



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Εφαρμογή διαδικασιών και τεχνικών συνεχούς βελτίωσης
κατά το σχεδιασμό φαρμακευτικών προϊόντων στερεάς μορφής
- μελέτη περίπτωσης»

Αγαθοκλής Λούκας

Επιβλέπων καθηγητής: Νικόλαος Λογοθέτης

ΠΑΤΡΑ
Σεπτέμβριος, 2023



Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του φοιτητή Αγαθοκλή Λούκα που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο/η συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του/της συγγραφέα/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του/της συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



«Εφαρμογή διαδικασιών και τεχνικών συνεχούς βελτίωσης
κατά το σχεδιασμό φαρμακευτικών προϊόντων στερεάς μορφής
- μελέτη περίπτωσης»

Αγαθοκλής Λούκας

Επιτροπή Επίβλεψης Πτυχιακής / Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων καθηγητής:
Νικόλαος Λογοθέτης

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:
Αθανάσιος Καλλιώρας

ΠΑΤΡΑ
Σεπτέμβριος, 2023

Περίληψη

Οι ανάγκες της φαρμακευτικής αγοράς για την αντιμετώπιση του ζητήματος της παροχής προσιτής και αποτελεσματικής θεραπείας στους ασθενείς έχουν οδηγήσει στη ραγδαία αύξηση της ανάπτυξης των «γενοσήμων φαρμάκων (generic)». Ο σχεδιασμός φαρμακευτικών προϊόντων στερεάς μορφής, είτε πρόκειται για «πρωτότυπα (reference)» είτε «γενόσημα» φάρμακα, αποτελεί ένα σύνθετο και κρίσιμο στάδιο στη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων. Η εξελισσόμενη φαρμακευτική βιομηχανία απαιτεί από τους ερευνητές και τους κατασκευαστές να επιδιώκουν την εφαρμογή διαδικασιών και τεχνικών συνεχούς βελτίωσης για την ανάπτυξη και διάθεση φαρμάκων υψηλής ποιότητας, επιτυγχάνοντας παράλληλα αύξηση της παραγωγικότητας και αποδοτικότητας στο πλαίσιο συμμόρφωσης προς τους κανονισμούς που διέπουν τη φαρμακευτική βιομηχανία. Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι η εφαρμογή κατάλληλων πειραματικών σχεδιασμών για την ανάπτυξη ενός γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος γλικλαζίδης (gliclazide), σε μορφή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης, με στόχο την αξιολόγηση διαφόρων παραμέτρων που επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος και εξασφαλίζουν τη βιοισοδυναμία του σε σύγκριση με το πρωτότυπο σκεύασμα αναφοράς. Η γλικλαζίδη είναι μια φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιείται για τη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2 και την υποκατάσταση της ινσουλίνης, καθώς και για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Αντικείμενο της εργασίας είναι να προσεγγιστεί επαρκώς η σύνθεση του προϊόντος αναφοράς. Για το σκοπό αυτό, αρχικά εφαρμόζεται ένας σχεδιασμός μείγματος (mixture design) για τον καθορισμό των κατάλληλων αναλογιών των τριών βασικότερων συστατικών, της μονοϋδρικής λακτόζης, του αμύλου αραβοσίτου και του προ-ζελατινοποιημένου αμύλου αραβοσίτου. Οι φυσικές ιδιότητες της αποσάθρωσης (disintegration) και της σκληρότητας (hardness) των δισκίων ενσωματώθηκαν ως κύριες αποκρίσεις. Αξιοποιώντας τα αποτελέσματα της μελέτης, εκτελείται, επιπλέον, ένας κλασματικός παραγοντικός σχεδιασμός (fractional factorial design) δύο επιπέδων, που αποτελείται από παράγοντες όπως οι χρόνοι ανάμιξης, η ποσότητα υγρού κοκκοποίησης και ο ρυθμός προσθήκης, για τον καθορισμό των κρίσιμων παραγωγικών παραμέτρων. Η μελέτη οδήγησε στη δημιουργία ενός προϊόντος με φυσικές ιδιότητες παρόμοιες με το προϊόν αναφοράς, ενώ για τις βέλτιστες δοκιμές που προέκυψαν πραγματοποιήθηκαν οι έλεγχοι του ρυθμού διάλυσης των δισκίων, που αποτελούν τον κλινικώς σημαντικό παράγοντα και επιβεβαίωσαν την επίτευξη του στόχου της εργασίας.

Abstract

The needs of the pharmaceutical market to address the issue of providing affordable and effective treatment to patients has led to a rapid increase in the development of "generic drugs". The design of solid pharmaceutical products, whether they are "reference" or "generic" drugs, is a complex and critical step in the drug development process. The evolving pharmaceutical industry requires researchers and manufacturers to pursue the application of continuous improvement processes and techniques to develop and market high-quality drugs, while simultaneously achieving increased productivity and efficiency in adherence to regulations governing the pharmaceutical industry. The purpose of this master's thesis is the application of appropriate experimental designs for the development of a generic pharmaceutical product gliclazide (gliclazide), in the form of immediate release tablets, with the aim of evaluating various parameters that affect the quality of the product and ensure its bioequivalence compared to the original reference formulation. Gliclazide is a medicine used to manage type 2 diabetes and replace insulin as well as regulate blood glucose levels. The aim of the work is to adequately approximate the composition of the reference product. For this purpose, a mixture design is initially applied to determine the appropriate proportions of the three main ingredients, lactose monohydrate, maize starch and pre-gelatinised maize starch. The physical properties of disintegration and hardness of the tablets were incorporated as main responses. Utilizing the results of the study, a two-level fractional factorial design, consisting of factors such as mixing times, amount of liquid granulation and addition rate, is additionally performed to determine the critical production parameters. The study led to the creation of a product with physical properties similar to the reference product, while for the optimal tests that resulted, the tablets' dissolution rates, which are the clinically important factor, were tested and confirmed the achievement of the work's objective.

Περιεχόμενα

1	Εισαγωγή.....	10
1.1	Σκοπός της εργασίας και δομή.....	10
1.2	Ορισμός των φαρμακευτικών προϊόντων	12
1.3	Σημασία της συνεχούς βελτίωσης στην ανάπτυξη γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων	16
2	Θεωρητικό Πλαίσιο	21
2.1	Τεχνικές και διαδικασίες συνεχούς βελτίωσης	21
2.2	Πειραματικοί σχεδιασμοί στην ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων.....	24
2.2.1	Σχεδιασμός Μειγμάτων (Mixture designs):	28
2.2.2	Πιλοτικός (διευκρινιστικός) Σχεδιασμός (Screening designs):.....	30
2.2.3	Πλήρης Παραγοντικός Σχεδιασμός (Full factorial designs):	30
2.2.4	Κλασματικός Παραγοντικός Σχεδιασμός (Fractional Factorial Designs):.....	31
2.2.5	Μεθοδολογία Επιφάνειας Απόκρισης (Response Surface Methodology, RSM):.....	32
2.3	Παράγοντες που επηρεάζουν το σχεδιασμό και την παραγωγή γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων.....	33
3	Μελέτη Περίπτωσης: Γενόσημο Φάρμακο Γλικλαζίδης	37
3.1	Περιγραφή του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος – δισκία Γλικλαζίδης.....	39
3.1.1	Φαρμακευτικό προϊόν (Drug product - DP).....	39
3.1.2	Φαρμακευτική Ουσία (Drug substance - DS)	44
3.2	Σχεδιασμός της Ανάπτυξης του Γενόσημου Προϊόντος	45
3.3	Περιγραφή της πειραματικής διαδικασίας	48
3.3.1	Χαρακτηρισμός του προϊόντος αναφοράς	49
3.3.2	Ανάπτυξη μεθόδου διάλυσης.....	50
3.3.3	Παραγωγική διαδικασία	52
3.4	Εφαρμογή των Τεχνικών Συνεχούς Βελτίωσης	55
3.4.1	Εκτίμηση κινδύνου	55
3.4.2	Σχεδιασμός μειγμάτων	59
3.4.3	Κλασματικός παραγοντικός σχεδιασμός.....	62
4	Αποτελέσματα και Ερμηνεία	64
4.1	Παρουσίαση των αποτελεσμάτων σχεδιασμού μείγματος.....	64
4.2	Παρουσίαση των αποτελεσμάτων κλασματικού παραγοντικού σχεδιασμού	72
4.3	Μεταφορά και κλιμάκωση παραγωγικής διαδικασίας.....	80
5	Συμπεράσματα	83

5.1.	Σύνοψη των βασικών ευρημάτων	83
5.2.	Επιπτώσεις στην παραγωγή του προϊόντος.....	84
6	Βιβλιογραφία	85
6.1	Ξενόγλωσση.....	85
6.2	Ελληνόγλωσση.....	86
6.3	Διαδικτυακή	86
7	Παραρτήματα.....	87

Περιεχόμενα πινάκων

Πίνακας 3-1:	Θεραπευτικοί στόχοι δισκίων Γλικλαζίδης (QTPP).....	40
Πίνακας 3-2:	Κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας δισκίων Γλικλαζίδης.....	41
Πίνακας 3-3:	Σύγκριση των συστατικών της σύνθεσης των προϊόντων αναφοράς και των προτεινόμενων προϊόντων.....	49
Πίνακας 3-4:	Φυσικοχημικός χαρακτηρισμός των προϊόντων αναφοράς.....	50
Πίνακας 3-5:	Δεδομένα διάλυσης για το προϊόν αναφοράς σε διαφορετικά μέσα pH.....	51
Πίνακας 3-6:	Εργαστηριακός εξοπλισμός.....	52
Πίνακας 3-7:	Κατάλογος παραμέτρων διεργασίας για τη διαδικασία παραγωγής.....	55
Πίνακας 3-8:	Αρχική ανάλυση επικινδυνότητας σκευάσματος.....	56
Πίνακας 3-9:	Αρχική ανάλυση επικινδυνότητας για την ανάπτυξη της παραγωγικής διαδικασίας.....	57
Πίνακας 3-10:	Εκτίμηση κινδύνου για τη λειτουργία υγρής κοκκοποίησης.....	58
Πίνακας 3-11:	Διάταξη Σχεδιασμού Μείγματος	60
Πίνακας 3-12:	Σχεδιασμός μείγματος.....	61
Πίνακας 3-13:	Διάταξη Κλασματικού παραγοντικού σχεδιασμού.....	63
Πίνακας 4-1	-Βέλτιστος σχεδιασμός μείγματος και πειραματικά δεδομένα.....	64
Πίνακας 4-2:	Πραγματικές εξισώσεις.....	66
Πίνακας 4-3:	Μοντέλο προσαρμογής για τις αποκρίσεις σκληρότητας	66
Πίνακας 4-4:	Μοντέλο προσαρμογής για τις αποκρίσεις αποσάθρωσης.....	68

Πίνακας 4-5: Προτεινόμενες συνθέσεις βελτιστοποίησης.....	70
Πίνακας 4-6: Παρατηρημένες & προβλεπόμενες τιμές σκληρότητας και αποσάθρωσης (λύση #2)	70
Πίνακας 4-7 - Κλασματικός παραγοντικός σχεδιασμός και πειραματικά δεδομένα	73
Πίνακας 4-8: Συγκεντρωτικός πίνακας παρουσίασης των τιμών p -value των μοντέλων.....	73
Πίνακας 4-9: Προτεινόμενες βέλτιστες παράμετροι της παραγωγικής διαδικασίας	76
Πίνακας 4-10: Σύγκριση φυσικών ιδιοτήτων των δισκίων	77
Πίνακας 4-11: Συγκριτικά δεδομένα σταθερότητας σε ακραίες συνθήκες.....	79
Πίνακας 4-12: Δεδομένα σταθερότητας για το προτεινόμενο σκεύασμα σε μακροπρόθεσμες και επιταχυνόμενες συνθήκες.....	79
Πίνακας 4-13: Σύνοψη κλίμακας διαδικασίας.....	80
Πίνακας 4-14: ποσοτική σύνθεση του προϊόντος Gliclazide Tablets 80 mg.....	81
Πίνακας 7-1: Μετρήσεις της σκληρότητας για την συμπίεση των 5kN.....	87
Πίνακας 7-2: Μετρήσεις της σκληρότητας για την συμπίεση των 10kN.....	87
Πίνακας 7-3: Μετρήσεις της αποσάθρωσης για την συμπίεση των 5kN.....	88
Πίνακας 7-3: Μετρήσεις της αποσάθρωσης για την συμπίεση των 10kN.....	88
Πίνακας 7-5: Ανάλυση Διασποράς για την απόκριση της σκληρότητας 5kN.....	89
Πίνακας 7-6: Ανάλυση Διασποράς για την απόκριση της αποσάθρωσης 5kN.....	90
Πίνακας 7-7: Ανάλυση Διασποράς για την απόκριση της σκληρότητας 10kN.....	91
Πίνακας 7-8: Ανάλυση Διασποράς για την απόκριση της αποσάθρωσης 10kN.....	92
Πίνακας 7-9: μετρήσεις ρυθμού διάλυσης για το προϊόν αναφοράς Diamicron 80mg σε διαφορετικά μέσα διαλυτοποίησης.....	93
Πίνακας 7-10: μετρήσεις ρυθμού διάλυσης για την δοκιμή 230106_2.....	94
Πίνακας 7-11: μετρήσεις ρυθμού διάλυσης για την δοκιμή 230312_Optimum.....	95

Περιεχόμενα εικόνων/σχημάτων/γραφημάτων

Σχήμα 1-1: Τα στάδια του <i>Quality by design - QbD</i>	19
Σχήμα 2-1: Ο κύκλος του Deming (<i>Plan-Do-Check-Act</i>).....	23
Σχήμα 2-2: Απλοί σχεδιαστικοί χώροι για απλά μείγματα χωρίς περιορισμούς δύο, τριών και τεσσάρων συστατικών.	29
Εικόνα 3-1: Χημική δομή και ιδιότητες Γλικλαζίδης.....	45
Γράφημα 4-1: Γραφικές παραστάσεις ιχνών (<i>Trace - Piepel</i>) για σκληρότητα σε δύναμη συμπίεσης: (α) 5kN; (β) 10kN.....	67
Γράφημα 4-2: Διαγράμματα ιχνών για την απόκριση της « αποσάθρωσης 5 kN».....	69
Γράφημα 4-3: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε HCl 0,1 N.....	71
Γράφημα 4-4: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε, pH 4,5	71
Γράφημα 4-5: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε pH 6,8	71
Γράφημα 4-6: Διαγράμματα ιχνών	74
Γράφημα 4-7: Διαγράμματα <i>Pareto</i>	75
Γράφημα 4-8: Διαγράμματα <i>Half Normal</i> κατανομής	75
Γράφημα 4-9: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε HCl 0,1 N.....	77
Γράφημα 4-10: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε, pH 4,5	78
Γράφημα 4-11: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε, pH 6,8	78
Σχήμα 4-12: Διάγραμμα ροής.....	82

1 Εισαγωγή

1.1 Σκοπός της εργασίας και δομή

Η φαρμακευτική βιομηχανία είναι ένας τομέας που συνεχίζει να επεκτείνεται και να αναπτύσσεται, καθώς παρουσιάζει συνεχώς νέα προϊόντα που ανταποκρίνονται στις ανάγκες τόσο των αναπτυγμένων όσο και των αναπτυσσόμενων χωρών. Ωστόσο, παρά την επιτυχία που έχει σημειωθεί, αντιμετωπίζει επίσης πολλές προκλήσεις, όπως η ανάκληση φαρμάκων, το κόστος αποτυχίας μιας παραγωγής, τα προβλήματα στην αύξηση της παραγωγικής κλίμακας και το μεταβαλλόμενο νομοθετικό πλαίσιο, παράγοντες που μεταβάλλουν τον τρόπο λειτουργίας της σε παγκόσμιο επίπεδο. (McGrath, 2010). Ακόμα, η βελτίωση της ποιότητας των φαρμάκων, η μείωση των χρόνων ανάπτυξης και παραγωγής, καθώς και η αντιμετώπιση της πολυπλοκότητας των διαδικασιών μετά την έγκριση σε διάφορες χώρες, πολλαπλασιάζουν τις προκλήσεις που η βιομηχανία καλείται να αντιμετωπίσει.

Η επέκταση της πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη και η αστικοποίηση έχουν συμβάλει στην αύξηση των μη μεταδοτικών ασθενειών, όπως είναι ο διαβήτης, ο καρκίνος και οι καρδιαγγειακές νόσοι. Αυτό δημιουργεί ευκαιρίες για τους φορείς της βιομηχανίας που είναι σε θέση να διαχειριστούν αποτελεσματικά τις συνεχώς επιβαρυνόμενες προκλήσεις και επιδιώκουν την βελτίωση των προϊόντων και των διαδικασιών, ώστε να διατηρηθούν ανταγωνιστικοί στην αγορά.

Επιπλέον, αντιμετωπίζονται προκλήσεις όπως ο εντεινόμενος ανταγωνισμός από γενόσημα φάρμακα, η ανάγκη ανταπόκρισης στην τεχνολογική εξέλιξη, τα παραπονημένα φάρμακα, τα ζητήματα πνευματικής ιδιοκτησίας και πολλά άλλα (Hunter, 2011). Επιπρόσθετα, ενώ προσαρμόζονται στις εξελίξεις, οι εταιρείες πρέπει διαρκώς να αναζητούν θεραπευτικές λύσεις για νέες ασθένειες, όπως η πρόσφατη πανδημία του κορωνοϊού.

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα "Εφαρμογή διαδικασιών και τεχνικών συνεχούς βελτίωσης κατά το σχεδιασμό φαρμακευτικών προϊόντων στερεάς μορφής - μελέτη περίπτωσης", αναλύει τις διαδικασίες και τεχνικές που εφαρμόζονται κατά τον σχεδιασμό γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων στερεάς μορφής, με έμφαση στην ανάπτυξη φαρμάκων στερεάς μορφής, όπως δισκία.

Η εργασία αποσκοπεί στην προσδιορισμό βελτιώσεων που θα συμβάλουν στην αύξηση της αποδοτικότητας, της ποιότητας και της ασφάλειας των γενοσήμων φαρμάκων. Παρουσιάζεται μια αποτελεσματική και αποδοτική μέθοδος σχεδιασμού γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων στερεάς μορφής, η οποία προάγει την ποιότητα των φαρμάκων και επιτυγχάνει υψηλά πρότυπα παραγωγής.

Ο σκοπός αυτός επιδιώκεται μέσω της μελέτης περίπτωσης ενός γενοσήμου φαρμακευτικού προϊόντος, όπως τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης γλικλαζίδης. Μέσω πειραματικών σχεδιασμών και εφαρμογής τεχνικών συνεχούς βελτίωσης, εξετάζονται οι κρίσιμες παράμετροι που επηρεάζουν την ποιότητα και τη βιοισοδυναμία του προϊόντος. Με βάση τα αποτελέσματα, προκύπτει η ανάπτυξη ενός δισκίου που παρουσιάζει φυσικές ιδιότητες παρόμοιες με το προϊόν αναφοράς. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η εργασία συνεισφέρει στην προώθηση της γενόσημης φαρμακευτικής ανάπτυξης και προτείνει βελτιώσεις που μπορούν να εφαρμοστούν στην παραγωγή φαρμάκων υψηλής ποιότητας.

Για την επίτευξη των παραπάνω στόχων, η εργασία διαιρείται στις ακόλουθες ενότητες:

Ενότητα 1: Εισαγωγή Στην ενότητα αυτή, παρουσιάζεται ο σκοπός της εργασίας και η δομή της. Επιπλέον, δίνεται μια επισκόπηση του ορισμού των γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων και της σημασίας της συνεχούς βελτίωσης στην ανάπτυξή τους.

Ενότητα 2: Θεωρητικό Πλαίσιο Σε αυτή την ενότητα, αναλύονται οι τεχνικές και διαδικασίες συνεχούς βελτίωσης που εφαρμόζονται στον σχεδιασμό φαρμακευτικών προϊόντων. Επίσης, γίνεται αναφορά στους πειραματικούς σχεδιασμούς που χρησιμοποιούνται και τους παράγοντες που επηρεάζουν τον σχεδιασμό και την παραγωγή γενοσήμων φαρμάκων.

Ενότητα 3: Μελέτη Περίπτωσης: Γενόσημο Φάρμακο Γλικλαζίδης. Στην ενότητα αυτή, παρουσιάζεται μια μελέτη περίπτωσης για την ανάπτυξη ενός γενοσήμου φαρμακευτικού προϊόντος γλικλαζίδης σε μορφή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης. Περιγράφεται η πειραματική διαδικασία και η εφαρμογή των τεχνικών συνεχούς βελτίωσης στην ανάπτυξη του προϊόντος.

Ενότητα 4: Αποτελέσματα και Ερμηνεία Σε αυτήν την ενότητα παρουσιάζονται και ερμηνεύονται τα αποτελέσματα της μελέτης περίπτωσης, συμπεριλαμβάνοντας τις παραμέτρους αποσάθρωσης, σκληρότητας και δοκιμές διάλυσης.

Ενότητα 5: Συμπεράσματα Στην ενότητα αυτή, παρουσιάζονται τα συμπεράσματα της εργασίας, συνοψίζοντας τα κύρια ευρήματα. Επίσης, αναφέρονται οι επιπτώσεις και οι εφαρμογές της μελέτης στην παραγωγή γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων.

Ενότητα 6: Βιβλιογραφία Στην ενότητα αυτή αναφέρονται οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν για την εκπόνηση της εργασίας.

Ενότητα 7: Παραρτήματα Τα παραρτήματα περιλαμβάνουν μια πλήρη λίστα με τα δεδομένα που συλλέχθηκαν, πίνακες, διαγράμματα και περαιτέρω λεπτομέρειες για τις χρησιμοποιηθείσες μεθόδους.

1.2 Ορισμός των φαρμακευτικών προϊόντων

Σύμφωνα με τον ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΥΓΕΙΑΣ (ΠΟΥ), ένα φάρμακο είναι μια ουσία ή ένα μείγμα ουσιών που παράγεται ή προσφέρεται προς πώληση για τη χρήση στη διάγνωση, θεραπεία, μείωση ή πρόληψη ασθενειών, μη φυσιολογικών φυσικών καταστάσεων ή των συμπτωμάτων τους, καθώς και για τη χρήση στην αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση οργανικών λειτουργιών στον άνθρωπο ή τα ζώα.. Αυτός ο ορισμός προέρχεται από την πρώτη έκδοση του "Τεχνικού Κανονισμού για τα Φάρμακα", που δημοσιεύθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1967. Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι αυτός είναι ένας γενικός ορισμός και η ακριβής διατύπωση μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την χώρα ή την ρυθμιστική αρχή. Αυτό σημαίνει ότι, ενώ η γενική ιδέα παραμένει η ίδια - ότι τα φάρμακα είναι ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία, την πρόληψη ή τη διαχείριση των ασθενειών - τα τεχνικά κριτήρια και οι λεπτομέρειες μπορεί να διαφέρουν. Για παράδειγμα, μια χώρα μπορεί να έχει ειδικούς κανονισμούς για ορισμένους τύπους φαρμάκων, όπως τα βιολογικά φάρμακα ή τα φάρμακα που προορίζονται για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών.

Σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/E του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και Συμβουλίου, φάρμακο θεωρείται κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που διαθέτει θεραπευτικές ή προφυλακτικές ιδιότητες

για τις ανθρώπινες ασθένειες ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση φυσιολογικών λειτουργιών μέσω φαρμακολογικής, ανοσολογικής ή μεταβολικής δράσης, ή για τη διάγνωση ασθενειών.

Τα φάρμακα αποτελούνται από τουλάχιστον την δραστική ουσία, η οποία μπορεί να είναι μία ή περισσότερες, καθώς και έκδοχα. Σύμφωνα με την οδηγία 2011/62/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και Συμβουλίου, η δραστική ουσία αναφέρεται σε οποιαδήποτε ουσία ή μείγμα ουσιών που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή ενός φαρμάκου και λειτουργεί ως το ενεργό συστατικό του προϊόντος. Η δραστική ουσία έχει ως στόχο να ασκήσει φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση, με σκοπό την αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση φυσιολογικών λειτουργιών, καθώς και για ιατρική διάγνωση. Οποιαδήποτε άλλα συστατικά, πλην της δραστικής ουσίας και του υλικού συσκευασίας, ονομάζονται έκδοχα. Τα έκδοχα (excipients) δεν έχουν φαρμακολογική δράση, αλλά παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του φαρμάκου και στη βελτίωση της σταθερότητας, της ασφάλειας, της αποτελεσματικότητας και της ευχάριστης χρήσης του φαρμάκου.

Τα φάρμακα μπορούν να καταταχθούν σε διάφορες κατηγορίες, με βάση διαφορετικά κριτήρια, όπως η αρχή της λειτουργίας τους, η χημική δομή, το θεραπευτικό πεδίο και η νομική τους κατάσταση. Ωστόσο, όσον αφορά τη διάκριση με βάση τους εμπορικούς όρους, οι κατηγορίες φαρμάκων μπορεί να περιλαμβάνουν τα εξής:

i. Πρωτότυπα φάρμακα (ή καινοτόμα, αυθεντικά φάρμακα):

Είναι νέα φάρμακα που αναπτύσσονται από τις φαρμακευτικές εταιρείες και πατεντάρονται. Αυτά τα φάρμακα περιέχουν μία νέα δραστική ουσία που δεν έχει χρησιμοποιηθεί προηγουμένως για τη θεραπεία μιας συγκεκριμένης ασθένειας ή κατάστασης. Όταν αναπτύσσεται ένα νέο φάρμακο, η φαρμακευτική εταιρεία που το αναπτύσσει συνήθως λαμβάνει μία πατέντα για την προστασία των δικαιωμάτων της στο φάρμακο. Η πατέντα παρέχει στην εταιρεία το μονοπώλιο της πώλησης του φαρμάκου για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα από την ημερομηνία υποβολής της αίτησης πατέντας.

Η προστασία των πατεντών επιτρέπει στις φαρμακευτικές εταιρείες να ανακτήσουν τις επενδύσεις που κάνουν για την έρευνα και την ανάπτυξη των νέων φαρμάκων, που μπορεί να ανέρχονται σε εκατοντάδες εκατομμύρια ευρώ.

Η Food and Drug Administration (FDA) στις ΗΠΑ και ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) στην Ευρώπη είναι οι κύριοι ρυθμιστικοί φορείς που εποπτεύουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και την εφαρμογή των πατεντών. Μετά τη λήξη της πατέντας, άλλες φαρμακευτικές εταιρείες μπορούν να παρασκευάσουν και να πουλήσουν γενόσημες εκδόσεις του φαρμάκου, οι οποίες πρέπει να είναι "ισοδύναμες" στη δραστική ουσία, τη δόση, και τη μορφή του αυθεντικού φαρμάκου και να έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια.

ii. **Γενόσημα φάρμακα:**

Είναι φάρμακα ισοδύναμα με ένα ήδη εγκεκριμένο καινοτόμο (πρωτότυπο) φάρμακο σε δόση, τρόπο χορήγησης, ποιότητα, απόδοση και προορισμό χρήσης. Είναι, συνήθως, φθηνότερα από τα αντίστοιχα πρωτότυπα φάρμακα, γιατί οι παραγωγοί γενοσήμων δεν έχουν τα ίδια υψηλά κόστη έρευνας και ανάπτυξης. Ένα γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν χαρακτηρίζεται από την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύσταση σε δραστικές ουσίες με το αναφερόμενο φαρμακευτικό προϊόν, την ίδια φαρμακευτική μορφή με το αναφερόμενο φαρμακευτικό προϊόν και, τέλος, την βιοισοδυναμία με το αναφερόμενο φαρμακευτικό προϊόν, η οποία έχει αποδειχθεί μέσω κατάλληλων μελετών βιοδιαθεσιμότητας.

Η βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου αναφέρεται στο ποσοστό της δόσης του φαρμάκου που φτάνει στη συστηματική κυκλοφορία του οργανισμού μετά τη χορήγησή του. Όταν ένα φάρμακο χορηγείται ενδοφλέβια, η βιοδιαθεσιμότητά του θεωρείται 100%, καθώς εισέρχεται απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος. Ωστόσο, όταν ένα φάρμακο χορηγείται μέσω άλλων οδών, όπως η στοματική ή η διενδοεντερική οδός, η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να μειώνεται λόγω ανεπαρκούς απορρόφησης και μεταβολισμού στο πρώτο πέρασμα από το ήπαρ. Αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ενός φαρμάκου και λαμβάνεται υπόψη κατά τον υπολογισμό των δοσολογιών για μη ενδοφλέβιες οδούς χορήγησης.

Το νομικό πλαίσιο που ρυθμίζει τα γενόσημα φάρμακα διαφέρει ανάλογα με τη χώρα ή την περιοχή. Στην Ευρώπη, υπεύθυνος για την έγκριση των γενοσήμων φαρμάκων είναι ο EMA, ενώ στις ΗΠΑ ο FDA. Προκειμένου να εγκριθεί ένα γενόσημο φάρμακο, πρέπει να αποδειχθεί ότι είναι "βιοισοδύναμο" με το αυθεντικό φάρμακο, δηλαδή, πρέπει να έχει την ίδια βιολογική δραστηριότητα και να λειτουργεί με τον ίδιο τρόπο, οπότε απαιτείται η διεξαγωγή κλινικών δοκιμών για την απόδειξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των γενοσήμων.

Σύμφωνα με την Κοινοτική Οδηγία 2001/83/EK, τα γενόσημα φάρμακα ορίζονται ως «ένα φάρμακο που έχει την ίδια ποσότητα δραστικών ουσιών και την ίδια δοσολογία και μορφή δοσολογίας όπως το αυθεντικό φάρμακο». Η ίδια οδηγία ορίζει ότι τα γενόσημα φάρμακα πρέπει να περάσουν από διαδικασία αξιολόγησης και έγκρισης πριν από την είσοδό τους στην αγορά.. Η ερμηνεία της έννοιας του γενοσήμου φαρμάκου είναι συχνά δύσκολη, λόγω της νομικής και επιστημονικής της φύσης.

Η εισαγωγή των γενοσήμων φαρμάκων στον κόσμο της φαρμακευτικής έγινε στις ΗΠΑ, το 1984, όταν η νομοθεσία Hatch-Waxman προώθησε την κατασκευή γενοσήμων φαρμάκων, επιφέροντας μεταρρυθμίσεις στο ρυθμιστικό σύστημα. Τα γενόσημα φάρμακα διαφοροποιούνται από τα πρωτότυπα εμπορικά φάρμακα, αλλά διατηρούν τις ίδιες φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ενεργού φαρμακευτικής ουσίας (API). Επιπλέον, παρόλο που έχουν βιοισοδυναμία με τα διαθέσιμα εμπορικά φάρμακα, διαφέρουν στα γεμιστικά, τα συντηρητικά, τη μορφή, τη συσκευασία και τη γεύση.

Οι παραγωγοί των εμπορικών φαρμάκων επενδύουν πόρους στην έρευνα, την ανάπτυξη και τη διαφήμιση των νέων προϊόντων τους, απολαμβάνοντας μονοπωλιακή προστασία για μια συγκεκριμένη περίοδο. Όταν, όμως, λήγει μία ευρεσιτεχνία, οι κατασκευαστές έχουν τη δυνατότητα να απευθυνθούν στον εκάστοτε φορέα για την άδεια παραγωγής γενοσήμων φαρμάκων. Κατά συνέπεια, τα γενόσημα φάρμακα είναι οικονομικότερα από τα εμπορικά, και αποτελούν το 80% των συνταγογραφούμενων φαρμάκων.

- iii. **Βιοομοειδή φάρμακα:** Τα βιοομοειδή φάρμακα είναι εκδόσεις βιολογικών φαρμάκων που προσομοιάζουν στο πρωτότυπο βιολογικό φάρμακο, αλλά έχουν παραχθεί από διαφορετικό παραγωγό.

- iv. **Παράλληλα φάρμακα (ή φάρμακα παράλληλης εισαγωγής):** Αυτά είναι φάρμακα που έχουν παραχθεί ή που έχουν εγκριθεί σε μία χώρα, αλλά στη συνέχεια εισάγονται και πωλούνται σε άλλη χώρα από την αρχική.
- v. **Φάρμακα παραδοσιακής και βότανα:** Αυτά είναι φάρμακα που βασίζονται σε μακρά ιστορία χρήσης, συχνά με βάση φυτικά συστατικά.
- vi. **Ορφανά φάρμακα:** Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ο EMA ορίζει ένα φάρμακο ως «ορφανό» εάν προορίζεται για τη διάγνωση, την πρόληψη ή τη θεραπεία μιας απειλητικής για τη ζωή πάθησης που επηρεάζει όχι περισσότερους από 10.000 κατοίκους της ΕΕ. Ο FDA ορίζει ως «ορφανό» ένα φάρμακο που προορίζεται για τη θεραπεία, την πρόληψη ή τη διάγνωση μιας σπάνιας νόσου η οποία επηρεάζει λιγότερα από 200.000 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες.

1.3 Σημασία της συνεχούς βελτίωσης στην ανάπτυξη γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων

Όπως προαναφέρθηκε, η φαρμακευτική βιομηχανία αντιμετωπίζει άνευ προηγουμένου προκλήσεις και ευκαιρίες στον 21ο αιώνα. Τα δημόσια υγειονομικά συστήματα βρίσκονται υπό ενισχυμένη πίεση για να μειώσουν τους διαρκώς αυξανόμενους προϋπολογισμούς φαρμάκων και οι κυβερνήσεις αναζητούν τρόπους αποκατάστασης της οικονομικής ισορροπίας, μεταφέροντας περισσότερα κεφάλαια στους ασθενείς και την ιδιωτική υγειονομική ασφάλιση. Η ζήτηση για φάρμακα αυξάνεται ραγδαία, ιδιαίτερα στις αναδυόμενες αγορές, το παγκόσμιο περιβάλλον γίνεται πιο πολύπλοκο και αβέβαιο, με αυξανόμενο πληθωρισμό, διακοπές της αλυσίδας εφοδιασμού, γεωπολιτικές εντάσεις και ρυθμιστικές αλλαγές. Η συνεχής αύξηση των δαπανών για συνταγογραφούμενα φάρμακα και των δαπανών για την υγεία, που αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό ποσοστό του ΑΕΠ ενός κράτους, οφείλεται στους κατασκευαστές γενοσήμων φαρμάκων που παράγουν αποτελεσματικά προϊόντα σε ευνοϊκή τιμή. Επίσης, τους επιτρέπει να διατηρούν μια ελκυστική θέση για την εκπλήρωση της αυξανόμενης ουσιαστικής ανάγκης για αυτά τα φάρμακα. Επιπλέον, παρόλο που το μεγαλύτερο μέρος της αγοράς κατείχαν παλαιότερα τα πρωτότυπα φάρμακα, εφαρμόζονται παγκοσμίως νέες κατευθυντήριες γραμμές που ευνοούν τα γενόσημα.

Σε αυτό το πλαίσιο, τα γενόσημα φάρμακα διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στη διασφάλιση της πρόσβασης σε προσιτά και ποιοτικά φάρμακα για εκατομμύρια ασθενείς σε όλο τον κόσμο. Το

2023, η παγκόσμια αγορά γενοσήμων φαρμάκων αξιολογήθηκε στα 3,200,307.22 εκατομμύρια δολάρια και αναμένεται να φτάσει στα 4,820,674.36 εκατομμύρια δολάρια έως το 2028, με ποσοστό ανάπτυξης 7,13% κατά την προβλεπόμενη περίοδο 2023-2028 (marketdataforecast.com). Το τμήμα των αποκλειστικά γενοσήμων φαρμάκων ηγήθηκε της αγοράς βάσει τύπου, καταλαμβάνοντας το 51% του παγκόσμιου μεριδίου αγοράς το 2022. Στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα, τα γενόσημα είναι απαραίτητα για τη θεραπεία μεταδοτικών νόσων, όπως η φυματίωση και η ελονοσία.

Ωστόσο, τα γενόσημα φάρμακα δεν είναι μόνο μία πηγή εξοικονόμησης κόστους, αλλά και μία ευκαιρία για μεγάλη ανάπτυξη στη βιομηχανία. Οι εταιρείες γενοσήμων φαρμάκων καινοτομούν διαρκώς για να βελτιώσουν την αποδοτικότητά τους, την ποιότητα και την ευελιξία σε μια έντονα ανταγωνιστική αγορά. Επίσης, επιδεικνύουν πρωτοπορία και διευρύνουν το χαρτοφυλάκιό τους για να συμπεριλάβουν πιο πολύπλοκα και υψηλής αξίας προϊόντα, όπως τα biosimilars, τα ενέσιμα και τα ειδικά γενόσημα. Αναδιαμορφώνουν τη στρατηγική τους για να αντιμετωπίσουν τις εξωτερικές προκλήσεις που αντιμετωπίζει η βιομηχανία, όπως ο πληθωρισμός, η πολυπλοκότητα και ο κίνδυνος. Αυτό απαιτεί την ανάπτυξη μακροπρόθεσμης και ολοκληρωμένης προσέγγισης στη στρατηγική που καλύπτει την προμήθεια, την παραγωγή και την αλυσίδα εφοδιασμού.

Η ποιότητα στην ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων, και, ειδικότερα, των γενοσήμων, αποτελεί μία από τις πιο κρίσιμες παραμέτρους για την επιτυχή διάθεσή τους. Η συνεχής βελτίωση της ποιότητας σε αυτόν τον τομέα αποτελεί έναν παράγοντα που επηρεάζει όχι μόνο την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, αλλά και την ασφάλεια και την αξιοπιστία των προϊόντων που καταναλώνουν οι ασθενείς. Παράλληλα, η ποιότητα στην ανάπτυξη γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων εξασφαλίζει τη διατήρηση της εμπιστοσύνης του κοινού και των επαγγελματιών υγείας στα γενόσημα φάρμακα. Αυτό είναι ζωτικής σημασίας για την εξασφάλιση της υγείας των ασθενών και της διαθεσιμότητας προσιτών φαρμακευτικών προϊόντων για τον γενικό πληθυσμό.

Προκειμένου να λάβουν έγκριση από τον εκάστοτε αρμόδιο οργανισμό, τα γενόσημα φάρμακα θα πρέπει να αποδειχθεί ότι έχουν τα ίδια πλεονεκτήματα και ανεπιθύμητες ενέργειες με τα αντίστοιχα φάρμακα εμπορικής ονομασίας όσον αφορά τη δοσολογία, την ποιότητα, τη σταθερότητα και τον τρόπο λήψης τους. Η ανάπτυξη γενοσήμων φαρμάκων απαιτεί υψηλής

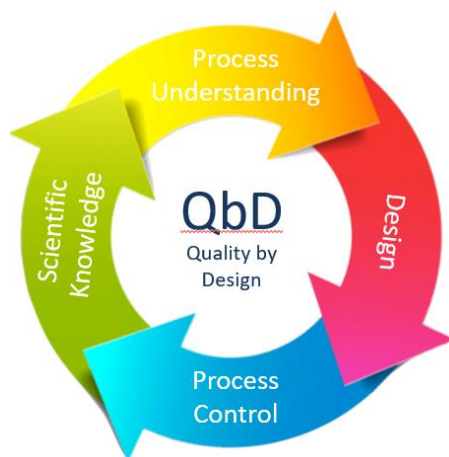
ποιότητας πρωτόκολλα και πρακτικές για να εξασφαλίζεται ότι το τελικό προϊόν είναι βιοϊσοδύναμο, ασφαλές και αποτελεσματικό.

Αυτά τα φάρμακα κοστίζουν λιγότερο από τα φάρμακα εμπορικής ονομασίας, καθώς δεν συμπεριλαμβάνουν επανειλημμένες ζωικές και κλινικές μελέτες που απαιτούνται για τα φάρμακα εμπορικής ονομασίας. Το θέμα των φθηνότερων γενοσήμων βασίζεται σε μετρήσιμη και εφαρμόσιμη εξασφάλιση ποιότητας μέσω δοκιμασιών και άλλων διεθνώς καθορισμένων παραμέτρων. Τα γενόσημα φάρμακα πρέπει να πληρούν τις ίδιες αυστηρές προδιαγραφές ποιότητας και αποτελεσματικότητας με τα πρωτότυπα φάρμακα, γι' αυτό και η συνεχής βελτίωση της ποιότητας είναι τόσο σημαντική.

Η φαρμακευτική βιομηχανία αναζητά διαρκώς τρόπους για να διασφαλίσει και να ενισχύσει την ασφάλεια, την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα των προϊόντων. Ωστόσο, στο παρελθόν, η ποιότητα και η απόδοση του προϊόντος εξασφαλιζόνταν κυρίως μέσω των τεστ στο τελικό προϊόν, με περιορισμένη κατανόηση της διαδικασίας και των κρίσιμων παραμέτρων της διαδικασίας. Έτσι, οι ρυθμιστικές αρχές επικεντρώνονται στην υλοποίηση της ποιότητας μέσω του σχεδιασμού (Quality by design - QbD), μιας επιστημονικής προσέγγισης που βελτιώνει την κατανόηση της διαδικασίας, μειώνοντας την παραλλαγή της διαδικασίας και επιτρέποντας τις στρατηγικές ελέγχου της διαδικασίας. Τα στάδια του Quality by Design στη φαρμακευτική ανάπτυξη μπορούν να περιλαμβάνουν τα εξής:

- Καθορισμός των στόχων ποιότητας: Σε αυτό το στάδιο, καθορίζονται οι επιθυμητοί στόχοι ποιότητας του φαρμάκου, προσδιορίζοντας τα επιθυμητά χαρακτηριστικά και τις προδιαγραφές που πρέπει να πληρούνται.
- Κατανόηση της διαδικασίας: Σε αυτό το στάδιο, γίνεται μια λεπτομερής μελέτη της διαδικασίας παραγωγής του φαρμάκου. Προσδιορίζονται οι κρίσιμες παράμετροι διεργασίας που επηρεάζουν την ποιότητα του προϊόντος.
- Σχεδιασμός της διαδικασίας: Σε αυτό το στάδιο, χρησιμοποιώντας επιστημονικές προσεγγίσεις, σχεδιάζεται μια διαδικασία που επιτυγχάνει τους επιθυμητούς στόχους ποιότητας. Περιλαμβάνει την ανάλυση κινδύνων, τη στατιστική σχεδίαση πειραμάτων και την ανάπτυξη μοντέλων προβλέψεων.

- Παρακολούθηση και έλεγχος: Σε αυτό το στάδιο, η διαδικασία παραγωγής παρακολουθείται και ελέγχεται για να διασφαλιστεί η συμμόρφωσή της προς τους στόχους ποιότητας. Εφαρμόζονται μέθοδοι ελέγχου ποιότητας και διενεργούνται αναλύσεις για την επαλήθευση των προδιαγραφών. (Schlindwein, W. S., & Gibson, M. 2018)



Σχήμα 1-1: Τα στάδια του Quality by design - QbD

Η συνεχής βελτίωση της ποιότητας, λοιπόν, πρέπει να είναι στο επίκεντρο των προσπαθειών της φαρμακευτικής βιομηχανίας και απαιτεί μια πολυεπίπεδη προσέγγιση, που περιλαμβάνει την εκπαίδευση των επαγγελματιών, την έρευνα και ανάπτυξη, την εφαρμογή υψηλής ποιότητας συστημάτων διασφάλισης της ποιότητας, και τη συνεχή παρακολούθηση και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των προϊόντων.

Από το στάδιο της Έρευνας και της Ανάπτυξης μέχρι την ώριμη φάση κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος, η φαρμακευτική τεχνολογία συμβάλλει στην ανάπτυξη και βελτιστοποίηση λύσεων για την ασφαλή και αποτελεσματική χορήγηση των δραστικών συστατικών στους ασθενείς, καθώς και στον ορθολογικό σχεδιασμό των διεργασιών παραγωγής τους. Ωστόσο, εκτός από αυτό, έχει, επίσης, σημαντική συμβολή στον καθορισμό εμπορικών πλεονεκτημάτων και στην προώθηση του ανταγωνισμού μεταξύ των φαρμακευτικών εταιρειών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών για τους ασθενείς και την αποταμίευση πόρων για τους φορείς ασφαλιστικής κάλυψης.

Η ανάπτυξη, για παράδειγμα, ενός από του στόματος χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με ουσιαστικά βελτιωμένες εργοληπτικές ιδιότητες, αποτελεί όχι μόνο μία προφανή βελτίωση στη

θεραπευτική παρέμβαση για τον ίδιο τον ασθενή, καθώς αυξάνει το βαθμό της συμμόρφωσής του με τη θεραπεία, αλλά και ένα πλεονέκτημα σε κάποια κορεσμένα, ιδιαίτερα ανταγωνιστικά τμήματα της αγοράς. Μια τέτοια τεχνολογική προσέγγιση συνεκτιμάται από τις επιστημονικές ομάδες και σε συνδυασμό πάντα με την απαιτούμενη συμμόρφωση με τις σχετικές κανονιστικές οδηγίες, ενδέχεται να οδηγήσει σε αλλαγή των Θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Η σχετική οδηγία του FDA «Safety Considerations for product design to minimize medication errors, 2016» είναι ενδεικτική της προσοχής που απαιτούν οι ρυθμιστικές αρχές στους κρίσιμους παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη από τη φάση της ανάπτυξης του Φαρμακευτικού προϊόντος και στις οποίες η φαρμακευτική τεχνολογία καλείται να προσφέρει λύσεις όπως, μεταξύ άλλων, αυτή της ορθής επιλογής της κατάλληλης φαρμακευτικής μορφής χορήγησης ανάλογα με την ηλικία του ασθενή (Ρέκκας Δ., 2018).

2 Θεωρητικό Πλαίσιο

2.1 Τεχνικές και διαδικασίες συνεχούς βελτίωσης

Σήμερα, ανεξάρτητα από τον επιχειρηματικό τομέα, οι εταιρείες πρέπει να επικεντρωθούν στην ταχύτητα, την αποτελεσματικότητα και την αξία των πελατών για να είναι παγκοσμίως ανταγωνιστικές και η μακροπρόθεσμη υγεία οποιουδήποτε οργανισμού εξαρτάται από τη δέσμευσή τους για συνεχή βελτίωση (Juran, 1992). Οι αρχές, οι πρακτικές και οι τεχνικές που ενσωματώνονται στη συνεχή βελτίωση διαμορφώνουν μια ολοκληρωμένη οργανωτική φιλοσοφία που προσπαθεί να εκπληρώσει αποτελεσματικά τις ανάγκες των πελατών και οι οργανισμοί εφαρμόζουν τέτοια προγράμματα προκειμένου να δημιουργήσουν την απαραίτητη γνώση για να αναλύουν και να βελτιώνουν τις διαδικασίες εργασίας, οι οποίες συμβάλλουν στη βελτίωση της απόδοσης. Η συνεχής βελτίωση συνήθως περιλαμβάνει τη δημιουργία ιδεών για βελτίωση, τη δοκιμή αυτών των ιδεών και την εφαρμογή λύσεων.

Η φαρμακευτική βιομηχανία, καθοδηγούμενη από αυστηρούς κανονισμούς, ήταν πάντα πολύ συντηρητική και για πολύ καιρό δεν αμφισβήτησε τις παραδοσιακές μεθόδους παραγωγής της με παρτίδες, ενώ σε άλλες βιομηχανίες (π.χ. χημική, τροφίμων και προσωπικής φροντίδας) οι συνεχείς τεχνικές εισήχθησαν δεκαετίες πριν. Η κατανόηση της έννοιας της ποιότητας είναι απαραίτητη για την αποτελεσματική εφαρμογή των κανόνων Ορθής Πρακτικής Βιομηχανικής Παραγωγής (cGMPs) στη φαρμακευτική βιομηχανία. Ο σκοπός αυτών των κανόνων είναι να διασφαλίσουν την ποιότητα των παραγόμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Η διασφάλιση της ποιότητας επιτυγχάνεται μέσω του προληπτικού σχεδιασμού και ανάπτυξης των διεργασιών, αντί να επικεντρώνεται στη διόρθωση τυχόν προβλημάτων (προληπτικές δράσεις έναντι διορθωτικών δράσεων). Ο σκοπός είναι η συνεπής, συστηματική και επαναληπτική παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ποιότητας, σύμφωνα με εγκεκριμένες προδιαγραφές, προκειμένου να είναι ασφαλή και αποτελεσματικά. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι ο απλός έλεγχος στο τελικό προϊόν δεν αρκεί για τη διασφάλιση της ποιότητας. Η ποιότητα είναι ένα χαρακτηριστικό που πρέπει να ενσωματώνεται στο προϊόν από την αρχή και να διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του και αποτελεί μία στρατηγική επιλογή που πρέπει να δεσμεύει τον παραγωγό από την πρώτη φάση της σύλληψης της ιδέας (Ρέκκας Δ., 2018) .

Στη σύγχρονη αντίληψη, η ποιότητα αφορά σε κάθε διεργασία, όχι μόνο στο Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας όπου εφαρμόζεται το σύνολο των τεχνικών και δραστηριοτήτων για τον έλεγχο και τη διασφάλιση της ποιότητας, αλλά και στο Τμήμα Διασφάλισης Ποιότητας (Quality Assurance), όπου αφορά το σύνολο των προγραμματισμένων και συστηματικών δραστηριοτήτων που εφαρμόζονται μέσα σε ένα σύστημα ποιότητας, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το προϊόν ή η υπηρεσία θα πληροί τις προϋποθέσεις ποιότητας. Αυτή η ολιστική προσέγγιση ονομάζεται Ολική Ποιότητα (Total Quality) και σύμφωνα με τον Oakland, η Διαχείριση Ολικής Ποιότητας είναι ένας τρόπος διαχείρισης του συνόλου του οργανισμού, με σκοπό να εξασφαλίσει την πλήρη ικανοποίηση των πελατών σε κάθε στάδιο, εσωτερικό και εξωτερικό. Αυτό σημαίνει ότι η Διαχείριση Ολικής Ποιότητας έχει ευρύτερη εφαρμογή από την απλή Διασφάλιση της Ποιότητας προϊόντων ή υπηρεσιών. Επιπλέον, για να επιτευχθεί η βελτίωση της ποιότητας, ο κάθε οργανισμός πρέπει να εργάζεται αποτελεσματικά και αποδοτικά, με κάθε τμήμα να συνεργάζεται και να έχει κοινούς στόχους και φιλοδοξίες.

Σημειώνεται ότι η ποιότητα καθορίζεται από τον πελάτη, με βάση την ικανοποίησή του και την κάλυψη των αναγκών του. Επομένως, η ποιότητα δεν ορίζεται αυθαίρετα από τον παραγωγό, αλλά από την ικανοποίηση ή μη των αναγκών των πελατών που χρησιμοποιούν το προϊόν ή την υπηρεσία. Αποτελεί το σύνολο των χαρακτηριστικών ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας που καθορίζουν την ικανότητά του να ικανοποιεί τις ανάγκες που δηλώνονται ή/και εννοούνται, καθώς και η απουσία ελαττωμάτων. Η αντίληψη του Deming συμφωνεί απόλυτα με την προσέγγιση που θέλει την ποιότητα να είναι άμεσα συνυφασμένη με την ικανοποίηση των αναγκών των πελατών και θεωρεί αναγκαία την εφαρμογή του Στατιστικού Ελέγχου Διεργασιών (SPC), προκειμένου να μειώνεται συνεχώς η μεταβλητότητα και να παράγονται ποιοτικά προϊόντα που πληρούν τις συμφωνηθείσες προδιαγραφές. Μόνο όταν αποδειχθεί ότι οι διεργασίες είναι ικανές, δηλαδή ότι βρίσκονται υπό στατιστικό έλεγχο και παράγουν προϊόντα εντός των εγκεκριμένων προδιαγραφών, υπάρχει το απαραίτητο υπόβαθρο για να ξεκινήσουν οι ενέργειες για τη βελτίωση της ποιότητας.

Επιπλέον, μία ακόμα συνεισφορά του Deming είναι ο κύκλος PDCA (Plan-Do-Check-Act), μέσω του οποίου μπορεί να επιτευχθεί η συνεχής βελτίωση της ποιότητας. Ο Deming προτείνει μία ολοκληρωμένη θεώρηση για τη Διαχείριση Ολικής Ποιότητας, η οποία αποτελεί το μέσο για την επίτευξη του στόχου της ποιότητας και της συνεχούς βελτίωσής της. Ο Κύκλος Deming ή Κύκλος

PDSA αποτελεί μία συστηματική μεθοδολογία που αντιμετωπίζει τα προβλήματα και διευκολύνει την επίτευξη συνεχούς βελτίωσης της ποιότητας. Ο κύκλος αυτός περιλαμβάνει τέσσερα αλληλένδετα στάδια: Σχεδιάζω (Plan), Εκτελώ (Do), Μελετώ (Study), και Ενεργώ (Act). Κάθε στάδιο έχει συγκεκριμένους στόχους και διαδικασίες, με τον κύκλο να επαναλαμβάνεται συνεχώς για την αναγνώριση νέων ευκαιριών βελτίωσης. Ο κύκλος PDSA παρέχει τη δυνατότητα για συνεχή απόκτηση γνώσης και λήψη επιστημονικά τεκμηριωμένων αποφάσεων για τη βελτίωση των διεργασιών (Λογοθέτης, 2001).



Σχήμα 2-1: Ο κύκλος του Deming (Plan-Do-Check-Act)

Ένα ουσιώδες στοιχείο που χαρακτηρίζει τη Διαχείριση Ολικής Ποιότητας είναι η συνεχής βελτίωση και πραγματοποιείται μέσω οργανωμένης και συστηματικής μεθοδολογίας, που περιλαμβάνει τα εξής στάδια: Πρώτον, απαιτείται μακροχρόνια δέσμευση και κατανόηση από τη διοίκηση σχετικά με την ανάγκη ριζικής αλλαγής νοοτροπίας. Δεύτερον, απαιτούνται αλλαγές στη δομή των διοικήσεων με στόχο τη διευκόλυνση της μεταφοράς πληροφοριών και την επικοινωνία μεταξύ των τμημάτων, προάγοντας έτσι τη συνεργασία. Τρίτον, απαιτείται εκπαίδευση όλων των υπαλλήλων για τη διάχυση νέων και σύγχρονων αντιλήψεων σε όλα τα τμήματα του οργανισμού. Τέταρτον, απαιτείται η καθιέρωση δραστηριοτήτων για τη βελτίωση της ποιότητας, ξεκινώντας από την επίλυση υφιστάμενων προβλημάτων που προσφέρουν άμεσα οφέλη. Τέλος, μετά την επιτυχή δοκιμαστική εφαρμογή, πρέπει να ακολουθήσει η επέκταση των δραστηριοτήτων σε όλη την έκταση και το εύρος του οργανισμού.

Στη φαρμακευτική βιομηχανία, οι τιμές και το εύρος διακύμανσης των ποιοτικών χαρακτηριστικών συνήθως καθορίζονται από τις φαρμακοποιίες (USP, EP, BP, JP κ.α.). Αυτές οι τιμές αποτελούν τα πρότυπα που πρέπει να πληρούν τα φαρμακευτικά προϊόντα για να θεωρούνται

αποδεκτά και ασφαλή προς χρήση. Η βελτίωση της ποιότητας στη φαρμακευτική βιομηχανία συνδέεται στενά με τη μείωση της διακύμανσης των ποιοτικών χαρακτηριστικών και την επίτευξη των βέλτιστων τιμών τους. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ανάπτυξης και εφαρμογής συστημάτων διασφάλισης ποιότητας, όπως οι κανόνες Καλής Κατασκευαστικής Πρακτικής (Good Manufacturing Practice, GMP) που αναφέρθηκαν προηγουμένως, οι οποίοι ορίζουν τις απαιτήσεις για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων. Η διαχείριση της ποιότητας στη φαρμακευτική βιομηχανία περιλαμβάνει την ανάλυση, τον έλεγχο και τη βελτίωση των ποιοτικών χαρακτηριστικών των φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη διάρκεια όλου του κύκλου ζωής τους, από την αρχική ανάπτυξη και την παραγωγή έως την αποθήκευση και τη διάθεσή τους στην αγορά. Ο στόχος είναι η επίτευξη σταθερών και συμβατών ποιοτικών χαρακτηριστικών για τα φαρμακευτικά προϊόντα, με την ελάχιστη δυνατή διακύμανση. Αυτό εξασφαλίζει ότι τα προϊόντα πληρούν τις προδιαγραφές ποιότητας και είναι ασφαλή για τους ασθενείς που τα χρησιμοποιούν (Ρέκκας Δ, 2018)

Τα χαρακτηριστικά της ποιότητας μπορούν να είναι είτε φυσικά χαρακτηριστικά, δηλαδή τα μετρήσιμα χαρακτηριστικά ενός προϊόντος, όπως το βάρος, η διάμετρος, η σκληρότητα, η ευθρυπτότητα, και άλλα φυσικά χαρακτηριστικά, είτε οργανοληπτικά ή αισθητικά χαρακτηριστικά, όπως η γεύση, η οσμή, το χρώμα, η εμφάνιση και άλλα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά. Ακόμα, μπορεί να είναι χαρακτηριστικά συνδεδεμένα με τη χρήση, δηλαδή παράγοντες που σχετίζονται με τη χρήση του προϊόντος ή της υπηρεσίας, όπως η φυσική-χημική σταθερότητα, η ημερομηνία λήξης και λοιπά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν την απόδοση ή τη διάρκεια ζωής του προϊόντος.

2.2 Πειραματικοί σχεδιασμοί στην ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων

Ο Montgomery (2012) υποστήριξε ότι η ποιότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη μεταβλητότητα. Αυτό σημαίνει ότι όσο πιο μεταβλητή είναι μια διεργασία ή ένα προϊόν, τόσο χαμηλότερη ποιότητα αναμένεται να έχει, δηλαδή μια σταθερή και αξιόπιστη διεργασία παραγωγής, με μικρή μεταβλητότητα, έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να παράγει προϊόντα υψηλής ποιότητας. Η εύρεση και εξάλειψη των αιτιών της μεταβλητότητας είναι δυνατή μέσω της συστηματικής χρήσης εργαλείων ποιότητας, όπως ο στατιστικός σχεδιασμός πειραμάτων και τα διαγράμματα ελέγχου ποιότητας. Η παρουσία μεταβλητότητας είναι εγγενής σε όλες τις

διαδικασίες. Αυτή η διερεύνηση της μεταβλητότητας οδηγεί σε μια συζήτηση για την ενσωμάτωση σύγχρονων στατιστικών μεθόδων, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η ποιότητα είναι ριζωμένη στο προϊόν.

Με στόχο την αποτελεσματική βελτιστοποίηση και το σωστό σχεδιασμό προϊόντων και διεργασιών, αναπτύχθηκε μία νέα μέθοδος διεξαγωγής πειραμάτων, γνωστή ως πειραματικός σχεδιασμός (experimental design ή Design of Experiments - DoE). Αυτή η μέθοδος έχει εφαρμοστεί επιτυχώς εδώ και πολλές δεκαετίες σε όλους τους τομείς δραστηριότητας που απαιτούν υψηλή ποιότητα. (Γεωργακή και λοιποί, 2010). Σε αντίθεση με τις παραδοσιακές μεθόδους πειραματισμού, η βελτιστοποίηση μέσω DoE προσφέρει μια οργανωμένη μεθοδολογία που μπορεί να συνδέσει έναν επιλεγμένο αριθμό πειραμάτων με ορθολογιστικό τρόπο, επιτυγχάνοντας την απόκτηση πολύτιμων πληροφοριών από ένα μικρότερο αριθμό πειραμάτων (Montgomery, 2012). Με την ταυτόχρονη μελέτη όλων των παραγόντων, ο πειραματικός σχεδιασμός αποκαλύπτει τον τρόπο με τον οποίο το σύστημα ανταποκρίνεται συνολικά. Έτσι, η παρούσα εργασία παρέχει θεωρητικές και πρακτικές σκέψεις για την υλοποίηση του Σχεδιασμού Πειραμάτων στη φαρμακευτική Ποιότητα κατά τον Σχεδιασμό (QbD) (Armstrong, 2006).

Η βελτιστοποίηση μέσω του πειραματικού σχεδιασμού περιλαμβάνει μια συνδυασμένη προσέγγιση της σχεδίασης των πειραμάτων, της ανάλυσης των αποτελεσμάτων και του καθορισμού μαθηματικών εξισώσεων-μοντέλων για την πλήρη κατανόηση των σχέσεων μεταξύ των παραγόντων και των αποκρίσεων. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι μελέτες που χρησιμοποιούν πειραματικό σχεδιασμό είναι πιο αποτελεσματικές, πιο αποδοτικές και πιο οικονομικές από τις παραδοσιακές μεθόδους. (Γεωργακή και λοιποί, 2010).

Ενώ ο πειραματικός σχεδιασμός έχει κερδίσει την αναγνώριση, η έννοια της ποιότητας έχει, επίσης, καταστεί σημαντική. Η βάση σε αυτόν τον τομέα τέθηκε στην Ιαπωνία, με πρωτοστάτη τον Taguchi, ο οποίος δίνει έμφαση στην ποιότητα κατασκευής ανεξάρτητα από τις αλλαγές στις μεταβλητές της διαδικασίας και έχει εξελιχθεί, καθώς το ενδιαφέρον για το θέμα έχει αυξηθεί. Ωστόσο, η υιοθέτηση αυτών των μεθόδων στη φαρμακοβιομηχανία ήταν σχετικά περιορισμένη, παρά το σημαντικό ενδιαφέρον, αλλά αυτό αναμένεται να αλλάξει με την πάροδο του χρόνου. Ο στόχος του πειραματισμού είναι να καθορίσει τη σχέση μεταξύ των παραγόντων που επηρεάζουν ένα σύστημα και της αντίστοιχης απόκρισης ή των ιδιοτήτων του, συνήθως μέσω ενός

μαθηματικού μοντέλου. Η αξιοποίηση του στατιστικού πειραματικού σχεδιασμού εκτείνεται πέρα από την απλή ελαχιστοποίηση του αριθμού των πειραμάτων, δηλαδή στο σχεδιασμό πειραμάτων που αποδίδουν πιο ακριβή αποτελέσματα, ενώ παράλληλα σέβονται τους διάφορους περιορισμούς που επιβάλλονται από το εκάστοτε προϊόν.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα διαμορφώνονται ως συγκεκριμένες μορφές δοσολογίας, όπως τα δισκία για πόσιμη χρήση, οι λύσεις, οι αιώρησεις, οι κρέμες, τα τζελ, τα γονιδιακά προϊόντα κ.λπ., για αποτελεσματική διανομή του φαρμάκου στον ασθενή, εξασφαλίζοντας την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Σήμερα, η ασφάλεια του ασθενούς, η οποία συνδέεται άμεσα με την ποιότητα του προϊόντος, έχει γίνει αναπόσπαστο μέρος της ανάπτυξης φαρμακευτικών προϊόντων. Στο παρελθόν, χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη ποιοτικών φαρμακευτικών προϊόντων μια παραδοσιακή προσέγγιση, όπως η αλλαγή ενός μεταβλητού κάθε φορά ή μια προσέγγιση βασισμένη σε δοκιμές και λάθη. Ωστόσο, η εφαρμογή της παραδοσιακής προσέγγισης απαιτεί έναν μεγάλο αριθμό πειραμάτων, χωρίς την εγγύηση επίτευξης των βέλτιστων παραμέτρων. Επίσης, συνδέεται με πολλαπλές άλλες ανεπάρκειες, όπως η αδυναμία πρόβλεψης αλληλεπίδρασης, η μη αναπαραγωγιμότητα και το γεγονός ότι είναι κουραστική, δαπανηρή και χρονοβόρα. (Ρέκκας Δ, 2018).

Για την επιλογή του κατάλληλου πειραματικού σχεδιασμού, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη διάφοροι παράγοντες, όπως η φύση του προβλήματος που αναλύεται και το πλήθος των παραγόντων που εξετάζονται. αναδεικνύονται διαφορετικές κατηγορίες πειραματικών σχεδιασμών που αναπτύσσονται ανάλογα με το ερευνητικό αντικείμενο. (Κουτρουβέλης Ι., 2006)

Οι πειραματικοί σχεδιασμοί (experimental designs) αποτελούν μια δομημένη προσέγγιση για τη διεξαγωγή πειραμάτων με σκοπό την εξέταση και κατανόηση διαφόρων φαινομένων και διαδικασιών. Κατά τη διάρκεια ενός πειράματος, χρησιμοποιούνται παράγοντες (factors), οι οποίοι είναι μεταβλητές που μεταβάλλονται σε διάφορα επίπεδα (levels), προκειμένου να εξεταστεί η επίδρασή τους στη μεταβλητή απόκρισης (response). Τα επίπεδα αντιπροσωπεύουν τις διαφορετικές τιμές ή καταστάσεις που μπορεί να λάβει ο κάθε παράγοντας. Ο συνδυασμός των επιπέδων των παραγόντων κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης δοκιμής ονομάζεται θεραπεία ή πείραμα (treatment). Η μεταβλητή απόκρισης αντιπροσωπεύει το αποτέλεσμα που μετριέται στο πείραμα και αποτελεί τον κύριο στόχο της μελέτης. Τέλος, οι πειραματικές μονάδες (experimental

units) αναφέρονται στο αντικείμενο στο οποίο παρατηρείται η μεταβλητή απόκρισης για μια συγκεκριμένη θεραπεία.

Η αναλογία μεταβολής της απόκρισης λόγω της μεταβολής των επιπέδων των παραγόντων υπό μελέτη ονομάζεται "επίδραση" (effect). Ο όρος "κύρια επίδραση" (main effect) ορίζεται ως η διαφορά της μέσης απόκρισης ανάμεσα στο χαμηλό (low) και υψηλό (high) επίπεδο ενός παράγοντα ή αντίστοιχα ως η μέση μεταβολή της απόκρισης κατά τη μετάβαση του παράγοντα από το χαμηλό στο υψηλό επίπεδο. Η έννοια της αλληλεπίδρασης παραγόντων (interaction) αναφέρεται στο φαινόμενο όπου η επίδραση ενός παράγοντα στην απόκριση εξαρτάται από το επίπεδο (level) ενός άλλου παράγοντα. Οι αλληλεπιδράσεις προκαλούν "απροσδόκητα" αποτελέσματα στην απόκριση και η παρουσία τους περιορίζει τη χρήση των κύριων επιδράσεων (main effects) για την εξαγωγή σωστών συμπερασμάτων. Για το λόγο αυτό, η ανίχνευση και ο υπολογισμός των αλληλεπιδράσεων είναι ιδιαίτερης σημασίας. (Montgomery, 1996). Μια αλληλεπίδραση λαμβάνει χώρα όταν οι επιδράσεις δύο ή περισσότερων παραγόντων εξαρτώνται μεταξύ τους. Έτσι, η μετρήσιμη ιδιότητα των αλληλεπιδρούντων παραγόντων εξαρτάται τόσο από τα βασικά επίπεδά τους όσο και από το βαθμό της αλληλεπίδρασής τους. Ανάλογα με το κατά πόσο το αποτέλεσμα στη μεταβολή της απόκρισης θεωρείται επιθυμητό ή όχι, το φαινόμενο της αλληλεπίδρασης περιγράφεται ως "συνεργιστικό" ή "ανταγωνιστικό" (synergism or antagonism).

Παρακάτω δίνονται ακόμα ορισμένες βασικές έννοιες που σχετίζονται με τον πειραματικό σχεδιασμό:

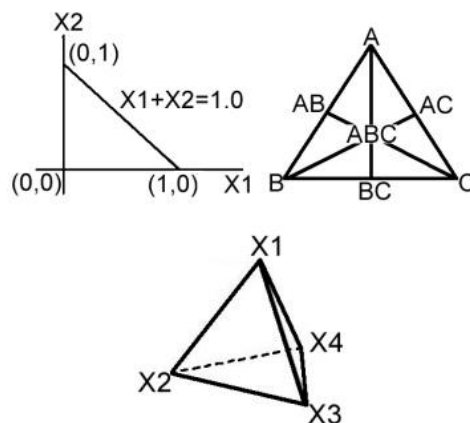
- i. Ορθογωνικότητα: Ικανότητα διαχωρισμού αλληλεπιδράσεων με ακρίβεια σε έναν σχεδιασμό.
- ii. Σύγχυση (confounding): Αδυναμία διάκρισης αλληλεπιδράσεων λόγω έλλειψης ορθογωνικότητας, προκαλώντας σύγχυση και προβλήματα στον ακριβή προσδιορισμό των αλληλεπιδράσεων.
- iii. Διακριτική ικανότητα: Μέτρο της σύγχυσης σε έναν σχεδιασμό, καθορίζει ποιες επιδράσεις προέρχονται από αλληλεπιδράσεις και ποιες είναι ανεξάρτητες.
- iv. Κωδικοποίηση (normalization): Μετατροπή φυσικής μεταβλητής σε αδιάστατη κωδικοποιημένη μεταβλητή, που αντιπροσωπεύει τα ελάχιστα και μέγιστα επίπεδα των παραγόντων που μελετούνται.

- v. Χώρος παραγόντων (factor space): Αδιάστατος χώρος που ορίζεται από τους κωδικοποιημένους παράγοντες, αποτελεί το πλαίσιο εντός του οποίου διεξάγονται τα πειράματα.
- vi. Σχεδιαστικός πίνακας (design matrix): Πίνακας που καθορίζει τη διάταξη και την οργάνωση των πειραμάτων σε έναν σχεδιασμό.
- vii. Επανάληψη (replication): Επαναληπτική διεξαγωγή πειραμάτων για ανεξάρτητη εκτίμηση του πειραματικού σφάλματος.
- viii. Τυχαιοποίηση (randomization): Τυχαία διεξαγωγή πειραμάτων με σκοπό την εξασφάλιση της κανονικής και ανεξάρτητης κατανομής των πειραματικών σφαλμάτων.
- ix. Ομαδοποίηση (blocking): Διαχωρισμός του πειραματικού υλικού σε ομάδες με παρόμοια χαρακτηριστικά, προκειμένου να μειωθούν οι επιδράσεις που δεν ελέγχονται, αλλά καθιστώντας τη στατιστική επεξεργασία πιο αποτελεσματική. (Κουτρουβέλης Ι., 2006)

Παρακάτω, παρουσιάζεται μια σύντομη περιγραφή των βασικών πειραματικών σχεδιασμών.

2.2.1 Σχεδιασμός Μειγμάτων (Mixture designs):

Αφορούν τους κατεξοχήν σχεδιασμούς για την επίλυση θεμάτων σχετικών με συνταγές και εφαρμόζονται όταν το συνολικό ποσό των συστατικών που μελετώνται με το σχεδιασμό είναι καθορισμένο. Στην περίπτωση που οι μεταβλητές που μας ενδιαφέρουν σχετίζονται με τις αναλογίες των συστατικών ενός μείγματος, η βελτιστοποίηση της απόκρισης βασίζεται στη χρήση του σχεδιασμού μειγμάτων. Χρησιμοποιούνται όταν το σκεύασμα αποτελείται από πολλαπλά συστατικά που πρέπει να βελτιστοποιηθούν, όπως σε φαρμακευτικά σκευάσματα. Αυτά τα πειράματα βασίζονται στη χρήση μειγμάτων από ειδικά συστατικά που αναμιγνύονται σε γνωστές αναλογίες στο μείγμα. Στα πειράματα με μείγματα, η μετρημένη απόκριση εξαρτάται από την αναλογία των συστατικών στο μείγμα και όχι από την ποσότητα κάθε συστατικού. Γενικά, στους σχεδιασμούς μειγμάτων το ολικό άθροισμα των αναλογιών των παραγόντων είναι ίσο με τη μονάδα και οι τιμές των επιπέδων των παραγόντων δεν μπορούν να γίνουν αρνητικές (Montgomery, 2012).



Σχήμα 2-2: Απλοί σχεδιαστικοί χώροι για απλά μείγματα χωρίς περιορισμούς δύο, τριών και τεσσάρων συστατικών.

Ο στόχος των μειγμάτων είναι η δημιουργία ενός μαθηματικού μοντέλου που εκφράζει τη σχέση μεταξύ των συστατικών και της απόκρισης, ώστε να είναι δυνατή η εμπειρική πρόβλεψη της απόκρισης για κάθε μείγμα και συνδυασμό των συστατικών, αλλά και η πρόβλεψη της επίδρασης στην απόκριση ενός συστατικού ή ενός συνδυασμού συστατικών. Δηλαδή οι σχεδιασμοί μειγμάτων επιτρέπουν τον προσδιορισμό των βέλτιστων αναλογιών συστατικών και την αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των συστατικών.

Ο σχεδιασμός μείγματος μπορεί να χρησιμοποιήσει διάφορες μεθόδους, όπως τα "d-optimal" και "i-optimal" που αναφέρονται σε κριτήρια βελτιστοποίησης που χρησιμοποιούνται στους σχεδιασμούς μείγματος. Αυτά τα κριτήρια στοχεύουν στην επιλογή ενός βέλτιστου σχεδιασμού πειραμάτων που θα παρέχει μέγιστη πληροφορία ή θα επιτρέπει την καλύτερη εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου. Ο σχεδιασμός "d-optimal" αποσκοπεί στην επιλογή ενός σχεδιασμού πειραμάτων που μεγιστοποιεί τον πίνακα πληροφοριών D, ο οποίος περιλαμβάνει πληροφορίες για τις εκτιμήσεις των παραμέτρων μοντέλου. Ένας σχεδιασμός που είναι "d-optimal" είναι αυτός που παρέχει τη μεγαλύτερη πληροφορία σχετικά με τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται για να εξηγήσουν το μείγμα. Από την άλλη πλευρά, ο σχεδιασμός "i-optimal" στοχεύει στην επιλογή ενός σχεδιασμού πειραμάτων που ελαχιστοποιεί την αβεβαιότητα στην εκτίμηση των παραμέτρων του μοντέλου. Αυτό σημαίνει ότι ένας "i-optimal" σχεδιασμός προσπαθεί να μειώσει τις διασπορές ή τα εύρη των εκτιμήσεων των παραμέτρων, προσφέροντας πιο αξιόπιστες εκτιμήσεις. Τόσο ο "d-optimal" όσο και ο "i-optimal" σχεδιασμός είναι κριτήρια βελτιστοποίησης που προσεγγίζουν τον βέλτιστο σχεδιασμό πειραμάτων μείγματος, λαμβάνοντας υπόψη τη συλλογή μέγιστης

πληροφορίας ή την ελαχιστοποίηση της αβεβαιότητας στην εκτίμηση των παραμέτρων μοντέλου. (Montgomery, 2012, Dean et al, 2015)

2.2.2 Πιλοτικός (διευκρινιστικός) Σχεδιασμός (Screening designs):

Αποτελούν τους πλέον προτιμώμενους σχεδιασμούς στη διεξαγωγή πειραμάτων, καθώς τυπικά εφαρμόζονται στην αρχική φάση τους. Η βασική τους λειτουργία είναι η ανίχνευση και επιλογή των πιο σημαντικών παραγόντων και η ιδιαίτερη αξία τους εντοπίζεται στην αναγνώριση των βασικών, σημαντικών επιδράσεων, αντί της εκτίμησης των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των παραγόντων. Επακολούθως, οι ανιχνευμένες επιδράσεις υπόκεινται σε βαθύτερη μελέτη μέσω ενός πιο ευαισθητοποιημένου σχεδιασμού. Αυτή η μεθοδολογία σχεδιασμού συνήθως χρειάζεται λιγότερα πειράματα σε σχέση με άλλες προσεγγίσεις (Γεωργακή και λοιποί, 2010).

2.2.3 Πλήρης Παραγοντικός Σχεδιασμός (Full factorial designs):

Σε έναν παραγοντικό σχεδιασμό, πολλαπλοί παράγοντες ποικίλλουν ταυτόχρονα σε διαφορετικά επίπεδα, για να κατανοηθούν οι ατομικές και συνδυασμένες επιδράσεις τους στη μεταβλητή απόκρισης. Η συλλογή δεδομένων πραγματοποιείται μέσω διαδοχικών παρατηρήσεων ή δοκιμών, κατά τις οποίες τα επίπεδα κάθε παράγοντα συνδυάζονται με τα επίπεδα όλων των υπολοίπων παραγόντων. Κατά τους παραγοντικούς σχεδιασμούς, μελετάται η σχέση μεταξύ παραγόντων και αποκρίσεων, μέσω της ταυτόχρονης αλλαγής των παραγόντων σε πειράματα. Με τον όρο "ταυτόχρονη αλλαγή" εννοείται ότι δεν μεταβάλλεται ένας μόνο παράγοντας κάθε φορά για την παρατήρηση του αποτελέσματος. Αντ' αυτού, σχεδιάζεται μια σειρά πειραμάτων στα οποία όλοι οι παράγοντες μεταβάλλονται μαζί με έναν καθορισμένο τρόπο. Η βασική διαφορά από τους σχεδιασμούς τύπου μείγματος είναι ότι οι παράγοντες είναι ανεξάρτητοι μεταξύ τους. Αυτό σημαίνει ότι η αλλαγή ενός παράγοντα δεν επηρεάζει τη μεταβολή ή την αλληλεπίδραση των υπόλοιπων παραγόντων. Με τον τρόπο αυτό, μπορούμε να ανιχνεύσουμε τη συνεισφορά κάθε παράγοντα ξεχωριστά και να αποκτήσουμε κατανόηση για τη συνολική επίδραση των παραγόντων στο αποτέλεσμα.

Οι δυο-επιπέδων παραγοντικοί σχεδιασμοί προσφέρουν μια πιο απλή προσέγγιση, καθώς επιτρέπουν την αποσύνθεση των παραγόντων και των επιδράσεών τους. Σ' αυτούς, οι παράγοντες είναι κωδικοποιημένοι ως +1 ή -1, ενώ η πρόβλεψη της απόκρισης εξάγεται από μια μαθηματική

σχέση που περιλαμβάνει τις επιδράσεις και τις αλληλεπιδράσεις τους. Οι παραγοντικοί σχεδιασμοί με τρία ή περισσότερα επίπεδα εφαρμόζονται στη βελτιστοποίηση ενός συστήματος μέσω των επιφανειών απόκρισης. Παρά το γεγονός ότι αυτοί έχουν ορθογωνική δομή, αυξάνουν τον αριθμό των απαιτούμενων πειραμάτων.

Η αξία τους είναι μεγάλη, καθώς μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για τις επιπτώσεις των κύριων παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων τους, δεν απαιτούν πολύπλοκους υπολογισμούς για την ανάλυση των δεδομένων, ενώ βοηθούν στη δημιουργία εμπειρικού μοντέλου που περιγράφει την επιρροή των παραγόντων στην απόκριση. Η μήτρα του πειραματικού σχεδιασμού περιλαμβάνει όλους τους πιθανούς συνδυασμούς των επιπέδων των ανεξάρτητων μεταβλητών. Επομένως, σε μια περίπτωση με k αριθμό μεταβλητών σε m επίπεδα, το σύνολο των παραμέτρων που πρέπει να υποβληθούν σε δοκιμές ανέρχεται σε mk .

2.2.4 Κλασματικός Παραγοντικός Σχεδιασμός (Fractional Factorial Designs):

Οι πλήρης παραγοντικοί σχεδιασμοί εξετάζουν όλους τους πιθανούς συνδυασμούς επιπέδων παραγόντων, παρέχοντας πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τα κύρια αποτελέσματα και τις αλληλεπιδράσεις. Ωστόσο, όταν η αύξηση του αριθμού των μεταβλητών οδηγεί σε έναν εξαιρετικά μεγάλο αριθμό δοκιμών, η χρήση ενός περιορισμένου σχεδιασμού, όπως του κλασματικού παραγοντικού σχεδιασμού (Fractional Factorial Design), καθίσταται απαραίτητη.

Ο κλασματικός σχεδιασμός αναφέρεται στην υλοποίηση ενός κλάσματος ή ενός μέρους του πλήρους παραγοντικού σχεδιασμού. Δηλαδή, μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο το $\frac{1}{2}$ ή το $\frac{1}{4}$ των συνολικών πειραμάτων. Για παράδειγμα, εάν για μια πλήρη μελέτη 4 δισταθμικών παραγόντων απαιτούνται $2^4=16$ παράμετροι, το κλάσμα $\frac{1}{2}$ σημαίνει ότι μπορούν να πραγματοποιηθούν μόνο 8 πειράματα για την εξέταση των 4 παραγόντων. (Κουτρουβέλης Ι., 2006)

Είναι προφανές ότι με τη χρήση των κλασματικών πειραμάτων, κάποια πληροφορία "θυσιάζεται", καθώς, για παράδειγμα, μπορεί να μην είναι δυνατή η ερμηνεία ορισμένων αλληλεπιδράσεων όταν επιλεγεί αυτός ο τύπος σχεδιασμού.

2.2.5 Μεθοδολογία Επιφάνειας Απόκρισης (Response Surface Methodology, RSM):

Χρησιμοποιούνται όταν η σχέση μεταξύ των παραγόντων και της μεταβλητής απόκρισης αναμένεται να είναι μη γραμμική. Η τεχνική των επιφανειών απόκρισης εφαρμόζεται όταν επιθυμούμε να κατανοήσουμε τη σχέση μεταξύ μίας ή περισσότερων αποκρίσεων και μιας σειράς μετρήσιμων μεταβλητών, παραμέτρων ή παραγόντων. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στη φάση της αναζήτησης του βέλτιστου συνδυασμού παραγόντων για τη μέγιστη απόδοση, μετά την αναγνώριση των πιο σημαντικών παραγόντων. Έχει δοθεί έμφαση σε δύο ειδικές κατηγορίες σχεδιασμών επιφανειών απόκρισης:

Οι κεντρικά συνδυασμένοι σχεδιασμοί (Central Composite Designs) χρησιμοποιούνται για συνεχή πειραματισμό, καθώς μπορούν να ενσωματώσουν πληροφορίες από ένα καλά σχεδιασμένο αρχικό πείραμα. Παρέχουν ορθογωνιότητα και περιστρεψιμότητα, ενώ επιτρέπουν την εκτίμηση μη γραμμικών επιδράσεων. Οι σχεδιασμοί CCD επεκτείνουν τους παραγοντικούς σχεδιασμούς προσθέτοντας κεντρικά σημεία και σημεία αστεριών για τη διερεύνηση των τετραγωνικών επιδράσεων. Τα κεντρικά σημεία επιτρέπουν την εκτίμηση του καθαρού σφάλματος, ενώ τα σημεία αστεριού παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την καμπυλότητα. Τα CCD χρησιμοποιούνται συνήθως για βελτιστοποίηση, καθώς επιτρέπουν την αξιολόγηση τόσο των γραμμικών όσο και των τετραγωνικών επιδράσεων, ενώ απαιτούν λιγότερες εκτελέσεις σε σύγκριση με πλήρεις παραγοντικούς σχεδιασμούς.

Οι σχεδιασμοί Box-Behnken χρησιμοποιούνται όταν ένα πείραμα προγραμματίζεται να εκτελεστεί μόνο μία φορά. Επιτρέπουν την εκτίμηση επιδράσεων παραγόντων πρώτου και δευτέρου βαθμού και είναι οικονομικότεροι σε σχέση με τους κεντρικά συνδυασμένους σχεδιασμούς για τον ίδιο αριθμό παραγόντων, καθώς απαιτούν λιγότερα δοκιμαστικά δεδομένα. Είναι κατάλληλοι για περιπτώσεις όπου ο αριθμός των παραγόντων είναι σχετικά μεγάλος. Παρέχουν έναν καλό συμβιβασμό μεταξύ ανάλυσης και αποτελεσματικότητας. (Λογοθέτης, 2001)

Προσαρμόζοντας ένα μοντέλο επιφάνειας απόκρισης στα δεδομένα, μπορεί να εξεταστεί η καμπυλότητα της επιφάνειας απόκρισης και να προσδιοριστούν οι βέλτιστες ρυθμίσεις παραγόντων για μια διαδικασία, η αντιμετώπιση προβλημάτων, ο καθορισμός νέων συνθέσεων για τη βελτίωση της ποιότητας, ο προσδιορισμός των μεγίστων και των ελαχίστων τιμών για την απόκριση, και η εξάλειψη των παραγόντων που δεν επηρεάζουν την απόκριση από το μοντέλο.

2.3 Παράγοντες που επηρεάζουν το σχεδιασμό και την παραγωγή γενοσήμων φαρμακευτικών προϊόντων

Συνήθως, η διαδικασία μορφοποίησης φαρμακευτικών σκευασμάτων αντιμετωπίζει προβλήματα που σχετίζονται με την ανάγκη επίτευξης πολλαπλών στόχων. Ωστόσο, πολλοί από αυτούς τους στόχους είναι αντικρουόμενοι, και, επομένως, η εύρεση μιας περιοχής όπου οι τιμές των μελετούμενων αποκρίσεων είναι ταυτόχρονα αποδεκτές οδηγεί σε μια αναπόφευκτη κατάσταση συμβιβασμού. Για το λόγο αυτό, ο πρωταρχικός στόχος των παραδοσιακών πειραματικών μεθόδων προσέγγισης ήταν η εύρεση ενός κατάλληλου σημείου ισορροπίας για όλους τους παράγοντες, μετά από συγκεκριμένους περιορισμούς, αντί να επιδιωχθεί η εύρεση μιας βέλτιστης λύσης. Με σκοπό να αντιμετωπιστούν όλοι οι περιορισμοί που προκύπτουν από τη χρήση των παραδοσιακών μεθόδων σχεδιασμού, η ερευνητική κοινότητα στράφηκε στα μαθηματικά και τη στατιστική (ειδικότερα στις συστηματικές μεθόδους βελτιστοποίησης) για την εύρεση βέλτιστων λύσεων (Lewis G., 1998).

Η ανάπτυξη μιας φαρμακευτικής μορφής αποτελεί ένα σύνθετο σύστημα ενεργειών που προϋποθέτει την ορθολογική επιλογή υλικών, μεθόδων και παραμέτρων για τις διεργασίες παραγωγής. Η βελτιστοποίηση αυτού του συστήματος απαιτεί την επίτευξη της μέγιστης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας κατά τη χορήγηση του φαρμάκου. Για την επίτευξη αυτών των στόχων, ο πειραματικός σχεδιασμός (Design of Experiments - DoE) αποτελεί μια αυστηρή επιστημονική μεθοδολογία που χρησιμοποιείται για τη συστηματική μελέτη και βελτιστοποίηση των φαρμακευτικών διεργασιών.

Η έννοια του Συστήματος Ποιότητας συνδέεται άμεσα με την έννοια της διεργασίας, καθώς ένα σύστημα ποιότητας περιλαμβάνει πολλές διεργασίες, οι οποίες μπορούν να αποτελούν και επιμέρους συστήματα. Μία διεργασία μετατρέπει τα εισερχόμενα (inputs) σε εξερχόμενα (outputs) υπό την επίδραση ελεγχόμενων και μη ελεγχόμενων παραγόντων. Η διεργασία αποτελεί μία συστηματική δραστηριότητα με στόχο και αποτέλεσμα, που περιλαμβάνει εισερχόμενα, εξερχόμενα και παράγοντες που οδηγούν στην επίτευξη του στόχου, όπως η παραγωγή ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού φαρμακευτικού προϊόντος. Στα εισερχόμενα ή ανεξάρτητες μεταβλητές περιλαμβάνονται οι πρώτες ύλες, παράγοντες όπως η θερμοκρασία, ο ρυθμός ψεκασμού κ.λπ., ενώ τα εξερχόμενα ή εξαρτημένες μεταβλητές αποτελούν τα χαρακτηριστικά

ποιότητας των προϊόντων ή των υπηρεσιών που καταλήγουν στον ασθενή. Μία διεργασία μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς εισερχόμενους παράγοντες, οι οποίοι, εάν δεν ελέγχονται, μπορούν να προκαλέσουν μεταβλητότητα στα εξερχόμενα. Η ύπαρξη μεταβλητότητας στα αποτελέσματα μίας διεργασίας (προϊόντα ή υπηρεσίες) είναι υπεύθυνη για προβλήματα ποιότητας.

Η "διακριτική ικανότητα" (discrimination ability) ενός σχεδιασμού καθορίζει τις επιπτώσεις που προκύπτουν από "αλληλεπιδράσεις" (interactions). Κατά κανόνα, η διακριτική ικανότητα αντιστοιχεί σε έναν βαθμό πάνω από την ελάχιστη τάξη της αλληλεπίδρασης με την οποία μια "κύρια επίδραση" (main effect) είναι σε "σύγχυση" (aliased). Για παράδειγμα, αν στη δημιουργία ενός φαρμάκου παρατηρηθούν αλληλεπιδράσεις δεύτερης τάξης, η διακριτική ικανότητα θα είναι τρίτου βαθμού. Οι πιο πρακτικοί σχεδιασμοί έχουν διακριτική ικανότητα III, IV και V. Η διακριτική ικανότητα III σημαίνει ότι δεν είναι δυνατή η ανεξάρτητη αξιολόγηση των κυρίων επιδράσεων, καθώς τα αποτελέσματά τους συγχέονται με τις αλληλεπιδράσεις. Αντίστοιχα, η διακριτική ικανότητα IV σημαίνει ότι είναι δυνατή η ανεξάρτητη αξιολόγηση των κυρίων επιδράσεων αλλά όχι των "επιδράσεων δύο παραγόντων" (two-factor effects). Τέλος, η διακριτική ικανότητα V σημαίνει ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ δύο παραγόντων επικαλύπτονται με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ τριών παραγόντων και δεν μπορεί να γίνει ανεξάρτητη εκτίμησή τους. Στην πράξη, όταν ο αριθμός των παραγόντων είναι σημαντικός, ένας σχεδιασμός διακριτικής ικανότητας IV θεωρείται ικανοποιητικός, ενώ ένας σχεδιασμός με πλήρη διακριτική ικανότητα V θεωρείται η ιδανική επιλογή. Σε περιπτώσεις που οι παράγοντες είναι πολλοί και οι αλληλεπιδράσεις θεωρούνται ασήμαντες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν επίσης σχεδιασμοί με διακριτική ικανότητα III. (Singh et al., 2004).

Η πολυπλοκότητα και η ποικιλία των συστατικών που χρησιμοποιούνται στη φαρμακευτική παραγωγή αποτελούν συχνά μια πρόκληση για την πλήρη κατανόησή τους. Η γνώση που απαιτείται συνήθως είναι εξειδικευμένη και συνδέεται με το υλικό, τον εξοπλισμό, τη γεωμετρία, τα μοντέλα και τους κατασκευαστές. Αυτή η ποικιλία προκαλεί δυσκολίες στη δημιουργία κοινών μοντέλων που μπορούν να εφαρμοστούν απευθείας σε διάφορες κλίμακες, διαδικασίες και προϊόντα. Παρά τις προκλήσεις αυτές, είναι ζωτικής σημασίας και εφικτό να αναπτυχθούν αξιόπιστα προϊόντα υψηλής ποιότητας και ισχυρές διαδικασίες παραγωγής μέσω της κατανόησης των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών (APIs), της σύνθεσής τους, των διαδικασιών παραγωγής, των πηγών μεταβλητότητας και των απειλών που επηρεάζουν την ποιότητα των προϊόντων.

Η χρήση του στατιστικού πειραματικού σχεδιασμού παρέχει μια οργανωμένη μεθοδολογία που μπορεί να συνδέσει έναν επιλεγμένο αριθμό πειραμάτων με ορθολογιστικό τρόπο, με σκοπό την απόκτηση πολύτιμων πληροφοριών για τη βελτιστοποίηση μιας υπό μελέτη διεργασίας. Οι μελέτες βελτιστοποίησης σκευασμάτων είναι ζωτικής σημασίας για τη δημιουργία μιας στιβαρής σύνθεσης που μπορεί να κατασκευαστεί σε εμπορική κλίμακα και να πληροί σταθερά τις καθιερωμένες προδιαγραφές ποιότητας χωρίς συχνές βλάβες. Αυτές οι μελέτες προσφέρουν κρίσιμες πληροφορίες για:

- Προσδιορισμό των κρίσιμων χαρακτηριστικών υλικών (CMA) της φαρμακευτικής ουσίας, των εκδόχων και των υλικών υπό επεξεργασία. Πρόκειται για τις φυσικές, χημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές ιδιότητες ή χαρακτηριστικά ενός εισερχόμενου υλικού (όπως φαρμακευτική ουσία, έκδοχο κ.λπ.) που θα πρέπει να βρίσκονται εντός ενός αποδεκτού ορίου, εύρους ή κατανομής για να διασφαλιστεί η επιθυμητή ποιότητα προϊόντος.
- Συσχέτιση των CMA με την επίτευξη των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας (CQAs). Πρόκειται για φυσικές, χημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές ιδιότητες ή χαρακτηριστικά που πρέπει να βρίσκονται εντός ενός κατάλληλου ορίου, εύρους ή κατανομής για να διασφαλιστεί η επιθυμητή ποιότητα προϊόντος. Τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας χρησιμοποιούνται συνήθως ως βασικό μέτρο για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη προϊόντων, την κατανόηση των διαδικασιών παραγωγής και τον καθορισμό προδιαγραφών για το τελικό προϊόν.
- Ανάπτυξη στρατηγικών ελέγχου για το προϊόν που επικεντρώνεται στη διατήρηση των χαρακτηριστικών των υλικών εισόδου και της διαδικασίας. Ο στόχος στη φαρμακευτική παραγωγή είναι ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη μιας διαδικασίας που διασφαλίζει ότι τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας του τελικού προϊόντος είναι πάντα εντός των απαιτούμενων προδιαγραφών. Οι CMA των υλικών εισόδου θα μπορούσαν δυνητικά να επηρεάσουν αυτές τις CQA, επομένως είναι ζωτικής σημασίας η πλήρης κατανόηση της σχέσης μεταξύ CMA και CQA.

Ο αριθμός των μελετών βελτιστοποίησης δεν είναι τόσο σημαντικός όσο η συνάφεια των μελετών και η γνώση που αποκτήθηκε από αυτές για την ανάπτυξη ενός ισχυρού και υψηλής ποιότητας προϊόντος.

Η χρήση της συνάρτησης επιθυμίας (desirability function) αποτελεί μία από τις πιο δημοφιλείς τεχνικές στην ανάλυση απόκρισης. Αυτή η τεχνική είναι εύκολη στην κατανόηση και εφαρμογή, ανεξάρτητα από τον αριθμό των αποκρίσεων που μελετούνται και είναι διαθέσιμη σε πολλά λογισμικά. Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, σε κάθε μία απόκριση αντιστοιχεί μία μερική επιθυμία (partial desirability), η οποία λαμβάνει την τιμή 1 όταν η απόκριση είναι η βέλτιστη και 0 όταν η απόκριση είναι απολύτως μη αποδεκτή.

3 Μελέτη Περίπτωσης: Γενόσημο Φάρμακο Γλικλαζίδης

Οι στερεές μορφές χορήγησης φαρμάκων είναι οι πιο διαδεδομένες μορφές χάρη στην ευκολία της χορήγησης και το σχετικά χαμηλό κόστος παραγωγής τους. Οι σημαντικότερες μορφές περιλαμβάνουν τα δισκία και τα σκληρά καψάκια, ενώ υπάρχουν και άλλες όπως τα κοκκία, τα σφαιρίδια, οι κόνεις και οι τροχίσκοι. Παρέχουν ακρίβεια δόσης, δυνατότητα κάλυψης γεύσης, είναι σταθερές και μπορούν να προσαρμοστούν στην αποδέσμευση του φαρμάκου. Παρασκευάζονται με μεθόδους συμπίεσης ή χύτευσης και χρησιμοποιούνται ευρέως από τα τέλη του 19ου αιώνα, διατηρώντας τη δημοτικότητά τους μέχρι σήμερα.

Υπάρχουν πολλά πλεονεκτήματα που συμβάλλουν στη συνεχή δημοτικότητα των δισκίων ως δοσολογικής μορφής και ωφελούν τόσο τον κατασκευαστή όσο και τον ασθενή. Για τους παραγωγούς, προσφέρουν απλότητα και οικονομία στην προετοιμασία τους, καθώς και σταθερότητα και ευκολία στη συσκευασία, την αποστολή και τη διανομή. Όσο για τους ασθενείς, παρέχουν ακρίβεια στη δοσολογία, ουδέτερη γεύση και ευκολία χορήγησης. Ενώ έχουν συνήθως δισκοειδές σχήμα, μπορεί, επίσης, να είναι στρογγυλά, ωοειδή, επιμήκη, κυλινδρικά ή τριγωνικά. Το μέγεθος και το βάρος τους μπορεί να διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με την ποσότητα της φαρμακευτικής ουσίας που περιέχουν και την προβλεπόμενη μέθοδο χορήγησης. Απώτερος στόχος είναι η εύκολη διασπορά στο γαστρεντερικό υγρό και η πλήρης απορρόφηση του **API** και, ταυτόχρονα, η σταθερότητα στη σύνθεση (Εφεντάκης Μ, (2006).

Τα χαρακτηριστικά ενός αποδεκτού δισκίου μπορούν να συνοψιστούν στα ακόλουθα: Πρέπει να είναι αρκετά ανθεκτικό και να αντέχει σε κραδασμούς, τριβή και χειρισμό κατά την κατασκευή, συσκευασία, αποστολή και χρήση. Επίσης, πρέπει να είναι ομοιόμορφο ως προς το βάρος και την περιεκτικότητα του φαρμάκου σε κάθε μεμονωμένο δισκίο. Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου στο δισκίο πρέπει να είναι καλή και να επιτρέπει την εύκολη απορρόφηση και τη διαθεσιμότητα για θεραπευτική δράση. Επιπλέον, το δισκίο πρέπει να έχει κομψή εμφάνιση με χαρακτηριστικό σχήμα, χρώμα και, ενδεχομένως, σημάνσεις για αναγνώριση του προϊόντος. Τέλος, τα δισκία πρέπει να διατηρούν τη σταθερότητα και την αποτελεσματικότητά τους κατά την αποθήκευση και τη χρήση, προσφέροντας, έτσι, υψηλή ποιότητα, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια για τον χρήστη.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν σχεδιαστεί για χορήγηση από το στόμα, διατίθενται τόσο ως φάρμακα με ιατρική συνταγή όσο και ως φάρμακα χωρίς ιατρική συνταγή και είναι κυρίως δισκία άμεσης αποδέσμευσης/απελευθέρωσης. Αυτά τα δισκία έχουν σχεδιαστεί ειδικά για την ταχεία απελευθέρωση του φαρμάκου και την άμεση απορρόφησή του. Όταν πρόκειται για συστήματα χορήγησης φαρμάκων άμεσης απελευθέρωσης, θα πρέπει να πληρούνται ορισμένα επιθυμητά κριτήρια.

Πρώτον, στην περίπτωση στερεών μορφών δοσολογίας, τα δισκία θα πρέπει να διαλύονται ή να αποσυντίθενται γρήγορα μέσα στο στομάχι. Επιπλέον, αυτά τα δισκία θα πρέπει να επιτρέπουν την ταχεία απορρόφηση του φαρμάκου, οδηγώντας σε γρήγορη έναρξη δράσης και πρέπει να είναι εύκολα στη μεταφορά χωρίς ανησυχίες για ευθραυστότητα, ενώ, παράλληλα, παρέχουν μία ευχάριστη αίσθηση στο στόμα. Τέλος, θα πρέπει να αφήνουν ελάχιστα ή καθόλου υπολείμματα στο στόμα μετά την από του στόματος χορήγηση. Είναι σημαντικό τα δισκία να παρουσιάζουν χαμηλή ευαισθησία στις περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως η υγρασία και η θερμοκρασία.

Η κατασκευή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης θα πρέπει να είναι εφικτή με χρήση συμβατικού εξοπλισμού επεξεργασίας και συσκευασίας, διατηρώντας χαμηλό το κόστος. Τα δισκία αυτά επιτρέπουν, επίσης, υψηλή φόρτωση φαρμάκου και παρέχουν τα πλεονεκτήματα της υγρής φαρμακευτικής αγωγής με τη μορφή στερεού παρασκευάσματος. Επιπλέον, προσαρμόζονται στα υπάρχοντα μηχανήματα επεξεργασίας και συσκευασίας, καθιστώντας τα οικονομικά αποδοτικά σε σύγκριση με άλλα συστήματα χορήγησης φαρμάκων. Συνοπτικά, τα δισκία άμεσης αποδέσμευσης πληρούν τα επιθυμητά κριτήρια για αποτελεσματική χορήγηση φαρμάκου, προσφέροντας οφέλη τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους κατασκευαστές. (Ρέκκας, 2021)

3.1 Περιγραφή του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος – δισκία

Γλικλαζίδης

3.1.1 Φαρμακευτικό προϊόν (Drug product - DP)

Η Γλικλαζίδη (Gliclazide) είναι ένας υπογλυκαιμικός παράγοντας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη (NIDDM). Ως σουλφονουλουρία δευτέρης γενιάς, η εκκριτική δράση της ινσουλίνης προκαλείται από τη διέγερση των παγκρεατικών β-κυττάρων. Εισήχθη για πρώτη φορά στον θεραπευτικό τομέα το 1979, επιβεβαιώνοντας το μακροχρόνιο καλά εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητάς του.

Εμπορικά, το Gliclazide διατίθεται σε δοσολογικές μορφές δισκίων άμεσης και παρατεταμένης αποδέσμευσης, με την πρώτη μορφή να αποτελεί τον στόχο της συνημμένης ανάπτυξης. Οι αρχές της φαρμακευτικής και θεραπευτικής ισοδυναμίας για τη διασφάλιση της ομοιότητας με το προϊόν αναφοράς Diamicron® Tablets 80 mg που διατίθεται στην αγορά από τη Servier Laboratories, καθόρισαν τη στρατηγική ανάπτυξης του σκευάσματος και του σχεδιασμού της διαδικασίας. Το παρόν προϊόν αναφοράς δεν καλύπτεται πλέον από πατέντα που περιορίζει οποιοδήποτε μέρος της διεργασίας ή της σύστασης του.

Ο στόχος του σχεδιασμού και της ανάπτυξης του προϊόντος είναι η δημιουργία ενός σταθερού προϊόντος που, όχι μόνο πληροί θεραπευτικούς στόχους (Quality Target Product Profile - QTPP), αλλά μπορεί, επίσης, να κατασκευάζεται με συνέπεια σε εμπορική κλίμακα. Πρέπει να τηρεί όλες τις ποιοτικές και κανονιστικές απαιτήσεις και να διατηρεί την ποιότητά του καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του.

Μια περίληψη των ποιοτικών χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος παρατίθεται στο Προφίλ θεραπευτικοί στόχοι Προϊόντος (QTPP), όπως ορίζεται στον Πίνακα 3.1.

Πίνακας 3-1: Θεραπευτικοί στόχοι δισκίων Γλικλαζίδης (QTPP)

Στοιχεία QTPP		Στόχος	Αιτιολόγηση
Μορφή δοσολογίας		μη επικαλυμμένα δισκία	Απαίτηση φαρμακευτικής ισοδυναμίας: ίδια δοσολογική μορφή
Δοσολογική δύναμη		80 mg/δισκίο	Απαίτηση φαρμακευτικής ισοδυναμίας: ίδια περιεκτικότητα
Οδός χορήγησης		Δια του στόματος	Απαίτηση φαρμακευτικής ισοδυναμίας: ίδια διαδρομή
Φαρμακοκινητική		Άμεση απελευθέρωση, βιοϊσοδύναμη με το προϊόν αναφοράς	Απαίτηση βιοϊσοδυναμίας
Σταθερότητα		Τουλάχιστον 5 χρόνια σε θερμοκρασία δωματίου	Σημαντική προϋπόθεση για εμπορευματοποίηση, ισοδύναμο στη διάρκεια ζωής που έχει εκχωρηθεί στο προϊόν αναφοράς.
Περιέκτης προϊόντος		Ισοδύναμο με το προϊόν αναφοράς, δηλαδή PVC/αλουμίνιο blister	Παρέχει ακεραιότητα έναντι των καταπονήσεων (π.χ. αποστολή, χρήση από τον ασθενή) και εξασφαλίζει σταθερότητα κατά τη διάρκεια ζωής του.
Ιδιότητες δραστικής ουσίας	Φυσικές ιδιότητες Ταυτοποίηση % Περιεκτικότητα Σχετιζόμενες ουσίες Ομοιομορφία περιεχομένου Διάλυση Ευθρυπτότητα Αποσάθρωση Μικροβιακά Όρια	Σύμφωνα με τις συμπεριλαμβανόμενες ή άλλες σχετικές απαιτήσεις	Απαίτηση φαρμακευτικού ισοδυναμίου

Το προκαθορισμένο QTPP αποτέλεσε τη βάση για τη διαμόρφωση και το σχεδιασμό της διαδικασίας που επιτρέπει τον εντοπισμό κρίσιμων και μη κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας (CQAs), που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.2.

Πίνακας 3-2: Κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας δισκίων Γλικλαζίδης

Ποιοτικά Χαρακτηριστικά	Στόχος	Κρισιμότητα
Εμφάνιση	80 mg: Λευκά μη επικαλυμμένα στρογγυλά δισκία χωρίς ορατά ελαττώματα	Μη κρίσιμο: Είναι απίθανο να επηρεάσει την κλινική απόδοση και ασφάλεια. Επομένως, η παρακολούθησή του έναντι ενός ορίου εσωτερικού ελέγχου θεωρείται επαρκής.
Μέθοδος ταυτοποίησης*	Θετικό για τη Γλικλαζίδη	Κρίσιμο: Αν και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα είναι σχετικές, η αμελητέα τάση των μεταβλητών της σύνθεσης και της διαδικασίας να επηρεάζουν την ταυτοποίησή της επιτρέπει τον έλεγχο από το σύστημα διαχείρισης ποιότητας κατά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος.
% Περιεκτικότητα (Assay %)	Πληροί τα κριτήρια ICH Q6A δηλαδή 95,0 – 105,0%	Κρίσιμο: Η μεταβλητότητα της ανάλυσης μπορεί να επηρεάσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Τα στάδια της διεργασίας που σχετίζονται με την ομοιομορφία του μείγματος είναι ζωτικής σημασίας για αυτό το χαρακτηριστικό.
Ομοιομορφία περιεχομένου (Content uniformity)	Πληροί τις απαιτήσεις Ph.Eur.	Κρίσιμο: Οι μεταβλητές της σύνθεσης και της διαδικασίας είναι πιθανό να επηρεάσουν την ομοιομορφία, επηρεάζοντας δυσμενώς το θεραπευτικό αποτέλεσμα (π.χ. υπερβολική/υπερδοσολογία) και την ασφάλεια.
Σχετιζόμενες ουσίες (Related substances)	Πληροί τις απαιτήσεις Ph.Eur, ICH Q3B και Q6A	Κρίσιμο: Σχετίζεται με την ασφάλεια του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι μεταβλητές της σύνθεσης και της διεργασίας μπορεί να επηρεάσουν τους ρυθμούς αποικοδόμησης.
Αποσάθρωση (Disintegration)	Πληροί τις απαιτήσεις Ph.Eur NMT 15 λεπτά	Κρίσιμο: Σχετίζεται με την απόδοση in vivo, δεδομένης της αλληλεπίδρασής της με τον ρυθμό απελευθέρωσης. Οι μεταβλητές διαμόρφωσης και διαδικασίας μπορούν να επηρεάσουν την αποσάθρωση.
Ρυθμός διάλυσης (Dissolution)	Παρόμοιο με το προϊόν αναφοράς	Κρίσιμο: Σχετίζεται με την απόδοση in vivo. Οι μεταβλητές της σύνθεσης και της διεργασίας μπορεί να το επηρεάσουν.
Ευθρυπτότητα (Friability)	Πληροί τις απαιτήσεις Ph.Eur NMT 1,0%	Δεν είναι κρίσιμο: Η ευθραυστότητα είναι μια δοκιμή ρουτίνας για τις ταμπλέτες. Το NMT 1,0% w/w της μέσης απώλειας βάρους εξασφαλίζει χαμηλό αντίκτυπο στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των ασθενών και ελαχιστοποιεί τα παράπονα των πελατών.
Σκληρότητα (Hardness)	Ισοδύναμο με το προϊόν αναφοράς, επαρκές για να αντέχουν τα δισκία στον χειρισμό κατά τη διάρκεια κατασκευής, συσκευασίας και μεταφορά	Κρίσιμο: Οι μεταβλητές της σύνθεσης και της διαδικασίας είναι πιθανό να το επηρεάσουν
Μικροβιακά όρια	Πληροί τις απαιτήσεις Ph.Eur	Κρίσιμο: Αν και είναι σχετικό με την ασφάλεια, η σύνθεση και η διαδικασία είναι απίθανο να υποστηρίξουν τη μικροβιακή ανάπτυξη. Έτσι, θα παρακολουθείται κατά την απελευθέρωση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ο καθορισμός των τιμών-στόχων που προέκυψαν από την επιστημονική βιβλιογραφία, τις συγκεντρωτικές αναφορές και τον χαρακτηρισμό του προϊόντος αναφοράς. Οι αναγραφόμενες

CQAs παρακολουθούνται καθ' όλη τη διάρκεια της φαρμακευτικής ανάπτυξης. Τα σημαντικότερα προς μελέτη περιγράφονται παρακάτω.

Η αξιολόγηση του προφίλ ρυθμού διάλυσης (Dissolution profile) αναδεικνύεται ως ένα ζωτικής σημασίας κρίσιμο χαρακτηριστικό ποιότητας (CQA) για τα φαρμακευτικά δισκία. Το προφίλ αυτό παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια, την αξιοπιστία και την αποτελεσματικότητά τους. Έτσι, σε κάθε σχετική διαδικασία παραγωγής, απαιτούνται πειραματικά στάδια που αποσκοπούν στη σύγκριση των προφίλ ρυθμού διάλυσης που προκύπτουν. Οι μελέτες αυτές εκτελούνται είτε όταν απαιτείται η δημιουργία πανομοιότυπων φαρμάκων (γενόσημα), είτε σε ερευνητικές περιπτώσεις που στοχεύουν στον καθορισμό των επιθυμητών προδιαγραφών (τιμή στόχος) και την ανεύρεση των βέλτιστων συνθηκών παραγωγής. Για τη διαλυτοποίηση των φαρμάκων, οι Διεθνείς Οργανισμοί και Ρυθμιστικές Αρχές φαρμακευτικών προϊόντων, όπως η FDA και η EMEA, θεωρούν αποδεκτή κάθε προσέγγιση που αποδεικνύει την ομοιότητα με τη χρήση ενός ή πολλαπλών σημείων στην καμπύλη του ρυθμού διάλυσης των φαρμάκων και της επιθυμητής καμπύλης αναφοράς που έχει προκαθοριστεί, χρησιμοποιώντας στατιστικές μεθόδους. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη συνέχεια αυτής της ανάλυσης σχετίζεται με το ποσοστό του διαλυμένου ενεργού συστατικού της γλυκλαζίδης και συνδέεται άμεσα με τον δείκτη ομοιότητας (similarity factor, f2).

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

Όπου:

N: ο αριθμός των διαθέσιμων χρονικών σημείων,

\bar{x}_{ti} : το μέσο ποσοστό του διαλυμένου φαρμάκου της κάθε σύστασης δείγματος, και

\bar{x}_{ri} : το μέσο ποσοστό του διαλυμένου φαρμάκου αναφοράς (καμπύλη στόχος).

Όταν δύο καμπύλες είναι πανομοιότυπες, δηλαδή η διαφορά των μέσων ποσοστών τους είναι 0%, τότε ο δείκτης ομοιότητας (f2) είναι 100%. Σε περιπτώσεις όπου η διαφορά των μέσων προσεγγίζει το 10%, τότε ο δείκτης ομοιότητας (f2) είναι περίπου 50% και οι δύο καμπύλες θεωρούνται αρκούντως όμοιες. Γενικότερα, κάθε επίπεδο τιμής του δείκτη ομοιότητας (f2) που κυμαίνεται από 50% έως 100% αποτελεί αξιόπιστη ένδειξη και υποδηλώνει ότι οι καμπύλες διάλυσης είναι σημαντικά παρόμοιες (EMA, 2009).

Στη φαρμακευτική βιομηχανία, η σκληρότητα των δισκίων αντιμετωπίζεται ως CQA και αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα για την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών δισκίων. Η σκληρότητα επηρεάζει τη δυνατότητα του δισκίου να αντέξει σε διάφορες καταπονήσεις κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, της συσκευασίας, της αποθήκευσης και της χρήσης από τον ασθενή. Η σωστή σκληρότητα εξασφαλίζει ότι το δισκίο θα είναι ανθεκτικό στον χειρισμό, δεν θα σπάσει ή θα διαλυθεί πρόωρα και θα διατηρήσει τη σταθερότητα των δραστικών ουσιών μέσα σε αυτό.

Ο ρυθμός αποσάθρωσης ή ρυθμός καταθρυμματισμού αναφέρεται στις δοκιμές που μετρούν τον χρόνο από τη στιγμή που τα δισκία τοποθετούνται σε διάλυμα 37°C μέσα στο μηχανισμό αποσάθρωσης μέχρι την χρονική στιγμή που εξαφανίζονται πλήρως (χωρίς να υπάρχει συμπαγής μάζα δισκίου). Αυτός ο χρόνος ονομάζεται χρόνος αποσάθρωσης των δισκίων (tablet disintegration time). Κατά την ανάπτυξη ενός νέου προϊόντος σε μορφή δισκίου, ο έλεγχος του χρόνου καταθρυμματισμού αποτελεί μια επίσημη δοκιμασία ελέγχου και χρησιμοποιείται για την επιλογή της ιδανικής σύνθεσης του περιεχομένου και τον έλεγχο της ποιότητας των προϊόντων κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (έλεγχος σε εξέλιξη). Για να εξασφαλιστεί ότι τα δισκία πληρούν τις προδιαγραφές, η διάλυση των συγκεκριμένων δισκίων σε τμήματα πρέπει να ολοκληρώνεται εντός του χρόνου που καθορίζεται από τη φαρμακοποιία (European pharmacopoeia). Για τα μη επικαλυμμένα δισκία γλικλαζίδης ο χρόνος αποσάθρωσης δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 15 λεπτά.

Ακόμα, τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας των δισκίων Γλικλαζίδης περιλαμβάνουν την εμφάνιση, τη μέθοδο ταυτοποίησης, το ποσοστό περιεκτικότητας (Assay %), την ομοιομορφία περιεχομένου (Content uniformity), τις σχετιζόμενες ουσίες (Related substances), την ευθρυπτότητα (Friability) και τα μικροβιακά όρια. Κάθε ένα από αυτά τα χαρακτηριστικά είναι σημαντικό για την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των δισκίων Γλικλαζίδης. Η εμφάνιση αφορά την εξωτερική εμφάνιση, ενώ η μέθοδος ταυτοποίησης βεβαιώνει την προσδιορισμένη ουσία. Η περιεκτικότητα μετρά το ποσοστό της ουσίας στον δίσκο, ενώ η ομοιομορφία περιεχομένου εξασφαλίζει ομοιόμορφη κατανομή του φαρμάκου. Ο έλεγχος των σχετιζόμενων ουσιών αποτρέπει την παρουσία ανεπιθύμητων ουσιών, ενώ η ευθρυπτότητα μετρά την αντοχή του δίσκου στη φθορά. Τα μικροβιακά όρια ελέγχουν την παρουσία μικροοργανισμών.

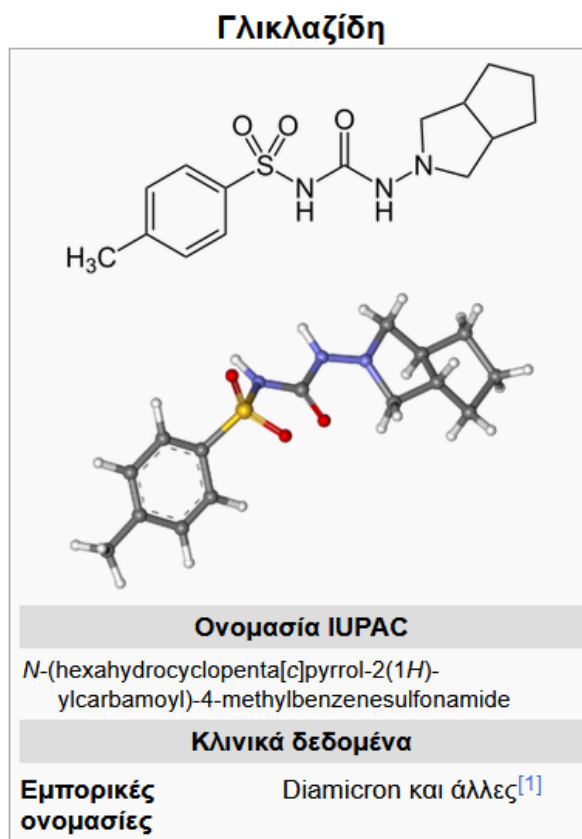
Όλα αυτά τα χαρακτηριστικά συμβάλλουν στη διασφάλιση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας των δισκίων Γλικλαζίδης.

3.1.2 Φαρμακευτική Ουσία (Drug substance - DS)

Η γλυκλαζίδη, που χημικά χαρακτηρίζεται ως 1-(3-αζαδικυκλο[3.3.0]οκτ-3-υλ)-3-(π-τολυσουλφονυλ)ουρία είναι ένα ασθενώς όξινο φάρμακο με pKa 5,8, που έχει υδρόφοβη φύση. Η υπογλυκαιμική δράση της σουλφονουρίας αποκαθιστά την πρώτη κορυφή της έκκρισης ινσουλίνης, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Υπάρχει ως λευκή ή σχεδόν λευκή σκόνη, πρακτικά αδιάλυτη στο νερό και ελάχιστα διαλυτή στην αιθανόλη. Δεν έχει τεκμηριωθεί πολυμορφισμός. Είναι ένα αρκετά σταθερό μόριο με λίγες βιβλιογραφικές αναφορές που αναφέρουν την υδρολυτική και φωτολυτική ευαισθησία που αποδίδεται στην παρουσία της λειτουργικής ομάδας της σουλφονουρίας. Ουσιαστική αποικοδόμηση υπό ακραίες θερμικές και όξινες συνθήκες έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια των «Μελετών Αναγκαστικής Αποδόμησης» που διεξήχθη από τον κάτοχο του φακέλου της δραστικής ουσίας (Drug Master File – DMF). Είναι μια συμπληρωματική ένωση που περιγράφεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, της οποίας οι απαιτήσεις λήφθηκαν υπόψη κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του προϊόντος. Χορηγούμενο από το στόμα, απορροφάται γρήγορα και καλά, με ενδιαμέσο χρόνο ημιζωής περίπου 11 ώρες. Μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ και στους νεφρούς και ευθύνεται για την πρωτογενή αποβολή των μεταβολιτών και συζυγών που προκύπτουν. Η κατανομή μεγέθους σωματιδίων (κανονικής ποιότητας) είναι τα ακόλουθα d(0,1) NMT 10 μm, d(0,5) NMT 50 μm, d(0,9) NMT 150 μm.

Η διαλυτότητα σε νερό ισούται με 0,027 mg/L. Σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης BCS, το Gliclazide πληροί τις απαιτήσεις της ομάδας BCS II, υποδεικνύοντας τη χαμηλή διαλυτότητά του. Δεδομένης της αλληλεπίδρασης μεταξύ της διαλυτότητας και του ρυθμού διάλυσης του φαρμακευτικού προϊόντος, το οποίο αντιμετωπίζεται ως ο πρόδρομος της απόδοσης *in vivo*, αυτή η ιδιότητα αναγνωρίζεται ως κλινικά σημαντική. Η κατανόηση της επίδρασής του στην ποιότητα του προϊόντος έγινε έμμεσα, μέσω της μελέτης του βασικού καθοριστικού παράγοντα του μεγέθους των σωματιδίων. Ως βασικός παράγοντας που επηρεάζει το στάδιο περιορισμένης ταχύτητας για απορρόφηση, δηλαδή τη διάλυση, η ταξινόμηση του μεγέθους των σωματιδίων ως στοιχείο σκευάσματος υψηλού κινδύνου είναι πλήρως δικαιολογημένη. Η επίδρασή του στη συμπεριφορά αποδέσμευσης *in vitro* του προϊόντος διερευνήθηκε κατά τη διάρκεια των μελετών

ανάπτυξης. Η δυνατότητα αυτού του χαρακτηριστικού υλικού να επηρεάσει την ομοιομορφία του περιεχομένου μετριάζεται από το υψηλό φορτίο φαρμάκου που καταλαμβάνει το 50% του συνολικού βάρους του δισκίου.



Εικόνα 3-1: Χημική δομή και ιδιότητες Γλικλαζίδης

3.2 Σχεδιασμός της Ανάπτυξης του Γενόσημου Προϊόντος

Η στρατηγική φαρμακευτικής ανάπτυξης για τα δισκία Γλικλαζίδη, συμπεριλαμβανομένων των μελετών σύνθεσης και διαδικασίας, περιγράφεται διεξοδικά στη συνέχεια. Για να επιτευχθεί η βαθύτερη κατανόηση του προϊόντος και της διαδικασίας, ο σημαντικός παράγοντας είναι η αξιοποίηση της επιστημονικής γνώσης που αναφέρθηκε προηγουμένως και η εφαρμογή μιας συστηματικής στρατηγικής. Αυτή η στρατηγική περιλαμβάνει τον συνδυασμό πειραματικού

σχεδιασμού, επιστημονικών μελετών, αρχών και μοντέλων που βασίζονται στην εμπειρία, ημι-εμπειρικών και μηχανιστικών, όπου είναι εφικτό.

Η προσέγγιση αυτή ευθυγραμμίζεται με τις κατευθυντήριες γραμμές που περιγράφονται από διεθνείς ρυθμιστικούς φορείς, όπως το Διεθνές Συμβούλιο για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση (ICH) και η Διεθνής Εταιρεία Φαρμακευτικής Μηχανικής (ISPE), που συνιστούν μια **προσέγγιση βάσει κινδύνου** (Risk assessment) για το φαρμακευτικό προϊόν υπό ανάπτυξη και κατασκευή (Pharmaceutical product development (insights into pharmaceutical - CRC Press (2016))).

Η διατήρηση της ποιότητας καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος είναι ζωτικής σημασίας και υπογραμμίζει τον σημαντικό ρόλο που παίζει ο σχετιζόμενος με την ποιότητα κίνδυνος στην εφαρμογή αποτελεσματικών συστημάτων ποιότητας. Οι πρακτικές που σχετίζονται με τη διαχείριση του κινδύνου προσφέρουν προληπτικά μέσα για την αναγνώριση και έλεγχο πιθανών προβλημάτων ποιότητας κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων. Επιπλέον, βοηθούν στη λήψη αποφάσεων για την επίλυση ζητημάτων ποιότητας, παρέχοντας πληρέστερη πληροφόρηση και κατανόηση του εκάστοτε συστήματος που μελετάται. Η κατευθυντήρια γραμμή ICH Q9 προσφέρει μια συστηματική διαδικασία αξιολόγησης, ελέγχου, επικοινωνίας και επανεξέτασης των κινδύνων ποιότητας. Οι βασικές αρχές αυτής της στρατηγικής περιλαμβάνουν την επιστημονική εκτίμηση του κινδύνου και την εφαρμογή διαδικασιών που αντιστοιχούν στο επίπεδο του κινδύνου.

Ειδικότερα, κατά τη φάση ανάπτυξης του προϊόντος, η επιλογή της κατάλληλης τεχνολογίας για την παράδοση, σύνθεση και διαδικασία πρέπει να βασίζεται σε μια λεπτομερή αξιολόγηση πολλών παραγόντων. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τα χαρακτηριστικά του επιθυμητού προϊόντος, όπως η απαιτούμενη δόση, ο τρόπος απελευθέρωσης, ο τύπος δοσολογικής μορφής και πολλά άλλα, καθώς και τα φυσικά, μηχανικά και βιοφαρμακευτικά χαρακτηριστικά του ενεργού φαρμακευτικού συστατικού (API). Επιπλέον, λαμβάνονται υπόψη η τεχνολογία σύνθεσης και ο βαθμός πολυπλοκότητάς της, η τεχνολογία επεξεργασίας μαζί με τις λειτουργίες, τον εξοπλισμό και το επίπεδο πολυπλοκότητας της παραγωγής, καθώς και τα χαρακτηριστικά της πρώτης ύλης, η εγγενής μεταβλητότητα και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις (όπως φάρμακο-έκδοχο, έκδοχο-

έκδοχο). Επιπλέον, αξιολογείται η αλληλεπίδραση μεταξύ των υλικών και των λειτουργικών στοιχείων της μονάδας.

Η ολοκληρωμένη ανάλυση δεδομένων μπορεί να συμβάλει στην πρόβλεψη και την αξιολόγηση των πιθανών επιπτώσεων της σύνθεσης στην επεξεργασία ή αντίστροφα. Μπορεί να παρέχει πληροφορίες για το πώς τα χαρακτηριστικά του προϊόντος μπορούν να καθορίσουν την επιλογή της διαδικασίας ή πώς οι διαδικασίες επεξεργασίας δύνανται να περιορίζουν την επιλογή των συσκευασιών. Επίσης, είναι απαραίτητο να αξιολογηθεί η επίδραση της συσκευασίας/επεξεργασίας στην απόδοση *in vitro* και *in vivo*. Προηγούμενες ενότητες έχουν υπογραμμίσει τη σημασία της κατανόησης των ιδιοτήτων των φαρμακευτικών συστατικών για την επίτευξη της επιθυμητής απόδοσης του προϊόντος και τη διασφάλιση της ποιότητας.

Για να σχεδιάσει και να αναπτύξει με επιτυχία ένα τέτοιο προϊόν, η ομάδα ανάπτυξης πρέπει να εξετάσει προσεκτικά διάφορους παράγοντες: Τα φυσικά, χημικά και βιολογικά χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής ουσίας, όπως κατανομή μεγέθους σωματιδίων και μορφολογία, σημείο τήξης, πολυμορφική μορφή, υγροσκοπικότητα, pKa, χημική σταθερότητα σε στερεές και υγρές καταστάσεις, διαπερατότητα μεμβράνης, βιοδιαθεσιμότητα, τα έκδοχα που θα χρησιμοποιηθούν, οι λειτουργικοί τους ρόλοι στο φαρμακευτικό προϊόν, τα όρια ασφαλείας, η συμβατότητα και οι φυσικές και χημικές ιδιότητές τους και άλλα. Καθώς τα έκδοχα είναι συχνά διαθέσιμα από διάφορους προμηθευτές και σε διαφορετικές ποιότητες, μία επιστημονική προσέγγιση είναι ζωτικής σημασίας για την επιλογή τους, ώστε να εξασφαλιστεί η καλύτερη δυνατή επιλογή για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο στόχος στη φαρμακευτική παραγωγή είναι ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη μιας διαδικασίας που διασφαλίζει ότι οι CQA του τελικού προϊόντος είναι πάντα εντός των απαιτούμενων προδιαγραφών. Τα κρίσιμα χαρακτηριστικά (Critical Material Attributes – CMA) των υλικών εισόδου θα μπορούσαν δυνητικά να επηρεάσουν αυτές τις CQA, επομένως, είναι ζωτικής σημασίας η πλήρης κατανόηση της σχέσης μεταξύ CMA και CQA. Ο πειραματικός σχεδιασμός (DoE), ένα στατιστικό εργαλείο που χρησιμοποιείται συχνά για πειράματα πολλαπλών μεταβλητών, είναι κρίσιμος για την κατανόηση του αντίκτυπου των μεταβλητών, τόσο μεμονωμένα όσο και σε συνδυασμό στα CQA του προϊόντος.

Όλα τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται στα δισκία Γλικλαζίδη είναι έκδοχα που χρησιμοποιούνται συνήθως στην παρασκευή φαρμακευτικών παρασκευασμάτων και αποτελούν αντικείμενο μονογραφιών της φαρμακοποιίας. Οι ποσότητες που εφαρμόζονται είναι εντός των τυπικών ποσοτήτων, που καθορίζονται από το προηγούμενο των υφιστάμενων φαρμακευτικών προϊόντων που κυκλοφορούν στην αγορά και τη γνώση που αποκτήθηκε μέσω των μελετών ανάπτυξης.

Κατά την ανάπτυξη αυτού του σκευάσματος, χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένα έκδοχα τα οποία επιλέχθηκαν με βάση τους παράγοντες που ακολουθούν:

- συμβατότητα με τη φαρμακευτική ουσία
- προσαρμογή στις συνθήκες και τη διαδικασία παρασκευής της συγκεκριμένης φαρμακευτικής μορφής
- χημική αδράνεια
- ειδικά χαρακτηριστικά για κάθε έκδοχο, τα οποία συμβάλλουν στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος, όπως συνοψίζονται παρακάτω

Όπως έχει ήδη συζητηθεί, η περιορισμένη διαλυτότητα του Gliclazide που υποστηρίζεται από την ταξινόμηση BCS II, υπογράμμισε την κλινική σημασία της δοκιμής διάλυσης (Dissolution). Ως εκ τούτου, η παράδοση μιας διακριτικής μεθόδου dissolution, που παρέχει την καλύτερη εκτίμηση της συγκριτικής απόδοσης με την αναφορά, κρίθηκε επιβεβλημένη στην αρχή του σχεδίου ανάπτυξης.

3.3 Περιγραφή της πειραματικής διαδικασίας

Η ανάπτυξη του προϊόντος ακολουθεί την καθιερωμένη φαρμακευτική μορφή και περιγράφεται σε συμμόρφωση με τις σχετικές ευρωπαϊκές οδηγίες. Παρέχεται η αιτιολόγηση για την επιλογή των εκδόχων, μαζί με επεξήγηση των λειτουργιών τους.

Ο στόχος της ανάπτυξης προϊόντος ήταν να δημιουργηθεί ένα δισκίο που να είναι βιοϊσοδύναμο με το καινοτόμο προϊόν Diamicron. Η διαδικασία παραγωγής περιλαμβάνει υγρή κοκκοποίηση ακολουθούμενη από συμπίεση. Καθώς το φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα δισκίο άμεσης αποδέσμευσης, η διαδικασία είναι μη τυποποιημένη. Για το σκοπό αυτό, η διαδικασία κατασκευής έχει επικυρωθεί σύμφωνα με τις σχετικές ευρωπαϊκές/ICH οδηγίες και τα έκδοχα που

χρησιμοποιούνται στη σύνθεση συμμορφώνονται με τις προδιαγραφές της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας Ph.Eur., συμπεριλαμβανομένων πρόσθετων δοκιμών και ορίων. Οι προδιαγραφές αυτές θεωρούνται αποδεκτές.

Οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος είναι επαρκείς για τον έλεγχο των σχετικών παραμέτρων για τη δοσολογική μορφή. Η προδιαγραφή περιλαμβάνει δοκιμές για εμφάνιση, απώλεια υγρασίας κατά την ξήρανση, ομοιομορφία μονάδων δοσολογίας, διάλυση, προϊόντα αποδόμησης και μικροβιακή απαρίθμηση. Τα καθορισμένα όρια κρίνονται κατάλληλα για τη διασφάλιση επαρκούς ποιοτικού ελέγχου του προϊόντος.

3.3.1 Χαρακτηρισμός του προϊόντος αναφοράς

Όσον αφορά τις προϋποθέσεις του υποκείμενου νομικού καθεστώτος, ο χαρακτηρισμός του προϊόντος αναφοράς, τα Diamicon® Tablets αντιμετωπίστηκαν ως το σημείο εκκίνησης της προσέγγισης σχεδιασμού σκευασμάτων. Η ταυτοποίηση σύνθεσης του προϊόντος αναφοράς με βάση τις πληροφορίες που αποκαλύπτονται στη σχετική Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος παρέχεται στον Πίνακα 3.4 και συγκρίνεται με την προτεινόμενη σύνθεση

Πίνακας 3-3: Σύγκριση των συστατικών της σύνθεσης των προϊόντων αναφοράς και των προτεινόμενων προϊόντων

Συστατικό	Προϊόν αναφοράς Ταμπλέτες Diamicon® 80 mg	Προτεινόμενο προϊόν Δισκία Gliclazide 80 mg
Γλυκλαζίδη	80	80
Μονοϋδρική Λακτόζη	√	√
Άμυλο αραβοσίτου	√	√
Προ-ζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου	√	√
Στεατικό μαγνήσιο	√	√
Τάλκη	√	√

Δεν εφαρμόστηκε καμία αλλαγή σύστασης για τα προτεινόμενα έκδοχα, ως μέσο μετριασμού της δυνατότητας μεταβλητότητας που σχετίζεται με τη φύση των εκδόχων. Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 3.1, το προϊόν αναφοράς δεν καλύπτεται πλέον από κάποια πατέντα που να περιορίζει τη χρήση αυτών των εκδόχων. Η φυσικοχημική ανάλυση των προϊόντων αναφοράς, που συμπληρώνει τον χαρακτηρισμό της, παρέχεται παρακάτω.

Πίνακας 3-4: Φυσικοχημικός χαρακτηρισμός των προϊόντων αναφοράς

Δοκιμή	Αποτέλεσμα
	Ταμπλέτες Diamicron® 80 mg (Αριθμός παρτίδας: 929955)
Εμφάνιση	Λευκά, στρογγυλά επίπεδα δισκία με εγκάρσια χάραξη στη μία όψη
Βάρος (mg/tab)	160,5
Διάμετρος (mm)	7.9
Πάχος (mm)	2.5
Σκληρότητα (N)	44
Αποσάθρωση (sec)	180
Ποσοτικός Προσδιορισμός (Assay %)	100,7%
Διάλυση (% Dissolution)	102,1% σε 45 λεπτά

Όπως αναφέρθηκε ήδη, οι παραπάνω πληροφορίες αξιοποιήθηκαν για την οριοθέτηση του QTPP και της στρατηγικής ανάπτυξης.

3.3.2 Ανάπτυξη μεθόδου διάλυσης

Η διάλυση αναφέρεται στη διαδικασία κατά την οποία ένα δισκίο διαλύεται πλήρως υπό καθορισμένες συνθήκες. Ο ρυθμός διάλυσης αναφέρεται στην ποσότητα της φαρμακευτικής ουσίας που διαλύεται σε διάλυμα ανά μονάδα χρόνου. Η δοκιμή διάλυσης (dissolution) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους έλεγχους ποιότητας και θεωρείται ένα εργαλείο για την πρόβλεψη της βιοδιαθεσιμότητας του φαρμακευτικού προϊόντος. Ο στόχος είναι να ελεγχθεί η πλήρης απελευθέρωση της δραστικής ουσίας και να επαληθευτεί ότι αυτό συμβαίνει σε κάθε παρτίδα του προϊόντος.

Όπως έχει ήδη συζητηθεί, η περιορισμένη διαλυτότητα του Gliclazide είναι BCS II. Η έννοια BCS (Biopharmaceutics Classification System) αναφέρεται σε ένα σύστημα ταξινόμησης φαρμάκων βάσει της δυνητικής βιοφαρμακευτικής συμπεριφοράς τους. Η κατηγορία αυτή αντιστοιχεί σε φάρμακα τα οποία είναι υδροφοβικά (δυσδιαλυτά) αλλά έχουν υψηλή διαλυτότητα στο γαστρεντερικό υγρό. Αυτή η ταξινόμηση είναι σημαντική για την αξιολόγηση της βιοδιαθεσιμότητας και της απορρόφησης φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό και μπορεί να επηρεάσει τον σχεδιασμό της δοσολογίας και την απόδοση του φαρμάκου.

Με σημείο αναφοράς τη μέθοδο διάλυσης που περιγράφεται στη Βρετανική Φαρμακοποιία (Ρυθμιστικό Διάλυμα Φωσφορικών pH 7,4, V=900 ml, 100 rpm) που είναι ειδική για τα δισκία Gliclazide, το προϊόν αναφοράς μελετήθηκε επιπλέον στο εύρος φυσιολογικού pH από 1,2 έως 6,8 με τη χρήση των συμπληρωματικών μέσων pH. Ο στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει τη δυνατότητα της παραμέτρου pH να οδηγήσει στη πλήρη διάλυση. Τα παραγόμενα δεδομένα διάλυσης που ελήφθησαν με την εφαρμογή της μεθόδου BP και των προαναφερθέντων μέσων pH συνοψίζονται στον Πίνακα 3.2.P.2-7 και απεικονίζονται στα ακόλουθα σχήματα.

Πίνακας 3-5: Δεδομένα διάλυσης για το προϊόν αναφοράς σε διαφορετικά μέσα pH

Χρόνος (min)	% διαλυμένο (μέσος όρος)	RSD (%)	% διαλυμένο (μέσος όρος)	RSD (%)	% διαλυμένο (μέσος όρος)	RSD (%)	% διαλυμένο (μέσος όρος)	RSD (%)
	0,1 N HCl		pH 4,5		pH 6,8		pH 7,4	
10	23.5	6.0	9.1	14.8	61,7	7.7	81,7	1.7
20	36.6	5.0	13.1	4.3	81.4	3.6	96.3	1.7
30	47.3	4.4	17.7	2.2	90.4	2.7	98.2	0,9
60	66.6	3.4	26.9	4.7	99.2	1.9	99,9	0.4

Όπως φαίνεται παραπάνω, ο παράγοντας pH άσκησε σημαντική επίδραση στη συμπεριφορά διάλυσης αναφοράς. Ατελής διάλυση σημειώθηκε στο όξινο μέσο, ενώ χαμηλές ανακτήσεις καταγράφηκαν επίσης για την πιο ουδέτερη τιμή pH του 4,5. Αντίθετα, πλήρης διάλυση με χαμηλή μεταβλητότητα επιτεύχθηκε για τα πιο βασικά περιβάλλοντα με pH 6,8 και 7,4, καθιστώντας τα κατάλληλα για χρήσεις ανάπτυξης προϊόντων.

3.3.3 Παραγωγική διαδικασία

Η παραγωγική διαδικασία που χρησιμοποιείται για την παραγωγή Δισκίων Gliclazide ακολουθεί μια συμβατική προσέγγιση για στερεές μορφές δοσολογίας, χρησιμοποιώντας την τεχνική υγρής κοκκοποίησης. Ταυτόχρονα, ο εξοπλισμός και οι εγκαταστάσεις έχουν υποβληθεί σε επικύρωση για τον εντοπισμό τυχόν παραγόντων που θα μπορούσαν, ενδεχομένως, να επηρεάσουν τη διαδικασία παραγωγής. Ο κύριος εξοπλισμός που προορίζεται για χρήση στην κατασκευή δισκίων Gliclazide 80 mg περιλαμβάνει αναμκτήρα υψηλής διάτμησης (high shear mixer), στεγνωτήρα ρευστής κλίνης (fluid bed dryer), ταλαντευόμενο κοκκοποιητή (oscillating granulator), αναμκτήριο (blender), περιστροφική πρέσα δισκίων (rotary tablet press), και μηχανή συσκευασίας κυψελών (blister packaging machine).

Πίνακας 3-6: Εργαστηριακός εξοπλισμός

Βήμα παραγωγικής διαδικασίας	Εξοπλισμός
Κοσκίνισμα Sieving	Κόσκινο χειρός Sieve size 1.0 mm
Υγρή κοκκοποίηση	Κοκκοποιητής υψηλής διάτμησης High shear granulator, capacity: 6.0 L (Glatt TMG 1/6)
Υγρό και ξηρό κοσκίνισμα Dry & Wet sieving	Ταλαντευόμενος κοκκοποιητής oscillating granulator (Sieve size: 5.0 mm & 1.0 mm) (Erweka AR402)
Ξήρανση Drying	Ξηραντήριο ρευστής κλίνης Fluid bed dryer (Glatt GPCG2 Labssystem)
Ξηρές αναμίξεις Dry blending	Διπλός κωνικός αναμκτήρας Double cone mixer 5.0 L and 10.0 L (Erweka AR402)
Δισκιοποίηση / Συμπίεση	Περιστροφική δισκιοποιητική μηχανή Rotary tableting machine (Karnavati MiniPress II DL)

Η διαδικασία παραγωγής συμμορφώνεται με τις Καλές Πρακτικές Παραγωγής (GMP) και διεξάγεται υπό τις συνθήκες και τις λειτουργίες που περιγράφονται παρακάτω. Οι μέθοδοι αναλυτικών δοκιμών που χρησιμοποιούνται κατά τη διαδικασία επικύρωσης είναι πανομοιότυπες με αυτές που περιγράφονται στην τρέχουσα ευρωπαϊκή φαρμακοποιία. Όλα τα βήματα

κατασκευής είναι υπό έλεγχο και οδηγούν συνεχώς στην επιθυμητή ποιότητα από την υιοθέτηση κατάλληλων ελέγχων στη διαδικασία.

1. **Επαλήθευση Ταυτότητας και Έλεγχος Βάρους Υλικών.** Πριν ξεκινήσουμε τη διαδικασία, ελέγχουμε την ταυτότητα και επαληθεύουμε το βάρος όλων των χρησιμοποιούμενων υλικών, συμπεριλαμβανομένου του δραστικού συστατικού και των εκδόχων.
2. **Ξηρό κοσκίνισμα γλυκλαζίδης, λακτόζης, αμύλου αραβοσίτου και προ-ζελατινοποιημένου αμύλου (Sieving I).** Τα υλικά περνούν από ένα κόσκινο με διάμετρο 1,0 mm, ώστε να απομακρυνθούν τυχόν σωματίδια μεγαλύτερα από αυτό το μέγεθος και να επιτευχθεί η επιθυμητή κατανομή μεγέθους σωματιδίων.
3. **Ανάμιξη των κοσκινισμένων υλικών (Blending I).** Περιλαμβάνεται η ανάμειξη του ενεργού φαρμακευτικού συστατικού (API) με έκδοχα για να εξασφαλιστεί ομοιόμορφη κατανομή. Τα κοσκινισμένα υλικά αναμινύονται σε ένα μίξερ σε χαμηλή ταχύτητα.
4. **Υγρή κοκκοποίηση (Wet granulation, Low & high speed).** Κατά τη διαδικασία ανάμειξης, προσθέτουμε σιγά-σιγά καθαρό νερό στο μείγμα. Στη συνέχεια, συνεχίζουμε την ανάμειξη σε χαμηλή ταχύτητα και αυξάνουμε σταδιακά την ταχύτητα. Η υγρή κοκκοποίηση αποτελεί μια διαδικασία όπου χρησιμοποιείται ένα υγρό συνδετικό μέσο για την απαλή συσσωμάτωση του μίγματος σκόνης. Είναι σημαντικό να ελέγχεται σωστά η ποσότητα του υγρού, καθώς υπερβολική υγρασία θα οδηγήσει σε υπερβολική σκληρότητα των κόκκων, ενώ ανεπαρκής υγρασία θα τους καθιστά πολύ μαλακούς και εύθρυπτους. Κατά τη διαδικασία της υγρής κοκκοποίησης, προκαλείται η συγκρότηση κόκκων με την προσθήκη ενός υγρού πάνω σε μια κλίνη σκόνης, στην οποία επιδρούν ένα περύγιο (σε μια συσκευή κοκκοποίησης υψηλής διάτμησης), κοχλίες (σε έναν διπλό κοχλιακό κοκκοποιητή) ή αέρας (σε μια συσκευή ρευστοποιημένης κλίνης). Η ανάδευση που προκαλείται στο σύστημα, μαζί με την υγρασία των συστατικών μέσα στο μείγμα, οδηγεί στη συσσωμάτωση των αρχικών σωματιδίων σκόνης για την παραγωγή υγρών κόκκων. Το υγρό κοκκοποίησης περιέχει ένα πτητικό διαλύτη, ώστε να αφαιρεθεί μέσω αφυδάτωσης, και, ανάλογα με την προοριζόμενη εφαρμογή, δεν πρέπει να είναι τοξικό. Συνήθως, αυτά τα υγρά περιλαμβάνουν νερό, αιθανόλη και ισοπροπανόλη, είτε ξεχωριστά είτε σε συνδυασμό. Στη συγκεκριμένη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε νερό.

5. **Κοσκίνισμα των υγρών κόκκων (Wet sieving).** Οι υγροί κόκκοι περνούν μέσω ενός κόσκινου με διάμετρο τρύπας 1,5 mm, προκειμένου να απομακρυνθούν ακόμη πιο μεγάλα σωματίδια.
6. **Ξήρανση των κόκκων (Drying).** Οι κόκκοι ξηραίνονται, για να αφαιρεθεί η υγρασία και να ληφθεί κατάλληλη περιεκτικότητα σε υγρασία για συμπίεση, σε ένα ξηραντήρα ρευστής κλίνης με είσοδο θερμοκρασίας $50 \pm 5^\circ\text{C}$, μέχρι να επιτευχθεί απώλεια κατά την ξήρανση (LoD) που δεν υπερβαίνει το 3,0%.
7. **Ξηρό κοσκίνισμα των ξηρών κόκκων (Sieving II).** Οι ξηροί κόκκοι διέρχονται από ένα ταλαντευόμενο κόσκινο με διαστάσεις τρύπας 1,00 mm x 0,63 mm, προκειμένου να προκύψει ομοιόμορφο μέγεθος σωματιδίων.
8. **Τελική ανάμειξη (Final Blending).** Οι ξηροί κόκκοι μεταφέρονται σε έναν ομογενοποιητή, όπου προστίθεται κοσκινισμένη τάλκη και ανακατεύονται για 5 λεπτά. Στη συνέχεια, προστίθεται κοσκινισμένο στεατικό μαγνήσιο και η ανάμειξη συνεχίζεται για άλλα 5 λεπτά.
9. **Συμπίεση του μείγματος.** Οι ξηροί κόκκοι συμπιέζονται σε δισκία χρησιμοποιώντας πρέσες δισκίων. Το αναμεμειγμένο μείγμα συμπιέζεται σε στρογγυλά, επίπεδα δισκία βάρους είτε 80 mg είτε 160 mg, ανάλογα με την περιεκτικότητα.
10. **Συσκευασία σε κυψέλες.** Τα δισκία τοποθετούνται σε κυψέλες αλουμινίου/PVC/PVDC, με κάθε κυψέλη να περιέχει 14 δισκία..

Ωστόσο, από τα παραπάνω, τα παραγωγικά βήματα **Ξήρανση, Τελική ανάμειξη και Συμπίεση** θεωρούνται τα πιο κρίσιμα και θα αξιολογηθούν περαιτέρω μέσω της επικύρωσης της διαδικασίας.

Οι κρίσιμες και μη κρίσιμες μεταβλητές της διαδικασίας που πρέπει να παρακολουθούνται για τα δισκία Gliclazide 80 mg παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3-7: Κατάλογος παραμέτρων διεργασίας για τη διαδικασία παραγωγής.

Process Step	Process Parameter	Criticality
[2] Sieving I	Sieve size	Non CPP
[3] Blending I	Mixing Speed	Non CPP
	Mixing Time	Non CPP
[4α] Wet granulation (Low speed)	Mixer Speed	CPP
	Chopper Speed	CPP
	Time	CPP
[4β] Wet granulation (High speed)	Mixer Speed	CPP
	Chopper Speed	CPP
	Time	CPP
[5] Wet sieving	Sieve size	Non CPP
[6] Drying	Drying Temperature	Non CPP
[7] Sieving II	Sieving	Non CPP
[8] Final Blending	Mixing Time (for talc)	CPP
	Mixing Time (for Magnesium stearate)	CPP
[9] Compression	Compression force	CPP

CPP: κρίσιμοι παράγοντες διεργασίας (Critical process parameters)

Non CPP: μη κρίσιμοι παράγοντες διεργασίας (non Critical process parameters)

3.4 Εφαρμογή των Τεχνικών Συνεχούς Βελτίωσης

3.4.1 Εκτίμηση κινδύνου

Μια θεμελιώδης προϋπόθεση για την εφαρμογή των "τεχνικών διαχείρισης κινδύνου" ήταν η δημιουργία του "προφίλ ποιότητας" του συστήματος που αναπτύσσεται. Αυτό οδηγεί στον προσδιορισμό των "κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας" και των επιδιωκόμενων τιμών. Η προηγούμενη εμπειρία με τις συγκεκριμένες φαρμακευτικές μορφές, γενικές πληροφορίες και μονογραφίες φαρμακοποιών, καθώς και τις κατευθυντήριες οδηγίες, συνέβαλαν στον καθορισμό των κριτηρίων. Με βάση την επιστημονική και προγενέστερη γνώση, διενεργήθηκε αξιολόγηση κινδύνου για να προσδιοριστεί η πιθανή επίδραση των εκδόχων στην ποιοτική απόδοση του τελικού προϊόντος. Τα έκδοχα υψηλού κινδύνου εξετάστηκαν περαιτέρω κατά την ανάπτυξη του σκευάσματος.

Πίνακας 3-8: Αρχική ανάλυση επικινδυνότητας σκευάσματος

DP CQA	Formulation Attribute					
	Lactose Monohydrate (140 M)	Maize Starch	Pregenatinised Maize Starch	Magnesium Stearate	Talc	H ₂ O (granulation liquid)
Assay	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Related Substances	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Content uniformity	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Dissolution	Low	Medium	Low	High	Low	Low
Disintegration	Low	High	High	Low	Low	Low
Hardness	Medium	High	High	Low	Low	Low

Κατάταξη σχετικού κινδύνου:
Υψηλού κινδύνου (High): Απαιτείται περαιτέρω έρευνα.
Μεσαίο ρίσκο (Medium): Μπορεί να χρειαστεί περαιτέρω έρευνα.
Χαμηλό ρίσκο (Low): Δεν χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

Η αιτιολόγηση για την κατάταξη των χαρακτηριστικών της εκτίμησης κινδύνου είναι η ακόλουθη, ενώ και τα έκδοχα που περιλαμβάνονται στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν μαζί με τις λειτουργικότητες τους περιγράφονται παρακάτω.

- Μονοϋδρική Λακτόζη (Lactose monohydrate 140 M): Χρησιμοποιείται ως πληρωτικό για να επιτρέψει τη σύνθεση δισκίου κατάλληλου μεγέθους. Ο αλεσμένος τύπος έχει επιλεγεί ως ιδιαίτερα προτεινόμενος και χρησιμοποιείται για εργασίες με βάση την κοκκοποίηση. Η αποτελεσματική ανάμειξη μαζί με τις προηγμένες ιδιότητες ροής και συμπίεσης που μεσολαβούν οι λεπτόκοκκες ποιότητες λακτόζης υπαγόρευσαν τη χρήση του επιλεγμένου τύπου.
- Στεατικό μαγνήσιο (Magnesium stearate): Χρησιμεύει ως λιπαντικό και βρέθηκε αποτελεσματικό για την εξάλειψη του κολλήματος του δισκίου κατά τη συμπίεση.
- Άμυλο αραβοσίτου (Maize starch): Η διπλή του λειτουργία ως συνδετικό και αποσαθροτικό δικαιολογεί την ενσωμάτωσή του.

- Τάλκης (Talc): Οι αντισυγκολλητικές του ιδιότητες ευθύνονται για τη συμπερίληψή του ως βελτιωτικό ροής.
- Προ-ζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου (Pregelatinized starch): Ο ρόλος του ως αποσαθρωτικού εκλογικεύει την ενσωμάτωσή του.

Με βάση την επιστημονική κατανόηση και τις προηγούμενες γνώσεις, πραγματοποιήθηκε εκτίμηση κινδύνου για τον πιθανό αντίκτυπο των λειτουργιών της μονάδας στα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά του φαρμακευτικού προϊόντος. Ο Πίνακας 3.7 απεικονίζει το αποτέλεσμα αυτής της αρχικής προσέγγισης εκτίμησης κινδύνου.

Πίνακας 3-9: Αρχική ανάλυση επικινδυνότητας για την ανάπτυξη της παραγωγικής διαδικασίας

Drug Products CQA	Λειτουργία μονάδας						
	Ανάμειξη	Υγρή κοκκοποίηση	Υγρό κοσκίνισμα	Ξήρανση	Ξηρό κοσκίνισμα	Λίπανση	Δισκιοποίηση
% Περιεκτικότητα	Medium	Medium	Low	Low	Low	Low	Low
Προϊόντα απικοδόμησης	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Ομοιομορφία περιεχομένου	Medium	Medium	Low	Low	Low	Medium	Low
Σκληρότητα	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Medium
Διάλυση	Low	High	Low	Low	Low	Medium	Low
Αποσάθρωση	Low	High	Low	Low	Low	Low	Medium
Κατάταξη σχετικού κινδύνου:							
Υψηλού κινδύνου (High): Απαιτείται περαιτέρω έρευνα.							
Μεσαίο ρίσκο (Medium): Μπορεί να χρειαστεί περαιτέρω έρευνα.							
Χαμηλό ρίσκο (Low): Δεν χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.							

Με βάση την ανάλυση κινδύνου μας, οι εργασίες που σχετίζονται με την ανάμειξη, όπως η υγρή κοκκοποίηση και η τελική ανάμειξη, προσδιορίστηκαν ως εκείνες με την υψηλότερη τάση να επηρεάζουν το τελικό προϊόν, επομένως η επαλήθευση ή/και η βελτιστοποίηση των ορίων διεργασίας που έχουν εκχωρηθεί στις σχετικές κρίσιμες παραμέτρους διεργασίας κατέστη υψίστης σημασίας. Από τις προαναφερθείσες λειτουργίες της μονάδας, η υγρή κοκκοποίηση έλαβε μεγάλη

προσοχή λόγω του αντικτύπου αυτής στην ποιότητα των κόκκων. Είναι βιβλιογραφικά επιβεβαιωμένο ότι οι αλλαγές στους κόκκους μπορεί να επηρεάσουν έντονα τις ιδιότητες του δισκίου, π.χ. σκληρότητα, αποσάθρωση και διάλυση. Έτσι, οι παράμετροι διεργασίας της υγρής κοκκοποίησης, που είναι κατάλληλες για διερεύνηση, μελετήθηκαν κατά την αναβάθμιση σε σχέση με τα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά του παρασκευάσματος.

Ο ακόλουθος πίνακας παρουσιάζει το αποτέλεσμα της ανάλυσης κινδύνου σε σχέση με την υγρή κοκκοποίηση.

Πίνακας 3-10: Εκτίμηση κινδύνου για τη λειτουργία υγρής κοκκοποίησης

Μεταβλητή εισόδου- παράμετρος διαδικασίας	Εκτίμηση Κινδύνου	Στρατηγική
Τύπος μπλέντερ	Medium	Διορθώθηκε με χρήση αναμείκτη υψηλής διάτμησης
Ταχύτητα περιστροφής	Medium	Διορθώθηκε (ανάλογα με τον τύπο του εξοπλισμού)
Διάρκεια ανάμειξης σε χαμηλή ταχύτητα	High	Έρευνα
Διάρκεια ανάμειξης σε υψηλή ταχύτητα	High	Έρευνα
Ποσότητα νερού	High	Έρευνα
Ρυθμός προσθήκης νερού	High	Έρευνα

Από τη μελέτη διακινδύνευσης προκύπτει πώς η μεταβλητή του χρόνου ανάμειξης, η ποσότητα νερού και ο ρυθμός προσθήκης νερού θα μπορούσαν να αποτελέσουν αντικείμενο τροποποιήσεων. Αξίζει να σημειωθεί ότι, κατά την ανάπτυξη της διαδικασίας, χρησιμοποιήθηκε εξοπλισμός που μοιράζεται τις ίδιες λειτουργικές αρχές με τις εμπορικές για το μετριασμό των κινδύνων που αποδίδονται σε αυτόν τον παράγοντα.

Οι επιδράσεις που μπορούν να παρατηρηθούν από τους παραπάνω παράγοντες είναι οι εξής:

- **Χρόνος ανάδευσης σε χαμηλή ταχύτητα (Low shear):** Ο χρόνος ανάδευσης σε χαμηλή ταχύτητα επηρεάζει την ομοιογενοποίηση του υγρού μείγματος και τη διαδικασία διασποράς και ανάμειξης των συστατικών. Ένας μεγαλύτερος χρόνος ανάδευσης μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη ομοιογένεια και ομοιομορφία στο μίγμα.

- **Χρόνος ανάδευσης σε υψηλή ταχύτητα (High shear):** Ο χρόνος ανάδευσης σε υψηλή ταχύτητα επηρεάζει την αποδόμηση των μεγάλων σωματιδίων στο μείγμα και την εκφυλισμένη κοκκοποίηση. Μεγαλύτερος χρόνος ανάδευσης σε υψηλή ταχύτητα μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη διάσπαση των κοκκοποιημένων δομών και σε μικρότερο μέγεθος σωματιδίων.
- **Ποσότητα υγρού κοκκοποίησης - υπερκάθαρου νερού:** Η ποσότητα υγρού κοκκοποίησης επηρεάζει τη συνοχή και την πυκνότητα του μείγματος. Μεγαλύτερη ποσότητα υγρού κοκκοποίησης μπορεί να οδηγήσει σε πιο ρευστό μείγμα και μεγαλύτερη κινητικότητα των σωματιδίων.
- **Ρυθμός ψεκασμού συνδετικού υλικού:** Ο ρυθμός ψεκασμού συνδετικού υλικού επηρεάζει τον ρυθμό και την ομοιομορφία της κοκκοποίησης. Ένας υψηλός ρυθμός ψεκασμού μπορεί να οδηγήσει σε γρήγορη και ομοιόμορφη κοκκοποίηση, ενώ ένας χαμηλός ρυθμός ψεκασμού μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή κοκκοποίηση ή μη ομοιογενή κατανομή του συνδετικού υλικού.

3.4.2 Σχεδιασμός μειγμάτων

Για να προσεγγιστεί επαρκώς η σύνθεση του προϊόντος αναφοράς, δεν εισήχθησαν ποιοτικές τροποποιήσεις σύνθεσης για τις προτεινόμενες παρουσιάσεις. Χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία Σχεδίαση Πειραμάτων (DoE), δημιουργήθηκε ένας σχεδιασμός μείγματος I-optimal, δώδεκα (12) δοκιμών για την αναγνώριση των κατάλληλων αναλογιών μονοϋδρικής λακτόζης, αμύλου αραβοσίτου και προ-ζελατινοποιημένου αμύλου αραβοσίτου. Η πειραματική περιοχή ακανόνιστου σχήματος, που υπόκειται στα καθορισμένα άνω και κάτω όρια, αποτελεί χαρακτηριστικό του τύπου του χρησιμοποιούμενου σχεδιασμού. Ο στόχος της μελέτης οδήγησε στην παράδοση ενός δισκίου που παρέχει ένα προϊόν με φυσικές ιδιότητες παρόμοιες με το πρότυπο αναφοράς. Οι ιδιότητες της αποσάθρωσης και της σκληρότητας ενσωματώθηκαν ως πρωτεύουσες αποκρίσεις, ενώ η δοκιμή διάλυσης -ο κλινικά σημαντικός καθοριστικός παράγοντας- πραγματοποιήθηκε για τις βέλτιστες δημιουργημένες δοκιμές.

Για τη δημιουργία των πειραμάτων και την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε λογισμικό Stat Easy 360 (ex. Design-Expert, stat-Ease Inc. Minneapolis, USA). Η διάταξη του σχεδιασμού

στην οποία ορίζονται παράγοντες, επίπεδα, περιορισμοί και αποκρίσεις, απεικονίζεται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3-11: Διάταξη Σχεδιασμού Μείγματος

Συστατικό Μείγματος	Χαμηλή αναλογία (%)	Ανώτερη αναλογία (%)	Περιορισμός
A: Μονοϋδρική λακτόζη	10.0	30,0	A+B+C=48,0 %
B: Άμυλο αραβοσίτου	3.0	29.8	
Γ: Προ-ζελατινοποιημένο άμυλο	5.0	15.0	
Σταθερά συστατικά	Ποσότητα mg/δισκίο		
Γλυκλαζίδη	80 mg (50%)		
Τάλκης	1.6 mg (1%)		
Στεατικό μαγνήσιο	1.6 mg (1%)		
Μεταβλητές απόκρισης	Μονάδες		
Σκληρότητα (5 kN, 10 kN)	N (Newton)		
Αποσάθρωση (5 kN, 10 kN)	sec		

Το βάρος-στόχος του δισκίου καθορίστηκε στα 160 mg, ίσο με αυτό του προϊόντος αναφοράς. Μια διαδικασία παραγωγής που περιλαμβάνει την τεχνική της υγρής κοκκοποίησης, με 2 στάδια, αργής ταχύτητας (low) και γρήγορης ταχύτητας (high), κρίθηκε κατάλληλη για το σκοπό και χρησιμοποιήθηκε για την εκτέλεση του σχεδιασμού. Η δισκιοποίηση πραγματοποιήθηκε σε περιστροφική δισκιοποιητική μηχανή (Rotary tableting machine). Κατά τη δισκιοποίηση, εφαρμόστηκαν δύο δυνάμεις συμπίεσης, 5 και 10 kilonewton (kN).

Πίνακας 3-12: Σχεδιασμός μείγματος

Α/Α	Παράγοντες		
	Α: Μονοϋδρική Λακτόζη (%)	Β: Άμυλο αραβοσίτου (%)	Γ: Προ-ζελατινοποιημένο Άμυλο αραβοσίτου (%)
1	10.00	29.75	8.25
2	15.18	27.82	5.00
3	30.00	13.00	5.00
4	23.88	9.12	15.00
5	21.33	15.96	10.71
6	21.02	21.98	5.00
7	21.33	15.96	10.71
8	30.00	3.00	15.00
9	21.33	15.96	10.71
10	10.00	23.00	15.00
11	30.00	8.06	9.94
12	10.00	29.75	8.25

Οι δοκιμές παρήχθησαν σε εργαστηριακή κλίμακα και δοκιμάστηκαν έναντι των επιλεγμένων μεταβλητών απόκρισης. Μετρήθηκε η σκληρότητα των δισκίων και η αποσάθρωση τους. Μετά την ολοκλήρωση του σχεδιασμού και την αξιολόγηση των δεδομένων, προέκυψε, για κάθε απόκριση, ένα συγκεκριμένο μαθηματικό μοντέλο. Με βάση αυτές τις εξισώσεις και με τη χρήση της συνάρτησης επιθυμίας, καθορίστηκαν οι βέλτιστες συγκεντρώσεις των υπό μελέτη συστατικών. Η σύνθεση που προέκυψε, έπειτα από την εφαρμογή των προαναφερθέντων εξισώσεων, επιβεβαιώθηκε μέσω πειραματικής δοκιμής (confirmation run), προτού περάσουμε στο επόμενο στάδιο.

Η σκληρότητα των ταμπλετών περιγράφεται ως συνάρτηση της δύναμης που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία δισκίων, καθώς και του γεμίσματος της μήτρας. Θεωρείται ότι όσο πιο σκληρή είναι η πίεση που ασκείται κατά τη δισκιοποίηση, τόσο πιο σκληρά θα είναι τα δισκία που παράγονται. Αν και αυτός είναι ο γενικός κανόνας, η σύνθεση παίζει, επίσης, σημαντικό ρόλο, καθώς και η διαδικασία κοκκοποίησης. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα που ελήφθησαν, καμία από τις παρτίδες δεν είχε την ίδια σκληρότητα. Το διάστημα προδιαγραφών σκληρότητας, για αυτόν τον προσδιορισμό, προσαρμόστηκε. Ορίσαμε τις προδιαγραφές για το χώρο σχεδιασμού μας μεταξύ 30 και 50 N με στόχο τα 45 N. Επιλέγουμε αυτές τις τιμές προδιαγραφών, έτσι ώστε τα δισκία που κατασκευάζονται σύμφωνα με τον χώρο σχεδιασμού, να μπορούν να είναι συγκρίσιμα με ταμπλέτες του προϊόντος αναφοράς. Σχετικά με το χρόνο αποσάθρωσης, αυτός

είναι συνυφασμένος με το ρυθμό διαλυτοποίησης. Με βάση την παραπάνω προσέγγιση, ως στόχος για τον χρόνο αποσάθρωσης τέθηκε η ομοιότητα με το προϊόν αναφοράς.

3.4.3 Κλασματικός παραγοντικός σχεδιασμός

Τη σταθεροποίηση της αναλογίας των συστατικών του μείγματος, ακολούθησε η μελέτη της επίδρασης των παραμέτρων της παραγωγικής διαδικασίας.

Για την εν λόγω διερεύνηση εφαρμόστηκε ένας κλασματικός παραγοντικός σχεδιασμός, με τους τέσσερις σημαντικότερους παράγοντες, που αφορούν το στάδιο της υγρής κοκκοποίησης, όπως περιγράφονται στον παρακάτω πίνακα. Σε αυτό το σχεδιασμό, κρίθηκε σκόπιμο να μελετηθεί μόνο η απόκριση της διαλυτοποίησης (Dissolution), με κριτήριο το συντελεστή ομοιότητας F2. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης από το σχεδιασμό αυτό παρουσιάζονται στο επόμενο κεφάλαιο.

Ο σχεδιασμός που επιλέχθηκε για τη μελέτη της διαδικασίας κοκκοποίησης βασίστηκε σε έναν κλαματικό παραγοντικό σχεδιασμό 2^{4-1} , ο οποίος είναι κατάλληλος για τους παρακάτω λόγους:

- Περιορισμένος αριθμός πειραμάτων: Ο σχεδιασμός 2^{4-1} επιτρέπει τη μελέτη των τεσσάρων παραμέτρων (A, B, C, D) με δύο δυνατές τιμές για κάθε παράμετρο, ενώ αφήνει έναν παράγοντα εκτός του πειραματικού σχεδιασμού (8 αντί για 16 πειράματα). Αυτό μειώνει την πολυπλοκότητα της διερεύνησης, ιδίως όταν υπάρχουν περιορισμένοι πόροι και χρόνος.
- Βασικές επιδράσεις: Επικεντρώντας στις κύριες επιδράσεις των παραμέτρων A, B, C, D, είναι δυνατόν να αποκτήσουμε βαθύτερη κατανόηση σχετικά με την επίδρασή τους στη διαδικασία κοκκοποίησης. Αυτό μπορεί να μας δώσει βασικές πληροφορίες που είναι σημαντικές για τον έλεγχο και τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας.

Στην την επιλογή του σχεδιασμού συνετέλεσαν και οι περιορισμοί που καθιστούν δύσκολο τον έλεγχο των αλληλεπιδράσεων. Σε ένα πείραμα έρευνας και ανάπτυξης, η διαθεσιμότητα πόρων, όπως χρόνος και χρηματοδότηση, συνηθίζει να είναι περιορισμένη. Ο μεγάλος αριθμός πειραμάτων που απαιτούνται για την προσέγγιση των αλληλεπιδράσεων ή μέρος αυτών, μεταξύ όλων των παραμέτρων θα αυξομειώνει το κόστος και τον χρόνο. Επειδή η μελέτη αυτή είναι στο τέλος της ανάπτυξης, έχοντας ήδη επιτύχει αποδεκτά αποτελέσματα κατά την ολοκλήρωσης της

προηγούμενης φάσης, οι βασικοί στόχοι της ανάπτυξης έχουν επιτευχθεί, είναι πιο πρακτικό να εξετάσουμε τις κύριες επιδράσεις για να επιτύχουμε βελτιστοποίηση και όχι τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ παραμέτρων. Συνολικά, η επιλογή του σχεδιασμού 2^{4+1} είναι λογική για τον περιορισμένο αριθμό πόρων και το στάδιο ανάπτυξης της διαδικασίας κοκκοποίησης. Η εστίαση στις κύριες επιδράσεις θα παράσχει χρήσιμες πληροφορίες για τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας, ενώ η ανάλυση αλληλεπιδράσεων μπορεί να ανατεθεί σε μελλοντικές φάσεις της έρευνας, όταν υπάρχουν περισσότεροι πόροι και χρόνος για αυτό.

Πίνακας 3-13: Διάταξη Κλασματικού παραγοντικού σχεδιασμού

Κωδικός	Παράγοντας	Μονάδες	Τύπος	Χαμηλό επίπεδο	Υψηλό επίπεδο
A	Χρόνος ανάδευσης σε χαμηλή ταχύτητα (Low shear)	sec	Αριθμητικός	300	480
B	Χρόνος ανάδευσης σε υψηλή ταχύτητα (High shear)	sec	Αριθμητικός	30	60
C	Ποσότητα υγρού κοκκοποίησης – υπερκάθαρου νερού	mg/tab	Αριθμητικός	15	20
D	Ρυθμός ψεκάσμου συνδετικού υλικού	g/min	Αριθμητικός	5	10

Τα επίπεδα των παραγόντων επιλέχθηκαν με βάση προγενέστερες δοκιμές και την πολυετή εμπειρία από τη χρήση του εξοπλισμού. Στον Πίνακα 4-7 δίνεται ο Κλασματικός παραγοντικός σχεδιασμός και τα πειραματικά δεδομένα.

Έπειτα από τη βελτιστοποίηση τόσο της σύνθεσης όσο και της διεργασίας, πραγματοποιήθηκε επιβεβαιωτική μελέτη με την προτεινόμενη σύνθεση. Πραγματοποιήθηκε παραγωγή με την προτεινόμενη σύσταση του σχεδιασμού μείγματος και τις παραμέτρους που ορίστηκαν από τον κλασματικό παραγοντικό σχεδιασμό. Η δοκιμή αυτή ελέγχθηκε τόσο ως προς το ρυθμό διαλυτοποίησης όσο και για τις φυσικές ιδιότητες του παραγόμενου δισκίου και τέθηκε και πάλι σύγκριση με το προϊόν αναφοράς και υπολογίστηκε ο συντελεστής ομοιότητα. Αναλυτικότερα, τα αποτελέσματα των σχεδιασμών και των επιβεβαιωτικών δοκιμών παρουσιάζονται στο επόμενο κεφάλαιο.

4 Αποτελέσματα και Ερμηνεία

Όπως περιγράφεται στο προηγούμενο κεφάλαιο, στα αρχικά στάδια της εν λόγω μελέτης εφαρμόστηκαν οι εμπειρικές παράμετροι προηγούμενων διεργασιών και προκαταρκτικών δοκιμών. Όλες οι παρτίδες/δοκιμές που περιγράφονται παρακάτω πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο της υγρής κοκκοποίησης και δισκιοποιήθηκαν με επιτυχία. Το βάρος όλων των δισκίων ήταν εντός προδιαγραφών, που είναι σημαντικό για ένα δισκίο, καθώς απαιτείται για την παροχή της θεραπευτικής ποσότητας API. Μια μικρή μάζα θα επηρεάσει, επίσης, τα αποτελέσματα της δοκιμής σκληρότητας. Συνολικά, η διαδικασία συμπίεσης δισκίων είχε καλά αποτελέσματα με δισκία με χαμηλή ευθρυπτότητα και ικανά να προχωρήσουν προς συσκευασία.

4.1 Παρουσίαση των αποτελεσμάτων σχεδιασμού μείγματος

Αρχικά, παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4-1) οι συνολικές αποκρίσεις των συγκεκριμένων αναλύσεων, καταγεγραμμένες και αποτυπωμένες για να παρουσιαστούν πλήρως.

Πίνακας 4-1 -Βέλτιστος σχεδιασμός μείγματος και πειραματικά δεδομένα

A/A	Παράγοντες			Απαντήσεις			
	A: Μονοϋδρική Λακτόζη (%)	B: Άμυλο αραβοσίτου (%)	Γ: Προ-ζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου (%)	Σκληρότητα (5 kN)	Σκληρότητα (10 kN)	Αποσάθρωση (5 kN)	Αποσάθρωση (10 kN)
1	10.00	29.75	8.25	38	39	418	484.5
2	15.18	27.82	5.00	41	55	237	245
3	30.00	13.00	5.00	46.5	66	1142	1585
4	23.88	9.12	15.00	39	42	342	279.5
5	21.33	15.96	10.71	37	52	181	162
6	21.02	21.98	5.00	38.5	40	263	218
7	21.33	15.96	10.71	31.5	43	241	270
8	30.00	3.00	15.00	39.5	53	674	561
9	21.33	15.96	10.71	41	47	229	331
10	10.00	23.00	15.00	28.5	35	242	268
11	30.00	8.06	9.94	44.5	57.5	1205	1232
12	10.00	29.75	8.25	30	36	280	254

Η στατιστική επεξεργασία των πειραματικών δεδομένων με βάση την Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) οδήγησε σε σημαντικά στατιστικά μοντέλα για τις αποκρίσεις σκληρότητας και αποσάθρωσης, ανεξάρτητα από την εφαρμοζόμενη δύναμη συμπίεσης. Για τις αποκρίσεις σκληρότητας και αποσάθρωσης αντίστοιχα προέκυψαν γραμμικά και τετραγωνικά μοντέλα που περιγράφουν την επίδραση των εμπλεκόμενων εκδόχων. Μια λεπτομερής παρουσίαση των επιδράσεων που ασκούνται από τα συστατικά του σκευάσματος στις αποκρίσεις παρέχεται παρακάτω.

Μόνο οι αποκρίσεις που ήταν στατιστικά σημαντικές, βάσει της πραγματοποιηθείσας ανάλυσης, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Ο όρος μοντέλο αναφέρεται στην εξίσωση παλινδρόμησης που περιγράφει τη σχέση μεταξύ της απόκρισης και των μεταβλητών και μας επιτρέπει να χαρτογραφήσουμε τον πειραματικό χώρο. Η σημαντικότητα των μοντέλων αξιολογήθηκε μέσω της ανάλυσης διασποράς (ANOVA). Η σημαντικότητα του μοντέλου βασίζεται στα αποτελέσματα του τεστ F, όπου, αν η τιμή ($\text{Prob} > F$) είναι μικρότερη από 0,05, το μοντέλο θεωρείται σημαντικό, ενώ αν είναι μεγαλύτερη από 0,10, το μοντέλο δεν θεωρείται σημαντικό. Για να θεωρηθεί ένας παράγοντας σημαντικός, η τιμή του στατιστικού F πρέπει να βρίσκεται εκτός της κρίσιμης περιοχής ή το p-value να είναι μικρότερο από το επίπεδο σημαντικότητας α . Στο παρόν πείραμα, οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο εμπιστοσύνης $\alpha=0,05$. Αν το p-value είναι μικρότερο από το επίπεδο σημαντικότητας (συνήθως 0,05), τότε η διαφορά μεταξύ των μοντέλων θεωρείται στατιστικά σημαντική. Αντίθετα, αν το p-value είναι μεγαλύτερο από 0,10, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μοντέλων. Έτσι, η ανάλυση αυτή μας βοηθά να κατανοήσουμε ποιοί παράγοντες είναι σημαντικοί και πώς επηρεάζουν την απόκριση που μελετήθηκε. Οι εξισώσεις που περιγράφουν τη σχέση ανάμεσα στα ποσοστά των συστατικών και τις αποκρίσεις παρατίθενται ακολούθως.

Πίνακας 4-2: Πραγματικές εξισώσεις

	Hardness 5kN	Hardness 10kN	Disintegration 5kN	Disintegration 10kN
Lactose Monohydrate	1.22389	1.73375	112.20483	224.57696
Maize starch	0.694356	0.762004	22.05185	117.98836
Pregelatined Maize Starch	0.068622	-0.170687	-55.85602	332.55536
Lactose Monohydrate * Maize starch			-4.86482	-13.42932
Lactose Monohydrate * Pregelatined Maize Starch			-3.34235	-23.57791
Maize starch * Pregelatined Maize Starch			3.11164	-16.5544
Lactose Monohydrate * Maize starch * Pregelatined Maize Starch				0.76778

4.1.1. Επίδραση των αναλογιών των συστατικών στη σκληρότητα

Λήφθηκαν γραμμικά έγκυρα μοντέλα για την απόκριση της σκληρότητας, ανεξάρτητα από την εφαρμοζόμενη δύναμη συμπίεσης. Η στατιστική ανάλυση του μοντέλου, συμπληρωμένη με τις εκτιμήσεις των συντελεστών για κάθε στοιχείο παρουσιάζεται στον Πίνακα 4-3. Ο στόχος αυτών των στατιστικών παραμέτρων, είναι να παράσχει μια εικόνα του μεγέθους των επιπτώσεων που έχουν οι μεμονωμένες μεταβλητές του μείγματος.

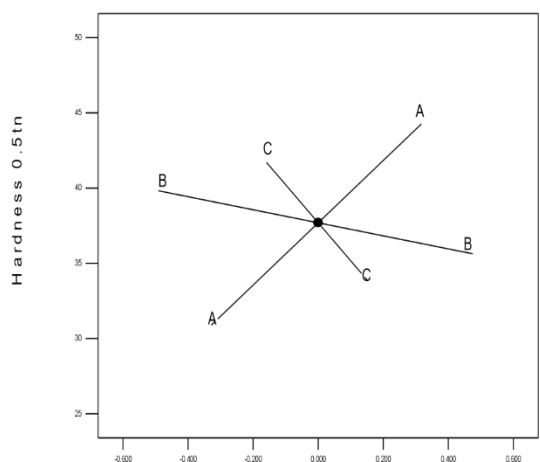
Πίνακας 4-3: Μοντέλο προσαρμογής για τις αποκρίσεις σκληρότητας

Term		Response	
		Hardness 5kN	Hardness 10kN
Estimated coefficient	A	51.38	70.78
	B	35.49	41.63
	C	16.73	13.65
Model (p-value)		0.0065	0.0054
Lack of fit (p-value)		0.9541	0.1963
Adjusted R - Squared		0.6014	0.6171
Predicted R - Squared		0.5010	0.4315

Με βάση τις εξισώσεις του πίνακα 4-2 κατασκευάστηκαν τα γραφήματα της απόκρισης με τα συστατικά του μείγματος, σύμφωνα με το εκάστοτε μαθηματικό μοντέλο. Συγκεκριμένα, κατασκευάστηκε το διάγραμμα μεταβολής της αποκρίσεως κατά Piepel (Piepel's trace plot).

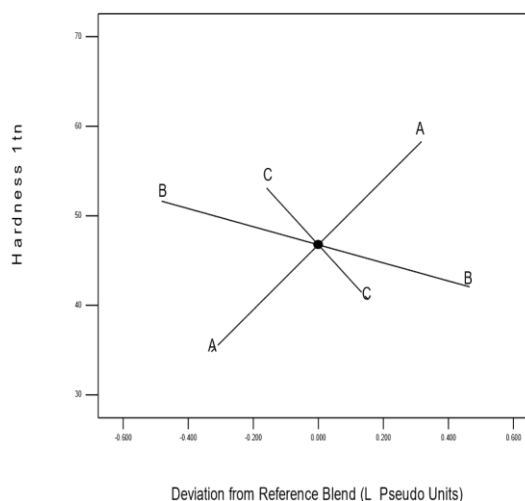
Σύμφωνα με τη στατιστική επεξεργασία, αναμένονται θετικά αποτελέσματα από τα υπό έρευνα συστατικά, με το άμυλο αραβοσίτου και τη μονοϋδρική λακτόζη να ευθύνονται για τις μεγαλύτερες τιμές σκληρότητας. Για τη Σκληρότητα στα 5kN η μονοϋδρική λακτόζη (Α) έχει τον μεγαλύτερο εκτιμώμενο συντελεστή, ακολουθούμενη από τον άμυλο αραβοσίτου (Β) και τέλος το προ-ζελατινοποιημένο άμυλο (Γ). Για τη Σκληρότητα στα 10kN οι συντελεστές έχουν παρόμοια τάση, με τη μονοϋδρική λακτόζη να έχει την μεγαλύτερη επίδραση. Αυτό υποδηλώνει ότι το συστατικό Α (μονοϋδρική λακτόζη) έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στη σκληρότητα του δισκίου, τόσο στα 5kN όσο και στα 10kN, σε σύγκριση με τα άλλα δύο συστατικά.

Μια γραφική απεικόνιση της συνολικής συμπεριφοράς του μείγματος επιχειρείται μέσω των παρακάτω γραφικών ιχνών, που στην πραγματικότητα εμφανίζουν την επίδραση του μεταβαλλόμενου παράγοντα από ένα υποτιθέμενο μείγμα αναφοράς (δηλαδή λακτόζη: 20,17%, άμυλο αραβοσίτου: 17,75% προ-ζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου: 10,08%), ενώ διατηρούνται σταθερά τα άλλα συστατικά.



Απόκλιση από το μείγμα αναφοράς (L_Pseudo Units)

(a)



Deviation from Reference Blend (L_Pseudo Units)

(b)

Γράφημα 4-1: Γραφικές παραστάσεις ιχνών (Trace - Piepel) για σκληρότητα σε δύναμη συμπίεσης: (α) 5kN; (β) 10kN

4.1.2. Επίδραση των αναλογιών των συστατικών στην αποσάθρωση

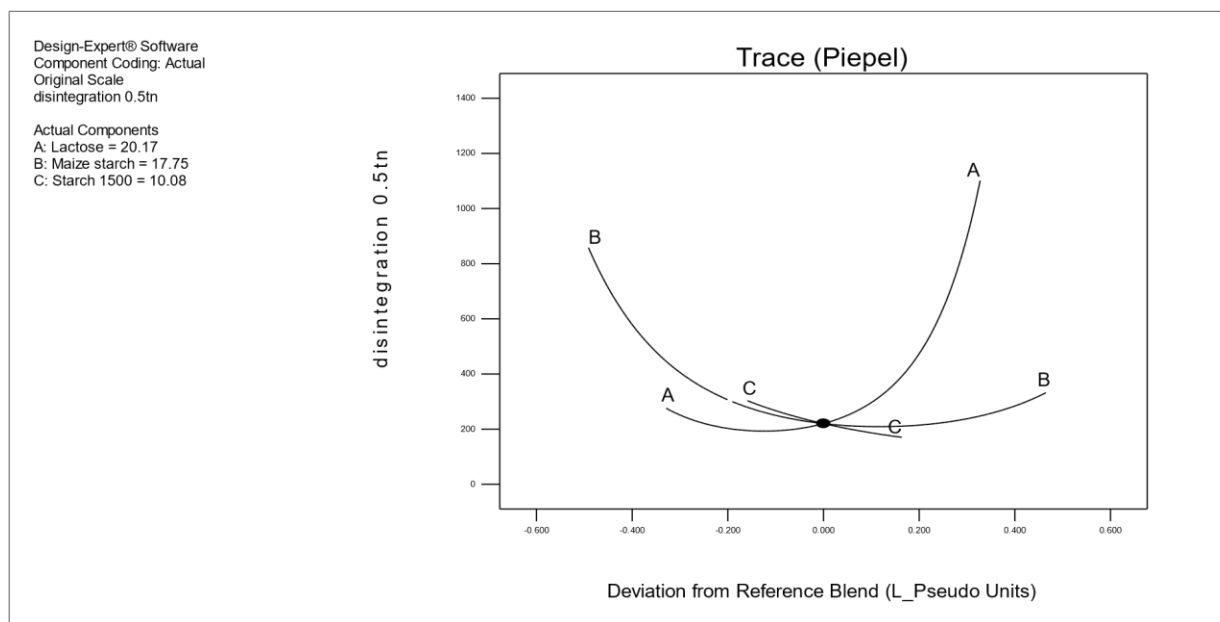
Αναπτύχθηκε ένα στατιστικά σημαντικό τετραγωνικό μοντέλο για να περιγράψει τη σχέση μεταξύ της απόκρισης "αποσάθρωση 5kN" και των συστατικών του μείγματος. Προκειμένου να απλοποιηθεί η συνάρτηση απόκρισης, πραγματοποιήθηκε ένας λογαριθμικός μετασχηματισμός της απόκρισης.

Τα ανεπαρκή διαγνωστικά στατιστικά στοιχεία που αποδίδονται στην απόκριση της «αποσάθρωσης 10kN» απέκρυσαν την εγκυρότητα του μοντέλου, αποδεικνύοντας τον αποκλεισμό του από την επακόλουθη φάση βελτιστοποίησης.

Πίνακας 4-4: Μοντέλο προσαρμογής για τις αποκρίσεις αποσάθρωσης

Term	Response			
	Disintegration 5.0 kN		Disintegration 10.0 kN	
	Coefficient Estimate	p-value	Coefficient Estimate	p-value
A	10.50	0.0010 (For the linear mixture)	3781.3	0.0010 (For the linear mixture)
B	5.91		308.28	
C	4.85		461.3	
AB	-8.55	0.0002	-4885.15	0.0008
AC	-8.47	0.0062	-8766.45	0.0010
Model (p-value)	0.0003		0.0005	
Lack of fit (p-value)	0.5001		0.2639	
Adjusted R - Squared	0.8938		0.8827	
Predicted R - Squared	0.7345		0.5940	

Παρά τις σημαντικές επιρροές που άσκησαν τα επιμέρους συστατικά, η σχετική τους σημασία υποβαθμίζεται από τη συμμετοχή τους σε σημαντικές αλληλεπιδράσεις. Αναδείχθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις με αρνητικά σημάδια για το συστατικό της λακτόζης όταν συνδυάστηκε είτε με άμυλο αραβοσίτου είτε με προ-ζελατινοποιημένο άμυλο. Μια γραφική αναπαράσταση των εν λόγω παρατηρήσεων δίνεται στο γράφημα 4-2.



Γράφημα 4-2: Διαγράμματα ιχνών για την απόκριση της « αποσάθρωσης 5 kN»

Έπειτα από τη δημιουργία των μαθηματικών μοντέλων για την κάθε απόκριση και τη θεωρητική επιβεβαίωση της ικανότητάς τους να προβλέψουν τη διεργασία, πραγματοποιήθηκε βελτιστοποίηση του ποσοστού των υπό μελέτη παραγόντων με τη μέθοδο της Συνάρτησης Επιθυμίας. Κατά τη διάρκεια αυτής της στατιστικά προσανατολισμένης μελέτης ανάπτυξης, εφαρμόστηκε αριθμητική βελτιστοποίηση για τον προσδιορισμό του βέλτιστου συνδυασμού για τα συστατικά του μείγματος. Με γνώμονα το QTPP που απαιτεί φαρμακευτική ισοδυναμία με την αναφορά, η ελαχιστοποίηση για την απόκριση της αποσάθρωσης και η στόχευση σκληρότητας στα 40 - 45 N ορίστηκαν ως κριτήρια βελτιστοποίησης. η εν λόγω διαδικασία περιορίστηκε στα στατιστικά σημαντικά μοντέλα.

Με την εφαρμογή αυτών των κριτηρίων, και με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος το αποτέλεσμα αυτής της επεξεργασίας οδήγησε σε δύο λύσεις με συνολικές τιμές επιθυμητότητας εντός της περιοχής 0,856 - 0,903. Ο Πίνακας 4-5 περιγράφει λεπτομερώς τις παραγόμενες βέλτιστες συνθέσεις.

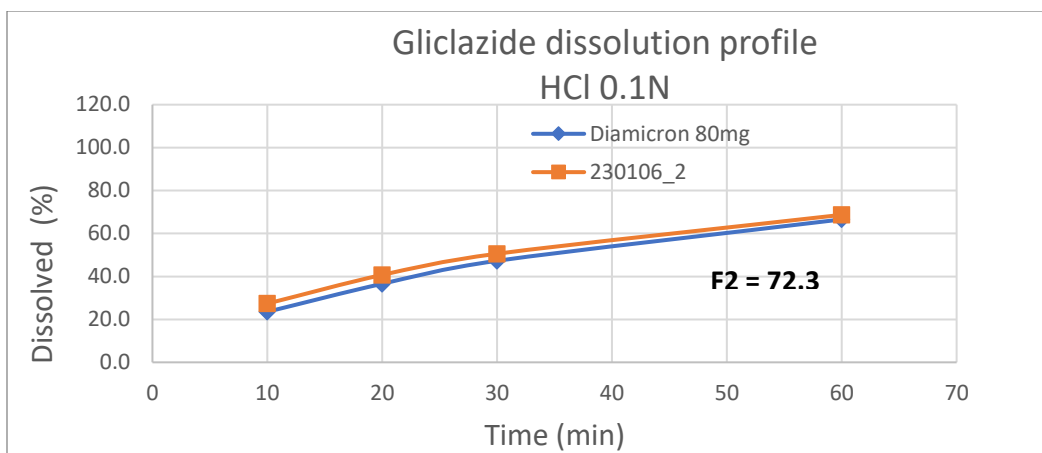
Πίνακας 4-5: Προτεινόμενες συνθέσεις βελτιστοποίησης

Συστατικό	Βέλτιστη ρύθμιση (%)	
	Λύση #1 %	Λύση #2 %
Lactose Monohydrate	15.94	23.39
Maize starch	27.06	9.61
Pregelatinized Maize Starch	5.00	15.00
<i>Desirability</i>	<i>0.903</i>	<i>0.856</i>

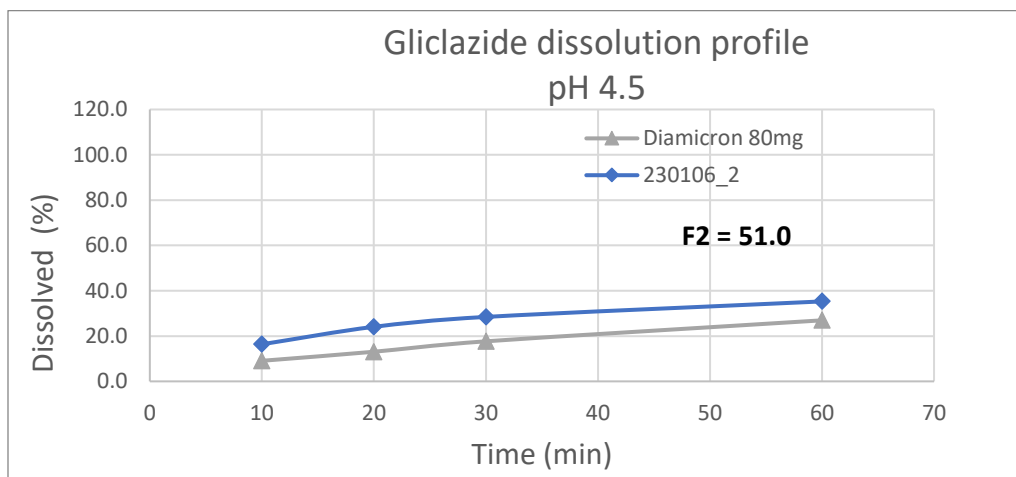
Για την επαλήθευση της παραγωγής, πραγματοποιήθηκαν δοκιμές σε τριπλέτα για την παραγωγή των προαναφερθεισών βέλτιστων συνθέσεων, υπό τις συνιστώμενες παράμετρους διεργασίας. Οι παρατηρούμενες τιμές αξιολογήθηκαν σε σύγκριση με τις προβλεπόμενες τιμές. Παρά την κοντινή τους αντιστοιχία (βλ. Πίνακας 4-6), η επιλογή του πιο ευνοϊκού μείγματος βασίστηκε στη μεταβλητή υψηλού κινδύνου, δηλαδή τη δοκιμή διάλυσης. Τα προφίλ απελευθέρωσης που δημιουργήθηκαν, χρησιμοποιώντας τα συνιστώμενα μέσα διαλυτοποίησης (dissolution medium) ICH, έδειξαν ότι η "λύση #2" ήταν η πιο ευνοϊκή, καθώς εμφάνιζε ομοιότητα με τα αντίστοιχα προφίλ διάλυσης του αναφερόμενου προϊόντος. Τα γραφήματα 4-3, 4-4 και 4-5 απεικονίζουν αποκλειστικά τις καμπύλες διάλυσης για την επιλεγμένη βέλτιστη σύνθεση.

Πίνακας 4-6: Παρατηρημένες & προβλεπόμενες τιμές σκληρότητας και αποσάθρωσης (λύση #2)

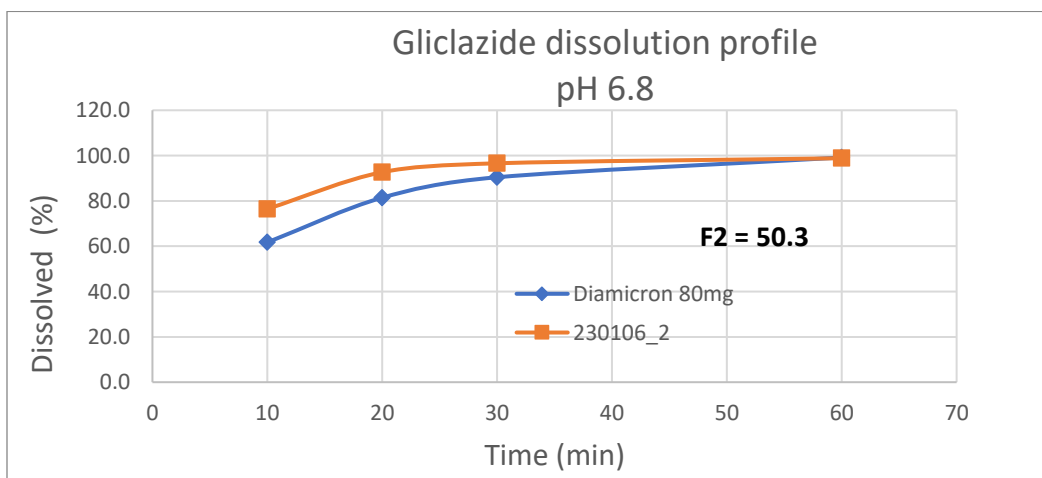
Experiment	Σκληρότητα (N) 80 mg/tab (5kN)		Αποσάθρωση (sec) 80 mg/tab (5kN)	
	Παρατηρήθηκε	Προβλεπόμενο	Παρατηρήθηκε	Προβλεπόμενο
Replicate 1	40	36	190	181
Replicate 2	38		176	
Replicate 3	38		172	



Γράφημα 4-3: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε HCl 0,1 N



Γράφημα 4-4: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε, pH 4,5



Γράφημα 4-5: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε pH 6,8

Όπως φαίνεται παραπάνω, τιμές f_2 , που υπερβαίνουν το επιθυμητό όριο 50,0, ελήφθησαν σε όλα τα μέσα διάλυσης. Έτσι, διαπιστώθηκε η πολύ καλή ομοιότητα της απόδοσης μεταξύ του γενόσημου και των προϊόντων αναφοράς στο γαστρικό υγρό (HCl 0.1N) και οριακή ομοιότητα απόδοσης στα pH 6.5 και 4.5, κάτι το οποίο θα αυξήσει το ρίσκο στην ακολουθούμενη αύξηση της κλίμακας της παραγωγικής διαδικασίας.

Για το λόγο αυτό, αποφασίστηκε η περαιτέρω βελτιστοποίηση του προϊόντος ακολουθώντας μια μελέτη για τον προσδιορισμό των σημαντικότερων παραμέτρων της παραγωγικής διαδικασίας. Το εργαλείο το οποίο επιλέχθηκε για αυτή τη μελέτη είναι ο κλασματικός παραγωγικός σχεδιασμός, με τέσσερις παράγοντες που περιγράφονται στην επόμενη ενότητα.

4.2 Παρουσίαση των αποτελεσμάτων κλασματικού παραγωγικού σχεδιασμού

Για να αποκτήσουμε μια βαθύτερη κατανόηση της διαδικασίας κοκκοποίησης, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη η οποία ερευνούσε τις αξιοποιούμενες παραμέτρους της παραγωγικής διεργασίας. Αυτές οι δοκιμές περιλάμβαναν τις αναλογίες των τριών βασικών συστατικών (μονοϋδρική λακτόζη, Αμυλο αραβοσίτου και Προ-ζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου) που προέκυψαν από τον σχεδιασμό μειγμάτων

Οι παράγοντες που επιλέχθηκαν για την περαιτέρω μελέτη ήταν οι ακόλουθοι

- A. Χρόνος ανάδευσης σε χαμηλή ταχύτητα (Low shear)
- B. Χρόνος ανάδευσης σε υψηλή ταχύτητα (High shear)
- C. Ποσότητα υγρού κοκκοποίησης – υπερκάθαρου νερού (mg/tab)
- D. Ρυθμός ψεκασμού συνδετικού υλικού (g/min)

Αρχικά, παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4.7) οι συνολικές αποκρίσεις των συγκεκριμένων αναλύσεων.

Πίνακας 4-7 - Κλασματικός παραγοντικός σχεδιασμός και πειραματικά δεδομένα

		Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Response 1
Std	Run	A: Mixing time (Low)	B: Mixing time (high)	C: Purified water	D: Addition rate	Dissolution F2
		sec	sec	mg/tab	g/min	%
1	1	300	30	15	5	88
2	2	480	30	15	10	89
6	3	480	30	20	5	58
3	4	300	60	15	10	72
8	5	480	60	20	10	26
4	6	480	60	15	5	65
5	7	300	30	20	10	55
7	8	300	60	20	5	41

Η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) του σχεδιασμού έδειξε τη σημαντική επίδραση του χρόνου ανάμειξης στη γρήγορη ταχύτητα, αλλά και της ποσότητας του νερού που προστίθεται. Από το αποτέλεσμα αυτό, που έχει επανειλημμένα τεκμηριωθεί σε αρκετές μελέτες, συνάγεται η τάση των κόκκων να αναπτύσσονται με υψηλότερες ποσότητες υγρού κοκκοποίησης και παρατεταμένο χρόνο ανάμειξης. Αντίθετα, ο χρόνος ανάμειξης κατά τη διαβροχή σε χαμηλή ταχύτητα και ο ρυθμός προσθήκης του νερού δεν είναι στατιστικά σημαντικοί παράγοντες. Παρακάτω, παρέχεται μια λεπτομερής παρουσίαση των επιδράσεων που ασκούνται από τα συστατικά του σκευάσματος στις αποκρίσεις.

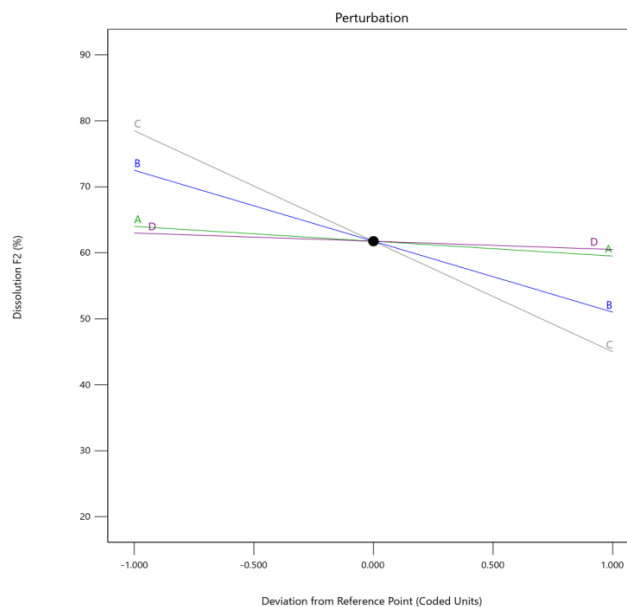
Πίνακας 4-8: Συγκεντρωτικός πίνακας παρουσίασης των τιμών *p-value* των μοντέλων

Term	Response	
	F2 similarity factor	
	Coefficient Estimate	p-value
A-Mixing time (Low)	-2.25	0.3371
B-Mixing time (high)	-10.75	0.0122
C-Purified water	-16.75	0.0034
D-Addition rate	-1.25	0.5715
Model (p-value)	0.0116	
Adjusted R - Squared	0.9342	
Predicted R - Squared	0.7995	

Τα αποτελέσματα του σχεδιασμού αξιολογήθηκαν μέσω της σχετικής σημασίας των παραγόντων για κάθε μία από τις αποκρίσεις, όπως εκτιμήθηκαν από τον κλασματικό παραγοντικό σχεδιασμό 2^{4-1} . Όταν μελετάμε μόνο τους κύριους παράγοντες, η ποσοστιαία συνεισφορά τους στην παρατηρούμενη μεταβλητότητα των τιμών αποτελεί ένα συγκριτικό μέτρο της σχετικής σημασίας

της επίδρασης κάθε παράγοντα στην απόκριση. Για την ανάλυση των δεδομένων και την κατασκευή των γραφημάτων απόκρισης, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Stat-Ease. Δημιουργήθηκαν τα διαγράμματα Pareto, τα οποία χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση και την αξιολόγηση της σημαντικότητας των παραγόντων στην απόκριση, τα διαγράμματα Half Normal κατανομής και τους πίνακες συγκριτικής συνεισφοράς των παραγόντων (%contribution) για το διαχωρισμό των σημαντικών παραγόντων. Υπενθυμίζεται ότι, σε αυτό το στάδιο, αξιολογούνται οι κύριες επιδράσεις των παραγόντων και όχι οι αλληλεπιδράσεις τους. Από το διάγραμμα είναι εμφανές ότι η ποσότητα νερού και ο χρόνος ανάμιξης στην υψηλή ταχύτητα είναι καθοριστικά για τη διεργασία.

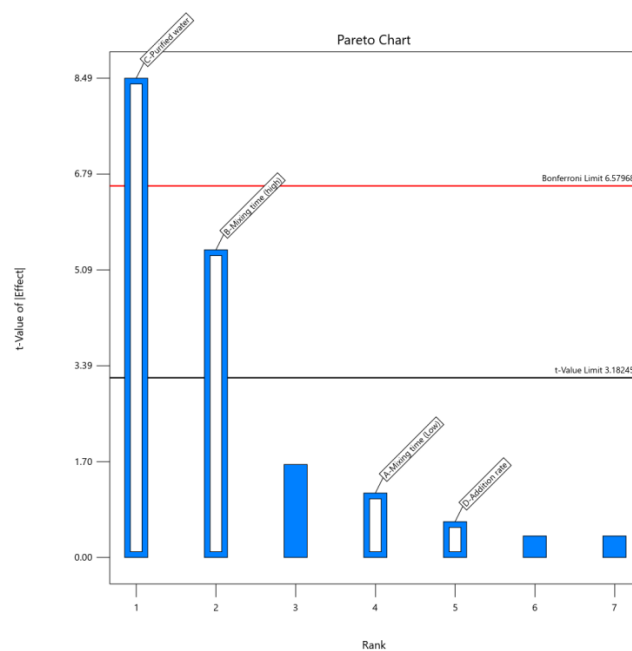
Factor Coding: Actual
Response: Dissolution F2 (%)
Actual Factors:
A = 200
B = 45
C = 17.5
D = 7.5



Γράφημα 4-6: Διαγράμματα ιχνών

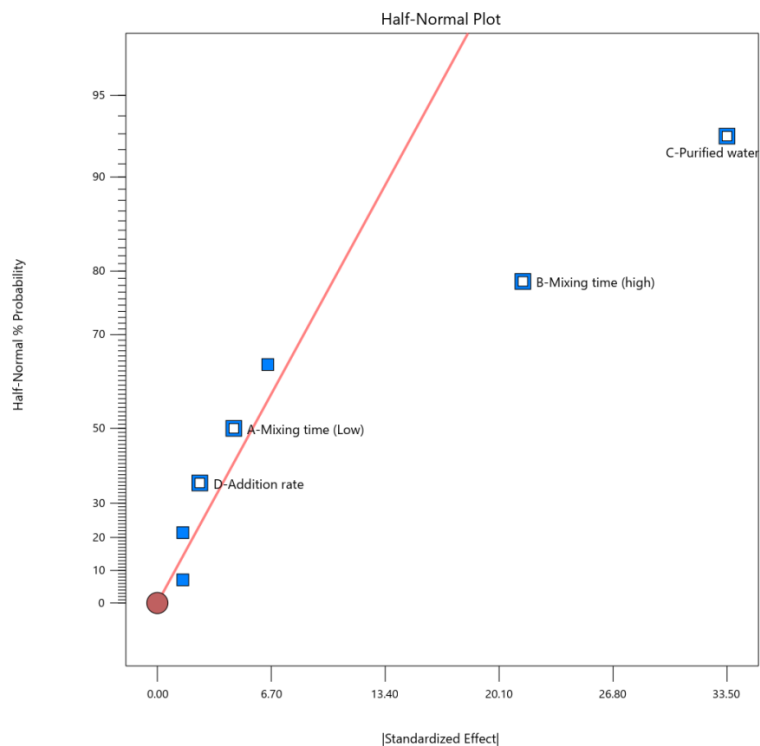
Dissolution F2
 A: Mixing time (Low)
 B: Mixing time (high)
 C: Purified water
 D: Addition rate

Positive Effects
 Negative Effects



Γράφημα 4-7: Διαγράμματα Pareto

Stat-Ease 360® Software
 Trial Version



Γράφημα 4-8: Διαγράμματα Half Normal κατανομής

Μετά τη δημιουργία των μαθηματικών μοντέλων για κάθε απόκριση και την επιβεβαίωση της ικανότητάς τους να προβλέψουν τη διεργασία, πραγματοποιήθηκε η βελτιστοποίηση του ποσοστού των παραγόντων που μελετήθηκαν, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της Συνάρτησης Επιθυμίας. Κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης ανάπτυξης με στατιστικό προσανατολισμό, εφαρμόστηκε αριθμητική βελτιστοποίηση για τον προσδιορισμό του βέλτιστου συνδυασμού των συστατικών του μείγματος. Με βάση το Στόχο Ποιότητας του Φαρμακευτικού Προϊόντος (QTPP), που απαιτεί φαρμακευτική ισοδυναμία με την αναφορά, προσδιορίστηκε η μεγιστοποίηση της απόκρισης του **δείκτη ομοιότητας F2**. Αυτή η διαδικασία περιορίστηκε στα στατιστικά σημαντικά μοντέλα.

Με την εφαρμογή αυτών των κριτηρίων και τη χρήση του λογισμικού προγράμματος, η επεξεργασία οδήγησε στη λύση με τιμή επιθυμητότητας 0,971. Ο Πίνακας 4-9 περιγράφει λεπτομερώς τις βέλτιστες παραμέτρους που προκύπτουν από αυτήν τη διαδικασία.

Πίνακας 4-9: Προτεινόμενες βέλτιστες παράμετροι της παραγωγικής διαδικασίας

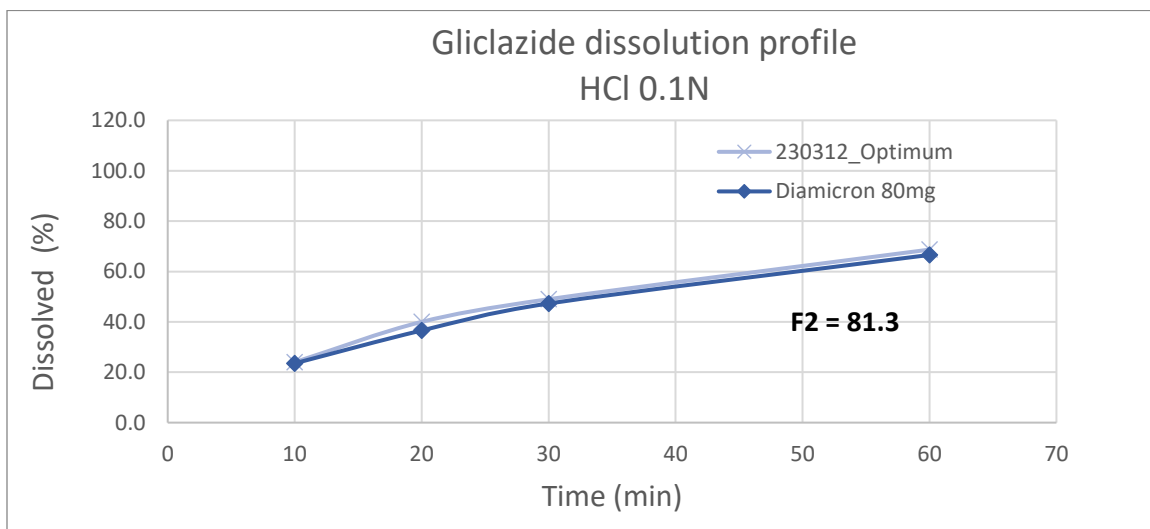
Παράγοντας 1	A: Mixing time (Low)	sec	300
Παράγοντος 2	B: Mixing time (high)	sec	30
Παράγοντας 3	C: Purified water	mg/tab	15
Παράγοντας 4	D: Addition rate	g/min	5

Η παραγόμενη σύνθεση αξιολογήθηκε τόσο για τα φυσικά όσο και για τα χημικά χαρακτηριστικά της. Αρχικά, έγινε η αξιολόγηση των φυσικών ιδιοτήτων των δισκίων με εμφανή την ομοιότητα με το προϊόν αναφοράς και την επιτυχία του στόχου.

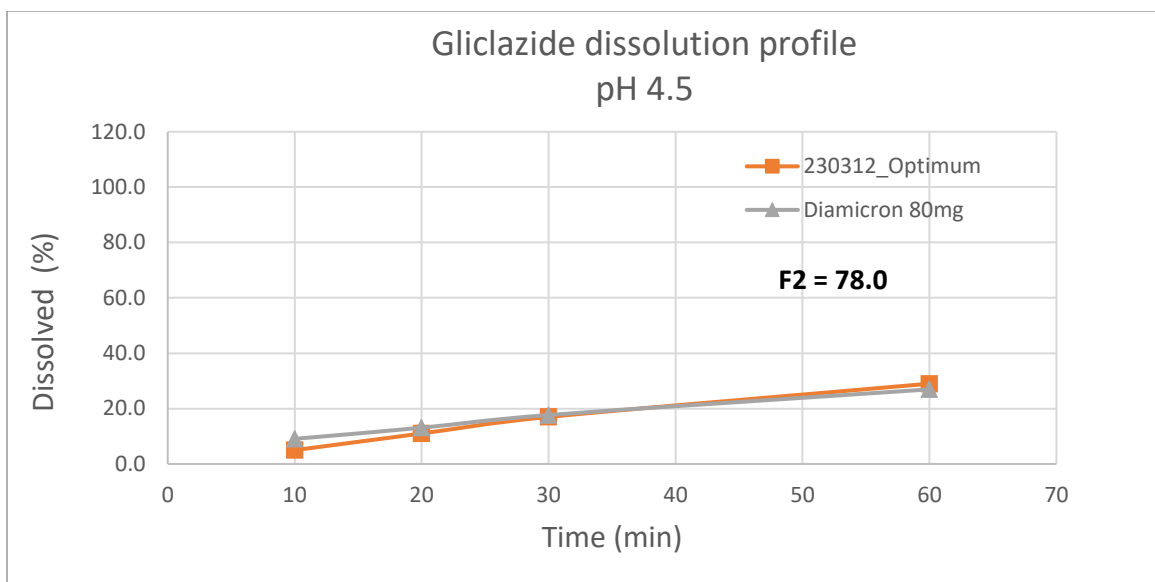
Πίνακας 4-10: Σύγκριση φυσικών ιδιοτήτων των δισκίων

Δοκιμή	Αποτέλεσμα	
	Diamicron® (Lot: 929955)	Lab trial (Lot: 230312)
Εμφάνιση	Λευκά, στρογγυλά επίπεδα δισκία με εγκάρσια χάραξη στη μία όψη	Λευκά, στρογγυλά επίπεδα δισκία με εγκάρσια χάραξη στη μία όψη
Βάρος (mg/tab)	160.50	161.20
Διάμετρος (mm)	7.90	8.01
Πάχος (mm)	2.50	2.53
Σκληρότητα (N)	44.0	42.5
Αποσάθρωση (sec)	180.0	194.0

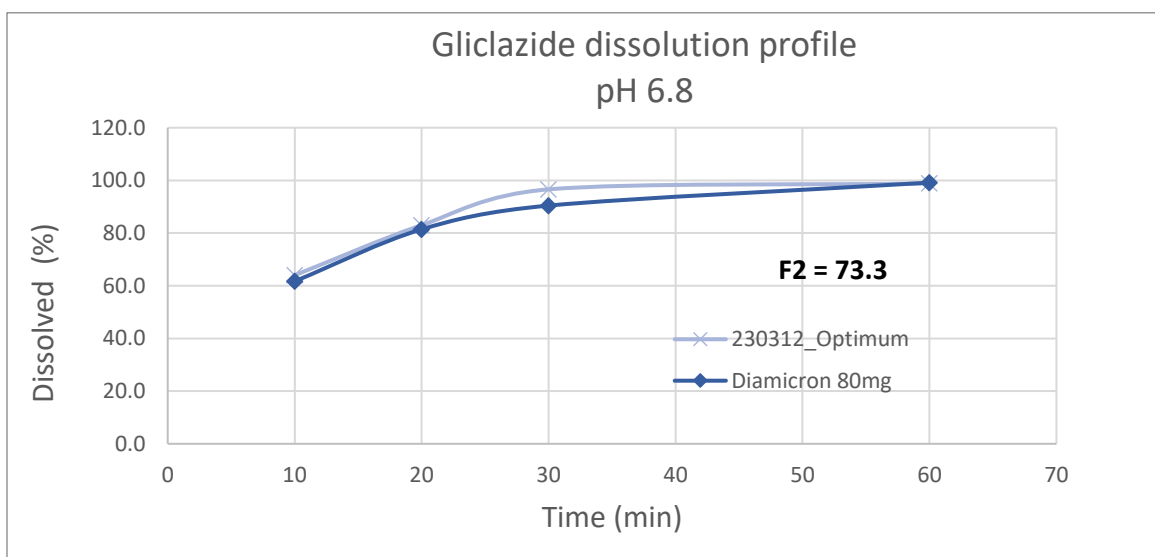
Στη συνέχεια, τα παραγόμενα δισκία υποβλήθηκαν στη δοκιμή διαλυτοποίησης στα μέσα που απαιτούνται για την τεκμηρίωση της ομοιότητας με το προϊόν αναφοράς.



Γράφημα 4-9: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε HCl 0,1 N



Γράφημα 4-10: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε, pH 4,5



Γράφημα 4-11: Συγκριτικά προφίλ διάλυσης της βέλτιστης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς, σε, pH 6,8

Η παροχή πολύ θετικών αποτελεσμάτων ως προς τον συντελεστή ομοιότητας F2 κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική για την ολοκλήρωση της μελέτης και την εξάλειψη του κινδύνου για τις επερχόμενες μελέτες βιοσοδυναμίας.

Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε και η μελέτη χημικής σταθερότητας του σκευάσματος με τα αποτελέσματα να είναι εντός προδιαγραφών και να επιβεβαιώνουν τη χημική σταθερότητα του προϊόντος. Περισσότερες πληροφορίες δίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4-11: Συγκριτικά δεδομένα σταθερότητας σε ακραίες συνθήκες

55 °C					
Tests	Specification	T= 0		T=30 Days	
		Optimum Trial	Diamicon	Optimum Trial	Diamicon
		Lot: 230312	Lot: 929955	Lot: 230312	Lot: 929955
Assay	95.0 -105.0%	102.50%	100.70%	100.80%	100.30%
Related substances	Imp F	NMT 0.2%	0.01%	0.01%	<0.01%
	Any unknown	NMT 0.2%	0.05% (RRT=0.36)	0.05% (RRT=0.36)	0.06% (RRT=0.36)
	Total Impurities	NMT 0.4%	0.11%	0.15%	0.10%

Πίνακας 4-12: Δεδομένα σταθερότητας για το προτεινόμενο σκεύασμα σε μακροπρόθεσμες και επιταχυνόμενες συνθήκες

T= 3 Months				
Tests		Specification	25 °C ± 2 °C 60% RH ± 5% RH	40 °C ± 2 °C 75% RH ± 5% RH
			Optimum Trial, Lot: 230312	
Assay		95.0 -105.0%	101.90%	103.20%
Related substances	Imp F	NMT 0.2%	0.08%	0.0009
	Any unknown	NMT 0.2%	0.02%	0.04%
	Total Impurities	NMT 0.4%	0.14%	0.18%

Υπό το πρίσμα του παραπάνω ικανοποιητικού αποτελέσματος, δεν πραγματοποιήθηκε καμία πρόσθετη έρευνα για το συστατικό υψηλού κινδύνου του Στεατικού Μαγνησίου. Η συγκέντρωση που χρησιμοποιήθηκε αρχικά (1,0%), που προέκυψε από προηγούμενη εμπειρία, αποδείχθηκε επαρκής για την επίτευξη των στόχων που ορίζονται στο QTPP. Ο τελικός προσδιορισμός της προτεινόμενης σύνθεσης (βλ. Πίνακα 4-14) επιτεύχθηκε μέσω μελέτης σταθερότητας. Η εξαιρετική χημική σταθερότητα, που προκύπτει από τις ελάχιστες διακυμάνσεις της ανάλυσης και των σχετικών ουσιών, ενισχύει τη συνολική ποιότητα της ανάπτυξης.

4.3 Μεταφορά και κλιμάκωση παραγωγικής διαδικασίας

Η παραγωγική διαδικασία του προϊόντος μπορεί να αξιωθεί ως συμβατική. Έχει βασιστεί σε γνωστές τεχνικές φαρμακευτικής τεχνολογίας, λαμβάνοντας υπόψη όλες τις ιδιαιτερότητες που συνοδεύουν την παρασκευή στερεών δοσολογικών μορφών. Μετά τον προσδιορισμό του τελικού σκευάσματος, παρήχθη μια παρτίδα πιλοτικής κλίμακας (50,0 kg), επιτρέποντας την αναγνώριση των κρίσιμων παραμέτρων της διαδικασίας. Ο εξοπλισμός πιλοτικής κλίμακας ήταν αντιπροσωπευτικός του εμπορικού.

Πίνακας 4-13: Σύνοψη κλίμακας διαδικασίας

Κλίμακα	Μάζα
Εργαστήριακη δοκιμή (ανάπτυξη σκευασμάτων)	1,5 κιλό
Πιλοτική (ανάπτυξη διαδικασίας)	50,0 κιλά

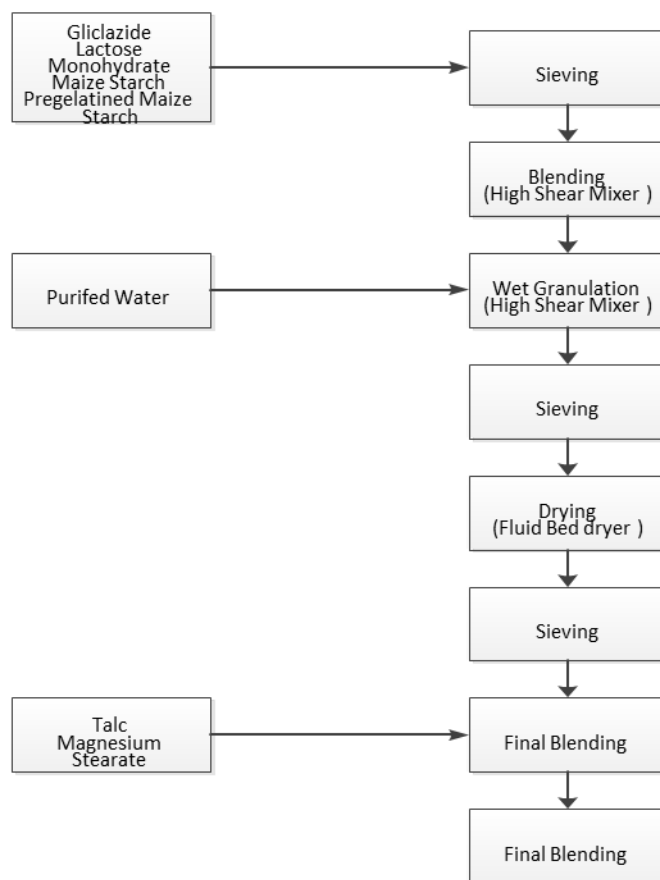
Αξίζει να σημειωθεί ότι, κατά την ανάπτυξη της διαδικασίας, χρησιμοποιήθηκε εξοπλισμός που μοιράζεται τις ίδιες λειτουργικές αρχές με τις εμπορικές για τον μετριάσμο των κινδύνων που αποδίδονται σε αυτόν τον παράγοντα. Παρά την ομοιότητα του εξοπλισμού στα δύο επίπεδα ανάπτυξης, οι διαφορές διαστάσεων και οι διαφορετικές λειτουργικές ρυθμίσεις υπαγόρευαν την ανάγκη για μια μελέτη αύξησης της κλίμακας. Αυτό ήταν, ως επί το πλείστον, επιβεβλημένο για τη διαδικασία υγρής κοκκοποίησης. Παρακάτω δίνεται η τελική ποσοτική σύσταση του προϊόντος, όπως αυτή προέκυψε από το σύνολο της ανάπτυξης.

Πίνακας 4-14: ποσοτική σύνθεση του προϊόντος *Gliclazide Tablets 80 mg*

No	NAME OF INGREDIENT	FUNCTION	REFERENCE TO STANDARDS	QUANTITY	UNIT
1	Gliclazide*	Active Substance	Ph.Eur Current Edition	80.0	MG
No	NAME OF INGREDIENT	FUNCTION	REFERENCE STANDARD	QUANTITY	UNIT
2	Lactose Monohydrate (140 M)**	Filler	Ph.Eur Current Edition	37.44	MG
3	Maize Starch	Binder/Disintegrant	Ph.Eur Current Edition	15.36	MG
4	Pregelatinised Maize Starch	Disintegrant	Ph.Eur Current Edition	24.0	MG
5	Magnesium Stearate	Lubricant	Ph.Eur Current Edition	1.6	MG
6	Talc	Glidant	Ph.Eur Current Edition	1.6	MG
7	Purified Water***	Granulation Liquid	Ph.Eur Current Edition	36.8	MG
<i>Total Tablet Weight</i>				<i>160.0</i>	<i>MG</i>

Ph.Eur.: European Pharmacopeia

Ένα διάγραμμα ροής της τελικής παραγωγικής διαδικασίας, όπως εφαρμόστηκε για την παραγωγή της πιλοτικής κλίμακας, φαίνεται στο Σχήμα 4-13



Σχήμα 4-12: Διάγραμμα ροής

Μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας θα διεξαχθεί μεταξύ της προτεινόμενης σύνθεσης και του προϊόντος αναφοράς Diamicron® 80mg δισκίων. Η διαδικασία παραγωγής που περιγράφεται στην 4.3 θα χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή της κλινικής παρτίδας, ώστε να αναδειχθεί η βιοϊσοδυναμία μεταξύ της προτεινόμενης παρουσίασης και του προϊόντος αναφοράς.

Η εμπορική διαδικασία παραγωγής ορίστηκε με βάση τη γνώση που αποκτήθηκε μέσω της ανάπτυξης και της κλιμάκωσης των δραστηριοτήτων και αναπτύχθηκε μια στρατηγική για τον έλεγχο της διαδικασίας.

5 Συμπεράσματα

5.1.Σύνοψη των βασικών ευρημάτων

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία αξιοποιήθηκαν οι βασικές αρχές του πειραματικού σχεδιασμού, με σκοπό την ανάπτυξη (formulation) της ποσοτικής και ποιοτικής σύνθεσης του γενόσημου φαρμακευτικού προϊόντος γλικλαζίδης (gliclazide), σε μορφή δισκίων άμεσης αποδέσμευσης. Ο σκοπός της εφαρμογής διαδικασιών και τεχνικών συνεχούς βελτίωσης, κατά τη σύνθεση του γενόσημου φαρμάκου, ήταν να επιτευχθεί η βελτίωση της σύνθεσης του φαρμάκου, προκειμένου να παράγεται ένα φαρμακευτικό προϊόν υψηλής ποιότητας και αποτελεσματικότητας.

Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, εφαρμόστηκε η προσέγγιση QbD, συντελώντας στην κατανόηση του προϊόντος και της διαδικασίας. Για να μελετηθούν οι εν λόγω παράγοντες, χρησιμοποιήθηκε η προσέγγιση του DOE, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Με τη χρήση των τεχνικών του πειραματικού σχεδιασμού καταλήξαμε στην αναγνώριση και στη βελτιστοποίηση τόσο των συστατικών όσο και των παραμέτρων της διεργασίας, με τελικό αποτέλεσμα το σχεδιασμό του λειτουργικού χώρου. Σημαντικό βήμα αυτής της μελέτης αποτέλεσαν οι δύο σχεδιασμοί των πειραμάτων, που δημιουργήθηκαν με το λογισμικό Stat Ease 365. Τα μαθηματικά μοντέλα επιλέχθηκαν με γνώμονα τους χρονικούς περιορισμούς που επέτρεπαν μικρό αριθμό πειραμάτων, επιθυμώντας τις περισσότερες δυνατές πληροφορίες για το πώς ανεξάρτητες μεταβλητές επηρεάζουν το προϊόν.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε ο σχεδιασμός μειγμάτων για τον καθορισμό της σύνθεσης. Για τα 12 πειράματα που παρήχθησαν, χρησιμοποιήθηκαν τα έκδοχα μονοϋδρική λακτόζη, άμυλο καλαμποκιού και το προ-ζελατινοποιημένο άμυλο καλαμποκιού. Οι αναλογίες των παραπάνω εκδόχων επιλέχθηκαν ως ο κύριος μεταβλητός παράγοντας του σχεδιασμού μείγματος, ενώ η σκληρότητα και ο χρόνος αποσάθρωσης ως οι αντίστοιχες αποκρίσεις στις μεταβλητές. Ο σχεδιασμός παρείχε σημαντικές πληροφορίες για τις βέλτιστες αναλογίες των συστατικών για την επίτευξη των στόχων ποιότητας.

Επιπλέον, διερευνήθηκε η επίδραση των παραμέτρων διεργασίας. Οι παράμετροι που εξετάστηκαν περιλαμβάνουν τον χρόνο ανάμειξης του υγρού, την ταχύτητα ανάμειξης, καθώς και την ποσότητα και το ρυθμό προσθήκης του υγρού κοκκοποίησης. Για την πραγματοποίηση της μελέτης χρησιμοποιήθηκε ένας σχεδιασμός πειραματικών δοκιμών βασισμένος σε κλασματικό παραγοντικό σχεδιασμό, που περιελάμβανε συνολικά 8 δοκιμές. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, πραγματοποιήθηκε λεπτομερής ανάλυση των επιπτώσεων των παραμέτρων αυτών στους ρυθμούς, με σκοπό την κατανόηση της συμπεριφοράς και τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας. Από τη στατιστική ανάλυση της σημαντικότητας των παραγόντων του πειραματικού σχεδιασμού, προκύπτουν ως σημαντικές επιδράσεις:

- ο χρόνος ανάδευσης σε υψηλή ταχύτητα (High shear) και
- η ποσότητα υγρού κοκκοποίησης – υπερκάθαρου νερού (mg/tab)

Η βελτιστοποίηση που πραγματοποιήθηκε με τις παραπάνω μελέτες οδήγησε στην παρασκευή δισκίων Γλικλαζιδής, τόσο σε εργαστηριακή όσο και σε εμπορική κλίμακα, που είναι αποδεδειγμένα όμοια, σε όλα τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας (Critical Quality Attributes – CQAs) με το προϊόν αναφοράς.

5.2.Επιπτώσεις στην παραγωγή του προϊόντος

Καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του προϊόντος, η απόδοση της παραγωγικής διαδικασίας θα παρακολουθείται, για να διασφαλιστεί ότι λειτουργεί όπως αναμενόταν προκειμένου να παραχθεί το προϊόν με τα επιθυμητά ποιοτικά χαρακτηριστικά. Εάν εντοπιστεί οποιαδήποτε απροσδόκητη διακύμανση της διαδικασίας, η πρόσθετη γνώση που αποκτήθηκε κατά την ανάπτυξη θα αξιοποιηθεί για την προσαρμογή των παραμέτρων της διαδικασίας, ως μέρος της συνεχούς βελτίωσης του φαρμακευτικού προϊόντος και θα ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα για τη διόρθωση, την πρόβλεψη και την πρόληψη μελλοντικών προβλημάτων, ώστε η διαδικασία να παραμείνει υπό έλεγχο.

Για την περαιτέρω βελτίωση της μελέτης, μπορεί να προταθεί η διενέργεια πειραματικών σχεδιασμών με περισσότερα επίπεδα και, κατ' επέκταση, περισσότερες δοκιμές για τους ποσοτικούς παράγοντες. Αυτό θα επιτρέψει την πιο λεπτομερή ανάλυση των επιδράσεων και των αλληλεπιδράσεων των παραμέτρων και την απόκτηση ακριβέστερων συμπερασμάτων.

6 Βιβλιογραφία

6.1 Ξενόγλωσση

1. Armstrong NA. Pharmaceutical experimental design and interpretation, second edition. Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation, Second Edition. 2006.
2. Dean, A. (Ed.). (2015). Handbook of Design and Analysis of Experiments. Chapman & Hall/CRC.
3. Hunter, J. (2011), “Challenges for pharmaceutical industry: new partnerships for sustainable human health”, Philosophical Transactions of the Royal Society A, Vol. 369
4. ICH (European Medicines Agency) (2009). “Q8 (R2) Pharmaceutical Development”.
5. ICH (European Medicines Agency) (2005). “QUALITY RISK MANAGEMENT (Q9)”.
6. ICH (European Medicines Agency) (2008). “Q10 Pharmaceutical Quality System”.
7. ICH (European Medicines Agency) (2011). “Pharmaceutical Quality System (ICH Q10).
8. Juran, J.M. (1992) Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services, 1st ed., The Free Press, New York, USA.
9. Lewis, G. A., Mathieu, D., & Phan-Tan-Luu, R. (1998). Pharmaceutical Experimental Design. Cambridge.
10. McGrath and Lin (2010). Quality by Design for the Pharmaceutical Industry. Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing.
11. Montgomery, D. C. (2012). Design and Analysis of Experiments (8th ed.). John Wiley & Sons.
12. Oakland J.S. (1989) Total Quality Management, Butterworth Heinemann, 1st Edition, London, United Kingdom
13. Porter S.C., Verseput R.P., Cunningham C.R., 1997. Process optimization using design of experiments. Pharm. Technol.
14. Schlindwein, W. S., & Gibson, M. (Eds.). (2018). Pharmaceutical Quality by Design: A Practical Approach. John Wiley & Sons.
15. Singh B., Kumar R., Ahuja N., 2004. Optimization drug delivery systems using systematic “Design of Experiments”. Part I: fundamental aspects. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst
16. WHO (2023) Definition of active pharmaceutical ingredient - World Health Organization. (<https://extranet.who.int/pqweb/content/glossary>)

6.2 Ελληνόγλωσση

1. Γεωργακή Θ., Κουρούπη Κ, Πολίτης Σ., Ρέκκας Δ., 2010, Διαχείριση ολικής ποιότητας, Εκδόσεις Σιδέρη, Αθήνα.
2. Εφεντάκης Μ, (2006). Φαρμακευτική Τεχνολογία των Στερεών Μορφών, Φαρμακευτικό Τμήμα Πανεπιστημίου Αθηνών
3. Κουτροβέλης Ι. (2002). Σχεδιασμός και Ανάλυση Πειραμάτων, Πάτρα.
4. Ρέκκας Δ. (2018). Βιομηχανική Φαρμακευτική Σχεδίαση και Διεργασίες Παραγωγής Φαρμακευτικών Προϊόντων.
5. Λογοθέτης, Ν. (2001). Προηγμένα Εργαλεία και Μέθοδοι για τον Έλεγχο της Ποιότητας, Τόμος Γ', Διαδικασίες και Τεχνικές Συνεχούς Βελτίωσης της Ποιότητας, Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Πάτρα.
6. ΟΔΗΓΙΑ 2001/83/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ (2001) περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση
7. ΟΔΗΓΙΑ 2011/62/ΕΕ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ (2011) για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, όσον αφορά την πρόληψη της εισόδου ψευδεπίγραφων φαρμάκων στη νόμιμη αλυσίδα εφοδιασμού.

6.3 Διαδικτυακή

1. <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/global-generic-drugs-market>
2. “European Medicines Agency”, <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

7 Παραρτήματα

Πίνακας 7-1: Μετρήσεις της σκληρότητας για την συμπίεση των 5kN

Σκληρότητα (5 kN)	1	2	3	4	5	6	Μέσος όρος
	40	36	37	39	39	37	38.0
	43	38	40	42	42	39	40.7
	48	44	45	46	47	45	45.8
	41	37	38	39	40	37	38.7
	39	35	36	37	38	36	36.8
	40	37	39	39	40	37	38.7
	32	30	31	32	33	30	31.3
	41	37	38	40	40	38	39.0
	43	39	40	41	42	39	40.7
	30	27	29	29	30	27	28.7
	46	43	44	45	45	43	44.3
	32	29	30	31	31	29	30.3

Πίνακας 7-2: Μετρήσεις της σκληρότητας για την συμπίεση των 10kN

Σκληρότητα (10 kN)	1	2	3	4	5	6	Μέσος όρος
	40	35	41	44	36	38	39.0
	59	52	49	56	60	54	55.0
	59	68	62	71	60	64	64.0
	43	41	45	37	38	48	42.0
	55	50	53	49	56	49	52.0
	41	39	37	43	42	38	40.0
	45	42	44	41	46	40	43.0
	55	50	52	54	56	51	53.0
	45	48	50	44	49	46	47.0
	36	34	37	33	36	34	35.0
	58	55	56	60	57	59	57.5
	35	37	34	38	35	37	36.0

Πίνακας 7-3: Μετρήσεις της αποσάθρωσης για την συμπίεση των 5kN

Αποσάθρωση (5 kN)	1	2	3	4	5	6	Μέσος όρος
	410	426	420	408	417	424	418
	239	243	235	229	242	233	237
	1132	1151	1145	1130	1144	1152	1142
	345	338	351	333	347	335	342
	175	183	179	184	178	184	181
	260	265	258	267	262	264	263
	239	243	238	240	247	237	241
	665	672	683	668	676	679	674
	230	227	232	228	230	228	229
	240	244	238	241	243	245	242
	1198	1208	1202	1195	1206	1218	1205
	278	283	276	282	279	281	280

Πίνακας 7-4: Μετρήσεις της αποσάθρωσης για την συμπίεση των 10kN

Αποσάθρωση (10 kN)	1	2	3	4	5	6	Μέσος όρος
	477	493	485	476	491	490	485
	251	239	253	240	236	251	245
	1580	1592	1591	1571	1581	1594	1585
	271	287	280	274	288	282	280
	165	160	163	159	164	161	162
	220	215	217	219	216	220	218
	272	268	269	271	273	267	270
	555	565	560	558	563	562	561
	325	336	330	332	328	334	331
	265	271	267	266	269	270	268
	1225	1238	1230	1235	1228	1234	1232
	250	258	252	255	253	256	254

Πίνακας 7-5: Ανάλυση Διασποράς για την απόκριση της σκληρότητας 5kN

ANOVA for Linear model

Response 1: Hardness 5kN

	Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
	Model	224.69	2	112.34	9.30	0.0065	significant
	^(*) Linear Mixture	224.69	2	112.34	9.30	0.0065	
	Residual	108.73	9	12.08			
	Lack of Fit	31.23	6	5.20	0.2015	0.9541	not significant
	Pure Error	77.50	3	25.83			
	Cor Total	333.42	11				

Mixture Component coding is **L_Pseudo**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 9.30 implies the model is significant. There is only a 0.65% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0.0500 indicate model terms are significant. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

The **Lack of Fit F-value** of 0.20 implies the Lack of Fit is not significant relative to the pure error. There is a 95.41% chance that a Lack of Fit F-value this large could occur due to noise. Non-significant lack of fit is good -- we want the model to fit.

Πίνακας 7-6: Ανάλυση Διασποράς για την απόκριση της αποσάθρωσης 5kN

ANOVA for Reduced Quadratic model

Response 2: Disintegration 5kN

	Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
	Model	1.337E+06	4	3.342E+05	25.37	0.0003	significant
	⁽¹⁾ Linear Mixture	6.936E+05	2	3.468E+05	26.33	0.0006	
	AB	5.809E+05	1	5.809E+05	44.10	0.0003	
	AC	2.850E+05	1	2.850E+05	21.64	0.0023	
	Residual	92216.67	7	13173.81			
	Lack of Fit	80678.67	4	20169.67	5.24	0.1023	not significant
	Pure Error	11538.00	3	3846.00			
	Cor Total	1.429E+06	11				

Mixture Component coding is **L_Pseudo**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 25.37 implies the model is significant. There is only a 0.03% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0.0500 indicate model terms are significant. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

The **Lack of Fit F-value** of 5.24 implies the Lack of Fit is not significant relative to the pure error. There is a 10.23% chance that a Lack of Fit F-value this large could occur due to noise. Non-significant lack of fit is good -- we want the model to fit.

Πίνακας 7-7: Ανάλυση Διασποράς για την απόκριση της σκληρότητας 10kN

ANOVA for Linear model

Response 3: Hardness 10kN

	Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
	Model	697.04	2	348.52	9.86	0.0054	significant
	^(*) Linear Mixture	697.04	2	348.52	9.86	0.0054	
	Residual	318.02	9	35.34			
	Lack of Fit	272.86	6	45.48	3.02	0.1963	not significant
	Pure Error	45.17	3	15.06			
	Cor Total	1015.06	11				

Mixture Component coding is **L_Pseudo**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 9.86 implies the model is significant. There is only a 0.54% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0.0500 indicate model terms are significant. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

The **Lack of Fit F-value** of 3.02 implies the Lack of Fit is not significant relative to the pure error. There is a 19.63% chance that a Lack of Fit F-value this large could occur due to noise. Non-significant lack of fit is good -- we want the model to fit.

Πίνακας 7-8: Ανάλυση Διασποράς για την απόκριση της αποσάθρωσης 10kN

ANOVA for Quadratic model

Response 4: Disintegration 10kN

	Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
	Model	2.081E+06	5	4.162E+05	18.06	0.0015	significant
	⁽¹⁾ Linear Mixture	1.023E+06	2	5.115E+05	22.19	0.0017	
	AB	7.618E+05	1	7.618E+05	33.05	0.0012	
	AC	53716.16	1	53716.16	2.33	0.1777	
	BC	27398.47	1	27398.47	1.19	0.3174	
	Residual	1.383E+05	6	23047.41			
	Lack of Fit	97070.68	3	32356.89	2.36	0.2500	not significant
	Pure Error	41213.79	3	13737.93			
	Cor Total	2.219E+06	11				

Mixture Component coding is **L_Pseudo**.

Sum of squares is **Type III - Partial**

The **Model F-value** of 18.06 implies the model is significant. There is only a 0.15% chance that an F-value this large could occur due to noise.

P-values less than 0.0500 indicate model terms are significant. Values greater than 0.1000 indicate the model terms are not significant. If there are many insignificant model terms (not counting those required to support hierarchy), model reduction may improve your model.

The **Lack of Fit F-value** of 2.36 implies the Lack of Fit is not significant relative to the pure error. There is a 25.00% chance that a Lack of Fit F-value this large could occur due to noise. Non-significant lack of fit is good -- we want the model to fit.

Πίνακας 7-9: μετρήσεις ρυθμού διάλυσης για το προϊόν αναφοράς **Diamicron 80mg** σε διαφορετικά μέσα διαλυτοποίησης.

<i>Dissolution profiles - Diamicron 80mg</i>					
<i>Phosphate Buffer pH 6.8</i>					
<i>Time</i>	<i>Run 1</i>	<i>Run 2</i>	<i>Run 3</i>	<i>Average</i>	<i>%RSD</i>
<i>min</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	
10	56.26	64.88	64.00	61.71	7.69
20	78.28	84.11	81.89	81.43	3.61
30	87.90	92.73	90.68	90.44	2.68
60	97.69	101.32	98.48	99.17	1.93
<i>Phosphate Buffer pH 4.5</i>					
<i>Time</i>	<i>Run 1</i>	<i>Run 2</i>	<i>Run 3</i>	<i>Average</i>	<i>%RSD</i>
<i>min</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	
10	8.91	7.83	10.50	9.08	14.81
20	12.56	13.01	13.68	13.08	4.30
30	17.28	17.70	18.06	17.68	2.23
60	25.97	26.49	28.38	26.94	4.70
<i>Phosphate Buffer HCl 0.1N</i>					
<i>Time</i>	<i>Run 1</i>	<i>Run 2</i>	<i>Run 3</i>	<i>Average</i>	<i>%RSD</i>
<i>min</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	
10	23.07	22.42	25.13	23.54	6.02
20	36.51	34.78	38.42	36.57	4.98
30	47.34	45.18	49.33	47.28	4.39
60	66.42	64.38	68.91	66.57	3.41

Πίνακας 7-10: μετρήσεις ρυθμού διάλυσης για την δοκιμή 230106_2.

<i>Dissolution profiles - Batch number: 230106_2</i>					
<i>Phosphate Buffer pH 6.8</i>					
<i>Time</i>	<i>Run 1</i>	<i>Run 2</i>	<i>Run 3</i>	<i>Average</i>	<i>%RSD</i>
<i>min</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	
<i>10</i>	<i>76.15</i>	<i>74.52</i>	<i>78.72</i>	<i>76.47</i>	<i>2.77</i>
<i>20</i>	<i>92.98</i>	<i>91.01</i>	<i>94.07</i>	<i>92.69</i>	<i>1.67</i>
<i>30</i>	<i>96.26</i>	<i>95.16</i>	<i>98.38</i>	<i>96.60</i>	<i>1.69</i>
<i>60</i>	<i>99.20</i>	<i>97.38</i>	<i>99.94</i>	<i>98.84</i>	<i>1.33</i>
<i>Phosphate Buffer pH 4.5</i>					
<i>Time</i>	<i>Run 1</i>	<i>Run 2</i>	<i>Run 3</i>	<i>Average</i>	<i>%RSD</i>
<i>min</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	
<i>10</i>	<i>15.73</i>	<i>17.70</i>	<i>15.70</i>	<i>16.37</i>	<i>7.00</i>
<i>20</i>	<i>23.63</i>	<i>24.93</i>	<i>23.66</i>	<i>24.08</i>	<i>3.08</i>
<i>30</i>	<i>27.83</i>	<i>29.37</i>	<i>28.17</i>	<i>28.46</i>	<i>2.85</i>
<i>60</i>	<i>34.66</i>	<i>35.97</i>	<i>35.25</i>	<i>35.29</i>	<i>1.86</i>
<i>Phosphate Buffer HCl 0.1N</i>					
<i>Time</i>	<i>Run 1</i>	<i>Run 2</i>	<i>Run 3</i>	<i>Average</i>	<i>%RSD</i>
<i>min</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	<i>% release</i>	
<i>10</i>	<i>27.88</i>	<i>26.44</i>	<i>27.77</i>	<i>27.36</i>	<i>2.93</i>
<i>20</i>	<i>41.49</i>	<i>40.06</i>	<i>40.57</i>	<i>40.71</i>	<i>1.78</i>
<i>30</i>	<i>51.34</i>	<i>49.73</i>	<i>50.67</i>	<i>50.58</i>	<i>1.59</i>
<i>60</i>	<i>69.69</i>	<i>67.99</i>	<i>68.40</i>	<i>68.69</i>	<i>1.29</i>

Πίνακας 7-11: μετρήσεις ρυθμού διάλυσης για την δοκιμή 230312_Optimum.

Dissolution profiles - Batch number: 230312_Optimum					
Phosphate Buffer pH 6.8					
Time	Run 1	Run 2	Run 3	Average	%RSD
min	% release	% release	% release	% release	
10	62.90	66.50	62.70	64.00	3.34
20	79.40	85.30	84.30	83.00	3.80
30	96.40	92.60	100.80	96.60	4.25
60	94.80	102.40	99.30	98.84	3.87
Phosphate Buffer pH 4.5					
Time	Run 1	Run 2	Run 3	Average	%RSD
min	% release	% release	% release	% release	
10	4.80	5.20	5.00	5.00	4.00
20	12.50	10.70	11.60	11.00	8.18
30	15.80	16.90	18.29	17.00	7.34
60	28.56	27.88	30.58	29.00	4.84
Phosphate Buffer HCl 0.1N					
Time	Run 1	Run 2	Run 3	Average	%RSD
min	% release	% release	% release	% release	
10	22.70	22.10	27.20	24.00	11.61
20	37.50	42.10	40.60	40.00	5.86
30	47.40	48.90	50.70	49.00	3.37
60	68.40	70.90	66.76	68.69	3.04