

Acetil-szalicilsav porok és tiszta hatóanyagot tartalmazó kapszulák kioldódásának jóslása a szemcseméret-eloszlás ismeretében

Predicting the dissolution of acetylsalicylic acid powder and capsules with pure active ingredients depending on the particle size distribution

VÉSZI Blanka¹, NAGY Brigitta¹, NAGY Zsombor Kristóf¹

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,
Szerves Kémia és Technológia Tanszék
Magyarország, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.
tel.: +36 1 463-1111, fax: +36 1 463-1110, blankaveszi@gmail.com

ABSTRACT

In pharmaceutical manufacturing, the idea of non-destructive and real-time testing of raw materials and drugs is receiving increasing attention due to the implementation of continuous manufacturing. There is ample evidence in the literature that the particle size of an active ingredient significantly affects its dissolution rate. However, first-principles-based models have been used so far, instead of including robust, data-rich empirical models. Although first-principles models can provide adequate prediction for simple problems, the empirical approach could have several benefits when complex formulations are studied. In my work, I developed an empirical model that aimed to predict the dissolution of acetylsalicylic acid from the particle size distribution (PSD). For this purpose, the PSD of different acetylsalicylic acid powder fractions and mixtures was measured, and the dissolution curve of the powder mixture and capsules was studied. I compared and optimized different methods (Artificial Neural Networks, PLS regression) depending on the bin number and type of the PSD (i.e. number- and volume-based). The results could contribute to establish a good modeling approach when the effect of PSD on the dissolution of more complex formulations (*e.g.* tablets) needs to be modeled.

Keywords: particle size distribution, in vitro dissolution, artificial neural network

KIVONAT

A gyógyszergyártásban egyre nagyobb figyelmet kap az alapanyag és a készítmények roncsolásmentes és valós-idejű vizsgálata a folyamatos technológiák bevezetése miatt. A szakirodalomban számtalan bizonyítékot találni arra, hogy a hatóanyag szemcsemérete jelentősen befolyásolja a tabletták kioldódását. Azonban, ennek modellezésére leginkább fizikai összefüggéseket alkalmaztak eddig, robusztus, sok adattal dolgozó empirikus modelleket nem. Bár az előbbieket egyszerű összefüggések modellezésére alkalmasak, az utóbbi komplex formulák tanulmányozása során jelentős előnyökkel szolgálhat. Munkám során egy empirikus modellt optimalizáltam, amely acetil-szalicilsav kioldódását célzottan prediktálni a szemcseméret-eloszlásból. Ehhez különböző szemcseméretű acetil-szalicilsav porok frakcióinak és a keverékeinek szemcseméret-eloszlását mértem, majd felvettem a porkeverék és tiszta hatóanyagot tartalmazó kapszulák kioldódás-görbéjét. Ezután különböző módszereket (mesterséges neurális hálózat, részleges legkisebb négyzetek módszere) hasonlítottam össze és optimalizáltam a szemcseméret-eloszlás osztályszámainak és típusának (szám- vagy térfogatalapú) függvényében. Az eredmények jó kiindulópontként szolgálhatnak a szemcseméret-eloszlás komplex készítmények (pl. tabletták) kioldódására gyakorolt hatásának tanulmányozásához.

Kulcsszavak: szemcseméret-eloszlás, in vitro kioldódás, mesterséges neurális hálózat