

Célok, hipotézisek

- 1. A készítményekben lévő porok szemcseméret-eloszlásának (*Particle Size Distribution – PSD*) a kioldódásra gyakorolt hatása milyen módszerrel írható le a legpontosabban?
- 2. A PSD sokféleképpen jellemezhető, de milyen hatással van a bemeneti adatkészlet a modell jószágára?

Irodalmi áttekintés

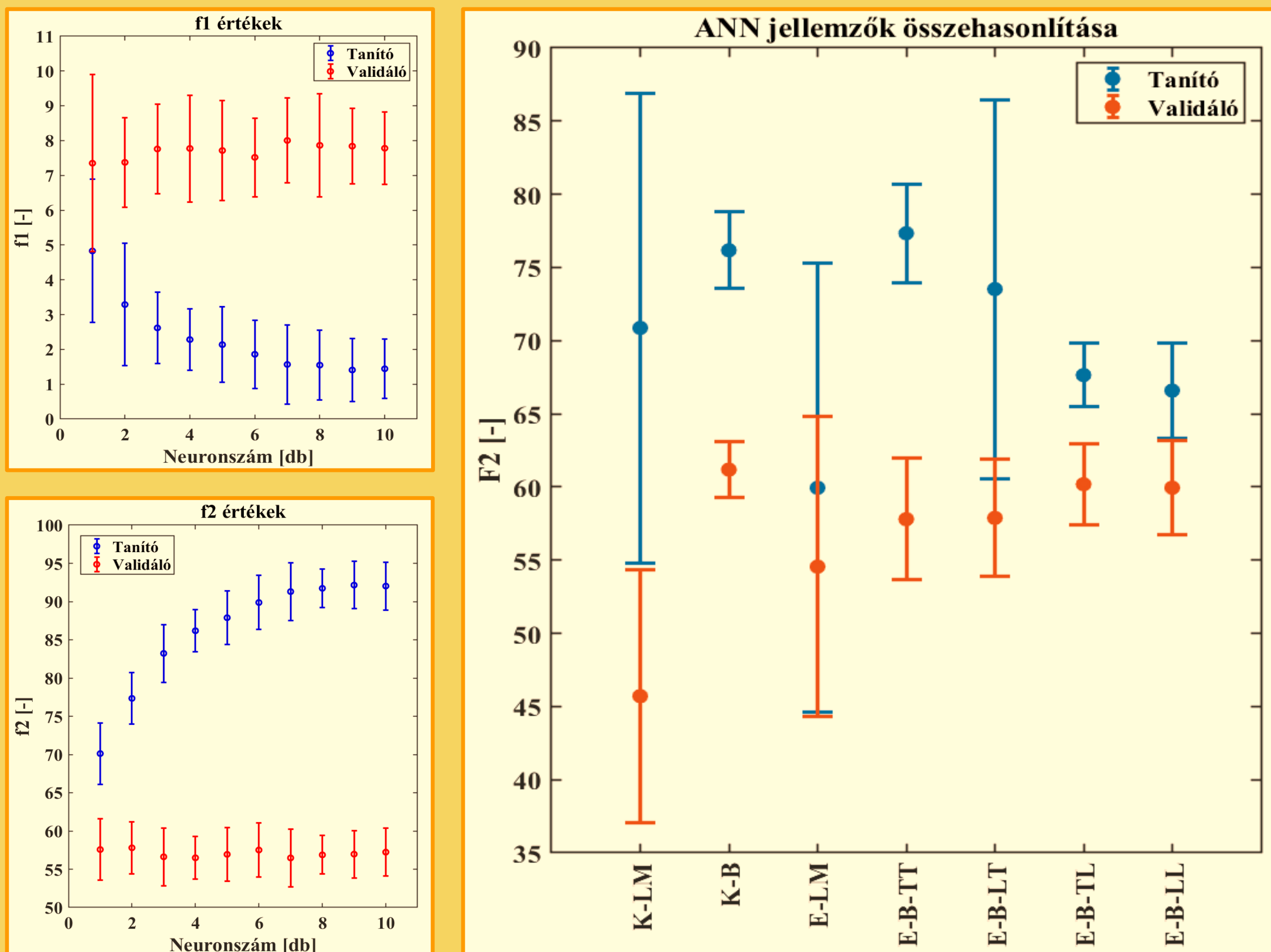
A gyógyszergyártásban egyre nagyobb figyelmet kap az alapanyag és a készítmények roncsolásmentes és valós-idejű vizsgálata a folyamatos technológiák bevezetése miatt. Ez további kihívásokat jelenthet az *in vitro* kioldódásvizsgálat során, ami egy hagyományosan hosszú és roncsolásos művelet. A szakirodalomban számtalan bizonyítékot találni arra, hogy a hatóanyag szemcsemérete jelentősen befolyásolja a tabletták kioldódását [1]. Azonban, ennek modellezésére leginkább fizikai összefüggéseket alkalmaztak eddig [2], robusztus, sok adattal dolgozó empirikus modelleket kevésbé [3]. Bár az előbbieket egyszerű összefüggések modellezésére alkalmasak, az utóbbi komplex formulák tanulmányozása során jelentős előnyökkel szolgálhat [4].

A neurális hálózat optimalizálása

A predikció jószágát meghatározzák:

- elsősorban a tanítófüggvény
- az egyes átviteli függvények használatával túlillesztés léphet fel
- hálózattopológia: a gyógyszeripari használatban eddig még nem tesztelt kaszkád hálózat is jól alkalmazható lehet

1. ábra: Előrecsatolt, Bayesi tanítóalgoritmussal és hiperbolikus tangens átviteli függvényekkel kapott, különböző neuronszámú ANN modellek tanító és validáló mintáira számított f_1 és f_2 értékek átlagai és 95%-os konfidencia-intervallumai



2. ábra: ANN jellemzők összehasonlítása optimálisnak tartott neuronszámú hálózatok által, a tanító és validáló mintákra számított kioldódásgörbék f_2 faktorának átlaga és 95%-os konfidencia-intervalluma alapján

Jelmagyarázat: K – kaszkád hálózat, E – előrecsatolt hálózat, LM – Levenberg-Marquardt tanítófüggvény, B – Bayesi tanítóalgoritmus, T – hiperbolikus tangens átviteli függvény, L – logisztikus átviteli függvény
 f_1 : különbözőségi faktor; f_2 : hasonlósági faktor

Bemeneti adatkészlet vizsgálata

Nem érdemes a PSD-t túl sok változóval definiálni:

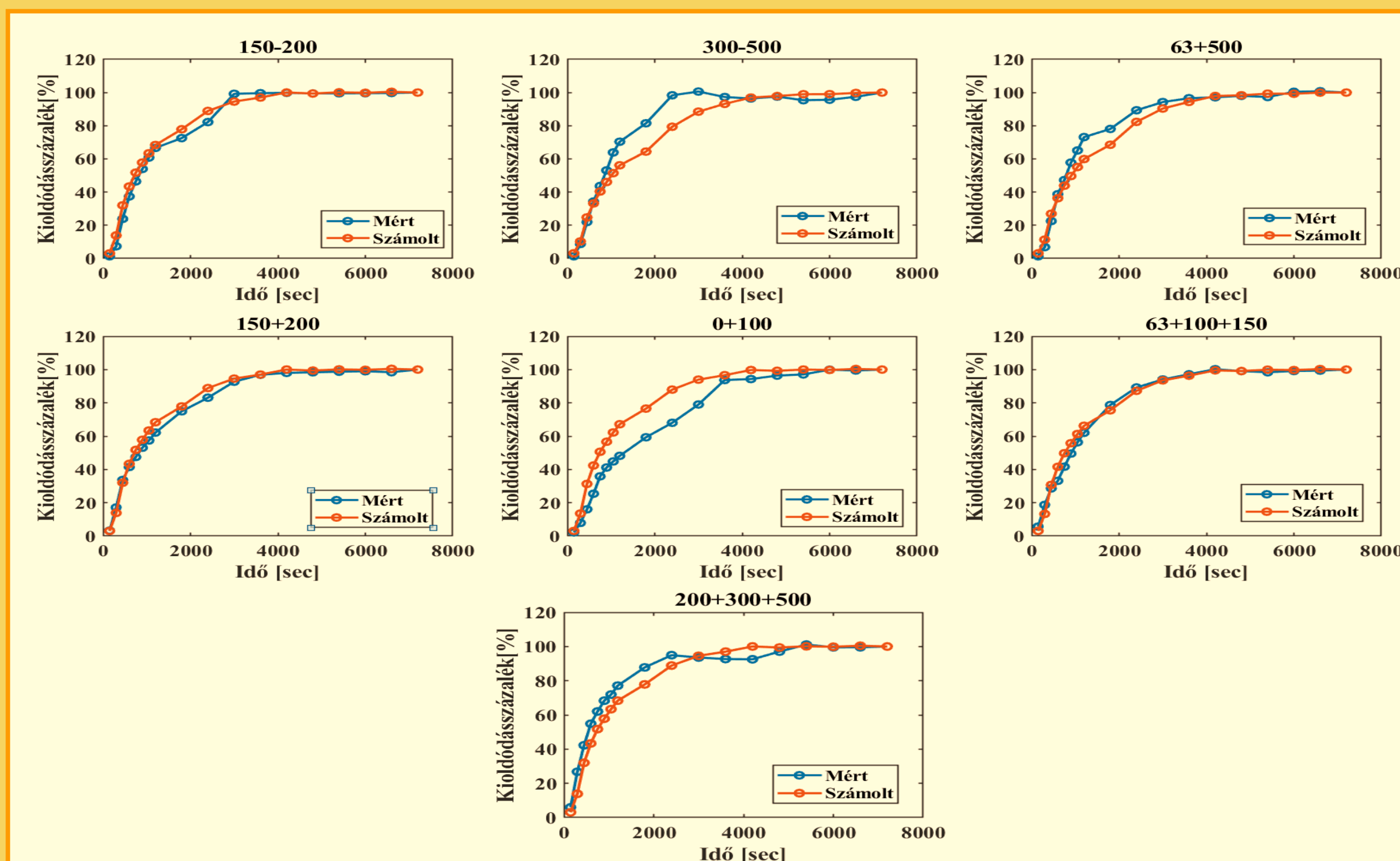
- mind a számalapú, mind a térfogatalapú PSD esetén 10-20 változó kellő pontossággal le tudta írni a szemcseméret és kioldódás kapcsolatát
- a $D_{4,3}$ - $D_{3,2}$ és d_{10} - d_{50} - d_{90} értékek is jól használhatók voltak

Konklúziók

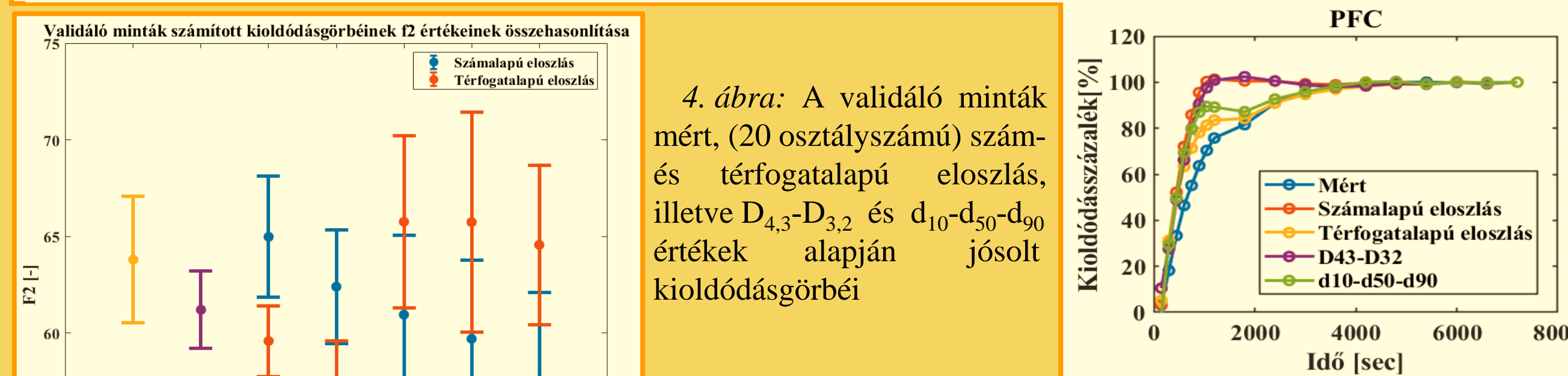
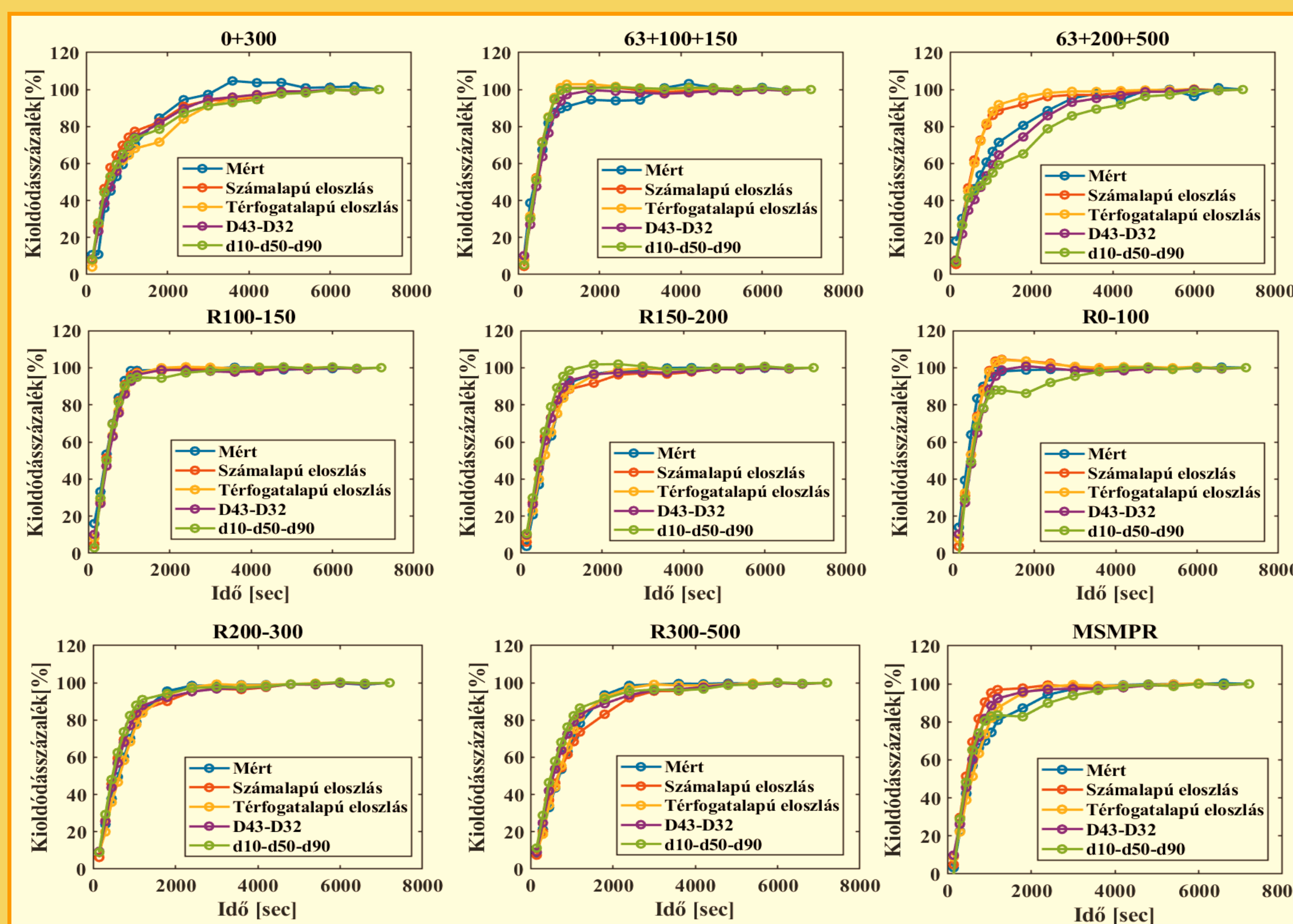
- ✓ Sikertelen tapasztalatot szerezni a szemcseméret-eloszlás kritikus terméktulajdonságra gyakorolt hatásának leírásáról.
- ✓ Eredményeim felhívják a figyelmet a bemeneti adatok megválasztásának fontosságára is.
- Munkám előkészíti egy olyan modell építését, amely acetil-szalicilsav tabletták kioldódását hivatott megjósolni.
- Ehhez a továbbiakban szükséges lesz megvizsgálni egyéb kritikus paraméterek hatását is.

Kapszulák kioldódásának predikciója

A választott modellek alkalmasnak bizonyultak tiszta hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkapszulák kioldódásának jóslására. ➤ A tapasztalatok hasznosak lehetnek további valós-idejű felszabadítást célzó modellezések során is.



5. ábra: A validáló kapszulák mért és a számalapú, 20 osztályszámú bemeneti adatból számított kioldódásgörbék



4. ábra: A validáló minták mért, (20 osztályszámú) számalapú és térfogatalapú eloszlás, illetve $D_{4,3}$ - $D_{3,2}$ és d_{10} - d_{50} - d_{90} értékek alapján jóslott kioldódásgörbéi

3. ábra: Különböző osztályszámú szám- és térfogatalapú PSD, valamint $D_{4,3}$ - $D_{3,2}$ és d_{10} - d_{50} - d_{90} értékek alapján prediktáló ANN-ek validáló számításait jellemző f_2 értékek átlaga és 95%-os konfidencia-intervalluma

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.



Irodalomjegyzék

1. R. J. Hintz and K. C. Johnson, “The effect of particle size distribution on dissolution rate and oral absorption,” *Int. J. Pharm.*, vol. 51, no. 1, pp. 9–17, Apr. 1989
2. K. C. Johnson, “Comparison of methods for predicting dissolution and the theoretical implications of particle-size-dependent solubility,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 101, no. 2, pp. 681–689, Feb. 2012
3. N. Zaborenko et al., “First-Principles and Empirical Approaches to Predicting In Vitro Dissolution for Pharmaceutical Formulation and Process Development and for Product Release Testing,” *AAPS J.*, vol. 21, no. 3, pp. 1–20, May 2019
4. M. F. Simões et al., “Artificial neural networks applied to quality-by-design: From formulation development to clinical outcome,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 152, pp. 282–295, Jul. 2020