

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

PETRINA ROŠKER

**RAČUNALNIŠKO PODPRTO NAČRTOVANJE RAZVOJA
TRDNE PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE S
TAKOJŠNIM SPROŠČANJEM**

MAGISTRSKA NALOGA
MAGISTRSKI ŠTUDIJ INDUSTRIJSKE FARMACIJE

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

PETRINA ROŠKER

**RAČUNALNIŠKO PODPRTO NAČRTOVANJE RAZVOJA
TRDNE PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE S
TAKOJŠNIM SPROŠČANJEM**

**COMPUTER-AIDED DESIGN IN THE DEVELOPMENT OF
IMMEDIATE RELEASE SOLID ORAL DOSAGE FORM**

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogu sem opravljala v farmacevtski družbi Lek d.d., Ljubljana, na oddelku za Farmacevtsko tehnologijo v sodelovanju s švicarskim podjetjem CINCAP GmbH pod mentorstvom izr. prof. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm. in somentorstvom dr. Jerneje Opara, mag. farm. Meritve prave gostote pomožnih snovi ter zdravilne učinkovine in intrinzične hitrosti raztopljanja zdravilne učinkovine sem opravila na Fakulteti za farmacijo.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogu izdelala samostojno pod mentorstvom izr. prof. dr. Iztoka Grabnarja, mag. farm. in somentorstvom dr. Jerneje Opara, mag. farm.

Petrina Rošker

Predsednik izpitne komisije: izr. prof. dr. Damjan Janeš, mag. farm.

Član komisije: doc. dr. Matej Sova, mag. farm.

ZAHVALA

Posebej bi se rada zahvalila dr. Maximu Puchkovu iz podjetja CINCAP GmbH za strokovno pomoč in usmerjanje pri uporabi programske opreme F-CAD.

Hvala mentorju izr. prof. dr. Iztoku Grabnarju, mag. farm. in somentorici dr. Jerneji Opara, mag. farm. za vse nasvete in pomoč pri izdelavi magistrske naloge. Iskrena hvala dr. Matejki Burjak, mag. farm. za pomoč, zaupanje in potrpežljivost. Hvala vsem trem za izkazano razumevanje, takojšnje ukrepanje ter organizacijo, da sem lahko ostala pri izbrani temi magistrske naloge, kljub primoranemu kasnejšemu pričetku z raziskovalnim delom.

Najlepša hvala seveda tudi podjetju Lek d.d. za možnost opravljanja magistrske naloge.

Hvala prof. dr. Odonu Planinšku, mag. farm. za pomoč pri organizaciji izvedbe meritev prave gostote komponent v proučevani tablet ter Nevenki Lilik, dipl. ing. kem. tehn. za pomoč pri delu v biofarmacevtskem laboratoriju na Fakulteti za farmacijo.

Hvala Tomažu za pomoč in računalniške nasvete.

Hvala vsem prijateljem, da so verjeli vame in me podpirali na moji izbrani poti. Posebej hvala Teji in Barbari za ves optimizem in pozitivno energijo.

In nenazadnje, največja zahvala gre mojim domačim za vso brezpogojno podporo in za vse spodbudne besede. Hvala vam, ker nikoli niste nehali verjeti vame, tudi v najtežjih trenutkih ne. Brez vas mi zadanih ciljev ne bi uspelo doseči.

~ Um je ogenj, ki ga je treba podpihovati, ne posoda, ki jo je treba napolniti. ~

Plutarch

KAZALO VSEBINE

KAZALO SLIK.....	V
KAZALO TABEL.....	VI
POVZETEK	VII
ABSTRACT.....	IX
SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC	XI
1. UVOD	1
1.1 Izzivi v farmacevtski industriji	1
1.2 Trdne peroralne farmacevtske oblike.....	3
1.3 Raziskovanje raztpljanja zdravilne učinkovine.....	3
1.3.1 Trdne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem	6
1.3.2 »Burst« učinek.....	7
1.4 Računalniško orodje Formulation computer-aided design (F-CAD)	8
1.4.1 Oblikovalec tablet (Tablet designer - TD) in Diskretizator	9
1.4.2 Razporeditev in kompaktnost delcev (Particle arrangement and compaction	10
modul – PAC).....	10
1.4.3 Simulator raztpljanja (Dissolution simulation - DS)	11
2. NAMEN IN NAČRT DELA.....	14
3. METODE IN MATERIALI.....	15
3.1 Merjenje prave gostote.....	15
3.2 Intrinzična hitrost raztpljanja zdravilne učinkovine.....	16
3.3 Računalniška simulacija raztpljanja ZU iz proučevane farmacevtske oblike	21
3.4 Izračun faktorja podobnosti f_2	29
3.5 Izračun determinacijskega koeficiente R^2	30
4. REZULTATI.....	31
4.1 Vhodni podatki za simulacijo	31
4.1.1 Prava gostota zdravilne učinkovine in pomožnih snovi.....	31
4.1.2 Intrinzična hitrost raztpljanja zdravilne učinkovine	31

4.2 Simulacija hitrosti raztplavljanja vzorcev FO.....	34
4.2.1 Profili raztplavljanja zdravilne učinkovine v mediju s pH 2.....	36
4.2.2 Profili raztplavljanja zdravilne učinkovine v mediju s pH 6,8.....	41
5. RAZPRAVA	46
6. SKLEP.....	54
7. VIRI IN LITERATURA	56

KAZALO SLIK

Slika 1: Profil raztopljanja ZU v trdni FO s takojšnjim sproščanjem (povzeto po viru 18).....	7
Slika 2: »Burst« učinek (povzeto po viru 19).....	7
Slika 3: Skica aparature za ugotavljanje intrinzične hitrosti raztopljanja ZU (povzetu po viru 27).....	18
Slika 4: Model tablete, oblikovane z modulom TD.....	23
Slika 5: Videz modela tablete v modulu Diskretizator.....	23
Slika 6: Oblikovanje novega projekta.	24
Slika 7: Priprava modela za simulacijo intrinzičnega raztopljanja ZU.	25
Slika 8: Primer modela za vzorec FO 012X2 v mediju s pH 2 v PAC modulu ..	26
Slika 9: Simulacija raztopljanja ZU za vzorec FO 012X2 v mediju s pH 2.....	27
Slika 10: Primer za model vzorca FO 012X2 v mediju s pH 6,8 v PAC modulu	28
Slika 11: Časovna točka v začetku raztopljanja modela za vzorec FO 012X2 v mediju s pH 6,8.	28
Slika 12: Časovna točka proti koncu raztopljanja modela za vzorec FO 012X2 v mediju s pH 6, 8.	29
Slika 13: Odvisnost popravljene kumulativne količine intrinzično raztopljene ZU od časa....	33
Slika 14: Primerjava intrinzične hitrosti raztopljanja ZU v mediju s pH 2.	34
Slika 15: Primerjava rezultatov za vzorec FO 012X2 s konstanto za ZU C1= 35000 v mediju s pH 2.	34
Slika 16: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X2 – pH 2.....	36
Slika 17: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X4 – pH 2.....	36
Slika 18: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X5 – pH 2.....	37
Slika 19: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X6 – pH 2.....	37
Slika 20: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X7 – pH 2.....	38
Slika 21: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X8 – pH 2.....	38
Slika 22: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X9 – pH 2.....	39
Slika 23: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X10 – pH 2.....	39
Slika 24: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X11 – pH 2.....	40

Slika 25: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X2 – pH 6,8.....	41
Slika 26: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X4 – pH 6,8.....	41
Slika 27: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X5 – pH 6,8.....	42
Slika 28: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X6 – pH 6,8.....	42
Slika 29: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec 012X7 – pH 6,8.....	43
Slika 30: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X8 – pH 6,8.....	43
Slika 31: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X9 – pH 6,8.....	44
Slika 32: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X10 – pH 6,8.....	44
Slika 33: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X11 – pH 6,8.....	45
Slika 34: Simulacija vpliva pomožnih snovi na vzorec FO 012X6 v mediju s pH 2.	48
Slika 35: Zaporedje simuliranih profilov raztopljanja vzorcev FO v pH 2.	49
Slika 36: Zaporedje eksperimentalno ugotovljenih profilov vzorcev FO v pH 2.	50
Slika 37: Zaporedje simuliranih profilov raztopljanja vzorcev FO v pH 6,8.	51
Slika 38: Zaporedje eksperimentalno ugotovljenih profilov raztopljanja vzorcev FO v pH 6,8.	
.....	52

KAZALO TABEL

Tabela I: Biofarmacevtski klasifikacijski sistem.....	5
Tabela II: Tipi komponent v programske opreme F-CAD.	10
Tabela III: Topnost zdravilne učinkovine pri različnih pH pri 37°C.	15
Tabela IV: Pomožne snovi tabletnega jedra in njene funkcije.	16
Tabela V: Razmere testiranja raztopljanja.....	19
Tabela VI: Kromatografske razmere.	19
Tabela VII: Optimizacija sestave farmacevtske oblike (mg/tableto).	21
Tabela VIII: Eksperimentalno dobljene vrednosti raztopljene ZU – pH 2.	22
Tabela IX: Eksperimentalno dobljene vrednosti raztopljene ZU – pH 6,8.	22
Tabela X: Prave gostote komponent v proučevani tablet.	31
Tabela XI: Podatki za umeritveno krivuljo.	31
Tabela XII: Rezultati intrinzične hitrosti raztopljanja ZU.	32
Tabela XIII: Konstante C1 in C2, uporabljene za simulacijo.....	35

POVZETEK

Razvoj kakovostne, varne in učinkovite farmacevtske oblike predstavlja velik izziv, saj s časovnega ter finančnega stališča razvoj zdravila predstavlja velik zalogaj. Zaradi tega se danes vedno več pozornosti namenja znižanju stroškov razvoja zdravila ter čim hitrejšemu lansiranju kakovostnega zdravila na trg. Veliko raziskav, kako to doseči, je danes namenjeno razvoju novih programskega paketov z vidika modeliranja ter simulacij kot pomoč raziskovalcem v farmacevtski industriji. Primeri takšnih programskega opreme so GastroPlusTM, MembranePlusTM ter DDDPlusTM, ki se uporablajo v začetnih fazah razvoja farmacevtskih oblik. Modeliranje farmacevtskih oblik vedno bolj spodbujajo tudi regulatorni organi.

V magistrski nalogi smo proučevali uporabo programske opreme F-CAD, ki lahko služi kot pomoč raziskovalcem pri razvoju trdnih farmacevtskih oblik s takojšnjim oziroma nadzorovanim sproščanjem. F-CAD smo proučili z vidika uporabnosti na primeru razvoja trdne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem v farmacevtski družbi Lek d. d.

Da bi ovrednotili sposobnost napovedovanja modela, zgrajenega s pomočjo programske opreme F-CAD, smo primerjali profile raztopljanja zdravilne učinkovine eksperimentalno dobljenih vzorcev farmacevtske oblike, ki smo jih uporabili za optimizacijo sestave proučevane farmacevtske oblike, ter profile raztopljanja zdravilne učinkovine, ki smo jih dobili kot končen rezultat pri *in silico* razvoju proučevane farmacevtske oblike z F-CAD. Primerjali smo profile raztopljanja zdravilne učinkovine pri vrednostih pH 2 ter pH 6,8. Podobnost profilov smo ocenili s pomočjo faktorja podobnosti f_2 .

Faktor podobnosti f_2 pokaže dobro ujemanje profilov raztopljanja zdravilne učinkovine. Večje razlike so le pri vzorcih v mediju s pH 6,8, pri katerih faktor podobnosti f_2 pri treh vzorcih farmacevtske oblike ne zapade v zahtevan interval. Zahtevane vrednosti za faktor podobnosti f_2 so med 50 in 100.

Programsko opremo F-CAD smo tako spoznali samo z vidika uporabe pri razvoju proučevane trdne peroralne farmacevtske oblike. Pri tem se žal nismo seznanili z vsemi moduli, ki jih ta

programska oprema ponuja, saj smo s programsko opremo napovedali samo raztpljanje zdravilne učinkovine. Pri delu smo se osredotočili zgolj na tri module, in sicer smo pri delu uporabili modul za oblikovanje tablet, modul za razporeditev in kompaktnost delcev ter modul za simuliranje raztpljanja zdravilne učinkovine. F-CAD pa ponuja še dodatne module. To so moduli za načrtovanja kapsul ter napovedovanja raztpljanja zdravilne učinkovine iz te farmacevtske oblike, za optimizacijo količine razgrajevala in polnila, za simulacijo procesa mešanja ter predvidevanje segregacije in za optimizacijo procesa oblaganja.

Kljub temu lahko zaključimo, da programska oprema F-CAD nudi raziskovalcem pri razvoju potencialnih farmacevtskih oblik dobro podporo v začetnih fazah razvoja, ko je znanje o formulaciji še majhno. Da bi dobili boljšo sliko o zmožnosti programske opreme F-CAD, bi bilo treba razviti ter simulirati še dodatne modele farmacevtskih oblik. Na tak način bi programsko opremo bolje spoznali in lažje podali realno oceno glede njene uporabnosti. S proučitvijo vseh možnosti, ki jih F-CAD ponuja, bi se tako lahko olajšalo delo raziskovalcem, zmanjšalo število nujnih eksperimentov ter tako prihranilo sredstva in čas, ki jih farmacevtske družbe vložijo v razvoj zdravila.

Ključne besede: burst učinek, faktor podobnosti f_2 , F-CAD, trdna peroralna farmacevtska oblika

ABSTRACT

The development of quality, safe and effective dosage form presents a significant challenge, because from time and financial standpoint the development of a drug is a substantial undertaking. This is the reason why today a lot of attention is given to lowering costs of development of a drug and quick launch of a quality drug to the market. Many researches on how to achieve this, is nowadays meant for the development of new software regarding of modelling and simulations as a help to researchers in the pharmaceutical industry. Some of this kind of software is GastroPlus™, MembranePlus™ and DDDPlus™, which are used in initial stages of development of dosage forms. Modelling dosage forms is increasingly supported by the regulatory authorities.

In this master's thesis we studied the use of F-CAD software, which can serve its purpose as a help for researchers in development of solid dosage form with immediate or controlled release. F-CAD was studied from the aspect of usability on the example of the development of immediate release solid oral dosage form in the pharmaceutical company Lek d. d.

To assess the capability of model predicting built with the help of F-CAD software, we compared profiles of dissolution of active pharmaceutical ingredient from experimentally acquired samples of dosage form, which we used for optimisation of the content of our dosage form, and profiles of dissolution of active pharmaceutical ingredient, which were the result of *in silico* development of our dosage form with F-CAD. We compared profiles of dissolution of active pharmaceutical ingredient at pH 2 and pH 6,8 values. We evaluated similarities in the profiles with the help of similarity factor f_2 .

Similarity factor f_2 shows a good match between profiles of dissolution of active pharmaceutical ingredient. More significant differences are found in samples of the medium with pH 6,8, in which the similarity factor f_2 in three samples of dosage form does not fall into the required interval. Required values for the similarity factor f_2 are between 50 and 100.

We got acquainted with F-CAD software solely from the aspect of usability in the development of our solid oral dosage form. We were unfortunately not able to get acquainted

with all modules which the software offers because we predicted only the dissolution of active pharmaceutical ingredient with the software. In our work we were focused on three modules. We used the tablet designer, the particle arrangement and compaction module, and the module to simulate the dissolution of active pharmaceutical ingredient. F-CAD does offer additional modules. These are modules for planning capsules and predicting the dissolution of active pharmaceutical ingredient from this dosage form, for disintegrant and diluent optimization, for simulation of the mixing process and predicting segregation, and for optimisation of coating process.

Despite of this we can conclude that F-CAD software offers researchers sufficient support in development of potential dosage form in initial stages of development, when the knowledge of formulation is still low. To gain a better image about the possibilities of F-CAD software it would be necessary to develop and simulate additional models of dosage forms. In this manner we would get acquainted with the software better and made easier a realistic assessment of its usability. With studying all the possibilities that F-CAD offers, the work of researchers could be made easier, decrease the number of needed experiments and in this way save funds and time which the pharmaceutical companies invest in the development of a drug.

Key words: burst effect, F-CAD, similarity factor f_2 , solid oral dosage form

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

BCS	Biofarmacevtski klasifikacijski sistem
CA	Celični avtomat
DoE	Načrtovanje eksperimentov (Design of Experiments)
DS	Simulacija raztopljanja (Dissolution simulation)
Ext	Ekstragranularno
F-CAD	Računalniško podprt načrtovanje formulacije (Formulation computer-aided design)
FDA	Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (Food and Drug Administration)
FO	Farmacevtska oblika
hAPI	Hidrofobna zdravilna učinkovina (Hidrofobic active pharmaceutical ingredient)
HPMC	Hidroksipropil metil celuloza
IDR	Intrinzična hitrost raztopljanja (Intrinsic dissolution rate)
Int	Intragranularno
IVIVC	<i>In vitro in vivo</i> korelacija (<i>In vitro in vivo</i> correlation)
L-HPC	Nizko substituirana hidroksipropil celuloza
MCC	Mikrokristalna celuloza
PAC	Modul za razporeditev in kompaktnost delcev (Particle arrangement and compaction module)
PAT	Procesno analizne tehnologije
QbD	Vgrajevanje kakovosti med oblikovanjem (Quality by Design)
Q_{opt}	Optimalna kakovost
R^2	Determinacijski koeficient

TD Oblikovalec tablet (Tablet designer)

USP 1 Aparatura za raztpljanje s košarico po ameriški farmakopeji

USP 2 Aparatura za raztpljanje z veslom po ameriški farmakopeji

USP 3 Aparatura za raztpljanje z recipročnimi cilindri po ameriški farmakopeji

USP 4 Aparatura za raztpljanje s pretočno celico po ameriški farmakopeji

ZU Zdravilna učinkovina

1. UVOD

1.1 Izzivi v farmacevtski industriji

Razvoj moderne farmacevtske oblike predstavlja za farmacevtske družbe velik izziv, saj časovno in stroškovno gledano predstavlja velik zalogaj. Le ena od deset tisoč obširno testiranih molekul v začetni raziskovalni fazi uspešno doseže končni trg. Odkrivanje ciljne zdravilne učinkovine in njene končne farmacevtske oblike vključuje mnogo aktivnosti in testov. Finančna sredstva, ki jih podjetje vloži v sam razvoj končnega zdravila, se ocenjujejo na približno milijardo ameriških dolarjev. Ta izdatek mora pokriti tudi stroške raziskovanja zdravilnih učinkovin, ki so bile na testiranjih neuspešne. Zaradi teh stroškov farmacevtske družbe težje znižajo ceno končnega zdravila, saj morajo tako v pomembne raziskave in razvoj vložiti ogromno denarja. Nižji vloženi stroški v razvoj zdravil bi tako zmanjšali pritisk na farmacevtske družbe kot tudi na celoten nacionalni zdravstveni sistem. Eden od načinov za dosego tega je, da se pospeši čas do trženja samega zdravila (1).

Za zgodnje teste v predklinični fazi razvoja zdravila se pogosto uporablja odmerna oblika, ki se močno razlikuje od odmerne oblike, ki je končna. Končna farmacevtska oblika mora biti bioekivalentna tisti, ki se testira v klinični fazi. Zato so včasih nujne drage izboljšave farmacevtske oblike, ki pripeljejo do želene bioekvalence. Te izboljšave niso le drage, ampak tudi odložijo lansiranje novega zdravila na tržišče. Robustnost začetnih odmernih oblik pa se redko prepozna v predklinični fazi razvoja zdravila (2).

Da bi se že v začetnih fazah razvoja zdravila izognili slabši kakovosti odmernih oblik, se v farmacevtski industriji uporabljata koncepta procesno analizne tehnologije (PAT) in vgrajevanja kakovosti med oblikovanjem (QbD). Kakovost (Q) je eksponentna asimptotična funkcija časa (t) in sredstev (μ). Izračun kakovosti je predstavljen z enačbo (1.1) (3).

$$Q(t) = Q_{opt}(1 - e^{-\mu t}) \quad (1.1)$$

Po začetni optimizaciji časa količina investiranih sredstev veča kakovost. Zaradi tega je Paretovo pravilo 20 %/80 %, ki pravi, da 80 % optimalne kakovosti dosežemo s samo 20 % investiranega časa in sredstev, postalo popularno tudi v farmacevtski industriji. Koncept računalniško podprtga načrtovanja farmacevtske oblike pa omogoča še hitreje in z manj sredstvi doseči optimalno kakovost končnega zdravila (3).

Tako kot v vseh industrijah se tudi v farmacevtski industriji, kot pomoč raziskovalcem, uporablja računalniško podprto načrtovanje potencialnih končnih izdelkov. Tri izmed takšnih računalniških orodij, ki se uporabljajo za simuliranje vedenja zdravil v človeškem telesu, so GastroPlus™, MembranePlus™ ter DDDPlus™. GastroPlus™ je programski paket, ki omogoča modeliranje in simulacijo intravenske, peroralne, oralne, okularne, ihalacijske ter dermalne absorpcije za različne farmacevtske oblike ter simulacijo farmakokinetike ter farmakodinamike zdravila v človeškem ali živalskem telesu. MembranePlus™ se uporablja za napovedovanje permeabilnosti *in vitro*. DDDPlus™ pa je programski paket, ki se uporablja v interakciji z obema prej omenjenima programskima paketoma, saj s simuliranjem testov raztplavljanja omogoča optimizacijo formulacije potencialne farmacevtske oblike (4).

Tudi regulatorni organi vedno bolj podpirajo računalniško podprto modeliranje potencialnih farmacevtskih oblik. FDA je ustanovila nov oddelek, imenovan Oddelek za kvantitativne metode in modeliranje. Oddelek se ukvarja s proučevanjem fizioloških modelov zdravila ter razvija nova orodja za analizo *in vitro* farmakokinetičnih ter farmakodinamičnih pojavov ter kliničnih študij biološke ekvivalence za zagotavljanje enakovrednosti generičnih zdravil (5).

Proučevana farmacevtska oblika pri našem raziskovalnem delu je generično zdravilo, kar pomeni, da farmacevtska oblika vsebuje že poznano farmacevtsko učinkovino in se po kakovosti, varnosti in učinkovitosti ne sme razlikovati od originatorskega zdravila. Generično zdravilo mora biti tako bistveno podobno in bioekvivalentno originatorskemu zdravilu. Bioekvivalenco generičnega zdravila morajo generične farmacevtske družbe dokazati s skladnostjo farmakokinetičnih profilov zdravilne učinkovine (6).

1.2 Trdne peroralne farmacevtske oblike

Večina ZU pride v človeško telo s trdnimi peroralnimi farmacevtskimi oblikami, saj so enostavne za pripravo, so prikladno shranjene, lahko jih je transportirati, večinoma so bolj stabilne kot tekoče farmacevtske oblike in so dobro sprejete s strani bolnikov. Iz teh razlogov so trdne peroralne farmacevtske oblike v farmacevtski industriji zelo razširjene in pokrivajo 84 % ameriškega ter evropskega trga (7).

Absorpcija številnih ZU, zaužitih s trdnimi peroralnimi farmacevtskimi oblikami, je odvisna od zaporedja procesov: razpadnosti farmacevtske oblike, razapljanja ZU v gastrointestinalih tekočinah ter od absorpcije ZU skozi celične membrane v sistemski krvi obtok. Od hitrosti vseh omenjenih procesov pa je odvisna tudi koncentracija ZU na mestu delovanja. V zvezi s tem se je pokazalo, da so biofarmacevtske lastnosti ZU (topnost/hitrost razapljanja in permeabilnost) zelo pomembne in vplivajo na njeno biološko uporabnost (7).

Tablete so trdne farmacevtske oblike, sestavljene iz ene ali več zdravilnih učinkovin ter pomožnih snovi in predstavljajo najbolj popularno trdno peroralno farmacevtsko obliko zaradi lahkega zaužitja, trdnosti ter enostavne proizvodnje (8,9).

1.3 Raziskovanje razapljanja zdravilne učinkovine

Prvi poskusi razapljanja ZU so bili izvedeni v letu 1879. Izvedla sta jih Noyes in Whitney. Raziskovala sta razapljanje dveh zmerno topnih spojin, in sicer benzojsko kislino ter svinčev klorid. Spojini sta se razapljali v steklenih valjih v vodi pri konstantni hitrosti vrtenja in pri konstantni temperaturi. Raziskovalca sta odkrila, da je hitrost razapljanja spojine sorazmerna razliki med nasičeno topnostjo C_s in trenutno koncentracijo spojine C v času t , matematično izraženo z enačbo (1.2) s konstanto k (10).

$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C) \quad (1.2)$$

Erich Brunner in Stanislaus von Tolloczko sta bila naslednja, ki sta doprinesla nova spoznanja v raziskovanju raztpljanja. Odkrila sta, da je hitrost raztpljanja odvisna od izpostavljene površine S , na kateri poteka raztpljanje, ter od namestitve aparature. Njuna ugotovitev je zapisana z enačbo (1.3) (10).

$$\frac{dC}{dt} = k_1 S(C_S - C) \quad (1.3)$$

Erich Brunner in Walter Nernst sta nato konstanto k_1 spremenila v $D/(Vh)$, kjer je D difuzijski koeficient, h je debelina difuzijskega sloja, V pa volumen medija raztpljanja. Njune ugotovitve so zapisane v spodnji Nernst-Brunner enačbi (1.4) in temeljijo na drugem Fickovem zakonu (10).

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh}(C_S - C) \quad (1.4)$$

Do leta 1950 koncept *in vitro* raztpljanja ZU ni bil pogosto uporabljen v farmaciji. Verjelo se je, da je koncentracija ZU, ki je na voljo za absorpcijo *in vivo*, odvisna izključno od časa razpadanja tablet. Prvi uradni testi razpadnosti tablet so bili opisani v švicarski farmakopeji v letu 1934, kjer se je kot medij, v katerem je tableta razpadala, uporabljala voda pri 37 °C ob periodičnem stresanju, medtem ko je v ameriški farmakopeji test razpadnosti bil opisan v 14. izdaji v letu 1950. Druge metode, ki so bile razvite kasneje, so skušale simulirati bolj realistične pogoje, kot je recimo medij razpadnosti z vrednostjo pH, ki ga ima človek v želodcu. Naprednejšo metodo je predstavil Filleborn, ki je upodobil umetni želodec s peristaltiko in prisotnostjo hrane. V zgodnjih 50. letih je postalo jasno, da samo razpadnost ni razlog za omejeno biološko uporabnost ZU, ampak je hitrost raztpljanja ZU tista (10).

Edwards je bil prvi, ki je v letu 1951 povezal biološko uporabnost ZU s procesom raztpljanja v primeru, če absorpcija v prebavnem traktu poteka hitro. Nelson pa je bil prvi, ki je leta 1957 povezal krvno koncentracijo peroralno zaužite soli teofilina z njegovim raztpljanjem *in vitro*. V zgodnjih 70. letih je vedno več študij prikazovalo vpliv raztpljanja ZU na biološko uporabnost ZU. Ugotovili so tudi, da razlike v farmacevtski obliki zdravila vodijo do razlik v učinkovitosti in hitrosti pričetka delovanja zdravila. To je še posebej pomembno pri zdravilih z majhnim terapevtskim indeksom ali pri hujših neželenih učinkih zdravila. Te ugotovitve in

pomisleki so vodili do zahteve, da se za vse trdne farmacevtske oblike izvedejo testi raztpljanja ZU. Poleg tega so ti testi služili tudi za kontrolo kakovosti trdnih farmacevtskih oblik. Kot rezultat je bila v ameriški farmakopeji predstavljena aparatura USP 1 s košarico v letu 1970, nato pa še leta 1978 aparatura USP 2 z veslom. Kasneje so bile uvedene še druge aparature, kot so USP 3 z recipročnimi cilindri ter USP 4 s pretočno celico (10).

Na absorpcijo ZU vpliva mnogo faktorjev, kot so topnost in permeabilnost ZU, sama formulacija zdravila, encimi, vrednost pH, peristaltično gibanje in drugi. Zaradi tega so bile predlagane različne klasifikacije ZU. Najbolj uporabna in preprosta klasifikacija pa je bila predstavljena leta 1995. Uvedel jo je Amidon. Ta klasifikacija je predstavljena v tabeli I (11).

Tabela I: Biofarmacevtski klasifikacijski sistem.

	Velika topnost	Majhna topnost
Velika permeabilnost	razred I	razred II
Majhna permeabilnost	razred III	razred IV

Biofarmacevtski klasifikacijski sistem (BCS) je znanstvena klasifikacija zdravilnih učinkovin, ki temelji na topnosti v vodi in intestinalni prepustnosti, ki korelira raztpljanje *in vitro* in biološko uporabnost ZU *in vivo*. V kombinaciji značilnosti *in vitro* raztpljanja ZU, BSC upošteva dva pomembna dejavnika ZU. To sta topnost in intestinalna prepustnost, ki sta odgovorni za hitrost in obseg absorpcije ZU v trdnih peroralnih farmacevtskih oblikah in s tem seveda njeno biološko uporabnost. Iz tega razloga je BSC temeljno orodje za razvoj peroralnih farmacevtskih oblik. Razvrstitev v sistem BSC temelji na najvišjem odmerku peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem (12).

ZU se smatra za zelo dobro topno, če je njen najvišji odmerek open v 250 ml vodnega medija v pH območju 1-7,5. Med zelo permeabilne ZU pa uvrščamo tiste, ki se v jejunumu absorbirajo v več kot 90 % (13).

Leto 1997 je bilo prelomno leto za teste raztpljanja, saj je FDA uvedla smernice *in vitro* raztpljanja ZU kot del regulatornih testov. Prva smernica opisuje splošna pričakovanja FDA glede raztpljanja farmacevtskih oblik s takojšnjim sproščanjem kot tudi statistične metode, ki se uporablajo za primerjavo podobnosti med dvema profiloma raztpljanja. FDA je sprejela

test faktorja podobnosti f_2 , ki sta ga predlagala Moore in Flaner za podobnost dveh profilov raztopljanja. Enačba (1.5) za faktor podobnosti f_2 dveh profilov raztopljanja je prikazana spodaj. To enačbo lahko uporabimo samo takrat, ko koeficient variabilnosti v posamezni točki ni večji od 20 % in raztopljanje ZU ni hitro. Če je več kot 85 % ZU raztopljene v 15 min, ni nujna primerjava dveh profilov, ker razlike v profilih ne zaznamo (13).

$$f_2 = 50 \log\{(\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2)^{-0.5} 100\} \quad (1.5)$$

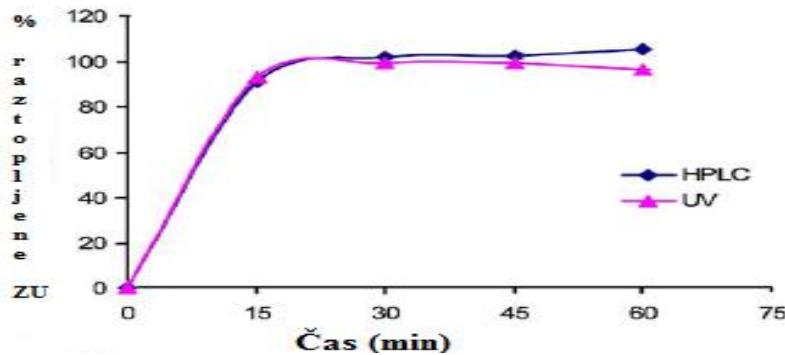
Faktor podobnosti f_2 temelji na naslednjih predpostavkah (14):

- pri računanju f_2 moramo upoštevati koncentracijo raztopljene ZU pri minimalno treh časovnih točkah (točko pri času 0 min izključimo),
- časovne točke morajo biti iste pri obeh farmacevtskih oblikah, ki jih primerjamo,
- upoštevamo lahko samo eno časovno točko, pri kateri je raztopljene več kot 85 % ZU (za obe farmacevtski oblici, ki ju primerjamo).

V enačbi predstavlja R_t odstotek raztopljene ZU v referenčni farmacevtski obliki v določenem trenutku, T_t pa odstotek raztopljene ZU v testirani farmacevtski obliki. Če je vrednost faktorja podobnosti f_2 med 50 in 100 pomeni, da sta profila raztopljanja ZU podobna (15).

1.3.1 Trdne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem

Trdne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem so tiste farmacevtske oblike, pri katerih se ≥ 85 % ZU raztopi znotraj 30 min (16). Tableta, kot najpogosteje uporabljeni peroralni FO s takojšnjim sproščanjem, je tista FO, ki razpade zelo hitro in pri kateri se ZU hitro raztopi (17). Za to vrsto tablete je edina ovira za sprostitev ZU razpad tablete, ki je v večini primerov zaključen v manj kot eni uri (16). Zato je osnovni pristop pri proizvodnji takšnih tablet uporaba superrazgrajeval, kot sta karboksimetil celuloza (kroskarmeliza) in natrijev karboksimetil škrob, ki zagotavljajo takojšen razpad tablete (9). Videz profila raztopljanja pri farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem ZU lahko vidimo na sliki 1, kjer je primerjava dveh analitskih metod, ki so jih uporabili za ugotavljanje koncentracij raztopljene ZU v odvetih vzorcev pri določenih časih.

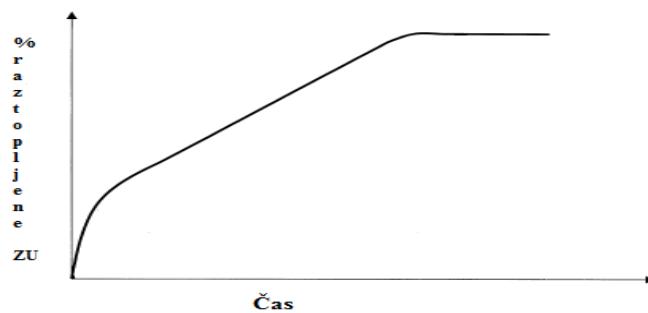


Slika 1: Profil raztpljanja ZU v trdni FO s takojšnjim sproščanjem (povzeto po viru 18).

1.3.2 »Burst« učinek

Za simulacijo proučevane trdne peroralne farmacevtske oblike smo uporabili model, pri katerem je bil upoštevan »burst« učinek.

V primeru, ko pride farmacevtska oblika v stik z medijem in se sprosti velik delež ZU še preden pride do konstantne hitrosti sproščanja, imamo opravka s tako imenovanim »burst« učinkom. »Burst« učinek je tako nestabilno stanje z veliko hitrostjo sproščanja ZU. Prikaz »burst« učinka imamo na sliki 2. Zaradi tega, ker »burst« učinek traja kratek čas v primerjavi s celotnim profilom raztpljanja ZU, ni posebej raziskan in je v večini matematičnih modelov raztpljanja prezrt (19, 20).



Slika 2: »Burst« učinek (povzeto po viru 19).

1.4 Računalniško orodje Formulation computer-aided design (F-CAD)

Za trdne farmacevtske oblike je proces raztpljanja ZU eden od najpomembnejših omejujočih dejavnikov za nadaljnjo absorpcijo ZU. *In vitro* študije raztpljanja ZU so bistvenega pomena pri zgodnjem razvoju zdravil. Kakovost *in vitro* podatkov raztpljanja ZU ima pomembno vlogo pri vrednotenju uporavnosti končne farmacevtske oblike, tako pri končni sestavi farmacevtske oblike kot tudi pri vedenju farmacevtske oblike v gastrointestinalnem traktu. Eden od izzivov farmacevtskih družb je korelacija med *in vitro* ter *in vivo* profili raztpljanja ZU. Glavni cilj razvoja in vrednotenja IVIVC je zmanjšati število bioekvivalentnih študij opravljenih v začetnih fazah razvoja zdravila ter v primeru sprememb po pridobitvi marketinške avtorizacije, recimo v primeru spremembe lokacije proizvodnje zdravila. Razvoj IVIVC lahko tako izboljša kakovost končnega zdravila in zmanjša težo regulatornih obremenitev (21, 22).

Eno izmed orodij, ki lahko s simulacijo profilov raztpljanja ZU pomaga farmacevtskim družbam pri študiji *in vitro* sproščanja ZU, je programska oprema F-CAD. F-CAD še ni široko raziskan, pokazal pa se je za obetavno orodje pri dveh javno dostopnih študijah v obliki objavljenih člankov. Pri prvi so primerjali eksperimentalno dobljene profile raztpljanja ZU s simuliranimi pri razvoju tablete s slabo topno mefenamisko kislino (23), pri drugi študiji pa so primerjali eksperimentalno in simulirano dobljene profile raztpljanja ZU pri razvoju plavajočih dostavnih sistemih za zgornji del gastrointestinalnega trakta (24).

F-CAD je programska oprema, ki uporabniku pomaga pri načrtovanju trdne farmacevtske oblike. Programska oprema je bila razvita v podjetju CINCAP GmbH v Švici. F-CAD uporablja unikaten pristop matematičnega koncepta 3D celičnih avtomatov (CA). Znanstveniki so spoznali, da koncept celičnih avtomatov predstavlja temelj za računalniško programiranje naravnih pojavov. Celični avtomati v kemičnih reakcijah in s tem tudi pri procesu raztpljanja ZU imajo skupno eno stvar, in sicer, da temeljijo na delovanju prejšnje generacije celic. Za osnovo izračunov pri programiranju raztpljanja ZU se uporablja posložen opis vmesne faze med tekočino in trdno snovjo. Vedenje v tej vmesni fazi med trdno fazo in tekočino opisuje Noyes-Whitneyeva enačba (3, 25, 26).

F-CAD lahko uporabimo kot pomoč v zgodnjih razvojnih fazah potencialne farmacevtske oblike. Namen je minimalizirati število laboratorijskih poskusov. V idealnem primeru so nujni samo kalibracijski poskusi z minimalno količino spojin. Glavni cilj tega pa je, da zdravilu izboljšamo kakovost ter ga čim hitreje lansiramo na trg in tako zmanjšamo vložene stroške za sam razvoj zdravila (3, 25, 26).

Prednost F-CAD računalniškega orodja je, da je za uspešno simulacijo nujnih samo par vhodnih podatkov, ki jih lahko razdelimo v dve kategoriji in sicer na fizikalno-kemijske lastnosti komponent v farmacevtski obliki in z geometrijo delcev povezane lastnosti komponent. Pri zdravilni učinkovini potrebujemo njeno topnost, pravo gostoto, porazdelitev velikosti delcev zdravilne učinkovine ter podatke o intrinzičnem raztapljanju. Pri pomožnih snoveh pa potrebujemo samo njihovo pravo gostoto. Kot vhodni podatek potrebujemo tudi obliko in dimenzijske trdne farmacevtske oblike, ki jo želimo razviti oz. preizkusiti. F-CAD je torej občutljiv na obliko trdne farmacevtske oblike in ga lahko uporabimo za napoved razlik v profilih raztapljanja za različne oblike farmacevtskih oblik z isto sestavo (3).

Z F-CAD programsko opremo lahko proučujemo trdne farmacevtske oblike s takojšnjim ter nadzorovanim sproščanjem, ki so narejene s tehnologijo mokre granulacije ali direktnega tabletiranja (3).

1.4.1 Oblikovalec tablet (Tablet designer - TD) in Diskretizator

Oblikovalec tablet omogoča virtualno oblikovanje tablet. S tem modulom lahko oblikujemo kakršnokoli obliko tablete, ki jo nadalje uporabimo v programski opremi F-CAD. Oblikovalec tablet nam avtomatsko izračuna še volumen, ki ga zavzema oblikovana oblika. Če ob določanju oblike tablete definiramo še komponente, ki zapolnijo prostornino tablete, nam modul izračuna še poroznost tablete (3).

Oblikovana tableta se nato prenese v drug modul, Diskretizator. Glavni namen Diskretizatorja je pretvoriti tableto v matriko, ki je sestavljena iz posameznih diskretnih kubičnih mrež. Ta

korak je pomemben, ker kot rezultat dobimo matriko, ki jo potrebujemo v naslednjem modulu, kjer matriko zapolnimo s komponentami tablete (3).

1.4.2 Razporeditev in kompaktnost delcev (Particle arrangement and compaction modul – PAC)

V PAC modulu ponazorimo sestavo virtualne tablete. V prvem koraku definiramo komponente. Definiramo jih z imenom, tipom, pravo gostoto ter barvo, ki jo izberemo sami. Tip komponente je odvisen od lastnosti same komponente. Izbira pravega tipa komponente je pomemben korak, saj za vsak tip veljajo posebna pravila, po katerih poteka računanje v modulu simuliranega raztpljanja ZU. V tabeli II so predstavljeni razpoložljivi tipi komponent v programske opreme F-CAD. (3)

Tabela II: Tipi komponent v programske opreme F-CAD.

tip	opis komponente
0	pore
1-9	zdravilne učinkovine
10-19	nenabrekajoča, topna polnila
20-29	nenabrekajoča, topna veziva
30-39	nenabrekajoča ali zanemarljivo nabrekajoča polnila, ki absorbirajo vodo (MCC,...)
40-49	hidrofilne nabrekajoče podlage (kot so HPMC)
50-59	sferična, nabrekajoča razgrajevala, kot so različne vrste škroba
60-79	hidrofobne komponente (drsila...)
130-139	elementi tipa 30, ki vsebujejo vodo
200	medij za raztpljanje

Pretvorjena matrika iz Diskretizatorja se nato prenese v PAC modul. V PAC modulu imamo na izbiro dve možnosti zapolnjevanja volumna matrike s komponentami virtualne tablete. Delci komponent so lahko razporejeni naključno z uporabo funkcije distribucije – »Distr«. Da

dobimo to naključno porazdelitev delcev, je dovolj, da definiramo maso komponente in računalniška oprema tako avtomatsko porazdeli število celic komponente, da se doseže definirana masa komponente. Če je definiran premer delcev večji kot ena, so delci prav tako razporejeni naključno, na način, da se ne prekrivajo. Ta pristop omogoča enakomerno porazdelitev začetnih zrnec (»seeds«), ki kasneje zrastejo do ciljne velikosti. Ta funkcija v računalniški programske opremi je pomembna zaradi rasti zrnec granulata (3).

Druga možnost zapolnjevanja volumna tablete oz. matrike je funkcija rasti, ki omogoča posnemanje delcev večjih od minimalne velikosti celice z definirano porazdelitvijo delcev. Po določenem številu korakov rasti so delci dovolj veliki, da se med seboj dotikajo. Ta način porazdelitve delcev povzroči deformacijo delcev in je bolj podoben porazdelitvi delcev v realni tabletih, saj pride pri stiskanju prahov v tableto do deformacije delcev. Pri tem načinu zapolnjevanja delci niso sferični (3). Mi smo uporabili oba načina zapolnjevanja volumna tablete.

1.4.3 Simulator raztpljanja (Dissolution simulation - DS)

Koncept računanja raztpljanja temelji na Noyes-Whitney enačbi v kombinaciji z drugim Fickovim difuzijskim zakonom. Prostor, v katerem se naredijo izračuni, se imenuje matrika. Matrika je razdeljena na manjše enote – celice. Izračun raztpljanja temelji na 3D celičnih avtomatih oz. celicah, saj s celičnimi avtomati lahko opišemo številne naravne pojave. Poleg tega pa lahko pri celičnih avtomatih opišemo, kako na prvotno celico vplivajo njene sosednje celice z drugačnimi lastnostmi, kar je za razumevanje procesa raztpljanja zelo pomembno. Pri 3D celičnih avtomatih tudi čas nima enote. Časovna enota korelira eni posodobitvi celotnega sistema oz. eni iteraciji pri računanju (3).

Vsaka celica oz. 3D celični avtomat ima dve konstanti, primarno (C1) in sekundarno (C2). C1 in C2 sta konstanti za posamezno spojino pri času $t = 0$. Konstanti morata biti kalibrirani za vsako spojino pred začetkom simulacije. Kalibracijo izvedemo s primerjavo simulacijske krivulje raztpljanja ZU in rezultatov, ki jih dobimo z laboratorijsko analizo. Oblika,

poroznost in sestava virtualne oblike morajo biti enake realni tabletii. Konstanti prilagajamo s poskušanjem tako dolgo, dokler se rezultati simulacije in rezultati laboratorijske analize ne ujemajo. Konstanta C1 predstavlja število iteracij, nujnih za spremembo trdnega agregatnega stanja celice v tekoče stanje. Tako imajo zdravilne učinkovine, ki so v vodi dobro topne, majhno vrednost konstante C1, medtem ko imajo zdravilne učinkovine, ki so v vodi slabo topne, veliko vrednost konstante C1. Fizikalno gledano pa predstavlja konstanta C1 obratno vrednost hitrosti raztplavljanja. Konstanta C2 ne vpliva na agregatno stanje same celice, ampak vpliva na konstanto C1 sosednje celice. Vrednosti C2 predstavljajo različne funkcije, odvisno od tipa komponente v tabletii. C2 vrednosti izkazujejo hidrofobnost zdravilne učinkovine, lastnosti nabrekanja pomožnih snovi ter tudi njihove sorpcijske lastnosti (3).

Spodaj so našteti tipi komponent v simulirani farmacevtski oblikii in značilnosti njihovih konstant C1 ter C2.

- *Pore*

Lastnosti por so nadzorovane neposredno s konstanto $C1_{pore}$. Vrednost $C1_{pore}$ podaja število nujnih iteracij, da se pora v stiku s sosednjimi tekočinskimi celicami spremeni sama v celico s tekočim agregatnim stanjem. Višja kot je vrednost $C1_{pore}$, več iteracij je nujnih za spremembo stanja celice pore. Lahko pa to razumemo tudi tako, da bolj kot so komponente v tabletii hidrofobne, počasnejši je proces močenja in višja vrednost $C1_{pore}$ je nujna za natančno simulacijo. V tem primeru je vrednost primarne konstante C1 merilo za hidrofobnost zdravilne učinkovine in ostalih komponent v tabletii. Za celice por sekundarna konstanta C2 ni nujna. Ko vrednost konstante $C1_{pore}$ doseže vrednost 0, celica pore spremeni svoje stanje v celico s tekočim stanjem (3).

- *Nehidrofobna zdravilna učinkovina*

Solubilizacijske lastnosti nehidrofobne zdravilne učinkovine so okarakterizirane s konstanto $C1_{API}$, konstanta C2 pa ni nujna. $C1_{API}$ ponovno definira število iteracij, nujnih za spremembo trdnega stanja celic v tekoče stanje celic. Kakor hitro ena celica zdravilne učinkovine spremeni

agregatno stanje, je ta nova tekoča celica dodana masi medija za raztpljanje. Na tak način simuliramo raztpljanje ZU (3).

- ***Hidrofobna zdravilna učinkovina (hAPI)***

Razlika med celico nehidrofobne zdravilne učinkovine in celico hidrofobne zdravilne učinkovine je ta, da se celici hAPI dodeli konstanta C_{2hAPI} (3).

- ***Nabrekajoče komponente***

Ta tip celic se uporablja za simulacijo komponent, ki se jim poveča volumen, ko le-te pridejo v stik z vodo. Tem celicam se dodelita obe konstanti, tako C_{1sw} in C_{2sw} . Manjša je C_{2sw} , višja je kapaciteta širjenja nabrekajoče komponente (3).

- ***Razgrajevala***

Obe konstanti celic razgrajeval zavzemata vrednost 0. To pomeni, da te celice že po prvi izračunani iteraciji takoj spremeni svoje agregatno stanje. Ta sprememba se zgodi neodvisno od tega, če so celice razgrajeval v kontaktu s celicami tekočine ali ne (3).

- ***Polnila, ki absorbirajo vodo***

Če ima sorpcijski tip polnila v bližini celico pore in je v kontaktu s celico tekočine, spremeni tip celice v tip 130. Ta tip celice je sposoben spustiti vodo skoznjo. Na ta način se bo celica pore, ki je v bližini, spremenila v tekočinsko celico. Konstanta C1 ima enak pomen kot konstanta pri celici nehidrofobne zdravilne učinkovine, medtem ko konstanta C2 regulira prehod v tip celice 130. Če je celica, ki absorbira vodo, v neposredni bližini tekočinske celice, se bo tekočinska celica spremenila v celico pore, dokler ne bo celica, ki absorbira vodo, nasičena z vodo. Ta proces je reguliran s konstanto C2. Ko je celica enkrat v celoti nasičena z vodo, se bo celica pore znova spremenila v celico tekočine (3).

2. NAMEN IN NAČRT DELA

Namen magistrske naloge je seznaniti se s programsko opremo F-CAD, ki lahko služi za izgradnjo modelov, namenjenih napovedovanju profilov raztopljanja ZU, kot podpora pri razvoju trdnih farmacevtskih oblik ter jo ovrednotiti glede uporabe pri proučevanem primeru trdne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem.

S programsko opremo F-CAD se bomo seznanili ob podpori proizvajalca preko elektronske pošte, saj navodila za uporabo za to programsko opremo še ne obstajajo. Na ta način bomo dobili vpogled v uporabnost programske opreme pri razvoju konkretnje farmacevtske oblike.

S programsko opremo bomo najprej določili obliko proučevane tablete, nato pa jo dopolnili z zdravilno učinkovino ter pomožnimi snovmi. S tako dobljenim modelom farmacevtske oblike bomo napovedali sproščanje zdravilne učinkovine. Za testiranje sposobnosti napovedovanja modela bomo ocenili ujemanje profilov raztopljanja zdravilne učinkovine (pri dveh različnih vrednostih pH medija) med eksperimentalnimi in simuliranimi vrednostmi sproščene zdravilne učinkovine različnih vzorcev proučevane farmacevtske oblike, ki so služili za optimizacijo sestave trdne farmacevtske oblike. Ujemanje profilov raztopljanja bomo ocenili na osnovi faktorja podobnosti f_2 .

3. METODE IN MATERIALI

Proučevana zdravilna učinkovina in pomožne snovi so del razvojnega projekta farmacevtske družbe Lek d. d., Ljubljana. Zdravilna učinkovina je zato neimenovana, prav tako tudi njen izvor ter izvor pomožnih snovi.

3.1 Merjenje prave gostote

Pravo gostoto zdravilne učinkovine in pomožnih snovi smo ugotovili na Fakulteti za farmacijo, UL. Pravo gostoto zdravilne učinkovine in pomožnih snovi smo potrebovali kot vhodni podatek za izvedbo simulacije raztpljanja zdravilne učinkovine.

Uporabljene aparature:

- piknometer AccuPyc 1330, Micrometries, ZDA,
- analizna tehnica AG 245, Mettler Toledo, Švica,
- spatula.

Uporabljen material:

- zdravilna učinkovina.

Uporabljena zdravilna učinkovina je v obliki belega do skoraj belega kristalnega prahu. Je zelo permeabilna in slabo topna, zato jo po biofarmacevtski klasifikaciji BCS uvrščamo v II. razred. Zdravilna učinkovina je slabo topna v alkoholu in diklorometanu ter skoraj netopna v vodi. Topnost zdravilne učinkovine pri različnih pH je prikazana v tabeli III.

Tabela III: Topnost zdravilne učinkovine pri različnih pH pri 37°C.

pH (pufer)	topnost (mg/mL)
1,2	2,10
2,0	0,12
3,0	0,05
6,8	0,50
9,0	7,40

- pomožne snovi

Jedro same tablete je sestavljeno iz zdravilne učinkovine ter pomožnih snovi, naštetih v tabeli IV. Pri vsaki pomožni snovi je v tabeli zapisana tudi njena vloga v tabletнем jedru.

Tabela IV: Pomožne snovi tabletnegega jedra in njene funkcije.

Ime pomožne snovi	Funkcija pomožne snovi
laktoza monohidrat	polnilo
mikrokristalna celuloza (MCC)	polnilo
hipromeloza (Pharmacoat)	vezivo
natrijeva kroskarmeloza (Ac-Di-Sol)	razgrajevalo
brezvodni silicijev dioksid (Aerosil 200)	drsilo
nizko substituirana hidroksipropil celuloza (L-HPC)	vezivo, razgrajevalo
magnezijev stearat	mazivo

Postopek:

Pravo gostoto zdravilne učinkovine in pomožnih snovi smo izmerili s helijevim piknometrom. Helijev piknometer smo najprej kalibrirali, nato pa v merilno celico odmerili določen volumen vzorca. Z vzorcem napolnjeno merilno celico smo vstavili v aparaturo ter izvedli meritev. Meritev smo trikrat ponovili, rezultat pa je podan kot aritmetična sredina. Pred vsako novo meritvijo smo merilno celico sprali z etanolom in jo posušili s sušilcem na vroč zrak.

3.2 Intrinzična hitrost raztpljanja zdravilne učinkovine

Intrinzično hitrost raztopljanja ZU smo ugotavljali na Fakulteti za farmacijo, UL. Profil intrinzičnega raztopljanja ZU smo teoretično potrebovali za kalibracijo glavnega modula programske opreme F-CAD.

Uporabljene aparature:

- analizna tehnicka XP105, Mettler Toledo, Švica,
- aparat za intrinzično topnost, Vankel Technology Group, Severna Karolina, ZDA,

- HPLC sistem Agilent Series 1100: kvarterna črpalka, razplinjevalec, avtomsatski vzorčevalnik, termostat za kolono, UV-VIS detektor ChemStation, programska oprema, Agilent Technologies, Kalifornija, ZDA,
- kromatografska kolona: LUNA C18; 150 x 4,6 mm, delci 3 µm, Phenomenex, Kalifornija, ZDA,
- avtomsatska pipeta 1-10 µl, Eppendorf, Hamburg, Nemčija,
- membranski filtri velikost por 45 µm, Sartorius AG, Nemčija,
- pH meter MA 5750, Iskra, Kranj, Slovenija,
- spatula,
- viale,
- nastavki za pipete,
- steklene buče 1000 ml,
- merilni valji 1000 ml.

Uporabljen material:

- zdravilna učinkovina,
- KCl, Merck KGaA, Dermstadt, Nemčija,
- HCl, Merck KGaA, Dermstadt, Nemčija,
- 85 % H₃PO₄, Merck KGaA. Dermstadt, Nemčija,
- Na₂HPO₄, Merck KGaA, Dermstadt, Nemčija,
- acetonitril, Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, ZDA.

Postopek priprave medija za raztapljanje:

0,2 M KCl: V 1000 ml bučo smo preneseli 14,91 g KCl in ga raztopili v približno 800 ml destilirane vode. Bučko smo dopolnili z destilirano vodo in jo premešali.

HCl-KCl pufer pH = 2,0; brezzračen: v 1000 ml bučo smo prenesli 65 ml 0,2 M HCl in 250 ml 0,2 M KCl. Bučo smo dopolnili z destilirano vodo in jo premešali. pH tako pripravljene raztopine je $2,0 \pm 0,01$. Če temu ni tako, umerimo še z 2 M HCl.

Postopek izvedbe poskusa:

Najprej smo pritrdirili podložno ploščo s pomočjo treh vijakov na spodnjo stran matrice. Nato smo presežno maso natehtane ZU prenesli v vdolbino matrice. V vdolbino matrice smo namestili pečat ter ga stisnili s pomočjo hidravlične stiskalnice. Stiskali smo 1 min pri sili 2 Mpa. Ob tem smo dobili kompaktno stisnjeno tableto iz zdravilne učinkovine, ki je ostala v matrici cel čas izvedbe testa intrinzične hitrosti raztplavljanja ZU. S pomočjo držala smo matrico uporabili kot mešalni element v posodi za izvajanje intrinzične hitrosti raztplavljanja ZU. Kot medij za raztplavljanje smo uporabili pufer s pH 2. Na sliki 3 je prikazana uporabljenia posoda za izvedbo intrinzične hitrosti raztplavljanja ZU.



Slika 3: Skica aparature za ugotavljanje intrinzične hitrosti raztplavljanja ZU (povzet po viru 27).

S pomočjo pipete smo ob predpisanih časih med izvajanjem poskusa iz posode za raztplavljanje ZU jemali vzorce. Vzorce smo takoj prefiltrirali skozi membranski filter. Prvi dve kapljici filtrata smo zavrgli, preostali filtrat pa smo uporabili za ugotovitev vsebnosti zdravilne učinkovine. Analizo vsebnosti smo izvedli s pomočjo HPLC. V tabeli V so opisane razmere testiranja raztplavljanja in v tabeli VI razmere izvedbe analize HPLC.

Tabela V: Razmere testiranja raztpljanja.

Medij za raztpljanje	HCl-KCl pufer s pH 2; odzračen
Volumen	900 ml
Temperatura	37,3 °C
Aparat	Aparatura za ugotavljanje intrinzične hitrosti raztpljanja ZU (na sliki 3)
Hitrost vrtenja mešala	150 rpm
Čas vzorčenja (min)	0, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120
Filtracija	PVDF membranski filter, 0,45 µm
Volumen vzorčenja	1,7 ml

Tabela VI: Kromatografske razmere.

Kolona	C18, 3 µm, 150x4,6 mm
Mobilna faza	Pufer pH 2,5: Acetonitril = 670:330 Priprava pufra pH 2,5: Raztopimo 1,2 g NaH ₂ PO ₄ v 1000 ml vode in naravnomo pH raztopine na 2,5 ± 0,1 s 85 % H ₃ PO ₄ .
Temperatura kolone	55 °C
Pretok	1,5 mL/min
Volume injiciranja	10 µL
Valovna dolžina	220 nm

Po kromatografski analizi in meritvi koncentracij raztopljene zdravilne učinkovine v vzorcih s pomočjo umeritvene krivulje se je najprej izračunala nepopravljena kumulativna količina raztopljene zdravilne učinkovine po formuli (1.6) (vse formule so povzete po viru 28):

$$C_{unc} = C_t(V_{or} - (n - 1)V_s) \quad (1.6)$$

Kjer je:

C_{unc} ...nepopravljena kumulativna količina raztopljene zdravilne učinkovine,

C_tkoncentracija raztopljene zdravilne učinkovine v vzorcu n,

V_{or}volumen medija na začetku izvedbe poskusa (900 ml),

n.....zaporedna številka odvzetega vzorca,

V_svolumen vzorca (1,7 mL).

Z odvzemom vzorca se izgubi nekaj zdravilne učinkovine, ki se je že raztopila, zaradi česar moramo izračunati popravek pri vzorčenju po formuli (1.7):

$$P = \sum_{i=1}^{n-1} C_{ti} V_s \quad (1.7)$$

Kjer je:

Ppopravek zaradi izgubljene zdravilne količine pri odvzemanju vzorca,

C_{ti} ...koncentracija raztopljeni zdravilne učinkovine v določenem vzorcu.

Popravljeno kumulativno količino raztopljeni zdravilne učinkovine C_{corr} pa izračunamo po formuli (1.8):

$$C_{corr} = C_{unc} + P \quad (1.8)$$

Intrinzično hitrost raztapljanja (IDR) ugotovimo tako, da narišemo graf popravljene kumulativne količine raztopljeni zdravilne učinkovine v odvisnosti od časa. Skozi točke v grafu potegnemo premico in naklon te premice delimo s površino raztapljanja ZU. IDR ima tako enoto mg/(cm²min).

3.3 Računalniška simulacija raztpljanja ZU iz proučevane farmacevtske oblike

Uporabljena oprema za simulacijo:

- prenosnik Acer Aspire V3 – 772/7726,
- F-CAD Promotional 1-Year 2.0.4.5 (64 bit) edition.

Uporabljen material:

- Zdravilna učinkovina, predstavljena v poglavju 3.1,
- pomožne snovi, predstavljene v poglavju 3.1,
- vzorci FO za simulacijo.

Za optimizacijo sestave farmacevtske oblike smo preizkusili set enajstih vzorcev FO s sestavo, predstavljeno v tabeli VII.

Tabela VII: Optimizacija sestave farmacevtske oblike (mg/tableto).

DoE	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
Intragrangularno											
ZU	201,005	201,005	201,005	201,005	201,005	201,005	201,005	201,005	201,005	201,005	201,005
lakt. mono.	12,045	4,045	12,045	4,045	12,045	4,045	12,045	4,045	8,045	8,045	8,045
MCC	7	15	7	15	7	15	7	15	11	11	11
hipromeloza	6	6	12	12	6	6	12	12	9	9	9
Na kroskarmel.	3,132	3,132	3,132	3,132	9,395	9,395	9,395	9,395	6,2635	6,2635	6,2635
Aerosil 200	1,586	0,529	0,529	1,586	1,586	0,529	0,529	1,586	1,0575	1,0575	1,0575
Skupaj	230,768	220,711	235,711	236,768	237,031	235,974	241,974	243,031	236,371	236,371	236,371
Ekstragrangularno											
L-HCP	14,447	14,447	14,447	14,447	14,447	14,447	14,447	14,447	14,447	14,447	14,447
Na kroskarmel.	9,395	9,395	9,395	9,395	3,132	3,132	3,132	3,132	6,2635	6,2635	6,2635
Aerosil 200	1,057	2,114	2,114	1,057	1,057	2,114	2,114	1,057	1,5855	1,5855	1,5855
Mg stearat	2,6	1,3	2,6	1,3	1,3	2,6	1,3	2,6	1,95	1,95	1,95
Skupaj	258,267	256,967	264,267	262,967	256,967	258,267	262,967	264,267	260,617	260,617	260,617

V tabeli VIII imamo predstavljene eksperimentalno pridobljene odstotke raztopljenih ZU za vzorce FO v mediju s pH 2. Eksperimentalno pridobljene vrednosti smo primerjali s simuliranimi, ujemanja med eksperimentalnimi in simuliranimi vrednostmi pa smo nato prikazali grafično.

Tabela VIII: Eksperimentalno dobljene vrednosti raztopljenih ZU – pH 2.

Čas (min)/%	12X2	12X4	12X5	12X6	12X7	12X8	12X9	12X10	12X11
5	15,8	7,2	16,3	12,3	6,4	4,0	6,5	19,8	18,9
10	37,7	24,9	36,7	33,5	35,1	22,8	36,4	39,4	37,9
15	45,6	39,2	43,9	42,5	49,3	40,2	47,5	47,4	45,7
30	57,7	53,9	55,4	53,5	60,7	53,0	59,3	59,2	56,9
45	63,4	59,3	61,3	59,6	65,7	59,6	64,9	64,9	62,7
60	67,4	63,6	64,8	62,9	68,6	62,8	68,0	68,1	65,7
62	70,3	66,4	67,5	66,0	71,1	66,3	70,6	70,4	67,9

V tabeli IX imamo predstavljene eksperimentalno pridobljene odstotke raztopljenih ZU za vzorce FO v mediju s pH 6,8. Tudi tukaj smo eksperimentalno pridobljene vrednosti primerjali s simuliranimi ter ocenili ujemanje rezultatov.

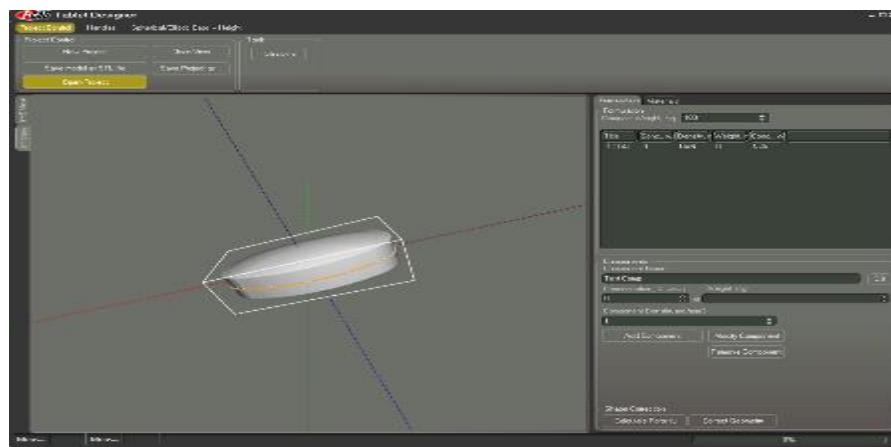
Tabela IX: Eksperimentalno dobljene vrednosti raztopljenih ZU – pH 6,8.

Čas (min)/%	12X2	12X4	12X5	12X6	12X7	12X8	12X9	12X10	12X11
10	50,9	30,6	54,0	56,3	13,0	15,9	39,0	40,1	26,7
15	65,5	52,8	67,2	68,6	49,0	57,2	64,0	63,9	55,8
30	82,9	77,1	82,9	84,1	81,1	80,9	82,8	83,1	79,4
45	89,8	86,3	89,3	89,9	90,4	88,5	89,4	89,7	87,9
47	94,7	91,3	93,8	93,9	94,4	93,2	93,9	93,9	92,4

Postopek simulacije razvoja tablete:

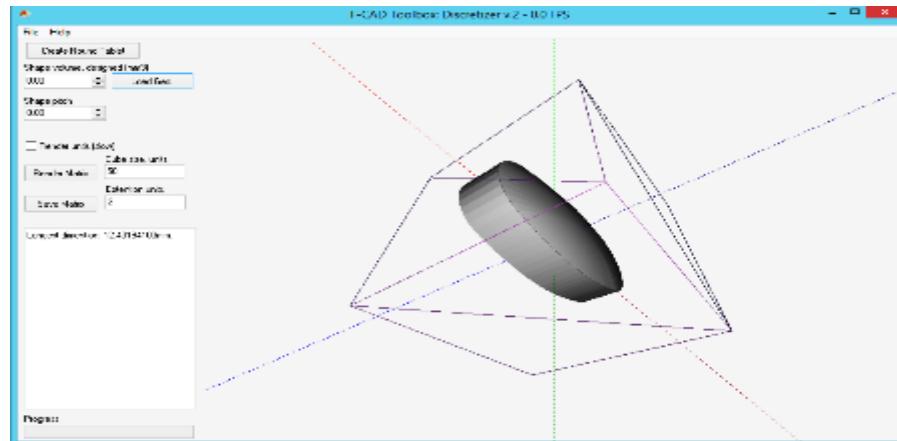
Računalniška simulacija razvoja preizkušane tablete je bila sestavljena iz več korakov. Pri tem smo uporabili različne module programske opreme F-CAD.

1. Za oblikovanje modela tablete smo potrebovali načrt tablete. Iz načrta smo razbrali nujne podatke, ki smo jih vnesli v TD modul. Tako smo dobili model tablete, ki je predstavljen na sliki 4.



Slika 4: Model tablete, oblikovane z modulom TD.

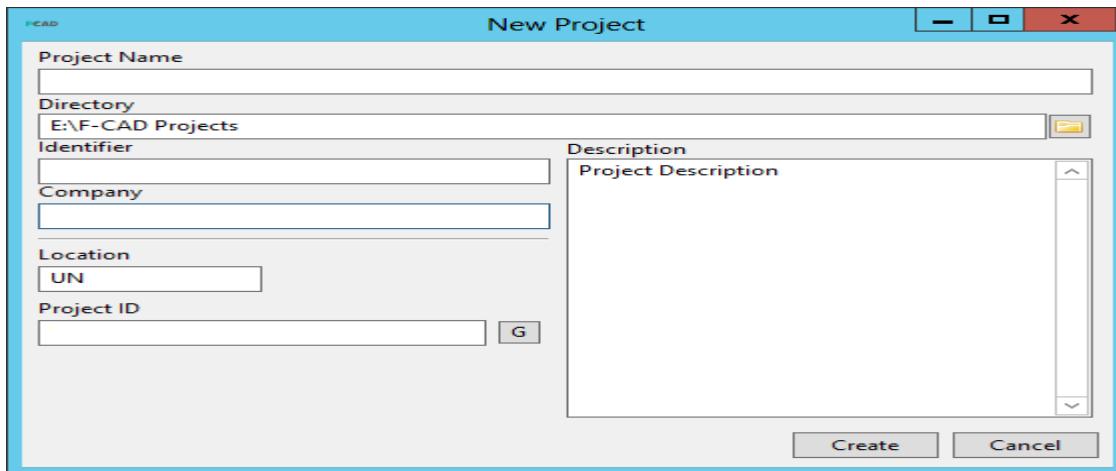
2. V drugem koraku smo uporabili modul Diskretizator. Najprej smo v ta modul uvozili model tablete iz modula TD. Z modulom Diskretizator smo tableto razdelili na posamezne diskretne enote. Videz modula Diskretizator je prikazan na sliki 5.



Slika 5: Videz modela tablete v modulu Diskretizator.

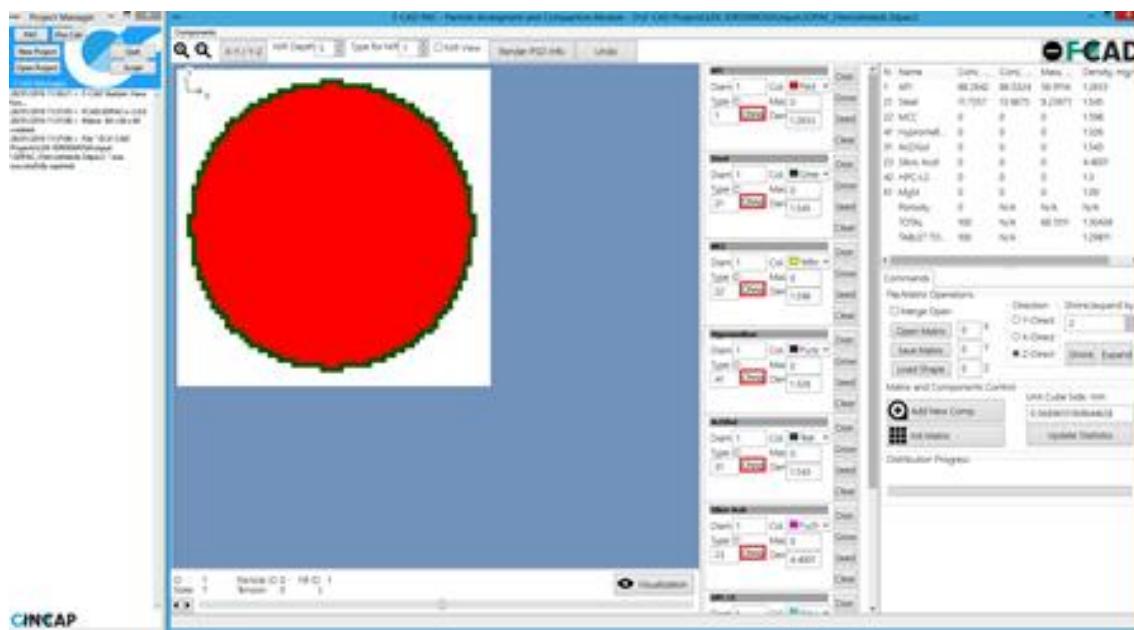
3. V tretjem koraku smo v glavnem delu programske opreme F-CAD ustvarili nov projekt.

Izpolnili smo polja prikazana na sliki 6.



Slika 6: Oblikovanje novega projekta.

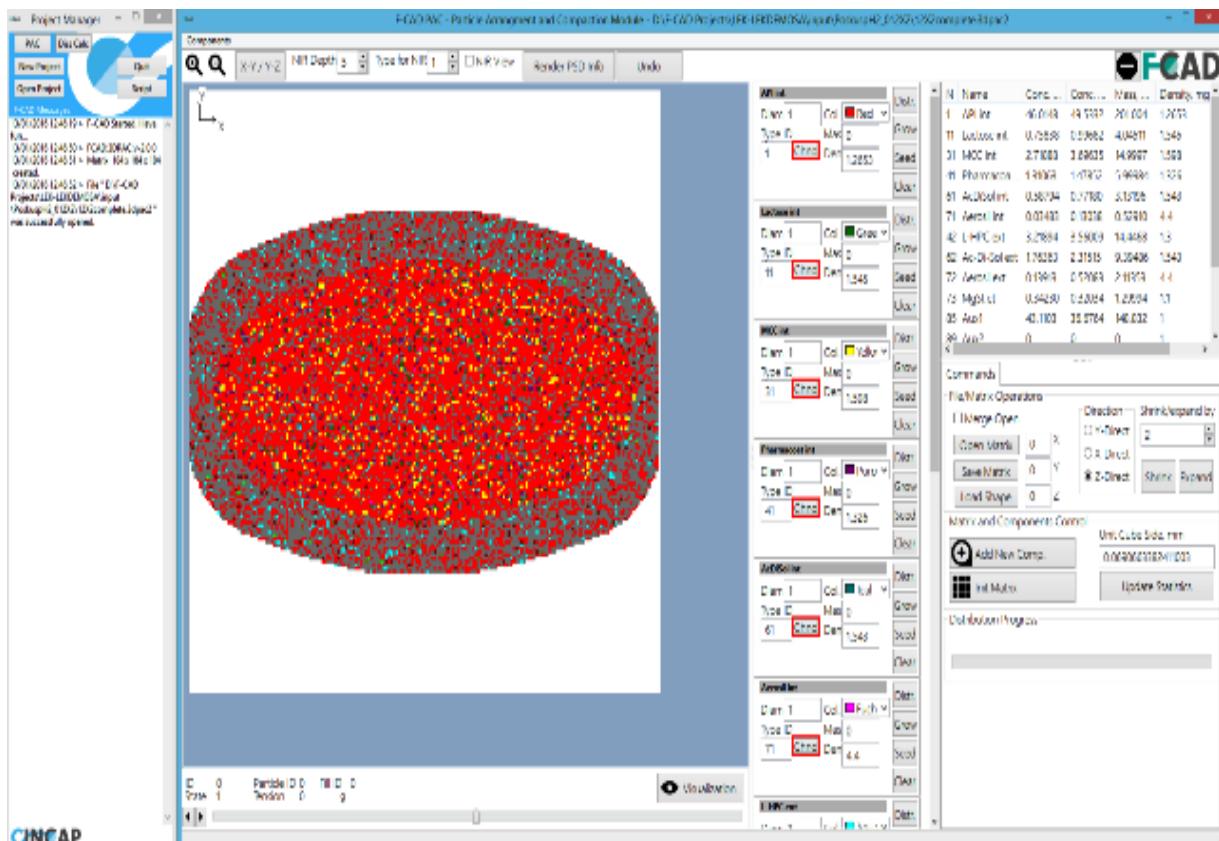
4. V četrtem koraku smo se vrnili v modul Diskretizator. Pripravili smo model tablete za simulacijo intrinzičnega raztplavljanja ZU. Vnesli smo dejansko maso ZU, ki smo jo stisnili v tabletto pri eksperimentalnem poskusu v laboratoriju. Za izgradnjo modela tablete za simulacijo intrinzičnega raztplavljanja ZU smo v tem modulu izkoristili možnost oblikovanja okroglih tablet.
5. Nato smo pripravili model za simulacijo intrinzičnega raztplavljanja ZU v glavnem delu programske opreme F-CAD. Najprej smo v ta del programske opreme naložili matrico za intrinzično raztplavljanje ZU, oblikovano v Diskretizatorju. Matrico smo napolnili z dejansko maso ZU in jo shranili. Isto matrico smo v celoti napolnili z jeklom ter novi model matrice ponovno shranili, pod drugačnim imenom. S potrditvijo v okvirčku »Merge Open« in po odprtju matrice, zapolnjene z ZU, smo dobili združeni obe matrici. Rezultat združenih matric je predstavljen na sliki 7. Rdeča barva predstavlja ZU, zelena barva pa jeklo.



Slika 7: Priprava modela za simulacijo intrinzičnega raztopljanja ZU.

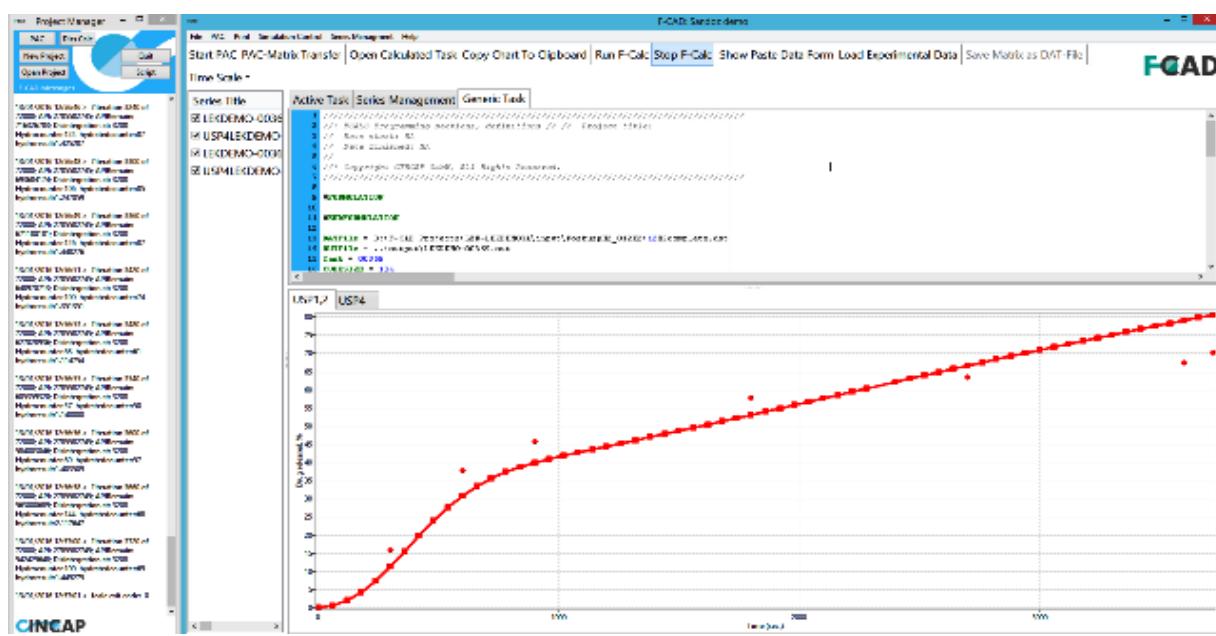
6. V naslednjem koraku smo naredili simulacijo profila intrinzičnega raztopljanja ZU v mediju s pH 2 s tem, da smo konstanto C1 za ZU prilagodili dejanskim eksperimentalnim rezultatom, kar je opisano v poglavju 4.2. S primerjavo oben profilov intrinzičnega raztopljanja ZU (eksperimentalnim in simuliranim profilom) smo ugotovili za ZU konstanto $C_1 = 35000$. To konstanto bi naj uporabili za kalibracijo modela za simulacijo vzorcev v mediju za raztopljanje s pH 2, vendar smo ugotovili, da je ta vrednost konstante neustrezna za primer proučevane farmacevtske oblike. Postopek ugotavljanja konstante C1 za formulacijo je pojasnjen v poglavju 4.2.
7. Nato smo pripravili model matrice z obliko tablete za simuliranje raztopljanja ZU v vzorcih FO v mediju s pH 2. Pri izgradnji matrice smo uporabili dodatno komponento Aux1, s katero smo prilagodili topnost ZU v tem mediju. V prvem koraku smo ustvarili matrico, ki predstavlja del tablete, ki razpada zelo počasi. Zapolnili smo jo z intragraniularimi pomožnimi snovmi in s 50 % mase ZU. Nato smo ustvarili drugo, prazno matrico, z obliko tablete. Volumen te matrice smo povečali za približno 60 %. S funkcijo »Merge open« smo to prazno matrico in prejšnjo, zapolnjeno matrico, združili ter to končno matrico zapolnili s preostalo maso ZU, z ekstragraniularimi pomožnimi snovmi ter z Aux1. Zunanji del te končne matrice je tako predstavljal del

tablete, ki razpade v hipu. Izdelava modela matrice je pojasnjena v poglavju 5. Za vse vzorce FO 012X, ki smo jih uporabili za optimizacijo sestave farmacevtske oblike, smo uporabili enak postopek izdelave končnega modela matrice v mediju s pH 2. Primer za vzorec FO 012X2 in videz modula PAC je predstavljen na sliki 8.



Slika 8: Primer modela za vzorec FO 012X2 v mediju s pH 2 v PAC modulu .

S takšnim modelom matrice smo nato napovedali raztpljanje vzorcev vseh FO v tem mediju. Rezultati, ki smo jih dobili, so predstavljeni v poglavju 4.2.1. Primer simulacije raztpljanja ZU za vzorec FO 012X2 je prikazan na sliki 9.

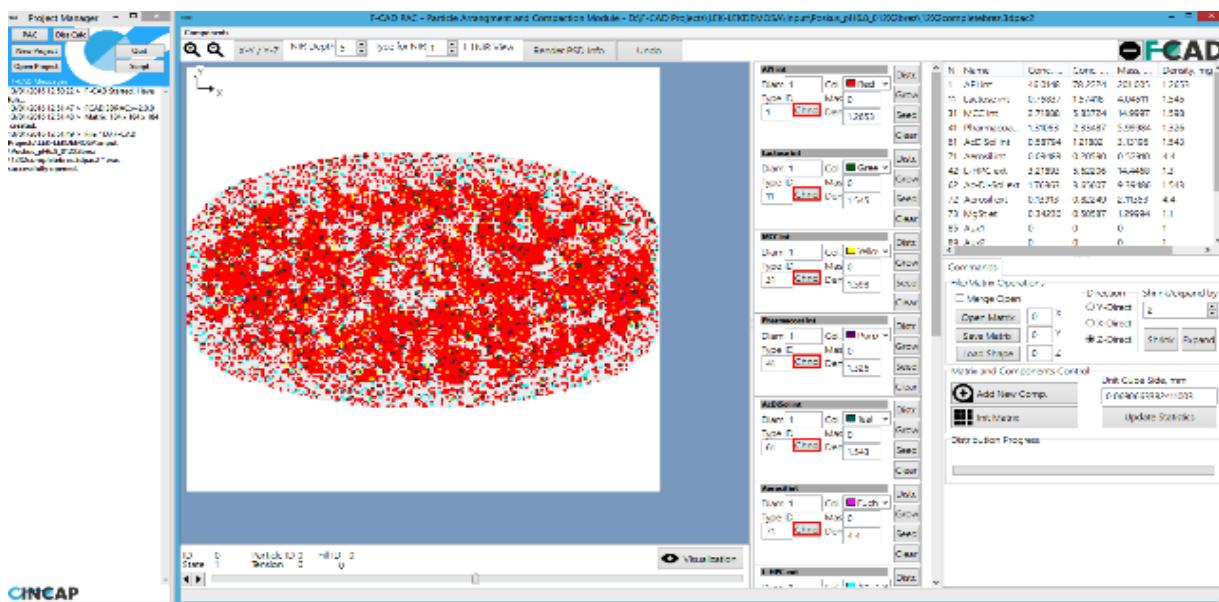


Slika 9: Simulacija raztopljanja ZU za vzorec FO 012X2 v mediju s pH 2.

Točke rdeče barve predstavljajo eksperimentalno dobljene vrednosti raztopljene ZU, krivulja pa simulirane vrednosti.

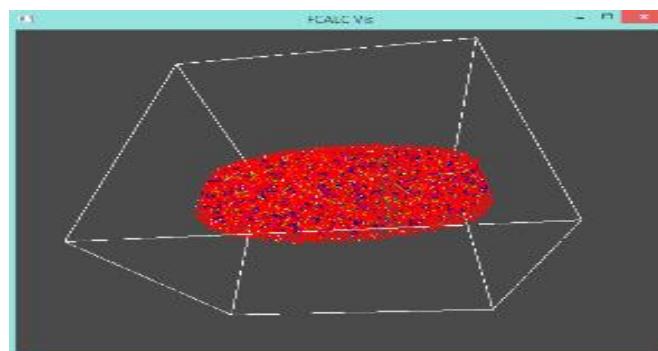
8. V zadnjem koraku smo pripravili še model matrice z obliko tablete za vzorce FO 012X za medij raztopljanja s pH 6,8. Najprej smo naredili matrico, ki je predstavljala del tablete, ki razpada zelo počasi, nato pa smo to matrico zapolnili s pomožnima komponentama Aux1 ter Aux2. V naslednjem koraku smo komponento Aux1 izbrisali in dobljene pore zapolnili z intragranularnimi pomožnimi snovmi ter s približno 70 % mase ZU. Nato smo izbrisali še delce komponente Aux2 ter s to komponento znova dopolnili matrico, da smo dobili matrico z 0 % poroznostjo. V naslednjem koraku smo ustvarili novo prazno matrico z obliko tablete, le da smo jo, podobno kot pri modelu za vzorce FO v mediju s pH 2, povečali za 60 %. Tudi tukaj smo uporabili funkcijo »Merge open«, ki omogoča združevanje matric. Tako smo združili to novo, prazno matrico, in prejšnjo, zapolnjeno matrico. Ko smo dobili obe matrici združeni, smo najprej odstranili komponento Aux2 ter tableto zapolnili s preostalo maso ZU in z ekstragranularnimi pomožnimi snovmi. Zunanji del matrice je tako predstavljal del tablete, ki razpade v hipu. Vzrok za izdelavo takšnega modela matrice je podoben kot za vzorce v mediju s pH 2 in je prav tako pojasnjen v poglavju 5. Za vse vzorce FO

012X v mediju s pH 6,8 smo uporabili enak postopek izdelave končnega modela matrice. Primer končnega modela matrice za vzorec FO 012X2 je predstavljen na sliki 10.

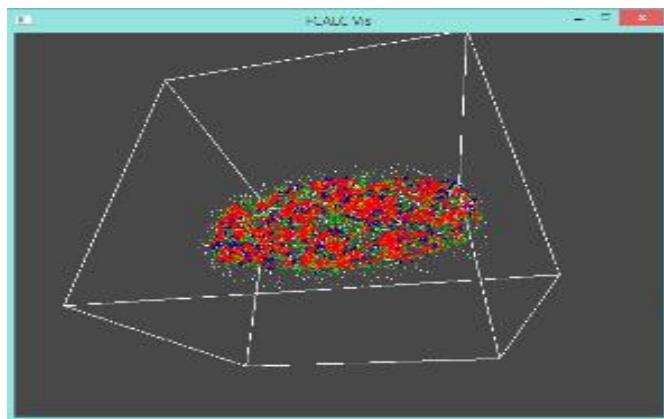


Slika 10: Primer za model vzorca FO 012X2 v mediju s pH 6,8 v PAC modulu .

S takšnim modelom matrice smo nato napovedali raztpljanje vseh vzorcev FO 012X v mediju s pH 6,8. Rezultati, ki smo jih dobili, so predstavljeni v poglavju 4.2.2. Pri simulaciji raztpljanja nam glavni modul programske opreme F-CAD prikaže tudi film, kjer je ponazorjeno raztpljanje ZU v določenih časovnih intervalih. Časovne intervale lahko določi uporabnik sam. Časovni intervali predstavljajo na profilu raztpljanja ZU posamezne točke. Ujeti časovni točki iz začetka in proti koncu raztpljanja modela FO za vzorec 012X2 sta predstavljeni na slikah 11 in 12.



Slika 11: Časovna točka v začetku raztpljanja modela za vzorec FO 012X2 v mediju s pH 6,8.



Slika 12: Časovna točka proti koncu raztopljanja modela za vzorec FO 012X2 v mediju s pH 6, 8.

3.4 Izračun faktorja podobnosti f_2

Uporabljena oprema:

- DDSolver (Add-inn za programski paket Excel).

Uporabljen material:

- datoteke z odstotki raztopljene ZU simuliranih vzorcev farmacevtskih oblik v programski opremi F-CAD,
- eksperimentalno pridobljeni podatki raztopljene ZU.

Postopek:

Najprej smo v Excelu odprli vse datoteke, ki so vsebovale podatke z odstotki raztopljene ZU v simuliranih vzorcih farmacevtskih oblik v F-CAD ter si te podatke izpisali za vse vzorce FO, tako za medij s pH 2 kot za medij s pH 6,8. Nato smo v Excelu odprli program DDSolver ter izračunali faktor podobnosti f_2 za farmacevtske oblike za obe pH vrednosti. Pod referenčne podatke smo v DDSolver vnesli eksperimentalno dobljene odstotke, pod testne vrednosti pa simulirano dobljene odstotke raztopljene ZU.

3.5 Izračun determinacijskega koeficienta R^2

Uporabljena oprema:

- programski paket Excel.

Uporabljen material:

- simulirane vrednosti raztopljene ZU pri 30 min za vse vzorce FO pri pH 2,
- eksperimentalno ugotovljene vrednosti raztopljene ZU pri 30 min za vse vzorce FO pri pH 2,
- simulirane vrednosti raztopljene ZU pri 15 min za vse vzorce FO pri pH 6,8,
- eksperimentalno ugotovljene vrednosti raztopljene ZU pri 15 min za vse vzorce FO pri pH 6,8.
- s statističnim programskim paketom Modde izračunana determinacijska koeficijenta R^2 za (z istim programskim paketom) že razviti model raztopljanja ZU za medij s pH 2 pri 30 min ($R^2 = 0,22$) in za medij s pH 6,8 pri 15 min ($R^2 = 0,88$).

Postopek:

V Excelu smo narisali točke tako, da smo na X os nanesli vrednosti eksperimentalno ugotovljenih odstotkov raztopljene ZU določenega vzorca FO, na Y os pa smo nanesli za pripadajoč vzorec FO simulirano pridobljen odstotek raztopljene ZU. Za medij s pH 2 smo nanašali vrednosti raztopljene ZU po 30 min raztopljanja, za medij s pH 6,8 pa po 15 min raztopljanja. V Excelu smo nato izbrali možnost izrisa premice skozi narisane točke ter izračun determinacijskega koeficijenta R^2 za izrisano premico.

Vrednosti na ta način pridobljenih determinacijskih koeficientov R^2 smo pogledali glede na že ugotovljene vrednosti determinacijskih koeficientov R^2 , pridobljenih s statističnim programskim paketom Modde.

4. REZULTATI

4.1 Vhodni podatki za simulacijo

4.1.1 Prava gostota zdravilne učinkovine in pomožnih snovi

Rezultate pravih gostot zdravilne učinkovine in pomožnih snovi, ki smo jim pravo gostoto izmerili s pomočjo helijevega piknometra, prikazuje tabela X.

Tabela X: Prave gostote komponent v proučevani tabletii.

Ime pomožne snovi	Prava gostota (g/cm^3)
zdravilna učinkovina	1,2653
laktoza monohidrat	1,5450
mikrokristalna celuloza (MCC)	1,5980
hipromeloza (Pharmacoat)	1,3260
natrijeva kroskarmeloza (Ac-Di-Sol)	1,5430
brezvodni silicijev dioksid (Aerosil 200)	4,4001
nizko substituirana hidroksipropil celuloza (L-HPC)	1,3000
magnezijev stearat	1,0920

4.1.2 Intrinzična hitrost raztopljanja zdravilne učinkovine

Umeritveno krivuljo smo naredili za navedene koncentracije zdravilne učinkovine v pufru s pH 2. V tabeli XI so prikazane tudi površine kromatografskega odziva pripadajočih koncentracij.

Tabela XI: Podatki za umeritveno krivuljo.

C (mg/L)	površina kromatografskega vrha (area)
0	0
0,12	14,7
0,2	26,5
0,32	42,2
0,5	67,8
0,8	108,7
1,6	218,8
2	271,1

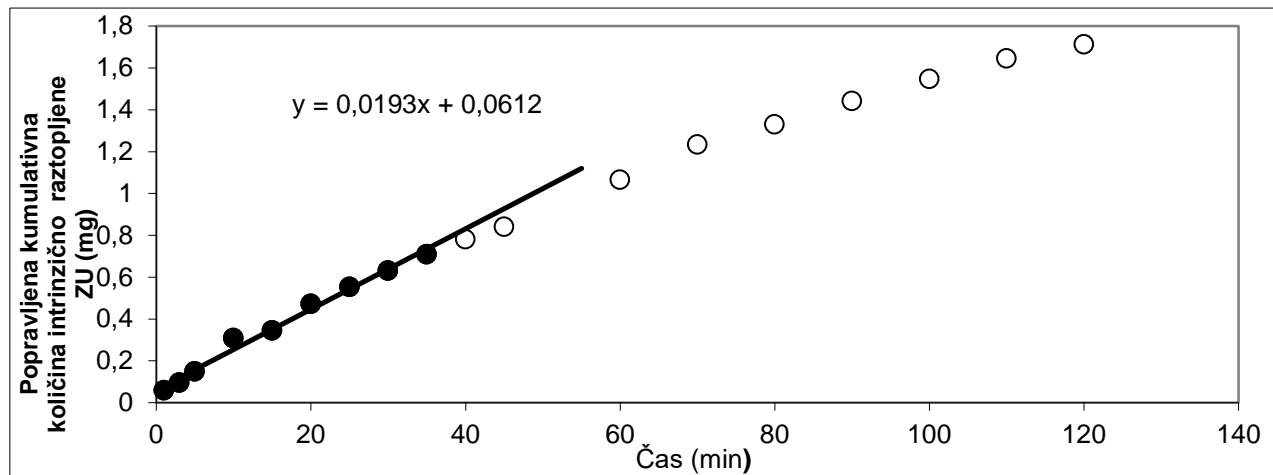
$$\text{Enačba umeritve premice : } y = 136,45x - 0,768 \longrightarrow Ct = (\text{area} + 0,768)/136,45$$

V tabeli XII so prikazane kumulativne količine raztopljene ZU. Izračuni in oznake za količine so pojasnjene v poglavju 3.2.

Tabela XII: Rezultati intrinzične hitrosti raztopljanja ZU.

Številka vzorca	t (min)	Vs (mL)	Ct (mg/L)	Poprava vzorca (mg)	Nepopravljeno (mg)	Popravljeno (mg)
1	1	1,7	0,0650	0	0,0585	0,0585
2	3	1,7	0,1068	0,0001	0,0960	0,0961
3	5	1,7	0,1654	0,0003	0,1485	0,1488
4	10	1,7	0,3427	0,0006	0,3075	0,3081
5	15	1,7	0,3845	0,0012	0,3445	0,3457
6	20	1,7	0,5260	0,0018	0,4707	0,4725
7	25	1,7	0,6161	0,0027	0,5508	0,5535
8	30	1,7	0,7026	0,0038	0,6274	0,6312
9	35	1,7	0,7891	0,0049	0,7038	0,7087
10	40	1,7	0,8697	0,0062	0,7749	0,7811
11	45	1,7	0,9356	0,0079	0,8327	0,8406
12	60	1,7	1,1877	0,0094	1,0559	1,0653
13	70	1,7	1,3768	0,0114	1,2226	1,2340
14	80	1,7	1,4846	0,0137	1,3168	1,3305
15	90	1,7	1,6099	0,0162	1,4264	1,4426
16	100	1,7	1,7279	0,0190	1,5292	1,5482
17	110	1,7	1,8371	0,0219	1,6240	1,6459
18	120	1,7	1,9111	0,0250	1,6875	1,7125

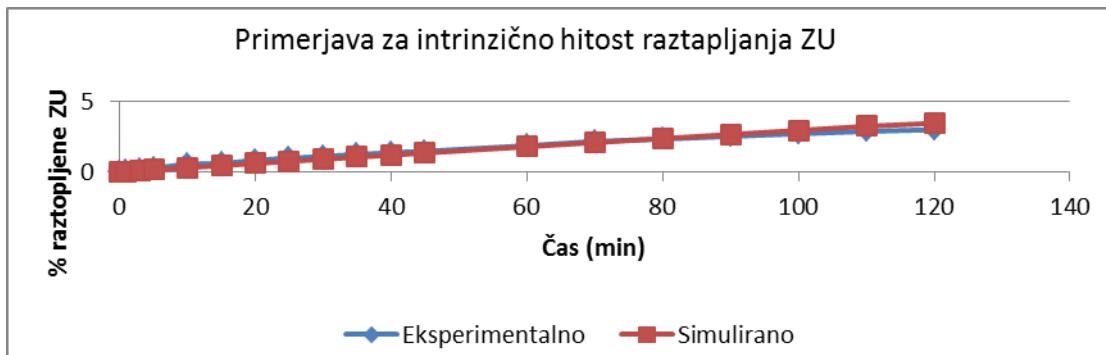
Slika 13 prikazuje odvisnost popravljene kumulativne raztopljene zdravilne učinkovine od časa. Naklon smo izračunali za prvih 35 minut poskusa, ker je v tem času količina raztopljene zdravilne učinkovine naraščala linearno s časom. Naklon smo nato delili s površino $0,125 \text{ cm}^2$, ki predstavlja površino tablete, ki smo jo stisnili za ugotavljanje intrinzične hitrosti raztopljanja ZU. Tako smo dobili intrinzično hitrost raztopljanja ZU $0,1540 \text{ mg}/(\text{min cm}^2)$.



Slika 13: Odvisnost popravljenje kumulativne količine intrinzično raztopljene ZU od časa.

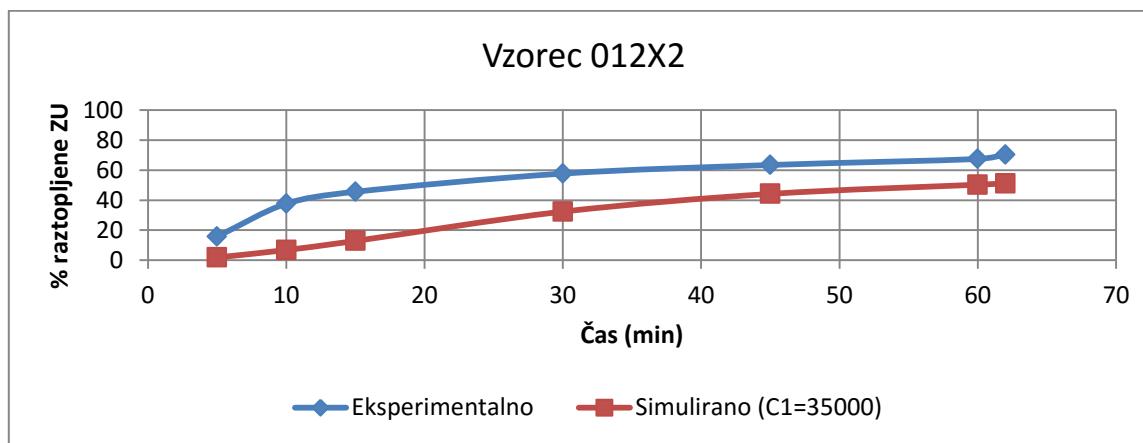
4.2 Simulacija hitrosti raztopljanja vzorcev FO

Ugotovitev intrinzičnega raztopljanja ZU v mediju s pH 2 iz poglavja 4.1.2 smo uporabili za ugotavljanje konstante C1 za ZU. Naredili smo primerjavo med eksperimentalno ugotovljenimi vrednostmi ter simuliranimi vrednostmi intrinzično raztopljene ZU. Primerjava obeh krivulj je na sliki 14. Na ta način smo ugotovili vrednost konstante C1= 35000 za ZU.



Slika 14: Primerjava intrinzične hitrosti raztopljanja ZU v mediju s pH 2.

Ko smo s to konstanto C1= 35000 za ZU naredili primerjavo za vzorec FO 012X2, ki smo ga vzeli kot osnovo za vse simulacije, v mediju s pH 2, smo videli, da simulacija s to konstanto ne bo prinesla želenega rezultata. To torej pomeni, da konstanta ni ustrezna za farmacevtsko obliko. Primerjava eksperimentalnega in simuliranega profila raztopljanja ZU za vzorec 012X2 v pH 2 s to konstanto C1 je na sliki 15.



Slika 15: Primerjava rezultatov za vzorec FO 012X2 s konstanto za ZU C1= 35000 v mediju s pH 2.

Zato smo morali konstanto C1 za ZU ugotoviti na novo oz. jo prilagoditi dejanskim eksperimentalnim rezultatom. Za ta namen se je izkazala najbolj ustrezna vrednost konstante C1, ki je predstavljena v tabeli 13. V tabeli XIII so prav tako zapisane vrednosti konstant C1 ter C2 za pomožne snovi in pore. Vrednosti teh konstant smo pridobili iz baze podatkov proizvajalca programske opreme.

Tabela XIII: Konstante C1 in C2, uporabljene za simulacijo.

	tip celice	C1	C2
zdravilna učinkovina int.	1	5777**	0
laktoza monohidrat int.	11	150	0
mikrokristalna celuloza (MCC) int	31	1000000	0
hipermeloza (Pharmacoat) int.	41	20000	20
natrijeva kroskarmeloza (Ac-Di-Sol) int.	61	10	0
brezvodni silicijev dioksid (Aerosil 200) int	71	10000	0
nizko substituirana hidroksipropil celuloza (L-HPC) ext.	42	250	10
natrijeva kroskarmeloza (Ac-Di-Sol) ext.	62	10	0
brezvodni silicijev dioksid (Aerosil 200) ext.	72	1000000	0
magnezijev stearat ext.	73	1000000	0
pomožna komponenta Aux1*	85	250	0
pore	0	10	0

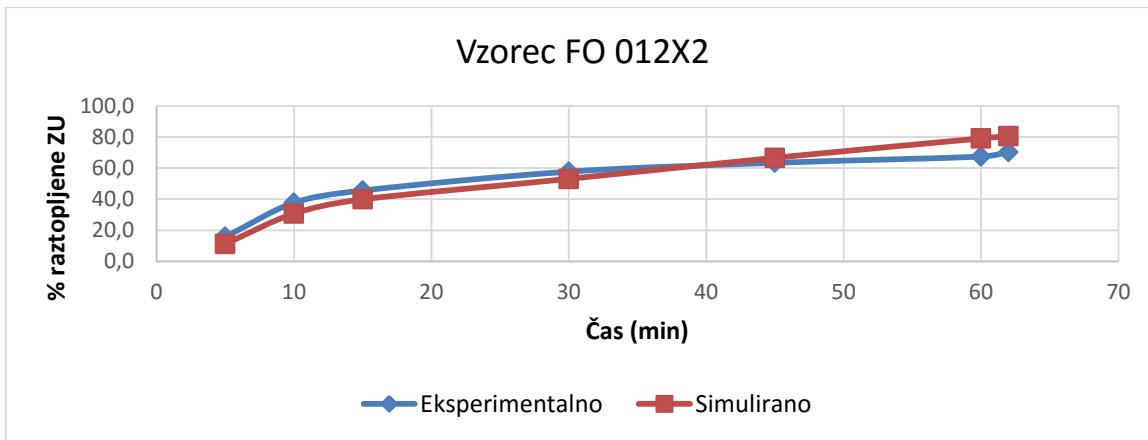
*Pomožna komponenta Aux1 je uporabljena za izgradnjo matrice za simulacijo samo pri vzorcih FO, ki so bili preizkušeni v mediju s pH 2.

** Prilagojena konstanta C1 za ZU.

4.2.1 Profili raztopljanja zdravilne učinkovine v mediju s pH 2

Na slikah od 16 do 24 so predstavljene krivulje raztopljanja ZU, ki smo jih pridobili eksperimentalno in s pomočjo simulacije za medij s pH 2.

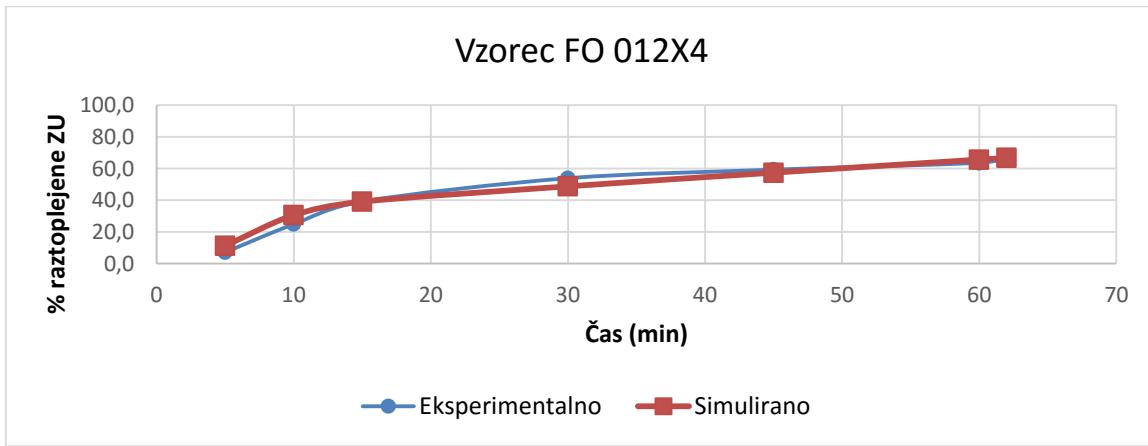
- Vzorec FO 012X2



Slika 16: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X2 – pH 2.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 58,44.

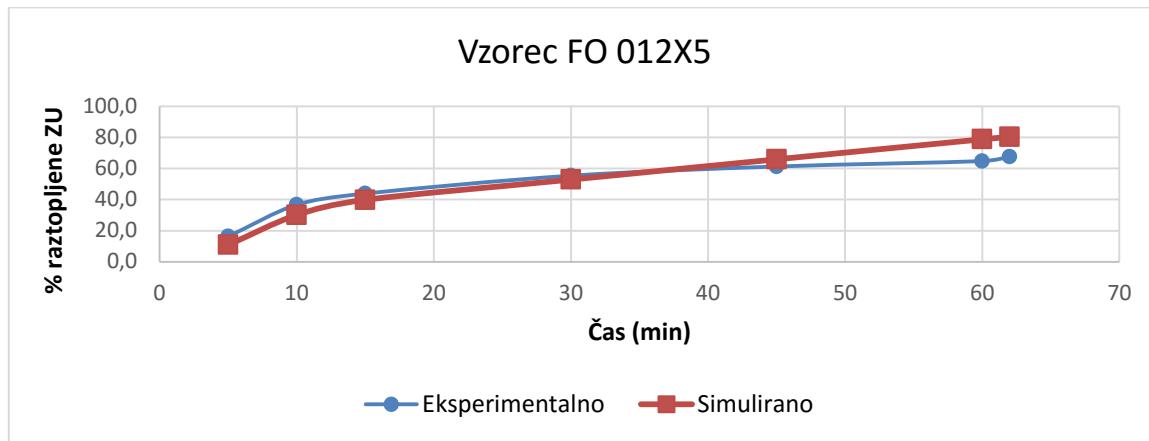
- Vzorec FO 012X4



Slika 17: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X4 – pH 2.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 70,62.

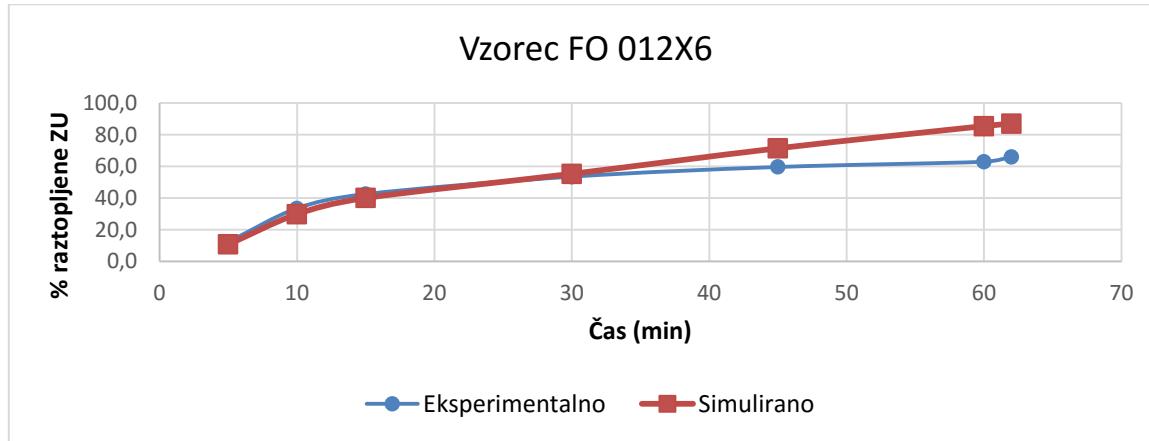
- Vzorec FO 012X5



Slika 18: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X5 – pH 2.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 56,85.

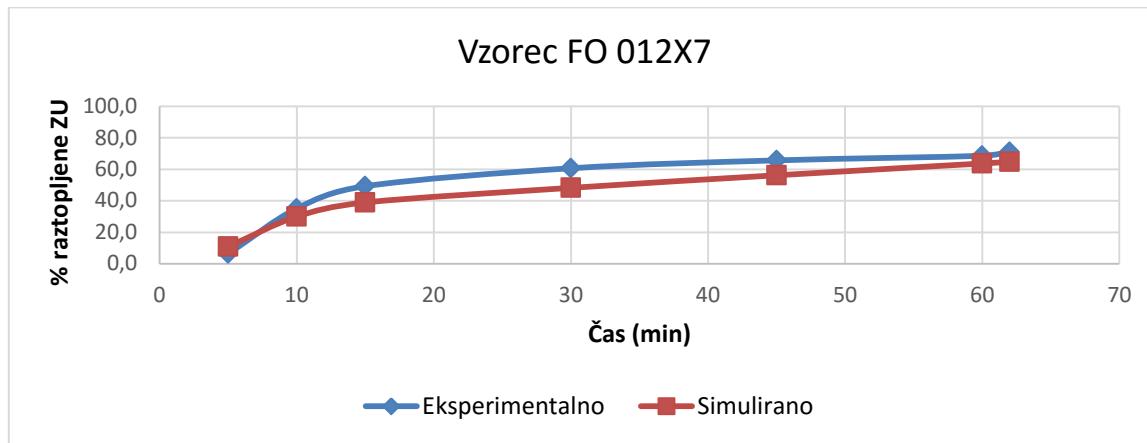
- Vzorec FO 012X6



Slika 19: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X6 – pH 2.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 48,67.

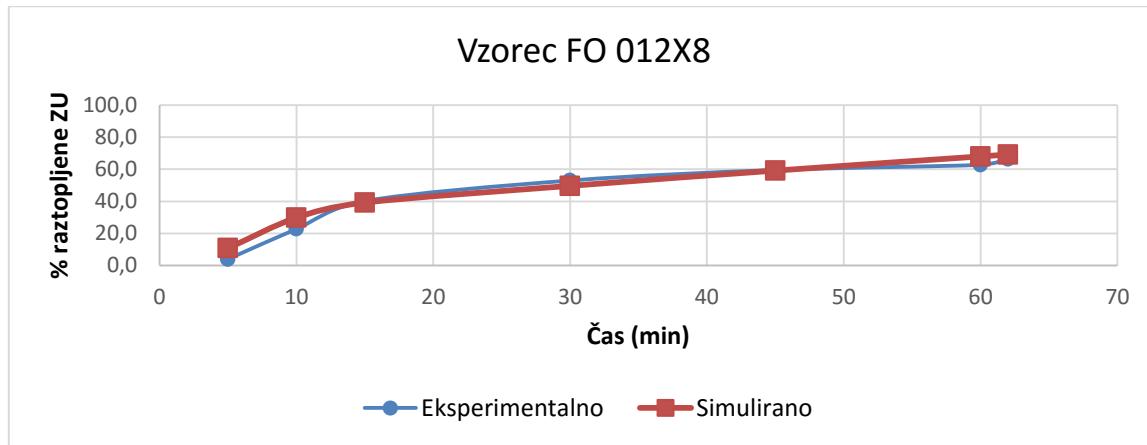
- Vzorec FO 012X7



Slika 20: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X7 – pH 2.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 53,67.

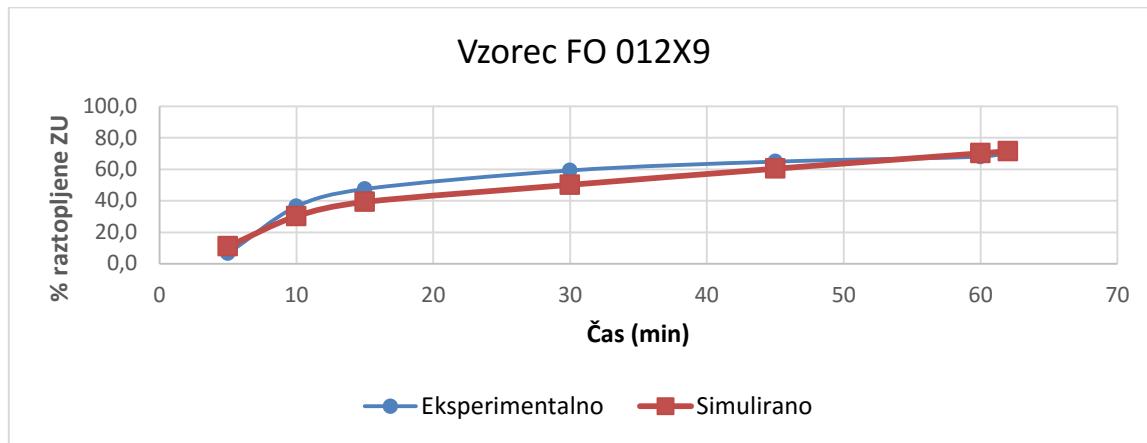
- Vzorec FO 012X8



Slika 21: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X8 – pH 2.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 65,66.

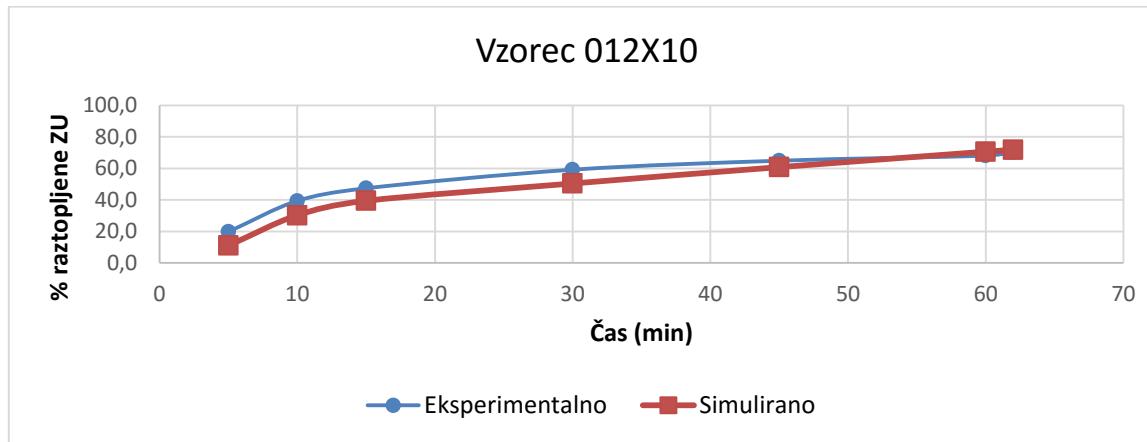
- Vzorec FO 012X9



Slika 22: Primerjava krivulj raztpljanja ZU za vzorec FO 012X9 – pH 2.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 59,88.

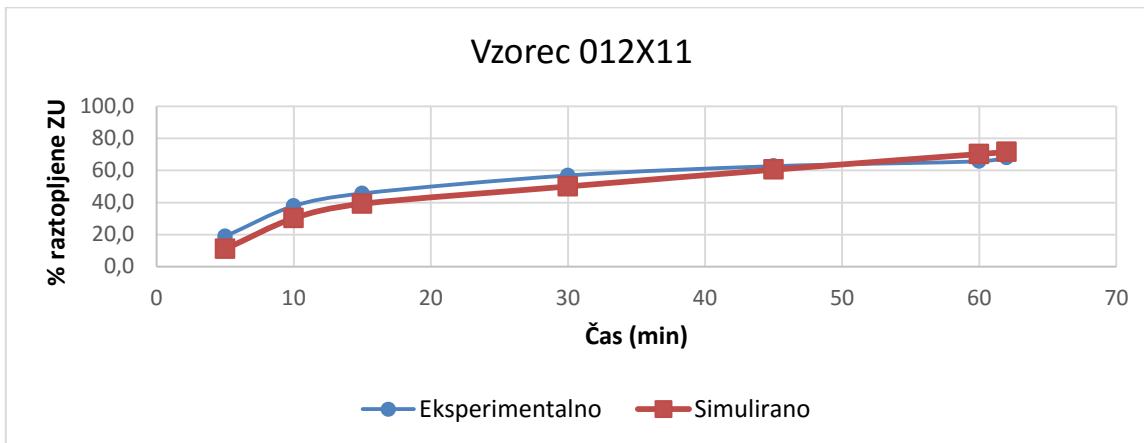
- Vzorec FO 012X10



Slika 23: Primerjava krivulj raztpljanja ZU za vzorec FO 012X10 – pH 2.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 56,47.

- Vzorec FO 011X11



Slika 24: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X11 – pH 2.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 59,90.

Iz slik od 16 do 24 lahko vidimo, da za 8 od 9 vzorcev faktor podobnosti f_2 ustreza kriteriju (med 50 in 100), torej uporabljeni model za večino FO ustrezeno opiše eksperimentalne vrednosti raztopljene ZU.

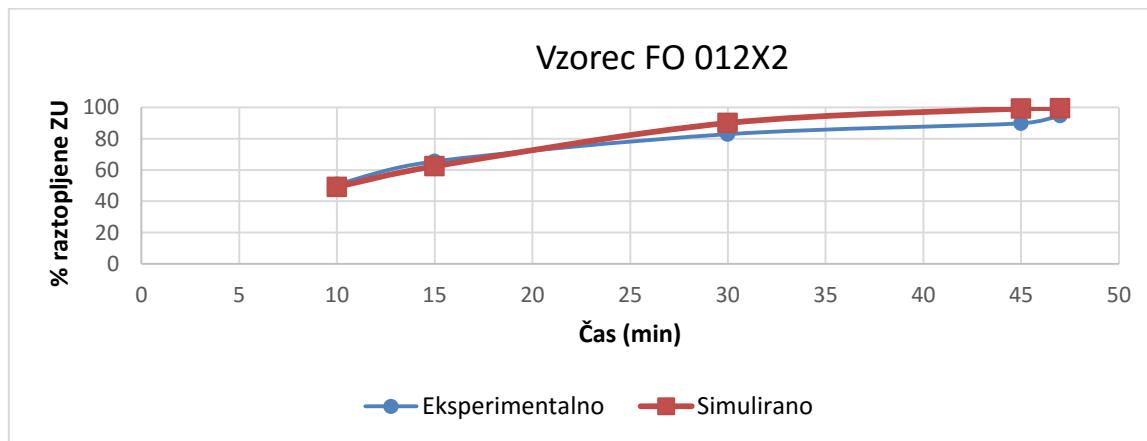
- **Vrednost determinacijskega koeficenta R^2**

Vrednost determinacijskega koeficiente R^2 za model raztopljanja ZU, ugotovljenega s programsko opremo F-CAD, za medij s pH 2 je bila 0,12.

4.2.2 Profili raztopljanja zdravilne učinkovine v mediju s pH 6,8

Na slikah od 25 do 33 so predstavljene krivulje raztopljanja ZU, ki smo jih dobili eksperimentalno in s pomočjo simulacij za medij s pH 6,8.

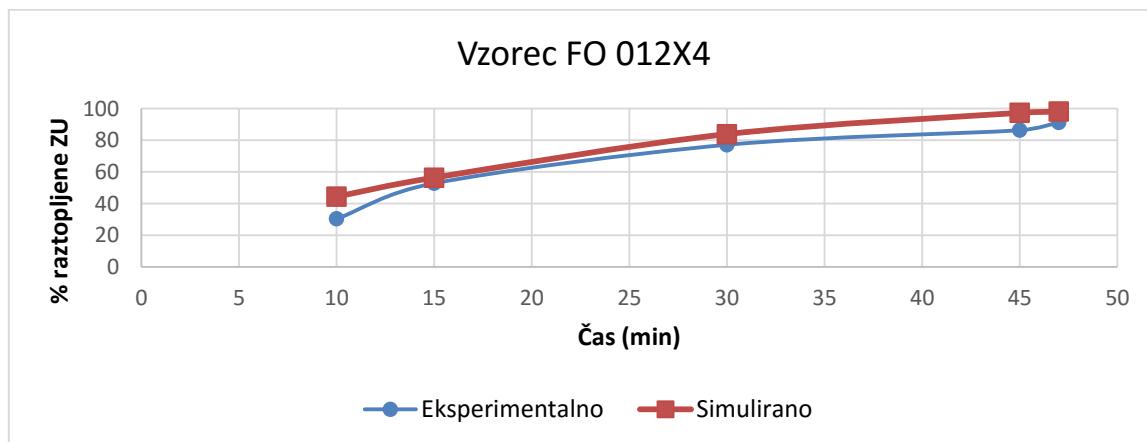
- Vzorec FO 012X2



Slika 25: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X2 – pH 6,8.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 66,37.

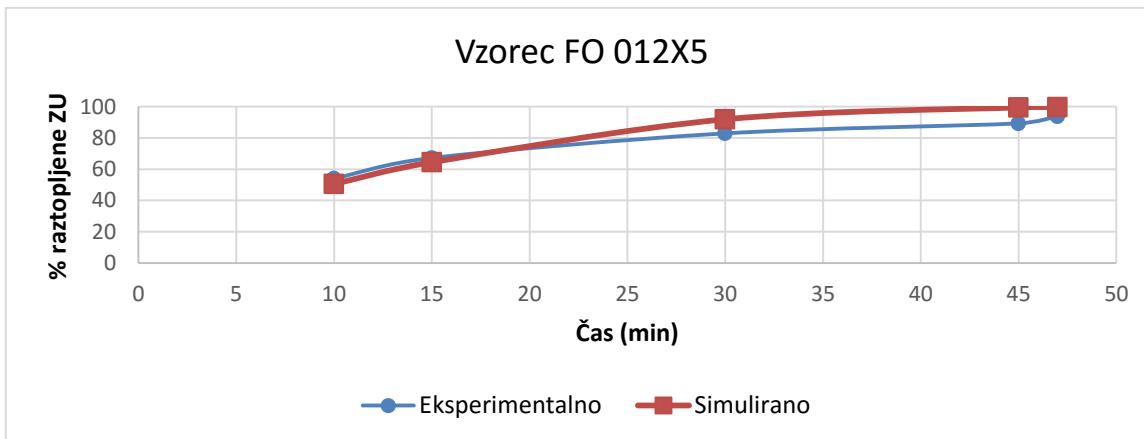
- Vzorec FO 012X4



Slika 26: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X4 – pH 6,8.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 50,54.

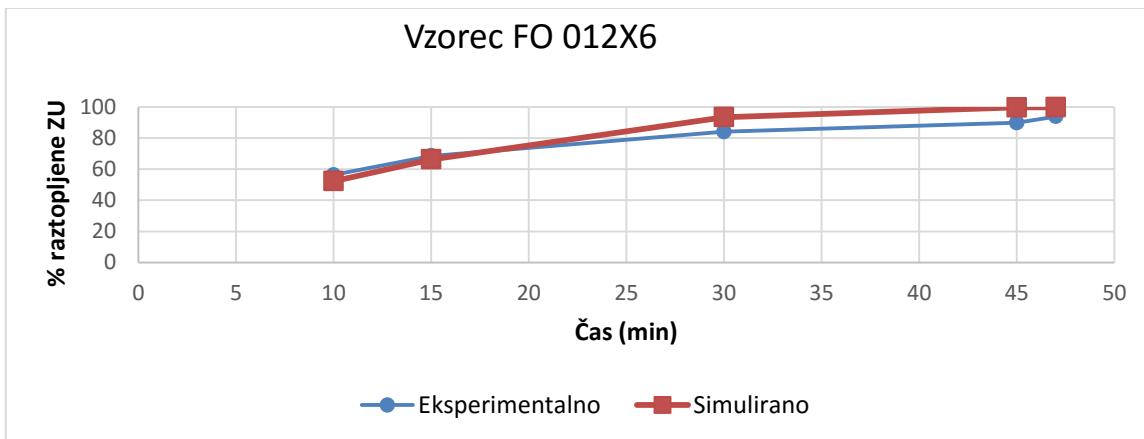
- Vzorec FO 012X5



Slika 27: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X5 – pH 6,8.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 61,54.

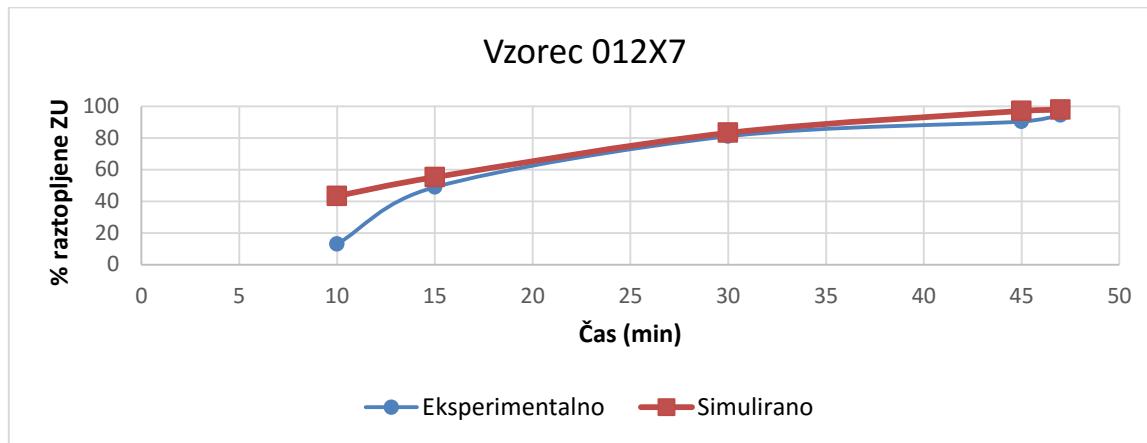
- Vzorec FO 012X6



Slika 28: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X6 – pH 6,8.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 60,65.

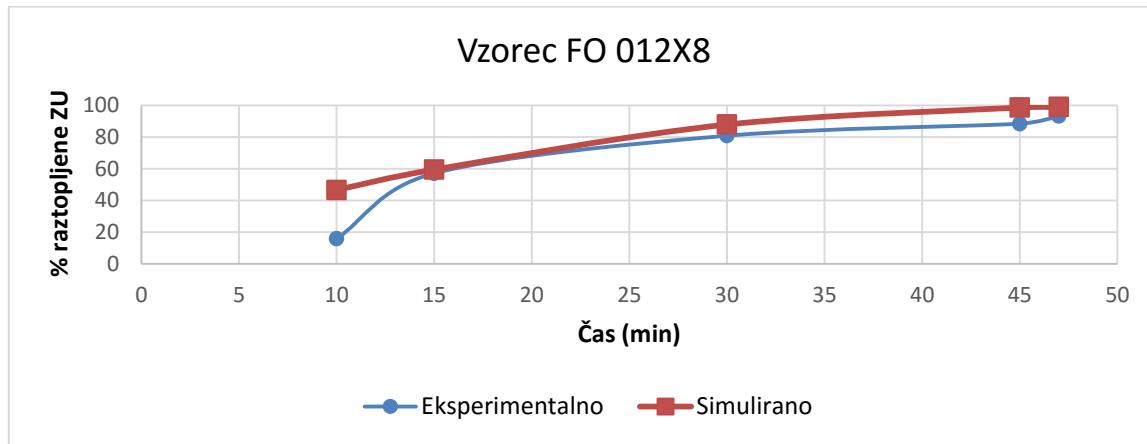
- Vzorec FO 012X7



Slika 29: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec 012X7 – pH 6,8.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je **39,88**.

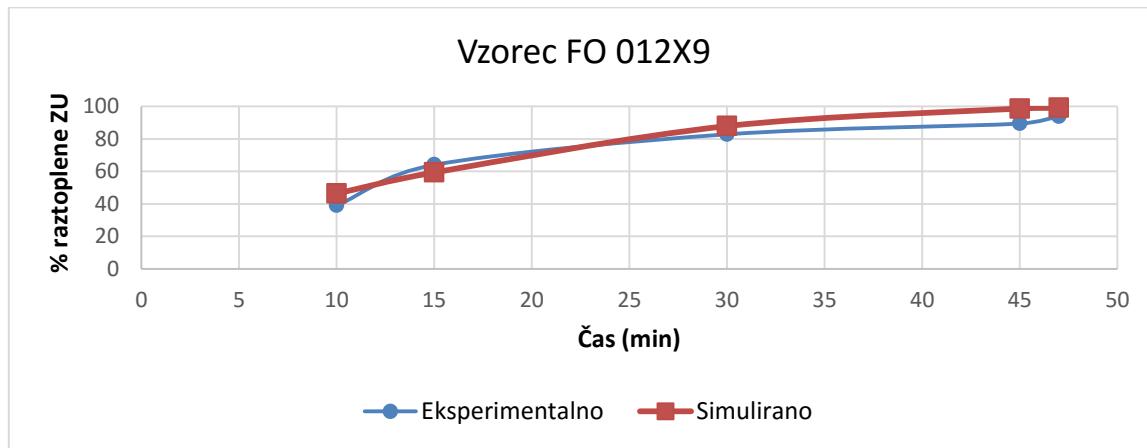
- Vzorec FO 012X8



Slika 30: Primerjava krivulj raztopljanja ZU za vzorec FO 012X8 – pH 6,8.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je **36,86**.

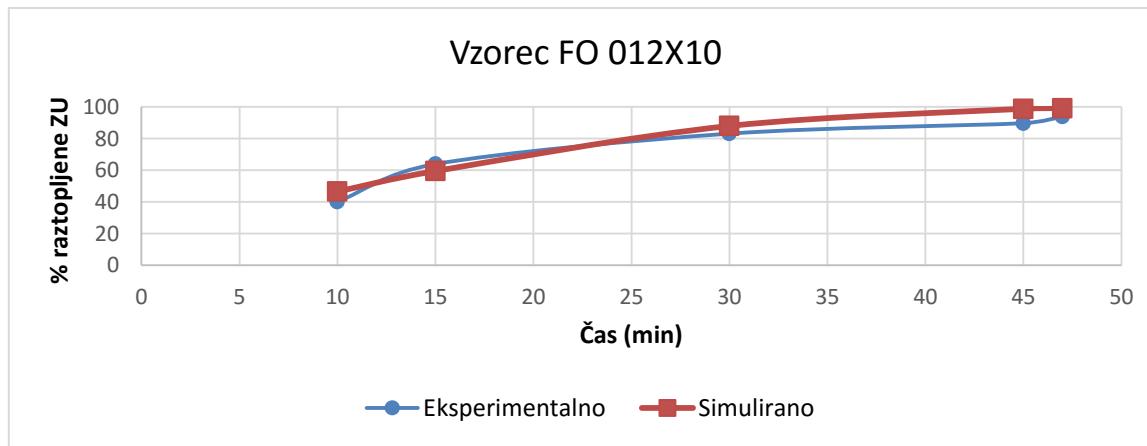
- Vzorec FO 012X9



Slika 31: Primerjava krivulj raztpljanja ZU za vzorec FO 012X9 – pH 6,8.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 61,46.

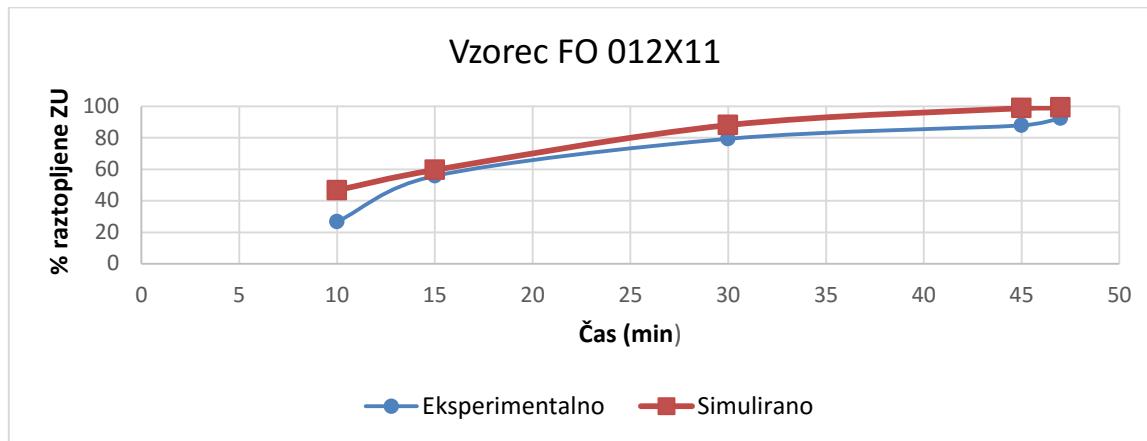
- Vzorec FO 012X10



Slika 32: Primerjava krivulj raztpljanja ZU za vzorec FO 012X10 – pH 6,8.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je 63,35.

- Vzorec FO 012X11



Slika 33: Primerjava krivulj raztpljanja ZU za vzorec FO 012X11 – pH 6,8.

Izračunan faktor podobnosti f_2 za prikazani krivulji je **44,60**.

Iz slik 25 do 33 lahko vidimo, da za 6 od 9 vzorcev faktor podobnosti f_2 ustreza kriteriju (med 50 in 100), torej model za simulacijo za večino FO ustrezeno opiše eksperimentalne vrednosti raztopljljene ZU.

- **Vrednost determinacijskega koeficenta R^2**

Vrednost determinacijskega koeficenta R^2 za model raztpljanja ZU, ugotovljenega s programsko opremo F-CAD, za medij s pH 6,8 je bila 0,79.

5. RAZPRAVA

Namen magistrske naloge je razviti model raztopljanja ZU iz proučevanih vzorcev FO, ki bi čim bolje opisoval eksperimentalne rezultate raztopljanja ZU. Na ta način smo želeli ovrednotiti uporabnost programske opreme F-CAD na primeru trdne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem.

Pri poskusu simulacije raztopljanja ZU za vzorec FO 012X2, ki je bil osnova za model simulacije, v mediju s pH 2 je bilo razvidno, da se granule v zunanjem delu tablete pri stiskanju zmanjšajo in tvorijo fino frakcijo, kar privede do hitrega sproščanja ZU. Iz eksperimentalno ugotovljenega profila raztopljanja ZU za ta vzorec lahko vidimo, da ima hitrost sproščanja ZU v tabletu tri glavne faze. Prvo fazo predstavlja počasen začetek sproščanja ZU zaradi zakasnjenega pričetka razpada tablete, naslednja faza predstavlja hitro sproščanje ZU (do približno 40 % raztopljene ZU) zaradi velike površine majhnih delcev ZU, zadnja faza pa predstavlja počasno sproščanje ZU iz večjih granul, na katere sila stiskanja ni imela tako velikega vpliva.

Med gradnjo modela smo ugotovili, da simulacijska konstanta C1 za ZU, ki smo jo ugotovili s pomočjo eksperimenta intrinzične hitrosti raztopljanja ZU, ne daje uporabnih rezultatov.

Velika vrednost konstante C1 za ZU, ki smo jo ugotovili s poskusom intrinzične hitrosti raztopljanja ZU, tako predstavlja zadnjo fazo sproščanja ZU. Druga faza sproščanja je veliko hitrejša, ker se v tej fazi raztopljujo manjši delci ZU. Za to fazo je tako primernejša konstanta C1 z veliko nižjo vrednostjo.

Primere farmacevtskih oblik s takšnim sproščanjem ZU lahko s pomočjo programske opreme F-CAD predstavimo s pomočjo »burst« učinka, ki je sicer značilen pri farmacevtskih oblikah z nadzorovanim sproščanjem. Tako smo za izgradnjo matrice modela za simulacijo raztopljanja ZU uporabili dve matrici, ki smo ju združili v končno matrico, ki je predstavljala model. Prva matrica je predstavljala večje granule oz. del tablete z upočasnjenim sproščanjem zdravilne učinkovine, druga matrica pa je predstavljala del tablete, ki razpade v hipu in pri katerem pride do sproščanja zdravilne učinkovine v hipu.

V našem primeru imamo precej veliko razliko v hitrosti raztpljanja ZU za večje in manjše delce ZU. Tak primer predstavlja večjo težavo pri ujemanju simuliranega in eksperimentalno ugotovljenega profila raztpljanja ZU za celoten profil. Pri večji vrednosti konstante C1 je za proučevano ZU simuliran proces raztpljanja v prvem delu potekel prepočasi, pri nižji vrednosti konstante C1 pa je bil zadnji del simuliranega procesa prehiter.

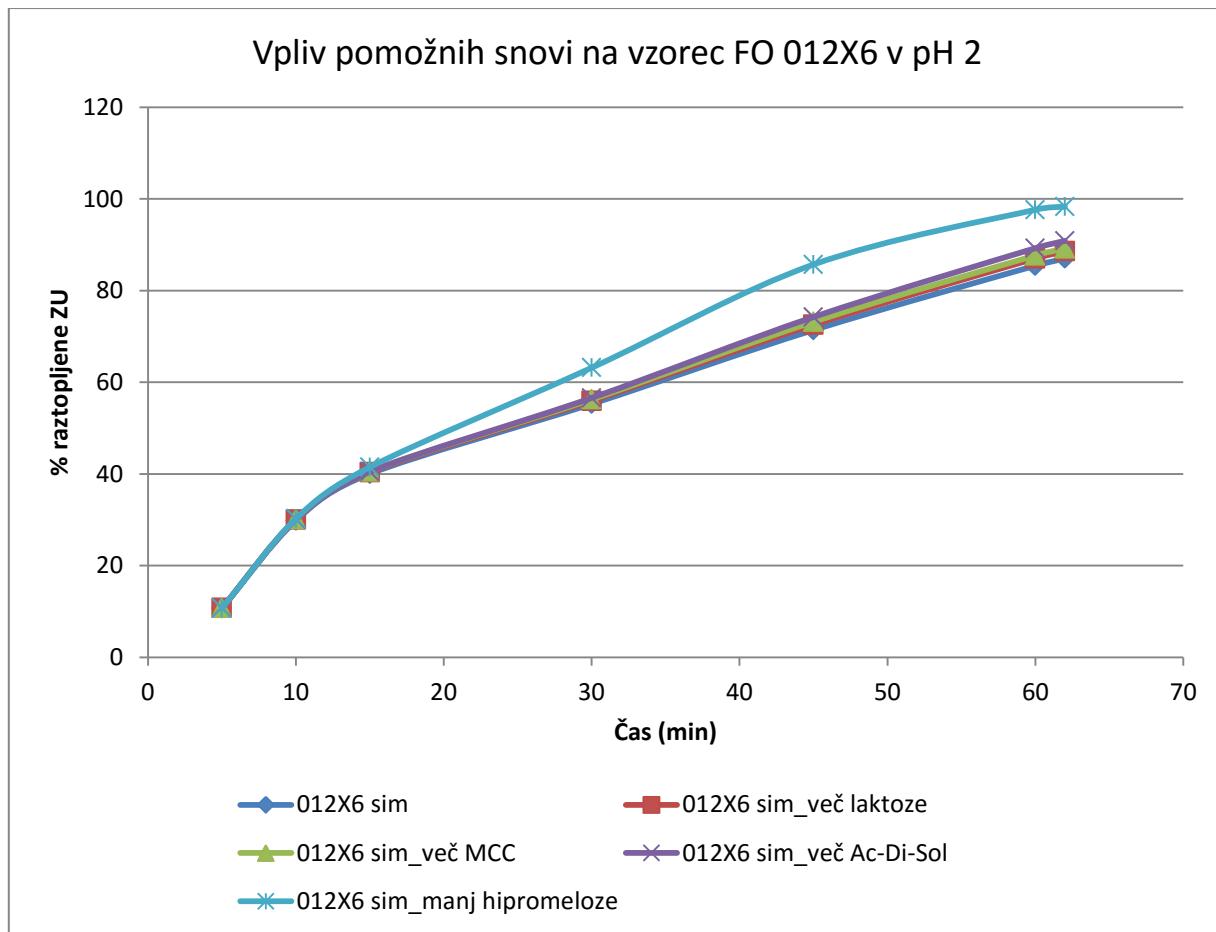
Zaradi tega smo morali poiskati kompromis glede konstante C1 za ZU in jo ugotoviti naknadno s pomočjo eksperimentalno ugotovljenega profila za vzorec FO 012X2. Zaradi te ugotovitve nam ni bilo treba izvesti eksperimenta intrinzične hitrosti raztpljanja ZU v mediju s pH 6,8, saj smo prilagojeno konstanto C1 za zdravilno učinkovino lahko uporabili tudi v mediju s pH 6,8. Razlika je bila le v izgradnji modela matrice, kar je opisano v opisu postopka priprave modela za simulacijo profila raztpljanja ZU. Z izgradnjo obeh modelov matric za simulacijo smo tako prilagodili tudi topnosti ZU v obeh medijih.

- Vzorci FO 012X v mediju s pH 2.

Iz rezultatov primerjave simuliranih in eksperimentalno ugotovljenih profilov raztpljanja ZU za vzorce FO 012X v mediju s pH 2, lahko vidimo, da imajo vsi vzorci FO, razen vzorca FO 012X6, vrednost faktorja podobnosti $f_2 > 50$, kar predstavlja podobne krivulje raztpljanja ZU. Iz tega lahko sklepamo, da simulacija raztpljanja ZU za večino farmacevtskih oblik ustrezno opiše eksperimentalne vrednosti raztpljanja ZU.

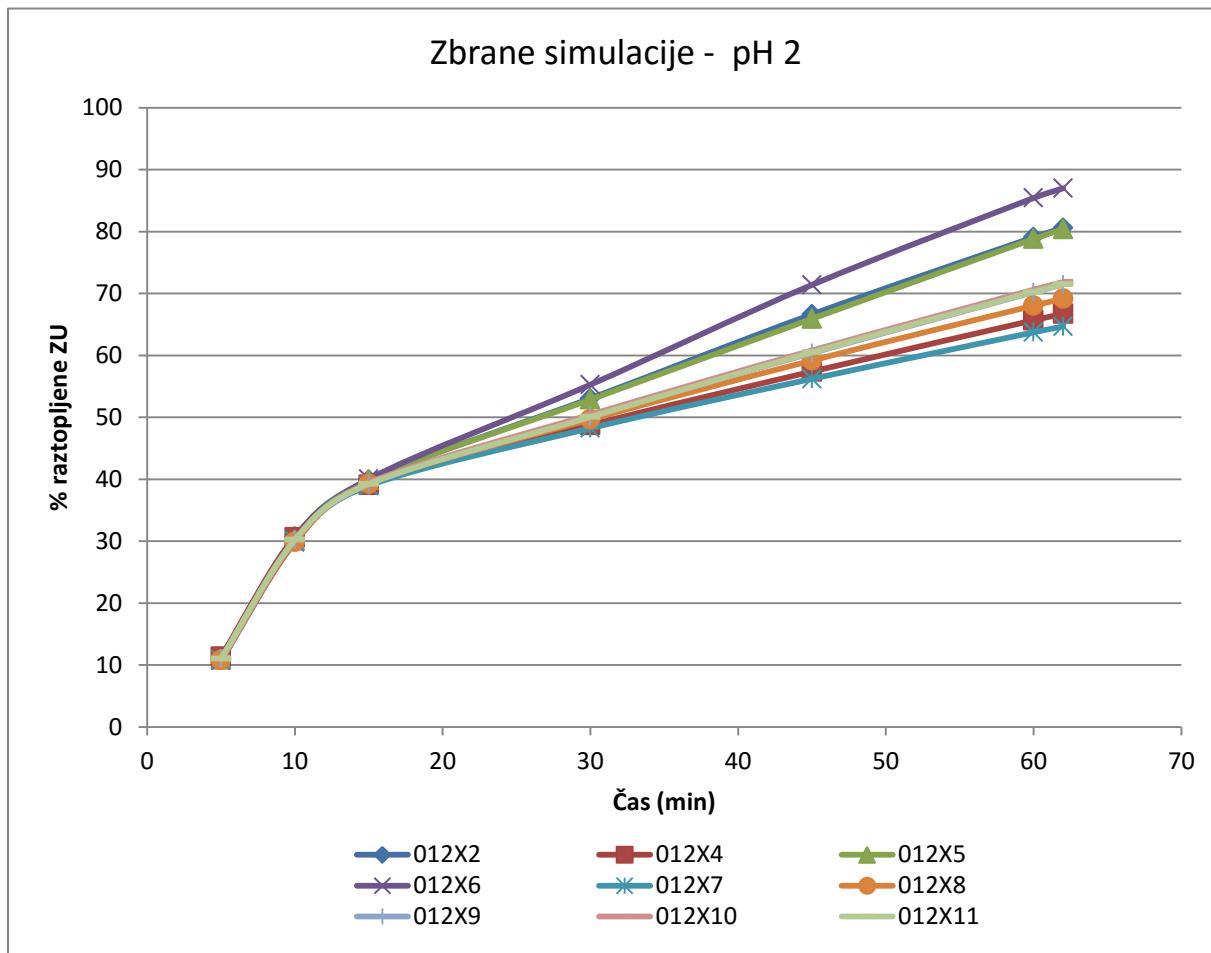
Kaj je vzrok temu, da vzorec FO 012X6 izstopa, ne moremo opredeliti, saj smo hkrati spremenjali maso več pomožnih snovi (tabela VII). Vzorec FO 12X6 je imel med vsemi vzorci največjo maso kroskarmeloze (Ac-Di-Sol) in MCC ter najmanjšo maso hipromeloze in lakteze.

Iz slike 34, kjer smo vzeli primer za vzorec FO 012X6, pa lahko na osnovi simulacije vidimo, da povečajo hitrost raztpljanja ZU povišana masa lakteze int., MCC int., natrijeve kroskarmeloze (Ac-Di-Sol) int. ter znižana masa hipromeloze int. Iz slike 34 lahko vidimo tudi to, da ima največji vpliv na povišanje hitrosti znižana masa veziva – hipromeloze, kar se je izkazalo tudi pri eksperimentalno dobljenih rezultatih raztpljanja ZU.



Slika 34: Simulacija vpliva pomožnih snovi na vzorec FO 012X6 v mediju s pH 2.

Pomembno je tudi, da pri simuliranih rezultatih dobimo za vzorce enako zaporedje hitrosti razaplavljanja ZU kot pri eksperimentalnih rezultatih. Če primerjamo slike 35 in 36, kjer imamo na prvi zbrane profile simuliranih vrednosti raztopljene ZU, na drugi sliki pa zaporedje profilov eksperimentalno ugotovljenih vrednosti raztopljene ZU, lahko vidimo, da se zaporedje simuliranih profilov razlikuje od eksperimentalno dobljenih profilov.

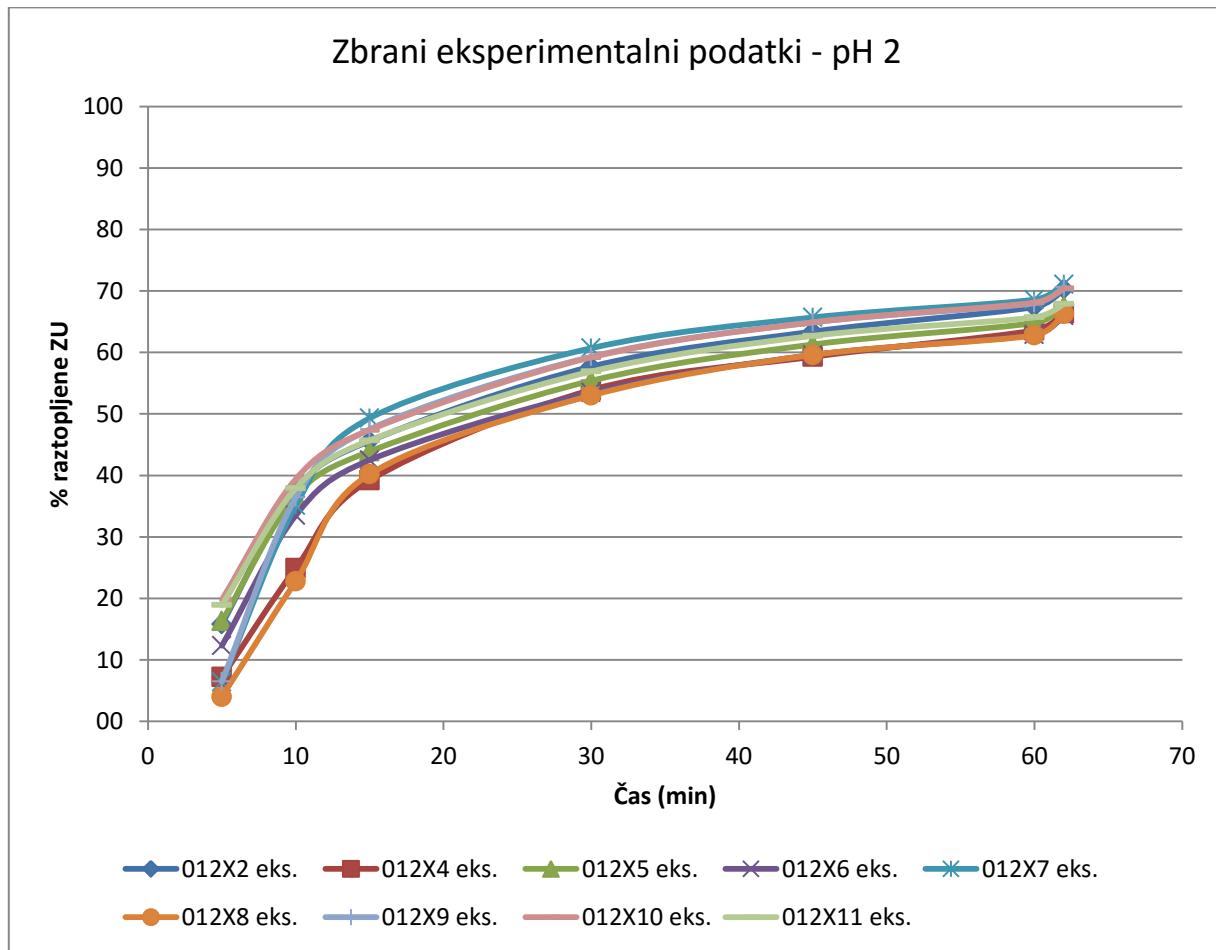


Slika 35: Zaporedje simuliranih profilov raztplavljanja vzorcev FO v pH 2.

Model za napoved raztplavljanja ZU (v mediju s pH 2 pri 30 min) na osnovi sestave vzorcev tablete je bil predhodno razvit tudi s programsko opremo Modde. Če primerjamo koeficient determinacije R^2 za model, izračunan s pomočjo programske opreme Modde iz eksperimentalnih podatkov za vzorce FO 012X v mediju s pH 2 po 30 min raztplavljanja, z R^2 vrednostjo, ki jo dobimo na osnovi simuliranih profilov s programskim orodjem F-CAD, lahko ugotovimo, da z nobenim od obeh pristopov ne moremo zagotovo napovedati, katera pomožna snov vpliva na sproščanje ZU. R^2 modela, pridobljenega s pomočjo statističnega programskega paketa Modde, je namreč 0,22, R^2 za model, ki smo ga razvili z F-CAD, pa je 0,12. Treba pa je poudariti, da gre pri z F-CAD postavljenim modelom raztplavljanja ZU za eksterno napoved, saj so bili za simulacijski model raztplavljanja ZU uporabljeni eksperimentalni podatki raztopljene ZU samo za en vzorec FO, in sicer za 012X2. Pri že postavljenem modelu raztplavljanja ZU s programsko opremo Modde pa gre za interno napoved,

saj so bile za ta model uporabljene eksperimentalne vrednosti raztopljene ZU za vse vzorce FO. Iz tega razloga vrednosti determinacijskih koeficientov R^2 , pridobljenih z obema pristopoma, ne moremo direktno primerjati.

Vrednosti determinacijskega koeficiente R^2 nakažeta, da poleg sestave tablete obstajajo še drugi faktorji, ki lahko vplivajo na razapljanje ZU, npr. procesni parametri.



Slika 36: Zaporedje eksperimentalno ugotovljenih profilov vzorcev FO v pH 2.

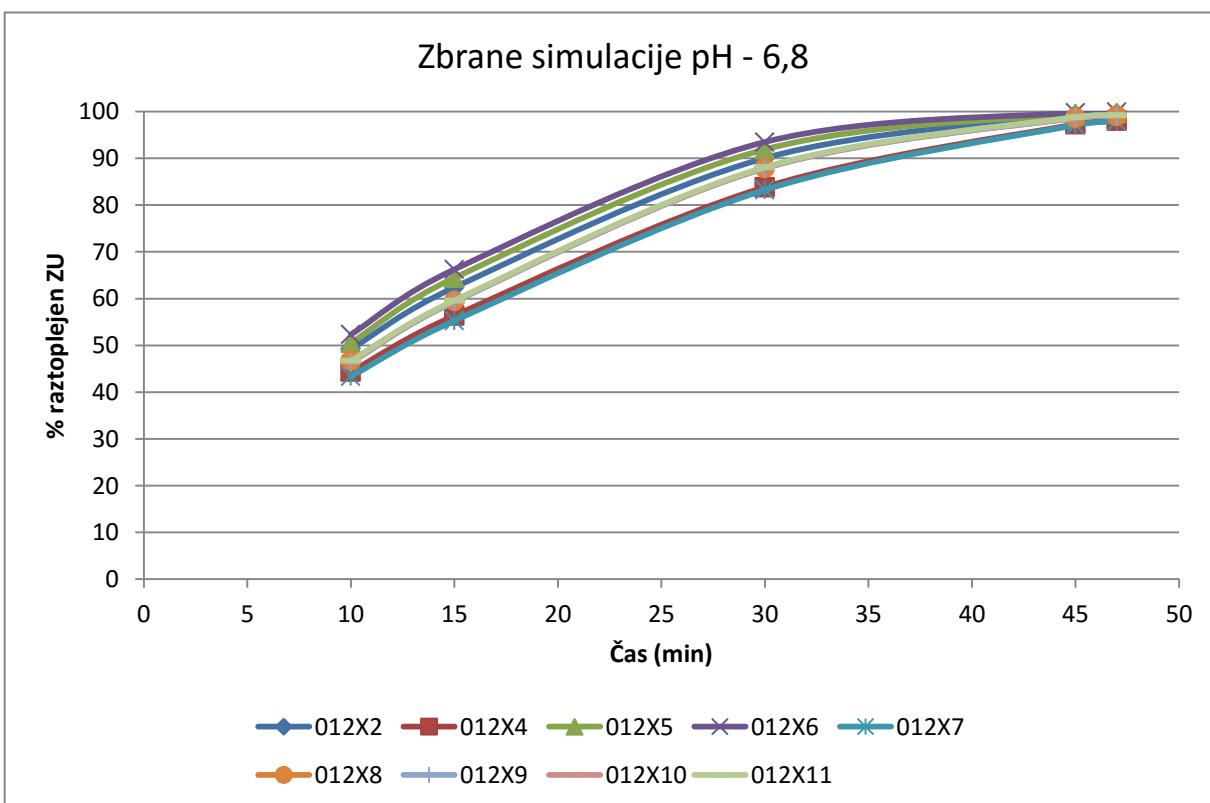
Iz zbranih simuliranih profilov razapljanja ZU lahko vidimo, da se vsi začnejo v isti točki in do 15. minute poskusa potekajo po isti krivulji, kar je posledica izgradje modela za simulacijo. Če te zbrane simulirane profile primerjamo z eksperimentalno ugotovljenimi profili, vidimo, da začetni del simuliranih profilov ni dobro ugotovljen. Ta začetni del simuliranih profilov je posledica matrice z »burst« učinkom, uporabe komponente Aux1, s katero smo prilagodili

topnost ZU v tem mediju ter izbire vrednosti konstante C1, ki smo jo morali ugotoviti naknadno.

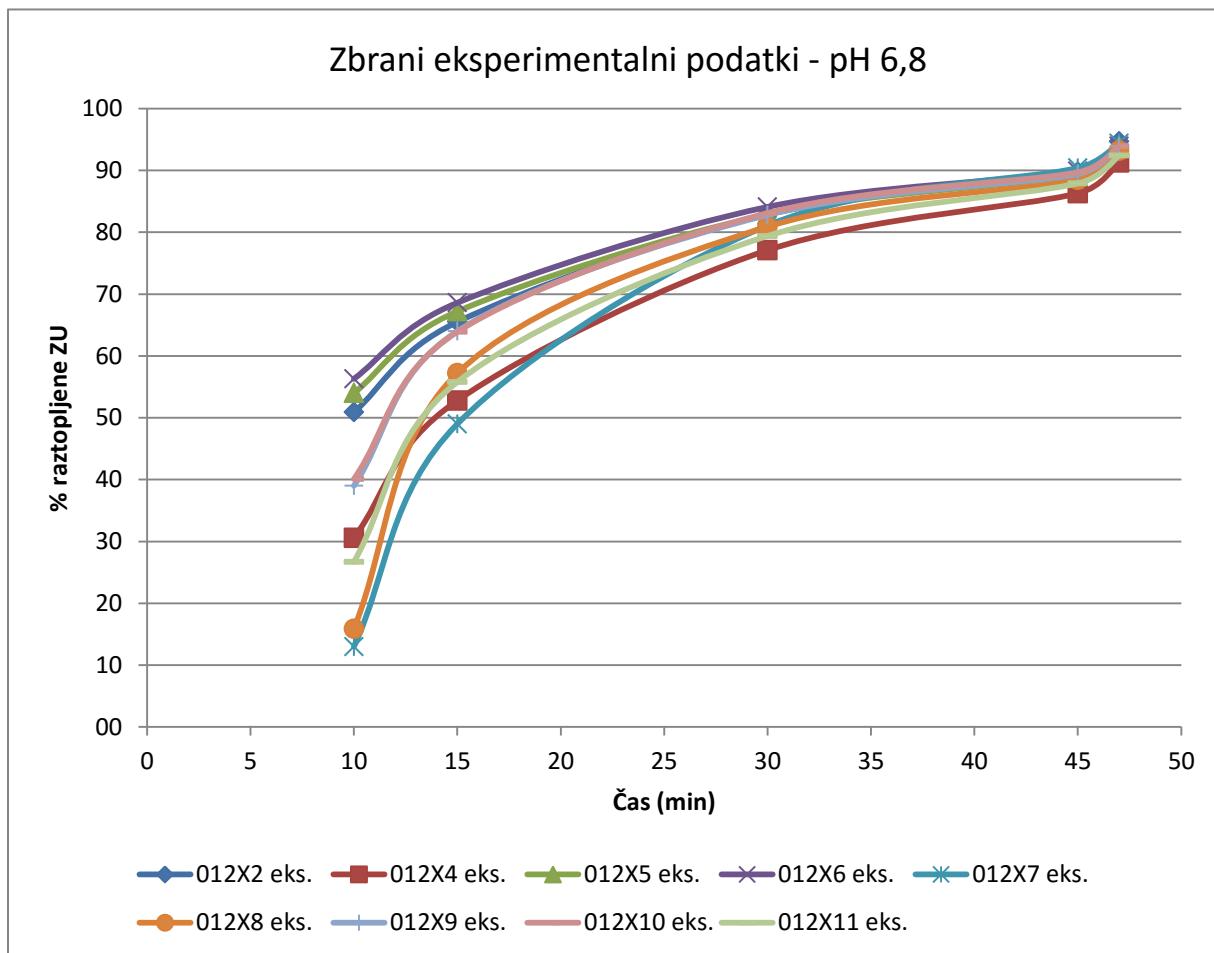
- Vzorci 012X v mediju s pH 6,8

Iz rezultatov primerjave simuliranih in eksperimentalno ugotovljenih profilov raztopljanja ZU za vzorce FO 012X v mediju s pH 6,8 lahko vidimo, da trije vzorci ne zadostijo kriteriju za faktor podobnosti $f_2 > 50$. To so vzorci 012X7, 012X8 ter 012X11. Profili ne zadostijo kriteriju za faktor f_2 zaradi razlike v prvi točki merjenja odstotka raztopljene ZU. Iz tega lahko sklepamo, da simulacija za večino farmacevtskih oblik ustrezno opiše eksperimentalne vrednosti raztopljanja ZU.

Tako kot smo pri vzorcih FO v mediju s pH 2 primerjali zbrane profile raztopljanja ZU, smo vzorce FO primerjali tudi v tem mediju. Vidimo lahko, da se zaporedje simuliranih profilov raztopljanja vzorcev FO v pH 6,8 (če gledamo začetek izvajanja poskusov) bolje približa zaporedju eksperimentalno dobljenih profilov v primerjavi z medijem s pH 2 (sliki 37 in 38).



Slika 37: Zaporedje simuliranih profilov raztopljanja vzorcev FO v pH 6,8.



Slika 38: Zaporedje eksperimentalno ugotovljenih profilov raztopljanja vzorcev FO v pH 6,8.

Če tudi tukaj primerjamo R^2 za model, izračunan s pomočjo programske opreme Modde iz eksperimentalnih podatkov sestave in raztopljanja za vzorce FO 012X v mediju s pH 6,8 po 15 min raztopljanja, z R^2 , ki ga dobimo z F-CAD modelom, kjer smo R^2 izračunali s pomočjo Excela, vidimo, da z obema modeloma lahko napovemo, da na hitrost raztopljanja najbolj vpliva količina veziva. R^2 modela, izračunanega s pomočjo statističnega programa Modde, je namreč 0,88, R^2 za F-CAD model pa 0,79. Tudi tukaj je treba poudariti, da gre pri modelu, postavljenim z F-CAD, za eksterno napoved, pri modelu, ki pa je bil predhodno postavljen s pomočjo statistične opreme Modde, pa gre za interno napoved. Uporabljen je namreč enak princip ugotavljanja modela raztopljanja ZU, kot je bil že opisan za medij s pH 2. Iz tega razloga tudi tukaj determinacijska koeficienta R^2 , pridobljena z obema pristopoma, nista direktno primerljiva.

Tudi za medij s pH 6,8 lahko ugotovimo, če primerjamo profile simuliranih vrednosti v primerjavi z eksperimentalno ugotovljenimi vrednostmi, da se profili najbolj razlikujejo v začetnih časih določanja raztopljene ZU.

Za simulirane vrednosti raztopljene ZU vzorcev farmacevtskih oblik pri obeh primerih vrednosti pH lahko vidimo, da profili pri simuliranih vrednostih v primerjavi z eksperimentalno ugotovljenimi vrednostmi dosežejo višje končne vrednosti, kar je posledica težje ugotovitve simulacijske konstante C1 za ZU zaradi različnih hitrosti raztapljanja ZU.

6. SKLEP

Pri uporabi programske opreme F-CAD smo ugotovili, da za uspešno simulacijo raztopljanja ZU potrebujemo eksperimentalno ugotovljene vrednosti, s katerimi ovrednotimo uporabnost modela, šele nato lahko s to programsko opremo simuliramo profile raztopljanja za nove sestave iste farmacevtske oblike z isto ZU. V našem primeru eksperiment intrinzičnega raztopljanja zdravilne učinkovine, ki je teoretično zahtevan pri F-CAD za ugotovitev simulacijske konstante C1 za zdravilno učinkovino, s katero kalibriramo hitrost raztopljanja, ni bil uporaben. Topnost zdravilne učinkovine v različnih pH medijih smo tako morali prilagoditi z izgradnjo primerne matrice.

Pri primerjavi vzorcev FO v obeh medijih raztopljanja smo ugotovili, da dobimo bolj primerljivo zaporedje eksperimentalno ugotovljenim rezultatom pri vzorcih FO v mediju s pH 6,8, kar je posledica tega, da v tem mediju eksperimentalno ugotovljene vrednosti raztopljene ZU dosežejo višje končne vrednosti. Da je poskus simulacije raztopljanja ZU in napovedovanja vplivov posameznih pomožnih snovi na hitrost raztopljanja boljši v tem mediju, smo potrdili tudi z izračunanim determinacijskim koeficientom R^2 .

V našem primeru je bilo pri eksperimentalno ugotovljenih vzorcih FO spremenjanje mase posameznih pomožnih snovi izvedeno v skladu z načrtovanjem eksperimentov (DoE), kjer se je hkrati spremenjala masa več pomožnih snovi, zato se vpliv posamezne pomožne snovi na eksperimentalno dobljene podatke raztopljene ZU težje oceni.

V našem primeru smo ugotovili vrednost konstante C1 za zdravilno učinkovino na osnovi vzorca farmacevtske oblike 012X2, ki je bil prvi vzorec s sestavo farmacevtske oblike. Glede na sestavo tega vzorca posamezne mase pomožnih niso bile na srednjem nivoju. Če bi ugotovili konstanto C1 na osnovi vzorca FO, ki bi vseboval srednje vrednosti mas pomožnih snovi, bi najverjetneje dobili boljše profile ujemanja, saj ne bi bilo tako velikih odstopanj. Vseeno pa lahko zaključimo, da so simulirani profili za vzorce farmacevtskih oblik pri obeh vrednostih pH ustrezali kriteriju faktorja podobnosti f_2 .

Pri delu s programsko opremo F-CAD smo pogrešali navodila za uporabo, oziroma možnost opravljanja tečaja za uporabo s proizvajalčeve strani, na katerem bi bilo moč spoznati vse zmožnosti programske opreme in samo delo s programsko opremo. V tem primeru bi se F-CAD lahko izkazal za zelo uporabno pomoč raziskovalcem v farmacevtski industriji, saj ponuja možnost koriščenja še več modulov, kot se jih je uporabilo v našem primeru. Po usvojenem osnovnem principu uporabe programske opreme je le-ta uporabniku dovolj prijazna, da jo lahko samostojno uporablja.

V našem primeru tako nismo spoznali vseh zmožnosti programske opreme F-CAD, ki jih le-ta nudi, saj smo F-CAD spoznali samo z vidika primera razvoja proučevane farmacevtske oblike. Za popolno sliko glede uporabnosti F-CAD programske opreme bi morali preizkusiti njen podporo pri razvoju več različnih trdnih farmacevtskih oblik. Glede na izkušnje, ki smo jih pridobili, pa lahko, kljub nekaterim pomanjkljivostim, zaključimo, da je F-CAD lahko uporabno orodje v začetku razvoja trdnih farmacevtskih oblik, ko je znanje o sestavi trdne farmacevtske oblike še majhno. S pravo usmeritvijo razvoja bi lahko na ta način zmanjšali število poskusov na poti do želene farmacevtske oblike.

7. VIRI IN LITERATURA

1. Leuenberger M. N., Leuenberger H., Puchkov M.: Right first time: computer-aided scale-up for manufacturing solid dosage forms with a shorter time to market. Swiss Pharma 2010; 32(7-8): 3-13.
2. Leuenberger H., Lanz M.: Pharmaceutical powder technology – From art to science: The challenge of the FDA's process analytical technology initiative. Advanced powder technology 2005; 16(1): 3-26.
3. Aguliar J.E.: Formulation tools for pharmaceutical development, Woodhead Publishing Series in Biomedicine, Woodhead publishing limited, Cambridge, 2013: 155-201.
4. Programska orodja za simulacijo obnašanja potencialnih farmacevtskih oblik: <http://www.simulations-plus.com/> (Dostop: 10. 3. 2016)
5. Lionberger R.: GDUFA Regulatory Science Update. FDA, 2015.
6. Ekar P., Mrhar A., Zajc Kreft K.: Terapevtska ekvivalenca lokalno delujočih zdravil. Farm Vest, 2011: 62: 179-183.
7. Perioli L., D'Alba G., Pagano C.: New oral solid dosage form for furosemide oral administration. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 2012; 80: 621-629.
8. Šmid Korbar J., Kristl J.: Oficinalne farmacevtske oblike. MED RAZGL 1999; 38:
9. Neeraj B., Abhishek K., Abhilash C., Rubia C., Rajni B.: A review on immediate release drug delivery system. International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences 2014; 4(I): 78-87).
10. Dokoumetzidis A., Macheras P.: A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. International Journal of Pharmaceutics 2006; 321:1-11.

11. Macheras P., Iliadis A.: Modeling in Biopharmaceutics and Pharmacodynamics: Homogeneous and Heterogeneous Approaches. *Interdisciplinary Applied Mathematics*, Springer, New York, 2006: 147-150.
12. Khadka P., Ro J., Hyeongmin K., Kim I., Kim J. T., Kim H., Cho J. M., Yun G., Lee J.: Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceuztical Sciences* 2014; 9: 304-316
13. History and Evolution of the Dissolution test
http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201408Articles/DT201408_A02.pdf
(Dostop: 1. 2. 2015)
14. Committee for medicinal products for human use: Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicinec Agency 2010.
15. Guidance for industry: Immediate release Solid Oral Dosage Form
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM070636.pdf>
(Dostop: 3.2.2016)
16. Rathod V. G., Kadam V., Jadhav S. B., Zamiruddin M., Bharkad V. B., Biradar S. P.: Immediate release drug delivery system: A review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2105; 3(6): 545-558
17. Sandeep N., Gupta M. M.: Immediate drug release dosage form: A review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics* 2013; 3(2): 155-161.
18. Varma M. V. S., Kaushal A. M., Garg S.: Rapid and selective UV Spectrophotometric and RP-HPLC methods for dissolution studies of oxybutynin immediate-release and controlled –release formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2004; 36: 669-674.

19. Huang X., Brazel C. S.: On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of controlled release* 2001; 73: 121-136.
20. Hezaveh H., Muhamad I. I.: Controlled drug release via minimization ob burst release in pH-response kappa-carrageenan/polyvinyl alcohol hydrogels. *Chemical Engineering Research and Design* 2013; 91: 508-519.
21. Fitaki N., Vertzoni M.: Biorelevant Dissolution Methods and Their Applications in *In Vitro-In Vivo* Correlations for Oral Formulations. *The Open Drug Delivery Journal* 2010; 4: 2-13.
22. U.S. Department of Health and Human Services: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. FDA, 2003.
23. Kimura G., Puchkov M., Leuenberger H.: An Ettempt to Calculate In Silico Disintegration Time of Tablets Containing Mefenamic Acid, a Low Water-Soluble Drug. *Journal of Pharmaceutical Science* 2013; 102(7): 2166-2178.
24. Eberle V. A., Schoelkopf J., Gane P. A. C., Alles R., Huwyler J., Puchkov M.: Floating gastroretentive drug delivery system: Comparison of experimental and simulated dissolution profiles and flotation behavior. *European Journal of Pharmaceutical Science* 2014; 58: 34-43.
25. http://www.gmp-navigator.com/guidemgr/files/PAT_2008_Leuenberger_Puchkov.pdf (Dostop: 9. 2. 2016)
26. <http://www.galenusprivatstiftung.at/fileadmin/template/PDF/leuenberger.pdf> (Dostop: 8. 2. 2016)
27. Intrinsic Dissolution as a Tool for Evaluating Drug Solubility in Accordance with the Biopharmaceutics Classification System:
http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201108Articles/DT201108_A01.pdf
(Dostop: 12.10.2015)

28. Correction of raw dissolution data for loss of drug and volume during sampling:

https://www.researchgate.net/publication/232746891_Correction_of_raw_dissolution_data_for_loss_of_drug_during_sampling (Dostop: 10.10.2015)