I\_TEST}$	SE LOGCS <sub>TR</sub>	R <sup>2</sup> LOGCS <sub>TR</sub>	SE LOGDT <sub>TR</sub>	R <sup>2</sup> LOGDT <sub>TR</sub>	SE EF <sub>TR</sub>	R <sup>2</sup> EF <sub>TR</sub>	T <sup>2</sup> HOTELLING
1	0.085	0.646	0.043	0.781	0.063	0.928	0.052
2	0.190		0.096		0.142		4.698
3	0.236		0.120		0.176		6.092
4	0.187		0.095		0.139		0.086
5	0.163		0.082		0.121		3.270
6	0.208		0.106		0.155		0.801

### 6.4.2.1.2 Μη-Γραμμική Μέθοδος Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων

Λόγω της υποψίας καμπυλότητας και του κριτηρίου  $T^2$ , εξετάζονται και μη-γραμμικές μέθοδοι PLS, προκειμένου να βελτιωθεί η ικανότητα πρόβλεψης του τελικού μοντέλου.

#### PLS με Τετραγωνική Πολυωνυμική Εσωτερική Σχέση

Το μοντέλο PLS με τετραγωνική πολυωνυμική εσωτερική σχέση τριών συνιστωσών, εξηγεί το 100% της διακύμανσης του  $X$  και η ικανότητά του πρόβλεψης, παρουσιάζεται στον Πίνακα 6-14, με  $T_{\max}^2 = 3.463$  και 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Είναι προφανές, πως το μοντέλο αυτό παρουσιάζει πολύ καλύτερη επίδοση, σε σχέση με τον Πίνακα 6-13, ειδικά για τα  $\log CStr$  και  $\log DTtr$ . Ωστόσο, τα σημεία του  $X_{\text{test}}$  3 και 4 έχουν  $T_{\text{new}}^2 > T_{\max}^2$  και συνεπώς η ικανότητα του μοντέλου δεν μπορεί να θεωρηθεί εξαιρετικά ακριβής.

**Πίνακας 6-14.** Αξιολόγηση της ικανότητας πρόβλεψης του PLS με τετραγωνική πολυωνυμική εσωτερική σχέση

$X_{I\_TEST}$	SE LOGCS <sub>TR</sub>	R <sup>2</sup> LOGCS <sub>TR</sub>	SE LOGDT <sub>TR</sub>	R <sup>2</sup> LOGDT <sub>TR</sub>	SE EF <sub>TR</sub>	R <sup>2</sup> EF <sub>TR</sub>	T <sup>2</sup> HOTELLING
1	0.095		0.0838		0.083		1.106
2	0.155		0.005		0.081		0.990
3	1.291	0.961	0.063	0.986	1.462	0.947	4.214
4	0.486		0.116		0.004		4.403
5	0.192		0.003		0.644		0.990
6	0.029		0.009		0.085		2.297

#### PLS με Εσωτερική Σχέση Spline

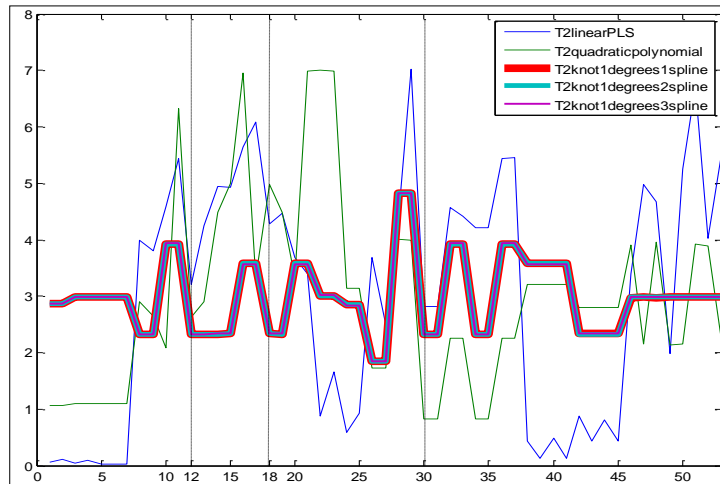
Το μοντέλο PLS με εσωτερική σχέση spline τριών συνιστωσών, εξηγεί το 99.9% της διακύμανσης του  $X$ , με βέλτιστο αριθμό κόμβων (knot) το ένα και βαθμούς spline 1 έως 3. Τα μοντέλα αυτά και η ικανότητά τους πρόβλεψης παρουσιάζονται στον Πίνακα 6-15, με  $T_{\max}^2 = 3.190$  και 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Πίνακας 6-15. Αξιολόγηση της ικανότητας πρόβλεψης του PLS με εσωτερική σχέση spline

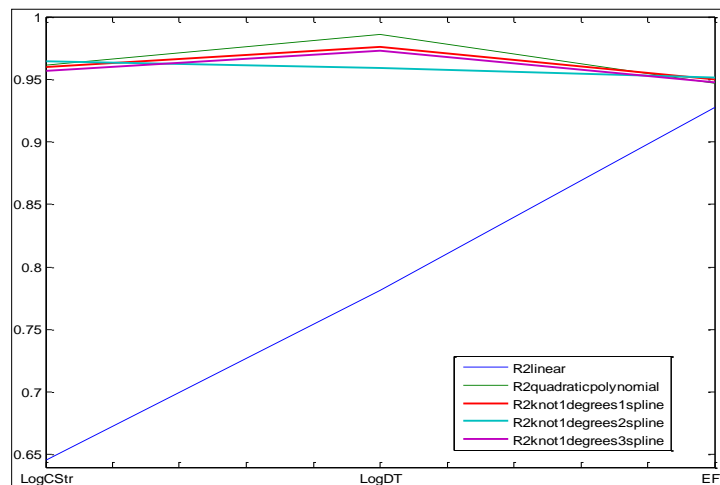
$X_{L\_TEST}$	SE LOGCS <sub>TR</sub>	R <sup>2</sup> LOGCS <sub>TR</sub>	SE LOGDT <sub>TR</sub>	R <sup>2</sup> LOGDT <sub>TR</sub>	SE EF <sub>TR</sub>	R <sup>2</sup> EF <sub>TR</sub>	T <sup>2</sup> HOTELLING
<b>KNOT =1, SPLINE DEGREE =1</b>							
1	0.115		0.057		0.019		2.914
2	0.221		0.021		0.021		2.268
3	1.412	0.961	0.279	0.976	1.524	0.950	3.122
4	0.436		0.087		0.035		2.912
5	0.117		0.002		0.441		2.268
6	0.047		0.035		0.174		2.917
<b>KNOT =1, SPLINE DEGREE =2</b>							
1	0.132		0.065		0.028		2.914
2	0.223		0.022		0.016		2.268
3	1.138	0.965	0.609	0.959	1.489	0.951	3.123
4	0.389		0.081		0.035		2.913
5	0.115		0.002		0.413		2.267
6	0.059		0.042		0.188		2.915
<b>KNOT =1, SPLINE DEGREE =3</b>							
1	0.146		0.107		0.022		2.916
2	0.175		0.004		0.029		2.267
3	1.448	0.957	0.299	0.973	1.641	0.948	3.117
4	0.553		0.085		0.017		2.917
5	0.162		0.003		0.470		2.267
6	0.014		0.040		0.135		2.915

Στα Σχήματα 6-28 και 6-29 που ακολουθούν, αξιολογούνται παραστατικά όλα τα μοντέλα PLS που εξετάστηκαν, με κριτήριο τις τιμές T<sup>2</sup> Hotelling και R<sup>2</sup>, αντίστοιχα. Στο πρώτο Σχήμα, όλα τα μοντέλα φαίνεται να ακολουθούν παρόμοια τάση, με τα μοντέλα spline να παρουσιάζουν τις κατώτερες τιμές T<sup>2</sup>. Επιπρόσθετα, και με τα δύο κριτήρια, το γραμμικό μοντέλο φαίνεται να βελτιώνεται αρκετά με την προσθήκη μη-γραμμικών σχέσεων, με τη σχέση spline να παρουσιάζει την καλύτερη επίδοση, ακόμη και στα «ειδικά» σημεία του Σχήματος 6-24, τα οποία σημειώνουν χαμηλές τιμές T<sup>2</sup>.





Σχήμα 6-28. Τιμές Hotelling  $T^2$  για τα γραμμικά και μη-γραμμικά μοντέλα PLS που εξετάστηκαν



Σχήμα 6-29. Τιμές  $R^2$  για τα γραμμικά και μη-γραμμικά μοντέλα PLS που εξετάστηκαν

### 6.4.2.2 Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA)

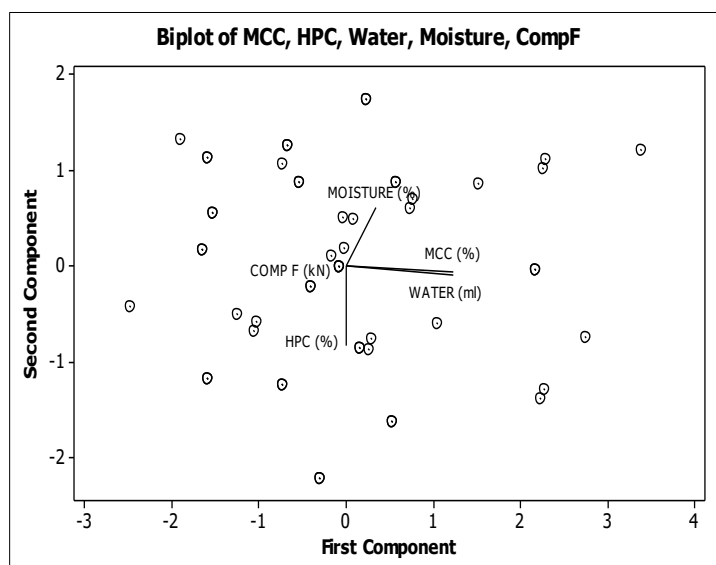
Στη μέθοδο αυτή, επιλέχθηκαν επίσης τρεις κύριες συνιστώσες, με το ευρέως χρησιμοποιούμενο κριτήριο «ιδιοτιμή-μεγαλύτερη-από-ένα» ("eigenvalue-greater-than-one"), το μοντέλο αυτό εξηγεί το 76.1% της διακύμανσης του  $X$  (Πίνακας 6-16) και οι συντελεστές του για τις τρεις κύριες συνιστώσες παρουσιάζονται στον Πίνακα 6-17. Στο διάγραμμα διασποράς και φορτίων (Σχήμα 6-30), οι μεταβλητές ομαδοποιούνται με τον ίδιο τρόπο, όπως και στη μέθοδο PLS (Σχήμα 6-25). Τα δεδομένα, με την υπολογιζόμενη απόσταση Mahalanobis (Εξ. 5-53), παρουσιάζονται στο Σχήμα 6-31, όπου δεν παρατηρείται κανένα ακραίο σημείο.

Πίνακας 6-16. Επιλογή συνιστωσών μοντέλου PCA

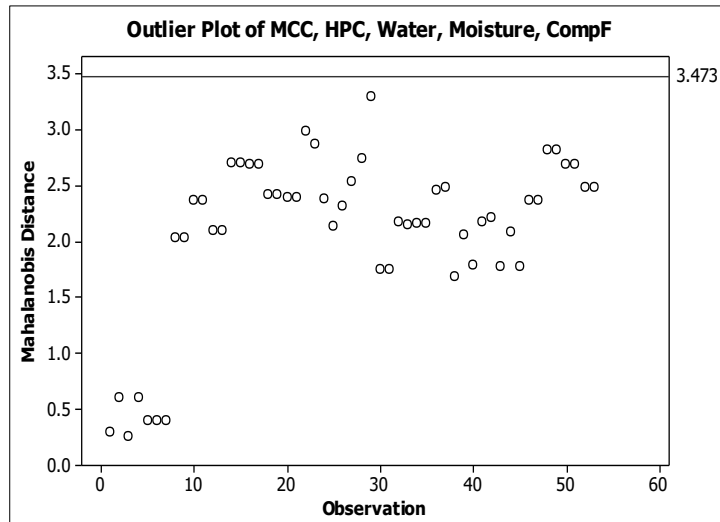
ΣΥΝΙΣΤΩΣΕΣ	ΙΔΙΟΤΙΜΕΣ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗΣ	ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ
1	1.772	0.354	0.354
2	1.034	0.207	0.561
3	1.000	0.2000	0.761
4	0.938	0.188	0.949
5	0.256	0.051	1.000

Πίνακας 6-17. Συντελεστές του μοντέλου PCA για τις τρεις κύριες συνιστώσες (PCs)

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΕΙΣΟΔΟΥ	ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ PC1	ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ PC2	ΣΥΝΙΣΤΩΣΑ PC3
<i>MCC</i>	0.697	-0.062	0.000
<i>HPC</i>	0.004	-0.805	0.000
<i>Water</i>	0.691	-0.095	0.000
<i>Moisture</i>	0.192	0.583	0.000
<i>CompF</i>	0.000	0.000	-1.000



Σχήμα 6-30. Διάγραμμα διασποράς και φορτίων του μοντέλου PCA



Σχήμα 6-31. Διάγραμμα της απόστασης Mahalanobis του μοντέλου PCA

Μετά την ανάλυση PCA, οι τρεις κύριες συνιστώσες του μοντέλου  $\mathbf{T}(t_1, t_2, t_3)$  επιλέγονται ως μεταβλητές εισόδου σε ανάλυση παλινδρόμησης Επιφάνειας Απόκρισης (λόγω πιθανής καμπυλότητας, όπως προαναφέρθηκε), με αποκρίσεις τα  $\log CS_{tr}$ ,  $\log DT_{tr}$  και  $EF_{tr}$ . Το μοντέλο που προκύπτει, με στατιστική βεβαιότητα 95%, είναι το εξής:

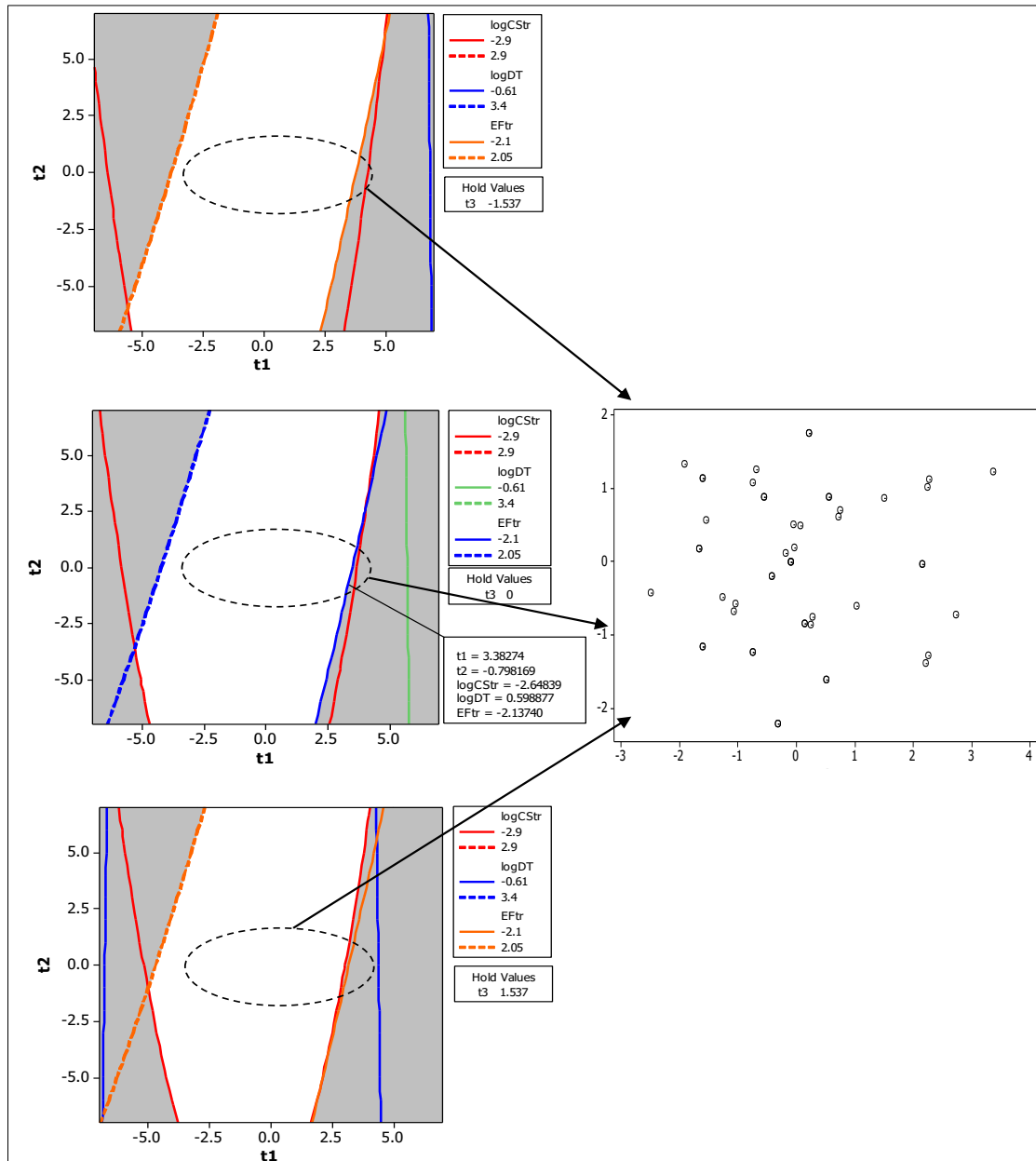
$$\log CS_{tr} = 0.238 - 0.318 * t_1 + 0.197 * t_2 - 0.558 * t_3 - 0.145 * t_1^2 \quad (6-14)$$

$$\log DT_{tr} = 1.470 - 0.110 * t_1 - 0.486 * t_3 - 0.044 * t_1^2 \quad (6-15)$$

$$EF_{tr} = -0.052 - 0.542 * t_1 + 0.127 * t_2 \quad (6-16)$$

Τα «ειδικά» σημεία από το Σχήμα 6-24, εντοπίζονται ως ακραία, αφού παρουσιάζουν χαμηλή «επιθυμητότητα» στις μεταβλητές απόκρισης στο Χώρο Ελέγχου. Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, στην περίπτωση αυτή υπάρχουν δύο επιλογές: είτε η καταστροφή των αντίστοιχων παρτίδων, είτε η κατάλληλη προσαρμογή των μεταβλητών εισόδου, ώστε οι τελικές τιμές να ανήκουν στον επιθυμητό χώρο της διεργασίας. Με τον τρόπο αυτό, διευκολύνεται η ανάπτυξη ευέλικτων ορίων, λαμβάνοντας υπόψη τη συμπεριφορά των συγκεκριμένων παρτίδων [114].

Το τελευταίο βήμα της μεθόδου αυτής, περιλαμβάνει το διάγραμμα των «επικαλυπτόμενων αποκρίσεων» (Σχήμα 6-32), όπου απεικονίζονται τα άνω και κάτω όρια ελέγχου (UCL και LCL), καθώς και το διάγραμμα διασποράς των Κανονικών Συνθηκών Λειτουργίας. Η λευκή περιοχή είναι ο Χώρος Ελέγχου συναρτήσει των τριών κύριων συνιστωσών, γκρι είναι η περιοχή εκτός των ορίων ελέγχου και οι γραμμές αποτελούν τα αντίστοιχα όρια των αποκρίσεων. Όταν σημειώνονται αλλαγές στις μεταβλητές εισόδου, οι νέες τιμές  $\mathbf{X}_{new}$  μπορούν εύκολα να προβληθούν στο χώρο Λανθανουσών Μεταβλητών  $\mathbf{T}(t_1, t_2, t_3)$ , μέσω της Εξ. 5-52, ώστε να ελεγχθεί άμεσα εάν ανήκουν στο Χώρο Ελέγχου. Για παράδειγμα, οι συνθήκες  $MCC = 95.38\%$  και  $HPC = 3.95\%$ ,  $Water = 650.53 \text{ ml}$ ,  $Moisture = 4.08\%$  και  $CompF = 20.00 \text{ kN}$ , δηλαδή το σημείο  $\mathbf{X}(95.38, 3.95, 650.53, 4.08, 20.00)$ , προβάλλεται στο χώρο  $\mathbf{T}(3.38, -0.80, 0.00)$  και στο Σχήμα 6-32 διαπιστώνεται ότι βρίσκεται εκτός ορίων ελέγχου (απεικονίζεται σε τετραγωνικό πλαίσιο στο μεσαίο διάγραμμα).



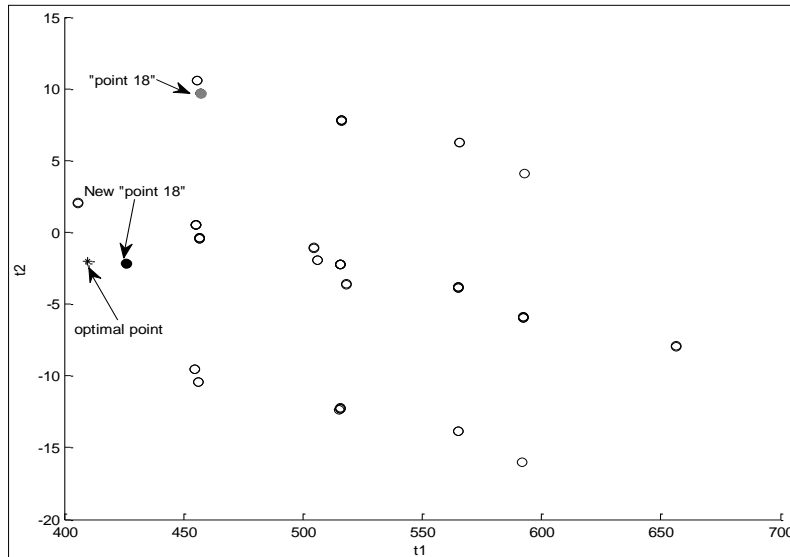
Σχήμα 6-32. Χώρος Ελέγχου της διαδικασίας παραγωγής δισκίων με υγρή κοκκοποίηση, με τη μέθοδο PCA-πολυμεταβλητής παλινδρόμησης

### 6.4.3 Έλεγχος Πρόδρασης με Μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών

#### 6.4.3.1 Έλεγχος Πρόδρασης με τη Μέθοδο PLS

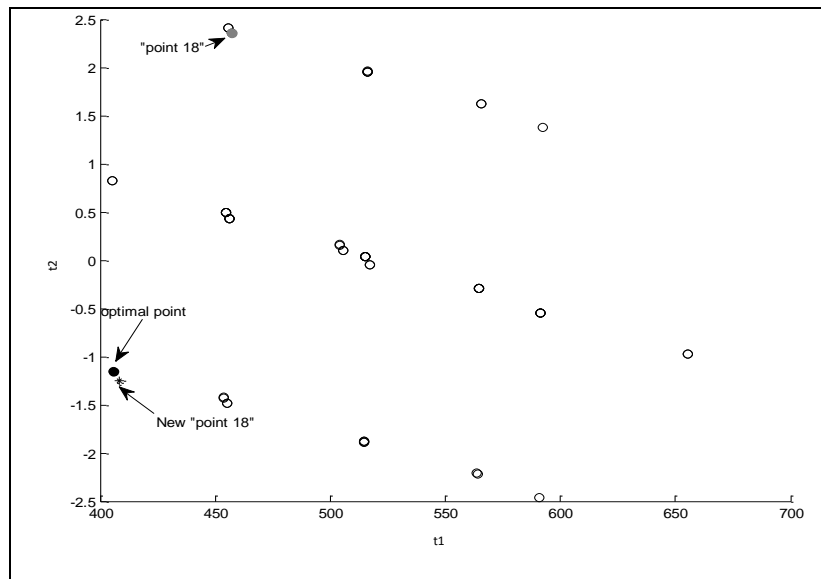
Αφού η διεργασία ορίστηκε σαφώς στο χώρο Λανθανουσών Μεταβλητών με τη μέθοδο PLS, επιλέγεται αρχικά το μοντέλο με εσωτερική τετραγωνική πολυωνυμική σχέση και αντιμετωπίζεται το πρόβλημα ελέγχου για το «ακραίο» σημείο 18. Αρχικά, με δεδομένα  $\mathbf{Z}$  τα ποσοστά των δύο εκδόχων,  $MCC = 75\%$  και  $HPC = 2\%$ , υπολογίζονται οι νέες μεταβλητές της διεργασίας  $\mathbf{X}_p$  που βελτιστοποιούν την αντικειμενική συνάρτηση (Εξ. 5-54) και ταυτόχρονα διατηρούν σταθερή τη διακύμανση των συνθηκών λειτουργίας. Με την Εξ. 5-54 για τις τιμές-στόχους των μεταβλητών απόκρισης και όρια ελέγχου από το Σχήμα 6-24, το σύστημα λύνεται

με τον αλγόριθμο Sequential Quadratic Programming (SQP) στο λογισμικό Matlab. Το αποτέλεσμα των νέων κατάλληλων συνθηκών λειτουργίας στο χώρο Λανθανουσών Μεταβλητών υπολογίζεται  $T_{opt}(425.82, -2.146, 12.867)$  και οι αντίστοιχες συνθήκες  $X_{p,new}$  είναι  $Water = 419.0$  ml,  $Moisture = 4.8\%$  και  $CompF = 17.22$  kN. Αυτές, καταλήγουν σε  $U_{calc}(1.407, 0.075, 0.061)$ ,  $Y_{calc}(0.005, 1.397, -0.021)$  και «σύνθετη επιθυμητότητα» 90.8% (Σχήμα 6-33).



**Σχήμα 6-33.** Χώρος Λανθανουσών Μεταβλητών του μοντέλου PLS με εσωτερική τετραγωνική πολυωνυμική σχέση, το βέλτιστο σημείο, το αρχικά ακραίο σημείο 18 και το βελτιωμένο σημείο 18, με νέες συνθήκες λειτουργίας

Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται και στην PLS με εσωτερική σχέση spline, με έναν κόμβο και βαθμούς 1 έως 3. Τα αποτελέσματα είναι παρόμοια και για τους τρεις βαθμούς ( $R^2 = 90.3\%$ ), καθώς και με την προηγούμενη περίπτωση με εσωτερική τετραγωνική πολυωνυμική σχέση. Εδώ, υπολογίζονται  $T_{opt}(406.59, -1.113, 4.7829)$  και οι προτεινόμενες νέες συνθήκες λειτουργίας  $X_{p,new}$  που υπολογίζονται είναι  $Water = 400.0$  ml,  $Moisture = 2.8\%$  και  $CompF = 10$  kN, με  $U_{calc}(1.828, 0.739, 1.016)$ ,  $Y_{calc}(0.068, 1.500, 0.457)$  και «σύνθετη επιθυμητότητα» 91.8% (Σχήμα 6-34).

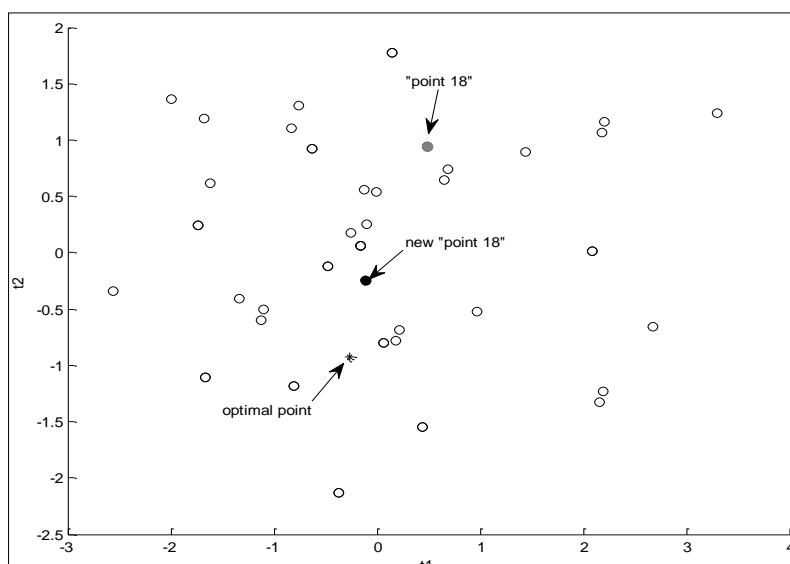


**Σχήμα 6-34.** Χώρος Λανθανουσών Μεταβλητών του μοντέλου PLS με εσωτερική σχέση spline, το βέλτιστο σημείο, το αρχικά ακραίο σημείο 18 και το βελτιωμένο σημείο 18, με νέες συνθήκες λειτουργίας

#### 6.4.3.2 Έλεγχος Πρόδρασης με τη Μέθοδο PCA - Πολυμεταβλητή Παλινδρόμηση

Η ίδια περίπτωση μελετάται και για το μοντέλο PCA (Πίνακας 6-17) και πολυμεταβλητής παλινδρόμησης των Εξ. 6-14 - 16, που βελτιστοποιούν την αντικειμενική συνάρτηση (Εξ. 5-54), για τις τιμές-στόχους των μεταβλητών απόκρισης και όρια ελέγχου από το Σχήμα 6-24. Τα αποτελέσματα υπολογίζονται με τον αλγόριθμο Sequential Quadratic Programming (SQP) στο χώρο  $\mathbf{T}_{opt}(-0.112, -0.248, 0.174)$  και οι προτεινόμενες νέες συνθήκες λειτουργίας  $\mathbf{X}_{p,new}$  είναι:  $Water = 535.2$  ml,  $Moisture = 2.8\%$  και  $CompF = 18.9$  kN, με «σύνθετη επιθυμητότητα» 99% (Σχήμα 6-35).

Επιπρόσθετα, για δεδομένες τις συνθήκες λειτουργίας  $\mathbf{X}_p$  του σημείου 18,  $Water = 480$  ml,  $Moisture = 3\%$  και  $CompF = 25$  kN, μπορούν να υπολογιστούν οι βέλτιστες ποσότητες  $\mathbf{Z}_{new}$  των εκδόχων  $MCC$  και  $HPC$  με τον ίδιο αλγόριθμο. Το αποτέλεσμα είναι  $\mathbf{T}_{opt}(-0.580, -2.246, -0.783)$  και οι νέες υπολογιζόμενες  $\mathbf{Z}_{new}$  μεταβλητές των εκδόχων  $MCC_{opt} = 76.7\%$  και  $HPC_{opt} = 5.01\%$ , με «σύνθετη επιθυμητότητα» 87%.



**Σχήμα 6-35.** Χώρος Λανθανουσών Μεταβλητών PCA-πολυμεταβλητής παλινδρόμησης, το βέλτιστο σημείο, το αρχικά ακραίο σημείο 18 και το βελτιωμένο σημείο 18, με νέες συνθήκες λειτουργίας

#### 6.4.4 Συζήτηση Αποτελεσμάτων

Μετά τον αρχικό σχεδιασμό και ανάπτυξη του Χώρου Σχεδιασμού της διεργασίας, εφαρμόζονται τα μοντέλα Λανθανουσών Μεταβλητών (Latent Variable models), PLS και PCA, σε δεδομένα Κανονικών Συνθηκών Λειτουργίας για τον έλεγχο της παραγωγής φαρμακευτικού δισκίου με υγρή κοκκοποίηση και δισκιοποίηση. Αρχικά, οι αποκρίσεις ελέγχθηκαν για Κανονική κατανομή και, όπου χρειάστηκε, μετασχηματίστηκαν κατάλληλα. Με τα Διαγράμματα Ελέγχου (control charts), ορίστηκαν τα όρια του Χώρου Ελέγχου (UCL και LCL), καθώς και τα σημεία που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής (“special-outlier” points). Σημειώνεται ότι, οι Χώροι Σχεδιασμού και Ελέγχου έχουν μεγάλη συνάφεια μεταξύ τους, καθώς ο Χώρος Ελέγχου πρέπει να ορίζεται σαφώς στο χώρο των CQAs και να βρίσκεται εντός των ορίων των προδιαγραφών, δηλαδή του Χώρου Σχεδιασμού.

Στη συνέχεια, εφαρμόστηκαν μοντέλα PLS, με γραμμικές και μη-γραμμικές εσωτερικές σχέσεις και αξιολογήθηκαν με κριτήρια το τυπικό σφάλμα πρόβλεψης (PRESS), το συντελεστή συσχέτισης  $R^2$  και την τιμή Hotelling  $T^2$ . Τα γραμμικά μοντέλα παρουσίασαν μικρή ικανότητα πρόβλεψης ( $R_{\text{pred}}^2 = 78.5\%$ ) και τα διαγράμματα των αποτελεσμάτων από το χώρο  $\mathbf{X}$  και  $\mathbf{Y}$  έδειξαν την πιθανότητα ύπαρξης καμπυλότητας. Συνεπώς, ελέγχθηκαν και τα μη-γραμμικά μοντέλα, τετραγωνικό (quadratic) και spline, τα οποία παρουσίασαν πολύ καλή επίδοση ( $R_{\text{pred}}^2 = 96.5\%$  και  $96.2\%$ , αντίστοιχα) και συνεπακόλουθα χρησιμοποιήθηκαν για τη μετέπειτα βελτιστοποίηση της διεργασίας.

Λόγω του μικρού αριθμού των μεταβλητών απόκρισης, το μοντέλο PCA χρησιμοποιείται στον πίνακα παραγόντων σχεδιασμού  $\mathbf{X}(\mathbf{Z}, \mathbf{X}_p)$  για την αναγωγή του σε ένα μικρότερο χώρο Λανθανουσών Μεταβλητών,  $\mathbf{T}(t_s)$ . Αρχικά, προσδιορίστηκαν τα αποτελέσματα των τριών κύριων συνιστωσών (PCs), που αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος της συνολικής μεταβλητότητας. Στη συνέχεια, προτάθηκε μια νέα προσέγγιση, όπου ο υπο-χώρος που προκύπτει θεωρείται ως μεταβλητή εισόδου ενός μοντέλου παλινδρόμησης Επιφάνειας Απόκρισης, με αποκρίσεις τον αρχικό πίνακα  $\mathbf{Y}$ . Εδώ, οι αποκρίσεις χρησιμοποιούνται άμεσα, και όχι μέσω ενός μειωμένου χώρου Λανθανουσών Μεταβλητών u-scores, όπως στην PLS.

Επίσης, το μοντέλο αυτό επιτρέπει τη διακριτή αξιολόγηση πιθανών αλληλεπιδράσεων και τετραγωνικών όρων των Λανθανουσών Μεταβλητών, τις, στις αποκρίσεις. Το διάγραμμα των «επικαλυπτόμενων αποκρίσεων» που προκύπτει (Σχήμα 6-32), αναπαριστά έναν άμεσο προσδιορισμό του Χώρου Ελέγχου, όπου όταν καταγράφεται οποιαδήποτε αλλαγή στις μεταβλητές σχεδιασμού κατά τη διαδικασία παραγωγής, κάθε σημείο που βρίσκεται εκτός του χώρου αυτού μπορεί εύκολα να εντοπιστεί και να εφαρμοστεί ο έλεγχος πρόδρασης (Feed Forward, FF).

Στα πλαίσια του ελέγχου πρόδρασης, οι παράμετροι της διεργασίας  $X_p$  προσαρμόζονται ανάλογα με την αλλαγή των κρίσιμων μεταβλητών των πρώτων υλών  $Z$  και αντίστροφα, προσφέροντας μεγάλη ευελιξία στη διεργασία σε περιπτώσεις μεταβλητότητας των παραμέτρων αυτών. Η διασφάλιση ότι η διεργασία βρίσκεται υπό έλεγχο αλλά και η επανα-βελτιστοποίησή της, πραγματοποιούνται και με τα δύο μοντέλα PLS και PCA-Επιφάνειας Απόκρισης. Με κάθε αλλαγή της μιας κατηγορίας δεδομένων εισόδου, υπολογίστηκαν οι τιμές των μεταβλητών της άλλης κατηγορίας, προκειμένου η διαδικασία, όχι μόνο να παραμείνει εντός ελέγχου, αλλά και να είναι βέλτιστη, καταλήγοντας σε ένα τελικό προϊόν με τη μέγιστη «σύνθετη επιθυμητότητα». Και στις δύο περιπτώσεις των μοντέλων, μελετήθηκε το σημείο 18 που αποτελεί κοινό «ειδικό» σημείο από τα Διαγράμματα Ελέγχου. Οι νέες τιμές των Λανθανουσών Μεταβλητών οδηγούν σε νέο σημείο, πολύ κοντά στο βέλτιστο (Σχήμα 6-33 - 35). Όμως, με τη μέθοδο PCA-Επιφάνειας Απόκρισης, το νέο αυτό σημείο είναι πιο επικεντρωμένο στο χώρο των Λανθανουσών Μεταβλητών, με την υψηλότερη τελική «σύνθετη επιθυμητότητα» 99%. Για τους λόγους αυτούς, η μέθοδος PCA-Επιφάνειας Απόκρισης συστήνεται ως η καταλληλότερη για τον προσδιορισμό του Χώρου Ελέγχου μιας διεργασίας, αλλά και για την άμεση επανα-βελτιστοποίησή της, όταν αυτό είναι αναγκαίο λόγω μεταβλητότητας.





## 7 Συμπεράσματα

Αρχικά, μέσα από την QbD προσέγγιση των διαδικασιών ανάπτυξης φαρμάκων, προσεγγίστηκε ένας αποτελεσματικός Χώρος Σχεδιασμού, προσφέροντας μια βαθύτερη κατανόηση της εκάστοτε διεργασίας, έναν εύστοχο χαρακτηρισμό, αξιολόγηση αλλά και βελτιστοποίησή της μέσα από πολυπαραγοντικά μοντέλα των κρίσιμων παραμέτρων της, επιτρέποντας παράλληλα την αύξηση της απόδοσης, της ευστάθειας, της αξιοπιστίας, της ευελιξίας της συνολικής διαδικασίας και την ασφαλέστερη αναγωγή της σε μεγαλύτερες, από την εργαστηριακή, κλίμακες (scale-up). Όσο τηρείται ο Χώρος Σχεδιασμού, διευκολύνεται η συνεχής βελτίωση του προϊόντος και της διαδικασίας που το παράγει, χωρίς την ανάγκη τυπικής έγκρισης μετα-εγκριτικών αλλαγών από τις Ρυθμιστικές Αρχές.

Ο προσδιορισμός του Χώρου Σχεδιασμού και η βελτιστοποίηση της διαδικασίας, ανάγονται σε πρόβλημα συσχέτισης των Κρίσιμων Χαρακτηριστικών Ποιότητας (CQAs) και των προδιαγραφών τους, με τις κρίσιμες μεταβλητές σχεδιασμού, δηλαδή παραμέτρων διεργασίας (CPPs) και πρώτων υλών (CMAs). Εφαρμόζονται οι εξής πολυπαραγοντικές μέθοδοι: Ανάλυση Σχεδιασμού Πειραμάτων Επιφάνειας Απόκρισης (RSM) και Σχεδιασμού Μείγματος, μέθοδος Broyden, μέθοδος Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων (ANN) και μέθοδος πρόβλεψης Bayes (BPPA). Η καθεμία από τις περιπτώσεις που εξετάστηκαν, ανεξάρτητα από τα βήματα που περιλαμβάνει, τελικά αξιολογήθηκε ως ένα ενιαίο σύνολο, συντελώντας σε μια πιο συνολική εικόνα στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του προϊόντος και αυξάνοντας την ευελιξία της αναγωγής σε μεγαλύτερες κλίμακες.

Η καταλληλότητα της κάθε μεθόδου εξαρτάται από το είδος των διαθέσιμων δεδομένων προς επεξεργασία. Εάν τα δεδομένα είναι ολοκληρωμένα, με μικρή αβεβαιότητα αποκλειστικά λόγω πειραματικών σφαλμάτων (δηλαδή οργάνων, αναλυτή και συνθηκών περιβάλλοντος), καταλληλότερη για τον προσδιορισμό του Χώρου Σχεδιασμού είναι η ανάλυση Σχεδιασμού Πειραμάτων RSM και Σχεδιασμού Μείγματος. Η μέθοδος αυτή συνιστάται για τη μοντελοποίηση των φαρμακευτικών διεργασιών, που στην πλειοψηφία τους είναι μη-γραμμικές, και δίνει τη δυνατότητα ανάπτυξης εξισώσεων συσχέτισης, περιλαμβάνοντας αναλογίες μείγματος, αλληλεπιδράσεις και τετραγωνικούς όρους, με στατιστική βεβαιότητα τουλάχιστον 95%. Η μέθοδος Broyden είναι ουσιαστικά η αντίστροφη της ανάλυσης Σχεδιασμού, χρησιμοποιώντας τα μοντέλα παλινδρόμησης που έχουν προκύψει από αυτή. Σε περίπτωση που τα δεδομένα περιέχουν σημαντικά τον παράγοντα της αβεβαιότητας και συσχέτισης δομών των υπό εξέταση μεταβλητών, η καταλληλότερη μέθοδος είναι η BPPA. Τέλος, εάν τα δεδομένα είναι ελλιπή ή ασαφή, με αντιφατικές προδιαγραφές, η μέθοδος προσδιορισμού του Χώρου Σχεδιασμού που προτείνεται είναι τα ANNs, θεωρώντας τη διεργασία σχεδιασμού ένα «μαύρο κουτί» και προσφέροντας γρήγορη ανάλυση, εύκολο συνυπολογισμό νέων δεδομένων και αποτελεσματικό προσδιορισμό του Χώρου Σχεδιασμού, ανεξάρτητα από την πολυπλοκότητά του, λόγω της ικανότητας πρόβλεψης ποσοτικών, μη-γραμμικών συσχετίσεων μεταξύ μεταβλητών και αποκρίσεων όταν δεν είναι γνωστή δομή τους.

Σε περίπτωση που τα δεδομένα προέρχονται αποκλειστικά από έναν επιτυχημένο Σχεδιασμό Πειραμάτων (DOE), όπως στα παραδείγματα που εξετάστηκαν, συστήνεται να χρησιμοποιούνται οι υπόλοιπες μέθοδοι για την επαλήθευση των μοντέλων και των αποτελεσμάτων της ανάλυσης του Σχεδιασμού. Σε περίπτωση μη επιτυχημένου Σχεδιασμού Πειραμάτων και ανάλυσης, η BPPA προτείνεται για το ενδεχόμενο εμφάνισης ασάφειας των παραμέτρων και συσχέτισης των σφαλμάτων παλινδρόμησης ή συσχετίσεις των δομών των μεταβλητών. Τέλος, τα ANNs προτείνονται για τον προσδιορισμό του Χώρου Σχεδιασμού, αν κάποιες πειραματικές δοκιμές αστοχήσουν, οδηγώντας σε ελλιπή δεδομένα, αλλά και για τη

διευκόλυνση της επανάληψης της ανάλυσης, σε περίπτωση προσθήκης νέων πειραματικών δεδομένων κατά τη συνέχιση της διαδικασίας ανάπτυξης, ή, τέλος, για το συνυπολογισμό παλαιότερων βιβλιογραφικών ή πειραματικών δεδομένων από τυχαίες μετρήσεις.

Εκτός από τα είδη των εφαρμοζόμενων μεθόδων, διακρίνονται δύο βασικοί τρόποι προσδιορισμού του Χώρου Σχεδιασμού: (α) η πολυπαραγοντική βελτιστοποίηση και (β) οι «επικαλυπτόμενες αποκρίσεις». Ο πρώτος τρόπος προσδιορίζει τις τιμές-στόχους και τις «τοπικές» μέγιστες και ελάχιστες τιμές των αποκρίσεων, οδηγώντας σε έναν αυστηρά ορισμένο Χώρο Σχεδιασμού, με όρια κοντά στις βέλτιστες συνθήκες. Η δεύτερη μέθοδος είναι πιο άμεση, πιο παραστατική και καταλήγει σε έναν ευρύτερο Χώρο Σχεδιασμού, προσδιοριζόμενο από τα συνολικά όρια που θέτουν οι κατώτερες και ανώτερες προδιαγραφές των μεταβλητών απόκρισης.

Για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εφαρμοζόμενων πολυπαραγοντικών μεθόδων, το σύνθετο αυτό πρόβλημα λόγω πολλών μεταβλητών, απλοποιείται μειώνοντας τον αριθμό των υπολογιζόμενων διαστάσεων με τη χρήση του μεγέθους «σύνθετη επιθυμητότητα» (composite desirability). Σύμφωνα με το κριτήριο αυτό, η ανάλυση Σχεδιασμού Πειραμάτων έχει την καλύτερη απόδοση, αφού τα υπό εξέταση δεδομένα είναι ολοκληρωμένα, χωρίς να διαθέτουν τα ειδικά χαρακτηριστικά στα οποία απευθύνονται οι υπόλοιπες μέθοδοι. Υψηλή απόδοση παρουσιάζει και η μέθοδος Broyden, επαληθεύοντας τα παραγόμενα μοντέλα παλινδρόμησης της πρώτης μεθόδου.

Είναι προφανές, ότι η παραπάνω μελέτη, προϋποθέτει ένα σαφώς ορισμένο πλαίσιο τελικών προδιαγραφών. Ιδιαίτερα στα γενόσημα, ο προσδιορισμός αυτός σε ένα πολύ πρώιμο στάδιο, είναι μια κοινή πρακτική των αντίστοιχων εταιριών, προσφέροντας ένα σημαντικό πλεονέκτημα για την έγκαιρη εκκίνηση των αρχικών σταδίων ανάπτυξης, λόγω του αναμενόμενου μεγάλου ανταγωνισμού μετά την επίσημη λήξη της πατέντας. Η συνήθης πρακτική που ακολουθείται, είναι η προσέγγιση των προδιαγραφών, συναρτήσεως του μέσου όρου των μετρήσεων του φαρμάκου αναφοράς. Η μέθοδος που προτείνεται εδώ, αξιολογεί το σύστημα μετρήσεων των δειγμάτων διαφορετικών παρτίδων του προϊόντος αναφοράς, εντοπίζει την κατανομή των δεδομένων και εφαρμόζει τη μέθοδο «6 σίγμα» για δεδομένα Κανονικής κατανομής, κατάλληλα τροποποιημένα ή όχι.

Η βιοϊσοδυναμία αποτελεί ένα κρίσιμο μέγεθος του QbD κατά την ανάπτυξη των γενόσημων φαρμάκων και ο *in-vitro* προσδιορισμός της, ανάγεται στη σύγκριση των προφίλ διάλυσης του προϊόντος αναφοράς και του υπό εξέταση προϊόντος. Η σύγκριση αυτή, που δεν αναφέρεται σε μονοδιάστατα μεγέθη, όπως η πλειοψηφία των CQAs, αλλά σε πολλαπλές αποκρίσεις συναρτήσεως του χρόνου, επιτυγχάνεται με τη χρήση δύο μεγεθών: του παράγοντα «Διαφορά της Επιφάνειας Διάλυσης» (DAD), για το σύνολο της καμπύλης διάλυσης, και του δείκτη ομοιότητας  $f_2$ , για σύγκριση σε διαφορετικά χρονικά σημεία, το κρίσιμο σημείο της μετάβασης από τη γρήγορη στην αργή διάλυση και το τελικό σημείο της διάλυσης. Στη συνέχεια, μέσω αυτής της αποτελεσματικής σύγκρισης των ρυθμών διάλυσης, η έννοια της βιοϊσοδυναμίας εισάγεται επιτυχώς στον προσδιορισμό του Χώρου Σχεδιασμού και τη βελτιστοποίηση της συνολικής διαδικασίας, ως επιπρόσθετο CQA.

Επιπρόσθετα, μαζί με τη βιοϊσοδυναμία, η βιοδιαθεσιμότητα των φαρμακευτικών προϊόντων αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που εξετάζονται στα πλαίσια του QbD και τα μεγέθη της διαλυτότητας, της διαπερατότητας και του μεταβολισμού, όρισαν την ταξινόμηση τεσσάρων κλάσεων κατά BCS (Biopharmaceutical Classification System) και BDDCS (Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System). Αυτή η ταξινόμηση υιοθετήθηκε άμεσα από εταιρίες και Ρυθμιστικές Αρχές παγκοσμίως, προκειμένου να τεθούν τα πρότυπα για τα μεγέθη αυτά στα χορηγούμενα από του στόματος φάρμακα άμεσης αποδέσμευσης, προσφέροντας πολλά πλεονεκτήματα κατά την ανάπτυξη και την αξιολόγηση

πρωτότυπων και γενόσημων φαρμάκων. Όμως, σημειώνονται και κάποια μειονεκτήματα αυτών των ταξινομήσεων, όπως η στήριξη σε κριτήρια με ετερογενή φύση, με δύσκολους ή ποικίλους τρόπους προσδιορισμού, τα διαφορετικά κριτήρια ανάμεσα στις οδηγίες των Ρυθμιστικών Αρχών παγκοσμίως και τα ασαφή όρια μετάβασης μεταξύ των επιμέρους κλάσεων. Αυτά μπορούν να αντιμετωπιστούν με μια εναλλακτική προσέγγιση του συστήματος ταξινόμησης, που παρουσιάστηκε εδώ.

Ο πρώτος τρόπος χαρτογράφησης των τεσσάρων κλάσεων, αναπτύσσεται σε ένα τρισδιάστατο ορθογώνιο σύστημα αξόνων, με συντεταγμένες τις σταθερές ρυθμού των βασικών διεργασιών που παριστάνονται στο σύστημα εξισώσεων μεταφοράς μάζας στο γαστρεντερικό σωλήνα (GIT), στο επιθηλιακό τοίχωμα και στο πλάσμα του αίματος. Το δεύτερο πλαίσιο ταξινόμησης είναι δισδιάστατο, με άξονες τους λόγους του ρυθμού διάλυσης και του μεταβολισμού προς το ρυθμό ενεργούς διαπερατότητας, δηλαδή αδιάστατα μεγέθη, που σαφώς διευκολύνουν την αναγωγή και τη σύγκριση μεταξύ τους. Αυτές οι τρεις διεργασίες επαληθεύεται ότι ουσιαστικά κυριαρχούν στην πορεία των φαρμακευτικών δισκίων που διαλύονται στο GIT. Και στα δύο προτεινόμενα πλαίσια, τα όρια των κλάσεων κατά BCS και BDDCS απεικονίζονται σαφώς και διακριτά, με μια τάση κατηγοριοποίησης των ουσιών περισσότερο σύμφωνα με τη BDDCS κλάση τους, επιβεβαιώνοντας τον πολύ σημαντικό ρόλο του μεταβολισμού στην κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών ουσιών.

Τέλος, μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας σχεδιασμού και ανάπτυξης ενός αποτελεσματικού Χώρου Σχεδιασμού, ακολουθεί το στάδιο της παραγωγής, ο αποτελεσματικός έλεγχος του οποίου είναι πολύ σημαντικός, για τη διασφάλιση μιας ευέλικτης και σταθερά ποιοτικής διαδικασίας και τελικού προϊόντος. Οι Χώροι Σχεδιασμού και Ελέγχου φυσικά αλληλοσυσχετίζονται, καθώς ο Χώρος Ελέγχου πρέπει να ορίζεται σαφώς στο χώρο των CQAs και να βρίσκεται εντός των ορίων των προδιαγραφών, δηλαδή του Χώρου Σχεδιασμού. Ωστόσο, η μεταβλητότητα πρώτων υλών ή παραμέτρων διεργασίας αποτελεί ένα σύνηθες φαινόμενο, με ουσιαστικές συνέπειες στην ποιότητα, αλλά και μεγάλες ζημίες και κόστη καθυστερημένης λήψης διορθωτικών μέτρων.

Ο έλεγχος πρόδρασης (FF) αποτελεί ένα αποτελεσματικό μέσο προς αυτήν την κατεύθυνση, καθώς και οι μέθοδοι Λανθανουσών Μεταβλητών (PLS και PCA), με σκοπό την αναγωγή των πολλαπλών μεταβλητών της διεργασίας σε έναν υπο-χώρο, πιο εύκολα ελέγξιμο και απεικονίσιμο. Συγκεκριμένα, αναπτύσσονται μοντέλα PLS, όπου τα μη-γραμμικά εμφανίζουν καλύτερη ικανότητα πρόβλεψης, και επιπρόσθετα παρουσιάζεται μια νέα προσέγγιση συνδυασμού των Λανθανουσών μεταβλητών με την ανάλυση Επιφάνειας Απόκρισης. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, ο PCA υπο-χώρος μεταβλητών σχεδιασμού χρησιμοποιείται ως μεταβλητή εισόδου σε μοντέλα παλινδρόμησης από την ανάλυση Επιφάνειας Απόκρισης. Και οι δύο μέθοδοι περιλαμβάνουν τετραγωνικούς όρους, αλλά στη δεύτερη περίπτωση ελέγχονται και οι αλληλεπιδράσεις, άμεσα στις αποκρίσεις, απεικονίζεται παραστατικά ο συνολικός Χώρος Ελέγχου, επιτρέποντας έναν πιο άμεσο έλεγχο νέων σημείων, χωρίς ανάγκη επιπρόσθετων πειραμάτων και, τέλος, επιτυγχάνεται καλύτερη προσαρμογή της διαδικασίας σε περιπτώσεις μεταβλητότητας, ώστε τελικά να αποδίδεται σταθερά ένα βέλτιστο προϊόν.

## Προτάσεις για Μελλοντική Έρευνα

- Πειραματικός έλεγχος του Χώρου Σχεδιασμού στα όριά του, ώστε να ελεγχθεί η ευστάθειά του σε μεγαλύτερες κλίμακες και η αλληλεπίδρασή του με τους παράγοντες κλιμάκωσης (scaling factors)
- Εφαρμογή της σύγκρισης προφίλ διάλυσης, κατά την ανάπτυξη γενόσημων φαρμακευτικών δισκίων άμεσης αποδέσμευσης, σε περιπτώσεις όπου σύμφωνα με τις Ρυθμιστικές Αρχές παρέχεται ισοδύναμο φάρμακο (biowaver) και η *in-vivo* βιοϊσοδυναμία μπορεί να αναχθεί στην *in-vitro* μέτρηση ρυθμού διάλυσης
- Έλεγχος της ταξινόμησης περισσότερων φαρμακευτικών ουσιών που μπορεί να προστεθούν στο μέλλον στο BCS και BDDCS, στα δύο πλαίσια χαρτογράφησης που αναπτύχθηκαν βάσει των ρυθμών διάλυσης, μεταβολισμού και ενεργούς διαπερατότητας
- Εφαρμογή της μεθόδου της ανάπτυξης Χώρου Ελέγχου με PCA υπο-χώρο μεταβλητών σχεδιασμού και μοντέλα παλινδρόμησης από ανάλυση Επιφάνειας Απόκρισης, σε πολύπλοκες περιπτώσεις παραγωγής με πολλές παραμέτρους και σε πιθανή μεταβλητότητα των παραμέτρων αυτών

## Βιβλιογραφία

- [1] ICH (European Medicines Agency), “Q8 (R2) Pharmaceutical Development,” 2009.
- [2] ICH (European Medicines Agency), “ICH Q6A Guideline Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products Comments for its application”.
- [3] U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, DVM, and ORA, “Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance,” 2004.
- [4] ICH (European Medicines Agency), “QUALITY RISK MANAGEMENT (Q9),” 2005.
- [5] ICH (European Medicines Agency), “Q10 Pharmaceutical Quality System,” 2008.
- [6] ICH (European Medicines Agency), “Pharmaceutical Quality System (ICH Q10),” 2011.
- [7] J. F. MacGregor and M.-J. Bruwer, “A Framework for the Development of Design and Control Spaces,” *J. Pharm. Innov.*, vol. 3, no. 1, pp. 15–22, Mar. 2008.
- [8] J. D. Mitchell, K. Abhinava, K. L. Griffiths, B. McGarvey, K. D. Seibert, and S. Sethuraman, “Unit Operations Characterization Using Historical Manufacturing Performance,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 47, no. 17, pp. 6612–6621, Sep. 2008.
- [9] J. Lepore and J. Spavins, “PQLI Design Space,” *J. Pharm. Innov.*, vol. 3, no. 2, pp. 79–87, May 2008.
- [10] T. Lipsanen, O. Antikainen, H. Räikkönen, S. Airaksinen, and J. Yliruusi, “Novel description of a design space for fluidised bed granulation,” *Int. J. Pharm.*, vol. 345, no. 1–2, pp. 101–7, Dec. 2007.
- [11] T. Garcia, G. Cook, and R. Nosal, “PQLI Key Topics - Criticality, Design Space, and Control Strategy,” *J. Pharm. Innov.*, vol. 3, no. 2, pp. 60–68, May 2008.
- [12] J. Bergum, L. Pfahler, E. Senderak, K. E. Vukovinsky, S. Sethuraman, and S. Altan, “Statistical Considerations in Design Space Development (Part II of III),” *Pharm. Technol.*, vol. 34, no. 8, pp. 1–12, 2011.
- [13] J. P. Catania, “Quality by Design: The Case for Change, Executive management leadership is essential in the effective implementation of QbD,” *BioPharm Int.*, vol. 24, no. 3, 2011.
- [14] European Medicines Agency, “Quality Risk Management (ICH Q9),” 2011.
- [15] S. R. Shmidt and R. G. Launsby, *Understanding Industrial Designed Experiments*. 2005.
- [16] D. C. Montgomery, *Design and Analysis of Experiments*, 8th ed. Wiley, 2013.
- [17] B. V. Smith and M. Ierapepritou, “Framework for Consumer-Integrated Optimal Product Design,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 48, no. 18, pp. 8566–8574, Sep. 2009.
- [18] G. A. Lewis, D. Mathieu, and R. T. L. Phan, *Pharmaceutical Experimental Design*. Marcel Dekker Inc, 1999.
- [19] T. Martinello, T. M. Kaneko, M. V. R. Velasco, M. E. S. Taqueda, and V. O. Consiglieri, “Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design,” *Int. J. Pharm.*, vol. 322, pp. 87–95, Sep. 2006.

- [20] A. Gentry, “Pharmaceutical Stability Testing to Support Global Markets,” in *Pharmaceutical Stability Testing to support Global Markets: Pharmasp*, K. Huynh-Ba, Ed. New York, NY: Springer New York, 2010, pp. 221–228.
- [21] IOBE, “Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα, Γεγονότα & στοιχεία 2013”, Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος, 2013.
- [22] “U S Food and Drug Administration Home Page”, <http://www.fda.gov/>.
- [23] D.C.Montgomery, *Introduction to Statistical Quality Control*, 6th ed. John Wiley & Sons, Inc., 2009.
- [24] “Π.Ε.Φ. - Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας”, <http://www.pef.gr/>.
- [25] “European Medicines Agency”, <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
- [26] G. Requirements, T. Solutions, V. Solutions, and C. To, *The international pharmacopoeia*, 3rd ed., vol. 5. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2008.
- [27] G. L. Amidon, H. Lennernäs, V. P. Shah, and J. R. Crison, “A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability.,” *Pharm. Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 413–20, Mar. 1995.
- [28] U.S. Department of Health and Human Services, F. Food and Drug Administration, and C. Center for Drug Evaluation and Research, “Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System,” 2000.
- [29] Committee for Medicinal products for Human Use European Medicines Agency, *Guideline on the investigation of bioequivalence*, vol. 1, pp. 1–27, 2010.
- [30] E. Gupta, D. M. Barends, E. Yamashita, K. Lentz, M. Harmsze, V. P. Shah, J. B. Dressman, and R. Lipper, “Review of global regulations concerning biowaivers for immediate release solid oral dosage forms,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 29, no. 3–4, pp. 315–24, Nov. 2006.
- [31] WHO Technical Report Series, “Essential Medicines WHO Model List (revised March 2005) Explanatory Notes,” no. March, 2005.
- [32] WHO Technical Report Series, “Annex 8 Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms,” no. 937, 2006.
- [33] Λ. Καλαντζή, “ΕΟΦ- Η νέα κατευθυντήρια οδηγία που αφορά σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας: BCS-Bases biowaiver,” 2010.
- [34] WHO Technical Report Series, “Annex 7 Multisource ( generic ) pharmaceutical products : guidelines on registration requirements to establish interchangeability,” no. 937, 2006.
- [35] C. Y. Wu and L. Z. Benet, “Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/ Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System,” *Pharm. Res.*, vol. 22, no. 1, pp. 11–23, Jan. 2005.
- [36] WHO Technical Report Series, “Annex 7. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability.,” no. 937, p. 937: 347–390, 2006.
- [37] EMEA and Committee for Medicinal products for Human Use European Medicines

- Agency, *Guideline on the investigation of bioequivalence*, vol. 1, pp. 1–27, Jan. 2010.
- [38] V. Karalis, E. Magklara, V. P. Shah, and P. Macheras, “From drug delivery systems to drug release, dissolution, IVIVC, BCS, BDDCS, bioequivalence and biowaivers.,” *Pharm. Res.*, vol. 27, no. 9, pp. 2018–29, Sep. 2010.
- [39] J. Swarbrick, N. Carolina, L. L. Augsburger, H. G. Brittain, A. J. Hickey, and C. Hill, *Generic Drug Product Development, International Regulatory Requirements for Bioequivalence*, 2005.
- [40] J.-M. Cardot, E. Beyssac, and M. Alric, “In Vitro – In Vivo Correlation : Importance of Dissolution in IVIVC,” *Dissolution Technol.*, pp. 15–19, Feb. 2007.
- [41] M. L. Chen, G. L. Amidon, L. Z. Benet, H. Lennernas, and L. X. Yu, “The BCS, BDDCS, and regulatory guidances,” *Pharm. Res.*, vol. 28, no. 7, pp. 1774–8, Jul. 2011.
- [42] A. Dahan, J. M. Miller, and G. L. Amidon, “Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world’s top oral drugs.,” *AAPS Journal*, vol. 11, no. 4, pp. 740–6, Dec. 2009.
- [43] J. W. Dally, “The statistical analysis of experimental data,” in *Solid Mechanics Topics*, pp. 259–280, 1984.
- [44] K. Muteki, V. Swaminathan, S. S. Sekulic, and G. L. Reid, “De-risking pharmaceutical tablet manufacture through process understanding, latent variable modeling, and optimization technologies,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 12, no. 4, pp. 1324–34, Dec. 2011.
- [45] J. Woodcock, “The concept of pharmaceutical quality,” *Am. Pharm. Rev.*, vol. 47, no. 6, pp. 1–3, 2004.
- [46] J. Woodcock, “Pharmaceutical quality in the 21st century – an integrated systems approach,” in *Workshop on Pharmaceutical Quality Assessment – A Science and Risk-Based CMC Approach in the 21st Century*, 2005.
- [47] M. M. Nasr, “FDA’s quality initiatives: An update,” in *10th APIC/CEPIC*, 2006.
- [48] L. X. Yu, “Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control,” *Pharm. Res.*, vol. 25, no. 4, pp. 781–791, 2008.
- [49] U. S. M. P. MIL-P-1629, *Procedures for performing a failure mode, effects and criticality analysis, United States Military Procedure MIL-P-1629*, 1949.
- [50] US FDA, *Pharmaceutical CGMPs for the 21st century: a risk-based approach; a science and risk-based approach to product quality regulation incorporating an integrated quality systems approach*, 2003.
- [51] C. Graffner, “ICH Q8 Pharmaceutical Development WORKSHOP,” in *Medical Products Agency*, 2006.
- [52] J. A. Castillo-Garit, Y. Marrero-Ponce, F. Torrens, and R. García-Domenech, “Estimation of ADME properties in drug discovery: predicting Caco-2 cell permeability using atom-based stochastic and non-stochastic linear indices.,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 97, no. 5, pp. 1946–76, May 2008.
- [53] J. E. Polli, L. X. Yu, J. a. Cook, G. L. Amidon, R. T. Borchardt, B. a. Burnside, P. S. Burton, M. L. Chen, D. P. Conner, P. J. Faustino, A. a. Hawi, A. S. Hussain, H. N. Joshi, G. Kwei, V. H. L. Lee, L. J. Lesko, R. a. Lipper, A. E. Loper, S. G. Nerurkar, J. W. Polli, D. R. Sanvordeicer, R. Taneja, R. S. Uppoor, C. S. Vattikonda, I. Wilding, and G. Zhang,



- “Summary workshop report: Biopharmaceutics classification system - Implementation challenges and extension opportunities,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 93, no. 6, pp. 1375–1381, 2004.
- [54] R. Takano, K. Sugano, A. Higashida, Y. Hayashi, M. Machida, Y. Aso, and S. Yamashita, “Oral Absorption of Poorly Water-Soluble Drugs: Computer Simulation of Fraction Absorbed in Humans from a Miniscale Dissolution Test,” *Pharm. Res.*, vol. 23, no. 6, pp. 1144–1156, 2006.
- [55] G. M. Troup and C. Georgakis, “Process systems engineering tools in the pharmaceutical industry,” *Comput. Chem. Eng.*, vol. 51, pp. 157–171, Apr. 2013.
- [56] S. Zomer, M. Gupta, A. Scott, and Zomer, “Application of Multivariate Tools in Pharmaceutical Product Development to Bridge Risk Assessment to Continuous Verification in a Quality by Design Environment,” *J. Pharm. Innov.*, vol. 5, no. 3, pp. 109–118, Sep. 2010.
- [57] J. A. Westerhuis, T. Kourti, and J. F. MacGregor, “Analysis of multiblock and hierarchical PCA and PLS models,” *J. Chemom.*, vol. 12, no. May, pp. 301–321, 1998.
- [58] N. Kettaneh-Wold, “Use of experimental design in the pharmaceutical industry,” *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 9, no. 8, pp. 605–610, 1991.
- [59] J. Huang, G. Kaul, C. Cai, R. Chatlapalli, P. Hernandez-Abad, K. Ghosh, and A. Nagi, “Quality by design case study: an integrated multivariate approach to drug product and process development,” *Int. J. Pharm.*, vol. 382, pp. 23–32, Dec. 2009.
- [60] A. O. Kirdar, K. D. Green, and A. S. Rathore, “Application of Multivariate Data Analysis for Identification and Successful Resolution of a Root Cause for a Bioprocessing Application,” *Biotechnol. Prog.*, vol. 24, no. 3, pp. 720–726, 2008.
- [61] S. Virtanen, O. Antikainen, and J. Yliruusi, “Determination of the crushing strength of intact tablets using Raman spectroscopy,” *Int. J. Pharm.*, vol. 360, no. 1–2, pp. 40–6, Aug. 2008.
- [62] K. Muteki, J. F. MacGregor, and T. Ueda, “Mixture designs and models for the simultaneous selection of ingredients and their ratios,” *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, vol. 86, pp. 17–25, 2007.
- [63] G. Franceschini and S. Macchietto, “Model-based design of experiments for parameter precision: State of the art,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 63, no. 19, pp. 4846–4872, Oct. 2008.
- [64] P. Merkkü, A.-S. Lindqvist, K. Leiviska, and J. Yliruusi, “Influence of granulation and compression process variables on flow rate of granules and on tablet properties, with special reference to weight variation,” *Int. J. Pharm.*, vol. 102, no. 1–3, pp. 117–125, Feb. 1994.
- [65] J. A. Westerhuis, P. M. J. Coenegracht, and C. F. Lerk, “Multivariate modelling of the tablet manufacturing process with wet granulation for tablet optimization and in-process control,” *Int. J. Pharm.*, vol. 156, no. 1, pp. 109–117, Oct. 1997.
- [66] C. Dick, R. Klassen, and G. Amidon, “Determination of the sensitivity of a tablet formulation to variations in excipient levels and processing conditions using optimization techniques,” *Int. J. Pharm.*, vol. 38, no. 1–3, pp. 23–31, Aug. 1987.
- [67] A. G. Gonzalez, “Optimization of pharmaceutical formulations based on response-surface experimental designs,” *Int. J. Pharm.*, vol. 97, pp. 149–159, 1993.
- [68] W. Huang, S. L. Lee, and L. X. Yu, “Mechanistic approaches to predicting oral drug

- absorption.,” *AAPS J.*, vol. 11, no. 2, pp. 217–24, Jun. 2009.
- [69] N. Souihi, M. Josefson, P. Tajarobi, B. Gururajan, and J. Trygg, “Design Space Estimation of the Roller Compaction Process,” *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 52, no. 35, pp. 12408–12419, Sep. 2013.
- [70] Y. Hayashi, S. Kikuchi, Y. Onuki, and K. Takayama, “Reliability Evaluation of Nonlinear Design Space in Pharmaceutical Product Development,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 1, pp. 2–4, 2012.
- [71] K. Y. Weon, K. T. Lee, and S. H. Seo, “Optimization study on the formulation of roxithromycin dispersible tablet using experimental design,” *Arch. Pharm. Res.*, vol. 23, no. 5, pp. 507–12, Oct. 2000.
- [72] P. Leesawat, A. Laopongpaisan, and J. Sirithunyalug, “Optimization of Direct Compression Aspirin Tablet Using Statistical Mixture Design,” *C. J.*, vol. 3, no. 2, pp. 97–112, 2004.
- [73] P.-F. Chavez, P. Lebrun, P.-Y. Sacré, C. De Bleye, L. Netchacovitch, S. Cuypers, J. Mantanus, H. Motte, M. Schubert, B. Evrard, P. Hubert, and E. Ziemons, “Optimization of a pharmaceutical tablet formulation based on a design space approach and using vibrational spectroscopy as PAT tool,” *Int. J. Pharm.*, vol. 486, no. 1–2, pp. 13–20, May 2015.
- [74] A. Mendyk, R. Jachowicz, and P. Dorozynski, “Artificial neural networks in the modeling of drugs release profiles from hydrodynamically balanced systems.,” *Acta Pol. Pharm.*, vol. 63, no. 1, pp. 75–80, 2006.
- [75] S. Ibric, Z. Djuric, J. Parojcic, and J. Petrovic, “Artificial intelligence in pharmaceutical product formulation: Neural computing,” *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.*, vol. 15, no. 4, pp. 227–236, 2009.
- [76] J. Patil, S. Marapur, M. Kamalapur, and S. Shiralshetti, “Pharmaceutical product development and preformulation studies: early approaches , present scenario and future prospects,” *Res. J. Pharm. , Biol. Chem. Sci.*, vol. 1, no. 3, pp. 782–789, 2010.
- [77] F. Chaibva, M. Burton, and R. B. Walker, “Optimization of Salbutamol Sulfate Dissolution from Sustained Release Matrix Formulations Using an Artificial Neural Network,” *Pharmaceutics*, vol. 2, no. 2, pp. 182–198, May 2010.
- [78] F. Boukouvala, F. J. Muzzio, and M. G. Ierapetritou, “Design Space of Pharmaceutical Processes Using Data-Driven-Based Methods,” *J. Pharm. Innov.*, vol. 5, no. 3, pp. 119–137, Sep. 2010.
- [79] E. . Harrington, “The desirability function,” *Ind. Qual. Contr.*, vol. 121, pp. 494–498., 1965.
- [80] J. J. Peterson, “A Posterior Predictive Approach to Multiple Response Surface Optimization,” *J. Qual. Technol.*, vol. 36, no. 2, 2004.
- [81] J. J. Peterson, “A Bayesian approach to the ICH Q8 definition of design space,” *J. Biopharm. Stat.*, vol. 18, no. 5, pp. 959–975, Jan. 2008.
- [82] G. W. Stockdale, “Finding Design Space and a Reliable Operating Region using a Multivariate Bayesian Approach with Experimental Design,” *Qual. Technol. Quant. Manag.*, vol. 6, no. 4, pp. 391–408, 2009.
- [83] J. Bergum, L. Pfahler, E. Senderak, K. E. Vukovinsky, S. Sethuraman, and S. Altan, “Statistical Considerations in Design Space Development (Part III of III),” *Pharm.*

- Technol.*, vol. 34, no. 9, pp. 1–12, 2011.
- [84] A. Faure, P. York, and R. C. Rowe, “Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 52, no. 3, pp. 269–277, 2001.
- [85] I. C. Sinka, L. C. R. Schneider, and a C. F. Cocks, “Measurement of the flow properties of powders with special reference to die fill,” *Int. J. Pharm.*, vol. 280, no. 1–2, pp. 27–38, Aug. 2004.
- [86] G. M. Walker, C. R. Holland, M. M. N. Ahmad, and D. Q. M. Craig, “Influence of process parameters on fluidised hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders,” *Chem. Eng. Sci.*, vol. 60, no. 14, pp. 3867–3877, Jul. 2005.
- [87] A. Burggraeve, T. Monteyne, C. Vervaet, J. P. Remon, and T. De Beer, “Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 83, no. 1, pp. 2–15, Jan. 2013.
- [88] G. L. Amidon, H. Lennernäs, V. P. Shah, and J. R. Crison, “A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability,” *Pharm. Res.*, vol. 12, no. 3, pp. 413–20, Mar. 1995.
- [89] M. Lindenberg, S. Kopp, and J. B. Dressman, “Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 58, no. 2, pp. 265–78, Sep. 2004.
- [90] C. A. S. Bergström, M. Strafford, L. Lazorova, A. Avdeef, K. Luthman, and P. Artursson, “Absorption classification of oral drugs based on molecular surface properties,” *J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 4, pp. 558–70, Feb. 2003.
- [91] V. Dash and A. Kesari, “Role of Biopharmaceutical Classification System In Drug Development Program,” *J. Curr. Pharm. Res.*, vol. 5, no. 1, pp. 28–31, 2011.
- [92] L. Z. Benet, “The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 102, no. 1, pp. 34–42, 2013.
- [93] W. L. Jorgensen and E. M. Duffy, “Prediction of drug solubility from structure,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 54, no. 3, pp. 355–366, 2002.
- [94] K. Yamaoka, T. Nakagawa, and T. Uno, “Statistical moments in pharmacokinetics,” *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, vol. 6, no. 6, pp. 547–58, Dec. 1978.
- [95] D. Brockmeier, “Mean time concept and component analysis in pharmacokinetics,” *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 37, no. 11, pp. 555–61, Nov. 1999.
- [96] P. Lánský and M. Weiss, “Does the dose-solubility ratio affect the mean dissolution time of drugs?,” *Pharm. Res.*, vol. 16, no. 9, pp. 1470–6, Sep. 1999.
- [97] E. Rinaki, G. Valsami, and P. Macheras, “Quantitative Biopharmaceutics Classification System: The Central Role of Dose/Solubility Ratio,” *Pharm. Res.*, vol. 20, no. 12, pp. 1917–1925, 2003.
- [98] E. Rinaki, A. Dokoumetzidis, and P. Macheras, “The Mean Dissolution Time Depends on the Dose/Solubility Ratio,” *Pharm. Res.*, vol. 20, no. 3, pp. 406–408, 2003.
- [99] E. Rinaki, A. Dokoumetzidis, G. Valsami, and P. Macheras, “Identification of

- biowaivers among Class II drugs: theoretical justification and practical examples,” *Pharm. Res.*, vol. 21, no. 9, pp. 1567–72, Sep. 2004.
- [100] V. Papadopoulou, G. Valsami, A. Dokoumetzidis, and P. Macheras, “Biopharmaceutics classification systems for new molecular entities (BCS-NMEs) and marketed drugs (BCS-MD): theoretical basis and practical examples,” *Int. J. Pharm.*, vol. 361, no. 1–2, pp. 70–7, Sep. 2008.
- [101] P. Macheras and V. Karalis, “A non-binary biopharmaceutical classification of drugs: The ABΓ system,” *Int. J. Pharm.*, vol. 464, no. 1–2, pp. 85–90, 2014.
- [102] L. Z. Benet, F. Broccatelli, and T. I. Oprea, “BDDCS applied to over 900 drugs,” *AAPS J.*, vol. 13, no. 4, pp. 519–47, Dec. 2011.
- [103] I. P. Federation, “Biowaiver monographs 2004-2012,” *Igarss 2014*. pp. 1–112, 2014.
- [104] H. Vogelpoel, J. Welink, G. L. Amidon, H. E. Junginger, K. K. Midha, H. Möller, M. Olling, V. P. Shah, and D. M. Barends, “Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) literature data: Verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 93, no. 8, pp. 1945–1956, 2004.
- [105] K. V. Gernaey, A. E. Cervera-Padrell, and J. M. Woodley, “A perspective on PSE in pharmaceutical process development and innovation,” *Comput. Chem. Eng.*, vol. 42, pp. 15–29, Jul. 2012.
- [106] C. Duchesne and J. F. MacGregor, “Establishing multivariate specification regions for incoming materials,” *J. Qual. Technol.*, vol. 36, no. 78, 2004.
- [107] J. Flores-Cerrillo and J. F. MacGregor, “Control of batch product quality by trajectory manipulation using latent variable models,” *J. Process Control*, vol. 14, pp. 539–553, 2004.
- [108] F. Yacoub and J. F. MacGregor, “Product optimization and control in the latent variable space of nonlinear PLS models,” *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, vol. 70, pp. 63–74, 2004.
- [109] O. Marjanovic, B. Lennox, D. Sandoz, K. Smith, and M. Crofts, “Real-time monitoring of an industrial batch process,” *Comput. Chem. Eng.*, vol. 30, pp. 1476–1481, 2006.
- [110] E. Tomba, M. De Martin, P. Facco, J. Robertson, S. Zomer, F. Bezzo, and M. Barolo, “General procedure to aid the development of continuous pharmaceutical processes using multivariate statistical modeling - an industrial case study,” *Int. J. Pharm.*, vol. 444, no. 1–2, pp. 25–39, Feb. 2013.
- [111] S. García-Muñoz, S. Dolph, and H. W. Ward, “Handling uncertainty in the establishment of a design space for the manufacture of a pharmaceutical product,” *Comput. Chem. Eng.*, vol. 34, no. 7, pp. 1098–1107, Jul. 2010.
- [112] R. Singh, A. Sahay, F. Muzzio, M. Ierapetritou, and R. Ramachandran, “A systematic framework for onsite design and implementation of a control system in a continuous tablet manufacturing process,” *Comput. Chem. Eng.*, vol. 66, pp. 186–200, Jul. 2014.
- [113] S. García Muñoz, J. F. MacGregor, and T. Kourti, “Product transfer between sites using Joint-Y PLS,” *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, vol. 79, no. 1–2, pp. 101–114, 2005.
- [114] S. García-Muñoz, “Establishing multivariate specifications for incoming materials using data from multiple scales,” *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, vol. 98, no. 1, pp. 51–57, 2009.
- [115] F. Boukouvala, V. Niotis, R. Ramachandran, F. J. Muzzio, and M. G. Ierapetritou, “An

- integrated approach for dynamic flowsheet modeling and sensitivity analysis of a continuous tablet manufacturing process,” *Comput. Chem. Eng.*, vol. 42, pp. 30–47, Jul. 2012.
- [116] C. Huang, L. Han, Z. Yang, and X. Liu, “Exploring the use of near infrared reflectance spectroscopy to predict minerals in straw,” *Fuel*, vol. 88, no. 1, pp. 163–168, Jan. 2009.
- [117] N. Yuksel, A. E. Kanik, and T. Baykara, “Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods,” *Int. J. Pharm.*, vol. 209, no. 1–2, pp. 57–67, Nov. 2000.
- [118] M. S. Lobo and P. Costa, “Modeling and comparison of dissolution profiles,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 13, pp. 123–133, 2001.
- [119] T. Soni and N. Chotai, “Assessment of dissolution profile of marketed aceclofenac formulations,” *J. Young Pharm.*, vol. 2, no. 1, pp. 21–26, 2010.
- [120] V. P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe, and J. Liu, “In vitro Dissolution Profile Comparison- Statistics and Analysis of the Similarity Factor,  $f_2$ ,” *Pharm. Res.*, vol. 15, no. 6, pp. 889–896, 1998.
- [121] L. X. Yu, G. L. Amidon, J. E. Polli, H. Zhao, M. U. Mehta, D. P. Conner, V. P. Shah, L. J. Lesko, M.-L. Chen, V. H. L. Lee, and A. S. Hussain, “Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions,” *Pharm. Res.*, vol. 19, no. 7, pp. 921–5, Jul. 2002.
- [122] L. Z. Benet, G. L. Amidon, D. M. Barends, H. Lennernäs, J. E. Polli, V. P. Shah, S. A. Stavchansky, and L. X. Yu, “The use of BDDCS in classifying the permeability of marketed drugs,” *Pharm. Res.*, vol. 25, no. 3, pp. 483–8, Mar. 2008.
- [123] P. Macheras, “BCS and BDDCS : Current European Regulatory Status and Future Scientific Developments The evolution of GI drug absorption analysis,” in *BCS and BDDCS Based Strategies for Oral Drug Development MINI SYMPOSIUM*, 2010.
- [124] J. Wang, H. Wen, and D. Desai, “Lubrication in tablet formulations,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 75, no. 1, pp. 1–15, May 2010.
- [125] F. E. Ildiko and T. Roberto, “The Data Analysis Handbook,” in *Data Handling in Science and Technology, Volume 14*, vol. 14, Elsevier, 1994.
- [126] E. J. German, A. Hurst, and D. Wood, “Eye drop container delivery: a source of response variation?,” *Ophthal. Physiol. Opt.*, vol. 17, no. 3, pp. 196–204, 1997.
- [127] B. I. Gaynes, R. M. Singa, and Y. Cao, “Dosage variability of topical ocular hypotensive products: a densitometric assessment,” *J. Glaucoma*, vol. 18, no. 2, pp. 149–52, Feb. 2009.
- [128] “Intra-Agency Agreement Between the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) Oral Formulations Platform — Report 1.”
- [129] T. Takagi, C. Ramachandran, and M. Bermejo, “A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200 Oral Drug Products in the United States , Great Britain , Spain , and Japan,” *Mol. Pharm.*, vol. 3, no. 6, pp. 631–643, 2006.
- [130] R. Kikuchi, S. M. de Moraes, and J. C. Kalvass, “In vitro P-glycoprotein efflux ratio can predict the in vivo brain penetration regardless of biopharmaceutics drug disposition classification system class,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 41, no. 12, pp. 2012–7, Dec. 2013.

- [131] K. Xu, D. K. J. Lin, L. C. Tang, and M. Xie, “Multiresponse systems optimization using a goal attainment approach,” *IIE Trans.*, vol. 36, pp. 433–445, 2004.
- [132] C. G. Broyden, “A Class of Methods for Solving Nonlinear Simultaneous Equations,” *Math. Comput.*, vol. 19, no. 92, pp. 577–593, 1965.
- [133] E. Kvaalen, “A faster Broyden method,” *BIT*, vol. 31, no. 2, pp. 369–372, Jun. 1991.
- [134] I. H. Witten, E. Frank, and M. a Hall, *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques*. 2011.
- [135] S. Haykin, *Neural Networks and and Learning Machines*, 3rd ed., vol. 5. Pearson Education, 2008.
- [136] M. Landín, R. C. Rowe, and P. York, “Advantages of neurofuzzy logic against conventional experimental design and statistical analysis in studying and developing direct compression formulations.,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 38, no. 4, pp. 325–31, Nov. 2009.
- [137] M. S. Lee and K. J. Kim, “Expected Desirability Function: Consideration of Both Location and Dispersion Effects in Desirability Function Approach,” *Qual. Technol. Quant. Manag.*, vol. 4, no. 4, pp. 365–377, 2007.
- [138] G. Vining and R. Myers, “Combining Taguchi and response surface philosophies: a dual response approach,” *J. Qual. Technol.*, no. 22, pp. 38–45, 1990.
- [139] European Medicines Agency, “Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence,” 2000.
- [140] A. Rescigno, “Bioequivalence,” *Pharm. Res.*, vol. 9, no. 7, pp. 925–928, 1992.
- [141] Y. Qiu, Y. Chen, G. Z. Zhang, L. Liu, and W. Porter, *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice*, vol. XXXIII, no. 2. Academic Press, 2012.
- [142] R. L. Burden and J. D. Faires, *Numerical Analysis*, 9th ed. Brooks/Cole, 2010.
- [143] L. X. Yu, J. R. Crison, and G. L. Amidon, “Compartmental transit and dispersion model analysis of small intestinal transit flow in humans,” *Int. J. Pharm.*, vol. 140, no. 1, pp. 111–118, 1996.
- [144] L. X. Yu and G. L. Amidon, “A compartmental absorption and transit model for estimating estimating oral drug absorption,” *Int. J. Pharm.*, vol. 186, pp. 119–125, 1999.
- [145] G. L. Amidon, P. I. Lee, and E. M. Topp, *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*, vol. 228, no. 1–2. Marcel Dekker, Inc., 1999.
- [146] R. B. Bird, W. E. Stewart, and E. N. Lightfoot, “Transport Phenomena,” 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., pp. 529, 2002.
- [147] A. Avdeef, “Leakiness and size exclusion of paracellular channels in cultured epithelial cell monolayers-interlaboratory comparison.,” *Pharm. Res.*, vol. 27, no. 3, pp. 480–9, Mar. 2010.
- [148] “www.drugbank.ca.” [Online]. Available: <http://www.drugbank.ca/>.
- [149] A. Avdeef, *Absorption and Drug Development, Solubility, Permeability and Charge State*, 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc., 2012.
- [150] J. D. Irvine, L. Takahashi, K. Lockhart, J. Cheong, J. W. Tolan, H. E. Selick, and J. R. Grove, “MDCK (Madin – Darby Canine Kidney) Cells: A Tool for Membrane Permeability Screening,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 88, no. 1, 1999.

- [151] P. J. Sinko, G. D. Leesman, and G. L. Amidon, “Mass Balance approaches for Estimating the Intestinal Absorption and Metabolism of Peptides and Analogues: Theoretical development and Applications,” *Pharm. Res.*, vol. 10, no. 2, pp. 271–275, 1993.
- [152] J. H. Kou, D. Fleisher, and G. L. Amidon, “Calculation of the aqueous diffusion layer resistance for absorption in a tube: application to intestinal membrane permeability determination,” *Pharm. Res.*, vol. 8, no. 3, pp. 298–305, Mar. 1991.
- [153] C. Gunaratna, “Drug Metabolism and Pharmacokinetics in Drug Discovery : A Primer For Bioanalytical Chemists , Part II,” *Curr. Sep.*, vol. 19, no. 3, pp. 87–92, 2001.
- [154] L. I. Smith, *A tutorial on Principal Components Analysis*. 2002.
- [155] S. Wold, M. Sjöström, and L. Eriksson, “PLS-regression: A basic tool of chemometrics,” *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, vol. 58, no. 2, pp. 109–130, 2001.
- [156] C. Duchesne and J. F. Macgregor, “Multivariate analysis and optimization of process variable trajectories for batch processes,” *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, pp. 125–137, 2000.
- [157] A. J. Burnham, R. Viveros, and J. F. MacGregor, “Frameworks for latent variable multivariate regression,” *J. Chemom.*, vol. 10, pp. 31–45, 1996.
- [158] S. Wold, N. Kettaneh-Wold, and B. Skagerberg, “Nonlinear PLS modeling,” *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, vol. 7, no. 1–2, pp. 53–65, 1989.
- [159] R. Rosipal, “Nonlinear partial least squares: An overview,” *Chemoinformatics Adv. Mach. Learn. Perspect. Complex Comput. Methods Collab. Tech.*, pp. 169–189, 2011.
- [160] S. Wold, “Nonlinear partial least squares modelling. II. Spline inner relation,” *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, vol. 14, no. 1–3, pp. 71–84, 1992.
- [161] D.-M. M. Oh, R. L. Curl, and G. L. Amidon, “Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: a mathematical model,” *Pharm. Res.*, vol. 10, no. 2, pp. 264–70, Feb. 1993.
- [162] P.-N. Tan, M. Steinbach, and V. Kumar, “Cluster Analysis: Basic Concepts and Algorithms,” in *Introduction to Data Mining*, Addison-Wesley, pp. 487–568, 2006.

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΧΑΤΖΗΖΑΧΑΡΙΑ Α. ΚΑΛΛΙΟΠΗ

#### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΤΑΧΥΔΡΟΜΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:	Παναγιωταρά 46, Γκούζη, Αθήνα Τ.Κ.: 114 75
ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:	kchatziz@central.ntua.gr, kchatziz@yahoo.gr
ΤΗΛΕΦΩΝΑ:	Οικ: +302106442400 Κιν: +306978906734
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:	Άγαμη
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:	03/01/1985

#### ΣΠΟΥΔΕΣ

10/2010 - σήμερα: Εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής, Τομέας Σύνθεσης και Ανάπτυξης Βιομηχανικών Διαδικασιών, Σχολή Χημικών Μηχανικών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο (Ε.Μ.Π.).

*Θέμα Διατριβής*: «Ειδικά προβλήματα ποιότητας φαρμάκων χορηγούμενων από το στόμα-Πεδίο Σχεδιασμού, Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης και Στατιστικός Έλεγχος Διεργασιών με Ανατροφοδότηση»

06/04/2008 – 14/04/2010: Μεταπτυχιακό δίπλωμα Master-MBA «Τεχνο-οικονομικά Συστήματα», Διατμηματικό Πρόγραμμα Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου (Ε.Μ.Π.) και Πανεπιστημίου Πειραιώς (ΠΑ.ΠΕΙ)

*Βαθμός*: (8,5), Άριστα

*Διπλωματική Εργασία*: «Έρευνα για την ανάπτυξη καινοτόμων προϊόντων - Case Study ανάπτυξης φυσικών καλλυντικών προϊόντων - Case Study ανάπτυξης προϊόντων φαρμακοβιομηχανίας»

20/09/2002 - 07/11/2007: Πτυχίο MEng, Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Ε.Μ.Π.

*Βαθμός*: (8,05), Λίαν καλώς

*Διπλωματική Εργασία*: «Προσδιορισμός οργανοφωσφορικών και οργανοχλωριωμένων παρασιτοκτόνων σε μη λιπαρά τρόφιμα- σπανάκι»

05/07/2002: Απολυτήριο Ενιαίου Λυκείου

*Βαθμός*: (19,1), Άριστα

#### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

16/10-17/11/2006: Πρακτική άσκηση στα τμήματα ποιοτικού ελέγχου και παραγωγής της φαρμακοβιομηχανίας ELPEN Α.Ε.



2011-15: Συμμετοχή στο Πρόγραμμα «ΘΑΛΗΣ – «Ανάπτυξη Νέου Υλικού από Απορριπτόμενη Βιομάζα για την Προσρόφηση Υδρογονανθράκων σε Υδάτινο Περιβάλλον», με κωδικό MIS 377356, Επιχειρησιακό Πρόγραμμα «Εκπαίδευση & Δια βίου Μάθηση» (ΕΠΕΔΒΜ). Research Funding Program: "THALIS – University Of Piraeus – Development Of New Material From Waste Biomass For Hydrocarbons Adsorption In Aquatic Environments" MIS 377356, Operational Program "Education and Lifelong Learning" of the National Strategic Reference Framework (NSRF). Φορέας: Πανεπιστήμιο Πειραιώς. Χρηματοδότηση: ΕΣΠΑ (Εθνική & Ευρωπαϊκή). Συνεργασία με ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος, Σχολή Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ και Τμήμα Οικονομικής Επιτροπής της Σχολής Οικονομικών Επιχειρηματικών και Διεθνών Σπουδών ΠΑ.ΠΕΙ. Διεθνής Συνεργασία με: Professor Michael Tsapatsis (Amundson Chair, Head of the Research Group, Department of Chemical Engineering and Materials Science, University of Minnesota) και Professor Ivo Safarik (Department of Nanobiotechnology, Institute of Nanobiology and Structural Budejovice, Czech Republic)

## **ΕΠΙΣΤΗΜΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

### **ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. Chatzizacharia K., Benekis V., Hatziavramidis D., A blueprint for an energy policy in Greece with considerations of climate change, *Applied Energy* (2016), 162, pp 382-389
2. Chatzizacharia K., Hatziavramidis D., New frames of reference for mapping drugs in the four classes of the BCS and BDDCS into regions with clear boundaries, *American Institute of Chemical Engineers AIChE J.* (2015), 61, pp 3570–3579
3. Chatzizacharia K., Hatziavramidis D., Dissolution Efficiency and Design Space for an Oral Pharmaceutical Product in Tablet Form, *Industrial & Engineering Chemistry Research* (2015), 54(24), pp 6305–6310
4. Chatzizacharia K., Hatziavramidis D., Design Space Approach for Pharmaceutical Tablet Development, *Industrial & Engineering Chemistry Research* (2014), 53(30), pp 12003–12009
5. Tsiotra C., Chatzizacharia K., Papadaki S., Bakolas A., Economides D., Sidiras D., Hatziavramidis D. Design of experiments for determining the parameters affecting the behavior of the wheat straw adsorbent of hydrocarbons dispensed in water, *Sustainable Development and Planning VII* 193 (2015), pp 467-476
6. Chatzizacharia K., Papadaki S., Tsiotra C., Economides D., Sidiras D., Hatziavramidis D., Design of Experiments for determining the parameters affecting the behavior of the modified wheat straw adsorbent. *Journal of Environmental Science* 4 (2015), pp 94-100
7. Sidiras D., Batzias F., Siontorou C., Apostolopoulos G., Fardis M., Hatziavramidis D., Economides D., Kamarinopoulos L., Pollalis Y., Batzias D., Bidikoudi M., Boukos N., Falaras P., Tsiotra C., Chatzizacharia K., Papadaki S., Transforming Implicit to Explicit Knowledge in Economics - The case of Novel Adsorbents Production within an Industrial Ecology Framework. *International Journal of Energy and Environment* 9 (2015), pp 120-128

## **ΣΕ ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ**

1. Chatzizacharia K., Hatzivramidis D., Dissolution profile evaluation and Design Space Determination in generic drug development, 1st International Congress: from drug discovery to drug delivery. Athens, Greece, 13-15 November 2014
2. Chatzizacharia K., Hatzivramidis D., Determination of Design Space for Oral Pharmaceutical Drugs, 14 AICHE, Atlanta GA, USA, 16-21 November 2014
3. Chatzizacharia K., Papadaki S., Tsiotra C., Economides D., Sidiras D., Dimitriou E., Hatzivramidis E., Hydrocarbons removal from water bodies using biogenic adsorbents. In: Proc. 1st CIGR Inter-Regional Conference on Land and Water Challenges, Bari, Italy, 10-14 September 2013, No 166, pp. 1-12
4. Chatzizacharia K., Benekis V., Daniel G, Mechanical properties and statistical analysis based upon light weight concrete for construction insulation purposes, 9th Panhellenic Scientific Chemical Engineering Congress, 23-25 May 2013
5. Chatzizacharia K., Hatzivramidis D., Design Space definition with dissolution similarity factor, 9th Panhellenic Scientific Chemical Engineering Congress, 23-25 May 2013
6. Chatzizacharia K.; Beneki C.; Nikolettos I.; Hatzivramidis D., Product development and Customer needs assessment in Greek Pharmaceutical Industry, International Symposium on Business, Economics and Financial Applications (ISBEFA), Kefalonia, Greece, 1-2 June 2012
7. Chatzizacharia K.; Hatzivramidis D, Quality Methodology in Formulation and Development, 15<sup>th</sup> Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry (HSMC-15), Athens, Greece, 25-27 May 2012

## **ΣΕΜΙΝΑΡΙΑΚΗ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ**

Οκτώβριος 2014: Vimachem Training Course: Solid Dosage Forms, Αθήνα

Ιούνιος 2013: Vimachem Training Course: R&D Formulations, Αθήνα

## **ΒΡΑΒΕΙΑ - ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ**

25/07/2012 – σήμερα: Υποτροφία ΕΛΚΕ για την ενίσχυση της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής, απόφαση Πρυτανικού Συμβουλίου του Ε.Μ.Π. (Απόφ. Γ.Σ. 23/10/2009)

2012 – 2013: Θωμαΐδειο Βραβείο για δημοσίευση εργασίας σε επιστημονικό περιοδικό ή σε πρακτικά συνεδρίου

2003 – 2004: Υποτροφία στη μνήμη του Καθηγητή «Νικολάου Κρητικού»

2002 – 2003: Βραβείο του Κληροδοτήματος Χρ. Παπακυριακοπούλου, με απόφαση της Συγκλήτου, Γενικής Συνέλευσης του Τομέα Μαθηματικών της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών και του Πρυτανικού Συμβουλίου

## **ΣΥΝΕΠΙΚΟΥΡΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΙΩΝ**

Αδαμόπουλος Β. «Όρια Κλάσεων Βιοφαρμακευτικού Συστήματος Ταξινόμησης Φαρμάκων», Σχολή Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ, 2014

## **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

2010 - σήμερα: «Σχεδιασμός Οργανικών Βιομηχανιών» (Aspen HYSYS, SuperPro Designer)  
8<sup>ο</sup> εξαμήνου της σχολής Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π.

«Βιολογικές πρώτες ύλες Οργανικών Βιομηχανιών» 9<sup>ο</sup> εξαμήνου της σχολής  
Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π.

«Σχεδιασμός Χημικών Προϊόντων» 7<sup>ο</sup> εξαμήνου της σχολής Χημικών  
Μηχανικών Ε.Μ.Π.

## **ΕΙΔΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Μέλος του Τεχνικού Επιμελητηρίου της Ελλάδος (Αριθμός Μητρώου ΤΕΕ: 115719, από 2008)

Μέλος American Institute of Chemical Engineers (AIChE): 2014-2015

## **ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ**

Βεβαίωση παρακολούθησης (Αρ. Πρωτ. 1055) των μαθημάτων Πληροφορικής και χειρισμού  
Η/Υ: Μαθηματικά Ι (Γραμμική Άλγεβρα – Συναρτήσεις μίας Μεταβλητής), Προγραμματισμός  
Η/Υ, Μαθηματικά IVB Αριθμητική Ανάλυση, Ρύθμιση Διεργασιών και Συστημάτων

Προγράμματα: Minitab, SuperPro Designer, Matlab, Aspen HYSYS

Γλώσσες προγραμματισμού: FORTRAN

## **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

Αγγλικά: Άριστα, Certificate of Proficiency in English, University of Michigan, Certificate in  
Advanced English, University of Cambridge, First Certificate in English, University  
of Cambridge

Γαλλικά: Πολύ καλά, Diplôme d' Études en langue Française, D.E.L.F. 1er Degré

Ισπανικά: Βασικά, Diploma de Español Nivel A1, A2

## **ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ**

Κινηματογράφος, λογοτεχνία, μουσική, χορός