

Samenvatting

Het doel van farmaceutische ontwikkeling is een kwaliteitsvolle formule en bijhorend productieproces te ontwikkelen die consistent geneesmiddelen produceert met de beoogde prestaties. Daarvoor is er een systematische aanpak nodig om voldoende kennis te vergaren over de fysische eigenschappen van het actief bestanddeel (API) en geselecteerde hulpstoffen, en hun effect op de kwaliteit van het finaal product. Door de materiaaleigenschappen systematisch te loggen, met behulp van een veelzijdig en gestandaardiseerd karakterisatie-protocol, ontstaat een multivariate database die gebruikt kan worden tijdens het ontwikkelingsproces van nieuwe geneesmiddelen. Het opzetten van een dergelijke database kan de eerste stap zijn naar de identificatie van kritieke poeder-eigenschappen bij elke stap van het productieproces. Dit maakt het mogelijk om de materiaal- en tijdverslindende poeder-karakterisatie te beperken tot een subset van informatieve technieken die passen bij het relevante product en proces. Het definiëren van geprefereerde API eigenschappen kan zelfs worden gebruikt om het kristallisatieproces en partikelgrootte te sturen in de gewenste richting, terwijl het begrijpen van eigenschappen van de hulpstoffen zal helpen om een formulatie meer efficiënt te ontwikkelen. Aangezien er slechts een beperkte hoeveelheid API beschikbaar is tijdens het geneesmiddelenonderzoek, is het belangrijkste doel van dit type database om de eigenschappen van farmaceutische grondstoffen (APIs en hulpstoffen) te koppelen aan hun prestaties en gedrag bij elke stap van het productieproces om zo voorspellende modellen op te stellen en simulaties te maken van het proces en kwaliteit van het finaal geneesmiddel.

De achtergrondinformatie en algemene doelen van deze thesis werden besproken in **Hoofdstuk 1** en **Hoofdstuk 2**, met een focus op directe compressie (DC) als de geprefereerde manier om tabletten te produceren. Het werd benadrukt dat de tijdige ontwikkeling van robuuste tableteringsprocessen nog steeds een uitdaging is vanwege een onvolledig mechanistisch begrip van het proces, fundamenteel begrip van de invloed van grondstof-eigenschappen op het finaal product en beperkt gebruik van geavanceerde proces simulaties. Het experimenteel bepalen van de effecten van de betrokken proces- en formulatie-parameters en het daarna optimaliseren van deze stappen is arbeidsintensief, duur en tijdrovend. Daarom kan het onderzoeken van de mogelijkheid van databeheer en proces modellering met behulp van multivariate data-analyse (MVA) en numerieke simulaties van het compactie-proces op basis van “*finite element analysis*” (FEA) een waardevolle en efficiënte aanvulling zijn op het huidige ontwikkelingsproces van geneesmiddelen.

In **Hoofdstuk 3** werd een set van 55 grondstoffen/poeders, zowel APIs als hulpstoffen, gekarakteriseerd door gebruik te maken van meer dan 20 verschillende technieken. Deze technieken kwantificeren deeltjesgrootte en -vorm, poeder dichtheid, vochtgehalte, vloeieigenschappen, compressibiliteit, doorlaatbaarheid voor lucht, poeder oppervlakte en elektrische lading. Later (**Hoofdstuk 5**) werden mechanische eigenschappen toegevoegd zoals plasticiteit, elasticiteit en broosheid via compactie-testen. Principale component analyse (PCA) werd vervolgens toegepast om correlaties tussen grondstoffen en hun materiaaleigenschappen te verklaren. PCA onthulde overeenkomsten en verschillen tussen de bestudeerde grondstoffen gebaseerd op variaties in hun materiaaleigenschappen. Het model bleek een nuttig middel om correlaties te identificeren, alsook niet relevante descriptoren en karakterisatie methodes.

De variabiliteit tussen alle materialen van de dataset kon worden teruggebracht tot een 4-principaal component (PC) model. Cohesie, compressibiliteit, vloeï, fluïdisatie, deeltjesgrootte en -vorm, permeabiliteit, porositeit, poeder reologie, schuifspanning, poeder oppervlak, dichtheid en opname van water werden geïdentificeerd als kritische materiaaleigenschappen voor deze groep van poeders.

Aangezien het toepassen van MVA op een grote dataset met diverse materialen uitdagend kan zijn, werd er ook een methodologie voorgesteld om het modeleren en verbeteren van de PCA analyse te standaardiseren.

Farmaceutische formules en poedermengsels werden samengesteld in **Hoofdstuk 4** gebaseerd op de analyse van de grondstoffen. Deze mengsels bevatten verschillende APIs en hulpstoffen zodat de variabiliteit in grondstoffen zo goed mogelijk werd gecapteerd zoals bepaald via de score spreidingsdiagrammen van het PCA model. De concentratie aan disintegrant, glijmiddel en lubrifieermiddel werd constant gehouden in de geselecteerde formules. Bulk-eigenschappen van de formulatie-mengsels werden gekarakteriseerd met een minimaal aantal relevante technieken die werd afgeleid uit het PCA model van de grondstoffen. Deze karakterisatie methodes (ring shear test, compressibiliteit, bulk en tapped densiteit, helium pycnometrie, verlies aan vochtgehalte en luchtdoorlaatbaarheid) werden geïdentificeerd op basis van de descriptoren met een maximaal, positief of negatief, effect op elke PC van het grondstof PCA model. De selectie van relevante karakterisatie-methodes werd gevalideerd en bleek voldoende accuraat om verschillen en overeenkomsten tussen poeders te identificeren. Verder werd deze aanpak uitgebreid om poedermengsels (formulaties) te karakteriseren en werd op basis van deze data een additioneel PCA model gemaakt, waar de PCs gelijkaardig bleken aan deze van het grondstof-model. De variabiliteit tussen de mengsels kan worden uitgelegd aan de hand van een 3-PC model waar vloeieigenschappen, densiteit van het poedermengsel en vochtgehalte de overkoepelende eigenschappen waren. Via deze aanpak kan het model tot 70% van de totaal mogelijke variatie in poeder-eigenschappen tussen mengsels detecteren. Deze methode beperkt de hoeveelheid materiaal die nodig is om poeder-eigenschappen van grondstoffen en mengsels in kaart te brengen en bespaart tijd door enkel relevante karakterisatie-technieken toe te passen.

In **Hoofdstuk 5**, werden de hierboven vermelde formulaties gecompriemd op een compactiesimulator, die een productie pers nabootst, op verschillende proces condities via een experimenteel design methode. De grondstof-eigenschappen en verhoudingen in de mengsels werden vervolgens gecorreleerd met de procescondities en resulterende tablet kwaliteitseigenschappen door een T-vormige *partial least squares* (T-PLS) model toe te passen.

Deze aanpak draagt bij tot het beter begrijpen van het DC proces. Gebruik makend van dit platform is het mogelijk om te bepalen welke invloed de formulatie en proces parameters hebben op de kwaliteit van tabletten bij een DC proces. Dit predictief tablet platform (PreTaP) kan dienen ter ondersteuning van het ontwikkelingsproces voor geneesmiddelen op basis nieuwe APIs, een geschikte formule te voorspellen en het compactie proces te optimaliseren aan de hand van een minimaal aantal relevante karakterisatie methodes en compactie-eigenschappen. Het PreTaP model biedt dus een unieke methode om alle parameters (poeder-eigenschappen, samenstelling van formule, proces parameters en finaal product) tegelijk in beschouwing te nemen. Een toegepaste studie toonde aan dat een optimale formule en geschikte proces parameters konden worden geïdentificeerd met goede accuraatheid. Een ontwikkelingsstudie is hiermee nog steeds niet volledig onnodig gemaakt, maar kan met ondersteuning van dit type model wel sneller uitgevoerd worden.

Het doel van **Hoofdstuk 6** was het evalueren van de toepasbaarheid van FEA simulaties om op een accurate manier compactie-eigenschappen van farmaceutische poeders/mengsels en mogelijke tablet defecten te voorspellen. FEA werd gebruikt om de stress en relatieve dichtheid binnenin tabletten te voorspellen, welke vervolgens vergeleken werden met hoge-resolutie X-Ray gecomputerde tomografie (XR μ CT) scans, waarvoor een nieuwe manier van beeldanalyse werd gebruikt om de porositeitsdistributie in tabletten te visualiseren. Voor grondstoffen, met verschillende compactie-eigenschappen, werden de FEA simulaties kwalitatief vergeleken met de XR μ CT scans waar slechts kleine verschillen waargenomen werden. Mogelijke verklaringen voor deze verschillen tussen observaties en simulaties konden gelinkt worden aan een verschil in frictie tussen de experimenten en simulaties, een "tijds-effect" (door tablet-relaxatie) tussen de productie van de tabletten en XR μ CT scans, en een *cone-beam* artefact in de XR μ CT data. Niettemin bleken de experimentele observaties goed overeen te komen met de FEA simulaties. Dit werd verder geïllustreerd door een goede kwantitatieve predictie van de totale tablet porositeit voor een formule/mengsel die gecomprimeerd werd bij 3 verschillende drukken. FEA simulaties werden gebruikt om de visuele tablet-kwaliteit voor 3 farmaceutische mengsels en processen te voorspellen. De simulaties konden regio's met hoge stress en relaxatie identificeren, welke een potentieel hoog risico hebben om tablet-defecten te vertonen, wat ook gezien werd

in de dichtheits-distributie. Het visualiseren van het compactie-proces liet toe om zowel een goed proces als mogelijke defecten zoals *capping* en *chipping* te voorspellen.

Hoofdstuk 7 geeft weer hoe dit onderzoek kadert in een bredere internationale context vanuit een economisch en sociaal standpunt, en hoe er verder kan gebouwd worden op dit onderzoek om toekomstige ontwikkelingen en onderzoeksprogramma's te ondersteunen.

Deze thesis draagt bij tot het beter begrijpen van de impact van poeder-eigenschappen en proces parameters op formulaties, productieprocessen en de finale kwaliteit van tabletten die werden geproduceerd via DC. Het toepassen van deze kennis en methodologie kan de consumptie van duur API tijdens de ontwikkelingsfase verminderen. Het PreTaP platform, die het gebruik van MVA en FEA modellen combineert, kan geïmplementeerd worden voor toekomstige ontwikkelingsprogramma's van nieuwe farmaceutische formulaties voor DC en het optimaliseren van het productie proces in minimale tijd.