

Ph.D. értekezés tézisei

**Felezhető tabletták posztkompressziós tulajdonságainak
modellezése mesterséges neurális hálózatokkal**

Sovány Tamás

Szeged

2010

Bevezetés és célkitűzések

A kérdés bonyolultsága, a gyermekgyógyászatban betöltött növekvő szerepe, és a hatóságok egyre szigorodó előírásai ellenére a tabletták felelőssége egy kevésbé vizsgált terület. Mindössze néhány vizsgálat foglalkozik a felezhető tabletták technológiájával az irodalomban. A legtöbb tanulmány klinikai aspektusból vizsgálja őket. Jóllehet ezek közül néhány azt állítja, hogy a felezővonalal ellátott készítmények megfelelően felezhetők, a legtöbb betegnek mégis nehézséget okoz a piacon megtalálható készítmények felezése. A problémák közül néhány orvosolható a betegek megfelelő képzésével, mindazonáltal a felezhetőség javítása fontos célkitűzés marad, hiszen csak így biztosítható a készítmények megfelelő adagolása.

Fő célkitűzés:

Tabletták préselhetőségének, posztkompressziós tulajdonságainak és különösen a felezhetőségének in silico modellezése mesterséges neurális hálózatokkal.

Másodlagos célkitűzések:

A legjobb neurális modell megtalálása szükségessé teszi az anyagok kompresszió során tanúsított viselkedésének és a tablettázógépek közötti jellemző különbségek minél pontosabb felderítését.

A tabletták szerkezetének és felezhetőségének kapcsolata szintén fontos részét képezte a vizsgálatoknak.

Pharmaceuticus Hungaricus Budapest, Magyarország 2009. november. 13-15.

- XVI. P. Kása jr., **T. Sovány**, S. Srcic, E. Horváth, Z. Kónya, I. Kiricsi, K. Pintye-Hódi Formulation and investigation of biayer tablets containing theophylline combined titanate nanotubes 7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Valletta, Málta 2010. március 8-11.
- XVII. **T. Sovány**, P. Kása jr., K. Pintye-Hódi Teaching problems of artificial neural networks in the modelling of properties of tablets 7th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Valletta, Málta 2010. március 8-11.

- X. **Sovány Tamás** Excenteres és rotációs gépen készült tabletták oszthatóságának összehasonlítása IX. Clauder Ottó Emlékverseny Budapest, Magyarország 2009. április 23-24.
- XI. **Tamás Sovány**, Ilija Ilic, Kitti Papós, PéterKása jr., Stane Srcic, Klára Pintye-Hódi The role of surface free energy and plasticity of the materials in tablet formulation 1st World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development Rovinj, Horvátország 2009. szeptember 27. - október 2.
- XII. Péter Kása jr., **Tamás Sovány**, Stane Srcic, Endre Horváth, Zoltán Kónya, Imre Kiricsi, Klára Pintye-Hódi Preparation and investigation of biayer tablets containing theophylline combined titanate nanotubes 1st World Conference on Physico-Chemical Methods in Drug Discovery and Development Rovinj, Horvátország 2009. szeptember 27. - október 2.
- XIII. **Sovány Tamás**, Ilija Ilic, Papós Kitti, ifj. Kása Péter, Stane Srcic, Hódi Klára A felületi szabadenergia és a plaszticitás szerepe tablettáformulálás során XIV. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus Budapest, Magyarország 2009. november. 13-15.
- XIV. Márta Venczel, Gabriella Újhelyi, **Tamás Sovány**, Klára Pintye-Hódi Flow Through Dissolution - a Useful Tool from Discovery Phase to Preclinical Development XIV. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus Budapest, Magyarország 2009. november. 13-15.
- XV. ifj. Kása Péter, **Sovány Tamás**, Stane Srcic, Horváth Endre, Kónya Zoltán, Kiricsi Imre, Hódi Klára Kétrétegű tabletták előállítás és vizsgálata teofillin tartalmú titán nanocsövekből XIV. Congressus

Anyagok és módszerek

Modell hatóanyagként drotaverin hidrokloridot használtuk. A segédanyagok a szilárd kötőanyag mikrokristályos cellulóz (Vivapur 102, JRS Pharma, Németország) valamint a töltőanyagként alkalmazott porlasztva szárított mannit (Pearlitol SD 200, Roquette, Franciaország) ill. agglomerált laktóz (Meggie Pharma, Németország) voltak.

A tablettákat felműszerezett Korsch EKO excenteres ill. Ronchi AM8S rotációs tablettázógépen préseltük, lapos, peremes, egyik oldalon felezővonallal ellátott bélyegzők alkalmazásával.

A felezhetőség vizsgálatához az intézetben kifejlesztett hárompontos tablettá szilárdságvizsgáló készüléket használtunk.

A modellezés a Statsoft Statistica 6.1 szoftver neurális hálózatok moduljával készült. Az előrejelzések megfelelőségének teszteléséhez Kruskal-Wallis próbát használtunk poszt-hoc összehasonlításokkal. A statisztikai értékeléshez a Statistica szoftver 8. verzióját alkalmaztuk.

Eredmények és diszkusszió

A vizsgálatok első lépéseként mikrokristályos cellulóz és porlasztva szárított mannit binér keverékeit préseltük 3 különböző préselővel. A préselési folyamatot leíró paraméterek (elasztikus visszarugózás, plaszticitás, súrlódási munka, lubrikációs koefficiens stb.) minden tablettá esetében rögzítésre kerültek. Ezek a paraméterek és néhány

posztkompresziós tulajdonság (szilárdság, sűrűség, felezhetőség) képezték a neurális modell kimeneti paramétereit. Bemenő változóként a tabletták összetételét és az alkalmazott préserőt használtuk. Négy különböző neurális modellt vizsgáltunk, a legegyszerűbb lineáris modell előrejelzési képessége lett összehasonlítva Radial Basis Function (RBF), Generalizált Regressziós Neurális Hálózat (GRNN) és Multtlayer Perceptron (MLP) modellek predikciós képességével. Az eredmények azt mutatták, hogy a lineáris és a GRNN modell nem képes megfelelő minőségű előrejelzéseket nyújtani. ezzel szemben a RBF és a MLP hálózatok szignifikánsan jobb eredményeket produkáltak. A jó korrelációk ellenére a fejlesztett modellek használhatósága erősen limitált, mivel a más tablettázógép használata, vagy új komponensek alkalmazása esetén az előrejelzések minősége drámaian csökkent. A vizsgálatok következő lépésének célja az excenteres és rotációs tablettázógépek működésében mutatkozó különbségek felderítése volt, melyek szignifikáns hatást gyakorolhatnak a tabletták tulajdonságaira. Az anyagok viselkedésének leírásához a kompresszió során a Heckel, Walker és Kawakita által leírt modelleket használtuk, valamint megpróbáltunk kapcsolatot találni a felezhetőséggel is. A Walker és Kawakita modellek jelentős különbséget mutattak az egyes keverékek préselése során mérhető energiafelhasználásban. A kedvezőbb energiafelhasználás egyenletesebb préselést jelez, amely feltételezhetően szerkezeti hibáktól mentes tablettákat eredményez. A Kawakita és Walker

- IV. **Sovány Tamás**, ifj. Kása Péter, Pintyéné Hódi Klára Pelletformulálás optimalizálása mesterséges neurális hálózatokkal Gyógyszerkutató Szimpózium 2007 Szeged, Magyarország 2007. november 9-10.
- V. **T. Sovány**, P. Kása jr., K. Pintye-Hódi Dividability of tablets prepared by direct compressed binary powder mixtures 6th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology Barcelona, Spanyolország 2008. április 7-10.
- VI. **Sovány Tamás**, ifj. Kása Péter, Pintyéné Hódi Klára Direkt préseléssel készült tabletták felezhetőségének vizsgálata mesterséges neurális hálózatokkal Műszaki Kémiai Napok '08 Veszprém, Magyarország 2008. április 22-24.
- VII. **T. Sovány**, P. Kása jr., K. Pintye-Hódi Comparison of halving of tablets prepared by eccentric and rotary tablet press 7th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems Ljubljana, Szlovénia 2008. szeptember 18-20.
- VIII. **Sovány Tamás**, ifj. Kása Péter, Pintyéné Hódi Klára Excenteres és rotációs gépen készült tabletták felezhetőségének összehasonlítása „Gyógyszer az Ezredfordulón VII.” Továbbképző Konferencia Sopron, Magyarország 2008. szeptember 25-27.
- IX. **Sovány Tamás**, ifj. Kása Péter, Hódi Klára Préselési ciklusban kifejtett préserő hatása a tabletták textúrájára és tulajdonságaira Műszaki Kémiai Napok '09 Veszprém, Magyarország 2009. április 21-23.

Egyéb közlemények

- I. Kása P., **Sovány T.**, Hódi K.: *Pelletek formulálásának optimalizálása mesterséges neurális hálózatok segítségével*, Acta Pharmaceutica Hungarica 77. 116-122. 2007.
- II. **T. Sovány**, K. Nikowitz, G. Regdon jr., P. Kása jr., K. Pintye-Hódi: *Raman spectroscopic investigation of film thickness* Polymer Testing, 28 (2009) 770-772

Előadások

- I. Kása Péter, **Sovány Tamás**, Pintyéné Hódi Klára, Szabóné Révész Piroska Diltiazem-klorid tartalmú pelletek formulálása mesterséges neurális hálózat segítségével XIII. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus Budapest, Magyarország 2006. május 25-27.
- II. Kása Péter, **Sovány Tamás**, Pintyéné Hódi Klára, Szabóné Révész Piroska Mesterséges neurális hálózattal támogatott diltiazem-klorid tartalmú pelletek formulálása Gyógyszerkutató Szimpózium 2006 Debrecen, Magyarország 2006. november 24-25.
- III. **Sovány Tamás** Mesterséges neurális hálózatok alkalmazása granulátumok formulaoptimalizálásában Magyar Tudomány Ünnepe 2007 Szeged, Magyarország 2007. november 6.

modellek jól leírják ezeket a folyamatokat, azonban a Heckel modell nem ad olyan egyértelmű eredményt csak fenntartásokkal szabad alkalmazni. Ezen kívül a fenti modellek mindegyike azt mutatta, hogy az excenteres gépek két-háromszor akkora terhelést okoznak a préselés során, mint a rotációsak. Mivel a felezhetőség legnagyobb részben a szilárdsággal van összefüggésben, ez magyarázatot jelenthet az ebben a tulajdonságban tapasztalható különbségekre. E feltételezés alátámasztására, és a különböző gépeken préselt tabletták viselkedésében mutatkozó egyéb különbségek felderítésének céljából a tabletták szerkezetét mikro CT készülékkel vizsgáltuk.

Az eredmények azt mutatták, hogy a fizikai paraméterekben mutatkozó különbségek ellenére a tabletták szerkezete jelentős hasonlóságot mutat. A sűrűség a középponttól a szélek felé nő, ami a szemcsék szélek felé történő mozgásának a következménye. A hasonlóságok ellenére az egyes tabletták mikrostruktúrája jelentősen eltérhet, ami kihatással van a felezhetőségükre. Nagy porozitású tabletták esetén a közölt energia többféle módon juthat keresztül a tablettán, ami durva, könnyen morzsolódó törési felszín eredményez. Kisebb porozitás esetén megfelelő törési tulajdonságokat tapasztalhatunk, ha az egyes szemcsék függőleges erővonalak mentén helyezkednek el. Rotációs gépek esetén, a kétirányú erőhatások vagy a bélyegzők billegése miatt az erővonalak elferdültek, ami a tabletták nem egyenlő részekre történő töréséhez vezet.

A tablettázógépek okozta különbségek mellett a súrlódás, ill. az elasztikus visszarugózás miatt keletkező szerkezeti problémák is jelentősen befolyásolják a tabletták felezhetőségét. Ez szükségessé tette az anyagok viselkedésének pontosabb leírását. A nagy felület szabadenergiával rendelkező anyagok erős adhéziót mutatnak a tablettázógépek acél alkatrészeihez, mely akadályozza a töltést, ill. jelentős súrlódáshoz vezet a tabletták kilökése során. Ezen kívül, az ilyen anyagok nehezen tablettázhatók kisebb préserő alkalmazásával, mivel az acélhoz mutatott adhézió erősebb lehet, mint a szemcsék közötti összetartó erő, ami a tabletták szakkadásához vezet. Mindazonáltal, ezek a problémák megoldhatók lubrikánsok alkalmazásával. Azonban a használatuk mértékét meg kell fontolni, mivel kedvezőtlenül befolyásolhatják a porkeverék plasztikus-elasztikus tulajdonságait. A csökkenő plaszticitás az anyagok nagyobb préserővel szembeni fokozott ellenállást jelzi. A préserő függés emelkedése, vagy a függvény hatványfüggvénnyé történő transzformálódása, ami a kisebb préserők esetén tapasztalható jelentős plaszticitás csökkenést jelenti, jelentősen befolyásolja a tabletták préselési utáni tulajdonságait. A kis préserő függést mutató anyagok szilárdsága lineárisan emelkedik a préserő növekedésével, ezzel szemben nagy préserő függésű anyagok esetében a görbe elhajlik, ill. extrém esetekben a tabletták szilárdsága csökkenthető egy bizonyos préserő fölé a nagy elasztikus visszarugózás, és a felszakadó kötések eredményeképpen.

rendelkező tabletták szerkezeti különbségeinek megértése a felezhetőségi paraméterek nagymértékű javulásához vezethetnek, mely javíthatja a piacra kerülő készítmények alkalmazhatóságát.

- A felületi tulajdonságok szerepének felismerése a közvetlen préselés során nagyban hozzájárul az anyagok viselkedésének megértéséhez, és a tabletták tulajdonságainak előre jelezhetővé válásához. Azonban annak pontos felderítése, hogy az egyes anyagok tulajdonságai hogyan befolyásolják a binér vagy magasabb rendű keverékek tulajdonságait, még további vizsgálatokat igényel.

A tézishez kapcsolódó publikációk

- I. **T. Sovány**, P. Kása jr., K. Pintye-Hódi.: *Comparison of halving of tablets prepared with eccentric and rotary tablet press* AAPS PharmSciTech, 10 (2009) 430-436
- II. **T. Sovány**, P. Kása jr., K. Vakli, K. Pintye-Hódi.: *X-ray computed microtomography for the determination of the relationships between structure and breaking of scored tablets* X ray Spectrometry 38 (2009) 505-509
- III. **T. Sovány**, P. Kása jr., K. Pintye-Hódi.: *Modeling of subdivision of scored tablets with the application of artificial neural networks* Journal of Pharmaceutical Sciences (2010) 905-915

hanem az eltérő terhelési irányok miatt, amely különbségeket eredményez a szemcsék és az erővonalak elrendeződésében. Ezek a jelenségek kiválóan tanulmányozhatóak komputer mikrotomográfia segítségével.

Gyakorlati alkalmazhatóság

- A gyártási eljárások in silico modellezése egyre nagyobb jelentőséggel bír a gyógyszeripar számára. Az egyre növekvő kutatási idő és költségek, valamint a hatóságok egyre szigorodó előírásai szükségessé teszik az alapos tervezést és a költségkímélő módszerek alkalmazását.
- Az ICH Q8-as irányelve szükségessé teszi a termék minőségének alapos ismeretét a felhasznált anyagok, a gyártási eljárások és eljárási paraméterek széles tartományában, ami megvalósítható a fejlesztett neurális hálózat segítségével.
- Továbbá a fejlesztett neurális hálózat képes megjósolni a tabletták várható tulajdonságait a préselt porkeverékek preformulációs adatainak ismeretében, ami nagymértékben csökkenti az elvégzendő kísérletek számát.
- Az alkalmazott matematikai modellek nagy segítséget nyújtottak az excenteres és rotációs gépek közötti különbségek feltárásában, mely megkönnyítheti az eredmények átvitelét a különböző tablettázógépek között. A különböző tulajdonságokkal

A kapott eredmények alapján egy új neurális modell került kifejlesztésre. Az eredmények azt mutatták, hogy az alkalmazott préserő, a préselési idő és a tablettázógép típusa megfelelő paraméterek a gépek közti különbségek leírására. Az anyagok jellemzésére pedig a felületi szabadenergia, a polaritási index, valamint a plaszticitási függvény meredeksége és tengelymetszete alkalmasak. A komplex rendszerek modellezésének nehézségei miatt a hálózatok tanítása során a felhasznált porkeverékek fizikai-kémiai tulajdonságait vettük alapul. A neurális modell megalkotásakor a kutatás első fázisában kapott eredményeket használtuk fel. Az előrejelzések külső validációja során azonban rendkívül rossz eredményeket kaptunk. A rendszer képtelen volt különbséget tenni a különböző préserővel készült minták között, kizárólag a különböző anyagok között mutatott eltéréseket. Mivel ilyen komplex problémák modellezése esetén a bemenő paraméterek valamelyikének elhagyását kerülni kell, az anyagok jellemzésére szolgáló egyes paraméterek kombinációja, a modellben fellépő hatásuk csökkentésére előnyösebbnek tűnt. A felületi szabadenergia és a polaritási index helyett az acéllal szemben mutatott adhézió értéket, a plaszticitási függvényt leíró paraméterek helyett pedig az adott préserő tartományra kalkulált plaszticitás értékét használtuk. A külső validáció ezután megfelelő korrelációt mutatott a mért és az előrejelzett eredmények között, jóllehet a az extrapolációt igénylő minták esetében jelentős túlbecslés és negatív korreláció volt tapasztalható. Azonban a fejlesztett modell megfelelőnek tűnik még

ezen rosszabb korrelációk ellenére is. A fellépő problémák könnyen megoldhatók a vizsgált kísérleti tartomány kiszélesítésével, azonban ez még számos további vizsgálatot igényel.

Fő konklúziók

- A mesterséges neurális hálózatok hasznos modellező technikák a gyógyszerészeti kutatás és fejlesztés területén. A vizsgált rendszerek közül a legjobbnak a Multilayer perceptron hálózatok bizonyultak, rugalmas kezelhetőségük miatt.
- A gradiens alapú tanítási algoritmusok önmagukban alul maradtak a hiba visszaterjesztésen alapuló algoritmusokkal szemben. Azonban a két típus kombinációja szignifikánsan jobb eredményekhez vezethet. A fejlesztett visszaterjesztéses algoritmusok, mint a quick-propagation vagy a Delta-bar-Delta gyorsabb konvergenciát mutatnak, azonban ez néha az eredmények minőségének romlásához vezet.
- Alaposan meg kell fontolni, milyen adatokat használunk a hálózat tanításához, mivel a kiegyensúlyozatlan adathalmaz problémákat okozhat a hálózatok működésében, ami a becslési eredmények drámai romlásához vezet.
- Egy viszonylag általánosan használható rendszer megalkotásához számos a felhasznált anyagok viselkedést, vagy a tablettázógépek működését leíró paramétert figyelembe kell venni.

- A matricafalhoz való adhézió és súrlódás, valamint az elasztikus visszarugózás talán a legfontosabb paraméterek, melyek befolyásolják a préselt tabletták tulajdonságait. Az adhézió befolyásolni fogja mind az anyagok folyási tulajdonságait/a töltést, mind a tabletták kilökése során mért súrlódást. Ez a paraméter a felületi szabadenergiából számolható, azonban a porkeverékek felületi tulajdonságainak modellezése az egyes komponensek paraméterein alapján egy nagyon bonyolult probléma. Az adhéziós erők és a szétterülési paraméterek mellett a szemcsék mérete és alakja is befolyásolni fogja az elrendeződésüket a keverékben, ami meghatározza a keverék általános viselkedését. Ezen jelenségek pontos leírása további vizsgálatokat igényel.
- Az anyagok plaszticitása általában függést mutat az alkalmazott préselőtől. Ha ez a préselő függés jelentős, a tabletták szilárdság-préselő függvények görbületet mutatnak, ami megnehezíti a posztkompressziós tulajdonságok pontos előrejelzését.
- Az alkalmazott préselő talán a legfontosabb paraméter a tabletták tulajdonságait meghatározó tényezők közül, azonban a tényleges terhelés más elemeket is tartalmaz, mint pl. a préselési idő, melyet szintén figyelembe kell venni a modell megalkotása során.
- Az alkalmazott tablettázógép típusa szintén jelentőséggel bír, nem csak a préselési időben tapasztalható különbségek miatt,