

MJERNA I REGULACIJSKA TEHNIKA

Uređuje: Nenad Bolf



H. Dorić i N. Bolf*

Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
Sveučilišta u Zagrebu
Zavod za mjerenja i automatsko vođenje procesa
Savska cesta 16/5a, 10 000 Zagreb

Procesna analitička tehnologija

PAT metodologija podrazumijeva sustavni pristup dizajnu, analizi i vođenju procesa putem pravovremenih mjerenja tijekom procesa pri čemu se mjere kritične značajke kvalitete i karakteristike reaktanata, međuprodukata i produkata s ciljem ostvarivanja željenih karakteristika konačnog produkta.

Uvod

Pristup projektiranju procesa nazvan QbD (engl. *Quality by Design*) podrazumijeva razvoj procesa i proizvoda uz dobro razumijevanje procesa kako bi se ostvarila visoka učinkovitost. Eksperimentalno stečenim znanjem tijekom razvoja procesa definira se prostor dizajna (engl. *design space*), strategija vođenja i radno područje. Ako se proces održava unutar granica prostora dizajna, dobit će se produkti zadovoljavajućih karakteristika, a promjene procesnih uvjeta unutar prostora dizajna regulatorno su prihvatljive.

Procesna analitička tehnologija (engl. *process analytical technology*, PAT) predstavlja sustav za projektiranje, praćenje i vođenje proizvodnih procesa kontinuiranim mjerenjem ključnih pokazatelja kvalitete i rada procesa. Mjeriti se mogu svojstva sirovina, međuprodukata i produkata, a najčešće se mjere ključne veličine koje utječu na djelotvornost procesa i kvalitetu produkta. U ovom kontekstu pojam "analitički" može obuhvatiti kemijske, fizikalne, mikrobiološke i matematičke analize te analize rizika koje se, po potrebi, provode integralno.

Procesna analitička tehnologija usvaja se u farmaceutskoj industriji već više od dva desetljeća. Unatoč sve većoj primjeni i zastupljenosti u industrijskoj proizvodnji, glavnu primjenu i dalje nalazi u istraživanju i razvoju. Cilj je bolje razumijevanje procesa u ranoj laboratorijskoj fazi te kasnije tijekom razvoja i uvećanja. U posljednjem desetljeću PAT se primjenjuje u akademskoj i široj znanstvenoj zajednici kao tehnika za bolje razumijevanje mehanizama procesa u prvoj fazi razvoja. Razvoj i primjenu PAT-a omogućuje sve veći broj podataka iz procesa i povezivanje s naprednim alatima za modeliranje.

Novе tehnologije i nove primjene postojećih tehnologija proširile su PAT na praktički sve jedinične operacije u kojima se proizvode lijekovi, što omogućuje stvaranje novih znanja potrebnih za razvoj lijekova. PAT također smanjuje rizik prilikom uvećanja procesa. Pokazalo se da primjena PAT-a doprinosi pouzdanosti pri uvećanju procesa. Za praćenje procesa u stvarnom vremenu obično nije potrebna priprema uzoraka, a analiza podataka brža je nego kod standardnih analitičkih tehnika.

Primjena je također korisna kada postoje poteškoće pri uzorkovanju zbog sigurnosti ili problema pri uzorkovanju (npr. guste suspenzije), kada uzorak nije reprezentativan (višefazni sustavi ili ekstremni radni uvjeti) ili kad je poželjno često uzorkovanje.

Načela procesne analitičke tehnologije

PAT tehnikama lakše se određuju granice procesnog prostora dizajna (engl. *process design space*) a njihovim poznavanjem dobiva se uvid u tijek procesa koji će omogućiti održavanje procesa u sigurnim granicama.

Farmaceutska proizvodnja ograničena je strogim regulativama. Izmjene kod validiranih procesa izbjegavaju se i nevoljko prihvaćaju. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *The Food and Drug Administration*, FDA) izdala je preporuku za prihvaćanje novih tehnologija za unaprjeđenje proizvodnje.¹ Tradicionalno se kontrola kvalitete proizvoda provodi po završetku proizvodnog ciklusa. U slučaju neispunjavanja propisanih zahtjeva proizvod se odbacuje. Takav se pristup pomalo napušta i prelazi se na QbD koji, uz veće razumijevanje procesa, omogućuje primjenu naprednih metoda za praćenje i vođenje procesa.

Kako bi se pomoću PAT-a postiglo željeno, odnosno optimalno stanje, industrijske procese potrebno je kontinuirano pratiti i voditi. Za to su nužni senzori koji mogu dati informacije o ključnim procesnim varijablama, kao i o kvaliteti produkta.

Postoji više načina mjerenja procesnih veličina:

- *off-line* – u analitičkom laboratoriju na mjestu izdvojenom od proizvodnog pogona;
- *at-line* – u analitičkom laboratoriju unutar proizvodnog pogona;
- *on-line* – mjerenje u preusmjerenom toku uzorka koji se vraća u proces;
- *in-line* – mjerenje u stvarnome vremenu integrirano u proces bez uzorkovanja, obično uz ometanja procesnog toka;
- *non-invasive* – integrirano mjerenje u stvarnom vremenu, pri čemu senzor nije u kontaktu s tvari koja se mjeri, a procesni tok se ne ometa.

Kod mjerenja *off-line* i *at-line* problemi mogu biti vremenska zadržka od trenutka uzorkovanja do trenutka dobivanja mjerne informacije, statistička pogreška pri uzorkovanju, nereprezentativnost uzorka i pogreška pri uzorkovanju koja izaziva promjenu stanja tvari. Iz navedenog se može zaključiti da su najprikladniji neinvazivni senzori.

Noviji napredak na području procesne analitičke kemije omogućio je različite načine mjerenja. Tako je za veću djelotvornost u procesima kristalizacije potrebno razviti senzore za mjerenje ključnih procesnih varijabli kao što su prezasićenje, veličina čestica, oblik i polimorfija produkata.

* Prof. dr. sc. Nenad Bolf
e-pošta: bolf@fkit.hr

Zbog nestalnosti sirovina, opreme i procesnih uvjeta neizbježna je varijacija svojstava proizvoda. Robusni pristup podrazumijeva razvoj procesa u kojem je moguće mjeriti i regulirati kritične značajke kvalitete (engl. *critical quality attributes*, CQA) kako bi se osigurala ponovljivost karakteristika produkta.

Analičke metode *in-situ* omogućuju bolje i brže razumijevanje procesa u usporedbi s tradicionalnim *off-line* analizama. Tijekom razvoja proizvoda primjenom PAT tehnika moguće je odgovoriti na niz pitanja kao što su:

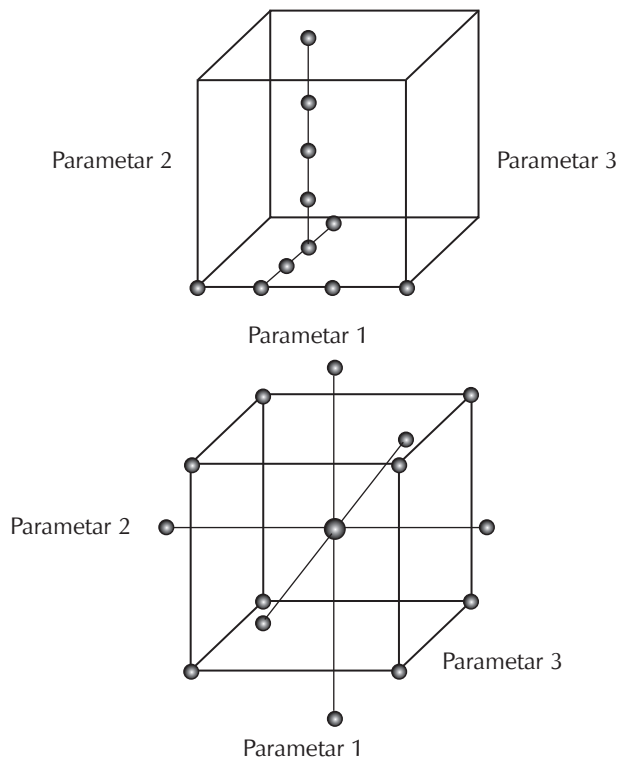
- kada i kojom brzinom dolazi do formiranja proizvoda,
- kojom brzinom nestaje reaktant,
- postoje li međuprodukti u reakciji,
- kada počinje kristalizacija i što utječe na njezinu brzinu,
- koji se polimorfni oblici javljaju,
- kako se mijenja homogenost otopine,
- u kojem trenutku završava mokra granulacija.

Razumijevanje procesa – osnova za suvremeni razvoj procesa i proizvoda

Prilikom razvoja lijeka potrebno je razumjeti kritične značajke kvalitete nužne za željeno djelovanje lijeka. Cilj je razviti lijek s kritičnim značajkama kvalitete unutar zadanih granica tolerancije.

Nakon definiranja kritičnih značajki kvalitete, QbD pristupom pronalazi se funkcijska veza s kritičnim procesnim parametrima (engl. *critical process parameters*, CPP). Nizom eksperimenata razvija se viševeličinski model koji definira kako promjene bitnih procesnih parametara utječu na kritične značajke kvalitete (slika 1). Također se određuju granice prostora dizajna u kojem se dobiva produkt zadovoljavajućih karakteristika. Prostor dizajna opisuje viševeličinski model koji definira radne granice procesa. Kad se definiraju funkcijske veze kritičnih procesnih parametara i kritičnih značajki kvalitete te prostor dizajna, primjenom PAT mjerenja i vođenja procesa moguće je ostvariti traženu kvalitetu i povećati djelotvornost procesa.

PAT mjerenja ključna su za razumijevanje procesa na laboratorijskoj i pilot-razini, a djelomično i u proizvodnji za kvantitativna mjerenja i vođenje procesa. Slika 2 prikazuje područja primjene PAT tehnika.



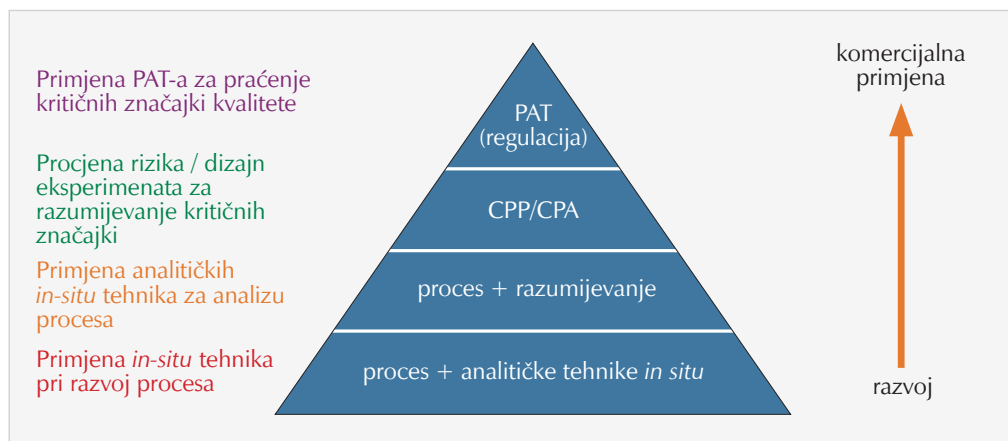
Slika 1 – Primjer određivanja procesnog prostora dizajna²

Primjena specijaliziranih alata

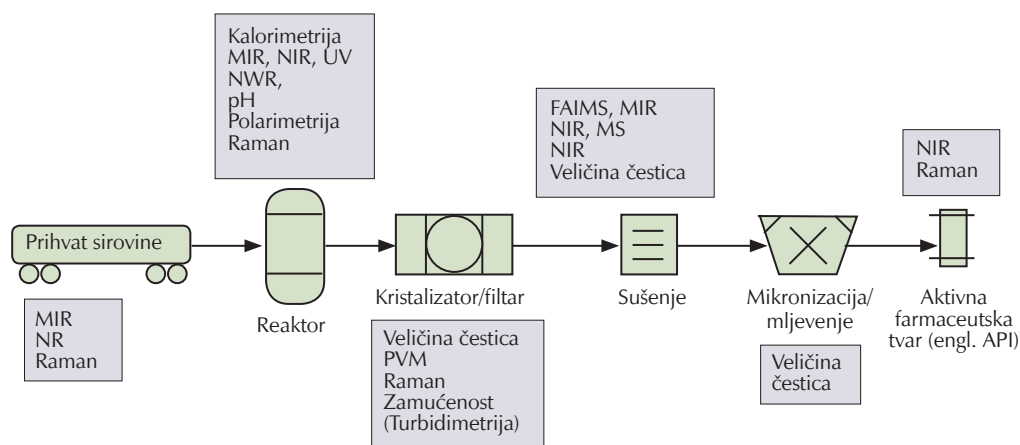
Primjena PAT mjerenja zahtijeva specijalizirane alate. Sustav za mjerenje i vođenje čine:

- analitički instrumenti,
- alati za kemometrijsko modeliranje,
- softver za razvoj PAT metode, obradu podataka i integraciju u sustav,
- softver i algoritmi za vođenje procesa.

Za mjerenje se obično upotrebljavaju napredni analitički instrumenti koji pomoću svjetlosnog spektra kvalitativno i/ili kvantitativno karakteriziraju određeno svojstvo (npr. NIR, FTIR, Raman, masena i UV-Vis, FBRM).



Slika 2 – Primjena PAT tehnologija u razvoju i proizvodnji³



Slika 3 – Tipične tehnike u razvoju i proizvodnji aktivnih farmaceutskih tvari (API)³

Spektrometrijske metode često se primjenjuju za kvalitativnu ili kvantitativnu analizu zbog specifičnih interakcija svjetlosti s pojedinim funkcionalnim skupinama u spojevima sirovina, međuprodukata i produkata. Spektrometar mjeri pomoću sonde uronjene u procesni medij što omogućava mjerenje u stvarnom vremenu i smanjuje mogućnost kontaminacije uzorka.

Izlazni signal spektrometrijskih uređaja je spektralni podatak. Kako bi se iz takvog podatka dobila korisna informacija o pojedinoj značajki, potreban je kemometrijski/kalibracijski model pomoću kojeg se iz spektralnog podatka računaju trenutačne vrijednosti značajki. Nadalje ti podatci dolaze do softvera, odnosno računalne platforme za vođenje procesa, spremanje, manipulaciju, obradu i daljnju analizu podataka.

Primjena PAT-a

Za uspješnu primjenu PAT tehnika potrebno je dobro definirati i analizirati sljedeće:

- *specijalizirani analitički instrument*

PAT instrumenti bitno se razlikuju od standardne mjerne opreme. S obzirom na složenost instrumenata potrebna je dobra edukacija i obuka osoblja za primjenu i održavanje instrumenata.

- *kemometrijski model za određivanje kritičnih značajki kvalitete iz spektralnog podatka*

Razvoj kemometrijskog modela za umjeravanje (kalibraciju) instrumenata sa spektralnim izlaznim podatkom zahtijeva specifična znanja i iskustvo u modeliranju te poznavanje procesa i statističkih metoda. Također je potrebno u obzir uzeti razlike između pojedinih analitičkih uređaja te način na koji prezentiraju izmjerene spektralne podatke. Osim kemometrijskih modela, moguće je razvijati modele procesa koji na temelju dostupnih podataka predviđaju stanje i veličine u procesu.

- *razvoj i primjenu PAT metode*

PAT tehnikama definiran je postupak koji je potrebno provesti za mjerenje, odnosno određivanje kritičnih značajki. Dio procedure može biti i broj mjerenja koja je potrebno provesti, raspon valnih duljina na kojima je potrebno provesti mjerenje te matematičke korekcije podataka. Definira se i vrijeme i učestalost mjerenja što, pak, ovisi o dinamici procesa. Kad se definira tijek, mogu-

će je primijeniti softver koji će automatizirati postupke radi brže provedbe.

- *integraciju sustava*

Za širu primjenu PAT-a provodi se integracija softverskih i hardverskih elemenata. Za preuzimanje spektralnog izlaznog podatka potrebno je sučelje za rad s PAT instrumentom koje omogućuje komunikaciju i upravljanje instrumentom. Osim toga, izmjereni podatak potrebno je povezati s kalibracijskim modelom kako bi se mogle odrediti kritične značajke. Ako je cilj primjena PAT-a za vođenje, podatak o kritičnoj značajki se dostavlja u stvarnom vremenu algoritmu za vođenje procesa koji će izračunati potrebno djelovanje kako bi se sustav doveo ili održao u optimalnom stanju.

- *upravljanje podacima PAT-a*

PAT-om se generira i obrađuje velika količina podataka pa je podatke potrebno sustavno obrađivati. Spektralni podatci, zbog svoje viševeličinske prirode, razlikuju se od standardnih mjernih podataka. Modeli su obuhvaćeni dobrom proizvođačkom praksom (engl. *good manufacturing practice*, GMP), stoga ih je potrebno validirati prije primjene i redovito provjeravati. Kao i modele, i valjanost PAT metoda potrebno je redovito provjeravati.

- *strategiju vođenja procesa*

Izmjerene kritične značajke daju uvid u stanje procesa ili proizvoda. Na temelju te informacije moguće je razviti strategiju vođenja procesa s ciljem održavanja željenog stanja unutar prostora dizajna. Za razvoj strategije vođenja procesa potrebno je analizirati dinamičko vladanje procesa i primijeniti znanja o naprednom vođenju procesa.

- *odobrenje regulatornih agencija*

Nakon razvoja sustava za primjenu PAT metodologije za praćenje kvalitete i vođenje u realnim proizvodnim procesima potrebno je dobiti odobrenje regulatornih agencija.

Dosadašnja iskustva i najbolja praksa

PAT tehnike primijenjene su na većem broju sustava, posebno u velikim farmaceutskim tvrtkama koje taj razvoj mogu lakše financirati. Razvojem tehnologije i povećanjem proizvodnje instrumenti su postali dostupniji, što omogućava širenje PAT-a među manjim korisnicima.

Zbog složenosti preporučuje se pristup koji u obzir uzima sve pojedine segmente. U slučaju problema u bilo kojem od segmenata javit će se poteškoće u funkcioniranju sustava. Iz tog se razloga kod PAT tehnika preporučuje slijediti iskustvena pravila:

- *pristup PAT-u kao strateškom cilju*

Za primjenu PAT-a potrebno je značajno vrijeme, resursi i znanje uz podršku posloводства.

- *predvidjeti sredstva i ispitivati opravdanost ulaganja*

S obzirom na veličinu ulaganja potrebno je predvidjeti sredstva (osoblje, obrazovanje, instrumente, softvere, podršku, računalnu opremu) potrebna za ostvarivanje ciljeva. S druge strane, ulaganje se opravdava sljedećim pokazateljima: porastom kvalitete (smanjenje troškova i/ili porast zarade), reduciranjem vremena za plasiranje proizvoda na tržište, kraćim trajanjem pojedinih procesa u proizvodnom lancu, smanjenjem troškova rada (laboratorijske analize, tehničari) i uštedom energije.

- *unaprijed planirati strukturu sustava*

Zbog složenosti sustava potrebno je osmisliti arhitekturu sustava prije primjene. Arhitektura sustava obuhvaća instrumente, softver za modeliranje, sistematizaciju baze podataka, vođenje procesa te integraciju komponenti.

- *multidisciplinarni pristup sa stručnjacima iz različitih područja*

Primjena PAT-a zahtijeva multidisciplinarni pristup kroz suradnju eksperata za razvoj procesa, proizvodnje, softvera, kvalitete i regulatornih okvira.

- *primjena i razvoj vještina potrebnih za rješavanje specifičnih problema*

Konačni rezultat trebao bi biti manja potreba za radom. Međutim za ostvarenje tog cilja potrebno je uložiti određenu količinu rada na specifičnim područjima koja tradicionalno nisu toliko zastupljena u farmaceutskoj industriji (održavanje PAT instrumentata, razvoj modela i strategije za vođenje procesa, softverska podrška i upravljanje podatcima).

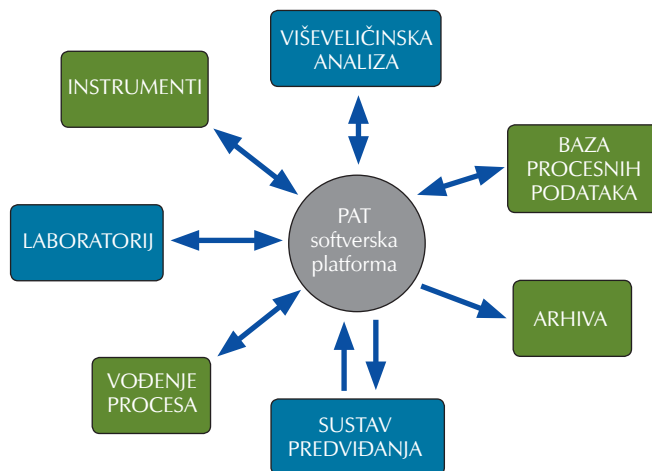
- *napraviti plan rada i razvoja*

Za uspješnu provedbu potrebno je razraditi plan razvoja i rada, koji treba striktno slijediti. Plan čini podjela projekta na faze, raspodjelu poslova i planiranje primjene PAT-a u proizvodnji.

Zaključno

PAT tehnike korisne su za kvalitetu i uštede u proizvodnji farmaceutskih proizvoda. Velik broj znanstvenih radova prikazuju uspješnu primjenu i ostvarene koristi. FDA i ostale regulatorne agencije potiču prihvaćanje i primjenu novih naprednih tehnologija za praćenje i vođenje procesa. Moguće prepreke prihvaćanju PAT metoda su:

- strukturni ustroj organizacija koje ih trebaju primjenjivati,
- poslovni rizik – potreba za većim ulaganjem u razvoj,
- nedostatak kratkoročnih rezultata,
- potreba za validiranjem novih metoda kod regulatornih agencija.



Slika 4 – Integracija PAT sustava s podatcima⁴

Metode se najčešće primjenjuju za razvoj, razumijevanje i optimizaciju novih procesa i proizvoda. Slijedi primjena u proizvodnji gdje se kontinuiranim praćenjem kvalitete može pravodobno djelovati kako bi se održavali uvjeti koji donose proizvode željene kvalitete.

Tijekom analize rizika procesa potrebno je identificirati visokorizične elemente te, ako je moguće, primijeniti PAT metode za vođenje procesa. Pored svega, otvara se perspektiva postupnog prijelaza iz šaržnog u kontinuirani način proizvodnje.

Literatura

1. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070305.pdf> (pristup 9. 5. 2018.).
2. M. R. Owen, C. Luscombe, L. W. Lai, S. Godbert, D. L. Crookes, D. Emiabata-Smith, Efficiency by Design: Optimisation in Process Research, Org. Process Res. Dev. 5 (2001) 308–323, doi: <https://doi.org/10.1021/op000024q>.
3. <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/115453-Process-Analytical-Technology-PAT-in-Pharmaceutical-Development/> (pristup 23. 9. 2018.).
4. <https://www.isa.org/intech/20151202/> (pristup 25. 9. 2018.).
5. <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/an-introduction-to-process-analytical-technology-0001> (pristup 24. 9. 2018.).
6. L. L. Simon, H. Pataki, G. Marosi et al., Assessment of Recent Process Analytical Technology (PAT) Trends: A Multiauthor Review, Org. Process Res. Dev. 19 (2015) 3–62, doi: <https://doi.org/10.1021/op500261y>.
7. L. X. Yu, R. A. Lionberger, A. S. Raw, R. D'Costa, H. Wu, A. S. Hussain, Application of process analytical technology to crystallization process, Adv. Drug Del. Rev. 56 (2004) 349–369, doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.012>.