

# PAT – Technologia Analizy Procesu – jako system optymalizacji produkcji przemysłowej leków

Renata Jachowicz, Krzysztof Woyna-Orlewicz

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku i Biofarmacji UJ CM

Adres do korespondencji: Renata Jachowicz, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, tel. 012 620 56 00, e-mail: [tpl@farmacja.cm-uj.krakow.pl](mailto:tpl@farmacja.cm-uj.krakow.pl)

W sierpniu 2002 roku amerykański urząd FDA podjął inicjatywę wytyczenia nowego kierunku rozwoju zasad dobrej praktyki wytwórczej, który nazwano „*Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21<sup>st</sup> century*” [1]. Nowa interpretacja GMP zorientowana jest na zapewnienie jakości produktów w oparciu o szeroko pojętą analizę ryzyka, której celem jest identyfikacja tych elementów systemów wytwarzania, które mogą istotnie wpływać na jakość produkowanego leku. W odniesieniu do procesów technologicznych zarządzanie ryzykiem sprowadza się do wdrożenia innowacyjnej Technologii Analizy Procesu (*PAT, Process Analytical Technology*) [2]. PAT uwzględnia wyodrębnienie zmiennych o krytycznym znaczeniu dla jakości produktu leczniczego, kontrolę wybranych zmiennych z zastosowaniem nowoczesnych technik pomiaru i monitoringu danych, sterowanie parametrami procesu na bieżąco w celu wykształcenia pożądanych cech produkowanego leku. W tym celu stosowane są narzędzia służące projektowaniu doświadczeń (tzw. *Design of Experiments*), metody analityczne do kontroli jakości półproduktów i produktów gotowych, programy komputerowe do monitoringu, archiwizacji i okresowych przeglądów zgromadzonych danych.

## Technologia Analizy Procesu, krytyczne parametry procesu, analiza ryzyka

Podstawowym zadaniem producentów leków jest dostarczanie pacjentom preparatów odpowiedniej jakości. Leki odtwórcze zawierają tę samą substancję leczniczą, w tej samej dawce i postaci, co lek innowacyjny. Miarą jakości produktów leczniczych jest ich skuteczność i bezpieczeństwo, co w przypadku leków odtwórczych oznacza równoważność farmaceutyczną oraz równoważność biologiczną w stosunku do leku innowacyjnego.

### PAT – Process Analytical Technology as a manufacturing process optimization strategy

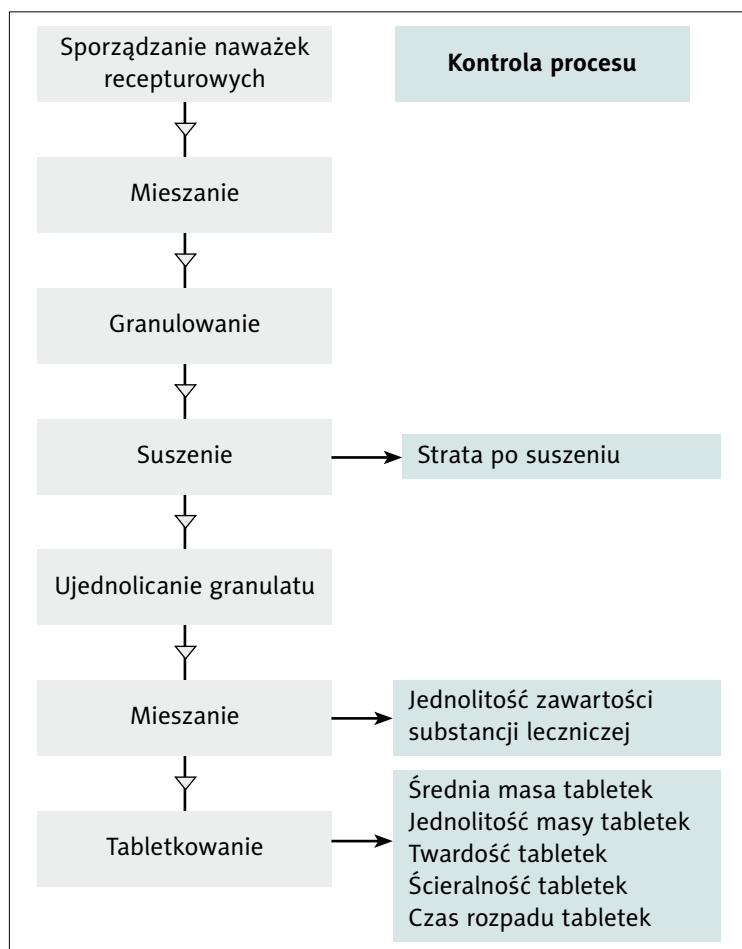
In August 2002, the FDA Agency announced a new initiative, Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21<sup>st</sup> Century, to modernize the regulation of pharmaceutical manufacturing. The initiative is focused on risk-based approaches of pharmaceutical products quality assurance. In the area of manufacturing the progress means implementation of innovative Process Analytical Technology (PAT). The PAT considers identification of critical process parameters, control of the parameters by applying novel process analyzers and steering them to form drug product of desired quality. The goal can be achieved by using scientific tools for design of experiments, quality of semi-product and drug product testing, continuous improvement and knowledge management.

**Keywords:** PAT, Process Analytical Technology, critical process parameters, risk analysis.

© Farm Pol, 2010, 66(3): 209-214

Wytwarzanie leków jest złożonym przedsięwzięciem, które wymaga współdziałania wielu systemów tworzących elementy strukturalne wytwórcy, tj. produkcji, kontroli jakości, nadzoru technicznego, informatyki, zaopatrzenia, transportu, zespołów badawczych, działu zapewnienia jakości, działu rejestracji. Złożoność organizacyjna produkcji powoduje, że ilość czynników mogących wywierać wpływ na jakość leku jest bardzo duża. Już sam proces technologiczny jest obszarem oddziaływania wielu zmiennych, mających źródło w specyfice budowy i pracy urządzeń produkcyjnych, metodzie wytwarzania, właściwościach materiałów wyjściowych, sposobie przeprowadzania kontroli międzyoperacyjnej, środowisku wytwarzania [3].

Proces produkcyjny złożony jest z ciągu operacji jednostkowych, czego przykładem może być proces wytwarzania tabletek przedstawiony na **rycynie 1**.



**Rycina 1.** Schemat blokowy procesu wytwarzania tabletek oraz kontroli międzyoperacyjnej

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi zasadami dobrej praktyki wytwórczej GMP (*Good Manufacturing Practice*), nadzór nad przebiegiem procesu odbywa się za pośrednictwem kontroli jakości półproduktów, która wykonywana jest po zakończeniu wybranych operacji [4–6]. Wynik kontroli stanowi podstawę sterowania przebiegiem procesu przez dobór parametrów pracy urządzeń, tzw. parametrów operacyjnych. System ten umożliwia wytwarzanie leków odpowiedniej jakości, posiada jednak pewne ujemne cechy.

Zaliczyć do nich należy m.in.:

- ograniczanie kontroli procesu do analizy półproduktów, które może prowadzić do niedostatecznego poznania mechanizmów oddziaływania zmiennych procesu na właściwości półproduktów, co zwiększa ryzyko wystąpienia niekontrolowanej zmienności parametrów postaci leku, zwłaszcza wobec zmiany warunków wytwarzania,
- określanie parametrów kontroli międzyoperacyjnej na podstawie doświadczeń przeprowadzonych w skali laboratoryjnej oraz podczas wytwarzania pojedynczych serii pilotażowych, co może prowadzić do nieuzasadnionego zawężania kryteriów akceptacji [3, 7].

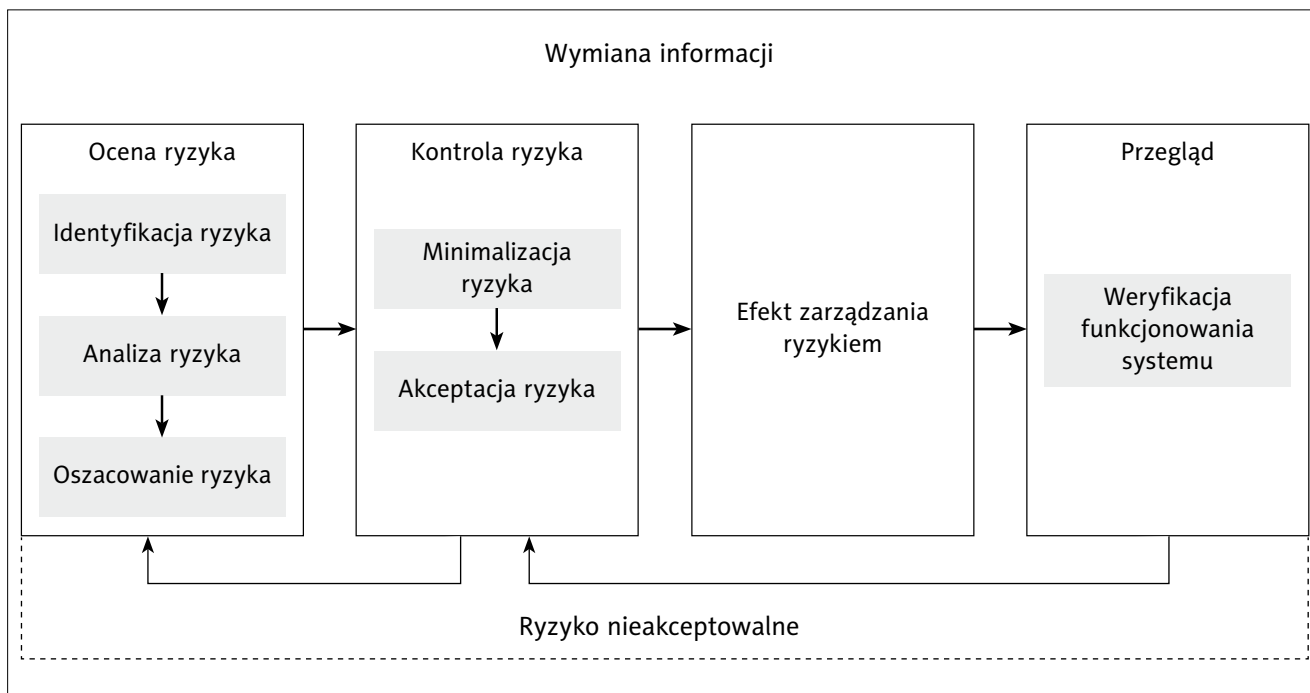
Zagadnienia dotyczące jakości produktów leczniczych są stale podnoszone przez międzynarodowe organizacje, których zadaniem jest weryfikacja procesu technologicznego i dopuszczanie leku do obrotu. W celu usprawnienia kontroli nad wytwarzaniem leków, w sierpniu 2002 roku amerykański urząd FDA podjął inicjatywę wytyczenia nowego kierunku rozwoju zasad dobrej praktyki wytwórczej, jako bieżące zasady dobrej praktyki wytwórczej dla XXI wieku (*Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21<sup>st</sup> century*). Nowa interpretacja GMP zorientowana jest na zapewnienie jakości produktów w oparciu o szeroko pojętą analizę ryzyka. Celem jest identyfikacja tych elementów systemów wytwarzania, które mogą istotnie wpływać na jakość produkowanego leku [1, 8, 9, 10].

Definicja ryzyka uwzględnia aspekt prawdopodobieństwa wystąpienia szkody oraz strat, które szkoda może spowodować. Model systemu zarządzania ryzykiem przedstawiono na **rycynie 2**. Na pierwszy etap oceny ryzyka składają się działania dotyczące identyfikacji czynników stwarzających potencjalne zagrożenie dla jakości leku, wyjaśnienia mechanizmu ich niekorzystnego wpływu na parametry produktu, a także oszacowania prawdopodobieństwa oraz konsekwencji wystąpienia wady. W dalszej kolejności podejmowane są działania zmierzające do zminimalizowania częstotliwości występowania niepożądanych zjawisk. Jest to etap kontroli ryzyka, w czasie którego definiowane są bezpieczne zakresy operacyjne dla czynników stwarzających zagrożenie dla jakości produktu. Efektem tego etapu jest podjęcie decyzji o akceptacji ryzyka, jakie może stwarzać zdefiniowany czynnik. Wszelkie działania powinny być odpowiednio dokumentowane i komunikowane zaangażowanym stronom, a rezultaty funkcjonowania systemu powinny podlegać okresowemu przeglądowi i ocenie.

W odniesieniu do procesów technologicznych, zarządzanie ryzykiem sprowadza się do wdrożenia innowacyjnej Technologii Analizy Procesu (*Process Analytical Technology*), który opiera się na dogłębnym zrozumieniu procesu wytwarzania [1, 2, 9, 10]. Zwrócono uwagę na fakt, że jakość nie może być oceniana przez badanie produktu; powinna być „wbudowana w produkt” lub zagwarantowana w projekcie procesu.

Jakość można „wbudować” w produkt przez:

- charakterystykę substancji leczniczej, poprzez określenie właściwości fizyko-chemicznych i parametrów farmakokinetycznych,
- charakterystykę substancji pomocniczych w celu określenia ich przydatności do wytwarzania danej postaci leku,
- dobór odpowiednich składników leku oraz materiałów opakowaniowych,
- projektowanie procesu produkcyjnego w oparciu o dane dotyczące materiałów wyjściowych,



Rycina 2. Narzędzia systemu zarządzania ryzykiem

poszczególnych etapów procesu technologicznego oraz zasad GMP, prowadzące do zapewnienia powtarzalności cech produktu.

Podstawą wdrożenia PAT jest dogłębne zrozumienie mechanizmów oddziaływania parametrów procesu produkcyjnego na jakość postaci leku, co może być osiągnięte przez:

- wyodrębnienie zmiennych, które mają krytyczne znaczenie dla jakości produktu leczniczego,
- bieżącą kontrolę wybranych zmiennych z zastosowaniem nowoczesnych technik pomiaru i monitoringu danych,
- sterowanie parametrami procesu w celu uzyskania pożądanych cech produkowanego leku.

Poznanie takie dokonuje się na różnych etapach pracy badawczej: począwszy od badań przedformulacyjnych, przez stopniowe definiowanie technologii i rozwój formulacji, po próby w skali produkcyjnej. W trakcie prac przedformulacyjnych, prowadzone jest „rozpoznanie” właściwości substancji leczniczej, opracowywane są specyficzne metody analityczne, definiowane są kluczowe parametry jakościowe leku odtwórczego. Wtedy też dokonywany jest wybór producenta substancji leczniczej, substancji pomocniczej, co następuje w oparciu o badania fizykochemiczne i badania stabilności, a także na podstawie oceny dokumentacji. Opracowanie postaci leku sprowadza się zatem do zdefiniowania cech jakościowych i stosunków ilościowych składników preparatu, a także do wyboru procesów technologicznych i zoptymalizowanie ich przebiegu [8].

Powtarzalność przebiegu procesu technologicznego w warunkach laboratoryjnych jest podstawą do przeprowadzenia próby wytworzenia leku w większej skali (*scale-up*). Próba taka, może być jednocześnie tzw. serią pilotażową, tj. serią wyprodukowaną w warunkach GMP, o wielkości określonej przez wytyczne ICH<sup>1</sup>, stanowiącą odniesienie dla przyszłych produkcji komercyjnych. Próbkę leku wytworzonego w trakcie serii pilotażowej są poddawane badaniom stabilności, badaniu biorównoważności, a także stanowią uzupełnienie wniosku rejestracyjnego. Po uzyskaniu pozytywnej opinii agencji dopuszczającej lek do obrotu, proces realizowany w sposób zgodny z opisem we wniosku rejestracyjnym, poddawany jest szczegółowej weryfikacji. Postępowanie to nazywane jest prospektywną walidacją procesu [2]. Pozytywny wynik walidacji procesu kończy procedurę wdrażania technologii wytwarzania leku do produkcji.

Jakkolwiek zastosowanie rozwiązań PAT może wydłużyć fazę projektową, wdrożenie nowatorskiego systemu ma przyczynić się do zmniejszenia nakładów na produkcję leków. Ma to wynikać ze skrócenia czasu trwania procesu produkcyjnego, zwiększenia

W sierpniu 2002 roku amerykański urząd FDA podjął inicjatywę wytyczenia nowego kierunku rozwoju zasad dobrej praktyki wytwórczej, jako bieżącej zasady dobrej praktyki wytwórczej dla XXI wieku (*Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21<sup>st</sup> century*). Nowa interpretacja GMP zorientowana jest na zapewnienie jakości produktów w oparciu o szeroko pojętą analizę ryzyka. Celem jest identyfikacja tych elementów systemów wytwarzania, które mogą istotnie wpływać na jakość produkowanego leku.

<sup>1</sup>ICH – International Conference on Harmonisation.

wydajności operacji przy zmniejszeniu nakładów energetycznych i racjonalnym wykorzystaniu materiałów, zminimalizowaniu strat powodowanych przez dyskwalifikacje wadliwych produktów, ograniczenia ilości analiz produktu gotowego, zmniejszenia narażenia pracowników na niekorzystne działanie środowiska wytwarzania [1, 2, 8]. Sugerowane zmiany będą miały korzystny wpływ na jakość wytwarzanych leków.

Wdrożenie PAT wiąże się z zastosowaniem specjalistycznych narzędzi, przydatnych do:

- projektowania doświadczeń,
- analizy substancji, półproduktów i produktów,
- kontroli procesu, zbierania danych i ich przetwarzania,
- tworzenia systemu nieustannego poszerzania wiedzy o produkcie, mającego na celu ciągłą poprawę jakości wytwarzanego leku.

### Narzędzia służące projektowaniu doświadczeń

Do badania wpływu zmiennych na produkt leczniczy zalecane jest stosowanie doświadczeń czynnikowych, umożliwiających obserwację jednoczesnego oddziaływania kilku zmiennych o różnych wartościach

wejściowych. Właściwie skonstruowane plany powinny spełniać kryterium ortogonalności [2]. Oszacowanie efektu oddziaływania zmiennych następuje przez porównywanie średnich arytmetycznych odpowiedzi procesu. Eksperymenty czynnikowe umożliwiają wyodrębnienie zmiennych o istotnym wpływie na odpowiedź procesu, ocenę interakcji pomiędzy nimi, predykcję wpływu zmiennych na właściwości produktu i na tej podstawie optymalizację ich zakresów operacyjnych. Warunkiem zrealizowania doświadczenia czynnikowego jest jego wykonalność. Wraz ze zwiększającą się liczbą testowanych zmiennych, wykładniczo zwiększa się ilość układów doświadczalnych. W przypadku występowania dużej ilości czynników stosowane są tzw. frakcyjne plany czynnikowe, powstałe przez wyeliminowanie z matrycy projektu części kombinacji.

Granicznym przypadkiem są tzw. plany przesiewowe, które są ograniczone w największym stopniu i służą weryfikacji dużej liczby czynników w ramach stosunkowo niewielkiej ilości doświadczeń. W tym celu wykorzystywane są m.in. plany Placketta-Burmana, będące pochodną frakcyjnego planu czynnikowego ze zmiennymi

niezależnymi ustawionymi na dwóch poziomach wartości.

### Narzędzia do analizy substancji, półproduktów i produktów

Ze względu na pobór próbek do badań, wyróżnia się trzy sposoby wykonywania pomiarów. Pierwszy dotyczy metod destrukcyjnych, czyli analiz, które wymagają zniszczenia próbki. Analizy te powinny być wykonywane w bezpośredniej bliskości procesu produkcyjnego, tj. „przy” linii produkcyjnej (*at-line*). Drugi sposób nie wymaga zniszczenia próbki, która po zbadaniu może zostać zawrócona do złoża produktu. Takie analizy określono jako odbywające się „w obrębie” linii procesu (*on-line*). Trzeci sposób dotyczy pomiaru bez pobierania próbki do badań. Analiza wykonywana jest w czasie działania urządzeń, w trakcie procesu technologicznego, niejako „wewnątrz” linii produkcyjnej (*in-line*).

### Narzędzia służące kontroli procesu

Kontrola procesu oparta jest na wynikach prac doświadczalnych zrealizowanych podczas opracowywania technologii wytwarzania leku. Efektywność kontroli zależy od:

- prawidłowej identyfikacji krytycznych parametrów procesu, pochodnych stosowanych substancji i procesu technologicznego,
- stworzenia systemu analizy i monitoringu wszystkich krytycznych cech produktu na poszczególnych etapach wytwarzania,
- opracowania matematycznych zależności pomiędzy zmiennymi wejściowymi procesu, a jego odpowiedzią, które umożliwią zdefiniowanie sposobu reagowania na informacje dostarczane przez system analiz i monitoringu.

### System gromadzenia danych o produkcie

Wyniki analiz wykonywanych podczas wytwarzania kolejnych serii leku powinny być poddawane ocenie statystycznej w celu monitorowania przebiegu procesów, sprawdzania ich powtarzalności, obserwacji ewentualnych trendów. W tym celu mogą być stosowane metody statystycznego sterowania procesem opierające się na technikach kart kontrolnych lub analizie zdolności procesu. Utworzenie takiego systemu jest niezbędnym elementem strategii zapewnienia jakości produktów w oparciu o analizę ryzyka.

Podjęmowane są liczne prace zmierzające do praktycznego wykorzystania założeń nowatorskiego systemu GMP. Dotyczą one różnych etapów wytwarzania leku, począwszy od syntezy związków chemicznych po nadanie ostatecznej postaci leku.

Jakkolwiek zastosowanie rozwiązań PAT może wydłużyć fazę projektową, wdrożenie nowatorskiego systemu ma przyczynić się do zmniejszenia nakładów na produkcję leków. Ma to wynikać ze skrócenia czasu trwania procesu produkcyjnego, zwiększenia wydajności operacji przy zmniejszeniu nakładów energetycznych i racjonalnym wykorzystaniu materiałów, zminimalizowaniu strat powodowanych przez dyskwalifikacje wadliwych produktów, ograniczenia ilości analiz produktu gotowego, zmniejszenia narażenia pracowników na niekorzystne działanie środowiska wytwarzania.

W zakresie syntezy substancji leczniczej Parris J. i wsp. [11] prowadzili kontrolę suszenia w oparciu o pomiar zmian składu par nad suszoną substancją z zastosowaniem spektroskopii w podczerwieni (NIR) z transformacją widma metodą Fouriera. W celu wyłonienia z widma sygnałów specyficznych dla rozpuszczalników zastosowano chemometryczną technikę klasyfikacji danych SIMCA. W zakresie technologii postaci leku, Schneid i Gieseler [12] uwzględnili założenia PAT do optymalizacji procesu liofilizacji roztworów sacharozy przez monitorowanie zmian temperatury metodą manometryczną. Buschmüller i wsp. [13] opracowali metodę monitorowania przebiegu suszenia fluidalnego z wykorzystaniem technologii rezonansu mikrofalowego. Betz i wsp. [14] przeprowadzili badanie granulacji szybkoobrotowej, w trakcie której dokonywano pomiarów mocy prądu zasilającego mieszadła oraz temperatury produktu. Na tej podstawie określono współczynnik TPR, wyrażony ilorazem temperatury produktu i mocy prądu zużywanego przez mieszadło główne, którego wartość skorelowano z rozmiarami cząstek granulowanych substancji, ich powierzchnią właściwą, zdolnością chłonięcia wody, rozpuszczalnością. Wyniki tych badań stanowią podstawę do utworzenia ogólnego modelu procesu, m.in. z zastosowaniem sztucznych sieci neuronowych. Próby opracowania modelowego sposobu prowadzenia granulacji szybkoobrotowej były podejmowane także przez Björna i wsp. [15] oraz Camerona i wsp. [16]. Jednak nadal brak zadawalającego rozwiązania umożliwiającego przewidywanie właściwości granulatu wobec zmiennych warunków wytwarzania. Z kolei Ensslin i wsp. [17] podjęli próbę optymalizacji wpływu rodzaju i ilości składników otoczki na szybkość uwalniania substancji leczniczej z tabletek postępując się tzw. planem centralnym kompozycyjnym. Ten sam plan czynnikowy zastosowali Baltisberger oraz Daniels [18] w celu oszacowania wpływu czterech zmiennych operacyjnych procesu paletyzacji prowadzonego w granulatorach szybkoobrotowych na właściwości peletek. Ocenie poddano wpływ prędkości mieszadła głównego, szybkości zwilżania mieszaniny, temperatury wilgotnej masy i stężenia roztworu substancji wiążącej na rozmiary peletek oraz wydajność procesu. Wykazano statystycznie istotną zależność wielkości cząstek od prędkości obrotowej mieszadła głównego i stężenia roztworu lepszczca. Wydajność procesu była zależna przede wszystkim od stężenia substancji wiążącej oraz prędkości natryskiwania jej roztworu na mieszaninę proszków. Z kolei Lipsanen i wsp. [19] przeprowadzili badania wpływu wilgotności powietrza wlotowego na przebieg granulacji fluidalnej mieszaniny ibuprofenu z laktozą, przypisując pozostałym parametrom operacyjnym procesu, takim jak temperatura powietrza, prędkość jego przepływu, ciśnienie powietrza

atomizującego, szybkość dozowania roztworu substancji wiążącej i wysokość położenia dyszy natryskowej stałe poziomy. Różnice w wilgotności powietrza wlotowego miały odzwierciedlenie w rozmiarach cząstek granulatu oraz w rozkładzie temperatur produktu. Tego rodzaju dane mogą stanowić podstawę do wprowadzania zmian w procedurach technologicznych.

Zaletą systemu PAT jest założenie, że wiedza o produkcie i procesie jego wytwarzania powinna być pozyskiwana w ciągu całego „cyklu życia produktu”, tj. od wczesnej fazy projektowej do produkcji ostatniej serii komercyjnej. Sprzyja to lepszemu zrozumieniu procesu, co może zostać przełożone m.in. na skrócenie czasu cyklu produkcyjnego, zmniejszenie wad serii, usprawnienia w systemie zarządzania.

Zgodnie z założeniem FDA, system PAT ma być nowym standardem kontroli jakości produkowanych leków. Wytyczne PAT powinny być stosowane podczas całego „cyklu życia produktu”, tj. w fazie projektowej, podczas transferu technologii ze skali laboratoryjnej do skali produkcyjnej, w trakcie wytwarzania serii komercyjnych. Zmienne o charakterze krytycznym, dotyczące zarówno właściwości surowców, jak i przebiegu procesów technologicznych, powinny być identyfikowane, poddawane optymalizacji oraz kontroli z wykorzystaniem nowoczesnych metod analitycznych. Wprowadzenie systemu PAT ma zapewnić odpowiednią jakość produktów leczniczych, przy jednoczesnym zwiększeniu efektywności cyklu produkcyjnego.

Zaletą systemu PAT jest założenie, że wiedza o produkcie i procesie jego wytwarzania powinna być pozyskiwana w ciągu całego „cyklu życia produktu”, tj. od wczesnej fazy projektowej do produkcji ostatniej serii komercyjnej. Sprzyja to lepszemu zrozumieniu procesu, co może zostać przełożone m.in. na skrócenie czasu cyklu produkcyjnego, zmniejszenie wad serii, usprawnienia w systemie zarządzania.

Otrzymano: 2009.10.02 · Zaakceptowano: 2009.11.05

### Piśmiennictwo

1. FDA, Guidance for industry: Pharmaceutical CGMPs For the 21st Century – A Risk-Based Approach, Final Report. 2004.
2. FDA, Guidance for industry: PAT— A framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance. 2004.
3. PQRI: Process robustness – a PQRI white paper. Pharm.Eng. Listopad - grudzień 2006, Tom 26, nr 6, 1–11.
4. FDA, Guidance for industry: Guidance on General Principles of Process Validation. 1987.
5. FDA: OGD White Paper: Question Based Review (QbR) for Generic Drugs: An Enhanced Pharmaceutical Quality Assessment System. 2005.
6. Yu L.X.: Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. Pharm. Res., Kwiecień 2008, Tom 25, nr 4, 781–790.
7. Muzzio F.J., Shinbrot T., Glasser B.J.: Powder technology in the pharmaceutical industry: the need to catch up fast. Powder Technol., Kwiecień 2002. Tom 124, nr 1, 1–7.
8. ICH: Q8 Pharmaceutical development. 2008.
9. Hussain A.S.: Process Analytical Technology: a first step in a journey towards the desired state. Am. Pharm. Rev. Styczeń – luty 2005. Tom 2, nr 1, 8–13.

10. Maes I., Van Liedekerke B.: Speeding up the move to PAT. *Pharm. Tech. Eur.* Lipiec 2006. 34–38.
11. Parris J. i wsp.: Monitoring API Drying Operations with NIR. *Spectroscopy*, Luty 2005, Tom 20, nr 2, 34–41.
12. Schneid S., Gieseler H.: Evaluation of a New Wireless Temperature Remote Interrogation System (TEMPRIS) to Measure Product Temperature during Laboratory and Production Scale Freeze Drying. *AAPS Pharm.Sci.Tech.* Wrzesień 2008. Tom 9, nr 3, 729–739.
13. Buschmüller C. i wsp.: In-line monitoring of granule moisture in fluidized-bed dryers using microwave resonance technology. *Eur.J.Pharm.Biopharm.* Maj 2008. Tom 69, nr 1, 380–387.
14. Betz G., Burgin P.J., Leuenberger H.: Power consumption measurement and temperature recording during granulation. *Int. J. Pharm.* Marzec 2004. Tom 272, nr 1–2, 137–149.
15. Björn I.N. i wsp.: Empirical to mechanistic modelling in high shear granulation. *Chem.Eng.Sci.* Lipiec 2005. Tom 60, nr 14, 3795–3803.
16. Cameron I.T. i wsp., Process systems modelling and applications in granulation: a review, *Chem.Eng.Sci.* Lipiec 2005. Tom 60, nr 14, 3723–3750.
17. Ensslin S., Moll K.P., Mäder K.: Release profile by design using polyvinyl based polymer blends - a powerful approach. 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol. Barcelona 2008.
18. Baltisberger A.G.C., Daniels R.: Preparation of sugar spheres in a novel lab high shear mixer: influence of different process parameters on particle size and shape. 6th World Meeting on Pharm. Biopharm. and Pharm. Technol. Barcelona 2008.
19. Lipsanen T. i wsp.: Novel description of a design space for fluidized bed granulation. *Int.J.Pharm.* Grudzień 2007. Tom 345, nr 1–2, 101-107.