



**SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO**  
SEKCIJA FARMACEVTSKIH TEHNOLOGOV

**34. simpozij Sekcije farmaceutskih tehnologov pri SFD**

**13. 6. 2024**

**PODATKOVNA ANALITIKA V  
FARMACEVTSKI TEHNOLOGIJI**

**ZBORNİK PREDAVANJ**

Poslovna stavba, sedež družb Novartis d. o. o. in Lek d. d.

Verovškova 57, Ljubljana

**Strokovno-organizacijski odbor simpozija:**

dr. Natalija Škrbina Zajc – predsednica, e-naslov: natalija.skrbina-zajc@krka.biz

dr. Zrinka Abramović

dr. Zoran Lavrič

**e-Zbornik 34. simpozija Sekcije farmacevtskih tehnologov pri SFD**

PODATKOVNA ANALITIKA V FARMACEVTSKI TEHNOLOGIJI, 2024

Za interno uporabo!

Odgovorna urednica: dr. Natalija Škrbina Zajc, mag. farm.

Tehnična urednica: dr. Andrijana Tivadar, mag. farm.

Dostop: [www.sfd.si](http://www.sfd.si)

Založnik:

SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO

Dunajska cesta 184 A, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA

tel.: +386 1 569 26 01

e-naslov: [info@sfd.si](mailto:info@sfd.si), [www.sfd.si](http://www.sfd.si)

# ZBORNİK 34. SIMPOZIJA SEKCIJE FARMACEVTSKIH TEHNOLOGOV

Ljubljana, 13. junij 2024

## KAZALO

KAZALO	3
Zahvala sponzorjem	4
PROGRAM SIMPOZIJA	5
Simon Dobrišek: Umetna inteligenca in možnost uporabe v farmacevtski tehnologiji	7
Dejan Tomaževič: Vizualna kontrola kakovosti tablet in kapsul	23
Grega Hudovornik: Obvladovanje podatkov v farmacevtskem razvoju	37
Blaž Grilc: Kemometrična analiza spektrov in slik bukalnih filmov v orodju Orange	46
Matjaž Bončina: Napovedovanje dolgoročne stabilnosti bioloških zdravil	62
Veronika Debevec, Matej Horvat: Eksperimentalni prostor – teorija in praksa	71
Sandi Svetič: Vpogled v proces vrtninoslojnega granuliranja z metodo glavnih component	83
Nemanja Aničič: Semi empirično modeliranje na primeru mokrega mletja	103
Matej Horvat: Avtomatska integracija kromatogramov platformskih analitskih metod	108

# ZAHVALA

*Simpozij so podprli:*





## PROGRAM SIMPOZIJA

34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov pri SFD

### PODATKOVNA ANALITIKA V FARMACEVTSKI TEHNOLOGIJI

četrtek, 13. junij. 2024	
Poslovna stavba, sedež družb Novartis d.o.o. in Lek d.d., Verovškova 57, Ljubljana	
8.00 – 8.50	Prihod in registracija udeležencev simpozija
9.00 – 9.15	Uvodni pozdrav
	Pozdrav predstavnikov Leka in Novartisa
<b>Dopoldanska sekcija</b>	
<i>Moderatorja: Zrinka Abramović, Zoran Lavrič</i>	
9.15 – 10.00	<u>Simon Dobrišek</u> <b>Umetna inteligenca in možnost uporabe v farmacevtski tehnologiji</b> <i>Univerza v Ljubljani – Fakulteta za elektrotehniko</i>
10.05 – 10.45	<u>Dejan Tomažević</u> <b>Vizualna kontrola kakovosti tablet in kapsul</b> <i>Sensum d.o.o.</i>
10.50 – 11.15	Odmor
11.15 – 11.45	<u>Grega Hudovornik</u> <b>Obvladovanje podatkov v farmacevtskem razvoju</b> <i>Krka, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto</i>
11.50 – 12.20	<u>Blaž Grilc</u> <b>Kemometrična analiza spektrov in slik bukalnih filmov v orodju Orange</b> <i>Univerza v Ljubljani – Fakulteta za farmacijo</i>
12.25 – 12.55	<u>Matjaž Bončina</u> <b>Napovedovanje dolgoročne stabilnosti bioloških zdravil</b> <i>Novartis d.o.o.</i>

13.00 – 14.00	Kosilo
<b>Popoldanska sekcija</b>	
<i>Moderatorja: Natalija Škrbina Zajc, Miha Homar</i>	
14.00 – 14.25	<u>Veronika Debevec<sup>1</sup>, Matej Horvat<sup>2</sup></u> <b>Eksperimentalni prostor – teorija in praksa</b> <i><sup>1</sup>Novartis d.o.o., <sup>2</sup>Lek d.d., Ljubljana</i>
14.30 – 14.50	<u>Sandi Svetič</u> <b>Vpogled v proces vrtninoslojnega granuliranja z metodo glavnih komponent</b> <i>Krka, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto</i>
14.55 – 15.15	<u>Nemanja Aničić</u> <b>Semi empirično modeliranje na primeru mokrega mletja</b> <i>Lek d.d., Ljubljana</i>
15.20 – 15.35	<u>Matej Horvat</u> <b>Avtomatska integracija kromatogramov platformskih analitskih metod</b> <i>Lek d.d., Ljubljana</i>
15.40 – 16.00	Diskusija in sklep simpozija

**Simon Dobrišek**

**Umetna inteligenca in možnost uporabe v farmacevtski tehnologiji**

**Univerza v Ljubljani – Fakulteta za elektrotehniko**



  
SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO  
SEKCIJA FARMACEVTSKIH TEHNOLOGOV

34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov

## Umetna inteligenca in možnost uporabe v farmacevtski tehnologiji

izr. prof. dr. Simon Dobrišek  
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko  
Laboratorij za strojno inteligenco  
[simon.dobrisek@fe.uni-lj.si](mailto:simon.dobrisek@fe.uni-lj.si)

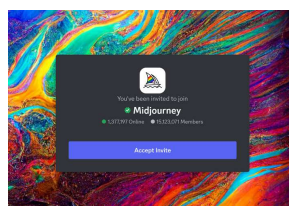
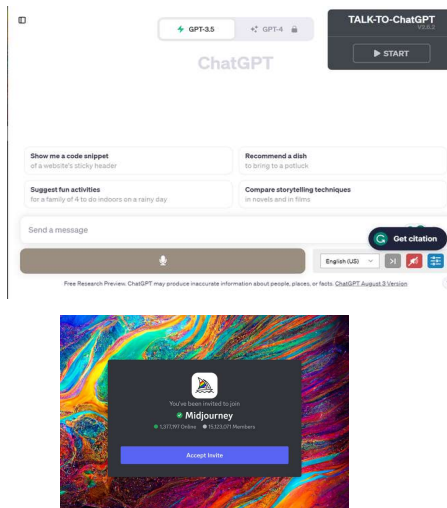
34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

### Teme

- Kaj sploh je umetna inteligenca?
- Biometrična umetna inteligenca
- Umetna inteligenca v farmaciji
- Etična vprašanja razvoja umetne inteligence



## Pametne aplikacije in pametne naprave



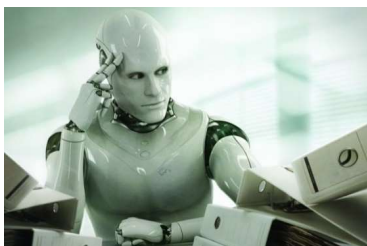
34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Pametna okolja, mesta, hiše, ceste, vozila



## Zakaj so vse te tehnologije **pametne**?

Ker izkazujejo **inteligentno vedenje**, saj so avtonomne, zapletene, prilagodljive, komunikativne, ...



... in/ali ...



... ker vedo več o nas kot vemo mi o njih?

34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

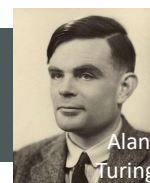
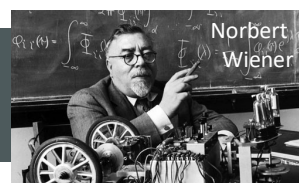
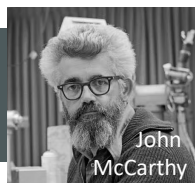
## Kako prepoznamo **inteligentno vedenje**?

- Inteligentno vedenje vključuje:
  - **učenje** in razumevanje iz izkušenj,
  - **sklepanje** za reševanje problemov in pridobivanje skritega znanja,
  - **prilagodljivost** pri uporabo znanja v novih okoliščinah,
  - **komunikacijo** z drugimi in razumevanja jezikov,
  - ...





## Pionirji kibernetike in umetne inteligence



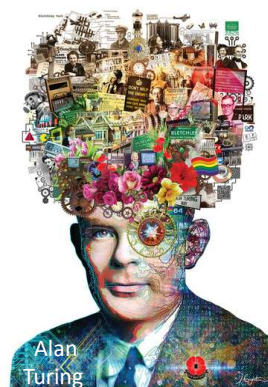
34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Cilji razvoja umetne inteligence

- Razvoj **umetnih inteligentnih sistemov**, ki ...

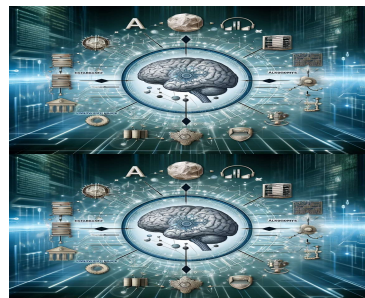
	človeku podobno	racionalno
<b>mislijo</b>	Kognitivna znanost	Raziskave principov umovanja
<b>delujejo</b>	Turingov pristop	Razvoj racionalnega agenta

- Kognitivno znanost** zanima predvsem razumevanje in razvoj sistema, ki **misli kot človek**.
- Pristop s **Turingovim preizkusom** se posveča razvoju sistema, ki vsaj navzven **deluje kot človek**.
- Tehnološki razvoj umetne inteligence** pa se v glavnem posveča razvoju sistemov, ki **mislijo in/ali delujejo racionalno**.



## Kaj moramo razumeti pri razvoju umetne inteligence?

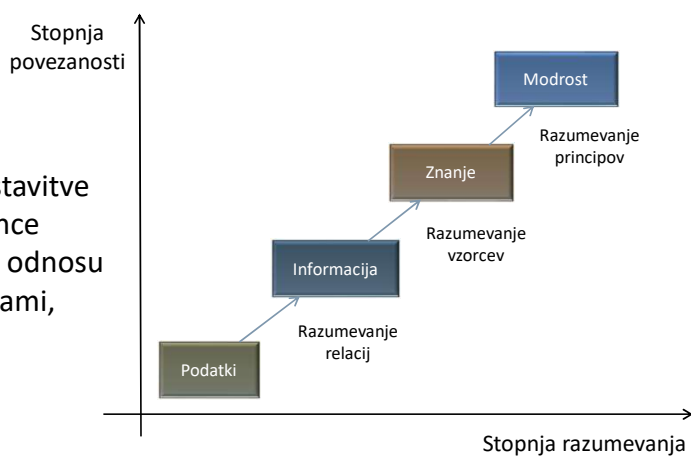
- Kako se znanje pridobi, predstavi in shrani.
- Kako se ustvari in nauči inteligentno delovanje.
- Kako se senzorske signale pretvori v podatke in simbole.
- Kako se upravlja s podatki in simboli za logično sklepanje o preteklosti in prihodnosti.
- Kako se komunicira in razume jezik za sporazumevanje.



34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Hierarhični model predstavitve znanja

- Hierarhični model predstavitve znanja umetne inteligence temelji na hierarhičnem odnosu med podatki, informacijami, znanjem in modrostjo.





## Primer razvoja znanja

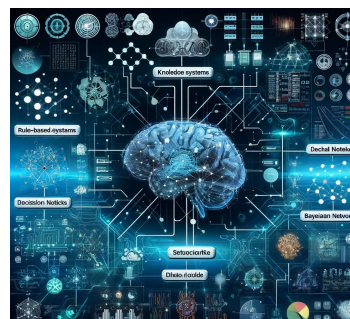
- **Podatki** so neka nepovezana dejstva.
  - **Informacija** se pojavi z razumevanjem in povezovanjem dejstev. Podaja odgovore na vprašanja, „*kdo*“, „*kaj*“, „*kje*“ in „*kdaj*“.
  - **Znanje** se pojavi, ko se ugotovi in razume relacije med vzorci. Podaja odgovore na vprašanje, „*kako*“.
  - **Modrost** je vrh razumevanja, ki razkriva načela, ki opisujejo vzorcev. Podaja odgovore na vprašanje, „*zakaj*“.
- Na primer: *Dežuje.*
  - Na primer: *Temperatura se je znižala za 10 stopinj in potem je pričelo deževati*
  - Na primer: *Če je vlažnost zraka visoka in se temperatura znatno zniža, se v zraku kondenzirajo kapljice vode, zato prične deževati.*
  - Na primer: *Obstajajo medsebojni vplivi med vlažnostjo, hlapenjem, zračnimi tokovi in spremembami temperature.*

34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Modeliranje vgrajenega znanja

V umetno inteligentnih sistemih se vgrajeno znanje modelira na različne načine:

- Logična pravila in ekspertni sistemi.
- Ontologije in semantična (pomenska) omrežja.
- Relacijske baze podatkov in znanje v obliki tabel.
- Učenje (modeliranje) iz podatkov (strojno učenje).
- Generativni podatkovni modeli.
- Naravni jezik in besedilno rudarjenje.



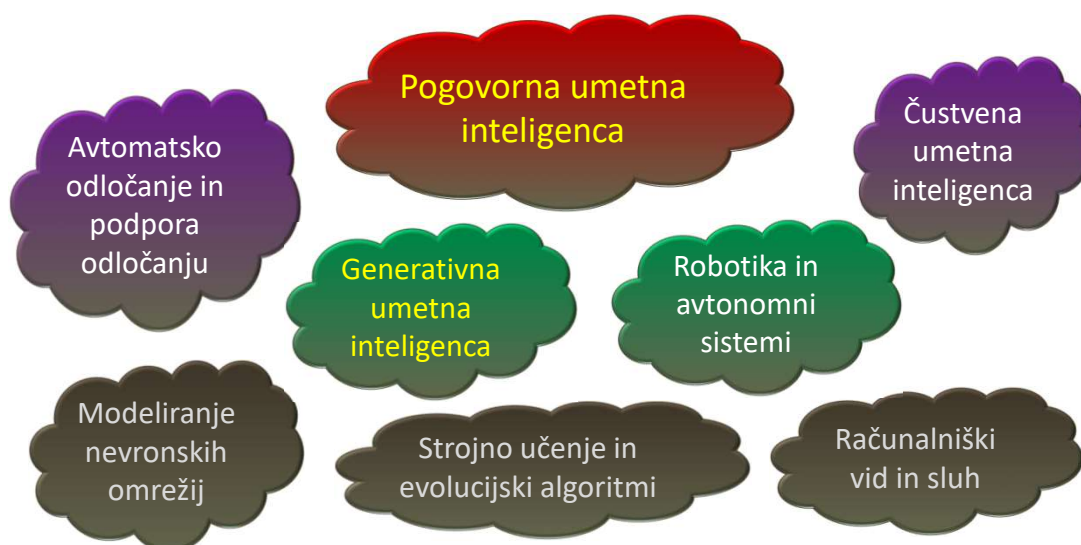
## Strojno učenje

- Strojno učenje avtomatizira delovni proces, ki ga tradicionalno izvajajo **inženirji znanja**, s čimer omogoča hitrejšo, natančnejšo in bolj prilagodljive sisteme.
- Kljub temu pa človeški strokovnjaki ostajajo pomembni za nadzor, interpretacijo rezultatov in zagotavljanje etičnega in odgovornega razvoja umetnih inteligentnih sistemov.



34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Področja in tehnologije umetne inteligence



## Generativna umetna inteligenca

- Razvoj generativnih računalniških modelov za umetno tvorjenje smiselnih besedil, slik, zvoka in drugih medijskih vsebin ter različnih podatkov.
- Generativni modeli s strojnim učenjem odkrivajo vzorce, relacije in strukture v učnih podatkih in potem tvorijo umetne podatke s podobnimi značilnostmi.
- Generativna umetna inteligenca bi lahko **pomagala pri ustvarjanju zdravil**, prilagojenih pacientom na podlagi njihovih genetskih in zdravstvenih podatkov.



34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

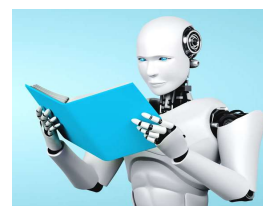
## Mejniki razvoja umetne inteligence

- 1997: IBM Deep Blue šahovski program premaga svetovnega prvaka Gary Kasparova.
- 2005: Avtonomni avtomobil Univerze Stanford prevozi 212 kilometrov do cilja po puščavskih cestah
- 2011: Računalniški program IBM Watson premaga ljudi na kvizu Jeopardy.
- 2018: Googlov asistent izvede telefonsko rezervacijo pri frizerju.
- 2022: Zagon pogovornega agenta ChatGPT.



## Kaj je umetna neumnost?

- Že Alan Turing je ocenil, da je umetni inteligenci za bolj človeško vedenje potrebno dodati tudi vsaj nekaj **umetne neumnosti**.
- S tem bi se simuliralo človekovo pomanjkljivo znanje zaradi njegovega **omejenega uma** in impulzivno odločanje zaradi **omejenega časa**.
- Izpostavljene so predvsem človeku naravne napake pri zahtevnejših aritmetičnih in logičnih računskih operacijah.
- Vprašanje pa je, pri katerih dejavnostih bi si želeli, **da se umetna inteligenca vede čim bolj človeško?**



34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Orodja za razvoj umetno inteligentnih sistemov



Google AI



OpenAI

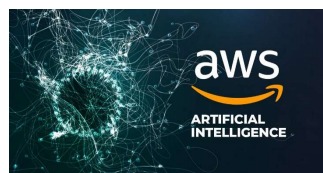


IBM Watson

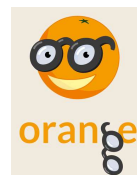


Microsoft

chatfuel AI



aws  
ARTIFICIAL  
INTELLIGENCE



orange



WEKA

The workbench for machine learning



TensorFlow



K Keras



PyTorch



rapidminer

## Biometrična umetna inteligenca

- Biometrična umetna inteligenca se uporablja za razpoznavanje, analizo in tvorjenje biometričnih podatkov za različne namene, kot so:
  - **Varnostni sistemi:** Uporaba v varnostnih sistemih za dostop do zgradb, naprav in informacijskih sistemov.
  - **Pravo in forenzika:** Uporablja se za razpoznavanje osumljencev in žrtev v preiskavah.
  - **Zdravstvo:** Uporablja se za razpoznavanje pacientov in spremljanje njihovega zdravstvenega stanja.
  - **Osebnе naprave:** Pametni telefoni in druge naprave uporabljajo biometrično umetno inteligenca za odklepanje in zaščito podatkov.

34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Biometrična generativna umetna inteligenca

- Biometrična generativna umetna inteligenca združuje napredne analize biometričnih značilnosti za ustvarjanje novih biometričnih podatkov, kar odpira nove možnosti v varnosti, zdravstvu in prilagojenih uporabniških storitvah.
- S to tehnologijo se lahko ustvari sintetične biometrične podatke za testiranje in izboljšanje varnostnih sistemov, kar pomaga pri prepoznavanju ponaredkov in povečanju robustnosti sistemov za preverjanje pristnosti.
- S to tehnologijo se tvori možne slike obrazov na podlagi delnih biometričnih podatkov in opisov, kar pomaga pri identifikaciji posameznikov v preiskavah.
- Uporablja se lahko za ustvarjanje sintetičnih biometričnih podatkov za raziskave in razvoj, kjer je dostop do realnih podatkov omejen zaradi zasebnosti.



## Biometrična generativna umetna inteligenca

- Razvoj umetnega inteligentnega fotorobota za oblikovanje slik obrazov ljudi na osnovi njihovih opisov.
- Napovedovanje možnega izgleda obrazov ljudi po izvajanju terapevtskih in zdravstvenih ukrepov.
- Razvoj biometričnih generativnih modelov za oblikovanje možnih slik obrazov otrok iz slik obrazov staršev.



Originalna slika! Obokane obrvi! Svetli lasje! Velik nos!



Oče Mama Resnični otrok Umetni otrok

34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Odkrivanje globokih biometričnih ponaredkov

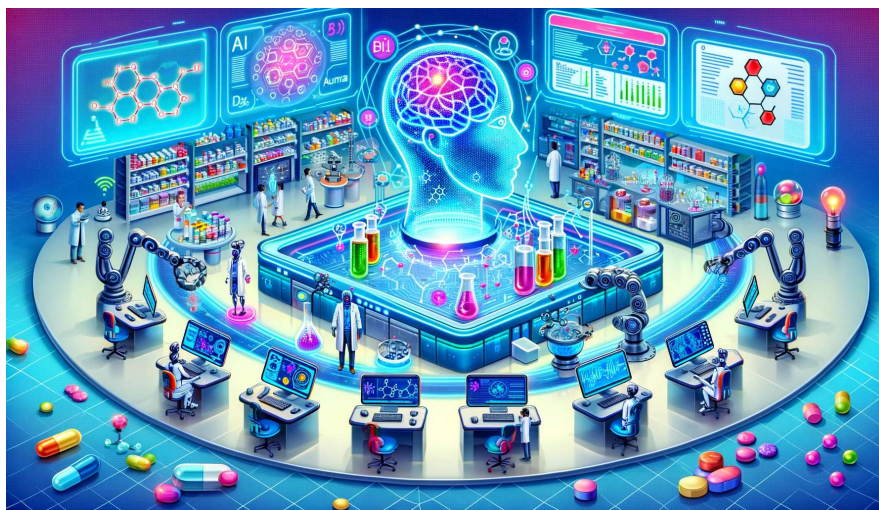
- Razvoj tehnologij za odkrivanje globokih biometričnih ponaredkov se osredotoča na prepoznavanje manipuliranih ali ponarejenih slik in videoposnetkov obrazov ljudi, ki so ustvarjeni z uporabo naprednih tehnologij biometrične generativne umetne inteligence.

Resnični obrazi

Globoki ponaredki slik obrazov



## Umetna inteligenca v farmaciji



34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Umetna inteligenca v farmaciji

- Odkrivanje novih zdravil z analizo velikih količin bioloških in kemijskih podatkov z metodami strojnega učenja.
- Nadaljnja optimizacija sestavin zdravil za izboljšanje učinkovitosti in zmanjšanje stranskih učinkov.
- Prilagajanje terapij posameznikom na podlagi njihovih genskih in zdravstvenih podatkov.
- Pospeševanje kliničnih študij s pametno rekrutacijo pacientov in napovedovanjem izidov zdravljenja.
- Nadaljnje izboljšanje nadzora kakovosti v proizvodnji ter optimizacijo oskrbovalne verige z napovedovanjem povpraševanja in upravljanjem z zalogami.

## Umetna inteligenca v farmaciji

- Metode umetne inteligence naj bi bile učinkovito uporabljene pri hitrem odkrivanju zdravilnih spojin za COVID-19.  
<https://www.alcf.anl.gov/news/ai-driven-initiative-s-hastening-discovery-drugs-treat-covid-19>
- S temi metodami naj bi identificirali zdravilo za revmatoidni artritis kot obetavno zdravljenje za COVID-19.
- Uporabljeni naj bi bili generativni modeli za identifikacijo 100 obetavnih molekul proti SARS-CoV-2. Ta pristop je vključeval hitre kemijske simulacije in modeliranje.  
<https://pharmaphorum.com/views-analysis-digital/how-ai-is-fighting-covid-19-the-companies-using-intelligent-tech-to-find-new-drugs>

34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Umetna inteligenca v farmaciji

- Umetna inteligenca zagotovo lahko odlično obvladuje izjemno obsežne množice podatkov in postreže z alternativnimi idejami.
- Vendar pa je farmacija zelo regulirano področje, zato mora biti celotni proces dobro ponovljiv in razločljiv.

*prof. dr. France Vrečer, mag. farm.*

DELO

PREMIUM | ZNANOTEH

### Nadzora nad razvojem zdravil ne smemo prepustiti strojem

Naša naloga je, da svoje strokovno znanje posredujemo javnosti in jo vzgajamo na področjih preventive, sodobne terapije in uporabe cepiv, pravi Franc Vrečer.



Galerija



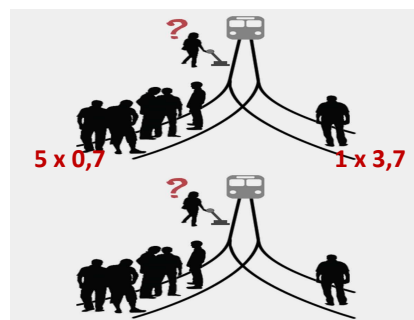
## Etika umetne inteligence

- V različnih študijah je bilo opredeljenih na desetine **etičnih vprašanj**, ki jih odpira razvoj umetnih inteligentnih sistemov, kot so:
  - **pomanjkanje zasebnosti** in možnost **zlorabe osebnih podatkov**,
  - **pristranskost in diskriminacija** pri odločitvah,
  - razvrednotenje in **neupoštevanje človeških odločitev**,
  - **zmanjšanje stikov med ljudmi**,
  - možnost **nasilne in vojaške uporabe**,
  - **kršitev temeljnih človekovih pravic** v dobavnih verigah, ...
- Opredeljena etična vprašanja so v glavnem intuitivna, saj ni pri vseh podanih povsem **razumljivih pojasnil**, zakaj so etično tako pomembna.

34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Kvantizacija in digitalizacija etičnih vrednot

- Etične vrednote se lahko do neke mere tudi **digitalizira**.
- Posameznim možnim hotenjem, ravnanjem in odločitvam ljudje pripisujemo **višjo ali nižjo težo**.
- To je razvidno tudi iz zgleda etičnih dilem pri odločanju o dejanju, ki lahko **spremeni potek in žrtve tramvajske nesreče**.
- Etično odločanje se tako lahko opredeli tudi kot **računsko operacijo**.



## Relevantne regulacije na EU ravni

- Splošna uredba o varstvu podatkov
- Bela knjiga o umetni inteligenci
- Predlog Uredbe EU za umetno inteligenco
- Usklajen načrt EU za umetno inteligenco



34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov - 13. junij 2024

## Razprava



**Dejan Tomažević**  
**Vizualna kontrola kakovosti tablet in kapsul**  
**Sensum d.o.o.**

# Vizualna kontrola kakovosti tablet in kapsul



**SENSUM**  
SHAPING QUALITY

**doc. dr. Dejan Tomaževič**  
dejan.tomazevic@sensum.eu

Sensum d.o.o.

Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani



Computer  
Vision  
Systems

## PODJETJE SENSUM

### SLOVENIJA

- Ljubljana (uprava, R&D, poslovne storitve ...)
- Otlica nad Ajdovščino (proizvodnja)

### VISOKOTEHNOLOŠKO PODJETJE

- Ustanovitev 2000.
- R&D sodelovanje z Laboratorijem za slikovne tehnologije (Fakulteta za elektrotehniko, Univerza v Ljubljani)
- Specializirani za sisteme za avtomatsko vizualno pregledovanje v farmacevtski in prehrabni industriji.
- 100 zaposlenih.
- Član Tehnološkega parka Ljubljana.

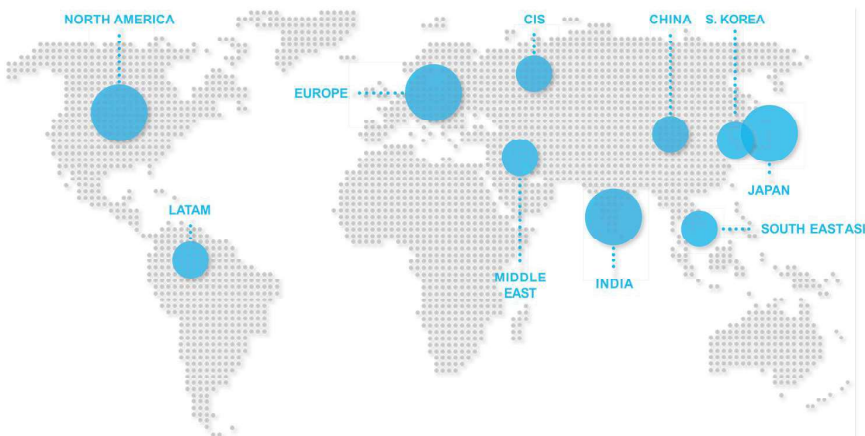


# SPINE

- Naprava za samodejno pregledovanje tablet, kapsul in mehko želatinastih kapsul
- Začetek razvoja 2002 ARRS L2-3020 (država + Sensum d.o.o + Lek d.d. + Krka d.d.)
- Prva naprava prodana 2005
- 6 kamer
- Visoka hitrost (do 175 izdelkov/s oziroma 630.000 /h)
- Edina naprava, ki zmore pregledovanja tablet, kapsul in mehko želatinastih kapsul



## ŠIRITEV PODJETJA



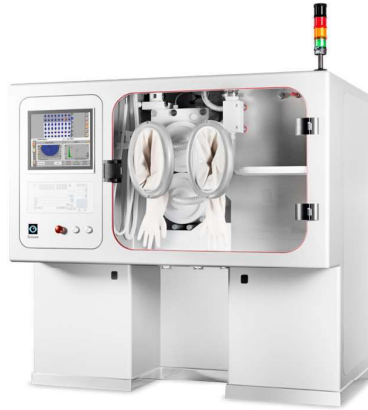
## NABOR IZDELKOV

### SPINE

Automatic Visual Inspection and Sorting of Tablets & Capsules & Softgels



**SPINE**



**SPINE HYPO**



**SPINE FIBO**

## NABOR IZDELKOV



**STREAM CORE**



**HELIX**



**PATVIS APA**



## PREDSTAVITEV PROBLEMA

- Trdne farmacevtske oblike za peroralno uporabo
- Različni tipi
- Različne oblike, velikosti in barve
- Možne oznake
- Prozorni izdelki



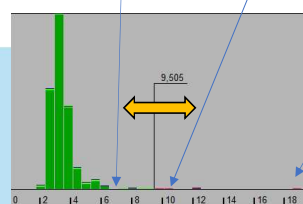
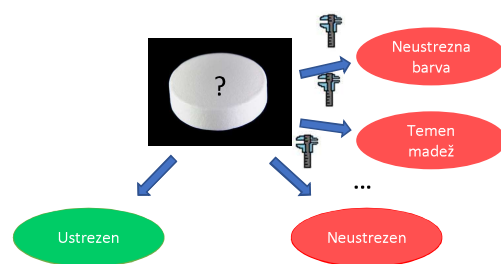
## PREDSTAVITEV PROBLEMA

- Kaj je neustrezen izdelek?
- Negativen vpliv na uporabnika / funkcijo izdelka (AQL Critical/Major)
- „Kozmetične“ nepravilnosti (AQL Minor)
- Napake: velike in manjše
- Kje postaviti mejo?
- Velik delež zavrženih izdelkov
- Subjektivno, odvisno od izdelka



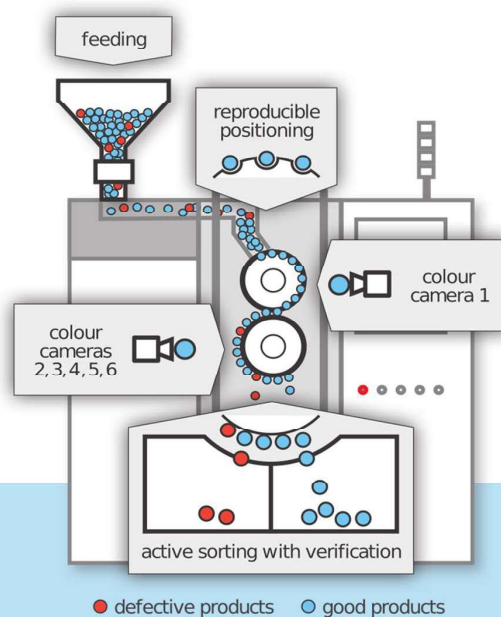
## REŠEVANJE PROBLEMA

- Splošna rešitev **NI** enoznačna binarna klasifikacija
- Klasifikacija v različne razrede napak
- Nabor meritev (značilnic) za zaznavanje različnih tipov nepravilnosti
- Možnost nastavitve velikost



## REŠEVANJE PROBLEMA

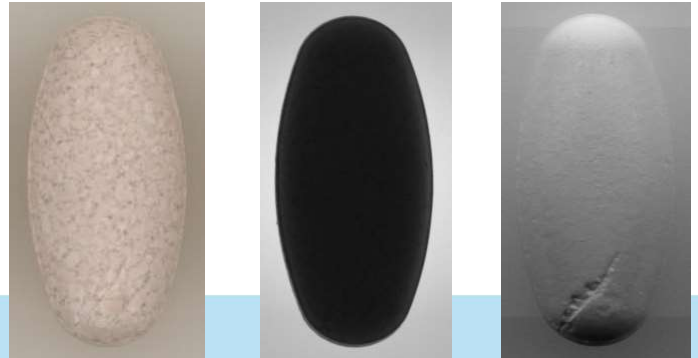
- Mehanska manipulacija izdelka
- Osvetlitev
- Zajem slik
- Analiza slik in odločanje
- Mehansko sortiranje
- Kontrola mehanskega sortiranja
- Uporabniški vmesnik za nastavitve in nadzor delovanja
- Beleženje delovanja (dogodki, statistika) in generiranje poročil – sledljivost





## ZAJEM SLIK - SPINE

- 6 kamer
- 3 slike izdelka na kamero
- 18 slik na izdelek
- Primer: 175 izdelkov/s oz. 630.000 /h  
18 slik izdelka velikosti 150x150 px v 5 ms



## ANALIZA SLIK (IN ODLOČANJE)

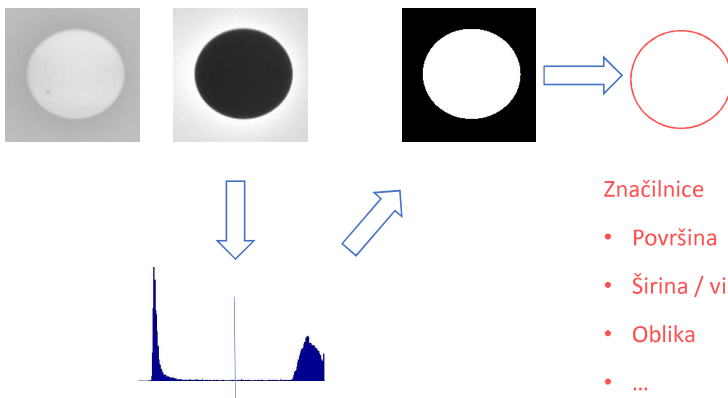
### Pristopi

- uporaba enostavnih matematičnih operatorjev,
- uporaba modelov pojavnosti,
- uporaba strojnega učenja (nevronske mreže).

## ANALIZA SLIK – UPORABA OPERATORJEV

### Primer 1: bela tableta

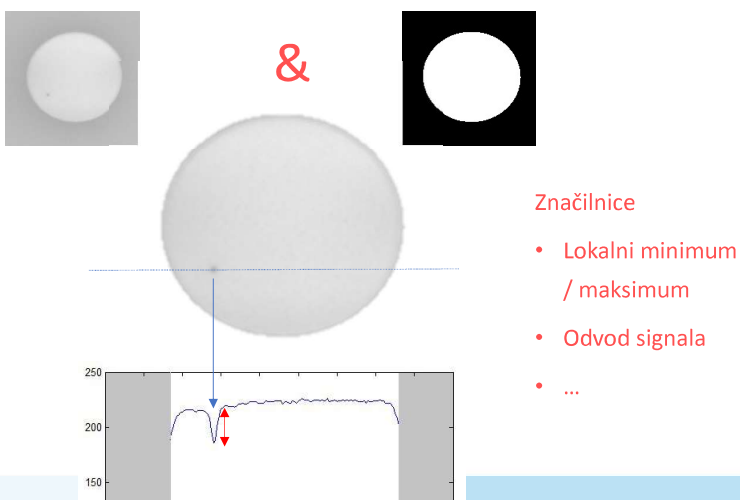
- Upragovljanje
- Analiza oblike/velikosti
- Zaznava napak oblike



## ANALIZA SLIK – UPORABA OPERATORJEV

### Primer 1: bela tableta

- Zaznava napak na površini?
- Analiza signala
- Zaznava kontrastnih nepravilnosti



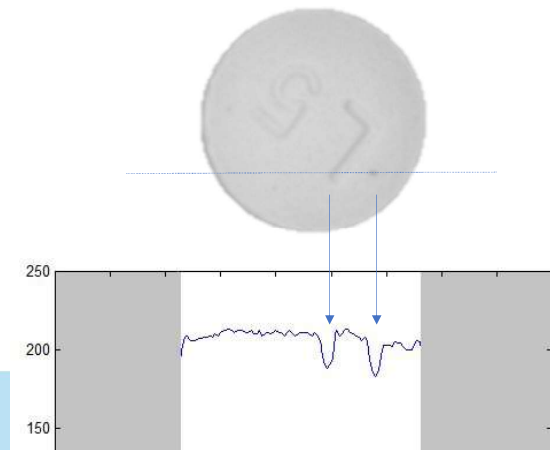
## ANALIZA SLIK – UPORABA OPERATORJEV

### Prednosti

- Enostavno / razumljivo
- Hitro

### Slabosti

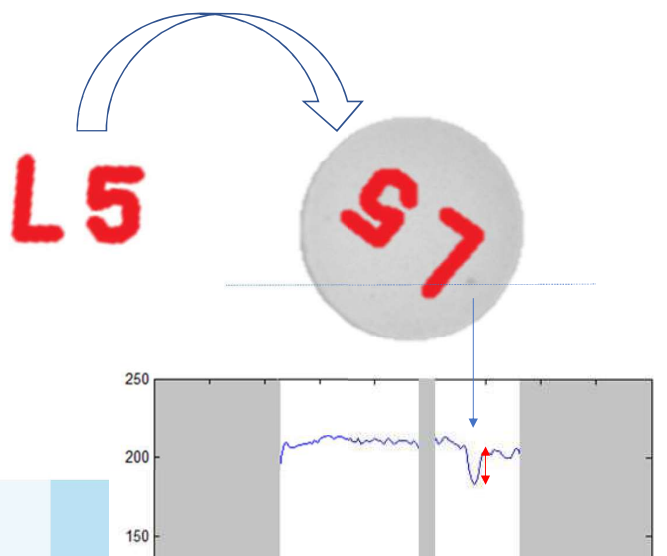
- Odpove pri kompleksnejših pojavnostih



## ANALIZA SLIK – UPORABA MODELOV

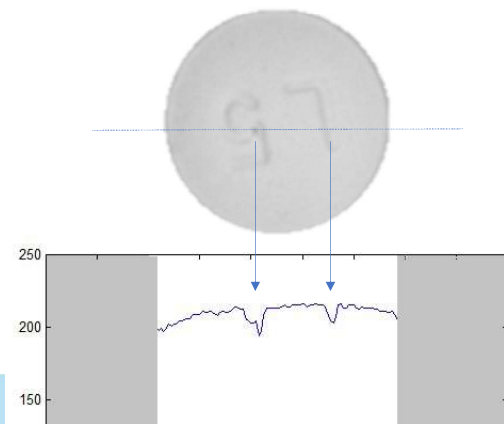
### Primer 2: tableta z oznako

- Model oznake
- Poravnava
- Maskiranje



## ANALIZA SLIK – UPORABA MODELOV

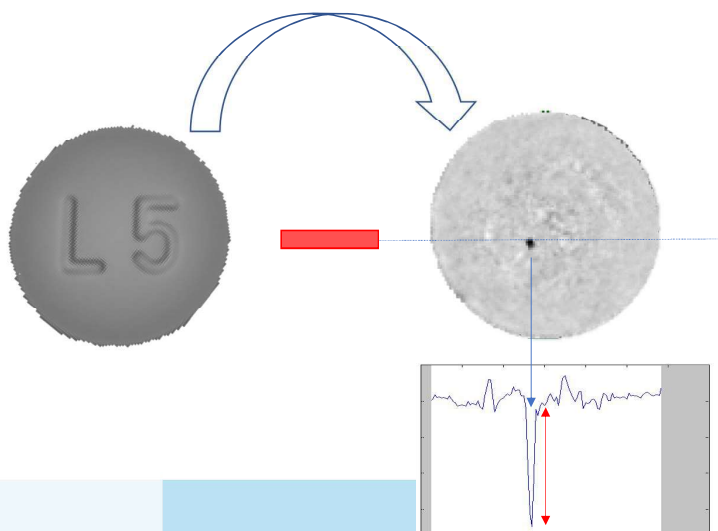
### Primer 3: napaka na oznaki



## ANALIZA SLIK – UPORABA MODELOV

### Primer 3: napaka na oznaki

- Model pojavnosti
- Poravnava
- Odštevanje
- Analiza signala razlike



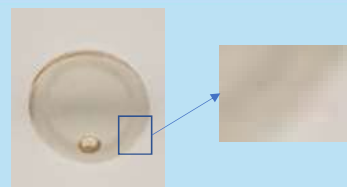
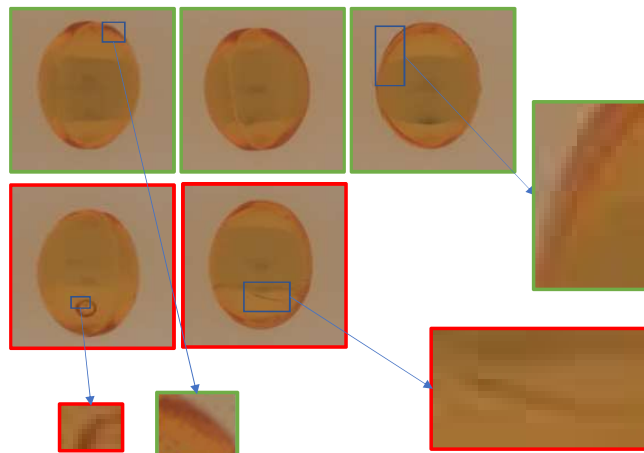
## ANALIZA SLIK – UPORABA MODELOV

### Prednosti

- Analiza kompleksnejših pojavnosti
- Informacija izgleda ustreznih izdelkov
- Zaznavanje manjših odstopanj

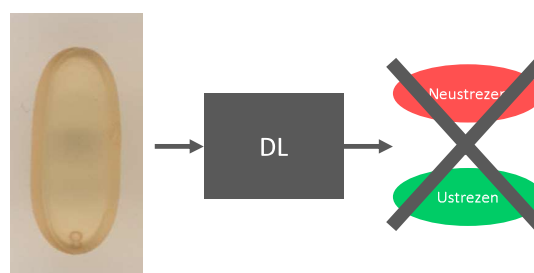
### Slabosti

- Potreba po gradnji modela
- Potrebna poravnava (gradnja modela in analiza)
- Kompleksnost, potrebna robustnost in časovna potratnost poravnave
- Ne rešuje zelo kompleksne pojavnosti (prozorni izdelki)



## ANALIZA SLIK – UPORABA STROJNEGA UČENJA

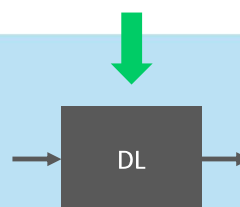
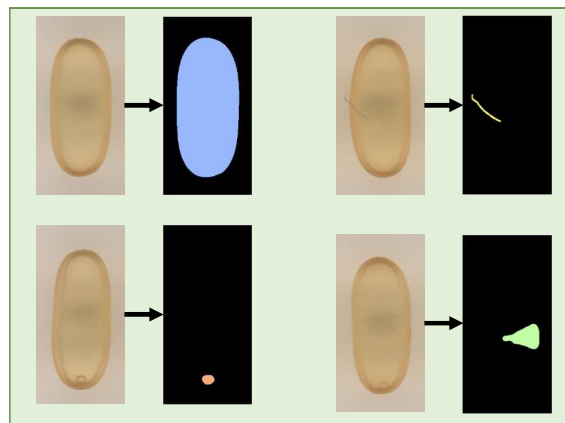
- Učenje z označenimi primeri
- Črna škatla
  - vhod – slike,
  - izhod – klasifikacija ?
- Zaznavanje regij



## ANALIZA SLIK – UPORABA STROJNEGA UČENJA

- Faza učenja

- vzorci ustreznih in neustreznih izdelkov,
- označene regije za segmentacijo izdelka in posamezne tipe napak.



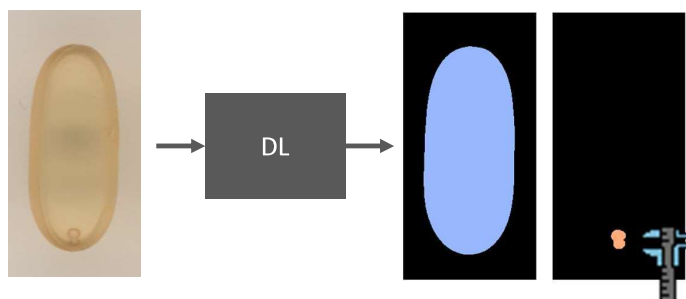
## ANALIZA SLIK – UPORABA STROJNEGA UČENJA

- Faza učenja

- vzorci ustreznih in neustreznih izdelkov,
- označene regije za segmentacijo izdelka in posamezne tipe napak.

- Faza zaznavanja

- priklic posameznih tipov regij,
- meritev velikosti (oblike) regij.



Značilnica  
- površina

- CNN mreža

- Manjša kompaktna arhitektura [Rački et. al.]\*
- Dovolj nekaj sto primerov vzorcev za posamezen tip regij.

\* Rački et. al., Detection of surface defects on pharmaceutical solid oral dosage forms with convolutional neural networks, NCAA 2021

# ANALIZA SLIK – UPORABA STROJNEGA UČENJA

## Prednosti

- Analiza kompleksnejših pojavnosti
- Segmentacija/poravnava ni potrebna
- Segmentacija objektov, napak, oznak...

## Slabosti

- Izdelek z drugačno pojavnostjo  
zahteva učenje z novimi vzorci
- Možno nepredvideno delovanje v  
spremenjenih razmerah

## RAZVOJ SENSUM

- Kombinacija vseh treh pristopov.
- CNN uporabljamo v SPINE 2022  
(predhodno 5 let raziskav in 2 leti razvoja)
- Namenskih CNN modelov/rešitve  
(za posamezen izdelek)
- Generične rešitve  
(za posamezen tip izdelka)

# RAZVOJ SENSUM

- CNN je podatkovni pristop
  - rezultat je odvisen od kvalitete vhodnih podatkov.
- Razvoj orodji in postopkov za
  - pregledovanje in označevanje vzorcev,
  - standardizacija zajema vzorcev in označevanja,
  - slednje spremembam, verzioniranje podatkov,
  - samodejno zaznavanje napak označevanja.



**SENSUM**  
SHAPING  QUALITY

**Sensum**  
*Computer  
Vision  
Systems*

Tehnološki park 21  
1000 Ljubljana  
Slovenia, EU

[www.sensum.eu](http://www.sensum.eu)  
[info@sensum.eu](mailto:info@sensum.eu)





**Grega Hudovornik**  
**Obvladovanje podatkov v farmacevtskem razvoju**  
**Krka, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto**

# OBVLADOVANJE PODATKOV V FARMACEVTSKEM RAZVOJU

dr. Grega Hudovornik

Junij 2024



Živeti zdravo življenje.

## Zapisi

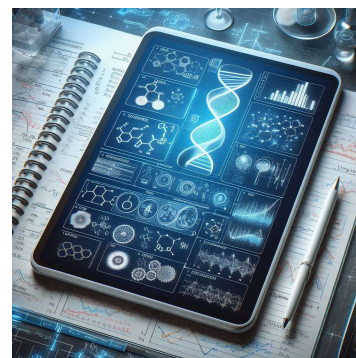
### Analogni zapisi podatkov

- Laboratorijski dnevniki
- Papirni izpisi iz naprav
- Papirna proizvodna dokumentacija



### Digitalni zapisi podatkov

- Digitalni zapisi (prvi LIMS v 60. letih)
- Kompleksnejši/obsežnejši zapisi ter uporaba podatkov (prvi elektronski laboratorijski dnevniki v 90. letih)
- Orodja za obvladovanje dokumentov (SDMS)



[www.krka.si](http://www.krka.si)



## Regulativa in celovitost podatka (*data integrity*)

### FDA 21 CFR Part 11 (1997)

- Elektronski podpisi in zapisi:
  - sistem omogoča točen/zanesljiv zapis, zaščita in dostopnost zapisov, omejitev dostopa do sistema (pooblaščen in usposobljeni uporabniki), časovna / revizijska sled, validacija sistema, povezava zapisa in podpisa ...

### EU Aneks 11 (1991)

- Celoten računalniški sistem kot del dobre proizvodne prakse:
  - Validacija sistemov, usposobljeno osebje, dobavitelji (kompetentno dobavitelja, dokumentiranje dobave ...), hranjenje podatkov (zanesljivo, točno, varno ...), sledljivost, revizijska sled, obvladovanje sprememb, periodični pregledi, ...

### ALCOA (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate)

- Znan izvor podatka, čitljivost/berljivost podatka, ažuren vnos, originalnost podatka, **točnost podatka** ...

[www.krka.si](http://www.krka.si)



## Viri digitalnih zapisov

Sodobni razvojni centri so dobro opremljeni opremo, ki shranjuje podatke v elektronski obliki



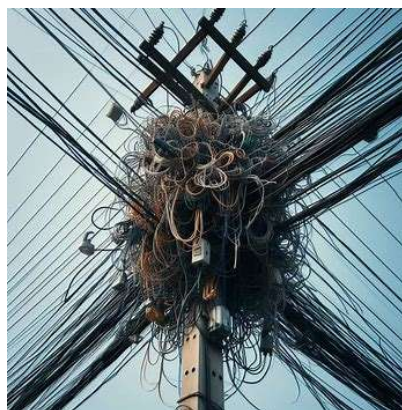
LIMS

ELN

NAPRAVE Z  
ELEKTRONSKIMI ZAPISI

NAMENSKA PROGRAMSKA  
OPREMA

Izziv predstavlja količina podatkov

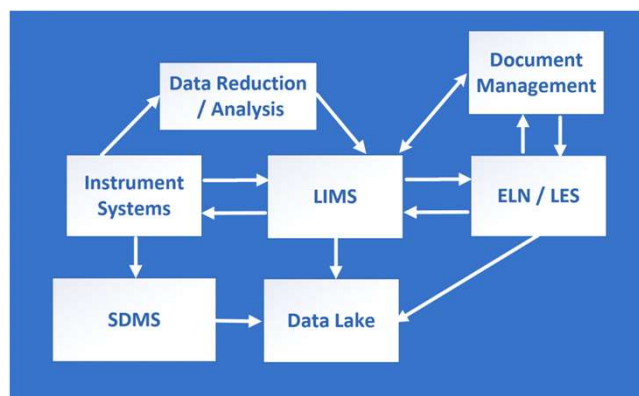


[www.krka.si](http://www.krka.si)



## Viri podatkov

Podatke generiramo v različnih sistemih, ki jih med sabo povezujemo



www.krka.si



## LIMS

### Laboratorijski informacijski sistem (LIMS):

1. Upravljanje vzorcev
2. Upravljanje naprav, kemikalij, reagentov, kolon,...
3. Upravljanje analiznih metod
4. Vnos, potrjevanje, shranjevanje rezultatov analiz
5. Avtomatizacija laboratorijskih procesov

www.krka.si



# ELN/LES

## ELN (Elektronski laboratorijski dnevnik)

1. Beleženje izvedbe poskusov in analiz
2. Večinoma delno definirana struktura zapisov, ki olajša raziskovalno delo

## LES (Laboratorijski izvedbeni sistem)

1. Definirana struktura in vnosna polja
2. Uporaba v QC

Za ustrezno delovanje je nujna povezava z LIMS

[www.krka.si](http://www.krka.si)



# Način vnosa oz. zajema podatkov

- Ročni vnos
  - Izpolnjevanje predlog ELN/LES
  - Zapis opažanj
  - Prepis vrednosti procesnih parametrov iz naprav, IPK meritve,...
- Avtomatiziran zajem
  - Surovi podatki (npr. procesni parametri)
  - Obdelani podatki (npr. vsebnosti ZU določene s kromatografijo)
  - Poročila z obdelanimi podatki



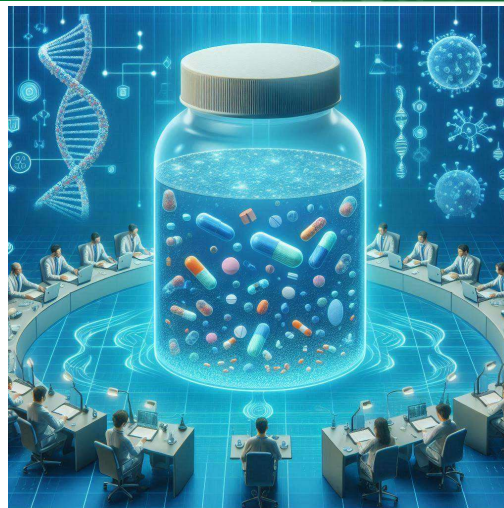
[www.krka.si](http://www.krka.si)



# Shranjevanje podatkov

## Podatkovno jezero (Data lake):

Je centralizirano skladišče, ki omogoča shranjevanje vseh vrst podatkov, bodisi strukturiranih ali nestrukturiranih v velikem obsegu. Glavni cilj podatkovnega jezera je zagotoviti enostaven dostop do različnih podatkovnih virov in podpirati kompleksne analitične procese, vključno z rudarjenjem podatkov, strojnim učenjem in velikimi podatki.



[www.krka.si](http://www.krka.si)



# Obdelava podatkov

- Namen: Iz podatkov izluščiti **informacije/znanje**
- Pristopi:
  - Vizualizacija podatkov (tabele, grafi,...)
  - Obdelava podatkov (Deskriptivna statistika, MVA, ML,...)

**Podatki** so surova in neorganizirana dejstva, ki jih je treba obdelati, da postanejo smiselna. Lahko jih razumemo kot zbirko faktov in statistike, zbranih skupaj za referenco ali analizo. Podatki so posamezne enote informacij, ki jih v analitičnih procesih predstavljajo spremenljivke. Podatki morajo biti vedno interpretirani, bodisi s strani človeka ali stroja, da iz njih izluščimo pomen.

**Informacija** pa je strukturirana, organizirana in obdelana oblika podatkov, ki je predstavljena v kontekstu, ki jo naredi relevantno in uporabno za osebo, ki jo potrebuje. Informacija omogoča razumevanje dejstev in olajša sprejemanje odločitev. V bistvu je informacija obdelani podatek, ki ima smisel za nas. Medtem, ko podatki sami po sebi nimajo specifičnega namena, informacija nosi pomen, ki ga določimo z interpretacijo podatkov.

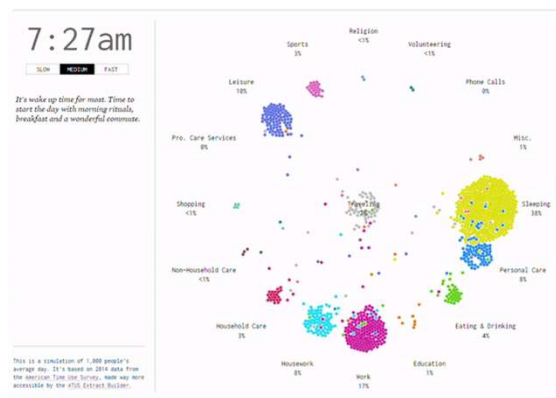
[www.krka.si](http://www.krka.si)





## Obdelava podatkov

- Vizualizacija podatkov
  - Raziskovalcem prijazen prikaz podatkov
  - Lažje iskanje povezav in razumevanje podatkov



<https://flowingdata.com/2015/12/15/a-day-in-the-life-of-americans/>

“If a picture is worth a thousand words, a data visualization is worth at least a million.”  
— Allison Stodd

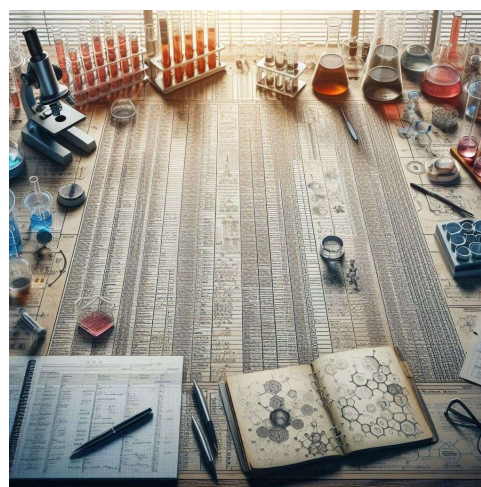
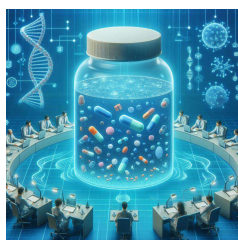
[www.krka.si](http://www.krka.si)



## Obdelava podatkov

### Strukturiranost/urejenost podatkov

- Urejene tabele v podatkovni bazi
- Enoviti zapisi
- Popolni podatki



[www.krka.si](http://www.krka.si)





# Obdelava podatkov

## Povezave med podatki

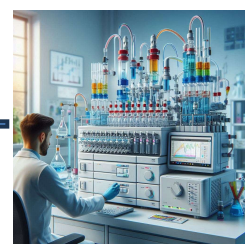
-definirana povezava med analizami, vzorcem in vsemi atributi (sestava, proces), ki vplivajo na rezultat



Sestava, proces



Vzorec



Analizni rezultati

[www.krka.si](http://www.krka.si)



# Izzivi

- Strukturirani in urejeni podatki zahtevajo
  - Visoko avtomatizacijo vnosov
  - Pri ročnem vnosu v LIMS/ELN/LES
    - Natančno definirana vnosna polja
    - Vnaprej pripravljene poteke dela
    - Natančnost pri vnosu podatkov

**Ravnotežje med raziskovalno svobodo in zahtevami za strukturo podatkov!**

[www.krka.si](http://www.krka.si)



## Zaključki

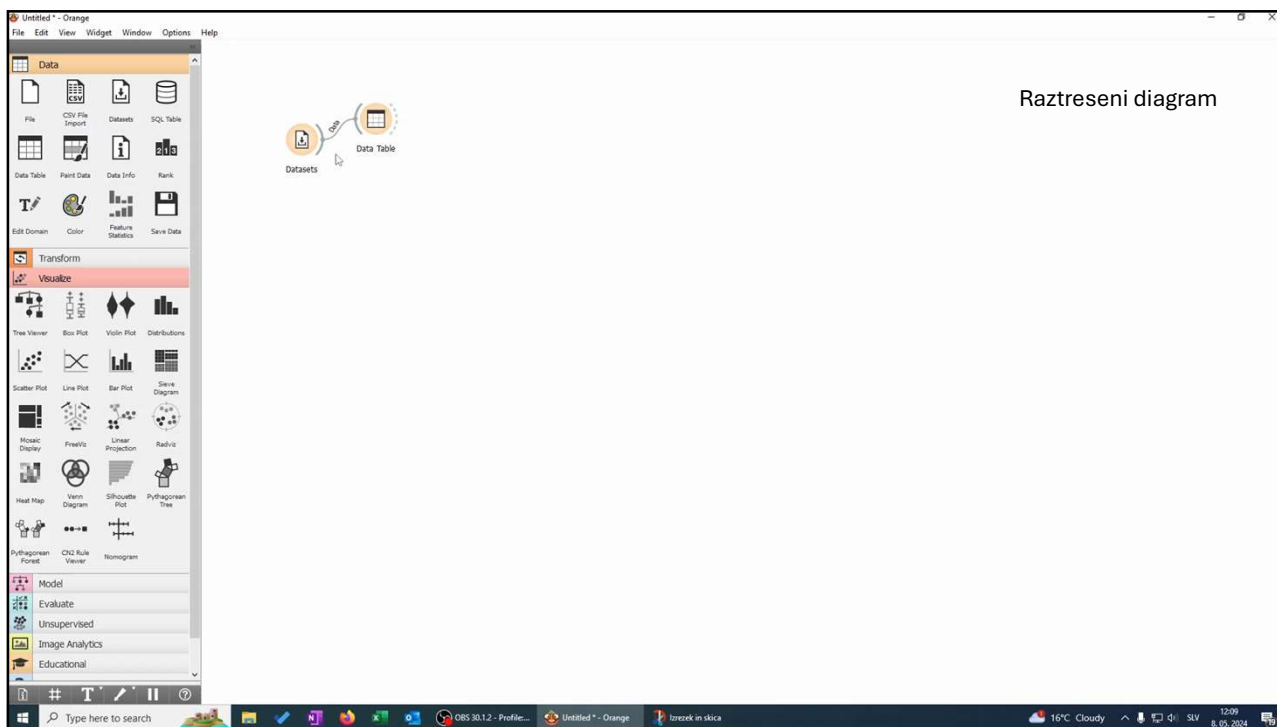
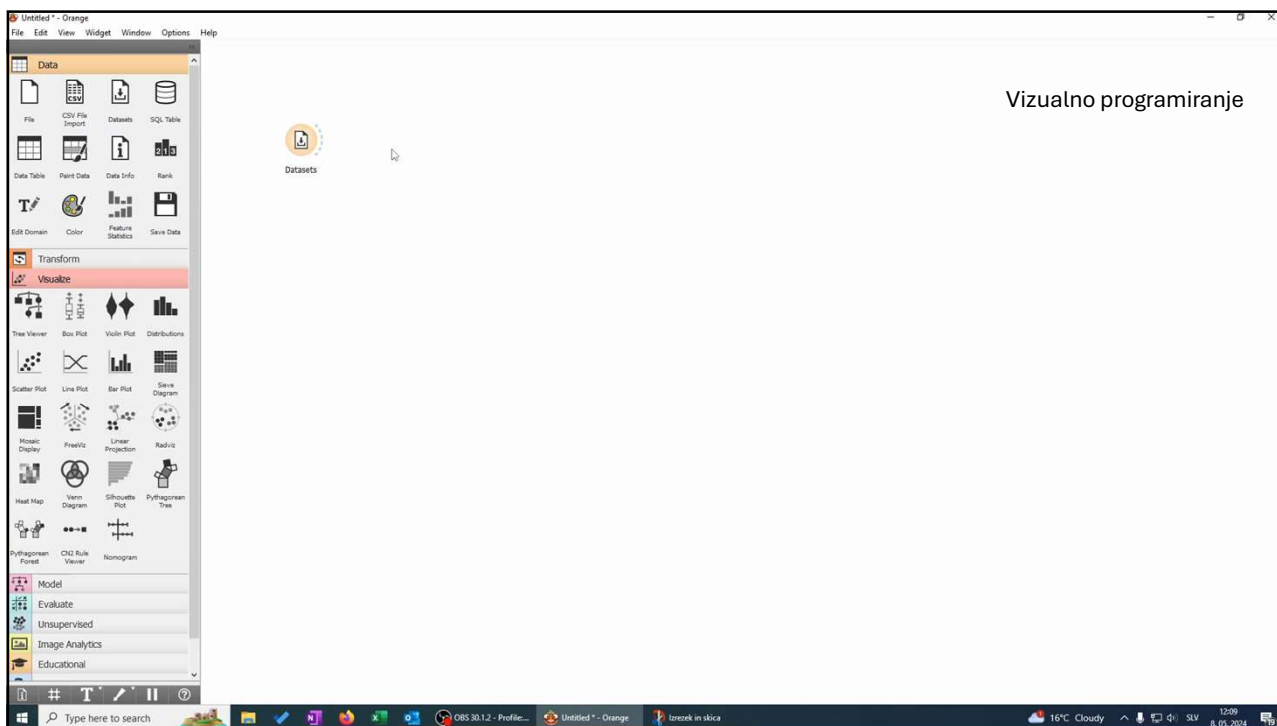
- Količina podatkov je z napredkom digitalizacije zrasla do te mere, da jih brez naprednih programskih rešitev ni možno več ustrezno ovrednotiti.
- Z digitalnimi orodji lahko bistveno povečamo izplen pridobljenih podatkov, vendar je vložek v strukturiranje podatkov velik, ne samo v finančnem smislu, ampak tudi v smislu prilagoditve načina dela in razmišljanja raziskovalca.
- Ustrezne povezave med podatki v informacijskih sistemih so osnovni pogoj za obdelavo podatkov.
- Podatki v elektronskih sistemih morajo biti točni in popolni.



*Živeti zdravo življenje.*

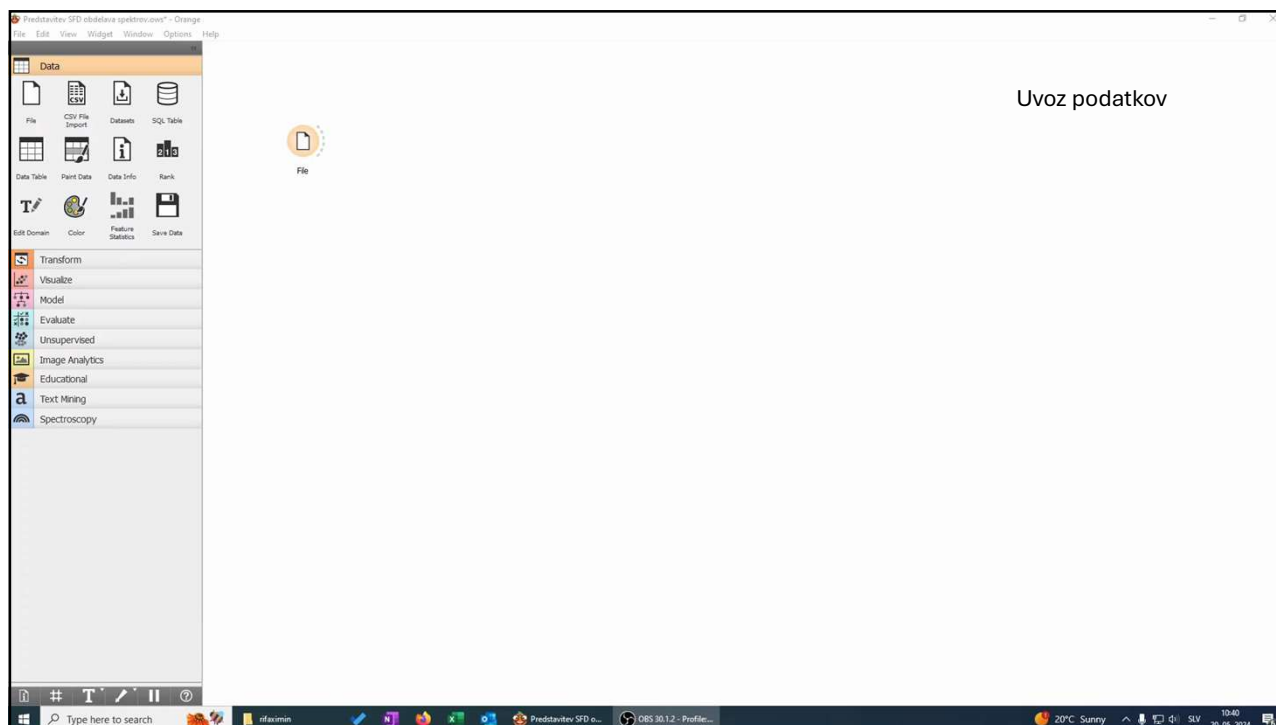
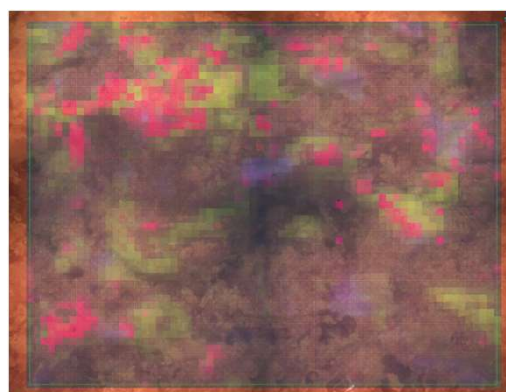
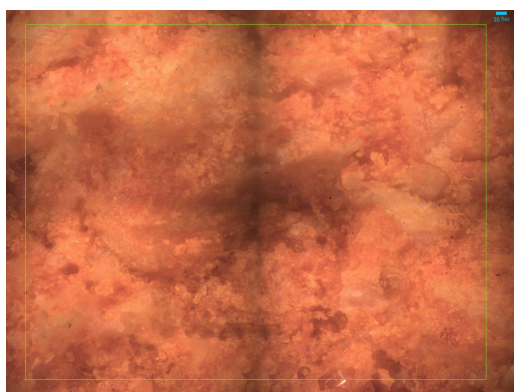
**Blaž Grilc**  
**Kemometrična analiza spektrov in slik bukalnih filmov v orodju**  
**Orange**  
**Univerza v Ljubljani – Fakulteta za farmacijo**

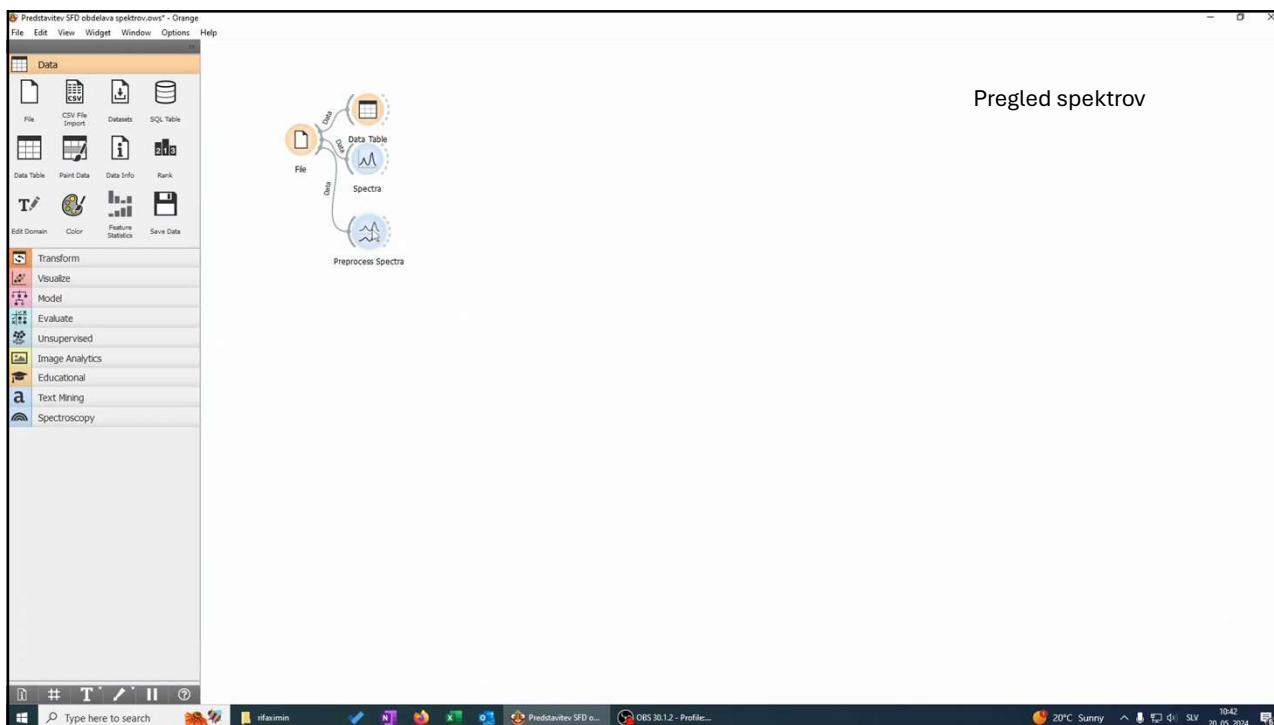
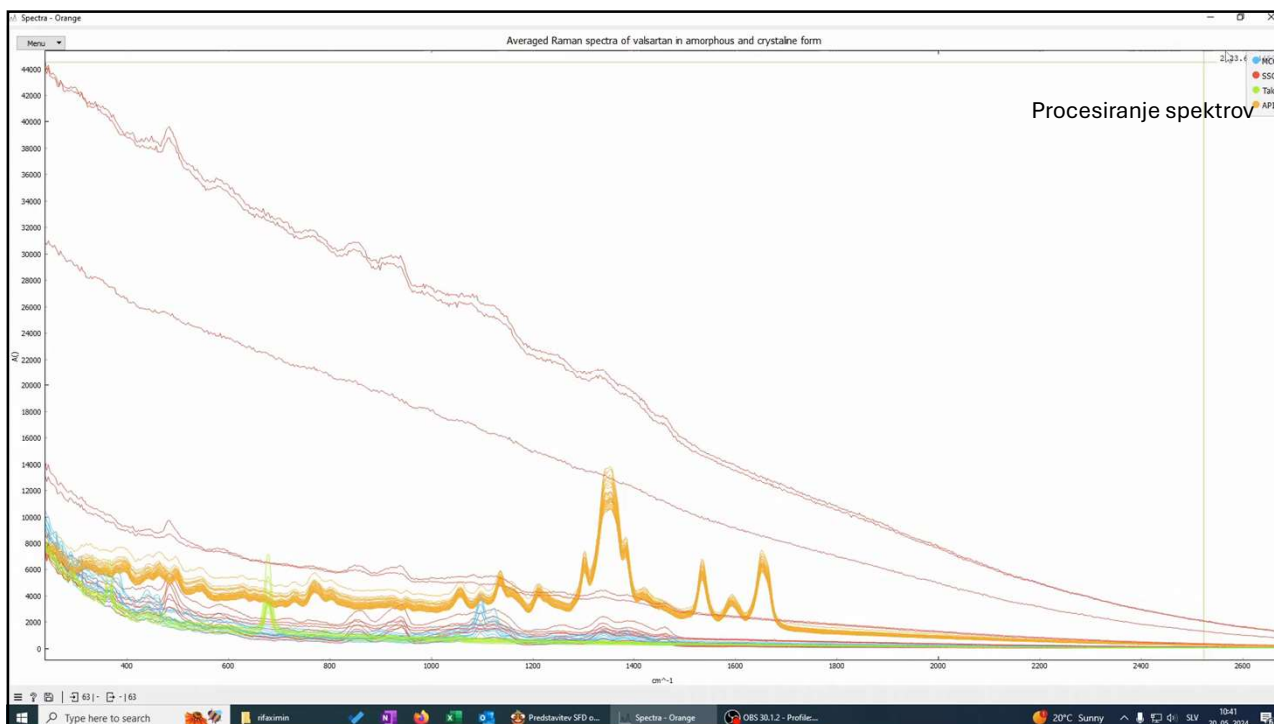




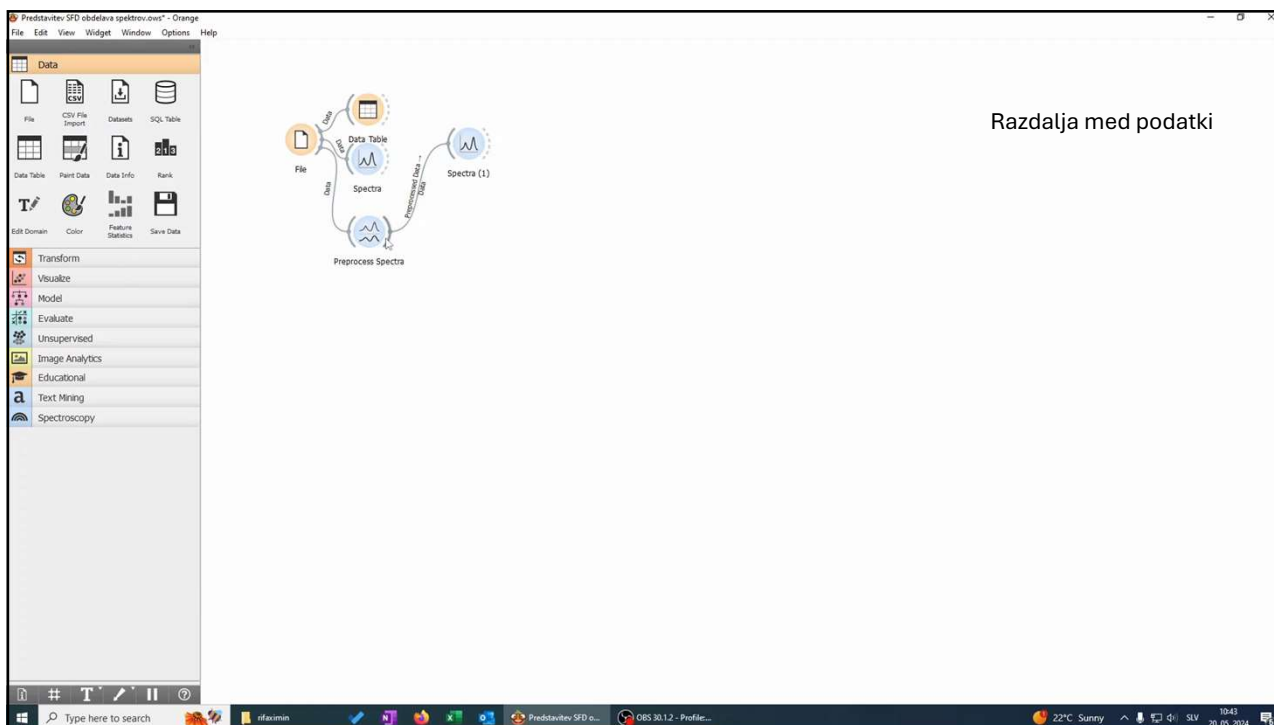
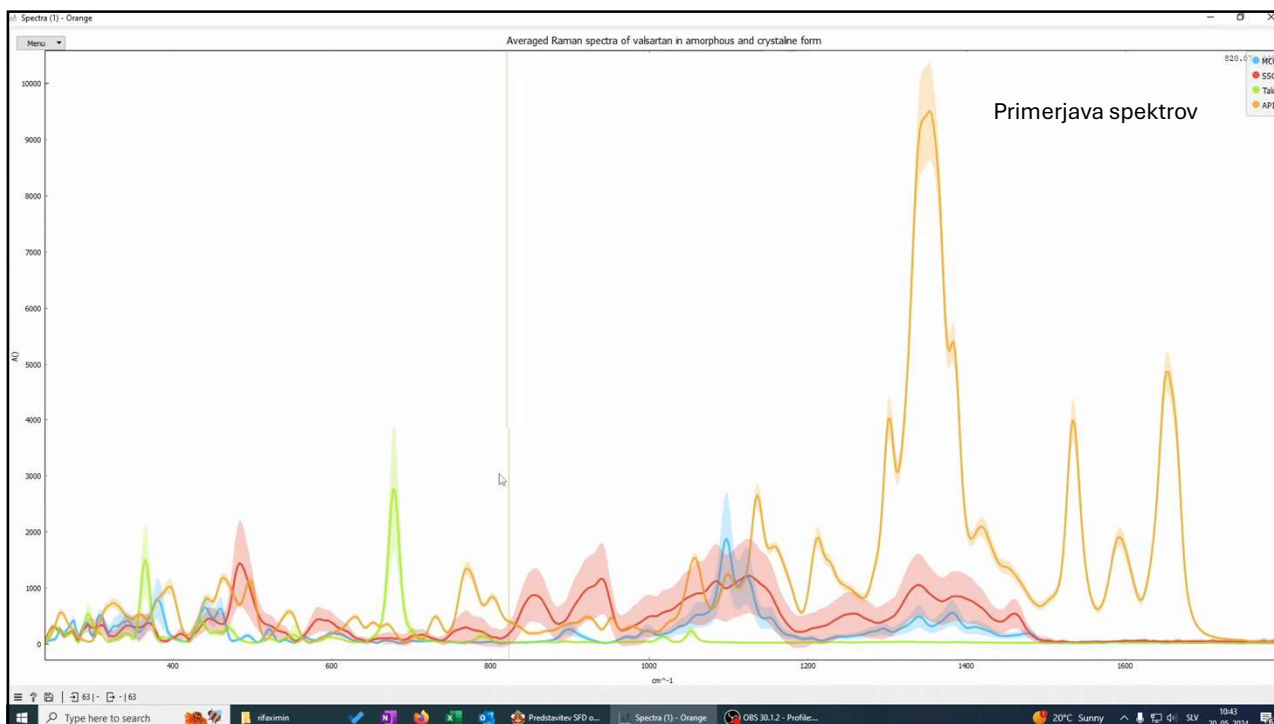
# Analiza ramanskih spektrov

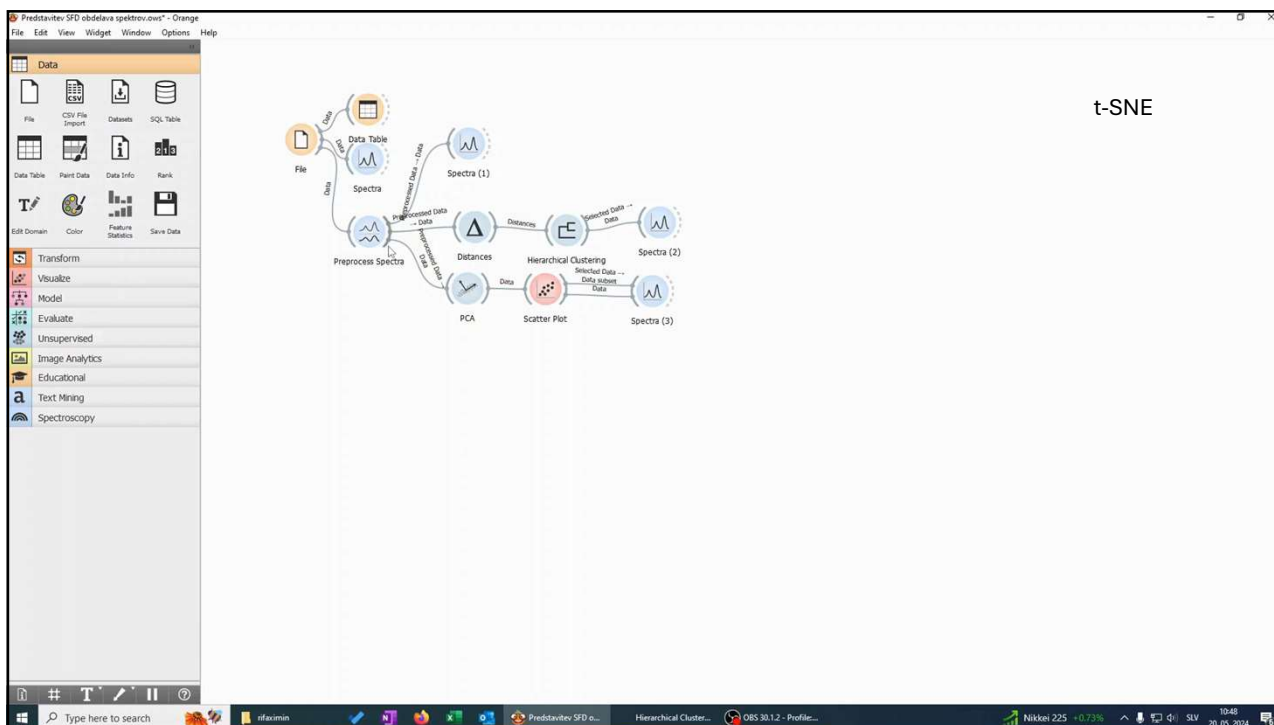
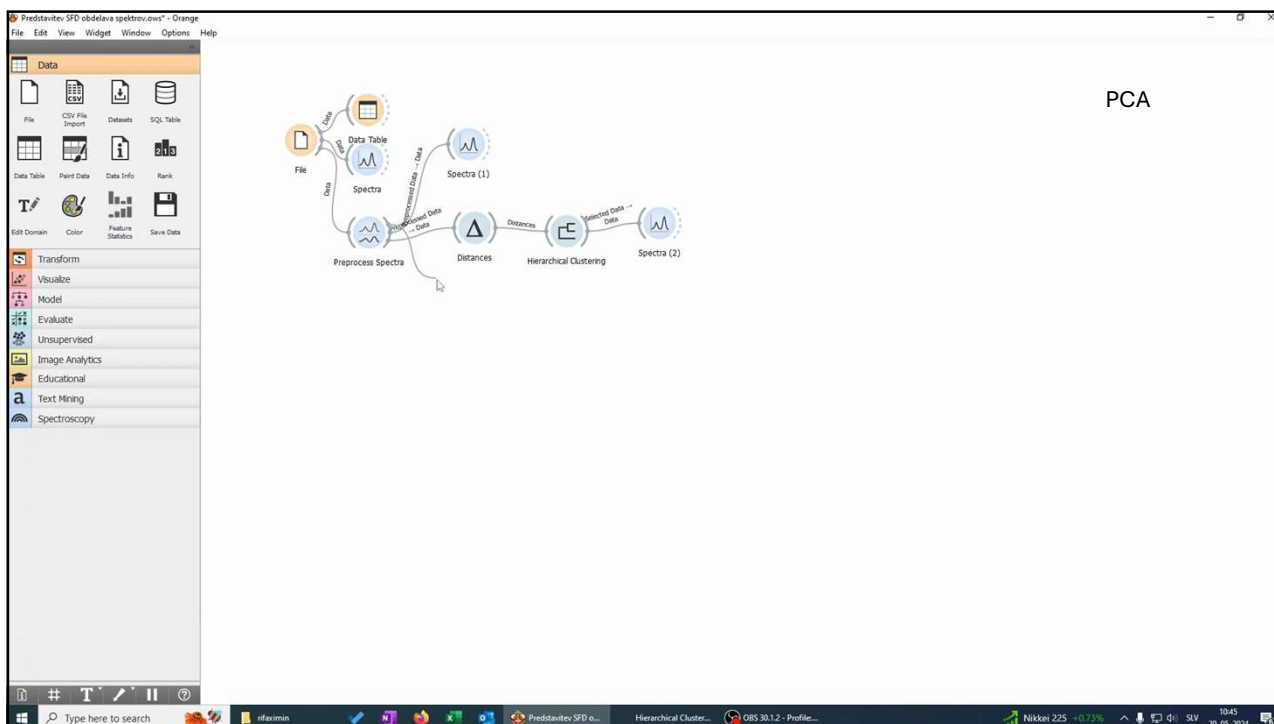
Ramansko mapiranje prereza tablete, ki vsebuje mikrokristalno celulozo (MCC), Na-škrobni glikolat (SSG), smukec in ZU.











Predstavitev SFD obdelava spektrov.ows\* - Orange

File Edit View Widget Window Options Help

Data

File CSV File Import Datasets SQL Table

Data Table Paint Data Data Info Rank

Edit Domain Color Feature Statistics Save Data

Transform

Visualize

Model

Evaluate

Unsupervised

Image Analytics

Educational

Text Mining

Spectroscopy

File Data Spectra

Preprocess Spectra

Spectra (1)

Distances

Hierarchical Clustering

Scatter Plot

Spectra (2)

Spectra (3)

PCA

t-SNE

Search for a widget...

- Spectra
- Logistic Regression
- t-SNE
- Interpolate
- PCA
- Distances
- Test and Score
- Predictions
- MDS
- Feature Constructor
- SVM
- Select Rows
- Select Columns
- Data Table
- Save Data
- Concatenate

MDS

Type here to search

ifacimin

Predstavitev SFD o...

Hierarchical Cluster...

OBS 30.1.2 - Profile...

Nikkei 225 +0.73%

10:50

20.05.2024

Predstavitev SFD obdelava spektrov.ows\* - Orange

File Edit View Widget Window Options Help

Data

File CSV File Import Datasets SQL Table

Data Table Paint Data Data Info Rank

Edit Domain Color Feature Statistics Save Data

Transform

Visualize

Model

Evaluate

Unsupervised

Image Analytics

Educational

Text Mining

Spectroscopy

File Data Spectra

Preprocess Spectra

Spectra (1)

Distances

Hierarchical Clustering

Scatter Plot

Spectra (2)

Spectra (3)

PCA

t-SNE

Search for a widget...

- Spectra
- Logistic Regression
- t-SNE
- Interpolate
- PCA
- MDS
- Distances
- Test and Score
- Predictions
- Feature Constructor
- SVM
- Select Rows
- Select Columns
- Data Table
- Save Data
- Concatenate

Napovedni model

Type here to search

ifacimin

Predstavitev SFD o...

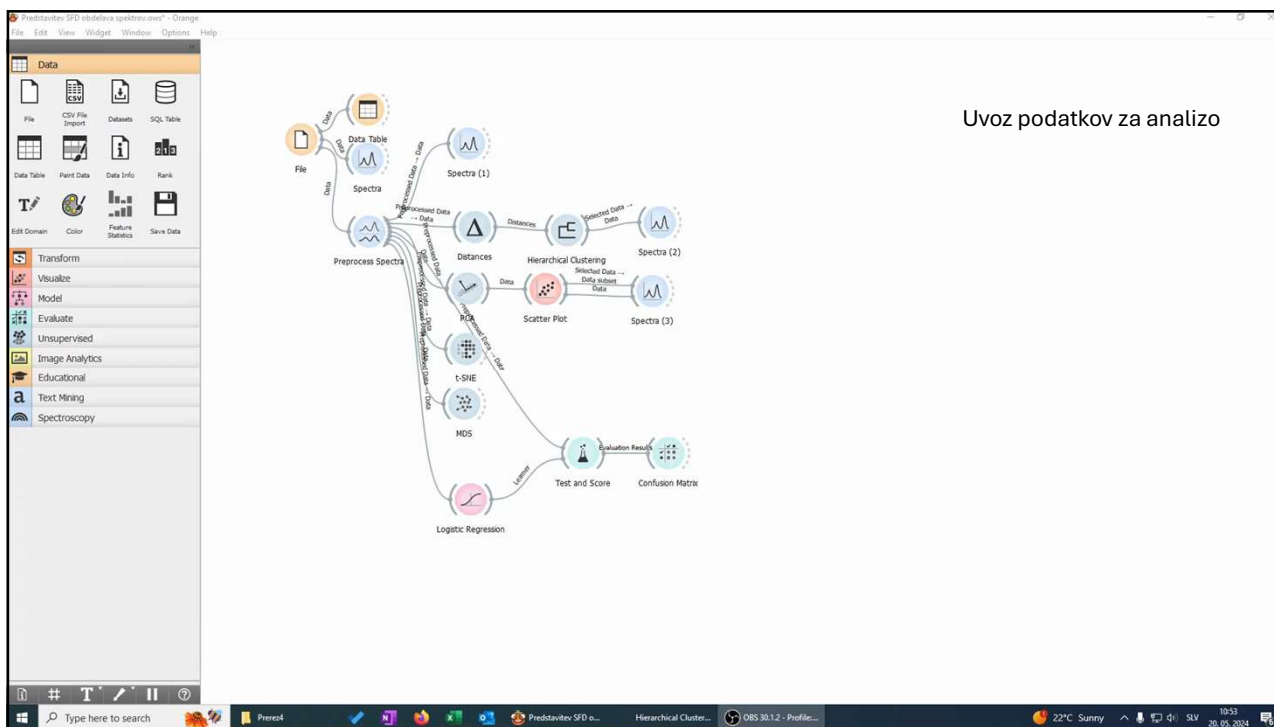
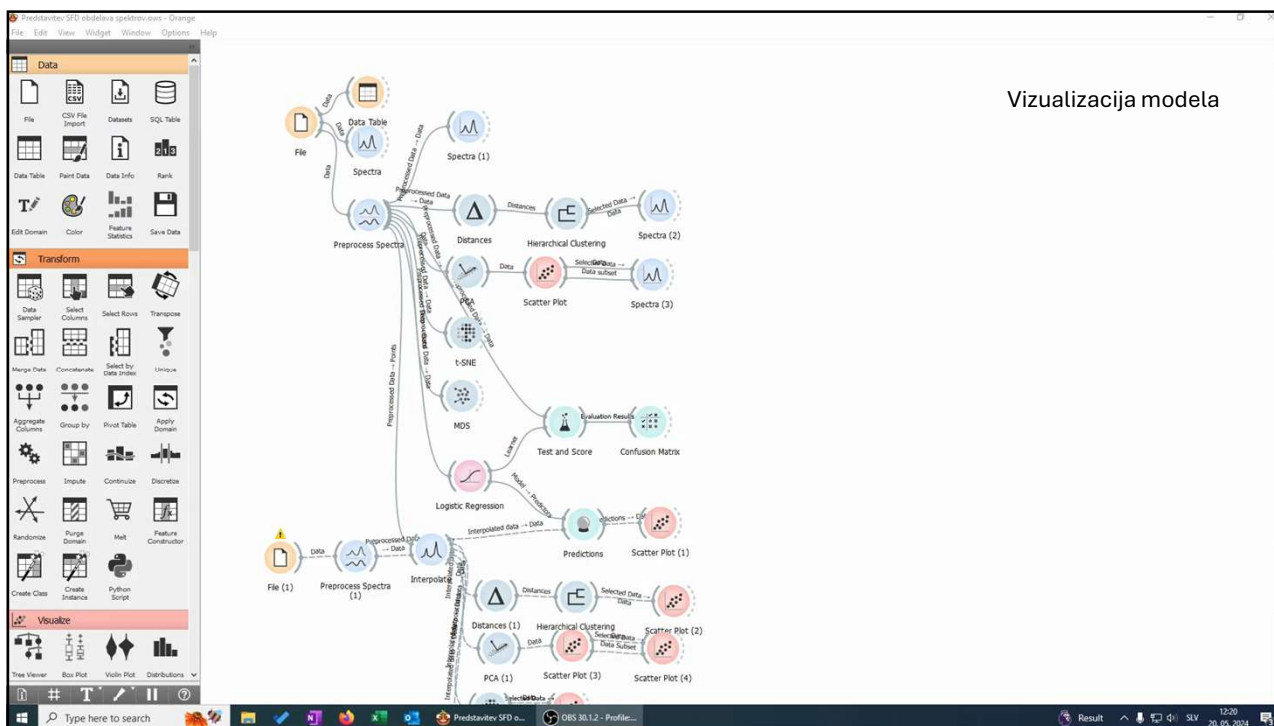
Hierarchical Cluster...

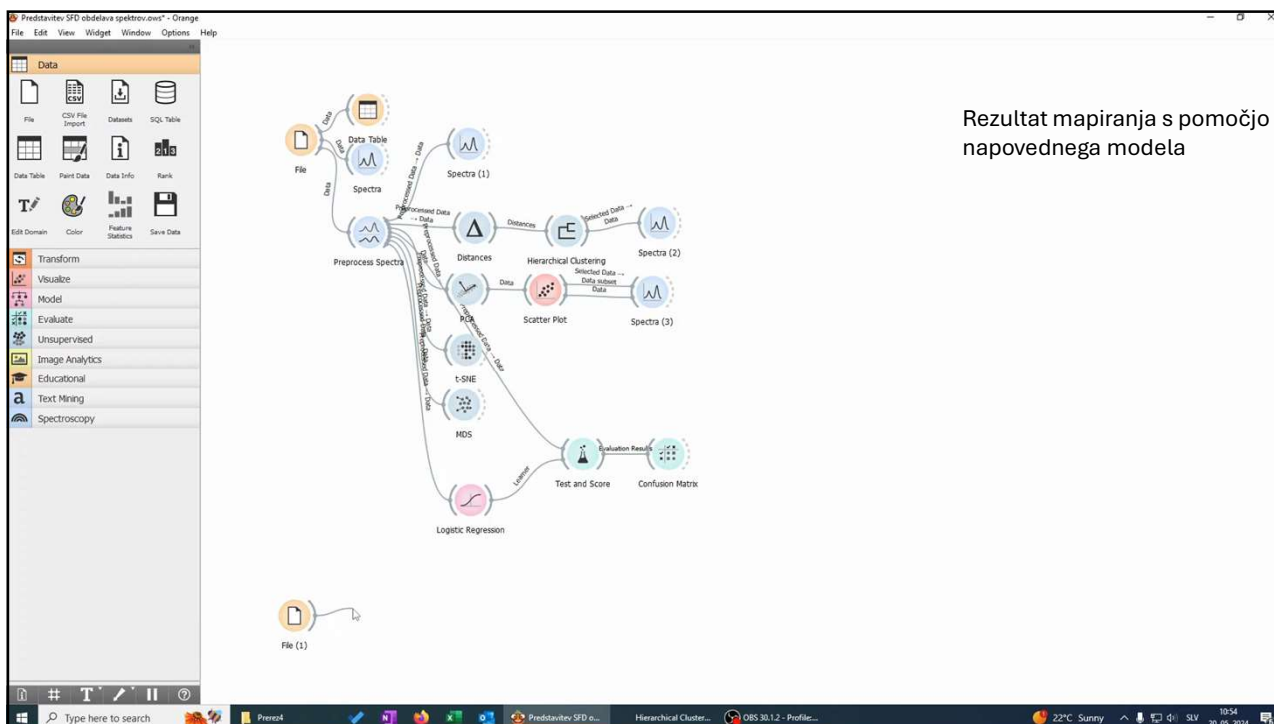
OBS 30.1.2 - Profile...

USD/RUB +0.27%

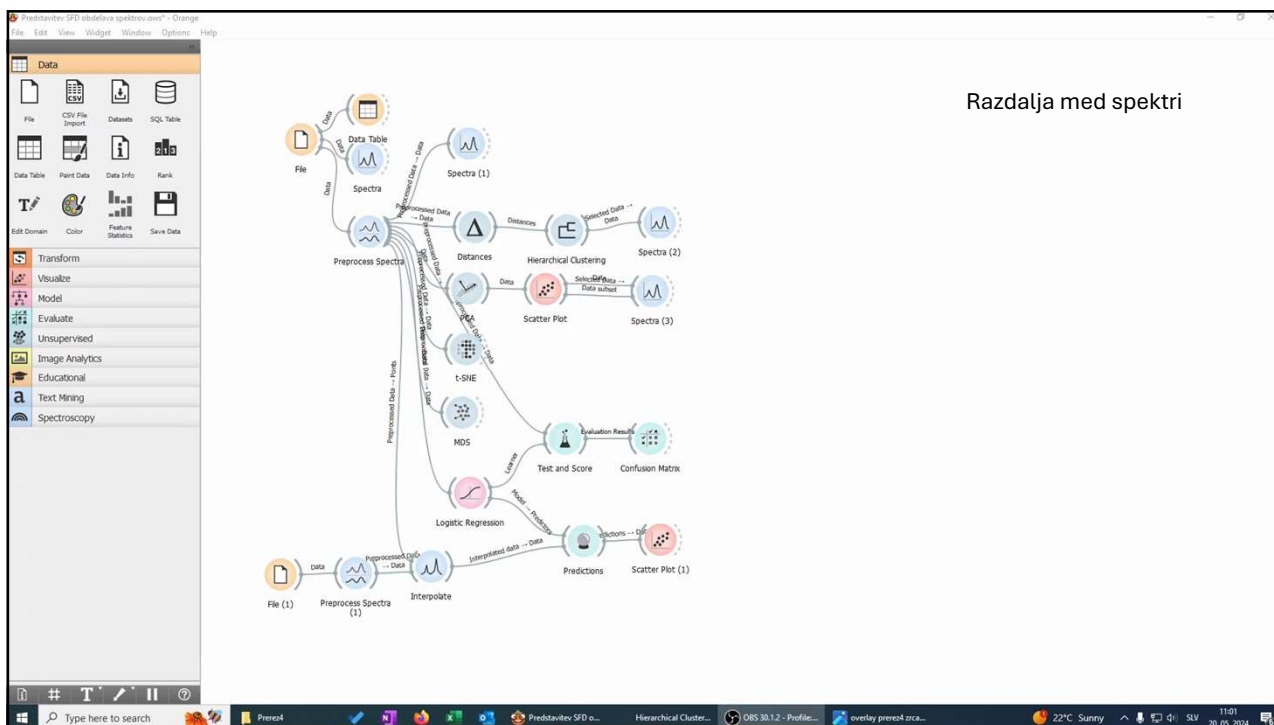
10:52

20.05.2024

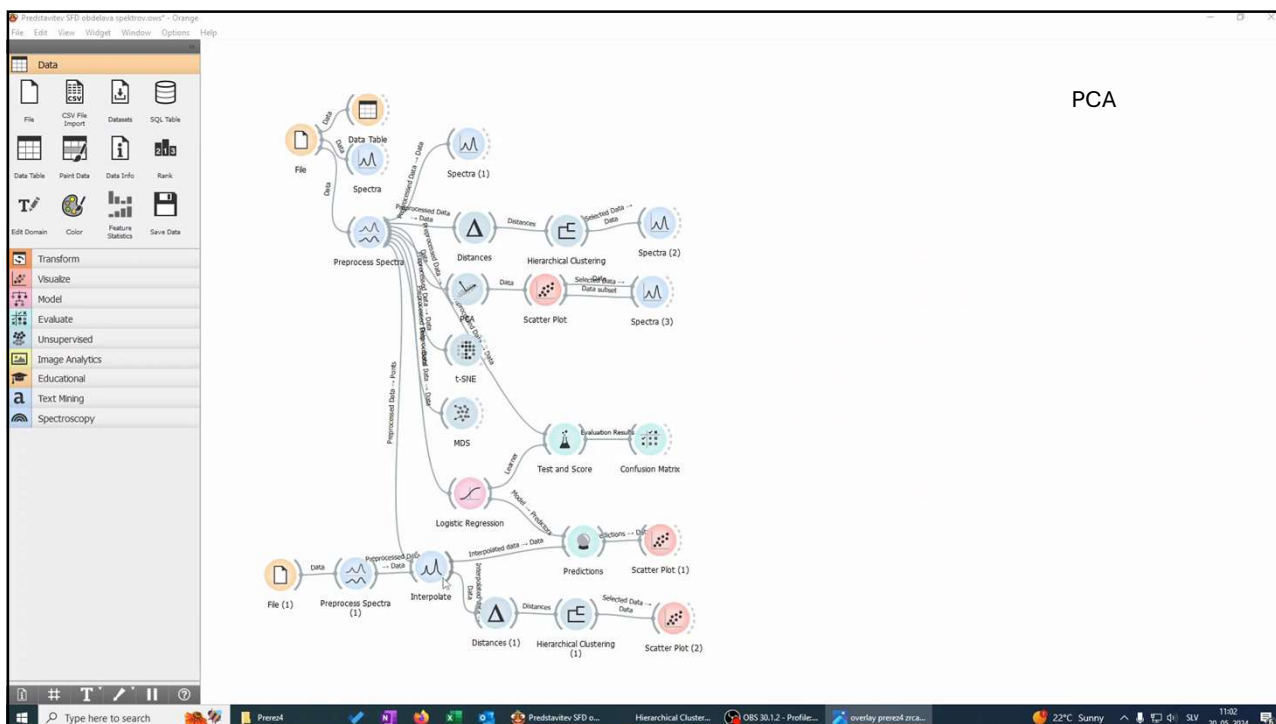




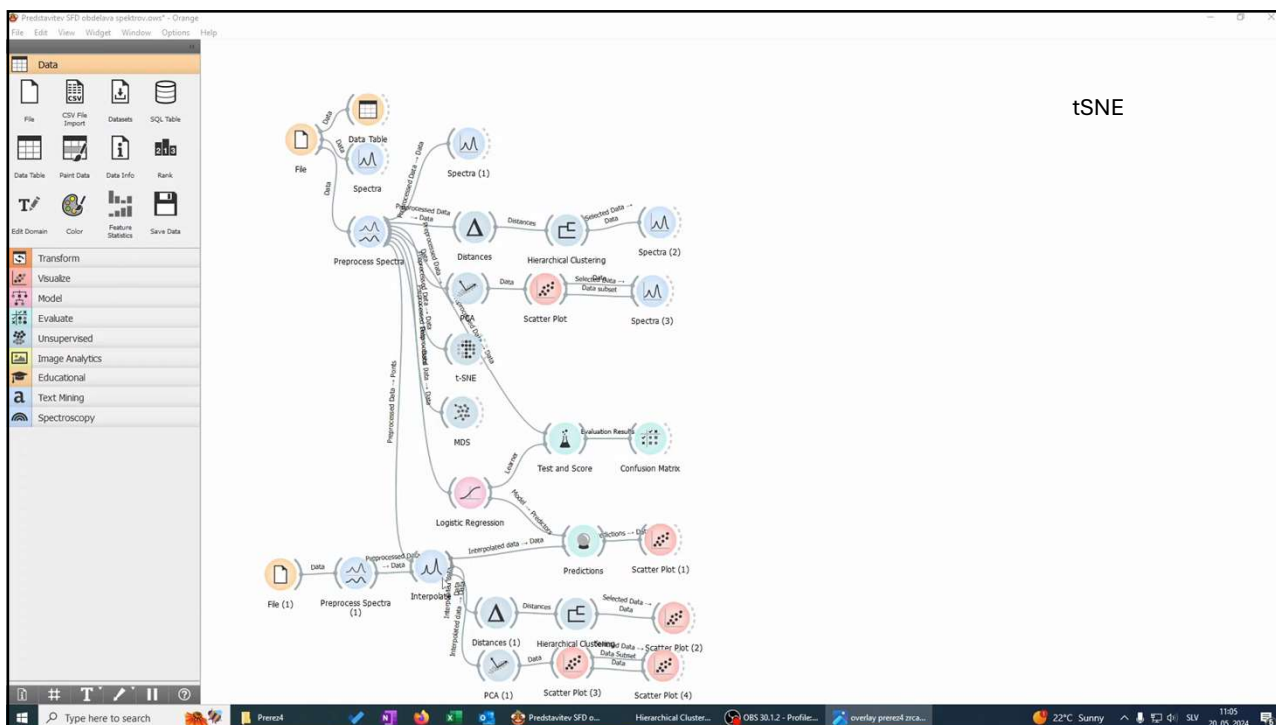
Rezultat mapiranja s pomočjo napovednega modela



Razdalja med spektri

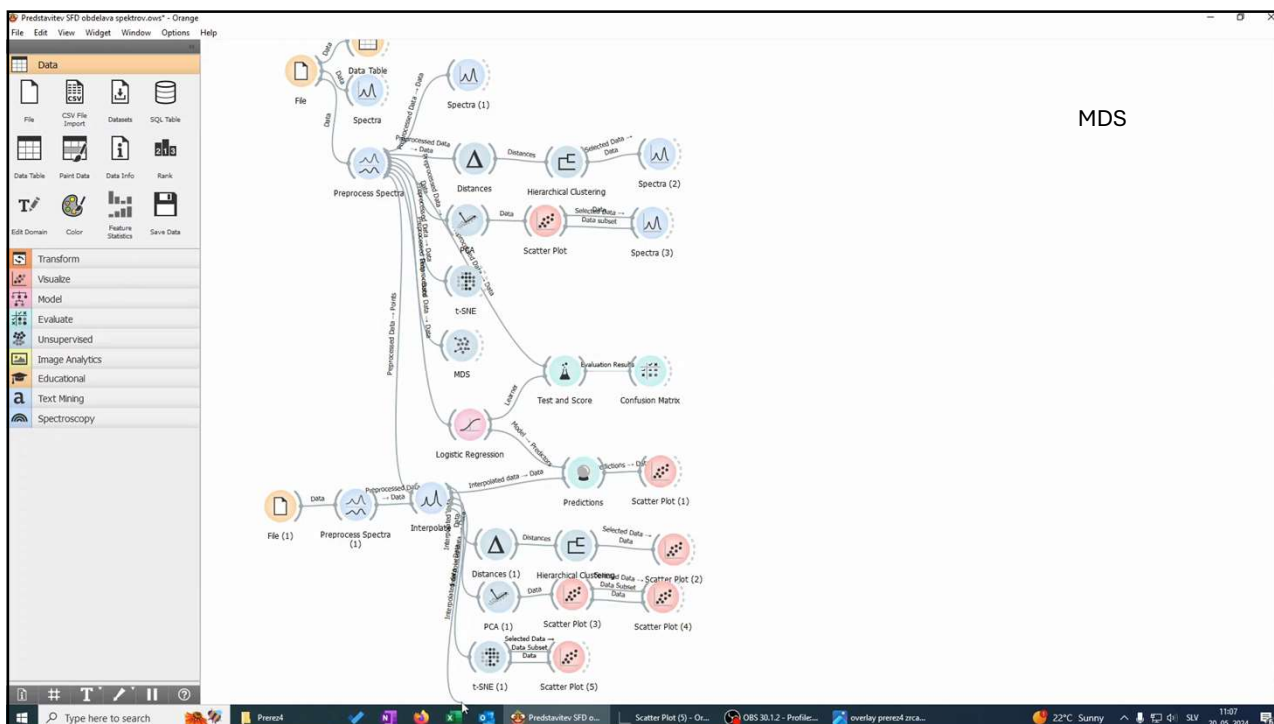


PCA



tSNE



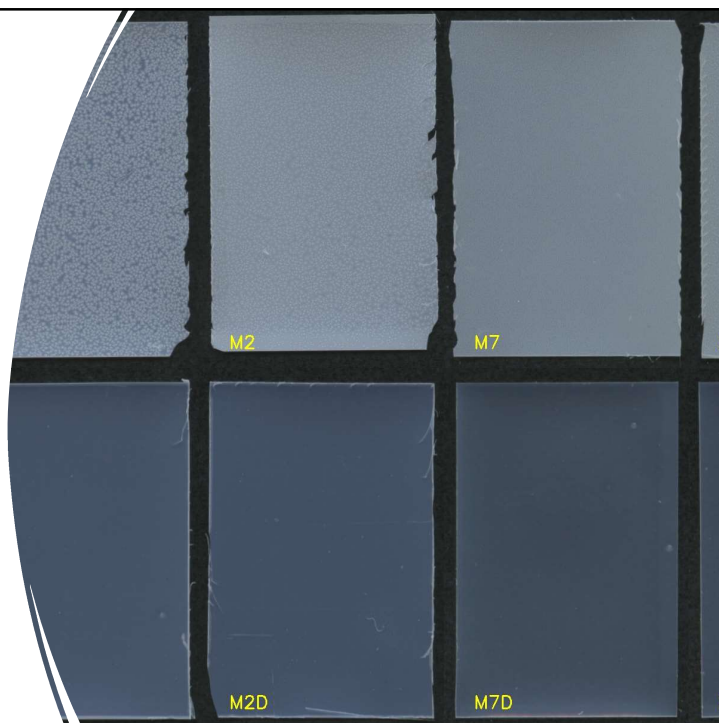


## Analiza slik

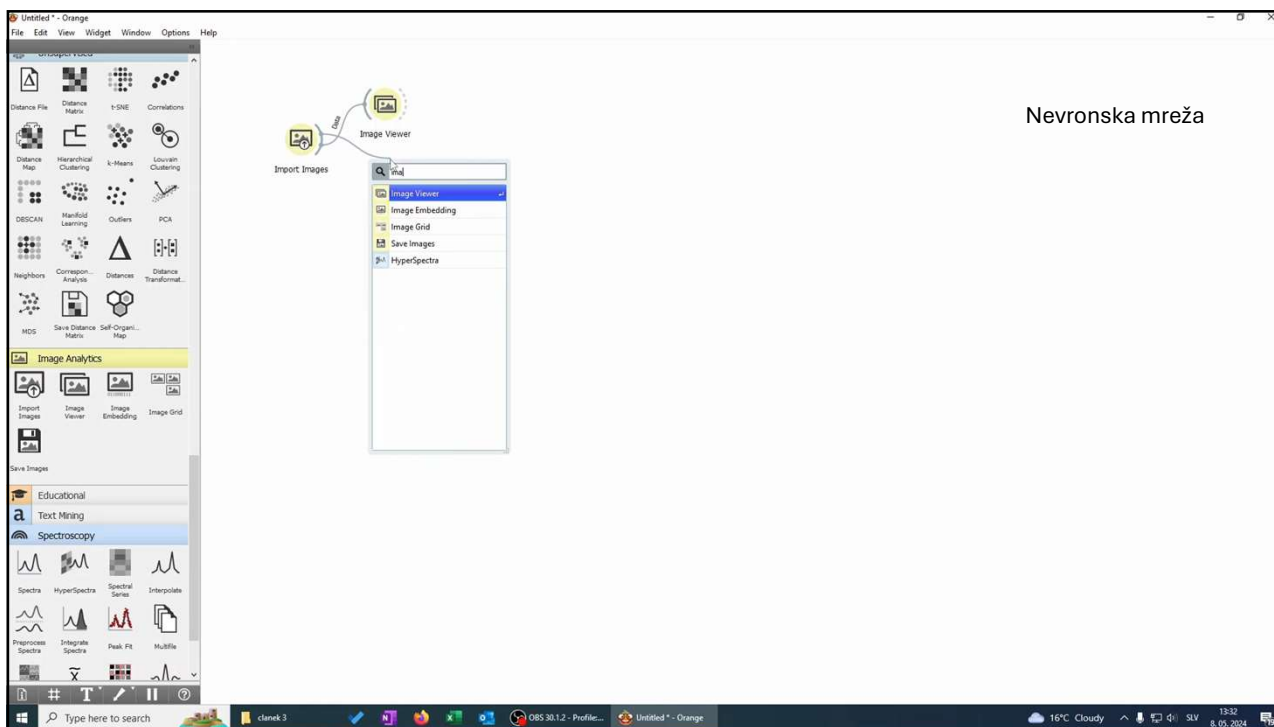
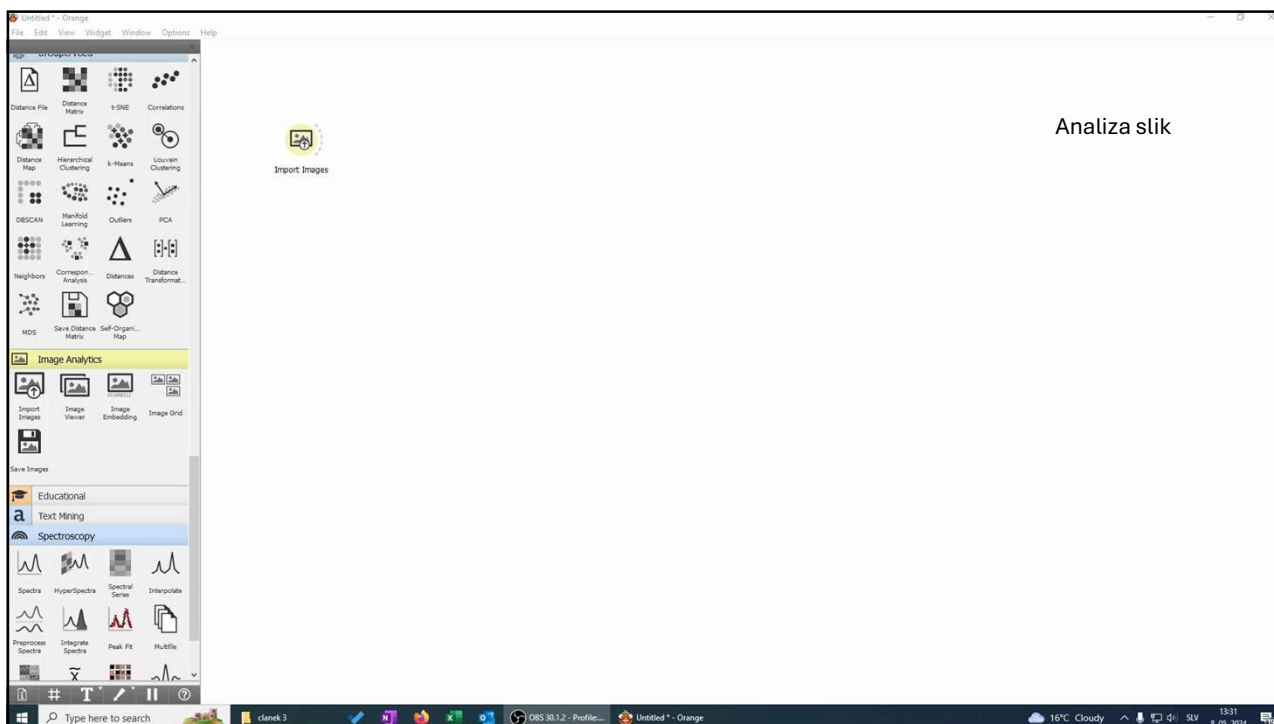
Bukalni filmi z ZU v kristalni ali amorfni obliki.

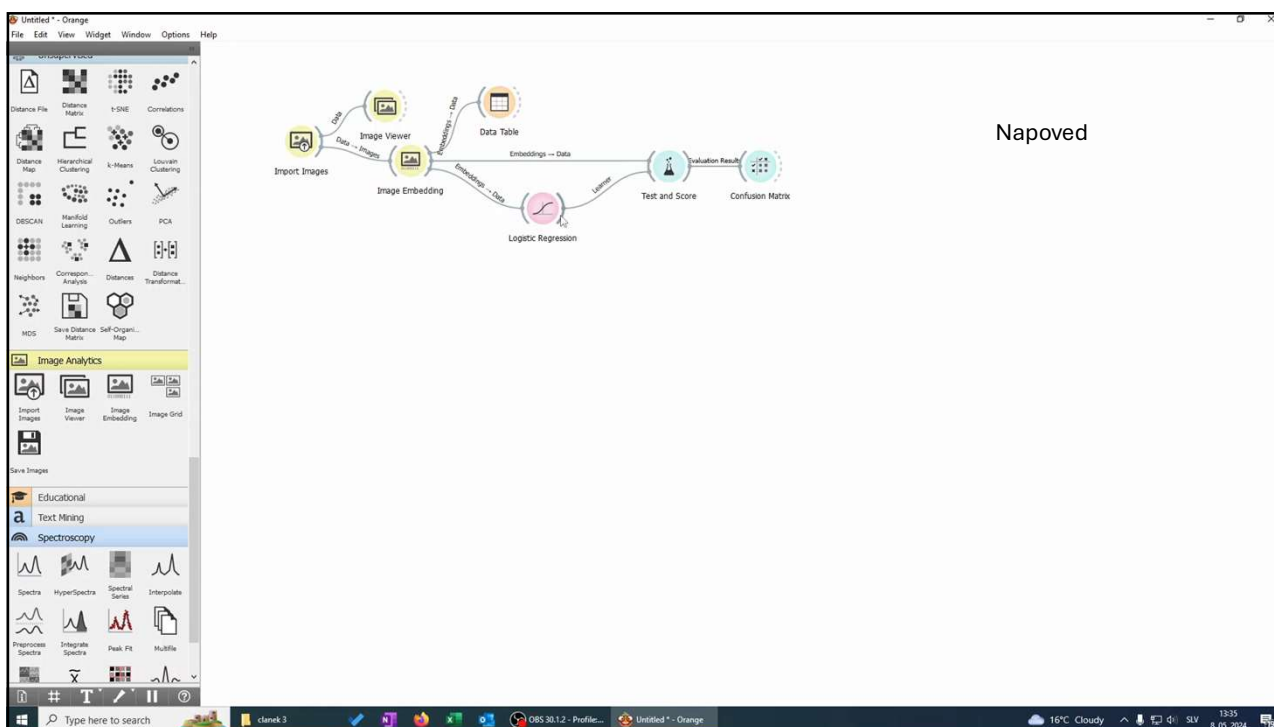
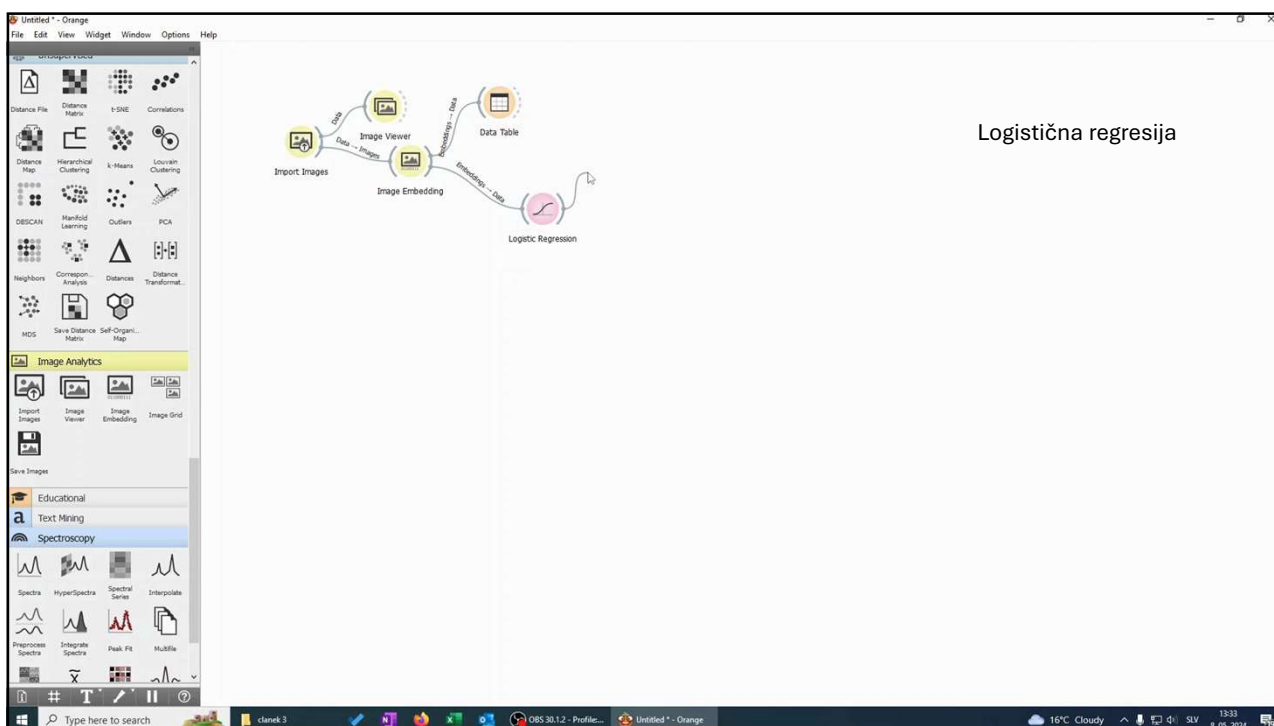
Napovedovanje pojavne oblike ZU v nosilnem polimeru:

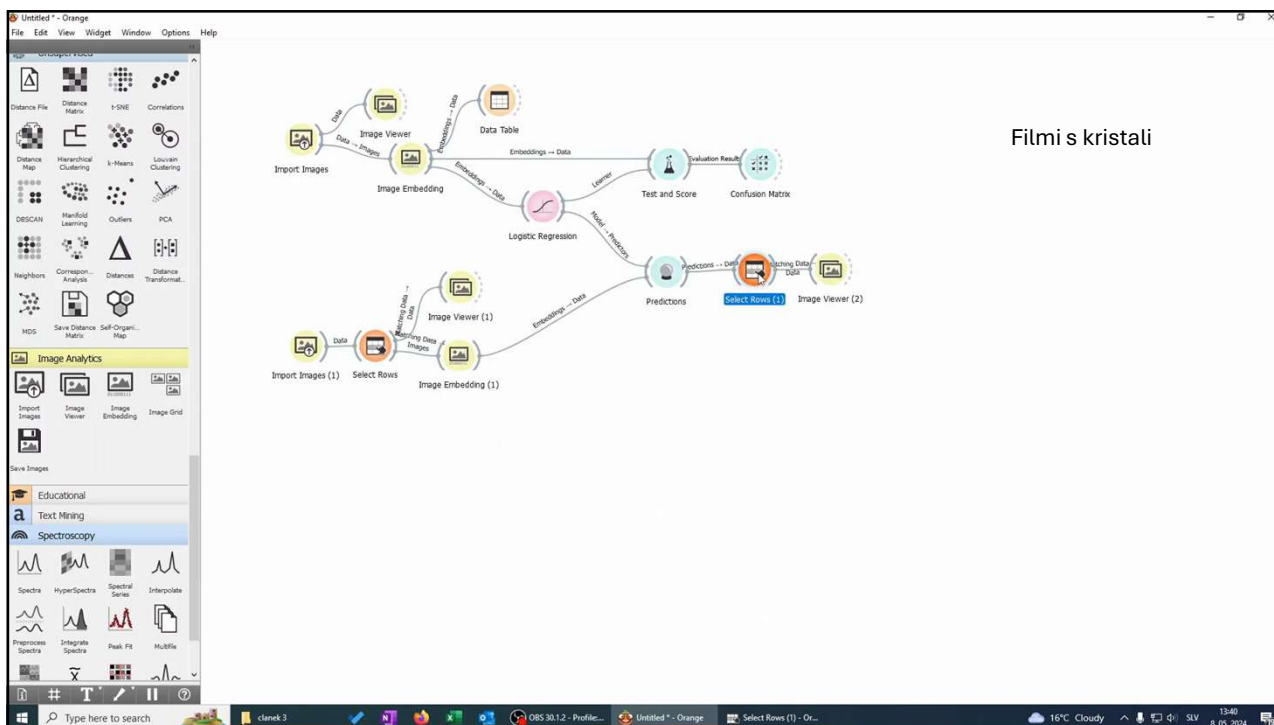
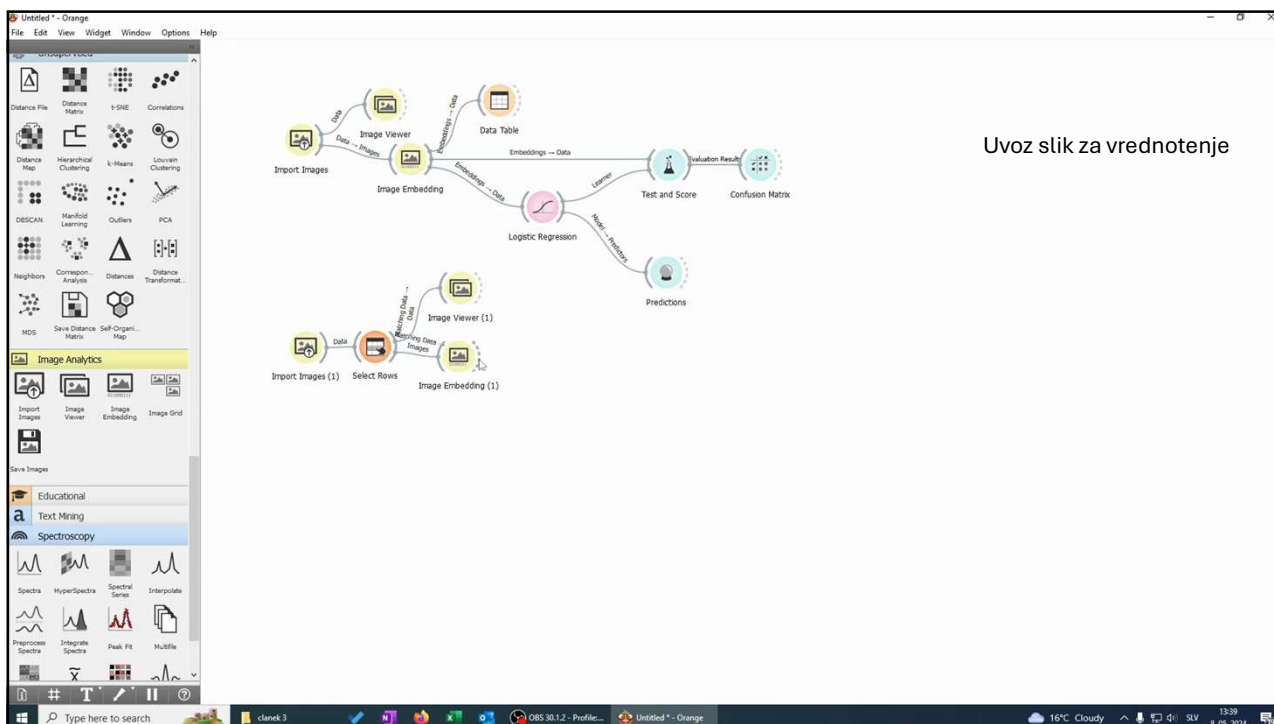
- obdelava slik z nevronske mrežo
- razvoj napovednega modela za vrednotenje kristalov
- časovno spremljanje rasti kristalov

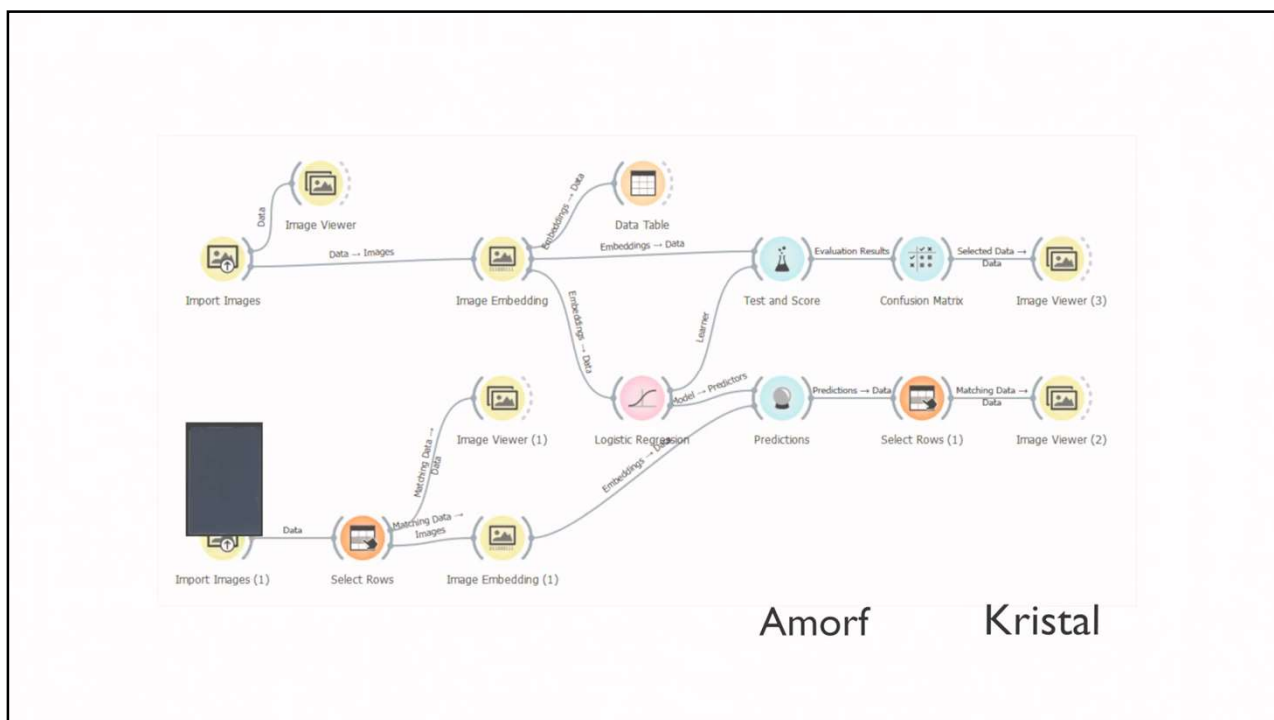












## Zaključek



- Podatke smo dolžni pregledovati celostno
- Za analizo podatkov uporabimo orodje, ki ne bo omejevalo našega dela in bo uporabniku prijazno



**Matjaž Bončina**  
**Napovedovanje dolgoročne stabilnosti bioloških zdravil**  
**Novartis d.o.o.**

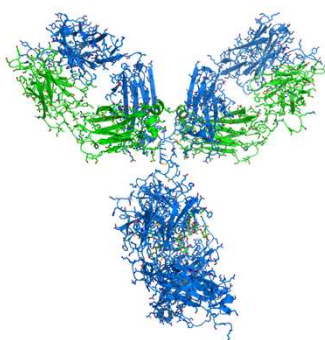
# Long-term Stability Predictions for Biologics

**Matjaž Bončina**

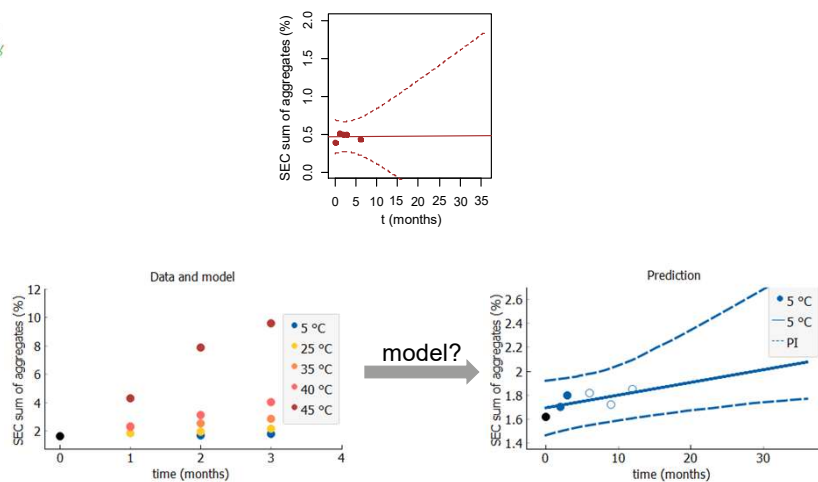
Simpozij sekcije farmacevtskih tehnologov  
June, 2024

 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

## Non-complex stability of complex molecules



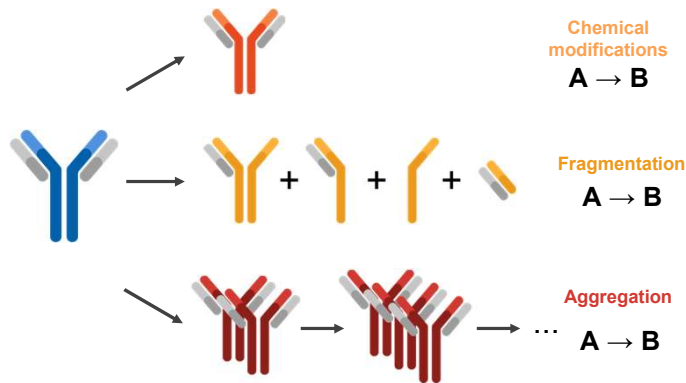
25 000 atoms



 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine

2

## Protein kinetics



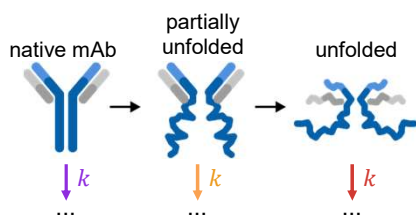
First order kinetics:

$$\frac{d[B]}{dt} = k(T) \cdot [A]$$

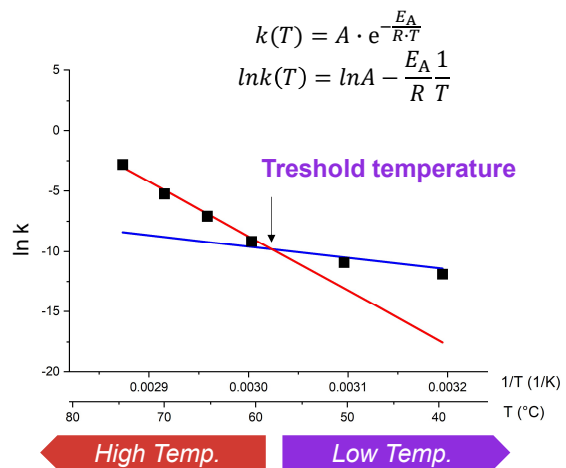
Arrhenius equation:

$$k(T) = A \cdot e^{-\frac{E_A}{R \cdot T}}$$

## Temperature is promoting different aggregation pathways

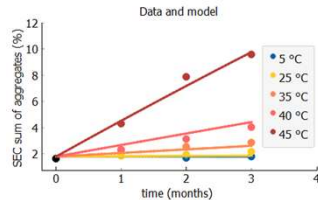
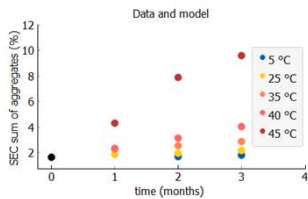
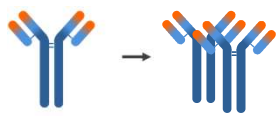


degradation RATE

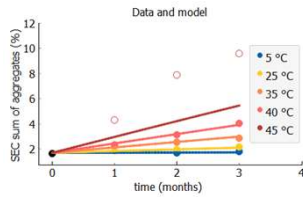
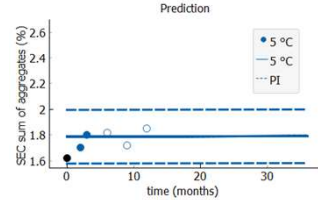




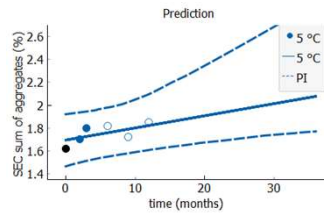
## Robust fit enables reliable predictions



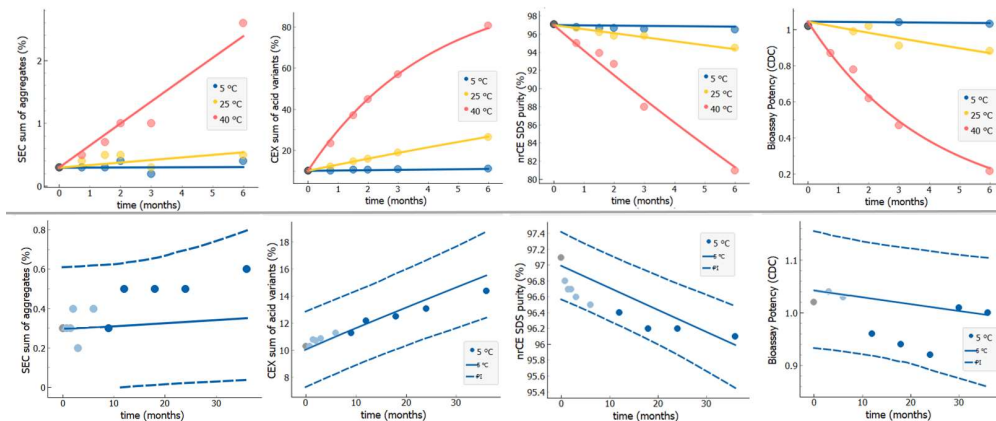
$E_a = 44.9 \text{ kcal/mol}$



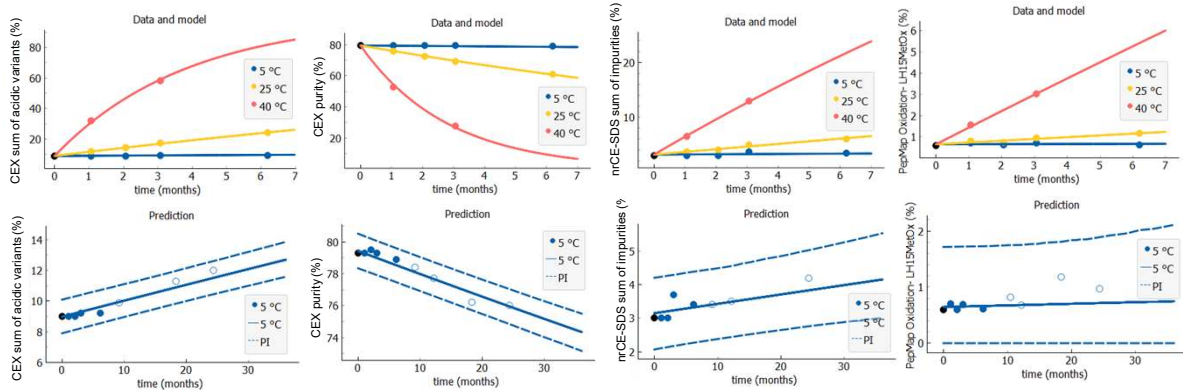
$E_a = 21.0 \text{ kcal/mol}$   
 $E_a (5 - 35^\circ\text{C}) = 18.3 \text{ kcal/mol}$



## From short-term stability data we can predict long-term changes of majority quality attributes

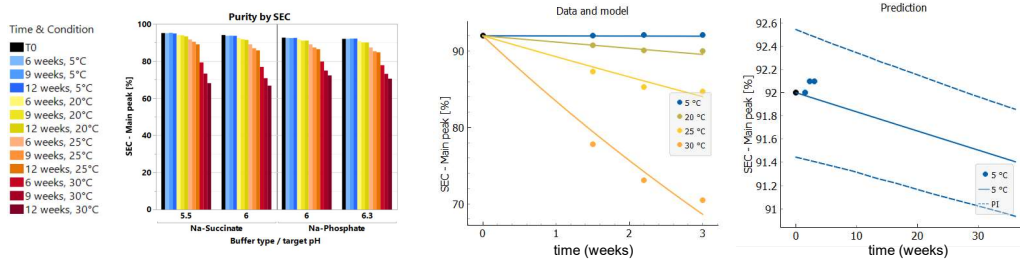


## From short-term stability data we can predict long-term changes of majority quality attributes



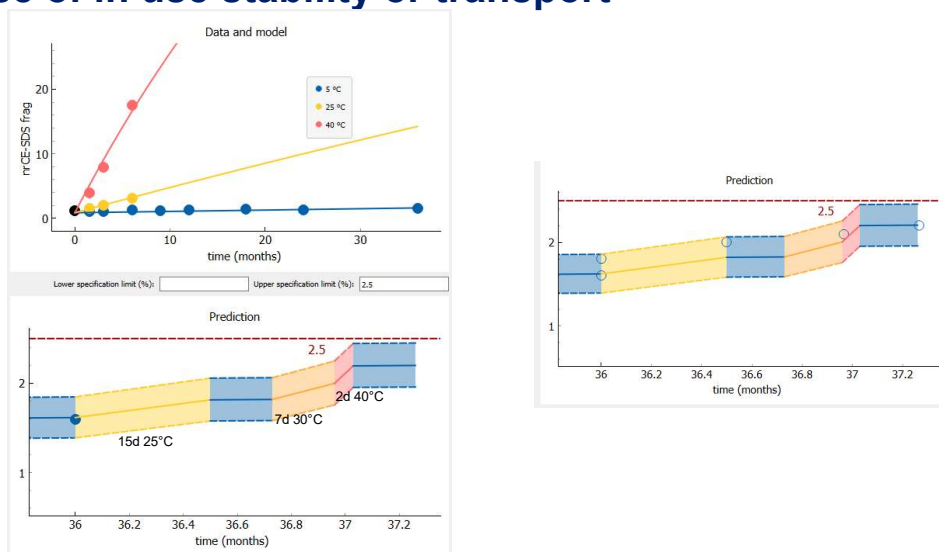
## Benefits of long-term stability predictions in development?

## Formulation dev: Decisions based on long-term stability predictions are more accurate than those derived solely from stress stability data

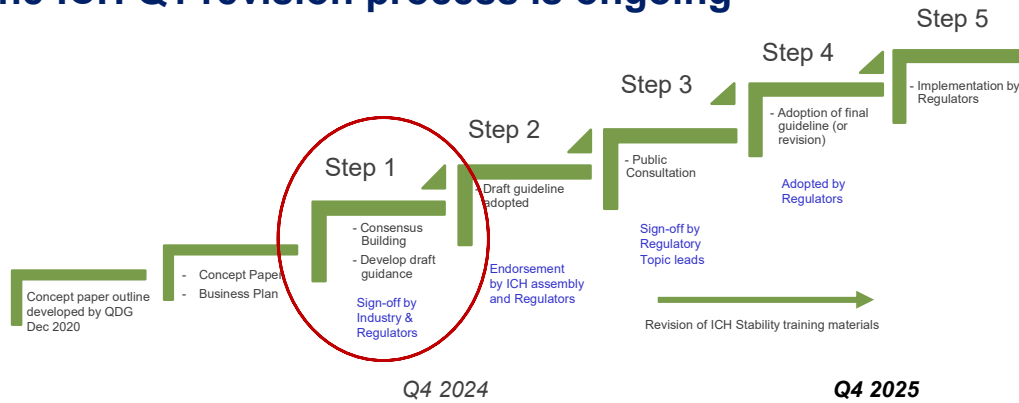


Big changes at 25-40°C are not necessary reflected at 5°C

## Assess effect of temperature excursions on quality in case of in use stability or transport



## Shelf life claims The ICH Q1 revision process is ongoing

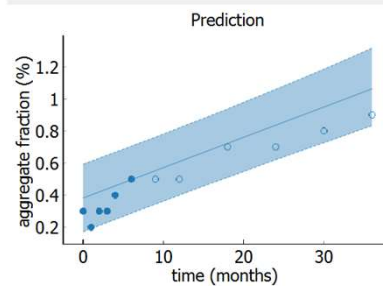
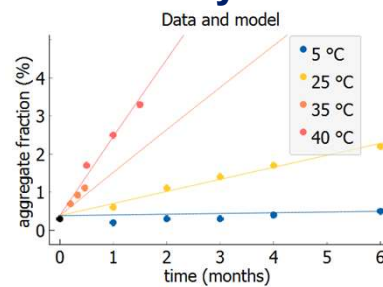


- D. Kuzman *et al.*, *Long-term stability predictions of therapeutic monoclonal antibodies in solution using Arrhenius-based kinetics* (Sci. Reports) 2021
- M. Bunc *et al.*, *Aggregation Time Machine: A Platform for the Prediction and Optimization of Long-Term Antibody Stability Using Short-Term Kinetic Analysis* (J. Med. Chem.) 2022
- M. Huelsmeyer *et al.*, *A universal tool for stability predictions of biotherapeutics, vaccines and in vitro diagnostic products* (Sci. Reports) 2023

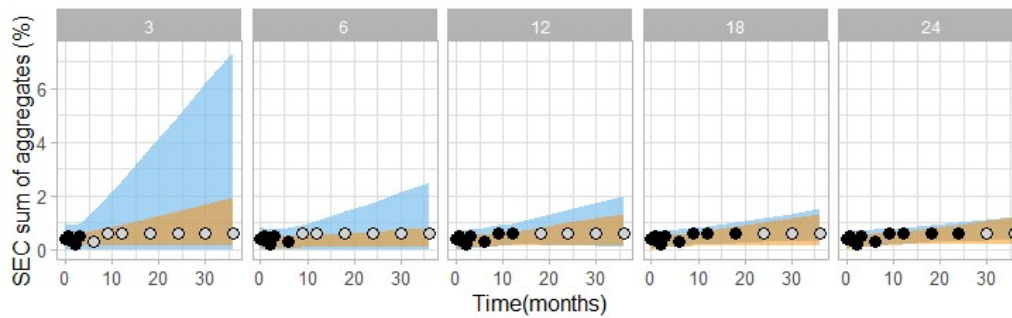
## Shelf-life claim based on long-term stability predictions: 2-3 year prediction from 3-6 months stability data

### Supporting IND/IMPd submissions

- 3 year shelf life claim at submission
- reduction of shelf life extensions



## Improved robustness, speed and accuracy of stability predictions compared to classical approach

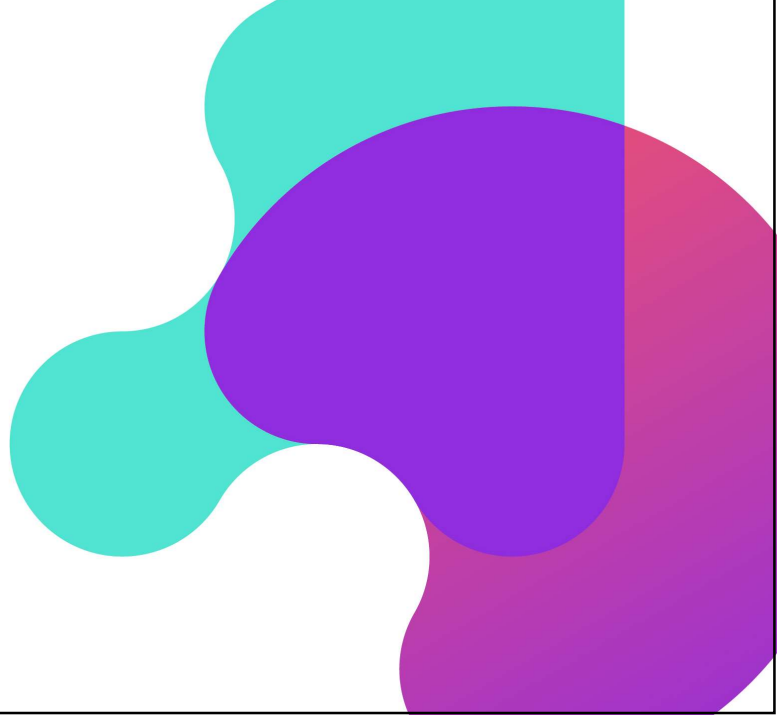


## Acknowledgment

- Marko Bunc (Bx-AD)
- SBS team (Bx-DPD)
- Drago Kuzman (Bx-DPD)
- UL-FKKT, UL-FMF
- Revelo d.o.o.

**Thank you**

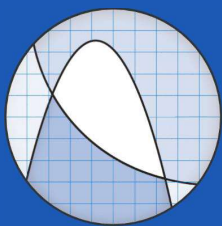
 **NOVARTIS** | Reimagining Medicine



**Veronika Debevec<sup>1</sup>, Matej Horvat<sup>2</sup>**  
**Eksperimentalni prostor – teorija in praksa**  
**<sup>1</sup>Novartis d.o.o., <sup>2</sup>Lek d.d., Ljubljana**



Matej Horvat  
13. junij 2024

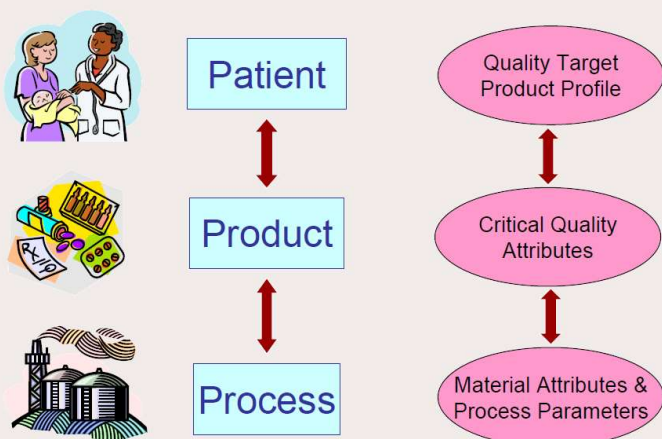


# Eksperimentalni prostor – teorija in praksa

SANDOZ

34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov

## Načrtovanje izdelka z vgrajeno kakovostjo



J. Maguire, D. Peng, How to Identify Critical Quality Attributes and Critical Process Parameters, FDA/PQRI 2nd conference, North Bethesda, Maryland, 2015

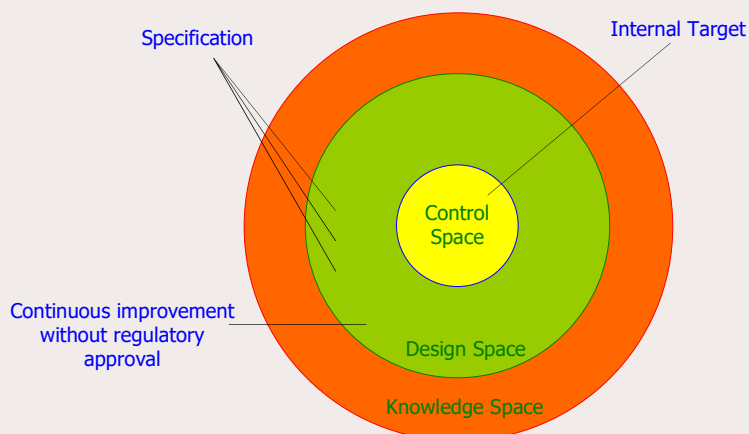
Kritični atributi kakovosti - **Critical Quality Attribute (CQA)** - so tiste fizikalne, kemijske, biološke in mikrobiološke lastnosti oz. karakteristike končnega izdelka, ki so pomembne za varnost in učinkovitost.

Kritične snovne lastnosti - **Critical Material Attribute (CMA)** - so tiste fizikalne, kemijske, biološke in mikrobiološke lastnosti oz. karakteristike vstopnih materialov, ki morajo biti zaradi svojega vpliva na CQA ustrezno kontrolirane.

Kritični procesni parametri - **Critical Process Parameter (CPP)** – so tisti parametri procesa, ki imajo znaten vpliv na CQA, in morajo biti zato ustrezno zamejeni in kontrolirani

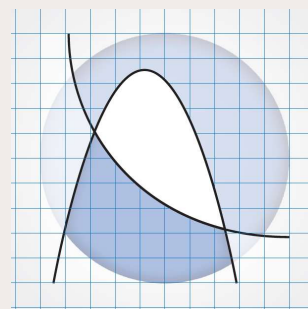
# Eksperimentalni prostor

„**Več-dimenzionalna** kombinacija in interakcija vhodnih parametrov (vrednosti procesnih parametrov in karakteristik vhodnih materialov), ki demonstrirano in ponovljivo vodi v ustrezno kvaliteto končnega izdelka.“



S. Ghani, Regulatory Aspects of Product Development ICH Process Q8, Q9, Q10, WHO Workshop, 2007

CQA = funkcija(CMA, CPP)

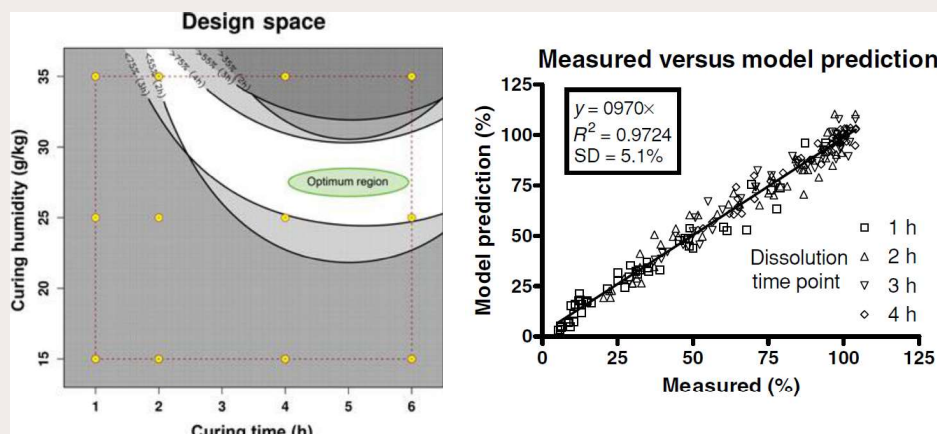


V. Debevec, doktorska disertacija, 2021

SANDOZ

## Literaturni primeri so omejeni (idealizirani) – eksperimentalni prostor za posamezen korak na eni skali

Primer: eksperimentalni prostor za uterjevanje obloge pelet s kontroliranim sproščanjem.

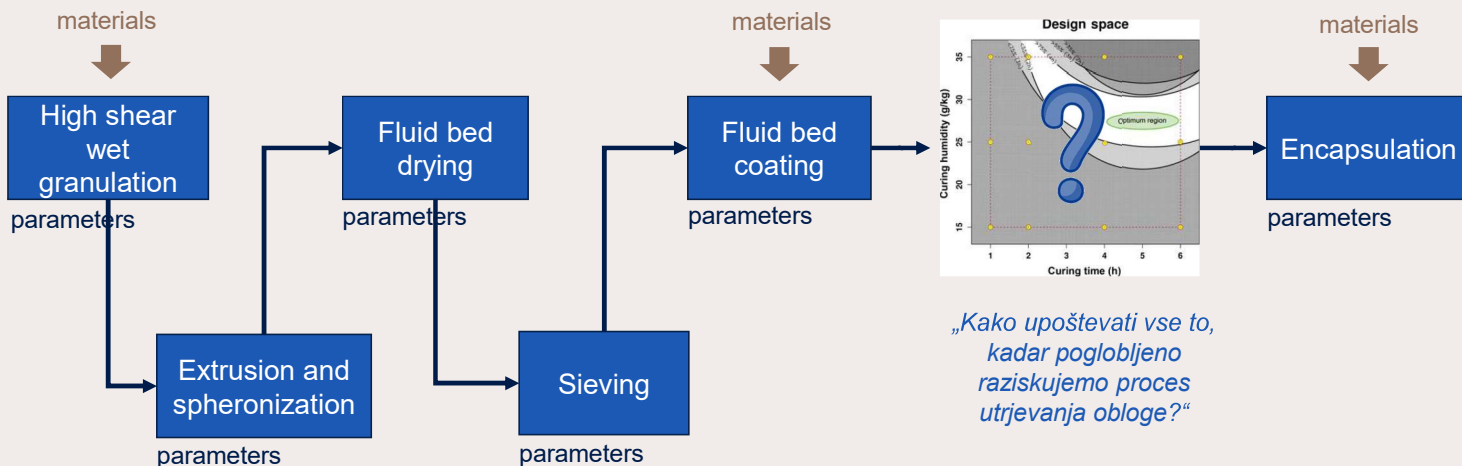


Kristan K. in Horvat, M. (2012), Rapid exploration of Curing Proces Design Space for Production of Controlled-Release Pellets, J. Pharm. Sci- 101(10), 3924-3935

SANDOZ

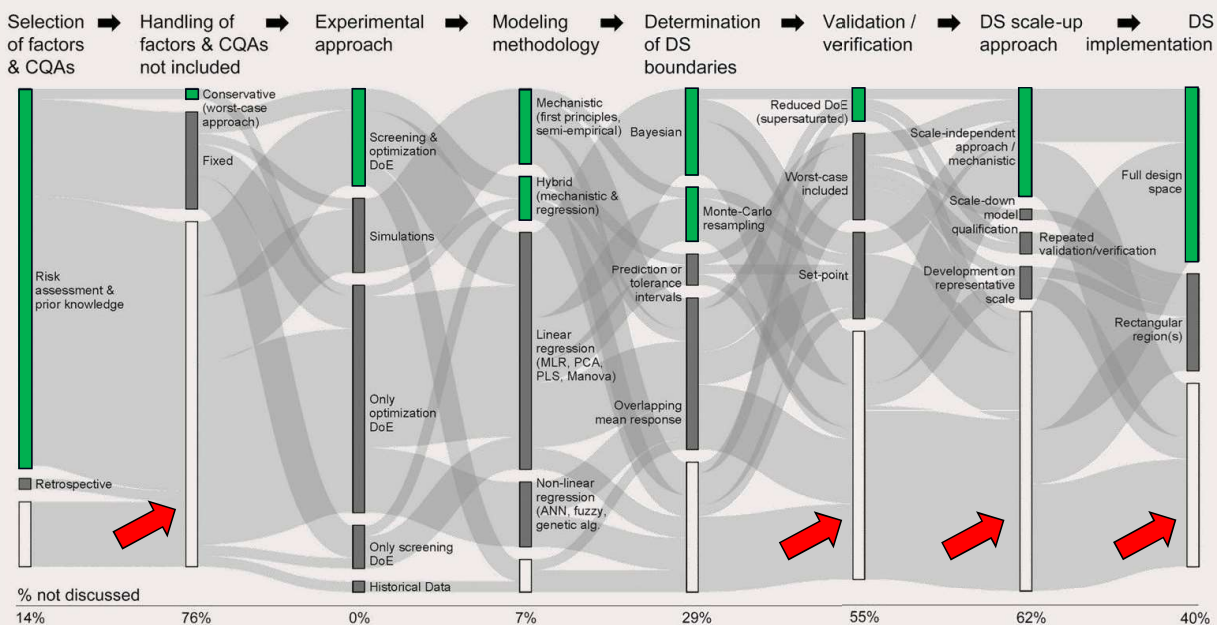
# Proces izdelave končnega farmacevtskega izdelka obsega več korakov

**Vprašanje:** Ko razvijamo eksperimentalni prostor za posamezen procesni korak, kako naj upoštevamo vpliv predhodnih in nadaljnjih korakov?



SANDOZ

## Odgovor na podlagi pregleda literature je pomankljiv



Debevec, V., Srčić, S., Horvat, M. (2017), Scientific, statistical, practical, and regulatory considerations in design space development, Drug Dev. Ind. Pharm, 44(3), 349–364.

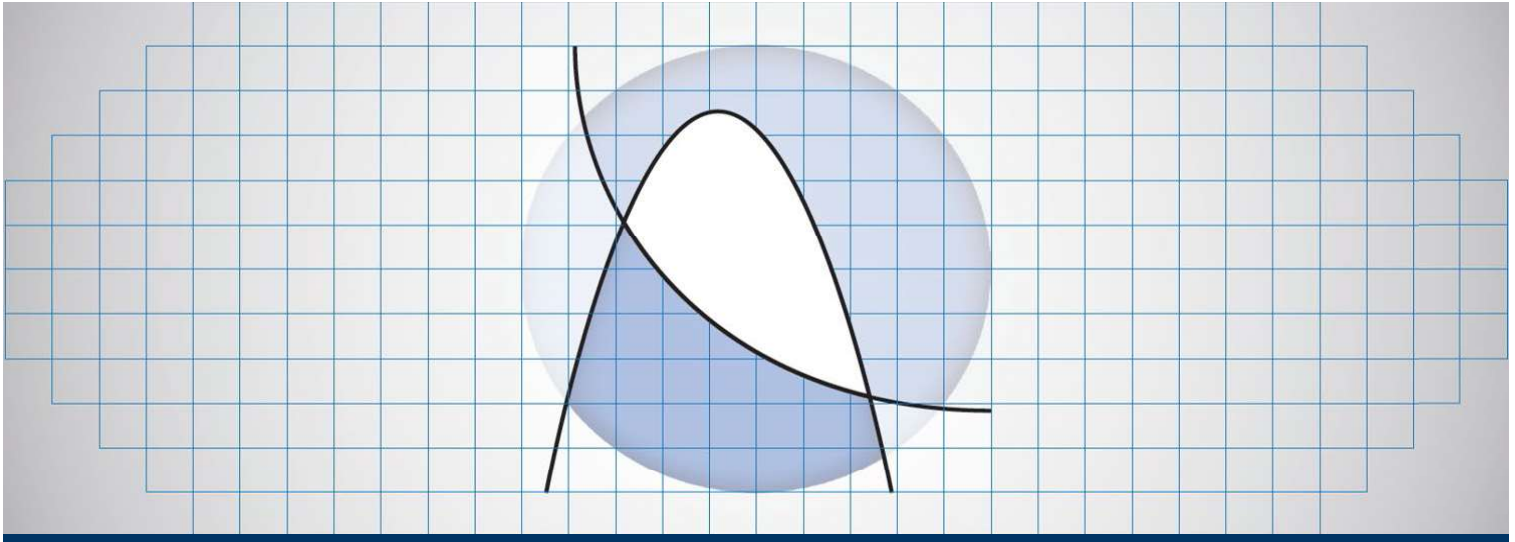
SANDOZ

# Odkrite pomankljivosti

- 1. Obvladovanje in upoštevanje vpliva faktorjev, ki niso bili vključeni v razvoj eksperimentalnega prostora, a ki vseeno vplivajo na kakovost (CQA)**
  - 76% od pregledanih člankov tega sploh ne diskutira
- 2. Validacija oz. potrditev eksperimentalnega prostora z neodvisnimi vzorci**
  - 55% ni pokazalo (neodvisne) validacije rezultatov
- 3. Prenos načrtovalnega prostora na večjo skalo**
  - 62% ni obravnavalo, kako je njihov načrtovalni prostor odvisen od skale proizvodnje
- 4. Implementacija načrtovalnega prostora v praksi (kontrolna strategija)**
  - 40% člankov ni predlagalo načina, kako predstaviti meje (včasih kompleksnega) multi-dimenzionalnega eksperimentalnega prostora

Predlog odgovora v nadaljevanju predstavitve  
(V. Debevec, Novartis)

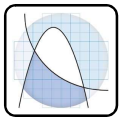
SANDOZ



# Eksperimentalni prostor – teorija in praksa

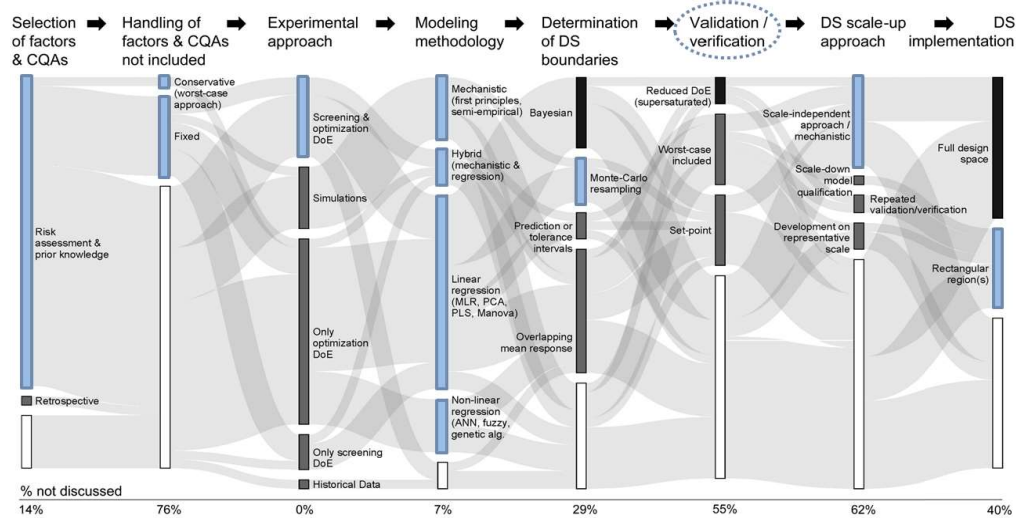
Design space – theory and practice

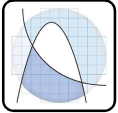
Veronika Debevec



## Approach to design space development

- establish a design space independent of manufacturing scale for a functional moisture-barrier film coating process.
- hybrid modeling: model simplifications (mechanistic/hybrid models) + empirical (DoE) + genetic algorithms





# Approach to design space development

Formulation and process:

- film coating process in perforated pan coater
- hygroscopic tablet cores
- functional moisture barrier film coating (PVA based)
- moisture sensitive drug substance



Selected scale-independent parameters:

- product temperature** ( $T_p$ ): 42 – 52 °C
- droplet size** ( $D_s$ ): 15 – 50  $\mu\text{m}$
- process relative humidity** (RHp): 8 – 28 % RH

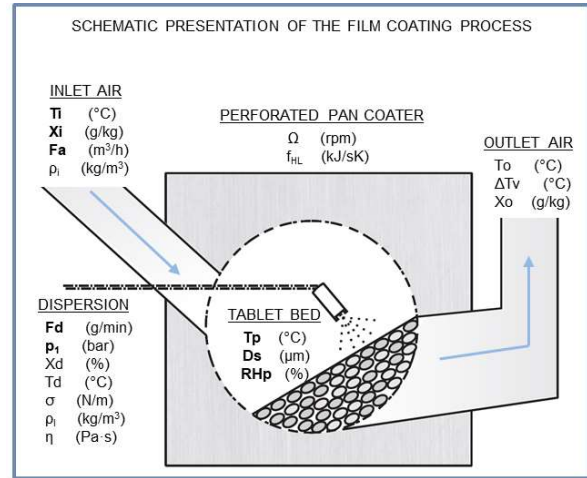


Design of experiments (DoE) & Established mechanistic models and model simplifications

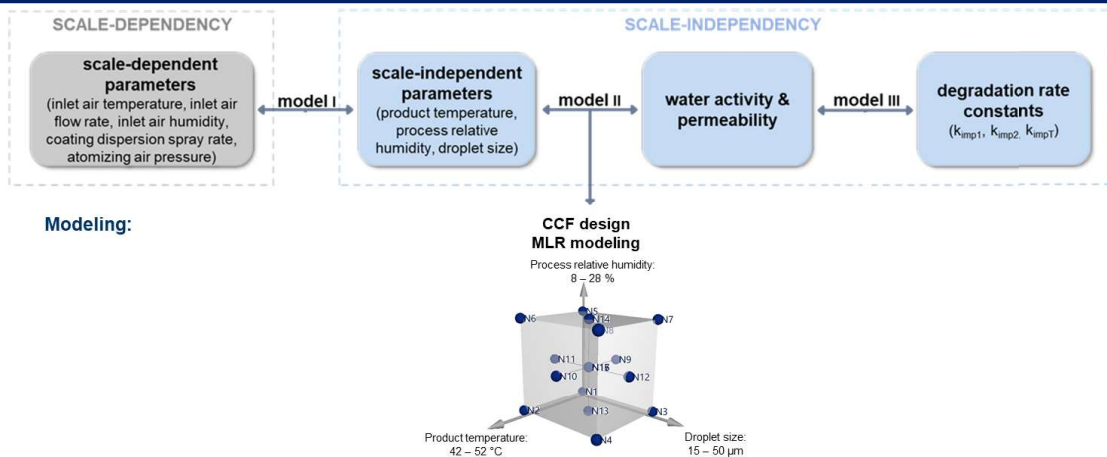


Selected key output parameters (responses):

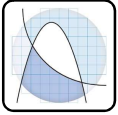
- proper formation of a functional moisture-barrier film coating -> **permeability rate** ( $P_b$ )
- limited water uptake into tablet cores during the coating process -> **water activity** ( $a_w$ )
- achieve proper product stability -> **degradation rate constants** ( $k_{imp}$ )



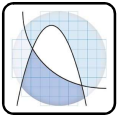
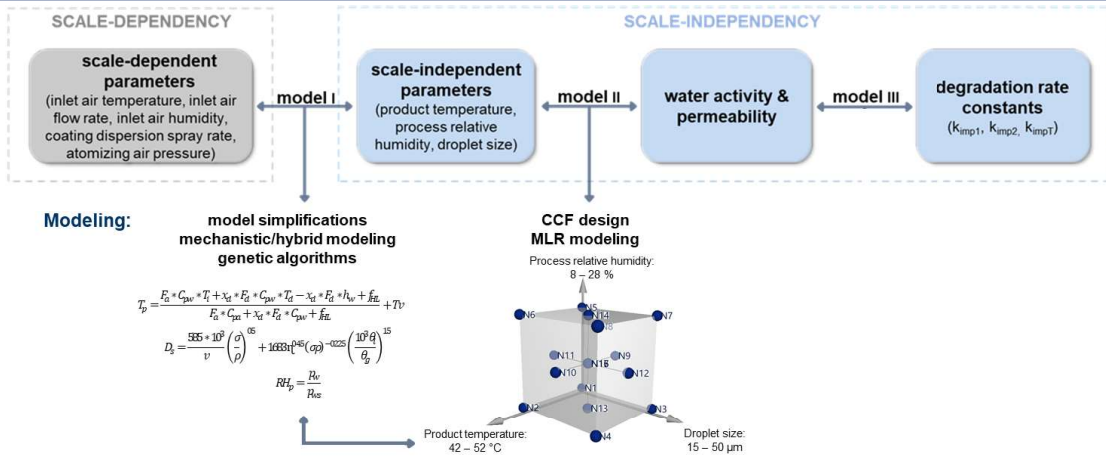
# Approach to design space development



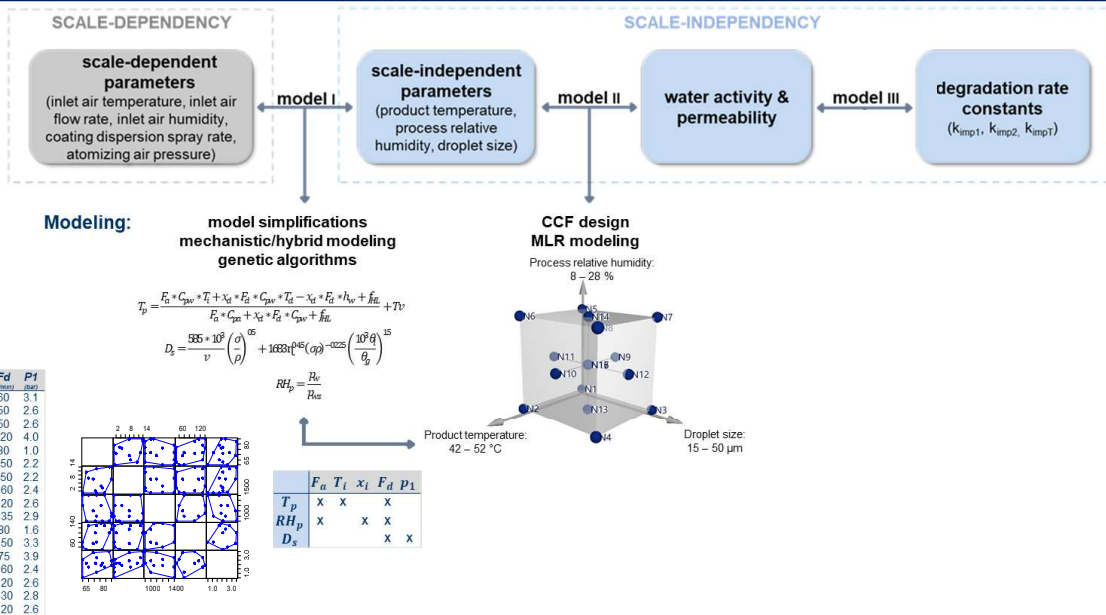




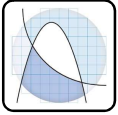
# Approach to design space development



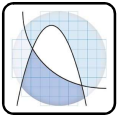
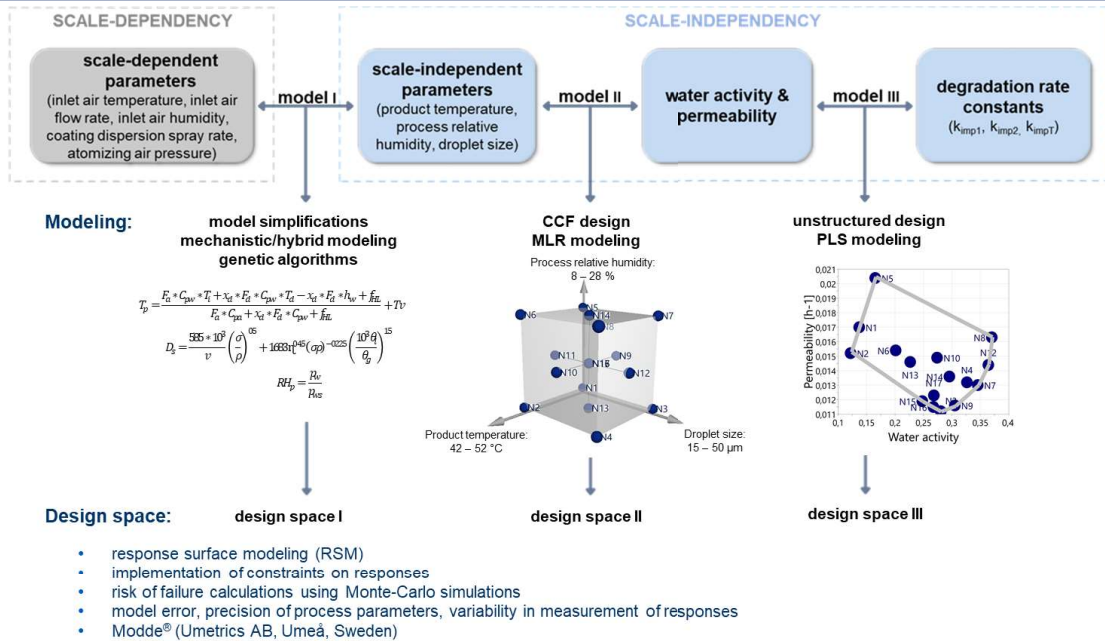
# Approach to design space development







# Approach to design space development



# Measurements and results

## Water activity measurements

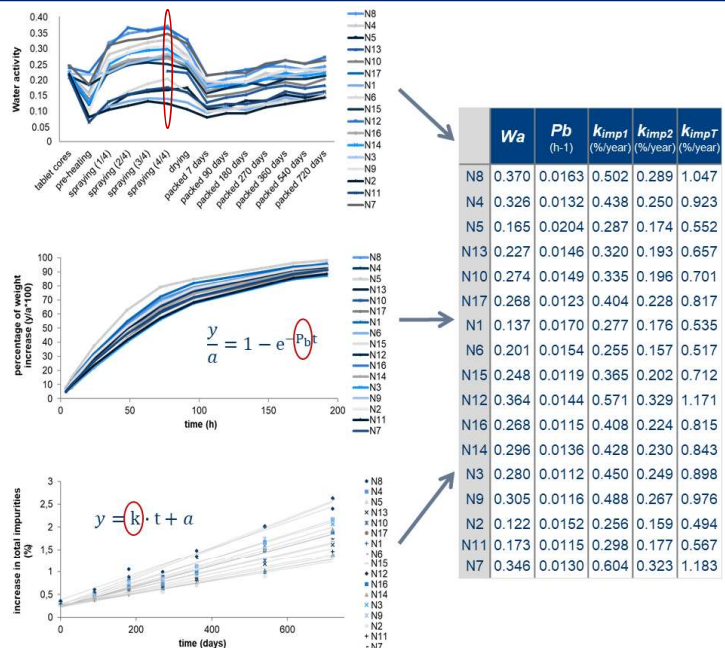
- automated Aqualab® meter
- measurement on FCT (sampled during coating and stability)

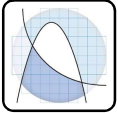
## Water uptake studies & permeability rate

- FCT exposed to 25°C / 60% RH
- gravimetric measurement of weight increase in time
- nonlinear regression analysis
- calculation of  $P_b$  ( $h^{-1}$ )

## Long-term stability studies

- HDPE bottles with 2 g desiccant
- 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 month
- degradation products: imp1, imp2, impT → calculation of  $k_{imp}$  (%/year)





## Models II and III

Scale-independent variables are influencing the properties of FCT: film coating permeability and water activity of FCT. There exists a correlation between permeability / water activity of FCTs and the long-term product stability.

### Water activity (model II):

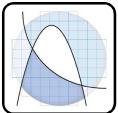
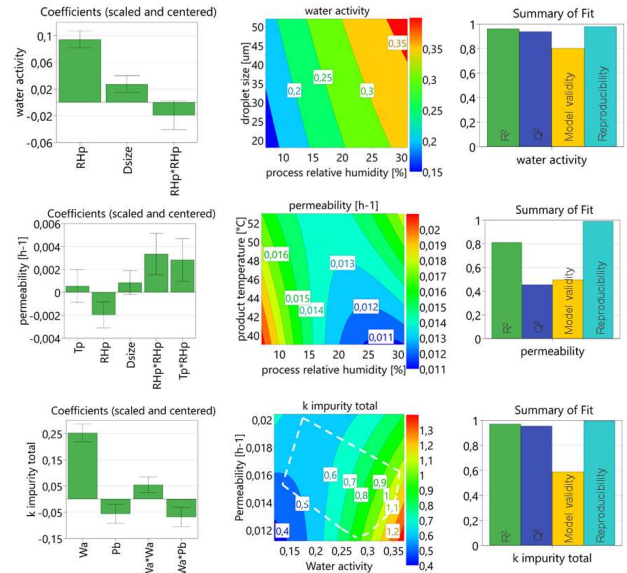
- higher RHp and larger Ds causes reduced drying capacity → prolonged spreading and coalesce of droplets → increase residual moisture of FCT
- unaffected by Tp (p-value > 0.05)

### Permeability rate (model II):

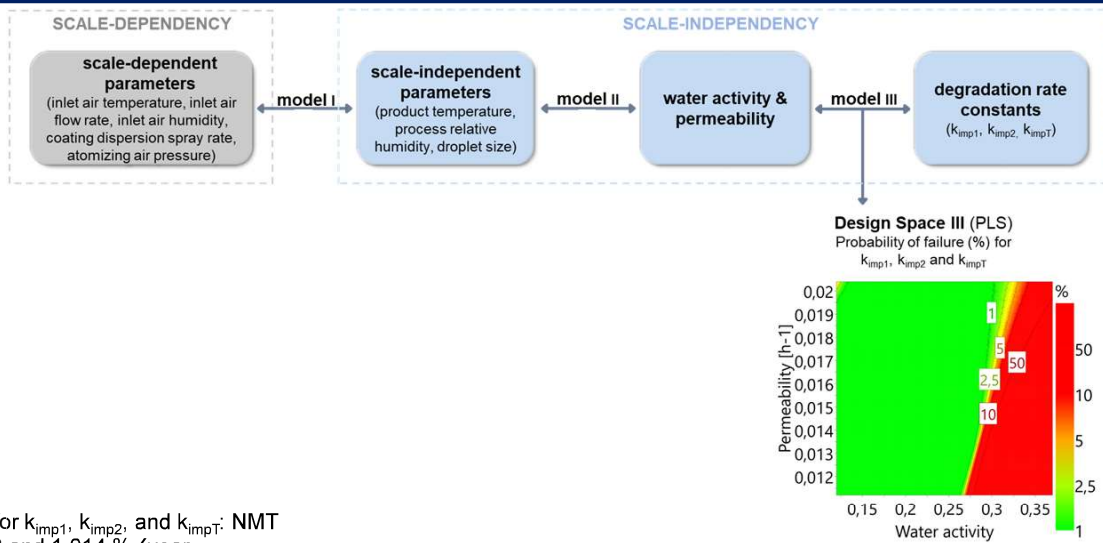
- increase in RHp → improve coalescence and chain inter-diffusion → homogeneous, continuous film with low permeability rate
- interaction term of RHp and Tp on permeability
- unaffected by Ds

### $k_{impT}$ , $k_{imp1}$ , $k_{imp2}$ (model III):

- high Wa (main and quadratic term) → increase in degradation
- film Pb: main and two-factor interaction  $Wa \cdot Pb$  → presence of desiccant in the primary packaging

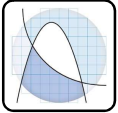


## Design space III

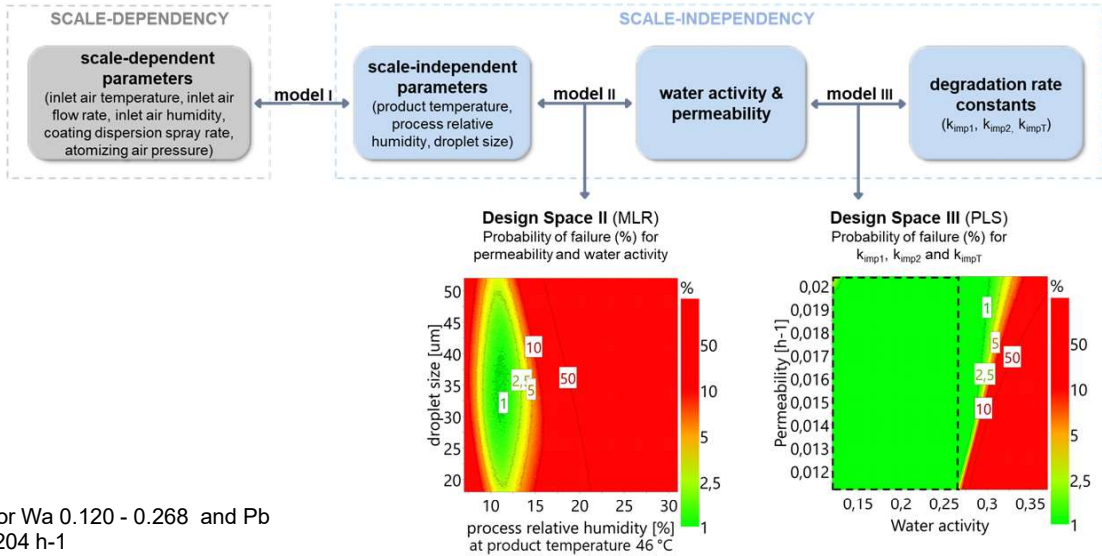


### Design space III:

- constraints for  $k_{imp1}$ ,  $k_{imp2}$ , and  $k_{impT}$ : NMT 0.684, 0.238 and 1.014 %/year
- green region in the design space III → all three constraints for  $k_{imp}$  reached simultaneously

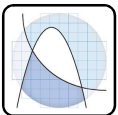


# Design space II

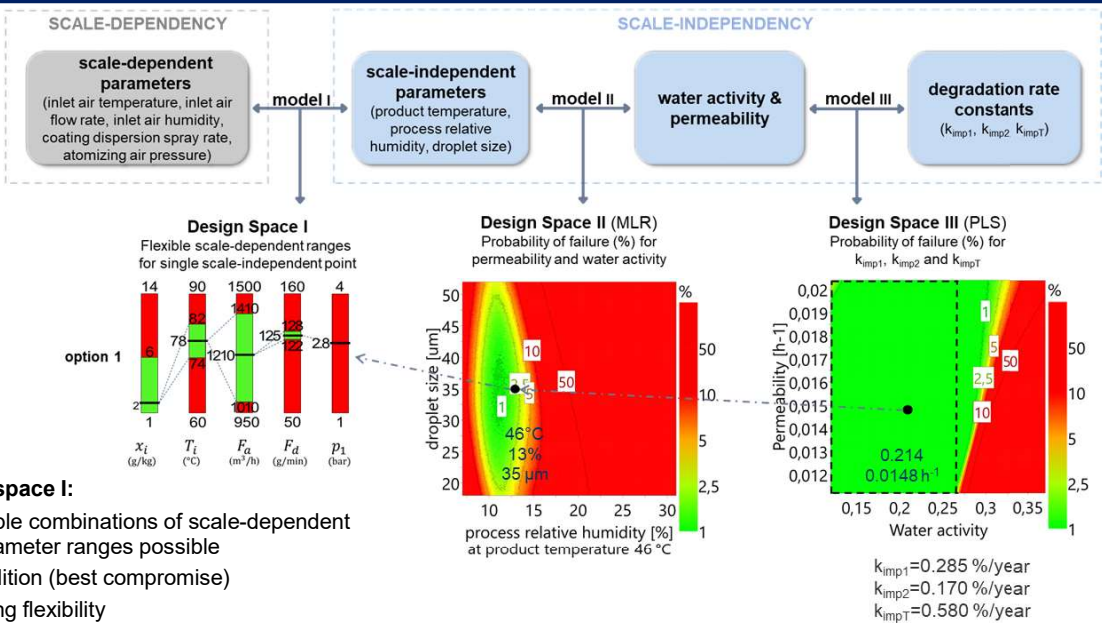


## Design space II:

- constraints for  $Wa$  0.120 - 0.268 and  $Pb$  0.0112 - 0.0204 h<sup>-1</sup>
- green region in the design space II → all constraints for  $k_{imp}$ ,  $Wa$  and  $Pb$  reached simultaneously



# Dynamic design space I

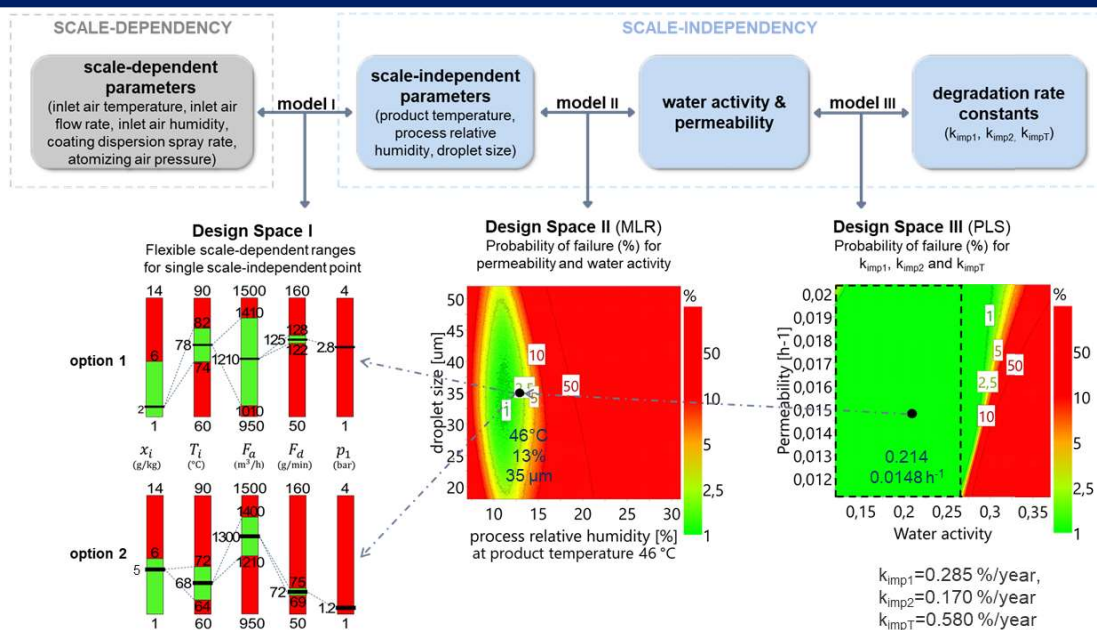


## Dynamic design space I:

- various flexible combinations of scale-dependent process parameter ranges possible
- optimal condition (best compromise)
- manufacturing flexibility



# Dynamic design space I



# Conclusion & acknowledgements

## Optimal approach for design space development:

- rational development
- model simplifications & hybrid modeling
- scale-independent design space
- model-based dynamic design space
- out of scope: the robustness and verification

## Published work:

- Review Article: **Scientific, Statistical, Practical, and Regulatory Considerations in Design Space Development**. DEBEVEC, Veronika, SRČIČ, Stanko, HORVAT, Matej. Drug Development and Industrial Pharmacy, ISSN 0363-9045, 2018, vol. 44, issue 3, p.349-364.
- Scientific Article: **Step-wise Approach to Developing a Scale-independent Design Space for Functional Tablet Coating Process**. DEBEVEC, Veronika, LJUBIN STANIČ, Tijana, JERAJ, Žiga, ROZMAN PETERKA, Tanja, BRATUŽ, Borut, GAŠPERLIN, Dušan, SRČIČ, Stanko, HORVAT, Matej. Drug Development and Industrial Pharmacy, ISSN 0363-9045, 2020, vol. 46, issue 4, p.566-575

**Sandi Svetič**

**Vpogled v proces vrtničnoslojnega granuliranja z metodo glavnih  
komponent**

**Krka, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto**





## Vpogled v proces vrtnčnoslojnega granuliranja z metodo glavnih komponent

[www.krka.si](http://www.krka.si)

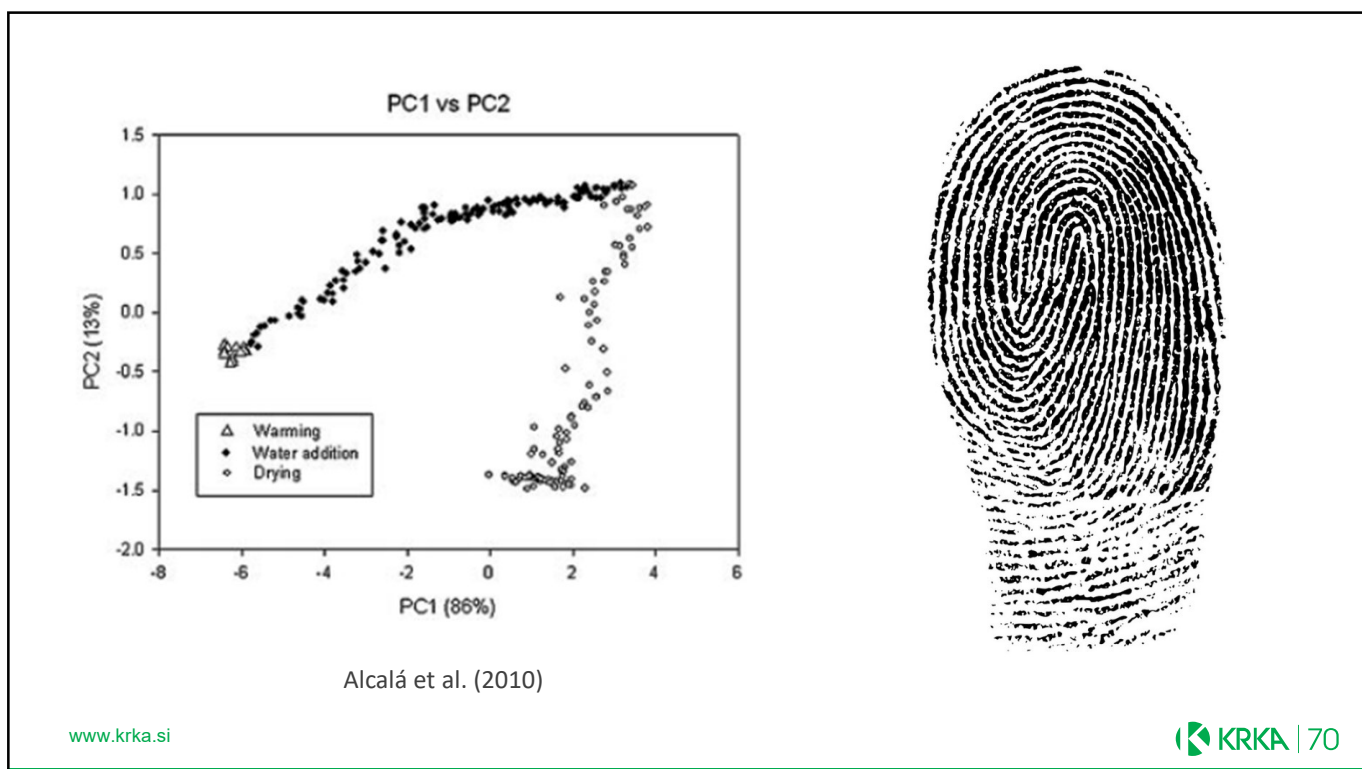
 KRKA | 70<sup>let</sup>  
Živeti zdravo življenje.



## Metoda glavnih komponent

[www.krka.si](http://www.krka.si)

 KRKA | 70



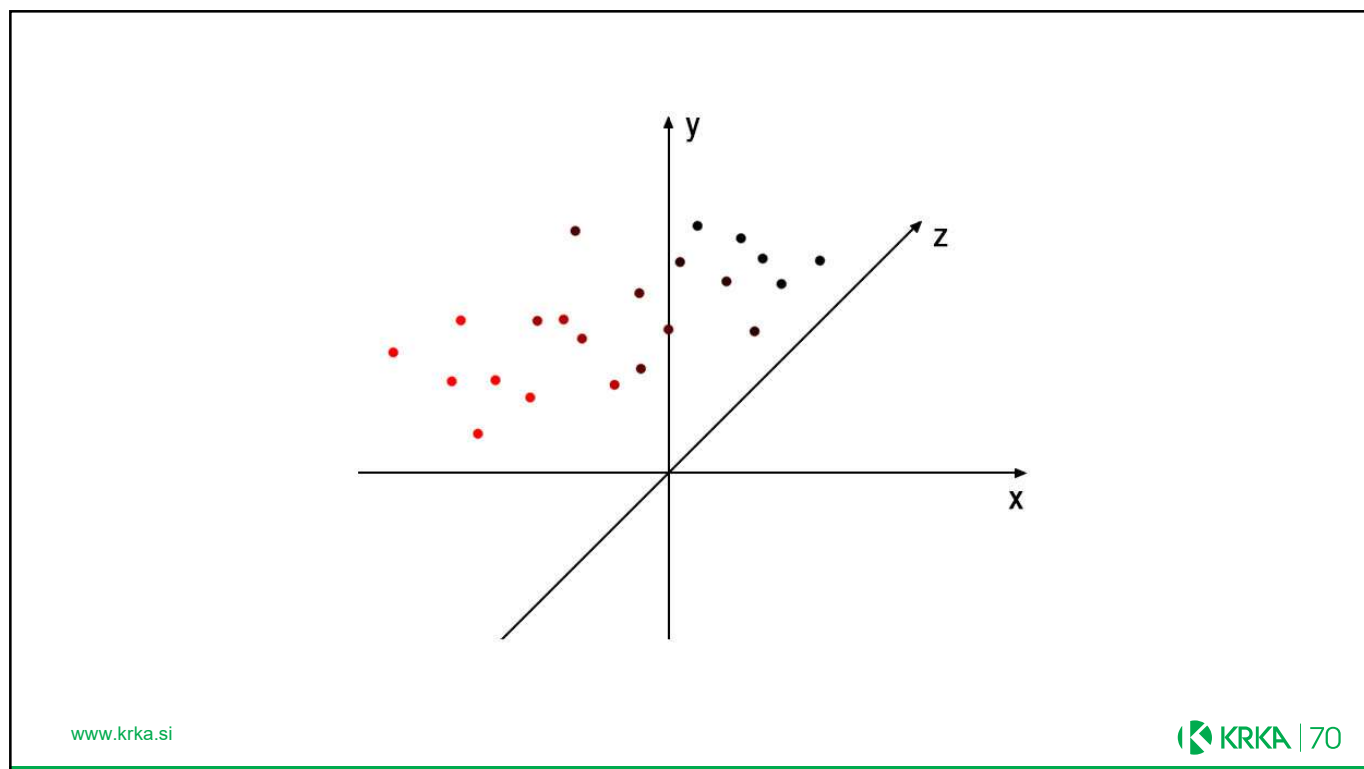
# Zmanjšanje števila dimenzij brez izgube ključnih informacij



		DIMENZIJE		
		Parameter 1	Parameter 2	Parameter 3
VZORCI	Vzorec 1	16	94	5
	Vzorec 2	22	100	3
	Vzorec 3	8	99	4
	Vzorec 4	11	101	8
	Vzorec 5	26	86	4
	Vzorec 6	8	80	3
	Vzorec 7	17	70	5
	Vzorec 8	63	20	4

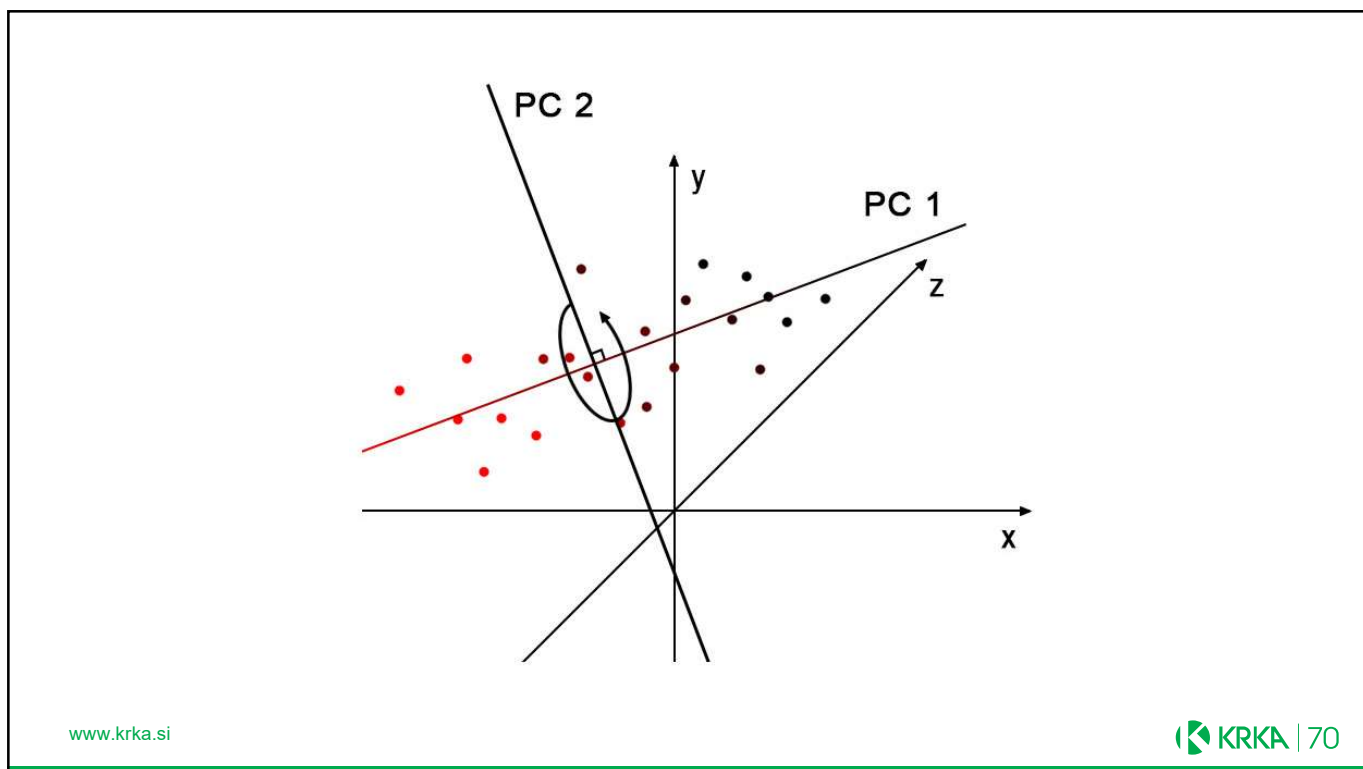
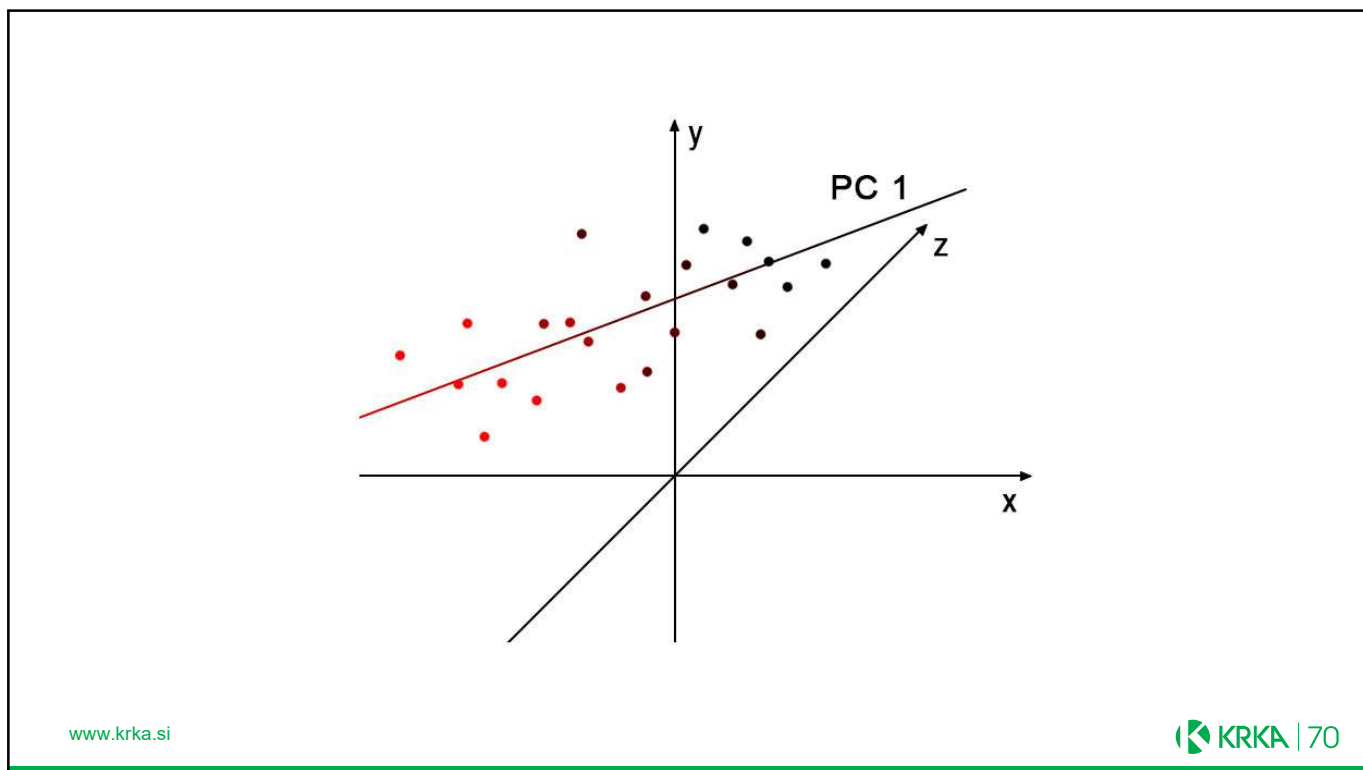
www.krka.si

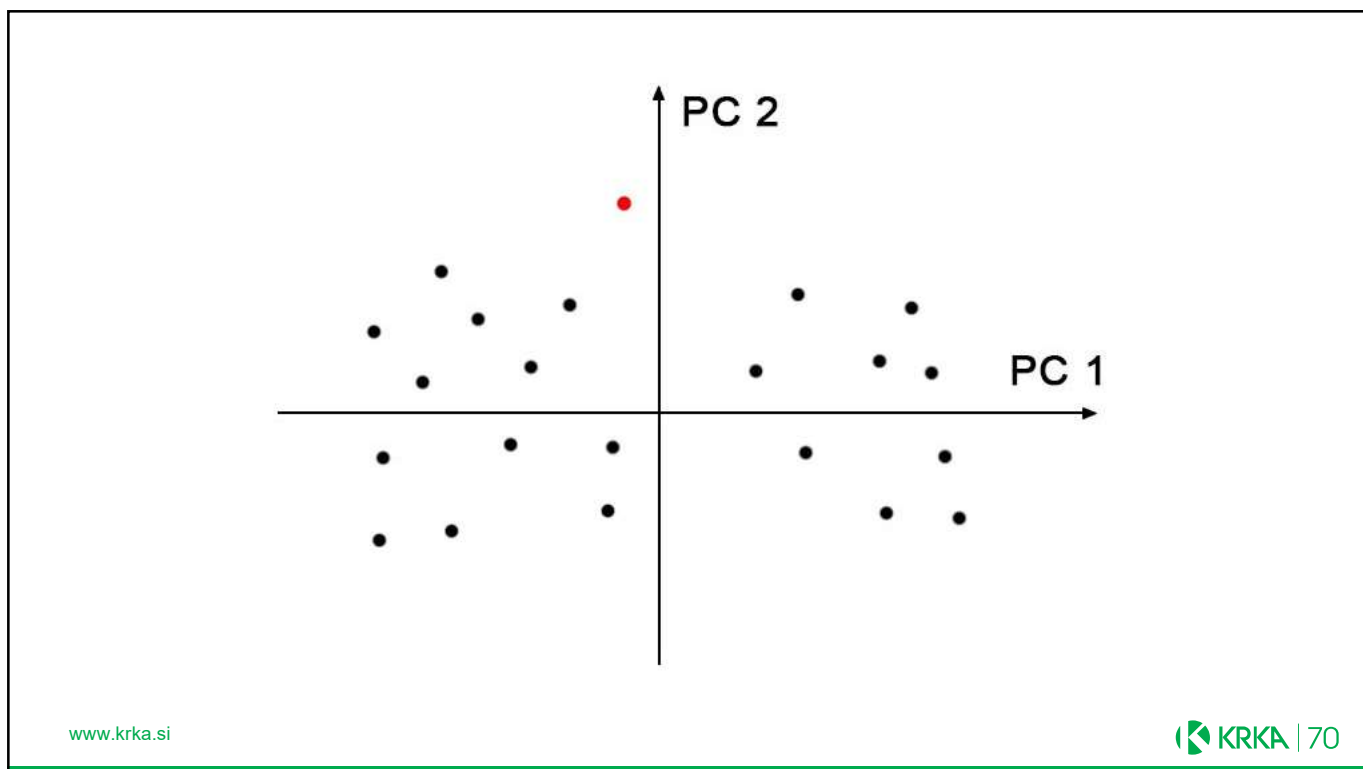
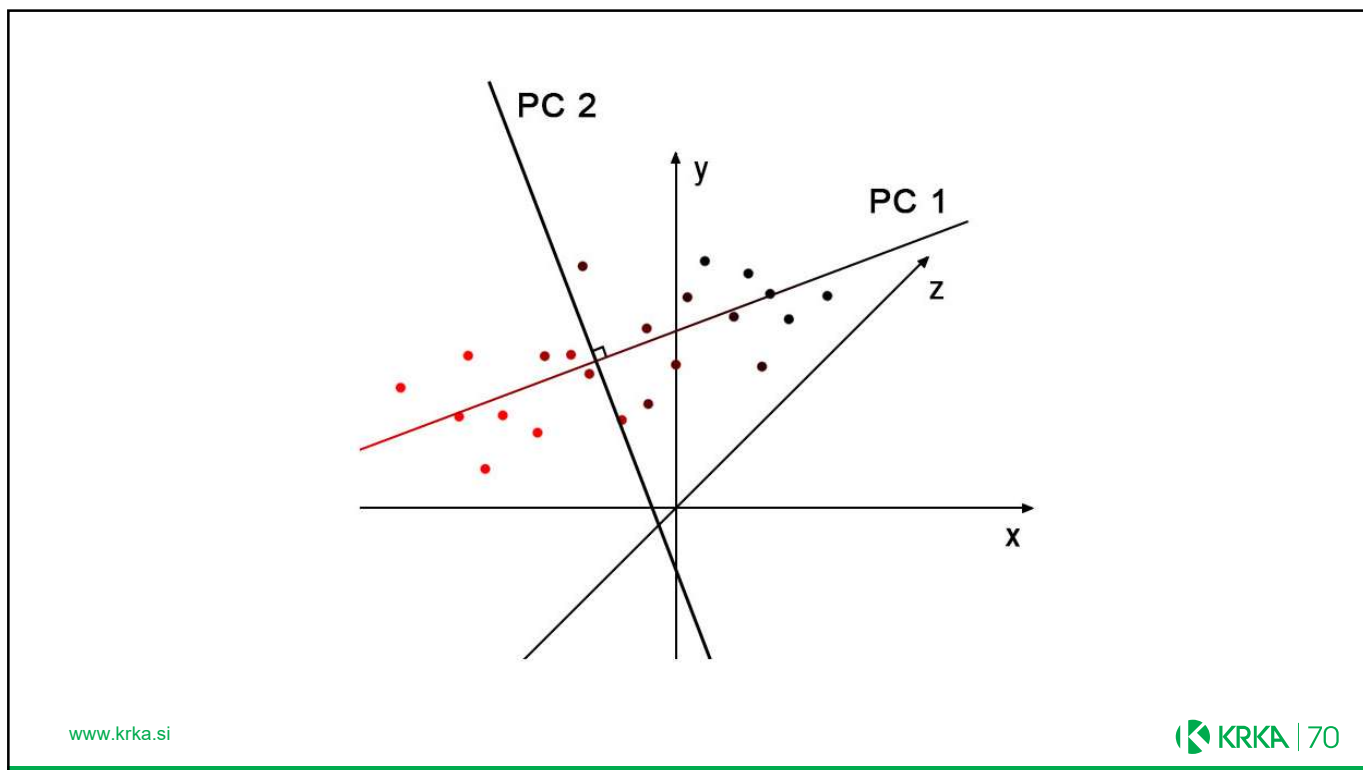
KRKA | 70

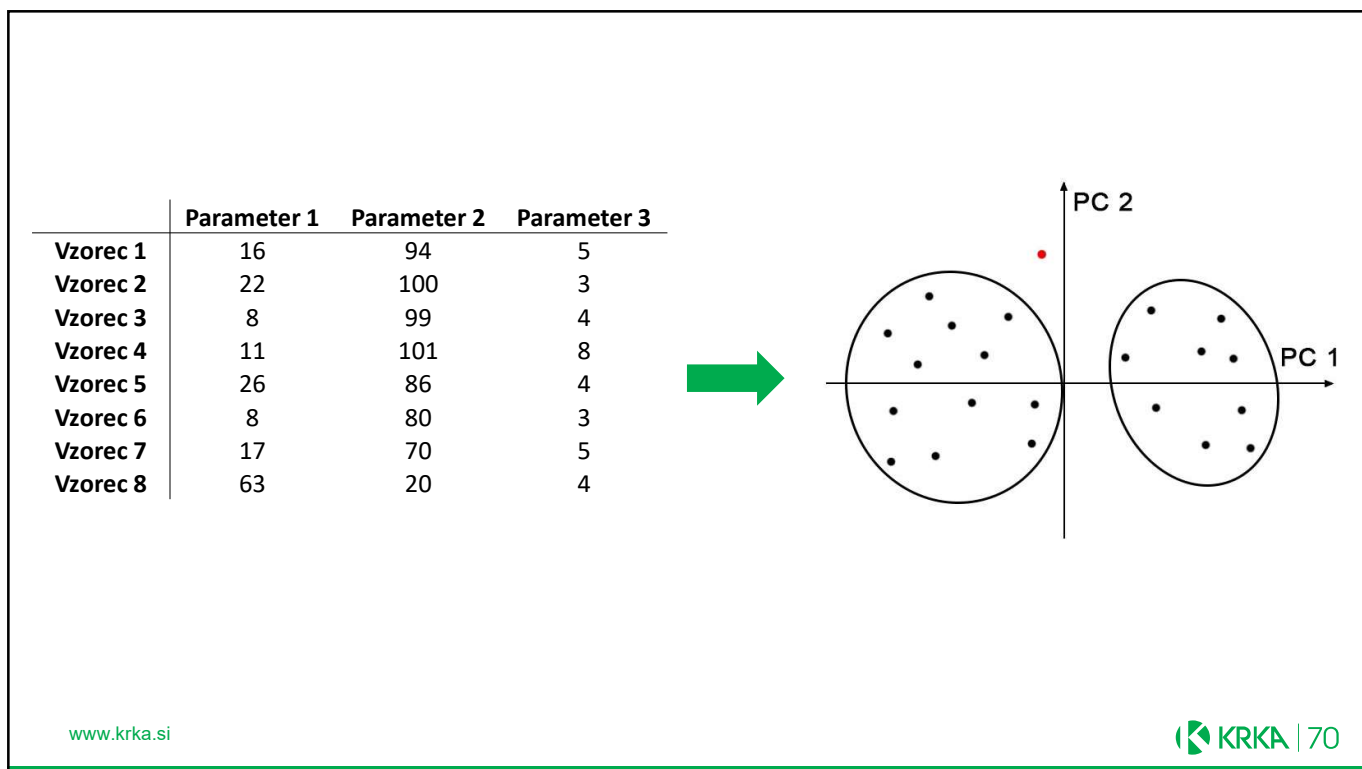
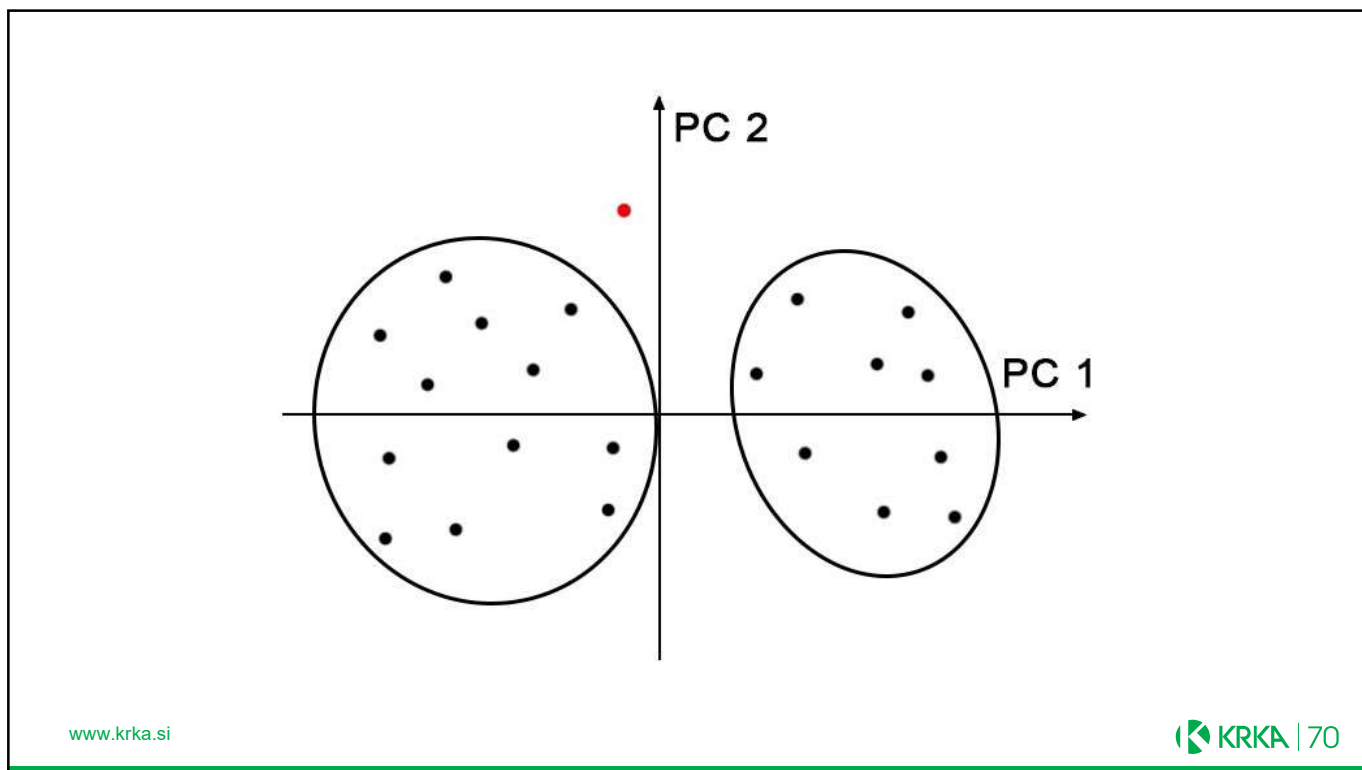


www.krka.si

KRKA | 70







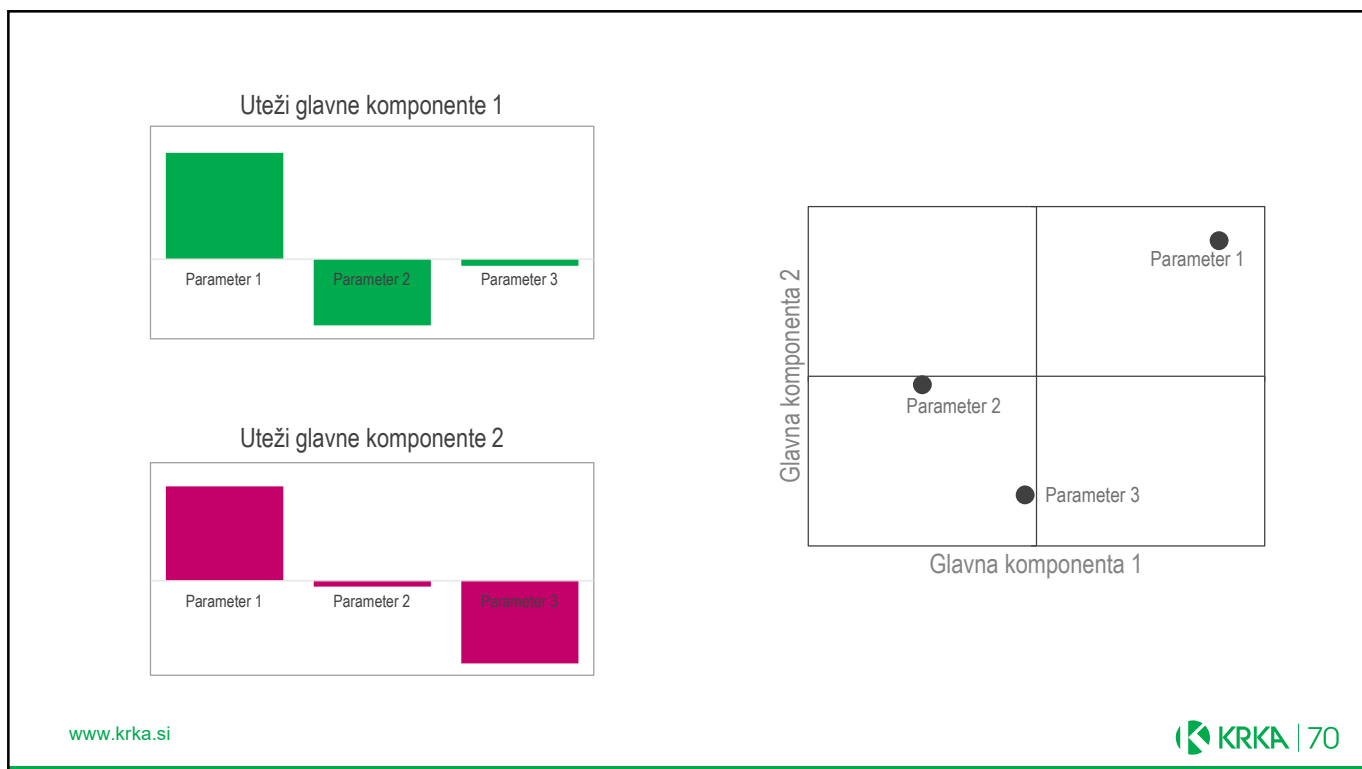
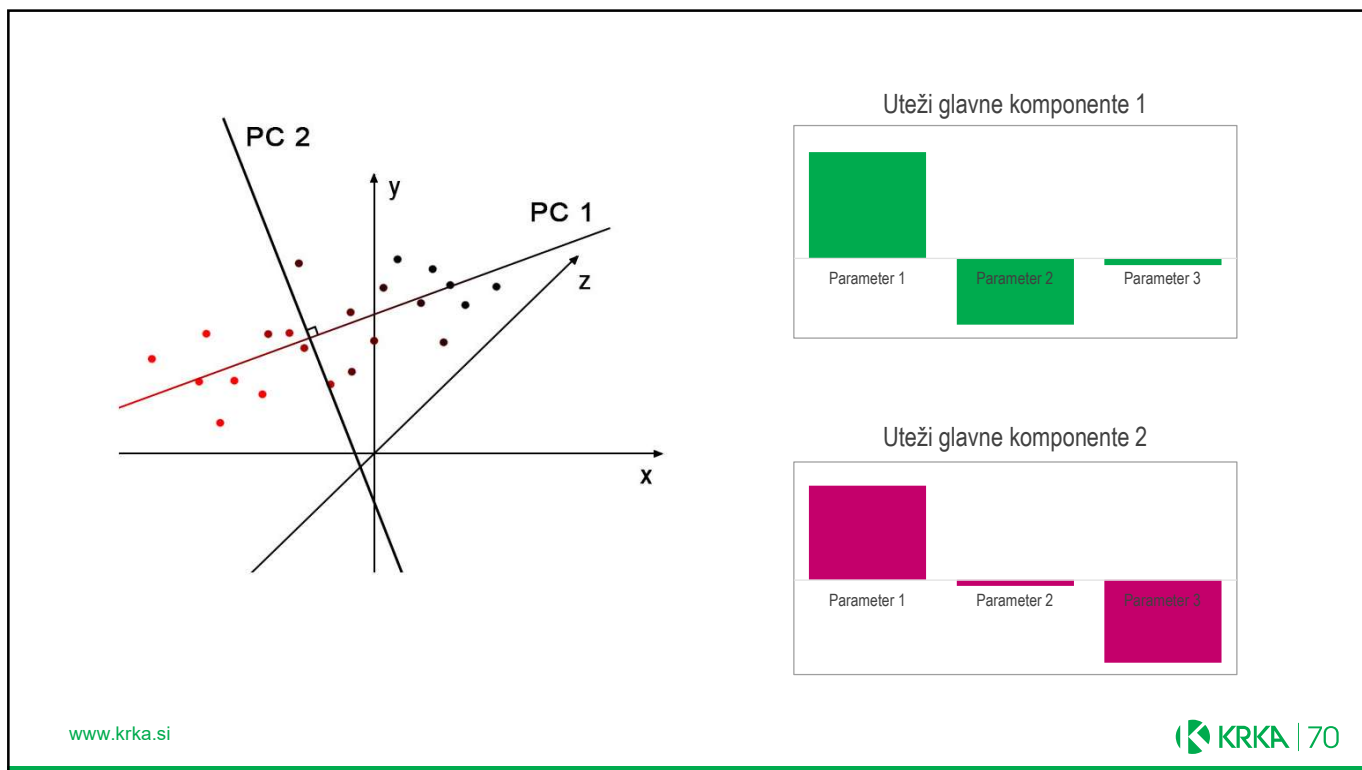
**Vse meritve vzorca**



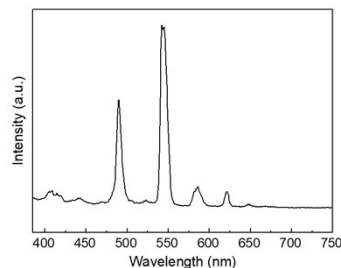
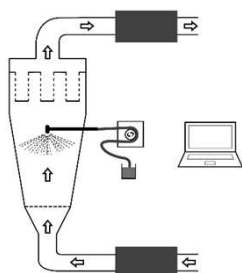
**Ena točka v grafu**

**Pogled iz druge perspektive**

**Prikazana največja variabilnost**



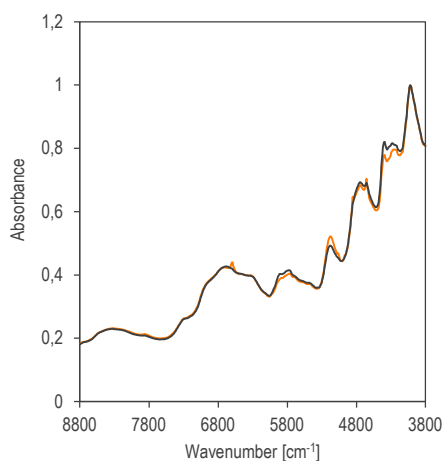
# Procesni parametri



# Meritve PAT analizatorjev

[www.krka.si](http://www.krka.si)

KRKA | 70



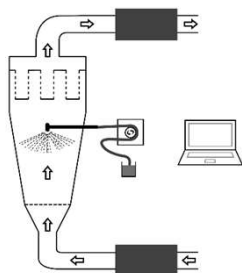
Wavenumber [cm-1]	8800	8792	8784	8776	...
Sample 1	0,180996	0,18199	0,183219	0,184416	...
Sample 2	0,182065	0,18344	0,184876	0,186181	...

[www.krka.si](http://www.krka.si)

KRKA | 70

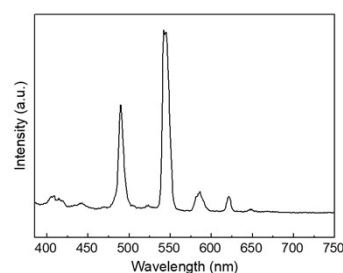


# Procesni parametri



[www.krka.si](http://www.krka.si)

KRKA | 70



# Meritve PAT analizatorjev

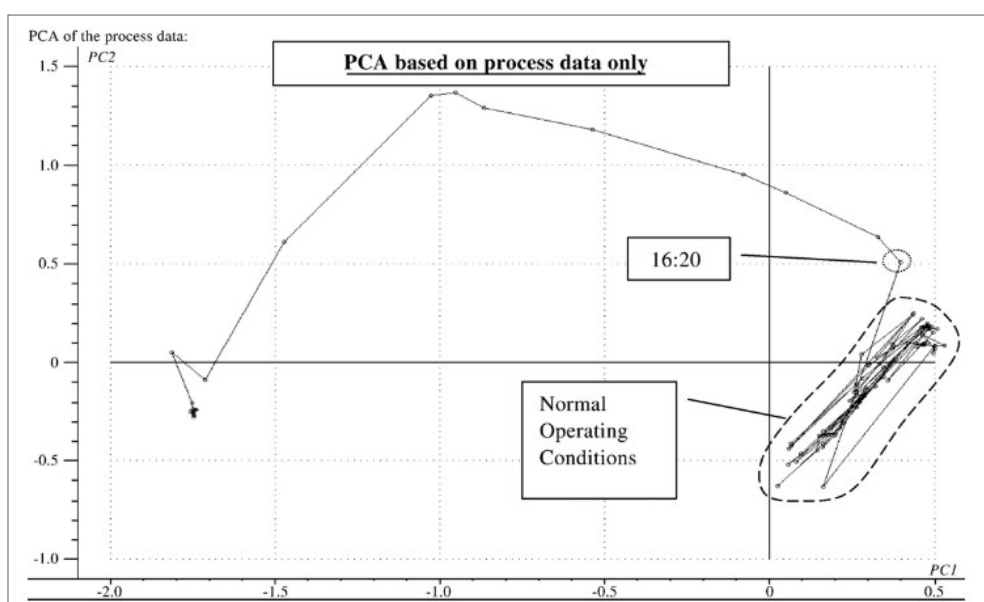
[www.krka.si](http://www.krka.si)

KRKA | 70

# Kontinuirani procesi

www.krka.si

KRKA | 70



www.krka.si

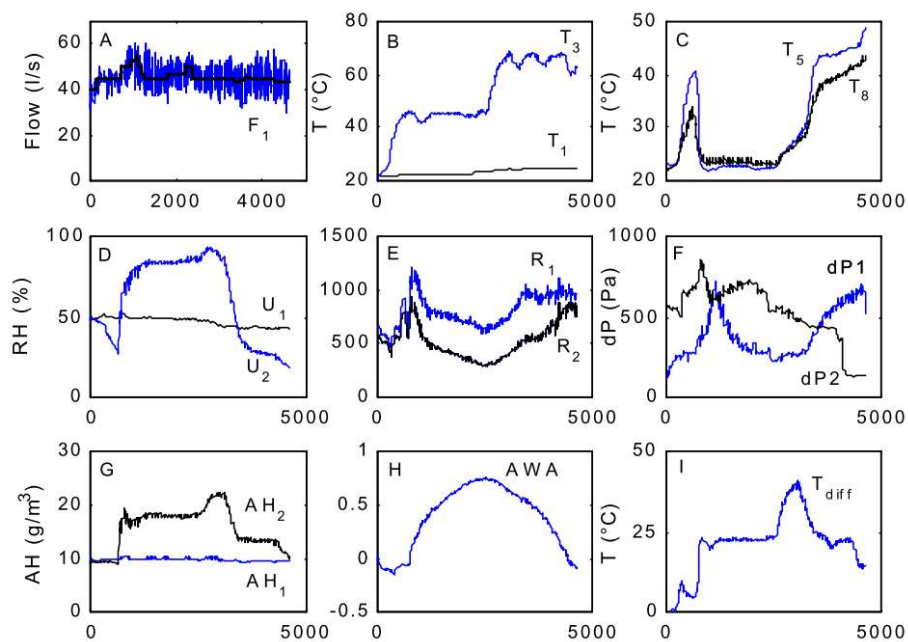
Halstensen et al. (2006)

KRKA | 70

# Nekontinuirani procesi

www.krka.si

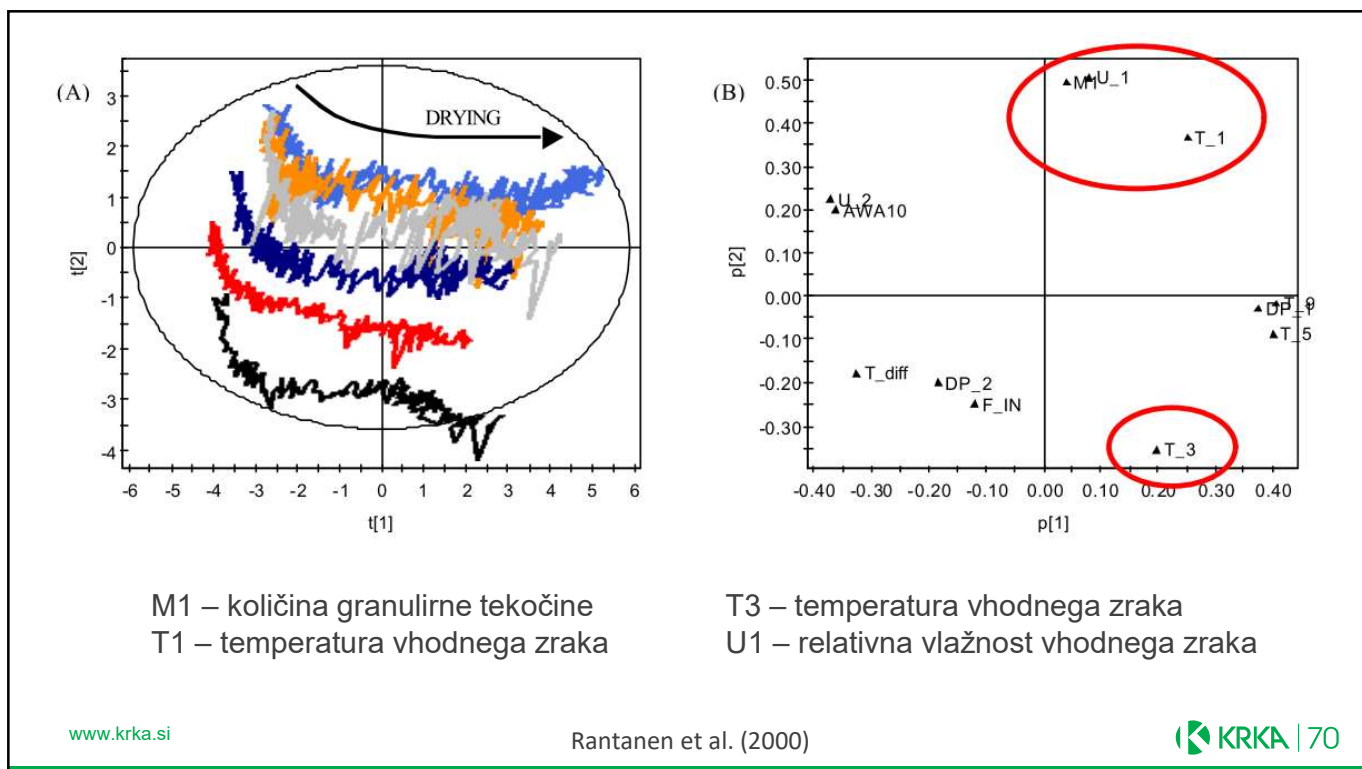
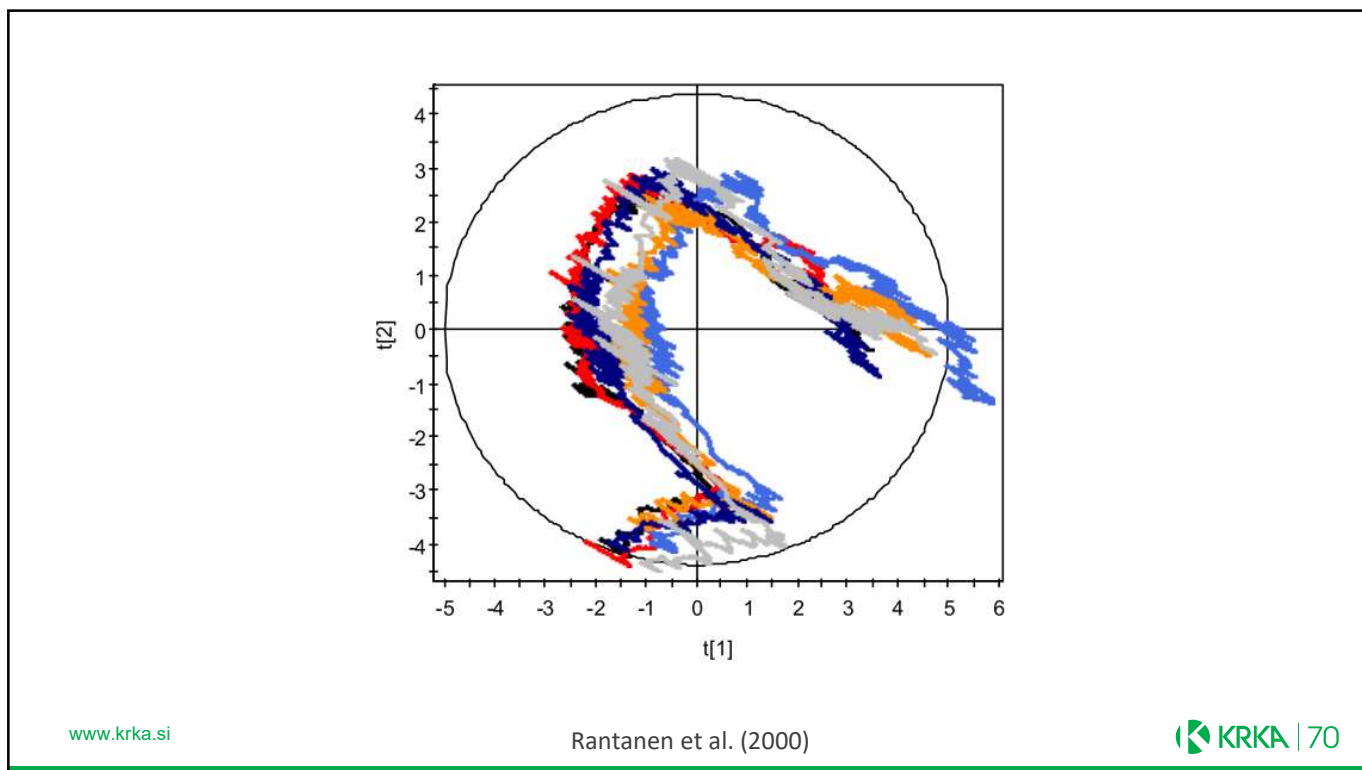
KRKA | 70

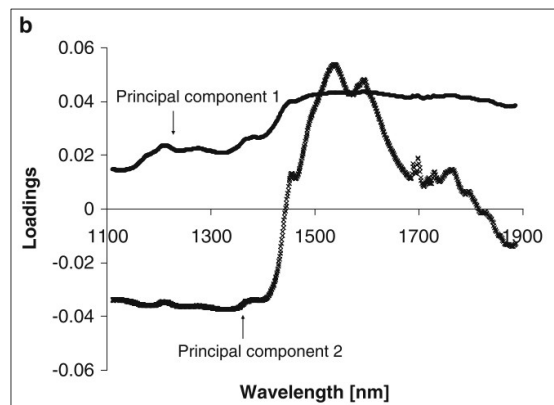
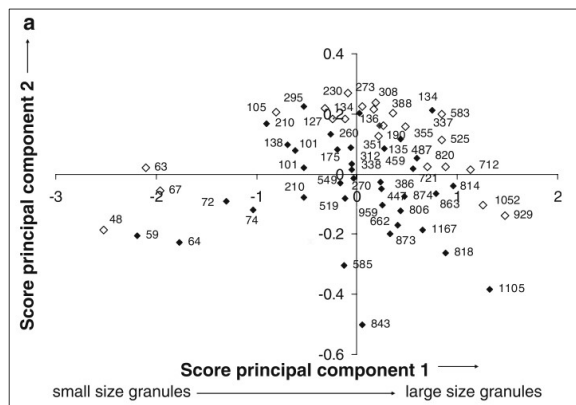


www.krka.si

Rantanen et al. (2000)

KRKA | 70

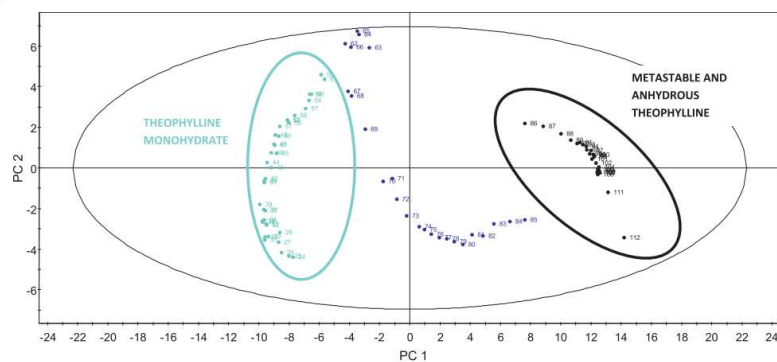
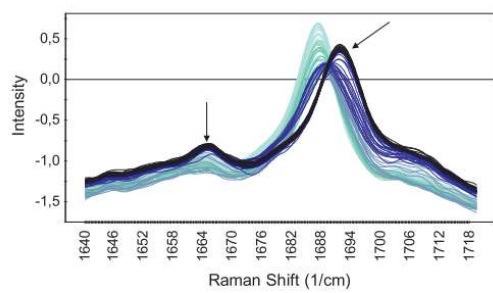




www.krka.si

Nieuwmeyer et al. (2007)

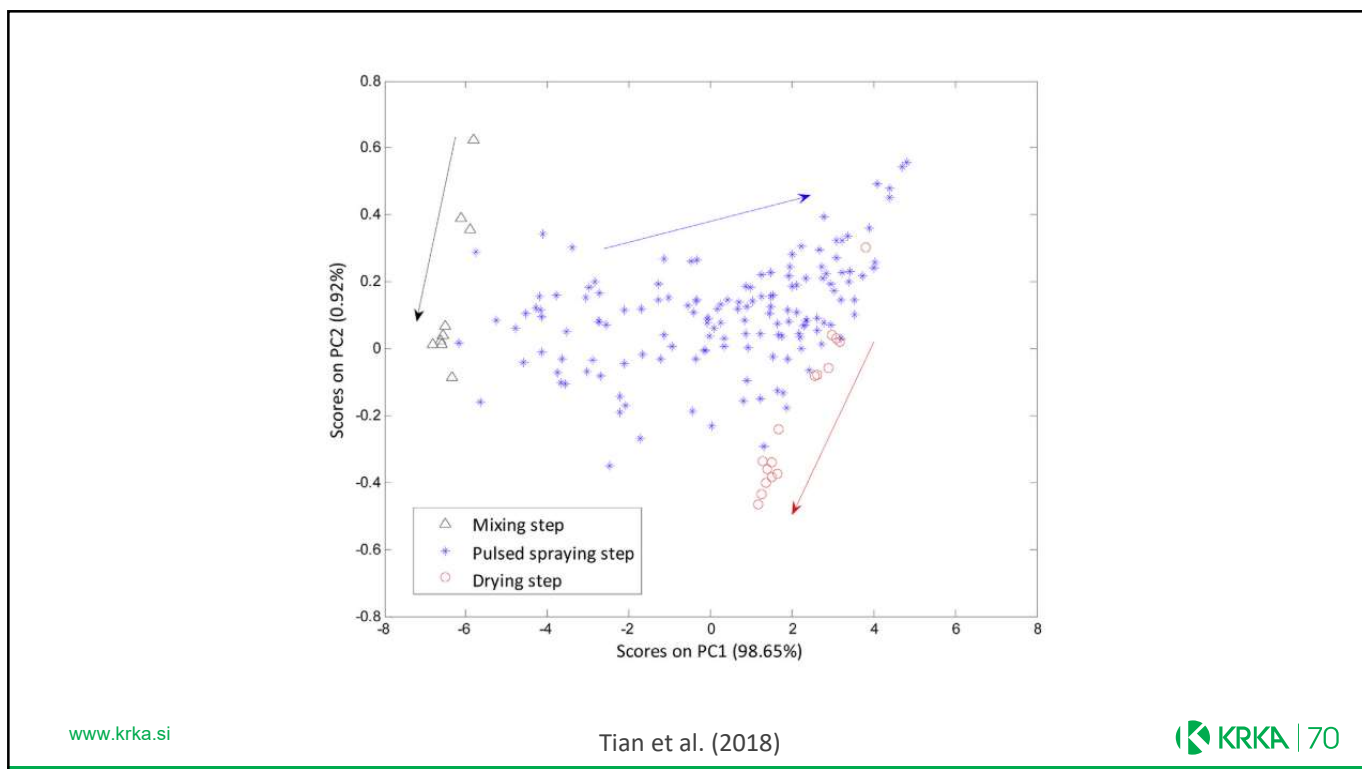
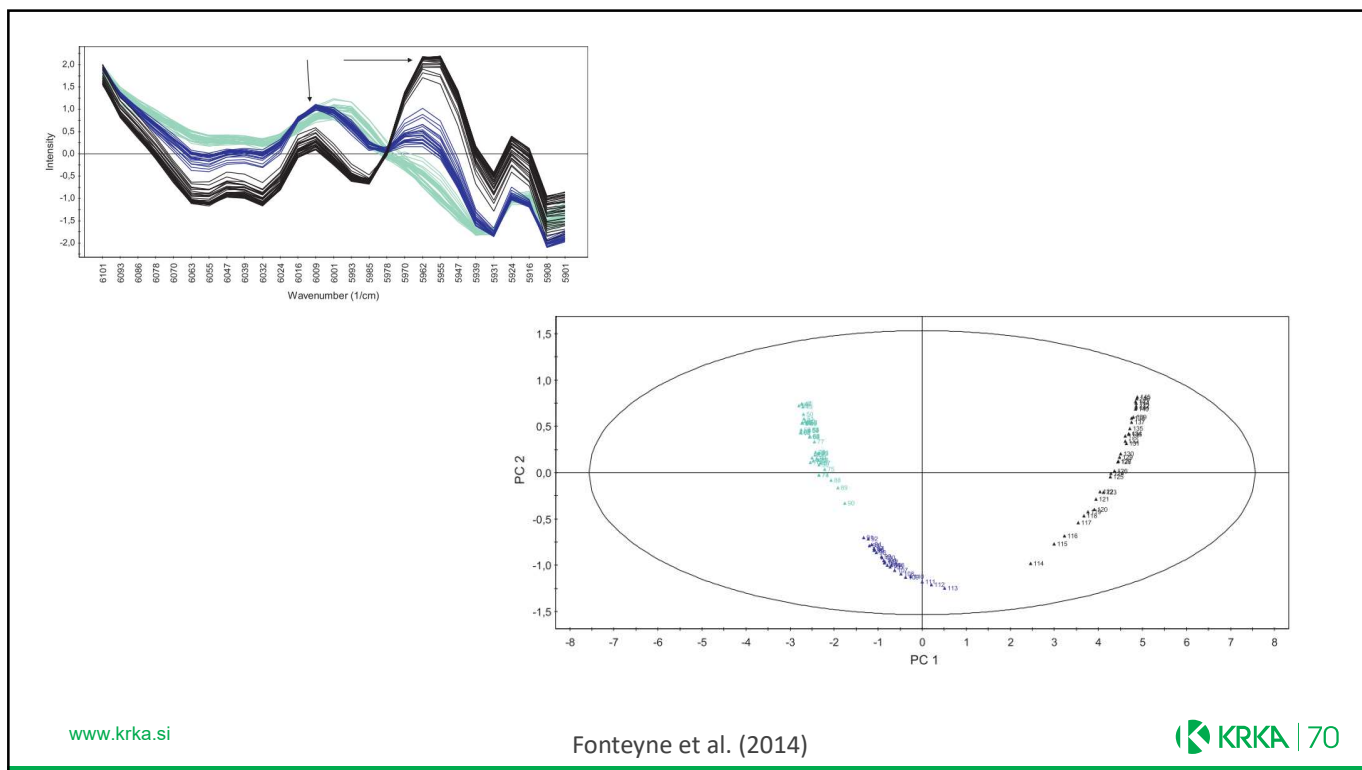
KRKA | 70

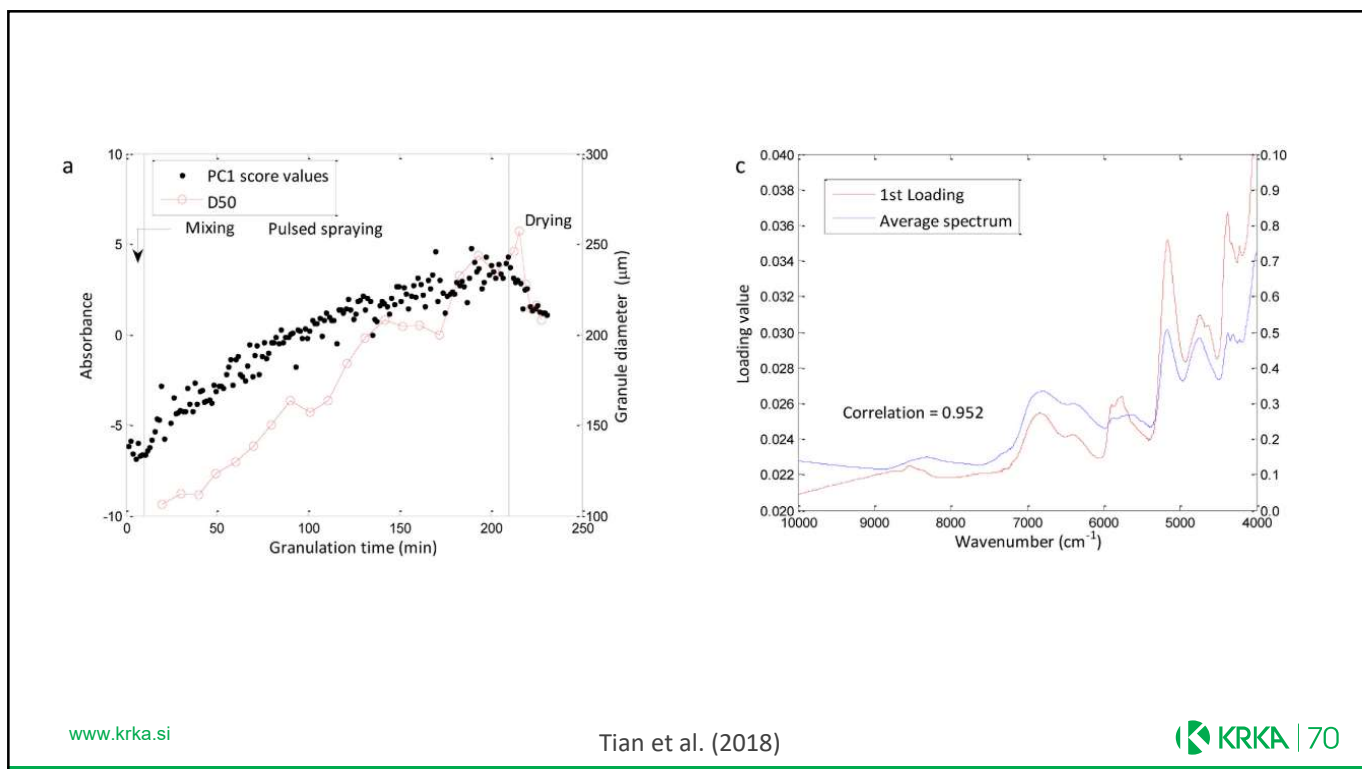
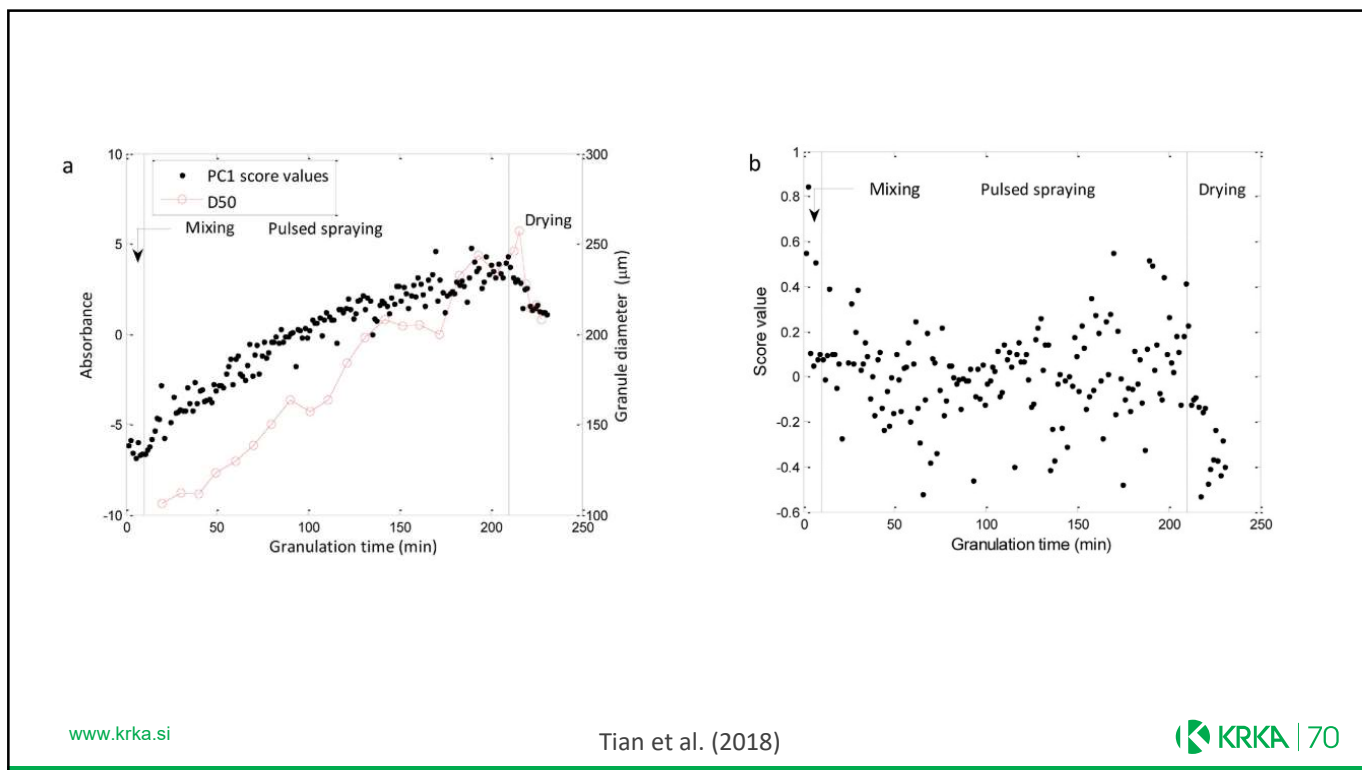


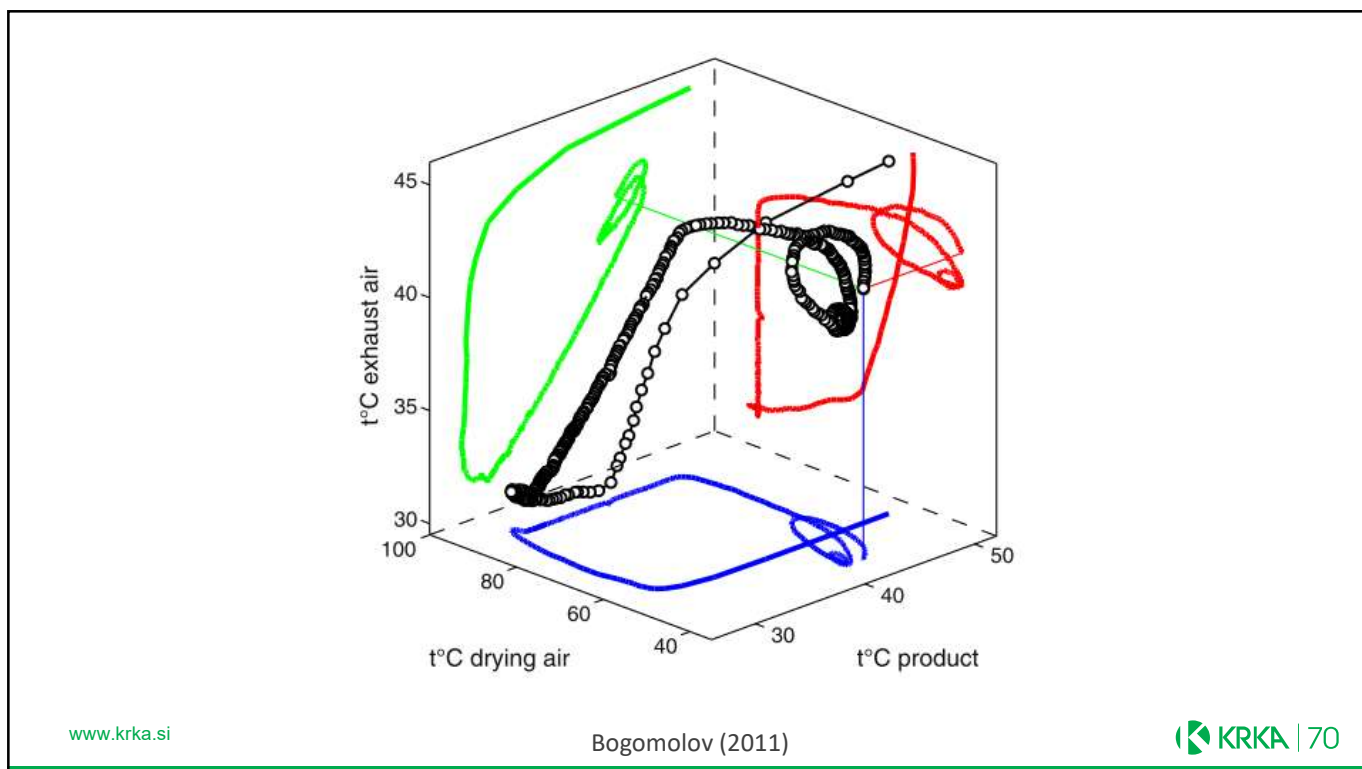
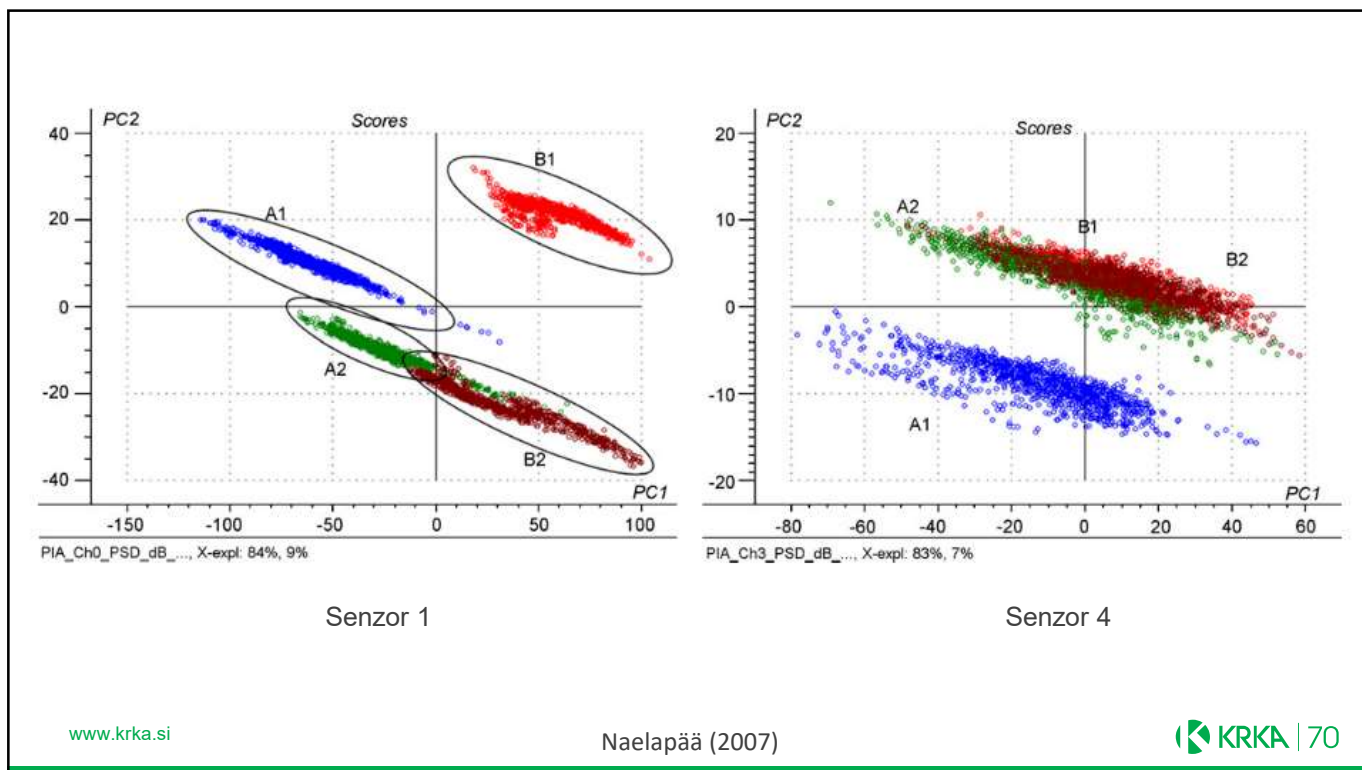
www.krka.si

Fonteyne et al. (2014)

KRKA | 70









A. Bogomolov

**Multivariate process trajectories: capture, resolution and analysis**

Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 108 (2011) 49–63.

<https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2011.02.005>



[www.krka.si](http://www.krka.si)

 KRKA | 70

S. Svetič, F. Vrečer, K. Korasa,

**Multivariate process analytical technology tools for  
fluidized bed granulation and drying analysis: A review,**

Journal of Drug Delivery Science and Technology. 92 (2024)

<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105201>



[www.krka.si](http://www.krka.si)

 KRKA | 70

- M. Alcalá, M. Blanco, M. Bautista, J.M. González, On-Line Monitoring of A Granulation Process By NIR Spectroscopy, J Pharm Sci. 99 (2010) 336–345. <https://doi.org/10.1002/jps.21818>.
- M. Halstensen, P. de Bakker, K.H. Esbensen, Acoustic chemometric monitoring of an industrial granulation production process — a PAT feasibility study, Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. 84 (2006) 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2006.05.012>.
- J. Rantanen, M. Känsäkoski, J. Suhonen, J. Tenhunen, S. Lehtonen, T. Rajalahti, J.P. Mannermaa, J. Yliruusi, Next Generation Fluidized Bed Granulator Automation, AAPS PharmSciTech. 1 (2000) 26–36. <https://doi.org/10.1208/pt010210>.
- F.J.S. Nieuwmeyer, M. Damen, A. Gerich, F. Rusmini, K. Van Der Voort Maarschalk, H. Vromans, Granule characterization during fluid bed drying by development of a near infrared method to determine water content and median granule size, Pharm Res. 24 (2007) 1854–1861. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9305-5>.
- M. Fonteyne, D. Gildemyn, E. Peeters, S.T.F.C. Mortier, J. Vercruyse, K. V. Gernaey, C. Vervaet, J.P. Remon, I. Nopens, T. De Beer, Moisture and drug solid-state monitoring during a continuous drying process using empirical and mass balance models, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 87 (2014) 616–628. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.02.015>.
- G. Tian, Y. Wei, J. Zhao, W. Li, H. Qu, Application of near-infrared spectroscopy combined with design of experiments for process development of the pulsed spray fluid bed granulation process, Powder Technol. 339 (2018) 521–533. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.08.009>.
- K. Naelapää, P. Veski, J.G. Pedersen, D. Anov, P. Jørgensen, H.G. Kristensen, P. Bertelsen, Acoustic monitoring of a fluidized bed coating process, Int J Pharm. 332 (2007) 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.09.036>.



*Živeti zdravo življenje.*

**Nemanja Aničić**  
**Semi empirično modeliranje na primeru mokrega mletja**  
**Lek d.d., Ljubljana**

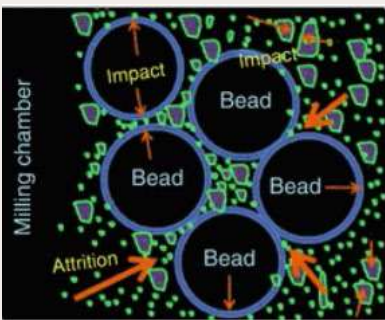
# Semi-empirical modelling: wet media milling case study

Nemanja Aničić  
PD, Sandoz Development Center Slovenia  
June 13, 2024



## Wet media milling: peculiarities

### Attrition and impact

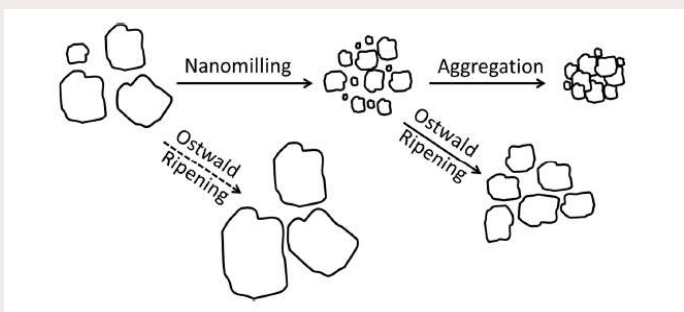


Shegokar in Handbook of nanoparticles (pp 385- 405), 2016

### Complex chemistry:

- Surface active compounds
- Particle defects formed

### Size reduction vs particle growth



Li et al., Pharmaceutics 2016, 8, 17

### Process inhomogeneity within the milling chamber

- Impact and attrition forces
- Temperature
- Viscosity

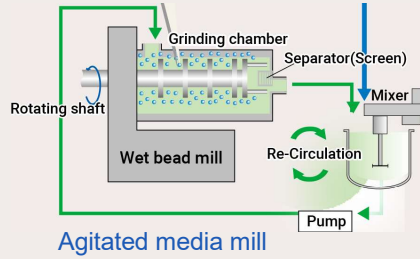
Highly challenging process to develop at industrial scale (scale-up effects)

# Wet media milling: technologies

Milling technologies – abundance of literature data available



Planetary mill



Agitated media mill



Annular gap (CoBall®) media mill

Available technology in production – jar mill



### Challenge:

- No experience with technology
- Limited time and number of batches in production facilities

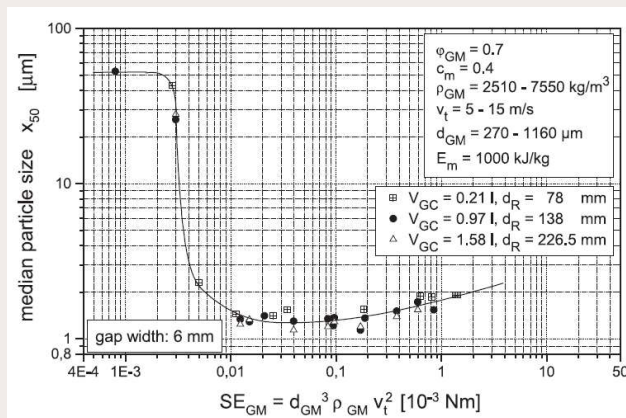


Create scale-up model to facilitate wet ball milling development

# Semi-empirical modelling

Semi-Empirical models are based on **combination of measurement data and theory**

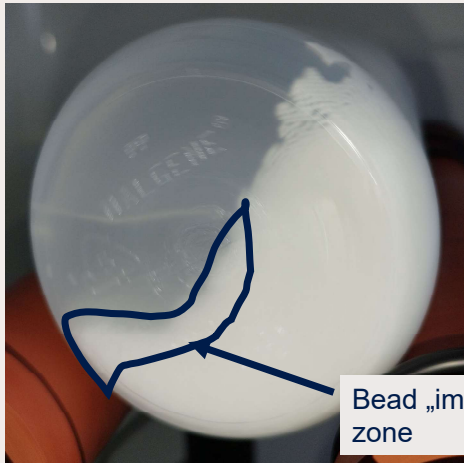
Example: Annular gap CoBall® mill



Stender et al., Int. J. Miner. Process. 2004, 74S, S103-S117

Stress energy (SE) – resembles bead kinetic energy in the system

## Mechanistic aspects of jar milling



Bead „impact“ zone

The simplest milling equation:

$$\ln(d_{50,\text{initial}}/d_{50}) \sim \text{Milling energy}$$

Milling energy  $\sim$  MEF (milling energy factor)

$$\text{MEF} = \text{JIEF} \cdot \text{milling time},$$

Where JIEF is jar impact energy factor

Simple physical and geometrical equations, simple software – efficient model development

## Summary

Semi-empirical modelling of wet media mill process:

- Process/geometry parameters meaningfully expressed in a single equation
- Different scales covered in a single model



MVDA modelling (formulation + process) – just 11 trials



Model with high predictivity power ( $R^2 > 0.95$ ) - superior to ML approach



Tech transfer was successful

**TEAM:** Helena Šuklje Debeljak, Urška Janežič, Katarina Drame, Nejc Klemenc, Antonija Robič, Petek Boštjan, Dejan Velušček, Nejc Vodir, Jure Bergles, Matej Krnc, Porenta Mark, Belcijan Gregor, Šebenik Romana, Šager Tomaš, Gašper Čadež.

# Conclusion

**Be efficient and have model extrapolative power:**

Semi-empirical modelling leverages both, data and mechanistic principles

Data

Mechanistic principles



Fluid bed granulation  
(total granulation factor)

High pressure homogenization  
(HPH parameter)

pH of complex systems

Wet ball milling (MEF)

Oxidative degradation

**Matej Horvat**  
**Avtomatska integracija kromatogramov platformskih analitskih**  
**metod**  
**Lek d.d., Ljubljana**



Matej Horvat  
13. junij 2024

# Avtomatska integracija kromatogramov platformskih analitskih metod za razvoj podobnih bioloških zdravil

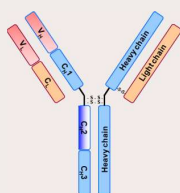


SANDOZ

34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov

## Technical development of biosimilars is highly complex

Highly similar copy of an originator biologic



Identical protein backbone defined by amino acid sequence

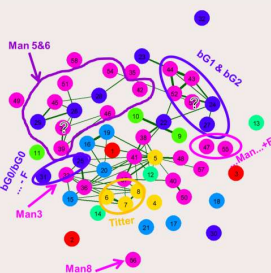
Post-translational modifications defined by production process

Large number of Quality Attributes that need to hit the target



The target can be exceedingly narrow as well

Complex relation between Quality Attributes



Adjusting one leads to changes in many others

Produced in living cells



The number of chemical reactions is staggering

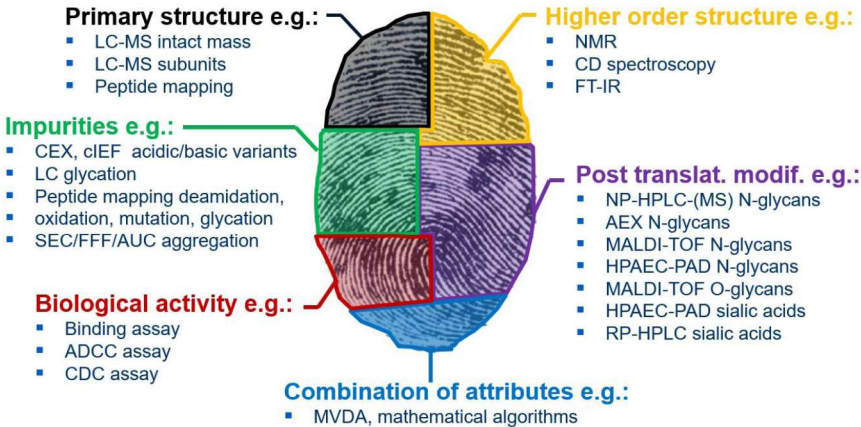
Mission impossible?



# Achieving biosimilarity requires „hitting the target“ of multiple CQAs simultaneously

Analytics is the eyes of process and product development

For monoclonal antibodies typically > 40 different methodologies are applied, analyzing more than 100 different quality attributes

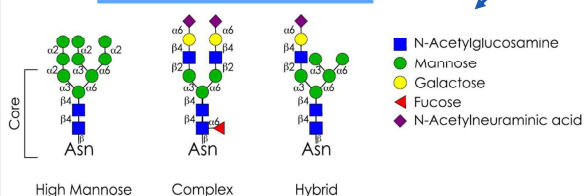


## Platform analytical methods

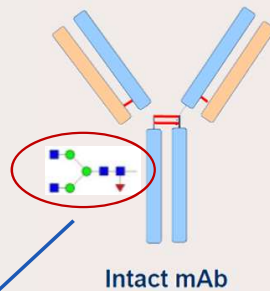
Analytics is the eyes of process and product development

### Glycan map

#### IgG Glycan Structures

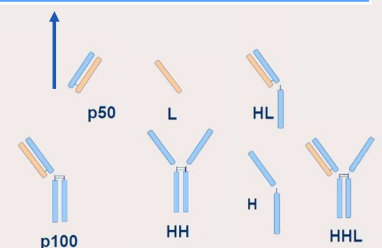


F. Higel, A. Seidl, F. Sorgel, W. Friess, N-glycosylation heterogeneity and the influence on structure, function and pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc fusion proteins, *EJPB*, 100, 94-100, 2016



### CE- SDS

Low Molecular Weight variants

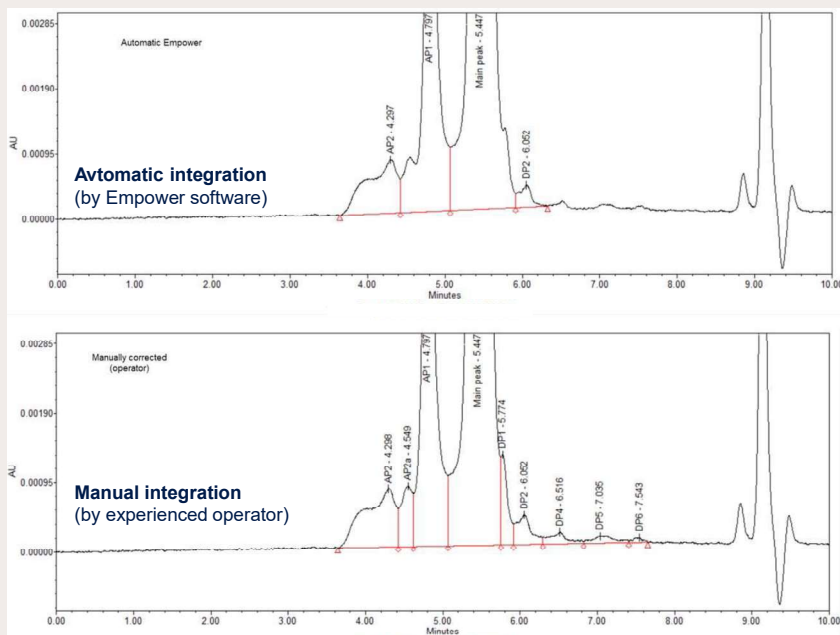


### SEC

High Molecular Weight variants



# Why is manual intervention often required?



Integration – typical SEC chromatogram

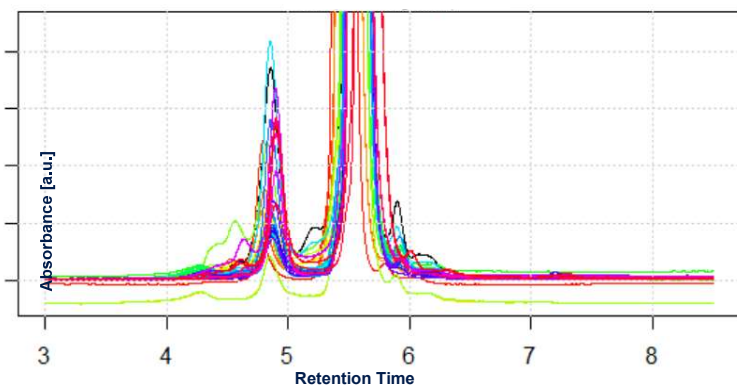
5 Automatska integracija kromatogramov platformskih analitskih metod | M. Horvat | 34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov

# What are the challenges?

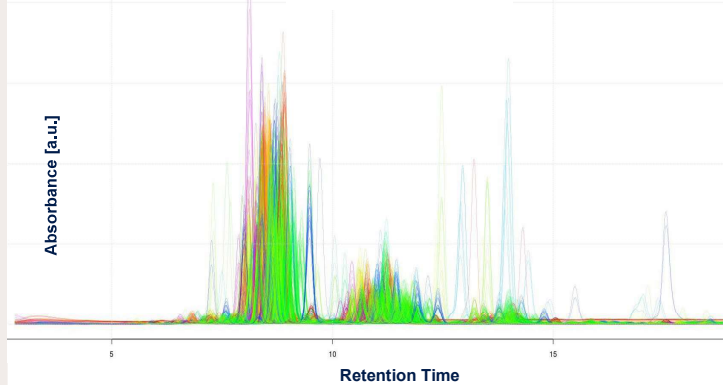
1. Baseline Removal

2. Peak Alignment

SEC (before bkg removal)



GMAP (before alignment)



6 Automatska integracija kromatogramov platformskih analitskih metod | M. Horvat | 34. simpozij Sekcije farmacevtskih tehnologov

# Collected historical data

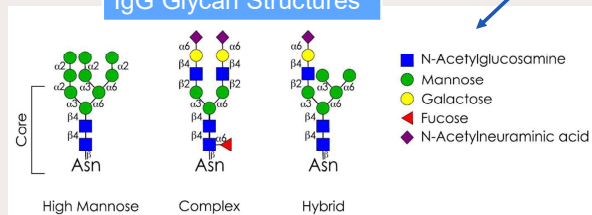
Data (raw data & results) collected for:

- 4 generic methods
- several projects (at least three)
- representative samples from over recent years.

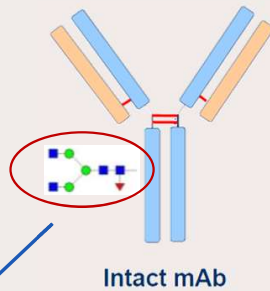
## Glycan map

- Multiple projects from 2018, 2019, 2020
- ~ 3000 raw Chromatograms

### IgG Glycan Structures



F. Higel, A. Seidl, F. Sörgel, W. Friess, N-glycosylation heterogeneity and the influence on structure, function and pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc fusion proteins, *EJPB*, 100, 94-100, 2016

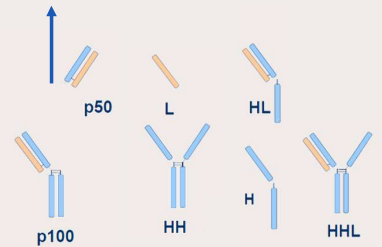


## CE- SDS (red. & non red)

- Three projects from 2017, 2018, 2019, 2020

~ 2300 raw Chromatograms

### Low Molecular Weight variants



## SEC (UPLC)

- Multiple projects from 2019, 2020

~ 1700 raw Chromatograms

### High Molecular Weight variants



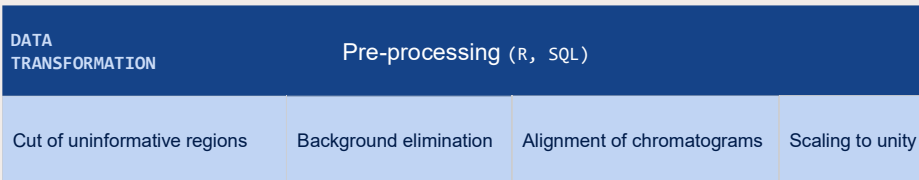
# Modeling workflow

Machine Learning algorithms and statistics used in the project

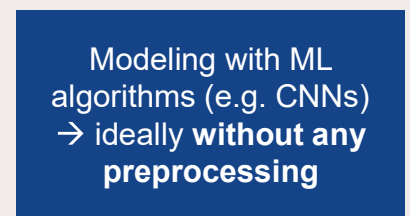
DATA REVIEW

Principal component analysis (PCA) and tree-based clustering of chromatograms (SIMCA, R)

## Classical chemometrics

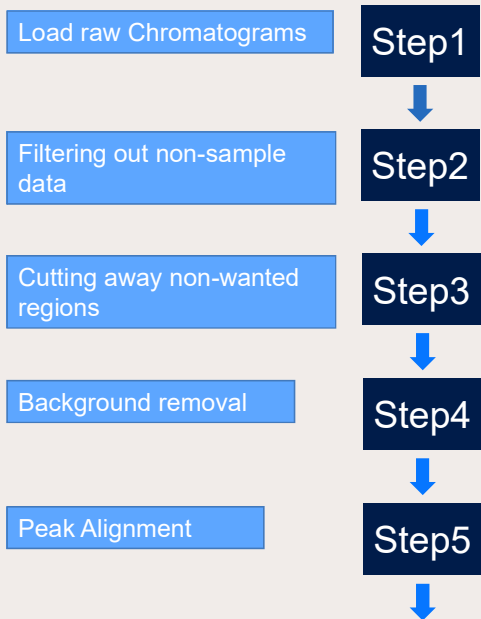


## Modern ML



**Selection and validation of the models**

# Pipeline concept



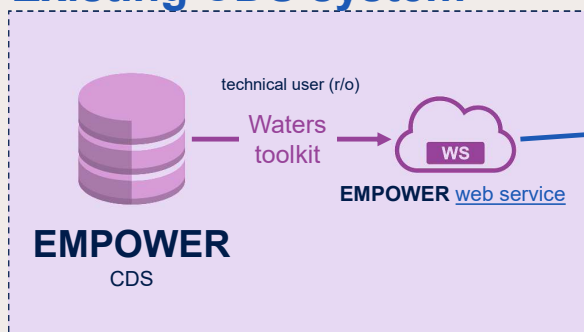
An instance of a generic transformation module that can be used in all models with optimized parameters

```

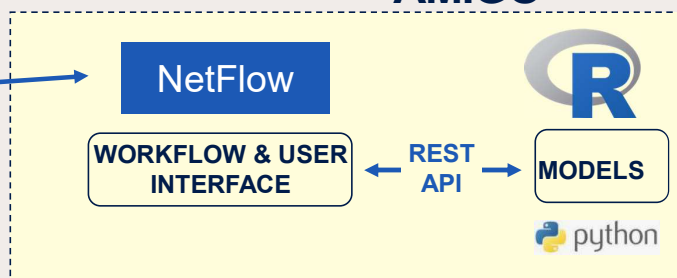
1 # =====
2 # PIPELINE - SECchromatogram alignment
3 # =====
4
5 loadChromatograms(folder = "Data/",method = "SEC") # files with *.arw
6 loadResults(folder = "Data/",method = "SEC") # files with *.txt
7
8 #filter out non-sample data
9 procFilterGoodChroms()
10
11 #resample the data
12 procResample()
13
14 #pre-process
15 procCut(xmin=2.5, xmax=8.5)
16 procBackground(lambda = 1e8, p = 1e-7)
17 procNormalize()
18
19 #PTW alignment
20 procAlignPtW(ref = 1, order=2, trwidth = 80)
21
22 #plotting
23 chartPeakTrace()
24 chartPlotChromatograms(col = "SampleName", method = "SEC")
25
  
```

# AMIGO – AutoMated InteGration Oracle

## Existing CDS system



## AMIGO



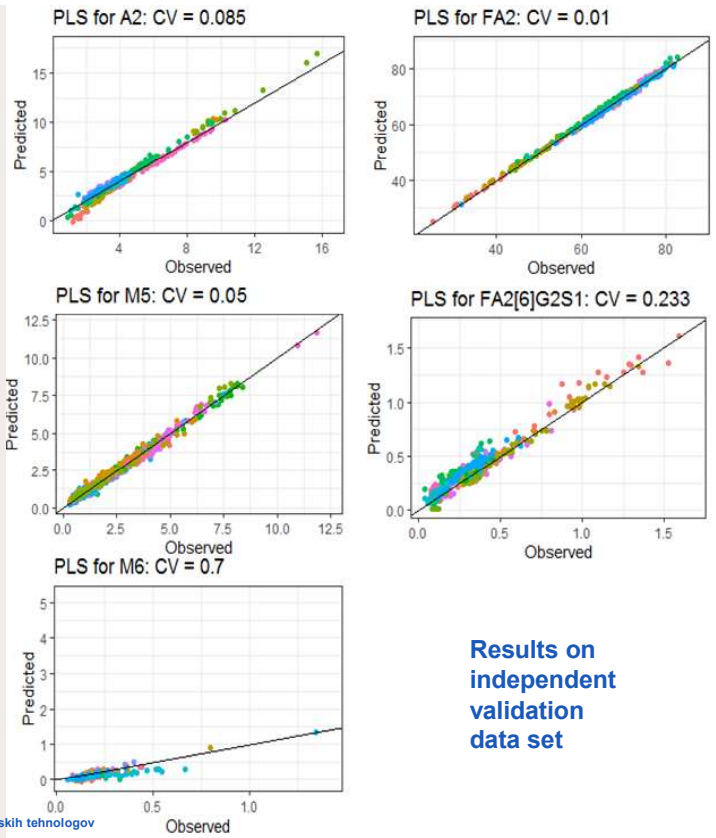
### Collaborative development approach

- internal GitLab
- sandbox/development environment
- production environment
- automated testing & deploiment
- outsourcing of the user interface and CDS interface development

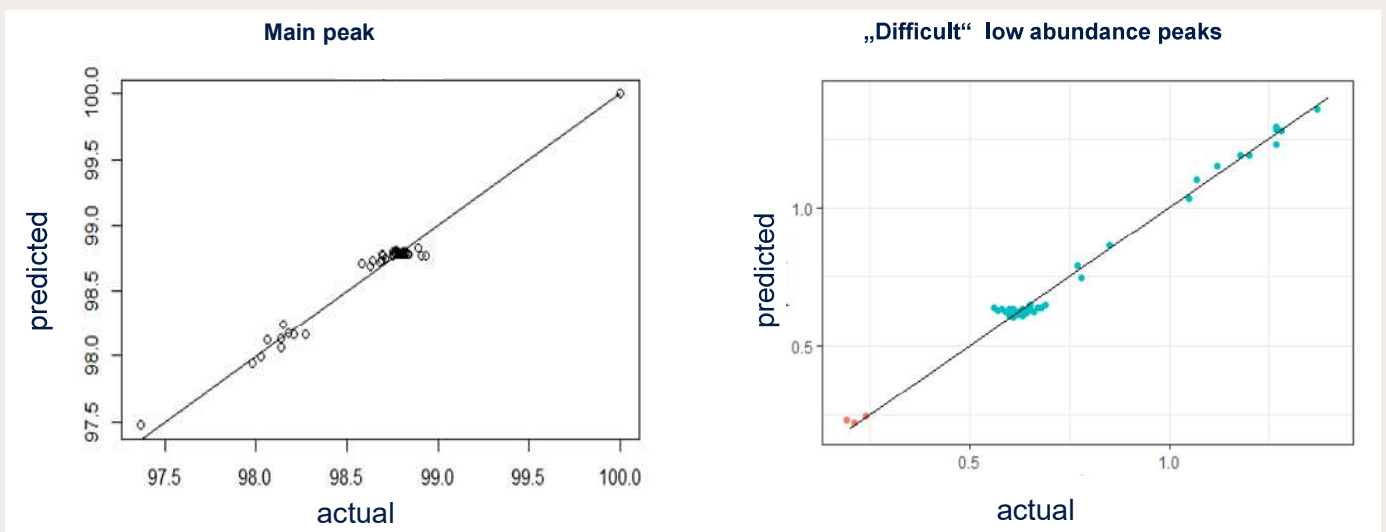
# Results – Glycan map

Model evaluation Peak	Test dataset				Validation dataset		
	Presence (%)	Ncomp	R <sup>2</sup>	Q <sup>2</sup>	RMSE	rRMSE	CV
A1	99.2	15	0.99	0.99	0.06	0.49	0.12
FA1	99.7	8	0.99	0.94	0.22	0.52	0.13
A2	99.8	4	0.97	0.88	0.38	0.13	0.09
FA2	99.8	7	0.99	0.98	0.67	0.01	0.01
FA2[6]G1	95	6	0.99	0.99	0.35	0.04	0.02
FA2[3]G1	95	9	0.99	0.99	0.23	0.05	0.05
FA2G2	99.8	10	0.99	0.99	0.11	0.08	0.04
M5	99.8	7	0.99	0.99	0.09	0.08	0.05
M6	99.8	11	0.96	0.73	0.09	11.94	0.70
M7	82.4	15	0.98	0.96	0.01	0.34	0.28
FA2[6]G2S1	94.3	15	0.90	0.85	0.07	0.48	0.23
FA2[3]G2S1	94.1	11	0.98	0.94	0.07	0.19	0.15
FA2G2S2	94.9	14	0.98	0.89	0.11	0.65	0.23

Abbreviations: CV, coefficient of variability; RMSE, root mean squared error; rRMSE, relative root mean squared error.

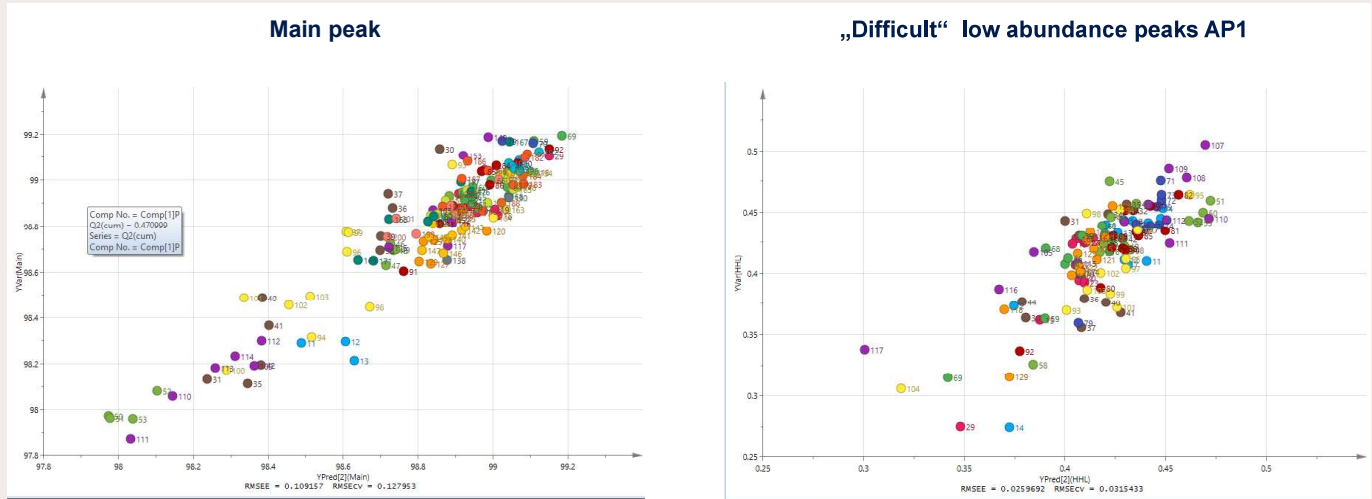


# Results – SEC





# Results – CE-SDS (non-reduced)



## The AMIGOs – Acknowledgements

