

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie
Katedra biofyziky a fyzikální chemie

Kandidát: Mgr. Julie Maruška

Školitel: doc. Dipl.-Math. Erik Jurjen Duintjer Tebbens, Ph.D.

Konzultant: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Název disertační práce: Teorie a aplikace postupu DoE (plánování experimentů) ve farmaceutické technologii

Tradiční proces vývoje nových přípravků zahrnuje výběr kombinací různých typů faktorů ovlivňujících řadu vlastností konečné lékové formy. Tato situace je vhodná pro použití metod z oblasti statistického plánování experimentů (DoE). V současné době začínají nejnovější publikace v oblasti farmaceutické technologie týkající se vývoje nových lékových forem stále více začleňovat techniky plánování experimentů, které jsou předmětem studia v této práci.

Tato interdisciplinární disertační práce je anotovaným shrnutím publikací a výzkumných aktivit autora a klade si za cíl zkoumat postupy DoE zaměřené na jejich praktické využití v oblasti farmaceutické technologie; aplikovat vybrané techniky na reálné postupy farmaceutické technologie; a představit přehled nejúčinnějších DoE technik pro implementaci ve výzkumu v oblasti farmaceutické technologie.

V prvním publikovaném článku jsme provedli retrospektivní analýzu získaných dat ke zkoumání sypkosti čtyř frakcí farmaceutického excipientů sorbitolu, široce používaného ve farmaceutické technologii. Prozkoumali jsme vliv faktorů, jako jsou průměr otvoru násypky a velikost částic, a také jejich interakce, na hmotnostní rychlost sypání prášku. K hodnocení získaných dat jsme použili techniku přizpůsobení modelu, konstruující a hodnotící celkem patnáct modelů. Naše hlavní závěry jsou následující: (1) pro modely prokazující uspokojivou přesnost předpovědi rychlosti sypání v širokém rozsahu velikostí částic sorbitolu (0,1 až 0,346 mm) je nutné zahrnout do regresní analýzy jako faktory jak průměr otvoru, tak velikost částic; (2) plně kvadratický model je nutný pro vysokou přesnost predikce rychlosti sypání; (3) identifikovali jsme statisticky významnou interakci mezi průměrem otvoru a velikostí částic. Tato studie, zaměřená na modelovou pomocnou látku sorbitol pro přímé lisování, ilustrovala užitečnost analýzy a modelování hmotnostní rychlosti sypání.

V druhém publikovaném článku jsme použili centrální kompozitní plán (CCD) k určení optimálních podmínek mletí excipientů za využití planetárního kulového mlýnu, jedné z neúčinnějších technik pro zlepšení rozpustnosti omezeně rozpustných léčiv. Po výběru pěti nejvhodnějších ze dvaceti čtyř vzorků různých materiálů používaných ve farmaceutické technologii byl navržen CCD pro dva faktory (rychlost mletí a doba mletí), z nichž každý měl pět úrovní pro každou velikost mlecích koulí, se dvěma odezvami (velikost částic, distribuce velikosti částic). Pro všech deset kombinací faktorů a každou velikost koulí byl použit kvadratický model CCD na předpověď odezvy, velikosti částic. Pro tři látky z pěti byly nejlepší výsledky dosaženy při použití koulí o velikosti pět milimetrů. Přístup dosažený v této studii je považován za užitečný a očekává se, že pomůže vybrat požadované podmínky zpracování materiálu suchým mletím k dosažení výsledné velikosti částic.

Poslední publikace byla věnována vývoji liquisolid systémů, představující inovativní přístup k zlepšení rozpustnosti omezeně rozpustných léčiv. Čtyři komerčně dostupné typy koloidního oxidu křemičitého byly použity jako obalové materiály při devíti různých hodnotách R, vyjadřujících poměr hmotnosti kapaliny k hmotnosti nosiče v rozmezí od 5 do 100, k hodnocení lisovatelnosti liquisolid prášku a vlastností výlisku. Výsledky analýzy hlavních komponent (PCA) naznačují: 1) silnou pozitivní korelaci mezi výsledky úhlu skluzu a oděru tablet, které lze považovat za nejcitlivější; 2) skutečnost, že obalový materiál ovlivňuje výstupy.