

# VALÓS IDEJŰ SPEKTROSKÓPIAI MÉRÉSEK ÉS KEMOMETRIAI MÓDSZEREK ALKALMAZÁSA GYÓGYSZERKIOLDÓDÁS PREDIKCIÓJÁRA



Horváth Livia, Nagy Brigitta, Dr. Nagy Zsombor  
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék  
E-mail: horvath.livia@post.com



## BEVEZETÉS

A világon évente több százmilliárd gyógyszer-tablettát gyártanak, melyek minőségének biztosítására a gyógyszer-gyártó cégek többsége statisztikai eszközöket alkalmaz. A gyártott tabletták minőségbiztosításának szempontjából nagy szükség lenne egy olyan megbízható, gyors és minden tablettát roncsolásmentesen átvizsgáló módszerre, amely beépíthető lenne egy folyamatos gyártósorba, akár automatizálva a minőségbiztosítást. Erre ad lehetőséget a Raman- és NIR-spektroszkópia<sup>1</sup>, különböző kemometriai módszerekkel kapcsolva. Ezek segítségével lehetőség nyílik egy adott tablettá hatóanyagleadásának becslésére a felvett spektrumok alapján.

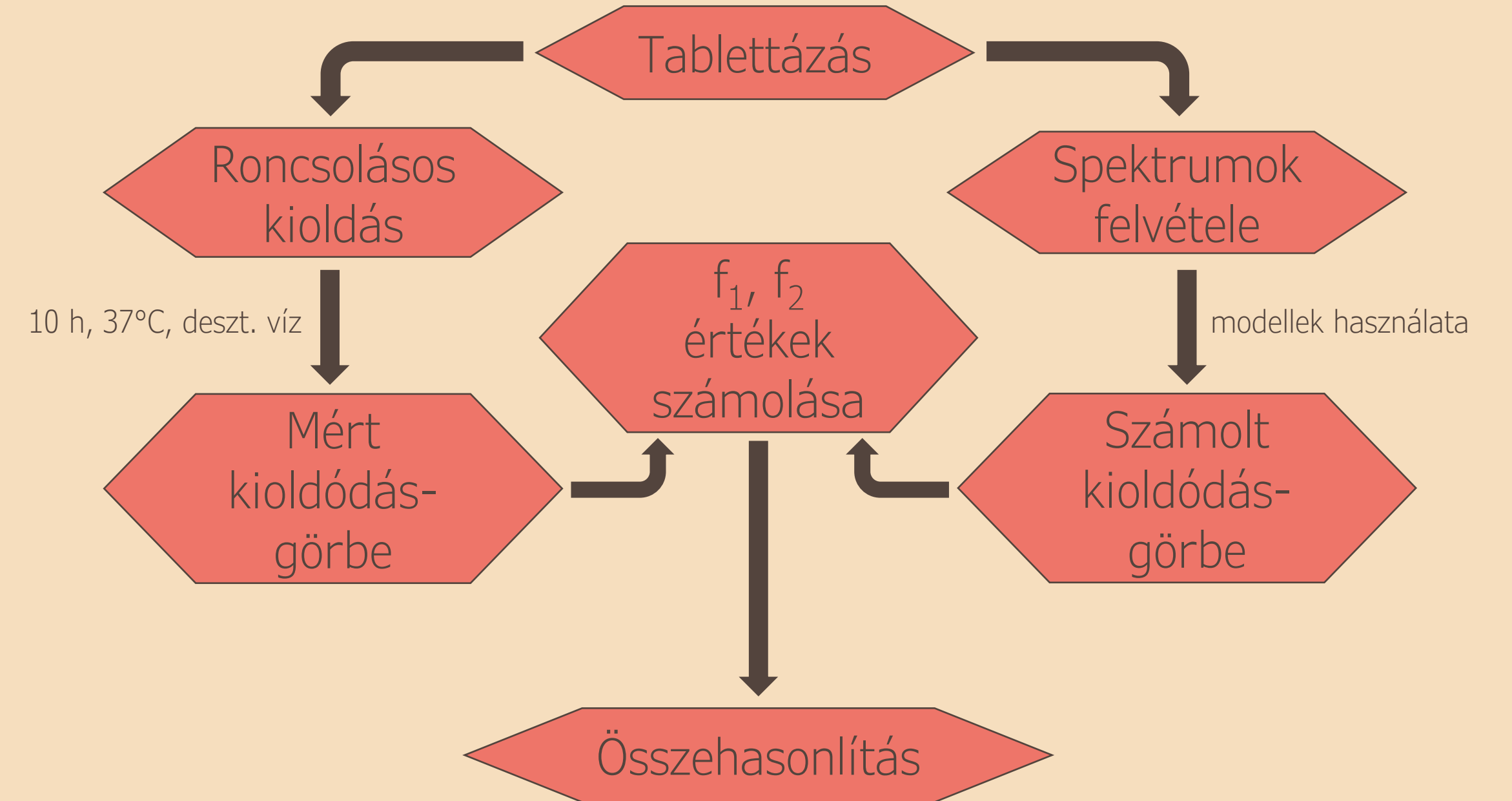
## CÉLOK

Különböző beállítású tabletták kioldódásprofiljának becslése roncsolásmentesen, NIR- és Raman-spektrumok alapján.

- Négyféle kiértékelési módszer: direkt és indirekt PLS-regresszió, illetve válaszfelületek, mesterséges neurális hálók.
- Négyféle spektrum: reflexiós és transzmissziós NIR- és Raman spektrumok.
- Modellek építése, kibővítése<sup>2</sup>, a módszerek széleskörű összehasonlítása.

## KÍSÉRLETEK

Vizsgált modellrendszer: koffein hatóanyag (API), polietilén-oxid retardizáló szer (PEO), különböző préserők ➤ <sup>23</sup> kísérlettel kibővítése



## KIÉRTÉKELÉSI MÓDSZEREK

### WEIBULL-PLS

/Weibull\_PLS\_NR, Weibull\_PLS\_NT, Weibull\_PLS\_RR, Weibull\_PLS\_RT/

$$F = F_{max} \cdot \left(1 - \exp\left[-\frac{t^\beta}{\alpha}\right]\right)$$

- F: kioldódás (%) adott t időpontban
- Három paraméter:  $\alpha$ ,  $\beta$  és  $F_{max}$

Spektrumok felvétele

Adatelőkészítés

$\alpha$ ,  $\beta$  és  $F_{max}$  becslése

Kioldódás-görbe



/Direkt\_PLS\_NR, Direkt\_PLS\_NT, Direkt\_PLS\_AF/

### DIREKT-PLS

- A PLS modell a kioldódott hatóanyag mennyiségét (%) becsüli meg az egyes időpillanatokban.
- Összevont adatkészlet: minden spektrumot tartalmaz (AF).

Spektrumok felvétele

Adatelőkészítés

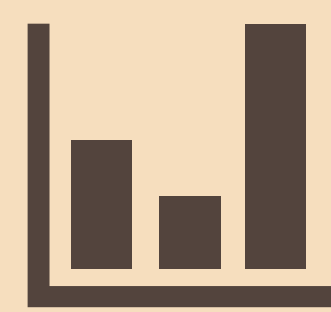
Kioldódás % számolása az egyes időpillanatokban

Kioldódás-görbe

### RS-PLS

/RS\_PLS\_NR, RS\_PLS\_RR, RS\_PLS\_RT/

- A PLS-modellek API, PEO és préserőt jósolnak.
- Az API, PEO és préserőből válaszfelület segítségével  $\alpha$ ,  $\beta$  és  $F_{max}$  értékeket számolunk.



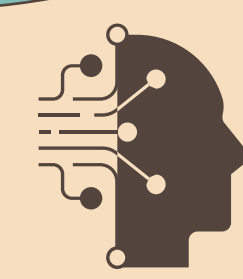
Spektrumok felvétele

Adatelőkészítés

API, PEO és a préserő becslése

$\alpha$ ,  $\beta$  és  $F_{max}$  számolása

Kioldódás-görbe



/ANN\_NR, ANN\_NT, ANN\_AF/

### DIREKT-ANN

- A neurális háló a kioldódott hatóanyag mennyiségét (%) becsüli meg az egyes időpillanatokban, nemlineáris összefüggésekhez alkalmas.
- Összevont adatkészlet: minden spektrumot tartalmaz (AF).

Spektrumok felvétele

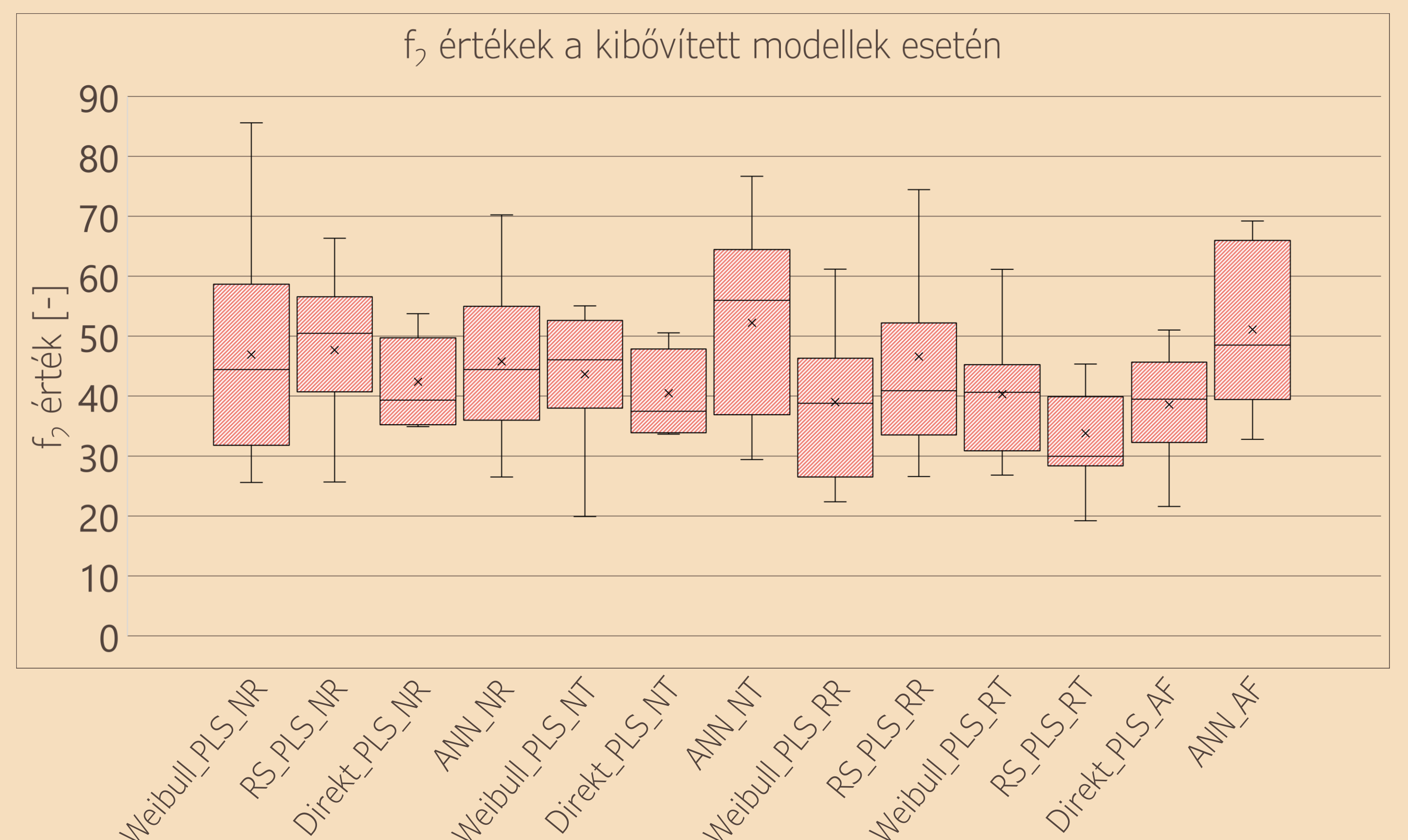
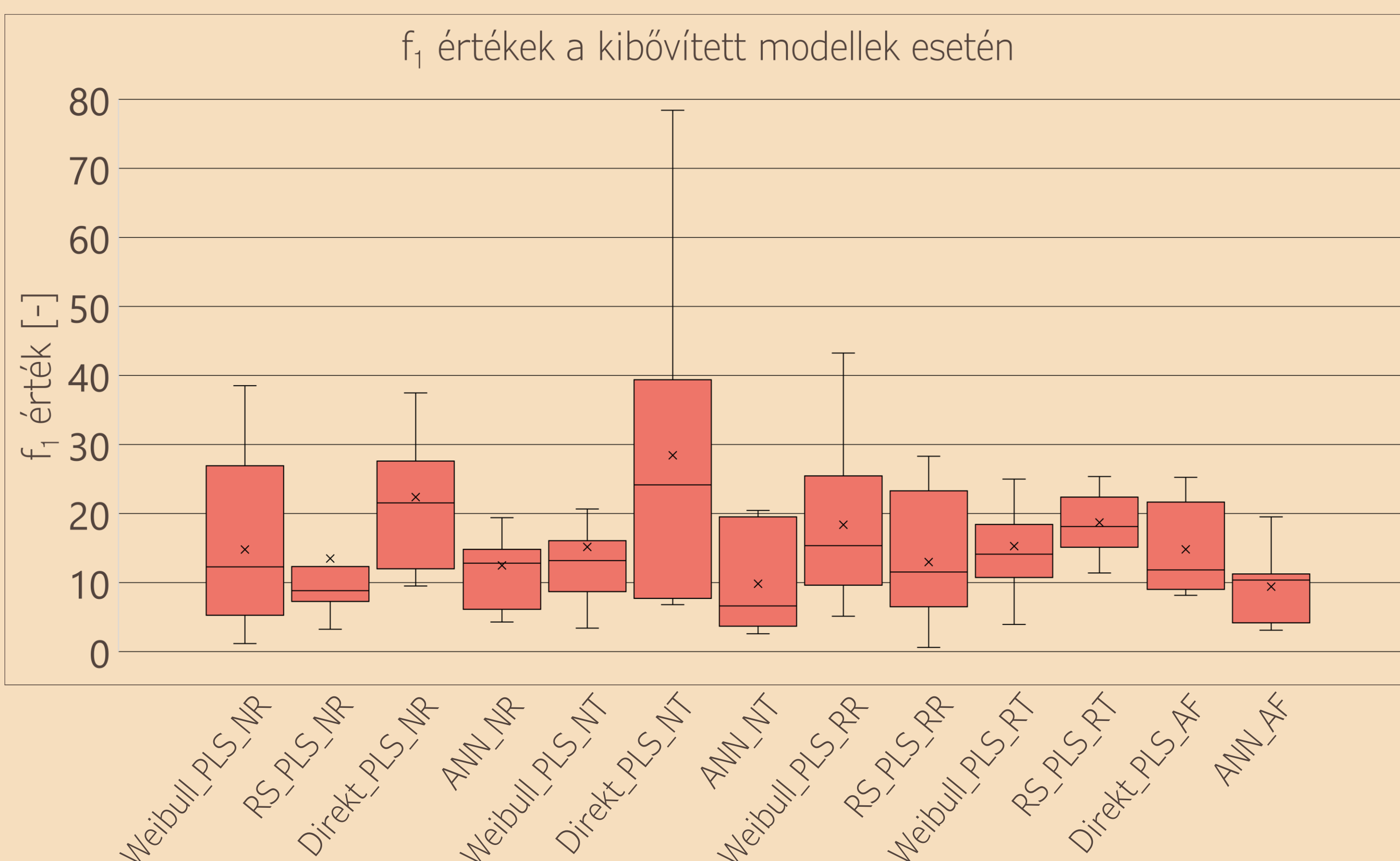
Adatelőkészítés

Kioldódás % számolása az egyes időpillanatokban

Kioldódás-görbe

## EREDMÉNYEK

Az eredmények összehasonlítására az  $f_1$  különbségi, és az  $f_2$  hasonlósági faktort alkalmaztam<sup>3</sup>. Az  $f_1$  érték minél kisebb, annál kevésbé különbözik a számolt görbe a mért görbétől,  $f_2$  érték minél nagyobb, annál jobban hasonlít a számolt görbe a mért görbére.



## KONKLÚZIÓK

- A legjobb spektrumfajtának a reflexiós NIR spektrumok adódtak.
  - Legkisebb  $f_1$ , és legnagyobb  $f_2$  értékek.
  - Legkisebb szórások.
- A legjobb modellnek az Adatfúziós neurális háló adódott.
  - Legkisebb  $f_1$ , és legnagyobb  $f_2$  értékek.
  - Legkisebb szórások.

Ezen módszerek gyorsasága és széleskörű alkalmazhatósága teret adhat arra, hogy minőségellenőrző rendszerek **beépíthetők legyenek a folyamatos gyártásba**, ezzel felgyorsítva az egész gyártási folyamatot. Visszacsatolós szabályozókörök segítségével pedig a **folyamatba való beavatkozásra** is lehetőség nyílik. A munkám során vizsgált számítási módszerek közül akár több módszer is alkalmas lehet direkt használatra, néhány pontosító kísérlet elvégzése után.

## REFERENCIÁK

1. European Medicine Agency, "Guideline on Real Time Release Testing," 2012. Accessed: 11-Sep-2020. [Online]. Available: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
2. B. Nagy *et al.*, "Application of artificial neural networks for Process Analytical Technology-based dissolution testing," *Int. J. Pharm.*, vol. 567, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118464.
3. V. P. Shah *et al.*, "FDA guidance for industry 1 dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms," *Dissolution Technol.*, 1997, doi: 10.14227/DT040497P15.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munka a FIEK\_16-1-2016-0007 számú projekt keretén belül a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, a „Felsőoktatási és Ipari Együttműködési Központ – Kutatási infrastruktúra fejlesztése – FIEK\_16” pályázati program finanszírozásában valósult meg.

