

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Aplicarea conceptului de Calitate prin Design și implementarea Tehnologiei de Analiză a Procesului în fabricarea formelor farmaceutice solide orale

---

Doctorand

**Alexandru Dan Gâvan**

---

Conducător științific

Prof.dr. **Ioan Tomuță**

---



**UMF**

UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Conceptul de Calitate în industria farmaceutică</b>	19
1.1. Definirea conceptului de calitate farmaceutică	19
1.2. Asigurarea calității	21
1.3. Calitate prin testare	21
<b>2. Conceptul de Calitate prin Design</b>	23
2. 1. Aspecte generale ale implementării Calității prin Design	23
2.2. Designul produsului și al procesului	25
2.2.1. Profilul țintă de calitate al produsului și Atributele critice de calitate	25
2.2.2. Parametrii critici de proces și atributele critice ale materialelor	26
2.3. Înțelegerea proceselor – instrumente ale Calității prin Design	26
2.3.1. Evaluarea și managementul riscurilor	26
2.3.2. Domeniul de optim	27
2.3.3. Designul experimental	27
<b>3. Tehnologia de Analiză a Procesului</b>	29
3. 1. Controlul procesului	29
3.2. Instrumente ale Tehnologiei de Analiză a Procesului	30
3.2.1. Tipuri de instrumente ale Tehnologiei de Analiză a Procesului	30
3.2.2. Nivele ale Tehnologiei de Analiză a Procesului	32
<b>4. Spectroscopia NIR și chemometria</b>	33
4. 1. Spectroscopia NIR	33
4.2. Tehnici chemometrice	35
4.2.1. Analiza componentelor principale	35
4.2.2. Regresia structurilor latente	36
4.2.3. Tehnici de pre-procesare	37
4.2.4. Validarea modelelor	38
4.2.5. Modele fără calibrare	39

## CONTRIBUȚII PERSONALE

<b>1. Obiective generale / Contextul studiului</b>	43
<b>2. Metodologie generală</b>	45
2.1. Designul experimental	45
2.2. Monitorizarea NIR în timp real și strategii de prelevare a probelor	45
2.3. Analiza datelor spectrale	47
2.4. Granularea în pat fluidizat	48
2.5. Prepararea și caracterizarea extractelor uscate	48
<b>3. Studiul 1 – Formularea extractelor uscate și a comprimatelor masticabile cu extract din petale de trandafir. Dezvoltarea unei metode NIR – chemometrice pentru dozarea totalului polifenolic</b>	49
3.1. Introducere	49
3.2. Obiective	49
3.3. Materiale și metode	50
3.4. Rezultate și discuții	52
3.5. Concluzii	57
<b>4. Studiul 2 – Dezvoltarea unei metode NIR pentru cuantificarea în timp real a totalului polifenolic: Studiu aplicat pe extract uscat de <i>Ajuga genevensis</i> L. obținut într-un proces în pat fluidizat</b>	59
4.1. Introducere	59
4.2. Obiective	60
4.3. Materiale și metode	61
4.4. Rezultate și discuții	62
4.5. Concluzii	67
<b>5. Studiul 3 – Monitorizarea în timp real a procesului de granulare în pat fluidizat, prin spectroscopie NIR. Dezvoltarea și validarea metodei</b>	69
5.1. Introducere	69
5.2. Obiective	70
5.3. Materiale și metode	70
5.4. Rezultate și discuții	73
5.5. Concluzii	80

<b>6.Studiul 4 – Granularea simultană în pat fluidizat a două substanțe active: Abordare QbD și dezvoltarea unei metode NIR in-line ca instrument al PAT pentru monitorizarea procesului</b>	83
6.1. Introducere	83
6.2. Obiective	85
6.3 Materiale și metode	85
6.4. Rezultate și discuții	88
6.5. Concluzii	100
<b>7. Studiul 5 – Formularea și dezvoltarea farmaceutică a unor comprimate cu cedare prelungită aplicând o abordare QbD</b>	103
7.1. Introducere	103
7.2. Obiective	104
7.3 Materiale și metode	104
7.4. Rezultate și discuții	109
7.5. Concluzii	118
<b>8. Studiul 6 – Dezvoltarea unei metode NIR pentru monitorizarea în timp real a unui proces industrial de filmare a comprimatelor</b>	119
8.1. Introducere	119
8.2. Obiective	120
8.3 Materiale și metode	120
8.4. Rezultate și discuții	122
8.5. Concluzii	126
<b>9. Concluzii generale</b>	127
<b>10. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	129
<b>REFERINȚE</b>	131

## CUVINTE CHEIE

Calitate prin Design, profilul țintă de calitate al produsului, parametrii critici de proces, atributele critice de calitate, evaluarea riscurilor, domeniul de optim, design experimental, tehnologia de analiză a procesului, infraroșu apropiat, chemometrie, analiza componentelor principale, analiza în structuri latente, monitorizare în timp real, granulare cu pat fluidizat, extracte uscate, comprimate cu eliberare prelungită, filmarea/acoperirea comprimatelor.

## INTRODUCERE

Abordarea tip Calitate prin Design (Quality by Design – QbD) susținută de agențiile de reglementare a medicamentului, reprezintă o metodă sistematică, științifică, bazată pe analiza riscurilor și proactivă, care începe prin definirea obiectivelor și pune accent pe identificarea și evaluarea surselor de variabilitate implicate în controlul produsului și al proceselor de fabricare. Acest tip de strategie a fost aplicat cu succes pentru diferite forme farmaceutice, inclusiv granule, mai multe tipuri de tablete cu eliberare imediată și prelungită, lipozomi, liofilizate orale, având ca rezultate validarea domeniilor de optim care au conferit flexibilitatea procesului și îmbunătățirea robusteții produsului.

Pentru a confirma desfășurarea procesului în limitele domeniului de optim și a calității produsului rezultat, măsurarea în timp real a atributelor critice de calitate, cu posibilitatea de a efectua ajustări imediate pentru a preveni probleme de calitate și pierderea lotului, este esențială. Structura Tehnologiei de Analiză a Procesului (Process Analytical Technology – PAT) implică utilizarea instrumentelor de analiză a proceselor, precum spectrometrele în infraroșu apropiat (near infrared – NIR), pentru monitorizarea în timp real a proceselor, în scopul de a colecta informații despre aspectele critice ale unui proces de fabricație și de a confirma calitatea produsului finit.

Principalele obiective ale tezei au fost dezvoltarea metodelor spectroscopice NIR ca instrumente PAT, utilizate în vederea evaluării proprietăților critice ale diferitelor produse și aplicarea acestora pentru monitorizarea în timp real a diferitelor procese tehnologice de fabricare a medicamentelor, dezvoltate și optimizate în conformitate cu strategia QbD.

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Prima secțiune a tezei de doctorat, intitulată *Stadiul actual al cunoașterii*, cuprinde o sinteză a datelor recente referitoare la temele dezvoltării și controlului proceselor farmaceutice de fabricare. Inițial este prezentat conceptul general de calitate în industria farmaceutică, menționând ce înseamnă calitatea prin testare și conceptul de asigurare a calității. În continuare este descris conceptul general al QbD, menționând aspecte privind modul de implementare al QbD pentru realizarea designului produsului și al proceselor de fabricare. Următorul capitol definește PAT și descrie modul de implementare al instrumentelor acestei tehnologii, în vederea monitorizării și al controlului proceselor. În final este prezentată o imagine de ansamblu privind dezvoltarea metodelor analitice NIR prin utilizarea tehnicilor chemometrice.

## CONTRIBUȚII PERSONALE

Secțiunea intitulată *Contribuții personale* constă în șase studii individuale, care au avut ca scop descrierea diferitelor metode spectroscopice NIR ca instrumente PAT pentru monitorizarea în timp real a proceselor de fabricare, respectiv pentru dezvoltarea și optimizarea formelor farmaceutice solide orale conform conceptului QbD.

**Primul studiu** descrie obținerea extractelor uscate prin adsorbția unui extract fluid pe un suport solid, acesta fiind ulterior supus comprimării. Extractele, precum și comprimatele masticabile obținute au fost caracterizate prin aplicarea unei metode NIR - chemometrice pentru evaluarea conținutului polifenolic total (total polyphenolic content – TPC). Studiul a permis demonstrarea faptului că spectroscopia NIR, asociată cu metode chemometrice specifice, poate fi utilizată cu succes pentru cuantificarea TPC din extracte uscate și din forme farmaceutice solide orale, fără o pregătire prealabilă a probelor și fără a compromite probele în urma analizei.

**Al doilea studiu** descrie, de asemenea, adsorbția extractelor lichide pe suporturi inerte, indicând faptul că adsorbția progresează constant pe tot parcursul procesului în pat fluidizat, furnizând un produs de trei ori mai concentrat în polifenoli decât extractul inițial. În plus, studiul descrie dezvoltarea unei tehnici NIR de cuantificare in-line a TPC, permițând monitorizarea în timp real a procesului tehnologic și stabilirea punctului final al procesului de adsorbție a extractului, exact în momentul în care se atinge concentrația dorită de TPC.

**Al treilea studiu** prezintă o metodă versatilă de monitorizare non-invazivă a granularii în pat fluidizat, dezvoltată prin aplicarea designului experimental (Design of Experiments – DoE) împreună cu analiza multivariată a datelor (multivariate data analysis – MVDA) spectrale NIR. Calibrarea metodei a fost realizată prin înregistrarea spectrelor în timpul tuturor determinărilor experimentale efectuate în cadrul DoE, pre-procesarea datelor spectrale, efectuarea unei analize a componentelor principale (Principal Component Analysis – PCA) și studierea scorurilor componentelor principale (principal components – PCs). Pentru validarea metodei de monitorizare dezvoltate, s-au efectuat granulări suplimentare, variind parametrii critici ai procesului, ceea ce a provocat modificări previzibile ale PC, confirmând fiabilitatea și sensibilitatea metodei.

**Al patrulea studiu** demonstrează printr-o abordare QbD, că granularia în pat fluidizat poate fi adaptată controlând cu exactitate parametrii critici ai procesului (Critical Process Parameters – CPPs) pentru a compensa variabilitatea cauzată de posibilele modificări ale substanțelor active sau ale excipienților. Prin urmare, abordarea QbD garantând calitatea produsului finit, prin menținerea caracteristicilor acestuia în limitele domeniului prevăzut în cadrul profilului țintă de calitate al produsului (Quality Target Product Profile – QTPP). În plus, metoda NIR de monitorizare în timp real, dezvoltată în cadrul studiului, oferă o imagine de ansamblu a

nivelului de umiditate din timpul procesului de granulare și permite menținerea acesteia în intervalele dorite, dovedindu-se un instrument PAT fiabil pentru supravegherea și controlul unui proces sensibil.

**Al cincilea studiu** prezintă o abordare QbD aplicată în vederea formulării unor comprimate tip matriță hidrofilă, cu eliberare prelungită a quetiapinei pe o perioadă de 24 de ore. Utilizarea unui DoE a permis dezvoltarea rapidă a formulărilor cu eliberare susținută de tip matriță hidrofilă și evaluarea efectelor variabilelor de formulare asupra răspunsurilor studiate. Atât factorii cantitativi selectați, cât și cel calitativ, au înregistrat efecte semnificative statistic în ceea ce privește cinetica de cedare a substanței medicamentoase din matrița hidrofilă. Formulările optime, domeniul de optim și intervalele acceptabile de variabilitate au fost definite cu succes, luând ca model profilul de dizolvare al produsului inovator. Rezultatele experimentale obținute au fost în concordanță cu valorile prezise de programul DoE, profilurile de dizolvare ale formulărilor optime fiind similare cu profilul țintă.

**Al șaselea studiu** al tezei a descris optimizarea unui proces de acoperire a comprimatelor cu film cosmetic, proces realizat într-o unitate de producție industrială, și dezvoltarea unei metode NIR de monitorizare în timp real a procesului. Datele NIR au fost înregistrate prin integrarea spectrometrului în interiorul vasului de acoperire, iar spectrele obținute au fost corelate cu creșterea în greutate a comprimatelor prelevate în timpul procesului. Modelul de analiză ortogonală în structuri latente (Orthogonal Partial Least Squares – OPLS) dezvoltat a permis monitorizarea procesului prin prezicerea directă a proprietății de interes, respectiv creșterea în greutate a comprimatelor, îmbunătățind controlul general al procesului și permițând determinarea punctului final.

În concluzie, teza prezintă aplicarea cu succes a abordării QbD, însoțită de dezvoltarea unor instrumente fiabile ale PAT, care garantează asigurarea calității pe tot parcursul fabricării formei farmaceutice, nu doar testarea acesteia pe produsul finit.

## ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Prima parte a lucrării prezintă metode spectroscopice NIR pentru dozarea TPC din diverse produse conținând extracte vegetale, dezvoltate inițial *at-line* și apoi adaptate pentru implementarea *in-line*. Aceste metode inovative oferă o serie de avantaje față de metoda clasică, prin spectrofotometrie UV folosind reactiv Folin-Ciocalteu.

Utilizarea valorilor scorurilor PCA ca răspunsuri ale unui DoE, a facilitat dezvoltarea și a îmbunătățit înțelegerea unui proces de granulare în pat fluidizat, prin variații sistematice ale parametrilor de proces și evaluarea simultană a efectelor acestora. Această abordare a furnizat cea mai mare cantitate de informații bazată pe un

număr acceptabil de determinări experimentale și a permis identificarea interacțiunilor dintre variabilele procesului studiat.

Spre deosebire de abordările clasice de optimizare, studiile patru și cinci au avut la bază înțelegerea deplină a proceselor și studierea aprofundată a QTPP, stabilirea atributelor critice de calitate (Critical Quality Attributes - CQA) ale produsului pe baza diagramelor Ishikawa și a analizei riscurilor. Optimizarea tradițională a procesului se bazează pe analiza separată și progresivă a factorilor de proces („one factor at a time”, OFAT), în timp ce valorile celorlalți factori sunt menținute constante, fapt care permite doar detectarea efectelor individuale, fără identificarea posibilelor interacțiunilor dintre factori. Aplicarea DoE în cadrul abordării QbD, a permis nu numai detectarea efectelor principale și a interacțiunilor dintre factori, ci și definirea rapidă a formulărilor optime. Mai mult, în timpul proceselor de optimizare, domeniul de optim și intervalul acceptabil de variație (hipercubul domeniului de optim) au fost definite și în funcție de factorii calitativi ai formulării, crescând astfel fiabilitatea și stabilitatea proceselor.

Metodele NIR de monitorizare în timp real a proceselor de granulare în pat fluidizat și filmare a comprimatelor, dezvoltate utilizând spectrometre miniaturale integrate în proces, oferă avantaje substanțiale, permițând menținerea proceselor în parametrii doriți și asigurând obținerea unui produs cu proprietăți constante, în limitele acceptabile ale QTPP.

Cele mai importante contribuții ale tezei sunt reprezentate de demonstrarea implementării principiilor QbD și a instrumentelor PAT, furnizând informații de interes pentru industria farmaceutică.



---

PhD THESIS SUMMARY

# Quality by Design approach and Process Analytical Technology implementation for the manufacturing of solid oral dosage forms

---

PhD student      **Alexandru Dan Gâvan**

---

PhD supervisor      Prof.dr. **Ioan Tomuță**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

---

## TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>ATUAL STATE OF KNOWLEDGE</b>	
<b>1. Quality in the pharmaceutical industry</b>	19
1.1. Definition of the pharmaceutical quality concept	19
1.2. Quality assurance	21
1.3. Quality by testing	21
<b>2. The Quality by Design concept</b>	23
2. 1. General aspects of the Quality by Design approach	23
2.2. Product and process design	25
2.2.1. Quality Target Product Profile and Critical Quality Attributes	25
2.2.2. Critical Process Parameters and Critical Material Attributes	26
2.3. Process understanding – Quality by Design tools	26
2.3.1. Risk assessment and management	26
2.3.2. Design Space	27
2.3.3. Design of Experiments	27
<b>3. The Process Analytical Technology</b>	29
3. 1. Process control	29
3.2. Process Analytical Technology tools	30
3.2.1. Process Analytical Technology tool types	30
3.2.2. Process Analytical Technology levels	32
<b>4. NIR spectroscopy and Chemometrics</b>	33
4. 1. NIR spectroscopy	33
4.2. Chemometric techniques	35
4.2.1. Principal components analysis	35
4.2.2. Partial least squares regression	36
4.2.3. Pre-processing techniques	37
4.2.4. Model validation	38
4.2.5. Calibration free models	39

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

<b>1. General objectives / Work hypothesis</b>	43
<b>2. General methodology</b>	45
2.1. Design of experiments	45
2.2. NIR in-line monitoring and sampling strategies	45
2.3. Spectral data analysis	47
2.4. Fluid bed granulations	48
2.5. Dry extracts preparation and characterisation	48
<b>3. Study 1 – Formulation of dry rose petal extracts and compressed lozenges. Development of an at-line NIR – chemometric method for the total polyphenolic content assessment</b>	49
3.1. Introduction	49
3.2. Hypothesis	49
3.3 Materials and Methods	50
3.4. Results and discussions	52
3.5. Conclusion	57
<b>4. Study 2 – Development of a NIR method for the in-line quantification of the total polyphenolic content: A study applied on <i>Ajuga genevensis</i> L. dry extract obtained in a fluid bed process</b>	59
4.1. Introduction	59
4.2. Hypothesis	60
4.3 Materials and Methods	61
4.4. Results and discussions	62
4.5. Conclusion	67
<b>5. Study 3 – In-line fluid bed granulation monitoring by NIR spectroscopy. Method development and validation</b>	69
5.1. Introduction	69
5.2. Hypothesis	70
5.3 Materials and Methods	70
5.4. Results and discussions	73
5.5. Conclusion	80

---

<b>6. Study 4 – Fluidized bed granulation of two APIs: QbD approach and development of a NIR in-line as a PAT monitoring method</b>	83
6.1. Introduction	83
6.2. Hypothesis	85
6.3 Materials and Methods	85
6.4. Results and discussions	88
6.5. Conclusion	100
<b>7. Study 5 – Formulation and pharmaceutical development of sustained release matrix tablets by applying a QbD approach</b>	103
7.1. Introduction	103
7.2. Hypothesis	104
7.3 Materials and Methods	104
7.4. Results and discussions	109
7.5. Conclusion	118
<b>8. Study 6 – Real-time NIR monitoring method development for an industrial scale film coating process</b>	119
8.1. Introduction	119
8.2. Hypothesis	120
8.3 Materials and Methods	120
8.4. Results and discussions	122
8.5. Conclusion	126
<b>9. General conclusions</b>	127
<b>10. Originality and innovative contributions of the thesis</b>	129
<b>REFERENCES</b>	131

## KEYWORDS

Quality by Design, Quality Target Product Profile, Critical Process Parameters, Critical Material Attributes, Risk assessment, Design Space, Design of Experiments, Process Analytical Technology, Near infrared, chemometrics, Principal Component Analysis, Partial Least Squares, real time monitoring, in-line analysis, fluid bed granulation, dry extracts, sustained release tablets, coating.

## **INTRODUCTION**

The Quality by Design (QbD) approach endorsed by the drug regulatory agencies is a systematic, scientific, risk-based and proactive method that begins with determining objectives and puts emphasis on the identification and evaluation of the sources of variability involved in the product and manufacturing process control. This type of development strategy was successfully applied for various dosage forms, including granules, several types of immediate and prolonged release tablets, liposomes, oral lyophilisates and as a result, it led to the validation of design spaces that granted process flexibility and high product robustness.

In order to confirm that a manufacturing process is being carried out within the limits of design space and the quality of the resulting product, the real-time measurement of critical quality attributes, with the opportunity of performing immediate adjustments to prevent quality issues and batch loss, is essential. The Process Analytical Technology (PAT) framework implies the use of process analysers such as near-infrared (NIR) spectrometers, for in-line process measurements in order to collect information regarding the critical aspects of a manufacturing process and to confirm the end-products' quality.

The main objectives of the thesis was to develop NIR spectroscopic methods as PAT tools used for the assessment of different products' critical properties, and its application in real-time monitoring of different technological drug manufacturing processes, developed and optimised according with the QbD strategy.

## **ACTUAL STATE OF KNOWLEDGE**

The first section of the PhD thesis, entitled *Actual state of knowledge*, comprises a synthesis of recent data regarding the topics of development and control of pharmaceutical manufacturing. Firstly the general concept of quality in the pharmaceutical industry is debated, presenting what quality by testing and quality assurance concepts imply. Further, it describes the general concept of QbD, mentioning aspects regarding how to apply QbD in order to accomplish the product and process design. A following chapter defines the PAT, describing the implementation of PAT tools for process monitoring and control. Moreover, at the end of this section, an overview regarding the development of NIR analytical methods through chemometrics, is presented.

## PERSONAL CONTRIBUTION

The *Personal Contribution* section of the thesis consists of six individual studies, which aimed to describe the development of various NIR spectroscopic methods as PAT tools for the real-time supervision of manufacturing processes, respectively to present the development and optimisation of solid oral dosage forms according with the QbD paradigm.

**The first study** describes the manufacturing of dry extracts by adsorbing a fluid extract onto an inert powder support, which was further compressed into lozenges. The extracts, as well as the obtained tablets were characterized by applying a NIR – chemometric method for the total polyphenolic content (TPC) assessment. The study demonstrates that the NIR spectroscopy, associated with specific chemometric pre-processing methods, can be successfully used for the at-line quantification of TPC from dry extracts and solid oral dosage forms, without any sample preparation and not requiring the destruction of samples during the analysis.

**The second study** also describes the adsorption of fluid extracts onto inert supports, showing that the adsorption progresses smoothly throughout the fluid bed process, delivering a product three times more concentrated in polyphenols than the initial extract. Besides this, the study describes the development of a NIR in-line TPC quantification technique which enables the real-time monitoring of the technological process, thus allowing the establishment of the extract adsorbing process's end-point exactly at the moment when the desired TPC concentration has been reached.

**The third study** describes a versatile non-invasively fluid bed granulation monitoring method, developed by applying Design of Experiments (DoE) in conjunction with multivariate data analysis (MVDA) of NIR spectral data. The method calibration was performed by registering spectra during all the performed DoE's experimental runs, pre-processing the spectral data, performing a principal component analysis (PCA) and studying the principal components' (PC) scores. In order to validate the monitoring technique, additional runs were performed varying the critical process parameters, which caused corresponding PC changes, proving the reliability and sensibility of the method.

**The fourth study** demonstrates through a QbD approach, that the fluid bed granulation can be adapted by accurately controlling the critical process parameters (CPPs) in order to compensate variability caused by possible API or excipient changes. Therefore, guaranteeing the end-product quality, maintaining its specifications within the Quality Target Product Profile (QTPP). Moreover, the developed in-line microNIR monitoring method offers a real-time overview of the moisture level and allows its maintenance in the desired intervals, proving to be a reliable PAT tool for the supervision and control of a sensitive process.

**The fifth study** presents a QbD approach applied for the design of a sustained release tablet formulation, with a desired 24 hour release of quetiapine. Using a DoE

allowed the fast development of hydrophilic matrix type sustained release formulations and the effects of formulation related variables effects on the studied responses. The studied quantitative factors, as well as the qualitative one, registered significant effects on the kinetic release profiles of the tablets. The optimal formulations, design space and proven acceptable ranges were successfully defined taking the dissolution profile of the innovative product as a model. The obtained experimental results were in good accord to the DoE predicted values, the dissolution profiles of the optimal formulations being similar with the targeted profile.

**The sixth study** of the thesis described the implementation and optimisation of a film coating process performed in an industrial manufacturing unit and the development of a real-time NIR process monitoring method. The NIR data was registered by integrating the spectrometer inside the coating pan and correlated with the weight gain of different samples collected during the process. The calculated Orthogonal Partial Least Squares (OPLS) model allowed the process monitoring through the direct prediction of the property of interest, namely the tablets' weight gain, enhancing the process overall control and end-point determination.

In conclusion the thesis presents the successful application of QbD approaches, accompanied by the development of reliable PAT tools, which together grant that the quality of the medicine gets not only to be tested, but built into the product.

## **ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS**

The first part of the work presents NIR spectroscopic methods for the TPC assessment of various products containing herbal extracts, developed firstly at-line and then upgraded for in-line implementation. Those novel methods offer a series of advantages over the usually applied, UV spectrophotometric method using Folin-Ciocalteu reagent.

The use of PCA scores as responses/outputs of a DoE, enhanced the development and understanding of a fluid bed granulation process, through systematic variations of the process inputs and simultaneous evaluation of their effects. This innovative approach provided the largest amount of information based on an acceptable number of experimental runs and allowed the identification of interactions between the studied process inputs.

Unlike the traditional optimisation approaches, the fourth and fifth studies were conducted based on an in depth understanding and studying of the QTPP, establishment of the critical quality attributes (CQAs) of the product based on Ishikawa diagrams and risk assessment of the variables affecting the process. The common process optimisation is based on analysing one factor at a time (OFAT), while the other factors are kept constant, fact which allows only the detection of single factor effects, without identifying factor interactions. The application of DoE within the QbD approach, enabled not only the detection of main effects and interactions between

factors, but it also allowed the quick finding of optimised formulations. Moreover, during the optimisation procedure the design space and proven acceptable range (i.e. design space hypercube) were also defined according to the qualitative factors of the formulation, increasing in this way the reliability and stability of the processes.

The developed real-time NIR monitoring methods of the fluid bed and film coating processes, by using in-process integrated small scale spectrometers, provide great advantages, allowing the process to be maintained in the desired parameters and providing a product with constant characteristics, well within the acceptable limits of the QTPP.

The most important contributions of the thesis are represented by demonstrating the application of the QbD principles and PAT tools of interest for the pharmaceutical industry fields.