

DIGITALIZACIJA PRI OBVLADOVANJU PODATKOV, PROCESOV IN DOKUMENTOV V FARMACEVTSKEM RAZVOJU GENERIČNIH ZDRAVIL

DIGITALISATION FOR DATA, PROCESS AND DOCUMENT MANAGEMENT IN PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF GENERIC MEDICINES

AVTORJA / AUTHORS:

dr. Grega Hudovornik, mag. farm.

dr. Klemen Korasa, mag. farm.

*Krka, d. d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: grega.hudovornik@krka.biz

POVZETEK

Digitalizacija v zadnjem obdobju spreminja način delovanja mnogih industrijskih panog in v vse večjem obsegu vpliva tudi na razvoj generičnih zdravil v farmacevtski industriji. Pojem digitalne transformacije v farmacevtski industriji je izjemno širok in obsega tako različne načine zajema in obvladovanja podatkov skozi življenjski cikel izdelka kot transformacijo v smislu povečanega poudarka na personalizirani medicini. V članku se osredotočamo na elektronske sisteme za obvladovanje podatkov, orodja procesno analizne tehnologije in obvladovanje dokumentov v fazi registracije izdelka, ki trenutno močno spreminjajo način farmacevtskega razvoja v generični industriji.

KLJUČNE BESEDE:

digitalizacija, farmacevtski razvoj, obvladovanje podatkov, procesno analizna tehnologija

ABSTRACT

Digitalisation has recently changed the way many industries operate and is increasingly influencing the development of generic medicines in the pharmaceutical industry. The idea of digital transformation in the pharmaceutical industry is very broad and ranges from different ways of capturing and managing data throughout the product life cycle to transformation in terms of increased emphasis on personalised medicine. This article focuses on electronic data management systems, process analytical technology tools and on document management in the registration phase, which are significantly changing the pharmaceutical development in the generic industry.

KEY WORDS:

data management, digitalisation, pharmaceutical development, process analytical technology

1 UVOD

Kljub temu, da je farmacevtska industrija zaradi strogih regulatornih zahtev in omejitev že tradicionalno nekoliko zadržana pri vpeljevanju novih pristopov, številne prednosti



digitalnih tehnologij v zadnjem času vodijo do njihove vse večje uporabe. Obseg digitalizacije je pogosto večji v fazi razvoja, ki je v primerjavi s kasnejšo fazo proizvodnje zdravil regulatorno nekoliko manj omejena in nadzorovana. Tovrstne tehnologije se zato vse bolj uporabljajo tako pri zajemu, analizi in obdelavi različnih podatkov kot pri načrtovanju, vrednotenju in kontroli kritičnih atributov izdelka ter procesnih parametrov v farmacevtskem razvoju (1).

Težnjo in potrebo po modernizaciji farmacevtske industrije so prepoznale tudi regulatorne agencije, ki v zadnjih letih preko nabora različnih smernic proizvajalce zdravil vse bolj nagovarjajo k vpeljevanju sodobnih tehnoloških pristopov. Leta 2004 je tako Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA) objavil poročilo iniciative farmacevtske dobre proizvodne prakse za 21. stoletje, ki med drugim proizvajalce zdravil spodbuja k čim večji in hitrejši vpeljavi novih tehnoloških pristopov v razvoj in proizvodnjo farmacevtskih izdelkov (2). V iniciativi kot enega izmed ključnih sistemov za zagotavljanje proizvodnje kakovostnega zdravila na osnovi znanosti in obvladovanja tveganj omenjajo procesno analizo tehnologijo (PAT). PAT konsistentno zagotavlja končno kakovost izdelka preko skrbnega načrtovanja formulacije in procesa v razvoju izdelka ter z meritvami in obvladovanjem kritičnih atributov kakovosti izdelka med procesom proizvodnje zdravila (3). Cilj tovrstnih orodij je doseganje visoke stopnje razumevanja in obvladovanja razvoja in proizvodnje zdravil na način, da je kakovost v zdravilo vgrajena in ni vanj »vtestirana« zgolj preko končne sprostivne analize. Govorimo o konceptu načrtovanja kakovosti QbD (*quality by design*), ki ga med drugim povzemajo smernice ICH Q8 (farmacevtski razvoj), Q9 (obvladovanje tveganj) in Q10 (farmacevtski sistem kakovosti) (4). Smernica Q8 govori o pomenu definiranja ključnih povezav med atributi kakovosti končnega izdelka, lastnostmi vgrajenih surovin in med izdelavo uporabljenimi procesnimi parametri v razvoju novega zdravila (5). Z obvladovanjem kritičnih točk razvoja in izdelave, ki lahko povzročijo neustrezno kakovost končnega izdelka se ukvarja smernica Q9 (6), medtem ko smernica Q10 govori o doseganju načrtovane kakovosti, učinkovitem nadzoru kakovosti ter stalnem izboljševanju skozi celoten življenjski cikel izdelka (7). Vsem trem je skupna uporaba statističnih in analitičnih pristopov za obvladovanje tveganj, ki pa dosežejo visoko napovedno vrednost zgolj ob zadostni količini razpoložljivih podatkov. Za takšne namene mora jasno uporabnik podatkov poskrbeti tudi za njihovo ustrezno celovitost (8). Celovitost digitalnega podatka je v farmacevtski industriji še posebej pomembna, saj lahko le-ta neposredno vpliva na javno zdravje, zato je v okviru

dobre proizvodne prakse za ustrezen nadzor poskrbljeno tudi preko regulative FDA 21 CFR (*Code of federal regulations*), del 11 (9), ki se nanaša na elektronske zapise in podpise, ter preko aneksa 11 evropske dobre proizvodne prakse (10), ki se nanaša na vse računalniške sisteme.

Obseg digitalnih pristopov, uporabnih v farmacevtskem razvoju, je izredno širok in lahko zajema zgolj enostavno beleženje parametrov med izvedbo laboratorijskega poskusa do uporabe na oblaku osnovanih tehnologij, ki lahko lastnosti novega zdravila prilagodijo izidu posameznikove terapije. Stopnja in način digitalizacije znotraj posameznega podjetja sta odvisna od poslovnega modela ter ocene, kateri pristopi so res ključni za hitrejši in učinkovitejši razvoj ter večjo konkurenčnost. V članku podrobneje opisujemo nekatere že uveljavljene pristope ter tiste pristope, za katere pričakujemo, da se bodo v generični farmacevtski industriji še naprej uveljavljali v bližnji prihodnosti.

2 OBVLADOVANJE RAZVOJNIH PODATKOV

Količina podatkov, ki jih ustvarimo pri razvoju novega izdelka, se v zadnjih letih povečuje z veliko hitrostjo. Digitalni zapis omogoča večina laboratorijske in tehnološke opreme, ki jo uporabljamo pri tehnološkem in analiznem razvoju ter izdelavi zdravil. Ob naraščajoči kompleksnosti razvoja novega zdravila in s tem povezanim večjim številom izvedenih eksperimentov ter posledično naraščajočimi stroški je optimalna izkoriščenost vseh pridobljenih podatkov, ki jih moramo skozi razumevanje in pravilno interpretacijo preleti v znanje o izdelku, še toliko bolj pomembna. Bistvo digitalne transformacije pri razvoju farmacevtskih izdelkov je, da s pomočjo digitalnih orodij raziskovalcem omogočimo izrabo vseh pridobljenih podatkov.

Osnovo pri obvladovanju podatkov predstavljajo digitalne oblike zapisa. Uporaba laboratorijskih informacijskih sistemov (LIMS, *laboratory information management system*) in elektronskih laboratorijskih dnevnikov (ELN, *electronic laboratory notebook*) je v razvojnih okoljih že precej razširjena. Uporabljamo jih tako v razvojno-raziskovalnih okoljih, ki niso striktno podvržena zahtevam dobrih praks, kot tudi v izjemno visokoreguliranih okoljih, kjer celovitost podatkov in sledljivost vzorcev predstavljata temelj vseh postopkov. Tak primer so izvedbe primerjalnih kliničnih raziskav (t. i. bioekvivalenčnih študij), kjer pri posamezni raziskavi ust-

varimo nekaj tisoč vzorcev. Ključnega pomena za verodostojnost rezultatov, na katerih temelji dokaz primerljivosti generičnega zdravila, je zagotavljanje sledljivosti in originalnosti teh vzorcev in opravljenih analiz. Uporaba digitalnih orodij zaradi velike količine podatkov precej olajša obvladovanje tega področja.

Opisana programska okolja predstavljajo prvi korak digitalizacije razvojnega dela in jih lahko uporabljamo tako na področju izvedbe formulacijskih poskusov kot v analizi razvojnih vzorcev. V osnovi so okolja laboratorijskih informacijskih sistemov namenjena obvladovanju vzorcev in zapisov rezultatov meritev, okolja elektronskih laboratorijskih dnevnikov pa so namenjena zapisovanju postopkov izvedbe poskusov in analiz. Novejše rešitve, ki jih uvajamo, omogočajo integracijo obeh sistemov, kar omogoča celovit pregled in digitalizacijo dela v laboratorijih, vse od izvedbe poskusov in priprave vzorcev do analize in zapisov rezultatov. Prehod na elektronsko obliko zapisa omogoča tudi transformacijo v načinu dela raziskovalnih laboratorijev, saj za pripravo predpisov in zapisov izvedbe poskusov uporabljamo izključno elektronske naprave. Prednost takšnega zapisa je zagotovo lažje prilagajanje oblike zapisa, saj je v elektronski obliki bistveno lažje pripraviti zapis, ki sledi izvedbi poskusov in analiz. Lažja sta tudi načrtovanje poskusov in priprava navodil za delo. Ključna prednost pa so seveda podatki, zapisani v elektronski obliki, kar ob primerni obliki zapisa omogoča prenos podatkov in informacij o poskusu v poročila.

Na tej stopnji se začne prava digitalna transformacija, ki predstavlja izziv za prihodnost in nudi bistveno širšo uporabno vrednost za raziskovalce in industrijo. Digitalizacija podatkov nam ob omenjeni hitri rasti količine le-teh omogoča, da iz zajetih podatkov izluščimo znanje, ki ga uporabimo za razvoj kakovostnih, varnih in učinkovitih zdravil. Vzpostavitev podatkovnih baz z zbranimi razvojnimi podatki nam omogoča njihovo obdelavo, združevanje in pregled, uporabo multivariatnih statističnih metod in rudarjenje podatkov. Raziskovalci lahko tako dobijo boljši vpogled v podatke in lažje poiščejo povezave med testiranimi parametri, kar vodi v hitrejši in stroškovno bolj učinkovit razvoj izdelkov. Ob uporabi naprednih programskih orodij lahko raziskovalci več časa posvetijo načrtovanju in izvedbi poskusov ter interpretaciji rezultatov, saj ni več potrebe po zamudnemu zbiranju podatkov. Tak pristop spreminja in bo v prihodnosti korenito spremenil način dela razvojnih skupin.

Pri analizi velike količine podatkov so zelo uporabni tudi pristopi z uporabo umetne inteligence in strojnega učenja. V formulacijskem razvoju in optimizaciji izdelkov je že precej uveljavljen pristop nevronske mreže. V enem izmed primerov

so avtorji proučevali uporabo nevronske mreže in mehke logike pri optimizaciji tabletiranja (11). Predvsem v raziskavah novih zdravilnih učinkovin, naprednih dostavnih sistemov in genske terapije danes že uporabljamo tudi naprednejše pristope mehke logike, kot je npr. genski algoritem ali pristop prenesenega učenja (12). Z napredkom tehnologije in povečevanjem obsega podatkov lahko pričakujemo, da bodo ti pristopi v prihodnosti uporabni tudi pri razvoju in optimizaciji formulacij.

Pri obvladovanju podatkov v razvoju zdravil moramo slediti tudi vsem zahtevam za celovitost podatkov (*data integrity*), ki jo predpisujejo regulatorne agencije. Ključno pri vseh podatkih je, da je znan izvor oz. lastnik podatka (**Attributable**) ter da je podatek berljiv (**Legible**), zabeležen v realnem času (**Contemporaneous**), originalen oz. nespremenjen (**Original**) in točen (**Accurate**). Ključne lastnosti za doseganje integritete podatka tako v literaturi in smernicah pogosto povzamemo s kratico ALCOA (8).

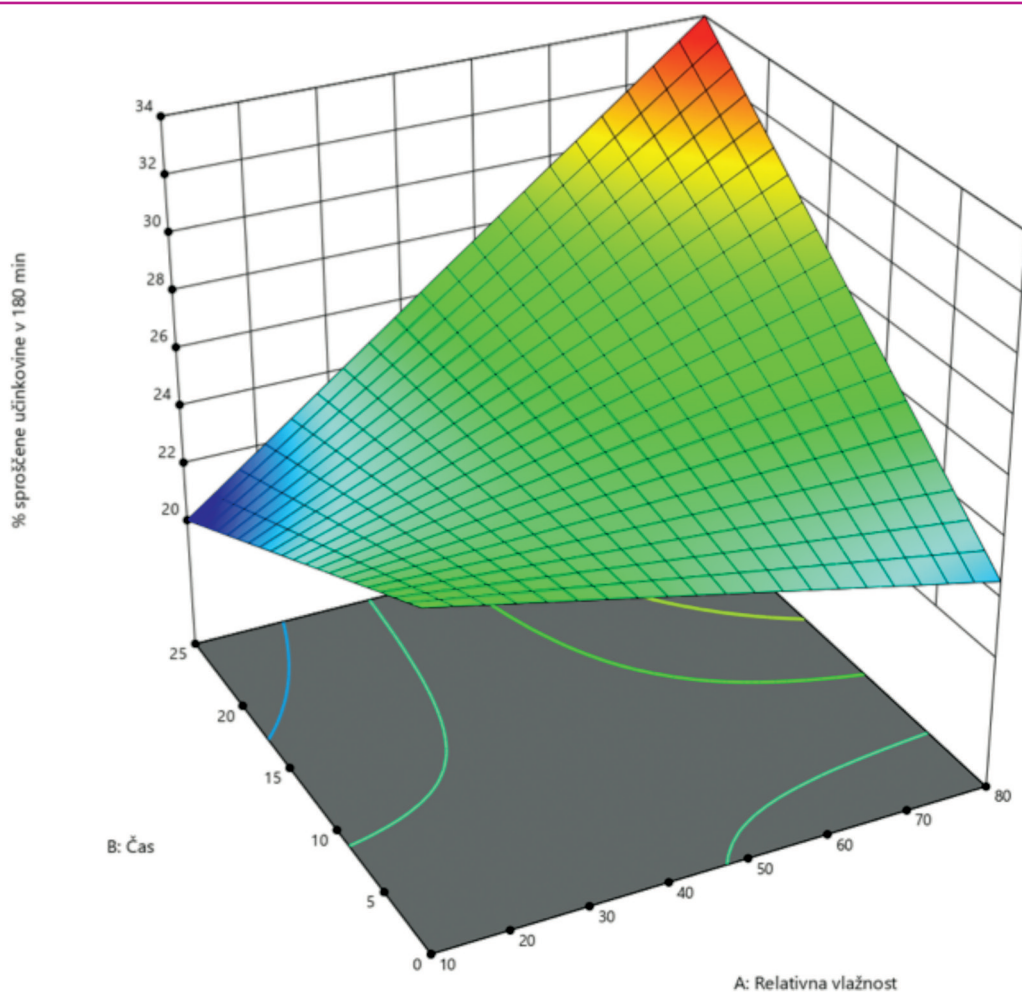
Dodatno moramo pri podatkih zagotoviti še, da so celoviti (*complete*), skladni (*consistent*), trajni (*enduring*) in razpoložljivi (*available*). Združene zahteve za obvladovanje podatkov v literaturi poimenujejo tudi s kratico ALCOA+. Celovito obvladovanje podatkov tako vključuje tudi skrbno načrtovanje upravljanja s podatki od nivoja zajema oz. zapisa na elektronski napravi do shranjevanja, pregleda in odobrevanja. Eden ključnih elementov, ki zagotavlja zahteve regulatornih agencij, je tudi revizijska sled zapisov (*audit trail*), ki spremlja vsak elektronski zapis (13).

3 PROCESNO ANALIZNA TEHNOLOGIJA

Kot smo omenili v uvodu članka, predstavlja PAT skupek medsebojno povezanih orodij, ki nam omogočajo načrtovanje, analizo in kontrolo proizvodnje s pomočjo medprocesnih meritev kritičnih atributov kakovosti in učinkovitosti vhodnih surovin, medizdelkov in proizvodnih postopkov s ciljem zagotavljanja končne kakovosti izdelka. Osnovo PAT-a predstavljajo orodja, ki omogočajo učinkovit zajem, obvladovanje in obdelovanje podatkov ter načrtovanje poskusov na način, da zajamejo čim širši nabor parametrov proizvodnega prostora. PAT pri tem uporablja štiri ključna orodja. To so statistična orodja za načrtovanje, zajem in analizo podatkov, procesni analizatorji, orodja za procesno kontrolo ter pristopi za obvladovanje znanja in stalno izboljševanje (3).

Farmacevtski izdelki predstavljajo fizikalno zelo kompleksne večfaktorske sisteme, zato je pri definiranju povezav med kritičnimi atributi zdravila, lastnostmi vhodnim materialov in procesnimi parametri potrebno uporabljati **multivariatna (MVA) statistična orodja**. V prvi vrsti so to orodja za načrtovanje eksperimentov. Takšna orodja nam omogočajo zasnovo eksperimentalnih sklopov na način, da bomo z njimi karseda učinkovito pokrili čim širše področje vrednotenja, po zaključeni izvedbi poskusov pa nam omogočajo učinkovito in slikovito definiranje povezav med parametri vrednotenja (npr. metoda odzivnih površin, slika 1). Ravno tako nam ta skupina orodij omogoča postavljanje modelov za napove-

dovanje lastnosti zdravila iz meritev procesnih analizatorjev, modelov za učinkovito kontrolo in krmiljenje procesa v realnem času ter podatkovno rudarjenje v podatkovnih bazah. Gre torej za ključni vezni člen med vsemi zgoraj naštetimi orodji PAT. V zadnjem času se vse bolj uporabljajo tudi pristopi za simulacijo gibanja materialov med procesom, kot sta na primer računska dinamika tekočin (14) in diskretna elementna metoda (15), ter pristopi modeliranja na osnovi umetne inteligence (16). Na tem mestu je smiselno omeniti tudi koncept digitalnega dvojčka, ki predstavlja virtualno različico dejanskega fizikalnega sistema. Digitalni dvojček se kreira na osnovi realno-časovnih procesnih podatkov (procesni para-



Slika 1: V raziskavi smo s pomočjo metode odzivnih površin določili vpliv procesnih parametrov v fazi temperiranja na hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz pelet s podaljšanim sproščanjem (19). V naslednjem koraku smo postavili model PLS, ki nam je na osnovi meritev NIR omogočal napoved hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine v realnem času (20).

Figure 1: Response surface methodology was used in our study to determine the effect of process parameters during the curing phase on the release rate of the active ingredient from the prolonged release pellets (19). In our further study, a PLS model, which enabled real time release rate prediction from the NIR spectra, was calibrated (20).

Procesni analizatorji nam omogočajo opravljanje multivariatnih meritev med procesom izdelave zdravila. S takim

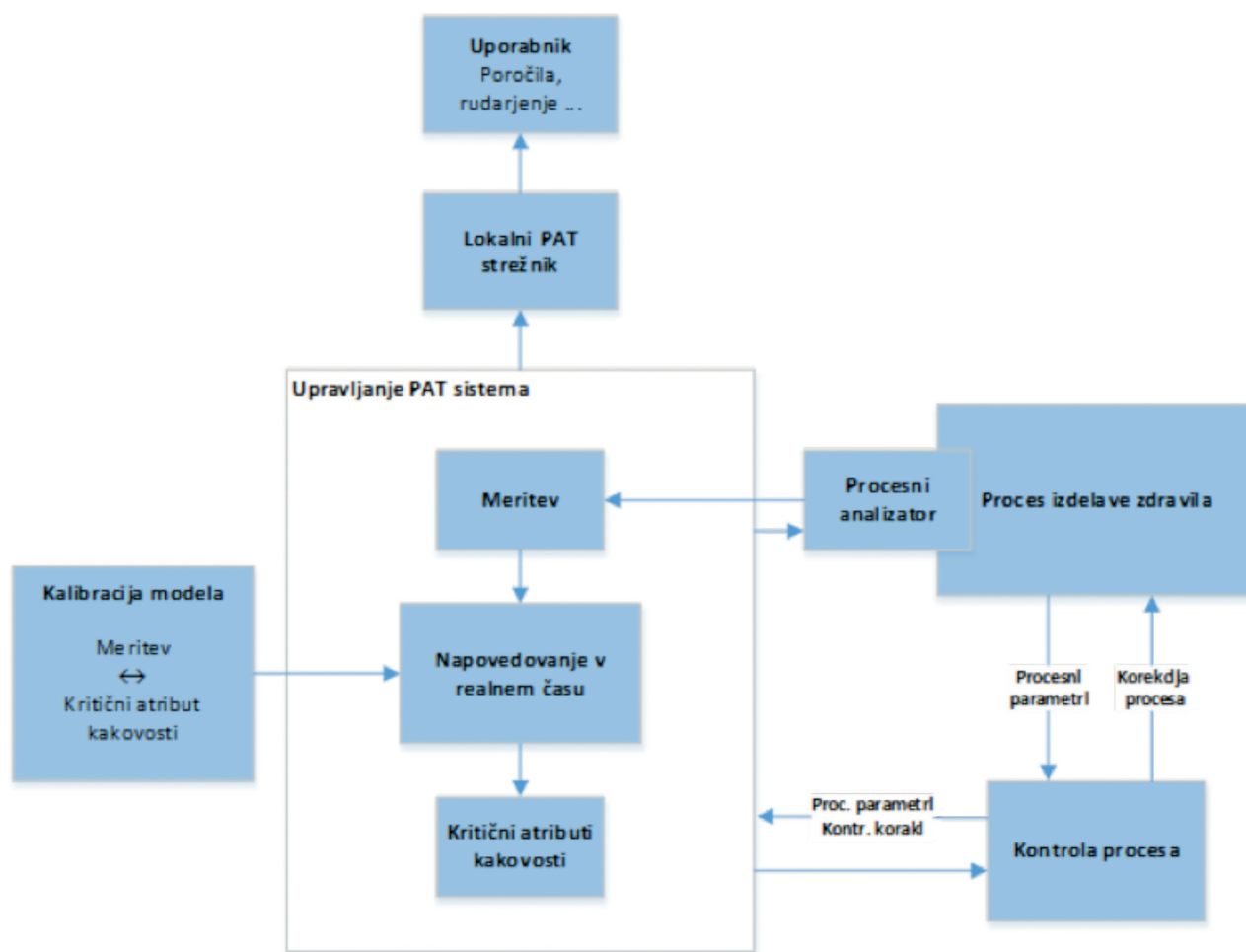


Figure 2: Possibility of process control in manufacturing of medicines by using PAT tools. Medicine manufacturing process is monitored by the process analyser, which sends its measurements to the PAT system management module. Such module can use previously calibrated models to predict critical quality attributes values in real time. Predicted values are then forwarded to process control tool, which can perform suitable process correction based on the measured critical quality attributes values and the applied process parameters information. All of the data logged during the process are stored on the server, enabling the user of the PAT system preparation of various reports and further data management with the aim of additional process optimisation.

večje število kritičnih atributov kakovosti hkrati (npr. vsebnost, velikost delcev, kinetika sproščanja/raztapljanja zdravilne učinkovine). V zgodnji fazi farmacevtskega razvoja so tovrstna orodja pomembna predvsem za študij mehanizma procesa, skozi razvoj izdelka pa že lahko postavimo modele, ki nam omogočajo učinkovitejši prenos izdelka v proizvodno merilo ter spremljanje in kontrolo rednih proizvodnih serij. V proizvodnem merilu lahko z ustrezno postavljeno procesno analitiko pripravimo tudi kontrolne karte, ki nam povedo, ali je proces znotraj pričakovanega intervala zaupanja.

Z ustrezno statistično obdelavo procesnih podatkov že med izdelavo zdravila pridobimo podatek o vrednosti posamičnega kritičnega atributa kakovosti, kar nam v naslednjem koraku omogoča korekcijo procesa s pomočjo **orodij za procesno kontrolo**. Ta skupina orodij ne igra ključne vloge v fazi razvoja izdelka, saj se v tej fazi tako formulacija kot tehnološki postopek šele oblikujeta. Lahko pa preko razumevanja povezav med kritičnimi procesnimi parametri in kritičnimi atributi kakovosti postavimo dobro podlago za vpeljavo orodij krmiljenja procesa v proizvodnji. So pa tako za razvoj kot proizvodnjo pomembni **pristopi za stalno izboljševanje in obvladovanje znanj**. Na ta način v podatkovnih bazah obvladujemo podatke, ki nam omogočajo tako optimizacijo in reševanje problematike na obstoječih izdelkih kot podporne podatke za hitrejši in učinkovitejši razvoj.

Uporabnost orodij PAT smo ponazorili tudi z našimi dosedanjimi raziskavami za spremljanja procesa oblaganja pelet, s katerimi smo pokazali, da lahko z uporabo spektroskopskih tehnik (NIR in Ramanska spektroskopija) ter z uporabo tehnik za določanje velikosti delcev (tehnika prostorskega filtriranja (SFT) in slikovna analiza) v kombinaciji z multivariatno obdelavo podatkov že med samim procesom oblaganja pelet določamo lastnosti izdelka, kot so velikost pelet, debelina obloge, vsebnost vode in hitrost sproščanja zdravilne učinkovine. Hkrati pa lahko s tovrstnimi orodji zaznamo pojav morebitnih motenj v procesu, kot je npr. začetek aglomeracije peletnih delcev ali krušenje obloge s podaljšanim sproščanjem (18, 20). Raziskave smo dodatno podkrepili z razvojem pristopa kalibracije multivariatnih modelov za spremljanje procesa v proizvodnem merilu s pomočjo vzorcev, pripravljenih na laboratorijski opremi, ter s simulacijo spremljanja procesa oblaganja pelet s kar štirimi različnimi procesnimi analizatorji (21).

Orodja PAT lahko precej pripomorejo pri učinkovitemu in znanstveno zasnovanemu razvoju izdelka, še več prednosti pa tako v razvoju kot v kasnejši proizvodnji prinaša dobro zasnovana souporaba vseh orodij PAT (slika 2). Po drugi

strani postavitve učinkovitega sistema PAT zahteva velik začetni vložek, zato je potrebno pri postavitvi obsega uporabe tovrstnih rešitev upoštevati tako kompleksnost izdelka kot njegov pomen za podjetje.

4 OBVLADOVANJE PODATKOV NA PODROČJU REGISTRACIJ ZDRAVIL

Zaključku razvojnega dela novega izdelka sledi postopek registracije pri pristojnih agencijah. Na področju pridobivanja dovoljenj za promet z novim zdravilom je že od 2008 obvezna oddaja dokumentov v elektronski obliki za centralizirane postopke. S tem se je začela uporaba tudi za ostale registracijske postopke v EU. Dokumente pripravljamo v standardizirani obliki eCTD (*electronic Common Technical Document*). Vendar je področje še vedno dokaj nepodprto z bolj podatkovno orientiranimi storitvami. Zato je že nekaj let v teku implementacija standardov ISO na področju identifikacije medicinskih izdelkov (IDMP, *identification of medicinal products*). IDMP vključuje vsebino petih standardov ISO (ISO 11238, ISO 11239, ISO 11240, ISO 11616, ISO 11615) (22). Cilj je priprava standardiziranih podatkovnih baz, ki bodo služile boljšemu obvladovanju farmakovigilance, elektronskih receptov, odkrivanju ponarejenih zdravil, hitrejšemu odzivu ob pomanjkanju zdravil in odpoklicih izdelkov. Podatki bodo uporabljeni tudi za namene inšpekcij in regulatorne aktivnosti. Celoten nabor je združen v okviru podatkovnih storitev SPOR (*substance, product, organisations, referentials*). Vsebinsko povzema standarde ISO in vključuje več področij. Področje substanc zajema podatke in definicije za enoznačno identifikacijo vseh sestavin izdelkov. Na področju medicinskih izdelkov so vključeni osnovni podatki za harmonizacijo podatkov o registriranih medicinskih izdelkih (dovoljenje za promet, medicinski podatki, pakiranja ...). Področje organizacij vsebuje podatke o imetniku dovoljena za promet, proizvajalcu, sponzorjih raziskav ter del regulatornih podatkov. Področje referenc pa pokriva podatke o izdelku, kot so farmacevtska oblika, jakosti, način aplikacije itd.

V letošnjem letu EMA načrtuje izdajo dopolnjene izdaje smernic na področju upravljanja podatkov o izdelkih (IDMP, *identification of medicinal products*), ki bo implementirala precejšnji del prej omenjenih standardov ISO, nato naj bi v naslednjem letu sledila nova izdaja. Industrija bo morala zahteve smernic implementirati v naslednjih letih in se na

spremenjen način že pospešeno pripravlja z urejanjem matičnih podatkov na nivoju izdelkov.

5 SKLEP

Digitalizacija pri razvoju novih generičnih izdelkov je usmerjena predvsem v boljšo izkoriščenost digitaliziranih podatkov in že uveljavljenih orodij za spremljanje procesov. Količina podatkov je zato z napredkom tovrstnih tehnologij zrasla do te mere, da jih brez naprednih programskih rešitev ni možno več obvladati. Z digitalnimi orodji povečamo izplen pridobljenih podatkov za razvoj ter za ustvarjanje znanja o izdelku. Znanje in poznavanje izdelka pa je ključnega pomena tako za uspešno izveden razvoj kot kasneje za prenos v industrijsko merilo in ponovljivo izdelavo zdravil. V prihodnosti lahko pričakujemo, da bomo napredne tehnologije umetne inteligence še v večji meri uporabljali na področju razvoja formulacij in industrijske proizvodnje. Zaradi kompleksnosti razvoja zdravil pa bodo še kar nekaj časa digitalna orodja ostala predvsem dober pripomoček raziskovalcem za bolj učinkovito izrabo podatkov, namenjenih razumevanju izdelkov.

6 LITERATURA

1. Fotheringham S. *Technology Trends: The Transition to Digitalization*. ISPE. 2020 September / October Available from: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/september-october-2020/technology-trends-transition-digitalization>.
2. FDA. *Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century - A risk-based approach*. 2004. Available from: <https://www.fda.gov/media/77391/download>.
3. FDA. *Guidance for Industry Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*. 2004. Available from: <https://www.fda.gov/media/71012/download>.
4. EMA. *Quality by Design (QbD)*. [cited 2020 Jan 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/quality/quality-quality-design-qbd>.
5. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf.
6. ICH guideline Q9 on quality risk management. 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf.
7. ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system. 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf.
8. EMA. *Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers*. [cited 2020 Jan 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/guidance-good-manufacturing-practice-good-distribution-practice-questions-answers>.
9. FDA. *Guidance for Industry, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application*. 2003. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application>.
10. European Commission. *EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice, Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 11: Computerised Systems*. 2010. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf.
11. Belič A, Škrjanc I, Zupančič-Božič D, Karba R, Vrečer F. Minimisation of the capping tendency by tableting process optimisation with the application of artificial neural networks and fuzzy models. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009. 73(1): 172-178.
12. Damiati, SA. *Digital Pharmaceutical Sciences*. AAPS PharmSciTech 2020. 21: 206.
13. *Pharmaceutical inspection convention (PIC). Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/GDP Environments*. November 2018. Available from: https://picscheme.org/users/uploads/news_news_documents/PI_041_1_Draft_3_Guidance_on_Data_Integrity.pdf.
14. Pordal HS, Matice CJ, Fry TJ. Computational fluid dynamics in the pharmaceutical industry. *Pharm. Technol.* February 2002.
15. Ketterhagen WR, am Ende MT, Hancock BC. Process Modeling in the Pharmaceutical Industry using the Discrete Element Method. *J. Pharm. Sci.* 2009. 98(2): 442-470.
16. Ekins S. The next era: deep learning in pharmaceutical research. *Pharmaceutical research*. 2016. 33(11): 2594-2603.
17. Chen Y, Yang O, Sampat C, Bhalode P, Ramachandran R, Ierapetritou M. Digital Twins in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing: A Literature Review. *Processes*. 2020. 8(9): 1088.
18. Hudovornik G, Korasa K, Vrečer F. A study on the applicability of in-line measurements in the monitoring of the pellet coating process. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015. 75: 160-168.
19. Hudovornik G, Vrečer F. Impact of the curing parameters on drug release from Eudragit RS and RL 30D coated pellets: Design of experiments. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2015. 30: 146-153.
20. Korasa K, Hudovornik G, Vrečer F. Applicability of near-infrared spectroscopy in the monitoring of film coating and curing process of the prolonged release coated pellets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016. vol. 93: 484-492.
21. Korasa K, Vrečer F. A Study on the Applicability of Multiple Process Analysers in the Production of Coated Pellets. *Int. J. Pharm.* 2019. 560: 261-272.
22. EMA. *EU IG – EU Implementation Guide*. October 2019. [cited 2020 Jan 28]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-eu-implementation-guide_en.pdf

