

STRESZCZENIE

Celem pracy było poszukiwanie i odkrywanie zależności występujących między danymi technologicznymi (atributami warunkowymi) opisującymi proces formułacji stałych postaci leku a ich jakością (atributami wynikowymi), przy zastosowaniu matematycznej analizy danych opartej o teorię zbiorów przybliżonych.

Analizie poddano cztery zbiory danych opisujących:

- Proces otrzymywania peletek z κ -karagenem
- Proces otrzymywania tabletek z peletkami
- Proces otrzymywania globulek i tabletek dopochwowych z kwasem mlekowym.

Analizowane dane zestawiono w tabelarycznym systemie informacyjnym, w którym wiersze opisują obiekty, a kolumny atrybuty. Atrybuty warunkowe charakteryzowały skład ilościowy i jakościowy poszczególnych formułacji oraz parametry technologiczne procesów jednostkowych (ekstruzji i sferonizacji peletek, rodzaj tabletkarki, siła nacisku podczas tabletkowania). Atrybuty decyzyjne (wynikowe) charakteryzowały jakość otrzymanych postaci leków (współczynnik kształtu peletek, współczynnik podobieństwa uwalniania API z peletek i tabletkowanych peletek, wartość pH po zastosowaniu globulek i tabletek dopochwowych) i klasyfikowały obiekty na prawidłowe i nieprawidłowe, dobre lub gorsze. Wygenerowane reguły decyzyjne przedstawiają zależności przyczynowo-skutkowe występujące między atrybutami warunkowymi a decyzyjnymi. Przedstawiają cechy obiektów istotne dla klasy dobrej i klasy gorszej. Na otrzymanie kulistych peletek najistotniejszy wpływ miała ilość wody w masie peletkowej, szybkość i czas sferonizacji oraz skład masy peletkowej. Podobne profile uwalniania API z peletek przed i po tabletkowaniem zapewniała odpowiednia otoczka peletek (Eudragit NE, brak etylocelulozy) oraz siła kompresji podczas tabletkowania. Optymalne, fizjologiczne pH po aplikacji dopochwowych postaci leków w formułacji globulek zależało głównie od ilości kwasu mlekowego, ilościowego stosunku kwas mlekowy/polimer kompleksujący. W przypadku tabletek pH zależało głównie od objętości pęcznienia tabletki, ilości metylocelulozy, ilości kwasu mlekowego i rodzaju polimeru kompleksującego.

Reguły decyzyjne wraz ze współczynnikami konfirmacji atrybutów warunkowych dają wskazówki technologowi-farmaceutce dla opracowania procesów technologicznych prowadzących do optymalnych formułacji postaci leków. Reguły decyzyjne zawierają najistotniejsze informacje opisujące zależności przyczynowo-skutkowe i pozbawione są informacji nadmiarowych, nieistotnych dla klasyfikacji obiektów. Stanowią podstawę do zrozumienia i optymalizacji procesów technologicznych oraz określenia przestrzeni projektowej. Metoda DRSA oparta na teorii zbiorów przybliżonych sprawdza się w analizie złożonych danych technologicznych.

ABSTRACT

The aim of this work was to explore and discover cause-effect relationships between data describing: composition, process parameters (condition attributes), and quality (decision attribute) of solid dosage forms, by applying mathematical data mining approach based on Rough Set Theory.

Analyzed data sets described manufacturing processes of following solid dosage forms:

- pellets with carrageen,
- tablets with pellets,
- vaginal globules and tablets with lactic acid.

Analyzed data were summarized in a tabular form which is called information system. The rows of the table are labeled by objects, whereas columns are labeled by attributes and entries of the table are attribute-values. Each formulation (object) is described by the condition attribute (composition, manufacturing process, quality parameters).

Decision attribute characterized a quality of analyzed formulations (aspect ratio of pellets, similarity factor f_2 of API release profiles from pellets before and after tableting, pH after vaginal tablets or globules application) and classified them into categories: correct or incorrect, good or bad. Generated decision rules represent cause-effect relationships that exist between condition attributes and decision attribute.

The most important influence on pellets shape have water content of extrudate, speed of spheronisation, time of spheronisation, and pellets composition. Suitable polymer coating (Eudragit NE, absence of EC), and compression force provides similar API release profile from pellets before and after. Optimal physiological vaginal pH after application globules depends on the amount of lactic acid, the ratio of lactic acid/complexing polymer. In tablets, the pH-dependent primarily on the volume of tablets swelling, the amount of: methylcellulose, lactic acid, and complexing polymer.

Decision rules with confirmation coefficients of condition attributes help technologist/pharmacist in optimal formulation development.

Decision rules contains the most important information describing cause-effect relationships, and are free of inessential and redundant information for objects classification. There are a basis for:

- processes understanding,
- processes optimization,
- establish design space.

DRSA (based on RS approach) is suitable for analysis of complex technological data.