



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Τομέας IV: ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΡΙΣΙΜΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΔΙΣΚΙΟΥ ΜΕ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ ΒΑΣΙΚΑ ΕΚΔΟΧΑ ΚΑΙ ΚΟΚΚΟΜΕΤΡΙΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΛΕΞΙΟΣ ΜΑΝΩΛΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΧΑΤΖΗΑΒΡΑΜΙΔΗΣ, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2017

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ύστερα από την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας στο Εργαστήριο Οργανικής Χημικής Τεχνολογίας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλαν σε αυτή. Αρχικά, νιώθω την ανάγκη να απευθύνω τις θερμές μου ευχαριστίες και να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Δημήτρη Χατζηαβραμίδα, για την ανάθεση του θέματος, την εποπτεία της έρευνας, αλλά και την εμπιστοσύνη και την υπομονή που μου έδειξε, την καθοδήγηση, τις γνώσεις, τις συμβουλές και τις εμπειρίες που μου προσέφερε. Επιπρόσθετα, ευχαριστώ θερμά τον αν. καθηγητή ΕΜΠ κ. Επαμεινώνδα Βουτσά και το λέκτορα ΕΜΠ κ. Φώτιο Τσόπελα, για την τιμή που μου έκαναν να αποτελέσουν μέλη της εξεταστικής επιτροπής. Στη συνέχεια, αναγνωρίζοντας την πολύτιμη βοήθεια του Διδάκτορος Λάζαρου Καραογλάνογλου, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω θερμά για την αμέριστη υποστήριξη και βοήθειά του κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους συνεργάτες του εργαστηρίου Οργανικής Χημικής Τεχνολογίας για την εποικοδομητική βοήθειά τους και ιδιαίτερα τον υποψήφιο διδάκτορα Νίκο Δημητρίογλου για τη συνεχή προθυμία του να με συμβουλέψει και να με βοηθήσει ανά πάσα στιγμή και για το εξαιρετικό κλίμα που δημιούργησε στη μεταξύ μας συνεργασία. Επίσης, ευχαριστώ τη Διδάκτορα Κέλλυ Χατζηζαχαριά για τη βοήθειά της κατά την έναρξη της εργασίας και την Μαριτινή για τη σημαντική συνεισφορά στη χρήση και οργάνωση των οργάνων του εργαστηρίου. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ τον καθηγητή Κ. Κορδάτο για την παραχώρηση του εξοπλισμού του εργαστηρίου, αλλά και την πολύτιμη βοήθειά του κατά τη διεξαγωγή των μετρήσεων που έγιναν στο Εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής χημείας, καθώς επίσης και τον υποψήφιο διδάκτορα Erasmus Tiberium Roman για την αμέριστη βοήθειά του και το φιλικό κλίμα που δημιούργησε κατά τη διάρκεια των πειραμάτων. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω από τη Φαρμακευτική σχολή του ΕΚΠΑ το μεταπτυχιακό φοιτητή Κωνσταντίνο για τη σημαντική του βοήθεια κατά τη χρήση των οργάνων, καθώς και σε θεωρητικά ζητήματα της εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στην οικογένεια και στους κοντινούς μου ανθρώπους για την υπομονή, την κατανόηση και τη στήριξη που μου έδειξαν όλο αυτόν τον καιρό.

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

Άμεση συμπίεση (Direct Compression, DC)

Ανάλυση Διακύμανσης (Analysis of Variance, ANOVA)

Ανώτερο Όριο Προδιαγραφών (Upper Specification Limit, USL)

Βιοδιαθεσιμότητα (Bioavailability, BA)

Βιοϊσοδυναμία (Bioequivalence, BE)

Δείκτης ομοιότητας (similarity factor, f2)

Διαφορά της Επιφάνειας Διάλυσης (Dissolution Area Difference, DAD)

Διεθνής Συνδιάσκεψη για την Εναρμόνιση των Ρυθμιστικών Απαιτήσεων (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)

Δραστική φαρμακευτική ουσία (Active Pharmaceutical Ingredient, API)

European Medicines Agency (EMA)

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ)

Επιφάνεια Απόκρισης (Response Surface, RS)

Food and Drug Administration (FDA)

Κατώτερο Όριο Προδιαγραφών (Lower Specification Limit, LSL)

Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας (Critical Quality Attributes, CQAs)

Κρίσιμα Χαρακτηριστικά πρώτων υλών (Critical Material Attributes, CMAs)

Κρίσιμες Παράμετροι της Διεργασίας (Critical Process Parameters, CPPs)

Μεθοδολογία της Επιφάνειας Απόκρισης (Response Surface Method, RSM)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (AVICEL, Microcrystalline cellulose (MCC))

Μονοϋδρική λακτόζη (Lactose monohydrate, LAC)

Ορθή Κατασκευαστική Πρακτική (Good Manufacturing Practice, GMP)

Ποιοτικός Σχεδιασμός (Quality by Design, QbD)

Στεατικό Μαγνήσιο (Magnesium Stearate, Mg-St)

Σχεδιασμός Πειραμάτων (Experimental Design or Design of Experiments, DOE)

Φωσφορικό διβασικό ασβέστιο (Dicalcium Phosphate, DCP)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	9
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
1.1. Φαρμακευτικό Δισκίο.....	11
1.1.1. Σύνθεση Δισκίου	11
1.1.2. Διαμόρφωση Συστατικών	14
1.1.3. Βασικές αρχές Υλικών	16
1.2. Δισκιοποίηση.....	17
1.2.1. Μέθοδοι Δισκιοποίησης	18
1.2.2. Δισκιοποίηση μέσω Άμεσης Συμπίεσης	19
1.2.3. Το φαινόμενο της Άμεσης Συμπίεσης	21
1.2.4. Μηχανές Δισκιοποίησης Άμεσης Συμπίεσης (D.C.).....	23
1.2.5. Τεχνολογικά Προβλήματα Άμεσης Συμπίεσης	24
1.2.6. Μορφές Φαρμακευτικού Μείγματος	24
1.2.7. Η Διεργασία της Κρυστάλλωσης.....	27
1.3. Επιθυμητές ιδιότητες φαρμακευτικών μειγμάτων και παράγοντες δισκιοποίησης.....	28
1.3.1. Φυσικοτεχνικές ιδιότητες μειγμάτων	28
1.3.2. Δισκιοποίηση και καθοριστικοί παράγοντες	34
1.4. Ποιοτικά χαρακτηριστικά φαρμάκων.....	37
1.4.1. Προσδιορισμός CQAs	37
1.4.2. Έλεγχος ποιότητας δισκίων	39
1.5. Θεωρητικό υπόβαθρο ανάπτυξης και επεξεργασίας αποτελεσμάτων	45
1.5.1. Ποιοτικός Σχεδιασμός (Quality by Design)	45
1.5.2. Σχεδιασμός Πειραμάτων D.o.E (Design of Experiments).....	47
1.5.3. Επεξεργασία τελικών αποτελεσμάτων	50
1.6. Ορισμός σκοπού μελέτης	50
2. ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ	51
2.1. Πρώτες ύλες	51
2.2. Προπαρασκευή Δραστικής Ουσίας	52
2.3. Παρασκευή Μειγμάτων και Δισκίων	55
2.3.1. Καθορισμός περιεκτικότητας μειγμάτων με τη μέθοδο Πειραματικού Σχεδιασμού Μίγματος (Mixture DOE)	55

2.3.2. Διαδικασία ανάμιξης.....	63
2.3.3. Δισκιοποίηση με χρήση μονοέμβολης μηχανής και συνθήκες λειτουργίας της	65
2.4. Μετρήσεις Κρίσιμων Χαρακτηριστικών Ποιότητας Δισκίου	67
2.4.1. Γενική Εμφάνιση.....	68
2.4.2. Ομοιομορφία βάρους	68
2.4.3. Μηχανική Αντοχή (Σκληρότητα - Ευθρυπτότητα).....	68
2.4.4. Ρυθμός διάλυσης API.....	71
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ & ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	76
3.1. Ενότητα καταγραφής και παρουσίασης συνολικών αποκρίσεων.....	77
3.1.1. Ομοιομορφία βάρους	77
3.1.2. Αντοχή σε θλιπτικές τάσεις (Σκληρότητα)	78
3.1.3. Ανθεκτικότητα σε καταπόνηση (Ευθρυπτότητα)	80
3.1.4. Διαλυτοποίηση Φαρμάκου (Ρυθμός ποσοστιαίας διάλυσης δραστικής ουσίας)	81
3.2. Ενότητα επεξεργασίας και συζήτησης τελικών αποκρίσεων.	97
3.2.1. Ομοιομορφία βάρους	97
3.2.2. Αντοχή σε θλιπτική τάση (Σκληρότητα)	101
3.2.3. Ανθεκτικότητα σε καταπόνηση (Ευθρυπτότητα)	106
3.2.4. Διαλυτοποίηση Φαρμακευτικού Δισκίου (Ρυθμός ποσοστιαίας διάλυσης δραστικής ουσίας)	109
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	117
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	120

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αντικείμενο ενασχόλησης στην εν λόγω μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση ενός φαρμακευτικού προϊόντος υπό μορφή δισκίου και ειδικότερα στη διεργασία παραγωγής. Οι κυριότερες έννοιες που χαρακτηρίζουν ένα φαρμακευτικό δισκίο είναι η ποσότητα φαρμακευτικής δόσης (υψηλή ή χαμηλή), η μεθοδολογία δισκιοποίησης (κοκκοποίηση, άμεση συμπίεση) και η απαιτούμενη σύνθεση του (διαμόρφωση δραστικής ουσίας, είδος εκδόχων και ιδιότητες συστατικών). Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η δημιουργία, σε εργαστηριακή κλίμακα, ενός χημικού προϊόντος με σύσταση και ιδιότητες ανάλογες με αυτές των φαρμακευτικών δισκίων και η συσχέτιση των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας του (Critical Quality Attributes, CQAs) με κρίσιμα χαρακτηριστικά των πρώτων υλών (Critical Material Attributes, CMAs), στην προκειμένη περίπτωση την περιεκτικότητα σε τρία βασικά έκδοχα.

Στο εισαγωγικό μέρος της συγκεκριμένης μελέτης, έγινε περιγραφή των βασικών σημείων που αφορούν στη δημιουργία ενός φαρμακευτικού δισκίου. Πιο συγκεκριμένα, δίνεται έμφαση στη μέθοδο της άμεσης συμπίεσης που εφαρμόζεται στην παρούσα διπλωματική. Έπειτα, γίνεται αναφορά στη φαρμακομορφή του μίγματος που χρησιμοποιείται στη δισκιοποιητική διαδικασία, καθώς και στις ιδιότητές του. Επίσης, παρατίθενται φαινόμενα που διέπουν τις διεργασίες άμεσης συμπίεσης, καθώς και οι παράμετροι διεργασίας. Τέλος, ακολουθούν οι προδιαγραφές ποιότητας των CQAs, καθώς και μεθοδολογίες με βάση τις οποίες αξιολογούνται τα παραγόμενα δισκία.

Η πειραματική διαδικασία στηρίχθηκε στο Πειραματικό Σχεδιασμό (Design of Experiment, DoE) με εφαρμοζόμενη μεθοδολογία αυτή του Σχεδιασμού Μείγματος με ανάλυση Τριαδικού Μίγματος. Η μέθοδος αυτή αξιοποιήθηκε, καθώς εξετάστηκε η επίδραση των αναλογιών τριών εκδόχων, της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης (microcrystalline cellulose, MCC: ποσοστό 49-69%), της μονοϋδρικής λακτόζης (monohydrate lactose, LAC: ποσοστό 19-35%) και του στεατικού μαγνησίου (Magnesium stearate, Mg-St: ποσοστό 1-3%), σε συνδυασμό με σταθερή ποσότητα δραστικής ουσίας (κρυσταλλική γλυκίνη: ποσοστό 10%) και πληρωτικού υλικού διβασικού φωσφορικού ασβεστίου (dibasic calcium phosphate, DCP: ποσοστό 7,5%) στα CQAs των φαρμακευτικών δισκίων. Πραγματοποιήθηκαν δύο σειρές πειραμάτων

με μοναδική μεταξύ τους διαφοροποίηση την κοκκομετρία της δραστικής ουσίας (λεπτόκοκκη/ χονδρόκοκκη γλυκίνη). Για καθένα από τα πρώτα 6 σημεία σχεδιασμού, της κάθε σειράς, παράχθηκαν 4 δισκία, όσα και τα CQAs που μελετήθηκαν (βάρος, αντοχή στη θλίψη, ευθρυπτότητα και χρόνος διάλυσης δισκίου), ενώ για το 7^ο σημείο σχεδιασμού παράχθηκαν τα διπλάσια με σκοπό την διασφάλιση της επαναληψιμότητας γενικά της πειραματικής μεθόδου. Τέλος, κατόπιν ελέγχου της γενικής εμφάνισης των παραγόμενων δισκίων, πραγματοποιήθηκαν μια σειρά από μετρήσεις των ποιοτικών τους χαρακτηριστικών. Συγκεκριμένα, για τον προσδιορισμό της ομοιομορφίας βάρους των δισκίων απαιτήθηκε ζύγιση των δειγμάτων, ενώ για το χαρακτηριστικό της σκληρότητας μετρήθηκε η δύναμη της αντιδιαμετρικής θραύσης των δισκίων. Έπειτα, κατά την ανάλυση της ευθρυπτότητας, τα δισκία υπέστησαν συνθήκες καταπόνησης για την εύρεση του ποσοστού απώλειας μάζας, ενώ, τέλος, για τον προσδιορισμό του ρυθμού διάλυσης, ορίστηκαν οι συνθήκες διαλυτοποίησης και προσδιορίστηκε, κατόπιν προκαθορισμένων χρονικά δειγματοληψιών, μέσω φασματομέτρησης UV, το διαλυμένο ποσοστό δραστικής ουσίας. Για τις ανάγκες των πειραμάτων έγινε μετατροπή άμορφης γλυκίνης σε κρυσταλλική, μέσω της μεθόδου κρυστάλλωσης με προσθήκη αντιδιαλύτη, και έλεγχος της παραγόμενης κρυσταλλικής ουσίας μέσω μικροσκοπικής ανάλυσης και κοκκομέτρηση μέσω υποβοηθούμενης κοσκίνισης.

Από τη συγκεκριμένη μελέτη προέκυψαν ορισμένα συμπεράσματα. Πιο συγκεκριμένα, το συγκεκριμένο εύρος αναλογιών των εκδόχων που μελετήθηκε, καθώς και η κρίσιμη μεταβολή της κοκκομετρίας (κρυσταλλική γλυκίνη: 95nm και 450nm) διαπιστώθηκε ότι δεν επηρεάζουν το κρίσιμο ποιοτικό χαρακτηριστικό της ομοιομορφίας του βάρους και έτσι αυτό διατηρείται εντός των ορίων που έχουν τεθεί από τους Διεθνείς Οργανισμούς Φαρμάκων (<7,5%). Επιπρόσθετα, από τη συγκεκριμένη μελέτη, και σε σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, προέκυψε ότι η MCC, ως όλκιμο έκδοχο, βοηθά σημαντικά στη διατήρηση της ευθρυπτότητας εντός ορίων, ενώ ταυτόχρονα ασκεί σημαντική θετική επιρροή στην αντοχή των δισκίων σε θλίψη. Όσον αφορά το ρυθμό διάλυσης των δισκίων, διαπιστώθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα της MCC (>50%) διατηρούν τις τιμές του δείκτη ομοιότητας (f_2) σε βέλτιστα επίπεδα με μέσο όρο 92,28% (στόχος: 50 – 100 %). Τέλος, κατά την εξαγωγή των Τριαδικών Διαγραμμάτων με τις συνολικές ισοϋψείς καμπύλες, των τεσσάρων ποιοτικών χαρακτηριστικών που μελετήθηκαν, διαπιστώθηκε και για τις δύο πειραματικές σειρές επιτυχημένη παραγωγική διεργασία εφόσον παρατηρείται ταυτόχρονη ικανοποίηση όλων των

καθορισμένων, βάσει βιβλιογραφίας, επιθυμητών προδιαγραφών. Ο ισχυρισμός αυτός αποδεικνύεται από το γεγονός ότι το μελετούμενο εύρος αναλογιών συνέπεσε με τη βέλτιστη περιοχή ικανοποίησης των προδιαγραφών με αποτέλεσμα την αποφυγή παραγωγικών αστοχιών.

ABSTRACT

The object of this study is the investigation of a tablet product and, especially, of the production process. The main concepts of a pharmaceutical tablet are the amount of pharmaceutical dose (high or low), the tableting methodology (granulation, direct compression) and its required composition (formulation of active substance, excipient type and component properties). The aim was the creation of a chemical product, on a laboratory scale, with composition and properties similar to those of pharmaceutical tablets and the correlation of the critical quality attributes (CQAs) with critical material attributes (CMAs), specifically the proportions of three principal excipients.

In the introductory part of this study, the key points of drug tablet making are described. More specifically, the emphasis is on the direct compression method which is applied in this study. Then, reference is made at the kind of materials used in the tableting process, as well as their properties. Additionally, phenomena that arise in direct compression processes, as well as tableting parameters are described. Finally, quality standards of CQAs, as well as the analysis method, which are applied for the evaluation of the tablets, follow.

The experimental part of the diploma thesis was based on Design of Experiment (DOE) with the application of Mixture Design by Ternary mixture analysis. This method is utilized as the effect of the three excipients' ratios: microcrystalline cellulose (MCC, at percentage: 49-69%), monohydrate lactose (LAC, at percentage: 19-35%) and magnesium stearate (Mg-St, at percentage: 1-3%), in combination with a fixed amount of active ingredient (glycine, at percentage: 10%) and dibasic calcium phosphate as filler (DCP, at percentage: 7.5%) in the pharmaceutical tablet specifications is examined. Two series of experiments, differentiated on the basis of glycine's particle size (fine/ coarse glycine), were performed. For each of the first 6 design points of both series, 4 tablets were produced, as many as the CQAs studied (weight, compressive strength, friability and tablet dissolution time), while for the 7th design point, double samples were produced, to ensure the repeatability of the experimental method. After checking the general appearance of the tablets, a series of CQAs measurements was made. In particular, weighing of the samples was required to determine the tablet weight uniformity, while for the characteristic of hardness, the force of tablets' diametrical

fracture was measured. Then, for brittleness analysis, the tablets were subjected to stressing conditions in order to find the mass loss rate, and, finally, for dissolution rate determination, the dissolution conditions were defined and, after specific time sampling, the dissolved API rate was determined through UV spectroscopy. Finally, for the needs of the experiments, transformation of amorphous glycine into crystalline, via crystallization with the addition of antisolvent, as well as and checking of the produced crystalline substance through microscopic analysis and of granulation through assisted sieving. was pursued.

This study has resulted in some conclusions. More specifically, the CQA of weight uniformity was not affected by the range of excipients' ratios studied and the significant change in granulometry (95 nm and 450 nm) and thus remained within the limits set by International Drug Organizations (<7,5%). Additionally, this study, and in line with the international literature, showed that MCC, as a ductile excipient, helps significantly to maintain friability within limits, while at the same time it exerts a significant positive influence on the compressive strength of the considered tablets. Concerning the dissolution rate of tablets, MCC high levels (> 50%) maintained the similarity index (f_2) values at optimal levels (92.28%) (target value: 50 – 100%). Finally, as observed at Ternary Mixture Diagrams with the total contouring curves of CQAs, the production process for both experimental series is successful, as long as all the prescribed specifications are established. This is proved by the fact that the studied range of proportions coincided with the optimal area of specifications' satisfaction, resulting in avoidance of manufacturing failures.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Φαρμακευτικό Δισκίο

1.1.1. Σύνθεση Δισκίου

Η έρευνα που καλύπτει η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία ασχολείται με ένα φαρμακευτικό προϊόν υπό μορφή δισκίου. Το δισκίο αποτελείται από δύο συνιστώσες ουσιών, την δραστική φαρμακευτική ουσία (API), με στόχο τη θεραπεία της νόσου, και τα έκδοχα, φαρμακευτικά αδρανή δηλαδή συστατικά, με έργο τη μεταφορά των API.

Η ανακάλυψη της API δεν αποτελεί πεδίο έρευνας στην παρούσα διπλωματική, εντούτοις σημειώνεται η αυξημένη δυσκολία εύρεσης της. Η αιτία που καθιστά πολύπλοκη την ανακάλυψη της αποτελεσματικότερης δραστικής ουσίας για την καταπολέμηση μίας ασθένειας έγκειται στο γεγονός ότι υπάρχουν 30 εκατομμύρια γνωστές χημικές ουσίες, ενώ, ταυτόχρονα, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την εύρεση τους είναι ελάχιστες. Η απόκτηση των API είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί μέσω των τριών οδών. Αρχικά στην περίπτωση ουσίας φυσικής προέλευσης, εφαρμόζονται μέθοδοι απόσταξης ή εκχύλισης και επιτυγχάνεται διαχωρισμός και παραλαβή της δραστικής ουσίας. Παράδειγμα ενός τέτοιου φαρμακευτικού προϊόντος αποτελεί το Taxol, το οποίο προέρχεται από το φλοιό ευρωπαϊκών πουρναριών. Δεύτερη οδός είναι η χημική σύνθεση, κατά την οποία ορίζεται το μόριο προς σύνθεση και μέσω τεχνικών αποσύνδεσης/αποικοδόμησής του βρίσκονται εναλλακτικοί τρόποι σύνθεσης, με διάσπαση του συγκεκριμένου μορίου σε πιο απλά, δομικά μόρια που θα χρησιμοποιηθούν στη σύνθεσή του (π.χ. Prozac). Τέλος την τρίτη οδό παρασκευής APIs αποτελεί η ζύμωση. Ένα συστατικό τέτοιου είδους, όπως π.χ. η πενικιλίνη, συνυπάρχει μαζί με μικροοργανισμούς στο τελικό προϊόν, το οποίο βρίσκεται υπό τη μορφή ζωμού. Αυτό το συστατικό καθίσταται διαθέσιμο για περαιτέρω χρήση εφόσον αρχικά διαχωρισθεί με τη βοήθεια ορισμένων εμπειρικών κανόνων. Κατά το διαχωρισμό του προϊόντος πραγματοποιούνται η απομάκρυνση των αδιάλυτων συστατικών μέσω διήθησης, η απομόνωση του μέσω της εκχύλισης, ο εξευγενισμός μέσω της χρωματογραφίας και τέλος η στίλβωση μέσω της κρυστάλλωσης.

Οι διαδικασίες εύρεσης και κατασκευής τους των εκδόχων (excipients) είναι λιγότερο πολύπλοκες από εκείνες των ΑΡΙ. Αυτό οφείλεται, αφενός, στην πιο εστιασμένη λειτουργία που πραγματοποιούν, οπότε ο αριθμός των συγκεκριμένων ουσιών μειώνεται αρκετά, και, αφετέρου, στις πιο απλές δοκιμές που απαιτούνται για να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητά τους, μειώνοντας το χρόνο και το κόστος. Επομένως η επαναληψιμότητα των δοκιμών τους είναι μεγαλύτερη συγκρινόμενη με εκείνη των αντίστοιχων δοκιμών των ΑΡIs, κάνοντας με τον τρόπο αυτό πιο εύκολη την εύρεσή τους.

Με βάση τη λειτουργία που επιτελούν τα αδρανή αυτά συστατικά, είτε στον τρόπο παραγωγής του φαρμάκου, είτε στον τρόπο χορήγησης του, χωρίζονται σε διάφορες κατηγορίες. Τα έκδοχα που αποτελούν την πιο συνηθισμένη και απαιτούμενη μορφή συστατικών φαρμακευτικών μειγμάτων αναφέρονται ως αντικολητικά (anti-adherents) και χρησιμοποιούνται για να μην κολλάνε οι κόκκοι σε επιφάνειες διαφόρων συσκευών. Η συνηθέστερη ουσία στην κατηγορία αυτή είναι το στεατικό μαγνήσιο. Άλλη κατηγορία αποτελούν τα συγκολλητικά έκδοχα (binders), τα οποία συμπεριλαμβάνονται στο τελικό προϊόν με σκοπό τη διατήρηση όλων των συστατικών, με καθορισμένη περιεκτικότητα, ενωμένων στο δισκίο. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για δισκία μικρής δόσης, διότι εξασφαλίζεται η συνοχή των σωματιδίων και ο σχηματισμός δισκίων με συγκεκριμένη μηχανική αντοχή. Παραδείγματα αυτής της κατηγορίας είναι διάφοροι δισακχαρίτες και πολυσακχαρίτες (π.χ. λακτόζη, άμυλο), σακχαρικές αλκοόλες (π.χ. ξυλιτόλη), φυσικά πολυμερή (π.χ. ζελατίνη) και συνθετικά πολυμερή όπως η πολυαιθυλενική γλυκόλη (PEG). Εν συνεχεία ορίζονται τα επικαλυπτικά έκδοχα (coatings), τα οποία προστατεύουν τα συστατικά του δισκίου από τις ατμοσφαιρικές συνθήκες, κυρίως από την υγρασία. Παράλληλα αποτρέπουν και από την αίσθηση της δυσάρεστης γεύσης των συστατικών του φαρμάκου. Μερικά παραδείγματα αυτής της ομάδας εκδόχων είναι η υδροξυπροπυλομεθυλική κυτταρίνη (HPMC), ορισμένα συνθετικά πολυμερή, η ζελατίνη, η πρωτεΐνη αραβοσίτου και διάφοροι πολυσακχαρίτες. Επόμενη κατηγορία συνιστούν τα διολισθητικά έκδοχα (glidants), τα οποία συντελούν στη διευκόλυνση της ροής των κοκκωδών υλικών. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μείωσης της τριβής μεταξύ των γειτονικών κόκκων του μίγματος. Το ανθρακικό μαγνήσιο, το αμιζόν διοξείδιο πυριτίου και η τάλκη είναι κάποια παραδείγματα αυτής της κατηγορίας. Τη ροή των κόκκων επιπλέον επηρεάζουν και τα λιπαντικά (lubricants), ένα συγγενές είδος εκδόχου, με υδρόφοβα κυρίως συστατικά, τα

οποία επικαλύπτουν τα κοκκώδη. Το γεγονός αυτό επιφέρει μείωση τριβής μεταξύ των κόκκων και του τοιχώματος των αγωγών ή δοχείων, διευκολύνοντας τη ροή του υλικού, αλλά και ταυτόχρονη μείωση του ρυθμού διαλυτοποίησης του. Παραδείγματα αυτού του είδους αποτελούν η τάλκη, το διοξείδιο πυριτίου και λίπη όπως η φυτική στεατίνη και το στεατικό μαγνήσιο. Μία επιπρόσθετη ομάδα εκδόχων αποτελούν τα αποσαθρωτικά (disintegrants). Τα συγκεκριμένα συστατικά διευκολύνουν τη διάσπαση του δισκίου στο γαστρεντερικό σύστημα, πραγματοποιώντας αντίθετη δράση από εκείνη της συσσωμάτωσης. Η λειτουργία στηρίζεται στην αύξηση του όγκου (swelling) τους, κατά τη διαβροχή στην οποία υπόκεινται, η οποία προκαλεί την θραύση του δισκίου σε κομμάτια. Τα έκδοχα αυτού του είδους είναι τα διασυνδεδεμένα πολυμερή (cross - linked) όπως η πολυβινυλοπυρολιδόνη (PVP), η καρβοξυμεθυλική κυτταρίνη και το γλυκολικό αμυλούχο νάτριο. Επόμενη βασική κατηγορία εκδόχων είναι τα πληρωτικά (fillers) και αραιωτικά (diluent). Είναι ουσίες οι οποίες έχουν την δυνατότητα μεταβολής των φυσικοχημικών ιδιοτήτων του δισκίου, συντελώντας στη δημιουργία προϊόντος με όγκο που μπορεί να χειρισθεί με άνεση ο καταναλωτής. Απαραίτητη προϋπόθεση των εκδόχων αυτών είναι να είναι αδρανή και συμβατά με τα συστατικά της συνταγής (formulation). Δευτερεύοντες επιθυμητές ιδιότητές τους αποτελούν η μη υγροσκοπικότητα, η ουδέτερη, αν όχι ευχάριστη, γεύση και το χαμηλό κόστος. Μερικά παραδείγματα τέτοιων συστατικών είναι η λακτόζη, η σουκρόζη, η γλυκόζη, η μαννιτόλη, η σορβιτόλη, το ανθρακικό ασβέστιο και το στεατικό μαγνήσιο. Τέλος εξίσου σημαντικά είδη είναι τα εντερικά έκδοχα, τα οποία καθορίζουν σε ποιο σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα και με ποιο ρυθμό απελευθερώνεται η API, τα διαλυτικά (solubilizers) με επίδραση στο ρυθμό διαλυτοποίησης του δισκίου, τα ρυθμιστικά ωσμωτικής τονικότητας και pH (π.χ. μαννιτόλη), τα σταθεροποιητικά, τα οποία χρησιμεύουν κυρίως για αιωρήματα και γαλακτώματα, και τέλος τα πρόσθετα και συντηρητικά εκδόχων που βοηθούν στη διατήρηση και στον εμπλουτισμό του περιεχομένου των φαρμακευτικών προϊόντων (Χατζηαβραμίδης, 2015).

Στη συνέχεια παρουσιάζονται τα βασικά έκδοχα τα οποία αξιοποιούνται στην παρούσα μελέτη, καθώς και οι ιδιότητες που φέρουν. Συγκεκριμένα, η λακτόζη εντάσσεται στην κατηγορία των αραιωτικών και παράλληλα συνδετικών εκδόχων. Αποτελεί το πιο συνηθισμένο έκδοχο στη παρασκευή δισκίων καθώς φέρει επιθυμητές ιδιότητες, όπως σταθερότητα, αυξημένη διαλυτότητα στο νερό και απουσία αλληλεπιδράσεων με τις περισσότερες φαρμακευτικές δραστικές ουσίες. Συγχρόνως, διαθέτει και ελάχιστο

κόστος, γεγονός που καθιστά την λακτόζη ιδιαίτερα ελκυστική στις συνθέσεις φαρμακευτικών δισκίων. Έπειτα, επιλέχθηκε η MCC ως συνδετικό και αραιωτικό μέσο κυρίως, καθώς αποτελεί άριστο συστατικό για την παρασκευή δισκίων υψηλής σκληρότητας και χαμηλής ευθρυπτότητας σε σχετικά χαμηλές δυνάμεις άμεσης συμπίεσης. Το έκδοχο επιπλέον επιδρά συνολικά στη σύνθεση ενός δισκίου και ως μέσο καταθρυμματισμού (αποσάθρωσης), γεγονός το οποίο καθιστά την κυτταρίνη ένα από τα καλύτερα και ταυτόχρονα ακριβότερα φαρμακευτικά έκδοχα. Τέλος, αξιοποιήθηκε το στεατικό μαγνήσιο, καθώς αποτελεί ένα από τα συχνότερα είδη λιπαντικών εκδόχων και χρησιμοποιείται σε χαμηλά ποσοστά, της τάξεως του 1%, λόγω των ανεπιθύμητων ιδιοτήτων που επιφέρει παράλληλα με την λειτουργία για την οποία προορίζεται. Γενικά, το στεατικό μαγνήσιο ως λιπαντικό μέσο επιφέρει την ελάττωση των δυνάμεων τριβής που αναπτύσσονται μεταξύ της μάζας του μείγματος των υλικών δισκιοποίησης και του τοιχώματος της μήτρας και των εμβόλων, καθιστώντας ομαλή την παραγωγική διεργασία και εφικτή τη δημιουργία άθικτων φαρμακευτικών δισκίων.

1.1.2. Διαμόρφωση Συστατικών

Μετά την επιλογή της API με την αποτελεσματικότερη δράση και τον προσδιορισμό των απαιτούμενων εκδόχων, ακολουθεί η μετατροπή των ουσιών αυτών σε υλικά εύχρηστα για την παραγωγική διαδικασία (π.χ. διαχείριση, ανάμειξη) της δισκιοποίησης (Tableting). Αναγκαία χαρακτηριστικά των τελικών συστατικών είναι η αξιοπιστία και ανθεκτικότητα, συμπεριλαμβανομένων του ποσοστού καθαρότητάς τους, κυρίως για τη δραστική ουσία, και της δομικής σταθερότητας τους. Βασικής σημασίας στοιχείο αποτελεί η μορφή υπό την οποία παράγονται/ δημιουργούνται, για δύο λόγους. Ο πρώτος λόγος αφορά τη λειτουργικότητα, διότι το μίγμα προορίζεται για τροφοδοσία μηχανικών συστημάτων που απαιτούν ορισμένα πρότυπα σχετικά με τη μορφή των υλικών. Ο δεύτερος λόγος σχετίζεται με τις φυσικοχημικές ιδιότητες του τελικού δισκίου και με τα θεραπευτικά χαρακτηριστικά του. Η σπουδαιότητα της διαμόρφωσης των υλικών συνδέεται κυρίως με τις διεργασίες που αφορούν τις APIs, και λιγότερο τα έκδοχα, λόγω του σημαντικότερου έργου που παρέχουν. Ένα δείγμα της αξίας αυτής φαίνεται κατά την παραγωγή των APIs σε κρυσταλλική μορφή. Γενικά, ένα στερεό υλικό είναι δυνατόν να αναφερθεί άλλοτε ως κρυσταλλικό και άλλοτε ως

άμορφο. Ο ορισμός ενός σώματος ως κρυσταλλικό αποδίδεται για την περιγραφή μίας κατάστασης υψηλού βαθμού εσωτερικής ομοιομορφίας των ατόμων από τα οποία αποτελείται και η οποία συντελεί στην ανάπτυξη ξεχωριστών κρυσταλλικών επιφανειών και στη δημιουργία μίας εξωτερικής κανονικότητας στη μορφή των μορίων. Η κρυστάλλωση, λοιπόν, είναι μια μέθοδος απομόνωσης μοριακών ουσιών υψηλής καθαρότητας. Καθορίζει τις φυσικοχημικές ιδιότητες της API και κατά συνέπεια επιδρά στο προϊόν, στις διεργασίες που υπόκειται κατά την δισκιοποίηση και στην καμπύλη απελευθέρωσης της API (στο αίμα) με το χρόνο. Η αιτία αυτών οφείλεται στη δομή των δραστικών ουσιών. Οι περισσότερες API είναι μικρά μόρια οργανικών ενώσεων, τα οποία στην κρυσταλλική στερεά κατάσταση έχουν συνήθως πολλαπλές διατάξεις στο χώρο. Κατά ακολουθία, η ίδια οργανική ένωση εμφανίζει διαφορετικές κρυσταλλικές δομές (πολυμορφισμός), αναλόγως των συνθηκών κρυστάλλωσης. Ο πολυμορφικός τύπος επηρεάζει την απόδοση των διεργασιών που ακολουθούν την κρυστάλλωση (διήθηση, ξήρανση), τη σταθερότητα του φαρμάκου, τη βιοδιαθεσιμότητα και την απελευθέρωση του φαρμάκου στο σώμα. Επιπρόσθετα, η δομή και το μέγεθος των κρυστάλλων της API αποτελούν παραμέτρους καίριας σημασίας για την αποτελεσματικότητα του τελικού προϊόντος. Τα μεγέθη από τα οποία εξαρτώνται είναι η θερμοκρασία και η πίεση, ο χρόνος παραμονής στον κρυσταλλωτήρα καθώς και ο διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία των κρυστάλλων.

Όσον αφορά το τελικό μίγμα, αποτελεί ένα συνδυασμό από κοκκώδη υλικά. Η απλή ανάδευση κοκκωδών υλικών δεν οδηγεί σε ανάμειξη (mixing), αλλά σε διαχωρισμό (segregation), αναλόγως του μεγέθους ή του βάρους τους. Επομένως τα υλικά (κόκκοι API και εκδόχων) αναμειγνύονται με την κατάλληλη μέθοδο ώστε να επιτευχθούν οι επιθυμητές προδιαγραφές (π.χ. σταθερή αναλογία δραστικής ουσίας) στο τελικό προϊόν (δισκίο) και ταυτόχρονα η ομοιογένεια, δηλαδή η ομοιόμορφη κατανομή σύστασης των ουσιών σε όλη την έκταση του (Χατζηαβραμίδης, 2015).

1.1.3. Βασικές αρχές Υλικών

Με βάση τα παραπάνω, η επιτυχημένη συνταγή ενός φαρμακευτικού μείγματος απαιτεί την κατανόηση των αρχών που διέπουν τη συμπεριφορά των κοκκωδών υλικών στις μετέπειτα διαδικασίες. Τα κοκκώδη συστατικά είναι στερεά σωματίδια, συνήθως διαφορετικού μεγέθους και σχήματος, που εσωκλείουν μεταξύ τους διάσπαρτους μικρούς χώρους με αέρα. Παρουσιάζουν συμπεριφορά πολύ διαφορετική από αυτή των υγρών και αέριων συστατικών, καθώς επίσης και από των στερεών υλικών. Το γεγονός οφείλεται στην διττή φύση τους, ως μεμονωμένα σωματίδια από τη μια πλευρά, αλλά και ως κοκκώδεις υλικό παράλληλα, επιφέροντας ιδιότητες δύο επιπέδων. Όσον αφορά τις ιδιότητες των κοκκωδών υλικών όταν εφαρμόζεται σε αυτά εξωτερική δύναμη F , όπως παραδείγματος χάριν στις δισκιοποιητικές μηχανές, αρχικά πραγματοποιείται μείωση του όγκου τους με στενότερη αναδιάταξη των μεμονωμένων σωματιδίων, και εν συνεχεία, εφόσον διατηρείται η δύναμη, επέρχεται η παραμόρφωση των σωματιδίων του υλικού. Όταν η ασκούμενη δύναμη και κατά επέκταση η πίεση που δέχονται τα κοκκώδη υλικά είναι εντός ορίων, τα σωματίδια τους είναι ικανά να αντέξουν τις τάσεις ορισμένου μεγέθους, χωρίς να υποστούν μόνιμη παραμόρφωση και το κοκκώδες υλικό επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση όταν η εξωτερική δύναμη παύει να ενεργεί (ελαστικότητα υλικού). Σε περίπτωση όπου οι τάσεις που δημιουργούνται υπερβούν το όριο ελαστικής συμπεριφοράς, η υπάρχουσα παραμόρφωση του υλικού δεν αντιστρέφεται με την παύση της τάσης. Επομένως η μείωση του όγκου του υλικού πηγάζει από την πλαστική παραμόρφωση που υπέστησαν τα σωματίδια του και από την ξώδη ροή των υπολοίπων σωματιδίων που πιέζονται στα εναπομείναντα κενά. Η συμπίεση (compression) αρχικά ήταν η διαδικασία μείωσης του όγκου του κοκκώδους υλικού σαν αποτέλεσμα της μετατόπισης της αέριας φάσης και σύντηξη (consolidation) αργότερα το γεγονός αύξησης της αντοχής του υλικού λόγω της ενεργοποίησης των δια-σωματικών (inter particle) δυνάμεων. Τα δύο αυτά φαινόμενα συνδέονται άμεσα με τις δισκιοποιητικές διαδικασίες (Χατζηαβραμίδης, 2015).

1.2. Δισκιοποίηση

Στη σύγχρονη φαρμακοθεραπεία μια από τις πιο συνήθεις μορφές χορήγησης φαρμακευτικών ουσιών είναι υπό τη μορφή δισκίων. Αυτό οφείλεται σε ορισμένα πλεονεκτήματα που παρουσιάζει η συγκεκριμένη φαρμακομορφή έναντι των άλλων, όπως για παράδειγμα η σχετική ευκολία κατασκευής και παράλληλα η απλότητα χρήσης τους. Επίσης άλλα επιθυμητά χαρακτηριστικά που διαθέτουν τα δισκία είναι ότι μέσω αυτής της μορφής είναι δυνατή η αποφυγή της δυσάρεστης γεύσης, η επίτευξη της ακρίβειας στη δόση και η μεγαλύτερη φυσική και χημική σταθερότητα του προϊόντος, ενώ τέλος καθίσταται ευκολότερη η ρύθμιση της αποδέσμευσης των APIs. Από την άλλη πλευρά, τα δισκία συνοδεύονται από μερικά μειονεκτήματα που αφορούν κυρίως σε παρενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος και σε προβλήματα απορρόφησης και κατανομής της δραστικής ουσίας στους ιστούς. Παρόλα αυτά, το δισκίο παραμένει σήμερα μια από τις πιο δημοφιλείς μορφές φαρμάκων (Kawashima, Handa, Takeuchi & Okumura, 1986; Οικονόμου – Πέτροβιτς, 1976).

Το δισκίο αποτελεί μία καθορισμένη μάζα ουσιών, που προκύπτει όταν μίγματα κόνεων, κατάλληλων προδιαγραφών, υπόκεινται σε διεργασίες μηχανικής συμπίεσης (δισκιοποίηση). Η σύνθεση (formula) των μειγμάτων αυτών, όπως προαναφέρθηκε, περιλαμβάνει τη φαρμακευτικά δραστική ουσία (API) και άλλες βοηθητικές αδρανείς ουσίες οι οποίες συναποτελούν τα έκδοχα (Excipients) του δισκίου. Βασικές ιδιότητες που επιβάλλεται να φέρουν τα υλικά αυτά για μια επιτυχή δισκιοποιητική διαδικασία είναι ικανοποιητικό επίπεδο ροής (flow ability), συμπιεστότητα, σταθερότητα καθώς και επάρκεια λίπανσης ώστε να συμβάλλουν στη διάσπαση του δισκίου και στην αποδέσμευση της API. Η αξιοποίηση των εκδόχων επομένως κατά τη παραγωγή δισκίων κρίνεται αναγκαία διότι οι περισσότερες API δεν πληρούν όλες τις προαναφερθέντες ιδιότητες ταυτόχρονα, ενώ κάποιες άλλες είναι απαραίτητο να βρίσκονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο τελικό προϊόν. Για παράδειγμα στις περιπτώσεις μικροκρυσταλλικών δραστικών ουσιών που διαθέτουν μεγάλη διαλυτότητα είναι υποχρεωτική η ανάμειξή τους με κάποιο συνδετικό μέσο (binder agent), ενώ αντίθετα όταν μέσω δισκιοποίησης προκύπτουν αδιάλυτα δισκία είναι απαραίτητη η προσθήκη στο φαρμακευτικό μίγμα ενός μέσου καταθρυμματισμού (disintegrant agent). Συμπερασματικά, σε μια δισκιοποιητική εργασία αφού γίνει η επιλογή των κατάλληλων συστατικών (δραστική ουσία και έκδοχα) των οποίων πιστοποιείται η καθαρότητα και η χημική σύσταση, προκαθορίζονται και οι συνθήκες

υπό τις οποίες θα πραγματοποιηθεί αυτή η διεργασία. Καθώς γίνονται προσπάθειες παραγωγής φαρμακευτικών δισκίων μέσω ταχύτερων σταδίων, με τη βοήθεια μηχανημάτων προγραμματιζόμενης λειτουργίας, δίνεται έμφαση σε δύο κατηγορίες ιδιοτήτων που φέρουν τα κονιοποιημένα φαρμακευτικά υλικά. Οι πρώτες ιδιότητες αφορούν στην ικανότητα ροής (flow properties) των υλικών αυτών, ενώ οι δεύτερες σχετίζονται με την ικανότητα τους να μετασχηματίζονται, εφόσον έχει επέλθει η συμπίεση τους, σε ανθεκτικά και συμπαγή δισκία (compression and consolidation properties). Ορισμένα ποιοτικά κριτήρια στα οποία τα δισκία οφείλουν τεχνολογικά να ανταποκρίνονται είναι πρώτον η επαρκή σταθερότητα και η ανθεκτικότητα τους σε μετακινήσεις που συμβαίνουν κατά την παρασκευή, μεταφορά και αποθήκευση τους, δεύτερον η απουσία ατελειών (π.χ. χτυπήματα, ραγίσματα) και τρίτον η ομοιομορφία σύστασης και βάρους. Επιπλέον τα δισκία θα πρέπει να συντηρούν τη σταθερότητα της δραστικής ουσίας και να διαλύονται ικανοποιητικά, αποδεσμεύοντας την API εντός καθορισμένων χρονικών περιθωρίων (Mendes & Roy, 1978; Οικονόμου – Πέτροβιτς, 1976; Simmons, Ranz, Gyanchandani & Picotte, 1972).

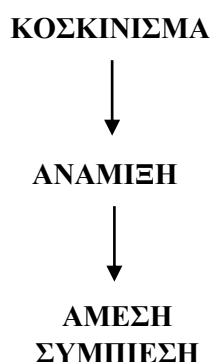
1.2.1. Μέθοδοι Δισκιοποίησης

Εκτός από το είδος των εκδόχων, τις φυσικό-μηχανικές παραμέτρους των δισκίων, και χαρακτηριστικές ιδιότητες τους όπως η αποδέσμευση, η απορρόφηση, η κατανομή και τελικά το επίπεδο θεραπευτικού αποτελέσματος της API, επηρεάζει και η διαδικασία που προηγείται των φαινομένων συμπίεσης, δηλαδή ο τρόπος με τον οποίο πραγματοποιείται η δισκιοποίηση. Η εξασφάλιση παραμέτρων τέτοιου είδους, όπως για παράδειγμα η ύπαρξη της απαιτούμενης ροής και συσσωμάτωσης, επιτυγχάνεται είτε πραγματοποιώντας τη δισκιοποιητική διεργασία πριν το στάδιο της κοκκοποίησης, είτε εκτελώντας, πριν τη δισκιοποίηση, την ανάμιξη της API και των εκδόχων (Direct compression excipients). Επομένως οι βασικές μεθοδολογίες δισκιοποίησης διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τη δισκιοποίηση μέσω κοκκοποίησης και τη δισκιοποίηση μέσω άμεσης συμπίεσης. Στις διεργασίες κοκκοποίησης παρατηρούνται, με βάση τα στάδια επεξεργασίας, δύο μεθοδολογίες, η υγρή κοκκοποίηση και η ξηρή κοκκοποίηση. Οι διαφορές τους εστιάζονται κυρίως στην εμβροχή ή μη του κονιοποιημένου υλικού στην αντίστοιχη υγρή και ξηρή μέθοδο.

Η προσθήκη των εκδόχων, η οποία πραγματοποιείται κατά το στάδιο της κοκκοποίησης, περιλαμβάνει συνήθως συνδυασμό εκδόχων από κατηγορίες όπως

αραιωτικά (diluent), αποσαθρωτικά (disintegrant), λιπαντικά (lubricants), συνδετικά (binders), διολισθητικά (glidants) καθώς και διαβρεκτικά μέσα. Η κοκκοποίηση εντάσσεται στις δισκιοποιητικές διεργασίες με σκοπό τη μετατροπή των φυσικοχημικών ιδιοτήτων του τελικού μίγματος υλικών και κατά συνέπεια την παραγωγή βέλτιστων προϊόντων.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρόλα αυτά, επιδιώκεται η αποφυγή των σταδίων της κοκκοποίησης, λόγω της απαίτησης μεγαλύτερου χρόνου και κόπου, και ακολουθείται η δεύτερη μέθοδος δισκιοποίησης, η άμεση συμπίεση (Direct Compression). Τα στάδια της δισκιοποιητικής διαδικασίας αυτής είναι αρκετά λιγότερα και απλούστερα, επηρεάζοντας άμεσα το οικονομικό κόστος παραγωγής του προϊόντος. Ένα σχεδιάγραμμα αυτής της διεργασίας απεικονίζεται στο παρακάτω διάγραμμα (διάγ.1.2.1) (Dahl, Zeidrich, Marek & Paradies, 1989; Mendes & Roy, 1978).



Εικόνα 1.2.1: Ροή εργασιών κατά την παραγωγή δισκίων με απευθείας συμπίεση.

1.2.2. Δισκιοποίηση μέσω Άμεσης Συμπίεσης

Στη παρούσα διπλωματική ερευνάται η δισκιοποιητική ικανότητα υλικών τα οποία λαμβάνουν τη μορφή δισκίων μέσω άμεσης συμπίεσης. Για δεκαετίες, ο περιορισμός που υπήρξε στη συγκεκριμένη μέθοδο δισκιοποίησης οφειλόταν στο μικρό αριθμό ουσιών που διαθέτουν ιδιότητες όπως ικανοποιητική ροή, συνεκτικότητα και λιπαντική ικανότητα, ώστε να σχηματίσουν ανθεκτικά συσσωματώματα (δισκία) κατά τη συμπίεση τους. Οι άλλες φαρμακευτικές δραστικές ουσίες (οργανικές ενώσεις) που υπάρχουν, δεν φέρουν τις απαιτούμενες ιδιότητες φαρμακευτικών δισκίων, όπως ο

καταθρυμματισμός και η διάλυση, ώστε να δισκιοποιούνται με άμεση συμπίεση και χωρίς την παρουσία άλλων βοηθητικών ουσιών.

Μέσω της επιστημονικής εξέλιξης, η δισκιοποίηση άμεσης συμπίεσης εφαρμόζεται τακτικότερα σε φαρμακοβιομηχανίες, λόγω της ανάπτυξης ορισμένων βοηθητικών ουσιών που υποβοηθούν στη συνοχή των σωματιδίων και οδηγούν στη δημιουργία φαρμακευτικών δισκίων χωρίς προηγουμένως να απαιτείται το στάδιο της κοκκοποίησης. Η συγκεκριμένη μέθοδος δισκιοποίησης περιγράφει την διαδικασία παραγωγής δισκίων με μοναδική φάση προεργασίας, πριν την τροφοδότηση τους στην δισκιοποιητική μηχανή, την ανάμιξη των εκδόχων και της API σε ομοιογενές μίγμα. Τα βασικά πλεονεκτήματά της έναντι της κοκκοποίησης περιλαμβάνουν το χαμηλότερο κόστος, την αποφυγή της έκθεσης ευαίσθητων ουσιών σε θέρμανση και την απαλλαγή της επαφής των φαρμακευτικών ουσιών με νερό ή άλλους ανεπιθύμητους διαλύτες. Επιπρόσθετα, η συγκεκριμένη διεργασία είναι περισσότερο επιδεκτική σε αυτοματοποίηση, συγκριτικά με τη δισκιοποίηση μέσω των μεθόδων υγρής και ξηρής κοκκοποίησης. Εξαιτίας όλων των παραπάνω επιθυμητών ιδιοτήτων η μέθοδος της άμεσης συμπίεσης έχει καθιερωθεί πλέον ως πρωταρχική μέθοδος βιομηχανικής παραγωγής δισκίων. Ενισχυτικό παράγοντα αποτέλεσε και η εξέλιξη της τεχνολογίας, που οδήγησε στην ανάπτυξη σύγχρονων δισκιοποιητικών μηχανημάτων.

Παρόλα αυτά, η συγκεκριμένη μέθοδος δεν καθιερώθηκε πλήρως, καθώς για πολλές συνθέσεις φαρμακευτικών δισκίων, η αλλαγή της διαδικασίας δισκιοποίησης από τη μέθοδο της κοκκοποίησης σε αυτή της απλής συμπίεσης οδήγησε σε αποτυχημένα αποτελέσματα. Ο λόγος είναι ότι δε συγκεντρώνουν όλες οι ουσίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή φαρμακευτικών δισκίων τις απαραίτητες ιδιότητες που προαναφέρθηκαν, καθώς επίσης και το ότι η μέθοδος δεν μπορεί να εφαρμοσθεί σε πολύ συμπίεσιμα υλικά τα οποία σχηματίζουν δυσδιάλυτα δισκία που καθυστερούν την αποδέσμευση της API. Έτσι, η μέθοδος αυτή επιβάλλει αυστηρές απαιτήσεις σχετικά με τις ιδιότητες των εκδόχων και σχετικά με τις APIs. Όσον αφορά τις δραστικές ουσίες, η μέθοδος άμεσης συμπίεσης εφαρμόζεται κυρίως για δύο τύπους αυτών. Αρχικά για εκείνες που διαθέτουν καλή υδατοδιαλυτότητα, ώστε να μπορούν να εισαχθούν στα δισκία ως σχετικά μεγάλα σωματίδια και να διασφαλίζεται η καλή ικανότητα ροής του μίγματος και δεύτερον για ισχυρές φαρμακευτικές ουσίες που εισάγονται σε μικρά ποσοστά στα δισκία και συνεπώς οι ιδιότητες του προς δισκιοποίηση μίγματος μπορούν εύκολα να ρυθμιστούν μέσω των εκδόχων. Αυτός

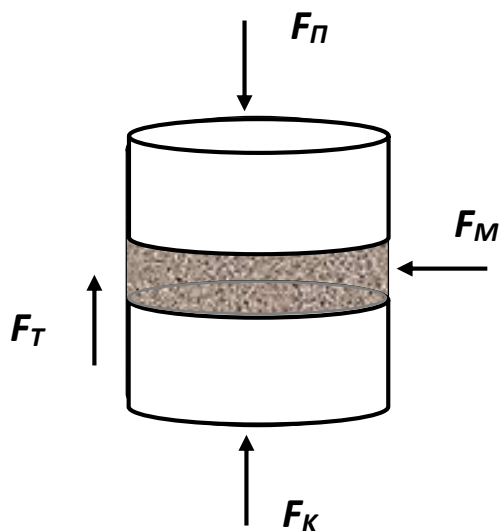
επομένως είναι και ο λόγος που το ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια έχει στραφεί προς την ανάπτυξη, το σχεδιασμό και τη παραγωγή κατάλληλων εκδόχων. Στην δισκιοποίηση με άμεση συμπίεση απαιτείται αρκετά προσεκτικότερη διαλογή πρώτων υλών και εν συνεχεία πιο αναλυτική εκτίμηση των ιδιοτήτων που φέρουν, καθώς και ακριβέστερη διευκρίνιση των επιδράσεων της μεταβολής της φαρμακευτικής σύνθεσης, στην ικανότητα συμπίεσης και συσσωμάτωσης τους. Τέλος, τα κρίσιμα χαρακτηριστικά για μια επιτυχημένη δισκιοποιητική διεργασία αφορούν στις ιδιότητες ξεχωριστά του κάθε συστατικού, στην συνύπαρξη των υλικών που συμμετέχουν στη τελική σύνθεση του μίγματος, καθώς και στις λεπτομέρειες στη διαδικασία ανάμειξης.

Ορισμένα έκδοχα άμεσης συμπίεσης που χρησιμοποιούνται, ως επί τον πλείστον, είναι η ξηραμένη λακτόζη δια ψεκασμού (spray dried lactose), η οποία αποτελεί και το πρώτο έκδοχο άμεσης συμπίεσης. Αλλά έκδοχα είναι η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Avicel), η οποία εφαρμόζεται ευρέως ως αραιωτικό με πολύ καλές ιδιότητες, το προζελατινοποιημένο άμυλο (Starch 1500) το οποίο είναι ένα συμπιεστό άμυλο με αποσαθρωτικές ιδιότητες, το διϋδρικό μονόξινο φωσφορικό ασβέστιο (Emcompress), το στεατικό μαγνήσιο (Mg-St) με λιπαντικές ιδιότητες καθώς τέλος και διαφορά σάκχαρα όπως η μαννιτόλη και η σουκρόζη (Di-Pac) ως αραιωτικά έκδοχα (Αυγουστάκης, 2013; Sheth, Bandelin & Shangraw, 1980).

1.2.3. Το φαινόμενο της Άμεσης Συμπίεσης

Κατά την άμεση συμπίεση και τη διοχέτευση του μίγματος εντός της δισκιοποιητικής μηχανής, επιτυγχάνεται η πλήρωση της μήτρας και επέρχεται η συμπίεση του μέσω του ζεύγους εμβολών της μηχανής. Η συμπίεση αυτή στοχεύει στη μετατροπή του κονιοποιημένου μίγματος σε δισκίο. Η μεταβολή της δομής του υλικού, όσον αφορά το πορώδες του όταν υπόκεινται σε εξωτερικές πιέσεις, έχει άμεση σύνδεση με τις ιδιότητες αυτές και είναι επομένως αποτέλεσμα διεργασίας δύο σταδίων. Το πρώτο στάδιο αποτελεί η πλήρωση των κενών (voids) μέσω της δια-σωματιδιακής ολίσθησης. Το δεύτερο στάδιο σχετίζεται με την πλήρωση των εναπομενουσών μικρών κενών του υλικού μέσω της παραμόρφωσης ή θρυμματισμού (fragmentation) των σωματιδίων. Η συμπίεση κατά το δισκιοποιητικό κύκλο είναι αποτέλεσμα συνδυασμού ασκούμενων δυνάμεων οι οποίες αναπτύσσονται στις επιφάνειες του ζεύγους εμβολών και στα τοιχώματα της μήτρας της δισκιοποιητικής μηχανής, καθώς και στα σωματίδια τα

οποία δέχονται τη συγκεκριμένη πίεση. Σε μια έκκεντρη δισκιοποιητική μηχανή μονού κυτήματος, παρόμοια με την αντίστοιχη που χρησιμοποιείται στη παρούσα διπλωματική, διαμορφώνονται οι παρακάτω ασκούμενες τάσεις κατά μήκος του κυλινδρικού χώρου που ορίζουν τα τμήματα μήτρα και ζεύγος εμβολίων. Πρώτον, αναπτύσσεται δύναμη συμπίεσης (F_{Π}) από την κάθοδο του πάνω εμβόλου στο μίγμα υλικών. Δεύτερη δύναμη αφορά στο κάτω έμβολο η οποία μεταδίδεται σε αυτό διάμεσου των σωματιδίων του μίγματος. Η συγκεκριμένη δύναμη (F_K) λόγω των συνθηκών που διέπουν το φαινόμενο είναι πάντα μικρότερη από τη δύναμη στο πάνω έμβολο. Η διαφορά που διαπιστώνεται ανάμεσα στις τιμές των δυνάμεων στο ζεύγος εμβόλων προκύπτει ως αποτέλεσμα των δυνάμεων τριβής (F_T) που αναπτύσσονται μεταξύ των σωματιδίων του μίγματος και των τοιχωμάτων της μήτρας η οποία αντιδρά εξαιτίας της διαδικασίας της συμπίεσης. Επίσης, στο τοίχωμα της μήτρας ασκείται κάθετη, σε σύγκριση με τον άξονα της συμπίεσης, δύναμη (F_M) η οποία σε μέτρο είναι ίση με τη δύναμη αντίδρασης που ασκείται από το τοίχωμα της μήτρας προς το μίγμα των υλικών. Κλείνοντας την αναφορά στη δυναμική του φαινομένου της άμεσης συμπίεσης, παρατίθεται σχηματικά η κατανομή των διαμορφούμενων δυνάμεων συμπίεσης κατά τη διεργασία της δισκιοποίησης (Parrot, 1981; Banker, Peck & Baley, 1980; Shotton, Hersey & Wray, 1976).



Εικόνα 1.2.2: Κατανομή των δυνάμεων συμπίεσης κατά τη δισκιοποίηση.

1.2.4. Μηχανές Δισκιοποίησης Άμεσης Συμπίεσης (D.C.)

Ύστερα από την περιγραφή της διαδικασίας της άμεσης συμπίεσης, ακολουθεί η περιγραφή της μηχανικής διάταξης που είναι ικανή να εφαρμόσει τη μέθοδο αυτή για την παραγωγή δισκίων. Η διάταξη αυτή αναφέρεται ως δισκιοποιητική μηχανή άμεσης συμπίεσης και θα εξετασθούν δύο τύποι τέτοιων μηχανών. Ο πρώτος τύπος μηχανής ονομάζεται απλού κτυπήματος (single punch tablet machine) ή εκκεντρική πρέσα και ο δεύτερος τύπος μηχανής δισκιοποίησης αναφέρεται ως περιστροφική (rotary tablet machine). Στην πρέσα απλού κτυπήματος υπάρχει μία χοάνη τροφοδοσίας (hopper) της οποίας η θέση βρίσκεται πάνω από το κενό καλούπι (die) και κάτω από το οποίο βρίσκεται αξονικά η κάτω πρέσα (punch). Αφού το υλικό ρεύσει από τη χοάνη στο καλούπι και η φάση της πλήρωσης της μήτρας (die) ολοκληρωθεί, η χοάνη απομακρύνεται από τον άξονα που βρίσκεται η μήτρα. Στο χρονικό διάστημα αυτό, επάνω από το καλούπι και αξονικά με αυτό, ακολουθεί κάθοδος του άνω εμβόλου με προς συμπίεση του μίγματος. Ο κύκλος δισκιοποίησης κλείνει με τη σταδιακή απομάκρυνση των εμβόλων, αρχικά της πάνω και ύστερα της κάτω πρέσας, μετατοπίζοντας τελικά στην επιφάνεια του επίπεδου της τράπεζας της μήτρας (die table) το παραγόμενο δισκίο. Οι διαστάσεις του δισκίου αυτού αποτελούν συνάρτηση της μεγαλύτερης διαδρομής που διανύει το έμβολο της πάνω πρέσας και συνεπώς με αυτό τον τρόπο μπορεί να ρυθμιστεί το πάχος των δισκίων. Παράλληλα με τη ρύθμιση της διάστασης του πάχους του δισκίου επηρεάζεται και η σκληρότητα του. Η επίδραση στις δύο αυτές παραμέτρους εντοπίζεται κατά κανόνα στα δισκία που παράγονται από δισκιοποιητικές μηχανές απλού κτυπήματος, δηλαδή μονής πρέσας συμπίεσης, διότι σε αυτή την περίπτωση αναπτύσσεται μία σχέση αλληλεξάρτησης μεταξύ πάχους και σκληρότητας. Γενικά οι μηχανές απλού κτυπήματος δεν χρησιμοποιούνται ως βιομηχανικές μονάδες παραγωγής δισκίων, εξαιτίας της χαμηλής ταχύτητας που διαθέτουν. Στη μέγιστη ρύθμιση ταχύτητας μπορούν να παραχθούν μέχρι 60 δισκία το λεπτό. Η κύρια, επομένως, αξιοποίηση τους σχετίζεται με την εργαστηριακή ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών προϊόντων και με αρχικές κλινικές δοκιμές (clinic trials) όπου οι πρώτες ύλες βρίσκονται σε χαμηλή προσφορά (Χατζηαβραμίδης, 2015).

1.2.5. Τεχνολογικά Προβλήματα Άμεσης Συμπίεσης

Κατά τη σύνθεση νέων δισκίων ή την παραγωγή δισκίων προ υπαρχουσών συνθέσεων διαπιστώνονται συχνά ορισμένα προβλήματα αναφορικά με την ποιότητα των παραχθέντων δισκίων και τη δισκιοποιητική διεργασία. Η ελαττωματική παραγωγική διαδικασία οφείλεται σε σειρά τεχνολογικών παραγόντων οι οποίοι συντελούν σε διάφορες μορφές ατελειών, όπως προσκόλληση της επιφάνειας των δισκίων στα έμβολα (Τσίμπημα - Picking), συγκόλληση υλικού του δισκίου στα τοιχώματα της μήτρας (Προσκόλληση - Sticking), αποχωρισμός κορυφής (Capping), στρωματοποίηση (Lamination), ράγισμα και αποκόλληση τμημάτων του δισκίου (Cracking and Chipping) και διαστολή των δισκίων (Uniaxial tablet expansion). Η αιτία δημιουργίας των συγκεκριμένων προβλημάτων κατά τη δισκιοποίηση συνήθως εντοπίζεται είτε στις παραμέτρους σύνθεσης των δισκίων, είτε στο είδος των μηχανημάτων που χρησιμοποιούνται, ή ακόμη και στο συνδυασμό αυτών των δύο παραγόντων (Αυγουστάκης, 2013; Fonner, Anderson & Banker, 1981; Günsel & Kanig, 1976).

1.2.6. Μορφές Φαρμακευτικού Μείγματος

Στις συνθέσεις των φαρμακευτικών μειγμάτων που προορίζονται για παραγωγή δισκίων, καθένα από τα συστατικά τους είναι απαραίτητο να λαμβάνει μία από τις δύο κυριότερες μορφές που απαντώνται στη συγκεκριμένη παραγωγική διεργασία. Οι δύο μορφές, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποτελούν την κονιοποιημένη και την κοκκώδη μορφή.

Στη πρώτη κατηγορία υλικών, οι φαρμακευτικές κόνεις (medicated powders) αποτελούν φαρμακομορφές τις οποίες απαρτίζουν μίγματα APIs και κατάλληλων εκδοχών υπό μορφή κόνεως. Η χορήγηση των συγκεκριμένων φαρμακευτικών μειγμάτων είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί ενδοφλεβίως ή δια στόματος ως έχει, κατόπιν διάλυσης τους σε υδατικό μέσο (π.χ. νερό), ή διαφορετικά, όπως συμβαίνει και στην παρούσα εργασία, ύστερα από μετατροπή σε στερεή μορφή όπως το δισκίο, δια της στοματικής κοιλότητας. Γενικά η παρασκευή των φαρμακευτικών κόνεων διαχωρίζεται σε επίπεδο βιομηχανικό και εργαστηριακό. Σε βιομηχανική κλίμακα περιλαμβάνονται διαδικασίες όπως ελάττωση του μεγέθους των σωματιδίων του κάθε

συστατικού μεμονωμένα, το οποίο διεξάγεται σε ειδικούς μύλους, αλλά και διαδικασίες ανάμιξης των κονιοποιημένων υλικών σε προκαθορισμένες αναλογίες στους αναμικτήρες κόνεων. Η ελάττωση του μεγέθους των σωματιδίων επιφέρει σημαντική αύξηση του επιπέδου της τελικής ομοιογένειας στο μίγμα προς δισκιοποίηση με θετικό αποτέλεσμα την παραγωγή ποιοτικών δισκίων. Σε εργαστηριακή κλίμακα (π.χ. φαρμακείο), η παρασκευή κόνεων γίνεται μέσω λειοτρίβησης κάθε συστατικού ξεχωριστά και της κοσκίνισης αυτών για την ομαδοποίηση των σωματιδίων κατά μέγεθος και μεμονωμένα για κάθε συστατικό. Τελική διεργασία αποτελεί το στάδιο της ανάμιξης όλων των απαιτούμενων συστατικών στις κατάλληλες αναλογίες. Τα μέσα που χρησιμοποιούνται για τις παραπάνω εφαρμογές είναι ορισμένα σκεύη. Για την διαδικασία της λειοτρίβησης, παραδείγματος χάριν, απαιτείται συνήθως πορσελάνινο ιγδίο, όπου η ανώμαλη σχετικά επιφάνεια του υποβοηθάει στην απόδοση της διεργασίας. Αντίθετα, κατά την ανάμιξη, είναι επιθυμητό να γίνεται χρήση υάλινων ιγδίων τα οποία φέρουν λείες επιφάνειες και καθαρίζουν ευκολότερα μετά το πέρας της χρήσεως τους. Όσον αφορά τον τελικό βαθμό ομοιογένειας που επιτυγχάνεται στο φαρμακευτικό μείγμα, προτού ακολουθήσει η δισκιοποιητική διαδικασία, απαιτείται ιδιαίτερη μεθοδολογία ανάμιξης για τη μεγιστοποίηση του. Η μέθοδος αναφέρεται ως γεωμετρική αραίωση και η εφαρμογή της συνιστάται κυρίως στις περιπτώσεις κατά τις οποίες πραγματοποιείται ανάμιξη ισχυρών APIs (π.χ. για περιεκτικότητες API < 10 %) και σχετικά μεγάλων ποσοτήτων αραιωτικών και άλλων εκδόχων, με άμεσο σκοπό την επίτευξη ομοιόμορφης διασποράς του φαρμάκου στο σύνολο των εκδόχων στο τελικό δισκίο. Η μεθοδολογία υλοποιείται με βάση της αρχής ισόποσης ανάμιξης των συστατικών, έχοντας ως αφετηρία το συστατικό που βρίσκεται στην ελαχίστη ποσότητα (στην προκειμένη περίπτωση την API).

Τη δεύτερη κατηγορία αποτελούν υλικά τα οποία βρίσκονται υπό τη μορφή κόκκων. Στην περίπτωση αυτή, κατά το στάδιο της κοκκοποίησης, η API σε συνδυασμό με τα κατάλληλα έκδοχα αναμιγνύονται προς σχηματισμό διακριτών στερεών σωματιδίων με βάση την προκαθορισμένη σύσταση. Με τη διαδικασία αυτή, λαμβάνονται κόκκοι (granules) ομοιόμορφων ιδιοτήτων και προδιαγραφών, οι οποίοι απαρτίζονται από ομαδοποιημένα τεμάχια κονιοποιημένων υλικών. Η βασική μέθοδος παρασκευής κοκκωδών υλικών και μειγμάτων, αναφέρεται ως απλή υγρή ανάμιξη (ζύμωμα), μία διεργασία η οποία εφαρμόζεται και εργαστηριακά για μικρής κλίμακας παραγωγή κόκκων. Η έναρξη της διεργασίας πραγματοποιείται με την ανάμιξη των συστατικών

του φαρμακευτικού μίγματος. Εν συνεχεία, το μίγμα διοχετεύεται στο συνδεδετικό υγρό (συνήθως νερό με διαλυμένο το συνδεδετικό έκδοχο της φαρμακευτικής σύνθεσης) για περαιτέρω ανάμιξη. Η διαβρεγμένη αυτή μάζα, εφόσον έχει διαποτιστεί ομοιόμορφα, πιέζεται σε ειδικό μηχανικό εξοπλισμό ώστε να περάσει διαμέσου των οπών ενός διάτρητου δίσκου που φέρει μέγεθος ανοιγμάτων σύμφωνο με τις απαιτούμενες διαστάσεις κόκκων. Το τέλος της διαδικασίας κοκκοποίησης επέρχεται κατόπιν ξηράνσεως των παραχθέντων κόκκων, είτε μέσω αέρα, καθώς απλώνονται σε κατάλληλο σκεύος, είτε μέσω εφαρμογής θερμότητας εντός ειδικής συσκευής.

Συμπερασματικά, αναφέρονται ορισμένες βασικές διαφορές που διαπιστώνονται ανάμεσα στις δύο μορφές φαρμακευτικών μειγμάτων. Αρχικά, όσον αφορά στο μέγεθος, η φαρμακομορφή των κόνεων κυμαίνεται από 1 μm μέχρι 2 mm, ενώ το αντίστοιχο εύρος για τη διάμετρο των κόκκων βρίσκεται ανάμεσα στο 1 mm και τα 4 mm. Επιπλέον, λόγω της συγκεκριμένης διαφοράς μεγέθους, οι κόκκοι, σε σύγκριση με τις κόνεις από τις οποίες παρασκευάζονται, έχουν καλύτερες ρεολογικές ιδιότητες. Η αυξημένη ικανότητα ροής των κόκκων έναντι των σωματιδίων των κόνεων έγκειται και στο γεγονός του ομαλότερου σχήματος (πιο σφαιρικό) το οποίο διαθέτουν. Σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο αυτών μορφών παρουσιάζεται επίσης και στη φυσική και χημική τους σταθερότητα. Οι κόκκοι, συνήθως, λόγω της μικρότερης ειδικής επιφάνειας που φέρουν, εμφανίζονται σταθερότεροι στις επιδράσεις των συνθηκών της ατμόσφαιρας. Αυτό επιφέρει κατά συνέπεια, κατά τη διάρκεια της αποθήκευσής τους, το φαινόμενο της συγκόλλησης και σκλήρυνσης (cake) των σωματιδίων να παρατηρείται περιορισμένο και με μικρότερη τάση στην φαρμακομορφή των κόκκων σε σύγκριση με αυτή των κόνεων. Οι προαναφερθείσες διαφοροποιήσεις αποτελούν ορισμένους από τους λόγους της διαχρονικής προτίμησης της διαδικασίας της κοκκοποίησης του φαρμακευτικού μίγματος έναντι της άμεσης συμπίεσης, ως μέθοδο στις δισκιοποιητικές διεργασίες (Ansel, 1976).

1.2.7. Η Διεργασία της Κρυστάλλωσης

Η κινητήρια δύναμη κατά την κρυστάλλωση μίας ουσίας είναι η διαφορά χημικού δυναμικού μεταξύ αδιάλυτης και διαλυμένης μορφής της συγκεκριμένης ουσίας, υπό σταθερές συνθήκες (π.χ. θερμοκρασία), που εκφράζεται ως διαφορά συγκέντρωσης της ουσίας στο υπερκορεσμένο και στο κορεσμένο διάλυμα ή διαφορετικά ως διαλυτότητα. Το φαινόμενο της κρυστάλλωσης δεν παρατηρείται ώσπου η συγκέντρωση στο υπέρκορο διάλυμα να προσεγγίσει σε επίπεδο ελάχιστα πιο πάνω από εκείνο της διαλυτότητας, όπου το διάλυμα βρίσκεται σε θερμοδυναμική ισορροπία (μετασταθή κατάσταση). Παράλληλα με αυτές τις συνθήκες, εξίσου σημαντικό παράγοντα στη διεργασία της κρυστάλλωσης διαδραματίζουν και ορισμένοι παράμετροι ελέγχου. Οι παράμετροι αυτές αφορούν στον έλεγχο των συνθηκών και των διεργασιών που λαμβάνουν χώρα στο φαινόμενο της κρυστάλλωσης. Η σημασία των παραμέτρων αυτών είναι καθοριστική διότι σχετίζεται με τη δυνατότητα μεταβολής και ρύθμισης των φυσικοχημικών ιδιοτήτων των παραγομένων κρυσταλλικών υλικών. Απλοποιώντας την αρκετά πολύπλοκη διεργασία της κρυστάλλωσης και εστιάζοντας στις παραμέτρους αυτές, διακρίνονται τρεις βασικές μεταβλητές, οι οποίες αναλόγως της ρύθμισης τους επιφέρουν σημαντική επίδραση στην ποιότητα των τελικών κρυσταλλικών προϊόντων. Οι συγκεκριμένες μεταβλητές ενεργούν συνδυαστικά καθώς δημιουργείται μεταξύ αυτών ισχυρή σχέση αλληλεπίδρασης και αποτελούν ονομαστικά το ρυθμό ψύξης του διαλύματος, το ρυθμό υπερκορεσμού του και τέλος το ρυθμό και την ένταση ανάδευσης που ενεργεί στο υπάρχον διάλυμα.

Η μέθοδος κρυστάλλωσης η οποία επιλέχθηκε και διεξήχθη στη συγκεκριμένη εργασία αφορά εκείνη της προσθήκης αντιδιαλύτη. Το σκεπτικό στο οποίο βασίζεται η αξιοποίηση της εν λόγω μεθοδολογίας έγκειται στο γεγονός ότι προσθέτοντας, κατά τη διαδικασία της κρυστάλλωσης, μια ουσία πιο διαλυτή στον κύριο διαλύτη από την αρχικά διαλυμένη ουσία, διαπιστώνεται μεταβολή στο βαθμό υπερκορεσμού του διαλύματος, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται και σημαντική επίδραση στον ρυθμό με τον οποίο δημιουργούνται οι πυρήνες κρυστάλλωσης. Με βάση την συγκεκριμένη μέθοδο, κατά την προσθήκη ενός αντιδιαλύτη κρυστάλλωσης, που διαθέτει μεγαλύτερη ικανότητα διαλυτοποίησης από το προς κρυστάλλωση συστατικό, παρατηρείται δημιουργία κρυσταλλικών πυρήνων, απαιτώντας από το υπάρχον διάλυμα μικρότερο βαθμό υπερκορεσμού συγκριτικά με αυτόν που διέθετε αρχικά και ευνοώντας την

έναρξη της κρυστάλλωσης. Η επίδραση του διαλύτη στο ρυθμό ανάπτυξης των κρυστάλλων συνήθως αφορά περιπτώσεις στις οποίες παρουσιάζεται προσρόφηση του αυτού από τις επιφάνειες των αναπτυσσόμενων κρυστάλλων. Στο φαινόμενο αυτό μπορεί επίσης να συμπεριληφθεί το γεγονός πως, αναλόγως του είδους διαλύτη που χρησιμοποιείται, καθίσταται εφικτή και η παραγωγή κρυστάλλων διαφορετικών πολυμορφικών στερεοδομών. Αυτό οφείλεται κυρίως στον τρόπο με τον οποίο ο εκάστοτε διαλύτης αλληλεπιδρά με τις πολικές ή μη περιοχές των μορίων της διαλυμένης ουσίας, επιφέροντας ευνοϊκότερο σχηματισμό κάποιου συγκεκριμένου προσανατολισμού διάταξης τους (μόρια), στο αναπτυσσόμενο κρυσταλλικό πλέγμα. Συμπερασματικά, καθίσταται φανερή η αξία των παραμέτρων στη διεξαγωγή μίας επιτυχούς διεργασίας κρυστάλλωσης και η σημαντικότητα επιλογής της συγκεκριμένης μεθοδολογίας για την κρυστάλλωση της API της παρούσας διπλωματικής (Δημητρίογλου, 2016).

1.3. Επιθυμητές ιδιότητες φαρμακευτικών μειγμάτων και παράγοντες δισκιοποίησης

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των μειγμάτων που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων αποτελούν σημαντικό παράγοντα επίδρασης στη συνολική συμπεριφορά αυτών κατά τη διαδικασία της συμπίεσης. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι ιδιότητες αυτές κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με τη βασική συστατική μονάδα του εκάστοτε μίγματος. Η κατάταξη αυτή περιλαμβάνει τις ιδιότητες στερεάς κατάστασης, τις θεμελιώδεις ιδιότητες (ιδιότητες σωματιδίων) και τις παράγωγες ιδιότητες δηλαδή ιδιότητες κονιοποιημένου υλικού ως ενιαία μονάδα (Χατζηχρήστος, 1999).

1.3.1. Φυσικοτεχνικές ιδιότητες μειγμάτων

Ιδιότητες στερεάς κατάστασης

Η συγκεκριμένη κατηγορία ιδιοτήτων στηρίζεται στον τρόπο διάταξης των δομικών λίθων του κρυσταλλικού πλέγματος και στην κρυσταλλική φύση των κόνεων. Η κατανόηση του τρόπου επίδρασης των ιδιοτήτων στερεάς κατάστασης στη διαλυτότητα, τη σταθερότητα και σε άλλες ιδιότητες των φαρμακευτικών

σκευασμάτων αποτελεί βασική προϋπόθεση για την ανάπτυξη των κατάλληλων μεθόδων παραγωγής τους (Almarsson & Gardner, 2003).

Κρυσταλλικότητα

Η δομή των κρυστάλλων περιγράφεται ως συνάρτηση του κρυσταλλικού πλέγματος, το οποίο ορίζεται ως μια ομοιόμορφη τρισδιάστατη επανάληψη δομικών μονάδων και αποτελεί μια ομοιογενή δομή. Οι δομικές μονάδες ή «θεμελιώδεις κυψελίδες» μπορεί να είναι ιόντα, άτομα, μόρια ή ομάδες μορίων. Πολλές φαρμακευτικές ουσίες μπορούν να υπάρξουν σε περισσότερες της μίας κρυσταλλικής μορφής (Byrn, Pfeiffer & Stowell, 1999). Η ενέργεια πλέγματος εκάστης κρυσταλλικής δομής επηρεάζει σημαντικά τη διαλυτότητα και το ρυθμό διάλυσης της κάθε ουσίας. Η μεγαλύτερη διαφορά σε αυτές τις ιδιότητες παρατηρείται μεταξύ άμορφων και κρυσταλλικών υλικών και μπορεί να διαφέρουν έως και μερικές εκατοντάδες φορές (Huang & Tong, 2004; Almarsson & Gardner, 2003; Hancock & Parks, 2000).

Πολυμορφισμός

Ως πολυμορφισμός ορίζεται το φαινόμενο που σχετίζεται με την ύπαρξη δύο ή περισσότερων κρυσταλλικών μορφών μιας ένωσης σε στερεά κατάσταση (Cui, 2007 Yu, Reutzel & Stephenson, 1998). Η σημασία του πολυμορφισμού στην επιστήμη της φαρμακευτικής έγκειται στο ότι οι διάφορες μορφές μπορεί να διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό σε φυσικοχημικές και φυσικομηχανικές ιδιότητες, όπως είναι η κρυσταλλική όψη, η πυκνότητα, το σημείο τήξεως, η σκληρότητα και ο ρυθμός διάλυσης, καθώς και στη συμπεριφορά της κόνεως όσον αφορά τη ροή και τη συσσωμάτωση κατά τη συμπίεση (Χατζηχρήστος, 1999 Odendaal, 2012).

Ενθαλπία τήξεως

Η ενθαλπία τήξεως περιγράφει την περιεχόμενη ενέργεια σε ένα υλικό που βρίσκεται υπό σταθερή ατμοσφαιρική πίεση. Θεωρείται ότι όσο μικρότερο είναι το ποσοστό κρυσταλλικών ατελειών στο πλέγμα, τόσο πιο σταθεροί είναι οι δεσμοί συνοχής μεταξύ των δομικών μονάδων και κατ' επέκταση τόσο πιο μεγάλο το ενεργειακό περιεχόμενο. Έτσι, η ενθαλπία τήξεως αποτελεί ένα μέτρο εκτίμησης του βαθμού κρυσταλλικότητας του υλικού. Η πιο διαδεδομένη μέθοδος μέτρησής της είναι με διαφορική θερμιδομετρική διερεύνηση (DSC).

Ενθαλπία διαλύσεως

Ως ενθαλπία διαλύσεως ορίζεται η ποσότητα θερμότητας που εκλύεται ή απορροφάται κατά τη διάλυση μιας ουσίας. Επειδή οι κρυσταλλικές ουσίες διαθέτουν δεσμούς πλέγματος που διασπώνται κατά τη διάλυση των ουσιών αυτών, η θερμότητα που απορροφάται ή εκλύεται εξαρτάται από το βαθμό κρυσταλλικότητας τους. Για τη μέτρηση της θερμότητας χρησιμοποιείται η τεχνική της θερμιδομετρίας διαλύσεως, με απώτερο σκοπό το χαρακτηρισμό της κρυσταλλικότητας του δείγματος.

Σημείο τήξεως

Το σημείο τήξης ενός κρυσταλλικού υλικού επηρεάζεται σημαντικά από την καθαρότητά του και από την τελειότητα του κρυσταλλικού πλέγματος. Η τήξη του κρυστάλλου επιτυγχάνεται μέσω θερμικών δονήσεων των ατόμων ή μορίων του, οι οποίες όταν ξεπεράσουν ένα σημαντικό ποσοστό του μήκους των δεσμών τους οδηγούν στη διάσπασή τους και την επακόλουθη κατάρρευση του κρυσταλλικού συστήματος. Όσο μεγαλύτερη είναι η ενέργεια σύνδεσης ενός κρυστάλλου και άρα η απόκλιση του πλέγματος από την τελειότητα, καθώς η πρώτη εξαρτάται από τη δομή των κρυστάλλων και το είδος των χημικών δεσμών, τόσο υψηλότερο θα είναι και το σημείο τήξης (Χατζηχρήστος, 1999).

Διαλυτότητα

Η διαλυτότητα κωνιοποιημένων υλικών επηρεάζεται από την κρυσταλλικότητα, το μέγεθος και το σχήμα των σωματιδίων/κρυστάλλων, την ειδική τους επιφάνεια καθώς και από τυχόν εμφάνιση φαινομένων πολυμορφισμού (Haleblian, 1975). Μεταβολές στην κρυσταλλικότητα μέσω κάποιας φυσικής διεργασίας ή κατάλληλων συνθηκών κατά την κρυστάλλωση έχουν επίδραση στη διαλυτότητα μιας στερεής ουσίας. Για παράδειγμα, μια φυσική διεργασία όπως η άλεση οδηγεί σε αύξηση της διαλυτότητας, λόγω αύξησης της αταξίας στο κρυσταλλικό πλέγμα (Χατζηχρήστος, 1999). Οι διαφορές στη διαλυτότητα έχουν, με τη σειρά τους, επίδραση στην απορρόφηση της δραστικής ουσίας του φαρμάκου, καθώς επηρεάζεται ο ρυθμός διάλυσης και πιθανόν η διαμοριακή μεταφορά μάζας (Jacob, Nair, Patil & Panda, 2011).

Θεμελιώδεις ιδιότητες

Μέγεθος, σχήμα και κατανομή μεγέθους σωματιδίων

Η συμπεριφορά ενός κονιοποιημένου υλικού κατά τη συμπίεση επηρεάζεται σημαντικά από το μέγεθος και το σχήμα των σωματιδίων που το απαρτίζουν. Ανάλογα με το βαθμό ευθραυστότητας (ψαθρότητας) και τους επαγόμενους μηχανισμούς παραμόρφωσης και συσσωμάτωσης, το μέγεθος των σωματιδίων μπορεί να επηρεάσει την πίεση υποχώρησης και συνεπώς την πλαστικότητα του υλικού (Eyjolfsson R. 2015; York, 2002). Όσον αφορά το σχήμα των σωματιδίων, φαίνεται να επηρεάζει την ανάμιξη των υλικών. Συγκεκριμένα, σωματίδια με λείες εξωτερικές επιφάνειες χρειάζονται μικρότερο χρόνο ανάμιξης, αλλά είναι πιο επιρρεπή σε αποανάμιξη και συνεπώς λιγότερο σταθερά ως συστήματα. Τέλος, θεωρείται ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ μεγέθους και σχήματος των σωματιδίων και του εφελκυσμού των παραγομένων συσσωματωμάτων (Χατζηχρήστος, 1999). Υλικά που αποτελούνται από σωματίδια μεγαλύτερα των 250 μm έχουν ιδανική ροή. Αντίθετα, σωματίδια μεγέθους κάτω των 100 μm συνεπάγονται δυσκολία στη ροή της κόνεως λόγω των δυνάμεων συνοχής μεταξύ τους, ενώ στην περίπτωση μεγέθους κάτω των 10 μm η ροή είναι ιδιαίτερα δύσκολη, ακόμη και υπό την επίδραση της βαρύτητας ως αποτέλεσμα ισχυρών δυνάμεων συνοχής (Newman, 1995; Staniforth, 2002). Όσον αφορά το σχήμα των σωματιδίων, επηρεάζει εξίσου τη ροή της κόνεως. Όταν υπάρχουν μεγάλες διαφορές, οι επιφάνειες επαφής των σωματιδίων ποικίλλουν με αποτέλεσμα να μεταβάλλονται και οι ιδιότητες ροής (Newman, 1995; Staniforth, 2002).

Ειδική επιφάνεια

Η ειδική επιφάνεια επηρεάζεται ως επί το πλείστον από το μέγεθος και το σχήμα των σωματιδίων, αλλά και από το μέγεθος, το ποσοστό και τη μορφή των πόρων. Μείωση του μεγέθους των σωματιδίων οδηγεί σε αύξηση της ειδικής επιφάνειας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένδειξη για τη συμπεριφορά συσσωμάτωσης του κονιοποιημένου υλικού κατά τη συμπίεση. Πιο συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερη είναι η ειδική επιφάνεια, και άρα η επιφάνεια επαφής μεταξύ των σωματιδίων, τόσο μεγαλύτερος είναι και ο βαθμός θραυσματοποίησης. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται αυξημένη διατεμαχιδιακή σύνδεση και επακόλουθη αύξηση στην αντοχή των σχηματιζόμενων συσσωματωμάτων. Η μεταβολή της ειδικής επιφάνειας των δισκίων κατά τη συμπίεση δίνει πληροφορίες για την τάση του υλικού προς θραυσματοποίηση και για το

μηχανισμό μέσω του οποίου συνδέονται τα τεμαχίδια κατά τη συμπίεση (York, 2002; Χατζηχρήστος, 1999). Οι σχέσεις μεταξύ του πορώδους των παραγομένων συσσωματωμάτων και της δύναμης συμπίεσης (Heckel) που αφορούν τους βασικότερους μηχανισμούς που απαντώνται ως επί το πλείστον σε διεργασίες παρουσιάζονται συνοπτικά στον ακόλουθο πίνακα (πίνακας 1.3.1).

Πίνακας 1.3.1: Συσχέτιση πορώδους – δύναμης συμπίεσης στους βασικότερους μηχανισμούς

Όνομασία μηχανισμού	Εξίσωση	Παράγοντες
<i>Εξίσωση Heckel</i>	$\ln[1/(1-\rho_r)] = KP + \ln[1/(1-\rho_{fco})]$	ρ_r : η σχετική πυκνότητα ή το κλάσμα συσκευασίας υπό πίεση P ρ_{fco} : το κλάσμα συσκευασίας χωρίς συμπίεση K: σταθερά.
<i>Εξίσωση Kawakita</i>	$V_i - V_p / V_p = abP / (1 + bP)$	V_i : ο αρχικός όγκος V_p : ο όγκος του μίγματος υπό πίεση a, b : σταθερές.
<i>Εξίσωση Cooper and Eaton</i>	$V_i - V_p / (V_i - V_t) = C_1 e^{(-K_1/P)} + C_2 e^{(-K_2/P)}$	V_t : ο αληθής όγκος του μίγματος C1, C2, K1, K2 : σταθερές.
<i>Εξίσωση Walker and Bal 'Shin</i>	$V_r = C_3 - K_3 \log P$	V_r : η σχετική πυκνότητα του μίγματος C3, K3: σταθερές.

Αληθής πυκνότητα

Η αληθής πυκνότητα αποτελεί μια παράμετρο μέσω της οποίας μπορεί να εκτιμηθεί η κρυσταλλικότητα της ουσίας. Εφόσον, μάλιστα, συνδυαστεί με θερμοδυναμικές μεθόδους προσφέρει πληροφορίες σχετικά με τις μεταβολές αυτής. Αυτό στηρίζεται στην υπόθεση συσχέτισης της αύξησης των πλεγματικών ατελειών με την ελάττωση της πυκνότητας των κρυστάλλων μέσω γραμμικής σχέσης. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι προσδιορισμού της πυκνότητας, όπως εκτόπιση νερού, εκτόπιση αέρα και μέθοδος επίπλευσης. Η τελευταία πλεονεκτεί έναντι των άλλων λόγω πειραματικής απλότητας και μεγαλύτερης ακρίβειας (της τάξης του 10^{-5} g/cm³).

Διαβρεκτικότητα

Η διαβρεκτικότητα δίνει πληροφορίες σχετικά με τη συμπεριφορά των κονιοποιημένων φαρμάκων κατά την υγρή κοκκοποίηση, καθώς όσο μεγαλύτερη είναι η ευκολία διαβροχής ενός υλικού, τόσο μικρότερος είναι ο χρόνος υγρής ανάμιξης. Καθορίζεται από τον προσανατολισμό των μορίων στο πλέγμα και επηρεάζει σημαντικά τον καταθρυμματισμό των δισκίων και το ρυθμό διάλυσης.

Παράγωγες ιδιότητες

Φαινόμενη πυκνότητα

Η φαινόμενη πυκνότητα αποτελεί το χαρακτηριστικό της ικανότητας των σωματιδίων να διατάσσονται στο χώρο όταν δεν ασκείται πάνω τους κάποιο είδος καταπόνησης, όπως δόνηση ή φόρτιση. Ως πυκνότητα στοιβαξης (tap density) ορίζεται η μέγιστη φαινόμενη πυκνότητα υπό καθορισμένες συνθήκες καταπόνησης. Οι δυο κατηγορίες πυκνότητας επηρεάζονται από το μέγεθος και το σχήμα των σωματιδίων του υλικού και σε μικρότερο βαθμό από το πορώδες και την αληθή πυκνότητα (Χατζηχρήστος, 1999). Σε υλικά που είναι πυκνά δομημένα παρουσιάζονται ασθενέστερες δυνάμεις συνοχής από υλικά με ομοιόμορφα αλλά αραιά δομημένα σωματίδια (Newman, 1995; Staniforth, 2002).

Ικανότητα ροής

Η ικανότητα ροής αποτελεί άλλη μια παράμετρο που επηρεάζει σημαντικά τη συμπεριφορά του υλικού κατά τη δισκιοποίηση. Η εκτίμησή της επιτυγχάνεται μέσω των γωνιακών ιδιοτήτων (γωνία τριβής και απόθεσης) της κόνεως, αλλά και από την ταχύτητα ροής μέσω κυκλικών οπών. Παράγοντες που καθορίζουν την ικανότητα ροής είναι η σφαιρικότητα των σωματιδίων και γενικότερα όσοι επηρεάζουν την πυκνότητα στοιβαξης. Τέλος, έρευνες δείχνουν την επιρροή της στη δισκιοποίηση. Μεγαλύτερες τιμές ικανότητας ροής και συνεπώς σφαιρικότερα σωματίδια, οδηγούν σε ανθεκτικότερα δισκία. Αυτό ερμηνεύεται στο γεγονός ότι η κατανομή των δυνάμεων κατά την συμπίεση είναι πιο ομοιόμορφη, λόγω του σχήματος των σωματιδίων, και οδηγεί τελικά σε ανάπτυξη περισσότερων διασωματιδιακών δεσμών.

Συμπιεστότητα

Συμπιεστότητα ενός υλικού είναι η ικανότητα των σωματιδίων που το απαρτίζουν να ταξινομούνται στο χώρο κάτω από συνθήκες ήπιας καταπόνησης, όπως στην περίπτωση της στοίβαξης ή της χαμηλής συμπίεσης. Για την ποσοτική της έκφραση χρησιμοποιείται ο δείκτης συμπιεστότητα του Carr (Carr Compressibility Index, CCI), ο οποίος αποτελεί ένδειξη της ικανότητας ροής και της συμπεριφοράς των κόνεων κατά την άσκηση ήπιας πίεσης από τις μηχανές πληρώσεων καψακίων. Για τον υπολογισμό του χρησιμοποιούνται δεδομένα πυκνότητας στοίβαξης και ο ακριβής τύπος δίνεται από τη σχέση 1.3.1 (Χατζηχρήστος, 1999).

$$CCI = [(\rho_{στ.} - \rho_{φαιν.}) / \rho_{στ.}] \times 100 \quad (1.3.1)$$

Όπου:

$\rho_{στ.}$: πυκνότητα στοίβαξης

$\rho_{φαιν.}$: φαινόμενη πυκνότητα.

Ιδιότητες συμπίεσης και προμορφοποίηση

Η εκτίμηση των ιδιοτήτων συμπίεσης των νέων φαρμακευτικών ουσιών κατά την προμορφοποίηση βοηθά στην επιλογή των κατάλληλων εκδόχων για την παραγωγή δισκίων των συστατικών αυτών. Στις περιπτώσεις όπου η δραστική ουσία ταξινομείται ως πλαστικό συνεπάγεται ακόλουθος χρήση εκδόχων (π.χ. αραιωτικό) εύθραυστων υλικών. Αντίθετα, στις περιπτώσεις όπου το δραστικό συστατικό αποτελεί ελαστικό υλικό, απαιτείται έκδοχο το οποίο να διαθέτει ιδιότητες πλαστικού υλικού. Δηλαδή αν η API υφίσταται σημαντική ελαστική παραμόρφωση ή θραύση κατά τη συμπίεση επιλέγεται αντιστοίχως έκδοχο που υφίσταται πλαστική παραμόρφωση κατά τη συμπίεση. (Αυγουστάκης, 2005).

1.3.2. Δισκιοποίηση και καθοριστικοί παράγοντες

Η ικανότητα συσσωμάτωσης των κόνεων κατά τη συμπίεση και η παραγωγή ακέραιων δισκίων συγκεκριμένων προδιαγραφών εξαρτάται από τα φυσικομηχανικά χαρακτηριστικά τόσο του κάθε συστατικού, όσο και του συνολικού μίγματος.

Στο αρχικό στάδιο της δισκιοποίησης, οι μοναδικές δυνάμεις που ασκούνται είναι αυτές που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά της διευθέτησής τους. Σημαντικό ρόλο σε αυτό το στάδιο παίζει το σχήμα των σωματιδίων αλλά και η σύσταση και η κατανομή

των συστατικών του μίγματος. Η διευθέτηση στο στάδιο αυτό είναι σημαντική, καθώς καθορίζει τον αρχικό βαθμό επαφής μεταξύ των σωματιδίων.

Το επόμενο στάδιο περιλαμβάνει την προοδευτική κάθοδο του εμβόλου και τη συμπίεση του μίγματος με αποτέλεσμα την παραγωγή συσσωματωμάτων. Οι παράγοντες που επηρεάζουν αυτό το στάδιο κατηγοριοποιούνται στις φυσικές ιδιότητες της κόνεως, στην ικανότητα ροής και τα χαρακτηριστικά διευθέτησης του κονιοποιημένου υλικού ως ενιαίου σώματος και στη συμπεριφορά του υλικού κατά τη διάρκεια της συμπίεσης (πλαστικοελαστικός χαρακτήρας).

Σημαντική επίδραση, γενικότερα, στη δισκιοποίηση έχει ο βαθμός κρυσταλλικότητας του υλικού, καθώς καθορίζει την ελαστική και πλαστική παραμόρφωση που υφίσταται κατά τη συμπίεση. Συνήθως, υψηλός βαθμός κρυσταλλικότητας συνεπάγεται αυξημένη ελαστική παραμόρφωση, σε αντίθεση με τα άμορφα υλικά, τα οποία παραμορφώνονται πλαστικά. Στην περίπτωση φαρμακευτικών κόνεων παρατηρείται συνδυασμός ελαστικής και πλαστικής συμπεριφοράς παραμόρφωσης σε μεγάλο ή μικρότερο βαθμό. Για το λόγο αυτό, η αναλογία ελαστικής επαναφοράς και πλαστικής παραμόρφωσης αποτελεί σημαντικό στοιχείο για την αξιολόγηση της πορείας και της επιτυχίας της δισκιοποίησης (Χατζηχρήστος, 1999).

Άλλες παράμετροι που επηρεάζουν συνολικά το φαινόμενο της δισκιοποίησης είναι η δύναμη συμπίεσης, ο ρυθμός δισκιοποίησης, το χρονικό διάστημα ουσιαστικά, στο οποίο εφαρμόζεται η δύναμη, καθώς και ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται η μεταβίβαση των δυνάμεων στο στρώμα της κόνεως (Belic & Skrtjanc, 2013; Natoli, Levin, Tsygan & Liu, 2009). Όσον αφορά το μέγεθος της δύναμης συμπίεσης, αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα της αντοχής των συσσωματωμάτων που δημιουργούνται. Μέσω αυτής, επέρχεται αύξηση της αληθούς επιφάνειας πυκνότητας μεταξύ σωματιδίων, επηρεάζοντας άμεσα τον αριθμό και την έκταση των διασωματιδιακών δεσμών (Χατζηχρήστος, 1999). Σε μακρομοριακό επίπεδο παρατηρείται αύξηση της σκληρότητας των δισκίων, η οποία ωστόσο είναι πιθανόν να φτάσει σε πλατό ή να παρουσιάσει τάση μείωσης καθώς η δύναμη αυξάνεται πέρα από κάποιο συγκεκριμένο όριο. Υπερβολική αύξηση της δύναμης μπορεί να προκαλέσει, επίσης, στρωματοποίηση (lamination) και αποχωρισμό κορυφής (capping). Άλλες ιδιότητες που επηρεάζονται είναι η ευθρυπτότητα, ο χρόνος αποσύνθεσης/διάσπασης (αποσάθρωση) και το προφίλ διάλυσης (Natoli, Levin, Tsygan & Liu, 2009).

Ο χρόνος εφαρμογής της δύναμης συμπίεσης σε συνδυασμό με το ποσό αυτής καθορίζει το έργο που προσφέρεται στο υλικό. Αύξηση του χρόνου ή της δύναμης που ασκείται συνεπάγεται αύξηση του παρεχόμενου έργου. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του έργου αυτού, τόσο μεγαλύτερη αναμένεται η επιφάνεια επαφής και κατ' επέκταση ο βαθμός συνοχής του παραχθέντος συσσωματώματος (Χατζηχρήστος, 1999).

Ο ρυθμός εφαρμογής της δύναμης συμπίεσης, ή αλλιώς ρυθμός διάτρησης, εξαρτάται από την απόκριση του συγκεκριμένου υλικού όπου εφαρμόζεται. Έτσι, κατά τα στάδια της συμπίεσης όπου τα σωματίδια έχουν πλέον ακινητοποιηθεί και καταστρέφονται μέσω θραύσης ή εμφανίζουν τα συγκεκριμένα πλαστικοελαστικά χαρακτηριστικά τους, ο τρόπος και ο βαθμός στον οποίο το υλικό απορροφά την καταπόνηση καθορίζουν το ρυθμό αυτό. Αύξηση του ρυθμού οδηγεί σε αντίστοιχη αύξηση του πορώδους των δισκίων (Armstrong & Palfrey, 1989) και της τάσης τους προς στρωματοποίηση ή αποχωρισμό κορυφής. Επιπλέον, γρήγοροι ρυθμοί προκαλούν μειωμένη αντοχή σε εφελκυσμό, ειδικά σε πλαστικά και ιξωδοελαστικά υλικά όπως το άμυλο, η λακτόζη, η ιβουπροφαίνη ή η παρακεταμόλη (Armstrong, 1989 Armstrong & Blundell, 1985 Armstrong, 1990 Fell & Newton, 1971 Garr & Rubinstein, 1991a,b Holman & Leuenberger, 1989; Marshall, York & MacLaine, 1993 Monedero, Jime Nez-Castellanos, Velasco & Muñoz-Ruiz, 1998 Rees, & Rue, 1978 Roberts & Rowe, 1985 Roberts & Rowe, 1986). Η θερμοκρασία του μίγματος στο καλούπι και η μηχανική του ακεραιότητα επηρεάζονται, επίσης, από το ρυθμό διάτρησης. Καθώς αυξάνεται το πορώδες, αναμένεται πτώση στους χρόνους διάσπασης και διάλυσης. Ωστόσο, λόγω αλληλεπίδρασης δύναμης και ρυθμού συμπίεσης, το αποτέλεσμα μεταβάλλεται. Παρόλο που η ενέργεια που απορροφάται από το δισκίο δε μεταβάλλεται, η δύναμη που προσφέρεται κατά τη συμπίεση είναι πιθανόν να διαφέρει σημαντικά ανάλογα με το μέγεθος του ρυθμού και, συνεπώς, να επηρεάζει τις τελικές ιδιότητες των δισκίων (Χατζηχρήστος, 1999).

1.4. Ποιοτικά χαρακτηριστικά φαρμάκων

1.4.1. Προσδιορισμός CQAs

Ένα φαρμακευτικό προϊόν χαρακτηρίζεται ως προς την ποιότητα που αντανακλά, βάση συγκεκριμένων μεθοδολογιών πιστοποίησης, οι οποίες συνδέονται με στοιχεία του σχεδιασμού και ανάπτυξης παραγωγής, με διαδικασίες ελέγχου όπως παραδείγματος χάριν τους ελέγχους διεργασιών και της Ορθής Κατασκευαστικής Πρακτικής (GMP), καθώς και με την αξιολόγηση των διαδικασιών που ακολουθήθηκαν για την παραγωγή των προϊόντων. Τέλος, καθοριστικό κριτήριο ποιότητας αποτελούν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που σχετίζονται με την επίτευξη των επιθυμητών προδιαγραφών που αφορούν τα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά (Critical Quality Attributes - CQA) των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Η αξιολόγησή τους επιβάλλεται να πραγματοποιείται εντός του πλαισίου των κανόνων και οδηγιών που ορίζονται από την εκάστοτε Ρυθμιστική Αρχή (Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων-ΕΟΦ, European Medicines Agency-EMA, Food and Drug Administration-FDA κ.α). Συγχρόνως, κατά τη διάρκεια των παραγωγικών διεργασιών είναι απαραίτητη η συνεχής επαναξιολόγηση των εν λόγω προδιαγραφών, όπως επίσης και η διαρκής βελτίωση των χαρακτηριστικών και ιδιοτήτων του προϊόντος. Επομένως, στην περίπτωση παραγωγής φαρμακευτικών προϊόντων, απαιτούνται συγκεκριμένες και αυστηρές διαδικασίες Ποιοτικού Ελέγχου. Η τελική διακρίβωση των CQAs των δισκίων προκύπτει εφαρμόζοντας πλήθος διαφορετικών ελέγχων, πριν και κατά τη διάρκεια της δισκιοποίησης. Κατόπιν, τα CQAs αξιολογούνται βάση των προδιαγραφών που τίθενται από τις Διεθνείς Αρχές. Αρχικά, καθορίζεται η τιμή στόχος (nominal or target value) του εκάστοτε CQA και, συνήθως, συνοδεύεται από ένα επιτρεπτό εύρος τιμών, με σκοπό την εξάλειψη πιθανής μεταβλητότητας στην επίδραση του φαρμάκου και υποβάθμιση της λειτουργίας του. Με βάση το σκεπτικό αυτό ορίζεται η μέγιστη τιμή ως το ανώτερο όριο προδιαγραφών (Upper Specification Limit, USL) και αντίστοιχα η ελάχιστη τιμή ως το κατώτερο όριο προδιαγραφών (Lower Specification Limit, LSL). Από τα αποτελέσματα αυτών εκτιμώνται οι ιδιότητες που φέρουν τα παραγόμενα δισκία, ενώ παράλληλα διαπιστώνεται και το εύρος στο οποίο εντάσσονται οι συγκεκριμένες ιδιότητες, επιφέροντας τελικά την ικανοποίηση ή μη των απαιτούμενων προδιαγραφών. Οι δοκιμασίες, στις οποίες υπόκεινται τα παραγόμενα φαρμακευτικά δισκία, ορίζονται βάση του σταδίου της δισκιοποιητικής διεργασίας και διακρίνονται

σε τρεις βασικές κατηγορίες. Στη πρώτη κατηγορία πραγματοποιούνται δοκιμές και έλεγχοι που αφορούν στην αξιολόγηση των χρησιμοποιούμενων πρώτων υλών. Με τη διαδικασία αυτή πιστοποιείται και διασφαλίζεται η αξιοποίηση εγκεκριμένων πρώτων υλών για την παραγωγή των φαρμακευτικών δισκίων. Εν συνεχεία, ακολουθούν οι έλεγχοι της δεύτερης κατηγορίας, οι οποίοι αποτελούνται από δοκιμασίες που λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της δισκιοποιητικής διεργασίας και από τις οποίες διαπιστώνεται η σταθερότητα και η εύρυθμη λειτουργία της παραγωγής. Τέλος, από την τρίτη κατηγορία, δίδεται η οριστική ετυμηγορία για τα δισκία, μέσω δοκιμασιών που διεξάγονται με στόχο τον έλεγχο ποιότητας αυτών (ICH, 2005; Gentry, 2010).

Η κρισιμότητα της ικανοποίησης των προδιαγραφών διαφαίνεται κυρίως στην περίπτωση των γενοσήμων φαρμάκων. Με την ολοκλήρωση όλων των ποιοτικών ελέγχων και σε συνδυασμό με την τήρηση των ίδιων αυστηρών προτύπων Ορθής Κατασκευαστικής Πρακτικής, συντελείται η επίτευξη της δημιουργίας γενοσήμων φαρμάκων, με πανομοιότυπη θεραπευτική δράση με τα πρωτότυπα φάρμακα (IOBE, 2013; Αυγουστάκης, 2013).

Εστιάζοντας κυρίως στα χαρακτηριστικά των προϊόντων, ορίζονται φυσικά CQAs που σχετίζονται με τον έλεγχο των κρυσταλλικών πολυμόρφων και το μέγεθος των σωματιδίων, χημικά CQAs, όπως ο έλεγχος της API και η ομοιομορφία του περιεχομένου (content uniformity) και του παραγομένου παραπροϊόντος (impurity), καθώς και μικροβιολογικά CQAs, όπως η συνολική αερόβια μέτρηση και το ποσοστό των εμπεριεχομένων συντηρητικών. Οι Διεθνείς Ρυθμιστικές Αρχές, όπως και αντίστοιχοι φορείς της Αμερικάνικης και Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (U. S. and European Pharmacopoeia), επικεντρώνουν συνεχώς το ενδιαφέρον τους στην αναζήτηση και ανανέωση πληροφοριών σχετικά με θέματα των προδιαγραφών και με ιδιαίτερες απαιτήσεις για συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα (Montgomery, 2009; European Medicines Agency; US FDA).

Δυο από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά που αφορούν στον προσδιορισμό της ποιότητας φαρμακευτικών προϊόντων που λαμβάνονται δια στόματος και κατέχουν την υψηλότερη βαθμίδα στον Ποιοτικό Σχεδιασμό, αποτελούν η βιοδιαθεσιμότητα (bioavailability) και η βιοϊσοδυναμία (bioequivalence). Με τον όρο της βιοδιαθεσιμότητας ενός φαρμάκου το οποίο βρίσκεται υπό στερεά μορφή (π.χ. δισκίο, κάψουλα), ορίζεται το ποσοστό της δόσης το οποίο τελικά καταλήγει στο κυκλοφορικό

σύστημα του οργανισμού που το λαμβάνει μέσω της στοματικής κοιλότητας. Το δεύτερο χαρακτηριστικό, αυτό της βιοϊσοδυναμίας, θεσπίζεται από το Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης ως η απουσία σημαντικής διαφοράς στο ρυθμό και την έκταση με την οποία η API φαρμακευτικών ισοδύναμων σκευασμάτων καθίσταται διαθέσιμη στο κυκλοφορικό σύστημα, όταν τα συγκεκριμένα σκευάσματα χορηγούνται υπό σταθερές συνθήκες. Όταν δύο ουσίες εμφανίσουν πανομοιότυπες καμπύλες ρυθμού διάλυσης, αποδεικνύεται μέσω πειραμάτων, ότι κατέχουν και όμοιες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του αίματος ύστερα από τη χορήγηση των φαρμακευτικών αυτών προϊόντων δια του στόματος. Οι APIs των συγκεκριμένων φαρμάκων ταξινομούνται βάση της επίδρασης τους και ορίζονται ως βιοϊσοδύναμες (WHO Technical Report Series, 2006; U.S. Department of Health and Human Services, F. D.A. & C. Center for Drug Evaluation and Research, 2000).

1.4.2. Έλεγχος ποιότητας δισκίων

Η βασική υποχρέωση μίας επιτυχημένης δισκιοποιητικής διεργασίας είναι όλα τα παραγόμενα δισκία (πλειοψηφία του συνόλου) να ανταποκρίνονται στις επιθυμητές προδιαγραφές που καθορίζουν την ομοιομορφία βάρους τους, την ακρίβεια δόσης, την αντοχή σε εφελκυσμό, την ευθρυπτότητα καθώς και το χρόνο αποσάθρωσης και διάλυσης τους (Fonner et al., 1981).

Για τον σκοπό αυτό, εντάσσεται στις δισκιοποιητικές διεργασίες ο Ποιοτικός Σχεδιασμός, ώστε να διασφαλισθεί η απαραίτητη ποιότητα των παραγόμενων δισκίων, η οποία θα εξασφαλίσει τη θεραπευτική λειτουργία τους, μέσω απόδοσης της προκαθορισμένης ποσότητας API εντός κατάλληλου χρονικού διαστήματος και στην επιθυμητή περιοχή του σώματος του οργανισμού. Επιπρόσθετα, τα δισκία επιβάλλεται να φέρουν καλή εμφάνιση καθώς και, αν είναι εφικτό, ευχάριστα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά με στόχο την καθολική τους αποδοχή από το χρήστη.

Εμβαθύνοντας, αναλύονται τα κυριότερα CQAs των φαρμακευτικών δισκίων. Ως πρώτο CQA των δισκίων αναφέρεται η ομοιομορφία του βάρους (weight uniformity). Ο προσδιορισμός της διακύμανσης του βάρους των παραχθέντων δισκίων είναι σημαντικός, διότι βάση των συγκεκριμένων ελέγχων διασφαλίζεται ως ένα βαθμό η περιεκτικότητα της καθορισμένης ποσότητας API εντός του δισκίου, και κατ'

επέκταση η ακρίβεια της δόσης. Στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται τα καθορισμένα όρια διαφοράς στα φαρμακευτικά μη επικαλυπτόμενα δισκία.

Πίνακας 1.4.1: Επιτρεπτά όρια διακύμανσης βάρους μη επικαλυμμένων δισκίων

<i>Μέσο βάρος δισκίων (mg)</i>	<i>Μέγιστη επιτρεπτή διαφορά (%)</i>
≤ 130	10
130 – 324	7.5
> 324	5

Επιπλέον, για τα δισκία χαμηλής δόσης API (<15%) ορίζεται και δοκιμασία της ομοιομορφίας περιεχομένου των δισκίων (content uniformity test). Μερικοί από τους κυριότερους παράγοντες που επιδρούν σημαντικά στην τιμή αυτής είναι η ανομοιόμορφη κατανομή του API, το φαινόμενο της αποανάμειξης του μίγματος και η ομοιογένεια του μίγματος των σωματιδίων που εισέρχονται προς συμπίεση εντός της μήτρας. Δεύτερο βασικό χαρακτηριστικό των φαρμακευτικών δισκίων αποτελεί η μηχανική τους αντοχή, το οποίο απαρτίζεται από δύο CQAs, την αντοχή σε θλίψη (σκληρότητα) και την ευθρυπτότητα. Ο λόγος βάση του οποίου τα δισκία επιβάλλεται να φέρουν επαρκή μηχανική αντοχή είναι η δυνατότητα αντίστασης στις καταπονήσεις τις οποίες υφίστανται κατά την παραγωγή, μεταφορά, συσκευασία και αποθήκευση τους. Μεταβολές στη μηχανική αντοχή των δισκίων αποτελούν ενδεικτικά στοιχεία μη ομαλής παραγωγικής διαδικασίας ή μεταβολή της καθορισμένης σύστασης και σημειώνεται αρνητική συσχέτιση της μηχανικής αντοχής με χαρακτηριστικά αποσάθρωσης. Πιο συγκεκριμένα, δισκία με υψηλά επίπεδα μηχανικής αντοχής (π.χ. λόγω παραμέτρων συμπίεσης) συνοδεύονται συνήθως από μεγάλους χρόνους καταθρυμματισμού (ρυθμός αποσάθρωσης), το οποίο συμβάλλει στη μείωση των ρυθμών in vivo διάλυσης και επιφέρει αρνητικές συνέπειες στη βιοδιαθεσιμότητα του ενεργού συστατικού που περιέχουν (API). Το πρώτο CQA μηχανικής αντοχής εκτιμάται με δοκιμασίες οι οποίες μετρούν την απαιτούμενη δύναμη για την επίτευξη της θραύσης ενός δισκίου κατά τη διαμετρική συμπίεση του.

Η έκφραση της αντοχής σε εφελκυσμό (tensile strength) T, γίνεται μέσω της εξίσωσης (1.4.1):

$$T=2F/\pi dt \quad (1.4.1)$$

Όπου:

F: η δύναμη που ασκείται διαμετρικά του δισκίου

d: η διάμετρος του δισκίου

t: το πάχος του δισκίου.

Τέλος η αντοχή σε εφελκυσμό είναι πολύ σημαντική ως CQA, καθώς είναι ανεξάρτητη από τις διαστάσεις των δισκίων και βάση της τιμής της εξάγονται αξιόπιστα συμπεράσματα για τον αριθμό και την ισχύ των δεσμών μεταξύ των σωματιδίων στα δισκία.

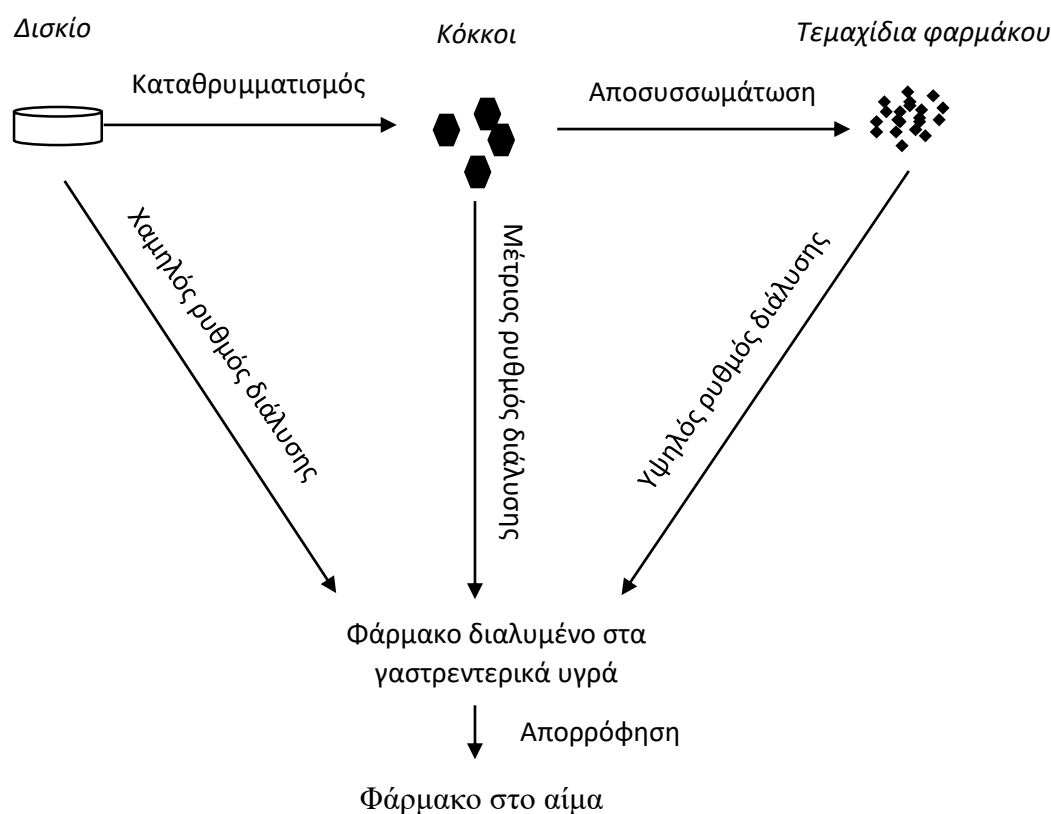
Το δεύτερο CQA μέσω του οποίου περιγράφεται η μηχανική αντοχή είναι η ευθρυπτότητα. Οι δοκιμασίες ευθρυπτότητας (friability test) εστιάζουν το ενδιαφέρον τους στη τάση των σωματιδίων των παραγόμενων δισκίων να αποκολλώνται από την επιφάνεια της κύριας μάζας τους, εξαιτίας των συνεχών καταπονήσεων που υφίστανται τα δισκία λόγω τριβής, ολίσθησης και πτώσης πάνω σε ήδη υπάρχοντα στο χώρο δισκία. Η μέτρηση της ευθρυπτότητας προσδιορίζει το ποσοστιαίο άθροισμα του βάρους όλων των αποκολλημένων τεμαχίων των δισκίων, τα οποία απομακρύνονται μηχανικά σε ειδικό όργανο, το ευθρυπτόμετρο, ως αποτέλεσμα της ελεγχόμενης ανατάραξης και κύλισης των συγκεκριμένων δισκίων. Τα αποτελέσματα από αυτό το προσδιορισμό συντελούν στον συνολικό έλεγχο της φυσικής σταθερότητας των δισκίων, καθώς αναπαρίστανται με μεγάλη πιστότητα οι μηχανικές καταπονήσεις στις οποίες υποβάλλονται τα δισκία από την στιγμή της παραγωγής τους μέχρι και τη στιγμή κατανάλωσης. Η τελική απώλεια βάρους ως ποσοστό αναφέρεται ως ευθρυπτότητα και ορίζεται επιπρόσθετα από τη Διεθνή Φαρμακοποιία για τα περισσότερα συνήθη δισκία στο ποσοστό της τάξεως του 0,5% με 1%.

Εν συνέχεια αναλύονται δυο επόμενα CQAs των δισκίων, ο ρυθμός αποσάθρωσης και ο ρυθμός διάλυσης. Ως ρυθμός αποσάθρωσης ή ρυθμός καταθρυμματισμού ορίζονται οι δοκιμασίες μέτρησης του χρόνου που μεσολαβεί από την στιγμή τοποθέτησης των δισκίων σε διάλυμα 37°C εντός του οργάνου αποσάθρωσης, μέχρι τη χρονική στιγμή του πλήρους καταθρυμματισμού τους (έλλειψη συμπαγούς μάζας δισκίου). Ο χρόνος αυτός λαμβάνεται ως ο χρόνος αποσάθρωσης των δισκίων (tablet disintegration time).

Κατά την ανάπτυξη της σύνθεσης ενός νέου προϊόντος υπό μορφή δισκίου ο έλεγχος του χρόνου καταθρυμματισμού εφαρμόζεται ως επίσημη δοκιμασία ελέγχου και αξιοποιείται με σκοπό την επιλογή της άριστης σύνθεσης περιεχομένου και τον έλεγχο της ποιότητας προϊόντων κατά την διάρκεια των παραγωγικών διεργασιών (in process control). Προκειμένου τα δισκία να τίθενται εντός προδιαγραφών, πρέπει η αποσάθρωση συγκεκριμένων δισκίων σε τεμάχια να ολοκληρώνεται εντός χρόνου που καθορίζεται στη μονογραφία της Φαρμακοποιίας. Αν μετά τον χρόνο που καθορίζεται, παραμένει στερεό υπόλειμμα μέσα στους σωλήνες της συσκευής αποσάθρωσης, αυτό πρέπει να είναι μαλακή μάζα χωρίς απτό, σκληρό πυρήνα. Τέλος, τα μη-επικαλυμμένα δισκία που διατίθενται στη διεθνή αγορά, διαθέτουν προδιαγραφές χρόνου καταθρυμματισμού μεταξύ 5 και 30 min. Σε δισκία άμεσης αποδέσμευσης, το in vivo φαινόμενο του καταθρυμματισμού αποτελεί το πρώτο βασικό βήμα στην διαδικασία διάλυσης των APIs από τα γαστρεντερικά υγρά (Εικ. 1.4.1 παρακάτω). Συνεπώς, μικρός χρόνος αποσάθρωσης δεν εξασφαλίζει την ταχεία διάλυση του API, επομένως το συγκεκριμένο CQA αποτελεί αναγκαία αλλά όχι και ικανή συνθήκη. Το δεύτερο CQA είναι ο ρυθμός διάλυσης των APIs που περιέχονται στο εκάστοτε φαρμακευτικό δισκίο. Καθώς, μέσω των δοκιμασιών αποσάθρωσης δεν παρέχεται η βεβαιότητα πως τα προκύπτοντα τεμάχια θα αποδεσμεύσουν το API εντός του κατάλληλου χρονικού διαστήματος στον οργανισμό, θεσπίστηκαν από τη Φαρμακοποιία δοκιμασίες ρυθμού διάλυσης σε ένα μεγάλο αριθμό εμπορικών δισκίων. Ο σκοπός μιας in vitro δοκιμασίας διάλυσης δισκίου αποσκοπεί στην εξασφάλιση της πλήρους αποδέσμευσης του API και της διατήρησης σταθερού ρυθμού διάλυσης από παρτίδα σε παρτίδα και εντός των ορίων που επιβάλλονται από τους κανόνες της Διεθνούς Φαρμακοποιίας. Τα εξαγόμενα αποτελέσματα των δοκιμασιών εκφράζονται ως εκατοστιαίο (%) ποσοστό της ποσότητας API που διαλύθηκε σε συγκεκριμένο χρόνο. Τα ποσοστά αυτά καταγράφονται ως προς συγκεκριμένους χρόνους και σχηματίζονται οι καμπύλες διάλυσης. Σύμφωνα με το Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης ορίζονται συγκεκριμένα επίπεδα κλάσεως για μη επικαλυμμένα δισκία, με βάση το ρυθμό διάλυσης. Τις θέσεις στο επίπεδο κλάσης I κατέχουν δισκία που επιτυγχάνουν ικανοποιητικό ρυθμό διάλυσης δηλαδή σε ποσοστό άνω του 85% σε διάστημα 30 min. Αντίστοιχα με παρόμοια κριτήρια αναφέρονται και τα υπόλοιπα επίπεδα ταξινόμησης, όπου παρακάτω παρουσιάζονται συνοπτικά (πίνακας 1.4.2) (Αυγουστάκης, 2013).

Πίνακας 1.4.2: Προδιαγραφές διαλυτοποίησης δισκίων

Δισκία επιπέδου κλάσης 1	Χρόνος καταθρυμματισμού
Μη επικαλυμμένα δισκία	5-30 min
Εντερικώς επικαλυμμένα δισκία	< 1 h



Εικόνα 1.4.1: Βασικά βήματα από την κατάποση των δισκίων μέχρι την εμφάνιση του φαρμάκου στο αίμα.

Σχετικά με το CQA του ρυθμού διάλυσης, αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι ο ρυθμός της απελευθέρωσης API από τα τεμάχια του δισκίου συνδέεται άμεσα με τη βιοδιαθεσιμότητα του, κυρίως στις περιπτώσεις που ο βαθμός απορρόφησης του συγκεκριμένου φαρμάκου εξαρτάται από το ρυθμό διάλυσής του στο γαστρεντερικό σύστημα. Έτσι, αναδεικνύεται η αξία των συγκεκριμένων CQAs στη θεραπευτική δράση των φαρμακευτικών δισκίων.

Η συνολική επισκόπηση των CQAs των δισκίων ολοκληρώνεται με την περιγραφή της γενικής εμφάνισης. Η σημαντικότητα του CQA αυτού βασίζεται σε δύο διαφορετικούς τομείς. Ο έλεγχος του συγκεκριμένου CQA περιλαμβάνει τον πλήρη χαρακτηρισμό

(περιγραφή και μέτρηση) ιδιοτήτων των δισκίων όπως το μέγεθος, το σχήμα, το χρώμα, την οσμή, τη γεύση καθώς επίσης και την επιφανειακή τους υφή. Συγκεκριμένα για το μέγεθος και σχήμα, οι βασικές διαστάσεις των δισκίων που παράγονται μέσω συμπίεσης καθορίζονται από τα σχετικά εξαρτήματα, όπως σχήμα εμβόλου και μήτρας, του εξοπλισμού που φέρει η δισκιοποιητική μηχανή. Όσον αφορά στο πάχος των δισκίων, η εξάρτηση μεταπίπτει από το δεδομένο εξοπλισμό δισκιοποίησης (π.χ. μήτρα) στη συνολική διαδικασία της συμπίεσης. Επομένως, εφόσον η ασκούμενη δύναμη συμπίεσης (compression force) διατηρείται σταθερή κατά τη δισκιοποιητική διαδικασία, το πάχος του παραγόμενου δισκίου είναι συνάρτηση της ποσότητας του υλικού που διοχετεύεται στη μήτρα, της κατανομής μεγέθους των τεμαχιδίων και της διευθέτησης (packing) των τεμαχιδίων μέσα στη μήτρα. Για τον έλεγχο του πάχους των δισκίων μιας παρτίδας ορίζονται συγκεκριμένα πρότυπα και κανόνες, βάση των οποίων η διάσταση του πάχους πρέπει να κυμαίνεται μέσα στο 5% του μέσου όρου του προκαθορισμένου πάχους (Αυγουστάκης, 2013).

Στον παρακάτω συγκεντρωτικό πίνακα παρουσιάζονται όλες οι βασικές αλληλεξαρτήσεις και συσχετίσεις που εμφανίζουν τα Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας (CQAs) με τις Κρίσιμες Παραμέτρους Διεργασίας (CPPs) κατά τη διαδικασία της δισκιοποίησης, τα οποία διερευνήθηκαν βιβλιογραφικά με σκοπό την συνοπτική αλλά σφαιρική ανασκόπηση των σημαντικότερων παραγόντων της (Burggraeve, Monteyne, Vervaet, Remon & De Beer, 2013; Yu, 2008; Walker, Holland, Ahmad & Craig, 2005; Sinka, Schneider & Cocks, 2004; Faure, York & Rowe, 2001; Westerhuis, Coenegracht & Lerk, 1997; Mercku, Lindqvist, Leiviska & Yliruusi, 1994; Dick, Klassen, and Amidon, 1987).

Πίνακας 1.4.3: Συγκεντρωτικός πίνακας κρίσιμων παραμέτρων πρώτων υλών, διεργασίας και αποκρίσεων φαρμακευτικών δισκίων.

Κρίσιμες Παράμετροι Διεργασίας (CPPs)	Πίεση & ταχύτητα συμπίεσης, άνοιγμα & κρίσιμη ταχύτητα μήτρας, ρυθμός παραμόρφωσης, ρυθμός προσθήκης/ ποσότητα λιπαντικού, δύναμη αποβολής από τη μήτρα, προσυμπίεση
Κρίσιμες Παράμετροι Πρώτων Υλών (CMAs)	Μέγεθος σωματιδίων, πυκνότητα, πορώδες, σύσταση εκδόχων, ρευστότητα
Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας (CQAs)	Ομοιομορφία βάρους, αντοχή στη θλίψη, ευρυπτότητα, ρυθμός διάλυσης, χρόνος αποσάρθρωσης, γενική εμφάνιση
Αλληλεξαρτήσεις βασικών προδιαγραφών δισκίων και αντίστοιχων παραμέτρων	<ul style="list-style-type: none"> • Ομοιομορφία βάρους: Μέγεθος σωματιδίων, σύσταση περιεχομένου, άνοιγμα μήτρας • Ακρίβεια δόσης: Ομοιομορφία περιεχομένου, άνοιγμα μήτρας • Αντοχή στη σύνθλιψη-Ευθρυπτότητα: Κατανομή μεγέθους σωματιδίων, σύσταση περιεχομένου, πίεση & ταχύτητα συμπίεσης • Ρυθμός αποσάρθρωσης-διάλυσης: Κατανομή μεγέθους σωματιδίων, σύσταση περιεχομένου, πορώδες, δύναμη συμπίεσης

1.5. Θεωρητικό υπόβαθρο ανάπτυξης και επεξεργασίας αποτελεσμάτων

1.5.1. Ποιοτικός Σχεδιασμός (Quality by Design)

Ο απώτερος στόχος του ποιοτικού σχεδιασμού αποβλέπει στον σχεδιασμό προϊόντων και διεργασιών, βάση των οποίων διασφαλίζονται η ασφάλεια, η αξιοπιστία και η αποτελεσματικότητα των συγκεκριμένων προϊόντων. Η ασφάλεια η οποία επιβάλλεται να φέρει το εκάστοτε φαρμακευτικό σκεύασμα, εξασφαλίζεται με τον έλεγχο της συγκέντρωσης του API στο αίμα του οργανισμού και την διαπίστωση ότι κυμαίνεται εντός των προκαθορισμένων επιτρεπτών ορίων. Όσον αφορά στην αξιοπιστία των συγκεκριμένων προϊόντων, συνδέεται κυρίως με ιδιότητες και χαρακτηριστικά όπως η σύσταση και η δράση αυτών και απαραίτητη προϋπόθεση είναι η σταθερότητα καθ' όλη τη διάρκεια της παραγωγής αλλά και του κύκλου ζωής τους. Τέλος, στην έννοια της αποτελεσματικότητας συμπεριλαμβάνονται παράγοντες από τις οποίες αυτή

εξαρτάται, όπως η βιοδιαθεσιμότητα, η συγκέντρωση του API στο αίμα και των εκδοχών στο γαστρεντερικό σωλήνα, η σταθερότητα, καθώς επίσης η ικανότητα διάλυσης, απορρόφησης και διάχυσης του από τις μεμβράνες του συστήματος. Κλείνοντας, βάση των οδηγιών Q6A της Διεθνούς Συνδιάσκεψης για την Εναρμόνιση των Ρυθμιστικών Απαιτήσεων (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), η ποιότητα των φαρμακευτικών ουσιών και προϊόντων ισοδυναμεί με την καταλληλότητα τους ως προς τη χρήση για την οποία προορίζονται, με τους όρους της ταυτότητας, αντοχής και καθαρότητας. Σύμφωνα με τις οδηγίες του ποιοτικού σχεδιασμού κατά την ανάπτυξη των φαρμακευτικών προϊόντων, η ποιότητα πρέπει να συγκαταλέγεται εξαρχής ως έννοια στο φάρμακο, μέσω μαθηματικών προτύπων και μηχανιστικών μοντέλων κατά τη διαδικασία ανάπτυξης και όχι μέσα από επανειλημμένες δοκιμές, διαμέσου μιας βαθιάς κατανόησης του ίδιου του προϊόντος, της διεργασίας παραγωγής του και, ασφαλώς, μέσω των επιθυμητών προδιαγραφών (στόχοι) που βασίζονται στην απαιτούμενη απόδοση του. Η επίσημη περιγραφή των κανονισμών αυτών παρουσιάζεται από τις παγκόσμιες Ρυθμιστικές Αρχές σε οδηγίες όπως είναι: (α) η PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Manufacturing and Quality Assurance και (β) η Διεθνής Συνδιάσκεψη για την Εναρμόνιση των Ρυθμιστικών Απαιτήσεων (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH), με τις οδηγίες (β1) Q8 Pharmaceutical Development, (β2) Q9 Quality Risk Management και (β3) Q10 Pharmaceutical Quality Systems. Ολοκληρώνοντας, αξίζει να σημειωθεί ότι ο ποιοτικός σχεδιασμός προσφέρει ένα υψηλό επίπεδο διασφάλισης ποιότητας για τους ασθενείς, ενώ παράλληλα επιτυγχάνει μείωση κόστους και αύξηση απόδοσης της παραγωγής για τις βιομηχανίες, προάγοντας ταυτόχρονα την καινοτομία. Επιπρόσθετα, διευκολύνει στη δημιουργία μιας πιο ευέλικτης και αποδοτικής συνεργασίας μεταξύ των εταιριών και των Ρυθμιστικών Αρχών, μέσω επιστημονικά τεκμηριωμένων αποφάσεων, βελτιωμένων και αρχειοθετημένων μεθόδων παραγωγής και ελέγχων (ICH, 2004; 2005; 2008; 2009; 2011; U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, DVM and ORA, 2004).

1.5.2. Σχεδιασμός Πειραμάτων *D.o.E (Design of Experiments)*

Ο Σχεδιασμός Πειραμάτων αποτελεί ένα από τα σπουδαιότερα εργαλεία του Ποιοτικού Σχεδιασμού και αφορά άμεσα στο πεδίο έρευνας της συγκεκριμένης μελέτης επομένως η αξιοποίηση του στη εξαγωγή των αποτελεσμάτων και των τελικών συμπερασμάτων κατέστη απαραίτητη και αναγκαία. Ο πειραματικός σχεδιασμός (DOE) γενικά αντικατοπτρίζει εκείνες τις μεθόδους και προσεγγίσεις από τις οποίες αναπτύσσονται και προτείνονται σειρές πειραμάτων, κατά τις οποίες σημειώνονται ταυτόχρονα αλλαγές στις μεταβλητές εισόδου (σχεδιασμού), παραδείγματος χάριν Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Υλικών και Κρίσιμες Παράμετροι Διεργασιών (x : CQAs, CPPs, CMAs), προκειμένου να εντοπισθούν αλλαγές στις μεταβλητές εξόδου (αποκρίσεις), δηλαδή στα Κρίσιμα Χαρακτηριστικά Ποιότητας (y : CQAs). Στόχο της οποιασδήποτε μεθοδολογίας αποτελεί ο προσδιορισμός των ελεγχόμενων μεταβλητών x (παράμετροι) που επηρεάζουν τις μεταβλητές εξόδου y (αποκρίσεις), του μεγέθους και της διεύθυνσης της επίδρασης αυτής, έτσι ώστε οι αποκρίσεις να κυμαίνονται στην περιοχή των απαιτούμενων ορίων των προδιαγραφών, ή η μεταβλητότητα τους να κυμαίνεται γύρω από την επιθυμητή τιμή στόχο, ενώ παράλληλα η διεργασία να είναι ουσιαστικά ευσταθής, χωρίς να επηρεάζεται από εξωτερικές αιτίες που προκαλούν μεταβλητότητα. Ο σχεδιασμός πειραμάτων αξιοποιείται ευρέως, λόγω των πλεονεκτημάτων που φέρει κυρίως σε διαδικασίες όπως τον Σχεδιασμό και Ανάπτυξη Διεργασιών και Προϊόντων (Process & Product Design & Development), βελτιώνοντας τον τρόπο εκτέλεσης των διεργασιών και ουσιαστικά την συνολική απόδοση τους ελαττώνοντας σημαντικά βασικά στοιχεία της διεργασίας όπως τον απαιτούμενο χρόνο και το κόστος. Πριν την έναρξη της διαδικασίας του σχεδιασμού πειραμάτων, είναι αναγκαίο πριν από την εκτέλεση του, να καταστούν γνωστοί ορισμένοι βασικοί παράγοντες, όπως οι στόχοι του πειράματος, οι αποκρίσεις και οι παράγοντες που διερευνώνται, ο τρόπος εκτέλεσης των πειραμάτων καθώς και η ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου βάση των οποίων τελικά συντελείται η επιτυχής διεκπεραίωση όλης της παραγωγικής διεργασίας. Κατόπιν της πλήρους κατανόησης των προαναφερθέντων προϋποθέσεων ακολουθείται η εν λόγω διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει τα στάδια της αναγνώρισης του προβλήματος, της επιλογής των CQAs και παραγόντων σχεδιασμού, του είδους σχεδιασμού που θα ακολουθηθεί, της εκτέλεσης των πειραμάτων, της ανάλυσης των αποτελεσμάτων και της εξαγωγής συμπερασμάτων και προτάσεων. Κατά τη διεξαγωγή της επιλεγμένης σειράς των πειραμάτων, οι τιμές των παραγόντων σχεδιασμού (π.χ.

CPPs) μεταβάλλονται ταυτόχρονα, ενώ κάθε πείραμα περιλαμβάνει επαναλήψεις των δοκιμών που προτείνονται, προκειμένου να εκτιμηθεί καλύτερα το πειραματικό σφάλμα και η μέση τιμή των αποκρίσεων. Επίσης, σημαντικό είναι το γεγονός ότι η πειραματική σειρά πραγματοποιείται με τυχαίο τρόπο, ώστε να επαληθευτεί η στατιστική παραδοχή της ανεξαρτησίας των αποκρίσεων και των σφαλμάτων τους και να εξαλειφθούν οι επιπτώσεις των συστηματικών θορύβων, εφόσον πλέον θεωρείται ότι κατανέμονται ισόποσα σε όλες τις πειραματικές συνθήκες που διεξάγονται. Η έννοια της επίδρασης μίας παραμέτρου κατά τον σχεδιασμό πειραμάτων λαμβάνει τον ορισμό, με τον οποίο εκφράζεται η μεταβολή στην τιμή της απόκρισης, y που προκύπτει από μεταβολή της τιμής του αντίστοιχου παράγοντα, x . Η εκτίμηση των επιδράσεων αυτών σε αρκετές περιπτώσεις πραγματοποιείται και μέσω της Ανάλυσης Διακύμανσης (ANOVA), που προσδιορίζει τους παράγοντες οι οποίοι είναι σημαντικοί για τη διακύμανση των αποκρίσεων. Αναλύοντας τις βασικές αρχές που διέπουν συνήθως τις μεθόδους πειραματικών σχεδιασμών αρχικά αναφέρονται τα παραγοντικά και τα κλασματικά παραγοντικά D.o.Es τα οποία ονομάζονται επίσης και επιλογής, επειδή συμβάλλουν στον εντοπισμό των σημαντικών παραγόντων της διεργασίας από το σύνολο των υποψήφιων παραμέτρων και είναι δύο επιπέδων, δηλαδή ο κάθε παράγοντας, x_i , παίρνει μια χαμηλή τιμή και μια υψηλή η οποία είναι κωδικοποιημένη με τους αριθμούς -1 και +1 αντίστοιχα. Υπάρχει επιπροσθέτως η δυνατότητα εξέτασης της σημαντικότητας και ποιοτικών παραγόντων, όπως είναι το είδος υλικού, η παρτίδα, ο προμηθευτής κ.ά. Ωστόσο σε περιπτώσεις μελέτης ποσοτικών παραγόντων, όπως στη συγκεκριμένη εργασία, στις οποίες οι φυσικές τιμές παριστάνονται με X και οι κωδικοποιημένες με x , ο μετασχηματισμός από τη μία κατηγορία στην άλλη γίνεται με βάση τη σχέση:

$$x = [X - (X^+ + X^-)/2] / [(X^+ - X^-)/2] \quad (1.5.1)$$

όπου X^+ και X^- είναι οι επιλεγμένες φυσικές τιμές, υψηλή και χαμηλή αντίστοιχα, με μονάδες στο φυσικό μέγεθος της εκάστοτε μεταβλητής. Στο σημείο αυτό τονίζεται ότι προτιμάται η χρήση κωδικοποιημένων τιμών κατά την ανάλυση του πειράματος, γιατί με τον τρόπο αυτό οι παράγοντες ταξινομούνται κατάλληλα ώστε οι επιδράσεις τους να καθίστανται συγκρίσιμες, ανεξάρτητα από τα φυσικά μεγέθη, συμβάλλοντας στην ακρίβεια του τελικού μοντέλου πρόβλεψης που εξάγεται. Παρόλα αυτά, οι τελικές εξισώσεις παλινδρόμησης με τους σημαντικούς παράγοντες σχεδιασμού και πιθανές αλληλεπιδράσεις τους, μπορούν να εκφραστούν, αναλόγως την επιλογή, σε

κωδικοποιημένες ή φυσικές τιμές. Εν συνεχεία, εφόσον έχει εντοπισθεί και οριστικοποιηθεί το τελικό υποσύνολο των σημαντικών μεταβλητών της διεργασίας, το οποίο θα διερευνηθεί αναλυτικότερα, στο επόμενο επίπεδο κατά τον Σχεδιασμό Πειραμάτων ακολουθεί η αριστοποίηση και βελτιστοποίηση, στη διάρκεια του οποίου ουσιαστικά επιτυγχάνεται η εύρεση του συνδυασμού των συνθηκών λειτουργίας που οδηγούν στη βέλτιστη απόδοση της παραγωγικής διεργασίας.

Σπουδαίο είδος Σχεδιασμού Επιφάνειας Απόκρισης είναι επίσης και ο Σχεδιασμός Μείγματος, κατά τον οποίο διερευνώνται αποκρίσεις που συσχετίζονται με διαφοροποιήσεις στις αναλογίες μειγμάτων, την ποσότητα του μείγματος ή και τις συνθήκες λειτουργίας. Στο συγκεκριμένο σχεδιασμό, τα επίπεδα του κάθε παράγοντα δεν είναι ανεξάρτητα από εκείνα των άλλων επομένως εκφράζονται ως αναλογίες σε σχέση με τη συνολική ποσότητα του μείγματος, ώστε με αυτό τον τρόπο να διευκολύνεται η αναγωγή των αποτελεσμάτων σε μεγαλύτερες κλίμακες παραγωγής. Τα σημεία τα οποία περιλαμβάνει, αποτελούνται από σημεία κορυφών, δηλαδή σημεία που φέρουν ένα μόνο συστατικό, αξονικά σημεία, δηλαδή τα σημεία χωρίς ένα συστατικό, και τα κεντρικά σημεία, τα οποία παρουσιάστηκαν παραπάνω. Γενικότερα κατά το Σχεδιασμό Μείγματος διακρίνονται ως επί των πλείστων δυο είδη μεθοδολογιών. Οι δυο αυτές επιλογές μεθόδων αφορούν σε σχεδιασμούς Simplex lattice, οι οποίοι έχουν τις περισσότερες πειραματικές δοκιμές στα όρια της πειραματικής περιοχής, και στους σχεδιασμούς Simplex centroid, οι οποίοι προσθέτουν σημεία στο εσωτερικό της. Ολοκληρώνοντας την παράγραφο του πειραματικού σχεδιασμού (D.o.E), ιδιαίτερα στις περιπτώσεις φαρμακοβιομηχανιών, όπου η πλειοψηφία των προϊόντων αποτελείται από μείγματα και κυρίως στην περίπτωση των δισκίων, στην οποία συνυπάρχουν μείγματα κόνεων της API και των εκδόχων, η αξιοποίηση της μεθόδου του Σχεδιασμού Μείγματος είναι πολύ σημαντική για την πρωταρχική μελέτη και έπειτα για την αριστοποίηση των διεργασιών. Ουσιαστικά, παράγονται πολυπαραγοντικά μοντέλα που συσχετίζουν τις προδιαγραφές με τις παραμέτρους που κρίνονται σημαντικές, δηλαδή τις αναλογίες μειγμάτων αλλά και τις παραμέτρους διεργασιών και υλικών, όπως για παράδειγμα η κατανομή του μεγέθους σωματιδίων, η υγρασία και η ένταση ή ο ρυθμός της αρκούμενης πίεσης (Montgomery, 2013; Shmidt & Launsby, 2005; Smith & Ierapepritou, 2009; Martinello, Kaneko, Velasco, Taqueda & Consiglieri, 2006).

1.5.3. Επεξεργασία τελικών αποτελεσμάτων

Το θεωρητικό μέρος της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας καταλήγει κλείνοντας, στις υπολογιστικές εφαρμογές και μεθόδους προσδιορισμού κατά τις οποίες και βάση των τελικών πειραματικών αποτελεσμάτων είναι εφικτή η εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων. Οι συγκεκριμένες μέθοδοι αποσκοπούν γενικά στον προσδιορισμό του καταλληλότερου σχεδιασμού πειραμάτων για μία παραγωγική διεργασία και κυρίως εστιάζουν στην επίτευξη της τελικής βελτιστοποίησης όλων συνολικά των συνθηκών ανάπτυξης και διεργασιών, οι οποίες επιδρούν σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό στη διεξαγωγή των βιομηχανικών διαδικασιών. Εφόσον λοιπόν προηγήθηκε η επιλογή του ενδεδειγμένου σχεδιασμού (DOE) ο οποίος αξιοποιείται, το επόμενο στάδιο σχετίζεται με την αριστοποίηση των διεργασιών (Xu, Lin, Tang & Xie, 2004; Harrington, 1965).

1.6. Ορισμός σκοπού μελέτης

Κλείνοντας, αναφέρεται ότι ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι αρχικά η μελέτη και παρασκευή δισκίων υποθετικού φαρμάκου, χρησιμοποιώντας κρυσταλλική γλυκίνη ως API, τις ουσίες MMC, LAC, Mg-St ως βασικά έκδοχα και το DCP ως συμπληρωματική ουσία και, τέλος, η συσχέτιση των CQAs του δισκίου με τις αναλογίες των τριών κύριων εκδόχων της σύνθεσης (CMAs).

2. ΥΛΙΚΑ & ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1. Πρώτες ύλες

Κατά την παραγωγή των φαρμακευτικών δισκίων χρησιμοποιήθηκαν διάφορες πρώτες ύλες. Επιλέχθηκε συγκεκριμένα μια ουσία η οποία έχει την ικανότητα να προσομοιάζει τις αντίστοιχες φαρμακευτικές δραστικές ουσίες (API) που εμπεριέχονται σε δισκία, όπως επίσης και διάφορα είδη εκδόχων τα οποία αποτελούν βοηθητικά συστατικά που πλαισιώνουν τη δραστική ουσία, για λόγους κυρίως λειτουργικούς. Το όνομα καθώς και η ιδιότητα των υλικών αυτών δίδονται παρακάτω.

I. Δραστική φαρμακευτική ουσία – API

Την ανάλογη, συγκριτικά με τις φυσικοχημικές και φυσικοτεχνικές της ιδιότητες, δραστική ουσία των παραγομένων δισκίων, αποτελεί η κονιοποιημένη και δομικά μοριακή, άμορφη γλυκίνη. Η χημική ονομασία της γλυκίνης περιγράφεται πλήρως από το αμινο-αιθανικό οξύ $[\text{CH}_2(\text{NH}_2)\text{COOH}]$ και αποτελεί ένα από τα βασικότερα αμινοξέα πρωτεϊνών. Η κονιοποιημένη γλυκίνη, λόγω των πλεονεκτημάτων τα οποία διαθέτει, σχετικά με τις δισκιοποιητικές της ικανότητες, χρησιμοποιείται ευρέως σε αυτού του είδους τις διεργασίες, προσφέροντας τελικά αρκετά ανθεκτικά και λειτουργικά (π.χ. σε επίπεδο διαλυτότητας) συσσωματώματα κοκκωδών μειγμάτων. Ο χημικός τύπος και το μοριακό βάρος της γλυκίνης είναι $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ και 75,07 αντίστοιχα, ενώ τέλος διαθέτει πυκνότητα της τάξεως των $1,1607 \text{ g/cm}^3$.

II. Φαρμακευτικά Έκδοχα

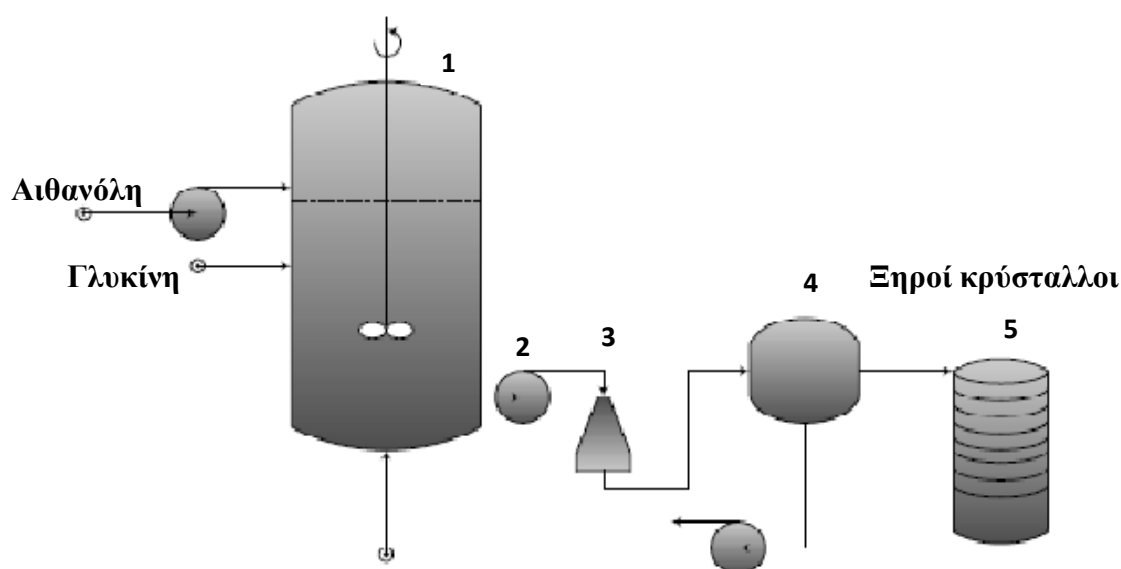
Σε ένα φαρμακευτικό δισκίο, στις περισσότερες περιπτώσεις, όπως και στην εν λόγω διπλωματική, η τελική σύνθεση των συστατικών απαρτίζεται εκτός από την κύρια δραστική ουσία, η οποία επιτελεί το θεραπευτικό έργο, και από άλλες συμπληρωματικές ουσίες, των οποίων οι στόχοι αφορούν κυρίως σε βοηθητικές λειτουργίες, όπως διευκολύνσεις κατά την παραγωγή των δισκίων στις δισκιοποιητικές μηχανές (λιπαντικά έκδοχα), καθώς και βελτιώσεις των οργανοληπτικών χαρακτηριστικών των δισκίων αυτών. Τα έκδοχα τα οποία απαιτήθηκαν, στην εν λόγω εργασία για την παρασκευή των τελικών δειγμάτων των δισκίων, παρουσιάζονται στη συνέχεια συνοπτικά.

- a. Το πρώτο έκδοχο στην σύνθεση των δειγμάτων δισκίων αποτελεί η μονοϋδρική λακτόζη, με χημική ονομασία β-D-γαλακτοπυρανοζυλο-(1→4)-D-γλυκόζη. Ο χημικός τύπος και το μοριακό βάρος της μονοϋδρικής λακτόζης είναι $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ και 360,31 αντίστοιχα, διαθέτοντας αληθή πυκνότητα της τάξεως των $1,545 \text{ g/cm}^3$.
- b. Το δεύτερο έκδοχο που χρησιμοποιήθηκε κατά την διεργασία δισκιοποίησης είναι η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και συγκεκριμένα αξιοποιήθηκε η μορφή AVICEL PH101. Ο χημικός τύπος μίας τυπικής α – κυτταρίνης, όπως η μικροκρυσταλλική, είναι γενικά $(C_6H_{10}O_5)_n$ όπου για δομικές μονάδες (n) περίπου 220 φέρει μοριακό βάρος 36000, με αληθή πυκνότητα της τάξης των $1,590 \text{ g/cm}^3$ και $1,440 \text{ g/cm}^3$ για AVICEL PH101 και AVICEL PH102, αντίστοιχα.
- c. Το τρίτο έκδοχο στην επιλεχθείσα σύνθεση αφορά την ουσία του στεατικού μαγνησίου. Το συγκεκριμένο έκδοχο έχει τη χημική ονομασία του άλατος οκταδεκανοϊκού μαγνησίου, φέροντας αληθή πυκνότητα $1,092 \text{ g/cm}^3$, χημικό τύπο $C_{36}H_{70}MgO_4$ και μοριακό βάρος 591,24.
- d. Το τέταρτο έκδοχο, το οποίο αξιοποιήθηκε στην παρούσα εργασία, αποτελεί η ουσία του φωσφορικό διβασικού ασβεστίου. Το συγκεκριμένο συστατικό έχει ιδιότητες πληρωτικού και αραιωτικού εκδόχου, αλλά λόγω της αδρανούς φύσης του, δεν επιδιώκεται η ανάλυση του ως βασικό έκδοχο των παραχθέντων δισκίων. Παρόλα αυτά, η συνεισφορά του είναι σημαντική και τέτοια ώστε να υπάρχει μια ικανοποιητική ομοιομορφία βάρους μεταξύ των δισκίων της κάθε παρτίδας. Το φωσφορικό ασβέστιο έχει τον χημικό τύπο $CaHPO_4$ καθώς και μοριακό βάρος και αληθή πυκνότητα 342 και $1,69 \text{ g/cm}^3$, αντιστοίχως.

2.2. Προπαρασκευή Δραστικής Ουσίας

Οι συνολικές πρώτες ύλες οι οποίες απαιτήθηκαν για την διεξαγωγή των πειραμάτων, βρίσκονταν στην ενδεδειγμένη στερεά μορφή (κονιοποιημένη και κοκκώδη). Εντούτοις, στα πλαίσια της εν λόγω μελέτης, είναι αναγκαία η παρασκευή μίας επιπρόσθετης πρώτης ύλης, μέσω μετασχηματισμού της ήδη υπάρχουσας άμορφης γλυκίνης. Συγκεκριμένα, απαιτείται η παραγωγή κρυσταλλικής γλυκίνης με στόχο την διερεύνηση της επίδρασης της κοκκομετρίας της δραστικής ουσίας, στις τελικές προδιαγραφές του εκάστοτε δισκίου. Η κρυστάλλωση της άμορφης γλυκίνης από υδατικά και αλκοολικά διαλύματα πραγματοποιήθηκε με διαδικασία αντίστοιχη αυτής που περιεγράφηκε στην εισαγωγή και αναφέρεται στη μεθοδολογία της κρυστάλλωσης

με προσθήκη αντιδιαλύτη. Η μέθοδος περιελάμβανε ως βασικό συστατικό τη γλυκίνη, η οποία αποτελεί την φαρμακευτική δραστική ουσία, ανήκει στα βασικά αμινοξέα και έτσι είναι αρκετά ευαίσθητη σε ακραίες συνθήκες. Έτσι, η διαδικασία η οποία ακολουθήθηκε απαιτούσε ιδιαίτερη διαχείριση σχετικά με τις επιβαλλόμενες συνθήκες της, καθώς στα φαρμακευτικά προϊόντα κατέχει μέγιστη σημασία η αποδιδόμενη θεραπευτική τους δράση και κατ' επέκταση η απόδοση της δραστικής ουσίας. Διαγραμματικά η διαδικασία της κρυστάλλωσης απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα (διάγραμμα 2.2.1), ενώ στη συνέχεια περιγράφονται αναλυτικά τα απαιτούμενα στάδια για την ολοκλήρωσή της.



Διάγραμμα 2.2.1: Διάγραμμα ροής διαδικασίας κρυστάλλωση. 1) Εισαγωγή πρώτης ύλης, διαλύτη και αντί-διαλύτη σε κρυσταλλωτήρι, 2) Περιστατική αντλία αναρρόφησης μείγματος, 3) Διήθηση υπό κενό, 4) Ξήρανση υπό κενό, 5) Κοκκομετρική ανάλυση των ξηρών κρυστάλλων.

Η διεργασία κρυστάλλωσης της γλυκίνης περιελάμβανε τα παρακάτω βήματα. Αρχικά, ήταν απαραίτητη η εισαγωγή, ορισμένης μάζας άμορφης γλυκίνης (118,8 g) και ορισμένου όγκου νερού ως διαλύτη (500 mL), σε ποτήρι ζέσεως υπό ανάδευση, για την παρασκευή κορεσμένου διαλύματος. Λόγω της φύσης της διαλυμένης ουσίας (πρωτεϊνική) και του σκοπού για τον οποίο προορίζεται (φαρμακευτικά ενεργό συστατικό), ήταν απαραίτητη η αποφυγή ακραίων συνθηκών κατά τη διάλυσή της, όπως παραδείγματος χάριν αύξηση της θερμοκρασίας για την υποβοήθηση της

διάλυσης. Βάση αυτών, απαιτήθηκε χρονική περίοδος μαγνητικής ανάδευσης ακριβώς 45 min υπό κανονικές συνθήκες. Μετά την πλήρη διάλυση της γλυκίνης, το διάλυμα εισέρχεται σε διάταξη κρυστάλλωσης και συγκεκριμένα σε κρυσταλλωτήριο χωρητικότητας 1 L. Η μεθοδολογία κρυστάλλωσης που ακολουθείται στη συγκεκριμένη εργασία είναι η κρυστάλλωση με προσθήκη αντιδιαλύτη. Με βάση τη μέθοδο αυτής απαιτείται η χρήση περισταλτικών αντλιών (2 συνολικά), εκ των οποίων η πρώτη συνεισφέρει στην εισαγωγή του αντιδιαλύτη στον κρυσταλλωτήρα, ενώ η δεύτερη αποσκοπεί στη συλλογή του σχηματιζόμενου υλικού. Στη συνέχεια, το σύστημα τίθεται υπό συνεχή ανάδευση και παράλληλα, με τη βοήθεια της περισταλτικής αντλίας, εισάγεται σταδιακά η ποσότητα του αντιδιαλύτη, τον οποίο στη παρούσα εργασία αποτελεί η αιθανόλη.

Για την σταθερή προσθήκη αιθανόλης ρυθμίζεται η παροχή της αντλίας στα 0.414 mL/min, βάση του παρακάτω μαθηματικού τύπου (σχέση 2.2.1):

$$\tau = V / q \quad (2.2.1)$$

Όπου V ο διαθέσιμος όγκος και q η ογκομετρική παροχή.

Ο χρόνος παραμονής είναι 2.42 min. Η διαδικασία της κρυστάλλωσης ολοκληρώνεται ύστερα από την πάροδο του συγκεκριμένου χρόνου παραμονής και τη συλλογή του κρυσταλλικού προϊόντος και διαλύματος, το οποίο έπειτα διηθείται υπό κενό. Τελικά, το διήθημα κρυσταλλικής γλυκίνης συλλέγεται και τοποθετείται σε κατάλληλη διάταξη ξήρανσης κενού, όπου και αφήνεται για χρονική διάρκεια 2 ημερών έως ότου αξιοποιηθεί το ξηρό κρυσταλλικό προϊόν (N. Δημητρίογλου, 2016).

Μετά την ολοκλήρωση της κρυστάλλωσης πραγματοποιήθηκαν ορισμένοι έλεγχοι, με σκοπό την πιστοποίηση της επιτυχούς παραγωγής κρυσταλλικού προϊόντος το οποίο θα αξιοποιηθεί στη συνέχεια ως βασική πρώτη ύλη για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων. Οι έλεγχοι αυτοί αφορούν στον προσδιορισμό του σχήματος και του μεγέθους των παραγόμενων κρυστάλλων. Ο πρώτος έλεγχος, ο οποίος αφορά στον προσδιορισμό του σχήματος ή της κρυσταλλικής δομής των σωματιδίων γλυκίνης, πραγματοποιήθηκε μέσω μικροσκοπικής ανάλυσης με οπτικό μικροσκόπιο τύπου axiolab microscope (Zeiss, Germany), εστιακής ικανότητας 1 μm και χρήση τριών βοηθητικών φακών ανάλυσης. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε περιελάμβανε τη διασπορά μίας μικρής ποσότητας προϊόντος σε παραφινέλαιο (2 ή 3 σταγόνες), με σκοπό τη δημιουργία ενός αραιού αιωρήματος σε μία αντικειμενοφόρο πλάκα, η οποία

τελικά εναποθέτονταν στην τράπεζα του μικροσκοπίου, προς εξέταση. Μετά την πιστοποίηση του κρυσταλλικού σχήματος της παραγόμενης γλυκίνης, ακολούθησε και ο δεύτερος έλεγχος, σχετικά με τον προσδιορισμό του μεγέθους των σωματιδίων αυτών, ο οποίος επιτεύχθηκε μέσω υποβοηθούμενης κοσκίνισης. Το σύστημα της συσκευής αυτής απαρτίζεται από στιβάδες κοσκίνων, αυξανόμενου μεγέθους οπών από κάτω προς τα πάνω, και από μία ηλεκτρονική συσκευή, στη βάση του συστήματος, δημιουργίας δονητικών κινήσεων. Για την ολοκλήρωση των ελέγχων μεγέθους, το ξηρό προϊόν κρυστάλλωσης (γλυκίνη) συλλέγεται και τοποθετείται στη κορυφή του συστήματος κοσκίνων, όπου βρίσκεται το κόσκινο μεγαλύτερων οπών (800 μm). Εν συνεχεία, το όργανο τίθεται σε λειτουργία για χρονική περίοδο 30 min και προκύπτει η κατανομή μεγέθους των κρυστάλλων, όπου η μικρότερη βαθμίδα της αντιστοιχεί σε κρυστάλλους γλυκίνης που διαπερνούν το τελευταίο κόσκινο, οπών 65 μm.

2.3. Παρασκευή Μειγμάτων και Δισκίων

2.3.1. Καθορισμός περιεκτικότητας μειγμάτων με τη μέθοδο Πειραματικού Σχεδιασμού Μίγματος (Mixture DOE)

Η πειραματική μεθοδολογία και το μαθηματικό μοντέλο ανάλυσης και επεξεργασίας της συγκεκριμένης διπλωματικής στηρίζεται στον Πειραματικό Σχεδιασμό (Design of Experiments) και στη συλλογιστική της μεθόδου Επιφάνειας Απόκρισης (Response Surface Method). Βάση των απαιτήσεων της εργασίας αυτής (παράμετροι δισκιοποίησης), ακολουθήθηκε τελικά η μεθοδολογία του Σχεδιασμού Μείγματος με πλήρη ανάλυση τριαδικού μείγματος. Ο κύριος στόχος των διεξαγομένων σειρών πειραμάτων είναι η συσχέτιση των αναλογιών των τριών εκδόχων τα οποία χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία φαρμακευτικού προϊόντος με σταθερή ποσότητα ισχυρής δραστικής ουσίας, της τάξης του 10% επί του συνολικού του βάρους. Επιπροσθέτως των εκδόχων και της δραστικής ουσίας, εισάγεται μία ακόμη ουσία στη σύνθεση του τελικού μείγματος, καθώς βάση της μεθοδολογίας αυτής, είναι απαραίτητη για την επίτευξη της επιθυμητής ομοιομορφίας βάρους των παραγόμενων δισκίων, και παράλληλα, λόγω της αδρανούς φύσης της, δεν παρουσιάζει σημαντική επίδραση στα τελικά αποτελέσματα. Επιπλέον, η συσχέτιση αυτή διερευνάται σε δύο ξεχωριστές σειρές πειραμάτων (2 DoE), όπου επιχειρείται επιπλέον, η ανάδειξη της

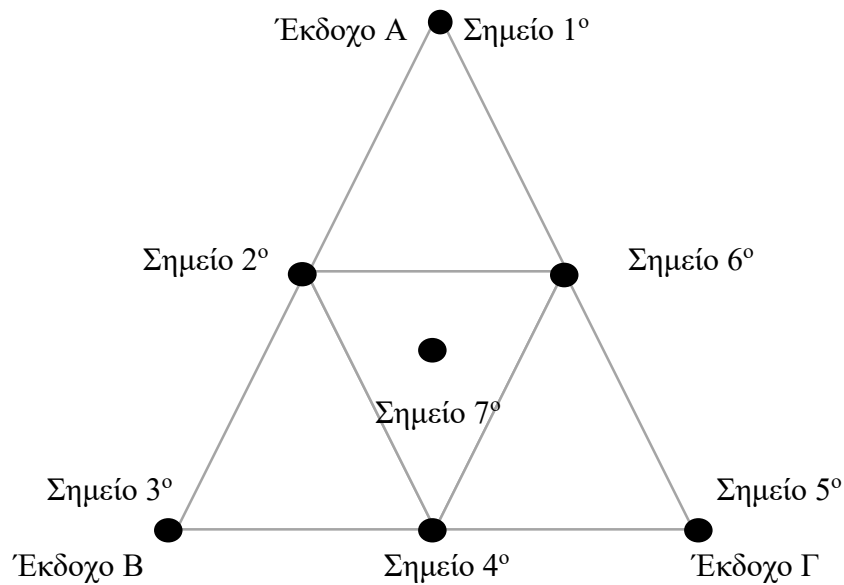
επίδρασης της κοκκομετρίας της δραστικής ουσίας. Η πρώτη σειρά αποτελείται από γλυκίνη της οποίας οι κόκκοι χαρακτηρίζονται από τον ελάχιστο βαθμό εύρους διαμέτρου (από 65 μm έως και 125 μm), ενώ η δεύτερη σειρά, αντίστοιχα, αποτελείται από κόκκους γλυκίνης με τη μέγιστη βαθμίδα εύρους διαμέτρου που παράχθηκε (από 400 μm έως και 500 μm).

Μετά τη λήψη των τελικών αποτελεσμάτων και τον καθορισμό των κριτηρίων των CQAs των φαρμακευτικών προϊόντων, ακολουθεί η μαθηματική και στατιστική ανάλυση μέσω κατάλληλου λογισμικού, για την εξαγωγή των συμπερασμάτων σχετικά με την παρασκευή του φαρμακευτικού δισκίου. Επομένως, για την εύρεση των καταλληλότερων αναλογιών των εκάστοτε εκδόχων και της επίδρασης της κοκκομετρίας της δραστικής φαρμακευτικής ουσίας, πραγματοποιήθηκε πλήρης πειραματικός σχεδιασμός βάση της μεθοδολογίας τριαδικού μείγματος, *Simplex Centroid* και αριθμού σημείων σχεδιασμού (ποσοτικών συνδυασμών βασικών εκδόχων) ο οποίος και εκφράζεται μέσω της παρακάτω σχέσης (2.3.1).

$$N = 2^C - 1 \quad (2.3.1)$$

Όπου το C υποδηλώνει τον αριθμό των υπό συσχέτιση συστατικών στο τελικό μείγμα.

Ως εκ τούτου, λόγω του αριθμού των τριών εξεταζόμενων εκδοχών, προκύπτει ο αριθμός των απαραίτητων συνδυασμών ίσος με επτά και, άρα, συνολικά στις δύο σειρές πειραμάτων δεκατέσσερα πειράματα διαφορετικών αναλογιών και σύστασης. Οι συστάσεις των τριών εκδόχων των μειγμάτων προς τη δισκιοποιητική διαδικασία, υπολογίζονται λαμβάνοντας υπόψιν το σχετικό διάγραμμα τριαδικού μείγματος, στο οποίο ορίζονται μέσω των επτά σημείων καθεμίας πειραματικής σειράς οι απαιτούμενες εξεταζόμενες αναλογίες συστατικών. Στη συνέχεια ακολουθεί το αρχικό διάγραμμα τριαδικού μείγματος της εφαρμοζόμενης μεθόδου (διάγραμμα 2.3.1) από το οποίο δίδονται οι βασικές αναλογίες των τριών συστατικών.



Εικόνα 2.3.1: Τριαδικό μείγμα (Simplex Centroid).

Τα επιλεγμένα σημεία του τριγώνου αφορούν τις % αναλογίες των τριών εκδόχων.

Σημείο 1° : 100% έκδοχο Α, Σημείο 3° : 100% έκδοχο Β, Σημείο 5° : 100% έκδοχο Γ

Σημείο 2° : 50% Α & Β, Σημείο 4° : 50% Β & Γ, Σημείο 6° : 50% Α & Γ

Σημείο 7° : Κεντρικό σημείο, ισόποση αναλογία εκδόχων.

Για τον υπολογισμό των συστάσεων των φαρμακευτικών μειγμάτων απαιτείται ο προκαθορισμός ορισμένων βασικών στοιχείων, βάση βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Τα στοιχεία αυτά περιλαμβάνουν τη θέσπιση ενός βάρους-στόχου, την επιλογή των κατάλληλων εκδόχων για την παρασκευή των συγκεκριμένων δισκίων, την οριοθέτηση των μέγιστων και ελαχίστων τιμών τους κατά τη σύνθεση, καθώς και την ανάδειξη των κύριων εκδόχων προς επεξεργασία και ανάλυση, την εύρεση της μοριακής δομής της δραστικής ουσίας και την περιεκτικότητα των δισκίων σε αυτή. Τέλος, το τρίτο και σημαντικότερο στοιχείο σχετίζεται με την επιλογή της κατάλληλης μεθόδου πειραματικού σχεδιασμού βάση της οποίας αναμένεται και ο βαθμός αξιοπιστίας της συνολικής πειραματικής διαδικασίας.

Το βάρος των δισκίων καθορίζεται, γενικά, από διάφορα κριτήρια: επιστημονικά, παραγωγικά, αλλά πολλές φορές και οικονομικά. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, αφού προσδιορίστηκε βιβλιογραφικά το εύρος τιμών του βάρους των συνηθέστερων φαρμακευτικών δισκίων (100-500 mg) επιλέχθηκε η ενδιάμεση περίπου τιμή των 250 mg, τόσο για βιβλιογραφικούς λόγους, όσο και για ζητήματα πρακτικά τα οποία

σχετίζονταν με τους διαθέσιμους πόρους του εργαστηρίου και τις πρώτες ύλες τις οποίες απαιτούνταν.

Το είδος της ουσίας που θα χρησιμοποιηθεί ως API, απαιτείται να προσομοιάζει άριστα τις φυσικοτεχνικές ιδιότητες ενός πραγματικού τέτοιου συστατικού. Για τον σκοπό αυτό, επιλέγεται η χρήση κρυσταλλικής γλυκίνης, που φέρει την κατάλληλη δομή αυτών των ουσιών. Ύστερα από βιβλιογραφική ανασκόπηση βρέθηκε ότι η συνήθης περιεκτικότητα σε δραστική ουσία για ένα φαρμακευτικό δισκίο χαμηλής δόσης API κυμαίνεται μέχρι και το 15% επί του συνολικού βάρους του δισκίου. Στη περίπτωση της παρούσας εργασίας, λοιπόν, επιλέχθηκε η σύνθεση φαρμακευτικού δισκίου περιεκτικότητας σε δραστική ουσία της τάξης του 10% του συνόλου της μάζας του τελικού προϊόντος.

Στη συνέχεια, ακολουθεί ο καθορισμός των συμπληρωματικών συστατικών (έκδοχα) που θα πλαισιώνουν τη δραστική ουσία κατά την παραγωγή των τελικών φαρμακευτικών προϊόντων. Η επιλογή των καταλληλότερων εκδόχων για την παρασκευή ενός δισκίου μέσω της διεργασίας άμεσης συμπίεσης πραγματοποιήθηκε κατόπιν βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Στη συνέχεια ορίστηκαν τα εύρη τιμών για τις αναλογίες των ποσοτήτων τους, μέσω μελέτης αντίστοιχων πειραματικών διατριβών και, τέλος, διαπιστώθηκε η αξιοπιστία των συλλεχθέντων πληροφοριών μέσω προκαταρκτικών πειραμάτων. Τα έκδοχα, που τελικά επιλέχθηκαν, καθώς και τα εύρη τιμών τους βάση βιβλιογραφίας, είναι κατά σειρά φθίνουσας ποσότητας τα παρακάτω. Σε μεγαλύτερη αναλογία, με εύρος τιμών ποσοστού από 45% έως 70% επί του συνόλου της μάζας του δισκίου, βρίσκεται η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (MCC), που δρα ως το βασικό αραιωτικό έκδοχο στο δισκίο, ενώ ταυτόχρονα φέρει καλές ιδιότητες τόσο καταθρυμματισμού όσο και συνδετικού μέσου. Το δεύτερο στη σειρά έκδοχο αποτελεί η μονοϋδρική λακτόζη (LAC), η οποία λειτουργεί ως το απαραίτητο συνδετικό μέσο για όλα τα συστατικά του παραγόμενου δισκίου. Στο φαρμακευτικό μείγμα προς δισκιοποίηση εισάγεται με την αμέσως μικρότερη αναλογία και σε ποσοστό από 18% έως και 45% επί του συνολικού βάρους του τελικού δισκίου. Τρίτο βοηθητικό συστατικό είναι το φωσφορικό ασβέστιο (δι-βασικό φωσφορικό άλας ασβεστίου, DCP), το οποίο φέρει ιδιότητες πληρωτικού εκδόχου και δεν αποτελεί αντικείμενο έρευνας στην παρούσα μελέτη, λόγω της σχετικά αδρανούς φύσης του, αλλά εισάγεται, όπως προαναφέρθηκε, για την επίτευξη της ομοιομορφίας στο βάρος των τελικών δισκίων. Το έκδοχο αυτό, πέραν του γεγονότος ότι εισάγεται σε σχετικά μικρό ποσοστό

(συνήθως από 1% έως 20%), εμφανίζει αμελητέα επίδραση στις τελικές προδιαγραφές των φαρμακευτικών δισκίων. Τέταρτο και τελικό βασικό έκδοχο των μειγμάτων είναι το στεατικό μαγνήσιο (Mg-St), το οποίο προσφέρει την απαραίτητη λίπανση μεταξύ των τοιχωμάτων της δισκιοποιητικής μηχανής και του υπάρχοντος σε αυτή φαρμακευτικού μείγματος. Το ποσοστό του συγκεκριμένου εκδόχου σύμφωνα με τις κυριότερες πηγές κυμαίνεται ανάμεσα στο 1% και 5% της συνολικής μάζας του δισκίου. Οι τέσσερις αυτές χημικές ενώσεις σε συνδυασμό με τη δραστική ουσία αποτελούν τα συστατικά των τελικών μειγμάτων που θα σχηματιστούν με σκοπό τη δημιουργία των απαραίτητων ομάδων δισκίων (Michniak – Kohn, 2011; Kushner, 2010; Eyjolfsson, 1999).

Συνοπτικά, λοιπόν, τα δισκία τα οποία θα προκύψουν απαρτίζονται από μια δραστική ένωση, την γλυκίνη, η οποία βρίσκεται σε σταθερή και χαμηλή ποσότητα, καθώς επίσης και από τα τέσσερα έκδοχα, τα οποία συνθέτουν τα δισκία, σε ένα σύνολο ξεχωριστών ποσοτικών συνδυασμών που ορίζονται από τη μεθοδολογία. Εν τέλει, προκύπτουν φαρμακευτικά μείγματα των δύο επιθυμητών ομάδων δραστικής ουσίας (κόκκοι μικρού και μεγάλου εύρους διαμέτρου), ομοιογενώς αναμεμιγμένα με τα τέσσερα έκδοχα, σε όλους τους απαραίτητους συνδυασμούς ποσοτήτων που επιβάλλει η εφαρμοζόμενη μεθοδολογία.

Για την πιστοποίηση των παραπάνω δεδομένων, απαιτείται η διεξαγωγή ορισμένων προκαταρκτικών πειραμάτων με στόχο την αποφυγή μη αναστρέψιμων διενεργειών λόγω εσφαλμένων προκαθορισμένων δεδομένων. Για το σκοπό αυτό συντέθηκε μικρή ποσότητα κατάλληλου μείγματος και εξετάστηκαν τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των παραγόμενων δισκίων.

Τελευταία βασική συνιστώσα για τον καθορισμό όλων των ποσοτήτων καθενός ξεχωριστά συστατικού αποτελεί η εύρεση της καταλληλότερης μεθοδολογίας πειραματικού σχεδιασμού για την εν λόγω μελέτη. Βάση των αντίστοιχων πειραματικών ερευνών παραγωγής φαρμακευτικών δισκίων πιστοποιείται η εφαρμογή της μεθόδου του Σχεδιασμού Μείγματος (Mixture Design) μέσω της τεχνικής Simplex Centroid. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία επιλέγεται για τη μοντελοποίηση της ανάπτυξης ενός αντίστοιχου, με εκείνα του εμπορίου, φαρμακευτικού δισκίου διαμέσου της χρήσης κατάλληλου λογισμικού προγράμματος στον ηλεκτρονικό υπολογιστή. Ακολουθώντας τα στάδια αυτής της μεθόδου ανάλυσης, ορίζονται τα

κύρια σημεία της υπολογιστικής πορείας με στόχο την ορθή επεξεργασία όλων των πειραματικών δεδομένων για την τελική εξαγωγή αξιόπιστων και ασφαλών αποτελεσμάτων. Αρχικά σημειώνονται οι παράγοντες σχεδιασμού της διεργασίας οι οποίοι στην συγκεκριμένη περίπτωση αποτελούν τις ποσότητες των κύριων, για τη διεργασία, εκδόχων. Επομένως, ισχύει, λόγω της εξαρτημένης σχέσης τους, η παρακάτω εξίσωση. Αν X_i αναπαριστά το ποσοστό του εκάστοτε εκδόχου και $i = 1, 2, \dots, p$ όπου p είναι ο αριθμός των συστατικών στο τελικό μείγμα, τότε θα πρέπει να μη παραβιάζεται η εξής ισότητα (σχέση 2.3.2) (Montgomery, 2013):

$$X_1 + X_2 + \dots + X_p = 1 \quad (2.3.2)$$

Στη συγκεκριμένη πειραματική διαδικασία ορίζονται ως παράγοντες σχεδιασμού (παράμετροι) οι τιμές των ποσοτήτων των τριών κύριων εκδόχων του μείγματος, συμβολίζοντας με X_1 την μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, με X_2 την μονουδρική λακτόζη και τέλος με X_3 το στεατικό μαγνήσιο. Επιπλέον, στον τελικό σχεδιασμό είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθεί και ένα τέταρτο έκδοχο, το φωσφορικό ασβέστιο, σε μικρές ποσότητες ανά περίπτωση, προκειμένου επιτευχθεί το τελικό βάρος του κάθε δισκίου και να διατηρηθεί σταθερό στο σύνολο των παρτίδων που παρασκευάζονται. Παράλληλα το έκδοχο αυτό δεν λαμβάνεται υπόψη κατά την ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων αφενός διότι πειραματικά διαπιστώθηκε η αμελητέα επίδραση του στην ποιότητα των τελικών προϊόντων και αφετέρου και πιο σημαντικό ώστε να διευκολυνθεί η τελική ανάλυση του σχεδιασμού και η απεικόνιση του τελικού τριαδικού μείγματος. Οι παράμετροι επιλέγονται με τέτοιο τρόπο, έτσι ώστε οι λόγοι τους κατά μάζα να αθροίζονται σε μονάδα και η τελική μάζα μείγματος να είναι σταθερή στα 250mg. Στη συνέχεια παρουσιάζονται διαγράμματα και πίνακες με στόχο τον ποσοτικό προσδιορισμό κάθε συστατικού των τελικών μειγμάτων.

Στους παρακάτω πίνακες παρουσιάζονται τα ποσοστά αναλογίας και οι μάζες, αντίστοιχα, κάθε εκδόχου και του εκάστοτε πειραματικού του σημείου κατά το σχεδιασμό της διεργασίας.

Πίνακας 2.3.1: Ερευνητικά όρια αναλογιών κύριων εκδόχων

Παράγοντες Σχεδιασμού	Επίπεδα Τιμών		Μονάδες Δεδομένων
	Ελάχιστη (0)	Μέγιστη (1)	
X ₁	49	69	Ποσοστό %
X ₂	19	35	Ποσοστό %
X ₃	1	3	Ποσοστό %

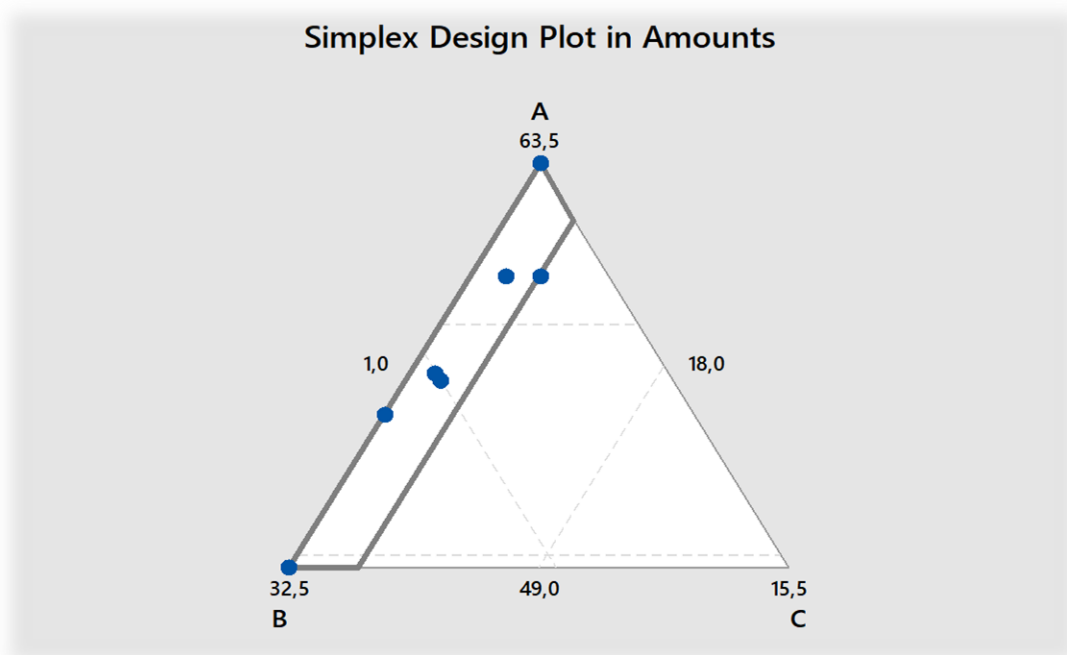
Πίνακας 2.3.2: Αναλογίες κύριων εκδόχων στο τελικό φαρμακευτικό δείγμα

Σημείο Σχεδιασμού	Αναλογίες	Συστατικών	Μείγματος(x%)
	X1	X2	X3
1	63.5	18	1
2	54.5	27	1
3	49	32.5	1
4	52.5	28	2
5	59.5	20	3
6	59.5	21	2
7	56	24.8	1.7

Πίνακας 2.3.3: Ποσότητες των κύριων εκδόχων στο τελικό φαρμακευτικό δείγμα.

Σημείο Σχεδιασμού	Ποσότητες	Συστατικών	Μείγματος (mg)
	X1	X2	X3
1	158,75	45	2.5
2	136.25	67.5	2.5
3	122.5	81.25	2.5
4	131.25	70	5
5	148.75	50	7.5
6	148.75	52.5	5
7	140	62	4.25

Παρακάτω παρουσιάζεται και το αντίστοιχο τριαδικό σύστημα (εικόνα 2.3.2) το οποίο παραμένει αμετάβλητο ως προς τις τιμές και σταθερό σε όλη τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας σχηματισμού του συνόλου των τελικών μειγμάτων, και συγχρόνως ολοκληρώνει το πρώτο σκέλος της.



Εικόνα 2.3.2: Τριαδικό μείγμα τελικών ποσοστών διεργασίας (Simplex Centroid).

Εφόσον επιλέχθηκαν οι κατάλληλες αναλογίες για τα τρία κύρια έκδοχα της μελέτης, οι οποίες αντιστοιχούσαν στις μέσες τιμές των δοθέντων ποσοτήτων βάση των κυριότερων βιβλιογραφικών πηγών, πραγματοποιήθηκε ο σχηματισμός μικρής κλίμακας φαρμακευτικού μείγματος και έπειτα η παράγωγή περιορισμένου αριθμού δειγμάτων τελικών δισκίων, με σκοπό την άμεση ανάλυση τους στα κυριότερα ποιοτικά χαρακτηριστικά στα οποία θα εξετασθούν, ώστε τελικά να πιστοποιηθεί η ορθότητα του συνόλου των εξωτερικών πληροφοριών που συλλέχθηκαν για την διεξαγωγή των πειραμάτων της παρούσας διπλωματικής εργασίας (Wang, Wen & Desai, 2010; Leesawat, Laorongpaisan & Sirithunyalug, 2004; Ildiko & Roberto, 1999).

2.3.2. Διαδικασία ανάμιξης

Στην προηγούμενη παράγραφο αποτυπώθηκε πλήρως το σκεπτικό για την επιλογή των αναλογιών των τριών βασικών εκδόχων που θα μελετηθούν στην παρούσα εργασία. Παρόλα αυτά, η ολοκλήρωση των μειγμάτων αυτών απαιτεί την προσθήκη άλλων δύο συστατικών, διαφορετικής σημασίας το καθένα. Το πρώτο αφορά στο θεραπευτικό έργο που θα επιτελέσει το τελικό προϊόν και είναι η δραστική ουσία, ενώ το δεύτερο συστατικό προστίθεται στο μείγμα κυρίως για την επίτευξη του στόχου της ομοιομορφίας του βάρους των φαρμακευτικών δισκίων. Επομένως, εκκρεμεί ο ποσοτικός προσδιορισμός των δύο εν λόγω συστατικών, της γλυκίνης (x_4 , δραστική ουσία) και του φωσφορικού ασβεστίου (x_5 , πληρωτικό έκδοχο). Για τη δραστική ουσία έχει προκαθοριστεί σταθερή αναλογία δόσης σε κάθε δισκίο, της τάξης του 10% και σύμφωνα με την ολική μάζα του εκάστοτε δισκίου, που αντιστοιχεί στα 250 mg, υπολογίζεται η τιμή των 25 mg γλυκίνης σε κάθε φαρμακευτικό δισκίο. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό του τέταρτου εκδόχου, αρκεί ο υπολογισμός του συνόλου των μαζών κάθε συνδυασμού αναλογίας των υπολοίπων συστατικών και η αφαίρεση του ποσού αυτού από τη τιμή του βάρους του ενός δισκίου. Έτσι, συντίθεται ο παρακάτω συγκεντρωτικός πίνακας (πίνακας 2.3.4) που περιέχει το σύνολο των ποσοτήτων, κάθε συνδυασμού αναλογίας, όλων των απαραίτητων συστατικών του φαρμακευτικού μείγματος.

Πίνακας 2.3.4: Ποσότητες όλων των συστατικών στο τελικό φαρμακευτικό δείγμα

Σημείο Σχεδιασμού	Ποσότητες X_1	Ουσιών X_2	Φαρμακευτικού X_3	Μείγματος x_4	(mg) x_5
1	158,75	45	2.5	25	18.75
2	136.25	67.5	2.5	25	18.75
3	122.5	81.25	2.5	25	18.75
4	131.25	70	5	25	18.75
5	148.75	50	7.5	25	18.75
6	148.75	52.5	5	25	18.75
7	140	62	4.25	25	18.75

Παρατήρηση: συμβολισμός x_4 , x_5 των συστατικών της δραστικής ουσίας και φωσφορικού ασβεστίου, αντίστοιχα.

Στη συνέχεια, για την εύρεση του συνολικού αριθμού φαρμακευτικών δισκίων λαμβάνονται υπόψιν η απαίτηση, εκ της μεθόδου, δύο επαναλήψεων του κεντρικού σημείου του τριαδικού μείγματος, για έλεγχο της μεταβλητότητας της διεργασίας και της αναπαραγωγισιμότητας των αποτελεσμάτων, και η αξιοποίηση κάθε συνδυασμού αναλογίας εκδόχων για τη δημιουργία δύο ειδών δισκίου (με διαφορετικής κοκκομετρίας δραστική ουσία). Για κάθε διαφορετικό συνδυασμό φαρμακευτικών μειγμάτων απαιτούνται 4 επαναληπτικά δείγματα, ώστε να καταστεί δυνατός ο προσδιορισμός των τεσσάρων εξεταζόμενων CQAs (βάρος, ευθρυπτότητα, αντοχή στη θλίψη και χρόνος διάλυσης του δισκίου). Έτσι, για τη μία πειραματική σειρά, βάση των σημείων σχεδιασμού του διαγράμματος, παρασκευάζονται 7 φαρμακευτικά μείγματα που αντιστοιχούν σε 4 δισκία το καθένα. Εξαιρέση αποτελεί το κεντρικό σημείο, όπου βάση των απαιτήσεων της μεθόδου, πραγματοποιούνται δύο επαναλήψεις. Επομένως, το συγκεκριμένο φαρμακευτικό μείγμα θα αντιστοιχεί στην παρασκευή 8 φαρμακευτικών δισκίων. Η ίδια διαδικασία ακολουθείται και για τη δεύτερη πειραματική σειρά. Ο συνολικός αριθμός δισκίων που απαιτούνται είναι ίσος με τριάντα δύο φαρμακευτικά δείγματα προϊόντων. Βάση των ανωτέρω, υπολογίζονται οι ποσότητες των συστατικών των φαρμακευτικών αυτών μειγμάτων, για όλη την πειραματική διαδικασία (πίνακας 2.3.5).

Πίνακας 2.3.5: Γενική σειρά παρασκευής τελικών φαρμακευτικών μειγμάτων.

<i>Φαρμακευτικό μείγμα (Αριθμητική σειρά)</i>	<i>Κρυσταλλική γλυκίνη (mg)</i>	<i>MMC (mg)</i>	<i>LAC (mg)</i>	<i>Mg-St (mg)</i>	<i>DCP (mg)</i>
<i>N^ο 1</i>	100	635	180	10	75
<i>N^ο 2</i>	100	545	270	10	75
<i>N^ο 3</i>	100	490	325	10	75
<i>N^ο 4</i>	100	525	280	20	75
<i>N^ο 5</i>	100	595	200	30	75
<i>N^ο 6</i>	100	595	210	20	75
<i>N^ο 7</i>	200	1120	496	34	150

Η μέθοδος ανάμειξης η οποία εφαρμόζεται, επιλέγεται πρώτον με γνώμονα την ποσοτική κλίμακα των αξιοποιούμενων ουσιών και δεύτερον βάση του είδους του κάθε συστατικού. Αρχικά, απαιτείται η μέθοδος ανάμειξης μέσω γεωμετρικής αραιώσης. Η

εφαρμογή της συνιστάται κυρίως στις περιπτώσεις κατά τις οποίες πραγματοποιείται ανάμιξη ισχυρών APIs (π.χ. για περιεκτικότητες API < 10 %) και σχετικά μεγάλων ποσοτήτων αραιωτικών και άλλων εκδόχων, με άμεσο σκοπό την επίτευξη ομοιόμορφης διασποράς του φαρμάκου στο σύνολο των εκδοχών στο τελικό δισκίο. Η μεθοδολογία υλοποιείται με βάση της αρχής ισόποσης ανάμιξης των συστατικών, έχοντας ως αφετηρία το συστατικό που βρίσκεται στην ελαχίστη ποσότητα (στην προκειμένη περίπτωση την API). Η συγκεκριμένη μεθοδολογία εφαρμόζεται λόγω της μικρής ποσοτικής κλίμακας, όπου η χρήση μίας συσκευής ανάμειξης μεγαλύτερης κλίμακας δεν θα απέφερε τα επιθυμητά αποτελέσματα. Το δεύτερο σκέλος της διαδικασίας ανάμειξης σχετίζεται με το είδος ενός εκ των πέντε συστατικών. Το συστατικό αυτό είναι το στεατικό μαγνήσιο, το οποίο συμπεριφέρεται στο τελικό μείγμα ως το λιπαντικό μέσο και έτσι επιβάλλεται ιδιαίτερη διαχείριση αυτού για την επίτευξη μίας επιτυχημένης διαδικασίας ανάμειξης. Για το σκοπό αυτό, εισάγεται τελευταίο στο σχηματιζόμενο μείγμα και ακολουθεί ανάδευση σε συσκευή Vortex. Συνοψίζοντας, το σύνολο των συστατικών που εμπεριέχονται στο φαρμακευτικό μείγμα, εκτός από το λιπαντικό έκδοχο, αναμιγνύονται, δημιουργώντας ένα ομοιογενές μείγμα, μέσω της μεθόδου γεωμετρικής αραιώσης και στη συνέχεια προστίθεται το στεατικό μαγνήσιο και ακολουθεί ανάδευση με Vortex.

2.3.3. Δισκιοποίηση με χρήση μονοέμβολης μηχανής και συνθήκες λειτουργίας της

Αρχικά, γίνεται παραγωγή μικρού αριθμού φαρμακευτικών δισκίων (4-5) για τη διεξαγωγή δοκιμαστικών πειραμάτων πριν την έναρξη των βασικών σειρών. Αφού πραγματοποιήθηκε επιτυχής εξέταση της γενικής εμφάνισης των δισκίων ως προς τη λάμψη και την ομαλότητα του σχήματος (τελείως άθικτα και λεία δισκία), ακολουθεί η ρύθμιση του οργάνου παραγωγής των δισκίων. Το δεύτερο σκέλος των δοκιμαστικών πειραμάτων στοχεύει στην ανάδειξη των τιμών στόχων (target value) ορισμένων βασικών χαρακτηριστικών των προϊόντων: του βάρους του δισκίου και της αντοχής του σε θλιπτική τάση (σκληρότητα). Η τιμή στόχος στο βάρος αποτελεί τα 250 mg και με βάση αυτό καθορίζεται το ύψος (βάθος κάτω εμβόλου πίεσης) της χρησιμοποιούμενης μήτρας ή καλουπιού της δισκιοποιητικής μηχανής. Η ρύθμιση γίνεται έτσι ώστε σε κάθε κύκλο παραγωγής δισκίων να εισέρχεται σταθερή ποσότητα

φαρμακευτικού μείγματος και ίση με 250 mg. Με τη συγκεκριμένη ρύθμιση καθίσταται εφικτή η εξάρτηση της ομοιομορφίας του βάρους αποκλειστικά από το είδος και τις αναλογίες των συστατικών του μείγματος δισκιοποίησης, γεγονός το οποίο αποτελεί σημαντική προϋπόθεση της εν λόγω διπλωματικής. Στη συνέχεια ακολουθεί η θέσπιση τιμής στόχου της αντοχής των δισκίων σε θλίψη. Η εύρεση της συγκεκριμένης τιμής βασίστηκε ολοκληρωτικά σε βιβλιογραφικές πηγες, οι οποίες ανέφεραν γεωμετρικά χαρακτηριστικά δισκίων συναρτήσει των δυνάμεων θραύσης τους. Σύμφωνα με αυτές, το καταλληλότερο εύρος δύναμης θραύσης, βάση της συγκεκριμένης μάζας και των γεωμετρικών χαρακτηριστικών των παραχθέντων δοκιμαστικών δισκίων, κυμαίνεται μεταξύ 90 kN και 150 kN. Η συγκεκριμένη τιμή στόχος προσεγγίσθηκε μέσω της θέσης έναρξης καθόδου του άνω εμβόλου η οποία με τη βοήθεια ενός βαθμονομημένου πλαισίου μεταβάλλεται, αλλάζοντας την ελάχιστη ενδιάμεση απόσταση των δυο εμβόλων. Η ρύθμιση αυτή προκαλεί αναλόγως με την αύξηση ή τη μείωση αυτής της απόστασης, την αντίστοιχη μείωση ή αύξηση της επερχόμενης σκλήρυνσης του εκάστοτε δισκίου. Με τον προκαθορισμό της συγκεκριμένης παραμέτρου στη δισκιοποιητική μηχανή επιτυγχάνεται η εξάρτηση της σκληρότητας των δισκίων (αντοχή σε θλίψη) εξολοκλήρου από τη σύνθεση του εκάστοτε φαρμακευτικού μείγματος. Τα όργανα που αξιοποιήθηκαν για τη διεξαγωγή των προκαταρκτικών πειραμάτων ήταν ο αναλυτικός ηλεκτρονικός ζυγός, για την εύρεση του βάρους των προϊόντων, και το σκληρόμετρο, για τη μέτρηση της αντοχής των παραγόμενων δισκίων σε θλίψη.

Ύστερα από την λήξη των αρχικών δοκιμαστικών πειραμάτων ακολουθεί η παρασκευή του συνόλου των φαρμακευτικών δισκίων. Λόγω της συγκεκριμένης δισκιοποιητικής μηχανής, η οποία είναι μία έκκεντρη μονού εμβόλου μηχανή δισκιοποίησης, μοντέλου Riva Minipress MII, γίνεται παραγωγή ενός μοναδικού τύπου δισκίων, κανονικού κυλινδρικού σχήματος. Για την παραγωγή των δισκίων τοποθετήθηκαν οι τελικές ποσότητες των αρχικών μειγμάτων στην κατάλληλη διάταξη (μήτρα κ.τ.λ.) εντός της υδραυλικής πρέσας και, κατόπιν, μέσω χειροκίνητης λειτουργίας, διεξήχθη η δισκιοποιητική διεργασία. Η αναλυτική περιγραφή της δισκιοποιητικής διεργασίας καθώς επίσης και των μηχανολογικών τμημάτων του οργάνου δισκιοποίησης αναφέρθηκαν νωρίτερα κατά το εισαγωγικό και θεωρητικό μέρος της συγκεκριμένης εργασίας. Κλείνοντας τη διεργασία της δισκιοποίησης, αναφέρονται συνοπτικά τα βασικά στάδια της πορείας που ακολουθήθηκε. Αρχικά, λαμβανόταν κάθε

φαρμακευτικό μείγμα και δισκιοποιούταν μέσω άμεσης συμπίεσης. Σημαντικό στάδιο αναμεσαύ στη δισκιοποίηση δύο διαφορετικών μειγμάτων ήταν ο κατάλληλος καθαρισμός των διατάξεων της μηχανής (μήτρα, χοάνη, έμβολα), με σκοπό την αποφυγή ανεπιθύμητων μεταβολών στην τελική σύσταση των παραγόμενων δισκίων. Τελικά λαμβάνονταν τα παραχθέντα δισκία και ακολουθεί ο γενικός καθαρισμός και η λίπανση της δισκιοποιητικής μηχανής, κυρίως για θέματα συντήρησης των μηχανικών μερών αυτής. Τα δισκία, εφόσον εγκρίθηκαν μέσω οπτικού ελέγχου, τοποθετήθηκαν προς συντήρηση σε ειδικά δοχεία αποθήκευσης και στη συνέχεια διατηρήθηκαν εντός των συγκεκριμένων δοχείων με σκοπό τη σταθεροποίησή τους. Οι πληροφορίες για το σύνολο των παραγόμενων φαρμακευτικών δειγμάτων παρουσιάστηκαν νωρίτερα (πίνακας 2.3.5).

2.4. Μετρήσεις Κρίσιμων Χαρακτηριστικών Ποιότητας Δισκίου

Οι αξιοποιούμενες παράμετροι των φαρμακευτικών δισκίων αποτέλεσαν οι αναλογίες των τριών βασικών εκδόχων στην ολική σύσταση (μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονουδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο), καθώς επίσης και η παράμετρος της κοκκομετρίας της ενεργής φαρμακευτικά ουσίας (λεπτόκοκκη και χονδρόκοκκη γλυκίνη). Για τον προσδιορισμό της σημαντικής ή μη επίδρασης των παραμέτρων στα τελικά CQAs των φαρμακευτικών δισκίων, απαιτείται η πραγματοποίηση ενός ακόμα πειραματικού σκέλους, το οποίο αποτελείται από το σύνολο των αναλυτικών μεθόδων προσδιορισμού. Τα CQAs των δισκίων, για τα οποία διενεργούνται οι μετρήσεις, αποτελούν η γενική εμφάνιση, η ομοιομορφία βάρους, η μηχανική αντοχή, η ευθρυπτότητα και ο ρυθμός διάλυσης του ενεργού φαρμακευτικού συστατικού. Ο προσδιορισμός των CQAs αρχίσαν να υλοποιούνται υστέρη από το πέρας τουλάχιστον δυο ημερών (48 h), ένα χρονικό διάστημα αποθήκευσης το οποίο ενδείκνυται κυρίως για τα φαρμακευτικά μη επικαλυπτόμενα δισκία, με στόχο την ομαλή σταθεροποίηση του βάρους και όγκου τους, λόγω της εμπεριεχομένης υγρασίας στο εσωτερικό τους.

2.4.1. Γενική Εμφάνιση

Αρχικά, για όλα τα δείγματα δισκίων πραγματοποιήθηκε εξωτερικός έλεγχος για την εξέταση της γενικής εμφάνισης. Συγκεκριμένα μετρήθηκε το πάχος των δειγμάτων σε χιλιοστά (mm), με χρήση μικρομετρικού κοχλία, και στη συνέχεια, μέσω τη χρήσης υποκειμενικών κλιμάκων, έγινε εκτίμηση συγκεκριμένων μορφολογικών χαρακτηριστικών όπως η λειότητα και η λαμπερότητα των δισκίων, καθώς επίσης και χαρακτηριστικών σχετικών με την ακεραιότητα του σχήματος των δειγμάτων, όπως αποκολλήσεις τμημάτων, εξοχές ή εσοχές και ραγίσματα. Σκοπός της ανάλυσης αποτελεί η διαπίστωση της παραγωγής μορφολογικά άψογων (άθικτων) και χρωματικά αρτίων τελικών δισκίων, ώστε να καθίστανται κοινώς αποδεκτά από το ευρύ καταναλωτικό κοινό κατά την πρώτη οπτική επαφή.

2.4.2. Ομοιομορφία βάρους

Στη συνέχεια, προσδιορίζεται η ομοιομορφία του βάρους των φαρμακευτικών δειγμάτων, με σκοπό την εύρεση συσχέτισης αναλογίας συστατικών και τιμής στόχου του ποιοτικού χαρακτηριστικού αυτού. Αρχικά γίνεται ζύγιση όλων των δειγμάτων με τη χρήση ηλεκτρονικού ζυγού, μοντέλου ME 204 και ακρίβειας 0,0001 g, με στόχο την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη απόδοση του ακριβούς βάρους. Στη συνέχεια, για την εκάστοτε ομάδα δειγμάτων διαφορετικής αναλογίας συστατικών, αποτυπώνεται η μέση τιμή βάρους καθώς και η διακύμανση από αυτή, ώστε τελικά να αποδοθεί η οριστική τιμή του συγκεκριμένου CQA στο καθένα εκ των επτά διαφορετικών συνόλων κάθε πειραματικής σειράς. Τέλος, σημειώνεται ότι για τη μελέτη του ποιοτικού χαρακτηριστικού αυτού αξιοποιήθηκε το σύνολο των παραγόμενων δειγμάτων (64), λόγω της μη καταστρεπτικής φύσης της μεθόδου ανάλυσης.

2.4.3. Μηχανική Αντοχή (Σκληρότητα - Ευθρυπτότητα)

Επόμενη μέθοδος προσδιορισμού αποτελεί ο έλεγχος της μηχανικής αντοχής και σταθερότητας των τελικών φαρμακευτικών δειγμάτων. Το συγκεκριμένο κρίσιμο ποιοτικό χαρακτηριστικό απαρτίζεται από δύο CQAs. Το πρώτο ποιοτικό χαρακτηριστικό αποτελεί η σκληρότητα των δισκίων και αναφέρεται στην

αντιδιαμετρική δύναμη η οποία ασκείται σε ένα δείγμα δισκίου προκειμένου να προκαλέσει τη θραύση του. Το δεύτερο CQA των δισκίων είναι η ευθρυπτότητα και αντανακλά στην προσομοίωση των συνθηκών που υφίστανται τα παραγόμενα δισκία από τη στιγμή παραγωγής έως τη χρήση τους. Για τη μέτρηση της αντοχής σε θλίψη των δισκίων επιλέχθηκαν δισκία τα οποία διέθεταν όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ομοιομορφία βάρους, λόγω της επίδρασης της μεταβολής της μάζας τους στην αποδιδόμενη σκληρότητα των δισκίων αυτών. Οι μετρήσεις σκληρότητας πραγματοποιήθηκαν για ένα δισκίο σε καθεμία από τις πρώτες έξι ομάδες αναλογίας, ενώ για την έβδομη ομάδα δειγμάτων απαιτήθηκαν δύο δισκία και εξαγωγή της μέσης τιμής της σκληρότητας αυτών. Το όργανο που χρησιμοποιήθηκε ήταν σκληρόμετρο με δυνατότητα μέτρησης και διαμέτρου δισκίου, μοντέλου TBH 125 D της εταιρείας Ergweka. Η συγκεκριμένη συσκευή λειτουργεί στην οριζόντια θέση, κατά την οποία ένας κινητός άκμονας πιέζει το δισκίο με σταθερό ρυθμό αύξησης της πίεσης έναντι ακίνητου άκμονα μέχρι την επίτευξη της θραύσης του. Η δύναμη που απαιτείται για την θραύση του δισκίου εμφανίζεται στις ενδείξεις της συσκευής και τη συνέχεια αποθηκεύεται. Πριν την έναρξη των μετρήσεων θραύσης των δειγμάτων προηγήθηκε κατάλληλη βαθμονόμηση της συσκευής μέσω της χρήσης πρότυπου βάρους πέντε κιλών. Τέλος, δημιουργήθηκε ειδικό πρόγραμμα συμπίεσης στη βάση δεδομένων του οργάνου, ρυθμίζοντας τις παραμέτρους δύναμης και ταχύτητας συμπίεσης, καθώς επίσης και το διάστημα διαμέτρου των δειγμάτων.

Καθώς η σκληρότητα των δισκίων χαρακτηρίζεται ως η αντοχή των προϊόντων αυτών στις ασκούμενες αντιδιαμετρικές θλιπτικές τάσεις στο κύριο σώμα τους, είναι αναγκαίος ο μετασχηματισμός των αρχικών αποκρίσεων από τιμές διαμετρικής δύναμης θραύσης των δισκίων (N), σε τιμές αποκρίσεων οι οποίες περιγράφουν τις ελάχιστες αντιδιαμετρικές θλιπτικές τάσεις (MPa) που υφίστανται για να επέλθει η οριστική θραύση. Η μετατροπή αυτή γίνεται μέσω μαθηματικής εξίσωσης (2.4.1), η οποία λαμβάνει υπόψιν στοιχεία γεωμετρικής φύσεως, όπως για παράδειγμα το σχήμα των δειγμάτων (κυλινδρικό) και τη μεθοδολογία ανάλυσης (δοκιμασίες αντιδιαμετρικής δύναμης θραύσεως).

Συνάρτηση Τάσης/ Ασκούμενης δύναμης

$$\sigma_a = 2*P / (\pi*D*t) \quad (2.4.1)$$

όπου:

σ_a : τάση θραύσης (MPa),

P : διαμετρική δύναμη (N),

D : διάμετρος δισκίου, $D = 11\text{mm}$,

t : πάχος δισκίου, $t = 2,5\text{ mm}$,

$\pi = 3,14$

Μετά τη λήξη του προσδιορισμού της σκληρότητας των επιλεγμένων δειγμάτων, ακολουθεί η καταγραφή της ευθρυπτότητας. Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε με τη χρήση δύο οργάνων. Το πρώτο αποτελεί το ευθρυπτόμετρο (TAR 120, Erweka), μια συσκευή δημιουργίας καταπονήσεων στα δείγματα δισκίων, στο οποίο εισάγονται δισκία και, με την περιστροφή κυλινδρικού ειδικού δοχείου (που φέρει ανακλαστήρα για την ανύψωση των δισκίων, τα οποία στην συνέχεια πέφτουν ελεύθερα προς τον πυθμένα), αναπαρίστανται σε ταχύ χρονικό διάστημα οι τριβές και το σύνολο των πιέσεων που ενδέχεται να υποστεί ένα φαρμακευτικό δισκίο από τη στιγμή της παρασκευής μέχρι και κατανάλωσή του. Για τη ρύθμιση του οργάνου καθορίζονται ο χρόνος περιστροφής του τυμπάνου (κυλινδρικό δοχείο) και η ταχύτητα περιστροφής του (rpm/min). Στο στάδιο αυτό, λόγω της διαθεσιμότητας μίας επιπλέον ομάδας δισκίων, για καθεμία από τις πρώτες έξι ομάδες αναλογίας συστατικών επιλέγονται δύο δείγματα, ενώ για την έβδομη ομάδα δισκίων τέσσερα δείγματα, και εισάγονται στο τύμπανο του ευθρυπτόμετρου. Έπειτα, βάση των ρυθμιστικών αρχών και των κατευθυντήριων οδηγιών, ρυθμίζονται η ταχύτητα περιστροφής του εν λόγω οργάνου στα 25 rpm/min και συνεχή λειτουργία για διάστημα 4 min. Μετά το πέρας του συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος, λαμβάνονται τα δείγματα της δοκιμασίας και με τη χρήση του αναλυτικού ζυγού καταγράφεται η ποσοστιαία μείωση της μέσης τιμής του βάρους (επί τις εκατό απώλεια μάζας) των φαρμακευτικών δισκίων.

2.4.4. Ρυθμός διάλυσης API

Για τον προσδιορισμό του CQA της διαλυτοποίησης των δισκίων απαιτήθηκαν ορισμένα στάδια. Αρχικά, για την επιλογή του είδους ακτινοβολίας, διαπιστώθηκε βιβλιογραφικά το ιδανικό εύρος μήκους κύματος για την αναγνώριση της γλυκίνης, μεταξύ των 200 nm και 225 nm και επιβεβαιώθηκε μέσω ορισμένων προκαταρκτικών πειραμάτων φασματομετρίας, ώστε τελικά να προσδιορισθεί η βέλτιστη θέση μήκους κύματος στα 223,4 nm. Κατά την έναρξη των διαδικασιών εύρεσης του μέγιστου μήκους κύματος (λ_{\max}) για τη συγκεκριμένη ουσία, διαπιστώθηκε ότι ενώ υπήρχε διακριτό μέγιστο σημείο καμπύλης για την ουσία της γλυκίνης, ήταν ανέφικτη η διατήρηση μίας σχετικά καλής ακρίβειας, λόγω της περιοχής του υπεριώδους φάσματος στην οποία κυμαινόταν (190 – 200 nm) η οποία συνέπιπτε με τα αντίστοιχα όρια της συσκευής όσον αφορά στην μετρούμενη φασματική περιοχή (190 – 400 nm). Το γεγονός αυτό καθιστούσε αδύνατη την ύπαρξη σταθερών προκαταρκτικών πειραμάτων για τον προσδιορισμό του βέλτιστου μήκους κύματος και κατά συνέπεια έθετε εκτός αξιοπιστίας τα εξαγόμενα αποτελέσματα. Η λύση για το συγκεκριμένο πρόβλημα βρέθηκε μέσω των βιβλιογραφικών πηγών και αποτελεί τη μετατροπή του pH των ήδη υπάρχοντων διαλυμάτων από σχετικά ουδέτερο (6.99) σε ασθενώς βασικό (pH = 10), μέσω προσθήκης σταθερής ποσότητας (1 μ L) και υπολογισμένης συγκέντρωσης (0.029 mM) βάσης αμμωνίας (NH_4OH). Για την επίτευξη του συγκεκριμένου στόχου χρησιμοποιήθηκε πυκνό διάλυμα αμμωνίας (80% w/w) το οποίο αρχικά αραιώθηκε στην κατάλληλη συγκέντρωση. Τελικά, για τον προσδιορισμό του βέλτιστου μήκους κύματος απορρόφησης της γλυκίνης έγινε παρασκευή διαλύματος καθαρής γλυκίνης, συγκέντρωσης 300 mg/L.

Η εύρεση των κύριων ποσοτήτων αμμωνίας στηρίχθηκε στην παρακάτω αντίδραση και στη θεωρία των ασθενών βάσεων, όπου εντάσσεται και η βάση της αμμωνίας (NH_4OH). Οι σχέσεις οι οποίες εφαρμόστηκαν καθώς και η συγκεκριμένη αντίδραση παρατίθενται στη συνέχεια.

Χημικές αναλύσεις αντιδράσεων:



$$K_b = ([\text{NH}_4][\text{OH}]) / [\text{NH}_3][\text{HOH}]$$

Όπου $K_b = 1.8 \cdot 10^{-4}$ (1M of NH_4OH)

$$\text{Σχέση Ασθενών Βάσεων: } [\text{OH}] = (K_b \cdot C_{\text{NH}_4\text{OH}})^{1/2} \rightarrow [\text{OH}] = (K_b \cdot [\text{NH}_4\text{OH}])^{-1/2}$$

$$\text{Σχέση Εύρεσης pH: } \text{pH} = 14 - \text{pOH} \rightarrow \text{pH} = 14 - (-\log[\text{OH}])$$

Έτσι, πραγματοποιήθηκε η μετατόπιση του σημείου της τιμής λ_{max} δεξιότερα από την περιοχή στην οποία αρχικά βρισκόταν και όπου διαπιστώνονταν οι μεταβολές στο μέγιστο σημείο του μήκους κύματος στις διεξαγόμενες μετρήσεις. Η σημασία του προσδιορισμού του βέλτιστου μήκους κύματος απορρόφησης της γλυκίνης ($\lambda_{\text{max}} = 223.4 \text{ nm}$) είναι καθοριστική για την επιτυχία της διαδικασίας, διότι η συγκεκριμένη τιμή αξιοποιείται καθόλη τη διάρκεια της φασματομετρίας και αποτελεί την αποκλειστική επίδραση στα φασματομετρικά αποτελέσματα. Έτσι μέσω της μέτρησης απορρόφησης ενός άγνωστου διαλύματος επιτυγχάνεται ο υπολογισμός της αντίστοιχης συγκέντρωσης του κύριου συστατικού, μέσω της καμπύλης αναφοράς αυτού (Οξενκιουν-Πετροπούλου & Παππά, 2009).

Στη συνέχεια, ακολουθεί η συνοπτική παρουσίαση των βασικών αρχών και φαινομένων που διέπουν γενικότερα μια αντίστοιχη διαδικασία φασματομετρίας ακτινοβολίας UV. Η συγκεκριμένη μέθοδος στηρίζεται στην απορρόφηση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στη φασματική περιοχή των 400 nm - 100 nm, από τα μόρια μίας διαλυμένης ουσίας τα οποία υφίστανται ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις. Ειδικότερα, οι μετρήσεις περιορίζονται στη φασματική περιοχή του εγγύς (400 nm – 190 nm) και άπω υπεριώδους (190 – 100 nm) και πραγματοποιείται απορρόφηση ακτινοβολίας τόσο από τον αέρα, που υπάρχει στον εσωτερικό χώρο του οργάνου, όσο και από το υλικό κατασκευής των κυψελίδων (κυψελίδες χαλαζία). Το μετρούμενο μέγεθος είναι η διαπερατότητα T (transmittance) η δίνεται από την παρακάτω σχέση (4), στην οποία το I_0 δηλώνει την αρχική ένταση της ακτινοβολίας και το I αντίστοιχα την ένταση της ακτινοβολίας αυτής μετά την μερική απορρόφηση της από το δείγμα.

$$T = I / I_0 \quad (2.4.2)$$

Παρακάτω σημειώνεται η σχέση η οποία συνδέει τα δυο βασικά μεγέθη, τη διαπερατότητα T και την απορρόφηση A (absorbance).

$$A = -\log T \quad (2.4.3)$$

Βάση των παραπάνω, η συγκέντρωση ενός συστατικού σε ένα διάλυμα δύναται να προσδιορισθεί με τη μέτρηση της απορρόφησης του δείγματος αυτού σε συγκεκριμένο μήκος κύματος και εφαρμογή του βασικού νόμου που διέπει το εν λόγω φαινόμενο (νόμος Lambert Beer) (2.4.4).

$$\log(I_0/I) = -\log T = A = C \cdot \epsilon \cdot l \quad (2.4.4)$$

Στον συγκεκριμένο νόμο συνδέονται τα μεγέθη της απορρόφησης, A και συγκέντρωσης, C (concentration) με άλλους δύο όρους. Αρχικά, χρησιμοποιείται ο όρος ϵ , ο οποίος αποτελεί ένα μεταβλητό συντελεστή και αφορά στο εκάστοτε χημικό συστατικό, και τέλος λαμβάνεται υπόψιν και ο όρος l (length), που αποτελεί το μήκος το οποίο διανύει η δέσμη ακτινοβολίας καθώς διέρχεται διαμέσου του εξεταζόμενου διαλύματος.

Στη συγκεκριμένη πειραματική διαδικασία μετρήθηκε η απορρόφηση προτύπων διαλυμάτων φαρμάκου φέροντας γνωστή συγκέντρωση δραστικής ουσίας γλυκίνης (επτά συνολικά διαφορετικές συγκεντρώσεις) και έτσι συσχετίσθηκε η συγκέντρωση με την απορρόφηση, επιφέροντας τελικά τη σχεδίαση της καμπύλης αναφοράς για την ουσία της γλυκίνης (working curve). Για τον προσδιορισμό της καμπύλης, έγινε σταθεροποίηση του φασματομέτρου UV στο βέλτιστο μήκος κύματος, όπως αυτό βρέθηκε στο προηγούμενο βήμα ($\lambda_{\max} = 223,4 \text{ nm}$). Ακολούθησε η παρασκευή ενός αρχικού διαλύματος γλυκίνης και βασικών εκδόχων του φαρμακευτικού μείγματος (γλυκίνη: 2 g/L, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη: 11,8 g/L, μονοϋδρική λακτόζη: 6 g/L, στεατικό μαγνήσιο: 0,4 g/L) και η κατασκευή πρότυπων διαλυμάτων βάση του νόμου αραιώσης. Για κάθε σημείο της τελικής καμπύλης αναφοράς χρησιμοποιήθηκαν τρία πρότυπα δείγματα, με σκοπό την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Η ρύθμιση του pH των τελικών διαλυμάτων φασματομετρίας έγινε μέσω της προσθήκης σταθερής ποσότητας βάσεως αμμωνίας (1 μL) στα τελικά πρότυπα διαλύματα σταθερού όγκου (250 mL).

Το σύνολο των πειραματικών σταδίων που αφορούν στον τελικό προσδιορισμό του ρυθμού διάλυσης της γλυκίνης βασίστηκαν κυρίως σε προϋπάρχουσες πειραματικές έρευνες (McConnell, Hossner & McConnell, 1993).

Στη συνέχεια, ακολουθεί η έναρξη των βασικών σταδίων προσδιορισμού του CQA της διαλυτοποίησης. Σημειώνεται η ύπαρξη ενός δείγματος δισκίου για καθεμία από τις έξι αρχικές αναλογίες φαρμακευτικού μείγματος και δύο δειγμάτων προϊόντος για την έβδομη και τελευταία αναλογία συστατικών. Κατά το πρώτο στάδιο εξετάζονται και ολοκληρώνεται η διαλυτοποίηση για τα δισκία, των έξι πρώτων σημείων σχεδιασμού, ενώ κατά το δεύτερο στάδιο διεξάγεται η διαλυτοποίηση στα εναπομείναντα δυο δισκία τα οποία αντιστοιχούν στο έβδομο πειραματικό σημείο σχεδιασμού. Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε αποτελείται από μία συστοιχία τριών οργάνων, το λουτρό διάλυσης, την περισταλτική αντλία και τον αυτόματο δειγματολήπτη και αναφέρεται ως ημιαυτόματη συσκευή διαλυτοποίησης δισκίων μοντέλου PT-D70/PTFC-2. Γίνεται ρύθμιση των δυο κύριων παραμέτρων της συσκευής διάλυσης, της θερμοκρασίας του υδατικού μέσου στους 37°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$), όμοια δηλαδή με τη θερμοκρασία ενός ανθρώπινου οργανισμού, και της έντασης ροής, μέσω της ρύθμισης της ταχύτητας περιστροφής των πτερυγίων που διαθέτει η συσκευή στα 50 rpm/min, προσομοιάζοντας τις συνθήκες του ανθρώπινου πεπτικού συστήματος. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη δοκιμασία διάλυσης ονομάζεται μέθοδος του πτερυγίου. Κατά τη δοκιμασία αυτή, τα δισκία αφήνονται να βυθιστούν στον πυθμένα των φιαλών της συσκευής ακριβώς πριν την έναρξη της δοκιμασίας διάλυσης. Τα πτερύγια καθώς και τα τμήματα των αξόνων τους βυθίζονται ταυτόχρονα σε προκαθορισμένο βάθος μέσα σε φιάλες χωρητικότητας 1000 ml, οι οποίες έχουν σχήμα κυλινδρικό και σφαιρικό πυθμένα. Επίσης, γίνεται πλήρωση των δοχείων διαλυτοποίησης με σταθερή ποσότητα όγκου (500 mL) απιονισμένου νερού. Όταν τα πτερύγια φθάσουν στο κατώτερο σημείο βύθισης εντός των φιαλών, οι άξονες ξεκινούν να περιστρέφονται στην προκαθορισμένη ταχύτητα (50 rpm/min). Αναφέρεται ότι, για λόγους αξιοπιστίας των παραπάνω τιμών, τα στοιχεία αυτά προκύπτουν από επίσημους φορείς φαρμάκων και διεθνείς ρυθμιστικές αρχές. Στη συνέχεια, ακολουθεί το στάδιο της δειγματοληψίας. Τα χρονικά διαστήματα και το χρονικό πλαίσιο, στο οποίο κυμαίνονται οι δειγματοληψίες, είναι ήδη προκαθορισμένο βάση βιβλιογραφικών πηγών και μέσω ορισμένων βοηθητικών πειραμάτων, ώστε τελικά να επιβεβαιωθεί το σύνολο των πληροφοριών αυτών. Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω ευρήματα, ακολουθείται

πορεία δειγματοληψίας εντός του χρονικού διαστήματος των 65 λεπτών, διάστημα στο οποίο επέρχεται πλήρης διάλυση της δραστικής ουσίας, με τακτές λήψεις υδατικών δειγμάτων ανά διαστήματα καθορισμένων λεπτών. Ο συνολικός αριθμός δειγματοληψιών είναι 8-9 και η τελική αποτύπωση του προφίλ διάλυσης της γλυκίνης θα αποτελείται από τα αντίστοιχα σημεία. Για τη διεξαγωγή των δειγματοληψιών αξιοποιήθηκε ο αυτόματος δειγματολήπτης, ο οποίος αντικαθιστά πλήρως τη χειροκίνητη λήψη δειγμάτων, αφού με τις κατάλληλες ρυθμίσεις γίνεται αυτόματη λήψη καθορισμένης ποσότητας δείγματος σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα και τοποθέτηση των διαλυμάτων σε ειδικά προσαρμοσμένου στη διάταξη του δειγματολήπτη, δοκιμαστικούς σωλήνες (Kulkarni, Shahnawaz, Zaheer, Dehghan, 2012). Έπειτα, τα υδατικά διαλύματα που λαμβάνονται, υποβάλλονται σε μία απαραίτητη αραιώση ώστε να είναι εφικτή η φασματομέτρηση τους. Ένα μέρος του εκάστοτε δείγματος τοποθετείται στην κυψελίδα, η οποία ακολούθως εισάγεται στο φασματόμετρο UV. Εφόσον ρυθμιστεί το επιθυμητό μήκος κύματος ακτινοβολίας, λαμβάνεται η απορρόφηση του διαλύματος. ρύθμιση του οργάνου, ώστε η διαδικασία της φασματομετρίας να υλοποιηθεί επιτυχώς. Τα παραγόμενα φαρμακευτικά δισκία της συγκεκριμένης διπλωματικής μελέτης απαρτίζονταν από μία σειρά συστατικών και όχι μόνο από τη δραστική ουσία. Καθώς το ενδιαφέρον εστιάζεται στη δραστική ουσία, η ύπαρξη των υπόλοιπων συστατικών προκαλεί ένα σύμπλεγμα καμπυλών (θόρυβος) στα τελικά γραφήματα αποτελεσμάτων, τα οποία επηρεάζουν τελικά την ακρίβεια της κάθε μέτρησης. Για την εξάλειψη του ανεπιθύμητου θορύβου έγινε φασματομέτρηση υδατικού διαλύματος των εκδόχων, παρόμοιας συγκέντρωσης με αυτή των παραγόμενων δισκίων. Έπειτα, γίνεται η κατάλληλη προσαρμογή (*zero*) στη φασματική αυτή περιοχή ώστε να παραληφθούν οι αντίστοιχες φασματικές καμπύλες των δευτερευόντων συστατικών και έτσι να εξαλειφθεί ο θόρυβος αυτών, αποδίδοντας τελικά αποκλειστικά την ποσότητα της δραστικής ουσίας. Ολοκληρώνοντας λοιπόν, πραγματοποιήθηκαν συνολικά 138 φασματομετρικές αναλύσεις για την απόδοση των δεκατεσσάρων διαγραμμάτων χρόνου διάλυσης δραστικού συστατικού τα οποία αντιστοιχούν στις δεκατέσσερις κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ & ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο κεφαλαίο του σχολιασμού των πειραματικών αποτελεσμάτων επιχειρείται η ολοκληρωμένη καταγραφή των αποτελεσμάτων που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια διεξαγωγής των πειραματικών διαδικασιών καθώς και η περαιτέρω μαθηματική επεξεργασία τους, μέσω υπολογιστικών εργαλείων λογισμικού (Minitab). Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα, που παρουσιάζονται στην παρούσα ενότητα, αφορούν στις μεθόδους ανάλυσης που εφαρμόστηκαν με σκοπό τον προσδιορισμό των κρίσιμων ποιοτικών χαρακτηριστικών των φαρμακευτικών προϊόντων της εν λόγω διπλωματικής εργασίας. Πιο αναλυτικά, οι μετρήσεις που έλαβαν χώρα αφορούν τον έλεγχο της ομοιομορφίας του βάρους των δισκίων και τον ποσοτικό προσδιορισμό της μηχανικής αντοχής και σταθερότητας των δισκίων, όσον αφορά στη σκληρότητα και ευθρυπτότητα τους. Τέλος, επεξεργάζονται αποκρίσεις οι οποίες αποτυπώνονται μέσω των ρυθμών διαλύσεως του API και αφορούν στο CQA της διαλυτοποίησης του φαρμάκου. Το δεύτερο μέρος του συγκεκριμένου κεφαλαίου περιλαμβάνει τη στατιστική επεξεργασία των πειραματικών αυτών δεδομένων. Το εργαλείο μέσω του οποίου επιτυγχάνεται η μαθηματική επεξεργασία αποτελεί ένα λογισμικό πρόγραμμα, το Minitab, βάση του οποίου πραγματοποιούνται οι απαραίτητες συσχετίσεις μεταξύ ανεξάρτητων μεταβλητών (CPPs) και εξαρτημένων (CQAs). Σκοπός είναι η τελική δημιουργία μαθηματικών μοντέλων βασιζόμενων στο σύνολο των πειραματικών αποκρίσεων. Στο σημείο αυτό, αξίζει να αναφερθεί ότι η πραγματοποίηση δύο Πειραματικών Σειρών Σχεδιασμού (DoE) καθιστά εφικτή τη σύγκριση και επεξεργασία μίας ακόμα ανεξάρτητης μεταβλητής, αυτής της κοκκομετρίας. Παράλληλα, στο τελευταίο αυτό μέρος του κεφαλαίου, ακολουθούν οι απαραίτητοι σχολιασμοί των παραπάνω μαθηματικών σχέσεων με σκοπό τον προσδιορισμό των τελικών αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στις μελετούμενες διεργασίες. Κλείνοντας, λοιπόν, τη συγκεκριμένη ενότητα, καθίσταται εφικτή η εύρεση των βέλτιστων καθοριστικών παραγόντων, καθώς και η εξαγωγή των ζητούμενων συμπερασμάτων σχετικά με την παραγωγική διεργασία και τα επιθυμητά CQAs των φαρμακευτικών προϊόντων υπό μορφή μη επικαλυπτόμενων δισκίων.

3.1. Ενότητα καταγραφής και παρουσίασης συνολικών αποκρίσεων

3.1.1. Ομοιομορφία βάρους

Αρχικά, παρατίθενται στους παρακάτω πίνακες (πίνακες 3.1.1-2) οι συνολικές αποκρίσεις των συγκεκριμένων αναλύσεων, όπως καταγράφηκαν και αποτυπώθηκαν, με σκοπό την πληρέστερη παρουσίαση αυτών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.1: Πειραματικές Μετρήσεις Μάζας Δειγμάτων 1^{ης} Σειράς Πειραμάτων.

<i>Σημείο Σχεδιασμού Μείγματος</i>	1ο Δείγμα	2ο Δείγμα	3ο Δείγμα	4ο Δείγμα	5ο Δείγμα	6ο Δείγμα	7ο Δείγμα	8ο Δείγμα	Μέση Τιμή (mg)	Τυπική Απόκλιση (mg)
1	252,2	250,3	251,9	252,1	-	-	-	-	251,6	0,9
2	253,3	251,5	252,3	251,7	-	-	-	-	252,2	0,8
3	256,9	254,3	255,1	254,7	-	-	-	-	255,3	1,1
4	258,1	259,2	257,4	257,7	-	-	-	-	258,1	0,8
5	259,8	258,6	260,4	259,4	-	-	-	-	259,6	0,8
6	259,2	258,3	257,8	258,1	-	-	-	-	258,4	0,6
7	254,1	252,6	252,3	253,6	252,1	251,8	253,9	253,1	252,9	0,8

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.2: Πειραματικές Μετρήσεις Μάζας Δειγμάτων 2^{ης} Σειράς Πειραμάτων.

<i>Σημείο Σχεδιασμού Μείγματος</i>	1ο Δείγμα	2ο Δείγμα	3ο Δείγμα	4ο Δείγμα	5ο Δείγμα	6ο Δείγμα	7ο Δείγμα	8ο Δείγμα	Μέση Τιμή (mg)	Τυπική Απόκλιση (mg)
1	251,5	250,2	251,2	250,8	-	-	-	-	250,9	0,6
2	252,3	251,4	251,1	250,5	-	-	-	-	251,3	0,8
3	254,6	253,2	253,6	254,1	-	-	-	-	253,9	0,6
4	259,1	257,2	256,3	256,9	-	-	-	-	257,4	1,2
5	259,6	258,4	259,1	258,8	-	-	-	-	259,0	0,5
6	257,9	258,1	256,9	257,3	-	-	-	-	257,6	0,6
7	253,1	251,8	252	252,9	252,2	253,5	251,9	252,1	252,4	0,6

Ύστερα από παρατήρηση των παραπάνω τιμών διακύμανσης προκύπτει ότι βρίσκονται σε αρκετά χαμηλά επίπεδα. Συνεπώς, η διεργασία παραγωγής των διαφόρων παρτίδων φαρμακευτικών δειγμάτων μπορεί να θεωρηθεί ως επιτυχημένη ως προς αυτό το CQA, ενώ ταυτόχρονα εξασφαλίζονται η επαναληψιμότητα και η αξιοπιστία των εκλαμβανόμενων αποκρίσεων, που απαιτούνται κατά την παραγωγή των φαρμακευτικών δισκίων. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται από ένα ακόμη σημαντικό χαρακτηριστικό, την τυπική απόκλιση του συνόλου. Η τυπική απόκλιση αποτελεί ενδεικτικό μέτρο του ποσού μεταβλητότητας ή διασποράς ανάμεσα σε ένα σύνολο τιμών δεδομένων. Επιπρόσθετα, φέρει τις ίδιες μονάδες μέτρησης με τα αρχικά δεδομένα, σε αντίθεση με τη διακύμανση. Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία, διασφαλίζεται η αξιοπιστία της μέσης τιμής για χρήση της στις επικείμενες μεθόδους στατιστικής επεξεργασίας, λόγω των χαμηλών τιμών, κυρίως, της τυπικής απόκλισης των αποκρίσεων. Οι τιμές αυτές εξασφαλίζουν μεγάλο περιθώριο εμπιστοσύνης, καθώς υποδεικνύουν ότι όλες οι τιμές των δεδομένων τείνουν να είναι κοντά στον εκάστοτε μέσο όρο τους.

3.1.2. Αντοχή σε θλιπτικές τάσεις (Σκληρότητα)

Στον παρακάτω πίνακα (πίνακες 3.1.3) αποτυπώνονται οι αποκρίσεις, από την εισαγωγή των δισκίων στη συσκευή του σκληρόμετρου, για την εύρεση της δύναμης θραύσεως καθώς και για τον υπολογισμό του τελικού CQA (αντοχή στη σύνθλιψη).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.3: Πειραματικές Μετρήσεις Σκληρότητας Δειγμάτων

<i>Σημείο Σχεδιασμού Μίγματος</i>	1^η Σειρά πειραμάτων		2^η Σειρά πειραμάτων	
	Σκληρότητα (N)	Σκληρότητα (MPa)	Σκληρότητα (N)	Σκληρότητα (MPa)
1	181	4,19	198	4,58
2	158	3,66	183	4,24
3	129	2,99	147	3,4
4	143	3,31	139	3,22
5	136	3,15	145	3,36
6	160	3,70	179	4,14
7	167	3,87	172	3,93

Παρατηρώντας τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτουν δυο βασικά χαρακτηριστικά αναφορικά με τις διαδικασίες που ακολουθήθηκαν. Το πρώτο στοιχείο αφορά την αξιοπιστία των μετρήσεων. Αρχικά, επισημαίνεται η ελάχιστη δυνατή διαθεσιμότητα δειγμάτων, με αποτέλεσμα να μην είναι σε θέση να σχηματίσουν τα απαραίτητα σύνολα τιμών (μικρός πληθυσμός) και να μελετηθούν οι βασικές στατιστικές έννοιες (μέση τιμή, τυπική απόκλιση κ.α) για την βασική αξιολόγηση των παραπάνω μεθοδολογιών. Ωστόσο, η φαινομενική, αυτή, έλλειψη αξιοπιστίας ελαχιστοποιείται λόγω δυο κρίσιμων παραγόντων. Ο πρώτος και κυριότερος σχετίζεται με την φύση της πειραματικής διαδικασίας και συγκεκριμένα με τον πειραματικό σχεδιασμό μείγματος και την ανάλυση του τριαδικού συστήματος. Οι απαιτήσεις που ορίζονται, μέσω της συγκεκριμένης πειραματικής μεθόδου, διασφαλίζουν εκ των προτέρων την ύπαρξη των βέλτιστων πειραματικών σημείων προς εξαγωγή των ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Ο δεύτερος παράγοντας που εξασφαλίζει την ύπαρξη αξιοπιστίας αφορά στην επιλογή όσον το δυνατόν ομοιότερων, βάση των γεωμετρικών τους χαρακτηριστικών (όγκος και μάζα), τελικών δειγμάτων. Είναι κοινώς αποδεδειγμένη η μεγάλη αλληλεπίδραση, των χαρακτηριστικών αυτών, στις μετρούμενες αποκρίσεις της σκληρότητας. Κλείνοντας επομένως, το ζήτημα αξιοπιστίας της εν λόγω μεθοδολογίας, κρίνεται επαρκής και αξιόπιστη για τον τελικό προσδιορισμό της αντοχής των δισκίων στη θλίψη.

3.1.3. Ανθεκτικότητα σε καταπόνηση (Ευθρυπτότητα)

Οι επόμενοι πίνακες δεδομένων (πίνακες 3.1.4 – 3.1.5) αφορούν στην καταγραφή των συνολικών πειραματικών αποτελεσμάτων καθώς επίσης και στην ανάδειξη της επιτευχθείσας απώλειας ποσοστιαίας μάζας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.4: Πειραματικές Μετρήσεις Ευθρυπτότητας Δειγμάτων 1^{ης} Σειράς Πειραμάτων.

<i>Σημείο Σχεδιασμού (Τριαδικό Μείγμα)</i>	Αρχική Μάζα Δειγμάτων (mg)	Τελική Μάζα Δειγμάτων (mg)	Ποσοστό Απώλειας Μάζας Δείγματος (%)
1°	502,2	497,7	0,90
2°	503,2	498,1	1,01
3°	509,0	503,2	1,14
4°	515,1	509,8	1,03
5°	518,0	512,8	1,00
6°	515,9	511,0	0,95
7°	1.008,8	997,7	1,10

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.5: Πειραματικές Μετρήσεις Ευθρυπτότητας Δειγμάτων 2^{ης} Σειράς Πειραμάτων.

<i>Σημείο Σχεδιασμού (Τριαδικό Μείγμα)</i>	Αρχική Μάζα Δειγμάτων (mg)	Τελική Μάζα Δειγμάτων (mg)	Ποσοστό Απώλειας Μάζας Δείγματος (%)
1°	501,0	496,8	0,84
2°	501,6	496,3	1,06
3°	506,8	501,3	1,09
4°	513,2	507,8	1,05
5°	517,2	512,3	0,95
6°	514,2	509,4	0,93
7°	1.007,8	996,9	1,08

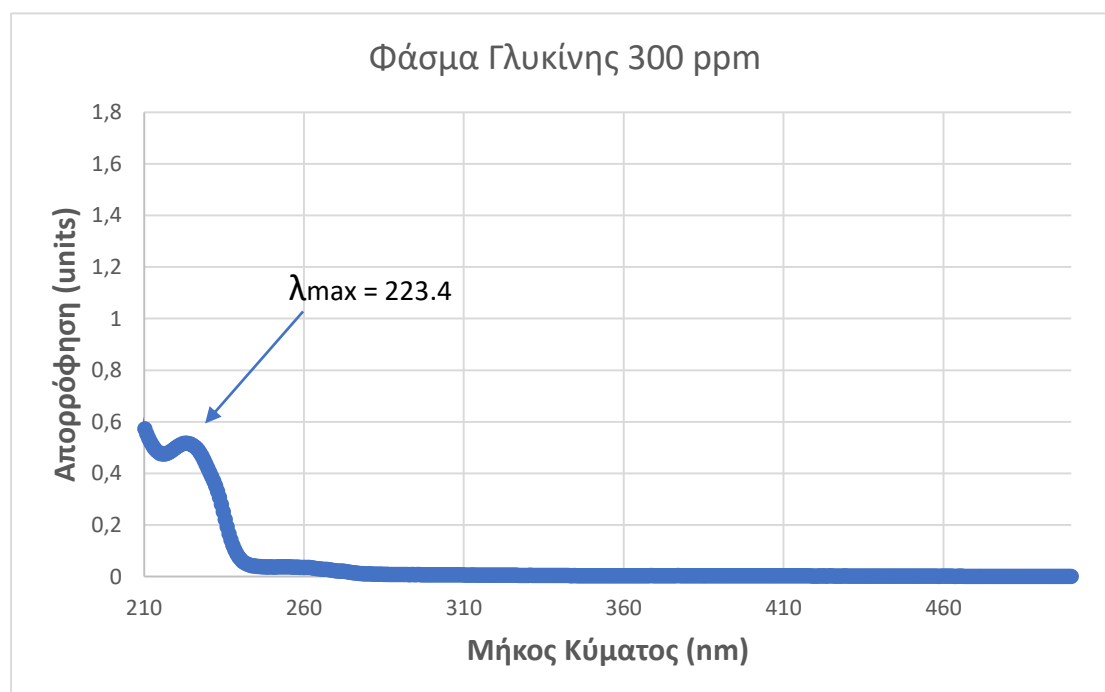
Κλείνοντας την παρουσίαση των αποκρίσεων του ποιοτικού χαρακτηριστικού της ευθρυπτότητας, αναφέρονται το ελάχιστο και το ανώτατο όριο του συγκεκριμένου CQA. Σύμφωνα με τους Διεθνείς Οργανισμούς Φαρμάκων, η ευθρυπτότητα για ένα δισκίο υψηλής δόσης ενεργής φαρμακευτικά ουσίας (API) είναι αποδεκτή όταν κυμαίνεται από 0.5% μέχρι 1%. Τέλος, η αξιοπιστία των συγκεκριμένων αναλύσεων, εκτός της βασικής σχεδίασης των πειραμάτων (Mixture Design), ενισχύεται και από την αξιοποίηση διπλών δειγμάτων για την ανάλυση της εκάστοτε αναλογίας.

3.1.4. Διαλυτοποίηση Φαρμάκου (Ρυθμός ποσοστιαίας διάλυσης δραστικής ουσίας)

Τα αποτελέσματα απορρόφησης αξιοποιήθηκαν, βάση της καμπύλης βαθμονόμησης (διάγραμμα 3.1.2) με σκοπό τον υπολογισμό των εκάστοτε συγκεντρώσεων και ποσοστών διάλυσης. Το μήκος κύματος (λ_{max}) στο οποίο επιλέχθηκε να πραγματοποιηθεί το σύνολο των φασματομετρικών αναλύσεων UV σημειώνεται σε ξεχωριστό διάγραμμα (διάγραμμα 3.1.1). Βάση όλων αυτών, καθίσταται εφικτή η δημιουργία των ζητούμενων διαγραμμάτων του ποσοστιαίου ρυθμού διάλυσης της γλυκίνης στα δισκία των δύο πειραματικών σειρών. Με βάση τα διαγράμματα αυτά και τις λαμβανόμενες εξισώσεις ρυθμού διάλυσης, προσδιορίζεται η μέθοδος οριστικής επεξεργασίας των αποκρίσεων αυτών και έτσι πραγματοποιείται η συσχέτιση μεταξύ σύστασης κυρίων εκδόχων και διαλυτοποίησης δραστικής ουσίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.6: Συνολικό φάσμα γλυκίνης - εύρεση βέλτιστης θέσης ακτινοβολίας UV.

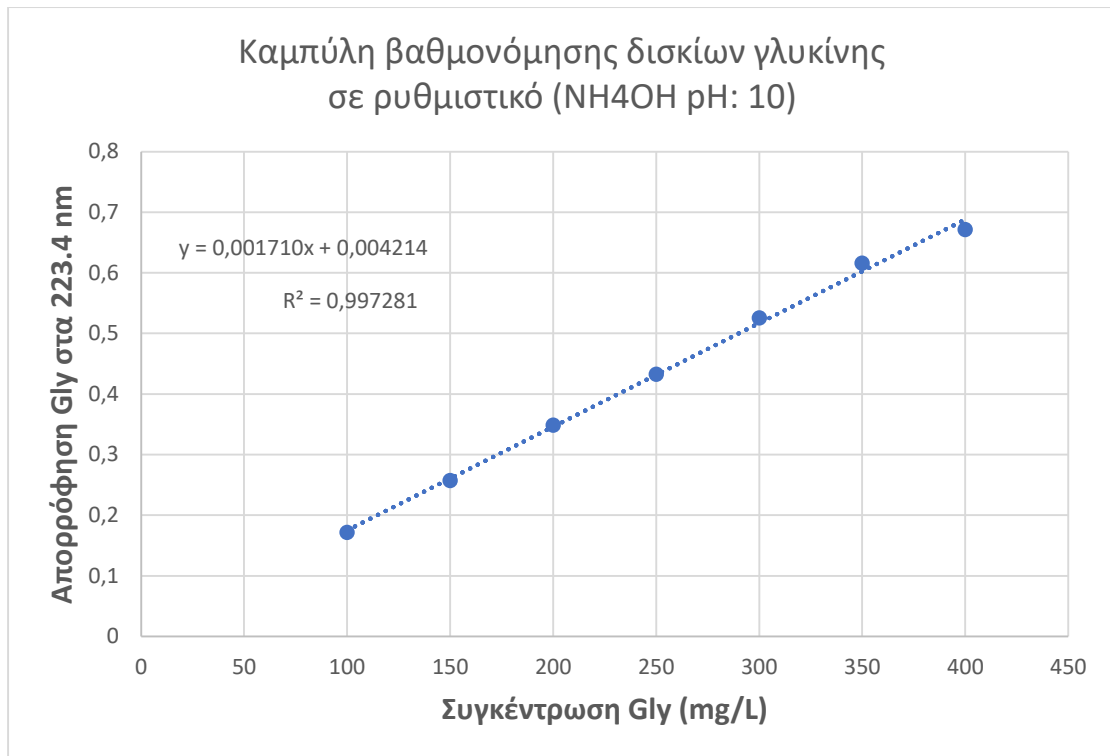
<u>Επίπεδο</u> <u>Μήκους</u> <u>Κύματος</u> <u>(nm)</u>	<u>Στάθμη</u> <u>Παρατηρούμενης</u> <u>Απορρόφησης</u> <u>(Units)</u>	<u>Επίπεδο</u> <u>Μήκους</u> <u>Κύματος</u> <u>(nm)</u>	<u>Στάθμη</u> <u>Παρατηρούμενης</u> <u>Απορρόφησης</u> <u>(Units)</u>
218,0	0,4821	223,4	0,5165
218,6	0,4869	224,0	0,5150
219,2	0,4922	224,6	0,5125
219,8	0,4975	225,2	0,5088
220,4	0,5025	225,8	0,5044
221,0	0,5078	226,4	0,4977
221,6	0,5119	227,0	0,4898
222,2	0,5149	227,6	0,4786
222,8	0,5162	228,2	0,4657



Διάγραμμα 3.1.1: Φασματική περιοχή γλυκίνης. Πεδίο διερεύνησης: 210nm – 490nm

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.7: Προσδιορισμός Καμπύλης Βαθμονόμησης Γλυκίνης.

Σειρά μετρήσεων	<i>Συγκέντρωση</i> (<i>mg/L</i>)	<i>Απορρόφηση</i> (<i>Units</i>)	Τυπική Απόκλιση (Units)
1	100	0,1714	0,0018
2		0,1689	
3		0,1725	
4	150	0,257	0,0046
5		0,2485	
6		0,2558	
7	200	0,3486	0,0014
8		0,3461	
9		0,3483	
10	250	0,4325	0,0029
11		0,4299	
12		0,4267	
13	300	0,5255	0,0043
14		0,5185	
15		0,5264	
16	350	0,6157	0,0049
17		0,6183	
18		0,6089	
19	400	0,6713	0,0033
20		0,6753	
21		0,6687	



Διάγραμμα 3.1.2: Παρουσίαση της βέλτιστης καμπύλης αναφοράς για τον προσδιορισμό της Γλυκίνης σε άγνωστα διαλύματα φαρμακευτικών δισκίων παρόμοιας σύστασης.

Στο σημείο αυτό καταγράφονται ορισμένα κρίσιμα στοιχεία όπως προκύπτουν από την ανάλυση της καμπύλης βαθμονόμησης. Αρχικά, η μεθοδολογία που εφαρμόστηκε, παρείχε τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια ως προς τα στάδια υλοποίησης της, και, βάση των δεδομένων των παραπάνω πινάκων (τυπική απόκλιση, R^2), αξιολογείται ως επιτυχημένη διαδικασία.

Επιπρόσθετα, η τελική εξίσωση της καμπύλης βαθμονόμησης προέκυψε ως η μέση τιμή των 3 εξισώσεων και αποτελεί την :

$$y = 0.00171 \cdot x + 0.004214$$

όπου:

x: η αποδιδόμενη, βάση συνάρτησης, συγκέντρωση της διαλυμένης δραστικής ουσίας (γλυκίνης), και

y: η μετρούμενη απορρόφηση από φασματόμετρο UV.

Τέλος, η διεξαγωγή των πειραματικών μετρήσεων είναι εφικτή, ακόμα και σε επίπεδα χαμηλότερων απορροφήσεων, καθώς η μεγάλη απόδοση πειραματικής στατιστικά

ακρίβειας ($R^2 = 0.997281$) διασφαλίζει την εγκυρότητα και αξιοπιστία τους ενώ παράλληλα διαπιστώνεται πειραματικά η ορθότητα της προηγούμενης συνθήκης.

Μέσω της εξίσωσης που προέκυψε από την καμπύλη βαθμονόμησης και των αποτελεσμάτων της φασματομέτρησης, υπολογίζονται τα τελικά αποτελέσματα των πινάκων 3.1.8-11. Τα αποτελέσματα αυτά αξιοποιούνται για την συνολική απεικόνιση, σε μορφή γραφημάτων, των ολικών προφίλ ρυθμών διάλυσης της δραστικής ουσίας για τα εκάστοτε δείγματα δισκίου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.8: Προσδιορισμός άγνωστης συγκέντρωσης γλυκίνης (1^η Σειρά Πειραμάτων).

Σημείο Ρυθμού Διάλυσης (Γλυκίνης)	Συγκέντρωση Γλυκίνης (mg/L)							
	1 ^η	2 ^η	3 ^η	4 ^η	5 ^η	6 ^η	7 ^η (α)	7 ^η (β)
	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	11,90	11,25	11,37	10,58	11,19	11,28	11,87	11,55
3	14,44	14,21	13,77	14,59	14,06	13,33	14,07	13,19
4	21,63	17,39	16,25	17,98	17,74	15,70	19,68	15,85
5	28,80	27,63	28,18	24,76	25,49	26,46	32,87	31,82
6	40,26	38,77	39,26	35,67	36,22	37,80	37,75	37,99
7	44,53	43,18	43,56	41,78	40,35	42,72	41,99	41,52
8	48,39	47,39	47,86	46,37	44,76	46,98	46,85	46,73
9	49,12	48,01	48,36	48,12	46,40	48,21	47,55	47,37
10	-	-	-	-	-	-	47,96	47,58

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.9: Προσδιορισμός άγνωστης συγκέντρωσης γλυκίνης (2^η Σειρά Πειραμάτων).

<i>Σημείο Ρυθμού Διάλυσης (Γλυκίνης)</i>	Συγκέντρωση Γλυκίνης (mg/L)							
	1^η	2^η	3^η	4^η	5^η	6^η	7^η (α)	7^η (β)
	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	12,02	11,52	11,73	11,03	11,32	11,44	11,96	12,14
3	17,40	15,94	13,37	13,45	15,53	13,07	14,56	16,41
4	23,40	19,95	18,80	20,62	22,58	20,12	19,01	20,59
5	28,95	27,87	28,57	25,00	25,79	26,70	31,49	32,58
6	40,68	39,16	39,42	36,03	36,49	38,25	38,31	38,25
7	44,77	43,75	44,01	42,23	40,82	43,42	42,25	41,87
8	48,72	47,61	47,99	46,49	45,03	47,72	47,11	47,28
9	48,89	47,90	48,22	47,61	45,15	47,99	47,87	47,75
10	49,51	48,31	48,78	48,34	46,76	48,75	48,19	48,13

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.10: Ποσοστό διαλυμένου API (1^η Σειρά Πειραμάτων)

Σημείο Ρυθμού Διάλυσης (Γλυκίνης)	Ποσοστό Διαλυμένης Ουσίας (%)							
	1 ^η	2 ^η	3 ^η	4 ^η	5 ^η	6 ^η	7 ^η (α)	7 ^η (β)
	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	23,80	22,50	22,74	21,16	22,38	22,56	23,74	23,10
3	28,88	28,42	27,54	29,18	28,12	26,66	28,14	26,38
4	43,26	34,78	32,50	35,96	35,48	31,40	39,36	31,70
5	57,60	55,26	56,36	49,52	50,98	52,92	65,74	63,64
6	80,52	77,54	78,52	71,34	72,44	75,60	75,50	75,98
7	89,06	86,36	87,12	83,56	80,70	85,44	83,98	83,04
8	96,78	94,78	95,72	92,74	89,52	93,96	93,70	93,46
9	98,24	96,02	96,72	96,24	92,80	96,42	95,10	94,74
10	-	-	-	-	-	-	95,92	95,16

Στοιχείο αναφοράς: Μέγιστη θεωρητικά στάθμη συγκεντρώσεων παραγομένων δειγμάτων (ανά δισκίο 250mg), 10%w/w.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.11: Ποσοστό διαλυμένου API (2^η Σειρά Πειραμάτων)

Σημείο Ρυθμού Διάλυσης (Γλυκίνης)	Ποσοστό Διαλυμένης Ουσίας (%)							
	1 ^η	2 ^η	3 ^η	4 ^η	5 ^η	6 ^η	7 ^η (α)	7 ^η (β)
	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου	Σύσταση Δισκίου
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	24,04	23,04	23,46	22,06	22,64	22,88	23,92	24,28
3	34,80	31,88	26,74	26,90	31,06	26,14	29,12	32,82
4	46,80	39,90	37,60	41,24	45,16	40,24	38,02	41,18
5	57,90	55,74	57,14	50,00	51,58	53,40	62,98	65,16
6	81,36	78,32	78,84	72,06	72,98	76,50	76,62	76,50
7	89,54	87,50	88,02	84,46	81,64	86,84	84,50	83,74
8	97,44	95,22	95,98	92,98	90,06	95,44	94,22	94,56
9	97,78	95,80	96,44	95,22	90,30	95,98	95,74	95,50
10	99,02	96,62	97,56	96,68	93,52	97,50	96,38	96,26

Στοιχείο αναφοράς: Μέγιστη θεωρητικά στάθμη συγκεντρώσεων παραγομένων δειγμάτων (ανά δισκίο 250mg), 10%w/w.

Το προφίλ ρυθμού διάλυσης είναι ένα πολύ σημαντικό Κρίσιμο Χαρακτηριστικό Ποιότητας (CQA) των φαρμακευτικών δισκίων, ενδεικτικό της ασφάλειας, της αξιοπιστίας και της αποτελεσματικότητάς τους. Για το λόγο αυτό, απαιτούνται και εντάσσονται, σε κάθε σχετική παραγωγική διεργασία, πειραματικά στάδια που στοχεύουν στη σύγκριση των εκάστοτε προφίλ ρυθμού διάλυσης. Οι μελέτες αυτές εφαρμόζονται είτε σε περιπτώσεις που απαιτείται η δημιουργία πανομοιότυπων φαρμάκων (γενόσημα), είτε σε ερευνητικές περιπτώσεις που αποσκοπούν στον καθορισμό των επιθυμητών επιπέδων προδιαγραφών (τιμή στόχος) και στην εύρεση των βέλτιστων συνθηκών παραγωγής. Συγκεκριμένα, για τη διαλυτοποίηση των φαρμάκων, οι Διεθνείς Οργανισμοί και Ρυθμιστικές Αρχές φαρμακευτικών προϊόντων, FDA και EMEA, θεωρούν αποδεκτή κάθε προσέγγιση που αποδεικνύει την ομοιότητα, μέσα από τη σύγκριση ενός ή πολλαπλών σημείων, της καμπύλης του ρυθμού διάλυσης των εξεταζόμενων φαρμάκων (7 συστάσεις δειγμάτων) και της επιθυμητής καμπύλης

αναφοράς, η οποία έχει προκαθοριστεί, μέσω της χρήσης στατιστικών μεθόδων. Η μέθοδος λοιπόν, στην οποία στηρίζεται η συνέχεια της ανάλυσης αυτής, σχετίζεται με το ποσοστό του διαλυμένου Ενεργού Συστατικού της Γλυκίνης το οποίο και συνδέεται άμεσα, με το δείκτη ομοιότητας (similarity factor, f_2). Ο δείκτης ομοιότητας, f_2 , είναι αρκετά συνήθης, στις διεργασίες διαλυτοποίησης φαρμάκων, και ορίζεται μέσω της σχέσης 3.1.2:

$$f_2 = 50 * \log \{ [1 + (1/N) \sum_{i=1}^N (\bar{x}_{ti} - \bar{x}_{ri})^2]^{-1/2} * 100 \} \quad (3.1.2)$$

Όπου:

N: ο αριθμός των διαθέσιμων χρονικών σημείων,

\bar{x}_{ti} : το μέσο ποσοστό του διαλυμένου φαρμάκου της κάθε σύστασης δείγματος, και

\bar{x}_{ri} : το μέσο ποσοστό του διαλυμένου φαρμάκου αναφοράς (καμπύλη στόχος).

Εν κατακλείδι, όταν δύο καμπύλες είναι πανομοιότυπες, δηλαδή η διαφορά των επιμέρους μέσων ποσοστών τους είναι 0%, τότε $f_2 = 100\%$. Σε περιπτώσεις όπου, η διαφορά των μέσων προσεγγίζει το 10%, τότε $f_2 \approx 50\%$ και οι δύο καμπύλες θεωρούνται αρκούντως όμοιες. Γενικότερα, κάθε επίπεδο τιμής του δείκτη ομοιότητας (f_2) το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 50 και 100% είναι αποδεικτό, αναδεικνύοντας ουσιαστικά δύο αρκετά παρόμοια προφίλ καμπύλων διάλυσης (Shah, Tsong, Sathe & Liu, 1998; European Medicines Agency, 2009).

Ένα ακόμη εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία, για την ανάλυση της παραμέτρου της κοκκομετρίας είναι η Διαφορά της Επιφάνειας Διάλυσης (Dissolution Area Difference, DAD). Το μέγεθος αυτό συνδυάζει τις αποδόσεις διάλυσης, συγκρίνοντας ανά ζεύγη και δίνεται από τη σχέση 3.1.3. Όσον αφορά την αποτίμηση του μεγέθους αυτού, ορίζεται ως βέλτιστη συνθήκη η παρουσία ελάχιστης τιμής, δηλώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο καλύτερη ομοιότητα των δύο καμπυλών διάλυσης (Burden & Faires, 2010).

$$DAD = \left| 1 - \frac{\int_0^t d_1 dt}{\int_0^t d_2 dt} \right| \quad (3.1.3)$$

Όπου:

d_i : συνάρτηση του ποσοστού διάλυσης σύστασης i

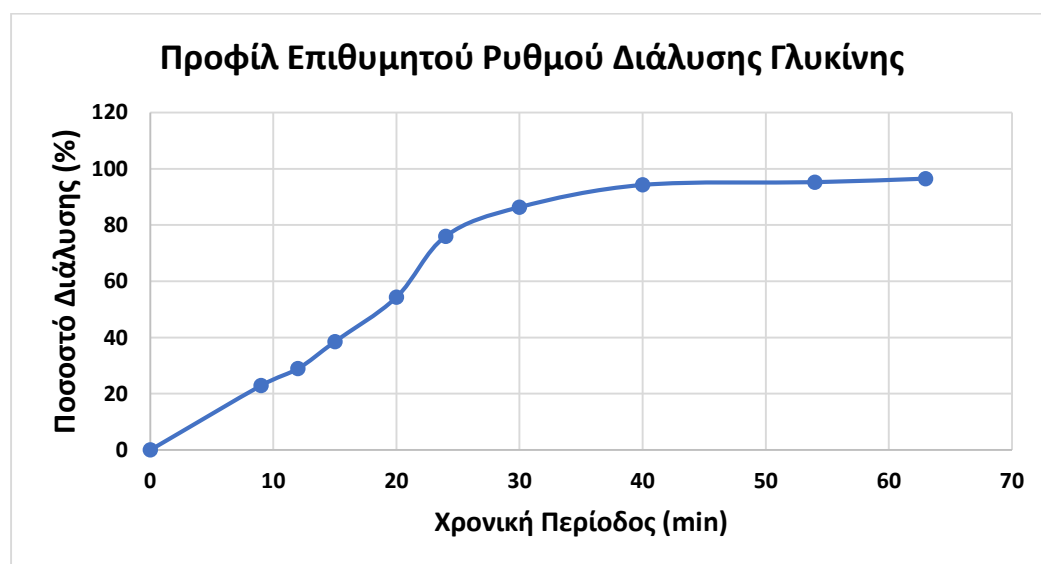
$\int d_i dt$: η υπολογιζόμενη επιφάνεια με τον κανόνα τραπεζίου πολλαπλών σημείων.

Για το σκοπό της τελικής σύγκρισης των ρυθμών διάλυσης φαρμάκου, και στις δυο πειραματικές σειρές σχεδιασμού, και την ανάδειξη των οριστικών τιμών απόκρισης, είναι απαραίτητος ο καθορισμός μιας καμπύλης αναφοράς βέλτιστου ρυθμού διάλυσης (reference curve). Η δοθείσα καμπύλη αναφοράς, η οποία φέρει την ιδιότητα της βέλτιστης συμπεριφοράς κατά τη διεργασία της διαλυτοποίησης, αποτελεί την μέση καμπύλη τιμών που προέκυψε από τα προφίλ συνολικά και των 8 δειγμάτων, για την εκάστοτε σειρά (DoE). Η κατασκευή της καμπύλης επιτεύχθηκε μέσω συσχέτισης όλων των αποκρίσεων σε κατάλληλα χρονικά σημεία δειγματοληψίας και της αξιοποίησης του μέσου όρου αυτών, επιφέροντας τελικά μια εξαγόμενη καμπύλη – στόχο, με την όποια θα επιτευχθεί η τελική σύγκριση και επεξεργασία των πειραματικών δοκίμων των 16 φαρμακευτικών δειγμάτων.

Το πρώτο στάδιο εφαρμογών αφορά στη δημιουργία της καμπύλης αναφοράς. Για την υλοποίηση του στόχου αυτού, απαιτείται η χρήση των χρονικών στιγμών δειγματοληψίας και των αντίστοιχων ποσοστών διαλυμένου ενεργού συστατικού (γλυκίνη). Στη συνέχεια, ακολουθεί ο τελικός πίνακας βέλτιστων αποτελεσμάτων χρονικής περιόδου-ποσοστού φαρμάκου (πίνακας 3.1.12) για τον οριστικό καθορισμό και απεικόνιση του επιθυμητού ρυθμού διάλυσης δραστικής ουσίας (διάγραμμα 3.1.3).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.12: Πίνακας Βέλτιστων Αποτελεσμάτων 1^{ης} & 2^{ης} Σειράς Πειραμάτων Ποσοστού Διάλυσης Ενεργού Φαρμακευτικού Συστατικού.

<i>Σημείο Δειγματοληπτικού Ελέγχου (Χρονική Περίοδος, min)</i>	<i>Θεωρητική Σύσταση Δισκίου Αναφοράς (Διαλυμένο συστατικό, %)</i>
0	0,00
9	22,91
12	28,90
15	38,53
20	54,29
24	75,99
30	86,33
40	94,22
54	95,21
63	96,46



Διάγραμμα 3.1.3: Παρουσίαση της βέλτιστης καμπύλης του Ρυθμού Διάλυσης Γλυκίνης, (Επιλογή 10 σημείων εντός του διαγράμματος προφίλ).

Μετά τη σύγκριση των προφίλ ρυθμού διάλυσης του ενεργού φαρμακευτικού συστατικού, ακολουθεί η διαγραμματική αποτύπωση αυτών και του προφίλ διάλυσης βέλτιστης συμπεριφοράς (καμπύλη – στόχος). Συγκεκριμένα, παρουσιάζονται ξεχωριστά για την εκάστοτε σειρά πειραμάτων, όλα τα προφίλ των ποσοστών διάλυσης της γλυκίνης εντός δυο συγκεντρωτικών διαγραμμάτων (διαγράμματα 3.4 – 5). Στη συνέχεια, ακολουθεί η μαθηματική και στατιστική ανάλυση, καθώς και η επεξεργασία αυτών με την χρήση συγκεκριμένων υπολογιστικών λογισμικών. Ύστερα, λοιπόν, από την αξιοποίηση των δεδομένων τιμών των 17 συνολικά καμπυλών ρυθμών διάλυσης (16 συνολικά δείγματα & 1 καμπύλη αναφοράς), μέσω του διαθέσιμου λογισμικού προγράμματος MATLAB, εξάγεται η βέλτιστη θεωρητική εξίσωση περιγραφής του φαινομένου της διαλυτοποίησης του φαρμακευτικού αυτού δισκίου. Βάση των προαναφερθέντων διαδικασιών, προκύπτει ότι ο ρυθμός διάλυσης του προτύπου φαρμάκου ακολουθεί κινητική πρώτης τάξης και με τη βοήθεια του εν λόγω λογισμικού (Matlab) προσομοιώνεται με την παρακάτω γενική μορφή εξίσωσης:

$$d(t) = a + b * e^{k*t} \quad (3.1.4)$$

Όπου:

d: το ποσοστό του φαρμάκου που διαλύεται σε χρόνο **t**

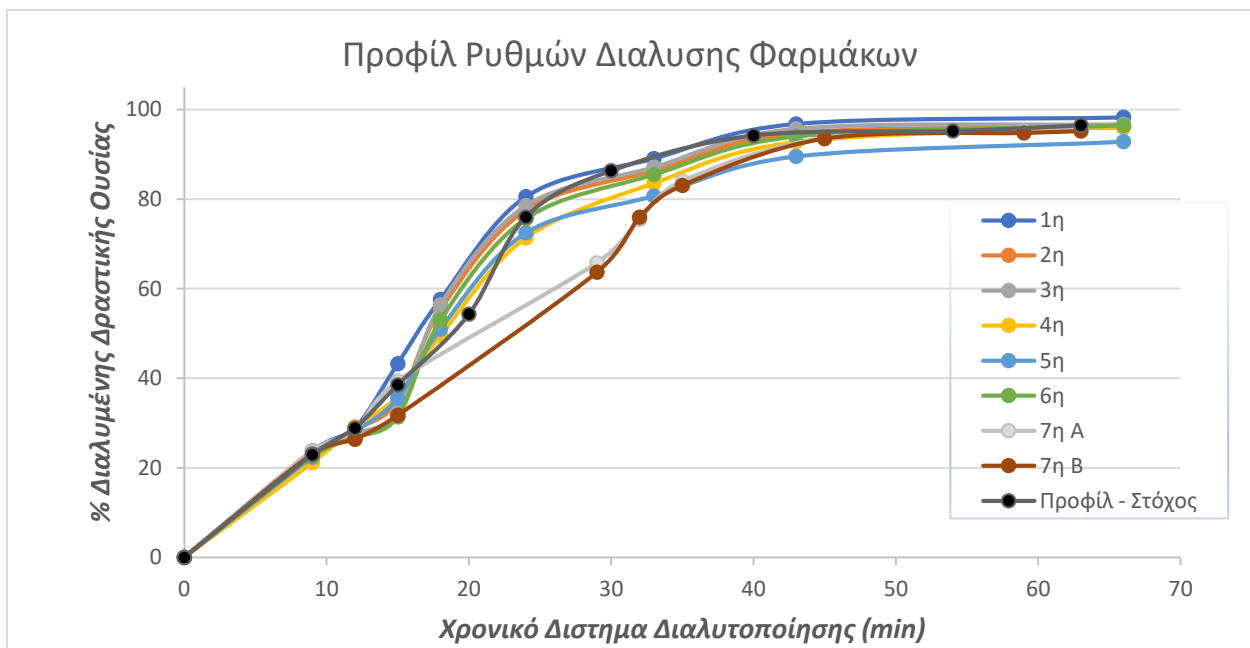
t: η ανεξάρτητη μεταβλητή του χρόνου, και

a, b, k: σταθερές παράμετροι.

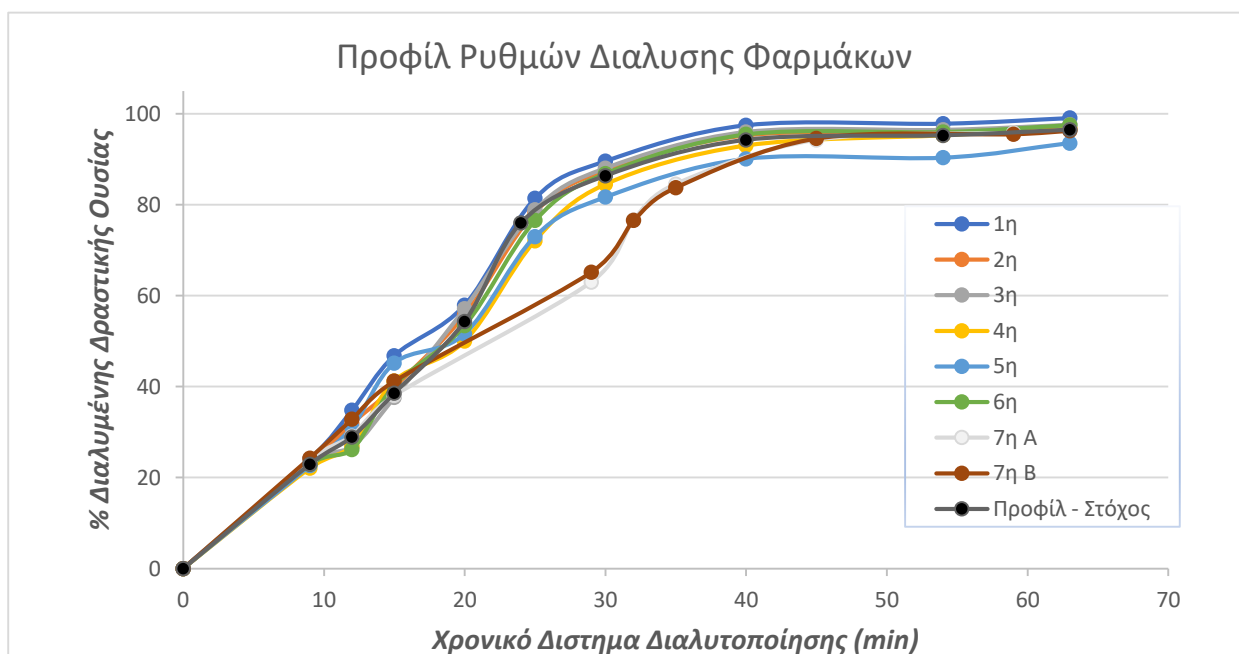
Το σύνολο των τελικών εξισώσεων αποτυπώνεται πλήρως στον πίνακα 3.1.13. Με βάση τις υπάρχουσες καμπύλες, πιστοποιείται, αφενός, η ταχεία διάλυση των φαρμακευτικών δειγμάτων και κατά αυτό τον τρόπο η χρήση του διπλού σημείου, αναφορικά με το δείκτη (f_2), ενώ αφετέρου κρίνεται αναγκαία και αξιόπιστη η εφαρμογή πολλαπλών σημείων σύγκρισης (2 σημεία).

Βάση των συνθήκων που αναφέρθηκαν και διαμέσου πιο προσεκτικής ανάλυσης κατά την παρατήρηση των δυο διαγραμμάτων προφίλ διάλυσης, καθίσταται εμφανές ότι το χρονικό σημείο $t = 33 \text{ min}$ μπορεί να θεωρηθεί το όριο μεταξύ δύο περιοχών του ρυθμού διάλυσης, μίας περιοχής μεγάλου και μίας μικρού ρυθμού και συστήνεται ως στρατηγικής σημασίας αρχικό σημείο για τη σύγκριση προφίλ διάλυσης (f_{2_33}). Για τον υπολογισμό του δείκτη ομοιότητας επιπλέον, ενδείκνυται και χρησιμοποιείται ως

δεύτερο σημείο, ο τελικός χρόνος διαλυτοποίησης του φαρμάκου $t = 54 \text{ min}$ (f_{2_54}), καθώς η ανώτατη στάθμη ποσοστού διαλυμένης δραστικής ουσίας αποτελεί επίσης σημαντική ένδειξη για την οριστική σύγκριση η οποία ακολουθεί. Εν τέλει, στον παρακάτω συγκεντρωτικό πίνακα (πίνακας 3.1.14) παρουσιάζονται τα υπολογιζόμενα ποσοστά διαλυμένης δραστικής ουσίας στα κρίσιμα χρονικά σημεία της διεργασίας ($d(33)$ & $d(54)$), ενώ στον πίνακα 3.1.15, παρουσιάζονται οι αντίστοιχες τιμές του δείκτη ομοιότητας, όπως υπολογίστηκαν μέσω της σχέσης 3.1.1 (εξίσωση δείκτη ομοιότητας). Οι δείκτης αυτός, λόγω διασφάλισης της απαραίτητης αξιοπιστίας, πρόκειται να χρησιμοποιηθεί τελικά, στη μετέπειτα υπολογιστική επεξεργασία ως μεταβλητή απόκρισης κατά τον προσδιορισμό, αρχικά, των εξισώσεων συσχέτισης του συγκεκριμένου κρίσιμου ποιοτικού χαρακτηριστικού και, τελικά, για την εξαγωγή των συμπερασμάτων σχετικά με τα CQAs των φαρμακευτικών προϊόντων. Τέλος, στο πίνακα 3.1.16 παρουσιάζονται οι τιμές του δείκτη DAD.



Διάγραμμα 3.1.4: Συγκεντρωτική παρουσίαση βέλτιστης καμπύλης ρυθμού (αναφοράς) του φαινομένου διαλυτοποίησης και προφίλ των 8 πειραματικών δοκιμών της 1^{ης} Πειραματικής Σειράς.



Διάγραμμα 3.1.5: Συγκεντρωτική παρουσίαση βέλτιστης καμπύλης ρυθμού (αναφοράς) του φαινομένου διαλυτοποίησης και προφίλ των 8 πειραματικών δοκιμών της 2^{ης} Πειραματικής Σειράς.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.13: Εξισώσεις περιγραφής πειραματικών προφίλ διάλυσης.

Σειρά Πειραματικού Σχεδιασμού		1^ο D.o.E
<i>N^ο Εξίσωσης Προφίλ Διάλυσης Φαρμάκου</i>	<i>Περιγραφή Σχέσεων Φαινομένου Διαλυτοποίησης</i>	
1 ^η	$d(t) = 102,6 - 163,2 * e^{-0,07301t}$ ($R^2 = 0,9781$)	
2 ^η	$d(t) = 101,4 - 157,2 * e^{-0,06792t}$ ($R^2 = 0,9668$)	
3 ^η	$d(t) = 102,5 - 160 * e^{-0,06766t}$ ($R^2 = 0,9573$)	
4 ^η	$d(t) = 102,1 - 145,6 * e^{-0,05924t}$ ($R^2 = 0,9833$)	
5 ^η	$d(t) = 97,5 - 141,8 * e^{-0,06315t}$ ($R^2 = 0,9766$)	
6 ^η	$d(t) = 102,5 - 153,5 * e^{-0,06275t}$ ($R^2 = 0,9608$)	
7 ^η A	$d(t) = 105,9 - 128 * e^{-0,04478t}$ ($R^2 = 0,9848$)	
7 ^η B	$d(t) = 107,4 - 131,7 * e^{-0,04251t}$ ($R^2 = 0,9758$)	
Σειρά Πειραματικού Σχεδιασμού		2^ο D.o.E
1 ^η	$d(t) = 103,4 - 156,7 * e^{-0,07083t}$ ($R^2 = 0,9792$)	
2 ^η	$d(t) = 102,1 - 153,9 * e^{-0,06732t}$ ($R^2 = 0,9732$)	
3 ^η	$d(t) = 103,3 - 159,7 * e^{-0,06703t}$ ($R^2 = 0,9672$)	
4 ^η	$d(t) = 103,1 - 146,6 * e^{-0,05893t}$ ($R^2 = 0,9749$)	
5 ^η	$d(t) = 97,13 - 139,1 * e^{-0,0651t}$ ($R^2 = 0,9796$)	
6 ^η	$d(t) = 103,4 - 155,1 * e^{-0,06394t}$ ($R^2 = 0,9704$)	
7 ^η A	$d(t) = 101,1 - 154,8 * e^{-0,06873t}$ ($R^2 = 0,9774$)	
7 ^η B	$d(t) = 100,2 - 152,2 * e^{-0,07103t}$ ($R^2 = 0,9851$)	
<i>Καμπύλη – Στόχος Φαινομένου Διάλυσης Φαρμάκου</i>	<i>Περιγραφή Σχέσης Προφίλ Ρυθμού Διάλυσης Ενεργού Συστατικού: Σύστασης Αναφοράς</i>	
<i>Πρότυπη Εξίσωση</i>	$d(t) = 113,1 - 120,4 * e^{-0,03893t}$ $(R^2 = 0,9518)$	

Υπολογισμός Βέλτιστων Εξισώσεων Καμπυλών Ρυθμού Διάλυσης μέσω λογισμικού MATLAB, Εύρεση κινητικής φαινομένου: Εκθετική πρώτης τάξης και Προσδιορισμός συνολικών παραμέτρων σχέσεων: **a, b & k.**

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.14: Ποσοστά διάλυσης γλυκίνης (d) κρίσιμων σημείων σύγκρισης.

Σχέση Υπολογισμού Ποσοστού Διάλυσης API	1 ^η πειραματική σειρά		2 ^η πειραματική σειρά	
	d (33) (%)	d (54) (%)	d (33) (%)	d (54) (%)
1 ^η	87,93	99,43	88,27	99,98
2 ^η	84,69	97,39	85,41	98,04
3 ^η	85,34	98,36	85,82	99,02
4 ^η	81,49	96,16	82,13	97,02
5 ^η	79,85	92,82	80,90	92,99
6 ^η	83,15	97,32	84,60	98,49
7 ^η	75,86	94,32	85,34	97,12

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.15: Τιμές δείκτη ομοιότητας.

Πειραματικές Δοκιμές (No)	1 ^η πειραματική σειρά		2 ^η πειραματική σειρά	
	f2_33 (%)	f2_54 (%)	f2_33 (%)	f2_54 (%)
1 ^η	77,9	98,9	77,1	97,6
2 ^η	86,7	99,0	84,5	99,9
3 ^η	84,7	100,0	83,3	99,6
4 ^η	97,2	95,6	95,2	98,1
5 ^η	100,0	84,7	98,7	85,2
6 ^η	91,8	98,8	87,0	100,0
7 ^η	89,9	89,4	84,7	98,4
<i>Πλησιέστερη Δοκιμή (Στόχος: 100)</i>	<i>Προφίλ Διάλυσης: N° 5</i>	<i>Προφίλ Διάλυσης: N° 3</i>	<i>Προφίλ Διάλυσης: N° 5</i>	<i>Προφίλ Διάλυσης: N° 2, 3, 6</i>

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1.16: Σύγκριση του ρυθμού διάλυσης, βάση κοκκομετρίας, με τη Διαφορά της Επιφάνειας Διάλυσης (Dissolution Area Difference, DAD).

Πειραματικές Δοκιμές (No)	DAD
1 ^η	0,009
2 ^η	0,007
3 ^η	0,008
4 ^η	0,010
5 ^η	0,006
6 ^η	0,008
7 ^η	0,092

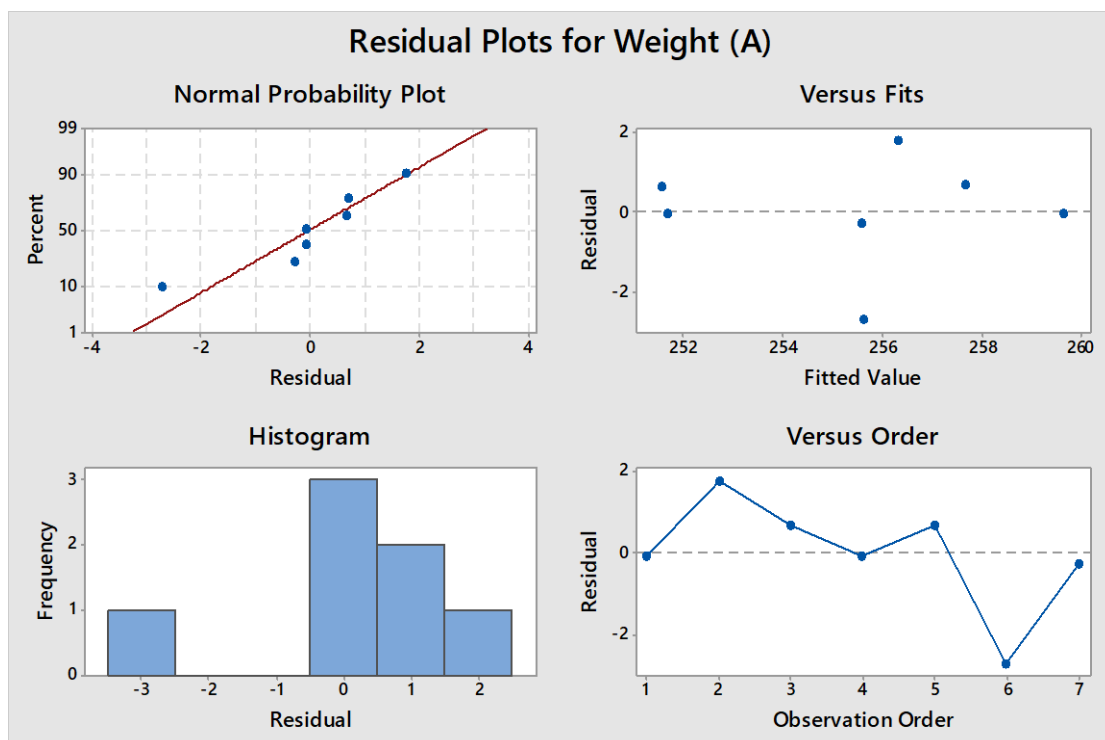
3.2. Ενότητα επεξεργασίας και συζήτησης τελικών αποκρίσεων.

3.2.1. Ομοιομορφία βάρους

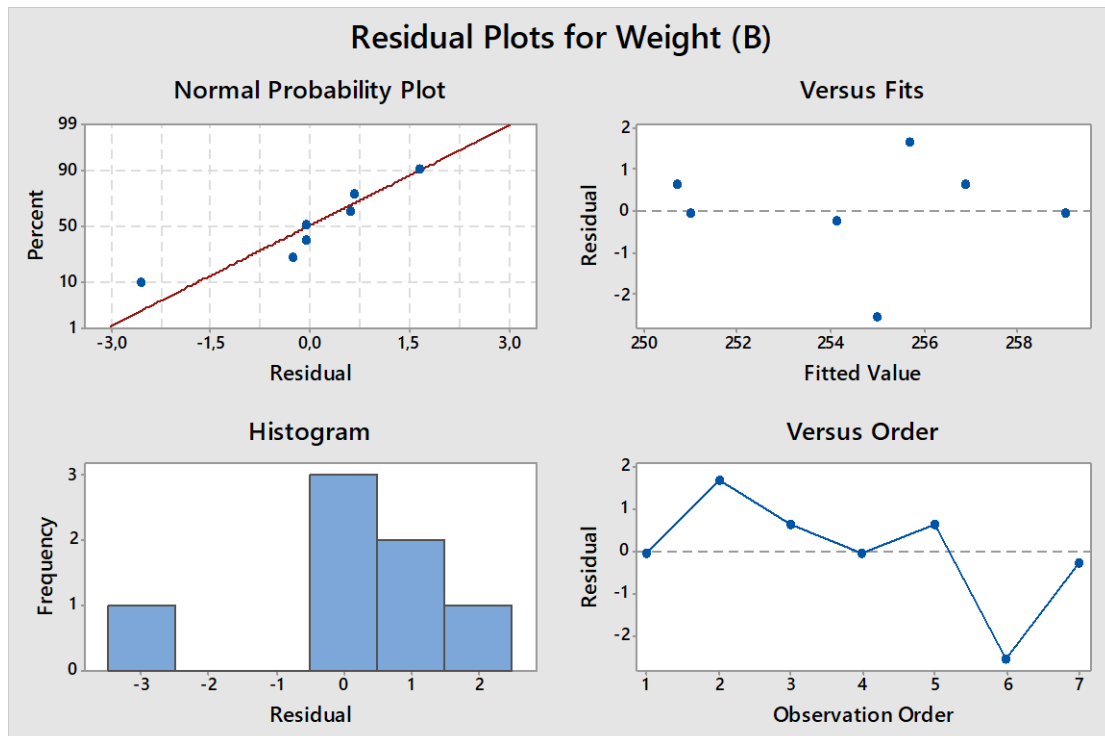
Για την έναρξη της στατιστικής επεξεργασίας των τελικών αποκρίσεων της μεταβολής μάζας των παραγόμενων δισκίων, αξιοποιήθηκε το σύνολο των πληροφοριών που καταγράφονται στους συγκεντρωτικούς πίνακες 3.1.1 – 2. Η τελική ανάλυση των πειραματικών αποκρίσεων έγινε μέσω του λογισμικού προγράμματος MINITAB και της στατιστικής μεθόδου επεξεργασίας DoE Σχεδιασμού Μείγματος. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε δύο κατηγορίες στοιχείων. Από το βασικό πειραματικό σχεδιασμό μείγματος, υπήρχαν διαθέσιμα τα δεδομένα των αποκρίσεων μάζας των δισκίων (1^η ομάδα δεδομένων) ενώ μετέπειτα και μέσω μαθηματικής ανάλυσης προσδιορίστηκε η τυπική απόκλιση (SD) αυτών (2^η ομάδα δεδομένων). Η ανάλυση αυτή, υλοποιήθηκε με απώτερο σκοπό την εμβάθυνση της τελικής αξιολόγησης, καθώς με τον τρόπο αυτό συντελείται μία ασφαλέστερη αποτύπωση του παρατηρούμενου φαινομένου.

Τα αποτελέσματα τα οποία λήφθηκαν, τελικώς, μέσω του λογισμικού Minitab αποδεικνύουν την ομαλή περιγραφή των δεδομένων ($R^2 = 89,72\%$), ενώ πιστοποιείται και η συνολική αξιοπιστία των αποτελεσμάτων αυτών, μέσω της επεξεργασίας και της 2^{ης} κατηγορίας δεδομένων, τα οποία επιφέρουν ακόμα μεγαλύτερη ακρίβεια όσον αφορά στο παρατηρούμενο φαινόμενο (αύξηση του R^2). Σε γενικές γραμμές, κατά την

ανάλυση του σχεδιασμού και στις 2 DoE εξάγεται ένα βασικό στοιχείο συλλογισμού σχετικά με το επίπεδο στατιστικής βεβαιότητας και το μέγεθος της επίδρασης των παραμέτρων διεργασίας. Την ένδειξη αυτή παρέχει η τιμή του μεγέθους p (μαθηματικό μέγεθος έκφρασης στατιστικής πιθανότητας επίδρασης), το οποίο στην συγκεκριμένη περίπτωση επεξεργασίας αποδίδει τιμές άνω του μέγιστου ορίου επίτευξης υψηλής στατιστικής βεβαιότητας ($p > 0.05$), υποδηλώνοντας ότι οι παράγοντες διεργασίας δεν έχουν ιδιαίτερη επιρροή στις τελικές τιμές του βάρους, συγκριτικά με τη μεταβολή τους. Στη συνέχεια της συζήτησης των αποτελεσμάτων κατά τον προσδιορισμό του 1^{ου} CQA, και προς επιβεβαίωση των παραπάνω στοιχείων, αποτυπώνονται, μέσω της ανάλυσης του Τριαδικού Μείγματος, τα τελικά διαγράμματα των υπολοίπων των πειραματικών μοντέλων του φαινομένου (residuals) (εικόνες 3.2.1 – 2), καθώς επίσης και οι μαθηματικές περιγραφές των μοντέλων παλινδρόμησης όλων αυτών (εξισώσεις συσχέτισης 3.2.1, 3.2.2).



Εικόνα 3.2.1: Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης και μοντελοποίησης του φαινομένου (1 DoE).



Εικόνα 3.2.2: Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης και μοντελοποίησης του φαινομένου (2 DoE).

Τα μοντέλα παλινδρόμησης όπως προέκυψαν, από την προαναφερόμενη επεξεργασία μέσω Minitab, συσχετίζουν με ικανοποιητική ακρίβεια ($R^2 = 89,72\%$) τις παραμέτρους σχεδιασμού της διεργασίας X_1 , X_2 και X_3 (κύρια έκδοχα σύνθεσης) με την επερχόμενη τιμή της ομοιομορφίας βάρους και αποτελούν τα παρακάτω:

Εξισώσεις 3.2.1-2: Απόδοση μάζας παραγόμενων δισκίων συναρτήσει των αναλογιών στα 3 κύρια έκδοχα στη σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος.

$$\text{Weight (A)} = 2,92 * X_1 + 3,36 * X_2 + 5,24 * X_3 \quad (3.2.1)$$

$$\text{Weight (B)} = 2,91 * X_1 + 3,36 * X_2 + 4,99 * X_3 \quad (3.2.2)$$

Όπου τα X_1 , X_2 και X_3 είναι αντίστοιχα οι αναλογίες της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, της μονουδρικής λακτόζης και του στεατικού μαγνησίου. Σημειώνεται επίσης, ότι οι τιμές των αποδιδόμενων μαζών στις δύο παραπάνω σχέσεις εκφράζονται σε μονάδες γραμμαρίων (mg), ενώ οι τιμές των αναλογιών των τριών εκδόχων απευθείας στη τιμή του ποσοστού (π.χ. 1 προς εισαγωγή αναλογίας 1%).

Με βάση τα δεδομένα ανάλυσης τα οποία παρουσιάστηκαν (γραφήματα υπολοίπων, μοντέλα), αποδεικνύεται, και για τις δύο πειραματικές σειρές, η ορθότητα των πειραματικών στοιχείων, όπως αυτή εξάγεται μέσω των παραπάνω στατιστικών

αναλύσεων. Στα διαγράμματα και στην παρατηρούμενη ακρίβεια περιγραφής των πειραματικών στοιχείων διακρίνεται η κανονική κατανομή των αποκρίσεων, με σταθερές διακυμάνσεις, χωρίς ακραία σημεία και συγκεκριμένη δομή των μετρήσεων, ενώ, τέλος, τα γραμμικά μοντέλα παλινδρόμησης αποτυπώνουν με ικανοποιητική ακρίβεια το φαινόμενο ($R^2 = 89,72\%$). Κλείνοντας τη συζήτηση ως προς το φαινόμενο αυτό, κρίνεται απαραίτητη η αναφορά της τιμής του μεγέθους p ($p > 0.05$) η οποία λαμβάνεται εκτός ορίων και στις δύο σειρές πειραματικού σχεδιασμού και ελέγχει την επίδραση των παραμέτρων στην τελική τιμή του CQA (αμελητέα επίδραση).

Το επόμενο μέρος της πειραματικής μελέτης βασίζεται στη σύγκριση, επεξεργασία και συζήτηση των λαμβανόμενων αποτελεσμάτων από τις δύο σειρές πειραματικού σχεδιασμού (DoE) που πραγματοποιήθηκαν στην εν λόγω εργασία. Η παράμετρος, η οποία μελετάται, αποτελεί το μέγεθος της κοκκομετρίας των χρησιμοποιούμενων κρυστάλλων δραστικής ουσίας (γλυκίνη). Στο σημείο αυτό σημειώνονται τα δύο επίπεδα τιμών της συγκεκριμένης μεταβλητής σχεδιασμού στις δύο σειρές πειραμάτων. Η πρώτη κατηγορία δισκίων παράχθηκε χρησιμοποιώντας κρυστάλλους ενεργού συστατικού μικρής διαμέτρου (λεπτόκοκκη γλυκίνη) με κατανομή κρυσταλλικής διαμέτρου μεταξύ των 65 nm και 125 nm. Αντίστοιχα, για τη δεύτερη κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων χρησιμοποιήθηκε η χονδρόκοκκη δραστική ουσία με κατανομή κρυσταλλικής γλυκίνης διαμέτρου από 400 nm έως 500 nm. Από την ποιοτική σύγκριση των αποκρίσεων μάζας των δύο σειρών, δε διαπιστώνεται σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ αυτών και κατ' επέκταση επίδραση της παραμέτρου της κοκκομετρίας. Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων (one-way ANOVA) των δύο πειραματικών σειρών επιβεβαιώνει το παραπάνω γεγονός, καθώς η επιμέρους μεταβλητότητα των αντίστοιχων αποκρίσεων, σύμφωνα με το σημείο σχεδιασμού, είναι μεν υπαρκτή και παρουσιάζει σταθερή τάση, αλλά ταυτόχρονα δε, το επίπεδο αυτής της διαφοράς κρίνεται αμελητέο για τον καθορισμό του CQA ($p > 0,05$). Η επεξήγηση της ομαλής μείωσης των τιμών μάζας της δεύτερης πειραματικής σειράς έναντι της πρώτης (μέσος όρος μείωσης: 0,7 mg στα 250 mg), παρά τη μη σημαντικότητά της, ερμηνεύεται και αιτιολογείται, στηριζόμενη σε βασικές διεθνείς ερευνητικές μελέτες, οι οποίες σχετίζονται με τη αρχική πυκνότητα των στερεών υλικών υπό μορφή κρυστάλλων (Yohannes et al., 2015). Σύμφωνα, λοιπόν, με τις συγκεκριμένες έρευνες, η ελάχιστη μεταβολή του επιπέδου μαζών (μείωση της τάξης του 0,28%), συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την αύξηση της διαμέτρου των κρυστάλλων

γλυκίνης (από τα 95 nm κατά μέσο όρο, στα 450 nm). Οι έρευνες αποδεικνύουν την μειούμενη τάση της σχετικής πυκνότητας των κρυστάλλων, καθώς αυξάνεται η διάμετρος των στερεών υλικών αυτών. Έτσι, η συγκεκριμένη μεταβολή στο παράγοντα της κοκκομετρίας, κατέστη ικανή να προκαλέσει σχετική μεταβολή των τιμών του εξεταζόμενου CQA. Το βασικότερο στοιχείο που εξάγεται με μεγάλη αξιοπιστία από την ανάλυση αυτή, είναι η αμελητέα επίδραση του παράγοντα της κοκκομετρίας στην ομοιομορφία του βάρους των φαρμακευτικών δισκίων, καθώς η μεταβολή είναι στατιστικά αποδεκτή και δεν ξεπερνά τα επιτρεπτά όρια όπως προκύπτουν από τους Διεθνείς Οργανισμούς Φαρμάκων (<2.5%), παρά το μεγάλο εύρος τιμών της παραμέτρου.

3.2.2. Αντοχή σε θλιπτική τάση (Σκληρότητα)

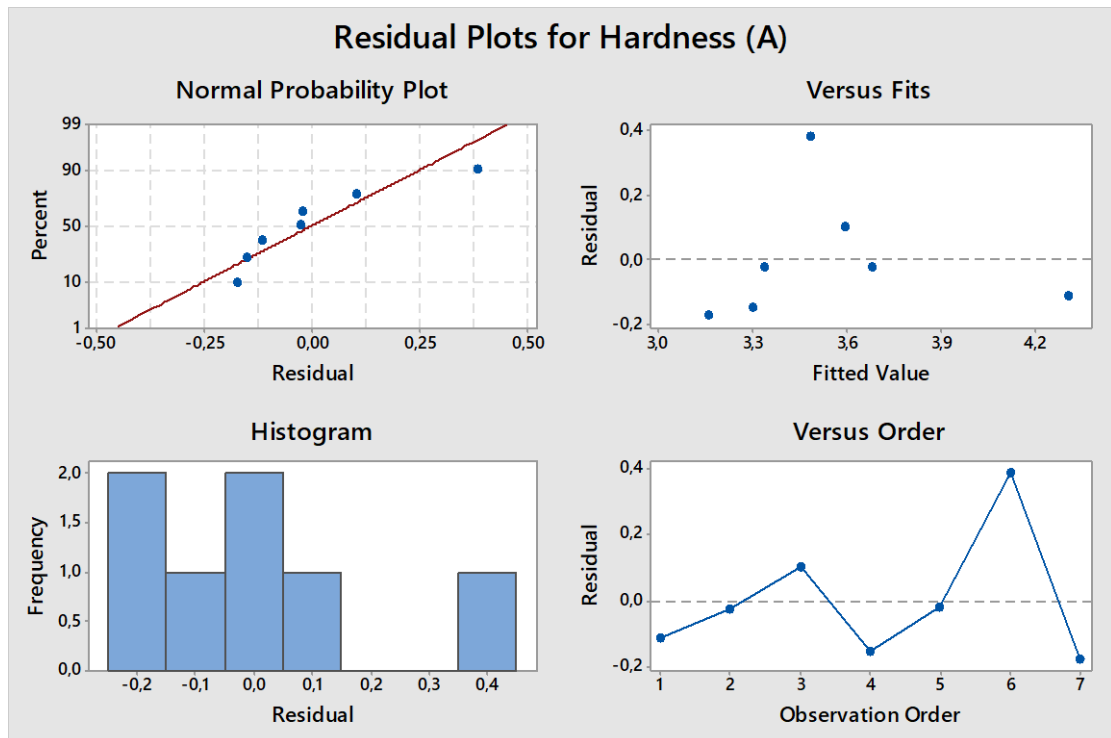
Στο επόμενο στάδιο της στατιστικής επεξεργασίας ακολουθεί η ανάλυση των τελικών αποκρίσεων του CQA της σκληρότητας των παραγόμενων φαρμακευτικών δειγμάτων. Κατά τη διαδικασία αυτή, αξιοποιείται το σύνολο των πληροφοριών, που παρουσιάζονται στο συγκεντρωτικό πίνακα 3.1.3. Κατόπιν της μετατροπής των δεδομένων αυτών μέσω των κατάλληλων εξισώσεων, ακολούθησε η τελική ανάλυση των πειραματικών αποκρίσεων του εν λόγω CQA, μέσω του λογισμικού προγράμματος MINITAB και της στατιστικής μεθόδου επεξεργασίας DoE.

Έπειτα, κατ' αντιστοιχία με την ανάλυση της 1^{ου} CQA, πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση δεδομένων σε δύο κατηγορίες στοιχείων της σκληρότητας. Από το βασικό πειραματικό σχεδιασμό της μεθόδου υπήρχαν διαθέσιμα τα δεδομένα της σκληρότητας των δισκίων σε μονάδες N, όπως αρχικά καταγράφηκαν (1^η ομάδα αποκρίσεων), ενώ για τη δημιουργία της 2^{ης} ομάδας τιμών αποκρίσεων πραγματοποιήθηκε μαθηματική ανάλυση, με σκοπό το μετασχηματισμό των αρχικών αποκρίσεων δύναμης (N) στο επίσημο μέγεθος απόκρισης του εν λόγω CQA, σε αυτό της τάσης (MPa). Όπως προαναφέρθηκε κατά την επεξεργασία του προηγούμενου CQA, σκοπός της αξιοποίησης δύο ομάδων δεδομένων ήταν η πληρέστερη διερεύνηση και η επακόλουθη διασφάλιση αξιοπιστίας των τελικών συμπερασμάτων.

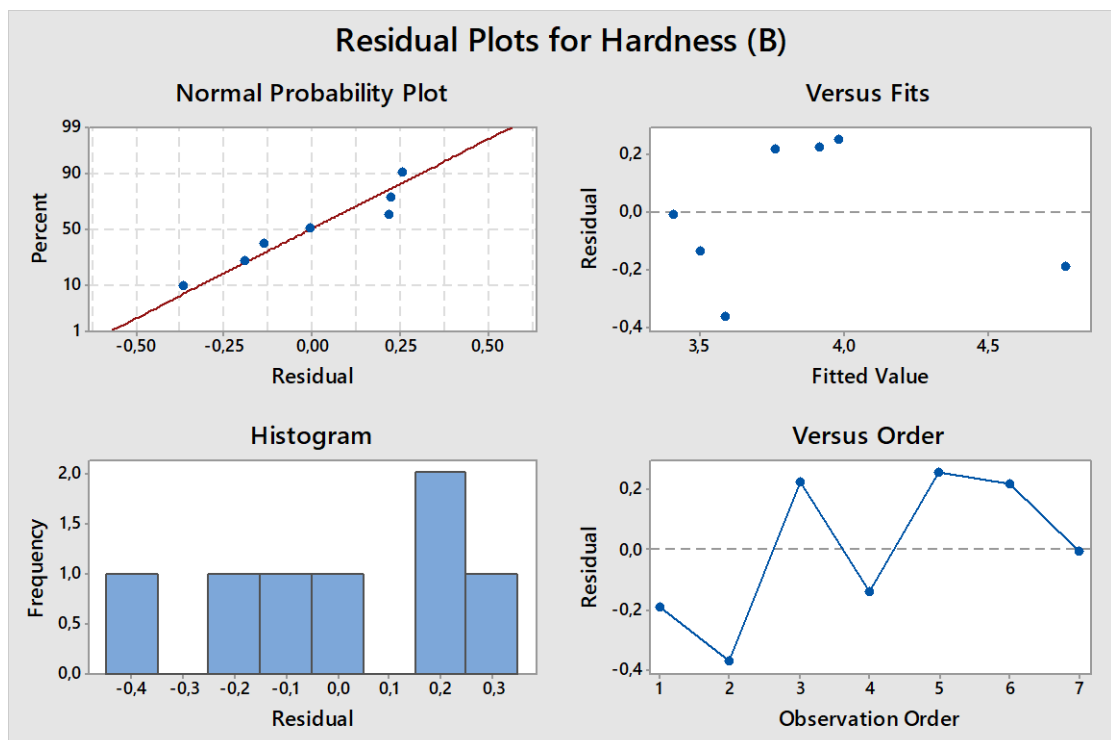
Τα αποτελέσματα που προέκυψαν μέσω του λογισμικού (Minitab) υποδηλώνουν μέσω συγκεκριμένων στατιστικών δεικτών τη βέλτιστη προσέγγιση των δεδομένων ($R^2 =$

92,39%). Ταυτόχρονα, εξίσου ομαλή περιγραφή παρατηρήθηκε και στην περίπτωση των αποκρίσεων της δεύτερης ομάδας, η οποία αξιοποιήθηκε, τελικά, στην ολοκλήρωση της συγκεκριμένης ανάλυσης. Βάση της τελικής απεικόνισης την εν λόγω επεξεργασία δεδομένων κατά την ανάλυση των αποκρίσεων και στις δύο πειραματικές σειρές υποδεικνύεται ένα κύριο χαρακτηριστικό. Αναλυτικότερα, φαίνεται η αναλογία του πρώτου κύριου εκδόχου στη σύνθεση του δισκίου να επιφέρει σημαντική επίδραση στο Κρίσιμο Ποιοτικό Χαρακτηριστικό της Αντοχής σε Θλίψη των δισκίων. Η παραπάνω ερμηνεία αποδίδεται στο επίπεδο τιμών του μεγέθους p , το οποίο στη συγκεκριμένη περίπτωση βρίσκεται στο εύρος υψηλής στατιστικής βεβαιότητας ($p < 0.05$) καθιστώντας ρεαλιστική την επίδραση του συγκεκριμένου παράγοντα διεργασίας. Τέλος, η εξήγηση περί αυξημένης βαρύτητας επίδρασης του 1^{ου} εκδόχου στην αντοχή των δισκίων, στηρίζεται στα εξαγόμενα μοντέλα παλινδρόμησης που παρατίθενται και σχολιάζονται παρακάτω.

Στη συνέχεια παρατίθενται τα σχετικά διαγράμματα (εικόνα 3.2.3-4) των πειραματικών μοντέλων του φαινομένου (residuals), όπως προέκυψαν από τις παραπάνω επεξεργασίες δεδομένων, καθώς επίσης και οι μαθηματικές περιγραφές των μοντέλων παλινδρόμησης (εξισώσεις συσχέτισης 3.2.3, 3.2.4), οι οποίες εξάχθηκαν μέσω της ανάλυσης του Τριαδικού Μείγματος.



Εικόνα 3.2.3: Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης και μοντελοποίησης του φαινομένου (1 DoE).



Εικόνα 3.2.4: Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης και μοντελοποίησης του φαινομένου (2 DoE).

Τα μοντέλα παλινδρόμησης που ληφθήκαν μέσω του Minitab και τα οποία συσχετίζουν τελικά, με ικανοποιητική ακρίβεια ($R^2 = 92,39\%$), τις παραμέτρους σχεδιασμού της διεργασίας X_1 , X_2 και X_3 (κύρια έκδοχα σύνθεσης) με την επερχόμενη τιμή της αντοχής σε θλίψη αποτελούν τα παρακάτω:

Εξισώσεις 3.2.3 – 4: Απόδοση αντοχής σε θλίψη παραγόμενων δισκίων συναρτήσει των αναλογιών στα 3 κύρια έκδοχα στη σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος.

$$\text{Hardness (A)} = 0,0733450 * X_1 + 0,00419647 * X_2 - 0,428052 * X_3 \quad (3.2.3)$$

$$\text{Hardness (B)} = 0,0842103 * X_1 - 0,00358863 * X_2 - 0,510393 * X_3 \quad (3.2.4)$$

Όπου τα X_1 , X_2 και X_3 είναι αντίστοιχα οι αναλογίες της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, της μονουδρικής λακτόζης και του στεατικού μαγνησίου. Σημειώνεται επίσης ότι, οι τιμές των αποδιδόμενων τάσεων στις δύο παραπάνω σχέσεις εκφράζονται σε μονάδες MPa, ενώ οι τιμές των αναλογιών των τριών εκδόχων απευθείας στη τιμή του ποσοστού (π.χ. 1 προς εισαγωγή αναλογίας 1%).

Στη συνέχεια, πιστοποιείται η αξιοπιστία των διεξαγόμενων πειραματικών φαινομένων, βάση των δεδομένων ανάλυσης τα οποία παρουσιάστηκαν (γραφήματα υπολοίπων, μοντέλα), καθώς διακρίνεται ικανοποιητική διακύμανση κατανομής υπολοίπων, με ελάχιστη αστάθεια πειραματικών σημείων συγκεκριμένης δομής. Τέλος, η βασική μαθηματική συσχέτιση που περιγράφει με μεγάλη ακρίβεια το εν λόγω φαινόμενο αφορά τη γραμμική σχέση που συνδέει τις παραμέτρους διεργασίας με το συγκεκριμένο CQA ($R^2 = 92,39\%$). Επιπρόσθετα, με βάση την τιμή του μεγέθους p , η οποία λαμβάνεται και για τις δύο πειραματικές σειρές εντός ορίων ($p < 0.05$), αποδεικνύεται στατιστικά και με υψηλή βεβαιότητα η επίδραση των μεταβολών της σύστασης των εκδόχων στο τελικό χαρακτηριστικό του δισκίου. Εν κατακλείδι, εστιάζοντας στα λαμβανόμενα μοντέλα παλινδρόμησης των δύο σειρών, διαπιστώνεται ως σημαντικότερη παράμετρος επίδρασης η αναλογία του πρώτου κύριου εκδόχου (X_1), ως απόρροια του υψηλότερου συντελεστή βαρύτητας, ο οποίος επηρεάζει θετικά την τελική τιμή του CQA. Ο παραπάνω συλλογισμός, σχετικά με το σημαντικότερο παράγοντα επίδρασης, επιβεβαιώνεται βάση των ερμηνειών που λαμβάνονται μέσω διεθνών βιβλιογραφικών πηγών, οι οποίες αφορούν στην ύπαρξη τέτοιων εκδόχων στη σύνθεση ενός φαρμακευτικού δισκίου. Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι η ενσωμάτωση κονιοποιημένων συστατικών, όπως η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

(X_1), επιδρά θετικά στην αύξηση της αντοχής των δισκίων αυτής της σύνθεσης. Καθώς αποτελεί το κύριο έκδοχο της σύνθεσης, μαζί με την μονοδρική λακτόζη, και προσδίδει θετική επίδραση στην αύξηση της τελικής μηχανικής αντοχής των δισκίων (Gong & Sun, 2015).

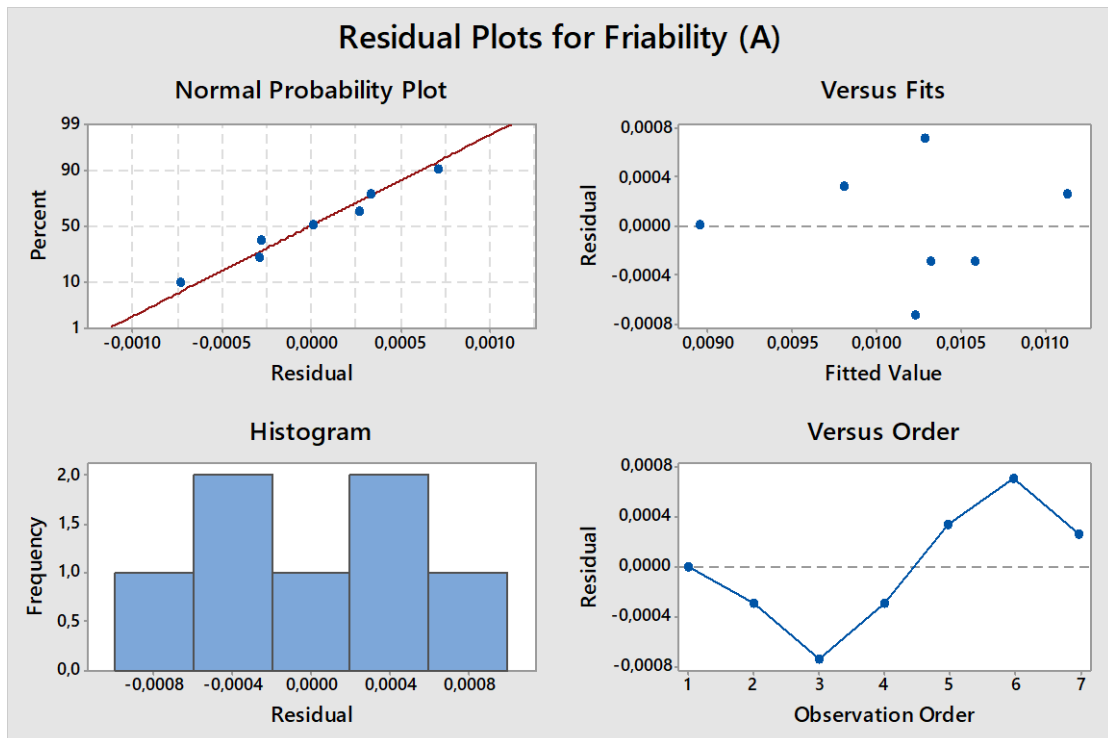
Στο δεύτερο μέρος της ανάλυσης, ακολουθεί η σύγκριση των δύο πειραματικών σειρών, με σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης της κοκκομετρίας όσον αφορά στη σκληρότητα. Συγκρίνοντας ποιοτικά τις τελικές αποκρίσεις, παρατηρείται σχετική διαφοροποίηση μεταξύ αυτών. Πιο συγκεκριμένα, στη σειρά δισκίων με λεπτόκοκκη γλυκίνη, το επίπεδο τιμών στο οποίο κυμάνθηκαν οι αποκρίσεις της σκληρότητας φαίνεται ελαττωμένο συγκριτικά με αυτό της χονδρόκοκκης γλυκίνης. Ωστόσο, σημειώνεται ότι βάση στατιστικής επεξεργασίας (one-way ANOVA) η παράμετρος της κοκκομετρίας δεν ασκεί σημαντική επίδραση ($p > 0,05$), ώστε να οδηγήσει εν τέλει στην αστοχία της παραγωγικής δισκιοποιητικής διαδικασίας. Κατόπιν βιβλιογραφικής αναζήτησης, προέκυψαν οι βασικές πιθανές αιτιολογήσεις που συνδέουν τη μεταβολή της κοκκομετρίας της δραστικής ουσίας με τη σκληρότητα του τελικού δισκίου. Η πρώτη και κύρια ερμηνεία, η οποία εξάγεται από τη βιβλιογραφία, αποδεικνύει την αύξηση των επιπέδων τιμών των ορίων εκροής, με αποτέλεσμα την απαίτηση ανώτερης δύναμης εκροής για την έναρξη παραμόρφωσης υλικού (yield strength). Το γεγονός αυτό, ουσιαστικά, επιφέρει την αύξηση των τιμών της σκληρότητας αυτού του δισκίου (Sun & Grant, 2001). Η επόμενη δεκτή εξήγηση συνδέει την επίδραση της ομοιογενούς διασποράς μιας κρυσταλλική ουσίας με τη μηχανική αντοχή του δείγματος. Αναλυτικότερα, λόγω της μεγαλύτερης διασωματιδιακής σύνδεσης ανάμεσα στη δραστική ουσία και στα έκδοχα, η οποία επιτυγχάνεται μέσω της ελαχιστοποίησης της διαμέτρου των κρυστάλλων της δραστικής ουσίας, διαπιστώνεται μια γενικότερη μείωση στο επίπεδο τιμών της σκληρότητας των δισκίων αυτών (Amidon, Secreast & Mudie, 2009). Τελικό ενδεχόμενο αίτιο αφορά στην επίδραση της περιεχόμενης υγρασίας σε μια σύνθεση φαρμακευτικού μίγματος στις μηχανικές ιδιότητες των παραγόμενων δισκίων. Συγκεκριμένα, βάση των μελετών, η ύπαρξη υγρασίας τόσο εντός μιας κρυσταλλικής δομής, όσο και στο ευρύτερο σύστημα, είναι ικανή να επιφέρει τη μεταβολή των μηχανικών ιδιοτήτων (σκληρότητα), καθώς το κονιοποιημένο κρυσταλλικό υλικό μπορεί να συμπεριφερθεί είτε ως πλαστικό, αυξάνοντας την τελική σκληρότητα, είτε ως εύθραυστο, μειώνοντας τις τιμές αυτής (Barbosa-Canovas & Juliano, 2005). Με βάση όλα τα παραπάνω στοιχεία, προκύπτει

το γεγονός ότι μεταβολές στην παράμετρο της κοκκομετρίας συντελούν σε σημαντικές διαφοροποιήσεις των τιμών απόκρισης του CQA της Σκληρότητας. Επομένως, κατά την τελική διεξαγωγή μιας δισκιοποιητικής διαδικασίας είναι απαραίτητη η διερεύνηση του αποδεκτού εύρους τιμών της παραμέτρου αυτής, με σκοπό την επίτευξη του επιθυμητού στόχου του εν λόγω χαρακτηριστικού.

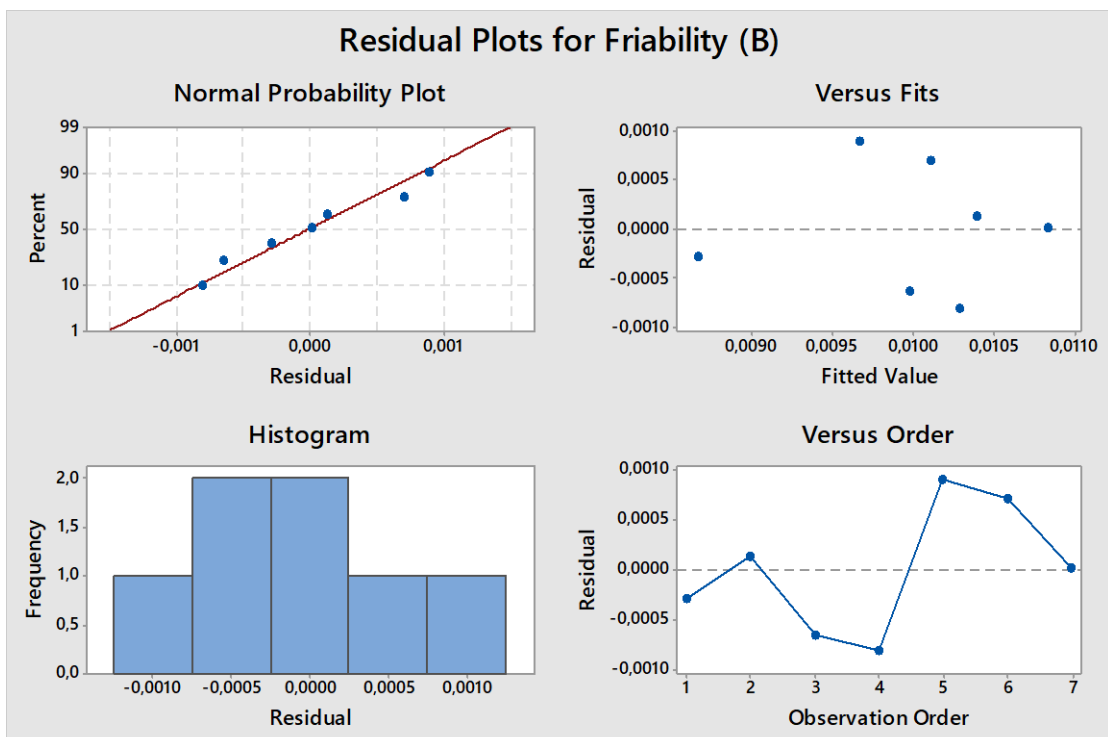
3.2.3. Ανθεκτικότητα σε καταπόνηση (Ευθρυπτότητα)

Στη συνέχεια, έγινε η μαθηματική και η επακόλουθη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων της ευθρυπτότητας, τα οποία παρουσιάζονται στους αντίστοιχους συγκεντρωτικούς πίνακες 3.1.4 – 5. Κατόπιν επεξεργασίας μέσω του λογισμικού Minitab παρατηρείται σε πρώτο επίπεδο ικανοποιητική περιγραφή των αποκρίσεων και των δύο πειραματικών σειρών ($R^2 = 83,47\%$). Παράλληλα, η συνολική εικόνα που προκύπτει από τη στατιστική επεξεργασία υποδηλώνει αμελητέα επίδραση στο CQA της ευθρυπτότητας ($p > 0,05$).

Έπειτα, παρουσιάζονται τα αντίστοιχα διαγράμματα (εικόνες 3.2.4, 3.2.6), όπως αυτά προέκυψαν από τη στατιστική ανάλυση, ενώ, τέλος, παρατίθενται τα μαθηματικά μοντέλα παλινδρόμησης (εξισώσεις συσχέτισης 3.2.5, 3.2.6) βάση της μεθόδου του Τριαδικού Μίγματος.



Εικόνα 3.2.5: Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης και μοντελοποίησης του φαινομένου (1 DoE).



Εικόνα 3.2.6: Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης και μοντελοποίησης του φαινομένου (2 DoE).

Τα μοντέλα παλινδρόμησης που εξήχθησαν μέσω του Minitab, περιγράφοντας ικανοποιητικά ($R^2 = 83,47\%$) τις παραμέτρους σχεδιασμού της διεργασίας X_1 , X_2 και X_3 (κύρια έκδοχα σύνθεσης) με την επερχόμενη τιμή της ευθρυπτότητας αποτελούν τα παρακάτω:

Εξισώσεις 3.2.5 – 6: Απόδοση ευθρυπτότητας παραγόμενων δισκίων συναρτήσει των αναλογιών στα 3 κύρια έκδοχα στη σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος.

$$\text{Friability (A)} = 7,6 \cdot 10^{-5} \cdot X_1 + 1,7 \cdot 10^{-4} \cdot X_2 + 1,1 \cdot 10^{-3} \cdot X_3 \quad (3.2.5)$$

$$\text{Friability (B)} = 6,9 \cdot 10^{-5} \cdot X_1 + 1,8 \cdot 10^{-4} \cdot X_2 + 1,0 \cdot 10^{-3} \cdot X_3 \quad (3.2.6)$$

Όπου τα X_1 , X_2 και X_3 είναι αντίστοιχα οι αναλογίες της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, της μονοϋδρικής λακτόζης και του στεατικού μαγνησίου. Σημειώνεται επίσης ότι, τόσο οι τιμές της αποδιδόμενης απώλειας μάζας στις δύο παραπάνω σχέσεις, όσο και οι τιμές των αναλογιών των τριών εκδόχων εκφράζονται απευθείας στη τιμή του ποσοστού (π.χ. 1 προς εισαγωγή αναλογίας 1%).

Κλείνοντας τη συζήτηση όσον αφορά στα αποτελέσματα που εξήχθησαν μέσω Minitab, διαπιστώνεται μέσω των γραφημάτων (κανονική κατανομή αποκρίσεων, ομαλές διακυμάνσεις υπολοίπων) ικανοποιητική μαθηματική προσέγγιση των αποτελεσμάτων, ενώ ταυτόχρονα υποδεικνύεται σχετικά ικανοποιητική ακρίβεια της συσχέτισης των παραγόντων στα μοντέλα παλινδρόμησης ($R^2 = 83,47\%$).

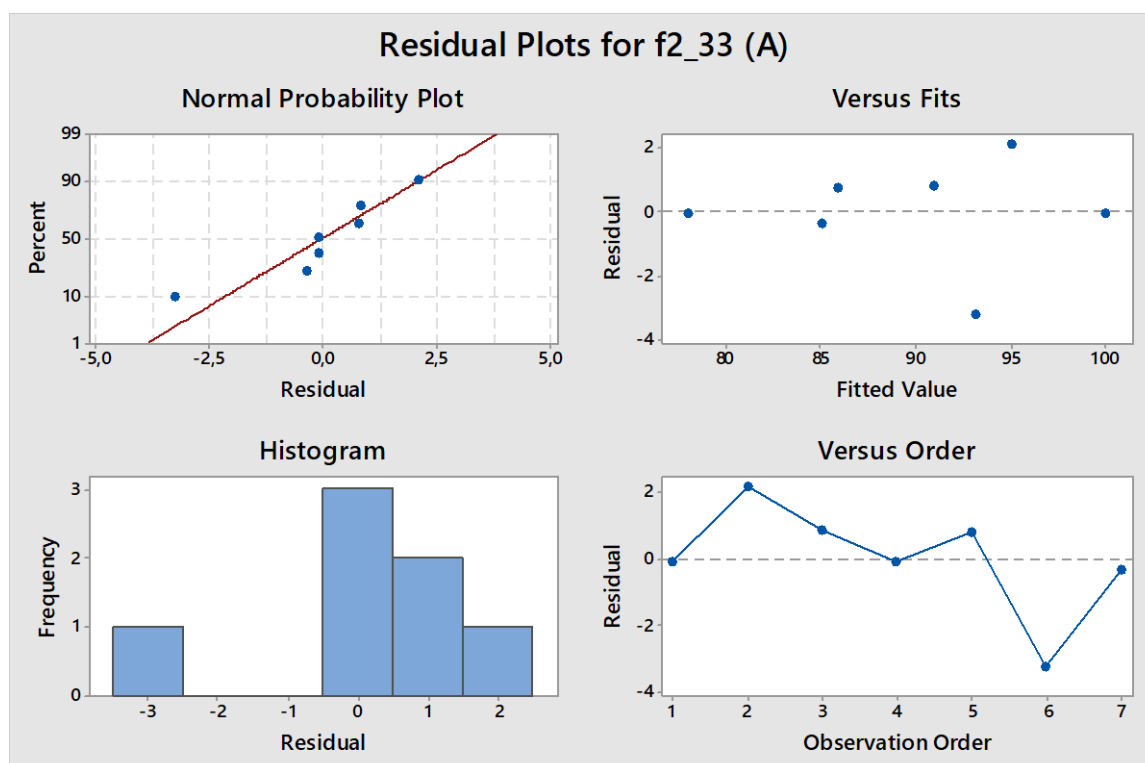
Εν κατακλείδι, εμβαθύνοντας στην αξιολόγηση των δεδομένων, εξάγεται ένα κύριο στοιχείο. Σύμφωνα με τους Διεθνείς Οργανισμούς Φαρμάκων, το ανώτατο όριο της ευθρυπτότητας ορίζεται ως 1%. Με βάση αυτό, προκύπτει ότι τα επίπεδα τιμών των αποκρίσεων, και των δύο πειραματικών σειρών, εντάσσονται εντός προκαθορισμένων ορίων. Κατόπιν βιβλιογραφικής αναζήτησης, ερμηνεύεται η επίτευξη αυτή, βάση ενός συγκεκριμένου φαινομένου όσον αφορά τη σύνθεση των φαρμακευτικών μειγμάτων για την παραγωγή δισκίων. Αναλυτικότερα, είναι πειραματικά αποδεδειγμένο μέσω σχετικών ερευνών, ότι τη σημαντικότερη επίδραση, κατά τη δημιουργία των φαρμακευτικών μειγμάτων, στην ευθρυπτότητα ασκεί η ύπαρξη ενός όλκιμου υλικού. Αντίστοιχα, στη φαρμακευτική σύνθεση της εν λόγω μελέτης, η ύπαρξη της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης επιδρά καταλυτικά στη μείωση της ευθρυπτότητας, επιφέροντας ως τελικό αποτέλεσμα τη διατήρηση του εύρους τιμών της εντός των επιθυμητών ορίων (Gong & Sun, 2015). Στη συνέχεια, κατά τη δεύτερη ενότητα

ανάλυσης αποτελεσμάτων, ακολουθεί η διερεύνηση του βαθμού επίδρασης της κοκκομετρίας στην ευθρυπτότητα, εξετάζοντας τις αποκρίσεις των δύο πειραματικών σειρών. Έπειτα, λοιπόν, από τη σύγκριση των δεδομένων αυτών, διαπιστώνεται αμελητέα επίδραση της μεταβολής της παραμέτρου στα επίπεδα τιμών της ευθρυπτότητας των δισκίων, η οποία επιβεβαιώνεται μέσω ανάλυσης διακύμανσης ANOVA ($p > 0,05$). Ωστόσο, κατά τη μαθηματική επεξεργασία των αποτελεσμάτων, παρατηρήθηκε μία γενικότερη τάση μείωσης των αποκρίσεων της δεύτερης πειραματικής σειράς έναντι της πρώτης (της τάξεως 2%). Το γεγονός αυτό, όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, δεν οφείλεται στη διαφοροποίηση μεταξύ των δύο σειρών, αλλά ερμηνεύεται βάση ενός πειραματικά αποδεδειγμένου χαρακτηριστικού. Πιο συγκεκριμένα, οι μειωμένες τιμές ευθρυπτότητας συνδέονται, σε μεγάλο βαθμό, με τα αυξημένα επίπεδα τιμών της σκληρότητας. Σύμφωνα, λοιπόν, με αυτή τη συνθήκη, η αύξηση της μηχανικής αντοχής επιφέρει αντίστοιχη μείωση του ποσοστού απώλειας μάζας που υφίστανται τα δισκία λόγω καταπονήσεων.

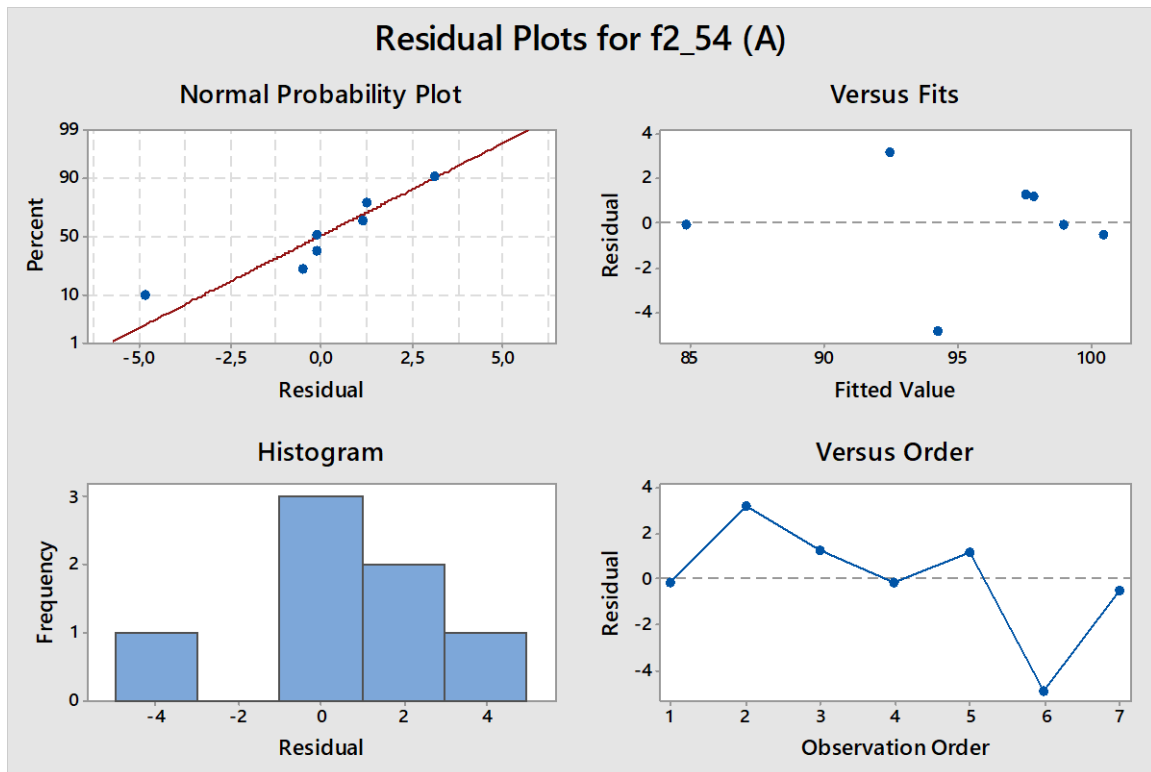
3.2.4. Διαλυτοποίηση Φαρμακευτικού Δισκίου (Ρυθμός ποσοστιαίας διάλυσης δραστικής ουσίας)

Η λήξη της στατιστικής ανάλυσης υλοποιείται με την επεξεργασία και το σχολιασμό των τελικών αποκρίσεων του ρυθμού διάλυσης του ενεργού φαρμακευτικού συστατικού. Για την επίτευξη αυτών, επεξεργάζονται δεδομένα αποκρίσεων, μέσω του λογισμικού MINITAB και της μεθόδου επεξεργασίας DoE Σχεδιασμού Μείγματος, τα οποία λαμβάνονται από τους πίνακες της πρώτης ενότητας αυτού του κεφαλαίου (πίνακες 3.1.15). Συγκεκριμένα, αξιοποιούνται οι αποκρίσεις του δείκτη ομοιότητας (f_{2_33} & f_{2_54}) οι οποίες συνδέονται με την σύγκριση δύο χρονικών σημείων ($t = 33 \text{ min}$ & $t = 54 \text{ min}$) της συνολικής περιόδου διαλυτοποίησης. Οι λόγοι αξιοποίησης του δείκτη ομοιότητας (f_{2_33} & f_{2_54}) σε δύο κρίσιμες χρονικές στιγμές αναφέρονται παραπάνω (βλ. Αποτελέσματα και Συζήτηση (3.1.4.) σελ.: 106 – 107), και τελικά αποδίδονται δύο ομάδες δεδομένων για το CQA αυτό, σε καθεμία από τις δύο σειρές (DoE). Εφόσον πραγματοποιήθηκε η ένταξη των διπλών τιμών απόκρισης για την ανάλυση των προφίλ διάλυσης, διασφαλίζεται επαρκώς η αξιοπιστία της επικείμενης στατιστικής μεθόδου καθώς εφαρμόζεται μία πληρέστερη πειραματικά προσέγγιση και περιγραφή των φαινομένων διάλυσης της δραστικής ουσίας. Τα εξαγόμενα

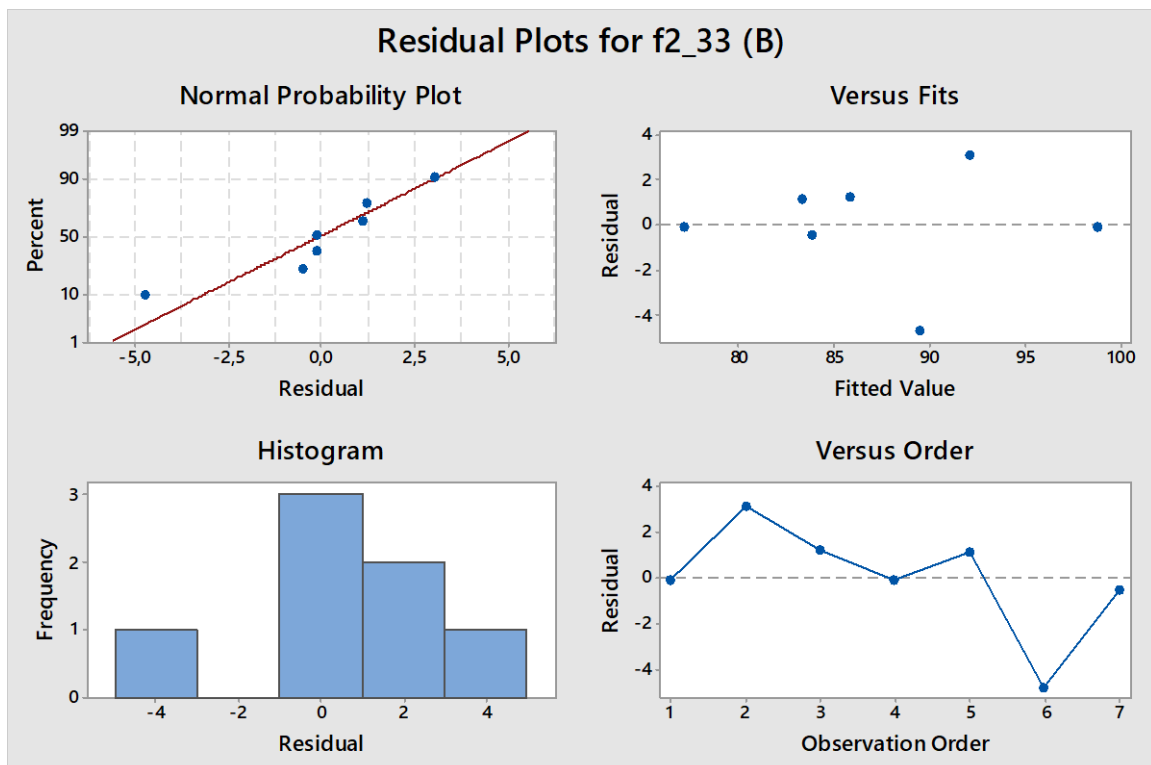
αποτελέσματα, όπως προκύπτουν μέσω του λογισμικού προγράμματος (Minitab), αναδεικνύουν με αρκετά αυξημένη ακρίβεια την ολοκληρωμένη πειραματική περιγραφή των δεδομένων και στις δύο σειρές ($R^2 = 91,67\%$) και κατά αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται ασφαλή σύνδεση αποτελεσμάτων με τις αναλύσεις που ακολουθούν. Εν συνεχεία, σύμφωνα με το επίπεδο στο οποίο κυμαίνονται οι τιμές του μεγέθους p , στις δύο σειρές πειραμάτων, παρατηρείται η απουσία σημαντικής επιρροής των τριών κύριων εκδόχων της σύνθεσης των φαρμακευτικών δισκίων (CMA_s) στις αποκρίσεις (f_2) του ρυθμού διάλυσης της γλυκίνης, καθώς αποδίδονται τιμές άνω των επιβαλλόμενων ορίων επίτευξης στατιστικής βεβαιότητας ($p > 0.05$). Αναφορικά με τον αναλυτικό έλεγχο και προσδιορισμό του τελευταίου CQA, ακολουθούν τα τελικά διαγράμματα υπολοίπων των πειραματικών μοντέλων του φαινομένου (εικόνες 3.2.7 – 10), με στόχο την επιβεβαίωση της προηγούμενης συζήτησης. Επιπροσθέτως, παρουσιάζονται οι μαθηματικές περιγραφές των μοντέλων παλινδρόμησης για την απεικόνιση των συνολικών συσχετίσεων που προκύπτουν μέσω της μεθοδολογίας Τριαδικού Μείγματος (εξισώσεις 3.2.7 – 10).



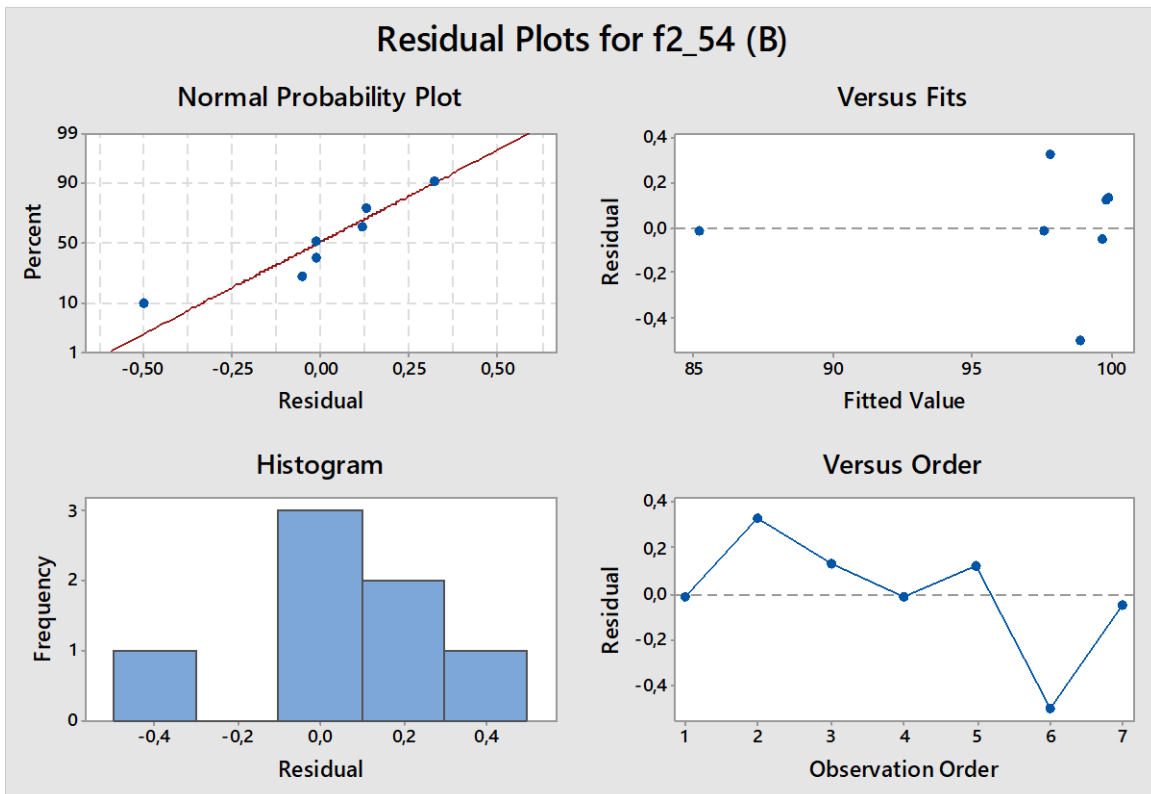
Εικόνα 3.2.7: Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης και μοντελοποίησης του φαινομένου (1 DoE).



Εικόνα 3.2.8: Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης και μοντελοποίησης του φαινομένου (1 DoE).



Εικόνα 3.2.9: Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης και μοντελοποίησης του φαινομένου (2 DoE).



Εικόνα 3.2.10: Διαγράμματα υπολοίπων των μεταβλητών απόκρισης για τη διαδικασία ανάπτυξης και μοντελοποίησης του φαινομένου (2 DoE).

Τα μοντέλα παλινδρόμησης των δύο πειραματικών σειρών, τα οποία λαμβάνονται μέσω της στατιστικής επεξεργασίας του Minitab, συνδέουν με ικανοποιητική ακρίβεια ($R^2 = 91,67\%$) τις παραμέτρους σχεδιασμού της διεργασίας X_1 , X_2 και X_3 (κύρια έκδοχα σύνθεσης) με την τιμή του δείκτη ομοιότητας και αποτελούν τις παρακάτω σχέσεις:

Εξιιώσεις 3.2.7 - 10: Απόδοση μάζας παραγόμενων δισκίων συναρτήσει των αναλογιών στα 3 κύρια έκδοχα στη σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος.

$$f_{2_33} (A) = 0,58 * X_1 + 2,04 * X_2 + 4,69 * X_3 \quad (3.2.7)$$

$$f_{2_54} (A) = 1,42 * X_1 + 0,49 * X_2 + 1,58 * X_3 \quad (3.2.8)$$

$$f_{2_33} (B) = 0,57 * X_1 + 2,00 * X_2 + 4,20 * X_3 \quad (3.2.9)$$

$$f_{2_54} (B) = 1,36 * X_1 + 0,65 * X_2 + 2,40 * X_3 \quad (3.2.10)$$

Όπου τα X_1 , X_2 και X_3 είναι αντίστοιχα οι αναλογίες της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης, της μονουδρικής λακτόζης και του στεατικού μαγνησίου. Σημειώνεται ότι, οι τιμές των αποδιδόμενων δεικτών (f_2) στις τέσσερις παραπάνω σχέσεις εκφράζονται

σε μονάδες ποσοστού (%), όπως αντίστοιχα και οι τιμές των αναλογιών των τριών εκδόχων απευθείας στη τιμή του ποσοστού (π.χ. 1 προς εισαγωγή αναλογίας 1%).

Βάση των δεδομένων ανάλυσης που λαμβάνονται μέσω του λογισμικού Minitab, (γραφήματα υπολοίπων, μοντέλα) αποδεικνύεται η μεγάλη αξιοπιστία των πειραματικών στοιχείων, καθώς διακρίνεται κανονική κατανομή των αποκρίσεων, με σταθερές διακυμάνσεις και συγκεκριμένη δομή μετρήσεων, ενώ, παράλληλα, τα μοντέλα παλινδρόμησης αποτυπώνουν συνολικά το φαινόμενο με σχετικά μεγάλη ακρίβεια ($R^2 = 91,67\%$).

Εστιάζοντας στην εικόνα των αποκρίσεων, προκύπτει ένα κύριο γεγονός. Κατόπιν αναζητήσεων σε διεθνείς πηγές σχετικά με τη σύγκριση και ανάλυση καμπύλων ρυθμού διάλυσης, ορίζονται όρια αναφορικά με τον δείκτη ομοιότητας, τα οποία καθιστούν αποδεκτής βιοϊσοδυναμίας τα εκάστοτε συγκρινόμενα δείγματα. Αναλυτικότερα, οι Ρυθμιστικές Αρχές θεωρούν αποδεκτή κάθε τιμή του f_2 μεταξύ 50% και 100%, εκφράζοντας εν τέλει την επιθυμητή καμπύλη ρυθμού διάλυσης του πρότυπου δείγματος (Shah, Tsong, Sathe & Liu, 1998; European Medicines Agency, 2009). Με βάση τη συνθήκη αυτή, προκύπτει ότι τα επίπεδα τιμών, και των δύο σειρών, εντάσσονται εντός του πλαισίου αποδεκτών ορίων και παράλληλα προσεγγίζουν την απόλυτη τιμή του δείκτη ομοιότητας (μέση τιμή $f_2 = 92,28\%$). Η επίτευξη του εν λόγω φαινομένου βασίζεται και ερμηνεύεται μέσω δύο βασικών στοιχείων. Το πρώτο, σχετίζεται με θεμελιώδη ζητήματα του CQA αυτού, και συγκεκριμένα με την πρότυπη καμπύλη ρυθμού διάλυσης γλυκίνης η οποία επιλέχθηκε για την εν λόγω στατιστική ανάλυση. Έτσι, βασική αιτία του φαινομένου αυτού θεωρείται η τεχνική εύρεσης του επιθυμητού προφίλ διάλυσης, κατά την οποία αξιοποιήθηκε το σύνολο των διαθέσιμων χρονικών σημείων δειγματοληψίας με σκοπό την εξαγωγή της βέλτιστης καμπύλης διάλυσης μέσω της μέσης τιμής. Το στοιχείο αυτό είναι ικανό να επιφέρει τις αντίστοιχες τιμές αποκρίσεων του δείκτη f_2 , οι οποίες προσεγγίζουν με βέλτιστο τρόπο το παραπάνω προκαθορισμένο επιθυμητό επίπεδο. Το δεύτερο στοιχείο, το οποίο εξάγεται βάση βιβλιογραφικής έρευνας, αφορά στην κατανομή των μεταβολών κατά τον ορισμό των ορίων αναλογίας των εκδόχων στη σύνθεση των δισκίων. Γενικά, έχει αποδειχθεί η ισχυρή αποσαθρωτική δράση του κύριου εκδόχου της εργασίας, της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης (MCC). Στη διαλυτοποίηση του συγκεκριμένου φαρμάκου, το κυριότερο στάδιο αφορά στον καταθρυμματισμό του δισκίου και στην ταχεία διαβροχή της δραστικής ουσίας, καθώς η τελευταία διαλύεται σε σχετικά μικρό

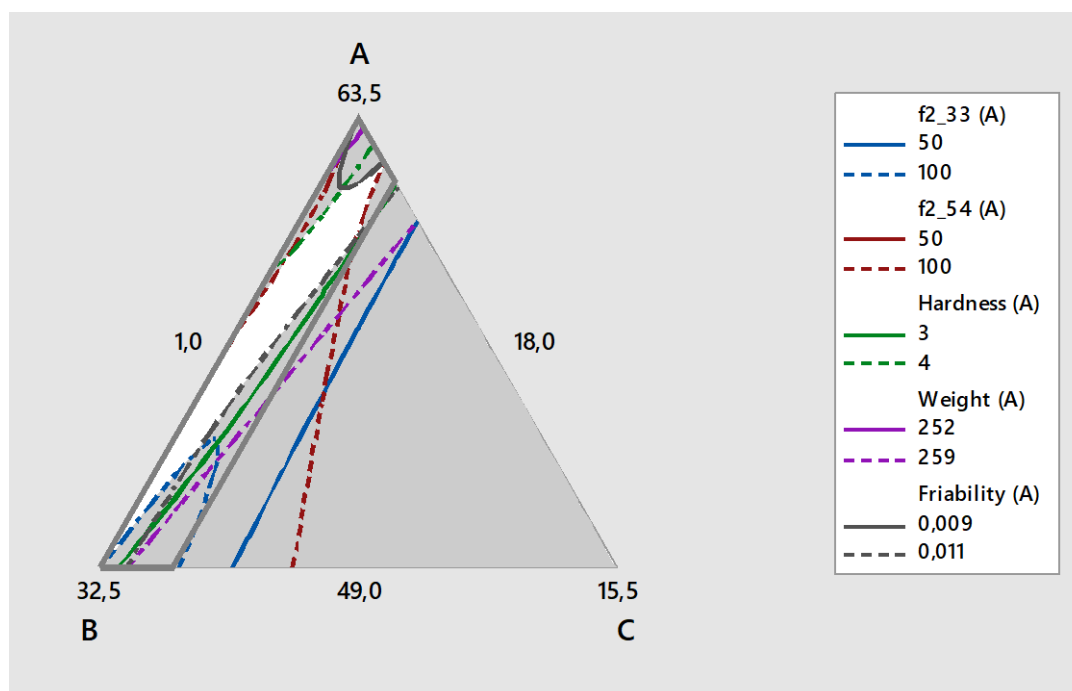
χρονικό διάστημα (20 min – 30 min). Από την παρατήρηση των επιπέδων αυξομείωσης της αναλογίας της MCC στις παραγόμενες φαρμακευτικές συνθέσεις, διαπιστώνεται η ύπαρξη της σε ποσοστό τουλάχιστον 49%. Το συγκεκριμένο επίπεδο του εκδόχου, σε μία τέτοιου είδους σύνθεση (ταχείας διάλυσης API), επιδρά σημαντικά και οδηγεί στη επιβολή πολύ υψηλών ρυθμών διάλυσης, «απενεργοποιώντας» ουσιαστικά τους υπόλοιπους, εν δυνάμει, σημαντικούς παράγοντες (Rowe, Sheskey & Quinn, 2009).

Το τελευταίο σκέλος σχολιασμού αφορά στην ενδεχόμενη επίδραση των μεταβολών της κοκκομετρίας του ενεργού συστατικού στο ρυθμό διάλυσης των δισκίων. Σε πρώτο επίπεδο, συγκρίνοντας τις τιμές του δείκτη ομοιότητας (f_2), παρατηρείται η ομοιομορφία των τιμών των δύο σειρών, υποδεικνύοντας την καθολική απουσία επίδρασης της κοκκομετρίας, η οποία επιβεβαιώνεται και από τη στατιστική επεξεργασία μέσω ANOVA ($p > 0,05$). Σημειώνεται ότι το παραπάνω γεγονός ήταν σε μεγάλο βαθμό αναμενόμενο, λόγω της συνθήκης που προαναφέρθηκε σχετικά με τη μέθοδο καθορισμού της πρότυπης καμπύλης ρυθμού διάλυσης. Ωστόσο, σε δεύτερο επίπεδο προσέγγισης, παρατηρείται ότι ο χρόνος αποδέσμευσης και διάλυσης της δραστικής ουσίας εμφανίζεται ορατά μειωμένος στη δεύτερη πειραματική σειρά, έναντι των επιπέδων τιμών της πρώτης σειράς. Αναλυτικότερα, διαπιστώνεται μέσω της χρήσης ενός πιο εύχρηστου εργαλείου (DAD) αυξητική τάση όσον αφορά στην απόδοση της διαλυμένης χονδρόκοκκης γλυκίνης, συγκριτικά με τη λεπτόκοκκη (τάξη του 1%). Το συγκεκριμένο φαινόμενο αποδεικνύει την αμελητέα επίδραση της παραμέτρου, καθώς σημειώνεται ελάχιστη διακύμανση των επιπέδων ρυθμού διάλυσης μεταξύ των δύο πειραματικών σειρών, η οποία υποδηλώνει τελικά ομοιότητα των προφίλ διάλυσης των δύο σειρών. Τέλος, ενδεχόμενη αιτιολόγηση του φαινομένου λαμβάνει υπόψιν το μέγεθος των κρυστάλλων της δραστικής ουσίας και θέτει ως καθοριστικής σημασίας παράγοντα την ειδική επιφάνεια των κόκκων της γλυκίνης. Έτσι, λόγω της αύξησης της διαμέτρου των κρυστάλλων γλυκίνης και της επερχόμενης μείωσης της ειδικής επιφάνειας αυτών, αναπτύσσονται λιγότερες διαμοριακές συνδέσεις μεταξύ των μορίων δραστικής ουσίας και εκδόχων κατά τη συμπίεση. Ως αποτέλεσμα, είναι δυνατή η διαβροχή περισσότερων μορίων γλυκίνης από το μέσο διάλυσης, καθώς οι λεπτόκοκκοι κρύσταλλοι δραστικής ουσίας είναι συνδεδεμένοι σε μεγαλύτερο ποσοστό με τα υπόλοιπα έκδοχα, σε σύγκριση με τους μεγαλύτερους κόκκους, καθιστώντας τελικά εφικτή την επίτευξη ταχύτερων ρυθμών διάλυσης μέσω της δομής του συγκεκριμένου συστατικού (χονδρόκοκκη γλυκίνη).

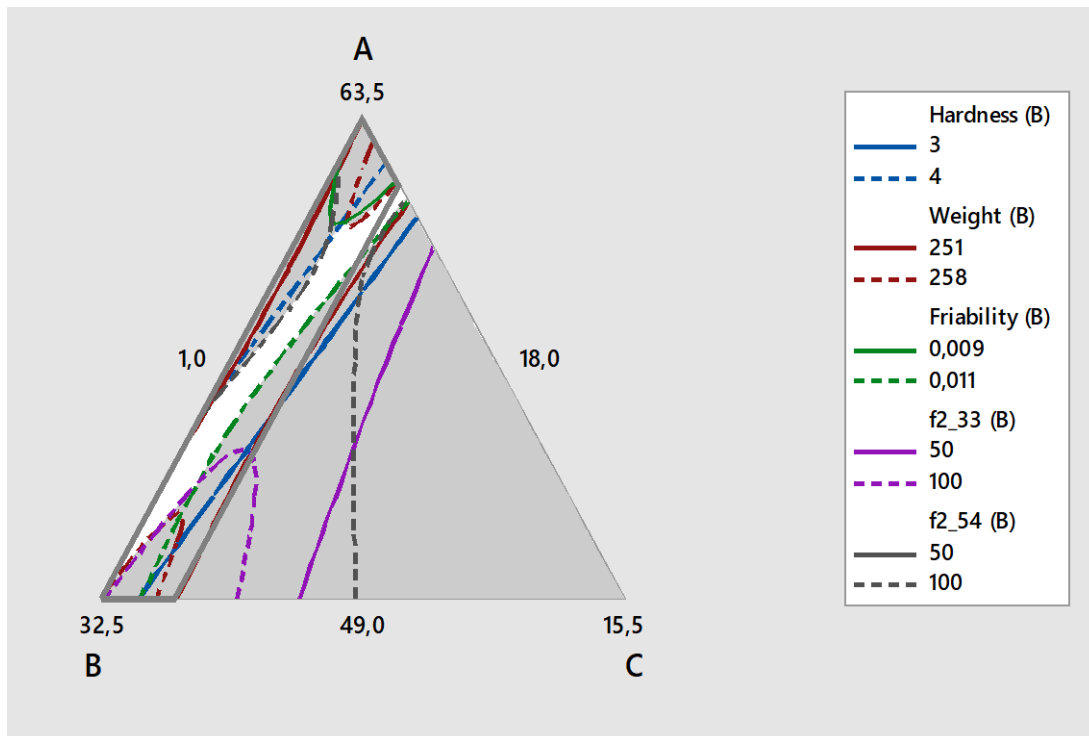
Τέλος, προς επιβεβαίωση των παραπάνω σχολιασμών, παρουσιάζεται το τριαδικό διάγραμμα της εκάστοτε σειράς, στο οποίο αποτυπώνεται η κρίσιμη περιοχή του Χώρου Σχεδιασμού της δισκιοποιητικής διεργασίας, μέσω της μεθόδου των «επικαλυπτόμενων αποκρίσεων». Βάση αυτής, ορίζεται μία ευρύτερη περιοχή όπου όλες οι προδιαγραφές τηρούνται ταυτόχρονα (λευκή περιοχή) και η οποία, στην προκειμένη περίπτωση, βρίσκεται εντός του αρχικού πειραματικού σχεδιασμού. Οι προδιαγραφές στις οποίες βασίστηκε ο σχεδιασμός των τριαδικών διαγραμμάτων προέκυψαν από διεθνή βιβλιογραφία σε συνδυασμό με ορισμένους στόχους που τέθηκαν στην παρούσα εργασία (πίνακας 3.2.1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2.1: Σύνολο προδιαγραφών CQAs

Προδιαγραφές	Βάρος	Σκληρότητα	Ευθρυπτότητα	Δείκτης f ₂
Y _{LSL}	251-252	3	0,9%	50
Y _{Target}	255	3,5	1%	100
Y _{USL}	258-259	4	1,1%	100



Σχήμα 3.2.1: Χώρος σχεδιασμού για το Σχεδιασμό Μίγματος (1^η πειραματική σειρά).



Σχήμα 3.2.2: Χώρος σχεδιασμού για το Σχεδιασμό Μίγματος (2^η πειραματική σειρά).

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Παρασκευάστηκαν δισκία 250 mg με τη μέθοδο της άμεσης συμπίεσης από ομοιογενή μίγματα με κρυσταλλική γλυκίνη ως δραστική ουσία, σε δύο διαφορετικά μεγέθη κόκκων, και τρία βασικά έκδοχα, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη και στεατικό μαγνήσιο. Μετρήθηκαν κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας των δισκίων όπως το βάρος, η θλιπτική τάση ή σκληρότητα, η ευθρυπτότητα και ο ρυθμός διαλυτοποίησης και αναπτύχθηκαν σχέσεις που συνδέουν αυτά τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας με την περιεκτικότητα στα τρία βασικά έκδοχα, χωριστά για το καθένα από τα δύο μεγέθη κόκκων της κρυσταλλικής γλυκίνης.

Το πρώτο συμπέρασμα που προκύπτει από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων αναδεικνύει αμελητέα επίδραση της σύνθεσης των φαρμακευτικών δισκίων στην ομοιομορφία του βάρους τους. Το συμπέρασμα αυτό αφορά στο τμήμα τριαδικού μίγματος που εξετάστηκε στη συγκεκριμένη διπλωματική, σύμφωνα με το καθορισμένο εύρος τιμών που έλαβαν οι αναλογίες των εκδόχων κατά τη σύνθεση. Παρόμοια επίδραση διαπιστώθηκε και στην περίπτωση της κοκκομετρίας της δραστικής ουσίας, η οποία ανεξάρτητα της μεγάλης της μεταβολής, δεν αποτέλεσε σημαντική παράμετρο επιρροής στο συγκεκριμένο CQA. Συνολικά, το κρίσιμο ποιοτικό χαρακτηριστικό της ομοιομορφίας βάρους κυμάνθηκε σε επίπεδα τιμών τα οποία δεν ξεπέρασαν τα ανώτατα επιτρεπτά όρια που έχουν τεθεί από τους Διεθνείς Οργανισμούς Φαρμάκων (<2.5%).

Επιπρόσθετα, αναφορικά με τη μελέτη της αντοχής των δισκίων σε θλίψη, συμπεραίνεται ότι η ύπαρξη της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης αποτελεί σημαντικό παράγοντα επίδρασης για το συγκεκριμένο CQA. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται και βιβλιογραφικά, καθώς αναφέρεται η θετική συνεισφορά εκδόχων, όπως η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, στην αντοχή των φαρμακευτικών δισκίων της συγκεκριμένης σύνθεσης.

Όσον αφορά στην ανάλυση της ευθρυπτότητας, παρατηρήθηκε αμελητέα μεταβολή των επιπέδων τιμών της, κατά τις διαφοροποιήσεις των παραμέτρων της διεργασίας, με αποτέλεσμα να διατηρούνται εντός των απαιτούμενων ορίων. Το κύριο συμπέρασμα που αναδεικνύεται, αφορά στη διατήρηση της ευθρυπτότητας εντός αυτών των ορίων,

και οφείλεται, με βάση την βιβλιογραφία, στην προσθήκη ενός όγκιμου υλικού στη φαρμακευτική σύνθεση, της μικροκρυσταλλικής κυτταρίνης.

Από τη μελέτη των εξαγόμενων αποτελεσμάτων σχετικά με τη διαλυτοποίηση των δισκίων, συμπεραίνεται ότι η επίτευξη των υψηλών επιπέδων τιμών του δείκτη ομοιότητας συνδέεται με το πρώτο από τα δύο στάδια του φαινομένου. Το στάδιο αυτό περιλαμβάνει τον καταθρυμματισμό του ενιαίου σωματιδίου σε μικρότερα, προκειμένου να επακολουθήσει το ταχύ στάδιο της διαβροχής και τελικής διάλυσης της δραστικής ουσίας. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, η οποία, με βάση τη βιβλιογραφία, αποτελεί το μέσο το οποίο επιφέρει την ταχεία αποσάθρωση του δισκίου, όταν εντάσσεται σε ποσοστό άνω του 50% (όπως στη συγκεκριμένη σύνθεση), διατηρεί τις τιμές του δείκτη αυτού στα βέλτιστα επίπεδα (μέση τιμή $f_2 = 92,28\%$).

Τέλος, αναφορικά με τα τριαδικά διαγράμματα με τις ισοϋψείς καμπύλες όλων των προδιαγραφών των CQAs αποδεικνύεται, και για τις δύο πειραματικές σειρές σχεδιασμού, ότι το εύρος των παραμέτρων που επιλέχθηκε για τη συγκεκριμένη μελέτη επηρέασε σε μικρό βαθμό την παραγωγική διαδικασία και οδήγησε σε δημιουργία αποδεκτών προϊόντων.

Μέρος του προβλήματος όπου συνέβαλε να μην εμφανίζεται σημαντική επίδραση της περιεκτικότητας σε βασικά συστατικά και της κοκκομετρίας της δραστικής ουσίας οφείλεται στον περιορισμένο αριθμό των δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν για την συσχέτιση κρίσιμων χαρακτηριστικών με την περιεκτικότητα σε βασικά έκδοχα και την κοκκομετρία της δραστικής ουσίας.

Οι προτάσεις για περαιτέρω έρευνα που προέκυψαν από την παρούσα διπλωματική εργασία περιλαμβάνουν τα εξής στοιχεία:

- Διερεύνηση επίδρασης της περιεχόμενης υγρασίας του δισκίου, ως σημαντικής παραμέτρου διεργασίας, στα τελικά του χαρακτηριστικά. Στον παράγοντα αυτόν δεν επικεντρώθηκε η εν λόγω εργασία, αλλά ενδεχομένως επηρέασε σε σημαντικό βαθμό τα αποτελέσματα των πειραμάτων.
- Περαιτέρω μελέτη αλληλεπίδρασης των διαφόρων βασικών εκδόχων με περισσότερα δείγματα γιατί οι σχέσεις που αναπτύχθηκαν είναι κατά βάση γραμμικές ως προς τις αναλογίες των βασικών συστατικών.
- Αντίστοιχη μελέτη συσχέτισης των CQAs με τους κρίσιμους παράγοντες διεργασίας (CPP), π.χ., δύναμη συμπίεσης, ταχύτητα εμβόλου, κλπ., της δισκιοποίησης, και τα κρίσιμα χαρακτηριστικά πρώτων υλών (CMA), π.χ., περιεκτικότητα και ιδιότητες βασικών εκδόχων.
- Πρόταση μελλοντικής έρευνας σχετικά με τη δημιουργία φαρμακευτικών προϊόντων διπλής θεραπευτικής δράσης, υπό μορφή στερεού διστρωματικού δισκίου.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Almarsson O., Gardner C.R. (2003). Novel approaches to issues of developability, <http://www.currentdrugdiscovery.com>, 21–26.
2. Ansel, H. C. (1976). Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Chapter 6, Lea & Febiger, Philadelphia.
3. Armstrong, N.A. & Blundell, L.P. (1985). The effect of machine speed on the compaction of some directly compressible tablet diluents. *Pharmacology* 37, 28P.
4. Armstrong, N.A. (1989). Time-dependent factors involved in powder compression and tablet manufacture. *International Journal of Pharmaceutics* 49, 1–13.
5. Armstrong, N.A. & Palfrey, L.P. (1989). The effect of machine speed on consolidation of four directly compressible tablet diluents. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 41, 149 – 151.
6. Armstrong, N.A. (1990). Considerations of compression speed in tablet manufacture. *Pharmaceutical Technology* 9, 106 – 116.
7. Belic A., Skrjanc I. (2013). Optimisation of compression parameters with AI-based mathematical models. In: Aguilar J.E. (Ed.), *Formulation tools for Pharmaceutical Development*. Woodhead Publishing Limited, pp. 229-261.
8. Burden, R. L. & Faires, J. D. (2010). *Numerical Analysis*, 9th ed. Brooks/Cole.
9. Byrn SR, Pfeiffer RR and Stowell JG (1999). *Solid state chemistry of drugs*. SSCI, Weat Lafayette, IN. Banker G.S., Peck G.E. and Baley G. (1980). In "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, Eds : H.A. Lieberman and L. Lachman. Marcel Dekker, Inc., N.York.
10. Cui, Y. 2007. A material science perspective of pharmaceutical solids. *International Journal of Pharmaceutics*, 339:3-18.
11. Dahl, O., Zeidrich, K.H., Marek, G.J., Paradies, H.H. (1989). Physicochemical and structural studies of triamterene. *J. Pharm. Sci.*, 78(7), 598-606.
12. Dick, C., Klassen, R. & Amidon, G. (1987). "Determination of the sensitivity of a tablet formulation to variations in excipient levels and processing conditions using optimization techniques," *Int. J. Pharm.*, vol. 38, no. 1–3, pp. 23–31.
13. "European Medicines Agency", <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
14. Eyjolfsson R. (2015). Ch.1 - Introduction, In *Design and Manufacture of Pharmaceutical Tablets*, Academic Press, Boston, Pages 1-28.

15. Eyjolfsson R (1999). Hydroxypropyl methylcellulose mixtures: effects and kinetics of release of an insoluble drug. *Drug Development Industry Pharmacy*, 25(5):667 – 669.
16. Faure, A., York, P. & Rowe, R. C. (2001). “Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 52, no. 3, pp. 269–277.
17. Fell, J.T. & Newton, J.M. (1971). Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of crystalline and spray-dried lactose. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 60, 1866 – 1869.
18. Fonner D.E., Anderson N.R. & Banker G.S. (1981). In "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 2, Eds : H.A. Lieberman, L.Lachman, Marcel Dekker, Inc. N.York, p. 185.
19. Garr, J.S.M. & Rubinstein, M.H. (1991a). An investigation into the capping of paracetamol at increasing speeds of compression. *International Journal of Pharmaceutics* 72, 117 – 122.
20. Garr, J.S.M. & Rubinstein, M.H. (1991b). The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose and dibasic calcium phosphate mixtures. *International Journal of Pharmaceutics* 73, 75 – 80.
21. Grant D.J.W. (1999). Theory and origin of polymorphism. In: Brittain HG, editors. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. Vol 95. New York: Marcel Dekker; pp 1-33.
22. Gentry, A. (2010). “Pharmaceutical Stability Testing to Support Global Markets,” in *Pharmaceutical Stability Testing to support Global Markets: Pharmasp*, K.Huynh-Ba, Ed. New York, NY: Springer New York, pp. 221–228.
23. Günsel.W. & Kanig, J.L. (1976). In "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Eds : L.Lachman, H.A. Lieberman and J.L.Kanig 2nd Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, p. 321.
24. Haleblan, J. K. (1975). Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. *J. Pharm. Sci.*, 64: 1269–1288.
25. Hancock B.C. & Parks M. (2000). What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals *Pharm. Res.* 17, 397–404.
26. Harrington, E. (1965). “The desirability function,” *Ind. Qual. Contr.*, vol. 121, pp. 494–498.
27. Heckel, R.W. (1961a). “Density-pressure relationship in powder compaction”, *Transaction of the Metallurgical Society of AIME*, 221, pp.671-675.
28. Heckel RW. (1961b). An analysis of powder compaction phenomena. *Trans Metall Soc AIME.*, 221, pp. 1001–1008.

29. Holman, L.E. & Leuenberger, H. (1989). Effect of compression speed on the relationship between normalized solid fraction and mechanical properties of compacts. *International Journal of Pharmaceutics* 57, R1 – R5.
30. Huang L.-F. & Tong W.-Q. (2004). Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 56, Issue 3, 23, Pages 321-334.
31. ICH (European Medicines Agency), “ICH Q6A Guideline Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products Comments for its application”.
32. ICH (European Medicines Agency) (2005). “QUALITY RISK MANAGEMENT (Q9)”.
33. ICH (European Medicines Agency) (2008). “Q10 Pharmaceutical Quality System”.
34. ICH (European Medicines Agency) (2009). “Q8 (R2) Pharmaceutical Development”.
35. ICH (European Medicines Agency) (2011). “Pharmaceutical Quality System (ICH Q10).”.
36. Ildiko, F. E. & Roberto, T. (1994). “The Data Analysis Handbook,” in *Data Handling in Science and Technology*, Volume 14, vol. 14, Elsevier.
37. Jacob S., Nair A.B., Patil P.N. & Panda B. P. (2011). Solid state crystallinity, amorphous state, and its implications in the pharmaceutical process. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2(3):472-482.
38. Kawakita K, Ludde K-H. (1971). Some considerations on powder compression equations. *Powder Technol* 4, pp. 61–68.
39. Kawashima, Y., Handa, T., Takeuchi, H., Okumura, M. (1986). Crystal Modification of Phenytoin with Polyethylene Glycol for Improving Mechanical Strength, Dissolution Rate and Bioavailability by a Spherical Crystallization Technique. *Chem. Pharm. Bull.*, 34 (8), 3376-3383.
40. Kushner, J., Pfizer Global Research and Development. (2010). Examining the Impact of Excipient Material Property Variation on Drug Product Quality Attributes: A Quality-By-Design Study for a Roller Compacted, Immediate Release Tablet. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 100, pp. 2224-2225.
41. Leesawat, P., Laopongpaisan, A. & Sirithunyalug, J. (2004). “Optimization of Direct Compression Aspirin Tablet Using Statistical Mixture Design,” *C. J.*, vol. 3, no. 2, pp. 97–112.
42. Marshall, P.V., York, P. & MacLaine, J.Q. (1993). An investigation of the effect of the punch velocity on the compaction properties of ibuprofen. *Powder Technology* 74, 171 – 177.

43. Martinello, T., Kaneko, T. M., Velasco, M. V. R., Taqueda, M. E. S. & Consiglieri, V. O. (2006). "Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design," *Int. J. Pharm.*, vol. 322, pp. 87–95.
44. Mendes, R.W., Roy, S.B. (1978). "Tableting excipients, part I and II," *Pharmaceutical Technology*, Vol. 2, (3 & 9), pp. 32, 61.
45. Merkkü, P., Lindqvist, A.-S., Leiviska, K. & Yliruusi, J. (1994). "Influence of granulation and compression process variables on flow rate of granules and on tablet properties, with special reference to weight variation," *Int. J. Pharm.*, vol. 102, no. 1–3, pp. 117–125.
46. Michniak – Kohn, B. (2011). Mixing order of glidant and lubricant – Influence on powder and tablet properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 409, pp. 269 – 277.
47. Monedero, M., Jime Nez-Castellanos, M.R., Velasco, M.V. & Muñoz-Ruiz, A. (1998). Effect of compression speed and pressure on the physical characteristics of maltodextrin tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 24 (7) , 613 – 621 .
48. Montgomery, D.C. (2009). *Introduction to Statistical Quality Control*, 6th ed. John Wiley & Sons, Inc., USA.
49. Montgomery, D. C. (2013). *Design and Analysis of Experiments*, 8th ed. John Wiley & Sons, Inc., USA.
50. Natoli D., Levin M., Tsygan L. & Liu L. (2009). Ch. 32 - Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Tablet Compression. In: *Developing Solid Oral Dosage Forms*, pp.725-759.
51. Newman, A.W. (1995). Micromeritics. In Brittain, H.G., Volume 70. *Physical characterization of pharmaceutical solids*, New York: Marcel Dekker, Inc. p. 253-280.
52. Odendaal, R.W. (2012). Ch.1 - Solid State of Pharmaceutical Compounds. In: *Amorphism and polymorphism of azithromycin (thesis)*. pp.1-27.
53. Rees, J.E. & Rue, P.J. (1978). Time-dependent deformation of some direct compression excipients. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 30, 601 – 607.
54. Roberts, R.J. & Rowe, R.C. (1985). The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 37, 377 – 384.
55. Roberts, R.J. & Rowe, R.C. (1986). The effect of relationship between punch velocity and particle size on the compaction behaviour of materials with varying deformation mechanisms. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology* 38, 567 – 571.

56. Schmidt, S. R. & Launsby, R. G. (2005). Understanding Industrial Designed Experiments.
57. Smith, B. V. & Ierapepritou, M. (2009). "Framework for Consumer-Integrated Optimal Product Design," *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 48, no. 18, pp. 8566–8574.
58. Sheth B.B., Bandelin F.J. and Shangraw R.F. (1980). In "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, Eds : H.A. Lieberman and L.Lachman. Marcel Dekker, Inc., N.York.
59. Simmons, D.L, Ranz, R.J., Gyanchandani, N.D., Picotte, P. (1972). Polymorphism in pharmaceuticals II. *Can. J. Pharm. Sci.*, 7, 121-123.
60. Sinka, I. C., Schneider, L. C. R. & Cocks, C. F. (2004). "Measurement of the flow properties of powders with special reference to die fill.," *Int. J. Pharm.*, vol. 280, no. 1–2, pp. 27–38.
61. Shotton, E., Hersey J.A. & Wray P.E. (1976). In "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Eds : L.Lachman, H.A. Lieberman and J.L.Kanig. Lea and Febiger, Philadelphia p. 296.
62. Staniforth, J. 2002. Powder flow. In Aulton, M.E., 2nd ed. The science of dosage form design. New York: Churchill Livingstone. p. 197-210.
63. Tye, C.K., Sun, C. & Amidon, G.E. (2005). Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 94 (3), 465 – 472.
64. U S Food and Drug Administration Home Page", <http://www.fda.gov/>.
65. U.S. Department of Health and Human Services, F. Food and Drug Administration, and C. Center for Drug Evaluation and Research (2000). "Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System".
66. U.S. (2004). "Guidance for Industry PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance".
67. Walker, G. M., Holland, C. R. Ahmad, M. M. N. & Craig D. Q. M. (2005). Influence of process parameters on fluidised hot-melt granulation and tablet pressing of pharmaceutical powders," *Chem. Eng. Sci.*, vol. 60, no. 14, pp.3867–3877.
68. Wang, J., Wen, H. & Desai, D. (2010). "Lubrication in tablet formulations," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 75, no. 1, pp. 1–15.
69. Westerhuis, J. A., Coenegracht, P. M. J. & Lerk, C. F. (1997). "Multivariate modelling of the tablet manufacturing process with wet granulation for tablet optimization and in-process control," *Int. J. Pharm.*, vol. 156, no. 1, pp. 109–117.

70. Wiley & Sons, Inc., 2009. Parrot E.L. (1981). In "Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets" Vol. 2 Eds : H.A. Lieberman, L.Lachman, Marceli Dekker, Inc. N.York, p. 153.
71. WHO Technical Report Series (2006). "Annex 7. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability." no. 937, p. 937: 347–390.
72. Xu, K., Lin, D. K. J., Tang, L. C. & Xie, M. (2004). "Multiresponse systems optimization using a goal attainment approach," IIE Trans., vol. 36, pp. 433–445.
73. York, P. (2002). The design of dosage forms. In: Aulton, M.E. *Pharmaceutics the science of dosage form design*. Churchill Livingstone, 2 ed.
74. Yu, L., Reutzel, S.M. & Stephenson, G.A. 1998. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy. *PSTT*, 1(3):118–127.
75. Yu, L. X. (2008). "Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control," *Pharm. Res.*, vol. 25, no. 4, pp.781–791.
76. IOBE (2013). "Η φαρμακευτική αγορά στην Ελλάδα, Γεγονότα & στοιχεία 2013", Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος.
77. Οικονόμου – Πέτροβιτς, Ν. (1976). *Φαρμακευτική Τεχνολογία*, Τόμος Β, Θεσσαλονίκη.
78. Αυγουστάκης, Κ. (2006). «Φαρμακευτική Τεχνολογία Ι,(Σχεδιασμός Φαρμακομορφών, Τεχνολογία κόνεων, Φαρμακευτικές διεργασίες)», Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα.
79. Αυγουστάκης, Κ. (2013). «Φαρμακευτική Τεχνολογία (Στερεές και αέριες φαρμακομορφές)», Εκδόσεις Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα.
80. Δημητρίου Ν. (2016). «Εργαστηριακή Άσκηση "Κρυστάλλωση Γλυκίνης"» σε: Εργαστηριακός Οδηγός Βιολογικών πρώτων υλών οργανικών βιομηχανιών, Εκδόσεις ΕΜΠ, Αθήνα.
81. Χατζηαβραμίδης Δ. (2015). *Βασικά Στοιχεία Μηχανικής Ποιότητας*, ΕΜΠ.
82. Χατζηαβραμίδης Δ. (2015). *Σχεδιασμός Χημικών Προϊόντων*, ΕΜΠ.
83. Χατζηχρήστος, Θ.Ε. (1999). Σωματιδιακές τροποποιήσεις παρακεταμόλης κατά την κρυστάλλωση από υδατικά και αλκοολικά διαλύματα παρουσία επιμολύνσεων και δυνατότητα δισκιοποίησης με άμεση συμπίεση. Τμήμα Φαρμακευτικής Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη.