



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:  
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (ΔΙΠ)»

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ  
ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΟΥ ΔΙΣΚΙΟΥ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΥ  
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Από

**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΚΟΣ**

**Α.Μ. : 126481**

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ  
ΚΑΠΕΤΑΝΟΠΟΥΛΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΠΑΤΡΑ  
ΜΑΪΟΣ 2023

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ακόλουθη διπλωματική εργασία εκπονήθηκε για το Πρόγραμμα Διασφάλισης Ποιότητας του Τμήματος Θετικών Επιστημών και Τεχνολογίας του Ανοιχτού Ελληνικού Πανεπιστημίου Πατρών, υπό την επίβλεψη της καθηγήτριας, κας Καπετανοπούλου Παρασκευής και του καθηγητή, κ. Λογοθέτη Νικολάου. Θερμές ευχαριστίες απευθύνονται σε όλους και στον καθένα ξεχωριστά. Στην κα Καπετανοπούλου για τη βοήθειά της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας. Στον Σταύρο Πολίτη για την αμέριστη συμπαράστασή του, στους συνεργάτες μου και στην οικογένεια της ΕΛΠΕΝ. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τους δικούς μου ανθρώπους για την ηθική υποστήριξη που μου προσέφεραν.

*Αφιερώνω αυτήν την εργασία:*

*Στην Ευγενία,*

*στην Μαρία & στον Αντώνη.*

*«Δεν θα μπορούσα να τα καταφέρω χωρίς εσάς».*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία ασχολείται με τη συστηματική εφαρμογή των τεχνικών του πειραματικού σχεδιασμού κατά τη φάση ανάπτυξης μίας φαρμακευτικής μορφής και της διεργασίας παραγωγής της. Προκειμένου να επιτευχθεί ο εν λόγω στόχος, θα εφαρμοστούν τα βήματα που περιγράφονται στις διεθνείς κανονιστικές οδηγίες ICH Q8 Q9 που περιγράφουν την ανάπτυξη φαρμακευτικών μορφών στο πλαίσιο της ανάλυσης και αξιολόγησης κινδύνου. Συγκεκριμένα:

- Θα καθοριστούν τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας του προϊόντος, που θα αποτελέσουν και τις υποψήφιες αποκρίσεις (responses) του σχεδιασμού.
- Θα καταγραφούν οι υποψήφιες προς μελέτη παράμετροι της διεργασίας και της συνταγής του προϊόντος. Στη συνέχεια θα αξιολογηθούν με βάση τη στάθμη της τεχνικής προκειμένου να επιλεγθούν οι παράγοντες (factors) του σχεδιασμού και τα επίπεδά τους.
- Θα γίνει η παρακολούθηση, συλλογή και ανάλυση των δεδομένων από τις διαφορετικές φάσεις της/ων Δραστηκής/ων Πρώτης/ων Ύλης/ων (API-s), της δυνητικής τους αλληλεπίδρασης με τα αδρανή υλικά (έκδοχα), καθώς και η περιγραφή των συγκεκριμένων βιομηχανικών εφαρμογών από τη φάση επιλογής της αρχικής συνταγής – όπως αναπτύχθηκε σε θεωρητική βάση μέσω πηγών βιβλιογραφίας – μέχρι τη φάση του προϊόντος στην τελική, στερεά, δισκιοποιημένη και επικαλυμμένη του μορφή.
- Με βάση τα παραπάνω θα επιλεγθούν οι κατάλληλοι σχεδιασμοί, θα εκτελεστούν τα αντίστοιχα πειράματα και θα γίνει η ανάλυση των δεδομένων.

Ο μεταπτυχιακός φοιτητής εργάζεται στον τομέα Έρευνας και Ανάπτυξης σε μεγάλη φαρμακευτική εταιρεία και τα δεδομένα λήφθηκαν με την κάλυψη της ταυτότητας των δραστικών και των εκδόχων για λόγους εμπιστευτικότητας. Η ονοματοδοσία που αποδόθηκε είναι ενδεικτική χωρίς να αναπροσαρμοστούν οι μεταβλητές απόκρισης κάθε σταδίου ώστε να εξαχθούν ρεαλιστικά και έγκυρα αποτελέσματα σύμφωνα με τη βιομηχανική πρακτική.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....</b>	<b>iii</b>
<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....</b>	<b>iv</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ .....</b>	<b>vii</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ .....</b>	<b>viii</b>
<b>ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....</b>	<b>ix</b>
<b>1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ .....</b>	<b>11</b>
1.1. Σχεδιασμός Πειράματος .....	11
1.2. Κανονιστικό Πλαίσιο .....	14
1.3. Τα Συστατικά του Φαρμακευτικού Προϊόντος .....	15
1.3.1. Φαρμακευτική ουσία .....	15
1.3.2. Έκδοχα .....	15
1.4. Χημειομετρική προσέγγιση για αναλύσεις υψηλής διάρκειας .....	16
1.5. Διερεύνηση δεδομένων .....	17
1.6. Μοντελοποίηση .....	18
1.7. Χώρος σχεδιασμού .....	19
<b>2. ΔΙΣΚΙΑ .....</b>	<b>20</b>
2.1. Εισαγωγή .....	20
2.2. Είδη δισκίων .....	21
2.2.1. Δισκία άμεσης αποδέσμευσης (Immediate Release Tablets, IR) .....	22
2.2.2. Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (Controlled Release Tablets, CR) .....	22
2.2.3. Λειχόμενα (Longenes) δισκία – Μασώμενα (Chewable) δισκία – Υπογλώσσια (Sublingual) δισκία – Διασπειρώμενα (Dispersible) δισκία .....	22
2.2.4. Αναβράζοντα δισκία .....	22
2.2.5. Δισκία πολλαπλών (2-3) στοιβάδων .....	23
2.3. Βασικά συστατικά των δισκίων .....	23
2.3.1. Αραιωτικά .....	23
2.3.2. Υδατοδιαλυτά αραιωτικά .....	24
2.3.3. Συνδετικά .....	24
2.3.4. Αποσαθρωτικά .....	25

2.3.5. Λιπαντικά και βελτιωτικά ροής.....	25
2.3.6. Παράγοντες διαβροχής – Επιφανειοδραστικά.....	26
2.3.7. Αντιοξειδωτικά και συντηρητικά .....	27
2.3.8. Βελτιωτικά και καλυπτικά γεύσης (taste masking) .....	27
2.3.9. Υλικά επικάλυψης .....	28
2.3.10. Διαλύτες.....	30
<b>3. ΔΙΣΚΙΟΠΟΙΗΣΗ .....</b>	<b>31</b>
3.1. Γενικά.....	31
3.2. Άμεση Συμπίεση (DC: Direct Compression) .....	31
3.3. Κοκκοποίηση .....	33
3.3.1. Ξηρή Κοκκοποίηση (Dry Granulation) .....	34
3.3.2. Υγρή Κοκκοποίηση (Wet Granulation).....	36
3.4. Δισκιοποιητικές μηχανές.....	42
3.5. Ελαττώματα δισκίων .....	46
3.6. Έλεγχοι δισκίων .....	47
3.6.1. Ομοιομορφία βάρους (Uniformity of mass).....	47
3.6.2. Ομοιομορφία περιεχομένου (Content Uniformity) .....	48
3.6.3. Σκληρότητα-Αντοχή στη θραύση (Hardness-Resistance to crushing) .....	48
3.6.4. Ευθρυπτότητα (Friability) .....	49
3.6.5. Αποσάθρωση (Disintegration).....	49
3.6.6. Ρυθμός διάλυσης (Dissolution) .....	50
<b>4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ: ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΟΥ ΔΙΣΚΙΟΥ .....</b>	<b>54</b>
4.1. Φαρμακευτική ανάπτυξη.....	54
4.2. Ανάλυση του προϊόντος αναφοράς .....	56
4.3. Στοιχεία για το πρότυπο σκεύασμα αναφοράς RLD από την εταιρεία παραγωγής	61
4.4. Σύνοψη των βασικών σημείων για την προσέγγιση της σύνθεσης.....	63
4.4.1. Βιοϊσοδυναμία .....	63
4.4.2. Περιεκτικότητα.....	63
4.4.3. Συσκευασία.....	64

4.4.4. Προσμίξεις.....	64
4.4.5. Τεχνικές παρασκευής .....	65
4.4.6. Ποιοτική Σύνθεση .....	66
4.4.7. Μορφολογικά χαρακτηριστικά δισκίου .....	68
4.5. Ποιοτικός στόχος για το προφίλ του προϊόντος.....	69
4.6. Πρώτη Φάση .....	82
4.7. Δεύτερη Φάση .....	83
4.8. Τρίτη Φάση .....	139
<b>5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>154</b>
ΕΛΛΗΝΟΓΛΩΣΣΗ.....	154
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ.....	155
ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ.....	156

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

- Σχήμα 1.1 : Σχηματική απεικόνιση βημάτων διαδικασίας Πειραματικού Σχεδιασμού (DOE)
- Σχήμα 3.1 : Σχηματική απεικόνιση βημάτων διαδικασίας Άμεσης Συμπίεσης (DC)
- Σχήμα 3.2 : Διάφορες διεργασίες κοκκοποίησης, ανάλογα με την αρχή λειτουργίας και το εφαρμοζόμενο συνδετικό υλικό
- Σχήμα 3.3 : Σχηματική απεικόνιση βημάτων διαδικασίας Ξηρής Κοκκοποίησης (Dry Granulation)
- Σχήμα 3.4 : Σχηματική απεικόνιση βημάτων διαδικασίας Υγρής Κοκκοποίησης (Wet Granulation)
- Σχήμα 4.1 Γράφημα Pareto των δοκιμών 5 και 6 με τους παράγοντες που επιδρούν ως προς το χρόνο αποσάθρωσης.
- Σχήμα 4.2 Γράφημα Pareto των δοκιμών 7 και 8 με τους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.
- Σχήμα 4.3 Διαγραμματική απεικόνιση Normal Plot των δοκιμών 7 και 8 με τους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.
- Σχήμα 4.4 Διαγραμματική απεικόνιση Contour Plot των δοκιμών 7 και 8 με τους σημαντικότερους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.
- Σχήμα 4.5 Διαγραμματική απεικόνιση Surface Plot των δοκιμών 7 και 8 με τους σημαντικότερους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.
- Σχήμα 4.6 Διαγραμματική απεικόνιση Optimization Plot με τους σημαντικότερους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης
- Σχήμα 4.7 Γράφημα Pareto των δοκιμών 20 και 21 (Σχέδιο 3) με τους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης
- Σχήμα 4.8 Διαγραμματική απεικόνιση Normal Plot του Σχεδίου 3 όλων των παραγόντων και των αλληλεπιδράσεών τους που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.
- Σχήμα 4.9 Διαγραμματική απεικόνιση Surface Plot του Σχεδίου 3 όλων των παραγόντων με θετική επίδραση και των αλληλεπιδράσεών τους που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

- Εικόνα 1.1 : Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA: European Medicines Agency)
- Εικόνα 2.1 : Δισκία σε πληθώρα σχημάτων, μεγεθών, χρωμάτων και εγχάρακτων στοιχείων που τα καθιστούν αναγνωρίσιμα στους ασθενείς
- Εικόνα 3.1 : Η λειτουργία της διάταξης κοκκοποίησης υψηλής κατάτμησης
- Εικόνα 3.2 : Χαρακτηριστική απεικόνιση της συνεκτικής σύνδεσης των κόκκων κατά την κοκκοποίηση σε κοκκοποιητή υψηλής κατάτμησης
- Εικόνα 3.3 : Η λειτουργία της διάταξης ρευστής κλίνης με ψεκασμό
- Εικόνα 3.4 : Χαρακτηριστική απεικόνιση της χαλαρής σύνδεσης των κόκκων κατά την κοκκοποίηση σε ρευστή κλίνη
- Εικόνα 3.5 : Χαρακτηριστικό παράδειγμα έκκεντρης δισκιοποιητικής μηχανής (Korsch)
- Εικόνα 3.6 : Χαρακτηριστικό παράδειγμα περιστροφικής δισκιοποιητικής μηχανής (Fette)
- Εικόνα 3.7 : Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας συμπίεσης κόκκων/ κόνεων σε δισκία
- Εικόνα 3.8 : Διάταξη των εμβόλων σε πραγματική περιστροφική δισκιοποιητική μηχανή
- Εικόνα 3.9 : Έμβολα με ένα ή περισσότερα στελέχη
- Εικόνα 3.10 : Διαφορετικά σχήματα και κυρτότητες δισκίων
- Εικόνα 3.11 : Αυτοματοποιημένη συσκευή μέτρησης σκληρότητας δισκίων
- Εικόνα 3.12 : Συσκευή αποσάθρωσης (Erweka)
- Εικόνα 3.13 : Συσκευή μελέτης του ρυθμού διάλυσης (Distek)



## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

- Πίνακας 3.1 : Χαρακτηριστικός πίνακας αντιστοίχισης μεγεθών κοσκίνων σε  $\mu\text{m}$  και mesh
- Πίνακας 3.2: Τα pH των ρυθμιστικών μέσων σε κατάσταση νηστείας, και σε κατάσταση σίτισης
- Πίνακας 4.1: Σύγκριση σύνθεσης μεταξύ προϊόντος αναφοράς και γενοσήμου
- Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά των RLD δισκίων
- Πίνακας 4.3: Αποδέσμευση RLD μέσω διάλυσης
- Πίνακας 4.4: Ποιοτική σύνθεση του RLD
- Πίνακας 4.5: Προφίλ προϊόντος στόχου ποιότητας (QTPP) για γενόσημο προϊόν 5mg, 10mg, 15mg, 20mg επικαλυμμένου δισκίου
- Πίνακας 4.6: Κρίσιμα Ποιοτικά χαρακτηριστικά (CQAs: Critical Quality Attributes) για δραστική ουσία 20mg, 15mg, 10mg, 5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- Πίνακας 4.7: Αρχική Εκτίμηση Κινδύνου των Χαρακτηριστικών της Φαρμακευτικής Ουσίας
- Πίνακας 4.8: Η αιτιολόγηση του εκχωρημένου επιπέδου κινδύνου σύμφωνα με το χαρακτηριστικό της φαρμακευτικής ουσίας, τον σχετικό κίνδυνο και το σχέδιο δράσης
- Πίνακας 4.9: Αρχική εκτίμηση κινδύνου της επίδρασης των εκδόχων στα CQA του προϊόντος
- Πίνακας 4.10: Αιτιολόγηση για την αρχική αξιολόγηση κινδύνου από την επίδραση των εκδόχων στις CQA του προϊόντος
- Πίνακας 4.11: Επιλεγμένη σύνθεση για ΦΔΟ
- Πίνακας 4.12: Σύνοψη εκδόχων και της λειτουργίας τους
- Πίνακας 4.13: Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων
- Πίνακας 4.14: Προφίλ απελευθέρωσης βιο-παρτίδων μικρής κλίμακας (προϊόν δοκιμής) και προϊόντος βιοαναφοράς σε διάφορα μέσα διάλυσης
- Πίνακας 4.15: Φαρμακοκινητικές παράμετροι της μελέτης του API σε βιοϊσοδυναμία Pilot παρτίδων σε κατάσταση νηστείας
- Πίνακας 4.16: Παράγοντες, Επίπεδα και Απόκριση Σχεδίου 1.

- Πίνακας 4.17: Θεραπείες διεργασίας του Σχεδίου 1, βασισμένο στις σειρές πειραμάτων 05 και 06 (Οι δοκιμές περιορίστηκαν σε δύναμη συμπίεσης των 100N και 150N)
- Πίνακας 4.18 Παράγοντες, Επίπεδα και Απόκριση Σχεδίου 2
- Πίνακας 4.19: Θεραπείες διεργασίας του Σχεδίου 2 βασισμένο στις σειρές πειραμάτων 07 και 08 (Οι δοκιμές περιορίστηκαν σε δύναμη συμπίεσης των 100N και 150N)
- Πίνακας 4.20: Αποδέσμευση δισκίων φαρμακευτικής δραστικής ουσίας 20 mg με APIs διαφόρων PSD
- Πίνακας 4.21 Παράγοντες, Επίπεδα και Απόκριση Σχεδίου 3
- Πίνακας 4.22: Σχεδιασμός μήτρας σχεδίου 3
- Πίνακας 4.23: Θεραπείες διεργασίας του Σχεδίου 3
- Πίνακας 4.24: Τελικές συνθέσεις για το γενόσημο προϊόν
- Πίνακας 4.25: Αλλαγές στη διεργασία και ανθεκτικότητα
- Πίνακας 4.26: Ενημερωμένη αξιολόγηση κινδύνου των χαρακτηριστικών της φαρμακευτικής ουσίας. Οι μετριασμένοι κίνδυνοι περιγράφονται ως χαμηλοί
- Πίνακας 4.27: Η αιτιολόγηση του μετριασμού του κινδύνου σε χαμηλό σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής ουσίας που αρχικά είχε προσδιοριστεί ως μέσος ή υψηλός κίνδυνος
- Πίνακας 4.28: Ενημερωμένη αξιολόγηση κινδύνου της επίδρασης των εκδόχων στα CQA του προϊόντος. Οι μετριασμένοι κίνδυνοι περιγράφονται ως χαμηλοί\*
- Πίνακας 4.29: Η αιτιολόγηση του μετριασμού του κινδύνου από έκδοχα που αρχικά προσδιορίστηκαν ως μεσαίου ή υψηλού κινδύνου

# 1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

## 1.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

Ο Σχεδιασμός Πειράματος χρονολογείται – ως μέθοδος ανάπτυξης φαρμάκων – ήδη από τις αρχές του 20ου αιώνα. Καταλυτική υπήρξε η συμβολή του διάσημου στατιστικολόγου Sir Ronald Fisher (Hald,1998). Η ανάδειξη της σημασίας ενσωμάτωσης της στατιστικής ανάλυσης στο αρχικό στάδιο σχεδιασμού των πειραμάτων, σε αντίθεση με τη συνήθη πρακτική ενσωμάτωσής της μετά την ολοκλήρωσή τους, πιστώνεται στον Fisher (Ρέκκας και Πολίτης, 2022). Έπαιξε σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της σύγχρονης στατιστικής επιστήμης. Έθεσε τις βάσεις της στατιστικής σκέψης (statistical thinking) στις επιστήμες και στις βιομηχανικές εφαρμογές, όπως αποτυπώνονται στα βιβλία του “Statistical Methods for Research Workers” (1925), “Arrangement of Field Experiments” (1926) και “The Design of Experiments” (1935) (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Η προσέγγιση του Fisher ως προς τη διεξαγωγή πειραμάτων στην αρχή του σχετικού σχεδιασμού, ήδη εδώ και έναν ολόκληρο αιώνα, βρίσκει εφαρμογή και διαπνέει το ισχύον σήμερα κανονιστικό πλαίσιο για την ανάπτυξη Φαρμακευτικών Προϊόντων, ICH Q8 (R2) του 2017. Παράλληλα, η σημασία της έμφασης στη διεργασία από τα πρώτα στάδια ανάπτυξης ενός προϊόντος, και όχι τόσο στο τελικό προϊόν, επισημάνθηκε και από σημαντικούς μελετητές της Ποιότητας, όπως οι W.A. Shewhart, W.E. Deming και J.M. Juran. Ως αποτέλεσμα, η προσέγγιση του Fisher συμπληρώθηκε από τη «διεργασιοκεντρική» προσέγγιση των μελετητών Ποιότητας. Εξερίχθηκε και θεωρείται ο ορθολογικός τρόπος για την ενσωμάτωση της ποιότητας στα παραγόμενα προϊόντα ή τις προσφερόμενες υπηρεσίες. Η εισαγωγή του όρου «Σχεδιασμός της Ποιότητας» (“Quality by Design”) από τον Juran χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη σημασία της φάσης του σχεδιασμού προϊόντων/υπηρεσιών στην επίτευξη της ζητούμενης ποιότητας. Η ποιότητα ως χαρακτηριστικό προσδιορίζεται από μια σειρά παραγόντων μεταξύ των οποίων: ο προσδιορισμός του πελάτη-στόχου (target group), και των αναγκών του, που μεταφράζονται σε ιδιότητες προϊόντος/υπηρεσίας, ανάπτυξη προϊόντος/υπηρεσίας, και τελικά στη βιομηχανική εφαρμογή της διεργασίας παραγωγής τους (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Στοχεύοντας στην Ποιότητα, οι βιομηχανίες του σήμερα προχωρούν στην υιοθέτηση των θεωρήσεων του Fisher και των μελετητών Ποιότητας, στη διαδικασία των προϊόντων τους. Μεσολάβησαν βέβαια αρκετές δεκαετίες μέχρι να εισαχθούν πρακτικά στις βιομηχανίες, και η Ποιότητα να ενσωματώνεται στα προϊόντα καθ' όλη τη διαδικασία παραγωγής τους και όχι μόνο στον τελικό έλεγχο αυτών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί και η φαρμακευτική βιομηχανία, η οποία παράγει τα προϊόντα της μέσω διεργασιών και η έγχυση της Ποιότητας σε όλα τα στάδια είναι κρίσιμη για το τελικό προϊόν (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

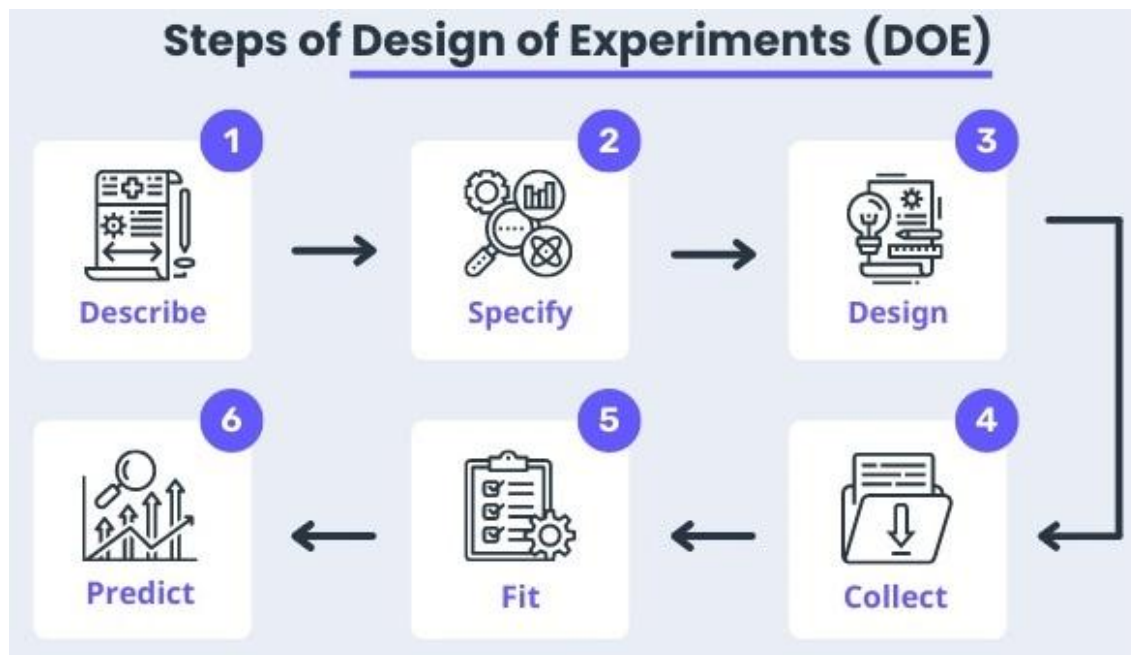
Η Ποιότητα δε θα πρέπει απλώς να ελέγχεται στα τελικά προϊόντα, αλλά θα πρέπει να ενσωματώνεται στον Σχεδιασμό. Η σκέψη αυτή προχωρά ένα βήμα πιο πέρα στη φράση που περιλαμβάνει το κανονιστικό πλαίσιο για την ανάπτυξη Φαρμακευτικών Προϊόντων (ICH Q8 (R2), 2017), και έχει ως ακολούθως : «Η κατανόηση των πηγών μεταβλητότητας και των επιπτώσεών τους στις μεταγενέστερες διεργασίες ή επεξεργασία, τα υλικά κατά τη διεργασία, και η ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων, μπορεί να προσφέρει την ευκαιρία να μετατοπιστούν οι έλεγχοι προς τα πάνω και να μειωθεί η ανάγκη για δοκιμή του τελικού προϊόντος» (“Understanding sources of variability and their impact on downstream processes or processing, in-process materials, and drug product quality can provide an opportunity to shift controls upstream and minimize the need for end product testing”). Υπεύθυνη για την έκδοση του κανονιστικού πλαισίου για την ανάπτυξη Φαρμακευτικών Προϊόντων για τις χώρες εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης είναι η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA: European Medicines Agency) (Εικόνα 1.1).



**Εικόνα 1.1** Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA: European Medicines Agency)  
([https://static.dw.com/image/55887589\\_605.jpg](https://static.dw.com/image/55887589_605.jpg))

Μια τυπική διαδικασία Πειραματικού Σχεδιασμού δομείται γύρω από έξι, κατά κανόνα, βήματα (Σχήμα 1.1). Σε αδρές γραμμές, έχουν ως εξής:

1. Περιγραφή Στόχου: περιλαμβάνει τον προσδιορισμό του στόχο, την επιθυμητή απόκριση και τους παράγοντες.
2. Προσδιορισμός Μεταβλητών: περιλαμβάνει τις μεταβλητές που περιγράφουν τους παράγοντες.
3. Σχεδιασμός Πειραματικού Μοντέλου
4. Συλλογή Δεδομένων
5. Προσαρμογή Δεδομένων στο Πειραματικό Μοντέλο
6. Πρόβλεψη Αποτελεσμάτων: καθορισμός παραγόντων που βελτιστοποιούν την απόκριση [1].



**Σχήμα 1.1** Σχηματική απεικόνιση βημάτων διαδικασίας Πειραματικού Σχεδιασμού (DOE)  
<https://safetyculture.com/wp-content/media/2022/05/Steps-of-Design-of-Experiments-DOE-2022.png>

## 1.2. ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ

Στόχος της φαρμακευτικής ανάπτυξης είναι ο σχεδιασμός ενός ποιοτικού προϊόντος μέσω μιας διαδικασίας παραγωγής που να παρέχει με συνέπεια την επιδιωκόμενη απόδοση του. Οι πληροφορίες και οι γνώσεις που αποκτήθηκαν από τη φαρμακευτική ανάπτυξη, οι μελέτες και η κατασκευαστική τεχνογνωσία παρέχουν μια επιστημονική κατανόηση για την υποστήριξη της δημιουργίας ενός χώρου σχεδιασμού, των προδιαγραφών και των ελέγχων κατασκευής. Οι πληροφορίες από τις μελέτες της φαρμακευτικής ανάπτυξης μπορούν να αποτελέσουν και τη βάση για τη διαχείριση των ποιοτικών κινδύνων. Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η ποιότητα δεν μπορεί να δοκιμαστεί στα τελικά προϊόντα και θα πρέπει να ενσωματώνεται βάσει σχεδίου. Όλες οι αλλαγές στη σύνθεση και την παρασκευή, καθώς και οι διεργασίες κατά την ανάπτυξη και τη διαχείριση του κύκλου ζωής θα πρέπει να εξετάζονται ως ευκαιρίες για την απόκτηση πρόσθετων γνώσεων και για περαιτέρω υποστήριξη για την καθιέρωση του τελικού σχεδιαστικού χώρου. Ομοίως, θα μπορέσει επίσης να είναι χρήσιμη και η συγχώνευση της σχετικής

γνώσης που αποκτήθηκε από τα πειράματα, καθώς και η παροχή όλων των απροσδόκητων αποτελεσμάτων που προέκυψαν κατά την πορεία (ICH Q8 (R2), 2017).

### 1.3. ΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

#### 1.3.1. Φαρμακευτική ουσία

Όλες οι φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες μιας επιλεγμένης φαρμακευτικής ουσίας που μπορεί επηρεάσουν την απόδοση του φαρμακευτικού προϊόντος και τη δυνατότητα κατασκευής του, ή ιδιότητες που είναι ειδικά σχεδιασμένες για τη φαρμακευτική ουσία (π.χ. ιδιότητες στερεάς κατάστασης), θα πρέπει να ανιχνεύονται και να τίθενται υπό έλεγχο. Παραδείγματα φυσικοχημικών και βιολογικών ιδιοτήτων που μπορεί να χρειαστεί να εξεταστούν περιλαμβάνουν τη διαλυτότητα, την περιεκτικότητα σε νερό, το μέγεθος των σωματιδίων, τις κρυσταλλικές ιδιότητες, τη βιολογική δραστηριότητα και τη διαπερατότητα. Κάθε μία από αυτές τις ιδιότητες θα μπορούσαν να είναι αλληλένδετες μεταξύ τους και ίσως χρειαστεί να εξετάζονται σε συνδυασμό. Για την αξιολόγηση της πιθανής επίδρασης των φυσικοχημικών ιδιοτήτων της φαρμακευτικής ουσίας στην απόδοση του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να παρέχονται εγγυημένες μελέτες για το φαρμακευτικό προϊόν όπως για παράδειγμα απαραίτητες μελέτες για τις προδιαγραφές που καθορίζονται στην ICH QA6 καθώς και προδιαγραφές που καθορίζονται στην ICH Q6B. Η γνώση που αποκτήθηκε από τις μελέτες που διερευνούν την πιθανή επίδραση των ιδιοτήτων της φαρμακευτικής ουσίας στην απόδοση του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με την περίπτωση, για την αιτιολόγηση στοιχείων των προδιαγραφών της φαρμακευτικής ουσίας.

Η συμβατότητα της φαρμακευτικής ουσίας με τα έκδοχα πρέπει να αξιολογείται. Για προϊόντα που περιέχουν περισσότερες από μία φαρμακευτικές ουσίες, η συμβατότητα των φαρμακευτικών ουσιών μεταξύ τους θα πρέπει επίσης να αξιολογούνται (ICH Q8 (R2), 2017).

#### 1.3.2. Έκδοχα

Τα έκδοχα που επιλέγονται, η συγκέντρωσή τους και τα χαρακτηριστικά τους που μπορούν να επηρεάσουν την απόδοση του φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. σταθερότητα,

βιοδιαθεσιμότητα) ή τη δυνατότητα παρασκευής, θα πρέπει να είναι στο επίκεντρο μιας μελέτης σε σχέση με την αντίστοιχη λειτουργία κάθε εκδόχου. Αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει όλες τις ουσίες που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος, είτε αυτές εμφανίζονται στο τελικό προϊόν, είτε όχι (π.χ. βοηθήματα επεξεργασίας). Επίσης, θα πρέπει να προσδιορίζεται η συμβατότητα ενός εκδόχου με άλλα έκδοχα ανά περίπτωση, όπως για παράδειγμα, ο συνδυασμός συντηρητικών σε ένα σύστημα φαρμακοτεχνικής μορφής που περιέχει διπλά συντηρητικά. Θα πρέπει επίσης να αποδεικνύεται η προβλεπόμενη διάρκεια ζωής ενός φαρμακευτικού προϊόντος από την αποδοτικότητα των εκδόχων του (π.χ. αντιοξειδωτικά, ενισχυτικά διείσδυσης, αποσαθρωτικά, απελευθέρωση, παράγοντες ελέγχου), έτσι ώστε να υπάρχει γνώση της προβλεπόμενης λειτουργικότητάς τους και βέλτιστη δράση καθ' όλη τη διάρκεια. Οι πληροφορίες για την απόδοση του εκδόχου μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αναλόγως της περίπτωσης, για να δικαιολογήσουν την επιλογή και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του εκδόχου και να υποστηρίξουν την αιτιολόγηση των προδιαγραφών του φαρμακευτικού προϊόντος. Τέλος, όλες οι πληροφορίες για την υποστήριξη της ασφάλειας των εκδόχων, όταν χρειάζεται, θα πρέπει να διασταυρώνονται (ICH Q8 (R2), 2017).

#### 1.4. ΧΗΜΕΙΟΜΕΤΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΙΑ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΥΨΗΛΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ

Η ισχυρή δύναμη της Χημειομετρίας (Chemometrics) στη διαχείριση όλων των θεμάτων που σχετίζονται με την ανακάλυψη και την ανάπτυξη φαρμάκων έγκειται στις μαθηματικές και στατιστικές μεθόδους που αποτελούν τα εργαλεία αυτού του κλάδου. Τα μαθηματικά και η στατιστική καθιστούν δυνατή την εύκολη γνώση των δεδομένων οποιασδήποτε προέλευσης, ειδικά όταν το σύνολο δεδομένων είναι πολυμεταβλητό: πολλές γραμμές που αντιπροσωπεύουν τα αντικείμενα και πολλές στήλες που αντιπροσωπεύουν τις μεταβλητές μπορεί να σχηματίσουν μια μήτρα της οποίας η διάσταση μπορεί να είναι τεράστια, σε τάξη μεγέθους εκατοντάδων ή και χιλιάδων.

Όταν η προέλευση είναι κάποιο χημικό ζήτημα, είναι δυνατή μια ισχυρή ενδυνάμωση μεταξύ αφηρημένων υπολογισμών και συγκεκριμένης γνώσης του χημικού πλαισίου. Η Χημειομετρία υπολογίζει, όμως ο χημικός είναι που ερμηνεύει τα αποτελέσματα για να τα κάνει συνεπή με τον πειραματισμό. Η Χημειομετρία μπορεί να οριστεί ως η χημεία που βασίζεται στα ισχυρά εργαλεία των μαθηματικών και της



στατιστικής, που εφαρμόζονται από σύγχρονες ισχυρές αριθμομηχανές για την ταχεία εκτέλεση υπολογισμών.

Τα βασικά χημειομετρικά εργαλεία μπορούν να χωριστούν στις ακόλουθες τυπολογίες μελέτης:

- διερεύνηση δεδομένων,
- μοντελοποίηση,
- πρόβλεψη και επικύρωση,
- σχεδιασμός πειραμάτων (DOE),
- αναλυτική τεχνολογία διεργασιών (PAT),
- ποσοτική σχέση δομής-δραστηριότητας (QSAR), (Melucci et al., 2013).

### 1.5. ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Ο κόσμος είναι πολυμεταβλητός. Ως εκ τούτου, μια χημική μελέτη είναι πολυμεταβλητή. Η πολυμεταβλητή δεν σημαίνει μόνο ότι γενικά έχουμε πολλές μεταβλητές που επηρεάζουν τα χημικά συστήματα. Σημαίνει, επίσης, ότι και οι μεταβλητές σχετίζονται μεταξύ τους. Μια χημική μελέτη στην οποία εμπλέκονται πολλές μεταβλητές δεν είναι δυνατή εάν οι μεταβλητές ληφθούν υπόψη μία προς μία. Μια τέτοια μελέτη δεν θα ήταν μόνο ανακριβής, αλλά στην πραγματικότητα λάθος. Σκεφτείτε, για παράδειγμα, την ποσοτική αναλυτική χημεία: εάν ένα σήμα εξαρτάται από τη συγκέντρωση πέντε αναλυτών, είναι λάθος να δημιουργηθούν πέντε καμπύλες βαθμονόμησης. Αντιθέτως, θα πρέπει να δημιουργηθεί ένα μοναδικό μοντέλο βαθμονόμησης λαμβάνοντας υπόψη όλες τις μεταβλητές μαζί (Melucci et al., 2013).

Ο μόνος τρόπος για να διεξαχθεί μια αξιόπιστη μελέτη είναι να μετατραπούν οι αρχικές μεταβλητές σε νέες μεταβλητές, που ονομάζονται κύρια στοιχεία (PC: Principal Components). Με αυτόν τον τρόπο προκύπτει η ευρέως γνωστή ανάλυση κύριων στοιχείων (PCA: Principal Components Analysis). Οι υπολογιστές δεν έχουν καμία χημική φύση, αλλά αυτές οι νέες μεταβλητές σχετίζονται με τις αρχικές μεταβλητές με έναν ελεγχόμενο και ποσοτικό τρόπο. Έτσι, ένας τεράστιος όγκος δεδομένων μπορεί να οπτικοποιηθεί με πολύ ευανάγνωστη δισδιάστατη γραφική παράσταση που ονομάζεται γραφική παράσταση βαθμολογίας (Score Plot) και γραφική παράσταση φόρτωσης (Loading Plot), αντίστοιχα. Τα διαγράμματα βαθμολογιών οπτικοποιούν αντικείμενα

(δείγματα, πειράματα), ενώ τα διαγράμματα φόρτωσης οπτικοποιούν μεταβλητές. Μια απλή ματιά σε μια γραφική παράσταση βαθμολογίας και στην αντίστοιχη γραφική παράσταση φόρτωσης μας επιτρέπει να έχουμε μια ιδέα για το ποιες είναι οι ομοιότητες μεταξύ των αντικειμένων και ποια είναι η συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών. Η οπτική εξερεύνηση υποστηρίζεται από αριθμητικές παραμέτρους, όπως τα στοιχεία του πίνακα συσχέτισης και της συνολικής επεξηγημένης διακύμανσης (Melucci et al., 2013).

Μια άλλη πολύ χρήσιμη τεχνική εξερεύνησης είναι η ανάλυση συστάδων, η οποία ποσοτικοποιεί τις ομοιότητες με τον υπολογισμό των μαθηματικών αποστάσεων. Η τυπική γραφική εξαγωγή των δεδομένων γίνεται με ένα δένδρογράφημα. Μια κοινή μέθοδος ανάλυσης συστάδων είναι η ιεραρχική ανάλυση συστάδων (HCA: Hierarchical Cluster Analysis) (Melucci et al., 2013).

## 1.6. ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ

Μια απλή PCA (Principal Components Analysis) προσφέρει πολλές πληροφορίες για μια χημική διαδικασία, αλλά ένα βήμα μπροστά θα πρέπει να είναι η αναζήτηση εξισώσεων που συσχετίζουν εξαρτημένες μεταβλητές ( $y_1, y_2, \dots, y_j, \dots, y_m$ ) με ανεξάρτητες ( $x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_n$ ): αυτές οι εξισώσεις ονομάζονται μοντέλα. Τα πολυμεταβλητά μοντέλα επιτρέπουν τη μαθηματική περιγραφή της σχέσης μεταξύ όλων των  $y_i$  και όλων των  $x_i$ . Ενώ στην κλασική στατιστική (μονομεταβλητές μέθοδοι) η μοντελοποίηση αφορά μόνο ποσοτικά προβλήματα (βαθμονόμηση), στην πολυμεταβλητή ανάλυση μπορούν να δημιουργηθούν και ποιοτικά μοντέλα: στην περίπτωση αυτή πραγματοποιείται ταξινόμηση. Οι κύριες χημειομετρικές μέθοδοι για πολυμεταβλητή βαθμονόμηση στην ανάπτυξη φαρμάκων είναι η πολυγραμμική παλινδρόμηση (MLR: Multiple Linear Regression), και η παλινδρόμηση μερικών ελαχίστων τετραγώνων (PLSR: Partial Least Squares Regression). Η πρώτη μέθοδος βασίζεται στη γραμμική άλγεβρα και είναι μια γενίκευση της μονομεταβλητής γραμμικής παλινδρόμησης. Η δεύτερη μέθοδος βασίζεται στα κύρια στοιχεία (Melucci et al., 2013).

Στην αναλυτική χημεία, τα μοντέλα δημιουργούνται πάντα με βάση τυπικά δείγματα αναφοράς. Απαιτούνται δύο σύνολα τυπικών δειγμάτων ένα σύνολο εκπαίδευσης για τη δημιουργία του μοντέλου και ένα σύνολο δοκιμών για την επικύρωση του μοντέλου. Η επιλογή αυτών των δειγμάτων δεν είναι καθόλου ασήμαντη και είναι υποχρεωτική μια

στατιστική προσέγγιση, καθώς απαιτείται σχεδιασμός πειραμάτων (DOE). Παραδείγματα εφαρμογής του DOE στην ανάπτυξη φαρμάκων είναι:

- ο D-βέλτιστος πειραματικός σχεδιασμός ως εργαλείο για μια προσέγγιση QBD (Quality by Design) στις διαδικασίες παρασκευής φαρμακευτικών πηκτωμάτων
- η διαχείριση δεδομένων για σχεδιασμό και παραγωγή με γνώμονα την ποιότητα στα φαρμακευτικά προϊόντα
- η προετοιμασία δειγμάτων, ανάλυση δείγματος και ανάλυση δεδομένων πολικών και μη πολικών μεταβολιτών στην ανακάλυψη φαρμάκων (Melucci et al., 2013).

### 1.7. ΧΩΡΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ

Ως Χώρος Σχεδιασμού ορίζεται ο πολυδιάστατος συνδυασμός και η αλληλεπίδραση των μεταβλητών εισόδου, όπως τα χαρακτηριστικά της ύλης ή και των εκδόχων και όλες τις παραμέτρους της διαδικασίας που έχουν αποδειχθεί ότι παρέχουν την απαραίτητη διασφάλιση της ποιότητας. Οι εργασίες εντός του χώρου σχεδιασμού δεν μπορούν να θεωρηθούν ως αλλαγή. Αλλαγή θεωρείται οποιαδήποτε ενέργεια εκτός του χώρου σχεδιασμού, όπου και κανονικά θα εκκινούσε μία διαδικασία ρυθμιστικής αλλαγής μετά την έγκριση. Ο χώρος σχεδιασμού προτείνεται από τον αιτούντα και υπόκειται σε κανονιστική αξιολόγηση και έγκριση (ICH Q8 (R2), 2017).

## 2. ΔΙΣΚΙΑ

### 2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα στερεάς μορφής φάρμακα είναι τα πλέον δημοφιλή. Αυτό οφείλεται, αφενός στην ευκολία χορήγησής τους, και αφετέρου στο σχετικά χαμηλό κόστος παραγωγής τους. Οι συνηθέστερες μορφές χορήγησης φαρμάκων (ΜΧΦ) στερεάς μορφής είναι τα δισκία και τα σκληρά καψάκια. Ακολουθούν τα κοκκία, τα σφαιρίδια, οι κόνεις, οι τροχίσκοι και άλλα. Η σύνθεση και η μέθοδος παραγωγής φαρμάκων στερεάς μορφής οφείλουν να διασφαλίζουν την απελευθέρωση της περιεχόμενης φαρμακολογικά δραστικής ουσίας (ΦΔΟ) στον οργανισμό με προβλέψιμο και επαναλήψιμο τρόπο. Ενώ πρέπει να μπορούν να διατηρούν τις προδιαγραφές τους τουλάχιστον μέχρι την ημερομηνία λήξεως τους (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Τα δισκία που κυκλοφορούν στην αγορά είναι διαθέσιμα σε πλήθος σχημάτων, μεγεθών, χρωμάτων, εγχάρακτων στοιχείων (embossements), και γενικά χαρακτηριστικών που καθιστούν το προϊόν αναγνωρίσιμο από τον ασθενή (Εικόνα 2.1). Τα χαρακτηριστικά αυτά θα πρέπει να είναι επαναλήψιμα. Να είναι, δηλαδή, απόρροια ικανών, προβλέψιμων και ανθεκτικών στη μεταβλητότητα διαδικασιών παραγωγής (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).



**Εικόνα 2.1** Δισκία σε πληθώρα σχημάτων, μεγεθών, χρωμάτων και εγχάρακτων στοιχείων που τα καθιστούν αναγνωρίσιμα στους ασθενείς (<https://encrypted-tbn1.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcT9A1QZWKRhxxwZimoTHpDq2ZwRHKoftT4paCzty1XnVHRgo4w4x>)

Οι κανονιστικές αρχές ορίζουν απαιτήσεις διαφοροποίησης των διαφόρων δόσεων της ίδιας φαρμακολογικά δραστικής ουσίας με δύο τουλάχιστον τρόπους. Συνδυασμοί ανά δύο των παραμέτρων μεγέθους, σχήματος, χρώματος, εγχάρακτων στοιχείων, κ.ά, είναι επιβεβλημένοι για το σκοπό αυτό. Η σημασία αυτών των χαρακτηριστικών των δισκίων είναι μεγάλη και για λόγους που συνδέονται με την παραγωγική διαδικασία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα δισκία που προβλέπεται να επικαλυφθούν. Αποφεύγεται να έχουν εκτεταμένες επίπεδες επιφάνειες, καθώς έτσι η πιθανότητα να κολλήσουν μεταξύ τους κατά την διαδικασία παραγωγής τους αυξάνεται απαγορευτικά. Σε μια τέτοια περίπτωση, το αποτέλεσμα ενδέχεται να είναι ζεύγη δισκίων (twins) ή ελαττωματικά δισκία με αποκολλημένα τμήματα της επικάλυψης στο σημείο επαφής τους. Συνεπώς, είθισται να προτιμώνται δισκία αμφίκυρτου στρογγυλού ή αμφίκυρτου οβάλ σχήματος (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Τα δισκία έχουν κάποια βασικά πλεονεκτήματα μεταξύ των οποίων είναι τα ακόλουθα:

- Υψηλή ακρίβεια δόσης
- Δυνατότητα κάλυψης γεύσης
- Προκαθορισμένη δόση, ενσωματωμένη σε μία δοσολογική μονάδα (συνήθως συσκευασμένη ανεξάρτητα, για ευκολία συσκευασίας, μεταφοράς, αποθήκευσης, χορήγησης)
- Σταθερότερες ως προς τις υγρές μορφές χορήγησης
- Δυνατότητα ρύθμισης αποδέσμευσης, αναλόγως των φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών της ΦΔΟ (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Σύμφωνα με τις τρέχουσες διεθνείς κανονιστικές οδηγίες, η διαδικασία παραγωγής στερεών ΜΧΦ συχνά συνίσταται σε πολλά διαδοχικά στάδια που υπόκεινται σε ελεγχόμενες συνθήκες. Έτσι και τα δισκία, όπως και τα υπόλοιπα ΜΧΦ, οφείλουν να σχεδιάζονται και να παρασκευάζονται με τρόπο, που να διασφαλίζει την ποιότητά τους – πλέον της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της ΦΔΟ. Είναι κρίσιμο, δηλαδή, να ανταποκρίνονται στα επιστημονικά δεδομένα και στις απαιτήσεις βάσει των οποίων εγκρίθηκε η κυκλοφορία τους από τις κανονιστικές αρχές (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

## 2.2. ΕΙΔΗ ΔΙΣΚΙΩΝ

Τα δισκία κατηγοριοποιούνται ως ακολούθως, σύμφωνα με τους Lieberman et al, (1989) και Jones (2008) (όπως παρατίθεται σε Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

#### **2.2.1. Δισκία άμεσης αποδέσμευσης (Immediate Release Tablets, IR)**

Ενδέχεται να είναι είτε επικαλυμμένα, είτε όχι. Απελευθερώνουν τη φαρμακολογικά δραστική ουσία άμεσα, συνήθως στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα.

#### **2.2.2. Δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (Controlled Release Tablets, CR)**

Στα δισκία αυτά ο ρυθμός αποδέσμευσης της ΦΔΟ τροποποιείται με συγκεκριμένο τρόπο. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση κατάλληλων πολυμερών ή και κατάλληλων λειτουργικών επικαλύψεων.

#### **2.2.3. Λειχόμενα (Longenes) δισκία – Μασώμενα (Chewable) δισκία – Υπογλώσσια (Sublingual) δισκία – Διασπειρώμενα (Dispersible) δισκία**

Τα λειχόμενα δισκία προορίζονται για να διαλύονται στη στοματική κοιλότητα και υπερέχουν, όταν ο στόχος είναι η τοπική δράση εντός της στοματικής κοιλότητας ή εντός του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, γεγονός που δεν αποκλείει τη χρήση τους για συστηματική χορήγηση, αν και προβλέπεται να είναι σχετικά περιορισμένη.

Τα μασώμενα δισκία παρασκευάζονται με τέτοιο τρόπο, που να επιτρέπει στον εκάστοτε ασθενή να τα μασήσει, με σκοπό τα μικρότερα σωματίδια που προκύπτουν να τα καθιστά κατάλληλα για άτομα με δυσκολία στην κατάποση. Για την παραγωγή των μασώμενων δισκίων ακολουθούνται συμβατικές μέθοδοι.

Τα υπογλώσσια και τα διασπειρώμενα στη στοματική κοιλότητα δισκία αποσθρώνονται εντός λίγων δευτερολέπτων. Έτσι, διακρίνονται από μειωμένη μηχανική αντοχή, γεγονός που προϋποθέτει την εφαρμογή πολύπλοκων και δαπανηρών μεθόδων παραγωγής, όπως η λυοφιλοποίηση.

#### **2.2.4. Αναβράζοντα δισκία**

Τα αναβράζοντα δισκία διαλύονται ιδιαίτερα γρήγορα όταν έρχονται σε επαφή με το νερό. Η διάλυσή τους συνοδεύεται από παράλληλη έκλυση διοξειδίου του άνθρακα. Το διοξείδιο του άνθρακα προκύπτει από την αντίδραση των δικαρβονικών με ασθενές οργανικό οξύ, (συνήθως κιτρικό ή ταρταρικό), τα οποία αποτελούν μέρος της σύνθεσης τους. Η παραγωγή τους προϋποθέτει ειδικές εγκαταστάσεις, με σκοπό την εξασφάλιση πολύ χαμηλών επιπέδων σχετικής υγρασίας στον περιβάλλοντα χώρο. Διαφορετικά, θα μπορούσε να επισυμβεί η αναβράζουσα αντίδραση εντός του περιέκτη.

#### **2.2.5. Δισκία πολλαπλών (2-3) στοιβάδων**

Τα δισκία πολλαπλών στοιβάδων παράγονται σπανιότερα, καθώς η διαδικασία παραγωγής τους, αφενός είναι επίπονη και χρονοβόρα, αφετέρου απαιτεί τη χρήση εξειδικευμένων δισκιοποιητικών μηχανών (με δύο ή περισσότερους σταθμούς πλήρωσης, έναν για κάθε στοιβάδα). Βρίσκουν εφαρμογή σε περιπτώσεις που επιβάλλεται η χρήση δύο ή περισσότερων ΦΔΟ, οι οποίες δεν είναι συμβατές μεταξύ τους ή χαρακτηρίζονται από διαφορετικούς χρόνους αποδέσμευσης. Η παρασκευή τους επιτυγχάνεται με διαφορετική σύνθεση για κάθε μία από τις στοιβάδες.

### **2.3. ΒΑΣΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ**

Το σύνολο των μορφών χορήγησης φαρμάκων (ΜΧΦ), είναι συνδυασμός δύο στοιχειωδών ομάδων συστατικών, της δραστικής ουσίας (τουλάχιστον μία) και των εκδόχων, σύμφωνα με τους Hotha et al (2016), Zarmpi et al (2017) (όπως παρατίθεται σε Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Ακολουθούν οι βασικές κατηγορίες εκδόχων για τη συνηθέστερη στερεά ΜΧΦ, τα δισκία, σύμφωνα με τους Rowe et al (2009), Banker and Rhodes (2002), Jones (2008) (όπως παρατίθεται σε Ρέκκας και Πολίτης, 2022):

#### **2.3.1. Αραιωτικά**

Εξυπηρετούν την αύξηση της μάζας των στερεών φαρμάκων, που είναι σημαντική για την ασφαλή παραγωγή και χορήγησή τους με επαναλήψιμο τρόπο. Τυπικά παραδείγματα αραιωτικών είναι η λακτόζη, η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (με

αποσαθρωτικές και συνδετικές ιδιότητες), το φωσφορικό ασβέστιο, η μαννιτόλη, κ.ά. Διατίθενται εμπορικά σε διάφορους τύπους (για υγρή κοκκοποίηση ή άμεση συμπίεση), με διαφορετική κατανομή μεγέθους σωματιδίων, ή με διαφορετικά επίπεδα περιεχόμενης υγρασίας. Η υψηλή περιεκτικότητα του δισκίου σε αραιωτικό ενδέχεται να επηρεάσει την αίσθηση κατά τη λήψη του (mouth feel). Έτσι, είναι συνήθης η προσθήκη αραιωτικών με ευχάριστη γεύση (μαννιτόλη ή ξυλιτόλη) που συνιστούν πρώτη επιλογή σε τέτοιες περιπτώσεις παρά το γεγονός ότι υστερούν σε μηχανική συμπιεστότητα ως προς τα υπόλοιπα διαθέσιμα έκδοχα (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### **2.3.2. Υδατοδιαλυτά αραιωτικά**

Στην περίπτωση αναβράζοντων δισκίων, ή δισκίων που διαλύονται σε υδατικά μέσα, χρησιμοποιούνται υδατοδιαλυτά αραιωτικά. Έχουν γίνει προτάσεις για νέα υλικά ως αποτέλεσμα συνδυασμών σε προεπιλεγμένες αναλογίες διαφόρων αραιωτικών ή αραιωτικών με άλλες κατηγορίες εκδόχων. Για παράδειγμα, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη με λακτόζη, κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου ή φωσφορικό ασβέστιο. Αυτά τα νέα υλικά αποτελούν ουσιαστικά συστήματα εκδόχων, που συνεισφέρουν το καθένα τις επιμέρους ιδιότητες των συστατικών του, και τα οποία συνυπάρχουν τελικά σε ένα προϊόν. Βέβαια, το σχετικά αυξημένο κόστος τους, επιτάσσει την συγκριτική αξιολόγηση των θεωρητικών πλεονεκτημάτων τους ως προς το κόστος και την αποτελεσματικότητά τους (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### **2.3.3. Συνδετικά**

Τα συνδετικά έκδοχα συνεισφέρουν στην αύξηση της συνεκτικότητας των κόνεων ή των κόκκων, για να προκύψουν στερεές ΜΧΦ με τις επιθυμητές ιδιότητες (ευθρυπτότητα, σκληρότητα, κ.ά.). Παράλληλα, τροποποιούν τη μέση τιμή και το εύρος κατανομής μεγέθους των κοκκίων στη διεργασία της υγρής κοκκοποίησης (Parikh, 2005, όπως παρατίθεται σε Ρέκκας και Πολίτης, 2022). Δημοφιλή συνδετικά υλικά είναι τα παράγωγα της κυτταρίνης, και ορισμένα παράγωγα του αμύλου. Λιγότερο συχνά χρησιμοποιούνται φυσικά ή ημισυνθετικά πολυμερή, ή σάκχαρα. Η συγκέντρωση του συνδετικού συστατικού επηρεάζει άμεσα τις ιδιότητες των κόκκων, καθώς και την τελική μορφή του δισκίου. Ειδικότερα τις ιδιότητες των κόκκων που σχετίζονται με το είδος, τον τύπο



(βαθμός υποκατάστασης, το μοριακό βάρος, κ.ά.). Οι ιδιότητες αυτές επηρεάζονται και από τη διεργασία που θα εφαρμοστεί (υγρή ή ξηρή κοκκοποίηση, διάλυση ή μη του συνδετικού στο υγρό κοκκοποίησης, ιξώδες και συγκέντρωση του υγρού ζυμώσεως, ποσότητα, ρυθμός και χρόνος προσθήκης, κ.ά.) (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Για φάρμακα άμεσης αποδέσμευσης προτιμώνται συνδετικά χαμηλού ιξώδους. Τα υλικά αυξημένου ιξώδους ενέχουν τον κίνδυνο σταδιακής μετατροπής του φαρμάκου σε υδρόφιλη μήτρα που καθυστερεί την αποδέσμευση. Αναλόγως του τύπου του συνδετικού, η περιεκτικότητά του κυμαίνεται συνήθως από 1-10% (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

#### **2.3.4. Αποσαθρωτικά**

Τα αποσαθρωτικά είναι συστατικά με τάση ταχύτατης διόγκωσης κατά την επαφή τους με τα υδατικά μέσα, που οδηγεί στην αποσάθρωση των δισκίων, όπως μαρτυρά και το όνομά τους. Η αποσάθρωση είναι απαραίτητη για την ανεμπόδιστη διάλυση της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας, και κατ' επέκταση την αποδέσμευσή της. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποσαθρωτικών συστατικών είναι τα παράγωγα αμύλου, τα υπερ-αποσαθρωτικά (super disintegrants) – δρουν ταχύτατα σε μικρές αναλογίες περιορίζοντας, με αυτόν τον τρόπο, τις ανεπιθύμητες επιδράσεις στα άλλα χαρακτηριστικά ποιότητας του δισκίου – η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (αποτελεί ταυτόχρονα και αραιωτικό), ιονανταλλακτικές ρητίνες, κ.ά. Η περιεκτικότητά τους κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 2-8%, ενώ οι ιδιότητές τους (μέγεθος σωματιδίων, τύπος) καθορίζουν την αποσαθρωτική τους ικανότητα (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

#### **2.3.5. Λιπαντικά και βελτιωτικά ροής**

Ενίοτε τα συστήματα κόνεων ή κόκκων ή τα μείγματά τους – που προορίζονται για την παραγωγή στερεών ΜΧΦ – υπόκεινται σε τυχόν ανεπαρκείς ρεολογικές ιδιότητες ή τυχόν αυξημένη τάση συγκόλλησης με τα μεταλλικά μέρη των μηχανών, που χρησιμοποιούνται για την κατεργασία τους. Αυτές οι καταστάσεις έχουν αρνητική επίπτωση στα χαρακτηριστικά ποιότητας των παραγόμενων δισκίων. Έτσι, η ανομοιομορφία στο περιεχόμενο της τελικής μορφής, επηρεάζει αρνητικά με τη σειρά της και άλλα κρίσιμα χαρακτηριστικά της ποιότητας (σκληρότητα, ευθρυπτότητα, ρυθμός διάλυσης κ.ά.). Αντίστοιχα, η συγκόλληση με τα μεταλλικά μέρη της δισκιοποιητικής

μηχανής οδηγεί σε πλήθος ελαττωμάτων (capping, pitching, sticking) στα δισκία. Επομένως, σε τέτοιες περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη η χρήση λιπαντικών και βελτιωτικών ροής (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Τα λιπαντικά είναι συστατικά που λιπαίνουν τους κόκκους και τις κόνεις και παρεμβάλλονται αφενός μεταξύ αυτών, και αφετέρου μεταξύ αυτών και των μεταλλικών μέρων της δισκιοποιητικής μηχανής. Η περιεκτικότητά τους κυμαίνεται συνήθως σε τιμές μικρότερες του 1%, ενώ πολύ σπάνια υπερβαίνουν το 3%. Συνηθέστερα λιπαντικά συστατικά είναι το στεατικό μαγνήσιο, το sodium stearyl fumarate και το στεατικό οξύ, με το στεατικό μαγνήσιο να είναι το πλέον διαδεδομένο λιπαντικό δισκίων. Η αρνητική επίδραση των λιπαντικών στη μείωση της σκληρότητας των δισκίων είναι δεδομένη, ιδίως όσο αυξάνουν δύο παράμετροι : η συγκέντρωσή του, και ο χρόνος ανάμειξής του με το μείγμα των κόνεων ή κόκκων. Εξυπακούεται, λοιπόν, η προσθήκη του στο τελικό στάδιο της ανάμειξης όλων των υπολοίπων συστατικών, και για σύντομο χρονικό διάστημα. Επειδή η λιπαντική ουσία είναι ιδιαίτερα υδρόφοβη, μπορεί να επηρεάσει το ρυθμό διάλυσης της ΦΔΟ από τη στερεή μορφή χορήγησής της, επί τω δυσμενέστερω (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα βελτιωτικά ροής είναι κυρίως το κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, και λιγότερα συχνά ο τάλκης που διαθέτει και λιπαντικές ιδιότητες. Σε φάρμακα που προορίζονται για απόλυτη διάλυση, όπως τα αναβράζοντα δισκία, χρησιμοποιούνται υδατοδιαλυτά λιπαντικά, κυρίως οι πολυαιθυλενογλυκόλες με μοριακό βάρος μεγαλύτερο από 6000 και μικρό μέσο μέγεθος σωματιδίων. Καθώς υστερούν σε λιπαντικές ιδιότητες σε σχέση με το στεατικό μαγνήσιο, χρησιμοποιούνται σε συγκριτικά μεγαλύτερα ποσοστά. Παράλληλα, ενδέχεται να υλοποιηθούν μηχανολογικές παρεμβάσεις κατά τη διεργασία παραγωγής των δισκίων, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της λίπανσης των επιφανειών των εμβόλων της δισκιοποιητικής μηχανής (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### **2.3.6. Παράγοντες διαβροχής – Επιφανειοδραστικά**

Οι παράγοντες διαβροχής βρίσκουν εφαρμογή, σε περιπτώσεις που η ΦΔΟ είναι χαμηλής διαλυτότητας και κρίνεται απαραίτητη η βελτίωση της διαβροχής και του ρυθμού διάλυσής της (Attwood and Florence, 2008, όπως παρατίθεται σε Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Τονίζεται ότι τα επιφανειοδραστικά συστατικά αποτελούν αντικείμενο κανονιστικής διαβούλευσης, καθώς θεωρείται δυνητικά να αποτελούν ουσίες που ευθύνονται για αλλεργικές και άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Έτσι, η χρήση τους συνοδεύεται από σχετική αιτιολόγηση, ώστε να εξασφαλίζεται το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα με την ελάχιστη δυνατή ποσότητα (Stoltenberg et al, 2011, de Groot et al, 1988, όπως παρατίθεται σε Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Τα πλέον συχνά απαντούμενα έκδοχα αυτής της κατηγορίας είναι το sodium lauryl sulfate από τα ιονικά επιφανειοδραστικά (< 2%), και τα tweens και poloxamers (<5-10%). Οι παράγοντες διαβροχής αποδίδουν καλύτερα, όταν διασπείρονται στο υγρό κοκκοποίησης (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Βέβαια, υφίστανται και εναλλακτικές τεχνικές βελτίωσης του ρυθμού διάλυσης και της διαθεσιμότητας μίας δυσδιάλυτης ουσίας προς απορρόφηση. Τέτοιες είναι η μείωση του μεγέθους σωματιδίων (micronization) και η παραγωγή στερεών διασπορών (solid dispersions) της ΦΔΟ συνήθως σε πολυμερή υλικά (πολυαιθυλενογλυκόλες) με πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που έχουν να κάνουν με το κόστος και την πολυπλοκότητα των αντίστοιχων διεργασιών (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### **2.3.7. Αντιοξειδωτικά και συντηρητικά**

Υλικά δευτερεύουσας σημασίας που χρησιμοποιούνται στην περίπτωση ευοξειδωτων ΦΔΟ. Τα αντιοξειδωτικά οξειδώνονται ευκολότερα και πριν από τη δραστική ουσία προστατεύοντάς την. Τυπικά παραδείγματα αντιοξειδωτικών αποτελούν τα BHA (Butylhydroxyanisolum) και BHT (Butylhydroxytoluenum). Η περιεκτικότητά τους είναι αρκούντως χαμηλή, και μάλιστα πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή και πλήρως αιτιολογημένη. Η ίδια απαίτηση προβλέπεται και για τα συντηρητικά, που βέβαια σπάνια χρησιμοποιούνται σε στερεές ΜΧΦ, ιδίως διότι η σύνθεσή τους και η χαμηλή περιεχόμενη υγρασία αποτρέπουν την ανάπτυξη μικροβιακού φορτίου (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### **2.3.8. Βελτιωτικά και καλυπτικά γεύσης (taste masking)**

Τα βελτιωτικά και τα καλυπτικά γεύσης είναι υλικά που δε χρησιμοποιούνται στην περίπτωση των καταπινόμενων δισκίων, καθώς η επαφή με τη στοματική κοιλότητα είναι πολύ γρήγορη και η πιθανή άσχημη γεύση της δραστικής ουσίας δεν εκδηλώνεται ή έχει

πολύ μικρή διάρκεια. Όμως, για τα φάρμακα που διασπείρονται στη στοματική κοιλότητα ή σε υγρό φορέα πριν τη χορήγηση, είναι επιθυμητή η κάλυψη της κακής γεύσης ή οσμής του φαρμάκου. Αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στη συμμόρφωση των ασθενών με έμφαση σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως τα παιδιά. Τα βελτιωτικά και τα καλυπτικά γεύσης μπορούν να εφαρμοστούν χωριστά ή και συνδυαστικά. Στην περίπτωση βελτίωσης της γεύσης προστίθενται τεχνητά ή φυσικά γλυκαντικά, ενώ στην περίπτωση κάλυψης της γεύσης προηγείται μία κατεργασία της δραστικής συνήθως μέσω επικάλυψης με ένα υλικό που είναι αδιάλυτο στη στοματική κοιλότητα, με αποτέλεσμα να μην εκδηλώνεται η κακή γεύση μέχρι την κατάποση. Παραδείγματα γλυκαντικών ουσιών είναι η σουκραλόζη, το ακεσουλφαμικό κάλιο, η ασπαρτάμη, και οι γλυκοζίτες του φυτού στέβια. Όλα τα προσθετικά γεύσης οφείλουν να είναι εγκεκριμένα για χρήση σε τρόφιμα (food grade) (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### **2.3.9. Υλικά επικάλυψης**

Τα υλικά επικάλυψης είναι συστατικά που χρησιμοποιούνται εκτεταμένα. Η επικάλυψη των στερεών τελικών προϊόντων, είναι μια πολυσύνθετη, χρονοβόρα και κοστοβόρα διαδικασία. Αφενός προσθέτει ένα ακόμα στάδιο στην παραγωγή των στερεών ΜΧΦ ειδικών τεχνολογικών απαιτήσεων και επιστημονικών γνώσεων, ενώ μπορεί να γίνει ο λόγος απόρριψης μιας ολόκληρης παρτίδας, αν υπάρξουν ελαττώματα στην εφαρμογή της στρώσης επικάλυψης. Παρά τις δυσκολίες λόγοι, όπως:

- η αναγνωρισιμότητα του τελικού προϊόντος, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ύπαρξης περισσότερων της μιας περιεκτικότητας της ΦΔΟ
- η προστασία της ΦΔΟ από το φως, τον αέρα ή την υγρασία
- η στοχευμένη pH-εξαρτώμενη αποδέσμευση της ΦΔΟ σε συγκεκριμένο τμήμα του γαστρεντερικού αυλού
- η τροποποίηση της αποδέσμευσης της δραστικής ουσίας
- ο διαχωρισμός χημικά ασύμβατων ΦΔΟ ή με διαφορετικές περιοχές απορρόφησης στο γαστρεντερικό σωλήνα
- η κάλυψη γεύσης και οσμής της ΦΔΟ,

καθιστούν την επικάλυψη επιβεβλημένη (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Τα έκδοχα αυτής της κατηγορίας είναι διάφορα και εξαρτώνται από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο επικάλυψης. Οι κυριότερες από αυτές είναι:

- Επικάλυψη με σακχαρόζη (sugar coating): η παλαιότερη μέθοδος επικάλυψης, η οποία περιλαμβάνει διαδοχικούς κύκλους επικάλυψης-ξήρανσης
- Επικάλυψη με συμπίεση (compression coating): διαφέρει από τις υπόλοιπες, καθότι απουσιάζει η χρήση υγρού φορέα, και κατά συνέπεια απουσιάζει και η εφαρμογή ρεύματος θερμού αέρα για την εξάτμισή του. Είναι κατάλληλη για θερμοευαίσθητες και υγροσκοπικές ΦΔΟ. Ως διαδικασία, απαιτεί λιγότερο χρόνο, ενώ είναι αποτελεσματική όταν χρειάζεται η εφαρμογή περισσότερων του ενός στρωμάτων επικάλυψης, καθένα από τα οποία εμπεριέχει διαφορετική ΦΔΟ ή διαφορετικές σύνθεσεις (Cole et al., 1995, Madhusudan et al. 2001, Vaidya, 2015, όπως παρατίθεται σε Ρέκκας και Πολίτης, 2022). Στα αρνητικά της μεθόδου συγκαταλέγονται η χαμηλή παραγωγικότητα και η ανεπαρκής προσκόλληση της επικάλυψης, στοιχεία που περιορίζουν σημαντικά τη βιομηχανική χρήση αυτής της μεθόδου (Cole et al. 1995, Gad, 2008, Εφεντάκης, 2015, όπως παρατίθεται σε Ρέκκας και Πολίτης, 2022)
- Επικάλυψη με λεπτό υμένιο (film coating): αφορά την εναπόθεση ενός λεπτού πολυμερικού υμενίου στην επιφάνεια μιας στερεής ΜΧΦ, που προσθέτει αμελητέα μάζα στο φάρμακο. Διακρίνεται σε υγρή (wet film coating) και ξηρή επικάλυψη (dry powder coating). Η υγρή επικάλυψη κυριαρχεί στις φαρμακευτικές εφαρμογές: Το διάλυμα ή το εναιώρημα της επικάλυψης ψεκάζεται με τη μορφή μικρών σταγονιδίων στην επιφάνεια των στερεών πυρήνων, οι οποίοι κινούνται εντός ρεύματος αέρα. Με την προϋπόθεση ότι η θερμοκρασία της διεργασίας είναι κατάλληλη, ο διαλύτης εξατμίζεται, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός συνεχούς, διακριτού υμενίου (film) (Cole et al. 1995, Gad, Kucera et al. 2008, όπως παρατίθεται σε Ρέκκας και Πολίτης, 2022). Η ξηρή επικάλυψη χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις ανάγκης αποφυγής διαλυτών. Το υλικό επικάλυψης συνήθως προθερμαίνεται σε θερμοκρασία ανώτερη της  $T_g$  του (θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης), προκειμένου να γίνει πιο ελαστικό και εύκαμπτο και να προσκολληθεί ευκολότερα στο υπόστρωμα. Το πολυμερές επικάλυψης που βρίσκεται υπό μορφή ξηρής κόνεως, διαβρέχεται από τον πλαστικοποιητή που βρίσκεται σε υγρή κατάσταση (liquid assisted dry coating), σχηματίζοντας έτσι λεπτό υμένιο επικάλυψης γύρω από τον πυρήνα (Sauera et al. 2003, Rekkas et al. 2010, όπως παρατίθεται σε Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

- Ηλεκτροστατική επικάλυψη: σπάνια χρησιμοποιούμενη τεχνική ξηρής επικάλυψης. Αντίθετα φορτισμένες κόνεις επικάλυψης προσκολλώνται στον πυρήνα, υπό την επίδραση υπέρυθρης ακτινοβολίας (Sauera et al. 2003, Rekkas et al. 2010, όπως παρατίθεται σε Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### 2.3.10. Διαλύτες

Η δράση των διαλυτών θυμίζει τη λειτουργία καταλύτη. Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο κατά την υγρή κοκκοποίηση και την επικάλυψη και στη συνέχεια απομακρύνονται πλήρως ή μερικώς μέσω της ξήρανσης. Ο πιο διαδεδομένος και μη-επιβλαβής, απέναντι στον άνθρωπο και το περιβάλλον, ανόργανος διαλύτης είναι το νερό, ενώ από τους οργανικούς φαρμακευτικά αποδεκτούς διαλύτες, αρκετά διαδεδομένη είναι η αιθανόλη. Η χρήση οργανικών διαλυτών προϋποθέτει την ύπαρξη μηχανημάτων και χώρων που να λειτουργούν αποτρεπτικά σε τυχόν πιθανότητα έκρηξης, γεγονός που συνεπάγεται αύξηση στο κόστος εγκατάστασης και λειτουργίας. Ταυτόχρονα, απαιτείται η ύπαρξη συστημάτων ανάκτησης των διαλυτών, ώστε οι διαδικασίες να είναι το δυνατόν φιλικότερες προς το περιβάλλον. Ο διαλύτης ενδέχεται να επιδρά στην κατάσταση της ΦΔΟ, ιδίως όταν αυτή διασπείρεται ή διαλύεται στο υγρό κοκκοποίησης. Ο συγκεκριμένος κίνδυνος είθισται να εκτιμάται κατά τις μελέτες προμορφοποίησης. Μελέτες, δηλαδή, κατά τις οποίες μικρές ποσότητες δραστικής κατεργάζονται με κατάλληλη ποσότητα διαλύτη σε αναλογία παρόμοια με αυτή που θα χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση υγρής κοκκοποίησης. Μετά την κατεργασία και την ξήρανση ελέγχεται η σταθερότητα της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας – φυσική και χημική – και εξάγονται συμπεράσματα, ως προς το πόσο ευαίσθητη είναι η δραστική υπό τις εν λόγω συνθήκες (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### 3. ΔΙΣΚΙΟΠΟΙΗΣΗ

#### 3.1. ΓΕΝΙΚΑ

Όταν σχεδιαστεί η σύνθεση του σκευάσματος σε μορφή δισκίου με την δραστική ουσία, το συνδετικό, το αποσαθρωτικό, το αραιωτικό, το ρυθμιστικό του pH, το λιπαντικό και το πολυμερές που χρειάζεται για την υποβοήθηση του σχηματισμού εντός της μήτρας, πρέπει παράλληλα να προσδιοριστεί και η κατάλληλη μέθοδος παρασκευής. Η μέθοδος παρασκευής θα εξαρτηθεί από τη δόση του δραστικού συστατικού, τους περιορισμούς της φαρμακευτικής ουσίας – ευαισθησία στη θερμότητα, αδιαλυτότητα στο νερό, διαθεσιμότητα εξειδικευμένου εξοπλισμού (όπως κοκκοποιητές υψηλής κατάτμησης ή ρευστοποιημένες κλίνες) – το χρονικό πλαίσιο για την παρασκευή και το μέγεθος της παρτίδας. Ορισμένες μέθοδοι παραγωγής μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά. Από την άλλη πλευρά, μερικές φορές πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια μόνο συγκεκριμένη μέθοδος παρασκευής, όπως για παράδειγμα, το πέρασμα του σκευάσματος τρεις φορές μέσω ενός συμπιεστή κυλίνδρων και συμπίεση μόνο μιας σύνθεσης 1500 mg για να παραχθεί ένα δισκίο λογικού μεγέθους [2].

Ως εκ τούτου, η απόφαση για μια μέθοδο κατασκευής είναι μια πολύπλοκη εργασία που απαιτεί χρόνο, εξοπλισμό, βελτιστοποίηση σκευασμάτων και στενή συνεργασία μεταξύ επιστημόνων σύνθεσης σκευασμάτων και μηχανικών παραγωγικών διεργασιών [2].

Σε αδρές γραμμές υπάρχουν δύο κύριες μέθοδοι προετοιμασίας μειγμάτων για την παραγωγή δισκίων. Η άμεση συμπίεση κατά την οποία το μίγμα της ΦΔΟ δεν υφίσταται περαιτέρω επεξεργασία πριν τη συμπίεσή του σε δισκία, και η κοκκοποίηση κατά την οποία το εν λόγω μίγμα χρήζει επεξεργασίας πριν να είναι δυνατή η συμπίεσή του σε δισκία.

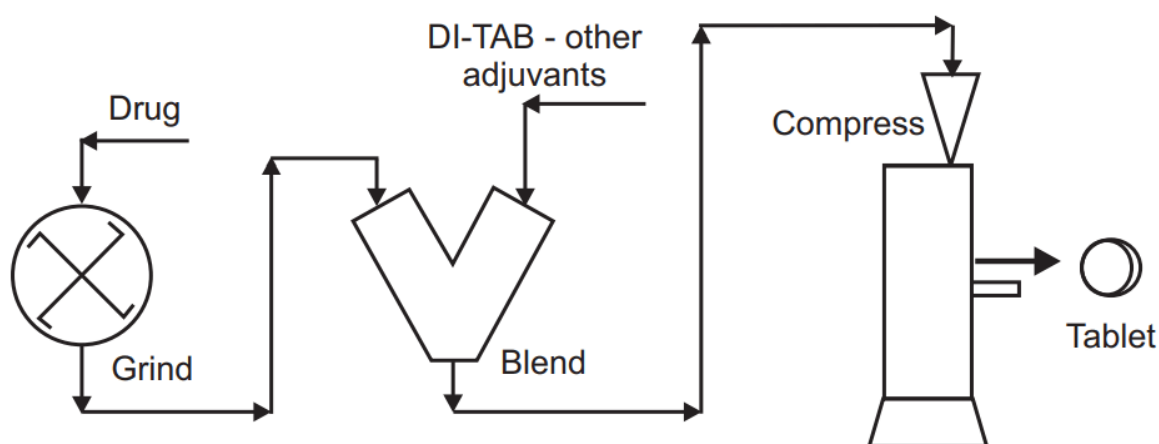
#### 3.2. ΆΜΕΣΗ ΣΥΜΠΙΕΣΗ (DC: DIRECT COMPRESSION)

Όπως προαναφέρθηκε, η μέθοδος αυτή δεν περιλαμβάνει περαιτέρω επεξεργασία κόνεων πριν από τη δισκιοποίηση. Ένα σκεύασμα αναμιγνύεται καλά για να διασφαλιστεί η ομοιόμορφη κατανομή του φαρμάκου και μετά την προσθήκη ενός λιπαντικού, τα δισκία συμπίεζονται. Ωστόσο, οι απαιτήσεις για ρευστότητα και συμπιεστότητα πρέπει να πληρούνται από τα έκδοχα, ή η φαρμακευτική ουσία πρέπει να επικαλυφθεί ή να υποστεί

επεξεργασία. Δεδομένου ότι η άμεση συμπίεση περιλαμβάνει μόνο βήματα ανάμειξης και συμπίεσης, είναι ο πλέον προτιμώμενος τρόπος παρασκευής δισκίων, δεδομένης της κατάλληλης επιλογής εκδόχων [2].

Τα βήματα στην άμεση συμπίεση είναι:

- Προανάμειξη του φαρμάκου με άλλα συστατικά χρησιμοποιώντας μίξερ σε σχήμα V
- Προσθήκη λιπαντικού στους κόκκους
- Ανάμιξη με λιπαντικό 3 έως 10 λεπτά
- Συμπίεση των κόκκων



**Σχήμα 3.1** Σχηματική απεικόνιση βημάτων διαδικασίας Άμεσης Συμπίεσης (DC)  
(<https://solutionpharmacy.in/granulation-methods/>)

Η διαθεσιμότητα εκδόχων DC δεν εγγυάται την επιτυχία της δισκιοποίησης μέσω άμεσης συμπίεσης. Η φαρμακευτική ουσία πρέπει επίσης να έχει κατάλληλη συμπιεστότητα και δυνατότητα ροής εάν το φάρμακο αντιπροσωπεύει περισσότερο από το ένα τρίτο της σύνθεσης του δισκίου. Στην περίπτωση αυτή, τα DC έκδοχα μπορεί να αντισταθμίσουν τη ρευστότητα και τη συμπιεστότητα. Εάν μια κόνις φαρμάκου με ανεπαρκή ροή και συμπιεστότητα σχηματίζει μεγάλο μέρος ενός δισκίου, η μέθοδος DC δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί [2].

Τα ενεργά υλικά όπως η ακεταμινοφαίνη, η αμοξικιλίνη, το ασκορβικό οξύ, η θειαμίνη και η ριβοφλαβίνη έχουν ποιότητες DC. Οι ποιότητες DC παράγονται με συνεπεξεργασία των δραστικών ουσιών με πολυμερή, όπως MC, hydroxypropyl- MC, ακρυλικά ή PVP μέσω μιας διαδικασίας ξήρανσης με ψεκασμό ή επίστρωσης ρευστοποιημένης κλίνης. Η άμεση συμπίεση απαιτεί και άμεσα συμπίεσιμα έκδοχα, περιορίζοντας έτσι την ικανότητα του παρασκευαστή για περαιτέρω επεξεργασία [2].



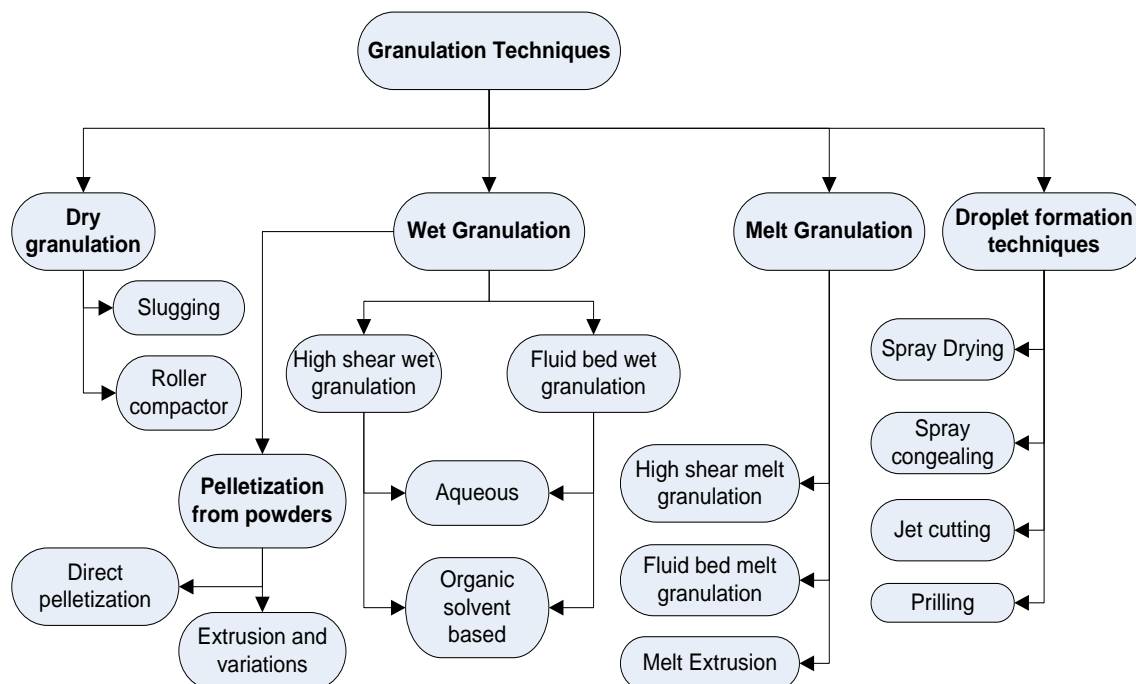
### 3.3. ΚΟΚΚΟΠΟΙΗΣΗ

Η κοκκοποίηση απαιτείται σε περιπτώσεις που:

- Απαιτείται η αποτελεσματική διασπορά της ΦΔΟ σε ένα στερεό φορέα, λόγω των μικρών δόσεων στις οποίες προβλέπεται να χορηγείται. Υποθέτοντας ότι εφαρμόζεται η μέθοδος της υγρής κοκκοποίησης στην περίπτωση αυτή, η δραστική ουσία διαλύεται ή απαιωρείται στο υγρό κοκκοποίησης και διασπείρεται ομοιογενώς στο μείγμα κόνεων κατά το στάδιο κοκκοποίησης.
- Το μείγμα υστερεί ως προς τις ρεολογικές του ιδιότητες. Επομένως, η παραγωγή κόκκων μεγαλύτερου μεγέθους και καταλληλότερου σχήματος τις βελτιώνει σημαντικά, βελτιώνοντας κατ' επέκταση και τα φαρμακοτεχνικά χαρακτηριστικά της τελικής μορφής.
- Το μείγμα υστερεί ως προς τη συμπιεστότητά του. Τότε, απαιτείται η ομοιόμορφη διασπορά του συνδετικού υλικού και η δημιουργία περισσότερο συμπίεσιμων κόκκων (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Η κοκκοποίηση αποτελεί, συνεπώς, το βασικότερο στάδιο βελτίωσης των υλικών που προορίζονται για δισκιοποίηση (Ρέκκας και Πολίτης, 2022). Σε γενικές γραμμές, υπάρχει πληθώρα τεχνικών κοκκοποίησης (Σχήμα 3.2). Οι κυριότερες αυτών είναι η ξηρή κοκκοποίηση και η υγρή κοκκοποίηση. Για λόγους πληρότητας γίνεται μια απλή αναφορά στις καινοτόμες τεχνολογίες κοκκοποίησης:

- Πνευματική ξηρή κοκκοποίηση
- Κοκκοποίηση κατάψυξης
- Τεχνολογίες αφρού συνδετικού υλικού
- Κοκκοποίηση θερμής τήξης
- Κοκκοποίηση ατμού
- Ξηρή κοκκοποίηση ενεργοποιημένη με υγρασία
- Εξώθηση και σφαιροποίηση
- Κοκκοποίησης θερμικής πρόσφυσης (Modi και Shastri, 2017).



**Σχήμα 3.2** Διάφορες διεργασίες κοκκοποίησης, ανάλογα με την αρχή λειτουργίας και το εφαρμοζόμενο συνδετικό υλικό (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι δύο γνωστότερες διαδικασίες κοκκοποίησης, η ξηρή και η υγρή.

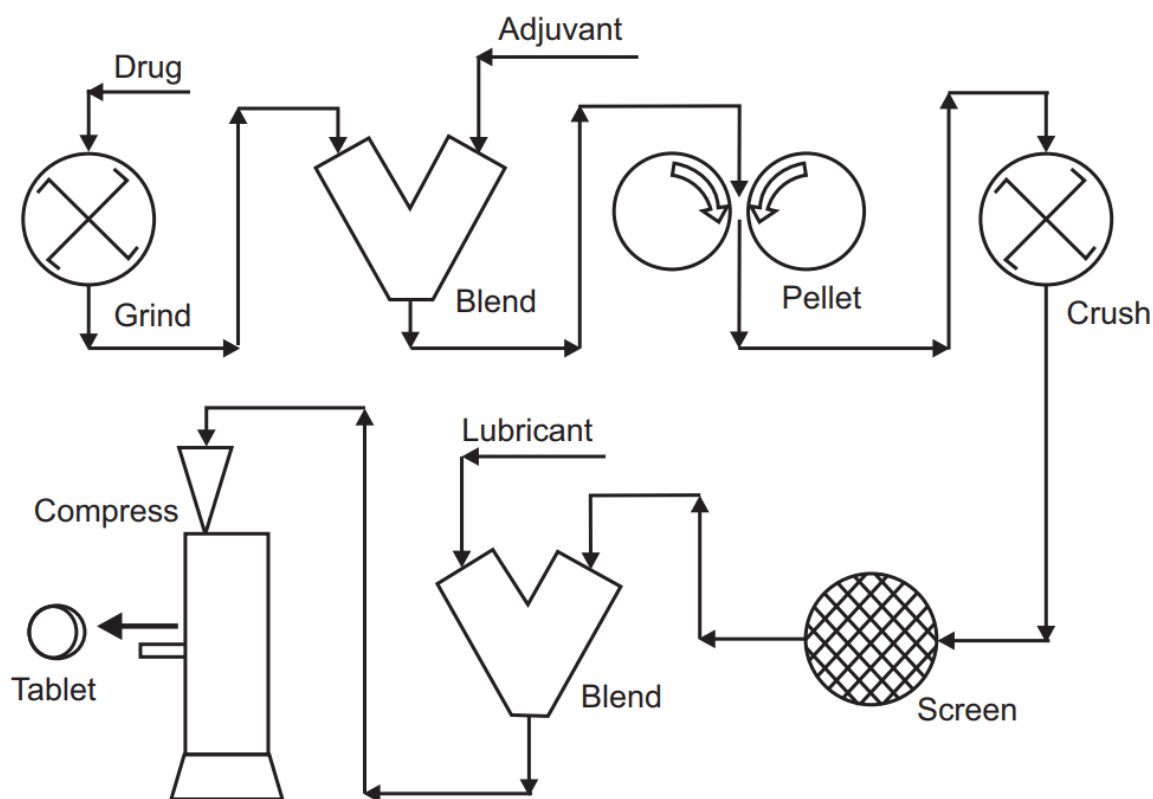
### 3.3.1. Ξηρή Κοκκοποίηση (Dry Granulation)

Η ξηρή κοκκοποίηση είναι η μέθοδος παραγωγής κόκκων χωρίς χρήση διαλύτη ή ξήρανση πριν από την κατασκευή δισκίων. Η ροή και η συμπιεστότητα επιτυγχάνονται με μηχανική συμπίεση. Ακόμη μπορεί να προστεθεί στο μείγμα ένα ξηρό συνδετικό, όπως το MCC, ή ένα πολυμερές, όπως το HPMC, που θα συμβάλει στην πλαστική παραμόρφωση. Στο παρελθόν, πριν από τη διαθεσιμότητα συμπιεστών συνεχούς κυλίνδρου, η συμπίεση δισκίων μπρικέτας σε εξειδικευμένες πρέσες ταμπλετών και το σπάσιμο αυτών των ταμπλετών σε κόκκους ήταν η μέθοδος επιλογής, αλλά αυτή η λειτουργία παρήγαγε σκόνη και είχε άλλα προβλήματα. Επομένως, η ξηρή κοκκοποίηση δεν ήταν ένας προτιμώμενος τρόπος κατασκευής δισκίων. Στη σύγχρονη εφαρμογή της ξηρής κοκκοποίησης, χρησιμοποιούνται αντίθετα περιστρεφόμενοι κύλινδροι χάλυβα για την άσκηση πίεσης στη σκόνη. Η επιφάνεια αυτών των κυλίνδρων μπορεί να είναι λεία ή με αυλακώσεις ανάλογα με τις ιδιότητες της σκόνης. Το συμπιεσμένο προϊόν έχει μεγαλύτερη πυκνότητα κατά την επεξεργασία μεταξύ των κυλίνδρων. Ορισμένες συνθέσεις μπορεί να απαιτούν διπλό ή

τριπλό συμπίεστή κυλίνδρων διέλευσης για μέγιστη πυκνότητα. Το τελικό προϊόν θα απαιτήσει μείωση μεγέθους και κοσκίνισμα. Η σύγχρονη ξηρή κοκκοποίηση χρησιμοποιώντας συμπίεστές κυλίνδρων είναι μια απλή, αναπαραγώγιμη λειτουργία με λίγα βήματα. Ως εκ τούτου, είναι ένας γρήγορος και οικονομικός τρόπος παραγωγής κόκκων. Η επιλογή και η συγκέντρωση των συστατικών της σύνθεσης καθώς και οι μηχανικές τους ιδιότητες είναι πιο κρίσιμες σε αυτή τη διαδικασία παρά στην υγρή κοκκοποίηση [2].

Τα βασικά βήματα της Ξηρής Κοκκοποίησης είναι:

- Προανάμειξη του φαρμάκου με άλλα συστατικά χρησιμοποιώντας αναμκτήρα σε σχήμα V
- Μεταφορά του μείγματος σε συμπίεστή με ρολό χρησιμοποιώντας εξοπλισμό κενού κλειστού κυκλώματος για την αποφυγή σχηματισμού σκόνης
- Άλεσμα/κοσκίνισμα των νιφάδων ή ταινιών που προκύπτουν σε κόκκους
- Προσθήκη λιπαντικού ή και αποσθρωτικού σε κόκκους
- Συμπίεση των κόκκων σε δισκία [2].



**Σχήμα 3.3** Σχηματική απεικόνιση βημάτων διαδικασίας Ξηρής Κοκκοποίησης (Dry Granulation) (<https://solutionpharmacy.in/granulation-methods/>)

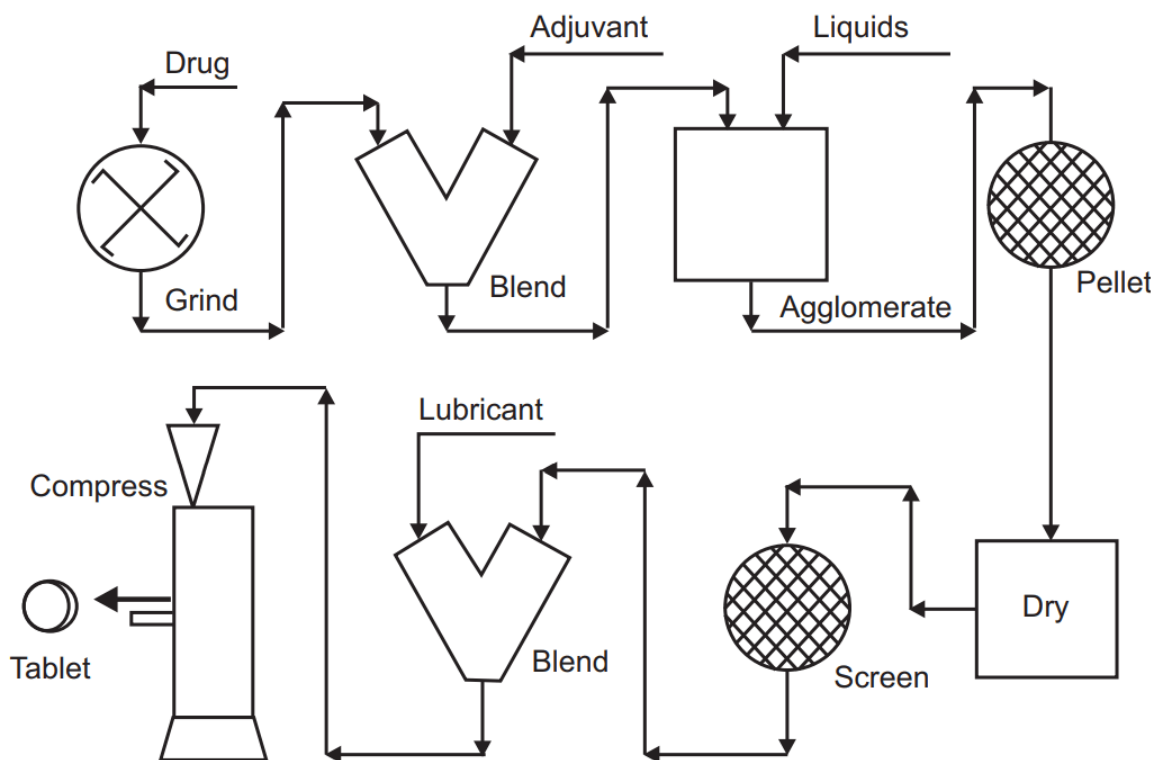
Οι παράμετροι λειτουργίας που επηρεάζουν τις ιδιότητες του προϊόντος περιλαμβάνουν, όπως είναι αναμενόμενο, την πίεση του κυλίνδρου, την ταχύτητα, την υφή της επιφάνειας και το διάκενο μεταξύ των κυλίνδρων. Οι σκόνες τροφοδοτούνται σε έναν συμπιεστή κυλίνδρων από έναν κοχλιωτό τροφοδότη υπό θετική πίεση. Για εκείνα τα δισκία που προσεγγίζουν ή υπερβαίνουν τα 1000 mg, όπως ο συνδυασμός αμοξικιλίνης 825 mg και κλαβουλανικού καλίου 125 mg, η ξηρή κοκκοποίηση είναι ο πιο εφικτός τρόπος παρασκευής [2].

### **3.3.2. Υγρή Κοκκοποίηση (Wet Granulation)**

Ο σκοπός της υγρής κοκκοποίησης είναι να μετασχηματιστεί το μείγμα του φαρμάκου και του εκδόχου σε κόκκους που ρέουν καλά μέσα σε μήτρες και οι οποίοι είναι συμπίεσιμοι σε μηχανικώς ισχυρά και αποδεκτά δισκία. Η υγρή κοκκοποίηση έχει πολλούς υποτύπους [2].

Τα βασικά βήματα της Υγρής Κοκκοποίησης είναι:

- Προανάμειξη του φαρμάκου με άλλα συστατικά χρησιμοποιώντας αναμικτήρα σε σχήμα V.
- Μεταφορά του μείγματος σε έναν παραδοσιακό κοκκοποιητή χαμηλής κατάτμησης, όπου προστίθεται ένα συνδετικό διάλυμα κάτω από μηχανική κατάτμηση έως ότου επιτευχθεί ένα ορισμένο μέγεθος κόκκων και σύνδεση
- Υγρό κοσκίνισμα των κόκκων μέσω του επιθυμητού μεγέθους κόσκινου
- Ξήρανση κόκκων σε στεγνωτήριο δίσκου-φούρνου
- Ξηρό κοσκίνισμα/άλεση κόκκων σε μια ορισμένη κατανομή μεγέθους σωματιδίων
- Προσθήκη λιπαντικού στους ξηρούς κόκκους
- Συμπίεση των κόκκων σε δισκία [2].



**Σχήμα 3.4** Σχηματική απεικόνιση βημάτων διαδικασίας Υγρής Κοκκοποίησης (Wet Granulation) (<https://solutionpharmacy.in/granulation-methods/>)

Η λειτουργία υγρής κοκκοποίησης, όπως περιγράφεται παραπάνω, χρησιμοποιείται για περισσότερα από 50 χρόνια στη φαρμακευτική βιομηχανία και υπάρχει μεγάλη τεχνογνωσία σε αυτόν τον τομέα. Ωστόσο, η εισαγωγή νέων υλικών και εξοπλισμού, οι μεταβαλλόμενες κατασκευαστικές ανάγκες και οι χρονικοί περιορισμοί για την κατασκευή έχουν φέρει νέες τροποποιήσεις στην κλασική υγρή κοκκοποίηση [2].

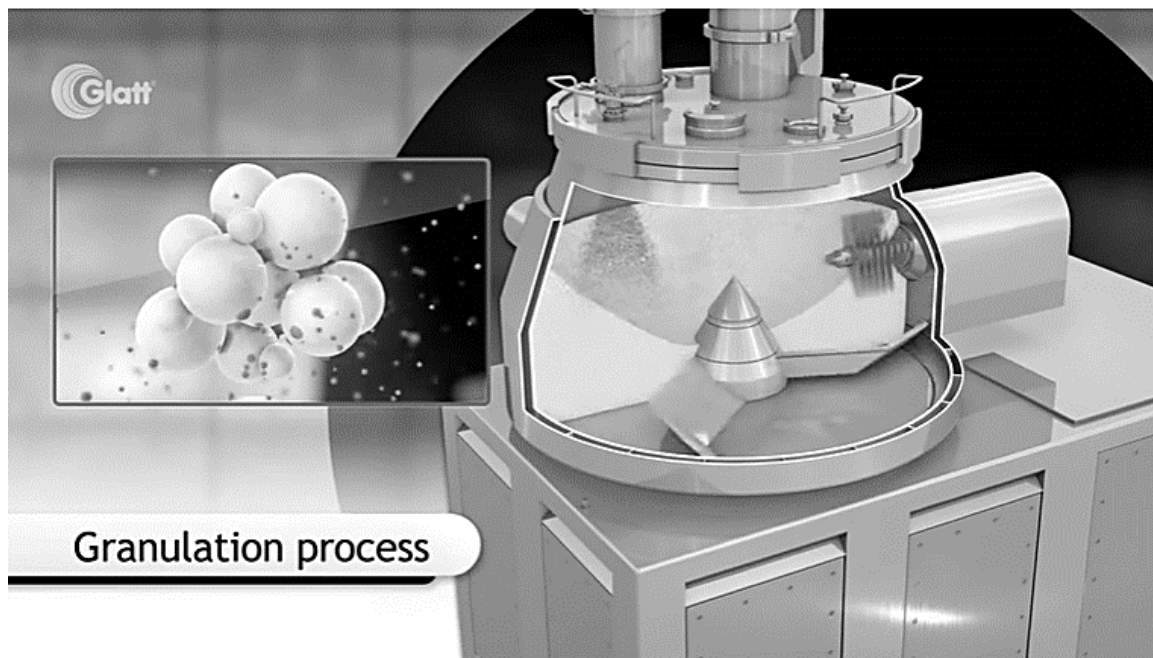
Για την υγρή κοκκοποίηση υφίστανται δύο διαφορετικές τροποποιημένες λειτουργίες: η υγρή κοκκοποίηση I και η υγρή κοκκοποίηση II που περιγράφονται στη συνέχεια.

#### 3.3.2.1. Υγρή Κοκκοποίηση I

Η τροποποίηση στην παραδοσιακή Υγρή Κοκκοποίηση I περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

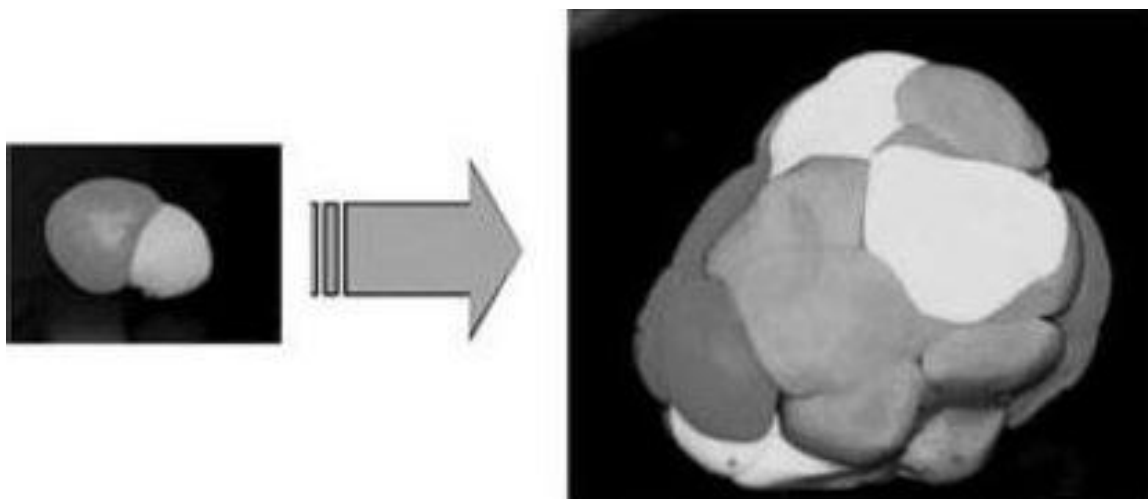
- Προανάμειξη του φαρμάκου με άλλα συστατικά χρησιμοποιώντας αναμκτήρα σχήματος V ή αναμκτήρα/κοκκοποιητή υψηλής κατάτμησης

- Μεταφορά του μείγματος σε κοκκοποιητή υψηλής κατάτμησης (Εικόνα 3.1, Εικόνα 3.2), όπου προστίθεται ένα συνδετικό διάλυμα και λαμβάνεται συγκεκριμένο μέγεθος κόκκου σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα



**Εικόνα 3.1** Η λειτουργία της διάταξης κοκκοποίησης υψηλής κατάτμησης (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

- Το υγρό κοσκίνισμα των κόκκων μέσω του επιθυμητού μεγέθους κόσκινου μπορεί να απαιτείται ή να μην απαιτείται λόγω της πολύ ομοιόμορφης και στενής κατανομής μεγέθους σωματιδίων
- Ξήρανση κόκκων σε ρευστοποιημένη κλίνη ή στεγνωτήριο μικροκυμάτων
- Εναλλακτικά, ξήρανση της υγρής μάζας στον ίδιο αναμικτήρα/κοκκοποιητή υψηλής κατάτμησης
- Ξηρό κοσκίνισμα/άλεση κόκκων σε μια ορισμένη κατανομή μεγέθους σωματιδίων
- Προσθήκη λιπαντικού σε ξηρούς κόκκους
- Συμπύεση των κόκκων σε δισκία [2].



**Εικόνα 3.2** Χαρακτηριστική απεικόνιση της συνεκτικής σύνδεσης των κόκκων κατά την κοκκοποίηση σε κοκκοποιητή υψηλής κατάτμησης (Ρέκκας και Πολίτης, 2022)

#### 3.3.2.2. Υγρή Κοκκοποίηση II

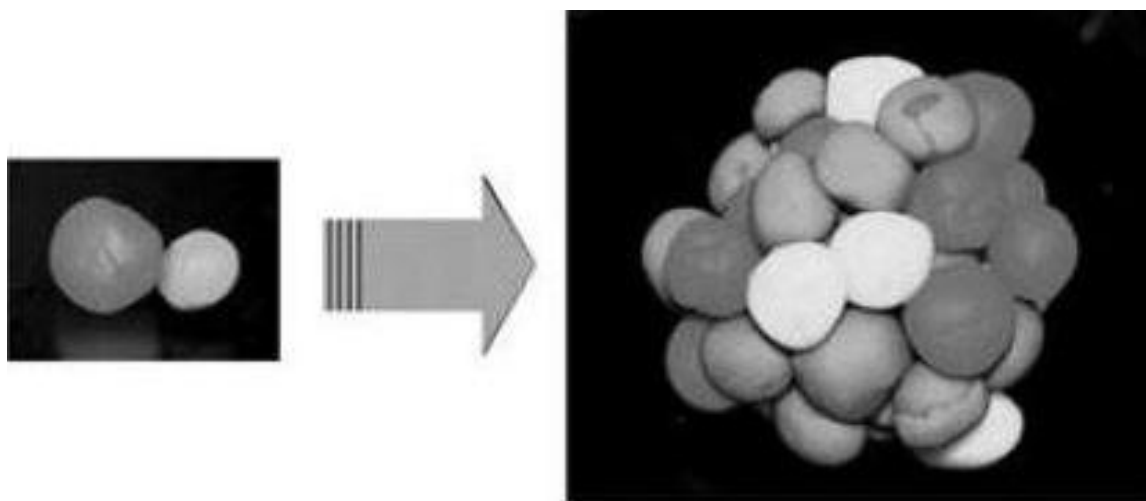
Η τροποποίηση στην παραδοσιακή υγρή κοκκοποίηση II περιλαμβάνει τα εξής:

- Προανάμειξη του φαρμάκου με άλλα συστατικά χρησιμοποιώντας αναμκτήρα σε σχήμα V
- Μεταφορά του μείγματος σε κοκκοποιητή ρευστοποιημένης κλίνης (Εικόνα 3.3, Εικόνα 3.4), όπου ψεκάζεται ένα συνδετικό διάλυμα έως ότου επιτευχθεί ένα ορισμένο μέγεθος κόκκων και ταυτόχρονη ξήρανση



**Εικόνα 3.3** Η λειτουργία της διάταξης ρευστής κλίνης με ψεκασμό (Ρέκκας και Πολίτης, 2022)

- Ξηρό κοσκίνισμα/άλεση κόκκων σε μια ορισμένη κατανομή μεγέθους σωματιδίων
- Προσθήκη λιπαντικού σε ξηρούς κόκκους
- Συμπύεση των κόκκων σε δισκία [2].



**Εικόνα 3.4** Χαρακτηριστική απεικόνιση της χαλαρής σύνδεσης των κόκκων κατά την κοκκοποίηση σε ρευστή κλίνη (Ρέκκας και Πολίτης, 2022)

Με βάση τις τροποποιήσεις που συνοψίζονται παραπάνω, η παραδοσιακή υγρή κοκκοποίηση έχει γίνει πιο εφικτή τόσο ως προς την εξοικονόμηση χρόνου, όσο και ως



προς την οικονομική λειτουργία. Σε μια κανονική εργάσιμη ημέρα, μπορούν να κατασκευαστούν πολλές παρτίδες με υψηλή αναπαραγωγιμότητα. Οι κοκκοποιητές υψηλής κατάτμησης (Υγρή Κοκκοποίηση Ι) και οι κοκκοποιητές/ξηραντήρες ρευστοποιημένης κλίνης (Υγρή Κοκκοποίηση ΙΙ) βρίσκονται στο κέντρο αυτών των εργασιών [2].

Μεταξύ των πλεονεκτημάτων της υγρής κοκκοποίησης είναι: η καλύτερη ομοιομορφία του περιεχομένου του φαρμάκου για φάρμακα χαμηλής δόσης, οι καλύτερες μηχανικές ιδιότητες του δισκίου, όπως η υψηλή αντοχή στη σύνθλιψη και η χαμηλή ευθρυπτότητα, λόγω των καλά κατανεμημένων μορίων συνδετικού πάνω από το φάρμακο και τα σωματίδια του αραιωτικού [2].

Μεταξύ των μειονεκτημάτων των εργασιών υγρής κοκκοποίησης είναι: ο ακριβός εξοπλισμός, η περιορισμένη χωρητικότητα παρτίδας και η ανάγκη για ξήρανση [2].

Όπως προαναφέρθηκε, ενίοτε κρίνεται απαραίτητο, κατά τη διαδικασία κοκκοποίησης, οι κόκκοι να διέρθουν από κόσκινα, με σκοπό τη θραύση πιθανών συσσωματωμάτων και τη βελτιστοποίηση της ανάμειξης. Τα μεγέθη των οπών των κοσκίων εκφράζονται είτε σε  $\mu\text{m}$ , είτε συχνότερα σε μονάδες οπών ανά μονάδα επιφανείας (mesh), με αντιστοιχίες που καταγράφονται σε ευρέως γνωστούς πίνακες (Πίνακας 3.1) (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

**Πίνακας 3.1** Χαρακτηριστικός πίνακας αντιστοίχισης μεγεθών κοσκίων σε  $\mu\text{m}$  και mesh (Ρέκκας και Πολίτης, 2022)

( $\mu\text{m}$ )	mesh	( $\mu\text{m}$ )	mesh	( $\mu\text{m}$ )	mesh	( $\mu\text{m}$ )	mesh
25	500	105	140	355	45	2000	10
37	400	125	120	425	40	2360	8
44	325	150	100	500	35	2800	7
53	270	180	80	600	30	3350	6
63	230	212	70	710	25	4000	5
75	200	250	60	850	20	4750	4
90	170	300	50	1700	12	5600	10.5

Είναι προφανές ότι μεγαλύτερες τιμές mesh αναφέρονται σε λεπτότερα κόσκινα, αφού αυξάνεται αντίστοιχα ο αριθμός οπών ανά μονάδα επιφανείας (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### 3.4. ΔΙΣΚΙΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΜΗΧΑΝΕΣ

Όπως παρατηρείται, το τελευταίο βήμα όλων των παραπάνω μεθόδων δισκιοποίησης είναι η συμπίεση των κόκκων ή κόνεων σε δισκία. Για τη συμπίεση του φαρμακευτικού μίγματος γίνεται χρήση δύο τύπων δισκιοποιητικών μηχανών.

Ο πρώτος τύπος είναι αυτός των μηχανών του ενός εμβόλου ή έκκεντρες (Εικόνα 3.5), οι οποίες πλέον χρησιμοποιούνται για ερευνητικούς σκοπούς κυρίως, λόγω της μικρής τους παραγωγικότητας (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).



**Εικόνα 3.5** Χαρακτηριστικό παράδειγμα έκκεντρης δισκιοποιητικής μηχανής (Korsch) (Ρέκκας και Πολίτης, 2022)

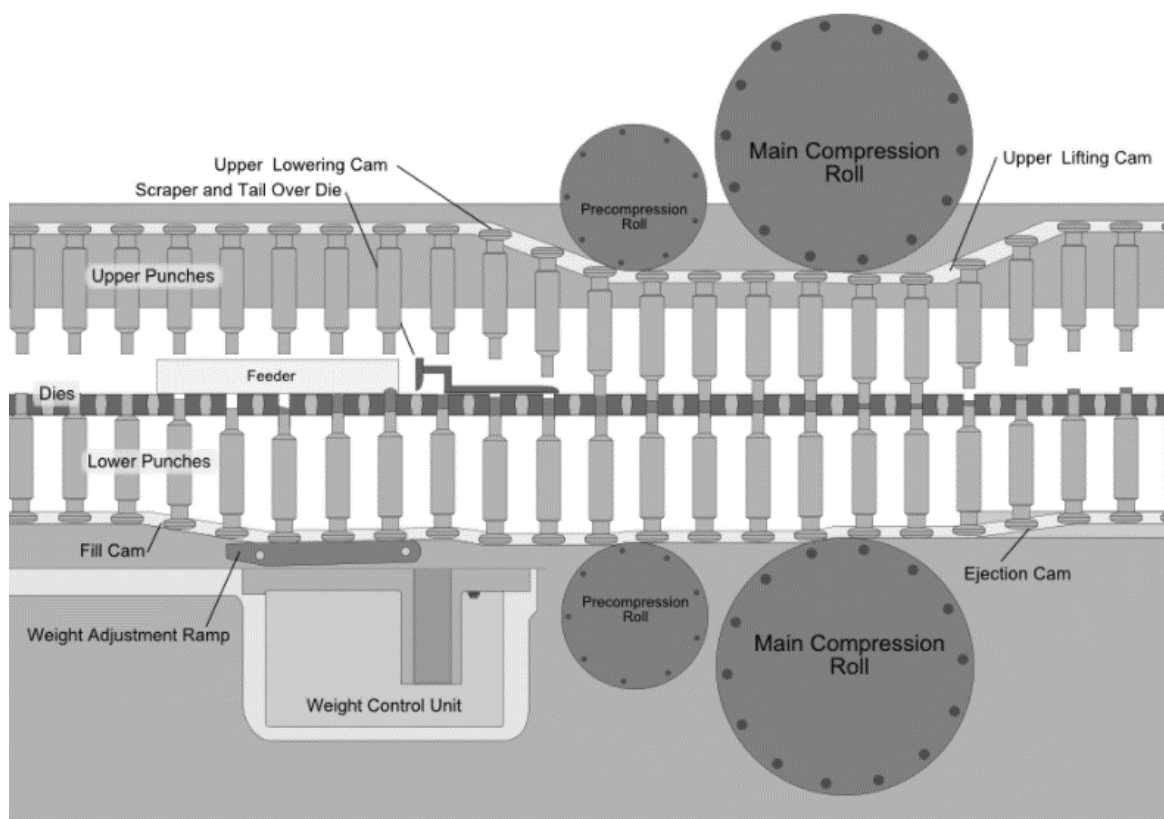
Ο δεύτερος τύπος είναι αυτός των περιστροφικών μηχανών (Εικόνα 3.6) (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).



**Εικόνα 3.6** Χαρακτηριστικό παράδειγμα περιστροφικής δισκιοποιητικής μηχανής (Fette) (Ρέκκας και Πολίτης, 2022)

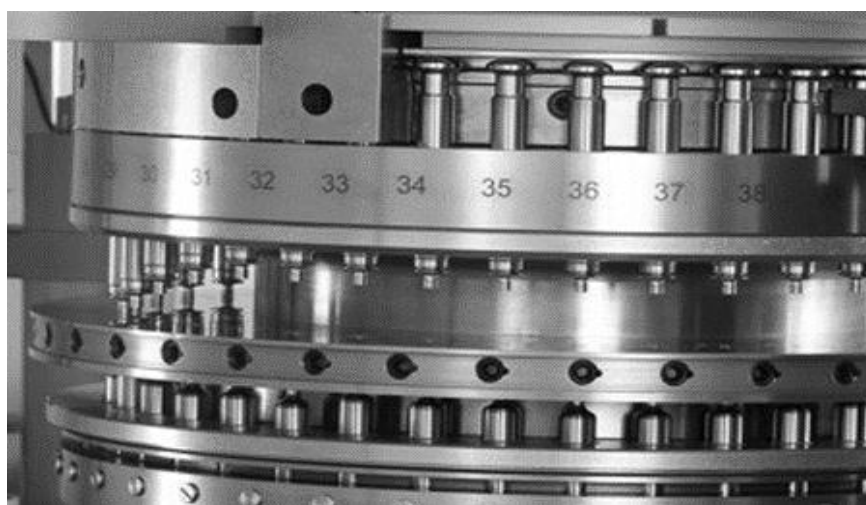
Εν συντομία, η συμπίεση υλοποιείται με τη βοήθεια εμβόλων που ακολουθούν συγκεκριμένη αλληλουχία κινήσεων από την εισαγωγή του μίγματος κόκκων/ κόνεων στην κενή κοιλότητα (μήτρα) που διαμορφώνει το κάτω έμβολο (lower punch), ακολουθούμενη από τη συμπίεσή του, μεταξύ του κάτω και του πάνω εμβόλου (upper punch), μέχρι την τελική εξαγωγή του διαμορφωμένου δισκίου από την μήτρα (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Στην Εικόνα 3.7 που ακολουθεί φαίνεται σχηματικά η συγκεκριμένη διαδικασία συμπίεσης κόκκων/ κόνεων σε δισκία.



**Εικόνα 3.7** Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας συμπίεσης κόκκων/ κόνεων σε δισκία (Ρέκκας και Πολίτης, 2022)

Επίσης, στη συνέχεια φαίνεται η διάταξη των εμβόλων σε πραγματική περιστροφική δισκιοποιητική μηχανή (Εικόνα 3.8).



**Εικόνα 3.8** Διάταξη των εμβόλων σε πραγματική περιστροφική δισκιοποιητική μηχανή (Ρέκκας και Πολίτης, 2022)

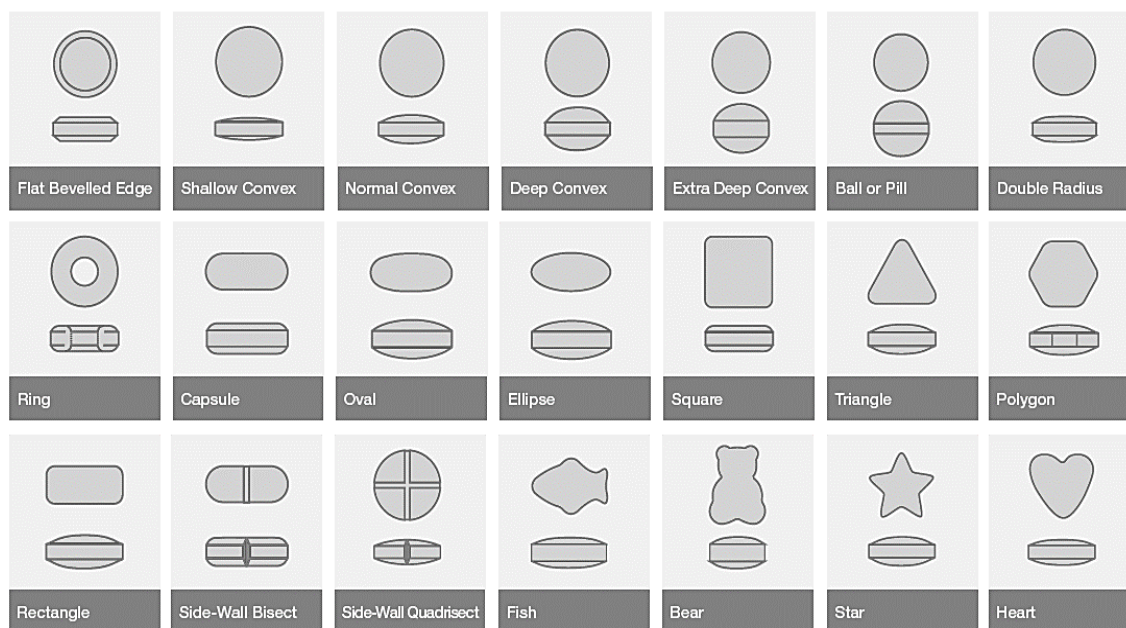
Ως προς τα έμβολα, υφίστανται διάφοροι τύποι αυτών. Έμβολα ενός στελέχους ή περισσότερων στελεχών (Εικόνα 3.9), αναλόγως της σύστασης του μίγματος που χρησιμοποιείται κάθε φορά. Τα έμβολα με περισσότερα του ενός στελέχη συμβάλλουν στην αύξηση της παραγωγικότητας – παρά το υψηλό αρχικό κόστος επένδυσης) – και στην παραγωγή μικροδισκίων (micro tablets) διαμέτρου 2 mm. Βέβαια, η προτίμηση των εμβόλων ενός στελέχους παραμένει αδιαμφισβήτητα μεγάλη (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).



**Εικόνα 3.9** Έμβολα με ένα ή περισσότερα στελέχη  
(<https://www.lfatabletpresses.com/media/contentmanager/content/cache/1240x/crop/articles/Tooling%20Designs%20%E2%80%93%20Different%20Mixes%20Need%20Different%20Punches.jpg>)

Το βασικό υλικό κατασκευής των εμβόλων είναι ο ανοξείδωτος χάλυβας φαρμακευτικού τύπου, ενώ τα έμβολα δεν αποκλείεται να διαθέτουν αντικολλητικές ή ειδικής επεξεργασίας επιστρώσεις, που τα προστατεύουν από τη διάβρωση που ενδέχεται να προκαλέσουν ορισμένα φαρμακευτικά μίγματα. Όπως είναι αναμενόμενο, η αντοχή των εμβόλων συναρτάται του υλικού κατασκευής τους, και της διαμέτρου του στελέχους. Η αντοχή αυτή επισημαίνεται στα όρια θραύσης και χρήσης, όπως παρέχονται από τους κατασκευαστές τους, και τα οποία θα πρέπει να μην υπερβαίνονται για λόγους που έχουν να κάνουν με την ασφάλεια (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Το σχήμα του εμβόλου καθορίζει και το σχήμα του δισκίου. Τα δισκία ,μπορεί να έχουν επίπεδη ή κυρτή επιφάνεια. Όσα δισκία που προβλέπεται να δεχτούν επικάλυψη, είναι ελαφρώς αμφίκυρτα, για να αποφεύγεται η μεταξύ τους συνένωση κατά την επικάλυψη. Μεγαλύτερες κυρτότητες εξυπηρετούν ειδικές εφαρμογές (Ρέκκας και Πολίτης, 2022). Τυπικά παραδείγματα παρουσιάζονται στην ακόλουθη εικόνα.



**Εικόνα 3.10** Διαφορετικά σχήματα και κυρτότητες δισκίων (Ρέκκας και Πολίτης, 2022)

### 3.5. ΕΛΑΤΤΩΜΑΤΑ ΔΙΣΚΙΩΝ

Η διαδικασία δισκιοποίησης ενέχει κινδύνους που συνδέονται τόσο με την ποιότητα των δισκίων, που μπορεί να μην είναι η επιθυμητή, όσο και με την εμφάνισή τους, που είναι εξίσου σοβαρή. Αυτό συμβαίνει όταν η γνώση της διεργασίας δεν είναι επαρκής, ήτοι η διεργασία δεν είναι είτε επαναλήψιμη, είτε ανθεκτική, ή και τα δύο (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Ορισμένα από αυτά τα ελαττώματα αναφέρονται με μια σύντομη περιγραφή ακολούθως:

- **Sticking:** Το μίγμα προς δισκιοποίηση, κολλάει στα μεταλλικά μέρη της μηχανής. Σύνηθες ελάττωμα, λόγω σφάλματος στη διαδικασία λίπανσης. Στην περίπτωση που το φαινόμενο είναι τόσο έντονο, ώστε να αποκολλάται κομμάτι του δισκίου, το ελάττωμα ονομάζεται
- **Picking:** Ακραία μορφή του sticking, με αποτέλεσμα να αποκολλάται κομμάτι του δισκίου.
- **Binding:** Το δισκίο προσκολλάται στην επιφάνεια του εμβόλου και το ακολουθεί στην έξοδο του.
- **Capping/Lamination:** Διαχωρισμός των δισκίων σε στρώματα. Ενδέχεται να οφείλεται στην απότομη εκτόνωση του αέρα κατά τη συμπίεση.

- Chipping: Μικρά σπασίματα στις ακμές των δισκίων. Αιτία είναι συνήθως οι συγκρούσεις μεταξύ των δισκίων κατά την έξοδο τους από τη δισκιοποιητική μηχανή.
- Cracking (stress cracking): Μικρές ρωγμές στην επιφάνεια των δισκίων. Δημιουργούνται από την χαλάρωσή τους μετά τη συμπίεση, ειδικά σε περιπτώσεις πολύ κυρτών επιφανειών.
- Mottling: Ανομοιομορφία του χρώματος έγχρωμων δισκίων χωρίς επικάλυψη. Λόγω μη βέλτιστης κοκκομετρίας των συστατικών, ή ανεπαρκούς ανάμειξης της ΦΔΟ, ή διαφορετικής ασκούμενης πίεσης στην επιφάνεια των αμφίκυρτων δισκίων.
- Double impression: Αφορά στρογγυλά δισκία με εγχάρακτα στοιχεία. Λόγω περιστροφής του πάνω εμβόλου πραγματοποιείται εσφαλμένη εγχάραξη. Διορθώνεται με χρήση οδηγών στα έμβολα που επιτρέπουν μόνο την κάθετη κίνησή τους (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### 3.6. ΈΛΕΓΧΟΙ ΔΙΣΚΙΩΝ

Με σκοπό τη διασφάλιση των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας των δισκίων, αυτά υποβάλλονται σε ελέγχους και κατά την παραγωγή τους (in process), και μετά το πέρας της.

Οι λεγόμενες «Φαρμακοποιίες» αποτελούν τις συλλογές των οδηγιών που έχουν εκδοθεί από επίσημους – εθνικούς, καθώς και διεθνείς – φορείς, και οι οποίες περιγράφουν με αρκούντως επιστημονικό τρόπο τους ελέγχους, τις προδιαγραφές, τις δοκιμασίες και τα πρότυπα που πρέπει να υιοθετούνται και να αξιολογούνται από τις φαρμακευτικές εταιρίες με σκοπό να τους επιτρέπεται να αποδεσμεύουν τα φαρμακευτικά προϊόντα τους στην αγορά (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Έτσι, και οι έλεγχοι των δισκίων περιγράφονται σαφώς στις τρέχουσες εκδόσεις των Φαρμακοποιών, και ακολουθούνται απαρέγκλιτα από τα τμήματα Ελέγχου Ποιότητας των μονάδων παραγωγής (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Ακολουθούν οι κυριότεροι έλεγχοι που αφορούν τα δισκία.

#### 3.6.1. Ομοιομορφία βάρους (Uniformity of mass)

Εφόσον το βάρος των δισκίων σχετίζεται με τρόπο άμεσο με τη χορηγούμενη δόση, αυτό οφείλει να κυμαίνεται μεταξύ συγκεκριμένων ορίων, τα οποία σχετίζονται με το ονομαστικό βάρος της ΜΧΦ (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Φυσικά, οι μεταβολές του βάρους επηρεάζουν έμμεσα και άλλες ιδιότητες του δισκίου, όπως η σκληρότητα, η ευθρυπτότητα, η αποσάθρωση, ο ρυθμός διάλυσης, κ.ά. Ο έλεγχος του βάρους είναι αυτοματοποιημένος και συνεχής κατά τη διαδικασία παραγωγής, σε όλες τις εκσυγχρονισμένες φαρμακευτικές μονάδες, ενώ μετά το πέρας αυτής, τα αποτελέσματα αξιολογούνται με τη βοήθεια στατιστικών εργαλείων (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### **3.6.2. Ομοιομορφία περιεχομένου (Content Uniformity)**

Η δοκιμασία της ομοιομορφίας βάρους εξασφαλίζει ότι δε θα υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα στην περιεκτικότητα των δισκίων σε φαρμακολογικά δραστική ουσία. Ιδίως για φαρμακευτικές ουσίες που είναι δραστικές σε πολύ μικρές δόσεις, ο συγκεκριμένος έλεγχος κρίνεται επιβεβλημένος. Ακόμα και στην περίπτωση που το βάρος των δισκίων κυμαίνεται εντός των προδιαγραφών, δε μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ανομοιομορφίας περιεχομένου (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

### **3.6.3. Σκληρότητα-Αντοχή στη θραύση (Hardness-Resistance to crushing)**

Η δοκιμασία σκληρότητας προσομοιώνει την αντοχή των δισκίων σε διάφορες φάσεις του «κύκλου ζωής» τους, όπως κατά την επικάλυψη, κατά τη συσκευασία, κατά την αποθήκευση και κατά τη χρήση τους (κυρίως κατά την εξαγωγή τους από τον πρωτογενή περιέκτη (blister)) (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Η συσκευή μέτρησης της σκληρότητας αποτελείται από δύο σιαγώνες. Μία σταθερή, και μία κινούμενη που συνδέεται με δυναμόμετρο. Η σιαγώνα που μπορεί να κινηθεί συμπιέζει το δισκίο μέχρι να σπάσει και μετρά τη δύναμη που απαιτείται για τη θραύση του δισκίου. Η διάταξη μέτρησης της σκληρότητας οφείλει να έχει ακρίβεια ενός Newton (Εικόνα 3.11) (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).





**Εικόνα 3.11** Αυτοματοποιημένη συσκευή μέτρησης σκληρότητας δισκίων (Ρέκκας και Πολίτης, 2022)

#### **3.6.4. Ευθρυπτότητα (Friability)**

Η δοκιμασία της ευθρυπτότητας είναι ανάλογη με αυτήν της σκληρότητας, δίνει όμως έμφαση στις διεργασίες κυρίως της επικάλυψης, και δευτερευόντως της συσκευασίας. Κατά την επικάλυψη και τη συσκευασία, τα δισκία έρχονται σε επαφή μεταξύ τους, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην απώλεια μάζας λόγω επιφανειακής φθοράς. Η δοκιμασία της ευθρυπτότητας προσομοιώνει τις διεργασίες αυτές και δίνει ένα μέτρο της ανθεκτικότητας των δισκίων μετά την παραγωγή τους (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

#### **3.6.5. Αποσάθρωση (Disintegration)**

Η αποσάθρωση όντας το πρώτο στάδιο για την αποδέσμευση της φαρμακολογικά δραστηκής ουσίας, είναι ιδιαίτερα σημαντική για το χαρακτηρισμό των δισκίων άμεσης αποδέσμευσης. Στη δοκιμασία αποσάθρωσης αξιολογείται ο χρόνος αποσάθρωσης με κατάλληλες διατάξεις (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).



**Εικόνα 3.12** Συσκευή αποσάθρωσης (Erweka) (Ρέκκας και Πολίτης, 2022)

### 3.6.6. Ρυθμός διάλυσης (Dissolution)

Αν η αποσάθρωση παρέχει μία πρώτη εικόνα για τη διαθεσιμότητα της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας στο μέσο διάλυσης, ο ρυθμός διάλυσης παρέχει σαφή εικόνα για το ρυθμό και την έκταση της διάλυσής της. Για παράδειγμα, μπορεί τα δισκία να αποσαθρώνονται μεν ταχύτατα σε κόκκους, οι οποίοι όμως μπορεί να είναι πολύ συνεκτικοί και να αποδεσμεύουν κατ' επέκταση τη δραστική ουσία με ρυθμό αργότερο του επιθυμητού. Επομένως, η μελέτη του ρυθμού διάλυσης παρέχει ακριβή πληροφόρηση για τον προσδιορισμό της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας που αρχικά αποδεσμεύεται από το δισκίο, στη συνέχεια διαλύεται στα γαστρεντερικά υγρά και είναι τελικά διαθέσιμη για απορρόφηση (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Η δοκιμή διάλυσης (Dissolution Testing) καθιερώθηκε για πρώτη φορά πριν από περίπου μισό αιώνα και για πολλά χρόνια χρησιμοποιούνταν κυρίως για την αντιμετώπιση ζητημάτων ποιοτικού ελέγχου. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, συνετέλεσε σημαντικά στην ταυτοποίηση των προβλημάτων της βιοδιαθεσιμότητας των δραστικών ουσιών των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Βασικός σκοπός ήταν η χρήση των αποτελεσμάτων των δοκιμών μέσα από κατάλληλους πειραματικούς σχεδιασμούς διάλυσης. Έτσι, το πεδίο των δοκιμών διάλυσης επεκτάθηκε σημαντικά για την προβολή και τον έλεγχο των συνθέσεων και την πρόβλεψη της *in vivo* απόδοσης των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Για να μπορέσουν να δοθούν απαντήσεις σε ερωτήματα που αφορούσαν τη

βιοδιαθεσιμότητα, τα φαρμακευτικά σκευάσματα που λαμβάνονται δια του στόματος, έπρεπε να δοκιμαστούν στη διάλυση υπό τέτοιες συνθήκες που να προσομοιάζαν αρκετά την ανθρώπινη γαστρεντερική φυσιολογία (Klein, 2010).



**Εικόνα 3.13:** Συσκευή μελέτης του ρυθμού διάλυσης (Distek) (Ρέκκας και Πολίτης, 2022).

Πέραν της επιλογής του κατάλληλου εξοπλισμού και των κατάλληλων παραμέτρων, η χρήση των κατάλληλων μέσων διάλυσης που να συμβαδίζουν με την ανθρώπινη φυσιολογία έχει μεγάλη σημασία. Πολλά από τα μέσα διάλυσης που περιγράφονται στη διεθνή φαρμακοποιία δεν καλύπτουν επαρκώς το σκοπό αυτό. Μόλις την τελευταία εικοσαετία, έχουν αναπτυχθεί βιοανάλογα μέσα, για την προσομοίωση των συνθηκών του στομαχίου και του λεπτού εντέρου πριν και μετά τα γεύματα. Το πιο παραδοσιακό μέσο για την προσομοίωση γαστρικών καταστάσεων σε κατάσταση νηστείας είναι η προσομοίωση (SGF-Simulated Gastric Fluid) από την USP. Αυτό το μέσο συνήθως περιέχει υδροχλωρικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, πεψίνη και νερό, και έχει pH 1.2 (Klein, 2010).

Ένα ακόμη μέσο που χρησιμοποιείται συχνά για την προσομοίωση του λεπτού εντέρου σε κατάσταση νηστείας είναι το (SIF- Simulated Intestinal Fluid), ένα μέσο που

καταγράφηκε για πρώτη φορά ως ένα πρότυπο διάλυμα από την USP πριν από περίπου μισό αιώνα. Η μόνη παράμετρος που άλλαξε από τότε έως τώρα, είναι το pH του μέσου καθώς λόγω του γεγονότος ότι το pH του λεπτού εντέρου είναι πολύ κοντά στο πλάσμα του αίματος, το SIF καθορίστηκε αρχικά στο pH:7.5. Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες του pH στην εντερική οδό αποκάλυψαν ότι υπάρχει μια διαβάθμιση pH μέσα το λεπτό έντερο, όπου το pH γίνεται λιγότερο όξινο στις ανώτερες θέσεις και ότι οι τιμές του pH που φθάνουν στο 7.5 εντοπίζονται στον τελικό ειλεό. Έτσι, με την USP 24/NF19, το pH του τυπικού SIF αναθεωρήθηκε σε pH 6.8, το οποίο τυπικά εντάσσεται στο μεσοδιάστημα του λεπτού εντέρου (Klein, 2010).

Ένα επίσης ελκυστικό μέσο που λόγω της απλότητας του έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε επίπεδο ποιοτικού ελέγχου είναι το νερό. Δεν μπορεί να αμφισβητηθεί ότι είναι το πιο σχετικό με την κατάποση μέσο, καθώς πολλά σκευάσματα λαμβάνονται συνήθως με ένα ποτήρι νερό. Επιπλέον, για τους ασθενείς με υποχλωρυδρία (αυξημένο γαστρικό pH από χαμηλά επίπεδα στομαχικών οξέων), λόγω γήρανσης ή και συν-θεραπείας με ανταγωνιστική φαρμακευτική αγωγή που εμφανίζει υποδοχείς  $H_2$  και αναστολείς άντλησης πρωτονίων, το νερό είναι το πιο κατάλληλο μέσο που προσομοιάζει το αυξημένο γαστρικό pH και τη χαμηλή ρυθμιστική ικανότητα. Ωστόσο το pH του νερού μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την πηγή του, καθώς το νερό δεν έχει ρυθμιστική χωρητικότητα (buffer capacity). Έτσι, λόγω του τελευταίου, η καλύτερη εναλλακτική, η οποία θα ήταν και η πιο βιοανάλογη σε αυτό το πλαίσιο, είναι ένα αραιωμένο διάλυμα HCl/NaCl ή ένα αραιωμένο ρυθμιστικό διάλυμα οξικών με τελικό pH κοντά στο 5.0 (Klein, 2010).

Όπως και στο στομάχι, έτσι και οι συνθήκες για τη διάλυση του φαρμάκου στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το εάν το φάρμακο χορηγείται σε κατάσταση σίτισης ή σε κατάσταση νηστείας. Μετά την πρόσληψη ενός γεύματος, υπάρχουν αλλαγές τόσο στην υδροδυναμική όσο και στον ενδοαυλικό όγκο. Το pH του “χυμού” (chyme) μετά από ένα στερεό γεύμα είναι χαμηλότερο από το pH του εντερικού υγρού σε κατάσταση νηστείας, ενώ η ρυθμιστική ικανότητα και η ωσμωτικότητα δείχνουν μια απότομη αύξηση. Εκτός αυτού, η απότομη αύξηση της παραγωγής χολής μπορεί επίσης να επηρεάσει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου. Επιπλέον, μπορούν να εμφανιστούν συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ το φαρμάκου και των χωνεμένων συστατικών τροφής. Ένα τέτοιο μέσο διάλυσης που ανέδειξε τις βασικές παραμέτρους που επηρέαζαν το ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου μετά τη σίτιση ή τουλάχιστον εν μέρει κάλυπτε αυτές τις απαιτήσεις, αναπτύχθηκε πριν

από περίπου 10 χρόνια και ήταν η προσομοίωση του εντερικού υγρού (FeSSIF-Fed State Simulating gastric Fluid). Προκειμένου να επιτευχθεί η μεγαλύτερη ρυθμιστική χωρητικότητα και ωσμωτικότητα, και να διατηρηθεί η χαμηλότερη τιμή pH, αντιπροσωπευτική των συνθηκών σίτισης στο εγγύς λεπτό έντερο, το FeSSIF προσανατολίστηκε σε ένα ρυθμιστικό διάλυμα οξικών με pH:4.5 (Klein, 2010).

Ο παρακάτω Πίνακας παρουσιάζει τα pH των ρυθμιστικών μέσων τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και σε κατάσταση σίτισης.

**Πίνακας 3.2** Τα pH των ρυθμιστικών μέσων σε κατάσταση νηστείας, και σε κατάσταση σίτισης (Klein, 2010)

**Table IV.** Test Media that Can Be Used for Solubility Profiling

Test media	pH	GI segment
Standard media		
SGFsp (USP) <sup>a</sup>	1.2	Stomach (fasted)
SGFsp mod. <sup>b</sup>	1.6/1.8	Stomach (fasted)
Acetate buffer	5.0	Stomach (hypoacidic)
Blank FaSSIF <sup>c</sup>	6.5	Upper small intestine (fasted)
Blank FeSSIF <sup>c</sup>	5.0	Upper small intestine (fed)
Acetate buffer <sup>a</sup>	4.5	Upper small intestine
SIFsp (USP) <sup>a</sup>	6.8	Mid small intestine
Additional media		
FaSSGF	1.6	Stomach (fasted)
Milk	6–7	Stomach (fed)
FaSSIF	6.5	Upper small intestine (fasted)
FeSSIF	5.0	Upper small intestine (fed)

<sup>a</sup> BCS conform test media

<sup>b</sup> pH-modified

<sup>c</sup> Contains no bile components

*SGFsp* simulated gastric fluid *sine pepsin*

*SIFsp* simulated intestinal fluid *sine pancreatin*

*FaSSGF* fasted state simulating gastric fluid

*FaSSIF* fasted state simulating gastric fluid

*FeSSIF* fed state simulating gastric fluid

*Blank FaSSIF* fasted state simulating gastric fluid without bile compounds

*Blank FeSSIF* fed state simulating gastric fluid without bile compounds

## **4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ: ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΟΥ ΔΙΣΚΙΟΥ**

### **4.1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ**

Αντικείμενο του σχεδιασμού πειράματος όπου πραγματεύεται η παρούσα διπλωματική εργασία είναι να αναδείξει τους κρίσιμότερους παράγοντες που επιδρούν στην αποδέσμευση της δραστικής ουσίας «γενόσημου» επικαλυμμένου δισκίου φαρμακοτεχνικής μορφής και κατά πόσο αυτό επηρεάζει την απόδοση του τελικού προϊόντος από την διεργασία της σύνθεσης έως την συσκευασία. Με τον όρο γενόσημο νοείται ένα φάρμακο με την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή με το φάρμακο αναφοράς και του οποίου η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς έχει αποδειχθεί βάσει των κατάλληλων μελετών βιοδιαθεσιμότητας [5].

Κατά την ανάπτυξη της σύνθεσης θα αναφερθούν επιγραμματικά τα στάδια που οδήγησαν στην επιλογή της κατάλληλης σύνθεσης όμως επίκεντρο της μελέτης θα είναι η παραμετροποίηση συγκεκριμένων διεργασιών της σύνθεσης.

Τα πρώτα βήματα της φαρμακευτικής ανάπτυξης είναι να εξετασθεί η φύση της ΦΔΟ (φαρμακολογικά δραστικής ουσίας) και πιο συγκεκριμένα οι φυσικοχημικές της ιδιότητες. Με σκοπό να διασφαλιστεί ότι η ΦΔΟ είναι ανθεκτική στην αποσύνθεση, και ότι καμία μετατροπή της δεν λαμβάνει χώρα, έγιναν οι εξής μελέτες:

1. Μελέτη διαλυτότητας της δραστικής.
2. Μελέτη της μορφής της στερεής κατάστασης της ΦΔΟ. Μελέτη ανθεκτικότητας της ΦΔΟ σε διάφορους συνδυασμούς μιγμάτων, που και μέσω της τεχνικής XRD επιβεβαιώθηκε η σταθερότητα της.
3. Ρεολογικές ιδιότητες και διαθεσιμότητα σωματιδιακού μεγέθους.
4. Υγροσκοπικότητα.
5. Χημική σταθερότητα με δοκιμές καταναγκαστικής αποικοδόμησης.
6. Φαρμακοκινητικότητα.

Όλα τα έκδοχα που χρησιμοποιήθηκαν στις συνθέσεις επιλέχθηκαν προσεκτικά ώστε να είναι συμβατά με τη δραστική ουσία και να διασφαλίζουν, σε αλληλεπίδραση με τις

κρίσιμες παραμέτρους της διαδικασίας, την κατασκευαστικότητα του τελικού προϊόντος, τον κατάλληλο ρυθμό διάλυσης και τη σταθερότητα της τελικής δοσολογικής μορφής.

Η επιλογή εκδόχου βασίστηκε στους ακόλουθους πυλώνες:

- Ομοιότητα με το προϊόν αναφοράς
- Προηγούμενη εμπειρία και τεχνογνωσία.
- Συμβατότητα με τη φαρμακευτική ουσία, όπως παρουσιάζεται στην επόμενη ενότητα.
- Διασφάλιση της σύνθεσης και της ανθεκτικότητας του προϊόντος.

Μια σύγκριση του ποιοτικού τύπου μεταξύ των προϊόντων αναφοράς και των γενόσημων προϊόντων παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα.

**Πίνακας 4.1** Σύγκριση σύνθεσης μεταξύ προϊόντος αναφοράς και γενοσήμου

Προϊόντα Αναφοράς (RLD)	Γενόσημα Προϊόντα	Λειτουργία
Excipient 1	Excipient 1	Diluent (Filler)
Excipient 2 <sup>1</sup>	Excipient 2	Diluent-multi functional excipient (binder – disintegrant)
Excipient 3	Excipient 3	Disintegrant
	Excipient 4	Disintegrant
Excipient 4	Excipient 5	Binder
Excipient 5	Excipient 6	Lubricant
<b>Το Υλικό επικάλυψης (Coating material) περιέχει:</b>	<b>Το Υλικό επικάλυψης (Coating material) περιέχει:</b>	<b>Υλικό επικάλυψης</b>
Excipient CM1	Excipient CM1	Coating agent
Excipient CM2	Excipient CM2	Opacifier, colouring agent
Excipient CM3	Excipient CM3	Plasticizer
Excipient CM4 <sup>1</sup>	Excipient CM4	Colouring agent
Excipient CM5 <sup>2</sup>	Excipient CM5	Colouring agent
-	Excipient CM6 <sup>3</sup>	Glidant/ Anti-tacking agent
<sup>1</sup> Παρουσιάζεται στις δυνάμεις των 5 mg, 15 mg and 20 mg για τα προϊόντα αναφοράς (RLD).		
<sup>2</sup> Παρουσιάζεται στις δυνάμεις των 10 και 15 mg.		
<sup>3</sup> Παρουσιάζεται στην δύναμη των 20 mg για το γενόσημο προϊόν.		

#### 4.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ

Το προϊόν αναφοράς παρουσιάζεται στην αγορά με τη μορφή δισκίου επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο σε δύναμη των 5mg, 10mg, 15mg, και 20mg και το σκεύασμα έχει εγκριθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση από το 2013. Τα χαρακτηριστικά απελευθέρωσης του RLD έναντι του προϊόντος δοκιμής σε διαφορετικά μέσα δείχνουν ότι, αν και η απόλυτη διαλυτότητα της δραστικής υποδηλώνει μια μέτρια διαλυτή ένωση, πρακτικά συμπεριφέρεται ως φαρμακευτική ουσία κατηγορίας BSC I<sup>1</sup> σε pH έως 4.5. Σε pH 6.8, η αναλογία δόσης προς διαλυτότητα δεν αρκεί για να χαρακτηρίσει τμήμα της ουσίας ως εξαιρετικά διαλυτό. Ωστόσο, οι διάφορες in vivo μελέτες βιοϊσοδυναμίας (BE-Bioequivalence) που πραγματοποιήθηκαν κατά την ανάπτυξη του προϊόντος αποκάλυψαν ότι η συμπεριφορά σε υψηλότερο pH δεν σχετίζεται με την in vitro συμπεριφορά του προϊόντος. Συγκεκριμένα, οι ενδεικτικές τιμές αποδέσμευσης στα 15, 30 και 45 λεπτά της δοκιμής διάλυσης για διαφορετικές παρτίδες του προϊόντος αναφοράς απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα, μαζί με τα υπόλοιπα ποιοτικά χαρακτηριστικά των σχετικών δισκίων. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο αριθμός παρτίδας RLD 20mg 4B είναι η βιο-παρτίδα που χρησιμοποιείται σε μια πιλοτική και pivotal μελέτη BE για την περιεκτικότητα των 20 mg, ενώ ο αριθμός παρτίδας RLD 5mg 1B είναι η βιο-παρτίδα που χρησιμοποιείται σε μια pivotal μελέτη BE για την περιεκτικότητα των 5 mg. Η απελευθέρωση της δραστικής από τη δοσολογική μορφή αυξάνεται σε χαμηλότερες τιμές pH, που είναι γενικά σύμφωνο με την αναλογία της δόσης προς τη διαλυτότητα της φαρμακευτικής ουσίας. Η απελευθέρωση δραστικής σε pH=1.2 ξεπέρασε το 85% μετά από 15 λεπτά, σε pH=4.5 ήταν πιο αργή, ενώ στο 6,8 ήταν πολύ πιο αργή, όπου και οι διαφορές μεταξύ των δυνάμεων φαίνεται να μεγεθύνονται. Θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι περιεκτικότητες των 5 και 20mg συγκεντρώνουν την απελευθέρωση των ενδιάμεσων περιεκτικοτήτων σε όλα τα pH των 4.5 και των 6.8. Αυτό θα διευκρινιστεί περαιτέρω στη μέθοδο ανάπτυξης της μεθόδου διάλυσης, όπου παρουσιάζονται και συζητούνται διεξοδικά οι τελικές ομοιότητες και τα biowaivers.

Ο όρος Biowaiver σημαίνει «βιοαπαλλαγή» ή «βιοεξαίρεση» από τις in vivo μελέτες βιοδιαθεσιμότητας ή και βιοϊσοδυναμίας (δεν απαιτούνται για όλες τις δυνάμεις in vivo

---

<sup>1</sup> BSC: (Biopharmaceutics Classification System-Σύστημα ταξινόμησης βιοφαρμακευτικών προϊόντων). Τα φάρμακα BSC κατηγορίας I χαρακτηρίζονται από υψηλή διαλυτότητα και υψηλή διαπερατότητα [3].



μελέτες για την έγκριση του προϊόντος). Αντί να διεξάγονται δαπανηρές και χρονοβόρες μελέτες in vivo, θα μπορούσαν να υιοθετηθούν δοκιμές διάλυσης in vitro δηλαδή σε περιβάλλοντα προσομοίωσης ως βάση υποκατάστασης για την απόφαση σχετικά με το εάν τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα είναι ισοδύναμα (Kurdi και Karam, 2015).

Μπορούν να εξαχθούν τα ακόλουθα βασικά συμπεράσματα:

- Η σύνθεση του RLD δεν είναι ανάλογη της δόσης, καθώς όλα τα δισκία έχουν το ίδιο βάρος πυρήνα, πιθανότατα 150mg. Θα ήταν αναμενόμενο οι διαφορές στο περιεχόμενο της ΦΔΟ να αντισταθμίζονται μέσω ενός «χαλαρού» εκδόχου. Σύμφωνα με βιβλιογραφία το έκδοχο που επιλέχθηκε για τον σκοπό αυτό είναι το Έκδοχο 3.

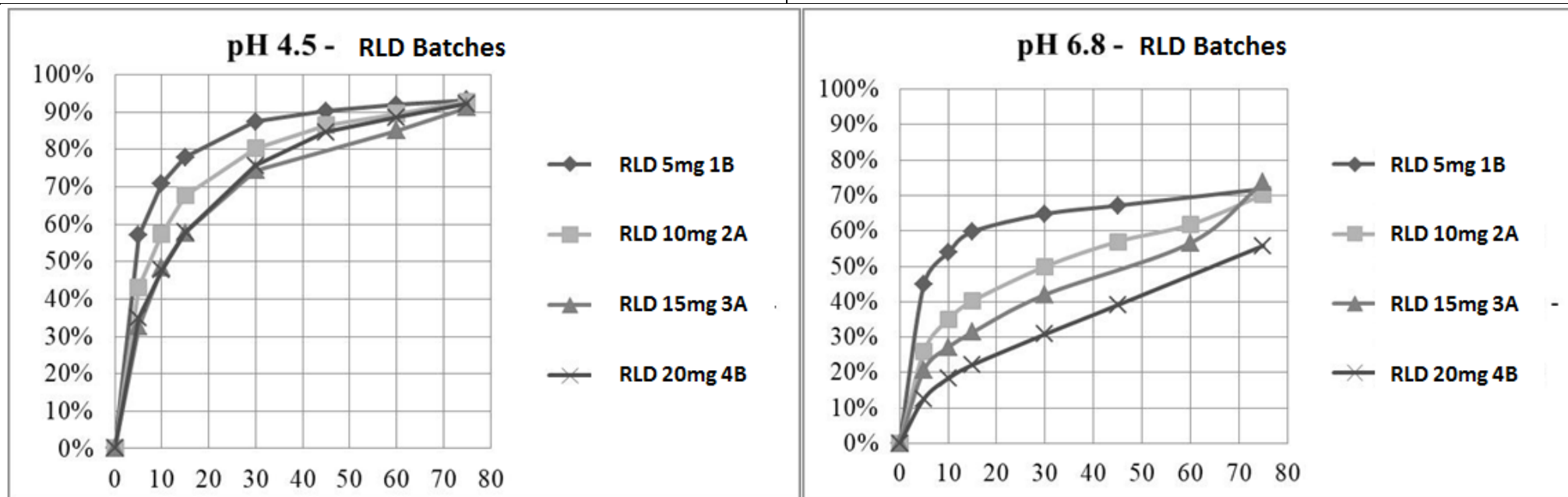


Πίνακας 4.2 Χαρακτηριστικά των RLD δισκίων

Characteristic	RLD film-coated tablets					
Strength (mg)	5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	20 mg
Batch No	<b>RLD 5mg 1A</b>	<b>RLD 5mg 1B</b>	<b>RLD 10mg 2A</b>	<b>RLD 15mg 3A</b>	<b>RLD 20mg 4A</b>	<b>RLD 20mg 4B</b>
Exp Date	05/2023	01/2024	05/2023	06/2023	06/2023	01/2024
Appearance	Pink, round, almond-shaped, FC tablets debossed with TL on one side and 5 on the other side.		Yellow, almond-shaped, FC tablets debossed with TL on one side and 10 on the other side.	Orange, almond-shaped, FC tablets debossed with TL on one side and 15 on the other side.	Red, almond-shaped, FC tablets, debossed with TL on one, side and 20 on the other, side.	
Length (mm)	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
Width (mm)	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
Thickness (mm)	4.20	4.22	4.20	4.18	4.19	4.24
Average Weight (mg)	154.9	154.6	153.9	155.5	152.6	152.6
Resistance to crushing (N)	121	108	111	121	116	101
Disintegration time (min: sec)	57’’	55’’	1’ 02’’	1’ 01’’	46’’	44’’
LOD (%)	NM	1.7%	2.73	NM	2.87%	1.8%
Water content (%)	1.1	1.8	1.0	1.0	1.0	1.1%
Assay API (%)	100.4	97.6	98.4	98.4	98.7	98.1
Related substances (Any impurity/total)	BQL / 0.06	BQL/nil	BQL/nil	BQL/ nil	BQL/ nil	BQL/ nil
% Release QC medium (HCl 0.1N): 15, 30 & 45 min	97.8%/ 99.2%/ 99.2%	99.3%/ 101.7%/ 102.0%	93.6%/ 96.4%/ N/A	95.4%/ 97.6%/ N/A	83.0%/ 90.3%/ 92.2%	88.9%/ 93.8%/ 95.3%
% Release pH= 4.5, 15, 30 & 45 min	NM	Please refer below	Please refer below	NM	NM	Please refer below
% Release pH= 6.8, 15, 30 & 45 min	NM	Please refer below	Please refer below	NM	NM	Please refer below

**Πίνακας 4.3** Αποδέσμευση RLD μέσω διάλυσης. Συμπεριφορά διαφορετικών δυνάμεων του RLD σε σχέση με το μέσο διάλυσης

Characteristic/ batch		RLD film-coated tablets – release at pH 4.5 and 6.8						
% released at pH 4.5	Time	5	10	15	30	45	60	75
	RLD 5 mg/ 1B	57%	71%	78%	87%	90%	92%	93%
	RLD 10 mg/ 2A	43%	58%	68%	80%	87%	89%	93%
	RLD 15 mg/ 3A	33%	48%	58%	74%	85%	91%	NM
	RLD 20 mg/ 4B	35%	48%	58%	76%	85%	89%	92%
% released at pH 6.8	Time	5	10	15	30	45	60	75
	RLD 5 mg/ 1B	45%	54%	60%	65%	67%	NM	72%
	RLD 10 mg/ 2A	26%	35%	40%	50%	57%	62%	70%
	RLD 15 mg/ 3A	21%	27%	31%	42%	57%	NM	74%
	RLD 20 mg/ 4B	13%	18%	22%	31%	39%	NM	56%



- Η μελέτη των προφίλ απελευθέρωσης σε pH 4.5 και 6.8 επιβεβαιώνει την κλίση απελευθέρωσης σε όλες τις δυνάμεις.
  - i. Αυτό κυριαρχεί στη συνθήκη του pH 6.8, όπου πρέπει να σημειωθεί ότι οι τιμές  $f_2^2$  για τη σύγκριση των περιεκτικοτήτων των 20 mg έναντι των 5 και 10 mg είναι <50 (24 και 39 αντίστοιχα). Είναι, επίσης, εμφανές ότι η απελευθέρωση των περιεκτικοτήτων των 10 και 15 mg «εσωκλείονται» ως καμπύλες από τις αντίστοιχες των 5 και 20 mg.
  - ii. Παρόμοια συμπεριφορά παρατηρείται επίσης σε pH 4.5, αλλά κυρίως για τις περιεκτικότητες των 5, 10 και 20 mg, καθώς οι περιεκτικότητες των 15 mg εμφανίζουν πολύ παρόμοια απελευθέρωση με τις περιεκτικότητες των 20 mg. Η περιεκτικότητα των 20 mg είναι επίσης παρόμοια με την περιεκτικότητα των 10 mg ( $f_2=57$ ) και οριακά μη παρόμοια ( $f_2=48$ ) με την περιεκτικότητα των 5 mg.
  - iii. Αξίζει να σημειωθεί ότι η περιεκτικότητα των 10 mg δεν είναι παρόμοια με την περιεκτικότητα των 5 mg είτε σε pH 4,5 ( $f_2=48$ ) είτε σε pH 6,8 ( $f_2=38$ ).

Καθώς το RLD εμφανίζει την προαναφερθείσα συμπεριφορά και εντοπίζονται μη ομοιότητες μεταξύ των δυνάμεων in vitro, είναι σημαντικό να παρουσιαστούν περαιτέρω βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την in vivo συμπεριφορά του RLD:

#### 4.3. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ RLD ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Στην κατάθεση της εταιρείας υπεύθυνης για το σκεύασμα αναφοράς RLD, η βιοϊσοδυναμία επιβεβαιώθηκε μεταξύ διαφορετικών συνθέσεων ΦΔΟ, καθώς και μεταξύ διαφορετικών μορφών, με στενά διαστήματα εμπιστοσύνης.

Η βιοϊσοδυναμία επιβεβαιώθηκε μεταξύ της ισχύος 20 mg του RLD και της ισχύος 4x5 mg, αν και οι απελευθερώσεις είναι διαφορετικές σε pH 4.5 και 6.8.

---

<sup>2</sup> Ο FDA έχει ορίσει ένα παγκόσμιο πρότυπο μιας τιμής που ονομάζεται  $f_2$  και κυμαίνεται μεταξύ 50-100 για να υποδείξει την ομοιότητα μεταξύ δύο προφίλ διάλυσης. Για τη σύγκριση προφίλ διάλυσης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τουλάχιστον 12 μονάδες για κάθε προσδιορισμό προφίλ. Οι μέσες τιμές διάλυσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του παράγοντα ομοιότητας,  $f_2$ . Όταν δύο προφίλ είναι τελείως όμοια η τιμή  $f_2$  είναι 100 [4].

Η βιοϊσοδυναμία επιβεβαιώθηκε μεταξύ της περιεκτικότητας 20 mg του RLD και της περιεκτικότητας 2x10 mg, αν και οι απελευθερώσεις είναι διαφορετικές στο 6.8 και οριακά παρόμοια στο pH 4.5.

Βιβλιογραφικά δεδομένα για την κατηγορία BCS της ΦΔΟ: αν και η απελευθέρωση από τις δοσολογικές μορφές του RLD (και επίσης το προϊόν δοκιμής όπως παρουσιάζεται στις ακόλουθες ενότητες) σε pH 4.5 και 6.8 δεν αποκαλύπτει ένα φάρμακο BCS I, η διαλυτότητα σε όξινα μέσα και η διαπερατότητα οδηγούν στην περιγραφή της φαρμακευτικής ουσίας ως BCS I στο έγγραφο επιστημονικής αξιολόγησης.

Το σχετικό πακέτο έγκρισης του FDA, περιγράφει τη φαρμακευτική ουσία ως BCS III, με βάση την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα 75% και υψηλή διαλυτότητα σε pH 1.2, 4.5 και 6.8. Ωστόσο, η διαλυτότητα σε διαφορετικά μέσα φαίνεται να είναι επίσης συνάρτηση του ρυθμιστικού που χρησιμοποιείται.

Η ειδική καθοδήγηση βιοϊσοδυναμίας του προϊόντος για τα άλατα της ΦΔΟ και τις δοσολογικές τους μορφές σύμφωνα με τον EMA περιλαμβάνει κάποιο σκεπτικισμό σχετικά με την πραγματική κατηγοριοποίηση BCS της ΦΔΟ. Ωστόσο, η φαρμακευτική ουσία φαίνεται να συμπεριφέρεται ως φάρμακο BCS I (σύμφωνα με τα αποτελέσματα BE για το RLD, καθώς και τις *in vivo* συγκρίσεις μεταξύ RLD και δοκιμής) και αυτό πιθανότατα οφείλεται στους ακόλουθους λόγους:

- i. Οι δοσολογικές μορφές της ΦΔΟ αποσυντίθενται πολύ γρήγορα, δηλαδή NMT (not more than) ~ 2 λεπτά για το RLD. Αυτό σημαίνει ότι τα σωματίδια API είναι άμεσα διαθέσιμα για διάλυση και απορρόφηση στα όξινα μέσα, όπου η ΦΔΟ συμπεριφέρεται ως φάρμακο BCS I.
- ii. Σύμφωνα με μελέτη που παρουσιάζεται από την εταιρεία παρασκευής του RLD περιγράφει ότι ΦΔΟ απορροφάται σε όλο το λεπτό έντερο, επομένως δεν υπάρχει παράθυρο απορρόφησης. Όσο η ΦΔΟ είναι διαλυμένη στα γαστρικά υγρά, τότε θα είναι διαθέσιμη και για απορρόφηση. Τα δεδομένα *in vivo* από όλες αυτές τις μελέτες, καθώς και η πιλοτική BE του αιτούντος και οι βασικές μελέτες δείχνουν ότι η *in vivo* μεταβλητότητα είναι πολύ χαμηλή.

#### 4.4. ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΣΗΜΕΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ

##### 4.4.1. Βιοϊσοδυναμία

Για το υπό δοκιμή προϊόν επιχειρήθηκε μια φαρμακοτεχνικά γραμμική προσέγγιση των διαφορετικών δυνάμεων. Ωστόσο, αυτή η ιδέα εγκαταλείφθηκε προς μια παρόμοια προσέγγιση με το RLD, με εξαίρεση την περιεκτικότητα των 15 mg, η οποία παρέμεινε ανάλογη με τα 20 mg. Με αυτόν τον τρόπο, τα βάρη του δισκίου για όλες τις δυνάμεις ήταν είτε παρόμοια είτε μικρότερα από το RLD. Το βάρος του πυρήνα για τα 20, 10 και 5 mg προσαρμόστηκε ελαφρά στα 152 mg, έτσι ώστε το βάρος του δισκίου της περιεκτικότητας των 15 mg να είναι μια τιμή κοντά στα 114 mg. Οι απαιτήσεις βιοϊσοδυναμίας για ένα τέτοιο σύστημα θα είναι οι ακόλουθες:

- i. Ένα βασικό BE στα 20 mg, το οποίο θα απέκλειε επίσης την περιεκτικότητα των 15 mg με βάση την αναλογικότητα της δόσης (και την ομοιότητα στην απελευθέρωση) με τα 20 mg.
- ii. Ένα επιπρόσθετο pivotal BE στα 5 mg, το οποίο θα κάλυπτε επίσης την περιεκτικότητα των 10 mg, σε συνδυασμό με το pivotal στα 20 mg. Αυτή η προσέγγιση θα απαιτούσε την απελευθέρωση της περιεκτικότητας 10 mg μεταξύ της αντίστοιχης απελευθέρωσης των περιεκτικοτήτων των 5 και 20 mg. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, το προϊόν αποδείχθηκε βιοϊσοδύναμο και για την ισχύ των 10 mg.

##### 4.4.2. Περιεκτικότητα

Όσον αφορά την περιεκτικότητα σε API, το βάρος του μη επικαλυμμένου δισκίου για το RLD είναι 150 mg για όλες τις περιεκτικότητες, με αποτέλεσμα η περιεκτικότητα της φαρμακευτικής ουσίας να κυμαίνεται από ~ 4.24% - 16.95% στα δισκία. Παρόμοιες τιμές περιγράφονται επίσης για το προϊόν δοκιμής. Είναι προφανές ότι η περιεκτικότητα των 5 mg αντιστοιχεί στη χειρότερη περίπτωση όσον αφορά τους κινδύνους ομοιομορφίας περιεχομένου. Η σκληρότητα του δισκίου ήταν επαρκής έως υψηλή για όλες τις αντοχές, ενώ ο χρόνος αποσύνθεσης ήταν πολύ γρήγορος, σπάνια ξεπερνώντας τα 2 λεπτά. Η περιεκτικότητα σε νερό ήταν μάλλον χαμηλή, υποδεικνύοντας ότι η σύνθεση δεν είναι υγροσκοπική υπό κανονικές συνθήκες, ενώ η επιβεβαίωση της συσκευασίας είναι επαρκής

για προστασία από την απορρόφηση υγρασίας. Η σταθερότητα των φαρμακευτικών ουσιών στη δοσολογική μορφή ήταν καλή. Η γραμμικότητα στη φαρμακοκινητική της ΦΔΟ σε συνδυασμό με την επιλογή των κατάλληλων συνθέσεων ανά περιεκτικότητα επέτρεψε τη μέγιστη δυνατή κατασκευαστική ευκολία, με βάση την αναλογικότητα δόσης τουλάχιστον των περιεκτικοτήτων των 20mg και 15mg.

#### **4.4.3. Συσκευασία**

Το RLD είναι συσκευασμένο σε κυψέλες PVC/PVDC/Alu και HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας), με τις τελευταίες να είναι πιο προστατευτικές. Το RLD επιλέγει άλλη μια παρόμοια προσέγγιση, όπου προστέθηκε άλλη μία στρώση υλικού συσκευασίας δηλαδή PVC/PE/PVDC/Alu, το οποίο δεν αποδείχθηκε απαραίτητο για τη διασφάλιση της σταθερότητας του προϊόντος. Το κύριο σύστημα συσκευασίας του RLD είναι οι κυψέλες PVC/PVDC//αλουμινίου και οι στρώσεις HDPE, οι οποίες αντιπροσωπεύουν μια πολύ πιο προστατευτική διαμόρφωση. Παρόλα αυτά, το κύριο σώμα των μελετών προ-σταθερότητας και σταθερότητας πραγματοποιήθηκε υιοθετώντας το λιγότερο προστατευτικό υλικό συσκευασίας.

#### **4.4.4. Προσμίξεις**

Κατά την ανάπτυξη του προϊόντος, εντοπίστηκε ότι το προϊόν αναπτύσσει μια συγκεκριμένη πρόσμιξη υπό επιταχυνόμενες συνθήκες, ένα σημείο που συζητείται διεξοδικά στις επόμενες παραγράφους. Πρέπει να σημειωθεί ότι η περιεκτικότητα των 5 mg είναι η χειρότερη περίπτωση όσον αφορά τη συγκεκριμένη πρόσμιξη, υποδεικνύοντας ότι το προφίλ της πρόσμιξης σχετίζεται με την περιεκτικότητα σε API.

Η επιλογή για το βάρος των δισκίων και τις αναλογίες της δόσης που περιγράφονται παραπάνω υποστηρίζεται επίσης από μελέτες προ-σταθερότητας. Η ποιοτική σύνθεση του προϊόντος αναφοράς, συν την πιθανή λειτουργία κάθε εκδόχου παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.4.



#### 4.4.5. Τεχνικές παρασκευής

Οι αρχικές προσπάθειες σύνθεσης δοκίμασαν τη σκοπιμότητα μιας μεθόδου άμεσης συμπίεσης, ωστόσο αυτή η διαδικασία ήταν οριακή σε μικρή κλίμακα, καθώς οι ρεολογικές ιδιότητες της φαρμακευτικής ουσίας και των μιγμάτων που προέκυψαν ήταν σχετικά φτωχές. Έτσι, θεωρήθηκε ότι η επιλογή μιας τέτοιας διαδικασίας θα εισήγαγε πρόσθετους κινδύνους κλιμάκωσης που σχετίζονται με το βάρος και την ομοιομορφία της περιεκτικότητας, ειδικά για τις περιεκτικότητες των 20mg και 5mg αντίστοιχα, αφού τελικώς επιλέχθηκε το ίδιο βάρος δισκίου.

Όπως μπορεί να παρατηρηθεί παρακάτω έχει υιοθετηθεί μια σχετικά απλή σύνθεση, ενώ τα συστατικά συνεπάγονται με τη χρήση της διαδικασίας της υγρής κοκκοποίησης για την κατασκευή του προϊόντος. Αυτό υποδεικνύεται από την παρουσία ενός συνδετικού και αποσθαρρωτικού που εφαρμόζεται γενικά σε τέτοιες τεχνικές. Το σχήμα κατασκευής για το RLD το οποίο προέρχεται από στοιχεία της εταιρείας παρασκευής είναι το ακόλουθο: ανάμειξη, κοκκοποίηση ρευστής κλίνης, ξήρανση, ανάμειξη, συμπίεση και επίστρωση μεμβράνης. Η διαδικασία παρασκευής αναμένεται να είναι τυπική, καθώς η περιεκτικότητα σε API είναι πάνω από 2% και το τελικό προϊόν είναι μια στερεά δια του στόματος δοσολογική μορφή άμεσης απελευθέρωσης. Μια προσέγγιση υγρής κοκκοποίησης έχει υιοθετηθεί και για το γενόσημο προϊόν και η συνολική διαδικασία θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ως πρότυπη. Η κύρια διαφορά είναι ότι επιλέχθηκε μια προσέγγιση υψηλής κατάρτησης για το στάδιο της διαβροχής.

Η συντριπτική πλειοψηφία των πειραμάτων διεξήχθη υιοθετώντας τη διαδικασία υγρής κοκκοποίησης που επιλέχθηκε επίσης από τον κατασκευαστή RLD. Η υγρή κοκκοποίηση διευκολύνει τη διασπορά της φαρμακευτικής ουσίας, ακόμη και αν χρησιμοποιείται σε χαμηλή περιεκτικότητα, επομένως, η εφαρμογή της μετριάζει τους κινδύνους που σχετίζονται με το περιεχόμενο, ενώ βελτιώνει σημαντικά τις ρεολογικές ιδιότητες του συμπιεστού μείγματος. Αυτό θα ήταν πολύ ωφέλιμο στην περίπτωση της ΦΔΟ όπου θα πρέπει να προστεθούν διαφορετικές αναλογίες του API στη σύνθεση, προκειμένου να προκύψουν δισκία παρόμοιου βάρους για τις διάφορες συνθέσεις.

#### 4.4.6. Ποιοτική Σύνθεση

Η προσέγγιση της ανάπτυξης της σύνθεσης χρησιμοποίησε την προηγούμενη εμπειρία, πραγματοποιώντας έναν δομημένο πειραματισμό. Ο συνολικός σκοπός ήταν να διερευνηθεί η επίδραση των επιπέδων των συστατικών του σκευάσματος, των χαρακτηριστικών API και των παραμέτρων της διαδικασίας στην τελική δοσολογική μορφή. Ξεκινώντας από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής ουσίας, η ανάπτυξη κατέληξε στον προσδιορισμό μιας βιώσιμης σύνθεσης και μιας στοχευόμενης προσέγγισης στην παρασκευαστική διεργασία.

Η διαλυτότητα, η διαπερατότητα και η βιοφαρμακευτική BCS ταξινόμηση της ΦΔΟ, έχει περιγραφεί αναλυτικά παραπάνω. Η δοσολογική μορφή του γενόσημου προϊόντος σχεδιάστηκε λαμβάνοντας υπόψη τόσο τις φυσικοχημικές όσο και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, εστιάζοντας στο προφίλ διάλυσης και στη σταθερότητα του προϊόντος αναφοράς.

Η σχετική μελέτη συμβατότητας δεν αποκάλυψε σημαντική ασυμβατότητα μεταξύ της φαρμακευτικής ουσίας και των εκδόχων. Δοκιμές συμβατότητας καθώς και μελέτες καταναγκαστικής αποικοδόμησης του API αποκάλυψαν ότι ο κίνδυνος αποικοδόμησης του API κατά τη διάρκεια της σύνθεσης, αλλά και κατά τη διάρκεια της σταθερότητας μπορεί να θεωρηθεί χαμηλός, με εξαίρεση τον σχηματισμό ειδικής πρόσμιξης, ειδικά για την ισχύ των 5mg σε επιταχυνόμενες συνθήκες.

Το προϊόν αναφοράς περιέχει, γενικά, έκδοχα συμβατά με τις φαρμακευτικές ουσίες. Πρέπει να αναφερθεί ότι οι συνθέσεις του RLD και του γενόσημου προϊόντος δοκιμής είναι ποιοτικά παρόμοιες. Μια μικρή διαφορά παρατηρείται στα υλικά επικάλυψης, τα οποία περιλαμβάνουν ένα επιπλέον έκδοχο για το γενόσημο προϊόν δοκιμής, προκειμένου να βελτιωθεί η απόδοση του τελικού προς χρήση υλικού επικάλυψης ως προς την λίπανση. Έτσι, όλοι οι σχετικοί πιθανοί κίνδυνοι ουσιαστικά εξαλείφθηκαν όπου αυτό αποδείχθηκε περαιτέρω και κατά τη διάρκεια της σταθερότητας του προϊόντος. Το μέγεθος των σωματιδίων της ΦΔΟ μελετήθηκε, επίσης, προς το τέλος της άσκησης ανάπτυξης, αποκαλύπτοντας ότι η σύνθεση και η διαδικασία μπορούν να φιλοξενήσουν και πιο χονδροειδή υλικά. Αποδείχθηκε ότι η απελευθέρωση καθυστερεί μόνο εάν πολύ χονδροειδείς δραστικές ουσίες με  $D_{90} > 200 \mu\text{m}$  συνδυάζονται με υπερλίπανση και υψηλές δυνάμεις συμπίεσης.

Επιπλέον, αξιολογήθηκε η φυσική και χημική σταθερότητα των επιλεγμένων φαρμακευτικών ουσιών, προκειμένου να διασφαλιστεί η συνοχή του προϊόντος κατά της διάρκεια ζωής του. Η κύρια ανησυχία αφορούσε την άγνωστη πρόσμιξη που παρατηρήθηκε τόσο στο προϊόν αναφοράς όσο και στο προϊόν δοκιμής, ειδικά σε επιταχυνόμενες συνθήκες. Αυτό ήταν σημαντικό για την περιεκτικότητα των 5 mg και οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το επίπεδο της ειδικής πρόσμιξης συνδέεται με την περιεκτικότητα σε API στη σύνθεση ή με την αναλογία του API προς τα έκδοχα. Έτσι, η εστίαση δόθηκε στη μικρότερη αντοχή και αρκετές δοκιμές τοποθετήθηκαν και μελετήθηκαν σε προ-σταθερότητες.

Οι καταγραφές και τα αποτελέσματα των αναπτυξιακών προσπαθειών διασφαλίστηκαν επίσης με εκτεταμένες δοκιμές κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης της παρτίδας αυξημένης κλίμακας (scale up) και της παραγωγής των scale up παρτίδων και των εμπορικών παρτίδων. Η συνολική προσπάθεια επικυρώθηκε μέσω των κλινικών δοκιμών.

**Πίνακας 4.4** Ποιοτική σύνθεση του RLD

<b>Προϊόν Αναφοράς RLD</b>	<b>Λειτουργία</b>
Έκδοχο 1	Diluent (Filler)
Έκδοχο 2	Diluent (Filler)/ Binder/ Disintegrant
Έκδοχο 3	Disintegrant
Έκδοχο 4	Binder
Έκδοχο 5	Lubricant
Έκδοχο CM1	Coating agent/ Film former
Έκδοχο CM2	Plasticizer
Έκδοχο CM3	Opacifier/ Coloring Agent
Έκδοχο CM4	Coloring Agent
Έκδοχο CM5	Coloring Agent

#### **4.4.7. Μορφολογικά χαρακτηριστικά δισκίου**

Η μάζα του δισκίου επιλέχθηκε καταλλήλως για να διευκολυνθούν όλες οι αντοχές που παρουσιάζουν συμπίεση με επαναλαμβανόμενο τρόπο, χωρίς υπερβολική μεταβλητότητα στην περιεκτικότητα των φαρμακευτικών ουσιών στο τελικό προϊόν.

Όσον αφορά τη διάκριση διαφόρων αντοχών, επιλέχθηκαν στρογγυλά δισκία διαφορετικών χρωμάτων και σημάτων, ενώ τα υλικά επικάλυψης επιλέχθηκαν με βάση τις δραστηριότητες αντιστοίχισης χρώματος για να ταιριάζουν με τα αντίστοιχα RLD.

#### 4.5. ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αρχικά, ο ποιοτικός στόχος για το προφίλ του προϊόντος (QTPP- quality target product profile) καθορίστηκε με βάση τις ιδιότητες της φαρμακευτικής ουσίας, τα χαρακτηριστικά του προϊόντος RLD, καθώς και τον χαρακτηρισμό της ετικέτας και τον πληθυσμό των ασθενών που προορίζεται. Ο προσδιορισμός των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας (CQAs- critical quality attributes) βασίστηκε στη σοβαρότητα της βλάβης σε έναν ασθενή (ασφάλεια και αποτελεσματικότητα) που προέκυψε από την αδυναμία εκπλήρωσης αυτού του χαρακτηριστικού ποιότητας του φαρμακευτικού προϊόντος. Η έρευνα κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής ανάπτυξης επικεντρώθηκε σε εκείνα τα CQAs που θα μπορούσαν να επηρεαστούν από μια ρεαλιστική αλλαγή στη σύνθεση ή τη διαδικασία παρασκευής του φαρμακευτικού προϊόντος.

Με βάση τα κλινικά και φαρμακοκινητικά (PK-pharmacokinetics) χαρακτηριστικά, καθώς και την *in vitro* διάλυση και τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των προϊόντων αναφοράς, ορίστηκε ένας ποιοτικός στόχος για το προφίλ του προϊόντος (QTPP) για τα γενόσημα προϊόντα δηλαδή τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δραστικής ουσίας 5, 10, 15 και 20 mg.

Ο παρακάτω πίνακας παρέχει μια κατάλληλη σύνοψη των ποιοτικών χαρακτηριστικών ενός φαρμακευτικού προϊόντος που αν ιδανικά επιτευχθούν θα εξασφαλιστεί η επιθυμητή ποιότητα, παρέχοντας και ασφάλεια και αποτελεσματικότητα.

**Πίνακας 4.5** Προφίλ προϊόντος στόχου ποιότητας (QTPP) για γενόσημο προϊόν 5mg, 10mg, 15mg, 20mg επικαλυμμένου δισκίου

QTPP Στοιχεία	Στόχος	Αιτιολόγηση
Δοσολογική μορφή	Επικαλυμμένο δισκίο	Απαίτηση φαρμακευτικής ισοδυναμίας: Ίδια δοσολογική μορφή
Σχεδιασμός δοσολογίας	Δισκίο άμεσης αποδέσμευσης επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο	Ο σχεδιασμός άμεσης αποδέσμευσης πρέπει να ανταποκρίνεται στον ισχυρισμό της ετικέτας

QTTP Στοιχεία		Στόχος	Αιτιολόγηση
Οδός χορήγησης		Από το στόμα	Απαίτηση φαρμακευτικής ισοδυναμίας: Ίδια οδός χορήγησης
Δοσολογική δύναμη		Δραστική ουσία των 20, 15, 10, 5 mg	Απαίτηση φαρμακευτικής ισοδυναμίας: Ίδια περιεκτικότητα για το γενόσημο.
Φαρμακοκινητική		Άμεση απελευθέρωση που επιτρέπει το T <sub>max</sub> σε όχι περισσότερο από 7 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα. Βιοϊσοδύναμο με Φάρμακα Αναφοράς (RLD)	Απαίτηση βιοϊσοδυναμίας: Απαιτείται για την εξασφάλιση ταχείας έναρξης και αποτελεσματικότητας
Σταθερότητα		Διάρκεια ζωής τουλάχιστον 36 μήνες	Ισοδύναμη ή καλύτερη από τη διάρκεια ζωής του RLD
Χαρακτηριστικά ποιότητας του φαρμακευτικού προϊόντος	Φυσικές ιδιότητες	<p>Απαίτηση φαρμακευτικής ισοδυναμίας: Πρέπει να πληροί τα ίδια συνοπτικά ή άλλα ισχύοντα (ποιοτικά) πρότυπα (δηλαδή ταυτότητα, περιεκτικότητα, καθαρότητα και ποιότητα).</p> <p>Ουσιαστική ομοιότητα των προφίλ διάλυσης μεταξύ προϊόντος αναφοράς και γενοσήμου.</p>	
	Ταυτοποίηση		
	Έλεγχος Περιεκτικότητας		
	Ομοιομορφία περιεχομένου		
	Διάλυση		
	Προϊόντα αποικοδόμησης		
	Περιεχόμενο Νερό		
	Μικροβιακά Όρια		

QTTP Στοιχεία	Στόχος	Αιτιολόγηση
Να περιέχει σύστημα κλεισίματος	Σύστημα κλεισίματος περιέκτη πιστοποιημένο ως κατάλληλο για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν	Απαιτείται για την επίτευξη της διάρκειας ζωής-στόχο και για τη διασφάλιση της ακεραιότητας του δισκίου κατά την αποστολή
Εναλλακτικοί τρόποι χορήγησης	Κανένας	Κανένας δεν αναφέρεται στις ετικέτες RLD

Ο ακόλουθος πίνακας 4.6 συνοψίζει τα βασικά χαρακτηριστικά των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων προϊόντος δοκιμής και υποδεικνύει ποια από αυτά ταξινομήθηκαν ως κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος (CQAs). Για αυτό το προϊόν, η διάλυση και η ομοιομορφία περιεχομένου είναι τα κύρια CQA, ακολουθούμενα από την περιεκτικότητα σε νερό (για ενδιάμεσο προϊόν), τα προϊόντα αποικοδόμησης, τη φυσική σταθερότητα και τον προσδιορισμό περιεκτικότητας. Αυτά προσδιορίζονται ως το υποσύνολο που έχει τη δυνατότητα να επηρεαστεί από τις μεταβλητές της σύνθεσης και/ή της διαδικασίας και, ως εκ τούτου, θα διερευνηθούν και θα συζητηθούν λεπτομερώς σε επόμενες μελέτες διεργασιών σύνθεσης και ανάπτυξης.

**Πίνακας 4.6** Κρίσιμα Ποιοτικά χαρακτηριστικά (CQAs: Critical Quality Attributes) για δραστική ουσία 20mg, 15mg, 10mg, 5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ποιοτικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος		Στόχος	Είναι αυτό ένα CQA;	Αιτιολόγηση
Φυσικά Χαρακτηριστικά	Εμφάνιση	Χρώμα και σχήμα αποδεκτά από τον ασθενή. Δεν παρατηρήθηκαν οπτικά ελαττώματα δισκίου.	Όχι	Το χρώμα, το σχήμα και η εμφάνιση δεν συνδέονται άμεσα με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Επομένως, δεν είναι κρίσιμα. Ο στόχος έχει τεθεί για να εξασφαλιστεί η αποδοχή του ασθενούς.

Ποιοτικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος		Στόχος	Είναι αυτό ένα CQA;	Αιτιολόγηση
Φυσικά Χαρακτηριστικά	Οσμή	Χωρίς δυσάρεστη οσμή	Όχι	Γενικά, μια αισθητή οσμή δεν συνδέεται άμεσα με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, αλλά μπορεί να επηρεάσει την αποδοχή του ασθενούς. Για το συγκεκριμένο προϊόν, ούτε οι φαρμακευτικές ουσίες ούτε τα έκδοχα έχουν δυσάρεστη οσμή. Δεν θα χρησιμοποιηθούν οργανικοί διαλύτες κατά την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος.
	Μέγεθος	Παρόμοιο ή καλύτερο σε σύγκριση με τον συνδυασμό των RLDs	Όχι	Για συγκρίσιμη ευκολία στην κατάποση καθώς και για την αποδοχή και συμμόρφωση από τον ασθενή με τις θεραπευτικές αγωγές, ο στόχος για τον όγκο δισκίων ορίζεται παρόμοιος ή καλύτερος των RLDs.
	Διαμόρφωση βαθμολογίας	Χωρίς βαθμολόγηση	Όχι	Το προϊόν δοκιμής θα αναπτυχθεί ως δισκίο χωρίς βαθμολόγηση καθώς το RLD έχει την ίδια διαμόρφωση.
	Ευθρυπτότητα	όχι μεγαλύτερη από 1.0% w/w	Όχι	Καθώς το προϊόν είναι επικαλυμμένο δισκίο, δεν πραγματοποιείται ευθρυπτότητα. Ωστόσο, η ευθρυπτότητα των ημικατεργασμένων δισκίων πυρήνα είναι μια δοκιμή ρουτίνας σύμφωνα με τις συνοπτικές απαιτήσεις. Ο στόχος NMT 1,0% w/w της μέσης απώλειας βάρους εξασφαλίζει μηχανική στιβαρότητα για τα ακόλουθα βήματα παραγωγής για επικάλυψη και συσκευασία.



Ποιοτικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος	Στόχος	Είναι αυτό ένα CQA;	Αιτιολόγηση
Ταυτοποίηση	Θετικό σε δραστική	Ναι	Αν και η ταυτοποίηση είναι κρίσιμη για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, αυτή η CQA μπορεί να ελεγχθεί αποτελεσματικά από το σύστημα διαχείρισης ποιότητας και θα παρακολουθείται κατά την απελευθέρωση του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι μεταβλητές σύνθεσης και διεργασίας δεν επηρεάζουν την ταυτοποίηση. Επομένως, αυτό το CQA δεν θα συζητηθεί κατά τη σύνθεση και την ανάπτυξη της διαδικασίας.
Προσδιορισμός Περιεκτικότητας	100% w/w της ονομαστικής τιμής	Ναι	Η μεταβλητότητα στη δοκιμασία θα επηρεάσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, καθώς η αναλογία του API στη μορφή δοσολογίας είναι μέτρια και εφαρμόζεται μια διαδικασία υγρής κοκκοποίησης, ο κίνδυνος εμφάνισης OOS όσον αφορά τη δοκιμασία είναι χαμηλός. Η επίδραση της διαδικασίας στο CQA μελετάται σε μεγαλύτερη κλίμακα.
Ομοιομορφία περιεχομένου	Συμμορφώνεται με το Ph. Eur. 2.9.40 Ομοιομορφία περιεχομένου  10 καρτέλες: $AV \leq 15.0$ (L1),  30 καρτέλες, $AV \leq 15,0$ και για όλες τις μονάδες $0,75 \leq Xi \leq 1,25M$	Ναι	Η μεταβλητότητα στην ομοιομορφία του περιεχομένου θα επηρεάσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Οι σχετικοί κίνδυνοι είναι παρόμοιοι με αυτούς που αναφέρθηκαν για τον προσδιορισμό της περιεκτικότητας. Επομένως, αυτό το CQA δεν θα συζητηθεί κατά τη διαμόρφωση και την ανάπτυξη της διαδικασίας.

Ποιοτικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος	Στόχος	Είναι αυτό ένα CQA;	Αιτιολόγηση
Διάλυση	Δείτε τη σχετική ενότητα προδιαγραφών	Ναι	Η μη τήρηση των προδιαγραφών διάλυσης θα μπορούσε να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής, αν και φαίνεται ότι η διάλυση δεν είναι το περιοριστικό βήμα της ταχύτητας για την απορρόφηση και την επακόλουθη απόδοση in vivo. Αυτό το CQA θα διερευνηθεί σε όλη τη διαμόρφωση και την ανάπτυξη της διαδικασίας.
Προϊόντα αποικοδόμησης	Αναφορά στη σχετική ενότητα προδιαγραφών	Ναι	Τα προϊόντα αποδόμησης μπορεί να επηρεάσουν την ασφάλεια και πρέπει να ελέγχονται με βάση τις απαιτήσεις του compendia/ICH ή τον χαρακτηρισμό RLD για περιορισμό της έκθεσης των ασθενών. Οι προδιαγραφές αποδέσμευσης και διάρκειας ζωής του προϊόντος έχουν ρυθμιστεί σύμφωνα με την οδηγία ICH Q3B για τη συνολική ημερήσια πρόσληψη του API. Τα προϊόντα αποικοδόμησης θα αξιολογηθούν κατά την ανάπτυξη προϊόντων και διεργασιών.
Φυσική Σταθερότητα	Σταθερή στερεά κατάσταση φαρμακευτικών ουσιών σε δοσολογική μορφή	Ναι	Η στερεά κατάσταση του API μπορεί να επηρεάσει άλλα χαρακτηριστικά όπως η διαλυτότητα. Καθώς η δραστική ουσία εμφανίζει πολυμορφισμό, η επίδρασή της στα CQA του τελικού προϊόντος και η συνολική σταθερότητα του API στη σύνθεση αξιολογούνται κατά την ανάπτυξη του προϊόντος.

Ποιοτικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος	Στόχος	Είναι αυτό ένα CQA;	Αιτιολόγηση
Περιεχόμενο Νερό	Αναφορά στη σχετική ενότητα προδιαγραφών	Ναι	Γενικά, η περιεκτικότητα σε νερό μπορεί να επηρεάσει την αποικοδόμηση και τη μικροβιακή ανάπτυξη του φαρμακευτικού προϊόντος και μπορεί να είναι μια πιθανή CQA. Η επίδρασή του στη σταθερότητα μελετάται κατά την ανάπτυξη ως έλεγχος στη διαδικασία, ωστόσο μπορεί να ρυθμιστεί αποτελεσματικά μέσω της διαδικασίας ξήρανσης.
Υπολειμματικοί διαλύτες	Συμμόρφωση με την EP 5.4 (European Pharmacopoeia section 5.4)	Όχι	Οι υπολειμματικοί διαλύτες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ποιότητα του τελικού προϊόντος σε περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται οργανικοί διαλύτες κατά την επεξεργασία, κάτι που δεν ισχύει για την τελική σύνθεση. Οι υπολειπόμενοι διαλύτες των API και των εκδόχων μπορούν να ελεγχθούν με αποτελεσματική επιλογή προμηθευτή και δοκιμή από το QC
Μικροβιακά Όρια	Πληροί τα κριτήρια της EP Pharmacopoeia	Ναι	Η μη συμμόρφωση με τα μικροβιακά όρια θα επηρεάσει την ασφάλεια των ασθενών. Ωστόσο, σε αυτή την περίπτωση, ο κίνδυνος μικροβιακής ανάπτυξης είναι πολύ χαμηλός επειδή είναι μια στερεή δοσολογική μορφή με χαμηλό περιεχόμενο νερό όπου στο τελικό προϊόν κινείται σε κανονικά επίπεδα. Επομένως, αυτό το CQA δεν θα συζητηθεί λεπτομερώς κατά τη διαμόρφωση και την ανάπτυξη της διαδικασίας.



**Πίνακας 4.8** Η αιτιολόγηση του εκχωρημένου επιπέδου κινδύνου σύμφωνα με το χαρακτηριστικό της φαρμακευτικής ουσίας, τον σχετικό κίνδυνο και το σχέδιο δράσης.

Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας	CQA φαρμακευτικού προϊόντος	Αιτιολόγηση	Κίνδυνος	Σχέδιο δράσης
Διαλυτότητα	Διάλυση	Η φαρμακευτική ουσία παρουσιάζει χαμηλή αναλογία δόσης προς διαλυτότητα, ωστόσο η απελευθέρωση από τη μορφή δοσολογίας θα πρέπει να μελετηθεί. Ο κίνδυνος ενημερώνεται σε μεσαίο.	Medium	Καθιέρωση κατάλληλου Q και ανάπτυξη ισχυρής σύνθεσης και διαδικασίας
	Ομοιομορφία περιεχομένου	Η διαλυτότητα θα μπορούσε να επηρεάσει την ομοιομορφία του περιεχομένου εάν ένα API διαλυόταν σε έναν διαλύτη και διασκορπιζόταν κατά τη διάρκεια της κοκκοποίησης. Καθώς ο σκοπός είναι η χρήση υδατικής υγρής κοκκοποίησης, αυτό δεν συμβαίνει.	Low	Κανένα, εστίαση προσοχής στη ρύθμιση της διεργασίας
	Περιεχόμενο νερό	Η διαλυτότητα δεν αναμένεται να επηρεάσει την περιεκτικότητα σε νερό ή τις συγγενείς ουσίες.	Low	Κανένα, εστίαση προσοχής στη ρύθμιση της διεργασίας
	Συγγενείς ουσίες			
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος	Το API είναι υδατοδιαλυτό, επομένως αυτός ο κίνδυνος αναβαθμίζεται σε μεσαίο, προκειμένου να μελετηθεί ο πιθανός μετασχηματισμός.	Medium	Επιλογή διαδικασιών και συνθηκών.
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας	Η διαλυτότητα δεν αναμένεται να επηρεάσει τον προσδιορισμό	Low	Κανένα, εστίαση προσοχής στη ρύθμιση της διεργασίας
Φαρμακευτική ουσίας στερεή κατάσταση	Διάλυση	Η αλλαγή της στερεάς κατάστασης της φαρμακευτικής ουσίας μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετική διαλυτότητα. Ο κίνδυνος αναβαθμίζεται σε μεσαίο, προκειμένου να μελετηθεί ο ενδεχόμενος μετασχηματισμός.	Medium	Καθιέρωση κατάλληλου Q και ανάπτυξη ισχυρής σύνθεσης και διαδικασίας

Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας	CQA φαρμακευτικού προϊόντος	Αιτιολόγηση	Κίνδυνος	Σχέδιο δράσης
	Ομοιομορφία περιεχομένου	Αυτά τα χαρακτηριστικά δεν αναμένεται να επηρεαστούν από τη στερεά κατάσταση του API	Low	Κανένα, εστίαση προσοχής στη ρύθμιση της διεργασίας
	Περιεχόμενο νερό		Low	
	Συγγενείς ουσίες	Αυτά τα χαρακτηριστικά δεν αναμένεται να επηρεαστούν από τη στερεά κατάσταση του API. Στη θεωρία διαφορετικά πολύμορφα μπορεί να παρουσιάζουν διαφορετική συμπεριφορά αποικοδόμησης.	Medium	Επιλογή προϊόντος, διαδικασίας και συσκευασίας που εξασφαλίζουν χημική και φυσική σταθερότητα
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος	Η στερεά κατάσταση της φαρμακευτικής ουσίας μπορεί να υποβληθεί σε αλλαγές λόγω αλληλεπίδρασης με τη σύνθεση/διαδικασία.	High	
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας	Αυτό το χαρακτηριστικό δεν αναμένεται να επηρεάσει το CQA	Low	Κανένα, εστίαση προσοχής στη ρύθμιση της διεργασίας
Χημική σταθερότητα, προϊόντα αποικοδόμησης Συγγενείς ουσίες	Διάλυση	Καμία σχέση μεταξύ του χαρακτηριστικού API και του CQA. Το API είναι απίθανο να συνεισφέρει στην περιεκτικότητα σε νερό της δοσολογικής μορφής.	Low	Κανένα, εστίαση προσοχής στη ρύθμιση της διεργασίας και στο QC
	Ομοιομορφία περιεχομένου			
	Περιεχόμενο νερό			
	Συγγενείς ουσίες	Η χημική σταθερότητα επηρεάζει εγγενώς την αποικοδόμηση του API στη δοσολογική μορφή.	High	Επιλογή σκευάσματος και διαδικασίας, επιλογή προμηθευτών API και έλεγχος QC του API
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος	Δεν υπάρχει σχέση μεταξύ του CQA και του χαρακτηριστικού API. Η ανάλυση μπορεί να επηρεαστεί από την αποικοδόμηση, ωστόσο αυτό είναι αποτέλεσμα ισοζυγίου μάζας.	Low	Κανένα
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας			

Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας	CQA φαρμακευτικού προϊόντος	Αιτιολόγηση	Κίνδυνος	Σχέδιο δράσης
Υπολειμματικοί διαλύτες/ Απώλεια κατά την ξήρανση/ Υγροσκοπικότητα	Διάλυση	Δεν υπάρχει σχέση μεταξύ του CQA και του χαρακτηριστικού API. Η φαρμακευτική ουσία χρησιμοποιείται σε τέτοια αναλογία στο τελικό προϊόν που τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά είναι απίθανο να επηρεάσουν τα CQA του προϊόντος	Low	Κανένα, εστίαση στη ρύθμιση της διεργασίας και στη δοκιμή QC του API
	Ομοιομορφία περιεχομένου			
	Περιεχόμενο νερό			
	Συγγενείς ουσίες			
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος			
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας			
Κατανομή μεγέθους σωματιδίων (PSD)	Διάλυση	Η δραστική ουσία είναι υδατοδιαλυτή, ωστόσο το PSD θα πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με παραμέτρους διαδικασίας που μπορεί να επηρεάσουν την απελευθέρωση	Medium	Καθιέρωση κατάλληλου Q. Εστίαση στη διαδικασία και τη σύνθεση.
	Ομοιομορφία περιεχομένου	Η χρήση μικρονισμένων ή χονδρότερων βαθμών API μπορεί να επηρεάσει τις ρεολογικές ιδιότητες και κατά συνέπεια την ομοιομορφία της ανάλυσης και του περιεχομένου στο τελικό προϊόν	Medium	Ανάπτυξη κατάλληλου προϊόντος και διαδικασίας, επιλογή και έλεγχος API PSD
	Περιεχόμενο νερό	Αυτό το χαρακτηριστικό δεν αναμένεται να επηρεαστεί από τη φαρμακευτική ουσία PSD	Low	Κανένα, εστίαση στη ρύθμιση της διεργασίας
	Συγγενείς ουσίες	Θεωρητικά, η μείωση του μεγέθους των σωματιδίων API μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη ευπάθεια σε χημική και φυσική αστάθεια	Medium	Παρακολούθηση κατά την ανάπτυξη, επιλογή κατάλληλης σύνθεσης και διαδικασίας
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος			
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας	Δείτε το σχόλιο στην ενότητα "Ομοιομορφία περιεχομένου"	Medium	Δείτε το σχόλιο στην ενότητα "Ομοιομορφία περιεχομένου"

Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας	CQA φαρμακευτικού προϊόντος	Αιτιολόγηση	Κίνδυνος	Σχέδιο δράσης
Ρεολογικές ιδιότητες	Διάλυση	Οι ρεολογικές ιδιότητες μπορεί να επηρεάσουν το CQA έμμεσα σε περίπτωση κακής ανάλυσης ή ομοιομορφίας περιεχομένου, ωστόσο αυτό δεν είναι σχέση αιτίου-αποτελέσματος.	Low	Κανένα, εστίαση στη ρύθμιση της διεργασίας.
	Ομοιομορφία περιεχομένου	Οι κακές ρεολογικές ιδιότητες μπορεί να επηρεάσουν την ομοιομορφία του περιεχομένου	Medium	Αξιολόγηση των ιδιοτήτων ροής API και ανάπτυξη σκευασμάτων και διαδικασιών που διασφαλίζουν ομοιόμορφο προϊόν
	Περιεχόμενο νερό	Δεν υπάρχει σχέση μεταξύ του CQA και του χαρακτηριστικού API	Low	Κανένα, εστίαση στη ρύθμιση της διεργασίας και στη δοκιμή QC του API
	Συγγενείς ουσίες		Low	
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος		Low	
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας	Δείτε το σχόλιο στην ενότητα "Ομοιομορφία περιεχομένου"	Medium	Δείτε το σχόλιο στην ενότητα "Ομοιομορφία περιεχομένου"

Παρατηρείται από τον πίνακα 4.8 ότι όσοι κίνδυνοι επηρεάζουν τη χημική σταθερότητα του API στο τελικό προϊόν έχουν τεθεί σε υψηλούς, αν και η ανάλυση του προϊόντος αναφοράς δεν υποστήριξε την ύπαρξη σημαντικών σχετικών κινδύνων. Αυτό προκλήθηκε από τη δοκιμή σταθερότητας του RLD υπό επιταχυνόμενες συνθήκες με αποτέλεσμα μια άγνωστη πρόσμιξη να εμφανιστεί σε σχετικά υψηλά επίπεδα. Επίσης παρατηρούνται σχετικά αναμενόμενοι μεσαίοι κίνδυνοι που σχετίζονται με την κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων με σχεδόν όλα τα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά καθώς το μέγεθος των σωματιδίων της δραστικής αλληλεπιδρά άμεσα με την διεργασία και τα υπόλοιπα έκδοχα της σύνθεσης. Τέλος σημαντικό είναι και το κομμάτι της απελευθέρωσης της δραστικής καθώς αυτό θα καθορίσει την βιοδιαθεσιμότητα και απαιτεί μια ισχυρή σύνθεση που δεν θα επηρεάζει την διαλυτότητα.



Κατά την πορεία της διεργασίας καταδεικνύεται ότι αυτοί οι κίνδυνοι θα μετριαστούν καθώς η δραστική ουσία έχει υψηλή διαλυτότητα και λειτουργεί αποτελεσματικά με την διεργασία της υγρής κοκκοποίησης.

Η ανάπτυξη του σχεδιασμού του προϊόντος διεξήχθη σε τρεις φάσεις.

- 1η Φάση: Προκαταρκτικές δοκιμές εξοικείωσης
- 2η Φάση: Δοκιμαστικές συνθέσεις- Κύριο προϊόν και ανάπτυξη διεργασίας
- 3η Φάση: Οριστικοποίηση της σύνθεσης και της διεργασίας παραγωγής – Παρτίδες αυξημένης κλίμακας (scale up)

#### 4.6. ΠΡΩΤΗ ΦΑΣΗ

Η 1η Φάση αναφέρεται στις προσπάθειες της προκαταρκτικής ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμών προ-μορφοποίησης και των αρχικών δοκιμών διαφορετικών συνθέσεων. Αυτές εκτελέστηκαν για την εξοικείωση των ιδιοτήτων του προϊόντος και της διαδικασίας. Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι κύριοι κίνδυνοι που εντοπίστηκαν για την ανάπτυξη μιας σύνθεσης επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου συνδέονταν με την ομοιομορφία διάλυσης και της περιεκτικότητας της δραστικής ακολουθούμενοι από το προφίλ της σταθερότητας.

##### Οι κύριες ανησυχίες και σημεία εστίασης 1<sup>ης</sup> Φάσης

- Συνδυασμός υψηλής μηχανικής αντοχής με κατάλληλους χρόνους αποσύνθεσης και ρυθμούς διάλυσης. Σχεδιάστηκαν εκτενείς μελέτες σκευασμάτων και διεργασιών με επίκεντρο την απόκτηση γνώσης της συμπεριφοράς της σχετικής δοσολογικής μορφής.
- Διασφάλιση της σταθερότητας της φαρμακευτικής ουσίας στη δοσολογική της μορφή όπως αυτή παρατηρείται στα προϊόντα αναφοράς. Επιλέχθηκε το ίδιο σύστημα συσκευασίας με το RLD.
- Η επίδραση του PSD στα CQAs συζητείται κατά την ανάπτυξη της μεθόδου διάλυσης και την παρασκευή συγκεκριμένων συνθέσεων, ενώ η θεωρητική συζήτηση έχει ήδη παρουσιαστεί στα σχόλια που περιγράφουν τις αιτιολογίες του πίνακα 4.8. Το API είναι διαλυτό, επομένως το μέγεθος των σωματιδίων δεν επηρεάζει την απελευθέρωση.
- Το προφίλ απελευθέρωσης θα μπορούσε να ρυθμιστεί κατάλληλα μέσω του χειρισμού των παραμέτρων της διεργασίας με καλά καθιερωμένο, ελεγχόμενο και επαναλαμβανόμενο τρόπο, διασφαλίζοντας ταυτόχρονα ίση ή καλύτερη σταθερότητα σε σύγκριση με το προϊόν αναφοράς

Οι προαναφερθέντες κίνδυνοι και ανησυχίες καθόρισαν το εύρος των αναπτυξιακών φάσεων. Πιο συγκεκριμένα, η Φάση 1 επικεντρώθηκε στη διασφάλιση της φυσικής κατάστασης του API μέσω δραστηριοτήτων μελέτης έντονης καταπόνησης, που έμοιαζαν με στάδια της ξηρής και υγρής διαδικασίας κοκκοποίησης. Αναλυτικότερα, μικρά δείγματα ΦΔΟ υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με διαλύτες, θερμική και μηχανική

καταπόνηση (υδατικό διάλυμα, αλκαλικό υδατικό διάλυμα, οργανικά, δυαδικά μείγματα υδατικών και οργανικών διαλυτών, θέρμανση σε υδατικό διάλυμα, slugging και de-slugging με χρήση μηχανής συμπίεσης και ένα γουδί και γουδοχέρι αντίστοιχα). Καμία από τις θεραπείες δεν εισήγαγε αλλαγή της φυσικής κατάστασης της φαρμακευτικής ουσίας, μετριάζοντας έτσι τον κίνδυνο μετασχηματισμού κατά τη διάρκεια της υγρής κοκκοποίησης όπου το API θα χρησιμοποιηθεί στην ενδοκοκκώδη φάση. Διερευνήθηκε η σκοπιμότητα διαφορετικών διαδικασιών παραγωγής: Διαπιστώθηκε ότι αν και θεωρητικά η υγρή κοκκοποίηση και η άμεση συμπίεση είναι γενικά εφικτές με το αναμενόμενο περιεχόμενο σε δραστική ουσία φάρμακο, η άμεση συμπίεση δεν εξασφάλιζε την ευκολία κατασκευής τουλάχιστον για την ισχύ των 20mg.

Αντίθετα, η διαδικασία υγρής κοκκοποίησης ήταν πλεονεκτικότερη. Οι αρχικές προσπάθειες σύνθεσης δοκίμασαν τη σκοπιμότητα μιας μεθόδου άμεσης συμπίεσης που αποδείχτηκε οριακή για την αντοχή των 20 mg από την άποψη της ρευστότητας. Έτσι, η συντριπτική πλειονότητα των πειραμάτων αναφέρεται στην υγρή κοκκοποίηση, η οποία ήταν και η διαδικασία που υιοθετείται και για την κατασκευή RLD. Το στάδιο υγρής κοκκοποίησης οδήγησε σε μια στιβαρή και επαναλαμβανόμενη διαδικασία αποφεύγοντας πιθανή αντιμετώπιση προβλημάτων στο στάδιο συμπίεσης, δηλαδή διαστρωμάτωση, αποκόλληση και κόλλημα.

Οι ιδιότητες ροής και συμπιεστότητας των μειγμάτων που παρήχθησαν μέσω υγρής κοκκοποίησης ήταν ανώτερες. Το στάδιο υγρής κοκκοποίησης επέτρεψε την καλύτερη ομογενοποίηση του API στη σύνθεση δίνοντας τη δυνατότητα υιοθέτησης ενός ευρύτερου PSD φαρμακευτικής ουσίας. Η υγρή κοκκοποίηση με υδατικά μέσα ήταν η καλύτερη επιλογή καθώς χρησιμοποίησε έναν φιλικό προς το περιβάλλον διαλύτη σε συνδυασμό με τη χρήση του συμβατικού εξοπλισμού και διαδικασιών χαμηλού κόστους.

#### 4.7. ΔΕΥΤΕΡΗ ΦΑΣΗ

Σε αυτήν την ενότητα, παρουσιάζονται διάφορες προσπάθειες, που αντιστοιχούν σε διαφορετικές συνθέσεις του προϊόντος δοκιμής, σε μια προσπάθεια μετριασμού και αντιμετώπισης των κινδύνων που σχετίζονται με τη σύνθεση.

Για την αξιολόγηση της πιθανής αλληλεπίδρασης των εκδόχων με την ποιοτική απόδοση του τελικού προϊόντος, εφαρμόστηκε μια προσέγγιση εκτίμησης κινδύνου, όπου το μέγεθος της επίδρασης κάθε συστατικού κατατάχθηκε σε τρεις κατηγορίες (υψηλό,

μεσαίο και χαμηλό). Τα έκδοχα υψηλού κινδύνου εξετάστηκαν περαιτέρω κατά την ανάπτυξη του σκευάσματος. Η σχετική εκτίμηση κινδύνου παρουσιάζεται στους ακόλουθους δύο πίνακες.

**Πίνακας 4.9** Αρχική εκτίμηση κινδύνου της επίδρασης των εκδόχων στα CQA του προϊόντος

<i>Χαρακτηριστικά Φαρμακευτικής ουσίας</i>	<i>Διαλυτά Αραιωτικά</i>	<i>Αδιάλυτα Αραιωτικά</i>	<i>Συνδετικά</i>	<i>Αποσπασθροτικά</i>	<i>Λιπαντικά</i>	<i>Απεσταγμένο Νερό (Συνδετικό και υλικό επικάλυψης)</i>	<i>Υλικά επικάλυψης</i>
<b>Διάλυση</b>	Medium	Medium	Medium	High	Medium	Medium	Medium
<b>Ομοιομορφία περιεχομένου</b>	Low	Low	Low	Low	Medium	Medium	Low
<b>Περιεχόμενο Νερό</b>	Low	Low	Low	Medium	Low	Medium	Low
<b>Συγγενείς Ουσίες</b>	Low	Low	Low	Medium	Low	Low	Low
<b>Φυσική Σταθερότητα τελικού προϊόντος</b>	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
<b>Προσδιορισμός Περιεκτικότητας</b>	Low	Low	Low	Low	Medium	Medium	Low

**Πίνακας 4.10** Αιτιολόγηση για την αρχική αξιολόγηση κινδύνου από την επίδραση των εκδόχων στις CQA του προϊόντος

Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας	CQA φαρμακευτικού προϊόντος	Αιτιολόγηση	Κίνδυνος	Σχέδιο δράσης
Διαλυτά Αραιωτικά	Διάλυση	Το αραιωτικό μπορεί να επηρεάσει το μοτίβο της αποσύνθεσης και κατά συνέπεια την απελευθέρωση. Αν και το αραιωτικό είναι διαλυτό, καταλαμβάνει ένα μάλλον μεγάλο ποσοστό της σύνθεσης.	Medium	Δημιουργία κατάλληλου Q. Εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Ομοιομορφία περιεχομένου	Καμία άμεση σύνδεση μεταξύ των χαρακτηριστικών του εκδόχου και του CQA. Ο κίνδυνος για υψηλή περιεκτικότητα σε νερό μπορεί να μετριαστεί με την επιλογή μη υγροσκοπικών υλικών. Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη σταθερότητα μειώνονται μέσω της μελέτης συμβατότητας και της επιλογής υλικών με καθιερωμένη χρήση όπου είναι δυνατόν.	Low	Κανένα, εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Περιεχόμενο νερό			
	Συγγενείς ουσίες			
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος			
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας			
Αδιάλυτα Αραιωτικά	Διάλυση	Το αραιωτικό μπορεί να επηρεάσει το μοτίβο της αποσύνθεσης και κατά συνέπεια την απελευθέρωση.	Medium	Δημιουργία κατάλληλου Q. Εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Ομοιομορφία περιεχομένου	Καμία άμεση σύνδεση μεταξύ των χαρακτηριστικών του εκδόχου και του CQA.	Low	Κανένα, εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Περιεχόμενο νερό			
	Συγγενείς ουσίες		Low	
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος			
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας			

Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας	CQA φαρμακευτικού προϊόντος	Αιτιολόγηση	Κίνδυνος	Σχέδιο δράσης
Συνδετικά	Διάλυση	Το έκδοχο μπορεί να επηρεάσει την πυκνότητα των κόκκων και κατά συνέπεια τους χρόνους αποσύνθεσης. Έτσι ο κίνδυνος ενημερώνεται σε μεσαίο.	Medium	Δημιουργία κατάλληλου Q. Εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Ομοιομορφία περιεχομένου	Η αναλογία του συνδετικού θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπέρ ή υπό- κοκκοποίηση, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κοκκομετρία του μείγματος πριν από τη συμπίεση, δημιουργώντας ζητήματα στη συμπίεση και ελαττώματα στην ομοιομορφία του περιεχομένου.	Low	Εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Περιεχόμενο νερό	Καμία σχέση μεταξύ του εκδόχου και του CQA		Κανένα, εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Συγγενείς ουσίες			
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος			
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας	Βλέπε σχόλιο στην «Ομοιομορφία περιεχομένου»		Βλέπε σχόλιο στην «Ομοιομορφία περιεχομένου»

Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας	CQA φαρμακευτικού προϊόντος	Αιτιολόγηση	Κίνδυνος	Σχέδιο δράσης
Αποσorbρωτικά	Διάλυση	Το έκδοχο μπορεί να επηρεάσει τους χρόνους αποσύνθεσης και κατά συνέπεια απελευθέρωσης. Έτσι ο κίνδυνος ενημερώνεται σε υψηλό.	High	Δημιουργία κατάλληλου Q. Εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Ομοιομορφία περιεχομένου	Καμία σχέση μεταξύ του εκδόχου και του CQA	Low	Κανένα, εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Περιεχόμενο νερό	Το αποσorbωτικό λειτουργεί μέσω της ταχείας απορρόφησης νερού και έτσι μπορεί να επηρεάσει τη συνολική περιεκτικότητα σε νερό και να οδηγήσει στην παραγωγή συγγενών ουσιών. Ο κίνδυνος ενημερώνεται σε μεσαίο.	Medium	Κανένα, εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας της συσκευασίας
	Συγγενείς ουσίες			
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος	Καμία σχέση μεταξύ του εκδόχου και του CQA	Low	Κανένα, εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας			

Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας	CQA φαρμακευτικού προϊόντος	Αιτιολόγηση	Κίνδυνος	Σχέδιο δράσης
Λιπαντικά	Διάλυση	Το έκδοχο μπορεί να επηρεάσει τη συμπιεστότητα του μείγματος πριν από τη συμπίεση και κατά συνέπεια μπορεί να επηρεάσει ελαφρά τους χρόνους αποσύνθεσης και απελευθέρωσης. Έτσι ο κίνδυνος ενημερώνεται σε μεσαίο.	Medium	Καθιέρωση κατάλληλου Q και ανάπτυξη ανθεκτικής σύνθεσης και διεργασίας.
	Ομοιομορφία περιεχομένου	Μείγματα με κακή λίπανση μπορεί να δημιουργήσουν ζητήματα στη συμπίεση και ελαττώματα στην ομοιομορφία του περιεχομένου.. Ο κίνδυνος αναβαθμίζεται σε μεσαίο.	Medium	Ανάπτυξη κατάλληλης και ανθεκτικής σύνθεσης και διεργασίας.
	Περιεχόμενο νερό	Καμία άμεση σύνδεση μεταξύ των χαρακτηριστικών του εκδόχου και του CQA. Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη σταθερότητα μειώνονται, καθώς είναι οι ίδιοι που περιλαμβάνονται και στο RLD του συγκεκριμένου API.	Low	Εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Συγγενείς ουσίες			
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος			
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας	Βλέπε σχόλιο στην «Ομοιομορφία περιεχομένου»	Medium	Βλέπε σχόλιο στην «Ομοιομορφία περιεχομένου»



Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας	CQA φαρμακευτικού προϊόντος	Αιτιολόγηση	Κίνδυνος	Σχέδιο δράσης
Απεσταγμένο Νερό (Συνδεδετικό και υλικό επικάλυψης)	Διάλυση	Το έκδοχο μπορεί να επηρεάσει τους χρόνους αποσύνθεσης αυξάνοντας την υδροφοβικότητα της σύνθεσης. Έτσι ο κίνδυνος ενημερώνεται σε μεσαίο.	Medium	Καθιέρωση κατάλληλου Q και ανάπτυξη ανθεκτικής σύνθεσης και διεργασίας.
	Ομοιομορφία περιεχομένου	Το νερό κοκκοποίησης θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερβολική ή μειωμένη κοκκοποίηση, η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει την κοκκομετρία του μείγματος πριν από τη συμπίεση, και να δημιουργήσει ζητήματα στη συμπίεση και ελαττώματα στην ομοιομορφία του περιεχομένου.	Medium	Ανάπτυξη κατάλληλης και ανθεκτικής σύνθεσης και διεργασίας.
	Περιεχόμενο νερό	Η εξάτμιση καθαρού νερού κατά τη διαδικασία ξήρανσης επηρεάζει την περιεκτικότητα σε νερό των ξηρών κόκκων. Αυτό πρέπει πάντα να ελέγχεται και να επαληθεύεται στο τέλος της διαδικασίας. Η περιεκτικότητα σε νερό πρέπει να ελέγχεται στο τελικό προϊόν. Έτσι ο κίνδυνος ενημερώνεται σε μεσαίο.	Medium	Εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Συγγενείς ουσίες	Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη σταθερότητα μειώνονται μέσω της μελέτης συμβατότητας και της μελέτης καταναγκαστικής αποικοδόμησης του προμηθευτή του API.	Low	Εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης. Αυτό πρέπει να επιβεβαιωθεί και στο τελικό προϊόν.
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος	Σύμφωνα με τη μελέτη καταπόνησης που πραγματοποιήθηκε, αυτή μπορεί να θεωρηθεί ως χαμηλού κινδύνου.	Low	
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας	Βλέπε σχόλιο στην «Ομοιομορφία περιεχομένου»	Medium	Βλέπε σχόλιο στην «Ομοιομορφία περιεχομένου»

Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας	CQA φαρμακευτικού προϊόντος	Αιτιολόγηση	Κίνδυνος	Σχέδιο δράσης
Υλικά επικάλυσης	Διάλυση	Η υπερβολική επίστρωση μπορεί να καθυστερήσει τους χρόνους αποσύνθεσης και συνεπώς τη διάλυση. Ο κίνδυνος αναβαθμίζεται σε μεσαίο.	Medium	Κατάλληλη επιλογή υλικού και διαδικασίας.
	Ομοιομορφία περιεχομένου	Καμία σχέση μεταξύ του εκδόχου και του CQA.	Low	Κανένα, εστίαση στη διαμόρφωση της διαδικασίας και της σύνθεσης
	Περιεχόμενο νερό			
	Συγγενείς ουσίες			
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος			
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας			

Οι ακόλουθοι δύο πίνακες παρουσιάζουν τα πραγματικά σκευάσματα που μελετήθηκαν κατά τη φάση ανάπτυξης. Ο πρώτος εστιάζει στις αναλογίες των συστατικών και της φαρμακευτικής ουσίας PSD, ενώ ο δεύτερος περιγράφει έναν συνδυασμό των πιο σημαντικών παραμέτρων σύνθεσης και επεξεργασίας, έναντι των φαρμακοτεχνικών ποιοτικών χαρακτηριστικών του τελικού προϊόντος. Επομένως, οι δύο πίνακες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συμπληρωματικό τρόπο. Ωστόσο, τα σχόλια και τα συμπεράσματα στις επόμενες ενότητες είναι δομημένα έτσι ώστε να διευκολύνουν την ανασκόπηση της ανάπτυξης.

Αν και η ενότητα περιγράφει την ανάπτυξη του σκευάσματος, κατά τον σχεδιασμό της δοσολογικής μορφής η αλληλεπίδραση των αναλογιών των συστατικών με τις παραμέτρους της διαδικασίας είναι αναπόφευκτη.

**Πίνακας 4.11** Επιλεγμένη σύνθεση για ΦΔΟ

Lot	lot 1-20	lot 2-20	lot 3-20	lot 4-20	lot 5E-5	lot 5A-5	lot 5B-5	lot 5C-5	lot 5D-5
Strength (mg)	20	20	20	20	5	5	5	5	5
Man. proc.	DC	WG	DC	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Core Weight (mg)	300	300	300	300	160	160	160	160	160
API (mg)	25.42	25.42	25.42	25.42	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36
Excipient 1 Type A (mg)	0.00	100.00	0.00	100.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
Excipient 1 Type B (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 1 Type C (mg)	100.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 2 Type A (mg)	0.00	103.58	0.00	103.58	37.64	37.64	37.64	37.64	37.64
Excipient 3 Intra (mg)	9.00	6.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Intra (mg)	0.00	0.00	9.00	6.00	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20
Excipient 5 LF (mg)	6.00	6.00	0.00	6.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EXF (mg)	0.00	0.00	6.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EF (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
Excipient 2 Type B (mg)	156.58	50.00	156.58	50.00	48.00	50.00	46.80	49.20	46.00
Excipient 3 Extra (mg)	0.00	6.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Extra (mg)	0.00	0.00	0.00	6.00	4.80	3.20	6.40	3.20	6.40
Excipient 6 (mg)	3.00	3.00	3.00	3.00	2.00	1.60	1.60	2.40	2.40
TOTAL	300.00	300.00	300.00	300.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00
API d90 (%)	8.47	8.47	8.47	8.47	3.98	3.98	3.98	3.98	3.98
Excipient 1 Type A (%)	0.00	33.33	0.00	33.33	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25
Excipient 1 Type B (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 1 Type C (%)	33.33	0.00	33.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 2 Type A (%)	0.00	34.53	0.00	34.53	23.53	23.53	23.53	23.53	23.53
Excipient 3 Intra (%)	3.00	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Intra (%)	0.00	0.00	3.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 5 LF (%)	2.00	2.00	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EXF (%)	0.00	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EF (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 2 Type B (%)	52.19	16.67	52.19	16.67	30.00	31.25	29.25	30.75	28.75
Excipient 3 Extra (%)	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Extra (%)	0.00	0.00	0.00	2.00	3.00	2.00	4.00	2.00	4.00
Excipient 6 (%)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.25	1.00	1.00	1.50	1.50
TOTAL	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
% Wat./intrag.	N/A	40.00	N/A	35.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00
Batch (g)	90.00	120.00	450.00	600.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
gran. sieve (μm)	600	600	600	600	1016	1016	1016	1016	1016
Comil (rpm)	NA	NA	NA	NA	1200	1200	1200	1200	1200
Lub.t (min)	1	1	1	1	2	1	1	1	1

**Πίνακας 4.11** Επιλεγμένη σύνθεση για ΦΔΟ (συνέχεια)

Lot	lot 6E-5	lot 6A-5	lot 6B-5	lot 6C-5	lot 6D-5	lot L1 20	lot L2 20	lot 7E-20	lot 7A-20
Strength (mg)	5	5	5	5	5	20	20	20	20
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Core Weight (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160
API (mg)	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	25.42	25.42	25.42	25.42
Excipient 1 Type A (mg)	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
Excipient 1 Type B (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 1 Type C (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 2 Type A (mg)	42.44	42.44	42.44	42.44	42.44	18.58	18.58	18.58	18.58
Excipient 3 Intra (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Intra (mg)	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20
Excipient 5 LF (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EXF (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EF (mg)	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	8.00	8.00	8.00	8.00
Excipient 2 Type B (mg)	48.00	50.00	46.80	49.20	46.00	50.00	49.20	48.00	50.00
Excipient 3 Extra (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Extra (mg)	4.80	3.20	6.40	3.20	6.40	3.20	3.20	4.80	3.20
Excipient 6 (mg)	2.00	1.60	1.60	2.40	2.40	1.60	2.40	2.00	1.60
TOTAL	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00
API d90 (%)	3.98	3.98	3.98	3.98	3.98	15.89	15.89	15.89	15.89
Excipient 1 Type A (%)	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25
Excipient 1 Type B (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 1 Type C (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 2 Type A (%)	26.53	26.53	26.53	26.53	26.53	11.61	11.61	11.61	11.61
Excipient 3 Intra (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Intra (%)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 5 LF (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EXF (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EF (%)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 2 Type B (%)	30.00	31.25	29.25	30.75	28.75	31.25	30.75	30.00	31.25
Excipient 3 Extra (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Extra (%)	3.00	2.00	4.00	2.00	4.00	2.00	2.00	3.00	2.00
Excipient 6 (%)	1.25	1.00	1.00	1.50	1.50	1.00	1.50	1.25	1.00
TOTAL	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
%Wat./intrag.	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00	45.00
Batch (g)	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	720.00	720.00	150.00	150.00
gran. sieve (μm)	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016
Comil (rpm)	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200
Lub.t (min)	2	1	1	1	1	1	3	2	1

**Πίνακας 4.11** Επιλεγμένη σύνθεση για ΦΔΟ (συνέχεια)

Lot	lot 7B-20	lot 7C-20	lot 7D-20	lot 8E-20	lot 8A-20	lot 8B-20	lot 8C-20	lot 8D-20	lot 9B-5
Strength (mg)	20	20	20	20	20	20	20	20	5
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Core Weight (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160
API (mg)	25.42	25.42	25.42	25.42	25.42	25.42	25.42	25.42	6.36
Excipient 1 Type A (mg)	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	0.00
Excipient 1 Type B (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	50.00
Excipient 1 Type C (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 2 Type A (mg)	18.58	18.58	18.58	18.58	18.58	18.58	18.58	18.58	37.64
Excipient 3 Intra (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Intra (mg)	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20
Excipient 5 LF (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EXF (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EF (mg)	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
Excipient 2 Type B (mg)	46.80	49.20	46.00	48.00	50.00	46.80	49.20	46.00	46.80
Excipient 3 Extra (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Extra (mg)	6.40	3.20	6.40	4.80	3.20	6.40	3.20	6.40	6.40
Excipient 6 (mg)	1.60	2.40	2.40	2.00	1.60	1.60	2.40	2.40	1.60
TOTAL	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00
API d90 (%)	15.89	15.89	15.89	15.89	15.89	15.89	15.89	15.89	3.98
Excipient 1 Type A (%)	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	0.00
Excipient 1 Type B (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	31.25
Excipient 1 Type C (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 2 Type A (%)	11.61	11.61	11.61	11.61	11.61	11.61	11.61	11.61	23.53
Excipient 3 Intra (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Intra (%)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 5 LF (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EXF (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EF (%)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 2 Type B (%)	29.25	30.75	28.75	30.00	31.25	29.25	30.75	28.75	29.25
Excipient 3 Extra (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Extra (%)	4.00	2.00	4.00	3.00	2.00	4.00	2.00	4.00	4.00
Excipient 6 (%)	1.00	1.50	1.50	1.25	1.00	1.00	1.50	1.50	1.00
TOTAL	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
% Wat./intrag.	45.00	45.00	45.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	45.00
Batch (g)	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
gran. sieve (μm)	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016
Comil (rpm)	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200
Lub.t (min)	1	1	1	2	1	1	1	1	1

**Πίνακας 4.11** Επιλεγμένη σύνθεση για ΦΔΟ (συνέχεια)

Lot	lot 9C-5	lot 9K-5	lot 9M-5	lot 10B-5	lot 10C-5	lot 10K-5	lot 10M-5	lot 11A-5	lot 11C-5
Strength (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Core Weight (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160
API (mg)	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36	6.36
Excipient 1 Type A (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	50.00	50.00
Excipient 1 Type B (mg)	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	0.00	0.00
Excipient 1 Type C (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 2 Type A (mg)	37.64	37.64	37.64	61.65	61.65	61.65	61.65	37.64	37.64
Excipient 3 Intra (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Intra (mg)	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20
Excipient 5 LF (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EXF (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EF (mg)	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
Excipient 2 Type B (mg)	49.20	46.80	49.20	26.00	26.00	26.00	26.00	50.00	49.20
Excipient 3 Extra (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Extra (mg)	3.20	6.40	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20
Excipient 6 (mg)	2.40	1.60	2.40	1.60	1.60	1.60	1.60	1.60	2.40
TOTAL	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00	160.00
API d90 (%)	3.98	3.98	3.98	3.97	3.97	3.97	3.97	3.97	3.97
Excipient 1 Type A (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	31.25	31.25
Excipient 1 Type B (%)	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	0.00	0.00
Excipient 1 Type C (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 2 Type A (%)	23.53	23.53	23.53	38.53	38.53	38.53	38.53	23.53	23.53
Excipient 3 Intra (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Intra (%)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 5 LF (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EXF (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EF (%)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 2 Type B (%)	30.75	29.25	30.75	16.25	16.25	16.25	16.25	31.25	30.75
Excipient 3 Extra (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Extra (%)	2.00	4.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 6 (%)	1.50	1.00	1.50	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.50
TOTAL	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
% Wat./intrag.	45.00	45.00	45.00	36.90	36.90	36.90	36.90	35.00	35.00
Batch (g)	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00	150.00
gran. sieve (μm)	1016	813	813	1016	1016	813	813	850	850
Comil (rpm)	1200	1200	1200	1200	1200	1200	1200	NA	NA
Lub.t (min)	3	1	3	1	1	1	1	1	1

**Πίνακας 4.11** Επιλεγμένη σύνθεση για ΦΔΟ (συνέχεια)

Lot	lot 12A-5	lot 12C-5	lot 13A-5	lot 13C-5	lot 14-20	lot 14-15	lot 15-5	lot 16HH-5
Strength (mg)	5	5	5	5	20	15	5	5
Man. proc.	WG	WG	DC	DC	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~4	~3	7.9
Core Weight (mg)	160	160	160	160	152	114	152	152
API (mg)	6.36	6.36	6.36	6.36	25.42	19.07	6.36	6.36
Excipient 1 Type A (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	50.00
Excipient 1 Type B (mg)	50.00	50.00	0.00	0.00	50.00	37.50	0.00	0.00
Excipient 1 Type C (mg)	0.00	0.00	50.00	50.00	0.00	0.00	50.00	0.00
Excipient 2 Type A (mg)	37.64	37.64	0.00	0.00	11.38	8.54	25.88	21.32
Excipient 3 Intra (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Intra (mg)	3.20	3.20	0.00	0.00	3.04	2.28	3.04	3.04
Excipient 5 LF (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EXF (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EF (mg)	8.00	8.00	8.00	8.00	7.60	5.70	10.64	15.20
Excipient 2 Type B (mg)	50.00	49.20	87.64	86.84	50.00	37.50	50.00	50.00
Excipient 3 Extra (mg)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Extra (mg)	3.20	3.20	6.40	6.40	3.04	2.28	3.04	3.04
Excipient 6 (mg)	1.60	2.40	1.60	2.40	1.52	1.14	3.04	3.04
TOTAL	160.00	160.00	160.00	160.00	152.00	114.00	152.00	152.00
API d90 (%)	3.97	3.97	3.97	3.97	16.72	16.72	4.18	4.18
Excipient 1 Type A (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	32.89
Excipient 1 Type B (%)	31.25	31.25	0.00	0.00	32.89	32.89	0.00	0.00
Excipient 1 Type C (%)	0.00	0.00	31.25	31.25	0.00	0.00	32.89	0.00
Excipient 2 Type A (%)	23.53	23.53	0.00	0.00	7.49	7.49	17.03	14.03
Excipient 3 Intra (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Intra (%)	2.00	2.00	0.00	0.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 5 LF (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EXF (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 5 EF (%)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	7.00	10.00
Excipient 2 Type B (%)	31.25	30.75	54.78	54.28	32.89	32.89	32.89	32.89
Excipient 3 Extra (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Excipient 4 Extra (%)	2.00	2.00	4.00	4.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 6 (%)	1.00	1.50	1.00	1.50	1.00	1.00	2.00	2.00
TOTAL	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
% Wat./intrag.	66.70	66.70	NA	NA	33.21	33.21	45.00	45.00
Batch (g)	150.00	150.00	150.00	150.00	152.00	114.00	152.00	304.00
gran. sieve (μm)	600	600	NA	NA	NA	NA	NA	1016
Comil (rpm)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1200
Lub.t (min)	1	1	1	1	1	1	1	10

Παρακάτω παρουσιάζονται συνοπτικά οι συντομεύσεις της παραπάνω σειράς πινάκων:

- Strength (mg): Δύναμη Δραστικής ουσίας σε miligrams.
- Man. Proc.: Παραγωγική διαδικασία (Manufacturing Procedure)
- API D90 (mm): Δραστική ουσία σε σωματιδιακή διάμετρο γκράνουλας 90mm
- Core Weight (mg): Βάρος Πυρήνα σε miligrams
- API (mg): Δραστική ουσία σε miligrams
- Excipient 1 Type A (mg): Έκδοχο Νο 1 Τύπος Α (Παραγωγός Α) σε miligrams
- Excipient 1 Type B (mg): Έκδοχο Νο 1 Τύπος Β (Παραγωγός Β) σε miligrams
- Excipient 1 Type C (mg): Έκδοχο Νο 1 Τύπος Γ (Παραγωγός Γ) σε miligrams

- Excipient 2 Type A (mg): Έκδοχο No 2 Τύπος A (Παραγωγός A) σε miligrams
- Excipient 3 Intra (mg): Έκδοχο No 3 ενδοκοκκώδης (intragranular)
- Excipient 4 Intra (mg): Έκδοχο No 4 ενδοκοκκώδης (intragranular)
- Excipient 5 LF (MG): Έκδοχο No 5 σε βαθμούς ιξώδους LF (δεν χρησιμοποιήθηκε)
- Excipient 5 EXF (mg): Έκδοχο No 5 σε βαθμούς ιξώδους EXF (δεν χρησιμοποιήθηκε)
- Excipient 5 EF (mg): Έκδοχο No 5 σε βαθμούς ιξώδους EF .
- Excipient 2 Type B (mg): Έκδοχο No 2 Τύπος B (Παραγωγός B) σε miligrams
- Excipient 3 Extra (mg): Έκδοχο No 3 εξωκοκκώδης (extragranular)
- Excipient 4 Extra (mg): Έκδοχο No 4 εξωκοκκώδης (extragranular)
- Excipient 6 (mg): Έκδοχο 6- Λιπαντικό σε miligrams
- TOTAL: Συνολικό Βάρος σε miligrams
- API D90 (%): Δραστική ουσία (%)
- Excipient 1 Type A (%): Έκδοχο No 1 Τύπος A (Παραγωγός A) (%)
- Excipient 1 Type B (%): Έκδοχο No 1 Τύπος B (Παραγωγός B) (%)
- Excipient 1 Type C (%): Έκδοχο No 1 Τύπος Γ (Παραγωγός Γ) (%)
- Excipient 2 Type A (%): Έκδοχο No 2 Τύπος A (Παραγωγός A) σε (%)
- Excipient 3 Intra (%): Έκδοχο No 3 ενδοκοκκώδης (intragranular) (%)
- Excipient 4 Intra (%): Έκδοχο No 4 ενδοκοκκώδης (intragranular) (%)
- Excipient 5 LF (%): Έκδοχο No 5 σε βαθμούς ιξώδους LF (%) (δεν χρησιμοποιήθηκε)
- Excipient 5 EXF (%): Έκδοχο No 5 σε βαθμούς ιξώδους EXF (%) (δεν χρησιμοποιήθηκε)
- Excipient 5 EF (%): Έκδοχο No 5 σε βαθμούς ιξώδους EF (%)
- Excipient 2 Type B (%): Έκδοχο No 2 Τύπος B (Παραγωγός B) (%)
- Excipient 3 Extra (%): Έκδοχο No 3 εξωκοκκώδης (extragranular) (%)
- Excipient 4 Extra (%): Έκδοχο No 4 εξωκοκκώδης (extragranular) (%)
- Excipient 6 (%): Έκδοχο 6- Λιπαντικό (%)
- TOTAL: Συνολικό Βάρος (%)
- %Wat./Intrag.: % νερό δεσμευμένου υγρού που χρησιμοποιείται στην υγρή κοκκοποίηση στην ενδοκοκκώδη φάση.
- Batch (G): Παρτίδα σε γραμμάρια
- Gran. Sieve (mm): Μέγεθος οπών κόσκινου για γκράνουλα σε micrometres.
- Comil (rpm): Αριθμός στροφών το λεπτό της ανάμειξης σε Comil (Cone Mill) κωνοειδή μύλο.
- Lub.T (min): Χρόνος λίπανσης σε λεπτά (Lubrication Time)



**Πίνακας 4.12** Σύνοψη εκδόχων και λειτουργίας τους

<b>Έκδοχα</b>	<b>Λειτουργία</b>
Excipient 1	Diluent (Filler)
Excipient 2	Diluent-multi functional excipient (binder – disintegrant)
Excipient 3	.Disintegrant
Excipient 4	Disintegrant
Excipient 5	Binder
Excipient 6	Lubricant

**Πίνακας 4.13** Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων

Lot	lot 1-20				lot 2-20			lot 3-20	lot 4-20	lot 5-E-5			lot 5-A-5				
Trial	Trial 1-20-1	Trial 1-20-2	Trial 1-20-3	Trial 1-20-4	Trial 2-20-1	Trial 2-20-2	Trial 2-20-3	Trial 3	Trial 4	Trial 5-E-5-1	Trial 5-E-5-2	Trial 5-E-5-3	Trial 5-ALT1-5-1	Trial 5-ALT1-5-2	Trial 5-ALT1-5-3	Trial 5-ALT2-5-1	Trial 5-ALT2-5-2
Compression force (N)	100N	150N	180N	200N	100N	150N	180N	150N	180N	100N	150N	125N	100N	150N	200N	100N	150N
Strength (mg)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	5	5	5	5	5	5	5	5
Core tab w. (mg)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	160	160	160	160	160	160	160	160
Man. proc.	DC	DC	DC	DC	WG	WG	WG	DC	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Excipient 1 type	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Excipient 5 EF (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 4 Extra (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.00	3.00	3.00	3.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 6 (%)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.25	1.25	1.25	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
%Wat./intr	N/A	N/A	N/A	N/A	30.00	30.00	30.00	N/A	30.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00
%Ext.wat./intr	N/A	N/A	N/A	N/A	10.00	10.00	10.00	N/A	5.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
gran. sieve μm	600	600	600	600	600	600	600	600	600	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016
Lub.t (min)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	~2	~2	~2	1	1	1	3	3
Punch (mm)	9	9	9	9	9	9	9	9	9	7	7	7	7	7	7	7	7
Weight Min (mg)	299.6	292.7	290.9	302.1	300.0	299.0	301.0	288.4	287.8	159.6	159.2	158.9	157.1	160.0	159.8	160.4	161.8
Weight Max (mg)	300.3	305.2	292.5	308.4	301.7	299.7	302.0	305.8	309.3	162.3	160.8	161.3	160.1	162.2	160.7	163.2	163.0
Thickness Min (mm)	4.58	4.30	4.39	4.21	4.60	4.46	4.42	4.34	4.41	3.58	3.42	3.44	3.72	3.41	3.30	3.70	3.54
Thickness Max (mm)	4.64	4.38	4.56	4.40	4.61	4.48	4.44	4.48	4.59	3.59	3.44	3.55	3.74	3.48	3.32	3.73	3.57
DT (min)	0.3	1.43	1.48	1.78	0.58	1.07	2.87	1.43	1.90	1.17	4.50	1.63	0.75	2.67	5.95	0.88	2.70

**Πίνακας 4.13** Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων (συνέχεια)

Lot	lot 5-B-5									lot 5-C-5						
Trial	Trial 5-B-LT1-5-1	Trial 5-B-LT1-5-2	Trial 5-B-LT1-5-3	Trial 5-B-LT1-5-4	Trial 5-B-LT1-5-5	Trial 5-B-LT2-5-1	Trial 5-B-LT2-5-2	Trial 5-B-LT2-5-3	Trial 5-B-LT2-5-4	Trial 5-C-LT1-5-1	Trial 5-C-LT1-5-2	Trial 5-C-LT1-5-3	Trial 5-C-LT1-5-4	Trial 5-C-LT2-5-1	Trial 5-C-LT2-5-1	Trial 5-C-LT2-5-2
Compression force (N)	80N	100N	100N	150N	150N	100N	150N	100N	150N	100N	100N	115N	150N	80N	100N	120N
Strength (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Core tab w. (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Excipient 1 type	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Excipient 5 EF (%)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 4 Extra (%)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 6 (%)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
%Wat./intr	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00
%Ext.wat./intr	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
gran. sieve μm	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016
Lub.t (min)	1	1	1	1	1	3	3	3	3	1	1	1	1	3	3	3
Punch (mm)	8	8	7	7	8	7	7	8	8	7	8	8	8	8	7	8
Weight Min (mg)	161.7	160.9	158.6	159.6	159.6	160.2	162.0	159.4	160.1	160.4	157.9	160.7	160.0	158.6	158.5	160.0
Weight Max (mg)	162.3	162.0	159.7	160.2	160.9	161.4	162.7	160.8	160.7	161.3	160.7	161.2	160.3	159.1	160.7	160.7
Thickness Min (mm)	3.31	3.20	3.54	3.32	3.05	3.63	3.48	3.24	3.08	3.67	3.24	3.18	3.06	3.25	3.60	3.15
Thickness Max (mm)	3.32	3.22	3.56	3.34	3.07	3.66	3.49	3.27	3.10	3.68	3.27	3.19	3.07	3.26	3.63	3.18
DT (min)	1.50	2.25	1.17	3.83	4.50	0.90	2.98	2.42	4.42	1.08	1.67	3.00	5.67	1.80	0.87	3.75

**Πίνακας 4.13** Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων (συνέχεια)

Lot	lot 5-C-5		lot 5D-5					lot 6-E-5	lot 6-A-5				lot 6-B-5				
Trial	Trial 5-C-LT2-5-3	Trial 5-C-LT2-5-4	Trial 5-D-LT1-5-1	Trial 5-D-LT1-5-2	Trial 5-D-LT1-5-3	Trial 5-D-LT2-5-1	Trial 5-D-LT2-5-2	Trial 6-E-1-5	Trial 6-A-LT1-5-1	Trial 6-A-LT1-5-2	Trial 6-A-LT2-5-1	Trial 6-A-LT2-5-2	Trial 6-B-LT1-5-1	Trial 6-B-LT1-5-2	Trial 6-B-LT1-5-3	Trial 6-B-LT1-5-4	Trial 6-B-LT1-5-5
Compression force (N)	150N	150N	100N	150N	200N	100N	150N	125N	100N	150N	100N	150N	80N	100N	100N	150N	150N
Strength (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Core tab w. (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Excipient 1 type	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Excipient 5 EF (%)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 4 Extra (%)	2.00	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	3.00	2.00	2.00	2.00	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Excipient 6 (%)	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.25	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
% Wat./intr	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00
% Ext.wat./intr	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
gran. sieve μm	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016
Lub.t (min)	3	3	1	1	1	3	3	~2	1	1	3	3	1	1	1	1	1
Punch (mm)	7	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	7	8	8	7
Weight Min (mg)	161.7	161.2	160.3	160.2	160.0	159.7	160.6	158.6	151.6	156.0	159.0	160.0	158.5	161.5	158.5	158.4	160.0
Weight Max (mg)	162.4	161.7	161.0	162.0	162.0	161.1	161.2	163.7	158.2	160.3	159.8	162.6	161.4	163.0	161.4	161.4	164.7
Thickness Min (mm)	3.40	3.10	3.68	3.52	3.32	3.62	3.42	3.41	3.47	3.40	3.55	3.45	3.31	3.62	3.17	3.14	3.50
Thickness Max (mm)	3.43	3.12	3.69	3.55	3.37	3.65	3.46	3.46	3.50	3.44	3.58	3.50	3.32	3.65	3.18	3.15	3.52
DT (min)	3.75	5.00	0.95	2.17	6.70	0.90	3.87	2.10	0.42	1.65	0.43	1.93	0.80	0.70	2.13	3.83	1.95

**Πίνακας 4.13** Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων (συνέχεια)

Lot	lot 6-B-5				lot 6-C-5										lot 6-D-5		
Trial	Trial 6-B-LT2-5-1	Trial 6-B-LT2-5-2	Trial 6-B-LT2-5-1	Trial 6-B-LT2-5-2	Trial 6-C-LT1-5-1	Trial 6-C-LT1-5-1	Trial 6-C-LT1-5-2	Trial 6-C-LT1-5-3	Trial 6-C-LT1-5-4	Trial 6-C-LT2-5-1	Trial 6-C-LT2-5-3	Trial 6-C-LT2-5-2	Trial 6-C-LT2-5-4	Trial 6-C-LT2-5-5	Trial 6-D-LT1-5-1	Trial 6-D-LT1-5-2	Trial 6-D-LT2-5-1
Compression force (N)	80N	100N	100N	150N	80N	100N	100N	150N	150N	80N	100N	100N	150N	150N	100N	150N	100N
Strength (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Core tab w. (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (µm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Excipient 1 type	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Excipient 5 EF (%)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 4 Extra (%)	4.00	4.00	4.00	4.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	4.00	4.00	4.00
Excipient 6 (%)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
%Wat./intr	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00
%Ext.wat./intr	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
gran. sieve µm	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016
Lub.t (min)	3	3	3	3	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	1	1	3
Punch (mm)	8	8	7	7	8	7	8	7	8	8	7	8	7	8	7	7	7
Weight Min (mg)	158.4	158.3	158.4	156.8	158.3	159.7	158.3	159.7	158.2	158.2	160.7	158.1	158.7	158.0	158.7	158.7	158.6
Weight Max (mg)	161.4	161.4	159.7	164.0	161.4	160.5	161.4	162.0	161.4	161.4	162.2	161.4	160.0	161.4	161.4	161.4	161.4
Thickness Min (mm)	3.31	3.18	3.53	3.30	3.26	3.50	3.18	3.43	3.14	3.25	3.61	3.17	3.44	3.12	3.51	3.45	3.42
Thickness Max (mm)	3.32	3.19	3.55	3.38	3.27	3.53	3.19	3.45	3.15	3.26	3.68	3.18	3.45	3.14	3.53	3.48	3.45
DT (min)	1.50	2.13	0.53	3.25	1.42	0.52	1.97	2.58	3.90	1.00	0.83	2.17	3.50	3.92	1.28	2.73	0.83

**Πίνακας 4.13** Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων (συνέχεια)

Lot	lot 6-D-5	lot L1 20	lot L2 20	lot 7-E-20			lot 7-A-20				lot 7-B-20				lot 7-C-20	
Trial	Trial 6-D-LT2-5-2	<b>Trial L1 20</b>	<b>Trial L2 20</b>	Trial 7-E-20-1	Trial 7-E-20-2	Trial 7-E-20-3	Trial 7-A-LT1-20-1	Trial 7-A-LT1-20-2	Trial 7-A-LT2-20-1	Trial 7-A-LT2-20-2	Trial 7-B-LT1-20-1	Trial 7-B-LT1-20-2	Trial 7-B-LT2-20-1	Trial 7-B-LT2-20-2	Trial 7-C-LT1-20-1	Trial 7-C-LT1-20-2
Compression force (N)	150N	100-120N	150-180N	100N	125N	150N	100N	150N	100N	150N	100N	150N	100N	150N	100N	150N
Strength (mg)	5	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Core tab w. (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Excipient 1 type	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Excipient 5 EF (%)	2.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 4 Extra (%)	4.00	2.00	2.00	3.00	3.00	3.00	2.00	2.00	2.00	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00	2.00	2.00
Excipient 6 (%)	1.50	1.00	1.50	1.25	1.25	1.25	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.50	1.50
%Wat./intr	35.00	34.99	34.99	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
%Ext.wat./intr	10.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
gran. sieve μm	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016
Lub.t (min)	3	1	3	~2	~2	~2	1	1	3	3	1	1	3	3	1	1
Punch (mm)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Weight Min (mg)	158.6	158.0	158.0	157.9	157.9	157.8	157.8	157.7	157.7	157.6	157.6	157.6	157.5	157.5	157.4	157.4
Weight Max (mg)	161.4	161.4	161.4	161.4	161.4	161.4	161.3	161.3	161.3	161.3	161.3	161.3	161.3	161.3	161.3	161.3
Thickness Min (mm)	3.24	3.53	3.32	3.68	3.46	3.40	3.72	3.42	3.63	3.44	3.46	3.34	3.68	3.45	3.70	3.47
Thickness Max (mm)	3.28	3.62	3.48	3.70	3.53	3.43	3.73	3.43	3.65	3.45	3.47	3.36	3.69	3.46	3.72	3.48
DT (min)	4.83	3.00	12.60	3.00	2.92	6.75	0.92	3.08	1.33	4.42	1.42	3.68	1.30	4.33	1.08	4.00

**Πίνακας 4.13** Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων (συνέχεια)

Lot	lot 7-C-20			lot 7-D-20				Lot 8-E-20	Lot 8-A-20					Lot 8-B-20			
Trial	Trial 7-C-LT2-20-1	Trial 7-C-LT2-20-2	Trial 7-C-LT2-20-3	Trial 7-D-LT1-20-1	Trial 7-D-LT1-20-2	Trial 7-D-LT2-20-1	Trial 7-D-LT2-20-2	Trial 8-E-20	Trial 8-A-LT1-20-1	Trial 8-A-LT1-20-2	Trial 8-A-LT1-20-3	Trial 8-A-LT2-20-1	Trial 8-A-LT2-20-2	Trial 8-B-LT1-20-1	Trial 8-B-LT1-20-2	Trial 8-B-LT2-20-1	Trial 8-B-LT2-20-2
Compression force (N)	100N	150N	200N	100N	150N	100N	150N	125N	100N	150N	190N	100N	150N	100N	150N	100N	150N
Strength (mg)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Core tab w. (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Excipient 1 type	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Excipient 5 EF (%)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 4 Extra (%)	2.00	2.00	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00	3.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Excipient 6 (%)	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.25	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
%Wat./intr	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
%Ext.wat./intr	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
gran. sieve μm	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016
Lub.t (min)	3	3	3	1	1	3	3	~2	1	1	1	3	3	1	1	3	3
Punch (mm)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Weight Min (mg)	157.3	157.3	157.3	157.2	157.2	157.1	157.1	157.0	157.0	159.6	160.0	159.8	161.8	159.2	162.7	162.2	160.4
Weight Max (mg)	161.3	161.3	161.3	161.3	161.3	161.3	161.3	161.3	161.3	161.2	160.7	160.7	162.7	159.7	163.0	163.0	161.0
Thickness Min (mm)	3.55	3.41	3.39	3.62	3.41	3.60	3.40	3.50	3.78	3.52	3.40	3.69	3.49	3.60	3.50	3.59	3.46
Thickness Max (mm)	3.56	3.42	3.41	3.63	3.42	3.61	3.41	3.52	3.80	3.53	3.42	3.70	3.51	3.62	3.51	3.61	3.48
DT (min)	1.92	5.58	9.58	1.83	6.08	2.42	6.67	2.75	0.92	4.67	9.00	0.92	4.22	1.17	3.33	1.25	2.92

**Πίνακας 4.13** Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων (συνέχεια)

Lot	Lot 8-C-20						Lot 8-D-20				Lot 9-B-5						Lot 9-C-5
Trial	Trial 8-C-LT1-20-1	Trial 8-C-LT1-20-2	Trial 8-C-LT1-20-3	Trial 8-C-LT2-20-1	Trial 8-C-LT2-20-2	Trial 8-C-LT2-20-3	Trial 8-D-LT1-20-1	Trial 8-D-LT1-20-2	Trial 8-D-LT2-20-1	Trial 8-D-LT2-20-2	Trial 9-B-LT1-5-1	Trial 9-B-LT1-5-2	Trial 9-B-LT1-5-3	Trial 9-B-LT2-5-1	Trial 9-B-LT2-5-2	Trial 9-B-LT2-5-3	Trial 9-C-LT1-5-1
Compression force (N)	100N	130N	150N	100N	150N	200N	100N	150N	100N	150N	80N	100N	120N	80N	100N	120N	80N
Strength (mg)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	5	5	5	5	5	5	5
Core tab w. (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (µm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Excipient 1 type	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
Excipient 5 EF (%)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 4 Extra (%)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	2.00
Excipient 6 (%)	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.50
%Wat./intr	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00
%Ext.wat./intr	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
gran. sieve µm	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016
Lub.t (min)	1	1	1	3	3	3	1	1	3	3	1	1	1	3	3	3	1
Punch (mm)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Weight Min (mg)	161.4	160.7	159.1	159.4	162.4	160.9	159.4	160.9	159.7	162.1	158.4	158.9	161.0	159.5	159.0	159.0	160.6
Weight Max (mg)	164.0	161.4	160.4	160.2	166.0	162.2	160.3	162.1	160.6	163.0	160.3	160.1	164.5	162.9	164.4	159.7	163.1
Thickness Min (mm)	3.74	3.45	3.43	3.57	3.48	3.36	3.61	3.43	3.58	3.48	3.47	3.28	3.36	3.43	3.32	3.29	3.50
Thickness Max (mm)	3.75	3.46	3.45	3.58	3.49	3.38	3.62	3.45	3.60	3.49	3.49	3.34	3.40	3.5	3.38	3.32	3.53
DT (min)	0.87	4.00	4.50	1.25	4.92	8.67	1.17	4.58	1.75	5.50	1.23	5.10	6.38	2.45	3.75	6.35	2.20



**Πίνακας 4.13** Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων (συνέχεια)

Lot	Lot 9-C-20				Lot 9-K-5						Lot 9-M-5				Lot 10-K-5		
Trial	Trial 9-C-LT1-5-2	Trial 9-C-LT1-5-3	Trial 9-C-LT2-5-1	Trial 9-C-LT2-5-2	Trial 9-K-LT1-5-1	Trial 9-K-LT1-5-2	Trial 9-K-LT1-5-3	Trial 9-K-LT2-5-1	Trial 9-K-LT2-5-2	Trial 9-K-LT2-5-3	Trial 9-M-LT1-5-1	Trial 9-M-LT1-5-2	Trial 9-M-LT2-5-1	Trial 9-M-LT2-5-2	Trial 10-K-LT1-5-1	Trial 10-K-LT1-5-2	Trial 10-K-LT1-5-3
Compression force (N)	100N	120N	80N	100N	80N	100N	140N	80N	100N	120N	80N	100N	80N	100N	80N	100N	130N
Strength (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Core tab w. (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (µm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Excipient 1 type	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Excipient 5 EF (%)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 4 Extra (%)	2.00	2.00	2.00	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 6 (%)	1.50	1.50	1.50	1.50	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.50	1.50	1.50	1.50	1.00	1.00	1.00
%Wat./intr	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00	28.50	28.50	28.50
%Ext.wat./intr	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	8.36	8.36	8.36
gran. sieve µm	1016	1016	1016	1016	813	813	813	813	813	813	813	813	813	813	813	813	813
Lub.t (min)	1	1	3	3	1	1	1	3	3	3	1	1	3	3	1	1	1
Punch (mm)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Weight Min (mg)	161.2	159.6	160.7	160.8	158.8	158.8	160.6	161.3	160.6	158.7	158.8	160.2	162.2	159.1	160.1	160.3	158.2
Weight Max (mg)	164.4	160.8	163.8	162.9	160.1	161.4	162.8	162.4	162.7	160.9	159.7	160.9	163.8	161.6	161.8	161.8	159.8
Thickness Min (mm)	3.40	3.32	3.41	3.29	3.51	3.36	3.30	3.51	3.4	3.3	3.47	3.39	3.52	3.35	3.55	3.44	3.28
Thickness Max (mm)	3.43	3.33	3.43	3.32	3.52	3.39	3.34	3.54	3.42	3.32	3.48	3.41	3.52	3.41	3.57	3.46	3.3
DT (min)	6.12	8.23	2.22	6.02	1.00	4.05	7.47	1.75	3.73	7.70	1.68	5.13	2.55	5.02	1.13	3.67	8.20

**Πίνακας 4.13** Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων (συνέχεια)

Lot	Lot 10-K-5			Lot 10-M-5						Lot 11-A-5	Lot 11-C-5					Lot 12-A-5	
Trial	Trial 10-K-LT2-5-1	Trial 10-K-LT2-5-2	Trial 10-K-LT2-5-3	Trial 10-M-LT1-5-1	Trial 10-M-LT1-5-2	Trial 10-M-LT1-5-3	Trial 10-M-LT2-5-1	Trial 10-M-LT2-5-2	Trial 10-M-LT2-5-3	Trial 11-A-LT1-5-1	Trial 11-C-LT1-5-1	Trial 11-C-LT1-5-2	Trial 11-C-LT1-5-3	Trial 11-C-LT2-5-1	Trial 11-C-LT2-5-2	Trial 12-A-LT1-5-1	Trial 12-A-LT1-5-2
Compression force (N)	80N	100N	120N	80N	100N	120N	80N	100N	120N	130N	120N	50N	100N	50N	100N	50N	50N
Strength (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Core tab w. (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Excipient 1 type	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	B
Excipient 5 EF (%)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 4 Extra (%)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 6 (%)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.00	1.00
%Wat./intr	28.50	28.50	28.50	28.50	28.50	28.50	28.50	28.50	28.50	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	57.17	57.17
%Ext.wat./intr	8.36	8.36	8.36	8.36	8.36	8.36	8.36	8.36	8.36	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	9.53	9.53
gran. sieve μm	813	813	813	813	813	813	813	813	813	850	850	850	850	850	850	600	600
Lub.t (min)	3	3	3	1	1	1	3	3	3	1	1	1	1	3	3	1	1
Punch (mm)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	7	8.6 x 6.0
Weight Min (mg)	159.6	161.4	159.8	160.2	161.1	159.8	159.1	162.1	158.8	158.7	158.0	158.1	158.2	156.4	158.9	159.8	158.4
Weight Max (mg)	163.4	162.4	161.5	160.9	162.3	161.1	159.7	163.3	160.7	161.1	162.0	160.2	162.8	161.3	162.8	161.1	162.3
Thickness Min (mm)	3.54	3.43	3.33	3.52	3.40	3.34	3.48	3.44	3.32	3.50	3.48	3.86	3.63	3.81	3.42	3.40	3.72
Thickness Max (mm)	3.58	3.46	3.36	3.55	3.44	3.36	3.49	3.46	3.34	3.52	3.52	3.91	3.64	3.85	3.47	3.44	3.78
DT (min)	1.17	4.20	7.77	1.85	6.22	9.53	3.17	3.45	8.75	1.25	1.58	0.27	0.75	0.23	2.17	0.52	0.67

**Πίνακας 4.13** Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων (συνέχεια)

Lot	Lot 12-A-5			Lot 12-C-5					Lot 13-A-5				Lot 13-C-5		
Trial	Trial 12-A-LT1-5-3	Trial 12-A-LT2-5-1	Trial 12-A-LT2-5-2	Trial 12-C-LT1-5-1	Trial 12-C-LT1-5-1	Trial 12-C-LT1-5-2	Trial 12-C-LT2-5-1	Trial 12-C-LT2-5-2	Trial 13-A-LT1-5-1	Trial 13-A-LT1-5-2	Trial 13-A-LT1-5-3	Trial 13-A-LT1-5-4	Trial 13-C-LT1-5-1	Trial 13-C-LT1-5-2	Trial 13-C-LT1-5-1
Compression force (N)	100N	50N	100N	-	50N	100N	50N	100N	40N	70N	100N	100N	40N	70N	100N
Strength (mg)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Core tab w. (mg)	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160	160
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	DC	DC	DC	DC	DC	DC	DC
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3	~3
Excipient 1 type	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
Excipient 5 EF (%)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Excipient 4 Extra (%)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
Excipient 6 (%)	1.00	1.00	1.00	1.50	1.50	1.50	1.50	1.50	1.00	1.00	1.00	1.00	1.50	1.50	1.50
%Wat./intr	57.17	57.17	57.17	57.17	57.17	57.17	57.17	57.17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
%Ext.wat./intr	9.53	9.53	9.53	9.53	9.53	9.53	9.53	9.53	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
gran. sieve μm	600	600	600	600	600	600	600	600	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lub.t (min)	1	3	3	1	1	1	3	3	1	1	1	1	1	1	1
Punch (mm)	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	7	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	7	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0	8.6 x 6.0
Weight Min (mg)	159.1	162.6	157.6	158.1	157.2	156.7	158.9	158.4	159.2	N/A	159.8	159.8	163.3	N/A	160.1
Weight Max (mg)	161.3	167.7	159.0	162.1	159.6	159.0	161.7	162.2	165.2	N/A	161.2	161.2	166	N/A	160.4
Thickness Min (mm)	3.39	3.71	3.34	3.42	3.65	3.35	3.66	3.32	3.71	N/A	3.49	3.49	3.76	N/A	3.52
Thickness Max (mm)	3.45	3.72	3.36	3.44	3.66	3.37	3.69	3.39	3.75	N/A	3.52	3.52	3.81	N/A	3.53
DT (min)	1.50	0.23	2.47	1.85	0.50	3.67	0.28	3.72	0.25	N/A	0.83	0.83	0.22	N/A	0.95

**Πίνακας 4.13** Σύνοψη των εκτιμώμενων παραμέτρων (συνέχεια)

Lot	Lot 14-20				Lot 14-15		Lot 15-5			Lot 16-5	Lot 17-5	Lot 18-5		Lot 19-5
Trial	Trial 14-20-1	Trial 14-20-2	Trial 14-20-3	Trial 14-20-4	Trial 14-15-1	Trial 14-15-2	Trial 15-5-1	Trial 15-5-2	Trial 15-5-3	Trial 16HH-5-1	Trial 17HH-5-1	Trial 18HH-5-1	Trial 18HH-2 20mg-	Trial 19HH 20mg-
Compression force (N)	60N	80N	100N	120N	40N	60N	60N	65N	70N	-	-	-	-	120N
Strength (mg)	20	20	20	20	15	15	5	5	5	5	5	20	20	20
Core tab w. (mg)	152	152	152	152	114	114	152	152	152	152	152	152	152	152
Man. proc.	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG	WG
API d90 (μm)	~3	~3	~3	~3	~4	~4	~3	~3	~3	7.9	215	215	215	215
Excipient 1 type	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Excipient 5 EF (%)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	7.00	7.00	7.00	10.00	3.50	3.50	3.50	5.00
Excipient 4 Extra (%)	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
Excipient 6 (%)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.00	1.00	1.00	1.00
%Wat./intr	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
%Ext.wat./intr	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
gran. sieve μm	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1016	1016	1016	1016	1016
Lub.t (min)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	10	10	10	1
Punch (mm)	8.6 x6.0	8.6 x6.0	8.6 x6.0	8.6 x6.0	7.6x3.8	7.6x3.8	8.6x6.0	8.6x6.0	8.6x6.0	8.6x6.0	8.6x6.0	8.6x6.0	8.6x6.0	8.6x6.0
Weight Min (mg)	151.0	151.7	150.8	151.4	112.8	113.0	151.0	151.6	151.4	151.4	151.8	147.3	149.3	150.9
Weight Max (mg)	152.1	152.6	151.9	152.3	116.0	115.3	152.8	152.7	153.4	152.6	152.4	154.8	155.1	158.2
Thickness Min (mm)	3.39	3.29	3.20	3.22	2.70	2.55	3.31	3.26	3.28	3.28	3.23	3.19	3.19	3.21
Thickness Max (mm)	3.44	3.32	3.22	3.27	2.72	2.58	3.34	3.28	3.3	3.3	3.24	3.25	3.28	3.34
DT (min)	0.88	2.83	5.33	7.67	0.28	2.00	3.75	11.63	9.63	11'58"	4'50"	5.21	5.04	6.15

Συνοψίζονται περιγραφικά οι παρακάτω συντομεύσεις:

- Core tab w. (mg): Βάρος πυρήνα δισκίου
- Punch (mm): Έμβολο
- Weight Min (mg): Ελάχιστο Βάρος
- Weight Max (mg): Μέγιστο Βάρος
- Thickness Min (mm): Ελάχιστο Πάχος
- Thickness Max (mm): Μέγιστο Πάχος
- DT (min): Χρόνος αποσάθρωσης (Disintegration time)

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, η βελτιστοποίηση της σύνθεσης και της διαδικασίας δεν ήταν μια πολύ απαιτητική εργασία, καθώς η φαρμακευτική ουσία εμφανίζει χαμηλή αναλογία δόσης προς διαλυτότητα και απελευθερώνεται εύκολα από τη δοσολογική μορφή. Εκτός από τις προσεγγίσεις άμεσης συμπίεσης, πρακτικά όλες οι προσπάθειες υγρής κοκκοποίησης κατέληξαν σε σκόνες και δισκία ελεύθερης ροής με κατάλληλα χαρακτηριστικά αποσύνθεσης και σκληρότητας, τα οποία απελευθέρωσαν τη φαρμακευτική ουσία ποσοτικά και γρήγορα.

Παρόλα αυτά, διεξήχθη ένας σημαντικός αριθμός πειραμάτων για την αξιολόγηση της απόδοσης του προϊόντος και της διαδικασίας και για τη διασφάλιση της ευκολίας κατασκευής. Οι κύριες προσπάθειες ανάπτυξης και τα σχετικά συμπεράσματα παρουσιάζονται παρακάτω.

Οι **δοκιμές 1 έως 4** είναι προκαταρκτικές δοκιμές εφικτότητας, που διερευνούν τη δυνατότητα για σύνθεση ανάλογη με τη δόση για όλες τις περιεκτικότητες. Αυτές οι προσπάθειες περιελάμβαναν επίσης προσπάθειες με άμεση συμπίεση και την αξιολόγηση πρόσθετων βαθμών συνδετικού (έκδοχο 5) και ενός εναλλακτικού αποσαθρωτικού (έκδοχο 3). Αν και τα χαρακτηριστικά ποιότητας του δισκίου ήταν αποδεκτά όσον αφορά τη σκληρότητα και την αποσύνθεση, η ροή των DC μιγμάτων ήταν προβληματική, με αποτέλεσμα η ανάπτυξη να προχωρήσει εστιάζοντας στη διαδικασία υγρής κοκκοποίησης. Επιπλέον, η σύγκριση των βαθμών του εκδόχου 5 που προορίζονται για υγρή κοκκοποίηση αποκάλυψε ότι η υιοθέτηση του χαμηλότερου βαθμού ιξώδους, δηλ. του EF ήταν ευεργετική για το παρασκεύασμα υγρού συνδετικού υλικού και την υγρή κοκκοποίηση αυτή καθεαυτή.

Η **δοκιμή 5** της σειράς περιγράφει ένα σχέδιο που συνδυάζει συστατικά σκευάσματος και παραμέτρους επεξεργασίας που εστιάζει στη δύναμη των 5 mg που περιλαμβάνει την ελάχιστη αναλογία του υδατοδιαλυτού API. Αυτό θα παρείχε μια πιο

αποτελεσματική αρχική μελέτη του πυρήνα του tablet. Επιπλέον, από αυτή τη δοκιμή και μετά υιοθετήθηκε η τελική διαμόρφωση σε σχέση με την αναλογικότητα της δόσης, δηλαδή επιλέγοντας το ίδιο βάρος δισκίου για όλες τις περιεκτικότητες εκτός από τα 15 mg, τα οποία παρέμειναν αναλογικά με τα 20 mg. Το συγκεκριμένο σύνολο δοκιμών υιοθέτησε υψηλή αναλογία συνδετικού υλικού (5%) σε συνδυασμό με διάφορα επίπεδα εξωκοκκώδους αποσαθρωτικού (2 και 4%) και λιπαντικού (1 και 1,5%), που μελετήθηκαν σε δύο χρόνους λίπανσης και διάφορες δυνάμεις συμπίεσης. Η % αναλογία νερού προς την ενδοκοκκώδη φάση ήταν 45% συνολικά, διαιρεμένη σε 35% για την παρασκευή του υγρού κοκκοποίησης και 10% ως πρόσθετο υγρό κοκκοποίησης.

Έτσι εξήχθησαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Το υγρό κοκκοποίησης με υψηλή αναλογία συνδετικού είναι εφικτό, ωστόσο το ιξώδες ήταν υψηλότερο σε σύγκριση με τις επόμενες δοκιμές. Αυτό λήφθηκε σημαντικά υπόψη προκειμένου να υπάρξει ευκολία στην προετοιμασία. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο ότι ακόμη και σε μια τέτοια συγκέντρωση το συνδετικό υγρό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για μια συνηθισμένη παρασκευή.
- Η συνολική ποσότητα υγρού συνδετικού υλικού ήταν επαρκής για να παρέχει ένα καλά κοκκοποιημένο μείγμα. Η προσθήκη επιπλέον υγρού δεν οδήγησε σε υπερκοκκοποίηση υλικού, αποκαλύπτοντας τη στιβαρότητα της σύνθεσης όταν γίνονται τέτοιου είδους παρεμβάσεις.
- Ο χρόνος λίπανσης δεν άλλαξε σημαντικά τον χρόνο αποσύνθεσης, όταν άλλαξε από 1 σε 3 λεπτά.
- Ο μόνος παράγοντας που επηρέασε τον χρόνο αποσύνθεσης ήταν η σκληρότητα του δισκίου, κάτι που δείχνει ότι η δύναμη συμπίεσης οδηγεί σε αυξημένα DTs, κάτι που είναι λογικό, με βάση την προηγούμενη εμπειρία. Αξίζει να αναφέρουμε ότι το DT δεν ξεπέρασε τα 7 λεπτά για καμία από τις θεραπείες, ακόμη και σε ακραίες τιμές σκληρότητας ~ 200 Nt, οι οποίες είναι πολύ υψηλές για δισκία αυτού του βάρους.
- Η δοκιμή Trial 5-C-LT2-5 των 5mg αντιπροσωπεύει έναν συνδυασμό της χειρότερης περίπτωσης όσον αφορά τη δυναμική της απελευθέρωσης, σε ένα εύλογο εύρος τιμών σκληρότητας, συνδυάζοντας:
  - i. Υψηλό επίπεδο συνδετικού υλικού
  - ii. Χαμηλότερο επίπεδο αποσύνθεσης
  - iii. Υψηλό επίπεδο λιπαντικού και παρατεταμένος χρόνος λίπανσης
  - iv. Υψηλή σκληρότητα

- v. Αυτή η δοκιμή δοκιμάστηκε για απελευθέρωση και βρέθηκε ότι συμμορφώνεται με την προδιαγραφή  $Q=85\%$  στα 15 λεπτά, δείχνοντας ότι η σύνθεση είναι στιβαρή ως προς τη διάλυση. Αυτό μετρίασε τον κίνδυνο για τις επόμενες δοκιμές, παρέχοντας ένα καλό επίπεδο διασφάλισης για το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό ποιότητας.
- Η συμπεριφορά των μιγμάτων κατά τη συμπίεση ήταν εξαιρετική. Δεν παρατηρήθηκαν προβλήματα σε σχέση με τον πιθανό διαχωρισμό των κόκκων, αν και χρησιμοποιήθηκε μέτριο μέγεθος κόσκινου για το μέγεθος των κόκκων (1016  $\mu\text{m}$ ).
- Σε γενικές γραμμές, αυτό το σύνολο δοκιμών αποκάλυψε, μια χωρίς προβλήματα, στιβαρή κατασκευή ως προς την σύνθεση και τις αλλαγές στη διαδικασία. Τα πειράματα της σύνθεσης συνέχισαν να αξιολογούν περαιτέρω την ανθεκτικότητα στις σκόπιμες αλλαγές.

Η **δοκιμαστική σειρά 6** είναι πρακτικά μια αξιολόγηση των θεραπειών της σειράς 5, που διαφέρουν ως προς το επίπεδο του συνδετικού υλικού και μειώνονται από 5 σε 2%. Τα γενικά συμπεράσματα είναι παρόμοια. Εμφανίστηκαν καλά κοκκοποιημένα μίγματα παρά τη μείωση του συνδετικού. Αυτό αποκάλυψε ότι η διαδικασία είναι ανθεκτική σε ένα αρκετά μεγάλο εύρος του ποσοστού του συνδετικού μεταξύ 2 – 5%.

Οι σειρές **δοκιμών 7 και 8** επικεντρώθηκαν στην περιεκτικότητα των 20 mg, με βάση τις γνώσεις των προηγούμενων δοκιμών. ο σκοπός ήταν να αξιολογηθεί η συμπεριφορά των συνθέσεων που περιλαμβάνουν το υδατοδιαλυτό API έναντι της μείωσης του έκδοχου χαλάρωσης (έκδοχο 2), το οποίο είναι αδιάλυτο, αλλά αποκτά ορισμένες αποσπαστικές ιδιότητες, ενώ μπορεί να απορροφήσει νερό κατά την υγρή κοκκοποίηση και να «σταθεροποιήσει» τη διαδικασία. Οι δύο σειρές διαφέρουν στην παρασκευή του υγρού κοκκοποίησης και συγκεκριμένα στην αναλογία του νερού που χρησιμοποιείται για το υγρό δέσμευσης έναντι του πρόσθετου (40+5% για τη δοκιμή 7 και 40+0% για τη δοκιμή 8).

Εξήχθησαν τα ακόλουθα συμπεράσματα:

- Η κοκκοποίηση ήταν ομαλή χωρίς τάση υπερκοκκοποίησης, αν και οι δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο συνδετικού 5%, σε συνδυασμό με υψηλή αναλογία υδατοδιαλυτού API και υψηλές ποσότητες υγρού που προστέθηκαν. Αυτό ήταν ενδεικτικό της σύνθεσης και της ευρωστίας της διαδικασίας σε σχέση με την υποκατάσταση του εκδόχου 2 από τη φαρμακευτική ουσία σε όλες τις

περιεκτικότητες των 5, 10 και 20 mg. Τα 15 mg δεν συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την άσκηση καθώς είναι αναλογικά της δόσης των 20 mg.

- Η εφαρμογή μεγαλύτερων αναλογιών νερού για την παρασκευή του υγρού κοκκοποίησης οδήγησε σε διαλύματα δέσμευσης με χαμηλότερο ιξώδες για την ίδια περιεκτικότητα σε συνδετικό υλικό, το οποίο είναι γενικά πιο εύκολο στη χρήση.
- Οι χρόνοι αποσύνθεσης ήταν παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν για τις δοκιμές των 5 mg. Ελαφρώς παρατεταμένες DTs παρατηρήθηκαν μόνο για τις ακραίες τιμές σκληρότητας ~ 200 Nt, κάτι που είναι λογικό καθώς προστίθεται το API αντί για μικροκρυσταλλική κυτταρίνη. Ωστόσο, κάτω από τη μάλλον υψηλή σκληρότητα των 150 Nt, οι χρόνοι αποσύνθεσης ήταν παρόμοιοι με την προηγούμενη σειρά.
- Η απελευθέρωση της φαρμακευτικής ουσίας ήταν γρήγορη και ποσοτική από αυτές τις παρτίδες. Η σειρά 7 αντιπροσώπευε τη χειρότερη περίπτωση λόγω του αυξημένου υγρού κοκκοποίησης. Από αυτές τις σειρές οι ακόλουθες θεραπείες δοκιμάστηκαν για απελευθέρωση:
  - i. Η δοκιμή Trial 7-C-LT2-20-3 200N των 20mg: συνδυάζει χαμηλό αποσυνθετικό, υψηλό λιπαντικό, αυξημένο χρόνο λίπανσης και εξαιρετική σκληρότητα, ενώ αντιστοιχεί σε στάδιο κοκκοποίησης που εκτελείται με την μέγιστη περιεκτικότητα σε συνδετικό υλικό και ποσότητα υγρού. Ο χρόνος αποσύνθεσης για αυτή τη σύνθεση είναι ελαφρώς υψηλότερος στα 9 λεπτά, ο οποίος συμμορφώνεται με τις προδιαγραφές των δισκίων πυρήνα. Αυτό καταγράφηκε κατά το πείραμα της διάλυσης καθώς η απελευθέρωση κατά τη διάρκεια των 5 και 10 λεπτών ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με άλλες δοκιμές (25 και 66% αντίστοιχα). Ωστόσο, μετά από 15 λεπτά η απελευθέρωση ήταν στο 90% αποδεικνύοντας τη στιβαρότητα της σύνθεσης σε σχέση με την απελευθέρωση για τα 20 mg επίσης.
  - ii. Η δοκιμή Trial 8-E-20 125N των 20mg: είναι μια επεξεργασία που αντιπροσωπεύει το κεντρικό σημείο του συγκεκριμένου σχεδίου, με ενδιάμεσες τιμές για το επίπεδο αποσύνθεσης και λιπαντικού, τον χρόνο λίπανσης και τη σκληρότητα. Η DT ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από 3 λεπτά και η απελευθέρωση μετά από 5, 10 και 15 λεπτά ήταν 68, 91 και 97% αντίστοιχα.



- iii. Η δοκιμή Trial 8-B-LT1-20-1 100N των 20mg: αντιπροσωπεύει το αντίθετο άκρο, όπου τα υψηλά επίπεδα αποσύνθεσης συνδυάζονται με χαμηλό λιπαντικό, σύντομους χρόνους λίπανσης και τη χαμηλότερη από την πιο υποσχόμενη σκληρότητα, δηλαδή 100N. Ο χρόνος αποσύνθεσης μειώθηκε στο ~ 1 λεπτό και η απελευθέρωση ξεπέρασε το 85% ακόμη και μετά από 5 λεπτά δοκιμής.
- Η ίδια άσκηση εκτελέστηκε για τη δοκιμαστική σειρά 8 η οποία ήταν ελαφρώς λιγότερο κοκκοποιημένη, με πολύ παρόμοια αποτελέσματα:
  - i. Η δοκιμή Trial 8-C-LT2 20-3 200N των 20mg: συνδυάζει χαμηλό αποσυνθετικό, υψηλό λιπαντικό, αυξημένο χρόνο λίπανσης και εξαιρετική σκληρότητα, ενώ αντιστοιχεί σε στάδιο κοκκοποίησης που εκτελείται με μέγιστη περιεκτικότητα σε συνδετικό υλικό και αρκετά υψηλή ποσότητα υγρού. Ο χρόνος αποσύνθεσης για αυτή τη σύνθεση είναι μικρότερος από 9 λεπτά, ο οποίος συμμορφώνεται με τις προδιαγραφές των δισκίων πυρήνα. Αυτό καταγράφηκε κατά τη διάλυση καθώς η απελευθέρωση κατά τη διάρκεια των 5 και 10 λεπτών ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με άλλες δοκιμές (18 και 64% αντίστοιχα). Ωστόσο, μετά από 15 λεπτά η απελευθέρωση ήταν στο 90% αποδεικνύοντας τη στιβαρότητα της σύνθεσης σε σχέση με την απελευθέρωση για τα 20 mg επίσης.
  - ii. Η δοκιμή Trial 8-C-LT2 20-2 150N των 20mg: η ίδια επεξεργασία με την προηγούμενη, όταν συμπίεστηκε στους ~ 150 N, απελευθέρωσε γρήγορα τη φαρμακευτική ουσία. Το DT ήταν ελαφρώς χαμηλότερο από 4 λεπτά και η απελευθέρωση μετά από 5, 10 και 15 λεπτά ήταν 72, 94 και 97% αντίστοιχα.

Το προαναφερθέν σύνολο δοκιμών μετρίασε τους ακόλουθους κινδύνους:

- *Κίνδυνοι που σχετίζονται με τη διαδικασία παραγωγής:*
  - i. Το στάδιο της υγρής κοκκοποίησης αποδείχθηκε εξαιρετικά ανθεκτικό σε επίπεδο συνδετικού υλικού και προσθήκη υγρού.
  - ii. Η συμπίεση αποδείχθηκε ισχυρή σε σχέση με τη δύναμη συμπίεσης, ανεξάρτητα από το επίπεδο αποσύνθεσης/λιπαντικού και τον χρόνο λίπανσης.
  - iii. Οι ιδιότητες ροής όλων των κοκκοποιημένων μιγμάτων ήταν εξαιρετικές. Αυτό απεικονίζεται επίσης από το μικρό εύρος τιμών ελάχιστου και μέγιστου βάρους των δισκίων πυρήνα.

- *Κίνδυνοι που σχετίζονται με τη συμπεριφορά του προϊόντος:*
  - i. Ο χρόνος αποσύνθεσης δεν ξεπέρασε τα 10 λεπτά για τους πυρήνες, σε ένα πολύ ευρύ φάσμα επεξεργασιών σύνθεσης και διεργασίας.
  - ii. Η απελευθέρωση σε HCl 0,1 συνδέεται με τη διάσπαση: σε περίπτωση αυξημένου DT, όπου αυτό αναδεικνύεται στα αρχικά διαστήματα απελευθέρωσης (5 και 10 λεπτά), το API απελευθερώνεται ποσοτικά στα 15 λεπτά.
  - iii. Ο χρόνος αποσύνθεσης πρακτικά καθοδηγείται από τη δύναμη συμπίεσης και σε μικρότερη έκταση από το χρόνο λίπανσης και την περιεκτικότητα λιπαντικού/αποσυνθετικού. Αυτό είναι ευεργετικό για τη διαδικασία, καθώς ένας μεμονωμένος παράγοντας διεργασίας έχει επιρροή και το CQA είναι ισχυρό και επαναλαμβανόμενο σε σχέση με τον συγκεκριμένο παράγοντα.

Η γνώση της διαδικασίας που αποκτήθηκε μέχρι αυτό το σημείο θεωρήθηκε επαρκής για τη συνέχιση μιας πιλοτικής μελέτης BE, συγκρίνοντας τις δοκιμές Trial L1 20 και Trial L2 20 έναντι του RLD και συγκεκριμένα της παρτίδας RLD 20mg 4B. Το αντικείμενο ήταν να συγκριθούν in vivo δύο δοκιμές με διαφορετικά χαρακτηριστικά απελευθέρωσης, προκειμένου να αξιολογηθεί η in vivo συμπεριφορά τέτοιων θεραπειών. Η παρτίδα Trial L2 20 συμπίεστηκε σε ακραίες δυνάμεις συμπίεσης με αποτέλεσμα την DT του πυρήνα ~ 12 – 13 λεπτών, έναντι των ~ 3 λεπτών της παρτίδας Trial L1 20. Η απελευθέρωση των πιλοτικών παρτίδων BE σε πολυμέσα έναντι του RLD παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 4.14** Προφίλ απελευθέρωσης βιο-παρτίδων μικρής κλίμακας (προϊόν δοκιμής) και προϊόντος βιοαναφοράς σε διάφορα μέσα διάλυσης

	Χρόνοι Διάλυσης				
	5'	10'	15'	30'	45'
0.1N HCl					
Trial L1 20	78.3	93.9	95.6	96.8	97.8
Trial L2 20	9.8	42.1	82.1	95.7	96.4
RLD 20mg 4B	85.2	96.1	99.3	101.7	102

Ph. Eur. phosphate buffer 6.8	5'	10'	15'	30'	45'
Trial L1 20	35.4	41.1	45.8	55.2	62.5
Trial L2 20	6.6	24.1	41.1	54.4	61.3
RLD 20mg 4B	13.4	17.4	21.5	31.6	40.2

Ph. Eur. phosphate buffer 4.5	5'	10'	15'	30'	45'
Trial L1 20	40.3	57.8	66.6	82.2	90.9
Trial L2 20	8.3	33.7	56.7	77.9	89.2
RLD 20mg 4B	54.2	68.4	80.0	93.5	96.3

H in vivo απόδοση των παρτίδων Trial L1 20 και Trial L2 20 έναντι του RLD δοκιμάστηκε σε μια τριπλή πιλοτική μελέτη βιοϊσοδυναμίας που πραγματοποιήθηκε σε 11 υγιή άτομα υπό συνθήκες νηστείας. Τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 4.15** Φαρμακοκινητικές παράμετροι της μελέτης του API σε βιοϊσοδυναμία Pilot παρτιδών σε κατάσταση νηστείας

Pharmacokinetic Parameters	Ratio, 90% Confidence Intervals, Intra-subject Variability and Decision		
	T1 (Trial L1 20)/ R (RLD 20mg 4B)		
	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI Lower	90% CI Upper
C <sub>max</sub>	99.63	91.01	106.52
AUC <sub>(0-t)</sub>	101.28	90.93	109.82
Pharmacokinetic Parameters	T2 (Trial L2 20)/ R (RLD 20mg 4B)		
	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI Lower	90% CI Upper
	Ratio of Geometric Means (%)	90% CI Lower	90% CI Upper
C <sub>max</sub>	98.94	90.93	107.07
AUC <sub>(0-t)</sub>	104.35	94.40	114.82

Από τα αποτελέσματα της βιοϊσοδυναμίας του Πίνακα 4.15 συμπεραίνεται ότι παρά τις διαφορές στη συμπεριφορά in vitro Πίνακας 4.14 η κλινική απόδοση της δοκιμασμένης σύνθεσης εμφάνισε παρόμοια ποσοστά απορρόφησης σε σύγκριση μεταξύ των ιδίων και

με την RLD. Αυτό συζητείται περαιτέρω στην ενότητα που περιγράφει τις ομοιότητες των διαφόρων δυνατοτήτων στα διάφορα μέσα.

Εν ολίγοις, είναι προφανές ότι παρτίδες με σημαντική διαφορά στην απελευθέρωση σε πολυμέσα διάλυσης θα παρουσιάσουν παρόμοια *in vivo* συμπεριφορά. Λαμβάνοντας υπόψη τη βιοϊσοδυναμία και για τις περιεκτικότητες των 20 και των 5 mg, η οποία πραγματοποιήθηκε με τις εμπορικές παρτίδες, είναι λογικό να υποστηριχθεί ότι τα 10 mg μπορούν να εξαιρεθούν με βάση τα αποτελέσματα των Pivotal Μελετών 20 και 5 mg, εφόσον η απελευθέρωση για τα 10 mg βρίσκεται μεταξύ της απελευθέρωσης των βιοπαρτίδων με προβλέψιμο και λογικό τρόπο (χαμηλότερο για 20 mg και υψηλότερο για 5 mg).

Αν και τα πειράματα μέχρι αυτό το σημείο αποκάλυψαν ανθεκτικές συνθέσεις και διαδικασίες, η συνολική άσκηση συνέχισε να αποκτά περαιτέρω γνώση για το προϊόν και τη διαδικασία.

Οι σειρές **δοκιμής 9 και 10** διερεύνησαν τη χρήση μιας εναλλακτικής ποιότητας Εκδόχου 1 παράλληλα με τροποποιήσεις των μικροκρυσταλλικών επιπέδων του ενδοκοκκώδους Εκδόχου 2 (έναντι του εξωκοκκώδους). Θεωρητικά, η αύξηση του ενδοκοκκώδους Εκδόχου 2 θα είχε ως αποτέλεσμα μη κοκκοποιημένα μείγματα, ειδικά για τη δοκιμαστική σειρά 10 όπου μια σημαντική αύξηση του ενδοκοκκώδους Εκδόχου 2 συνδυάζεται με χαμηλότερη προσθήκη υγρού κατά το στάδιο της υγρής κοκκοποίησης. Ωστόσο, η μακροσκοπική παρατήρηση αποκάλυψε καλά κοκκοποιημένα μείγματα, ενώ οι ιδιότητες ροής ήταν εξαιρετικές σε όλες τις περιπτώσεις. Οι χρόνοι αποσύνθεσης ήταν παρόμοιοι με προηγούμενες προσπάθειες, ενώ δοκιμάστηκαν κάποιες ειδικές θεραπείες για απελευθέρωση, που ήταν σε όλες τις περιπτώσεις περισσότερο από 85% μετά από 10 λεπτά απελευθέρωσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το επίπεδο αποσύνθεσης από αυτό το σημείο και μετά καθορίστηκε στο 2% για το εξωκοκκώδες Έκδοχο 4, καθώς βρέθηκε ότι υποστηρίζει τη διάσπαση των δισκίων χωρίς προβλήματα.

Σε παρόμοια προσέγγιση, οι σειρές **δοκιμών 11 και 12** αμφισβητούν περαιτέρω την επίδραση του υγρού κοκκοποίησης στο τελικό προϊόν, υιοθετώντας επίσης την τελική παραμετροποίηση του εξοπλισμού, όπου το στρογγυλό σχήμα αντικαταστάθηκε με ένα πιο φιλικό προς τον ασθενή επίμηκες. Η συμπεριφορά του προϊόντος και της διαδικασίας ήταν και πάλι παρόμοια με αυτές των προηγούμενων δοκιμών.

Η **δοκιμαστική σειρά 13** ήταν μια πρόσθετη προσπάθεια στη διαδικασία άμεσης συμπίεσης, όπου η μειωμένη κατασκευαστική ευκολία επιβεβαιώθηκε για άλλη μια φορά και η διαδικασία απορρίφθηκε και για την αντοχή των 5 mg.

Προς το τελικό στάδιο ανάπτυξης (**δοκιμή 14**) το βάρος του δισκίου ρυθμίστηκε με ακρίβεια στα 152 mg για την περιεκτικότητα των 20 mg έτσι ώστε να ανταποκρίνεται σε μια στρογγυλή τιμή των 114 mg για την περιεκτικότητα των 15 mg.

Οι **δοκιμαστικές σειρές 15** εκτελούνται για τη μελέτη της επίδρασης της πιθανής υπερλίπανσης στο DT, υιοθετώντας υψηλότερο επίπεδο λιπαντικού. Αποδείχθηκε ότι η συνολική επίδραση ήταν αμελητέα. Οι ακόλουθες δοκιμές πραγματοποιήθηκαν έτσι ώστε να δοθούν υποψήφιες συνθέσεις για την αμφισβήτηση της διακριτικής ισχύος της μεθόδου διάλυσης και η επιλεγμένη παρουσιάζεται στη σχετική ενότητα ανάπτυξης.

Οι **δοκιμαστικές σειρές 16-19** εκτελέστηκαν σε υψηλές δυνάμεις συμπίεσης και υψηλό σωματιδιακό μέγεθος D90. Οι δοκιμές αυτές δεν χρησιμοποιήθηκαν για περαιτέρω μελέτη.

Ως γενικό συμπέρασμα, διαπιστώθηκε ότι:

- Το προϊόν και η διαδικασία είναι εξαιρετικά στιβαρά στα ακόλουθα:
  - i. Συνδετικό περιεχόμενο μεταξύ 2 και 5%, επομένως οποιαδήποτε ενδιάμεση αναλογία θα μπορούσε να επιλεγεί για περαιτέρω κλιμάκωση.
  - ii. Αποσαθρωτικό επίπεδο μεταξύ 2 και 4% για το εξωκοκκώδες έκδοχο 4. Το χαμηλότερο επίπεδο που επιλέχθηκε σε συνδυασμό με την ίση αναλογία που χρησιμοποιήθηκε ενδοκοκκωδώς θα επιλεγεί με βάση τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν, καθώς και την προηγούμενη τεχνική.
  - iii. Επίπεδα λιπαντικού μεταξύ 1,0 και 1,5%. Ωστόσο επιλέγεται το 1,0% καθώς ήταν το ελάχιστο παρέχοντας συμπίεση χωρίς προβλήματα και χωρίς κανένα κόλλημα.
  - iv. Ποιότητες Εκδόχου 1 και αναλογίες Εκδόχου 2, καθώς και συνδετικό υγρό που προστίθεται σε αρκετά μεγάλο εύρος, αποκαλύπτοντας τη στιβαρότητα των συνολικών συνθέσεων.
  - v. Η δύναμη συμπίεσης όπως εκφράζεται από τη σκληρότητα του δισκίου. Αποδείχθηκε ότι η διάλυση ελέγχεται από την αποσύνθεση και η τελευταία ρυθμίζεται εύκολα με τη δύναμη συμπίεσης. Επιπρόσθετα τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* περιβάλλον τα δεδομένα αποκάλυψαν ότι σε τέτοιες αλλαγές υπάρχει εξαιρετική στιβαρότητα της σύνθεσης.

Η τελική σύνθεση επιλέχθηκε για την αξιολόγηση της διαδικασίας παραγωγής, υιοθετώντας μια γραμμική σύνθεση για τις διάφορες αντοχές. Η δυνατότητα κατασκευής των κόκκων και των δισκίων καθιερώθηκε μέχρι αυτό το σημείο με μια πολύ μεγάλη ποικιλία δοκιμών. Καθιερώθηκαν 3 σχέδια για τον προσδιορισμό της αλληλεπίδρασης των σημαντικότερων παραμέτρων.

Το **Σχέδιο 1** βασίζεται στη σειρά πειραμάτων **05 και 06** μελετώντας τη σχετική επίδραση του ενδοκοκκώδους συνδετικού, του εξωκοκκώδους αποσαθρωτικού, του λιπαντικού, του χρόνου λίπανσης και της σκληρότητας.

**Πίνακας 4.16** Παράγοντες, Επίπεδα και Απόκριση Σχεδίου 1.

Σχέδιο 1				
Παράγοντες		Επίπεδα		Απόκριση
		-	+	
		Χαμηλός	Υψηλός	Χρόνος αποσάρθρωσης DT (min)
A	Έκδοχο 5 EF (%)	2	5	
B	Έκδοχο 4 Extra (%)	2	4	
C	Έκδοχο 6 (%)	1	1.5	
D	Lub.t (min)	1	3	
E	Hardness (N)	100	150	

**Πίνακας 4.17** Θεραπείες διεργασίας του Σχεδίου 1, βασισμένο στις σειρές πειραμάτων 05 και 06 (Οι δοκιμές περιορίστηκαν σε δύναμη συμπίεσης των 100N και 150N)

LOT	Έκδοχο 5 EF (%)	Έκδοχο 4 Extra (%)	Έκδοχο 6 (%)	Lub.t (min)	Hardness (N)	DT (min)
Trial6-A-LT1-5-1	2	2	1	1	100	0.42
Trial6-A-LT1-5-2	2	2	1	1	150	1.65
Trial6-A-LT2-5-1	2	2	1	3	100	0.43
Trial6-A-LT2-5-2	2	2	1	3	150	1.93
Trial6-B-LT1-5-2	2	4	1	1	100	0.70
Trial6-B-LT1-5-5	2	4	1	1	150	1.95
Trial6-B-LT2-5-1	2	4	1	3	100	0.53
Trial6-B-LT2-5-2	2	4	1	3	150	3.25
Trial6-C-LT1-5-1	2	2	1.5	1	100	0.52
Trial6-C-LT1-5-3	2	2	1.5	1	150	2.58
Trial6-C-LT2-5-3	2	2	1.5	3	100	0.83
Trial6-C-LT2-5-4	2	2	1.5	3	150	3.50
Trial6-D-LT1-5-1	2	4	1.5	1	100	1.28
Trial6-D-LT1-5-2	2	4	1.5	1	150	2.73
Trial6-D-LT2-5-1	2	4	1.5	3	100	0.83
Trial6-D-LT2-5-2	2	4	1.5	3	150	4.83
Trial5-ALT1-5-1	5	2	1	1	100	0.75
Trial5-ALT1-5-2	5	2	1	1	150	2.67
Trial5-ALT2-5-1	5	2	1	3	100	0.88
Trial5-ALT2-5-2	5	2	1	3	150	2.70
Trial5-B-LT1-5-3	5	4	1	1	100	1.17
Trial5-B-LT1-5-4	5	4	1	1	150	3.83
Trial5-B-LT2-5-1	5	4	1	3	100	0.90
Trial5-B-LT2-5-2	5	4	1	3	150	2.98
Trial5-C-LT1-5-1	5	2	1.5	1	100	1.08
Trial5-C-LT1-5-4	5	2	1.5	1	150	5.67
Trial5-C-LT2-5-1	5	2	1.5	3	100	0.87
Trial5-C-LT2-5-2	5	2	1.5	3	150	3.75
Trial5-D-LT1-5-1	5	4	1.5	1	100	0.95
Trial5-D-LT1-5-2	5	4	1.5	1	150	2.17
Trial5-D-LT2-5-1	5	4	1.5	3	100	0.90
Trial5-D-LT2-5-2	5	4	1.5	3	150	3.87

## Response Surface Regression: DT (min) versus Έκδοχο 5 EF ; Έκδοχο 4 Extra Έκδοχο 6 (%); Lub. T (min); Hardness (N)

### Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Model	15	53,8221	3,5881	7,47	0,000
Linear	5	47,8039	9,5608	19,90	0,000
Έκδοχο 5 EF (%)	1	1,6110	1,6110	3,35	0,086
Έκδοχο 4 Extra (%)	1	0,2178	0,2178	0,45	0,510
Έκδοχο 6 (%)	1	2,8920	2,8920	6,02	0,026
Lub,t (min)	1	0,2556	0,2556	0,53	0,476
<b>Hardness (N)</b>	<b>1</b>	<b>42,8275</b>	<b>42,8275</b>	<b>89,12</b>	<b>0,000</b>
2-Way Interaction	10	6,0182	0,6018	1,25	0,332
Έκδοχο 5 EF (%) * Έκδοχο 4 Extra (%)	1	1,0658	1,0658	2,22	0,156
Έκδοχο 5 EF (%) * Έκδοχο 6 (%)	1	0,2556	0,2556	0,53	0,476
Έκδοχο 5 EF (%) * Lub,t (min)	1	1,0296	1,0296	2,14	0,163
Έκδοχο 5 EF (%) * Hardness (N)	1	0,3321	0,3321	0,69	0,418
Έκδοχο 4 Extra (%) * Έκδοχο 6 (%)	1	0,8192	0,8192	1,70	0,210
Έκδοχο 4 Extra (%) * Lub,t (min)	1	0,4418	0,4418	0,92	0,352
Έκδοχο 4 Extra (%) * Hardness (N)	1	0,0032	0,0032	0,01	0,936
Έκδοχο 6 (%) * Lub,t (min)	1	0,1176	0,1176	0,24	0,628
Έκδοχο 6 (%) * Hardness (N)	1	1,3861	1,3861	2,88	0,109
Lub,t (min) * Hardness (N)	1	0,5671	0,5671	1,18	0,293
Error	16	7,6890	0,4806		
Total	31	61,5111			

### Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0,693224	87,50%	75,78%	50,00%

### Coded Coefficients

Term	Effect	Coef	SE Coef	T-Value	P-Value
VIF					
Constant		1,972	0,123	16,09	0,000
Έκδοχο 5 EF (%)	0,449	0,224	0,123	1,83	0,086
1,00					
Έκδοχο 4 Extra (%)	0,165	0,082	0,123	0,67	0,510
1,00					
Έκδοχο 6 (%)	0,601	0,301	0,123	2,45	0,026
1,00					
Lub,t (min)	0,179	0,089	0,123	0,73	0,476
1,00					
Hardness (N)	2,314	1,157	0,123	9,44	0,000
1,00					
Έκδοχο 5 EF (%) * Έκδοχο 4 Extra (%)	-0,365	-0,183	0,123	-1,49	0,156
1,00					
Έκδοχο 5 EF (%) * Έκδοχο 6 (%)	-0,179	-0,089	0,123	-0,73	0,476
1,00					
Έκδοχο 5 EF (%) * Lub,t (min)	-0,359	-0,179	0,123	-1,46	0,163
1,00					
Έκδοχο 5 EF (%) * Hardness (N)	0,204	0,102	0,123	0,83	0,418
1,00					
Έκδοχο 4 Extra (%) * Έκδοχο 6 (%)	-0,320	-0,160	0,123	-1,31	0,210
1,00					
Έκδοχο 4 Extra (%) * Lub,t (min)	0,235	0,117	0,123	0,96	0,352
1,00					



Έκδοχο 4 Extra (%) * Hardness (N)	-0,020	-0,010	0,123	-0,08	0,936
1,00					
Έκδοχο 6 (%) * Lub,t (min)	0,121	0,061	0,123	0,49	0,628
1,00					
Έκδοχο 6 (%) * Hardness (N)	0,416	0,208	0,123	1,70	0,109
1,00					
Lub,t (min) * Hardness (N)	0,266	0,133	0,123	1,09	0,293
1,00					

## Regression Equation in Uncoded Units

$$DT \text{ (min)} = -2,94 + 0,712 \text{ Έκδοχο 5 EF (\%)} + 1,123 \text{ Έκδοχο 4 Extra (\%)} -$$

$$0,69 \text{ Έκδοχο 6 (\%)} - 0,813 \text{ Lub,t (min)} - 0,0143 \text{ Hardness (N)}$$

$$- 0,1217 \text{ Έκδοχο 5 EF (\%)} * \text{Έκδοχο 4 Extra (\%)} -$$

$$0,238 \text{ Έκδοχο 5 EF (\%)} * \text{Έκδοχο 6 (\%)} - 0,1196 \text{ Έκδοχο 5 EF (\%)} * \text{Lub,t (min)}$$

$$+ 0,00272 \text{ Έκδοχο 5 EF (\%)} * \text{Hardness (N)} - 0,640 \text{ Έκδοχο 4 Extra (\%)} * \text{Έκδοχο 6 (\%)}$$

$$+ 0,117 \text{ Έκδοχο 4 Extra (\%)} * \text{Lub,t (min)} - 0,00040 \text{ Έκδοχο 4 Extra (\%)} * \text{Hardness (N)}$$

$$+ 0,243 \text{ Έκδοχο 6 (\%)} * \text{Lub,t (min)} + 0,0333 \text{ Έκδοχο 6 (\%)} * \text{Hardness (N)} + 0,00532 \text{ Lub,t (min)} * \text{Hardness (N)}$$

## Fits and Diagnostics for Unusual Observations

Obs	DT (min)	Fit	Resid	Std Resid	
26	5,670	4,158	1,512	3,08	R
30	2,170	3,383	-1,213	-2,47	R

R Large residual

## Alias Structure

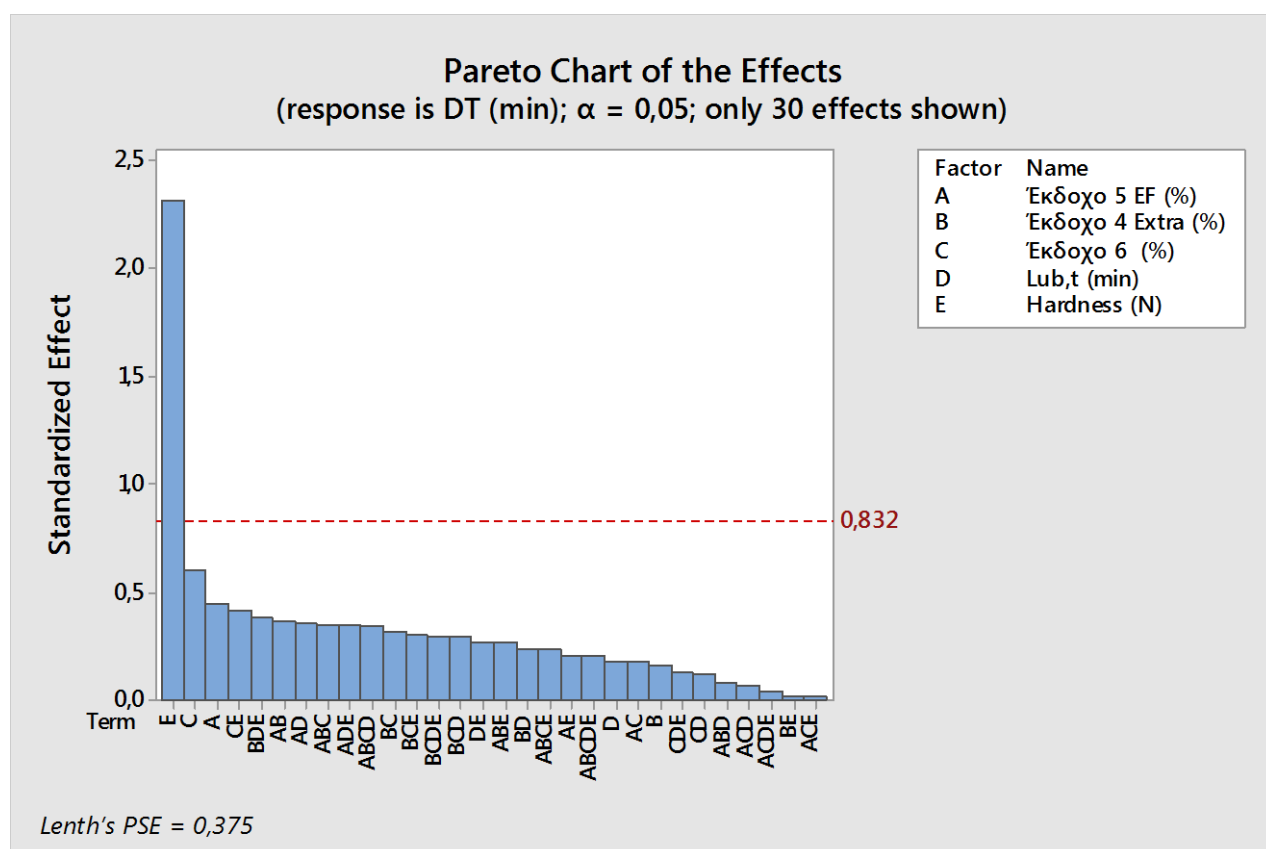
Factor Name

A	Έκδοχο 5 EF (%)
B	Έκδοχο 4 Extra (%)
C	Έκδοχο 6 (%)
D	Lub,t (min)
E	Hardness (N)

## Aliases

I  
 A  
 B  
 C  
 D  
 E  
 AB  
 AC  
 AD  
 AE  
 BC  
 BD  
 BE  
 CD  
 CE  
 DE  
 ABC  
 ABD

ABE  
ACD  
ACE  
ADE  
BCD  
BCE  
BDE  
CDE  
ABCD  
ABCE  
ABDE  
ACDE  
BCDE  
ABCDE



**Σχήμα 4.1** Γράφημα Pareto των δοκιμών 5 και 6 (Σχεδιο 1) με τους παράγοντες που επιδρούν ως προς το χρόνο αποσάθρωσης.

Από τον πίνακα ανάλυσης διασποράς προκύπτει ότι μόνο οι επιδράσεις του παράγοντα E δηλαδή της σκληρότητας είναι στατιστικά σημαντική (αφού  $p\text{-value} = 0,000$  αντίστοιχα μικρότερες από 0,05). Το ίδιο προκύπτει και για το διάγραμμα Pareto ( $\alpha=0,05$ )

[Ερμηνεία: όσες επιδράσεις είναι πάνω από την ευθεία 0,832 είναι στατιστικά σημαντικές σε  $\alpha=0,05$ ].

Ένας προσδιορισμός του μοντέλου:

### Response Surface Regression: DT (min) versus Hardness (N)

Regression Equation in Uncoded Units

$$DT \text{ (min)} = -3,813 + 0,04628 \text{ Hardness (N)}$$

Το μοντέλο πρόβλεψης παρότι μπορεί να θεωρείται «φτωχό» ως προς τους παράγοντες είναι ένα καλό πρώτο βήμα για να χρησιμοποιήσουμε το Σχέδιο 2 ως προς σημαντικότερους παράγοντες που αλληλεπιδρούν περισσότερο με την σκληρότητα. Λόγω της μεγάλης επίδρασης της δύναμης συμπίεσης οι υπόλοιποι παράγοντες «επισκιάζονται» από αυτόν τον παράγοντα διεργασίας. Επειδή θέλουμε να δώσουμε μεγαλύτερη ισχύ στην ένταση των επιδράσεων της σύνθεσης χρησιμοποιήσαμε στο επόμενο σχέδιο την μεγαλύτερη δύναμη.

Το **Σχέδιο 2** επικεντρώθηκε στην ισχύ των 20 mg και στην πιθανή επίδραση του υγρού κοκκοποίησης, που προκαλείται στο υψηλότερο επίπεδο συνδετικού 5%. Μελετήθηκαν επίσης οι υπόλοιποι παράγοντες του σχεδίου 1. Η μήτρα σχεδίασης παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

**Πίνακας 4.18** Παράγοντες, Επίπεδα και Απόκριση Σχεδίου 2.

Σχέδιο 2				
Παράγοντες		Επίπεδα		Απόκριση
		-	+	
		Χαμηλός	Υψηλός	Χρόνος αποσάρθρωσης DT (min)
A	Water to intra (%)	40	45	
B	Έκδοχο 4 Extra (%)	2	4	
C	Έκδοχο 6 (%)	1	1.5	
D	Lub.t (min)	1	3	
E	Hardness (N)	100	150	

**Πίνακας 4.19** Θεραπείες διεργασίας του Σχεδίου 2 βασισμένο στις σειρές πειραμάτων 07 και 08 (Οι δοκιμές περιορίστηκαν σε δύναμη συμπίεσης των 100N και 150N)

<b>Lot</b>	<b>Water to intra (%)</b>	<b>Έκδοχο 4 Extra (%)</b>	<b>Έκδοχο 6 (%)</b>	<b>Lub.t (min)</b>	<b>Hardness (N)</b>	<b>DT (min)</b>
Trial8-A-LT120-1	40	2	1	1	100	0.92
Trial8-A-LT120-2	40	2	1	1	150	4.67
Trial8-A-LT220-1	40	2	1	3	100	0.92
Trial8-A-LT2-20-2	40	2	1	3	150	4.22
Trial8-B-LT1-20-1	40	4	1	1	100	1.17
Trial8-B-LT1-20-2	40	4	1	1	150	3.33
Trial8-B-LT2-20-1	40	4	1	3	100	1.25
Trial8-B-LT2-20-2	40	4	1	3	150	2.92
Trial8-C-LT1-20-1	40	2	1.5	1	100	0.87
Trial8-C-LT1-20-3	40	2	1.5	1	150	4.50
Trial8-C-LT2-20-1	40	2	1.5	3	100	1.25
Trial8-C-LT2-20-2	40	2	1.5	3	150	4.92
Trial8-D-LT1-20-1	40	4	1.5	1	100	1.17
Trial8-D-LT1-20-2	40	4	1.5	1	150	4.58
Trial8-D-LT2-20-1	40	4	1.5	3	100	1.75
Trial8-D-LT2-20-2	40	4	1.5	3	150	5.50
Trial7-A-LT1-20-1	45	2	1	1	100	0.92
Trial7-A-LT1-20-2	45	2	1	1	150	3.08
Trial7-A-LT2-20-1	45	2	1	3	100	1.33
Trial7-A-LT2-20-2	45	2	1	3	150	4.42
Trial7-B-LT1-20-1	45	4	1	1	100	1.42
Trial7-B-LT1-20-2	45	4	1	1	150	3.68
Trial7-B-LT2-20-1	45	4	1	3	100	1.30
Trial7-B-LT2-20-2	45	4	1	3	150	4.33
Trial7-C-LT1-20-1	45	2	1.5	1	100	1.08
Trial7-C-LT1-20-2	45	2	1.5	1	150	4.00
Trial7-C-LT2-20-1	45	2	1.5	3	100	1.92
Trial7-C-LT2-20-2	45	2	1.5	3	150	5.58
Trial7-D-LT1-20-1	45	4	1.5	1	100	1.83
Trial7-D-LT1-20-2	45	4	1.5	1	150	6.08
Trial7-D-LT2-20-1	45	4	1.5	3	100	2.42
Trial7-D-LT2-20-2	45	4	1.5	3	150	6.67

## Response Surface Regression: DT (min) versus Water to int; Έκδοχο 4 Extra Έκδοχο 6 (%); Lub. T (min); Hardness (N)

### Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Model	15	97,739	6,5159	38,44	0,000
Linear	5	91,092	18,2185	107,48	0,000
Water to intra (%)	1	1,170	1,1704	6,90	0,018
Έκδοχο 4 Extra (%)	1	0,720	0,7200	4,25	0,056
Έκδοχο 6 (%)	1	6,337	6,3368	37,38	0,000
Lub.t (min)	1	1,711	1,7112	10,10	0,006
Hardness (N)	1	81,154	81,1538	478,76	0,000
2-Way Interaction	10	6,647	0,6647	3,92	0,008
Water to intra (%) * Έκδοχο 4 Extra (%)	1	1,125	1,1250	6,64	0,020
Water to intra (%) * Έκδοχο 6 (%)	1	0,490	0,4900	2,89	0,108
Water to intra (%) * Lub.t (min)	1	0,594	0,5940	3,50	0,080
Water to intra (%) * Hardness (N)	1	0,002	0,0025	0,01	0,906
Έκδοχο 4 Extra (%) * Έκδοχο 6 (%)	1	1,514	1,5138	8,93	0,009
Έκδοχο 4 Extra (%) * Lub.t (min)	1	0,084	0,0841	0,50	0,491
Έκδοχο 4 Extra (%) * Hardness (N)	1	0,061	0,0612	0,36	0,556
Έκδοχο 6 (%) * Lub.t (min)	1	0,605	0,6050	3,57	0,077
Έκδοχο 6 (%) * Hardness (N)	1	2,060	2,0605	12,16	0,003
Lub.t (min) * Hardness (N)	1	0,110	0,1105	0,65	0,431
Error	16	2,712	0,1695		
Total	31	100,451			

### Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
0,411715	97,30%	94,77%	89,20%

### Coded Coefficients

Term	Effect	Coef	SE Coef	T-Value	P-Value
VIF					
Constant		2,9375	0,0728	40,36	0,000
Water to intra (%)	0,3825	0,1913	0,0728	2,63	0,018
1,00					
Έκδοχο 4 Extra (%)	0,3000	0,1500	0,0728	2,06	0,056
1,00					
Έκδοχο 6 (%)	0,8900	0,4450	0,0728	6,11	0,000
1,00					
Lub.t (min)	0,4625	0,2313	0,0728	3,18	0,006
1,00					
Hardness (N)	3,1850	1,5925	0,0728	21,88	0,000
1,00					
Water to intra (%) * Έκδοχο 4 Extra (%)	0,3750	0,1875	0,0728	2,58	0,020
1,00					
Water to intra (%) * Έκδοχο 6 (%)	0,2475	0,1238	0,0728	1,70	0,108
1,00					
Water to intra (%) * Lub.t (min)	0,2725	0,1362	0,0728	1,87	0,080
1,00					
Water to intra (%) * Hardness (N)	0,0175	0,0088	0,0728	0,12	0,906
1,00					
Έκδοχο 4 Extra (%) * Έκδοχο 6 (%)	0,4350	0,2175	0,0728	2,99	0,009
1,00					
Έκδοχο 4 Extra (%) * Lub.t (min)	-0,1025	-0,0512	0,0728	-0,70	0,491
1,00					

Έκδοχο 4 Extra (%) *Hardness (N) 1,00	-0,0875	-0,0437	0,0728	-0,60	0,556
Έκδοχο 6 (%) *Lub.t (min) 1,00	0,2750	0,1375	0,0728	1,89	0,077
Έκδοχο 6 (%) *Hardness (N) 1,00	0,5075	0,2538	0,0728	3,49	0,003
Lub.t (min) *Hardness (N) 1,00	0,1175	0,0587	0,0728	0,81	0,431

#### Regression Equation in Uncoded Units

DT (min) = 24,6 - 0,522 Water to intra (%) - 3,80 Έκδοχο 4 Extra (%) -  
 15,42 Έκδοχο 6 (%)  
 - 2,91 Lub.t (min) + 0,0075 Hardness (N)  
 + 0,0750 Water to intra (%) \* Έκδοχο 4 Extra (%)  
 + 0,198 Water to intra (%) \* Έκδοχο 6 (%)  
 + 0,0545 Water to intra (%) \* Lub.t (min)  
 + 0,00014 Water to intra (%) \* Hardness (N)  
 + 0,870 Έκδοχο 4 Extra (%) \* Έκδοχο 6 (%)  
 - 0,0512 Έκδοχο 4 Extra (%) \* Lub.t (min)  
 - 0,00175 Έκδοχο 4 Extra (%) \* Hardness (N)  
 + 0,550 Έκδοχο 6 (%) \* Lub.t (min)  
 + 0,0406 Έκδοχο 6 (%) \* Hardness (N) + 0,00235 Lub.t (min) \* Hardness (N)

#### Fits and Diagnostics for Unusual Observations

Obs	DT (min)	Fit	Resid	Std Resid
2	4,670	3,986	0,684	2,35 R

R Large residual

#### Alias Structure

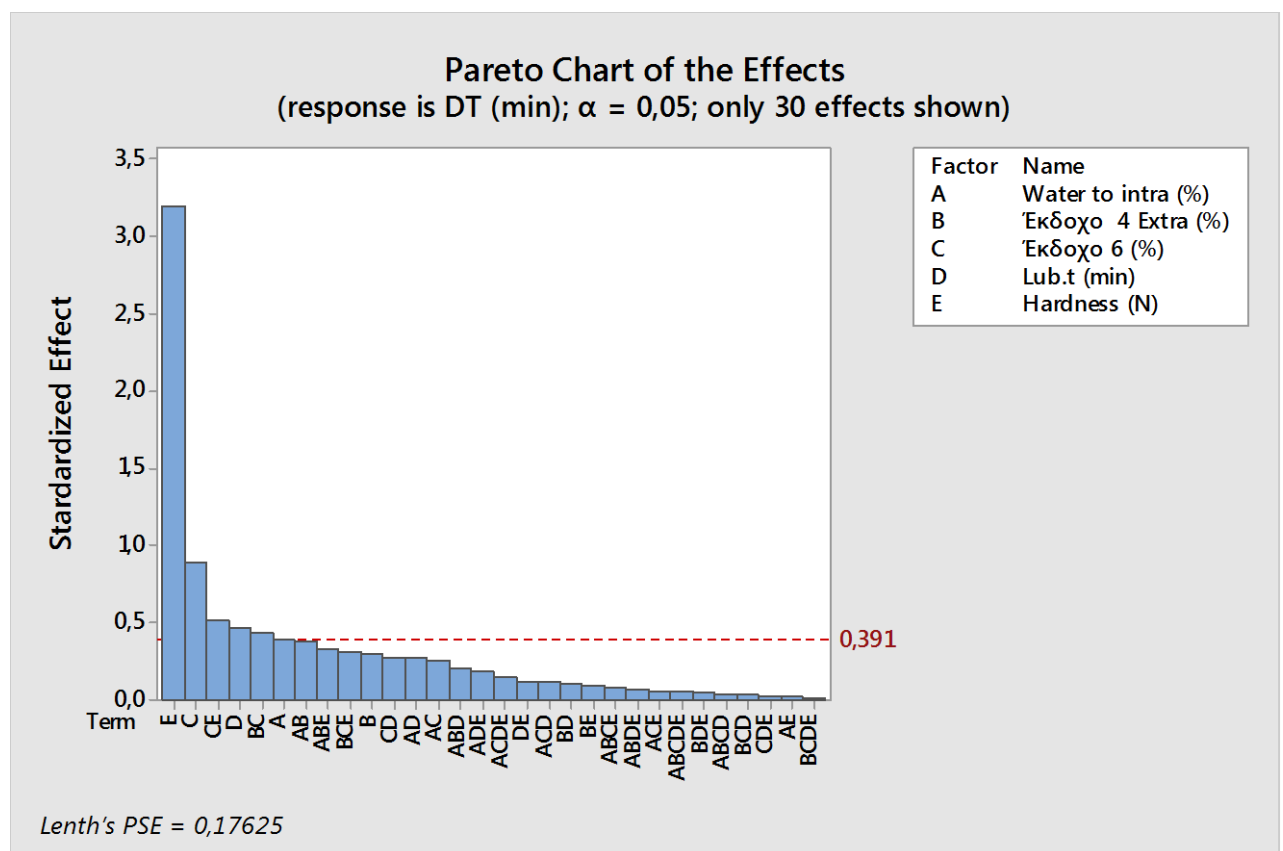
##### Factor Name

A	Water to intra (%)
B	Έκδοχο 4 Extra (%)
C	Έκδοχο 6 (%)
D	Lub.t (min)
E	Hardness (N)

#### Aliases

I  
 A  
 B  
 C  
 D  
 E  
 AB  
 AC  
 AD  
 AE  
 BC  
 BD  
 BE  
 CD  
 CE  
 DE  
 ABC  
 ABD  
 ABE

ACD  
ACE  
ADE  
BCD  
BCE  
BDE  
CDE  
ABCD  
ABCE  
ABDE  
ACDE  
BCDE  
ABCDE



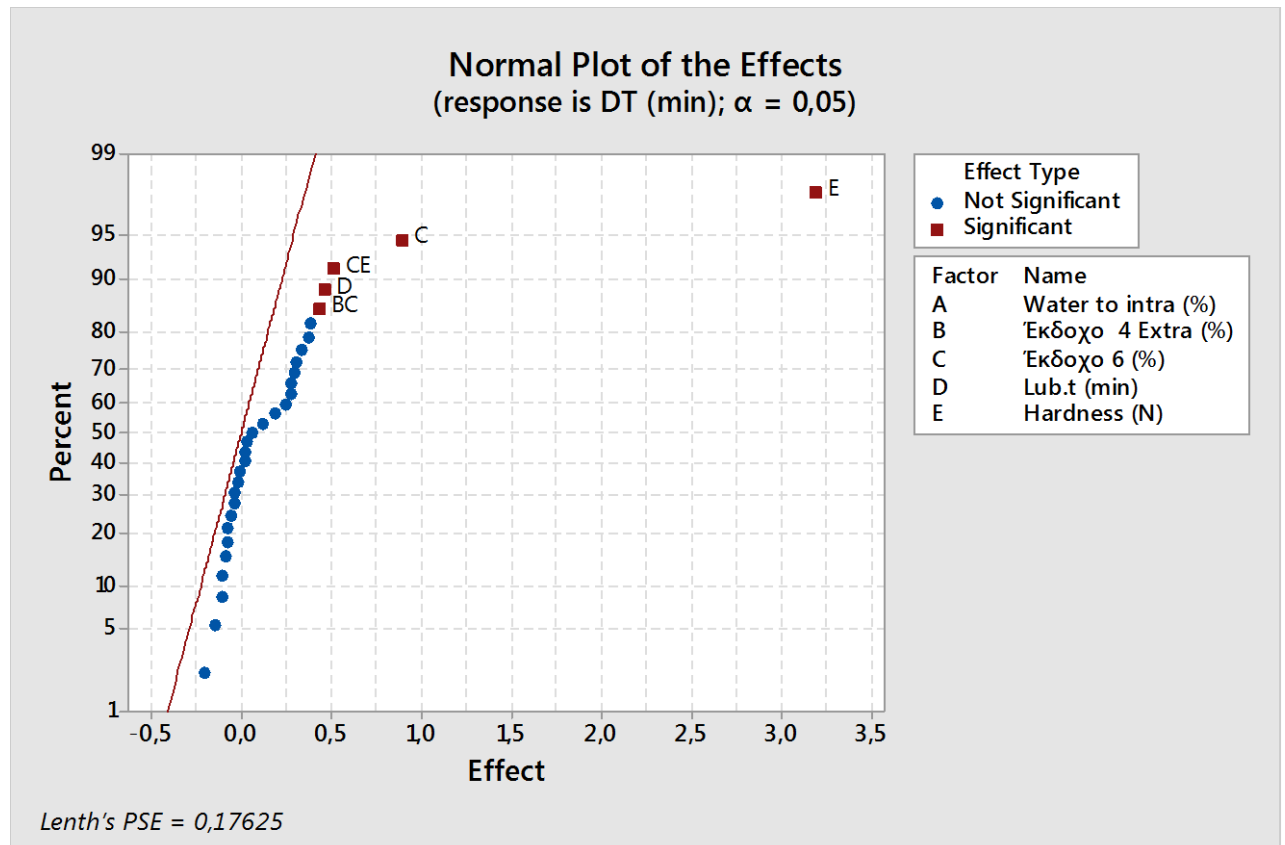
**Σχήμα 4.2** Γράφημα Pareto των δοκιμών 7 και 8 (Σχέδιο 2) με τους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.

Από τον πίνακα ανάλυσης διασποράς προκύπτει ότι μόνο οι επιδράσεις των παραγόντων, C, D, E (αφού p-value = 0.000, 0,006 και 0,000 αντίστοιχα) των αλληλεπιδράσεων C+E (p-value= 0.003) και B+C (p-value= 0.009) είναι στατιστικά σημαντική με τον παράγοντα E να κυριαρχεί. Το ίδιο προκύπτει και για το διάγραμμα Pareto ( $\alpha=0,05$ ) [Ερμηνεία: όσες επιδράσεις είναι πάνω από την ευθεία 0,391 είναι στατιστικά σημαντικές σε  $\alpha=0,05$ ].

### Response Surface Regression: DT (min) versus Water to int; Έκδοχο 4 Extra Έκδοχο 6 (%); Lub. T (min); Hardness (N)

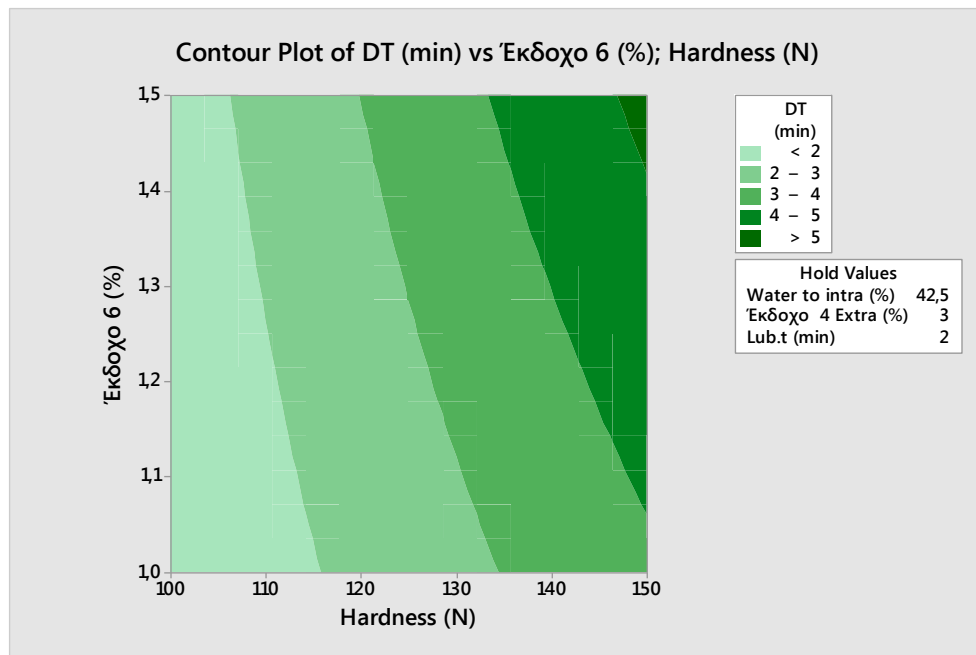
Regression Equation in Uncoded Units

$$DT \text{ (min)} = -8,162 + 0,150 \text{ Έκδοχο 4 Extra (\%)} + 1,780 \text{ Έκδοχο 6 (\%)} + 0,231 \text{ Lub.t (min)} + 0,06370 \text{ Hardness (N)}$$

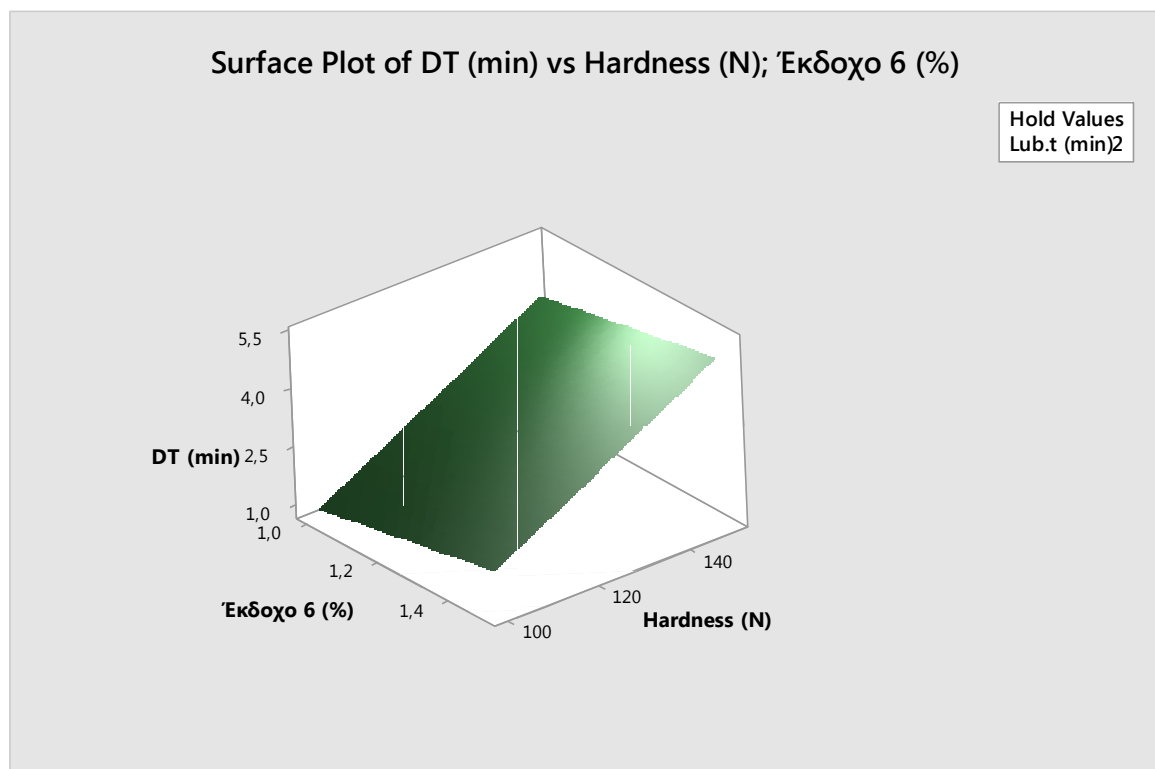


**Σχήμα 4.3** Διαγραμματική απεικόνιση Normal Plot των δοκιμών 7 και 8 (Σχέδιο 2) με τους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.



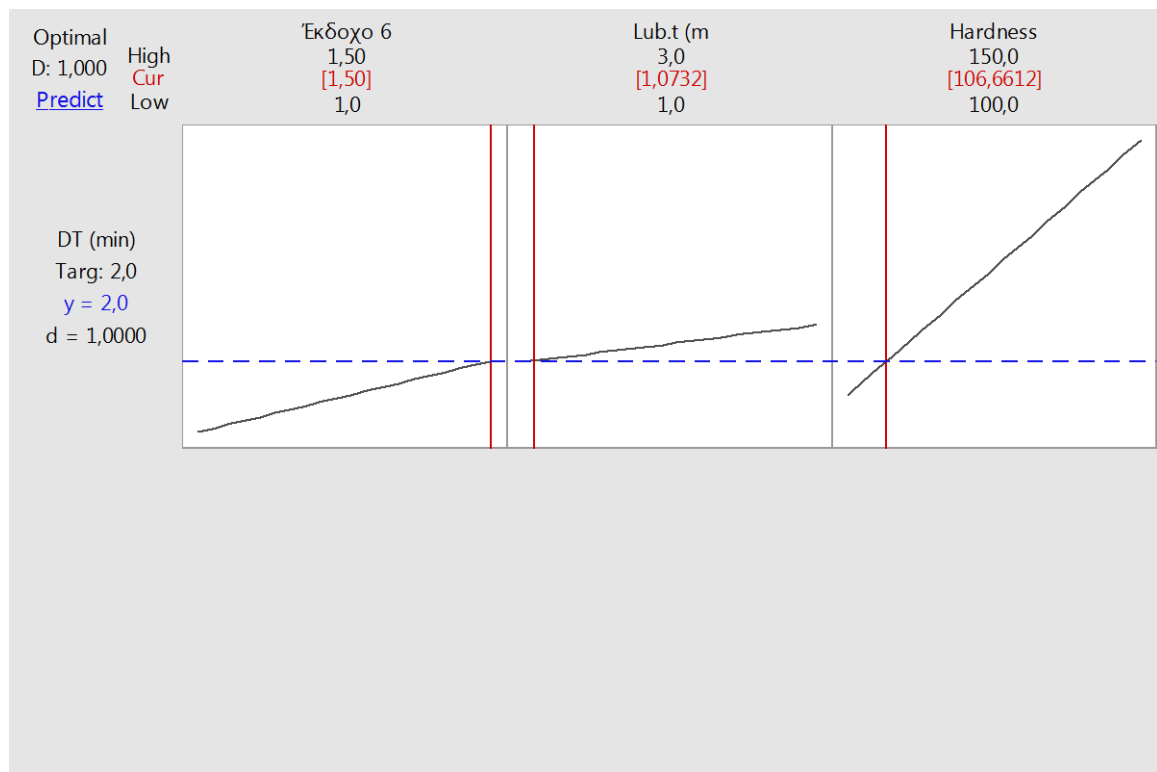


**Σχήμα 4.4** Διαγραμματική απεικόνιση Contour Plot των δοκιμών 7 και 8 με τους σημαντικότερους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.



**Σχήμα 4.5** Διαγραμματική απεικόνιση Surface Plot των δοκιμών 7 και 8 με τους σημαντικότερους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.

Αν θέσουμε από το 1ο linear μοντέλο Avg Hardness στο 125 θα δούμε ότι το target του DT είναι στα 2 λεπτά. Τώρα αν θέσουμε ότι ο στόχος μας είναι τα 2 λεπτά μπορούμε να βελτιστοποιήσουμε σύμφωνα με το surface plot τις βέλτιστες τιμές για τους κρίσιμους παράγοντες στο 1,50 για το έκδοχο 6 στο 1,07 για το lubrication time και 106,66 για το Hardness (ή Compression Force).



**Σχήμα 4.6** Διαγραμματική απεικόνιση Optimization Plot με τους σημαντικότερους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.

#### Συμπεράσματα Σχεδίου 2

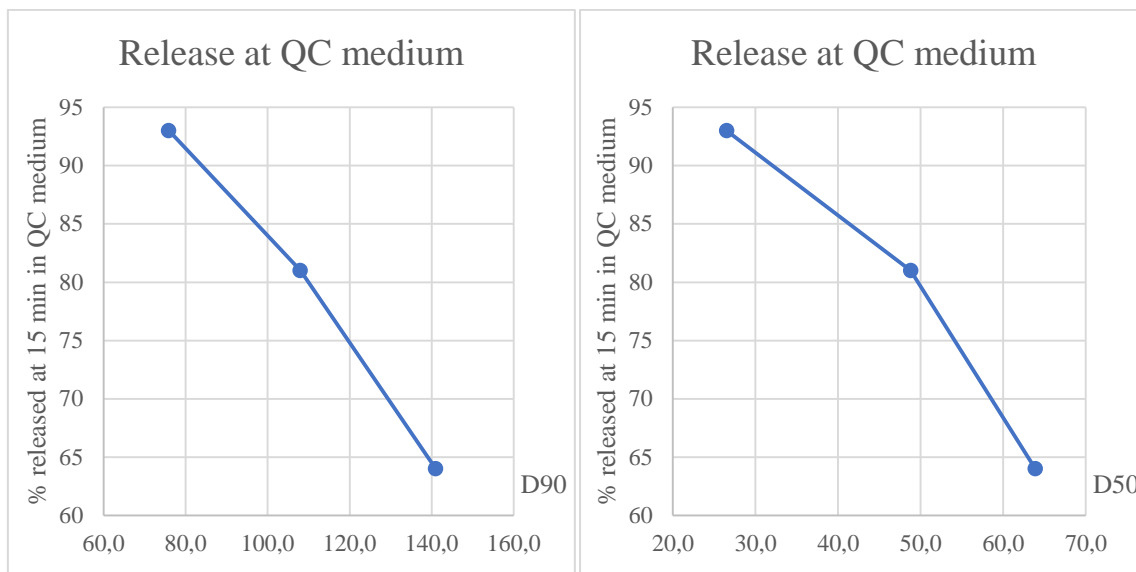
Η συνολική συμπεριφορά του συστήματος είναι παρόμοια με το Σχέδιο 1, που διέπεται από τη δύναμη συμπίεσης (σκληρότητα). Είναι αξιοσημείωτο ότι το λιπαντικό έχει ελαφρώς μεγαλύτερη επιρροή για την αντοχή των 20 mg σε σύγκριση με το Σχέδιο 1 που εστιάζει στα δισκία των 5 mg, ενώ ο χρόνος λίπανσης είναι επίσης οριακά σημαντικός. Ωστόσο, και στις δύο περιπτώσεις όλοι οι υπόλοιποι παράγοντες είναι αμελητέοι σε σύγκριση με τη σκληρότητα. Αυτό απεικονίζεται επίσης στο διάγραμμα περιγράμματος για τους δύο πιο σημαντικούς παράγοντες, δηλαδή τη σκληρότητα και το επίπεδο λιπαντικού. Το φαινόμενο υπερλίπανσης σε

αλληλεπίδραση με υψηλή δύναμη συμπίεσης χρησιμοποιήθηκε για να αποδείξει τη διακριτική δύναμη της μεθόδου διάλυσης. Κατά τη διάρκεια αυτών των δοκιμών που παρουσιάστηκαν στην ενότητα ανάπτυξης της μεθόδου διάλυσης, ένα πολύ χονδροειδές μέγεθος κόκκων API με  $D_{90} > 200 \mu\text{m}$  κοκκοποιήθηκε υγρά και το μείγμα υπερλιπώθηκε και συμπίεστηκε σε υψηλές δυνάμεις συμπίεσης. Καθώς η διαδικασία είναι αποδεδειγμένα ισχυρή, αυτές οι παρεμβάσεις απαιτήθηκαν για να παρέχουν μια σύνθεση αργής απελευθέρωσης. Κατά την τελευταία φάση ανάπτυξης, η επίδραση των παραμέτρων της διαδικασίας που επηρεάζουν μελετήθηκε περαιτέρω. Η μελέτη αυτή περιελάμβανε περαιτέρω αξιολόγηση του API PSD κατά το release.

Το API πρακτικά συμπεριφέρεται ως τμήμα BCS I στα περισσότερα μέσα και ειδικά σε αυτά που συνδέονται με φυσιολογικές συνθήκες (HCL pH:1.2 για νηστεία και pH: 4,5 μετά από γεύμα), ενώ αυτό υποστηρίζεται από αναλογίες δόσης προς διαλυτότητα και δεδομένα απελευθέρωσης (με εξαίρεση pH 6.8 για τις υψηλότερες αντοχές). Ωστόσο, δεδομένου ότι η απόλυτη διαλυτότητα είναι μέτρια έως χαμηλή, πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω μελέτες με διαβάθμιση του μεγέθους του API για τη λήψη διαφορετικών PSD. Αναλυτικά, ένα χονδροειδές υλικό μετρήθηκε με κόσκινα 125, 100 και 75 micron αντίστοιχα και χρησιμοποιήθηκαν οι σχετικές ποσότητες API μεγέθους για την παρασκευή δισκίων δραστικής των 20 mg. Ο παρακάτω πίνακας συνοψίζει τα προφίλ κυκλοφορίας στο μέσο QC έναντι του API PSD.

**Πίνακας 4.20** Αποδέσμευση δισκίων φαρμακευτικής δραστικής ουσίας 20 mg με APIs διαφόρων PSD.

Trial	Strength (mg)	API PSD ( $\mu\text{m}$ )			% release at QC medium					
		D10	D50	D90	5'	10'	15'	30'	45'	inf.
Trial 25-20-UNC (20 mg)/ 125 $\mu\text{m}$	20	8.3	63.9	141.0	56	61	64	70	75	100
Trial 26-20-UNC (20 mg)/ 100 $\mu\text{m}$	20	6.2	48.8	108.0	69	80	81	85	85	106
Trial 27-20-UNC (20 mg)/ 75 $\mu\text{m}$	20	3.2	26.5	75.9	86	92	93	94	94	104



Είναι προφανές ότι σε πολύ υψηλές τιμές PSD η απελευθέρωση στα 15 λεπτά μειώνεται. Έτσι, τα όρια PSD για το API αναθεωρήθηκαν ως εξής: D90: NMT 100μm και D50: NMT 40μm, με βάση την αξιολόγηση των προαναφερθέντων δεδομένων.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε ένας πρόσθετος πειραματικός σχεδιασμός με επίκεντρο τις παραμέτρους της διαδικασίας της διαδικασίας υγρής κοκκοποίησης, συμπεριλαμβανομένων των τιμών προσθήκης νερού σε ένα μάλλον ευρύ φάσμα όπως περιγράφεται στον παρακάτω πίνακα. Αυτό αντιστοιχεί στο **Σχέδιο 3**, μελετώντας τα ακόλουθα:

- Το νερό που προστίθεται κατά την κοκκοποίηση στην ενδοκοκκώδη μάζα (20 – 40%)
- Το κόσκινο που χρησιμοποιείται για το μέγεθος κόκκων
- Το χρόνο λίπανσης
- Τη σκληρότητα της ταμπλέτας

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 4.21** Παράγοντες, Επίπεδα και Απόκριση Σχεδίου 3.

Σχέδιο 3					
Παράγοντες		Επίπεδα			Απόκριση
		1	2	3	Χρόνος αποσάρθρωσης DT (min)
A	Water to intra (%)	40	45		
B	Sieve	813	1016	1270	
C	Lub.t (min)	1	3		
D	Hardness (N)	75	130		

**Πίνακας 4.22** Σχεδιασμός μήτρας σχεδίου 3 (θεραπείες διεργασίας του Σχεδίου 3 όπου  $2^3 \times 3^1 = 24$  αντίστοιχα με τον Πίνακα 4.23).

Δοκιμές	A	B	C	D	Απόκριση
1	1	1	1	1	0.9
2	1	1	1	2	4.0
3	1	1	2	1	1.1
4	1	1	2	2	3.5
5	1	2	1	1	0.6
6	1	2	1	2	4.8
7	1	2	2	1	1.2
8	1	2	2	2	3.3
9	1	3	1	1	0.9
10	1	3	1	2	3.3
11	1	3	2	1	0.9
12	1	3	2	2	2.4
13	2	1	1	1	2.0
14	2	1	1	2	5.8
15	2	1	2	1	1.9
16	2	1	2	2	7.8
17	2	2	1	1	3.3
18	2	2	1	2	12.3
19	2	2	2	1	1.6
20	2	2	2	2	8.5
21	2	3	1	1	4.7
22	2	3	1	2	13.9
23	2	3	2	1	2.3
24	2	3	2	2	10.0

**Πίνακας 4.23** Θεραπείες διεργασίας του Σχεδίου 3.

<b>Trial</b>	<b>W per intrag.</b>	<b>Sieve</b>	<b>LT</b>	<b>Hardness</b>	<b>W Avg</b>	<b>TH Avg</b>	<b>HD Avg</b>	<b>DT max</b>
Trial-21C-10-LT1-75N	20	813	1	75	153.5	3.45	82	0.9
Trial-21C-10-LT1-130N	20	813	1	130	153.6	3.26	118	4.0
Trial-21C-10-LT2-75N	20	813	3	75	152.8	3.31	84	1.1
Trial-21C-10-LT2-130N	20	813	3	130	152.9	3.22	103	3.5
Trial -21B-10-LT1-75N	20	1016	1	75	152.1	3.38	75	0.6
Trial -21B-10-LT1-130N	20	1016	1	130	154.1	3.25	116	4.8
Trial -21B-10-LT2-75N	20	1016	3	75	151.7	3.28	83	1.2
Trial -21B-10-LT2-130N	20	1016	3	130	152.2	3.18	100	3.3
Trial -21A-10-LT1-75N	20	1270	1	75	153.3	3.34	79	0.9
Trial -21A-10-LT1-130N	20	1270	1	130	152.4	3.21	122	3.3
Trial -21A-10-LT2-75N	20	1270	3	75	152.5	3.27	80	0.9
Trial -21A-10-LT2-130N	20	1270	3	130	151.4	3.17	91	2.4
Trial -20C-10-LT1-75N	40	813	1	75	150.9	3.29	86	2.0
Trial -20C-10-LT1-130N	40	813	1	130	153.3	3.16	127	5.8
Trial -20C-10-LT2-75N	40	813	3	75	152.3	3.32	81	1.9
Trial -20C-10-LT2-130N	40	813	3	130	152.5	3.22	103	7.8
Trial -20B-10-LT1-75N	40	1016	1	75	152.3	3.38	85	3.3
Trial -20B-10-LT1-130N	40	1016	1	130	152.9	3.28	144	12.3
Trial -20B-10-LT2-75N	40	1016	3	75	152.9	3.34	82	1.6
Trial -20B-10-LT2-130N	40	1016	3	130	151.0	3.18	112	8.5
Trial -20A-10-LT1-75N	40	1270	1	75	153.2	3.39	87	4.7
Trial -20A-10-LT1-130N	40	1270	1	130	152.4	3.26	135	13.9
Trial -20A-10-LT2-75N	40	1270	3	75	152.3	3.14	74	2.3
Trial -20A-10-LT2-130N	40	1270	3	130	152.2	3.00	110	10.0

## Response Surface Regression: DT max versus W per intrag.; sieve; LT; Hardness

### Analysis of Variance

Source	DF	Adj SS	Adj MS	F-Value	P-Value
Model	11	303,391	27,581	21,34	0,000
Linear	4	252,885	63,221	48,92	0,000
W per intrag.	1	96,023	96,023	74,31	0,000
sieve	1	8,122	8,122	6,29	0,028
LT	1	6,470	6,470	5,01	0,045
Hardness	1	142,270	142,270	110,10	0,000
Square	1	1,038	1,038	0,80	0,388
sieve*sieve	1	1,038	1,038	0,80	0,388
2-Way Interaction	6	54,606	9,101	7,04	0,002
W per intrag.*sieve	1	14,747	14,747	11,41	0,005
W per intrag.*LT	1	2,535	2,535	1,96	0,187
W per intrag.*Hardness	1	29,927	29,927	23,16	0,000
sieve*LT	1	4,531	4,531	3,51	0,086
sieve*Hardness	1	1,740	1,740	1,35	0,268
LT*Hardness	1	1,127	1,127	0,87	0,369
Error	12	15,507	1,292		
Total	23	318,898			

### Model Summary

S	R-sq	R-sq(adj)	R-sq(pred)
1,13677	95,14%	90,68%	77,94%

### Coded Coefficients

Term	Effect	Coef	SE Coef	T-Value	P-Value	VIF
Constant		4,535	0,408	11,11	0,000	
W per intrag.	4,005	2,002	0,232	8,62	0,000	1,00
sieve	1,425	0,713	0,284	2,51	0,028	1,00
LT	-1,040	-0,520	0,232	-2,24	0,045	1,00
Hardness	4,874	2,437	0,232	10,49	0,000	1,00
sieve*sieve	-0,895	-0,448	0,499	-0,90	0,388	1,00
W per intrag.*sieve	1,916	0,958	0,284	3,38	0,005	1,00
W per intrag.*LT	-0,650	-0,325	0,232	-1,40	0,187	1,00
W per intrag.*Hardness	2,233	1,117	0,232	4,81	0,000	1,00
sieve*LT	-1,062	-0,531	0,284	-1,87	0,086	1,00
sieve*Hardness	0,658	0,329	0,284	1,16	0,268	1,00
LT*Hardness	-0,433	-0,217	0,232	-0,93	0,369	1,00

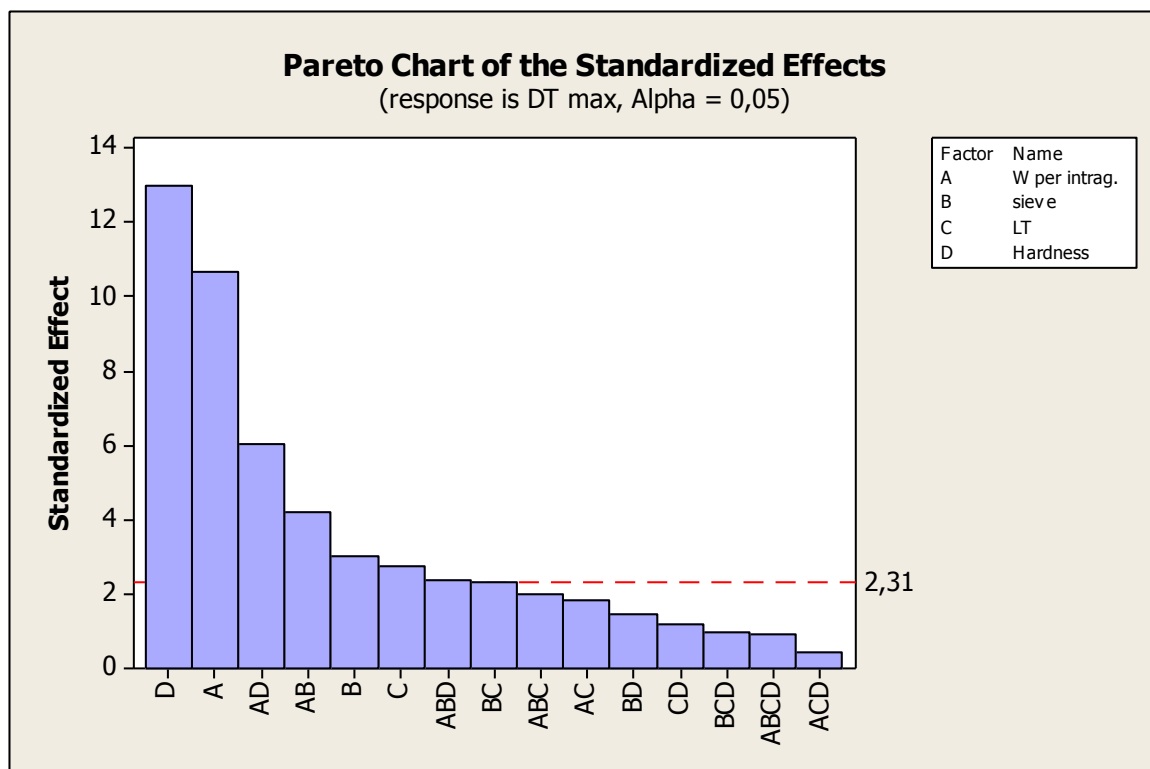
### Regression Equation in Uncoded Units

DT max = 0,7 - 0,588 W per intrag. + 0,0077 sieve + 3,68 LT - 0,0720 Hardness  
 - 0,000009 sieve\*sieve + 0,000419 W per intrag.\*sieve -  
 0,0325 W per intrag.\*LT  
 + 0,004061 W per intrag.\*Hardness - 0,00232 sieve\*LT  
 + 0,000052 sieve\*Hardness  
 - 0,00788 LT\*Hardness

### Fits and Diagnostics for Unusual Observations

Obs	DT max	Fit	Resid	Std Resid
14	5,800	8,174	-2,374	-3,11 R

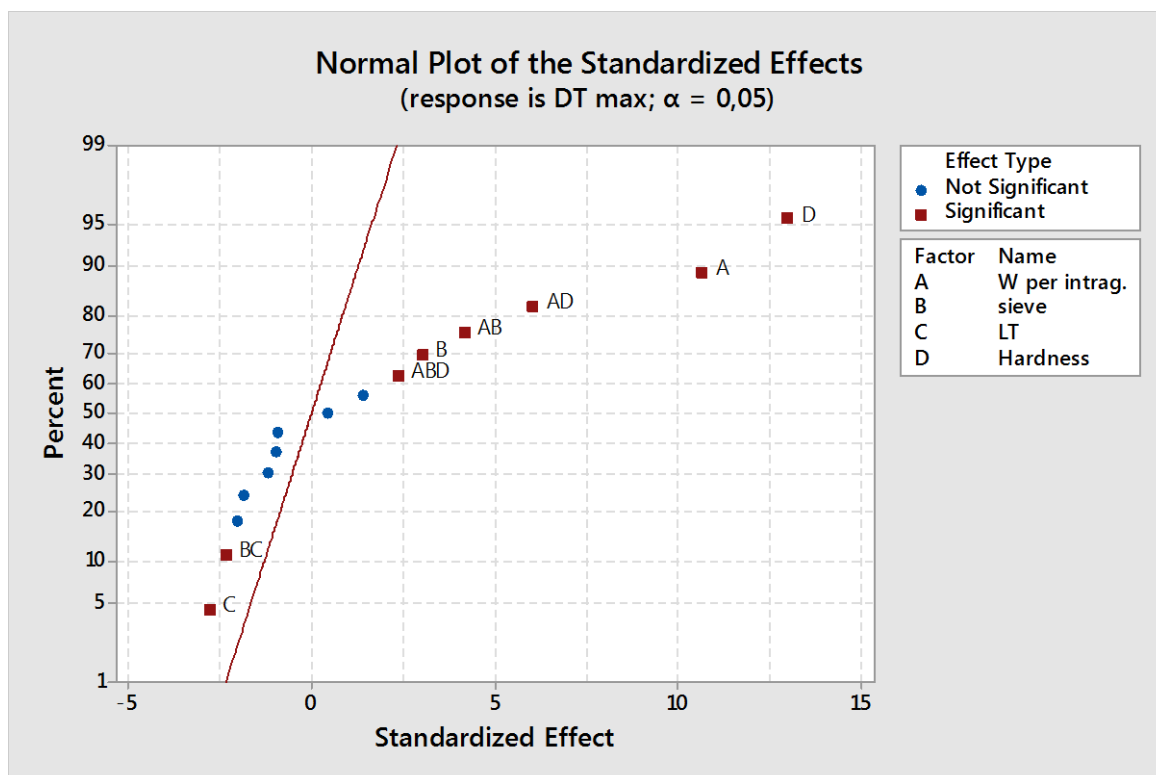
R Large residual



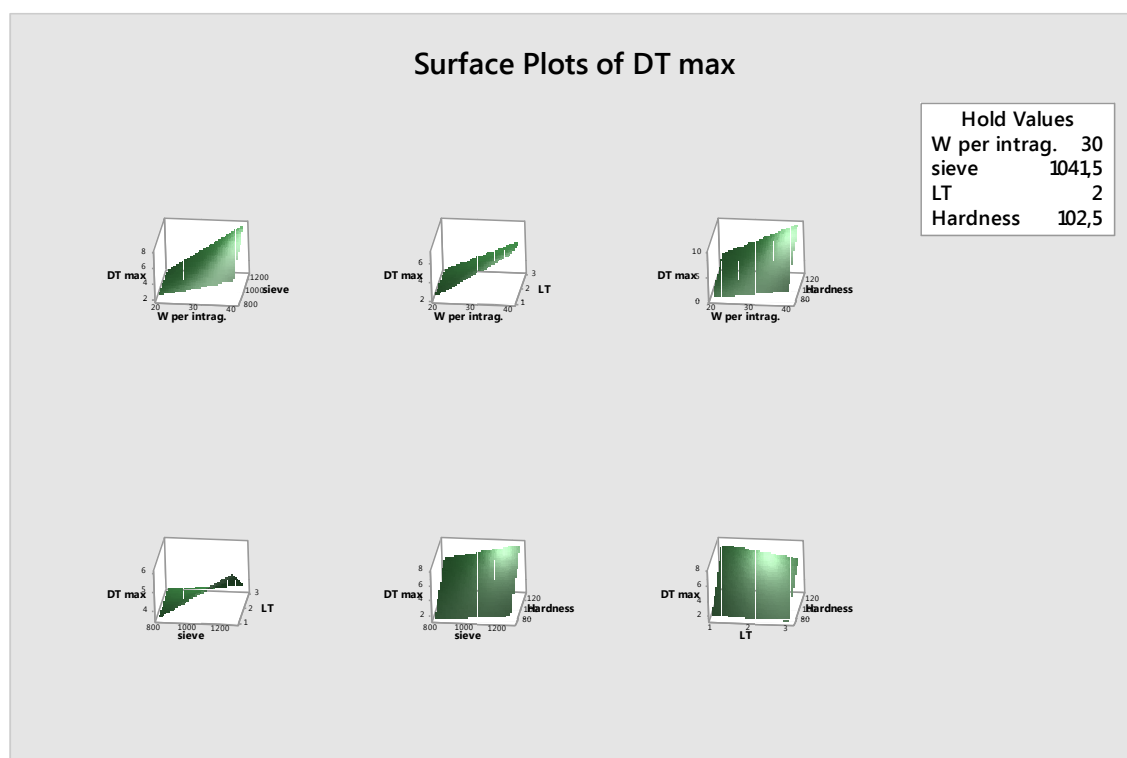
**Σχήμα 4.7** Γράφημα Pareto των δοκιμών 20 και 21 (Σχέδιο 3) με τους παράγοντες που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.

Από τον πίνακα ανάλυσης διασποράς προκύπτει ότι οι επιδράσεις των παραγόντων, A, D, (αφού p-value = 0.000 και 0,000 αντίστοιχα) και οι αλληλεπιδράσεις AB και AD (p-value= 0.005 και 0,000 αντίστοιχα) είναι στατιστικά σημαντικές. Το ενδιαφέρον είναι ότι δημιουργείται θετική αλληλεπίδραση και με τις αλληλεπιδράσεις που από μόνες τους φαίνονται λιγότερο στατιστικά σημαντικές. Το ίδιο προκύπτει και για το διάγραμμα Pareto ( $\alpha=0,05$ ) [Ερμηνεία: όσες επιδράσεις είναι πάνω από την ευθεία 2,31 είναι στατιστικά σημαντικές σε  $\alpha=0,05$ ]. Στο διάγραμμα κανονικής κατανομής μπορούμε να διακρίνουμε όχι μόνο παράγοντες με στατιστικά σημαντικές θετικές επιδράσεις αλλά και στατιστικά σημαντικές αρνητικές επιδράσεις.





**Σχήμα 4.8** Διαγραμματική απεικόνιση Normal Plot του Σχεδίου 3 όλων των παραγόντων και των αλληλεπιδράσεών τους που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.



**Σχήμα 4.9** Διαγραμματική απεικόνιση Surface Plot του Σχεδίου 3 όλων των παραγόντων με θετική επίδραση και των αλληλεπιδράσεών τους που επιδρούν στον χρόνο αποσάθρωσης.

### Συμπεράσματα Σχεδίου 3

Παρατηρείται ότι η σύνθεση παρουσιάζει εξαιρετική ανθεκτικότητα σε σημαντικές αλλαγές της διαδικασίας, όπως κόσκινο μεγέθους και υγρό κοκκοποίησης. Σε συνδυασμό με τα προηγούμενα ευρήματα σε επίπεδο συνδετικού υλικού, καθιερώνεται η συνολική στιβαρότητα της διαδικασίας υγρής κοκκοποίησης. Στην τρέχουσα εξέλιξη αποδείχθηκε ότι η απελευθέρωση οφείλεται όχι μόνο στη διάσπαση αλλά και στη σύνθεση. Αυτός ο σχεδιασμός εκτελέστηκε με ονομαστικές και υψηλές δυνάμεις συμπίεσης, με αποτέλεσμα τιμές σκληρότητας μεταξύ 75 και 130 N. Το συνολικό εύρος του χρόνου αποσύνθεσης είναι αρκετά ευρύ, ωστόσο υψηλότερες τιμές παρατηρούνται μόνο στην περίπτωση που συνδυάζεται πολύ υψηλή σκληρότητα με υψηλές ποσότητες υγρού κοκκοποίησης.

Αυτή η μελέτη διευκόλυνε τον προσδιορισμό των επιπέδων-στόχων για την προσθήκη νερού κατά την κοκκοποίηση και τη δημιουργία ενός εύρωστου σχεδιαστικού χώρου για την εκτέλεση της διαδικασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας. Η μείωση στην κατανομή του σωματιδιακού μεγέθους με τη διεργασία του κοσκινίσματος: D90: NMT 100 $\mu$ m και D50: NMT 40 $\mu$ m, συνέβαλε στην αύξηση της βαρύτητας του υγρού κοκκοποίησης ως παράγοντας επίδρασης. Χρειάστηκε να μειωθεί σε μια βέλτιστη τιμή και η ποσότητα του υγρού κοκκοποίησης αλλά και η δύναμη συμπίεσης για τη διευκόλυνση της ταχύτητας απελευθέρωσης.

#### 4.8. ΤΡΙΤΗ ΦΑΣΗ

Η γνώση που αποκτήθηκε μέσω των πειραμάτων οδήγησε στις τελικές συνθέσεις που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 4.24** Τελικές συνθέσεις για το γενόσημο προϊόν

Strength		5 mg		10 mg		15 mg		20 mg	
Όνομα	Λειτουργία	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
API	Δραστική Ουσία	6.36	<b>4.18</b>	12.71	8.36	19.07	16.73	25.42	<b>16.72</b>
Έκδοχο 1	Αραιωτικό	50.00	<b>32.89</b>	50	32.89	37.5	32.89	50.00	<b>32.89</b>
Έκδοχο 2 Type A	Αραιωτικό – πολυλειτουργικό έκδοχο	32.72	<b>21.53</b>	26.37	17.35	10.24	8.98	13.66	<b>8.99</b>
Έκδοχο 4 (Ενδοκοκκώδες)	Αποσαθρωτικό	3.04	<b>2.00</b>	3.04	2.00	2.28	2.00	3.04	<b>2.00</b>
Έκδοχο 5	Συνδετικό	5.32	<b>3.50</b>	5.32	3.50	3.99	3.50	5.32	<b>3.50</b>
Έκδοχο 2 Type B	Αραιωτικό – πολυλειτουργικό έκδοχο	50.00	<b>32.89</b>	50	32.89	37.5	32.89	50.00	<b>32.89</b>
Έκδοχο 4 (Εξωκοκκώδες)	Αποσαθρωτικό	3.04	<b>2.00</b>	3.04	2.00	2.28	2.00	3.04	<b>2.00</b>
Έκδοχο 6	Λιπαντικό	1.52	<b>1.00</b>	1.52	1.00	1.14	1.00	1.52	<b>1.00</b>
<b>Βάρος Πυρήνα Δισκίου</b>		<b>152</b>	<b>100.00</b>	100.00	152	114	100.00	152	<b>100.00</b>

Αυτές οι συνθέσεις υιοθετήθηκαν κατά την παραγωγή της εμπορικής παρτίδας του προϊόντος και της διαδικασίας.

Η ανθεκτικότητα της διαδικασίας παραγωγής βασίστηκε στα εξής:

- Προσδιορισμός και μελέτη όλων των παραγόντων που δυνητικά μπορεί να επηρεάσουν μετά το στάδιο υγρής κοκκοποίησης που συζητήθηκε παραπάνω, συμπεριλαμβανομένων των μεγεθών κόσκινου, των χρόνων λίπανσης και της δύναμης συμπίεσης.

- Αξιολόγηση των παραγόντων που επηρεάζουν το στάδιο της υγρής κοκκοποίησης:

- i. Η αναλογία του συνδετικού υγρού προς τα ενδοκοκκώδη έκδοχα που δοκιμάστηκε σε μεγάλο βαθμό στη μήτρα σχεδιασμού του σχεδίου 3, έναντι άλλων παραγόντων που δυνητικά επηρεάζουν και η σχετική σημασία έναντι της δύναμης συμπίεσης (σκληρότητα), ήταν πολύ χαμηλή. Αυτό το εύρημα από μόνο του είναι ενδεικτικό της στιβαρότητας της σύνθεσης στο να απορροφά σημαντικά διαφορετικές ποσότητες του υγρού χωρίς επιδείνωση του

σταδίου υγρής κοκκοποίησης ή οποιουδήποτε από τα στάδια της διαδικασίας που ακολουθούν. Όταν έγινε χρήση του υγρού κοκκοποίησης σε ακραίες τιμές, οι κόκκοι εμφάνισαν επαρκείς ρεολογικές ιδιότητες και τα τελικά δισκία είχαν τα κατάλληλα ποιοτικά χαρακτηριστικά.

- ii. Πρέπει να σημειωθεί ότι καθ' όλη τη διάρκεια της ανάπτυξης, δοκιμάστηκαν ακραίες παράμετροι της διαδικασίας υγρής κοκκοποίησης σε σχέση με τη δύναμη συμπίεσης του τελικού προϊόντος για την αξιολόγηση της σχετικής σημασίας, τόσο in vitro όσο και in vivo.
- iii. Μια περίληψη των σημαντικών παρτίδων σε σχέση με τη διαμόρφωση υγρής κοκκοποίησης παρουσιάζεται παρακάτω. Περιγράφονται παρτίδες σχετικά μεγάλου όγκου, καθώς είναι πιο ενδεικτικές της ευρωστίας της διαδικασίας σε βιομηχανικά περιβάλλοντα. Η εστίαση είναι στη δύναμη των 20 mg καθώς αντιπροσωπεύει τη χειρότερη περίπτωση διαλυτότητας και διάλυσης:

**Πίνακας 4.25** Αλλαγές στη διεργασία και ανθεκτικότητα

Process step and parameter	Pilot BE batches, Trial L1 20 and Trial L2 20	Exhibit Biobatch 20mg (granulation common blend with 15mg) Trial-EXB20	Exhibit batch 20mg (granulation common blend with 15mg)
Batch size (units)	4,500	100,000	50,000
Granule mass (kg)	1.052	26.6kg in two sublots of 13.3	13.3kg
Total %granulation liquid to solids	<b>~45%</b>	<b>~20%</b>	<b>~20%</b>
High shear equipment	10liter PMS bottom driven	25Liter Diosna bottom driven	25Liter Diosna bottom driven
Granulation liquid addition time, plus extra water addition for line washing (min)	<b>4.0min</b>	<b>2.5min</b>	<b>2.5min</b>
Total granulation time (min)	5.5min	6.0min	5.5min
Propeller speed (rpm)	<b>120</b>	<b>80</b>	<b>120</b>
Core tablet Hardness (N)	~100-120 for L1, 150-180 for L2	~80	~80
Core tablets DT (minutes)	~3min for L1 and ~12min for L2	~2-2.5min	~2-3min

Είναι προφανές ότι οι σημαντικές διαφορές στην ταχύτητα περιστροφής της έλικας και στο υγρό κοκκοποίησης δεν επιδείνωσαν τα χαρακτηριστικά της διεργασίας ή της ποιότητας του προϊόντος όπως περιγράφονται παραπάνω. Έτσι το προτεινόμενο εύρος που παρουσιάζεται στις σχετικές ενότητες θεωρείται αποδεκτό και αποδεικνύεται η ευρωστία της διαδικασίας.

#### Επίδραση της επικάλυψης:

Τα υλικά επίστρωσης παρήχθησαν με βάση το μοντέλο του εμπορίου και τη χρωματική αντιστοίχιση με το προϊόν αναφοράς ανά δύναμη, διασφαλίζοντας την παρόμοια ποιοτική σύνθεση. Τα υλικά επίστρωσης παρουσίασαν εξαιρετική απόδοση επίστρωσης και μπορούσαν να ψεκαστούν σε ικανοποιητικές ταχύτητες και συγκεντρώσεις. Η χρήση τους είναι καλά προσαρμοσμένη και πολλά βελτιστοποιημένα σετ παραμέτρων επικάλυψης ανά τύπο μηχανής είναι διαθέσιμα στη βιβλιογραφία και την προηγούμενη τεχνολογία. Θα πρέπει επίσης να υπογραμμιστεί ότι η επικάλυψη ξεφλουδίζει γρήγορα και δεν επηρεάζει τα χαρακτηριστικά απελευθέρωσης της φόρμας.

Οι επιστρώσεις εφαρμόστηκαν με επιτυχία σε διάφορες κλίμακες, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κύριες παραμέτρους:

- Προετοιμασία εναιωρήματος επικάλυψης σε 12 – 15% w/w χρησιμοποιώντας απιονισμένο νερό ως διαλύτη. Το υδατικό εναιώρημα αναμειγνύεται μέχρι να παραχθεί ένα ομοιογενές υγρό.
- Η βέλτιστη θερμοκρασία πυρήνα κατά την επικάλυψη είναι 40 – 48°C με στόχο 42 – 45°C.
- Οι υψηλές πιέσεις ψεκασμού βελτιστοποιούν την ομαλότητα του φιλμ επικάλυψης και τα 0,5 – 3,0 bar θεωρούνται βέλτιστες συνθήκες για ακροφύσια 1,2 mm.
- Η ταχύτητα περιστροφής του τυμπάνου ρυθμίζεται σε στροφές ανά λεπτό που επιτρέπει την τυχαία ανατροπή των δισκίων.
- Η απόσταση των ακροφυσίων ψεκασμού ρυθμίζεται ανά διάμετρο τυμπάνου και φόρτωση για βέλτιστη επίστρωση.

Περίληψη της διαδικασίας παραγωγής. Η διαδικασία κατασκευής είναι η εξής:

#### Βήμα 1: Διανομή

Τα υλικά διανέμονται χρησιμοποιώντας κλίμακες κατάλληλου εύρους και αναγνωσιμότητας.

### Βήμα 2: Κόσκινο I

Τα ενδοκοκκώδη υλικά, Έκδοχο 1, Έκδοχο 2 Τύπου Α και Έκδοχο 4 (τύπου Α), κοσκινίζονται στον ανάμικτη υψηλής κατάτμησης μέσω κόσκινων 20 – 30 mesh.

### Βήμα 3: Ανάμιξη I

Τα υλικά από το προηγούμενο βήμα αναμιγνύονται με την ΦΔΟ (το κοσκίνισμα του API είναι προαιρετικό) στον αναμικτήρα υψηλής κατάτμησης για 3 – 7 (στόχος 5) λεπτά στις 70 – 120 (στόχος 80) rpm. ισοδύναμο 30 – 60 rpm. για έναν ήπιο αναμικτήρα υψηλής κατάτμησης 25L με πτερύγια και ισοδύναμο διαφορετικών μεγεθών με βάση τους υπολογισμούς του αριθμού Froude. Για έναν αναμικτήρα υψηλής κατάτμησης 300 λίτρων, οι σχετικές στροφές είναι 60 – 90 για μια συσκευή με κίνηση από κάτω και 20 – 50 για μια συσκευή με ήπιο φτερό αντίστοιχα.

Έλεγχοι κατά τη διαδικασία:

- Εμφάνιση
- Χρόνος ανάμειξης
- Ταχύτητα ανάμειξης

### Βήμα 4: Παρασκευή υγρού κοκκοποίησης

Το Έκδοχο 5 διαλύεται σε καθαρό νερό, ισοδύναμο με το 15 – 30% (στόχος 20%) του βάρους των ενδοκοκκωδών υλικών, ενώ συγκρατείται ποσότητα νερού για το πλύσιμο γραμμής, ισοδύναμη με το 2 – 10% (στόχος 5%) του βάρους των ενδοκοκκωδών υλικών .

Η παρασκευή του δεσμευτικού υγρού εκτελείται υπό ανάδευση μέχρι να σχηματιστεί ένα διαυγές διάλυμα. Αυτό απαιτεί ανάδευση στις 1000 – 2000 rpm για 10 – 30 λεπτά για έναν αναμικτήρα με έλικα ή 1000 – 3000 rpm για 5 – 15 λεπτά για έναν ομογενοποιητή.

Έλεγχοι κατά τη διαδικασία

- Εμφάνιση διαλύματος
- Χρόνος ανάμειξης
- Ταχύτητα ανάμειξης

### Βήμα 5: Υγρή κοκκοποίηση

Κατά την ανάδευση των ενδοκοκκωδών υλικών, προστίθεται το υγρό κοκκοποίησης. Εάν απαιτείται, οι γραμμές ξεπλένονται με την υπόλοιπη ποσότητα του διαλύτη κοκκοποίησης που περιέχει Έκδοχο 5 και επιπλέον νερό. Το μείγμα ζυμώνεται για τον

κατάλληλο χρόνο, με έλικα και κόφτη όπως περιγράφεται στις οδηγίες κατασκευής, μέχρι να σχηματιστεί ο κατάλληλος κόκκος. Εάν απαιτείται, η υγρή μάζα περνά από κατάλληλο κόσκινο.

Το στάδιο της κοκκοποίησης πραγματοποιείται σε αναμικτήρα υψηλής κατάρτησης όπου το υγρό δέσμευσης προστίθεται σε 2 – 5 λεπτά (στόχος 3) ή 3 – 8 λεπτά (στόχος 5) για τους αναμικτήρες υψηλής κατάρτησης 25 και 300 λίτρων αντίστοιχα, στους 70 – 120 (στόχος 80) rpm για αναμικτήρα υψηλής κατάρτησης 25 λίτρων συσκευής με κίνηση από κάτω, ή ισοδύναμο 30 – 60 rpm για αναμικτήρα με ήπια πτερύγια 25 λίτρων υψηλής κατάρτησης και ισοδύναμο διαφορετικών μεγεθών με βάση τους υπολογισμούς του αριθμού Froude. Για έναν αναμικτήρα υψηλής κατάρτησης 300 λίτρων, οι σχετικές στροφές είναι 60 – 90 και 20 – 50 για μια συσκευή με κίνηση από κάτω και ήπιο φτερό αντίστοιχα.

Η κοκκοποίηση συνεχίζεται με την προσθήκη της επιπλέον ποσότητας νερού που περιγράφεται στο βήμα 4 και ζύμωμα για 2 – 5 λεπτά (στόχος 3) ή 3 – 8 λεπτά (στόχος 5) για τους αναμικτήρες υψηλής κατάρτησης 25 και 300L αντίστοιχα, υιοθετώντας τις ίδιες ταχύτητες περιστροφής όπως για την προσθήκη του υγρού κοκκοποίησης. Η διαδικασία τελειώνει με 30 δευτερόλεπτα συνδυασμένης δραστηριότητας περιστροφής της προπέλας όπως περιγράφεται παραπάνω με κόφτη σε υψηλή ταχύτητα, δηλαδή 1000 – 2000 rpm (στόχος 1500) ή 500 – 1500 rpm (στόχος 1000) για τους αναμικτήρες υψηλής κατάρτησης 25 και 300L αντίστοιχα, αντίστοιχα.

#### Βήμα 6: Στέγνωμα

Το υλικό του σταδίου 5 ξηραίνεται σε ένα φούρνο δίσκου ή σε ένα στεγνωτήριο ρευστής κλίνης, σε καθορισμένη θερμοκρασία, έως ότου εμφανιστούν οι πρώτοι ξηροί κόκκοι. Το στέγνωμα του δίσκου πραγματοποιείται σε αεριζόμενο φούρνο στους  $55\pm 5^{\circ}\text{C}$  για 16 – 24 ώρες, για φόρτωση δίσκου πάχους 3 – 4 cm. Η ξήρανση σε υγρή κλίνη πραγματοποιείται στους  $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ , με ροή αέρα 20 – 60 CMM για μια συσκευή 50 – 300 λίτρων αντίστοιχα.

Έλεγχοι κατά τη διαδικασία:

- Εμφάνιση
- Απώλεια στο στέγνωμα

### Βήμα 7: Μορφοποίηση Μεγέθους – Ανάμειξη II

Οι ξηροί κόκκοι περνούν από μύλο, εξοπλισμένο με κατάλληλο κόσκινο: ο κωνικός μύλος εξοπλισμένος με κόσκινα τύπου R ή G με άνοιγμα μεταξύ 813 και 1270  $\mu\text{m}$  ή Fitzmill με κόσκινα με άνοιγμα μεταξύ 813 και 1270  $\mu\text{m}$  είναι ο πιο κατάλληλος. Οι μορφοποιημένοι κόκκοι συλλέγονται και προστίθενται σε έναν αναμικτήρα. Οι κόκκοι αναμειγνύονται για κατάλληλο χρόνο, δηλαδή 5 – 15 λεπτά (στόχος 10) σε περιστρεφόμενο κυλινδρικό τύμπανο 50 – 500 λίτρων ή διπλού κώνου ή εξαγωνικού μπλέντερ, στις 20 – 30 (στόχος 25) rpm για ένα τύμπανο, ή 10 – 15 rpm (στόχος 12) για έναν κάδο.

Έλεγχοι κατά τη διαδικασία:

- Εμφάνιση
- Χρόνος ανάμειξης
- Ταχύτητα ανάμειξης
- Απώλεια στο στέγνωμα

### Βήμα 8: Προλίπανση (τελική ανάμειξη)

Τα εξωκοκκώδη υλικά, το Έκδοχο 2 Τύπου Β και το Έκδοχο 4 (τύπου Α) κοσκινίζονται μέσω κόσκινου 20 – 30 mesh και προστίθενται στο μπλέντερ που περιέχει τους κόκκους του σταδίου 7. Η ανάμειξη πραγματοποιείται για κατάλληλο χρόνο, δηλαδή 20 – 40 λεπτά (στόχος 30) σε περιστρεφόμενο κυλινδρικό τύμπανο 50 – 500 λίτρων ή διπλό κωνικό ή εξαγωνικό αναμικτήρα, στις 20 – 30 (στόχος 25) rpm για ένα τύμπανο ή 10 – 15 rpm (στόχος 12) για έναν κάδο.

### Βήμα 9: Λίπανση

Το Έκδοχο 6 κοσκινίζεται μέσω κόσκινου 40 – 60 mesh και προστίθεται στο μείγμα σκόνης-κοκκώδους από το προηγούμενο βήμα. Το μείγμα λιπαίνεται για κατάλληλο χρόνο, δηλαδή 1 – 3 λεπτά (στόχος 1) σε περιστρεφόμενο κυλινδρικό τύμπανο 50 – 500 λίτρων ή διπλό κώνο ή εξαγωνικό αναμικτήρα, στις 20 – 30 (στόχος 25) rpm για ένα τύμπανο ή 2 – 5 rpm (στόχος 2) για έναν κάδο.

### Βήμα 10: Συμπίεση

Η ομοιογενής σκόνη που προκύπτει από το προηγούμενο βήμα, συμπιέζεται σε μια περιστροφική μηχανή δισκιοποίησης, χρησιμοποιώντας κατάλληλα έμβολα. Για μια



στατική μηχανή , 21 τυπικών ταχυτήτων για το προϊόν εντοπίζεται μεταξύ των 60 – 100 k/h.

Έλεγχοι κατά τη διαδικασία:

- Εμφάνιση
- Διαστάσεις
- Μέσο βάρος
- Διακύμανση βάρους
- Ευθρυπτότητα
- Πάχος
- Αντοχή στη σύνθλιψη
- Διάσπαση

#### Βήμα 11: Επικάλυψη

Σε ένα δοχείο από ανοξείδωτο χάλυβα, προστίθεται καθαρό νερό και τα υλικά επικάλυψης διασπείρονται σε ένα ομοιογενές υγρό, μετά από ανάμιξη για επαρκή χρόνο. Τα δισκία επικαλύπτονται σε μηχανή επικάλυψης, χρησιμοποιώντας κατάλληλες ρυθμίσεις διαδικασίας. Για τηγάνια που είναι διάτρητα μερικώς ή πλήρως ή με διάτρητα πτερύγια, η επίστρωση πραγματοποιείται στις ακόλουθες συνθήκες (οι τιμές είναι για τηγάνια 400 ή 1200 mm):

Όγκος αέρα: 20 ή 60 CMM

Ταχύτητα επίστρωσης (περιστροφή τυμπάνου): 15 έως 30 rpm (στόχος 20) ή 5 – 15 rpm (στόχος 8 – 10)

Ψεκασμός: 0,7 – 1,5 bar (στόχος 1) ή 2 – 3 bar (στόχος 2,2)

Θερμοκρασία προϊόντος: 40 – 48°C κατά τον ψεκασμό του υλικού επικάλυψης.

Το υλικό επικάλυψης παρασκευάζεται σε συγκέντρωση 12 – 17% w/w (στόχος 14 – 15).

Έλεγχοι κατά τη διαδικασία:

- Εμφάνιση
- Πάχος
- Αντοχή στη σύνθλιψη
- Αποσάθρωση

### Βήμα 12: Συσκευασία

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευάζονται στο πρωτογενές υλικό συσκευασίας, σύμφωνα με τις εγκεκριμένες εντολές και οδηγίες συσκευασίας.

Έλεγχοι κατά τη διαδικασία:

- Εμφάνιση κυψέλης
- Στεγανότητα σφράγισης

### Βήμα 13: Αποδέσμευση προϊόντος QC

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αναλύονται, σύμφωνα με τις προδιαγραφές απελευθέρωσης του τελικού προϊόντος.

Αξιολόγηση φυσικής και χημικής σταθερότητας:

- Η στερεά κατάσταση της φαρμακευτικής ουσίας έχει παρακολουθηθεί κατά τη διάρκεια της σταθερότητας των εμπορικών παρτίδων, αποκαλύπτοντας ένα σταθερό API στη σύνθεση. Αυτό το κρίσιμο ποιοτικό χαρακτηριστικό μελετήθηκε επίσης κατά την ανάπτυξη:
- Δραστηριότητες προτυποποίησης: η φαρμακευτική ουσία υποβλήθηκε σε επεξεργασία με διαλύτες και μείγματα διαλυτών (Νερό, Αιθανόλη, Ισοπροπυλική αλκοόλη, Νερό: Αιθανόλη 50:50 και Νερό: Ισοπροπυλική αλκοόλη 50:50) σε αναλογία υγρού προς διαλύτη 40%, που είναι πολύ υψηλότερη στην πιθανή επαφή της φαρμακευτικής ουσίας με ένα υγρό κοκκοποίησης, και δεν έλαβε χώρα μετασχηματισμός.
- Δοκιμές σύνθεσης: οι πιλοτικές παρτίδες BE τοποθετήθηκαν σε σταθερότητα και ο δυνητικός μετασχηματισμός δοκιμάστηκε υπό τις ακόλουθες συνθήκες/διαστήματα:
  - i. Ανοιχτό φιαλίδιο 1 μήνα στους 40°C/75%RH
  - ii. 6 μήνες στους 40°C/ 75% RH και 9 μήνες στους 30°C/ 75% RH συσκευασμένοι στα ίδια υλικά blister με το τελικό προϊόν
  - iii. Καμία από αυτές τις θεραπείες δεν οδήγησε σε πολυμορφικό μετασχηματισμό.

Μπορεί έτσι να συναχθεί με ασφάλεια το συμπέρασμα ότι η φαρμακευτική ουσία είναι φυσικά σταθερή στη σύνθεση του προϊόντος δοκιμής. Αυτό είναι λογικό καθώς είναι ποιοτικά παρόμοιο με το RLD.

Οι πιλοτικές παρτίδες BE δοκιμάστηκαν επίσης για χημική σταθερότητα και η σταθερότητα των 6 m υπό επιταχυνόμενες συνθήκες οδήγησε σε παρόμοιο μοτίβο υποβάθμισης με το RLD.

Παραγωγή αυξημένης κλίμακας:

Η συνολική απόδοση της διαδικασίας έχει αποδειχθεί ισχυρή κατά τη διάρκεια της παραγωγής παρτίδων αυξημένης κλίμακας και της παραγωγής εμπορικής παρτίδας. Αυτό αντιπροσωπεύει την 3η και τελευταία φάση ανάπτυξης, όπου η διαδικασία παραγωγής επαληθεύεται σε βιομηχανικά περιβάλλοντα. Όλοι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη δυνατότητα κατασκευής, το περιεχόμενο, τον προσδιορισμό και την απελευθέρωση αποδείχτηκαν μετριασμένοι.

**Πίνακας 4.26** Ενημερωμένη αξιολόγηση κινδύνου των χαρακτηριστικών της φαρμακευτικής ουσίας. Οι μετριασμένοι κίνδυνοι περιγράφονται ως χαμηλοί.

Χαρακτηριστικά Φαρμακευτικής Ουσίας		Διαλυτότητα	Μορφή στερεής κατάστασης	Χημική Σταθερότητα (Συγγενείς ουσίες)	Υπολειμματικοί διαλύτες	Απώλεια κατά την ξήρανση	Υγροσκοπικότητα	Κατανομή Σωματιδιακού Μεγέθους (PSD)	Ρεολογικές ιδιότητες
CQAs Φαρμακευτικού προϊόντος	Διάλυση	Low*	Low*	Low	Low	Low	Low	Low*	Low
	Ομοιομορφία Περιεχομένου	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low*	Low*
	Περιεχόμενο Νερό	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
	Συγγενείς Ουσίες	Low	Low*	Low*	Low	Low	Low	Low*	Low
	Φυσική σταθερότητα στο τελικό προϊόν	Low*	Low*	Low	Low	Low	Low	Low*	Low
	Περιεκτικότητα	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low*	Low*

**Πίνακας 4.27** Η αιτιολόγηση του μετριασμού του κινδύνου σε χαμηλό σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής ουσίας που αρχικά είχε προσδιοριστεί ως μέσος ή υψηλός κίνδυνος.

Χαρακτηριστικά Φαρμακευτικής Ουσίας	CQA Φαρμακευτικού Προϊόντος	Αιτιολόγηση
Διαλυτότητα	Διάλυση	Κατάλληλη διαμόρφωση προϊόντος και διαδικασίας, που εξασφαλίζει απόδοση in vitro και in vivo.
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος	Η σύνθεση του προϊόντος, η διαδικασία και το σύστημα συσκευασίας που αποδεικνύει τη χημική και φυσική σταθερότητα.

<b>Χαρακτηριστικά Φαρμακευτικής Ουσίας</b>	<b>CQA Φαρμακευτικού Προϊόντος</b>	<b>Αιτιολόγηση</b>
<b>Στερεή κατάσταση φαρμακευτικής ουσίας</b>	Διάλυση	Η σύνθεση του προϊόντος, η διαδικασία και το σύστημα συσκευασίας που αποδεικνύει τη χημική και φυσική σταθερότητα.
	Συγγενείς ουσίες	
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος	
<b>Χημική σταθερότητα, προϊόντα αποικοδόμησης, Συγγενείς ουσίες</b>	Συγγενείς ουσίες	Επιλογή σύνθεσης και διαδικασίας, η επιλογή προμηθευτών API και έλεγχος QC για το API, δοκιμή σταθερότητας.
<b>Κατανομή Σωματιδιακού Μεγέθους (PSD)</b>	Διάλυση	Ο ρυθμός απελευθέρωσης και η έκταση επηρεάζονται μόνο σε ακραία PSD σε συνδυασμό με υπερλίπανση και υψηλή σκληρότητα.
	Ομοιομορφία περιεχομένου/Περιεκτικότητα	Υιοθέτηση της διαδικασίας υγρής κοκκοποίησης. Η ομοιομορφία περιεχομένου επιβεβαιώθηκε κατά την παραγωγή παρτίδας επίδειξης.
	Συγγενείς ουσίες	Η σύνθεση του προϊόντος, η διαδικασία και το σύστημα συσκευασίας που αποδεικνύει τη χημική και φυσική σταθερότητα.
	Φυσική σταθερότητα προϊόντος	
<b>Ρεολογικές ιδιότητες</b>	Ομοιομορφία περιεχομένου/Περιεκτικότητα	Κατάλληλη επιλογή διαδικασίας υγρής κοκκοποίησης και εξασφάλιση ελεύθερων ρεόντων συμπιεστών μιγμάτων.

**Πίνακας 4.28** Ενημερωμένη αξιολόγηση κινδύνου της επίδρασης των εκδόχων στα CQA του προϊόντος. Οι μετριάσμενοι κίνδυνοι περιγράφονται ως χαμηλοί\*.

Χαρακτηριστικά Φαρμακευτικής ουσίας	Διαλυτά Αραιωτικά	Αδιάλυτα Αραιωτικά	Συνδετικά	Αποσφραγιστικά	Λιπαντικά	Απεσταγμένο Νερό (Συνδετικό και υλικό επικάλυψης)	Υλικά επικάλυψης
Διάλυση	Low*	Low*	Low*	Low*	Low*	Low*	Low*
Ομοιομορφία περιεχομένου	Low	Low	Low	Low	Low*	Low*	Low
Περιεχόμενο Νερό	Low	Low	Low	Low*	Low	Low*	Low
Συγγενείς Ουσίες	Low	Low	Low	Low*	Low	Low	Low
Φυσική Σταθερότητα τελικού προϊόντος	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Προσδιορισμός Περιεκτικότητας	Low	Low	Low	Low	Low*	Low*	Low

**Πίνακας 4.29** Η αιτιολόγηση του μετριασμού του κινδύνου από έκδοχα που αρχικά προσδιορίστηκαν ως μεσαίου ή υψηλού κινδύνου.

<b>Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας</b>	<b>CQA φαρμακευτικού προϊόντος</b>	<b>Αιτιολόγηση</b>
<b>Διαλυτά Αραιωτικά</b>	Διάλυση	Εξαιρετικά ανθεκτική σύνθεση και διεργασία στο επίπεδο και τον τύπο του Εκδόχου 1, που επιλέγεται ως το διαλυτό αραιωτικό.
<b>Αδιάλυτα Αραιωτικά</b>	Διάλυση	Εξαιρετικά ανθεκτική σύνθεση και διεργασία στο επίπεδο και την ενδο/εξωκοκκώδη αναλογία Εκδόχου 2 που επιλέγεται ως το αδιάλυτο αραιωτικό.
<b>Συνδετικά</b>	Διάλυση	Εξαιρετικά ανθεκτική σύνθεση και διεργασία στο επίπεδο του Εκδόχου 5, που επιλέχθηκε ως συνδετικό.
<b>Αποσαθρωτικά</b>	Διάλυση	Εξαιρετικά ανθεκτική και σταθερή σύνθεση και διεργασία σε επίπεδο Εκδόχου 4, που επιλέγεται ως αποσαθρωτικό. Αξιολόγηση και επιλογή του κατώτερου επιπέδου.
	Περιεχόμενο Νερό	
	Συγγενείς ουσίες	
<b>Λιπαντικά</b>	Διάλυση	Εξαιρετικά στιβαρή σύνθεση και διεργασία σε επίπεδο Εκδόχου 6, επιλεγμένο ως λιπαντικό. Αξιολόγηση και επιλογή του κατώτερου επιπέδου.
	Ομοιομορφία περιεχομένου	
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας	
<b>Απεσταγμένο Νερό (Συνδετικό και υλικό επικάλυψης)</b>	Διάλυση	Εξαιρετικά ανθεκτική και σταθερή σύνθεση και διεργασία στο επίπεδο του νερού που προστίθεται κατά την υγρή κοκκοποίηση σε εκτεταμένο εύρος  Υιοθέτηση των προτάσεων του κατασκευαστή για την προετοιμασία του εναιωρήματος επικάλυψης.
	Ομοιομορφία περιεχομένου	
	Περιεχόμενο Νερό	
	Προσδιορισμός Περιεκτικότητας	

<b>Ιδιότητες Φαρμακευτικής Ουσίας</b>	<b>CQA φαρμακευτικού προϊόντος</b>	<b>Αιτιολόγηση</b>
<b>Υλικά επικάλυσης</b>	Διάλυση	Υιοθέτηση των προτάσεων του κατασκευαστή για την προετοιμασία και εφαρμογή του εναιωρήματος επικάλυψης.

Η τελική φάση ανέδειξε τον μετριασμό όλων των πιθανών κινδύνων και τον τρόπο προσέγγισης της σύνθεσης μέσω της υιοθέτησης επιστημονικών μεθόδων και της στατιστικής προσέγγισης. Αναδείχθηκαν πολλοί από τους προβληματισμούς αλλά και τις προκλήσεις που μπορούν να προκύψουν σε έναν πειραματικό σχεδιασμό αλλά και τα κρίσιμα σημεία των διεργασιών για την διαφύλαξη της ποιότητας ενός γενόσημου επικαλυμμένου δισκίου. Γενικές παρατηρήσεις είναι:

- ❖ Ακόμα και αν η πρώτη μελέτη βιοισοδυναμίας επιτύχει, δεν εξασφαλίζεται η ασφάλεια της διεργασίας και θα πρέπει να τεκμηριώνεται πειραματικά ο ρυθμός αποδέσμευσης.
- ❖ Ο χρόνος αποσάρθρωσης συνδέεται με τις δοκιμές διάλυσης μόνο όταν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις και προσδιορισμός του σχεδιαστικού χώρου.
- ❖ Ο χρόνος και το κόστος μιας μελέτης παρότι φαίνεται να δημιουργεί τεράστια επιβάρυνση και όγκο πληροφορίας επενδύεται σε τεχνογνωσία και γρήγορη επιλογή κατάλληλων σχεδιασμών για ανάλογες συνθέσεις
- ❖ Ο πειραματικός σχεδιασμός δεν ακολουθεί μία πρότυπη διαδρομή και κάθε παρατήρηση είναι μία ευκαιρία για αλλαγή στρατηγικής ως προς την ποιοτική κατεύθυνση που προσπαθούμε να επιτύχουμε.



## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Παρότι υπήρξε μια λεπτομερής περιγραφή της παρασκευαστικής πρακτικής και μπορούσε να παραληφθεί, θεωρήθηκε χρήσιμο να αναδειχθούν αυτά τα παρασκευαστικά μέρη που για ένα αναγνωστικό κοινό με ενδιαφέρον στη φαρμακευτική έρευνα μπορεί να είναι άγνωστα.

Η βιομηχανική φαρμακευτική είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη συνεχή βελτίωση της ποιότητας και την προσπάθεια να προστατεύει και να διαφυλάσσει την υγεία του ασθενούς. Η ευθύνη αυτή απαιτεί αφοσίωση, υπευθυνότητα και διαρκείς και επίπονες μελέτες μέχρι την τελική μορφή ενός φαρμακευτικού σκευάσματος στη βέλτιστη δυνατή σύνθεση. Αυτό αποσκοπεί όχι μόνο στη βελτιστοποίηση του σχεδιαστικού του χώρου, αλλά και στην βελτιστοποίηση της ίδιας της διεργασίας.

Για την παρούσα διπλωματική εργασία εργάστηκε μια μεγάλη ομάδα επιστημόνων που διαχειρίστηκαν και συντόνισαν έναν μεγάλο αριθμό εισερχομένων δεδομένων του πειραματικού σχεδιασμού όπου μέσω της συνεχούς αξιολόγησης συνετέλεσαν στην παραγωγή και την τεχνογνωσία ενός ασφαλούς και σταθερού σκευάσματος για τον άνθρωπο. Σε αυτούς τους ανθρώπους αξίζουν πολλά συγχαρητήρια και τους ευχαριστώ προσωπικά για την ανάδειξη αυτού του έργου.

## 5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### ΕΛΛΗΝΟΓΛΩΣΣΗ

Ρέκκας Δ. και Πολίτης Σ. (2022), *ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ: Σχεδιασμός & Διεργασίες Παραγωγής Φαρμακευτικών Προϊόντων*, Αθήνα: Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

## ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ

Committee for Human Medicinal Products (CHMP) (2017), *ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development*, European Medicines Agency (EMA), European Union (EU) [Διαδίκτυο] Διαθέσιμο σε:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-11.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf) (προσπελάστηκε την 25<sup>η</sup>/5/2023)

Hald, A. (1998), *A History of Mathematical Statistics from 1750 to 1930*, John Wiley & Sons, New York

Klein, S. (2010), *The Use of Biorelevant Dissolution Media to Forecast the In Vivo Performance of a Drug*, The AAPS Journal, Vol. 12, No.3

Kurdi, M., Karam, R. (2015), *Biowaivers: Criteria & Requirements*, Ministry of Public Health (MOPH) of Lebanon

Melucci, D., Locatelli, C. and Locatelli, M., (2013), *Analytical Tools & Chemometrics in Drug Development: A Review*, Nova Science Publishers, Inc., New York

Modi, D.J., Shastri, D.H., (2017), *Fluidized Hot Melt Granulation: Promising Technique for Dissolution Enhancement*, Annals of Pharmacology and Pharmaceutics, Vol.2, Issue 9, Article 1093, Remedy Publications LLC.

## ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ

- [1] <https://safetyculture.com/topics/design-of-experiments/> (προσπελάστηκε την 26<sup>η</sup>/5/2023)
- [2] <https://solutionpharmacy.in/granulation-methods/> (προσπελάστηκε την 27<sup>η</sup>/5/2023)
- [3] <https://cellets.com/bsc-class-i-apis-in-oral-formulations/> (προσπελάστηκε την 12<sup>η</sup>/7/2023)
- [4] <http://dissolutiontech.com/DTresour/899Art/DissProfile.html> (προσπελάστηκε την 10<sup>η</sup>/7/2023)
- [5] <https://www.taxheaven.gr/circulars/18030/ariom-oik-3457-14-1-2014> (προσπελάστηκε την 14<sup>η</sup>/7/2023)