

Zastosowanie techniki *IN SILICO* w badaniu dostępności farmaceutycznej

APPLICATION OF IN SILICO TECHNIQUES IN DISSOLUTION STUDY

Streszczenie:

Proces uwalniania substancji czynnej do otaczającego lek medium jest kluczowy dla jakości produktu końcowego. Standardowo wykonywane testy *in vitro* posiadają liczne ograniczenia oraz są czasochłonne. Zastosowanie nowoczesnych technik *in silico* pozwala na przeprowadzenie komplementarnych badań, co skutkuje dogłębną wiedzą na temat procesu technologicznego oraz zastosowanych materiałów wyjściowych.

Abstract:

The release of the active drug into the dissolution medium is essential for the quality of the final product. Routinely performed *in vitro* tests have many limitations and are time consuming. Application of modern techniques *in silico* allows to carry out complementary studies, resulting in an in-depth knowledge of the process and starting materials used.

Słowa kluczowe:

badanie dostępności farmaceutycznej, uwalnianie substancji czynnej, *in silico*, modelowanie procesów biochemicznych, korelacja IVIV.

Key words:

Dissolution, release of active substance, *in silico*, modeling of biochemical processes, IVIV correlation.

Zatwierdzono do publikacji: luty 2013 r.

Badanie dostępności farmaceutycznej jest testem rutynowo wykonywanym w laboratoriach farmaceutycznych celem określenia szybkości uwalniania (rozpuszczania) substancji czynnej (czynnych) ze stałej postaci leku. Stanowi ono jedno z kluczowych kryteriów oceny jakości produktu leczniczego.

Badanie dostępności farmaceutycznej jest wykorzystywane już na wczesnym etapie opracowywania formuacji leku oraz w późniejszych fazach cyklu życia produktu, w celu udowodnienia powtarzalności procesu produkcyjnego dla każdej serii produktu leczniczego [1, 2]. Dobrze opracowana metoda winna charakteryzować się dużą czułością na zmiany zarówno procesu produkcyjnego, jak i substancji pomocniczych. Pomimo, iż badanie uwalniania jest powszechnie stosowanym testem w przemyśle farmaceutycznym, istnieje niewiele danych na temat problemów związanych z uzyskaniem właściwych warunków przeprowadzanego eksperymentu. Liczne czynniki

mają wpływ na warunki hydrodynamiczne.: niecentryczność położenia mieszadła, brak odgazowania medium, wibracje aparatu, miejsce pobrania próby, parowanie medium. Uzyskane wyniki mogą być obciążone w skrajnych przypadkach nawet kilkudziesięcioprocentowym błędem [3-7].

Warunki uwalniania substancji czynnej

Kinetyka procesu uwalniania substancji czynnej zależy od wielu składowych, które są powiązane z właściwościami fizykochemicznymi substancji aktywnych oraz substancji pomocniczych: obecność solwatów, struktura krystaliczna, rozpuszczalność, wielkość cząstek, kształt cząstek, powierzchnia właściwa, współczynnik podziału olej/woda, stała dysocjacji. Ponadto istotny wpływ mają zastosowane technologie wytwarzania produktu leczniczego, kształt i właściwości końcowej postaci leku (np. zastosowanie powłoki, typ kapsułki). Badania prowadzone w organi-



mgr inż. Sebastian Czajka, doktorant



mgr inż. Karol Kluczek, doktorant



prof. dr hab. n. farm.
Andrzej Stańczak,
kierownik Zakładu

Zakład Farmacji Szpitalnej, Wydz.
Farmaceutyczny, UM w Łodzi

zmie ludzkim *in vivo* pokazują, iż istnieje szereg dodatkowych czynników, które modyfikują uwalnianie, a następnie wchłanianie substancji czynnej, m.in.: wzajemne oddziaływanie leku z pokarmem, inte-

rakcje z innymi lekami, obecność enzymów trawiennych, obecność chorób, wysiłek fizyczny, zmienna osobniczo motoryka przewodu pokarmowego, wahania pH oraz objętości płynów, w których rozpuszcza się produkt leczniczy [8].

Na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że badania prowadzone w warunkach *in vitro* niosą za sobą pewne zagrożenia co do jakości wyników w aspekcie korelacji z wynikami uzyskanymi drogą *in vivo*. Dlatego też dąży się do udoskonalania badania dostępności farmaceutycznej.

Metoda *in silico*

Poprzez zastosowanie innowacyjnej metody typu *in silico* można modelować i symulować uwalnianie substancji aktywnej z postaci leku [9,10]. Testy wykonywane z użyciem *in silico* należą do metod komputerowo wspomaganego projektowania leków (ang. *Computer-Aided Drug Design – CADD*). Do dedykowanego oprogramowania wprowadza się szczegółowe dane charakteryzujące parametry fizykochemiczne poszczególnych składników produktu leczniczego oraz składowe procesy wytwarzania. Szereg programów służących do badań *in silico* posiada wbudowane modele matematyczne, za pomocą których można opisać zachodzące wzajemne relacje w sposób jak najbardziej zbliżony do stanu faktycznego.

Tego typu oprogramowania pozwalają na wykonanie wielu wirtualnych eksperymentów z różnymi kompozycjami poszczególnych składników produktu leczniczego, sprawdzaniem jak zmiany parametrów fizykochemicznych substancji pomocniczych oraz substancje czynne wpływają na uwalnianie. Możliwe jest również ocenianie wpływu zmiennych

procesu technologicznego lub stosowanie różnych warunków badania uwalniania (rodzaj mieszadła, objętość medium, szybkość obrotów mieszadła). Stosowanie badań *in silico* stwarza nieocenione możliwości dogłębnego zrozumienia mechanizmów oddziaływania poszczególnych elementów procesu produkcyjnego na uwalnianie substancji czynnej z matrycy farmaceutycznej.

Za pomocą modelowania *in silico* można skorelować dane *in vitro* z danymi *in vivo*, które są związane z dystrybucją leku, absorpcją substancji aktywnej, interakcjami z innymi lekami, śledzeniem metabolitów, badaniami farmakokinetyki oraz farmakodynamiki. Wyznaczenie korelacji danych *IVIV* pozwala na dopasowanie warunków wytwarzania oraz dobranie odpowiednich właściwości fizykochemicznych materiałów wyjściowych, aby osiągnąć produkt leczniczy, który będzie zgodny z wcześniejszymi predykcjami właściwości biologicznych opracowywanego leku [11, 12]. Przygotowanie tak obszernej matrycy zawierającej dane *in vitro* i *in vivo* powoduje generowanie licznych kombinacji planów badawczych. Przeprowadzenie ich z użyciem tradycyjnych metod badania uwalniania jest obciążone wysokimi kosztami. Zastosowanie metod *in silico* pozwala na znaczne skrócenie badań zarówno na etapie testów preformulacyjnych, jak i tworzenia docelowej formulacji leku. Wykonanie testów z wykorzystaniem narzędzi współczesnej bioinformatyki niesie za sobą wymierne korzyści ekonomiczne i jakościowe.

Adres do korespondencji:
e-mail: czasskie@interia.pl

Piśmiennictwo

[1] Gray V.A.; Meeting Report: University of Wisconsin/AAPS/FDA Workshop—Applied Biopharmaceutics and Quality by Design for Dissolution/Release Specification Setting: Product Quality for Patient Benefit. *Dissolution technologies 2009 Nov*; 35-39

[2] CHMP; Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010; 20-22

[3] Bai G., Armenante P.M., Plank R.V., et al.; Hydrodynamic Investigation of the USP Dissolution Apparatus II. *J Pharm Sci.* 2007; 96(6):2327-49

[4] Gao Z., Moore T.W., Smith A.P., et al.; Studies of variability in dissolution testing with USP apparatus 2. *J Pharm Sci* 2007;96:1794-1801

[5] Gao Z., Moore T.W., Doub W.H.; Vibration effects on dissolution tests with USP apparatuses 1 and 2. *J Pharm Sci* 2007;97:3335-43

[6] Deng G., Ashley A.J., Brown W.E., et al.; The USP Performance Verification Test, Part I: USP Lot P Prednisone Tablets: quality attributes and experimental variables contributing to dissolution variance. *Pharm Res* 2008;5:1100-9

[7] Eaton J., Deng G., Hauck W.W., et al.; Perturbation Study of Dissolution Apparatus Variables—A Design of Experiment Approach. *Dissolution Technologies.* 2007 Feb;20-26

[8] Jantratic E., Janssen N., Reppas C., et al.; Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update. *Pharm Res.* 2008;25(7):1663-1676.

[9] Grbic S., Parojic J., Djuric Z.; In Vitro-In Silico Tools to Identify Biorelevant Dissolution Specifications for the Selected Poorly-Soluble Model Drugs. Conference abstract PPAT13, 8th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, September 16th–18th 2010, Graz, Austria.

[10] Kocic I., Homsek I., Dacevic M., et al.; A case study on the *in silico* absorption simulations of levothyroxine sodium immediate-release tablets. *Biopharm Drug Dispos.* 2012 Apr;33(3):146-59

[11] Klein S.; The Use of Biorelevant Dissolution Media to Forecast the In Vivo Performance of a Drug. *AAPS J.* 2010 September; 12(3): 397–406.

[12] Cardot J-M., Beyssac E., Alric M.; In Vitro-In Vivo correlation: importance of Dissolution in *IVIVC*; *Dissolution Technologies* 2007 Feb; 15-19

Zasady publikowania artykułów naukowych w „Gazecie Farmaceutycznej”

- Publikowane są artykuły z zakresu farmacji i medycyny
- Prace powinny być zaopatrzone w streszczenie (od 300 do 400 znaków) i słowa kluczowe (od 4 do 9) w języku polskim i angielskim
- Objętość pracy nie może przekraczać 15 tys. znaków, łącznie z tabelami, wykresami i piśmiennictwem
- Piśmiennictwo może zawierać co najwyżej 20 pozycji najistotniejszych dla publikowanej pracy, ułożonych wg kolejności cytowań z odpowiednio ponumerowanymi odsyłaczami, zgodnymi z zamieszczonymi w tekście
- Praca (tekst, tabele, rysunki, fotografie) powinna być przesłana w formie elektronicznej (na adres gfarm@kwadryga.pl), opatrzona następującymi danymi: nazwisko i imię autora, stopień naukowy i stanowisko, miejsce pracy, nr telefonu, e-mail, adres do korespondencji. Ponadto powinna być załączona zgoda na opublikowanie pracy (w wersji elektronicznej i drukowanej) oraz deklaracja dotycząca oryginalności artykułu
- Nadesłane prace recenzowane są anonimowo przez niezależnych ekspertów i zwalniane do druku po decyzji Redaktor Naczelnej
- Redakcja zastrzega sobie prawo do adiustacji i skracania nadesłanych tekstów, wprowadzania skrótów, niezbędnych poprawek stylistycznych i skrótów, wyboru materiału ikonograficznego lub niepublikowania nadesłanych materiałów
- © „Gazeta Farmaceutyczna”