



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
ВО СКОПЈЕ



ФАРМАЦЕВТСКИ ФАКУЛТЕТ

Институт за фармацевтска технологија

Филип Михаил Горачинов

**ИНФРАЦРВЕНА СПЕКТРОСКОПИЈА ВО БЛИСКО ПОДРАЧЈЕ (NIR)
ВО СПРЕГА СО ХЕМОМЕТРИСКО МОДЕЛИРАЊЕ ЗА СЛЕДЕЊЕ НА
КРИТИЧНИ АТРИБУТИ НА КВАЛИТЕТ ПРИ ПРОЦЕСИРАЊЕ НА
ЦВРСТИ ДОЗИРАНИ ФОРМИ**

*NEAR-INFRARED (NIR) SPECTROSCOPY COUPLED WITH CHEMOMETRIC
MODELING FOR MONITORING CRITICAL QUALITY ATTRIBUTES DURING THE
PROCESSING OF SOLID DOSAGE FORMS*

- Докторски труд -

Скопје, 2026

Тема: **Инфрацрвена спектроскопија во блиско подрачје (NIR) во спрега со хеометриско моделирање за следење на критични атрибути на квалитет при процесирање на цврсти дозирани форми**

Докторанд: Филип Михаил Горачинов

Научна област: Фармацевтска технологија со индустриска фармација и микро-/нано-технологии

Ментор: проф. д-р Никола Гешковски,
Фармацевтски факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје,
Република Северна Македонија

Комисија за одбрана:

проф. д-р Марија Главаш-Додов, редовен професор,
Фармацевтски факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје,
Република Северна Македонија

проф. д-р Маја Симовска Црцаревска, редовен професор,
Фармацевтски факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје,
Република Северна Македонија

проф. д-р Петре Макрески, редовен професор,
Институт за хемија, Природно-математички факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје,
Република Северна Македонија

проф. д-р Тамаш Шовани, вонреден професор,
Институт за фармацевтска технологија и регулаторни работи,
Универзитет во Сегедин, Унгарија

проф. д-р Никола Гешковски, редовен професор,
Фармацевтски факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје,
Република Северна Македонија

Датум на одбрана: 22.04.2026

Лектор: Бисерка Илиевска-Окановиќ

Филип Михаил Горачинов

Инфрацрвена спектроскопија во блиско подрачје (NIR) во спрега со хеометриско моделирање за следење критични атрибути на квалитет при процесирање цврсти дозирани форми

- Апстракт -

Цел на оваа теза е развивање и евалуирање PAT-методи (PAT – процесна аналитичка технологија) базирани на спектроскопија во блиско инфрацрвено подрачје (NIR) за следење на критичните атрибути на квалитет (CQAs) при сува гранулација со компактирање со валјаци и при обложување на таблети со филмови без TiO₂. Примената на PAT-алатките има потенцијал да ја подобри процесната контрола, да го намали деструктивното испитување и да овозможи навремена идентификација на девијации, со потенцијална примена на концептот на испитување за пуштање во промет во реално време (англ. real-time release testing, RTRT).

Во студијата за обложување, спектроскопија во блиско инфрацрвено подрачје со Фуриеви трансформации (FT-NIR) беше применета во спрега со анализа на главните компоненти (англ. principal component analysis PCA) и ортогонални проекции кон латентни структури (англ. orthogonal projections to latent structures -OPLS) за следење на прогресијата на филм-обложување со PVA-филм без TiO₂. Дебелината на филмот одредена со оптичка микроскопија служеше како деструктивен референтен метод, додека параметарот a* на CIELAB системот за бои, служеше како недеструктивен сурогат. Апсорпциските ленти ~7185 и ~4324 cm⁻¹, како и лентата на ~9000 cm⁻¹, беа поврзани со растот на филмот, додека регионот 5290 – 5000 cm⁻¹ кој кореспондира со комбинациската лента на –OH што потекнува и од јадрото и од компонентите на обвивката, покажува намалување на интензитетот како резултат на промените во содржината на влагата за време на процесот на обложување. OPLS-моделите со прв дериват и мултипликативна корекција на расејувањето (англ. multiplicative scatter correction – MSC) покажаа робусност, со RMSEP 7,0 μm за дебелина и 1,2 за a*, што овозможува примена на двата референтни параметри за одредување на крајната точка на процесот.

Во студијата за компактирање со валјаци, пристап базиран на дизајн на експерименти (DoE) во спрега со NIR-спектроскопија беше применет за хидроксипропил метил целулозен (HPMC) матрикс со висока содржина на метформин хидрохлорид за предвидување на порозноста на компактираните ленти, преку примена на експлораторна PCA-анализа и квантитативни OPLS модели. Микрокомпјутерска томографија (MicroCT) беше применета за мапирање на распределбата и архитектурата на порите, и помогна при разјаснување на механистичките врски помеѓу процесот на компактирање со валјаци и однесувањето на компактираните ленти, гранулите и таблетите. Развиените модели до производната линија беа успешно пренесени во производната линија преку директна стандардизација и примена на методи на претпроцесирање ориентирани кон базната линија, овозможувајќи следење на порозноста во реално време, со намалена потреба од посебна калибрација и помала потрошувачка на материјал.

FT-NIR-моделот за обложување и NIR-моделите за порозност обезбедуваат рамка за следење на CQAs при филм-обложување и сува гранулација, со што придонесуваат кон унапредување на процесното разбирање, процесната контрола и примената на PAT-концептите во фармацевтската индустрија.

Клучни зборови: FT-NIR; OPLS; обложување без TiO₂; a* на CIELAB; Opadry® TF; компактирање со валјаци; метформин-HPMC; директна стандардизација; микрокомпјутерска томографија.

Filip Mihail Gorachinov

Near-infrared (NIR) spectroscopy coupled with chemometric modelling for monitoring critical quality attributes during the processing of solid dosage forms

– Abstract –

The aim of this thesis is to develop and evaluate PAT methods based on NIR-spectroscopy for monitoring critical quality attributes (CQAs) during dry granulation by roller compaction and film coating of TiO₂-free tablets. The application of PAT tools improves process control, reduces destructive testing, and enables timely identification of process deviations, with potential implementation of RTRT.

In the coating study, FT-NIR spectroscopy in combination with PCA and OPLS was used to monitor the progression of film-coating with a TiO₂-free PVA film. Film thickness determined by optical microscopy served as a destructive reference method, whereas the CIELAB a* parameter was used as a non-destructive surrogate. The absorption bands at ~7185 and ~4324 cm⁻¹ and the band around ~9000 cm⁻¹ were associated with film growth, whereas the 5290 – 5000 cm⁻¹ region corresponding to the –OH combination band originating from both the core and coating components exhibited a decrease in intensity due to changes in water content during the coating process. OPLS analysis of first-derivative spectra with multiplicative scatter correction showed robust models, with RMSEP values of 7.0 µm for thickness and 1.2 for a*, enabling their use for endpoint determination.

In the roller compaction study, a DoE-based approach coupled with NIR-spectroscopy was used in an HPMC-matrix with a high metformin hydrochloride load and applied to predict ribbon porosity, with the use of PCA as an exploratory technique, as well as quantitative OPLS models. MicroCT was used to map pore distribution and architecture, to support the mechanistic explanation of the behaviour of ribbons, granules, and tablets. The developed at-line models were successfully transferred to an in-line configuration using direct standardization combined with baseline-oriented preprocessing methods, enabling real-time monitoring of ribbon porosity with reduced need for separate calibration and lower material consumption.

The FT-NIR coating model and the NIR porosity model provide a framework for CQA monitoring in film coating and dry granulation, thereby contributing to the advancement of process understanding, process control, and the application of PAT concepts in the pharmaceutical industry.

Keywords: FT-NIR; OPLS; TiO₂-free coating; CIELAB a*; Opadry® TF; roller compaction; Metformin-HPMC; direct standardization; micro-computed tomography.

Благодарност

Изразувам искрена благодарност до мојот ментор, проф. д-р Никола Гешковски, за стручните насоки и за континуираната поддршка при изработката на оваа докторска дисертација. Посебна благодарност упатувам до Алкалоид-АД Скопје за поддршката и за обезбедените ресурси за реализација на истражувањата. Им благодарам на колегите и на соработниците за професионалната колегијалност, корисните дискусии и за помошта во текот на работата. Особена благодарност упатувам и до професорите и соработниците од Институтот за фармацевтска технологија и регулаторни работи и Катедрата за применета и еколошка хемија при Универзитетот во Сегедин, Унгарија, како и до професорите од Институтот за физика при Природно-математичкиот факултет во Скопје, чии придонеси значително го унапредуваат квалитетот на ова истражување. Истражувањето беше делумно поддржано преку проектот CEEPUS, CEKA PharmTech, којшто овозможи соработка и размена на знаења. Најголема благодарност изразувам на моето семејство за трпението, љубовта и за бескрајното разбирање.

Acknowledgements

I express my sincere gratitude to my mentor, Prof. Nikola Geškovski, PhD, for his guidance and continuous support during the preparation of this doctoral dissertation. I also extend my gratitude to Alkaloid AD Skopje for providing the resources necessary for the conduct of the research. I am grateful to my colleagues and collaborators for their professionalism, valuable discussions, and assistance throughout the work. I would also like to express my appreciation to the professors and collaborators from the Institute of Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs and the Department of Applied and Environmental Chemistry, University of Szeged, Hungary, as well as to the professors from the Institute of Physics, Faculty of Natural Sciences and Mathematics, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, whose contributions significantly enhanced the quality of this research. The research was partially supported through the CEEPUS project CEKA PharmTech, which enabled collaboration and exchange of knowledge. Finally, I express my deepest gratitude to my family for their patience, love, and unwavering understanding.

Изјавувам дека докторскиот труд го изработив самостојно, дека уредно ги цитирам сите користени извори и литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување друго звање.

ПОТПИС

Филип Горачинов, с.р.

Изјавувам дека електронската верзија на докторскиот труд е идентична со отпечатениот докторски труд.

ПОТПИС

Филип Горачинов, с.р.

СОДРЖИНА

ВОВЕД.....	1
А. Фармацевтски квалитет преку дизајн (QbD) и преку процесна аналитичка технологија (РАТ)	2
А.1. Регулаторна рамка за QbD-РАТ.....	2
А.2. Улогата на РАТ во развојот и во производството на цврсти дозирани форми.....	2
А.3. Спектроскопија во блиско инфрацрвено подрачје (NIR) во фармацевтската технологија	3
Б. Хемометрија и мултиваријантни модели во апликациите на NIR-РАТ.....	4
Б.1. Животен циклус на РАТ-моделите, континуирано производство и одржување/трансферирање на моделите	7
Б.2. Поставеност на проблемот и предмет на истражувања на РАТ-пристапите при сува гранулација и при филм-обложување.....	8
1. ИСТРАЖУВАЊЕ I	
<i>FT-NIR-модел за предвидување на параметрите за квалитет на филмот кај облоги на таблети без титаниум диоксид</i>	<i>12</i>
1.1. ВОВЕД И ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО I.....	13
1.2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ДЕЛ.....	18
1.2.1. Материјали и методи.....	19
1.2.1.1. Материјали	19
1.2.1.2. Подготовка на таблетни јадра.....	19
1.2.1.3. Процес на обложување и процедура на земање примерок.....	19
1.2.1.4. FT-NIR-мерења и мултиваријантна анализа.....	20
1.2.1.5. Референтни мерења.....	21
1.2.1.6. Мерење загуба при сушење.....	22
1.3. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА.....	23
1.3.1. Референтни методи	24
1.3.2. Спектроскопска интерпретација на сигналите од интерес.....	26
1.3.3. Мултиваријантна анализа.....	31
1.3.3.1. PCA-анализа.....	31
1.3.3.2. OPLS-анализа.....	34
1.3.4. Заклучок.....	40
2. ИСТРАЖУВАЊЕ II	
<i>DoE-базирано и РАТ-поддржано истражување на процесот на сува гранулација со ролер-компакија при развој на таблети со метформин и НРМС, со NIR-модел за предвидување на порозноста на рибоните и калибрациски трансфер од at-line во in-line мерења.....</i>	<i>41</i>
2.1. ВОВЕД И ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО II.....	42
2.2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ДЕЛ.....	46
2.2.1. Материјали и методи.....	47
2.2.1.1. Материјали	47

2.2.1.2. Производство на компактирани ленти, гранули и на таблети	47
2.2.1.3. Дизајн на експерименти	48
2.2.1.4. Карактеризација на компактираните ленти	48
2.2.1.5. Карактеризација на гранулатите	50
2.2.1.6. Карактеризација на таблетите	50
2.2.1.7. NIR-спектроскопија и анализа на податоци	51
2.3. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА	53
2.3.1. Дизајн на експерименти	54
2.3.2. Микрокомпјутерска томографија и скенирачка електронска микроскопија	56
2.3.3. Квалитативна анализа на податоците	63
2.3.4. Квантитативно моделирање	66
2.3.5. Анализа на комбинирани NIR-спектри покрај производствената линија/во производствената линија (англ. at-line/in-line) со помош на PCA	69
2.3.6. Предвидливи модели во производствената линија	73
2.3.7. Трансфер на калибрација	73
2.3.8. Заклучок	76
3. ЗНАЧЕЊЕ И ПРИМЕНЛИВОСТ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО И ЗАКЛУЧОК	77
4. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА	81
5. ПРИЛОЗИ	93

Листа на скратеници

a*	<i>CIELAB a* coordinate (red–green axis)</i>	Координата a* на CIELAB (црвено-зелена оска)
ANN	<i>Artificial neural network</i>	Вештачка невронска мрежа
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>	Анализа на варијансата
API	<i>Active pharmaceutical ingredient</i>	Активна фармацевтска супстанција
AsLS	<i>Asymmetric least-squares baseline correction</i>	Корекција на базната линија со асиметрични најмали квадрати
At-line	<i>At-line measurement</i>	Мерење покрај производствената линија
b*	<i>CIELAB b* coordinate (yellow–blue axis)</i>	Координата b* на CIELAB (жолто-сина оска)
CARS	<i>Competitive adaptive reweighted sampling</i>	Конкурентна адаптивна селекција со повторно задавање тежини
CM	<i>Continuous manufacturing</i>	Континуирано производство
CoV	<i>Coefficient of variation</i>	Коефициент на варијација
CQA	<i>Critical quality attribute</i>	Критичен атрибут на квалитет
CT	<i>Calibration transfer</i>	Калибрациски трансфер
d10, d50, d90	<i>d_x is the particle diameter such that x% of the particles (on the chosen basis: volume/mass/number) are smaller than d_x</i>	d _x е дијаметар на честички, така што x % од честичките (по основ на волумен/маса/број) имаат дијаметар помал од d _x
DMODx	<i>Distance to model in X-space</i>	Растојание од моделот во X-просторот
DModY	<i>Distance to model in Y-space</i>	Растојание од моделот во Y-просторот
DNN	<i>Deep neural network</i>	Длабока невронска мрежа
DoD	<i>Degree of densification</i>	Степен на згуснување
DoE	<i>Design of experiments</i>	Дизајн на експерименти
DOSC	<i>Direct orthogonal signal correction</i>	Директна ортогонална корекција на сигналот
DS	<i>Direct standardization</i>	Директна стандардизација
DS-PC	<i>Direct standardization in principal-component space</i>	Директна стандардизација во просторот на принципиелните компоненти (DS – PC)
DWPDS	<i>Double-window piecewise direct standardization</i>	Директна стандардизација по сегменти со двоен прозорец
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>	Европска агенција за безбедност на храната
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Европска агенција за лекови
EPO	<i>External parameter orthogonalization</i>	Ортогонализација на влијанието на надворешните параметри
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Управа за храна и лекови
FE-SEM	<i>Field-emission scanning electron microscopy</i>	Скенирачка електронска микроскопија со емисија на поле
FT-NIR	<i>Fourier-transform near-infrared spectroscopy</i>	Спектроскопија во блиско инфрацрвено подрачје со Фуриева трансформација
GBM	<i>Gradient boosting machine</i>	Модел со градиентно појачување
GLSW	<i>Generalized least squares weighting</i>	Тежински филтер базиран на генерализирани најмали квадрати
HFS	<i>Horizontal feed screw speed</i>	Брзина на хоризонталниот доведен винт

HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>	Течна хроматографија со високи перформанси
HPMC	<i>Hydroxypropyl methylcellulose</i>	Хидроксипропил метил целулоза
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>	Меѓународен совет за хармонизација
In-line	<i>In-line measurement</i>	Мерење во производствената линија
iPLS	<i>Interval partial least squares regression</i>	PLS по интервали за селекција на спектрални варијабли
Kkp	<i>Korsmeyer-Peppas release rate constant</i>	Константа на брзина на ослободување според Корсмајер-Пепас
kN	<i>Kilonewton</i>	Килоњутн
KNN	<i>k-nearest neighbors</i>	k-најблиски соседи
kV	<i>Kilovolt</i>	Киловолт
Kw	<i>Vergnaud swelling rate constant</i>	Константа на брзина на бабрење според Верњо
L*	<i>CIELAB L* coordinate (lightness)</i>	Координата L* на CIELAB (светлина)
LASSO	<i>Least absolute shrinkage and selection operator</i>	Регуларизација со параметарот L1
LBC	<i>Two-point linear baseline correction</i>	Линеарна корекција на базната линија во две точки
LOD	<i>Loss on drying</i>	Загуба при сушење
LOGOcv	<i>Leave-one-group-out cross-validation</i>	Вкрстена валидација со испуштање една група
LOOcv	<i>Leave-one-out cross-validation</i>	Вкрстена валидација со испуштање една опсервација
LV	<i>Latent variable (OPLS component)</i>	Латентна варијабла (OPLS-компонента)
MAE	<i>Mean absolute error</i>	Средна апсолутна грешка
mBar	<i>Millibar</i>	Милибар
MC	<i>Mean centering</i>	Центрирање според средната вредност
MicroCT	<i>Micro-computed tomography</i>	Микрокомпјутерска томографија
mL	<i>Milliliter</i>	Милилитар
MLR	<i>Multiple linear regression</i>	Мултиплина линеарна регресија
MPa	<i>Megapascal</i>	Мегапаскал
MSC	<i>Multiplicative scatter correction</i>	Мултипликативна корекција на расејувањето
n	<i>Release exponent in the Korsmeyer-Peppas model</i>	Експонент на ослободување во моделот на Корсмајер-Пепас
nA	<i>Nanoampere</i>	Наноампер
NIR	<i>Near infrared spectroscopy</i>	Спектроскопија во блиско инфрацрвено подрачје
OCT	<i>Optical coherence tomography</i>	Оптичка кохерентна томографија
OPLS	<i>Orthogonal projection to latent structures</i>	Ортогонални проекции кон латентни структури
OSC	<i>Orthogonal signal correction</i>	Ортогонална корекција на сигналот
PARAFAC	<i>Parallel factor analysis</i>	Паралелна анализа на фактори
PAT	<i>Process analytical technology</i>	Процесна аналитичка технологија
PC	<i>Principal component</i>	Главна компонента
PCA	<i>Principal component analysis</i>	Анализа на главните компоненти
PCR	<i>Principal component regression</i>	Регресија на главните компоненти
PDS	<i>Piecewise direct standardization</i>	Директна стандардизација по сегменти
PEG	<i>Polyethylene glycol</i>	Полиетилен гликол

PFCE	<i>Parameter-free calibration enhancement</i>	Подобрување на калибрацијата без приспособување хиперпараметри
Ph. Eur.	<i>European Pharmacopoeia</i>	Европска фармакопеја
PLA	<i>Polylactic acid</i>	Полимлечна киселина
PLS	<i>Partial least-squares regression</i>	Регресија на парцијални најмали квадрати
PLSCT	<i>PLS subspace-based calibration transfer</i>	Калибрациски трансфер со примена на PLS (PLSCT)
PSD	<i>Particle size distribution</i>	Распределба на честичките според големината
PVA	<i>Poly(vinyl alcohol)</i>	Поли (винил алкохол)
Q ²	<i>Cross-validated predictive ability</i>	Предвидлива способност потврдена со вкрстена валидација
QbC	<i>Quality by Control</i>	Квалитет преку контрола
QbD	<i>Quality by Design</i>	Квалитет преку дизајн
R ²	<i>Coefficient of determination</i>	Коефициент на детерминација
R ² X	<i>Fraction of spectral (X) variance explained by a component</i>	Дел од спектралната (X) варијанса објаснета со одредена компонента
RF	<i>Random forest</i>	Ансамбл од одлучувачки дрва
RGB	<i>Red–green–blue color space</i>	Простор на боја црвено-зелено-сино
RH	<i>Relative humidity</i>	Релативна влага
RMSE	<i>Root mean square error</i>	Квадратен корен од средна квадратна грешка
RMSEcv	<i>Root mean square error of cross-validation</i>	Квадратен корен од средната квадратна грешка од вкрстената валидација
RMSEE	<i>Root mean square error of estimation</i>	Квадратен корен од средната квадратна грешка од проценката
RMSEP	<i>Root mean square error of prediction</i>	Квадратен корен од средната квадратна грешка од предвидувањето
RP	<i>Hydraulic roll pressure</i>	Хидрауличен притисок на валјациите
RP-HPLC	<i>Reverse-phase high-performance liquid chromatography</i>	Реверзнофазна високоефикасна течна хроматографија
rpm	<i>Revolutions per minute</i>	Вртежи во минута
RS	<i>Roll speed</i>	Брзина на валјациите
RTRT	<i>Real-time release testing</i>	Испитување и ослободување на произведената серија во реално време
SBC	<i>Slope/bias correction</i>	Корекција на наклон и на пристрасност
SCF	<i>Specific compaction force</i>	Специфична сила на компактирање
SD	<i>Standard deviation</i>	Стандардна девијација
SEM	<i>Scanning electron microscopy</i>	Скенирачка електронска микроскопија
SF	<i>Solid fraction</i>	Цврста фракција
SFbulk	<i>Bulk solid fraction</i>	Удел на цврстата фаза во насипниот материјал
SFtablet	<i>Tablet solid fraction</i>	Удел на цврстата фаза во таблетата
SNV	<i>Standard normal variate</i>	Стандардна нормална распределба
SPA	<i>Successive projections algorithm</i>	Алгоритам на последователни проекции
SPAN	<i>PSD width index</i>	Индекс на ширина на распределбата на честичките според големината
SPXY	<i>Sample set partitioning based on joint X–Y distances</i>	Поделба на сетови според заеднички X–Y растојанија
SST	<i>Spectral space transformation</i>	Трансформација на спектралниот простор
SVM	<i>Support vector machine</i>	Модел со потпорни вектори

TOP	<i>Transfer by orthogonal projection</i>	Трансфер со ортогонална проекција
TPI	<i>Terahertz pulsed imaging</i>	Терахерцно пулсно снимање
TS	<i>Tensile strength</i>	Затегнувачка цврстина/јачина на истегнување
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>	Фармакопеја на Соединетите Американски Држави
UV-Vis	<i>Ultravioletvisible spectrophotometry</i>	Спектрофотометрија во ултравиолетово и во видливо поле
UVE	<i>Uninformative variable elimination</i>	Елиминација на неинформативни променливи
VIP	<i>Variable importance in projection</i>	Важност на променливите во проекцијата
VPS	<i>Vertical screw speed</i>	Брзина на вертикалниот винт
WHDS	<i>Wavelet hybrid direct standardization</i>	Брановита хибридна директна стандардизација
ZOD	<i>Zero-order detrending</i>	Отстранување тренд од нулти ред
μm	<i>Micrometer</i>	Микрометар
Δint	<i>Change in intercept (Δint)</i>	Промена на пресекот (Δint)
ΔP	<i>Pressure difference (ΔP)</i>	Разлика во притисок (ΔP)
Δslope	<i>Change in slope (Δslope)</i>	Промена на наклонот (Δslope)
ε	<i>Porosity</i>	Порозност
ρ_{apparent}	<i>Apparent density</i>	Привидна густина
ρ_{bulk}	<i>Poured bulk density</i>	Густина на насипниот материјал при истурање (слободна/истурена)
ρ_{tablet}	<i>Apparent tablet density</i>	Привидна густина на таблетата
ρ_{true}	<i>True density of the solid</i>	Вистинска густина на цврстата супстанција (хелиумска пикнометрија)
σT	<i>Tensile strength of ribbons</i>	Затегнувачка цврстина на компактните ленти

A. Фармацевтски квалитет преку дизајн (QbD) и преку процесна аналитичка технологија (PAT)

Имплементацијата на принципите на квалитет преку дизајн (QbD) е суштинска во модерното производство на фармацевтските дозирани форми бидејќи овозможува квалитетот да биде планиран и интегриран уште во раните фази на развој.¹ Историски гледано, контролата на квалитет во фармацевтската индустрија се потпираше на статистичка контрола на процесот и на испитување надвор од производствената линија (англ. off-line) на интермедијарите и на готовите производи. Иако овој тип мерења се метролошки ригорозни, анализите надвор од производствената линија (англ. off-line) подразбираат дека атрибутите на квалитет се потврдуваат по завршување на процесирањето, што ја ограничува можноста за следење и за интервенирање во реално време. Овој реактивен пристап нè мотивира да се насочиме кон QbD, во рамките на којшто квалитетот се обезбедува преку разбирање на процесот и преку проактивна контрола наместо исклучиво преку испитување на крајниот производ, и дејствува како поттик за имплементирање на процесната аналитичка технологија (PAT) како начин за набљудување и за регулирање на процесите во реално време.² PAT го пренасочува фокусот кон дизајнирање процеси во кои релевантните атрибути на квалитет се следат паралелно со самото производство. Преку интеграција на соодветни сензори и аналитички методи се овозможува поврзување на формулацијата и на процесните параметри со карактеристиките на производот, дефинирање спецификации засновани на механистичко разбирање, воспоставување континуирана контрола во реално време и регулаторна усогласеност со намален ризик за производство на серии кои не ги исполнуваат потребните атрибути на квалитет.²

A.1. Регулаторна рамка за QbD-PAT

Во изминатите две децении, QbD е формализиран во регулаторна рамка преку водичите ICH Q8 – Q10^{1,3,4}, кои експлицитно ги поврзуваат фармацевтските развојни активности со систематското истражување и со дефинирањето на просторот за дизајн. Паралелно, водичот на FDA од 2004 година за PAT ја промовира идејата дека квалитетот на производот треба да се обезбедува преку дизајн, а не само преку испитување на крајниот производ, позиционирајќи ја PAT како централен двигател на развој базиран на знаење.² Поновите водичи од ЕМА и од FDA за спектроскопија во блиско инфрацрвено подрачје (NIR)^{5,6}, како и водичите ICH Q13 и Q14 и тековната ревизија на ICH Q2^{7,8,9}, дополнително ги прошируваат овие концепти кон континуирано производство и кон QbD и експлицитно прикажуваат примери за PAT-методи базирани на хемометрија, како аналитички методи во целосно регулаторно усогласена рамка.¹⁰ Имплементацијата на рамката QbD-PAT бара систематско препознавање на факторите што можат да генерираат ризик и нивно управување³, како и формализирање научно заснован пристап за водење и за надгледување на процесите.⁴

A.2. Улогата на PAT во развојот и во производството на цврсти дозирани форми

Во овој контекст, PAT се реализира преку вградување мерни точки во процесот, при што во реално време се следат релевантни процесни параметри и критични атрибути на квалитет на суровините, меѓупроизводите и на готовата дозирана форма.⁵ На тој начин,

информацијата се добива додека процесот се одвива, што овозможува навремено коригирање и индиректно обезбедување стабилен квалитет на финалниот производ. Имплементацијата на рамката QbD-PAT се заснова на систематска идентификација и управување со потенцијалните ризици и на научна контрола на процесите.^{3,4} Методологијата на PAT се темели на анализи во реално време на процесните параметри и на критичните атрибути на квалитет кај појдовните сировини, полупроизводите и кај готовиот лек, со што директно се овозможува обезбедување квалитет на финалната дозирана форма.^{2,10}

A.3. Спектроскопија во блиско инфрацрвено подрачје (NIR) во фармацевтската технологија

Современата PAT подразбира примена на спектроскопски методи (NIR, Раманова спектроскопија)¹¹ и на алатки за карактеризација на физичките својства (ултразвук, терахерц, X-зраци), коишто овозможуваат недеструктивни мерења, како и пристапи базирани на комбинација на сензори (меки сензори) за подобрување на квалитетот и на робусноста на измерените податоци.¹² Оваа докторска теза се фокусира на NIR како примарна спектроскопска техника на PAT.

NIR е особено атрактивна меѓу достапните типови сензори на PAT, додека спектрите на NIR (780 nm – 2500 nm) најчесто се собираат во режим на дифузна рефлексija. Рефлективноста на примероците зависи од концентрацијата, апсорпцијата, како и од коефициентот на расејување на површината и во примерокот.¹³ Според ова, спектрите на NIR се под влијание и на хемискиот состав и на физичките својства, па за фармацевтска примена на PAT, тие имаат способност да ги опфатат хемиските апсорпции (наттонови/комбинации – вибрации C-H, O-H, N-H), како и физичките отисоци коишто се поврзани со природата на примерокот (големината на честичките, распределбата на честичките според големината, густината на пакување на честичките/порозност), истовремено овозможувајќи неинвазивна анализа во повеќе режими (in-line, on-line, at-line).¹⁴ Теориската основа за обработка на рефлектираната светлина во NIR се заснова на теоријата на Кубелка-Мунк, која опишува како светлината што навлегува во материјалот хомогено се расејува или се апсорбира или се расфрла. Со анализа на светлината што се движи низ материјалот, и во насока на продирање и во спротивна насока, се изведува Кубелка-Мунковата функција:

$$K/S = \frac{(1-R)^2}{2R} \quad (1)$$

K е „вистинската“ апсорпција, S е расејувањето, а R е рефлексивната дефинирана како однос помеѓу интензитетот на рефлектираната и инцидентната светлина ($R = I_{\text{reflected}}/I_0$). Според оваа теорија, ефектот на расејувањето е претежно мултипликативен: ако спектарот најнапред се трансформира во Кубелка-Мункова скала, разликите во расејувањето помеѓу два „еднакви“ примероци можат да се компензираат со множење со константен фактор по сите бранови должини. Сличен мултипликативен карактер покажува и трансформацијата на рефлексивната во псевдоапсорпција $A = \log(1/R)$, којашто претставува стандардна трансформација за спектрите на NIR во рефлексивната.

Во дифузната рефлексija на NIR, сепак, често се забележува и адитивна компонента на расејување.¹⁵ Теориските модели (Кубелка-Мунк, Бир-Ламберт) претпоставуваат дека целата или фиксен дел од реемитираната светлина се детектира. Ако инструментот, поради геометрија на оптиката или поради физичките карактеристики на примерокот, собира само фракција (1/c) од рефлектираната светлина, важи следното:

$$I_{det} = \left(\frac{I_{reflected}}{c} \right) \quad (2)$$

Вметнувајќи го овој израз во дефиницијата на псевдоапсорпцијата, се добива:

$$A_{det} = -\log\left(\frac{I_{det}}{I_0}\right) = -\log\left(\frac{I_{reflected}}{cI_0}\right) = \log(c) + \log\left(\frac{I_0}{I_{reflected}}\right) = \log(c) + A \quad (3)$$

Log(c) претставува адитивен фактор на расејување (англ. scatter factor) зависен од примерокот, додека $A = \log(I_0/I_{reflected})$ го опишува апсорпцискиот придонес на материјалот. Како што е покажано во поглавјето за расејување и за корекција на спектрите кај Неч¹⁵, ова доведува до адитивни поместувања на базната линија кога степенот на расејување варира помеѓу примероците, што придонесува за употреба на техники за корекција на расејувањето и на хеометриски модели во NIR-/PAT-контекст, со цел не само да се квантификуваат хемиските параметри (на пр., содржина на API) туку и индиректно да се опсервираат физичките CQAs, како порозност, густина на пакување, промени во големината на честичките и сл. Мултиваријантната хеометрија ги раздвојува корелираните придонеси на апсорпцијата и на расејувањето и овозможува стабилна калибрација помеѓу целокупниот NIR-спектар и целните критични атрибути на квалитет.^{16,17,18}

Б. Хеометрија и мултиваријантни модели во апликациите на NIR-PAT

Хеометријата обезбедува суштинска математичка и статистичка инфраструктура за обработка и за интерпретација на податоците на NIR. Без ваков мултиваријантен пристап, индустриската примена на NIR би била сериозно ограничена. Поради тоа што спектрите на NIR се составени од широки и од преклопени вибрациски ленти, придружени со адитивни промени на базната линија, како и со други ефекти поврзани со расејувањето на светлината, класичните униваријантни калибрации не можат селективно да ги издвојат поединечните хемиски или физички придонеси. Хеометријата, преку мултиваријантни методи како PCA, PLS и OPLS, овозможува да се моделира целокупниот спектар како интегриран одговор на системот, да се идентификуваат латентни структури во податоците, како и да се изградат робусни калибрациски модели што ги поврзуваат сигналите на NIR со целните критични атрибути на квалитет.

Со примената на DoE во фазата на развој, сите релевантни варијации на факторите (пр., процесни параметри, варијации во условите) се системски истражени наместо да се потпираме на ограничен случајно добиен/генериран сет од услови.^{1,19-23} Таквото истражување на варијациите во процесот дава сигурност дека моделите на PAT, односно мултиваријантните калибрации, го опфаќаат влијанието на секој критичен фактор врз производот и остануваат валидни во рамките на дефинираниот простор во дизајнот, наместо

да бидат валидни само за тесен опсег на услови.^{1,6,19–22,24–26} Овој пристап е во согласност и со поновите прегледи за имплементација на РАТ и за интеграција на податоците (англ. data fusion) во фармацевтското производство.¹⁰

Покрај репрезентативноста на примероците што се користат за калибрација, точноста и робусноста на моделите на NIR зависат и од тоа како се собираат и како се селектираат спектрите на NIR пред моделирањето. Геометријата на мерење (трансмисија, дифузна рефлексија, дифузна трансмисија) и условите на снимање (температура, спектрална резолуција, оптичка патека, опсег на бранови броеви/бранови должини) треба да се оптимизираат во согласност со природата на матриксот и со целта на анализата. Примероците што отстапуваат поради абнормални спектрални вредности или поради референтни вредности треба рано да се детектираат во процесот на моделирање со примена на мултиваријантни дијагностички алатки базирани на далечина во мултиваријантниот простор (на пр., Махаланобисова далечина, РСА-резидуали) и, каде што е соодветно, на детектори базирани на машинско учење (на пр., изолациска шума (англ. isolation forest)).²⁷

Дури и по внимателното собирање на спектрите, по контролата и по исклучувањето на абнормалните примероци, суровите спектри на NIR сепак содржат артефакти поврзани со расејувањето што мора да бидат коригирани пред моделирањето. Претпроцесирањето на податоците обично е насочено кон корекција на следните типови артефакти: (i) корекција на базната линија (изводи, несиметрични најмали квадрати, отстранување тренд); (ii) корекција на расејувањето (SNV, MSC); (iii) намалување на шумот (Савицки-Голееви²⁸ и Гаусови филтри) и (iv) центрирање и нормализација на податоците (центрирање околу средната вредност, стандардизација, минимална и максимална нормализација, автоскалирање).

По собирање на спектрите, вредностите коишто отстапуваат се идентификувани и се претпроцесирани. Клучните детерминанти за робусноста на моделот се: (i) распределба на примероци во калибрациски сет и интерен/екстерен/независен валидациски сет и (ii) избор на спектрални варијабли за време на развојот на моделот.

Примероците понатаму се делат на калибрациски и на валидациски сетови. За избор на калибрацискиот сет најчесто се применува алгоритмот на Кенард-Стоун за селекција на примероци коишто се најрамномерно распоредени во X-просторот (просторот на предвидувачите), со што се обезбедува добра покриеност на мултиваријантниот простор. Алгоритмот SPXY (англ. Sample set Partitioning based on joint X–Y distances)²⁹ претставува проширување на алгоритмот на Кенард-Стоун бидејќи експлицитно ја зема предвид варијабилноста и во X и во Y, што овозможува поделба побогата со информации и постабилна поделба на примероците на калибрациски и на валидациски сетови, особено кај комплексни матрикси.^{30,31}

Изборот на променливи се смета за интегрален дел од развојот на моделот, а не како единечен, изолиран чекор пред моделирањето. ICH Q14 експлицитно наведува дека „изборот на променливи се врши за време на развојот на моделот“ и го истакнува изборот на опсегот на бранови должини за спектроскопски примени како клучен за добивање најдобра проценка на моделираното својство.⁸

Табела 1. Класификација на техниките за претпроцесирање на спектрите

Класа	Што коригира (цел)	Чести алгоритми	Забелешки
Корекција на базната линија (англ. baseline correction)	Поместување на базната линија како резултат на расејувањето	Изводи, брановито полиномно отстранување тренд (англ. detrending) и асиметрични најмали квадрати (AsLS)	Изводите ги отстрануваат константните/линеарните компоненти на базната линија, но го засилуваат шумот со висока фреквенција. Отстранувањето тренд/AsLS вклопува базна линија којашто се одзема од спектарот.
Корекција на расејувањето (англ. scatter correction)	Мултипликативно/адитивно расејување коешто се појавува како резултат на разликите во големината на честичките, густината на пакувањето и на променливата оптичка должина	SNV, MSC	SNV го нормализира секој спектар. MSC врши регресија на секој спектар земајќи предвид референтен спектар (вообичаено просечен спектар).
Намалување (англ. smoothing)	Го подобрува односот сигнал – шум (S/N)	Савицки-Голеево, Гаусово, брановито намалување	Се користи минимално можно намалување на артефакти. Прекумерното намалување може да еродира одредени апсорпциски ленти.
Скалирање (англ. scaling)	Обезбедува соодветен придонес на сите бранови должини; спречува неколку силни апсорпциски ленти да доминираат при испитување на моделот	Центрирање со просечната вредност (англ. Mean centering), автоскалирање, минимално и максимално скалирање	/

Изборот на променливи обично е итеративен процес. Најнапред се градат прелиминарни модели во широк (или во целосен) спектрален опсег, се анализира дијагностиката заснована на моделот (на пр., оптоварувања, регресиски коефициенти, VIP-вредности, индекси на стабилност), по што се применуваат методи за избор на променливи како UVE-PLS, iPLS, CARS или SPA, често во обвиткани (англ. wrapper) или во хибридни шеми.³⁰⁻³⁵ По изборот на променливите (брановите должини), моделот повторно се гради врз намалениот збир на променливи и постапката се повторува сè додека не се постигне прифатлив компромис помеѓу едноставноста, интерпретацијата, стабилноста и предвидливите карактеристики.³⁴⁻³⁶

Моделирањето опфаќа линеарни регресиски модели со латентни променливи (PLS/OPLS) и класична мултиплина линеарна регресија (MLR), каде што тоа е соодветно; нелинеарни методи на машинско учење (SVM, ANN/DNN) за опфаќање комплексни интеракции и ансамбл-модели (RF, GBM) за подобрување на робусноста и на генерализацијата.³⁷⁻⁴⁰ Покрај анализата на главните компоненти (PCA) за истражување, дијагностика и за откривање на структурата на податоците, класификациските (квалитативни) задачи се решаваат со надгледувани класификатори (Баесова дискриминантна анализа, KNN, SIMCA, SVM) и со ненадгледувани техники на кластерирање (хиерархиско кластерирање, метод на средни k-вредности, самоорганизирачки мапи).⁴⁰⁻⁴² Валидацијата се врши со сеопфатен сет од метрики: RMSE/MAE и RPD ја квантификуваат предвидливата точност и прецизност; R² ја опишува објаснетата варијанса; анализите на резидуалите и пристрасноста ги откриваат систематските отстапувања. Овој работен тек, од собирање примероци, идентификација и справување со атипични вредности, преку претпроцесирање, избор на променливи и разделување на податоците, до моделирање и валидација, ја претставува основната хемометриска рамка за развој на модели засновани на спектроскопијата на NIR.⁴⁰⁻⁴²

Б.1. Животен циклус на PAT-моделите, континуирано производство и одржување/трансферирање на моделите

Континуираното производство сè повеќе се фаворизира во фармацевтската индустрија поради неговата зголемена ефикасност и поради можностите за интензивирање на процесот. Иако PAT е формално признаена и се охрабрува нејзината примена од страна на регулаторните агенции (интегрирана во меѓународните насоки ICH Q8 – Q11 и Q14) и веќе се применува во пилот-линиите и во индустриските линии, нејзиното усвојување сè уште заостанува зад петрохемиската индустрија и зад другите сектори на масовно процесно производство, делумно поради помалите производствени серии, строгите регулаторни барања и специфичните технички предизвици. Напредокот во PAT и концептот квалитет преку контрола (англ. Quality by Control – QbC) овозможуваат активна контрола базирана на модел преку интелигентни системи за интегрирано управување со повеќе единечни операции, коишто комбинираат сензори на производствената линија/во производствената линија (англ. on-/in-line), аналитика на голем број податоци (англ. big data), технологии за машинско гледање и вмрежена опсервација со повратна спрега.

Во овој контекст, фокусот не е насочен кон еднокретен развој на калибрациски модел, туку кон управување со животниот циклус на мултиваријантните модели, чијашто валидност мора континуирано да се одржува меѓу различни инструменти, производни локации и

варијабилни својства на материјалите. Трансферот на калибрацијата (англ. calibration transfer – CT) и одржувањето на калибрацијата (англ. calibration maintenance – CM) се клучни за зачувување на карактеристиките на мултиваријантните спектроскопски модели во фармацевтското производство, каде што инструментите, карактеристиките на примероците, условите на средината или вредностите на мерењето неизбежно се менуваат. Во својата наједноставна форма, CT овозможува пренос на калибрациски модел од еден инструмент на друг со зачувување на точноста и на прецизноста, додека CM подразбира ажурирање и приспособување на моделот за да се обезбедат неговата релевантност и точност кога условите еволуираат или се појавуваат нови карактеристики кај примероците. Достапните стратегии опфаќаат: робусни калибрации (соодветно претпроцесирање, избор на променливи, глобални модели), стандардизација на регресиските коефициенти или на предвидувањата (на пр., корекција на наклонот и на пристрасноста (англ. slope-and-bias correction)), спектрална стандардизација (на пр., директна стандардизација (англ. direct standardization – DS)), парцијална директна стандардизација (англ. piecewise direct standardization – PDS)) и пристапи без примена на физички стандарди, засновани на адаптација на доменот, ортогонални проекции и на моделирање на потпростори/подмножества на променливи (англ. variable-domain modeling).

Како што е детално дискутирано во прегледите на трудовите за трансфер и за одржување на калибрациите, стратегиите за управување со мултиваријантни модели можат да се групираат во неколку јасно разграничени пристапи, во зависност од тоа дали се модифицираат спектрите, самиот модел, предвидувањата или се гради робустен модел, независен од доменот. Во табела 2 овие пристапи се сумирани во пет семејства на техники, со наведени репрезентативни методи, тип објект што се стандардизира (X , β или \hat{y}) и потребни податоци за трансфер во фармацевтски PAT-контекст.

Б.2. Постапеност на проблемот и предмет на истражувања на PAT-пристапите при сува гранулација и при филм-обложување

Иако постојат бројни успешни примери на локални PAT-имплементации, повеќето објавени студии остануваат фокусирани на поединечни операции и „еднократни“ PLS-модели, без јасно дефиниран хеометриски работен тек, без експлицитно управување со животниот циклус на моделите и без демонстрирана преносливост во различни процесни контексти. Поради тоа, реалната трансформација кон континуирано производство и кон квалитет преку контрола во фармацевтската индустрија и понатаму е ограничена.

Парадоксално, истовремено е добро документирано дека NIR-спектроскопијата во режим на дифузна рефлексија може робусно да ги следи и хемиските и физичките промени во цврстите фармацевтски форми, од полиморфни и хидратни трансформации, преку варијации во содржината, до промени во порозноста, густината и во механичките својства, под услов мултиваријантните модели да се градат со експлицитно разбирање на потеклото на сигналот (наттонови и комбинациски ленти), расејувањето и на ефективната должина на оптичката патека.⁴⁴⁻⁴⁷

Табела 2. Преглед на методи за калибрациски трансфер

Основен пристап	Семејство на техники	Репрезентативни методи (ВАРИЈАНТИ)	Што се стандардизара (X, β или \hat{y})	Потребни податоци за трансфер
Приспособување на спектрите	Директна стандардизација /трансфер-функција (мапирање $X_{sec} \rightarrow X_{ref}$)	DS, PDS, DWPDS, WHDS, RS, SST	X (трансформација на секундарни спектри кон референтен домен)	Поврзани стандарди (исти примероци мерени на двата инструменти), по можност да ја покриваат очекуваната варијација. Можна употреба на „виртуелни“ стандарди кога е оправдано.
	Потпросторни и проекциски корекции (отстранување /пригушување разлики)	GLSW, OSC/DOSC, EPO, TOP, локално центрирање (англ. Local centering)	X (отстранување компоненти што предизвикуваат разлики, со минимално влијание врз аналитичкиот сигнал)	Мал број поврзани спектри или неповрзани спектри што ја карактеризираат разликата меѓу инструментите; препорачливо е да се репрезентативни според матрицот.
Приспособување на моделот	Регуларизација /ограничено ажурирање на моделот (коэффициенти)	L2-регуларизација; L1-регуларизација; робусна споена (англ. robust fused) L1-регуларизација	β (регресиски коефициенти: PLS/MLR)	Мал поврзан сет за рекалибрација/трансфер; понекогаш можно и без поврзани стандарди (со дополнителни претпоставки/ограничувања).
Приспособување на предвидувањата	Мапирање/калибрација на предвидувања	SBC (наклон + отстапување), само наклон, само отстапување, NAS-контролни карти	\hat{y} (мапирање на секундарни предвидувања кон референтни)	Мал број примероци со референтни вредности за трансфер; не е нужно да се поврзани спектрите кога трансферот се прави само на ниво на предвидувања.
Робусно моделирање	Глобални модели, претпроцесирање, селекција на варијабли	MSC/SNV/изводи, селекција на бранови должини, CARS/Double-CARS, PARAFAC	Не е метод за трансфер сам по себе; се гради модел робустен на очекуваната инструментална/ процесна варијанса	Голем, репрезентативен калибрациски сет што ја опфаќа варијацијата (инструменти, серии, оператори, матрикс, услови).
Без стандарди/ Адаптација на домен без физички стандарди	Ортогонални проекции/ учење на потпросторот и на непроменливиот домен	EPO, OSC, PLSCT (PLS потпростор CT), OSR, PFCE, LMIR; учење на трансферот /длабок CT	X или заеднички потпростор	Дозволен се неповрзани податоци; малку или воопшто без стандарди за трансфер.

Забелешка: X = матрица на спектри; β = регресиски коефициенти на моделот; \hat{y} = предвидени вредности.

Соодветното претпроцесирање и потенцирање на сигналите што ја зачувуваат релевантната информативна структура, во комбинација со стратегии за калибрација, трансфер и за одржување на калибрацијата, овозможуваат карактеристиките на моделите да останат стабилни при употреба на различни сонди, инструменти и на различни процесни средини. Сепак, голем дел од NIR-/PAT-литературата ја третира NIR-спектроскопијата претежно како „црна кутија“ за емпириски PLS-калибрации, со ограничено разгледување на физичките придонеси во спектрите, без систематско раздвојување на хемиските и на физичките фактори и без модели што предвидуваат повеќе CQA коишто се валидирани и преносливи меѓу различни процесни операции.^{44-46,48-50} Овој јаз помеѓу теоретскиот потенцијал на NIR во дифузната рефлексивност и начинот на кој најчесто се применува во практиката ја истакнува потребата од поинтегрирана рамка, водена од физичко разбирање на сигналот и од регулаторно усогласена хеометриска рамка.

Дополнително, речиси сите PAT-студии во литературата се базираат на филмови со TiO_2 , каде што титаниум диоксидот обезбедува голема непровидност и силен оптички контраст. За новите филмови кои не содржат TiO_2 и кои оптички и физичко-хемиски се многу различни (PVA-матрикси со талк, CaCO_3 , железо оксиди и сл.), достапни се само ограничен број примери и претежно методолошки студии. Притоа недостасува: (i) систематско FT-NIR-моделирање на системи без TiO_2 , (ii) истовремено моделирање на геометриски и на оптички CQAs (дебелина + CIELAB-параметри), (iii) детална анализа како расејувањето и вибрациските ленти во филмови без TiO_2 влијаат на изборот на бранови броеви, претпроцесирање и на изборот на модел.

За компактирање со валјаци постојат повеќе NIR-студии, но и тука доминираат ограничени сценарија: тесен опсег на процесни параметри испитувани на монокомпонентни системи, фокус на еден CQA, а ретко се обработува: (i) поврзувањето на NIR-сигналот низ целиот синџир од компактирана лента → гранулат → таблети, (ii) систематски експериментално дизајнирани сетови за калибрација коишто ја покриваат очекуваната процесна варијабилност, (iii) преносливост на моделите кон други серии, локации или инструменти и (iv) интеграција на компактирањето со валјаци во поширока PAT-стратегија за цврсти форми.

Оваа теза претставува систематски обид да се обработат овие методолошки и хеометриски недостатоци и да се демонстрира дека пристапот заснован на интерпретација на сигналот, применет при NIR-опсервирање на растот на филм-облогата без TiO_2 и на порозноста при компактирањето со валјаци на таблети со матрикс од метформин-HPMC, резултира со робусни, преносливи модели коишто се во согласност со PAT-/QbD-принципите и придонесуваат за подлабоко разбирање на процесот. Во рамките на оваа теза: (i) се развива и експериментално се потврдува FT-NIR-рамка за опсервирање филмови без TiO_2 , во услови каде што оптичките својства и расејувањето значително се разликуваат од класичните облоги со TiO_2 , и (ii) се воспоставува DoE-базирана хеометриска стратегија за процес на компактирање со валјаци, каде што порозноста на компактираната лента се поврзува со целиот синџир на производство: компактирана лента → гранули → таблети.

Овој дизајн дава сигурност дека добиените податоци го покриваат целосниот опсег на порозност на компактираната лента, релевантен за проучување на својствата на таблетите во понатамошните фази и за развој на предвидливи NIR-моделите за покрај

производствената линија/во производствената линија (англ. at-line/in-line). Во студијата за обложување, однапред дефинираните интервали на земање примероци ги опфатија клучните фази на растот на филмот, осигурувајќи дека спектралните податоци го содржат релевантниот дел од процесот важен за прогресијата на формирање на облогата и за одредување на крајната точка. Дебелината на филмот, измерена деструктивно со микроскопско мерење дебелина, и вредноста a^* на CIELAB, добиена недеструктивно со скенер, беа користени како референтни мерења коишто можат да се интерпретираат, овозможувајќи квантитативно моделирање и детекција на крајната точка на процесот.

Главната цел на овој труд е да се развијат и евалуираат NIR-PAT-модели, засновани на интерпретација на сигналот, наменети за следење на порозноста и на растот на облогата во производството на цврсти орални дозирани форми од прашести материјали, во рамките на концептот за животен циклус на моделот и за квалитет преку контрола (QbC). Специфичните цели на дисертацијата се: (i) да се развие и да се валидира FT-NIR-модел за филм-облоги без TiO_2 којшто истовремено ги опфаќа геометриските (дебелина) и оптичките CQAs (CIELAB – a^*), (ii) да се развијат и да се валидираат NIR-модели базирани на DoE за процесот на компактирање со валјаци, коишто ја поврзуваат порозноста на компактираната лента со својствата на гранулатот и на таблетите и (iii) да се демонстрира дека унифициран хемометриски работен тек воден од физичкото разбирање на сигналот може да обезбеди преносливи, PAT-/QbD-усогласени модели во две технолошки различни, но индустриски релевантни процесни операции.

Дисертацијата се состои од две експериментални истражувања, кои се презентирани во наредните два дела: (i) *FT-NIR-модел за предвидување на параметрите за квалитет на филмот кај облоги на таблети без титаниум диоксид* и (ii) *DoE-базирано и PAT-поддржано истражување на процесот на сува гранулација со ролер-компакција при развој на таблети со метформин и HPMS, со NIR-модел за предвидување на порозноста на рибоните и калибрациски трансфер од at-line во in-line мерења.*

1. ИСТРАЖУВАЊЕ I

*FT-NIR-модели за предвидување на параметрите за квалитет на филмот кај
облоги на таблети без титаниум диоксид*

1.1. ВОВЕД И ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО I

Во фармацевтското производство, филм-обложувањето се применува за подобрување на органолептичките особини, на физичката и на хемиската стабилност на цврстите фармацевтски дозирани форми и за потенцијална модификација на дисолуцискиот профил.⁵¹ Влијанието на филмовите врз дисолуцискиот профил треба да го земеме предвид и кај препаратите со брзо ослободување, особено доколку треба да ја зголемиме дебелината на филмот за постигнување на саканите цели, бидејќи се намалува ингресот на медиумот на почетокот на процесот на дисолуција, што понатаму влијае врз вкупната брзина на дисолуција како критичен атрибут на квалитетот (англ. Critical Quality Attribute – CQA) за цврстите фармацевтски дозирани форми. Со цел да се обезбедат квалитетот, сигурноста и ефикасноста на обложените фармацевтски дозирани форми, Европската агенција за лекови (ЕМА) има издадено водичи за испитување производи во реално време (за време на изведување на процесот), во коишто се наведени и барањата за примената на спектроскопските техники при поднесување нови досиеја, како и при варијации на постојните производи.⁶ Развојот на ПАТ-алатки (ПАТ – Process analytical technology) коишто ќе обезбедат континуиран процес на обложување и соодветна процесна контрола, што ќе резултира со константна дебелина и со униформен визуелно идентичен изглед, станува неопходен за обезбедување на критичните атрибути на квалитет на обложените фармацевтски дозирани форми.⁵²

Титаниум диоксид наоѓа широка примена како средство за непровидност во процесот на филм-обложување и тој е ефикасен во релативно тенки филмови и во мали концентрации за постигнување на посакуваниот изглед и на стабилноста. Неодамна, Европската агенција за безбедност на храната (англ. European Food Safety Authority – EFSA) го промени својот став за титаниум диоксидот, претходно сметан за сигурен адитив во храната, преиспитувајќи ја неговата безбедност како одговор на новите студии и на експерименталните резултати за потенцијалот на честичките на TiO_2 за нивна акумулација во човечкиот организам и покрај ниската апсорпција. Регулативата на Европската комисија (ЕУ) 2022/63 ја забранува употребата на TiO_2 во храната и ја повикува фармацевтската индустрија да ги забрза активностите за истражување и за развој со цел замена на титаниум диоксидот во новите и во постојните производи.⁵³ По забраната на TiO_2 за употреба во храната во ЕУ во 2022 година и по клаузулата за преиспитување на неговата примена кај лековите, Европската комисија, врз база на студијата за изводливост (англ. feasibility study) на ЕМА од април 2024 година, во август 2025 година даде препорака дека TiO_2 засега се дозволува за употреба во лековите, но истовремено ги охрабрува континуираните активности за истражување и за развој на полето на изводливи алтернативи.⁵⁴ И покрај неодамнешното повлекување на мислењето за ограничување на TiO_2 во фармацевтските производи, неговата забрана за употреба во производи за храна и во додатоци во исхраната останува високо релевантна.

Мултифункционалните атрибути на TiO_2 ја прават неговата замена со еден или со комбинација на ексципиенти, како калциум карбонат, талк, железо оксиди, цинк оксид, калциум карбонат/калциум хидроген фосфат, вистински предизвик.⁵⁵ Филмовите без TiO_2 покажуваат послаба непровидност, помал контраст и намалена способност за заштита од фотодеградација или од влага, поради што е потребно нанесување подебела обвивка од 5 до 8 % за да ги покаже посакуваните атрибути на квалитет. Ова претставува потенцијален проблем за одржувањето на брзината на дисолуција во посакуваните граници, што дополнително ја потенцира потребата од континуирана и прецизна контрола на дебелината на нанесениот филм во текот на процесот и од контрола на квалитетот.^{56,57}

За опсервација на процесот на обложување и за одредување на квалитетот на филм-облогите, особено кога примарниот фокус е дебелината на обвивката и количеството полимер нанесено на таблетните јадра, најчесто се применуваат конвенционални мерења, како промена на масата со примена на аналитички ваги или следење на промената на дебелината на филмот со примена на оптичка микроскопија.⁵⁸ Неинвазивните и едноставни мерења на промената на масата во текот на обложувањето слабо корелираат со промената на дебелината на филмот во текот на процесот на обложување и бараат голем број мерења за да се избегне влијанието на варијацијата на масата помеѓу таблетите.^{59–62} Оптичката микроскопија се очекува да даде подобри резултати како калибрациски референтен метод во споредба со промената на масата, но сепак се карактеризира со ограничувања. Таа е инвазивен метод кој бара долго време за продуцирање релевантни резултати и дополнително е подложна на грешки од операторот и од индивидуалната пристрасност во пристапот при мерењата. Овие недостатоци и проблеми при мерењата на филмот со примена на оптичкиот метод делумно потекнуваат и од интеракцијата на филмот со јадрото, како и од отсуството на идеална граница филм/јадро. За да се намалат наведените предизвици, мерењата често се изведуваат од повеќе аналитичари.^{59,60} Дополнително, филм-облогата покажува варијабилност во дебелината поради интер- и интра таблетните неконзистентности во текот на процесот на обложување, коишто не можат да се избегнат пред сè поради природата на процесот и поради техничките карактеристики на опремата. Оваа варијабилност секако се рефлектира и во мерењата на дебелината на филмот, независно од методот со којшто се врши мерењето, но сосема е погрешно да се смета како грешка во мерењата.⁵⁹ Со цел да се подобри објективноста на анализата на дебелината на филмот, развиени се современи и неинвазивни инструментални методи со можност за изведба на голем број мерења за краток временски период и со висок степен на нивна повторливост. Тука спаѓаат оптичката кохерентна томографија (англ. optical coherence tomography – OCT), којашто е најпогодна за филмови од 10 до 60 μm ^{63,64}, динамичката анализа на слики (англ. dynamic image analysis)⁶⁵, терахерцно пулсно снимање (англ. terahertz pulse imaging – TPI), применувана за филмови до и потенки од 40 μm ^{66,67} и рефлексиската инфрацрвена спектроскопија во блиско подрачје со Фуријеви трансформации (FT-NIR).⁶⁸

Оптичката микроскопија честопати се применува како референтна за валидирање на современите техники како FT-NIR, OCT и TPI и покрај сите недостатоци коишто беа наведени бидејќи овозможува мерење преку визуелна инспекција, добро е воспоставена и добро корелира со современите техники.^{69,70} Дополнително, во последнава деценија благодарение на развојот на вештачката интелигенција се применуваат различни пристапи и техники за анализи на слики за контрола на квалитетот на филм-обложувањето и за следењето на вкупниот процес на филмување. Анализата на слики во боја сè повеќе наоѓа примена за одредување на дебелината на нанесената обвивка и за следење на прогресијата на обвивката за време на процесот на филмување јадра со обоени филмови.⁷⁰ Муриљо и соработниците⁷¹ покажале дека изгледот и интензитетот на бојата на таблетите предвидливо и со експоненцијален тек се менува со прогресијата на филмот за време на процесот на обложување, по што асимптотично се стабилизира со понатамошна промена на концентрацијата на компонентите на филмот.⁷¹ Поради ова, може да се применуваат некои од елементите на системот за бои CIELAB (пошироко значење – нијанса) за да се следи еволуцијата на бојата, квалитетот на обложувањето, како и дебелината на филм-обвивката на неинвазивен начин.^{71,72} Хемиските компоненти коишто доведуваат до варијација во бојата апсорбираат во NIR-регионот, што евентуално резултира со корелација помеѓу еволуцијата на бојата и апсорпцијата во

блиското инфрацрвено подрачје. Земајќи го предвид претходно реченото, можеме да кажеме дека NIR-спектроскопијата може да се применува за целосна и за веродостојна анализа на прогресијата на филм-обвивките за фармацевтска апликација. Иако вредностите како промена на тонот и CIELAB-параметрите се применуваат за предвидување на дебелината на нанесениот филм и за следење на еволуцијата на процесот на филм-обложувањето^{71,72}, во литературата не се присутни податоци за корелацијата на NIR-спектралната информација со CIELAB-параметрите како неинвазивна референтна техника за следење на прогресијата на филм-обложувањето со филм-облоги без титаниум диоксид.

Земајќи го сето ова предвид, цел на истражувањето претставува развојот и валидацијата на мултиваријантни модели базирани на FT-NIR за следење на дебелината на нанесената облога во текот на филмување таблети со облога без TiO₂ (Opadry® TF), користејќи објективни референтни методи за калибрација на FT-NIR-модели со одредување на дебелината на филмот и со колориметриски параметри.

Во текот на ова истражување ќе се евалуира можноста за примената на FT-NIR-спектроскопијата како PAT-алатка за квантификување на напредокот на процесот на филм-обложувањето и за одредување на крајната точка на филмувањето таблети со филм без TiO₂, преку моделирање на врската помеѓу NIR-спектрите, дебелината на филмот и параметарот a* на CIELAB.

За остварување на оваа цел, истражувањето е насочено кон следните потцели:

- Обложување таблетни јадра со филмови без TiO₂ и систематско земање примероци од таблетите при различни нивоа на филм-обложување, релевантни за следење на процесот и за одредување на крајната точка на филм-обложувањето.
- Развивање референтни методи за карактеризација на напредокот на филм-обложувањето:
 - мерење на дебелината на филм-обвивката со оптичка микроскопија како деструктивен калибрациски метод;
 - определување на параметарот a* од колориметрискиот простор на CIELAB, добиен со скенирање на таблетите, како едноставен недеструктивен референтен параметар за прогрес на процесот на филм-обложувањето.
- Снимање FT-NIR-спектри на индивидуални таблети со различни нивоа на обложеност и нивна обработка со примена на мултиваријантни техники без Y-варијабла (PCA) за:
 - да се опише варијабилноста во спектрите поврзана со растот на филм-обвивката, како и другите промени коишто комплементарно го дообјаснуваат процесот на филм-обложувањето (пр. промени во количината влага);
 - да се идентификуваат спектралните региони и апсорпциските ленти коишто се карактеристични за компонентите на филмот и за намалувањето на сигналот од јадрото.
- Развој и валидација на мултиваријантни регресиски OPLS-модели за предвидување на дебелината на филм-обвивката (µm):

- со примена на резултатите од колориметриската техника и на параметарот a^* од просторот на CIELAB, како и на резултатите од микроскопската техника;
- со споредба на карактеристиките на моделите добиени од суровите спектри и од претпроцесираните спектри (прв извод и MSC);
- со анализа на оптоварувањата и на регресиските коефициенти (PCA/OPLS) со цел да се идентификуваат најзначајните бранови должини поврзани со растот на филмот и да се направи нивна споредба со регионите одредени при анализата заснована на фундаментално познавање на NIR-спектроскопијата.
- Проценка на соодветноста на параметарот a^* како недеструктивна поедноставна и побрза референтна калибрациска техника за следење на текот на процесот на филм-обложувањето и прибирање релевантни научни докази дека FT-NIR-моделите, калибрирани со дебелина на филмот и со a^* , можат да бидат робусни и интерпретациски.

1.2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ДЕЛ

1.2.1. Материјали и методи

1.2.1.1. Материјали

Состав на таблетното јадро: микрокристална целулоза (Avicel PH 102, Du Pont, САД), безводен двобазен дикалциум фосфат (Di-CAFOS а 60 Буденхајм, Германија), коповидон (kollidon VA 64 BASF, Германија), кроскармелоза натриум (AC-Di-Sik, Du Pont), анхидрична колоидна силика (Aerosil 200, Evonik, Германија), магнезиум стеарат (FACI S.p.A. – Carascp GE – Италија)

Систем за филм-обложување: филм-облога без TiO_2 базирана на поливинил алкохол – PVA (заштитена формула којашто се состои од делумно хидролизиран PVA, талк, полиетилен гликол 3350 (PEG 3350), железо оксиди, жолт и црвен; Colorcon, ОК).

1.2.1.2. Подготовка на таблетни јадра

Предмешавина: анхидричната колоидна силика (1,25 %) беше промешана со микрокристална целулоза (3,75 %) во Aeromatic Fielder PMA 300 (GEA, Германија), мешалка со висока смолкнувачка сила (време на мешање: 1 минута; брзина на главната мешалка: 150 ротации во минута). Таблетното плацебо-јадро беше подготвено со суво мешање на предмешавината и со остатокот на ексципиентите: микрокристална целулоза (60 %), двобазен анхидричен калциум фосфат (30 %), коповидон (1 %), кроскармелоза натриум (2 %), во тек на 4 минути. Потоа беше додаден магнезиум стеарат (2 %) и мешан 2 минути со брзина на главната мешалка од 130 ротации во минута.

Плацебо-смесата беше таблетирани со примена на машина за таблетирање Fette 2090 I (Fette Compaction GmbH, Германија). Следните параметри беа применети за подготовка на биконвексни таблетни јадра со дијаметар од 8 mm и со маса од $200\text{ mg} \pm 5,0\%$: сила на преткомпресија од 1,2 kN, сила на компресија 16,5 kN и брзина на таблетирање од 70 000 tbl/h.

1.2.1.3. Процес на обложување и процедура на земање примерок

Таблетите беа обложени со филм без TiO_2 врз база на делумно хидролизиран PVA во делумно перфориран барабан за обложување (Glatt GMPC, X2, Glatt, GmbH, Бинцен, Германија). Полнењето на барабанот беше 21 kg. Параметрите на пиштолот беа: дијаметар на прскалката: 1,2 mm; притисок на воздух за атомизација: 2,0 бари; притисок на прскањето: 2,2 kN. Примероците беа земени во следните точки, според количеството потрошена суспензија за обложување: 3,6 L; 4,0 L; 4,3 L; 4,7 L. Финалната количина на потрошената суспензија беше 4,7 L (цврсти супстанции во суспензијата: 24,57 %). Финалното обложување треба да одговара на зголемување на таблетната маса од 5,5 % (табела 1).

Табела 1: Параметри на процесот на филм-обложување

Параметар	Предзагревање	Прскање	Сушење	Ладење
Влезен воздух (m^3/h)	700	700	700	700
Температура на влезниот воздух ($^{\circ}C$)	70	70	70	30
Температура на излезниот воздух ($^{\circ}C$)	45 – 48	45 – 48	40	30
ΔP на барабанот (Pa)	-150	-150	-150	-150

Брзина на барабанот (rpm)	2,3 (10 s/60 s; Jog)	16	2,3 (10 s/60 s; Jog)	2,3 (10 s/60 s; Jog)
Брзина на прскање (ml/min)	/	50	/	/
Време на сушење (min)	/	/	5	/

1.2.1.4. FT-NIR-мерења и мултиваријантна анализа

Беа снимени 240 таблети со примена на Антарис II FT-NIR (од 4000 cm⁻¹ до 10 000 cm⁻¹; 4 nm резолуција; OMNIC; Thermo Fisher Scientific, САД; влакнесто-оптичка сонда SabIR во режим на дифузна рефлексија) и беа користени како калибрациски сет. Спектрите беа снимени во контролирана средина (температура и влага). FT-NIR-сондата беше внимателно поставена и пред секое снимање беше направено скенирање на заднината (со цел да се минимизира отстапувањето на инструментот).

Спектрите беа визуализирани со примена на Spectragryph 1.2. беше направена мултиваријантна анализа со помош на SIMCA 14.1. Моделите беа екстерно валидирани преку снимање на 80 таблети коишто не беа вклучени во сетот за развој и за оптимизација на моделот. R²X е кумулативната објаснета варијанса во X-матрицата (независни варијабли во моделите). R²X се применува како еден од индикаторите коишто можат да ја опфатат варијацијата во X-податоците:

$$R_X^2 = 1 - \frac{\sum(x_i - \hat{x}_i)^2}{\sum(x_i - \hat{x})^2} \quad (1)$$

- x_i : Вистинската вредност на променливата i во оригиналниот сет од податоци.
- \hat{x}_i : Предвидената вредност на x_i .
- \hat{x} : Средна вредност на променливата x_i .
- $\sum(x_i - \hat{x}_i)^2$: Резидуалната сума на разликите на квадратите.
- $\sum(x_i - \hat{x})^2$: Вкупната сума на разликите на квадратите.

RMSEE (квадратен корен од средната квадратна грешка од проценката) ја мери разликата помеѓу вредностите достапни на моделот и предвидените вредности за време на фазата на испитување. Понискиот RMSEE е индикативен за подобро вклопување на моделот на податоците коишто се користат за калибрација.

$$\text{RMSEE} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2} \quad (2)$$

- y_i : Вистинската измерена вредност.
- \hat{y}_i : Вредноста предвидена од моделот.
- n : Број опсервации.

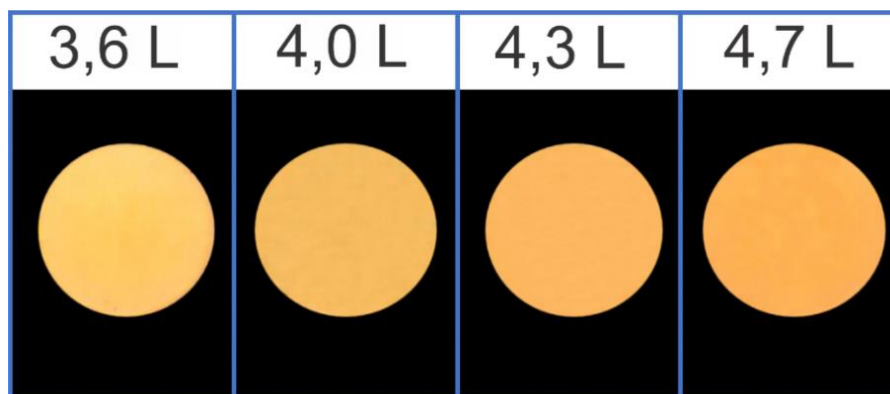
RMSECV (квадратен корен од средната квадратна грешка од вкрстената валидација) е RMSEE пресметан за време на вкрстена валидација. Вкрстена валидација беше направена со изоставување еден примерок (англ. leave one out – LOOCV), што може да биде поволно за примена на сетови од податоци со средна големина. беше одбрана LOOCV поради способноста на оваа техника да даде конзистентна проценка на грешката за различни големина на сетови од податоци, правејќи ја соодветна за модели коишто се

во развој, всушност е погодна за работа со помали сетови од податоци за рекалибрација. Беше употребен екстерен сет од податоци за да се избегне преценување на предвидливата способност на моделот, што може да се јави при вкрстената валидација. RMSEP (квадратен корен од средна квадратна грешка од предвидувањето) ја објаснува разликата помеѓу измерените и предвидените вредности во сетот за предвидување. RMSEP беше применет за да се одреди валидноста на испитувањето на моделот и на вкрстената валидација.

1.2.1.5. Референтни мерења

CIELAB-мерења, таблети

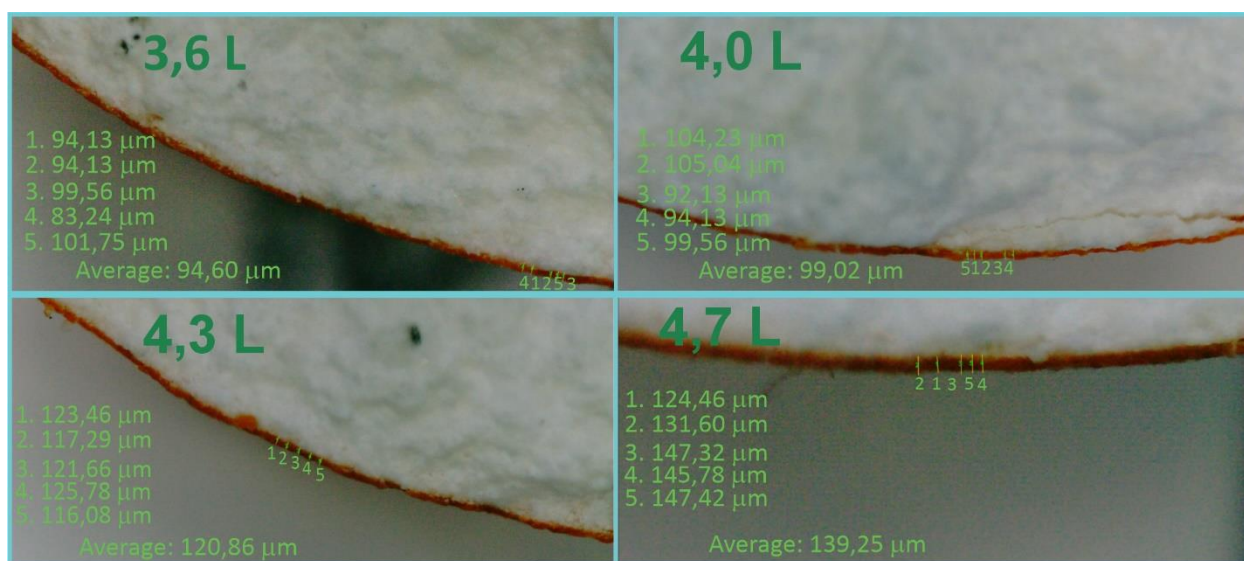
CIELAB-просторот и неговата Декартова координата a^* беа употребени за калибрација на FT-NIR-моделот. Методот за скенирање таблети беше спроведен според метод достапен во литературата⁷², каде што е применет скенер (за фотографии) за мерење мини таблети и е најдена корелација помеѓу вредноста на нијансата (англ. hue; HSV color system) и дебелината на филмот. Беше применет скенер, CanoScan 9000 F Mark II (48-битна длабочина на боите и исклучени опции за корекција на бојата), со резолуција од 600 dpi за да се забележи варијабилноста на разликата на бојата помеѓу различни нивоа на филмување.⁷² Овој метод се покажа доволно точен да го детектира зголемувачкиот тренд на дебелината на филмот помеѓу нивоата на обложување, земајќи го предвид униформниот извор на светлина, големиот спектар на бои којшто е снимен и фиксниот агол/позицијата на којашто таблетите беа снимени. Таблетите за време на секое мерење беа поставувани на истата позиција на скенирачката површина на скенерот. RGB-параметрите беа претворени во CIELAB со примена на Fiji/ImageJ и беше екстрахирана вредноста a^* .⁷⁴ Пресметаната ΔE -вредност помеѓу највисоките и најниските нивоа на обложување (најниското ниво беше применето како референтна боја) индицираше дека системот точно може да ги детектира малите разлики во бојата. ΔE -вредноста беше 9, што е индикативно дека системот успешно ги детерминира малите разлики во бојата помеѓу нивоата на филмување. Понатаму, скенираните слики беа изведувани последователно (едно по друго) со цел да се избегнат потенцијални неточности поради промени во условите во околината или поради деградација на опремата со текот на времето. Еволуцијата на бојата (слика 1) одговара со претходно објавените параметри за боја на обоените таблети во литературата.⁷¹



Слика 1: Разлика во бојата на случајно избрани таблети при различни нивоа на филм-обложување

Мерење дебелина на филм

Филм-обложениите таблети беа исечени со примена на секач на таблети (микротом со фино сечило). Дебелината на филмот беше измерена со оптичка микроскопија (Stemi 305, Zeiss, Германија; софтвер Zeiss Zen 3,8; 5 x магнификација), осигурувајќи се дека сите таблети се снимени од ист агол. Дебелината на филмот беше измерена во пет точки блиску до апексот на таблетите, по што беше земена просечна вредност. И покрај значителното време и работа коишто беа потребни, овој метод се покажа точен за нашите анализи. Сите примероци од различните нивоа на обложување беа снимени со FT-NIR (240 таблети во калибрациски сет и 80 таблети во тест-сет) и дебелината на филмот беше измерена кај секој примерок посебно, како што е прикажано на слика 2, со цел да се добие максимална точност.



Слика 2: Промена на дебелината на филмот на случајно избрани таблети. Таблетите се од различните нивоа на филм-обложувањето (3,6 L; 4,0 L; 4,3 L; 4,7 L).

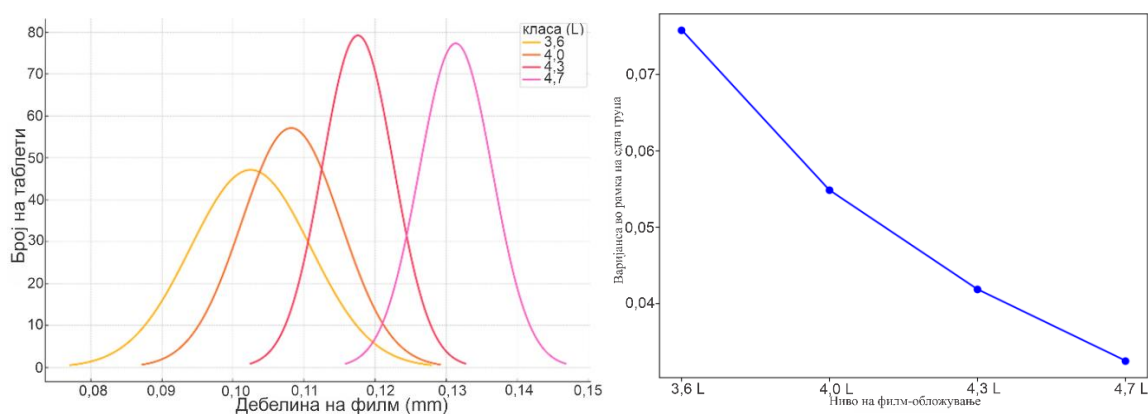
1.2.1.6. Мерење загуба при сушење

Загубата при сушење (LOD) беше мерена со помош на анализатор на влага Mettler LP16 (Mettler-Tolledo, Завентем, Белгија) на примерок од 2 g, на температура од 105 °C, сè додека масата не остана константна во траење од 5 минути.

1.3. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

1.3.1. Референтни методи

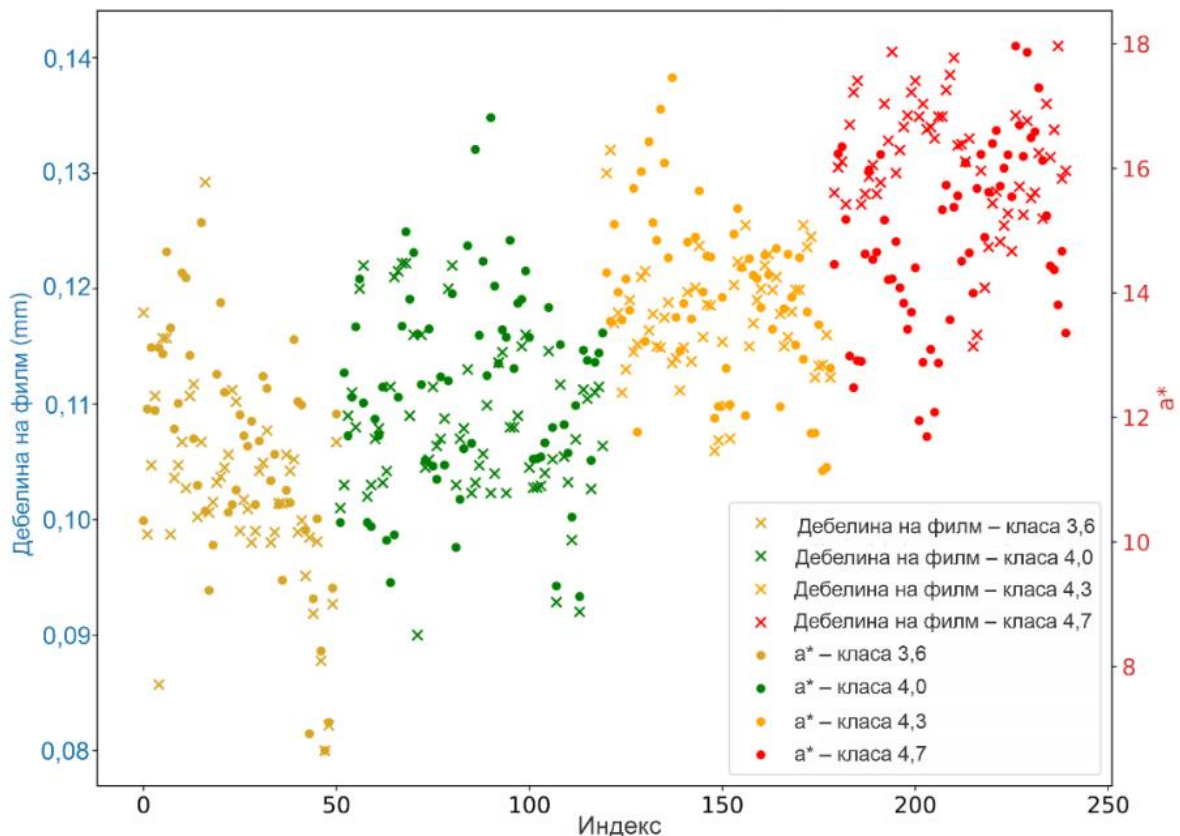
Беа избрани два референтни методи: дебелината на филмот измерена со оптичка микроскопија, како деструктивен референтен метод, и a^* од CIELAB-просторот, како недеструктивен индикатор на прогресијата на филм-обложувањето. Вредностите на дебелината на филмот и на a^* на различните нивоа на филм-обложувањата (3,6 – 4,7 L) се презентирани на графиконот со две Y-оски (слика 3). Земајќи ја предвид природата на процесот на филм-обложувањето, очекувана е варијабилност помеѓу таблетите од исто ниво на обложување, што може да се види од дисперзијата на дебелините на филмот во секое ниво на обложување. Графиконот со две Y-оски ја илустрира и дистрибуцијата на дебелината на филмот помеѓу таблетите коишто беа случајно избрани и припаѓаат во различните нивоа на обложување, додека нагорниот тренд за четирите различни нивоа на обложување ја покажува прогресијата на обложувањето во текот на времето. Униформноста на обложувањето меѓу таблетите од едно исто ниво се зголемува со времетраењето на процесот на филмување, што е покажано со компарација на дистрибуциите на дебелината на филмот во и помеѓу различните нивоа на филмување и на коваријансата помеѓу дебелината на таблетните јадра на слика 3. Намалувањето на интра-таблетните варијации со прогресијата на филмувањето претставува валидација за оптималниот дизајн на процесот.^{75,76}



Слика 3: Зголемување на меѓутаблетната униформност на обложувањето со зголемување на времетраењето на процесот, прикажано преку распределбата на дебелината на филм-облогата во рамките на и помеѓу различните нивоа на обложување (лево) и на коефициентот на варијација (англ. inter-tablet CoV) помеѓу различните класи на таблети, пресметан како: $CoV_{inter} = SD$ (дебелина на филм-облогата за класа на таблети)/средна вредност (дебелина на филм-облогата за класа на таблети) (десно), при што бројот на таблетите на коишто е измерена дебелината на филм-облогата по ниво/класа на обложување е $n = 80$.

Од CIELAB-параметрите, средната вредност на L^* се намалува со прогресијата на филм-обложувањето, средната вредност на b^* останува скоро константна, додека средната вредност на a^* се зголемува со прогресијата на филм-обложувањето. За време на нашите прелиминарни студии и на евалуацијата на примероците за развој на претставениот модел, беше пронајден очекуван тренд помеѓу растот на a^* (CIELAB-вредност) и прогресијата на процесот на филм-обложување, што е индикативно за негова можна примена како едноставен параметар за калибрација (слика 4). Муриљо и соработниците ја имаат истражено еволуцијата на бојата за време на обложувањето во барабан и ги применувале CIELAB-вредностите за да ја следат униформноста и варијабилноста на

облогата, со цел да се унапреди автоматизираната контрола на процесот на филм-обложување. Тие забележале дека зголемувањето на a^* -вредностите во текот на процесот на филм-обложувањето е индикативно на акумулацијата на материјалот за обложување.⁷¹ Прогресијата кон повисоки a^* -вредности е во согласност со очекуваниот исход на обложување на таблетите со пигмент којшто вклучува компоненти коишто придонесуваат за портокалова боја. Во нашиот случај, употребата на параметарот a^* е оправдана бидејќи напредувањето на процесот на филм-обложувањето, односно зголемувањето на дебелината на филмот, предизвикува промени во интензитетот на хемиските сигнали од компонентите на филмот базиран на PVA без TiO_2 . Истовремено, зголемувањето на количеството пигменти, агенси за непровидност и други компоненти со директно влијание врз бојата доведува до позитивно поместување на вредноста на параметарот a^* во системот за бои CIELAB. Перцепцијата на бојата во фармацевтските филмови се менува со дебелината поради разликите во апсорпцијата којашто е зависна не само од хемиската композиција на филмот туку и од должината на патот и од расејувањето на светлината. Во подебели филмови со хетероген состав расејувањето може да ги смени интензитетот и дистрибуцијата на расеаната светлина, што влијае врз изгледот на таблетите. Имено, закривувањето на светлината или нејзината рефракција може да ги промени интензитетот и дистрибуцијата на светлината и да влијае на перцепцијата на бојата.⁷⁷



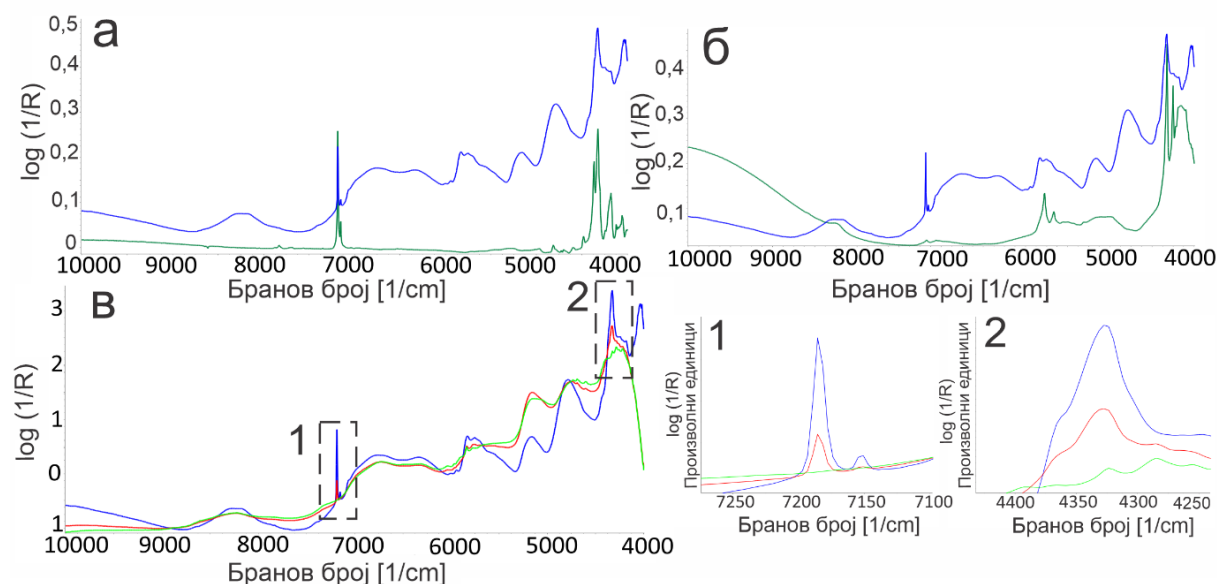
Слика 4: Дијаграм со две Y-оски за дебелина на филм и за a^* -вредности

Накратко, перцепцијата на бојата зависи од молекуларната композиција на филмот и од физичката структура, всушност од грубоста на површината и од униформноста на филмот. Иако калибрацискиот модел опфаќа релативно тесен опсег на нивоа на филм-обложување, сепак, јасно можат да се забележат разлики во визуелниот изглед како последица на промените во дебелината на филмот. Овие разлики се квантифицирани преку CIELAB-вредностите (слика 4).

1.3.2. Спектроскопска интерпретација на сигналите од интерес

Спектрите на филм-обложените таблети се состојат од сигнали од повеќе променливи коишто произлегуваат поради хемиски и физички промени за време на процесот на обложување. Фармацевтските филм-облоги се хетерогени смеси од различни хемиски соединенија. Тие продуцираат комбиниран спектрален одговор на инцидентната светлина во блиската инфрацрвена спектрална област, кој е дефиниран од повеќе физички и хемиски карактеристики. Како резултат на комплексноста и на големиот број податоци, спектрите снимени во режим на дифузна рефлексивност не се секогаш линеарна комбинација на сигналите од филм-компонентите.⁶⁰ Својствата на материјалот за обложување може да предизвикаат варијација во мерењата на рефлексивноста која што е под влијание на големината на честичките, формата, микроструктурата на филмот, грубоста, дебелината, непровидноста, морфологијата и на геометријата на осветлувањето (ефекти на расејувањето). Притоа може да се генерираат спектрални промени коишто не се поврзани со хемиските промени за време на растот на филмот. Поради внатрешната комплексност на FT-NIR-спектрите, како и поради хетерогените смеси коишто се снимаат (мултикомпонентни фармацевтски филмови), спектрите најчесто се комбинација на преклопени широки ленти коишто потекнуваат од наттонови и од комбинациски вибрации.^{78,79} Широките и преклопени ленти го отежнуваат назначувањето на специфичните спектрални карактеристики без примена на хеметриски техники како PCA, коишто ни дозволуваат да идентификуваме трендови во спектарот поврзани со атрибутите на квалитет.⁸⁰ Со цел да ги поврземе карактеристиките на NIR-спектарот со специфичните хемиски атрибути на системот, се обидовме да ги разбереме и да ги корелираме варијациите во добро дефинирани спектрални региони. Спектрите на филм-обложените таблети ги следат карактеристиките на спектарот на филм-обложбата без TiO₂ на база на делумно хидролизиран PVA. Затоа, најпрво ги евалуиравме спектралните карактеристики кај обложените таблети што се поврзани со нанесениот филмски слој, под претпоставка дека фокусирањето на овие карактеристики може да овозможи развој на робустен предвидлив модел. Може да се најдат остар и многу проминентен пик и еден слаб пик на филм-обложбата без TiO₂ на база на PVA во регионот 7000 – 7250 cm⁻¹ и му припаѓаат на првиот фундаментален наттон на вибрацијата на OH-растегнувањето. Апсорпцискиот пик на 7185 cm⁻¹ е остар и јак, додека пикот на 7152 cm⁻¹ е слаб и во спектарот на филм-обложената таблета и во филмот без TiO₂ на база на PVA (слика 5a; слика 5b1). Неколку студии ги објасниле овие пикови како карактеристични за филмовите Opadry.⁸¹ Единствената компонента на филмот без TiO₂ базиран на PVA којшто покажува многу јак, проминентен пик на 7185 cm⁻¹ е талкот.⁸² Пикот на талкот на 7185 cm⁻¹ е опишан како наттон (2νMg₃OH) на вибрациите на структурните OH-групи и е карактеризиран со позиција и со форма независна од концентрацијата. Дополнително, уште еден пик карактеристичен за талкот којшто може да се види во спектарот на филмот и во

спектарот на филм-обложените таблети се наоѓа на 7152 cm^{-1} и може да се назначи како $2\nu\text{Mg}_2\text{FeOH}$ (Fe во талкот).^{82,83} Понатамошната анализа потврди дека пикот на 7185 cm^{-1} расте со прогресијата на филм-обложувањето, што ја потврдува неговата применливост за следење на процесот на филм-обложување (слика 6).

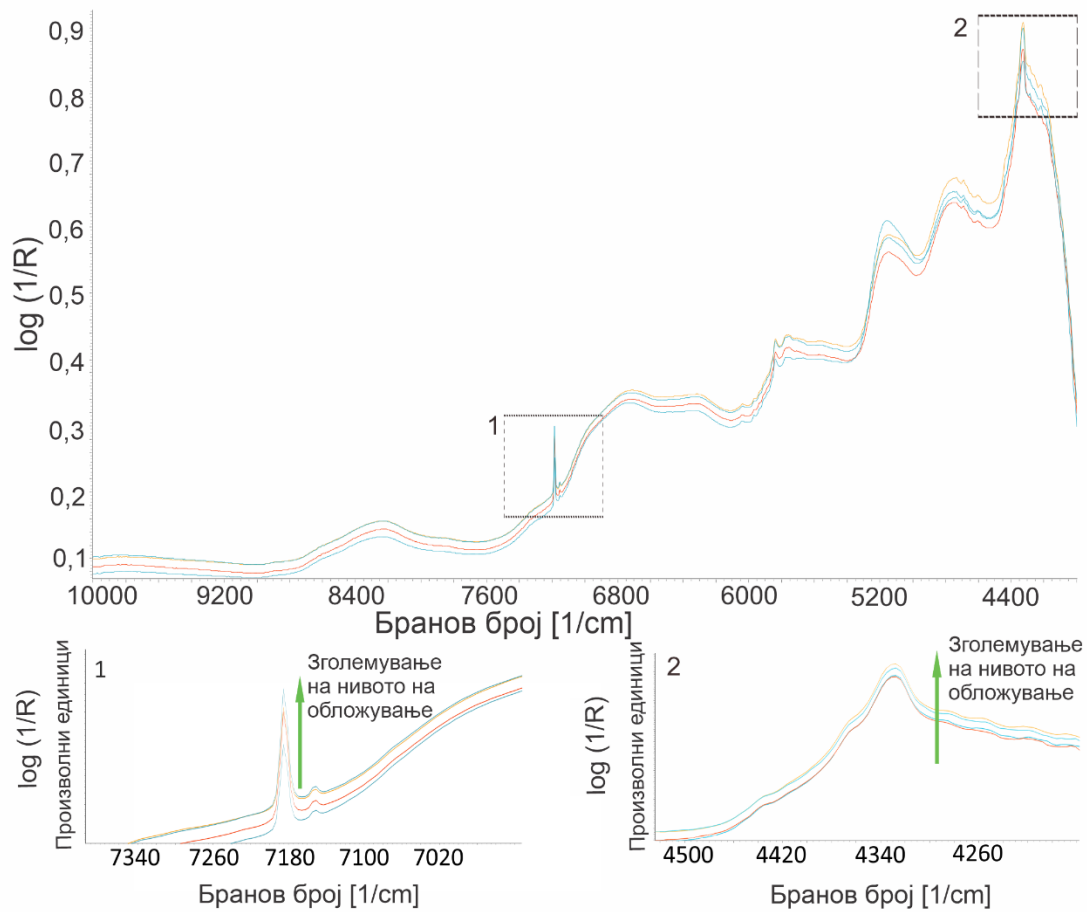


Слика 5: а) Спектар на талкот (зелено) и филм без TiO_2 на основа на PVA (сино). б) Спектар на филмот без TiO_2 на основа на PVA (сино) и жолт железо оксид (зелено). в) Спектар на филмот без TiO_2 на основа на PVA, таблетно јадро (зелено) и филм-обложена таблета (црвено). Испрекинат правоаголник 1 – пик на 7185 cm^{-1} , испрекинат правоаголник 2 – пик на 4324 cm^{-1} на филм-обложените таблети и на филмот без TiO_2 на основа на PVA.

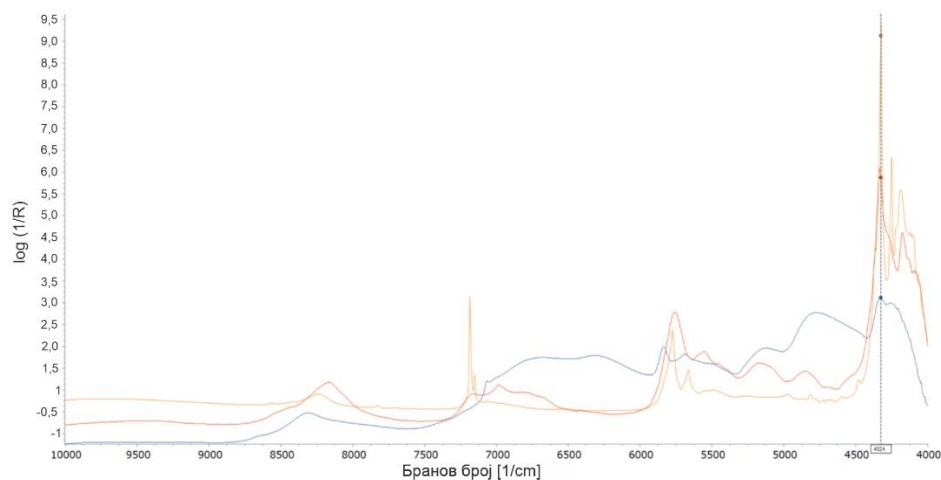
Освен пикот на 7185 cm^{-1} , уште еден проминентен пик којшто е специфичен за филмовите без TiO_2 на база на PVA се наоѓа на 4324 cm^{-1} и покажува зголемување на интензитетот со зголемување на нивото на филм-обложувањето (слика 5в2). Регионот $4400 - 4200\text{ cm}^{-1}$ (пик на 4324 cm^{-1}) е репрезентативен за повеќе компоненти на филм-облогата. Како што е претставено во табела 2, талкот покажува јак и остар пик (ОН-растегнување) на 4324 cm^{-1} .⁸³ Други пикови во овој регион се CH -растегнувањето и CH -свиткувањето на PEG 3350, како и C-H_2 растегнувањето и $=\text{C-H}_2$ -свиткувањето на 4266 cm^{-1} .⁸⁴ Спектрите коишто придонесуваат за овој широк пик, имено PVA, PEG и талк, се претставени на слика 7. Кај сликата со необработени спектри може да се забележи дека повеќето пикови покажуваат зголемување за време на филм-обложувањето. Единствениот регион којшто покажува спротивен тренд се наоѓа $5290 - 5000\text{ cm}^{-1}$ (со пик на 5141 cm^{-1}) и може да се опише како комбинирана лента на $-\text{OH}$ којашто потекнува од јадрото и од облогата и покажува зголемување во интензитетот поради разликите во промената на количината на вода за време на процесот на обложување.⁶¹

Податоците од литературата индицираат дека пикот од 9000 cm^{-1} до $10\,000\text{ cm}^{-1}$ може да биде комбинација на фундаментални електронски транзиции, наттонови и физички и кристалографски својства на пигментот E172 (железо оксид, црвен; железо оксид, жолт). Дифузните рефлексиски спектри на железните оксиди во блиското инфрацрвено подрачје се резултат на кристалната транзиција на Fe^{3+} во октаедрална и во тетраедрална

координација. Шајност и Швертман го опишале пикот како гетит-центриран (англ. goethite) на 1 mm (1000 nm, бранова должина од 10 000 cm^{-1}).

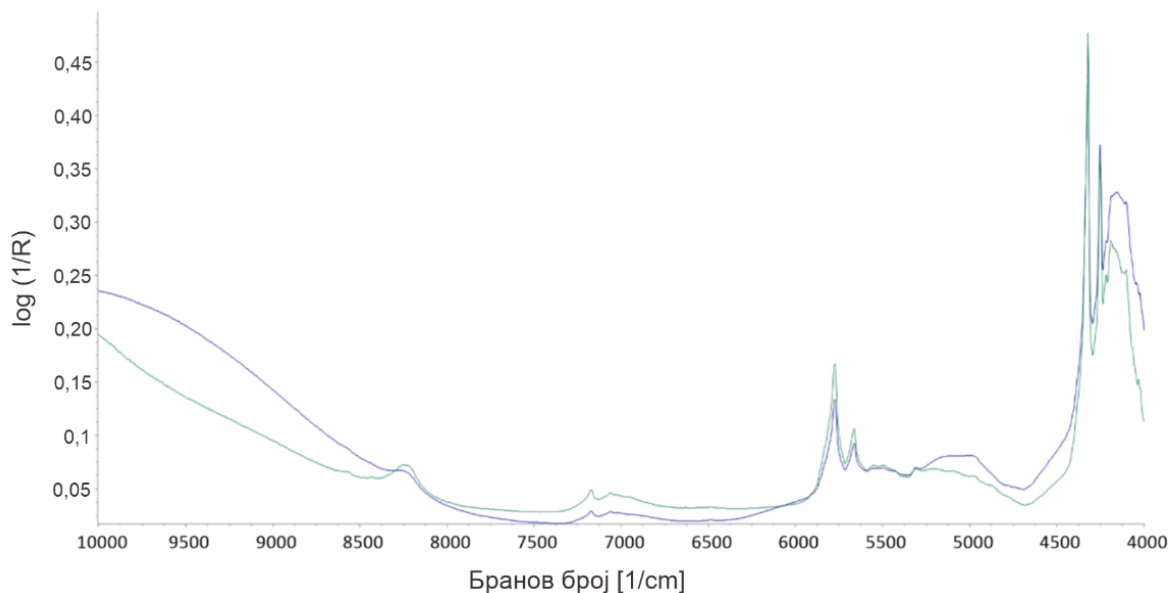


Слика 6: Споредба на спектри од четири нивоа на обложување и на нивните најкарактеристични пикови коишто се менуваат со нивото на обложување. *Квадрат 1* – пик на 7185 cm^{-1} ; *Квадрат 2* – пик на 4324 cm^{-1} ; *1* – го прикажува растот на пикот 7185 cm^{-1} со различните нивоа на обложување; *2* – го прикажува растот на пикот на 4324 cm^{-1} со различните нивоа на обложување.



Слика 7: Спектри на компонентите на филмот коишто придонесуваат кон пик на 4324 cm^{-1} (PVA – црвено, PEG – сино, талк – жолто).

Оваа промена на оската $\log(1/R)$ потекнува од d-d преминот на Fe(III) поврзан со состојбата ${}^4T_{1g}$ (типично се опишува како ${}^6A_{1g} \rightarrow {}^4T_{1g}$) и е поизразена во спектрите на железо оксидот E172 во споредба со смесата за филм-обложување на база на PVA без TiO_2 . На слика 5б е прикажана споредбата помеѓу филм-облогата на база на PVA без TiO_2 и жолтиот железен оксид, додека спектрите и на жолтиот и на црвениот пигмент од железо оксидот се прикажани на слика 8.⁸⁵ Помалиот интензитет на оската $\log(1/R)$ кај смесата за филм-обложување на база на PVA без TiO_2 и кај филм-обложените таблети, во споредба со пигментот од железо оксид во регионот од $10\,000\text{ cm}^{-1}$ до 8000 cm^{-1} , може да се припише на интеракциите во рамките на смесата од органски и од неоргански компоненти во филм-облогата на база на PVA без TiO_2 .⁸⁶⁻⁸⁸ Овие интеракции резултираат со сложени ефекти врз спектралните карактеристики, веројатно менувајќи го интензитетот долж оската $\log(1/R)$, како и позициите на пиковите на некои ленти и површините под секој пик.⁸⁶ Значењето на овој регион, односно промената во оската $\log(1/R)$ којашто потекнува од транзицискиот пик ${}^4T_{1g}$ на Fe^{3+} (d-d транзиција), ќе биде дополнително истражена во PCA-/OPLS-анализата.



Слика 8: Преклопени спектри на жолт железен оксид (сино) и црвен железен оксид (зелено).

Општоземено, наттоновите и комбинациските ленти на сложените смеси, како што се филм-облогите, не се однесуваат едноставно и не можат директно да се интерпретираат. Кај полимерните смеси се очекуваат варијации во позициите на пиковите, промени во површината на секој пик и на вредностите на апсорпцијата на некои ленти во NIR-спектрите.⁸⁹ Затоа, невозможно е да се даде корисна референција за едноставни квантитативни методи базирани на висината или на површината на пикот. Доделувањето (назначување на спектралните карактеристики) апсорпциски ленти на поединечните ексципиенти од филмовите на база на PVA без TiO_2 (прикажани во табела 2) не е секогаш доволно за да се направат квантитативни мерења или квалитативни дискриминации. Затоа, понатамошната квантитативна и квалитативна анализа ќе бидат изведени со користење PCA/OPLS за да се извлечат информациите од спектралните податоци на NIR.⁹⁰

Табела 2: Назначување на спектралните карактеристики на ексципиентите

Бранов број	PVA	PEG	Талк	Железо оксиди	Библиографска единица
10 000 cm ⁻¹				⁴ T _{1g}	85
8319 cm ⁻¹	О-Н- свиткувања или растегнувања				91
7185 cm ⁻¹			2vMg ₃ OH		82
7118 cm ⁻¹			2vMg ₂ FeOH		82
7156 cm ⁻¹			2vMg ₂ OH		82
7073 cm ⁻¹			2vFe ₂ OH		82
6925 cm ⁻¹	С-Н-вибрација на свиткувањето				91
5834 cm ⁻¹	С=О- вибрација на растегнување				91
5761 cm ⁻¹		Втор и трет натгон на СН- свиткувањето и на СН- растегнувањето			92
5555 cm ⁻¹					92
5285 cm ⁻¹	Водородни врски на PVA со вода				93
5173 cm ⁻¹		ОН-свиткување			92
5150 cm ⁻¹	Водородни врски на полиетилен ко-винил алкохол				93
4812 cm ⁻¹	ОН- растегнување, ОН- свиткување				84
4347,83 cm ⁻¹	С-Н- растегнување, С-Н- деформација				94
4324 cm ⁻¹			ОН- растегнување		83
4331 cm ⁻¹		СН- растегнување + СН-свиткување			95
4266 cm ⁻¹	С-Н ₂ - растегнување + =С-Н ₂ - свиткување				84, 95
4180 cm ⁻¹ , 4054 cm ⁻¹		ОН- растегнување			92

1.3.3. Мултиваријантна анализа

1.3.3.1. PCA-анализа

PCA е често применета алатка за ненадгледувана анализа на големи сетови од колинеарни податоци и го применува целиот ранг на бранови должини.^{96,97} Се користи за поврзување на NIR-спектрите со својствата на филмот и со прогресијата на филм-обложувањето.^{98,99} За да се истражат NIR-податоците, да се идентификуваат промените и за да се разберат компонентите коишто придонесуваат за најголема варијанса на спектрите, како и да се лоцира системската варијација во матрицата на податоци, како главен извор на информации за растот на филмот, PCA-анализата е применета на збир од 240 необработени спектри коишто одговараат на нивоата на обложување: 3,6 L; 4,0 L; 4,3 L; 4,7 L.

PCA-моделот беше користен за истражувачки цели без селекција на варијабли од спектарот, што ни дозволува подобро да ги објасниме спектралните варијации коишто се поврзани со процесот на филм-обложувањето и со неговата прогресија. Притоа, PCA-моделот на сурови спектри покажа дека спектралната варијација може да се реконструира како линеарна комбинација на седум главни компоненти (вообичаените спектрални филтри не резултираа со помал број принципиелни компоненти). Процентот на објаснетата варијанса и на својствените вредности (англ. eigenvalues) се прикажани во табела 3.

Табела 3: Својствени вредности на PCA и објаснетата % варијанса од секоја PC

PC	Својствени вредности	% варијанса	Кумулативна варијанса
1	116,1	48,3	48,3
2	77,6	32,3	80,6
3	31,5	13,1	93,7
4	7,8	3,3	97,9
5	2,9	1,2	98,0
6	2,5	1,0	99,2
7	0,7	0,3	99,4

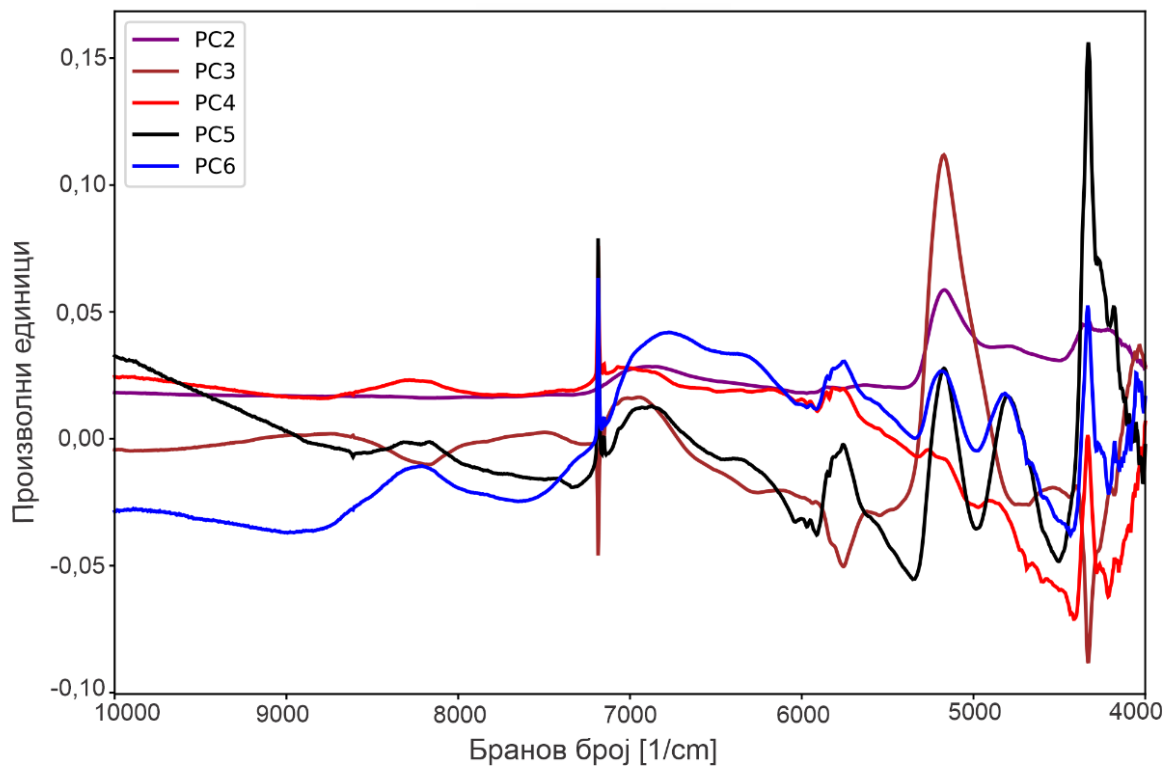
Принципиелните компоненти беа евалуирани за квалитативна сличност со промените од интерес, односно со прогресијата на процесот на филм-обложувањето, земајќи ги предвид пиковите коишто беа одредени како важни со фундаменталната анализа на спектрите.¹⁰⁰ Првата принципиелна компонента (PC1) ја претставува варијансата како резултат на поместувањето на базната линија или како шум (потврдено поради рамномерното оптоварување на компонентата).

Компонентите од 2 до 6 најдобро ја претставуваат варијансата значајна за растот на филмот без TiO₂ на основа на PVA. Оптоварувањата на компонентите од 2 до 6 се претставени на слика 9. Пикот на 7185 cm⁻¹ (талк) е проминентен во принципиелните компоненти од 3 до 6, додека пикот на 9696 cm⁻¹, којшто е поврзан со присуството на црвените и на жолтите железо оксиди, е во PC5.

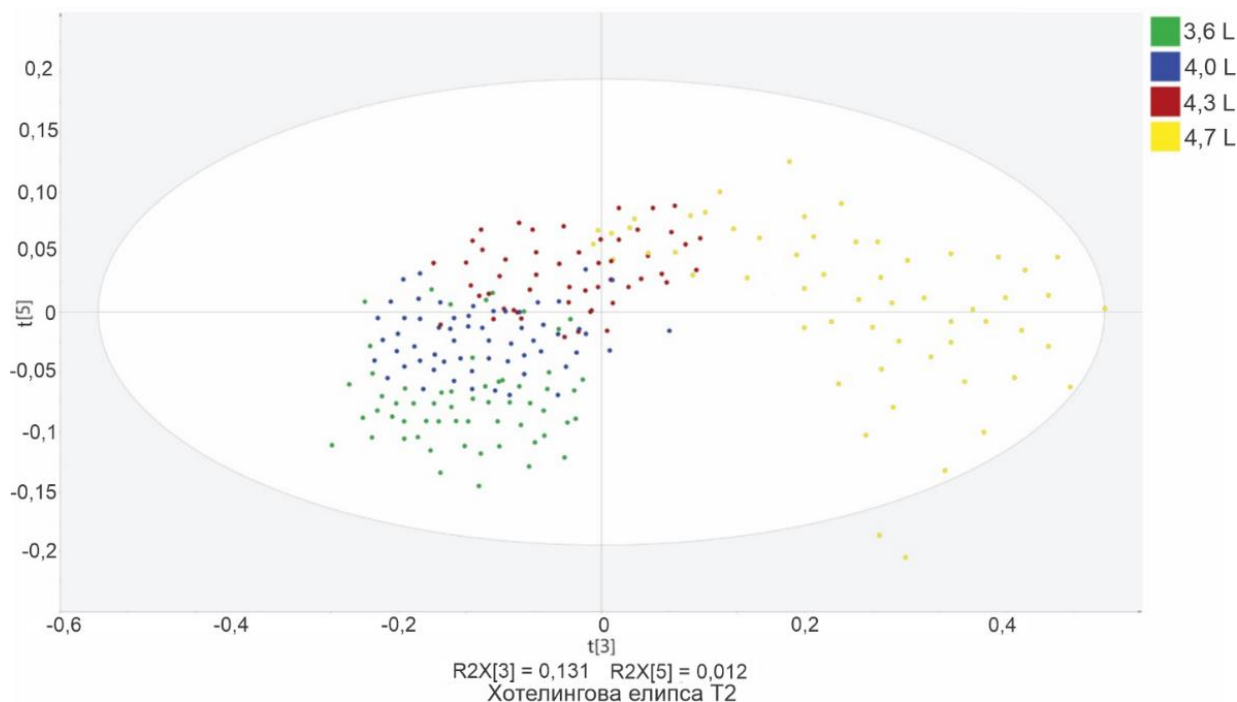
Пикот на 5141 cm^{-1} е најпроминентен во PC3 и отсликува сигнал од јадрото којшто се намалува со прогресијата на филм-обложувањето, а е со позитивна ориентација на PCA-компонентата поради произволната ориентација на PCA. Лентата којашто се наоѓа на 4324 cm^{-1} и којашто се отсликува во повеќе принципиелни компоненти, PC2 – PC6, меѓу нив PC3 и PC5, коишто јасно ја следат прогресијата на филм-обложувањето, исто така, потекнува од филмот и е индикативна за неговиот раст во текот на процесот на обложување.

Графиконот на оцените по компоненти (слика 10) покажува јасен тренд во податоците и се одликува со чисто одвоени кластери коишто одговараат на различните нивоа на обложување (PC3 и PC5). PC3 го објаснува трендот на раст во раната фаза на обложување, изразено со промените во пикот на 5141 cm^{-1} , заедно со други спектроскопски карактеристики идентификувани со фундаменталната анализа на спектрите.

Дополнително, графиконот на оцените по компоненти покажа незначаен број примероци коишто отстапуваат (англ. outliers) и нивното отстранување не ги подобри карактеристиките на моделот. Нивоата на обложување 3,6 L; 4,0 L и 4,3 L се групираат релативно блиску едно до друго на графиконот на оцените по компоненти на PC3 и на PC5, одразувајќи континуиран напредок на обложувањето и мали промени во нивната содржина на влага (потврдено со измерените LOD-вредности, слика 11), коишто се очекуваат за време на фазата на константна брзина на прскање.



Слика 9: Графикон од оптоварувањата на PC2 до PC6 (компоненти коишто придонесуваат кон идентификација на карактеристиките потребни за да се следи дебелината на филмот и на а*)

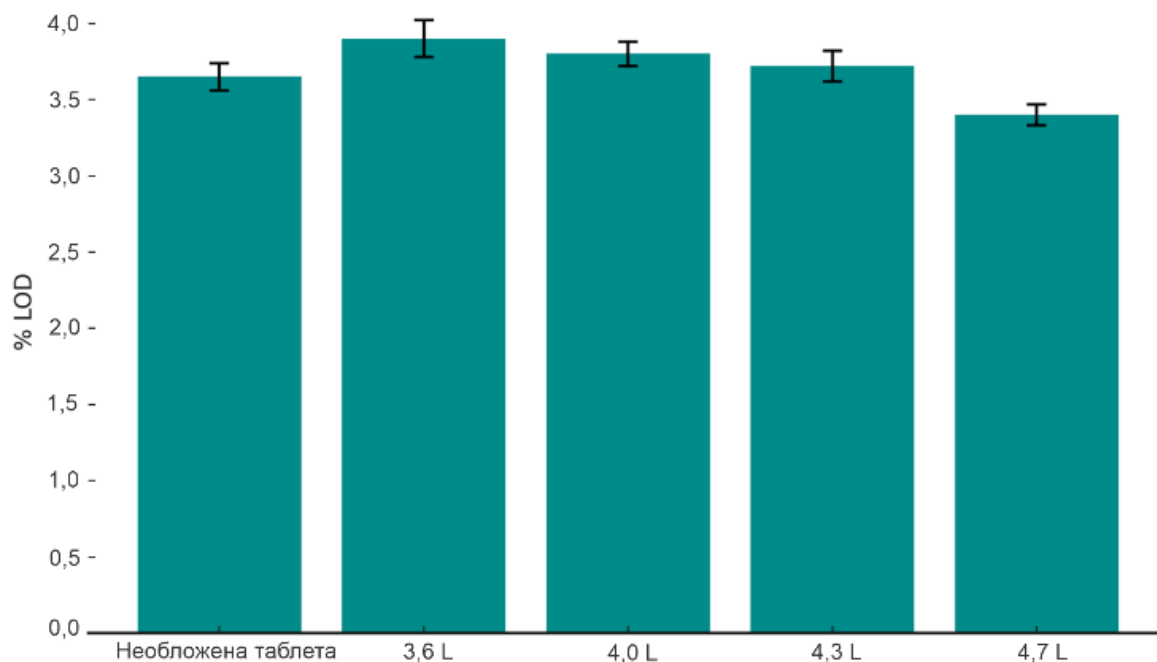


Слика 10: Графикон на оцените по компоненти од PCA, PC3 наспрема PC5, обоени според примероците земани за анализа според нивото на филм-обложување (потрошено ниво на суспензија: 3,6 L; 4,0 L; 4,3 L; 4,7 L)

Нивото 4,7 L јасно се издвојува на графиконот на оцените по компоненти на PC3 и на PC5, претставувајќи ги финалното ниво на обложување и содржината на влага која се намалува во поголем обем за време на фазата на сушење (LOD-вредности, слика 11).⁶¹ Додека PC3 ја опфаќа варијансата поврзана со влагата, од континуирано прскање до сушење (со доминантна спектрална карактеристика на 5141 cm^{-1}), и со генералниот напредок на обложувањето, оптоварувањето на PC5, исто така, содржи карактеристики идентификувани како важни за филм-обложувањето, но со послаб придонес од пикот на 5141 cm^{-1} .

Ова укажува дека PC5 ги нагласува карактеристиките поврзани со растот на филм-облогата, додека влагата игра помалку значајна улога во варијансата опфатена од оваа компонента. Иако PC5 објаснува помал дел од вкупната варијанса, таа е важна за објаснување на суптилните промени за време на процесот на обложување. Нивото на обложување 4,7 L се однесува поинаку кај PC5 во споредба со другите нивоа на обложување, одразувајќи ги карактеристиките при завршувањето на фазата на сушење.

Со оглед на тоа дека оптоварувањата на главните компоненти (англ. principal component loadings) ги опфаќаат пиковите идентификувани преку пристапот базиран на знаење, како и фактот дека беше можно при анализата на принципиелните компоненти да се визуализираат различни кластери за време на континуираното прскање и сушење, се смета за соодветно да се продолжи со развојот на предвидливи модели за понатамошна анализа.



Слика 11: LOD-вредности измерени за необложени таблети и за таблети од различно ниво на обложување – 3,6 L; 4,0 L; 4,3 L и 4,7 L – според нивото на потрошената суспензија за обложување

Овие набљудувања ја нагласуваат сложеноста на моделот и важноста на сите шест компоненти во опфаќањето на релевантните спектрални карактеристики. PLS-/OPLS-моделот се очекува да биде поробуствен и поточен отколку директната корелација со коефициентите од PCA (PCA/MLR), при што се очекува овие методи да ги потенцираат само важните спектрални варијации.¹⁰¹

1.3.3.2. OPLS-анализа

OPLS за разлика од PLS ја отстранува варијацијата во X којашто е ортогонална на Y и се очекува да ја опфати релевантната варијација (растот на филмот) во една принципиелна компонента. Некорелираната варијација се отстранува и се објаснува со ортогонални принципиелни компоненти. Концентрирањето на предвидливите информации во една компонента го подобрува степенот на интерпретација на моделот.^{60,102}

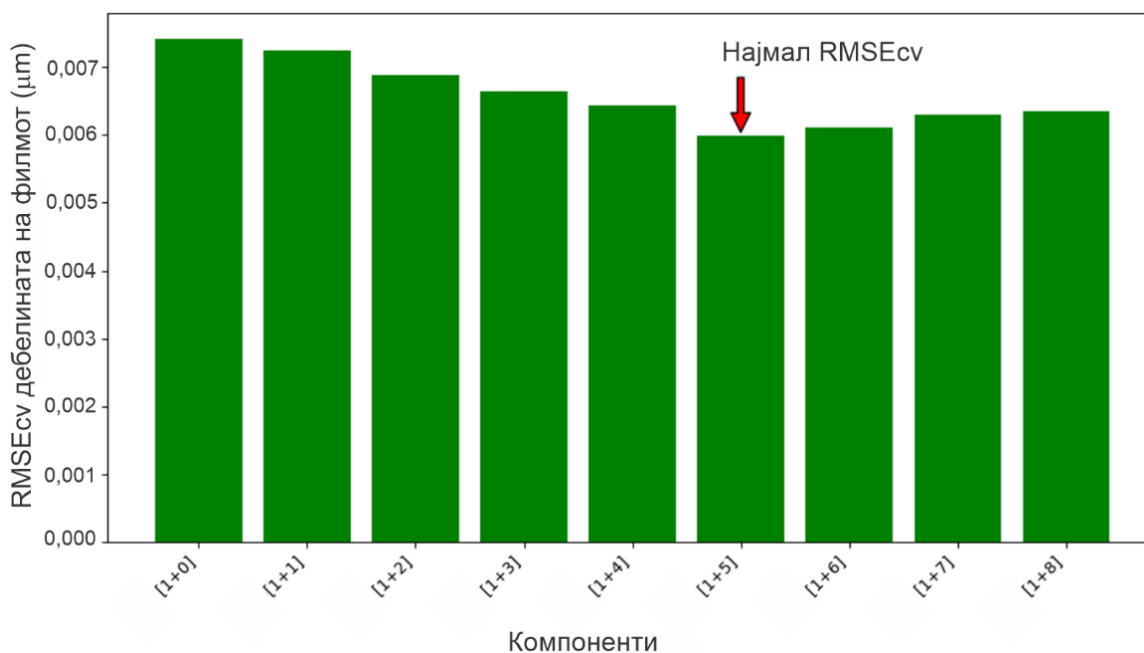
Иницијалниот OPLS-модел беше применет на необработени, непроцесирани податоци без селекција на варијабли за да се разбере важноста на спектралните сигнали за растот на филмот и за a^* . Резултатите на квантитативната OPLS-анализа на необработените спектри е претставена во табела 4.

Принципиелните компоненти беа избрани како важни доколку нивните нормализирани својствени вредности беа поголеми од 2. Во нашиот сет од податоци ваквата селекција резултираше со најмал RMSEcv. Слика 12 го илустрира процесот на селекција на латентни варијабли за необработените спектри на моделот за дебелина на филм.

Табела 4: Резултати од OPLS-калибрацијата на необработените и на претпроцесираните спектри

Параметар за калибрација на моделот	R ²	RMSEE	RMSEcv	LV	RMSEP
Дебелина на филм со сурови спектри	0,98	6,12 μm	6,23 μm	1 + 5 + 0	7,58 μm
a* со сурови спектри	0,99	1,28	1,31	1 + 6 + 0	1,35
Претпроцесирани спектри калибрирани со дебелина на филм (1 st -MSC)	0,95	5,00 μm	5,80 μm	1 + 6 + 0	7,00 μm
Претпроцесирани спектри со a* (1 st -MSC)	0,99	0,90	0,92	1 + 6 + 0	1,20

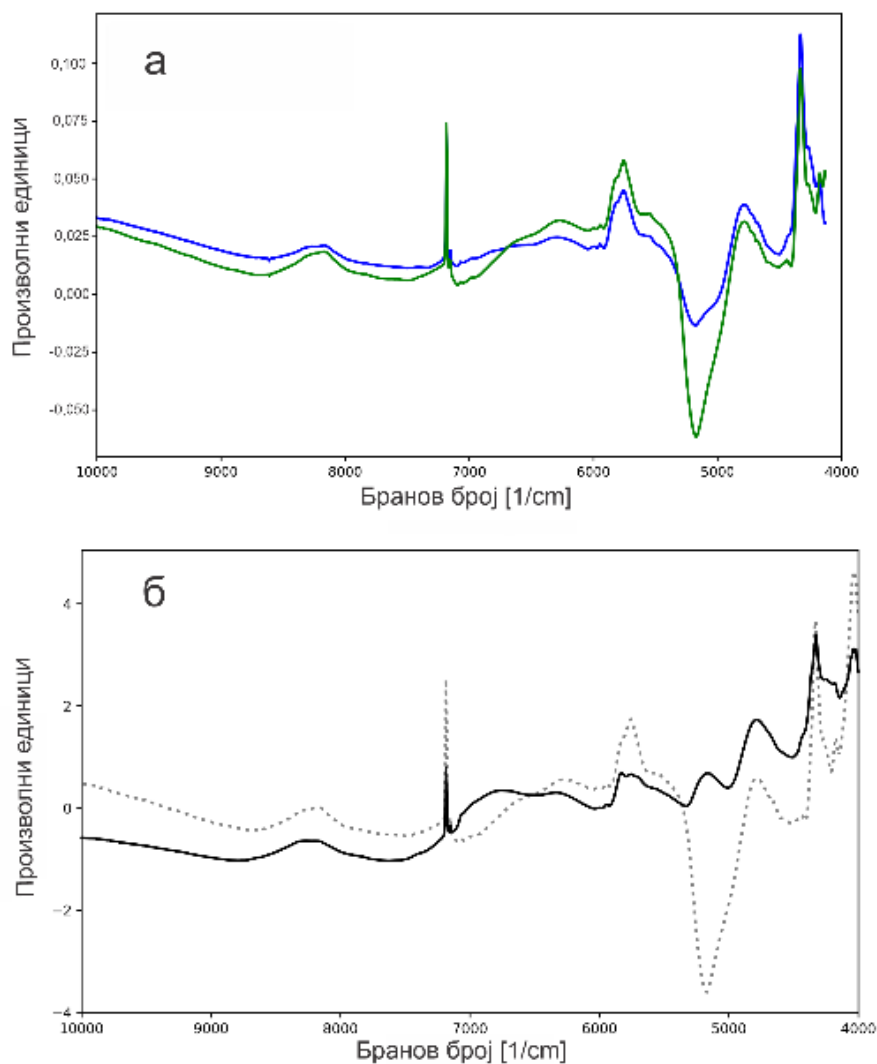
Предвидливата компонента го демонстрира потенцијалот на моделот да ги раздели различните нивоа на дебелина на филмот со користење на дебелината и на a*. Земајќи ја предвид дебелината на филмот од 140 μm и a* од 20, RMSEcv и RMSEP се доволно ниски за моделот да прави разлика помеѓу испитуваните нивоа на филм-обложувањето. Графиконите коишто ги содржат оптоварувањата и коефициентите на калибрациските модели за дебелина на филм и за a* се презентирани на слика 13 и на слика 14. Се гледа севкупна сличност во трендот на коефициентите за моделите калибрирани со дебелина на филм и со a*, што се поклопува со очекувањата бидејќи двете се зголемуваат со прогресијата на филм-обложувањето.



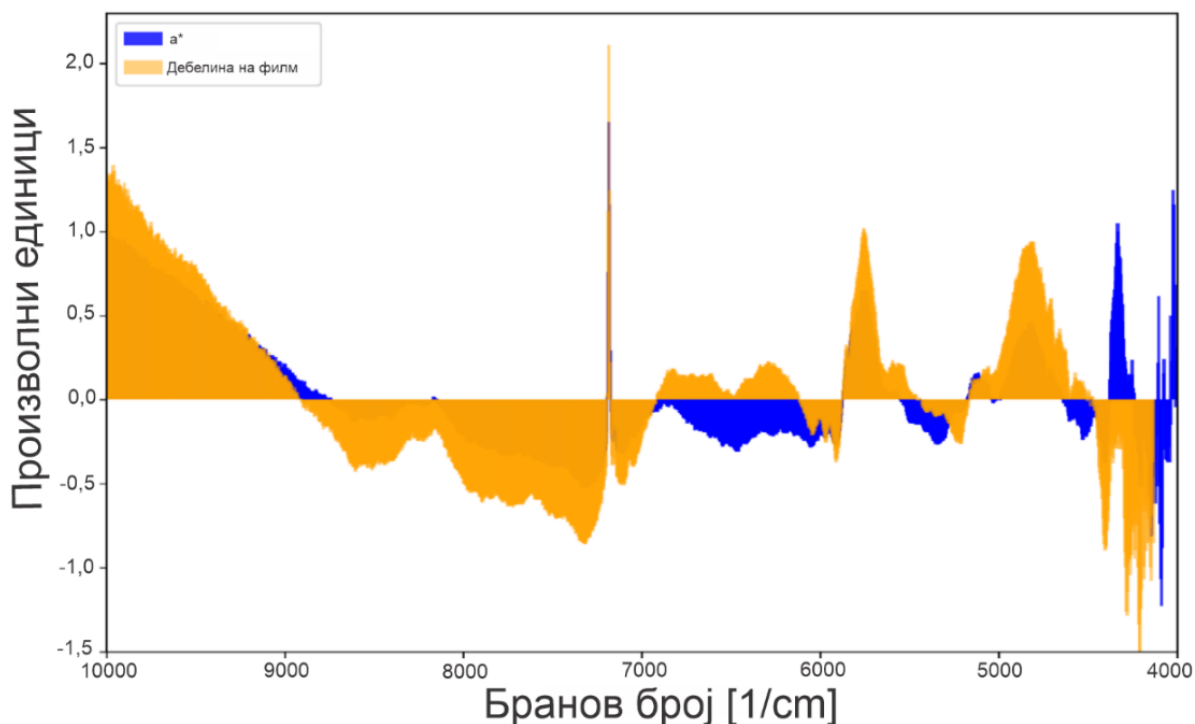
Слика 12: Еволуција на RMSEcv со OPLS-компоненти (модел за дебелина на филмот од необработени спектри): оптималниот модел е со 1 + 5 компоненти (RMSEcv се зголемува по 1 + 5 компоненти, што се совпаѓа со прагот на својствената вредност (англ. eigenvalue) од 2)

Дијаграмот на коефициенти потврдува дека и OPLS ги користи најважните бранови должини коишто беа одредени со фундаменталната анализа на спектрите и со PCA-анализата. Имено, пиковите на 7185 cm^{-1} , 5141 cm^{-1} и на 4324 cm^{-1} се меѓу најважните земајќи ја предвид регресиската OPLS-анализа и се репрезентативни показатели на

растот на филмот. Дополнително, се забележува значаен позитивен предвидлив вектор на брановите должини од $10\ 000\text{ cm}^{-1}$ до 9000 cm^{-1} . Графиконите за оптоварување за дебелината на филмот и на a^* се слични и наликуваат на филмот без TiO_2 , што уште еднаш го потврдува фактот дека сите релевантни пикови од фундаменталната анализа се користат за предвидување во OPLS-моделот. Фигура 7а ги прикажува преклопените оптоварувања од калибрациските NIR-моделите за дебелината на филмот и за a^* како референтни методи, а фигура 7б ги прикажува преклопениот спектар на филмот без TiO_2 и оптоварувањата на моделот којшто користи дебелина на филм како референтен метод. Земајќи ги предвид резултатите на моделот изграден со OPLS-регресија на непретпроцесираните спектри, може да се каже дека моделот е ефективен до одреден степен и се справува со ефектите на расејувањето. Понатамошната обработка би можело да ги подобри карактеристиките на моделот, како и да ја намали комплексноста.⁶⁰



Слика 13: **а)** Преклопени оптоварувања на калибрациските модели на NIR за дебелината на филмот и за a^* , како референтни методи (OPLS-модел, сурови спектри). **б)** Преклопен дијаграм на спектарот на филмот без TiO_2 на база на PVA и дијаграм од оптоварувањата на моделот калибриран со дебелината на филмот (полна линија – филмот без TiO_2 на база на PVA; испрекината линија – оптоварување на калибрацискиот модел со дебелината на филмот).



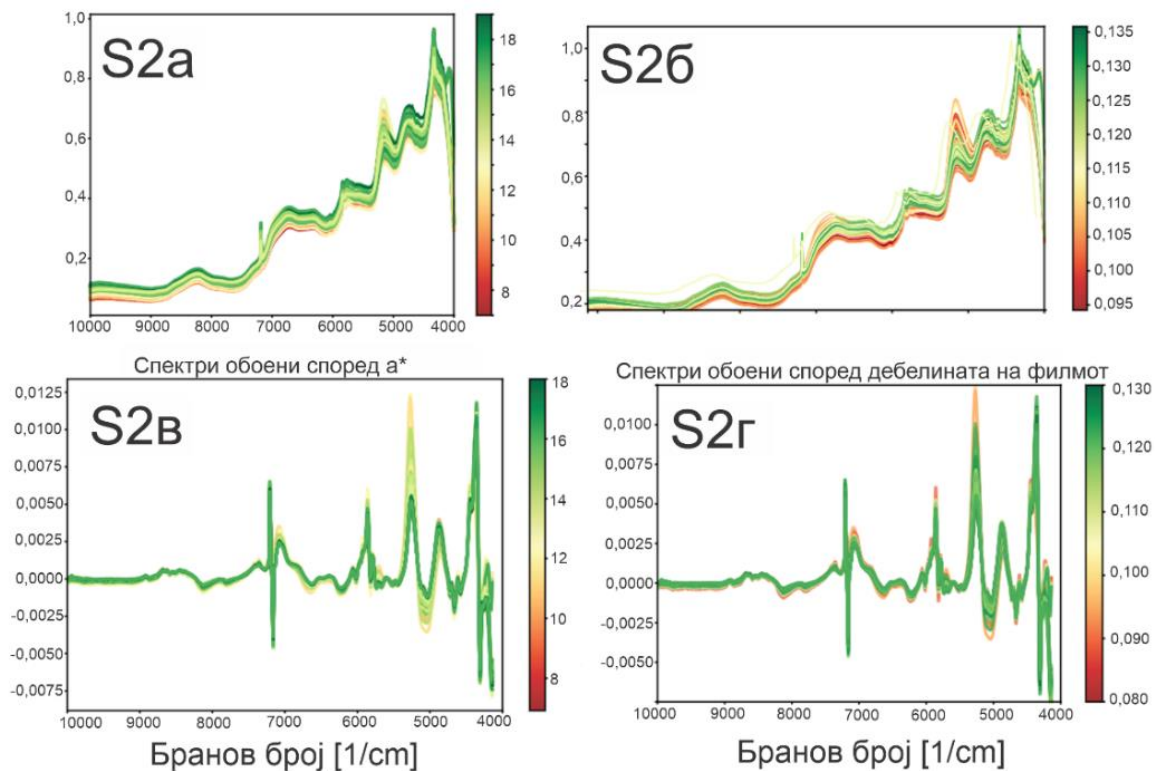
Слика 14: Преклопени коефициентски дијаграми на калибрациските модели со референтни мерења: дебелина на филмот (портокалова линија) и параметар a^* на CIELAB (темносина линија)

Беа применети прв извод и MSC^{103} на суровите спектри за да се компензира ефектот на расејувањето на светлината, да се подобри квантификацијата и за да се отстрани поместувањето на базната линија, како и да се подобри спектралната резолуција. Примената на првиот извод, проследена со MSC , ја направи варијансата поочигледна и јасно ги оддели нивоата на обложување врз основа на претходно утврдените релевантни бранови должини.

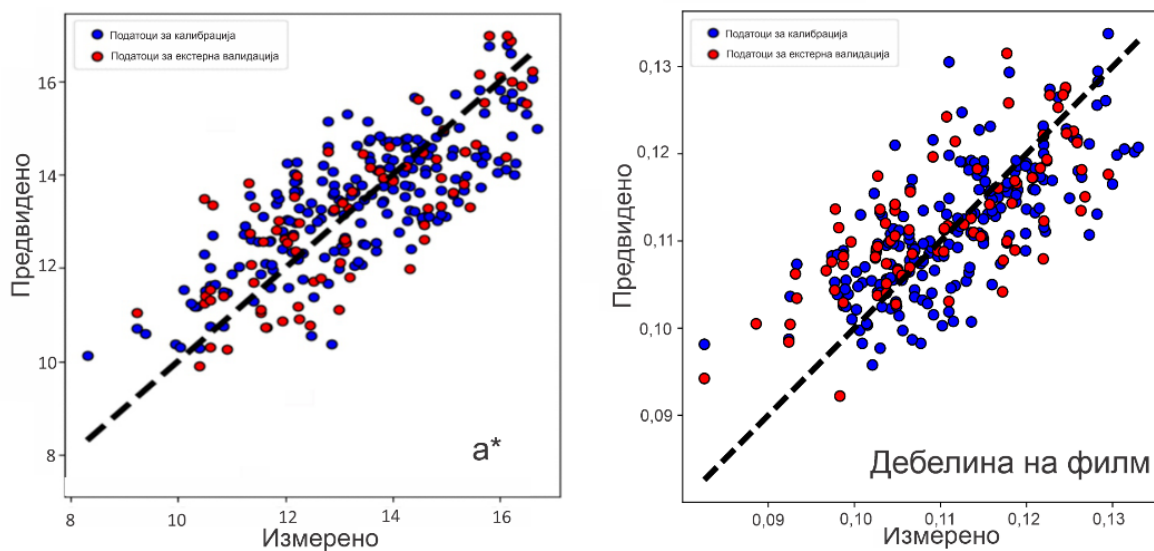
Дополнително, различните региони на спектрите за соодветните нивоа на обложување стануваат поочигледни по претпроцесирањето отколку кај необработените спектри (слика 15 – претпроцесирани спектри со прв извод и со MSC и сурови спектри). Статистичките индикатори на моделот се претставени во табела 4.

Резултатите покажуваат дека разликите во способноста за предвидување на моделот се занемарливи кога податоците се претпроцесирани со користење прв извод и MSC . Слика 16 ги прикажува графиконите на измерените наспроти предвидените вредности за дебелината на филмот и за a^* и за двата сета од податоци, калибрацискиот сет и екстерниот валидациски сет.

Робусноста на моделот за предвидување на дебелината на филмот и на a^* е дополнително потврдена со дијаграмите на $DModY$ и со нормализираните N -резидуали на сетот за екстерна валидација (слики 17 а, б, в, г).



Слика 15: а) Сурови (непретпроцесирани) спектри, обоени според референтно измерената вредност на a^* . б) Сурови (непретпроцесирани) спектри, обоени според референтно измерената дебелина на филмот. в) Спектри претпроцесирани со прв извод + MSC (мултипликативна корекција на расејувањето), обоени според референтно измерената вредност на a^* . г) Спектри претпроцесирани со прв извод + MSC, обоени според референтно измерената дебелина на филмот.

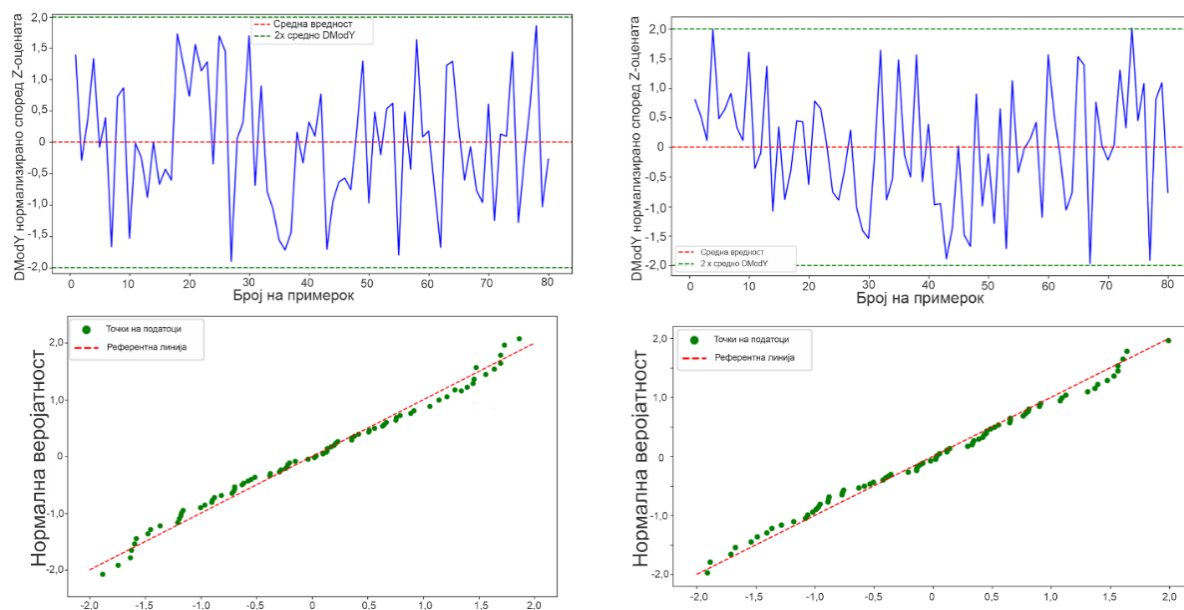


Слика 16: Измерени наспроти предвидени вредности за модели со a^* и со дебелината на филмот како референтни методи (модели со прв извод и со MSC) – калибрациски сет и екстерен сет за валидација.

Дијаграмите на DModY ја илустрираат нормализираната грешка на предвидувањето низ различни опсервации. Нема отстапувања или јасни трендови за дебелината на филмот или за a^* каде што моделот ги преценува или ги потценува предвидените вредности.

Резидуалите се приближно нормално распределени и нема значајни позитивни или негативни отстапувања или исклучоци, што е индикативно за робусноста на моделот.

Литературата наведува дека максималната длабочина на продирање на NIR е 300 μm во филмови со TiO_2 , што овозможува истовремено собирање податоци од јадрото и од филмот, што е од суштинско значење за развој на робусни модели. Сепак, вакви податоци не постојат за филмови без TiO_2 . Нашите студии укажуваат дека моделот прецизно предвидува без значително потценување или преценување, без разлика на дебелината на филмот и на напредокот на процесот.^{60,61}



Слика 17: а) Дијаграм DModY за референтниот одговор a^* за сетот за предвидување (модел со прв извод + MSC). б) Дијаграм DModY за дебелината на филмот за сетот за предвидување (модел со прв извод + MSC). в) N-графикон на резидуали за сетот за предвидување за a^* (модел со прв извод + MSC). г) N-графикон на резидуали за сетот за предвидување за дебелината на филмот (модел со прв извод + MSC).

Овие модели ќе бидат испитувани и повеќекратно користени во практични услови за понатамошна евалуација на ефектот на отстранување на поместувањето на базната линија врз база на предвидливата способност и ќе се направи избор на најробусниот модел со задоволителна точност.

Односот помеѓу дебелината на филмот и промената на колориметриските параметри во фармацевтската индустрија не е целосно истражен. Употребата на колориметриски параметар како референтна техника треба да се базира на јасно разбирање на односот помеѓу дебелината на филмот и промените во бојата. Со соодветно оправдување, овој пристап нуди неинвазивен метод за калибрација или за рекалибрација, што го прави потенцијално соодветен како референтна техника при употребата на NIR.

Дополнително, можноста за примената на NIR во присуство на различни замени за TiO_2 како средства за непровидност не е целосно истражена. Идните студии треба да истражат поширок спектар на материјали за филм-обложување и за дебелини за подобро разбирање на потенцијалот на NIR и за примената на CIELAB како референтна техника за обоени филмови. Преку понатамошни истражувања може да се стекнат сознанија за

развој на модели во производствената линија (англ. in-line) и за нови калибрациски методи, што потенцијално ќе го подобри и разбирањето на процесот.

1.3.4. Заклучок

Оваа студија покажува дека FT-NIR-спектроскопијата е високочувствителна и ефикасна алатка за опсервирање на процесите на обложување со филмови без TiO₂ надвор од производствената линија (англ. off-line). Користејќи мерења на дебелината на филмот и на параметарот a* од обоениот CIELAB-простор како референтни методи, промените за време на напредокот на обложувањето беа успешно опишани и предвидени. PCA откри спектрални карактеристики поврзани со напредокот на обложувањето на филмот, илустрирани преку варијации во повеќе главни компоненти. Спектралната анализа базирана на анализа на основа на хемиско знаење идентификува неколку интересни ленти, коишто беа потврдени преку OPLS-анализата на оптоварувањата и на дијаграмите на коефициентите. OPLS-анализата на претпроцесираните спектри, користејќи прв извод и MSC, резултираше со ниски грешки на предвидувањето за дебелината на филмот (RMSEcv = 5,80 μm; RMSEP = 7,00 μm) и за параметарот a* (RMSEcv = 0,92; RMSEP = 1,20), што укажува на робусноста на моделите. Овие наоди сугерираат дека FT-NIR-спектроскопијата, во комбинација со мултиваријантна анализа, може да се користи како брз и сигурен метод за предвидување на параметрите за квалитет на обложување таблети врз основа на објективни мерења на хемиските сигнали од сите компоненти на филмот.

2. ИСТРАЖУВАЊЕ II

DoE-базирано и PAT-подржано истражување на процесот на сува гранулација со ролер-компакција при развој на таблети со метформин и HPMS, со NIR-модел за предвидување на порозноста на рибоните и калибрациски трансфер од at-line во in-line мерења.

2.1. ВОВЕД И ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО II

При компактирање со валјаци, оптимизацијата на својствата на компактираните ленти (густина, порозност, микроструктура) е критична бидејќи овие параметри директно ги определуваат проточноста, морфологијата, компактоста и насипната густина на гранулатот добиен по мелење на компактираните ленти, а со тоа и својствата на крајниот производ. Порозноста на компактираните ленти (често изразена како цврста фракција или како релативна густина; $SF = 1 - \epsilon$) претставува критичен атрибут на квалитет (CQA) на компактираните ленти добиени со компактирање со валјаци бидејќи директно се пренесува на структурните и на функционалните својства на гранулатот и на таблетите. Резултатите на Хорасани и соработниците¹⁰⁴ покажуваат дека зголемувањето на силата на компакција (англ. roll pressure – RP) доведува до помала порозност на компактираните ленти (поради поинтензивно згуснување под повисок нормален притисок). Голем број трудови за компактирање со валјаци генерално го идентификуваат RP како доминантен процесен двигател на порозноста/цврстата фракција, но назначуваат дека ефектот може да биде модификуван од брзината на валјаците (англ. roll speed – RS) и од условите/брзината на хранењето на доводниот винт (англ. horizontal feed screw speed – HFS). HFS, како и брзината на валјаците го определуваат режимот на полнење, времето на задржување на прашокот помеѓу валјаците и кинетиката на консолидација, но нивниот ефект врз порозноста во рамките на вообичаениот процесен опсег е секундарен во споредба со притисокот помеѓу валјаците. Често се применувани валјаци со ребрести жлебови (ребрести валјаци) бидејќи оваа геометрија го подобрува зафаќањето на прашокот и може да овозможи добивање компактирани ленти со порамномерна цврста фракција низ нивната ширина, иако периодичниот релјеф локално може да создаде варијации во порозноста и во микроструктурата.^{105,106}

Компактирањето со валјаци претставува робустен пристап за сува гранулација кој може успешно да се користи за производство на таблети со продолжено дејство базирани на хидрофилни матрикси, како хидроксипропил метил целулоза (англ. hydroxypropylmethyl cellulose – HPMC). Овие матрикси можат да бидат склони кон неконзистентни профили на ослободување поради неуниформно навлажнување и формирање тврди агрегати при влажната гранулација или поради проблеми со униформност на содржината и со проточноста во случај на директна компресија.^{107,109} И покрај тоа, релативно мал број студии систематски го истражиле влијанието на процесните параметри при компактирање со валјаци на HPMC-матрикси и нивната поврзаност со цврстата фракција на компактираната лента, архитектурата на порите и со последователниот квалитет на таблетите како краен производ.^{107,109,110} При висока содржина на лек, успешната имплементација на компактирањето со валјаци е дополнителен предизвик и бара внимателно дизајнирање на процесот, избор на процесните параметри и на составот на формулацијата.^{111–113}

Во матрикси со продолжено ослободување, кога нивото (содржината) на HPMC е близу до прагот на перколација, дури и мали промени во процесните параметри можат да доведат до значајни промени во брзината на ослободување на лекот.¹⁰⁸ Ефектите на критичните процесни параметри, како притисокот на валјаците, брзината на доводниот винт и брзината на валјаците, врз порозноста на компактираните ленти, цврстата фракција и врз распределбата на честичките според големината (англ. particle size distribution – PSD) на гранулатот се особено важни во системи коишто се комбинации на метформин (вискоеластична супстанција со доминантен фрагментациски механизам на деформација) и HPMC (пластична супстанција). Доминантната фрагментација на метформинот и склоноста кон пластична деформација на HPMC создаваат комплексен, често нелинеарен одговор на системот при компактирање со валјаци, каде што

промените во микроструктурата на компактираните ленти (порозност, цврста фракција, механичка цврстина) се пренесуваат на својствата на гранулатот (распределба на честичките, интегритет на гранулитите) и, на крај, на критичните атрибути на квалитет на таблетите, меѓу кои брзината на ослободување и динамиката на бабрење.^{108,114–116} Оваа поврзаност ја нагласува потребата процесот внимателно да се оптимизира за да се постигне рамнотежа помеѓу добрата проточност и компактност, имено да се задржи можноста за повторна компресија (англ. re-workability), како и за да се обезбеди соодветен профил на продолжено ослободување.^{110,114,117–121}

Имајќи ги предвид предизвиците поврзани со развојот на формулации со висока содржина на активна супстанција, како и потребата да се обезбедат конзистентни карактеристики на НРМС-матриксот, ризиците поврзани со процесот е потребно проактивно да се контролираат преку следење на компактирањето со валјаци и на критичните атрибути на квалитет (CQA) на компактираните ленти, со примена на процесна аналитичка технологија (PAT), особено спектроскопија во блиско инфрацрвено подрачје (NIR) во комбинација со предвидливи (хеометриски) модели.

NIR-спектроскопијата за предвидување порозност во мултикомпонентни системи се соочува со неколку специфични предизвици. Поради значителното преклопување на апсорпциските ленти на поединечните компоненти, едноставните униваријантни калибрации често се недоволни, што наметнува употреба на мултиваријантни методи (PLS, PCR) коишто користат информации од целиот спектар. Дополнително, компактираните ленти добиени со ребрести валјаци имаат периодично променлив профил на површината, што предизвикува варијации во растојанието помеѓу примерокот и оптиката, како и во аголот и во интензитетот на расејувањето.^{115,122–125} Овие ефекти се манифестираат како варијабилност во базната линија и како артефакти на расејувањето во NIR-спектрите и мора соодветно да се третираат.^{115,126,127} Затоа, развојот на робусни NIR-модели за предвидување на порозноста на компактираните ленти со ребрест релјеф е потпомогнат од примената на техники на претобработка коишто се фокусираат на базната линија (отстранување тренд од нулти ред (англ. zero-order detrending – ZOD)), линеарна корекција на базната линија во две точки (англ. two-point linear baseline correction – LBC), корекција на базната линија со асиметрични најмали квадрати (англ. asymmetric least-squares baseline correction – AsLS)) и на калибрација на моделите врз база на податоци коишто го покриваат целиот релевантен опсег на порозност, со цел да се опфатат сите варијации во микроструктурата.

Земајќи предвид дека условите при компактирање со валјаци ја определуваат 3D-порозноста и архитектурата на порите на компактираните ленти, кои понатаму ги условуваат структурата на гранулатот и карактеристиките на таблетите (набаврување и профил на ослободување), како и потребата од контролна стратегија што овозможува навремено следење на критичните структурни атрибути, целта на ова истражување е да се развие стратегија поддржана од PAT за дизајн и за контрола на процесот на сува гранулација со компактирање со валјаци за високодозна формулација со матрикс од метформин-НРМС со продолжено ослободување. Стратегијата вклучува интеграција на D-оптимален DoE, карактеризација со микрокомпјутерска томографија (за квантификација на 3D-порозноста и на просторната хетерогеност) и предвидување на порозноста со NIR, вклучително калибрациски трансфер од покрај производствената линија (англ. at-line) во производствената линија (англ. in-line) со директна стандардизација. Со ваков пристап се овозможува оптимизација на квалитетот на

интермедијарите (компактирани ленти/гранулат) и се обезбедува робусна контрола на критичните атрибути на квалитет на таблетите (CQAs).

Во оваа насока, истражувањето е насочено кон:

- систематско испитување базирано на DoE на влијанието на притисокот помеѓу валјаците, брзината на валјаците и на брзината на доводниот винт врз порозноста, микроструктурата и врз хомогеноста на компактираните ленти, како и врз распределбата на честичките според големината и врз интегритетот на гранулитите;
- примена на микрокомпјутерска томографија за одредување на просторната хетерогеност на порозноста, архитектурата на порите (големина/распределба) и на ориентацијата на структурата на порите;
- поврзување на микроструктурните параметри на компактираните ленти (порозност, архитектура на порите) и на својствата на гранулатот со критичните атрибути на квалитет на таблетите (механичка цврстина, бабрење, профил на ослободување на метформин);
- развој на хеометриски NIR-модели покрај производствената линија (англ. at-line) за предвидување на порозноста на компактираните ленти, користејќи податоци што го опфаќаат целокупниот опсег на порозност и на микроструктурни варијации дефинирани со DoE, со претпроцесирање ориентирано кон базната линија за зголемена робусност кон варијации во површинскиот профил и кон спектрална хетерогеност;
- пренос на NIR-моделите од покрај производствената линија (англ. at-line) во производствената линија (англ. in-line) со примена на директна стандардизација (англ. direct standardization – DS) и на оценка на способноста за следење и за контрола на порозноста на компактираните ленти во производствената линија (англ. in-line) во рамките на дефинираниот процесен простор.

2.2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЕН ДЕЛ

2.2.1. Материјали и методи

2.2.1.1. Материјали

За да се оцени изводливоста на развојот на NIR-модел покрај/во производствената линија (англ. at-line/in-line) за порозност на компактираните ленти со валјак, беше развиена формулација составена од метформин хидрохлорид (Harman Finocem Ltd.; d10 = 9,2 μm ; d50 = 58,2 μm ; d90 = 166 μm), хидроксипропил метил целулоза (Methocel K100M, IFF Pharma; 99 % поминува низ сито 100 mesh = 149 μm ; 68,7 % поминува низ сито 230 mesh = 63 μm), коповидон (Kollidon VA 64; BASF Pharma Solutions: BASF SE, Лудвигсхафен, Германија), магнезиум стеарат (FACI S.p.A. – Carascp GE – Италија) и силициум диоксид, колоиден безводен (Aerosil 200; Evonik, Германија).

Сите материјали беа користени во состојбата во којашто беа добиени. Освен ако не е поинаку наведено, сите дополнителни реагенси беа со квалитет според Европската фармакопеја (Ph. Eur.). Материјалите беа складирани и беше ракувано со нив во контролирани амбиентални услови (25 °C, 40 % RH).

2.2.1.2. Производство на компактирани ленти, гранули и на таблети

Сите ексципиенти беа просеани низ сито од 1000 μm (1,00 mm) непосредно пред мешањето во Diosna P6 (Dierks & Söhne GmbH, Оснабрик, Германија). Сите ексципиенти, освен лизгачот/лубрикантот, беа мешани со брзина од 280 rpm во времетраење од 4 минути. Силициум диоксид, колоиден безводен, и магнезиум стеарат (0,2 %) беа додадени и мешани во две последователни фази на 200 rpm за 1 минута и 30 секунди. Остатокот од магнезиум стеаратот беше додаден екстрагрануларно пред таблетирањето и мешан во мешалка-буре (англ. drum hoop) на 20 rpm.

Сувата гранулација беше изведена на Chilsonator IR220 (The Fitzpatrick Company, Елмхерст, Илионис, САД), опремен со ребрести валјаци (дијаметар 20 cm, ширина 2 cm). Хидрауличниот притисок на валјаците (RP), брзината на валјаците (RS) и брзината на хоризонталниот винт за полнење (HFS) беа менувани во однапред дефиниран опсег, додека брзината на вертикалниот винт за преткомпресија се одржуваше константен на 80 rpm. Штом беше постигната континуирана состојба на работа, беа собрани репрезентативни сегменти од 10 cm од секоја произведена серија за последователни анализи: (i) порозност преку апсорпција на масло, (ii) јачина на истегнување (затегнувачка цврстина) при свиткување во три точки, (iii) микрокомпјутерска томографија (microCT) и (iv) спектроскопија во блиско инфрацрвено подрачје (NIR). По компакцијата, компактираните ленти беа иситнети со користење на интегрираната мелница (Fitzmill) на Chilsonator, опремен со сито од 1,25 mm при фиксни 500 rpm (брзина на мелницата). Гранулатот беше собран за понатамошна карактеризација.

Гранулите беа компримирани на ротациска преса Korsch XL 100 (KORSCH AG, Берлин, Германија) користејќи алат за таблетирање елипсовидни таблети со должина од 22 mm, до целната тежина на таблетата од 1460 mg. Параметри на таблетирање: сила на преткомпресија – 5 kN; сила на компресија: 25 – 35 kN; брзина на таблетирање: 20 rpm.

2.2.1.3. Дизајн на експерименти

Беше конструиран D-оптимален дизајн¹²⁸ со три фактори (целосен квадратен модел) во рамките на однапред дефинираниот изводлив работен простор со цел да се квантифицива влијанието на притисокот на валјаците (RP), брзината на валјаците (RS) и брзината на хоризонталниот винт (HFS) врз критичните атрибути на компактираните ленти и на гранулатите (порозност, јачина на истегнување на компактираните ленти и метриците на распределбата на честичките на гранулатот според големината $d_{0.1}$, $d_{0.5}$, $d_{0.9}$, фини честички $\leq 80 \mu\text{m}$, SPAN). Дизајнот беше генериран во MODDE 10.1 (Umetrics AB, Умео, Шведска) од дефинирано множество експериментално изводливи комбинации на RS/RP/HFS и опфати 14 уникатни комбинации на фактори (табела 1; факторите се кодирани со примена на -1, 0 и на +1, како што е дефинирано во легендата). Распределбата на репликите меѓу овие точки на дизајнот беше оптимизирана со оглед на максималната варијанса на предвидување користејќи G-оптимален критериум, а избраните точки на дизајнот беа мерени повеќепати со цел карактеризација на експерименталната варијабилност. Ограничен број дополнителни процесни услови беа изработени исклучиво за потврдни цели и не беа вклучени во проценката на моделите. За приспособување на целосните квадратни модели на DoE-податоците беше применета мултипна линеарна регресија (MLR).

Табела 1: Точки на дизајнот за D-оптимален дизајн за компактирање со валјац

#	RS	RP	HFS
1	0	0,231	0
2	1	0,231	1
3	-1	-0,385	1
4	0	-0,538	1
5	-1	1	-1
6	-1	0,231	0
7	-1	-1	0
8	-1	-0,385	-1
9	1	-0,846	1
10	1	0,231	0
11	-1	0,231	-1
12	0	-0,385	-1
13	0	-0,385	0
14	0	-0,538	0

Легенда:

RS – min (-1) = 3 rpm; max (1) = 7 rpm;

RP – min (-1) = 2,5 MPa (25 bar); max (1) = 9,0 MPa (90 bar);

HFS – min (-1) = 10 rpm; max (1) = 20 rpm.

2.2.1.4. Карактеризација на компактираните ленти

Порозност преку метод на апсорпција на масло

Порозноста (ϵ) беше мерена со добро воспоставениот метод на потопување во масло.^{129,130} За секое DoE-испитување, дванаесет примероци на компактирана лента беа измерени (тежински), потопени во парафинско масло (Ph. Eur.) и поставени во десикатор под вакуум (1 mBar) во траење од 15 минути со цел отстранување на заробениот воздух. Потоа вакуумот беше постепено ослободен до атмосферски притисок, а примероците

беа оставени во маслото дополнителни 2 часа на амбиентална температура за да се овозможи апсорпција во внатрешните пори на компактираните ленти. Потоа, примероците беа извадени, внимателно тапкани/избришани со филтер-хартија со цел отстранување на вишокот масло и повторно измерени. Порозноста беше пресметана со користење на следната равенка:

$$\varepsilon_{ribbon} = \left(\frac{V_{oil}}{V_{oil} + V_p} \right) \times 100\% \quad (1)$$

Во равенката, V_{oil} е волуменот на апсорбираното масло, а $V_p = m/\rho_{true}$; ρ_{true} беше измерена со хелиумска пикнометрија (AccuPyc 1330, Micromeritics).

Микрокомпјутерска томографија (англ. microCT)

Беше изведена морфолошка и структурна карактеризација на примероците со користење компјутерска томографија со висока резолуција (TESCAN UniTOM XL Spectral, TESCAN, Чешка Република).¹³¹ Примероците беа скенирани при напон на цевката од 100 kV и при моќност на цевката од 15 W, со резолуција на пиксел од 3 μm и со време на експозиција од 175 ms. Вкупно беа добиени 2879 проекциски слики преку ротација на примерокот од 360°, со чекор на ротација од 0,125°, со време на скенирање од 40 минути. По реконструкцијата на сликите со софтверот Panthera (TESCAN, Чешка Република), 3D-CT-сликите беа прикажани во волуменски приказ со користење на истиот софтвер.

Скенирачка електронска микроскопија (SEM)

Примероците пред снимањето беа скршени на мали парчиња, прицврстени на алуминиумски држач за примероци за SEM со спроводлива двострана лента и обложени со Au (Quorum Q150R Plus, OK). Понатаму, површините на компактираните ленти беа карактеризирани со користење Hitachi S-4700 FE-SEM (напон на забрзување од 10 kV; емисија 10500 pA; работно растојание од 12 mm; бавна брзина на скенирање; зголемување по потреба; применето беше само приспособување на осветленоста и на контрастот).

Јачина на истегнување (англ. tensile strength – TS)

Јачината на истегнување на лентите беше мерена со користење додаток за свиткување во три точки (TA-TPB), со сечило TA7, на анализатор на текстура Brookfield CT3, со распон на потпора од 20 mm и σ_T беше пресметана со користење на следната формула:

$$\sigma_T = \frac{3FL}{2Wt^2} \quad (2)$$

Во формулата, σ_T е јачината на истегнување, F е силата на кршење, L е распонот на потпората (20 mm), W е ширината на лентата, а t е дебелината на лентата. Димензиите на лентите беа измерени со користење дигитален шублер.

2.2.1.5. Карактеризација на гранулатите

Големина на честичките и нивна распределба според големината (англ. particle size distribution – PSD)

Големината на честичките и распределбата на честичките според големина (PSD) на мелените гранули беа измерени со ласерска дифракција со користење Mastersizer 2000, опремен со единица за дисперзија на сув прашок Scirocco 2000 (Malvern Instruments, Вустершир, ОК). Примероците беа дисперзирани при воздушен притисок од 2,0 bar, со брзина на полнење приспособена за да се постигне намалување од 5 – 15 %. Секој примерок беше измерен трипати. Софтверот на инструментот автоматски ги даваше вредностите d0.1, d0.5 и d0.9, „фините честички“ беа дефинирани *a priori* како волуменски процент на честички $\leq 80 \mu\text{m}$. SPAN-вредноста беше пресметана како $(d90 - d10)/d50$.

Натапкана густина, насипна густина, проточност, морфологија на гранули

Беше користен Erweka GTB за испитување на протокот на гранулати и на прашоци (Erweka GmbH, Хаузенштам, Германија) и за да се одреди аголот на протекување, додека Erweka SVM, опремен со стаклени цилиндри од 100 mL, беше употребен за мерење на насипната (англ. in bulk) густина и на густината по тапкање, во согласност со Европската фармакопеја (Ph. Eur. 2.9.36 и 2.9.34, соодветно).

Понатаму, беше користен оптички микроскоп (Stemi 305; Zeiss, Германија; софтвер Zeiss Zen 3.8) за сликање на гранулите. Фракцијата под $80 \mu\text{m}$ беше просеана пред сликањето.

2.2.1.6. Карактеризација на таблетите

Цврстина на таблетите

Силата на кршење на таблетите беше мерена со Erweka TBH 425 (Erweka GmbH).

Одредување на содржината и на униформноста на дозираниите единици

Одредувањето на содржината беше изведено според монографијата на Фармакопејата на САД за таблети со продолжено ослободување со метформин хидрохлорид, која користи RP-HPLC-метод со јонски пар на колона L1 (C18) (L1, 3,9 mm \times 30 cm, 10 μm). Мобилна фаза: ацетонитрил: пуфер (1 : 9), каде што пуферот содржеше 0,5 g/L натриум 1-хептансулфонат и 0,5 g/L NaCl, приспособен на pH 3,85 со 0,06 M фосфорна киселина; HPLC-систем Waters Alliance (Waters Corporation, Милфорд, МА, САД) опремен со UV-детектор поставен на 218 nm; 1,0 mL/min; 30 °C. Униформноста на дозираниите единици беше одредена во согласност со Ph. Eur. 2.9.40.

Брзина на ослободување, дисолуција

Испитувањето на дисолуцијата беше изведено со користење на методот со лопатки при 100 rpm во 1000 mL фосфатен пуферски раствор со pH 6,8, одржуван на $37 \pm 0,5$ °C. Примероците беа земани во однапред одредени интервали, со користење уред за автоматско земање примероци (Sotax ATS Xtend™ Double Offline), во период до 14 часа за евалуација на профилот на ослободување и беа анализирани со спектрофотометрија

UV-Vis ($\lambda = 232 \text{ nm}$, Lambda 35; PerkinElmer, Волтам, МА, САД) по соодветна филтрација и разредување. Профилите на дисолуција беа изразени како процент на ослободен лек во однос на времето. Ослободувањето на лекот беше опишано со моделот на Корсмајер-Пепас¹³²:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (3)$$

При што, k е кинетичката константа, а n е експонентот на ослободување (Фикова дифузија ако $n \leq 0,45$, аномален транспорт ако $0,45 < n < 0,89$, случај II транспорт ако $n = 0,89$ и суперслучај II транспорт ако $n > 0,89$).

Степен на згуснување (англ. degree of densification – DoD) и цврста фракција (англ. solid fraction – SF)

DoD беше пресметан според Клајнебуде и Фрајтаг¹³³ како однос на привидната густина на таблетата и натапканата густина на материјалот за таблетирање. Масата на таблетата (m_{tablet}) беше одредена со користење аналитичка вага (Sartorius Secura 124). Димензиите на таблетите беа измерени со дигитален микрометар. Привидната густина на таблетата потоа беше добиена од соодносот на масата на таблетата и нејзиниот волумен. Цврстата фракција на таблетите беше пресметана како:

$$SF_{\text{tablet}} = \frac{\rho_{\text{apparent}}}{\rho_{\text{true}}} \quad (4)$$

При што, ρ_{apparent} е привидната густина на таблетата, ρ_{true} е вистинската густина, одредена со користење хелиумска пикнометрија (AccuPyc 1330, Micromeritics).

Брзина и кинетика на бабрење на таблетите

Со цел да се потврди отсуството на макроскопска ерозија за време на набабрувањето, таблетите беа оптички следени во согласност со методологијата опишана од Берарди и соработниците¹³⁴. Беше снимена сува таблета при $t = 0$ од горна перспектива со користење USB-микроскоп со фиксна висина над бела заднинска светлина LED, по што беше додаден 300 mL фосфатен пуфер со pH 6,8 (медиум за набабрување) и сликите беа снимани на секои 10 минути во тек на 6 часа ($n = 3$).

Брзината и кинетиката на апсорпцијата на вода беше одредена гравиметриски со примена на моделот на Верњо^{135,136} (равенка 5), врз основа на резултатите од промената на масата при бабрење во текот на времето во фосфатен пуфер со pH 6,8 на температура од 37 °C. Експериментот на бабрење беше изведен според Соуса и соработниците.¹³⁷ Моделот според Верњо може да се претстави со следната равенка:

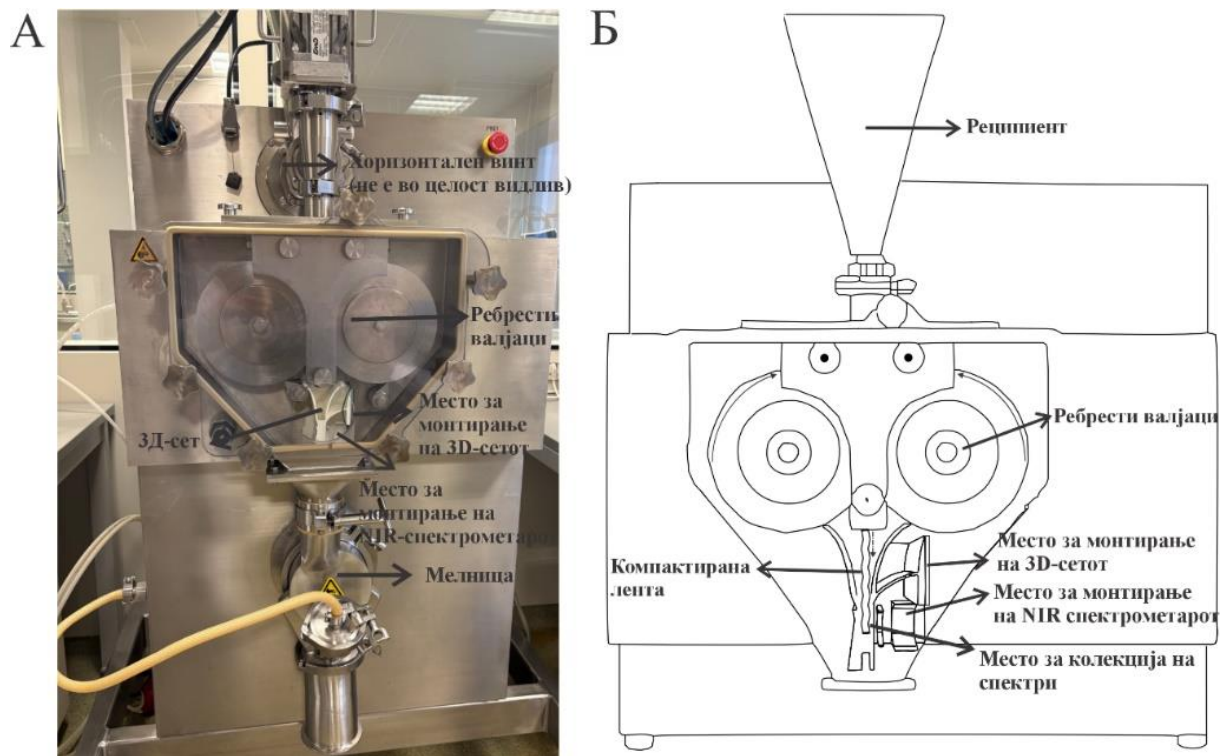
$$M = k_w t^n \quad (5)$$

При што, M е апсорпцијата на течност во време t , k_w е константа на бабрење, а n го означува механизмот на бабрење: $n < 0,5$ – дифузиски контролиран, $n = 1$ – преземање со константна брзина, $0,45 < n < 1$ – аномален механизам.

2.2.1.7. NIR-спектроскопија и анализа на податоци

NIR-спектрите беа снимени со примена на microNIR 1700 ES (Viavi Solutions Inc.; време на интеграција 10 ms; просек од 20 скенирања; номинален опсег 908 – 1676 nm;

резолюција 6 nm) покрај и во производствената линија (англ. at-line и in-line). Сите спектри беа собрани со користење на софтверот за спектрометар microNIR Pro верзија 2.1 (Viavi Solutions Inc.). Референтното мерење (бела/црна референција) беше изведено 15 минути по првичното вклучување на ламбите и на секои 30 минути потоа. Спектрите покрај производствената линија (англ. at-line) беа снимени на фиксно растојание од 3 mm преку сафирно прозорче додека лентата се движеше со $\sim 3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$, што одговара на условот на најниска брзина на валјациите, за да се добие просторен просек и да се намали влијанието на варијациите во растојанието до површината на сондата, предизвикани од ребрата на компактираната лента, како и на хетерогеноста при земањето примероци. За аксијално избраздени („ребрести“) валјаци, динамичката аквизиција, како што е опишана од Кует и соработниците¹⁰⁶, ги ублажува флукуациите во ефективната површина на земањето примероци и во должината на оптичкиот пат. Лентите од процесот на компакција со валјаци бараа 3D-испечатен контролен комплет во форма на инка (PLA-пластика; слика 1) за да се стабилизира и насочи нивното движење кон NIR-сондата во производствената линија (англ. in-line). беше користен Eigenvector Solo за истражувачка PCA-анализа и за развој на мултиваријантни калибрациски модели со користење OPLS-регресија и трансфер на калибрација. Сите модели беа изградени со користење спектри од 932 nm до 1676 nm.



Слика 1: Поставување MicroNIR-сонда и 3D-испечатен насочувач за претставување на компактираниот материјал со ребрести валјаци за снимање во производствената линија (англ. in-line) (слика А и илустрација Б)

2.3. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

2.3.1. Дизајн на експерименти

При компактирање со валјациите, силата во зоната на компакцијата (специфична сила на компакција) доведува до приближување на честичките и овозможува ефикасно прераспородување, фрагментација и деформација, при што се добива компактирана лента со одредена порозност. Во валјаци за компактирање без можност за поставување фиксен простор помеѓу валјациите, притисокот се одржува константен, просторот помеѓу валјациите се контролира преку регулатор, додека винтовите (хоризонтален доведен винт – HFS; вертикален винт за преткомпресија – VPS) и валјациите работат со зададените брзини.¹¹⁵ За да се одржи континуиран и стабилен проток/довод на материјал, неопходно е усогласување на брзината на валјациите со брзината на доводните винтови (довод на материјал, хранење), со цел да се избегне прекумерно или недоволно внесување прашок и да се обезбеди оптимално време на задржување на материјалот во зоната на компакција (англ. dwell time). Сложената интеракција на процесните параметри ја нагласува потребата од структуриран пристап заснован на DoE за контрола и за оптимизација на својствата на компактираните ленти, како и за постигнување на посакуваните карактеристики на таблетите како краен производ.

Интеракцијата на процесните параметри е особено критична кај смеси со висока содржина на лек, како на пример, мешавини на метформин хидрохлорид (кршлив/фрагментарен од аспект на компакција; доминира фрагментација при деформација, конзистентно со висок Хекелов граничен притисок (англ. yield pressure)) и НРМС (која претежно се деформира пластично). За да се одржи способноста за повторна компресија, да се избегне прекумерна фрагментација и да се зачува способноста за таблетирање, во процесот на сува гранулација со компактирање со валјаци треба да се постигне соодветна порозност на компактираните ленти и да се произведат гранули со тесна распределба на честичките според големина (PSD) и со соодветен/контролиран удел на фина фракција.^{108,114,119,120,138,139}

Применетиот D-оптимален дизајн во оваа студија овозможи систематска евалуација на критичните процесни променливи и на нивните интеракции, детекција на варијабилноста за време на процесот и обезбеди разбирање на ефектот на факторите на процесот и на формулацијата врз згуснувањата и врз квалитетите на компактираните ленти. Во рангот на процесните параметри, којшто беше истражен, зголемениот притисок помеѓу валјациите резултираше со конзистентно намалување на порозноста/зголемување на згуснувањата, особено кога притисокот беше синхронизиран со оптимална HFS (умерено негативно влијание) и RS (умерено позитивно влијание), со што беше обезбедена рамнотежа помеѓу оптималното хранење, времето на задржување на прашокот во зоната на компакција и силата на компресија.

Порозноста којашто ја користиме како индикатор за квалитет на компактираните ленти се движеше во рангот помеѓу 9,65 – 18,73 %, при што регресиониот модел се карактеризираше со $R^2 = 0,937$; $R^2 \text{ Adj.} = 0,932$; $Q2 = 0,922$; валидност = 0,941 и репродукција = 0,926. Компактираните ленти со најниска порозност беа добиени при хидрауличен притисок помеѓу валјациите од 9,0 МПа (18,9 kN/cm) и при односот брзина на винтот за хранење/брзина на валјациите од 10/3 (10 грм – брзина на доведен винт; 3 грм – брзина на валјаци), додека компактираните ленти со највисока порозност беа

произведени со хидрауличен притисок од 2,5 МПа (5,2 kN/cm) и ист однос доведен винт/брзина на валјаци.

RP покажа позитивен ефект врз TS, при што ефектот беше најизразен при ниска RS и при повисока HFS (слика 2а). HFS покажа умерен позитивен ефект врз TS, што е во согласност со подобреното хранење со материјалот. Овие резултати се во согласност со претходните публикувани истражувања за компактирање со валјаци.^{115,140} Наспроти HFS, зголемувањето на RS имаше негативен ефект врз TS (слика 2а).^{115,140-142}

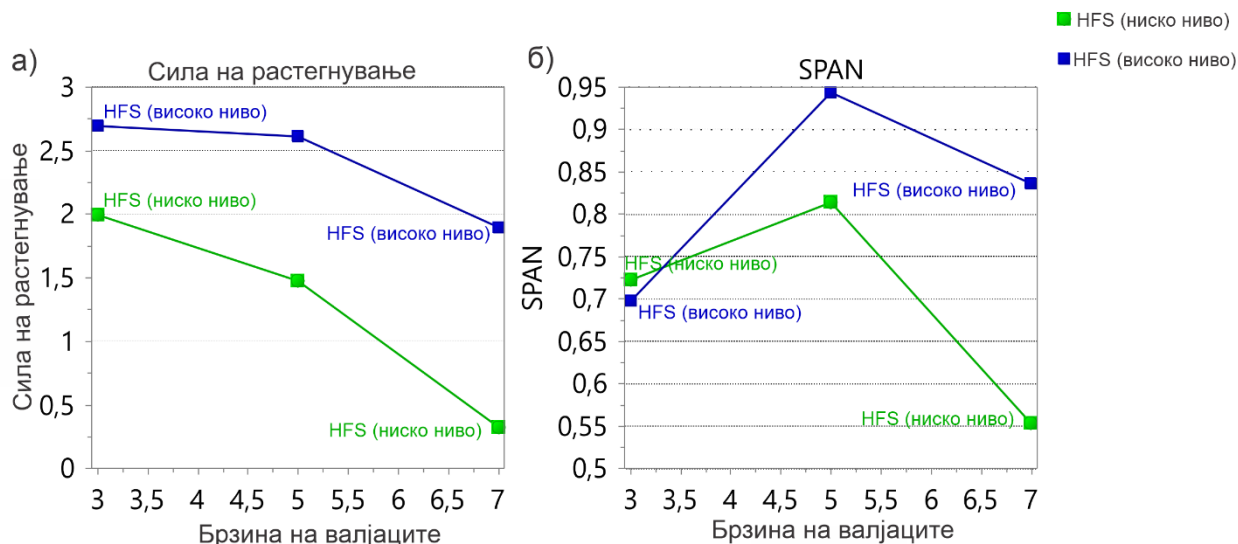
DoE-анализата укажува дека примената на притисок помеѓу валјаците во ранг 4,0 – 5,5 МПа (специфична сила на компактирање (англ. specific compaction force) – SCF: 8,40 – 11,55 kN/cm), во комбинација со умерена до висока брзина на доводниот винт и со пониска брзина на валјаците, може да помогне во намалување на уделот на ситната фракција и во стеснувањето на распределбата на честичките според големината (PSD), како и во добивање поголеми гранули (повисок d50; слика 2б; интеракција: брзина на валјаци x брзина на доведен винт врз SPAN).

При примена на многу ниски притисоци помеѓу валјаците добиени се гранули коишто немаат доволен механички интегритет поради тоа што се склони кон кршење и кон потенцијална дезинтеграција во примарни честички за време на понатамошното ракување и компресија (слика 5, висока порозност). При примена на премногу големи притисоци помеѓу валјаците се добиваат гранули со висока густина од компактираните ленти со мала порозност. Сепак, прекумерно компактираните ленти имаат тенденција да се кршат и да покажуваат слаб квалитет на гранулатите, што потенцијално доведува до поширока распределба на големината на гранулитите, во согласност со наодите од литературата.¹⁴³⁻¹⁴⁵

Дополнително, нашите резултати покажуваат дека повисоките притисоци на валјаците имаат тенденција да ги зголемат формацијата на фини честички преку неуниформна компресија и протекувањето на материјалот покрај валјаците. Всушност, ефектот на RP врз процентот на фините честички е силно модулиран од балансот HFS/RS (однос винт–брзина на валјаците), при што ниските односи резултираат со повисок процент на фини честички.

Дијаметрите на честичките измерени со ласерска дифракција се движеа од 7,50 до 28,36 μm за d10, од 71,48 до 383,21 μm за d50 и од 396,62 μm до 1438,58 μm за d90. Регресиските модели за d10, d50, d90 и % на фини честички дадоа R² вредности од 0,881, 0,933, 0,843 и од 0,899, соодветно, како и Q² вредности од 0,858, 0,902, 0,779 и од 0,840, соодветно. SPAN (R² = 0,900; Q² = 0,832) беше моделиран како посебен одговор и е прикажан како функција од варијациите на HFS и на RS при среден притисок, при што се опфатени ефектите на хетерогеното или на нецелосното згуснување коешто се случува при повисоки брзини на валјаците, при што доаѓа и до зголемување на SPAN (слика 2б).

Вредностите од произведените серии во рамките на дизајнот, како и коефициентите на моделите, се прикажани во табела 2, слика 3.



Слика 2: Интеракција на брзината на валјациите x брзината на доводниот винт и ефект врз TS и врз SPAN

2а) При високи брзини на доводниот винт, брзината на валјациите има само умерено влијание врз TS. При ниска брзина на доводниот винт, недоволниот довод станува ограничувачки фактор, па намалувањето на TS предизвикано од брзината на валјациите е поизразено.

2б) При ниска брзина на валјациите, SPAN не е под влијание на брзината на доводниот винт бидејќи **долгото време на задржување на прашокот во преткомпакциската зона** овозможува релативно рамномерна компакција. Зголемување на брзината на доводниот винт го зголемува SPAN поради хетерогената компакција и поради краткото време на задржување во преткомпакциската зона. При висока брзина на доводниот винт, SPAN останува покачен со порастот на брзината на доводниот винт, додека при ниска брзина на доводниот винт тој нагло опаѓа со зголемување на брзината на валјациите, поради недоволен довод во преткомпакциската зона при низок однос на брзината на доводниот винт со валјациите, што води до слаби, високопорозни компактирани ленти кои при мелење резултираат со производство на униформно мали и фрагилни честички.

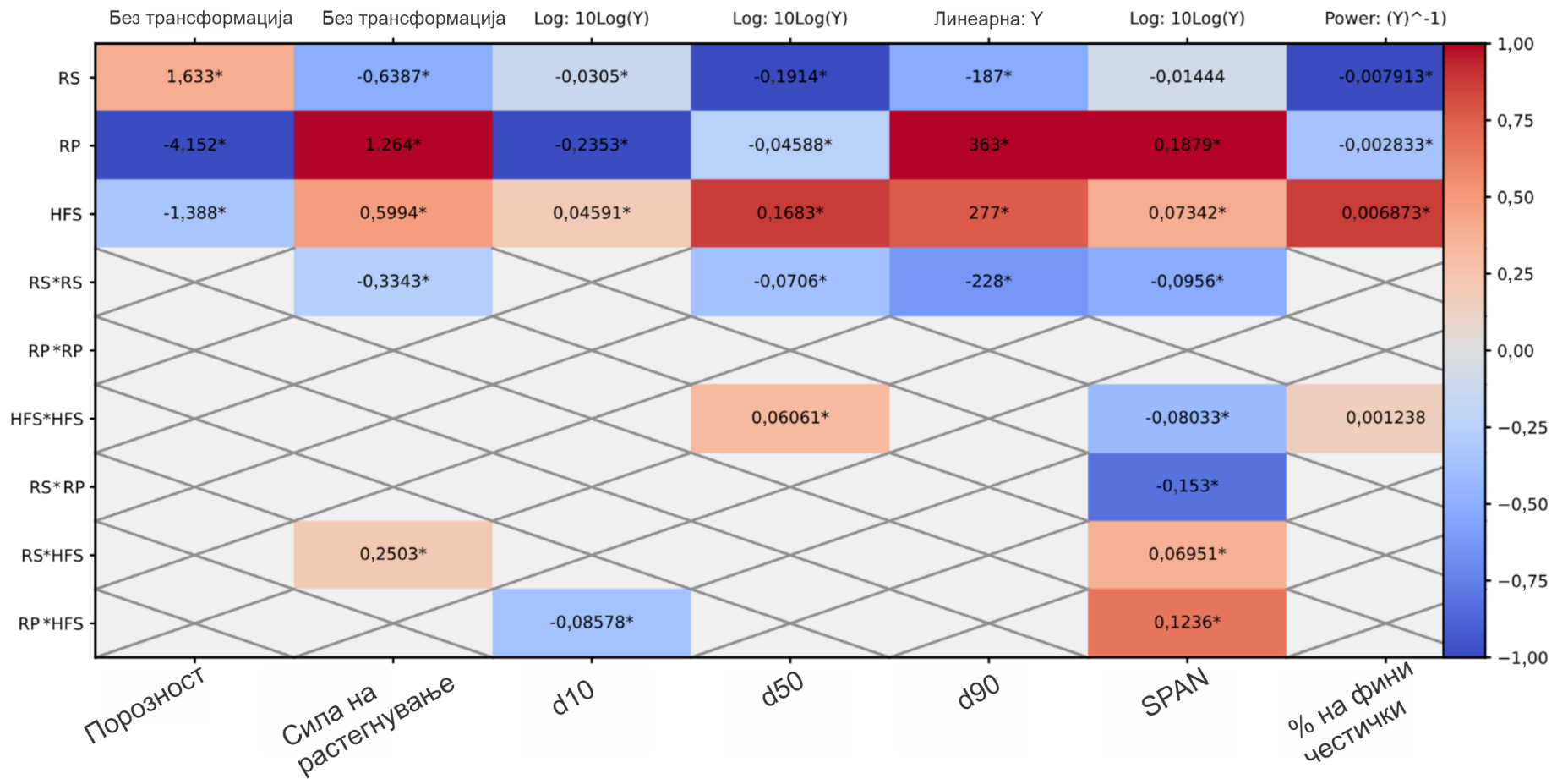
2.3.2. Микрокомпјутерска томографија и скенирачка електронска микроскопија

Микрокомпјутерската анализа, којашто беше применета за испитување на порозноста и за мапирање на нејзината просторна распределба, ги потврди наодите од DoE и обезбеди механистички увид во забележаните ефекти. Волуметриските мапи на порозноста и профилите по редови открија просторна хетерогеност на порозноста по должината на компактираната лента при субоптимални односи на брзините на винтот со валјациите. Овие услови најверојатно водат до недовољно полнење на зоната на компакција и до формирање слоеви со висока порозност. Во спротивно, при зададен притисок помеѓу валјациите за компакција, одржувањето доволно висока брзина на доводниот винт доведува до попросторно униформни распределби на порозноста со намалена хетерогеност. Регионите со повисока порозност по должината на компактираната лента можат да делуваат како преференцијални рамнини на кршење, коишто можат непропорционално да влијаат на TS. Нехомогеноста влијае на механичкиот интегритет на компактираните ленти и на нивното однесување при понатамошните процеси на обработка, што може да резултира со повисок процент на фини честички по мелењето.^{105,146}

Табела 2: DoE-матрица и измерени одговори за секоја серија подготвена во рамките на дизајнот на експерименти

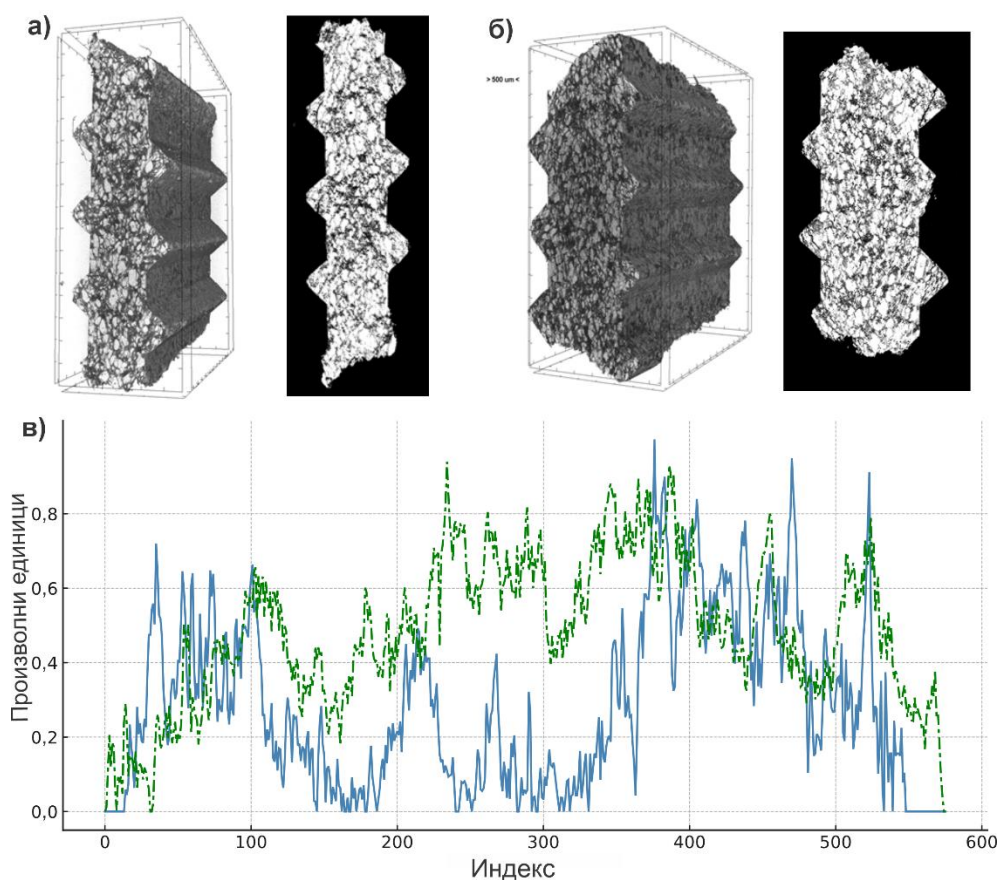
RS (rpm)	RP (bar)	HFS (rpm)	Порозност (%)	TS (просечна \pm SD)	d10 ($\mu\text{m} \pm$ SD)	d50 ($\mu\text{m} \pm$ SD)	d90 ($\mu\text{m} \pm$ SD)	SPAN \pm SD	Фини честички (% \pm SD)
5	65	15	14,004 \pm 0,487	2,229 \pm 0,215	12,558 \pm 1,819	136,778 \pm 10,252	1191,087 \pm 84,495	8,667 \pm 0,948	31,749 \pm 1,627
7	65	20	13,972 \pm 0,854	2,088 \pm 0,078	12,795 \pm 0,393	132,348 \pm 14,230	1052,480 \pm 92,244	7,921 \pm 0,730	31,619 \pm 2,973
3	45	20	13,691 \pm 0,723	2,129 \pm 0,061	21,940 \pm 2,382	383,210 \pm 57,113	1203,913 \pm 236,202	3,084 \pm 0,620	20,731 \pm 1,460
5	40	20	15,822 \pm 0,850	1,882 \pm 0,102	23,261 \pm 1,319	241,382 \pm 16,954	1111,340 \pm 187,769	4,511 \pm 1,028	25,298 \pm 0,453
3	90	10	9,650 \pm 1,235	3,171 \pm 0,092	7,500 \pm 1,205	126,293 \pm 12,060	1130,354 \pm 107,988	8,929 \pm 1,118	32,227 \pm 1,747
3	65	15	11,875 \pm 0,634	2,425 \pm 0,111	14,124 \pm 1,441	207,113 \pm 19,026	1438,580 \pm 36,931	6,878 \pm 0,840	28,671 \pm 0,884
3	25	15	17,510 \pm 0,219	0,927 \pm 0,084	28,360 \pm 0,408	206,939 \pm 10,344	672,033 \pm 16,882	3,132 \pm 0,130	23,525 \pm 0,669
3	45	10	16,105 \pm 0,199	1,462 \pm 0,114	14,507 \pm 1,247	160,635 \pm 10,935	660,593 \pm 80,053	4,092 \pm 0,223	29,143 \pm 2,129
7	30	20	18,730 \pm 0,672	0,780 \pm 0,187	27,496 \pm 2,232	120,152 \pm 17,302	656,386 \pm 123,417	5,234 \pm 1,795	30,098 \pm 1,865
7	65	15	16,317 \pm 0,500	1,319 \pm 0,026	10,497 \pm 1,111	71,480 \pm 14,615	396,620 \pm 57,173	5,402 \pm 0,478	51,500 \pm 4,173
3	65	10	13,481 \pm 0,150	2,211 \pm 0,236	13,905 \pm 0,213	129,363 \pm 13,934	782,430 \pm 65,434	5,941 \pm 1,002	33,137 \pm 2,029
5	45	10	17,825 \pm 0,655	0,678 \pm 0,279	15,936 \pm 2,822	125,849 \pm 4,443	748,854 \pm 63,504	5,824 \pm 0,668	32,388 \pm 1,388
5	45	15	16,968 \pm 0,500	1,783 \pm 0,102	16,871 \pm 1,466	138,294 \pm 9,050	991,919 \pm 81,884	7,051 \pm 0,123	31,607 \pm 1,548
5	40	15	17,256 \pm 0,286	1,231 \pm 0,090	19,189 \pm 1,395	142,102 \pm 4,645	953,884 \pm 36,427	6,578 \pm 0,065	30,027 \pm 0,986

Матрица на коефициенти
(броеви = коефициенти; * = интервалот на доверливост не вклучува 0)



Слика 3: Регресиски коефициенти на DoE за одговорите на компактираните ленти и на гранулите

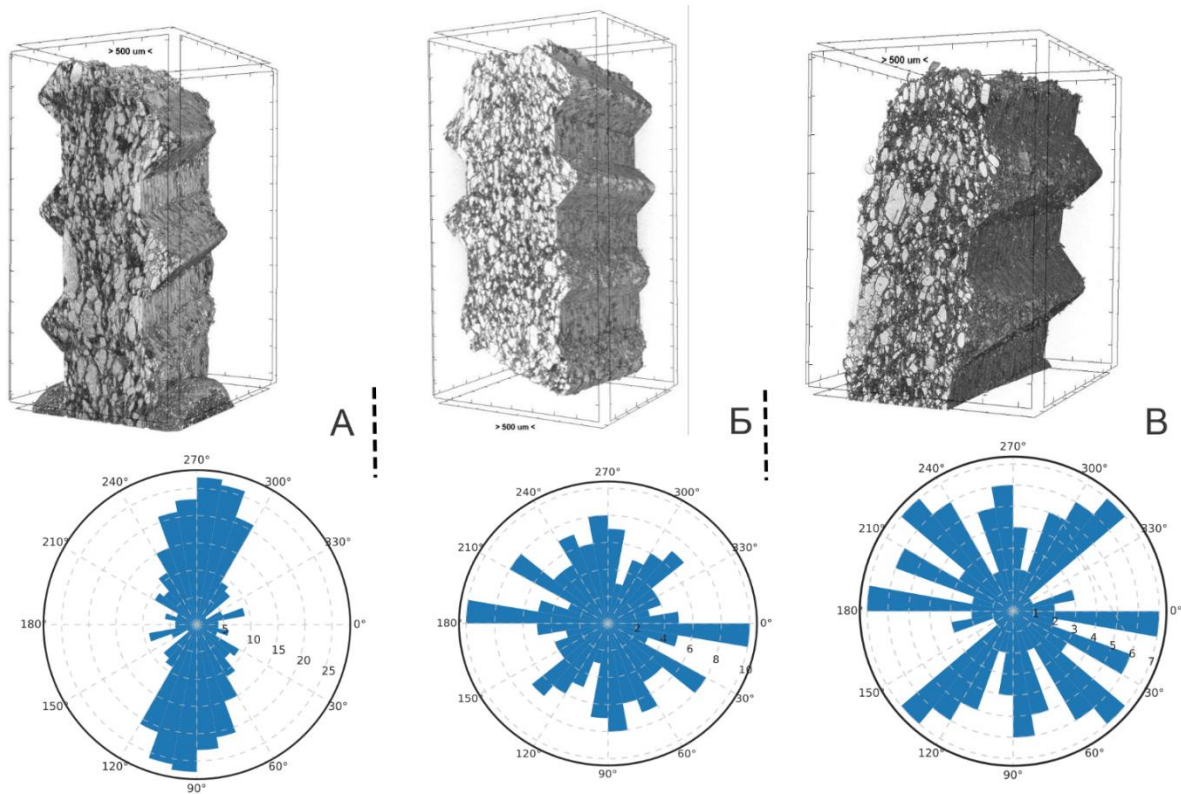
Како илустративна споредба, YZ-пресеците на микрокомпјутерската томографија и соодветните профили на порозност (слика 4) покажуваат дека компактираната лента произведена при $RS = 5 \text{ грм}$, $RP = 6,5 \text{ МПа}$ и при $HFS = 10 \text{ грм}$ покажува поизразени локализирани флукутации на порозноста по редови низ должината на лентата (% на фини честички 40,591), додека компактираната лента произведен при $RS = 3 \text{ грм}$, $RP = 4,5 \text{ МПа}$ и при $HFS = 10 \text{ грм}$ прикажува релативно поуниформен профил (% на фини честички 29,143). Со понатамошно зголемување на брзината на валјациите, на пр., $RS = 7 \text{ грм}$, $RP = 6,5 \text{ МПа}$ и $HFS = 15 \text{ грм}$, фракцијата на фини честички е уште поголема (% на фини честички 51,500).



Слика 4: А) Микрокомпјутерска томографска карактеризација на просторната хетерогеност на порозноста кај компактирани ленти добиени со компактирање со валјаци: а) Репрезентативни микрокомпјутерски томографски YZ-пресеци на компактирани ленти произведени при (А) $RS = 5 \text{ грм}$, $RP = 6,5 \text{ МПа}$, $HFS = 10 \text{ грм}$ и при (В) $RS = 3 \text{ грм}$, $RP = 4,5 \text{ МПа}$, $HFS = 10 \text{ грм}$. в) Профили на порозност долж компактираната лента за $RS = 5 \text{ грм}$, $RP = 6,5 \text{ МПа}$, $HFS = 10 \text{ грм}$ (полна сина линија) и за $RS = 3 \text{ грм}$, $RP = 4,5 \text{ МПа}$, $HFS = 10 \text{ грм}$ (испрекината зелена линија). Профилите се нормализирани во произволни единици за визуелна споредба.

Беа применети микрокомпјутерска томографија (англ. MicroCT) и скенирачка електронска микроскопија (SEM) за карактеризација на структурата на порите во режим на соодветен довод на материјал за компактирање и при менување на хидрауличниот притисок. MicroCT покажува дека компактираните ленти со висока порозност се карактеризираат со споени отворени пори во форма на канали кои се протегаат низ дебелината на компактираната

лента, создавајќи сунѓереста мрежа (слика 5, В, висока ϵ). Спротивно, MicroCT покажува дека компактираните ленти со ниска порозност имаат слабо распространета лентовидна мрежа на пори со ограничена конективност (слика 5, А, ниска ϵ).

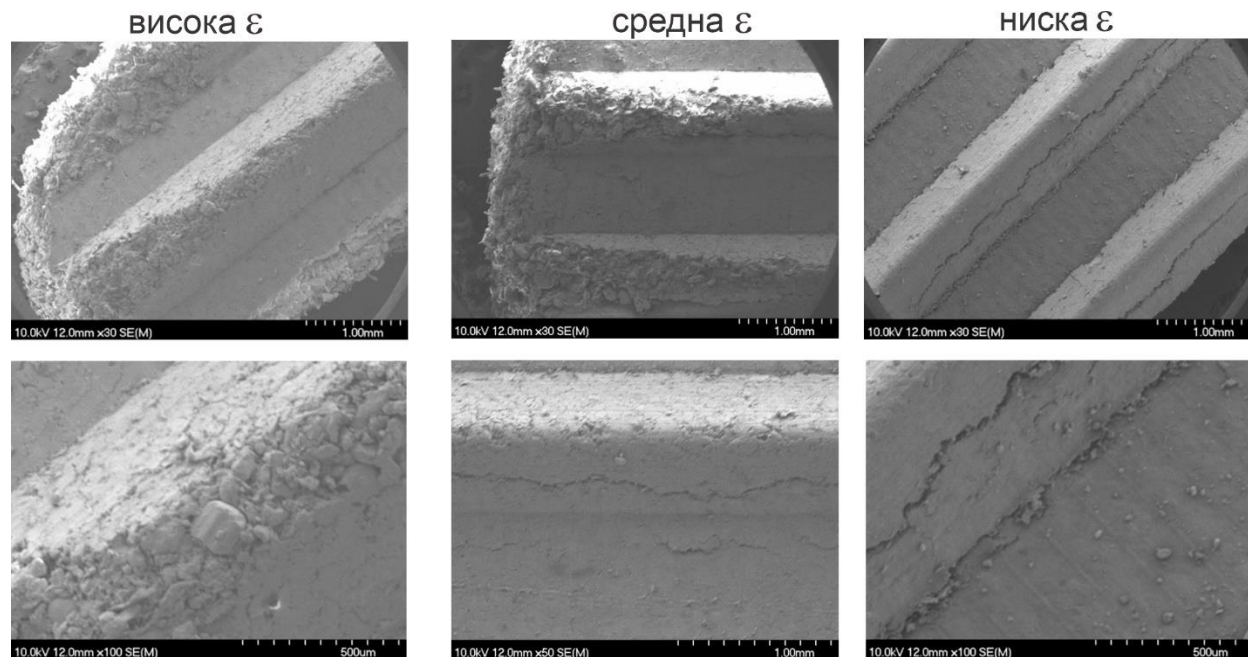


Слика 5: Микрокомпјутерски томографски (англ. microCT) пресеци (А – В; горен ред) и соодветни дијаграми во форма на „роза“ за претставување на ориентацијата на порите (пресликани околу хоризонталната оска за подобрена визуализација) во рамнината YZ (А – В ; долен ред) за компактирани ленти произведени при $RS = 3$ грм и при $HFS = 10$ грм, при притисоци на валјаците од 9,0 МПа (А, ниска ϵ), 4,5 МПа (Б, средна ϵ) и од 2,5 МПа (В, висока ϵ).

Анализата на ориентацијата на порите во рамнината YZ (слика 5) укажува на менување на насоката на порите во зависност од притисокот. При $RP = 9,0$ МПа микроструктурата е густа, а мрежата на порите е многу дисконтинуирана со изразена преференцијална ориентација на порите долж оската на компакција. При $RP = 4,5$ МПа содржината на порите се зголемува и се забележуваат дискретни региони со поголема порозност и со послаба вертикална преференција, со локализираны отстапувања во насоченоста. При $RP = 2,5$ МПа мрежата на порите добива висок степен на поврзаност, со континуирани канали кои се протегаат низ дебелината на лентата и со повеќекратни пикови на ориентација, што е во согласност со разликите во ориентацијата низ попречниот пресек.

SEM обезбедува комплементарни докази за структурата на компактираната лента: на површината со висока порозност доминираат слабо консолидирани агломерати од примарни честички со ограничена деформација, што укажува дека прераспоредувањето на честичките останува важен механизам на компакција (слика 6, висока ϵ). Од друга страна,

microCT покажува дека компактираните ленти со ниска порозност се карактеризираат со тенка, лентовидна мрежа на пори со ограничена поврзаност (слика 6, ниска ϵ). Површините на компактираните ленти со пониска порозност, визуализирани со SEM, се мазни и кохезивни, со отсуство на површински пори.



Слика 6: Морфологија на површината на компактираните ленти со различни притисоци и со различна порозност

Висока ϵ : Површина во којашто дел од честичките наликуваат на слабо консолидирани агрегати.

Средна ϵ : Кластери од врзани и фрагментирани честички, со делумно препознатливи граници помеѓу честичките, но со намалена топографска варијација.

Ниска ϵ : Мазни, континуирани површини со минимална површинска порозност (визуализирани пори коишто излегуваат кон површината).

*Високата, средната и ниската ϵ одговараат на компактираните ленти произведени при RS од 3 грм, HFS од 10 грм и RP од 2,5; 4,5 и од 9,0 МПа, соодветно.

При фиксни услови на мелење, микроструктурата на компактираната лента се пренесува преку пакувањето на гранулите во цврстата фракција на таблетата и во архитектурата на порите, коишто влијаат врз критичните атрибути на таблетата, меѓу кои формирањето гел-слој, кинетиката на хидратација и ослободувањето на лекот.

Компактираните ленти со висока порозност ($\epsilon = 18,50 \%$; $TS = 0,96 \text{ МПа}$) дадоа кршливи гранули коишто прекумерно се распаѓаат до примарни честички при ракување со нив и при таблетирање (слика 7, висока ϵ). Добиените таблети се карактеризираат со $DoD = 2,19$ и со SF на таблета = $0,920$. Наспроти тоа, компактирањето при висок притисок дава густе и аглести гранули (слика 7, ниска ϵ), коишто покажуваат ограничено дополнително згуснување при таблетирање и $DoD = 1,89$ со висока цврста фракција на таблета (SF на таблета = $0,945$), примарно поради многу густите гранули. Гранулите добиени од компактираните ленти со средна порозност ($\epsilon = 15,78 \%$; $TS = 1,591 \text{ МПа}$) покажаа потесна

PSD (понижок SPAN и D90, повисок D50) и заоблена морфологија на гранулите (слика 7, средна ϵ), додека таблетите произведени од овие гранули покажаа умерен DoD = 2,04 и SFна таблета = 0,936. Сите таблети беа таблетирани до целната цврстина.

Во согласност со структурните разлики, кај таблетите произведени од компактирани ленти со висока порозност диминираше ослободување со дифузија ($K_{kr} = 33,02 \text{ h}^{-n}$; $n = 0,3960$) и брза хидратација/набаврување ($K_w = 21,5 \% \cdot \text{h}^{-1}$; $n = 0,5719$). Од друга страна, таблетите произведени од компактирани ленти со најниска порозност се хидрираа најбавно ($K_w = 15,87 \% \cdot \text{h}^{-1}$; $n = 0,706$) и се карактеризираа со дифузиски контролирано ослободување во раната фаза (Корсмајер-Пепас $K_{kr} = 31,87 \text{ h}^{-n}$; $n = 0,39$), во согласност со покрупните интергрануларни пори и со намалената реална контактна површина коишто ја ограничуваат релаксацијата на матриксот. Средната порозност покажа умерено бабрење ($K_w = 19,45 \% \cdot \text{h}^{-1}$; $n = 0,6322$) и поуниформно бабрење, побавно ослободување, коешто е баланс помеѓу дифузијата и релаксацијата (Корсмајер-Пепас: $K_{kr} = 24,90 \text{ h}^{-n}$; $n = 0,5583$), во согласност со претходните литературни податоци. Покрај овие прикажани примероци, други услови на довод/притисок во дизајнот, исто така, даваат пониски K_{kr} , меѓу нив RS = 3 grm; RP = 4,5 MPa; HFS = 20 grm и RS = 5; RP = 6,5 MPa; HFS = 15 grm, со $K_{kr} = 19 \text{ h}^{-n}$ и со $K_{kr} = 21 \text{ h}^{-n}$, соодветно.



Слика 7: Гранули коишто се произведени од компактирани ленти со висока, средна и со ниска ϵ , визуализирани под оптички микроскоп.

Висока ϵ : елипсоидни, неправилни, кршливи тела со умерено груба површина, кои лесно се кршат и при нежно ракување. Средна ϵ : заоблени гранули со слична големина, со неколку груби рабови и со рамни лица. Ниска ϵ : аглести и неправилни гранули, со рамни плочести форми и со остри рабови.

Бидејќи беше утврдено значајно влијание на процесните параметри и на својствата на компактираните ленти врз раното бабрење и дисолуција, контролата на интермедијарните критични атрибути на квалитет (CQA) на компактираните ленти е клучна за добри карактеристики на таблетите кои се состојат од метформин-HPMC. Нашиот DoE идентификуваше комбинации на фактори коишто обезбедуваат конзистентен квалитет на компактираните ленти и ги разјаснува нивните врски со крајните атрибути на квалитет на таблетите. Бидејќи порозноста на компактираните ленти истовремено ги диктира својствата на гранулите и на понатамошните CQA на таблетите, беше развиена мултиваријантна техника заснована на NIR за предвидување на порозноста на компактираните ленти со цел ефективна контрола на интермедијарните CQA врз карактеристиките на таблетите.

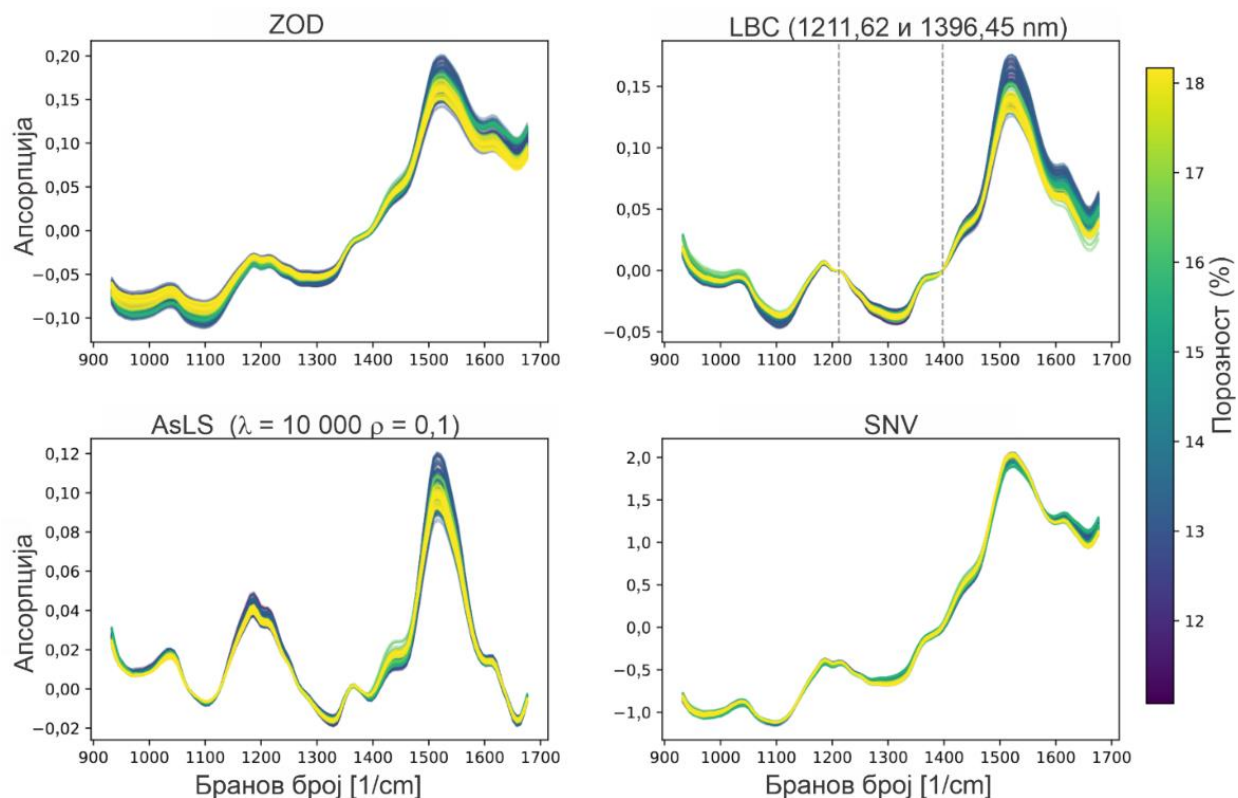
2.3.3. Квалитативна анализа на податоците

Во нашето истражување на NIR-спектрите од компактираните ленти со валјаци со метформин-НРМС коишто беа собрани за следење на порозноста, споредивме четири методи за претпроцесирање: отстранување на трендот од нулти ред (англ. zero-order detrending – ZOD), линеарна корекција на базната линија во две точки (англ. linear baseline correction – LBC), корекција на базната линија со асиметрични најмали квадрати (англ. Asymmetric Least Squares – AsLS) и корекција со помош на стандардна нормална распределба (англ. Standard Normal Variate – SNV), во рамките на анализата на главните компоненти (англ. Principal Component Analysis – PCA) (слика 8). PCA ја употребивме за квалитативно да споредиме како секоја техника ги намалува несаканите артефакти, а притоа ги зачувува клучните потребни спектрални карактеристики. Целевме да оцениме која техника за претпроцесирање најдобро ги изолира информациите поврзани со порозноста и кој метод би бил корисен за понатамошно моделирање. Беа задржани пет главни компоненти (PCs) за прикажување бидејќи опфаќаа приближно 99 % од објаснетата X-варијанса кај сите применети методи на предобработка (табела 3).

Иницијално беше применета PCA на спектрите обработени со отстранување на трендот од нулти ред (англ. zero-order detrending) и центрирани со просечни вредности по колони (англ. mean-centered). Задржани беа пет главни компоненти врз основа на правилото за еиген-вредноста > 2 . Целиот спектрален опсег беше искористен за да се определи насоката на најзначајната спектрална варијанса. Векторите на оптоварување (англ. PCA loadings) може да се интерпретираат како комбинација од физички придонеси и од хемиски карактеристики што произлегуваат од формулацијата и од процесот и потенцијално овозможуваат ефикасно раздвојување на примероците.¹⁴⁷

За иницијално проучување на податоците, PCA беше применета на предобработени ZOD-спектри со користење пет главни компоненти во спектралниот опсег 932 – 1676 nm, при што векторите на оптоварување беа интерпретирани како комбинации од физички (расејување) и од хемиски придонеси од формулацијата и од процесот.¹⁴⁷ ZOD резултираше со оптоварување на PC1 во кое доминираат физички ефекти бидејќи неговата форма покажува и изразен наклон на базната линија и сличност со средниот спектар, што е карактеристично за ефектите на расејување.^{14,148} PC3 покажува изразено позитивно оптоварување околу 1450 nm (прв ОН-наттон) и негативно оптоварување околу 1520 nm (прв наттон на секундарната аминогрупа на метформин), кои претставуваат апсорпциски ленти поврзани со густината на интермолекуларното водородно врзување на меѓучестичните површини и, индиректно, со јачината на истегнувањето (TS) и со порозноста.^{100,149–154} Сите мерења беа изведени под контролирана температура и релативна влажност, а испитувањето на загубата при сушење (LOD) потврди дека не постојат статистички значајни разлики во содржината на влага меѓу сериите. Сепак, регионот на ОН-наттонот околу 1450 nm е инхерентно чувствителен на влага, па затоа не може целосно да се исклучат преостанатите придонеси поврзани со влагата. PC5 прикажува карактеристики во опсегот 950 – 1000 nm и на околу 1200 nm, каде што слаби хемиски специфични апсорпции се натпреваруваат со ефектите на светлосното расејување, коишто произлегуваат од промените во структура на порите и во карактеристиките на површината.^{155,156} Деталните назначувања на спектралните ленти се дадени во табела 3.

Дијаграмот на оцените и на оптоварувањата на главните компоненти коишто покажуваат најјасна визуелна разлика според порозност (PC1, PC3, PC5; визуелно претставување на разликата со бојење на примероците според порозност) се прикажани на слика 9.



Слика 8: Ефект на спектралното претпроцесирање врз NIR-спектрите покрај производствената линија (англ. at-line) на компактираните ленти со метформин-HPMC

Беше применета линеарна корекција на базната линија (LBC) со користење две точки (1211,6 и 1397,5 nm; избрани со визуелна проверка, при што околните точки беа испитувани за да се потврди робусноста на избраните точки за LBC; за време на квантитативното моделирање беше испитуван сет од бранови должини ± 10 nm) во регион со минимална спектрална варијанса (слика 10). PCA на предобработените LBC-спектри покажа дека варијансата поврзана со порозноста е концентрирана во PC1 и во PC4, што укажува на потенцијално зачуван спектрален наклон и на намалени артефакти од базната линија. PC1 објасни 78,9 % од вкупната X-варијанса и наликуваше на наклон и објасни промени на апсорпциските ленти поврзани со порозноста, со изразена позитивна област од околу 1520 nm и со остар премин низ нула. PC4 изолираше посуптилна кривина и локални апсорпциски карактеристики, вклучувајќи го првиот ОН-наттон од околу 1450 nm и СН-наттонот од околу 1200 nm.^{150,157}

Асиметричната корекција на базната линија со најмали квадрати (AsLS)¹⁵⁸ користи параметар на асиметрија (англ. asymmetry parameter) за намалување на уделот на пиковите и параметар на измазнување (англ. smoothness parameter) за наметнување ригидност на базната линија, при што се вклопува „измазнета“ крива на секој спектар со цел отстранување широки поместувања и нелинеарни движења коишто произлегуваат од

морфологијата и од расејувањето.¹⁵⁹ PCA на предобработените AsLS-спектри ($\lambda = 10^4$ и $\rho = 10^{-1}$) резултираше со PC1 којашто ја опфати најголемата резидуална X-варијанса ($R^2X = 0,85$). Истовремено, разликата според порозност се префрли кон PC2 и кон PC3, а оптоварувањата прикажаа апсорпциски карактеристики на околу 1450 и 1520 nm.

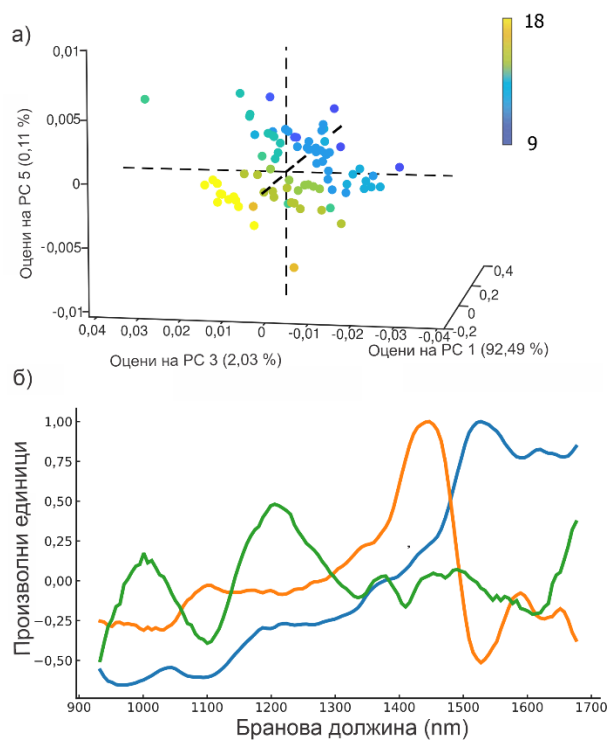
Стандардната нормална распределба (SNV), исто така, беше евалуирана, но резултираше со нешто послаба разлика според порозност. Сигналот на порозноста во нашите податоци, кој по ZOD беше опфатен во PC3 и во PC5, според SNV се префрли во PC2 и во PC4, што доведе до намалена сепарација низ сите главни компоненти и до губење на разликувачката моќ на PC1. Потиснувањето на информацијата поврзана со порозноста се карактеризира и со намален R^2X за PC1 и со послаба сепарација долж таа оиска, додека варијансата поврзана со хемиските сигнали е релативно зголемена. Распределбата на објаснетата варијанса (R^2X) за првите пет главни компоненти при секој метод на предобработка е сумирана во табела 4.

Табела 3: Назначување на обработените пикови

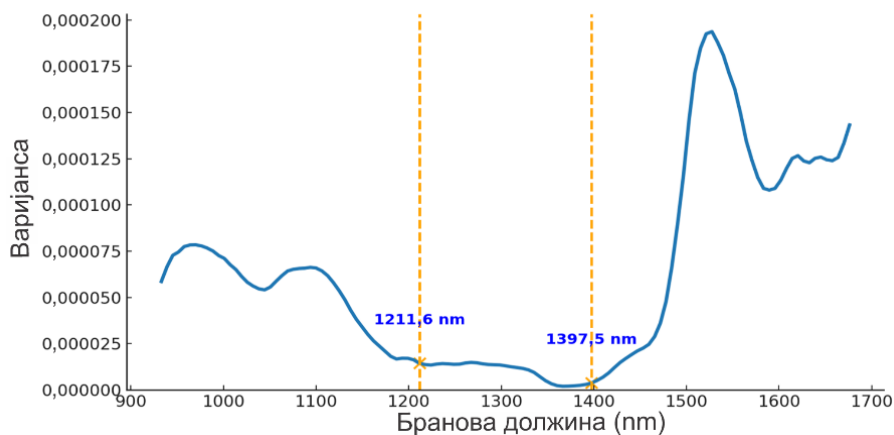
Назначување	Метформин ¹⁵¹	HPMC ¹⁵⁰
Наттонови на режимите на СН-растегнување		1666 nm
Прв наттон на секундарна аминогрупа	1522 nm	
Наттонови/комбинации на ОН-растегнување		1450 nm
Лента, комбинација на СН ₃ -растегнување и деформација	1390 nm	
С-Н-наттон СН ₃ -, СН ₂ -, СН-вibrации		1200 nm
Секундарен наттон на секундарна аминогрупа	1042 nm	

Табела 4: Објаснетата варијанса (R^2X) од првите пет главни компоненти (PCs) добиени со PCA на NIR-спектрите според различни методи на предобработка: линеарна корекција на базната линија (LBC), стандардна нормална распределба (SNV), отстранување на трендот од нулти ред (ZOD) и асиметрични најмали квадрати (AsLS)

PC	LBC	SNV	ZOD	AsLS
PC1	0,78900	0,68000	0,92500	0,85400
PC2	0,12900	0,22600	0,04730	0,09550
PC3	0,06220	0,05920	0,02030	0,02210
PC4	0,01210	0,01350	0,00457	0,01300
PC5	0,00328	0,00885	0,00115	0,00738



Слика 9: Графикон на оцени на векторите на латентните варијабли (а) и на ZOD на претпроцесирианиот сет од податоци близу линијата PC1/PC3/PC5 (б)



Слика 10: Варијанса според брановата должина на калибрациските NIR-спектри со отстрането поместување и со илустрирани точки за LBC (LBC не е применета)

2.3.4. Квантитативно моделирање

Топографските варијации кај брановидните компактирани ленти и локалните варијации на дебелината ја менуваат ефективната должина на оптичката патека и резултираат со мултипликативно/адитивно расејување, што создава дисторзија на нагибот и доведува до

потенцијално нарушување на точноста на предвидувањето на порозноста. OPLS-пристапот, којшто истовремено го користи расејувањето поврзано со геометријата и информативните апсорпциски ленти, наттонови на X–H врските, може подобро да даде објаснување при задржување ниска грешка на предвидување.^{106,160,161}

OPLS-моделите беа изградени со примена на техниките за претпроцесирање (ZOD, LBC, AsLS, SNV), коишто беа претходно претставени во делот за квалитативна анализа, со цел ригорозно да се одреди нивната способност да ги одржат предвидливите карактеристики и робусноста на големи надворешни валидациски сетови и да се овозможи интерпретација на спектралните карактеристики, односно на расејувањето и на наттоновите, коишто се најзначајни за предвидливоста на порозноста кај компактираните ленти со валјаци. За изградба на моделите беа употребени 300 репрезентативни спектри (14 серии).

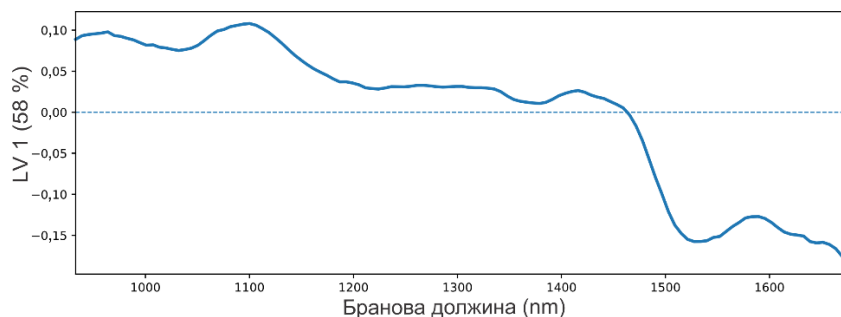
Сите модели беа ограничени на најмногу 7 компоненти со цел да се постигне соодветна рамнотежа помеѓу предвидувачката моќ и робусноста на моделот. Исто така, придобивките за RMSECV (квадратен корен од средната квадратна грешка од вкрстената валидација) беа маргинални за сите модели по вклучување повеќе од 7 латентни варијабли (LVs). Вкрстената валидација беше спроведена со методот на испуштање една група (LOGOCV) (под група се сметаше серија изработена со исти процесни параметри и со иста просечна порозност). Екстерната валидација беше спроведена врз повеќе надворешни серии, коишто вкупно опфатија 2700 спектри со сите нивоа на порозност (9 – 21 %). Оптималниот модел беше избран врз основа на неговите предвидливи карактеристики кога беше испитуван на екстерниот валидациски сет.

Техниката за претпроцесирање ZOD + MC беше прва разгледана. Ова претпроцесирање даде задоволителни карактеристики и за RMSECV и за RMSEP (квадратен корен од средната квадратна грешка од предвидувањето) (табела 5). Приближно 58 % од варијансата во OPLS-моделот беше опфатена со предвидливата компонента (LV1; слика 11). LV1 се карактеризира со изразен надолен тренд, испрекинат со три изразени одлики: позитивни ленти со максимуми на 1200 nm и на 1450 nm и остро негативно отстапување при 1520 nm. Овие карактеристики одговараат со варијациите на базната линија претежно определени од ефектите на расејувањето, модулирани од порозноста, при што истовремено се присутни и јасно изразени хемиски апсорпциски ленти.¹⁶²

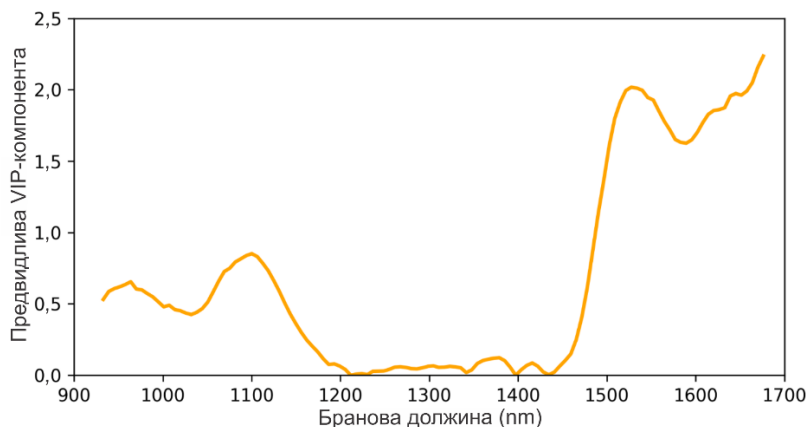
Потврдата за правилен избор на точките, применети за линеарна корекција на базната линија (LBC), беше направена со вклопување права низ двете кандидатски точки на 1211 nm и на 1397 nm. Корелацијата нагиб–порозност беше многу ниска ($r = 0,065$), што укажува дека овој локален регион содржи малку информации релевантни за порозноста. По примена на LBC и по одземањето на линеарната базна линија помеѓу 1211 nm и 1397 nm, глобалната корелација нагиб–порозност (испитано со повлекување линија помеѓу првата и последната точка и со одредување на наклонот) се зголеми од $r = 0,50$ на $r = 0,81$. Ова изразено подобрување обезбедува дополнителна потврда дека 1211 nm и 1397 nm се оптимални бранови должини за корекција на базната линија и може да ги потенцираат информациите релевантни за порозноста.

OPLS-моделот изграден со претпроцесираните LBC-спектри покажа сличен RMSEcv (LOGOcv) и RMSEP како и другите испитани техники (табела 5). Оптоварувањето на предвидливата компонента наликуваше на она кај ZOD (не е прикажано), но R^2X се намали од 58 % на 42 %, додека Q^2 и RMSEP останаа исти, што укажува дека е отстрането неинформативното расејување. Предвидливиот VIP-дијаграм е прикажан на слика 12.

За претпроцесирањето на AsLS, параметрите за претпроцесирање на овој метод беа оптимизирани во опсегот $\lambda = 10^2 - 10^8$ и $\rho = 10^{-3} - 10^{-1}$. Пребарувањето на оптималните параметри (мрежно пребарување) идентификуваше оптимум при $\lambda = 10^4$ со $\rho = 10^{-1}$: оваа крута, благо асиметрично закривена базна линија го задржува сигналот од првиот наттон на NH на 1520 nm. R^2X на предвидливата OPLS-компонента се намали од 58 % во ZOD-спектрите на 45 % во коригираните AsLS-спектри, додека RMSEcv и RMSEP беа ниски слично како претходните методи.¹⁶³ Исто така беше разгледана SNV како метод за претпроцесирање и нејзината робусност беше евалуирана.



Слика 11: LV1 на OPLS-моделот добиена според претпроцесирање со отстранување на трендот од нулти ред



Слика 12: Предвидливите VIP-коэффициенти на калибрацискиот OPLS-модел изграден со трансформирани LBC-спектри

При OPLS-моделирањето на порозноста со интерниот сет од NIR-спектри, SNV, AsLS, ZOD и LBC дадоа споредливи LOGOcv-вредности (табела 5), споредливи по големина R^2X -вредности за LV1 и слични t_1 -сепарации. Меѓутоа, само RMSEP кај SNV значително се зголеми (табела 5) при испитување екстерен сет покрај производствената линија. Порозноста во голема мера се карактеризира во NIR-сигналот како физички, мултипликативен ефект на базната линија/наклонот, предизвикан од пократки оптички

патишта и од посилно дифузно расејување со зголемување на волуменот на порите. Предобработките ориентирани кон базната линија ја зачувуваат оваа нискофреквентна континуирана компонента, што потенцијално му овозможува на моделот поефикасно да ја „прочита“ порозноста. SNV, пак, го стандардизира¹⁶⁴ секој спектар индивидуално со одземање на сопствената средна вредност и со делење со сопствената стандардна девијација, што во нашите податоци потенцијално го пренасочува фокусот на моделот кон послаби физички и хемиски разлики, со што се нарушува предвидливата точност надвор од калибрацискиот сет.¹⁵⁹

Табела 5: Статистичките карактеристики на OPLS-моделите покрај производствената линија развиени со примена на различни техники на претпроцесирање

Претпроцесирање	#LV	RMSEcv (%)	RMSEP (%)	R ² X, LV1	R ²
ZOD	1 + 5 + 0	0,58	0,59	58 %	0,9671
LBC	1 + 6 + 0	0,54	0,54	42 %	0,9694
AsLS	1 + 6 + 0	0,52	0,58	45 %	0,9747
SNV	1 + 6 + 0	0,54	0,81	40 %	0,9790

Моделирањето на порозноста кај ребрести компактирани ленти добиени со компактирање со валјаци со користење NIR-спектроскопија покрај производствената линија беше успешно и може да се оцени како изводливо со испитаните техники за корекција на поместувањето и на базната линија. Моделирањето само на наклонот резултираше со поголема грешка, веројатно поради нецелосно опфаќање на комплексните топографски карактеристики и на артефактите од движењето присутни во податоците добиени покрај производствената линија. Беше постигната подобрена точност со користење OPLS, при што интерпретацијата остана прифатлива и изводлива.

2.3.5. Анализа на комбинирани NIR-спектри покрај производствената линија/во производствената линија со помош на PCA

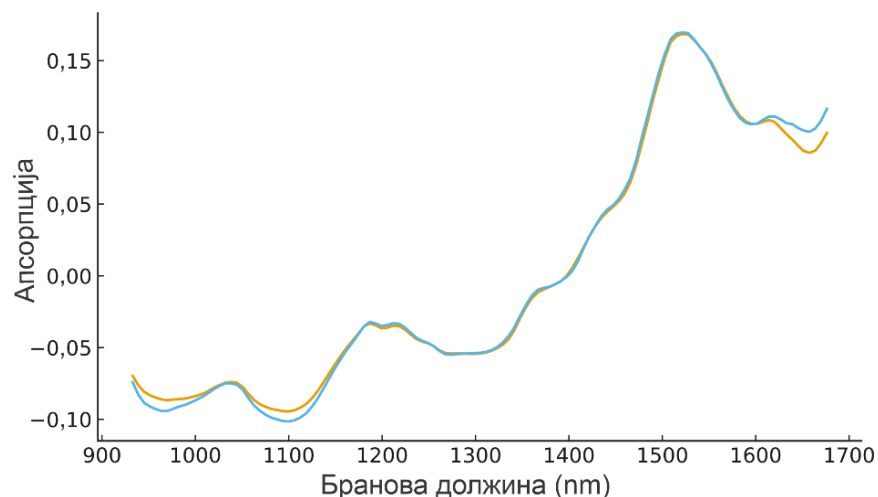
Спектроскопските мерења со модел покрај производствената линија имаат значајни предности во однос на традиционалните методи за мерење порозност во поглед на брзината на мерењата, недеструктивноста и на добивањето податоци за порозност речиси во реално време. Градењето нов модел во производствената линија бара генерирање нов референтен сет од податоци преку деструктивна анализа, процес што троши значајни количини производствен материјал и наложува сеопфатна валидација на новиот модел. Наспроти тоа, трансферот на калибрација (пр., DS, PDS, корекција на наклонот и на поместувањето, OSC) се потпира на веќе постоен, валидиран модел и претставува ефикасен начин за минимизирање на деструктивното земање примероци и ја поедноставува последователната валидација. Овие методи математички ги усогласуваат спектралните дисторзии коишто можат да настанат во производствената линија, вклучително и варијациите во брзината на движењето на компактираните ленти со валјаци и вибрациите при компактирањето со валјаци, овозможувајќи строго валидираниот OPLS-модел покрај производствената линија да се примени директно за прецизно NIR-следење на порозноста во реално време, без целосна рекалибрација.^{165,166}

Директната стандардизација (DS) е техника¹⁶⁷ за трансфер на калибрација којашто применува линеарна трансформација (трансфер-матрица) за да ги усогласи спектрите измерени со различни инструменти или со мерни режими¹⁶⁸. На тој начин се коригираат систематски и комплексни спектрални разлики што не можат целосно да се опфатат со едноставни, униваријантни корекции на базната линија, како поместување и наклон. За разлика од пристапите базирани на ортогонална проекција, DS ги трансформира спектрите наместо да отфрла варијанса, со што, во принцип, подобро се зачувуваат релевантните хемиски и физички информации и се намалува ризикот од губење корисен сигнал. Методот, првично предложен од Ванг и соработниците¹⁶⁷, ја проценува трансформацијата врз основа на парови – спектри „господар/роб“ (обично по претходно центрирање), со цел спектрите од секундарниот систем да станат споредливи со примарниот. На овој начин се подобруваат преносливоста на калибрацискиот модел и неговата применливост врз нови мерења во услови на инструментални и на мерни варијации.¹⁶⁹

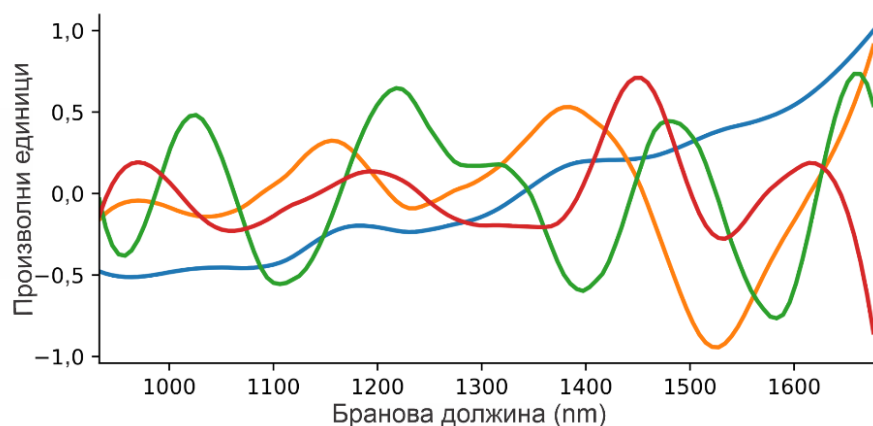
Преклопувањето на просечните спектри за секој режим на мерење (покрај производствената линија наспроти во производствената линија) покажува дека тие се речиси идентични и добро корелираат низ целиот спектрален опсег (слика 13), што укажува на отсуство на очигледни локални, специфични бранови разлики меѓу спектрите собрани при двата режима. Сепак, PCA може да ги раздвои режимите доколку опстојуваат систематски разлики во ефектите на базната линија/оптичката должина на патот (расејување) или во структурата на варијансата–коваријансата, дури и кога средните спектри се преклопуваат.

Спектрите во производствената линија и покрај производствената линија со слични нивоа на порозност беа дополнително испитани со користење предобработка на PCA и на ZOD, при што оптоварувањата беа прикажани според ZOD бидејќи интерпретацијата е едноставна, со оглед на тоа дека е отстрането само поместувањето. Оптоварувањето на PC1 се карактеризира варијации на базната линија/наклонот со ниска фреквенција, што одговара на преостанатите ефекти поврзани со расејувањето низ целиот спектрален опсег (слика 14). Оптоварувањата на PC2, како и на PC3, ги следат главните апсорпциски карактеристики на просечниот спектар и се во согласност со резидуалното мултипликативно расејување и со варијациите на базната линија коишто предобработката не можела целосно да ги елиминира (слика 14). Наспроти тоа, оптоварувањето на PC4 е одговара на заедничката структура меѓу двата режими на мерење и одразува сигнал поврзан со порозноста и со заедничката варијанса.

Понатаму, оптоварувањето на PC4 (слика 14) прикажува слични пикови како и PC3 (слика 8) од PCA-моделот покрај производствената линија, којшто, исто така, беше предобработен со отстранување тренд од нулти ред. Оваа сличност укажува дека PC4 ја носи истата порозност – релевантна спектрална информација, при што PC3 во моделот покрај производствената линија беше една од компонентите што ефикасно правеше разлика меѓу примероците со различна порозност. Сепарацијата е видлива долж PC1, PC2 и долж PC3 (не е прикажан дијаграмот на оцени) и укажува на тоа дека поместувањата на базната линија и мултипликативното расејување ја движат доминантната варијанса меѓу спектрите покрај производствената линија и во производствената линија.



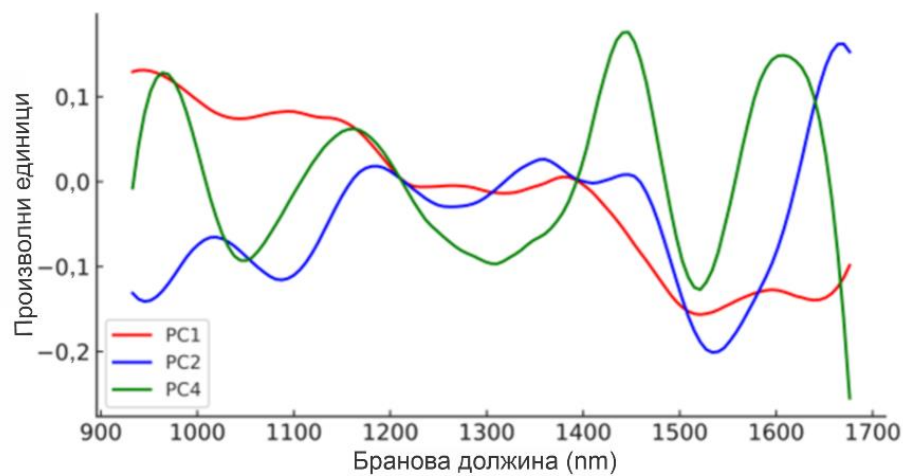
Слика 13: Преклопени просечни спектри во производствената линија наспрема покрај производствената линија



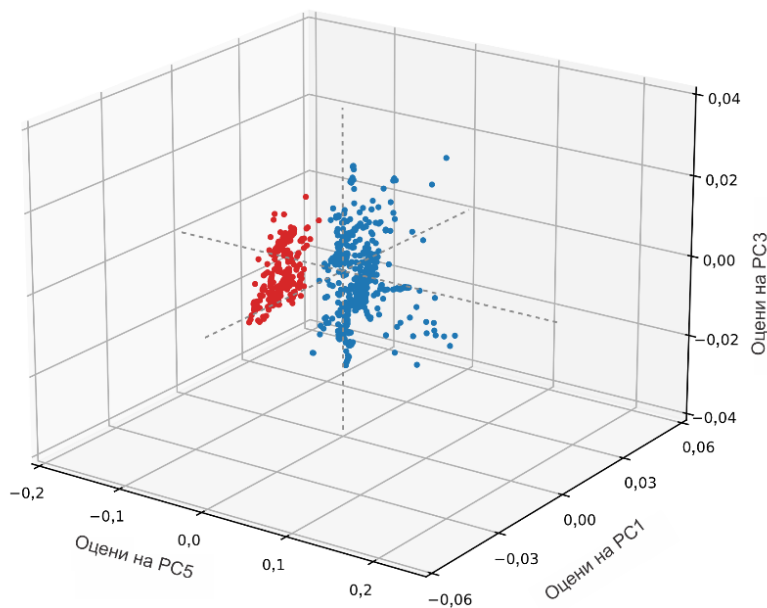
Слика 14: Дијаграм на оптоварување на сетовите од податоци покрај производствената линија/во производствената линија предобработени со ZOD (PC1 – сина линија, PC2 – портокалова линија, PC3 – зелена линија, PC4 – црвена линија)

Линеарната корекција на базната линија (LBC) исто така беше евалуирана во однос на нејзината ефикасност за отстранување на систематските разлики меѓу сетовите покрај производствената линија и во производствената линија. Доминантната оска (PC1) одразува комбинација од физички ефекти на расејувањето преклопени со хемиски апсорпции и во голема мера наликува на предвидливото оптоварување на OPLS-моделот покрај производствената линија (LBC и ZOD; слика 15). Дополнително, PC1 и PC2 се карактеризираат со помало одвојување на спектрите снимени покрај производствената линија и во производствената линија (сликата не е прикажана). Ова укажува дека иако линеарната корекција на базната линија во две точки (LBC) ги ублажува дел од систематските поместувања, преостанатите разлики меѓу вредностите на оцените покрај производствената линија и во производствената линија сè уште опстојуваат, што сугерира дека трансфер на калибрацијата е и понатаму неопходен. Предобработените AsLS-спектри покрај производствената линија/во производствената линија, исто така, нагласија

систематска разлика долж просторот PC1 – PC2, што дополнително ја потврдува потребата од трансфер на калибрацијата (слика 16).



Слика 15: Дијаграм на оптоварување (PC1, PC2, PC4) на комбинираните сетови од податоци покрај производствената линија и во производствената линија по предобработка со линеарна корекција на базната линија (LBC)



Слика 16: Дијаграм на оценки (PC1, PC2, PC3) на комбинираните сетови од податоци покрај производствената линија (сина боја) и во производствената линија (црвена боја) по предобработка со AsLS

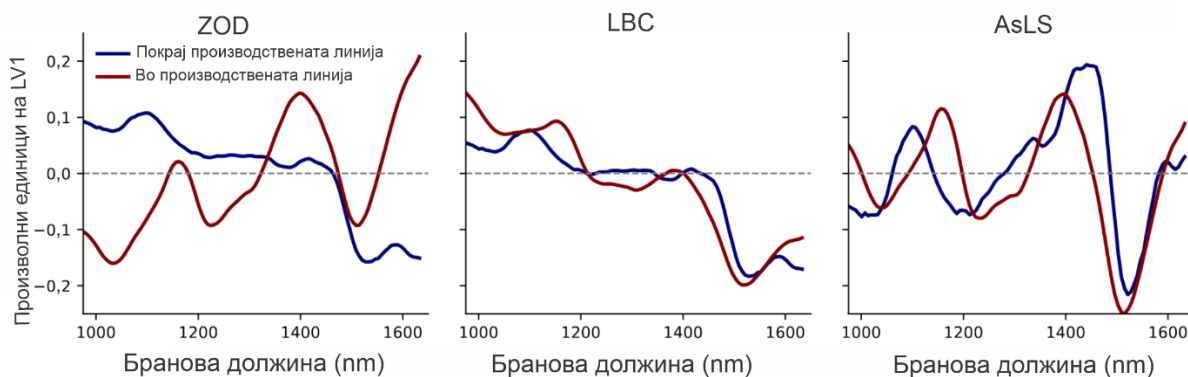
Забележаната сепарација зависна од режимот во заедничките PCA-дијаграми на оцените и на оптоварувањето укажува дека и по предобработката опстојуваат резидуални спектрални варијации претежно поврзани со ефектите на базната линија и со дифузното расејување меѓу спектрите покрај производствената линија и во производствената линија. Затоа беше

применет трансфер на калибрација како чекор за усогласување на спектрите во производствената линија со калибрацискиот простор покрај производствената линија и за овозможување пренос на моделот.

2.3.6. Предвидливи модели во производствената линија

Понатаму, беше развиен регресиски OPLS-модел користејќи NIR-спектри во производствената линија добиени во режим на дифузна рефлексija (932 – 1676 nm; прикажани во апсорпциски единици), предобработени со AsLS, LBC или со ZOD. Со ова се задржа истата логика на предобработка како во работниот тек покрај производствената линија, со цел да се објаснат карактеристиките на трансферот на калибрацијата. Вкрстената валидација со испуштање една група (англ. leave-one-group-out) даде задоволителни вредности на RMSEcv при осум латентни варијабли за сите модели. Зголемената комплексност на моделите при преминот кон снимање во производствената линија најверојатно е последица на дополнителна варијанса создадена од движењето на лентата, вибрациите и од варијациите настанати при контактот на сондата со површината на лентата за време на мерењето.

По предобработка со ZOD, оптоварувањата во производствената линија и покрај производствената линија покажуваат изразен наклон и јасни премини низ нула, но со различни релативни амплитуди на пиковите, што укажува на резидуални ефекти од оптичката должина на патот и од режимот на специфичното расејување. Наспроти тоа, AsLS и линеарната корекција на базната линија во две точки (LBC) резултираат со LV1-облици коишто се споредливи со спектралните ленти покрај производствената линија и по позиција и по релативен интензитет. Споредбата на оптоварувањата во производствената линија и покрај производствената линија е прикажана на слика 17.



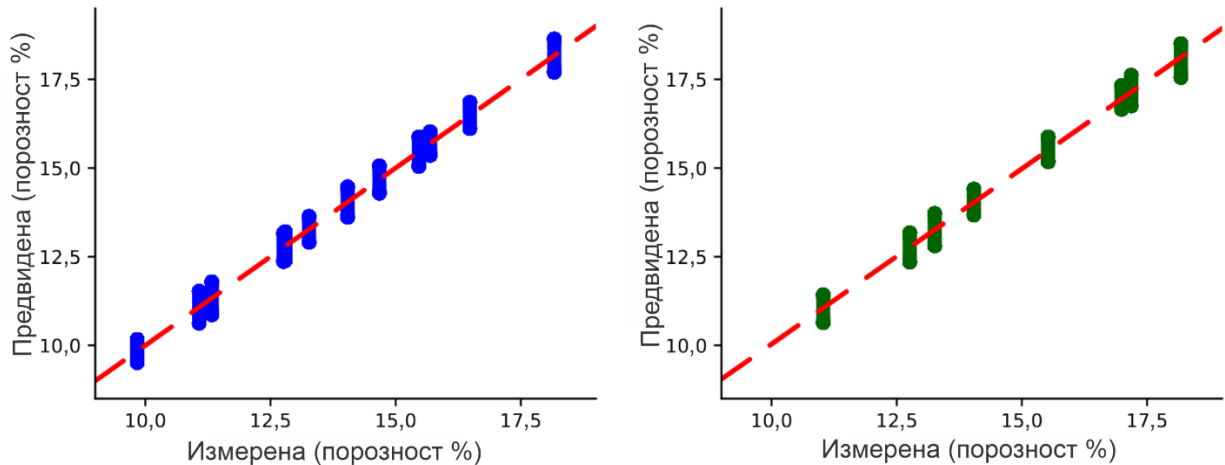
Слика 17: LV1-оптоварувања на OPLS-моделите на спектрите покрај производствената линија наспроти во производствената линија по корекција на базната линија со ZOD, LBC и со AsLS

2.3.7. Трансфер на калибрација

Спектроскопските мерења со користење модел покрај производствената линија веќе нудат значајни предности во однос на традиционалните методи за мерење на порозноста, вклучително и поголема брзина на мерење, недеструктивно земање примероци и добивање податоци за порозноста во речиси реално време. Развојот на нов модел во производствената линија, пак, бара генерирање обемен референтен сет од податоци преку деструктивни

анализи, што подразбира значителна потрошувачка на производствен материјал и спроведување сеопфатна валидација на новиот модел. Наспроти тоа, трансферот на калибрација (на пр., DS, PDS, корекција на наклонот и на поместувањето, OSC) овозможува искористување веќе постоен и валидиран модел и претставува ресурсно ефикасен пристап којшто ја намалува потребата од деструктивно земање примероци и го минимизира дополнителниот валидациски напор. Овој пристап математички ги усогласува спектралните дисторзии што можат да бидат создадени од динамичната средина во производствената линија, вклучително и од варијациите во брзината на движење на компактираните ленти со валјаци и од вибрациите за време на компактирањето со валјаци, со што се овозможува примена на валидираниот модел покрај производствената линија врз спектрите во производствената линија, под услов на соодветна валидација на трансферот.^{165,166} Директната стандардизација (DS; применета DS-PC-варијанта) применува трансформациски матрици за корекција на комплексни инструментални и режимски специфични дисторзии во спектрите, кои не се целосно опфатени со едноставни пост хок корекции, како наклон/пристрасност (кои се применуваат врз предвидувањата, а не врз спектрите). Со тоа што ги трансформира спектрите, наместо да отстранува варијанса преку ортогонална проекција, DS во принцип подобро ја зачувува релевантната хемиска и физичка информација и го намалува ризикот од губење корисен сигнал.¹⁶⁹

Математичката трансформација на спектроскопските податоци им овозможува на моделите да ги усогласат разликите меѓу различни мерни услови. Изворите на некорелираната варијанса, што мора да се земат предвид, вклучуваат зголемување на отстапувањето на одговорот на инструментот со текот на времето, влијание на условите на средината, промени во растојанието до детекторот и други релевантни фактори. Беа определени педесет примероци како сет за стандардизација и беа поврзани со соодветни спектри во производствената линија, по што DS беше пресметана по предобработката (покрај производствената линија како „господар“ → во производствената линија како „роб“). Пред примената на DS беа евалуирани две техники на предобработка (LBC и AsLS). Трансферираните модели потоа беа валидирани со користење на препорачаните статистички тестови за трансфер на NIR-калибрација, како што е опишано од Смит.¹⁷⁰ Дополнително, трансферот на калибрацијата беше валидиран и на сет од 700 екстерни спектри во производствената линија со референтни вредности за порозност. Релевантните критериуми за валидација се прикажани во табела 6. Сите релевантни критериуми за параметарот порозност беа исполнети, што укажува на успешен трансфер меѓу различните начини на снимање покрај производствената линија и во производствената линија. Трансферираниот модел покрај производствената линија не покажа вредности што отстапуваат во DMODx-дијаграмот, а примероците од екстерните сетови покрај производствената линија и во производствената линија се групираа компактно околу линијата на измерени наспроти предвидени вредности (слика 18). Моделот дополнително ќе се евалуира во текот на неговиот животен циклус, со цел да се утврди која техника на предобработка е најробусна.



Слика 18: Дијаграм на измерени наспроти предвидени вредности за валидацискиот сет покрај производствената линија (лево, сина боја) и за трансферираниот сет во производствената линија

Табела 6: Резиме на карактеристиките на преносот на калибрацијата од покрај производствената линија кон во производствената линија на NIR-моделот за предвидување порозност:

Критериум	Трансфериран модел (LBC)	Оцена	Екстерни податоци покрај производствената линија	Екстерни податоци во производствената линија
R2	0,9704	ОК	0,969405	0,9724
RMSEP	0,41	ОК	0,54	0,53
t-тест во однос на референтните вредности	P = 0,95	ОК	/	/
Наклон	B1 = 0,9541 (p = 0,458)	ОК	/	/
Отсечка	P = 0,7456 (p = 0,464)	ОК	/	/
Пристрасност	Bias = -0,0066 bias, max = 0,2211	ОК	/	/
Линеарност	p = 0,405	ОК	/	/
Поврзан t-тест предвидувањата до производствената линија	P = 0,908	ОК	/	/
Совпаѓање на резултатите	ANOVA p = 1; Δ_{int} p = 1; Δ_{slope} p = 1	ОК	/	/

2.3.8. Заклучок

Во рамки на проучениот оперативен простор, порозноста на компактираната лента од метформин-HPMC е главно под влијание на хидрауличниот притисок, додека брзината на винтот (HFS) и брзината на валјациите (RS) ја модулираат униформноста на полнењето и на градиентите на густината. D-оптималниот дизајн ги опфати и ги квантификуваше овие ефекти, покажувајќи дека повисокиот притисок ја намалува порозноста на компактираната лента и ја зголемува нејзината затегнувачка цврстина (TS), додека поголемата брзина на валјациите (при фиксна брзина на доводниот винт) поттикнува недоволно полнење, нехомогено згуснување и поширока распределба на честичките според големината (\uparrow SPAN). Умерената брзина на винтот, пак, доследно ја стеснува PSD и ја намалува содржината на фини честички.

MicroCT-мапите и профилите на порозност ги потврдија резултатите од DoE-анализата, откривајќи ориентација на порите специфична за условите на процесирање, како и периодична хетерогеност на порозноста долж компактираната лента поради неоптимални услови на полнење, со што директно се поврзуваат процесните параметри со затегнувачката цврстина и со својствата на гранулатите. Беа забележани значајни влијанија на интермедијарните CQAs на компактираната лента и на гранулите врз раното бабрење и врз дисолуција на таблетите, што ја наметнува потребата од развој на мултиваријантна NIR-техника за предвидување на порозноста на компактираната лента, како алатка за ефективна контрола на интермедијарните CQAs.

Извршени беа и истражувачка PCA-анализа и квантитативна OPLS-анализа на снимените NIR-спектри. На овој сет од податоци снимен покрај производствената линија беше постигнато робусно предвидување на порозноста со предобработка на спектрите ориентирана кон базната линија и кон OPLS-моделирањето. OPLS-моделите со LBC (1211/1397 nm) покажаа најниска грешка при надворешна валидација (покрај производствената линија, RMSEP = 0,54; RMSEcv = 0,54 %). AsLS, приспособена со $\lambda = 10^4$ и со $\rho = 0,1$, постигна слична точност (RMSEcv = 0,52 %; RMSEP = 0,58 %) и генерираше стабилни и интерпретациски LV1-оптоварувања со карактеристични спектрални функции околу 1450 и околу 1520 nm. Наспроти тоа, SNV покажа повисока грешка при надворешна валидација (RMSEP = 0,81) и покрај споредливата вкрстена валидација на овој сет од податоци. Директната стандардизација (DS) овозможи трансфер на калибрацијата на LBC-/AsLS-моделите кон сондата во производствената линија без загуба на точност, што ја поддржува нивната примена за следење на порозноста во реално време.

LBC или умерено крута AsLS-поставеност ($\lambda = 10^4$, $\rho = 0,1$) во комбинација со OPLS (≤ 7 LVs) се покажаа како соодветни за развој на модели покрај производствената линија, по што следува примена на DS за нивна ефективна употреба во режим во производствената линија.

3. ЗНАЧЕЊЕ И ПРИМЕНЛИВОСТ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО И ЗАКЛУЧОК

Оваа докторска студија систематски обработува контролна PAT-стратегија за две единечни операции коишто во индустриската практика често се управуваат преку индиректни процесни индикатори, со ограничена директна контрола на *интермедијарните CQAs* што реално ја носат варијабилноста до крајниот производ. Во рамките на дисертацијата се предлага практично применлива QbD-/PAT-рамка за:

- фармацевтско филм-обложување без TiO₂ (Истражување I) – воспоставување репродуктивност и мерливост без деструкција на процесот на филм-обложување без титаниум диоксид преку систематско разбирање на процесот и на материјалите, со дефинирање на контролна стратегија со примена на NIR-спектроскопија со хемометрија.

Во индустриската практика, контролата на квалитетот на филм-облогата често се потпира на деструктивни, бавни и дискретни референтни мерења (на пр., микроскопија за дебелина), индикаторски параметри што не секогаш се директно врзани со CQAs (на пр., само % добиена маса без доказ за структурно/оптичко однесување на филмот), а се создава дополнителна комплексност кога TiO₂ се елиминира/заменува бидејќи се менуваат оптичките својства на филм-облогата и се зголемува ризикот од варијабилност на изгледот и на функционалноста на филмот.

Клучниот истражувачки јаз што се обработува и што се решава во овој дел е: недостиг на робустен, брз и недеструктивен PAT-пристап за следење на дебелината на филмот и на бојата/оптичкиот атрибут кај системи без титаниум диоксид, со јасни критериуми за валидација и за интерпретација на моделот.

Суштински придонес – развиен е практичен PAT-приод за филм-облоги без TiO₂ (со компоненти на филмот како PVA/PEG/талк/железо оксиди), каде што FT-NIR + хемометриката обезбедуваат квантификација на CQAs и поддршка на контролата на ризикот и на репродуктивноста.

Притоа, предложена е не само деструктивна метрологија (вообичаен микроскопски метод) туку и нов пристап со недеструктивна референтна метрологија, колориметриски параметар a^* , за градење модел што има големо практично значење. За истражувачката анализа, PCA е применета за идентификација на варијабилноста поврзана со растот на филмот, а OPLS – за квантитативно предвидување. За дебелината на филмот, OPLS-моделите покажуваат висока корелација ($R^2 \approx 0,95 - 0,98$) со грешки од редот на RMSEcv $\sim 5,8 - 6,2 \mu\text{m}$ и на RMSEP $\sim 7,0 - 7,6 \mu\text{m}$, зависно од тоа дали се користат сурови или претпроцесирани спектри (прв извод + MSC). За параметарот a^* на CIELAB покажани се добри карактеристики на моделите ($R^2 \approx 0,99$) со RMSEP $\sim 1,2 - 1,35$ (подобрување со претпроцесирање).

Истражувањата имаат голема применливост за развој и за технолошки трансфер – методологијата (референтни техники + FT-NIR-модели) е директно употреблива во развојни лаборатории и при скалирање за да се намали варијабилноста и да се воведо контрола на процесот базирана на ризик. Истовремено препознатливо е значењето и на полето на PAT-истражувањата бидејќи дава брз недеструктивен увид во CQAs (дебелина,

a*) кај филмови без титаниум диоксид – проблем што се зголемува со поголемиот индустриски премин кон алтернативи на TiO_2 .

Ограничувања на коишто сè уште треба да се работи – пробивање на NIR, зависност од композицијата/пигментот, одржување на моделот за време на животниот век на препаратот и проширување на доменот на важност.

- Компактирање со валјаци (Истражување II) – механистичко и мултиваријантно управување со микроструктурата на компактираната лента (порозност/хетерогеност) како носител на особините на квалитет на гранулатот/таблетата преку примена на DoE, независна структурна верификација (microCT/SEM) и на контролна стратегија со NIR-алатка и со потенцијал за следење на интермедијарните CQAs во вистинско време со приемна на калибрациски трансфер.

Клучниот истражувачки јаз којшто се обработува и се решава е недостигот на систематска квантификација базирана на DoE на влијанието на RP/RS/HFS врз микроструктурата (порозност и хетерогеност) на компактираната лента и како таа микроструктура се пренесува во карактеристиките на гранулатот и во однесувањето на НРМС-матриксите со висока содржина на активна супстанција. Исто така, во литературата недостигаат PAT-/NIR-модели за ребрести компактирани ленти, особено за опсервирање на порозноста во реално време, ограничено поради мултикомпонентното спектрално преклопување и поради топографски индуцираните артефакти на расејувањето. Поради ова, потребни се внимателно избрани претпроцесирања ориентиран кон базната линија и робусни мултиваријантни модели што остануваат стабилни при премин од мерење покрај производствената линија кон мерење во производствената линија. Постои практична празнина помеѓу лабораториски калибрирани NIR-модели покрај производствената линија и нивната индустриска (во производствена линија) употреба; а валидиран трансфер на калибрација (на пр., директна стандардизација) е клучен за да се намали потребата од нови деструктивни калибрации и да се овозможи континуирана PAT-контрола.

Ова истражување има голема применливост во континуирани/полуконтинуирани линии – моделот за порозност е развиен преку DoE (широк домен на порозност) и потоа е направен трансфер кон режим во производствена линија, што токму го претставува делот којшто ја отежнува индустриската примена на развиените модели, односно – скапа нова калибрација. Трансферот базиран на DS ја намалува потребата од нови деструктивни референтни сетови за модел во производствената линија, што е критично кај високодозни, материјално „скапи“ или развојно ограничени формулации. Контролата во реално време на интермедијарните CQAs (компактирана лента → гранулат → таблета) има потенцијал да ја намали варијабилноста и да го стабилизира процесот во наредните фази, па сè до конечните карактеристики на матрикс-таблетите, што е од огромно значење за ефикасноста и за сигурноста на дозираната форма.

Во испитаниот простор на работа, хидрауличниот притисок (RP)/притисокот на валјациите е доминантниот управувач на порозноста (и механичката јачина) на компактираната лента, додека односот HFS/RS ја модулира еднообразноста на полнењето, па оттука и хетерогеноста на густината/порозноста по должината и по ширината на компактираната

лента, што директно се пренесува во распределбата на честичките според големина по мелењето (PSD), % на фини фракции. MicroCT механистички ги потврдува DoE-наодите преку мапирање на просторната порозност и на ориентацијата/поврзаноста на порите, објаснувајќи зошто субоптималното хранење создава локални високопорозни региони (преференцијални линии на фрактура) и зошто постои простор во дизајнот каде што се балансираат интегритетот на гранулите, компактоста и контролираното рано ослободување/набавување кај НРМС-матриксот со модифицирано ослободување метформин хидрохлорид. На практично ниво се демонстрира дека следењето на порозноста базирано на NIR со претпроцесирања ориентирано кон базната линија (ZOD/LBC/AsLS) и кон OPLS обезбедува робусно предвидување низ цел опсег на порозноста, а директната стандардизација (DS) овозможува ефективен трансфер од покрај производствената линија кон во производствената линија без потреба од целосно нова калибрација во производствената линија, со што се намалуваат материјалните трошоци и деструктивните референтни мерења. Комбинирањето на DoE + microCT + NIR-PAT овозможува изградба на емпириски модели, но и механистичка оправданост при дефинирање оперативен „дизајн на просторот“ за компактирање со валјаци на системи со метформин-НРМС, каде што порозноста на компактираната лента функционира како критичен интермедијарен CQA што може да се контролира во (квази-) реално време за да се стабилизираат гранулацијата и карактеристиките на таблетите. Притоа, трансферот на калибрација ја претвора добрата развојна калибрација (покрај производствената линија) во практично изводлива PAT-имплементација во производствената линија со валидирани критериуми.

4. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- ¹International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development*. London (UK): European Medicines Agency, 2017 Jun 22 [cited 2026 Jan 8]. Report No.: EMA/CHMP/ICH/167068/2004. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-considerations-ich-guideline-q8-r2-pharmaceutical-development-step-5_en.pdf>
- ²Food and Drug Administration (US). *Guidance for industry: PAT—A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing, and quality assurance* [Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2004 Sep [cited 2026 Jan 8]. <<https://www.fda.gov/media/71012/download>>
- ³International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH guideline Q9 on quality risk management. Step 5* [Internet]. London (UK): European Medicines Agency, 2015 Sep [cited 2026 Jan 8]. Report No.: EMA/CHMP/ICH/24235/2006. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-quality-risk-management-step-5-first-version_en.pdf>
- ⁴International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. Step 5* [Internet]. London (UK): European Medicines Agency, 2015 Sep [cited 2026 Jan 8]. Report No.: EMA/CHMP/ICH/214732/2007. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-guideline-q10-pharmaceutical-quality-system-step-5_en.pdf>
- ⁵Food and Drug Administration (US). *Development and submission of near infrared analytical procedures: guidance for industry* [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2021 Aug [cited 2026 Jan 8]. <<https://www.fda.gov/media/91343/download>>
- ⁶European Medicines Agency; Committee for Human Medicinal Products (CHMP); Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP). *Guideline on the use of near infrared spectroscopy by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations* [Internet]. London (UK): European Medicines Agency, 2014 Jun 5 [cited 2026 Jan 8]. Report No.: EMEA/CHMP/CVMP/QWP/17760/2009 Rev2. Legal effective date: 2014 Dec 6. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-near-infrared-spectroscopy-pharmaceutical-industry-and-data-requirements-new-submissions-and-variations_en.pdf>
- ⁷International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH Q2(R2) guideline on validation of analytical procedures. Step 5* [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency, 2023 Dec 14 [cited 2026 Jan 5]. Report No.: EMA/CHMP/ICH/82072/2006. Date for coming into effect: 2024 Jun 14. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q2r2-guideline-validation-analytical-procedures-step-5-revision-1_en.pdf>
- ⁸International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH Q14 guideline on analytical procedure development. Step 5* [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency, 2023 Dec 14 [cited 2026 Jan 5]. Report No.: EMA/CHMP/ICH/195040/2022. Date for coming into effect: 2024 Jun 14. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q14-guideline-analytical-procedure-development-step-5_en.pdf>
- ⁹International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH guideline Q13 on continuous manufacturing of drug substances and drug products. Step 5* [Internet]. Amsterdam (NL): European Medicines Agency, 2023 Mar 3 [cited 2026 Jan 5]. Report No.: EMA/CHMP/ICH/427817/2021. Date for coming into effect: 2023 Jul 10. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q13-continuous-manufacturing-drug-substances-and-drug-products-step-5_en.pdf>
- ¹⁰Casian, T., Nagy, B., Kovács, B., Galata, D. L., Hirsch E., Farkas, A. „Challenges and opportunities of implementing data fusion in process analytical technology—a review“. *Molecules* 27 (15), 2022 Jul 28, 4846. doi:10.3390/molecules27154846

- ¹¹ Misra, N. N., Sullivan, C., Cullen, P. J. „Process analytical technology (PAT) and multivariate methods for downstream processes“. *Curr Biochem Eng.* 2 (1), 2015, 4–16. doi:10.2174/2213385203666150219231836
- ¹² Simon, L. L., Pataki, H., Marosi, G., Meemken, F., Hungerbuhler, K., Baiker, A., Tummala, S., Glennon, B., Kuentz, M., Steele, G., Kramer, H. J. M., Rydzak, J. W., Chen, Z., Morris, J., Kjell, F., Singh, R., Gani, R., Gernaey, K. V., Louhi-Kultanen, M., O'Reilly, J., Sandler, N., Antikainen, O., Yliruusi, J., Frohberg, P., Ulrich, J., Braatz, R. D., Leysens, T., von Stosch, M., Oliveira, R., Tan, R. B. H., Wu, H., Khan, M., O'Grady, D., Pandey, A., Westra, R., Delle-Case, E., Pape, D., Angelosante, D., Maret, Y., Steiger, O., Lenner, M., Abbou-Oucherif, K., Nagy, Z. K., Litster, J. D., Kamaraju, V. K., Chiu, M. S. „Assessment of recent process analytical technology (PAT) trends: a multi-author review“. *Org Process Res Dev.* 19 (1), 2015 Jan 8, 3–62. doi:10.1021/op500261y
- ¹³ Lee, C., Polari, J. J., Kramer, K. E., Wang, S. C. „Near-infrared (NIR) spectrometry as a fast and reliable tool for fat and moisture analyses in olives“. *ACS Omega* 3 (11), 2018 Nov 30, 16081–16088. doi:10.1021/acsomega.8b02491
- ¹⁴ Pasikatan, M. C., Steele, J. L., Spillman, C. K., Haque, E. „Near infrared reflectance spectroscopy for online particle size analysis of powders and ground materials“. *J Near Infrared Spectrosc.* 9 (3), 2001, 153–164. doi:10.1255/jnirs.303
- ¹⁵ Kortüm, G., Braun, W., Herzog, G. „Principles and techniques of diffuse reflectance spectroscopy“. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2 (7), 1963, 333–341. doi:10.1002/anie.196303331
- ¹⁶ Næs, T., Isaksson, T., Fearn, T., Davies, T. *A user-friendly guide to multivariate calibration and classification.* 2nd ed. Chichester (UK): IM Publications LLP, 2017. doi:10.1255/978-1-906715-25-0
- ¹⁷ Romañach, R. J., Hernández Torres, E., Román Ospino, A., Pastrana Otero, I., Semidei Ortiz, F. M. „NIR and Raman spectroscopic experiments to train the next generation of PAT scientists“. *American Pharmaceutical Review* [Internet], 2014 Nov 27 [cited 2026 Jan 19]. <<https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/169506-NIR-and-Raman-Spectroscopic-Experiments-to-Train-the-Next-Generation-of-PAT-Scientists/>>
- ¹⁸ Lavine, B. „A user-friendly guide to multivariate calibration and classification [book review]“. *J Chemom.* 17 (10), 2003, 571–572. doi:10.1002/cem.815
- ¹⁹ Bondi, R. W. Jr., Igne, B., Drennen, J. K. 3rd, Anderson, C. A. „Effect of experimental design on the prediction performance of calibration models based on near-infrared spectroscopy for pharmaceutical applications“. *Appl Spectrosc.* 66 (12), 2012 Dec, 1442–1453. doi:10.1366/12-06689
- ²⁰ Scheibelhofer, O., Grabner, B., Bondi, R. W. Jr., Igne, B., Sacher, S., Khinast, J. G. „Designed blending for near infrared calibration“. *J Pharm Sci.* 104 (7), 2015 Jul, 2312–2322. doi:10.1002/jps.24488
- ²¹ Bakeev, K. A., editor. *Process Analytical Technology: Spectroscopic Tools and Implementation Strategies for the Chemical and Pharmaceutical Industries* (2nd ed.). Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2010. doi:10.1002/9780470689592
- ²² Cárdenas, V., Cordobés, M., Blanco, M., Alcalà, M. „Strategy for design NIR calibration sets based on process spectrum and model space: an innovative approach for process analytical technology“. *J Pharm Biomed Anal.* 114, 2015 Oct 10, 28–33. doi:10.1016/j.jpba.2015.05.002
- ²³ Sadergaski, L. R., Irvine, S. B., Andrews, H. B. „Partial least squares, experimental design, and near-infrared spectrophotometry for the remote quantification of nitric acid concentration and temperature“. *Molecules* 28 (7), 2023 Apr 4, 3224. doi:10.3390/molecules28073224
- ²⁴ Li, W., Worosila, G. D. „Quantitation of active pharmaceutical ingredients and excipients in powder blends using designed multivariate calibration models by near-infrared spectroscopy“. *Int J Pharm.* 295 (1–2), 2005 May 13, 213–219. doi:10.1016/j.ijpharm.2005.02.019
- ²⁵ Alam, M. A., Drennen, J. K. 3rd, Anderson, C. A. „Designing a calibration set in spectral space for efficient development of an NIR method for tablet analysis“. *J Pharm Biomed Anal.* 145, 2017 Oct 25, 230–239. doi:10.1016/j.jpba.2017.06.012
- ²⁶ Cárdenas, V., Rosas, J. G., Pinzón, C., Romañach, R. J. „Statistical methods in quality by design and process analytical technologies for continuous processes to enable real-time release“. In: Nagy, Z. K., El Hagrasy, A., Litster, J.,

editors. *Continuous pharmaceutical processing*. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. Vol 42, Cham (CH): Springer, 2020, p. 361–393. doi:10.1007/978-3-030-41524-2_10

- ²⁷ Liu, F. T., Ting, K. M., Zhou, Z. H. „Isolation forest“. In: *2008 Eighth IEEE International Conference on Data Mining (ICDM)*, 2008 Dec 15-19, Pisa, Italy, pp. 413–422. doi:10.1109/ICDM.2008.17
- ²⁸ Savitzky, A., Golay, M. J. E. „Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures“. *Anal Chem.* 36 (8), 1964, 1627–1639. doi:10.1021/ac60214a047
- ²⁹ Galvão, R. K. H., Araujo, M. C. U., José, G. E., Pontes, M. J. C., Silva, E. C., Saldanha, T. C. B. „A method for calibration and validation subset partitioning“. *Talanta.* 67 (4), 2005 Oct 15, 736–740. doi:10.1016/j.talanta.2005.03.025
- ³⁰ He, Z., Li, M., Ma, Z. „Design of a reference value-based sample-selection method and evaluation of its prediction capability“. *Chemom Intell Lab Syst.* 148, 2015 Nov 15, 72–76. doi:10.1016/j.chemolab.2015.09.001
- ³¹ Sun, Y., Yuan, M., Liu, X., Su, M., Wang, L., Zeng, Y., Zang, H., Nie, L. „A sample selection method specific to unknown test samples for calibration and validation sets based on spectra similarity“. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 258, 2021, 119870. doi:10.1016/j.saa.2021.119870
- ³² Nørgaard, L., Saudland, A., Wagner, J., Nielsen, J. P., Munck, L., Engelsen, S. B. „Interval partial least-squares regression (iPLS): a comparative chemometric study with an example from near-infrared spectroscopy“. *Appl Spectrosc.* 54 (3), 2000, 413–419. doi:10.1366/0003702001949500
- ³³ Cai, W., Li, Y., Shao, X. „A variable selection method based on uninformative variable elimination for multivariate calibration of near-infrared spectra“. *Chemom Intell Lab Syst.* 90 (2), 2008 Jan 15, 188–194. doi:10.1016/j.chemolab.2007.10.001
- ³⁴ Abrantes, G., Almeida, V., Maia, A. J., Nascimento, R., Nascimento, C., Silva, Y., Silva, Y., Veras, G. „Comparison between variable-selection algorithms in PLS regression with near-infrared spectroscopy to predict selected metals in soil“. *Molecules* 28 (19), 2023 Oct 6, 6959. doi:10.3390/molecules28196959
- ³⁵ Zou, X., Zhao, J., Povey, M. J. W., Holmes, M., Mao, H. „Variables selection methods in near-infrared spectroscopy“. *Anal Chim Acta.* 667 (1-2), 2010 May 14, 14–32. doi:10.1016/j.aca.2010.03.048
- ³⁶ Fu, J., Yu, H. D., Chen, Z., Yun, Y. H. „A review on hybrid strategy-based wavelength selection methods in analysis of near-infrared spectral data“. *Infrared Phys Technol.* 125, 2022, 104231. doi:10.1016/j.infrared.2022.104231
- ³⁷ Mark, H., Workman, J. Jr. *Chemometrics in spectroscopy* (2nd ed.). London; San Diego (CA); Amsterdam: Academic Press (an imprint of Elsevier); 2018, 1057 p. doi:10.1016/c2015-0-04023-0
- ³⁸ Trygg, J., Wold, S. „Orthogonal projections to latent structures (O-PLS)“. *J Chemom.* 16 (3), 2002, 119–128. doi:10.1002/cem.695
- ³⁹ Wold, S., Sjöström, M., Eriksson, L. „PLS-regression: a basic tool of chemometrics“. *Chemom Intell Lab Syst.* 58 (2), 2001 Oct 28, 109–130. doi:10.1016/s0169-7439(01)00155-1
- ⁴⁰ Esbensen, K. H., Swarbrick, B., Westad, F., Whitcomb, P. J., Anderson, M. J. *Multivariate data analysis: an introduction to multivariate analysis, process analytical technology and quality by design* (6th ed.). Oslo (Norway): CAMO, 2018, xvii, 462 p. ISBN: 9788269110401.
- ⁴¹ Du, Z., Tian, W., Tilley, M., Wang, D., Zhang, G., Li, Y. „Quantitative assessment of wheat quality using near-infrared spectroscopy: a comprehensive review“. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 21 (3), 2022, 2956–3009. doi:10.1111/1541-4337.12958
- ⁴² Serrano, J., Shahidian, S., Marques da Silva, J. M., Paixão, L., Carreira, E., Carmona-Cabezas, R., Nogales-Bueno, J., Rato, A. E. „Evaluation of near infrared spectroscopy (NIRS) and remote sensing (RS) for estimating pasture quality in Mediterranean Montado ecosystem“. *Appl Sci (Basel)* 10 (13), 2020 Jun 28, 4463. doi:10.3390/app10134463
- ⁴³ ASTM International. *ASTM E1655-17 Standard Practices for Infrared Multivariate Quantitative Analysis* [Internet]. West Conshohocken (PA): ASTM International, 2017 [cited 2026 Jan 24]. <<https://www.astm.org/e1655-17.html>>

- ⁴⁴ Shah, R. B., Tawakkul, M. A., Khan, M. A. „Process analytical technology: chemometric analysis of Raman and near infra-red spectroscopic data for predicting physical properties of extended release matrix tablets“. *J Pharm Sci.* 96 (5), 2007 May, 1356–1365. doi:10.1002/jps.20931
- ⁴⁵ Rinnan, Å., van den Berg, F., Engelsens, S. B. „Review of the most common pre-processing techniques for near-infrared spectra“. *TrAC Trends Anal Chem.* 28 (10), 2009, 1201–1222. doi:10.1016/j.trac.2009.07.007
- ⁴⁶ Rantanen, J., Wikström, H., Rhea, F. E., Taylor, L. S. „Improved understanding of factors contributing to quantification of anhydrate/hydrate powder mixtures“. *Appl Spectrosc.* 59 (7), 2005 Jul, 942–951. doi:10.1366/0003702054411670
- ⁴⁷ Reich, G. „Near-infrared spectroscopy and imaging: basic principles and pharmaceutical applications“. *Adv Drug Deliv Rev.* 57 (8), 2005, 1109–1143. doi:10.1016/j.addr.2005.01.020
- ⁴⁸ Laske, S., Paudel, A., Scheibelhofer, O., Sacher, S., Hoermann, T., Khinast, J., Kelly, A., Rantannen, J., Korhonen, O., Stauffer, F., De Leersnyder, F., De Beer, T., Mantanus, J., Chavez, P. F., Thoorens, B., Ghiotti, P., Schubert, M., Tajarobi, P., Haeffler, G., Lakio, S., Fransson, M., Sparen, A., Abrahmsen-Alami, S., Folestad, S., Funke, A., Backx, I., Kavsek, B., Kjell, F., Michaelis, M., Page, T., Palmer, J., Schaepman, A., Sekulic, S., Hammond, S., Braun, B., Colegrove, B. „A review of PAT strategies in secondary solid oral dosage manufacturing of small molecules“. *J Pharm Sci.* 106 (3), 2017 Mar, 667–712. doi:10.1016/j.xphs.2016.11.011
- ⁴⁹ Fonteyne, M., Vercruyse, J., De Leersnyder, F., Van Snick, B., Vervae, C., Remon, J. P., De Beer, T. „Process analytical technology for continuous manufacturing of solid-dosage forms“. *TrAC Trends Anal Chem.* 67, 2015, 159–166. doi:10.1016/j.trac.2015.01.011
- ⁵⁰ Kim, E. J., Kim, J. H., Kim, M-S., Jeong, S. H., Choi, D. H. „Process analytical technology tools for monitoring pharmaceutical unit operations: a control strategy for continuous process verification“. *Pharmaceutics* 13 (6), 2021 Jun 21, 919. doi:10.3390/pharmaceutics13060919
- ⁵¹ Zaid, A. N. „A comprehensive review on pharmaceutical film coating: past, present, and future“. *Drug Des Devel Ther.* 14, 2020 Oct 29, 4613–4623. doi:10.2147/dddt.s277439
- ⁵² Dong, R., Nassar, M., Friend, B., Teckoe, J., Zeitler, J. A. „Studying the dissolution of immediate release film coating using terahertz pulsed imaging“. *Int J Pharm.* 630, 2023 Jan 5, 122456. doi:10.1016/j.ijpharm.2022.122456
- ⁵³ Blundell, R., Butterworth, P., Charlier, A., Daurio, D., Degenhardt, M., Harris, D., Hancock, B., Johnston, M., Kasina, R., Kaye, J., Kelly, R., Lienbacher, P., Meehan, L., Melnick, J., Ojakovo, P., Schoell, J., Schimmelle, B., Tobyn, M., Wagner-Hattler, L., Wakeman, J., Wiedey, R. „The role of titanium dioxide (E171) and the requirements for replacement materials in oral solid dosage forms: an IQ Consortium working group review“. *J Pharm Sci.* 111 (11), 2022 Nov, 2943–2954. doi:10.1016/j.xphs.2022.08.011
- ⁵⁴ European Commission. *Commission staff working document on the use of titanium dioxide in medicinal products* [Internet]. Brussels (BE): European Commission, 2025 Aug 4 [cited 2026 Jan 19]. Report No.: SWD(2025) 244 final. <https://health.ec.europa.eu/document/download/34542b69-8507-4fc2-b106-bd15b481e40d_en?filename=mp_working-doc-titanium-dioxide_en.pdf>
- ⁵⁵ Radtke, J., Wiedey, R., Kleinebudde, P. „Alternatives to titanium dioxide in tablet coating“. *Pharm Dev Technol.* 26 (9), 2021 Nov, 989–999. doi:10.1080/10837450.2021.1968900. Epub 2021 Aug 23.
- ⁵⁶ Elia, A. G., Di Gallo, N., Knüttel, A-N., Kipping, T., von der Brelie, A. *Calcium carbonate as a replacement for titanium dioxide in coating: the importance of particle engineering*. White paper [Internet]. Darmstadt (DE): Merck KGaA, 2023 May [cited 2026 Jan 8]. Lit. No. MK_WP12274EN Ver. 0.1.
<https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/2023/05/Calcium-carbonate-as-a-replacement-for-titanium-dioxide-in-coating_the-importance-of-particle-engineering.pdf>
- ⁵⁷ Palugan, L., Spoldi, M., Rizzuto, F., Guerra, N., Uboldi, M., Cerea, M., Moutaharrik, S., Melocchi, A., Gazzaniga, A., Zema, L. „What’s next in the use of opacifiers for cosmetic coatings of solid dosage forms? Insights on current titanium dioxide alternatives“. *Int J Pharm.* 616, 2022, 121550. doi:10.1016/j.ijpharm.2022.121550
- ⁵⁸ Gendre, C., Genty, M., Boiret, M., Julien, M., Meunier, L., Lecoq, O., Baron, M., Chaminade, P., Péan, J. M. „Development of a process analytical technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating

- materials during a pan coating operation“. *Eur J Pharm Sci.* 43 (4), 2011 Jul 17, 244–250. doi:10.1016/j.ejps.2011.04.017
- ⁵⁹ Wahl, P. R., Peter, A., Wolfgang, M., Khinast, J. G. „How to measure coating thickness of tablets: method comparison of optical coherence tomography, near-infrared spectroscopy and weight-, height- and diameter gain“. *Eur J Pharm Biopharm.* 142, 2019 Sep, 344–352. doi:10.1016/j.ejpb.2019.06.021
- ⁶⁰ Römer, M., Heinämäki, J., Strachan, C., Sandler, N., Yliruusi, J. „Prediction of tablet film-coating thickness using a rotating plate coating system and NIR spectroscopy“. *AAPS PharmSciTech.* 9 (4), 2008 Dec, 1047–1053. doi:10.1208/s12249-008-9142-9
- ⁶¹ Möltgen, C. V., Puchert, T., Menezes, J. C., Lochmann, D., Reich, G. „A novel in-line NIR spectroscopy application for the monitoring of tablet film coating in an industrial scale process“. *Talanta* 92, 2012, 26–37. doi:10.1016/j.talanta.2011.12.034
- ⁶² Alves-Lima, D., Song, J., Li, X., Portieri, A., Shen, Y., Zeitler, J. A., Lin, H. „Review of terahertz pulsed imaging for pharmaceutical film coating analysis“. *Sensors (Basel)* 20 (5), 2020 Mar 3, 1441. doi:10.3390/s20051441
- ⁶³ Markl, D., Hanneschläger, G., Sacher, S., Leitner, M., Buchsbaum, A., Pescod, R., Baele, T., Khinast, J. G. „In-line monitoring of a pharmaceutical pan coating process by optical coherence tomography“. *J Pharm Sci.* 104 (8), 2015 Aug, 2531–2540. doi:10.1002/jps.24531
- ⁶⁴ Li, C., Zeitler, J. A., Dong, Y., Shen, Y. C. „Non-destructive evaluation of polymer coating structures on pharmaceutical pellets using full-field optical coherence tomography“. *J Pharm Sci.* 103 (1), 2014, 161–166. doi:10.1002/jps.23764
- ⁶⁵ Czajkowska, M., Sznitowska, M., Kleinebudde, P. „Determination of coating thickness of minitables and pellets by dynamic image analysis“. *Int J Pharm.* 495 (1), 2015 Nov 20, 347–353. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.08.102
- ⁶⁶ Haaser, M., Gordon, K. C., Strachan, C. J., Rades, T. „Terahertz pulsed imaging as an advanced characterisation tool for film coatings – a review“. *Int J Pharm.* 457 (2), 2013 Dec 5, 510–520. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.03.053
- ⁶⁷ Brock, D., Zeitler, J. A., Funke, A., Knop, K., Kleinebudde, P. „A comparison of quality control methods for active coating processes“. *Int J Pharm.* 439 (1-2), 2012 Dec 15, 289–295. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.09.021
- ⁶⁸ Hattori, Y., Sugata, M., Kamata, H., Nagata, M., Nagato, T., Hasegawa, K., Otsuka, M. „Real-time monitoring of the tablet-coating process by near-infrared spectroscopy - effects of coating polymer concentrations on pharmaceutical properties of tablets“. *J Drug Deliv Sci Technol.* 46, 2018, 111–121. doi:10.1016/j.jddst.2018.04.018
- ⁶⁹ Wolfgang, M., Peter, A., Wahl, P., Markl, D., Zeitler, J. A., Khinast, J. G. „At-line validation of optical coherence tomography as in-line/at-line coating thickness measurement method“. *Int J Pharm.* 572, 2019 Nov 25, 118766. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118766
- ⁷⁰ Farkas, D., Madarász, L., Nagy, Z. K., Antal, I., Kállai-Szabó, N. „Image analysis: a versatile tool in the manufacturing and quality control of pharmaceutical dosage forms“. *Pharmaceutics* 13 (5), 2021 Apr 30, 685. doi:10.3390/pharmaceutics13050685
- ⁷¹ Murillo, M. A., Rodríguez-Pulido, F. J., Heredia, F. J., Melgosa, M., Pacheco, J., Vargas, R., Montero, E., Gutiérrez, D. „Color evolution during a coating process of pharmaceutical tablet cores by random spraying“. *Color Res Appl.* 44 (2), 2019 Apr, 160–167. doi:10.1002/col.22332
- ⁷² Turk, M., Šibanc, R., Dreu, R., Frankiewicz, M., Sznitowska, M. „Assessment of Mini-Tablets Coating Uniformity as a Function of Fluid Bed Coater Inlet Conditions“. *Pharmaceutics* Vol 13, 2021, Page 746. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13050746>
- ⁷³ Arlot, S., Celisse, A. „A survey of cross-validation procedures for model selection“. *Stat Surv.* 4, 2010, 40–79. doi:10.1214/09-SS054
- ⁷⁴ Schindelin, J., Arganda-Carreras, I., Frise, E., Kaynig, V., Longair, M., Pietzsch, T., Preibisch, S., Rueden, C., Saalfeld, S., Schmid, B., Tinevez, J. Y., White, D. J., Hartenstein, V., Eliceiri, K., Tomancak, P., Cardona, A. „Fiji: an open-source platform for biological-image analysis“. *Nat Methods* 9 (7), 2012 Jun, 676–682. doi:10.1038/nmeth.2019

- ⁷⁵ Zhang, Q., Wan, H., Hu, G. „Comparisons of inter-tablet coating variability under different tablet shapes and filling levels by using DEM simulations“. *MATEC Web Conf.* 238, 2018, 04008. doi:10.1051/mateconf/201823804008
- ⁷⁶ Mostafaei, F., Khinast, J. G., Remmelgas, J., Forgber, T. „Simultaneous optimization of inter- and intra-tablet coating variability in a lab-scale coating process via DEM-MC simulations“. *Powder Technol.* 428, 2023, 118788. doi:10.1016/j.powtec.2023.118788
- ⁷⁷ Mortimer, R. J., Graham, K. R., Grenier, C. R. G., Reynolds, J. R. „Influence of the film thickness and morphology on the colorimetric properties of spray-coated electrochromic disubstituted 3,4-propylenedioxythiophene polymers“. *ACS Appl Mater Interfaces* 1, 2009, 2269–2276. doi:10.1021/am900431z
- ⁷⁸ Beć, K. B., Grabska, J., Huck, C. W. „Near-infrared spectroscopy in bio-applications“. *Molecules* 25, 2020, 2948. doi:10.3390/molecules25122948
- ⁷⁹ Pomerantsev, A. L., Rodionova, O. Y., Skvortsov, A. N. „Diffuse reflectance spectroscopy of hidden objects, part I: interpretation of the reflection-absorption-scattering fractions in near-infrared (NIR) spectra of polyethylene films“. *Appl Spectrosc.* 71, 2017, 1760–1772. doi:10.1177/0003702817694182
- ⁸⁰ Burns, D. A., Ciurczak, E. W., editors. *Handbook of near-infrared analysis*. 3rd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2007. doi:10.1201/9781420007374.
- ⁸¹ Maurer, L., Leuenberger, H. „Terahertz pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets“. *Int J Pharm.* 370, 2009, 8–16. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.11.011
- ⁸² Petit, S., Martin, F., Wiewiora, A., De Parseval, P., Decarreau, A. „Crystal-chemistry of talc: a near infrared (NIR) spectroscopy study“. *Am Mineral.* 89, 2004, 319–326. doi:10.2138/am-2004-2-310
- ⁸³ Wu, H., He, M., Wu, S., Yang, M., Liu, X. „Near-infrared spectroscopy study of OH stretching modes in pyrophyllite and talc“. *Crystals* (Basel) 12 (12), 2022, 1759. doi:10.3390/cryst12121759
- ⁸⁴ Conzen, J. P. *Multivariate calibration: a practical guide for developing methods in the quantitative analytical chemistry*. Ettlingen (DE): Bruker Optik GmbH, 2014.
- ⁸⁵ Scheinost, A. C., Schwertmann, U. „VIS-NIR reflectance spectra of goethite (alpha-FeOOH) as a function of particle size, unit cell size, and cation substitution“. *Lunar Planet Sci.*, 1997, 1243.
- ⁸⁶ Zheng, G., Ryu, D., Jiao, C., Xie, X., Cui, X., Shang, G. „Visible and near-infrared reflectance spectroscopy analysis of a coastal soil chronosequence“. *Remote Sens.* 11, 2019, 2336. doi:10.3390/rs11202336
- ⁸⁷ Morris, R. V., Lauer, H. V., Lawson, C. A., Gibson, E. K., Nace, G. A., Stewart, C. „Spectral and other physicochemical properties of submicron powders of hematite (alpha-Fe₂O₃), maghemite (gamma-Fe₂O₃), magnetite (Fe₃O₄), goethite (alpha-FeOOH), and lepidocrocite (gamma-FeOOH)“. *J Geophys Res.* 90, 1985, 3126–3144. doi:10.1029/jb090ib04p03126
- ⁸⁸ Ben-Dor, E. „Quantitative remote sensing of soil properties“. *Adv Agron.* 75, 2002, 173–243. doi:10.1016/s0065-2113(02)75005-0
- ⁸⁹ Eldin, A. B. „Near infra-red spectroscopy“. In: *Wide spectra of quality control. InTech*, 2011. doi:10.5772/24208
- ⁹⁰ Roggo, Y., Chalus, P., Maurer, L., Lema-Martinez, C., Edmond, A., Jent, N. „A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies“. *J Pharm Biomed Anal.* 44, 2007, 683–700. doi:10.1016/j.jpba.2007.03.023
- ⁹¹ Xie, J. C., Yuan, H. F., Yan, X. J., Zhao, X. L., Song, C. F., Wang, X. M., Li, X. Y. „Determination of alcoholysis degree and volatile matter of poly-vinyl alcohol using diffuse-reflection near infrared spectroscopy“. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi* 36, 2016, 70–74. doi:10.3964/j.issn.1000-0593(2016)01-0070-05
- ⁹² Snavely, D. L., Dubsky, J. „Near-IR spectra of polyethylene, polyethylene glycol, and polyvinylethyl ether“. *J Polym Sci A Polym Chem.* 34 (13), 1996, 2575–2579. doi:10.1002/(sici)1099-0518(19960930)34:13<2575::aid-pola3>3.0.co;2-r
- ⁹³ Workman, J. Jr., Weyer, L. *Practical guide and spectral atlas for interpretive near-infrared spectroscopy*. Boca Raton (FL): CRC Press, 2012. doi:10.1201/b11894

- ⁹⁴ Salah, M., Gad, M., Elkattan, M., Sabry, Y. „Optical constants of gamma-irradiated silver-doped PVA in the near-infrared range“. *Micro Nano Lett.* 15, 2020, 480–485. doi:10.1049/mnl.2019.0800
- ⁹⁵ Wong, J. S., MacPhall, R. A., Moore, C. B., Strauss, H. L. „Local mode spectra of inequivalent C-H oscillators in cycloalkanes and cycloalkenes“. *J Phys Chem.* 86, 1982, 1478–1484. doi:10.1021/j100397a054
- ⁹⁶ Andersson, M., Folestad, S., Gottfries, J., Johansson, M. O., Josefsson, M., Wahlund, K. G. „Quantitative analysis of film coating in a fluidized bed process by in-line NIR spectrometry and multivariate batch calibration“. *Anal Chem.* 72, 2000, 2099–2108. doi:10.1021/ac990256r
- ⁹⁷ Jovanović, N., Gerich, A., Bouchard, A., Jiskoot, W. „Near-infrared imaging for studying homogeneity of protein-sugar mixtures“. *Pharm Res.* 23, 2006, 2002–2013. doi:10.1007/s11095-006-9037-y
- ⁹⁸ Chang, C. W., Laird, D. A., Mausbach, M. J., Hurburgh, C. R. „Near-infrared reflectance spectroscopy–principal components regression analyses of soil properties“. *Soil Sci Soc Am J.* 65, 2001, 480–490. doi:10.2136/sssaj2001.652480x
- ⁹⁹ Greenacre, M., Groenen, P. J. F., Hastie, T., D’Enza, A. I., Markos, A., Tuzhilina, E. „Principal component analysis“. *Nat Rev Methods Primers* 2 (1), 2022, 100. doi:10.1038/s43586-022-00184-w
- ¹⁰⁰ Tanabe, H., Otsuka, K., Otsuka, M. „Theoretical analysis of tablet hardness prediction using chemoinformetric near-infrared spectroscopy“. *Anal Sci.* 23 (7), 2007, 857–862. doi:10.2116/analsci.23.857
- ¹⁰¹ Liu, C., Zhang, X., Nguyen, T. T., Liu, J., Wu, T., Lee, E., Tu, X. M. „Partial least squares regression and principal component analysis: similarity and differences between two popular variable reduction approaches“. *Gen Psychiatr.* 35, 2022, e100662. doi:10.1136/gpsych-2021-100662
- ¹⁰² Eriksson, L., Rosén, J., Johansson, E., Trygg, J. „Orthogonal PLS (OPLS) modeling for improved analysis and interpretation in drug design“. *Mol Inform.* 31, 2012, 414–419. doi:10.1002/minf.201200158
- ¹⁰³ Martens, H., Stark, E. „Extended multiplicative signal correction and spectral interference subtraction: new preprocessing methods for near infrared spectroscopy“. *J Pharm Biomed Anal.* 9 (8), 1991, 625–635. doi:10.1016/0731-7085(91)80188-F
- ¹⁰⁴ Khorasani, M., Amigo, J. M., Sonnergaard, J., Olsen, P., Bertelsen, P., Rantanen, J. „Visualization and prediction of porosity in roller compacted ribbons with near-infrared chemical imaging (NIR-CI)“. *J Pharm Biomed Anal.* 109, 2015, 11–17. doi:10.1016/j.jpba.2015.02.008
- ¹⁰⁵ Mahmah, O., Adams, M. J., Omar, C. S., Gururajan, B., Salman, A. D. „Roller compaction: ribbon splitting and sticking“. *Int J Pharm.* 559, 2019, 156–172. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.01.031
- ¹⁰⁶ Quyet, P. V., Samanta, A. K., Liew, C. V., Chan, L. W., Heng, P. W. S. „A prediction model for monitoring ribbed roller compacted ribbons“. *J Pharm Sci.* 102, 2013, 2667–2678. doi:10.1002/jps.23635
- ¹⁰⁷ Hariharan, M., Wowchuk, C., Nkansah, P., Gupta, V. K. „Effect of formulation composition on the properties of controlled release tablets prepared by roller compaction“. *Drug Dev Ind Pharm.* 30, 2004, 565–572. doi:10.1081/ddc-120037487
- ¹⁰⁸ Heiman, J., Tajarobi, F., Gururajan, B., Juppo, A., Abrahmsén-Alami, S. „Roller compaction of hydrophilic extended release tablets – combined effects of processing variables and drug/matrix former particle size“. *AAPS PharmSciTech.* 16, 2015, 267–277. doi:10.1208/s12249-014-0219-3
- ¹⁰⁹ Saravanan, M., Sri Nataraj, K., Swaminath Ganesh, K. „Hydroxypropyl methylcellulose based cephalixin extended release tablets: influence of tablet formulation, hardness and storage on in vitro release kinetics“. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 51 (8), 2003, 978–983. doi:10.1248/cpb.51.978
- ¹¹⁰ Dular Vovko, A., Hodžić, B., Brec, T., Hudovornik, G., Vrečer, F. „Influence of formulation factors, process parameters, and selected quality attributes on carvedilol release from roller-compacted hypromellose-based matrix tablets“. *Pharmaceutics* 14 (4), 2022, 876. doi:10.3390/pharmaceutics14040876

- ¹¹¹ Moroney, K. M., Cronin, P., Adeleye, O. A., Schaller, B. E., Howard, M. A., Castro-Dominguez, B., Ramachandran, R., Walker, G. M. „An evaluation of the Johanson model for roller compaction process development for a high dose API“. *Powder Technol.* 366, 2020, 82–95. doi:10.1016/j.powtec.2020.02.058
- ¹¹² Kleinebudde, P. „Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications“. *Eur J Pharm Biopharm* 58, 2004, 317–326. doi:10.1016/j.ejpb.2004.04.014
- ¹¹³ Palugan, L., Moutaharrik, S., Foppoli, A., Buratti, G., Buscarini, A., Maroni, A., Gazzaniga, A., Cerea, M. „Dry granulation by roller compaction of paracetamol with different grades of mannitol“. *J Drug Deliv Sci Technol.* 106, 2025, 106689. doi:10.1016/j.jddst.2025.106689
- ¹¹⁴ Cantor, S. L., Kothari, S., Koo, O. M. Y. „Evaluation of the physical and mechanical properties of high drug load formulations: wet granulation vs. novel foam granulation“. *Powder Technol.* 195 (1), 2009, 15–24. doi:10.1016/j.powtec.2009.05.003
- ¹¹⁵ Olaleye, B., Wu, C. Y., Liu, L. X. „The effects of screw-to-roll speed ratio on ribbon porosity during roll compaction“. *Int J Pharm.* 588, 2020, 119770. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119770
- ¹¹⁶ Skelbæk-Pedersen, A. L., Vilhelmsen, T. K., Wallaert, V., Rantanen, J. „Investigation of the effects of particle size on fragmentation during tableting“. *Int J Pharm.* 576, 2020, 118985. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118985
- ¹¹⁷ Arndt, O. R., Kleinebudde, P. „Influence of binder properties on dry granules and tablets“. *Powder Technol.* 337, 2018, 68–77. doi:10.1016/j.powtec.2017.04.054
- ¹¹⁸ Miguélez-Morán, A. M., Wu, C. Y., Seville, J. P. K. „The effect of lubrication on density distributions of roller compacted ribbons“. *Int J Pharm.* 362, 2008, 52–59. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.06.009
- ¹¹⁹ Obeidat, W. M., Gharaibeh, S. F. F. „Investigations on the impacts of drugs or excipients with different physicochemical and compaction properties on the disintegration behavior of Kollidon® SR-based binary controlled release matrix tablets“. *AAPS PharmSciTech.* 25 (7), 2024, 235. doi:10.1208/s12249-024-02933-4
- ¹²⁰ Skelbæk-Pedersen, A. L., Vilhelmsen, T. K., Rantanen, J., Kleinebudde, P. „The relevance of granule fragmentation on reduced tableting of granules from ductile or brittle materials produced by roll compaction/dry granulation“. *Int J Pharm.* 592, 2021, 120035. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.120035
- ¹²¹ Takasaki, H., Yonemochi, E., Ito, M., Wada, K., Terada, K. „The importance of binder moisture content in metformin HCl high-dose formulations prepared by moist aqueous granulation (MAG)“. *Results Pharma Sci.* 5, 2015, 1–7. doi:10.1016/j.rinphs.2015.09.001
- ¹²² Al-Asady, R. B., Osborne, J. D., Hounslow, M. J., Salman, A. D. „Roller compactor: the effect of mechanical properties of primary particles“. *Int J Pharm.* 496, 2015, 124–136. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.05.061
- ¹²³ Janssen, P. H. M., Jaspers, M., Meier, R., Roelofs, T. P., Dickhoff, B. H. J. „The effect of excipient particle size on the reduction of compactibility after roller compaction“. *Int J Pharm X.* 4, 2022, 100117. doi:10.1016/j.ijpx.2022.100117
- ¹²⁴ Omar, C. S., Dhenge, R. M., Osborne, J. D., Althaus, T. O., Palzer, S., Hounslow, M. J., Salman, A. D. „Roller compaction: effect of morphology and amorphous content of lactose powder on product quality“. *Int J Pharm.* 496, 2015, 63–74. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.06.032
- ¹²⁵ Wilms, A., Kleinebudde, P. „Towards better understanding of the influence of process parameters in roll compaction/dry granulation on throughput, ribbon microhardness and granule failure load“. *Int J Pharm X.* 2, 2020, 100059. doi:10.1016/j.ijpx.2020.100059
- ¹²⁶ Guo, Y., Martinez, L., Palanisamy, A., Gururajan, B., Sun, C. C. „An evaluation of six techniques for measuring porosity of ribbons produced by roller compaction“. *Int J Pharm.* 667, 2024, 124855. doi:10.1016/j.ijpharm.2024.124855
- ¹²⁷ Acevedo, D., Muliadi, A., Giridhar, A., Litster, J. D., Romañach, R. J. „Evaluation of three approaches for real-time monitoring of roller compaction with near-infrared spectroscopy“. *AAPS PharmSciTech.* 13 (3), 2012, 1005–1012. doi:10.1208/s12249-012-9825-0

- ¹²⁸ Atkinson, A. C. *Optimal design*. Wiley StatsRef: Statistics Reference Online [Internet], 2014 [cited 2026 Jan 24]. doi:10.1002/9781118445112.stat04090.pub2
- ¹²⁹ Allesø, M., Holm, R., Holm, P. „Roller compaction scale-up using roll width as scale factor and laser-based determined ribbon porosity as critical material attribute“. *Eur J Pharm Sci.* 87, 2016, 69–78. doi:10.1016/j.ejps.2015.11.001
- ¹³⁰ Khorasani, M., Amigo, J. M., Bertelsen, P., Sun, C. C., Rantanen, J. „Process optimization of dry granulation based tableting line: extracting physical material characteristics from granules, ribbons and tablets using near-IR (NIR) spectroscopic measurement“. *Powder Technol.* 300, 2016, 120–125. doi:10.1016/j.powtec.2016.03.004
- ¹³¹ Maire, E., Withers, P. J. „Quantitative X-ray tomography“. *Int Mater Rev.* 59 (1), 2014, 1–43. doi:10.1179/1743280413Y.0000000023
- ¹³² Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N. A. „Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers“. *Int J Pharm.* 15 (1), 1983, 25–35. doi:10.1016/0378-5173(83)90064-9
- ¹³³ Freitag, F., Kleinebudde, P. „How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates“. *Eur J Pharm Sci.* 19, 2003, 281–289. doi:10.1016/s0928-0987(03)00133-7
- ¹³⁴ Berardi, A., Rahim, S. A., Bisharat, L., Cespi, M. „Swelling of zein matrix tablets benchmarked against HPMC and ethylcellulose: challenging the matrix performance by the addition of co-excipients“. *Pharmaceutics* 11 (10), 2019, 513. doi:10.3390/pharmaceutics11100513
- ¹³⁵ Vergnaud, J. M. *Controlled drug release of oral dosage forms*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1993. doi:10.1201/9781482267358
- ¹³⁶ Ghori, M. U., Ginting, G., Smith, A. M., Conway, B. R. „Simultaneous quantification of drug release and erosion from hypromellose hydrophilic matrices“. *Int J Pharm.* 465, 2014, 405–412. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.02.028
- ¹³⁷ Sousa, A. S., Serra, J., Estevens, C., Costa, R., Ribeiro, A. J. „Unveiling swelling and erosion dynamics: early development screening of mirabegron extended release tablets“. *AAPS PharmSciTech.* 25 (8), 2024, 277. doi:10.1208/s12249-024-02994-5
- ¹³⁸ Mosig, J., Kleinebudde, P. „Critical evaluation of root causes of the reduced compactability after roll compaction/dry granulation“. *J Pharm Sci.* 104, 2015, 1108–1118. doi:10.1002/jps.24321
- ¹³⁹ Sun, C. C., Kleinebudde, P. „Mini review: mechanisms to the loss of tabletability by dry granulation“. *Eur J Pharm Biopharm* 106, 2016, 9–14. doi:10.1016/j.ejpb.2016.04.003
- ¹⁴⁰ Omar, C. S., Hounslow, M. J., Salman, A. D. „Implementation of an online thermal imaging to study the effect of process parameters of roller compactor“. *Drug Deliv Transl Res.* 8, 2018, 1604–1614. doi:10.1007/s13346-018-0493-9
- ¹⁴¹ Gupta, A., Peck, G. E., Miller, R. W., Morris, K. R. „Nondestructive measurements of the compact strength and the particle-size distribution after milling of roller compacted powders by near-infrared spectroscopy“. *J Pharm Sci.* 93, 2004, 1047–1053. doi:10.1002/jps.20003
- ¹⁴² Lim, H., Dave, V. S., Kidder, L., Lewis, E. N., Fahmy, R., Hoag, S. W. „Assessment of the critical factors affecting the porosity of roller compacted ribbons and the feasibility of using NIR chemical imaging to evaluate the porosity distribution“. *Int J Pharm.* 410, 2011, 1–8. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.02.028
- ¹⁴³ Dias, R. S. F. C. *A continuous manufacturing model for the production of granules by roller compaction [master's thesis]*. Lisboa (PT): Universidade de Lisboa, 2017. <http://hdl.handle.net/10451/27834>
- ¹⁴⁴ Mohamad, Y. S., Yu, M., Felder, M., Meunier, V., Litster, J., Salman, A. D. „Systematic study to improve the powder feeding performance and reducing the percentage of fines in roller compactor“. *Powder Technol.* 446, 2024, 120158. doi:10.1016/j.powtec.2024.120158
- ¹⁴⁵ Tofiq, M., Nordström, J., Persson, A. S., Alderborn, G. „Deciphering the role of granule deformation and fragmentation for the tableting performance of some dry granulated powders“. *Powder Technol.* 409, 2022, 117794. doi:10.1016/j.powtec.2022.117794

- ¹⁴⁶ Sinka, I. C., Cunningham, J. C., Zavaliangos, A. „Analysis of tablet compaction. II. Finite element analysis of density distributions in convex tablets“. *J Pharm Sci.* 93, 2004, 2040–2053. doi:10.1002/jps.20111
- ¹⁴⁷ Honeine, P. *An eigenanalysis of data centering in machine learning* [Internet]. arXiv, 2014 [cited 2026 Jan 25]. <<https://arxiv.org/abs/1407.2904>>
- ¹⁴⁸ Moll, V., Beć, K. B., Grabska, J., Huck, C. W. „Investigation of water interaction with polymer matrices by near-infrared (NIR) spectroscopy“. *Molecules* 27 (18), 2022, 5882. doi:10.3390/molecules27185882
- ¹⁴⁹ Beć, K. B., Huck, C. W. „Breakthrough potential in near-infrared spectroscopy: spectra simulation. A review of recent developments“. *Front Chem.* 7, 2019, 48. doi:10.3389/fchem.2019.00048
- ¹⁵⁰ Gustafsson, C., Nyström, C., Lennholm, H., Bonferoni, M. C., Caramella, C. M. „Characteristics of hydroxypropyl methylcellulose influencing compactibility and prediction of particle and tablet properties by infrared spectroscopy“. *J Pharm Sci.* 92, 2003, 494–504. doi:10.1002/jps.10323
- ¹⁵¹ Habib, I. H. I., Kamel, M. S. „Near infra-red reflectance spectroscopic determination of metformin in tablets“. *Talanta* 60, 2003, 185–190. doi:10.1016/s0039-9140(03)00123-1
- ¹⁵² Olsson, H., Nyström, C. „Assessing tablet bond types from structural features that affect tablet tensile strength“. *Pharm Res.* 18, 2001, 203–210. doi:10.1023/a:1011036603006
- ¹⁵³ Otsuka, M., Yamane, I. Prediction of tablet properties based on near infrared spectra of raw mixed powders by chemometrics: scale-up factor of blending and tableting processes. *J Pharm Sci.* 98, 2009, 4296–4305. doi:10.1002/jps.21748
- ¹⁵⁴ Otsuka, Y., Yamamoto, M., Tanaka, H., Otsuka, M. „Predictive evaluation of pharmaceutical properties of direct compression tablets containing theophylline anhydrate during storage at high humidity by near-infrared spectroscopy“. *Biomed Mater Eng.* 25, 2015, 223–236. doi:10.3233/bme-151278
- ¹⁵⁵ Blanco, M., Alcalá, M. „Content uniformity and tablet hardness testing of intact pharmaceutical tablets by near infrared spectroscopy: a contribution to process analytical technologies“. *Anal Chim Acta.* 557 (1-2), 2006, 353–359. doi:10.1016/j.aca.2005.09.070
- ¹⁵⁶ Wu, C. Y., Jacobson, A. R., Laba, M., Baveye, P. C. „Accounting for surface roughness effects in the near-infrared reflectance sensing of soils“. *Geoderma* 152 (1-2), 2009, 171–180. doi:10.1016/j.geoderma.2009.06.002
- ¹⁵⁷ Marić, L. B., Jović, B. D., Petrović, S. D., Nikolić, A. M., Homšek, I. J. „The application of NIR spectroscopy with chemometric analysis for monitoring a powder blending process“. *J Serb Chem Soc.* 79 (3), 2014, 331–340. doi:10.2298/jsc010413080m
- ¹⁵⁸ Eilers, P. H. C., Boelens, H. F. M. „Baseline correction with asymmetric least squares smoothing“ [Internet], 2005 Oct 21 [cited 2026 Jan 24]. <<https://prod-dcd-datasets-public-files-eu-west-1.s3.eu-west-1.amazonaws.com/dd7c1919-302c-4ba0-8f88-8aa61e86bb9d>>
- ¹⁵⁹ Esquerre, C., Gowen, A. A., Burger, J., Downey, G., O’Donnell, C. P. „Suppressing sample morphology effects in near infrared spectral imaging using chemometric data pre-treatments“. *Chemom Intell Lab Syst.* 117, 2012, 129–137. doi:10.1016/j.chemolab.2012.02.006
- ¹⁶⁰ Crowley, M. E., Hegarty, A., McAuliffe, M. A. P., O’Mahony, G. E., Kiernan, L., Hayes, K., Crean, A. M. „Near-infrared monitoring of roller compacted ribbon density: investigating sources of variation contributing to noisy spectral data“. *Eur J Pharm Sci.* 102, 2017, 103–114. doi:10.1016/j.ejps.2017.02.024
- ¹⁶¹ Feng, T., Wang, F., Pinal, R., Wassgren, C., Carvajal, M. T. „Investigation of the variability of NIR in-line monitoring of roller compaction process by using fast Fourier transform (FFT) analysis“. *AAPS PharmSciTech.* 9 (2), 2008, 419–424. doi:10.1208/s12249-008-9054-8
- ¹⁶² Wanfueangfu, J., Posom, J., Teerasukaporn, D., Supprung, P., Peerapattana, J. „Optimization of a tensile strength prediction model for compacted ribbons using NIR-HIS analysis“. *Heliyon* 10 (21), 2024, e39838. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e39838

- ¹⁶³ Huang, J. *Quantification of the performance of algorithms for spectra baseline correction [master's thesis]*. Lund (SE): Lund University, 2023. <<https://lup.lub.lu.se/student-papers/search/publication/9135677>>
- ¹⁶⁴ Barnes, R. J., Dhanoa, M. S., Lister, S. J. „Standard normal variate transformation and de-trending of near-infrared diffuse reflectance spectra“. *Appl Spectrosc.* 43 (5), 1989, 772–777. doi:10.1366/0003702894202201
- ¹⁶⁵ Brouckaert, D., Uyttensprot, J. S., Broeckx, W., De Beer, T. „Calibration transfer of a Raman spectroscopic quantification method for the assessment of liquid detergent compositions from at-line laboratory to in-line industrial scale“. *Talanta* 179, 2018, 386–392. doi:10.1016/j.talanta.2017.11.025
- ¹⁶⁶ Ramadan, A., Robert, G., Kersaudy, R., Rouabah, M., Abatzoglou, N., Gosselin, R. „Calibration transfer and maintenance in the pharmaceutical industry: a systematic review“. *Eur J Pharm Sci.* 209, 2025, 107114. doi:10.1016/j.ejps.2025.107114
- ¹⁶⁷ Wang, Y., Kowalski, B. R. „Calibration transfer and measurement stability of near-infrared spectrometers“. *Appl Spectrosc.* 46 (5), 1992, 764–771. doi:10.1366/0003702924124808
- ¹⁶⁸ Feudale, R. N., Woody, N. A., Tan, H., Myles, A. J., Brown, S. D., Ferré, J. „Transfer of multivariate calibration models: A review“. *Chemom Intell Lab Syst.* 64 (2), 2002, 181–192. doi:10.1016/S0169-7439(02)00002-9
- ¹⁶⁹ Munnaf, M. A., Mouazen, A. M. „Spectra transfer based learning for predicting and classifying soil texture with short-ranged Vis-NIRS sensor“. *Soil Tillage Res.* 225, 2023, 105545. doi:10.1016/j.still.2022.105545
- ¹⁷⁰ Smith, M. R., Jee, R. D., Moffat, A. C. „The transfer between instruments of a reflectance near-infrared assay for paracetamol in intact tablets“. *Analyst.* 127 (12), 2002 Dec, 1682–1692. doi:10.1039/b209269g

ПУБЛИКАЦИИ И КОНФЕРЕНЦИИ ПРОИЗЛЕЗЕНИ ОД ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА

Трудови објавени во списанија со фактор на влијание:

1. **Gorachinov, F.**, Koviloska, M., Tnokovska, K., Atanasova, A., Antovska, P., Lazova, J., Geskovski, N. „FT-NIR models for predicting film quality parameters in titanium dioxide-free tablet coatings“. *Eur J Pharm Sci.* 205, 2025, 106992. doi:10.1016/j.ejps.2024.106992 (IF: 4.7)
2. **Gorachinov, F.**, Atanasova, A., Antovska, P., Lazova, J., Popeski Dimovski, R., Tóth, Á., Kukovecz, Á., Kristó, K., Sovány, T., Geskovski, N. „At-line to in-line calibration transfer of a NIR PAT model via direct standardization for ribbon porosity monitoring in DoE-driven roller compaction of an extended-release formulation“. *Int J Pharm.* 695, 2026, 126805. doi:10.1016/j.ijpharm.2026.126805 (IF: 5.2)

Трудови презентирани на конференции – усни презентации:

1. **Gorachinov, F.**, Atanasova, A., Geskovski, N. „Development of an in-line NIR monitoring PAT tool for a rollercompacted metformin formulation: [abstract]“. *Symposium of Young Researchers on Pharmaceutical Technology, Biotechnology and Regulatory Science.* 7, 2025, p. 52. doi:10.14232/syrptbrs.2025.52.

Трудови презентирани на конференции – постер презентации:



1. **Gorachinov, F.**, Tnokovska, K., Koviloska, M., Atanasova, A., Antovska, P., Lazova, J., Geskovski, N. „FT-NIR as a technique for objective measurement of film quality parameters“. *Maced Pharm Bull.* 69 (Suppl 1), 2023, 137–138. doi:10.33320/maced.pharm.bull.2023.69.03.067

НАУЧНИ ПРЕСТОИ РЕАЛИЗИРАНИ ЗА ВРЕМЕ НА ДОКТОРСКИТЕ СТУДИИ

- 20.01.2025 – 07.02.2025 – Гостински докторанд преку програмата СЕЕПУС (Central European Exchange Program for University Studies), реализирана на Универзитетот во Сегедин, Институт за фармацевтска технологија и регулаторни работи, Унгарија. Мобилноста е доделена врз основа на одобрена СЕЕПУС апликација за истражувања во рамките на докторски студии (CPM№: M-RS-1113-2425-194618).



FT-NIR models for predicting film quality parameters in titanium dioxide-free tablet coatings

Filip Gorachinov^{a,b,*} , Monika Koviloska^a, Katerina Tnokovska^a, Ana Atanasova^a, Packa Antovska^a, Jelena Lazova^a, Nikola Geskovski^{b,**} 

^a Research & Development, Alkaloid AD-Skopje, Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000, Skopje, North Macedonia

^b Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Technology, Mother Theresa 47, 1000 Skopje, North Macedonia

ARTICLE INFO

Keywords:

FT-NIR
Process analytical technology
Film thickness
Titanium dioxide-free film coating
Multivariate analysis

ABSTRACT

This study leverages Fourier Transform Near-Infrared (FT-NIR) spectroscopy to monitor the coating process of pharmaceutical tablets using PVA-based TiO₂-free films, with talc and iron oxides as opacifiers. By employing a combination of multivariate analytical techniques, the correlation between film coating progression and film thickness was evaluated. Assessment of coating thickness for different coating levels was performed by optical microscopy. Additionally, using colorimetric analysis by scanner method, the color progression for different coating levels was evaluated and expressed as the a* value from CIELAB color space. The coordinate value a* showed predictable changes with the progression of the coating process and film thickness values, indicating its utility as a robust reference method for quality control and process optimization. The predictive capability of the OPLS models, validated against measured film thickness and the a* value, demonstrated low prediction errors and confirmed the models' effectiveness in distinguishing coating levels and accurately predicting film coating progression. The OPLS model used knowledge-based peaks of interest, which were further confirmed by loading and coefficient plots. The study demonstrated that film thickness, as a destructive, and a* value from CIELAB color space, as a non-destructive reference method for coating progression could be used during a controlled pharmaceutical coating process for product quality assessment and pharmaceutical process endpoint determination.

1. Introduction

In pharmaceutical manufacturing, coatings are widely employed to enhance organoleptic properties, improve the physical and chemical stability of solid dosage forms, and potentially modify dissolution profiles (Zaid, 2020). Even with immediate-release coatings, the impact on dissolution becomes more pronounced as the thickness increases. Thicker coatings reduce liquid ingress initially, affecting the overall dissolution rate, a critical quality attribute (CQA) for these dosage forms. This highlights the necessity of developing process analytical technology (PAT) tools that would enable accurate coating process and product control (Dong et al., 2023). A tablet coating process should result in a constant thickness of the coating layer and uniform and visually identical coating of all tablets. To ensure the quality and safety

of different pharmaceutical products, the European Medicines Agency (EMA) has issued several guides on real-time testing and requirements for using various spectroscopic techniques during new submissions and variations (European Medicines Agency, 2014). Titanium dioxide (TiO₂) is currently widely used as an opacifier in tablet film coatings to enhance the appearance and stability of pharmaceutical products and is effective in relatively thin films and at low concentrations. Recently, the European Food Safety Authority (EFSA) modified its stance on titanium dioxide, previously deemed safe as a food additive, by questioning its safety based on new studies and the particles' potential to accumulate in the body despite their low absorption rate. Commission Regulation (EU) 2022/63 bans the use of TiO₂ in food and urges the pharmaceutical industry to expedite research and development efforts to replace titanium dioxide in both new and existing products (Blundell et al., 2022).

* Corresponding author at: Research & Development, Alkaloid AD-Skopje, Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Technology, Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000, Mother Theresa 47, 1000 Skopje, North Macedonia.

** Corresponding author at: Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Technology, Mother Theresa 47, 1000 Skopje, North Macedonia.

E-mail addresses: fgorachinov@alkaloid.com.mk (F. Gorachinov), ngeskovski@ff.ukim.edu.mk (N. Geskovski).

<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106992>

Received 2 June 2024; Received in revised form 30 November 2024; Accepted 15 December 2024

Available online 16 December 2024

0928-0987/© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The multifunctional attributes of TiO₂ make it challenging to replace with one or a combination of excipients like calcium carbonate (CaCO₃), talc, iron oxides, zinc oxide (ZnO), calcium carbonate/calcium hydrogen phosphate (CaCO₃/CaHPO₄) (Radtke et al., 2021). Titanium dioxide-free films, which exhibit lower opacity, lower contrast ratio, and reduced capability to protect from photodegradation and moisture, typically require a weight gain of 5 to 8 % and a thicker film to match the performance of TiO₂. This could potentially lead to increased dissolution time and a need for more precise film coating process monitoring and quality control (Gallo et al., 2023; Palugan et al., 2022).

Several parameters are used to monitor the coating process and assess the quality of the film coating, with a primary focus on coating thickness and the amount of polymer applied to tablet cores (Gendre et al., 2011). Noninvasive and simple reference measurements, such as conventional weight gain measurements, correlate poorly with film coating thickness and require the averaging of a large number of tablets to overcome inaccuracies due to weight variation (Alves-Lima et al., 2020; Möltgen et al., 2012; Römer et al., 2008; Wahl et al., 2019). Optical microscopy, while expected to yield better results as a calibration reference method, also has limitations: film-thickness measurements are invasive, time-consuming, and susceptible to operator error and personal bias. These issues arise from core-film interactions and the absence of perfectly linear core/coating interfaces. To mitigate these challenges, measurements are often taken by multiple independent analysts (Römer et al., 2008; Wahl et al., 2019). In addition, the coating layer exhibits inherent thickness variability due to unavoidable inter- and intra-tablet coating inconsistencies. This variability is reflected in film coating thickness measurements regardless of the method used and should not be mistaken for measurement error (Wahl et al., 2019). To improve the objectivity of film coating process analyses, more advanced instrumental methods with high repeatability are used. These include optical coherence tomography (OCT) for films from 10 to 60 µm (Li et al., 2014; Markl et al., 2015), dynamic image analysis (Czajkowska et al., 2015), terahertz pulse imaging (TPI) for films of 40 µm and thicker (Brock et al., 2012; Haaser et al., 2013), and FT-NIR diffuse reflectance spectroscopy (Hattori et al., 2018). Optical microscopy, a well-established method for measuring film thickness through direct visual inspection, is often used as a reference to validate advanced techniques like FT-NIR, OCT, and TPI, given its strong correlation with these methods (Farkas et al., 2021; Wolfgang et al., 2019). In addition to optical microscopy, various image analysis techniques are explored for quality control in evaluating film coating thickness and the overall coating process. An interesting application of image analysis, in combination with neural networks (YOLOv5) discussed by Ficzer et al. (2022), also plays a valuable role in the prediction of film thickness through tablet diameter variation and classification of tablet defects (Ficzer et al., 2022). Color image analysis is increasingly being utilized as a method for studying film thickness and assessing the film coating process in colored film-coated tablets (Farkas et al., 2021). Murillo et al. demonstrated that color and appearance are expected to change predictably and exponentially with the progression of the film coating process and eventually stabilize asymptotically with further changes in the concentration of film components (Murillo et al., 2018). Therefore, some CIELAB parameters and hue can be used to track color evolution, coating quality, and film thickness in a non-invasive manner (Murillo et al., 2018; Turk et al., 2021). Chemical components that cause color variations can absorb light in the NIR region, allowing for a correlation between color evolution and NIR spectroscopy.

Consequently, methods like NIR could provide a comprehensive and reliable assessment of coating progression in pharmaceutical applications. Although values like hue and CIELAB parameters have been used to predict film thickness and track the evolution of pharmaceutical film coating (Murillo et al., 2018; Turk et al., 2021), there are no literature data regarding the correlation of NIR spectral information with CIELAB parameters as a non-invasive reference technique for the tracking of film coating progression with TiO₂-free film coatings.

Therefore, the aim of our work was to evaluate the possibility of utilizing Fourier Transform Near-Infrared (FT-NIR) spectroscopy to monitor the coating process of pharmaceutical tablets using TiO₂-free films (proprietary PVA-based TiO₂-free film coating formula with talc and iron oxides as opacifiers). Film coating thickness for different coating levels was assessed using optical microscopy. Additionally, scanner-based colorimetric analysis was employed to monitor the color progression of different coating levels using CIELAB color space parameters. Unsupervised and supervised multivariate models were applied to analyze and correlate NIR spectral variations with film thickness progression and color evolution.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Core composition: cellulose, microcrystalline (Avicel PH 102, Du Pont, USA), dibasic calcium phosphate anhydrous (Di-CAFOS A 60 Budenheim; Germany), copovidone (Kollidon VA 64 BASF, Germany), croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol, Du Pont, USA), silica, colloidal anhydrous (Aerosil 200, Evonik, Germany), magnesium stearate (FACI S.p.A., Carascop GE, Italy).

Film coating system: PVA-based TiO₂-free film coating (Opadry TF®; proprietary formula containing partially hydrolyzed polyvinyl alcohol (PVA), talc, PEG 3350, and iron oxides yellow, red; Colorcon Inc, UK)

2.2. Preparation of tablet cores

A premixture of silica, colloidal anhydrous (1.25 %) was prepared with cellulose, microcrystalline (3.75 %) in an Aeromatic Fielder PMA 300 (GEA, Germany) high shear mixer (1 min at 150 rpm impeller speed). Mixture for tablet placebo cores was prepared by dry mixing of premixture with the rest of cellulose, microcrystalline (60.00 %), dibasic calcium phosphate anhydrous (30.00 %), copovidone (1.00 %), croscarmellose sodium (2.00 %) in Aeromatic Fielder PMA 300 high shear mixer for 4 min at 150 rpm impeller speed. After 4 min of mixing, 2.00 % of magnesium stearate was added and mixed for 2 min at 130 rpm impeller speed. All excipients were sieved through a Russel sieve (1 mm; Russel Finnex N.V., Belgium) prior to mixing. After mixing, the placebo blend was tableted using a Fette 2090 i (Fette Compacting GmbH, Germany) industrial-size tableting machine. The following conditions were used for the preparation of biconvex tablet cores with a diameter of 8 mm and a mass of 200 mg ± 5.0 %: pre-compression force 1.2 kN, compression force 16.5 kN, tableting speed 70 000 tbl/h.

2.3. Coating process and sampling procedure

Tablets were coated with an aqueous partially hydrolyzed PVA film coating (PVA-based TiO₂-free film coating) in an industrial-size partially

Table 1
Parameters of the film coating process.

Parameter	Pre-heating	Spraying	Drying	Cooling
Inlet air (m ³ /h)	700	700	700	700
Inlet air temperature (°C)	70	70	70	30
Outlet air temperature (°C)	45–48	45–48	40	30
ΔP drum (Pa)	–150	–150	–150	–150
Drum speed (rpm)	2,3 (10s/60 s; Jog)	16	2,3 (10s/60 s; Jog)	2,3 (10s/60 s; Jog)
Spray rate (ml/min)		50		
Drying time (min)			5	

perforated pan coater (Glatt GMPC, x2; Glatt GmbH, Binzen, Germany). The pan load was 21 kg. Spray gun parameters were: spray nozzle diameter 1.2 mm; atomizing air pressure was 2.0 bar; pattern air pressure was 2.2 bar. Samples were collected at coating levels corresponding to 3.6 L, 4.0 L, 4.3 L, and 4.7 L of coating suspension spent (solids 24.57 %). The final coating achieved 5.5 % tablet weight gain (Table 1).

2.4. NIR measurements and multivariate analysis

240 individual tablets were recorded using an Antaris II FT-NIR analyzer (4000 cm⁻¹ to 10 000 cm⁻¹; 4 nm resolution; OMNIC; Thermo Fisher Scientific, USA; SabIR fiber optic diffuse reflectance probe) and used as a calibration set. Spectra were taken in a well-controlled environment (temperature and moisture). A background scan was taken before each recording to minimize instrument drift, and the NIR probe was carefully positioned. Spectra that perform differently than the group, deviating or aberrant spectra whose outlying position cannot be explained as a mere shift along the general trend or orientation of the data, were removed by visual inspection during recording and re-recorded.

Spectra visualization was performed using Spectragryph 1.2. Multivariate analysis was performed in SIMCA 14.1. Models were externally validated by recording a separate batch of 80 tablets. R²X is the cumulative explained variance of the X-matrix (independent variables) by the models. R2X was used as one of the indicators to estimate the models' ability to capture variation in the X data.

$$R_X^2 = 1 - \frac{\sum (x_i - \hat{x}_i)^2}{\sum (x_i - \bar{x})^2}$$

- x_i : The actual value of the variable i in the original dataset
- \hat{x}_i : The predicted value of x_i
- \bar{x} : The mean of the variable x_i
- $\sum (x_i - \hat{x}_i)^2$: The residual sum of squares
- $\sum (x_i - \bar{x})^2$: The total sum of squares

RMSEE (root mean square error of estimation) measures the difference between the observed and predicted values during the training phase, with lower RMSEE indicating better model performance on the training data.

$$\text{RMSEE} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}$$

- y_i : Actual observed value.
- \hat{y}_i : Predicted value by the model.
- n : Number of observations.

RMSEcv (root mean square error of cross-validation) is the RMSEE calculated during cross-validation. Cross-validation was performed using the leave-one-out (LOOcv) method, which is particularly advantageous for moderate-sized datasets (Chen and White, 2024). The

selection of LOOcv was based on its ability to provide consistent error estimates across different validation approaches and data sizes, making it suitable for ongoing model development. An external dataset was used to mitigate the possibility of over-optimism. RMSEP (root mean square error of prediction) explains the difference between the observed and predicted values using an independent test set. RMSEP was used to indicate the generalizability and validity of the model's training and cross-validation values.

2.5. Reference measurements

2.5.1. CIELAB color space measurements

The CIELAB color space and its Cartesian coordinate a^* were used for NIR model calibration.

The method for tablet scanning was done according to Turk et al. (2021), who used a photo scanner to scan mini tablets and found a correlation between the hue value and coating thickness (Turk et al., 2021). After tablet sampling, measurements were taken for analysis at four coating levels, namely 3.6 L, 4.0 L, 4.3 L, and 4.7 L. A scanner, Canon CanoScan 9000F Mark II (48-bit internal color depth for accurate color rendition with turned-off color correction settings), was used at 600 dpi to capture the variability in color between batches, and it proved sufficient to detect the increasing trend in coating thickness between tablet coating levels, considering the uniform light source across the sample, high color gamut as well as the fixed angle and position under which the tablets were recorded. Tablets were placed consistently in the same position on the scanner bed. CIELAB parameters were extracted using Fiji/ImageJ (Schindelin et al., 2012) and were used for color analysis. The RGB parameters were converted to CIELAB using Fiji/ImageJ, and an a^* value was extracted. The calculated ΔE value between the highest and lowest coating levels, with the lowest color level as the reference, indicates that the system accurately detected subtle color variations. ΔE value of 9 was found, signifying that the system successfully captured perceptible differences between the color levels. Furthermore, the scans were all performed in quick succession, avoiding potential inaccuracies due to changes in environmental conditions or equipment wear. The evolution of color (Fig. 1) matched previously reported color parameters for coated tablets (Murillo et al., 2018).

2.5.2. Film thickness measurements

The film-coated tablets were cut using the blade of a tablet cutter (fine blade microtome). Film thickness was measured using optical microscopy (Stemi 305; Zeiss, Germany; Zeiss Zen 3.8 software; 5x magnification), ensuring a consistent angle. The thickness was measured at five points near the apex of the tablet and averaged, ensuring consistent readings. Despite labor intensiveness, this method proved accurate for our analyses. All the tablets from different coating levels recorded by NIR (240 tablets in the calibration set and 80 tablets in the test set) were measured separately for film thickness, as displayed in Fig. 2, to ensure the model's maximal accuracy.

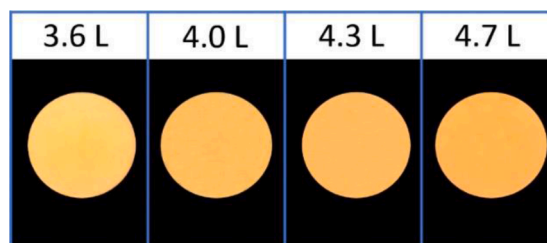


Fig. 1. Change of color of randomly selected tablets with coating at various levels of expended film coating suspension.

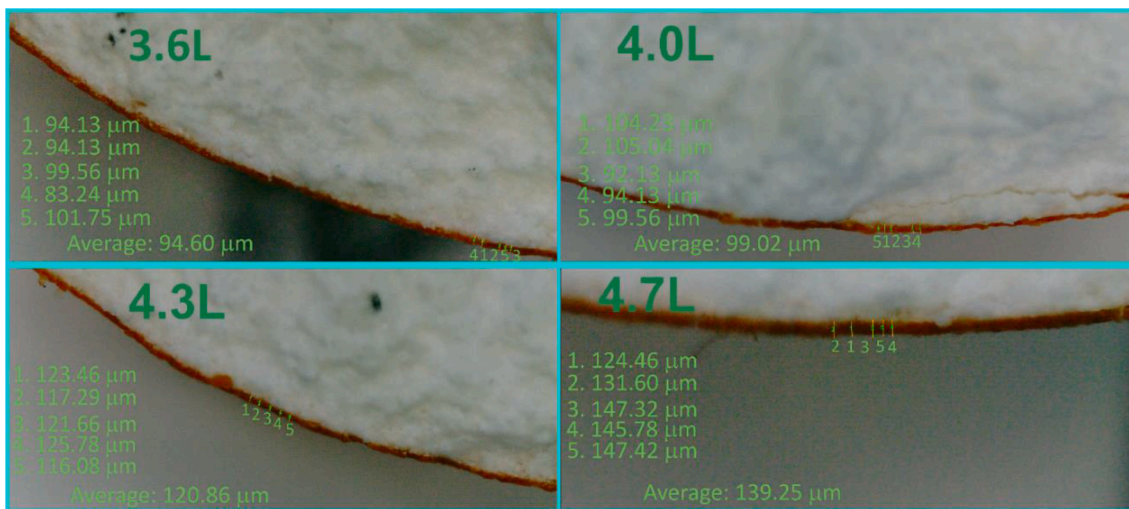


Fig. 2. Change of film thickness of randomly selected tablets with coating at various levels of expended film coating suspension.

2.5.3. LOD measurements

Loss-on-drying (LOD) was measured using Mettler LP16 moisture analyzer (Mettler-Tolledo, Zaventem, Belgium) on a 2 g sample at a temperature of 105 °C until mass remained constant for 5 min.

3. Results and discussion

3.1. Reference methods

Two reference methods were used: optical microscopy as a destructive method to measure film thickness, and a* from the CIELAB color

space as a nondestructive indicator of coating progression. The values of film thickness growth and a* across different coating levels (3.6 L-4.7 L) are presented in the dual-axis plot (Fig. 3). Considering the nature of the spray coating process, inter-tablet variability of the film thickness for each coating level is expected. The dual-axis plot illustrates the distribution of film thickness values across randomly sampled tablets at various coating levels, reflecting inherent inter-tablet variability typical of the pan coating process. The upward trend for four distinct coating levels shows the progression of coating. In this study, the pan coating process demonstrates increasing inter-tablet uniformity with time (Figure S1a), and low inter-tablet covariance (Figure S1b; 80 tablets per

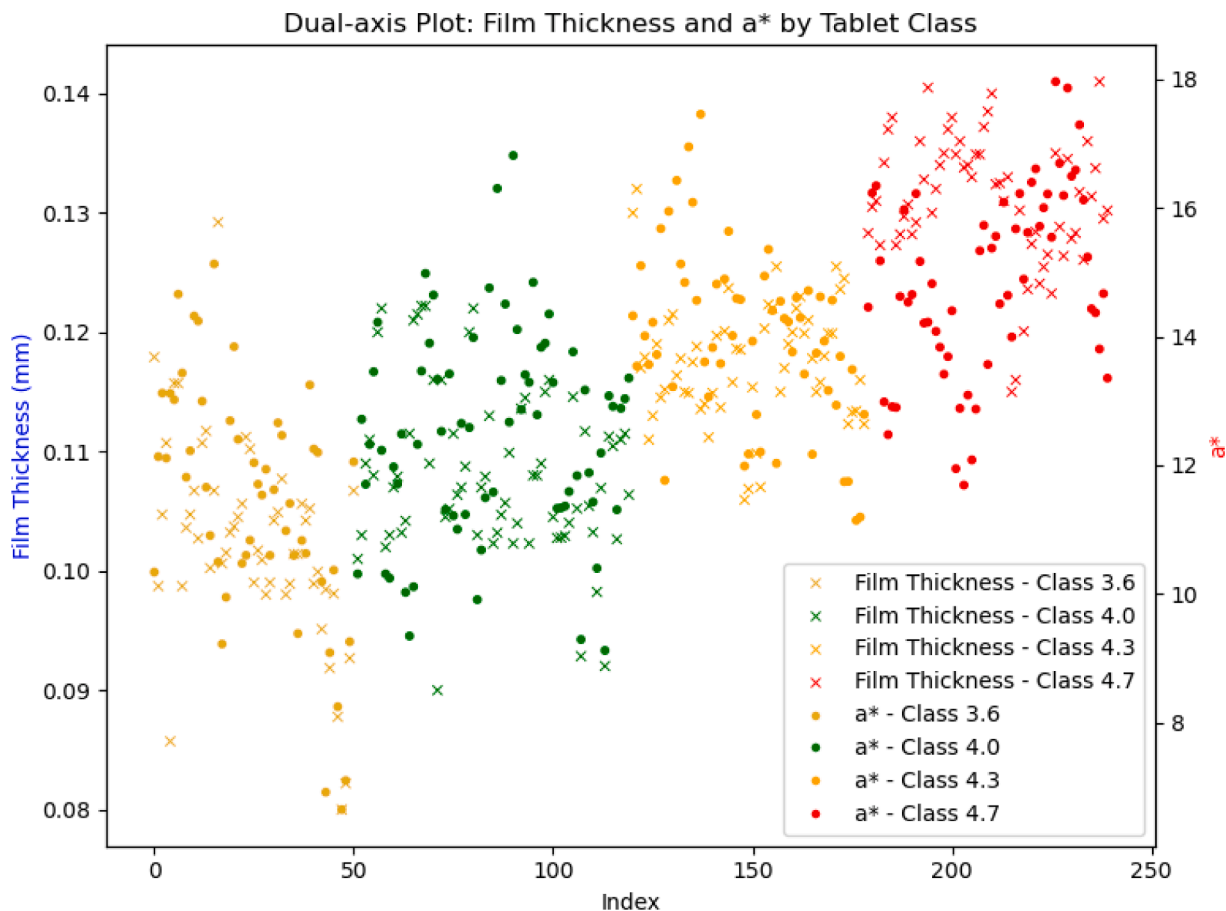


Fig. 3. Dual-axis plot of film thickness and a* values.

coating level), which remains low and decreases further as coating levels increase, validating the process's effective design (Mostafaei et al., 2023; Zhang et al., 2018). From the CIELAB parameters, the average of L^* decreased with the progression of film coating, the average of b^* remained nearly constant, and the average of a^* increased with the progression of film coating. During our preliminary studies and sample evaluation for the development of the current model, it was found that there was an expected trend of growth between a^* (CIELAB value) and the progression of the film coating process, indicating its usefulness as a simple method for calibration (Fig. 3). Murillo et al. explored color evolution during the pan coating process and used CIELAB values to monitor coating uniformity and variability to advance toward automated control of the coating process. They noticed an increase in a^* values throughout the coating process, indicating accumulation of the coating material. The progression towards higher a^* values is consistent with the expected outcome of coating the tablets with a colorant that includes components contributing to redness (Murillo et al., 2018). In our case, the usefulness is justified by the fact that the film coating progress generates an increase in the intensity of chemical signals from PVA-based TiO_2 -free film, an increase in coating thickness, and an increase in pigments, opacifiers, and other components of the film. These factors directly affect the color of the tablets, and consequently result in a positive change in a^* from the CIELAB system. Color perception in thick films varies with thickness due to absorption differences, which depends on the material's chemical composition, light path length, and scattering. In thicker films with heterogeneous compositions, light scattering can alter the intensity and distribution of light exiting the film, thus changing its appearance. The bending of light or refraction can also play a significant role in the color perception of thicker films. Namely, film thickness can alter the path of light through a material, affecting the perceived color, while the amount of light reflected versus absorbed depends upon multiple internal reflections, which can compound and affect the color (Mortimer et al., 2009). In summary, the perception of color depends on the molecular composition of the film and the physical structure, namely surface roughness, and film uniformity, as they can all impact how light interacts with the film. Although we are building the model based on a small range of film coating levels, we can observe the difference in appearance due to changes in film thickness. These differences were quantified using CIELAB values (Fig. 3).

3.2. Spectroscopic interpretation of the signals of interest

The spectra of the film-coated tablets consist of signals from multiple variables arising due to chemical and physical changes during the coating process. Pharmaceutical film coatings are heterogeneous mixtures of chemical compounds. They produce a combined spectral response to incident light in the NIR spectral region, which is defined by multiple physical and chemical characteristics. Consequently, the reflectance spectra are not always linear combinations of signals from individual film components (Römer et al., 2008). The transmittance of the coating material may cause variations in reflectance measurements influenced by multiple scattering events from differences in particle size, shape, film microstructure, roughness, thickness, opacity, morphology, and illumination geometry, which generate spectral changes unrelated to the chemical changes during the film growth process. Due to the inherent complexity of NIR spectra as well as the heterogeneous mixtures being recorded, namely multi-component pharmaceutical film coatings and tablet cores, NIR spectra are often a combination of a broad range of overlapping absorption bands originating from overtones and combination-vibration bands usually found in more complex molecules (Beć et al., 2020; Pomerantsev et al., 2017). The overlapping and broad nature of NIR spectra makes it challenging to assign specific spectral features to target changes without applying chemometric methods such as PCA, which enable the identification of subtle variations related to product qualities (Ciurczak et al., 2021).

To trace back the characteristics of the NIR spectrum to specific attributes of the system's chemistry, we tried to understand and correlate variations in well-defined parts of the spectrum with the measured properties. The spectra of film-coated tablets closely resemble those of the PVA-based, TiO_2 -free film coating. Therefore, we first evaluated the spectra for any meaningful contribution of the PVA-based TiO_2 -free film coating components, which may enable the development of a robust prediction model.

One narrow, very prominent, and one weak peak of the PVA-based TiO_2 -free film coating was found in the $7000\text{--}7250\text{ cm}^{-1}$ region belonging to the first fundamental overtone of the OH stretching vibration. The peak at 7185 cm^{-1} is sharp and strong, while the 7152 cm^{-1} peak is weaker in both the film-coated tablet and PVA-based TiO_2 -free coating (Fig. 4a; Figure 4c1). Several studies have described both the prominent and weak peaks as characteristic of Opadry® films (Maurer

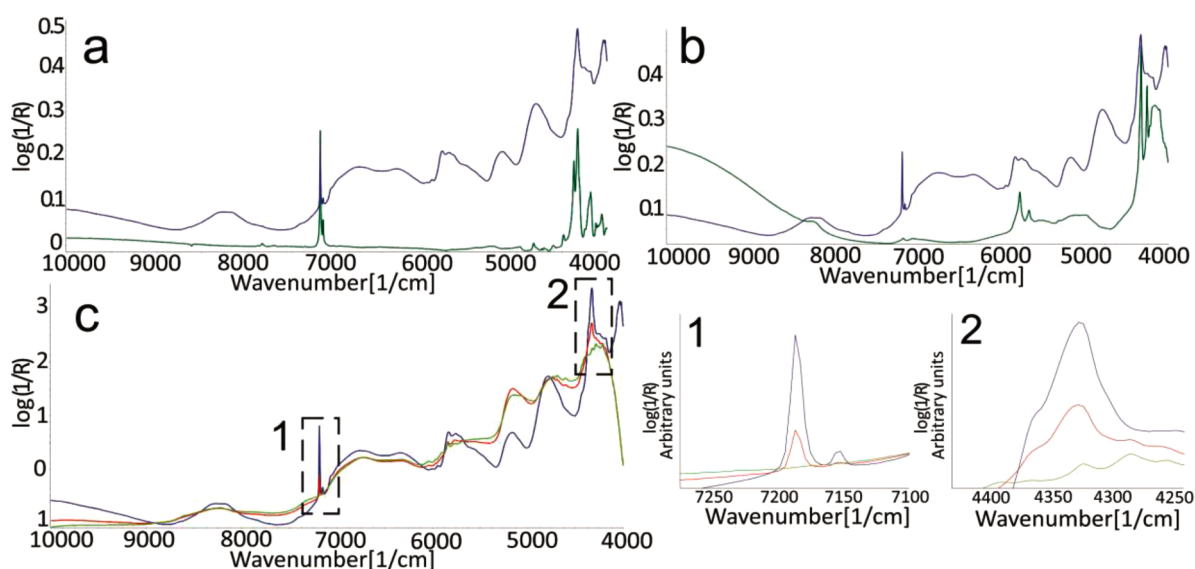


Fig. 4. a) Spectra of talc (green) and PVA-based TiO_2 -free film coating (blue); b) Spectrum of PVA-based TiO_2 -free film coating (blue) and iron oxide yellow (green); c) Overlaid spectra of PVA-based TiO_2 -free film coating (blue), the tablet core (green), and film-coated tablet (red), box 1 7185 cm^{-1} peak region, box 2 4324 cm^{-1} peak region; 1 -shows that the peak at 7185 cm^{-1} is present in film-coated tablets and PVA-based TiO_2 -free film coating but not in the tablet core; 2 -shows the prominence of the peak at 4324 cm^{-1} of the film-coated tablets and PVA-based TiO_2 -free film coating.

and Leuenberger, 2009). The only constituent of the PVA-based TiO₂-free film coating to exhibit a sharp, very strong, prominent peak at 7185 cm⁻¹ was talc (Fig. 4a) (Petit et al., 2004).

The peak of talc at 7185 cm⁻¹ has been described as the first overtone (2νMg₃OH) of vibrations of structural OH groups and is characterized by a position and shape irrespective of concentration. In addition to the 2νMg₃OH peak at 7185 cm⁻¹, another peak at 7152 cm⁻¹ in the PVA-based TiO₂-free film coating and film-coated tablets, characteristic of talc, can be assigned to 2νMg₂FeOH (Fe substitution in talc) (Petit et al., 2004; Wu et al., 2022). Further analysis has confirmed that the peak at 7185 cm⁻¹ grows as film coating progresses, confirming its utility for tracking the progression of the film coating process (Fig. 5).

In addition to the peak at 7185 cm⁻¹, another very prominent band specific for PVA-based TiO₂-free film coating showing increasing intensity on the log 1/R axis with increasing coating level was found at 4324 cm⁻¹ (Fig. 4c2). The region from 4400 to 4200 cm⁻¹ (peak at 4324 cm⁻¹), which intensifies with the progression of film coating, is composed of overlapping absorption bands of different coating components. As presented in Table 2, talc shows a strong and sharp OH stretching at 4324 cm⁻¹ (Wu et al., 2022), PEG 3350 shows CH-stretching and CH-bending combination bands at 4331 cm⁻¹, and PVA displays C-H₂ stretching and =C-H₂ bending combination bands at 4266 cm⁻¹ (Conzen, 2014). The spectra of film components that

contribute to this band (4324 cm⁻¹), PVA, PEG, and talc, are presented in Figure S3. During inspection of the raw spectra, the overall trend of the peak intensity for coated tablets increases during film coating progression. The only spectral feature showing the opposite trend is the 5290 – 5000 cm⁻¹ region (peak at 5141 cm⁻¹), which corresponds to the -OH combination band originating both from the core and coating components and exhibiting an intensity decrease due to changes in water content during the coating process (Möltgen et al., 2012).

In addition, literature data proposes that the absorption band extension at approximately 9000 cm⁻¹ into the NIR region beyond 10 000 cm⁻¹ (from 10 000 cm⁻¹ to 9000 cm⁻¹) might be due to a combination of fundamental electronic transitions, overtones, and the physical and crystallographic properties of the pigment E172 (iron oxide red, iron oxide yellow). Reflectance spectra of iron oxides in the near-IR and visible light result from crystal-field transitions of Fe³⁺ in octahedral and tetrahedral coordination. Scheinost and Schwertmann (1997), described a peak of unsubstituted goethite centered at the wavelength of 1 μm (1000 nm; wavenumber 10 000 cm⁻¹). This change in the log 1/R axis originates from the ⁴T₁ g ferric iron transition peak (d-d transition) and is prominent in the spectra of iron oxide E172 compared to the PVA-based TiO₂-free film coating mixture (Fig. 4b is a comparison of PVA based TiO₂-free film coating and iron oxide yellow; the spectra of both, the yellow and red iron oxide pigment are presented in Figure S2)

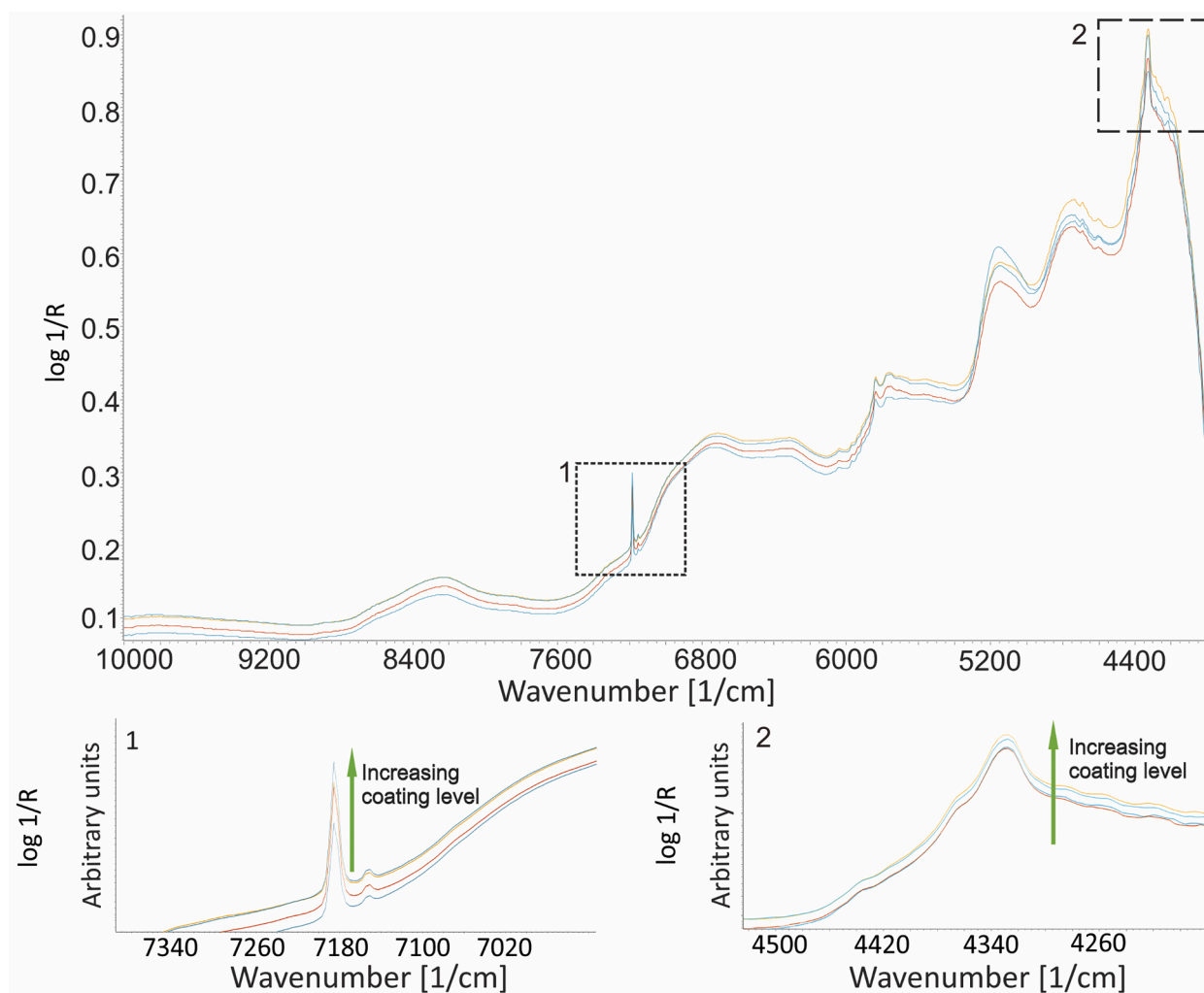


Fig. 5. Comparison of spectra from multiple coating levels and most characteristic peaks, which change with coating level; box 1 - the peak at 7185 cm⁻¹; box 2 - the peak at 4324 cm⁻¹; 1 - shows the increase along the log 1/R axis with increasing coating level at 7185 cm⁻¹; 2 - shows the increase along the log 1/R axis with increasing coating level at 4324 cm⁻¹.

Table 2
Assignment of excipients' relevant overtones or combination bands.

Wavenumber	PVA	PEG	Talc	Iron oxides	References
10 000 cm ⁻¹				⁴ T1g	(Scheinost and Schwertmann, 1997)
8319 cm ⁻¹	O-H bending or stretching vibration				(Xie et al., 2016)
7185 cm ⁻¹			2vMg ₃ OH		(Petit et al., 2004)
7118 cm ⁻¹			2vMg ₂ FeOH		(Petit et al., 2004)
7156 cm ⁻¹			2vMg ₂ OH		(Petit et al., 2004)
7073 cm ⁻¹			2vFe ₂ OH		(Petit et al., 2004)
6925 cm ⁻¹	C-H bending vibration (could be influenced by PVA interaction with volatile compounds)				(Xie et al., 2016)
5834 cm ⁻¹	C=O stretching vibration				(Xie et al., 2016)
5761 cm ⁻¹		Second and third overtone of CH bend			(Snively et al., 1996)
5555 cm ⁻¹		CH stretch			(Snively et al., 1996)
5285 cm ⁻¹	O-H hydrogen bonding water exposed PVA OH				(Workman Jr. and Weyer, 2012)
5173 cm ⁻¹		OH bend			(Snively et al., 1996)
5150 cm ⁻¹	O-H interaction of multiple hydrogen atoms from poly(ethylene-co-vinyl alcohol) (EVOH) bonded to surrounding associated OH groups (from water) without clustering				(Workman Jr. and Weyer, 2012)
4812 cm ⁻¹	OH stretching				(Conzen et al., 2014)
	OH bending				
4347.83 cm ⁻¹	C-H stretching				(Salah et al., 2020)
	C-H deformation				
4324 cm ⁻¹			OH stretching		(Wu et al., 2022)
4331 cm ⁻¹		CH-stretching + CH-bending			(Wong et al., 1982)
4266 cm ⁻¹	C-H ₂ stretching + =C-H ₂ bending				(Conzen et al., 2014; Wong et al., 1982)
4180 cm ⁻¹		OH stretching			(Snively et al., 1996)
4054 cm ⁻¹					

(Scheinost and Schwertmann, 1997). The lower intensity on the log 1/R axis in the PVA-based TiO₂-free film coating mixture and film-coated tablets compared to the iron oxide pigment in the region 10 000 cm⁻¹ to 8000 cm⁻¹ may be attributed to the interactions within the mixture of organic and inorganic components in the PVA-based TiO₂-free film coating (Ben-Dor, 2002; Morris et al., 1985; Zheng et al., 2019). These interactions result in complex effects on spectral features, likely altering intensity along the log 1/R axis and peak positions of some bands and areas under each peak (Zheng et al., 2019). The significance of this region will be further explored in PCA/OPLS analysis.

In general, the overtones and combination bands of complex mixtures, like film coatings, do not behave simply and cannot be directly interpreted. Variations in peak positions, changes in the area of each peak, and absorbance values of some bands are expected in the NIR spectra of polymer mixtures (Eldin, 2011). Therefore, it is impossible to establish a useful reference for simple height or peak area quantitative methods. Band assignment of the individual excipients and PVA-based TiO₂-free films presented in Table 2 is not always sufficient to make quantitative measurements and qualitative discriminations. Further quantitative and qualitative analysis will be performed using PCA/OPLS to extract the information from NIR spectral data (Roggo et al., 2007).

3.3. Multivariate analysis

3.3.1. PCA analysis

PCA is a widely used unsupervised data analysis tool for large sets of highly co-linear data utilizing the entire wavenumber/wavelength range (Andersson et al., 2000; Jovanović et al., 2006). PCA was applied to explore the NIR dataset, identify spectral changes, and understand the

Table 3
PCA eigenvalues and percent variance explained by each PC.

Principal component	Eigenvalues	% of variance	Cumulative variance
1	116.1	48.3	48.3
2	77.6	32.3	80.6
3	31.5	13.1	93.7
4	7.8	3.3	97.9
5	2.9	1.2	98.0
6	2.5	1.0	99.2
7	0.7	0.3	99.4

most significant variance sources. The analysis also aimed to locate systematic variation in the data matrix as the primary source of information on film growth. The model included 240 raw spectra (centered and scaled; no spectral filters applied) from different coating levels (coating suspension volumes: 3.6 L, 4.0 L, 4.3 L, 4.7 L). PCA was also used to relate the near-infrared spectral properties to the film properties and coating progression (Chang et al., 2001; Greenacre et al., 2022).

The PCA model was used for exploratory purposes without variable selection for the spectra, allowing us to better explain the spectral variations associated with the coating process and to identify the possible origins of the spectral features linked to the progress of film coating.

A PCA model of raw spectra showed that the spectral data could be accurately recovered as a linear combination of seven principal components (common spectral filters did not result in a smaller number of PCs). The percentage of explained variance and eigenvalues are presented in Table 3. The principal components were assessed for qualitative similarity to the change of interest, namely the progression of film coating determined by the peaks deemed important for film coating

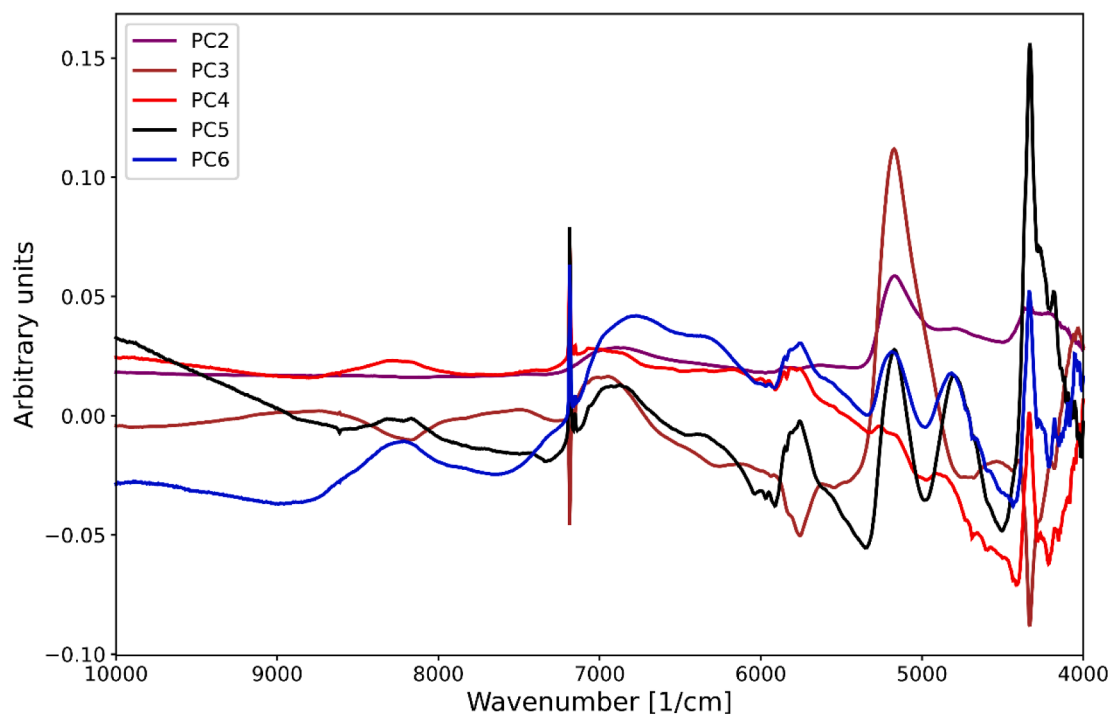


Fig. 6. Loading plots for PCs 2 to 6 (PCs important for both film thickness and a^*) of the PCA model.

progression by domain knowledge (Tanabe et al., 2007). The first principal component (PC1) captures primary variance due to baseline absorbance or noise, indicated by its flat nature. Components 2 to 6 best represent the significant variances relevant to the PVA-based TiO_2 -free film growth. The loadings are presented in Fig. 6. Key spectral features identified include the band at 7185 cm^{-1} (talc), prominent in PCs 3–6, and the 9696 cm^{-1} band in PC5, likely influenced by the presence of iron oxide red and yellow. The band at 5141 cm^{-1} , especially prominent in PC3, corresponds to the decreasing signal of the tablet film and core, with a positive orientation of the PCA component loading due to PCA's arbitrary directionality. The band at 4324 cm^{-1} , which is absent in the core but present in the film, indicates the growth of film components and appears across multiple PCs. PC2 through PC6, particularly PC3 and PC5, effectively track the progression of the film coating.

The scatter plot (Figure S4) reveals distinct patterns with clearly separated clusters corresponding to different coating levels, along the principal components (PC3 and PC5). Coating levels 3.6 L, 4.0 L, and 4.3 L cluster relatively close to each other along both PC3 and PC5, reflecting continuous coating progression and slight changes in their moisture content (confirmed by measured LOD values, Figure S5), which are expected during the constant spraying rate phase. 4.7 L separates distinctly along both PC3 and PC5, representing the final coating level and moisture content which decreases further and to a greater extent during the drying phase (LOD values, Figure S5) (Möltgen et al., 2012). While PC3 captures bulk moisture-related variance, from continuous spraying to drying (dominated by the 5141 cm^{-1} peak), and general coating progression, in its loading PC5 contains features

identified by domain knowledge as important for the film coating and a weaker contribution from the 5141 cm^{-1} peak. This indicates that PC5 emphasizes coating-related features, while moisture plays a less significant role in the variance captured by this principal component. Although PC5 accounts for a smaller total amount of variance, it is important for explaining subtle changes during the film coating process. The coating level 4.7 L behaves differently along PC5 compared to the other coating levels, reflecting the film coating characteristics as the drying phase concludes. A negligible number of outliers were identified in the scatter plot; however, their removal did not improve model performance.

Given that the principal component loadings capture the peaks identified through the knowledge-based approach, and that it was possible to visualize different clusters during the continuous spraying and drying, it is considered appropriate to proceed with the development of predictive models for further analysis.

These observations underscore the model's complexity and the importance of all six components in capturing the relevant spectral features. The PLS/OPLS methods are expected to be more robust and accurate than a correlation coefficient-based method using the PCs from PCA (PCA/MLR) concerning spectral variations as they focus only on important spectral variance for prediction and set spectral coefficients to low values for unimportant wavelengths. Hence, we will proceed using an OPLS model (Liu et al., 2022).

3.3.2. OPLS analysis

The rationale behind using OPLS in this analysis is that, unlike PLS,

Table 4

Results of OPLS calibration on raw and pre-processed spectra.

Model calibration parameter	R2	RMSEE	RMSEcv	LV	RMSEP
Film thickness raw spectra	0.98	6.12 μm	6.23 μm	1 + 5 + 0	7.58 μm
a^* raw spectra	0.99	1.28	1.31	1 + 6 + 0	1.35
Film thickness pre-processed spectra ** (1st-MSc)	0.95	5.00 μm	5.80 μm	1 + 6 + 0	7.00 μm
a^* pre-processed spectra ** (1st-MSc)	0.99	0.90	0.92	1 + 6 + 0	1.20

** (1st-MSc)–1st derivative-Multiplicative Scatter Correction.

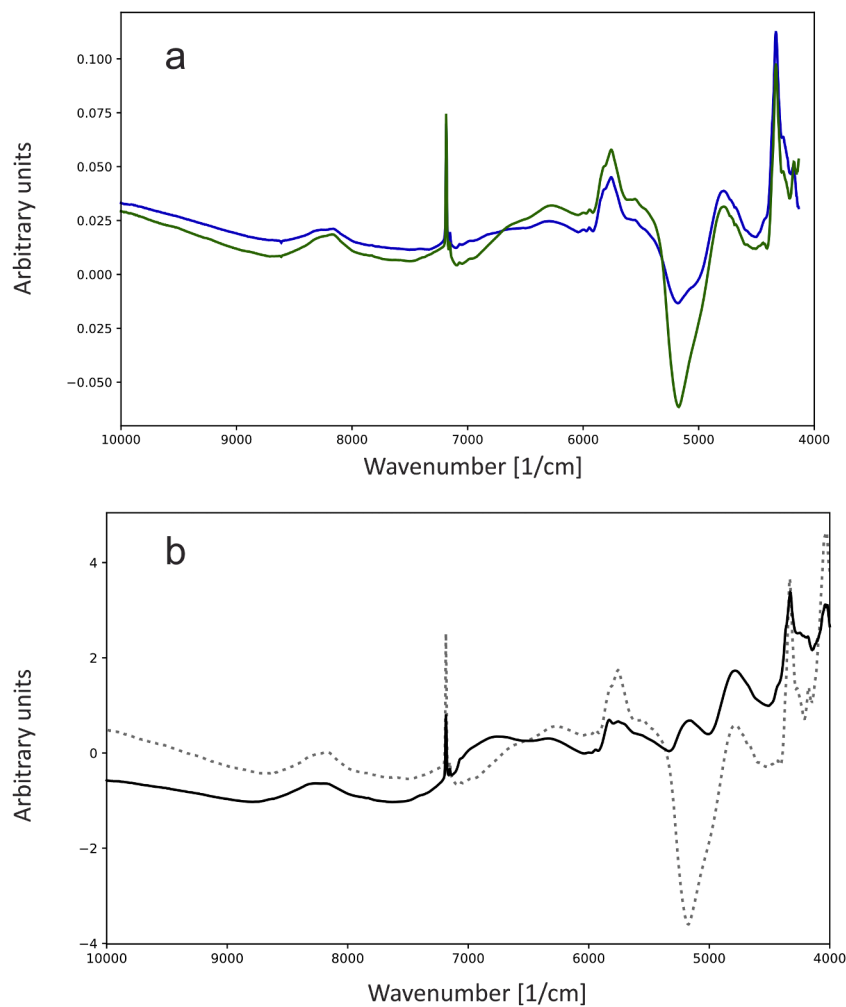


Fig. 7. a) Overlaid loadings of NIR calibration models with film thickness (green line) and a^* (blue line) as reference methods (OPLS model; raw spectra) b) Overlaid plot of spectrum of PVA-based TiO_2 -free film coating and loading plot of the model with film thickness (dotted line -loading of calibration model with film thickness; full line -PVA-based TiO_2 -free film coating spectrum).

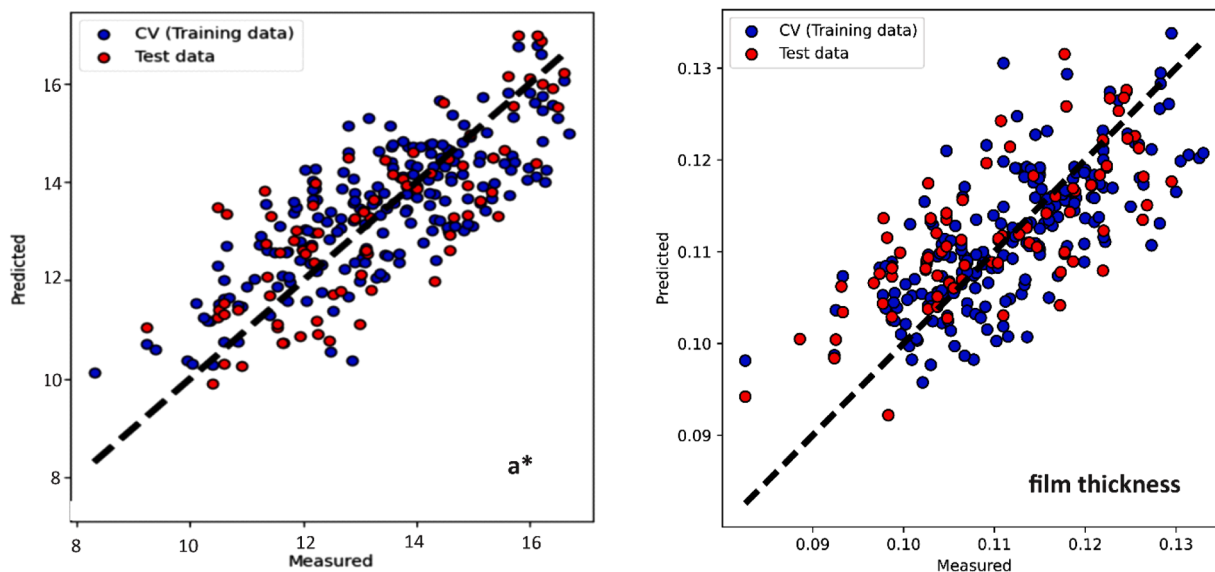


Fig. 8. Measured vs predicted for models with a^* and film thickness as reference methods (1st derivative and MSC models)- training and test set.

OPLS removes systematic variation in X that is orthogonal to Y and is expected to capture the relevant variation (film growth) in a predictive principal component. In contrast, the uncorrelated variation is fitted

into orthogonal principal components. Concentrating the predictive information in one component increases the interpretability of the model (Eriksson et al., 2012).

An initial OPLS model was applied to raw, unprocessed spectra without variable selection to further understand the importance of the spectral signals for film thickness and a^* (CIELAB parameter). Results of quantitative analysis performed by applying OPLS analysis on raw spectra are presented in Table 4. Components were considered significant if their normalized eigenvalue exceeded 2 (Figure S8), which, in our case, led to the lowest RMSEcv. Figure S9 illustrates this through the latent variable selection for the raw spectra model of film thickness.

The predictive component demonstrates the potential to separate different coating thickness levels for film thickness and a^* . The RMSEcv and RMSEP are low, considering the maximum coating thickness of approximately 140 μm and maximum a^* of approximately 20, which is sufficient to discriminate between the sampled classes. The loading and coefficient plots for the calibration models for film thickness and a^* are presented in Fig. 7 and Figure S6, respectively. There is an overall similarity in the coefficient trend for models calibrated with film thickness and a^* , which is expected considering they both increase as the film coating process progresses. The regression coefficients of the spectra, which represent the prediction vector for the selected Y, were further analyzed. The coefficient plots confirm that the most important wavelengths, which were determined by domain knowledge-based spectral analysis as well as PCA regression, namely 7185 cm^{-1} , 5141 cm^{-1} , and 4324 cm^{-1} , are also among the most important peaks for consideration in OPLS regression analysis and are representative of film growth as discussed previously. Additionally, the wavelengths from 10,000 cm^{-1} to 9000 cm^{-1} show a notably positive prediction vector for the film-coated tablets in that region. The score plots between the two calibration models are similar and will not be shown for brevity. The loading plots of film thickness and a^* resemble the PVA-based TiO_2 -free film coating spectrum, indicating that all the relevant peaks from the domain knowledge analysis are used for film coating thickness prediction by the OPLS model. Fig. 7a presents the overlaid loadings of NIR calibration models with film thickness and a^* as reference methods. Fig. 7b shows the overlaid spectra of the PVA-based TiO_2 -free film coating and the loading of the calibration model using film thickness as the reference method, demonstrating the importance of multiple peaks for calibration. Considering the reported OPLS regression model results on raw spectra, the model effectively accommodates the impact of multiplicative scattering; however, further appropriate data pre-treatment may improve model performance and decrease complexity (Römer et al., 2008).

First derivative and MSC were applied to raw spectra to compensate for the light scattering effect and path length changes, improve quantification accuracy, remove the baseline shift, and enhance spectral resolution. First derivative, followed by MSC, made the variance more obvious and distinctly separated the coating levels based on the previously determined relevant wavelengths. Furthermore, distinct regions of the spectra at different coating levels are more apparent in the pre-processed spectra than in the raw spectra (Figures S7a and S7b - raw spectra; Figures S7c and S7d - pre-processed spectra with first derivative and MSC). The statistical indicators of the model are presented in Table 4. The results demonstrate that the differences among the various model prediction capabilities are negligible when the data is pre-processed using the first derivative and MSC. Fig. 8 presents the measured versus predicted plots for film thickness and a^* for both the training and test sets. The robustness of the model for film thickness and a^* prediction is further confirmed by DModY and normalized N-residual plots of the test set (Figures S10–S13). The DModY plots illustrate the normalized prediction error across different observations. There are no outliers or clear trends for film thickness or a^* , where the model either over or under-predicts. The residuals are approximately normally distributed, and there are no notable positive or negative deviations or outliers, suggesting a robust model. The literature reports a maximum NIR penetration depth of 300 μm in TiO_2 films, enabling simultaneous data acquisition from both the core and coating, which is essential for robust model development. However, no such data exist for TiO_2 -free

films. Our studies indicate that the model accurately predicts without significant under- or overestimation regardless of the coating thickness and process progression (Möltgen et al., 2012; Römer et al., 2008). These models will be tested and repeatedly used in practical settings to further evaluate the effect of baseline removal on predictive ability. This will help in choosing the most robust model with satisfactory accuracy. The relationship between film coating thickness and changes in color parameters in the pharmaceutical industry has not been fully explored. The use of a color parameter as a reference technique should be based on a clear understanding of the relationship between film thickness and color changes. With proper justification, this approach offers a non-invasive method for calibration or re-calibration, making it potentially appropriate as a reference technique in NIR applications. In addition, the capability of NIR spectroscopy in the presence of various TiO_2 substitutes as opacifiers has not been fully explored. Future studies should investigate a broader range of film coating materials and thicknesses to better understand the potential of using CIELAB as a reference technique for colored films. Through further research, valuable insights could be gained for developing in-line models and novel calibration methods, potentially improving process understanding.

4. Conclusion

This study demonstrates that FT-NIR spectroscopy is a highly sensitive and effective tool for off-line monitoring of TiO_2 -free film coating processes. By utilizing film thickness measurements and the a^* parameter from the CIELAB color space as reference methods, changes during the coating progression were effectively described and predicted. PCA revealed spectral features associated with the progression of film coating, illustrated through variations across multiple principal components. Domain knowledge spectral analysis identified several bands of interest, which were confirmed via OPLS analysis of loading and coefficient plots. OPLS analysis on preprocessed spectra using the first derivative and MSC resulted in low prediction errors for both film thickness (RMSEcv = 5.80 μm ; RMSEP = 7.00 μm) and the a^* parameter (RMSEcv = 0.92; RMSEP = 1.20), indicating the robustness of the models. These findings indicate that FT-NIR spectroscopy, combined with multivariate analysis, can be employed as a rapid and robust method for predicting tablet coating quality parameters based on objective measurements of chemical signals from all film components.

CRedit authorship contribution statement

Filip Gorachinov: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Software, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Monika Kiviloska:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology, Investigation, Data curation. **Katerina Tnokovska:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Ana Atanasova:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Packa Antovska:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Jelena Lazova:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Nikola Geskovski:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.ejps.2024.106992](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106992).

Data availability

Data will be made available on request.

References

- Alves-Lima, D., Song, J., Li, X., Portieri, A., Shen, Y., Zeitler, J.A., Lin, H., 2020. Review of terahertz pulsed imaging for pharmaceutical film coating analysis. *Sensors* 20, 1441. <https://doi.org/10.3390/S20051441>.
- Andersson, M., Folestad, S., Gottfries, J., Johansson, M.O., Josefsson, M., Wahlund, K.G., 2000. Quantitative analysis of film coating in a fluidized bed process by in-line NIR spectrometry and multivariate batch calibration. *Anal. Chem.* 72, 2099–2108. <https://doi.org/10.1021/AC990256R>.
- Beć, K.B., Grabska, J., Huck, C.W., 2020. Near-infrared spectroscopy in bio-applications. *Molecules* 25, 2948. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25122948>.
- Ben-Dor, E., 2002. Quantitative remote sensing of soil properties. *Adv. Agron.* 75, 173–243. [https://doi.org/10.1016/S0065-2113\(02\)75005-0](https://doi.org/10.1016/S0065-2113(02)75005-0).
- Blundell, R., Butterworth, P., Charlier, A., Daurio, D., Degenhardt, M., Harris, D., Hancock, B., Johnston, M., Kasina, R., Kaye, J., Kelly, R., Lienbacher, P., Meehan, L., Melnick, J., Ojakovo, P., Schoell, J., Schimmelle, B., Tobyn, M., Wagner-Hattler, L., Wakeman, J., Wiedey, R., 2022. The Role of Titanium Dioxide (E171) and the requirements for replacement materials in oral solid dosage forms: an IQ Consortium Working Group Review. *J. Pharm. Sci.* 111, 2943–2954. <https://doi.org/10.1016/J.XPHS.2022.08.011>.
- Brock, D., Zeitler, J.A., Funke, A., Knop, K., Kleinebudde, P., 2012. A comparison of quality control methods for active coating processes. *Int. J. Pharm.* 439, 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.09.021>.
- Chen, C.P.J., White, R., 2024. Common Pitfalls in Evaluating Model Performance and Strategies for Avoidance. SSRN. <https://doi.org/10.2139/ssrn.4829509>.
- Ciurczak, E.W., Igne, B., Workman, Jr., J., Burns, D.A., 2021. *Handbook of Near Infrared Spectroscopy*, fourth ed. CRC Press, Boca Raton.
- Conzen, J.P., 2014. *Multivariate Calibration, A Practical Guide for Developing Methods in the Quantitative Analytical Chemistry*. Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany.
- Czajkowska, M., Sznitowska, M., Kleinebudde, P., 2015. Determination of coating thickness of minitables and pellets by dynamic image analysis. *Int. J. Pharm.* 495, 347–353. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2015.08.102>.
- Snavely, D.L., Dubsky, J., 1996. Near-IR spectra of polyethylene, polyethylene glycol, and polyvinylethyl ether. *J. Polym. Sci. A, Polym. Chem.* 34, 2575–2579. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0518\(19960930\)34:13<2575::AID-POLA3>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0518(19960930)34:13<2575::AID-POLA3>3.0.CO;2-R).
- Dong, R., Nassar, M., Friend, B., Teckoe, J., Zeitler, J., 2023. Studying the dissolution of immediate release film coating using terahertz pulsed imaging. *Int. J. Pharm.* 630, 122456. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2022.122456>.
- Eldin, A.B., 2011. Near infra-red spectroscopy. In: *Wide Spectra of Quality Control*. InTech. <https://doi.org/10.5772/24208>.
- Eriksson, L., Rosén, J., Johansson, E., Trygg, J., 2012. Orthogonal PLS (OPLS) modeling for improved analysis and interpretation in drug design. *Mol. Inform.* 31, 414–419. <https://doi.org/10.1002/MINP.201200158>.
- European Medicines Agency, 2014. Guideline on the use of Near Infrared Spectroscopy (NIRS) by the pharmaceutical industry and the data requirements for new submissions and variations.
- Farkas, D., Madarász, L., Nagy, Z.K., Antal, I., Kállai-Szabó, N., 2021. Image analysis: a versatile tool in the manufacturing and quality control of pharmaceutical dosage forms. *Pharmaceutics* 13, 685. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13050685>.
- Ficzer, M., Mészáros, L.A., Kállai-Szabó, N., Kovács, A., Antal, I., Nagy, Z.K., Galata, D. L., 2022. Real-time coating thickness measurement and defect recognition of film coated tablets with machine vision and deep learning. *Int. J. Pharm.* 623, 121957. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121957>.
- Gallo, N.D., Elia, A.-G., Knuettel, A.N., Riedel, M., von der Brelie, A., Kipping, T., 2023. Calcium carbonate as a replacement for titanium dioxide in coating: the importance of particle engineering. *SAFC. Lit. No. MK.PS12784EN*.
- Gendre, C., Genty, M., Boiret, M., Julien, M., Meunier, L., Lecoq, O., Baron, M., Chaminade, P., Péan, J.M., 2011. Development of a Process Analytical Technology (PAT) for in-line monitoring of film thickness and mass of coating materials during a pan coating operation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 43, 244–250. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2011.04.017>.
- Haaser, M., Gordon, K.C., Strachan, C.J., Rades, T., 2013. Terahertz pulsed imaging as an advanced characterisation tool for film coatings - a review. *Int. J. Pharm.* 457, 510–520. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2013.03.053>.
- Hattori, Y., Sugata, M., Kamata, H., Nagata, M., Nagato, T., Hasegawa, K., Otsuka, M., 2018. Real-time monitoring of the tablet-coating process by near-infrared spectroscopy - effects of coating polymer concentrations on pharmaceutical properties of tablets. *J. Drug. Deliv. Sci. Technol.* 46, 111–121. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2018.04.018>.
- Xie, J.C., Yuan, H.F., Yan, X.J., Zhao, X.L., Song, C.F., Wang, X.M., Li, X.Y., 2016. [Determination of alcoholiness degree and volatile matter of poly-vinyl alcohol using diffuse-reflection near infrared spectroscopy]. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi* 36, 70–74. [https://doi.org/10.3964/j.issn.1000-0593\(2016\)01-0070-05](https://doi.org/10.3964/j.issn.1000-0593(2016)01-0070-05).
- Jovanović, N., Gerich, A., Bouchard, A., Jiskoot, W., 2006. Near-infrared imaging for studying homogeneity of protein-sugar mixtures. *Pharm. Res.* 23, 2002–2013. <https://doi.org/10.1007/S11095-006-9037-Y>.
- Li, C., Zeitler, J.A., Dong, Y., Shen, Y.C., 2014. Non-destructive evaluation of polymer coating structures on pharmaceutical pellets using full-field optical coherence tomography. *J. Pharm. Sci.* 103, 161–166. <https://doi.org/10.1002/JPS.23764>.
- Liu, C., Zhang, X., Nguyen, T.T., Liu, J., Wu, T., Lee, E., Tu, X.M., 2022. Partial least squares regression and principal component analysis: similarity and differences between two popular variable reduction approaches. *Gen. Psychiatr.* 35, e100662. <https://doi.org/10.1136/GPSYCH-2021-100662>.
- Markl, D., Hanneschläger, G., Sacher, S., Leitner, M., Buchsbaum, A., Pescod, R., Baele, T., Khinast, J.G., 2015. In-line monitoring of a pharmaceutical pan coating process by optical coherence tomography. *J. Pharm. Sci.* 104, 2531–2540. <https://doi.org/10.1002/JPS.24531>.
- Maurer, L., Leuenberger, H., 2009. Terahertz pulsed imaging and near infrared imaging to monitor the coating process of pharmaceutical tablets. *Int. J. Pharm.* 370, 8–16. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2008.11.011>.
- Möltgen, C.V., Puchert, T., Menezes, J.C., Lochmann, D., Reich, G., 2012. A novel in-line NIR spectroscopy application for the monitoring of tablet film coating in an industrial scale process. *Talanta* 92, 26–37. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2011.12.034>.
- Morris, R.V., Lauer, H.V., Lawson, C.A., Gibson, E.K., Nace, G.A., Stewart, C., 1985. Spectral and other physicochemical properties of submicron powders of hematite (alpha-Fe₂O₃), maghemite (gamma-Fe₂O₃), magnetite (Fe₃O₄), goethite (alpha-FeOOH), and lepidocrocite (gamma-FeOOH). *J. Geophys. Res.* 90, 3126–3144. <https://doi.org/10.1029/JB090IB04P03126>.
- Mortimer, R.J., Graham, K.R., Grenier, C.R.G., Reynolds, J.R., 2009. Influence of the film thickness and morphology on the colorimetric properties of spray-coated electrochromic disubstituted 3,4-propylenedioxythiophene polymers. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 1, 2269–2276. <https://doi.org/10.1021/am900431z>.
- Mostafaei, F., Khinast, J.G., Remmelgas, J., Forger, T., 2023. Simultaneous optimization of inter- and intra-tablet coating variability in a lab-scale coating process via DEM-MC simulations. *Powder Technol.* 428, 118788. <https://doi.org/10.1016/J.POWTEC.2023.118788>.
- Murillo, M.A., Rodríguez-Pulido, F.J., Heredia, F.J., Melgosa, M., Pacheco, J., Vargas, R., Montero, E., Gutiérrez, D., 2018. Color evolution during a coating process of pharmaceutical tablet cores by random spraying. *Color. Res. Appl.* 44, 1–8. <https://doi.org/10.1002/COL.22332>.
- Palugan, L., Spoldi, M., Rizzuto, F., Guerra, N., Ubaldi, M., Cerea, M., Moutaharrik, S., Melocchi, A., Gazzaniga, A., Zema, L., 2022. What's next in the use of opacifiers for cosmetic coatings of solid dosage forms? Insights on current titanium dioxide alternatives. *Int. J. Pharm.* 25, 121550. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121550>.
- Petit, S., Martin, F., Wiewiora, A., De Parseval, P., Decarreau, A., 2004. Crystal-chemistry of talc: a near infrared (NIR) spectroscopy study. *Am. Mineral.* 89, 319–326. <https://doi.org/10.2138/AM-2004-2-310>.
- Pomerantsev, A.L., Rodionova, O.Y., Skvortsov, A.N., 2017. Diffuse reflectance spectroscopy of hidden objects, Part I: interpretation of the reflection-absorption-scattering fractions in Near-Infrared (NIR) spectra of polyethylene films. *Appl. Spectrosc.* 71, 1760–1772. <https://doi.org/10.1177/0003702817694182>.
- Radtke, J., Wiedey, R., Kleinebudde, P., 2021. Alternatives to titanium dioxide in tablet coating. *Pharm. Dev. Technol.* 26, 989–999. <https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1968900>.
- Roggo, Y., Chalou, P., Maurer, L., Lema-Martinez, C., Edmond, A., Jent, N., 2007. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 44, 683–700. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2007.03.023>.
- Römer, M., Heinämäki, J., Strachan, C., Sandler, N., Yliruusi, J., 2008. Prediction of tablet film-coating thickness using a rotating plate coating system and NIR spectroscopy. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 9, 1047–1053. <https://doi.org/10.1208/S12249-008-9142-9>.
- Salah, M., Gad, M., Elkattan, M., Sabry, Y., 2020. Optical constants of gamma-irradiated silver-doped PVA in the near-infrared range. *Micro Nano Lett.* 15, 480–485. <https://doi.org/10.1049/MNL.2019.0800>.
- Scheinost, A.C., Schwertmann, U., 1997. VIS-NIR reflectance spectra of goethite (alpha-FeOOH) as a function of particle size, unit cell size, and cation substitution. *Lunar Planet. Sci.* 1243.
- Schindelin, J., Arganda-Carreras, I., Frise, E., Kaynig, V., Longair, M., Pietzsch, T., Preibisch, S., Rueden, C., Saalfeld, S., Schmid, B., Tinevez, J.Y., White, D.J., Hartenstein, V., Eliceiri, K., Tomancak, P., Cardona, A., 2012. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat. Methods* 9, 676–682. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2019>.
- Tanabe, H., Otsuka, K., Otsuka, M., 2007. Theoretical analysis of tablet hardness prediction using chemoinformetric near-infrared spectroscopy. *Anal. Sci.* 23, 857–862. <https://doi.org/10.2116/ANALSCI.23.857>.
- Turk, M., Sibanc, R., Dreu, R., Frankiewicz, M., Sznitowska, M., 2021. Assessment of mini-tablets coating uniformity as a function of fluid bed coater inlet conditions. *Pharmaceutics* 13, 746. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS13050746>.
- Wahl, P.R., Peter, A., Wolfgang, M., Khinast, J.G., 2019. How to measure coating thickness of tablets: method comparison of optical coherence tomography, near-infrared spectroscopy and weight-, height- and diameter gain. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 142, 344–352. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2019.06.021>.
- Wolfgang, M., Peter, A., Wahl, P., Markl, D., Zeitler, J.A., Khinast, J.G., 2019. At-line validation of optical coherence tomography as in-line/at-line coating thickness measurement method. *Int. J. Pharm.* 572, 118766. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2019.118766>.
- Wong, J.S., MacPhall, R.A., Moore, C.B., Strauss, H.L., 1982. Local mode spectra of inequivalent C-H oscillators in cycloalkanes and cycloalkenes. *J. Phys. Chem.* 86, 1478–1484. <https://doi.org/10.1021/J100397A054>.

- Workman Jr., J., Weyer, L., 2012. Practical Guide and Spectral Atlas For Interpretive Near-Infrared Spectroscopy. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b11894>.
- Wu, H., He, M., Wu, S., Yang, M., Liu, X., 2022. Near-infrared spectroscopy study of OH stretching modes in pyrophyllite and talc. Crystals 12, 1759. <https://doi.org/10.3390/CRYST12121759>.
- Zaid, A.N., 2020. A comprehensive review on pharmaceutical film coating: past, present, and future. Drug. Des. Dev. Ther. 14, 4613–4623. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S277439>.
- Zhang, Q., Wan, H., Hu, G., 2018. Comparisons of inter-tablet coating variability under different tablet shapes and filling levels by using DEM simulations. In: MATEC Web of Conferences, 238. <https://doi.org/10.1051/mateconf/201823804008>.
- Zheng, G., Ryu, D., Jiao, C., Xie, X., Cui, X., Shang, G., 2019. Visible and near-infrared reflectance spectroscopy analysis of a coastal soil chronosequence. Remote. Sens. 11, 2336. <https://doi.org/10.3390/RS11202336>.



At-line to in-line calibration transfer of a NIR PAT model via direct standardization for ribbon porosity monitoring in DoE-driven roller compaction of an extended-release formulation

Filip Gorachinov^{a,b,**}, Ana Atanasova^a, Packa Antovska^a, Jelena Lazova^a, Riste Popeski Dimovski^c, Ádám Tóth^d, Ákos Kukovecz^d, Katalin Kristó^e, Tamás Sovány^e, Nikola Geskovski^{b,*}

^a Research & Development, Alkaloid AD-Skopje, Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje, North Macedonia

^b Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Faculty of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Technology, Mother Theresa 47, 1000 Skopje, North Macedonia

^c Ss. Cyril and Methodius University in Skopje, Institute of Physics, Faculty of Natural Sciences and Mathematics, Arhimedova 3, 1000 Skopje, North Macedonia

^d Department of Applied and Environmental Chemistry, University of Szeged, Rerrich B. Tér 1, H-6720 Szeged, Hungary

^e Institute of Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs, University of Szeged, Eötvös U. 6, H-6720 Szeged, Hungary

ARTICLE INFO

Keywords:

Roller compaction
Metformin-HPMC matrix
Near-infrared spectroscopy
Ribbon porosity
Calibration transfer

ABSTRACT

This study combined a D-optimal design of experiments (DoE) to quantify the effects of roller-compaction process parameters on ribbon properties, downstream granule attributes, and extended-release metformin HCl/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) tablet properties, with near infrared-based process analytical technology-guided monitoring implemented via at-line models calibrated across the full DoE-generated porosity range ($\epsilon = 9.65\text{--}18.73\%$; DoE model $R^2 = 0.9365$, $Q^2 = 0.9217$). Additionally, micro-computed tomography (MicroCT) was used to elucidate how process settings influence spatial gradients in porosity. Compaction pressure was the primary driver of porosity, while the horizontal screw speed and roll speed controlled feed uniformity, with higher roll speed leading to greater porosity heterogeneity and broader post-milling particle-size distributions. MicroCT supported the DoE results, revealing heterogeneity in pore distribution and orientation, clarifying how microstructure propagates to granule integrity and downstream tablet properties. For porosity monitoring, at-line chemometric models were developed using baseline-oriented preprocessing, zero-order detrending, two-point linear baseline correction, and asymmetric least-squares baseline correction, which provided robust predictions across the explored porosity range (root mean square error of prediction, RMSEP = 0.54–0.59%; $R^2 = 0.9671\text{--}0.9790$). These models were successfully transferred to the in-line setting via direct standardization, reducing the need for separate calibration and limiting material consumption during model development.

1. Introduction

In roller compaction, controlling ribbon microstructure is critical because these attributes strongly influence downstream granule flowability, bulk density, and compactibility. In this context, ribbon porosity (often expressed via the solid fraction, SF; $\epsilon = 1 - \text{SF}$) serves as a key

intermediate critical quality attribute (CQA) linking roller compaction conditions to subsequent granule and tablet properties. As demonstrated by Khorasani et al. (Khorasani et al., 2015) and subsequent studies, among the process variables and within the process range studied, roll pressure is the principal determinant for ribbon porosity. Higher normal forces compact the powder bed more densely, lowering porosity.

* Corresponding author.

** Corresponding author at: Research & Development, Alkaloid AD-Skopje, Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje, North Macedonia.

E-mail addresses: fgorachinov@alkaloid.com.mk (F. Gorachinov), ngeskovski@ff.ukim.edu.mk (N. Geskovski).

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2026.126805>

Received 5 February 2026; Received in revised form 13 March 2026; Accepted 18 March 2026

Available online 22 March 2026

0378-5173/© 2026 Elsevier B.V. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Secondary influences such as screw-feed and roll speed modulate dwell time and consolidation kinetics, but their effects are subordinate to roll pressure. Manufacturers commonly employ axially corrugated rolls because the ribbed geometry can improve powder grip, potentially reducing solid-fraction variability across the ribbon width, albeit at the expense of localized porosity heterogeneity within the ribbon (Mahmah et al., 2019; Quyet et al., 2013).

The roller compaction technique is a robust dry granulation approach that may be used for manufacturing hydrophilic extended-release matrix tablets with polymers such as hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), which are otherwise prone to inconsistent drug release profiles due to unwetted areas and hard lumps seen in wet granulation, or to content-uniformity and flowability issues in the case of direct compression (Hariharan et al., 2004; Heiman et al., 2015; Saravanan et al., 2003). However, systematic studies of HPMC-based matrices produced via roller compaction remain limited, particularly those that link critical process parameters (CPPs) to ribbon porosity, and subsequently to downstream granule attributes and tablet performance (Dular Vovko et al., 2022; Hariharan et al., 2004; Saravanan et al., 2003). At high drug load, implementation can be challenging, and success depends on careful adjustment of process parameters and formulation composition (Kleinebudde, 2004; Moroney et al., 2020; Palugan et al., 2025).

In extended-release matrices, when the HPMC level is near the percolation threshold, i.e., the critical concentration or volume fraction at which polymer particles form a continuous network throughout the tablet, even small changes in process parameters can alter network connectivity and thereby significantly affect the drug release rate. For example, Heiman et al. showed that roller compaction broke down large HPMC-DC (direct compressible grade) agglomerates and distributed the HPMC more evenly within the tablet, yielding robust release behavior at 32% HPMC, whereas direct compression with HPMC-DC did not allow the polymer to percolate through the tablet and form a consistent network at 22–32% (w/w) HPMC (Heiman et al., 2015). The effects of critical process parameters such as roll pressure and the influence of screw speed and roll speed on ribbon porosity, solid fraction, and the particle size distribution of granules are particularly important in the challenging combination of viscoelastic metformin (high Heckel yield pressure; fragmentation-dominated densification) and plastic HPMC, where dominant drug fragmentation and polymer deformation propensity create a complex response to roller compaction (Cantor et al., 2009; Heiman et al., 2015; Olaleye et al., 2020; Skelbæk-Pedersen et al., 2020). Literature data indicate that changes in ribbon microstructure (porosity, solid fraction, tensile strength) propagate to downstream granule attributes (particle size distribution, hardness), which directly affect critical tablet quality attributes, among them swelling and drug release rate. This process-structure-performance relationship underscores the need to carefully optimize the process to find a balance between good flowability and the loss of re-workability to preserve extended-release functionality (Arndt & Kleinebudde, 2018; Cantor et al., 2009; Dular Vovko et al., 2022; Heiman et al., 2015; Miguélez-Morán et al., 2008; Obeidat & Gharaibeh, 2024; Skelbæk-Pedersen et al., 2020; Takasaki et al., 2015). Given the challenges posed by high drug load and the need to ensure consistent HPMC performance, it may be insufficient to merely optimize ribbon microstructure and downstream granule properties. Process-related risks must be controlled within a broader Process Analytical Technology (PAT) framework through improved process understanding and monitoring of roller compaction and ribbon critical quality attributes (CQAs). In this context, near-infrared (NIR) spectroscopy coupled with predictive models offers a promising approach for monitoring ribbon porosity.

Near-infrared spectroscopy is used for porosity prediction in multi-

component systems, where the substantial overlap of absorbance bands often makes univariate calibration unreliable and necessitates multivariate calibration methods (e.g., partial least squares (PLS), principal component regression (PCR)) to extract useful information from the full spectrum and to deconvolute overlapping features (Gorachinov et al., 2025; Pecova et al. 2021). Real-time NIR measurements on rib-textured ribbons are further complicated by the periodic height profile imposed by corrugated rolls, as variations in surface topography alter the focal distance between the ribbon and the detector optics and introduce systematic fluctuations in the reflected signal. Considering the lack of extensive studies on this type of geometry, the development of real-time porosity models that explicitly account for spectral overlap in multi-component systems and the optical artifacts introduced by corrugated-roll topography is highly relevant. Porosity in roller-compacted rib-textured ribbons arises from the combined effects of raw-material characteristics, most notably particle-size distribution (PSD) and morphology of primary particles, as well as key process parameters such as roll force, roll gap, and roll speed (Al-Asady et al., 2015; Janssen et al., 2022; Olaleye et al., 2020; Omar et al., 2015; Wilms & Kleinebudde, 2020). Because these factors interact non-additively and generate spatial density gradients that cannot be inferred from any single variable (Acevedo et al., 2012; Guo et al., 2024; Olaleye et al., 2020), in this study, a design of experiments (DoE) based approach was applied to systematically investigate the influence of roll pressure, roll speed, and screw speed on ribbon and granule attributes. To complement this, micro-computed tomography (MicroCT) was employed as a non-destructive technique to determine spatial heterogeneity, thereby deepening the mechanistic understanding of process-structure-performance relationships. As part of this PAT-oriented development strategy, at-line NIR models with baseline-correction oriented pre-processing were developed, calibrated across the full porosity range of the DoE dataset, and subsequently transferred to in-line prediction, enabling calibration and validation under controlled conditions while still capturing variability and supporting continuous real-time monitoring (Rantanen & Khinast, 2015).

2. Materials and methods

To evaluate the feasibility of the development of an at-line/in-line NIR model for porosity determination of roller compacted ribbons a formulation composed of Metformin hydrochloride (Harman Finocem Ltd.; $d_{10} = 9.2 \mu\text{m}$; $d_{50} = 58.2 \mu\text{m}$; $d_{90} = 166 \mu\text{m}$), hydroxypropyl methylcellulose (Methocel K100M, IFF Pharma; 99% passes through 100 mesh = $149 \mu\text{m}$; 68.7% passes through 230 mesh = $63 \mu\text{m}$), copovidone (Kollidon VA 64; BASF Pharma Solutions: BASF SE, Ludwigshafen, Germany), magnesium stearate (FACI S.p.A., Carasco GE, Italy), and silica, colloidal anhydrous (Aerosil 200; Evonik, Germany) was developed (Table S1). All materials were obtained from the manufacturers listed above; the raw materials were procured by Alkaloid AD-Skopje and provided to the project team for this study. All materials were used as received. Unless otherwise specified, all additional reagents were of European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) grade. Materials were stored and handled at controlled ambient conditions ($25 \text{ }^\circ\text{C}$, 40% relative humidity (RH), nominally).

2.1. Manufacturing of ribbons, granules, and tablets

All excipients (Table S1) were passed through a $1000 \mu\text{m}$ (1.00 mm) sieve immediately before blending in Diosna P6 (Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Germany). All excipients other than glidant/lubricant were mixed at a speed of 280 rpm for 4 min. Silica colloidal anhydrous and

magnesium stearate (0.2%) were added and mixed in two consecutive phases at 200 rpm for 1 min and 30 s. Dry granulation was performed on a Chilsonator IR220 (The Fitzpatrick Company, Elmhurst, IL, USA) fitted with ribbed rolls (20 cm diameter, width 2 cm). Hydraulic roll pressure (RP), roll speed (RS), and horizontal feed screw (HFS) speed were varied across predefined ranges, while the vertical precompression screw (VPS) was held constant at 80 rpm. Once steady-state operation was achieved, representative 10 cm ribbon segments from each lot were collected for subsequent analyses: (i) oil-absorption porosity, (ii) three-point bend tensile strength, (iii) MicroCT, and (iv) NIR spectroscopy.

Following compaction, ribbons were milled using the Chilsonator's integrated hammer mill (Fitzmill) equipped with a 1.25 mm screen at a fixed 500 rpm. Granulate was collected for downstream characterization.

Granules were compressed on a Korsch XL 100 rotary press (KORSCH AG, Berlin, Germany) using 22 mm length, 10.5 mm width oblong tooling to a target tablet weight of 1460 mg (0.35% magnesium stearate was added extra granularly and mixed in a drum hoop mixer at 20 rpm for 10 min). Tableting parameters: pre-compression force of 5 kN; compression force of 25–35 kN (120.6–168.8 MPa); tableting speed of 20 rpm. All tablets were compressed to a target hardness.

2.2. Design of experiments

A three-factor D-optimal response-surface design (full quadratic model) was constructed within the predefined feasible operating region to quantify the effects of RP, RS, and HFS speed on ribbon and granule critical quality attributes. The design was generated in MODDE 10.1 (Umetrics AB, Umeå, Sweden) from a candidate set of experimentally feasible RS/RP/HFS combinations and comprised 14 unique factor combinations (Table 1; factors coded at -1 to $+1$ as defined in the legend). Replicate allocation among these design points was optimized with respect to the maximum prediction variance using a G-optimality criterion, and selected design points were measured repeatedly to characterize experimental variability. A limited number of additional process conditions were produced solely for confirmatory purposes (ex. RS: 5 rpm, RP: 6.5 MPa, HFS: 10 rpm) and were not included in model estimation. Multiple linear regression (MLR) was used to fit full quadratic models to the DoE data. The measured DoE response variables and the corresponding coefficient matrix are provided in the Supplementary Information as Table S2 and Fig. S1, respectively.

Table 1
Design points for D-optimal design for roller compaction.

#	RS	RP	HFS
1	0	0.231	0
2	1	0.231	1
3	-1	-0.385	1
4	0	-0.538	1
5	-1	1	-1
6	-1	0.231	0
7	-1	-1	0
8	-1	-0.385	-1
9	1	-0.846	1
10	1	0.231	0
11	-1	0.231	-1
12	0	-0.385	-1
13	0	-0.385	0
14	0	-0.538	0

Legend

RS – min (-1) = 3 rpm; max (1) = 7 rpm;

RP – min (-1) = 2.5 MPa (25 bar); max (1) = 9.0 MPa (90 bar); HFS – min (-1) = 10 rpm; max (1) = 20 rpm;

2.3. Ribbon characterization

2.3.1. Porosity via oil absorption method

Porosity (ϵ) was measured by the well-established oil-immersion method (Allesø et al., 2016; Khorasani et al., 2016). For each DoE run, twelve ribbon specimens were weighed, submerged in paraffin liquid (Ph. Eur.), and kept in a desiccator under vacuum for 15 min. to remove entrapped air. The vacuum was then slowly released to atmospheric pressure while maintaining immersion, and the specimens were left in the oil for an additional 2 h at ambient temperature to allow oil absorption into the internal ribbon pores. Specimens were removed, gently blotted/wiped with filter paper to remove excess oil, and re-weighed. The porosity was calculated using the following equation:

$$\epsilon_{\text{ribbon}} = \left(\frac{V_{\text{oil}}}{V_{\text{oil}} + V_p} \right) \times 100\% \quad (1)$$

where V_{oil} is absorbed oil volume and $V_p = m / \rho_{\text{true}}$; ρ_{true} was measured by helium pycnometry (AccuPyc 1330, Micromeritics).

2.3.2. Micro-computed tomography (MicroCT)

Morphological and structural characterization of the samples was performed using high-resolution computed tomography (TESCAN UniTOM XL Spectral, TESCAN, Czech Republic). The samples were scanned at 100 kV tube voltage and 15 W tube power with 3 μm pixel resolution and an exposure time of 175 ms. A total of 2879 projection images were obtained by a 360° rotation of the sample with 0.125° rotation step in 40 min scan time. After image reconstruction with Panthera (TESCAN, Czech Republic) software, the volume-rendered 3D computed tomography (CT) images were visualized using the same software. MicroCT was performed on representative ribbons (including confirmatory runs outside of the DoE).

2.3.3. Scanning electron microscopy (SEM)

Samples were gently broken into small pieces, attached to an aluminum SEM sample holder with conductive two-sided tape, and sputter-coated with gold (Quorum Q150R Plus, UK) before imaging. Furthermore, ribbon surfaces were characterized using a Hitachi S-4700 field-emission scanning electron microscope (FE-SEM; accelerating voltage 10 kV; emission 10,500 nA; working distance 12 mm; scan speed slow; magnification as needed; linear brightness and contrast adjustment applied only).

2.3.4. Tensile strength

Tensile strength of the ribbons (σ_T) was measured using a three-point bending fixture with a TA7 blade on a Brookfield CT3 texture analyzer with a 20 mm support span; σ_T was calculated using the following formula

$$\sigma_T = \frac{3FL}{2Wt^2} \quad (2)$$

where σ_T is the tensile strength, F is the fracture force, L is the support span (20 mm), W is ribbon width, and t is ribbon thickness. Dimensions of the ribbons were measured using a digital caliper.

2.3.5. NIR spectroscopy and data analysis

NIR spectra were acquired using a microNIR 1700 ES (Viavi Solutions Inc.; integration time 10 ms; scans averaged: 20, nominal range 908–1676 nm; resolution 6 nm) for both at-line and in-line measurements. All spectra were collected using microNIR Pro spectrometer software version 2.1 (Viavi Solutions Inc.) in the range 908–1676 nm. A reference measurement was performed 15 min after the lamps were initially turned on and every 30 min thereafter. At-line spectra were recorded at a fixed standoff of 3 mm through a sapphire window measurement collar while translating the ribbon at $\sim 3 \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$. Dynamic acquisition and scan averaging are expected to yield a spatially averaged

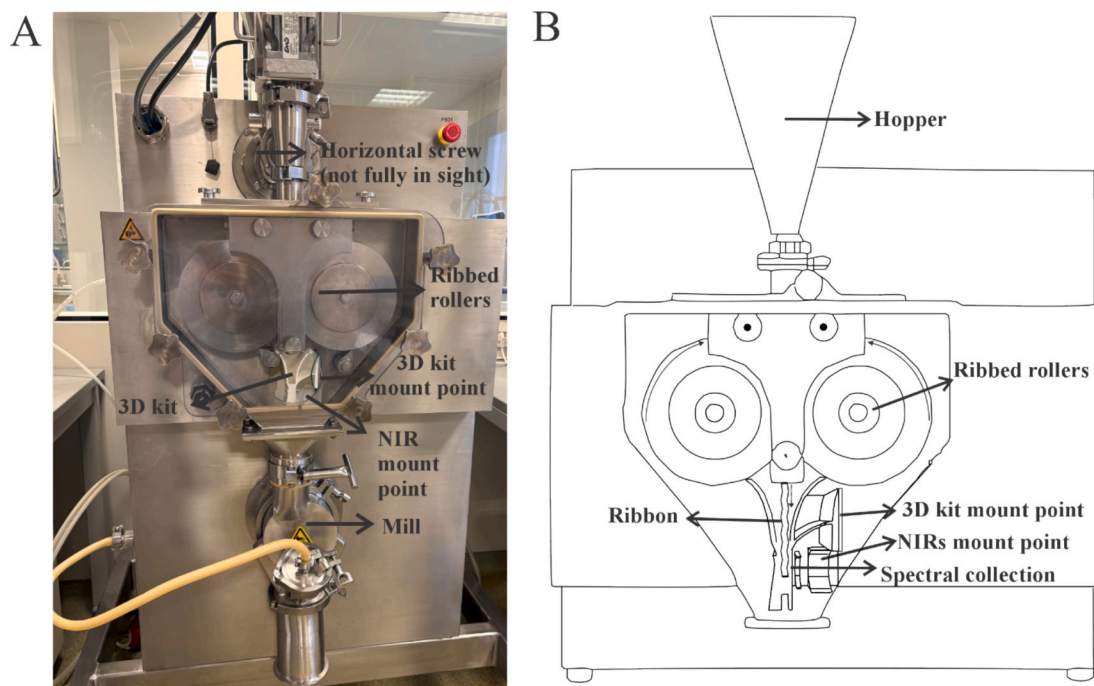


Fig. 1. MicroNIR Probe and 3D-Printed Presentation Guide Placement on a Ribbed-Roll Roller Compactor for in-line recording (image (A) and illustration (B)).

spectrum of the ribbon segment, minimizing localized variations that would otherwise be detected by static point measurements. For axially corrugated (“ribbed”) rolls, dynamic acquisition (Quyet et al., 2013) mitigates fluctuations in the effective sampling area and optical path length, reducing spectral variability arising from surface corrugation. The ribbons from the roller compaction process required a funnel-shaped 3D-printed control kit (polylactic acid (PLA) plastic; Fig. 1) to stabilize the optical presentation to the in-line NIR probe, and in-line spectra were likewise acquired through a sapphire-window measurement collar. The NIR probe was placed normal to the ribbon face. Eigenvector Solo / PLS_Toolbox was used for exploratory principal component analysis (PCA) and for the development of multivariate calibration models using orthogonal partial least squares (OPLS) regression and calibration transfer. All models were built using spectra from 932 nm to 1676 nm.

2.4. Analysis of granulate

2.4.1. Particle size and particle size distribution

Particle size and PSD of milled granules were measured by laser diffraction using a Mastersizer 2000 equipped with a Scirocco 2000 dry powder dispersion unit (Malvern Instruments, Worcestershire, UK). Samples were dispersed at an air pressure of 2.0 bar, with the feed rate adjusted to achieve an obscuration of 5–15%. Each sample was measured in triplicate. The instrument software reported $d_{0.1}$, $d_{0.5}$, and $d_{0.9}$ automatically. The % fines were defined a priori as the volume percentage of particles $\leq 80 \mu\text{m}$. SPAN was calculated as $(d_{90} - d_{10}) / (d_{50})$.

2.4.2. Tapped, bulk density, granule morphology

Erweka SVM tapped density tester equipped with 100 mL glass cylinders was employed to measure bulk and tapped density, in accordance with the European Pharmacopoeia (Ph. Eur. 2.9.36 and 2.9.34, respectively).

Furthermore, an optical microscope (Stemi 305; Zeiss, Germany; Zeiss Zen 3.8 software) was used to image granules. The fraction under $80 \mu\text{m}$ was sieved prior to imaging.

2.5. Tablet characterization

2.5.1. Assay and uniformity of dosage units

Assay followed the United States Pharmacopoeia (USP) Metformin Hydrochloride Extended-Release Tablets monograph, which uses ion-pair reverse-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) on an L1 (C18) column (L1, 3.9 mm \times 30 cm, 10 μm). Mobile phase: acetonitrile:buffer (1:9) was used, where the buffer contained 0.5 g/L sodium 1-heptanesulfonate and 0.5 g/L NaCl, adjusted to pH 3.85 with 0.06 M phosphoric acid; Waters Alliance high performance liquid chromatography (HPLC) system (Waters Corporation, Milford, MA, USA) equipped with an ultraviolet (UV) detector set at 218 nm; 1.0 mL/min; 30 °C. Uniformity of dosage units was determined in accordance with Ph. Eur. 2.9.40.

2.5.2. Dissolution

Dissolution testing was carried out using the paddle method at 100 rpm in 1000 mL of pH 6.8 phosphate buffer solution, maintained at 37 ± 0.5 °C. Samples were withdrawn at predetermined intervals using an automated sampler (Sotax ATS Xtend™ Double Offline) up to 14 h for release profile evaluation and analyzed by ultraviolet-visible (UV-Vis) spectrophotometry ($\lambda = 232 \text{ nm}$, Lambda 35; PerkinElmer, Waltham, MA, USA) after appropriate filtration and dilution. Dissolution profiles were expressed as a percentage of drug released versus time. Drug release was described by the Korsmeyer-Peppas model:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (3)$$

where k is the kinetic constant and n is the release exponent (Fickian diffusion if $n \leq 0.45$, anomalous transport if $0.45 < n < 0.89$, Case-II transport if $n = 0.89$, and Super Case-II if $n > 0.89$).

2.5.3. Degree of densification (DoD), solid fraction (SF), and tablet hardness

The degree of densification (DoD) and solid fraction (SF) were calculated according to Kleinebudde and Freitag (Freitag & Kleinebudde, 2003). Tablet mass (m_{tablet}) was determined using an analytical

balance (Sartorius Secura 224-1CEU).

Tablet dimensions were measured with a digital micrometer. The apparent tablet density (ρ_{tablet}) was then obtained from the ratio of tablet mass to its volume.

Tablet breaking strength was measured with Erweka TBH 425 (Erweka GmbH).

2.5.4. Swelling of tablets

Gravimetric swelling (water uptake) of matrix tablets was evaluated as described by Sousa et al. in a pH 6.8 phosphate buffer (Sousa et al., 2024). Swelling data were fitted to a mathematical model by Vergnaud (equation (4)) to determine the water uptake kinetics.

$$M = k_w t^n \quad (4)$$

M is defined as the quantity of liquid transferred at time t , whereas k_w is the swelling constant; k_w is governed by the amount of liquid transferred after infinite time, the porosity of the matrix, and the diffusivity. The exponent n indicates the mechanism of water uptake.

To verify the absence of macroscopic erosion during swelling, tablets were monitored by the optical assay according to Berardi et al. (Berardi et al., 2019): a dry $t = 0$ image was acquired from above using a fixed-height USB microscope over a white LED backlight, then 300 mL of pH 6.8 phosphate buffer (swelling medium, 37 °C) was added and images were captured every 10 min for 6 h ($n = 3$).

3. Results and discussion

3.1. Design of experiments

Specific compaction force (SCF) drives particle rearrangement and, at higher stress, brittle fragmentation and plastic deformation, thereby reducing ribbon porosity. In floating-roll compactors, pressure is held at a setpoint by roll-gap feedback, while feed-screw and roll speeds are fixed (Olaleye et al., 2020). To limit granule hardening and maintain tableability, the process must target optimal ribbon porosity and generate granules with a narrow PSD and controlled fines fraction (Cantor et al., 2009; Heiman et al., 2015; Mosig & Kleinebudde, 2015; Obeidat & Gharaibeh, 2024; Skelbæk-Pedersen et al., 2021; Sun & Kleinebudde, 2016).

A D-optimal design was used to estimate main effects and interactions within the factor space systematically, and to characterize process variability, providing a robust map of how operating parameters (HFS, RS, RP) govern densification and ribbon quality. Within the range investigated, increased RP consistently reduced porosity, particularly when synchronized with optimal HFS (moderate negative influence) and RS (moderate positive influence) to maintain a balance between feed volume, dwell time, and compaction force. Porosity, which is used as an indicator of ribbon quality, ranged from 9.65 to 18.73%, and the regression model showed $R^2 = 0.9365$; $R^2 \text{ Adj.} = 0.9320$; $Q^2 = 0.9217$;

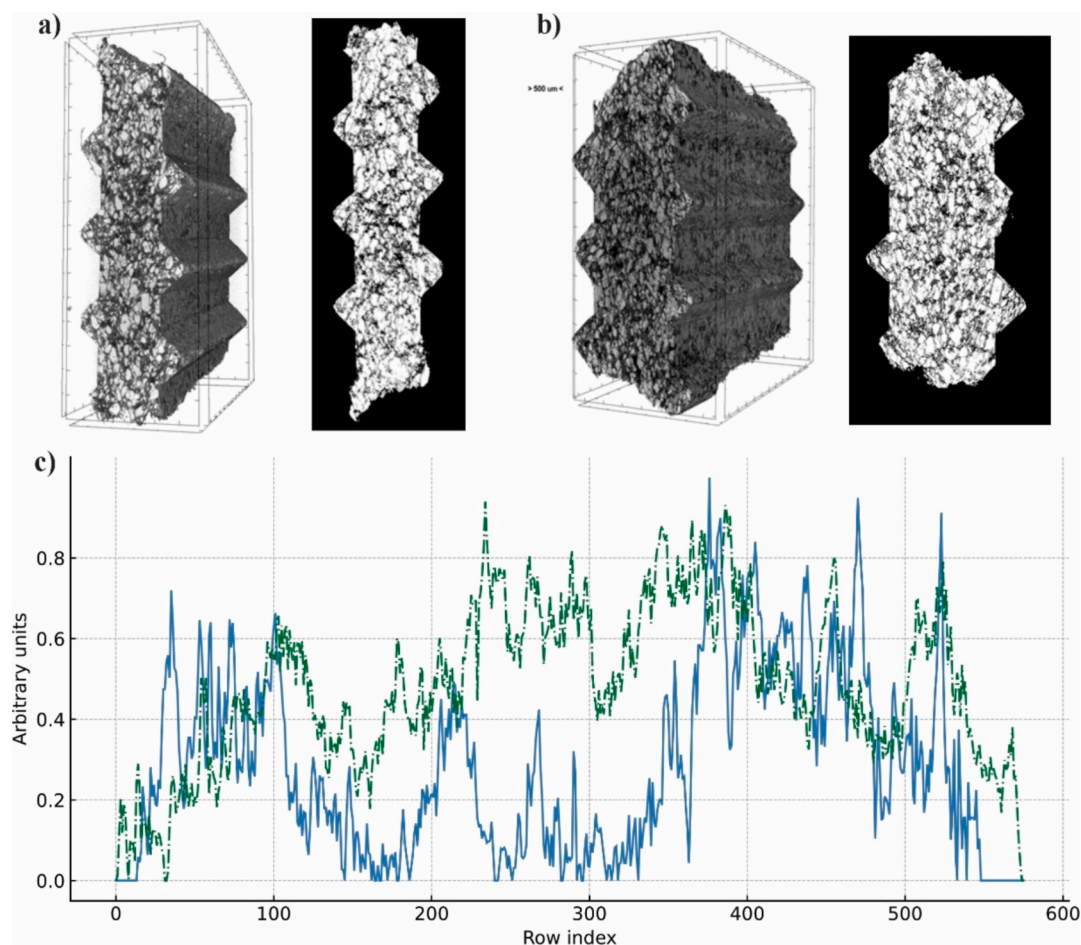


Fig. 2. MicroCT characterization of axial porosity heterogeneity in roller-compacted ribbons represented through 3D renderings and corresponding binarized YZ plane slices. Representative YZ MicroCT slices of ribbons produced at (a) RS = 5 rpm, RP = 6.5 MPa, HFS = 10 rpm and (b) RS = 3 rpm, RP = 4.5 MPa, HFS = 10 rpm. c) Row-wise porosity profiles along the ribbon length for RS = 5 rpm, RP = 6.5 MPa, HFS = 10 rpm (solid blue line) and RS = 3 rpm, RP = 4.5 MPa, HFS = 10 rpm (dotted green line). Profiles are normalized to arbitrary units for visual comparison.

model validity = 0.9408 and reproducibility of 0.9262.

RP exhibited a positive effect on tensile strength. The effect of RP was most pronounced at low RS and higher HFS (Fig. S2a). HFS showed a moderate positive effect on tensile strength, consistent with improved feeding. These results agree with previous reports on screw-controlled roller compaction (Olaleye et al., 2020; Omar et al., 2018). Opposite to HFS, increasing the RS had a negative effect on tensile strength (Fig. S2a) (Gupta et al., 2004; Lim et al., 2011; Olaleye et al., 2020; Omar et al., 2018).

Analysis of the DoE indicates that, within the explored range, applying 4.0–5.5 MPa (8.40–11.55 kN/cm) RP with a moderate-to-high HFS and a lower RS may help mitigate fines and achieve a narrow PSD while retaining larger granules (higher d50). At very low compaction pressures, despite low SPAN values, the resulting granules exhibit insufficient mechanical integrity, rendering them prone to attrition and rapid disintegration into primary particles during subsequent handling and compression. At the highest RP from the DoE, or very low porosity levels, dense granules are produced from dense ribbons. Over-compacted ribbons exhibit poor granule quality and a broader granule size distribution, in accordance with literature reports (Dias, 2017; Mohamad et al., 2024; Tofiq, 2024). Higher roll pressures tended to increase % fines formation via non-uniform compression and powder bypass at the roll edges, but % fines formation was not driven solely by RP, and shows additive contributions from HFS and RS. The particle size measured by laser diffraction ranged from 7.50 to 28.36 μm for d10, 71.48 to 383.21 μm for d50, and 396.62 μm to 1438.58 μm for d90. The regression models for d10, d50, d90, and % fines yielded R^2 values of 0.8811, 0.9335, 0.8430, and 0.8990, respectively, and Q^2 values of 0.8587, 0.9023, 0.7790, and 0.8401, respectively. SPAN ($R^2 = 0.9000$; $Q^2 = 0.8325$) was fitted as a separate response and is presented as a function of varying HFS and RS at mean pressure, capturing the effects of heterogeneous or incomplete densification (Fig. S2b), as supported by MicroCT (Fig. 2). The measured response variables of the DoE, as well as the coefficient matrix, are presented in the supplementary files, Table S2, and Fig. S1, respectively.

3.2. MicroCT and SEM

MicroCT analysis, used to map spatial porosity distribution (Alleso et al., 2016; Borjigin et al., 2023; Guo et al., 2024), corroborated the DoE findings and provided mechanistic insight into the observed effects. Volumetric porosity maps and row-wise profiles revealed spatial heterogeneity in porosity along the ribbon length at suboptimal HFS and RS conditions, most likely conducive to underfilling/inconsistent filling of the compaction zone and formation of high-porosity segments. Regions of higher porosity along the ribbon length can serve as preferential fracture planes, potentially disproportionately influencing tensile strength when they appear. Non-homogeneity, in turn, influences the mechanical integrity of the ribbons and downstream properties, which might result in a higher percentage of fines after milling (Mahmah et al., 2019; Sinka et al., 2004).

As an illustrative comparison, the YZ MicroCT slices and the corresponding row-wise porosity profiles (Fig. 2) show that the ribbon produced at RS = 5 rpm, RP = 6.5 MPa, HFS = 10 rpm exhibits more pronounced localized porosity fluctuations along the ribbon length (% fines 40.591), whereas the ribbon produced at RS = 3 rpm, RP = 4.5 MPa, HFS = 10 rpm displays a comparatively more uniform profile (% fines 29.143). With increasing roll speed (ex. RS = 7 rpm, RP = 6.5 MPa, HFS = 15), the % fines fraction is even higher (% fines 51.500).

MicroCT and SEM were also used to investigate pore structure in an adequately fed regime and varying hydraulic pressure. MicroCT shows that high-porosity ribbons exhibit coalesced pores that form visually continuous pathways in the YZ view, creating a highly porous network (Fig. 3, C, high ϵ). Conversely, low-porosity ribbons feature narrow, more fragmented pore pathways in the YZ view, distributed perpendicular to the compaction axis (Fig. 3, A, low ϵ). At RP = 4.5 MPa (Fig. 3; B, intermediate porosity), we can see a uniformly distributed, highly interconnected porous network with a weaker vertical preference and localized deviations in directionality.

SEM provides complementary evidence of the ribbon structure. The high-porosity ribbons show a rough surface characterized by weakly

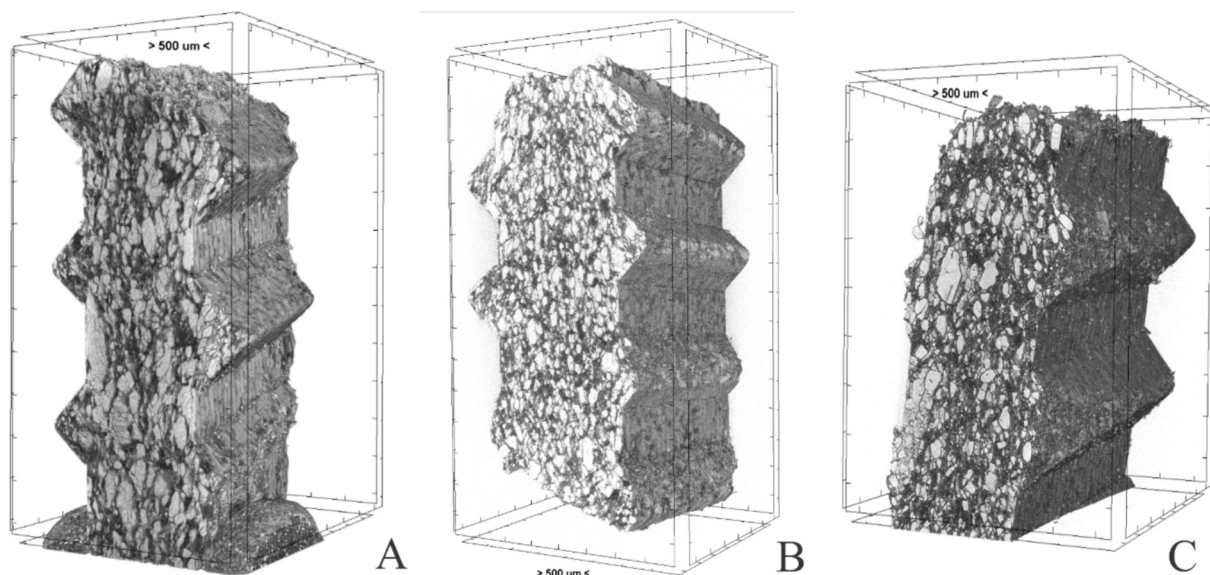


Fig. 3. 3D MicroCT renderings along the YZ plane as a function of roll pressure. (A–C) for ribbons produced at RS = 3 rpm and HFS = 10 rpm at RP = 9.0 MPa (A, low ϵ), 4.5 MPa (B, intermediate/medium ϵ), and 2.5 MPa (C, high ϵ).

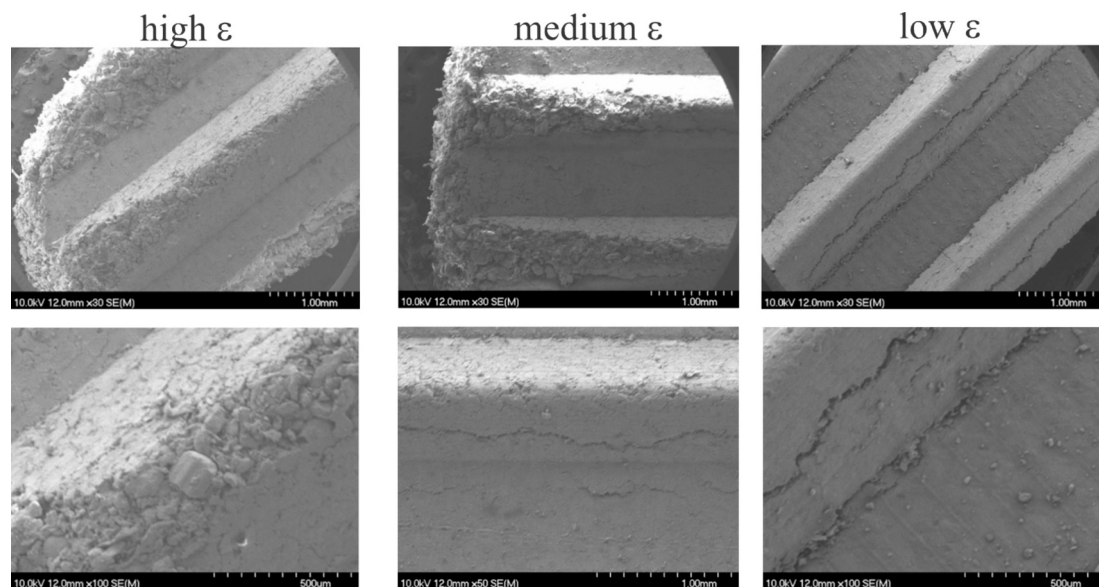


Fig. 4. SEM surface morphology of ribbons across porosity levels. Representative SEM images of ribbon surfaces produced at RS = 3 rpm and HFS = 10 rpm at RP = 2.5 MPa (high ϵ), RP = 4.5 MPa (medium ϵ), and RP = 9.0 MPa (low ϵ).

consolidated agglomerates of primary particles with limited deformation, indicating that particle rearrangement remains an important compaction mechanism, and the presence of surface accessible pore openings (Fig. 4, high ϵ). The surfaces of the lowest porosity ribbons visualized by SEM are smooth and coherent, indicating extensive particle deformation with microcracks and very few surface pores (Fig. 4, low ϵ). At intermediate ϵ , SEM reveals clusters of bonded and fragmented particles with partially discernible boundaries and decreasing topographical variation relative to the high- ϵ surface (Fig. 4, medium ϵ). For these adequately fed regimes (RS = 3 rpm, HFS = 10 rpm), high, intermediate, and low ϵ correspond to ribbons produced at RP = 2.5, 4.5, and 9.0 MPa, respectively.

3.3. Granules and tablets

Under fixed milling conditions, differences in ribbon microstructure may propagate via granule fragmentation and packing behavior into differences in tablet compactibility and densification during compaction, which may in turn influence critical tablet attributes, among them, gel-layer formation, hydration kinetics, and drug release behavior (Dular Vovko et al., 2022; Heiman et al., 2015; Marinko et al., 2025).

High-porosity ribbons yielded fragile granules that disintegrate excessively into primary particles during handling and tableting (Fig. S3, high ϵ). Density-derived compaction metrics indicate that the resulting tablets are characterized by a DoD = 2.19 and SF_{tablet} = 0.9200. In contrast, low porosity ribbons produced at high roll pressure yielded dense, angular granules (Fig. S3, low ϵ), which showed limited additional densification capacity during tableting (DoD = 1.89) while still achieving high tablet solid fraction (SF = 0.9450), which is consistent with granules that were already highly densified (Freitag & Kleinebudde, 2003). Granules derived from intermediate-porosity ribbons exhibited a narrower PSD (lower SPAN and D90, higher D50) and a rounded morphology (Fig. S3, medium ϵ), with tablets compressed from these granules showing DoD = 2.04 and SF_{tablet} = 0.9360. In hydrophilic HPMC matrices, such process-induced structural differences may translate into differences in early hydration, gel-layer formation, and release behavior. Our results suggest that the effect of ribbon porosity was not confined to granule-level attributes but propagated into tablet structure and was associated with differences in swelling kinetics and early drug-release behavior (Cabiscol et al., 2018; Dular Vovko et al., 2022; Ferdoush et al., 2023; Freitag & Kleinebudde, 2003; Heiman et al.,

2015; Hiremath & Saha, 2008; Košir & Vrečer, 2017; Mahmah et al., 2019; Rajkumar et al., 2019; Sousa et al., 2024; C. Sun & Himmelspach, 2006). The corresponding swelling kinetics, drug-release rate and kinetics for tablets prepared from high-, intermediate-, and low-porosity ribbons are provided in the Supplementary Information (Table S3).

As ribbon porosity links roller-compaction conditions with downstream granule attributes and tablet CQAs relevant to structural integrity and release consistency, a multivariate NIR model was developed to monitor this intermediate CQA and thereby support process understanding, monitoring, and future control (Al-Asady et al., 2015; Dular Vovko et al., 2022).

3.4. Qualitative data exploration

Exploratory PCA was performed on a subset of 113 at-line NIR spectra recorded in dynamic acquisition mode from ribbon segments obtained under steady-state operating conditions during early DoE runs. Spectra showing obvious acquisition artefacts (e.g., transient interruption of ribbon movement during recording) were excluded, yielding a dataset spanning a broad porosity range. Because all DoE runs used an identical formulation and fixed blending protocol, compositional heterogeneity was not expected to be a major source of the observed spectral variance. To attenuate multiplicative/additive scatter and the associated baseline and slope effects arising from ribbon topography and local thickness variation while preserving variance potentially relevant to porosity prediction, four preprocessing methods were compared: zero-order detrending (ZOD), two-point linear baseline correction (LBC), asymmetric least-squares (AsLS) baseline correction, and standard normal variate (SNV), targeting offset/trend removal, anchored

Table 2

Explained variance (R^2X) by the first five principal components (PCs) from PCA of NIR spectra after different preprocessing methods: linear baseline correction (LBC), standard normal variate (SNV), zero order detrending (ZOD), and asymmetric least squares (AsLS).

PC	LBC	SNV	ZOD	AsLS
PC1	0.78900	0.68000	0.92500	0.85400
PC2	0.12900	0.22600	0.04730	0.09550
PC3	0.06220	0.05920	0.02030	0.02210
PC4	0.01210	0.01350	0.00457	0.01300
PC5	0.00328	0.00885	0.00115	0.00738

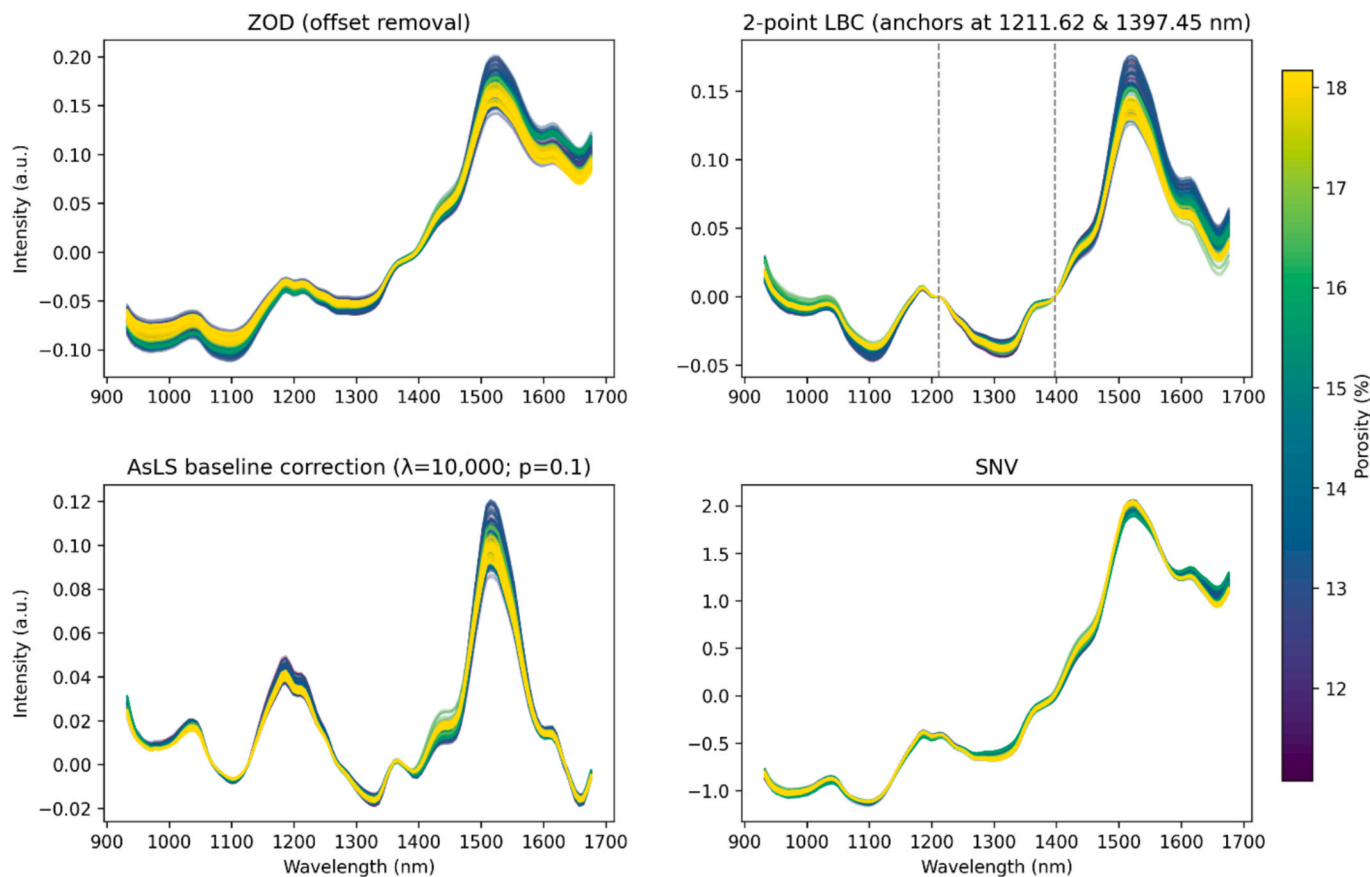


Fig. 5. Effect of spectral preprocessing on at-line NIR spectra of roller-compacted metformin-HPMC ribbons (spectra colored by porosity %).

linear baseline and slope correction, non-linear baseline correction, and multiplicative-scatter normalization, respectively. PCA was then used to compare how these preprocessing methods affected the spectral variance structure. Five PCs (principal components) were retained for reporting because they captured $\sim 99\%$ of the explained X-variance across all preprocessing methods (Table 2). The spectra preprocessed with all four techniques can be seen in Fig. 5.

For initial data exploration, PCA was performed on ZOD-preprocessed spectra (932–1676 nm), and the first five principal components were examined; loading vectors were interpreted as mixed contributions from physical scattering and chemical absorbance related to formulation and process (Honeine, 2014). ZOD resulted in a PC1 loading that is dominated by physical effects, as its shape exhibits both a strong baseline slope and a resemblance to the mean spectrum, which is characteristic of scatter (Moll et al., 2022; Pasikatan et al., 2001). PC3 shows a pronounced feature at 1450 nm (O–H first overtone, sensitive to hydroxyl/water hydrogen-bonding state) and an opposing feature at 1520 nm (N–H first overtone; N–H vibrations of metformin's biguanide moiety). These bands are consistent with compaction-induced changes in microstructure (solid fraction) and the local hydrogen-bonding environment, and therefore may be indirectly associated with tensile strength and porosity. Variability in the 1450 nm region can still occur even when bulk moisture is controlled, because this band responds to water/hydroxyl hydrogen bonding and to microstructure-dependent, wavelength-dependent diffuse-reflectance scattering and effective optical pathlength; consequently, its appearance in PCs that order with porosity is plausible (Beć & Huck, 2019; Gustafsson et al., 2003; Habib & Kamel, 2003; Olsson & Nyström, 2001; M. Otsuka & Yamane, 2009; Y. Otsuka et al., 2015; Tanabe et al., 2007). PC5 displays features around 950–1000 nm and near 1200 nm, where weak chemically specific absorptions compete with broad light-scattering effects from changes in

pore structure and surface roughness (Blanco & Alcalá, 2006; Wu et al., 2009). Fig. 6 shows the score plot (samples color-coded by porosity) and the corresponding loadings for PC1, PC3 and PC5, which exhibited the most apparent porosity-related ordering.

LBC was applied using two anchor points (1211.62 and 1397.45 nm; selected by visual inspection, with surrounding points tested to confirm the robustness of the anchors; ± 10 nm grid of wavelengths were tested during quantitative modeling) in a region of minimal spectral variance (Fig. S4). PCA of LBC-preprocessed spectra showed porosity-related variance concentrated in PC1 and PC4, indicating a potentially preserved spectral slope and reduced baseline artefacts. PC1 explained 79% of the total X-variance and resembled tilt and porosity-related band changes, with a pronounced positive lobe at 1520 nm and a sharp zero crossing. PC4 isolated more subtle curvature and local absorbance features, including the OH first overtone at 1450 nm and CH overtone at 1200 nm (Gustafsson et al., 2003; Marić et al., 2014).

Asymmetric least-squares (AsLS) baseline correction uses an asymmetry parameter to down-weight peaks and a smoothness parameter to enforce baseline rigidity, fitting a smooth curve to each spectrum that removes broad offsets and nonlinear drifts arising from morphology and scattering (Esquerre et al., 2012). PCA of AsLS-preprocessed ($\lambda = 10^4$ and $\rho = 10^{-1}$) spectra resulted in PC1, which captured most of the X-variance ($R^2X = 0.8540$). At the same time, porosity-associated ordering shifted to PC2 and PC3, and the loadings exhibited absorption features at 1450 and 1520 nm.

Standard Normal Variate (SNV) was also evaluated, but yielded slightly poorer porosity separation. The porosity signal in our data, captured in PC3 and PC5 after ZOD, shifted to PC2 and PC4 after SNV, resulting in reduced separation across all PCs. The suppression of porosity-related information is also characterized by a decreased R^2X for PC1 and weaker separation along that axis, while the variance is

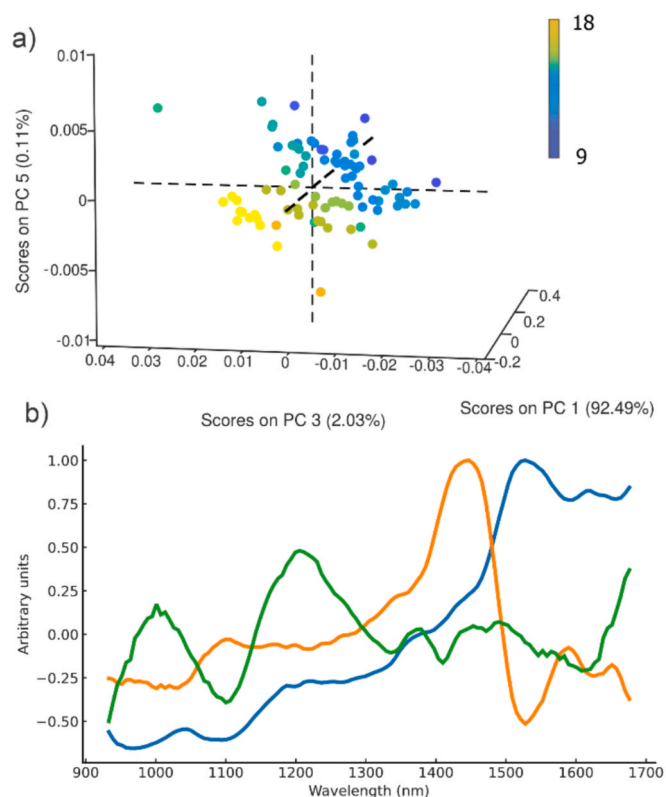


Fig. 6. Score plot with samples colored by porosity (a) and loadings (b) of ZOD preprocessed at-line dataset PC 1 (blue line) / PC 3 (orange line) / PC 5 (green line).

redistributed toward absorption-shaped structure. The distribution of explained variance (R^2X) for the first five PCs under each preprocessing method is summarized in Table 2.

3.5. Quantitative modeling

Ridge-to-valley topographical variation and local thickness variation induce path-length changes, resulting in multiplicative/additive scatter as residual variability that distorts spectral slopes and can potentially confound porosity prediction. An OPLS framework that jointly exploits geometry-related scatter and informative X–H overtone bands could afford clearer explainability while maintaining low prediction error (Crowley et al., 2017; Feng et al., 2008; Quyet et al., 2013).

OPLS models were built using the preprocessing techniques (ZOD, LBC, AsLS, SNV) presented in the PCA section to evaluate their predictive performance and robustness on large external validation sets, and to enable an interpretation of the spectral signatures, namely both scattering and overtone bands that drive porosity predictions in roller-compacted ribbons. 300 representative spectra were used to build the models.

All at-line OPLS models were limited to a maximum of 7 total components (1 predictive component plus up to 6 orthogonal components) to balance predictive power and model robustness. Furthermore,

Table 3
Statistical performance parameters of at-line OPLS models developed using different preprocessing techniques.

Preprocessing	#LV	RMSEcv (%)	RMSEP (%)	R^2X , LV1	R^2
ZOD	1 + 5 + 0	0.58	0.59	58%	0.9671
LBC	1 + 6 + 0	0.54	0.54	42%	0.9694
AsLS	1 + 6 + 0	0.52	0.58	45%	0.9747
SNV	1 + 6 + 0	0.54	0.81	40%	0.9790

RMSEcv (root mean square error of cross-validation) gains were marginal for all models beyond this complexity. Cross-validation was performed using leave-one-group-out (LOGOcv), where each group corresponded to a batch produced with the same process parameters and characterized by the same mean porosity. External validation was performed across multiple runs, totaling 2700 spectra spanning the entire porosity range, acquired using the same at-line measurement protocol. Preprocessing and model complexity were selected using LOGOcv; predictive performance was then assessed on an independent external validation set.

ZOD was first evaluated. This preprocessing technique resulted in a satisfactory performance across both RMSEcv and RMSEP (root mean square error of prediction) (Table 3). The predictive component, latent variable 1 (LV1) explained $R^2X = 58\%$ of the X-variance aligned with porosity (LV1 loading; Fig. 7). The LV1 loading exhibits a broad downward trend interrupted by three pronounced features, positive domes below 1200 nm and around 1450 nm, and a steep negative excursion at 1520 nm. These features are consistent with baseline-dominant scatter effects, which are modulated by porosity and overlaid with chemical absorptions (Wanfueangfu et al., 2024).

Selection of the anchor points for LBC was obtained by fitting a straight two-point line connecting the candidate anchors at 1211 nm and 1397 nm, through which the slope–porosity correlation was very low (simple slope through the two selected points; $r = 0.0650$), indicating that this local region may contain little porosity-relevant information. When we applied two-point LBC by subtracting the linear baseline between 1211 nm and 1397 nm to force both intensities to zero, the global slope–porosity correlation (evaluated by fitting the first and last point and extracting the slope) increased from $r = 0.5000$ to $r = 0.8100$. Collectively, these observations support 1211 and 1397 nm as suitable baseline anchors. The local 1211–1397 nm segment is probably minimally porosity-sensitive, while applying two-point LBC increases the association between the global slope metric and porosity. The OPLS model constructed from LBC-preprocessed spectra demonstrated similar LOGO RMSEcv and RMSEP. The loading of the predictive component resembled that of ZOD, although it exhibited a decrease in R^2X from 58% to 42%, while RMSEP was maintained, which might be consistent with the removal of non-informative scatter variance. Variable importance in projection (VIP) predictive plot is presented in Fig. S5.

For AsLS, preprocessing parameters were optimized over $\lambda = 10^2$ – 10^8 and $\rho = 10^{-3}$ – 10^{-1} . The grid search (minimizing RMSEcv) showed an optimum at $\lambda = 10^4$ and $\rho = 10^{-1}$. The resulting stiff, mildly asymmetric baseline maintains the signal from the NH first overtone at 1520 nm. R^2X of the predictive OPLS component decreased slightly from 58% in ZOD spectra to 45% in AsLS corrected spectra, while RMSEcv and RMSEP remained low (Huang, 2023).

In OPLS modeling of porosity on the internal set of NIR spectra, SNV, AsLS, ZOD, and LBC produced comparable LOGOcv values (Table 3), comparable R^2X values for LV1, and similar t_1 separations. However, when evaluated on the independent external at-line set, SNV yielded a markedly worse RMSEP (Table 3). This pattern is consistent with porosity being expressed through scattering- and pathlength-driven variation in diffuse-reflectance NIR, which appears as low-frequency baseline offset/slope effects as pore volume increases. Baseline-oriented preprocessing can preserve this continuum, allowing the model to exploit the dominant porosity-linked variance more directly. In contrast, SNV standardizes each spectrum by subtracting its mean and dividing by its standard deviation, which suppresses multiplicative scatter and global baseline/slope structure; consequently, the model may rely more heavily on weaker spectral differences that appear adequate within the calibration domain but generalize poorly, reducing predictive accuracy on the external set (Esquerre et al., 2012).

Modeling of porosity in ribbed roller-compacted ribbons using at-line NIR spectroscopy was successful and deemed feasible with the tested offset and baseline-correcting preprocessing techniques. Pure slope modeling yielded a higher error, possibly due to incomplete capture of

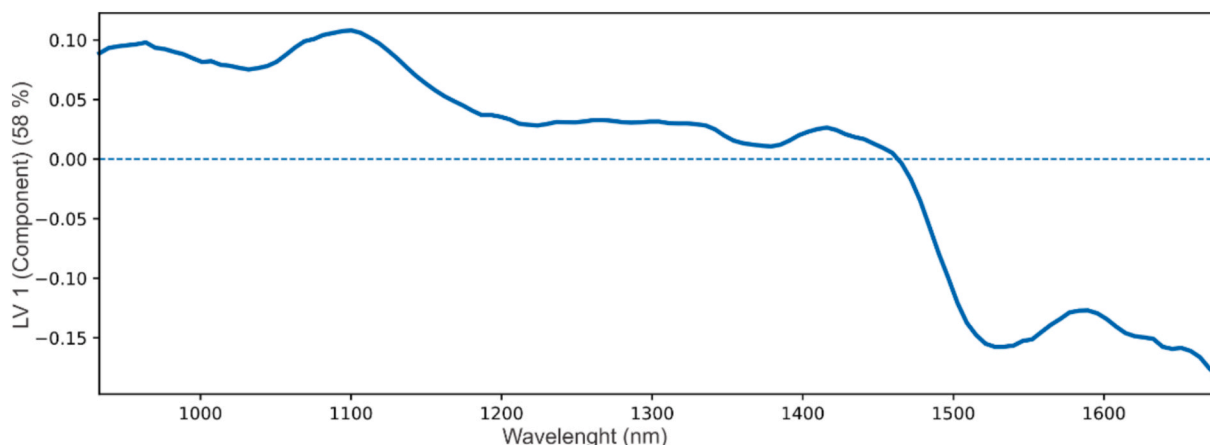


Fig. 7. LV1 loading of the OPLS model using the preprocessing technique, zero-order detrending.

the complex topographic and movement artefacts in at-line data, effects that are attenuated, but not fully eliminated, by dynamic acquisition and scan averaging. Improved accuracy was achieved using OPLS while interpretation remained feasible. Baseline-oriented OPLS models (ZOD/LBC/AsLS) maintained low external prediction error (RMSEP = 0.54–0.59%) on a large independent set (n = 2700 spectra), suggesting that spectral contributions from microstructural and surface heterogeneity are unlikely to dominate the porosity-related signal under the present acquisition conditions.

3.6. Joint set analysis of at-line/in-line NIR spectra by PCA

Overlaying the mean spectra for each setting (at-line vs in-line) reveals that they are nearly identical and highly correlated across wavelengths (Fig. 8), indicating a lack of obvious local, wavelength-specific

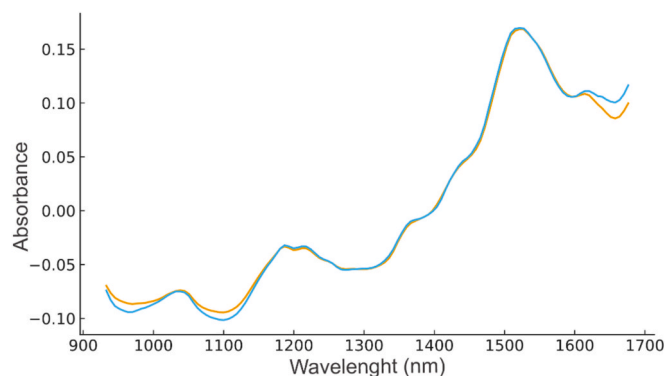


Fig. 8. Mean in-line (light blue line) vs at-line (orange line) spectra overlaid.

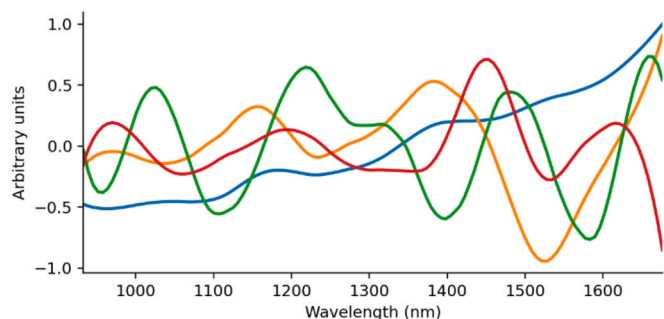


Fig. 9. Loading plot of the at-line/in-line datasets preprocessed with ZOD (PC1 – blue line, PC2 – orange line, PC3 – green line, PC4 – red line).

differences between spectra collected at the different settings. However, PCA can separate modes if systematic differences persist in baseline/pathlength (scatter) effects or the variance–covariance structure, even when mean spectra overlap.

The in-line and at-line spectra with similar porosity levels were also investigated using PCA and ZOD preprocessing, and the loadings are shown after ZOD. ZOD removes only a constant offset, simplifying interpretation while leaving slope/multiplicative effects visible. The PC1 loading is dominated by low-frequency baseline/slope variation consistent with residual scatter-related effects across the spectral range (Fig. 9). PC2 and PC3 loadings broadly follow the major absorbance features of the mean spectrum, suggesting remaining intensity-scaling (residual multiplicative scatter) and baseline-type variation that preprocessing did not fully eliminate (Fig. 9). In contrast, the PC4 loading shows a spectral pattern that is consistent with porosity-associated variation observed across measurement modes. Specifically, the PC4 loading (Fig. 9) exhibits peaks similar to the at-line PC3 loading from the ZOD-preprocessed PCA model (Fig. 6), which was one of the components that effectively separated samples by porosity. The separation is apparent along PC1, PC2, and PC3 and indicates that baseline offsets and multiplicative scattering drive the dominant variation between at-line and in-line spectra.

LBC was also assessed for its efficacy in removing the systematic differences between at-line and in-line sets. The first principal component (PC1) reflects a blend of physical scatter effects overlaid with

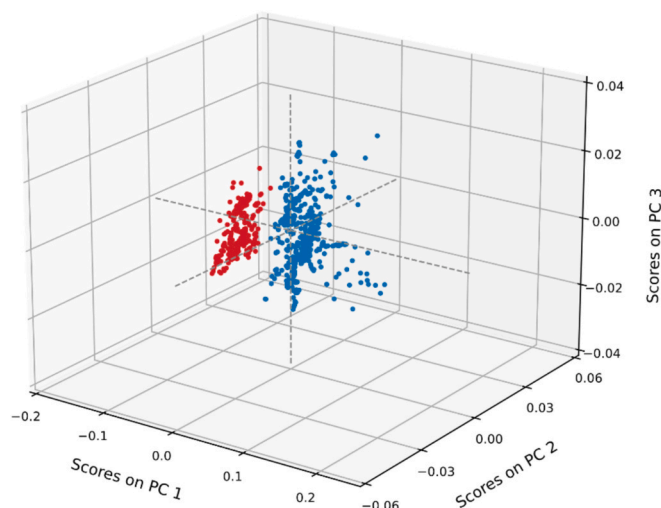


Fig. 10. PC1, PC2, PC3 score plot of the combined at-line (blue) and in-line (red) datasets after preprocessing with AsLS.

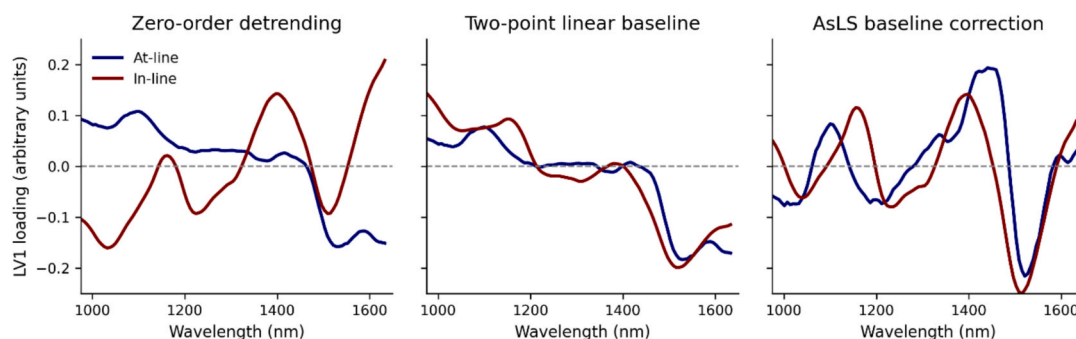


Fig. 11. LV1 loadings of OPLS models for at-line vs in-line spectra after ZOD, LBC, and AsLS preprocessing.

chemical absorbances and closely resembles the predictive loading of the at-line OPLS models of LBC and ZOD (Fig. S6). Furthermore, PC1 and PC2 show reduced mode-dependent separation. This indicates that although two-point linear baseline correction (LBC) attenuates some systematic offsets, residual differences between in-line and at-line scores remain, suggesting that calibration transfer is still needed. AsLS pre-processed at-line/in-line spectra also underscored a systematic difference along PC1 and PC2, confirming the need for calibration transfer (Fig. 10).

The observed mode-dependent separation in the joint PCA scores/loadings indicates residual baseline/scatter-type differences between at-line and in-line spectra after preprocessing; therefore, calibration transfer was evaluated to enable application of the at-line model to in-line measurements.

3.7. In-line predictive models

Furthermore, an OPLS regression model was developed using in-line NIR diffuse reflectance spectra (932–1676 nm; presented in absorbance units), pretreated with either AsLS, LBC, or ZOD, which mirrors the at-line workflow, to contextualize calibration transfer performance. Leave-one-group-out cross-validation yielded satisfactory RMSE_{cv} with eight latent variables (all models; statistics in Table S4). The increased complexity due to the change in recording mode is likely due to the additional variance introduced by ribbon movement, vibration, and probe-coupling fluctuations in the in-line measurement.

Comparison of the predictive LV1 loadings from the at-line and in-line models (Fig. 11) shows that ZOD produces the largest mismatch in LV1 shape between at-line and in-line modes, with clear differences in peak amplitudes, consistent with residual mode-dependent pathlength/scatter effects. In contrast, LBC and AsLS yield predictive loadings that are more closely aligned between modes in both band positions and

relative amplitudes, suggesting improved consistency in the extracted porosity-related spectral structure prior to calibration transfer. A comparison between in-line and at-line loadings is presented in Fig. 11.

3.8. Calibration transfer

Spectroscopic measurements using an at-line model already have advantages over traditional porosity measurement methods, including faster measurement speed, non-destructive sampling, and near-real-time porosity data. Building a new in-line model requires generating an extensive reference dataset through destructive analysis. This process consumes substantial amounts of production material and requires comprehensive validation of the new model. By contrast, calibration transfer (e.g., direct standardization (DS), piecewise direct standardization (PDS), slope and bias correction, external parameter orthogonalization (EPO)) can leverage a pre-existing, validated model and offers a resource-efficient pathway that reduces destructive sampling and minimizes subsequent validation effort. Direct standardization (DS) learns a transformation that maps in-line spectra into the at-line spectral space, compensating for systematic mode-dependent differences (e.g., probe-coupling and motion-induced scatter, baseline, pathlength effects associated with ribbon movement and vibration), thereby enabling use of the validated at-line model on in-line spectra, contingent on independent transfer validation (Brouckaert et al., 2018; Ramadan et al., 2025). Direct Standardization (DS; DS-PC used) uses transformation matrices to correct complex instrumental effects in spectra that are not corrected at the spectral level by methods such as slope–bias correction, which is applied post hoc to the model predictions rather than to the spectra themselves. Furthermore, by transforming spectral data rather than removing irrelevant signals (e.g., via orthogonalization), this approach preserves valuable chemical/physical variance, mitigating the risk of signal loss associated with orthogonal projection (Munnaf &

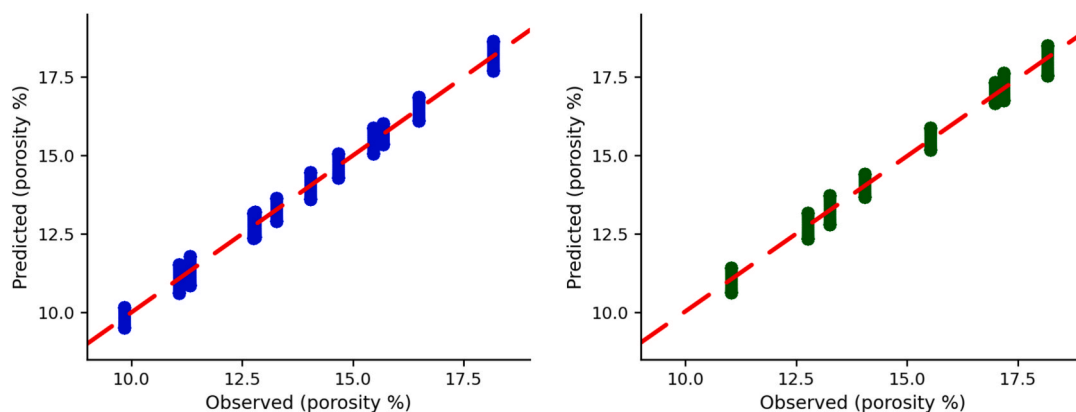


Fig. 12. Observed vs predicted porosity plot for the at-line external validation set (left, blue) and the DS standardized in-line validation set (right, green) using the transferred at-line model.

Mouazen, 2022).

Mathematical transformation of spectroscopic data enables models to reconcile differences across measurement conditions. Sources of uncorrelated variation that must be accounted for include instrument response drift, environmental factors, changes in distance from the detector, and other factors. Fifty matched samples were designated for the standardization set (master at-line set), paired with corresponding in-line spectra (slave in-line spectra), and DS was computed after preprocessing. Namely, we transformed in-line spectra to the at-line spectral domain using DS, then applied the at-line calibration model to the standardized in-line spectra. Two preprocessing techniques (LBC, AsLS) were evaluated and applied prior to DS. The transferred spectra and applicability of the at-line model were subsequently validated using the recommended statistical tests for NIR calibration transfer, as described by Smith et al. (Smith et al., 2002). Calibration transfer was further validated on a set of 700 external in-line spectra with reference porosity values. All relevant validation criteria were met (R^2 , RMSEP, t -test vs reference, slope, intercept, bias, linearity, paired t -test vs at-line prediction; Table S5) for the parameter porosity, supporting a successful transfer between the at-line and in-line setups, and indicating that residual mode-dependent scatter/pathlength effects were adequately compensated by DS, with porosity remaining the primary driver of the transferred predictions. The transferred in-line spectra showed no outliers in the distance to model in X space (DModX) plot ($< 95\%$), and the samples of at-line external and in-line external set clustered tightly around the observed vs. predicted line (Fig. 12). Long-term robustness will be addressed by routine lifecycle monitoring.

4. Conclusion

Across the explored RP–HFS–RS design space, ribbon porosity (ϵ) of the metformin–HPMC blend was governed mainly by hydraulic roll pressure, while the screw-to-roll speed balance modulated feeding and density gradients. The D-optimal DoE ($\epsilon = 9.65$ – 18.73%) showed that higher RP decreased ϵ and increased ribbon tensile strength. At fixed HFS, higher RS promoted underfeeding, higher porosity, and periodic heterogeneity in ϵ along the ribbon (increased SPAN), whereas moderate-to-high HFS improved fill, decreased ϵ , narrowed PSD, and reduced fines. MicroCT images revealed pressure-dependent pore orientation and heterogeneity under suboptimal feeding, thereby linking process settings to granule and tablet properties, therefore motivating a multivariate NIR ribbon-porosity predictor for in-process CQA control.

PCA and OPLS of at-line NIR ribbon spectra indicated that porosity prediction is most robust with baseline-oriented preprocessing. Using OPLS (≤ 7 total latent variables (LVs)), two-point LBC anchored at 1211/1397 nm achieved consistent accuracy (RMSECV = 0.54%; RMSEP = 0.54%), while AsLS ($\lambda = 10^4$, $\rho = 0.1$) achieved comparable accuracy (RMSECV = 0.52%; RMSEP = 0.58%) and stable, interpretable LV1 loadings that consistently highlighted features near 1450 and 1520 nm. SNV showed similar cross-validation error but poorer external prediction (RMSEP = 0.81%). Direct standardization transferred the LBC/AsLS at-line calibrations to the in-line mode with comparable accuracy, enabling real-time porosity monitoring.

CRedit authorship contribution statement

Filip Gorachinov: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Software, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Ana Atanasova:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Packa Antovska:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Jelena Lazova:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology, Conceptualization. **Riste Popeski Dimovski:** Methodology, Investigation, Conceptualization. **Ádám Tóth:** Methodology, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Ákos Kukovecz:** Writing – review & editing, Supervision, Methodology,

Investigation, Data curation, Conceptualization. **Katalin Kristó:** Writing – review & editing, Supervision, Project administration, Methodology, Formal analysis. **Tamás Sovány:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Nikola Geskovski:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgment

Funding: The authors would like to acknowledge the CEKA Pharm-Tech CEEPUS RS-1113-08-2425 mobility grant program

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2026.126805>.

Data availability

Data will be made available on request.

References

- Acevedo, D., Muliadi, A., Giridhar, A., Litster, J.D., Romañach, R.J., 2012. Evaluation of three approaches for real-time monitoring of roller compaction with near-infrared spectroscopy. *AAPS PharmSciTech* 13 (3), 1005–1012. <https://doi.org/10.1208/S12249-012-9825-0>.
- Al-Asady, R.B., Osborne, J.D., Hounslow, M.J., Salman, A.D., 2015. Roller compactor: the effect of mechanical properties of primary particles. *Int. J. Pharm.* 496 (1), 124–136. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.05.061>.
- Alleso, M., Holm, R., Holm, P., 2016. Roller compaction scale-up using roll width as scale factor and laser-based determined ribbon porosity as critical material attribute. *Eur. J. Pharm. Sci.* 87, 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.11.001>.
- Arndt, O.R., Kleinebudde, P., 2018. Influence of binder properties on dry granules and tablets. *Powder Technol.* 337, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.04.054>.
- Beć, K.B., Huck, C.W., 2019. Breakthrough potential in near-infrared spectroscopy: spectra simulation. A review of recent developments. *Front. Chem.* 7 (FEB), 440182. <https://doi.org/10.3389/FCHEM.2019.00048>.
- Berardi, A., Rahim, S.A., Bisharat, L., Cespi, M., 2019. Swelling of zein matrix tablets benchmarked against HPMC and ethylcellulose: challenging the matrix performance by the addition of co-excipients. *Pharmaceutics* 11 (10), 513. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS11100513>.
- Blanco, M., Alcalá, M., 2006. Content uniformity and tablet hardness testing of intact pharmaceutical tablets by near infrared spectroscopy: a contribution to process analytical technologies. *Anal. Chim. Acta* 557 (1–2), 353–359. <https://doi.org/10.1016/J.ACA.2005.09.070>.
- Borjigin, T., Zhan, X., Li, J., Meda, A., Tran, K.K., 2023. Predicting mini-tablet dissolution performance utilizing X-ray computed tomography. *Eur. J. Pharm. Sci.* 181, 106346. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2022.106346>.
- Brouckaert, D., Uyttersprot, J.-S., Broeckx, W., De Beer, T., 2018. Calibration transfer of a Raman spectroscopic quantification method for the assessment of liquid detergent compositions from at-line laboratory to in-line industrial scale. *Talanta* 179, 386–392. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.11.025>.
- Cabiscol, R., Finke, J.H., Zetzener, H., Kwade, A., 2018. Characterization of mechanical property distributions on tablet surfaces. *Pharmaceutics* 10 (4), 184. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS10040184>.
- Cantor, S.L., Kothari, S., Koo, O.M.Y., 2009. Evaluation of the physical and mechanical properties of high drug load formulations: wet granulation vs. novel foam granulation. *Powder Technol.* 195 (1), 15–24. <https://doi.org/10.1016/J.POWTEC.2009.05.003>.
- Crowley, M.E., Hegarty, A., McAuliffe, M.A.P., O'Mahony, G.E., Kiernan, L., Hayes, K., Crean, A.M., 2017. Near-infrared monitoring of roller compacted ribbon density: investigating sources of variation contributing to noisy spectral data. *Eur. J. Pharm. Sci.* 102, 103–114. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2017.02.024>.

- Dias, R.S.F.C., 2017. A continuous manufacturing model for the production of granules by roller compaction [Master's thesis, Universidade de Lisboa]. Repositório da U Lisboa. <http://hdl.handle.net/10451/27834>.
- Dular Vovko, A., Hodžič, B., Brec, T., Hudovornik, G., Vrečer, F., 2022. Influence of formulation factors, process parameters, and selected quality attributes on carvedilol release from roller-compacted hypromellose-based matrix tablets. *Pharmaceutics* 14 (4), 876. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS14040876>.
- Esquerre, C., Gowen, A.A., Burger, J., Downey, G., O'Donnell, C.P., 2012. Suppressing sample morphology effects in near infrared spectral imaging using chemometric data pre-treatments. *Chemom. Intel. Lab. Syst.* 117, 129–137. <https://doi.org/10.1016/J.CHEMOLAB.2012.02.006>.
- Feng, T., Wang, F., Pinal, R., Wassgren, C., Carvajal, M.T., 2008. Investigation of the variability of NIR in-line monitoring of roller compaction process by using fast fourier transform (FFT) analysis. *AAPS PharmSciTech* 9 (2), 419. <https://doi.org/10.1208/S12249-008-9054-8>.
- Ferdoush, S., Kzam, S.B., Martins, P.H.C., Dewanckele, J., Gonzalez, M., 2023. Fast time-resolved micro-CT imaging of pharmaceutical tablets: insights into water uptake and disintegration. *Int. J. Pharm.* 648, 123565. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2023.123565>.
- Freitag, F., Kleinebudde, P., 2003. How do roll compaction/dry granulation affect the tableting behaviour of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates. *Eur. J. Pharm. Sci.* 19 (4), 281–289. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(03\)00133-7](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(03)00133-7).
- Gorachinov, F., Koviloska, M., Tnokovska, K., Atanasova, A., Antovska, P., Lazova, J., Geskovski, N., 2025. FT-NIR models for predicting film quality parameters in titanium dioxide-free tablet coatings. *Eur. J. Pharm. Sci.* 205, 106992. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2024.106992>.
- Guo, Y., Martinez, L., Palanisamy, A., Gururajan, B., Sun, C.C., 2024. An evaluation of six techniques for measuring porosity of ribbons produced by roller compaction. *Int. J. Pharm.* 667, 124855. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2024.124855>.
- Gupta, A., Peck, G.E., Miller, R.W., Morris, K.R., 2004. Nondestructive measurements of the compact strength and the particle-size distribution after milling of roller compacted powders by near-infrared spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 93 (4), 1047–1053. <https://doi.org/10.1002/JPS.20003>.
- Gustafsson, C., Nyström, C., Lennholm, H., Bonferoni, M.C., Caramella, C.M., 2003. Characteristics of hydroxypropyl methylcellulose influencing compactibility and prediction of particle and tablet properties by infrared spectroscopy. *J. Pharm. Sci.* 92 (3), 494–504. <https://doi.org/10.1002/JPS.10323>.
- Habib, I.H.I., Kamel, M.S., 2003. Near infra-red reflectance spectroscopic determination of metformin in tablets. *Talanta* 60 (1), 185–190. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(03\)00123-1](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(03)00123-1).
- Hariharan, M., Wowchuk, C., Nkansah, P., Gupta, V.K., 2004. Effect of formulation composition on the properties of controlled release tablets prepared by roller compaction. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30 (6), 565–572. <https://doi.org/10.1081/DDC-120037487>.
- Heiman, J., Tajarobi, F., Gururajan, B., Juppo, A., Abrahamsen-Alami, S., 2015. Roller compaction of hydrophilic extended release tablets—combined effects of processing variables and drug/matrix former particle size. *AAPS PharmSciTech* 16 (2), 267. <https://doi.org/10.1208/S12249-014-0219-3>.
- Hiremath, P.S., Saha, R.N., 2008. Controlled release hydrophilic matrix tablet formulations of isoniazid: design and in vitro studies. *AAPS PharmSciTech* 9 (4), 1171–1178. <https://doi.org/10.1208/S12249-008-9159-0>.
- Honeine, P., 2014. An eigenanalysis of data centering in machine learning (arXiv: 1407.2904) [Preprint]. arXiv. <https://arxiv.org/abs/1407.2904> (accessed 25 January 2026).
- Huang, J., 2023. Quantification of the Performance of Algorithms for spectra Baseline Correction. (Master's thesis, Lund University). <https://lup.lub.lu.se/student-papers/search/publication/9135677>.
- Janssen, P.H.M., Jaspers, M., Meier, R., Roelofs, T.P., Dickhoff, B.H.J., 2022. The effect of excipient particle size on the reduction of compactibility after roller compaction. *International Journal of Pharmaceutics: X* 4, 100117. <https://doi.org/10.1016/J.IJXP.2022.100117>.
- Khorasani, M., Amigo, J.M., Bertelsen, P., Sun, C.C., Rantanen, J., 2016. Process optimization of dry granulation based tableting line: extracting physical material characteristics from granules, ribbons and tablets using near-IR (NIR) spectroscopic measurement. *Powder Technol.* 300, 120–125. <https://doi.org/10.1016/J.POWTEC.2016.03.004>.
- Khorasani, M., Amigo, J.M., Sonnergaard, J., Olsen, P., Bertelsen, P., Rantanen, J., 2015. Visualization and prediction of porosity in roller compacted ribbons with near-infrared chemical imaging (NIR-CI). *J. Pharm. Biomed. Anal.* 109, 11–17. <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2015.02.008>.
- Kleinebudde, P., 2004. Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58 (2), 317–326. <https://doi.org/10.1016/J.EJPB.2004.04.014>.
- Košir, D., Vrečer, F., 2017. The performance of HPMC matrix tablets using various agglomeration manufacturing processes. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 43 (2), 329–337. <https://doi.org/10.1080/03639045.2016.1249374>.
- Lim, H., Dave, V.S., Kidder, L., Neil Lewis, E., Fahmy, R., Hoag, S.W., 2011. Assessment of the critical factors affecting the porosity of roller compacted ribbons and the feasibility of using NIR chemical imaging to evaluate the porosity distribution. *Int. J. Pharm.* 410 (1–2), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.02.028>.
- Mahmah, O., Adams, M.J., Omar, C.S., Gururajan, B., Salman, A.D., 2019. Roller compaction: ribbon splitting and sticking. *Int. J. Pharm.* 559, 156–172. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.031>.
- Marić, L.B., Jović, B.D., Petrović, S.D., Nikolić, A.M., Homšek, L.J., 2014. The application of NIR spectroscopy with chemometric analysis for monitoring a powder blending process. *J. Serb. Chem. Soc.* 79 (3), 331–340. <https://doi.org/10.2298/JSC010413080M>.
- Marinko, N., Medrano, S.M., Krpelan, T., Chayka, Z., Budková, K., Zvoníček, V., Zámotný, P., 2025. Effects of roller compaction on dissolution of granules and tablets captured in the development of two real pharmaceutical formulations. *AAPS PharmSciTech* 26, 225. <https://doi.org/10.1208/s12249-025-03217-1>.
- Miguelé-Morán, A.M., Wu, C.Y., Seville, J.P.K., 2008. The effect of lubrication on density distributions of roller compacted ribbons. *Int. J. Pharm.* 362 (1–2), 52–59. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2008.06.009>.
- Mohamad, Y.S., Yu, M., Felder, M., Meunier, V., Litster, J., Salman, A.D., 2024. Systematic study to improve the powder feeding performance and reducing the percentage of fines in roller compactor. *Powder Technol.* 446, 120158. <https://doi.org/10.1016/J.POWTEC.2024.120158>.
- Moll, V., Beć, K.B., Grabska, J., Huck, C.W., 2022. Investigation of water interaction with polymer matrices by near-infrared (NIR) spectroscopy. *Molecules* 27 (18), 5882. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27185882>.
- Moroney, K.M., Cronin, P., Adeleye, O.A., Schaller, B.E., Howard, M.A., Castro-Dominguez, B., Ramachandran, R., Walker, G.M., 2020. An evaluation of the Johanson model for roller compaction process development for a high dose API. *Powder Technol.* 366, 82–95. <https://doi.org/10.1016/J.POWTEC.2020.02.058>.
- Mosig, J., Kleinebudde, P., 2015. Critical evaluation of root causes of the reduced compactability after roll compaction/dry granulation. *J. Pharm. Sci.* 104 (3), 1108–1118. <https://doi.org/10.1002/JPS.24321>.
- Munnaf, M.A., Mouazen, A.M., 2022. Removal of external influences from on-line vis-NIR spectra for predicting soil organic carbon using machine learning. *Catena* 211, 106015. <https://doi.org/10.1016/j.catena.2022.106015>.
- Obeidat, W.M., Gharaibeh, S.F.F., 2024. Investigations on the impacts of drugs or excipients with different physicochemical and compaction properties on the disintegration behavior of Kollidon®SR-based binary controlled release matrix tablets. *AAPS PharmSciTech* 25 (7), 235. <https://doi.org/10.1208/S12249-024-02933-4>.
- Olaleye, B., Wu, C.Y., Liu, L.X., 2020. The effects of screw-to-roll speed ratio on ribbon porosity during roll compaction. *Int. J. Pharm.* 588, 119770. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2020.119770>.
- Olsson, H., Nyström, C., 2001. Assessing tablet bond types from structural features that affect tablet tensile strength. *Pharm. Res.* 18 (2), 203–210. <https://doi.org/10.1023/A:1011036603006>.
- Omar, C.S., Dhenge, R.M., Osborne, J.D., Althaus, T.O., Palzer, S., Hounslow, M.J., Salman, A.D., 2015. Roller compaction: effect of morphology and amorphous content of lactose powder on product quality. *Int. J. Pharm.* 496 (1), 63–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.06.032>.
- Omar, C.S., Hounslow, M.J., Salman, A.D., 2018. Implementation of an online thermal imaging to study the effect of process parameters of roller compactor. *Drug Deliv. Transl. Res.* 8 (6), 1604. <https://doi.org/10.1007/S13346-018-0493-9>.
- Otsuka, M., Yamane, I., 2009. Prediction of tablet properties based on near infrared spectra of raw mixed powders by chemometrics: scale-up factor of blending and tableting processes. *J. Pharm. Sci.* 98 (11), 4296–4305. <https://doi.org/10.1002/JPS.21748>.
- Otsuka, Y., Yamamoto, M., Tanaka, H., Otsuka, M., 2015. Predictive evaluation of pharmaceutical properties of direct compression tablets containing theophylline anhydrate during storage at high humidity by near-infrared spectroscopy. *Biomed. Mater. Eng.* 25 (3), 223–236. <https://doi.org/10.3233/BME-151278>.
- Palugan, L., Moutaharrik, S., Foppoli, A., Buratti, G., Buscarini, A., Maroni, A., Gazzaniga, A., Cerea, M., 2025. Dry granulation by roller compaction of paracetamol with different grades of mannitol. *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 106, 106689. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2025.106689>.
- Pasikatan, M.C., Steele, J.L., Spillman, C.K., Haque, E., 2001. Online particle size analysis of powders and ground materials near infrared reflectance spectroscopy for online particle size analysis of powders and ground materials. *J. Near Infrared Spectrosc.* 9, 153–164. <https://doi.org/10.1255/jnirs.3003>.
- Quyét, P.V., Samanta, A.K., Liew, C.V., Chan, L.W., Heng, P.W.S., 2013. A prediction model for monitoring ribbed roller compacted ribbons. *J. Pharm. Sci.* 102 (8), 2667–2678. <https://doi.org/10.1002/JPS.23635>.
- Rajkumar, A.D., Reynolds, G.K., Wilson, D., Wren, S.A.C., Salman, A.D., 2019. The effect of roller compaction and tableting stresses on pharmaceutical tablet performance. *Powder Technol.* 341, 23–37. <https://doi.org/10.1016/J.POWTEC.2018.08.065>.
- Ramadan, A., Robert, G., Kersaudy, R., Rouabah, M., Abatzoglou, N., Gosselin, R., 2025. Calibration transfer and maintenance in the pharmaceutical industry: a systematic review. *Eur. J. Pharm. Sci.* 209, 107114. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107114>.
- Rantanen, J., Khinast, J., 2015. The future of pharmaceutical manufacturing sciences. *J. Pharm. Sci.* 104 (11), 3612–3638. <https://doi.org/10.1002/JPS.24594>.
- Saravanan, M., Sri Nataraj, K., Swaminath Ganesh, K., 2003. Hydroxypropyl methylcellulose based cephalixin extended release tablets: influence of tablet formulation, hardness and storage on in vitro release kinetics. *Pharm. Bull.* 51 (8), 978–983. <https://doi.org/10.1248/cpb.51.978>.
- Sinka, I.C., Cunningham, J.C., Zavaliangos, A., 2004. Analysis of tablet compaction. II. Finite element analysis of density distributions in convex tablets. *J. Pharm. Sci.* 93 (8), 2040–2053. <https://doi.org/10.1002/jps.20111>.
- Skjelbæk-Pedersen, A.L., Vilhelmsen, T.K., Rantanen, J., Kleinebudde, P., 2021. The relevance of granule fragmentation on reduced tabletability of granules from ductile or brittle materials produced by roll compaction/dry granulation. *Int. J. Pharm.* 592, 120035. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2020.120035>.
- Skjelbæk-Pedersen, A.L., Vilhelmsen, T.K., Wallaert, V., Rantanen, J., 2020. Investigation of the effects of particle size on fragmentation during tableting. *Int. J. Pharm.* 576, 118985. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118985>.

- Smith, M.R., Jee, R.D., Moffat, A.C., 2002. The transfer between instruments of a reflectance near-infrared assay for paracetamol in intact tablets. *Analyst* 127 (12), 1682–1692. <https://doi.org/10.1039/b209269g>.
- Sousa, A.S., Serra, J., Esteves, C., Costa, R., Ribeiro, A.J., 2024. Unveiling swelling and erosion dynamics: early development screening of mirabegron extended release tablets. *AAPS PharmSciTech* 25 (8), 277. <https://doi.org/10.1208/S12249-024-02994-5>.
- Stojanovska Pecova, M., Geskovski, N., Petrushevski, G., Makreski, P., 2021. A novel method for rapid particle size analysis of ibuprofen using near-infrared spectroscopy. *AAPS PharmSciTech* 22 (8), 268. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02156-x>.
- Sun, C.C., Kleinebudde, P., 2016. Mini review: mechanisms to the loss of tabletability by dry granulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 106, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.04.003>.
- Sun, C., Himmelspach, M.W., 2006. Reduced tabletability of roller compacted granules as a result of granule size enlargement. *J. Pharm. Sci.* 95 (1), 200–206. <https://doi.org/10.1002/JPS.20531>.
- Takasaki, H., Yonemochi, E., Ito, M., Wada, K., Terada, K., 2015. The importance of binder moisture content in Metformin HCL high-dose formulations prepared by moist aqueous granulation (MAG). *Results Pharma Sci.* 5, 1–7. <https://doi.org/10.1016/J.RINPHS.2015.09.001>.
- Tanabe, H., Otsuka, K., Otsuka, M., 2007. Theoretical analysis of tablet hardness prediction using chemoinformetric near-infrared spectroscopy. *Anal. Sci.* 23 (7), 857–862. <https://doi.org/10.2116/ANALSCI.23.857>.
- Tofiq, M., 2024. Tableting performance of dry granulated particles: Significance and assessment of compression mechanical properties [Doctoral thesis, comprehensive summary, Uppsala University]. DiVA. <https://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-524587> (accessed 25 January 2026).
- Wanfueangfu, J., Posom, J., Teerasukaporn, D., Supprung, P., Peerapattana, J., 2024. Optimization of a tensile strength prediction model for compacted ribbons using NIR-HIS analysis. *Heliyon* 10 (21), e39838. <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2024.E39838>.
- Wilms, A., Kleinebudde, P., 2020. Towards better understanding of the influence of process parameters in roll compaction/dry granulation on throughput, ribbon microhardness and granule failure load. *International Journal of Pharmaceutics: X* 2, 100059. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2020.100059>.
- Wu, C.Y., Jacobson, A.R., Laba, M., Bavey, P.C., 2009. Accounting for surface roughness effects in the near-infrared reflectance sensing of soils. *Geoderma* 152 (1–2), 171–180. <https://doi.org/10.1016/J.GEODERMA.2009.06.002>.

Glossary

- AsLS:** Asymmetric least-squares baseline correction; a preprocessing method that fits and subtracts a smooth baseline to reduce curvature/offset from scatter and pathlength effects in spectra.
- at-line:** Measurement performed near the manufacturing line on material removed from the process.
- CPP:** Critical process parameter; a process variable that has a significant impact on a CQA.
- CQA:** Critical quality attribute; a physical/chemical property that must be controlled within limits to ensure product quality.
- d10, d50, d90:** Particle size percentiles: sizes below which 10%, 50% (median), and 90% of the volume distribution fall.
- DModX:** Distance of observation to model in X-space; a diagnostic used to flag spectra/samples that are outliers relative to a multivariate model.
- DoD:** Degree of densification; a density-derived metric describing the extent of additional densification during tableting.
- DoE:** Design of experiments; a structured experimental plan used to quantify factor effects and interactions on response variables and build predictive/optimization models.
- DS:** Direct standardization; a calibration-transfer method that learns a transformation to map 'slave' spectra into the 'master' spectral space and reduce spectral differences.
- EPO:** External parameter orthogonalization; a method that removes unwanted spectral variation.
- FE-SEM:** Field-emission scanning electron microscopy; a high-resolution SEM mode used to study the topography of objects using electrons instead of light.
- HFS:** Horizontal feed screw speed in the roller compactor which influences powder feeding.
- HPMC:** Hydroxypropyl methylcellulose; a semi-synthetic hydrophilic polymer based on cellulose commonly used as an extended-release matrix former.
- in-line:** Measurement integrated directly into the process stream, enabling near-real-time monitoring.
- LBC:** Two-point linear baseline correction; preprocessing that subtracts a straight-line baseline defined by two anchor wavelengths.
- LOGOcv:** Leave-one-group-out cross-validation; cross-validation where the data is split such that the training set is composed of all the data except one group.
- LV:** Latent variable; a multivariate component capturing structured covariance used for prediction.
- MicroCT:** Micro-computed tomography; non-destructive 3D X-ray imaging used to reconstruct internal microstructure.
- MLR:** Multiple linear regression; a linear modeling approach used to estimate how several independent variables influence a single dependent variable.
- NIR:** Near-infrared spectroscopy; a vibrational spectroscopic method that uses the near-infrared region of the electromagnetic spectrum 780–2500 nm.
- OPLS:** Orthogonal partial least squares regression; a supervised model separating X-variance, which is predictive of Y, from orthogonal X-variance.
- PAT:** Process analytical technology; mechanism to design, analyze, and control pharmaceutical manufacturing processes through the measurement of critical process parameters (CPP) which affect the critical quality attributes (CQA).
- PC:** Principal component; an orthogonal direction capturing maximal variance in PCA.
- PCA:** Principal component analysis; an unsupervised linear dimensionality reduction technique.
- PCR:** Principal component regression; regression of Y on selected PCA components of X.
- PDS:** Piecewise direct standardization; a sliding window modification of DS used for calibration transfer.
- Ph. Eur.:** European Pharmacopoeia; a compendium of texts on the quality standards and test methods applicable to medicines in Europe.
- PLS:** Partial least squares regression; supervised multivariate regression relating X to Y by extracting predictive latent variables.
- PSD:** Particle size distribution; distribution of particle sizes in, e.g., a powder/granulate.
- Q²:** Cross-validated predictive ability metric for multivariate models; an estimate of a model's predictive performance under cross-validation.
- RMSEcv:** Root mean square error of cross-validation; prediction error estimated during cross-validation.
- RMSEP:** Root mean square error of prediction; prediction error evaluated on an external validation set.
- RP:** Roll pressure (hydraulic pressure setpoint); the applied pressure of a roller compactor to the powder between the rolls.
- RP-HPLC:** Reverse-phase high-performance liquid chromatography; a technique that separates compounds based on their affinity to a hydrophobic stationary phase.
- RS:** Roll speed; rotational speed of the compaction rolls of a roller compactor.
- R²:** Coefficient of determination; proportion of variance of a dependent variable explained by an independent variable.
- R² Adj.:** Adjusted R²; a modified version of R² corrected for the number of predictors.
- R²X:** Explained variance in the X-block (e.g., spectra) captured by a given component/model.
- SCF:** Specific compaction force; compaction force divided by the roll width.
- SEM:** Scanning electron microscopy; technique for imaging surface morphology and microstructure created by scanning with a beam of electrons.
- SF:** Solid fraction (relative density); ratio of ribbon density to powder true density.
- SNV:** Standard normal variate; a preprocessing method which normalizes each spectrum by subtracting its mean and dividing by its standard deviation.
- SPAN:** PSD width metric defined as (d90 – d10)/d50.
- USP:** United States Pharmacopoeia; compendial standards and analytical methods for pharmaceutical quality control.
- VIP:** Variable importance in projection; a metric ranking variables by their contribution to explaining/predicting Y in a PLS/OPLS model.
- VPS:** Vertical precompression screw speed; a screw setting influencing prefilling/deaeration prior to the main compaction zone.
- ZOD:** Zero-order detrending; preprocessing that removes a constant offset from spectra.
- ε (porosity):** Void volume fraction of a compact.